

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5670440号
(P5670440)

(45) 発行日 平成27年2月18日 (2015. 2. 18)

(24) 登録日 平成26年12月26日 (2014. 12. 26)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 265/10 (2006. 01)

C O 7 D 265/10

C O 7 D 401/10 (2006. 01)

C O 7 D 401/10 C S P

C O 7 D 403/10 (2006. 01)

C O 7 D 403/10

C O 7 D 413/10 (2006. 01)

C O 7 D 413/10

A 6 1 K 31/535 (2006. 01)

A 6 1 K 31/535

請求項の数 28 (全 96 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-513586 (P2012-513586)
 (86) (22) 出願日 平成22年6月1日 (2010. 6. 1)
 (65) 公表番号 特表2012-528822 (P2012-528822A)
 (43) 公表日 平成24年11月15日 (2012. 11. 15)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2010/057581
 (87) 国際公開番号 W02010/139673
 (87) 国際公開日 平成22年12月9日 (2010. 12. 9)
 審査請求日 平成25年5月29日 (2013. 5. 29)
 (31) 優先権主張番号 61/217, 609
 (32) 優先日 平成21年6月2日 (2009. 6. 2)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 503385923
 ベーリンガー インゲルハイム インター
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
 シュレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
 ハイム アム ライン ビンガー シュト
 ラーセ 1 7 3
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100131808
 弁理士 柳橋 泰雄
 (74) 代理人 100119079
 弁理士 伊藤 佐保子
 (74) 代理人 100135873
 弁理士 小澤 圭子

最終頁に続く

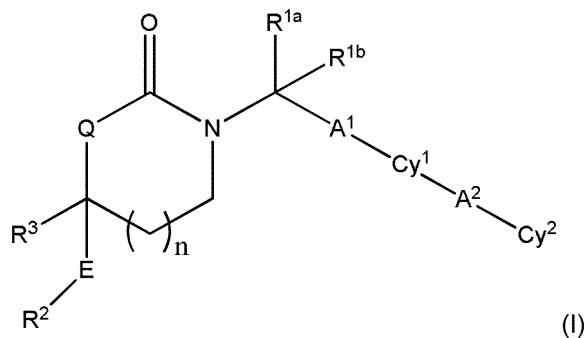
(54) 【発明の名称】 11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1の環状阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 6 7】



10

[式中、

R^{1a} は、場合により - H、フッ素、シアノ、オキソ、(C₁ - C₆) アルキル、ハロ
 (C₁ - C₆) アルキル、アミノ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルアミ
 ノ (C₁ - C₆) アルキル、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₁ - C₆) アルキル、
 ヒドロキシ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル

20

、 R^4O- 、 $(R^4)_2N-$ 、 R^4O_2C- 、 R^4S 、 $R^4S(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)O-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール-アミノ及びヘテロアリールアミノから独立して選択される、4個までの基で置換されている (C_3-C_7) シクロアルキルであり；

R^{1b} は、水素、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル又は (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルであり、そして、前記 (C_1-C_6) アルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル及び (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルは、 $-H$ 、フッ素、シアノ、オキソ、 (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、アミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、 R^4O- 、 $(R^4)_2N-$ 、 R^4O_2C- 、 R^4S 、 $R^4S(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)O-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール-アミノ及びヘテロアリールアミノから独立して選択される、4個までの基で場合により置換されており；

A^1 は、(a)結合であるか、(b) (C_1-C_2) アルキレン又は CH_2O (酸素は Cy^1 に結合している)又は $C(=O)$ であるか、あるいは、(c) (C_2-C_4) アルキニルであり；

Cy^1 は、アリール、ヘテロアリール、単環式シクロアルキル又は単環式ヘテロシクリルであり、そして、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_3-C_6) シクロアルコキシ、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_3-C_6) シクロアルキル、ヒドロキシ (C_2-C_6) アルケニル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルコキシ、 $-R^9$ 、 $(C_1-$

10

20

30

40

50

C_6) アルキルチオ、($C_3 - C_6$) シクロアルキルチオ、 $-SR^9$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)R^7$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NHR^6$ 、 $-N(R^6)$ 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^6$ 、 $-C(=O)NR^6R^6$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-S(=O)_2NHR^6$ 、 $-S(=O)_2N(R^6)_2$ 、 $-S(=O)_2R^8$ 、 $-NHC(=O)R^6$ 、 $-V^1 - NHC(=O)R^6$ 、 $-NHS(=O)_2R^6$ 、 $-V^1 - NHS(=O)_2R^6$ 、 $-V^1 - C(=O)R^6$ 、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、 $-V^1 - NH_2$ 、 $-V^1 - NHR^6$ 、 $-V^1 - N(R^6)_2$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)NHR^7$ 、 $-C(=O)NR^6R^7$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-S(=O)_2NHR^7$ 、 $-S(=O)_2NR^6R^7$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)_2$ 、シアノ($C_1 - C_6$) アルキル、 $-V^1 - C(=O)NH_2$ 、 $-V^1 - C(=O)NHR^6$ 、 $-V^1 - C(=O)N(R^6)_2$ 、 $-V^1 - C(=O)NHR^7$ 、 $-V^1 - C(=O)NR^6R^7$ 及び $-V^1 - C(=O)N(R^7)_2$ から独立して選択される、1～4個の基で場合により置換されており；

10

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

Cy^2 は、(a) 水素であるか、又は (b) アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル若しくはヘテロシクリルであり、そして、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、($C_1 - C_6$) アルキル、($C_2 - C_6$) アルケニル、($C_2 - C_6$) アルキニル、($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_3 - C_6$) シクロアルキル、($C_3 - C_6$) シクロアルコキシ、ヒドロキシ($C_1 - C_6$) アルキル、ヒドロキシ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、ヒドロキシ($C_2 - C_6$) アルケニル、ヒドロキシ($C_1 - C_6$) アルコキシ、 $-R^9$ 、($C_1 - C_6$) アルキルチオ、($C_3 - C_6$) シクロアルキルチオ、 $-SR^9$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)R^7$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NHR^6$ 、 $-N(R^6)$ 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^6$ 、 $-C(=O)NR^6R^6$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-S(=O)_2NHR^6$ 、 $-S(=O)_2N(R^6)_2$ 、 $-S(=O)_2R^8$ 、 $-NHC(=O)R^6$ 、 $-V^1 - NHC(=O)R^6$ 、 $-NHS(=O)_2R^6$ 、 $-V^1 - NHS(=O)_2R^6$ 、 $-V^1 - C(=O)R^6$ 、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、 $-V^1 - NH_2$ 、 $-V^1 - NHR^6$ 、 $-V^1 - N(R^6)_2$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)NHR^7$ 、 $-C(=O)NR^6R^7$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-S(=O)_2NHR^7$ 、 $-S(=O)_2NR^6R^7$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)_2$ 、シアノ($C_1 - C_6$) アルキル、 $-V^1 - C(=O)NH_2$ 、 $-V^1 - C(=O)NHR^6$ 、 $-V^1 - C(=O)N(R^6)_2$ 、 $-V^1 - C(=O)NHR^7$ 、 $-V^1 - C(=O)NR^6R^7$ 及び $-V^1 - C(=O)N(R^7)_2$ から独立して選択される、1～4個の基で場合により置換されており；

20

30

E は、(a) 結合であるか、又は (b) ($C_1 - C_3$) アルキレン若しくは ($C_1 - C_2$) アルキレニルオキシ(式中、Oは R^2 に結合している)であり、それぞれ、メチル、エチル、トリフルオロメチル又はオキソから独立して選択される、1～4個の基で場合により置換されており；

40

R^2 は、($C_1 - C_6$) アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリルであり、そして、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、($C_1 - C_6$) アルキル、($C_2 - C_6$) アルケニル、($C_2 - C_6$) アルキニル、($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_3 - C_6$) シクロアルキル、($C_3 - C_6$) シクロアルコキシ、ヒドロキシ($C_1 - C_6$) アルキル、ヒドロキシ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、ヒドロキシ($C_2 - C_6$) アルケニル、ヒドロキシ($C_1 - C_6$) アルコキシ、 $-R^9$ 、($C_1 - C_6$) アルキルチオ、($C_3 - C_6$) シクロアルキルチオ、 $-SR^9$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)R^7$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)$

50

$\text{)}_2 \text{R}^7$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2 \text{R}^9$ 、 $-\text{NHR}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2 \text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6 \text{R}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2 \text{NHR}^6$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2 \text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2 \text{R}^8$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{V}^1 - \text{NHC}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2 \text{R}^6$ 、 $-\text{V}^1 - \text{NHS}(=\text{O})_2 \text{R}^6$ 、 $-\text{V}^1 - \text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、ヘテロアリール、アリー
 ル、ヘテロシクリル、オキソ、 $-\text{V}^1 - \text{NH}_2$ 、 $-\text{V}^1 - \text{NHR}^6$ 、 $-\text{V}^1 - \text{N}(\text{R}^6)$
)_2 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^7$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6 \text{R}^7$ 、 $-\text{C}(=\text{O})$
 $\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2 \text{NHR}^7$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2 \text{NR}^6 \text{R}^7$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2 \text{N}$
 $(\text{R}^7)_2$ 、シアノ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{V}^1 - \text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{V}^1 - \text{C}(=\text{O})\text{NHR}^6$ 、 $-\text{V}^1 - \text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 $-\text{V}^1 - \text{C}(=\text{O})\text{NHR}^7$ 、 $-\text{V}$
 $^1 - \text{C}(=\text{O})\text{NR}^6 \text{R}^7$ 及び $-\text{V}^1 - \text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ から独立して選択される
 、4個までの基で場合により置換されており；

R^3 は、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_6)$ アルケニル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_6)$ アルキ
 ニル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_5)$ シクロアルキル $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルコキ
 シ $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルコキシ又は $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルコキシ $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキルから
 選択され、そして、 $-\text{H}$ 、フッ素、シアノ、オキソ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、ハロ $(\text{C}$
 $_1 - \text{C}_6)$ アルキル、アミノ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキルアミノ $($
 $\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、ジ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキルアミノ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、ヒド
 ロキシ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルコキシ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $\text{R}^4 \text{O}-$ 、 $(\text{R}^4)_2 \text{N}-$ 、 $\text{R}^4 \text{O}_2 \text{C}-$ 、 $\text{R}^4 \text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $\text{R}^4 \text{S}-$ 、 $\text{R}^4 \text{S}(=\text{O})$
 $-$ 、 $\text{R}^4 \text{S}(=\text{O})_2 -$ 、 $\text{R}^4 \text{C}(=\text{O})\text{NR}^4 -$ 、 $(\text{R}^4)_2 \text{NC}(=\text{O}) -$ 、 $(\text{R}^4)_2 \text{NC}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $(\text{R}^4)_2 \text{NC}(=\text{O})\text{NR}^4 -$ 、 $\text{R}^4 \text{OC}(=\text{O})\text{NR}^4 -$
 $、(\text{R}^4)_2 \text{NC}(=\text{NCN})\text{NR}^4 -$ 、 $(\text{R}^4 \text{O})_2 \text{P}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $(\text{R}^4 \text{O})_2 \text{P}$
 $(=\text{O})\text{NR}^4 -$ 、 $\text{R}^4 \text{OS}(=\text{O})_2 \text{NR}^4 -$ 、 $(\text{R}^4)_2 \text{NS}(=\text{O})_2 \text{O}-$ 、 $(\text{R}^4)_2 \text{NS}(=\text{O})_2 \text{NR}^4 -$ 、 $\text{R}^4 \text{S}(=\text{O})_2 \text{NR}^4 -$ 、 $\text{R}^4 \text{S}(=\text{O})_2 \text{NHC}($
 $=\text{O}) -$ 、 $\text{R}^4 \text{S}(=\text{O})_2 \text{NHC}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $\text{R}^4 \text{S}(=\text{O})_2 \text{NHC}(=\text{O})\text{NR}^4 -$ 、 $\text{R}^4 \text{OS}(=\text{O})_2 \text{NHC}(=\text{O}) -$ 、 $\text{R}^4 \text{OS}(=\text{O})_2 \text{NHC}(=\text{O})\text{O}-$ 、
 $\text{R}^4 \text{OS}(=\text{O})_2 \text{NHC}(=\text{O})\text{NR}^4 -$ 、 $(\text{R}^4)_2 \text{NS}(=\text{O})_2 \text{NHC}(=\text{O})$
 $-$ 、 $(\text{R}^4)_2 \text{NS}(=\text{O})_2 \text{NHC}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $(\text{R}^4)_2 \text{NS}(=\text{O})_2 \text{NHC}($
 $=\text{O})\text{NR}^4 -$ 、 $\text{R}^4 \text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2 -$ 、 $\text{R}^4 \text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2$
 $\text{O}-$ 、 $\text{R}^4 \text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2 \text{NR}^4 -$ 、 $\text{R}^4 \text{OC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2 -$
 $、\text{R}^4 \text{OC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2 \text{O}-$ 、 $\text{R}^4 \text{OC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2 \text{NR}^4 -$
 $、(\text{R}^4)_2 \text{NC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2 -$ 、 $(\text{R}^4)_2 \text{NC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})$
 $_2 \text{O}-$ 、 $(\text{R}^4)_2 \text{NC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2 \text{NR}^4 -$ 、スピロシクロアルキル；ヘ
 テロシクリル（これはアルキル、ハロアルキル、ハロゲン又はオキソで場合により置換さ
 れている）、ヘテロアリール（これはアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチ
 オ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、
 シアノ、 $\text{CO}_2 \text{H}$ 、 CONH_2 、 $\text{N}-$ モノアルキル置換アミド、 $\text{N}, \text{N}-$ ジアルキル置換
 アミド又はオキソで場合により置換されている）、アリールアミノ（これはアルキル、ア
 ルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアル
 キルアミノ、ニトロ、シアノ、 $\text{CO}_2 \text{H}$ 、 CONH_2 、 $\text{N}-$ モノアルキル置換アミド及び
 $\text{N}, \text{N}-$ ジアルキル置換アミドで場合により置換されていてもよい）及びヘテロアリール
 アミノ（これはアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニ
 ル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 $\text{CO}_2 \text{H}$ 、 C
 ONH_2 、 $\text{N}-$ モノアルキル置換アミド、 $\text{N}, \text{N}-$ ジアルキル置換アミド又はオキソで場
 合により置換されている）から独立して選択される、4個までの基で場合により置換され
 ており；

n は、0、1又は2であり；

Q は、 O 、 CH_2 又は NR^5 であり；

各 R^4 は、 H 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、ハロ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、アミノ $(\text{C}_1$

10

20

30

40

50

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

各 R^5 は、独立して、H、($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル又はヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルキルであり；

各 R^6 は、独立して、($C_1 - C_6$) アルキル、($C_2 - C_6$) アルケニル、($C_2 - C_6$) アルキニル又は ($C_1 - C_6$) アルコキシであり；

V^1 は、($C_1 - C_6$) アルキレン、($C_2 - C_6$) アルケニレン、($C_2 - C_6$) アルキニレン又は ($C_1 - C_6$) アルキレンオキシであり；

各 R^7 は、独立して、($C_3 - C_6$) シクロアルキル又は ($C_3 - C_6$) シクロアルコキシであり；

R^8 は、ヘテロシクリルであり；そして、

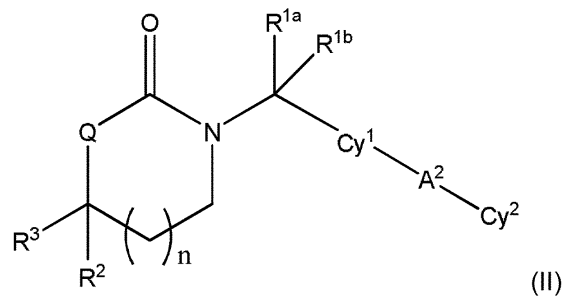
R^9 は、($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルキル、($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルコキシ、($C_3 - C_6$) シクロアルキル ($C_2 - C_4$) アルキニル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_2 - C_6$) アルケニル、ハロ ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、ハロ ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ハロ ($C_3 - C_6$) シクロアルコキシ、ハロ ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルコキシ、($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルキル又はハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルキルである]

で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマー。

【請求項 2】

構造式 (I I)：

【化 6 8】



[式中、

R^{1a} は、場合により置換されている ($C_3 - C_5$) シクロアルキルであり；

R^{1b} は、水素又は場合により置換されている ($C_1 - C_6$) アルキルであり；そして、

Cy^2 は、場合により置換されている、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリル基である]

により示される請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマー。

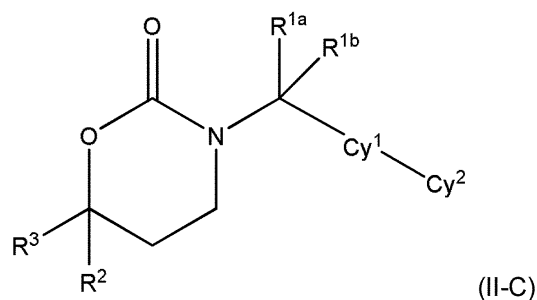
【請求項 3】

Cy^1 が、場合により置換されている、シクロヘキシル、ピペリジニル、ピロリジニル、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリダジニル又はトリアゾロピリジニル基である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

構造式 (II-C) :

【化 7 1】



10

により示される請求項 3 に記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマー。

【請求項 5】

Cy² が、場合により置換されている、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリダジニル、トリアゾロピリジニル、オキソジヒドロピリジル、オキソジヒドロピリダジニル、オキソジヒドロピリミジニル、オキソジヒドロピラジニル、オキソインドリニル、オキソジヒドロキノリニル、オキソジヒドロピロロピリジニル又はオキソジヒドロトリアゾロピリジニル基である、請求項 4 に記載の化合物。

20

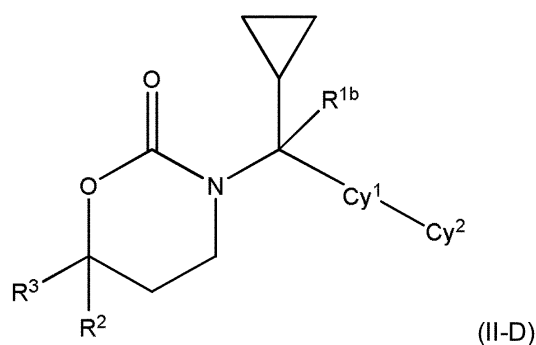
【請求項 6】

R^{1b} が、水素又は場合により置換されているメチルである、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

構造式 (II-D) :

【化 7 2】



30

40

により示される請求項 6 に記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマー。

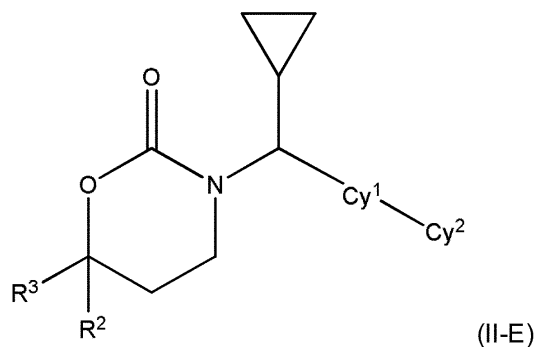
【請求項 8】

Cy¹ が、場合により置換されているフェニルである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

構造式 (II-E) :

【化 7 3】



10

により示される請求項 8 に記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマー。

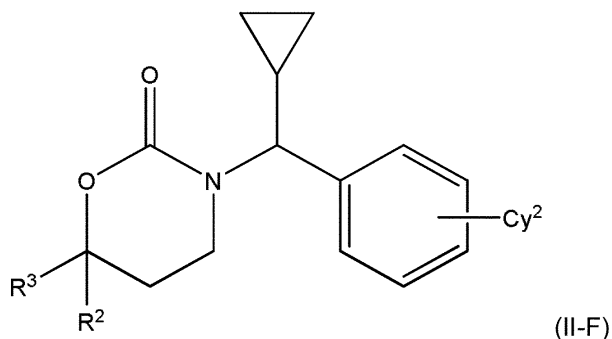
【請求項 10】

Cy² が、場合により置換されているオキシジヒドロピリジルである、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

構造式 (II-F) :

【化 7 4】



20

30

により示される請求項 10 に記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマー。

【請求項 12】

R³ が、(C₃ - C₆) アルケニル、ヒドロキシ(C₂ - C₅) アルキル、シアノ(C₂ - C₅) アルキル、ジヒドロキシ(C₃ - C₅) アルキル、-H₂NCO(C₁ - C₅) アルキル、(C₁ - C₂) アルコキシ(C₁ - C₄) アルキル、H₂NSO₂O(C₂ - C₅) アルキル、H₂NSO₂NH(C₂ - C₅) アルキル、オキソ(C₂ - C₅) アルキル、MeC(=O)NH(C₂ - C₅) アルキル、MeSO₂NH(C₂ - C₅) アルキル又はMeSO₂NH(C₂ - C₅) アルキルである、請求項 1 ~ 11 のいずれか

40

【請求項 13】

R² が、場合により置換されている、(C₁ - C₆) アルキル、アリール、ヘテロアリール又はシクロアルキル基であり；それぞれ、ハロゲン、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、(C₁ - C₆) アルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₃ - C₆) シクロアルキル、(C₃ - C₆) シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ(C₃ - C₆) シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂ - C₆) アルケニル、ヒドロキシ(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルキル、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、(C₃ - C₆) シクロアルキル(C₂ - C₄) アルキニル、ハロ(C₁ - C₆)

50

アルキル、ハロ ($C_2 - C_6$) アルケニル、ハロ ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、ハロ ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ハロ ($C_3 - C_6$) シクロアルコキシ、ハロ ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルコキシ、($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキルチオ及び ($C_3 - C_6$) シクロアルキルチオから独立して選択される、4個までの基で場合により置換されており；

R^3 が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ビニル、アリル又はエトキシエチルであり、それぞれ、メチル、 $HO-$ 、 $MeO-$ 、 H_2N- 、 $MeC(=O)NH-$ 、 $MeS(=O)_2NH-$ 、 $H_2NC(=O)-$ 、 $MeNHC(=O)-$ 、 HO_2C- 、(HO)₂
 $P(=O)O-$ 、 $H_2NS(=O)_2O-$ 、 $H_2NS(=O)_2NH-$ 、 $MeNHC(=O)NH-$ 、 $MeNHC(=O)O-$ 、オキソ、シアノ、 HO_2C- 、 $HOCH_2CH_2NH-$ 、4-モルホリノ、 $HOCH_2C(=O)NH-$ 、 $H_2NCH_2C(=O)NH-$ 、
 $EtNHC(=O)NH$ 、 $MeOC(=O)NH-$ 、 $MeNHC(=NCN)NH-$ 、 $MeS-$ 、 $MeSO_2-$ 、 $MeSO_2N(Me)-$ 、 $MeS(=O)_2NHC(=O)-$ 、イミダゾリルアミノ、イミダゾリル、テトラゾリル、スピロシクロプロピル、 FC
 H_2CH_2NH 、1-ピロリジニル、3-フルオロ-1-ピロリジニル、3-オキソ-1-ピペラジニル、1-アゼチジニル、1,1-ジオキソ-2-イソチアゾリジニル、2-オキソ-1-ピロリジニル、 $H_2NCONH-$ 、 H_2NCO_2- 、 $HOCH_2CH_2O-$ 、
 $MeNH-$ 、 Me_2N- 及び $MeCONMe$ から独立して選択される、2個までの基で
 場合により置換されている、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項14】

R^2 が、場合により ($C_1 - C_4$) アルキル、($C_1 - C_4$) アルコキシ、($C_1 - C_4$) ハロアルキル、($C_1 - C_4$) ハロアルコキシ、ハロゲン及びシアノから独立して選択される、1～3個の基で置換されているフェニルであり；

R^3 が、2-メチルアリル、 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルであり；

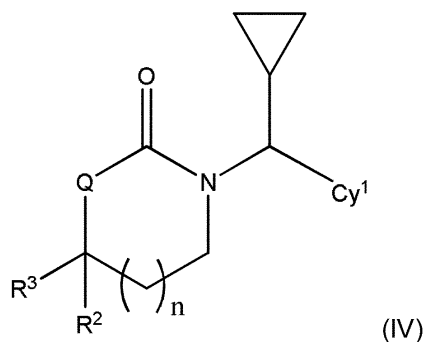
Cy^1 により示される基が、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカルボニルメトキシ、2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ、シアノ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、 t -ブトキシカルボニル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-プロピル、メトキシメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、 N -メチル-メチルスルホニルアミノ及びベンジルオキシカルボニルから独立して選択される、1～4個の基で場合により置換されており；そして、

Cy^2 により示される基が、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、シアノ、カルバモイル、メチル-カルバモイル、ジメチルカルバモイル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、 N -メチル-メチルスルホニルアミノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、アセチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル及び2-ヒドロキシ-2-プロピルから独立して選択される、1～4個の基で場合により置換されている、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項15】

構造式 (IV)：

【化 7 9】



10

により示される請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマー。

【請求項 1 6】

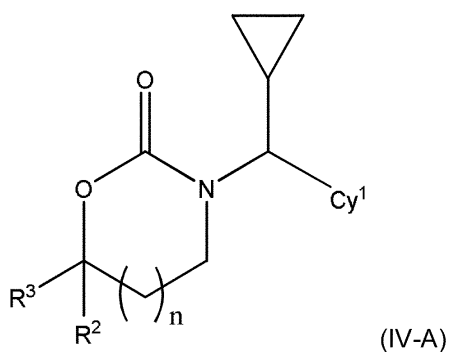
Cy¹ が、場合により置換されている、シクロヘキシル、ピペリジニル、ピロリジニル、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリダジニル又はトリアゾロピリジニル基である、請求項 1 5 に記載の化合物。

20

【請求項 1 7】

構造式 (IV - A) :

【化 8 0】



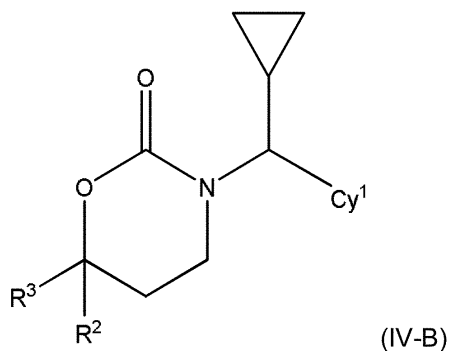
30

により示される請求項 1 6 に記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマー。

【請求項 1 8】

構造式 (IV - B) :

【化 8 1】



40

50

により示される請求項 17 に記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマー。

【請求項 19】

Cy¹ が、場合により置換されているフェニルである、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

R³ が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ビニル、アリル又はエトキシエチルであり、それぞれ、メチル、HO-、MeO-、H₂N-、MeC(=O)NH-、MeS(=O)₂NH-、H₂NC(=O)-、MeNHC(=O)-、HO₂C-、(HO)₂P(=O)O-、H₂NS(=O)₂O-、H₂NS(=O)₂NH-、MeNHC(=O)NH-、MeNHC(=O)O-、オキソ、シアノ、HO₂C-、HOCH₂CH₂NH-、4-モルホリノ、HOCH₂C(=O)NH-、H₂NCH₂C(=O)NH-、EtNHC(=O)NH、MeOC(=O)NH-、MeNHC(=NCN)NH-、MeS-、MeSO₂-、-MeSO₂N(Me)-、MeS(=O)₂NHC(=O)-、イミダゾリルアミノ-、イミダゾリル、テトラゾリル、スピロシクロプロピル、FCH₂CH₂NH、1-ピロリジニル、3-フルオロ-1-ピロリジニル、3-オキソ-1-ピペラジニル、1-アゼチジニル、1,1-ジオキソ-2-イソチアゾリジニル、2-オキソ-1-ピロリジニル、H₂NCONH-、H₂NCO₂-、HOCH₂CH₂O-、MeNH-、Me₂N-及びMeCONMeから独立して選択される、2個までの基で場合により置換されている、請求項 15 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 21】

R² が、場合により置換されている、(C₁-C₆)アルキル、アリアル、ヘテロアリアル又はシクロアルキル基であり；それぞれ、ハロゲン、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₃-C₆)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₃-C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂-C₆)アルケニル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルコキシ、(C₄-C₇)シクロアルキルアルキル、(C₄-C₇)シクロアルキルアルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルキル(C₂-C₄)アルキニル、ハロ(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₂-C₆)アルケニル、ハロ(C₃-C₆)シクロアルキル、ハロ(C₄-C₇)シクロアルキルアルキル、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₃-C₆)シクロアルコキシ、ハロ(C₄-C₇)シクロアルキルアルコキシ、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキルチオ、(C₃-C₆)シクロアルキルチオから独立して選択される、4個までの基で場合により置換されており；

R³ が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ビニル、アリル又はエトキシエチルであり、それぞれ、メチル、HO-、MeO-、H₂N-、MeC(=O)NH-、MeS(=O)₂NH-、H₂NC(=O)-、MeNHC(=O)-、HO₂C-、(HO)₂P(=O)O-、H₂NS(=O)₂O-、H₂NS(=O)₂NH-、MeNHC(=O)NH-、MeNHC(=O)O-、オキソ、シアノ、HO₂C-、HOCH₂CH₂NH-、4-モルホリノ、HOCH₂C(=O)NH-、H₂NCH₂C(=O)NH-、EtNHC(=O)NH、MeOC(=O)NH-、MeNHC(=NCN)NH-、MeS-、MeSO₂-、-MeSO₂N(Me)-、MeS(=O)₂NHC(=O)-、イミダゾリルアミノ-、イミダゾリル、テトラゾリル、スピロシクロプロピル、FCH₂CH₂NH、1-ピロリジニル、3-フルオロ-1-ピロリジニル、3-オキソ-1-ピペラジニル、1-アゼチジニル、1,1-ジオキソ-2-イソチアゾリジニル、2-オキソ-1-ピロリジニル、H₂NCONH-、H₂NCO₂-、HOCH₂CH₂O-、MeNH-、Me₂N-及びMeCONMeから独立して選択される、2個までの基で場合により置換されている、請求項 15 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 2】

R^2 が、フェニル又はフルオロフェニルであり；

R^3 が、2 - メチルアリル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル又は2 - シアノ - 2 - メチルプロピルであり；そして、

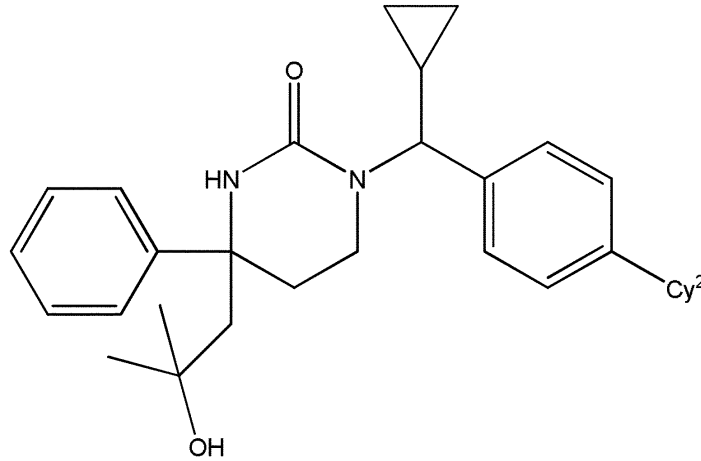
Cy^1 により示される基が、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、シクロプロピル、 $OCHF_2$ 又は CF_3 で場合により置換されている、請求項 1 5 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 3】

構造式 (I I - G) :

【化 8 2】

10



(II-G)

20

[式中、 Cy^2 は、場合によりメチル、シクロプロピル、シアノ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 又は $CONMe_2$ で置換されている、ピリジル、ピリダジニル又はピリミジニル基である]

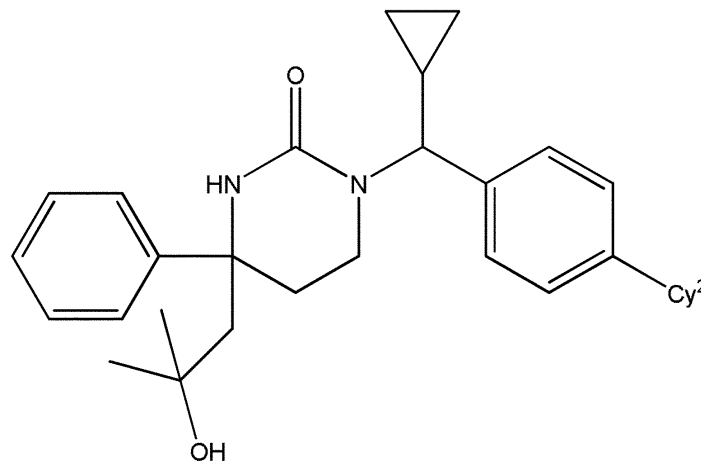
により示される請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマー。

【請求項 2 4】

30

構造式 (I I - G) :

【化 8 3】



(II-G)

40

[式中、 Cy^2 は、場合によりメチル、エチル、プロピル、イソプロピル又はシクロプロピルで環窒素が置換されているオキシジヒドロピリジル基である]

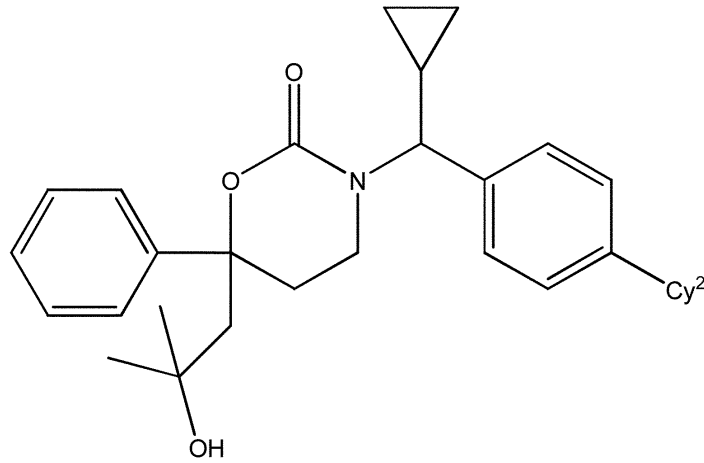
により示される請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマー。

50

【請求項 25】

構造式 (II-H) :

【化 84】



[式中、 Cy^2 は、場合によりメチル、シクロプロピル、シアノ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 又は $CONMe_2$ で置換されている、ピリジル、ピリダジニル又はピリミジニル基である]

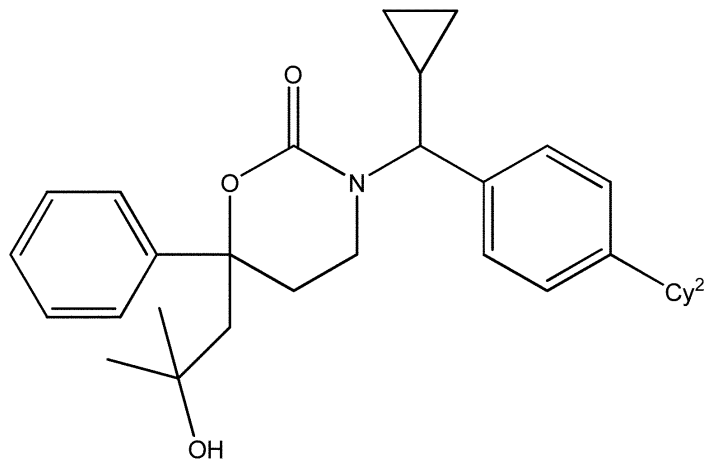
20

により示される請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマー。

【請求項 26】

構造式 (II-H) :

【化 85】



[式中、 Cy^2 は、場合によりメチル、エチル、プロピル、イソプロピル又はシクロプロピルで環窒素が置換されているオキソジヒドロピリジル基である]

40

により示される請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマー。

【請求項 27】

11 - HSD1 の活性又は発現に関連する疾患を有する対象を処置するための、請求項 1 ~ 26 のいずれか一項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 28】

i) 薬学的に許容し得る担体又は希釈剤；及び ii) 請求項 1 ~ 26 のいずれか一項に記載の化合物；又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマーを含む、医薬組成物。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型(11 β -HSD1)の阻害剤、その医薬組成物及びその使用方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

コルチゾール(ヒドロコルチゾン)などのグルココルチコイドは、脂質の代謝、機能及び分布を調節するステロイドホルモンであり、そして、糖質、タンパク質及び脂質の代謝に関与している。グルココルチコイドは、発生、神経生物学、炎症、血圧、代謝及びプロ
10
グラム細胞死において生理作用を示すことも知られている。コルチゾール及び他のコルチコステロイドは、グルココルチコイド受容体(GR)及び鉱質コルチコイド受容体(MR)の両方に結合するが、これらは、核ホルモン受容体スーパーファミリーに属し、そして、*in vivo*でコルチゾール機能に関与することが示された。これらの受容体は、DNA結合
15
亜鉛フィンガードメイン及び転写活性化ドメインを介して直接転写を調節する。

【0003】

最近まで、グルココルチコイド作用の主要な決定因子には、3つの主要因子の関与が挙げられていた：(1)グルココルチコイドの血液循環レベル(視床下部-下垂体-副腎(HPA)軸により主に誘起される)；(2)血液循環グルココルチコイドのタンパク質結合；及び(3)標的組織内の細胞内受容体密度。最近、グルココルチコイド機能に関する
20
第4の決定因子が確認された：グルココルチコイド活性化及び不活性化酵素による組織特異的なプレセプター代謝。これらの11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(11 β -HSD)プレセプター調節酵素は、グルココルチコイドホルモンを調節することによりGR及びMRの活性化を調節する。これまでに、11 β -HSDの2種の異なるアイソザイム、即ち、11 β -HSD1(11 β -HSD1型、11 β -HSD1、HSD11B1、HDL及びHSD11Lとしても知られる)及び11 β -HSD2がクロー
25
ニングされ、特徴付けられた。11 β -HSD1は、不活性11-ケト型から活性コルチゾールを再生する二方向性オキシドレダクターゼであり、一方、11 β -HSD2は、生物活性コルチゾールをコルチゾンに変換して不活化する一方向性デヒドロゲナーゼである
30
。

【0004】

2種のアイソフォームが、その生理学的役割の違いに応じて異なる組織で特異的に発現している。11 β -HSD1は、ラット及びヒトの組織に広範に分布しており、その酵素及び対応するmRNAの発現が、ヒト肝臓、脂肪組織、肺、精巣、骨及び毛様体上皮で検出された。脂肪組織では、コルチゾール濃度の上昇は、脂肪細胞分化を刺激し、内臓型肥満を増進する役割を果たす可能性がある。眼においては、11 β -HSD1は、眼内圧を調節し、緑内障に関与している可能性があり、11 β -HSD1の阻害が、高眼圧症患者的
35
の眼内圧低下を引き起こす可能性があることを示唆するデータもある(Kotelevstev et al. (1997), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94(26):14924-9)。11 β -HSD1は、11 β -脱水素化及び反対の11-オキシ酸化還元反応の両方を触媒するが、無処理の細胞及び組織においては、11 β -HSD1は、主にNADPH依存性オキシドレダクターゼとして作用して、不活性コルチゾンから活性コルチゾールの生成を触媒する(Low et al. (1994) J. Mol. Endocrin. 13: 167-174)。対照的に、11 β -HSD2の発現は、主に、腎臓(皮質及び髄質)、胎盤、S状結腸及び直腸結腸、唾液腺並びに結腸上皮細胞株などの
40
鉱質コルチコイド標的組織に見られる。11 β -HSD2は、コルチゾールのコルチゾンへの不活化を触媒するNAD依存性デヒドロゲナーゼとして作用して(Albiston et al. (1994) Mol. Cell. Endocrin. 105: R11-R17)、MRをグルココルチコイド過剰(例えば、高レベルの受容体活性コルチゾール)から防御することが示された(Blum, et al. (2003) Prog. Nucl. Acid Res. Mol. Biol. 75:173-216)。

【0005】

10

20

30

40

50

11 - HSD 1 又は 11 - HSD 2 遺伝子のどちらかに突然変異が起こると、ヒトにおいて病態を引き起こす。例えば、11 - HSD 2 に突然変異がある個体は、このコルチゾール不活化活性が欠損しており、結果として、高血圧、低カリウム血症及びナトリウム貯留を特徴とする見かけの鉱質コルチコイド過剰症候群（「SAME」とも呼ばれる）を呈する（Edwards et al. (1988) *Lancet* 2: 986-989; Wilson et al. (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95: 10200-10205）。同様に、11 - HSD 1 及び共局在化する NADPH 生成酵素であるヘキソース 6 - リン酸デヒドロゲナーゼ（H6PD）をコードする遺伝子の突然変異は、コルチゾン還元酵素欠損（CRD）を引き起こす可能性があり、これらの個体は、ACTH が関与するアンドロゲン過剰（多毛症、生理不順、高アンドロゲン血症）、多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）と類似の表現型を示す（Draper et al. (2003) *Nat. Genet.* 34: 434-439）。

10

【0006】

特に、欠乏若しくは過剰の分泌若しくは作用から生じる HPA 軸における恒常性の崩壊は、それぞれクッシング症候群又はアジソン病を引き起こす（Miller and Chrousos (2001) *Endocrinology and metabolism*, eds. Felig and Frohman (McGraw-Hill, New York), 4th Ed.: 387-524）。クッシング症候群患者又はグルココルチコイド療法を受けている患者は、可逆性の内臓脂肪肥満を呈する。クッシング症候群患者の表現型は、リーベン代謝症候群（Reaven's metabolic syndrome）（X 症候群又はインスリン抵抗性症候群としても知られている）の表現型とよく似ており、その症状には、内臓型肥満、耐糖能異常、インスリン耐性、高血圧、2 型糖尿病及び高脂血症が見られる（Reaven (1993) *Ann. Rev. Med.* 44: 121-131）。ヒトの肥満におけるグルココルチコイドの役割は十分に特徴付けられてはいないが、11 - HSD 1 活性が、肥満及び代謝症候群において重要な役割を担っていることに関して多くの証拠がある（Bujalska et al. (1997) *Lancet* 349: 1210-1213）;（Livingstone et al. (2000) *Endocrinology* 131: 560-563; Rask et al. (2001) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 1418-1421; Lindsay et al. (2003) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88: 2738-2744; Wake et al. (2003) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88: 3983-3988）。

20

【0007】

マウスのトランスジェニックモデルの研究データは、脂肪細胞の 11 - HSD 1 活性が内臓型肥満及び代謝症候群で中心的役割を担っているという仮説を裏付けている（Alberts et al. (2002) *Diabetologia*. 45(11): 1526-32）。トランスジェニックマウスの aP2 プロモーターの制御下、脂肪組織での 11 - HSD 1 の過剰発現は、ヒト代謝症候群と非常によく似た表現型を示した（Masuzaki et al. (2001) *Science* 294: 2166-2170; Masuzaki et al. (2003) *J. Clinical Invest.* 112: 83-90）。さらに、これらのマウスの 11 - HSD 1 活性の増加は、ヒト肥満で観察されたものと非常によく似ている（Rask et al. (2001) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 1418-1421）。また、相同組み換えで作製した 11 - HSD 1 欠損マウスの研究データによると、11 - HSD 1 が失われると、活性グルココルチコイドレベルが組織特異的に欠乏することによりインスリン感受性及び糖耐性の増加を招くことが示されている（Kotelevstev et al. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94: 14924-14929; Morton et al. (2001) *J. Biol. Chem.* 276: 41293-41300; Morton et al. (2004) *Diabetes* 53: 931-938）。

30

40

【0008】

公表されたデータによると、11 - HSD 1 の発現増加は、脂肪組織におけるコルチゾンのコルチゾールへの局所的変換の増加に寄与しており、従って、このことは、11 - HSD 1 がヒトの中心性肥満の病因や代謝症候群の発症の一因であるとされる仮説を裏付けている（Engeli, et al., (2004) *Obes. Res.* 12: 9-17）。それ故、11 - HSD 1 は、代謝症候群を処置するための医薬標的として期待されている（Masuzaki, et al., (2003) *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.* 3: 255-62）。さらに、11 - HSD 1 活性の阻害が、多数のグルココルチコイド関連障害の処置に有益であることを立証することができる。例えば、11 - HSD 1 阻害剤は、肥満並びに / あるい

50

は代謝症候群クラスター状態、例えば、耐糖能異常、インスリン耐性、高血糖、高血圧及び/若しくは高脂血症などに対して効果的であった (Kotelevstev et al. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. 94: 14924-14929; Morton et al. (2001) J. Biol. Chem. 276: 41293-41300; Morton et al. (2004) Diabetes 53: 931-938)。また、11 β -HSD1 活性の阻害が、グルコース刺激インスリン放出の向上など、膵臓において有益な効果を示す可能性がある (Billaudet and Sutter (1979) Horm. Metab. Res. 11: 555-560; Ogawa et al. (1992) J. Clin. Invest. 90: 497-504; Davani et al. (2000) J. Biol. Chem. 275: 34841-34844)。

【0009】

さらに、一般的な認知機能の個体差が、グルココルチコイドの長期的な曝露の変動に係しており (Lupien et al. (1998) Nat. Neurosci. 1: 69-73)、特定の脳垂領域において、過剰グルココルチコイドへの慢性的曝露を引き起こすこととなるHPA軸の調節異常が、認知機能低下の一因であると理論付けた場合 (McEwen and Sapolsky (1995) Curr. Opin. Neurobiol. 5: 205-216)、11 β -HSD1 の阻害が、脳においてグルココルチコイドへの曝露を減少させ、それにより、認知障害、認知症及び/又は鬱病などの神経機能に影響する有害なグルココルチコイド作用を防ぐことができることが予測される。なお、ストレス及びグルココルチコイドが認知機能に影響を及ぼすことが知られており (de Quervain et al. (1998) Nature 394: 787-790)、脳でのグルココルチコイド作用の制御により、11 β -HSD1 が神経毒性に影響を及ぼす可能性があることが示された (Rajan et al. (1996) Neuroscience 16: 65-70; Seckl (2000) Neuroendocrinol. 18:49-99)。

【0010】

また、グルココルチコイド及び11 β -HSD1 が、眼内圧 (IOP) の調節に関与していることを示す証拠がある (Stokes et al. (2000) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 41: 1629-1683; Rauz et al. (2001) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42: 2037-2042); 処置せずに放置すれば、IOPの上昇により部分的な視野欠損が引き起こされ、最終的に失明に至ることとなる。従って、眼における11 β -HSD1 の阻害は、局所グルココルチコイド濃度及びIOPを低下させることができ、したがって、11 β -HSD1 を使用して緑内障及び他の視力障害を処置することができる。

【0011】

トランスジェニック aP2-11 β -HSD1 マウスは、高い動脈圧を示し、そして、食塩に対し高い感受性を示す。さらに、トランスジェニックマウスの血漿アンジオテンシノーゲンレベルは、アンジオテンシンII及びアルドステロンと同様に上昇しており、アンジオテンシンIIアンタゴニストを用いてマウスを処置すると高血圧が緩和される (Masuzaki et al. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90)。これにより、高血圧は、11 β -HSD1 活性により引き起こされるか、あるいは、悪化する可能性があることが示唆される。従って、11 β -HSD1 阻害剤は、高血圧及び高血圧関連心血管障害の処置に有用である可能性がある。また、11 β -HSD1 の阻害は、成熟脂肪細胞で、単独の心血管系リスク因子であるプラスミノーゲン活性化因子阻害剤1型 (PAI-1) の分泌を低下させることが期待される (Halleux et al. (1999) J. Clin. Endocrinol. Metab. 84: 4097-4105)。

【0012】

グルココルチコイドは、骨格組織に有害な作用を及ぼす可能性があり、中程度のグルココルチコイド曝露量でさえ長期に及ぶと骨粗しょう症をもたらす恐れがある (Cannalis (1996) J. Clin. Endocrinol. Metab. 81: 3441-3447)。さらに、11 β -HSD1 が、ヒト初代骨芽細胞培養物並びに成人の骨由来の細胞に存在することが示されており (Cooper et al. (2000) Bone 27: 375-381)、そして、11 β -HSD1 阻害剤のカルベノキソロンが、骨結節形成に及ぼすグルココルチコイドのネガティブな効果を低下させることが示された (Bellows et al. (1998) Bone 23: 119-125)。従って、11 β -HSD1 を阻害することにより、骨芽細胞及び破骨細胞内の局所グルココルチコイド濃度を減少させ

、それによって、骨粗しょう症などの様々な形態の骨疾患に有益な効果をもたらすことが予想される。

【 0 0 1 3 】

また、11 - H S D 1 阻害剤は、免疫調節にも有用である可能性がある。グルココルチコイドには、免疫系を抑制することが確認されているが、実際に、H P A 軸と免疫系の間で複雑な動的相互作用がある (Rook (1999) Baillier ' s Clin. Endocrinol. Metabl. 13: 576-581)。グルココルチコイドには、細胞性及び体液性免疫反応のバランスを調節する役割があり、通常、高グルココルチコイド活性は、体液性応答反応に関連している。従って、11 - H S D 1 の阻害は、免疫反応を細胞性反応にシフトさせる手段として用いることができる。結核、レプロシー (ハンセン病) 及び乾癬などの特定疾患状態は、体

10

【 0 0 1 4 】

グルココルチコイドは、特に、潰瘍を有する糖尿病患者の創傷治癒を抑制することが報告されている (Bitar et al. (1999) J. Surg. Res. 82: 234-243; Bitar et al. (1999) Surgery 125: 594-601; Bitar (2000) Surgery 127: 687-695; Bitar (1998) Am. J. Pathol. 152: 547-554)。また、糖耐性障害及び / 又は 2 型糖尿病の患者では、創傷治癒障害がたびたび見られる。グルココルチコイドは、感染リスクを増加させ、創傷治癒を遅延させることが明らかとなった (Anstead (1998) Adv. Wound Care 11:277-285)。さ

20

【 0 0 1 5 】

本明細書から明らかなように、11 - H S D 1 を阻害する新規で改良された薬剤が引き続き必要とされている。本発明の新規化合物は、有効な 11 - H S D 1 阻害剤である。

【 0 0 1 6 】

発明の概要

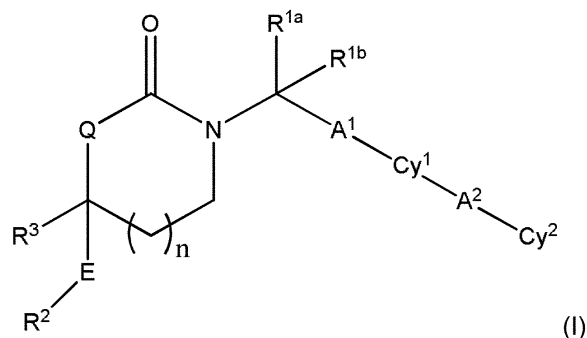
30

本明細書において、式 (I) で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩は、有効な 11 - H S D 1 阻害剤であることが新たに明らかとなった。

【 0 0 1 7 】

本発明は、構造式 (I) :

【 化 1 】



40

で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマーに関する。

【 0 0 1 8 】

R^{1 a} は、場合により、- H、フッ素、シアノ、オキソ、(C₁ - C₆) アルキル、ハ

50

口 (C₁ - C₆) アルキル、アミノ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルア
 ミノ (C₁ - C₆) アルキル、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₁ - C₆) アルキル
 、ヒドロキシ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキ
 ル、R⁴O -、(R⁴)₂N -、R⁴O₂C -、R⁴S、R⁴S(=O) -、R⁴S(=O)₂ -、R⁴C(=O)NR⁴ -、(R⁴)₂NC(=O) -、(R⁴)₂NC(=O)
)O -、(R⁴)₂NC(=O)NR⁴ -、R⁴OC(=O)NR⁴ -、(R⁴)₂NC
 (=NCN)NR⁴ -、(R⁴O)₂P(=O)O -、(R⁴O)₂P(=O)NR⁴ -
 、R⁴OS(=O)₂NR⁴ -、(R⁴)₂NS(=O)₂O -、(R⁴)₂NS(=O)
)₂NR⁴ -、R⁴S(=O)₂NR⁴ -、R⁴S(=O)₂NHC(=O) -、R⁴S
 (=O)₂NHC(=O)O -、R⁴S(=O)₂NHC(=O)NR⁴ -、R⁴OS(=O)
)₂NHC(=O) -、R⁴OS(=O)₂NHC(=O)O -、R⁴OS(=O)
)₂NHC(=O)NR⁴ -、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O) -、(R⁴)₂N
 S(=O)₂NHC(=O)O -、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)NR⁴ -、
 R⁴C(=O)NHS(=O)₂ -、R⁴C(=O)NHS(=O)₂O -、R⁴C(=O)
)NHS(=O)₂NR⁴ -、R⁴OC(=O)NHS(=O)₂ -、R⁴OC(=O)
)NHS(=O)₂O -、R⁴OC(=O)NHS(=O)₂NR⁴ -、(R⁴)₂NC
 (=O)NHS(=O)₂ -、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂O -、(R⁴)
)₂NC(=O)NHS(=O)₂NR⁴ -、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール
 アミノ及びヘテロアリールアミノから独立して選択される、4個までの基で置換されてい
 る(C₃ - C₇) シクロアルキルである。

10

20

【0019】

R^{1b} は、水素、(C₁ - C₆) アルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆)
)アルキニル又は(C₁ - C₃) アルコキシ(C₁ - C₃) アルキルであり、そして、該
 (C₁ - C₆) アルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル及び(C
 C₁ - C₃) アルコキシ(C₁ - C₃) アルキル並びにR^{1b}により示される基は、-H
 、フッ素、シアノ、オキソ、(C₁ - C₆) アルキル、ハロ(C₁ - C₆) アルキル、ア
 ミノ(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルアミノ(C₁ - C₆) アルキル、
 ジ(C₁ - C₆) アルキルアミノ(C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₆) アル
 キル、(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルキル、R⁴O -、(R⁴)₂N -
 、R⁴O₂C -、R⁴S、R⁴S(=O) -、R⁴S(=O)₂ -、R⁴C(=O)NR⁴ -、(R⁴)₂NC(=O) -、(R⁴)₂NC(=O)O -、(R⁴)₂NC(=O)
)NR⁴ -、R⁴OC(=O)NR⁴ -、(R⁴)₂NC(=NCN)NR⁴ -、(R⁴
 O)₂P(=O)O -、(R⁴O)₂P(=O)NR⁴ -、R⁴OS(=O)₂NR⁴ -
 、(R⁴)₂NS(=O)₂O -、(R⁴)₂NS(=O)₂NR⁴ -、R⁴S(=O)
)₂NR⁴ -、R⁴S(=O)₂NHC(=O) -、R⁴S(=O)₂NHC(=O)O -
 、R⁴S(=O)₂NHC(=O)NR⁴ -、R⁴OS(=O)₂NHC(=O) -、R⁴
 OS(=O)₂NHC(=O)O -、R⁴OS(=O)₂NHC(=O)NR⁴ -、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O) -、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)O
 -、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)NR⁴ -、R⁴C(=O)NHS(=O)
)₂ -、R⁴C(=O)NHS(=O)₂O -、R⁴C(=O)NHS(=O)₂NR⁴ -
 、R⁴OC(=O)NHS(=O)₂ -、R⁴OC(=O)NHS(=O)₂O -、R⁴
 OC(=O)NHS(=O)₂NR⁴ -、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂ -、
 (R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂O -、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)
)₂NR⁴ -、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリールアミノ及びヘテロアリールアミ
 ノから独立して選択される、4個までの基で場合により置換されている。

30

40

【0020】

A¹ は、(a) 結合であるか、(b) (C₁ - C₂) アルキレン又はCH₂O(酸素は
 Cy¹に結合している)又はC(=O)であるか、あるいは、(c) (C₂ - C₄) アル
 キニルである。

【0021】

50

Cy¹は、アリール、ヘテロアリール、単環式シクロアルキル又は単環式ヘテロシクリルであり、そして、ハロゲン、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₃-C₆)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₃-C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂-C₆)アルケニル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルコキシ、-R⁹、(C₁-C₆)アルキルチオ、(C₃-C₆)シクロアルキルチオ、-SR⁹、-S(=O)R⁶、-S(=O)R⁷、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁶、-S(=O)₂R⁷、-S(=O)₂R⁹、-NHR⁶、-N(R⁶)、-C(=O)R⁶、-C(=O)NH₂、-S(=O)₂NH₂、-C(=O)NHR⁶、-C(=O)NR⁶R⁶、-C(=O)R⁸、-S(=O)₂NHR⁶、-S(=O)₂N(R⁶)₂、-S(=O)₂R⁸、-NHC(=O)R⁶、-V¹-NHC(=O)R⁶、-NHS(=O)₂R⁶、-V¹-NHS(=O)₂R⁶、-V¹-C(=O)R⁶、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、-V¹-NH₂、-V¹-NHR⁶、-V¹-N(R⁶)₂、-C(=O)R⁷、-C(=O)NHR⁷、-C(=O)NR⁶R⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-S(=O)₂NHR⁷、-S(=O)₂NR⁶R⁷、-S(=O)₂N(R⁷)₂、シアノ(C₁-C₆)アルキル、-V¹-C(=O)NH₂、-V¹-C(=O)NHR⁶、-V¹-C(=O)N(R⁶)₂、-V¹-C(=O)NHR⁷、-V¹-C(=O)NR⁶R⁷及び-V¹-C(=O)N(R⁷)₂から独立して選択される、1~4個の基で場合により置換されている。

【0022】

A²は、(a)結合、O、S若しくはNR⁴であるか；又は(b)(C₁-C₃)アルキレン若しくは(C₁-C₂)アルキレンオキシであり、それぞれ、メチル、エチル、トリフルオロメチル又はオキソから独立して選択される、1~4個の基で場合により置換されている。

【0023】

Cy²は、(a)水素であるか、又は(b)アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル若しくはヘテロシクリルであり、そして、ハロゲン、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₃-C₆)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₃-C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂-C₆)アルケニル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルコキシ、-R⁹、(C₁-C₆)アルキルチオ、(C₃-C₆)シクロアルキルチオ、-SR⁹、-S(=O)R⁶、-S(=O)R⁷、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁶、-S(=O)₂R⁷、-S(=O)₂R⁹、-NHR⁶、-N(R⁶)、-C(=O)R⁶、-C(=O)NH₂、-S(=O)₂NH₂、-C(=O)NHR⁶、-C(=O)NR⁶R⁶、-C(=O)R⁸、-S(=O)₂NHR⁶、-S(=O)₂N(R⁶)₂、-S(=O)₂R⁸、-NHC(=O)R⁶、-V¹-NHC(=O)R⁶、-NHS(=O)₂R⁶、-V¹-NHS(=O)₂R⁶、-V¹-C(=O)R⁶、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、-V¹-NH₂、-V¹-NHR⁶、-V¹-N(R⁶)₂、-C(=O)R⁷、-C(=O)NHR⁷、-C(=O)NR⁶R⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-S(=O)₂NHR⁷、-S(=O)₂NR⁶R⁷、-S(=O)₂N(R⁷)₂、シアノ(C₁-C₆)アルキル、-V¹-C(=O)NH₂、-V¹-C(=O)NHR⁶、-V¹-C(=O)N(R⁶)₂、-V¹-C(=O)NHR⁷、-V¹-C(=O)NR⁶R⁷及び-V¹-C(=O)N(R⁷)₂から独立して選択される、1~4個の基で場合により置換されている。

【0024】

Eは、(a)結合であるか、又は(b)(C₁-C₃)アルキレン若しくは(C₁-C₂)アルキレンオキシ(式中、OはR²に結合している)であり、それぞれ、メチル、エチル、トリフルオロメチル又はオキソから独立して選択される、1~4個の基で場合に

より置換されている。

【 0 0 2 5 】

R^2 は、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリルであり、そして、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルコキシ、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、ヒドロキシ $(C_2 - C_6)$ アルケニル、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $-R^9$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキルチオ、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルチオ、 $-SR^9$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)R^7$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NHR^6$ 、 $-N(R^6)$ 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^6$ 、 $-C(=O)NR^6R^6$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-S(=O)_2NHR^6$ 、 $-S(=O)_2N(R^6)_2$ 、 $-S(=O)_2R^8$ 、 $-NHC(=O)R^6$ 、 $-V^1 - NHC(=O)R^6$ 、 $-NHS(=O)_2R^6$ 、 $-V^1 - NHS(=O)_2R^6$ 、 $-V^1 - C(=O)R^6$ 、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、 $-V^1 - NH_2$ 、 $-V^1 - NHR^6$ 、 $-V^1 - N(R^6)_2$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)NHR^7$ 、 $-C(=O)NR^6R^7$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-S(=O)_2NHR^7$ 、 $-S(=O)_2NR^6R^7$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)_2$ 、シアノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-V^1 - C(=O)NH_2$ 、 $-V^1 - C(=O)NHR^6$ 、 $-V^1 - C(=O)N(R^6)_2$ 、 $-V^1 - C(=O)NHR^7$ 、 $-V^1 - C(=O)NR^6R^7$ 及び $-V^1 - C(=O)N(R^7)_2$ から独立して選択される、4個までの基で場合により置換されている。

【 0 0 2 6 】

R^3 は、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、 $(C_3 - C_5)$ シクロアルキル $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_3)$ アルコキシ $(C_1 - C_3)$ アルコキシ又は $(C_1 - C_3)$ アルコキシ $(C_1 - C_3)$ アルキルから選択され、そして、 $-H$ 、フッ素、シアノ、オキソ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルキル、アミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 R^4O- 、 $(R^4)_2N-$ 、 R^4O_2C- 、 $R^4C(=O)O-$ 、 R^4S- 、 $R^4S(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)O-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、スピロシクロアルキル；ヘテロシクリル（これはアルキル、ハロアルキル、ハロゲン又はオキソで場合により置換されている）、ヘテロアリール（これはアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、 N -モノアルキル置換アミド、 N,N -ジアルキル置換アミド又はオキソで場合により置換されている）、アリールアミノ（これはアルキル、ア

ルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 CONH_2 、 N -モノアルキル置換アミド及び N 、 N -ジアルキル置換アミドで場合により置換されていてもよい) 及びヘテロアリアルアミノ(これはアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 CONH_2 、 N -モノアルキル置換アミド、 N 、 N -ジアルキル置換アミド又はオキソで場合により置換されている) から独立して選択される、4個までの基で場合により置換されている。

【0027】

n は、0、1又は2である。

10

【0028】

Q は、 O 、 CH_2 又は NR^5 である。

【0029】

各 R^4 は、 H 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、ハロ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、アミノ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキルアミノ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、ジ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキルアミノ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル及び $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルコキシ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキルから独立して選択される。

【0030】

各 R^5 は、独立して、 H 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、ハロ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル又はヒドロキシ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキルである。

20

【0031】

各 R^6 は、独立して、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_6)$ アルケニル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_6)$ アルキニル又は $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルコキシである。

【0032】

V^1 は、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキレン、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルケニレン、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキニレン又は $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキレンオキシである。

【0033】

各 R^7 は、独立して、 $(\text{C}_3 - \text{C}_6)$ シクロアルキル又は $(\text{C}_3 - \text{C}_6)$ シクロアルコキシである。

【0034】

R^8 は、ヘテロシクリルである。

30

【0035】

R^9 は、 $(\text{C}_4 - \text{C}_7)$ シクロアルキルアルキル、 $(\text{C}_4 - \text{C}_7)$ シクロアルキルアルコキシ、 $(\text{C}_3 - \text{C}_6)$ シクロアルキル $(\text{C}_2 - \text{C}_4)$ アルキニル、ハロ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、ハロ $(\text{C}_2 - \text{C}_6)$ アルケニル、ハロ $(\text{C}_3 - \text{C}_6)$ シクロアルキル、ハロ $(\text{C}_4 - \text{C}_7)$ シクロアルキルアルキル、ハロ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルコキシ、ハロ $(\text{C}_3 - \text{C}_6)$ シクロアルコキシ、ハロ $(\text{C}_4 - \text{C}_7)$ シクロアルキルアルコキシ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルコキシ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルコキシ、ハロ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルコキシ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルコキシ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルコキシ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル又はハロ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルコキシ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキルである。

40

【0036】

本発明の別の実施態様は、i) 薬学的に許容し得る担体又は希釈剤、及びii) 式(I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、(II-H)、(III)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(IV)、(IV-A)若しくは(IV-B)で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマーを含む医薬組成物である。

【0037】

本発明の別の実施態様は、11 - HSD1活性を阻害する方法であって、そのような処置を必要とする哺乳動物に有効量の式(I)、(II)、(II-A)、(II-B)

50

、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、(II-H)、(III)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(IV)、(IV-A)若しくは(IV-B)で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマーを投与する工程を含む方法である。

【0038】

本発明の別の実施態様は、11-HSD1の活性又は発現に関連する疾患を有する対象を処置する方法であって、前記対象に有効量の本明細書に開示の11-HSD1阻害剤を投与する工程を含む方法である。

【0039】

本発明の別の実施態様は、そのような処置を必要とする哺乳動物において11-HSD1活性を阻害するための医薬を製造するための、本明細書に開示の11-HSD1阻害剤の化合物の使用である。

10

【0040】

本発明の別の実施態様は、11-HSD1の活性又は発現に関連する疾患を有する対象を処置するための医薬を製造するための、本明細書に開示の11-HSD1阻害剤の使用である。

【0041】

本発明の別の実施態様は、そのような処置を必要とする哺乳動物において11-HSD1活性の阻害に使用するための、本明細書に開示の11-HSD1である。

【0042】

20

本発明の別の実施態様は、11-HSD1の活性又は発現に関連する疾患を有する対象の処置に使用するための、本明細書に開示の11-HSD1阻害剤である。

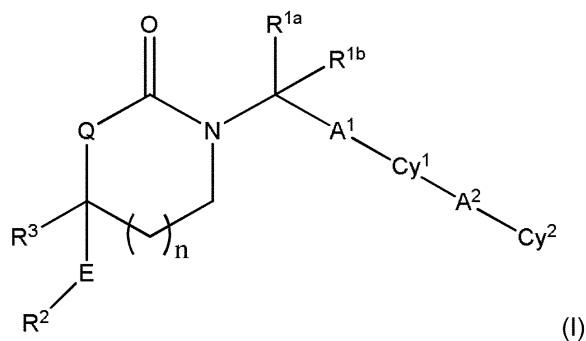
【0043】

発明の詳細な説明

本発明は、構造式(I)で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマーに関する。構造式I又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー若しくは薬学的に許容し得る塩における可変部の意義及び特定の意義は、以下のパラグラフで与えられる。本発明が、本明細書で定義される可変置換基(即ち、 Cy^1 、 R^2 、 R^3 など)の全ての組み合わせを包含することが理解される。構造式(I)：

【化2】

30



40

又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマーの場合：

【0044】

R^{1a} は、-H、フッ素、シアノ、オキソ、($C_1 - C_6$)アルキル、ハロ($C_1 - C_6$)アルキル、アミノ($C_1 - C_6$)アルキル、($C_1 - C_6$)アルキルアミノ($C_1 - C_6$)アルキル、ジ($C_1 - C_6$)アルキルアミノ($C_1 - C_6$)アルキル、ヒドロキシ($C_1 - C_6$)アルキル、($C_1 - C_6$)アルコキシ($C_1 - C_6$)アルキル、 R^4O- 、(R^4)₂N-、 R^4O_2C- 、 R^4S 、 $R^4S(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NR^4-$ 、(R^4)₂NC(=O)-、(R^4)₂NC(=O)O-、(R^4)₂NC(=O)NR^4-、 $R^4OC(=O)NR^4-$ 、(R^4)₂NC(=NCN)

50

NR⁴ -、(R⁴O)₂P(=O)O -、(R⁴O)₂P(=O)NR⁴ -、R⁴OS(=O)₂NR⁴ -、(R⁴)₂NS(=O)₂O -、(R⁴)₂NS(=O)₂NR⁴ -、R⁴S(=O)₂NR⁴ -、R⁴S(=O)₂NHC(=O) -、R⁴S(=O)₂NHC(=O)O -、R⁴S(=O)₂NHC(=O)NR⁴ -、R⁴OS(=O)₂NHC(=O) -、R⁴OS(=O)₂NHC(=O)O -、R⁴OS(=O)₂NHC(=O)NR⁴ -、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O) -、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)O -、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)NR⁴ -、R⁴C(=O)NHS(=O)₂ -、R⁴C(=O)NHS(=O)₂O -、R⁴C(=O)NHS(=O)₂NR⁴ -、R⁴OC(=O)NHS(=O)₂ -、R⁴OC(=O)NHS(=O)₂O -、R⁴OC(=O)NHS(=O)₂NR⁴ -、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂ -、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂O -、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂NR⁴ -、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリールアミノ及びヘテロアリールアミノから独立して選択される、4個までの基で場合により置換されている(C₃ - C₇)シクロアルキルである。

10

【0045】

特定の一実施態様においては、R^{1a}は、場合により置換されている(C₃ - C₅)シクロアルキルである。

【0046】

さらに特定の実施態様においては、R^{1a}は、場合により置換されているシクロプロピルである。

20

【0047】

別の特定の実施態様においては、R^{1a}は、場合により、フッ素、シアノ、オキソ、(C₁ - C₆)アルキル、ハロ(C₁ - C₆)アルキル、アミノ(C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)アルキルアミノ(C₁ - C₆)アルキル、ジ(C₁ - C₆)アルキルアミノ(C₁ - C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)アルコキシ(C₁ - C₆)アルキル及びR⁴O - から独立して選択される、4個までの基で置換されている(C₃ - C₇)シクロアルキルである。

【0048】

さらに特定の実施態様においては、R^{1a}は、場合によりフッ素、シアノ、オキソ、(C₁ - C₆)アルキル、ハロ(C₁ - C₆)アルキル、アミノ(C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)アルキルアミノ(C₁ - C₆)アルキル、ジ(C₁ - C₆)アルキルアミノ(C₁ - C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)アルコキシ(C₁ - C₆)アルキル及びR⁴O - から独立して選択される、4個までの基で置換されている(C₃ - C₅)シクロアルキルである。

30

【0049】

なおさらに特定の実施態様においては、R^{1a}は、場合によりフッ素、シアノ、オキソ、(C₁ - C₆)アルキル、ハロ(C₁ - C₆)アルキル、アミノ(C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)アルキルアミノ(C₁ - C₆)アルキル、ジ(C₁ - C₆)アルキルアミノ(C₁ - C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)アルコキシ(C₁ - C₆)アルキル及びR⁴O - から独立して選択される、4個までの基で置換されているシクロプロピルである。

40

【0050】

別の特定の実施態様においては、R^{1a}は、非置換(C₃ - C₇)シクロアルキルである。

【0051】

さらに特定の実施態様においては、R^{1a}は、非置換(C₃ - C₅)シクロアルキルである。

【0052】

なおさらに特定の実施態様においては、R^{1a}は、非置換シクロプロピルである。

【0053】

50

R^{1b} は、水素、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル又は $(C_1 - C_3)$ アルコキシ $(C_1 - C_3)$ アルキルであり、そして、該 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル及び $(C_1 - C_3)$ アルコキシ $(C_1 - C_3)$ アルキル並びに R^{1b} により示される基は、 $-H$ 、フッ素、シアノ、オキソ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルキル、アミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 R^4O- 、 $(R^4)_2N-$ 、 R^4O_2C- 、 R^4S 、 $R^4S(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)O-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリールアミノ及びヘテロアリールアミノから独立して選択される、4個までの基で場合により置換されている。

【0054】

特定の一実施態様においては、 R^{1b} は、水素又は場合により置換されている $(C_1 - C_6)$ アルキルである。

【0055】

さらに特定の実施態様においては、 R^{1b} は、水素又は場合により置換されているメチルである。

【0056】

別の特定の実施態様においては、 R^{1b} は、水素であるか、又は場合によりフッ素、シアノ、オキソ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルキル、アミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル及び R^4O- から独立して選択される、4個までの基で置換されている $(C_1 - C_6)$ アルキルである。

【0057】

さらに特定の実施態様においては、 R^{1b} は、水素であるか、又は場合によりフッ素、シアノ、オキソ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルキル、アミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル及び R^4O- から独立して選択される、3個までの基で置換されているメチルである。

【0058】

別の特定の実施態様においては、 R^{1b} は、場合により、フッ素、シアノ、オキソ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルキル、アミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル及び R^4O- から独立して選択される、4個までの基で置換

10

20

30

40

50

されている ($C_1 - C_6$) アルキルである。

【0059】

さらに特定の実施態様においては、 R^{1b} は、場合によりフッ素、シアノ、オキソ、($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ($C_1 - C_6$) アルキル、アミノ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキルアミノ($C_1 - C_6$) アルキル、ジ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ($C_1 - C_6$) アルキル、ヒドロキシ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルコキシ($C_1 - C_6$) アルキル及び R^4O- から独立して選択される、3個までの基で置換されているメチルである。

【0060】

別の特定の実施態様においては、 R^{1b} は、非置換($C_1 - C_6$) アルキルである。

10

【0061】

さらに特定の実施態様においては、 R^{1b} は、非置換メチルである。

【0062】

なおさらに特定の実施態様においては、 R^{1b} は、Hである。

【0063】

A^1 は、(a) 結合であるか、(b) ($C_1 - C_2$) アルキレン又は CH_2O (酸素は Cy^1 に結合している) 又は $C(=O)$ であるか、あるいは (c) ($C_2 - C_4$) アルキニルである。

【0064】

特定の一実施態様においては、 A^1 は、結合である。

20

【0065】

別の特定の実施態様においては、 A^1 は、($C_1 - C_2$) アルキレンである。

【0066】

別の特定の実施態様においては、 A^1 は、($C_2 - C_4$) アルキニルである。

【0067】

さらに特定の実施態様においては、 A^1 は、エチニルである。

【0068】

Cy^1 は、アリール、ヘテロアリール、単環式シクロアルキル又は単環式ヘテロシクリルであり、そして、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、($C_1 - C_6$) アルキル、($C_2 - C_6$) アルケニル、($C_2 - C_6$) アルキニル、($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_3 - C_6$) シクロアルキル、($C_3 - C_6$) シクロアルコキシ、ヒドロキシ($C_1 - C_6$) アルキル、ヒドロキシ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、ヒドロキシ($C_2 - C_6$) アルケニル、ヒドロキシ($C_1 - C_6$) アルコキシ、 $-R^9$ 、($C_1 - C_6$) アルキルチオ、($C_3 - C_6$) シクロアルキルチオ、 $-SR^9$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)R^7$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NHR^6$ 、 $-N(R^6)$ 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^6$ 、 $-C(=O)NR^6R^6$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-S(=O)_2NHR^6$ 、 $-S(=O)_2N(R^6)_2$ 、 $-S(=O)_2R^8$ 、 $-NHC(=O)R^6$ 、 $-V^1 - NHC(=O)R^6$ 、 $-NHS(=O)_2R^6$ 、 $-V^1 - NHS(=O)_2R^6$ 、 $-V^1 - C(=O)R^6$ 、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、 $-V^1 - NH_2$ 、 $-V^1 - NHR^6$ 、 $-V^1 - N(R^6)_2$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)NHR^7$ 、 $-C(=O)NR^6R^7$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-S(=O)_2NHR^7$ 、 $-S(=O)_2NR^6R^7$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)_2$ 、シアノ($C_1 - C_6$) アルキル、 $-V^1 - C(=O)NH_2$ 、 $-V^1 - C(=O)NHR^6$ 、 $-V^1 - C(=O)N(R^6)_2$ 、 $-V^1 - C(=O)NHR^7$ 、 $-V^1 - C(=O)NR^6R^7$ 及び $-V^1 - C(=O)N(R^7)_2$ から独立して選択される、1~4個の基で場合により置換されている。

30

40

【0069】

特定の一実施態様においては、 Cy^1 は、場合により置換されている、シクロヘキシル、ピペリジニル、ピロリジニル、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミ

50

ジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリダジニル又はトリアゾロピリジニル基である。

【 0 0 7 0 】

さらに特定の実施態様においては、 Cy^1 は、場合により置換されている、シクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル、ピペリジニル、ピロリジニル又はベンゾチアゾリルである。

【 0 0 7 1 】

なおさらに特定の実施態様においては、 Cy^1 は、場合により置換されているフェニルである。

10

【 0 0 7 2 】

別の特定の実施態様においては、 Cy^1 により示される基は、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカルボニルメトキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ、シアノ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、*t* - ブトキシカルボニル、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、メトキシメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、*N* - メチル - メチルスルホニルアミノ及びベンジルオキシカルボニルから独立して選択される、1 ~ 4 個の基で場合により置換されている。

20

【 0 0 7 3 】

別の特定の実施態様においては、 Cy^1 により示される基は、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、メチル、エチル、シクロプロピル、 CHF_2 、 CHF_2CH_2 、 $OCHF_2$ 、 $OCHF_2CH_2$ 又は CF_3 で場合により置換されている。

【 0 0 7 4 】

別の特定の実施態様においては、 Cy^1 により示される基は、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、シクロプロピル、 $OCHF_2$ 又は CF_3 で場合により置換されている。

【 0 0 7 5 】

30

別の特定の実施態様においては、 Cy^1 は、場合により置換されている、シクロヘキシル、ピペリジニル、ピロリジニル、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリダジニル又はトリアゾロピリジニル基であり、そして、 Cy^1 により示される基は、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカルボニルメトキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ、シアノ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、*t* - ブトキシカルボニル、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、メトキシメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、*N* - メチル - メチルスルホニルアミノ及びベンジルオキシカルボニルから独立して選択される、1 ~ 4 個の基で場合により置換されている。

40

【 0 0 7 6 】

さらに特定の実施態様においては、 Cy^1 は、場合により置換されている、シクロヘキシル、ピペリジニル、ピロリジニル、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリダジニル又はトリアゾロピリジニル基であり、そして、 Cy^1 により示される基は、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、シクロプロピル、 $OCHF_2$ 又は CF_3 で場合により置換されている。

50

【 0 0 7 7 】

別の特定の実施態様においては、 Cy^1 は、場合によりハロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカルボニルメトキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ、シアノ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、 t - ブトキシカルボニル、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、メトキシメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、 N - メチル - メチルスルホニルアミノ及びベンジルオキシカルボニルから独立して選択される、1 ~ 4 個の基で置換されているフェニルである。

【 0 0 7 8 】

別の特定の実施態様においては、 Cy^1 は、場合によりフルオロ、クロロ、ブromo、メチル、エチル、シクロプロピル、 $OCHF_2$ 又は CF_3 で置換されているフェニルである。

10

【 0 0 7 9 】

別の特定の実施態様においては、 Cy^1 は、場合によりフルオロ、クロロ又はメチルで置換されているフェニルである。

【 0 0 8 0 】

なおさらに特定の実施態様においては、 Cy^1 は、フェニルである。

【 0 0 8 1 】

A^2 は、(a) 結合、 O 、 S 若しくは NR^4 であるか；又は (b) $(C_1 - C_3)$ アルキレン若しくは $(C_1 - C_2)$ アルキレンオキシであり、それぞれ、メチル、エチル、トリフルオロメチル又はオキソから独立して選択される、1 ~ 4 個の基で場合により置換されている。

20

【 0 0 8 2 】

特定の一実施態様においては、 A^2 は、結合である。

【 0 0 8 3 】

別の特定の実施態様においては、 A^2 は、 $(C_1 - C_3)$ アルキレン又は $(C_1 - C_2)$ アルキレンオキシであり、それぞれ、メチル、エチル、トリフルオロメチル又はオキソから独立して選択される、1 ~ 4 個の基で場合により置換されている。

【 0 0 8 4 】

さらに特定の実施態様においては、 A^2 は、場合によりメチル、エチル、トリフルオロメチル又はオキソから独立して選択される、1 ~ 4 個の基で置換されている $(C_1 - C_3)$ アルキレンである。

30

【 0 0 8 5 】

なおさらに特定の実施態様においては、 A^2 は、非置換 $(C_1 - C_3)$ アルキレンである。

【 0 0 8 6 】

Cy^2 は、(a) 水素であるか、又は (b) アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル若しくはヘテロシクリルであり、そして、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルコキシ、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、ヒドロキシ $(C_2 - C_6)$ アルケニル、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $-R^9$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキルチオ、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルチオ、 $-SR^9$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)R^7$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NHR^6$ 、 $-N(R^6)$ 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^6$ 、 $-C(=O)NR^6R^6$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-S(=O)_2NHR^6$ 、 $-S(=O)_2N(R^6)_2$ 、 $-S(=O)_2R^8$ 、 $-NHC(=O)R^6$ 、 $-V^1 - NHC(=O)R^6$ 、 $-NHS(=O)_2R^6$ 、 $-V^1 - NHS(=O)_2R^6$ 、 $-V^1 - C(=O)R^6$ 、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、 $-V^1 - NH_2$ 、 $-V^1 - NHR^6$ 、 $-V$

40

50

$^1 - N(R^6)_2$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)NHR^7$ 、 $-C(=O)NR^6R^7$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-S(=O)_2NHR^7$ 、 $-S(=O)_2NR^6R^7$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)_2$ 、シアノ($C_1 - C_6$)アルキル、 $-V^1 - C(=O)NH_2$ 、 $-V^1 - C(=O)NHR^6$ 、 $-V^1 - C(=O)N(R^6)_2$ 、 $-V^1 - C(=O)NHR^7$ 、 $-V^1 - C(=O)NR^6R^7$ 及び $-V^1 - C(=O)N(R^7)_2$ から独立して選択される、1～4個の基で場合により置換されている。

【0087】

特定の一実施態様においては、 Cy^2 は、場合により置換されている、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリル基である。

【0088】

さらに特定の実施態様においては、 Cy^2 は、場合により置換されている、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリル基であり、そして、 Cy^2 により示される基は、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、アミノメチル、シアノ、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、(2-メトキシエチル)アミノカルボニル、アセチルアミノメチル、メチルスルホニル、シクロプロピルアミノカルボニル、メチルスルホニルアミノ、N-メチル-メチルスルホニルアミノ、メチルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、ジメチル-アミノスルホニル、ピロリジン-1-スルホニル、メチルスルホニルアミノメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、アセチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル及び2-ヒドロキシ-2-プロピルから独立して選択される、1～4個の基で場合により置換されている。

【0089】

別のさらに特定の実施態様においては、 Cy^2 は、場合により置換されている、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリル基であり、そして、 Cy^2 により示される基は、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、シアノ、カルバモイル、メチル-カルバモイル、ジメチルカルバモイル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、N-メチル-メチルスルホニルアミノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、アセチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル及び2-ヒドロキシ-2-プロピルから独立して選択される、1～4個の基で場合により置換されている。

【0090】

別の特定の実施態様においては、 Cy^2 は、場合により置換されている、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリダジニル、トリアゾロピリジニル、オキソジヒドロピリジニル、オキソジヒドロピリダジニル、オキソジヒドロピリミジニル、オキソジヒドロピラジニル、オキソインドリニル、オキソジヒドロキノリニル、オキソジヒドロピロロピリジニル又はオキソジヒドロトリアゾロピリジニル基である。

【0091】

さらに特定の実施態様においては、 Cy^2 は、場合により置換されている、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジニル、トリアゾロピリジニル、オキソジヒドロピリジニル、オキソジヒドロピリダジニル、オキソジヒドロピリミジニル又はオキソジヒドロピロロピリジニルである。

【0092】

なおさらに特定の実施態様においては、 Cy^2 は、場合により置換されている、フェニ

10

20

30

40

50

ル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル又はオキシジヒドロピリジル基である。

【0093】

なおさらに特定の実施態様においては、 Cy^2 は、場合により置換されているオキシジヒドロピリジル基である。

【0094】

別の特定の実施態様においては、 Cy^2 により示される基は、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、アミノメチル、シアノ、カルバモイル、メチル-カルバモイル、ジメチルカルバモイル、(2-メトキシエチル)アミノカルボニル、アセチルアミノメチル、メチルスルホニル、アセチルアミノメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、N-メチル-メチルスルホニルアミノ、メチルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、ジメチル-アミノ-スルホニル、ピロリジン-1-スルホニル、メチルスルホニルアミノメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、アセチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル及び2-ヒドロキシ-2-プロピルから独立して選択される、1~4個の基で場合により置換されている。

【0095】

別の特定の実施態様においては、 Cy^2 により示される基は、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、シアノ、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、N-メチル-メチルスルホニルアミノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、アセチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル及び2-ヒドロキシ-2-プロピルから独立して選択される、1~4個の基で場合により置換されている。

【0096】

別の特定の実施態様においては、 Cy^2 により示される基は、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、メチル、エチル、シクロプロピル、 CHF_2 、 CHF_2CH_2 又は CF_3 で場合により置換されている。

【0097】

別の特定の実施態様においては、 Cy^2 は、場合により置換されている、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリダジニル、トリアゾロピリジニル、オキシジヒドロピリジル、オキシジヒドロピリダジニル、オキシジヒドロピリミジニル、オキシジヒドロピラジニル、オキシインドリニル、オキシジヒドロキノリニル、オキシジヒドロピロロピリジニル又はオキシジヒドロトリアゾロピリジニル基であり、そして、 Cy^2 により示される基は、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、アミノメチル、シアノ、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、(2-メトキシエチル)アミノカルボニル、アセチルアミノメチル、メチルスルホニル、アセチルアミノメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、N-メチル-メチルスルホニルアミノ、メチルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、ピロリジン-1-スルホニル、メチルスルホニルアミノメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、アセチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル及び2-ヒドロキシ-2-プロピルから独立して選択される、1~4個の基で場合により置換されている。

【0098】

別の特定の実施態様においては、 Cy^2 は、場合により置換されている、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリ

10

20

30

40

50

ダジニル、トリアゾロピリジニル、オキソジヒドロピリジニル、オキソジヒドロピリダジニル、オキソジヒドロピリミジニル、オキソジヒドロピラジニル、オキソインドリニル、オキソジヒドロキノリニル、オキソジヒドロピロロピリジニル又はオキソジヒドロトリアゾロピリジニル基であり、そして、 Cy^2 により示される基は、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、シアノ、カルバモイル、メチル-カルバモイル、ジメチルカルバモイル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、N-メチル-メチルスルホニルアミノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、アセチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル及び2-ヒドロキシ-2-プロピルから独立して選択される、1~4個の基で場合により置換されている。

10

【0099】

別の特定の実施態様においては、 Cy^2 は、場合により置換されている、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジニル、トリアゾロピリジニル、オキソジヒドロピリジニル、オキソジヒドロピリダジニル、オキソジヒドロピリミジニル又はオキソジヒドロピロロピリジニルであり、そして、 Cy^2 により示される基は、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、アミノメチル、シアノ、カルバモイル、メチル-カルバモイル、ジメチルカルバモイル、(2-メトキシエチル)アミノカルボニル、アセチルアミノメチル、メチルスルホニル、アセチルアミノメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、N-メチル-メチルスルホニルアミノ、メチルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、ジメチル-アミノ-スルホニル、ピロリジン-1-スルホニル、メチルスルホニル-アミノ-メチル-、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、アセチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル及び2-ヒドロキシ-2-プロピルから独立して選択される、1~4個の基で場合により置換されている。

20

【0100】

別の特定の実施態様においては、 Cy^2 は、場合により置換されている、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジニル、トリアゾロピリジニル、オキソジヒドロピリジニル、オキソジヒドロピリダジニル、オキソジヒドロピリミジニル又はオキソジヒドロピロロピリジニルであり、そして、 Cy^2 により示される基は、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、シアノ、カルバモイル、メチル-カルバモイル、ジメチルカルバモイル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、N-メチル-メチルスルホニルアミノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、アセチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル及び2-ヒドロキシ-2-プロピルから独立して選択される、1~4個の基で場合により置換されている。

30

40

【0101】

別の特定の実施態様においては、 Cy^2 は、場合により置換されている、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル又はオキソジヒドロピリジニル基であり、そして、 Cy^2 により示される基は、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、アミノメチル、シアノ、カルバモイル、メチル-カルバモイル、ジメチルカルバモイル、(2-メトキシエチル)アミノカルボニル、アセチルアミノメチル、メチルスルホニル、アセチルアミノメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、N-メチル-メチルスルホニルアミノ、メチルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、ジメチル-アミノ-スルホニル、ピロリジン-1-スルホニル、メチルスルホニル-アミノメチル-、ジフルオロメチル、

50

トリフルオロメチル、2 - フルオロエチル、アセチル、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシエチル及び2 - ヒドロキシ - 2 - プロピルから独立して選択される、1 ~ 4 個の基で場合により置換されている。

【0102】

別の特定の実施態様においては、 Cy^2 は、場合により置換されている、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル又はオキソジヒドロピリジル基であり、そして、 Cy^2 により示される基は、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、シアノ、カルバモイル、メチル-カルバモイル、ジメチルカルバモイル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、N - メチル - メチルスルホニルアミノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2 - フルオロエチル、アセチル、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシエチル及び2 - ヒドロキシ - 2 - プロピルから独立して選択される、1 ~ 4 個の基で場合により置換されている。

10

【0103】

別の特定の実施態様においては、 Cy^2 は、場合により置換されている、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル又はオキソジヒドロピリジル基であり、そして、 Cy^2 により示される基は、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、メチル、エチル、シクロプロピル、 CHF_2 、 CHF_2CH_2 又は CF_3 で場合により置換されている。

20

【0104】

別の特定の実施態様においては、 Cy^2 は、場合により置換されている、ピリジル、ピリダジニル又はピリミジニル基であり、そして、 Cy^2 により示される基は、シアノ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、シクロプロピルアミノカルボニル、N - メチル - メチルスルホニルアミノ、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、 CHF_2 又は CF_3 で場合により置換されている。

20

【0105】

別の特定の実施態様においては、 Cy^2 は、場合により置換されている、ピリジル、ピリダジニル又はピリミジニル基であり、そして、 Cy^2 により示される基は、シアノ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、メチル、エチル、イソプロピル又はシクロプロピルで場合により置換されている。

30

【0106】

別の特定の実施態様においては、 Cy^2 は、場合により置換されている、ピリダジニル又はピリミジニル基であり、そして、 Cy^2 により示される基は、メチル、エチル、イソプロピル又はシクロプロピルで場合により置換されている。

【0107】

別の特定の実施態様においては、 Cy^2 は、場合によりメチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、シアノ、カルバモイル、メチル-カルバモイル、ジメチルカルバモイル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、N - メチル - メチルスルホニルアミノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2 - フルオロエチル、アセチル、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシエチル及び2 - ヒドロキシ - 2 - プロピルから独立して選択される、1 ~ 4 個の基で置換されているオキソジヒドロピリジルである。

40

【0108】

別の特定の実施態様においては、 Cy^2 は、場合によりメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ジフルオロメチル又は2 - フルオロエチルから独立して選択される、1 又は2 個の基で置換されているオキソジヒドロピリジルである。

【0109】

別の特定の実施態様においては、 Cy^2 は、場合によりフルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、メチル、エチル、シクロプロピル、 CHF_2 、 CHF_2CH_2 又は CF_3 で置換されているオキソジヒドロピリジルである。

50

【0110】

別の特定の実施態様においては、 Cy^2 は、場合によりメチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ジフルオロメチル、2 - フルオロエチル又は2, 2, 2 - トリフルオロエチルで環窒素が置換されているオキソジヒドロピリジルである。

【0111】

別の特定の実施態様においては、 Cy^2 は、場合によりメチル、エチル、プロピル又はシクロプロピルで環窒素が置換されているオキソジヒドロピリジルである。

【0112】

E は (a) 結合であるか、又は (b) ($C_1 - C_3$) アルキレン若しくは ($C_1 - C_2$) アルキレニルオキシ (式中、O は R^2 に結合している) であり、それぞれ、メチル、エチル、トリフルオロメチル又はオキソから独立して選択される、1 ~ 4 個の基で場合により置換されている。

10

【0113】

特定の一実施態様においては、E は、結合又は非置換 ($C_1 - C_3$) アルキレンである。

【0114】

さらに特定の実施態様においては、E は、結合である。

【0115】

R^2 は、($C_1 - C_6$) アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリルであり、そして、ハロゲン、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、($C_1 - C_6$) アルキル、($C_2 - C_6$) アルケニル、($C_2 - C_6$) アルキニル、($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_3 - C_6$) シクロアルキル、($C_3 - C_6$) シクロアルコキシ、ヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、ヒドロキシ ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、ヒドロキシ ($C_2 - C_6$) アルケニル、ヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、-R⁹、($C_1 - C_6$) アルキルチオ、($C_3 - C_6$) シクロアルキルチオ、-SR⁹、-S(=O)R⁶、-S(=O)R⁷、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁶、-S(=O)₂R⁷、-S(=O)₂R⁹、-NHR⁶、-N(R⁶)、-C(=O)R⁶、-C(=O)NH₂、-S(=O)₂NH₂、-C(=O)NHR⁶、-C(=O)NR⁶R⁶、-C(=O)R⁸、-S(=O)₂NHR⁶、-S(=O)₂N(R⁶)₂、-S(=O)₂R⁸、-NHC(=O)R⁶、-V¹-NHC(=O)R⁶、-NHS(=O)₂R⁶、-V¹-NHS(=O)₂R⁶、-V¹-C(=O)R⁶、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、-V¹-NH₂、-V¹-NHR⁶、-V¹-N(R⁶)₂、-C(=O)R⁷、-C(=O)NHR⁷、-C(=O)NR⁶R⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-S(=O)₂NHR⁷、-S(=O)₂NR⁶R⁷、-S(=O)₂N(R⁷)₂、シアノ($C_1 - C_6$) アルキル、-V¹-C(=O)NH₂、-V¹-C(=O)NHR⁶、-V¹-C(=O)N(R⁶)₂、-V¹-C(=O)NHR⁷、-V¹-C(=O)NR⁶R⁷ 及び -V¹-C(=O)N(R⁷)₂ から独立して選択される、4 個までの基で場合により置換されている。

20

30

【0116】

特定の一実施態様においては、 R^2 は、場合により置換されている、($C_1 - C_6$) アルキル、アリール、ヘテロアリール又はシクロアルキル基である。

40

【0117】

さらに特定の実施態様においては、 R^2 は、場合により置換されている、フェニル、フルオロフェニル、イソプロピル、シクロプロピル、t - ブチル、シクロプロピルメチル又はトリフルオロエチル基である。

【0118】

別の特定の実施態様においては、 R^2 は、場合により置換されている、($C_1 - C_6$) アルキル、アリール、ヘテロアリール又はシクロアルキル基であり；それぞれ、ハロゲン、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、($C_1 - C_6$) アルキル、($C_2 - C_6$) アルケニル、($C_2 - C_6$) アルキニル、($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_3 -$

50

C₆) シクロアルキル、(C₃ - C₆) シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ(C₃ - C₆) シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂ - C₆) アルケニル、ヒドロキシ(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルキル、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、(C₃ - C₆) シクロアルキル(C₂ - C₄) アルキニル、ハロ(C₁ - C₆) アルキル、ハロ(C₂ - C₆) アルケニル、ハロ(C₃ - C₆) シクロアルキル、ハロ(C₄ - C₇) シクロアルキルアルキル、ハロ(C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ(C₃ - C₆) シクロアルコキシ、ハロ(C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルキル、ハロ(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルチオ及び(C₃ - C₆) シクロアルキルチオから独立して選択される、4個までの基で場合により置換されている。

10

【0119】

さらに特定の実施態様においては、R²は、フェニル、フルオロフェニル、イソプロピル、シクロプロピル、t-ブチル、シクロプロピルメチル又はトリフルオロエチルであり、それぞれ、(C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) アルコキシ、(C₁ - C₄) ハロアルキル、(C₁ - C₄) ハロアルコキシ、ハロゲン及びシアノから独立して選択される、1～3個の基で場合により置換されている。

【0120】

なおさらに特定の実施態様においては、R²は、場合により(C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) アルコキシ、(C₁ - C₄) ハロアルキル、(C₁ - C₄) ハロアルコキシ、ハロゲン及びシアノから独立して選択される、1～3個の基で置換されているフェニルである。

20

【0121】

なお別のさらに特定の実施態様においては、R²は、フェニル又はフルオロフェニルである。

【0122】

R³は、(C₁ - C₆) アルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル、(C₃ - C₅) シクロアルキル(C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₃) アルコキシ(C₁ - C₃) アルコキシ又は(C₁ - C₃) アルコキシ(C₁ - C₃) アルキルから選択され、そして、-H、フッ素、シアノ、オキソ、(C₁ - C₆) アルキル、ハロ(C₁ - C₆) アルキル、アミノ(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルアミノ(C₁ - C₆) アルキル、ジ(C₁ - C₆) アルキルアミノ(C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルキル、R⁴O-、(R⁴)₂N-、R⁴O₂C-、R⁴C(=O)O-、R⁴S-、R⁴S(=O)-、R⁴S(=O)₂-、R⁴C(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NC(=O)-、(R⁴)₂NC(=O)O-、(R⁴)₂NC(=O)NR⁴-、R⁴OC(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NC(=NCN)NR⁴-、(R⁴O)₂P(=O)O-、(R⁴O)₂P(=O)NR⁴-、R⁴OS(=O)₂NR⁴-、(R⁴)₂NS(=O)₂O-、(R⁴)₂NS(=O)₂NR⁴-、R⁴S(=O)₂NR⁴-、R⁴S(=O)₂NHC(=O)-、R⁴S(=O)₂NHC(=O)O-、R⁴S(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、R⁴OS(=O)₂NHC(=O)-、R⁴OS(=O)₂NHC(=O)O-、R⁴OS(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)-、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)O-、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、R⁴C(=O)NHS(=O)₂-、R⁴C(=O)NHS(=O)₂O-、R⁴C(=O)NHS(=O)₂NR⁴-、R⁴OC(=O)NHS(=O)₂-、R⁴OC(=O)NHS(=O)₂NR⁴-、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂-、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂O-、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂NR⁴-、スピロシクロアルキル；ヘテロシクリル(これはアルキル、ハロアルキル、ハロゲン又はオキソで場合により置換さ

30

40

50

れている)、ヘテロアリール(これはアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 CONH_2 、N-モノアルキル置換アミド、N,N-ジアルキル置換アミド又はオキソで場合により置換されている)、アリールアミノ(これはアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 CONH_2 、N-モノアルキル置換アミド及びN,N-ジアルキル置換アミドで場合により置換されていてもよい)及びヘテロアリールアミノ(これはアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 CONH_2 、N-モノアルキル置換アミド、N,N-ジアルキル置換アミド又はオキソで場合により置換されている)から独立して選択される、4個までの基で場合により置換されている。

10

【0123】

特定の一実施態様においては、 R^3 は、($\text{C}_3 - \text{C}_6$)アルケニル、ヒドロキシ($\text{C}_2 - \text{C}_5$)アルキル、シアノ($\text{C}_2 - \text{C}_5$)アルキル、ジヒドロキシ($\text{C}_3 - \text{C}_5$)アルキル、 $-\text{H}_2\text{NCO}$ ($\text{C}_1 - \text{C}_5$)アルキル、($\text{C}_1 - \text{C}_2$)アルコキシ($\text{C}_1 - \text{C}_4$)アルキル、 $\text{H}_2\text{NSO}_2\text{O}$ ($\text{C}_2 - \text{C}_5$)アルキル、 $\text{H}_2\text{NSO}_2\text{NH}$ ($\text{C}_2 - \text{C}_5$)アルキル、オキソ($\text{C}_2 - \text{C}_5$)アルキル、 $\text{MeC}(=\text{O})\text{NH}$ ($\text{C}_2 - \text{C}_5$)アルキル、 MeSO_2NH ($\text{C}_2 - \text{C}_5$)アルキル又は MeSO_2NH ($\text{C}_2 - \text{C}_5$)アルキルである。

20

【0124】

別の特定の実施態様においては、 R^3 は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ビニル、アリル又はエトキシエチルであり、それぞれ、メチル、 $\text{HO}-$ 、 $\text{MeO}-$ 、 $\text{H}_2\text{N}-$ 、 $\text{MeC}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 $\text{MeS}(=\text{O})_2\text{NH}-$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})-$ 、 $\text{MeNHC}(=\text{O})-$ 、 $\text{HO}_2\text{C}-$ 、 $(\text{HO})_2\text{P}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $\text{H}_2\text{NS}(=\text{O})_2\text{O}-$ 、 $\text{H}_2\text{NS}(=\text{O})_2\text{NH}-$ 、 $\text{MeNHC}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 $\text{MeNHC}(=\text{O})\text{O}-$ 、オキソ、シアノ、 $\text{HO}_2\text{C}-$ 、 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 、4-モルホリノ、 $\text{HOCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 $\text{EtNHC}(=\text{O})\text{NH}$ 、 $\text{MeOC}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 $\text{MeNHC}(=\text{NC}-\text{N})\text{NH}-$ 、 $\text{MeS}-$ 、 MeSO_2- 、 $\text{MeSO}_2\text{N}(\text{Me})-$ 、 $\text{MeS}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})-$ 、イミダゾリルアミノ、イミダゾリル、テトラゾリル、スピロシクロプロピル、 $\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ 、1-ピロリジニル、3-フルオロ-1-ピロリジニル、3-オキソ-1-ピペラジニル、1-アゼチジニル、1,1-ジオキソ-2-イソチアゾリジニル、2-オキソ-1-ピロリジニル、 $\text{H}_2\text{NCONH}-$ 、 H_2NCO_2- 、 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $\text{MeNH}-$ 、 $\text{Me}_2\text{N}-$ 及び MeCONMe から独立して選択される、2個までの基で場合により置換されている。

30

【0125】

さらに特定の実施態様においては、 R^3 は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ビニル、アリル又はエトキシエチルであり、それぞれ、メチル、 $\text{HO}-$ 、 $\text{MeO}-$ 、 $\text{H}_2\text{N}-$ 、 $\text{MeC}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 $\text{MeS}(=\text{O})_2\text{NH}-$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})-$ 、 $\text{MeNHC}(=\text{O})-$ 、 $\text{HO}_2\text{C}-$ 、 $\text{MeNHC}(=\text{O})\text{NH}-$ 、オキソ、シアノ、 $\text{HOCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 $\text{EtNHC}(=\text{O})\text{NH}$ 、 $\text{MeS}-$ 、 MeSO_2- 、 $\text{MeSO}_2\text{N}(\text{Me})-$ 、2-オキソ-1-ピロリジニル、 $\text{H}_2\text{NCONH}-$ 、 H_2NCO_2- 、 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $\text{MeNH}-$ 、 $\text{Me}_2\text{N}-$ 及び MeCONMe から独立して選択される、2個までの基で場合により置換されている。

40

【0126】

なおさらに特定の実施態様においては、 R^3 は、2-メチルアリル、 $\text{MeSO}_2\text{NHCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CMe}_2\text{CH}_2$ 、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0127】

50

なおさらに特定の実施態様においては、 R^3 は、2 - メチルアリル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル又は2 - シアノ - 2 - メチルプロピルである。

【0128】

n は、0、1又は2である。

【0129】

特定の実施態様においては、 n は、1である。

【0130】

Q は、O、 CH_2 又は NR^5 である。

【0131】

特定の実施態様においては、 Q は、Oである。

10

【0132】

各 R^4 は、H、($C_1 - C_6$)アルキル、ハロ($C_1 - C_6$)アルキル、アミノ($C_1 - C_6$)アルキル、($C_1 - C_6$)アルキルアミノ($C_1 - C_6$)アルキル、ジ($C_1 - C_6$)アルキルアミノ($C_1 - C_6$)アルキル、ヒドロキシ($C_1 - C_6$)アルキル及び($C_1 - C_6$)アルコキシ($C_1 - C_6$)アルキルから独立して選択される。

【0133】

各 R^5 は、独立して、H、($C_1 - C_6$)アルキル、ハロ($C_1 - C_6$)アルキル又はヒドロキシ($C_1 - C_6$)アルキルである。

【0134】

各 R^6 は、独立して、($C_1 - C_6$)アルキル、($C_2 - C_6$)アルケニル、($C_2 - C_6$)アルキニル又は($C_1 - C_6$)アルコキシである。

20

【0135】

V^1 は、($C_1 - C_6$)アルキレン、($C_1 - C_6$)アルケニレン、($C_1 - C_6$)アルキニレン又は($C_1 - C_6$)アルキレンオキシである。

【0136】

各 R^7 は、独立して、($C_3 - C_6$)シクロアルキル又は($C_3 - C_6$)シクロアルコキシである。

【0137】

R^8 は、ヘテロシクリルである。

【0138】

R^9 は、($C_4 - C_7$)シクロアルキルアルキル、($C_4 - C_7$)シクロアルキルアルコキシ、($C_3 - C_6$)シクロアルキル($C_2 - C_4$)アルキニル、ハロ($C_1 - C_6$)アルキル、ハロ($C_2 - C_6$)アルケニル、ハロ($C_3 - C_6$)シクロアルキル、ハロ($C_4 - C_7$)シクロアルキルアルキル、ハロ($C_1 - C_6$)アルコキシ、ハロ($C_3 - C_6$)シクロアルコキシ、ハロ($C_4 - C_7$)シクロアルキルアルコキシ、($C_1 - C_6$)アルコキシ($C_1 - C_6$)アルコキシ、ハロ($C_1 - C_6$)アルコキシ($C_1 - C_6$)アルコキシ、($C_1 - C_6$)アルコキシ($C_1 - C_6$)アルキル又はハロ($C_1 - C_6$)アルコキシ($C_1 - C_6$)アルキルである。

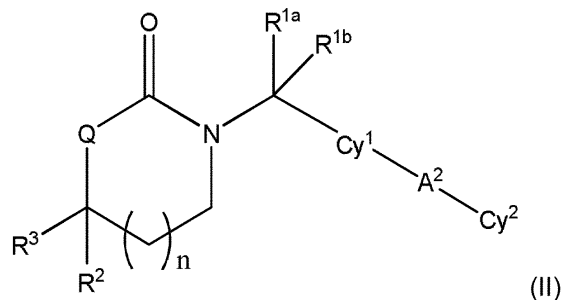
30

【0139】

第1の特定の実施態様においては、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマーは、構造式(II)：

40

【化 3】



10

により示される。

【0140】

R^{1a}は、場合により置換されている(C₃ - C₅)シクロアルキルであり、R^{1b}は、水素又は場合により置換されている(C₁ - C₆)アルキルであり、そして、Cy²は、場合により置換されているアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリル基であり、そして、構造式(II)における残りの可変部の意義及び特定の意義は、上記構造式(I)に記載のとおりである。

【0141】

さらに特定の実施態様においては、構造式(II)で示される化合物では、Cy¹は、場合により置換されている、シクロヘキシル、ピペリジニル、ピロリジニル、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリダジニル又はトリアゾロピリジニル基であり、そして、構造式(II)における残りの可変部の意義及び特定の意義は、上記構造式(I)に記載のとおりである。

20

【0142】

別のさらに特定の実施態様においては、構造式(II)で示される化合物では、R^{1a}は、場合により置換されている(C₃ - C₅)シクロアルキルであり、R^{1b}は、水素又は場合により置換されている(C₁ - C₆)アルキルであり、Cy²は、場合により置換されている、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリル基であり、そして、Cy¹は、場合により置換されている、シクロヘキシル、ピペリジニル、ピロリジニル、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリダジニル又はトリアゾロピリジニル基であり、そして、構造式(II)における残りの可変部の意義及び特定の意義は、上記構造式(I)に記載のとおりである。

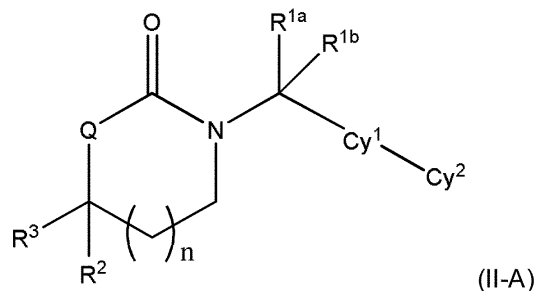
30

【0143】

第2の特定の実施態様においては、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマーは、構造式(II-A)：

40

【化 4】



50

により示される。

【 0 1 4 4 】

構造式 (I I - A) における可変部の意義及び特定の意義は、上記構造式 (I I) に記載のとおりである。

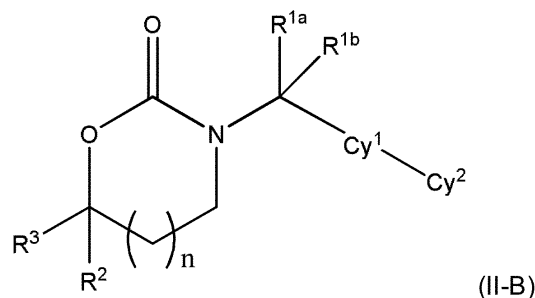
【 0 1 4 5 】

さらに特定の実施態様においては、構造式 (I I - A) で示される化合物では、 R^{1a} は、場合により置換されているシクロプロピルであり、そして、構造式 (I I - A) における残りの可変部の意義及び特定の意義は、上記構造式 (I I) に記載のとおりである。

【 0 1 4 6 】

第 3 の特定の実施態様においては、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマーは、構造式 (I I - B) :

【 化 5 】



により示される。

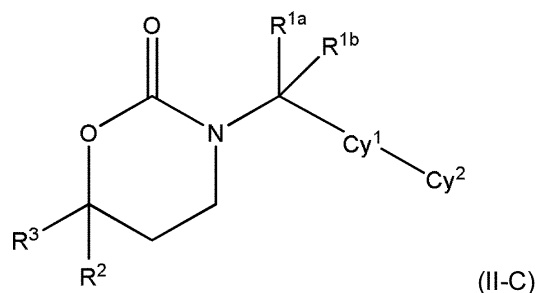
【 0 1 4 7 】

構造式 (I I - B) における可変部の意義及び特定の意義は、上記構造式 (I I - A) に記載のとおりである。

【 0 1 4 8 】

第 4 の特定の実施態様においては、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマーは、構造式 (I I - C) :

【 化 6 】



により示される。

【 0 1 4 9 】

構造式 (I I - C) における可変部の意義及び特定の意義は、上記構造式 (I I - A) に記載のとおりである。

【 0 1 5 0 】

さらに特定の実施態様においては、構造式 (I I - C) で示される化合物では、 Cy^2 は、場合により置換されている、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリダジニル、トリアゾロピリジニル、オキソジヒドロピリジニル、オキソジヒドロピリダジニル、オキソジヒドロピリミジニル、オキソ

ジヒドロピラジニル、オキシインドリニル、オキシジヒドロキノリニル、オキシジヒドロピロロピリジニル又はオキシジヒドロトリアゾロピリジニル基であり、そして、構造式(II-C)における残りの可変部の意義及び特定の意義は、上記構造式(II-A)に記載のとおりである。

【0151】

別のさらに特定の実施態様においては、構造式(II-C)で示される化合物では、 R^{1b} は、水素又は場合により置換されているメチルであり、そして、構造式(II-C)における残りの可変部の意義及び特定の意義は、上記構造式(II-B)に記載のとおりである。

【0152】

なお別のさらに特定の実施態様においては、構造式(II-C)で示される化合物では、 R^{1b} は、水素又は場合により置換されているメチルであり、 Cy^2 は、場合により置換されている、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリダジニル、トリアゾロピリジニル、オキシジヒドロピリジル、オキシジヒドロピリダジニル、オキシジヒドロピリミジニル、オキシジヒドロピラジニル、オキシインドリニル、オキシジヒドロキノリニル、オキシジヒドロピロロピリジニル又はオキシジヒドロトリアゾロピリジニル基であり、そして、構造式(II-C)における残りの可変部の意義及び特定の意義は、上記構造式(II-B)に記載のとおりである。

【0153】

なお別のさらに特定の実施態様においては、構造式(II-C)で示される化合物では、 Cy^1 は、場合により置換されている、シクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル、ピペリジニル、ピロリジニル又はベンゾチアゾリルであり、そして、構造式(II-C)における残りの可変部の意義及び特定の意義は、上記構造式(II-B)に記載のとおりである。

【0154】

なお別のさらに特定の実施態様においては、構造式(II-C)で示される化合物では、 R^{1b} は、水素又は場合により置換されているメチルであり、 Cy^1 は、場合により置換されている、シクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル、ピペリジニル、ピロリジニル又はベンゾチアゾリルであり、そして、構造式(II-C)における残りの可変部の意義及び特定の意義は、上記構造式(II-B)に記載のとおりである。

【0155】

なお別のさらに特定の実施態様においては、構造式(II-C)で示される化合物では、 Cy^2 は、場合により置換されている、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジニル、トリアゾロピリジニル、オキシジヒドロピリジル、オキシジヒドロピリダジニル、オキシジヒドロピリミジニル又はオキシジヒドロピロロピリジニルであり、そして、構造式(II-C)における残りの可変部の意義及び特定の意義は、上記構造式(II-B)に記載のとおりである。

【0156】

なお別のさらに特定の実施態様においては、構造式(II-C)で示される化合物では、 R^{1b} は、水素又は場合により置換されているメチルであり、 Cy^2 は、場合により置換されている、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジニル、トリアゾロピリジニル、オキシジヒドロピリジル、オキシジヒドロピリ

ダジニル、オキソジヒドロピリミジニル又はオキソジヒドロピロロピリジニルであり、そして、構造式 (I I - C) における残りの可変部の意義及び特定の意義は、上記構造式 (I I - B) に記載のとおりである。

【0157】

なお別のさらに特定の実施態様においては、構造式 (I I - C) で示される化合物では、 Cy^1 は、場合により置換されている、シクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル、ピペリジニル、ピロリジニル又はベンゾチアゾリルであり、 Cy^2 は、場合により置換されている、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジニル、トリアゾロピリジニル、オキソジヒドロピリジル、オキソジヒドロピリダジニル、オキソジヒドロピリミジニル又はオキソジヒドロピロロピリジニルであり、そして、構造式 (I I - C) における残りの可変部の意義及び特定の意義は、上記構造式 (I I - B) に記載のとおりである。

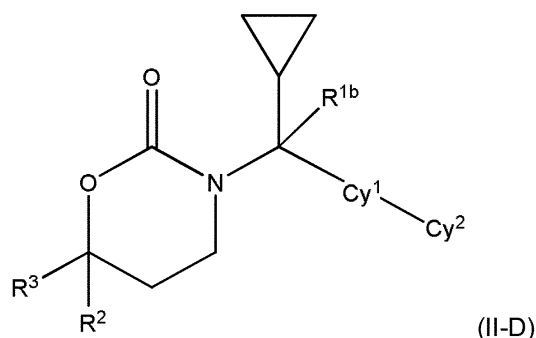
【0158】

なお別のさらに特定の実施態様においては、構造式 (I I - C) で示される化合物では、 R^{1b} は、水素又は場合により置換されているメチルであり、 Cy^1 は、場合により置換されている、シクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル、ピペリジニル、ピロリジニル又はベンゾチアゾリルであり、 Cy^2 は、場合により置換されている、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジニル、トリアゾロピリジニル、オキソジヒドロピリジル、オキソジヒドロピリダジニル、オキソジヒドロピリミジニル又はオキソジヒドロピロロピリジニルであり、そして、構造式 (I I - C) における残りの可変部の意義及び特定の意義は、上記構造式 (I I - B) に記載のとおりである。

【0159】

第5の特定の実施態様においては、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマーは、構造式 (I I - D) :

【化7】



により示される。

【0160】

構造式 (I I - D) における可変部の意義及び特定の意義は、上記構造式 (I I - C) に記載のとおりである。

【0161】

さらに特定の実施態様においては、構造式 (I I - D) で示される化合物では、 Cy^1 は、場合により置換されているフェニルであり、そして、構造式 (I I - D) における残りの可変部の意義及び特定の意義は、上記構造式 (I I - C) に記載のとおりである。

【0162】

別のさらに特定の実施態様においては、構造式 (II-D) で示される化合物では、 Cy^2 は、場合により置換されている、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル又はオキシジヒドロピリジル基であり、そして、構造式 (II-D) における残りの可変部の意義及び特定の意義は、上記構造式 (II-C) に記載のとおりである。

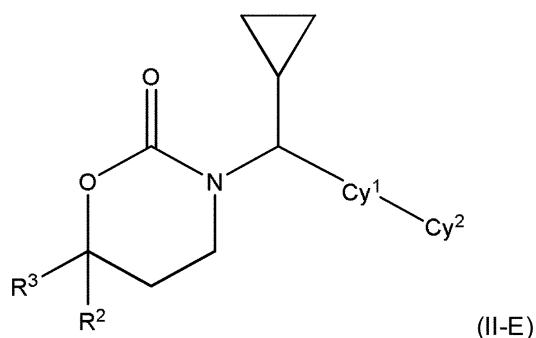
【0163】

別のさらに特定の実施態様においては、構造式 (II-D) で示される化合物では、 Cy^1 は、場合により置換されているフェニルであり、 Cy^2 は、場合により置換されている、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル又はオキシジヒドロピリジル基であり、そして、構造式 (II-D) における残りの可変部の意義及び特定の意義は、上記構造式 (II-C) に記載のとおりである。

【0164】

第6の特定の実施態様においては、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマーは、構造式 (II-E) :

【化8】



により示される。

【0165】

構造式 (II-E) における可変部の意義及び特定の意義は、上記構造式 (II-D) に記載のとおりである。

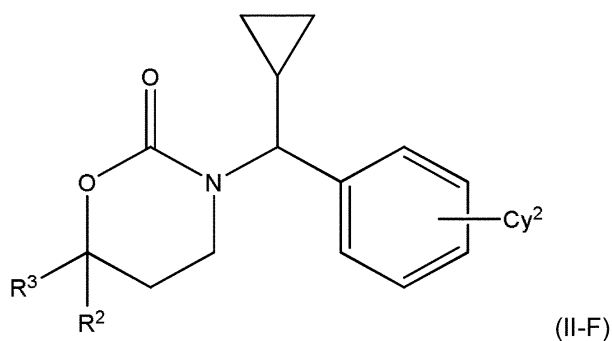
【0166】

さらに特定の実施態様においては、構造式 (II-E) で示される化合物では、 Cy^2 は、場合により置換されているオキシジヒドロピリジルであり、そして、構造式 (II-E) における残りの可変部の意義及び特定の意義は、上記構造式 (II-D) に記載のとおりである。

【0167】

第7の特定の実施態様においては、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマーは、構造式 (II-F) :

【化9】



により示される。

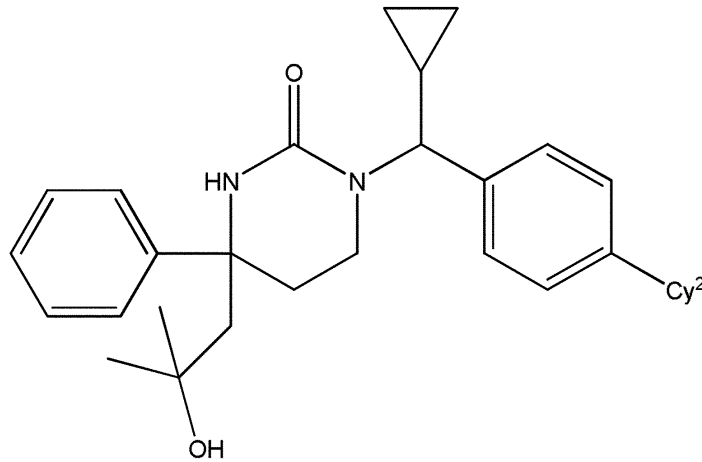
【 0 1 6 8 】

構造式 (I I - F) における可変部の意義及び特定の意義は、上記構造式 (I I - E) に記載のとおりである。

【 0 1 6 9 】

第 8 の特定の実施態様においては、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマーは、構造式 (I I - G) :

【 化 1 0 】



により示される。

【 0 1 7 0 】

Cy^2 は、場合によりメチル、シクロプロピル、シアノ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 又は $CONMe_2$ で置換されている、ピリジル、ピリダジニル又はピリミジニル基である。

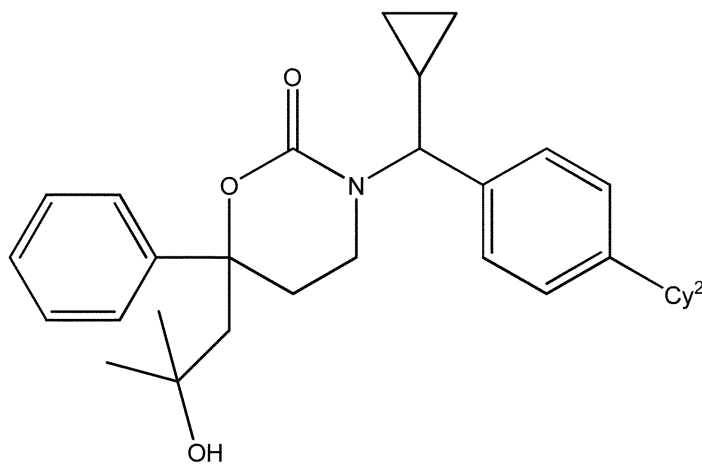
【 0 1 7 1 】

代わりの特定の実施態様においては、構造式 (I I - G) で示される化合物では、 Cy^2 は、場合によりメチル、エチル、プロピル、イソプロピル又はシクロプロピルで環窒素が置換されているオキソジヒドロピリジル基である。

【 0 1 7 2 】

第 9 の特定の実施態様においては、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマーは、構造式 (I I - H) :

【 化 1 1 】



により示される。

【 0 1 7 3 】

Cy^2 は、場合によりメチル、シクロプロピル、シアノ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 又

はCONMe₂で置換されている、ピリジル、ピリダジニル又はピリミジニル基である。

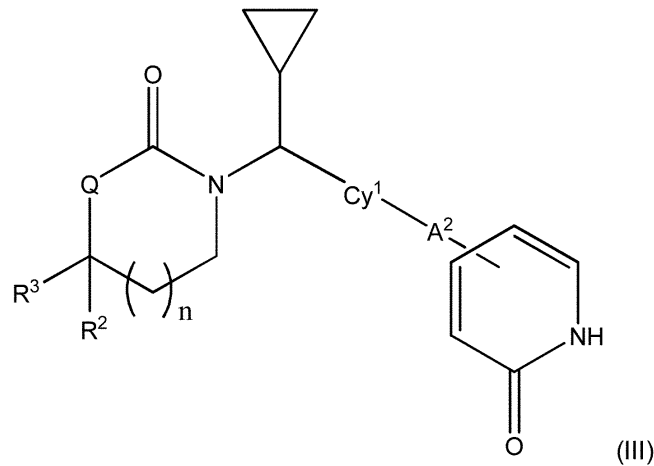
【0174】

代替りの特定の実施態様においては、構造式(II-H)で示される化合物では、Cy²は、場合によりメチル、エチル、プロピル、イソプロピル又はシクロプロピルで環窒素が置換されているオキシジヒドロピリジル基である。

【0175】

第10の特定の実施態様においては、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマーは、構造式(III)：

【化12】



により示される。

【0176】

式(III)のオキシジヒドロピリジル環は、独立して、そして、置換可能な環炭素及び/又は環窒素上で場合により置換されている。置換基の例には、上記構造式(I)に記載されるようなCy²の任意の置換基として記載される基が含まれる。構造式(III)における残りの可変部の意義及び特定の意義は、上記構造式(I)に記載のとおりである。

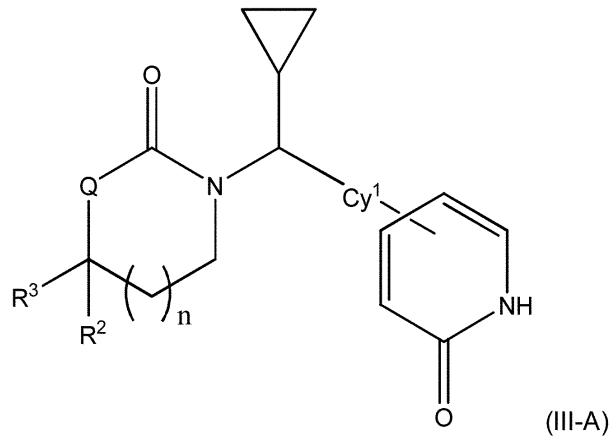
【0177】

さらに特定の実施態様においては、構造式(III)で示される化合物では、Cy¹は、場合により置換されている、シクロヘキシル、ピペリジニル、ピロリジニル、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリダジニル又はトリアゾロピリジニル基であり、そして、構造式(III)における残りの可変部の意義及び特定の意義は、上記構造式(III)に記載のとおりである。

【0178】

第11の特定の実施態様においては、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマーは、構造式(III-A)：

【化 13】



10

により示される。

【0179】

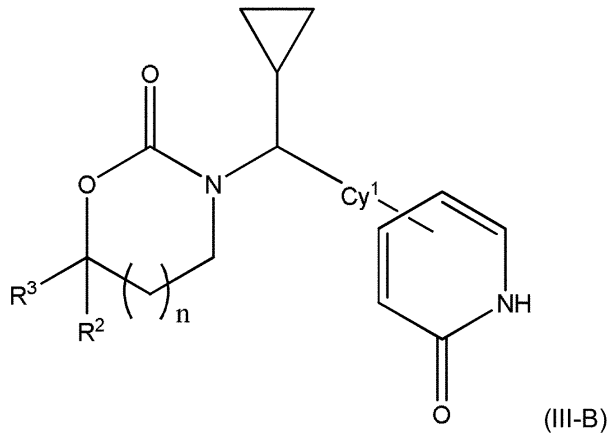
式(III-A)のオキソジヒドロピリジル環は、上記構造式(III)に記載のように場合により置換されており、そして、構造式(III-A)における残りの可変部の意義及び特定の意義は、上記構造式(III)に記載のとおりである。

【0180】

20

第12の特定の実施態様においては、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマーは、構造式(III-B)：

【化 14】



30

により示される。

【0181】

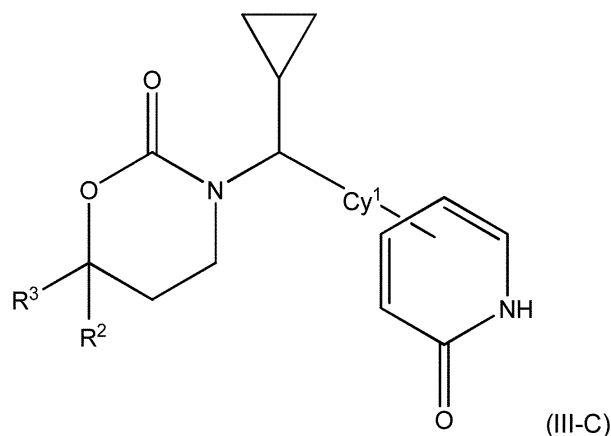
式(III-B)のオキソジヒドロピリジル環は、上記構造式(III-A)に記載のように場合により置換されており、そして、構造式(III-B)における残りの可変部の意義及び特定の意義は、上記構造式(III-A)に記載のとおりである。

40

【0182】

第13の特定の実施態様においては、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマーは、構造式(III-C)：

【化 15】



10

により示される。

【0183】

式(III-C)のオキソジヒドロピリジル環は、上記構造式(III-A)に記載のように場合により置換されており、そして、構造式(III-C)における残りの可変部の意義及び特定の意義は、上記構造式(III-A)に記載のとおりである。

【0184】

20

さらに特定の実施態様においては、構造式(III-C)で示される化合物では、Cy¹は、場合により置換されている、シクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル、ピペリジニル、ピロリジニル又はベンゾチアゾリルであり、そして、構造式(III-C)における残りの可変部の意義及び特定の意義は、上記構造式(III-A)に記載のとおりである。

【0185】

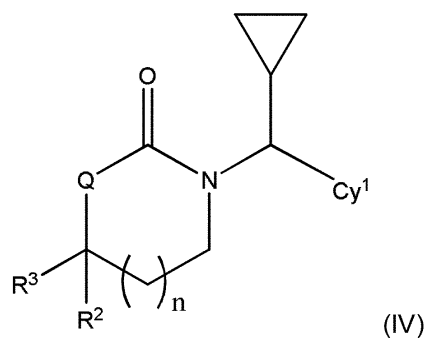
別のさらに特定の実施態様においては、構造式(III-C)で示される化合物では、Cy¹は、場合により置換されているフェニルであり、そして、構造式(III-C)における残りの可変部の意義及び特定の意義は、上記構造式(III-B)に記載のとおりである。

30

【0186】

第14の特定の実施態様においては、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマーは、構造式(IV)：

【化 16】



40

により示される。

【0187】

構造式(IV)における可変部の意義及び特定の意義は、上記構造式(I)に記載のとおりである。

【0188】

50

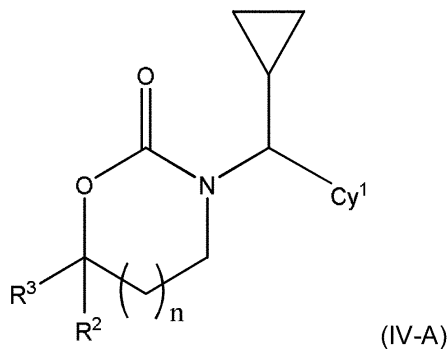
さらに特定の実施態様においては、構造式(IV)で示される化合物では、Cy¹は、場合により置換されている、シクロヘキシル、ピペリジニル、ピロリジニル、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリダジニル又はトリアゾロピリジニル基であり、そして、構造式(IV)における残りの可変部の意義及び特定の意義は、上記構造式(I)に記載のとおりである。

【0189】

第15の特定の実施態様においては、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマーは、構造式(IV-A)：

10

【化17】



20

により示される。

【0190】

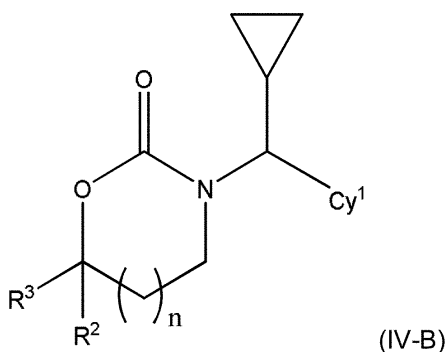
構造式(IV-A)における可変部の意義及び特定の意義は、上記構造式(IV)に記載のとおりである。

【0191】

第16の特定の実施態様においては、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマーは、構造式(IV-B)：

30

【化18】



40

により示される。

【0192】

構造式(IV-B)における可変部の意義及び特定の意義は、上記構造式(IV-A)に記載のとおりである。

【0193】

さらに特定の実施態様においては、構造式(IV-B)で示される化合物では、Cy¹は、場合により置換されている、シクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル、ピペリジニル、ピロリジニル又はベンゾチアゾリルであり、そして、構造式(IV-B)における残りの可変部の意義及び特定の意義は、上記構造式

50

(I V - A) に記載のとおりである。

【 0 1 9 4 】

別のさらに特定の実施態様においては、構造式 (I V - B) で示される化合物では、 C_{y^1} は、場合により置換されているフェニルであり、そして、構造式 (I V - B) における残りの可変部の意義及び特定の意義は、上記構造式 (I V - A) に記載のとおりである。

【 0 1 9 5 】

本発明の別の実施態様においては、構造式 (I)、(I I)、(I I - A)、(I I - B)、(I I - C)、(I I - D)、(I I - E)、(I I - F)、(I I - G)、(I I - H)、(I I I)、(I I I - A)、(I I I - B)、(I I I - C)、(I V)、
(I V - A) 若しくは (I V - B) で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマーでは、 R^3 は、($C_3 - C_6$) アルケニル、ヒドロキシ ($C_2 - C_5$) アルキル、シアノ ($C_2 - C_5$) アルキル、ジヒドロキシ ($C_3 - C_5$) アルキル、 $-H_2NCO$ ($C_1 - C_5$) アルキル、($C_1 - C_2$) アルコキシ ($C_1 - C_4$) アルキル、 H_2NSO_2O ($C_2 - C_5$) アルキル、 H_2NSO_2NH ($C_2 - C_5$) アルキル、オキソ ($C_2 - C_5$) アルキル、 $MeC(=O)NH$ ($C_2 - C_5$) アルキル、 $MeSO_2NH$ ($C_2 - C_5$) アルキル又は $MeSO_2NH$ ($C_2 - C_5$) アルキルであり、そして、構造式 (I)、(I I)、(I I - A)、(I I - B)、(I I - C)、(I I - D)、(I I - E)、(I I - F)、(I I - G)、(I I - H)、
(I I I)、(I I I - A)、(I I I - B)、(I I I - C)、(I V)、(I V - A) 又は (I V - B) それぞれにおける残りの可変部の意義及び特定の又は具体的な意義は、それぞれ、上記構造式 (I)、(I I)、(I I - A)、(I I - B)、(I I - C)、(I I - D)、(I I - E)、(I I - F)、(I I - G)、(I I - H)、(I I I)、(I I I - A)、(I I I - B)、(I I I - C)、(I V)、(I V - A) 又は (I V - B) に記載のとおりである。

【 0 1 9 6 】

本発明の別の実施態様においては、構造式 (I)、(I I)、(I I - A)、(I I - B)、(I I - C)、(I I - D)、(I I - E)、(I I - F)、(I I - G)、(I I - H)、(I I I)、(I I I - A)、(I I I - B)、(I I I - C)、(I V)、
(I V - A) 若しくは (I V - B) で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマーでは、 R^3 は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ビニル、アリル又はエトキシエチルであり、それぞれ、メチル、 $HO-$ 、 $MeO-$ 、 H_2N- 、 $MeC(=O)NH-$ 、 $MeS(=O)_2NH-$ 、 $H_2NC(=O)-$ 、 $MeNHC(=O)-$ 、 HO_2C- 、 $(HO)_2P(=O)O-$ 、 $H_2NS(=O)_2O-$ 、 $H_2NS(=O)_2NH-$ 、 $MeNHC(=O)NH-$ 、 $MeNHC(=O)O-$ 、オキソ、シアノ、 HO_2C- 、 $HOCH_2CH_2NH-$ 、4 - モルホリノ、 $HOCH_2C(=O)NH-$ 、 $H_2NCH_2C(=O)NH-$ 、 $EtNHC(=O)NH$ 、 $MeOC(=O)NH-$ 、 $MeNHC(=NCN)NH-$ 、 $MeS-$ 、 $MeSO_2-$ 、 $MeSO_2N(Me)-$ 、 $MeS(=O)_2NHC(=O)-$ 、イミダゾリルアミノ、イミダゾリル、テトラゾリル、スピロシクロプロピル、 FCH_2CH_2NH 、1 - ピロリジニル、3 - フルオロ - 1 - ピロリジニル、3 - オキソ - 1 - ピペラジニル、1 - アゼチジニル、1, 1 - ジオキソ - 2 - イソチアゾリジニル、2 - オキソ - 1 - ピロリジニル、 $H_2NCONH-$ 、 H_2NCO_2- 、 $HOCH_2CH_2O-$ 、 $MeNH-$ 、 Me_2N- 及び $MeCONMe$ から独立して選択される、2 個までの基で場合により置換されており、そして、構造式 (I)、(I I)、(I I - A)、(I I - B)、(I I - C)、(I I - D)、(I I - E)、(I I - F)、(I I - G)、(I I - H)、(I I I)、(I I I - A)、(I I I - B)、(I I I - C)、(I V)、(I V - A) 又は (I V - B) それぞれにおける残りの可変部の意義及び特定の又は具体的な意義は、それぞれ、上記構造式 (I)、(I I)、(I I - A)、(I I - B)、(I I - C)、(I I - D)、(I I - E)、(I I - F)、(I I - G)、(I I - H)、(I I I)、(I I I - A)、(I I I -

B)、(III-C)、(IV)、(IV-A)又は(IV-B)に記載のとおりである。

【0197】

本発明の別の実施態様においては、構造式(I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、(II-H)、(III)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(IV)、(IV-A)若しくは(IV-B)それぞれで示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマーでは、 R^2 は、場合により置換されている、($C_1 - C_6$)アルキル、アリール、ヘテロアリール又はシクロアルキル基であり；それぞれ、ハロゲン、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、($C_1 - C_6$)アルキル、($C_2 - C_6$)アルケニル、($C_2 - C_6$)アルキニル、($C_1 - C_6$)アルコキシ、($C_3 - C_6$)シクロアルキル、($C_3 - C_6$)シクロアルコキシ、ヒドロキシ($C_1 - C_6$)アルキル、ヒドロキシ($C_3 - C_6$)シクロアルキル、ヒドロキシ($C_2 - C_6$)アルケニル、ヒドロキシ($C_1 - C_6$)アルコキシ、($C_4 - C_7$)シクロアルキルアルキル、($C_4 - C_7$)シクロアルキルアルコキシ、($C_3 - C_6$)シクロアルキル($C_2 - C_4$)アルキニル、ハロ($C_1 - C_6$)アルキル、ハロ($C_2 - C_6$)アルケニル、ハロ($C_3 - C_6$)シクロアルキル、ハロ($C_4 - C_7$)シクロアルキルアルキル、ハロ($C_1 - C_6$)アルコキシ、ハロ($C_3 - C_6$)シクロアルコキシ、ハロ($C_4 - C_7$)シクロアルキルアルコキシ、($C_1 - C_6$)アルコキシ($C_1 - C_6$)アルコキシ、ハロ($C_1 - C_6$)アルコキシ($C_1 - C_6$)アルコキシ、($C_1 - C_6$)アルコキシ($C_1 - C_6$)アルキル、ハロ($C_1 - C_6$)アルコキシ($C_1 - C_6$)アルキル、($C_1 - C_6$)アルキルチオ及び($C_3 - C_6$)シクロアルキルチオから独立して選択される、4個までの基で場合により置換されており；

R^3 は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ビニル、アリル又はエトキシエチルであり、それぞれ、メチル、HO-、MeO-、H₂N-、MeC(=O)NH-、MeS(=O)₂NH-、H₂NC(=O)-、MeNHC(=O)-、HO₂C-、(HO)₂P(=O)O-、H₂NS(=O)₂O-、H₂NS(=O)₂NH-、MeNHC(=O)NH-、MeNHC(=O)O-、オキソ、シアノ、HO₂C-、HOCH₂CH₂NH-、4-モルホリノ、HOCH₂C(=O)NH-、H₂NCH₂C(=O)NH-、EtNHC(=O)NH、MeOC(=O)NH-、MeNHC(=NCN)NH-、MeS-、MeSO₂-、MeSO₂N(Me)-、MeS(=O)₂NHC(=O)-、イミダゾリルアミノ-、イミダゾリル、テトラゾリル、スピロシクロプロピル、FCH₂CH₂NH、1-ピロリジニル、3-フルオロ-1-ピロリジニル、3-オキソ-1-ピペラジニル、1-アゼチジニル、1,1-ジオキソ-2-イソチアゾリジニル、2-オキソ-1-ピロリジニル、H₂NCONH-、H₂NCO₂-、HOCH₂CH₂O-、MeNH-、Me₂N-及びMeCONMeから独立して選択される、2個までの基で場合により置換されており、そして、

構造式(I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、(II-H)、(III)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(IV)、(IV-A)又は(IV-B)それぞれにおける残りの可変部の意義及び特定の又は具体的な意義は、それぞれ、上記構造式(I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、(II-H)、(III)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(IV)、(IV-A)又は(IV-B)に記載のとおりである。

【0198】

本発明の別の実施態様においては、構造式(I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、(II-H)、(III)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(IV)、(IV-A)若しくは(IV-B)で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エ

ナンチオマー若しくはジアステレオマーで、 R^2 は、場合により置換されている、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリール、ヘテロアリール又はシクロアルキル基であり；それぞれ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルコキシ、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、ヒドロキシ $(C_2 - C_6)$ アルケニル、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルコキシ、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル $(C_2 - C_4)$ アルキニル、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ハロ $(C_2 - C_6)$ アルケニル、ハロ $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、ハロ $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルキル、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ハロ $(C_3 - C_6)$ シクロアルコキシ、ハロ $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルコキシ $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルコキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルチオ、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルチオから独立して選択される、4個までの基で場合により置換されており；

R^3 は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ビニル、アリル又はエトキシエチルであり、それぞれ、メチル、 $HO-$ 、 $MeO-$ 、 H_2N- 、 $MeC(=O)NH-$ 、 $MeS(=O)_2NH-$ 、 $H_2NC(=O)-$ 、 $MeNHC(=O)-$ 、 HO_2C- 、 $MeNHC(=O)NH-$ 、オキソ、シアノ、 $HOCH_2C(=O)NH-$ 、 $EtNHC(=O)NH$ 、 $MeS-$ 、 $MeSO_2-$ 、 $MeSO_2N(Me)-$ 、2-オキソ-1-ピロリジニル、 $H_2NCONH-$ 、 H_2NCO_2- 、 $HOCH_2CH_2O-$ 、 $MeNH-$ 、 Me_2N- 及び $MeCONMe$ から独立して選択される、2個までの基で場合により置換されており、そして、構造式(I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、(II-H)、(III)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(IV)、(IV-A)又は(IV-B)それぞれにおける残りの可変部の意義及び特定の又は具体的な意義は、それぞれ、上記構造式(I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、(II-H)、(III)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(IV)、(IV-A)又は(IV-B)に記載のとおりである。

【0199】

本発明の別の実施態様においては、構造式(I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、(II-H)、(III)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(IV)、(IV-A)若しくは(IV-B)で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマーでは、 R^2 は、フェニル、フルオロフェニル、イソプロピル、シクロプロピル、*t*-ブチル、シクロプロピルメチル又はトリフルオロエチルであり、それぞれ、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルコキシ、ハロゲン及びシアノから独立して選択される、1~3個の基で場合により置換されており；

R^3 は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ビニル、アリル又はエトキシエチルであり、それぞれ、メチル、 $HO-$ 、 $MeO-$ 、 H_2N- 、 $MeC(=O)NH-$ 、 $MeS(=O)_2NH-$ 、 $H_2NC(=O)-$ 、 $MeNHC(=O)-$ 、 HO_2C- 、 $MeNHC(=O)NH-$ 、オキソ、シアノ、 $HOCH_2C(=O)NH-$ 、 $EtNHC(=O)NH$ 、 $MeS-$ 、 $MeSO_2-$ 、 $MeSO_2N(Me)-$ 、2-オキソ-1-ピロリジニル、 $H_2NCONH-$ 、 H_2NCO_2- 、 $HOCH_2CH_2O-$ 、 $MeNH-$ 、 Me_2N- 及び $MeCONMe$ から独立して選択される、2個までの基で場合により置換されており；

Cy^1 により示される基は、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキ

シ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカルボニルメトキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ、シアノ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、*t* - ブトキシカルボニル、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、メトキシメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、*N* - メチル - メチルスルホニルアミノ及びベンジルオキシカルボニルから独立して選択される、1 ~ 4 個の基で場合により置換されており；そして、

Cy^2 により示される基（即ち、構造式 (III)、(III - A)、(III - B) 及び (III - C) のオキシジヒドロピリジル）は、存在する場合、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、アミノメチル、シアノ、カルバモイル、メチル-カルバモイル、ジメチルカルバモイル、(2 - メトキシエチル)アミノカルボニル、アセチルアミノメチル、メチルスルホニル、アセチルアミノメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、*N* - メチル - メチルスルホニルアミノ、メチルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、ジメチル-アミノ-スルホニル、ピロリジン - 1 - スルホニル、メチルスルホニル-アミノ-メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2 - フルオロエチル、アセチル、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシエチル及び2 - ヒドロキシ - 2 - プロピルから独立して選択される、1 ~ 4 個の基で場合により置換されており、そして、構造式 (I)、(II)、(II - A)、(II - B)、(II - C)、(II - D)、(II - E)、(II - F)、(II - G)、(II - H)、(III)、(III - A)、(III - B)、(III - C)、(IV)、(IV - A) 又は (IV - B) それぞれにおける残りの可変部の意義及び特定の又は具体的な意義は、それぞれ、上記構造式 (I)、(II)、(II - A)、(II - B)、(II - C)、(II - D)、(II - E)、(II - F)、(II - G)、(II - H)、(III)、(III - A)、(III - B)、(III - C)、(IV)、(IV - A) 又は (IV - B) に記載のとおりである。

【0200】

本発明の別の実施態様においては、構造式 (I)、(II)、(II - A)、(II - B)、(II - C)、(II - D)、(II - E)、(II - F)、(II - G)、(II - H)、(III)、(III - A)、(III - B)、(III - C)、(IV)、(IV - A) 若しくは (IV - B) で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマーでは、 R^2 は、場合により ($C_1 - C_4$) アルキル、($C_1 - C_4$) アルコキシ、($C_1 - C_4$) ハロアルキル、($C_1 - C_4$) ハロアルコキシ、ハロゲン及びシアノから独立して選択される、1 ~ 3 個の基で置換されているフェニルであり；

R^3 は、2 - メチルアリル、 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3 - ヒドロキシプロピル、3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル又は2 - シアノ - 2 - メチルプロピルであり；

Cy^1 により示される基は、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカルボニルメトキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ、シアノ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、*t* - ブトキシカルボニル、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、メトキシメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、*N* - メチル - メチルスルホニルアミノ及びベンジルオキシカルボニルから独立して選択される、1 ~ 4 個の基で場合により置換されており；そして、

Cy^2 により示される基（即ち、構造式 (III)、(III - A)、(III - B) 及び (III - C) のオキシジヒドロピリジル）は、存在する場合、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、シアノ、カルバモイル、メチル-カルバモイル、ジメチルカルバモイル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、*N* - メチル - メチルスルホニルアミノ

、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、アセチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル及び2-ヒドロキシ-2-プロピルから独立して選択される、1~4個の基で場合により置換されており、そして、構造式(I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、(II-H)、(III)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(IV)、(IV-A)又は(IV-B)それぞれにおける残りの可変部の意義及び特定の又は具体的な意義は、それぞれ、上記構造式(I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、(II-H)、(III)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(IV)、(IV-A)又は(IV-B)に記載のとおりである。

10

【0201】

本発明の別の実施態様においては、構造式(I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、(II-H)、(III)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(IV)、(IV-A)若しくは(IV-B)で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマーでは、 R^2 は、フェニル又はフルオロフェニルであり；

R^3 は、2-メチルアリル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルであり；そして、

Cy^1 及び Cy^2 により示される基(即ち、構造式(III)、(III-A)、(III-B)及び(III-C)のオキソジヒドロピリジル)は、存在する場合、それぞれ独立して、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、メチル、エチル、シクロプロピル、 $OCHF_2$ 、 CHF_2 、 CHF_2CH_2 又は CF_3 で場合により置換されており、そして、構造式(I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、(II-H)、(III)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(IV)、(IV-A)又は(IV-B)それぞれにおける残りの可変部の意義及び特定の又は具体的な意義は、それぞれ、上記構造式(I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、(II-H)、(III)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(IV)、(IV-A)又は(IV-B)に記載のとおりである。

20

30

【0202】

本発明の別の実施態様においては、構造式(III)、(III-A)、(III-B)若しくは(III-C)で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エナンチオマー若しくはジアステレオマーでは、 R^2 は、フェニル又はフルオロフェニルであり；

R^3 は、2-メチルアリル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルであり；そして、

Cy^1 により示される基は、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、シクロプロピル、 $OCHF_2$ 又は CF_3 で場合により置換されており；そして、

構造式(III)~(III-C)のオキソジヒドロピリジル環は、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ジフルオロメチル又は2-フルオロエチルで環窒素が場合により置換されており、そして、構造式(III)、(III-A)、(III-B)又は(III-C)それぞれにおける残りの可変部の意義及び特定の又は具体的な意義は、それぞれ、上記構造式(III)、(III-A)、(III-B)又は(III-C)に記載のとおりである。

40

【0203】

上記構造式(I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、(II-H)、(III)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(IV)、(IV-A)及び(IV-B)における可変部の好ましい意義は、以下に与えられる：

50

[illegible]

R^{1 a} は、場合により置換されている (C₃ - C₇) シクロアルキルであり、R^{1 b} は、H 又は場合により置換されている (C₁ - C₆) アルキルである。あるいは、R^{1 a} は、場合により置換されている (C₃ - C₇) シクロアルキルであり、R^{1 b} は、H 又は場合により置換されている、メチル、エチル又はプロピル基である。あるいは、R^{1 a} は、場合により置換されている (C₃ - C₅) シクロアルキルであり、R^{1 b} は、H 又は場合により置換されている (C₁ - C₆) アルキルである。あるいは、R^{1 a} は、場合により

50

C_6) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルキル及び $R^4 O -$ から独立して選択される、4 個までの基で場合により置換されている。あるいは、 R^{1a} は、場合により置換されている ($C_3 - C_7$) シクロアルキルであり、 R^{1b} は H であり、そして、 R^{1a} 及び R^{1b} により示される基は、独立して、フッ素、シアノ、オキソ、($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルキル及び $R^4 O$ から独立して選択される、4 個までの基で場合により置換されている。あるいは、 R^{1a} は、場合により置換されている ($C_3 - C_5$) シクロアルキルであり、 R^{1b} は H であり、そして、 R^{1a} により示される基は、フッ素、シアノ、オキソ、($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルキル及び $R^4 O -$ から独立して選択される、4 個までの基で場合により置換されている。あるいは、 R^{1a} は、場合により置換されているシクロプロピルであり、 R^{1b} は H であり、そして、 R^{1a} により示される基は、フッ素、シアノ、オキソ、($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルキル及び $R^4 O -$ から独立して選択される、4 個までの基で場合により置換されている。あるいは、 R^{1a} は、非置換 ($C_3 - C_7$) シクロアルキルであり、 R^{1b} は、H 又は非置換 ($C_1 - C_6$) アルキルである。あるいは、 R^{1a} は、非置換 ($C_3 - C_7$) シクロアルキルであり、 R^{1b} は、H 又は非置換メチル、エチル又はプロピル基である。あるいは、 R^{1a} は、非置換 ($C_3 - C_5$) シクロアルキルであり、 R^{1b} は、H 又は非置換 ($C_1 - C_6$) アルキルである。あるいは、 R^{1a} は、非置換 ($C_3 - C_5$) シクロアルキルであり、 R^{1b} は、H 又は非置換メチル、エチル又はプロピル基である。あるいは、 R^{1a} は、非置換シクロプロピルであり、 R^{1b} は、H 又は非置換 ($C_1 - C_6$) アルキルである。あるいは、 R^{1a} は、非置換シクロプロピルであり、 R^{1b} は、H 又は非置換メチル、エチル又はプロピル基である。あるいは、 R^{1a} は、非置換 ($C_3 - C_7$) シクロアルキルであり、 R^{1b} は H である。あるいは、 R^{1a} は、非置換 ($C_3 - C_5$) シクロアルキルであり、 R^{1b} は H である。あるいは、 R^{1a} は、非置換シクロプロピルであり、 R^{1b} は H である。

【0206】

Cy^1 は、場合により置換されている、アリール、ヘテロアリール、単環式シクロアルキル又は単環式ヘテロシクリル基であり、そして、 Cy^2 は、場合により置換されている、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリル基である。あるいは、 Cy^1 は、場合により置換されている、アリール又はヘテロアリール基である。あるいは、 Cy^1 は、場合により置換されているアリールである。あるいは、 Cy^1 は、場合により置換されている、アリール又はヘテロアリール基であり、 Cy^2 は、場合により置換されている、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリル基である。あるいは、 Cy^1 は、場合により置換されているアリールであり、 Cy^2 は、場合により置換されている、アリール、ヘテロアリール、単環式シクロアルキル又は単環式ヘテロシクリル基であり、そして、 Cy^2 は、場合により置換されている、アリール又はヘテロアリール基である。あるいは、 Cy^1 は、場合により置換されている、アリール又はヘテロアリール基であり、 Cy^2 は、場合により置換されている、アリール又はヘテロアリール基である。あるいは、 Cy^1 は、場合により置換されているアリールであり、 Cy^2 は、場合により置換されている、アリール又はヘテロアリール基である。あるいは、 Cy^1 は、場合により置換されているアリールであり、 Cy^2 は、場合により置換されているアリールである。あるいは、 Cy^1 は、場合により置換さ

れている、アリール、ヘテロアリール、単環式シクロアルキル又は単環式ヘテロシクリル基であり、そして、 Cy^2 はHである。あるいは、 Cy^1 は、場合により置換されている、アリール又はヘテロアリール基であり、 Cy^2 はHである。あるいは、 Cy^1 は、場合により置換されているアリールであり、 Cy^2 はHである。 Cy^1 は、場合により置換されているフェニルであり、 Cy^2 は、場合により置換されている、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリル基である。あるいは、 Cy^1 は、場合により置換されているフェニルであり、 Cy^2 は、場合により置換されている、アリール又はヘテロアリール基である。あるいは、 Cy^1 は、場合により置換されているフェニルであり、 Cy^2 は、場合により置換されているアリールである。あるいは、 Cy^1 は、場合により置換されている、シクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル、ピペリジニル、ピロリジニル又はベンゾチアゾリル基であり、 Cy^2 は、場合により置換されている、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリル基である。あるいは、 Cy^1 は、場合により置換されている、シクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル、ピペリジニル、ピロリジニル又はベンゾチアゾリル基であり、 Cy^2 は、場合により置換されている、アリール又はヘテロアリール基である。あるいは、 Cy^1 は、場合により置換されている、シクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル、ピペリジニル、ピロリジニル又はベンゾチアゾリル基であり、 Cy^2 は、場合により置換されているアリールである。あるいは、 Cy^1 は、場合により置換されている、シクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル、ピペリジニル、ピロリジニル又はベンゾチアゾリル基であり、 Cy^2 は、場合により置換されているアリールである。 Cy^1 は、場合により置換されているアリールであり、 Cy^2 は、場合により置換されている、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル又はオキシジヒドロピリジル基である。あるいは、 Cy^1 は、場合により置換されている、シクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル、ピペリジニル、ピロリジニル又はベンゾチアゾリル基であり、 Cy^2 は、場合により置換されている、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル又はオキシジヒドロピリジル基である。あるいは、 Cy^1 は、場合により置換されている、シクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル、ピペリジニル、ピロリジニル又はベンゾチアゾリル基であり、 Cy^2 は、場合により置換されているオキシジヒドロピリジル基である。あるいは、 Cy^1 は、場合により置換されているフェニルであり、 Cy^2 は、場合により置換されている、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル又はオキシジヒドロピリジル基である。あるいは、 Cy^1 は、場合により置換されているフェニルであり、 Cy^2 は、場合により置換されているオキシジヒドロピリジル基である。あるいは、 Cy^1 は、場合により置換されているフェニルであり、 Cy^2 は、場合により置換されているピリジル基である。あるいは、 Cy^1 は、場合により置換されているフェニルであり、 Cy^2 は、場合により置換されているピリダジニル基である。あるいは、 Cy^1 は、場合により置換されているフェニルであり、 Cy^2 は、場合により置換されているピリミジニル基である。あるいは、 Cy^1 は、場合により置換されている、シクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル、ピペリジニル、ピロリジニル又はベンゾチアゾリル基であり、 Cy^2 は、場合により置換されている、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル又はオキシジヒドロピリジル基であり、そして、 Cy^1 により示される基は、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカルボニルメトキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ、シアノ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、t - ブトキシカルボニル、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、メトキシメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、N - メチル - メチルスルホニルアミノ及びベンジルオキシカルボニルから独立して選択される、1 ~ 4 個の基で場合により置換されており、そして、 Cy^2 により示

10

20

30

40

50

される基は、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、シアノ、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、N - メチル - メチルスルホニルアミノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2 - フルオロエチル、アセチル、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシエチル及び2 - ヒドロキシ - 2 - プロピルから独立して選択される、1 ~ 4 個の基で場合により置換されている。あるいは、C y¹ は、場合により置換されている、シクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル、ピペリジニル、ピロリジニル又はベンゾチアゾリル基であり、C y² は、場合により置換されているオキソジヒドロピリジル基であり、そして、C y¹ により示される基は、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカルボニルメトキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ、シアノ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、t - ブトキシカルボニル、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、メトキシメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、N - メチル - メチルスルホニルアミノ及びベンジルオキシカルボニルから独立して選択される、1 ~ 4 個の基で場合により置換されており、そして、オキソジヒドロピリジル基は、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、シアノ、カルバモイル、メチル - カルバモイル、ジメチルカルバモイル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、N - メチル - メチルスルホニルアミノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2 - フルオロエチル、アセチル、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシエチル及び2 - ヒドロキシ - 2 - プロピルから独立して選択される、1 ~ 4 個の基で場合により置換されている。あるいは、C y¹ は、場合により置換されているフェニルであり、C y² は、場合により置換されている、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル又はオキソジヒドロピリジル基であり、そして、C y¹ により示される基は、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカルボニルメトキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ、シアノ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、t - ブトキシカルボニル、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、メトキシメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、N - メチル - メチルスルホニルアミノ及びベンジルオキシカルボニルから独立して選択される、1 ~ 4 個の基で場合により置換されており、そして、オキソジヒドロピリジル基は、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、シアノ、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、N - メチル - メチルスルホニルアミノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2 - フルオロエチル、アセチル、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシエチル及び2 - ヒドロキシ - 2 - プロピルから独立して選択される、1 ~ 4 個の基で場合により置換されている。あるいは、C y¹ は、場合により置換されているフェニルであり、C y² は、場合により置換されているオキソジヒドロピリジル基であり、そして、C y¹ により示される基は、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカルボニルメトキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ、シアノ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、t - ブトキシカルボニル、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、メトキシメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、N - メチル - メチルスルホニルアミノ及びベンジルオキシカルボニルから独立して選択される、1 ~ 4 個の基で場合により置換されており、そして、オキソジヒドロピリジル基は、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、シアノ、カルバモイル、メチル - カルバモイル、ジメチルカルバモイル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、N - メチル - メチルスルホニルアミノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2 - フルオロエチル、アセチル

10

20

30

40

50

ル、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシエチル及び2 - ヒドロキシ - 2 - プロピルから独立して選択される、1 ~ 4 個の基で場合により置換されている。ある

いは、 Cy^1 は、場合により置換されている、シクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル、ピペリジニル、ピロリジニル又はベンゾチアゾリル基であり、 Cy^2 は、場合により置換されている、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル又はオキソジヒドロピリジル基であり、そして、 Cy^1 及び Cy^2 により示される基は、それぞれ独立して、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、メチル、エチル、シクロプロピル、 $OCHF_2$ 、 CHF_2 、 CHF_2CH_2 又は CF_3 で場合により置換されている。あるいは、 Cy^1 は、場合により置換されている、シクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル、ピペリジニル、ピロリジニル又はベンゾチアゾリル基であり、 Cy^2 は、場合により置換されているオキソジヒドロピリジル基であり、そして、 Cy^1 により示される基は、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、シクロプロピル、 $OCHF_2$ 、 CHF_2 又は CF_3 で場合により置換されており、そして、オキソジヒドロピリジルは、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ジフルオロメチル、2 - フルオロエチル又は2, 2, 2 - トリフルオロエチルで環窒素が場合により置換されている。あるいは、 Cy^1 は、場合により置換されているフェニルであり、 Cy^2 は、場合により置換されている、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル又はオキソジヒドロピリジル基であり、そして、 Cy^1 及び Cy^2 により示される基は、それぞれ独立して、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、メチル、エチル、シクロプロピル、 $OCHF_2$ 、 CHF_2 、 CHF_2CH_2 又は CF_3 で場合により置換されている。あるいは、 Cy^1 は、場合により置換されているフェニルであり、 Cy^2 は、場合により置換されているオキソジヒドロピリジル基であり、そして、 Cy^1 により示される基は、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、シクロプロピル、 $OCHF_2$ 又は CF_3 で場合により置換されており、そして、オキソジヒドロピリジルは、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ジフルオロメチル、2 - フルオロエチル又は2, 2, 2 - トリフルオロエチルで環窒素が場合により置換されている。

【0207】

あるいは、 A^2 は結合であり、 Cy^1 は、場合により置換されている、アリール、ヘテロアリール、単環式シクロアルキル又は単環式ヘテロシクリル基であり、そして、 Cy^2 は、場合により置換されている、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリル基である。あるいは、 A^2 は結合であり、 Cy^1 は、場合により置換されている、アリール又はヘテロアリール基である。あるいは、 A^2 は結合であり、 Cy^1 は、場合により置換されているアリールである。あるいは、 A^2 は結合であり、 Cy^1 は、場合により置換されている、アリール又はヘテロアリール基であり、 Cy^2 は、場合により置換されている、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリル基である。あるいは、 A^2 は結合であり、 Cy^1 は、場合により置換されているアリールであり、 Cy^2 は、場合により置換されている、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリル基である。あるいは、 A^2 は結合であり、 Cy^1 は、場合により置換されている、アリール、ヘテロアリール、単環式シクロアルキル又は単環式ヘテロシクリル基であり、そして、 Cy^2 は、場合により置換されている、アリール又はヘテロアリール基である。あるいは、 A^2 は結合であり、 Cy^1 は、場合により置換されている、アリール又はヘテロアリール基であり、 Cy^2 は、場合により置換されている、アリール又はヘテロアリール基である。あるいは、 A^2 は結合であり、 Cy^1 は、場合により置換されているアリールであり、 Cy^2 は、場合により置換されている、アリール又はヘテロアリール基である。あるいは、 A^2 は結合であり、 Cy^1 は、場合により置換されているアリールであり、 Cy^2 は、場合により置換されているアリールである。あるいは、 A^2 は結合であり、 Cy^1 は、場合により置換されている、アリール、ヘテロアリール、単環式シクロアルキル又は単環式ヘテロシクリル基であり、そして、 Cy^2 はHである。あるいは、 A^2 は結合であり、 Cy^1 は、場合により置換されている、アリール又はヘテロアリール基で

あり、 Cy^2 はHである。あるいは、 A^2 は結合であり、 Cy^1 は、場合により置換されているアリールであり、 Cy^2 はHである。 Cy^1 は、場合により置換されているフェニルであり、 Cy^2 は、場合により置換されている、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリル基である。あるいは、 A^2 は結合であり、 Cy^1 は、場合により置換されているフェニルであり、 Cy^2 は、場合により置換されている、アリール又はヘテロアリール基である。あるいは、 A^2 は結合であり、 Cy^1 は、場合により置換されているフェニルであり、 Cy^2 は、場合により置換されているアリールである。あるいは、 A^2 は結合であり、 Cy^1 は、場合により置換されている、シクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル、ピペリジニル、ピロリジニル又はベンゾチアゾリル基であり、 Cy^2 は、場合により置換されている、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリル基である。あるいは、 A^2 は結合であり、 Cy^1 は、場合により置換されている、シクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル、ピペリジニル、ピロリジニル又はベンゾチアゾリル基であり、 Cy^2 は、場合により置換されている、アリール又はヘテロアリール基である。あるいは、 A^2 は結合であり、 Cy^1 は、場合により置換されている、シクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル、ピペリジニル、ピロリジニル又はベンゾチアゾリル基であり、 Cy^2 は、場合により置換されているアリールである。あるいは、 A^2 は結合であり、 Cy^1 は、場合により置換されている、シクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル、ピペリジニル、ピロリジニル又はベンゾチアゾリル基であり、 Cy^2 は、場合により置換されているアリールである。 Cy^1 は、場合により置換されているアリールであり、 Cy^2 は、場合により置換されている、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル又はオキシジヒドロピリジル基である。あるいは、 A^2 は結合であり、 Cy^1 は、場合により置換されている、シクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル、ピペリジニル、ピロリジニル又はベンゾチアゾリル基であり、 Cy^2 は、場合により置換されているオキシジヒドロピリジル基である。あるいは、 A^2 は結合であり、 Cy^1 は、場合により置換されているフェニルであり、 Cy^2 は、場合により置換されている、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル又はオキシジヒドロピリジル基である。あるいは、 A^2 は結合であり、 Cy^1 は、場合により置換されているフェニルであり、 Cy^2 は、場合により置換されているオキシジヒドロピリジル基である。あるいは、 A^2 は結合であり、 Cy^1 は、場合により置換されている、シクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル、ピペリジニル、ピロリジニル又はベンゾチアゾリル基であり、 Cy^2 は、場合により置換されている、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル又はオキシジヒドロピリジル基であり、そして、 Cy^1 により示される基は、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカルボニルメトキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ、シアノ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、*t* - ブトキシカルボニル、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、メトキシメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、*N* - メチル - メチルスルホニルアミノ及びベンジルオキシカルボニルから独立して選択される、1 ~ 4 個の基で場合により置換されており、そして、 Cy^2 により示される基は、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、シアノ、カルバモイル、メチル - カルバモイル、ジメチルカルバモイル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、*N* - メチル - メチルスルホニルアミノ、ジフルオロメチル、トリフルオロ

10

20

30

40

50

メチル、2 - フルオロエチル、アセチル、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシエチル及び2 - ヒドロキシ - 2 - プロピルから独立して選択される、1 ~ 4 個の基で場合により置換されている。あるいは、 A^2 は結合であり、 Cy^1 は、場合により置換されている、シクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル、ピペリジニル、ピロリジニル又はベンゾチアゾリル基であり、 Cy^2 は、場合により置換されているオキソジヒドロピリジル基であり、そして、 Cy^1 により示される基は、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカルボニルメトキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ、シアノ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、*t* - ブトキシカルボニル、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、メトキシメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、*N* - メチル - メチルスルホニルアミノ及びベンジルオキシカルボニルから独立して選択される、1 ~ 4 個の基で場合により置換されており、そして、オキソジヒドロピリジル基は、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、シアノ、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、*N* - メチル - メチルスルホニルアミノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2 - フルオロエチル、アセチル、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシエチル及び2 - ヒドロキシ - 2 - プロピルから独立して選択される、1 ~ 4 個の基で場合により置換されている。あるいは、 A^2 は結合であり、 Cy^1 は、場合により置換されているフェニルであり、 Cy^2 は、場合により置換されている、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル又はオキソジヒドロピリジル基であり、そして、 Cy^1 により示される基は、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカルボニルメトキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ、シアノ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、*t* - ブトキシカルボニル、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、メトキシメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、*N* - メチル - メチルスルホニルアミノ及びベンジルオキシカルボニルから独立して選択される、1 ~ 4 個の基で場合により置換されており、そして、オキソジヒドロピリジル基は、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、シアノ、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、*N* - メチル - メチルスルホニルアミノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2 - フルオロエチル、アセチル、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシエチル及び2 - ヒドロキシ - 2 - プロピルから独立して選択される、1 ~ 4 個の基で場合により置換されている。あるいは、 A^2 は結合であり、 Cy^1 は、場合により置換されているフェニルであり、 Cy^2 は、場合により置換されているオキソジヒドロピリジル基であり、そして、 Cy^1 により示される基は、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカルボニルメトキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ、シアノ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、*t* - ブトキシカルボニル、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、メトキシメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、*N* - メチル - メチルスルホニルアミノ及びベンジルオキシカルボニルから独立して選択される、1 ~ 4 個の基で場合により置換されており、そして、オキソジヒドロピリジル基は、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、シアノ、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、*N* - メチル - メチルスルホニルアミノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2 - フルオロエチル、アセチル、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシエチル及び2 - ヒドロキシ - 2 - プロピルから独立して選択される、1 ~ 4 個の基で場合により置換されている。あるいは、 A^2 は結合であり、 Cy^1 は、場合により置換されている、シクロヘキシル、フェニル、ピリジル、

10

20

30

40

50

ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル、ピペリジニル、ピロリジニル又はベンゾチア
 ザリル基であり、 Cy^2 は、場合により置換されている、フェニル、ピリジル、ピリダジ
 ニル、ピリミジニル又はオキソジヒドロピリジル基であり、そして、 Cy^1 及び Cy^2 に
 より示される基は、それぞれ独立して、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、 $CONH_2$
 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、メチル、エチル、シクロプロピル、 $OCHF_2$ 、 CHF_2
 CHF_2CH_2 又は CF_3 で場合により置換されている。あるいは、 A^2 は結合であ
 り、 Cy^1 は、場合により置換されている、シクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリ
 ミジニル、チアゾリル、トリアゾリル、ピペリジニル、ピロリジニル又はベンゾチアゾリ
 ル基であり、 Cy^2 は、場合により置換されているオキソジヒドロピリジル基であり、そ
 して、 Cy^1 により示される基は、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、シクロ
 プロピル、 $OCHF_2$ 又は CF_3 で場合により置換されており、そして、オキソジヒドロ
 ピリジルは、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ジフルオロメチル、2 - フル
 オロエチル又は 2, 2, 2 - トリフルオロエチルで環窒素が場合により置換されている。
 あるいは、 A^2 は結合であり、 Cy^1 は、場合により置換されているフェニルであり、 Cy^2
 は、場合により置換されている、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル
 又はオキソジヒドロピリジル基であり、そして、 Cy^1 及び Cy^2 により示される基は、
 それぞれ独立して、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、
 メチル、エチル、シクロプロピル、 $OCHF_2$ 、 CHF_2 、 CHF_2CH_2
 又は CF_3 で場合により置換されている。あるいは、 A^2 は結合であり、 Cy^1 は、場合
 により置換されているフェニルであり、 Cy^2 は、場合により置換されているオキソジヒ
 ドロピリジル基であり、そして、 Cy^1 により示される基は、フルオロ、クロロ、ブロモ
 、メチル、エチル、シクロプロピル、 $OCHF_2$ 又は CF_3 で場合により置換されてお
 り、そして、オキソジヒドロピリジルは、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ジ
 フフルオロメチル、2 - フフルオロエチル又は 2, 2, 2 - トリフルオロエチルで環窒素が場
 合により置換されている。

【0208】

R^2 は、場合により置換されている、($C_1 - C_6$) アルキル、アリール、ヘテロアリ
 ール、シクロアルキル又はヘテロシクリル基である。あるいは、 R^2 は、場合により置換
 されている、メチル、エチル、プロピル、ブチル、アリール、ヘテロアリール、シクロア
 ルキル又はヘテロシクリル基である。あるいは、 R^2 は、場合により置換されている、ア
 リール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリル基である。あるいは、 R^2
 は、場合により置換されているアリール基である。あるいは、 R^2 は、場合により置換さ
 れている、フェニル、フルオロフェニル、イソプロピル、シクロプロピル、*t* - ブチル、
 シクロプロピルメチル又はトリフルオロエチル基である。あるいは、 R^2 は、場合により
 置換されている、フェニル又はフルオロフェニル基である。あるいは、 R^2 は、非置換フ
 ェニル又はフルオロフェニル基である。

【0209】

あるいは、 R^2 は、場合により置換されている、($C_1 - C_6$) アルキル、アリール、
 ヘテロアリール又はシクロアルキル基であり、各基は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-$
 NH_2 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、($C_1 - C_6$) アルキル、($C_2 - C_6$) アルケニル、($C_2 - C_6$)
 アルキニル、($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_3 - C_6$) シクロアルキル、($C_3 - C_6$) シクロ
 アルコキシ、ヒドロキシ($C_1 - C_6$) アルキル、ヒドロキシ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、
 ヒドロキシ($C_2 - C_6$) アルケニル、ヒドロキシ($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_4 - C_7$) シ
 クロアルキルアルキル、($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルコキシ、($C_3 - C_6$) シクロ
 アルキル($C_2 - C_4$) アルキニル、ハロ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ($C_2 - C_6$) アル
 ケニル、ハロ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、ハロ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルキル、
 ハロ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ハロ($C_3 - C_6$) シクロアルコキシ、ハロ($C_4 - C_7$) シ
 クロアルキルアルコキシ、($C_1 - C_6$) アルコキシ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ハロ($C_1 - C_6$)
 アルコキシ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ハロ($C_1 - C_6$) アルコキシ($C_1 - C_6$) アル
 コキシ、($C_1 - C_6$) アルコキシ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ($C_1 - C_6$) アルコキシ、

₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルチオ及び (C₃ - C₆) シクロアルキルチオから独立して選択される、4 個までの基で場合により置換されている。

【0210】

あるいは、R² は、場合により置換されている、アリール、ヘテロアリール又はシクロアルキル基であり、各基は、ハロゲン、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、(C₁ - C₆) アルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₃ - C₆) シクロアルキル、(C₃ - C₆) シクロアルコキシ、ヒドロキシ (C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ (C₃ - C₆) シクロアルキル、ヒドロキシ (C₂ - C₆) アルケニル、ヒドロキシ (C₁ - C₆) アルコキシ、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルキル、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、(C₃ - C₆) シクロアルキル (C₂ - C₄) アルキニル、ハロ (C₁ - C₆) アルキル、ハロ (C₂ - C₆) アルケニル、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルキル、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルキル、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルコキシ、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルチオ及び (C₃ - C₆) シクロアルキルチオから独立して選択される、4 個までの基で場合により置換されている。

【0211】

あるいは、R² は、場合によりハロゲン、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、(C₁ - C₆) アルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₃ - C₆) シクロアルキル、(C₃ - C₆) シクロアルコキシ、ヒドロキシ (C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ (C₃ - C₆) シクロアルキル、ヒドロキシ (C₂ - C₆) アルケニル、ヒドロキシ (C₁ - C₆) アルコキシ、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルキル、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、(C₃ - C₆) シクロアルキル (C₂ - C₄) アルキニル、ハロ (C₁ - C₆) アルキル、ハロ (C₂ - C₆) アルケニル、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルキル、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルキル、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルコキシ、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルチオ及び (C₃ - C₆) シクロアルキルチオから独立して選択される、4 個までの基で置換されているアリール基である。

【0212】

あるいは、R² は、場合によりハロゲン、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、(C₁ - C₆) アルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₃ - C₆) シクロアルキル、(C₃ - C₆) シクロアルコキシ、ヒドロキシ (C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ (C₃ - C₆) シクロアルキル、ヒドロキシ (C₂ - C₆) アルケニル、ヒドロキシ (C₁ - C₆) アルコキシ、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルキル、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、(C₃ - C₆) シクロアルキル (C₂ - C₄) アルキニル、ハロ (C₁ - C₆) アルキル、ハロ (C₂ - C₆) アルケニル、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルキル、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルキル、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルコキシ、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルチオ及び (C₃ - C₆) シクロアルキルチオから独立して選択される、4 個までの基で置換されているフェニル基である。

【0213】

あるいは、 R^2 は、場合により $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルコキシ、ハロゲン及びシアノから独立して選択される、1～3個の基で置換されているアリール基である。あるいは、 R^2 は、フェニル、フルオロフェニル、イソプロピル、シクロプロピル、*t*-ブチル、シクロプロピルメチル又はトリフルオロエチル基であり、それぞれ、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルコキシ、ハロゲン及びシアノから独立して選択される、1～3個の基で場合により置換されている。あるいは、 R^2 は、フェニル又はフルオロフェニル基であり、それぞれ、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルコキシ、ハロゲン及びシアノから独立して選択される、1～3個の基で場合により置換されている。

10

【0214】

R^3 は、場合により置換されている、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、 $(C_3 - C_5)$ シクロアルキル $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_3)$ アルコキシ $(C_1 - C_3)$ アルコキシ又は $(C_1 - C_3)$ アルコキシ $(C_1 - C_3)$ アルキル基である。あるいは、 R^3 は、場合により置換されている $(C_1 - C_6)$ アルキルである。あるいは、 R^3 は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ビニル、アリル又はエトキシエチルであり、それぞれ、メチル、 $HO-$ 、 $MeO-$ 、 H_2N- 、 $MeC(=O)NH-$ 、 $MeS(=O)_2NH-$ 、 $H_2NC(=O)-$ 、 $MeNHC(=O)-$ 、 HO_2C- 、 $(HO)_2P(=O)O-$ 、 $H_2NS(=O)_2O-$ 、 $H_2NS(=O)_2NH-$ 、 $MeNHC(=O)NH-$ 、 $MeNHC(=O)O-$ 、オキソ、シアノ、 HO_2C- 、 $HOCH_2CH_2NH-$ 、4-モルホリノ、 $HOCH_2C(=O)NH-$ 、 $H_2NCH_2C(=O)NH-$ 、 $EtNHC(=O)NH-$ 、 $MeOC(=O)NH-$ 、 $MeNHC(=NC(=O)N)NH-$ 、 $MeS-$ 、 $MeSO_2-$ 、 $-MeSO_2N(Me)-$ 、 $MeS(=O)_2NHC(=O)-$ 、イミダゾリルアミノ、イミダゾリル、テトラゾリル、スピロシクロプロピル、 FCH_2CH_2NH- 、1-ピロリジニル、3-フルオロ-1-ピロリジニル、3-オキソ-1-ピペラジニル、1-アゼチジニル、1,1-ジオキソ-2-イソチアゾリジニル、2-オキソ-1-ピロリジニル、 $H_2NCONH-$ 、 H_2NCO_2- 、 $HOCH_2CH_2O-$ 、 $MeNH-$ 、 Me_2N- 及び $MeCONMe$ から独立して選択される、2個までの基で場合により置換されている。あるいは、 R^3 は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ビニル、アリル又はエトキシエチルであり、それぞれ、メチル、 $HO-$ 、 $MeO-$ 、 H_2N- 、 $MeC(=O)NH-$ 、 $MeS(=O)_2NH-$ 、 $H_2NC(=O)-$ 、 $MeNHC(=O)-$ 、 HO_2C- 、 $MeNHC(=O)NH-$ 、オキソ、シアノ、 $HOCH_2C(=O)NH-$ 、 $EtNHC(=O)NH-$ 、 $MeS-$ 、 $MeSO_2-$ 、 $-MeSO_2N(Me)-$ 、2-オキソ-1-ピロリジニル、 $H_2NCONH-$ 、 H_2NCO_2- 、 $HOCH_2CH_2O-$ 、 $MeNH-$ 、 Me_2N- 及び $MeCONMe$ から独立して選択される、2個までの基で場合により置換されている。あるいは、 R^3 は、 $(C_3 - C_6)$ アルケニル、ヒドロキシ $(C_2 - C_5)$ アルキル、シアノ $(C_2 - C_5)$ アルキル、ジヒドロキシ $(C_3 - C_5)$ アルキル、 $-H_2NCO(C_1 - C_5)$ アルキル、 $(C_1 - C_2)$ アルコキシ $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $H_2NSO_2O(C_2 - C_5)$ アルキル、 $H_2NSO_2NH(C_2 - C_5)$ アルキル、オキソ $(C_2 - C_5)$ アルキル、 $MeC(=O)NH(C_2 - C_5)$ アルキル、 $MeSO_2NH(C_2 - C_5)$ アルキル又は $MeSO_2NH(C_2 - C_5)$ アルキルである。あるいは、 R^3 は、2-メチルアリル、 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。あるいは、 R^3 は、2-メチルアリル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。あるいは、 R^3 は、場合により置換されている $(C_1 - C_6)$ アルキルであり、 R^2 は、場合により置換されている、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリル基である。あるいは、 R^3

20

30

40

50

は、場合により置換されている ($C_1 - C_6$) アルキルであり、 R^2 は、場合により置換されているアリール基である。あるいは、 R^3 は、場合により置換されている ($C_1 - C_6$) アルキルであり、 R^2 は、場合により置換されている、フェニル、フルオロフェニル、イソプロピル、シクロプロピル、*t*-ブチル、シクロプロピルメチル又はトリフルオロエチル基である。あるいは、 R^3 は、($C_3 - C_6$) アルケニル、ヒドロキシ ($C_2 - C_5$) アルキル、シアノ ($C_2 - C_5$) アルキル、ジヒドロキシ ($C_3 - C_5$) アルキル、
 $-H_2NCO$ ($C_1 - C_5$) アルキル、($C_1 - C_2$) アルコキシ ($C_1 - C_4$) アルキル、 H_2NSO_2O ($C_2 - C_5$) アルキル、 H_2NSO_2NH ($C_2 - C_5$) アルキル、オキソ ($C_2 - C_5$) アルキル、 $MeC(=O)NH$ ($C_2 - C_5$) アルキル、 $MeSO_2NH$ ($C_2 - C_5$) アルキル又は $MeSO_2NH$ ($C_2 - C_5$) アルキルであり、
 R^2 は、場合によりハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、($C_1 - C_6$) アルキル、($C_2 - C_6$) アルケニル、($C_2 - C_6$) アルキニル、($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_3 - C_6$) シクロアルキル、($C_3 - C_6$) シクロアルコキシ、ヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、ヒドロキシ ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、ヒドロキシ ($C_2 - C_6$) アルケニル、ヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルキル、($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルコキシ、($C_3 - C_6$) シクロアルキル ($C_2 - C_4$) アルキニル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_2 - C_6$) アルケニル、ハロ ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、ハロ ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ハロ ($C_3 - C_6$) シクロアルコキシ、ハロ ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルコキシ、($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキルチオ及び ($C_3 - C_6$) シクロアルキルチオから独立して選択される、4個までの基で置換されているアリール基である。あるいは、 R^3 は、($C_3 - C_6$) アルケニル、ヒドロキシ ($C_2 - C_5$) アルキル、シアノ ($C_2 - C_5$) アルキル、ジヒドロキシ ($C_3 - C_5$) アルキル、
 $-H_2NCO$ ($C_1 - C_5$) アルキル、($C_1 - C_2$) アルコキシ ($C_1 - C_4$) アルキル、 H_2NSO_2O ($C_2 - C_5$) アルキル、 H_2NSO_2NH ($C_2 - C_5$) アルキル、オキソ ($C_2 - C_5$) アルキル、 $MeC(=O)NH$ ($C_2 - C_5$) アルキル、 $MeSO_2NH$ ($C_2 - C_5$) アルキル又は $MeSO_2NH$ ($C_2 - C_5$) アルキルであり、 R^2 は、場合によりハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、($C_1 - C_6$) アルキル、($C_2 - C_6$) アルケニル、($C_2 - C_6$) アルキニル、($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_3 - C_6$) シクロアルキル、($C_3 - C_6$) シクロアルコキシ、ヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、ヒドロキシ ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、ヒドロキシ ($C_2 - C_6$) アルケニル、ヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルキル、($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルコキシ、($C_3 - C_6$) シクロアルキル ($C_2 - C_4$) アルキニル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_2 - C_6$) アルケニル、ハロ ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、ハロ ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ハロ ($C_3 - C_6$) シクロアルコキシ、ハロ ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルコキシ、($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキルチオ及び ($C_3 - C_6$) シクロアルキルチオから独立して選択される、4個までの基で置換されているフェニル基である。あるいは、 R^3 は、($C_3 - C_6$) アルケニル、ヒドロキシ ($C_2 - C_5$) アルキル、シアノ ($C_2 - C_5$) アルキル、ジヒドロキシ ($C_3 - C_5$) アルキル、
 $-H_2NCO$ ($C_1 - C_5$) アルキル、($C_1 - C_2$) アルコキシ ($C_1 - C_4$) アルキル、 H_2NSO_2O ($C_2 - C_5$) アルキル、 H_2NSO_2NH ($C_2 - C_5$) アルキル、オキソ ($C_2 - C_5$) アルキル、 $MeC(=O)NH$ ($C_2 - C_5$) アルキル、 $MeSO_2NH$ ($C_2 - C_5$) アルキル又は $MeSO_2NH$ ($C_2 - C_5$) アルキルであり、 R^2 は、フェニル又はフルオロフェニル基であり、それぞれ、($C_1 - C_4$)

10

20

30

40

50

アルキル、(C₁ - C₄) アルコキシ、(C₁ - C₄) ハロアルキル、(C₁ - C₄) ハロアルコキシ、ハロゲン及びシアノから独立して選択される、1 ~ 3 個の基で場合により置換されている。あるいは、R³ は、2 - メチルアリル、MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂CH₂、H₂NC(=O)CH₂CH₂、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3 - ヒドロキシプロピル、3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシシ - 2 - メチルプロピル又は2 - シアノ - 2 - メチルプロピルであり、R² は、場合によりハロゲン、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、(C₁ - C₆) アルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₃ - C₆) シクロアルキル、(C₃ - C₆) シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ(C₃ - C₆) シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂ - C₆) アルケニル、ヒドロキシ(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルキル、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、(C₃ - C₆) シクロアルキル(C₂ - C₄) アルキニル、ハロ(C₁ - C₆) アルキル、ハロ(C₂ - C₆) アルケニル、ハロ(C₃ - C₆) シクロアルキル、ハロ(C₄ - C₇) シクロアルキルアルキル、ハロ(C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ(C₃ - C₆) シクロアルコキシ、ハロ(C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルキル、ハロ(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルチオ及び(C₃ - C₆) シクロアルキルチオから独立して選択される、4 個までの基で置換されているアリール基である。あるいは、R³ は、2 - メチルアリル、MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂CH₂、H₂NC(=O)CH₂CH₂、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3 - ヒドロキシプロピル、3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル又は2 - シアノ - 2 - メチルプロピルであり、R² は、場合によりハロゲン、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、(C₁ - C₆) アルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₃ - C₆) シクロアルキル、(C₃ - C₆) シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ(C₃ - C₆) シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂ - C₆) アルケニル、ヒドロキシ(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルキル、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、(C₃ - C₆) シクロアルキル(C₂ - C₄) アルキニル、ハロ(C₁ - C₆) アルキル、ハロ(C₂ - C₆) アルケニル、ハロ(C₃ - C₆) シクロアルキル、ハロ(C₄ - C₇) シクロアルキルアルキル、ハロ(C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ(C₃ - C₆) シクロアルコキシ、ハロ(C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルキル、ハロ(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルチオ及び(C₃ - C₆) シクロアルキルチオから独立して選択される、4 個までの基で置換されているフェニル基である。あるいは、R³ は、2 - メチルアリル、MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂CH₂、H₂NC(=O)CH₂CH₂、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3 - ヒドロキシプロピル、3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル又は2 - シアノ - 2 - メチルプロピルであり、R² は、フェニル又はフルオロフェニル基であり、それぞれ、(C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) アルコキシ、(C₁ - C₄) ハロアルキル、(C₁ - C₄) ハロアルコキシ、ハロゲン及びシアノから独立して選択される、1 ~ 3 個の基で場合により置換されている。あるいは、R³ は、2 - メチルアリル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル又は2 - シアノ - 2 - メチルプロピルであり、そして、R² は、場合によりハロゲン、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、(C₁ - C₆) アルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₃ - C₆) シクロアルキル、(C₃ - C₆) シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ(C₃ - C₆) シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂ - C₆) アルケニル、ヒドロキシ(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₄ - C₇

10

20

30

40

50

シクロアルキルアルキル、(C₄ - C₇)シクロアルキルアルコキシ、(C₃ - C₆)シクロアルキル(C₂ - C₄)アルキニル、ハロ(C₁ - C₆)アルキル、ハロ(C₂ - C₆)アルケニル、ハロ(C₃ - C₆)シクロアルキル、ハロ(C₄ - C₇)シクロアルキルアルキル、ハロ(C₁ - C₆)アルコキシ、ハロ(C₃ - C₆)シクロアルコキシ、ハロ(C₄ - C₇)シクロアルキルアルコキシ、(C₁ - C₆)アルコキシ(C₁ - C₆)アルコキシ、ハロ(C₁ - C₆)アルコキシ(C₁ - C₆)アルコキシ、(C₁ - C₆)アルコキシ(C₁ - C₆)アルキル、ハロ(C₁ - C₆)アルコキシ(C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)アルキルチオ及び(C₃ - C₆)シクロアルキルチオから独立して選択される、4個までの基で置換されているフェニル基である。あるいは、R³は、2 - メチルアリル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル又は2 - シアノ - 2 - メチルプロピルであり、R²は、フェニル又はフルオロフェニル基であり、それぞれ、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)ハロアルコキシ、ハロゲン及びシアノから独立して選択される、1 ~ 3個の基で場合により置換されている。

【0215】

定義

用語「アルキル」は、1 ~ 10個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖炭化水素基を意味し、これには、例えば、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、sec - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、n - ヘキシル、n - ヘプチル、n - オクチル、n - ノニル、n - デシルなどが挙げられる。

【0216】

「アルキニル」は、少なくとも1個の炭素 - 炭素結合が三重結合に置き換えられているアルキル基である。

【0217】

用語「シクロアルキル」は、3 ~ 10個の炭素原子を有する単環式、二環式又は三環式の飽和炭化水素環を意味し、これには、例えば、シクロプロピル(c - Pr)、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスシクロ[2.2.2]オクチル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、スピロ[4.4]ノナン、アダマンチルなどが挙げられる。

【0218】

用語「アリール」は、6 ~ 14個の炭素原子を有する炭素環式芳香族基を意味する。例には、フェニル、ナフチル、インダニル又はテトラヒドロナフタレンが挙げられる。置換アリール基は、1 ~ 4個の置換基を有する。特に明記しない限り、置換基の例には、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、CO₂H、CONH₂、N - モノアルキル置換アミド及びN, N - ジアルキル置換アミドが挙げられる。用語「アリール」は、用語「アリール環」、「炭素環式芳香族環」、「アリール基」及び「炭素環式芳香族基」と互換的に使用することができる。

【0219】

用語「ヘテロアリール」は、N、O及びSから選択される0 ~ 4個のヘテロ原子を含む5及び12員ヘテロ芳香族基を意味する。ヘテロアリールは、単環式、又は例えばアリール、単環式ヘテロアリール、ヘテロシクリル若しくはシクロアルキル基に縮合された二環式であることができる。例として、2又は3 - チエニル、2又は3 - フリル、2又は3 - ピロリル、2、3又は4 - ピリジル、2 - ピラジニル、2、4又は5 - ピリミジニル、3又は4 - ピリダジニル、1H - インドール - 6 - イル、1H - インドール - 5 - イル、1H - ベンゾイミダゾール - 6 - イル、1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル、2、4、5、6、7又は8 - キナゾリニル、2、3、5、6、7又は8 - キノキサリニル、2、3、4、5、6、7又は8 - キノリニル、1、3、4、5、6、7又は8 - イソキノリニル、2、4又は5 - チアゾリル、2、3、4又は5 - ピラゾリル、2、3、4又は5 - イミダゾリルが挙げられる。置換ヘテロアリールは、1 ~ 4個の置換基を有する。特に明記

10

20

30

40

50

しない限り、置換基の例には、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 CONH_2 、N - モノアルキル置換アミド及びN, N - ジアルキル置換アミドが挙げられ、あるいはオキシによりN - オキシドが形成される。用語「ヘテロアリール」、「ヘテロ芳香族」、「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」、「ヘテロ芳香族環」及び「ヘテロ芳香族基」は、互換的に使用される。

【0220】

用語「ヘテロシクリル」は、N、O及びSから独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含有する、4、5、6及び7員飽和又は部分不飽和複素環を意味する。ヘテロシクリルの例には、ピロリジン、ピロリジン - 2 - オン、1 - メチルピロリジン - 2 - オン、ピペリジン、ピペリジン - 2 - オン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペラジン、1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン、1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソピリジン、1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソピリジン、ピペラジン - 2 - オン、3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 4 - オキソピリミジン、3, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソピリミジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオフエン、テトラヒドロチオピラン、イソオキサゾリジン、1, 3 - ジオキサラン、1, 3 - ジチオラン、1, 3 - ジオキサン、1, 4 - ジオキサン、1, 3 - ジチアン、1, 4 - ジチアン、オキサゾリジン - 2 - オン、イミダゾリジン - 2 - オン、イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン、テトラヒドロピリミジン - 2 (1H) - オン、モルホリン、N - メチルモルホリン、モルホリン - 3 - オン、1, 3 - オキサジナン - 2 - オン、チオモルホリン、チオモルホリン 1, 1 - ジオキシド、テトラヒドロ - 1, 2, 5 - チアオキサゾール 1, 1 - ジオキシド、テトラヒドロ - 2H - 1, 2 - チアジン 1, 1 - ジオキシド、ヘキサヒドロ - 1, 2, 6 - チアジン 1, 1 - ジオキシド、テトラヒドロ - 1, 2, 5 - チアジン 1, 1 - ジオキシド、イソチアゾリジン 1, 1 - ジオキシド、6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - イル、6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル、5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル及び5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イルが挙げられる。置換ヘテロシクリルは、1～4個の置換基を有する。特に明記しない限り、置換基の例には、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン及びオキソが挙げられる。

【0221】

用語「スピロシクロアルキル」は、1個の環炭素を別のアルキル又はシクロアルキル基と共有するシクロアルキル基を意味する。

【0222】

本明細書で使用される、用語「対象」及び「患者」は互換的に使用することができ、これは、処置を必要とする哺乳動物、例えば、愛玩動物（例えば、イヌ、ネコなど）、家畜（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギなど）及び実験動物（例えば、ラット、マウス、モルモットなど）を意味する。典型的には、対象は、処置を必要とするヒトである。

【0223】

用語「化合物」には、また、一つ以上の位置を重水素で標識することが包含される。「ある位置を重水素で標識する」ことは、その位置における重水素の量が、天然存在量よりも多いことを意味する。特定の場合では、「化合物」の各位置の重水素は、天然存在量である。

【0224】

特定の開示化合物は、種々の立体異性体形態で存在していてもよい。立体異性体は、空間的な配置のみが異なる化合物である。エナンチオマーは、その鏡像が重なり合わない一对の立体異性体であり、これは通常、これらがキラル中心となる不斉置換炭素原子を含有するためである。「エナンチオマー」は、互いに鏡像であるが重なり合わない一对の分子の一方を意味する。ジアステレオマーは、鏡像ではない立体異性体であり、これは通常、これらが2個以上の不斉置換炭素原子を含有するためである。構造式の記号「*」は、キラル炭素中心の存在を示す。「R」及び「S」は、1個以上のキラル炭素原子の周囲にあ

る置換基の立体配置を示す。従って、「R*」及び「S*」は、1個以上のキラル炭素原子の周囲にある置換基の相対立体配置を示す。

【0225】

「ラセミ」又は「ラセミ混合物」は、2種のエナンチオマーが等モル量存在する化合物を意味し、このような混合物は光学活性を示さない、即ち、これらは、偏光面を回転させない。

【0226】

「幾何異性体」は、炭素 - 炭素二重結合、シクロアルキル環又は架橋二環式系に対して置換基原子の配向が異なる異性体を意味する。炭素 - 炭素二重結合のそれぞれの端にある原子（H以外）により、E配置（置換基が炭素 - 炭素二重結合を挟んで反対側にある）又はZ配置（置換基が同じ側に配向している）をとることができる。

10

【0227】

「R」、「S」、「S*」、「R*」、「E」、「Z」、「cis」及び「trans」は、核となる分子に対する立体配置を示す。

【0228】

本発明の化合物は、異性体特異的合成により又は異性体混合物から分割して、個々の異性体として調製することができる。従来の分割技術には、光学活性な酸を用いて、異性体対の各異性体で遊離塩基の塩を形成すること（その後、分別結晶及び遊離塩基の再生が続く）、光学活性なアミンを用いて、異性体対の各異性体で酸形態の塩を形成すること（その後、分別結晶及び遊離酸の再生が続く）、光学的に純粋な酸、アミン又はアルコールを用いて、異性体対の各異性体でエステル又はアミドを形成すること（その後、クロマトグラフィー分離及びキラル補助剤の除去が続く）、あるいは、様々な公知のクロマトグラフィー方法を用いて、出発物質又は最終生成物の異性体混合物を分割することが挙げられる。

20

【0229】

開示化合物の立体化学が構造式で命名又は表される場合、その命名又は表された立体異性体は、他の立体異性体に対して、少なくとも60%、70%、80%、90%、99%又は99.9%（重量）純粋、即ち、立体化学的に純粋である。「立体化学的純度」は、他の全ての立体異性体の総重量で割った立体異性体の重量である。単一のエナンチオマーが構造式で命名又は表される場合、その命名又は表されたエナンチオマーは、少なくとも60%、70%、80%、90%、99%又は99.9%（重量）光学的に純粋である。光学純度の重量パーセントは、エナンチオマーの重量とその光学異性体の重量の合計で割ったエナンチオマーの重量比である。

30

【0230】

開示化合物が、立体化学を明記しないで構造式で命名又は表され、さらにその化合物が少なくとも1個のキラル中心を有する場合、その命名又は構造には、対応する光学異性体を含まない一方のエナンチオマー化合物、化合物のラセミ混合物及び一方のエナンチオマーがその対応する光学異性体より多く含まれる混合物が包含されることを理解されたい。

【0231】

開示化合物が、立体化学を明記しないで構造式で命名又は表され、さらにその化合物が少なくとも2個のキラル中心を有する場合、その命名又は構造には、他のジアステレオマーを含まないジアステレオマー、他のジアステレオマー対を含まないジアステレオマー対、ジアステレオマー混合物、ジアステレオマー対の混合物、1つのジアステレオマーが他のジアステレオマーより多く含まれるジアステレオマー混合物及び1つのジアステレオマー対が他のジアステレオマー対より多く含まれるジアステレオマー対の混合物が包含されることを理解されたい。

40

【0232】

本発明の化合物は、薬学的に許容し得る塩の形態であってもよい。医薬で使用するための本発明の化合物の塩は、非毒性の「薬学的に許容し得る塩」を指す。薬学的に許容し得る塩の形態には、薬学的に許容し得る酸性/アニオン性塩又は塩基性/カチオン性塩が含

50

まれる。

【 0 2 3 3 】

薬学的に許容し得る塩基性 / カチオン性塩には、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、ジエタノールアミン塩、n - メチル - D - グルカミン塩、L - リシン塩、L - アルギニン塩、アンモニウム塩、エタノールアミン塩、ピペラジン塩及びトリエタノールアミン塩が挙げられる。

【 0 2 3 4 】

薬学的に許容し得る酸性 / アニオン性塩には、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、炭酸水素塩、酒石酸水素塩、臭化物塩、エデト酸カルシウム塩、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストール酸塩、エシル酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物塩、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナブシル酸塩、硝酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩 / ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩及びトリエチオジド塩 (triethiodide salt) が挙げられる。

10

【 0 2 3 5 】

以下の略語は、指定の意味を有する：

20

【表 1】

略語	意味	
A%	領域パーセンテージ	
Boc	<i>tert</i> -ブトキシカルボニル又は <i>t</i> -ブトキシカルボニル	
(Boc) ₂ O	ジ- <i>tert</i> -ブチルジカルボナート	
Cbz	ベンジルオキシカルボニル	10
CbzCl	クロロギ酸ベンジル	
c-Pr	シクロプロピル	
DAST	三フッ化ジエチルアミノ硫黄	
DBU	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン	
DCC	N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド	
DCU	N,N'-ジシクロヘキシルウレア	20
DIAD	アゾジカルボン酸ジイソプロピル	
DIBAL-H	水素化ジイソブチルアルミニウム	
DIEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMAP	4-(ジメチルアミノ)ピリジン	
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
DMPU	1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン	30
2,4-DNP	2,4-ジニトロフェニルヒドラジン	
dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	
DPTBS	ジフェニル- <i>t</i> -ブチルシリル	
dr	ジアステレオマー比	
EDC.HCl, EDCI	1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩	
Equiv	当量	40
EtOAc	酢酸エチル	
Fmoc	1-[[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ) カルボニル] オキシ]-	
Fmoc-OSu	1-[[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ) カルボニル] オキシ]-2,5- ピロリジンジオン	

h, hr	時間	
HOBt	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	
HATU	2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3- テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート	
HBTU	2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3- テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート	
KHMDS	カリウムヘキサメチルジシラザン	10
LAH 又は LiAlH ₄	水素化アルミニウムリチウム	
LC-MS	液体クロマトグラフィーー質量分析	
LHMDS	リチウムヘキサメチルジシラザン	
m-CPBA	meta-クロロペルオキシ安息香酸	
Me	メチル	
MsCl	メタンスルホニルクロリド	20
Min	分	
MS	質量スペクトル	
NaH	水素化ナトリウム	
NaHCO ₃	重炭酸ナトリウム	
NaN ₃	アジ化ナトリウム	
NaOH	水酸化ナトリウム	30
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム	
NMM	N-メチルモルホリン	
NMP	N-メチルピロリジノン	
Pd ₂ (dba) ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)	
PE	石油エーテル	
Quant	定量的収率	40
rt	室温	
Satd	飽和	

SOCl ₂	塩化チオニル	
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー	
SPA	シンチレーション近接アッセイ	
SPE	固相抽出	
TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム	
TBS	t-ブチルジメチルシリル	10
TBDPS	t-ブチルジフェニルシリル	
TBSCl	t-ブチルジメチルシリルクロリド	
TBDPSCl	t-ブチルジフェニルシリルクロリド	
TEA	トリエチルアミン又はE t ₃ N	
TEMPO	2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ遊離基 (ラジカル)	
Teoc	1-[2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニルオキシ]-	20
Teoc-OSu	1-[2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニルオキシ]ピロリジン- 2, 5-ジオン	
T _{ext}	外部温度	
T _{int}	内部温度	
TFA	トリフルオロ酢酸	
Tlc, TLC	薄層クロマトグラフィー	30
TMS	トリメチルシリル	
TMSCl	クロロトリメチルシラン又はトリメチルシリルクロリド	
t _R	保持時間	
TsOH	p-トルエンスルホン酸	

【 0 2 3 6 】

合成方法の概要

式 I で示される化合物を、いくつかのプロセスにより調製することができる。以下の考察において、A¹、A²、E、Q、Cy¹、Cy²、R¹、R²、R³ 及び n は、特に明記しない限り上述の意味を示す。以下に記載の合成中間体及び式 I の最終生成物が、所望の反応に干渉する可能性のある潜在的な反応性官能基、例えば、アミノ、ヒドロキシル、チオール及びカルボン酸基を含有する場合、その各々の基を保護又はマスクした形態で用いることが有利となる。保護基の選択、導入及び除去の方法は、当技術分野で公知である（例えば、T.W. Greene and P. G. M. Wuts 「Protective Groups in Organic Synthesis」 John Wiley & Sons, Inc., New York 1999 参照）。このような保護基の操作は、以下の考察で推測されるが明確に記載してはいない。一般的に、反応スキームの試薬は、好ましくは、当モル量で使用するが、反応を完了させるために 1 つの試薬を過剰量使用することが有効な場合もある。これは、特に、過剰量の試薬を、濃縮や抽出で容易に除去するこ

40

50

とができる場合である。

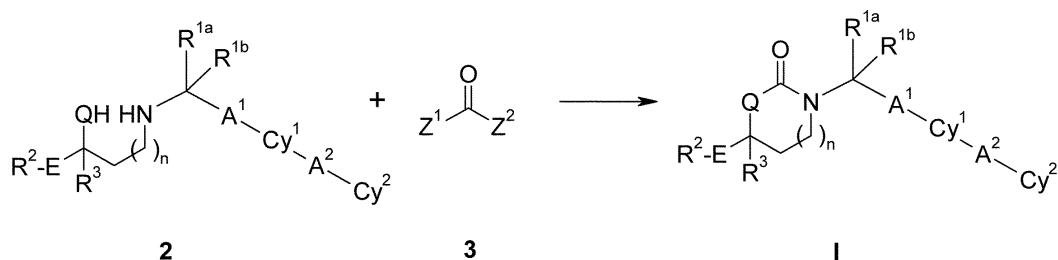
【0237】

第一のプロセスでは、式 I で示される化合物（式中、Q は、O 又は NR^5 を指す）を、式 2 で示されるアミノアルコール（ $\text{Q} = \text{O}$ ）又はジアミン（ $\text{Q} = \text{NR}^5$ ）中間体を、テトラヒドロフラン、 CH_2Cl_2 、1, 4 - ジオキサン、トルエン又は MeCN などの不活性溶媒中、好ましくは、トリエチルアミン、ピリジン又は NaHCO_3 などの有機又は無機塩基の存在下、場合により、4 - ジメチルアミノピリジンなどの添加剤の存在下、- 10 ~ 120 で、式 3 で示される試薬（式中、 Z^1 及び Z^2 は、塩素、1 - イミダゾリル又はアリールオキシドなどの脱離基である）と反応させることにより調製することができる。ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、カルボニルジイミダゾール、p - ニトロフェニルクロロホルメートなどの市販の化合物 3 が特に好ましい。

10

【0238】

【化 19】



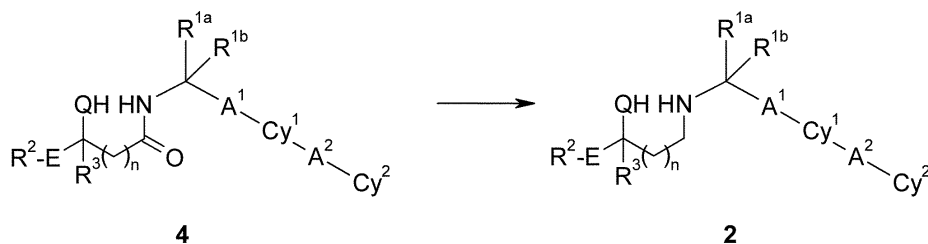
20

【0239】

式 2 で示される中間体は、テトラヒドロフラン、エーテル又は 1, 2 - ジメトキシエタンなどの不活性溶媒中、10 ~ 100 で、例えば、テトラヒドロフラン又は硫化ジメチルとのボラン錯体又は LiAlH_4 などのヒドリド試薬を使用して、式 4 で示されるアミドを還元することにより調製することができる：

【0240】

【化 20】



30

【0241】

式 4 で示される中間体は、式 5 で示されるヒドロキシ酸（ $\text{Q} = \text{O}$ ）又は式 5 で示される保護アミノ酸（ $\text{Q} = \text{NR}^5$ ）を、N, N - ジメチルホルムアミド又は CH_2Cl_2 などの不活性溶媒中、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド又は 2 - (1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートなどの標準的なペプチドカップリング試薬を使用して、共に、場合により、N, N - ジイソプロピル - エチルアミンなどの塩基と組み合わせた 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール又は 2, 4, 6 - トリプロピル - 1, 3, 5, 2, 4, 6 - トリオキサトリホスホリナン - 2, 4, 6 - トリオキシドの存在下、0 ~ 60 で、式 6 で示されるアミンとカップリングさせることにより調製することができる：

40

【0242】

Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound **4** from compound **5** and compound **6**.

Compound **5** (Hydroxy-ketone) reacts with Compound **6** (Amine) to form Compound **4** (Amide derivative).

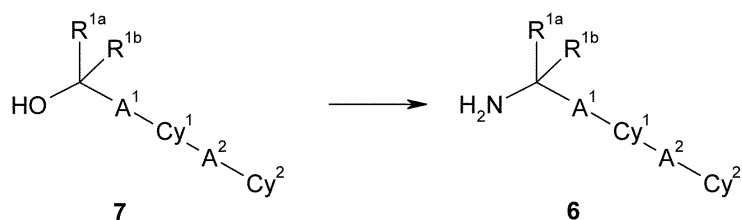
Structure **5**: $\text{R}^2\text{-E}-\text{C}(\text{OH})(\text{R}^3)(\text{CH}_2)_n\text{-C(=O)H}$

Structure **6**: $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{R}^{1a})(\text{R}^{1b})\text{-A}^1\text{-Cy}^1\text{-A}^2\text{-Cy}^2$

Structure **4**: $\text{R}^2\text{-E}-\text{C}(\text{OH})(\text{R}^3)(\text{CH}_2)_n\text{-C(=O)NH}-\text{C}(\text{R}^{1a})(\text{R}^{1b})\text{-A}^1\text{-Cy}^1\text{-A}^2\text{-Cy}^2$

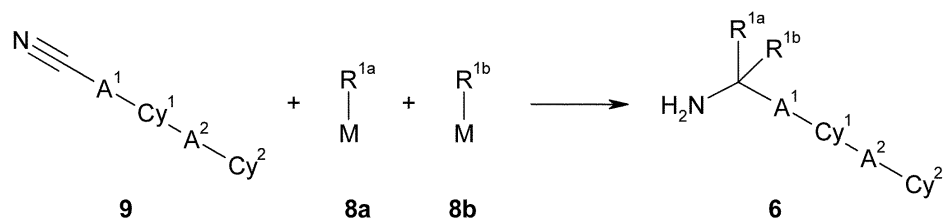
式 6 で示されるアミンは、式 7 で示されるアルコールと HCN とのリッター反応により調製することができる：

【化 2 2】



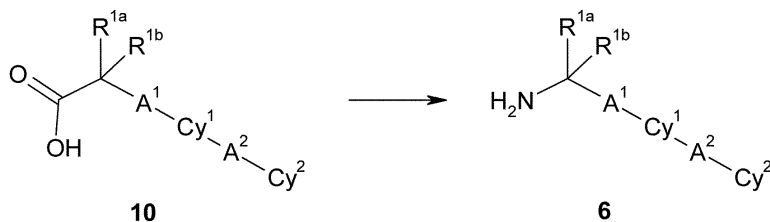
式 6 で示されるアミンは、また、式 8 a 及び 8 b で示される 2 つの求核剤を付加させることにより調製することができるが、この付加は、 R^{1a} と R^{1b} が等価である場合は一度に、あるいは、それらが異なる場合は逐次的に行われる。 M は、好ましくは、 Li 又は $MgHal$ を指すか、あるいは、 R^{1a} 又は R^{1b} が H である場合は、 M は、好ましくは、 $LiAlH_3$ 又は $Al(i-Bu)_2$ を指す。

【化 2 3】



式 6 で示されるアミンへの実行可能な別の経路は、ホフマン又はクルチウス転位に基づき；式 10 で示されるカルボン酸から出発して、ジフェニルホスホリルアジドとの反応、その後の、水によるイソシアネートの開裂により化合物 6 を得ることができる：

【化 2 4】

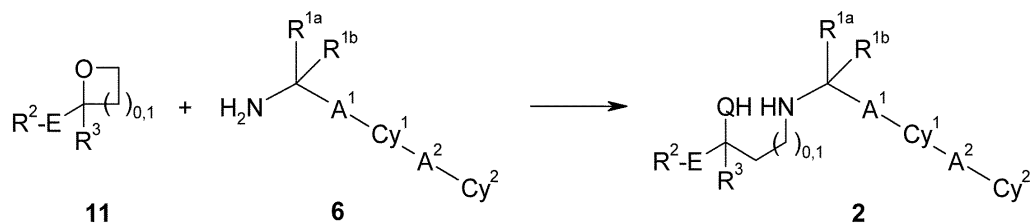


式 2 で示される中間体（式中、Q = Oであり、n = 0 又は 1 である）は、式 1 1 で示されるエポキシド（n = 0）又はオキサタン（n = 1）を、式 6 で示されるアミンと反応さ

せることにより調製することができる：

【 0 2 5 0 】

【 化 2 5 】



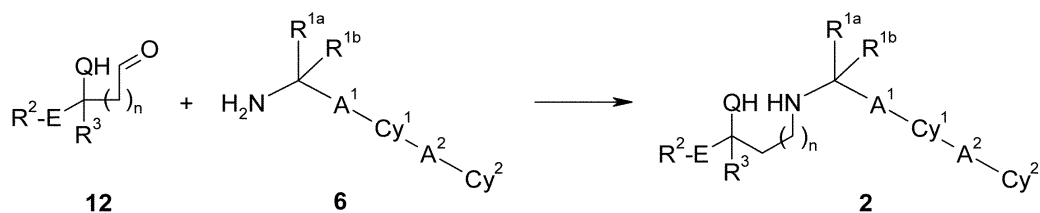
10

【 0 2 5 1 】

式 2 で示される中間体（式中、Q は、O 又は保護 N を指す）は、また、式 6 で示されるアミンで、式 1 2 で示されるアルデヒドを還元的アミノ化することにより調製することができる。アルデヒドの還元的アミノ化の方法は、Baxter, E. W. and Reitz, A. B. 「Organic Reactions」 Volume 59, Ed. Overman, L. E., Wiley Interscience, 2002 に記載されている。

【 0 2 5 2 】

【 化 2 6 】



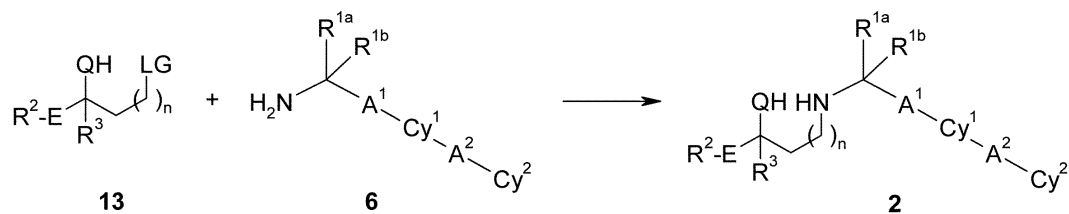
20

【 0 2 5 3 】

式 2 で示されるアミン中間体（式中、Q = O 又は保護 N）は、式 1 3 で示される化合物（式中、LG は脱離基であり、好ましくは、Cl、Br、I 又は OSO_2R^A (R^A = アルキル、ハロアルキル又はアリールアルキル) を指す) を、式 6 で示されるアミンと反応させることにより調製することができる：

【 0 2 5 4 】

【 化 2 7 】



30

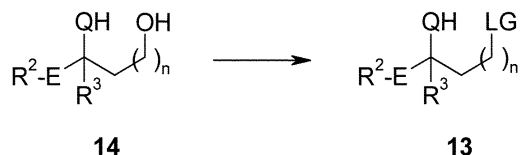
【 0 2 5 5 】

式 1 3 で示される中間体（式中、Q = O 又は保護 N であり、LG = Cl、Br、I、 OSO_2R^A である）は、式 1 4 で示されるアルコールから調製することができ；LG = Cl、Br、I の場合には、各ハロゲン求電子種、例えば、N - ハロ - スクシンイミド、テトラクロロメタン、臭素、ヨウ素は、トリフェニルホスフィンと組み合わせて、LG = OSO_2R^A の場合には、スルホニルクロリド $\text{R}^A\text{SO}_2\text{Cl}$ は、トリエチルアミン又はピリジンなどの塩基と組み合わせて用いることができる。

【 0 2 5 6 】

40

【化 2 8】



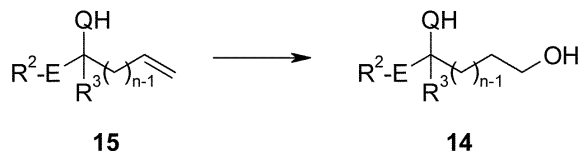
【0 2 5 7】

式 1 4 で示される中間体（式中、 $n > 0$ である）は、式 1 5 で示されるアルケンからヒドロホウ素化、その後の C - B 結合の酸化的開裂により調製することができる：

【0 2 5 8】

10

【化 2 9】



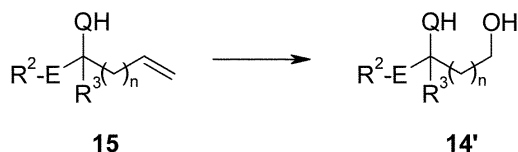
【0 2 5 9】

あるいは、同じ式 1 5 で示される化合物（式中、 $n = 0$ である）は、二重結合を、例えば、オゾン分解により、酸化的開裂させて、その後、例えば、 NaBH_4 で還元することにより、式 1 4 ' で示されるアルコールに変換することができる：

20

【0 2 6 0】

【化 3 0】



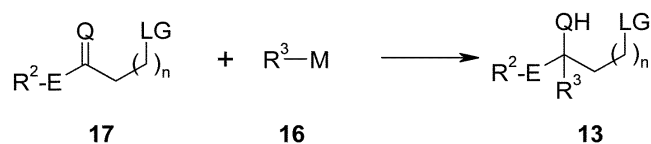
【0 2 6 1】

式 1 3 で示されるハライド中間体（式中、 $\text{LG} = \text{Cl}$ である）は、式 1 6 で示される有機金属試薬（式中、 M は、好ましくは、 Li 、 MgCl 、 MgBr 、 MgI 、 ZnCl 、 ZnBr 、 ZnI ）を、場合により、 CeCl_3 、亜鉛ハライドなどの添加剤又は三フッ化ホウ素エーテレートなどのルイス酸の存在下で、式 1 7 で示されるケトンに付加させることにより調製することができる；位置が反対の場合、即ち、 R^3 が元々化合物 1 7 の一部であり、 $\text{R}^2 - \text{E}$ が有機金属化合物から導入される場合も同様に可能である：

30

【0 2 6 2】

【化 3 1】



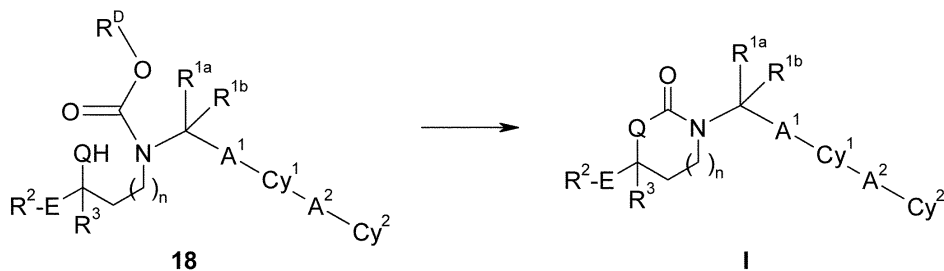
40

【0 2 6 3】

第二のプロセスでは、式 I で示される化合物（式中、 $\text{Q} = \text{O}$ 又は NR^5 ）は、式 1 8 で示されるカーバメート（式中、 R^D は、メチル、 t -ブチル又はベンジルなどのアルキル又はアリールアルキル基である）を、 NaH などの強塩基と反応させることにより調製することができる：

【0 2 6 4】

【化 3 2】



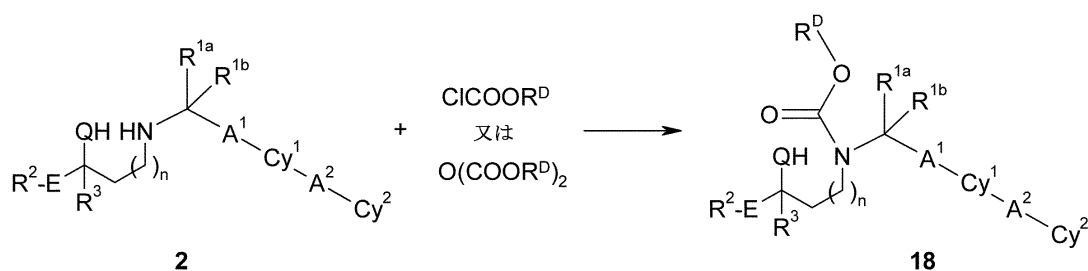
【 0 2 6 5】

10

式 18 で示されるカーバメートは、式 2 で示されるアミン（式中、Q = O 又は保護 N）を、メチル若しくはエチルクロロホルメート又はジ - tert - ブチルジカルボネートなどのクロロホルメート又は無水物と反応させることにより調製することができる：

【 0 2 6 6】

【化 3 3】



20

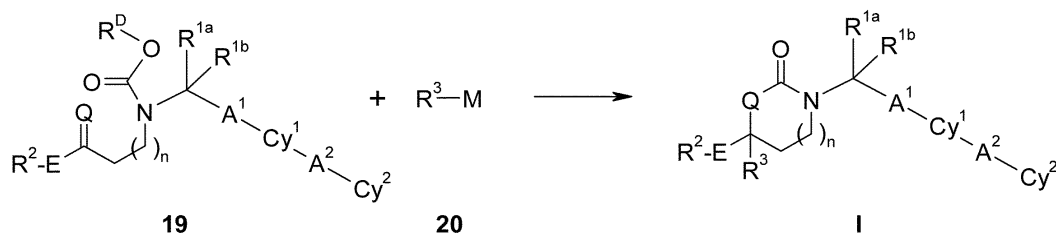
【 0 2 6 7】

第三のプロセスでは、式 I で示される化合物は、式 19 で示されるケト又はイミノカーバメート（式中、Q は、O 又は保護 N であり、R^D は、メチル、t - ブチル又はベンジルなどのアルキル又はアリールアルキルである）を、式 20 で示される有機金属試薬（式中、M は、ZnCl、ZnBr、ZnI、MgCl、MgBr、MgI 及び Li を包含するが、これらに限定されない）と反応させることにより調製することができる：

【 0 2 6 8】

30

【化 3 4】



【 0 2 6 9】

40

具体例として、有機金属試薬 20 は、アリルマグネシウムブロミド、アリル亜鉛ブロミド、（2 - メチルアリル）マグネシウムクロリド又は（2 - メトキシ - 2 - オキシエチル）亜鉛ブロミドである。ある特定の場合では、反応混合物に CeCl₃ を添加することが有利となる可能性がある。R³ 及び R² - E の立場は反対であってもよく、即ち、R³ が化合物 19 の一部であり、R² - E が有機金属化合物 20 から導入されてもよい。中間体 19 及び 20 の接近のし易さに依存して、前者又は後者を優先して反応を進めることができる（以下に中間体 19 の可能な合成のみを説明するが、R² - E の代わりに R³ を含む対応する中間体 19 の合成についても同様に行うことができる）。

【 0 2 7 0】

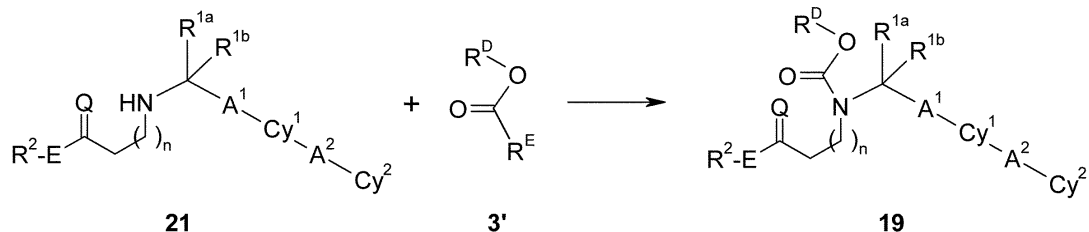
式 19 で示されるカーバメートは、式 21 で示されるアミン（式中、Q は、O 又は保護 N である）を、式 3' で示される化合物（式中、R^E は、塩素、スクシニルオキシ、イミ

50

ダゾリル又は *t*-ブトキシカルボキシなどの脱離基である)と反応させることにより調製することができる:

【0271】

【化35】



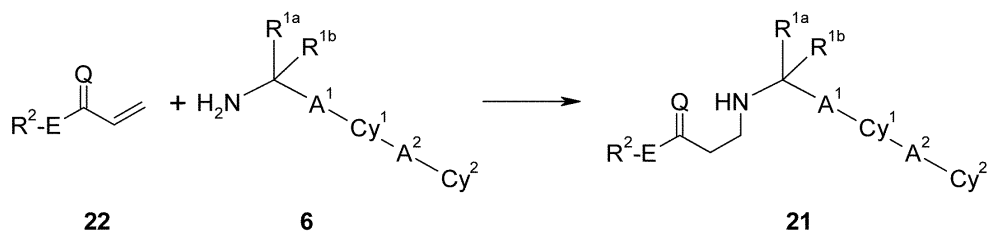
10

【0272】

式21で示されるアミン(式中、QはO又は保護Nであり、nは1である)は、式22で示される、-不飽和ケトン又はイミンを、式6で示されるアミンと反応させることにより調製することができる:

【0273】

【化36】



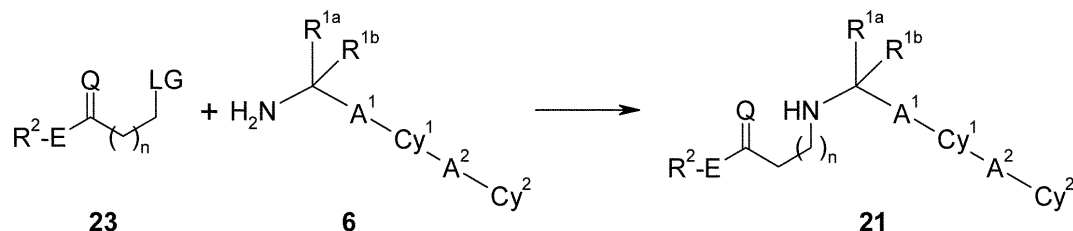
20

【0274】

あるいは、式21で示されるアミノケトン又はイミン(式中、Qは、O又は保護Nである)は、式23で示されるケトン又はイミン(式中、LGは、塩素、臭素、ヨウ素、メチルスルホニルオキシ、4-トリルスルホニルオキシ又はトリフルオロメチルスルホニルオキシなどの脱離基を指す)を、式6で示されるアミンと反応させることにより調製することができる:

【0275】

【化37】



30

【0276】

式23で示されるケトン(式中、QはOである)は、式22で示される、-不飽和ケトンから、HCl、HBr、HI、HOアルキル及びHN(アルキル)₂などの対応するLG-Hの形式的付加により調製することができる。

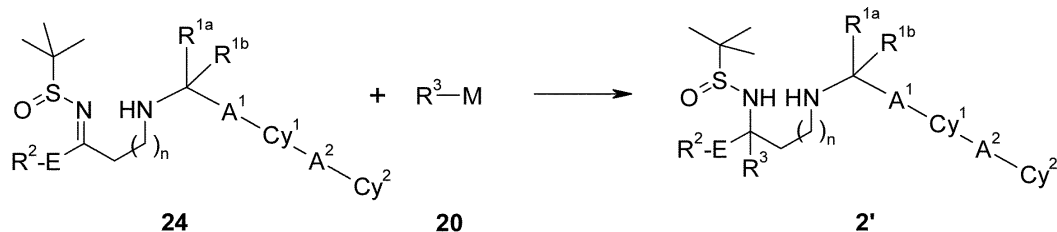
【0277】

式2'で示されるジアミン中間体は、式24で示される*t*-ブチルスルフィニルイミンに、式20で示される有機金属試薬を付加させることにより調製することができる:

【0278】

40

【化 3 8】

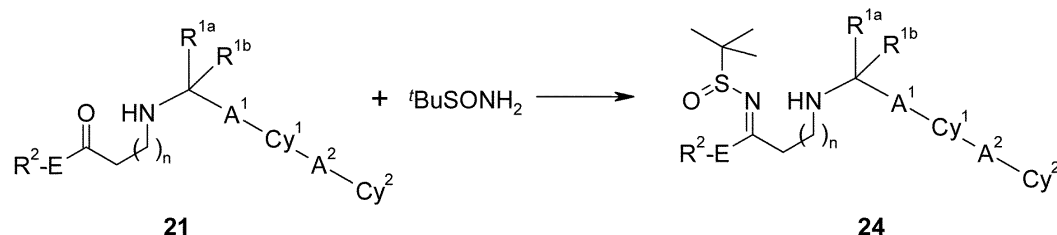


【 0 2 7 9】

式 2 4 で示される *t*-ブチルスルフィニルイミンは、式 2 1 で示されるアミノケトンから、*t*-ブチルスルフィンアミドと反応させることにより調製することができる： 10

【 0 2 8 0】

【化 3 9】



20

【 0 2 8 1】

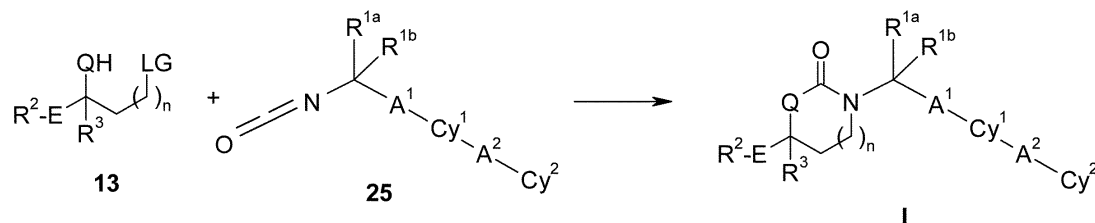
上記 2 つの変換において、各反応を行う前に、化合物 2 1 及び 2 4 のアミノ N を保護することが有利となる可能性がある。

【 0 2 8 2】

第四のプロセスでは、式 I で示される化合物（式中、Q = O 又は N R⁵）は、式 1 3 で示される化合物を、塩基の存在下、式 2 5 で示されるイソシアネートと反応させることにより調製することができる：

【 0 2 8 3】

【化 4 0】



30

【 0 2 8 4】

式 2 5 で示されるイソシアネートは、式 6 で示されるアミンから、ホスゲン、ジホスゲン又はトリホスゲンで処理することにより調製することができる。

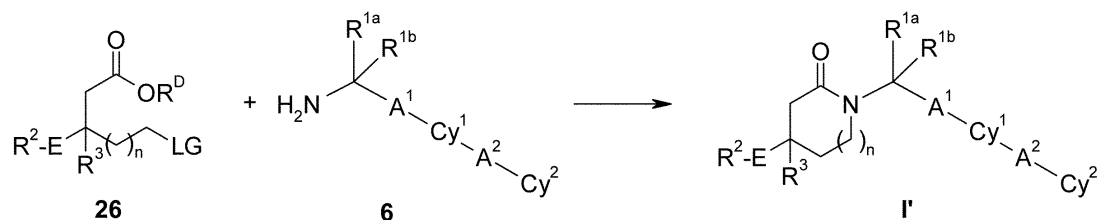
【 0 2 8 5】

第五のプロセスでは、式 I' で示される化合物は、式 2 6 で示される化合物（式中、R^D は、メチル又はエチルなどの低級アルキル基であり、L G は、塩素、臭素、アルカンスルホネート、アリアルスルホネート又はハロアルカンスルホネートなどの脱離基である）と式 6 で示されるアミンから調製することができる：

【 0 2 8 6】

40

【化 4 1】



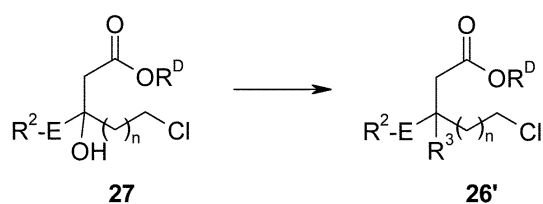
【 0 2 8 7 】

式 26 で示される中間体（式中、E は結合であり、 R^2 はアリール又はヘテロアリール基であり、LG はクロロであり、そして、 R^3 はアリルである）は、式 27 で示されるアルコールから、 $TiCl_4$ の存在下、アリルトリメチルシランで処理することにより調製することができる。

10

【 0 2 8 8 】

【化 4 2】



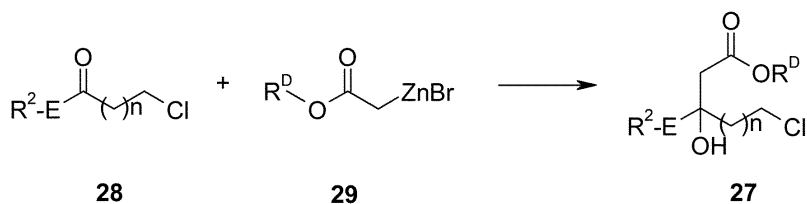
20

【 0 2 8 9 】

式 27 で示されるアルコールは、式 29 で示される亜鉛化合物と式 28 で示されるクロロケトンとのレフォルマトスキー反応により調製することができる。

【 0 2 9 0 】

【化 4 3】



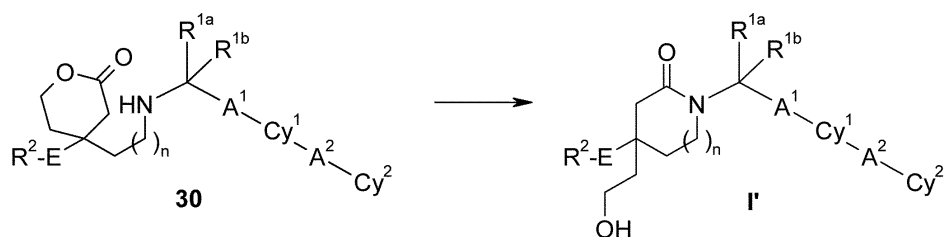
30

【 0 2 9 1 】

第六のプロセスでは、式 I' で示される化合物は（式中、Q は CH_2 であり、 R^3 は CH_2CH_2OH である）、式 30 で示されるアミノラクトンから、加熱することにより調製することができる：

【 0 2 9 2 】

【化 4 4】



40

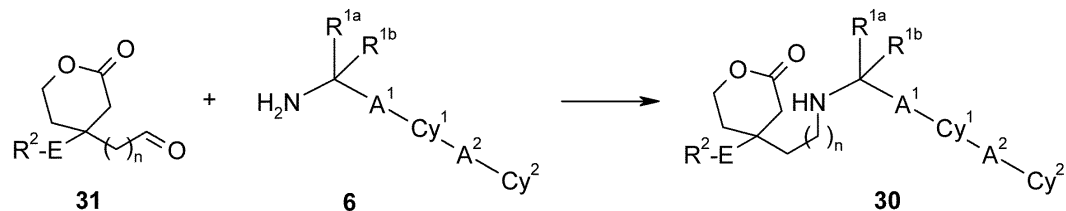
【 0 2 9 3 】

式 30 で示されるアミノラクトンは、酢酸の存在下、例えば、 $Na(NC)BH_3$ 又は $NaB(OCH_3)_3H$ などのヒドリド還元試薬を使用して、式 6 で示されるアミンによる式 31 で示されるアルデヒドの還元的アミノ化により調製することができる。

【 0 2 9 4 】

50

【化 4 5】



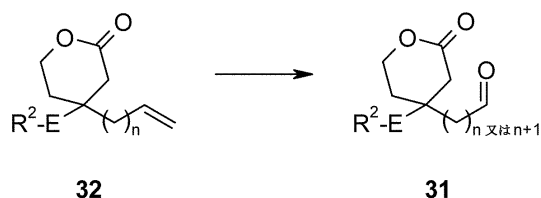
【 0 2 9 5 】

式 3 1 で示されるアルデヒドは、式 3 2 で示されるアルケンから、オゾン分解、その後の、例えば、硫化ジメチル又はトリフェニルホスフィンを用いた温和な還元的後処理により、あるいは、ヒドロホウ素化、その後の酸化により調製することができる。

10

【 0 2 9 6 】

【化 4 6】



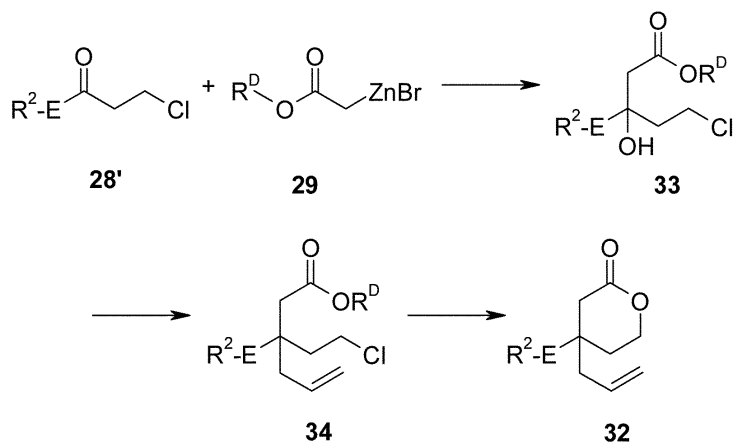
【 0 2 9 7 】

式 3 2 で示されるアリルラクトンは、式 3 4 で示されるクロロエステルを、場合により、銀塩などの添加剤の存在下で加熱することにより調製することができる。式 3 4 で示されるクロロエステルは、式 3 3 で示されるヒドロキシエステルから、TiCl₄ の存在下、アリルシランで処理することにより調製することができる。式 3 3 で示されるヒドロキシエステルは、式 2 9 で示される亜鉛化合物と式 2 8 ' で示される α-クロロケトンとのレフォルマトスキー反応により得ることができる。

20

【 0 2 9 8 】

【化 4 7】



30

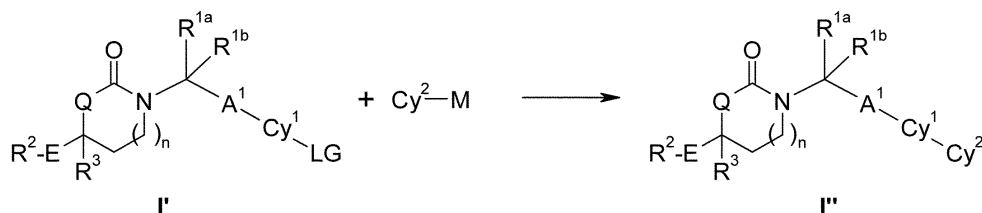
40

【 0 2 9 9 】

第七のプロセスでは、式 I で示される化合物（式中、A² は結合であり、Cy¹ 及び Cy² は両方とも独立して選択されるアリール又はヘテロアリールである）は、式 I で示される化合物に関して記載される同じ合成経路により得られる一般式 I ' で示される化合物と Cy² - M から調製することができる。ここで、式中、LG は、ヨウ素、臭素、塩素及びトリフルオロメチルスルホニルオキシなどの脱離基であり、M は、MgCl、MgBr、MgI、B(OH)₂、BF₃K、B(OCH₂CH₂O)、ZnCl、ZnBr、ZnI、SnMe₃ 又は SnBu₃ などの金属又は擬金属を含有する残基である。

【 0 3 0 0 】

【化 4 8】



【0301】

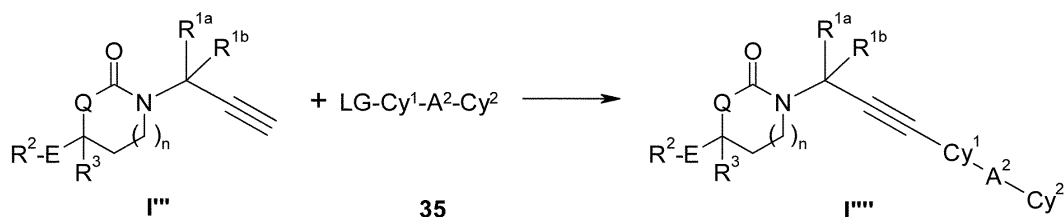
この変換は、好ましくは、鈴木 - 宮浦カップリング反応、例えば、2007年7月26日出願の米国仮特許出願第60/962,058号の実施例111に記載のように、ホウ素置換 Cy^2 を用いて実施する。また、2つのカップリングパートナーの反応性パターンは、反対であってもよく、即ち、 Cy^1 がホウ素（あるいは他の金属又は擬金属）残基を有する求核成分であり、 Cy^2 がハロゲン又は擬ハロゲン基を有する求電子パートナーであってもよく、同じ条件下、式 I' で示される同じカップリング生成物を生成する。あるいは、脱離基を有する Cy^1 を、遷移金属、好ましくはパラジウム又は銅を用いた触媒カップリング反応により Cy^2-M （式中、MはHを指す）と結合させることもできる。このタイプの反応は、例えば、ChemSusChem 2008, 1, 404-407, Eur. J. Inorg. Chem. 2008, 2550-59, J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 15185-92及びその引用文献に詳述されているように、特にヘテロ芳香族 Cy^2-H に適している。

【0302】

第八のプロセスでは、式 I で示される化合物（式中、 A^1 はエチニルである）は、式 I' で示される化合物と式 35 で示される化合物（式中、LG は、ヨウ素、臭素、塩素又はトリフルオロメチルスルホニルオキシなどの脱離基である）の菌頭カップリング反応により調製することができる：

【0303】

【化 4 9】



【0304】

第九のプロセスでは、式 I で示される化合物は、式 I で示される別の化合物から調製することができる。例えば：

【0305】

(1) R^{1a} 、 R^{1b} 又は R^3 がヒドロキシメチル (C_1-C_5) アルキルである式 I で示される化合物を、例えば、ジョーンズ試薬を使用して、 R^{1a} 、 R^{1b} 又は R^3 がカルボキシ (C_1-C_5) アルキルである式 I で示される化合物に酸化することができる。

【0306】

(2) R^{1a} 、 R^{1b} 又は R^3 がカルボキシ (C_1-C_6) アルキルである式 I で示される化合物を、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミドなどの標準ペプチドカップリング試薬を使用して、アンモニア、(C_1-C_6) アルキルアミン又はジ(C_1-C_6) アルキルアミンとカップリングさせ、 R^{1a} 、 R^{1b} 又は R^3 が $H_2NC(=O)(C_1-C_6)$ アルキル、 $\{(C_1-C_6)$ アルキル $NHC(=O)\}$ (C_1-C_6) アルキル又は $\{[(C_1-C_6)$ アルキル] $_2NHC(=O)\}$ (C_1-C_6) アルキルである式 I で示される化合物を得ることができる。

【0307】

(3) R^{1a} 、 R^{1b} 又は R^3 がヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルキルである式 I で示される化合物を、そのメタンスルホネート又はトリフルオロメタンスルホネートに変換し、アジ化ナトリウムで処理して、そして、還元して、 R^{1a} 、 R^{1b} 又は R^3 がアミノ ($C_1 - C_6$) アルキルである式 I で示される化合物を得ることができる。

【0308】

(4) R^{1a} 、 R^{1b} 又は R^3 がアミノ ($C_1 - C_6$) アルキルである式 I で示される化合物を、無水酢酸又は塩化アセチルと反応させて、 R^{1a} 、 R^{1b} 又は R^3 が {アセチルアミノ} ($C_1 - C_6$) アルキルである式 I で示される化合物を得ることができる。

【0309】

(5) R^{1a} 、 R^{1b} 又は R^3 がアミノ ($C_1 - C_6$) アルキルである式 I で示される化合物を、メタンスルホニルクロリドと反応させて、 R^{1a} 、 R^{1b} 又は R^3 が {メタンスルホニルアミノ} ($C_1 - C_6$) アルキルである式 I で示される化合物を得ることができる。

10

【0310】

(6) R^{1a} 又は R^{1b} が ($C_2 - C_6$) アルケニルである式 I で示される化合物を、ヒドロホウ素化して、その後、酸化して、 R^{1a} 又は R^{1b} がヒドロキシ ($C_2 - C_6$) アルキルである式 I で示される化合物を得る。

【0311】

(7) R^3 が ($C_2 - C_6$) アルケニルである式 I で示される化合物を、ヒドロホウ素化して、その後、酸化して、 R^3 がヒドロキシ ($C_2 - C_6$) アルキルである式 I で示される化合物を得る。

20

【0312】

(8) R^{1a} 又は R^{1b} が ($C_2 - C_6$) アルケニルである式 I で示される化合物を、四酸化オスミウム及び N - メチルモルホリン - N - オキシドと反応させて、 R^1 が隣接ジヒドロキシ ($C_2 - C_6$) アルキルである式 I で示される化合物を得ることができる。

【0313】

(9) R^3 が ($C_2 - C_6$) アルケニルである式 I で示される化合物を、四酸化オスミウム及び N - メチルモルホリン - N - オキシドと反応させて、 R^3 が隣接ジヒドロキシ ($C_2 - C_6$) アルキルである式 I で示される隣接ジオール化合物を得ることができる。

【0314】

30

(10) R^{1a} 又は R^{1b} が ($C_2 - C_6$) アルケニルである式 I で示される化合物を、オゾンと反応させ、その後、 $NaBH_4$ で還元して、 R^{1a} 又は R^{1b} がヒドロキシ ($C_1 - C_5$) アルキルである式 I で示される化合物を得ることができる。

【0315】

(11) R^3 が ($C_2 - C_6$) アルケニルである式 I で示される化合物を、オゾンと反応させ、その後、 $NaBH_4$ で還元して、 R^3 がヒドロキシ ($C_1 - C_5$) アルキルである式 I で示される化合物を得ることができる。

【0316】

(12) R^{1a} 、 R^{1b} 又は R^3 がアミノ ($C_1 - C_6$) アルキルである式 I で示される化合物を、($C_1 - C_6$) アルキルイソシアネートと反応させて、 R^{1a} 、 R^{1b} 又は R^3 が ($C_1 - C_6$) アルキルアミノカルボニルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキルである式 I で示される化合物を得ることができる。

40

【0317】

(13) R^{1a} 、 R^{1b} 又は R^3 がアミノ ($C_1 - C_6$) アルキルである式 I で示される化合物を、($C_1 - C_6$) アルキルクロロホルメートと反応させて、 R^{1a} 、 R^{1b} 又は R^3 が ($C_1 - C_6$) アルコキシカルボニルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキルである式 I で示される化合物を得ることができる。

【0318】

(14) R^{1a} 、 R^{1b} 又は R^3 がアミノ ($C_1 - C_6$) アルキルである式 I で示される化合物を、クロロスルホニルイソシアネート又はスルファミドと反応させて、 R^{1a} 、

50

R^{1b} 又は R^3 がアミノスルホニルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキルである式 I で示される化合物を得ることができる。

【0319】

(15) R^{1a} 、 R^{1b} 又は R^3 がアミノ ($C_1 - C_6$) アルキルである式 I で示される化合物を、($C_1 - C_6$) アルキルスルファモイルクロリドと反応させて、 R^{1a} 、 R^{1b} 又は R^3 が ($C_1 - C_6$) アルキルアミノスルホニルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキルである式 I で示される化合物を得ることができる。

【0320】

(16) R^{1a} 、 R^{1b} 又は R^3 がヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルキルである式 I で示される化合物を、クロロスルホニルイソシアネートと反応させて、 R^{1a} 、 R^{1b} 又は R^3 がアミノスルホニルオキシ ($C_1 - C_6$) アルキルである式 I で示される化合物を得ることができる。

10

【0321】

(17) R^{1a} 、 R^{1b} 又は R^3 がヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルキルである式 I で示される化合物を、p-ニトロフェニルクロロホルメート、ペンタフルオロフェニルクロロホルメート又はカルボニルジイミダゾール、その後、アンモニア、($C_1 - C_6$) アルキルアミン又はジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミンと反応させて、 R^{1a} 、 R^{1b} 又は R^3 がアミノカルボキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキルアミノカルボキシ ($C_1 - C_6$) アルキル又はジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノカルボキシ ($C_1 - C_6$) アルキルである式 I で示される化合物を得ることができる。

20

【0322】

(18) R^{1a} 、 R^{1b} 又は R^3 がヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルキルである式 I で示される化合物を、 $POCl_3$ と反応させて、 R^{1a} 、 R^{1b} 又は R^3 が $(HO)_2P(=O)O(C_1 - C_6)$ アルキルである式 I で示される化合物を得ることができる。

【0323】

(19) R^3 がアリル又はホモアリルである式 I で示される化合物を、 $PdCl_2$ 及び $CuCl$ の存在下で酸素と反応させて、それぞれ、 R^3 が 2-オキソプロピル又は 3-オキソブチルである式 I で示される化合物を得ることができる。

【0324】

(20) R^3 が 2-オキソプロピル又は 3-オキソブチルである式 I で示される化合物を、 $MeMgX$ (式中、 X は、 Cl 、 Br 又は I である) と反応させて、それぞれ、 R^3 が 2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は 3-ヒドロキシ-3-メチルプロピルである式 I で示される化合物を得ることができる。

30

【0325】

(21) R^3 が $-CH_2CO_2Me$ である式 I で示される化合物を、 $MeMgX$ (式中、 X は、 Cl 、 Br 又は I である) で処理して、 R^3 が 2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルである式 I で示される化合物を得ることができる。

【0326】

(22) R^3 がアリル又は $-CH_2C(Me)=CH_2$ である式 I で示される化合物を、トリフェニルシラン及びコバルト触媒の存在下で、4-トリルスルホニルシアニドでヒドロシアノ化して、それぞれ、 R^3 が $-CH_2CH(CN)Me$ 又は $-CH_2CMe_2CN$ である式 I で示される化合物を得ることができる。

40

【0327】

(23) R^3 が $CH_2C(Me)_2CN$ である式 I で示される化合物を、 $PdCl_2$ の存在下で、アセトアミドで処理して、 R^3 が $CH_2CMe_2CONH_2$ である式 I で示される化合物を得ることができる。

【0328】

(24) R^3 が $-CH_2C(Me)=CH_2$ である式 I で示される化合物を、3-クロロ過安息香酸、その後、水素化トリエチルホウ素リチウムで処理して、 R^3 が 2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルである式 I で示される化合物を得ることができる。

50

【 0 3 2 9 】

L C - M S 法

方法 1 : Agilent 1200

【 表 2 】

カラム	Waters Xbridge C18 30×4.6mm 2.5μm		
移動相	A: 水 + 0.1% F ₃ CCO ₂ H		
	B: アセトニトリル		
	TIME (min)	A%	B%
	0	90	10
	0.15	90	10
	3.15	10	90
	4.50	10	90
	4.75	20	10
	5.00	20	10
流速	1.2 mL/分		
波長	UV 220、230 又は 254 nm		

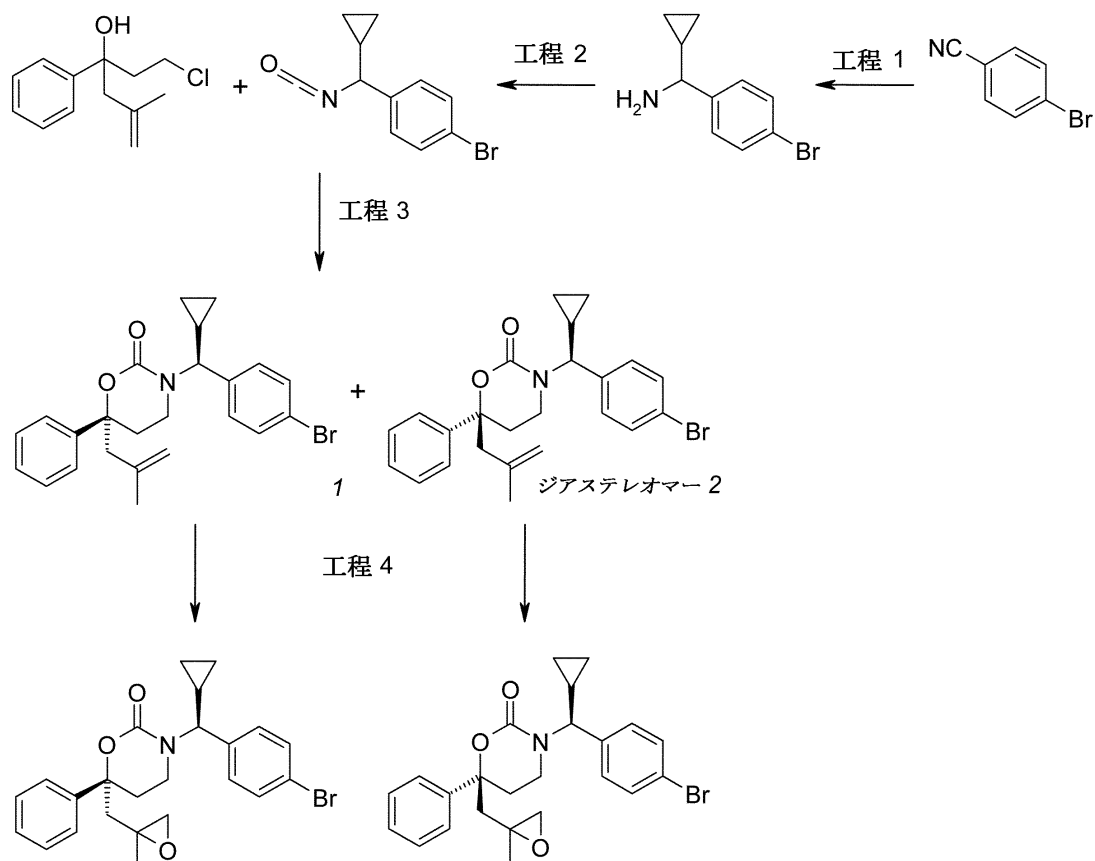
10

20

【 0 3 3 0 】

【 化 5 0 】

調製 1



30

40

【 0 3 3 1 】

工程 1

(4 - ブロモ - フェニル) - シクロプロピル - メチルアミン

50

4 - ブロモ - ベンゾニトリル (6 . 3 0 g) のテトラヒドロフラン溶液 (5 0 mL) を、氷浴で冷却した 0 . 5 M シクロプロピルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液 (2 0 0 mL) に 2 0 分間かけて添加した。得られた溶液を冷却しながら 5 . 5 時間撹拌した後、メタノール (1 0 0 mL) を 2 0 分間かけて添加した。次に、水素化ホウ素ナトリウム (2 . 6 5 g) を滴下し、得られた混合物を一晩かけて室温に温めた。飽和 NaHCO_3 水溶液を添加して、次に、混合物の pH 値を、1 M 塩酸を使用して 8 ~ 9 に調整した。得られた混合物をジクロロメタンで抽出し、合わせた抽出物を水で洗浄し、乾燥させた (MgSO_4) 。溶媒を蒸発させ、残った油状物をジクロロメタンに溶解させた。得られた溶液を 1 M 塩酸で抽出し、合わせた水性抽出物を 4 M NaOH 水溶液で塩基性にした (pH 値、約 8 ~ 9) 。水溶液をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機抽出物を水で洗浄し、乾燥させた (MgSO_4) 。溶媒を蒸発させ、標記化合物を油状物として得た。収量 : 5 . 5 6 g (理論値の 7 2 %) ; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 209/211$ (Br) [$\text{M} + \text{H} - \text{NH}_3$] $^+$

【 0 3 3 2 】

工程 2

1 - ブロモ - 4 - (シクロプロピル - イソシアナト - メチル) - ベンゼン

氷浴で冷却した、 NaHCO_3 (2 . 1 4 g) の水溶液 (5 0 mL) と (4 - ブロモ - フェニル) - シクロプロピル - メチルアミン (2 . 5 0 g) のジクロロメタン溶液 (5 0 mL) との混合物を激しく撹拌しながら、トリホスゲン (1 . 3 1 g) を一度に添加した。冷却浴を取り除き、混合物をさらに 3 0 分間室温で撹拌した。次に、有機相を分離し、乾燥させて (MgSO_4) 、溶媒を蒸発させることで、イソシアネートを油状物として得て、これを次の反応工程にそのまま用いた。収量 : 2 . 8 8 g (定量的) ; 質量スペクトル (ESI^-) : $m/z = 250/252$ (Br) [$\text{M} - \text{H}$] $^-$

【 0 3 3 3 】

工程 3

3 - [(4 - ブロモ - フェニル) - シクロプロピル - メチル] - 6 - (2 - メチル - アリル) - 6 - フェニル - [1 , 3] オキサジナン - 2 - オン

リチウムヘキサメチルジシラジド (1 mol/L テトラヒドロフラン溶液、12 . 6 mL) を、氷浴で冷却した 1 - クロロ - 5 - メチル - 3 - フェニル - ヘキサ - 5 - エン - 3 - オール (2 . 5 7 g) 及び 1 - ブロモ - 4 - (シクロプロピル - イソシアナト - メチル) - ベンゼン (2 . 8 8 g) のテトラヒドロフラン溶液 (7 5 mL) に滴下した (溶液の温度が、25 以下に維持されるような速度で) 。溶液を、冷却浴中、さらに 3 0 分間撹拌し、室温でさらに 6 0 分間撹拌した。次に、酢酸 (1 . 6 mL) の水溶液 (4 0 mL) を反応混合物にゆっくり添加した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、残渣を tert - ブチルメチルエーテルに溶かした。得られた溶液を水で洗浄し、乾燥させて (MgSO_4) 、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付して (シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 0 : 1 0 4 0 : 6 0) 、ジステレオマー 1 を白色固体として、ジステレオマー 2 を樹脂様固体として得た。

【 0 3 3 4 】

ジステレオマー 1 : 収量 : 1 . 3 2 g (理論値の 2 6 %) ; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 440/442$ (Br) [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) -0.13 - -0.66 (m, 1H), 約 -0.02-0.07 (m, 1H), 0.33-0.42 (m, 1H), 0.60-0.68 (m, 1H), 1.03-1.14 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.45-約 2.48 (m, 1H), 2.57 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, AB-シグナルの A 部分), 2.61 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, AB-シグナルの B 部分), 2.79-2.91 (m, 2H), 4.35 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.60 (m_c , 1H), 4.76 (m_c , 1H), 7.27-7.44 (m, 7H), 7.55 (dm, $J = 8.5$ Hz, 2H)

ジステレオマー 2 : 収量 : 1 . 4 9 g (理論値の 3 0 %) ; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 440/442$ (Br) [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 0.32 - 0.44 (m, 2 H), 0.52-0.60 (m, 1H), 0.71-0.79 (m, 1H), 1.34-1.44 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 2.17-2.27 (m, 1H), 2.37-約 2.50 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 4.38 (d, $J = 10.3$ Hz,

10

20

30

40

50

1H), 4.60 (m_c, 1H), 4.78 (m_c, 1H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (dm, J = 8.3 Hz, 2H), 7.30-7.41 (m, 5H)

【0335】

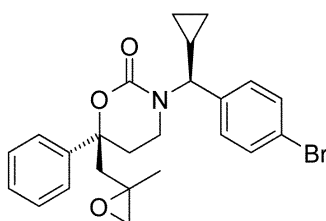
ジアステレオマーの立体化学分析は、その ¹H NMR データと公知の類似体の 3 - [(S) - 1 - (4 - ブロモ - フェニル) - エチル] - (S) - 6 - (2 - メチル - アリル) - 6 - フェニル - [1, 3] オキサジナン - 2 - オン及び 3 - [(S) - 1 - (4 - ブロモ - フェニル) - エチル] - (R) - 6 - (2 - メチル - アリル) - 6 - フェニル - [1, 3] オキサジナン - 2 - オンのデータの比較に基づく。

【0336】

工程 4

3 - [(4 - ブロモ - フェニル) - シクロプロピル - メチル] - 6 - (2 - メチル - オキシラニルメチル) - 6 - フェニル - [1, 3] オキサジナン - 2 - オン (記載のジアステレオマーのラセミ混合物)

【化 5 1】

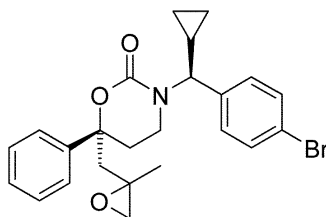


ジクロロメタン (15 mL) に溶解した 3 - [(4 - ブロモ - フェニル) - シクロプロピル - メチル] - 6 - (2 - メチル - アリル) - 6 - フェニル - [1, 3] オキサジナン - 2 - オン (工程 3 のジアステレオマー 2 ; 1.60 g) を、5 に冷却した 3 - クロロ過安息香酸 (77%、0.94 g) のジクロロメタン溶液 (15 mL) に添加した。溶液を室温で 3 時間撹拌した後、別の 3 - クロロ過安息香酸 (77%、0.13 g) を添加した。溶液を室温でさらに 1.5 時間撹拌した後、10% Na₂S₂O₃ 水溶液 (10 mL) 及び飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) を添加し、得られた混合物をさらに 30 分間撹拌した。ジクロロメタン (20 mL) を添加し、有機相を分離して、10% Na₂S₂O₃ 水溶液と飽和 NaHCO₃ 水溶液の 1 : 1 混合物で洗浄した。次に、有機相を水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、標記化合物を得た。収量 : 1.86 g (純度約 85 ~ 90%、定量的) ; LC - MS (方法 1) : t_R = 4.00 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 456 / 458 (Br) [M + H]⁺

【0337】

3 - [(4 - ブロモ - フェニル) - シクロプロピル - メチル] - 6 - (2 - メチル - オキシラニルメチル) - 6 - フェニル - [1, 3] オキサジナン - 2 - オン (記載のジアステレオマーのラセミ混合物)

【化 5 2】



標記化合物を、3 - [(4 - ブロモ - フェニル) - シクロプロピル - メチル] - 6 - (2 - メチル - アリル) - 6 - フェニル - [1, 3] オキサジナン - 2 - オン (工程 3 のジアステレオマー 1) から、上記ジアステレオマーに記載の同様の手順に従って調製した。

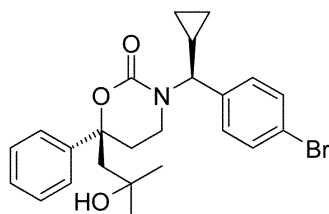
LC-MS (方法1) : $t_R = 4.02$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 456 / 458$ (Br) [M+H]⁺

【0338】

実施例 1

3 - [(4 - ブロモ - フェニル) - シクロプロピル - メチル] - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 6 - フェニル - [1, 3] オキサジナン - 2 - オン (記載のジアステレオマーのラセミ混合物)

【化53】



10

水素化トリエチルホウ素リチウム (1 mol/L テトラヒドロフラン溶液、4.9 mL) を、氷冷した 3 - [(4 - ブロモ - フェニル) - シクロプロピル - メチル] - 6 - (2 - メチル - オキシラニルメチル) - 6 - フェニル - [1, 3] オキサジナン - 2 - オン (工程3で得られたジアステレオマー2から処理された化合物 ; 1.86 g、純度約85~90%) のテトラヒドロフラン溶液 (15 mL) に、溶液の温度が10℃以下に維持されるような速度で添加した。得られた溶液を、冷却浴中でさらに一時間攪拌し、室温でさらに3時間攪拌した。次に、溶液を氷浴中で冷却し、水 (7 mL) を慎重に添加して反応をクエンチした。塩酸及び酢酸エチルを添加した後、有機相を分離し、食塩水で洗浄し、乾燥させた (MgSO₄)。溶媒を蒸発させ、標記化合物を得た。収量 : 1.45 g (理論値の88%) ; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 458 / 460$ (Br) [M+H]⁺

20

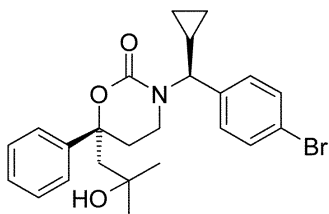
【0339】

実施例 2

3 - [(4 - ブロモ - フェニル) - シクロプロピル - メチル] - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 6 - フェニル - [1, 3] オキサジナン - 2 - オン (記載のジアステレオマーのラセミ混合物)

30

【化54】



40

標記化合物を、3 - [(4 - ブロモ - フェニル) - シクロプロピル - メチル] - 6 - (2 - メチル - オキシラニルメチル) - 6 - フェニル - [1, 3] オキサジナン - 2 - オン (工程3で得られたジアステレオマー1から処理した化合物) から、実施例1に記載の同様の手順に従って調製した。LC-MS (方法1) : $t_R = 4.01$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 458 / 460$ (Br) [M+H]⁺

【0340】

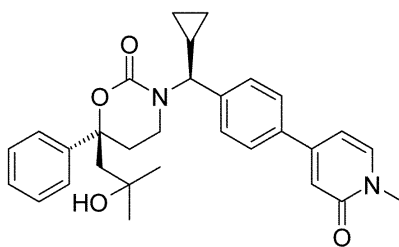
実施例 3

3 - { シクロプロピル - [4 - (1 - メチル - 2 - オクソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - フェニル] - メチル } - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 6 - フェニル - [1, 3] オキサジナン - 2 - オン (記載のジアステレオマーのラセミ

50

混合物)

【化55】



10

2 Mの Na_2CO_3 水溶液(0.69 mL)を、4-ブromo-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン(0.14 g)及び3-{シクロプロピル-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-メチル}-6-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-2-オン(純粋なジアステレオマー; 0.35 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)混合物に添加した。得られた混合物をアルゴンで10分間スパージした後、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロ-パラジウム(II)ジクロロメタン錯体(57 mg)を添加した。混合物を100℃に加熱し、この温度で4時間撹拌した。混合物を周囲温度に冷ました後、水を添加し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を、水及び食塩水で洗浄し、乾燥させた(MgSO_4)。溶媒を蒸発させ、残渣を逆相HPLCで精製し(メタノール/水/ NH_4OH)、標記化合物を得た。収量: 0.36 g(理論値の52%); LC-MS(方法1): $t_R = 3.31$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 487 [M+H]^+$

20

【0341】

ラセミ混合物を、また、キラル相クロマトグラフィー[Daicel IA、250 mm×4.6 mm、4 mL/分、 scCO_2 /メタノール(ジエチルアミン含有)]で、そのエナンチオマーに分割した。

実施例3a(=実施例7): 3-{(S)-シクロプロピル-[4-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-フェニル]-メチル}-(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-2-オン、及び

30

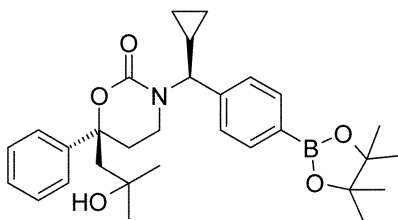
実施例3b: 3-{(R)-シクロプロピル-[4-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-フェニル]-メチル}-(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-2-オン

【0342】

3-{シクロプロピル-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-メチル}-6-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-2-オン(記載のジアステレオマーのラセミ混合物)

【化56】

40



撹拌子、酢酸カリウム(1.23 g)、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.18 g)、3-[(4-ブromo-フェニル)-シクロプロピル-メチル]-6-(2-ヒドロキシ-

50

2 - メチル - プロピル) - 6 - フェニル - [1 , 3] オキサジナン - 2 - オン (実施例 1 の化合物 ; 1 . 4 5 g) 及びジメチルスルホキシド (2 0 mL) を入れたフラスコを、アルゴンで 1 0 分間スパージした。次に、[1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロ - パラジウム (II) ジクロロメタン錯体 (0 . 2 9 g) を添加し、混合物を 9 0 ° に加熱して、この温度で 2 . 5 時間撹拌した。混合物を周囲温度に冷ました後、水及び酢酸エチルを添加し、得られた混合物を Celite で濾過した。濾液の水相を分離し、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機抽出物及び濾液の有機相を合わせ、水及び食塩水で洗浄し、乾燥させた (MgSO_4)。溶媒を蒸発させ、残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し (シクロヘキサン / 酢酸エチル 1 : 1 → 1 : 4)、標記化合物を得た。収量 : 1 . 1 4 g (理論値の 7 1 %) ; LC - MS (方法 1) : $t_R = 2 . 9 1$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 506$ [$M + H$]⁺

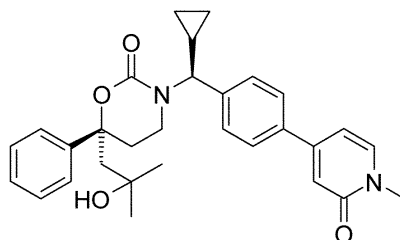
10

【 0 3 4 3 】

実施例 4

3 - { シクロプロピル - [4 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - フェニル] - メチル } - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 6 - フェニル - [1 , 3] オキサジナン - 2 - オン (記載のジアステレオマーのラセミ混合物)

【 化 5 7 】



20

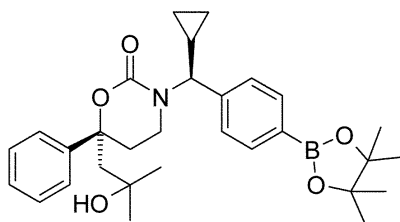
標記化合物を、3 - { シクロプロピル - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - メチル } - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 6 - フェニル - [1 , 3] オキサジナン - 2 - オン (調製は下記参照) 及び 4 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピリジン - 2 - オンから、実施例 3 に記載の同様の手順に従って調製した。LC - MS (方法 1) : $t_R = 3 . 5 7$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 487$ [$M + H$]⁺

30

【 0 3 4 4 】

3 - { シクロプロピル - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - メチル } - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 6 - フェニル - [1 , 3] オキサジナン - 2 - オン (記載のジアステレオマーのラセミ混合物)

【 化 5 8 】



40

標記化合物を、3 - [(4 - ブロモ - フェニル) - シクロプロピル - メチル] - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 6 - フェニル - [1 , 3] オキサジナン - 2 - オン (実施例 2 の化合物) から、実施例 3 に記載の同様の手順に従って調製した。LC - MS (方法 1) : $t_R = 2 . 9 1$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 506$ [

50

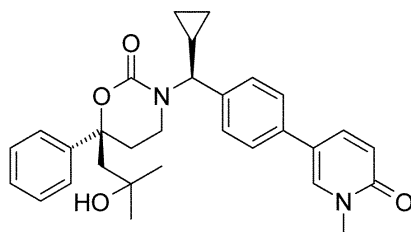
$M + H]^+$

【 0 3 4 5 】

実施例 5

3 - {シクロプロピル - [4 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - メチル } - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 6 - フェニル - [1 , 3] オキサジナン - 2 - オン (記載のジアステレオマーのラセミ混合物)

【 化 5 9 】



10

標記化合物を、3 - {シクロプロピル - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - メチル } - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 6 - フェニル - [1 , 3] オキサジナン - 2 - オン (調製は実施例 3 参照) 及び 5 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピリジン - 2 - オンから、実施例 3 に記載の同様の手順に従って調製した。LC - MS (方法 1) : $t_R = 3.34$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 487 [M + H]^+$

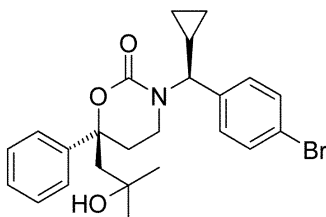
20

【 0 3 4 6 】

実施例 6

3 - [(S) - (4 - ブロモ - フェニル) - シクロプロピル - メチル] - (S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 6 - フェニル - [1 , 3] オキサジナン - 2 - オン

【 化 6 0 】



30

標記化合物を、3 - [(S) - (4 - ブロモ - フェニル) - シクロプロピル - メチル] - (S) - 6 - (2 - メチル - オキシラニルメチル) - 6 - フェニル - [1 , 3] オキサジナン - 2 - オン (調製法 1 と同様に、(S) - (4 - ブロモ - フェニル) - シクロプロピル - メチルアミンから調製) から、実施例 1 に記載の同様の手順に従って調製した。LC - MS (方法 1) : $t_R = 4.01$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 458 / 460 (Br) [M + H]^+$

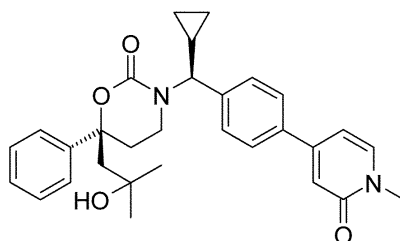
40

【 0 3 4 7 】

実施例 7 (= 実施例 3 a)

3 - { (S) - シクロプロピル - [4 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - フェニル] - メチル } - (S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 6 - フェニル - [1 , 3] オキサジナン - 2 - オン

【化 6 1】



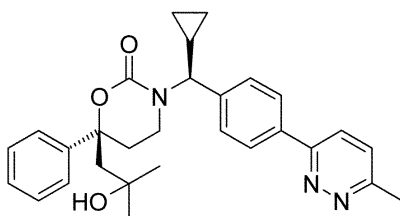
標記化合物を、3 - { (S) - シクロプロピル - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - メチル } - (S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 6 - フェニル - [1 , 3] オキサジナン - 2 - オン { 3 - [(S) - (4 - ブロモ - フェニル) - シクロプロピル - メチル] - (S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 6 - フェニル - [1 , 3] オキサジナン - 2 - オンから実施例 3 の中間体と同様にして調製 } 及び 4 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピリジン - 2 - オンから、実施例 3 に記載の同様の手順に従って調製した。LC - MS (方法 1) : $t_R = 3.34$ 分 ; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 487$ [$M + H$] ⁺

【 0 3 4 8 】

実施例 8

3 - { (S) - シクロプロピル - [4 - (6 - メチル - ピリダジン - 3 - イル) - フェニル] - メチル } - (S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 6 - フェニル - [1 , 3] オキサジナン - 2 - オン

【化 6 2】



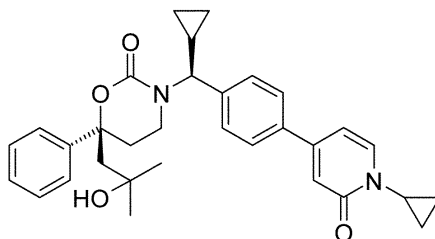
標記化合物を、3 - { (S) - シクロプロピル - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - メチル } - (S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 6 - フェニル - [1 , 3] オキサジナン - 2 - オン { 3 - [(S) - (4 - ブロモ - フェニル) - シクロプロピル - メチル] - (S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 6 - フェニル - [1 , 3] オキサジナン - 2 - オンから実施例 3 の中間体と同様にして調製 } 及び 3 - クロロ - 6 - メチル - ピリダジンから、実施例 3 に記載の同様の手順に従って調製した。LC - MS (方法 1) : $t_R = 3.39$ 分 ; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 472$ [$M + H$] ⁺

【 0 3 4 9 】

実施例 9

3 - { (S) - シクロプロピル - [4 - (1 - シクロプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - フェニル] - メチル } - (S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 6 - フェニル - [1 , 3] オキサジナン - 2 - オン

【化 6 3】

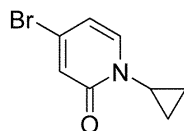


標記化合物を、3 - { (S) - シクロプロピル - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - メチル } - (S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 6 - フェニル - [1 , 3] オキサジナン - 2 - オン { 3 - [(S) - (4 - ブロモ - フェニル) - シクロプロピル - メチル] - (S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 6 - フェニル - [1 , 3] オキサジナン - 2 - オンから実施例 3 の中間体と同様にして調製 } 及び 4 - ブロモ - 1 - シクロプロピル - 1 H - ピリジン - 2 - オンから、実施例 3 に記載の同様の手順に従って調製した。LC - MS (方法 1) : $t_R = 3.49$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 513 [M + H]^+$

【 0 3 5 0 】

4 - ブロモ - 1 - シクロプロピル - 1 H - ピリジン - 2 - オン

【化 6 4】



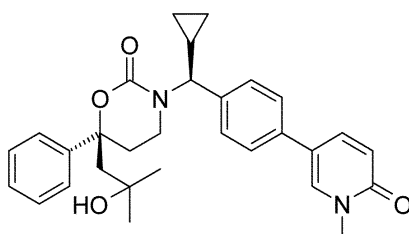
撹拌子、4 - ブロモ - 1 H - ピリジン - 2 - オン (1 . 8 0 g)、シクロプロピルボロン酸 (2 . 0 0 g)、 $Cu(OOCCH_3)_2$ (2 . 0 0 g)、2 , 2 ' - ビピリジン (1 . 7 0 g)、 Na_2CO_3 (2 . 4 7 g) 及び 1 , 2 - ジクロロエタン (7 5 mL) を入れたフラスコを、70 に加熱し、混合物を、空气中、この温度で一晩撹拌した。次に、別のシクロプロピルボロン酸 (0 . 5 0 g) 及び Na_2CO_3 (0 . 5 5 g) を添加して、混合物を還流温度で、追加で 4 時間さらに撹拌した。周囲温度に冷ました後、 NH_4Cl 水溶液を添加し、得られた混合物をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ ($MgSO_4$)、溶媒を蒸発させた。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し (シクロヘキサン / 酢酸エチル 50 : 50 35 : 65)、標記化合物を油状物として得て、これを静置して結晶化させた。収量 : 0 . 8 2 g (理論値の 37 %) ; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 214 / 216 (Br) [M + H]^+$

【 0 3 5 1 】

実施例 10

3 - { (S) - シクロプロピル - [4 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - メチル } - (S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 6 - フェニル - [1 , 3] オキサジナン - 2 - オン

【化 6 5】



10

20

30

40

50

標記化合物を、3 - { (S) - シクロプロピル - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - メチル } - (S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 6 - フェニル - [1 , 3] オキサジナン - 2 - オン { 3 - [(S) - (4 - ブロモ - フェニル) - シクロプロピル - メチル] - (S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 6 - フェニル - [1 , 3] オキサジナン - 2 - オンから実施例 3 の中間体と同様にして調製 } 及び 5 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピリジン - 2 - オンから、実施例 3 に記載の同様の手順に従って調製した。LC - MS (方法 1) : $t_R = 3.35$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 487$ [M + H]⁺

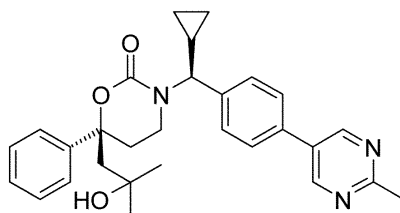
10

【 0 3 5 2 】

実施例 1 1

3 - { (S) - シクロプロピル - [4 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - フェニル] - メチル } - (S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 6 - フェニル - [1 , 3] オキサジナン - 2 - オン

【 化 6 6 】



20

標記化合物を、3 - { (S) - シクロプロピル - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - メチル } - (S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 6 - フェニル - [1 , 3] オキサジナン - 2 - オン { 3 - [(S) - (4 - ブロモ - フェニル) - シクロプロピル - メチル] - (S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 6 - フェニル - [1 , 3] オキサジナン - 2 - オンから実施例 3 の中間体と同様にして調製 } 及び 5 - ブロモ - 2 - メチル - ピリミジンから、実施例 3 に記載の同様の手順に従って調製した。LC - MS (方法 1) : $t_R = 3.28$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 472$ [M + H]⁺

30

【 0 3 5 3 】

生物学的試験実施例 1

試験化合物による 1 1 - HSD 1 の *in vitro* 阻害を、HTRF (均一時間分解蛍光) 技術 (cisbio international, France) を用いて、ヒト肝臓ミクロソームでコルチステロンから生成するコルチゾールを検出し測定した。簡単に述べると、化合物を、NADPH (200 μ M) 及びコルチゾン (80 nM) を含有するトリスバッファー (20 mM トリス、5 mM EDTA、pH 6.0) 中、37 °C で 1 時間インキュベートした。次に、この反応で生成するコルチゾールを、2 種の HTRF コンジュゲート、即ち、XL665 結合コルチゾール及びユーロピウムクリプテート標識抗コルチゾール抗体を用いる競合免疫測定法で検出した。検出反応に必要なインキュベート時間は通常 2 時間であった。コルチゾール量は、ウェルの時間分解蛍光を計測し決定した (Ex 320 / 75 nm ; Em 615 / 8.5 nm 及び 665 / 7.5 nm)。次に、2 つの発光シグナルの比を算出する (Em 665 * 10000 / Em 615)。各アッセイでは、化合物の代わりに非阻害コルチゾール生成のためのコントロールとして溶剤コントロールを用いたインキュベーション (100 % CTL ; 「高値」) ならびに完全阻害酵素及びコルチゾールバックグランドのためのコントロールとしてカルベノキソロンを用いたインキュベーション (0 % CTL ; 「低値」) を行った。また、各アッセイでは、蛍光データをコルチゾール濃度に変換するためのコルチゾールの検量線を作製した。各化合物の阻害率をカルベノキソロンシグナル対して決定し、

40

50

IC₅₀ 曲線を作製した。

【0354】

上記のように決定された 11 - HSD1 阻害活性を表 1 にまとめる。

【0355】

【表 3】

表 1.

実施例	IC ₅₀ [nM]	実施例	IC ₅₀ [nM]
1	65	6	53
2	960	7 (=3a)	64
3	111	8	29
3b	>4500	9	38
4	>>10000	10	70
5	35	11	54

【0356】

本発明の化合物は、コルチゾールレベルを減少させることが疾患状態の処置に有効である障害又は疾患の改善又は処置に有用である。従って、本発明の化合物は、糖尿病（例えば、II 型糖尿病）、肥満、代謝症候群の症状、耐糖能異常、高血糖、高血圧、高脂血症、インスリン耐性、心血管疾患、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症、リポジストロフィ、骨粗しょう症、緑内障、クッシング症候群、アジソン病、グルココルチコイド治療に伴う内臓脂肪肥満、鬱病、不安症、アルツハイマー病、認知症、認知低下（加齢関連認知低下も含む）、多嚢胞性卵巣症候群、不妊症及び性腺機能亢進症の治療又は予防に使用することができる。本発明の化合物は、アルコール性肝臓疾患を伴う偽クッシング症候群の治療薬として使用することができる。さらに、本化合物は、免疫系の B 細胞及び T 細胞の機能を調節するため、結核、レプロシー及び乾癬などの疾患の処置に使用することができる。これらは、また、特に糖尿病患者での創傷治癒の促進に使用することができる。

【0357】

11 - HSD1 活性に関連するさらなる疾患又は障害には、脂質疾患、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低 HDL レベル、高 LDL レベル、血管再狭窄、膵臓炎、腹部肥満、神経変性疾患、網膜症、腎症、神経障害、糖尿病、冠動脈性心疾患、脳卒中、末梢血管疾患、クッシング症候群、高インスリン血症、ウイルス性疾患及び X 症候群からなる群より選択される疾患又は障害が挙げられる。さらに、11 - HSD1 活性に関連した疾患には、アルコール性肝臓疾患を伴う偽クッシング症候群がある。

【0358】

本発明の医薬組成物は、本発明の 11 - HSD1 阻害剤の代わりに又は追加して、本発明の 11 - HSD1 阻害剤の薬学的に許容し得る塩及びそのための一つ以上の薬学的に許容し得る担体を含むことができる。あるいは、本発明の医薬組成物は、その医薬組成物に唯一の薬学的に活性な薬剤として、本発明の 11 - HSD1 阻害剤の化合物又はその薬学的塩を含むことができる。開示の 11 - HSD1 阻害剤は、糖尿病、脂質異常症、心血管疾患、高血圧、肥満、癌又は緑内障の処置に、単独で又は一つ以上の追加薬剤との併用療法で使用することができる。

【0359】

本発明の組成物は、11 - HSD1 阻害剤である。前記組成物は、11 - HSD1 に対して、約 1,000 nM 以下、好ましくは、約 100 nM 以下、より好ましくは、約 50 nM 以下、さらにより好ましくは、約 5 nM 以下、最も好ましくは約 1 nM 以下の平均阻害定数（IC₅₀）を示す化合物を含有する。

【0360】

本発明は、それを必要とする対象において、11 - HSD1 が関与する障害を処置又

は改善するための治療方法を包含し、前記方法は、それを必要とする対象に有効量の本発明の 11 - HSD1 阻害剤又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、若しくは薬学的に許容し得る塩あるいはその組成物を投与することを含む。本明細書で使用する、「処置する」又は「処置」は、治療的又は予防的処置の両方を含む。治療的処置には、疾患又は病態に関連する症状を緩和することならびに／あるいは疾患又は病態を有する対象の延命を行うことを包含する。予防的処置には、疾患又は病態を発症するリスクのある対象において疾患又は病態の発症を遅らせること、あるいは、疾患又は病態を発症するリスクのある対象において、対象が今後疾患又は病態を発症する可能性を低下させることを包含する。

【0361】

本発明の実施態様は、糖尿病、脂質異常症、心血管疾患、高血圧、肥満症、癌又は緑内障の処置のために、本発明の 11 - HSD1 阻害化合物又はその組成物を一つ以上の追加薬剤との併用療法で投与することを含む。糖尿病の処置のための薬剤には、インスリン、例えば、ヒューマリン（登録商標）（Eli Lilly）、ランタス（登録商標）（Sanofi Aventis）、ノボリン（Novo Nordisk）及びエクスペラ（登録商標）（Pfizer）；PPAR アゴニスト、例えば、アバンディア（登録商標）（ロシグリタゾンマレイン酸塩、GSK）及びアクトス（登録商標）（ピオグリタゾン塩酸塩、Takeda/Eli Lilly）；スルホニルウレア、例えば、アマリール（登録商標）（グリメピリド、Sanofi Aventis）、ディアベタ（登録商標）（グリブリド、Sanofi Aventis）、ミクロナーゼ（登録商標）／グリナーゼ（登録商標）（グリブリド、Pfizer）及びグルコトロール（登録商標）／グルコトロールXL（登録商標）（グリピジド、Pfizer）；メグリチニド、例えば、プランジン（登録商標）／ノボノーム（登録商標）（レパグリニド、Novo Nordisk）、スターリックス（登録商標）（ナテグリニド、Novartis）及びグルファスト（登録商標）（ミチグリニド、Takeda）；ピグアニド、例えば、グルコファーズ（登録商標）／グルコファーズXR（登録商標）（メトホルミンHCl、Bristol Myers Squibb）及びグルメツア（メトホルミンHCl、Depomed）；チアゾリジンジオン；アミリンアナログ、GLP-1 アナログ；DPP-IV 阻害剤；PTB-1B 阻害剤；プロテインキナーゼ阻害剤（AMP 活性化プロテインキナーゼ阻害剤を含む）；グルカゴンアンタゴニスト、グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3 阻害剤；グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤；グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤；ナトリウム-グルコース共輸送体阻害剤及び-グルコシダーゼ阻害剤、例えば、プレコース（登録商標）／グルコバイ（登録商標）／プランダーゼ（登録商標）／グルコール（登録商標）（アカルボース、Bayer）及びグリセット（登録商標）（ミグリトール、Pfizer）が挙げられる。脂質異常症及び心血管疾患の処置のための薬剤には、スタチン、フィブラート及びエゼチミブが挙げられる。高血圧の処置のための薬剤には、-遮断薬、-遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、利尿薬、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤、ACE 及び中性エンドペプチダーゼ（NEP）の二重阻害剤、アンジオテンシン受容体遮断薬（ARB）、アルドステロンシンターゼ阻害剤、アルドステロン受容体アンタゴニスト又はエンドセリン受容体アンタゴニストが挙げられる。肥満症の処置のための薬剤には、オルリスタット、フェンテルミン、シブトラミン及びリモナバントが挙げられる。

【0362】

本発明の実施態様は、本発明の 11 - HSD1 阻害化合物又はその組成物を一つ以上の他の 11 - HSD1 阻害剤との併用療法で、あるいは、アバングメット（登録商標）（メトホルミンHCl 及びロシグリタゾンマレイン酸塩、GSK）；アバングリル（登録商標）（グリメピリド及びロシグリタゾンマレイン酸塩、GSK）；メタグリップ（登録商標）（グリピジド及びメトホルミンHCl、Bristol Myers Squibb）；及びグルコパンス（登録商標）（グリブリド及びメトホルミンHCl、Bristol Myers Squibb）などの併用製品と共に投与することを含む。

【0363】

本発明の化合物は、種々の経口及び非経口投与剤形で調製及び投与することができる。

従って、本発明の化合物は、注射、即ち、静脈内、筋肉内、皮内、皮下、十二指腸内又は腹腔内投与することができる。さらに、本発明の化合物は、鼻腔内又は経皮投与することができる。下記の投与剤形には、活性成分として、本発明の化合物又は本発明の化合物の対応する薬学的に許容し得る塩を含むことができることは当業者には明らかであろう。

【0364】

本発明の化合物から医薬組成物を調製するための、薬学的に許容し得る担体は、固体又は液体であってもよい。固体製剤には、粉剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、坐剤及び分散性顆粒剤が挙げられる。固体担体は、希釈剤、香味剤、可溶化剤、潤滑剤、懸濁剤、結合剤、防腐剤、錠剤崩壊剤又は封入材料としても作用することができる一つ以上の物質とすることができる。

10

【0365】

粉剤では、担体は、微粉化活性成分との混合物である微粉化固体である。

【0366】

錠剤では、活性成分を必要な結合特性を有する担体と適切な比率で混合し、所望の形状及びサイズに圧縮する。

【0367】

粉剤及び錠剤は、好ましくは、約1～約70%の活性成分を含有する。適切な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ロウ、ココアバターなどである。錠剤、粉剤、カシェ剤、

20

トローチ剤、速溶解性のストリップ (fast-melt strips)、カプセル剤及び丸剤は、経口投与に適した活性成分を含有する固体投与剤形として使用することができる。

【0368】

坐剤を調製するために、脂肪酸グリセリドの混合物などの低融点ロウ又はココアバターを最初に溶融し、活性成分を攪拌しながら均一に分散させる。次に、溶融した均一混合物を適当なサイズの鋳型に注ぎ、冷却して固化させる。

【0369】

液体製剤には、液剤、懸濁剤、停留かん腸剤及び乳剤、例えば、水又はプロピレングリコール水溶液が挙げられる。非経口注射のために、液体製剤は、ポリエチレングリコール水溶液に液体の形態で製剤化することができる。

30

【0370】

経口投与に適する水性液剤は、活性成分を水に溶解させて、必要であれば、適切な着色剤、香味剤、安定剤及び増粘剤を添加して調製することができる。経口投与のための水性懸濁剤は、微粉化活性成分を、粘性物質、例えば、天然又は合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム及び他の周知の懸濁剤と共に水に分散させて調製することができる。

【0371】

医薬組成物は、好ましくは単回投与剤形である。そのような形態では、組成物は、適切な量の活性成分を含有する単回用量に分割する。単回投与剤形は、包装製剤とすることができる。その包装には、バイアル又はアンプル中、分割量の、例えば、錠剤、粉剤及びカプセル剤を含むものが挙げられる。また、単回投与剤形は、錠剤、カシェ剤、カプセル剤又はトローチ剤それ自体とすることができ、あるいは、包装形態にこれらのいずれかを適当量含むようにしてもよい。

40

【0372】

単回用量製剤の活性成分の量は、約0.1mg～約1000.0mg、好ましくは、約0.1mg～約100mgで変更又は調整することができる。しかしながら、用量は、患者、処置する病気の重症度及び使用する化合物の要件に基づき変更することが可能である。特定の状況における適切な用量の決定は、当技術分野の範囲内である。また、本医薬組成物は、必要があれば、他の適当可能な治療薬を含有することもできる。

【0373】

50

治療的処置において、あるいは、11 - HSD 1 阻害剤又は細胞のコルチゾール産生の阻害剤としての使用方法として、活性成分は、好ましくは、上記開示のように、固体投与剤形で経口投与され、その用量が、一日に一回以上投与される場合、一日あたり約 0.1 mg ~ 約 100 mg の用量で実施する。

【0374】

本明細書で言及する全ての刊行物、特許及び特許出願は、あたかも、各々個別の刊行物、特許又は特許出願が参照により組み込まれたとして具体的及び個別に示される場合と同程度に、参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に記載の実施例及び実施態様は、例示の目的にのみ記載していることを理解されたい。そして、本発明は、添付の特許請求の範囲の適切な範囲又は公正な意味から逸脱することなく修正、変更および変化を実施できることは明らかであろう。

10

【0375】

本発明は、特に、その実施態様を参照して示され、記載されるが、本明細書において、添付の特許請求の範囲により包含される本発明の範囲から逸脱することなく形態及び詳細の様々な変更が可能であることは当業者には明らかであろう。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/5355	(2006.01)	A 6 1 K	31/5355	
A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
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	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	27/06	(2006.01)	A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	15/08	(2006.01)	A 6 1 P	15/08	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	

(72)発明者 ヒンメルスバッハ, フランク

ドイツ国、5 5 2 1 6 インゲルハイム・アム・ライン、ピンガー・シュトラッセ 1 7 3、ツェーデー・パテント

審査官 東 裕子

(56)参考文献 特表2010-534654(JP, A)

特表2010-519304(JP, A)

特表2011-515398(JP, A)

特表2011-511790(JP, A)

特表2011-503068(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

CAplus/REGISTRY(STN)