

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成23年6月23日 (2011.6.23)

【公表番号】特表2010-536750(P2010-536750A)

【公表日】平成22年12月2日 (2010.12.2)

【年通号数】公開・登録公報2010-048

【出願番号】特願2010-521002(P2010-521002)

【国際特許分類】

C 0 7 D	209/02	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	9/12	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	3/06	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	1/18	(2006.01)
A 6 1 K	31/403	(2006.01)
C 0 7 D	413/12	(2006.01)
C 0 7 D	409/12	(2006.01)
A 6 1 K	31/5395	(2006.01)
A 6 1 K	31/422	(2006.01)
C 0 7 D	405/12	(2006.01)
C 0 7 D	401/12	(2006.01)
A 6 1 K	31/44	(2006.01)
C 0 7 D	403/12	(2006.01)
A 6 1 K	31/4155	(2006.01)
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)
C 0 7 D	417/12	(2006.01)
A 6 1 K	31/433	(2006.01)
C 0 7 D	499/893	(2006.01)
C 0 7 D	499/897	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D	209/02	C S P
A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	1/18	
A 6 1 K	31/403	
C 0 7 D	413/12	
C 0 7 D	409/12	
A 6 1 K	31/5395	
A 6 1 K	31/422	
C 0 7 D	405/12	
C 0 7 D	401/12	
A 6 1 K	31/44	
C 0 7 D	403/12	
A 6 1 K	31/4155	

A 6 1 K 31/5377
 C 0 7 D 417/12
 A 6 1 K 31/433
 C 0 7 D 499/00 Z
 A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成22年4月7日(2010.4.7)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 0】

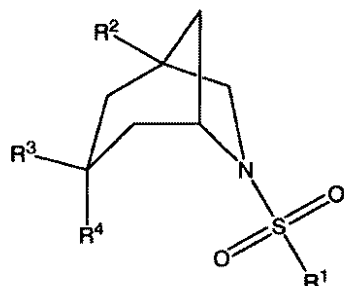
その多くの実施形態において、本発明は、1 1 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ I 型の阻害薬としての新規な種類の複素環式化合物、この化合物を含有する薬学的組成物、およびそのような化合物または薬学的組成物を使用して 1 1 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ I 型の発現に関連した 1 つまたは複数の状態を治療し、予防し、阻害し、または回復させる方法を提供する。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目 1)

構造式 I :

【化 2 1】



によって表される化合物、または該化合物の、薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグであって、式中、

R¹ は、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルを表し、

R² ~ R⁴ は、独立して、アルキルを表し、
ただし、

R² ~ R⁴ がそれぞれメチルを表し、かつ

R¹ が、置換アルコキシカルボニル、置換アルキルカルボニルオキシ、置換スルホニルアミノ、置換カルボニルアミノ、または非置換もしくは置換アミノカルボニルによって置換されているフェニルを表している化合物は除き、

かつ下記の化合物、即ち

1, 3, 3 - トリメチル - 6 - [(フェニルメチル) スルホニル] - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;

6 - [(3, 4 - ジフルオロフェニル) スルホニル] - 1, 3, 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;

6 - [(4 - アミノフェニル) スルホニル] - 1, 3, 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;

1, 3, 3 - トリメチル - 6 - [[4 - (5 - フェニル - 2 - オキサゾリル) フェニル] スルホニル] - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;

6 - [(2 - メチル - 5 - t e r t - ブチルフェニル) スルホニル] - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;

6 - [[3 - (4 , 7 - ジヒドロ - 1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 4 - エトキシフェニル] スルホニル] - 1, 3, 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;

6 - [[5 - 2 , 6 - ジクロロ - 4 - (4 , 5 - ジヒドロ - 3 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 2 (3 H) - イル) フェノキシ] - 2 - ヒドロキシフェニル] スルホニル] - 1, 3, 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;

1, 3, 3 - トリメチル - 6 - [[5 - [2 - [[2 - (2 - オキソ - 1 - イミダゾリジニル) エチル] アミノ] - 4 - ピリミジニル] - 2 - チエニル] スルホニル] - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;

6 - [(4 - エトキシフェニル) スルホニル] - 1, 3, 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;

1, 3, 3 - トリメチル - 6 - [[2 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル] - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;

6 - [(2 , 3 - ジクロロフェニル) スルホニル] - 1, 3, 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;

3 - [(1, 3, 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 , 2 . 1] オクト - 6 - イル) スルホニル] 安息香酸 ;

3 - [(1, 3, 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 6 - イル) スルホニル] 安息香酸メチルエステル ;

1, 3, 3 - トリメチル - 6 - [(3 - ニトロフェニル) スルホニル] - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;

4 - [(1, 3, 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 6 - イル) スルホニル] 安息香酸 ;

1, 3, 3 - トリメチル - 6 - [(2 , 3 , 5 , 6 - テトラメチルフェニル) スルホニル] - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;

1, 3, 3 - トリメチル - 6 - [(2 - ニトロフェニル) スルホニル] - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;

6 - [(4 - アセチルフェニル) スルホニル] - 1, 3, 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;

6 - [(2 , 5 - ジメチルフェニル) スルホニル] - 1, 3, 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;

6 - [(4 - メトキシフェニル) スルホニル] - 1, 3, 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;

6 - [(5 - プロモ - 2 - エトキシフェニル) スルホニル] - 1, 3, 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;

6 - [(2 , 5 - ジプロモフェニル) スルホニル] - 1, 3, 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;

6 - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) スルホニル] - 1, 3, 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;

6 - [(5 - プロモ - 6 - クロロ - 3 - ピリジニル) スルホニル] - 1, 3, 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;

6 - [(2 , 5 - ジクロロフェニル) スルホニル] - 1, 3, 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;

1, 3, 3 - トリメチル - 6 - フェニルスルホニル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;

6 - (1, 3, 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 6 - イル

スルホニル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

6-(1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル
スルホニル)ベンゾ[c,d]インドール-2(1H)-オン;

3-((1R,5S)-1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オ
クタン-6-イルスルホニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン;

2,2,2-トリフルオロ-1-(8-(1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ
[3.2.1]オクタン-6-イルスルホニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(
1H)-イル)エタノン;

6-[(4-tert-ブチルフェニル)スルホニル]-1,3,3-トリメチル-6
-アザビシクロ[3.2.1]オクタン;および

6-[(3-アミノフェニル)スルホニル]-1,3,3-トリメチル-6-アザビシ
クロ[3.2.1]オクタン

は除外する、

化合物、または該化合物の、薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロ
ドラッグ。

(項目2)

R¹が、フェニル、ナフチル、ベンジル、スチリル、フラニル、チエニル、ピラゾリ
ル、ピリジル、オキサゾリル、ベンゾチエニル、またはベンゾオキサジアゾリルを表し、
そのそれぞれが、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、アルキルカルボニル、アルキルスル
ホニル、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、カルボキシル、
アルコキシカルボニルアルキル、シクロアルキル、およびモルホリノからなる群から選択
される1個または複数の置換基によって任意選択で置換されており、

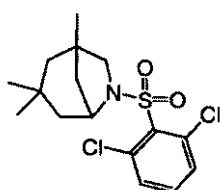
R²~R⁴が、それぞれアルキルを表す、

請求項1に記載の化合物、または薬学的に受容可能なその塩、溶媒和物、エステル、も
しくはプロドラッグ。

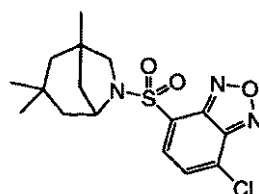
(項目3)

下式:

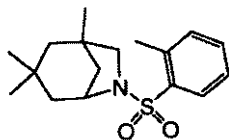
【化22】



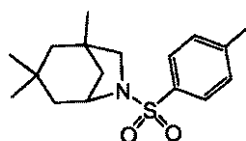
;



;

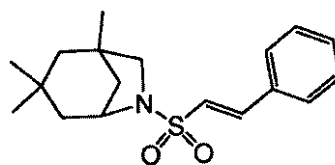


;

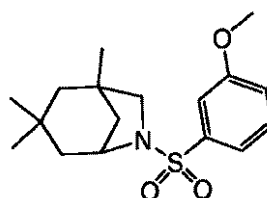
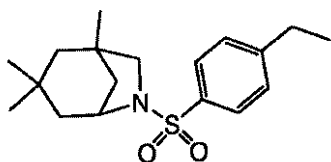


;

【化 2 3】

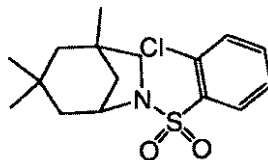
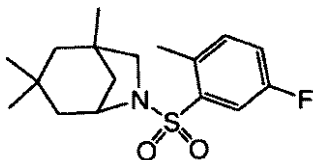


•



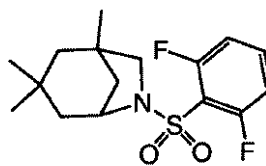
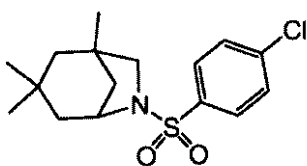
5

•



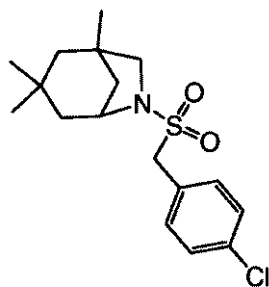
2

•



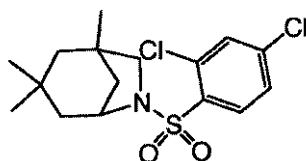
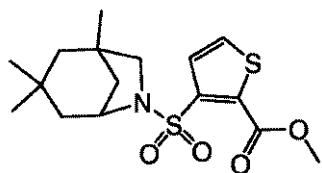
•

1

CC(C)c1ccc(cc1)S(=O)(=O)N2C3C(C)CC(C)(C)CC3CC2

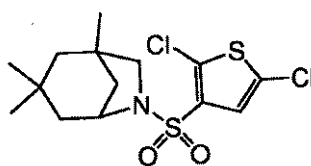
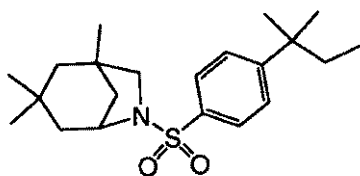
•

;



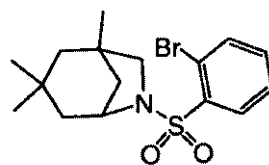
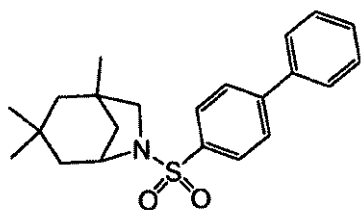
;

•



• 1

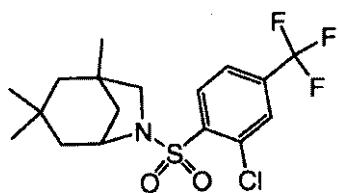
•



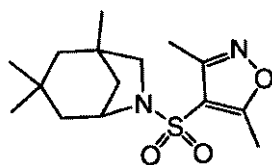
•

•

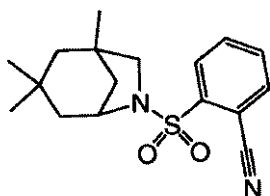
【化 2 5】



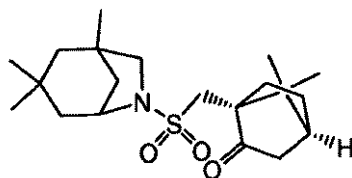
;



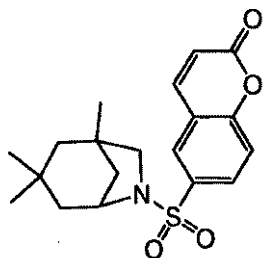
;



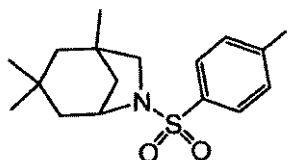
;



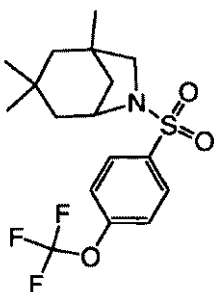
;



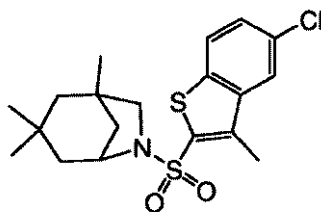
;



;



;

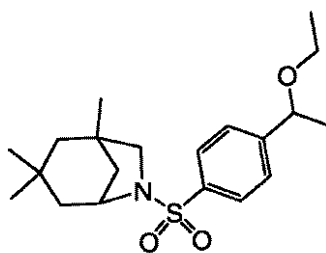
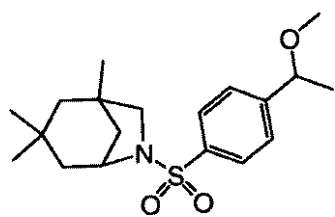


;

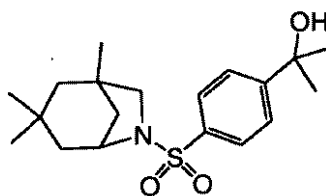
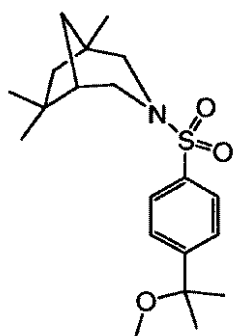
【化 2 6】



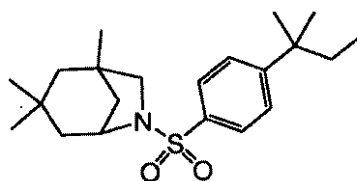
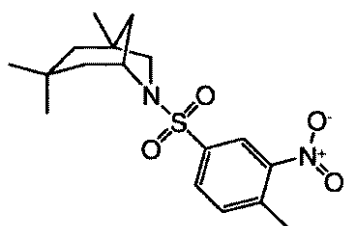
【化 2 7】



;

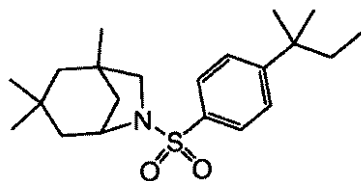


;

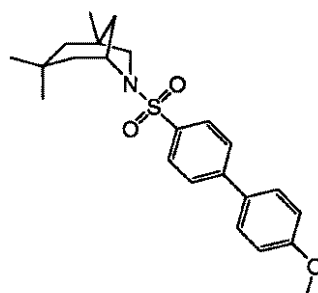


鏡像異性体1

;



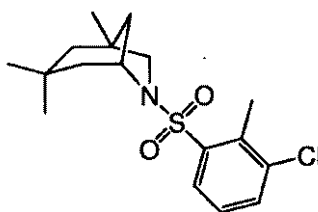
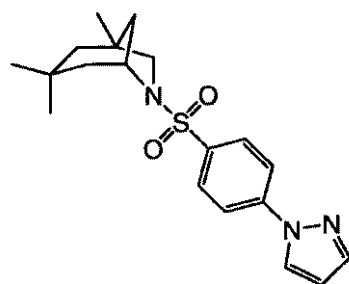
鏡像異性体2



;

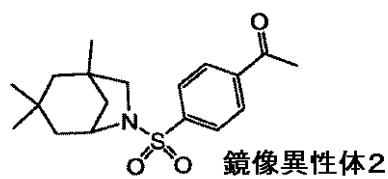
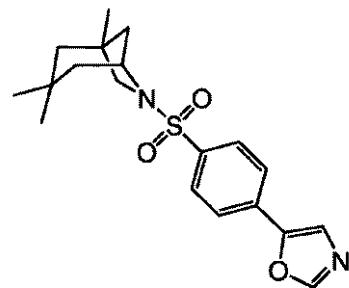
;

—



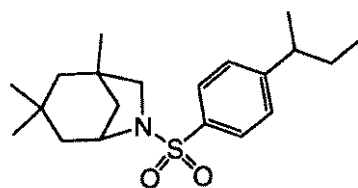
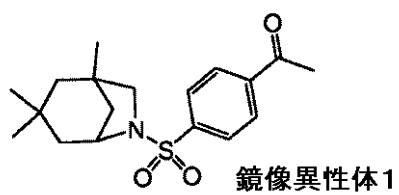
;

—



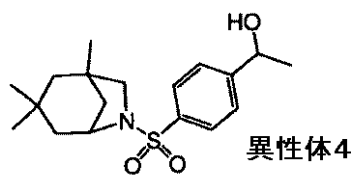
;

:



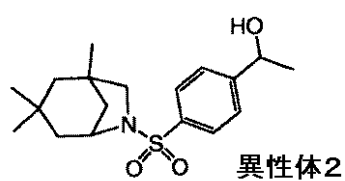
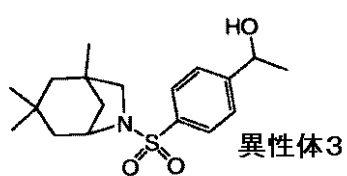
;

4
5
6

CC(C)(O)c1ccc(cc1)S(=O)(=O)N2C3C(C(C(C3)C)C)CC2

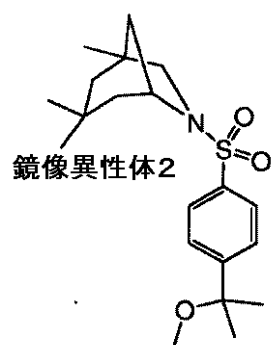
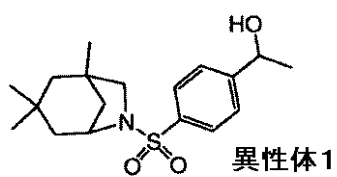
11

;



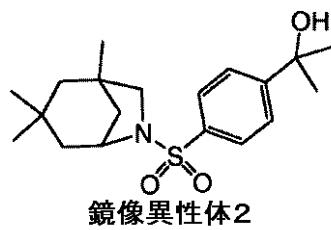
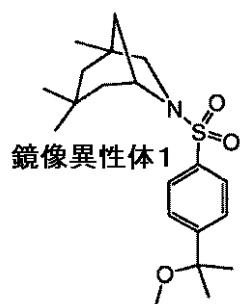
3

•



43

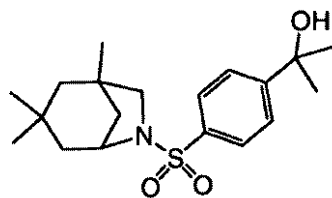
2



23

および

【化 3 0】



鏡像異性体1

;

からなる群から選択される化合物、または薬学的に受容可能なその塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグ。

(項目 4)

少なくとも 1 種の請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に受容可能なその塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグと、少なくとも 1 種の薬学的に受容可能な担体、補助薬、またはビヒクルを含む薬学的組成物。

(項目 5)

少なくとも 1 種の請求項 3 に記載の化合物、または薬学的に受容可能なその塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグと、少なくとも 1 種の薬学的に受容可能な担体、補助薬、またはビヒクルを含む薬学的組成物。

(項目 6)

1 種または複数の追加の治療薬をさらに含む、請求項 4 に記載の薬学的組成物。

(項目 7)

1 種または複数の追加の治療薬をさらに含む、請求項 5 に記載の薬学的組成物。

(項目 8)

前記追加の治療薬が、抗肥満薬、抗糖尿病薬、メタボリック症候群を治療するのに有用な薬剤、心臓血管疾患を治療するのに有用な薬剤、コレステロール生合成阻害薬、コレステロール吸収阻害薬、胆汁酸捕捉薬、プロブコール誘導体、I B A T 阻害薬、ニコチン酸受容体 (N A R) 作動薬、A C A T 阻害薬、コレステリルエステル転送タンパク質 (C E T P) 阻害薬、低密度リボタンパク質 (L D L) 活性剤、魚油、水溶性繊維、植物ステロール、植物スタノール、および植物スタノールの脂肪酸エステルからなる群から選択される 1 種または複数のメンバーである、請求項 6 に記載の薬学的組成物。

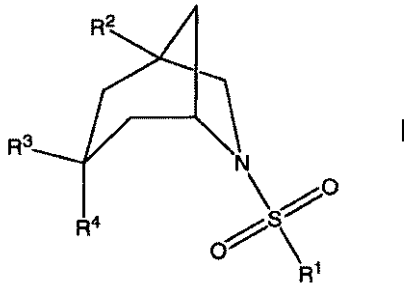
(項目 9)

前記追加の治療薬が、抗肥満薬、抗糖尿病薬、メタボリック症候群を治療するのに有用な薬剤、心臓血管疾患を治療するのに有用な薬剤、コレステロール生合成阻害薬、コレステロール吸収阻害薬、胆汁酸捕捉薬、プロブコール誘導体、I B A T 阻害薬、ニコチン酸受容体 (N A R) 作動薬、A C A T 阻害薬、コレステリルエステル転送タンパク質 (C E T P) 阻害薬、低密度リボタンパク質 (L D L) 活性剤、魚油、水溶性繊維、植物ステロール、植物スタノール、および植物スタノールの脂肪酸エステルからなる群から選択される、請求項 7 に記載の薬学的組成物。

(項目 10)

細胞で 1 1 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ I 型を阻害する方法であって、該細胞を、有効量の少なくとも 1 種の式 I :

【化 3 1】



の化合物、または前記化合物の、薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグと接触させるステップを含む方法であって、式中、

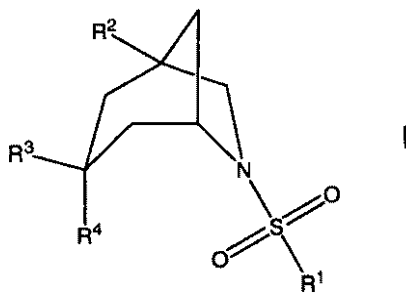
R^1 は、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルを表し、

$R^2 \sim R^4$ は、独立して、アルキルを表す、
方法。

(項目 1 1)

治療有効量の、少なくとも 1 種の式 I :

【化 3 2】



の化合物、または該化合物の、薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグを、11 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ I 型の発現に関連した 1 つまたは複数の状態の治療を必要とする患者に投与するステップを含む、前記状態を治療するための方法であって、式中、

R^1 は、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルを表し、

$R^2 \sim R^4$ は、独立して、アルキルを表す、
方法。

(項目 1 2)

前記状態が、メタボリック症候群、肥満、肥満関連障害、高血圧、脂質障害、II 型糖尿病、インスリン耐性、および膵炎からなる群から選択される、請求項 1 1 に記載の方法

。

(項目 1 3)

前記状態が、肥満または肥満関連障害である、請求項 1 2 に記載の方法。

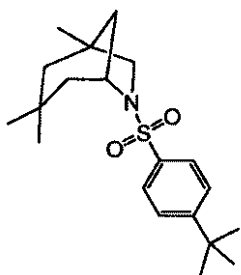
(項目 1 4)

前記状態が、II 型糖尿病である、請求項 1 2 に記載の方法。

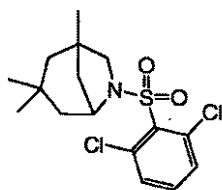
(項目 1 5)

治療有効量の、少なくとも 1 種の、下式：

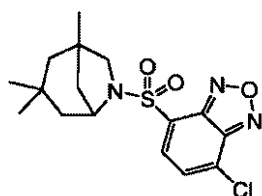
【化 3 3】



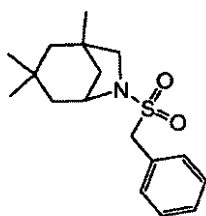
;



;

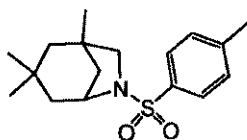


;



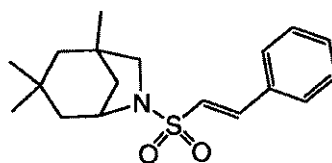
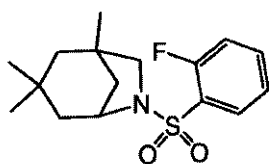
;

【化 3 4】



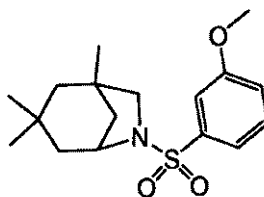
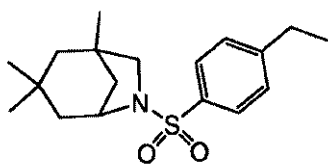
•

—



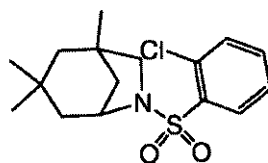
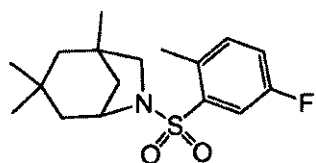
3

2



“

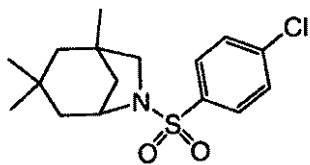
2



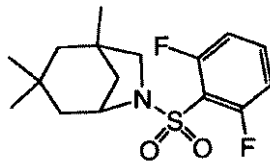
2

•

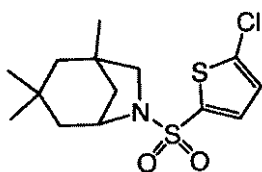
【化 3 5】



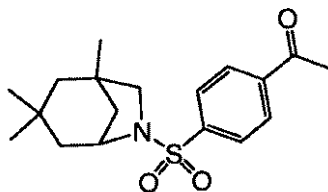
;



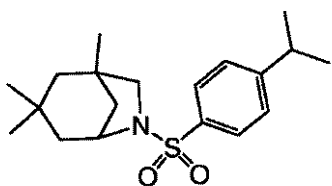
;



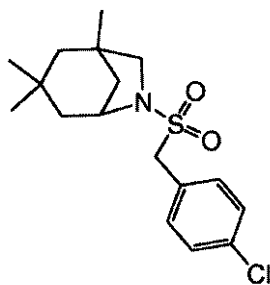
;



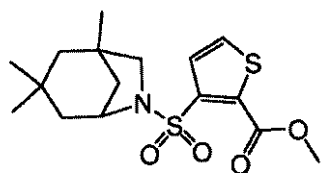
;



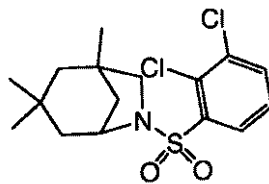
;



;



;

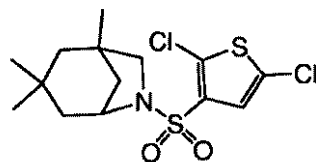
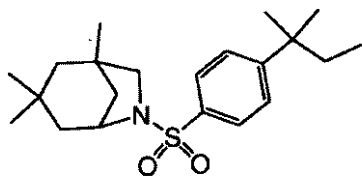


;

CC1(C)CCC2(C)C1N(C2)S(=O)(=O)c3ccc(Cl)cc3Cl

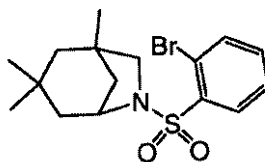
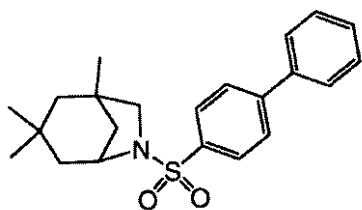
•

—



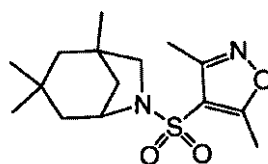
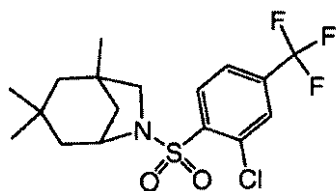
•

3



— 4 —

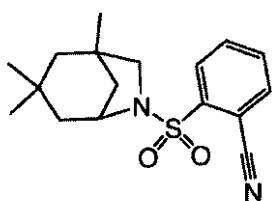
—



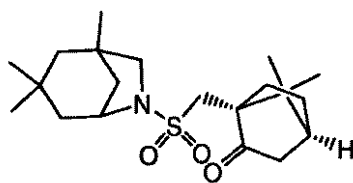
↓

—

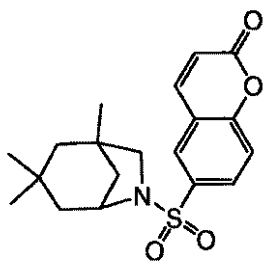
【化 3 7】



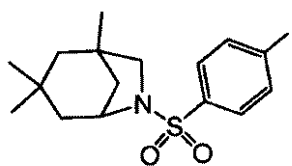
;



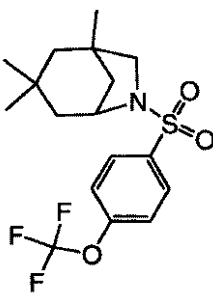
;



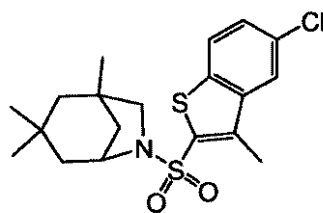
;



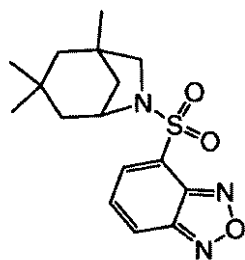
;



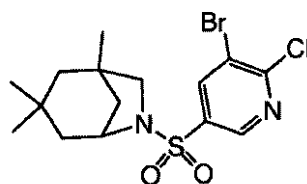
;



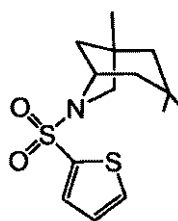
;



;

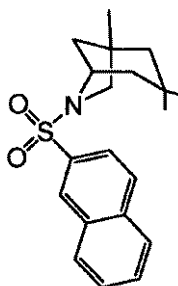
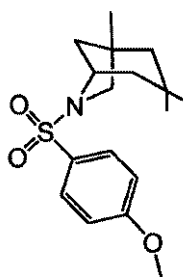


;



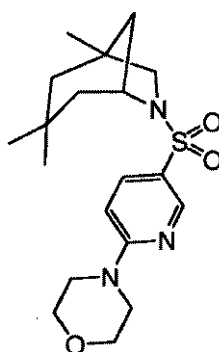
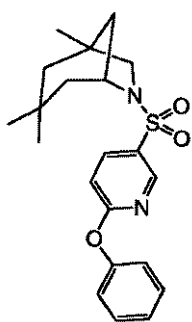
25

;



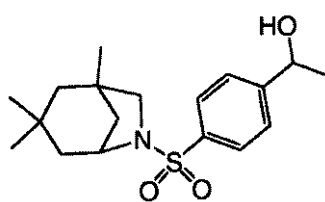
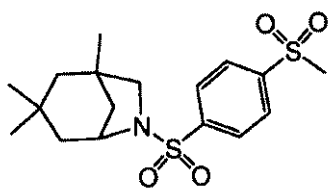
2

;



;

:



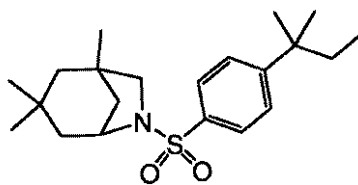
•

:

【化 3 9】



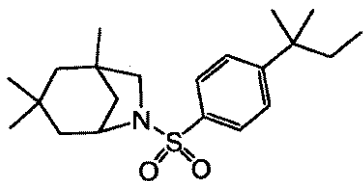
【化 4 0】



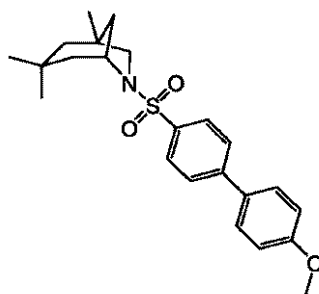
鏡像異性体1

;

22

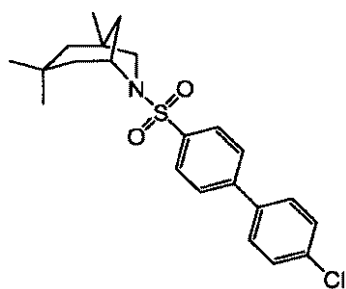


鏡像異性体2

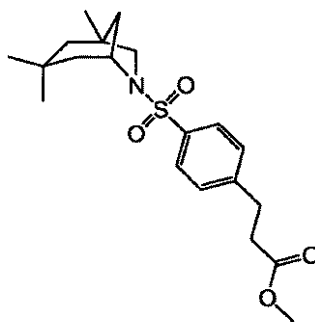


2

•



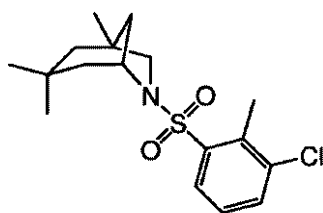
•



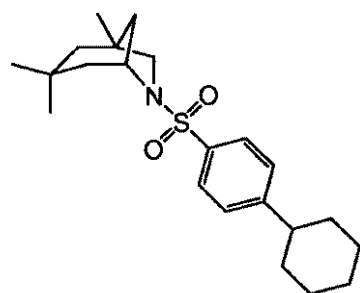
—

Chemical structure of compound 10: A bicyclic amine (8-azabicyclo[3.2.1]octane) substituted with a 4-(pyridin-2-yl)benzenesulfonyl group.

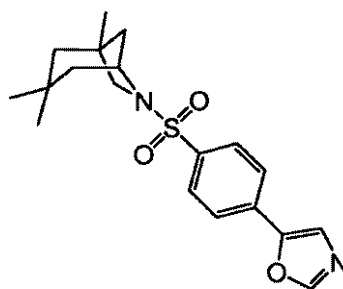
;



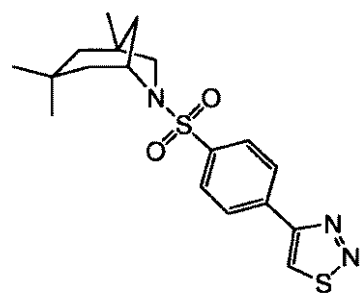
:



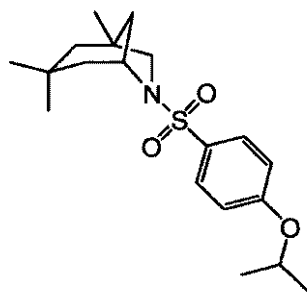
;



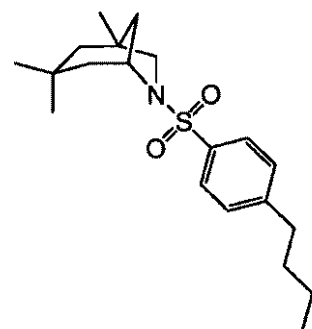
•



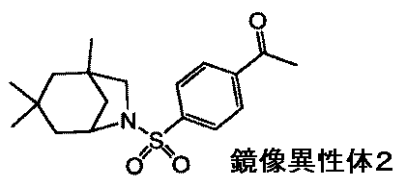
;




•



;



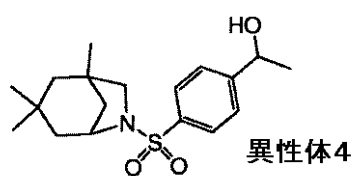
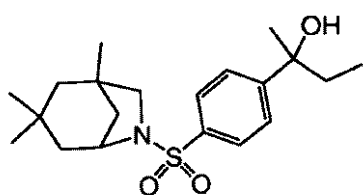
•


鏡像異性体1

CC(C)c1ccc(cc1)S(=O)(=O)N2C3C(C)CC(C)(C)CC3C2

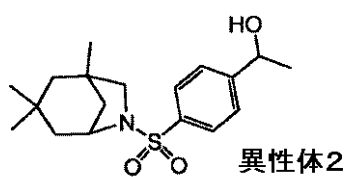
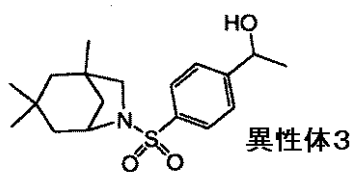
;

2



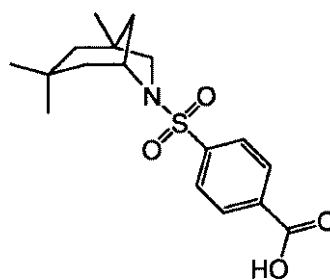
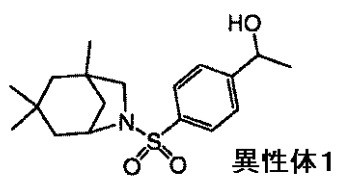
1

;



3

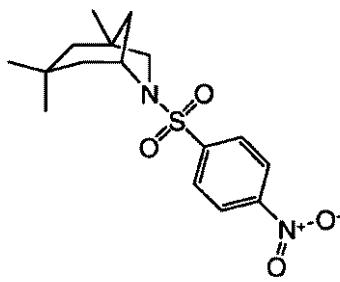
•



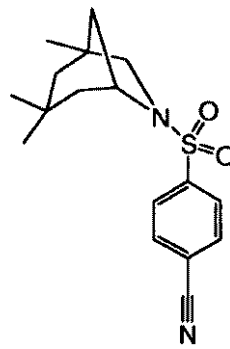
;

2
1

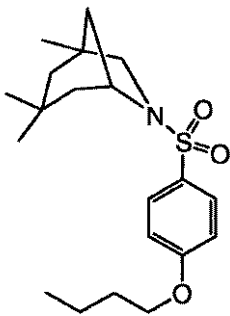
【化 4 3】



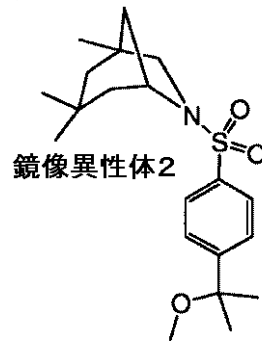
;



;

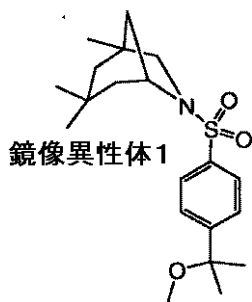


;



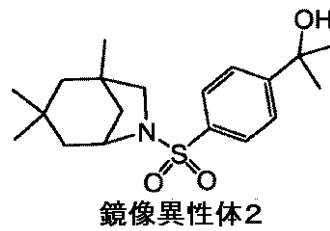
鏡像異性体2

;



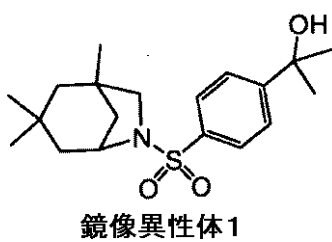
鏡像異性体1

;



鏡像異性体2

および



鏡像異性体1

;

からなる群から選択される化合物、または薬学的に受容可能なその塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグを、11 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼI型の発

現に関連した１つまたは複数の状態の治療を必要とする患者に投与するステップを含む、前記状態を治療するための方法。

(項目１６)

前記状態が、メタボリック症候群、肥満、肥満関連障害、高血圧、アテローム性動脈硬化症、脂質障害、ⅠⅠ型糖尿病、インスリン耐性、および膵炎からなる群から選択される、請求項１５に記載の方法。

(項目１７)

前記状態が、肥満または肥満関連障害である、請求項１６に記載の方法。

(項目１８)

前記状態が、ⅠⅠ型糖尿病である、請求項１６に記載の方法。

(項目１９)

前記状態が、アテローム性動脈硬化症である、請求項１６に記載の方法。

【手続補正２】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

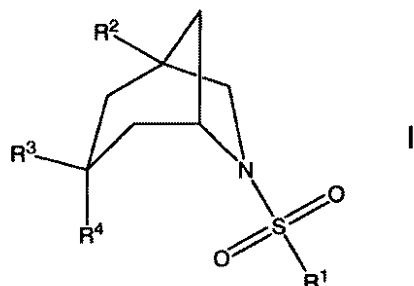
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項１】

構造式Ⅰ：

【化２１】



によって表される化合物、または該化合物の、薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグであって、式中、

R^1 は、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルを表し、

$R^2 \sim R^4$ は、独立して、アルキルを表し、

ただし、

$R^2 \sim R^4$ がそれぞれメチルを表し、かつ

R^1 が、置換アルコキシカルボニル、置換アルキルカルボニルオキシ、置換スルホニルアミノ、置換カルボニルアミノ、または非置換もしくは置換アミノカルボニルによって置換されているフェニルを表している化合物は除き、

かつ下記の化合物、即ち

１，３，３ - トリメチル - ６ - [(フェニルメチル) スルホニル] - ６ - アザビスクロ [３．２．１] オクタン；

６ - [(３，４ - ジフルオロフェニル) スルホニル] - １，３，３ - トリメチル - ６ - アザビスクロ [３．２．１] オクタン；

６ - [(４ - アミノフェニル) スルホニル] - １，３，３ - トリメチル - ６ - アザビスクロ [３．２．１] オクタン；

１，３，３ - トリメチル - ６ - [[４ - (５ - フェニル - ２ - オキサゾリル) フェニル]

] スルホニル] - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;
 6 - [(2 - メチル - 5 - t e r t - ブチルフェニル) スルホニル] - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;
 6 - [[3 - (4 , 7 - ジヒドロ - 1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 4 - エトキシフェニル] スルホニル] - 1 , 3 , 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;
 6 - [[5 - 2 , 6 - ジクロロ - 4 - (4 , 5 - ジヒドロ - 3 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 2 (3 H) - イル) フェノキシ] - 2 - ヒドロキシフェニル] スルホニル] - 1 , 3 , 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;
 1 , 3 , 3 - トリメチル - 6 - [[5 - [2 - [[2 - (2 - オキソ - 1 - イミダゾリジニル) エチル] アミノ] - 4 - ピリミジニル] - 2 - チエニル] スルホニル] - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;
 6 - [(4 - エトキシフェニル) スルホニル] - 1 , 3 , 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;
 1 , 3 , 3 - トリメチル - 6 - [[2 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル] - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;
 6 - [(2 , 3 - ジクロロフェニル) スルホニル] - 1 , 3 , 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;
 3 - [(1 , 3 , 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 , 2 . 1] オクト - 6 - イル) スルホニル] 安息香酸 ;
 3 - [(1 , 3 , 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 6 - イル) スルホニル] 安息香酸メチルエステル ;
 1 , 3 , 3 - トリメチル - 6 - [(3 - ニトロフェニル) スルホニル] - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;
 4 - [(1 , 3 , 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 6 - イル) スルホニル] 安息香酸 ;
 1 , 3 , 3 - トリメチル - 6 - [(2 , 3 , 5 , 6 - テトラメチルフェニル) スルホニル] - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;
 1 , 3 , 3 - トリメチル - 6 - [(2 - ニトロフェニル) スルホニル] - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;
 6 - [(4 - アセチルフェニル) スルホニル] - 1 , 3 , 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;
 6 - [(2 , 5 - ジメチルフェニル) スルホニル] - 1 , 3 , 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;
 6 - [(4 - メトキシフェニル) スルホニル] - 1 , 3 , 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;
 6 - [(5 - プロモ - 2 - エトキシフェニル) スルホニル] - 1 , 3 , 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;
 6 - [(2 , 5 - ジプロモフェニル) スルホニル] - 1 , 3 , 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;
 6 - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) スルホニル] - 1 , 3 , 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;
 6 - [(5 - プロモ - 6 - クロロ - 3 - ピリジニル) スルホニル] - 1 , 3 , 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;
 6 - [(2 , 5 - ジクロロフェニル) スルホニル] - 1 , 3 , 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;
 1 , 3 , 3 - トリメチル - 6 - フェニルスルホニル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;
 6 - (1 , 3 , 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 6 - イルスルホニル) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン ;

6 - (1 , 3 , 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 6 - イルスルホニル) ベンゾ [c d] インドール - 2 (1 H) - オン ;

3 - ((1 R , 5 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 6 - イルスルホニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン ;

2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (8 - (1 , 3 , 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 6 - イルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) エタノン ;

6 - [(4 - t e r t - ブチルフェニル) スルホニル] - 1 , 3 , 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ; および

6 - [(3 - アミノフェニル) スルホニル] - 1 , 3 , 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン

は除外する、

化合物、または該化合物の、薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグ。

【請求項 2】

R¹ が、フェニル、ナフチル、ベンジル、スチリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、ピリジル、オキサゾリル、ベンゾチエニル、またはベンゾオキサジアゾリルを表し、そのそれぞれが、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、カルボキシル、アルコキシカルボニルアルキル、シクロアルキル、およびモルホリノからなる群から選択される 1 個または複数の置換基によって任意選択で置換されており、

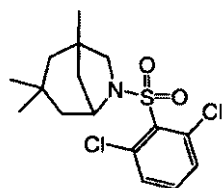
R² ~ R⁴ が、それぞれアルキルを表す、

請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に受容可能なその塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグ。

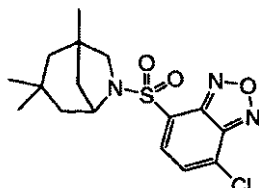
【請求項 3】

下式：

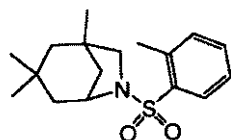
【化 2 2】



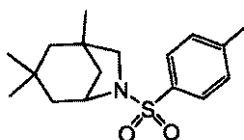
;



;

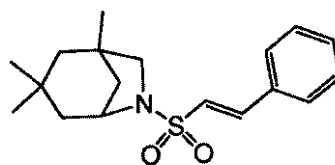


;

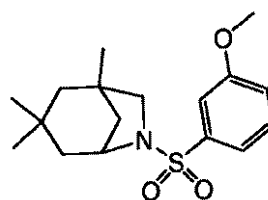
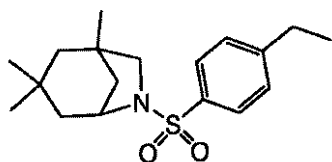


;

【化 2 3】

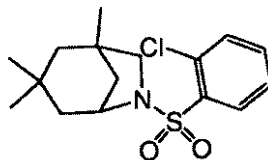
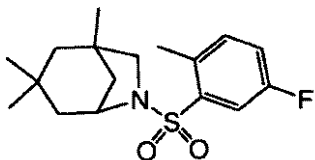


•



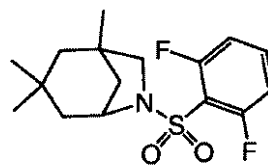
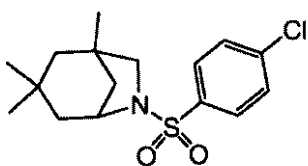
5

•



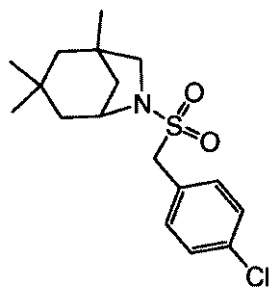
2

•



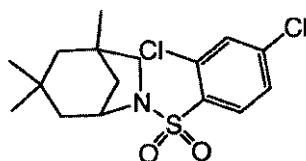
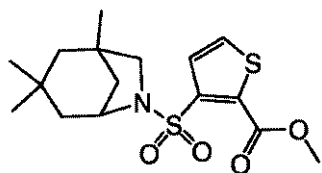
•

1

CC(C)c1ccc(cc1)S(=O)(=O)N2C3C(C)CC(C)(C)CC3CC2

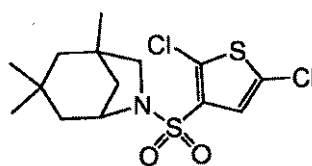
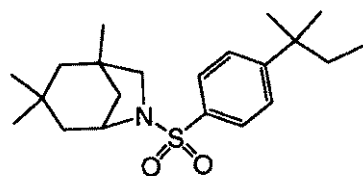
•

—



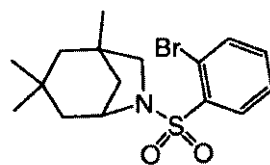
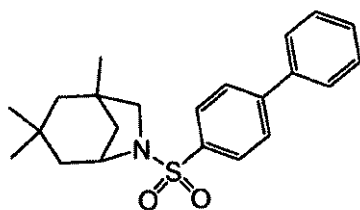
•
;

•



• 1

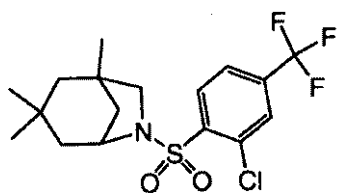
;



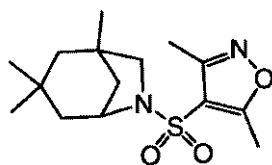
•

•

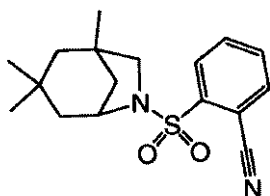
【化 2 5】



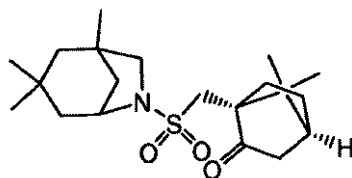
;



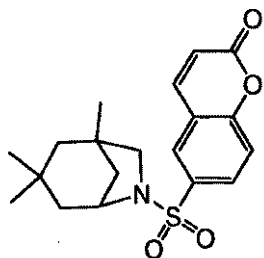
;



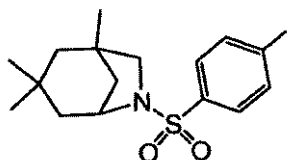
;



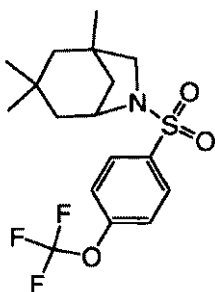
;



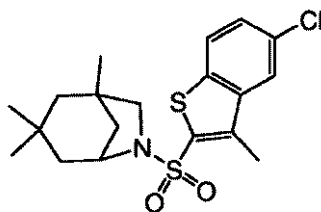
;



;

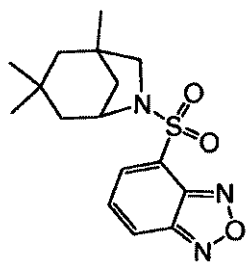


;

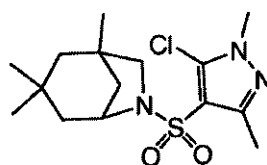


;

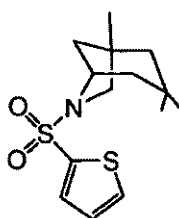
【化 2 6】



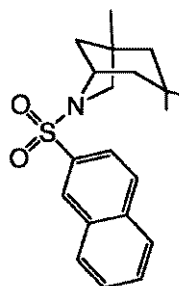
;



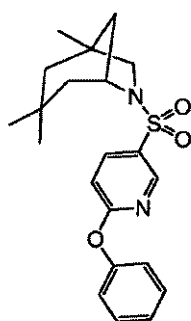
;



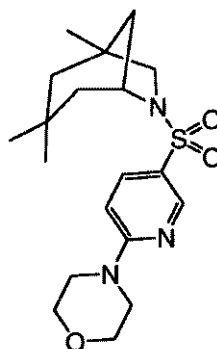
;



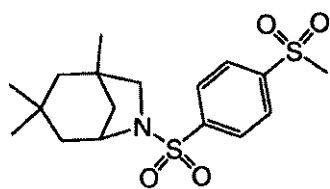
;



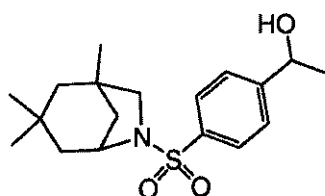
;



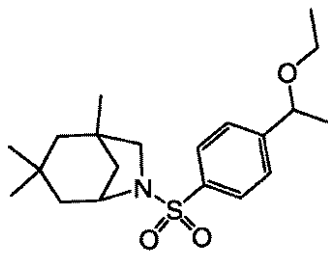
;



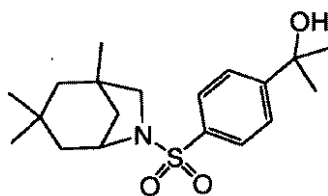
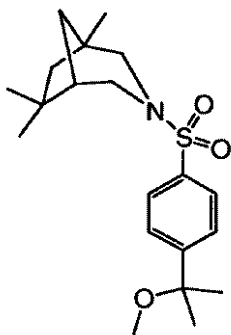
;



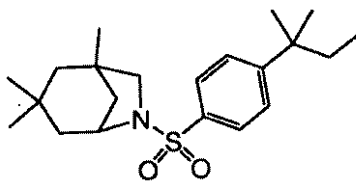
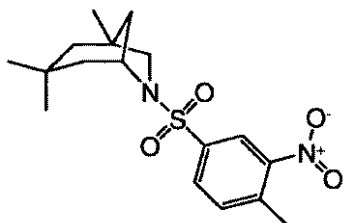
;



•
•

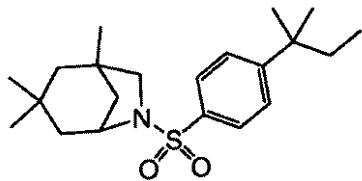


■

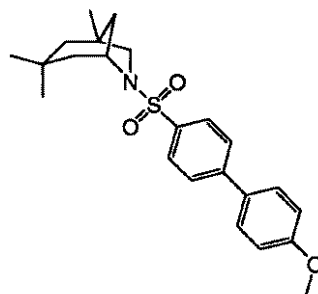


鏡像異性体1

•
;



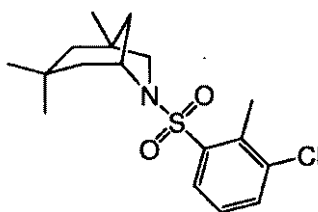
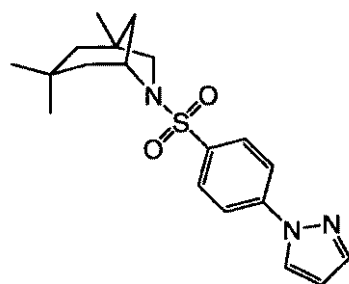
鏡像異性体2



;

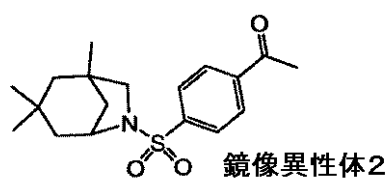
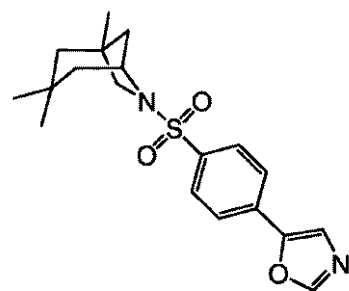
;

—



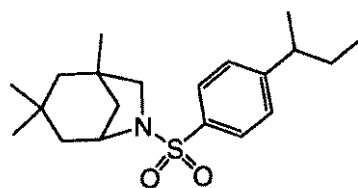
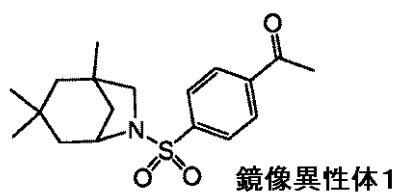
;

—



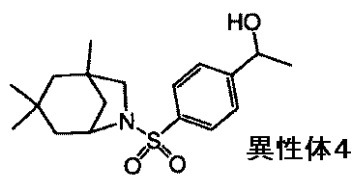
;

:



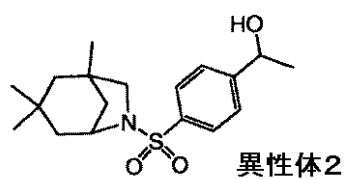
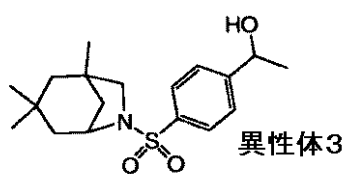
;

4
5
6

CC(C)(O)c1ccc(cc1)S(=O)(=O)N2C3C(C(C(C3)C)C)CC2

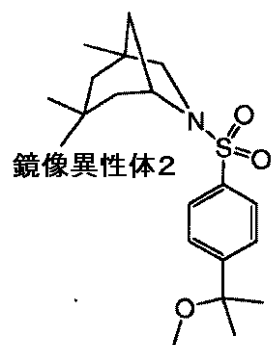
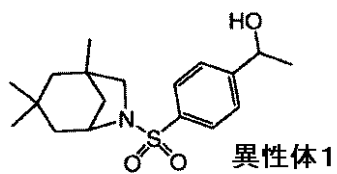
11

;



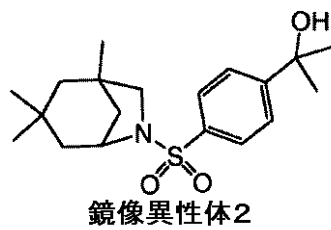
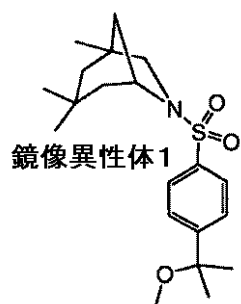
;

3



43

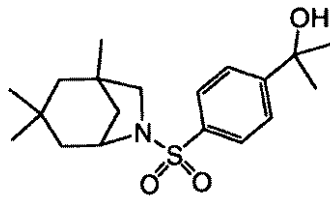
—



23

および

【化 3 0】



鏡像異性体1

;

からなる群から選択される化合物、または薬学的に受容可能なその塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグ。

【請求項 4】

少なくとも 1 種の請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に受容可能なその塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグと、少なくとも 1 種の薬学的に受容可能な担体、補助薬、またはビヒクルとを含む薬学的組成物。

【請求項 5】

少なくとも 1 種の請求項 3 に記載の化合物、または薬学的に受容可能なその塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグと、少なくとも 1 種の薬学的に受容可能な担体、補助薬、またはビヒクルとを含む薬学的組成物。

【請求項 6】

1 種または複数の追加の治療薬をさらに含む、請求項 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 7】

1 種または複数の追加の治療薬をさらに含む、請求項 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

前記追加の治療薬が、抗肥満薬、抗糖尿病薬、メタボリック症候群を治療するのに有用な薬剤、心臓血管疾患を治療するのに有用な薬剤、コレステロール生合成阻害薬、コレステロール吸収阻害薬、胆汁酸捕捉薬、プロブコール誘導体、I B A T 阻害薬、ニコチン酸受容体 (N A R) 作動薬、A C A T 阻害薬、コレステリルエステル転送タンパク質 (C E T P) 阻害薬、低密度リポタンパク質 (L D L) 活性剤、魚油、水溶性繊維、植物ステロール、植物スタノール、および植物スタノールの脂肪酸エステルからなる群から選択される 1 種または複数のメンバーである、請求項 6 に記載の薬学的組成物。

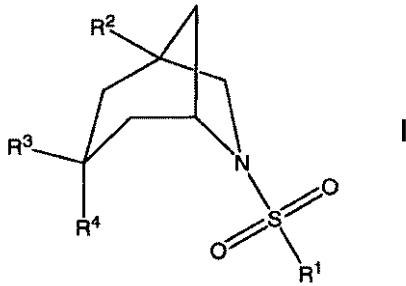
【請求項 9】

前記追加の治療薬が、抗肥満薬、抗糖尿病薬、メタボリック症候群を治療するのに有用な薬剤、心臓血管疾患を治療するのに有用な薬剤、コレステロール生合成阻害薬、コレステロール吸収阻害薬、胆汁酸捕捉薬、プロブコール誘導体、I B A T 阻害薬、ニコチン酸受容体 (N A R) 作動薬、A C A T 阻害薬、コレステリルエステル転送タンパク質 (C E T P) 阻害薬、低密度リポタンパク質 (L D L) 活性剤、魚油、水溶性繊維、植物ステロール、植物スタノール、および植物スタノールの脂肪酸エステルからなる群から選択される、請求項 7 に記載の薬学的組成物。

【請求項 10】

細胞で 1 1 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ I 型を阻害するための組成物であって、前記組成物は、有効量の少なくとも 1 種の式 I :

【化 3 1】



の化合物、または前記化合物の、薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグを含み、式中、

R^1 は、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルを表し、

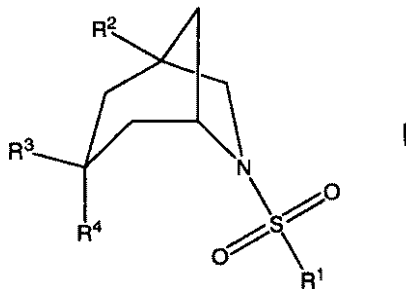
$R^2 \sim R^4$ は、独立して、アルキルを表す、

組成物。

【請求項 1 1】

治療有効量の、少なくとも 1 種の式 I :

【化 3 2】



の化合物、または該化合物の、薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグを含む、1 1 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ I 型の発現に関連した 1 つまたは複数の状態を治療するための組成物であって、式中、

R^1 は、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルを表し、

$R^2 \sim R^4$ は、独立して、アルキルを表す、

組成物。

【請求項 1 2】

前記状態が、メタボリック症候群、肥満、肥満関連障害、高血圧、脂質障害、I I 型糖尿病、インスリン耐性、および膵炎からなる群から選択される、請求項 1 1 に記載の組成物。

【請求項 1 3】

前記状態が、肥満または肥満関連障害である、請求項 1 2 に記載の組成物。

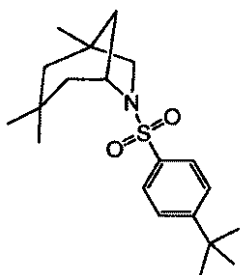
【請求項 1 4】

前記状態が、I I 型糖尿病である、請求項 1 2 に記載の組成物。

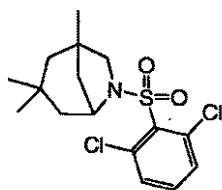
【請求項 1 5】

治療有効量の、少なくとも 1 種の、下式：

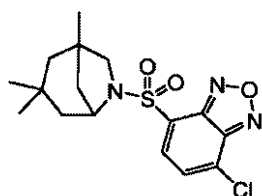
【化 3 3】



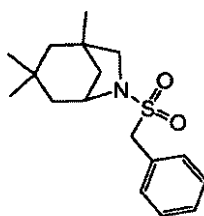
;



;

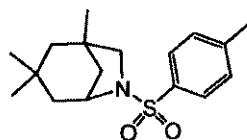
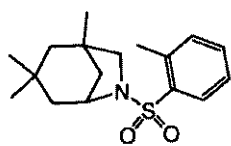


;



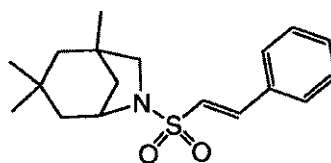
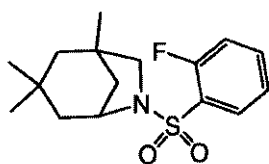
;

【化 3 4】



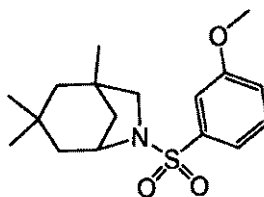
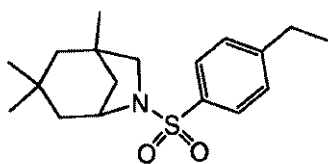
;

;



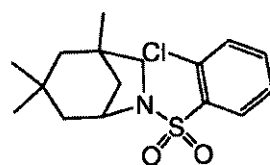
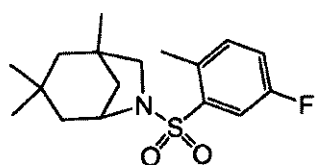
;

;



;

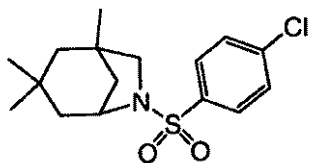
;



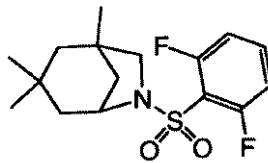
;

;

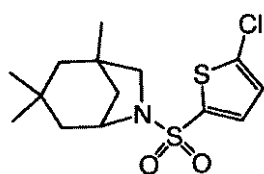
【化 3 5】



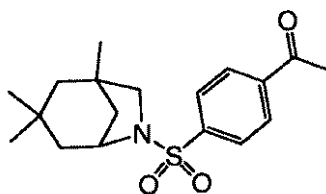
;



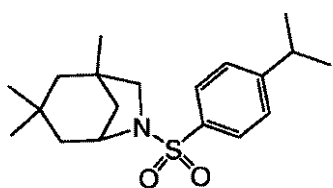
;



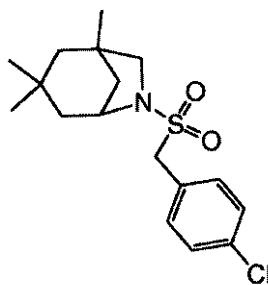
;



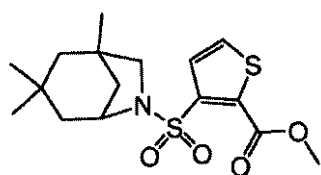
;



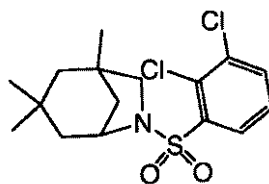
;



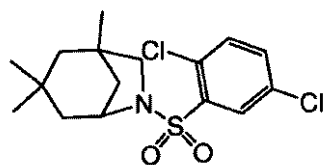
;



;

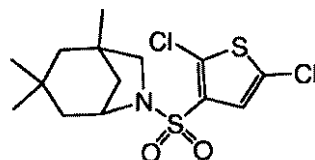
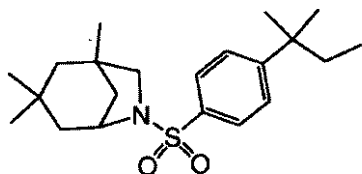


;



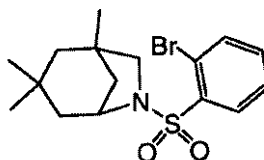
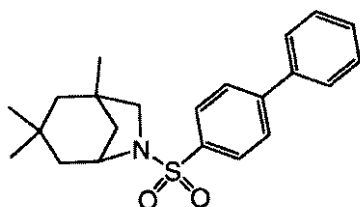
2

—



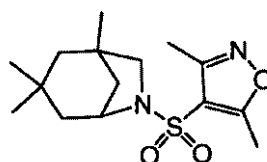
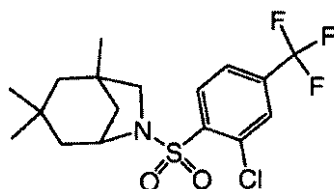
•

3



— 4 —

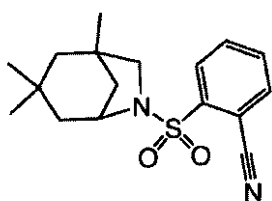
—



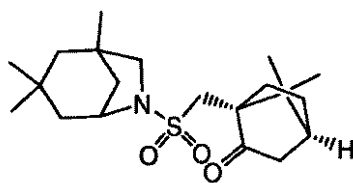
↓

2

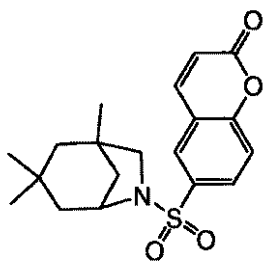
【化 3 7】



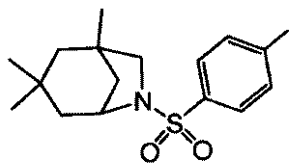
;



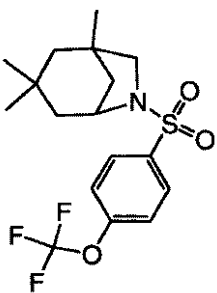
;



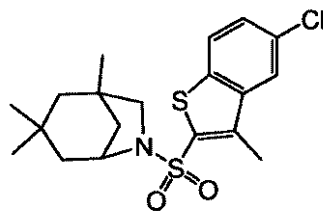
;



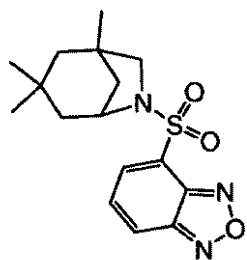
;



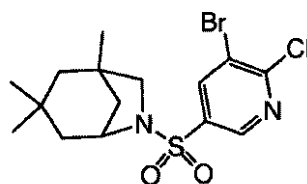
;



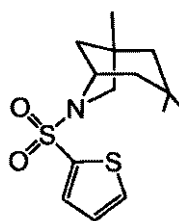
;



;

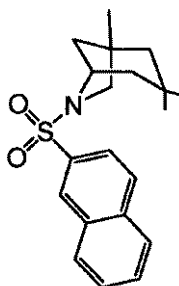
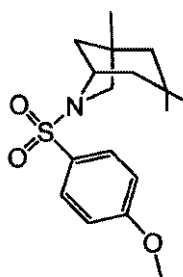


;



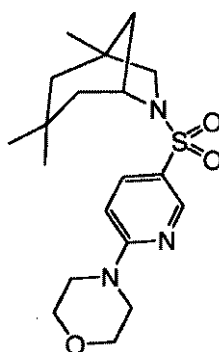
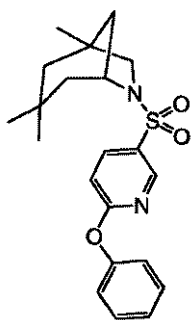
25

;



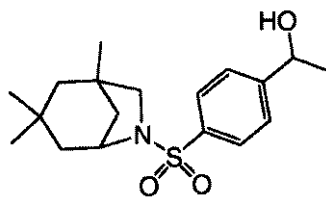
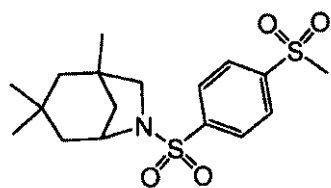
2

;



;

:



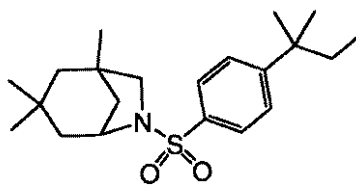
•

:

【化 3 9】



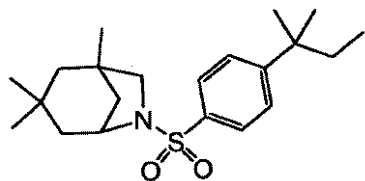
【化 4 0】



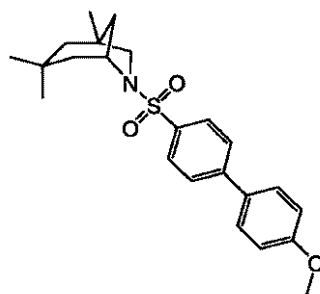
鏡像異性体1

;

3

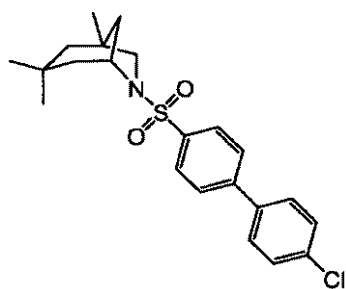


鏡像異性体2

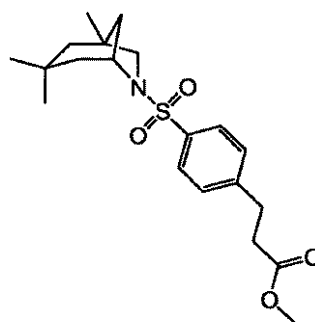


2

•

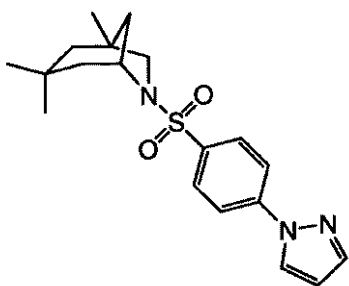


•

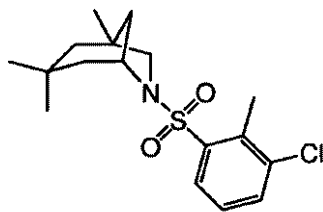


;

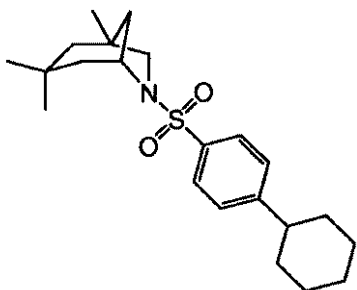
【化 4 1】



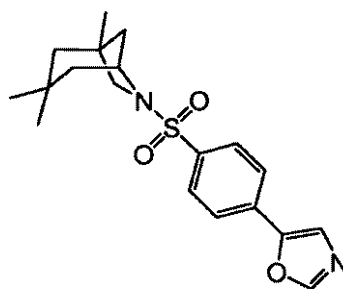
;



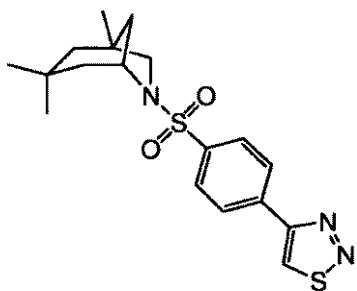
;



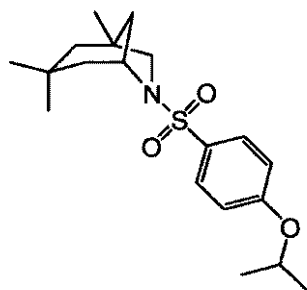
;



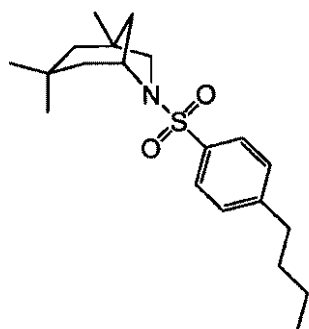
;



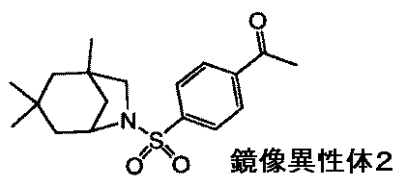
;



;



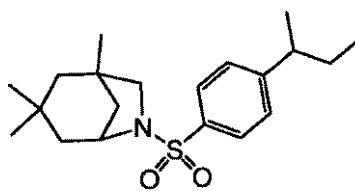
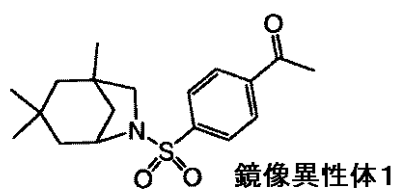
;



鏡像異性体2

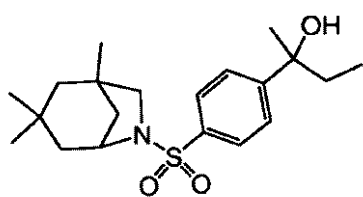
;

【化 4 2】



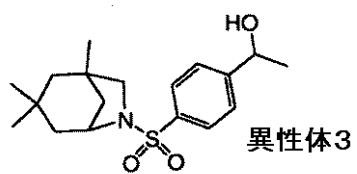
;

;



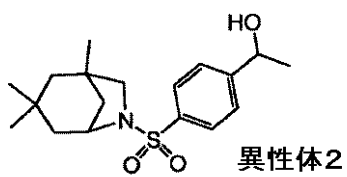
;

;



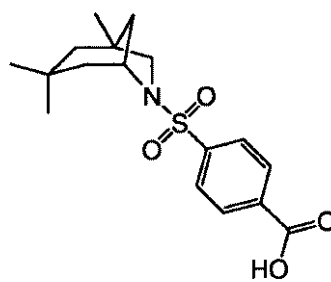
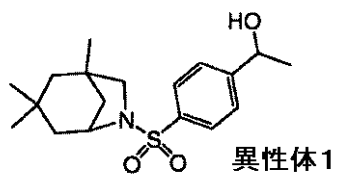
;

;

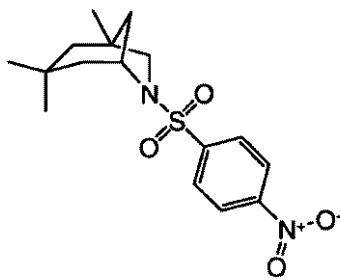


;

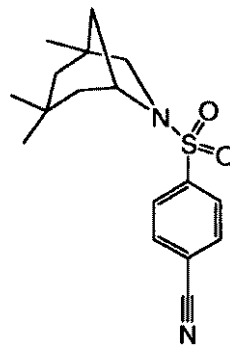
;



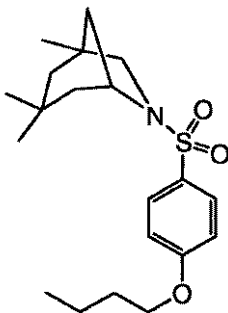
【化 4 3】



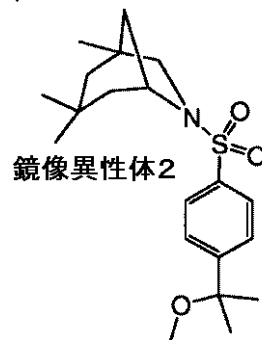
;



;

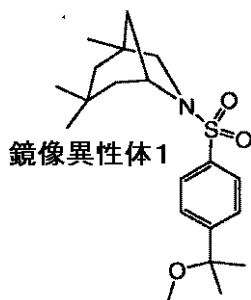


;



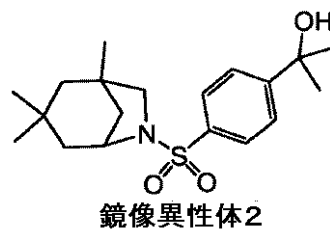
鏡像異性体2

;



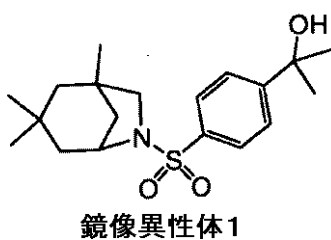
鏡像異性体1

;



鏡像異性体2

および



鏡像異性体1

;

からなる群から選択される化合物、または薬学的に受容可能なその塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグを含む、11 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼI型の発現に関連した1つまたは複数の状態を治療するための組成物。

【請求項 16】

前記状態が、メタボリック症候群、肥満、肥満関連障害、高血圧、アテローム性動脈硬化症、脂質障害、ⅠⅠ型糖尿病、インスリン耐性、および膵炎からなる群から選択される、請求項 15 に記載の組成物。