

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4648303号
(P4648303)

(45) 発行日 平成23年3月9日 (2011.3.9)

(24) 登録日 平成22年12月17日 (2010.12.17)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 231/56 (2006.01)

C O 7 D 231/56 C S P Z

C O 7 D 409/04 (2006.01)

C O 7 D 409/04

C O 7 D 409/12 (2006.01)

C O 7 D 409/12

C O 7 D 403/12 (2006.01)

C O 7 D 403/12

C O 7 D 401/12 (2006.01)

C O 7 D 401/12

請求項の数 10 (全 77 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-503780 (P2006-503780)
 (86) (22) 出願日 平成16年2月20日 (2004.2.20)
 (65) 公表番号 特表2006-518752 (P2006-518752A)
 (43) 公表日 平成18年8月17日 (2006.8.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/005199
 (87) 国際公開番号 W02004/075840
 (87) 国際公開日 平成16年9月10日 (2004.9.10)
 審査請求日 平成18年10月26日 (2006.10.26)
 (31) 優先権主張番号 60/450,811
 (32) 優先日 平成15年2月25日 (2003.2.25)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 390023526
 メルク・シャープ・エンド・ドーム・コー
 ポレイション
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O
 7065-0907、ローウエイ、イース
 ト・リンカーン・アベニュー・126
 (74) 代理人 100062007
 弁理士 川口 義雄
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠
 (74) 代理人 100119253
 弁理士 金山 賢教
 (74) 代理人 100103920
 弁理士 大崎 勝真

最終頁に続く

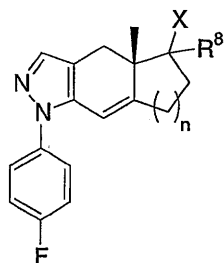
(54) 【発明の名称】 選択的非ステロイド系糖質コルチコイド受容体調節剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 I の化合物または該化合物の製薬上許容される塩もしくは水和物。

【化 1】



II

【式中、

X は -OR^a、-N(R^b)-Y-R^c、-S(O)_j-R^d からなる群から選択され
;Y は結合、-C(O)-、-C(O)-O-[「-O-」基の結合箇所はR^cに対する
ものであってアルコキシ部分を形成]、-S(O)₂-および-C(O)-N(R^{1 2})
- [窒素基の結合箇所はR^cに対するものである] から選択され;

j は 0、1 または 2 であり;

n は 1 であり ;

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d および R^8 はそれぞれ独立に、

(1) 水素 [ただし、 R^d は水素ではなく、 R^c は Y が結合もしくは $-C(O)-N(R^{12})-$ である場合に限って水素である]、

(2) C_{1-6} アルキル、

(3) C_{2-6} アルケニル、

(4) C_{2-6} アルキニル、

(5) C_{3-6} シクロアルキル、

(6) アリール、

(7) アラルキル、

(8) HET^1 、

(9) $-C_{1-6}$ アルキル - HET^2 、

(10) アラルケニル、

(11) アラルキニルおよび

(12) アリールスルホニルアルキル

からなる群から選択され、

上記の項 (2) ~ (5) ならびに上記の項 (7)、(9) および (12) のアルキル部分ならびに上記の項 (10) のアルケニル部分ならびに上記の項 (11) のアルキニル部分は、オキシならびに適宜にハロ、 OR^{11} 、 $N(R^{12})_2$ 、 C_{3-6} シクロアルキルおよび C_{1-4} アルキル - $S(O)_m$ - (m は 0、1 または 2 である) からなる群から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基によって置換されていても良く ;

上記の項 (6) および (8) ならびに上記の項 (7)、(10)、(11) および (12) のアリール部分ならびに上記の項 (9) の HET^2 部分は、独立に

(a) ハロ、

(b) OR^{11} 、

(c) $N(R^{12})_2$ 、

(d) C_{1-6} アルキル、

(e) C_{2-6} アルケニル、

(f) C_{2-6} アルキニル、

(g) C_{1-6} アルキル - $S(O)_p$ - (p は 0、1 または 2 である)、

(h) アリール、

(i) アリール - $S(O)_q$ - (q は 0、1 または 2 である)、

(j) HET^3 、

(k) アラルキル、

(l) アロイル、

(m) アリールオキシ、

(n) アラルコキシおよび

(o) CN

からなる群から選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていても良く ;

上記の項 (d) ~ (g) ならびに上記の項 (k) のアルキル部分は、独立にハロ、 OR^{11} および $N(R^{12})_2$ からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていても良く ;

上記の項 (h)、(i)、(j)、(l) および (m) ならびに上記の項 (k) および (n) のアリール部分は、独立にハロ、 OR^{12} および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていても良く ;

各 R^{11} および R^{12} は独立に、水素ならびに 1 ~ 3 個のハロ基で置換されていても良い C_{1-4} アルキルからなる群から選択され ;

HET^1 、 HET^2 および HET^3 はそれぞれ独立に、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリ

10

20

30

40

50

ニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、1, 4 - ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンズイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロチエニルからなる複素環の群から選択される。]

10

【請求項2】

X が - O R ^a であり；

n が 1 であり；

R ^a が、

(1) 水素、

(2) アセチル、

(3) ベンジル、

(4) C ₁ - 6 アルキル、

(5) C ₂ - 6 アルケニル、

(6) C ₂ - 6 アルキニルおよび

(7) C ₃ - 6 シクロアルキル

からなる群から選択され、

R ⁸ が、

(1) 水素、

(2) C ₁ - 6 アルキル、

(3) C ₂ - 6 アルケニル、

(4) C ₂ - 6 アルキニル、

(5) C ₃ - 6 シクロアルキル、

(6) アリール、

(7) アラルキル、

(8) H E T ¹、

(9) - C ₁ - 6 アルキル - H E T ²、

(10) アラルケニル、

(11) アラルキニルおよび

(12) アリールスルホニルアルキル

からなる群から選択され、

上記の項 (2) ~ (5) ならびに上記の項 (7)、(9) および (12) のアルキル部分ならびに上記の項 (10) のアルケニル部分ならびに上記の項 (11) のアルキニル部分が、オキシならびに適宜にハロ、O R ¹ および C ₃ - 6 シクロアルキルからなる群から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基によって置換されていても良く；

上記の項 (6) および (8) ならびに上記の項 (7)、(10)、(11) および (12) のアリール部分ならびに上記の項 (9) の H E T ² 部分が、独立に

(a) ハロ、

(b) C ₁ - 6 アルキル、

(c) C ₁ - 4 アルコキシおよび

(d) アリール

20

30

40

50

からなる群から選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていても良く；

R^{11} が、水素ならびに 1 ~ 3 個のハロ基で置換されていても良い C_{1-4} アルキルからなる群から選択され；

HET¹ および HET² がそれぞれ独立に、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、1, 4 - ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンズイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロチエニルからなる複素環の群から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^8 が

- (1) 水素、
- (2) C_{1-6} アルキル、
- (3) C_{2-6} アルケニル、
- (4) C_{2-6} アルキニル、
- (5) C_{3-6} シクロアルキル、
- (6) フェニルもしくはナフチル、
- (7) ベンジルもしくはフェネチル、
- (8) ベンゾチオフェン、
- (9) フェニルエテニル、
- (10) フェニルエチニル、および
- (11) フェニルスルホニルメチル

からなる群から選択され；

上記の項 (2) ~ (5) が、独立にハロ、 OR^{11} および C_{3-6} シクロアルキルからなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていても良く；

上記の項 (6) ならびに上記の項 (7)、(9)、(10) および (11) のフェニル部分が独立に、

- (a) ハロ、
- (b) C_{1-6} アルキル、
- (c) C_{1-4} アルコキシおよび
- (d) フェニル

からなる群から選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていても良い請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

X が、 $-N(R^b)-Y-R^c$ であり；

Y が、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-[R-O-]$ 基の結合箇所は R^c に対するものであってアルコキシ部分を形成]、 $-S(O)_2-$ および $-C(O)-N(R^{12})-[$ 窒素基の結合箇所は R^c に対するものである] から選択され；

- n が 1 であり ;
 R^8 が水素であり ;
 R^b および R^c がそれぞれ独立に、
 (1) 水素 (ただし、 R^c は水素ではない)、
 (2) C_{1-6} アルキル、
 (3) C_{2-6} アルケニル、
 (4) C_{2-6} アルキニル、
 (5) C_{3-6} シクロアルキル、
 (6) アリール、
 (7) アラルキル、
 (8) HET^1 、
 (9) $-C_{1-6}$ アルキル - HET^2 、
 (10) アラルケニル、
 (11) アラルキニルおよび
 (12) アリールスルホニルアルキル
 からなる群から選択され、

上記の項 (2) ~ (5) ならびに上記の項 (7)、(9) および (12) のアルキル部分ならびに上記の項 (10) のアルケニル部分ならびに上記の項 (11) のアルキニル部分が、オキシならびに適宜にハロ、 OR^{11} 、 $N(R^{12})_2$ 、 C_{3-6} シクロアルキルおよび C_{1-4} アルキル - $S(O)_m$ - (m は 0、1 または 2 である) からなる群から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基によって置換されていても良く ;

上記の項 (6) および (8) ならびに上記の項 (7)、(10)、(11) および (12) のアリール部分ならびに上記の項 (9) の HET^2 部分が、独立に

- (a) ハロ、
 (b) OR^{11} 、
 (c) $N(R^{12})_2$ 、
 (d) C_{1-6} アルキル、
 (e) C_{2-6} アルケニル、
 (f) C_{2-6} アルキニル、
 (g) C_{1-6} アルキル - $S(O)_p$ - (p は 0、1 または 2 である)、
 (h) アリール、
 (i) アリール - $S(O)_q$ - (q は 0、1 または 2 である)、
 (j) HET^3 、
 (k) アラルキル、
 (l) アロイル、
 (m) アリールオキシ、
 (n) アラルコキシおよび
 (o) CN

からなる群から選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていても良く ;

上記の項 (d) ~ (g) ならびに上記の項 (k) のアルキル部分が、独立にハロ、 OR^{11} および $N(R^{12})_2$ からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていても良く ;

上記の項 (h)、(i)、(j)、(l) および (m) ならびに上記の項 (k) および (n) のアリール部分が、独立にハロ、 OR^{12} および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていても良く ;

各 R^{11} および R^{12} が独立に、水素ならびに 1 ~ 3 個のハロ基で置換されていても良い C_{1-4} アルキルからなる群から選択され ;

HET^1 、 HET^2 および HET^3 がそれぞれ独立に、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリ

10

20

30

40

50

ニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、1, 4 - ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンズイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロチエニルからなる複素環の群から選択される請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 5】

R^b および R^c がそれぞれ独立に、

(1) 水素 (ただし、 R^c が水素であるのは Y が結合もしくは $-C(O)-N(R^{12})-$ である場合のみである)、

(2) C_{1-6} アルキル、

(3) C_{2-6} アルケニル、

(4) C_{2-6} アルキニル、

(5) C_{3-6} シクロアルキル、

(6) アリール、

(7) アラルキル、

(8) HET^1 、

(9) $-C_{1-6}$ アルキル - HET^2 、

(10) アラルケニルおよび

(11) アラルキニル

からなる群から選択され、

上記の項 (2) ~ (5) が、1 ~ 3 個のハロ基によって置換されていても良く；

上記の項 (6) および (8) ならびに上記の項 (7)、(10) および (11) のアリール部分ならびに上記の項 (9) の HET^2 部分が、独立に

(a) ハロ、

(b) 1 ~ 3 個のハロ基で置換されていても良い C_{1-4} アルキル、および

(c) C_{1-4} アルキルチオ

からなる群から選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていても良く；

HET^1 および HET^2 がそれぞれ独立に、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、1, 4 - ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンズイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピ

20

30

40

50

リジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロチエニルからなる複素環の群から選択される請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

R^b が、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択され；

R^c が、

(1) C_{1-4} アルキル、

(2) フェニルもしくはベンジル（それぞれ、独立にフッ素、塩素およびトリフルオロメチルから選択される1～5個の基で置換されていても良い）、

(3) ナフチル、

(4) チオフェネイル、

(5) ピリジル、

(6) イソキノリル、

(7) ピリミジルおよび

(8) ピラジル

からなる群から選択され；

上記の項(4)～(8)が、独立にフッ素、塩素、メチル、メチルチオおよびトリフルオロメチルから選択される1～5個の基で置換されていても良い請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

R^c が、独立にフッ素、塩素およびトリフルオロメチルから選択される1～5個の基で置換されていても良いフェニルである請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

X が、 $-S(O)_j-R^d$ (j は0、1または2である)であり；

n が1であり；

R^8 が水素であり；

R^d が、

(1) C_{1-6} アルキル、

(2) C_{2-6} アルケニル、

(3) C_{2-6} アルキニル、

(4) C_{3-6} シクロアルキル、

(5) アリール、

(6) アラルキル、

(7) HET^1 、

(8) $-C_{1-6}$ アルキル- HET^2 、

(9) アラルケニルおよび

(10) アラルキニル

からなる群から選択され；

上記の項(1)～(4)が1～3個のハロ基で置換されていても良く；

上記の項(5)および(7)ならびに上記の項(6)、(9)および(10)のアリール部分ならびに上記の項(8)の HET^2 部分が、独立に

(a) ハロ、

(b) 1～3個のハロ基で置換されていても良い C_{1-4} アルキル、および

(c) C_{1-4} アルキルチオ

からなる群から選択される1～5個の置換基で置換されていても良く；

HET^1 および HET^2 がそれぞれ独立に、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、イン

ドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、1,4-ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンズイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロチエニルからなる複素環の群から選択される請求項1に記載の化合物。

10

【請求項9】

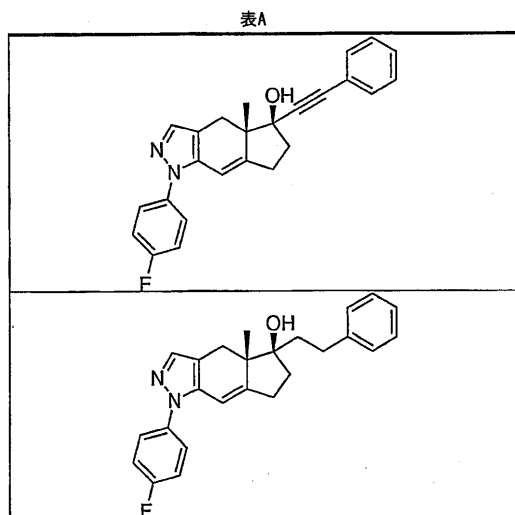
R^d が、独立にフッ素、塩素およびトリフルオロメチルから選択される1～5個の基で置換されていても良いフェニルである請求項8に記載の化合物。

【請求項10】

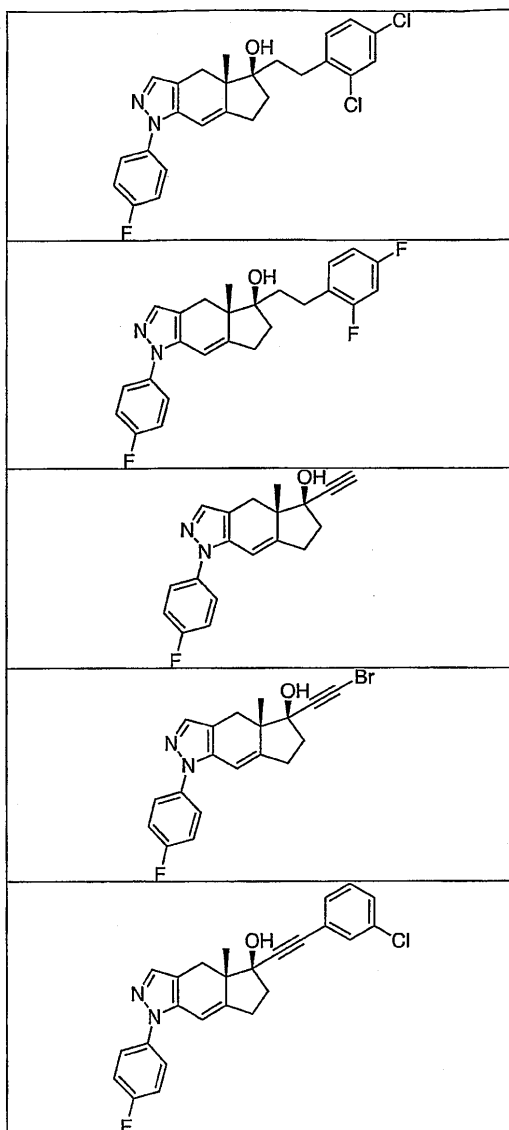
下記の群から選択される化合物または下記のいずれかの表から選択されるいずれかの化合物の製薬上許容される塩。

20

【化2】



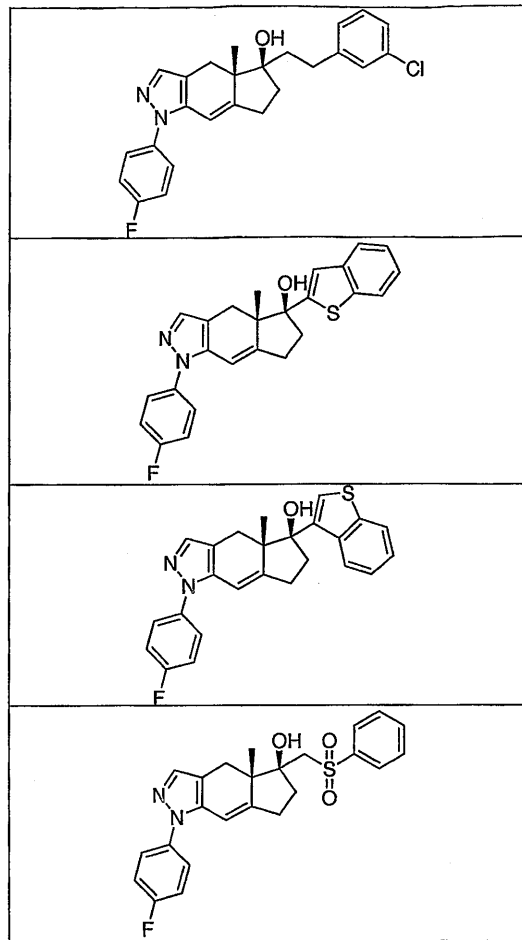
30



10

20

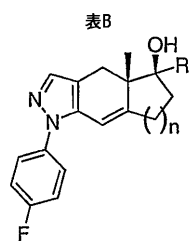
30



10

20

【表 1】



30

n	R 基
1	ビニル
1	アリル
1	3-ブテニル
1	n-ペンチル
1	3-メチルブチル
1	2-シクロヘキシルエチル
1	3, 3-ジメチルブチル
1	4-メチル-3-ペンテニル
1	4, 4, 4-トリフルオロブチル
1	3, 4, 4-トリフルオロ-3-ブテニル
1	3-メトキシプロピル
1	2-(2-クロロフェニル) エチル
1	2-(4-クロロフェニル) エチル

40

1	2-(4-フルオロフェニル)エチル
1	2-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル
1	2-(2,3-ジフルオロフェニル)エチル
1	2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル
1	2-(4-メトキシフェニル)エチル
1	2-(2-ナフチル)エチル
1	2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル
1	2-(2-メトキシフェニル)エチル
1	2-(4-tert-ブチルフェニル)エチル
1	2-(4-メチルフェニル)エチル
1	2-(1-ナフチル)エチル
1	2-(2-メチルフェニル)エチル
1	2-(3-メチルフェニル)エチル
1	2-(2-フルオロフェニル)エチル
1	2-(3-フルオロフェニル)エチル
1	2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル
1	2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)エチル
1	2-(3-チオフェニル)エチル
1	3-(N-ピロリル)プロピル
1	E-2-フェニルエチニル
1	Z-2-フェニルエチニル

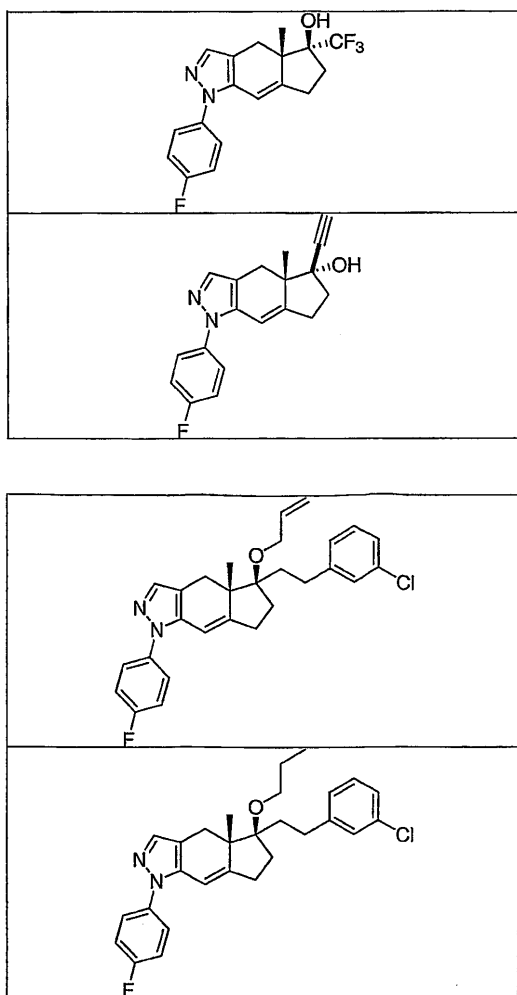
10

20

1	2-(2,4-ジフルオロフェニル)エチニル
1	2-(2-チオフェニル)エチル
1	2-(3,4-ジフルオロフェニル)エチル
1	2-(3,4,5-トリフルオロフェニル)エチル
1	H

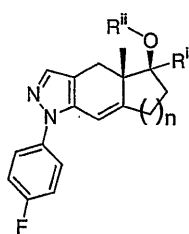
【化 3】

表C



【表 2】

表D



10

20

30

n	R ⁱ 基	R ⁱⁱ 基
1	H	n-プロピル
1	フェネチル	シクロプロピルメチル
1	フェネチル	E-2-ブテニル
1	2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル	メチル
1	2-(2-クロロフェニル)エチル	メチル
1	2-(3-クロロフェニル)エチル	メチル
1	n-ベンチル	メチル
1	2-(4-フルオロフェニル)エチル	メチル
1	2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル	ベンジル
1	2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル	アリル
1	2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル	n-プロピル
1	2-(2-クロロフェニル)エチル	n-プロピル
1	フェネチル	n-プロピル
1	フェネチル	メチル
1	2-(3-クロロフェニル)エチニル	アリル
1	2-(3-クロロフェニル)エチニル	n-プロピル
1	2-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル	メチル
1	フェネチル	E-2-ペンテニル
1	トリフルオロメチル	アリル
1	トリフルオロメチル	n-プロピル
1	2-(3-メチルフェニル)エチル	メチル

10

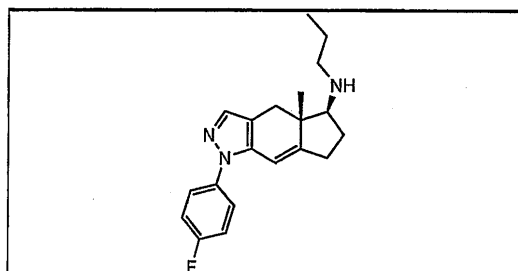
20

1	フェネチル	n-ブチル
1	フェネチル	n-ベンチル
1	2-(3,4-ジフルオロフェニル)エチル	n-プロピル
1	2-(3-フルオロフェニル)エチル	メチル

30

【化4】

表E



40

n	R ⁱⁱⁱ 基	R ^v 基
1	CO (3, 3, 3-トリフルオロプロピル)	H
1	CO (2- (トリフルオロメチル)フェニル)	H
1	CO (3-クロロフェニル)	H
1	COCH ₂ (2- (トリフルオロメチル)フェニル)	H
1	CO (2, 4, 5-トリフルオロフェニル)	H
1	CO (3-チオフェネイル)	H
1	COCH ₂ (2, 4-ジフルオロフェニル)	H
1	COCH ₂ (3-クロロフェニル)	H
1	CO (3-クロロ-4-フルオロフェニル)	H
1	COCH ₂ (2, 5-ジフルオロフェニル)	H
1	COCH ₂ (2-チオフェネイル)	H
1	COCH ₂ (3-チオフェネイル)	H
1	CO (2-クロロ-5-フルオロフェニル)	H
1	COCH ₂ (3-クロロ-4-フルオロフェニル)	H
1	CO (2, 4, 5-トリフルオロフェニル)	メチル
1	CO (2- (トリフルオロメチル)フェニル)	メチル
1	CO (2-チオフェネイル)	メチル
1	CO (3-クロロフェニル)	メチル
1	CO (フェニル)	H
1	CO (2, 4-ジフルオロフェニル)	H
1	COCH ₂ (3-クロロ-4-フルオロフェニル)	メチル

10

20

30

1	CO (2, 4-ジフルオロフェニル)	メチル
1	COCH ₂ (2- (トリフルオロメチル) フェニル)	メチル
1	CO (2-フルオロフェニル)	H
1	CO (2, 6-ジフルオロフェニル)	H
1	CO (2-クロロフェニル)	H
1	CO (1-ナフチル)	H
1	CO (2- (トリフルオロメチル) -4-フルオロフェニル)	H
1	CO (2, 5-ジフルオロフェニル)	H
1	CO (2, 3-ジフルオロフェニル)	H
1	CO (2-クロロ-4-フルオロフェニル)	H
1	CO (2-クロロ-3-フルオロフェニル)	H
1	CO (tert-ブチル)	H
1	CO (イソプロピル)	H
1	CO (2-クロロ-3-フルオロフェニル)	メチル
1	CO (2- (トリフルオロメチル) -4-フルオロフェニル)	メチル
1	CO (2, 6-ジフルオロフェニル)	メチル
1	CO (2-クロロ-4-フルオロフェニル)	メチル
1	SO ₂ (フェニル)	H
1	CO (2, 6-ジクロロフェニル)	メチル
1	CO (2, 6-ジクロロフェニル)	H
1	SO ₂ (2, 4-ジフルオロフェニル)	H
1	CO (2, 4-ジフルオロフェニル)	n-プロピル

10

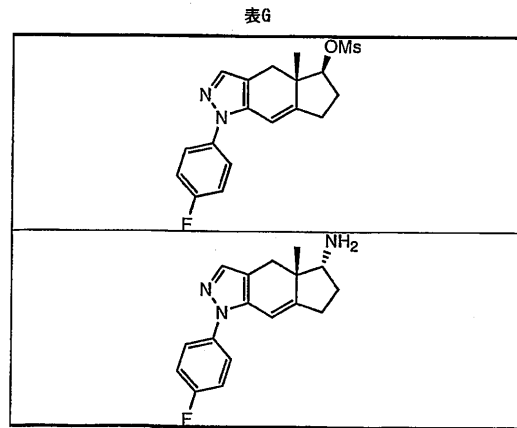
20

1	SO ₂ (3-クロロフェニル)	H
1	SO ₂ (2-クロロ-4-フルオロフェニル)	H
1	CO ₂ (フェニル)	メチル
1	CO ₂ (フェニル)	H
1	CONH (フェニル)	H
1	SO ₂ (2-フルオロフェニル)	H
1	SO ₂ (2-クロロフェニル)	H
1	CONH (フェニル)	メチル
1	SO ₂ (2- (トリフルオロメチル) フェニル)	H
1	SO ₂ (3-フルオロフェニル)	H
1	CO (2-クロロ-4-フルオロフェニル)	n-プロピル
1	CO (2- (トリフルオロメチル) -4-フルオロフェニル)	n-プロピル
1	SO ₂ (3-クロロフェニル)	メチル
1	SO ₂ (2-クロロ-4-フルオロフェニル)	メチル
1	SO ₂ (3-クロロフェニル)	n-プロピル

30

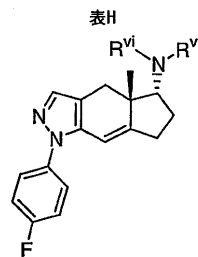
40

【化 5】



10

【表 4】



20

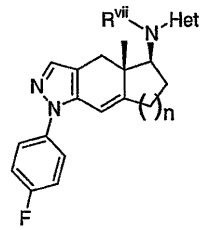
R ^v 基	R ^{vi} 基
CO (フェニル)	H
SO ₂ (2-クロロ-4-フルオロフェニル)	H
CO (2-クロロフェニル)	H
CO (3-クロロフェニル)	H
CO (2- (トリフルオロメチル) フェニル)	H
CO (イソプロピル)	H
CO (tert-ブチル)	H
CO (3-チオフェネイル)	H
CO (2-チオフェネイル)	H
CO (2, 4, 5-トリフルオロフェニル)	H
CO (2, 5-ジフルオロフェニル)	H
CO ₂ (フェニル)	H
SO (フェニル)	H
CO (2-クロロフェニル)	メチル
CO (2- (トリフルオロメチル) フェニル)	メチル
CO (3-クロロフェニル)	メチル
CONH (フェニル)	H
CO (2, 6-ジフルオロフェニル)	H
COCH ₂ (2, 4-ジフルオロフェニル)	H
CO (2, 4-ジフルオロフェニル)	H
CO (2-フルオロフェニル)	H
CO (2- (トリフルオロメチル) -4-フルオロフェニル)	n-プロピル

30

40

【表 5】

表J



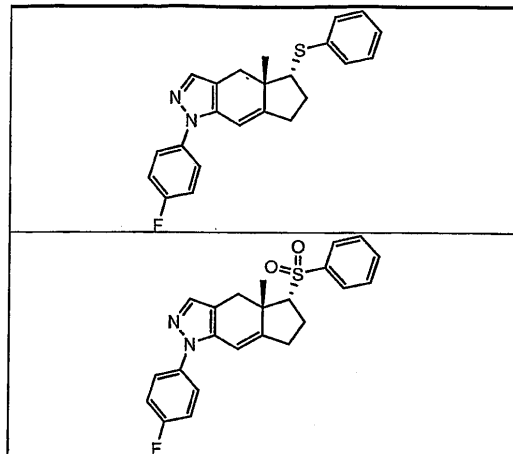
n	Het (複素環)	R ^{vii} 基
<u>1</u>	2-ピリジル	H
<u>1</u>	4-イソキノリル	H
<u>1</u>	2-(4-メチル)ピリジル	H
<u>1</u>	5-ピリミジル	H
<u>1</u>	3-ピリジル	H
<u>1</u>	2-ピリミジル	H
<u>1</u>	2-ピリミジル	メチル
<u>1</u>	2-ピリミジル	n-プロピル
<u>1</u>	4-(2-メチルチオ)ピリミジル	H
<u>1</u>	2-(4-トリフルオロメチル)ピリジル	H
<u>1</u>	2-ピラジニル	H
<u>1</u>	4-(2,3,5,6-テトラフルオロ)ピリジル	H

10

20

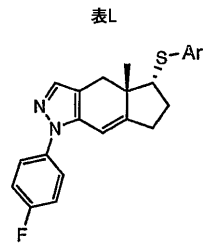
【化 6】

表K



30

【表 6】



Ar基
2-クロロフェニル
3-クロロフェニル
2-(トリフルオロメチル)フェニル
2,6-ジクロロフェニル
2,4-ジクロロフェニル

10

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

細胞内受容体（IR類）は、遺伝子発現の調節に関与する構造的に関連のあるタンパク質類である。ステロイドホルモン受容体は、このスーパーファミリーの1下位集合であり、その天然リガンドが代表的にはエストラジオール、プロゲステロンおよびコルチゾールからなるものである。これら受容体に対する合成のリガンドは、ヒトの健康において重要な役割を果たし、その受容体の中でも糖質コルチコイド受容体（GR）はヒトの生理および免疫応答において非常に重要な役割を有する。糖質コルチコイド受容体と相互作用するステロイドは、強力な抗炎症剤であることが明らかになっている。ただし、無機質コルチコイド、プロゲステロンおよびアンドロゲン受容体などの他のステロイドホルモン受容体との交差反応性のために、問題となる付随的薬理作用が生じる可能性がある。

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0002】

糖質コルチコイド受容体での転写抑制からの転写促進の解離が、ステロイド療法に関連する副作用プロファイルの改善に向けた方途であると考えられている。ステロイド類などのGR調節剤の有用な抗炎症活性は、催炎性サイトカイン類、接着分子および酵素をコードする遺伝子の転写抑制によって起こると考えられている。そのような薬剤に関連する望ましくない副作用の多くが、恒常性内分泌機能の下流での混乱を生じる遺伝子転写の促進または誘発によって生じると考えられている。これらの影響を受ける代謝プロセスの一部には、誘発性糖新生、誘発性アミノ酸分解、骨粗鬆症、HPA軸の抑制、続発性副腎抑制の誘発、電解質濃度における変化、脂質代謝における変化、成長遅延、創傷治癒障害および皮膚薄化などがある。転写促進に関する受容体の可能な拮抗作用など、転写抑制および転写促進に関連するGRの弱い作働作用、部分的作働作用および完全な作働作用を、関節リウマチおよび喘息などの炎症疾患および自己免疫疾患の治療に利用することができる。最近の総説については、(a)カトラの著作（Recent Advances in Glucocorticoid Receptor Action; Cato, A. C. B., Schacke, H., Asadullah, K., Eds.; Springer-Verlag: Berlin-Heidelberg, Germany, 2002.）、(b)コーランらの著作（Coghlan, M. J.; Elmore, S. W.; Kym, P. R.; Kort, M. E. In Annual Reports in Medicinal Chemistry; Doherty, A. M., Hagmann, W. K., Eds.; Academic Press: San Diego, CA, USA, 2002; Vol.

30

40

50

37, Ch. 17, pp 167-176.)を参照する。

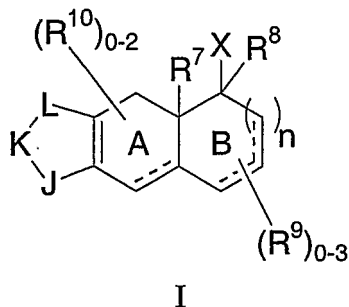
【課題を解決するための手段】

【0003】

本発明は、下記式 I の化合物：

【0004】

【化9】



10

【0005】

またはその製薬上許容される塩もしくは水和物であって、各種の自己免疫および炎症疾患または状態を治療するための新規な非ステロイド系選択的糖質コルチコイド受容体調節剤として有用であり、望ましくない副作用、効力、毒性および/または代謝に関してステ

20

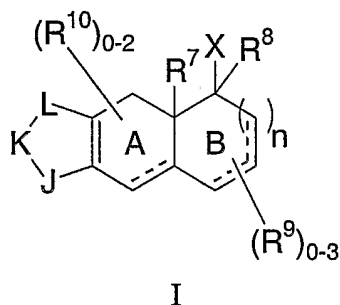
【発明を実施するための最良の形態】

【0006】

本発明は、下記式 I によって表される化合物またはその製薬上許容される塩もしくは水和物を包含する。

【0007】

【化10】



30

式中、

n は 0、1 または 2 であり；

J は NR^1 または $\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)$ から選択され；

K は NR^3 または $\text{C}(\text{R}^3)(\text{R}^4)$ から選択され；

L は NR^5 または $\text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ から選択され；

X は $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^b)-\text{Y}-\text{R}^c$ または $-\text{S}(\text{O})_j-\text{R}^d$ からなる群から選択され；

40

Y は結合、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ [「 $-\text{O}-$ 」基の結合箇所は R^c に対するものであってアルコキシ部分を形成]、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ および $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{12})-$ [窒素基の結合箇所は R^c に対するものである] から選択され；

j は独立に 0、1 または 2 であり；

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d および R^8 はそれぞれ独立に、

(1) 水素 [ただし、 R^d は水素ではなく、 R^c は Y が結合もしくは $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{12})-$

50

R^{12}) - である場合に限って水素である]、

- (2) C_{1-6} アルキル、
- (3) C_{2-6} アルケニル、
- (4) C_{2-6} アルキニル、
- (5) C_{3-6} シクロアルキル、
- (6) アリール、
- (7) アラルキル、
- (8) HET^1 、
- (9) - C_{1-6} アルキル - HET^2 、
- (10) アラルケニル、
- (11) アラルキニルおよび
- (12) アリールスルホニルアルキル

からなる群から選択され、

上記の項 (2) ~ (5) ならびに上記の項 (7)、(9) および (12) のアルキル部分ならびに上記の項 (10) のアルケニル部分ならびに上記の項 (11) のアルキニル部分は、1 から最大数までの置換可能な位置で、独立にハロ、オキソ、 OR^{11} 、 $N(R^{12})_2$ 、 C_{3-6} シクロアルキルおよび C_{1-4} アルキル - $S(O)_m$ - (m は 0、1 または 2 である) からなる群から選択される置換基によって置換されていても良く；

上記の項 (6) および (8) ならびに上記の項 (7)、(10)、(11) および (12) のアリール部分ならびに上記の項 (9) の HET^2 部分は、1 から最大数までの置換可能な位置で、独立に

- (a) ハロ、
- (b) OR^{11} 、
- (c) $N(R^{12})_2$ 、
- (d) C_{1-6} アルキル、
- (e) C_{2-6} アルケニル、
- (f) C_{2-6} アルキニル、
- (g) C_{1-6} アルキル - $S(O)_p$ - (p は 0、1 または 2 である)、
- (h) アリール、
- (i) アリール - $S(O)_q$ - (q は 0、1 または 2 である)、
- (j) HET^3 、
- (k) アラルキル、
- (l) アロイル、
- (m) アリールオキシ、
- (n) アラルコキシおよび
- (o) CN

からなる群から選択される置換基で置換されていても良く；

上記の項 (d) ~ (g) ならびに上記の項 (k) のアルキル部分は、1 から最大数までの置換可能な位置で、独立にハロ、 OR^{11} および $N(R^{12})_2$ からなる群から選択される置換基で置換されていても良く；

上記の項 (h)、(i)、(j)、(l) および (m) ならびに上記の項 (k) および (n) のアリール部分は、1 から最大数までの置換可能な位置で、独立にハロ、 OR^{12} および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される置換基で置換されていても良く；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 はそれぞれ独立に

- (1) 水素、
- (2) ハロ、
- (3) C_{1-6} アルキル、
- (4) C_{2-6} アルケニル、
- (5) C_{2-6} アルキニル、
- (6) C_{3-6} シクロアルキル、

- (7) C_{1-6} アルコキシ、
 (8) C_{1-6} アルキル - $S(O)_r$ - (r は 0、1 または 2 である)、
 (9) アリール、
 (10) アラルキル、
 (11) HET^4 および
 (12) - C_{1-6} アルキル - HET^5

からなる群から選択され；

上記の項 (3) ~ (8) ならびに上記の項 (10) および (12) のアルキル部分は、1 から最大数までの置換可能な位置で、独立にハ口、 OR^{11} 、 $N(R^{12})_2$ および C_{1-6} アルキル - $S(O)_s$ - (s は 0、1 または 2 である) からなる群から選択される置換基で置換されていても良く；

10

項 (9) および (11) ならびに項 (10) の前記アリール部分ならびに項 (12) の前記 HET 部分は、1 個から最大数の置換可能な位置で、独立に

- (a) ハ口、
 (b) OR^{11} 、
 (c) $N(R^{12})_2$ 、
 (d) C_{1-6} アルキル、
 (e) C_{2-6} アルケニル、
 (f) C_{2-6} アルキニルおよび
 (g) C_{1-6} アルキル - $S(O)_t$ - (t は 0、1 または 2 である)

20

からなる群から選択される置換基で置換されていても良く；

上記の項 (d) ~ (g) は、1 から最大数までの置換可能な位置で、独立にハ口、 OR^{11} および $N(R^{12})_2$ からなる群から選択される置換基で置換されていても良く；

あるいは R^1 および R^3 または R^3 および R^5 が一体となって、二重結合を形成していても良く；

R^7 は、

- (1) 水素、
 (2) OR^{11} 、
 (3) C_{1-4} アルキル、
 (4) アリールおよび
 (5) アラルキル

30

からなる群から選択され；

上記の項 (3) および上記の項 (5) のアルキル部分は、1 個から最大数の置換可能な位置で、独立にハ口、 OR^{11} および $N(R^{12})_2$ からなる群から選択される置換基で置換されていても良く；

上記の項 (4) および上記の項 (5) のアリール部分は、1 個から最大数の置換可能な位置で、独立に

- (a) ハ口、
 (b) OR^{11} 、
 (c) $N(R^{12})_2$ 、
 (d) C_{1-6} アルキル、
 (e) C_{2-6} アルケニルおよび
 (f) C_{2-6} アルキニル

40

からなる群から選択される置換基で置換されていても良く；

上記の項 (d) ~ (f) は、1 個から最大数の置換可能な位置で、独立にハ口、 OR^{11} および $N(R^{12})_2$ からなる群から選択される置換基で置換されていても良く；

各 R^9 および R^{10} は独立に、

- (1) ハ口、
 (2) C_{1-6} アルキル、
 (3) C_{2-6} アルケニル、

50

(4) C_{1-6} アルコキシおよび

(5) ヒドロキシ

からなる群から選択され；

上記の項(2)～(4)は、1個から最大数の置換可能な位置で、独立にハロ、 OR^{12} 、 $N(R^{11})_2$ および C_{1-6} アルキル - $S(O)_u$ (u は 0、1 または 2 である) からなる群から選択される置換基で置換されていても良く；

各 R^{11} および R^{12} は独立に、水素ならびに 1 個から最大数の置換可能な位置でハロで置換されていても良い C_{1-4} アルキルからなる群から選択され；

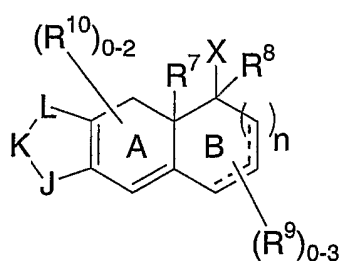
HET^1 、 HET^2 、 HET^3 、 HET^4 および HET^5 はそれぞれ独立に、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、1,4-ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンズイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロチエニルからなる複素環の群から選択される。

【0008】

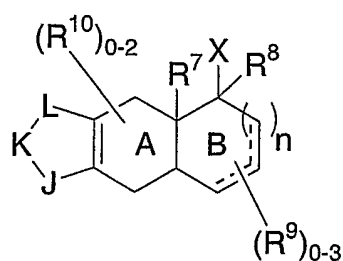
式 I の化合物の環 A で示した適宜の二重結合は、点線として描かれており、下記で示したようにその二重結合が存在しても存在しなくても良いことを意味する。

【0009】

【化 11】



環Aに適宜の二重結合が存在する。

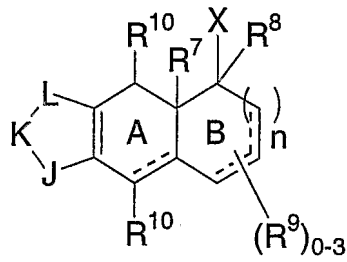


環Aに適宜の二重結合が存在しない。

式 I における置換基 R^{10} は、存在していても存在していなくても良い。存在する場合、1 個または 2 個の R^{10} 基が下記の位置を占有していることができる。

【0010】

【化 1 2】



10

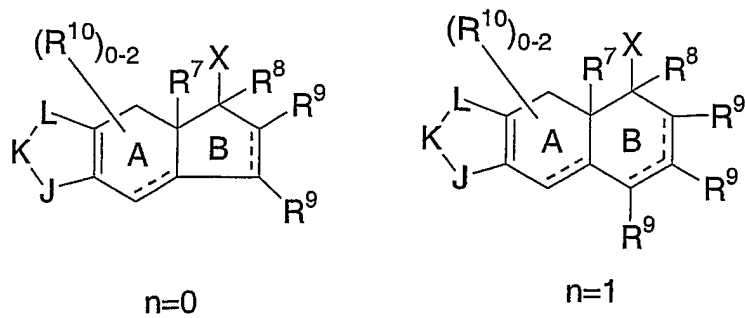
2 個の R^{10} 基が同一炭素原子上にあっても良い。

【0011】

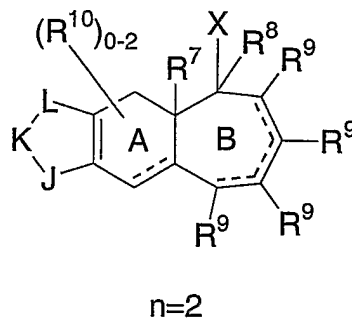
式 I における置換基 R^9 は、存在していても存在していなくても良い。存在する場合、2 個または 3 個の R^9 基が下記の位置を占有していることができる。

【0012】

【化 1 3】



20



30

2 個の R^9 基が同一炭素原子上にあっても良い。

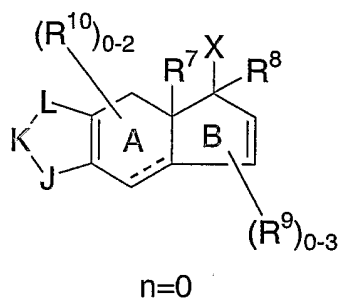
【0013】

式 I の化合物の環 B で示した適宜の二重結合は、下記の位置を占有することができる。

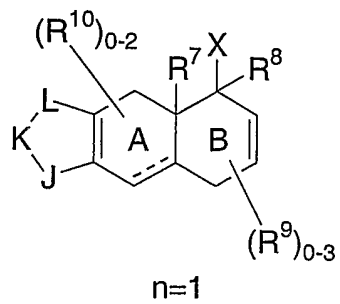
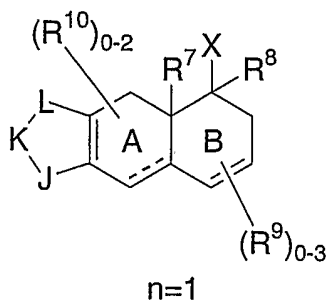
40

【0014】

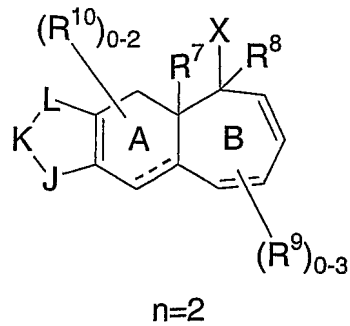
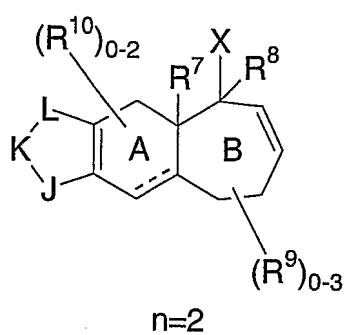
【化 1 4】



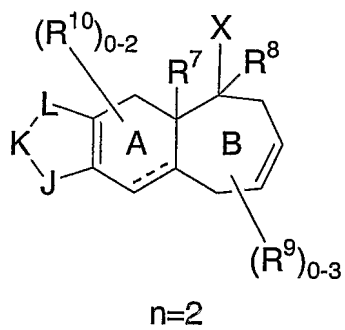
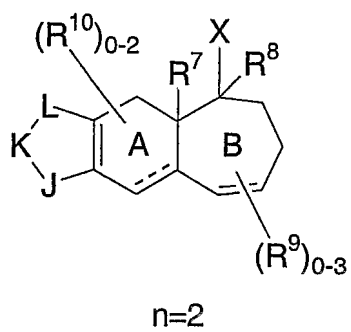
10



20



30

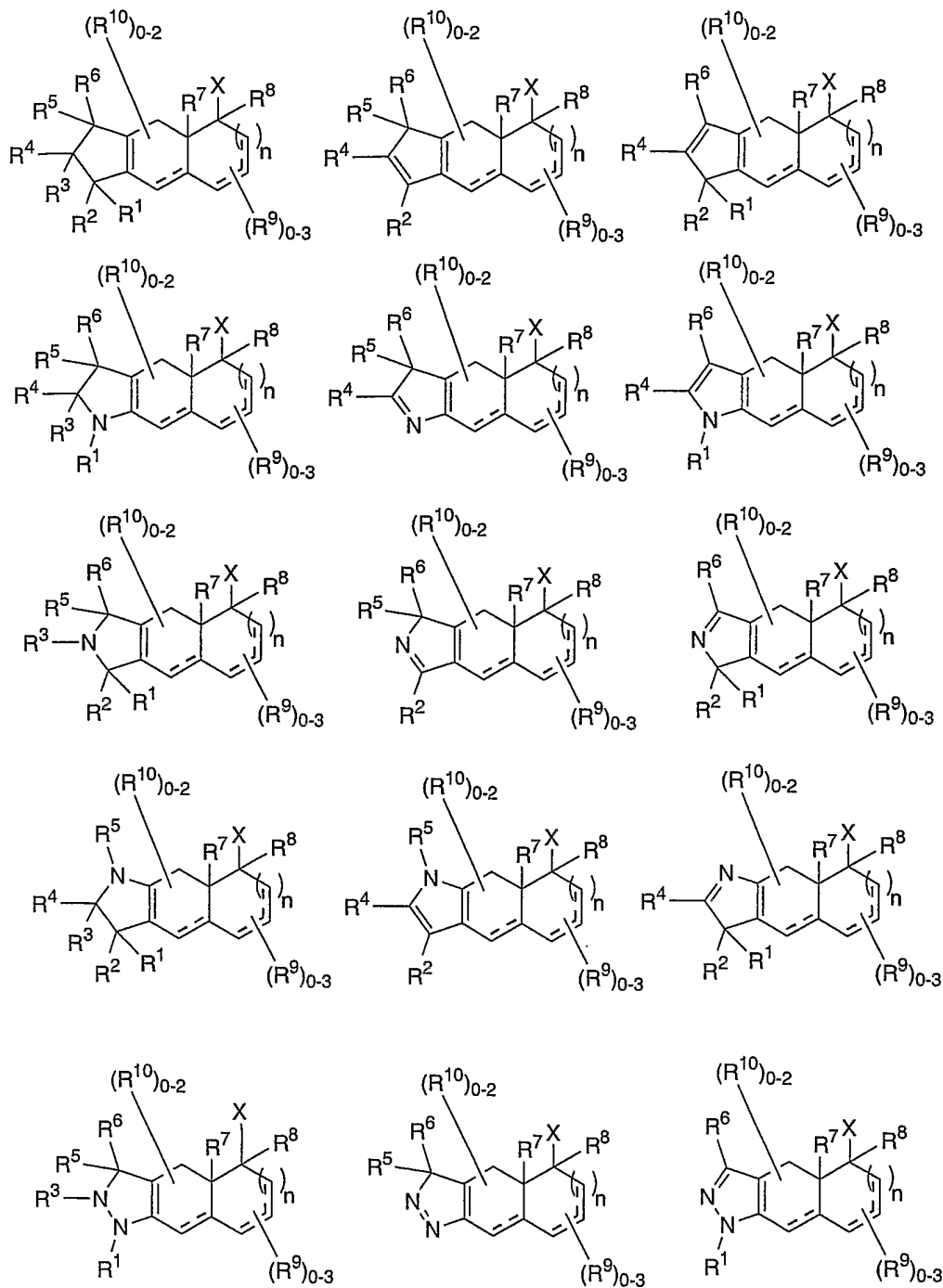


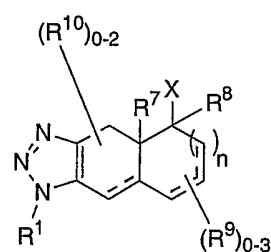
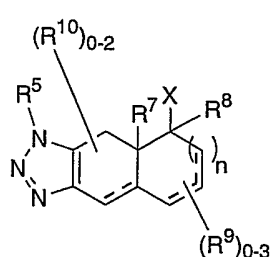
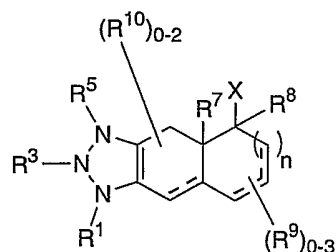
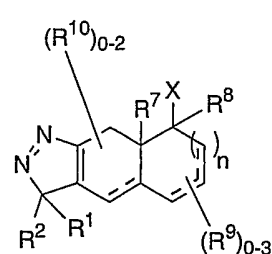
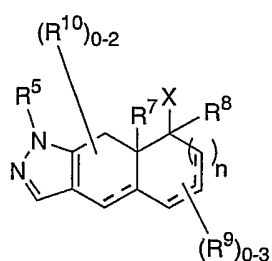
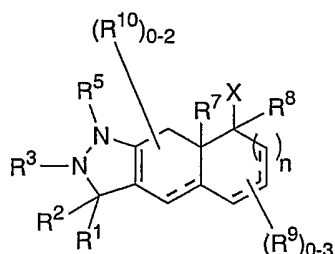
40

式 I で定義の J、K および L は、例えば下記の構造を意味する。

【 0 0 1 5】

【化 15】





10

本発明の 1 実施形態は、

J が NR^1 であり；

K が NR^3 であり；

L が $\text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ であり；

R^3 および R^5 が一体となって二重結合を形成している式 I の化合物の一つの属を包含する。

20

【0016】

本発明の別の実施形態は、式 I の化合物の環 A における適宜の二重結合が存在する式 I の化合物を包含する。

【0017】

本発明の別の実施形態は、X が $-\text{OR}^a$ である式 I の化合物を包含する。

【0018】

本発明の別の実施形態は、X が $-\text{N}(\text{R}^b) - \text{Y} - \text{R}^c$ であり；Y が $-\text{C}(\text{O}) -$ 、 $-\text{C}(\text{O}) - \text{O} -$ [前記「 $-\text{O} -$ 」基の結合箇所が R^c に対するものでアルコキシ部分を形成している]、 $-\text{S}(\text{O})_2 -$ および $-\text{C}(\text{O}) - \text{N}(\text{R}^{12}) -$ [窒素基の結合箇所が R^c に対するものである] から選択される式 I の化合物を包含する。

30

【0019】

本発明の別の実施形態は、X が $-\text{S}(\text{O})_j - \text{R}^d$ である式 I の化合物を包含する。

【0020】

本発明の別の実施形態は、n が 0 であり；環 B における適宜の二重結合が存在しない式 I の化合物を包含する。

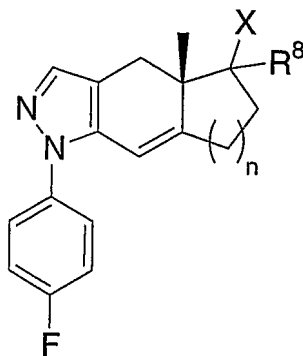
【0021】

本発明の 1 実施形態は、下記式 II の化合物またはその化合物の製薬上許容される塩もしくは水和物を包含する。

40

【0022】

【化 16】



10

II

式中、

Xは -OR^a、-N(R^b)-Y-R^c、-S(O)_j-R^d からなる群から選択され

；
Yは結合、-C(O)-、-C(O)-O-[「-O-」基の結合箇所はR^cに対するものであってアルコキシ部分を形成]、-S(O)₂-および-C(O)-N(R^{1 2})
- [窒素基の結合箇所はR^cに対するものである] から選択され；

jは0、1または2であり；

nは0または1であり；

20

R^a、R^b、R^c、R^dおよびR⁸はそれぞれ独立に、

(1) 水素[ただし、R^dは水素ではなく、R^cはYが結合もしくは-C(O)-N(R^{1 2})-である場合に限り水素である]、

(2) C₁₋₆ アルキル、

(3) C₂₋₆ アルケニル、

(4) C₂₋₆ アルキニル、

(5) C₃₋₆ シクロアルキル、

(6) アリール、

(7) アラルキル、

(8) HET¹、

30

(9) -C₁₋₆ アルキル-HET²、

(10) アラルケニル、

(11) アラルキニルおよび

(12) アリールスルホニルアルキル

からなる群から選択され、

上記の項(2)～(5)ならびに上記の項(7)、(9)および(12)のアルキル部分ならびに上記の項(10)のアルケニル部分ならびに上記の項(11)のアルキニル部分は、オキソならびに適宜にハロ、OR^{1 1}、N(R^{1 2})₂、C₃₋₆ シクロアルキルおよびC₁₋₄ アルキル-S(O)_m- (mは0、1または2である) からなる群から独立に選択される1～3個の置換基によって置換されていても良く；

40

上記の項(6)および(8)ならびに上記の項(7)、(10)、(11)および(12)のアリール部分ならびに上記の項(9)のHET²部分は、独立に

(a) ハロ、

(b) OR^{1 1}、

(c) N(R^{1 2})₂、

(d) C₁₋₆ アルキル、

(e) C₂₋₆ アルケニル、

(f) C₂₋₆ アルキニル、

(g) C₁₋₆ アルキル-S(O)_p- (pは0、1または2である)、

(h) アリール、

50

- (i) アリール - $S(O)_q$ - (q は 0、1 または 2 である)、
- (j) HET^3 、
- (k) アラルキル、
- (l) アロイル、
- (m) アリールオキシ、
- (n) アラルコキシおよび
- (o) CN

からなる群から選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていても良く；

上記の項 (d) ~ (g) ならびに上記の項 (k) のアルキル部分は、独立にハロ、 OR^{11} および $N(R^{12})_2$ からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていても良く；

10

上記の項 (h)、(i)、(j)、(l) および (m) ならびに上記の項 (k) および (n) のアリール部分は、独立にハロ、 OR^{12} および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていても良く；

各 R^{11} および R^{12} は独立に、水素ならびに 1 ~ 3 個のハロ基で置換されていても良い C_{1-4} アルキルからなる群から選択され；

HET^1 、 HET^2 および HET^3 はそれぞれ独立に、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、1,4-ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンズイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロチエニルからなる複素環の群から選択される。

20

30

【 0 0 2 3 】

本発明の別の実施形態は、

X が $-OR^a$ であり；

n が 1 であり；

R^a が、

- (1) 水素、
- (2) アセチル、
- (3) ベンジル、
- (4) C_{1-6} アルキル、
- (5) C_{2-6} アルケニル、
- (6) C_{2-6} アルキニルおよび
- (7) C_{3-6} シクロアルキル

からなる群から選択され、

R^b が、

- (1) 水素、
- (2) C_{1-6} アルキル、
- (3) C_{2-6} アルケニル、

40

50

- (4) C_{2-6} アルキニル、
- (5) C_{3-6} シクロアルキル、
- (6) アリール、
- (7) アラルキル、
- (8) HET^1 、
- (9) $-C_{1-6}$ アルキル - HET^2 、
- (10) アラルケニル、
- (11) アラルキニルおよび
- (12) アリールスルホニルアルキル

からなる群から選択され、

10

上記の項(2)～(5)ならびに上記の項(7)、(9)および(12)のアルキル部分ならびに上記の項(10)のアルケニル部分ならびに上記の項(11)のアルキニル部分が、オキソならびに適宜にハロ、 OR^{11} および C_{3-6} シクロアルキルからなる群から独立に選択される1～3個の置換基によって置換されていても良く；

上記の項(6)および(8)ならびに上記の項(7)、(10)、(11)および(12)のアリール部分ならびに上記の項(9)の HET^2 部分が、独立に

- (a) ハロ、
- (b) C_{1-6} アルキル、
- (c) C_{1-4} アルコキシおよび
- (d) アリール

20

からなる群から選択される1～5個の置換基で置換されていても良く；

R^{11} が、水素ならびに1～3個のハロ基で置換されていても良い C_{1-4} アルキルからなる群から選択され；

HET^1 および HET^2 がそれぞれ独立に、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、1,4-ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンズイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロチエニルからなる複素環の群から選択される式IIの化合物を包含する。

30

40

【0024】

この実施形態には、

R^8 が

- (1) 水素、
- (2) C_{1-6} アルキル、
- (3) C_{2-6} アルケニル、
- (4) C_{2-6} アルキニル、
- (5) C_{3-6} シクロアルキル、
- (6) フェニルもしくはナフチル、

50

- (7) ベンジルもしくはフェネチル、
- (8) ベンゾチオフェン、
- (9) フェニルエテニル、
- (10) フェニルエチニル、および
- (11) フェニルスルホニルメチル

からなる群から選択され；

上記の項 (2) ~ (5) が、独立にハロ、 OR^{11} および C_{3-6} シクロアルキルからなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていても良く；

上記の項 (6) ならびに上記の項 (7)、(9)、(10) および (11) のフェニル部分が独立に、

10

- (a) ハロ、
- (b) C_{1-6} アルキル、
- (c) C_{1-4} アルコキシおよび
- (d) フェニル

からなる群から選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていても良い式 I I の化合物が包含される。

【 0025 】

本発明の別の実施形態は、

X が、 $-N(R^b)-Y-R^c$ であり；

Y が、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-[「-O-」$ 基の結合箇所は R^c に対するものであってアルコキシ部分を形成]、 $-S(O)_2-$ および $-C(O)-N(R^{12})-[$ 窒素基の結合箇所は R^c に対するものである] から選択され；

20

n が 1 であり；

R^b および R^c がそれぞれ独立に、

- (1) 水素 (ただし、 R^c は水素ではない)、
- (2) C_{1-6} アルキル、
- (3) C_{2-6} アルケニル、
- (4) C_{2-6} アルキニル、
- (5) C_{3-6} シクロアルキル、
- (6) アリール、
- (7) アラルキル、
- (8) HET^1 、
- (9) $-C_{1-6}$ アルキル - HET^2 、
- (10) アラルケニル、
- (11) アラルキニルおよび
- (12) アリールスルホニルアルキル

30

からなる群から選択され、

上記の項 (2) ~ (5) ならびに上記の項 (7)、(9) および (12) のアルキル部分ならびに上記の項 (10) のアルケニル部分ならびに上記の項 (11) のアルキニル部分が、オキソならびに適宜にハロ、 OR^{11} 、 $N(R^{12})_2$ 、 C_{3-6} シクロアルキルおよび C_{1-4} アルキル - $S(O)_m-$ (m は 0、1 または 2 である) からなる群から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基によって置換されていても良く；

40

上記の項 (6) および (8) ならびに上記の項 (7)、(10)、(11) および (12) のアリール部分ならびに上記の項 (9) の HET^2 部分が、独立に

- (a) ハロ、
- (b) OR^{11} 、
- (c) $N(R^{12})_2$ 、
- (d) C_{1-6} アルキル、
- (e) C_{2-6} アルケニル、
- (f) C_{2-6} アルキニル、

50

- (g) C_{1-6} アルキル - $S(O)_p$ - (p は 0、1 または 2 である)、
- (h) アリール、
- (i) アリール - $S(O)_q$ - (q は 0、1 または 2 である)、
- (j) HET^3 、
- (k) アラルキル、
- (l) アロイル、
- (m) アリールオキシ、
- (n) アラルコキシおよび
- (o) CN

からなる群から選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていても良く；

10

上記の項 (d) ~ (g) ならびに上記の項 (k) のアルキル部分が、独立にハロ、 $OR^{1,2}$ および $N(R^{1,2})_2$ からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていても良く；

上記の項 (h)、(i)、(j)、(l) および (m) ならびに上記の項 (k) および (n) のアリール部分が、独立にハロ、 $OR^{1,2}$ および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていても良く；

各 $R^{1,1}$ および $R^{1,2}$ が独立に、水素ならびに 1 ~ 3 個のハロ基で置換されていても良い C_{1-4} アルキルからなる群から選択され；

HET^1 、 HET^2 および HET^3 がそれぞれ独立に、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、1,4-ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンズイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロチエニルからなる複素環の群から選択される式 I の化合物を包含する。

20

30

【0026】

この実施形態には、

R^b および R^c がそれぞれ独立に、

- (1) 水素 (ただし、 R^c が水素であるのは Y が結合もしくは $-C(O)-N(R^{1,2})_2$ である場合のみである)、
- (2) C_{1-6} アルキル、
- (3) C_{2-6} アルケニル、
- (4) C_{2-6} アルキニル、
- (5) C_{3-6} シクロアルキル、
- (6) アリール、
- (7) アラルキル、
- (8) HET^1 、
- (9) $-C_{1-6}$ アルキル - HET^2 、
- (10) アラルケニルおよび

40

50

(1 1) アラルキニル
 からなる群から選択され、
 上記の項 (2) ~ (5) が、 1 ~ 3 個のハロ基によって置換されていても良く；
 上記の項 (6) および (8) ならびに上記の項 (7)、(1 0) および (1 1) のアリール部分ならびに上記の項 (9) の H E T ² 部分が、独立に

(a) ハロ、

(b) 1 ~ 3 個のハロ基で置換されていても良い C ₁ - ₄ アルキル、および

(c) C ₁ - ₄ アルキルチオ

からなる群から選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていても良く；

H E T ¹ および H E T ² がそれぞれ独立に、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、1, 4 - ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンズイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロチエニルからなる複素環の群から選択される式 I I の化合物を包含する。

【 0 0 2 7 】

この実施形態には、

R ^b が、水素および C ₁ - ₄ アルキルからなる群から選択され；

R ^c が、

(1) C ₁ - ₄ アルキル、

(2) フェニルもしくはベンジル (それぞれ、独立にフッ素、塩素およびトリフルオロメチルから選択される 1 ~ 5 個の基で置換されていても良い)、

(3) ナフチル、

(4) チオフェネイル、

(5) ピリジル、

(6) イソキノリル、

(7) ピリミジルおよび

(8) ピラジル

からなる群から選択され；

上記の項 (4) ~ (8) が、独立にフッ素、塩素、メチル、メチルチオおよびトリフルオロメチルから選択される 1 ~ 5 個の基で置換されていても良い式 I I の化合物も包含される。

【 0 0 2 8 】

本発明のこの実施形態には、R ^c が、独立にフッ素、塩素およびトリフルオロメチルから選択される 1 ~ 5 個の基で置換されていても良いフェニルである式 I I の化合物も包含される。

【 0 0 2 9 】

本発明の別の実施形態は、

X が、 $-S(O)_j-R^d$ (j は 0、1 または 2 である) であり；
 n が 1 であり；
 R^8 が水素であり；
 R^d が、

- (1) C_{1-6} アルキル、
- (2) C_{2-6} アルケニル、
- (3) C_{2-6} アルキニル、
- (4) C_{3-6} シクロアルキル、
- (5) アリール、
- (6) アラルキル、
- (7) HET^1 、
- (8) $-C_{1-6}$ アルキル- HET^2 、
- (9) アラルケニルおよび
- (10) アラルキニル

からなる群から選択され；

上記の項 (1) ~ (4) が 1 ~ 3 個のハロ基で置換されていても良く；

上記の項 (5) および (7) ならびに上記の項 (6)、(9) および (10) のアリール部分ならびに上記の項 (8) の HET^2 部分が、独立に

- (a) ハロ、
- (b) 1 ~ 3 個のハロ基で置換されていても良い C_{1-4} アルキル、および
- (c) C_{1-4} アルキルチオ

からなる群から選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていても良く；

HET^1 および HET^2 がそれぞれ独立に、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、1, 4-ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンズイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロチエニルからなる複素環の群から選択される式 I I の化合物を包含する。

【0030】

この実施形態には、 R^d が、独立にフッ素、塩素およびトリフルオロメチルから選択される 1 ~ 5 個の基で置換されていても良いフェニルである式 I I の化合物が包含される。

【0031】

本発明の別の実施形態には、製薬上許容される担体と組み合わせて式 I の化合物を含む医薬組成物が包含される。

【0032】

本発明の別の実施形態には、処置を必要とする哺乳動物患者での糖質コルチコイド受容体が介在する疾患または状態の治療方法において、その患者に、その糖質コルチコイド受容体介在疾患または状態を治療する上で有効な量で、式 I の化合物を投与する段階を有す

10

20

30

40

50

る方法が包含される。

【0033】

この実施形態の範囲には、前記糖質コルチコイド受容体介在疾患または状態が、組織拒絶、白血病、リンパ腫、クッシング症候群、急性副腎不全症、先天性副腎過形成、リウマチ熱、結節性多発動脈炎、肉芽腫性多発動脈炎、骨髄細胞系の障害、免疫増殖/アポトーシス、HPA軸の抑制および調節、高コルチゾール血症(hypercortisolemia)、卒中および脊髄損傷、高カルシウム血症、高脂血症、急性副腎不全症、慢性原発性副腎不全症、続発性副腎不全症、先天性副腎過形成、脳浮腫、血小板減少症、リトル病、肥満、代謝症候群、炎症性腸疾患、全身エリテマトーデス、結節性多発動脈炎、ヴェグナー肉芽腫症、巨大細胞性動脈炎、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、ブドウ膜炎、花粉症、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、脈管神経症性浮腫、慢性閉塞性肺疾患、喘息、腱炎、滑液囊炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、自己免疫慢性活動性肝炎、臓器移植、肝炎、肝硬変、炎症性禿髪症、脂肪織炎、乾癬、円盤状エリテマトーデス、炎症性膿疱、アトピー性皮膚炎、壊疽性膿皮症、尋常性天疱瘡、プフラウス(bullous)類天疱瘡、全身エリテマトーデス、皮膚筋炎、妊娠性疱疹、好酸球性筋膜炎、再発性多発性軟骨炎、炎症性脈管炎、サルコイドーシス、スウィート病、I型反応性癩病、毛細管血管腫、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、扁平苔癬、剥脱性皮膚炎、結節性紅斑、アクネ、男性型多毛症、中毒性表皮壊死症、多形性紅斑、皮膚T細胞性リンパ腫、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、細胞アポトーシス、癌、カボジ肉腫、色素性網膜炎、認知パフォーマンス、記憶および学習増進、抑鬱、耽溺、気分障害、慢性疲労症候群、精神分裂病、睡眠障害および不安からなる群から選択される上記方法が包含される。

10

20

【0034】

本発明の別の実施形態は、哺乳動物での糖質コルチコイド受容体の転写促進、転写抑制、作動および拮抗効果を選択的に調節する方法において、前記糖質コルチコイド受容体を調節する上で有効な量の式Iの化合物をその哺乳動物に投与する段階を有する方法が包含される。

【0035】

別段の断りがない限り、本発明は下記の定義を用いて説明される。

【0036】

「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、F、Cl、BrおよびIを含む。

30

【0037】

「アルキル」という用語は、指定数の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐の構造およびそれらの組合せを意味する。そこで例えば、C₁₋₆アルキルには、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、s-およびt-ブチル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、1,1-ジメチルエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルなどがある。

【0038】

「アルコキシ」という用語は、指定数の炭素原子を有する直鎖、分岐または環状の形態のアルコキシ基を意味する。例えばC₁₋₆アルコキシには、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなどがある。

40

【0039】

「アルキルチオ」という用語は、直鎖、分岐または環状の形態を有する指定数の炭素原子を有するアルキルチオ基を意味する。例えばC₁₋₆アルキルチオには、メチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオなどがある。

【0040】

「アルケニル」という用語は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有し、水素が別の炭素-炭素二重結合によって置き換わっていても良い指定数の炭素原子の直鎖または分岐構造およびそれらの組合せを意味する。例えばC₂₋₆アルケニルには、エテニル、プロペニル、1-メチルエテニル、ブテニルなどがある。

【0041】

50

「アルキニル」という用語は、少なくとも 1 個の炭素 - 炭素三重結合を有する指定数の炭素原子の直鎖または分岐構造およびそれらの組合せを意味する。例えば $C_3 \sim 6$ アルキニルには、プロペニル、1 - メチルエテニル、ブテニルなどがある。「シクロアルキル」という用語は、直鎖または分岐の構造との組合せであっても良い指定数の炭素原子を有する単環式、二環式または三環式構造を意味する。シクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘプチル、アダマンチル、シクロドデシルメチル、2 - エチル - 1 - ビシクロ [4 . 4 . 0] デシルなどがある。

【 0 0 4 2 】

「アリール」という用語は、単環式または二環式芳香族環系と定義され、例えばフェニル、ナフチルなどを含む。

10

【 0 0 4 3 】

「アラルキル」という用語は、アルキル水素原子の一つに置換された上記で定義のアリール基を有する炭素原子数 1 ~ 6 個の上記で定義のアルキルを意味し、例えばベンジルなどがある。

【 0 0 4 4 】

「アラルケニル」という用語は、アルケニル水素原子の一つに置換された上記で定義のアリール基を有する炭素原子数 2 ~ 6 個の上記で定義のアルケニルを意味し、例えばフェネテニルなどがある。

【 0 0 4 5 】

「アラルキニル」という用語は、アルキニル水素原子の一つに置換された上記で定義のアリール基を有する炭素原子数 2 ~ 6 個の上記で定義のアルキニルを意味し、例えばフェネチニルなどがある。

20

【 0 0 4 6 】

「アリールオキシ」という用語は、酸素原子によって分子に結合した上記で定義のアリール基 (アリール - O) を意味し、例えばフェノキシ、ナフトキシなどがある。

【 0 0 4 7 】

「アラルコキシ」という用語は、酸素原子によって分子に結合した上記で定義のアラルキル基 (アラルキル - O) を意味し、例えば、ベンジルオキシなどがある。

【 0 0 4 8 】

「アリールチオ」という用語は、硫黄原子によって分子に結合した上記で定義のアリール基 (アリール - S) と定義され、例えばチオフェノキシ、チオナフトキシなどがある。

30

【 0 0 4 9 】

「アロイル」という用語は、カルボニル基によって分子に結合した上記で定義のアリール基 (アリール - C (O) -) を意味し、例えばベンゾイル、ナフトイルなどがある。

【 0 0 5 0 】

「アロイルオキシ」という用語は、酸素原子によって分子に結合した上記で定義のアロイル基 (アロイル - O) を意味し、例えば、ベンゾイルオキシまたはベンゾキシ、ナフトイルオキシなどがある。

【 0 0 5 1 】

上記の全ての定義について、ある基についての各言及は、本明細書で言及される場合には同一の基についての他の全ての言及から独立したものである。例えば、 R^1 および R^2 の両方がアリールである場合、アリールの定義は互いに独立であり、 R^1 および R^2 は異なるアリール基、例えばフェニルおよびナフチルであることができる。

40

【 0 0 5 2 】

「アリールスルホニルアルキル」という用語は、1 ~ 6 個の炭素原子を有する上記で定義のアルキル基に連結したスルホニル基に連結した上記で定義のアリールを意味し、フェニルスルホニルメチルなどがある。

【 0 0 5 3 】

「治療」という用語は、患者を治療してその患者における疾患または状態の徴候および症状を緩和することだけでなく、無症候の患者を予防的に処置して疾患または状態の発症

50

を予防することならびに疾患および状態の進行を予防、遅延または逆転させることも含む。「治療上有効な量」という用語は、研究者、獣医、医師その他の臨床関係者が追求する組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を誘発する薬剤または医薬の量を意味する。その用語はまた、研究者、獣医、医師その他の臨床関係者が組織、系、動物またはヒトで予防しようとしている生物学的または医学的事象の発生を防止またはリスク低下する医薬の量をも含む。

【 0 0 5 4 】

以下の略称は、下記に示した意味を有する。

【 0 0 5 5 】

9 - B B N = 9 - ボラビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン、
 B O P = ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ - トリス (ジメチルアミノ) - ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート、
 デス - マーチンペルヨージナン = [1 , 1 , 1 - トリス (アセチルオキシ) - 1 , 1 - ジヒドロ - 1 , 2 - ベンゾヨードキソール - 3 - (1 H) - オン]、
 d b a = ジベンジリデンアセトン、
 D I E A = ジイソプロピルエチルアミン (ヒューニツヒ塩基)、
 D M A C = N , N - ジメチルアセトアミド、
 D M A P = 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン、
 D M E = エチレングリコールジメチルエーテル、
 D M F = N , N - ジメチルホルムアミド、
 D M S O = ジメチルスルホキシド、
 d p p f = 1 , 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン、
 E = トランソイド、
 H M P A = ヘキサメチルホスホルアミド、
 H O B t = 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール、
 H P L C = 高速液体クロマトグラフィー、
 L C M S = タンデム H P L C とそれに続く M S、
 M S = 質量分析スペクトラム (または質量分析)、
 M s C l = メタンスルホニルクロライド、
 N = 窒素置換、
 N B S = N - ブロモコハク酸イミド、
 N M R = 核磁気共鳴、
 N S A I D = 非ステロイド系抗炎症薬、
 T F A = トリフルオロ酢酸、
 T H F = テトラヒドロフラン、
 T L C = 薄層クロマトグラフィー、
 Z = シソイド。

【 0 0 5 6 】

アルキル基略称

n = ノルマル、
 M e = メチル、
 E t = エチル、
 n - P r = ノルマルプロピル、
 i - P r = イソプロピル、
 n - B u = ノルマルブチル、
 i - B u = イソブチル、
 s - B u = セカンダリーブチル、
 t - B u = (t e r t) またはターシャリーブチル。

【 0 0 5 7 】

c - P r = シクロプロピル、

c - B u = シクロブチル、
c - P e n = シクロペンチル、
c - H e x = シクロヘキシル。

【 0 0 5 8 】

本明細書に記載の化合物の一部は、1以上の不斉中心を有することから、ジアステレオマーおよび光学異性体を生じる。本発明は、そのようなジアステレオマーならびにそれらのラセミ体および分割されてエナンチオマー的に純粋なものならびにそれらの製薬上許容される塩を包含するものである。

【 0 0 5 9 】

本明細書に記載の化合物の一部は、オレフィン性二重結合を有することができ、別段の断りがない限り、EおよびZの両方の幾何異性体を含むものである。

10

【 0 0 6 0 】

本発明の医薬組成物は、有効成分としての式Iの化合物またはその製薬上許容される塩を含み、製薬上許容される担体および適宜に他の治療成分を含むこともできる。「製薬上許容される塩」という用語は、無機塩基および有機塩基などの製薬上許容される無毒性の塩基から製造される塩を指す。無機塩基から誘導される塩には、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、第二マンガン塩、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの塩などがある。特に好ましいものは、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩およびナトリウム塩である。製薬上許容される有機無毒性塩基から誘導される塩には、1級、2級および3級アミン類、天然置換アミン類などの置換アミン類、環状アミン類および塩基性イオン交換樹脂の塩などがあり、例を挙げるとアルギニン、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、ポリアミン樹脂類、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、トロメタミンの塩などがある。

20

【 0 0 6 1 】

本発明の化合物が塩基性である場合、無機酸および有機酸などの製薬上許容される無毒性酸から塩を製造することができる。そのような酸には、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、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、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、パラ - トルエンスルホン酸などがある。特に好ましいものは、クエン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸および酒石酸である。

30

【 0 0 6 2 】

下記の治療方法の説明において、式Iの化合物についての言及は、製薬上許容される塩をも含むものであることは明らかであろう。

【 0 0 6 3 】

式Iの化合物の予防用量または治療用量の大きさは、当然のことながら、治療対象の状態の性質および重度、ならびに式Iの特定の化合物およびその投与経路に応じて変動するものである。それはまた、個々の患者の年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与時刻、排泄速度、薬剤併用および応答に応じて変動する。一般に、哺乳動物の体重1kg当たり約0.001mg ~ 約100mg、好ましくは約0.01mg ~ 約10mg/kgの1日用量とする。他方、場合によっては、これらの範囲外の用量を用いる必要がある場合がある。

40

【 0 0 6 4 】

担体材料と組み合わせて単一用量を与えることができる有効成分の量は、処置を受ける宿主および特定の投与形態に応じて変動するものである。例えば、ヒトの経口投与用の製

50

剤は、適切かつ簡便な量の担体材料との混合で、活性薬剤約 0.5 mg ~ 約 5 g を含むことができ、担体材料の量は組成物全体の約 5 % ~ 約 95 % で変動し得る。単位製剤は概して、有効成分約 1 mg ~ 約 2 g、代表的には 25 mg、50 mg、100 mg、200 mg、300 mg、400 mg、500 mg、600 mg、800 mg または 1000 mg を含む。治療に関しての「有効量」とは、望ましい薬理効果と望ましくない副作用の間で最大の指数を誘発する薬剤または医薬の至適量を指す。

【0065】

糖質コルチコイド受容体介在疾患の治療において、式 I の化合物は、従来の無毒性で製薬上許容される担体、補助剤および媒体を含む単位製剤で、経口投与、局所投与、非経口投与、吸入噴霧または直腸投与することができる。本明細書で使用される非経口という用語は、皮下注射、静脈注射、筋肉注射、胸骨内注射あるいは注入法を含むものである。マウス、ラット、ウマ、ウシ、ヒツジ、イヌ、ネコなどの温血動物の治療以外に、本発明の化合物はヒトの治療において有効である。

【0066】

上記有効成分を含む医薬組成物は、例えば錠剤、トローチ、ロゼンジ剤、液剤、水系もしくは油系の懸濁液、分散性粉剤もしくは粒剤、乳濁液、硬もしくは軟カプセル、シロップまたはエリキシル剤などの経口使用に好適な製剤とすることができる。経口用組成物は、医薬組成物製造に関して当業界で公知のいずれかの方法に従って調製することができる。そのような組成物には、甘味剤、香味剤、着色剤および保存剤からなる群から選択される 1 以上の薬剤を含有させて、医薬的に見た目が良く、風味の良い製剤を提供することができる。錠剤は、錠剤製造に好適な無毒性で製薬上許容される賦形剤との混合で、上記有効成分を含有する。その賦形剤としては、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳糖、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；例えばコーンスターチもしくはアルギン酸などの造粒剤および崩壊剤；例えばデンプン、ゼラチンもしくはアカシアなどの結合剤；ならびに例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸もしくはタルクなどの潤滑剤などがあり得る。錠剤は未コーティングとすることができるか、あるいは公知の方法によってコーティングを施して、消化管における崩壊および吸収を遅延させ、それによって比較的長期間にわたって持続的作用を提供させることができる。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの遅延材料を用いることができる。その材料は米国特許 4256108 号、同 4166452 号および同 4265874 号に記載の方法によってコーティングして、徐放用の浸透性治療錠剤を形成することもできる。

【0067】

経口用製剤は、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはカオリンなどの不活性固体希釈剤と前記有効成分を混合した硬ゼラチンカプセルとして、あるいはプロピレングリコール、PEG 類およびエタノールなどの水混和性溶媒または例えば落花生油、液体パラフィンもしくはオリーブ油などのオイル媒体と上記有効成分とを混合した軟ゼラチンカプセルとしても提供することができる。

【0068】

水系懸濁液は、水系懸濁液の製造に好適な賦形剤との混合で活性材料を含有する。そのような賦形剤は、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガcant ガムおよびアカシアガムなどの懸濁剤であり；分散剤もしくは湿展剤は、例えばレシチンなどの天然ホスファチド、または例えばステアリン酸ポリオキシエチレンなどの脂肪酸とアルキレンオキサイドとの縮合生成物、または例えばヘプタデカエチレンオキシセタノールなどの長鎖脂肪族アルコールとエチレンオキサイドとの縮合生成物、またはモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトールなどの脂肪酸とヘキシトールから誘導される部分エステルとエチレンオキサイドとの縮合生成物、または例えばモノオレイン酸ポリエチレンソルビタンなどの脂肪酸と無水ヘキシトールから誘導される部分エステルとエチレンオキサイドとの縮合生成物などがあり得る。水系懸濁液は、p - ヒドロキシ安息香

酸エチルまたは n - プロピルなどの 1 以上の保存剤、1 以上の着色剤、1 以上の香味剤、ならびにショ糖、サッカリンもしくはアスパルテームなどの 1 以上の甘味剤を含有することもできる。

【0069】

油系懸濁液は、有効成分を、落花生油、オリーブ油、ゴマ油またはヤシ油などの植物油、あるいは液体パラフィンなどの鉱物油に懸濁させることで製剤することができる。油系懸濁液には、例えば蜜蝋、固形パラフィンまたはセチルアルコールなどの増粘剤を含有させることができる。上記のものなどの甘味剤および香味剤を加えて、風味の良い経口製剤を提供することができる。このような組成物は、アスコルビン酸などの酸化防止剤を加えることで防腐することができる。

10

【0070】

水の添加による水系懸濁液の調製に好適な分散性粉体および顆粒は、分散剤もしくは湿展剤、懸濁剤および 1 以上の保存剤との混合で有効成分を提供するものである。好適な分散剤もしくは湿展剤および懸濁剤の例としては、すでに上述したものがある。例えば甘味剤、香味剤および着色剤などの別の賦形剤も存在させることができる。

【0071】

本発明の医薬組成物は、水中油型乳濁液の剤型とすることもできる。その油相は、例えばオリーブ油もしくは落花生油などの植物油または例えば液体パラフィンなどの鉱物油あるいはこれらの混合物とすることができる。好適な乳化剤としては、例えば大豆レシチンなどの天然ホスファチド、ならびに例えばモノオレイン酸ソルビタンなどの脂肪酸および無水ヘキシトールから誘導されるエステルもしくは部分エステル、ならびに例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンなどの前記部分エステルとエチレンオキサイドとの縮合生成物があり得る。乳濁液はさらに、甘味剤および香味剤を含有することもできる。

20

【0072】

シロップおよびエリキシル剤は、例えばグリセリン、プロピレングリコール、ソルビトールまたはショ糖などの甘味剤を加えて製剤することができる。そのような製剤には、粘滑剤、保存剤および香味剤ならびに着色剤を含有させることもできる。その医薬組成物は、無菌の注射用水系もしくは油系懸濁液の形態とすることができる。この懸濁液は、上述した好適な分散剤もしくは湿展剤および懸濁剤を用いて、公知の技術に従って製剤することができる。その無菌注射製剤は、例えば 1, 3 - ブタンジオール溶液として、無毒性で非経口的に許容される希釈剤もしくは溶媒中での無菌注射溶液もしくは懸濁液とすることもできる。使用可能な許容される媒体および溶媒には、水、リンゲル液および等張性塩化ナトリウム溶液などがある。エタノール、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコール類などの共溶媒も使用可能である。さらに従来のように、溶媒もしくは懸濁媒体として、無菌の固定油を用いる。それに関しては、合成モノもしくはジグリセリド等のいかなる銘柄の固定油も使用可能である。さらに、注射剤の製剤には、オレイン酸などの脂肪酸が用いられる。

30

【0073】

式 I の化合物は、その薬剤の直腸投与用の坐剤の形態で投与することもできる。そのような組成物は、常温で固体であるが直腸温度では液体であることから、直腸で融解して上記薬剤を放出する好適な非刺激性の賦形剤と薬剤とを混和することで調製することができる。そのような材料には、カカオバターおよびポリエチレングリコール類がある。

40

【0074】

局所投与用には、式 I の化合物を含むクリーム、軟膏、ゲル、液剤または懸濁液などを用いる（その投与法に関して、局所投与は含嗽液およびうがい剤を含むものとする）。局所製剤は通常、医薬担体、共溶媒、乳化剤、透過増強剤、保存系および皮膚緩和剤からなるものとすることができる。

【0075】

式 I の化合物が選択的に糖質コルチコイド受容体を調節する能力によって、その化合物

50

は各種の炎症および自己免疫性の疾患および状態を治療、予防または進行逆転させる上で有用となる。従って本発明の化合物は、炎症、組織拒絶、自己免疫、白血病およびリンパ腫などの各種悪性腫瘍、クッシング症候群、急性副腎不全症、先天性副腎過形成、リウマチ熱、結節性多発動脈炎、肉芽腫性多発動脈炎、骨髓細胞系の障害、免疫増殖/アポトーシス、HPA軸の抑制および調節、高コルチゾール血症、卒中および脊髄損傷、高カルシウム血症、高脂血症、急性副腎不全症、慢性原発性副腎不全症、続発性副腎不全症、先天性副腎過形成、脳浮腫、血小板減少症、リトル病、肥満および代謝症候群という疾患または状態の治療、予防または改善において有用である。

【0076】

本発明の化合物はまた、炎症性腸疾患、全身エリテマトーデス、結節性多発動脈炎、ヴェグナー肉芽腫症、巨大細胞性動脈炎、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、ブドウ膜炎、花粉症、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、脈管神経症性浮腫、慢性閉塞性肺疾患、喘息、腱炎、滑液囊炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、自己免疫慢性活動性肝炎、臓器移植、肝炎および肝硬変などの全身炎症が関与する疾患状態の治療、予防または進行逆転においても有用である。

【0077】

本発明の化合物は、炎症性禿髪症、脂肪織炎、乾癬、円盤状エリテマトーデス、炎症性膿疱、アトピー性皮膚炎、壊疽性膿皮症、尋常性天疱瘡、ブフラウス(bullous)類天疱瘡、全身エリテマトーデス、皮膚筋炎、妊娠性疱疹、好酸球性筋膜炎、再発性多発性軟骨炎、炎症性脈管炎、サルコイドーシス、スウィート病、I型反応性癩病、毛細管血管腫、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、扁平苔癬、剥脱性皮膚炎、結節性紅斑、アクネ、男性型多毛症、中毒性表皮壊死症、多形性紅斑、皮膚T細胞性リンパ腫などの各種の局所疾患の治療、予防または進行逆転において有用である。

【0078】

本発明の化合物は、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、細胞アポトーシスおよびカポジ肉腫など(これに限定されるものではない)の癌に関連する疾患状態の治療、予防または進行逆転、免疫系の活性化および調節、炎症応答の脱感作、IEL-I発現、ナチュラルキラー細胞形成、リンパ球性白血病、ならびに色素性網膜炎の治療においても有用である。認知および行動プロセスも糖質コルチコイド療法に対して感受性であり、その場合には拮抗薬が認知パフォーマンス、記憶および学習増進、抑鬱、耽溺、気分障害、慢性疲労症候群、精神分裂病、卒中、睡眠障害および不安などのプロセスの治療において有用である可能性がある。

【0079】

本発明はまた、糖質コルチコイド受容体介在疾患の治療方法において、そのような治療を必要とする患者に対して、式Iの化合物および1種類またはさらに別の薬剤を併用投与する段階を有する方法も包含する。喘息または慢性閉塞性肺疾患の治療または予防では、式Iの化合物を、
- 作働薬(例:サルメテロール)、テオフィリン、抗コリン作用薬(例:アトロピンおよび臭化イプラトロピウム)、クロモリン、ネドクロミルおよびロイコトリエン調節剤(例:モンテルカスト)からなる群から選択される1以上の薬剤と併用することができる。炎症の治療または予防においては、式Iの化合物を、アセチルサリチル酸などのサリチル酸化合物、インドメタシン、スリダク、メフェナム酸、メクロフェナム酸、トルフェナム酸、トルメチン、ケトロラク、ジクロフェナク、イブプロフェン、ナプロキセン、フェンプロフェン、ケトプロフェン、フルルビプロフィン(flurbiprofen)およびオキサプロジンなどの非ステロイド系抗炎症薬、エタネルセプトおよびインフリキシマブなどのTNF阻害薬、アナキンラ(anakinra)などのIL-1受容体拮抗薬、メトトレキサート、レフルノミド、アザチオプリンおよびシクロスポリンなどの細胞傷害剤または免疫抑制剤、金化合物、ヒドロキシクロロキンまたはスルファサラジン、ペニシラミン、ダルブフェロンおよびp38キナーゼ阻害薬のうちの1以上と併用することができる。式Iの化合物は、アレンドロネートなどのビスフェートと併用して、糖質コルチコイド介在疾患を治療し、同時に破骨細胞介在骨吸収を阻害することも

10

20

30

40

50

できる。

【 0 0 8 0 】

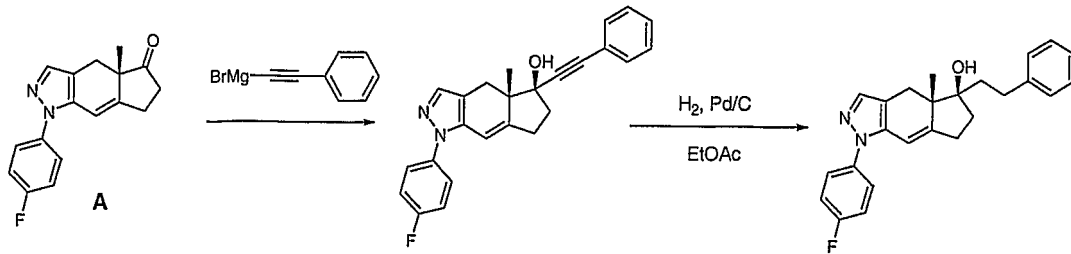
合成方法

本発明の化合物は、下記の反応図式によって製造される。置換基はいずれも、別段の断りがない限り上記で定義の通りである。

【 0 0 8 1 】

【 化 1 7 】

図式1

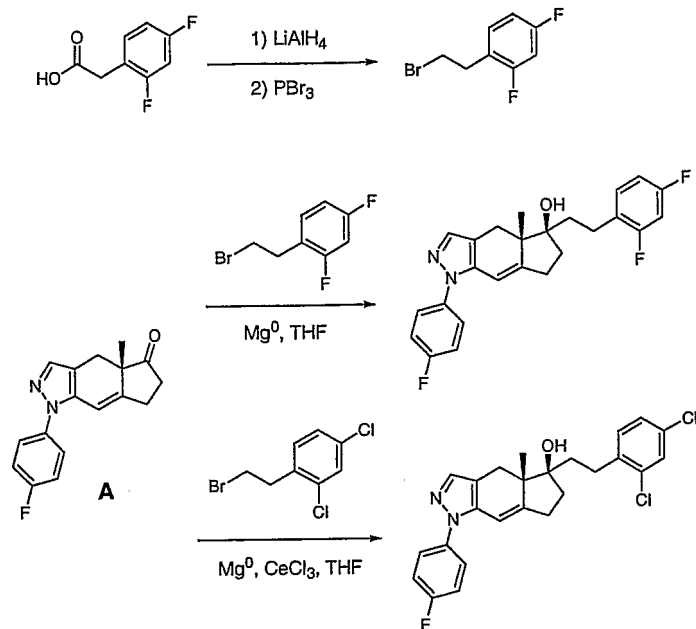


10

【 0 0 8 2 】

【 化 1 8 】

図式2



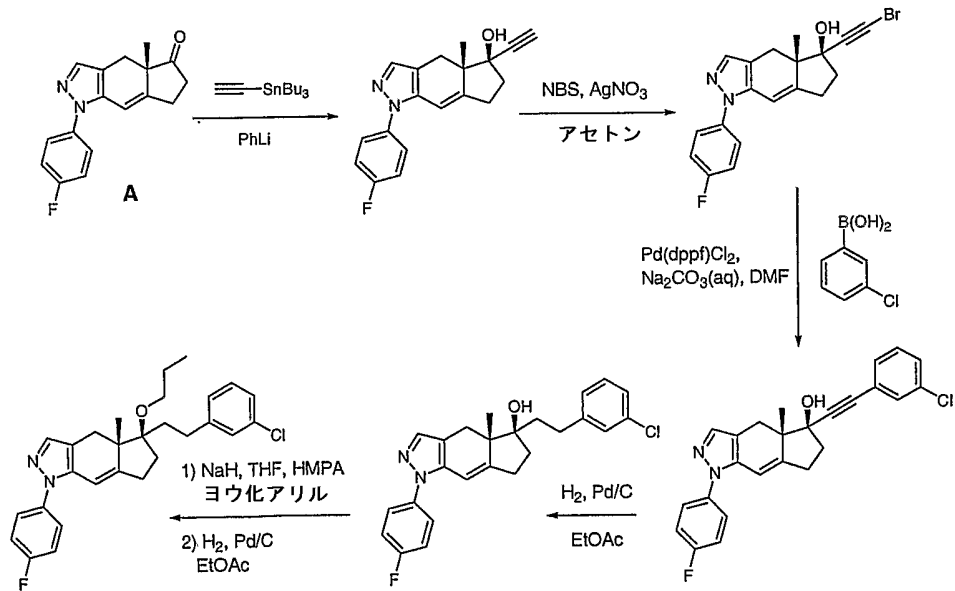
20

30

【 0 0 8 3 】

【化19】

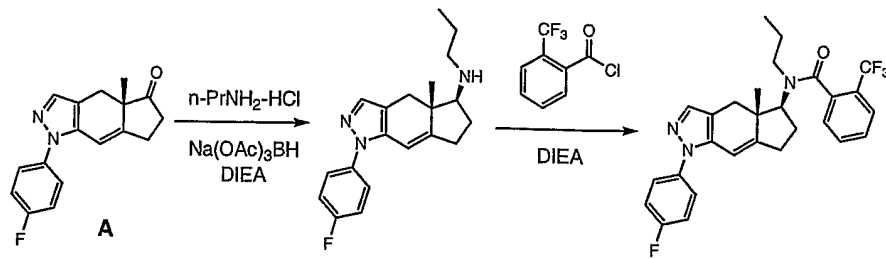
図式3



【0084】

【化20】

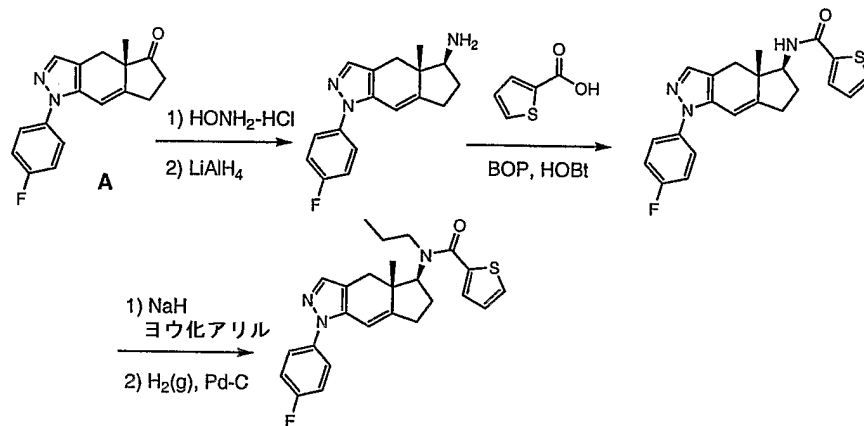
図式4



【0085】

【化21】

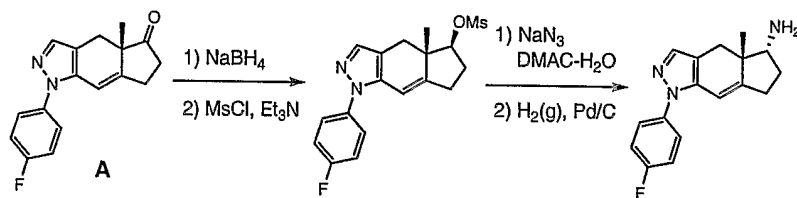
図式5



【0086】

【化 2 2】

図式6

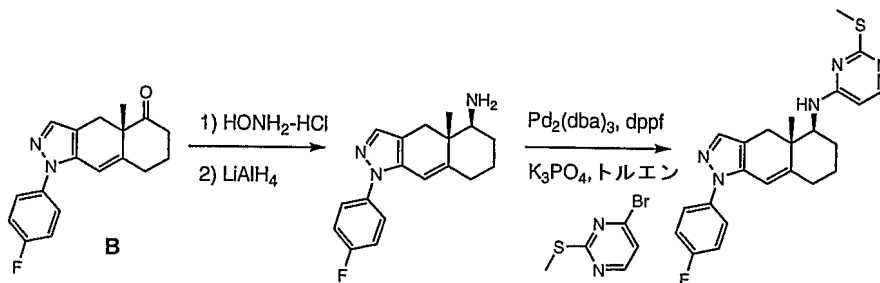


【 0 0 8 7】

【化 2 3】

10

図式7

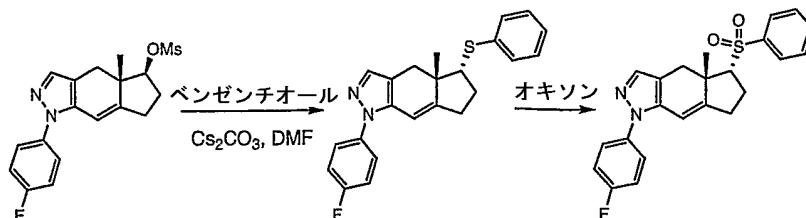


20

【 0 0 8 8】

【化 2 4】

図式8



30

【 0 0 8 9】

代表例

以下、実施例によって本発明を説明するが、本発明はそれらによって限定されるものではない。下記において、別段の断りがない限り、

- (i) 操作はいずれも室温または环境温度、すなわち 18 ~ 25 の範囲で行った。
- (ii) 溶媒の留去は、浴温 60 以下にて減圧下で (600 ~ 4000 パスカル: 4 . 5 ~ 30 mmHg)、ロータリーエバポレータを用いて行った。

【 0 0 9 0】

- (iii) 反応の経過は TLC および / または LCMS によって追跡し、反応時間は例示のみを目的として示している。

40

【 0 0 9 1】

- (iv) 全ての最終生成物の構造および純度は、TLC、HPLC、MS または NMR スペクトル測定という技術のうちの少なくとも 1 種類によって確認した。

【 0 0 9 2】

- (v) 収率が与えられている場合、それは例示のみを目的としたものである。

【 0 0 9 3】

- (vi) NMR データが列記されている場合、それは主要な判定に役立つプロトンについてのデルタ () 値で示されており、指定の溶媒を用いて 500 MHz または 600 MHz で測定された、内部標準としてのテトラメチルシラン (TMS) に対する百万分率 (ppm) で示している。シグナルの形状に関して使用される従来の略称は、s : 一重線、

50

d : 二重線、t : 三重線、m : 多重線、br : 広い線などである。さらに、「Ar」は芳香族シグナルを意味する。

【0094】

(vii) 化学的な記号は、それらの通常の意味を有する。v (容量)、w (重量)、b.p. (沸点)、m.p. (融点)、L (リットル)、mL (ミリリットル)、g (グラム)、mg (ミリグラム)、mol (モル)、mmol (ミリモル)、eq (当量)、IC₅₀ (可能な最大阻害の50%を生じるモル濃度)、μM (マイクロモル)、nM (ナノモル) という略称も用いている。

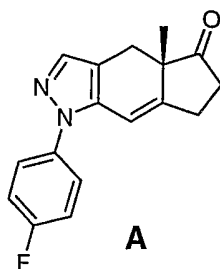
【0095】

製造例

化合物 A

【0096】

【化25】



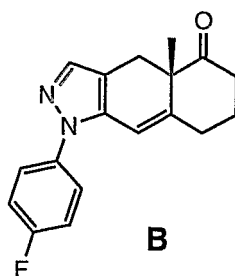
化合物 A を、化合物 B の製造について以下に記載のものと同じ反応手順および方法に従って、公知のハジヨス - パリッシュ (Hajos - Parrish) ケトン (J. Org. Chem. 1974, 39 (12), 1612 - 1621) から製造した。

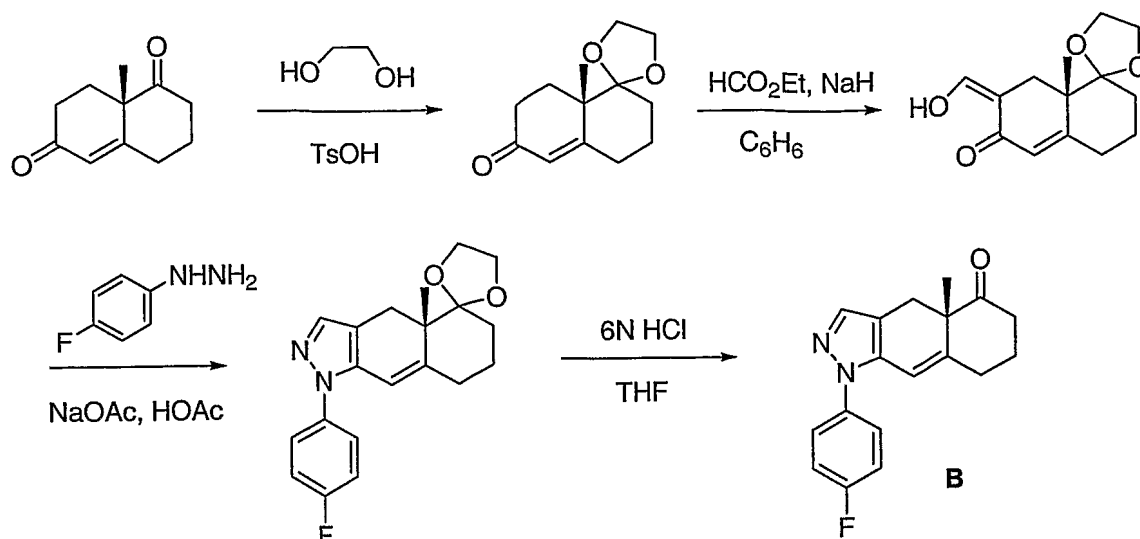
【0097】

化合物 B

【0098】

【化26】





10

【 0 0 9 9 】

段階 1

4 モレキュラーシーブス (約 5 g) および p - トルエンスルホン酸 (5.34 g、28.05 mmol) を、公知のビーランド - ミーシャー (Wieland - Miescher) ケトン (5 g、28.05 mmol) (Org. Synth. 1961, 41, 38; CV - 5, 486) のエチレングリコール (140 mL) 溶液に加えた。室温で 23 分間攪拌後、反応液を氷水 / 飽和 NaHCO₃ 水溶液 (150 mL) の 2 : 1 混合物にゆっくり投入した。反応液を EtOAc で抽出し (100 mL で 4 回)、合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して (0 % から 40 % EtOAc / ヘキサン)、ケタール 5.77 g (93 %) を白色固体として得た。LCMS = 223; (M + 1)⁺。 ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 5.83 (広い d, J = 1.8 Hz, 1 H)、4.43 ~ 3.94 (m, 4 H)、2.49 ~ 2.40 (m, 3 H)、2.39 ~ 2.27 (m, 2 H)、1.95 ~ 1.88 (m, 1 H)、1.84 ~ 1.78 (m, 1 H)、1.76 ~ 1.64 (m, 3 H)、1.37 (s, 3 H)。

20

30

【 0 1 0 0 】

段階 2

前記ケタールの脱水ベンゼン (200 mL) 溶液を冷却し (-40 °C)、それにギ酸エチル (7.36 mL、86.48 mmol) および水素化ナトリウム (鉱油中 60 % 懸濁液; 3.46 g、86.48 mmol) を加えた。MeOH (450 mL) を 15 分間かけて滴下し、反応液を昇温させて室温とした。3 時間攪拌後、反応液を冷却して 0 °C とし、H₂O 50 mL を加えた。得られた 2 相系を振盪し、有機層を H₂O で洗浄した (50 mL で 3 回)。合わせた水層をジエチルエーテル (100 mL) で洗浄し、飽和 KH₂PO₄ 水溶液で pH 5.5 ~ 6 の酸性とした。水層を EtOAc で抽出した (200 mL で 5 回)。合わせた抽出液を Na₂SO₄ で脱水し、減圧下に濃縮して、ヒドロキシケトン生成物 5.04 g (93 %) を橙赤色油状物として得た。LCMS = 251; (M + 1)⁺。

40

【 0 1 0 1 】

段階 3

前記ヒドロキシケトン (4.1 g、16.4 mmol) を氷酢酸 (40 mL) に溶かし、パラ - フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩 (2.8 g、17.22 mmol) および酢酸ナトリウム (1.41 g、17.22 mmol) を加えた。室温で 2 時間攪拌後、反応液を 10 % NaHCO₃ (1 リットル) にゆっくり投入し、EtOAc で抽出した (500 mL で 6 回)。合わせた抽出液をブライン (500 mL) で洗浄し、MgSO₄ で脱水

50

し、減圧下に濃縮した。粗取得物を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（10% EtOAc / ヘキサン）によって精製して、ピラゾールケタール 2.26 g（41%）を橙赤色固体として得た。LCMS = 421; (M + 1)⁺。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 7.47 ~ 7.44 (m, 2H)、7.43 (s, 1H)、7.18 ~ 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.16 ~ 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H)、6.22 (広い d, J = 2.2 Hz, 1H)、4.11 ~ 4.01 (m, 4H)、3.20 ~ 3.16 (d, J = 15.7 Hz, 1H)、2.54 ~ 2.51 (d, J = 16 Hz, 1H)、2.51 ~ 2.40 (m, 1H)、2.34 ~ 2.28 (m, 1H)、1.88 ~ 1.64 (m, 4H)、1.23 (s, 3H)。

【0102】

10

段階 4

前記ピラゾールケタール（2.26 g、6.65 mmol）を THF（65 mL）に溶かし、6N HCl（4.43 mL、26.6 mL）を加えた。反応液を 65 °C で 3.5 時間加熱し、10% NaHCO₃（150 mL）にゆっくり投入した。混合物を EtOAc で抽出し（250 mL で 4 回）、合わせた抽出液をブラインで洗浄し（200 mL で 2 回）、MgSO₄ で脱水し、減圧下に濃縮して、化合物 B 1.97 g（100%）を褐色油状物として得た。LCMS = 297; (M + 1)⁺。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 7.50 (s, 1H)、7.49 ~ 7.45 (m, 2H)、7.20 ~ 7.16 (m, 2H)、6.31 (広い d, J = 2 Hz, 1H)、2.96 ~ 2.88 (m, 2H)、2.72 ~ 2.62 (m, 2H)、2.59 ~ 2.53 (m, 2H)、2.14 ~ 2.80 (m, 1H)、1.75 ~ 1.64 (q t, J = 13.1 Hz, J = 4.3 Hz, 1H)、1.27 (s, 3H)。

20

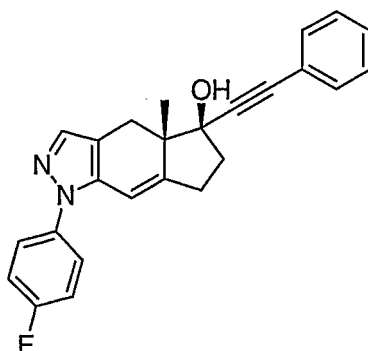
【実施例】

【0103】

（実施例 1）

【0104】

【化 27】



30

【0105】

化合物 A（1.0 g、3.53 mmol）を、アルゴン雰囲気下で脱水 THF 10 mL に溶かし、冷却して -50 °C とした。次に、4.0 当量のフェニルエチルマグネシウムブロマイド（1M THF 溶液、14.12 mmol、14 mL）を滴下した。得られた反応混合物を、6 時間かけて徐々に昇温させて 23 °C とした。飽和 NH₄Cl 水溶液 100 mL で反応停止し、塩化メチレンで抽出し（75 mL で 3 回）、得られた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去した。粗反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO₂、EtOAc / ヘキサン）によって精製して、所望の生成物を黄色泡状物として得た。生成物を ¹H NMR、HPLC および質量分析（m/z: 385 (M⁺ + 1)）によって特性決定した。

40

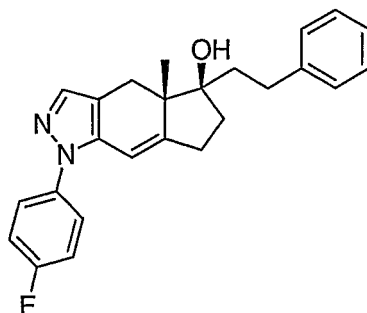
【0106】

（実施例 2）

【0107】

50

【化 2 8】



10

【0108】

実施例 1 (408 mg、1.41 mmol) を EtOAc 10 mL に溶かし、10% Pd/C (100 mg) を加えた。反応混合物を水素雰囲気 (1 気圧) 下に 20 分間攪拌してから、それをセライトで濾過し、EtOAc (50 mL) で洗浄し、減圧下に溶媒留去した。粗反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、アセトン/ヘキサン) によって精製して、所望の生成物を淡黄色泡状物として得た。生成物を ¹H NMR、HPLC および質量分析 (m/z : 389 (M⁺ + 1)) によって特性決定した。

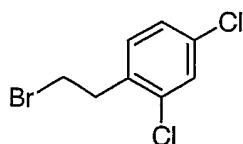
【0109】

化合物 I

【0110】

20

【化 2 9】



【0111】

2,4-ジクロロフェネチルアルコール (10 g、52.0 mmol) を塩化メチレン 100 mL に溶かし、窒素雰囲気下に 0℃ まで冷却し、1.5 当量の三臭化リン (1 M CH₂Cl₂、80 mmol、80 mL) を滴下した。得られた反応混合物を昇温させて 23℃ とし、2 時間攪拌してから、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 200 mL を非常にゆっくり加え、塩化メチレンで抽出した (150 mL で 2 回)。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去した。粗生成物を SiO₂ 層 (5% EtOAc/ヘキサン) によって精製して、2,4-ジクロロフェネチルブロマイドを得た。生成物を ¹H NMR および HPLC によって特性決定した。

30

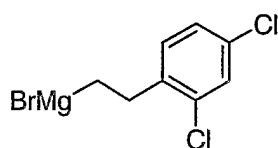
【0112】

化合物 I I

【0113】

【化 3 0】

40



【0114】

化合物 I (254 mg、1.0 mmol) を、アルゴン雰囲気下に THF 2 mL に溶かし、1.0 当量のマグネシウム削片 (24 mg、1 mmol) を加えた。得られた懸濁液を短時間加熱し、マグネシウムが全て反応し終わるまで攪拌した (2 時間)。その 0.5 M 2,4-ジクロロフェネチルマグネシウムブロマイド溶液を、実施例 3 の化合物を

50

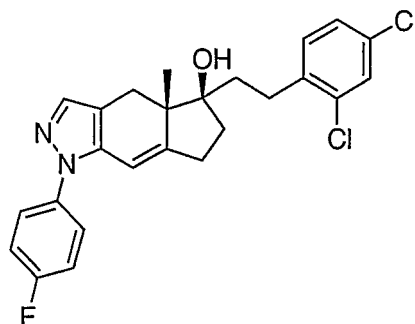
得るための次の変換で用いた。

【 0 1 1 5 】

(実施例 3)

【 0 1 1 6 】

【 化 3 1 】



10

【 0 1 1 7 】

化合物 A (1 0 0 m g 、 0 . 3 3 6 m m o l) を、アルゴン雰囲気下に脱水 T H F 2 m L に溶かし、3 . 0 当量の脱水 C e C l ₃ (1 . 0 m m o l 、 2 4 6 m g) を加え、得られた懸濁液を 2 3 で 3 0 分間超音波装置に入れ、次に攪拌した (1 時間) 。この反応混合物を冷却して - 3 0 とし、3 . 0 当量の化合物 I I の溶液 (0 . 5 M T H F 溶液、1 . 0 m m o l 、 2 m L) を加えた。得られた反応混合物を 1 5 時間かけて徐々に昇温させて 2 3 とした。1 N H C l 3 5 m L で反応停止し、塩化メチレンで抽出し (2 0 m L で 3 回) 、得られた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去した。粗反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (S i O ₂ 、 E t O A c / ヘキサン) によって精製して、所望の生成物を黄色泡状物として得た。生成物を ¹ H N M R 、 H P L C および質量分析 (m / z : 4 5 7 (M ⁺ + 1)) によって特性決定した。

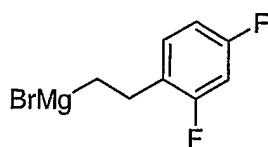
20

【 0 1 1 8 】

化合物 I I I

【 0 1 1 9 】

【 化 3 2 】



30

【 0 1 2 0 】

水素化リチウムアルミニウム (6 5 g) を、窒素雰囲気下に脱水 T H F (1 . 5 リットル) に懸濁させ、その混合物を 2 , 4 - ジフルオロフェニル酢酸 (1 6 9 g) の脱水 T H F (1 リットル) 溶液で 9 0 分間かけて 0 で処理した。反応混合物を 0 で 7 0 分間攪拌し、2 0 % (重量 / 体積比) K O H (水溶液) (3 4 0 m L) を 0 でゆっくり滴下することで反応停止した。無機塩をハイフロ (H i f l o) (2 0 0 g) および M g S O ₄ (2 0 0 g) で濾過し、酢酸エチル (2 0 0 g) で洗浄し、濾液を減圧下に濃縮して、2 , 4 - ジフルオロフェネチルアルコールを得た。そのアルコールを、化合物 I および I I について記載の方法と同様にして、それぞれ臭素化し、グリニャル塩に変換した。その 0 . 5 M 2 , 4 - ジフルオロフェネチルマグネシウムプロマイド溶液を、実施例 4 の化合物を得るための下記の変換で用いた。

40

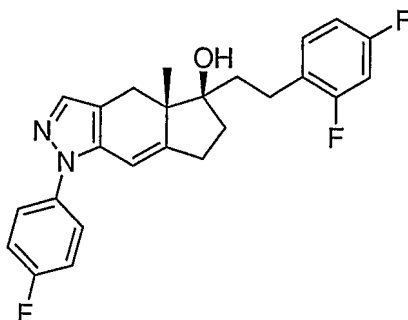
【 0 1 2 1 】

(実施例 4)

【 0 1 2 2 】

50

【化 3 3】



10

【0123】

化合物 A (200 mg、0.71 mmol) をアルゴン雰囲気下で脱水 THF 4 mL に溶かし、冷却して -30 とし、5.0 当量の化合物 III の溶液 (0.5 M THF 溶液、3.54 mmol、7 mL) を加えた。得られた反応混合物を 15 時間かけて徐々に昇温させて 23 とした。飽和 NH₄Cl 水溶液 50 mL で反応停止し、塩化メチレンで抽出し (30 mL で 3 回)、得られた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去した。粗反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、Et₂O / ヘキサン) によって精製して、所望の生成物を黄褐色泡状物として得た。生成物を ¹H NMR、HPLC および質量分析 (m/z : 425 (M⁺ + 1)) によって特性決定した。

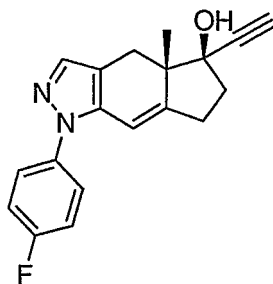
20

【0124】

(実施例 5)

【0125】

【化 3 4】



30

【0126】

トリブチルエチルスズ (6.73 mmol、16 mL) をアルゴン雰囲気下で脱水 THF 40 mL に溶かし、冷却して -80 とした。フェニルリチウム (1.8 M THF 溶液、56.73 mmol、32 mL) を加え、得られた反応混合物を 5 分間攪拌した。次に、化合物 A (4.0 g、14.18 mmol) の脱水 THF (40 mL) 溶液を滴下し、反応混合物を 3 時間かけて昇温させて 23 とした。飽和 NH₄Cl 水溶液 300 mL で反応停止し、塩化メチレンで抽出し (100 mL で 3 回)、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去した。粗反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc / ヘキサン) によって精製して、微量のトリブチルスズ生成物および少量の回収原料とともに、所望の脱スタニル化生成物を白色泡状物として得た。生成物を ¹H NMR、HPLC および質量分析 (m/z : 309 (M⁺ + 1)) によって特性決定した。

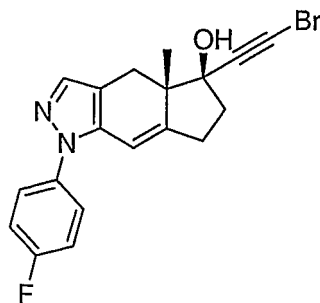
40

【0127】

(実施例 6)

【0128】

【化 3 5】



10

【0129】

実施例 5 の化合物 (4 . 0 g 、 1 3 . 0 5 m m o l) をアセトンに溶かし、N - プロモコハク酸イミド (1 5 . 5 8 m m o l 、 2 . 8 g) および触媒量の $A g N O _ 3$ (5 0 m g) を加えた。2 . 5 時間後、追加の N - プロモコハク酸イミド (2 5 0 m g) を加えた。1 時間後、反応が完結し、反応混合物を $H _ 2 O$ 3 0 0 m L で希釈し、E t O A c で抽出し (1 0 0 m L で 3 回) 、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去した。粗反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ($S i O _ 2$ 、アセトン / ヘキサン) によって精製して、所望の生成物を白色固体として得た。生成物を $^1 H$ N M R 、H P L C および質量分析 (m / z : 3 8 9 ($M ^ + + 1$)) によって特性決定した。

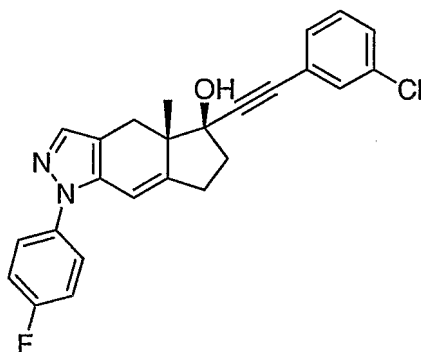
【0130】

20

(実施例 7)

【0131】

【化 3 6】



30

【0132】

実施例 6 の化合物 (4 . 7 6 g 、 1 2 . 3 3 m m o l) をアルゴン雰囲気下で脱気 D M F 8 0 m L に溶かし、3 . 0 当量の脱気 $N a _ 2 C O _ 3$ 水溶液 (2 M 、 3 7 . 0 m m o l 、 1 8 m L) 、1 . 5 当量の 3 - クロロフェニルボロン酸 (1 8 . 4 9 m m o l 、 3 . 0 g) 、およびジクロロ [1 , 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) 塩化メチレン付加物 (5 0 0 m g) を加えた。得られた懸濁液を 9 0 で 2 時間加熱し、 $H _ 2 O$ 4 0 0 m L を加えることで反応停止した。混合物を塩化メチレンで抽出し (2 0 0 m L で 3 回) 、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去した。粗反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ($S i O _ 2$ 、E t O A c / ヘキサン) によって精製して、所望の生成物を明橙赤色油状物として得た。生成物を $^1 H$ N M R 、H P L C および質量分析 (m / z : 4 1 9 ($M ^ + + 1$)) によって特性決定した。

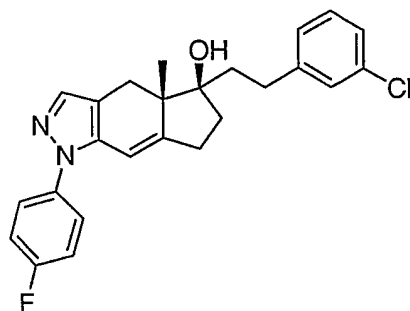
40

【0133】

(実施例 8)

【0134】

【化 37】



10

【0135】

実施例7の化合物(3.7g、8.88mmol)をEtOAc80mLに溶かし、10%Pd/C(600mg)を加えた。反応混合物を水素雰囲気(2気圧)下に6時間攪拌してから、それをセライトで濾過し、EtOAc(250mL)で洗浄し、減圧下に溶媒留去した。粗反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、アセトン/ヘキサン)によって精製して、所望の生成物を淡黄色泡状物として得た。生成物を¹H NMR、HPLCおよび質量分析(m/z: 423(M⁺+1))によって特性決定した。

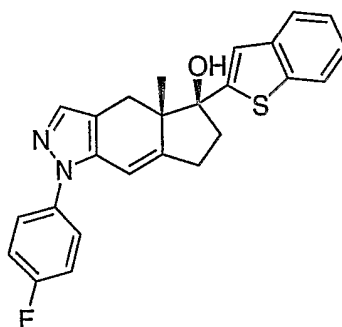
【0136】

(実施例9)

20

【0137】

【化 38】



30

【0138】

ベンゾチオフェン(3.0当量)を、アルゴン雰囲気下に脱水THF 2mLに溶かし、冷却して-80とした。次に、3.0当量のn-ブチルリチウム(1.6M THF溶液、0.504mmol、0.32mL)を加えた。15分後、化合物A(50mg、0.168mmol)のTHF(1.0mL)溶液を滴下し、得られた反応混合物を6時間かけて徐々に昇温させて23とした。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液20mLで反応停止し、塩化メチレンで抽出し(15mLで3回)、有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去した。粗反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、EtOAc/ヘキサン)によって精製して、所望の生成物を黄色泡状物として得た。生成物を、¹H NMR、HPLCおよび質量分析(m/z: 417(M⁺+1))によって特性決定した。

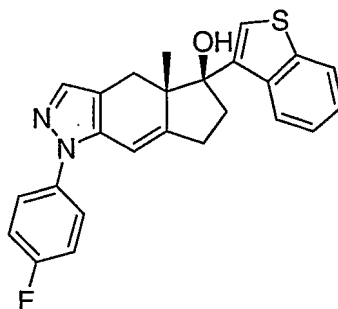
40

【0139】

(実施例10)

【0140】

【化 3 9】



10

【 0 1 4 1】

3 - プロモベンゾチオフェン (2.0 当量) を、アルゴン雰囲気下に脱水 THF 2 mL に溶かし、冷却して - 80 とし、4.0 当量の tert - ブチルリチウム (1.5 M THF、0.672 mmol、0.45 mL) を加えた。5 分後、化合物 A (50 mg、0.168 mmol) の THF (1.0 mL) 溶液を滴下し、得られた反応混合物を 6 時間かけて徐々に昇温させて 23 とした。反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 20 mL で反応停止し、塩化メチレンで抽出し (15 mL で 3 回)、有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去した。粗残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc / ヘキサン) によって精製して、所望の生成物を黄色泡状物として得た。生成物を ¹H NMR、HPLC および質量分析 (m/z : 417 (M⁺ + 1)) によって特性決定した。

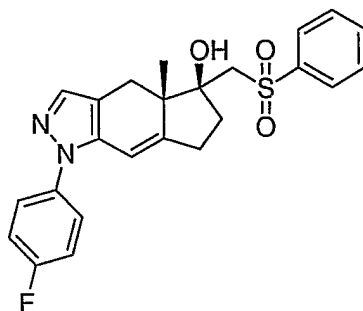
20

【 0 1 4 2】

(実施例 1 1)

【 0 1 4 3】

【化 4 0】



30

【 0 1 4 4】

メチルフェニルスルホン (3 当量) を、アルゴン雰囲気下に脱水 THF 1.5 mL に溶かし、冷却して - 10 とし、4.0 当量の n - ブチルリチウム (1.5 M THF 溶液、0.672 mmol、0.45 mL) を加えた。0 で 1 時間後、化合物 A (50 mg、0.168 mmol) の THF (1.0 mL) 溶液を滴下し、得られた反応混合物を 3 時間かけて徐々に昇温させて 23 とした。反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 20 mL で反応停止し、塩化メチレンで抽出し (15 mL で 3 回)、有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去した。粗残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc / ヘキサン) によって精製して、所望の生成物を黄色泡状物として得た。生成物を ¹H NMR、HPLC および質量分析 (m/z : 439 (M⁺ + 1)) によって特性決定した。

40

【 0 1 4 5】

(実施例 1 2 ~ 8 7)

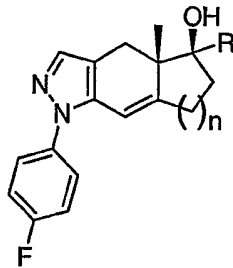
上記実施例に記載し、図式 1 ~ 3 に示した条件と同様の条件下で、下記の化合物を製造した。R = H である場合、化合物 A および B の水素化ホウ素ナトリウム還元を、下記の実

50

施例 2 1 0 に記載の方法に従って実施した。下記の実施例化合物は、 ^1H NMR、HPLC および質量分析によって特性決定した。

【 0 1 4 6 】

【 表 7 】



実施例	n	R 基	MS (m/z) (M ⁺ +1)
12	<u>1</u>	ビニル	311
13	<u>2</u>	ビニル	325
14	<u>1</u>	アリル	325
15	<u>2</u>	アリル	339
16	<u>1</u>	3-ブテニル	339
17	<u>2</u>	3-ブテニル	353
18	<u>2</u>	n-ブチル	355
19	<u>1</u>	n-ペンチル	355
20	<u>2</u>	n-ペンチル	369
21	<u>2</u>	n-ヘキシル	383
22	<u>1</u>	3-メチルブチル	355
23	<u>2</u>	3-メチルブチル	369
24	<u>1</u>	2-シクロヘキシルエチル	395
25	<u>2</u>	2-シクロヘキシルエチル	409
26	<u>1</u>	3, 3-ジメチルブチル	369
27	<u>2</u>	3, 3-ジメチルブチル	383
28	<u>1</u>	4-メチル-3-ペンテニル	367
29	<u>2</u>	4-メチル-3-ペンテニル	381
30	<u>1</u>	4, 4, 4-トリフルオロブチル	395
31	<u>2</u>	4, 4, 4-トリフルオロブチル	409
32	<u>1</u>	3, 4, 4-トリフルオロ-3-ブテニル	393
33	<u>2</u>	3, 4, 4-トリフルオロ-3-ブテニル	407
34	<u>1</u>	3-メトキシプロピル	357
35	<u>2</u>	3-メトキシプロピル	371
36	<u>2</u>	ベンジル	389
37	<u>2</u>	フェニル	375
38	<u>2</u>	フェネチル	403
39	<u>2</u>	3-フェニルプロピル	417
40	<u>1</u>	2-(2-クロロフェニル)エチル	423
41	<u>2</u>	2-(2-クロロフェニル)エチル	437
42	<u>2</u>	2-(3-クロロフェニル)エチル	437
43	<u>1</u>	2-(4-クロロフェニル)エチル	423
44	<u>2</u>	2-(4-クロロフェニル)エチル	437
45	<u>2</u>	2-(2, 4-ジクロロフェニル)エチル	471
46	<u>1</u>	2-(4-フルオロフェニル)エチル	407
47	<u>2</u>	2-(4-フルオロフェニル)エチル	421
48	<u>1</u>	2-(2, 5-ジフルオロフェニル)エチル	425

10

20

30

40

49	<u>1</u>	2- (2, 3-ジフルオロフェニル) エチル	425
50	<u>1</u>	2- (3, 5-ジフルオロフェニル) エチル	425
51	<u>1</u>	2- (4-メトキシフェニル) エチル	419
52	<u>2</u>	2- (4-メトキシフェニル) エチル	433
53	<u>1</u>	2- (2-ナフチル) エチル	439
54	<u>2</u>	2- (2-ナフチル) エチル	453
55	<u>2</u>	2- (2, 4-ジフルオロフェニル) エチル	439
56	<u>1</u>	2- (3- (トリフルオロメチル) フェニル) エチル	457
57	<u>2</u>	2- (3- (トリフルオロメチル) フェニル) エチル	471
58	<u>1</u>	2- (2-メトキシフェニル) エチル	419
59	<u>2</u>	2- (2-メトキシフェニル) エチル	433
60	<u>1</u>	2- (4-tert-ブチルフェニル) エチル	445
61	<u>2</u>	2- (4-tert-ブチルフェニル) エチル	459
62	<u>1</u>	2- (4-メチルフェニル) エチル	403
63	<u>2</u>	2- (4-メチルフェニル) エチル	417
64	<u>1</u>	2- (1-ナフチル) エチル	439
65	<u>2</u>	2- (1-ナフチル) エチル	453
66	<u>1</u>	2- (2-メチルフェニル) エチル	403
67	<u>2</u>	2- (2-メチルフェニル) エチル	417
68	<u>1</u>	2- (3-メチルフェニル) エチル	403
69	<u>2</u>	2- (3-メチルフェニル) エチル	417
70	<u>1</u>	2- (2-フルオロフェニル) エチル	407
71	<u>1</u>	2- (3-フルオロフェニル) エチル	407
72	<u>1</u>	2- (3, 4-ジクロロフェニル) エチル	458
73	<u>1</u>	2- (2-クロロ-4-フルオロフェニル) エチル	441
74	<u>1</u>	2- (3-チオフェネイル) エチル	395
75	<u>1</u>	3- (N-ピロリル) プロピル	392
76	<u>2</u>	3- (N-ピロリル) プロピル	406
77	<u>1</u>	E-2-フェニルエテニル	387
78	<u>2</u>	E-2-フェニルエテニル	401
79	<u>1</u>	Z-2-フェニルエテニル	387
80	<u>2</u>	Z-2-フェニルエテニル	401
81	<u>2</u>	2-フェニルエチニル	399
82	<u>1</u>	2- (2, 4-ジフルオロフェニル) エチニル	421
83	<u>1</u>	2- (2-チオフェネイル) エチル	395
84	<u>1</u>	2- (3, 4-ジフルオロフェニル) エチル	425
85	<u>1</u>	2- (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) エチ	443

		ル	
86	<u>2</u>	H	299
87	<u>1</u>	H	285

10

20

30

40

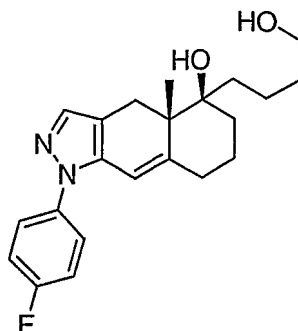
50

【 0 1 4 7 】

(実施例 8 8)

【 0 1 4 8 】

【 化 4 1 】



10

【 0 1 4 9 】

実施例 17 の化合物 (14 mg、0.039 mmol) を、アルゴン雰囲気下に THF 1.0 mL に溶かし、冷却して 0 とし、4.0 当量の 9-BBN (0.5 M THF 溶液、0.156 mmol、0.312 mL) を加えた。反応混合物を昇温させて 23 とし、15 時間攪拌してから、エタノール 1 mL、6 N NaOH 水溶液 0.052 mL、および 30% 過酸化水素水 0.1 mL を加えることで反応停止した。反応液を水 5.0 mL で希釈し、塩化メチレンで抽出し (4 mL で 3 回)、有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去した。粗残留物を分取薄層クロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc / ヘキサン) によって精製して所望の生成物を透明フィルム状物として得た。生成物を ¹H NMR、HPLC および質量分析 (m/z : 371 (M⁺ + 1)) によって特性決定した。

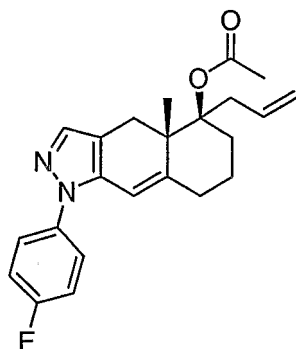
20

【 0 1 5 0 】

(実施例 8 9)

【 0 1 5 1 】

【 化 4 2 】



30

【 0 1 5 2 】

実施例 15 の化合物 (60 mg、0.178 mmol) を、アルゴン雰囲気下に THF 2.0 mL に溶かし、冷却して -10 とし、2.0 当量のメチルマグネシウムブロマイド (1.0 M THF 溶液、0.356 mmol、0.35 mL) を加えた。5 分後、無水酢酸 (0.267 mmol、0.25 mL) を加え、得られた反応混合物を昇温させて 65 とし、15 時間経過させた。飽和水溶液 NH₄Cl 10 mL で反応停止し、塩化メチレンで抽出し (10 mL で 3 回)、有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去した。粗反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc / ヘキサン) によって精製して、所望の生成物を白色泡状物として得た。生成物を ¹H NMR、HPLC および質量分析 (m/z : 381 (M⁺ + 1)) によって特性決定した。

40

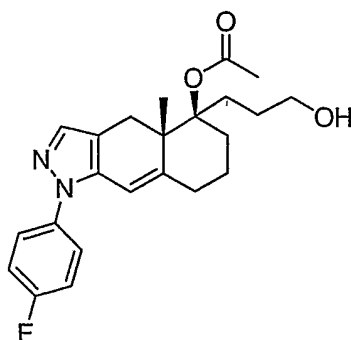
50

【 0 1 5 3 】

(実施例 9 0)

【 0 1 5 4 】

【 化 4 3 】



10

【 0 1 5 5 】

実施例 8 8 で記載の上記手順に従って、実施例 9 0 の化合物を実施例 8 9 の化合物から製造した。生成物を ^1H NMR、HPLC および質量分析 (m/z : 399 ($M^+ + 1$)) によって特性決定した。

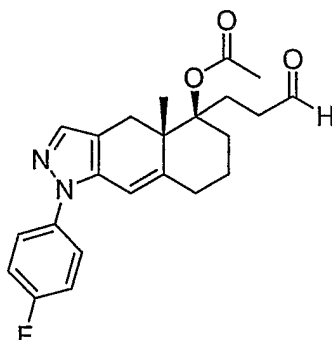
【 0 1 5 6 】

(実施例 9 1)

【 0 1 5 7 】

【 化 4 4 】

20



30

【 0 1 5 8 】

実施例 9 0 の化合物 (25 mg、0.059 mmol) を、アルゴン雰囲気下に塩化メチレン 2.0 mL に溶かし、冷却して 0 ° とした。次に、20 当量のピリジン (1.18 mmol、0.094 mL) および 3.0 当量のデス - マーチンペルヨージン (0.177 mmol、75 mg) を加え、得られた反応混合物を 3 時間かけて徐々に昇温させて 23 ° とした。飽和 NH_4Cl 水溶液 20 mL で反応停止し、塩化メチレンで抽出し (15 mL で 3 回)、有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去した。粗残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、EtOAc / ヘキサン) によって精製して、所望の生成物を黄色油状物として得た。生成物を、 ^1H NMR、HPLC および質量分析 (m/z : 397 ($M^+ + 1$)) によって特性決定した。

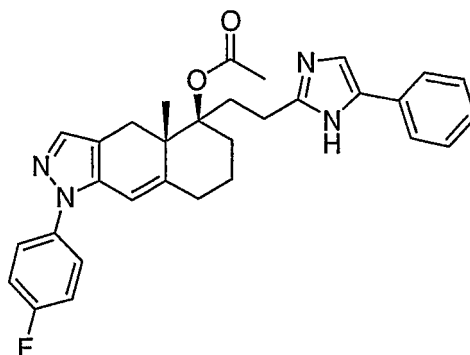
40

【 0 1 5 9 】

(実施例 9 2)

【 0 1 6 0 】

【化 4 5】



10

【 0 1 6 1】

実施例 9 1 の化合物 (1 5 m g 、 0 . 0 3 8 m m o l) を、アルゴン雰囲気下で Me O H 1 . 0 m L に溶かし、1 0 当量の酢酸アンモニウム (0 . 3 8 m m o l 、 3 0 m g) および 3 . 0 当量のフェニルグリオキサール (0 . 1 1 4 m m o l 、 1 6 m g) を加えた。得られた反応混合物を 6 5 ° で 1 5 時間加熱し、冷却し、減圧下に溶媒留去した。粗残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (S i O ₂ 、エチルエーテル / ヘキサン) によって精製して、所望の生成物を黄色泡状物として得た。生成物を ¹ H N M R 、 H P L C および質量分析 (m / z : 5 1 1 (M ⁺ + 1)) によって特性決定した。

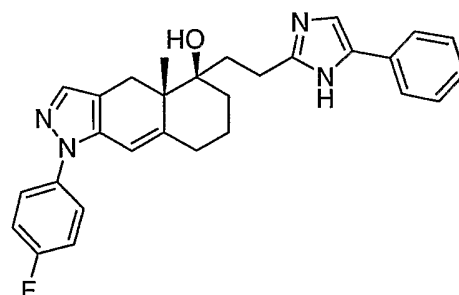
20

【 0 1 6 2】

(実施例 9 3)

【 0 1 6 3】

【化 4 6】



30

【 0 1 6 4】

実施例 9 2 の化合物 (7 m g 、 0 . 0 1 4 m m o l) を 0 . 5 M の脱水 Me O H に溶かし、冷却して 0 ° とし、2 . 0 当量の炭酸カリウム (0 . 0 2 7 m m o l 、 4 . 0 m g) を加えた。2 時間後、反応混合物を水 1 0 m L で希釈し、塩化メチレンで抽出し (1 0 m L で 3 回) 、有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去した。粗残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (S i O ₂ 、 E t O A c / ヘキサン) によって精製して、所望の生成物を黄色フィルム状物として得た。生成物を ¹ N M R 、 H P L C および質量分析 (m / z : 4 6 9 (M ⁺ + 1)) によって特性決定した。

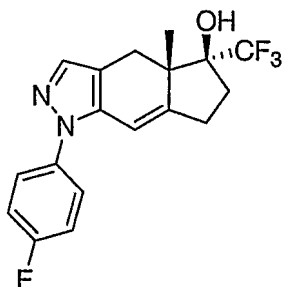
40

【 0 1 6 5】

(実施例 9 4)

【 0 1 6 6】

【化 4 7】



10

【0167】

化合物 A (50 mg、0.168 mmol) をアルゴン雰囲気下に THF 1.0 mL に溶かし、 $(CF_3)Si(CH_3)_3$ [0.5 M THF 溶液] (0.504 mmol、1.0 mL) と次に触媒量のフッ化テトラブチルアンモニウム [1 M THF 溶液] (0.005 mL) を加えた。得られた反応混合物を 15 時間攪拌してから、1 N HCl 水溶液 25 mL で希釈し、塩化メチレンで抽出し (20 mL で 3 回)、有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去した。粗残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、EtOAc / ヘキサン) によって精製して、所望の生成物を黄色油状物として得た。生成物を 1H NMR、HPLC および質量分析 (m/z : 353 ($M^+ + 1$)) によって特性決定した。

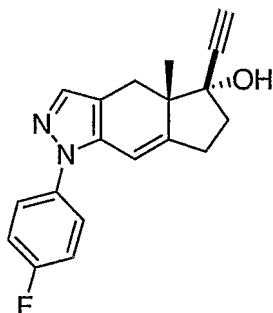
20

【0168】

(実施例 95)

【0169】

【化 4 8】



30

【0170】

実施例 89 に記載の条件下にて、実施例 5 の化合物をアセチル化した。そのプロパルギル酢酸エステル (20 mg、0.168 mmol) をアルゴン雰囲気下にて THF 0.5 mL に溶かし、ベンジルアミン (0.11 mmol、0.12 mL) とそれに続いて触媒量の塩化銅 (I) (3 mg) を加えた。得られた反応混合物を封管中 100 ° で 22 時間加熱してから、冷却して室温とし、 H_2O 20 mL で希釈し、塩化メチレンで抽出し (20 mL で 3 回)、有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去した。粗残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、EtOAc / ヘキサン) によって精製して、所望の生成物を透明油状物として得た。生成物を 1H NMR、HPLC および質量分析 (m/z : 309 ($M^+ + 1$)) によって特性決定した。

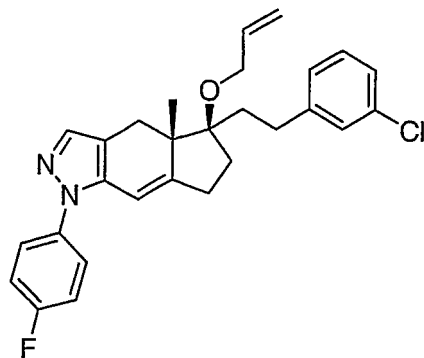
40

【0171】

(実施例 96)

【0172】

【化 4 9】



10

【0173】

実施例 8 の化合物 (3 . 0 g 、 7 . 1 0 m m o l) をアルゴン雰囲気下に 5 : 1 T H F / H M P A 4 0 m L に溶かし、水素化ナトリウム (鉱油中 6 0 % 品、2 8 . 4 4 m m o l 、 1 . 0 g) を加え、反応混合物を 2 3 で 1 0 分間攪拌した。ヨウ化アリル (3 5 . 5 4 m m o l 、 3 . 2 m L) を加え、反応液を 1 0 0 で 3 時間加熱してから、冷却して 2 3 とした。飽和 NH_4Cl 水溶液 2 5 0 m L を加えることで反応停止し、塩化メチレンで抽出し (1 0 0 m L で 3 回) 、得られた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去した。粗反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、アセトン / ヘキサン) によって精製して、所望の生成物を橙赤色泡状物として得た。生成物を 1H NMR、HPLC および質量分析 (m/z : 4 6 3 ($M^+ + 1$)) によって特性決定した。

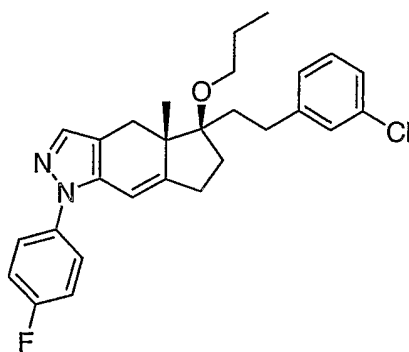
20

【0174】

(実施例 9 7)

【0175】

【化 5 0】



30

【0176】

実施例 9 6 の化合物 (2 . 3 2 g 、 5 . 0 2 m m o l) を、E t O A c 3 0 m L に溶かし、1 0 % P d / C (3 0 0 m g) を加えた。反応混合物を水素雰囲気 (1 気圧) 下に 2 時間攪拌してから、それをセライトで濾過し、E t O A c (2 0 0 m L) で洗浄し、減圧下に溶媒留去した。粗反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、アセトン / ヘキサン) によって精製して、所望の生成物を白色泡状物として得た。生成物を 1H NMR、HPLC および質量分析 (m/z : 4 6 5 ($M^+ + 1$)) によって特性決定した。

40

【0177】

(実施例 9 8 ~ 1 2 5)

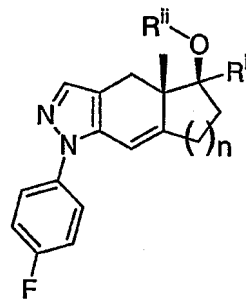
上記実施例に記載され、図式 3 に示した条件と同様の条件下で下記の化合物を製造した。当業者には公知の他のハロゲン化アルキルをヨウ化アリルに代えて用いることで、下記の表に示したエーテル類を得た。実施例 9 7 に記載のように、水素化を用いて、下記の表に示した飽和エーテル類の一部を製造した。下記の実施例化合物は、 1H NMR、H P

50

LCおよび質量分析によって特性決定した。

【 0 1 7 8 】

【表 8】



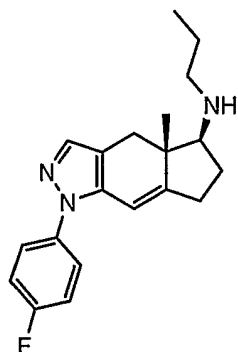
実施例	n	R ⁱ 基	R ⁱⁱ 基	MS (m/z) (M ⁺ +1)
98	<u>1</u>	H	n-プロピル	327
99	<u>2</u>	アリル	アリル	379
100	<u>1</u>	フェネチル	シクロプロピルメチル	443
101	<u>1</u>	フェネチル	E-2-ブテニル	443
102	<u>1</u>	2-(2, 4-ジクロロフェニル) エチル	メチル	471
103	<u>1</u>	2-(2-クロロフェニル) エチル	メチル	437
104	<u>1</u>	2-(3-クロロフェニル) エチル	メチル	437
105	<u>1</u>	n-ペンチル	メチル	369
106	<u>1</u>	2-(4-フルオロフェニル) エチル	メチル	421
107	<u>2</u>	フェネチル	メチル	417
108	<u>1</u>	2-(2, 4-ジクロロフェニル) エチル	ベンジル	547
109	<u>1</u>	2-(2, 4-ジクロロフェニル) エチル	アリル	497
110	<u>1</u>	2-(2, 4-ジクロロフェニル) エチル	n-プロピル	499
111	<u>1</u>	2-(2-クロロフェニル) エチル	n-プロピル	465
112	<u>1</u>	フェネチル	n-プロピル	431
113	<u>1</u>	フェネチル	メチル	403
114	<u>1</u>	2-(3-クロロフェニル) エチニル	アリル	459
115	<u>1</u>	2-(3-クロロフェニル) エチニル	n-プロピル	461
116	<u>1</u>	2-(2, 4-ジフルオロフェニル) エチル	メチル	439
117	<u>2</u>	2-(2, 4-ジフルオロフェニル) エチル	メチル	453
118	<u>1</u>	フェネチル	E-2-ペンテニル	457
119	<u>1</u>	トリフルオロメチル	アリル	393
120	<u>1</u>	トリフルオロメチル	n-プロピル	395
121	<u>1</u>	2-(3-メチルフェニル) エチル	メチル	417
122	<u>1</u>	フェネチル	n-ブチル	445
123	<u>1</u>	フェネチル	n-ペンチル	459
124	<u>1</u>	2-(3, 4-ジフルオロフェニル) エチル	n-プロピル	467
125	<u>1</u>	2-(3-フルオロフェニル) エチル	メチル	421

【 0 1 7 9 】

(実施例 1 2 6)

【 0 1 8 0 】

【化 5 1】



10

【0181】

化合物 A (250 mg、0.88 mmol) を CH_2Cl_2 (11 mL) で希釈し、n-プロピルアミン塩酸塩 (842 mg、8.87 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (2.4 mL、13.3 mmol)、そして次に水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム (376 mg、1.77 mmol) で処理した。反応混合物を 23 で 15 時間維持した。混合物を NaHCO_3 (水溶液) と CH_2Cl_2 との間で分配し、有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。粗生成物をそのまま以降の反応で用いるか、フラッシュクロマトグラフィー (バイオテージ (Bioteage) 40 S、 SiO_2 、1:9:90 NH_4OH - MeOH - CHCl_3) によって精製して生成物を得た。それを ^1H NMR、HPLC および質量分析 (m/z : 326 ($M^+ + 1$)) によって特性決定した。

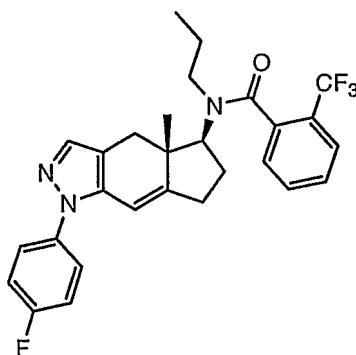
20

【0182】

(実施例 127)

【0183】

【化 5 2】



30

【0184】

実施例 126 の化合物 (2 g、6.15 mmol) を CH_2Cl_2 (31 mL) で希釈し、ジイソプロピルエチルアミン (2.3 mL、12.3 mmol) と次に 2-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロライド (1.4 mL、9.23 mmol) で処理した。反応混合物を 23 で 2 時間維持した。混合物を NaHCO_3 (水溶液) と CH_2Cl_2 との間で分配し、有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (バイオテージ 65 M、 SiO_2 、30% EtOAc - ヘキサン) によって精製して生成物を得た。それを ^1H NMR、HPLC および質量分析 (m/z : 498 ($M^+ + 1$)) によって特性決定した。

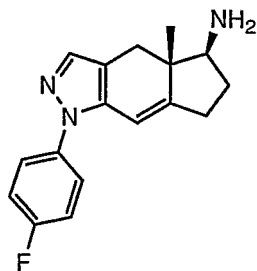
40

【0185】

(実施例 128)

【0186】

【化53】



【0187】

10

化合物A (200 mg、0.71 mmol) をピリジン (2 mL) で希釈し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (56 mg、0.81 mmol) で処理し、混合物を 90 ° で 2 時間加熱した。反応混合物を 0.01 N HCl (水溶液) と CH₂Cl₂ との間で分配し、有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。粗オキシム中間体を脱水 THF (6 mL) で希釈し、固体水素化リチウムアルミニウム (230 mg、6.05 mmol) で処理した。反応混合物を 23 ° で 16 時間維持し、(1:1) ロシエル塩 / NaHCO₃ (水溶液) と CHCl₃ との間で分配し、有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。得られた粗 1 級アミンを ¹H NMR、HPLC および質量分析 (m/z: 284 (M⁺ + 1)) によって特性決定し、それを以降の反応に直接用いた。

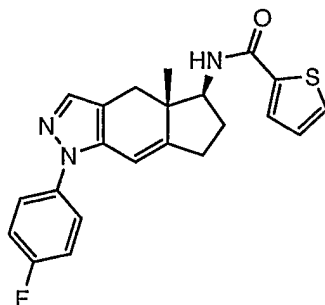
【0188】

20

(実施例 129)

【0189】

【化54】



30

【0190】

実施例 128 の化合物 (6 mg、0.021 mmol) を CH₂Cl₂ (0.5 mL) で希釈し、2-チオフェンカルボン酸 (8 mg、0.064 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.018 mL、0.11 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (14 mg、0.11 mmol) および最後に BOP 試薬 (34 mg、0.076 mmol) で処理した。混合物を 25 ° で 4 時間維持し、NaHCO₃ (水溶液) と CH₂Cl₂ との間で分配し、有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー (500 ミクロン SiO₂、20 × 20 cm、30% EtOAc - ヘキサン) によって精製して生成物を得た。それを ¹H NMR、HPLC および質量分析 (m/z: 394 (M⁺ + 1)) によって特性決定した。

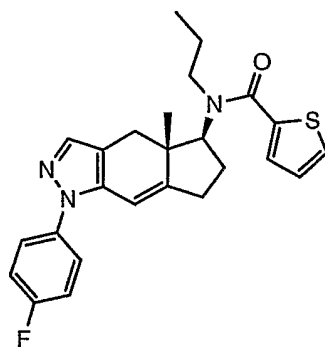
40

【0191】

(実施例 130)

【0192】

【化 5 5】



10

【0193】

水素化ナトリウム (13 mg、0.530 mmol) を秤取し、実施例 129 の化合物 (21 mg、0.053 mmol) THF (0.5 mL) 溶液で希釈し、ヨウ化アリル (0.025 mL、0.265 mmol) で処理した。混合物を 25 °C で 12 時間維持し、 NH_4Cl (水溶液) と CHCl_3 との間で分配し、有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。粗 N - アリルアミドを酢酸エチル (1 mL) で希釈し、触媒量の 10% Pd - C で処理した。その系に水素ガス風船を取り付け、混合物を H_2 雰囲気下に 25 °C で 1 時間撹拌した。混合物をセライトで濾過し、EtOAc で洗浄し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー (500 ミクロン SiO_2 、20 × 20 cm、30% EtOAc - ヘキサン) によって精製して生成物を得た。それを ^1H NMR、HPLC および質量分析 (m/z : 436 ($\text{M}^+ + 1$)) によって特性決定した。

20

【0194】

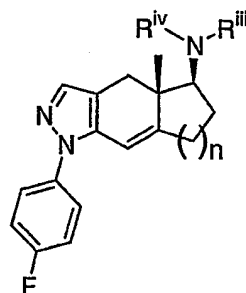
(実施例 131 ~ 209)

上記実施例に記載され、図式 4 および 5 に示した条件と同様の条件下で下記の化合物を製造した。ヨウ化アリルまたは n - プロピルアミン塩酸塩に代えて、それぞれヨウ化メチルまたはメチルアミン塩酸塩を用いて、下記の表に示した N - メチル類縁体を製造した。アミド以外の例として、クロルギ酸エステルまたはイソシアネートまたはスルホンクロライドを用いて、下記の表に示したカーバメートまたは尿素またはスルホンアミドをそれぞれ製造した。下記の実施例化合物は、 ^1H NMR、HPLC および質量分析によって特性決定した。

30

【0195】

【表 9】



40

実施例	n	R ⁱⁱⁱ 基	R ^{iv} 基	MS (m/z) (M ⁺ +1)
131	<u>1</u>	CO (3, 3, 3-トリフルオロプロピル)	<u>H</u>	408
132	<u>1</u>	CO (2- (トリフルオロメチル) フェニル)	<u>H</u>	456
133	<u>1</u>	CO (3-クロロフェニル)	<u>H</u>	422
134	<u>1</u>	COCH ₂ (2- (トリフルオロメチル) フェニル)	<u>H</u>	470
135	<u>1</u>	CO (2, 4, 5-トリジフルオロフェニル)	<u>H</u>	442
136	<u>1</u>	CO (3-チオフェネイル)	<u>H</u>	394
137	<u>1</u>	COCH ₂ (2, 4-ジフルオロフェニル)	<u>H</u>	438
138	<u>1</u>	COCH ₂ (3-クロロフェニル)	<u>H</u>	436
139	<u>1</u>	CO (3-クロロ-4-フルオロフェニル)	<u>H</u>	440
140	<u>1</u>	COCH ₂ (2, 5-ジフルオロフェニル)	<u>H</u>	438
141	<u>1</u>	COCH ₂ (2-チオフェネイル)	<u>H</u>	408
142	<u>1</u>	COCH ₂ (3-チオフェネイル)	<u>H</u>	408
143	<u>1</u>	CO (2-クロロ-5-フルオロフェニル)	<u>H</u>	440
144	<u>1</u>	COCH ₂ (3-クロロ-4-フルオロフェニル)	<u>H</u>	454
145	<u>1</u>	CO (2, 4, 5-トリフルオロフェニル)	メチル	456
146	<u>1</u>	CO (2- (トリフルオロメチル) フェニル)	メチル	470
147	<u>1</u>	CO (2-チオフェネイル)	メチル	408
148	<u>1</u>	CO (3-クロロフェニル)	メチル	436
149	<u>1</u>	CO (フェニル)	H	388
150	<u>1</u>	CO (2, 4-ジフルオロフェニル)	H	424
151	<u>1</u>	COCH ₂ (3-クロロ-4-フルオロフェニル)	メチル	468
152	<u>1</u>	CO (2, 4-ジフルオロフェニル)	メチル	438
153	<u>1</u>	COCH ₂ (2- (トリフルオロメチル) フェニル)	メチル	484
154	<u>1</u>	CO (2-フルオロフェニル)	H	406

10

20

30

40

155	<u>1</u>	CO (2, 6-ジフルオロフェニル)	H	424
156	<u>1</u>	CO (2-クロロフェニル)	H	422
157	<u>1</u>	CO (1-ナフチル)	H	438
158	<u>1</u>	CO (2- (トリフルオロメチル) -4-フルオロフェニル)	H	474
159	<u>1</u>	CO (2, 5-ジフルオロフェニル)	H	424
160	<u>1</u>	CO (2, 3-ジフルオロフェニル)	H	424
161	<u>1</u>	CO (2-クロロ-4-フルオロフ ェニル)	H	440
162	<u>1</u>	CO (2-クロロ-3-フルオロフ ェニル)	H	440
163	<u>1</u>	CO (tert-ブチル)	H	368
164	<u>1</u>	CO (イソプロピル)	H	354
165	<u>1</u>	CO (2-クロロ-3-フルオロフ ェニル)	メチル	454
166	<u>1</u>	CO (2- (トリフルオロメチル) -4-フルオロフェニル)	メチル	488
167	<u>1</u>	CO (2, 6-ジフルオロフェニル)	メチル	438
168	<u>1</u>	CO (2-クロロ-4-フルオロフ ェニル)	メチル	454
169	<u>1</u>	SO ₂ (フェニル)	H	424
170	<u>1</u>	CO (2, 6-ジクロロフェニル)	メチル	470
171	<u>1</u>	CO (2, 6-ジクロロフェニル)	H	456
172	<u>2</u>	CO (フェニル)	H	402
173	<u>2</u>	CO (2- (トリフルオロメチル) フェニル)	H	470
174	<u>2</u>	CO (2-クロロ-4-フルオロフ ェニル)	H	454
175	<u>2</u>	CO (2-クロロフェニル)	H	436
176	<u>2</u>	CO (2-フルオロフェニル)	H	420
177	<u>2</u>	COCH ₂ (2- (トリフルオロメチ ル) フェニル)	H	484
178	<u>2</u>	COCH ₂ (2, 4-ジフルオロフェ ニル)	H	452
179	<u>2</u>	COCH ₂ (3-クロロフェニル)	H	450
180	<u>1</u>	SO ₂ (2, 4-ジフルオロフェニル)	H	460
181	<u>1</u>	CO (2, 4-ジフルオロフェニル)	n-プロピル	466
182	<u>1</u>	SO ₂ (3-クロロフェニル)	H	458
183	<u>2</u>	CO (3-クロロフェニル)	H	436
184	<u>1</u>	SO ₂ (2-クロロ-4-フルオロフ ェニル)	H	476

10

20

30

40

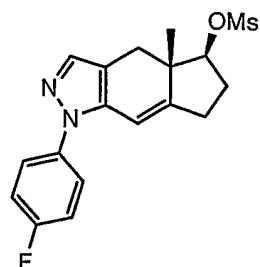
185	<u>1</u>	CO ₂ (フェニル)	メチル	418
186	<u>1</u>	CO ₂ (フェニル)	H	404
187	<u>1</u>	CONH (フェニル)	H	403
188	<u>1</u>	SO ₂ (2-フルオロフェニル)	H	442
189	<u>1</u>	SO ₂ (2-クロロフェニル)	H	458
190	<u>1</u>	CONH (フェニル)	メチル	417
191	<u>1</u>	SO ₂ (2- (トリフルオロメチル) フェニル)	H	492
192	<u>2</u>	CONH (フェニル)	H	417
193	<u>1</u>	SO ₂ (3-フルオロフェニル)	H	442
194	<u>2</u>	CO ₂ (フェニル)	H	418
195	<u>2</u>	CO (2, 4-ジフルオロフェニル)	H	438
196	<u>1</u>	CO (2-クロロ-4-フルオロフェニル)	n-プロピル	482
197	<u>2</u>	CO (2- (トリフルオロメチル) -4-フルオロフェニル)	H	488
198	<u>2</u>	CO (2-クロロ-4-フルオロフェニル)	メチル	468
199	<u>2</u>	CO (2- (トリフルオロメチル) -4-フルオロフェニル)	メチル	502
200	<u>2</u>	CO (2, 4-ジフルオロフェニル)	メチル	452
201	<u>1</u>	CO (2- (トリフルオロメチル) -4-フルオロフェニル)	n-プロピル	516
202	<u>2</u>	SO ₂ (2-クロロ-4-フルオロフェニル)	H	490
203	<u>2</u>	SO ₂ (2, 4-ジフルオロフェニル)	H	474
204	<u>1</u>	SO ₂ (3-クロロフェニル)	メチル	472
205	<u>1</u>	SO ₂ (2-クロロ-4-フルオロフェニル)	メチル	490
206	<u>1</u>	SO ₂ (3-クロロフェニル)	n-プロピル	500
207	<u>2</u>	CO (2, 4-ジフルオロフェニル)	n-プロピル	480
208	<u>2</u>	CO (2-クロロ-4-フルオロフェニル)	n-プロピル	496
209	<u>2</u>	CO (2- (トリフルオロメチル) -4-フルオロフェニル)	n-プロピル	530

【 0 1 9 6 】

(実施例 2 1 0)

【 0 1 9 7 】

【 化 5 6 】



【0198】

化合物A (300 mg、1.06 mmol) をメタノール (10 mL) で希釈し、水素化ホウ素ナトリウム (40 mg、1.06 mmol) で処理した。混合物を23 で1.5時間維持し、 NH_4Cl (水溶液) と塩化メチレンとの間で分配し、有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。そのアルコール中間体 (130 mg、0.46 mmol) を CH_2Cl_2 (5 mL) で希釈し、冷却して-20 とし、 Et_3N (0.092 mL、0.64 mmol) と次にメタンスルホニルクロライド (0.042 mL、0.55 mmol) で処理した。混合物を-20 で10分間攪拌し、昇温させて23 とし、1時間維持した。混合物を直ちに冷 NH_4Cl (水溶液) と塩化メチレンとの間で分配し、有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。粗生成物であるメシレートは、以降の反応で用いる上で十分な純度のものであり、 ^1H NMR、HPLCおよび質量分析 (m/z : 363 ($M^+ + 1$)) によって特性決定した。

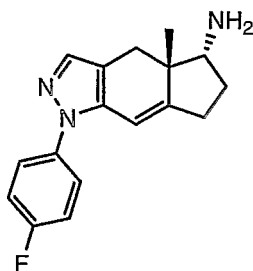
10

【0199】

(実施例211)

【0200】

【化57】



20

【0201】

実施例210の化合物 (64 mg、0.177 mmol) をジメチルアセトアミド (18 mL) で希釈し、アジ化ナトリウム (530 mg、8.16 mmol) と次に水 (0.20 mL) で処理した。混合物を再封止可能な圧力管中にて90 で14時間加熱し、冷却して23 とし、水とジエチルエーテルとの間で分配し、有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した (DMAcが残留)。粗生成物を分取逆相HPLC (C18 SiO_2 、0.1% TFA含有0%から100%アセトニトリル/水の勾配溶離液) によって精製した。生成物であるアジド中間体 (100 mg、0.324 mmol) を酢酸エチル (4 mL) で希釈し、触媒量の10% Pd-Cで処理した。その系に水素ガスの風船を取り付け、混合物を H_2 雰囲気下にて25 で30分間攪拌した。混合物をセライトで濾過し、 EtOAc で洗浄し、濾液を減圧下に濃縮して、純粋なアミン生成物を得た。それを ^1H NMR、HPLCおよび質量分析 (m/z : 284 ($M^+ + 1$)) によって特性決定した。

30

【0202】

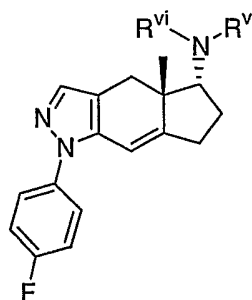
(実施例212 ~ 233)

上記実施例に記載され、図式4 ~ 6に示した条件と同様の条件下で、下記のエピマー化化合物を製造した。下記の実施例化合物は、 ^1H NMR、HPLCおよび質量分析によって特性決定した。

40

【0203】

【表 10】



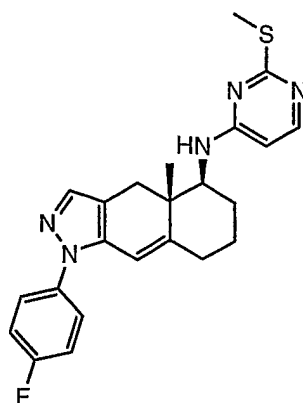
実施例	R ^v 基	R ^{vi} 基	MS (m/z) (M ⁺ +1)
212	CO (フェニル)	H	388
213	SO ₂ (2-クロロ-4-フルオロフェニル)	H	476
214	CO (2-クロロフェニル)	H	422
215	CO (3-クロロフェニル)	H	422
216	CO (2- (トリフルオロメチル) フェニル)	H	456
217	CO (イソプロピル)	H	354
218	CO (tert-ブチル)	H	368
219	CO (3-チオフェネイル)	H	394
220	CO (2-チオフェネイル)	H	394
221	CO (2, 4, 5-ジフルオロフェニル)	H	442
222	CO (2, 5-ジフルオロフェニル)	H	424
223	CO ₂ (フェニル)	H	404
224	SO (フェニル)	H	424
225	CO (2-クロロフェニル)	メチル	436
226	CO (2- (トリフルオロメチル) フェニル)	メチル	470
227	CO (3-クロロフェニル)	メチル	436
228	CONH (フェニル)	H	403
229	CO (2, 6-ジフルオロフェニル)	H	424
230	COCH ₂ (2, 4-ジフルオロフェニル)	H	438
231	CO (2, 4-ジフルオロフェニル)	H	424
232	CO (2-フルオロフェニル)	H	406
233	CO (2- (トリフルオロメチル) -4-フルオロフェニル)	n-プロピル	516

【0204】

(実施例 234)

【0205】

【化 5 8】



10

【0206】

実施例128の合成についての手順を用い、図式7に示した方法に従って、化合物Bを1級アミンに変換した。そのアミン(20mg、0.067mmol)を4-クロロ-2-メチルチオピリミジン(0.008mL、0.067mmol)、 K_3PO_4 (286mg、1.35mmol)と合わせ、アルゴン雰囲気下に脱気トルエン(0.7mL)で希釈した。それに、トリス(ジベンジリデンアセトン)-ジパラジウム(0)(6mg、0.007mmol)および(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(7mg、0.014mmol)を加え、得られた反応混合物を100℃で15時間加熱した。冷却後、反応混合物をセライトで濾過し、塩化メチレンで洗浄し、減圧下に溶媒留去した。粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー(1000ミクロン SiO_2 、20×20cm、50%EtOAc-ヘキサン)によって精製して生成物を得た。それを 1H NMR、HPLCおよび質量分析(m/z : 422($M^+ + 1$))によって特性決定した。

20

【0207】

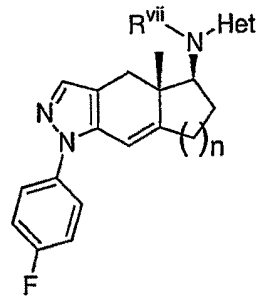
(実施例235~250)

上記実施例に記載され、図式7に示した条件と同様の条件下で、下記の化合物を製造した。 R^{vi} 基(下記の表で示した水素以外)の導入は、実施例96~125に記載の条件を用いて行った。下記の実施例化合物は、 1H NMR、HPLCおよび質量分析によって特性決定した。

30

【0208】

【表 1 1】



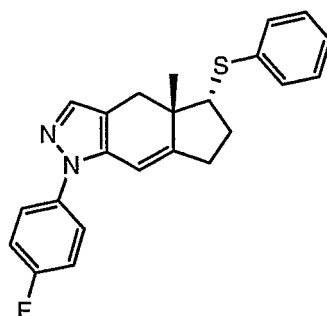
実施例	n	Het (複素環)	R ^{vii} 基	MS (m/z) (M ⁺ +1)
235	<u>1</u>	2-ピリジル	H	361
236	<u>1</u>	4-イソキノリル	H	411
237	<u>1</u>	2-(4-メチル)ピリジル	H	375
238	<u>1</u>	5-ピリミジル	H	362
239	<u>1</u>	3-ピリジル	H	361
240	<u>1</u>	2-ピリミジル	H	362
241	<u>1</u>	2-ピリミジル	メチル	376
242	<u>1</u>	2-ピリミジル	n-プロピル	404
243	<u>1</u>	4-(2-メチルチオ)ピリミ ジル	H	408
244	<u>2</u>	4-(2-メチルチオ)ピリミ ジル	メチル	436
245	<u>2</u>	4-(2-メチルチオ)ピリミ ジル	n-プロピル	464
246	<u>1</u>	2-(4-トリフルオロメチ ル)ピリジル	H	429
247	<u>2</u>	2-(4-トリフルオロメチ ル)ピリジル	H	443
248	<u>1</u>	2-ピラジニル	H	362
249	<u>1</u>	4-(2, 3, 5, 6-テトラ フルオロ)ピリジル	H	433
250	<u>2</u>	4-(2, 3, 5, 6-テトラ フルオロ)ピリジル	H	447

【0209】

(実施例 251)

【0210】

【化59】



10

【0211】

炭酸セシウム (46 mg、0.141 mmol) を脱水 DMF (0.7 mL) で希釈し、溶液をベンゼンチオール (0.014 mL、0.141 mmol) で処理した。反応混合物を 23 で 20 分間攪拌し、実施例 210 の化合物 (17 mg、0.047 mmol) の脱水 DMF (0.8 mL) 溶液で処理した。反応混合物を 70 で 16 時間加熱し、冷却して 23 とし、EtOAc と NaHCO₃ (水溶液) との間で分配し、有機相を非常に多くの水で洗浄して DMF を除去し、有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。残留物を分取逆相 HPLC (C18 SiO₂、0.1% TFA 含有 0% から 100% アセトニトリル / 水勾配溶離液) によって精製して生成物を得た。それを ¹H NMR、HPLC および質量分析 (m/z : 377 ($M^+ + 1$)) によって特性決定した。

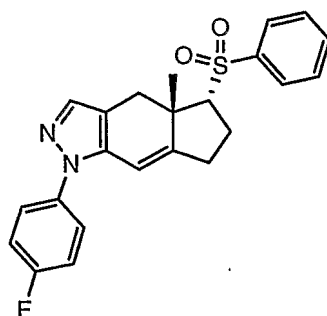
20

【0212】

(実施例 252)

【0213】

【化60】



30

【0214】

実施例 251 の化合物 (4 mg、0.011 mmol) をメタノール (0.4 mL) に溶かし、オキシソ (14 mg、0.022 mmol) の水 (0.20 mL) 溶液で処理し、反応混合物を 23 で 1.5 時間高攪拌した。メタノールを減圧下に除去し、残った水層を塩化メチレンで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮して純粋な生成物を得た。それを ¹H NMR、HPLC および質量分析 (m/z : 409 ($M^+ + 1$)) によって特性決定した。

40

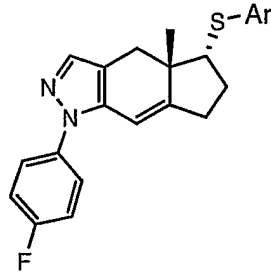
【0215】

(実施例 253 ~ 257)

上記の実施例に記載され、図式 8 に示した条件と同様の条件下で、下記の化合物を製造した。下記の実施例化合物は、¹H NMR、HPLC および質量分析によって特性決定した。

【0216】

【表 1 2】



実施例	Ar 基	MS (m/z) (M ⁺ +1)
253	2-クロロフェニル	411
254	3-クロロフェニル	411
255	2-(トリフルオロメチル)フェニル	445
256	2, 6-ジクロロフェニル	445
257	2, 4-ジクロロフェニル	445

10

【0217】

生物アッセイ

20

糖質コルチコイド受容体アフィニティに関する本発明の化合物の活性は、下記のヒト GR 結合アッセイを用いて評価することができる。

【0218】

GRリガンド結合アッセイ

h GR I リガンド結合アッセイのため、組換えバキュロウィルス発現受容体から細胞質ゾルを得た。凍結細胞ペレットを、「B」プランジャーを用いて、氷冷 K P O₄ 緩衝液 (10 mM K P O₄、20 mM モリブデン酸ナトリウム、1 mM E D T A、5 mM D T T およびベーリンガー・マンハイム (Boehringer Mannheim) からの完全プロテアーゼ阻害薬錠) 中でダウンス (dounce) ホモジナイザーで破碎した。得られたホモジネートを、J A - 20 ローターにて 4 で 1 時間にわたり、35000 × g で遠心した。冷デキサメタゾンおよびリガンドの濃度を徐々に上昇させながら (10⁻¹¹ ~ 10⁻⁶)、4 で 24 時間にわたり、[1, 2, 4, 6, 7 - ³H] デキサメタゾンの最終濃度 2.5 nM で細胞質ゾルをインキュベートすることで、I C₅₀ 値を測定した。ゲル濾過アッセイ (ゲイスラー (Geissler) ら、私信) によって、結合したものと遊離のものを分離した。1 mg / mL の B S A を含む K P O₄ 緩衝液で予め平衡状態としたセファデックス (sephadex) G - 25 ビーズを含むゲル濾過プレート (ミリポア (Millipore)) に、前記反応液の半量を加え、1000 × g で 5 分間遠心した。反応プレートを 1000 × g で 5 分間遠心し、反応液を第 2 の 96 ウェルプレートに採り、シンチレーションカクテルを加え、(ワラック (Wallac)) 二重一致 - カウンタでカウンティングを行った。4 パラメータ適合プログラムを用いて、I C₅₀ 値を計算した。本発明の化合物は、上記アッセイで広範囲の GR アフィニティを示し、I C₅₀ 値は 10 μM ~ 1 nM であった。

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/416 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4178 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4725 (2006.01)
 A 6 1 K 31/497 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)
 A 6 1 P 7/00 (2006.01)
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 19/00 (2006.01)
 A 6 1 P 3/14 (2006.01)
 A 6 1 P 3/06 (2006.01)
 A 6 1 P 13/00 (2006.01)
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)
 A 6 1 P 3/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/08 (2006.01)
 A 6 1 P 27/16 (2006.01)
 A 6 1 P 17/04 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 17/14 (2006.01)
 A 6 1 P 17/06 (2006.01)
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)
 A 6 1 P 17/10 (2006.01)
 A 6 1 P 31/18 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 25/24 (2006.01)
 A 6 1 P 25/30 (2006.01)
 A 6 1 P 25/18 (2006.01)
 A 6 1 P 25/20 (2006.01)
 A 6 1 P 25/22 (2006.01)

A 6 1 K 31/416
 A 6 1 K 31/4178
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/4725
 A 6 1 K 31/497
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 7/00
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 19/00
 A 6 1 P 3/14
 A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 13/00
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 3/00
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 1/00
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 37/08
 A 6 1 P 27/16
 A 6 1 P 17/04
 A 6 1 P 17/04
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 17/14
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 17/10
 A 6 1 P 31/18
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/24
 A 6 1 P 25/30
 A 6 1 P 25/18
 A 6 1 P 25/20
 A 6 1 P 25/22

1 0 1

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 アリ, アムジャド

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 ベレシス, リチャード

- 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 コレッティ, ステイブン・エル
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 タタ, ジエイムズ・アール
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 トンプソン, クリストファー・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

審査官 植原 克典

- (56)参考文献 特表2005-528385(JP, A)
国際公開第03/061651(WO, A1)
米国特許第04349559(US, A)
特開昭50-157364(JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 231/56-409/12
CA/REGISTRY(STN)