

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成17年12月22日(2005.12.22)

【公表番号】特表2005-519897(P2005-519897A)

【公表日】平成17年7月7日(2005.7.7)

【年通号数】公開・登録公報2005-026

【出願番号】特願2003-560002(P2003-560002)

【国際特許分類第7版】

C 0 7 C 235/16
A 6 1 K 31/167
A 6 1 K 31/277
A 6 1 K 31/365
A 6 1 K 31/536
A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 5/00
A 6 1 P 7/00
A 6 1 P 7/08
A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/04
A 6 1 P 9/08
A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 9/12
A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 17/02
A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 19/08
A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/02
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 27/06
A 6 1 P 27/16
A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 43/00
C 0 7 C 231/02
C 0 7 C 231/14
C 0 7 C 235/38
C 0 7 C 255/58
C 0 7 D 265/02

C 0 7 D 307/88
 【 F I 】
 C 0 7 C 235/16 Z
 A 6 1 K 31/167
 A 6 1 K 31/277
 A 6 1 K 31/365
 A 6 1 K 31/536
 A 6 1 P 1/00
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 5/00
 A 6 1 P 7/00
 A 6 1 P 7/08
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 9/04
 A 6 1 P 9/08
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 9/10 1 0 1
 A 6 1 P 9/10 1 0 3
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 17/02
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 19/08
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 25/02 1 0 1
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 27/06
 A 6 1 P 27/16
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 37/08
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 43/00 1 2 3
 C 0 7 C 231/02
 C 0 7 C 231/14
 C 0 7 C 235/38
 C 0 7 C 255/58
 C 0 7 D 265/02 C S P
 C 0 7 D 307/88

【提出日】平成16年8月4日(2004.8.4)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

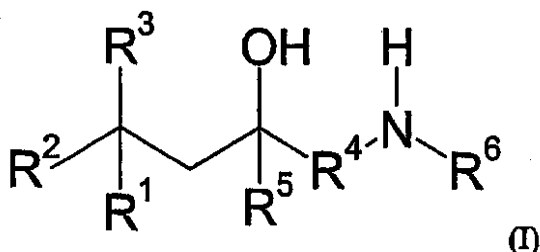
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式(I)の化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、若しくは塩。

【化1】



(式中：

R^1 は、アリール又はヘテロアリール基であり、それぞれ任意独立的に1～3個の置換基で置換されていてもよく、

R^1 の各置換基は、独立的に C_1-C_5 アルキル、 C_2-C_5 アルケニル、 C_2-C_5 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、アリール、 C_1-C_5 アルコキシ、アリールオキシ、 C_1-C_5 アルカノイル、アロイル、 C_1-C_5 アルコキシカルボニル、 C_1-C_5 アルカノイルオキシ、アミノカルボニルオキシ、 C_1-C_5 アルキルアミノカルボニルオキシ、アミノカルボニル、 C_1-C_5 アルキルアミノカルボニル、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ、 C_1-C_5 アルコキシカルボニルアミノ、 C_1-C_5 アルキルスルホニルアミノ、 C_1-C_5 アルキルアミノスルホニル、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ(該窒素原子は、任意独立的に C_1-C_5 アルキル又はアリールで一若しくは二置換されていてもよい)、又はウレイド(どちらかの窒素原子は、任意独立的に C_1-C_5 アルキルで置換されていてもよい)、又は C_1-C_5 アルキルチオ(該イオウ原子は、任意にスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい)であり、

R^1 の各置換基は、任意独立的に、メチル、ハロゲン、ヒドロキシ、オキシ、シアノ、トリフルオロメチル、及びアミノから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく、

R^2 と R^3 は、それぞれ独立的に水素又は C_1-C_5 アルキルであり、或いは R^2 と R^3 が共に結合している炭素原子と一緒に C_3-C_8 スピロシクロアルキル環を形成しており、

R^4 は、 CH_2 又は $C=O$ であり、

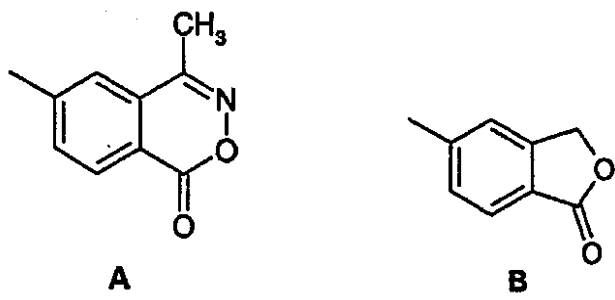
R^5 は、炭素環、ヘテロサイクリル、アリール、ヘテロアリール、炭素環- C_1-C_8 アルキル、アリール- C_1-C_8 アルキル、アリール- C_1-C_8 ハロアルキル、ヘテロサイクリル- C_1-C_8 アルキル、ヘテロアリール- C_1-C_8 アルキル、炭素環- C_2-C_8 アルケニル、アリール- C_2-C_8 アルケニル、ヘテロサイクリル- C_2-C_8 アルケニル、又はヘテロアリール- C_2-C_8 アルケニルであり、それぞれ任意独立的に1～3個の置換基で置換されていてもよく、

R^5 の各置換基は、独立的に C_1-C_5 アルキル、 C_2-C_5 アルケニル、 C_2-C_5 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、フェニル、 C_1-C_5 アルコキシ、フェノキシ、 C_1-C_5 アルカノイル、アロイル、 C_1-C_5 アルコキシカルボニル、 C_1-C_5 アルカノイルオキシ、アミノカルボニルオキシ、 C_1-C_5 アルキルアミノカルボニルオキシ、アミノカルボニル、 C_1-C_5 アルキルアミノカルボニル、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ、 C_1-C_5 アルコキシカルボニルアミノ、 C_1-C_5 アルキルスルホニルアミノ、 C_1-C_5 アルキルアミノスルホニル、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ(該窒

素原子は、任意独立的に C_1-C_5 アルキルで一若しくは二置換されていてもよい)、又はウレイド(どちらかの窒素原子は、任意独立的に C_1-C_5 アルキルで置換されていてもよい)、又は C_1-C_5 アルキルチオ(該イオウ原子は、任意にスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい)であり;かつ

R^6 は、任意独立的に 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよいアリール基であり、或いは下記基 A 又は基 B であり:

【化 2】



式中、 R^6 の各置換基は、独立的に C_1-C_5 アルキル、 C_2-C_5 アルケニル、 C_2-C_5 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_5 アルコキシ、 C_1-C_5 アルカノイル、 C_1-C_5 アルコキシカルボニル、 C_1-C_5 アルカノイルオキシ、アミノカルボニルオキシ、 C_1-C_5 アルキルアミノカルボニルオキシ、アミノカルボニル、 C_1-C_5 アルキルアミノカルボニル、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ、 C_1-C_5 アルコキシカルボニルアミノ、 C_1-C_5 アルキルスルホニルアミノ、 C_1-C_5 アルキルアミノスルホニル、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ(該窒素原子は、任意独立的に C_1-C_5 アルキルで一若しくは二置換されていてもよい)、又はウレイド(どちらかの窒素原子は、任意独立的に C_1-C_5 アルキルで置換されていてもよい)、又は C_1-C_5 アルキルチオ(該イオウ原子は、任意にスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい)である。)

【請求項 2】

式中:

R^1 が、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、クロマニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロインドリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、チエニル、フラニル、ピロリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリル、ベンゾフラニル、又はベンゾチエニルであり、それぞれ任意独立的に 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、

R^1 の各置換基が、独立的に C_1-C_3 アルキル、 C_2-C_3 アルケニル、 C_2-C_3 アルキニル、 C_1-C_3 アルコキシ、 C_1-C_3 アルカノイル、 C_1-C_3 アルカノイルアミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、トリフルオロメチル、又はアミノ(該窒素原子は、任意独立的に C_1-C_3 アルキルで一若しくは二置換されていてもよい)、又は C_1-C_3 アルキルチオ(該イオウ原子は、任意にスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい)であり、

R^1 の各置換基が、任意独立的にメチル、フルオロ、クロロ、ブromo、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、及びアミノから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく;

R^2 と R^3 が、それぞれ独立的に C_1-C_3 アルキルであり、或いは R^2 と R^3 が共通に結合している炭素原子と一緒に C_3-C_6 スピロシクロアルキル環を形成しており;

R^4 が、 CH_2 又は $C=O$ であり;

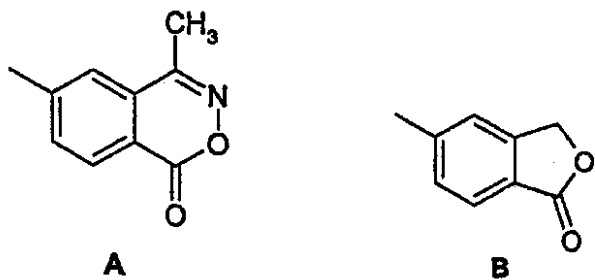
R^5 が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチル、フェネチル、又はフェニル-ジフルオロメチルであり、それぞれ任意独立的に 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、

R^5 の各置換基が、独立的にメチル、メトキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、又は

トリフルオロメチルであり；かつ

R^6 が、任意独立的に1～3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基であり、或いは下記基A又は基Bであり；

【化3】



式中、 R^6 の各置換基が、独立的にメチル、メトキシ、ハロゲン、シアノ、又はトリフルオロメチルである、

請求項1に記載の式(I)の化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、若しくは塩。

【請求項3】

式中、 R^2 と R^3 が共通に結合している炭素原子と一緒に C_3 - C_8 スピロシクロアルキル環を形成している、請求項1に記載の式(I)の化合物。

【請求項4】

式中、 R^2 と R^3 が、それぞれ独立的に水素又は C_1 - C_5 アルキルである、請求項1に記載の式(I)の化合物。

【請求項5】

式中、 R^4 が CH_2 である、請求項1に記載の式(I)の化合物。

【請求項6】

式中、 R^4 が $C=O$ である、請求項1に記載の式(I)の化合物。

【請求項7】

式中、 R^6 が、任意に1～3個の置換基で置換されていてもよいアリール基であり、かつ R^6 の各置換基が、独立的に C_1 - C_5 アルキル、 C_2 - C_5 アルケニル、 C_2 - C_5 アルキニル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、 C_1 - C_5 アルコキシ、 C_1 - C_5 アルカノイル、 C_1 - C_5 アルコキシカルボニル、 C_1 - C_5 アルカノイルオキシ、 C_1 - C_5 アルキルアミノカルボニルオキシ、 C_1 - C_5 アルキルアミノカルボニル、 C_1 - C_5 アルカノイルアミノ、 C_1 - C_5 アルコキシカルボニルアミノ、 C_1 - C_5 アルキルスルホニルアミノ、 C_1 - C_5 アルキルアミノスルホニル、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ（該窒素原子は、任意独立的に C_1 - C_5 アルキルで一若しくは二置換されていてもよい）、又はウレイド（どちらかの窒素原子は、任意独立的に C_1 - C_5 アルキルで置換されていてもよい）、又は C_1 - C_5 アルキルチオ（該イオウ原子は、任意にスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）である、請求項1に記載の式(I)の化合物。

【請求項8】

以下から選択される化合物：

2-ベンジル-2-ヒドロキシ-4-メチル-4-フェニルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；

2-ヒドロキシ-4-メチル-2,4-ジフェニルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；

2-ヒドロキシ-4-メチル-2-フェネチル-4-フェニルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；

2-ヒドロキシ-2-(3-メトキシベンジル)-4-メチル-4-フェニルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；

2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンジル)-4-メチル-4-フェニルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；

2-ヒドロキシ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-メチル-4-フェニルペンタン酸(1-オ

[illegible]

[illegible]

ンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
 4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシベンジル)-4-メチル
 ペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
 2-(2-ブロモベンジル)-4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペン
 タン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
 2-(2-ブロモベンジル)-4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペ
 ンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
 2-ベンジル-4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(3,5
 -ジメチルフェニル)アミド；
 2-シクロヘキシルメチル-4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペ
 ンタン酸(3,5-ジメチルフェニル)アミド；
 2-ベンジル-4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(3,5
 -ビス-トリフルオロメチルフェニル)アミド；
 2-シクロヘキシルメチル-4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペ
 ンタン酸(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)アミド；
 2-ベンジル-4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(3,5
 -ジメトキシフェニル)アミド；
 2-シクロヘキシルメチル-4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペ
 ンタン酸(3,5-ジメトキシフェニル)アミド；
 2-ベンジル-4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(3
 ,5-ジメチルフェニル)アミド；
 2-シクロヘキシルメチル-4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチル
 ペンタン酸(3,5-ジメチルフェニル)アミド；
 2-ベンジル-4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(3
 ,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)アミド；
 2-シクロヘキシルメチル-4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチル
 ペンタン酸(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)アミド；
 2-ベンジル-4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(3
 ,5-ジヒドロキシフェニル)アミド；
 2-シクロヘキシルメチル-4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチル
 ペンタン酸(3,5-ジヒドロキシフェニル)アミド；
 2-(5-フルオロ-2-メトキシベンジル)-2-ヒドロキシ-4-メチル-4-フェニルペンタン酸(1-
 オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
 2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシベンジル)-2-ヒドロキシ-4-メチル-4-フェニルペンタン酸(1
 -オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
 2-(5-フルオロ-2-メトキシベンジル)-4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシ
 -4-メチルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
 2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシベンジル)-4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロ
 キシ-4-メチルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
 2-(3,5-ジメトキシベンジル)-2-ヒドロキシ-4-メチル-4-フェニルペンタン酸(1-オキソ-1
 ,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
 2-(3,5-ジヒドロキシベンジル)-2-ヒドロキシ-4-メチル-4-フェニルペンタン酸(1-オキソ
 -1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
 2-ヒドロキシ-2-(2-メトキシベンジル)-4-メチル-4-フェニルペンタン酸(1-オキソ-1,3-
 ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
 2-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシベンジル)-4-メチル-4-フェニルペンタン酸(1-オキソ-1,3
 -ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
 2-ヒドロキシ-2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-メチル-4-フェニルペンタン酸(1-
 オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
 5-[2-ベンジル-4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンチルア

ミノ]-3H-イソベンゾフラン-1-オン；

2-ベンジル-4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)アミド；

2-ベンジル-4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)アミド；

4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチル-2-(1-フェニルビニル)ペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；

2-ヒドロキシ-4-メチル-4-フェニル-2-ピリジン-2-イルメチルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；

4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチル-2-(1-フェニルエチル)ペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；

4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチル-2-(1-フェニルエチル)ペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；

2-ベンジル-2-ヒドロキシ-4-メチル-4-フェニルペンタン酸(4-メチル-1-オキソ-1H-ベンゾ[d][1,2]オキサジン-6-イル)アミド；

2-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-4-メチル-4-フェニルペンタン酸(4-メチル-1-オキソ-1H-ベンゾ[d][1,2]オキサジン-6-イル)アミド；

2-シクロヘキシルメチル-4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)アミド；

2-シクロペンチル-4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；

2-シクロペンチル-4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；

2-シクロペンチルメチル-4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；及び

2-ベンジル-2-ヒドロキシ-N-(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)-4-フェニル-ブチルアミド、

又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和化合物、若しくは塩。

【請求項9】

以下から選択される化合物：

2-ベンジル-2-ヒドロキシ-4-メチル-4-フェニルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；

2-ヒドロキシ-4-メチル-2-フェネチル-4-フェニルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；

2-ヒドロキシ-2-(3-メトキシベンジル)-4-メチル-4-フェニルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；

2-ヒドロキシ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-メチル-4-フェニルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；

2-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-4-メチル-4-フェニルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；

2-(4-tert-ブチルベンジル)-2-ヒドロキシ-4-メチル-4-フェニルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；

2-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシベンジル)-4-メチル-4-フェニルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；

2-ヒドロキシ-4-メチル-2-(2-メチル-2-フェニルプロピル)-4-フェニルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；

2-ベンジル-4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；

2-シクロヘキシルメチル-4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；

[illegible]

2-(3-クロロベンジル)-4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-2-(2-メトキシベンジル)-4-メチルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチル-2-フェネチルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
2-(2-クロロベンジル)-4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチル-2-フェネチルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシ-2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-メチルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
2-(2-クロロベンジル)-4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシベンジル)-4-メチルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
2-(2-ブromoベンジル)-4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
2-(2-ブromoベンジル)-4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
2-シクロヘキシルメチル-4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)アミド；
2-ヒドロキシ-2-(2-メトキシベンジル)-4-メチル-4-フェニルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
2-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシベンジル)-4-メチル-4-フェニルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
5-[2-ベンジル-4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンチルアミノ]-3H-イソベンゾフラン-1-オン；
2-ベンジル-4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)アミド；
2-ベンジル-4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)アミド；
4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチル-2-(1-フェニルビニル)ペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチル-2-(1-フェニルエチル)ペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
2-ベンジル-2-ヒドロキシ-4-メチル-4-フェニルペンタン酸(4-メチル-1-オキソ-1H-ベンゾ[d][1,2]オキサジン-6-イル)アミド；
2-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-4-メチル-4-フェニルペンタン酸(4-メチル-1-オキソ-1H-ベンゾ[d][1,2]オキサジン-6-イル)アミド；
2-シクロヘキシルメチル-4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)アミド；
2-シクロペンチル-4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
2-シクロペンチル-4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；及び
2-シクロペンチルメチル-4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド、
又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和化合物、若しくは塩。

【請求項 10】

以下から選択される化合物：

- 2-ベンジル-2-ヒドロキシ-4-メチル-4-フェニルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
- 2-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-4-メチル-4-フェニルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
- 2-ヒドロキシ-4-メチル-2-(2-メチル-2-フェニルプロピル)-4-フェニルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
- 2-ベンジル-4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
- 2-シクロヘキシルメチル-4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
- 2-シクロヘキシルメチル-4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
- 2-(3-フルオロベンジル)-4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
- 2-(2-フルオロベンジル)-4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
- 2-(2-フルオロベンジル)-4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
- 2-(3,4-ジフルオロベンジル)-4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
- 2-(4-フルオロベンジル)-4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
- 2-ベンジル-4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(4-メチル-1-オキソ-1H-ベンゾ[d][1,2]オキサジン-6-イル)アミド；
- 2-ベンジル-4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(4-メチル-1-オキソ-1H-ベンゾ[d][1,2]オキサジン-6-イル)アミド；
- 2-シクロヘキシルメチル-4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(4-メチル-1-オキソ-1H-ベンゾ[d][1,2]オキサジン-6-イル)アミド；
- 4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチル-2-(2-メチルベンジル)ペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
- 4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチル-2-(2-メチルベンジル)ペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
- 2-シクロヘキシルメチル-4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(4-メチル-1-オキソ-1H-ベンゾ[d][1,2]オキサジン-6-イル)アミド；
- 2-(2-クロロベンジル)-4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
- 4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチル-2-フェネチルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
- 2-(2-クロロベンジル)-4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
- 4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシベンジル)-4-メチルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
- 2-(2-ブromoベンジル)-4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
- 2-(2-ブromoベンジル)-4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
- 5-[2-ベンジル-4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンチルアミノ]-3H-イソベンゾフラン-1-オン；
- 4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチル-2-(1-フェニルエチル)ペ

ンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；
2-ベンジル-2-ヒドロキシ-4-メチル-4-フェニルペンタン酸(4-メチル-1-オキソ-1H-ベンゾ[d][1,2]オキサジン-6-イル)アミド；
2-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシ-4-メチル-4-フェニルペンタン酸(4-メチル-1-オキソ-1H-ベンゾ[d][1,2]オキサジン-6-イル)アミド；
2-シクロペンチル-4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド；及び
2-シクロペンチルメチル-4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミド、
又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和化合物、若しくは塩。

【請求項 1 1】

有効な量の、請求項 1 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和化合物、若しくは塩と、薬学的に許容しうる賦形剤又は担体とを含んでなる医薬組成物。

【請求項 1 2】

患者のグルココルチコイド受容体機能を調節するための医薬組成物であって、有効な量の、請求項 1 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の薬学的に許容しうる化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和化合物、若しくは塩を含む組成物。

【請求項 1 3】

グルココルチコイド受容体機能によって媒介される病気状態又は状況の治療に必要な患者の治療のための医薬組成物であって、有効な量の、請求項 1 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の薬学的に許容しうる化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和化合物、若しくは塩を含む組成物。

【請求項 1 4】

II型糖尿病、肥満症、循環器病、高血圧症、動脈硬化症、神経疾患、副腎及び下垂体腫瘍、及び緑内障から選択される病気状態又は状況の治療に必要な患者を治療するための医薬組成物であって、有効な量の、請求項 1 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の薬学的に許容しうる化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和化合物、若しくは塩を含む組成物。

【請求項 1 5】

炎症、アレルギー、又は増殖プロセスを特徴とする病気の治療を必要とする患者を治療するための医薬組成物であって、有効な量の、請求項 1 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の薬学的に許容しうる化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和化合物、若しくは塩を含む組成物。

【請求項 1 6】

前記病気が、(i)肺疾患、(ii)リウマチ性疾患又は自己免疫疾患又は関節疾患、(iii)アレルギー疾患、(iv)脈管炎疾患、(v)皮膚疾患、(vi)腎臓病、(vii)肝臓病、(viii)胃腸疾患、(ix)肛門病、(x)眼病、(xi)耳、鼻、及び咽喉(ENT)領域の病気、(xii)神経疾患、(xiii)血液疾患、(xiv)腫瘍病、(xv)内分泌疾患、(xvi)臓器及び組織移植並びに移植片対宿主病、(xvii)重症状態のショック、(xviii)交換療法、及び(xix)炎症起源の疼痛から選択される、請求項 1 5 に記載の組成物。

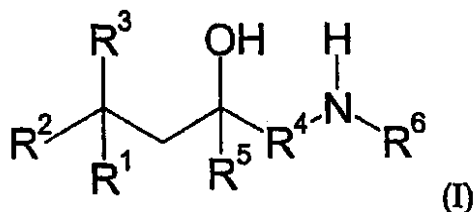
【請求項 1 7】

前記病気が、I型糖尿病、骨関節炎、ギラン-バレー症候群、経皮経管冠動脈形成術後再狭窄、アルツハイマー病、急性及び慢性の疼痛、アテローム性動脈硬化症、再灌流傷害、骨吸収疾患、うつ血性心不全、心筋梗塞、熱傷害、外傷続発性多臓器傷害、急性化膿性髄膜炎、壊死性全腸炎、及び血液透析、白血球交換療法、顆粒球輸血に付随する症候群から選択される、請求項 1 5 に記載の組成物。

【請求項 1 8】

下記式(I)の化合物

【化 4】

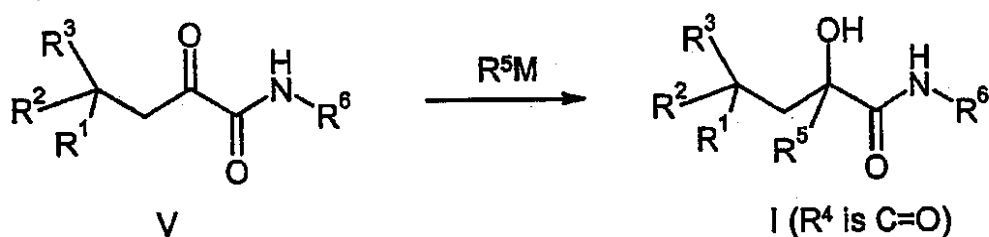


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、及び R^6 は上記定義どおりであり、かつ R^4 は $C=O$ である)

の製造方法であって、以下の工程：

適切な溶媒中、下記式(V)のアミドを R^5M (式中、 M は Li 又は MgX であり、かつ X は Cl 、 Br 、又は I である)と反応させて、 R^4 が $C=O$ である式(I)の化合物を生成する工程を含む方法。

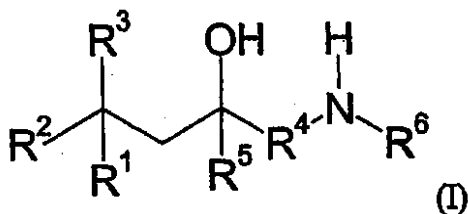
【化 5】



【請求項 19】

下記式(I)の化合物

【化 6】

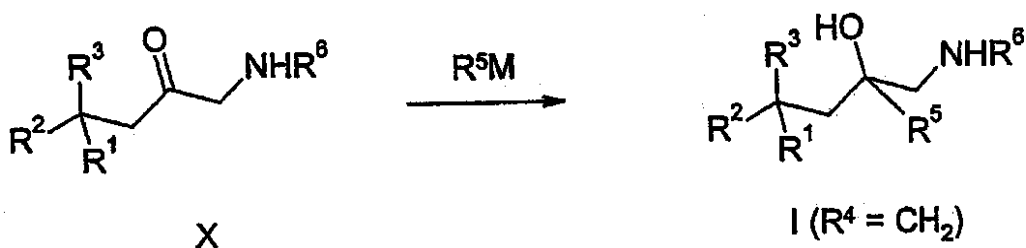


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、及び R^6 は上記定義どおりであり、かつ R^4 は CH_2 である)

の製造方法であって、以下の工程：

適切な溶媒中、下記式(X)のアミノケトン R^5M (式中、 M は Li 又は MgX であり、かつ X は Cl 、 Br 、又は I である)と反応させて、 R^4 が CH_2 である式(I)の化合物を生成する工程を含む方法。

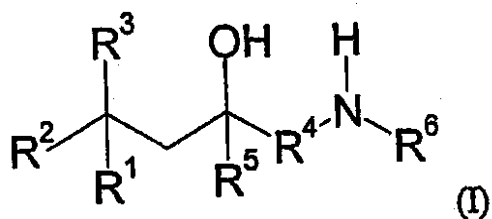
【化 7】



【請求項 20】

下記式 (I) の化合物

【化 8】

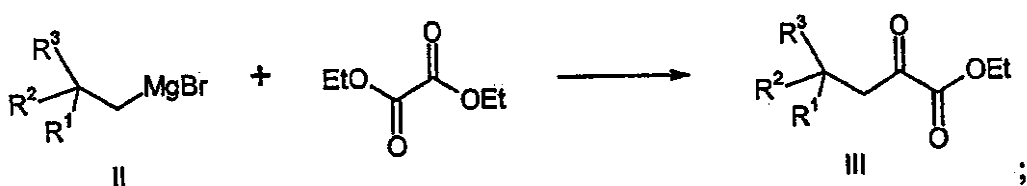


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、及び R^6 は上記定義どおりであり、かつ R^4 は $C=O$ である)

の製造方法であって、以下の工程：

(a) 適切な溶媒中、下記式 (II) の化合物をシュウ酸ジエチルと反応させて下記式 (III) のケトエステルを生成する工程；

【化 9】



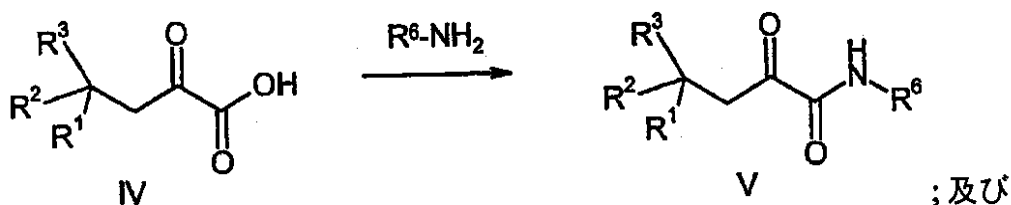
(b) 式 (III) のケトエステルを加水分解して下記式 (IV) のカルボン酸を生成する工程；

【化 10】



(c) 適切なカップリング条件で式 (IV) のカルボン酸をアミン R^6NH_2 とカップリングさせて下記式 (V) のアミドを生成する工程；

【化 11】



及び

(d) 適切な溶媒中、式 (V) のアミドを R^5M (式中、 M は Li 又は MgX であり、かつ X は Cl 、 Br 、又は I である) と反応させて、下記式のように R^4 が $C=O$ である式 (I) の化合物を生成する工程；

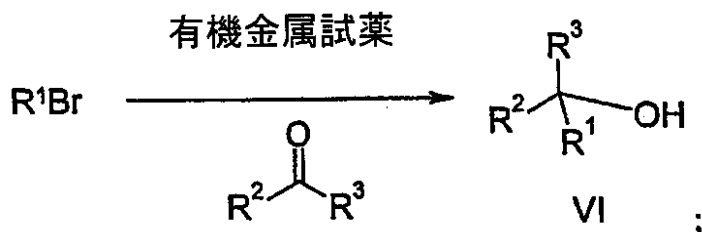
【化 1 2】



或いは

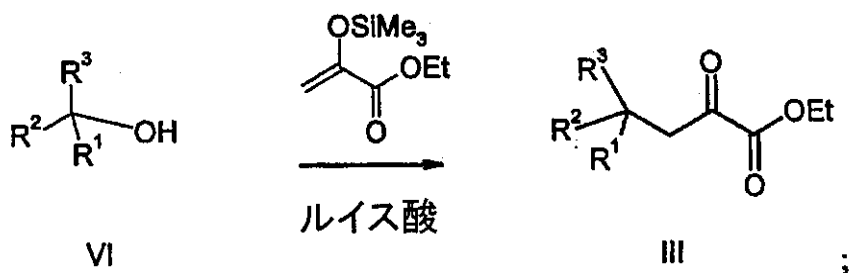
(a') 適切な溶媒中、臭化アリール R¹Br を適切な有機金属試薬と反応させ、その結果のアニオンを、R²と R³を有するケトンと反応させて下記式 (VI) のアルコールを与える工程 ;

【化 1 3】



(b') 適切な溶媒中、適切なルイス酸の存在下、式 (VI) のアルコールを、ピルビン酸エチルから誘導されたトリメチルシリルエノールエーテルと反応させて下記式 (III) のケトエステルを与える工程 ;

【化 1 4】

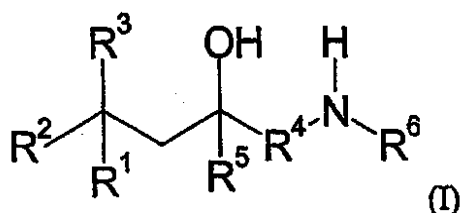


及び上述したとおりに工程 (b)、(c)、及び (d) を行う工程を含む方法。

【請求項 2 1】

下記式 (I) の化合物

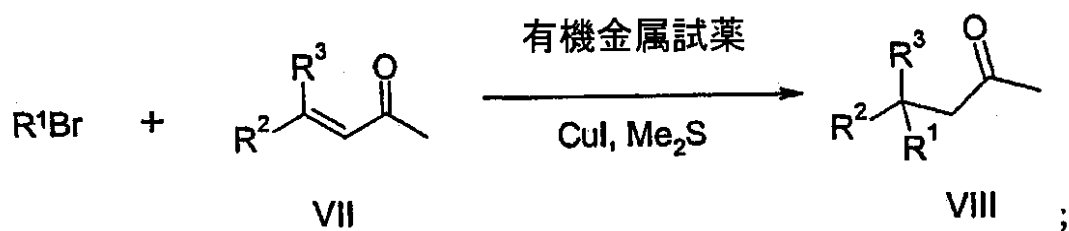
【化 1 5】



(式中、R¹、R²、R³、R⁵、及び R⁶ は上記定義どおりであり、かつ R⁴ は C H₂ である) の製造方法であって、以下の工程 :

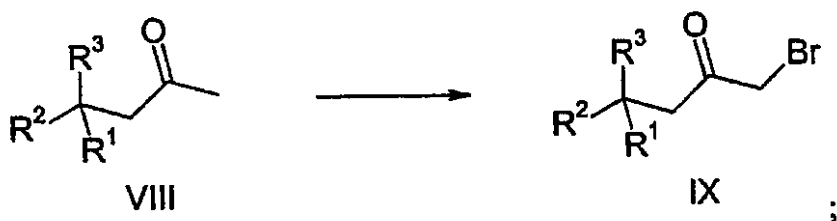
(a) 適切な溶媒中、臭化アリール若しくはヘテロアリールを適切な有機金属試薬と反応させ、その結果のアニオンをジメチルスルフィド中ヨウ化第一銅の溶液で処理し、次いで R²と R³を有する下記式 (VII) のメチルビニルケトンで処理して下記式 (VIII) のメチルケトンを生成する工程 ;

【化 1 6】



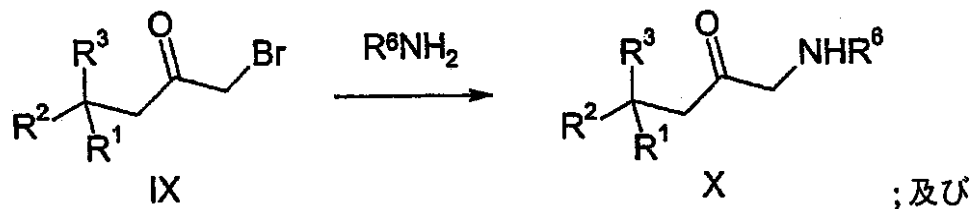
(b) 式(VIII)のメチルケトンを適切な臭素化剤と反応させて下記式(IX)のプロモケトンを生成する工程；

【化 1 7】



(c) 適切な溶媒中、式(IX)のプロモケトンを実アミン R^6NH_2 と反応させて下記式(X)のアミノケトンを生成する工程；

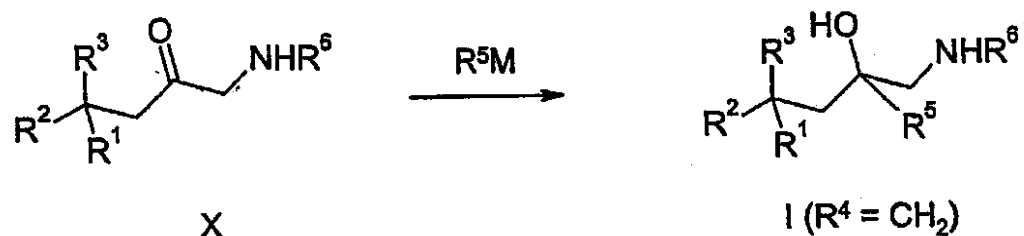
【化 1 8】



及び

(d) 適切な溶媒中、式(X)のアミノケトンを実 R^5M (式中、MはLi又はMgXであり、かつXはCl、Br、又はIである) と反応させて、下記式のように R^4 が CH_2 である式(I)の化合物を生成する工程；

【化 1 9】



を含む方法。