

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-519239

(P2010-519239A)

(43) 公表日 平成22年6月3日(2010.6.3)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
<b>C07C 235/54</b> (2006.01)	C07C 235/54	4 C054
<b>A61K 31/16</b> (2006.01)	A61K 31/16	4 C055
<b>A61K 31/19</b> (2006.01)	A61K 31/19	4 C062
<b>C07D 401/12</b> (2006.01)	C07D 401/12	4 C063
<b>A61K 31/4545</b> (2006.01)	A61K 31/4545	4 C086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 77 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-550269 (P2009-550269)	(71) 出願人	508269525 ハイ ポイント ファーマシューティカルズ、リミティド ライアビリティ カンパニー
(86) (22) 出願日	平成20年2月18日 (2008.2.18)	(74) 代理人	100099759 弁理士 青木 篤
(85) 翻訳文提出日	平成21年8月21日 (2009.8.21)	(74) 代理人	100077517 弁理士 石田 敏
(86) 國際出願番号	PCT/EP2008/051912	(74) 代理人	100087871 弁理士 福本 積
(87) 國際公開番号	W02008/101885	(74) 代理人	100087413 弁理士 古賀 哲次
(87) 國際公開日	平成20年8月28日 (2008.8.28)		
(31) 優先権主張番号	07102957.3		
(32) 優先日	平成19年2月23日 (2007.2.23)		
(33) 優先権主張国	歐州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 11-ペーターヒドロキシステロイドデヒドログナーゼの阻害因子としてのN-アドマンチルベンザミド

## (57) 【要約】

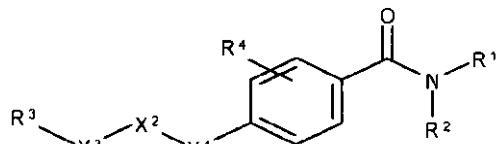
阻害因子に基づく新規な置換ベンザミド、治療におけるその使用、当該化合物を含んでなる医薬組成物、医薬の製造における当該化合物の使用、及び当該化合物の投与を含んでなる治療方法に関する。本化合物は、11 - ヒドロキシステロイドデヒドログナーゼ1型 (11 HSD 1) の活性を調節するため、前記調節が有益である疾患、例えばメタボリック・シンドロームなどの処置において有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

一般式(I)

## 【化 1】



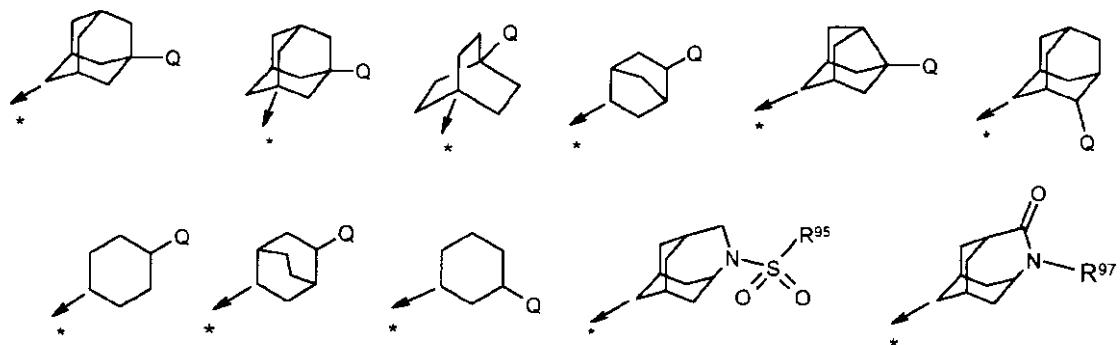
(I)

10

(式中、

 $R^1$ は、水素、メチル、エチル、イソプロピル及びシクロプロピルからなる群から選択され、 $R^2$ は、以下の式

## 【化 2】



20

30

の1つを有する一価の基からなる群から選択され、ここで記号\*は結合点を表し、  
 $Q$ は、ヒドロキシ、 $-S(=O)_2NR^5R^6$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)HOH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、1-シクロプロパノール、 $-O-CH_2CH_2-OH$ 及び $-C(=O)NR^7R^8$ からなる群から選択され、

$R^5$ は、水素、シクロプロピル及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され、ここでシクロプロピル及び $C_1 \sim C_4$ アルキルは、1又は2個の独立に選択された $R^9$ で任意に置換され、

$R^6$ は、シクロプロピル及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され、ここでシクロプロピル及び $C_1 \sim C_4$ アルキルは、1又は2個の独立に選択された $R^9$ で任意に置換され、又は $R^5$ 及び $R^6$ は、それらが結合する窒素原子と共に、1又は2個の独立に選択された $R^9$ で任意に置換された4~6員環を形成し、

$R^7$ 及び $R^8$ は、各々独立に、水素、シクロプロピル及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され、ここで、シクロプロピル及び $C_1 \sim C_4$ アルキルは1又は2個の独立に選択された $R^9$ で任意に置換され、又は $R^7$ 及び $R^8$ は、それらが結合する窒素原子と共に、1又は2個の独立に選択された $R^9$ で任意に置換された4~6員環を形成し、

$R^4$ は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、シクロプロピル、トリフルオロメチル、ハロゲン、 $-S(=O)_2$ メチル、 $-CH_2OH$ 、 $-O-$ シクロプロピル及び $-O-C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され、当該シクロプロピル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ シクロプロピル及び $-O-C_1 \sim C_4$ アルキルは $R^9$ で任意に置換され、

$R^{95}$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、シクロプロピル、シ

40

50

クロブチル及びシクロヘキシルからなる群から選択され、ここで当該C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、シクロプロピル、シクロブチル及びシクロヘキシルは、1又は2個の独立に選択されたR<sup>96</sup>で任意に置換され、

R<sup>96</sup>は、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、メチル、シクロプロピル、カルボキシ及び-S(=O)<sub>2</sub>メチルからなる群から選択され、

R<sup>97</sup>は、水素、シクロプロピル及びC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルからなる群から選択され、

R<sup>9</sup>は、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、シクロプロピル、ヒドロキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、-CH<sub>2</sub>OH及びカルボキシからなる群から選択され、

X<sup>1</sup>は、-CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-O-、-S-、-S(=O)-及び-S(=O)<sub>2</sub>-からなる群から選択され、

X<sup>2</sup>は、-CR<sup>86</sup>R<sup>87</sup>-、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-及び-NR<sup>24</sup>-からなる群から選択され、

X<sup>3</sup>は、-CR<sup>88</sup>R<sup>89</sup>-、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-及び-NR<sup>25</sup>-からなる群から選択され、

R<sup>10</sup>及びR<sup>11</sup>は、各々独立に、水素、ヒドロキシ、メチル、エチル、-CH<sub>2</sub>OH-、フッ素、イソプロピル及びシクロプロピルからなる群から選択され、又はR<sup>10</sup>及びR<sup>11</sup>は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロプロピル又はシクロブチル環を形成し、ここでシクロプロピル又はシクロブチルは、任意にヒドロキシ又はフッ素で置換され、

R<sup>3</sup>は、R<sup>13</sup>及びR<sup>14</sup>で置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、R<sup>13</sup>及びR<sup>14</sup>で置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>ヘテロシクリル、R<sup>13</sup>及びR<sup>14</sup>で置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、R<sup>13</sup>及びR<sup>14</sup>で置換されたアリール、R<sup>13</sup>及びR<sup>14</sup>で置換されたヘテロアリール、-C(=O)R<sup>15</sup>、-CH(OH)R<sup>16</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-C(=O)-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-NR<sup>19</sup>C(=O)R<sup>20</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-OR<sup>21</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-SR<sup>21</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>24</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-NR<sup>17</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>25</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-NR<sup>17</sup>C(=O)-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-C=C<sub>45</sub>R<sup>26</sup>及び-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-C-C-R<sup>27</sup>からなる群から選択され、

nは、0、1及び2からなる群から選択され、

R<sup>13</sup>及びR<sup>14</sup>は、各々独立に、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、-C(=O)OH、-C(=O)R<sup>28</sup>、-CH(OH)-R<sup>29</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)-NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-NR<sup>30</sup>C(=O)R<sup>28</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-OR<sup>32</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-SR<sup>32</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>33</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-NR<sup>30</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>33</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-NR<sup>30</sup>C(=O)-NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-C=C<sub>34</sub>R<sup>35</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-C-C-R<sup>36</sup>、R<sup>37</sup>及びR<sup>38</sup>で置換された-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>ヘテロシクリル、R<sup>37</sup>及びR<sup>38</sup>で置換された-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、R<sup>39</sup>及びR<sup>40</sup>で置換された-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-アリール、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-R<sup>98</sup>並びにR<sup>39</sup>及びR<sup>40</sup>で置換された-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-ヘテロアリールからなる群から選択され、

R<sup>22</sup>及びR<sup>23</sup>は、各々独立に、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル及びC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキルからなる群から選択され、ここでC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル及びC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ又はオキソからなる群から独立に選択された1又は2個の置換基で任意に置換され、又はR<sup>22</sup>及びR<sup>23</sup>は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロプロピル又はシクロブチル環を形成し、ここでシクロプロピル又はシクロブチルは、任意にヒドロキシ又はハロゲンで置換され、

R<sup>86</sup>及びR<sup>87</sup>は、各々独立に、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル及びC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキルからなる群から選択され、ここでC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル及びC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ又はオキソからなる群から独立に選択された1又は2個の置換基で任意に置換され、又はR<sup>86</sup>及びR<sup>87</sup>は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロプロピル又はシクロブチル環を形成し、ここでシクロプロピル又はシクロブチルは、任意

10

20

30

40

50

にヒドロキシ又はハロゲンで置換され、

$R^{88}$ 及び $R^{89}$ は、各々独立に、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルからなる群から選択され、ここで $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルは独立に、ハロゲン、ヒドロキシ又はオキソからなる群から独立に選択された1又は2個の置換基で任意に置換され、又は $R^{88}$ 及び $R^{89}$ は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロプロピル又はシクロブチル環を形成し、ここでシクロプロピル又はシクロブチルは、任意にヒドロキシ又はハロゲンで置換され、

$R^{26}$ 及び $R^{27}$ は、各々独立に、水素、 $- (C R^{22} R^{23})_m - C O - N R^{30} R^{31}$ 、 $- (C R^2 R^{23})_m - N R^{30} C (=O) R^{28}$ 、 $- (C R^{22} R^{23})_m - O R^{32}$ 、 $- (C R^{22} R^{23})_m - S R^{32}$ 、 $- (C R^{22} R^{23})_m - S (=O)_2 R^{33}$ 、 $- (C R^{22} R^{23})_m - S (=O)_2 N R^{30} R^{31}$ 、 $- (C R^{22} R^{23})_m - N R^{30} S (=O)_2 R^{33}$ 、 $- (C R^{22} R^{23})_m - N R^{30} - C (=O) - N R^{30} R^{31}$ 、 $R^{37}$ で置換された $- (C R^{22} R^{23})_m - C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクリル、 $R^{38}$ で置換された $- (C R^{22} R^{23})_m - C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $R^{39}$ 及び $R^{40}$ で置換された $- (C R^{22} R^{23})_m -$ アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキル $- R^{98}$ 並びに $R^{39}$ 及び $R^{40}$ で置換された $- (C R^{22} R^{23})_m -$ ヘテロアリールからなる群から選択され、

$m$ は0又は1であり、

$R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$ 及び $R^{45}$ は、各々独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、ここで $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、独立に選択された1、2又は3個の $R^{41}$ で任意に独立に置換され、

$R^{17}$ 、 $R^{18}$ 及び $R^{19}$ は、各々独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、フェニル及びヘテロアリールからなる群から選択され、ここで $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル及びヘテロアリールは、ハロゲン、メチル、エチル及びヒドロキシからなる群から独立に選択された、1、2又は3個の置換基で任意に置換され、又は $R^{17}$ 及び $R^{18}$ は、それらが結合する窒素原子と共に、シクロプロピル又はシクロブチル環を形成し、ここで前記環は、任意にヒドロキシ、トリフルオロメチル又はハロゲンで置換され、

$R^{28}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{35}$ 、 $R^{36}$ 、 $R^{37}$ 、 $R^{38}$ 、 $R^{39}$ 、 $R^{98}$ 及び $R^{40}$ は、各々独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、フェニル、ヘテロアリール及び $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、フェニル、ヘテロアリール及び $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルは、ハロゲン、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ及びヒドロキシからなる群から独立に選択された、1、2又は3個の置換基で任意に置換され、

$R^{30}$ 及び $R^{31}$ は、各々独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、テトラヒドロピラン、シクロヘキシル及びシクロペンチルからなる群から選択され、ここで $C_1 \sim C_6$ アルキル、テトラヒドロピラン、シクロヘキシル及びシクロペンチルは、ハロゲン及びヒドロキシからなる群から独立に選択された、1又は2個の置換基で任意に置換され、又は $R^{30}$ 及び $R^{31}$ は、それらが結合する窒素原子と共に、シクロプロピル又はシクロブチル環を形成し、ここで前記環は任意にヒドロキシ又はハロゲンで置換され、

$R^{41}$ は、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、 $- C (=O) O H$ 、 $- S (=O)_2 R^{42}$ 、 $- S - N R^{43} R^{44}$ 、 $- S (=O)_2 N R^{43} R^{44}$ 、シクロプロピル、トリフルオロメチル、 $- O R^{42}$ 、 $- S R^{42}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $- C (=O) N R^{43} R^{44}$ 、 $- N R^{43} (C = O) N R^{44} R^{43}$ 、 $- N R^{43} S (=O)_2 R^{42}$ 及び $- N (C = O) R^{42}$ からなる群から選択され、

$R^{42}$ は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、ここで $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、ハロゲン、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ及びヒドロキシからなる群から独立に選択された、1、2又は3個の置換基で任意に置換され、 $R^{43}$ 及び $R^{44}$ は、各々独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクリル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル及びヘテロアリールからなる群から選択され、ここで $C_1 \sim C_6$ アル

10

20

30

40

50

キル、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>ヘテロシクリル、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル及びヘテロアリールは、ハロゲン及びヒドロキシからなる群から独立に選択された1又は2個の置換基で任意に置換され、又はR<sup>43</sup>及びR<sup>44</sup>は、それらが結合する窒素原子と共に、シクロプロピル又はシクロブチル環を形成し、ここでシクロプロピル又はシクロブチルは、任意にヒドロキシ又はハロゲンで置換される)

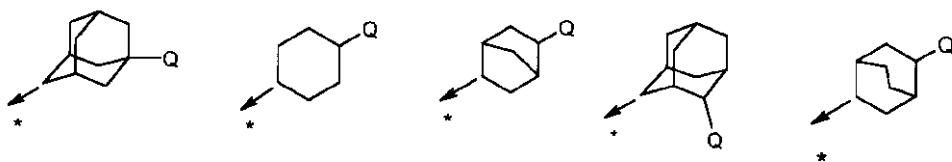
の化合物又は医薬的に許容可能な酸又は塩基とのその塩、又は任意の光学異性体もしくはラセミ体混合物等の光学異性体の混合物、又は任意の互変異性体。

【請求項2】

R<sup>2</sup>が、

【化3】

10



からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

20

-X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-が、-O-CR<sup>86</sup>R<sup>87</sup>-CR<sup>88</sup>R<sup>89</sup>-及び-O-CR<sup>86</sup>R<sup>87</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-からなる群から選択される、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】

-X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-が、-R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>-CR<sup>86</sup>R<sup>87</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-、-CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>-CR<sup>86</sup>R<sup>87</sup>-S-、-CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>-CR<sup>86</sup>R<sup>87</sup>-O-、-CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>-CR<sup>86</sup>R<sup>87</sup>-NR<sup>25</sup>-、-CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>-CR<sup>86</sup>R<sup>87</sup>-CR<sup>88</sup>R<sup>89</sup>-、-CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>25</sup>-及び-CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>-NR<sup>24</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-からなる群から選択される、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】

R<sup>3</sup>が、R<sup>13</sup>及びR<sup>14</sup>で置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、R<sup>13</sup>及びR<sup>14</sup>で置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>ヘテロシクリル、R<sup>13</sup>及びR<sup>14</sup>で置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、R<sup>13</sup>及びR<sup>14</sup>で置換されたアリール、R<sup>13</sup>及びR<sup>14</sup>で置換されたヘテロアリールからなる群から選択される、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

30

【請求項6】

R<sup>3</sup>が、-C(=O)R<sup>15</sup>、-CH(OH)R<sup>16</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-C(=O)-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-NR<sup>19</sup>C(=O)R<sup>20</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-OR<sup>21</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-SR<sup>21</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>24</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-NR<sup>17</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>25</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-NR<sup>17</sup>C(=O)-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-C=C(R<sup>45</sup>)R<sup>26</sup>及び-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-CC-R<sup>27</sup>からなる群から選択される、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

40

【請求項7】

N-(5-ヒドロキシ-アダマンタン-2-イル)-4-メタンスルホニルメトキシ-ベンザミド、N-(5-ヒドロキシ-トリシクロ[3.3.1.1.3.7]デカン-2-イル)-4-メタンスルホニルメトキシ-N-メチル-ベンザミド、4-(4-メタンスルホニルメトキシ-ベンゾイル-アミノ)-アダマンタン-1-カルボン酸、N-(5-ヒドロキシ-アダマンタン-2-イル)-N-メチル-4-{2-[1-(ピリジン-2-スルホニル)-ピペリジン-4-イル]-エトキシ}-ベンザミド、N-(5-ヒドロキシ-アダマンタン-2-イル)-4-{2-[1-(ピリジン-2-スルホニル)-ピペリジン-4-イル]-エトキシ}-ベンザミド、4-{2-[4-(5-ヒドロキシ-ア

50

ダマンタン - 2 - イル) - メチル - カルバモイル] - フエノキシ} - エチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルアミド、4 - { 2 - [ ( 5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イルカルバモイル) - フエノキシ] - エチル} - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルアミド、N - ( 5 - ヒドロキシ - トリシクロ [ 3 . 3 . 1 . 1 . 3 . 7 ] デカン - 2 - イル) - N - メチル - 4 - フエンエチルオキシ - ベンザミド、N - ( 5 - ヒドロキシ - トリシクロ [ 3 . 3 . 1 . 1 . 3 . 7 ] デカン - 2 - イル) - 4 - フエンエチルオキシ - ベンザミド、4 - { 2 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピニル) - ピペリジン - 4 - イル] - エトキシ} - N - ( 5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - N - メチル - ベンザミド、4 - { 2 - [ 1 - ( 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - プロピニル) - ピペリジン - 4 - イル] - エトキシ} - N - ( 5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - N - メチル - ベンザミド、4 - { 2 - [ 1 - ( 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - プロピニル) - ピペリジン - 4 - イル] - エトキシ} - N - ( 5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - ベンザミド、N - ( 5 - ヒドロキシ - トリシクロ [ 3 . 3 . 1 . 1 . 3 . 7 ] デカン - 2 - イル) - N - メチル - 4 - ( 2 - フェニル - エタンスルホニルメトキシ) - ベンザミド、4 - [ 2 - ( 5 - エチル - ピリジン - 2 - イル) - エトキシ] - N - ( 5 - ヒドロキシ - トリシクロ [ 3 . 3 . 1 . 1 . 3 . 7 ] デカン - 2 - イル) - N - メチル - ベンザミド、N - ( 5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - N - メチル - 4 - [ 2 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - エトキシ] - ベンザミド、N - ( 5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - 4 - [ 2 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - エトキシ] - ベンザミド、4 - [ 2 - ( 5 - エチル - ピリジン - 2 - イル) - エトキシ] - N - ( 5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - ベンザミド、N - ( 5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - 4 - ( ピリジン - 2 - スルホニルメトキシ) - ベンザミド、及びN - ( 5 - ヒドロキシ - トリシクロ [ 3 . 3 . 1 . 1 . 3 . 7 ] デカン - 2 - イル) - N - メチル - 4 - ( ピリジン - 2 - スルホニルメトキシ) - ベンザミドからなる群から選択される化合物。 10

#### 【請求項 8】

11 H S D 1 の活性の調節又は阻害が有益である、任意の症状、障害及び疾患の、処置、防止及び／又は予防のために有用な剤である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。 20

#### 【請求項 9】

細胞内グルココルチコイド値により影響を受ける、任意の症状、障害及び疾患の、処置、防止及び／又は予防のために有用な剤である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。 30

#### 【請求項 10】

メタボリック・シンドローム、インスリン耐性、脂質異常症、高血圧及び肥満からなる群から選択される、任意の症状、障害及び疾患の、処置、防止及び／又は予防のために有用な剤である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

#### 【請求項 11】

2 型糖尿病、耐糖能異常 ( I G T ) 、空腹時血糖異常 ( I F G ) の処置、防止及び／又は予防のために有用な剤である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。 40

#### 【請求項 12】

グルココルチコイド受容体アゴニスト処置又は治療の副作用の、処置、防止及び／又は予防のために有用な剤である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

#### 【請求項 13】

有効成分として少なくとも 1 つの請求項 1 ~ 1 2 に記載の任意の化合物を含んでなるとともに、1 又は複数の医薬的に許容可能な担体又は賦形剤を含んでなる医薬組成物。

#### 【請求項 14】

11 H S D 1 の活性の調節又は阻害が有益である、任意の症状、障害及び疾患の、処置、防止及び／又は予防のための医薬組成物を調製するための、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。 50

**【請求項 15】**

細胞内グルココルチコイド値により影響を受ける、任意の症状、障害及び疾患の、処置、防止及び／又は予防のための医薬組成物を調製するための、請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物の使用。

**【請求項 16】**

メタボリック・シンドローム、インスリン耐性、脂質異常症、高血圧及び肥満からなる群から選択される、任意の症状、障害及び疾患の、処置、防止及び／又は予防のための医薬組成物を調製するための、請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物の使用。

**【請求項 17】**

2型糖尿病、耐糖能異常(IGT)、空腹時血糖異常(IFG)の処置、防止及び／又は予防のための医薬組成物を調製するための、請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物の使用。 10

**【請求項 18】**

グルココルチコイド受容体アゴニスト処置又は治療の副作用の、処置、防止及び／又は予防のための医薬組成物を調製するための、請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物の使用。

**【請求項 19】**

11-HSD1の活性の調節又は阻害が有益である、任意の症状、障害及び疾患の、処置、防止及び／又は予防のための方法であって、請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含んでなる方法。 20

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

本発明は、阻害因子に基づく新規な置換ベンザミド、治療におけるその使用、当該化合物を含んでなる医薬組成物、医薬の製造における当該化合物の使用、及び当該化合物の投与を含んでなる治療方法に関する。本化合物は、11-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型(11-HSD1)の活性を調節するため、前記調節が有益である疾患、例えばメタボリック・シンドロームなどの処置において有用である。

**【背景技術】****【0002】**

メタボリック・シンドロームは主要な世界的健康問題である。米国においては、現在成人集団における有病率がおよそ25%と推定され、これは米国及び全世界のいずれにおいても上昇し続けている。メタボリック・シンドロームは、インスリン耐性、脂質異常症、肥満及び高血圧の組み合わせを特徴とし、循環器疾患の罹患率及び死亡率を上昇させる。メタボリック・シンドロームに罹患する人は、2型糖尿病の発症の危険性が上昇し、その有病率は同様に増大している。 30

**【0003】**

2型糖尿病においては、肥満及び脂質異常症の有病率も高く、さらに2型糖尿病に罹患するおよそ70%の人は、高血圧であり、これが循環器疾患の死亡率を上昇させている。

**【0004】**

臨床の場においては、グルココルチコイドがメタボリック・シンドローム及び2型糖尿病の全ての基本的特性を誘導できることが以前から知られている。 40

**【0005】**

11-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型(11-HSD1)は、複数の組織及び器官、主に肝臓及び脂肪組織であるが、例えば骨格筋、骨、脾臓、内皮、眼組織及び中枢神経系の特定の部分においても、活性グルココルチコイドの局所的な発生を触媒する。すなわち、11-HSD1はそれが発現される組織及び器官においてグルココルチコイド作用の局所調節因子として機能する。(Tannin et al., J. Biol. Chem., 266, 16653 (1991); Bujalska et al., Endocrinology, 140, 3188 (1999); Whorwood et al., J Clin Endocrinol Metab., 86, 2296 (2001); Cooper et al., Bone, 27, 375 (2000); Davani et

al., J. Biol. Chem., 225, 34841 (2000); Brem et al., Hypertension, 31, 459 (1998); Rauz et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 42, 2037 (2001); Moisan et al., Endocrinology, 127, 1450 (1990)).

#### 【0006】

メタボリック・シンドローム及び2型糖尿病における11-HSD1の役割が、複数の証拠により支持される。ヒトにおいては、非特異的11-HSD1阻害因子カルベンオキソロンでの処置により、やせた健常ボランティア及び2型糖尿病のヒトにおけるインスリン感受性が上昇する。同様に、11-HSD1ノックアウトマウスは、肥満及びストレスにより誘導されたインスリン耐性に耐性がある。さらに、当該ノックアウトマウスは、VLDLトリグリセリドの減少とHDL-コレステロールの上昇という抗動脈硬化性の脂質プロファイルを示す。反対に、含脂肪細胞において11-HSD1を過剰発現するマウスは、ヒトメタボリック・シンドロームに似た表現型である、インスリン耐性、脂質異常症及び内蔵型肥満を発症する (Andrews et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 88, 285 (2003); Walker et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 80, 3155 (1995); Morton et al., J. Biol. Chem., 276, 41293 (2001); Kotelevtsev et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, 14924 (1997); Masuzaki et al., Science, 294, 2166 (2001))。

#### 【0007】

11-HSD1調節のより機構的な態様、及びその結果としての活性グルココルチコイドの細胞内レベルの調節は、複数のげっ歯類モデル及び異なる細胞系において調べられている。11-HSD1は、糖新生における速度制限酵素、つまりホスホエノールピルビン酸塩カルボキシキナーゼ及びグルコース-6-ホスファターゼの肝臓での発現を増加させることにより、つまり含脂肪細胞における前脂肪細胞の分化を促進させることにより、すなわち肥満を促進させ、直接的及び間接的な肝臓VLDL分泌を刺激し、肝臓LDL取り込みを減少させるとともに、血管収縮を増加させることにより、メタボリック・シンドロームの特性を促進させる (Kotelevtsev et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, 14924 (1997); Morton et al., J. Biol. Chem. 276, 41293 (2001); Bujalska et al., Endocrinology, 140, 3188 (1999); Souness et al., Steroids, 67, 195 (2002), Brindley & Salter, Prog. Lipid Res., 30, 349 (1991))。

#### 【0008】

国際公開第01/90090号、国際公開第01/90091号、国際公開第01/90092号、国際公開第01/90093号及び国際公開第01/90094号では、ヒト11-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型酵素の阻害因子として、様々なチアゾール-スルホンアミドを開示しており、さらに当該化合物が、糖尿病、肥満、線内障、骨粗鬆症、認知障害、免疫不全及び鬱病の処置のために有用な可能性があることを述べている。国際公開第2004/089470号では、様々な置換アミドと11-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型を刺激するためのその使用を開示している。国際公開第2004/089415号及び国際公開第2004/089416号では、11-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型阻害因子と、グルココルチコイド受容体アゴニスト又は降圧剤のそれぞれを使用する、様々な組み合わせ治療を開示している。

#### 【0009】

我々は、活性グルココルチコイドの細胞内濃度の変化をもたらす11-HSD1の活性を調節する阻害因子に基づく新規な置換ベンザミドを開示した。より具体的には、本化合物は、11-HSD1の活性を阻害し、活性グルココルチコイドの細胞内濃度を減少させる。すなわち、本化合物は細胞内活性グルココルチコイド値の減少が望まれる障害、例えばメタボリック・シンドローム、2型糖尿病、耐糖能異常(IGT)、空腹時血糖異常(IFG)、脂質異常、肥満、高血圧、糖尿病遅発性合併症、循環器疾患、動脈硬化、アテローム、ミオパシー、筋萎縮、骨粗鬆症、神経変性及び精神性障害、及びグルココルチコイド受容体アゴニストでの処置又は治療の副作用、を処置するために使用できる。

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0010】

10

20

30

40

50

本発明の目的は、11-HSD1の活性を調節する化合物、医薬組成物及びその化合物の使用を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0011】

「一価の基」なる用語は、単結合を介してそれらが結合する化学基を意味するものとする。

「ハロゲン」又は「ハロ」なる用語は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を意味する。

「ヒドロキシ」なる用語は、基-OHを意味するものとする。

「カルボキシ」なる用語は、基-(C=O)OHを意味するものとする。

【0012】

本明細書で使用される「C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル」なる用語は、飽和の、分岐又は直鎖の、1~6個の炭素原子を有する炭化水素基であり、例えばC<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>アルキル等である。代表的な例は、メチル、エチル、プロピル(例えば、プロブ-1-イル、プロブ-2-イル(又はイソプロピル))、ブチル(例えば、2-メチルプロブ-2-イル(tert-ブチル)、ブト-1-イル、ブト-2-イル)、ペンチル(例えば、ペント-1-イル、ペント-2-イル、ペント-3-イル)、2-メチルブト-1-イル、3-メチルブト-1-イル、ヘキシル(例えば、ヘキシ-1-イル)等である。本明細書で使用される「C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル」なる用語は、飽和の、分岐又は直鎖の、1~4個の炭素原子を有する炭化水素基であり、例えばC<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル等がある。代表的な例は、メチル、エチル、プロピル(例えば、プロブ-1-イル、プロブ-2-イル(又はイソプロピル))、ブチル(例えば、2-メチルプロブ-2-イル(tert-ブチル)、ブト-1-イル、ブト-2-イル)等である。

【0013】

本明細書で使用される「架橋(bridge)」なる用語は、飽和又は部分飽和の環において、炭素、窒素、酸素及び硫黄から選択される1~3原子の鎖と隣接関係にない、前記環の2原子の間の結合を表す。この結合鎖の代表的な例は、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-等である。本発明のある実施態様によれば、結合鎖は、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-又は-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-からなる群から選択される。

【0014】

本明細書で使用される「スピロ原子」なる用語は、飽和又は部分飽和の環において、炭素、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される3~7原子の鎖の両端を結合する、炭素原子を表す。代表的な例は、-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-等である。

【0015】

本明細書で使用される「C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキル」なる用語は、例えば、C<sub>3~6</sub>アルキル、C<sub>3~8</sub>アルキル、C<sub>3~10</sub>アルキル等の3~10原子を有する、飽和の単環式炭素環を表す。代表的な例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等である。C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキルは、4~10原子を有する、飽和の二環式炭素環も意図する。代表的な例は、デカヒドロ-ナフタレニル、ビシクロ[3.3.10]オクタニル等である。C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキルは、3~10原子を有するとともに1又は2個の炭素架橋を含む、飽和の炭素環を表す。代表的な例は、アドマンチル、ノルボルナニル、ノルトリシクリル、ビシクロ[3.2.1]オクタニル、ビシクロ[2.2.2]オクタニル、トリシクロ[5.2.1.0/2,6]デカニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル等である。C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキルは、3~10の炭素原子を有するとともに1又は複数のスピロ原子を含む、飽和の炭素環を表す。代表的な例は、スピロ[2.5]オクタニル、スピロ[4.5]デカニル等である。

【0016】

10

20

30

40

50

本明細書で使用される「アリール」なる用語は、単環、二環又は多環式の炭素芳香環を含むことを意図する。代表的な例は、フェニル、ナフチル（例えば、ナフト-1-イル、ナフト-2-イル）、アントリル（例えば、アント-1-イル、アント-9-イル）、フェナントリル（例えば、フェナント-1-イル、フェナント-9-イル）等である。アリールはまた、炭素芳香環で置換された単環、二環又は多環式の炭素芳香環を含むことを意図する。代表的な例は、ビフェニル（例えば、ビフェニル-2-イル、ビフェニル-3-イル、ビフェニル-4-イル）、フェニルナフチル（例えば、1-フェニルナフト-2-イル、2-フェニルナフト-1-イル）等である。アリールはまた、少なくとも1つの不飽和部位（例えばベンゾ部位）を有する、部分飽和の単環、二環又は多環式の炭素芳香環を含むことを意図する。代表的な例は、インダニル（例えば、インダン-1-イル、インダン-5-イル）、インデニル（例えば、インデン-1-イル、インデン-5-イル）、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル（例えば、1,2,3,4-テトラヒドロナフト-1-イル、1,2,3,4-テトラヒドロナフト-2-イル、1,2,3,4-テトラヒドロナフト-6-イル）、1,2-ジヒドロナフチル（例えば、1,2-ジヒドロナフト-1-イル、1,2-ジヒドロナフト-4-イル、1,2-ジヒドロナフト-6-イル）、フルオレニル（例えば、フルオレン-1-イル、フルオレン-4-イル、フルオレン-9-イル）等である。アリールはまた、1又は2個の架橋を含む、部分飽和の、二環又は多環式の炭素芳香環を含むことを意図する。代表的な例は、ベンゾノルボルニル（例えば、ベンゾノルボルン-3-イル、ベンゾノルボルン-6-イル）、1,4-エタノ-1,2,3,4-テトラヒドロナフチル（例えば、1,4-エタノ-1,2,3,4-テトラヒドロナフト-2-イル、1,4-エタノ-1,2,3,4-テトラヒドロナフト-10-イル）等がある。アリールはまた、1又は複数のスピロ原子を含む、部分飽和の、二環又は多環式の炭素芳香環を含むことを意図する。代表的な例は、スピロ[シクロペタン-1,1'-インダン]-4-イル、スピロ[シクロペタン-1,1'-インデン]-4-イル、スピロ[ピペリジン-4,1'-インダン]-1-イル、スピロ[ピペリジン-3,2'-インダン]-1-イル、スピロ[ピペリジン-4,2'-インダン]-1-イル、スピロ[ピペリジン-4,1'-インダン]-3-イル、スピロ[ピロリジン-3,2'-インダン]-1-イル、スピロ[ピロリジン-3,1'-(3',4'-ジヒドロナフタレン)]-1-イル、スピロ[ピペリジン-3,1'-(3',4'-ジヒドロナフタレン)]-1-イル、スピロ[ピペリジン-4,1'-(3',4'-ジヒドロナフタレン)]-1-イル、スピロ[イミダゾリジン-4,2'-インダン]-1-イル、スピロ[ピペリジン-4,1'-インダン]-1-イル等である。

### 【0017】

本明細書で使用される「C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>ヘテロシクリル」なる用語は、窒素、酸素、硫黄、S(=O)及びS(=O)<sub>2</sub>から選択される1又は複数のヘテロ原子を含む、飽和の3~10員の単環を表す。代表的な例は、アジリジニル（例えば、アジリジン-1-イル）、アゼチジニル（例えば、アゼチジン-1-イル、アゼチジン-3-イル）、オキセタニル、ピロリジニル（例えば、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イル）、イミダゾリジニル（例えば、イミダゾリジン-1-イル、イミダゾリジン-2-イル、イミダゾリジン-4-イル）、オキサゾリジニル（例えば、オキサゾリジン-2-イル、オキサゾリジン-3-イル、オキサゾリジン-4-イル）、チアゾリジニル（例えば、チアゾリジン-2-イル、チアゾリジン-3-イル、チアゾリジン-4-イル）、イソチアゾリジニル、ピペリジニル（例えば、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル）、ホモピペリジニル（例えば、ホモピペリジン-1-イル、ホモピペリジン-2-イル、ホモピペリジン-3-イル、ホモピペリジン-4-イル）、ピペラジニル（例えば、ピペラジン-1-イル、ピペラジン-2-イル）、モルホリニル（例えば、モルホリン-2-イル、モルホリン-3-イル、モルホリン-4-イル）、チオモルホリニル（例えば、チオモルホリン-2-イル、チオモルホリン-3-イル、チオモルホリン-4-イル）、1-オキソ-チオモルホリニル、1,1-ジオキソ-チオモルホリニル、テトラヒドロフラニル（例えば、テトラヒドロフラ

10

20

30

40

50

ン - 2 - イル、テトラヒドロフラン - 3 - イル)、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロ - 1, 1 - ジオキソチエニル、テトラヒドロピラニル(例えば、2 - テトラヒドロピラニル)、テトラヒドロチオピラニル(例えば、2 - テトラヒドロチオピラニル)、1, 4 - ジオキサニル、1, 3 - ジオキサニル等である。C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>ヘテロシクリルはまた、窒素、酸素、硫黄、S(=O)及びS(=O)<sub>2</sub>から選択される1又は複数のヘテロ原子を含む、飽和の6~10員の二環を示すことを意図する。代表的な例は、オクタヒドロインドリル(例えば、オクタヒドロインドル - 1 - イル、オクタヒドロインドル - 2 - イル、オクタヒドロインドル - 3 - イル、オクタヒドロインドル - 5 - イル)、デカヒドロキノリニル(例えば、デカヒドロキノリン - 1 - イル、デカヒドロキノリン - 2 - イル、デカヒドロキノリン - 3 - イル、デカヒドロキノリン - 4 - イル、デカヒドロキノリン - 6 - イル)、デカヒドロキノキサリニル(例えば、デカヒドロキノキサリン - 1 - イル、デカヒドロキノキサリン - 2 - イル、デカヒドロキノキサリン - 6 - イル)等である。C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>ヘテロシクリルはまた、窒素、酸素、硫黄、S(=O)及びS(=O)<sub>2</sub>から選択される1又は複数のヘテロ原子を含むとともに1又は2個の架橋を有する、飽和の6~10員の環を示すことを意図する。代表的な例は、3 - アザビシクロ - [3.2.2]ノニル、2 - アザビシクロ [2.2.1]ヘプチル、3 - アザビシクロ [3.1.0]ヘキシル、2, 5 - ジアザビシクロ - [2.2.1]ヘプチル、アトロピニル、トロピニル、キヌクリジニル、1, 4 - ジアザビシクロ [2.2.2]オクタニル等である。C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>ヘテロシクリルはまた、窒素、酸素、硫黄、S(=O)及びS(=O)<sub>2</sub>から選択される1又は複数のヘテロ原子を含むとともに1又は複数のスピロ原子を有する、飽和の6~10員の環を示すことを意図する。代表的な例は、1, 4 - ジオキサスピロ [4.5]デカニル(例えば、1, 4 - ジオキサスピロ [4.5]デカン - 2 - イル、1, 4 - ジオキサスピロ [4.5]デカン - 7 - イル)、1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5]デカニル(例えば、1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5]デカン - 2 - イル、1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5]デカン - 8 - イル)、8 - アザスピロ [4.5]デカニル(例えば、8 - アザスピロ [4.5]デカン - 1 - イル、8 - アザスピロ [4.5]デカン - 8 - イル)、2 - アザスピロ [5.5]ウンデカニル(例えば、2 - アザスピロ [5.5]ウンデカン - 2 - イル)、2, 8 - ジアザスピロ [4.5]デカニル(例えば、2, 8 - ジアザスピロ [4.5]デカン - 2 - イル、2, 8 - ジアザスピロ [4.5]デカン - 8 - イル)、2, 8 - ジアザスピロ [5.5]ウンデカニル(例えば、2, 8 - ジアザスピロ [5.5]ウンデカン - 2 - イル)、1, 3, 8 - トリアザスピロ [4.5]デカニル(例えば、1, 3, 8 - トリアザスピロ [4.5]デカン - 1 - イル、1, 3, 8 - トリアザスピロ [4.5]デカン - 3 - イル)、1, 3, 8 - トリアザスピロ [4.5]デカン - 8 - イル)等である。

### 【0018】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」なる用語は、窒素、酸素、硫黄、SO及びS(=O)<sub>2</sub>から選択される1又は複数のヘテロ原子を含む、単環式のヘテロ芳香環を含むことを意図する。代表的な例は、ピロリル(例えば、ピロル - 1 - イル、ピロル - 2 - イル、ピロル - 3 - イル)、フラニル(例えば、フラン - 2 - イル、フラン - 3 - イル)、チエニル(例えば、チエン - 2 - イル、チエン - 3 - イル)、オキサゾリル(例えば、オキサゾル - 2 - イル、オキサゾル - 4 - イル、オキサゾル - 5 - イル)、チアゾリル(例えば、チアゾル - 2 - イル、チアゾル - 4 - イル、チアゾル - 5 - イル)、イミダゾリル(例えば、イミダゾル - 2 - イル、イミダゾル - 4 - イル、イミダゾル - 5 - イル)、ピラゾリル(例えば、ピラゾル - 1 - イル、ピラゾル - 3 - イル、ピラゾル - 5 - イル)、イソキサゾリル(例えば、イソキサゾル - 3 - イル、イソキサゾル - 4 - イル、イソキサゾル - 5 - イル)、イソチアゾリル(例えば、イソチアゾル - 3 - イル、イソチアゾル - 4 - イル、イソチアゾル - 5 - イル)、1, 2, 3 - トリアゾリル(例えば、1, 2, 3 - トリアゾル - 1 - イル、1, 2, 3 - トリアゾル - 4 - イル、1, 2, 3 - トリアゾル - 5 - イル)、1, 2, 4 - トリアゾリル(例えば、1, 2, 4 - トリアゾル - 1 - イル、1, 2, 4 - トリアゾル - 3 - イル、1, 2, 4 - トリアゾル - 5 - イル)、1, 2, 3 - オキサジアゾリル(例えば、1, 2, 3 - オキサジアゾル - 4 - イル、1, 2, 3 - オキサジアゾル - 5 - イル)。

ル)、1,2,4-オキサジアゾリル(例えば、1,2,4-オキサジアゾル-3-イル、1,2,4-オキサジアゾル-5-イル)、1,2,5-オキサジアゾリル(例えば、1,2,5-オキサジアゾル-3-イル、1,2,5-オキサジアゾル-4-イル)、1,3,4-オキサジアゾリル(例えば、1,3,4-オキサジアゾル-2-イル、1,3,4-オキサジアゾル-5-イル)、1,2,3-チアジアゾリル(例えば、1,2,3-チアジアゾル-4-イル、1,2,3-チアジアゾル-5-イル)、1,2,4-チアジアゾリル(例えば、1,2,4-チアジアゾル-3-イル、1,2,4-チアジアゾル-5-イル)、1,2,5-チアジアゾリル(例えば、1,2,5-チアジアゾル-3-イル、1,2,5-チアジアゾル-4-イル)、1,3,4-チアジアゾリル(例えば、1,3,4-チアジアゾル-2-イル、1,3,4-チアジアゾル-5-イル)、テトラゾリル(例えば、テトラゾル-1-イル、テトラゾル-5-イル)、ピラニル(例えば、ピラン-2-イル)、ピリジニル(例えば、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル)、ピリダジニル(例えば、ピリダジン-2-イル、ピリダジン-3-イル)、ピリミジニル(例えば、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピリミジン-5-イル)、ピラジニル、1,2,3-トリアジニル、1,2,4-トリアジニル、1,3,5-トリアジニル、チアジアジニル、アゼピニル、アゼシニル等である。ヘテロアリールはまた、窒素、酸素、硫黄、S(=O)及びS(=O)<sub>2</sub>から選択される1又は複数のヘテロ原子を含む、二環式のヘテロ芳香環を含むことを意図する。代表的な例は、インドリル(例えば、インドル-1-イル、インドル-2-イル、インドル-3-イル、インドル-5-イル)、イソインドリル、ベンゾフラニル(例えば、ベンゾ[b]フラン-2-イル、ベンゾ[b]フラン-3-イル、ベンゾ[b]フラン-5-イル、ベンゾ[c]フラン-2-イル、ベンゾ[c]フラン-3-イル、ベンゾ[c]フラン-5-イル)、ベンゾチエニル(例えば、ベンゾ[b]チエン-2-イル、ベンゾ[b]チエン-3-イル、ベンゾ[b]チエン-5-イル、ベンゾ[c]チエン-2-イル、ベンゾ[c]チエン-3-イル、ベンゾ[c]チエン-5-イル)、インダゾリル(例えば、インダゾル-1-イル、インダゾル-3-イル、インダゾル-5-イル)、インドリジニル(例えば、インドリジン-1-イル、インドリジン-3-イル)、ベンゾピラニル(例えば、ベンゾ[b]ピラン-3-イル、ベンzo[b]ピラン-6-イル、ベンzo[c]ピラン-1-イル、ベンzo[c]ピラン-7-イル)、ベンズイミダゾリル(例えば、ベンズイミダゾル-1-イル、ベンズイミダゾル-2-イル、ベンズイミダゾル-5-イル)、ベンゾチアゾリル(例えば、ベンゾチアゾル-2-イル、ベンゾチアゾル-5-イル)、ベンズイソチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサジニル、ベンゾトリアゾリル、ナフチリジニル(例えば、1,8-ナフチリジン-2-イル、1,7-ナフチリジン-2-イル、1,6-ナフチリジン-2-イル)、フタラジニル(例えば、フタラジン-1-イル、フタラジン-5-イル)、ブテリジニル、ブリニル(例えば、プリン-2-イル、プリン-6-イル、プリン-7-イル、プリン-8-イル、プリン-9-イル)、キナゾリニル(例えば、キナゾリン-2-イル、キナゾリン-4-イル、キナゾリン-6-イル)、シンノリニル、キノリニル(例えば、キノリン-2-イル、キノリン-3-イル、キノリン-4-イル、キノリン-6-イル)、イソキノリニル(例えば、イソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル、イソキノリン-4-イル)、キノキサリニル(例えば、キノキサリン-2-イル、キノキサリン-5-イル)、ピロロピリジニル(例えば、ピロロ[2,3-b]ピリジニル、ピロロ[2,3-c]ピリジニル、ピロロ[3,2-c]ピリジニル)、フロピリジニル(例えば、フロ[2,3-b]ピリジニル、フロ[2,3-c]ピリジニル、フロ[3,2-c]ピリジニル)、チエノピリジニル(例えば、チエノ[2,3-b]ピリジニル、チエノ[2,3-c]ピリジニル、チエノ[3,2-c]ピリジニル)、イミダゾピリジニル(例えば、イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、イミダゾ[1,5-a]ピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル)、イミダゾピリミジニル(例えば、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、イミダゾ[3,4-a]ピリミジニル)、ピラゾロピリジニル(例えば、ピラゾロ[3,4-b]ピリジニル、ピラゾロ[3,4-c]ピリジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジニル)、ピラゾロピリミジニル(10  
20  
30  
40  
50

例えば、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジニル、ピラゾロ[3,4-d]ピリミジニル)、チアゾロピリジニル(例えば、チアゾロ[3,2-d]ピリジニル)、チアゾロピリミジニル(例えば、チアゾロ[5,4-d]ピリミジニル)、イミダチアゾリル(例えば、イミダゾ[2,1-b]チアゾリル)、トリアゾロピリジニル(例えば、トリアゾロ-[4,5-b]ピリジニル)、トリアゾロピリミジニル(例えば、8-アザブリニル)等である。ヘテロアリールはまた、窒素、酸素、硫黄、S(=O)及びS(=O)<sub>2</sub>から選択される1又は複数のヘテロ原子を含む、多環式のヘテロ芳香環を含むことを意図する。代表的な例は、カルバゾリル(例えば、カルバゾル-2-イル、カルバゾル-3-イル、カルバゾル-9-イル)、フェノキサジニル(例えば、フェノキサジン-10-イル)、フェナジニル(例えば、フェナジン-5-イル)、アクリジニル(例えば、アクリジン-9-イル、アクリジン-10-イル)、フェノルチアジニル(例えば、フェノチアジン-10-イル)、カルボリニル(例えば、ピリド[3,4-b]インドール-1-イル、ピリド[3,4-b]インドール-3-イル)、フェナントロリニル(例えば、フェナントロリン-5-イル)等である。ヘテロアリールはまた、窒素、酸素、硫黄、S(=O)及びS(=O)<sub>2</sub>から選択される1又は複数のヘテロ原子を含む、部分飽和の单環、二環又は多環式のヘテロ環を含むことを意図する。代表的な例は、ピロリニル、ピラゾリニル、イミダゾリニル(例えば、4,5-ジヒドロイミダゾル-2-イル、4,5-ジヒドロイミダゾル-1-イル)、インドリニル(例えば、2,3-ジヒドロインドール-1-イル、2,3-ジヒドロインドール-5-イル)、ジヒドロベンゾフラニル(例えば、2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-2-イル、2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-4-イル)、ジヒドロベンゾチエニル(例えば、2,3-ジヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル、2,3-ジヒドロベンゾ[b]チエン-5-イル)、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]フラン-5-イル、ジヒドロベンゾピラニル(例えば、3,4-ジヒドロベンゾ[b]ピラン-3-イル、3,4-ジヒドロベンゾ[b]ピラン-6-イル、3,4-ジヒドロベンゾ[c]ピラン-1-イル、ジヒドロベンゾ[c]ピラン-7-イル)、オキサゾリニル(例えば、4,5-ジヒドロオキサゾル-2-イル、4,5-ジヒドロオキサゾル-4-イル、4,5-ジヒドロオキサゾル-5-イル)、イソオキサゾリニル、オキサゼピニル、テトラヒドロインダゾリル(例えば、4,5,6,7-テトラヒドロインダゾル-1-イル、4,5,6,7-テトラヒドロインダゾル-3-イル、4,5,6,7-テトラヒドロインダゾル-4-イル、4,5,6,7-テトラヒドロインダゾル-6-イル)、テトラヒドロベンズイミダゾリル(例えば、4,5,6,7-テトラヒドロベンズイミダゾル-1-イル、4,5,6,7-テトラヒドロベンズイミダゾル-5-イル)、テトラヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジル(例えば、4,5,6,7-テトラヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリド-1-イル、4,5,6,7-テトラヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリド-5-イル、4,5,6,7-テトラヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリド-6-イル)、テトラヒドロキノリニル(例えば、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、5,6,7,8-テトラヒドロキノリニル)、テトラヒドロイソキノリニル(例えば、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリニル)、テトラヒドロキノキサリニル(例えば、1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリニル、5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリニル)等である。ヘテロアリールはまた、1又は複数のスピロ原子を含む、部分飽和の二環又は多環式のヘテロ環を含むことを意図する。代表的な例は、スピロ[イソキノリン-3,1'-シクロヘキサン]-1-イル、スピロ[ピペリジン-4,1'-ベンゾ[c]チオフェン]-1-イル、スピロ[ピペリジン-4,1'-ベンゾ[c]フラン]-1-イル、スピロ[ピペリジン-4,3'-ベンゾ[b]フラン]-1-イル、スピロ[ピペリジン-4,3'-クマリン]-1-イル等である。

### 【0019】

本明細書で使用される「单環式のヘテロアリール」なる用語は、上記定義と同義の、单環式のヘテロ芳香環を含むことを意図する。

本明細書で使用される「二環式のヘテロアリール」なる用語は、上記定義と同義の、二環式のヘテロ芳香環を含むことを意団する。

10

20

30

40

50

## 【0020】

本明細書で使用される「4～6員環」なる用語は、1個の窒素を含む、飽和の4～6員の单環で、それは、酸素、硫黄、S(=O)及びS(=O)<sub>2</sub>から選択されるヘテロ原子をさらに含んでもよい。例としては、ピロリジニル(例えば、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イル)、ピペリジニル(例えば、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル)、モルホリニル(例えば、モルホリン-2-イル、モルホリン-3-イル、モルホリン-4-イル)、チオモルホリニル(例えば、チオモルホリン-2-イル、チオモルホリン-3-イル、チオモルホリン-4-イル)、1-オキソ-チオモルホリニル、1,1-ジオキソ-チオモルホリニル、アジリジニル(例えば、アジリジン-1-イル)、アゼチジニル(例えば、アゼチジン-1-イル、アゼチジン-3-イル)、アゼチジン等がある。10

## 【0021】

特定の定義された用語は、構造式中に複数存在してもよく、当該存在における各用語は、他と独立に定義されるものとする。

## 【0022】

特定の定義された用語は、組み合わせで存在してもよく、先に述べられた基は、後に述べられた基に対する置換基であり、置換点、すなわち分子の別の部分への結合点が最後に述べられた基の上にある、と解される。

## 【0023】

「処置」なる用語は、疾患、病状又は障害に抵抗するかそれを軽減する目的での、患者の管理及びケアと定義される。当該用語には、症状又は合併症の発症を予防する活性化合物の投与、又は症状又は合併症の軽減、又は疾患、病状、又は障害の除去が含まれる。20

## 【0024】

「医薬的に許容可能な」なる用語は、副作用がなくヒトへの投与に適するものと定義される。

## 【0025】

「プロドラッグ」なる用語は、化学修飾された形態の活性薬物と定義され、当該プロドラッグは患者に投与され、その後活性薬物に変換する。プロドラッグ開発のための技術は当業者には周知である。

## 【0026】

本発明のある態様によれば、活性グルココルチコイドの細胞内濃度の変化を導く、11 HSD1の活性を調節する阻害因子に基づく置換されたベンザミドを提供する。より具体的には、本発明の化合物は、11 HSD1の活性を阻害し、活性グルココルチコイドの細胞内濃度を低下させる。すなわち、本化合物は細胞内活性グルココルチコイドレベルの減少が望まれる障害、例えばメタボリック・シンドローム、2型糖尿病、耐糖能異常(IGT)、空腹時血糖異常(IFG)、脂質異常、肥満、高血圧、糖尿病遅発性合併症、循環器疾患、動脈硬化、アテローム、ミオパシー、筋萎縮、骨粗鬆症、神経変性及び精神性障害、及びグルココルチコイド受容体アゴニストでの処置又は治療の副作用、を処置するために使用できる。30

## 【0027】

本発明の目的は、11 HSD1の活性を調節する化合物、医薬組成物及びその化合物の使用を提供することである。

## 【0028】

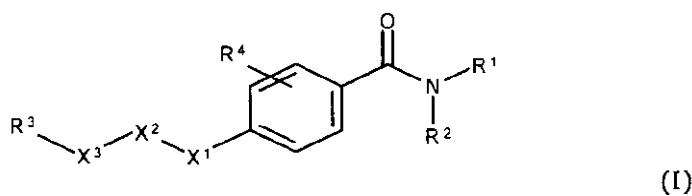
さらに本発明は、本発明による化合物の治療における使用、当該化合物を含んでなる医薬組成物、医薬の製造における当該化合物の使用、及び当該化合物の投与を含んでなる治疗方法に関する。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0029】

本発明は、一般式(1)

【化1】

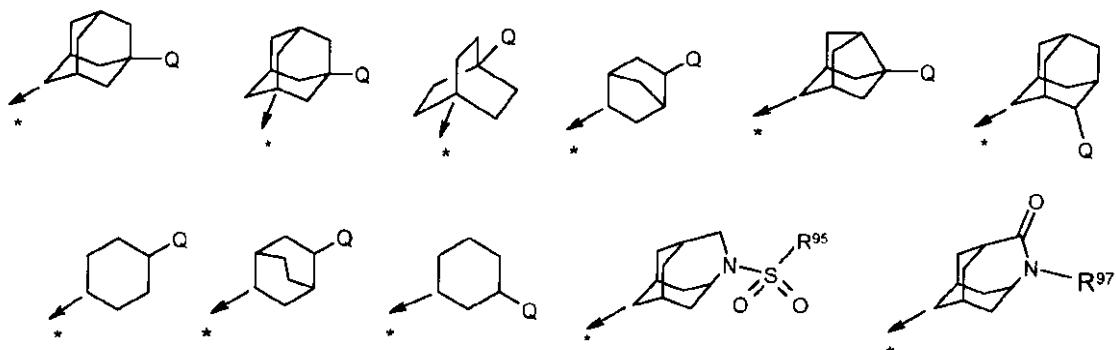


(式中、

10

 $R^1$ は、水素、メチル、エチル、イソプロピル及びシクロプロピルからなる群から選択され、 $R^2$ は、以下の式

【化2】



20

の1つを有する一価の基からなる群から選択され、ここで記号\*は結合点を表し、  
 $Q$ は、ヒドロキシ、 $-S(=O)_2NR^5R^6$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)HOH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、1-シクロプロパノール、 $-O-CH_2CH_2-OH$ 及び $-C(=O)NR^7R^8$ からなる群から選択され、

30

$R^5$ は、水素、シクロプロピル及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され、ここでシクロプロピル及び $C_1 \sim C_4$ アルキルは、1又は2個の独立に選択された $R^9$ で任意に置換され、

30

$R^6$ は、シクロプロピル及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され、ここでシクロプロピル及び $C_1 \sim C_4$ アルキルは、1又は2個の独立に選択された $R^9$ で任意に置換され、又は $R^5$ 及び $R^6$ は、それらが結合する窒素原子と共に、1又は2個の独立に選択された $R^9$ で任意に置換された4~6員環を形成し、

40

$R^7$ 及び $R^8$ は、各々独立に、水素、シクロプロピル及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され、ここで、シクロプロピル及び $C_1 \sim C_4$ アルキルは1又は2個の独立に選択された $R^9$ で任意に置換され、又は $R^7$ 及び $R^8$ は、それらが結合する窒素原子と共に、1又は2個の独立に選択された $R^9$ で任意に置換された4~6員環を形成し、

$R^4$ は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、シクロプロピル、トリフルオロメチル、ハロゲン、 $-S(=O)_2$ メチル、 $-CH_2OH$ 、 $-O-$ シクロプロピル及び $-O-C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され、当該シクロプロピル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ シクロプロピル及び $-O-C_1 \sim C_4$ アルキルは $R^9$ で任意に置換され、

$R^{95}$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、シクロプロピル、シクロブチル及びシクロヘキシルからなる群から選択され、ここで当該 $C_1 \sim C_6$ アルキル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、シクロプロピル、シクロブチル及びシクロヘキシルは、1又は2個の独立に選択された $R^{96}$ で任意に置換され、

50

R<sup>96</sup>は、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、メチル、シクロプロピル、カルボキシ及び-S(=O)<sub>2</sub>メチルからなる群から選択され、

R<sup>97</sup>は、水素、シクロプロピル及びC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルからなる群から選択され、

R<sup>9</sup>は、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、シクロプロピル、ヒドロキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、-CH<sub>2</sub>OH及びカルボキシからなる群から選択され、

X<sup>1</sup>は、-CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-O-、-S-、-S(=O)-及び-S(=O)<sub>2</sub>-からなる群から選択され、

X<sup>2</sup>は、-CR<sup>86</sup>R<sup>87</sup>-、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-及び-NR<sup>24</sup>-からなる群から選択され、

X<sup>3</sup>は、-CR<sup>88</sup>R<sup>89</sup>-、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-及び-NR<sup>25</sup>-からなる群から選択され、

R<sup>10</sup>及びR<sup>11</sup>は、各々独立に、水素、ヒドロキシ、メチル、エチル、-CH<sub>2</sub>OH-、フッ素、イソプロピル及びシクロプロピルからなる群から選択され、又はR<sup>10</sup>及びR<sup>11</sup>は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロプロピル又はシクロブチル環を形成し、ここでシクロプロピル又はシクロブチルは、任意にヒドロキシ又はフッ素で置換され、

R<sup>3</sup>は、R<sup>13</sup>及びR<sup>14</sup>で置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、R<sup>13</sup>及びR<sup>14</sup>で置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>ヘテロシクリル、R<sup>13</sup>及びR<sup>14</sup>で置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、R<sup>13</sup>及びR<sup>14</sup>で置換されたアリール、R<sup>13</sup>及びR<sup>14</sup>で置換されたヘテロアリール、-C(=O)R<sup>15</sup>、-CH(OH)R<sup>16</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-C(=O)-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-NR<sup>19</sup>C(=O)R<sup>20</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-OR<sup>21</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-SR<sup>21</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>24</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-NR<sup>17</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>25</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-NR<sup>17</sup>C(=O)-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-C=C<sup>45</sup>R<sup>26</sup>及び-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-C-C-R<sup>27</sup>からなる群から選択され、

nは、0、1及び2からなる群から選択され、

R<sup>13</sup>及びR<sup>14</sup>は、各々独立に、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、-C(=O)OH、-C(=O)R<sup>28</sup>、-CH(OH)-R<sup>29</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)-NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-NR<sup>30</sup>C(=O)R<sup>28</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-OR<sup>32</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-SR<sup>32</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>33</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-NR<sup>30</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>33</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-NR<sup>30</sup>C(=O)-NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-C=C<sup>34</sup>R<sup>35</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-C-C-R<sup>36</sup>、R<sup>37</sup>及びR<sup>38</sup>で置換された-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>ヘテロシクリル、R<sup>37</sup>及びR<sup>38</sup>で置換された-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、R<sup>39</sup>及びR<sup>40</sup>で置換された-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-アリール、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-R<sup>98</sup>並びにR<sup>39</sup>及びR<sup>40</sup>で置換された-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-ヘテロアリールからなる群から選択され、

R<sup>22</sup>及びR<sup>23</sup>は、各々独立に、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル及びC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキルからなる群から選択され、ここでC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル及びC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ又はオキソからなる群から独立に選択された1又は2個の置換基で任意に置換され、又はR<sup>22</sup>及びR<sup>23</sup>は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロプロピル又はシクロブチル環を形成し、ここでシクロプロピル又はシクロブチルは、任意にヒドロキシ又はハロゲンで置換され、

R<sup>86</sup>及びR<sup>87</sup>は、各々独立に、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル及びC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキルから選択され、ここでC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル及びC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ又はオキソからなる群から独立に選択された1又は2個の置換基で任意に置換され、又はR<sup>86</sup>及びR<sup>87</sup>は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロプロピル又はシクロブチル環を形成し、ここでシクロプロピル又はシクロブチルは、任意にヒドロキシ又はハロゲンで置換され、

R<sup>88</sup>及びR<sup>89</sup>は、各々独立に、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル及びC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキルから選択され、ここでC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル及びC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキ

10

20

30

40

50

ルは独立に、ハロゲン、ヒドロキシ又はオキソからなる群から独立に選択された1又は2個の置換基で任意に置換され、又はR<sup>88</sup>及びR<sup>89</sup>は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロプロピル又はシクロブチル環を形成し、ここでシクロプロピル又はシクロブチルは、任意にヒドロキシ又はハロゲンで置換され、

R<sup>26</sup>及びR<sup>27</sup>は、各々独立に、水素、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-CO-NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-NR<sup>30</sup>C(=O)R<sup>28</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-OR<sup>32</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-SR<sup>32</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>33</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-NR<sup>30</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>33</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-NR<sup>30</sup>-C(=O)-NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、R<sup>37</sup>で置換された-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>ヘテロシクリル、R<sup>38</sup>で置換された-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキル、R<sup>39</sup>及びR<sup>40</sup>で置換された-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-アリール、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-R<sup>98</sup>並びにR<sup>39</sup>及びR<sup>40</sup>で置換された-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-ヘテロアリールからなる群から選択され、

mは0又は1であり、

R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>24</sup>、R<sup>25</sup>及びR<sup>45</sup>は、各々独立に、水素、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、ここでC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、独立に選択された1、2又は3個のR<sup>41</sup>で任意に独立に置換され、

R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>及びR<sup>19</sup>は、各々独立に、水素、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキル、フェニル及びヘテロアリールからなる群から選択され、ここでC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキル及びヘテロアリールは、ハロゲン、メチル、エチル及びヒドロキシからなる群から独立に選択された、1、2又は3個の置換基で任意に置換され、又はR<sup>17</sup>及びR<sup>18</sup>は、それらが結合する窒素原子と共に、シクロプロピル又はシクロブチル環を形成し、ここで前記環は、任意にヒドロキシ、トリフルオロメチル又はハロゲンで置換され、

R<sup>28</sup>、R<sup>29</sup>、R<sup>32</sup>、R<sup>33</sup>、R<sup>34</sup>、R<sup>35</sup>、R<sup>36</sup>、R<sup>37</sup>、R<sup>38</sup>、R<sup>39</sup>、R<sup>98</sup>及びR<sup>40</sup>は、各々独立に、水素、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、フェニル、ヘテロアリール及びC<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、フェニル、ヘテロアリール及びC<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキルは、ハロゲン、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ及びヒドロキシからなる群から独立に選択された、1、2又は3個の置換基で任意に置換され、

R<sup>30</sup>及びR<sup>31</sup>は、各々独立に、水素、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、テトラヒドロピラン、シクロヘキシル及びシクロペンチルからなる群から選択され、ここでC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、テトラヒドロピラン、シクロヘキシル及びシクロペンチルは、ハロゲン及びヒドロキシからなる群から独立に選択された、1又は2個の置換基で任意に置換され、又はR<sup>30</sup>及びR<sup>31</sup>は、それらが結合する窒素原子と共に、シクロプロピル又はシクロブチル環を形成し、ここで前記環は任意にヒドロキシ又はハロゲンで置換され、

R<sup>41</sup>は、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、-C(=O)OH、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>42</sup>、-SR<sup>43</sup>R<sup>44</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>43</sup>R<sup>44</sup>、シクロプロピル、トリフルオロメチル、-OR<sup>42</sup>、-SR<sup>42</sup>、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、-C(=O)NR<sup>43</sup>R<sup>44</sup>、-NR<sup>43</sup>(C=O)NR<sup>44</sup>R<sup>43</sup>、-NR<sup>43</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>42</sup>及び-N(C=O)R<sup>42</sup>からなる群から選択され、

R<sup>42</sup>は、水素、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、ここでC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、ハロゲン、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ及びヒドロキシからなる群から独立に選択された、1、2又は3個の置換基で任意に置換され、

R<sup>43</sup>及びR<sup>44</sup>は、各々独立に、水素、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>ヘテロシクリル、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキル及びヘテロアリールからなる群から選択され、ここでC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>ヘテロシクリル、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキル及びヘテロアリールは、ハロゲン及びヒドロキシからなる群から独立に選択された1又は2個の置換基で任意に置換され、又はR<sup>43</sup>及びR<sup>44</sup>は、それらが結合する窒素原子と共に、シクロプロピル又はシクロ

10

20

30

40

50

ブチル環を形成し、ここでシクロプロピル又はシクロブチルは、任意にヒドロキシ又はハロゲンで置換される)

の化合物又は医薬的に許容可能な酸又は塩基とのその塩、又は任意の光学異性体もしくはラセミ体混合物等の光学異性体の混合物、又は任意の互変異性体、を提供する。

## 【0030】

以下の態様は、式Iの範囲に含まれる化合物である。

ある態様によれば、R<sup>1</sup>は水素である。

ある態様によれば、R<sup>1</sup>はメチルである。

ある態様によれば、R<sup>1</sup>はエチルである。

ある態様によれば、R<sup>1</sup>はイソプロピルである。

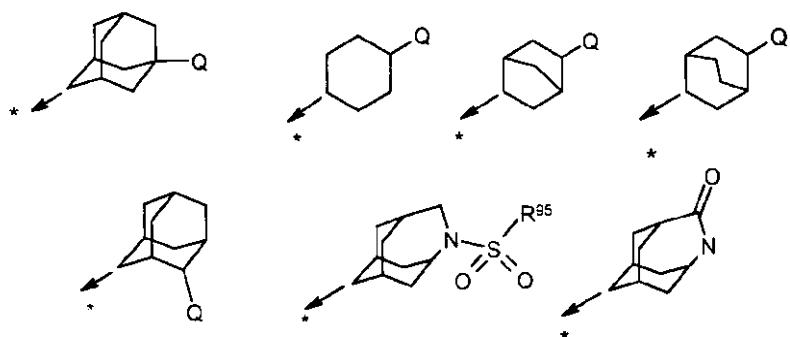
ある態様によれば、R<sup>1</sup>はシクロプロピルである。

10

## 【0031】

ある態様によれば、R<sup>2</sup>は、

## 【化3】



20

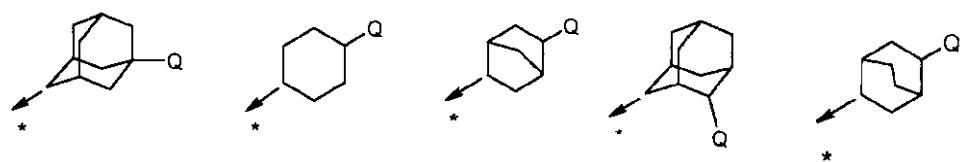
からなる群から選択される。

## 【0032】

30

ある態様によれば、R<sup>2</sup>は、

## 【化4】



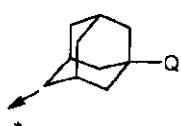
40

からなる群から選択される。

## 【0033】

ある態様によれば、R<sup>2</sup>は、

## 【化5】

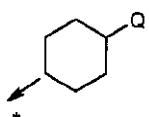


50

である。

ある態様によれば、R<sup>2</sup>は、

【化6】

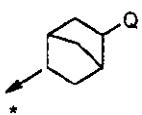


10

である。

ある態様によれば、R<sup>2</sup>は、

【化7】

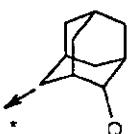


20

である。

ある態様によれば、R<sup>2</sup>は、

【化8】

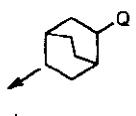


30

である。

ある態様によれば、R<sup>2</sup>は、

【化9】



40

である。

【0034】

ある態様によれば、Qは、ヒドロキシ、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-CH<sub>2</sub>OH、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>O<sub>2</sub>H、1-シクロプロパノール、-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH及び-C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>からなる群から選択される。

ある態様によれば、Qはヒドロキシである。

ある態様によれば、Qは-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>である。

ある態様によれば、Qは-CH<sub>2</sub>OHである。

ある態様によれば、Qは-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OHである。

ある態様によれば、Qは1-シクロプロパノールである。

ある態様によれば、Qは-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OHである。

50

ある態様によれば、Qは- C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OHである。

ある態様によれば、Qは-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OHである。

#### 【0035】

ある態様によれば、R<sup>5</sup>は、水素、メチル、エチル及びシクロプロピルからなる群から選択され、ここでメチル、エチル及びシクロプロピルは、1又は2個の独立に選択されたR<sup>9</sup>で任意に置換される。

ある態様によれば、R<sup>5</sup>は、水素、メチル、エチル及びシクロプロピルからなる群から選択される。

#### 【0036】

ある態様によれば、R<sup>6</sup>は、メチル、エチル及びシクロプロピルからなる群から選択され、ここでエチル及びシクロプロピルは、1又は2個の独立に選択されたR<sup>9</sup>で任意に置換される。

ある態様によれば、R<sup>6</sup>は、メチル、エチル及びシクロプロピルからなる群から選択される。

#### 【0037】

ある態様によれば、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は、それらが結合する窒素原子と共に、ピペリジニル、モルホリニル又はピロリジニル環を形成し、ここで当該環は、1又は2個の独立に選択されたR<sup>9</sup>で任意に置換される。

ある態様によれば、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は、それらが結合する窒素原子と共に、ピペリジニル、モルホリニル又はピロリジニル環を形成する。

#### 【0038】

ある態様によれば、R<sup>7</sup>は、水素、メチル、エチル及びシクロプロピルからなる群から選択され、ここでメチル、エチル及びシクロプロピルは、1又は2個の独立に選択されたR<sup>9</sup>で任意に置換される。

ある態様によれば、R<sup>7</sup>は、水素、メチル、エチル及びシクロプロピルからなる群から選択される。

#### 【0039】

ある態様によれば、R<sup>8</sup>は、水素、メチル、エチル及びシクロプロピルからなる群から選択され、ここでメチル、エチル及びシクロプロピルは、1又は2個の独立に選択されたR<sup>9</sup>で任意に置換される。

ある態様によれば、R<sup>8</sup>は、水素、メチル、エチル及びシクロプロピルからなる群から選択される。

#### 【0040】

ある態様によれば、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、それらが結合する窒素原子と共に、ピペリジニル、モルホリニル又はピロリジニル環を形成し、ここで当該環は、1又は2個の独立に選択されたR<sup>9</sup>で任意に置換される。

ある態様によれば、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、それらが結合する窒素原子と共に、ピペリジニル、モルホリニル又はピロリジニル環を形成する。

#### 【0041】

ある態様によれば、R<sup>4</sup>は、水素、メチル、エチル、シクロプロピル、-CH<sub>2</sub>-シクロプロピル、トリフルオロメチル、フッ素、塩素、-S(=O)<sub>2</sub>メチル、-CH<sub>2</sub>OH、-O-シクロプロピル及び-O-メチルからなる群から選択され、ここで、メチル、エチル、シクロプロピル、-CH<sub>2</sub>-シクロプロピル、-S(=O)<sub>2</sub>メチル、-O-シクロプロピル及び-O-メチルは、R<sup>9</sup>で任意に置換される。

ある態様によれば、R<sup>4</sup>は、水素、メチル、エチル、シクロプロピル、-CH<sub>2</sub>-シクロプロピル、トリフルオロメチル、フッ素、塩素、-S(=O)<sub>2</sub>メチル、-CH<sub>2</sub>OH、-O-シクロプロピル及び-O-メチルから選択される。

ある態様によれば、R<sup>4</sup>は、水素、メチル、トリフルオロメチル、フッ素、塩素、-S(=O)<sub>2</sub>メチル、-CH<sub>2</sub>OH、-O-シクロプロピル及び-O-メチルから選択される。

10

20

30

40

50

## 【0042】

ある態様によれば、R<sup>95</sup>は、メチル、エチル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、シクロプロビル、シクロブチル及びシクロヘキシルからなる群から選択され、ここでメチル、エチル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、シクロプロビル、シクロブチル及びシクロヘキシルは、1又は2個の独立に選択されたR<sup>96</sup>で任意に置換される。

ある態様によれば、R<sup>95</sup>は、メチル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、シクロプロビル、シクロブチル及びシクロヘキシルからなる群から選択され、ここでメチル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、シクロプロビル、シクロブチル及びシクロヘキシルは、R<sup>96</sup>で任意に置換される。

ある態様によれば、R<sup>95</sup>は、メチル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、シクロプロビル、シクロブチル及びシクロヘキシルからなる群から選択される。 10

## 【0043】

ある態様によれば、R<sup>96</sup>は、フッ素、塩素、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、カルボキシ及び-S(=O)<sub>2</sub>メチルからなる群から選択される。

ある態様によれば、R<sup>96</sup>は、フッ素、塩素、ヒドロキシ及びトリフルオロメチルからなる群から選択される。

## 【0044】

ある態様によれば、R<sup>97</sup>は、水素である。

ある態様によれば、R<sup>97</sup>は、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルである。

ある態様によれば、R<sup>97</sup>は、メチル、エチル及びシクロプロビルからなる群から選択される。 20

## 【0045】

ある態様によれば、R<sup>9</sup>は、水素、メチル、シクロプロビル、ヒドロキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、-CH<sub>2</sub>OH及びカルボキシからなる群から選択される。

ある態様によれば、R<sup>9</sup>は、水素、メチル、シクロプロビル、ヒドロキシ、フッ素、塩素及びトリフルオロメチルからなる群から選択される。

## 【0046】

ある態様によれば、X<sup>1</sup>は、-CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>である。

ある態様によれば、X<sup>1</sup>は、-O-である。

ある態様によれば、X<sup>1</sup>は、-S-である。

ある態様によれば、X<sup>1</sup>は、-S(=O)-である。

ある態様によれば、X<sup>1</sup>は、-S(=O)<sub>2</sub>-である。

ある態様によれば、X<sup>2</sup>は、-CR<sup>86</sup>R<sup>87</sup>である。

ある態様によれば、X<sup>2</sup>は、-O-である。

ある態様によれば、X<sup>2</sup>は、-S-である。

ある態様によれば、X<sup>2</sup>は、-S(=O)-である。

ある態様によれば、X<sup>2</sup>は、-S(=O)<sub>2</sub>-である。

ある態様によれば、X<sup>2</sup>は、-NR<sup>24</sup>-である。

ある態様によれば、X<sup>3</sup>は、-CR<sup>88</sup>R<sup>89</sup>である。

ある態様によれば、X<sup>3</sup>は、-O-である。

ある態様によれば、X<sup>3</sup>は、-S-である。

ある態様によれば、X<sup>3</sup>は、-S(=O)-である。

ある態様によれば、X<sup>3</sup>は、-S(=O)<sub>2</sub>-である。

ある態様によれば、X<sup>3</sup>は、-NR<sup>25</sup>-である。

## 【0047】

ある態様によれば、-X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-は、-O-CR<sup>86</sup>R<sup>87</sup>-CR<sup>88</sup>R<sup>89</sup>-及び-O-CR<sup>86</sup>R<sup>87</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-からなる群から選択される。

ある態様によれば、-X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-は、-S-CR<sup>86</sup>R<sup>87</sup>-CR<sup>88</sup>R<sup>89</sup>-、-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>24</sup>-CR<sup>88</sup>R<sup>89</sup>-及び-S(=O)<sub>2</sub>-CR<sup>86</sup>R<sup>87</sup>-CR<sup>88</sup>R<sup>89</sup>-からなる群から選択される。 50

ある態様によれば、 $-X_1-X_2-X_3-$ は、 $-R^{10}R^{11}-CR^{86}R^{87}-S(=O)_2-$ 、 $-CR^{10}R^{11}-CR^{86}R^{87}-S-$ 、 $-CR^{10}R^{11}-CR^{86}R^{87}-O-$ 、 $-CR^{10}R^{11}-CR^{86}R^{87}-NR^{25}-$ 、 $-CR^{10}R^{11}-CR^{86}R^{87}-CR^{88}R^{89}-$ 、 $-CR^{10}R^{11}-S(=O)_2-NR^{25}-$ 及び $-CR^{10}R^{11}-NR^{24}-S(=O)_2-$ からなる群から選択される。

ある態様によれば、 $-X_1-X_2-X_3-R^3$ は、フェニル、ビフェニル、ベンゾシクロブテニル、ベンゾシクロヘプタニル、ベンゾスペレニル、インデニル、2,3-ジヒドロインデニル、フルオレニル、1,2-ジヒドロナフチル、5,6,7,8-テトラヒドロナフチル又はナフチルからなる群から選択される1又は複数の環を含まない。

#### 【0048】

ある態様によれば、 $R^{10}$ は、水素、ヒドロキシ、メチル、フッ素、イソプロピル及びシクロプロピルからなる群から選択される。 10

ある態様によれば、 $R^{10}$ は、水素、ヒドロキシ、メチル及びフッ素からなる群から選択される。

ある態様によれば、 $R^{11}$ は、水素、ヒドロキシ、メチル、フッ素、イソプロピル及びシクロプロピルからなる群から選択される。

ある態様によれば、 $R^{11}$ は、水素、ヒドロキシ、メチル及びフッ素からなる群から選択される。

ある態様によれば、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、それらが結合する炭素原子と共に、任意にヒドロキシ又はフッ素で置換された、シクロプロピル環を形成する。

ある態様によれば、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、それらが結合する炭素原子と共に、任意にヒドロキシ又はフッ素で置換された、シクロブチル環を形成する。 20

#### 【0049】

ある態様によれば、 $R^3$ は、 $R^{13}$ 及び $R^{14}$ で置換された $C_1-C_4$ アルキル、 $R^{13}$ 及び $R^{14}$ <sup>5</sup>で置換された $C_3-C_{10}$ シクロアルキル、 $R^{13}$ 及び $R^{14}$ で置換されたアリール、 $R^{13}$ 及び $R^{14}$ で置換されたヘテロアリール、 $-C(=O)R^{15}$ 、 $-CH(OH)R^{16}$ 、 $-(CR^{22}R^{23})_n-C(=O)-NR^{17}R^{18}$ 、 $-(CR^{22}R^{23})_n-NR^{19}C(=O)R^{20}$ 、 $-(CR^{22}R^{23})_n-OR^{21}$ 、 $-(CR^{22}R^{23})_n-SR^{21}$ 、 $-(CR^{22}R^{23})_n-S(=O)_2R^{24}$ 、 $-(CR^{22}R^{23})_n-S(=O)_2NR^{17}R^{18}$ 、 $-(CR^{22}R^{23})_n-NR^{17}S(=O)_2R^{25}$ 、 $-(CR^{22}R^{23})_n-NR^{17}R^{18}$ 、 $-(CR^{22}R^{23})_n-NR^{17}C(=O)-NR^{17}R^{18}$ 、 $-(CR^{22}R^{23})_n-C=C CR^{45}R^{26}$ 及び $-(CR^{22}R^{23})_n-C-C-R^{27}$ からなる群から選択される。 30

ある態様によれば、 $R^3$ は、 $R^{13}$ 及び $R^{14}$ で置換された $C_1-C_4$ アルキル、 $R^{13}$ 及び $R^{14}$ <sup>4</sup>で置換された $C_3-C_{10}$ ヘテロシクリル、 $R^{13}$ 及び $R^{14}$ で置換された $C_3-C_{10}$ シクロアルキル、 $R^{13}$ 及び $R^{14}$ で置換されたアリール、 $R^{13}$ 及び $R^{14}$ で置換されたヘテロアリールからなる群から選択される。

ある態様によれば、 $R^3$ は、 $-C(=O)R^{15}$ 、 $-CH(OH)R^{16}$ 、 $-(CR^{22}R^{23})_n-C(=O)-NR^{17}R^{18}$ 、 $-(CR^{22}R^{23})_n-NR^{19}C(=O)R^{20}$ 、 $-(CR^{22}R^{23})_n-OR^{21}$ 、 $-(CR^{22}R^{23})_n-SR^{21}$ 、 $-(CR^{22}R^{23})_n-S(=O)_2R^{24}$ 、 $-(CR^{22}R^{23})_n-S(=O)_2NR^{17}R^{18}$ 、 $-(CR^{22}R^{23})_n-NR^{17}S(=O)_2R^2$ 、 $-(CR^{22}R^{23})_n-NR^{17}R^{18}$ 、 $-(CR^{22}R^{23})_n-NR^{17}C(=O)-NR^{17}R^{18}$ 、 $-(CR^{22}R^{23})_n-C=C CR^{45}R^{26}$ 及び $-(CR^{22}R^{23})_n-C-C-R^{27}$ からなる群から選択される。 40

#### 【0050】

ある態様によれば、 $n$ は1である。

ある態様によれば、 $n$ は2である。

ある態様によれば、 $R^3$ は、 $-C(=O)R^{15}$ 、 $-C(=O)-NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{19}C(=O)R^{20}$ 、 $-OR^{21}$ 、 $-SR^{21}$ 、 $-S(=O)_2R^{24}$ 、 $-S(=O)_2NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{17}S(=O)_2R^{25}$ 、 $-NR^{17}C(=O)-NR^{17}R^{18}$ 及び $-C-C-R^{27}$ からなる群から選択される。

ある態様によれば、 $R^3$ は、 $R^{13}$ で置換された $C_3-C_{10}$ ヘテロシクリル、 $R^{13}$ で置換さ 50

れた  $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、 $R^{13}$  で置換されたアリール、 $R^{13}$  で置換されたヘテロアリールからなる群から選択される。

ある態様によれば、 $R^3$  は、 $R^{13}$  で置換されたテトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピロリジニル及びモルホリニルからなる群から選択される。

ある態様によれば、 $R^3$  は、 $R^{13}$  で置換されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシリル及びシクロペンチルからなる群から選択される。

ある態様によれば、 $R^3$  は、 $R^{13}$  で置換されたフェニルである。

ある態様によれば、 $R^3$  は、 $R^{13}$  で置換されたイミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルからなる群から選択される。

10

### 【0051】

ある態様によれば、 $R^{13}$  は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R^{28}$ 、 $-CH(OH)-R^{29}$ 、 $-(CR^{22}R^{23})_m-C(=O)-NR^{30}R^{31}$ 、 $-(CR^{22}R^{23})_m-NR^{30}C(=O)R^{28}$ 、 $-(CR^{22}R^{23})_m-OR^{32}$ 、 $-(CR^{22}R^{23})_m-SR^{32}$ 、 $-(CR^{22}R^{23})_m-S(=O)_2R^{33}$ 、 $-(CR^{22}R^{23})_m-S(=O)_2NR^{30}R^{31}$ 、 $-(CR^{22}R^{23})_m-NR^{30}S(=O)_2R^{33}$ 、 $-(CR^{22}R^{23})_m-NR^{30}R^{31}$ 、 $-(CR^{22}R^{23})_m-NR^{30}C(=O)-NR^{30}R^{31}$ 、 $-(CR^{22}R^{23})_m-C=C$  $R^{34}R^{35}$  及び  $-(CR^{22}R^{23})_m-C-C-R^{36}$  からなる群から選択される。

ある態様によれば、 $R^{13}$  は、 $R^{37}$  及び  $R^{38}$  で置換された  $-(CR^{22}R^{23})_m-C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクリル、 $R^{37}$  及び  $R^{38}$  で置換された  $-(CR^{22}R^{23})_m-C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、 $R^{39}$  及び  $R^{40}$  で置換された  $-(CR^{22}R^{23})_m$ -アリール、 $C_1 \sim C_6$  アルキル -  $R^{98}$  並びに  $R^{39}$  及び  $R^{40}$  で置換された  $-(CR^{22}R^{23})_m$ -ヘテロアリールからなる群から選択される。

20

ある態様によれば、 $R^{13}$  は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 $-C(=O)R^{28}$ 、 $-C(=O)-NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(=O)R^{28}$ 、 $-OR^{32}$ 、 $-SR^{32}$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-S(=O)_2NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(=O)_2R^{33}$ 、 $-NR^{30}C(=O)-NR^{30}R^{31}$ 、 $-C=C$  $R^{34}R^{35}$  及び  $-C-C-R^{36}$  からなる群から選択される。

ある態様によれば、 $R^{13}$  は、水素、ヒドロキシ、フッ素、塩素、 $-C(=O)R^{28}$ 、 $-C(=O)-NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(=O)R^{28}$ 、 $-OR^{32}$ 、 $-SR^{32}$ 、 $-S(=O)_2R^{33}$ 、 $-S(=O)_2NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(=O)_2R^{33}$  及び  $-NR^{30}C(=O)-NR^{30}R^{31}$  からなる群から選択される。

30

### 【0052】

ある態様によれば、 $R^{13}$  は、水素、ヒドロキシ、フッ素、塩素、メチル、トリフルオロメチル、アセチル、 $-C(=O)-N$ -イソプロピル、 $-NH-C(=O)$  メチル、 $-NH-C(=O)$  イソプロピル、 $-O-$  メチル、 $-O-$  イソプロピル、 $-O-$  シクロプロピル、 $-S(=O)_2$  メチル、 $-S(=O)_2$  シクロプロピル、 $-S(=O)_2NH$ -メチル、 $-S(=O)_2NH$ -イソプロピル、 $-NHS(=O)_2$  メチル、 $-NHS(=O)_2$  シクロプロピル、 $-NH-C(=O)NH$ -メチル及び  $-NH-C(=O)NH$ -イソプロピルからなる群から選択される。

ある態様によれば、 $R^{13}$  は、水素、ヒドロキシ、フッ素、塩素、メチル、トリフルオロメチル、アセチル、 $-O-$  イソプロピル、 $-O-$  シクロプロピル、 $-S(=O)_2$  メチル及び  $-S(=O)_2$  シクロプロピルからなる群から選択される。

40

ある態様によれば、 $R^{13}$  は、 $R^{37}$  で置換された  $C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクリル、 $R^{37}$  で置換された  $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、 $R^{39}$  で置換されたアリール、 $C_1 \sim C_6$  アルキル -  $R^{98}$  並びに  $R^{39}$  で置換されたヘテロアリールからなる群から選択される。

80

### 【0053】

ある態様によれば、 $R^{13}$  は、 $R^{37}$  で置換された  $C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクリルである。

ある態様によれば、 $R^{13}$  は、 $R^{37}$  で置換されたテトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピロリジニル及びモルホリニルからなる群から選択される。

90

ある態様によれば、 $R^{13}$  は、 $R^{37}$  で置換された  $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキルである。

50

ある態様によれば、R<sup>13</sup>は、R<sup>37</sup>で置換されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル及びシクロペンチルからなる群から選択される。

ある態様によれば、R<sup>13</sup>は、R<sup>39</sup>で置換されたアリールである。

ある態様によれば、R<sup>13</sup>は、R<sup>39</sup>で置換されたフェニルである。

ある態様によれば、R<sup>13</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-R<sup>98</sup>である。

ある態様によれば、R<sup>13</sup>は、R<sup>98</sup>で置換されたメチル、エチル及びイソプロピルからなる群から選択される。

ある態様によれば、R<sup>13</sup>は、R<sup>39</sup>で置換されたヘテロアリールである。

ある態様によれば、R<sup>13</sup>は、R<sup>39</sup>で置換されたイミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルからなる群から選択される。 10

#### 【0054】

ある態様によれば、R<sup>14</sup>は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、-C(=O)OH、-C(=O)R<sup>28</sup>、-CH(OH)-R<sup>29</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)-NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-NR<sup>30</sup>C(=O)R<sup>28</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-OR<sup>32</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-SR<sup>32</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>33</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-NR<sup>30</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>33</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-NR<sup>30</sup>C(=O)-NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-C=C<sup>34</sup>R<sup>35</sup>及び-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-C-C-R<sup>36</sup>からなる群から選択される。

ある態様によれば、R<sup>14</sup>は、R<sup>37</sup>及びR<sup>38</sup>で置換された-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>ヘテロシクリル、R<sup>37</sup>及びR<sup>38</sup>で置換された-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、R<sup>39</sup>及びR<sup>40</sup>で置換された-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-アリール、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-R<sup>98</sup>並びにR<sup>39</sup>及びR<sup>40</sup>で置換された-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-ヘテロアリールからなる群から選択される。 20

ある態様によれば、R<sup>14</sup>は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、-C(=O)R<sup>28</sup>、-C(=O)-NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、-NR<sup>30</sup>C(=O)R<sup>28</sup>、-OR<sup>32</sup>、-SR<sup>32</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>33</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、-NR<sup>30</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>33</sup>、-NR<sup>30</sup>C(=O)-NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、-C=C<sup>34</sup>R<sup>35</sup>及び-C-C-R<sup>36</sup>からなる群から選択される。

ある態様によれば、R<sup>14</sup>は、水素、ヒドロキシ、フッ素、塩素、-C(=O)R<sup>28</sup>、-C(=O)-NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、-NR<sup>30</sup>C(=O)R<sup>28</sup>、-OR<sup>32</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>33</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、-NR<sup>30</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>33</sup>及び-NR<sup>30</sup>C(=O)-NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>からなる群から選択される。 30

#### 【0055】

ある態様によれば、R<sup>14</sup>は、水素、ヒドロキシ、フッ素、塩素、メチル、トリフルオロメチル、アセチル、-C(=O)-N-イソプロピル、-NH C(=O)メチル、-NH C(=O)イソプロピル、-O-メチル、-O-イソプロピル、-O-シクロプロピル、-S(=O)<sub>2</sub>メチル、-S(=O)<sub>2</sub>シクロプロピル、-S(=O)<sub>2</sub>NH-メチル、-S(=O)<sub>2</sub>NH-イソプロピル、-NHS(=O)<sub>2</sub>メチル、-NHS(=O)<sub>2</sub>シクロプロピル、-NH C(=O)NH-メチル及び-NH C(=O)NH-イソプロピルからなる群から選択される。 40

ある態様によれば、R<sup>14</sup>は、水素、ヒドロキシ、フッ素、塩素、メチル、トリフルオロメチル、アセチル、-O-イソプロピル、-O-シクロプロピル、-S(=O)<sub>2</sub>メチル及び-S(=O)<sub>2</sub>シクロプロピルからなる群から選択される。

ある態様によれば、R<sup>14</sup>は、R<sup>37</sup>で置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>ヘテロシクリル、R<sup>37</sup>で置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、R<sup>39</sup>で置換されたアリール、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-R<sup>98</sup>並びにR<sup>39</sup>で置換された-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-ヘテロアリールからなる群から選択される。

#### 【0056】

ある態様によれば、R<sup>14</sup>は、R<sup>37</sup>で置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>ヘテロシクリルである。

ある態様によれば、R<sup>14</sup>は、R<sup>37</sup>で置換されたテトラヒドロピラニル、ピペリジニル、 50

ピロリジニル及びモルホリニルからなる群から選択される。

ある態様によれば、R<sup>14</sup>は、R<sup>37</sup>で置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキルである。

ある態様によれば、R<sup>14</sup>は、R<sup>37</sup>で置換されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル及びシクロペンチルからなる群から選択される。

ある態様によれば、R<sup>14</sup>は、R<sup>39</sup>で置換されたアリールである。

ある態様によれば、R<sup>14</sup>は、R<sup>39</sup>で置換されたフェニルである。

ある態様によれば、R<sup>14</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-R<sup>98</sup>である。

ある態様によれば、R<sup>14</sup>は、R<sup>98</sup>で置換されたメチル、エチル及びイソプロピルからなる群から選択される。

ある態様によれば、R<sup>14</sup>は、R<sup>39</sup>で置換されたヘテロアリールである。 10

ある態様によれば、R<sup>14</sup>は、水素である。

ある態様によれば、R<sup>14</sup>は、R<sup>39</sup>で置換されたイミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルからなる群から選択される。

#### 【0057】

ある態様によれば、R<sup>22</sup>は、水素、フッ素、塩素、メチル、イソプロピル、シクロブチル及びシクロプロピルからなる群から選択され、ここでシクロプロピル及びシクロブチルは、フッ素及びヒドロキシから独立に選択された、1又は2個の置換基で任意に置換される。

ある態様によれば、R<sup>22</sup>は、水素、フッ素、塩素及びメチルからなる群から選択される。 20

ある態様によれば、R<sup>23</sup>は、水素、フッ素、塩素、メチル、イソプロピル、シクロブチル及びシクロプロピルからなる群から選択され、ここでシクロプロピル及びシクロブチルは、フッ素及びヒドロキシから独立に選択された、1又は2個の置換基で任意に置換される。

ある態様によれば、R<sup>23</sup>は、水素、フッ素、塩素及びメチルからなる群から選択される。 。

ある態様によれば、R<sup>22</sup>及びR<sup>23</sup>は、それらが結合する炭素原子と共に、任意にヒドロキシ又はフッ素で置換されたシクロプロピル環を形成する。

ある態様によれば、R<sup>22</sup>及びR<sup>23</sup>は、それらが結合する炭素原子と共に、任意にヒドロキシ又はフッ素で置換されたシクロブチル環を形成する。 30

#### 【0058】

ある態様によれば、R<sup>86</sup>は、水素、フッ素、メチル、エチル、シクロプロピル及びシクロブチルからなる群から選択され、ここでエチル、シクロプロピル及びシクロブチルは、フッ素及びヒドロキシから独立に選択された、1又は2個の置換基で任意に置換される。

ある態様によれば、R<sup>86</sup>は、水素、フッ素、メチル及びエチルからなる群から選択される。

ある態様によれば、R<sup>87</sup>は、水素、フッ素、メチル、エチル、シクロプロピル及びシクロブチルからなる群から選択され、ここでエチル、シクロプロピル及びシクロブチルは、フッ素及びヒドロキシから独立に選択された、1又は2個の置換基で任意に置換される。 40

ある態様によれば、R<sup>87</sup>は、水素、フッ素、メチル及びエチルからなる群から選択される。

ある態様によれば、R<sup>86</sup>及びR<sup>87</sup>は、それらが結合する炭素原子と共に、任意にヒドロキシ又はフッ素で置換された、シクロプロピル環を形成する。

ある態様によれば、R<sup>86</sup>及びR<sup>87</sup>は、それらが結合する炭素原子と共に、任意にヒドロキシ又はフッ素で置換された、シクロブチル環を形成する。

#### 【0059】

ある態様によれば、R<sup>88</sup>は、水素、フッ素、メチル、エチル、シクロプロピル及びシクロブチルからなる群から選択され、ここでエチル、シクロプロピル及びシクロブチルは、フッ素及びヒドロキシから独立に選択された、1又は2個の置換基で任意に置換される。 50

ある態様によれば、R<sup>88</sup>は、水素、フッ素、メチル及びエチルからなる群から選択される。

ある態様によれば、R<sup>89</sup>は、水素、フッ素、メチル、エチル、シクロプロピル及びシクロブチルからなる群から選択され、ここでエチル、シクロプロピル及びシクロブチルは、フッ素及びヒドロキシから独立に選択された、1又は2個の置換基で任意に置換される。

ある態様によれば、R<sup>89</sup>は、水素、フッ素、メチル及びエチルからなる群から選択される。

ある態様によれば、R<sup>88</sup>及びR<sup>89</sup>は、それらが結合する炭素原子と共に、任意にヒドロキシ又はフッ素で置換された、シクロプロピル環を形成する。

ある態様によれば、R<sup>88</sup>及びR<sup>89</sup>は、それらが結合する炭素原子と共に、任意にヒドロキシ又はフッ素で置換された、シクロブチル環を形成する。 10

#### 【0060】

ある態様によれば、R<sup>26</sup>は、R<sup>37</sup>で置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>ヘテロシクリル、R<sup>38</sup>で置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、R<sup>39</sup>及びR<sup>40</sup>で置換されたフェニル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル - R<sup>98</sup>並びにR<sup>39</sup>及びR<sup>40</sup>で置換されたヘテロアリールからなる群から選択される。

ある態様によれば、R<sup>26</sup>は、水素である。

ある態様によれば、R<sup>26</sup>は、R<sup>37</sup>で置換されたテトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピロリジニル及びモルホリニルからなる群から選択される。

ある態様によれば、R<sup>26</sup>は、R<sup>38</sup>で置換されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル及びシクロペンチルからなる群から選択される。 20

ある態様によれば、R<sup>26</sup>は、R<sup>39</sup>で置換されたフェニルである。

ある態様によれば、R<sup>26</sup>は、R<sup>98</sup>で置換されたメチル、エチル及びイソプロピルからなる群から選択される。

ある態様によれば、R<sup>26</sup>は、R<sup>39</sup>で置換されたイミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルからなる群から選択される。

#### 【0061】

ある態様によれば、R<sup>27</sup>は、R<sup>37</sup>で置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>ヘテロシクリル、R<sup>38</sup>で置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、R<sup>39</sup>及びR<sup>40</sup>で置換されたフェニル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル - R<sup>98</sup>並びにR<sup>39</sup>及びR<sup>40</sup>で置換されたヘテロアリールからなる群から選択される。 30

ある態様によれば、R<sup>27</sup>は、水素である。

ある態様によれば、R<sup>27</sup>は、R<sup>37</sup>で置換されたテトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピロリジニル及びモルホリニルからなる群から選択される。

ある態様によれば、R<sup>27</sup>は、R<sup>38</sup>で置換されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル及びシクロペンチルからなる群から選択される。

ある態様によれば、R<sup>27</sup>は、R<sup>39</sup>で置換されたフェニルである。

ある態様によれば、R<sup>27</sup>は、R<sup>98</sup>で置換されたメチル、エチル及びイソプロピルからなる群から選択される。

ある態様によれば、R<sup>27</sup>は、R<sup>39</sup>で置換されたイミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルからなる群から選択される。 40

#### 【0062】

ある態様によれば、mは0である。

ある態様によれば、mは1である。

#### 【0063】

ある態様によれば、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>24</sup>、R<sup>25</sup>及びR<sup>45</sup>は、各々独立に、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルからなる群から選択され、ここで、エチル、イソプロピル、シ 50

クロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルは任意に  $R^{41}$  で置換される。

ある態様によれば、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$  及び  $R^{45}$  は、各々独立に、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、フェニル、ビリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルからなる群から選択され、ここで、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、フェニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルは任意に  $R^{41}$  で置換される。  
10

#### 【0064】

ある態様によれば、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$  及び  $R^{19}$  は、各々独立に、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルからなる群から選択され、ここで、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルは任意にフッ素、塩素、トリフルオロメチル、メチル又はヒドロキシで置換される。  
20

ある態様によれば、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$  及び  $R^{19}$  は、各々独立に、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルからなる群から選択され、ここで、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルは任意にフッ素、塩素、メチル又はヒドロキシで置換される。

ある態様によれば、 $R^{17}$  及び  $R^{18}$  は、それらが結合する窒素原子と共に、任意にヒドロキシ又はハロゲンで置換されたシクロプロピル環を形成する。  
30

ある態様によれば、 $R^{17}$  及び  $R^{18}$  は、それらが結合する窒素原子と共に、任意にヒドロキシ又はハロゲンで置換されたシクロブチル環を形成する。

#### 【0065】

ある態様によれば、 $R^{28}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{35}$ 、 $R^{36}$ 、 $R^{37}$ 、 $R^{38}$ 、 $R^{39}$ 、 $R^{98}$  及び  $R^{40}$  は、各々独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、ヘテロアリール及び  $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、ヘテロアリール及び  $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキルは、ハロゲン、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ及びヒドロキシで任意に置換される。

ある態様によれば、 $R^{28}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{35}$ 、 $R^{36}$ 、 $R^{37}$ 、 $R^{38}$ 、 $R^{39}$ 、 $R^{98}$  及び  $R^{40}$  は、各々独立に、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルからなる群から選択され、ここで、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルは、ハロゲン、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ又はヒドロキシで任意に置換される。  
40

ある態様によれば、 $R^{28}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{35}$ 、 $R^{36}$ 、 $R^{37}$ 、 $R^{38}$ 、 $R^{39}$ 、 $R^{98}$  及び  $R^{40}$  は、各々独立に、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルは、ハロゲン、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ又はヒドロキシで任意に置換される。

ある態様によれば、 $R^{28}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{35}$ 、 $R^{36}$ 、 $R^{37}$ 、 $R^{38}$ 、 $R^{39}$ 、 $R^{98}$  及び  $R^{40}$  は、各々独立に、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルは、ハロゲン、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ又はヒドロキシで任意に置換される。  
50

$R^{98}$ 及び $R^{40}$ は、各々独立に、水素、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシリ、シクロペンチル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルからなる群から選択され、ここで、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシリ、シクロペンチル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルは、ハロゲン、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ又はヒドロキシで任意に置換される。

#### 【0066】

ある態様によれば、 $R^{30}$ は、水素、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、テトラヒドロピラン、シクロヘキシリ及びシクロペンチルからなる群から選択され、ここで、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、テトラヒドロピラン、シクロヘキシリ及びシクロペンチルは、ハロゲン又はヒドロキシで任意に置換される。10

ある態様によれば、 $R^{30}$ は、水素、メチル、エチル、シクロプロピル及びイソプロピルからなる群から選択され、ここで、エチル、シクロプロピル及びイソプロピルは、ハロゲン又はヒドロキシで任意に置換される。

ある態様によれば、 $R^{31}$ は、水素、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、テトラヒドロピラン、シクロヘキシリ及びシクロペンチルからなる群から選択され、ここで、メチル、シクロプロピル、イソプロピル、テトラヒドロピラン、シクロヘキシリ及びシクロペンチルは、ハロゲン又はヒドロキシで任意に置換される。20

ある態様によれば、 $R^{31}$ は、水素、メチル、エチル、シクロプロピル及びイソプロピルからなる群から選択され、ここで、エチル、シクロプロピル及びイソプロピルは、ハロゲン又はヒドロキシで任意に置換される。

ある態様によれば、 $R^{30}$ 及び $R^{31}$ は、それらが結合する窒素原子と共に、任意にヒドロキシ又はハロゲンで置換されたシクロプロピル環を形成する。

ある態様によれば、 $R^{30}$ 及び $R^{31}$ は、それらが結合する窒素原子と共に、任意にヒドロキシ又はハロゲンで置換されたシクロブチル環を形成する。

#### 【0067】

ある態様によれば、 $R^{41}$ は、フッ素、塩素、ヒドロキシ、オキソ、-C(=O)OH、-S(=O)<sub>2</sub>メチル、-S(=O)<sub>2</sub>NH-イソプロピル、-S(=O)<sub>2</sub>NH-シクロプロピル、トリフルオロメチル、-S(=O)<sub>2</sub>NH-メチル、シクロプロピル、-O-メチル、メチル、エチル、イソプロピル、-C(=O)NH-メチル、-NHC(=O)NH-メチル、-NH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>メチル及び-N(C=O)メチルからなる群から選択される。30

ある態様によれば、 $R^{41}$ は、フッ素、塩素、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、オキソ、-C(=O)OH、-S(=O)<sub>2</sub>メチル、-S(=O)<sub>2</sub>NH-イソプロピル、-S(=O)<sub>2</sub>NH-メチル、シクロプロピル、メチル、イソプロピル、-C(=O)NH-メチル、-NHC(=O)NH-メチル、-NH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>メチル及び-N(C=O)メチルからなる群から選択される。

#### 【0068】

ある態様によれば、 $R^{42}$ は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシリ、シクロペンチル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルからなる群から選択され、ここで、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシリ、シクロペンチル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルは、ハロゲン、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ及びヒドロキシからなる群から独立に選択された、1又は2個の置換基で任意に置換される。

ある態様によれば、 $R^{42}$ は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、50

シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルからなる群から選択され、ここで、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルは、フッ素、塩素、ハロゲン、メチル、トリフルオロメチル又はヒドロキシで任意に置換される。

## 【0069】

ある態様によれば、R<sup>43</sup>は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルからなる群から選択され、ここで、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルは、ハロゲン及びヒドロキシからなる群から独立に選択された、1又は2個の置換基で任意に置換される。

ある態様によれば、R<sup>43</sup>は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルからなる群から選択され、ここで、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルは、フッ素又はヒドロキシで任意に置換される。

## 【0070】

ある態様によれば、R<sup>44</sup>は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルからなる群から選択され、ここで、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルは、ハロゲン及びヒドロキシからなる群から独立に選択された、1又は2個の置換基で任意に置換される。

ある態様によれば、R<sup>44</sup>は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルからなる群から選択され、ここで、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルは、フッ素又はヒドロキシで任意に置換される。

## 【0071】

ある態様によれば、R<sup>43</sup>及びR<sup>44</sup>は、それらが結合する窒素原子と共に、任意にヒドロキシ又はハロゲンで置換されたシクロプロピル環を形成する。

ある態様によれば、R<sup>43</sup>及びR<sup>44</sup>は、それらが結合する窒素原子と共に、任意にヒドロキシ又はハロゲンで置換されたシクロブチル環を形成する。

## 【0072】

ある態様によれば、本発明の化合物は、N - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - 4 - メタンスルホニルメトキシ - ベンザミド、N - (5 - ヒドロキシ - トリシクロ[3.3.1.1.3.7]デカン - 2 - イル) - 4 - メタンスルホニルメトキシ - N - メチ

10

20

30

40

50

ル - ベンザミド、4 - (4 - メタンスルホニルメトキシ - ベンゾイル - アミノ) - アダマンタン - 1 - カルボン酸、N - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - N - メチル - 4 - {2 - [1 - (ピリジン - 2 - スルホニル) - ピペリジン - 4 - イル] - エトキシ} - ベンザミド、N - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - 4 - {2 - [1 - (ピリジン - 2 - スルホニル) - ピペリジン - 4 - イル] - エトキシ} - ベンザミド、4 - {2 - [4 - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - メチル - カルバモイル] - フェノキシ} - エチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルアミド、4 - (2 - {4 - [(5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イルカルバモイル) - フェノキシ] - エチル} - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルアミド、N - (5 - ヒドロキシ - トリシクロ[3.3.1.1.3.7]デカン - 2 - イル) - N - メチル - 4 - フェンエチルオキシ - ベンザミド、N - (5 - ヒドロキシ - トリシクロ[3.3.1.1.3.7]デカン - 2 - イル) - 4 - フェンエチルオキシ - ベンザミド、4 - {2 - [1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピニル) - ピペリジン - 4 - イル] - エトキシ} - N - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - N - メチル - ベンザミド、4 - {2 - [1 - (3 - ヒドロキシ - 2,2 - ジメチル - プロピニル) - ピペリジン - 4 - イル] - エトキシ} - N - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - N - メチル - ベンザミド、4 - {2 - [1 - (3 - ヒドロキシ - 2,2 - ジメチル - プロピニル) - ピペリジン - 4 - イル] - エトキシ} - N - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - ベンザミド、N - (5 - ヒドロキシ - トリシクロ[3.3.1.1.3.7]デカン - 2 - イル) - N - メチル - 4 - (2 - フェニル - エタンスルホニルメトキシ) - ベンザミド、4 - [2 - (5 - エチル - ピリジン - 2 - イル) - エトキシ] - N - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - N - メチル - ベンザミド、N - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - N - メチル - 4 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - エトキシ] - ベンザミド、N - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - 4 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - エトキシ] - ベンザミド、4 - [2 - (5 - エチル - ピリジン - 2 - イル) - エトキシ] - N - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - ベンザミド、N - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - 4 - (ピリジン - 2 - スルホニルメトキシ) - ベンザミド、及びN - (5 - ヒドロキシ - トリシクロ[3.3.1.1.3.7]デカン - 2 - イル) - N - メチル - 4 - (ピリジン - 2 - スルホニルメトキシ) - ベンザミドからなる群から選択される。

#### 【0073】

ある実施態様によれば、本発明の化合物は、11 HSD1の活性の調節又は阻害が有益である、任意の症状、障害及び疾患の、処置、防止及び／又は予防のために有用な剤である。

ある実施態様によれば、本発明の化合物は、細胞内グルココルチコイド値により影響を受ける、任意の症状、障害及び疾患の、処置、防止及び／又は予防のために有用な剤である。

ある実施態様によれば、本発明の化合物は、メタボリック・シンドローム、インスリン耐性、脂質異常症、高血圧及び肥満から選択される、任意の症状、障害及び疾患の、処置、防止及び／又は予防のために有用な剤である。

#### 【0074】

ある実施態様によれば、本発明の化合物は、2型糖尿病、耐糖能異常(IGT)、空腹時血糖異常(IFG)の処置、防止及び／又は予防のために有用な剤である。

ある実施態様によれば、本発明の化合物は、IGTが2型糖尿病へ進行することを、遅延又は防止するために有用な剤である。

ある実施態様によれば、本発明の化合物は、メタボリック・シンドロームが2型糖尿病へ進行することを、遅延又は防止するために有用な剤である。

ある実施態様によれば、本発明の化合物は、グルココルチコイド受容体アゴニスト処置又は治療の副作用の、処置、防止及び／又は予防のために有用な剤である。

#### 【0075】

10

20

30

40

50

ある態様によれば、本発明は医薬組成物に関するものであって、有効成分として少なくとも1つの本発明による化合物を含んでなるとともに、1又は複数の医薬的に許容可能な担体又は賦形剤を含んでなる、医薬組成物である。

ある態様によれば、本発明は医薬組成物に関するものであって、経口、経鼻、頸側、経皮、経肺又は非経口の投与のための医薬組成物である。

ある態様によれば、本発明は医薬組成物に関するものであって、本発明の化合物を、0.05 mg ~ 2000 mg/日、0.1 mg ~ 1000 mg/日、0.5 mg ~ 500 mg/日で含んでなる、投与形態単位である医薬組成物である。

#### 【0076】

ある態様によれば、本発明は、11 HSD1の活性の調節又は阻害が有益である、任意の症状、障害及び疾患の、処置、防止及び／又は予防のための本発明の化合物の使用に関する。 10

ある態様によれば、本発明は、細胞内グルココルチコイド値により影響を受ける、任意の症状、障害及び疾患の、処置、防止及び／又は予防のための本発明の化合物の使用に関する。

#### 【0077】

本発明のある態様によれば、本発明の化合物は、表題「PHARMACOLOGICAL METHODS」に記載の試験に従うIC<sub>50</sub>値が、1000 nM未満、さらなる態様においては、500 nM未満、よりさらなる態様においては、300 nM未満、及びよりさらなる態様においては、200 nM未満である。 20

本発明の化合物のいくつかは不斉中心を有し、ラセミ体、ラセミ混合物、及び個々のエンチオマー又はジアステレオマーとして存在してもよく、本発明に存在する全異性体及びその混合物が含まれる。

#### 【0078】

本発明はまた、本化合物の医薬的に許容可能な塩を包含する。当該塩には、医薬的に許容可能な酸付加塩、医薬的に許容可能な塩基付加塩、医薬的に許容可能な金属塩、アンモニウム及びアルキル化アンモニウム塩がある。酸付加塩には、無機酸及び有機酸の塩がある。適切な無機酸の代表的な例としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、硫酸、硝酸等がある。適切な有機酸の代表的な例としては、ギ酸、グリコール酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、シュウ酸、ピクリン酸、ピルビン酸、サリチル酸、コハク酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、酒石酸、アスコルビン酸、パモン酸、ビスマチレンサリチル酸、エタンジスルホン酸、グルコン酸、シトラコン酸、アスパラギン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、EDTA、グリコール酸、p-アミノ安息香酸、グルタミン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩、ホウ酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、ヒドロキシナフト酸塩、グリセロリン酸塩、ケトグルタル酸塩等がある。さらなる医薬的に許容可能な無機酸又は有機酸の付加塩の例は、J. Pharm. Sci., 66, 2 (1977) に記載の医薬的に許容可能な塩があり、これは参照として本明細書に組み込まれる。金属塩の例としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、バリウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、カルシウム塩等がある。アミン及び有機アミンの例としては、アンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、プロピルアミン、ブチルアミン、テトラメチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、メグミン、エチレンジアミン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、N-ベンジルフェニルエチルアミン、N-メチル-D-グルカミン、グアニジン等がある。カチオン性アミノ酸の例としては、リジン、アルギニン、ヒスチジン等がある。 30 40

#### 【0079】

さらに、本発明のいくつかの化合物は、水又は一般的な有機溶媒と溶媒和物を形成してもよい。当該溶媒和物は本発明の範囲に包含される。

#### 【0080】

医薬的に許容可能な塩は、エーテル、THF、メタノール、tert-ブタノール、ジオキ

10

20

30

40

50

サン、イソプロパノール、エタノール等の溶媒中で、1～4当量の塩基、例えば水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム、カリウムtert-ブтокシド、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム等と、本発明の化合物を反応させることにより調製する。溶媒の混合物を使用してもよい。有機塩基、例えばリジン、アルギニン、ジエタノールアミン、コリン、グアニジン及びそれらの誘導体等を使用してもよい。あるいは、必要に応じて、溶媒中、例えば酢酸エチル、エーテル、アルコール、アセトン、THF、ジオキサン中で、酸、例えば塩化水素酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、酢酸、クエン酸、マレイン酸、サリチル酸、ヒドロキシナフト酸、酒石酸等での処理により、酸付加塩を調製する。溶媒の混合物を使用してもよい。

10

## 【0081】

本発明の一部を形成する化合物の立体異性体は、可能な場合プロセス中で単一のエナンチオマー型で反応物を用いることにより、又は単一のエナンチオマー型で試薬又は触媒の存在下で反応を実施することにより、又は従来方法により立体異性体の混合物を溶解させることにより調製してもよい。いくつかの好ましい方法としては、微生物的な分割、酵素的な分割、可能な場合には、キラル酸、例えばマンデル酸、カンファスルホン酸、酒石酸、乳酸等で、又はキラル塩基、例えばブルシン、(R)-又は(S)-フェニルエチルアミン、キナルカロイド及びそれらの誘導体等で形成されたジアステレオ塩を分割してもよい。従来使用の方法は、Jaques 等により、"Enantiomers, Racemates and Resolution" (Wiley Interscience, 1981)にまとめられている。より具体的には、本発明の化合物を、キラルアミン、アミノ酸、アミノ酸由来のアミノアルコールでの処理により、ジアステレオアミドの1:1混合物に変換してもよい。従来の反応条件で、酸をアミドに変換してもよい。ジアステレオマーを分別結晶化又はクロマトグラフィのいずれかで分離してもよく、また式Iの化合物の立体異性体を、純粋ジアステレオアミドの加水分解により調製してもよい。

20

## 【0082】

本発明の一部を形成する化合物の様々な多形体を、異なる条件下で当該化合物を結晶化することにより調製してもよい。例えば、従来から使用される異なる溶媒又はその混合物を再結晶化のために、異なる温度で結晶化のために、様々な冷却モードで、結晶化中の時間を非常に急速から非常に遅くまで幅を持たせて、使用すること、がある。多形体はまた、化合物の加熱又は溶解と、その後の段階的な又は迅速な冷却により得られることがある。多形体の存在は、固体プローブNMR分光法、IR分光法、示差走査熱量測定法、粉末X線回折又は他の技術により決定付けを行うことができる。

30

## 【0083】

本発明は、本化合物のプロドラッグも包含するものであり、これは、投与において活性薬理物質になる前に、代謝プロセスにより化学変換を受ける。一般的には、当該プロドラッグは、本化合物の官能性誘導体であり、インビボで所要の本発明化合物に容易に変換できる。適切なプロドラッグ誘導体のセレクション及び調製のための従来手法は、例えば"Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985に記載されている。

40

## 【0084】

薬物送達において、例えば酵素阻害因子等の化合物は、生物化学アッセイにおいて非常に強力かつ選択的であっても、インビボで不活性の可能性があることは、周知の問題である。このいわゆるバイオアベイラビリティの欠如は、例えば消化管における吸収の欠如又は不良、肝臓での初回代謝通過及び/又は細胞での取り込み不良等の多数の異なる因子が原因となっている可能性がある。バイオアベイラビリティを決定付ける因子は、完全に理解されていないが、当業者に周知の科学文献に、生物化学アッセイにおいて強力かつ選択的であるがインビボでの活性が低いか又は無い化合物を、生物活性のある薬物に変更する方法について、多くの例がある。

## 【0085】

「原化合物」と呼ばれる本発明の化合物を、当該化合物のバイオアベイラビリティを改

50

善するように、細胞又は哺乳類において取り込みを促進する化学基の付加により変更することは、本発明の範囲内である。

【0086】

当該変更の例は、いずれの手法においても発明の範囲を限定するものではなく、1又は複数のカルボキシ基のエステルへの変化がある（例えばメチルエステル、エチルエステル、tert-ブチル、アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチルエステル又は他のアルコキシメチルエステルがある）。本発明の原化合物を化学基の付加により変更したものを、「変更化合物」と呼ぶ。

【0087】

本発明はまた、本化合物の活性代謝物を包含する。

10

【0088】

本発明による化合物は、細胞内グルココルチコイド活性のレベルを変更、及びより具体的には低減させてるので、結果として、当該調節又は低減が有益である疾患及び障害の、処置、防止及び／又は予防のために有用である。

【0089】

従って、本化合物は、メタボリック・シンドローム、2型糖尿病、耐糖能異常（IGT）、空腹時血糖異常（IFG）、成人の潜在性自己免疫糖尿病（LADA）、1型糖尿病、糖尿病遅発性合併症、例えば循環器疾患、循環器障害、脂質代謝障害、神経変性及び精神性障害、眼圧の異常調節、例えば緑内障、免疫障害、不適切な免疫応答、筋骨格障害、胃腸障害、多囊胞性卵巣症候群（PCOS）、毛発育低下又は、細胞内グルココルチコイド値により影響を受ける疾患、障害又は病状、内因性又は外因性グルココルチコイド活性の血中濃度上昇の副作用、及び任意のこれらの組み合わせ、内因性活性グルココルチコイドの血漿中濃度上昇の副作用、クッシング疾、クッシング症候群、自己免疫疾患のグルココルチコイド受容体アゴニスト処置の副作用、炎症性疾患のグルココルチコイド受容体アゴニスト処置の副作用、疾患の炎症性要素によるグルココルチコイド受容体アゴニスト処置の副作用、ガンの化学療法の一部としてのグルココルチコイド受容体アゴニスト処置の副作用、手術／術後又は他の外傷のためのグルココルチコイド受容体アゴニスト処置の副作用、器官又は組織移植の関連におけるグルココルチコイド受容体アゴニスト処置の副作用、又はその他のグルココルチコイド受容体アゴニストが臨床的に有益な効果をもたらす疾患、障害又は病状におけるグルココルチコイド受容体アゴニスト処置の副作用、の処置、防止及び／又は予防のために適用可能である。

20

【0090】

より具体的には、本発明の化合物は、メタボリック・シンドローム、2型糖尿病、肥満の結果としての糖尿病、インスリン耐性、高血糖、食事高血糖、高インスリン血症、不適切なインスリン低分泌、耐糖能異常（IGT）、空腹時血糖異常（IFG）、肝グルコース産生上昇、1型糖尿病、LADA、小児糖尿病、脂質代謝障害、糖尿病性脂質代謝障害、高脂血症、高トリグリセリド血症、高リポタンパク血症、高コレステロール血症、HDLコレステロール低下、LDL/HDL比率の異常、脂質代謝の他の障害、肥満、内臓肥満、糖尿病の結果としての肥満、食物摂取の増加、高血圧、糖尿病遅発性合併症、マイクロ／マクロアルブミン尿、腎症、網膜障害、神経障害、糖尿病性潰瘍、循環器疾患、動脈硬化、アテローム、冠動脈疾患、心肥大、心筋層虚血、心不全、鬱血性心不全、脳卒中、心筋梗塞、不整脈、血流低下、拡張性機能障害（男性の又は女性の）、ミオパシー、筋組織の低下、筋肉萎縮、筋肉異化、骨粗鬆症、線形成長の減少、神経変性及び精神性障害、アルツハイマー病、神経細胞死、認知機能異常、鬱病、不安症、摂食障害、食欲調整、片頭痛、てんかん、化学物質への依存症、眼内圧の障害、緑内障、多囊胞性卵巣症候群（PCOS）、不適切な免疫応答、不適切なTヘルパー1/Tヘルパー2分極、細菌性感染症、マイコバクテリア感染症、真菌性感染症、ウイルス性感染症、寄生虫性感染症、免疫に対する最適未満応答、免疫不全、部分的又は完全な脱毛症、又は細胞内グルココルチコイド値により影響を受けるその他の疾患、障害又は病状及びこれらの組み合わせ、アレルギー性炎症性疾患、例えば喘息及びアトピー性皮膚炎のグルココルチコイド受容体アゴニスト処置

30

40

50

の副作用、呼吸器系障害、例えば喘息、囊胞性線維症、気腫、気管支炎、過敏症、肺炎、好酸球性肺炎、肺性纖維症のグルココルチコイド受容体アゴニスト処置の副作用、炎症性腸疾患、例えばクローン病及び潰瘍性大腸炎のグルココルチコイド受容体アゴニスト処置の副作用、免疫系、結合組織及び関節、例えば反応性関節炎、リウマチ様関節炎、シェーグレン症候群、全身性紅斑性ループス、ループス腎炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、ヴェゲナー肉芽腫症、一過性動脈炎、全身性硬化症、脈管炎、類肉腫症、皮膚炎・多発性筋炎、尋常性天疱瘡のグルココルチコイド受容体アゴニスト処置の副作用、内分泌系疾患、例えば、甲状腺機能亢進症、低アルドステロン血症、下垂体機能不全症のグルココルチコイド受容体アゴニスト処置の副作用、血液系疾患、例えば、溶血性貧血、血小板減少症、発作性夜行性ヘモグロビン尿症のグルココルチコイド受容体アゴニスト処置の副作用、ガン、例えば脊髄性疾患、脊髄の腫瘍性圧迫症、脳腫瘍、急性リンパ芽球白血病、ホジキン病、化学療法誘導による吐気のグルココルチコイド受容体アゴニスト処置の副作用、筋肉及び神経筋性結合での、例えば、重力筋無力症及び遺伝性ミオパシー（例えばデュシェンヌ型筋ジストロフィ）のグルココルチコイド受容体アゴニスト処置の副作用、手術及び移植の状況における、例えば外傷、術後ストレス、手術ストレス、腎移植、肝移植、肺移植、胰島移植、血液幹細胞移植、気管移植、腸管移植、角膜移植、皮膚移植、角膜形成術、水晶体移植、及びグルココルチコイド受容体アンタゴニストでの免疫抑制が有益なその他の方法における、グルココルチコイド受容体アゴニスト処置の副作用、脳腫瘍、吐気／嘔吐症状、感染症、高カルシウム血症、副腎増殖、自己免疫性肝炎、脊髄疾患、囊状動脈瘤のグルココルチコイド受容体アゴニスト処置の副作用、又はグルココルチコイド受容体アゴニストが臨床的に有益な効果を及ぼすその他の疾患、障害及び病状におけるグルココルチコイド受容体アゴニスト処置の副作用の処置、防止及び／又は予防のために適用可能である。

10

20

30

40

50

#### 【0091】

従って、さらなる態様によれば、本発明は、医薬組成物としての使用のための本発明による化合物に関する。

本発明はまた医薬組成物であって、有効成分として少なくとも1つの本発明による化合物記載の任意の化合物を含んでなるとともに、1又は複数の医薬的に許容可能な担体又は賦形剤を含んでなる、医薬組成物に関する。

医薬組成物は、好ましくは、本発明の化合物を、0.05 mg～2000 mg/日、0.1 mg～1000 mg/日、0.5 mg～500 mg/日で含んでなる、投与形態単位の医薬組成物である。

#### 【0092】

別の実施態様によれば、患者は、本発明の化合物で、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約4週間、少なくとも約2ヶ月又は少なくとも約4ヶ月処置される。

さらに別の実施態様によれば、医薬組成物は、経口、経鼻、経皮、経肺又は非経口の投与のための医薬組成物である。

#### 【0093】

さらに、本発明は、11 HSD1の活性の調節又は阻害が有益である、任意の症状、障害及び疾患の、処置、防止及び／又は予防のための医薬組成物の製造のための発明による化合物の使用に関する。

本発明はまた、11 HSD1の活性の調節又は阻害が有益である、任意の症状、障害及び疾患の、処置、防止及び／又は予防のための方法であって、本発明による化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含んでなる方法に関する。

#### 【0094】

本発明の好ましい実施態様によれば、本化合物を、上記の通り細胞内グルココルチコイド値により影響を受ける、任意の症状、障害及び疾患の、処置、防止及び／又は予防のための医薬の調製のために使用する。

すなわち、本発明の好ましい実施態様によれば、本化合物を、細胞内グルココルチコイド活性値の減少が望まれる病状及び障害、例えば上記の病状及び疾患の処置、防止及び／

又は予防のための医薬の調製のために使用する。

【0095】

本発明のさらなる好ましい実施態様によれば、本化合物を、メタボリック・シンドローム、例えばインスリン耐性、脂質異常症、高血圧及び肥満の処置、防止及び／又は予防のための医薬の調製のために使用する。

本発明のさらなる好ましい実施態様によれば、本化合物を、2型糖尿病、耐糖能異常(IGT)、空腹時血糖異常(IFG)の処置、防止及び／又は予防のための医薬の調製のために使用する。

本発明のさらなる好ましい実施態様によれば、本化合物を、IGTが2型糖尿病へ進行することを、遅延又は防止するための医薬組成物の調製のために使用する。 10

本発明のさらなる別的好ましい実施態様によれば、本化合物を、メタボリック・シンドロームが2型糖尿病へ進行することを、遅延又は防止するための医薬組成物の調製のために使用する。

本発明のよりさらなる別的好ましい実施態様によれば、本化合物を、糖尿病遅発性合併症、例えば循環器疾患、動脈硬化、アテロームの処置、防止及び／又は予防のための医薬組成物の調製のために使用する。

【0096】

本発明のさらなる別的好ましい実施態様によれば、本化合物を、神経変性及び精神性障害の処置、防止及び／又は予防のための医薬組成物の調製のために使用する。

本発明のよりさらなる別的好ましい実施態様によれば、本化合物を、グルココルチコイド受容体アゴニストの処置又は治療の副作用の処置、防止及び／又は予防のための医薬組成物の調製のために使用する。 20

【0097】

本発明の別の好ましい実施態様によれば、投与経路は、本発明による化合物を、適切又は所望の作用部位に有効に送達する任意の経路、例えば経口、経鼻、頬側、経皮、経肺又は非経口があり得る。

本発明のよりさらなる態様によれば、本化合物を、1又は複数のさらなる活性物質と、任意の比率での組み合わせで投与する。当該さらなる活性物質は、例えば抗肥満剤、抗糖尿病性剤、脂質代謝変更剤、抗高血圧剤、グルココルチコイド受容体アゴニスト、糖尿病の結果又は関連する合併症の処置及び／又は防止のための剤並びに肥満の結果又は関連する合併症の処置及び／又は防止のための剤を用いてもよい。 30

すなわち、本発明化合物のさらなる態様によれば、本化合物を、1又は複数の抗肥満薬又は食欲調節剤との組み合わせで投与してもよい。

【0098】

当該剤には、CART(コカインアンフェタミン調節転写)アゴニスト、NPY(神経ペプチドY)アンタゴニスト、MC4(メラノコルチン4)アゴニスト、オレキシンアンタゴニスト、TNF(腫瘍壞死因子)アゴニスト、CRF(コルチコトロピン放出因子)アゴニスト、CRFBP(コルチコトロピン放出因子結合タンパク質)アンタゴニスト、ウロコルチンアゴニスト、3アゴニスト、MSH(メラノサイト刺激ホルモン)アゴニスト、MCH(メラノサイト濃縮ホルモン)アンタゴニスト、CCK(コレシストキニン)アゴニスト、セロトニン再取り込み阻害因子、セロトニン及びノルアドレナリン再取り込み阻害因子、セロトニン及びノルアドレナリン混合化合物、5HT(セロトニン)アゴニスト、ポンベシアゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、成長ホルモン、成長ホルモン放出化合物、TRH(スレオトロピン放出ホルモン)アゴニスト、UCP2又は3(脱共役タンパク質2又は3)調節因子、レプチンアゴニスト、DAアゴニスト(プロモクリプチン、ドブレキシン)、リバーゼ/アミラーゼ阻害因子、PPAR(ペルオキシソーム増殖性活性化受容体)調節因子、RXR(レチノイドX受容体)調節因子、TRアゴニスト、AGRP(アグーチ関連タンパク質)阻害因子、H3ヒスタミンアンタゴニスト、オピオイドアンタゴニスト(例えばナルトレキソン)、エクセジン-4、GLP-I及び毛様体神経栄養因子がある。 40

10

20

30

40

50

## 【0099】

本発明のある実施態様によれば、抗肥満剤はレプチニン、デキサムフェトアミン又はアンフェタミン、フェンフルラミン又はデクスフェンフルラミン、シブトラミン、オルリストット、マジンドール又はフェンテルミンである。

好適な抗糖尿病剤には、インスリン、インスリン類似体及び誘導体、例えば、歐州特許第792 290号(Novo Nordisk A/S)、例えばN<sup>B29</sup>-テトラデカノイルデス(B30)ヒトイ nsulin、歐州特許第214 826号及び歐州特許第705 275号(Novo Nordisk A/S)、例えばA sp<sup>B28</sup>ヒトイ nsulin、米国特許第5,504,188号(Eli Lilly)、例えばLys<sup>B28</sup>Pro<sup>B29</sup>ヒトイ nsulin、歐州特許第368 187号(Aventis)、例えばランタスが開示されており、これらは全て参考として本明細書に組み込まれる。GLP-1(グルカゴン様ペプチド-1)及びGLP-1誘導体、例えばNovo Nordisk A/Sによる国際公開第98/08871号に開示のものがあり、参考として本明細書に組み込まれ、経口活性の低血糖剤も同様である。  
10

## 【0100】

経口活性の低血糖剤は、好ましくはスルホニルウレア、ビグアニド、メグリチニド、グルコシダーゼ阻害因子、グルカゴンアンタゴニスト、例えば国際公開第99/01423号(Novo Nordisk A/S及びAgouron Pharmaceuticals, Inc.)に開示のもの、GLP-1アゴニスト、カリウムチャネルオーブナー、例えば国際公開第97/26265号及び国際公開第99/03861号(Novo Nordisk A/S)に開示のもの(参考として本明細書に組み込まれる)、DPP-IV(ジペプチジルペプチダーゼ-IV)阻害因子、糖新生及び/又は糖原病の刺激に関連する肝性酵素の阻害因子、グルコース取り込み調整因子、脂質代謝変更化合物、例えば抗高脂血症剤及び抗脂血症剤、PPAR調節因子、PPAR調節因子、コレステロール吸収阻害因子、HSL(ホルモン感受性リバーゼ)阻害因子及びHMG CoA阻害因子(スタチン)等、ニコチン酸、フィブロート、アニオン交換輸送体、食物摂取を低下させる化合物、胆汁酸樹脂、RXRアゴニスト及び細胞のATP依存性カリウムチャネルで作用する剤、がある。  
20

## 【0101】

ある実施態様によれば、本化合物は、インスリン又はインスリン類似体もしくは誘導体、例えばN<sup>B29</sup>-テトラデカノイルデス(B30)ヒトイ nsulin、A sp<sup>B28</sup>ヒトイ nsulin、Lys<sup>B28</sup>Pro<sup>B29</sup>ヒトイ nsulin、ランタス(Lantus(登録商標))、又はこれらのうちの1又は複数を含んでなる混合調製物との組み合わせで投与される。  
30

## 【0102】

さらなる実施態様によれば、本化合物は、スルホニルウレア、例えばトルブタミド(tolbutamide)、グリベンクラミド(glibenclamide)、グリピジド(glipizide)又はグリカジド(glicazide)との組み合わせで投与される。

別の実施態様によれば、本化合物は、ビグアニド(biguanide)、例えばメトホルミン(metformin)との組み合わせで投与される。

別の実施態様によれば、本化合物は、メグリジニド(meglitinide)、例えばレパグリニド(repaglinide)又はセナグイニド(senaglinide)との組み合わせで投与される。

## 【0103】

さらなる別の実施態様によれば、本化合物は、チアゾリジンジオン(thiazolidinedione)、例えばトログリタゾン(troglitazone)、シグリタゾン(ciglitazone)、ピオグリタゾン(pioglitazone)、ロシグリタゾン/rosiglitazone又は国際公開第97/41097号に開示される化合物、例えば5-[4-[3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-キナゾリニル]-メトキシ]フェニル-メチル]チアゾリジン-2,4-ジオン又は医薬的に許容可能なその塩、好ましくはカリウム塩との組み合わせで投与される。  
40

## 【0104】

さらに別の実施態様によれば、本化合物は、国際公開第99/19313号に開示されるインスリン増感剤、例えば(-)3-[4-[2-フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシプロパン酸又は医薬的に許容可能なその塩、好ましくはアルギニン塩との組み合わせで投与される。  
50

## 【0105】

さらなる実施態様によれば、本化合物は、-グルコシダーゼ、例えばミグリトール(miglitol)又はアカルボース(acarbose)との組み合わせで投与される。

別の実施態様によれば、本化合物は、細胞のATP依存性カリウムチャネルで作用する剤、例えばトルブタミド(tolbutamide)、グリベンクラミド(glibenclamide)、グリカジド(glicazide)又はレパグリニド(repaglinide)との組み合わせで投与される。

さらに、本化合物は、ナテグリニド(nateglinide)との組み合わせで投与してもよい。

## 【0106】

さらなる別の実施態様によれば、本化合物は、抗高脂血症剤又は抗脂血症剤、例えばコレステラミン(cholestyramine)、コレステポール(colestipol)、ゲムフィブロジル(gemfibrozil)、フェノフィブラーート(fenofibrate)、ベザフィブラーート(bezafibrate)、テサグリタザル(tesagliptazar)、EML-4156、LY-818、MK-767、アトルバスタンチン(atorvastatin)、フルバスタンチン(fluvastatin)、ロバスタチン(lovastatin)、プラバスタチン(pravastatin)、シンバスタチン(simvastatin)、アシピモックス(acipimox)、プロブコール(probucol)、エゼチミブ(ezetimibe)又はデキストロチロキシン(dextrothyroxine)との組み合わせで投与される。

10

## 【0107】

さらなる実施態様によれば、本化合物は、上記の化合物の1又は複数の組み合わせ、例えば、スルホニルウレアとメトホルミン、スルホニルウレアとアカルボース、レパグリニドとメトホルミン、インスリンとスルホニルウレア、インスリンとメトホルミン、インスリン、インスリンとロバスタチン等で投与される。

20

## 【0108】

さらに、本化合物は、1又は複数の抗高血圧剤との組み合わせで投与してもよい。抗高血圧剤の例としては、-ブロッカー、例えばアルプレノロール(alprenolol)、アテノロール(atenolol)、チモロール(timolol)、ピンドロール(pindolol)、プロパノロール(propranolol)、メトプロロール(metoprolol)、ビスオプロロフメレート(bisoprololfumerate)、エスマロール(esmolol)、アセブテロール(acebutolol)、メトプロロール(metoprolol)、アセブトロール(acebutolol)、ベタキソロール(betaxolol)、セリプロロール(celiprolol)、ネビボロール(nebivolol)、テルタトロール(tertatolol)、オキソプレノロール(oxprenolol)、アムソラロール(amisolalol)、カルベジロール(carvedilol)、ラベタロール(labetalol)、-2-受容体ブロッカー、例えばS-アテノロール(atenolol)、OPC-1085、ACE(アンジオテンシン変換酵素)阻害因子、例えばキナプリル(quinapril)、リシノプリル(lisinopril)、エナラプリル(enalapril)、カプトプリル(captopril)、ベナゼプリル(benzephril)、ペリンドプリル(perindopril)、trandolapril(trandolapril)、ホシノプリル(fosinopril)、ラミプリル(ramipril)、シラザプリル(cilazapril)、デラプリル(delapril)、イミダズプリル(imidapril)、モエキシプリル(moexipril)、スピラプリル(spirapril)、テモカプリル.temocapril)、ゾフェノプリル(zofenopril)、S-5590、ファシドトリル(fasidotril)、ヘキストマリオンセル(Hoechst-Marion Roussel):100240(欧洲特許第00481522号)、オマパトリラト(omapatrilat)、ゲモパトリラト(gemopatrilat)及びGW-660511、カルシウムチャネルブロッカー、例えばニフェジピン(nifedipine)、フェロジピン(felodipine)、ニカルジピン(nicardipine)、イスラジピン(isradipine)、ニモジピン(nimodipine)、ジルチアゼン(diltiazem)、アンロジピン(amlodipine)、ニトレンドジピン(nitrendipine)、ベラパミル(verapamil)、ラシジピン(lacidipine)、レルカニジピン(lercanidipine)、アラニジピン(aranidipine)、シルニジピン(cilnidipine)、クレビジピン(clevidipine)、アゼルニジピン(azelnidipine)、バルニジピン(barnidipine)、エフォノジピン(efonodipine)、イアシジピン(iasidipine)、イエミルジピン(iemildipine)、イエルカニジピン(iercanidipine)、マニジピン(manidipine)、ニルバジピン(nilvadipine)、パラニジピン(pranidipine)、

30

40

50

フルニジピン (furnidipine) 、 - ブロッカー、 例えばドキサゾシン (doxazosin) 、ウラピジル (urapidil) 、パラゾシン (prazosin) 、テラゾシン (terazosin) 、ブナゾシン (bunazosin) 及びOPC-28326、利尿剤、 例えばチアジド (thiazides) /スルホンアミド (sulphonamides) ( 例えば、ベンドロフルメタジド (bendroflumetiazide) 、クロロタリドン (chlorothalidone) 、ヒドロクロロチアジド (hydrochlorothiazide) 及びクロパミド (clopamide) ) 、ループ利尿剤 ( 例えば、ブメタニド (bumetanide) 、フロセミド (furosemide) 及びトラセミド (torasemide) ) 及びカリウム保持性利尿剤 ( 例えばアミロリド (amiloride) 、スピロノラクトン (spironolactone) ) 、エンドセリン (endothelin) E T - A アンタゴニスト、 例えばABT-546、アンビリセタン (ambrisetan) 、アトラセントン (atrasentan) 、SB-234551、CI-1034、S-0139及びYM-598、エンドセリンアンタゴニスト、 例えばボセンタン (bosentan) 及びJ-104133、レニン阻害剤、 例えばアリスキレン (aliskiren) 、パソプレシン (vasopressin) V1 アンタゴニスト、 例えばOPC-21268、パソプレシンV2 アンタゴニスト、 例えばトルバプタン (tolvaptan) 、SR-121463及びOPC-31260、B型ナトリウム利尿ペプチドアゴニスト、 例えばネシリチド (Nesiritide) 、アンジオテンシン (angiotensin) II アンタゴニスト、 例えばイルベサルタン (irbesartan) 、カンデサルタシレクセチル (candesartancilexetil) 、ロサルタン (losartan) 、バルサルタン (valsartan) 、テルミサルタン (telmisartan) 、エプロサルタン (eprosartan) 、カンデサルタン (candesartan) 、CL-329167、エプロサルタン (eprosartan) 、イオサルタン (iosartan) 、オルメサルタン (olmesartan) 、プラトサルタン (pratosartan) 、TA-606、及びYM-358、5-HT2 アゴニスト、 例えばフェノルドパン (fenoldopam) 及びケタンセリン (ketanserin) 、アデノシン (adenosine) A1 アンタゴニスト、 例えばナフトピジル (naftopidil) 、N-0861及びFK-352、トロンボキサン (thromboxane) A2 アンタゴニスト、 例えばKT2-962、エンドペプチダーゼ阻害剤、 例えばエカドトリル (ecadotril) 、一酸化窒素アゴニスト、 例えばLP-805、ドーパミン D1 アンタゴニスト、 例えば、MYD-37、ドーパミン D2 アゴニスト、 例えばノロミロール (nolomirole) 、n - 3 脂肪酸、 例えばオマコール (omacor) 、プロスタサイクリン (prostacyclin) アゴニスト、 例えば、トレプロスチニル (treprostinil) 、ベラプロスト (beraprost) 、PGE1 アゴニスト、 例えばエクラプロスト (ecraprost) 、Na+/K+ ATPアーゼ調節剤、 例えば、PST-KR-30450、ワクチン、 例えばPMD-3117、インダパミド (Indapamides) 、CGRP-ユニジーン、グアニル酸シクラーゼ (guanylate cyclase) 刺激剤、ヒドララジン (hydralazine s) 、メチルドーパ (methyldopa) 、ドカルパミン (docarpamine) 、モキソニジン (moxonidine) 、CoA プローベル (provel) 、モンドビオテク (MondoBiotech) -811、がある。  
10  
20  
30  
40

## 【0109】

さらにRemington : The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995 を参照できる。

## 【0110】

さらに、本化合物は、1又は複数のグルココルチコイド受容体アゴニストとの組み合わせで投与してもよい。グルココルチコイド受容体アゴニストの例としては、ベタメタゾン (betametasone) 、デキサメタゾン (dexamethasone) 、ヒドロコルチゾン (hydrocortisone) 、メチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 、プレドニゾロン (prednisolone) 、プレドニゾン (prednisone) 、ベクロメタゾン (beclomethasone) 、ブチシキコルト (butixicort) 、コロベタゾール (clobetasol) 、フルニゾリド (flunisolide) 、フルカチゾン (flucatisone) ( 及び類似体 ) 、モメタゾン (momethasone) 、トリアンシノロニアセトニド (triamicinolonacetonide) 、トリアンシノトンヘキサセトニド (triamicinol hexacetonide) GW-685698、NXC-1015、NXC-1020、NXC-1021、NS-126、P-4112、P-4114、RU-24858及びT-25系がある。

## 【0111】

本発明の化合物と、上記の化合物の1又は複数、及び任意のさらなる医薬活性物質との好適な任意の組み合わせは、本発明の範囲内と考えること解されるべきである。

## 【0112】

## 医薬組成物

本発明の化合物は、単独で投与しても、医薬的に許容可能な担体又は賦形剤との組み合わせで投与してもよく、単回投与でも複数回投与でもよい。本発明による医薬組成物は、医薬的に許容可能な担体又は希釈剤並びに任意の他の既知のアジュバント及び賦形剤との製剤化を、従来技術、例えばRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995に開示されているもので行ってもよい。

## 【0113】

当該医薬組成物は、任意の好適な経路、例えば口、直腸、鼻、肺、局所（例えば頬側及び舌下）、皮膚、経脳槽内、経腹腔内、経膣及び非経口（例えば皮下、筋肉内、鞘内、静脈内及び皮内）経路による投与のために特に製剤化してもよいが、経口が好ましい。好ましい経路は、一般的な病状及び処置される対象の年齢、処置される病状の性質及び選択した有効成分次第であると解される。

10

## 【0114】

経口投与のための医薬組成物には、固体の投薬形態、例えばハードカプセル又はソフトカプセル、錠剤、トローチ、糖衣剤、丸剤、舐剤、粉末及び顆粒がある。必要に応じて、被覆、例えば腸溶性被服での調製ができ、あるいは当業者に周知の方法により有効成分の制御放出、例えば徐放又は持続放出を提供するように製剤化できる。

20

## 【0115】

経口投与のための液体投薬形体には、溶液、エマルション、懸濁物、シロップ及びエリキシルがある。

## 【0116】

非経口投与のための医薬組成物には、滅菌の水性及び非水性の注入可能溶液、分散剤、懸濁剤又はエマルション並びに使用前に滅菌注入可能溶液又は分散剤に再構成される滅菌粉末がある。持続性注入可能製剤はまた、本発明の範囲内であると考える。

## 【0117】

その他の好適な投与形体には、坐剤、スプレー、軟膏、クリーム、ジェル、吸入剤、皮膚パッチ、移植等がある。

## 【0118】

典型的な経口投薬は、約0.001～約100 mg/体重kg/日、好ましくは約0.01～約50 mg/体重kg/日、及びより好ましくは約0.05～約10 mg/体重kg/日の範囲で、1又は複数の投薬で、例えば1～3回の投薬で投与される。正確な投薬量は、投与の頻度及び状態、処置される対象の性別、年齢、体重及び一般的な病状、処置される病状の性質及び感受性、及び処置される任意の合併症、並びに当業者に明らかな要因次第である。

30

## 【0119】

製剤は、当業者に既知の投薬形態単位で、都合良く調製してもよい。1日当たり1又は複数回、例えば1日当たり1～3回の経口投与のための典型的な投薬形態単位としては、0.05～約2000 mg、例えば約0.1～約1000 mg、約0.5～約500 mg、約1 mg～約200 mg、例えば約100 mgを含有させることができる。

40

## 【0120】

非経口投与、例えば静脈内、鞘内、筋肉内及び同等の投与のために、典型的な容量は、経口投与で使用される約半分の容量程度である。

## 【0121】

本発明の化合物は、一般的に、遊離物質として、又は医薬的に許容可能なその塩として利用される。例としては、遊離塩基の用途を有する化合物の酸付加塩、及び遊離酸の用途を有する塩基付加塩がある。「医薬的に許容可能な塩」なる用語は、一般的に好適な有機又は無機の酸と遊離塩基を反応させることにより、又は好適な有機又は無機の塩基と酸を反応させることにより調製する、本発明による使用のための化合物の、非毒性塩のことを言う。本発明による使用のための化合物が遊離塩基を含有する場合、当該塩は、化合物の

50

溶液又は懸濁物を、医薬的に許容可能な酸の化学当量で処理する従来手法で調製する。本発明による使用のための化合物が遊離酸を含有する場合、当該塩は、化合物の溶液又は懸濁物を、医薬的に許容可能な塩基の化学当量で処理する従来手法で調製する。ヒドロキシ基を有する化合物の医薬的に許容可能な塩には、好適なカチオン、例えばナトリウム又はアンモニウムイオンとの組み合わせた状態の当該化合物のアニオンがある。医薬的に許容可能でないその他の塩は、本発明による使用のための化合物の調製に有用な可能性があり、これらは本発明のさらなる態様を形成する。

## 【0122】

非経口投与のために、滅菌水溶液、水性プロピレングリコール又はゴマ油もしくはピーナッツ油中で、本化合物の溶液を使用してもよい。当該水溶液は、必要ならば好適に緩衝され、液体希釈剤を、十分な生理食塩水又はグルコースで最初に等張状態にする。水溶液は、静脈内、筋肉内、皮下内及び腹腔内投与に特に適する。使用される滅菌水溶液媒体は、当業者に既知の標準技術により、全て容易に利用可能である。

10

## 【0123】

好適な医薬担体には、不活性固体希釈剤又は充填剤、滅菌水溶液及び様々な有機溶媒がある。好適な担体の例としては、水、塩溶液、アルコール、ポリエチレングリコール、ポリヒドロキシエトキシレート化ヒマシ油、ピーナッツ油、オリーブ油、シリップ、リン脂質、ゼラチン(*gelatine*)、ラクトース、白土、スクロース、シクロデキストリン、アミロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ゼラチン(*gelatin*)、寒天、ペクチン、アカシア、セルロースのステアリン酸又は低級アルキルエーテル、ケイ酸、脂肪酸、脂肪酸アミン、脂肪酸モノグリセリド及びジグリセリド、ペンタエリスリトール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、ヒドロキシメチルセルロース及びポリビニルピロリドンがある。同様に、担体又は希釈剤は、当業者に既知の任意の好適な放出物質、例えば、モノステアリン酸グリセリン又はジステアリン酸グリセリンを、単独で又はワックスとの混合状態で含んでもよい。製剤はまた、潤滑剤、乳化剤及び懸濁剤、保存剤、甘味剤又は香料を含んでもよい。

20

## 【0124】

本発明の化合物と医薬的に許容可能な担体との組み合わせにより形成された医薬組成物は、その後開示された投与経路に適する様々な投薬形態で容易に投与される。製剤は医薬業界で既知の方法により、投薬形態単位でうまく提供してもよい。

30

## 【0125】

経口投与に適する本発明の製剤は、各々が規定の有効成分量を含有する、分離した単位、例えばカプセル又は錠剤として存在してもよく、これは好適な賦形剤を含んでもよい。これらの製剤は、水性又は非水性液体中の溶液又は懸濁物として、又は水中油もしくは油中水の液体エマルションとして、粉末又は顆粒の形態でもよい。

## 【0126】

経口使用を意図された組成物は、任意の既知の方法により調製してもよく、医薬的に洗練され且つ口当たりの良好な調製物を提供するため、当該組成物は甘味剤、香料、着色剤、及び保存剤からなる群から選択される1又は複数の剤を含有してもよい。錠剤は、有効成分を、錠剤の製造に適する、非毒性の医薬的に許容可能な賦形剤との混合状態で含有してもよい。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムがあり、造粒剤及び崩壊剤には、例えばコーンスターク又はアルギン酸があり、結合剤には、例えばスターク、ゼラチン又はアカシアがあり、及び滑沢剤には、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクがあり得る。錠剤は未被覆でもよいし、消化管において、崩壊及び吸収を遅延させ、その結果長時間にわたり持続する作用を提供するための既知の技術により被覆してもよい。例えば、時間遅延物質、例えば、モノステアリン酸グリセリン又はジステアリン酸グリセリンを使用できる。これらはまた、米国特許第4,356,108号、4,166,452号、及び4,265,874号に記載の技術(参照により本明細書に組み込まれる)により被覆し、制御放出用の浸透圧治療錠剤を形成してもよい。

40

50

## 【0127】

経口使用のための製剤はまた、有効成分を不活性固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリンと混合する、ハードゼラチンカプセル、又は有効成分を水又は油媒体、例えばピーナッツ油、液体パラフィン、又はオリーブ油と混合する、ソフトゼラチンカプセルとして提供してもよい。

## 【0128】

水性懸濁物は、活性化合物を、水性懸濁物の製造に適する賦形剤との混合状態で含有してもよい。当該賦形剤は、懸濁剤、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム及びアカシアガムであり、分散又は湿潤剤は、自然発生的なホスファチド、例えばレクチン、又は脂肪酸とアルキレンオキシドの縮合生成物、例えばステアリン酸ポリオキシエチレン、又は長鎖脂肪アルコールとエチレンオキシドの縮合生成物、例えばヘプタデカエチル-エネオキシセタノール、又は脂肪酸から誘導された部分エステル及びヘキシトールとエチレンオキシドの縮合生成物、例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトール、又は脂肪酸及びヘキシトール無水物から誘導された部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えば、モノオレイン酸ポリエチレンソルビタンがある。水性懸濁物は、1又は複数の着色剤、1又は複数の香料、及び1又は複数の甘味剤、例えばスクロース又はサッカリンを含有してもよい。

10

## 【0129】

油状懸濁物を、植物油中、例えばラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油もしくはココナッツ油中で、又は無機油中、例えば液体パラフィン中で、有効成分を懸濁させることにより製剤化してもよい。当該油状懸濁物は、増粘剤、例えば蜜ろう、硬化パラフィン又はセチルアルコールを含有してもよい。上記に示したような甘味剤及び香料を、口当たりの良好な経口調製物を提供するために添加してもよい。これら組成物を、アスコルビン酸等の抗酸化剤の添加により保存してもよい。

20

## 【0130】

水の添加により、水性懸濁物の調製に適する分散する粉末及び顆粒は、分散剤又は湿潤剤、懸濁剤及び1又は複数の保存剤との混合状態で活性化合物を提供する。好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤は、既に上記記載のものにより例示されている。さらなる賦形剤、例えば甘味剤、香料、及び着色剤が存在してもよい。

30

## 【0131】

本発明による使用のための化合物を含んでなる医薬組成物は、水中油エマルションの形態でもよい。油相は、植物油、例えばオリーブ油又はピーナッツ油か、又は無機油、例えば液体パラフィンか、又はその混合物があり得る。好適な乳化剤は、天然のゴム、例えばアカシアゴム又はトラガカントゴム、天然のホスファチド、例えば大豆、レクチン、及び脂肪酸とヘキシトール無水物から誘導されたエステル又は部分エステル、例えばモノオレイン酸ソルビタン、及び当該部分エステルとエチレンオキシド縮合生成物、例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンがある。乳化はまた、甘味剤及び香料を含有してもよい。

40

## 【0132】

シロップ及びエリキシルは、甘味剤、例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール又はスクロースと共に製剤化してもよい。当該製剤はまた、粘滑剤、保存剤並びに香料及び着色剤を含有してもよい。医薬組成物は、滅菌注入可能な水性又は油性懸濁物の形態でもよい。この懸濁物は、好適な上記の分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を使用する既知の方法により製剤化してもよい。滅菌注入可能調製物はまた、滅菌注入可能な溶液又は懸濁物であって、非毒性の非経口的に受容可能な希釈剤又は溶媒中の、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液でもよい。受容可能な媒体及び溶媒の中で、使用できるものは、水、リンガー溶液、及び等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、滅菌の固定油は、溶媒又は懸濁する媒体として都合よく使用される。この目的のため、任意の合成モノグリセリド又はトリグリセリドを使用する無刺激性固定油を使用してもよい。さらに、例えばオレ

50

イン酸などの脂肪酸は、注入可能な調製物における使用が見出されている。

【0133】

組成物は、本発明の化合物の直腸投与のための坐剤の形態でもよい。これらの組成物は、通常の温度で固体であるが直腸温度で液体であるため、直腸で溶解して薬物を放出する、好適な非刺激性の賦形剤と、薬物を混合することにより調製できる。当該物質には、例えばココアバター及びポリエチレングリコールがある。

【0134】

局所使用のために、本発明の化合物を含有するクリーム、軟膏、ゼリー、懸濁物の溶液等も考慮される。この応用の目的に応じて、局所応用は洗口剤及びうがい剤を含むものとする。

10

【0135】

本発明による使用のための化合物はまた、リポソーム送達系、例えば小単層ベシクル、大単層ベシクル、及び多層ベシクルの形態で投与してもよい。リポソームは様々なリン脂質、例えばコレステロール、ステアリルアミン、又はホスファチジルコリン等から形成することができる。

【0136】

さらに、本発明により使用される化合物には、水又は従来の有機溶媒を伴う溶媒を形成するものがあつてもよい。当該溶媒はまた、本発明の範囲に包含される。

20

【0137】

すなわち、さらなる実施態様によれば、本発明による使用のための化合物、又は医薬的に許容可能な塩、溶媒、又はそのプロドラッグ、及び1又は複数医薬的に許容可能な担体、賦形剤、又は希釈剤を含んでなる医薬組成物が提供される。

【0138】

経口投与のために固体担体が使用される場合、調製物を、粉末又はペレット上でハードゼラチンカプセル中に設置して錠剤化してもよく、又はそれをトローチ又は舐錠の形態にすることも可能である。固体担体の量は広範囲であるが、通常約25 mg～約1 gである。液体担体が使用される場合、調製物を、シロップ、エマルション、ソフトゼラチンカプセル又は滅菌注入可能液体、例えば水性又は非水性液体の懸濁物又は溶液の形態でもよい。

【0139】

従来の錠剤化技術により調製した典型的な錠剤には以下のものがある。

30

中心部：

【表1】

活性化合物 (遊離化合物又はその塩として)	5.0 mg
ラクトサム (Lactosum) (欧洲薬局方)	67.8 mg
微結晶セルロース (アビセル)	31.4 mg
Amberlite (登録商標) IRP88*	1.0 mg
ステアリン酸マグネシウム (欧洲薬局方)	適量

40

被覆部：

【表2】

ヒドロキシプロピルメチルセルロース Mywacett 9-40 T**	およそ 9 mg およそ 0.9 mg
--	------------------------

\* ポラクリリン (Polacrilin) カリウム N F、錠剤崩壊剤、Rohm and Haas

50

\*\* フィルムコーティング用の可塑剤として使用されるアシル化モノグリセリド

【0140】

本発明の化合物は、哺乳類、特にそれが必要なヒトの患者に投与できる。当該哺乳類にはまた、動物、例えば家庭のペットのような家畜、及びたとえば野生の非家畜の両方が含まれる。

【0141】

本発明はまた、本発明の化合物を調製する以下の方法に関する。

先述の記載に開示した特性は、別個にでも、その任意の組み合わせでも、その様々な形態で本発明を実現するための要素となり得る。

【0142】

ここで、本明細書に引用された全ての参考文献、例えば刊行物、特許出願及び特許は、各参考文献が個々に及び具体的に参照により組み込まれることを指示され、且つ本明細書中でその全体で説明されたのと同程度に、参照として組み込まれる。

全ての表題及び副標題は、利便性のために本明細書中で使用しただけであり、いかなる手法においても本発明を制限するものとして解釈されない。

全ての可能な変更例での上記の要素の任意の組み合わせは、本明細書に特に指示がない場合、又は明確に文脈により否定されない限り、本発明に包含される。

本発明を記述する文脈において使用される、「単数の (a) 及び (an)」 「その (the)」なる語及び同等の指示語は、本明細書に特に指示がない場合、又は明確に文脈により否定されない限り、单一物及び複数物の両方を網羅するものと解される。

【0143】

本明細書における値の範囲の記載は、本明細書で特に指示がない場合、単にその範囲内の個別の値を、個々に記載することを省略する方法として提供する意図であり、各別個の値が、それが個別に本明細書中に引用されているのと同等に明細書中に組み込まれる。特に断りがない限り、本明細書で提供された全ての値は、対応する概略値の代表例である（例えば、具体的な因子又は測定に関して提供される全ての正確な典型的値は、必要に応じて、「約」で変更された対応する概略測定値を提供することも考慮される）。

【0144】

本明細書に記載された全ての方法は、特に指示のない限り、又は文脈により明確に否定されない限り、任意の適切な順序で行うことができる。

本明細書で提供される、任意の及び全ての例の使用、又は例示する言語（例えば「例えば」）は、特に指示がない限り、単に本発明をより明確にする意図しかなく、本発明の範囲に制限を与えるものではない。明細書中のどんな言語も、同等のものが明確に言及されない限り、指示する任意の要素が本発明の原理に必須であると解釈されるべきではない。

。

【0145】

本明細書における特許書類の引用及び組み込みは、単に利便性のためだけに行われ、当該特許書類の有効性、特許可能性及び／又は権利行使可能性の観点を反映するものでは決してない。

【0146】

1又は複数の要素に関して「含んでなる (comprising)」、「有する (having)」又は「含有する (containing)」なる用語を使用する、本発明の任意の態様又は実施態様の本明細書における記載は、特に指示のない限り、又は文脈により明確に否定されない限り、具体的な1又は複数の要素（を）「からなる (consists of)」、「基本的に～からなる (consists essentially of)」、又は「実質的に含んでなる (substantially comprises)」、本発明の類似する態様又は実施態様を提供する意図である（例えば、本明細書で記載された具体的な要素を含んでなる製剤は、特に指示のない限り、又は文脈により明確に否定されない限り、その要素からなる製剤を記載しているとも解されるべきである）。

【0147】

本発明は、本明細書に示された態様又は請求において、記載された主題の全ての変更例

10

20

30

40

50

及び同等例を、適用法により許される最大限まで含むものである。

【0148】

本発明はさらに、以下の代表的な実施例において例示されるが、いかなる手法においても本発明の範囲を限定する意図はない。

【実施例】

【0149】

以下の実施例及び一般的方法は、明細書中及び合成スキーム中で同定された一般式(I)の中間化合物及び最終生成物に言及する。本発明の一般式(I)の化合物の調製は、以下の実施例を用いて詳細に記載する。場合によっては、本発明の開示範囲内に誘導された各化合物に、記載の通りに適用できない可能性もある。これが発生する化合物は当業者により容易に認識されるであろう。この場合、その反応を、当業者に既知の従来の変更により、つまり干渉基の適切な保護により、他の従来試薬の変化により、又は反応条件の定型的な変更により、実施を成功させることができる。あるいは、本明細書に開示された又は別の従来の他の反応は、本発明の対応する化合物の調製に適用可能である。全ての調製方法において、全ての出発物質は、既知であるか、既知の出発物質から容易に調製できる。化合物の構造は、元素分析により確認しても、必要に応じて表題化合物号物における特徴的なプロトンを割り当てられるピークが示される、核磁気共鳴(NMR)により確認してもよい。<sup>1</sup>H NMRシフト( $\delta$ <sub>H</sub>)は、内部参照基準としてのテトラメチルシランから低磁場へ、百万分の一(ppm)単位で与えられる。M.p.は融点であり、0°で補正されたものが与えられる。カラムクロマトグラフィは、W. C. Still et al., J. Org. Chem. 43: 2923 (1978) on Merck silica gel 60 (Art. 9385) に記載の技術を用いて実施した。HPLC分析は、5 μm C18 4 × 250 mmカラムで、流速 = 1 mL/min、実施例の節で記載の通り、水とアセトニトリルの様々な混合比での溶出を用いて実施する。

【0150】

調製 HPLC :

カラム : 1.9 × 15 cm Waters Xterra RP-18。バッファ: リニアグラジエント、~95% MeCN(水中)で15分、0.1% TFA、流速15 mL/min。溜まったフラクションは、MeCNが除去されるまで、真空下で蒸発乾固させても真空下で蒸発させてもよく、その後凍結させ、凍結乾燥する。

【0151】

実施例中で使用される略記は以下の意味を有する。

10

20

30

## 【表3】

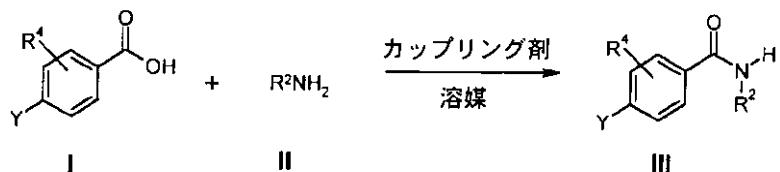
A D D P	1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン	
C D C I <sub>3</sub>	重クロロホルム	
D C M	ジクロロメタン	
D E A D	1,1'-アゾジカルボン酸ジエチル	
D I A D	1,1'-アゾジカルボン酸ジイソプロピル	
D I C	N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド	
D M A P	4-ジメチルアミノピリジン	10
D M F	N,N-ジメチルホルムアミド	
D M S O-d <sub>6</sub>	ヘキサ重水素ジメチルスルホキシド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
D I P E A	ジイソプロピルエチルアミン	
E D C	1-(3-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	
E t O A c	酢酸エチル	
E t O H	エタノール	
H O B T	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	
h r s	時間	
M C P B A	メタークロロ過安息香酸	20
M e C N	アセトニトリル	
m i n	分	
N M P	N-メチルピロリジノン	
T E A	トリエチルアミン	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T H F	テトラヒドロフラン	
T L C	薄層クロマトグラフィ	

## 【0152】

一般的方法A

【化10】

30



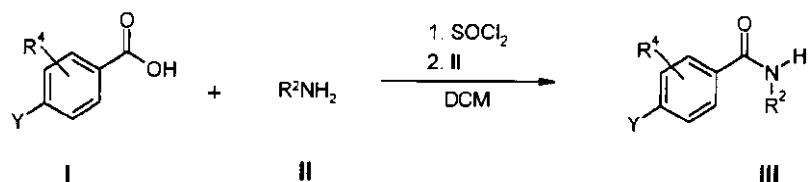
40

上記式中、Yは-X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>-R<sup>3</sup>である。カップリング剤（例えば、乾燥D M F中のH O B T、E D C及びD I P E A）を用いる標準アミド結合形成条件下で、酸（I）（式中、R<sup>4</sup>及びYは上記定義の通りである）をアミン（II）（式中、R<sup>2</sup>は上記定義の通りである）と共にさせることにより、アミド（III）（式中、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>及びYは上記定義の通りである）を得る。アミン（II）は単一の異性体として又は2つの異性体の混合物として使用され、したがってアミド（III）は2つの異性体の混合物として又は単一の異性体として単離される。

## 【0153】

一般的方法B

## 【化11】



10

上記式中、Yは $-X^1-X^2-X^3-R^3$ である。酸(I)(式中、 $R^4$ 及びYは上記定義の通りである)と塩化チオニルとの反応により、対応する酸塩化物を形成し、その後溶媒(DCM、DMF、THF、NMP等)中の塩基性条件下(例えばトリエチルアミン、DIPA、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 等)で、当該酸塩化物をアミン(II)(式中、 $R^2$ は上記定義の通りである)と反応させ、アミド(III)(式中、 $R^2$ 、 $R^4$ 及びYは上記定義の通りである)を得る。アミン(II)は単一の異性体として又は2つの異性体の混合物として使用され、したがってアミド(III)は2つの異性体の混合物として又は単一の異性体として単離される。

## 【0154】

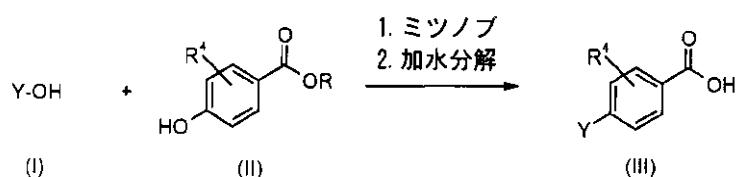
あるいは、同様な塩基性条件下で、酸(I)(式中、 $R^4$ 及びYは上記定義の通りである)に対応する酸塩化物を、アミン(II)(式中、 $R^2$ は上記定義の通りである)との反応に直接使用できる。

20

## 【0155】

一般的方法C

## 【化12】



30

上記式中、Yは $-X^1-X^2-X^3-R^3$ である。溶媒(例えばTHF、ジオキサン、DCM)中で、ホスフィン試薬(例えば、トリフェニルホスフィン又はトリブチルホスフィン)をジアゾカルボニル試薬(例えば、DEAD、DIAE、ASSP)と共に使用する標準ミツノブ条件下、アルコール(I)(式中、Yは上記定義の通りである)を安息香酸エステル(II)(式中、RはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルであり、 $R^4$ は上記定義の通りである)と共に反応させ、酸(III)(式中、Y及び $R^4$ は上記定義の通りである)を得る。

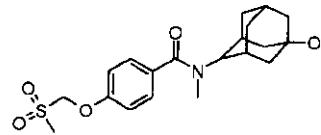
40

【化13】

化合物	分子	L C - M S (m/z)
N - (5 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) - 4 - メタンスルホニル メトキシベンザミド		380

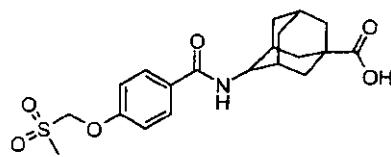
【化14】

N - (5 - ヒドロキシ - トリシクロ  
[3.3.1.1.3.7] デカン - 2 -  
イル) - 4 - メタンスルホニル  
メトキシ - N - メチル - ベンザミド



m/z: 394

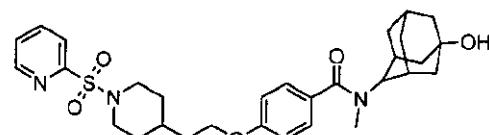
4 - (4 - メタンスルホニルメトキシ  
- ベンゾイル - アミノ) - アダマン  
タン - 1 - カルボン酸



408

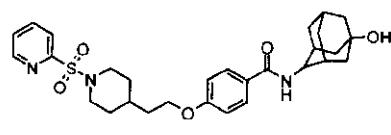
10

N - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン  
- 2 - イル) - N - メチル - 4 -  
{2 - [1 - (ピリジン - 2 -  
スルホニル) - ピペリジン - 4 -  
イル] - エトキシ} - ベンザミド

554  
(M+)

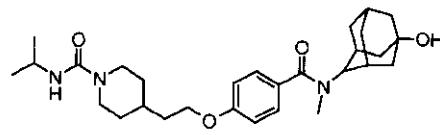
20

N - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン  
- 2 - イル) - 4 - {2 - [1 -  
(ピリジン - 2 - スルホニル) -  
ピペリジン - 4 - イル] - エトキシ}  
- ベンザミド

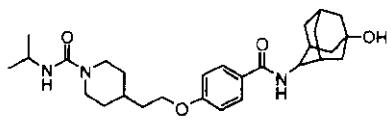
540.1  
(M+H)

30

4 - (2 - {4 - [(5 - ヒドロキシ  
- アダマンタン - 2 - イル) - メチル  
- カルバモイル] - フェノキシ} -  
エチル) - ピペリジン - 1 -  
カルボン酸イソプロピルアミド

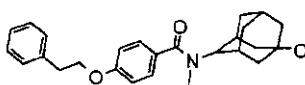
498  
(M+H)

4 - (2 - {4 - [(5 - ヒドロキシ  
- アダマンタン - 2 - イルカルバ  
モイル) - フェノキシ] - エチル} -  
ピペリジン - 1 - カルボン酸  
イソプロピルアミド

484.2  
(M+H)

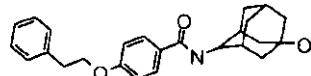
40

N - (5 - ヒドロキシ - トリシクロ  
[3.3.1.1.3.7] デカン - 2 -  
イル) - N - メチル - 4 - フェン  
エチルオキシ - ベンザミド

m/z: 406.7  
(M+H)

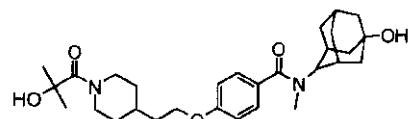
【化15】

N-(5-ヒドロキシトリシクロ[3.3.1.1.3.7]デカン-2-イル)-4-フェンエチルオキシベンザミド



m/z:392.6  
(M+1)

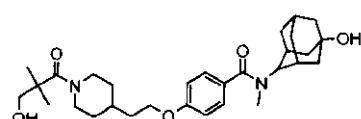
4-{2-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピニル)-ピペリジン-4-イル]-エトキシ}-N-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-N-メチルベンザミド



500  
(M+1)

10

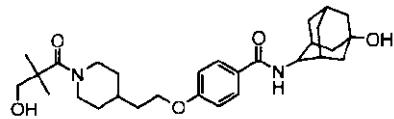
4-{2-[1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピニル)-ピペリジン-4-イル]-エトキシ}-N-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-N-メチルベンザミド



514  
(M+1)

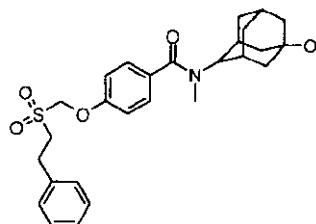
20

4-{2-[1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピニル)-ピペリジン-4-イル]-エトキシ}-N-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-ベンザミド



499.8  
(M+H)

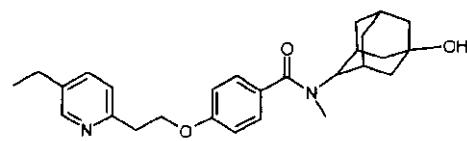
N-(5-ヒドロキシトリシクロ[3.3.1.1.3.7]デカン-2-イル)-N-メチル-4-(2-フェニルエタンスルホニルメトキシ)-ベンザミド



m/z:484  
(1A)

30

4-[2-(5-エチルピリジン-2-イル)-エトキシ]-N-(5-ヒドロキシトリシクロ[3.3.1.1.3.7]デカン-2-イル)-N-メチルベンザミド

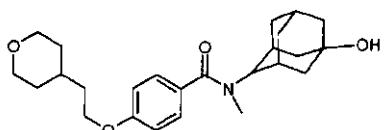


436  
(M+1)

40

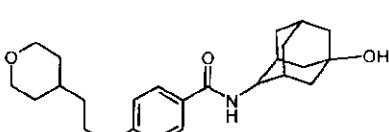
## 【化16】

N-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-N-メチル-4-[2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-エトキシ]-ベンザミド



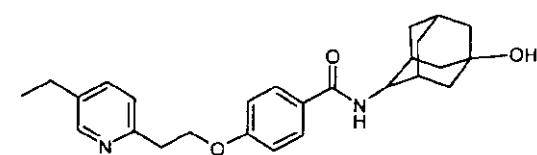
415  
(M+1)

N-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4-[2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-エトキシ]-ベンザミド



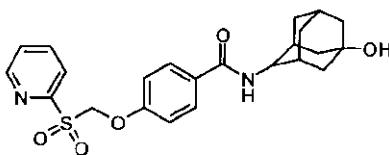
400.8  
(M+1)

4-[2-(5-エチルピリジン-2-イル)-エトキシ]-N-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-ベンザミド



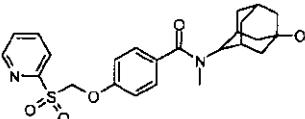
422  
(M+2)

N-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4-(ピリジン-2-スルホニルメトキシ)-ベンザミド



443  
(M+)

N-(5-ヒドロキシトリシクロ[3.3.1.1.3.7]デカン-2-イル)-N-メチル-4-(ピリジン-2-スルホニルメトキシ)-ベンザミド



m/z:457

30

## 【0156】

## 実施例1

4-アミノ-1-ヒドロキシアダマンタン

Tetrahedron 1968, 24, 5369に記載の通りに調製した。

## 【0157】

## 実施例2

4-アミノ-アダマンタン-1-カルボン酸メチルエステル

4-オキソ-アダマンタン-1-カルボン酸メチルエステル(6.5 g, 31.2 mmol)(J. Org. Chem. 1983, 48, 1101に従って調製)をMeOH(75 ml)中に溶解させた。この溶液に、10% Pd-C(1 g)、その後ギ酸アンモニウムを添加した。反応混合物を還流させながら1時間加熱し、その後室温まで冷却し、ハイフロ床(hyflo bed)を通して濾過した。透明な濾液を減圧下で濃縮し、残存物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。水層を分離し、10% NaOH溶液で塩基性にし、EtOAcで抽出した。混合した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去し4-アミノ-アダマンタン-1-カルボン酸メチルエステル(5g, 77%)を得た。LC-MS(m/z): 210(M+1)。

## 【0158】

40

50

## 実施例 3

(5 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) カルバミン酸tert - プチルエステル  
ギ酸アンモニウム (10 g, 0.15 mol) を、MeOH (50ml) 中の 5 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - オン (4.5 g, 0.027 mol, Tetrahedron 1968, 24, 5369に記載の通りに調製) 溶液に添加した。その後10% Pd - C (500 mg) を慎重に添加し、溶液を還流させながら1時間加熱した。その後、セライトを通して濾過し、この濾液をトリエチルアミン (11.2 ml, 0.081 mol) 及びBoc無水物 (7.06 g, 0.0324 mol) に添加した。溶液を4時間20で攪拌し、その後減圧下で濃縮した。残存物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮し (5 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) カルバミン酸tert - プチルエステル (7 g, 96%)を得た。LC-MS (m/z) : 168 (M+1)。<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 6.8 (d, 1H), 6.7 (brs, 1H), 3.45 (d, 1H), 2.0 (s, 1H), 1.75-1.95 (m, 4H), 1.5-1.7 (m, 6H), 1.35 (s, 9H), 1.25 (t, 2H)。

## 【0159】

## 1 - ヒドロキシ - 4 - メチルアミノ - アダマンタン

水素化リチウムアルミニウム (0.711 g, 0.018 mol) をTHF (50 ml) 中の (5 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) カルバミン酸tert - プチルエステル (1 g, 0.0037 mol) 溶液に、窒素雰囲気下0で添加した。スラリーを還流させながら5時間加熱した。その後、0に冷却し、30% NaOH溶液 (12 ml) で反応停止させ、濾過した。濾液を濃縮し、2 - メチルアミノアダマンタン - 5 - オールを白色固体として得た (0.6 g, 90%)。LC-MS (m/z) : 181.9 (M+1)。<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 4.3 (s, 1H), 4.2 (s, 1H), 2.4 (s, 0.7H), 2.3 (s, 0.3H), 2.2 (s, 3H), 1.8-2.0 (m, 5H), 1.5-1.6 (m, 5H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.2 (m, 2H)。

## 【0160】

## 実施例 4

## N - Boc - 4 - (2 - ピペリジン - 4 - イル) - 安息香酸エステル

N - Boc - 4 - ピペリジンエタノール (15 g, 65 mmol) 及び4 - ヒドロキシ安息香酸エチル (11 g, 65 mmol) を、N<sub>2</sub>条件下で乾燥THF (750 ml) 中に溶解させた。ここに、トリ - n - プチルホスフィン (24 ml, 98 mmol) 及びADDP (25 g, 98 mmol) を添加し、懸濁物を得て、これを20で一晩攪拌した。混合物を真空下で100 mlになるまで濃縮して濾過し、シリカゲルを用いて濾液を蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィ (EtOAc / ヘプタン 1 : 4) により表題化合物を24 g得た。LC-MS (m/z) : 401 (M+23)。

## 【0161】

以下の化合物は実施例4の類似方法により調製した。

## N - Boc - 4 - (2 - ピペリジン - 4 - イル) 安息香酸ベンジルエステル

N - Boc - 4 - ピペリジンエタノール及び4 - ヒドロキシ安息香酸ベンジルから調製した。LC-MS (m/z) : 341 (M+1)。

4 - [2 - (5 - エチル - ピリジン - 2 - イル) - エトキシ] - 安息香酸エチルエステル  
5 - エチル - 2 - ピリジンエタノール及び4 - ヒドロキシ安息香酸エチルから調製した。LC-MS (m/z) : 300 (M+1)。

## 【0162】

## 実施例 5

## 4 - [2 - (5 - エチル - ピリジン - 2 - イル) - エトキシ] - 安息香酸

4 - [2 - (5 - エチル - ピリジン - 2 - イル) - エトキシ] - 安息香酸エチルエステルをエタノール (25 ml) 中に溶解させ、そこにNaOH (1 N, 10 ml) を添加し、溶液を20で一晩攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、HCl (1 N, 25 ml) に溶解させ、得られた溶液をEtOAcで抽出した (3 × 25 ml)。混合した有機抽出物を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、蒸発させて、表題化合物を得た。LC-MS (m/z) : 300 (M+1)。

## 【0163】

以下の化合物は実施例5の類似方法により調製した。

## 4 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - エトキシ] - 安息香酸

10

20

30

40

50

4 - [ 2 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - エトキシ ] - 安息香酸から調製した。

【 0 1 6 4 】

実施例 6

4 - ( 2 - ピペリジン - 4 - イル - エトキシ ) - 安息香酸エチル

T F A ( 25 ml ) を、 D C M ( 100 ml ) 中の N - Boc - 4 - ( 2 - ピペリジン - 4 - イル - エトキシ ) - 安息香酸エチルエステル ( 8.5 g, 22 mmol ) 溶液に添加した。一晩攪拌後、溶媒を蒸発させ、表題化合物を T F A 塩として 10 g 得た。LC-MS ( m/z ) : 279 ( M+1 )。

【 0 1 6 5 】

4 - [ 2 - ( 1 - イソプロピルカルバモイル - ピペリジン - 4 - イル ) - エトキシ - 安息香酸エチル ] 10

4 - ( 2 - ピペリジン - 4 - イル - エトキシ ) - 安息香酸エチル ( 1.0 g of the TFA salt, 2.6 mmol ) を D C M ( 10 ml ) 中に溶解させ、そこに D I P E A ( 1.3 ml, 7.7 mmol ) 及びイソシアニ酸イソプロピル ( 0.33 g, 3.8 mmol ) を添加した。反応混合物を、 20 で一晩振とうした。シリカゲル ( 10 ml ) を添加し、溶媒を真空下で除去した。フラッシュクロマトグラフィ ( E t O A c / ヘプタン 35 : 65 55 : 45 ) により、表題化合物を 0.67 g 得た。LC-MS ( m/z ) : 364 ( M+2 )。

【 0 1 6 6 】

4 - [ 2 - ( 1 - イソプロピルカルバモイル - ピペリジン - 4 - イル ) - エトキシ ] - 安息香酸 ] 20

4 - [ 2 - ( 1 - イソプロピルカルバモイル - ピペリジン - 4 - イル ) - エトキシ - 安息香酸エチル ( 0.67 g, 1.8 mmol ) をエタノール ( 25 ml ) 中に溶解させ、そこに N a O H ( 1 N, 10 ml ) を添加し、溶液を 20 で一晩攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、 H C l ( 1 N, 25 ml ) 中に溶解させ、得られた溶液を E t O A c で抽出した ( 3 × 25 ml ) 。混合した有機抽出物を乾燥させ ( M g S O 4 ) 、蒸発させ、表題化合物を 0.62 g 得た。LC-MS ( m/z ) : 336 ( M+2 )。

【 0 1 6 7 】

以下の化合物は実施例 6 の類似方法により調製した。

4 - { 2 - [ 1 - ( 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - エトキシ } - 安息香酸 ] 30

N - Boc - 4 - ( 2 - ピペリジン - 4 - イル ) 安息香酸エチルエステルから調製し、最終的なアルカリ加水分解の前に、 4 - ( 2 - ピペリジン - 4 - イル ) 安息香酸エチルを、以下に記載の対応するカルバミドに変更した点が異なる。LC-MS ( m/z ) : 351 ( M+2 )。

【 0 1 6 8 】

カルバミド形成

2 , 2 - ジメチル - 3 - ヒドロキシプロピオン酸 ( 300 mg, 2.5 mmol ) 、 H O B T ( 583 mg, 3.8 mmol ) 、 E D C ( 487 mg, 2.5 mmol ) 、及び 4 - ( 2 - ピペリジン - 4 - イル - エトキシ ) - 安息香酸エチル ( T F A 塩で 1.0 g, 2.5 mmol ) を D M F ( 2.5 ml ) 中に懸濁させ、その後 D I P E A ( 0.44 ml, 2.5 mmol ) を添加した。反応混合物を 20 で一晩攪拌し、真空下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィで精製し ( E t O A c / ヘプタン 30 : 70 50 : 50 ) 、所望のカルボキサミドを 0.71 g 得た。 40

【 0 1 6 9 】

4 - { 2 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピニル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - エトキシ } - 安息香酸

N - Boc - 4 - ( 2 - ピペリジン - 4 - イル ) 安息香酸エチルエステルから調製し、最終的なアルカリ加水分解の前に、 4 - ( 2 - ピペリジン - 4 - イル ) 安息香酸エチルを、上記の 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピオニ酸を有する対応するカルバミドに変更した点が異なる。LC-MS ( m/z ) : 337 ( M+1 )。

【 0 1 7 0 】

4 - { 2 - [ 1 - ( ピリジン - 2 - スルホニル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - エトキシ }

50

- 安息香酸

N - Boc - 4 - ( 2 - ピペリジン - 4 - イル - エトキシ ) - 安息香酸ベンジルエステルから調製し、最終的なアルカリ加水分解の前に、4 - ( 2 - ピペリジン - 4 - イル - エトキシ ) - 安息香酸ベンジルを、以下に記載の対応するピリジンスルホンアミドに変更した点が異なる。LC-MS (*m/z*) : 391 (M+1)。

【 0 1 7 1 】

スルホンアミド形成

2 - ピリジンスルホニルクロリド（塩酸塩、0.85 g, 4.0 mmol）を、DCM (20 ml) 中の 4 - ( 2 - ピペリジン - 4 - イル - エトキシ ) - 安息香酸ベンジル (0.93 ml, 5.3 mol) 溶液に添加し、溶液を 20 ℃ で一晩攪拌した。溶媒除去及びフラッシュクロマトグラフィでの精製 (100% DCM / 10% EtOAc (DCM 中)) により、所望のスルホンアミドを提供する。

【 0 1 7 2 】

実施例 7

4 - メタンスルフィニルメトキシ - 安息香酸エチルエステル

NaH (鉱物油中、60%、3.4 g, 84 mmol) を、乾燥 DMF (100 ml) 中の 4 - ヒドロキシ安息香酸エチル (10 g, 60 mmol) 溶液に添加し、混合物を 20 ℃ で 30 分間攪拌した。その後、クロロメチルメチルスルフィド (6.0 ml, 72 mmol) を添加し、攪拌を 20 ℃ で一晩継続した。水 (100 ml) を添加し、水相をジエチルエーテルで抽出した。混合した有機層を塩化アンモニウム (飽和水溶液) で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空下で濃縮した。

残存物を DCM 中に溶解させ、0 ℃ に冷却後、MCPBA (12 g, 72 mmol) を徐々に添加した。混合物を 20 ℃ で 30 分間攪拌し、それを水で洗浄し、さらに水 50 ml で攪拌し、1 N NaOH で pH ~ 8 に中性化した。乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 及び溶媒の蒸発により、粗物質を得て、これをフラッシュクロマトグラフィ (EtOAc) により精製し、表題化合物を 6.7 g 得た。LC-MS (*m/z*) : 244 (M+2)。

【 0 1 7 3 】

4 - クロロメトキシ - 安息香酸エチルエステル

塩化アセチル (0.39 ml, 5.4 mmol) を、DCM (40 ml) 中の 4 - メタンスルフィニルメトキシ - 安息香酸エチルエステル (1.2 g, 5.0 mmol) 溶液に 0 ℃ で添加した。温度を 2 時間かけて 20 ℃ まで上昇させ、溶媒を除去し、表題化合物を 1.2 g 得た。

【 0 1 7 4 】

4 - ( ピリジン - 2 - スルホニルメトキシ ) - 安息香酸

NaH (鉱物油中、60%、0.56 g, 14 mmol) を、乾燥 DMF (25 ml) 中の 2 - メルカプトピリジン (1.1 g, 10 mmol) 溶液に添加し、混合物を 20 ℃ で 10 分間攪拌した。4 - クロロメトキシ - 安息香酸エチルエステル (2.0 g, 9.3 mmol) の添加後、反応物を 20 ℃ で一晩攪拌した。水を添加し、水相をジエチルエーテルで抽出した。混合した有機層を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空下で濃縮し、粗物質を得た。フラッシュクロマトグラフィ (EtOAc / ヘプタン 1 : 4) により精製し、所望のスルフィドを得た。

このスルフィドを酢酸 (35 ml) 中に溶解させ、過酸化水素 (水中 35%、6 ml) を少量ずつ 24 時間かけて添加した。蒸発及びフラッシュクロマトグラフィ (EtOAc / ヘプタン 1 : 4) での精製により、そのエステルを 0.8 g 得た。これを EtOH 中の NaOH (1 N 5 ml) で一晩処理することにより加水分解した。溶媒を除去し、残存物を水 (5 ml) 中に溶解させた。ジエチルエーテルで洗浄し、水相を HCl (1 N で、pH ~ 4 ~ 5 まで) で酸性にすることにより、濾過により捕集した表題化合物を 0.6 g 得た。LC-MS (*m/z*) : 294 (M+1)。

【 0 1 7 5 】

実施例 8

4 - メタンスルホニルメトキシ - 安息香酸ベンジルエステル

10

20

30

40

50

N a H (鉱物油中、60%、2.6 g, 65 mmol) を、乾燥 D M F (100 ml) 中の 4 - ヒドロキシ安息香酸ベンジル (10 g, 44 mmol) 溶液に添加した。混合物を20 で30分間攪拌し。その後クロロメチルメチルスルフィド (5.9 ml, 70 mmol) を滴下しながら添加した。一晩攪拌後、水を添加し、混合物をジエチルエーテルで抽出した。混合した有機層を塩化アンモニウム (飽和水溶液) で洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、蒸発させた。粗物質を D C M (250 ml) 中に溶解させ、0 に冷却後、M C P B A (水中35%、27 ml, 110 mmol) を徐々に添加した。反応混合物を0 で30分間攪拌し、温度を20 に到達させた。1 時間攪拌後、混合物を濾過し、濾液を水で洗浄した (水層の pH を 1 N NaOH で 6 ~ 7 に調節した)。有機層を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) させ、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ (EtOAc / ヘプタン 1 : 1) により精製し、表題化合物を得た。LC-MS (m/z) : 343 (M+23 (Na))。

10

## 【0176】

## 4 - メタンスルホニルメトキシ - 安息香酸

エタノール (200 ml) 中の 4 - メタンスルホニルメトキシ - 安息香酸エステル (14 g, 44 mmol) 溶液を、10% Pd / C (湿) を用いて 1 気圧の  $\text{H}_2$  で一晩水素化した。触媒を濾過により除去し、溶媒を真空下で除去した。ジエチルエーテルの添加により、表題化合物 (3 g) の沈殿を得た。LC-MS (m/z) : 253 (M+23 (Na))。

## 【0177】

## 実施例 9

4 - [2 - (1 - イソプロピルカルバモイル - ピペリジン - 4 - イル) - エトキシ] - 安息香酸 (150 mg, 0.45 mmol)、H O B T (103 mg, 0.67 mmol)、E D C (86 mg, 0.4 mmol)、及び 4 - アミノ - 1 - ヒドロキシアダマンタン (75 mg, 0.45 mmol) を D M F (2.5 ml) 中に懸濁させ、その後 D I P E A (0.08 ml, 0.45 mmol) を添加した。反応混合物を20 で一晩攪拌した。反応混合物を調製 H P L C で直接精製し、表題化合物を 2 つの異性体の混合物として 149 mg 得た。LC-MS (m/z) : 484 (M)。

20

## 【0178】

以下の化合物は実施例 9 の類似方法により調製した。

4 - {2 - [4 - [5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - メチル - カルバモイル] - フェノキシ} - エチル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸イソプロピルアミド

4 - [2 - (1 - イソプロピルカルバモイル - ピペリジン - 4 - イル) - エトキシ] - 安息香酸及び 1 - ヒドロキシ - 4 - メチルアミノアダマンタンから調製した。LC-MS (m/z) : 498 (M)。

30

## 【0179】

4 - {2 - [1 - (3 - ヒドロキシ - 2,2 - ジメチル - プロピオニル) - ピペリジン - 4 - イル] - エトキシ} - N - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - ベンザミド

4 - {2 - [1 - (3 - ヒドロキシ - 2,2 - ジメチル - プロピオニル) - ピペリジン - 4 - イル] - エトキシ} - 安息香酸及び 4 - アミノ - 1 - ヒドロキシアダマンタンから調製した。LC-MS (m/z) : 500 (M+H)。

40

4 - {2 - [1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピニル) - ピペリジン - 4 - イル] - エトキシ} - N - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - N - メチルベンザミド

4 - {2 - [1 - (3 - ヒドロキシ - 2,2 - ジメチル - プロピオニル) - ピペリジン - 4 - イル] - エトキシ} - 安息香酸及び 1 - ヒドロキシ - 4 - メチルアミノアダマンタンから調製した。LC-MS (m/z) : 514 (M+1)。

4 - {2 - [1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピニル) - ピペリジン - 4 - イル] - エトキシ} - N - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - N - メチルベンザミド

4 - {2 - [1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピニル) - ピペリジン - 4 - イル] - エトキシ} - 安息香酸及び 1 - ヒドロキシ - 4 - メチルアミノアダマンタンから調

50

製した。LC-MS ( $m/z$ ) : 500 ( $M+1$ )。

4 - [ 2 - ( 5 - エチル - ピリジン - 2 - イル ) - エトキシ ] - N - ( 5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル ) - ベンザミド

4 - [ 2 - ( 5 - エチル - ピリジン - 2 - イル ) - エトキシ ] - 安息香酸及び 4 - アミノ - 1 - ヒドロキシアダマンタンから調製した。LC-MS ( $m/z$ ) : 422 ( $M+2$ )。

4 - [ 2 - ( 5 - エチル - ピリジン - 2 - イル ) - エトキシ ] - N - ( 5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル ) - N - メチル - ベンザミド

4 - [ 2 - ( 5 - エチル - ピリジン - 2 - イル ) - エトキシ ] - 安息香酸及び 1 - ヒドロキシ - 4 - メチルアミノアダマンタンから調製した。LC-MS ( $m/z$ ) : 436 ( $M+1$ )。

N - ( 5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル ) - 4 - ( ピリジン - 2 - スルホニルメトキシ ) - ベンザミド

4 - ( ピリジン - 2 - スルホニルメトキシ ) - 安息香酸及び 4 - アミノ - 1 - ヒドロキシアダマンタンから調製した。LC-MS ( $m/z$ ) : 443 ( $M$ )。

N - ( 5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル ) - 4 - [ 2 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) - エトキシ ] - ベンザミド

4 - [ 2 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) - エトキシ ] - 安息香酸及び 4 - アミノ - 1 - ヒドロキシアダマンタンから調製した。LC-MS ( $m/z$ ) : 401 ( $M+1$ )。

N - ( 5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル ) - N - メチル - 4 - [ 2 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - エトキシ ] - ベンザミド

4 - [ 2 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - エトキシ ] - 安息香酸及び 1 - ヒドロキシ - 4 - メチルアミノアダマンタンから調製した。LC-MS ( $m/z$ ) : 415 ( $M+1$ )。

N - ( 5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル ) - 4 - { 2 - [ 1 - ( ピリジン - 2 - スルホニル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - エトキシ } - ベンザミド

4 - { 2 - [ 1 - ( ピリジン - 2 - スルホニル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - エトキシ } - 安息香酸及び 4 - アミノ - 1 - ヒドロキシアダマンタンから調製した。LC-MS ( $m/z$ ) : 540 ( $M+1$ )。

N - ( 5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル ) - N - メチル - 4 - { 2 - [ 1 - ( ピリジン - 2 - スルホニル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - エトキシ } - ベンザミド

- 4 - { 2 - [ 1 - ( ピリジン - 2 - スルホニル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - エトキシ } - 安息香酸及び 1 - ヒドロキシ - 4 - メチルアミノアダマンタンから調製した。LC-MS ( $m/z$ ) : 554 ( $M$ )。

### 【 0 1 8 0 】

#### 実施例 10

N - ( 5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル ) - 4 - メタンスルホニルメトキシ - ベンザミド

4 - メタンスルホニルメトキシ - 安息香酸 (1.0 g, 4.3 mmol) をジクロロメタン (50 mL) 中に溶解させ、塩化チオニル (0.50 mL, 6.5 mmol) を添加した。混合物を  $N_2$  下、20 度で一晩攪拌した。溶液を蒸発乾固させ、残存物 73 mg (0.44 mmol) を D C M (10 mL) 中に懸濁させ、その後 4 - アミノ - 1 - ヒドロキシアダマンタン (74 mg, 0.44 mmol) を添加した。反応混合物を 20 度で 1 時間攪拌後、溶液を真空下で濃縮し、メタノール / 水中に再溶解させ、調製 H P L C での精製により表題化合物を 2 つの異性体の混合物として 55 mg 得た。LC-MS ( $m/z$ ) : 380 ( $M+1$ )。

### 【 0 1 8 1 】

以下の化合物は実施例 10 の類似方法により調製した。

4 - ( 4 - メタンスルホニルメトキシ - ベンゾイルアミノ ) - アダマンタン - 1 - カルボン酸

4 - メタンスルホニルメトキシ - 安息香酸及び 4 - アミノ - アダマンタン - 1 - カルボン酸メチルエステルを実施例 8 に記載の方法に従って調製し、その後実施例 3 に記載のアルカリ加水分解を行った。LC-MS ( $m/z$ ) : 408 ( $M+1$ )。

### 【 0 1 8 2 】

10

20

30

40

50

## 医薬的方法

## 11 H S D 1 酵素アッセイ

## 原料

<sup>3</sup>H - コルチゾン及び抗ウサギ Ig G で被覆したシンチレーション近接アッセイ (S P A) ビーズを、Amersham Pharmacia Biotech社から、NADPHをSigma社から及びウサギ抗コルチゾール抗体をFitzgerald社から購入した。h - 11 H S D 1 で形質転換した酵母抽出物 (Hult et al., FEBS Lett, 441, 25 (1998)) を酵素源として使用した。試験化合物をDMSO (10 mM) 中に溶解させた。全ての希釈は、50 mM TRIS-HCl (Sigma Chemical社)、4 mM EDTA (Sigma Chemical社)、0.1% BSA (Sigma Chemical社)、0.01% Tween - 20 (Sigma Chemical社) 及び0.005% バシトラシン (Novo Nordisk A/S) 含有、pH7.4のバッファ中で行った。オプチレート (Optiplate) 96ウェルプレートは、Packardにより市販されている。<sup>3</sup>H - コルチゾンがSPAビーズに結合する量はTopCount NXT (Packard) で測定する。

## 【0183】

## 方法

h-11 H S D 1、120 nM <sup>3</sup>H - コルチゾン、4 mM NADPH、抗体 (1 : 200)、試験化合物の段階希釈及びSPA粒子 (2 mg/ウェル) を、ウェルに添加した。反応を、異なる成分を混合することにより開始し、30 で60分間振とうする条件で進行させた。50  $\mu$ M カルベンオキソロン及び1  $\mu$ M コルチゾン含有の停止バッファを10倍過剰に添加し、反応を停止させた。データをGraphPad Prismソフトウェアを用いて解析した。

## 【0184】

本発明は特定の好ましい実施態様の参考を伴って、記載及び例示されるが、本発明の精神及び範囲を逸脱することなく、ここで様々な変化、修正、及び置換がなされることを、当業者は理解できるだろう。例えば、処置される哺乳類の応答における変動の結果として、本明細書中で説明した好ましい投薬よりも有効な投薬が応用可能であってもよい。同様に、観察される特定の医薬応答は、選択された具体的な活性化合物又は本医薬担体の有無、並びに製剤の種類及び使用される投与の状態に従って及びそれに依存して変動し得る。結果における期待された変動又は差異は本発明の目的及び原理に従って考慮される。従って、本発明は添付の請求の範囲により制限されない。

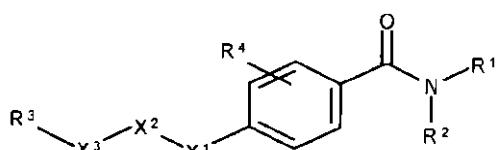
先述の記載及び/又は請求の範囲における開示された特性は、別々でも任意のその組み合わせでも、その多様な形態で本発明を実現するための物質であり得る。

## 【0185】

## 本発明の好ましい特徴：

## 1. 一般式 (I)

## 【化17】

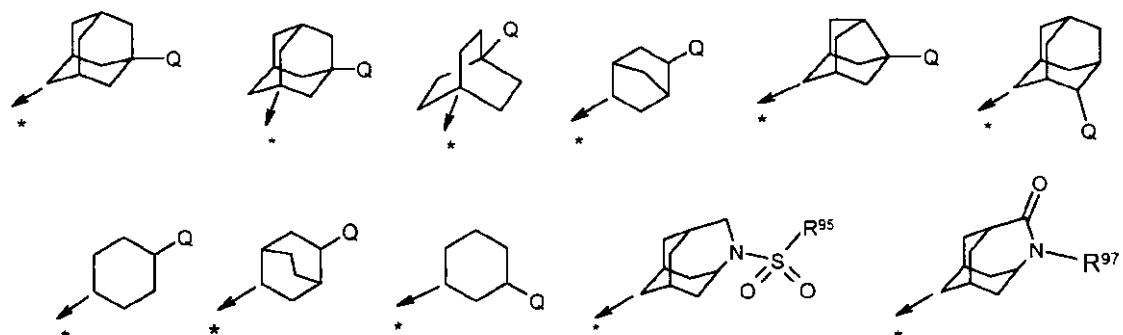


(I)

(式中、

R<sup>1</sup>は、水素、メチル、エチル、イソプロピル及びシクロプロピルからなる群から選択され、R<sup>2</sup>は、以下の式

【化18】



10

の1つを有する一価の基からなる群から選択され、ここで記号\*は結合点を表し、  
Qは、ヒドロキシ、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-CH<sub>2</sub>OH、-C(CH<sub>3</sub>)HOOH、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、1-シクロプロパノール、-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH及び-C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>からなる群から選択され、

R<sup>5</sup>は、水素、シクロプロピル及びC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルからなる群から選択され、ここでシクロプロピル及びC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルは、1又は2個の独立に選択されたR<sup>9</sup>で任意に置換され、

R<sup>6</sup>は、シクロプロピル及びC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルからなる群から選択され、ここでシクロプロピル及びC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルは、1又は2個の独立に選択されたR<sup>9</sup>で任意に置換され、又はR<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は、それらが結合する窒素原子と共に、1又は2個の独立に選択されたR<sup>9</sup>で任意に置換された4～6員環を形成し、

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、各々独立に、水素、シクロプロピル及びC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルからなる群から選択され、ここで、シクロプロピル及びC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルは1又は2個の独立に選択されたR<sup>9</sup>で任意に置換され、又はR<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、それらが結合する窒素原子と共に、1又は2個の独立に選択されたR<sup>9</sup>で任意に置換された4～6員環を形成し、

R<sup>4</sup>は、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、シクロプロピル、トリフルオロメチル、ハロゲン、-S(=O)<sub>2</sub>メチル、-CH<sub>2</sub>OH、-O-シクロプロピル及び-O-C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルからなる群から選択され、当該シクロプロピル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、-O-シクロプロピル及び-O-C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルはR<sup>9</sup>で任意に置換され、

R<sup>95</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、シクロプロピル、シクロブチル及びシクロヘキシルからなる群から選択され、ここで当該C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、シクロプロピル、シクロブチル及びシクロヘキシルは、1又は2個の独立に選択されたR<sup>96</sup>で任意に置換され、

R<sup>96</sup>は、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、メチル、シクロプロピル、カルボキシ及び-S(=O)<sub>2</sub>メチルからなる群から選択され、

R<sup>97</sup>は、水素、シクロプロピル及びC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルからなる群から選択され、

R<sup>9</sup>は、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、シクロプロピル、ヒドロキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、-CH<sub>2</sub>OH及びカルボキシからなる群から選択され、

X<sup>1</sup>は、-CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-O-、-S-、-S(=O)-及び-S(=O)<sub>2</sub>-からなる群から選択され、

X<sup>2</sup>は、-CR<sup>86</sup>R<sup>87</sup>-、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-及び-NR<sup>24</sup>-からなる群から選択され、

X<sup>3</sup>は、-CR<sup>88</sup>R<sup>89</sup>-、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-及び-NR<sup>25</sup>-からなる群から選択され、

R<sup>10</sup>及びR<sup>11</sup>は、各々独立に、水素、ヒドロキシ、メチル、エチル、-CH<sub>2</sub>OH-、フッ素、イソプロピル及びシクロプロピルからなる群から選択され、又はR<sup>10</sup>及びR<sup>11</sup>は、

30

40

50

それらが結合する炭素原子と共に、シクロプロピル又はシクロブチル環を形成し、ここでシクロプロピル又はシクロブチルは、任意にヒドロキシ又はフッ素で置換され、

R<sup>3</sup>は、R<sup>13</sup>及びR<sup>14</sup>で置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>ヘテロシクリル、R<sup>13</sup>及びR<sup>14</sup>で置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、R<sup>13</sup>及びR<sup>14</sup>で置換されたアリール、R<sup>13</sup>及びR<sup>14</sup>で置換されたヘテロアリール、-C(=O)R<sup>15</sup>、-CH(OH)R<sup>16</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-C(=O)-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-NR<sup>19</sup>C(=O)R<sup>20</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-OR<sup>21</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-SR<sup>21</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>24</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-NR<sup>17</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>25</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-NR<sup>17</sup>C(=O)-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-C=C<sup>45</sup>R<sup>26</sup>及び-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-C-C-R<sup>27</sup>からなる群から

選択され、

nは、0、1及び2からなる群から選択され、

R<sup>13</sup>及びR<sup>14</sup>は、各々独立に、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、-C(=O)OH、-C(=O)R<sup>28</sup>、-CH(OH)-R<sup>29</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)-NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-NR<sup>30</sup>C(=O)R<sup>28</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-OR<sup>32</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-SR<sup>32</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>33</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-NR<sup>30</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>33</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-NR<sup>30</sup>C(=O)-NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-C=C<sup>34</sup>R<sup>35</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-C-C-R<sup>36</sup>、R<sup>37</sup>及びR<sup>38</sup>で置換された-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>ヘテロシクリル、R<sup>37</sup>及びR<sup>38</sup>で置換された-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、R<sup>39</sup>及びR<sup>40</sup>で置換された-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-アリール、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-R<sup>98</sup>並びにR<sup>39</sup>及びR<sup>40</sup>で置換された-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-ヘテロアリールからなる群から選択され、

R<sup>22</sup>及びR<sup>23</sup>は、各々独立に、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル及びC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキルからなる群から選択され、ここでC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル及びC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ又はオキソからなる群から独立に選択された1又は2個の置換基で任意に置換され、又はR<sup>22</sup>及びR<sup>23</sup>は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロプロピル又はシクロブチル環を形成し、ここでシクロプロピル又はシクロブチルは、任意にヒドロキシ又はハロゲンで置換され、

R<sup>86</sup>及びR<sup>87</sup>は、各々独立に、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル及びC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキルからなる群から選択され、ここでC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル及びC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ又はオキソからなる群から独立に選択された1又は2個の置換基で任意に置換され、又はR<sup>86</sup>及びR<sup>87</sup>は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロプロピル又はシクロブチル環を形成し、ここでシクロプロピル又はシクロブチルは、任意にヒドロキシ又はハロゲンで置換され、

R<sup>88</sup>及びR<sup>89</sup>は、各々独立に、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル及びC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキルからなる群から選択され、ここでC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル及びC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキルは独立に、ハロゲン、ヒドロキシ又はオキソからなる群から独立に選択された1又は2個の置換基で任意に置換され、又はR<sup>88</sup>及びR<sup>89</sup>は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロプロピル又はシクロブチル環を形成し、ここでシクロプロピル又はシクロブチルは、任意にヒドロキシ又はハロゲンで置換され、

R<sup>26</sup>及びR<sup>27</sup>は、各々独立に、水素、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-CO-NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-NR<sup>30</sup>C(=O)R<sup>28</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-OR<sup>32</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-SR<sup>32</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>33</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-NR<sup>30</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>33</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-NR<sup>30</sup>-C(=O)-NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、R<sup>37</sup>で置換された-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>ヘテロシクリル、R<sup>38</sup>で置換された-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、R<sup>39</sup>及びR<sup>40</sup>で置換された-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-アリール、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-R<sup>98</sup>並びにR<sup>39</sup>及びR<sup>40</sup>で置換された-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-ヘテロアリールからなる群から選択され、

mは0又は1であり、

10

20

30

40

50

$R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$ 及び $R^{45}$ は、各々独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、ここで $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、独立に選択された1、2又は3個の $R^{41}$ で任意に独立に置換され、

$R^{17}$ 、 $R^{18}$ 及び $R^{19}$ は、各々独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、フェニル及びヘテロアリールからなる群から選択され、ここで $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル及びヘテロアリールは、ハロゲン、メチル、エチル及びヒドロキシからなる群から独立に選択された、1、2又は3個の置換基で任意に置換され、又は $R^{17}$ 及び $R^{18}$ は、それらが結合する窒素原子と共に、シクロプロピル又はシクロブチル環を形成し、ここで前記環は、任意にヒドロキシ、トリフルオロメチル又はハロゲンで置換され、

$R^{28}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{35}$ 、 $R^{36}$ 、 $R^{37}$ 、 $R^{38}$ 、 $R^{39}$ 、 $R^{98}$ 及び $R^{40}$ は、各々独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、フェニル、ヘテロアリール及び $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、フェニル、ヘテロアリール及び $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルは、ハロゲン、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ及びヒドロキシからなる群から独立に選択された、1、2又は3個の置換基で任意に置換され、

$R^{30}$ 及び $R^{31}$ は、各々独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、テトラヒドロピラン、シクロヘキシル及びシクロペンチルからなる群から選択され、ここで $C_1 \sim C_6$ アルキル、テトラヒドロピラン、シクロヘキシル及びシクロペンチルは、ハロゲン及びヒドロキシからなる群から独立に選択された、1又は2個の置換基で任意に置換され、又は $R^{30}$ 及び $R^{31}$ は、それらが結合する窒素原子と共に、シクロプロピル又はシクロブチル環を形成し、ここで前記環は任意にヒドロキシ又はハロゲンで置換され、

$R^{41}$ は、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、 $-C(=O)OH$ 、 $-S(=O)_2R^{42}$ 、 $-S-NR^{43}R^{44}$ 、 $-S(=O)_2NR^{43}R^{44}$ 、シクロプロピル、トリフルオロメチル、 $-O R^{42}$ 、 $-SR^{42}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(=O)NR^{43}R^{44}$ 、 $-NR^{43}(C=O)NR^{44}R^{43}$ 、 $-NR^{43}S(=O)_2R^{42}$ 及び $-N(C=O)R^{42}$ からなる群から選択され、

$R^{42}$ は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、ここで $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、ハロゲン、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ及びヒドロキシからなる群から独立に選択された、1、2又は3個の置換基で任意に置換され、 $R^{43}$ 及び $R^{44}$ は、各々独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクリル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル及びヘテロアリールからなる群から選択され、ここで $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクリル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル及びヘテロアリールは、ハロゲン及びヒドロキシからなる群から独立に選択された1又は2個の置換基で任意に置換され、又は $R^{43}$ 及び $R^{44}$ は、それらが結合する窒素原子と共に、シクロプロピル又はシクロブチル環を形成し、ここでシクロプロピル又はシクロブチルは、任意にヒドロキシ又はハロゲンで置換される)

の化合物又は医薬的に許容可能な酸又は塩基とのその塩、又は任意の光学異性体もしくはラセミ体混合物等の光学異性体の混合物、又は任意の互変異性体。

2 .  $R^1$ が水素である、節1に記載の化合物。

3 .  $R^1$ がメチルである、節1に記載の化合物。

4 .  $R^1$ がエチルである、節1に記載の化合物。

5 .  $R^1$ がイソプロピルである、節1に記載の化合物。

6 .  $R^1$ がシクロプロピルである、節1に記載の化合物。

7 .  $R^2$ が、

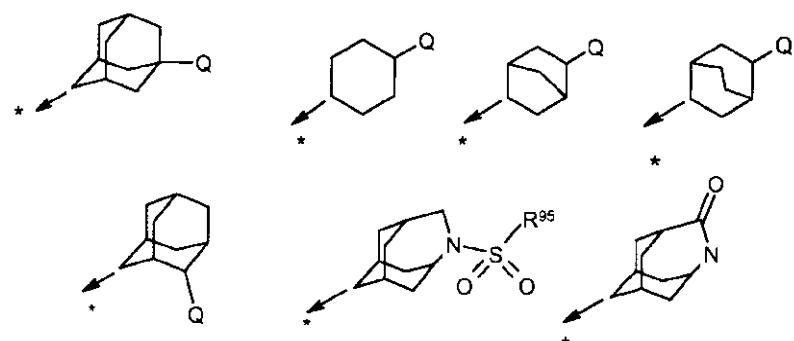
10

20

30

40

【化 1 9】

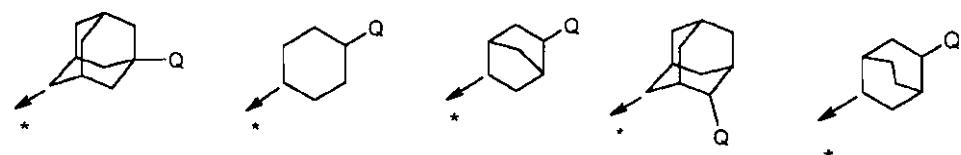


10

からなる群から選択される、節 1 ~ 6 のいずれか 1 節に記載の化合物。

8 . R が

【化 2 0】

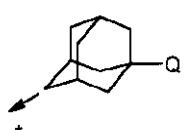


20

からなる群から選択される、節 7 に記載の化合物。

9 .  $\text{R}^2$  が

【化 2 1】

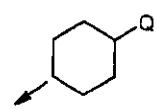


30

からなる群から選択される、節 8 に記載の化合物。

10 .  $\text{R}^2$  が

【化 2 2】

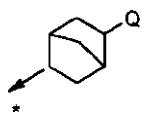


40

からなる群から選択される、節 8 に記載の化合物。

11 .  $\text{R}^2$  が

## 【化23】

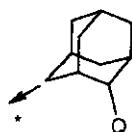


からなる群から選択される、節8に記載の化合物。

12. R<sup>2</sup>が

10

## 【化24】

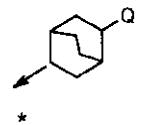


からなる群から選択される、節8に記載の化合物。

13. R<sup>2</sup>が

20

## 【化25】



からなる群から選択される、節8に記載の化合物。

14. Qが-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>である、節1~13のいずれか1節に記載の化合物。 30

15. Qが-CH<sub>2</sub>OHである、節1~13のいずれか1節に記載の化合物。

16. Qが-C(CH<sub>3</sub>)H OHである、節1~13のいずれか1節に記載の化合物。

17. Qが1-シクロプロパノールである、節1~13のいずれか1節に記載の化合物。

18. Qが-C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>である、節1~13のいずれか1節に記載の化合物。

19. Qが、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OHである、節1~13のいずれか1節に記載の化合物。

20. Qが-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OHである、節1~13のいずれか1節に記載の化合物。

21. R<sup>5</sup>が、水素、メチル、エチル及びシクロプロピルからなる群から選択され、ここでメチル、エチル及びシクロプロピルは、1又は2個の独立に選択されたR<sup>9</sup>で任意に置換される、節1~20のいずれか1節に記載の化合物。

22. R<sup>5</sup>が、水素、メチル、エチル及びシクロプロピルからなる群から選択される、節21に記載の化合物。

23. R<sup>6</sup>が、メチル、エチル及びシクロプロピルからなる群から選択され、ここでエチル及びシクロプロピルは、1又は2個の独立に選択されたR<sup>9</sup>で任意に置換される、節1~22のいずれか1節に記載の化合物。

24. R<sup>6</sup>が、メチル、エチル及びシクロプロピルからなる群から選択される、節23に記載の化合物。

25. R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>が、それらが結合する窒素原子と共に、ペリジニル、モルホリニル又はピロリジニル環を形成し、ここで当該環は、1又は2個の独立に選択されたR<sup>9</sup>で任意に置換される、節1~20のいずれか1節に記載の化合物。

26. R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>が、それらが結合する窒素原子と共に、ペリジニル、モルホリニル又

40

50

はピロリジニル環を形成する、節 25 に記載の化合物。

27. R<sup>7</sup>が、水素、メチル、エチル及びシクロプロピルからなる群から選択され、ここでメチル、エチル及びシクロプロピルは、1又は2個の独立に選択されたR<sup>9</sup>で任意に置換される、節 1~26 のいずれか 1 節に記載の化合物。

28. R<sup>7</sup>が、水素、メチル、エチル及びシクロプロピルからなる群から選択される、節 27 に記載の化合物。

29. R<sup>8</sup>が、水素、メチル、エチル及びシクロプロピルからなる群から選択され、ここでメチル、エチル及びシクロプロピルは、1又は2個の独立に選択されたR<sup>9</sup>で任意に置換される、節 1~28 のいずれか 1 節に記載の化合物。

30. R<sup>8</sup>が、水素、メチル、エチル及びシクロプロピルからなる群から選択される、節 29 に記載の化合物。 10

31. R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>が、それらが結合する窒素原子と共に、ピペリジニル、モルホリニル又はピロリジニル環を形成し、ここで当該環は、1又は2個の独立に選択されたR<sup>9</sup>で任意に置換される、節 1~26 のいずれか 1 節に記載の化合物。

32. R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>が、それらが結合する窒素原子と共に、ピペリジニル、モルホリニル又はピロリジニル環を形成する、節 31 に記載の化合物。

33. R<sup>4</sup>が、水素、メチル、エチル、シクロプロピル、-CH<sub>2</sub>-シクロプロピル、トリフルオロメチル、フッ素、塩素、-S(=O)<sub>2</sub>メチル、-CH<sub>2</sub>OH、-O-シクロプロピル及び-O-メチルからなる群から選択され、ここで、メチル、エチル、シクロプロピル、-CH<sub>2</sub>-シクロプロピル、-S(=O)<sub>2</sub>メチル、-O-シクロプロピル及び-O-メチルは、R<sup>9</sup>で任意に置換される、節 1~32 のいずれか 1 節に記載の化合物。 20

34. R<sup>4</sup>が、水素、メチル、エチル、シクロプロピル、-CH<sub>2</sub>-シクロプロピル、トリフルオロメチル、フッ素、塩素、-S(=O)<sub>2</sub>メチル、-CH<sub>2</sub>OH、-O-シクロプロピル及び-O-メチルからなる群から選択される、節 33 に記載の化合物。

35. R<sup>4</sup>が、水素、メチル、トリフルオロメチル、フッ素、塩素、-S(=O)<sub>2</sub>メチル、-CH<sub>2</sub>OH、-O-シクロプロピル及び-O-メチルからなる群から選択される、節 34 に記載の化合物。

36. R<sup>95</sup>が、メチル、エチル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、シクロプロピル、シクロブチル及びシクロヘキシルからなる群から選択され、ここでメチル、エチル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、シクロプロピル、シクロブチル及びシクロヘキシルは、1又は2個の独立に選択されたR<sup>96</sup>で任意に置換される、節 1~35 のいずれか 1 節に記載の化合物。 30

37. R<sup>95</sup>が、メチル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、シクロプロピル、シクロブチル及びシクロヘキシルからなる群から選択され、ここでメチル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、シクロプロピル、シクロブチル及びシクロヘキシルは、R<sup>96</sup>で任意に置換される、節 36 に記載の化合物。

38. R<sup>95</sup>が、メチル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、シクロプロピル、シクロブチル及びシクロヘキシルからなる群から選択される、節 37 に記載の化合物。

39. R<sup>96</sup>が、フッ素、塩素、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、カルボキシ及び-S(=O)<sub>2</sub>メチルからなる群から選択される、節 1~38 のいずれか 1 節に記載の化合物。 40

40. R<sup>96</sup>が、フッ素、塩素、ヒドロキシ及びトリフルオロメチルからなる群から選択される、節 39 に記載の化合物。

41. R<sup>97</sup>が水素である節 1~40 のいずれか 1 節に記載の化合物。

42. R<sup>97</sup>がC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルである節 1~40 のいずれか 1 節に記載の化合物。

43. R<sup>97</sup>が、メチル、エチル及びシクロプロピルからなる群から選択される節 42 に記載の化合物。

44. R<sup>9</sup>が、水素、メチル、シクロプロピル、ヒドロキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、-CH<sub>2</sub>OH 及びカルボキシからなる群から選択される、節 1~43 のいずれか 1 節に記載の化合物。

45. R<sup>9</sup>が、水素、メチル、シクロプロピル、ヒドロキシ、フッ素、塩素及びトリフル

オロメチルからなる群から選択される、節44に記載の化合物。

46.  $X^1$ が- $CR^{10}R^{11}$ である、節1~45のいずれか1節に記載の化合物。

47.  $X^1$ が-O-である、節1~45のいずれか1節に記載の化合物。

48.  $X^1$ が-S-である、節1~45のいずれか1節に記載の化合物。

49.  $X^1$ が-S(=O)-である、節1~45のいずれか1節に記載の化合物。

50.  $X^1$ が-S(=O)<sub>2</sub>-である、節1~45のいずれか1節に記載の化合物。

51.  $X^2$ が- $CR^{86}R^{87}$ である、節1~50のいずれか1節に記載の化合物。

52.  $X^2$ が-O-である、節1~50のいずれか1節に記載の化合物。

53.  $X^2$ が-S-である、節1~50のいずれか1節に記載の化合物。

54.  $X^2$ が-S(=O)-である、節1~50のいずれか1節に記載の化合物。

55.  $X^2$ が-S(=O)<sub>2</sub>-である、節1~50のいずれか1節に記載の化合物。

56.  $X^2$ が-NR<sup>24</sup>-である、節1~50のいずれか1節に記載の化合物。

57.  $X^3$ が- $CR^{88}R^{89}$ である、節1~56のいずれか1節に記載の化合物。

58.  $X^3$ が-O-である、節1~56のいずれか1節に記載の化合物。

59.  $X^3$ が-S-である、節1~56のいずれか1節に記載の化合物。

60.  $X^3$ が-S(=O)-である、節1~56のいずれか1節に記載の化合物。

61.  $X^3$ が-S(=O)<sub>2</sub>-である、節1~56のいずれか1節に記載の化合物。

62.  $X^3$ が-NR<sup>25</sup>-である、節1~56のいずれか1節に記載の化合物。

63. - $X_1$ - $X_2$ - $X_3$ -が、-O- $CR^{86}R^{87}$ - $CR^{88}R^{89}$ -及び-O- $CR^{86}R^{87}$ -

S(=O)<sub>2</sub>-からなる群から選択される、節1~62のいずれか1節に記載の化合物。

64. - $X_1$ - $X_2$ - $X_3$ -が、-S- $CR^{86}R^{87}$ - $CR^{88}R^{89}$ -、-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>24</sup>- $CR^{88}R^{89}$ -及び-S(=O)<sub>2</sub>- $CR^{86}R^{87}$ - $CR^{88}R^{89}$ -からなる群から選択される、節1~63のいずれか1節に記載の化合物。

65. - $X_1$ - $X_2$ - $X_3$ -が、-R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>- $CR^{86}R^{87}$ -S(=O)<sub>2</sub>-、-CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>- $CR^{86}R^{87}$ -S-、-CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>- $CR^{86}R^{87}$ -O-、-CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>- $CR^{86}R^{87}$ -NR<sup>25</sup>-、-CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>- $CR^{86}R^{87}$ - $CR^{88}R^{89}$ -、-CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>25</sup>-及び-CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>-NR<sup>24</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-からなる群から選択される、節1~63のいずれか1節に記載の化合物。

66. R<sup>10</sup>が、水素、ヒドロキシ、メチル、フッ素、イソプロピル及びシクロプロピルからなる群から選択される、節1~65のいずれか1節に記載の化合物。

67. R<sup>10</sup>が、水素、ヒドロキシ、メチル及びフッ素からなる群から選択される、節63に記載の化合物。

68. R<sup>11</sup>が、水素、ヒドロキシ、メチル、フッ素、イソプロピル及びシクロプロピルからなる群から選択される、節1~67のいずれか1節に記載の化合物。

69. R<sup>11</sup>が、水素、ヒドロキシ、メチル及びフッ素からなる群から選択される、節65に記載の化合物。

70. R<sup>10</sup>及びR<sup>11</sup>が、それらが結合する炭素原子と共に、任意にヒドロキシ又はフッ素で置換された、シクロプロピル環を形成する、節1~69のいずれか1節に記載の化合物。

71. R<sup>10</sup>及びR<sup>11</sup>が、それらが結合する炭素原子と共に、任意にヒドロキシ又はフッ素で置換された、シクロブチル環を形成する、節1~66のいずれか1節に記載の化合物。

72. R<sup>3</sup>が、R<sup>13</sup>及びR<sup>14</sup>で置換されたC<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>ヘテロシクリル、R<sup>13</sup>及びR<sup>14</sup>で置換されたC<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキル、R<sup>13</sup>及びR<sup>14</sup>で置換されたアリール、R<sup>13</sup>及びR<sup>14</sup>で置換されたヘテロアリールからなる群から選択される、節1~71のいずれか1節に記載の化合物。

73. R<sup>3</sup>が、-C(=O)R<sup>15</sup>、-CH(OH)R<sup>16</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-C(=O)-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-NR<sup>19</sup>C(=O)R<sup>20</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-OR<sup>21</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-SR<sup>21</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>24</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-NR<sup>17</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>25</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-NR<sup>17</sup>C(=O)-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>、-(CR<sup>22</sup>

10

20

30

40

50

$R^{23})_n - C = C R^{45} R^{26}$  及び  $- (C R^{22} R^{23})_n - C - C - R^{27}$  からなる群から選択される、節 1 ~ 7 2 のいずれか 1 節に記載の化合物。

74. n が 1 である、節 7 3 に記載の化合物。

75. n が 2 である、節 7 3 に記載の化合物。

76.  $R^3$  が、 $- C (= O) R^{15}$ 、 $- C (= O) - N R^{17} R^{18}$ 、 $- N R^{19} C (= O) R^{20}$ 、 $- O R^{21}$ 、 $- S R^{21}$ 、 $- S (= O)_2 R^{24}$ 、 $- S (= O)_2 N R^{17} R^{18}$ 、 $- N R^{17} S (= O)_2 R^{25}$ 、 $- N R^{17} C (= O) - N R^{17} R^{18}$  及び  $- C - C - R^{27}$  からなる群から選択される、節 7 3 に記載の化合物。

77.  $R^3$  が、 $R^{13}$  で置換された  $C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクリル、 $R^{13}$  で置換された  $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、 $R^{13}$  で置換されたアリール、 $R^{13}$  で置換されたヘテロアリールからなる群から選択される、節 1 ~ 7 2 のいずれか 1 節に記載の化合物。 10

78.  $R^3$  が、 $R^{13}$  で置換されたテトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピロリジニル及びモルホリニルからなる群から選択される、節 7 7 に記載の化合物。

79.  $R^3$  が、 $R^{13}$  で置換されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシリル及びシクロペンチルからなる群から選択される、節 7 7 に記載の化合物。

80.  $R^3$  が、 $R^{13}$  で置換されたフェニルである、節 7 7 に記載の化合物。

81.  $R^3$  が、 $R^{13}$  で置換されたイミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルからなる群から選択される、節 7 7 に記載の化合物。

82.  $R^{13}$  が、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 $- C (= O) OH$ 、 $- C (= O) R^{28}$ 、 $- CH(OH) - R^{29}$ 、 $- (C R^{22} R^{23})_m - C (= O) - N R^{30} R^{31}$ 、 $- (C R^{22} R^{23})_m - N R^{30} C (= O) R^{28}$ 、 $- (C R^{22} R^{23})_m - O R^{32}$ 、 $- (C R^{22} R^{23})_m - S R^{32}$ 、 $- (C R^{22} R^{23})_m - S (= O)_2 R^{33}$ 、 $- (C R^{22} R^{23})_m - S (= O)_2 N R^{30} R^{31}$ 、 $- (C R^{22} R^{23})_m - N R^{30} S (= O)_2 R^{33}$ 、 $- (C R^{22} R^{23})_m - N R^{30} R^{31}$ 、 $- (C R^{22} R^{23})_m - N R^{30} C (= O) - N R^{30} R^{31}$ 、 $- (C R^{22} R^{23})_m - C = C R^{34} R^{35}$  及び  $- (C R^{22} R^{23})_m - C - C - R^{36}$  からなる群から選択される、節 1 ~ 8 1 のいずれか 1 節に記載の化合物。 20

83.  $R^{13}$  が、 $R^{37}$  及び  $R^{38}$  で置換された  $- (C R^{22} R^{23})_m - C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクリル、 $R^{37}$  及び  $R^{38}$  で置換された  $- (C R^{22} R^{23})_m - C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、 $R^{39}$  及び  $R^{40}$  で置換された  $- (C R^{22} R^{23})_m -$  アリール、 $C_1 \sim C_6$  アルキル -  $R^{98}$  並びに  $R^{39}$  及び  $R^{40}$  で置換された  $- (C R^{22} R^{23})_m -$  ヘテロアリールからなる群から選択される、節 1 ~ 8 1 のいずれか 1 節に記載の化合物。 30

84.  $R^{13}$  が、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 $- C (= O) R^{28}$ 、 $- C (= O) - N R^{30} R^{31}$ 、 $- N R^{30} C (= O) R^{28}$ 、 $- O R^{32}$ 、 $- S R^{32}$ 、 $- S (= O)_2 R^{33}$ 、 $- S (= O)_2 N R^{30} R^{31}$ 、 $- N R^{30} S (= O)_2 R^{33}$  及び  $- N R^{30} C (= O) - N R^{30} R^{31}$ 、 $- C = C R^{34} R^{35}$  及び  $- C - C - R^{36}$  からなる群から選択される、節 8 2 に記載の化合物。

85.  $R^{13}$  が、水素、ヒドロキシ、フッ素、塩素、 $- C (= O) R^{28}$ 、 $- C (= O) - N R^{30} R^{31}$ 、 $- N R^{30} C (= O) R^{28}$ 、 $- O R^{32}$ 、 $- S R^{32}$ 、 $- S (= O)_2 R^{33}$ 、 $- S (= O)_2 N R^{30} R^{31}$ 、 $- N R^{30} S (= O)_2 R^{33}$  及び  $- N R^{30} C (= O) - N R^{30} R^{31}$  からなる群から選択される、節 8 4 に記載の化合物。

86.  $R^{13}$  が、水素、ヒドロキシ、フッ素、塩素、メチル、トリフルオロメチル、アセチル、 $- C (= O) - N -$  イソプロピル、 $- NHC (= O) Me$  チル、 $- NH C (= O) -$  イソプロピル、 $- O -$  メチル、 $- O -$  イソプロピル、 $- O -$  シクロプロピル、 $- S (= O)_2$  メチル、 $- S (= O)_2$  シクロプロピル、 $- NH -$  イソプロピル、 $- NH S (= O)_2$  メチル、 $- NH S (= O)_2$  シクロプロピル、 $- NH C (= O) NH -$  メチル及び  $- NH C (= O) NH -$  イソプロピルからなる群から選択される、節 8 5 に記載の化合物。 40

87.  $R^{13}$  が、水素、ヒドロキシ、フッ素、塩素、メチル、トリフルオロメチル、アセチル、 $- O -$  イソプロピル、 $- O -$  シクロプロピル、 $- S (= O)_2$  メチル及び  $- S (= O)_2$  シクロプロピルからなる群から選択される、節 8 6 に記載の化合物。 50

88. R<sup>13</sup>が、R<sup>37</sup>で置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>ヘテロシクリル、R<sup>37</sup>で置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、R<sup>39</sup>で置換されたアリール、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-R<sup>98</sup>並びにR<sup>39</sup>で置換されたヘテロアリールからなる群から選択される、節83に記載の化合物。

89. R<sup>13</sup>が、R<sup>37</sup>で置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>ヘテロシクリルである、節88に記載の化合物。

90. R<sup>13</sup>が、R<sup>37</sup>で置換されたテトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピロリジニル及びモルホリニルからなる群から選択される、節89に記載の化合物。

91. R<sup>13</sup>が、R<sup>37</sup>で置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキルである、節88に記載の化合物。

92. R<sup>13</sup>が、R<sup>37</sup>で置換されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル及びシクロペンチルからなる群から選択される、節91に記載の化合物。 10

93. R<sup>13</sup>が、R<sup>39</sup>で置換されたアリールである、節88に記載の化合物。

94. R<sup>13</sup>が、R<sup>39</sup>で置換されたフェニルである、節93に記載の化合物。

95. R<sup>13</sup>が、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-R<sup>98</sup>である、節88に記載の化合物。

96. R<sup>13</sup>が、R<sup>98</sup>で置換されたメチル、エチル及びイソプロピルからなる群から選択される、節95に記載の化合物。

97. R<sup>13</sup>が、R<sup>39</sup>で置換されたヘテロアリールである、節88に記載の化合物。

98. R<sup>13</sup>が、R<sup>39</sup>で置換されたイミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルからなる群から選択される、節97に記載の化合物。 20

99. R<sup>14</sup>が、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、-C(=O)OH、-C(=O)R<sup>28</sup>、-CH(OH)-R<sup>29</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)-NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-NR<sup>30</sup>C(=O)R<sup>28</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-OR<sup>32</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-SR<sup>32</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>33</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-NR<sup>30</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>33</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-NR<sup>30</sup>C(=O)-NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-C=C(R<sup>34</sup>R<sup>35</sup>及び)-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-C-C-R<sup>36</sup>からなる群から選択される、節1～98のいずれか1節に記載の化合物。

100. R<sup>14</sup>が、R<sup>37</sup>及びR<sup>38</sup>で置換された-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>ヘテロシクリル、R<sup>37</sup>及びR<sup>38</sup>で置換された-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、R<sup>39</sup>及びR<sup>40</sup>で置換された-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-アリール、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-R<sup>98</sup>並びにR<sup>39</sup>及びR<sup>40</sup>で置換された-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>m</sub>-ヘテロアリールからなる群から選択される、節1～99のいずれか1節に記載の化合物。 30

101. R<sup>14</sup>が、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、-C(=O)R<sup>28</sup>、-C(=O)-NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、-NR<sup>30</sup>C(=O)R<sup>28</sup>、-OR<sup>32</sup>、-SR<sup>32</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>33</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、-NR<sup>30</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>33</sup>、-NR<sup>30</sup>C(=O)-NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、-C=C(R<sup>34</sup>R<sup>35</sup>及び)-C-C-R<sup>36</sup>からなる群から選択される、節99に記載の化合物。

102. R<sup>14</sup>が、水素、ヒドロキシ、フッ素、塩素、-C(=O)R<sup>28</sup>、-C(=O)-NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、-NR<sup>30</sup>C(=O)R<sup>28</sup>、-OR<sup>32</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>33</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、-NR<sup>30</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>33</sup>及び-NR<sup>30</sup>C(=O)-NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>からなる群から選択される、節101に記載の化合物。 40

103. R<sup>14</sup>が、水素、ヒドロキシ、フッ素、塩素、メチル、トリフルオロメチル、アセチル、-C(=O)-N-イソプロピル、-NH C(=O)メチル、-NH C(=O)イソプロピル、-O-メチル、-O-イソプロピル、-O-シクロプロピル、-S(=O)<sub>2</sub>メチル、-S(=O)<sub>2</sub>シクロプロピル、-S(=O)<sub>2</sub>NH-メチル、-S(=O)<sub>2</sub>NH-イソプロピル、-NH C(=O)NH-メチル及び-NH C(=O)NH-イソプロピルからなる群から選択される、節102に記載の化合物。

104. R<sup>14</sup>が、水素、ヒドロキシ、フッ素、塩素、メチル、トリフルオロメチル、アセチル、-O-イソプロピル、-O-シクロプロピル、-S(=O)<sub>2</sub>メチル及び-S(=O)<sub>2</sub>

10

20

30

40

50

O )<sub>2</sub>シクロプロピルからなる群から選択される、節103に記載の化合物。

105 . R<sup>14</sup>が、R<sup>37</sup>で置換されたC<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>ヘテロシクリル、R<sup>37</sup>で置換されたC<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>シクロアルキル、R<sup>39</sup>で置換されたアリール、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル - R<sup>98</sup>並びにR<sup>39</sup>で置換された - (C R<sup>22</sup> R<sup>23</sup>)<sub>m</sub> - ヘテロアリールからなる群から選択される、節100に記載の化合物。

106 . R<sup>14</sup>が、R<sup>37</sup>で置換されたC<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>ヘテロシクリルである、節105に記載の化合物。

107 . R<sup>14</sup>が、R<sup>37</sup>で置換されたテトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピロリジニル及びモルホリニルからなる群から選択される、節106に記載の化合物。

108 . R<sup>14</sup>が、R<sup>37</sup>で置換されたC<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>シクロアルキルである、節105に記載の化合物。 10

109 . R<sup>14</sup>が、R<sup>37</sup>で置換されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシリル及びシクロペンチルからなる群から選択される、節108に記載の化合物。

110 . R<sup>14</sup>が、R<sup>39</sup>で置換されたアリールである、節105に記載の化合物。

111 . R<sup>14</sup>が、R<sup>39</sup>で置換されたフェニルである、節110に記載の化合物。

112 . R<sup>14</sup>が、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル - R<sup>98</sup>である、節105に記載の化合物。

113 . R<sup>14</sup>が、R<sup>98</sup>で置換されたメチル、エチル及びイソプロピルからなる群から選択される、節112に記載の化合物。

114 . R<sup>14</sup>が、R<sup>39</sup>で置換されたヘテロアリールである、節105に記載の化合物。

115 . R<sup>14</sup>が、R<sup>39</sup>で置換されたイミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルからなる群から選択される、節114に記載の化合物。 20

116 . R<sup>22</sup>が、水素、フッ素、塩素、メチル、イソプロピル、シクロブチル及びシクロプロピルからなる群から選択され、ここでシクロプロピル及びシクロブチルは、フッ素及びヒドロキシから独立に選択された、1又は2個の置換基で任意に置換される、節1 ~ 1 1 5のいずれか1節に記載の化合物。

117 . R<sup>22</sup>が、水素、フッ素、塩素及びメチルからなる群から選択される、節116に記載の化合物。

118 . R<sup>23</sup>が、水素、フッ素、塩素、メチル、イソプロピル、シクロブチル及びシクロプロピルからなる群から選択され、ここでシクロプロピル及びシクロブチルは、フッ素及びヒドロキシから独立に選択された、1又は2個の置換基で任意に置換される、節1 ~ 1 1 7のいずれか1節に記載の化合物。 30

119 . R<sup>23</sup>が、水素、フッ素、塩素及びメチルからなる群から選択される、節118に記載の化合物。

120 . R<sup>22</sup>及びR<sup>23</sup>が、それらが結合する炭素原子と共に、任意にヒドロキシ又はフッ素で置換されたシクロプロピル環を形成する、節1 ~ 1 1 5のいずれか1節に記載の化合物。

121 . R<sup>22</sup>及びR<sup>23</sup>が、それらが結合する炭素原子と共に、任意にヒドロキシ又はフッ素で置換されたシクロブチル環を形成する、節1 ~ 1 1 5のいずれか1節に記載の化合物。 40

122 . R<sup>86</sup>が、水素、フッ素、メチル、エチル、シクロプロピル及びシクロブチルからなる群から選択され、ここでエチル、シクロプロピル及びシクロブチルは、フッ素及びヒドロキシから独立に選択された、1又は2個の置換基で任意に置換される、節1 ~ 1 2 1のいずれか1節に記載の化合物。

123 . R<sup>86</sup>が、水素、フッ素、メチル及びエチルからなる群から選択される、節122のいずれか1節に記載の化合物。

124 . R<sup>87</sup>が、水素、フッ素、メチル、エチル、シクロプロピル及びシクロブチルからなる群から選択され、ここでエチル、シクロプロピル及びシクロブチルは、フッ素及びヒドロキシから独立に選択された、1又は2個の置換基で任意に置換される、節1 ~ 1 2 3のいずれか1節に記載の化合物。 50

125.  $R^{87}$  が、水素、フッ素、メチル及びエチルからなる群から選択される、節 124 に記載の化合物。

126.  $R^{86}$  及び  $R^{87}$  が、それらが結合する炭素原子と共に、任意にヒドロキシ又はフッ素で置換された、シクロプロピル環を形成する、節 1 ~ 121 のいずれか 1 節に記載の化合物。

127.  $R^{86}$  及び  $R^{87}$  が、それらが結合する炭素原子と共に、任意にヒドロキシ又はフッ素で置換された、シクロブチル環を形成する、節 1 ~ 121 のいずれか 1 節に記載の化合物。

128.  $R^{88}$  が、水素、フッ素、メチル、エチル、シクロプロピル及びシクロブチルからなる群から選択され、ここでエチル、シクロプロピル及びシクロブチルは、フッ素及びヒドロキシから独立に選択された、1 又は 2 個の置換基で任意に置換される、節 1 ~ 127 のいずれか 1 節に記載の化合物。 10

129.  $R^{88}$  が、水素、フッ素、メチル及びエチルからなる群から選択される、節 125 に記載の化合物。

130.  $R^{89}$  が、水素、フッ素、メチル、エチル、シクロプロピル及びシクロブチルからなる群から選択され、ここでエチル、シクロプロピル及びシクロブチルは、フッ素及びヒドロキシから独立に選択された、1 又は 2 個の置換基で任意に置換される、節 1 ~ 129 のいずれか 1 節に記載の化合物。

131.  $R^{89}$  が、水素、フッ素、メチル及びエチルからなる群から選択される、節 127 に記載の化合物。 20

132.  $R^{88}$  及び  $R^{89}$  が、それらが結合する炭素原子と共に、任意にヒドロキシ又はフッ素で置換された、シクロプロピル環を形成する、節 1 ~ 127 のいずれか 1 節に記載の化合物。

133.  $R^{88}$  及び  $R^{89}$  が、それらが結合する炭素原子と共に、任意にヒドロキシ又はフッ素で置換された、シクロブチル環を形成する、節 1 ~ 127 のいずれか 1 節に記載の化合物。

134.  $R^{26}$  は、 $R^{37}$  で置換された  $C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクリル、 $R^{38}$  で置換された  $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、 $R^{39}$  及び  $R^{40}$  で置換されたフェニル、 $C_1 \sim C_6$  アルキル -  $R^{98}$  並びに  $R^{39}$  及び  $R^{40}$  で置換されたヘテロアリールからなる群から選択される、節 1 ~ 133 のいずれか 1 節に記載の化合物。 30

135.  $R^{26}$  が水素である、節 134 に記載の化合物。

136.  $R^{26}$  が、 $R^{37}$  で置換されたテトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピロリジニル及びモルホリニルからなる群から選択される、節 134 に記載の化合物。

137.  $R^{26}$  が、 $R^{38}$  で置換されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシリル及びシクロペンチルからなる群から選択される、節 134 に記載の化合物。

138.  $R^{26}$  が、 $R^{39}$  で置換されたフェニルである、節 134 に記載の化合物。

139.  $R^{26}$  が、 $R^{98}$  で置換されたメチル、エチル及びイソプロピルからなる群から選択される、節 134 に記載の化合物。

140.  $R^{26}$  が、 $R^{39}$  で置換されたイミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルからなる群から選択される、節 134 に記載の化合物。 40

141.  $R^{27}$  が、 $R^{37}$  で置換された  $C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクリル、 $R^{38}$  で置換された  $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、 $R^{39}$  及び  $R^{40}$  で置換されたフェニル、 $C_1 \sim C_6$  アルキル -  $R^{98}$  並びに  $R^{39}$  及び  $R^{40}$  で置換されたヘテロアリールからなる群から選択される、節 1 ~ 140 のいずれか 1 節に記載の化合物。

142.  $R^{27}$  が水素である、節 141 に記載の化合物。

143.  $R^{27}$  が、 $R^{37}$  で置換されたテトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピロリジニル及びモルホリニルからなる群から選択される、節 141 に記載の化合物。

144.  $R^{27}$  が、 $R^{38}$  で置換されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシリル及びシクロペンチルからなる群から選択される、節 141 に記載の化合物。 50

145. R<sup>27</sup>が、R<sup>39</sup>で置換されたフェニルである、節141に記載の化合物。

146. R<sup>27</sup>が、R<sup>98</sup>で置換されたメチル、エチル及びイソプロピルからなる群から選択される、節141に記載の化合物。

147. R<sup>27</sup>が、R<sup>39</sup>で置換されたイミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルからなる群から選択される、節124に記載の化合物。

148. mは0である、節1に記載の化合物。

149. mは1である、節1に記載の化合物。

150. R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>24</sup>、R<sup>25</sup>及びR<sup>45</sup>が、各々独立に、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルからなる群から選択され、ここで、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルは任意にR<sup>41</sup>で置換される、節1～149のいずれか1節に記載の化合物。

151. R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>24</sup>、R<sup>25</sup>及びR<sup>45</sup>が、各々独立に、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、フェニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルからなる群から選択され、ここで、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、フェニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルは任意にR<sup>41</sup>で置換される、節150に記載の化合物。

152. R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>及びR<sup>19</sup>が、各々独立に、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルからなる群から選択され、ここで、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルは任意にフッ素、塩素、トリフルオロメチル、メチル又はヒドロキシで置換される、節1～151のいずれか1節に記載の化合物。

153. R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>及びR<sup>19</sup>が、各々独立に、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルからなる群から選択され、ここで、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルは任意にフッ素、塩素、メチル又はヒドロキシで置換される、節152に記載の化合物。

154. R<sup>17</sup>及びR<sup>18</sup>が、それらが結合する窒素原子と共に、任意にヒドロキシ又はハロゲンで置換されたシクロプロピル環を形成する、節1～151のいずれか1節に記載の化合物。

155. R<sup>17</sup>及びR<sup>18</sup>が、それらが結合する窒素原子と共に、任意にヒドロキシ又はハロゲンで置換されたシクロブチル環を形成する、節1～151のいずれか1節に記載の化合物。

156. R<sup>28</sup>、R<sup>29</sup>、R<sup>32</sup>、R<sup>33</sup>、R<sup>34</sup>、R<sup>35</sup>、R<sup>36</sup>、R<sup>37</sup>、R<sup>38</sup>、R<sup>39</sup>、R<sup>98</sup>及びR<sup>40</sup>が、各々独立に、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、ヘテロアリール及びC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキ

10

20

30

40

50

ルからなる群から選択され、ここで、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、ヘテロアリール及びC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキルは、ハロゲン、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ及びヒドロキシで任意に置換される、節1～155のいずれか1節に記載の化合物。

157. R<sup>28</sup>、R<sup>29</sup>、R<sup>32</sup>、R<sup>33</sup>、R<sup>34</sup>、R<sup>35</sup>、R<sup>36</sup>、R<sup>37</sup>、R<sup>38</sup>、R<sup>39</sup>、R<sup>98</sup>及びR<sup>40</sup>が、各々独立に、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルからなる群から選択され、ここで、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルは、ハロゲン、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ又はヒドロキシで任意に置換される、節156に記載の化合物。

158. R<sup>28</sup>、R<sup>29</sup>、R<sup>32</sup>、R<sup>33</sup>、R<sup>34</sup>、R<sup>35</sup>、R<sup>36</sup>、R<sup>37</sup>、R<sup>38</sup>、R<sup>39</sup>、R<sup>98</sup>及びR<sup>40</sup>が、各々独立に、水素、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルからなる群から選択され、ここで、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルは、ハロゲン、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ又はヒドロキシで任意に置換される、節157に記載の化合物。

159. R<sup>30</sup>が、水素、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、テトラヒドロピラン、シクロヘキシル及びシクロペンチルからなる群から選択され、ここで、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、テトラヒドロピラン、シクロヘキシル及びシクロペンチルは、ハロゲン又はヒドロキシで任意に置換される、節1～158のいずれか1節に記載の化合物。

160. R<sup>30</sup>が、水素、メチル、エチル、シクロプロピル及びイソプロピルからなる群から選択され、ここで、エチル、シクロプロピル及びイソプロピルは、ハロゲン又はヒドロキシで任意に置換される、節146に記載の化合物。

161. R<sup>31</sup>が、水素、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、テトラヒドロピラン、シクロヘキシル及びシクロペンチルからなる群から選択され、ここで、メチル、シクロプロピル、イソプロピル、テトラヒドロピラン、シクロヘキシル及びシクロペンチルは、ハロゲン又はヒドロキシで任意に置換される、節1～160のいずれか1節に記載の化合物。

162. R<sup>31</sup>が、水素、メチル、エチル、シクロプロピル及びイソプロピルからなる群から選択され、ここで、エチル、シクロプロピル及びイソプロピルは、ハロゲン又はヒドロキシで任意に置換される、節161のいずれか1節に記載の化合物。

163. R<sup>30</sup>及びR<sup>31</sup>が、それらが結合する窒素原子と共に、任意にヒドロキシ又はハロゲンで置換されたシクロプロピル環を形成する、節1～150のいずれか1節に記載の化合物。

164. R<sup>30</sup>及びR<sup>31</sup>が、それらが結合する窒素原子と共に、任意にヒドロキシ又はハロゲンで置換されたシクロブチル環を形成する、節1～150のいずれか1節に記載の化合物。

165. R<sup>41</sup>が、フッ素、塩素、ヒドロキシ、オキソ、-C(=O)OH、-S(=O)<sub>2</sub>メチル、-S(=O)<sub>2</sub>NH-イソプロピル、-S(=O)<sub>2</sub>NH-シクロプロピル、トリフルオロメチル、-S(=O)<sub>2</sub>NH-メチル、シクロプロピル、-O-メチル、メチル、エチル、イソプロピル、-C(=O)NH-メチル、-NHC(=O)NH-メチル、-NHS(=O)<sub>2</sub>メチル及び-N(C=O)メチルからなる群から選択される、節1～164のいずれか1節に記載の化合物。

10

20

30

40

50

166.  $R^{41}$  が、フッ素、塩素、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、オキソ、 $-C(=O)OH$ 、 $-S(=O)_2$ メチル、 $-S(=O)_2NH$ 、イソプロピル、 $-S(=O)_2NH$ メチル、シクロプロピル、メチル、イソプロピル、 $-C(=O)NH$ メチル、 $-NH$  $C(=O)NH$ メチル、 $-NHS(=O)_2$ メチル及び $-N(C=O)$ メチルからなる群から選択される、節165に記載の化合物。

167.  $R^{42}$  が、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルからなる群から選択され、ここで、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルは、ハロゲン、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ及びヒドロキシからなる群から独立に選択された、1又は2個の置換基で任意に置換される、節1~166のいずれか1節に記載の化合物。  
10

168.  $R^{42}$  が、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルからなる群から選択され、ここで、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルは、フッ素、塩素、ハロゲン、メチル、トリフルオロメチル又はヒドロキシで任意に置換される、節167に記載の化合物。  
20

169.  $R^{43}$  が、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルからなる群から選択され、ここで、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルは、ハロゲン及びヒドロキシからなる群から独立に選択された、1又は2個の置換基で任意に置換される、節1~168のいずれか1節に記載の化合物。  
30

170.  $R^{43}$  が、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルからなる群から選択され、ここで、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルは、フッ素又はヒドロキシで任意に置換される、節169に記載の化合物。

171.  $R^{44}$  が、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルからなる群から選択され、ここで、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルは、ハロゲン及びヒドロキシからなる群から独立に選択された、1又は2個の置換基で任意に置換される、節1~170のいずれか1節に記載の化合物。  
40

172.  $R^{44}$  が、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、  
50

ピロリジニル、モルホリニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルからなる群から選択され、ここで、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリジニルは、フッ素又はヒドロキシで任意に置換される、節171に記載の化合物。

173. R<sup>43</sup>及びR<sup>44</sup>が、それらが結合する窒素原子と共に、任意にヒドロキシ又はハロゲンで置換されたシクロプロピル環を形成する、節1~168のいずれか1節に記載の化合物。

174. R<sup>43</sup>及びR<sup>44</sup>が、それらが結合する窒素原子と共に、任意にヒドロキシ又はハロゲンで置換されたシクロブチル環を形成する、節1~168のいずれか1節に記載の化合物。 10

175. N - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - 4 - メタンスルホニルメトキシ - ベンザミド、N - (5 - ヒドロキシ - トリシクロ [3.3.1.1.3.7] デカン - 2 - イル) - 4 - メタンスルホニルメトキシ - N - メチル - ベンザミド、4 - (4 - メタンスルホニルメトキシ - ベンゾイル - アミノ) - アダマンタン - 1 - カルボン酸、N - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - N - メチル - 4 - {2 - [1 - (ピリジン - 2 - スルホニル) - ピペリジン - 4 - イル] - エトキシ} - ベンザミド、N - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - 4 - {2 - [1 - (ピリジン - 2 - スルホニル) - ピペリジン - 4 - イル] - エトキシ} - ベンザミド、4 - {2 - [4 - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - メチル - カルバモイル] - フェノキシ} - エチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルアミド、4 - {2 - [ (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イルカルバモイル) - フェノキシ] - エチル} - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルアミド、N - (5 - ヒドロキシ - トリシクロ [3.3.1.1.3.7] デカン - 2 - イル) - N - メチル - 4 - フエンエチルオキシ - ベンザミド、N - (5 - ヒドロキシ - トリシクロ [3.3.1.1.3.7] デカン - 2 - イル) - 4 - フエンエチルオキシ - ベンザミド、4 - {2 - [1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピニル) - ピペリジン - 4 - イル] - エトキシ} - N - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - N - メチル - ベンザミド、4 - {2 - [1 - (3 - ヒドロキシ - 2,2 - ジメチル - プロピニル) - ピペリジン - 4 - イル] - エトキシ} - N - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - N - メチル - ベンザミド、4 - {2 - [1 - (3 - ヒドロキシ - 2,2 - ジメチル - プロピニル) - ピペリジン - 4 - イル] - エトキシ} - N - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - ベンザミド、N - (5 - ヒドロキシ - トリシクロ [3.3.1.1.3.7] デカン - 2 - イル) - N - メチル - 4 - (2 - フェニル - エタンスルホニルメトキシ) - ベンザミド、4 - [2 - (5 - エチル - ピリジン - 2 - イル) - エトキシ] - N - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - N - メチル - ベンザミド、N - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - N - メチル - 4 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - エトキシ] - ベンザミド、N - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - 4 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - エトキシ] - ベンザミド、4 - [2 - (5 - エチル - ピリジン - 2 - イル) - エトキシ] - N - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - ベンザミド、N - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - 4 - (ピリジン - 2 - スルホニルメトキシ) - ベンザミド、及びN - (5 - ヒドロキシ - トリシクロ [3.3.1.1.3.7] デカン - 2 - イル) - N - メチル - 4 - (ピリジン - 2 - スルホニルメトキシ) - ベンザミドからなる群から選択される化合物。 20 30 40

176. 節1~175のいずれか1節に記載の化合物であって、11 HSD1の活性の調節又は阻害が有益である、任意の症状、障害及び疾患の、処置、防止及び/又は予防のために有用な剤である化合物。

177. 節1~175のいずれか1節に記載の化合物であって、細胞内グルココルチコイド値により影響を受ける、任意の症状、障害及び疾患の、処置、防止及び/又は予防のために有用な剤である化合物。 50

178. 節 1 ~ 175 のいずれか 1 節に記載の化合物であって、メタボリック・シンドローム、インスリン耐性、脂質異常症、高血圧及び肥満から選択される、任意の症状、障害及び疾患の、処置、防止及び／又は予防のために有用な剤である化合物。

179. 節 1 ~ 175 のいずれか 1 節に記載の化合物であって、ある実施態様によれば、本発明の化合物は、2型糖尿病、耐糖能異常（IGT）、空腹時血糖異常（IFG）の処置、防止及び／又は予防のために有用な剤である化合物。

180. 節 1 ~ 175 のいずれか 1 節に記載の化合物であって、IGT が 2 型糖尿病へ進行することを、遅延又は防止するために有用な剤である化合物。

181. 節 1 ~ 175 のいずれか 1 節に記載の化合物であって、メタボリック・シンドロームが 2 型糖尿病へ進行することを、遅延又は防止するために有用な剤である化合物。 10

182. 節 1 ~ 175 のいずれか 1 節に記載の化合物であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト処置又は治療の副作用の、処置、防止及び／又は予防のために有用な剤である化合物。

183. 医薬組成物であって、有効成分として少なくとも 1 つの節 1 ~ 182 のいずれか 1 節に記載の化合物を含んでなるとともに、1 又は複数の医薬的に許容可能な担体又は賦形剤を含んでなる、医薬組成物。

184. 節 183 に記載の医薬組成物であって、経口、経鼻、頬側、経皮、経肺又は非経口の投与のための医薬組成物。

185. 節 184 又は 185 に記載の医薬組成物であって、節 1 ~ 175 のいずれか 1 節に記載の化合物を、0.05 mg ~ 2000 mg/日、0.1 mg ~ 1000 mg/日、0.5 mg ~ 500 mg/日で含んでなる、投与形態単位である医薬組成物。 20

186. 節 1 ~ 182 のいずれか 1 節に記載の化合物の使用であって、11 HSD1 の活性の調節又は阻害が有益である、任意の症状、障害及び疾患の、処置、防止及び／又は予防のための使用。

187. 節 1 ~ 182 のいずれか 1 節に記載の化合物の使用であって、細胞内グルココルチコイド値により影響を受ける、任意の症状、障害及び疾患の、処置、防止及び／又は予防のための使用。

188. 節 1 ~ 182 のいずれか 1 節に記載の化合物の使用であって、メタボリック・シンドローム、インスリン耐性、脂質異常症、高血圧及び肥満から選択される、任意の症状、障害及び疾患の、処置、防止及び／又は予防のための医薬組成物の調製のための使用。 30

189. 節 1 ~ 182 のいずれか 1 節に記載の化合物の使用であって、2型糖尿病、耐糖能異常（IGT）、空腹時血糖異常（IFG）の処置、防止及び／又は予防のためのための医薬組成物の調製のための使用。

190. 節 1 ~ 182 のいずれか 1 節に記載の化合物の使用であって、IGT が 2 型糖尿病へ進行することを、遅延又は防止するための医薬組成物の調製のための使用。

191. 節 1 ~ 182 のいずれか 1 節に記載の化合物の使用であって、メタボリック・シンドロームが 2 型糖尿病へ進行することを、遅延又は防止するための医薬組成物の調製のための使用。

192. 節 1 ~ 182 のいずれか 1 節に記載の化合物の使用であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト処置又は治療の副作用の、処置、防止及び／又は予防のためのための医薬組成物の調製のための使用。 40

193. 11 HSD1 の活性の調節又は阻害が有益である、任意の症状、障害及び疾患の、処置、防止及び／又は予防のための方法であって、節 1 ~ 182 のいずれか 1 節に記載の化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含んでなる方法。

194. 症状、障害及び疾患が、メタボリック・シンドローム、インスリン耐性、脂質異常症、高血圧及び肥満から選択される、節 193 に記載の方法。

195. Q が、 $-S(=O)_2NR^5R^6$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)HOH$ 、 $-C(CC_3)_2OH$ 、1-シクロプロパノール、 $-O-C_2H_5CH_2-OH$  及び  $-C(=O)NR^7R^8$  からなる群から選択される、節 1 ~ 182 のいずれか 1 節に記載の化合物。

196. Q がヒドロキシである、節 1 ~ 182 のいずれか 1 節に記載の化合物。 50

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2008/051912

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07C233/74 C07C233/81 A61K31/166 A61K31/351 A61K31/4402 A61K31/4406 A61K31/4465 C07D211/22 C07D211/96 C07D213/30 C07D213/71 C07D309/06 A61P3/00													
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC													
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C C07D A61K A61P													
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched													
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data													
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 2004/056745 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; LINDERS JOANNES THEODORUS MARI [NL]; WI) 8 July 2004 (2004-07-08) page 73 – page 82; tables 2–4; compound 145</td> <td style="padding: 2px;">1-19</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">WO 2004/089896 A (NOVO NORDISK AS [DK]; GUNDERTOFT ANETTE [DK]; JOERGENSEN ANKER STEEN) 21 October 2004 (2004-10-21) cited in the application page 47 – page 53; example 9</td> <td style="padding: 2px;">1,14</td> </tr> </tbody> </table>					Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 2004/056745 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; LINDERS JOANNES THEODORUS MARI [NL]; WI) 8 July 2004 (2004-07-08) page 73 – page 82; tables 2–4; compound 145	1-19	A	WO 2004/089896 A (NOVO NORDISK AS [DK]; GUNDERTOFT ANETTE [DK]; JOERGENSEN ANKER STEEN) 21 October 2004 (2004-10-21) cited in the application page 47 – page 53; example 9	1,14
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.											
X	WO 2004/056745 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; LINDERS JOANNES THEODORUS MARI [NL]; WI) 8 July 2004 (2004-07-08) page 73 – page 82; tables 2–4; compound 145	1-19											
A	WO 2004/089896 A (NOVO NORDISK AS [DK]; GUNDERTOFT ANETTE [DK]; JOERGENSEN ANKER STEEN) 21 October 2004 (2004-10-21) cited in the application page 47 – page 53; example 9	1,14											
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.													
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed													
*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *S* document member of the same patent family													
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report											
25 July 2008		31/07/2008											
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Mezzato, Stefano											

International Application No. PCT/EP2008/051912

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

**Continuation of Box II.1**

Although claim 19 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

-----

**Continuation of Box II.1**

**Claims Nos.: 19**

**Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy**

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/EP2008/051912

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 19 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No PCT/EP2008/051912
---

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2004056745 A	08-07-2004	AU	2003299243 A1	14-07-2004
		BR	0317716 A	22-11-2005
		CA	2508621 A1	08-07-2004
		CN	1729158 A	01-02-2006
		CN	1915964 A	21-02-2007
		WO	2004056744 A1	08-07-2004
		EP	1581476 A2	05-10-2005
		HR	20050555 A2	30-06-2006
		JP	2006511570 T	06-04-2006
		KR	20050088170 A	02-09-2005
		MX	PA05006852 A	16-08-2005
		NZ	541037 A	30-04-2008
		US	2006079506 A1	13-04-2006
		US	2008096869 A1	24-04-2008
WO 2004089896 A	21-10-2004	WO	2004089470 A2	21-10-2004
		EP	1618090 A1	25-01-2006
		EP	1615698 A2	18-01-2006
		JP	2006522746 T	05-10-2006
		JP	2006522748 T	05-10-2006

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 211/22 (2006.01)	C 0 7 D 211/22	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/445 (2006.01)	A 6 1 K 31/445	4 H 0 0 6
C 0 7 D 213/30 (2006.01)	C 0 7 D 213/30	
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/44	
C 0 7 D 309/06 (2006.01)	C 0 7 D 309/06	
A 6 1 K 31/351 (2006.01)	A 6 1 K 31/351	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
C 0 7 D 213/70 (2006.01)	C 0 7 D 213/70	
C 0 7 C 317/18 (2006.01)	C 0 7 C 317/18	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,T  
R),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,  
BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,K  
G,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT  
,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(74)代理人 100160727

弁理士 石津 縁

(72)発明者 エブドルプ,セーレン

デンマーク国,デーコー-4000 ロスキレ,ニュマルクスバイ 11

F ターム(参考) 4C054 AA02 CC07 CC09 DD01 EE01 FF04 FF12

4C055 AA01 BA02 BA06 BA17 BA48 BB02 BB04 BB08 BB11 CA02

CA06 DA01

4C062 AA06

4C063 AA01 BB09 CC12 DD10 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BA07 BC17 BC21 GA07 GA08 MA01 MA04

NA14 ZA42 ZA70 ZC33 ZC35

4C206 AA01 AA02 AA03 JA06 KA09 MA01 MA04 NA14 ZA42 ZA70

ZC33 ZC35

4H006 AA01 AA03 AB20 AB23 BJ30 BJ50 BN20 BP30 BV73 TA02

TB34