

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4368683号
(P4368683)

(45) 発行日 平成21年11月18日(2009.11.18)

(24) 登録日 平成21年9月4日(2009.9.4)

(51) Int.Cl.	F 1	
CO7D 249/08 (2006.01)	CO7D 249/08	512
CO7D 249/12 (2006.01)	CO7D 249/08	530
CO7D 401/12 (2006.01)	CO7D 249/08	535
CO7D 405/04 (2006.01)	CO7D 249/12	510
CO7D 405/06 (2006.01)	CO7D 249/12	511

請求項の数 1 (全 89 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-565409 (P2003-565409)	(73) 特許権者	390023526
(86) (22) 出願日	平成15年1月28日 (2003.1.28)		メルク エンド カムパニー インコーポ
(65) 公表番号	特表2005-525326 (P2005-525326A)		レーテッド
(43) 公表日	平成17年8月25日 (2005.8.25)		MERCK & COMPANY INC
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/002558		OPERATED
(87) 国際公開番号	W02003/065983		アメリカ合衆国、ニュージャージー、ロー
(87) 国際公開日	平成15年8月14日 (2003.8.14)		ウエイ、イースト リンカーン アヴェニ
審査請求日	平成17年8月3日 (2005.8.3)		ュー 126
(31) 優先権主張番号	60/353,592	(74) 代理人	100062007
(32) 優先日	平成14年2月1日 (2002.2.1)		弁理士 川口 義雄
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100113332
			弁理士 一入 章夫
		(74) 代理人	100114188
			弁理士 小野 誠

最終頁に続く

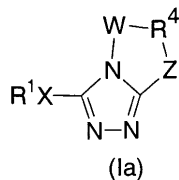
(54) 【発明の名称】 糖尿病、肥満症および脂質代謝異常の治療に有用な 11-β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造式 I a :

【化 3】



〔式中〕

R¹ は、非置換またはハロゲン、OCH₃、OCF₃、CH₃、CF₃ およびフェニルから独立して選択される 1 個から 5 個の置換基によって置換されているアダマンチルであって、前記フェニルは非置換または 1 個から 3 個のハロゲンによって置換されており；

X は、CH₂ および単結合からなる群から選択され；

W および Z は単結合であり；および

R⁴ は、

C₃ - ₈ アルキレン基の隣接する 2 つの炭素原子の間に、O および NR^b から選択される 1 個のヘテロ原子を場合によっては含有し、R⁴ が C₃ - ₈ アルキレン基の場合は、1 つから 2 つの炭素 - 炭素二重結合を場合によっては含有し、また、前記 C₃ - ₈ アルキレ

ン基の2個の非隣接炭素原子を結合している炭素 - 炭素単結合も場合によっては含む、 C_{3-8} アルキレン基、または

C_{4-8} シクロアルキル基であって；

前記 R^b は、水素および、非置換またはゼロ個から5個のフッ素およびゼロ個から1個のフェニルから独立して選択される1個から6個の置換基によって置換されている C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、前記フェニルは、非置換または、ハロゲン、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 および OCF_3 から独立して選択される1個から3個の置換基により置換されており；

前記 R^4 は、非置換または1個から5個の R^c 置換基によって置換されており、 R^c の各々は、ハロゲン、 OH 、 OCH_3 、 OCF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、フェニル、ピフェニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、2個の隣接した炭素に架橋しているエポキシド基、および R^4 の1個の炭素上にジェミナル二置換されている1,3-ジオキサニルから独立して選択され、前記 C_{1-6} アルキルおよび C_{2-6} アルケニルの各々は、非置換または、ゼロ個から3個のハロゲンならびにフェニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、1個の炭素上にジェミナル二置換されている1,3-ジオキサニルおよび CN から選択されるゼロ個から2個の基から独立して選択される1個から5個の置換基によって置換されており、前記フェニル、ピフェニルおよび C_{3-8} シクロアルキルの各々は、 R^c としてまたは R^c 上の置換基として、非置換または、ハロゲン、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 および OCF_3 から独立して選択される1個から3個の基によって置換されており；

前記 R^4 は、縮合フェニル環、ベンゾジオキシニル環、またはジヒドロベンゾジオキシニル環の場合によっては有し、前記フェニル環、ベンゾジオキシニル環、およびジヒドロベンゾジオキシニル環は、非置換またはハロゲン、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 および OCF_3 から独立して選択される1個から3個の置換基によって置換されており；および

前記任意選択の縮合フェニル環、ベンゾジオキシニル環、またはジヒドロベンゾジオキシニル環および、 R^4 上および前記縮合フェニル環、ベンゾジオキシニル環、またはジヒドロベンゾジオキシニル環上のすべての置換基を含む前記 R^4 は、20個以下の炭素原子を有する]

を有する化合物または薬学的に許容されるその塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、特にインスリン非依存性2型糖尿病 (NIDDM)、インスリン抵抗性、肥満症、脂質障害および過剰なコルチゾールを介した他の疾患および病態の治療における治療用化合物として有用な、11-ベータ-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼI型酵素の阻害剤 (その薬学的に許容される塩およびプロドラッグを含めて) に関する。

【背景技術】

【0002】

糖尿病は、複数の原因因子に由来する疾患であり、絶食状態または経口グルコース耐性試験時のグルコース投与後の高い血漿グルコースレベル (高血糖) によって特徴づけられる。一般に2つの型の糖尿病が認められている。1型糖尿病、すなわちインスリン依存性糖尿病 (IDDM) では、患者は、グルコース利用能を調節するホルモンであるインスリンをわずかしか、またはまったく産生しない。2型糖尿病、すなわちインスリン非依存性糖尿病 (NIDDM) では、インスリンは体内で依然として産生される。患者はしばしば高インスリン血症を有する (血漿インスリンレベルが非糖尿病被験者と比べて同じかまたは高い) が、これらの患者は、筋肉、肝臓および脂肪組織といった主要なインスリン感受性組織におけるグルコースおよび脂質代謝を刺激するインスリンの作用に抵抗性であるインスリン抵抗性を発症している。インスリン抵抗性ではあるが、糖尿病ではない患者は、高いインスリンレベルを有しているが、インスリン抵抗性を補償するため血清グルコースレベルは高くない。NIDDM患者においては、その血漿インスリンレベルはたとえ上昇

したとしても、顕著なインスリン抵抗性を克服するには不十分である。

【0003】

インスリン抵抗性は、主にインスリン受容体数の減少によるのではなく、まだ完全には理解されていないインスリン受容体結合後の欠陥による。このインスリン反応性に対する抵抗性は、筋肉におけるグルコース取り込み、酸化および貯蔵のインスリンによる不十分な活性化、脂肪組織における脂肪分解、また肝臓におけるグルコースの産生および分泌のインスリンによる不適正な抑制をもたらす。

【0004】

糖尿病と共に生じる持続性、または制御されない高血糖は罹患と死亡を増加させ、早期化させる。グルコースの異常な恒常性は肥満、高血圧や脂質、リポ蛋白およびアポリポ蛋白の代謝の変化ならびに他の代謝性および血流力学的な疾患を直接的にも、間接的にも伴うことが多い。したがって、2型糖尿病患者は、アテローム性動脈硬化症、冠動脈心臓疾患、脳卒中、末梢血管疾患、高血圧、腎症、ニューロパシー、および網膜症などの大血管および微小血管の合併症のリスクが特に高い。したがって、グルコースの恒常性、脂質代謝、肥満および高血圧の治療的コントロールが、糖尿病の臨床的管理と治療において極めて重要である。

【0005】

インスリン抵抗性を有しているが、2型糖尿病を発症していない多くの患者は、X症候群または代謝性症候群としばしば称される症候群から選択された少なくとも幾つかの症状を発症する危険性を有している。この症候群は、インスリン抵抗性、腹部肥満、高インスリン血症、高血圧、低HDL、および高VLDLによって特徴づけられる。これらの患者は、明白な糖尿病を発症する、しないにかかわらず、上記に挙げた2型糖尿病の大血管および微小血管の合併症（例えば、アテローム性動脈硬化症や冠動脈心臓疾患）のリスクが高い。

【0006】

インスリン抵抗性は、主にインスリン受容体数の減少によるのではなく、まだ完全には理解されていないインスリン受容体結合後の欠陥による。このインスリン反応性に対する抵抗性は、筋肉におけるグルコース取り込み、酸化および貯蔵のインスリンによる不十分な活性化、脂肪組織における脂肪分解の、また肝臓におけるグルコースの産生および分泌のインスリンによる不適正な抑制をもたらす。

【0007】

2型糖尿病のために利用できる治療には長年の間、大きな変化はなく、これらの治療には限界が認められている。身体運動と食事によるカロリー摂取減少は、糖尿病の病態をしばしば劇的に改善するが、座っていることの多いライフスタイルがすっかり固定化していること、また、食物特に飽和脂肪高含量食物の過剰消費のため、この治療のコンプライアンスは非常に悪い。膵臓細胞を刺激してより多くのインスリンを分泌させるスルホニル尿素（例えば、トルブタミドやグリピジド（*glipizide*））またはメグリチニド（*meglitinide*））の投与により、および/またはスルホニル尿素またはメグリチニドが無効になった場合は、インスリン注射により血漿インスリンレベルを上昇させると、当のインスリン抵抗性組織を刺激するのに十分高いインスリン濃度が得られる。しかし、インスリンまたはインスリン分泌促進薬（スルホニル尿素またはメグリチニド）の投与により血漿グルコースレベルが危険なほど低くなる可能性があり、また、血漿インスリンレベルが一層高くなることによるインスリン抵抗性レベルの上昇が生じ得る。ビッグアナイド類は、インスリン感受性を上昇させることによって過血糖をいくらか是正する。しかし、2種のビッグアナイド、フェンホルミンとメトホルミンは、乳酸アシドーシスと悪心/下痢を引き起こすことがある。メトホルミンはフェンホルミンよりは副作用が少なく、2型糖尿病の治療にしばしば処方される。

【0008】

グリタゾン類（すなわち、5-ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン類）は、2型糖尿病の高血糖および他の症状を改善する可能性を有するより新しいクラスの化合物である

10

20

30

40

50

。これらの薬剤は、2型糖尿病の幾つかの動物モデルの筋肉、肝臓および脂肪組織におけるインスリン感受性を実質的に上昇させ、その結果、低血糖を起こすことなく、高い血漿グルコースレベルを部分的にまたは完全に是正する。現在市販されているグリタゾン類は、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR）ガンマサブタイプのアゴニストである。PPARガンマアゴニズムは、一般に、グリタゾン類に見られるインスリン感受性の改善をもたらすと考えられている。2型糖尿病および/または脂質代謝異常の治療のために開発されている、より新しいPPARアゴニストは、1種以上のPPARアルファ、ガンマおよびデルタサブタイプのアゴニストである。

【0009】

この疾患を治療する新しい方法に対する必要性は続いて存在している。最近導入された、または実際に開発中の新しい生化学的方法としては、アルファ-グリコシダーゼ阻害剤（例えば、アカルボース）、蛋白チロシンホスファターゼ-1B（PTP-1B）阻害剤およびジペプチジルペプチダーゼ-IV（DPP-IV）酵素による治療が挙げられる。アンチセンスオリゴヌクレオチド類の使用によるPTP-1B発現の阻害もまた研究中である。

10

【0010】

2型糖尿病治療に関し、文献に示されている他の方法は、グルコースが代謝される組織内の活性グルココルチコイド類の量を減少させるための11-β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型酵素（11β-HSD1）の阻害剤の使用である。J. R. Sec k lら、Endocrinology、142:1371~1376頁、2001年および、そこに引用されている文献を参照されたい。今までのところ11β-HSD1酵素の阻害剤である化合物についての報告はごくわずかである。

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

11β-HSD1酵素を阻害し、それによってコルチゾンおよび他の11-ケトステロイド類のコルチゾールおよび他の11β-ヒドロキシステロイド類への還元を阻害する化合物のクラスを開示する。これらの化合物の投与により、標的組織におけるコルチゾールおよび他の11β-ヒドロキシステロイド類のレベルが低下し、そのために過剰量のコルチゾールおよび他の11β-ヒドロキシステロイド類の作用が低下する。11β-HSD1の阻害は、異常に高いレベルのコルチゾールおよび他の11β-ヒドロキシステロイド類に媒介される、NIDDM、肥満、高血圧、脂質代謝異常などの疾患の治療とコントロールに使用できる。

30

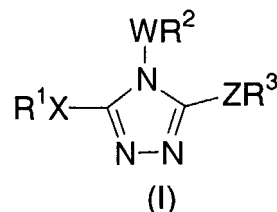
【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明の化合物は、次式I：

【0013】

【化1】



40

〔式I中：

R¹は、非置換またはハロゲン、OCH₃、OCF₃、CH₃、CF₃およびフェニルから独立して選択される1個から5個の置換基によって置換されているアダマンチルであって、前記フェニルは非置換または1個から3個のハロゲンによって置換されており；

Wは、NR^aおよび単結合からなる群から選択され；

50

Xは、 CH_2 および単結合からなる群から選択され；

Zは、S および単結合からなる群から選択され；

R^a は、水素および C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、前記アルキルは、非置換または1個から5個のフッ素によって置換されており；

R^2 は、

水素、

非置換または、ゼロ個から5個のハロゲンならびにヒドロキシおよび C_{1-3} アルコキシから選択されるゼロ個から1個の基から独立して選択される1個から6個の置換基により置換されている、 C_{1-10} アルキル（前記アルコキシ基は非置換または1個から3個のハロゲンによって置換されている）、

非置換または、ゼロ個から5個のハロゲンならびにヒドロキシおよび C_{1-3} アルコキシから選択されるゼロ個から1個の基から独立して選択される1個から6個の置換基により置換されている、 C_{2-10} アルケニル（前記アルコキシ基は非置換または1個から3個のハロゲンによって置換されている）、

$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、

$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル、

$\text{CH}_2\text{CONHR}^a$ 、

$(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}_{3-9}$ シクロアルキル、

$(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}_{5-12}$ ビシクロアルキル、

$(\text{CH}_2)_{0-2}$ アダマンチル、および

$(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}$ ；

（式中、前記 C_{3-9} シクロアルキルおよび C_{5-12} ビシクロアルキルは、場合によっては1つから2つの二重結合を有し、前記 C_{3-9} シクロアルキル、 C_{5-12} ビシクロアルキルおよびアダマンチルは、非置換または、(a) ゼロ個から5個のハロゲン、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、 OCF_3 、ならびに (b) ゼロ個から1個のフェニルから独立して選択される1個から6個の置換基により置換されており、前記フェニルは、非置換またはハロゲン、 OCH_3 、 OCF_3 、 CH_3 、 CF_3 から独立して選択される1個から4個の基によって置換されている）からなる群から選択され；

R^3 は、

水素、

非置換または、ゼロ個から5個のハロゲンならびにヒドロキシおよび C_{1-3} アルコキシから選択されるゼロ個または1個の基から独立して選択される1個から6個の置換基により置換されている、 C_{1-10} アルキル（前記アルコキシ基は非置換または1個から3個のハロゲンによって置換されている）、

非置換または、ゼロ個から5個のハロゲンならびにヒドロキシおよび C_{1-3} アルコキシから選択されるゼロ個または1個の基から独立して選択される1個から6個の置換基により置換されている、 C_{2-10} アルケニル（前記アルコキシ基は非置換または1個から3個のハロゲンによって置換されている）

YC_{3-9} シクロアルキル、

YC_{5-12} ビシクロアルキル、

Yアダマンチル、および

YR；

（式中、前記 C_{3-9} シクロアルキルおよび C_{5-12} ビシクロアルキルは、場合によっては1つから2つの二重結合を有し、前記 C_{3-9} シクロアルキル、 C_{5-12} ビシクロアルキルおよびアダマンチルは、非置換または、(a) ゼロ個から5個のハロゲン、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、 OCF_3 、ならびに (b) ゼロ個から1個のフェニルから独立して選択される1個から6個の置換基により置換されており、前記フェニルは、非置換またはハロゲン、 OCH_3 、 OCF_3 、 CH_3 、および CF_3 から独立して選択される1個から4個の基によって置換されており；

Rは、ベンゾジオキソラン、フラン、テトラヒドロフラン、チオフェン、テトラヒドロ

10

20

30

40

50

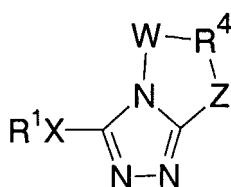
チオフェン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ピリジン、ピペリジン、ベンゾフラン、ジヒドロベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ジヒドロベンゾチオフェン、インドール、ジヒドロインドール、インデン、インダン、1,3-ジオキサラン、1,3-ジオキサソラン、フェニル、およびナフチルからなる群から選択され、前記Rは、非置換またはハロゲン、C₁~4アルキルチオ、C₁~4アルキルスルフィニル、C₁~4アルキルスルホニル、C₂~4アルケニルスルホニル、CN、OH、OCH₃、OCF₃およびC₁~4アルキルから独立して選択される1個から4個の基によって置換されており、前記C₁~4アルキルは、非置換または1個から5個のハロゲンまたはOHおよびC₁~3アルコキシから選択された1個の置換基により置換されており；および

Yは、(CH₂)₀~₂および(-HC=CH-)から選択される)からなる群から選択され；

あるいは、R²とR³は、一緒になって架橋基R⁴を形成して構造式Ia：

【0014】

【化2】



Ia

の化合物を提供し、

式中、R⁴は、

C₂~₈アルキレン基の隣接する2つの炭素原子の間に、OおよびNR^bから選択される1個のヘテロ原子を場合によっては含有し、R⁴がC₃~₈アルキレン基の場合は、1つから2つの炭素-炭素二重結合を場合によっては含有し、また、前記C₂~₈アルキレン基の2個の非隣接炭素原子に結合している炭素-炭素単結合も場合によっては含む、C₂~₈アルキレン基、または

C₄~₈シクロアルキル基であって；

前記R^bは、水素および、非置換またはゼロ個から5個のフッ素およびゼロ個または1個のフェニルから独立して選択される1個から6個の置換基によって置換されているC₁~₆アルキルからなる群から選択され、前記フェニルは、非置換または、ハロゲン、CH₃、CF₃、OCH₃およびOCF₃から独立して選択される1個から3個の置換基により置換されており；

前記R⁴は、非置換または1個から5個のR^c置換基によって置換されており、R^cの各々は、ハロゲン、OH、OCH₃、OCF₃、C₁~₆アルキル、C₂~₆アルケニル、フェニル、ピフェニル、C₃~₈シクロアルキル、C₁~₆アルキルオキシカルボニル、2個の隣接した炭素に架橋しているエポキシド基、およびR⁴の1個の炭素上にジェミナル二置換されている1,3-ジオキサニルから独立して選択され、前記C₁~₆アルキルおよびC₂~₆アルケニルの各々は、非置換または、ゼロ個から3個のハロゲンならびにフェニル、C₁~₆アルキルオキシカルボニル、1個の炭素上にジェミナル二置換されている1,3-ジオキサニルおよびCNから選択されるゼロ個から2個の基から独立して選択される1個から5個の置換基によって置換されており、前記フェニル、ピフェニルおよびC₃~₈シクロアルキルの各々は、R^cとしてまたはR^c上の置換基として、非置換または、ハロゲン、CH₃、CF₃、OCH₃およびOCF₃から独立して選択される1個から3個の基によって置換されており；

前記R⁴は、縮合フェニル環、ベンゾジオキシニル環、またはジヒドロベンゾジオキシニル環を場合によっては有し、前記フェニル環、ベンゾジオキシニル環、およびジヒドロベンゾジオキシニル環は、非置換またはハロゲン、CH₃、CF₃、OCH₃およびOC

10

20

30

40

50

F₃ から独立して選択される 1 個から 3 個の置換基によって置換されており；および前記任意選択の縮合フェニル環、ベンゾジオキシニル環、またはジヒドロベンゾジオキシニル環および、R⁴ 上および前記縮合フェニル環、ベンゾジオキシニル環、またはジヒドロベンゾジオキシニル環上のすべての置換基を含む前記 R⁴ は、20 個以下の炭素原子を有する、

但し、

(a) X と W が単結合を示し、Z が硫黄、R¹ が非置換アダマンチル、R³ が水素である場合、R² は、水素、メチル、エチル、1 - プロピル、2 - プロピル、1 - ブチル、2 - ブチル、t - ブチル、フェニル、CH₂ フェニル、またはシクロヘキシルではなく；

(b) X と W が単結合を示し、Z が硫黄、R¹ が非置換アダマンチル、R³ がエチル、3 - プロピル、CH₂ フェニル、4 - Cl - CH₂ フェニルまたは 4 - NO₂ - CH₂ フェニルである場合、R² は、メチルではなく；

(c) X と W が単結合を示し、Z が硫黄、R¹ が非置換アダマンチル、R³ が CH₂ - (CO) - 4 - F - フェニルである場合、R² は、フェニルではなく；

(d) X と W が単結合を示し、R¹ が非置換アダマンチルである場合、R² と R³ は、一緒になって C₃₋₅ アルキレン R⁴ 架橋基を形成することはできず；および

(e) R² と R³ は、双方とも水素ではない]

で示される構造を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩またはプロドラッグである。

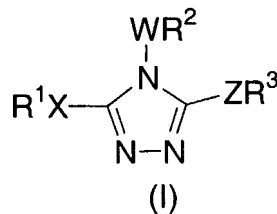
【発明を実施するための最良の形態】

【0015】

本発明の構造式 I の化合物は、以下に説明される多数の実施形態を有する。

【0016】

【化 3】

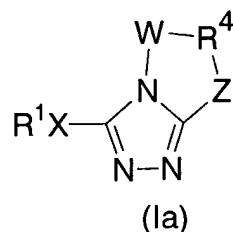


【0017】

一実施形態は、上記式 I を有する化合物を含み、式中、R² と R³ は置換基であるが、一緒になって式 I a を有する化合物を与える架橋基 R⁴ を形成することはない。

【0018】

【化 4】



【0019】

他の実施形態は、そのすべてが上記式 I a を有する化合物を含むが、式 I を有する化合物は含まない。

【0020】

他の実施形態は、R¹ は、非置換またはハロゲン、OCH₃、OCF₃、CH₃、CF₃ およびフェニルから独立して選択される 1 個から 5 個の置換基によって置換されているアダマンチルであって、前記フェニルは非置換または 1 個から 3 個のハロゲンによって置

換されており；

X、WおよびZは単結合であり；

R²は、

水素、

非置換または、ゼロ個から3個のハロゲンならびにヒドロキシおよびC₁₋₃アルコキシから選択されるゼロ個から1個の基から独立して選択される1個から4個の置換基により置換されているC₁₋₆アルキル（前記アルコキシ基は非置換または1個から3個のハロゲンによって置換されている）、

非置換または、ゼロ個から3個のハロゲンならびにヒドロキシおよびC₁₋₃アルコキシから選択されるゼロ個から1個の基から独立して選択される1個から4個の置換基により置換されているC₂₋₄アルケニル（前記アルコキシ基は非置換または1個から3個のハロゲンによって置換されている）、

CH₂CO₂H、

CH₂CO₂C₁₋₃アルキル、

CH₂CONHR^a、

(CH₂)₀₋₁C₃₋₆シクロアルキル、

(CH₂)₀₋₁C₄₋₆シクロアルケニル、

(CH₂)₀₋₁フェニル；

(CH₂)₀₋₁フリル；

からなる群から選択され、

前記シクロアルキル、シクロアルケニル、フェニルおよびフリルは、非置換またはハロゲン、OCH₃、OCF₃、CH₃およびCF₃から独立して選択される1個から3個の基により置換されており；

R^aは、水素およびC₁₋₆アルキルからなる群から選択され、前記アルキルは、非置換または1個から5個のフッ素によって置換されており；および

R³は、

水素、

非置換または1個から5個のハロゲンにより置換されているC₁₋₆アルキル、

非置換または1個から5個のハロゲンにより置換されているC₂₋₆アルケニル、

(CH₂)₀₋₁C₃₋₆シクロアルキル（式中、前記シクロアルキルは、1つの二重結合を有し、非置換または、(a)ゼロ個から5個のハロゲンとメチルおよび(b)ゼロ個または1個のフェニルからなる群から独立して選択される1個から5個の置換基によって置換されている）；

非置換またはハロゲンおよびメチルから独立して選択される1個から4個の置換基によって置換されている(CH₂)₀₋₁アダマンチル、

非置換またはメチル、シアノ、ヒドロキシメチル、CF₃、OCF₃、ヒドロキシ、OCH₃、ハロゲンおよびS(O)₀₋₂CH₃から独立して選択される1個から3個の置換基によって置換されている(CH₂)₀₋₁フェニル、および

YR（式中、Yは、CH₂、(-HC=CH-)および結合からなる群から選択され、Rは、ベンゾジオキサラン、フラン、チオフェン、ジヒドロベンゾフラン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、およびインダンからなる群から選択され、前記Rは、非置換または1個から3個のハロゲンにより置換されている）からなる群から選択される、上記の式Iを有する化合物を含む。

【0021】

本発明の化合物の他の実施形態は、R¹は、非置換またはハロゲン、OCH₃、OCF₃、CH₃、CF₃およびフェニルから独立して選択される1個から5個の置換基によって置換されているアダマンチルであって、前記フェニルは非置換または1個から3個のハロゲンによって置換されており；

Xは単結合であり；

Zは、Sであり；

10

20

30

40

50

WR²は、

NH₂、

水素、

非置換またはゼロ個から3個のハロゲンならびにヒドロキシおよびメトキシから選択されるゼロ個から1個の基から独立して選択される1個から4個の置換基によって置換されているC₁₋₆アルキル、

非置換のまたは1個から3個のハロゲンによって置換されているC₂₋₄アルケニル、

(CH₂)₀₋₁C₃₋₆シクロアルキル、および

(CH₂)₀₋₂R (Rは、フェニル、フラン、テトラヒドロフランおよびピペリジンからなる群から選択され、前記Rおよびシクロアルキルは非置換または、ハロゲン、OCH₃、OCF₃、CH₃、CF₃から独立して選択される1個から3個の基によって置換されている)

からなる群から選択され；および

R³は、

水素、

非置換またはヒドロキシ、メトキシ、または1個から5個のハロゲンによって置換されているC₁₋₆アルキル、

非置換またはヒドロキシ、メトキシ、または1個から5個のハロゲンによって置換されているC₂₋₆アルケニル、

(CH₂)₀₋₂C₃₋₈シクロアルキル (式中、前記シクロアルキルは、1つの二重結合を有し、非置換または、(a)ゼロ個から3個のハロゲンとメチルおよび(b)ゼロ個または1個のフェニルからなる群から独立して選択される1個から4個の置換基によって置換されている)、および

(CH₂)₀₋₁R (式中、Rは、1,3-ジオキサラン、1,3-ジオキサソラン、フェニル、フラン、およびピペリジンからなる群から選択され、前記Rは非置換または、ハロゲン、OCH₃、OCF₃、CH₃、およびCF₃から独立して選択される1個から3個の基によって置換されている)

からなる群から選択される、上記の式I aではなく式Iを有する化合物を含む。

【0022】

他の実施形態は、R¹は、非置換またはハロゲン、OCH₃、OCF₃、CH₃、CF₃およびフェニルから独立して選択される1個から5個の置換基によって置換されているアダマンチルであって、前記フェニルは非置換または1個から3個のハロゲンによって置換されており；

Xは単結合であり；

Zは、Sであり；

Wは、結合またはNHであり；および

R⁴は、非置換または1個から3個の置換基R^cによって置換されているC₂₋₈アルキレン基であり、前記各R^cは、ハロゲン、CH₃、CF₃およびフェニルから独立して選択され、前記フェニルは非置換またはハロゲン、CH₃、CF₃、OCH₃およびOCF₃から独立して選択される1個から3個の置換基によって置換されている、上記の式I aを有する化合物を含む。

【0023】

他の実施形態は、R¹は、非置換またはハロゲン、OCH₃、OCF₃、CH₃、CF₃およびフェニルから独立して選択される1個から5個の置換基によって置換されているアダマンチルであって、前記フェニルは非置換または1個から3個のハロゲンによって置換されており；

Xは、CH₂および単結合からなる群から選択され；

WおよびZは単結合であり；および

R⁴は、

C₃₋₈アルキレン基の隣接する2つの炭素原子の間に、OおよびNR^bから選択され

る1個のヘテロ原子を場合によっては含有し、 R^4 が C_{3-8} アルキレン基の場合は、1つから2つの炭素-炭素二重結合を場合によっては含有し、また、前記 C_{3-8} アルキレン基の2個の非隣接炭素原子を結合している炭素-炭素単結合も場合によっては含む、 C_{3-8} アルキレン基、または

C_{4-8} シクロアルキル基であって；

前記 R^b は、水素および、非置換またはゼロ個から5個のフッ素およびゼロ個または1個のフェニルから独立して選択される1個から6個の置換基によって置換されている C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、前記フェニルは、非置換または、ハロゲン、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 および OCF_3 から独立して選択される1個から3個の置換基により置換されており；

10

前記 R^4 は、非置換または1個から5個の R^c 置換基によって置換されており、 R^c の各々は、ハロゲン、 OH 、 OCH_3 、 OCF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、フェニル、ビフェニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、2個の隣接した炭素に架橋しているエポキシド基、および R^4 の1個の炭素上にジェミナル二置換されている1,3-ジオキサニルから独立して選択され、前記 C_{1-6} アルキルおよび C_{2-6} アルケニルの各々は、非置換または、ゼロ個から3個のハロゲンならびにフェニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、1個の炭素上にジェミナル二置換されている1,3-ジオキサニルおよび CN から選択されるゼロ個から2個の基から独立して選択される1個から5個の置換基によって置換されており、前記フェニル、ビフェニルおよび C_{3-8} シクロアルキルの各々は、 R^c としてまたは R^c 上の置換基として、非置換または、ハロゲン、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 および OCF_3 から独立して選択される1個から3個の基によって置換されており；

20

前記 R^4 は、縮合フェニル環、ベンゾジオキシニル環、またはジヒドロベンゾジオキシニル環を場合によっては有し、前記フェニル環、ベンゾジオキシニル環、およびジヒドロベンゾジオキシニル環は、非置換またはハロゲン、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 および OCF_3 から独立して選択される1個から3個の置換基によって置換されており；および

前記任意選択の縮合フェニル環、ベンゾジオキシニル環、またはジヒドロベンゾジオキシニル環および、 R^4 上および前記縮合フェニル環、ベンゾジオキシニル環、またはジヒドロベンゾジオキシニル環上のすべての置換基を含む前記 R^4 は、20個以下の炭素原子を有する、

30

下記の式I a化合物、または薬学的に許容されるその塩またはプロドラッグに関する。

【0024】

上記式Iまたは式I aを有する化合物の他の実施形態は、ZがSであり、 WR^2 が NH_2 および R^2 から選択される化合物を含む。

【0025】

上記式Iまたは式I aを有する化合物の他のサブセットは、WおよびZが単結合である化合物を含む。

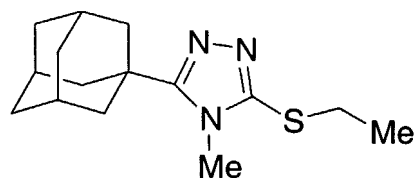
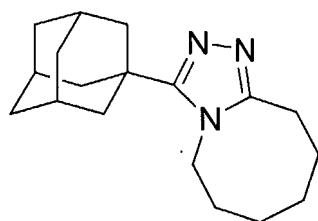
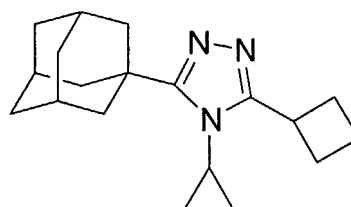
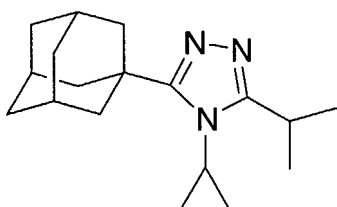
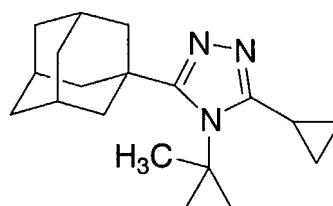
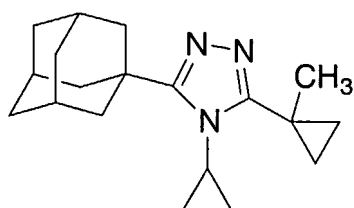
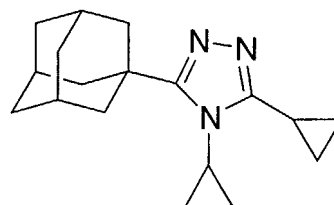
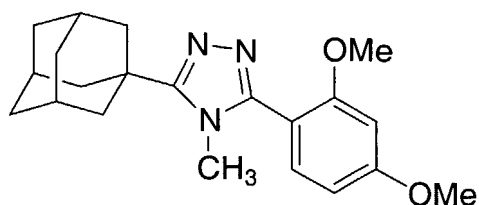
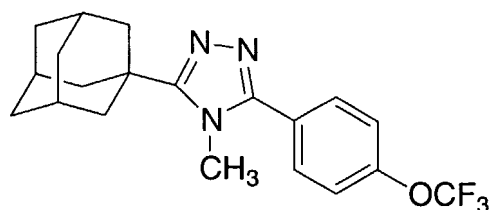
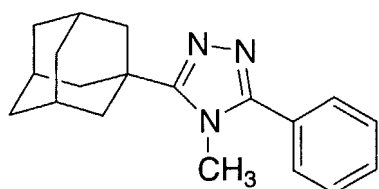
【0026】

11-ベータ-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼI型酵素の阻害剤として有用な、本発明の化合物の例示的で非限定的な例は、以下のものである：

40

【0027】

【化5】



または薬学的に許容されるそれらの塩またはプロドラッグ。

【0028】

定義：

「Ac」はアセチルであり、 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$ である。

【0029】

「アルキル」ならびに、アルコキシやアルカノイルなどの接頭辞「アルク(alk)」を有する他の基は、炭素鎖が別に定義されていない限り、直鎖または分枝鎖またはその組合せであり得る炭素鎖を意味する。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-および*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニルなどが挙げられる。

【0030】

「アルケニル」は、炭素鎖が別に定義されていない限り、少なくとも1個の炭素 - 炭素

10

20

30

40

50

二重結合を含有する直鎖または分枝鎖またはその組合せであり得る炭素鎖を意味する。アルケニルの例としては、ビニル、アリル、イソプロペニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、1 - プロペニル、2 - ブテニル、2 - メチル - 2 - ブテニルなどが挙げられる。

【0031】

「アルキニル」は、炭素 - 炭素三重結合を含有する直鎖または分枝鎖またはその組合せであり得る炭素鎖を意味する。アルキニルの例としては、エチニル、プロパルギル、3 - メチル - 1 - ペンチニル、2 - ヘプチニルなどが挙げられる。

【0032】

「アルキレン」とは、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ などの二官能性の炭素鎖を言う。アルキレン基は、別に示さない限り直鎖または分枝鎖である。これに比して、アルキル基は一官能性である。

10

【0033】

「シクロアルキル」は、特定の数の炭素原子を有する飽和炭素環式環を意味する。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられる。シクロアルキル基は、別に明言しない限り、一般に単環である。ビスシクロアルキルおよびトリシクロアルキルは、二環式および三環式の炭素環式環系である。シクロアルキル基、ビスシクロアルキル基およびトリシクロアルキル基は、他に定義しない限り飽和している。

【0034】

20

「アリール」は、炭素環原子のみを含有する単環式または多環式の芳香族環系である。好ましいアリール類は、単環式または二環式の6 ~ 10員環系芳香族である。フェニルおよびナフチルは好ましいアリールである。最も好ましいアリールはフェニルである。

【0035】

「ヘテロ環」は、N、SおよびO (SOおよびSO₂を含む) から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和環 (芳香環を含む) を意味する。ヘテロ環類の例としては、テトラヒドロフラン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、およびテトラヒドロチオフェン1, 1 - ジオキシドが挙げられる。

【0036】

「ヘテロアリール」は、N、OおよびS (SOおよびSO₂を含む) から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含有する芳香族ヘテロ環を意味する。ヘテロアリール類は、他のヘテロアリール類またはアリール類、シクロアルキル類および芳香族ではないヘテロ環類と縮合できる。単環式ヘテロアリール置換基の例としては、ピロリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、トリアジニル、チエニルおよびピリミジルが挙げられる。ヘテロアリールがフェニルと共通側鎖を共有している環系の例としては、ベンゾイソキサゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン (S - オキシドおよびジオキシドを含む)、キノリン、インドール、イソキノリン、ジベンゾフランなどが挙げられる。ヘテロ芳香環もまた、例えば、フロ(2, 3 - b)ピリジルにおけるように、一緒になって縮合できる。

30

40

【0037】

「ハロゲン」としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。塩素とフッ素が一般に好ましい。ハロゲンがアルキル基、またはアルコキシ基上に置換している場合 (例えば、CF₃OやCF₃CH₂O)、フッ素が好ましいことが最も多い。

【0038】

薬剤組成物におけるような用語「組成物」は、有効成分 (類) および担体を形成する不活性成分 (類) を含む生成物、ならびに任意の2種類以上の成分の組合せ、錯体形成または凝集から、または1種以上の成分の解離から、または1種以上の成分の他のタイプの反応または相互作用から直接的、または間接的に生じる任意の生成物を包含することが意図

50

されている。したがって、本発明の薬剤組成物は、本発明の化合物と薬学的に許容される担体を混合することによって製造された組成物を包含する。

【0039】

光学的異性体 - ジアステレオマー - 幾何異性体 - 互変異性体：

式Iおよび式I aの化合物は、1個以上の不斉中心を含有でき、したがって、ラセミ化合物とラセミ混合物、単一鏡像異性体、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーとして生じ得る。本発明は式Iの化合物のこのような異性体の形態すべてを含むことが意図されている。

【0040】

本明細書に記載されている化合物の幾つかは、オレフィン二重結合を含有し、他に特記しない限り、EとZ双方の幾何異性体を含むことが意図されている。

【0041】

本明細書に記載されている化合物の幾つかは、互変異性体として存在でき、1つ以上の二重結合の移動に伴った種々の水素付加箇所を有する。例えば、ケトンとそのエノール体はケト - エノール互変異性体である。個々の互変異性体ならびにそれらの混合物は、式Iおよび式I aの化合物に包含される。現在の適用において、トリアゾール環の炭素上のチオール置換基は、チオケトン互変異性体を有し、このチオケトン互変異性体もまた、環上にチオール基を有するトリアゾールを示す式によって表される。

【0042】

所望の場合、式Iおよび式I aの化合物のラセミ混合物は分離して、個々の鏡像異性体が単離することができる。この分離は、式Iおよび式I aの化合物のラセミ混合物の鏡像的に純粋な化合物へのカップリングなど、当業界に知られている方法によって実施でき、ジアステレオマー混合物を形成し、次にこれを分別結晶またはクロマトグラフィーなどの標準的方法によって、個々のジアステレオマーへと分離する。このカップリング反応は、鏡像的に純粋な酸または塩基を用いた塩の形成であることが多い。次に前記ジアステレオマー誘導体を、ジアステレオマー化合物由来の付加キラル残基を開裂することにより、純粋なエナンチオマーへと変換できる。式Iまたは式I aの化合物のラセミ混合物はまた、当業界によく知られている、キラル固定相を用いたクロマトグラフィー法によって直接的に分離することもできる。

【0043】

あるいは、一般式IおよびI aの鏡像異性体は、知られた構造の光学的に純粋な出発物質または試薬を用いて立体選択的合成によって得ることができる。このような方法は当業界によく知られている。

【0044】

式Iおよび式I aの化合物は、2個以上の不斉中心を有することがある。このような化合物は、ジアステレオマーの混合物として生じることがあり、これらは、標準的な方法によって、個々のジアステレオマーに分離でき、これらジアステレオマーは、上記のような、さらに個々の鏡像異性体に分離できる。

【0045】

塩：

用語の「薬学的に許容される塩」とは、無機または有機塩基および無機または有機酸を含む薬学的に許容される非毒性の塩基または酸から調製された塩を言う。無機塩基から誘導された塩としては、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン塩、亜マンガ、カリウム、ナトリウム、亜鉛などが挙げられる。特に好ましいのはアンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム塩である。固体形態の塩は、2種以上の結晶構造で存在でき、また、水和物の形態でも存在できる。薬学的に許容される有機の非毒性塩基から誘導された塩としては、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチル - モルホリン、N - エチルピペリジン、グル

10

20

30

40

50

カミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン類、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどの天然置換アミン類、環状アミン類および塩基性イオン交換樹脂を含む第一級、第二級、第三級アミン類、置換アミン類の塩が挙げられる。

【0046】

本発明の化合物が塩基性である場合、塩は無機酸および有機酸などの薬学的に許容される非毒性酸類から調製できる。このような酸としては、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、樟脳スルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸などが挙げられる。特に好ましい薬学的に許容される酸としては、クエン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸および酒石酸が挙げられる。トリアゾール環が塩基性であるため、多くの場合、本発明の化合物は塩基性である。本発明のトリアゾール化合物は、医薬品の製造に使用される前の合成時、薬学的に許容されない塩（例えば、トリフルオロ酢酸塩）として製造され、取り扱われ得る。

10

【0047】

本明細書に用いられる式 I および式 I a の化合物に対する言及は、薬学的に許容される塩および、それらが遊離化合物またはそれらの薬学的に許容される塩へのまたは他の合成操作における前駆体として用いられる場合、薬学的に許容されない塩をも含むことが意図される。

20

【0048】

代謝物 - プロドラッグ

治療上有効であり、かつ式 I によって定義される本発明の化合物の代謝物もまた、本発明の範囲内にある。プロドラッグは、患者への投与時に、または患者への投与後に、治療上有効な化合物に変換される化合物である。本発明において請求された構造を有さないが、哺乳動物患者への投与時または投与後に式 I によって定義された有効化合物へ変換されるプロドラッグは、式 I によって定義される有効代謝物と同様、本発明のプロドラッグであり、化合物である。

【0049】

生化学的機構

本発明の化合物は、 11β -HSD1 酵素の選択的阻害剤である。2型糖尿病、高血圧、脂質代謝異常、肥満ならびにその他の疾患および病態治療におけるそれらの利用は下記の生化学的機構に由来すると考えられる。この機構は、説明目的のみに提供されるものであって、請求される化合物の範囲と利用法を限定するものではない。

30

【0050】

コルチコステロイドは、グルココルチコイドとも称され、ヒトを含む哺乳動物において重要な生理学的役割を演じているステロイドホルモンである。グルココルチコイド活性の制御（調整とも言われる）は、広範囲の組織や器官における生理的過程の調節において重要である。

40

【0051】

グルココルチコイドの濃度は、組織特異的な 11β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ酵素により調整されている。 11β -HSD の 2 種の酵素（アイソザイムとも称される）（ 11β -HSD1 および 11β -HSD2）は異なった補因子要件と基質親和性を有している（図 1 を参照）。各々がラット組織、ヒト組織の双方においてクローン化に成功している。 11β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 2 型酵素（ 11β -HSD2）は、好ましい補因子として一般に NAD⁺ を用いる高親和性酵素（グルココルチコイドに対する $K_m = 10 \text{ nM}$ ）であり、コルチゾールなどの 11β -ヒドロキシグルココルチコイド類を、コルチゾンなどの 11β -ケトグルココルチコイド類へと急速に脱水素する。 11β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 1 型酵素（ 11β -HSD1）は、

50

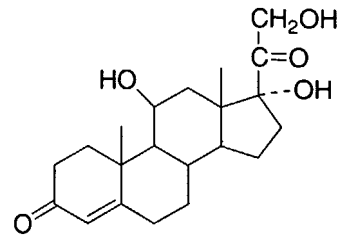
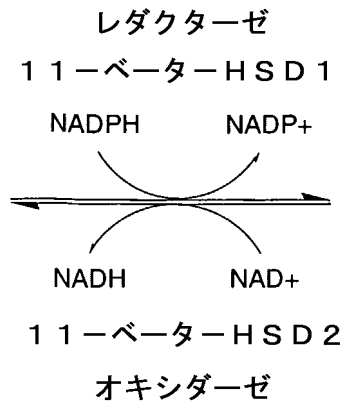
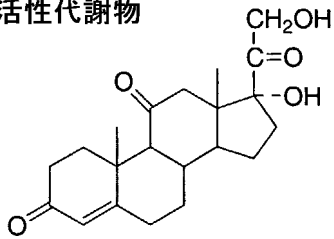
一般にNAD⁺ではなくて、NADP⁺を補因子として用いる低親和性酵素である (Agarwalら、1994年、J. Biol. Chem.、269:25959~25962頁)。インビトロ試験で、11-β-HSD1は、レダクターゼおよびデヒドロゲナーゼ双方として作用できることが示されている。しかし、インビボでは11-β-HSD1は、一般にレダクターゼとして作用し、コルチゾンなどの11-ケトグルココルチコイド類をコルチゾールなどの11-ヒドロキシグルココルチコイド類へと変換する。

【0052】

【化6】

図1：11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼによるコルチコステロイドのレドックス平衡

コルチゾン
(11-デヒドロ
ステロイド)
不活性代謝物



コルチゾール
(ステロイド)
活性代謝物

【0053】

グルココルチコイドの作用は、受容体に対するグルココルチコイドの結合によって媒介され、その受容体のうちで最も重要なものは、ミネラルコルチコイド受容体とグルココルチコイド受容体である。ミネラルコルチコイド受容体は、それらとアンドロステロンとの結合によって、体内の水分と塩分を調節し、塩分-水分バランスの制御を助ける。ミネラルコルチコイド受容体は非選択的であり、コルチゾールとアルドステロンに対して略同等の親和性を有する。ミネラルコルチコイド受容体は、コルチゾールが通常存在しない組織内にしばしば存在する。11-β-HSD2酵素は、ミネラルコルチコイド受容体が位置しているこれら同一の組織内にしばしば存在する。11-β-HSD2酵素は、コルチゾールをコルチゾンへと変換し、コルチゾンはアルドステロンと競合して、受容体とは効果的には結合しない。このことによって、ミネラルコルチコイド受容体に対するコルチゾールの結合が妨げられ、アルドステロンとミネラルコルチコイド受容体による水分と塩分の調節が妨害されることになる。

【0054】

例えば、重篤な高血圧を有する先天性症候群である、顕性ミネラルコルチコイド過剰 (AME; S. Ulickら、J. Clin. Endocrinol. Metab.、49:757~763頁、1979年を参照) を患っている患者は、11-β-HSD2酵素活性の低下によりミネラルコルチコイド受容体標的組織内にコルチゾールを有する。11-β-HSD2をコードする遺伝子の変異が何人かの患者において確認されている。コルチゾールはアルドステロンと同じくらい効果的にミネラルコルチコイド受容体と結合して重篤な高血圧を引き起こす。AME症候群はまた、カンゾウ根の一成分であり、11-β-HSD2酵素を阻害するグリシルレチン酸の投与によっても引き起こされ得る。グリシルレチン酸は、コルチゾールからコルチゾンへの変換を明らかに妨げて、ミネラルコルチコイド受容体に対する結合に利用できるコルチゾール量が増加し、その結果、高血圧を引き起こす。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 5 】

1 1 - H S D 2 の活性は、胎盤においても高い。これが、発育中の胎児の健康に有害となり得る循環コルチゾール濃度の上昇から胎児を保護できる。

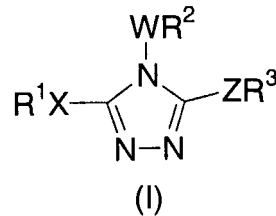
【 0 0 5 6 】

利用法

本発明はまた、コルチゾンからコルチゾールへの変換に関与する 1 1 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼのレダクターゼ活性の阻害のための、構造式 I または I a

【 0 0 5 7 】

【 化 7 】



10

〔 式中 〕

R¹ は、非置換またはハロゲン、OCH₃、OCF₃、CH₃、CF₃ およびフェニルから独立して選択される 1 個から 5 個の置換基によって置換されているアダマンチルであ
20

って、前記フェニルは非置換または 1 個から 3 個のハロゲンによって置換されており；

W は、NR^a および単結合からなる群から選択され；

X は、CH₂ および単結合からなる群から選択され；

Z は、S および単結合からなる群から選択され；

R^a は、水素および C₁ ~ 6 アルキルからなる群から選択され、前記アルキルは、非置換
または 1 個から 5 個のフッ素によって置換されており；

R² は、

水素、

非置換または、ゼロ個から 5 個のハロゲンならびにヒドロキシおよび C₁ ~ 3 アルコキシ
シから選択されるゼロ個または 1 個の基から独立して選択される 1 個から 6 個の置換基に
30

より置換されている C₁ ~ 10 アルキル（前記アルコキシ基は非置換または 1 個から 3 個
のハロゲンによって置換されている）、

非置換または、ゼロ個から 5 個のハロゲンならびにヒドロキシおよび C₁ ~ 3 アルコキシ
シから選択されるゼロ個または 1 個の基から独立して選択される 1 個から 6 個の置換基に
より置換されている C₂ ~ 10 アルケニル（前記アルコキシ基は非置換または 1 個から 3
個のハロゲンによって置換されている）、

CH₂CO₂H、

CH₂CO₂C₁ ~ 6 アルキル、

CH₂CONHR^a、

(CH₂)₀ ~ 2 C₃ ~ 9 シクロアルキル、

(CH₂)₀ ~ 2 C₅ ~ 12 ビシクロアルキル、

(CH₂)₀ ~ 2 アダマンチル；および

(CH₂)₀ ~ 2 R；

〔 式中、前記 C₃ ~ 9 シクロアルキルおよび C₅ ~ 12 ビシクロアルキルは、場合によ
っては 1 つから 2 つの二重結合を有し、前記 C₃ ~ 9 シクロアルキル、C₅ ~ 12 ビシク
ロアルキルおよびアダマンチルは、非置換または、(a) ゼロ個から 5 個のハロゲン、C
H₃、CF₃、OCH₃、OCF₃、ならびに (b) ゼロ個または 1 個のフェニルから独
立して選択される 1 個から 6 個の置換基により置換されており、前記フェニルは、非置換
またはハロゲン、OCH₃、OCF₃、CH₃、CF₃ から独立して選択される 1 個から
4 個の基によって置換されている) からなる群から選択され；

40

50

R³ は、
水素、

非置換または、ゼロ個から5個のハロゲンならびにヒドロキシおよびC₁~₃アルコキシから選択されるゼロ個または1個の基から独立して選択される1個から6個の置換基により置換されているC₁~₁₀アルキル(前記アルコキシ基は非置換または1個から3個のハロゲンによって置換されている)、

非置換または、ゼロ個から5個のハロゲンならびにヒドロキシおよびC₁~₃アルコキシから選択されるゼロ個または1個の基から独立して選択される1個から6個の置換基により置換されているC₂~₁₀アルケニル(前記アルコキシ基は非置換または1個から3個のハロゲンによって置換されている)、

YC₃~₉シクロアルキル、
YC₅~₁₂ビシクロアルキル、
Yアダマンチル; および
YR;

(式中、前記C₃~₉シクロアルキルおよびC₅~₁₂ビシクロアルキルは、場合によっては1つから2つの二重結合を有し、前記C₃~₉シクロアルキル、C₅~₁₂ビシクロアルキルおよびアダマンチルは、非置換または、(a)ゼロ個から5個のハロゲン、CH₃、CF₃、OCH₃、OCF₃、ならびに(b)ゼロ個または1個のフェニルから独立して選択される1個から6個の置換基により置換されており、前記フェニルは、非置換またはハロゲン、OCH₃、OCF₃、CH₃、CF₃から独立して選択される1個から4個の基によって置換されており、

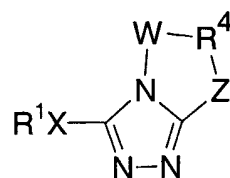
Rは、ベンゾジオキサラン、フラン、テトラヒドロフラン、チオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ピリジン、ピペリジン、ベンゾフラン、ジヒドロベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ジヒドロベンゾチオフェン、インドール、ジヒドロインドール、インデン、インダン、1,3-ジオキサラン、1,3-ジオキサソラン、フェニル、およびナフチルからなる群から選択され、前記Rは、非置換またはハロゲン、C₁~₄アルキルチオ、C₁~₄アルキルスルフィニル、C₁~₄アルキルスルホニル、C₂~₄アルケニルスルホニル、CN、OH、OCH₃、OCF₃およびC₁~₄アルキルから独立して選択される1個から4個の基によって置換されており、前記C₁~₄アルキルは、非置換または1個から5個のハロゲンまたはOHおよびC₁~₃アルコキシから選択された1個の置換基により置換されており;

Yは、(CH₂)₀~₂および(-HC=CH-)から選択される)からなる群から選択され;

あるいは、R²とR³は、一緒になって架橋基R⁴を形成して構造式Ia:

【0058】

【化8】



Ia

の化合物を提供し、

式中、R⁴は、

C₂~₈アルキレン基の隣接する2つの炭素原子の間に、OおよびNR^bから選択される1個のヘテロ原子を場合によっては含有し、R⁴がC₃~₈アルキレン基の場合は、1つから2つの炭素-炭素二重結合を場合によっては含有し、また、前記C₂~₈アルキレン基の2個の非隣接炭素原子を結合している炭素-炭素単結合も場合によっては含む、C

2 - 8 アルキレン基、または

C₄ - 8 シクロアルキル基であって；

前記 R^b は、水素および、非置換またはゼロ個から 5 個のフッ素およびゼロ個または 1 個のフェニルから独立して選択される 1 個から 6 個の置換基によって置換されている C₁ - 6 アルキルからなる群から選択され、前記フェニルは、非置換または、ハロゲン、CH₃、CF₃、OCH₃ および OCF₃ から独立して選択される 1 個から 3 個の置換基により置換されており；

前記 R⁴ は、非置換または 1 個から 5 個の R^c 置換基によって置換されており、R^c の各々は、ハロゲン、OH、OCH₃、OCF₃、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、フェニル、ピフェニル、C₃ - 8 シクロアルキル、C₁ - 6 アルキルオキシカルボニル、2 個の隣接した炭素に架橋しているエポキシド基、および R⁴ の 1 個の炭素上にジェミナル二置換されている 1, 3 - ジオキソラニルから独立して選択され、前記 C₁ - 6 アルキルおよび C₂ - 6 アルケニルの各々は、非置換または、ゼロ個から 3 個のハロゲンならびにフェニル、C₁ - 6 アルキルオキシカルボニル、1 個の炭素上にジェミナル二置換されている 1, 3 - ジオキソラニルおよび CN から選択されるゼロ個から 2 個の基から独立して選択される 1 個から 5 個の置換基によって置換されており、前記フェニル、ピフェニルおよび C₃ - 8 シクロアルキルの各々は、R^c としてまたは R^c 上の置換基として、非置換または、ハロゲン、CH₃、CF₃、OCH₃ および OCF₃ から独立して選択される 1 個から 3 個の基によって置換されており；

前記 R⁴ は、縮合フェニル環、ベンゾジオキシニル環、またはジヒドロベンゾジオキシニル環を場合によっては有し、前記フェニル環、ベンゾジオキシニル環、およびジヒドロベンゾジオキシニル環は、非置換またはハロゲン、CH₃、CF₃、OCH₃ および OCF₃ から独立して選択される 1 個から 3 個の基によって置換されており；および

前記任意選択の縮合フェニル環、ベンゾジオキシニル環、またはジヒドロベンゾジオキシニル環および、R⁴ 上および前記縮合フェニル環、ベンゾジオキシニル環、またはジヒドロベンゾジオキシニル環上のすべての置換基を含む前記 R⁴ は、20 個以下の炭素原子を有する）、

を有する化合物の使用に関する。

【0059】

コルチゾール過剰は、NIDDM、肥満、脂質代謝異常、インスリン抵抗性および高血圧などの多くの障害を伴う。本発明は、11 - HSD1 阻害剤の治療上有効量の投与による、患者におけるコルチゾールおよび/または他のコルチコステロイド類の過剰な、または制御されていない量によって媒介される疾患および病態の発症の治療、制御、改善および/または遅延を目的とする 11 - HSD1 阻害剤の使用に関する。11 - HSD1 酵素の阻害により、通常は不活性であるコルチゾンから、過剰量で存在する場合、これら疾患および病態の症状を引き起こす、またはそれらに寄与するコルチゾールへの変換が制限される。

【0060】

NIDDM、高血圧。第 2 の態様において、本発明の化合物は、11 - HSD2 に比して、11 - HSD1 の阻害に関して選択的である。11 - HSD2 の阻害により、高血圧などの重篤な副作用が生じ得る。11 - HSD1 阻害剤は、インスリン抵抗性など、NIDDM の症状のいくつかを改善できることが以前に証明された (B. R. Walker ら、1995 年、J. Clin. Endocrinol. Metab.、80: 3155 ~ 3159 頁)。しかしながら、これらの研究は、11 - HSD1 と 11 - HSD2 双方の阻害剤であるグリシルレチン酸とカルベノキサロンを用いて実施された。グリシルレチン酸とカルベノキサロンは、11 - HSD2 の阻害によって高血圧を引き起こすと考えられる。

【0061】

コルチゾールは重要で、かつよく認められている抗炎症剤である。しかし、コルチゾールは、大量に存在する場合は、有害な作用も有する。例えば、コルチゾールは肝臓内イン

10

20

30

40

50

スリン作用へのアンタゴニストとして作用するので、肝臓内のインスリン感受性が低下し、その結果、肝臓内のグルコース新生の増加およびグルコースレベルの上昇を招く。したがって、既にグルコース寛容減損を有する患者は、異常に高レベルのコルチゾールの存在下では2型糖尿病を発症するより大きな可能性を有する。

【0062】

前節で検討したように、ミネラルコルチコイド受容体が存在する組織内での高いコルチゾールレベルは、高血圧を導き得る。11 β -HSD2酵素は、コルチゾールからコルチゾンへの酸化に作用する。11 β -HSD1酵素は、リダクターゼとして作用し、コルチゾンをコルチゾールへと変換する。11 β -HSD1活性の阻害により、特定の組織において、一般に不活性であるコルチゾン量をより多く、そして活性であってしばしば症状を引き起こすコルチゾール量をより少なくする方向へと、コルチゾールとコルチゾンとの比率がシフトすると仮定されている。高レベルのコルチゾールが2型糖尿病の症状を導き得る範囲まで、11 β -HSD1アイソザイム活性の阻害によりI型糖尿病の症状が調整され制御されるはずである。したがって、11 β -HSD1阻害剤の治療上有効量の投与は、NIDDM症状の治療、制御および改善において効果的であるはずであり、また、11 β -HSD1阻害剤の治療上有効量の定期的投与は、それを必要とする哺乳動物患者、特にヒト患者におけるI型糖尿病の発症を実際に遅延または防止できる。

10

【0063】

クッシング症候群。高レベルのコルチゾール作用は、血流中の高レベルのコルチゾールによって特徴づけられる代謝性疾患のクッシング症候群を有する患者にも見られる。クッシング症候群を有する患者は、しばしば2型糖尿病を発症する。

20

【0064】

肥満、代謝性症候群、脂質障害。過剰レベルのコルチゾールは、恐らく肝臓でのグルコース新生の増加による肥満を伴ってきた。腹部肥満はグルコース不耐性、高インスリン血症、高トリグリセリド血症、ならびに高血圧、高VLDL、低HDLなどのX症候群の他の因子に密接している。Montagueら、Diabetes、2000年、49:883~888頁。したがって、有効量の11 β -HSD1阻害剤の投与は、NIDDM治療におけるその有効性とは独立に、コルチゾールの制御による肥満の治療または制御に有用であり得る。11 β -HSD1阻害剤による長期治療はまた、特に患者が食事コントロールと運動に組み合わせて11 β -HSD1阻害剤を用いる場合、肥満発症の遅延あるいは完全な防止にも有用であり得る。

30

【0065】

インスリン抵抗性の減少および血清グルコースの正常濃度における維持により、本発明の化合物は、I型糖尿病およびインスリン抵抗性にしばしば伴う代謝性症候群(「X症候群」)、肥満、応答性低血糖、糖尿病性脂質代謝異常などの多数の病態の治療および防止にも利用法を有し得る。

【0066】

他の利用法

以下の疾患、障害および病態は2型糖尿病に関連し、これらの一部またはすべては、本発明の化合物での処置により、治療、制御、または惑る場合には、予防または少なくとも発症を遅延することができる：(1)高血糖症、(2)低いグルコース耐性、(3)インスリン抵抗性、(4)肥満、(5)脂質障害、(6)脂質代謝異常、(7)高脂血症、(8)高トリグリセリド血症、(9)高コレステロール血症、(10)低HDLレベル、(11)高LDLレベル、(12)アテローム性動脈硬化症およびその後遺症、(13)血管再狭窄、(14)膵炎、(15)腹部肥満、(16)神経変性疾患、(17)網膜症、(18)腎症、(19)ニューロパシー、(20)X症候群、およびインスリン抵抗性が一構成要素である他の疾患。

40

【0067】

認識と痴呆。過剰な脳内コルチゾールレベルが神経毒の増強作用によるニューロン損失とニューロン機能障害を招き得ることを示すデータもある。時に加齢に関連する認知障害

50

が、過剰な脳内コルチゾールレベルにも関連している可能性を示唆する文献がある。J. R. Seckl および B. R. Walker、*Endocrinology*、2001年、142:1371~1376頁およびそこに引用されている文献を参照されたい。したがって、有効量の11 - HSD1阻害剤投与が、加齢に関連した認知障害、およびニューロン機能障害を減少、改善、制御または防止する結果となり得る。

【0068】

アテローム性動脈硬化症。上記のとおり、11 - HSD1活性の阻害とコルチゾール量の低下は、そのない場合には制御されていないコルチゾールレベルから生じ得る高血圧の治療または制御にも有益であり得る。高血圧と脂質代謝異常はアテローム性動脈硬化症の発現に寄与しているため、治療上有効量の本発明11 - HSD1阻害剤の投与は、

10

【0069】

膵臓に及ぼす効果。単離したマウス膵臓細胞における11 - HSD1活性の阻害は、グルコースに刺激されるインスリン分泌を改善する(B. Davanila、*J. Biol. Chem.*、2000年、275:34841~34844頁)。グルココルチコイドはインビボでインスリン分泌を減少させることは以前に示されていた(B. Billaudela、*Horm. Metab. Res.*、1979年、11:555~560頁)。

【0070】

眼内圧の低下。最近のデータにより、グルココルチコイド標的受容体レベル、11 - HSD酵素および緑内障に対する感受性との間の関連性が示唆されている(J. Stokesら、*Invest. Ophthalmol.*、2000年、41:1629~1638頁)。したがって、11 - HSD1活性の阻害は緑内障の治療において、眼内圧の低下に有用であり得る。

20

【0071】

免疫調整。結核、乾癬およびストレス一般などのある一定の疾患状態において、実際には細胞ベースの応答がその患者に有益であり得る場合に、高グルココルチコイド活性は免疫応答を液性応答へとシフトさせる。11 - HSD1活性の阻害は、シルチゾール(cirtilisol)などのグルココルチコイドレベルを低下させることができ、それによって免疫応答を細胞ベースの応答へとシフトさせる。D. Mason、*Immunology Today*、1991年、12:57~60頁およびG. A. W. Rook、*Baillier's Clin. Endocrinol. Metab.*、1999年、13:576~581頁を参照されたい。

30

【0072】

骨粗鬆症。グルココルチコイド類は、骨形成を阻害する可能性があり、ネットでの骨損失を招き得る。他のデータは、11 - HSD1が骨吸収にある役割を有している可能性を示唆している。したがって、11 - HSD1活性の阻害は骨粗鬆症による骨損失の予防に有益であり得ると思われる。C. H. Kimら、*J. Endocrinol.*、1999年、162:371~379頁; C. G. Bellowsら、*Bone*、1998年、23:119~125頁; およびM. S. Cooperら、*Bone*、2000年、27:375~381頁を参照されたい。

40

【0073】

上記の利用法は、11 - HSD1阻害剤による治療によってすべて達成されると考えられる。現行の11 - HSD2阻害は、有害な副作用を有することがあるか、またはコルチゾールの低下が望まれている場合に、実際には標的組織におけるコルチゾール量を上昇させることがあるため、11 - HSD2活性をほとんど、またはまったく阻害せずに、11 - HSD1活性を選択的に阻害することが、一層望ましい。この必要性は現在まで認識されておらず、天然、合成双方とも、選択的11 - HSD1阻害剤は確認されていない。さらに、選択的11 - HSD1阻害剤の使用は記載されていない。

50

【 0 0 7 4 】

本発明の 11 - H S D 1 阻害剤は、一般に 5 0 0 n M 未満、好ましくは 1 0 0 n M 未満の阻害定数 IC_{50} を有する。前記化合物類は、11 - H S D 2 に対して、5 0 0 n M 以上、好ましくは 1 0 0 0 n M 以上の阻害定数 IC_{50} を有して、選択的であることが好ましい。一般に、化合物の 11 - H S D 2 対 11 - H S D 1 の IC_{50} 比は少なくとも 2 以上、好ましくは 1 0 以上である。11 - H S D 2 対 11 - H S D 1 の IC_{50} 比が 1 0 0 以上である化合物はさらに一層好ましい。

【 0 0 7 5 】

併用療法

構造式 I の化合物は、構造式 I の化合物または他の薬剤が活用性を有する疾患または病態の治療、予防、抑制または改善において 1 種以上の他の薬剤と併用して使用できる。典型的に前記薬剤との併用は、各薬剤単独よりもより安全であるか、より効果的、あるいは前記併用は個々の薬剤の相加的性質に基づいて予想されるよりも安全であるか、またはより効果的である。このような他の薬剤は、構造式 I の化合物と同時にまたは連続して、通常用いられる経路および量で投与できる。構造式 I の化合物が 1 種以上の他の薬剤と同時に用いられる場合、このような他の薬剤（類）および構造式 I の化合物を含有する組合せ製品が好ましい。しかし、併用療法はまた、構造式 I の化合物と 1 種以上の他の薬剤とが種々の重複するスケジュールで投与される療法も含む。他の有効成分と併用する場合、本発明の化合物または他の成分または双方は、各々が単独で使用される場合よりも低用量で効果的に使用し得る。したがって、本発明の薬剤組成物は、構造式 I の化合物の他に、1 種以上の他の有効成分を含有するものを含む。

【 0 0 7 6 】

構造式 I の化合物と併用して投与でき、また、別々に投与されるか、同一の薬剤組成物で投与される他の有効成分の例としては、限定はしないが以下のものが挙げられる：

- (a) ジペプチジルペプチダーゼ I V (D P - I V) 阻害剤；
- (b) (i) グリタゾン（例えば、トログリタゾン、ピオグリタゾン、エングリタゾン、M C C - 5 5 5、ロジグリタゾンなど）などの P P A R アゴニスト類および K R P - 2 9 7 などの P P A R / デュアルアゴニスト類を含む他の P P A R リガンド類およびゲムフィブロジル、クロフィブレート、フェノフィブレート、ベザフィブレートなどの P P A R アゴニスト類、ならびに (i i) メトホルミンおよびフェンホルミンなどのピグアニド類；
- (c) インスリンまたはインスリン模倣物；
- (d) トリプタミド、グリピジド、メグリチニドなどのスルホニル尿素類および他のインスリン分泌促進薬ならびに関連物質；
- (e) - グルコシダーゼ阻害剤（アカルボースなど）；
- (f) W O 9 8 / 0 4 5 2 8、W O 9 9 / 0 1 4 2 3、W O 0 0 / 3 9 0 8 8 および W O 0 0 / 6 9 8 1 0 に開示されているようなグルカゴン受容体アンタゴニスト類；
- (g) G L P - 1、G L P - 1 模倣物および W O / 4 2 0 2 6 および W O 0 0 / 5 9 8 8 7 に開示されているような G L P - 1 受容体アゴニスト類；
- (h) W O 0 0 / 5 8 3 6 0 に開示されているような G I P、G I P 模倣物および G I P 受容体アゴニスト類；
- (i) P A C A P、P A C A P 模倣物および W O 0 1 / 2 3 4 2 0 に開示されているような P A C A P 受容体 3 アゴニスト類；
- (j) (i) H M G - C o A レダクターゼ阻害剤（ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、イタバスタチン、ロスバスタチンおよび他のスタチン類）などのコレステロール低下剤、(i i) 胆汁酸封鎖剤（コレステラミン、コレステポールおよび架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体）、(i i i) ニコチンアルコール、ニコチン酸またはその塩、(i v) 例えば、エゼチミブ、ベータ - シトステロールなどのコレステロール吸収阻害剤、(v) 例えば、アバシミブなどのアシル C o A : コレステロールアシルトランスフェラーゼ阻害剤

10

20

30

40

50

- および (v i) プロブコールなどの抗酸化剤などのコレステロール低下剤；
- (k) WO 97 / 28149 に開示されているような P P A R アゴニスト類；
- (l) フェンフルラミン、デクスフェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、オルリスタット、神経ペプチド Y Y 5 アンタゴニスト類、C B 1 受容体逆アゴニスト類およびアンタゴニスト類、 β_3 アドレナリン作動性受容体アゴニスト類、メラノコルチン受容体アゴニスト類、特にメラノコルチン - 4 - 受容体アゴニスト類などの抗肥満化合物；
- (m) 回腸胆汁酸輸送体阻害剤；
- (n) グルココルチコイド類以外の、アスピリン、非ステロイド抗炎症剤、アズルフィジン、シクロオキシダーゼ 2 選択的阻害剤などの炎症状態における使用を意図した薬剤；
- および
- (o) 蛋白チロシンホスファターゼ - 1 B (P T P - 1 B) 阻害剤。

10

【 0 0 7 7 】

上記の組合せは、1 種以上の他の活性化化合物との組合せのみならず、構造式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩または溶媒和を含む。非限定例としては、構造式 I の化合物と、ピグアニド類、スルホニル尿素類、H M G - C o A レダクターゼ阻害剤、P P A R アゴニスト類、P T P - 1 B 阻害剤、D P - I V 阻害剤および抗肥満化合物から選択される 2 種以上の有効化合物との組合せが挙げられる。

【 0 0 7 8 】

投与および用量範囲：

本発明の化合物の有効量を用いて、哺乳動物、特にヒトへの提供を目的として、任意の好適な投与経路が使用できる。例えば、経口、経直腸、局所、非経口、経眼、経肺、経鼻などが使用できる。投与形態としては、錠剤、トローチ剤、分散剤、懸濁剤、液剤、カプセル剤、クリーム、軟膏、エアロゾルなどが挙げられる。好ましくは、式 I の化合物は経口で投与される。

20

【 0 0 7 9 】

使用される有効成分の有効投与量は、使用される具体的な化合物、投与様式、治療される疾病、および治療される疾病の重症度に依って変わり得る。そのような投与量は当業者によって容易に確認できる。

【 0 0 8 0 】

式 I の化合物が適用される糖尿病、および / または高血糖症、または高トリグリセリド血症、または他の疾病を治療または予防する際、本発明の化合物は、動物の体重 1 キログラム当たり約 0 . 1 ミリグラムから約 1 0 0 ミリグラムの 1 日用量で、好ましくは 1 日 1 回用量または 1 日 2 回から 6 回の分割用量で、または徐放形態で投与される場合に、一般に満足できる結果が得られる。たいていの大型哺乳動物では 1 日合計用量は約 1 . 0 ミリグラムから約 1 0 0 0 ミリグラム、好ましくは約 1 ミリグラムから約 5 0 ミリグラムである。7 0 k g のヒト成人の場合、1 日合計用量は一般に約 7 ミリグラムから約 3 5 0 ミリグラムになる。この用法用量は最適な療法応答を提供するために調整できる。

30

【 0 0 8 1 】

薬学的組成物

本発明の他の態様は、有効成分として式 I または I a の化合物、または薬学的に許容されるその塩またはプロドラッグならびに薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物を提供する。場合によっては、先に検討したように前記薬学的組成物内に他の治療成分を含み得る。用語の「薬学的に許容される塩」とは、無機塩基または無機酸および有機塩基または有機酸を含めて薬学的に許容される非毒性の塩基または酸から調製される塩を言う。

40

【 0 0 8 2 】

前記組成物としては、経口、経直腸、局所、非経口（皮下、筋肉内、および静脈内など）、眼的（経眼）、経肺（経鼻またはバツカル吸入）または経鼻投与に好適な組成物が挙げられるが、任意の所与の場合に最も好適な経路は、治療される疾病の性質と重症度、および有効成分の性質に依存する。これらは単位投与形態において便利に提供でき、また製薬業界でよく知られた任意の方法によって調製できる。

50

【 0 0 8 3 】

実際の使用において、式 I の化合物を有効成分として、従来の製薬混合法により製薬担体と十分に混合して配合できる。前記担体は、投与に望まれる製剤形態、例えば、経口または非経口（静脈内など）に依って、多様な形態をとり得る。経口投与形態のための組成物調製においては、例えば、懸濁液、エリキシルおよび液剤などの経口液体製剤の場合、例えば、水、グリコール類、油類、アルコール類、風味剤、保存剤、着色剤など、または例えば、散剤、ハードカプセル剤およびソフトカプセル剤および錠剤などの経口固体製剤の場合、澱粉、糖類、微結晶セルロース、希釈剤、顆粒化剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などの担体などの任意の通常の製剤媒体が使用でき、液体製剤よりも固体経口製剤が好ましい。

10

【 0 0 8 4 】

投与の容易さから、錠剤とカプセル剤が最も有利な経口投与単位形態となり、その場合、固体製剤担体が使用されることは明らかである。所望の場合、錠剤は、標準的な水性または非水性の方法によって被覆できる。このような組成物および製剤は、少なくとも 0 . 1 パーセントの有効成分を含有する必要がある。これら組成物中の有効成分のパーセンテージは、もちろん変えることができ、単位重量の約 2 パーセントから約 6 0 パーセントの間にあることが便利であり得る。このような治療上有用な組成物における有効化合物の量は、有効な投与量が得られるような量である。前記有効化合物は、例えば、液体点滴剤、または噴霧剤などの鼻腔内製剤としても投与できる。

【 0 0 8 5 】

錠剤、丸剤、カプセル剤などはまた、トラガカントゴム、アラビアゴム、トウモロコシ澱粉、またはゼラチンなどの結合剤；リン酸ニカルシウムなどの賦形剤；トウモロコシ澱粉、バレイショ澱粉、アルギン酸などの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤；およびスクロース、ラクトースまたはサッカリンなどの甘味剤も含有できる。投与単位形態がカプセル剤である場合は、上記タイプの物質に加えて、脂肪油などの液体担体を含有できる。

20

【 0 0 8 6 】

種々の他の物質が、被覆剤として作用するために、または投与単位の物理的形態を変更するために存在してもよい。例えば、錠剤はシェラック、糖、またはその双方によって被覆できる。シロップ剤またはエリキシル剤は、有効成分の他に、甘味剤としてスクロース、保存剤としてメチルパラベン類およびプロピルパラベン類、染料およびチェリーまたはオレンジ風味などの風味剤を含有できる。

30

【 0 0 8 7 】

式 I または I a の化合物は非経口的にも投与できる。これら有効化合物の液剤または懸濁剤はヒドロキシプロピルセルロースなどの界面活性剤と好適に混合した水中で調製できる。また、分散剤が、グリセロール、液体ポリエチレングリコール類中、または油中のそれらの混合物として調製できる。通常の貯蔵条件および使用条件下で、これらの製剤は微生物の増殖を防ぐために保存剤を含有する。

【 0 0 8 8 】

注射使用に好適な製剤形態としては、滅菌水溶液または分散液、また、滅菌注射液剤または分散剤の即時的製剤用には滅菌散剤が挙げられる。すべての場合に、前記形態は滅菌されていなければならない、また、注射化が容易である程度に流動性でなければならない。それは、製造および貯蔵の条件下で安定でなければならない、また細菌や真菌など微生物の汚染作用に対して保存されなければならない。前記担体は、溶媒または、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコール）、それらの好適な混合物および植物油を含有する分散媒体であり得る。

40

【 0 0 8 9 】

アッセイ：阻害定数の測定

シンチレーション近接アッセイ（SPA）により、試験化合物のインビトロ酵素活性を

50

評価した。手短に言えば、トリチウム化コルチゾン基質、NADPH補因子および滴定化合物を11 - HSD1酵素と共に37 でインキュベートし、コルチゾールへの変換を進めた。このインキュベート後、抗コルチゾールモノクローナル抗体で前混合したSPAビーズ被覆蛋白質Aと非特異的11 - HSD阻害剤の調製液を各ウェルに加えた。この混合物を15 で振とうしてから、96ウェルプレートに好適な液体シンチレーションカウンターで読み取った。非阻害の対照ウェルとの相対的な阻害率を計算するとIC₅₀曲線が得られた。このアッセイを同様に、11 - HSD2に対し基質と補因子のそれぞれにトリチウム化コルチゾールとNADを用いて適用した。このアッセイの始めに、96ウェルプレート上の指定されたウェルに40 μLの基質(50 mM HEPES緩衝液中、25 nM ³H - コルチゾン + 1.25 mM NADPH、pH 7.4)を加えた。固体化合物を10 mMでDMSO中に溶解し、次いでDMSO中、連続50倍に希釈した。次に希釈した物質を7回、4倍滴定した。滴定した各化合物1 μLを二通り、前記基質に加えた。反応を開始させるために、CHOトランスフェクト物から10 μLの11 - HSD1ミクロソームを各ウェルに適切な濃度で加え、出発物質の略10%の変換を生じさせた。阻害率の最終的計算のため、アッセイの最小と最大を示す一続きのウェルを加えた。すなわち、化合物または酵素のない基質を含有する一組(バックグラウンド)と、いずれの化合物もない、基質と酵素を含有する別の組(最大シグナル)である。前記プレートを遠心分離機において低速度で簡単に回転させて試剤をプールし、接着片で密封し、静かに混合してから37 で2時間インキュベートした。インキュベート後、抗コルチゾールモノクローナル抗体で前懸濁した45 μLのSPAビーズと非特異的な11 - HSD阻害剤を各ウェルに加えた。前記プレートを再度密封し、15 で1.5時間以上静かに振とうした。データは、トップカウントなどのプレートベースの液体シンチレーションカウンター上で回収した。抗コルチゾール抗体/コルチゾール結合の阻害を制御するために、1.25 nM ³Hコルチゾールでスパイクした基質を、指定された単独ウェルに加えた。これらの各ウェルに対し、酵素の代わりに10 μLの緩衝剤と共に1 μLの200 μM化合物を加えた。計算された阻害率はすべて、SPAビーズ上の抗体に対するコルチゾールの結合を妨害する化合物によるものであった。

【0090】

アッセイ：インビボ阻害の測定

一般的に、試験化合物は、哺乳動物に対し、経口で投与され、指定の時間間隔は通常1時間から24時間の間とされた。トリチウム化コルチゾンを静脈内注射し、数分後に採血した。分離血清からステロイド類を抽出し、HPLCにより分析した。化合物およびビヒクル投与の対照群について、³H - コルチゾンとその還元生成物³H - コルチゾールの相対レベルを測定した。これらの値から絶対変換率ならびに阻害率を計算した。

【0091】

より具体的には、化合物は所望の濃度でビヒクル(5%ヒドロキシプロピル - ベータ - シクロデキストリン v/v H₂Oまたはその等価物)中に溶解させることによって、経口投与用に調製し、典型的には1キログラム当たり10ミリグラムで投与した。ICRマウス(Charles Riverから入手)を一晩絶食後、前記溶液を経口強制投与によりマウス1匹につき0.5 mL、1試験群当たり3匹に投与した。

【0092】

所望の時間経過後、1時間または4時間の定期的にdPBS中0.2 mLの3 μM ³H - コルチゾンを尾部静脈より注射した。前記マウスを2分間ケージに入れ、その後CO₂室で安楽死させた。死亡時にマウスを取り出し、心臓に穴をあけて採血した。この血液を室温で30分以上血清分離管内に入れ、十分に凝固させた。インキュベーション時間後、4 で10分間、3000 × gの遠心分離によって血液を血清へと分離した。

【0093】

血清中のステロイド類を分析するために、それらを先ず有機溶媒により抽出した。血清の0.2 mL容量を清浄な微量遠心分離管に移した。これに、1.0 mL容量の酢酸エチルを加え、続いて1分間激しく攪拌した。微量遠心分離機上で素早く回転させて水性血清

蛋白質をペレット化し、有機上澄み液を澄清にした。上部有機相の0.85 mLを新鮮な微量遠心分離管に移し乾燥させた。乾燥試料をHPLCによる分析のため、高濃度のコルチゾンとコルチゾールを含有するDMSOの0.250 mL中に再懸濁させた。

【0094】

30%メタノール中平衡化させたMetachem Inertsil C-18クロマトグラフィーカラムに0.200 mLの試料を注入した。50%メタノールへと徐々に直線勾配として標的ステロイド類を分離し、内部標準として働く再懸濁溶液中、冷標準の254 nmにおけるUVにより同時モニタリングした。分析用ソフトウェアへとデータをアップロードするラジオクロマトグラフィー検出器によりトリチウムシグナルを回収した。³H-コルチゾンから³H-コルチゾールへの変換パーセントは、コルチゾンとコルチゾールに関するAUCを合わせたものに対するコルチゾールに関するAUCの比率として計算した。

10

【0095】

利用法のインビボ試験

雄のdb/dbマウス(10~11週齢、C57Bl/KFJ、メイン州バールハーバー所在のJackson Labs)を1ケージに5匹入れ、粉末Purinaげっ歯類食と水を自由に取らせた。マウスとそれらの食料の重量を2日ごとに測り、ビヒクル(0.5%カルボキシメチルセルロース)±試験化合物を強制栄養法によって毎日投与した。薬剤懸濁液は毎日調製した。血漿グルコースとトリグリセリドの濃度は、試験期間中3~5日おきに尾部採血して測定した。グルコースとトリグリセリドの測定は、通常の食塩水で1:6(v/v)に希釈したヘパリン化血漿を用いてBoehringer Mannheim Hitachi 911自動分析器(インディアナ州インディアナポリス所在のBoehringer Mannheim)上で実施した。栄養を取っていないマウスは同じ方法で維持され週齢調製されたヘテロ接合型マウスであった。

20

【0096】

本発明がさらに十分に理解されるように以下の実施例を提供する。これらの実施例は、単に例示であって、決して本発明を限定するものと考えてはならない。

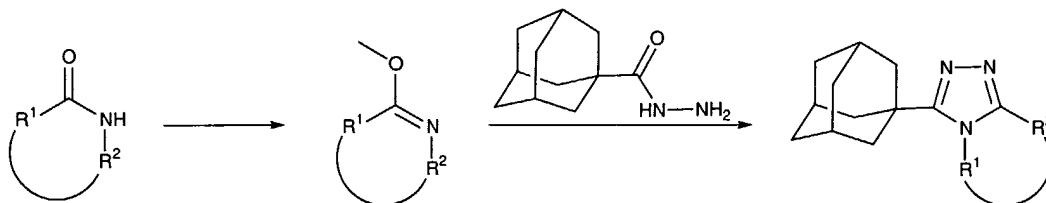
【0097】

〔実施例1〕

【化9】

30

スキーム1



40

【0098】

方法:

以下の化合物を、Myriad Core Systemを用い、一次元で単一の純粋化合物ライブラリの一部として製造した。反応容器はすべて使用前に、120°Cで12時間窒素気流下で乾燥した。溶媒はすべて使用前に少なくとも12時間、シーブで乾燥した。サブユニットはすべて使用直前に、適切な溶媒に溶解した。

【0099】

各反応容器に、X-成分ラクタム類の塩化メチレン溶液(1.0 mL、0.10 mmol、塩化メチレン中0.1 M)を加えた。次に、テトラフルオロホウ酸トリエチルオキシ

50

ニウム溶液 (0.120 mL、0.12 mmol、塩化メチレン中 1.0 M) を加えた。室温で 20 時間、反応を熟成させた。次に、2,6-ジ-t-ブチル-4-メチルピリジン溶液 (0.240 mL、0.12 mmol、塩化メチレン中 0.5 M) を各容器に加えた。その後、気体攪拌によって塩化メチレンを反応液から除去した。2 mL の無水トルエンを各容器に加えた。次にアダマンチルヒドラジド溶液 (1.0 mL、0.1 mmol、メタノール中 0.1 M) を各容器に加えた。次に反応液を 45 °C で 12 時間熟成させ、その後 120 °C で 24 時間加熱してから、室温まで冷却した。インキュベーションの間、反応液は気体攪拌した (1 時間おきに窒素の 1 秒パルス)。一旦、室温に冷却して、粗製反応混合液を LC-MS により分析した (方法 1)。LC-MS により、反応液中に所望のトリアゾール化合物が形成されているかどうかを示された。

10

【0100】

粗製反応液はすべて質量ベースの検出を用いて分取 HPLC により精製した (図 2)。次に回収したフラクションを LC-MS により純度に関して分析し、90% 以上純粋であることが判明したフラクションを、重量測定した 40 mL EPA バイアルにプールし、凍結乾燥した。

【0101】

精製:

【0102】

【表 1】

20

図 2. フラクション Lynx HPLC-MS 精製条件

カラム: MetaChem 21×100 mm C18-A 5 μm

流速: 20mL/分

注入前平衡化: 0.0分

注入後平衡化: 1.0分

勾配: 6.0分かけて10%から100%AcCN/水 (0.1%TFA)

保持: 2.0分かけて100%から100%AcCN/水 (0.1%TFA)

ランプバック: 1.5分かけて100%から10%AcCN/水 (0.1%TFA)

合計操作時間: 10.5分

フラクション回収は、M+1 (ES+) により開始。

30

【0103】

【表 2】

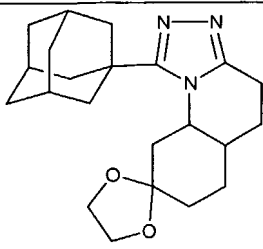
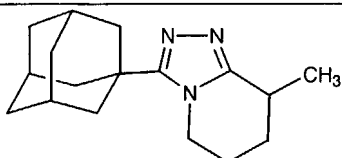
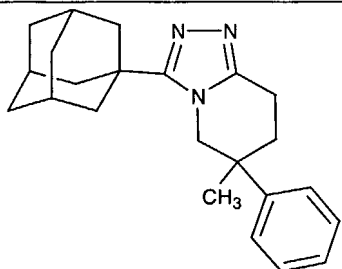
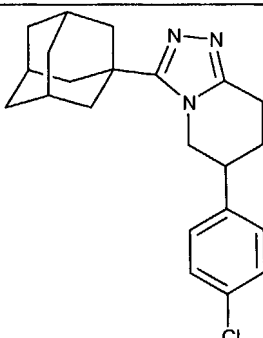
実施例	構造	名前	保持時間 (分)	MS ESI (m/z)
1-1		3-(1-アダマンチル))-5-(シアノメチル))-6,6-ジメチル- 5,6,7,8-テトラ ヒドロ[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] ピリジントリフルオ酢 酸塩	1.603	325.3
1-2		3-(1-アダマンチル))-5,6-ジヒド ロ[1,2,4]トリア ゾロ[3,4-a] イソキノリントリフル オ酢酸塩	1.663	306.1
1-3		3-(1-アダマンチル))-8-ベンジル- 5,6,7,8-テト ラヒドロ[1,2,4]]トリアゾロ[4,3 -a]ピリジントリフル オ酢酸塩	1.807	348.03
1-4		3-(1-アダマンチル))-9-メトキシ- 5,6,11,12-テ トラヒドロ-5,1 2-エタノ[1,2, 4]トリアゾロ[4, 3-c][3]ベンズ アゾシントリフルオ酢 酸塩	1.838	390.5
1-5		(+/-)(6aRS, 12aSR)-3-(1- アダマンチル)-5, 6,6a,12a-テト ラヒドロ[1,4]ベン ゾジオキノ[2,3-c]	1.782	363.9

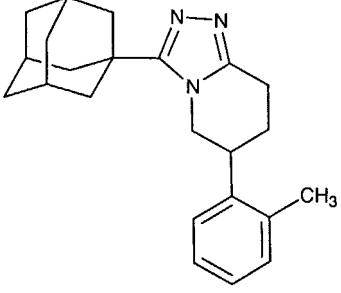
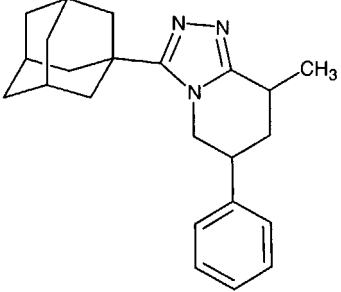
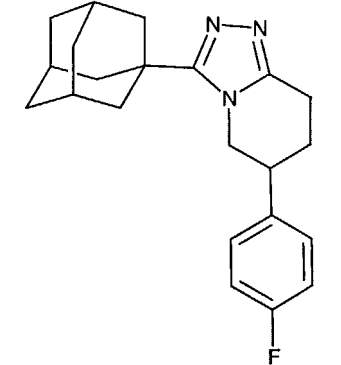
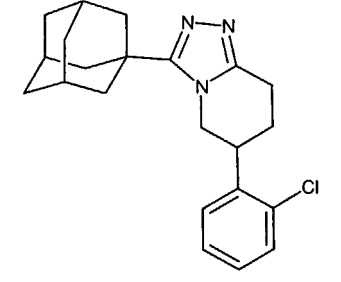
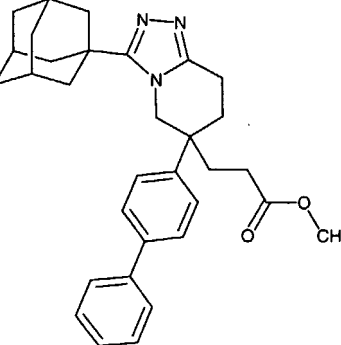
10

20

30

40

]	[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジントリフルオロ酢酸塩		
<u>1-6</u>		1-(1-アダマンチル)-5, 5a, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン-8 (4H)-オンエチレンケタルトリフルオロ酢酸塩	1.682	370.1	10
<u>1-7</u>		3-(1-アダマンチル)-8-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジントリフルオロ酢酸塩	1.497	272.2	20
<u>1-8</u>		3-(1-アダマンチル)-6-メチル-6-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジントリフルオロ酢酸塩	1.905	348.2	30
<u>1-9</u>		3-(1-アダマンチル)-6-(4-クロロフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジントリフルオロ酢酸塩	2.013	368.1	40

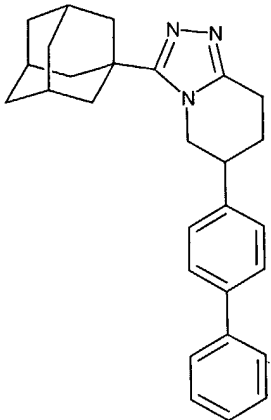
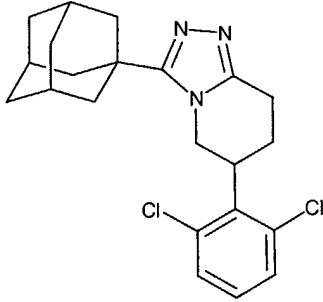
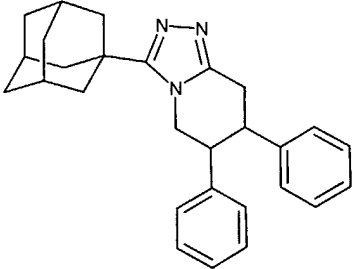
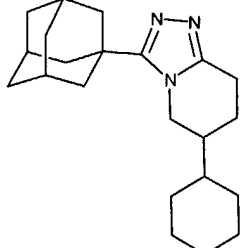
1-10		3-(1-アダマンチル)-6-(2-メチルフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジントリフルオロ酢酸塩	1.977	348.04
1-11		3-(1-アダマンチル)-8-メチル-6-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジントリフルオロ酢酸塩	1.963	348.3
1-12		3-(1-アダマンチル)-6-(4-フルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジントリフルオロ酢酸塩	1.903	352.3
1-13		3-(1-アダマンチル)-6-(2-クロロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジントリフルオロ酢酸塩	1.985	367.3
1-14		3-(1-アダマンチル)-6-(1,1'-ビフェニル-4-イル)-8-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジントリフルオロ酢酸塩	2.205	496.4

10

20

30

40

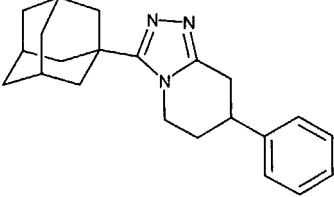
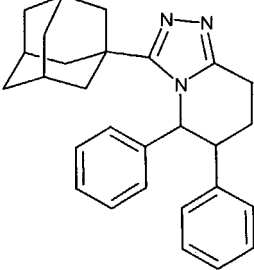
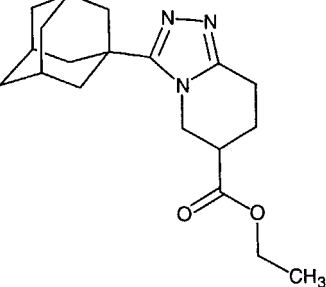
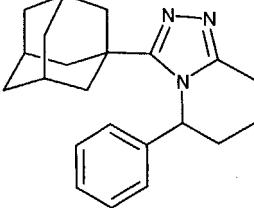
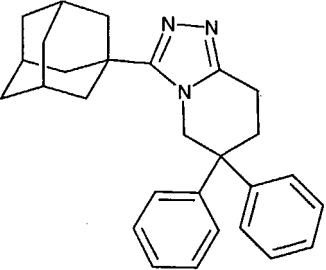
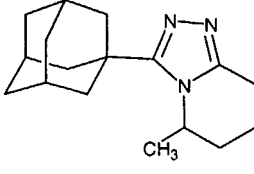
1-15		<p>3-(1-アダマンチル)-6-(1,1'-ビフェニル-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジントリフルオロ酢酸塩</p>	2.244	410.0
1-16		<p>3-(1-アダマンチル)-6-(2,6-ジクロロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジントリフルオロ酢酸塩</p>	2.044	402.5
1-17		<p>3-(1-アダマンチル)-6,7-ジフェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジントリフルオロ酢酸塩</p>	2.150	410.3
1-18		<p>3-(1-アダマンチル)-6-シクロヘキシル-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジントリフルオロ酢酸塩</p>	2.109	340.4

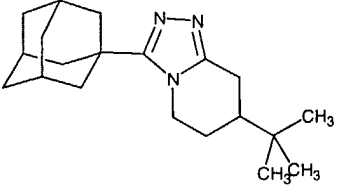
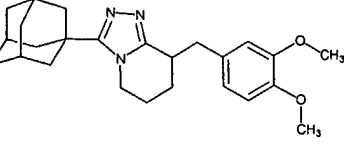
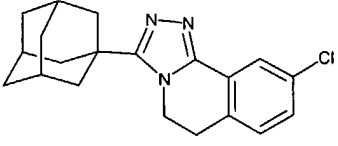
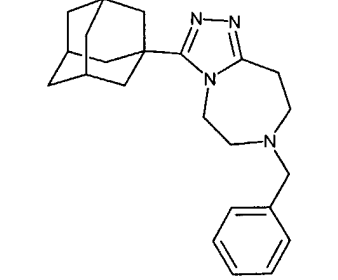
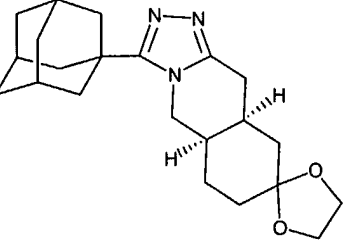
10

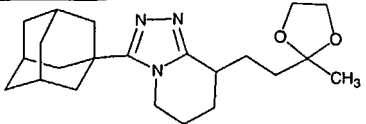
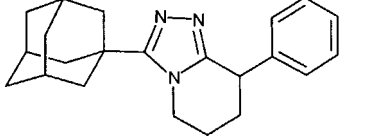
20

30

40

1-19		3-(1-アダマンチル)-7-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジントリフルオロ酢酸塩	1.812	334.2	
1-20		3-(1-アダマンチル)-5,6-ジフェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジントリフルオロ酢酸塩	2.187	410.5	10
1-21		3-(1-アダマンチル)-6-(エトキシカルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジントリフルオロ酢酸塩	1.610	330.2	20
1-22		3-(1-アダマンチル)-5-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジントリフルオロ酢酸塩	1.857	334.0	30
1-23		3-(1-アダマンチル)-6,6-ジフェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジントリフルオロ酢酸塩	2.123	409.8	
1-24		3-(1-アダマンチル)-5-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジントリフルオロ酢酸塩	1.531	272.1	40

1-25		3-(1-アダマンチル)-7-tert-ブチル-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジントリフルオロ酢酸塩	1.858	314.2	10
1-26		3-(1-アダマンチル)-8-(3,4-ジメトキシベンジル)-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジントリフルオロ酢酸塩	1.778	408.2	20
1-27		3-(1-アダマンチル)-9-クロロ-5,6,7,8-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]イソキノリントリフルオロ酢酸塩	1.793	340.2	30
1-28		3-(1-アダマンチル)-7-ベンジル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-d][1,4]ジアゼピンビス(トリフルオロ酢酸)塩	1.305	363.5	40
1-29		(5aR,9aS)-3-(1-アダマンチル)-5,5a,6,7,9a,10-ヘキサヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]イソキノリン-8(9H)-オンエチレンケタールトリフルオロ酢酸塩	1.631	370.4	

1-30		3-(1-アダマンチル)-8-[2-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジントリフルオロ酢酸塩	2.361	394.5
1-31		3-(1-アダマンチル)-8-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジントリフルオロ酢酸塩	1.741	334.1

10

【0104】

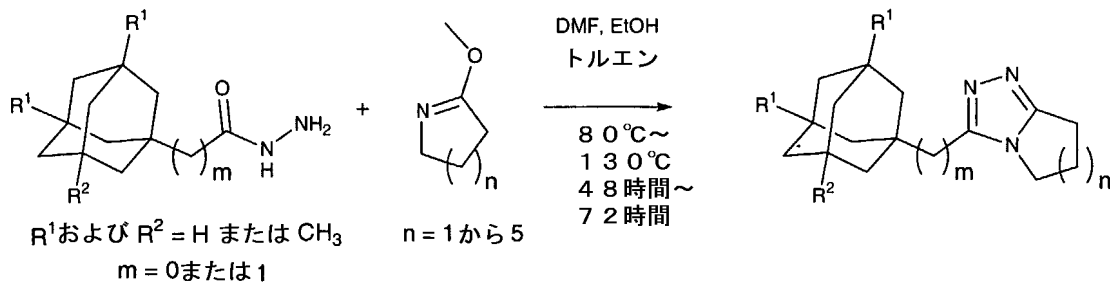
〔実施例2〕

【0105】

【化10】

20

スキーム2



30

【0106】

方法：

以下の化合物を、Myriad Core Systemを用いて2-D, 単一, 純粋化合物ライブラリの一部として合成した。反応容器はすべて使用前に、120 で12時間窒素気流下で乾燥した。溶媒はすべて使用前に少なくとも12時間、シーブで乾燥した。サブユニット(イミノエーテル類およびアシルヒドラジド類)はすべて使用直前に、適切な溶媒に溶解した。以下の表は、前記ライブラリ調製において使用したサブユニットと溶媒の量を詳述している：

40

【0107】

【表 3】

基質	量	濃度	Mmol	当量
無水エタノール	2.8 mL	N/A	N/A	N/A
X軸 イミノエーテル	0.48 mL	無水エタノール中0.25M	0.12	1.2
Y軸 ヒドラジド	0.71 mL	DMF: EtOH 2.5:1中0.14M	0.10	1.0
トルエン	3から4 mL	N/A	N/A	N/A

10

【0108】

窒素下、10 mLのフリット化Myriad反応容器に2.8 mLの無水エタノールを加えた。次に各反応容器に、X成分イミノエーテル類のエタノール溶液(0.48 mL、0.12 mmol、エタノール中0.25 M)を加えた。次に適切なY成分ヒドラジド(0.71 mL、0.1 mmol、DMF:エタノール2.5:1中0.14 M)を加えた。反応液を室温で1時間、その後80 で48時間熟成させ、その後、これらを室温まで冷却した。インキュベーションの間、反応液は気体攪拌した(1時間おきに窒素の1秒パルス)。一旦、室温に冷却して、粗製反応混合液をLC-MSにより分析した(方法1)。LC-MSにより5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール(n=1)を含有している反応液は適切なヒドラジド類と付加体を形成したが、トリアゾール環へと脱水しなかったこと、残りのイミノエーテルベースの化合物はすべて所望のトリアゾールを形成したことが示された。5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール(n=1)ベースの化合物は元の反応容器に戻し、乾燥トルエンで総量4 mLへ希釈し、130 でさらに24時間加熱した。LC-MSによる分析は反応が完了していることを示した。

20

【0109】

粗製反応液はすべて質量ベースの検出を用いて分取HPLCにより精製した(方法2)。回収したフラクションをLC-MSにより純度に関して分析し(方法3); 90%以上純粋であることが判明したフラクションを、重量測定した40 mL EPAバイアルにプールし、凍結乾燥した。

30

【0110】

HPLC精製条件:

分析LC法1:

カラム: MetaChem Polaris C18-A, 30 mm x 4.6 mm
5.0 μm

溶離液A: 水中0.1% TFA

溶離液B: アセトニトリル中0.1% TFA

勾配: 3.3分かけて5% Bから95% Bへ、0.3分かけて5% Bへランブバ
ック

40

流速: 2.5 mL/分

カラム温度: 50

注入量: 非希釈粗製反応混合液5 μL

検出: 220 nmおよび254 nmにおけるUV

MS: API-ESIオン化モード、質量走査範囲(100~600)

ELSD: 光走査検出器

【0111】

分取LC法2:

カラム: MetaChem Polaris C18-A, 100 mm x 2.1.2 mm

50

、 10 μ m

溶離液 A : 水中 0.1% TFA

溶離液 B : アセトニトリル中 0.1% TFA

注入前平衡化 : 1.0 分

注入後維持 : 1.0 分

勾配 : 6.0 分かけて 10% B から 100% B へ、さらに 2.0 分間 100% B で維持、1.5 分かけて 100% B から 10% B へランプバック

流速 : 20 mL / 分

カラム温度 : 周囲温度

注入量 : 非希釈粗製反応混合液 1.5 mL

検出 : MS : API - ES イオン化モード、質量走査範囲 (100 ~ 600)

、 M + 1 の検出によりフラクション回収を開始。

【 0 1 1 2 】

分析 LC 法 3 :

カラム : MetaChem Polaris C18 - A、30 mm x 2.0 mm

、 3.0 μ m

溶離液 A : 水中 0.1% TFA

溶離液 B : アセトニトリル中 0.1% TFA

勾配 : 2.0 分かけて 5% B から 95% B へ、0.1 分かけて 5% B へランプバック

流速 : 1.75 mL / 分

カラム温度 : 60

注入量 : 非希釈フラクションの 5 μ L

検出 : UV : 220 および 254 nm

MS : API - ES イオン化モード、質量走査範囲 (100 ~ 600)、

ELSD : 光散乱検出器

凍結乾燥パラメータ :

開始時凍結設定温度 : -70 で 1 時間

乾燥段階コンデンサー設定温度 : -50

【 0 1 1 3 】

【 表 4 】

乾燥段階の表 :

棚温度 (°C)	時間 (分)	減圧設定点
-60	240	25
-40	240	25
5	480	25
20	1000	25

【 0 1 1 4 】

10

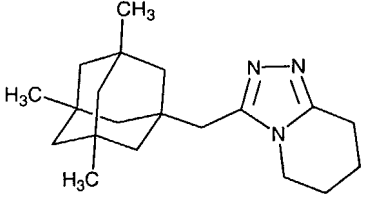
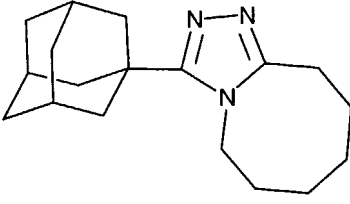
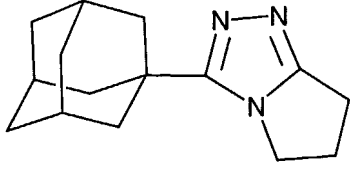
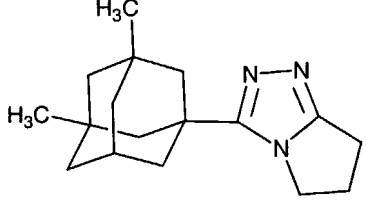
20

30

40

【表 5】

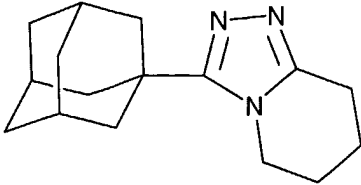
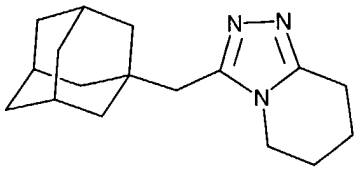
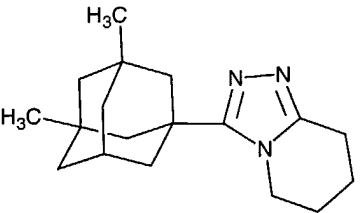
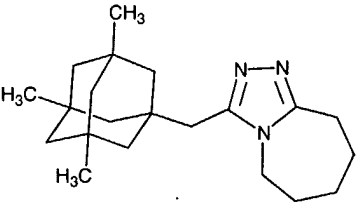
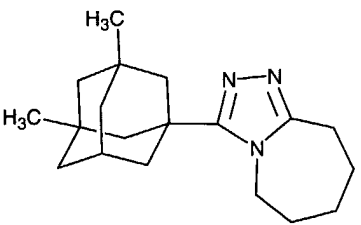
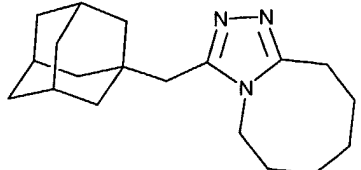
化合物の表：

実施例	構造	名称	保持時間 (分)	MS ESI (<i>m/z</i>)
2-1		3-[(3, 5, 7-トリメチル-1-アダマンチル)メチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジントリフルオロ酢酸塩	1.982	313.89
2-2		3-(1-アダマンチル)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]アゾピリントリフルオロ酢酸塩	1.590	285.7
2-3		3-(1-アダマンチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[2, 1-c][1, 2, 4]トリアゾールトリフルオロ酢酸塩	1.254	243.7
2-4		3-(3, 5-ジメチル-1-アダマンチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[2, 1-c][1, 2, 4]トリアゾールトリフルオロ酢酸塩	1.577	271.92

10

20

30

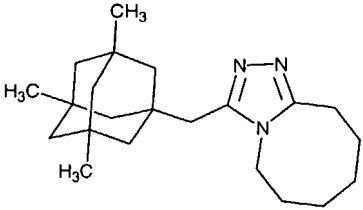
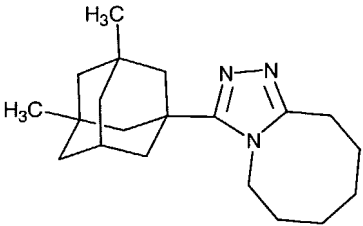
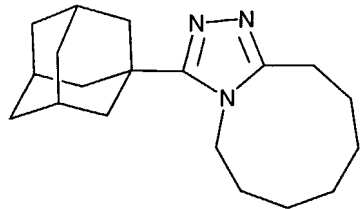
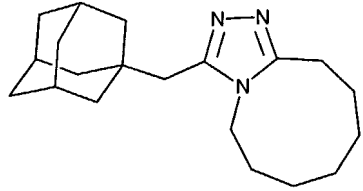
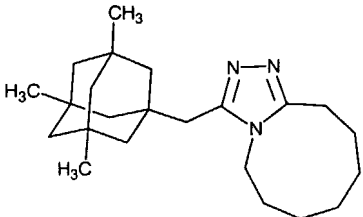
2-5		3-(1-アダマンチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジントリフルオロ酢酸塩	1.394	257.54
2-6		3-(1-アダマンチルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジントリフルオロ酢酸塩	1.571	271.8
2-7		3-(3,5-ジメチル-1-アダマンチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジントリフルオロ酢酸塩	1.710	285.5
2-8		3-[(3,5,7-トリメチル-1-アダマンチル)メチル]-5,6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]アゼピントリフルオロ酢酸塩	2.048	327.0
2-9		3-(3,5-ジメチル-1-アダマンチル)-5,6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]アゼピントリフルオロ酢酸塩	1.773	299.4
2-10		3-(1-アダマンチルメチル)-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]	1.739	299.9

10

20

30

40

		アゾシントリフルオロ酢酸塩		
<u>2-11</u>		3-[(3, 5, 7-トリメチル-1-アダマンチル)メチル]-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]アゾシントリフルオロ酢酸塩	2.126	341.0
<u>2-12</u>		3-(3, 5-ジメチル-1-アダマンチル)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]アゾシントリフルオロ酢酸塩	1.874	313.9
<u>2-13</u>		3-(1-アダマンチル)-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]アゾニントリフルオロ酢酸塩	1.709	299.9
<u>2-14</u>		3-(1-アダマンチルメチル)-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]アゾニントリフルオロ酢酸塩	1.850	313.8
<u>2-15</u>		3-[(3, 5, 7-トリメチル-1-アダマンチル)メチル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]アゾニントリフルオロ酢酸塩	2.220	355.9

10

20

30

40

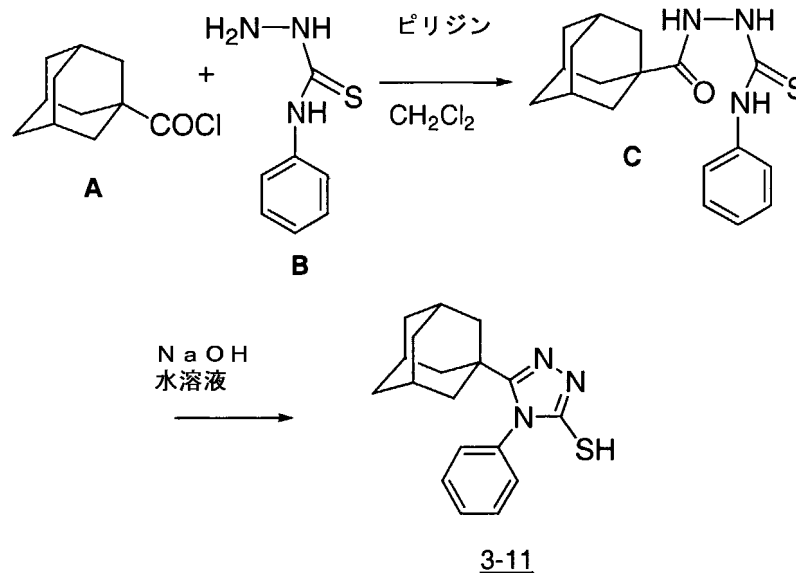
		a] アゾニトリフル オロ酢酸塩		
2-16		3-(3,5-ジメチル -1-アダマンチル)- 6,7,8,9,10, 11-ヘキサヒドロ-5 H-[1,2,4]トリ アゾロ[4,3-a]ア ゾニトリフルオロ酢酸 塩	1.988	328.1

10

【0115】
 [実施例3]
 【0116】
 【化11】

方法3A

20



30

【0117】

5-(1-アダマンチル)-4-フェニル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-チオール(3-11)の調製

40

CH₂Cl₂(10mL)中、塩化1-アダマンタンカルボニル(A)(1g、5mmol)と4-フェニル-3-チオセミカルバジド(B)(0.845g、5.05mmol)の攪拌溶液に室温で、ピリジン(0.808mL、10mmol)を滴下により加えた。4時間攪拌後、溶媒を減圧留去し、残渣を水で洗浄し、乾燥して1-(1-アダマンチルカルボニル)-4-フェニルチオセミカルバジド(C)を得た。MS: 330(M+1)。

【0118】

1-(1-アダマンチルカルボニル)-4-フェニルチオセミカルバジド(C)(1.48g)と2N NaOH(45mL)との混合物をN₂雰囲気下で1時間還流下に加熱し、ろ過した。ろ液は濃HClによりpH4に酸性化した。沈殿した固体をろ取り、水で洗

50

浄し、乾燥して5-(1-アダマンチル)-4-フェニル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-チオール(11)を得た。MS: 312 (M+1)。

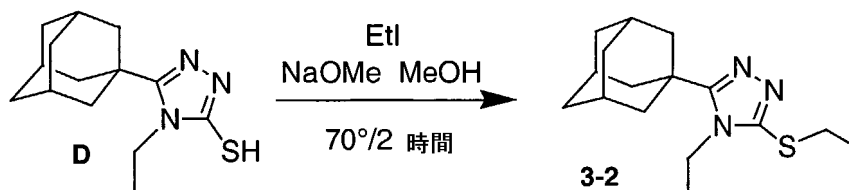
【0119】

化合物3-10、3-21、3-22、3-25および3-30は、塩化1-アダマンチルカルボニルと適切な4-置換-3-チオセミカルバジドから本質的に同様の操作により調製した。

【0120】

【化12】

方法3B



10

【0121】

3-(1-アダマンチル)-4-エチル-5-(エチルチオ)-4H-1,2,4-トリアゾール(3-2)の調製

5-(1-アダマンチル)-4-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-チオール(D、Arzneim-Forsch、1991年、41、1260~1264頁)(40mg、0.15mmol)およびメタノール(1mL)中0.5Mメタノール性NaOMe(0.3mL、0.15mmol)を、10分間還流下に加熱した。ヨウ化エチル(12μL、0.15mmol)を加え、混合液を2時間還流下に加熱した。メタノールを減圧留去し、残渣をCH₂Cl₂と水との間で分配した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、減圧蒸発させた。残渣はCH₂Cl₂中10%MeOHを用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して3-(1-アダマンチル)-4-エチル-5-(エチルチオ)-4H-1,2,4-トリアゾール(2)を得た。MS: 278 (M+1)。

20

【0122】

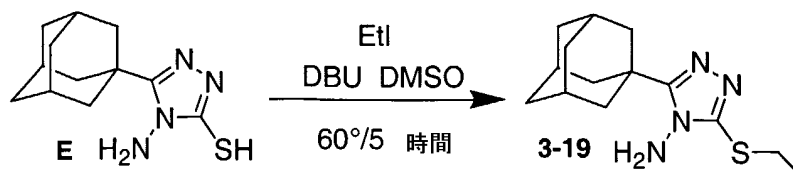
化合物3-1から3-9、3-12、3-13、3-14、3-23、3-24、3-26から3-29、3-31から3-35、3-40、3-41; 3-48、3-49および3-50を、適切な4-置換5-(1-アダマンチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-チオールと臭化物またはヨウ化物から本質的に同様の操作により調製した。

30

【0123】

【化13】

方法3C



40

【0124】

3-(1-アダマンチル)-5-(エチルチオ)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-アミノトリフルオロ酢酸塩(3-19)の調製

DMSO(0.66mL)中の5-(1-アダマンチル)-3-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール-4-アミン(E、Chin. Pharm. J. 1993年、45、101~107頁)(25mg、0.1mmol)、ヨウ化エチル(8μL、0.1mmol)、DMSO(0.33mL、0.1mmol)中の0.3M1,8-ジアザビ

50

シクロ[5, 4, 0]ノン-5-エン(DBU)の混合物を65 で5時間加熱した。この反応混合液をアセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸勾配を用いたC-18シリカゲルカラム逆相HPLCにより、直接精製した。生成物を含有するフラクションを凍結乾燥して、3-(1-アダマンチル)-5-(エチルチオ)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-アミントリフルオロ酢酸塩(19)を得た。MS: 279 (M+1)。

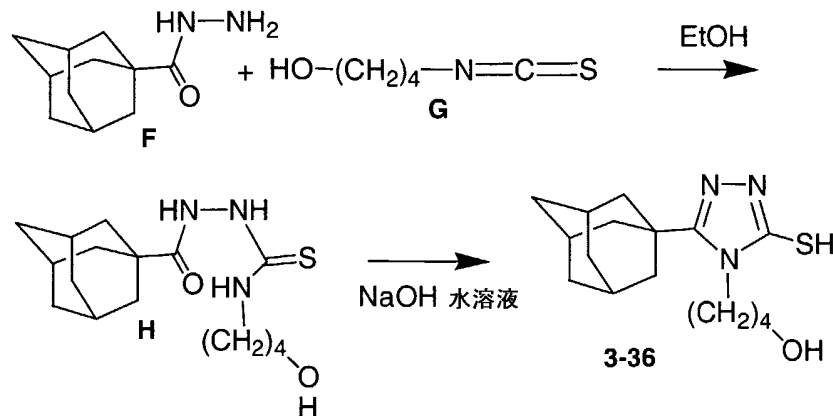
【0125】

化合物3-17から3-20、3-39、3-45、3-46および3-47を、適切な4-置換5-(1-アダマンチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオールと臭化物またはヨウ化物から本質的に同様の操作により調製した。化合物3-38は、1, 3-ジプロモプロパンと共に2倍量のDBUを用いたこと以外は本質的に同様の操作により調製した。化合物3-15および3-16のトリフルオロ酢酸塩は、過剰の炭酸水素ナトリウム水溶液によるトリフルオロ酢酸の中和、CH₂Cl₂抽出、乾燥(MgSO₄)および減圧蒸発により遊離塩基に変換した。

【0126】

【化14】

方法3D



【0127】

4-[3-(1-アダマンチル)-5-メルカプト-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]ブタン-1-オール(3-36)の調製

エタノール(6 mL)中、4-ヒドロキシブチルイソチオシアナート(G、Synlett, 1997年、773~774頁)(300 mg、2.3 mmol)、1-アダマンタンカルボニルヒドラジド(388 mg、2 mmol)の混合物を、1.5時間還流下に加熱した。室温で一晩放置後、固体をろ過し、エタノールで洗浄し、乾燥して1-(1-アダマンチルカルボニル)-4-(4-ヒドロキシブチル)チオセミカルバジド(H)を得た。MS: 326 (M+1)。

【0128】

1-(1-アダマンチルカルボニル)-4-(4-ヒドロキシブチル)チオセミカルバジド(H)(471 mg、1.45 mmol)と2N NaOH(12 mL)の混合液を1.5時間、窒素雰囲気下で還流下に加熱した。冷却した反応液を濃HClによりpH4に酸性化した。沈殿した固体をろ取し、水で洗浄し、乾燥して4-[3-(1-アダマンチル)-5-メルカプト-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]ブタン-1-オール(3-36)を得た。MS: 308 (M+1)。

【0129】

化合物3-42は、1-アダマンタンカルボニルヒドラジドと5-ヒドロキシペンチルイソチオシアナートから本質的に同様の操作により調製した。

【0130】

10

20

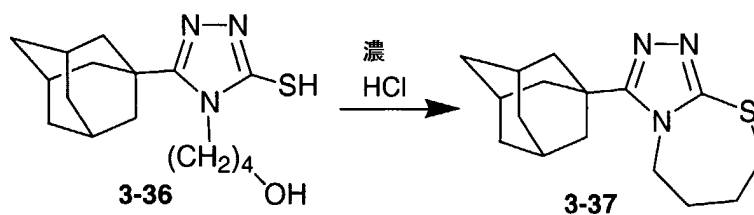
30

40

50

【化 1 5】

方法 3 E



10

【 0 1 3 1】

3 - (1 - アダマンチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - b] [1 , 3] チアゼピン (3 - 3 7) の調製

濃 HCl (6 mL) 中、4 - [3 - (1 - アダマンチル) - 5 - メルカプト - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] ブタン - 1 - オール (3 - 3 6) (6 0 mg) の溶液を、65 で 2 0 時間加熱した。冷却溶液を 1 0 % Na_2CO_3 水溶液 (7 5 mL) に滴下して加えた。沈殿したガム状物を、 CH_2Cl_2 で 4 回抽出した。抽出液を合わせて乾燥し (MgSO_4)、減圧蒸発させた。残渣をアセトニトリル - 0 . 1 % トリフルオロ酢酸勾配を用いた C - 1 8 シリカゲルカラム逆相 HPLC により精製した。生成物を含有するフラクションを合わせて、過剰の 1 0 % 炭酸ナトリウムで塩基性にした。殆どのアセトニトリルを減圧留去後、この塩基性溶液を CH_2Cl_2 で 5 回抽出した。抽出液を合わせて乾燥し (MgSO_4)、減圧蒸発して 3 - (1 - アダマンチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - b] [1 , 3] チアゼピン (3 - 3 7) を得た。

20

【 0 1 3 2】

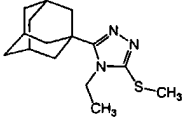
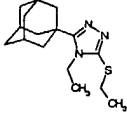
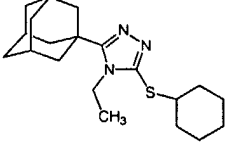
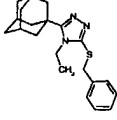
化合物 3 - 4 4 は、5 - [3 - (1 - アダマンチル) - 5 - メルカプト - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] ペンタン - 1 - オール (3 - 4 2) から本質的に同様の操作により調製した。

【 0 1 3 3】

30

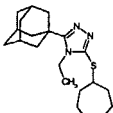
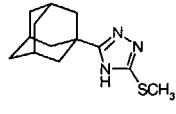
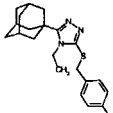
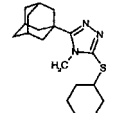
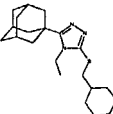
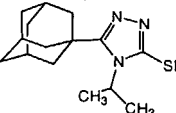
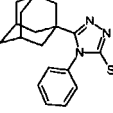
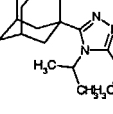
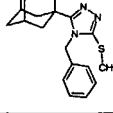
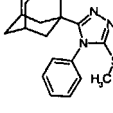
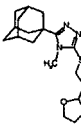
【表 6】

化合物の表

実施例	構造	名称	方法	MS ESI (<i>m/z</i>)
3-1		3-(1-アダマンチル)-4-エチル-5-(メチルチオ)-4H-1,2,4-トリアゾール	3B	278
3-2		3-(1-アダマンチル)-4-エチル-5-(エチルチオ)-4H-1,2,4-トリアゾール	3B	292
3-3		3-(1-アダマンチル)-5-(シクロヘキシルチオ)-4-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール	3B	346
3-4		3-(1-アダマンチル)-5-(ベンジルチオ)-4-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール	3B	354

10

20

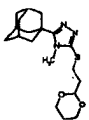
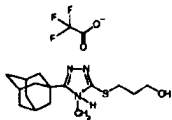
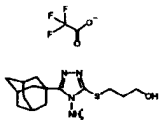
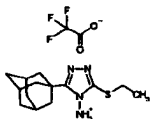
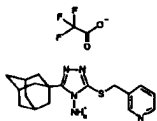
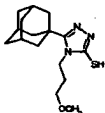
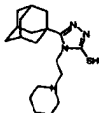
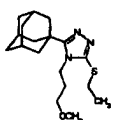
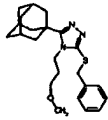
3-5		3-(1-アダマンチル) - 5-(シクロヘプチルチオ) - 4-エチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール	3B	360
3-6		3-(1-アダマンチル) - 5-(メチルチオ) - 4H-1, 2, 4-トリアゾール	3B	250
3-7		3-(1-アダマンチル) - 5-[(4-クロロベンジル)チオ] - 4-エチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール	3B	388
3-8		3-(1-アダマンチル) - 5-(シクロヘキシルチオ) - 4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール	3B	332
3-9		3-(1-アダマンチル) - 5-[(シクロヘキシルメチル)チオ] - 4-エチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール	3B	360
3-10		5-(1-アダマンチル) - 4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオール	3A	278
3-11		5-(1-アダマンチル) - 4-フェニル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオール	3A	312
3-12		3-(1-アダマンチル) - 4-イソプロピル-5-(メチルチオ) - 4H-1, 2, 4-トリアゾール	3B	292
3-13		3-(1-アダマンチル) - 4-ベンジル-5-(メチルチオ) - 4H-1, 2, 4-トリアゾール	3B	340
3-14		3-(1-アダマンチル) - 4-フェニル-5-(メチルチオ) - 4H-1, 2, 4-トリアゾール	3B	326
3-15		3-(1-アダマンチル) - 5-[[2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)エチル]チオ] - 4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール	3C	350

10

20

30

40

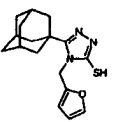
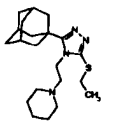
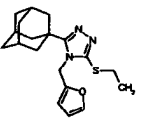
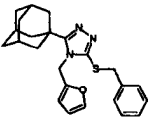
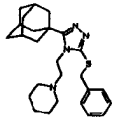
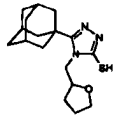
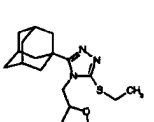
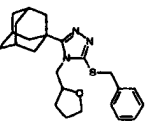
3-16		3-(1-アダマンチル)-5-[[2-(1,3-ジオキサン-2-イル)エチル]チオ]-4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール	3C	364
3-17		3-[[5-(1-アダマンチル)-4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]チオ]プロパン-1-オールトリフルオロ酢酸塩	3C	308*
3-18		3-[[5-(1-アダマンチル)-4-アミノ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]チオ]プロパン-1-オールトリフルオロ酢酸塩	3C	309*
3-19		3-(1-アダマンチル)-5-(エチルチオ)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-アミントリフルオロ酢酸塩	3C	279*
3-20		3-(1-アダマンチル)-5-[(ピリジン-3-イルメチル)チオ]-4H-1,2,4-トリアゾール-4-アミントリフルオロ酢酸塩	3C	342*
3-21		5-(1-アダマンチル)-4-(3-メトキシプロピル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-チオール	3A	308
3-22		5-(1-アダマンチル)-4-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-チオール	3A	347
3-23		3-(1-アダマンチル)-5-(エチルチオ)-4-(3-メトキシプロピル)-4H-1,2,4-トリアゾール	3B	336
3-24		3-(1-アダマンチル)-5-(ベンジルチオ)-4-(3-メトキシプロピル)-4H-1,2,4-	3B	398

10

20

30

40

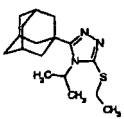
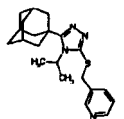
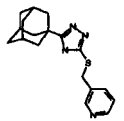
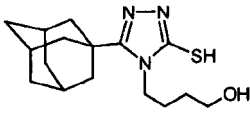
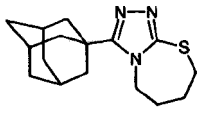
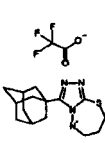
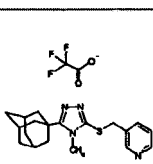
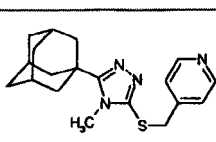
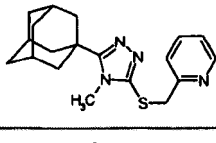
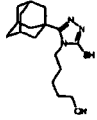
		トリアゾール		
<u>3-25</u>		5-(1-アダマンチル)-4-(2-フリルメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-チオール	3A	316
<u>3-26</u>		1-[2-[3-(1-アダマンチル)-5-(エチルチオ)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]エチル]ピペリジン	3B	375
<u>3-27</u>		3-(1-アダマンチル)-5-(エチルチオ)-4-(2-フリルメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール	3B	344
<u>3-28</u>		3-(1-アダマンチル)-5-(ベンジルチオ)-4-(2-フリルメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール	3B	406
<u>3-29</u>		1-[2-[3-(1-アダマンチル)-5-(ベンジルチオ)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]エチル]ピペリジン	3B	437
<u>3-30</u>		5-(1-アダマンチル)-4-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-チオール	3A	332
<u>3-31</u>		3-(1-アダマンチル)-5-(エチルチオ)-4-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール	3B	348
<u>3-32</u>		3-(1-アダマンチル)-5-(ベンジルチオ)-4-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール	3B	410

10

20

30

40

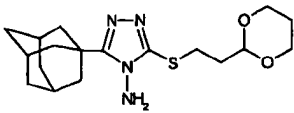
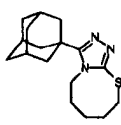
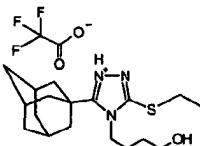
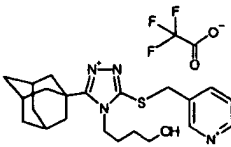
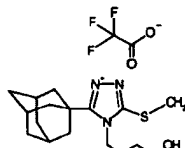
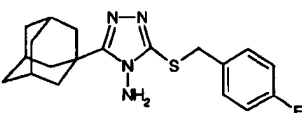
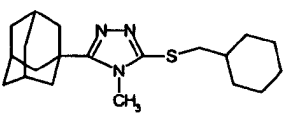
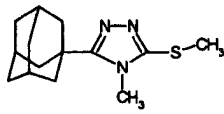
3-33		3-(1-アダマンチル)-4-イソプロピル-5-(エチルチオ)-4H-1, 2, 4-トリアゾール	3B	306
3-34		3-(1-アダマンチル)-4-イソプロピル-5-(ベンジルチオ)-4H-1, 2, 4-トリアゾール	3B	369
3-35		3-({[5-(1-アダマンチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]チオ}メチル)ピリジン	3B	327
3-36		4-[3-(1-アダマンチル)-5-メルカプト-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]ブタン-1-オール	3D	307
3-37		3-(1-アダマンチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-b][1, 3]チアゼピン	3E	290
3-38		3-(1-アダマンチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4b][1, 3]チアゼピントリフルオロ酢酸塩	3C	291*
3-39		3-({[5-(1-アダマンチル)-4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]チオ}メチル)ピリジントリフルオロ酢酸塩	3C	341*
3-40		4-({[5-(1-アダマンチル)-4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]チオ}メチル)ピリジン	3B	341
3-41		2-({[5-(1-アダマンチル)-4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]チオ}メチル)ピリジン	3B	341
3-42		5-[3-(1-アダマンチル)-5-メルカプト-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]ペンタン-1-オール	3D	322

10

20

30

40

3-43		3-(1-アダマンチル) - 5-[[2-(1,3-ジオキサソラン-2-イル) エチル] チオ] - 4H-1,2,4-トリアゾール-4-アミン	3C	365
3-44		3-(1-アダマンチル) - 6,7,8,9-テトラヒドロ - 5- [1,2,4] トリアゾロ [3,4-b] [1,3] チアゾシン	3E	304
3-45		4-[3-(1-アダマンチル) - 5-(エチルチオ) - 4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル] ブタン-1-オールトリフルオロ酢酸塩	3C	336*
3-46		4-[3-(1-アダマンチル) - 5-[(ピリジン-3-イルメチル) チオ] - 4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル] ブタン-1-オールトリフルオロ酢酸塩	3C	399*
3-47		4-[3-(1-アダマンチル) - 5-(メチルチオ) - 4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル] ブタン-1-オールトリフルオロ酢酸塩	3C	322*
3-48		3-(1-アダマンチル) - 5-[(4-フルオロベンジル) チオ] - 4H-1,2,4-トリアゾール-4-アミン	3B	358
3-49		3-(1-アダマンチル) - 5-[(シクロヘキシルメチル)チオ] - 4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール	3B	345
3-50		3-(1-アダマンチル) - 4-メチル-5-(メチルチオ) - 4H-1,2,4-トリアゾール	3B	264
				*遊離塩基

10

20

30

40

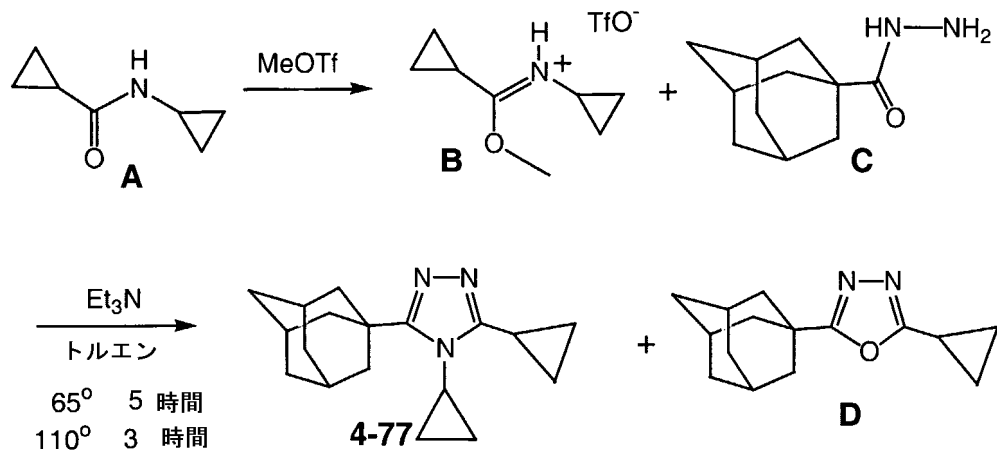
【 0 1 3 4 】

〔 実施例 4 〕

【 0 1 3 5 】

【化16】

方法4A



10

【0136】

3-(1-アダマンチル)-4,5-ジシクロプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール(4-77)の調製

20

N-(シクロプロピル)シクロプロパンカルボキサミド(A)(2.08g、16.6mmol)とトリフルオロメタンスルホン酸メチル(1.88mL、16.6mmol)の混合物を窒素雰囲気下、65に加熱した。2,3分後、澄明な溶融物が得られた。20分後、この溶融物を冷却し、イミノエーテルトリフラート塩(B)の形成をNMRスペクトルによって確認した。トルエン(26mL)、トリエチルアミン(3.86mL、27.7mmol)およびアダマンタン-1-カルボヒドラジド(C)(2.15g、11.1mmol)を加え、2相混合液を65で5時間攪拌した。この混合液を110で3時間加熱した。冷却した反応液を酢酸エチル(75mL)で希釈し、水(75mL)および飽和食塩水(30mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。酢酸エチルを減圧蒸発させ、2.92gの黄色シロップを得た。酢酸エチルを用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、オキサジアゾールDを溶出した。クロロホルム中7%メタノールを用いた溶出および減圧蒸発により、粗製4-77を得た。イソプロピルエーテルから再結晶して、純粋な3-(1-アダマンチル)-4,5-ジシクロプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール(4-77)を得た。MS:284(M+1)。

30

【0137】

反応性の低いアミド類では2倍または3倍過剰のトリフルオロメタンスルホン酸メチルを用い、反応時間は1~2時間に増加した。過剰のトリフルオロメタンスルホン酸メチルは他の試薬添加前に減圧留去した。

【0138】

上記のシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーおよび再結晶の他に、前記粗製反応混合物は、シリカゲル上分取TLCまたはアセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸勾配を用いたC-18シリカゲルカラム逆相HPLCにより、またはこれら操作の組合せにより精製し得た。

40

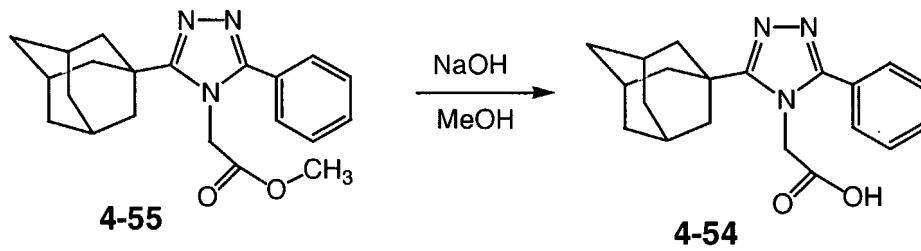
【0139】

商品として入手できないアミド出発物質は、適切なカルボン酸と塩化メチレン中アミンとの間のEDC/DMAP媒介反応によって調製した。N-メチルアミド類については、適切なメチルエステルまたは酸クロリドを室温で40%メチルアミン水溶液と反応させた。

【0140】

【化17】

方法4B



10

【0141】

[3-(1-アダマンチル)-5-フェニル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]酢酸(4-54)の調製

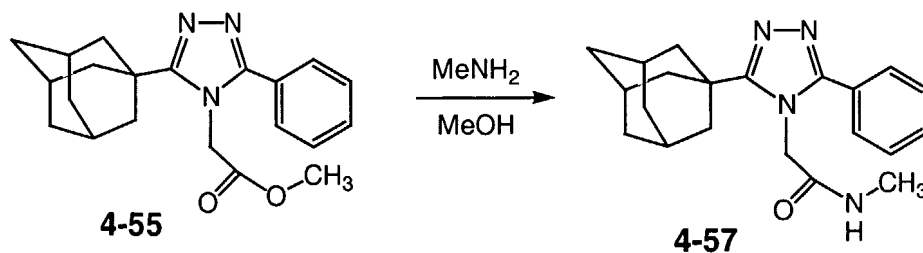
[3-(1-アダマンチル)-5-フェニル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]酢酸メチル(4-55)(15mg)、0.5N NaOH(1mL)およびメタノール(0.5mL)を室温で17時間反応させた。メタノールを減圧蒸発させた。水性残渣を酢酸で酸性にし、クロロホルムで10回抽出した。抽出液を乾燥し(MgSO₄)、減圧蒸発して、[3-(1-アダマンチル)-5-フェニル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]酢酸(4-54)を得た。MS: 338(M+1)。

20

【0142】

【化18】

方法4C



30

【0143】

2-[3-(1-アダマンチル)-5-フェニル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-N-メチルアセトアミド(4-57)の調製

[3-(1-アダマンチル)-5-フェニル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]酢酸メチル(4-55)(14mg)および0 でメチルアミン飽和のメタノール(1mL)を65 で2時間加熱した。この混合液を減圧蒸発させ、2-[3-(1-アダマンチル)-5-フェニル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-N-メチルアセトアミド(4-57)を得た。MS: 351(M+1)。

40

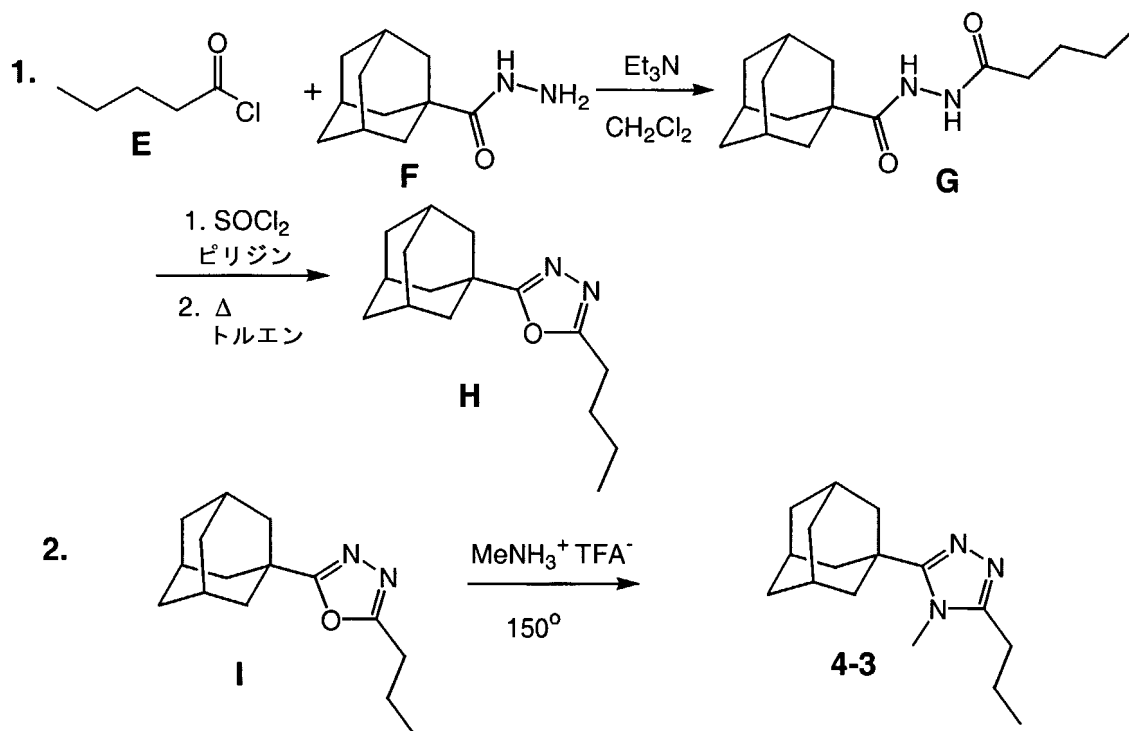
【0144】

化合物4-56は、4-55とアンモニアから本質的に同様の操作により調製した。

【0145】

【化19】

方法4D



10

20

【0146】

3-(1-アダマンチル)-4-メチル-5-プロピル-4H-1,2,4-トリアゾール(4-3)の調製

塩化メチレン(30 mL)中、アダマンタン-1-カルボヒドラジド(F)(1.5 g、7.72 mmol)とトリエチルアミン(1.18 mL、8.49 mmol)の溶液に、室温で塩化バレリル(E)(0.981 mL、8.1 mmol)を滴下により加え、混合液を室温で3.5時間攪拌した。10% NaHCO₃水溶液(15 mL)を加え、混合液を1.5時間急速攪拌した。この混合液を塩化メチレン(3×)で抽出し、抽出液を合わせて水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、減圧濃縮して、N'-ペンタノイルアダマンタン-1-カルボヒドラジド(G)を得た。¹H NMR(CDCl₃): 0.94(t, 3H); 1.38(m, 2H); 1.75(m, 8H); 1.93(d, 6H); 2.08(s, 3H); 2.29(t, 2H); 8.47(d, 1H); 8.7(d, 1H)。

30

【0147】

N'-ペンタノイルアダマンタン-1-カルボヒドラジド(G)(2.06 g、7.4 mmol)とピリジン(1.55 mL、9.2 mmol)との混合物に、0にて塩化チオニル(0.71 mL、9.6 mmol)を滴下により加えた。0で2.5時間攪拌後、混合液をろ過し、減圧濃縮した。トルエン(40 mL)を加え、この溶液を3.5時間還流した。この混合液を減圧濃縮し、残渣をヘキサン-酢酸エチル(4:1)を用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、2-(1-アダマンチル)-5-ブチル-1,3,4-オキサジアゾール(H)を得た。MS: 261(M+1)。

40

【0148】

化合物4-2、4-3、4-4、4-48、4-50、4-58、4-61、4-62、4-63、4-65、4-70、4-71、4-75、4-78、4-88、4-90、4-91、4-98、4-100および4-109の調製に用いられるオキサジアゾール類は、アダマンタン-1-カルボヒドラジドと適切な酸クロリドから本質的に同様の操作により調製する。

50

【0149】

2 - (1 - アダマンチル) - 5 - プロピル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール (I) (49 mg、0.2 mmol) とトリフルオロ酢酸メチルアンモニウム (290 mg、2 mmol、エーテル中、メチルアミンとトリフルオロ酢酸の等モル量を含ませた後、減圧濃縮により調製) を密封バイアル中、150 で18時間、共に攪拌した。残渣を塩化メチレンと水とに分配し、有機層を10% K₂CO₃ およびブラインで洗浄した。水相を塩化メチレン (6x) で抽出し、抽出液を合わせて乾燥し (MgSO₄)、減圧濃縮した。残渣はアセトニトリル - 0.1% トリフルオロ酢酸勾配を用いた C - 18 シリカゲルカラム逆相 HPLC により精製し、3 - (1 - アダマンチル) - 4 - メチル - 5 - プロピル - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール (4 - 3) を得た。MS : 260 (M + 1)。

10

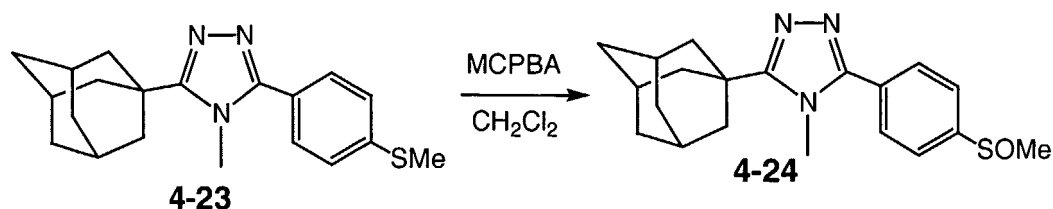
【0150】

化合物 4 - 2、4 - 3、4 - 4、4 - 48、4 - 50、4 - 58、4 - 61、4 - 62、4 - 63、4 - 65、4 - 70、4 - 71、4 - 75、4 - 78、4 - 88、4 - 90、4 - 91、4 - 98、4 - 100 および 4 - 109 は、1, 3, 4 - オキサジダゾールと適切なアミノトリフルオロ酢酸塩から本質的に同様の操作により調製した。

【0151】

【化20】

方法4E



20

【0152】

3 - (1 - アダマンチル) - 4 - メチル - 5 - [4 - (メタンсульフィニル) フェニル] - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール (4 - 24) の調製

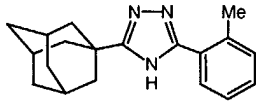
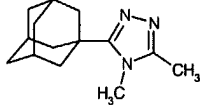
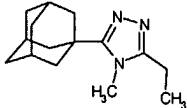
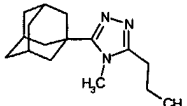
30

塩化メチレン (0.75 mL) 中、3 - (1 - アダマンチル) - 4 - メチル - 5 - [4 - (メチルチオ) フェニル] - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール (4 - 23) (50 mg、0.15 mmol) と m - クロロ過安息香酸 (85%、MCPBA) (45 mg、0.22 mmol) の混合液を室温で25分攪拌した。この混合液を塩化メチレンで希釈し、10% K₂CO₃ 水溶液、水、および飽和ブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄) した。減圧蒸発後、残渣はアセトニトリル - 0.1% トリフルオロ酢酸勾配を用いた C - 18 シリカゲルカラム逆相クロマトグラフィーにより精製し、3 - (1 - アダマンチル) - 4 - メチル - 5 - [4 - (メタンсульフィニル) フェニル] - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール (4 - 24) を得た。

【0153】

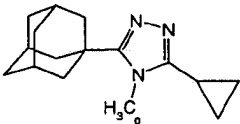
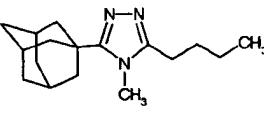
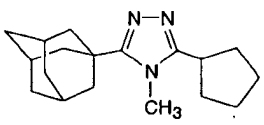
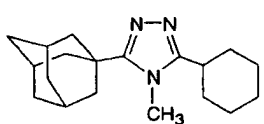

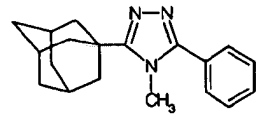
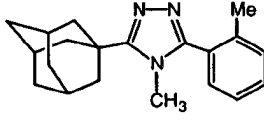
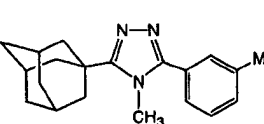
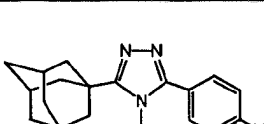
40

【表 7】

実施例	構造	名称	方法	MS ESI (<i>m/z</i>)
4-1		3-(1-アダマンチル)-5-(2-メチルフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	294
4-2		3-(1-アダマンチル)-4,5-ジメチル-4H-1,2,4-トリアゾール	4D	232
4-3		3-(1-アダマンチル)-5-エチル-4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール	4D	246
4-4		3-(1-アダマンチル)-4-メチル-5-プロピル-4H-1,2,4-トリアゾール	4D	260

10

20

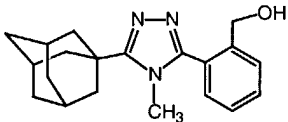
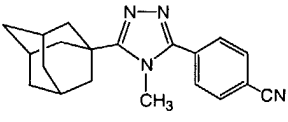
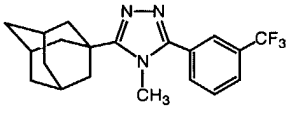
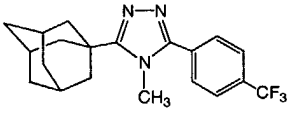
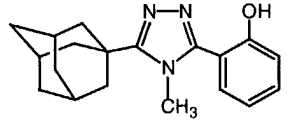
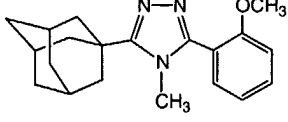
4-5		3-(1-アダマンチル)-4-メチル-5-シクロプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール	4A	258
4-6		3-(1-アダマンチル)-5-ブチル-4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール	4A	274
4-7		3-(1-アダマンチル)-5-シクロペンチル-4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール	4A	286
4-8		3-(1-アダマンチル)-5-シクロヘキシル-4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール	4A	300
4-9		3-(1-アダマンチル)-5-シクロヘキシ-3-エン-1-イル-4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール	4A	298
4-10		3-(1-アダマンチル)-5-フェニル-4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール	4A	294
4-11		3-(1-アダマンチル)-5-(2-メチルフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール	4A	308
4-12		3-(1-アダマンチル)-4-メチル-5-(3-メチルフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール	4A	308
4-13		3-(1-アダマンチル)-4-メチル-5-(4-メチルフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール	4A	308

10

20

30

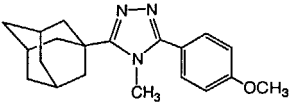
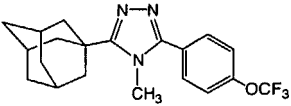
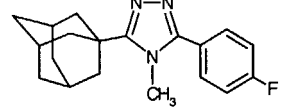
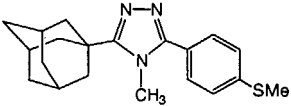
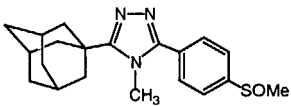
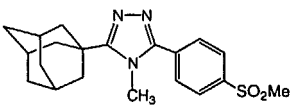
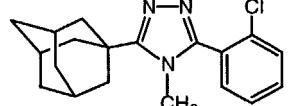
40

4-14		[2-[5-(1-アダマンチル)-4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]フェニル]メタノール	4A	324
4-15		4-[5-(1-アダマンチル)-4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]ベンゾニトリル	4A	319
4-16		3-(1-アダマンチル)-4-メチル-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-1, 2, 4-トリアゾール	4A	362
4-17		3-(1-アダマンチル)-4-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-1, 2, 4-トリアゾール	4A	362
4-18		2-[5-(1-アダマンチル)-4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]フェノール	4A	310
4-19		3-(1-アダマンチル)-5-(2-メトキシフェニル)-4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール	4A	324

10

20

30

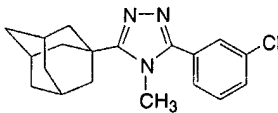
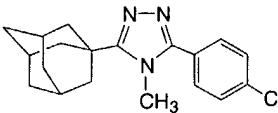
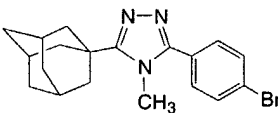
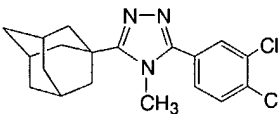
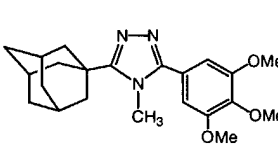
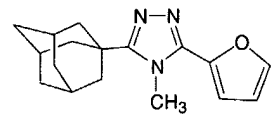
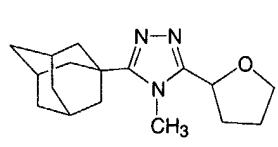
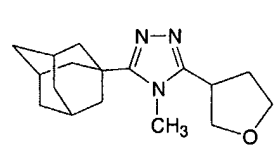
4-20		3-(1-アダマンチル)-5-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-1,2,4-トリアゾール	4A	324
4-21		3-(1-アダマンチル)-4-メチル-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,2,4-トリアゾール	4A	378
4-22		3-(1-アダマンチル)-4-メチル-5-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-トリアゾール	4A	312
4-23		3-(1-アダマンチル)-4-メチル-5-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,2,4-トリアゾール	4A	312
4-24		3-(1-アダマンチル)-4-メチル-5-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]-1,2,4-トリアゾール	4F	356
4-25		3-(1-アダマンチル)-4-メチル-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1,2,4-トリアゾール	4A	372
4-26		3-(1-アダマンチル)-4-メチル-5-(2-クロロフェニル)-1,2,4-トリアゾール	4A	328

10

20

30

40

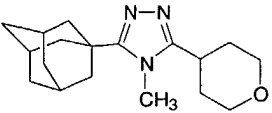
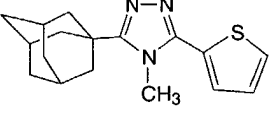
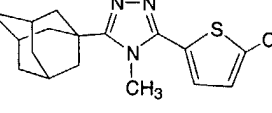
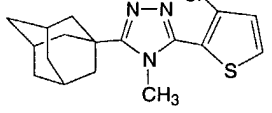
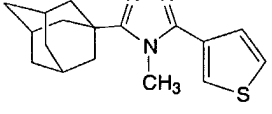
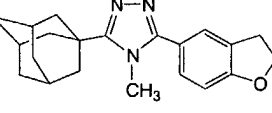
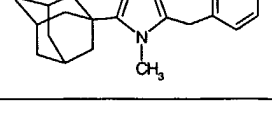
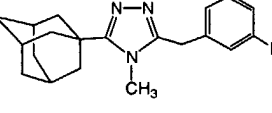
4-27		3-(1-アダマンチル)-4-メチル-5-(3-クロロフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	328
4-28		3-(1-アダマンチル)-4-メチル-5-(4-クロロフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	328
4-29		3-(1-アダマンチル)-4-メチル-5-(4-ブロモフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	273
4-30		3-(1-アダマンチル)-4-メチル-5-(3,4-ジクロロフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	236
4-31		3-(1-アダマンチル)-5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	384
4-32		3-(1-アダマンチル)-5-(2-フリル)-4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	284
4-33		3-(1-アダマンチル)-4-メチル-5-テトラヒドロフラン-2-イル-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	288
4-34		3-(1-アダマンチル)-4-メチル-5-テトラヒドロフラン-3-イル-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	288

10

20

30

40

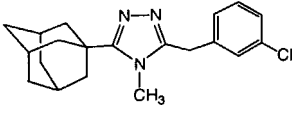
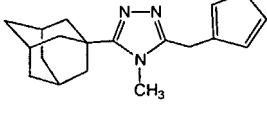
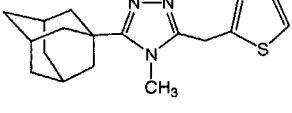
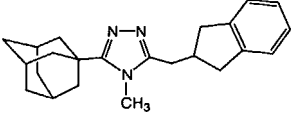
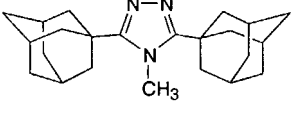
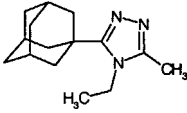
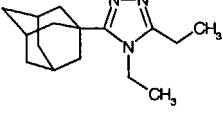
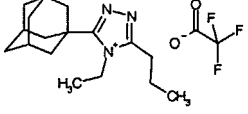
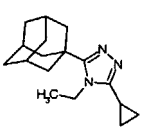
4-35		3-(1-アダマンチル)-4-メチル-5-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-4H-1, 2, 4-トリアゾール	4A	302
4-36		3-(1-アダマンチル)-5-(2-チエニル)-4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール	4A	300
4-37		3-(1-アダマンチル)-5-(5-クロロチエン-2-イル)-4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール	4A	334
4-38		3-(1-アダマンチル)-5-(3-クロロチエン-2-イル)-4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール	4A	334
4-39		3-(1-アダマンチル)-5-(3-チエニル)-4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール	4A	300
4-40		3-(1-アダマンチル)-5-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール	4A	336
4-41		3-(1-アダマンチル)-5-ベンジル-4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール	4A	308
4-42		3-(1-アダマンチル)-5-(3-フルオロベンジル)-4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール	4A	326

10

20

30

40

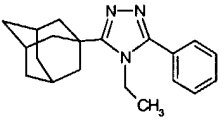
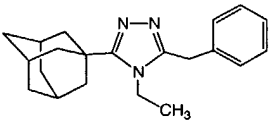
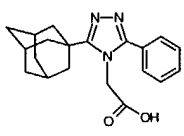
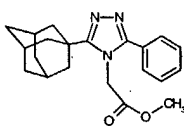
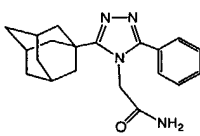
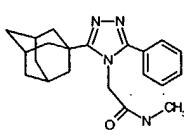
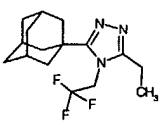
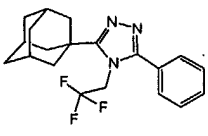
4-43		3-(1-アダマンチル)-5-(3-クロロベンジル)-4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	342
4-44		3-(1-アダマンチル)-4-メチル-5-(チエン-3-イルメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	314
4-45		3-(1-アダマンチル)-4-メチル-5-(チエン-2-イルメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	314
4-46		3-(1-アダマンチル)-5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル)-4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	348
4-47		3,5-ジ(1-アダマンチル)-4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	352
4-48		3-(1-アダマンチル)-5-メチル-4-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール	4D	246
4-49		3-(1-アダマンチル)-4,5-ジエチル-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	260
4-50		3-(1-アダマンチル)-5-プロピル-4-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール	4D	274 (遊離塩基)
4-51		3-(1-アダマンチル)-5-シクロプロピル-4-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	272

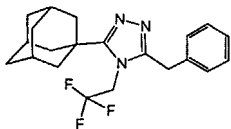
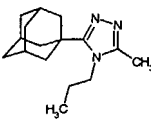
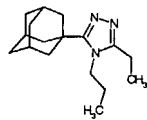
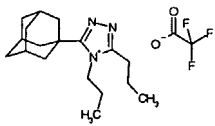
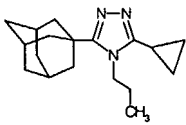
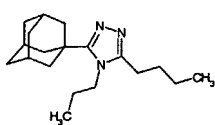
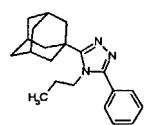
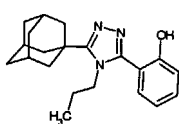
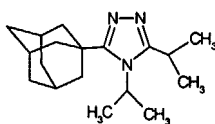
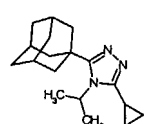
10

20

30

40

4-52		3-(1-アダマンチル)-5-フェニル-4-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	308	
4-53		3-(1-アダマンチル)-5-ベンジル-4-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	322	
4-54		[3-(1-アダマンチル)-5-フェニル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル] 酢酸	4B	338	10
4-55		[3-(1-アダマンチル)-5-フェニル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル] 酢酸メチル	4A	352	
4-56		2-[3-(1-アダマンチル)-5-フェニル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル] アセトアミド	4C	337	20
4-57		2-[3-(1-アダマンチル)-5-フェニル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-N-メチルアセトアミド	4C	351	30
4-58		3-(1-アダマンチル)-5-エチル-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	314	
4-59		3-(1-アダマンチル)-5-フェニル-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	362	40

4-60		3-(1-アダマンチル)-5-ベンジル-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	376
4-61		3-(1-アダマンチル)-5-メチル-4-プロピル-4H-1,2,4-トリアゾール	4D	260
4-62		3-(1-アダマンチル)-5-エチル-4-プロピル-4H-1,2,4-トリアゾール	4D	274
4-63		3-(1-アダマンチル)-4,5-ジプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール	4D	288
4-64		3-(1-アダマンチル)-5-シクロプロピル-4-プロピル-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	286
4-65		3-(1-アダマンチル)-5-ブチル-4-プロピル-4H-1,2,4-トリアゾール	4D	302
4-66		3-(1-アダマンチル)-5-フェニル-4-プロピル-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	322
4-67		2-[5-(1-アダマンチル)-4-プロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]フェノール	4A	338
4-68		3-(1-アダマンチル)-4,5-ジイソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	288
4-69		3-(1-アダマンチル)-5-シクロプロピル-4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	286

10

20

30

40

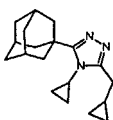
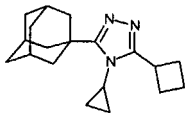
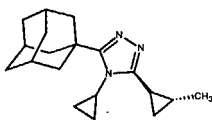
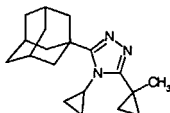
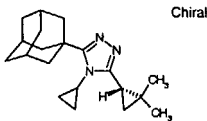
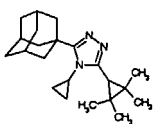
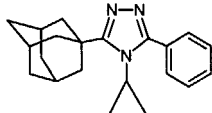
4-70		3-(1-アダマンチル)-4- -アリル-5-エチル-4H- 1,2,4-トリアゾール	4D	272 (遊離塩基)
4-71		3-(1-アダマンチル)-4- -アリル-5-プロピル-4H- 1,2,4-トリアゾール	4D	286 (遊離塩基)
4-72		3-(1-アダマンチル)-4- -アリル-5-シクロプロ ピル-4H-1,2,4-トリア ゾール	4A	284
4-73		3-(1-アダマンチル)-4- -アリル-5-(1-メチル シクロプロピル)-4H-1 ,2,4-トリアゾール	4A	298
4-74		3-(1-アダマンチル)- 4-シクロプロピル-5- エチル-4H-1,2,4-ト リアゾール	4A	272
4-75		3-(1-アダマンチル) -4-シクロプロピル- 5-プロピル-4H-1,2, 4-トリアゾール	4D	286
4-76		3-(1-アダマンチ ル)-4-シクロプロ ピル-5-イソプロピ ル-4H-1,2,4- トリアゾール	4A	362
4-77		3-(1-アダマンチル)-4 ,5-ジシクロプロピル- 4H-1,2,4-トリアゾー ル	4A	284
4-78		3-(1-アダマンチル)-4- -シクロプロピル-5-ブ チル-4H-1,2,4-トリア ゾール	4A	300

10

20

30

40

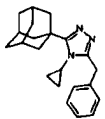
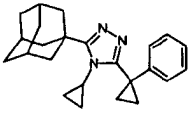
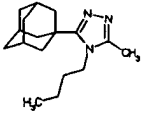
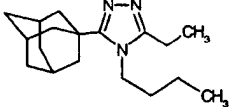
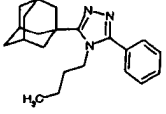
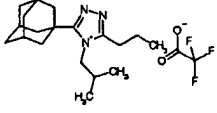
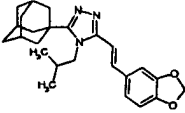
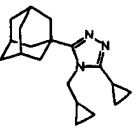
4-79		3-(1-アダマンチル)-4-シクロプロピル-5-(シクロプロピルメチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール	4D	298
4-80		3-(1-アダマンチル)-5-シクロプロピル-4-シクロプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール	4A	298
4-81		3-(1-アダマンチル)-4-シクロプロピル-5-[(1S, 2R)-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-トリアゾール	4A	298
4-82		3-(1-アダマンチル)-4-シクロプロピル-5-(1-メチルシクロプロピル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール	4A	298
4-83	 <p style="text-align: center;">Chiral</p>	3-(1-アダマンチル)-4-シクロプロピル-5-[(1S)-2, 2-ジメチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-トリアゾール	4A	312
4-84		3-(1-アダマンチル)-4-シクロプロピル-5-[2, 2, 3, 3-テトラメチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-トリアゾール	4A	340
4-85		3-(1-アダマンチル)-4-シクロプロピル-5-フェニル-4H-1, 2, 4-トリアゾール	4A	320

10

20

30

40

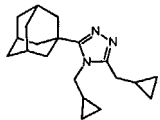
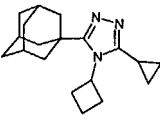
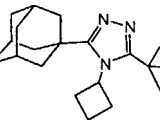
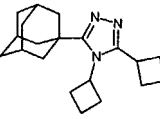
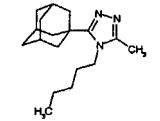
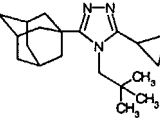
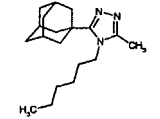
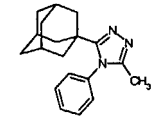
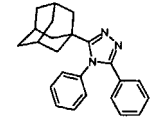
4-86		3-(1-アダマンチル)-4-シクロプロピル-5-ベンジル-4H-1, 2, 4-トリアゾール	4A	334
4-87		3-(1-アダマンチル)-4-シクロプロピル-5-(1-フェニルシクロプロピル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール	4A	360
4-88		3-(1-アダマンチル)-5-メチル-4-プロチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール	4D	274
4-89		3-(1-アダマンチル)-5-エチル-4-プロチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール	4A	288
4-90		3-(1-アダマンチル)-5-フェニル-4-プロチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール	4D	336
4-91		3-(1-アダマンチル)-4-イソブチル-5-プロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール	4D	302 (遊離塩基)
4-92		3-(1-アダマンチル)-5-[(E)-2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エチル]-4-イソブチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール	4A	406
4-93		3-(1-アダマンチル)-5-シクロプロピル-4-(シクロプロピルメチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール	4A	298

10

20

30

40

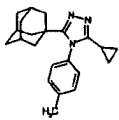
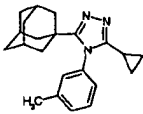
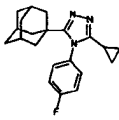
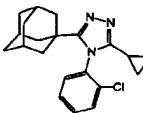
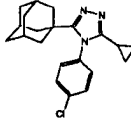
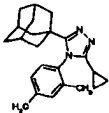
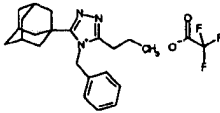
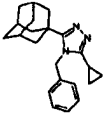
4-94		3-(1-アダマンチル)-4,5-ビス(シクロプロピルメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	312
4-95		3-(1-アダマンチル)-4-シクロプロチル-5-シクロプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	245
4-96		3-(1-アダマンチル)-4-シクロプロチル-5-(1-メチルシクロプロピル)-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	312
4-97		3-(1-アダマンチル)-4,5-ジシクロプロチル-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	259
4-98		3-(1-アダマンチル)-5-メチル-4-ペンチル-4H-1,2,4-トリアゾール	4D	288
4-99		3-(1-アダマンチル)-5-シクロプロピル-4-ネオペンチル-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	314
4-100		3-(1-アダマンチル)-5-メチル-4-ヘキシル-4H-1,2,4-トリアゾール	4D	202
4-101		3-(1-アダマンチル)-5-メチル-4-フェニル-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	294
4-102		3-(1-アダマンチル)-4,5-ジフェニル-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	356

10

20

30

40

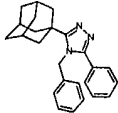
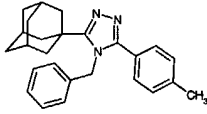
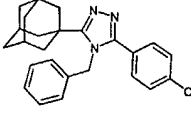
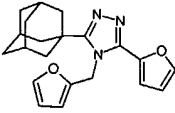
4-103		3-(1-アダマンチル)-5-シクロプロピル-4-(4-メチルフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	334
4-104		3-(1-アダマンチル)-5-シクロプロピル-4-(3-メチルフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	334
4-105		3-(1-アダマンチル)-5-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	338
4-106		3-(1-アダマンチル)-5-シクロプロピル-4-(2-シクロロフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	354
4-107		3-(1-アダマンチル)-5-シクロプロピル-4-(4-クロロフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	354
4-108		3-(1-アダマンチル)-5-シクロプロピル-4-(2,4-ジメチルフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	348
4-109		3-(1-アダマンチル)-4-ベンジル-5-プロピル-4H-1,2,4-トリアゾール	4D	336 (遊離塩基)
4-110		3-(1-アダマンチル)-4-ベンジル-5-シクロプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	334

10

20

30

40

4-111		3-(1-アダマンチル)-4-ベンジル-5-フェニル-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	370
4-112		3-(1-アダマンチル)-4-ベンジル-5-(4-メチルフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	384
4-113		3-(1-アダマンチル)-4-ベンジル-5-(4-クロロフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	404
4-114		3-(1-アダマンチル)-5-(2-フリル)-4-(2-フリルメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール	4A	350

10

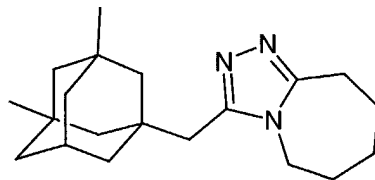
20

【0154】

〔実施例5-1〕

【0155】

【化21】



30

【0156】

3-[(3,8-ジメチルアダマンチル)メチル]-4H,5H,6H,7H,8H-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ペルヒドロアゼピン(5-1)の調製

濃硫酸(44 mL)および三フッ化ホウ素エーテラート(3.53 mL)をフラスコに加え、8 に冷却した。1,1-ジクロロエチレン(35.3 mL)中、1-ブromo-3,5-ジメチルアダマンタン(11.02 g)の溶液を、滴下により2時間かけて加えた。温度を14 から18 の間に維持すると、気体の発生が見られた。10 で1時間攪拌後、氷に加え、ジエチルエーテルにより抽出して反応を仕上げた。有機層を1N NaOH(3×)で抽出し、水溶液を合わせて硫酸で酸性にしてから、エーテル(3×)で再抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、蒸発乾固させて粗製3,5-ジメチルアダマンタン酢酸(6.23 g)を得た。

40

【0157】

3,5-ジメチルアダマンタン酢酸(1.515 g)を塩化メチレン(50 mL)に溶解し、窒素下室温で攪拌した。塩化オキサリル(2.38 mL)を加え、反応液を2時間攪拌すると、すべての揮発物が除去された。粗製酸クロリドをTHF(30 mL)に溶解し、ヒドラジン(5 mL)メタノール(5 mL)およびTHF(5 mL)の攪拌溶液に加えた。メタノールとTHFを蒸発により除去し、残りの液体をNaOH水溶液(1N)に加え、酢酸エチル(4×)で抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、蒸発乾固させて、2-(3,5-ジメチル-1-アダマンチル)アセトヒドラジド

50

を澄明な濃厚オイル（1.60 g）として得た。

【0158】

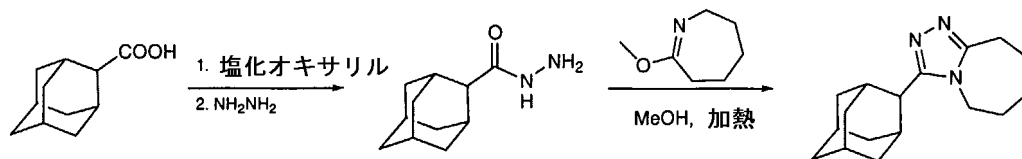
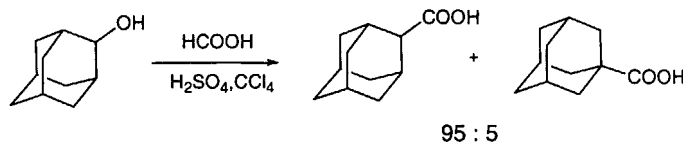
アシリヒドラジド（0.85 g）、1-アザ-2-メトキシ-1-シクロヘプテン（5.59 mg）および無水メタノール（10 mL）をフラスコに加え、40 に加温し、1時間攪拌した。この溶液を50 に1時間加温してから一晩還流した。冷却後、メタノールを蒸発させ、粗製生成物を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100%酢酸エチル 10%メタノール / 酢酸エチル 10%メタノール / CH₂Cl₂）により精製した。

【0159】

〔実施例5-2〕

【0160】

【化22】



【0161】

3-アダマンタン-2-イル-4H, 5H, 6H, 7H, 8H-1, 2, 4-トリアゾロ口[4, 3-a]ペルヒドロアゼピン(5-2)の調製

濃硫酸（50 mL）と四塩化炭素（100 mL）を合わせ、0 に冷却してから激しく攪拌した。アダマンタン-2-オール（451 mg）を96%ギ酸（6 mL）に溶解し、この溶液を1時間かけて硫酸に加えた。前記反応液を0 で90分間攪拌を続け、その後、300 mLの氷に加えた。層を分離し、水層を50 mL四塩化炭素（2×）で抽出した。有機層を合わせて1N NaOHで抽出した。水性部分を塩化メチレン（4×）で抽出してから5N HClで酸性にした。白色になった溶液を氷上で冷却した。ろ過により所望のアダマンタン-2-カルボン酸（約5%のアダマンタン-1-カルボン酸が混在）を白色粉末として得た。

【0162】

アダマンタンカルボン酸（372 mg）を塩化メチレン（9 mL）に加え、窒素下に室温で攪拌した。塩化オキサリル（2.38 mL）を加え、反応液を2時間攪拌すると、すべての揮発物が除去された。粗製酸クロリドをTHF（10 mL）に溶解し、ヒドラジン（3.3 mL）、メタノール（6.6 mL）およびTHF（4.9 mL）の攪拌溶液に0 で加えた。前記溶液をろ過し、0.1N NaOH（ブライン溶液中）に加え、酢酸エチル（3×）で抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、蒸発乾固させて、アダマンタン-2-カルボヒドラジドを白色粉末として得た。粗製アシリヒドラジド、1-アザ-2-メトキシ-1-シクロヘプテン（325 μL）および1滴の酢酸を無水トルエン（35 mL）に加え、一晩攪拌した。次にこの溶液を3時間還流した。冷却後、トルエンを蒸発させ、粗製生成物を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100%酢酸エチル 10%メタノール / 酢酸エチル 10%メタノール / CH₂Cl₂）により精製した。

【0163】

〔実施例5-3〕

【0164】

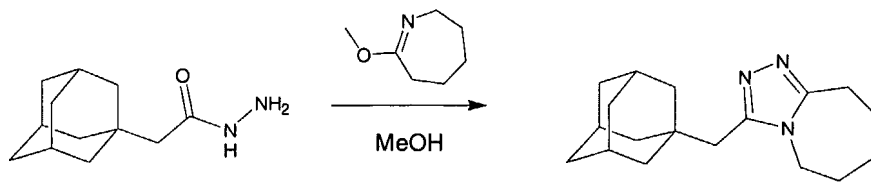
10

20

30

40

【化23】



【0165】

10

3 - (アダマンタニルメチル) - 4 H , 5 H , 6 H , 7 H , 8 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾロ [4 , 3 - a] ペルヒドロアゼピン (5 - 3) の調製

2 - (1 - アダマンチル) アセトヒドラジド (32 . 5 m g)、1 - アザ - 2 - メトキシ - 1 - シクロヘプテン (27 μ L) および無水メタノール (3 m L) をフラスコに加え、50 に加温し、2 時間攪拌した。次にこの溶液を 70 に 48 時間加熱した。冷却後、メタノールを蒸発させ、粗製生成物を分取 H P L C により精製して、標題化合物のトリフルオロ酢酸塩を白色粉末として得た。

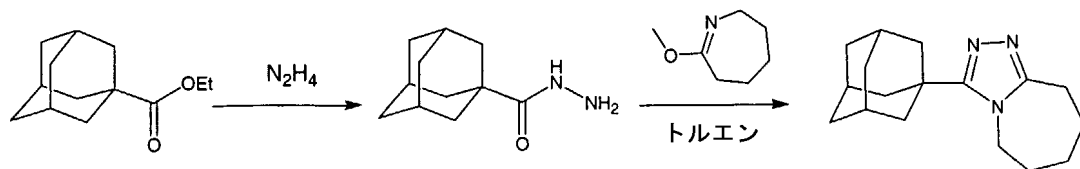
【0166】

〔実施例 5 - 4 〕

【0167】

20

【化24】



【0168】

3 - (アダマンタニル - 1 H , 4 H , 5 H , 6 H , 7 H , 8 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾロ [4 , 5 - f] アゼピン (5 - 4) の調製

1 - アダマンタンカルボン酸エチル (236 . 6 g、1 . 14 m m o l)、ヒドラジン水和物 (500 g、約 8 . 5 m o l) およびジエチレングリコール (2 k g) の混合液を、約 65 時間還流した。この溶液を室温まで冷却し、10 日間熟成させた。生じた懸濁液を攪拌しながら水 (6 L) に注いだ。生じたスラリーをろ過し、ケーキを水 (900 m L) で洗浄した。ケーキを水 (1 L) で再スラリー化し、ろ過し、このケーキを水 (1 L) およびヘキサン類 (2 L) で洗浄した。この固体を風乾し、191 . 7 g の灰白色結晶性物質を得た。

30

【0169】

上記のヒドラジド (90 g、0 . 46 m o l)、1 - アザ - 2 - メトキシ - 1 - シクロヘプテン (75 m L、66 . 5 g、0 . 52 m o l)、酢酸 (1 m L) およびトルエン (1 . 35 L) を窒素下に合わせて、機械的に攪拌した。反応液は次第に濃厚化し、白色固体が形成された。20 分後、さらにトルエン (200 m L) を加えた。反応物は濃厚化を続け、さらに 5 分後、追加のトルエン (300 m L) を加えた。攪拌せずにさらに 15 分間、反応物は濃厚化し、熟成した。この反応物をトルエン (500 m L) とヘキサン類 (2 . 5 L) で希釈し、5 分間攪拌してからろ過した。ケーキを 1 : 1 トルエン / ヘキサン類 (2 x 350 m L)、続いてヘキサン類 (1 L) で洗浄した。このケーキがまだ湿っている間に、簡単な蒸留ヘッドを取り付けたフラスコに移した。トルエン (2 L) と酢酸 (1 m L) を加え、混合物を加熱した。この混合物を 104 の蒸留温度で徐々に蒸留すると 1 時間かけて 500 m L の蒸留物が回収された。この溶液を冷却し、ロータリエバポレータで濃厚スラリー (約 200 m L) に濃縮した。これをエーテル (約 300 m L) で希釈し、ろ過した。このケーキを 3 : 1 エーテル / トルエン、エーテルで洗浄し、乾燥す

40

50

ると106.7gの半純粋物質が得られた。

【0170】

より少量の操作から得られた同等の半純粋物質の試料24gを上記の2回分の収穫物と合わせてクロマトグラフィーにかけた(シリカ、エーテル/メタノール/ NH_4OH 85:15:1)。生成物の留分を濃縮し、濃縮物にトルエンで洗い流した。残渣をエーテル(500mL)で希釈し、0に冷却し、30分熟成させてろ過した。ケーキをエーテルで洗浄し、生成物を乾燥させると122gの白色結晶性物質が得られた。

【0171】

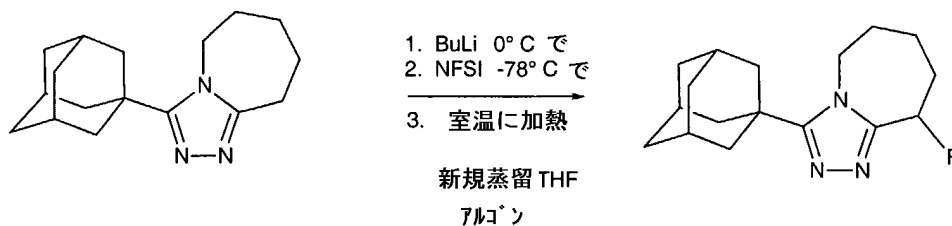
500MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 4.17 (br t, 2H)、2.96 (br t, 2H)、2.09~2.04 (m, 9H)、1.69~1.90 (m, 12H)。

【0172】

〔実施例5-5〕

【0173】

【化25】



【0174】

3-アダマンタニル-8-フルオロ-4H, 5H, 6H, 7H, 8H-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ペルヒドロアゼピン(5-5)の調製

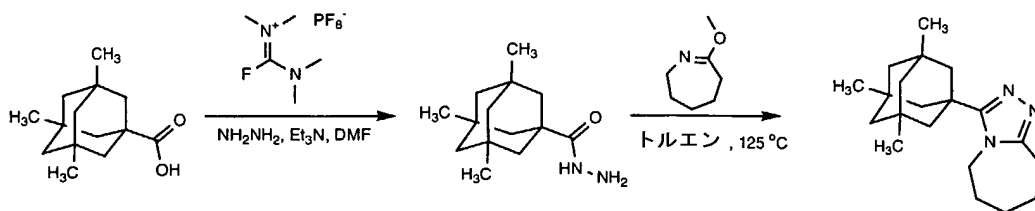
3-(1-アダマンチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-[1, 2, 4]-トリアゾロ[4, 3-a]アゼピン(105.2mg)を無水THFに溶解し、アルゴン下に攪拌しながら0に冷却した。N-ブチルリチウム(0.29mL、ヘキサン中1.6M溶液)を加え、明黄色に変わった溶液を-77に冷却した。N-フルオロベンゼンスルホンイミド(0.80mL、THF中147mg)を5分間かけて加えた。この溶液を徐々に室温まで加温し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液に加えた。これを酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発乾固した。粗製物を分取HPLCにより精製してトリフルオロ酢酸塩として単離した。この塩を飽和炭酸水素ナトリウム溶液の添加により中和し、酢酸エチルにより抽出した。精製生成物を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発乾固した。

【0175】

〔実施例5-6〕

【0176】

【化26】



【0177】

3-(3, 5, 8-トリメチルアダマンチル)-4H, 5H, 6H, 7H, 8H-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ペルヒドロアゼピン(5-6)の調製

3, 5, 7-トリメチルアダマンタン-1-カルボン酸をDMF(2mL)に溶解し、

窒素下、室温で攪拌した。トリエチルアミン (0.093 mL) とヘキサフルオロリン酸フルオロ-N, N, N', N'-テトラメチルホルムアミジニウム (88 mg) を加えた。10分後、ヒドラジン水和物 (0.033 mL) を加え、15分攪拌後、水 (2 mL) を加えた。粗製アシルヒドラジドをろ過により採取した。

【0178】

3, 5, 7-トリメチルアダマンタン-1-カルボヒドラジド (26.2 mg)、1-アザ-2-メトキシ-1-シクロヘプテン (16 μ L) および無水トルエン (1 mL) を小型バイアルに加え、50 に3時間加熱した。次にこの溶液を120 で4時間加熱した。冷却後、トルエンを蒸発させ、生成物を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100%酢酸エチル 10%メタノール/酢酸エチル 10%メタノール/CH₂Cl₂) により精製した。

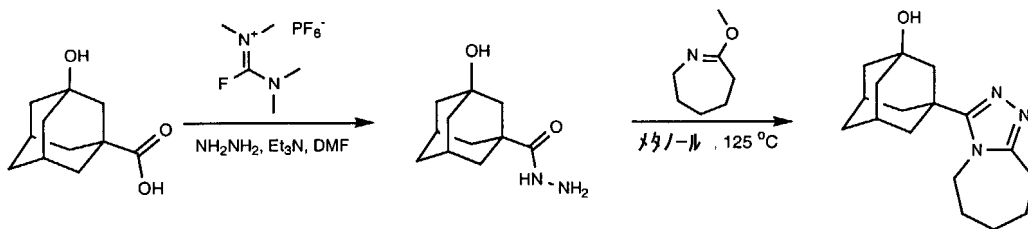
10

【0179】

[実施例5-7]

【0180】

【化27】



20

【0181】

3-(4H, 5H, 6H, 7H, 8H-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 5-a]ペルヒドロアゼピン-3-イル)アダマンタン-1-オール (5-7) の調製

3-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボン酸をDMF (3 mL) に溶解し、窒素下、室温で攪拌した。トリエチルアミン (0.33 mL) とヘキサフルオロリン酸フルオロ-N, N, N', N'-テトラメチルホルムアミジニウム (296 mg) を加えた。10分後、ヒドラジン水和物 (0.114 mL) を加え、15分攪拌後、反応液を蒸発乾固させて乾燥した。粗製3-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボヒドラジド、1-アザ-2-メトキシ-1-シクロヘプテン (0.2 mL) および無水メタノール (6 mL) を小型フラスコに加え、50 に3時間加熱した。次にこの溶液を70 に24時間加熱した。冷却後、メタノールを蒸発させ、生成物を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100%酢酸エチル 10%メタノール/酢酸エチル 10%メタノール/CH₂Cl₂) により精製した。

30

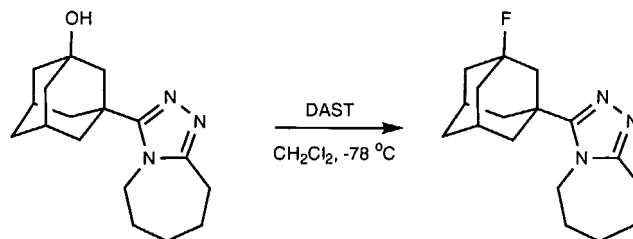
【0182】

[実施例5-8]

【0183】

【化28】

40



【0184】

3-(3-フルオロアダマンタニル)-4H, 5H, 6H, 7H, 8H-1, 2, 4-

50

トリアゾロ[4,3-a]ペルヒドロアゼピン(5-8)の調製

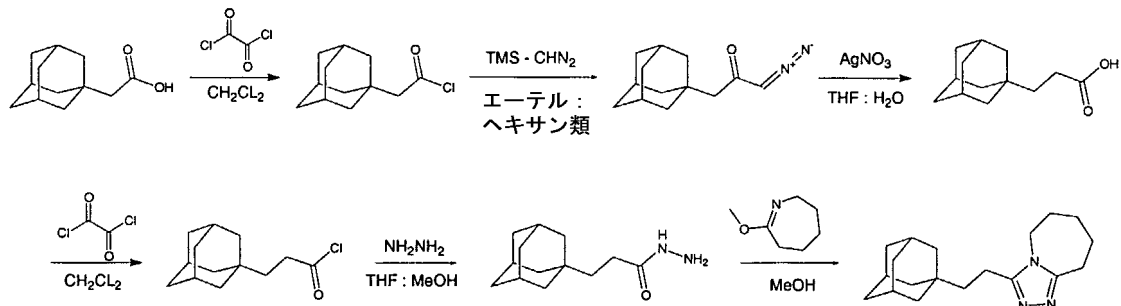
実施例5-7の化合物(18mg)を塩化メチレン(2mL)に溶解し、窒素下、攪拌しながら-78℃に冷却した。(ジエチルアミノ)サルファートリフルオリド(9.1μL)を加え、反応液を徐々に0℃に温めた。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液に加え、塩化メチレンで抽出した。有機液を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、蒸発乾固した。生成物を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、100%酢酸エチル/10%メタノール/酢酸エチル/10%メタノール/CH₂Cl₂)により精製した。

【0185】

〔実施例5-9〕

【0186】

【化29】



10

20

【0187】

3-(2-アダマンタニルエチル)-4H,5H,6H,7H,8H-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ペルヒドロアゼピン(5-9)の調製

アダマンタン酢酸(0.4814g)を乾燥塩化メチレンに溶解し、窒素下に室温で攪拌した。塩化オキサリル(0.423mL)を加え、反応液を2時間攪拌すると、すべての揮発物が除去された。生じた酸クロリドを乾燥ジエチルエーテルに溶解し、窒素下、室温で攪拌した。トリメチルシリルジアゾメタン(1.7mL、ヘキサン中2M)を加え、反応液を36時間攪拌した。この溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、エーテル(2x)で抽出した。エーテル層を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%酢酸エチル/ヘキサンから20%酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、72.3mgの所望のジアゾケトンを得た。

30

【0188】

前記ジアゾケトンをTHF(3mL)および水(6mL)に溶解し、室温で攪拌した。硝酸銀(67mg)を加え、この反応液を暗所で15分間攪拌した。この溶液を追加の水(10mL)に加え、酢酸エチル(2x)で抽出した。有機層を合わせて、乾燥し(硫酸マグネシウム)、ろ過し、溶媒を蒸発させた。生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン類:酢酸 20:79:1 酢酸エチル:ヘキサン類:酢酸 30:69:1 酢酸エチル:ヘキサン類:酢酸 50:49:1)により精製して所望のカルボン酸45mgを得た。

40

【0189】

このカルボン酸(45mg)を乾燥塩化メチレンに溶解し、窒素下、室温で攪拌した。塩化オキサリル(0.100mL)を加え、溶液を2時間攪拌させた際の生成物を減圧乾燥した。酸クロリドをテトラヒドロフラン(2mL)に溶解し、迅速にヒドラジン(1mL)、THF(1mL)およびメタノール(1mL)の溶液に加え、これを窒素下攪拌し、0℃に冷却した。反応液を徐々に室温まで加温した後、減圧乾燥した。粗製生成物を酢酸エチルに加え、約2%の水酸化ナトリウムを含有する飽和塩化ナトリウム溶液で抽出した。抽出(2x)後、有機層を合わせて、乾燥し(硫酸マグネシウム)、ろ過し、溶媒を蒸発させた。完全乾燥後、粗製アシルヒドラジドを乾燥メタノール(5mL)に溶解した

50

。1 - アザ - 2 - メトキシ - 1 - シクロヘプテン (4 8 μ L) を加え、この溶液を 5 0 で一晩、7 0 で 4 8 時間攪拌した。前記溶液を蒸発乾固し、分取 H P L C で精製した。生じたトリフルオロ酢酸塩を飽和炭酸水素ナトリウム溶液の添加により中和し、酢酸エチルにより抽出した。精製生成物を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、蒸発乾固した。

【 0 1 9 0 】

分取 L C 法 :

カラム : Y M C - P A C K O D S 、 1 0 0 m m \times 2 0 m m 、 5 μ m

溶離液 A : 水中 0 . 0 5 % T F A

溶離液 B : アセトニトリル中 0 . 0 5 % T F A

注入前平衡化 : 1 . 0 分

注入後維持 : 0 . 5 分

勾配 : 1 0 % B から 1 0 0 % B へ : 1 0 分 から 2 0 分 の間 で、さら に 1 . 0 分 間 1 0 0 % B で 維持、0 . 5 分 かけて 1 0 0 % B から 1 0 % B へ ランプ バック

流速 : 2 0 m L / 分

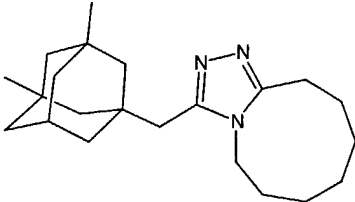
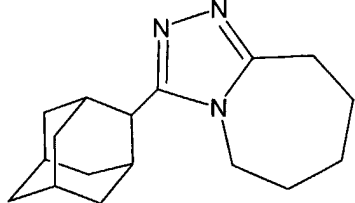
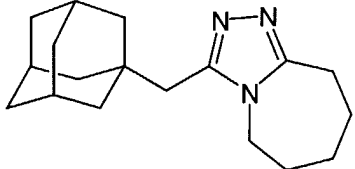
カラム温度 : 周囲温度

注入量 : 5 . 0 m L

検出 : フォトダイオードアレイ

【 0 1 9 1 】

【 表 8 】

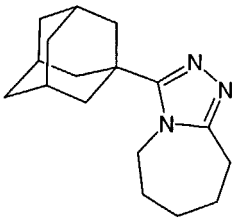
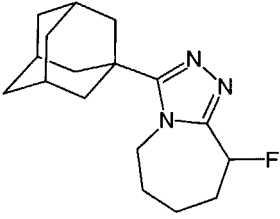
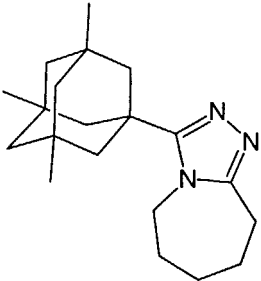
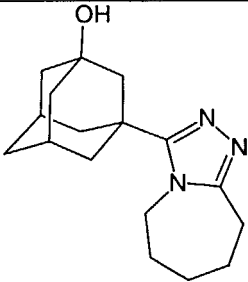
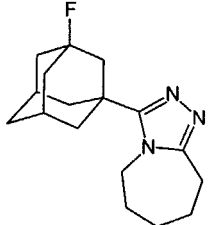
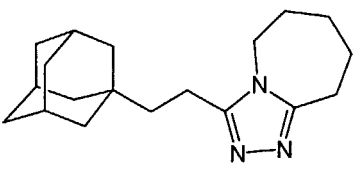
実施例	構造	名称	保持時間 (分)	MS ESI (m/z)
5-1		3 - [(3 , 5 - ジメチル - 1 - アダマンチル) メチル] - 6 , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 - ヘキサヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] アゾニン	3.34	342.4
5-2		3 - (2 - アダマンチル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] アゼピン	2.46	272.3
5-3		3 - (1 - アダマンチルメチル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] アゼピントリフルオロ酢酸塩	2.54	286.4

10

20

30

40

5-4		3-(1-アダマンチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]アゼピン	2.05	272.2	
5-5		3-(1-フルオロ-1-アダマンチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]アゼピン	2.23	290.2	10
5-6		3-(3,5,7-トリメチル-1-アダマンチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]アゼピン	2.82	314.3	20
5-7		3-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]アゼピン-3-イル)アダマンタン-1-オール	1.22	288.2	
5-8		3-(3-フルオロ-1-アダマンチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]アゼピン	1.84	290.2	30
5-9		3-[2-(1-アダマンチル)エチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]アゼピン	2.66	300.3	40

【0192】

分析 LC 法 :

カラム : Waters - XTerra C18、5.0 μm、4.6 × 50 mm

溶離液 A : 水中 0.6% TFA

溶離液 B : アセトニトリル中 0.5% TFA

勾配 : 4.5 分かけて 10% B から 90% B へ、0.5 分間維持、0.5 分かけて 105% B へランブバック

流速： 2.5 mL / 分 (MS = 250 μ l に入る)

カラム温度： 30

注入量： 非希釈粗製反応混合液 10 μ l

検出： DAD： 190 ~ 600 nm

MS： API - ES 陽性イオン化モード、

質量走査変動範囲：

LCI - XLo = 50 ~ 500 amu

LCI - Low = 150 ~ 750 amu

LCI - Med = 300 ~ 1000 amu

LCI - High = 500 ~ 2000 amu

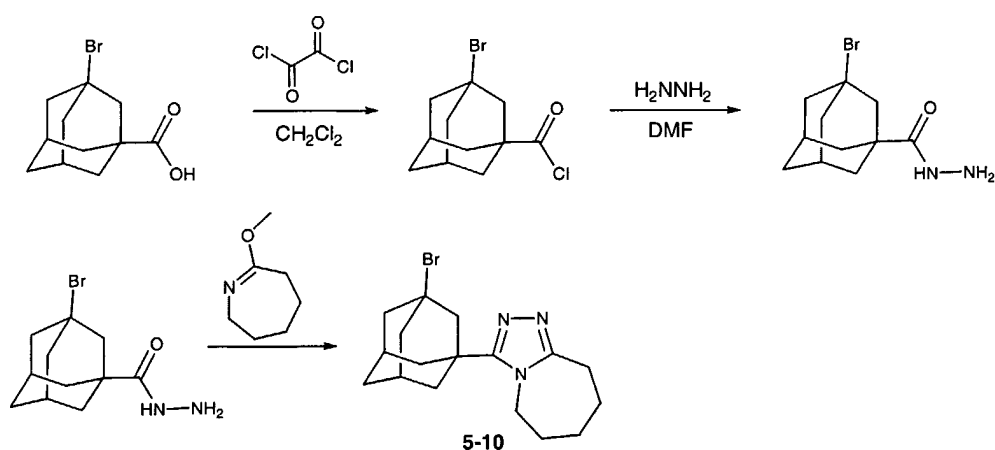
10

【0193】

〔実施例 5 - 10〕

【0194】

【化 30】



20

【0195】

3 - (3 - ブロモアダマンタニル) - 4 H , 5 H , 6 H , 7 H , 8 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾロ [4 , 3 - a] ペルヒドロアゼピン (5 - 10) の調製

30

900 mg の 3 - ブロモアダマンタンカルボン酸を乾燥フラスコに加え、10 mL の乾燥塩化メチレンに溶解した。1.22 mL の塩化オキサリルを加え、この溶液を室温で1時間攪拌すると、溶液は蒸発乾固した。この粗製酸クロリドを10 mL の DMF に溶解し、DMF (10 mL) とヒドラジン (1.04 mL) の攪拌溶液に室温で滴下により加えた。水を加え、この溶液をろ過した。ろ液を塩化メチレンで抽出し、固体生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン中 5 % メタノール) により精製して所望の 3 - ブロモアダマンタンカルボヒドラジド 489 mg を得た。

【0196】

乾燥フラスコに、480 mg の 3 - ブロモアダマンタンカルボヒドラジドおよび 12 mL の無水メタノールを加えた。5分後、イミノエーテル (0.504 mL) を滴下により加えた。溶液を窒素下に室温で40分間攪拌し、41 に2時間加温し、24時間還流した。この溶液を冷却して、蒸発乾固した。シリカゲル (酢酸エチル / 塩化メチレン / 酢酸 50 / 49 . 9 / 0 . 1) により精製して、559 mg の標題化合物を得た。

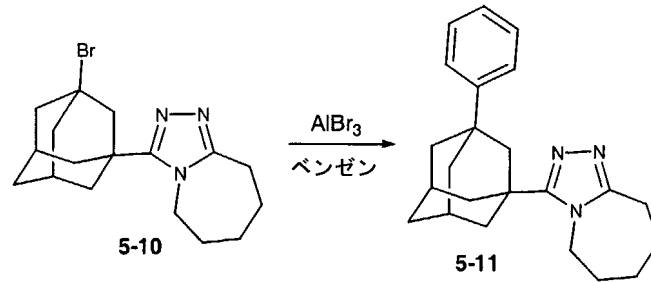
40

【0197】

〔実施例 5 - 11〕

【0198】

【化 3 1】



10

【0199】

3 - (3 - フェニルアダマンチル) - 4 H , 5 H , 6 H , 7 H , 8 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾロ [4 , 3 - a] ペルヒドロアゼピン (5 - 11) の調製

65.4 mg の三臭化アルミニウムを乾燥 10 mL フラスコに入れた。0.5 mL の乾燥ベンゼンを加え、混合液を氷浴で冷却した。25 mg の混合物 5 - 10 を素早く加え、この溶液を徐々に室温まで温め、さらに 18 時間攪拌した。前記反応液を氷でクエンチし、2 N HCl で酸性にした。有機層を分離し、水 (2 ×) およびブラインで洗浄した。有機溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、蒸発させた。粗製生成物を分取 HPLC により精製して、5 - 11 をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

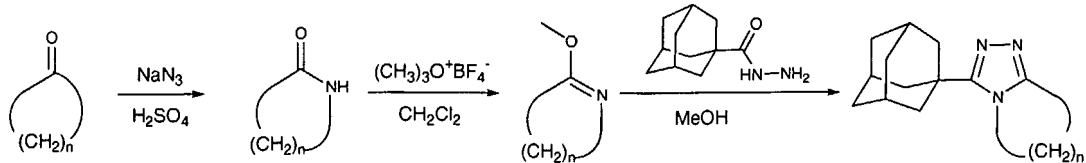
【0200】

20

化合物 5 - 12、5 - 13、5 - 14 の合成、一般的スキーム：

【0201】

【化 3 2】



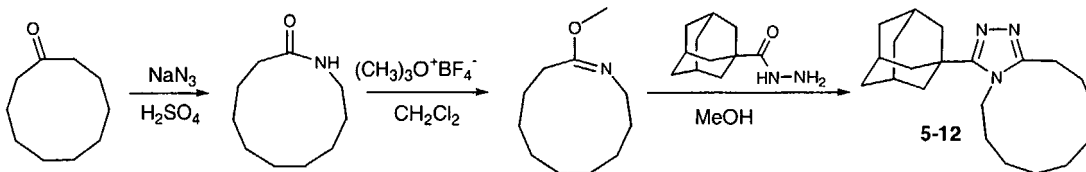
【0202】

【実施例 5 - 1 2】

30

【0203】

【化 3 3】



【0204】

40

3 - アダマンチル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 , 11 , 12 , 3 a - デカヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアゾロ [4 , 3 - a] [11] アヌレン (5 - 12) の調製

10 mL の濃硫酸中シクロデカノン (n = 6) (1.0 g) を 0 に冷却し、0.54 g のアジ化ナトリウムを加えた。0 で 1 時間、反応液の攪拌を続け、その後、室温まで温めて 2 時間攪拌した。この溶液を冷水で希釈し、冷 10 % NaOH 溶液で処理して pH = 9 とした。エーテル (2 ×) による抽出、硫酸マグネシウムによる乾燥および溶媒蒸発により、1.23 g の 2 - アザシクロウンデカノンを得た。

【0205】

2 - アザシクロウンデカノン (0.87 g) を 20 mL の塩化メチレンに溶解し、窒素下、室温で攪拌した。1.5 g のテトラフルオロホウ酸トリメチルオキソニウムを加え、

50

反応液を一晩攪拌した。この混合液を飽和炭酸水素ナトリウムに加え、塩化メチレン(2×)で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムによる乾燥および溶媒蒸発により、粗製2-メトキシアザシクロドデカ-1-エンを得た。

【0206】

アダマンタンカルボヒドラジド(45mg)を乾燥小型フラスコに加え、3mLの乾燥メタノールに溶解した。63.7mgの2-メトキシアザシクロドデカ-1-エンに加え、混合液を70℃で一晩還流した。メタノールを蒸発により除去し、3mLのトルエンを加えた。この混合液を122℃で24時間還流した。トルエンを蒸発させて得た固体を分取HPLC(100%勾配/12分)により精製して、5-12をトリフルオロ酢酸塩として得た。

10

【0207】

〔実施例5-13および実施例5-14〕

3-アダマンタニル-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,3a-ウンデカヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a][12]アズレン(5-13)および3-アダマンタニル-4H,5H,6H,7H,8H,9H,10H,11H-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ペルヒドロアゼピン(5-14)の調製には、それぞれ、シクロウンデカノンならびにシクロノナンから出発して同様の様式で前記反応順序を繰り返した。

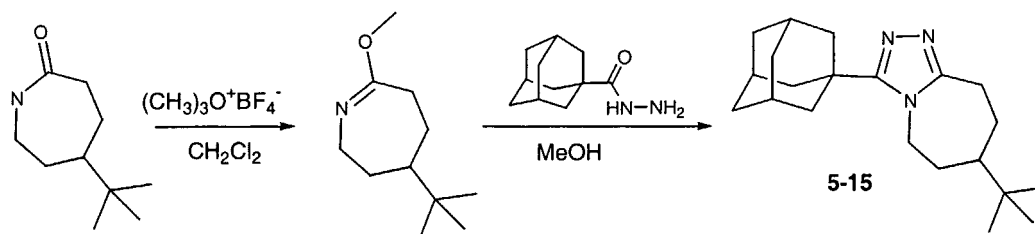
【0208】

〔実施例5-15〕

20

【0209】

【化34】



30

【0210】

3-アダマンタニル-6-(t-ブチル)-4H,5H,6H,7H,8H-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ペルヒドロアゼピン(5-15)の調製

5-t-ブチルアゾカン-2-オン(30mg)を2mLの塩化メチレンに溶解し、窒素下、室温で攪拌した。31.3gのテトラフルオロホウ酸トリメチルオキソニウムに加え、反応液を一晩攪拌した。この混合液を飽和炭酸水素ナトリウムに加え、塩化メチレン(2×)で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムによる乾燥および溶媒蒸発により、粗製5-t-ブチル-8-メトキシ-2,3,4,5,6,7,-ヘキサヒドロアゾシンを得た。

【0211】

40

アダマンタンカルボヒドラジド(30mg)を乾燥小型フラスコに加え、3mLの乾燥メタノールに溶解した。前記の粗製5-t-ブチル-8-メトキシ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロアゾシンに加え、混合液を70℃で一晩還流した。メタノールを蒸発により除去し、3mLのトルエンを加えた。この混合液を122℃で24時間還流した。トルエンを蒸発させて得た固体を分取HPLC(100%勾配/12分)により精製して、5-15をトリフルオロ酢酸塩として得た。

【0212】

以下の表に挙げられた実施例5-16から5-20の化合物の調製には、同様の様式で前記反応順序を実施した。

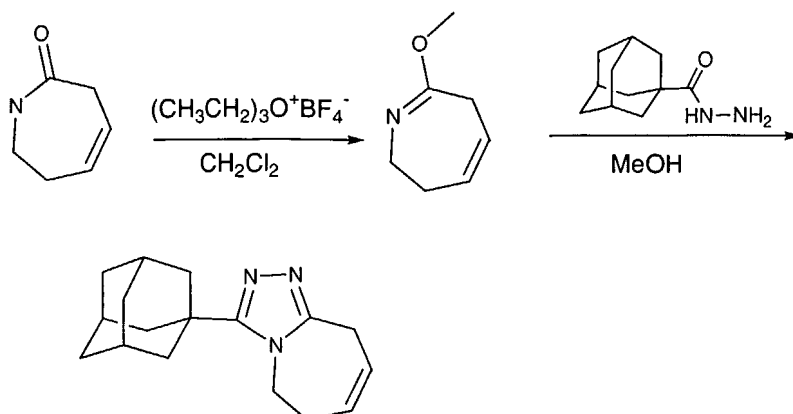
【0213】

50

【実施例 5 - 2 1】

【0 2 1 4】

【化 3 5】



10

【0 2 1 5】

3 - アダマンタニル - 4 H , 5 H , 8 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾロ [4 , 3 - a] アゼピン (5 - 2 1) の調製

3 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロアゾシン - 2 (1 H) - オン (7 5 m g) を 1 m L の塩化メチレンに溶解し、窒素下、室温で攪拌した。塩化メチレン (1 . 0 M) 中テトラフルオロホウ酸トリエチルオキシニウム溶液 0 . 8 1 m L を加え、この反応液を 3 時間攪拌した。さらに 0 . 9 m L のテトラフルオロホウ酸トリエチルオキシニウム溶液を加えた。一晩攪拌後、ジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 4 m L) を、アダマンタンカルボヒドライド (1 3 0 m g) および乾燥メタノール (2 m L) と共に加えた。この混合液を 4 5 で一晩攪拌してから、7 5 で 2 4 時間還流した。溶媒を蒸発させて得た固体を分取 H P L C (1 0 0 % 勾配 / 1 2 分) により精製して、5 - 2 1 をトリフルオロ酢酸塩として得た。

20

【0 2 1 6】

実施例 5 - 2 2 および 5 - 2 3 の化合物の調製には、同様の様式で前記反応順序を繰り返した。

30

【0 2 1 7】

分取 LC 法 :

カラム : YMC - PACK ODS、1 0 0 m m × 2 0 m m、5 . 0 μ m

溶離液 A : 水中 0 . 0 5 % T F A

溶離液 B : アセトニトリル中 0 . 0 5 % T F A

注入前平衡化 : 1 . 0 分

注入後維持 : 0 . 5 分

勾配 : 1 0 % B から 1 0 0 % B へ : 1 0 分 から 2 0 分 の間 で、さら に 1 . 0 分 間 1 0 0 % B で 維持、0 . 5 分 かけて 1 0 0 % B から 1 0 % B へ ランプ バック

40

流速 : 2 0 m L / 分

カラム温度 : 周囲温度

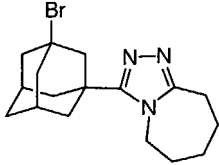
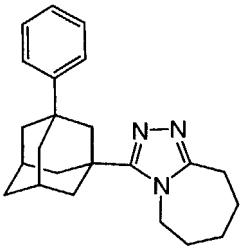
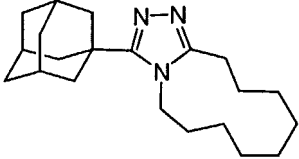
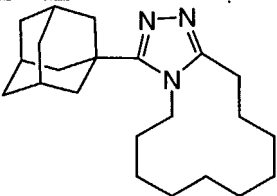
注入量 : 5 . 0 m L

検出 : フォトダイオードアレイ

【0 2 1 8】

【表 9】

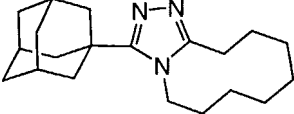
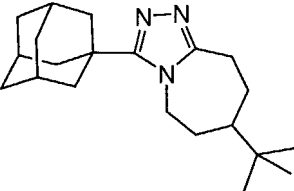
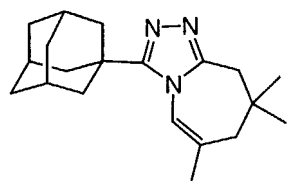
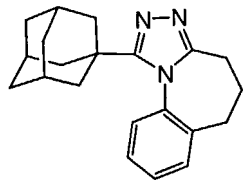
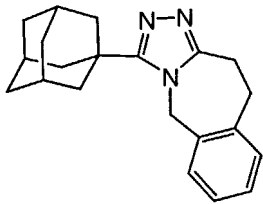
表

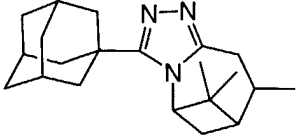
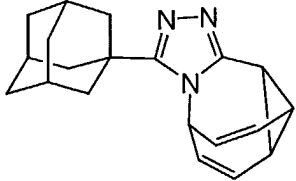
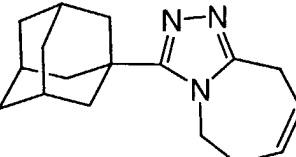
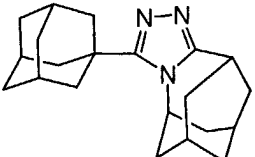
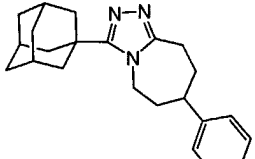
実施例	構造	名称	保持時間 (分)	MS ESI (<i>m/z</i>)
5-10		3-(3-ブromo-1-アダマンチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]アゼピン	2.42	350.3
5-11		3-(3-フェニル-1-アダマンチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]アゼピントリフルオロ酢酸塩	2.96	348.3
5-12		3-(1-アダマンチル)-6,7,8,9,10,11,12,13-オクタヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]アザシクロウンデシントリフルオロ酢酸塩	3.09	328.3
5-13		3-(1-アダマンチル)-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-デカヒドロ[1,2,4]トリ	3.28	342.3

10

20

30

		アゾロ [4, 3-a] アザシクロドデシントリフルオロ酢酸塩			
<u>5-14</u>		3-(1-アダマンチル)-5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12-オクタヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] アゼシントリフルオロ酢酸塩	2.88	314.3	10
<u>5-15</u>		3-(1-アダマンチル)-7-t-ブチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] アゼピントリフルオロ酢酸塩	2.88	328.3	
<u>5-16</u>		3-(1-アダマンチル)-6, 8, 8-トリメチル-8, 9-ジヒドロ-7H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] アゼピントリフルオロ酢酸塩	2.85	312.3	20
<u>5-17</u>		1-(1-アダマンチル)-5, 6-ジヒドロ-4H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1] ベンズアゼピントリフルオロ酢酸塩	2.69	320.3	30
<u>5-18</u>		3-(1-アダマンチル)-10, 11-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] [2] ベンズアゼピントリフルオロ酢酸塩	2.53	320.3	40

5-19		3-(1-アダマンチル)-6, 8, 8-トリメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-5, 7-メタノ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]アゼピントリフルオロ酢酸塩	2.69	326.3
5-20		3-(1-アダマンチル)-5, 7 a, 8, 8 a-テトラヒドロ-5, 8-エテノシクロプロパ[c][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]アゼピントリフルオロ酢酸塩	2.48	306.3
5-21		3-(1-アダマンチル)-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]アゼピントリフルオロ酢酸塩	2.05	270.2
5-22		3-(1-アダマンチル)-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-5H-5, 9: 7, 11-ジメタノ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]アゼピントリフルオロ酢酸塩	2.40	324.3
5-23		3-(1-アダマンチル)-7-フェニル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]アゼピントリフルオロ酢酸塩	2.72	348.2

10

20

30

40

【0219】

分析LC法:

カラム: Waters - XTerra C18、5.0 μm、4.6 × 50 mm

溶離液A: 水中0.6% TFA

溶離液B: アセトニトリル中0.5% TFA

勾配: 4.5分かけて10% Bから90% Bへ、0.5分間維持、0.5分かけて105% Bへランプバック

流速: 2.5 mL / 分 (MS = 250 μl に入る)

50

カラム温度：30

注入量：非希釈粗製反応混合液 10 μ l

検出：DAD：190～600 nm

MS：API-ES 陽性イオン化モード、

質量走査変動範囲：

LCI - XLo = 50～500 amu

LCI - Low = 150～750 amu

LCI - Med = 300～1000 amu

LCI - High = 500～2000 amu

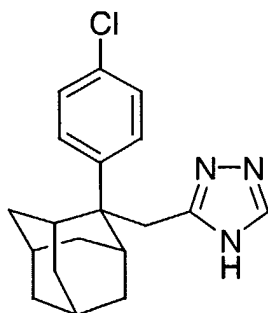
【0220】

10

〔実施例6-1〕

【0221】

【化36】



20

【0222】

3 - { [2 - (4 - クロロフェニル) アダマンタン - 2 - イル] メチル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール (6 - 1) の調製

a) 2 - [2 - (4 - クロロフェニル) アダマンタン - 2 - イル] アセトアミド (6 - 1 a) の調製

4 mL の N , N - ジメチルホルムアミド (DMF) 中、2 - [2 - (4 - クロロフェニル) アダマンタン - 2 - イル] 酢酸 (100 mg、0.33 mmol) 溶液に、塩化アンモニウム (88 mg、1.6 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBt、67 mg、0.49 mmol)、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (575 μ l、3.3 mmol) および塩酸 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (EDC、95 mg、0.49 mmol) を連続的に加えた。混合物を窒素下に室温で2時間攪拌してから、50 mL の酢酸エチルおよび塩酸水溶液 (HCl、1 N) を含有する分液ロートに加えた。層分離したその有機層を、N HCl 水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、およびブラインで連続して洗浄した。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧蒸留させると、82 mg の標題化合物が白色粉末として得られ、これを精製せずに用いた。

30

【0223】

40

b) 2 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - アダマンチル] エタンイミド酸メチル (6 - 1 b) の調製

0.5 mL の無水塩化メチレン中、6 - 1 a (30 mg、0.1 mmol) の溶液を、テトラフルオロホウ酸トリメチルオキシニウム (30 mg、0.2 mmol) で処理した。この混合液を、18時間窒素下に攪拌してから、25 mL の塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム溶液を含有する分液ロートに加えた。層を混合し、分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧蒸留させると、32 mg の標題化合物が得られ、これを精製せずに用いた。

【0224】

c) 3 - { [2 - (4 - クロロフェニル) アダマンタン - 2 - イル] メチル } - 4 H -

50

1, 2, 4 - トリアゾールの調製

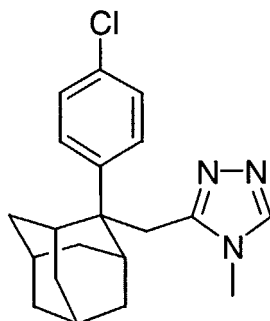
無水トルエン中、6 - 1 b (32 mg、0.1 mmol) およびギ酸ヒドラジド (9 mg、0.15 mmol) の溶液を18時間窒素下に還流した。この混合液を蒸発乾固し、残渣を逆相 HPLC により精製すると、標題化合物が白色粉末として得られた。

【0225】

〔実施例6-2〕

【0226】

【化37】



10

【0227】

3 - { [2 - (4 - クロロフェニル) アダマンタン - 2 - イル] メチル } - 4 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール (6 - 2) の調製 20

a) 2 - [2 - (4 - クロロフェニル) アダマンタン - 2 - イル] - N - メチルアセトアミド (6 - 2 a) の調製

標題化合物は、塩酸メチルアミンを用い、実施例6-1aについて記載されたものと同じ操作によって調製した。

【0228】

b) 2 - [2 - (4 - クロロフェニル) アダマンタン - 2 - イル] - N - メチルエタンチオアミド (6 - 2 b) の調製

0.5 mL のトルエン中、6 - 2 a (12 mg、0.036 mmol) および Lawesson 試薬 (22 mg、0.054 mmol) の溶液を2時間窒素下に還流した。この混合液を、酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム水溶液を含有する分液ロートに加えた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾固させると、標題化合物を含有する24 mg の粗製混合物が得られ、これを精製せずに用いた。 30

【0229】

c) 3 - { [2 - (4 - クロロフェニル) アダマンタン - 2 - イル] メチル } - 4 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール (6 - 2) の調製

トルエン：ブタノール 4：1 (1 mL) に溶解した6 - 2 b (24 mg) を含有する粗製混合液に、ギ酸ヒドラジド (20 mg、0.3 mmol) とトリフルオロメタンスルホン酸銀 (40 mg、0.15 mmol) を連続的に加えた。この混合液を2時間、窒素下に還流攪拌してから、セライトを通してろ過し、メタノール (30 mL) で洗浄した。ろ液を蒸発乾固させ、逆相 HPLC で精製すると、標題化合物が TFA 塩として得られた。 40

【0230】

【表10】

表1：実施例6-1および6-2の分析データ

化合物	保持時間 (分)	MS ESI (m/z)
6-1	1.84	328
6-2	1.84	342

【0231】

10

HPLC条件：

分析LC法：

カラム： MetaChem Polaris C18-A、30mm×4.6mm
5.0μm

溶離液A： 水中0.1% TFA

溶離液B： アセトニトリル中0.1% TFA

勾配： 3.3分かけて5%Bから95%Bへ、0.3分かけて5%Bへランプバック

流速： 2.5mL/分

カラム温度： 50

20

注入量： 非希釈粗製反応混合液5μL

検出： DAD：190～600nm

MS：API-ESIオン化モード、質量走査範囲(100～600)

ELSD：光走査検出器

分取LC法：

カラム： YMC-PACK ODS、100mm×20mm、5.0μm

溶離液A： 水中0.1% TFA

溶離液B： アセトニトリル中0.1% TFA

注入前平衡化：1.0分

注入後維持：1.0分

30

勾配： 7.5分かけて10%Bから100%Bへ、さらに1.0分間100%Bで維持、1.5分かけて100%Bから10%Bへランプバック

流速： 20mL/分

カラム温度： 周囲温度

注入量： 粗製反応混合液2.0mL

検出： 220nmでのUV

【0232】

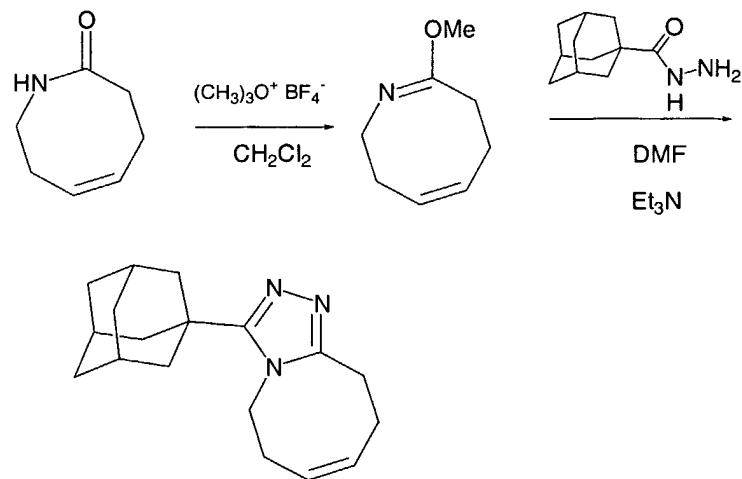
〔実施例7〕

3-アダマンタニル-4H, 5H, 8H, 9H-1, 2, 4-トリアゾロ[4,3-a]
]アゾシンの調製

40

【0233】

【化38】



10

【0234】

5 mLジクロロメタン中、103 mg (0.822 mmol)の1H, 3H, 4H, 7H, 8H-アゾシン-2-オンの試料に、183 mg (1.234 mmol)のテトラフルオロホウ酸トリメチルオキソニウムを加えた。この反応液を室温で16時間攪拌した後、これを15 mLの塩化メチレンで希釈し、5 mLの飽和NaHCO₃水溶液で2回、5 mLのブラインで1回抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。このようにして、生成した8-メトキシ-2H, 3H, 6H, 7H-アゾシン(92 mg)を精製せずに次の反応に用いた。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃): 5.82 (m, 1H)、5.69 (m, 1H)、4.22 (s, 3H)、4.04 (q, 2H、J = 6 Hz)、3.03 (t, 2H、J = 6 Hz)、2.73 (br明瞭なq, 2H、J = 6 Hz)、2.63 (明瞭なq, 2H、J = 6 Hz)。

20

【0235】

3 mLのN,N-ジメチルホルムアミド中、55 mg (0.395 mmol)の8-メトキシ-2H, 3H, 6H, 7H-アゾシン試料に、194 mgのアダマンチルヒドラジド(0.593 mmol)および0.256 mL(1.976 mmol)のトリエチルアミンを加えた。この反応液を100 °Cで1時間、密封チューブ内で加熱した。溶媒を減圧留去し、残渣を最初は酢酸エチル、次に塩化メチレン、塩化メチレン中2%メタノール、最後に塩化メチレン中5%メタノールで溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにかけると、所望の生成物がカラムから溶出した。これによって12.2 mgの所望のトリアゾールが得られた。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃): 5.82 (m, 1H)、5.50 (m, 1H)、4.62 (br t, 2H、J = 6.9 Hz)、3.69 (br t, 2H、J = 6.9 Hz)、2.85 (br明瞭なq, 2H、J = 5.7 Hz、6.7 Hz)、2.72 (br明瞭なq, 2H、J = 6.7 Hz、6.9 Hz)、2.18 (br s, 3H)、2.13 (br s, 6H)、1.82 (ABパターン、6H、J = 15.8 Hz、J = 12.3 Hz)。

30

マスペクトル(エレクトロスプレー): 284 (M+1)

40

【0236】

医薬品製剤の例

本発明の化合物の経口組成物の特定の実施態様として、十分に細かく分割したラクトースと共に実施例1のいずれかの50 mgを製剤化すると、サイズ0の硬ゼラチンカプセルを満たす580 mgから590 mgの総量が得られた。

【0237】

本発明をその特定の実施態様を参考として記載して例示したが、本発明の精神と範囲を逸脱することなく、ここで種々の変更、修飾および置換がなされ得ることは当業者に認識

50

されるであろう。例えば、具体的な疾病に関して治療されているヒトの応答性の変化の結果として、本発明の上記に示された好ましい用量以外の有効量が適用できる。同様に、選択された具体的な有効化合物、または製薬担体が存在するかどうか、ならびに製剤タイプや用いられる投与様式に従って、またそれらに依って観察される生理学的応答は、変化すると考えられ、結果として、このような予想される変化または差異は、本発明の目的と実施にしたがって考慮される。したがって、本発明は以下の請求項の範囲によってのみ限定されること、また、これらの請求項は広く、また合理的に解されることが意図されている。

。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

C 0 7 D 405/12 (2006.01)
C 0 7 D 405/14 (2006.01)
C 0 7 D 409/04 (2006.01)
C 0 7 D 409/06 (2006.01)
C 0 7 D 471/04 (2006.01)
C 0 7 D 471/08 (2006.01)
C 0 7 D 487/04 (2006.01)
C 0 7 D 487/08 (2006.01)
C 0 7 D 491/147 (2006.01)
C 0 7 D 491/20 (2006.01)
C 0 7 D 513/04 (2006.01)
A 6 1 K 31/4196 (2006.01)
A 6 1 K 31/437 (2006.01)
A 6 1 K 31/438 (2006.01)
A 6 1 K 31/439 (2006.01)
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
A 6 1 K 31/55 (2006.01)
A 6 1 K 31/551 (2006.01)
A 6 1 K 31/554 (2006.01)
A 6 1 P 1/18 (2006.01)
A 6 1 P 3/04 (2006.01)
A 6 1 P 3/06 (2006.01)
A 6 1 P 3/10 (2006.01)
A 6 1 P 5/50 (2006.01)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)
A 6 1 P 13/12 (2006.01)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)
A 6 1 P 27/02 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

C 0 7 D 249/12 5 1 2
C 0 7 D 401/12 C S P
C 0 7 D 405/04
C 0 7 D 405/06
C 0 7 D 405/12
C 0 7 D 405/14
C 0 7 D 409/04
C 0 7 D 409/06
C 0 7 D 471/04 1 0 1
C 0 7 D 471/08
C 0 7 D 487/04 1 3 9
C 0 7 D 487/04 1 5 0
C 0 7 D 487/04 1 5 3
C 0 7 D 487/04 1 5 7
C 0 7 D 487/08
C 0 7 D 491/147
C 0 7 D 491/20
C 0 7 D 513/04 3 9 1
A 6 1 K 31/4196
A 6 1 K 31/437
A 6 1 K 31/438
A 6 1 K 31/439
A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/55
A 6 1 K 31/551
A 6 1 K 31/554
A 6 1 P 1/18
A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 3/06
A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 5/50
A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 43/00 1 2 1

(74)代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 バルコベツク, ジエイムズ・エム

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126

(72)発明者 テイエリンガー, ロルフ

- アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 ムント, ステイブン・エス
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 ヘルマノウスキー - フオツサトカ, アン
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 グラハム, ドナルド・ダブリュ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 パテル, グール・エフ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 アスター, スーザン・デイ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 ワデル, シヤーマン・テイ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 オルソン, ステイブン・エイチ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 マレティツク, ミラーナ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

審査官 榎本 佳予子

- (56)参考文献 米国特許第04038405 (US, A)
国際公開第92/004335 (WO, A1)
ACTA PHARMACEUTICAL TURCICA, 1988年, Vol.30, No.4, p.185-192
ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG, 1991年, Vol.41, No.12, p.1260-1264
ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG, 2002年, Vol.52, No.7, p.572-577
FARMACO, 1997年, Vol.52, No.11, p.707-710

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 249/08
C07D 249/12
C07D 401/12
C07D 405/04
C07D 405/06
C07D 405/12
C07D 405/14
C07D 409/04
C07D 409/06
C07D 471/04
C07D 471/08
C07D 487/04
C07D 487/08

C07D 491/147
C07D 491/20
C07D 513/04
A61K 31/4196
A61K 31/437
A61K 31/438
A61K 31/439
A61K 31/4439
A61K 31/55
A61K 31/551
A61K 31/554
CApius(STN)
REGISTRY(STN)