

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4676061号
(P4676061)

(45) 発行日 平成23年4月27日 (2011. 4. 27)

(24) 登録日 平成23年2月4日 (2011. 2. 4)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/136	(2006. 01)	A 6 1 K 31/136
A 6 1 K 31/167	(2006. 01)	A 6 1 K 31/167
A 6 1 K 31/341	(2006. 01)	A 6 1 K 31/341
A 6 1 K 31/36	(2006. 01)	A 6 1 K 31/36
A 6 1 K 31/402	(2006. 01)	A 6 1 K 31/402

請求項の数 19 (全 80 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-561992 (P2000-561992)
(86) (22) 出願日	平成11年7月30日 (1999. 7. 30)
(65) 公表番号	特表2002-521430 (P2002-521430A)
(43) 公表日	平成14年7月16日 (2002. 7. 16)
(86) 国際出願番号	PCT/US1999/017267
(87) 国際公開番号	W02000/006137
(87) 国際公開日	平成12年2月10日 (2000. 2. 10)
審査請求日	平成18年7月27日 (2006. 7. 27)
(31) 優先権主張番号	09/126, 185
(32) 優先日	平成10年7月30日 (1998. 7. 30)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	391008788
	アボット・ラボラトリーズ
	ABBOTT LABORATORIES
	アメリカ合衆国 イリノイ州 アボット
	パーク アボット パーク ロード 10
	0
(74) 代理人	100062007
	弁理士 川口 義雄
(74) 代理人	100105393
	弁理士 伏見 直哉
(74) 代理人	100114188
	弁理士 小野 誠

最終頁に続く

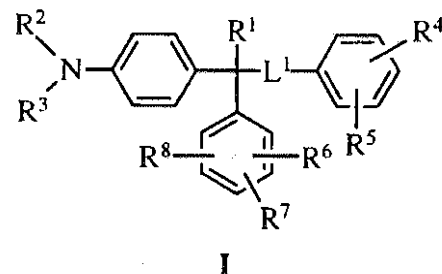
(54) 【発明の名称】 グルココルチコイド選択性薬剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



で表される化合物、または製薬的に許容しうるその塩を含む、哺乳動物におけるグルココルチコイド受容体により媒介される遺伝子発現を選択的に調節するための製薬組成物であって、上記式中、

R¹ は：

- (1) 水素；及び
- (2) -OH；

から選択され、

L¹ は：

- (1) 共有結合；
 (2) $-O-$ ；
 (3) $-S(O)_t-$ 〔式中、 t は 0 から 2 までの整数である〕；及び
 (4) $-NR^9-$ 〔式中、 R^9 は：
 (a) 水素；及び

(b) 1個から4個の炭素からなるアルキル；
から選択される]；

から選択され、
 R^2 及び R^3 は：

- (1) 水素；
(2) ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、 α -ブチルアセチル、フェニルホルミル、ベンジル、 α -ブチルオキシカルボニル (Boc) 及びベンジルオキシカルボニル (Cbz) からなる群より選択されるアミノ保護基

- (3) 1個から6個の炭素からなるアルキル；及び
(4) 1個、2個、または3個の：

- (a) フェニル；及び
(b) $-OR^{10}$ [式中、 R^{10} は：

- (i) 水素；
(i i) 1個から6個の炭素からなるアルキル；
(i i i) ヒドロキシー保護基；及び

- (i v) - C (O) R ^{1 1} [式中、R ^{1 1} は：
1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；
フェニル；及び
1 個、2 個、または 3 個の：

-NO₂ ;
 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル ; 及び
 ハロゲン ;

から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；
から選択される]；
から選択される]；

から独立に選択される置換基で置換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；
から独立に選択されるか、あるいは

R^2 及び R^3 は、それらが結合している窒素と一緒に、二重結合を有しないヘテロ環からなる群から選択される 4～8 員環を形成しており、

 R^4 及び R^5 は：

- (1) 水素；
 (2) ハロゲン；
 (3) $-NR^{12}R^{13}$ [式中、 R^{12} 及び R^{13} は：

- (a) 水素；
(b) ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、 α -ブチルアセチル、フェニルホルミル、ベンジル、 α -ブチルオキシカルボニル (Boc) 及びベンジルオキシカルボニル (Cbz) からなる群より選択されるアミノ保護基；

- (c) 1個から6個の炭素からなるアルキル；及び
(d) 1個、2個、または3個の：
 (i) $-OR^{10}$ ；及び
 (ii) フェニル；

から独立に選択される置換基で置換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；
から独立に選択されるか、あるいは

R^{12} 及び R^{13} は、それらが結合している窒素と一緒に、二重結合を有しないヘテロ環からなる群から選択される 4～8 員環を形成している¹；

(4) 1個から6個の炭素からなるアルキル；及び

(5) 1個、2個、または3個の：

(a) ハロゲン；

(b) $-OR^{10}$ ；

(c) $-CN$ ；及び

(d) $-CO_2R^{14}$ [式中、 R^{14} は：

(i) 水素；

(ii) 1個から6個の炭素からなるアルキル；及び

(iii) 1個、2個、または3個の：

フェニル；及び

1個、2個、または3個の：

$-NO_2$ ；

1個から6個の炭素からなるアルキル；及び

ハロゲン；

から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；

から独立に選択される置換基で置換された1個から6個の炭素からなるアルキル；

から選択される]；及び

(e) $-NR^{15}R^{16}$ [式中、 R^{15} 及び R^{16} は：

(i) 水素；

(ii) ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、 t -ブチルアセチル、フェニルスルホニル、ベンジル、 t -ブチルオキシカルボニル (Boc) 及びベンジルオキシカルボニル (Cbz) からなる群より選択されるアミノ保護基；

(iii) 1個から6個の炭素からなるアルキル；及び

(iv) 1個、2個、または3個の：

フェニル；及び

1個、2個、または3個の：

$-NO_2$ ；

1個から6個の炭素からなるアルキル；及び

ハロゲン；

から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；

から独立に選択される置換基で置換された1個から6個の炭素からなるアルキル；

から独立に選択される]；

から独立に選択される置換基で置換された1個から6個の炭素からなるアルキル；

から独立に選択され、

R^6 、 R^7 、及び R^8 は：

(1) 水素；

(2) ハロゲン；

(3) 1個から6個の炭素からなるアルキル；

(4) 1個、2個、または3個の：

(a) ハロゲン；

(b) $-OR^{10}$ ；

(c) $-CN$ ；

(d) $-CO_2R^{14}$ ；及び

(e) $-NR^{15}R^{16}$ ；

から独立に選択される置換基で置換された1個から6個の炭素からなるアルキル；

(5) 1個から6個の炭素からなるペルフルオロアルキル；

(6) $-NR^{17}R^{18}$ [式中、 R^{17} 及び R^{18} は：

(a) 水素；

(b) ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、 t -ブチルアセチル、フェニルスルホニル、ベンジル、 t -ブチルオキシカルボニル (Boc) 及びベンジルオキシカ

10

20

30

40

50

ルボニル (C b z) からなる群より選択されるアミノー保護基；

(c) 1個から6個の炭素からなるアルキル；

(d) 1個、2個、または3個の：

(i) フェニル；

(i i) ヘテロ環；及び

(i i i) $-OR^{10}$ ；

から独立に選択される置換基で置換された1個から6個の炭素からなるアルキル；

(e) $-C(O)R^{19}$ [式中、 R^{19} は：

(i) 1個から6個の炭素からなるアルキル；

(i i) 1個、2個、または3個の：

ヘテロ環；

フェニル；及び

1個、2個、または3個の：

1個から6個の炭素からなるアルキル；

ハロゲン；

$-NO_2$ ；

$-CF_3$ ；

$-CN$ ；

$-C(O)R^{20}$ [式中、 R^{20} は：

水素；

1個から6個の炭素からなるアルキル；

$-NR^{21}R^{22}$ [式中、 R^{21} 及び R^{22} は：

水素；

ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、t-ブチルアセチル、フ

ェニルスルホニル、ベンジル、t-ブチルオキシカルボニル (B o c) 及びベンジルオキ
シカルボニル (C b z) からなる群より選択されるアミノー保護基；及び

1個から6個の炭素からなるアルキル；

から独立に選択される]；

から選択される]；及び

$-OR^{23}$ [式中、 R^{23} は：

1個から6個の炭素からなるアルキル；及び

ハロゲンからなる群から独立に選択される1個、2個、または3個の置換基

で置換された1個から6個の炭素からなるアルキル；

から選択される]；

から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；

から独立に選択される置換基で置換された1個から6個の炭素からなるアルキル；

(i i i) 3個から6個の炭素からなるシクロアルキル；

(i v) 1個、2個、または3個の：

ヘテロ環；

フェニル；

1個、2個、または3個の：

$-NO_2$ ；

1個から6個の炭素からなるアルキル；及び

ハロゲン；

から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；

ハロゲン；

$-CN$ ；

$-CO_2R^{14}$ ；

1個から6個の炭素からなるアルキル；及び

ハロゲンからなる群から独立に選択される1個、2個、または3個の置換基で置

10

20

30

40

50

換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；

から独立に選択される置換基で置換された 3 個から 6 個の炭素からなるシクロアルキル；

(v) 2 個から 6 個の炭素からなるアルケニル；

(v i) 1 個または 2 個の：

ヘテロ環；

フェニル；及び

1 個、2 個、または 3 個の：

1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；

ハロゲン；

$-\text{NO}_2$ ；

$-\text{CF}_3$ ；

$-\text{CN}$ ；及び

$-\text{CO}_2\text{R}^{14}$ ；

から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；

から独立に選択される置換基で置換された 2 個から 6 個の炭素からなるアルケニル；

(v i i) フェニル；

(v i i i) 1 個、2 個、または 3 個の：

ハロゲン；

1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；

$-\text{NO}_2$ ；

$-\text{CF}_3$ ；

$-\text{CN}$ ；及び

$-\text{CO}_2\text{R}^{14}$ ；

から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；及び

(i x) $-\text{OR}^{11}$ ；

から選択される]；及び

(f) $-\text{SO}_2\text{R}^{24}$ [式中、 R^{24} は：

(i) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；

(i i) フェニル；及び

(i i i) 1 個、2 個、または 3 個の：

1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び

$-\text{NO}_2$ ；

から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；

から選択される]；

から独立に選択される]；

(7) $-\text{OR}^{25}$ [式中、 R^{25} は：

(a) 1 個から 6 個の炭素からなるペルフルオロアルキル；

(b) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；

(c) 1 個、2 個、または 3 個の：

(i) ハロゲン；及び

(i i) フェニル；

から独立に選択される置換基で置換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；

(d) ヒドロキシー保護基；及び

(e) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ ；

から選択される]；

(8) $-\text{CN}$ ；

(9) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ ；

(10) $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$ ；

(11) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ ；

(12) $-\text{SO}_2\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$ [式中、 R^{26} 及び R^{27} は：

10

20

30

40

50

(a) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；
 (b) フェニル；及び
 (c) 1 個、2 個、または 3 個の：
 (i) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；
 (ii) ハロゲン；及び
 (iii) $-\text{NO}_2$ ；
 から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；
 から独立に選択される]；
 (13) $-\text{S}(\text{O})_t \text{R}^{28}$ [式中、t は以前に定義した通りのものであり、そして、
 R^{28} は： 10

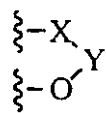
(a) 水素；
 (b) 1 個から 6 個の炭素からなるペルフルオロアルキル；
 (c) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；
 (d) 1 個、2 個、または 3 個の：
 (i) フェニル；及び
 (ii) 1 個、2 個、または 3 個の：
 ハロゲン；
 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び
 $-\text{NO}_2$ ；
 から独立に選択される置換基で置換されたフェニル； 20
 から独立に選択される置換基で置換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；

(e) フェニル；及び
 (f) 1 個、2 個、または 3 個の：
 (i) ハロゲン；
 (ii) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び
 (iii) $-\text{NO}_2$ ；
 から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；
 から選択される]；
 (14) $-\text{NO}_2$ ；
 (15) $-\text{N}=\text{CHR}^{29}$ [式中、 R^{29} は： 30

(a) フェニル；
 (b) アリール；及び
 (c) ヘテロ環；
 から選択される]；及び

(16)

【化 2】



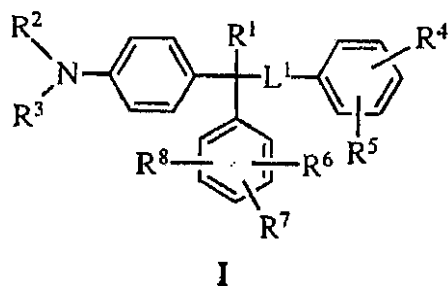
40

[式中、X は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、及び $-\text{O}-$ から選択され、そして、Y は、 $-\text{C}(\text{O})-$ 及び $-(\text{C}(\text{R}'))_2$ v $-\text{}$ [式中、 R' は水素、または 1 個から 4 個の炭素からなるアルキルであり、v は 1 から 3 までの整数である] から選択される]；
 から独立に選択される、
 製薬組成物。

【請求項 2】

式 I：

【化 3】



で表わされる化合物または製薬的に許容しうるその塩を含む、哺乳動物における炎症及び免疫疾患、自己免疫疾患、並びに炎症性疾患を治療するための製薬組成物であって、上記式中、

R^1 は：

(1) 水素；及び

(2) $-OH$ ；

から選択され、

L^1 は：

(1) 共有結合；

(2) $-O-$ ；

(3) $-S(O)_t-$ [式中、 t は 0 から 2 までの整数である]；及び

(4) $-NR^9-$ [式中、 R^9 は：

(a) 水素；及び

(b) 1 個から 4 個の炭素からなるアルキル；

から選択される]；

から選択され、

R^2 及び R^3 は：

(1) 水素；

(2) ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、 t -ブチルアセチル、フェニルスルホニル、ベンジル、 t -ブチルオキシカルボニル (Boc) 及びベンジルオキシカルボニル (Cbz) からなる群より選択されるアミノ保護基

(3) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び

(4) 1 個、2 個、または 3 個の：

(a) フェニル；及び

(b) $-OR^{10}$ [式中、 R^{10} は：

(i) 水素；

(ii) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；

(iii) ヒドロキシ保護基；及び

(iv) $-C(O)R^{11}$ [式中、 R^{11} は：

1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；

フェニル；及び

1 個、2 個、または 3 個の：

$-NO_2$ ；

1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び

ハロゲン；

から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；

から選択される]；

から選択される]；

から独立に選択される置換基で置換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；

から独立に選択されるか、あるいは

10

20

30

40

50

R^2 及び R^3 は、それらが結合している窒素と一緒にあって、二重結合を有しないヘテロ環からなる群から選択される 4～8 員環を形成しており、

R^4 及び R^5 は：

(1) 水素；

(2) ハロゲン；

(3) $-NR^{12}R^{13}$ [式中、 R^{12} 及び R^{13} は：

(a) 水素；

(b) ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、 t -ブチルアセチル、フェニルスルホニル、ベンジル、 t -ブチルオキシカルボニル (Boc) 及びベンジルオキシカルボニル (Cbz) からなる群より選択されるアミノ保護基；

(c) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び

(d) 1 個、2 個、または 3 個の：

(i) $-OR^{10}$ ；及び

(ii) フェニル；

から独立に選択される置換基で置換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；
から独立に選択されるか、あるいは

R^{12} 及び R^{13} は、それらが結合している窒素と一緒にあって、二重結合を有しないヘテロ環からなる群から選択される 4～8 員環を形成している]；

(4) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び

(5) 1 個、2 個、または 3 個の：

(a) ハロゲン；

(b) $-OR^{10}$ ；

(c) $-CN$ ；及び

(d) $-CO_2R^{14}$ [式中、 R^{14} は：

(i) 水素；

(ii) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び

(iii) 1 個、2 個、または 3 個の：

フェニル；及び

1 個、2 個、または 3 個の：

$-NO_2$ ；

1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び

ハロゲン；

から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；

から独立に選択される置換基で置換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；
から選択される]；及び

(e) $-NR^{15}R^{16}$ [式中、 R^{15} 及び R^{16} は：

(i) 水素；

(ii) ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、 t -ブチルアセチル、フェニルスルホニル、ベンジル、 t -ブチルオキシカルボニル (Boc) 及びベンジルオキシカルボニル (Cbz) からなる群より選択されるアミノ保護基；

(iii) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び

(iv) 1 個、2 個、または 3 個の：

フェニル；及び

1 個、2 個、または 3 個の：

$-NO_2$ ；

1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び

ハロゲン；

から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；

から独立に選択される置換基で置換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；
から独立に選択される]；

10

20

30

40

50

から独立に選択される置換基で置換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；
から独立に選択され、

R^6 、 R^7 、及び R^8 は：

(1) 水素；

(2) ハロゲン；

(3) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；

(4) 1 個、2 個、または 3 個の：

(a) ハロゲン；

(b) $-OR^{10}$ ；

(c) $-CN$ ；

(d) $-CO_2R^{14}$ ；及び

(e) $-NR^{15}R^{16}$ ；

から独立に選択される置換基で置換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；

(5) 1 個から 6 個の炭素からなるペルフルオロアルキル；

(6) $-NR^{17}R^{18}$ [式中、 R^{17} 及び R^{18} は：

(a) 水素；

(b) ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、 t -ブチルアセチル、フェニルスルホニル、ベンジル、 t -ブチルオキシカルボニル (Boc) 及びベンジルオキシカルボニル (Cbz) からなる群より選択されるアミノ-保護基；

(c) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；

(d) 1 個、2 個、または 3 個の：

(i) フェニル；

(ii) ヘテロ環；及び

(iii) $-OR^{10}$ ；

から独立に選択される置換基で置換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；

(e) $-C(O)R^{19}$ [式中、 R^{19} は：

(i) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；

(ii) 1 個、2 個、または 3 個の：

ヘテロ環；

フェニル；及び

1 個、2 個、または 3 個の：

1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；

ハロゲン；

$-NO_2$ ；

$-CF_3$ ；

$-CN$ ；

$-C(O)R^{20}$ [式中、 R^{20} は：

水素；

1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；

$-NR^{21}R^{22}$ [式中、 R^{21} 及び R^{22} は：

水素；

アミノ-保護基；及び

1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；

から独立に選択される]；

から選択される]；及び

$-OR^{23}$ [式中、 R^{23} は：

1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び

ハロゲンからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で置換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；

から選択される]；

10

20

30

40

50

- から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；
 から独立に選択される置換基で置換された1個から6個の炭素からなるアルキル；
(i i i) 3個から6個の炭素からなるシクロアルキル；
(i v) 1個、2個、または3個の：
ヘテロ環；
フェニル；
1個、2個、または3個の：
-NO₂；
1個から6個の炭素からなるアルキル；及び
ハロゲン；
 から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；
ハロゲン；
-CN；
-CO₂R^{1 4}；
1個から6個の炭素からなるアルキル；及び
ハロゲンからなる群から独立に選択される1個、2個、または3個の置換基で置
換された1個から6個の炭素からなるアルキル；
 から独立に選択される置換基で置換された3個から6個の炭素からなるシクロアルキル；
(v) 2個から6個の炭素からなるアルケニル；
(v i) 1個または2個の：
ヘテロ環；
フェニル；及び
1個、2個、または3個の：
1個から6個の炭素からなるアルキル；
ハロゲン；
-NO₂；
-CF₃；
-CN；及び
-CO₂R^{1 4}；
 から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；
 から独立に選択される置換基で置換された2個から6個の炭素からなるアルケニル；
(v i i) フェニル；
(v i i i) 1個、2個、または3個の：
ハロゲン；
1個から6個の炭素からなるアルキル；
-NO₂；
-CF₃；
-CN；及び
-CO₂R^{1 4}；
 から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；及び
(i x) -OR^{1 1}；
 から選択される]；及び
(f) -SO₂R^{2 4} [式中、R^{2 4}は：
(i) 1個から6個の炭素からなるアルキル；
(i i) フェニル；及び
(i i i) 1個、2個、または3個の：
1個から6個の炭素からなるアルキル；及び
-NO₂；
 から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；
 から選択される]；

10

20

30

40

50

から独立に選択される] ;

(7) $-OR^{2\ 5}$ [式中、 $R^{2\ 5}$ は :

(a) 1個から6個の炭素からなるペルフルオロアルキル ;

(b) 1個から6個の炭素からなるアルキル ;

(c) 1個、2個、または3個の :

(i) ハロゲン ; 及び

(ii) フェニル ;

から独立に選択される置換基で置換された1個から6個の炭素からなるアルキル ;

(d) ヒドロキシ-保護基 ; 及び

(e) $-C(O)R^{1\ 4}$;

10

から選択される] ;

(8) $-CN$;

(9) $-C(O)R^{1\ 9}$;

(10) $-CO_2R^{1\ 4}$;

(11) $-C(O)R^{2\ 0}$;

(12) $-SO_2NR^{2\ 6}R^{2\ 7}$ [式中、 $R^{2\ 6}$ 及び $R^{2\ 7}$ は :

(a) 1個から6個の炭素からなるアルキル ;

(b) フェニル ; 及び

(c) 1個、2個、または3個の :

(i) 1個から6個の炭素からなるアルキル ;

20

(ii) ハロゲン ; 及び

(iii) $-NO_2$;

から独立に選択される置換基で置換されたフェニル ;

から独立に選択される] ;

(13) $-S(O)_tR^{2\ 8}$ [式中、 t は以前に定義した通りのものであり、そして、 $R^{2\ 8}$ は :

(a) 水素 ;

(b) 1個から6個の炭素からなるペルフルオロアルキル ;

(c) 1個から6個の炭素からなるアルキル ;

(d) 1個、2個、または3個の :

30

(i) フェニル ; 及び

(ii) 1個、2個、または3個の :

ハロゲン ;

1個から6個の炭素からなるアルキル ; 及び

$-NO_2$;

から独立に選択される置換基で置換されたフェニル ;

から独立に選択される置換基で置換された1個から6個の炭素からなるアルキル ;

(e) フェニル ; 及び

(f) 1個、2個、または3個の :

(i) ハロゲン ;

40

(ii) 1個から6個の炭素からなるアルキル ; 及び

(iii) $-NO_2$;

から独立に選択される置換基で置換されたフェニル ;

から選択される] ;

(14) $-NO_2$;

(15) $-N=CHR^{2\ 9}$ [式中、 $R^{2\ 9}$ は :

(a) フェニル ;

(b) アリール ; 及び

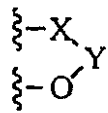
(c) ヘテロ環 ;

から選択される] ; 及び

50

(16)

【化4】



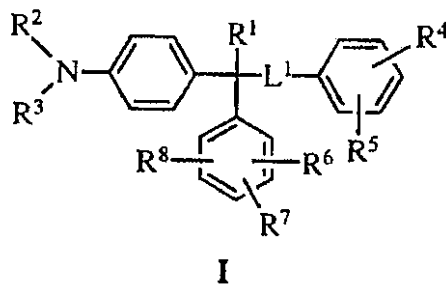
〔式中、Xは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、及び $-\text{O}-$ から選択され、そして、Yは、 $-\text{C}(\text{O})-$ 及び $-(\text{C}(\text{R}'))_2$ 〕_v〔式中、R'は水素、または1個から4個の炭素からなるアルキルであり、vは1から3までの整数である〕から選択される〕；
から独立に選択される、製薬組成物。

10

【請求項3】

式I：

【化5】



20

で表される化合物または製薬的に許容されうるその塩を含む、哺乳動物における副腎性平衡失調を治療するための製薬組成物であって、上記式中、

R¹は：

(1) 水素；及び

(2) $-\text{OH}$ ；

から選択され、

L¹は：

(1) 共有結合；

(2) $-\text{O}-$ ；(3) $-\text{S}(\text{O})_t-$ 〔式中、tは0から2までの整数である〕；及び(4) $-\text{NR}^9-$ 〔式中、R⁹は：

(a) 水素；及び

(b) 1個から4個の炭素からなるアルキル；

から選択される〕；

から選択され、

R²及びR³は：

(1) 水素；

(2) ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、*t*-ブチルアセチル、フェニルスルホニル、ベンジル、*t*-ブチルオキシカルボニル (Boc) 及びベンジルオキシカルボニル (Cbz) からなる群より選択されるアミノ-保護基

(3) 1個から6個の炭素からなるアルキル；及び

(4) 1個、2個、または3個の：

(a) フェニル；及び

(b) $-\text{OR}^{10}$ 〔式中、R¹⁰は：

(i) 水素；

(ii) 1個から6個の炭素からなるアルキル；

(iii) ヒドロキシー-保護基；及び

30

40

50

(i v) $-C(O)R^{11}$ [式中、R^{11} は： <u>1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；</u> <u>フェニル；及び</u> <u>1 個、2 個、または 3 個の：</u> <u>$-NO_2$；</u> <u>1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び</u> <u>ハロゲン；</u> <u>から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；</u> <u>から選択される]；</u> <u>から選択される]；</u> <u>から独立に選択される置換基で置換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；</u> <u>から独立に選択されるか、あるいは</u> <u>R^2 及び R^3 は、それらが結合している窒素と一緒に、二重結合を有しないヘテロ環からなる群から選択される 4～8 員環を形成しており、</u> <u>R^4 及び R^5 は：</u> <u>(1) 水素；</u> <u>(2) ハロゲン；</u> <u>(3) $-NR^{12}R^{13}$ [式中、R^{12} 及び R^{13} は：</u> <u>(a) 水素；</u> <u>(b) ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、t-ブチルアセチル、フェニルスルホニル、ベンジル、t-ブチルオキシカルボニル (Boc) 及びベンジルオキシカルボニル (Cbz) からなる群より選択されるアミノ保護基；</u> <u>(c) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び</u> <u>(d) 1 個、2 個、または 3 個の：</u> <u>(i) $-OR^{10}$；及び</u> <u>(ii) フェニル；</u> <u>から独立に選択される置換基で置換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；</u> <u>から独立に選択されるか、あるいは</u> <u>R^{12} 及び R^{13} は、それらが結合している窒素と一緒に、二重結合を有しないヘテロ環からなる群から選択される 4～8 員環を形成している]；</u> <u>(4) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び</u> <u>(5) 1 個、2 個、または 3 個の：</u> <u>(a) ハロゲン；</u> <u>(b) $-OR^{10}$；</u> <u>(c) $-CN$；及び</u> <u>(d) $-CO_2R^{14}$ [式中、R^{14} は：</u> <u>(i) 水素；</u> <u>(ii) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び</u> <u>(iii) 1 個、2 個、または 3 個の：</u> <u>フェニル；及び</u> <u>1 個、2 個、または 3 個の：</u> <u>$-NO_2$；</u> <u>1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び</u> <u>ハロゲン；</u> <u>から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；</u> <u>から独立に選択される置換基で置換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；</u> <u>から選択される]；及び</u> <u>(e) $-NR^{15}R^{16}$ [式中、R^{15} 及び R^{16} は：</u> <u>(i) 水素；</u> <u>(ii) ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、t-ブチルアセチル、フ</u>	10 20 30 40 50
--	---

エニルスルホニル、ベンジル、 α -ブチルオキシカルボニル (B o c) 及びベンジルオキシカルボニル (C b z) からなる群より選択されるアミノ-保護基；

(i i i) 1個から6個の炭素からなるアルキル；及び

(i v) 1個、2個、または3個の：

フェニル；及び

1個、2個、または3個の：

$-\text{NO}_2$ ；

1個から6個の炭素からなるアルキル；及び

ハロゲン；

から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；

から独立に選択される置換基で置換された1個から6個の炭素からなるアルキル；

から独立に選択される]；

から独立に選択される置換基で置換された1個から6個の炭素からなるアルキル；

から独立に選択され、

R^6 、 R^7 、及び R^8 は：

(1) 水素；

(2) ハロゲン；

(3) 1個から6個の炭素からなるアルキル；

(4) 1個、2個、または3個の：

(a) ハロゲン；

(b) $-\text{OR}^{10}$ ；

(c) $-\text{CN}$ ；

(d) $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$ ；及び

(e) $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ；

から独立に選択される置換基で置換された1個から6個の炭素からなるアルキル；

(5) 1個から6個の炭素からなるペルフルオロアルキル；

(6) $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ [式中、 R^{17} 及び R^{18} は：

(a) 水素；

(b) ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、 α -ブチルアセチル、フェニルスルホニル、ベンジル、 α -ブチルオキシカルボニル (B o c) 及びベンジルオキシカルボニル (C b z) からなる群より選択されるアミノ-保護基；

(c) 1個から6個の炭素からなるアルキル；

(d) 1個、2個、または3個の：

(i) フェニル；

(i i) ヘテロ環；及び

(i i i) $-\text{OR}^{10}$ ；

から独立に選択される置換基で置換された1個から6個の炭素からなるアルキル；

(e) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ [式中、 R^{19} は：

(i) 1個から6個の炭素からなるアルキル；

(i i) 1個、2個、または3個の：

ヘテロ環；

フェニル；及び

1個、2個、または3個の：

1個から6個の炭素からなるアルキル；

ハロゲン；

$-\text{NO}_2$ ；

$-\text{CF}_3$ ；

$-\text{CN}$ ；

$-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ [式中、 R^{20} は：

水素；

10

20

30

40

50

1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；	
$-N R^{2\ 1} R^{2\ 2}$ [式中、 $R^{2\ 1}$ 及び $R^{2\ 2}$ は：	
水素；	
ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピパロイル、 t -ブチルアセチル、フェニルスルホニル、ベンジル、 t -ブチルオキシカルボニル (B o c) 及びベンジルオキシカルボニル (C b z) からなる群より選択されるアミノ-保護基；及び	
1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；	
から独立に選択される]；	
から選択される]；及び	
$-O R^{2\ 3}$ [式中、 $R^{2\ 3}$ は：	10
1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び	
ハロゲンからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で置換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；	
から選択される]；	
から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；	
から独立に選択される置換基で置換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；	
(i i i) 3 個から 6 個の炭素からなるシクロアルキル；	
(i v) 1 個、2 個、または 3 個の：	
ヘテロ環；	
フェニル；	20
1 個、2 個、または 3 個の：	
$-N O_2$ ；	
1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び	
ハロゲン；	
から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；	
ハロゲン；	
$-C N$ ；	
$-C O_2 R^{1\ 4}$ ；	
1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び	
ハロゲンからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で置換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；	30
から独立に選択される置換基で置換された 3 個から 6 個の炭素からなるシクロアルキル；	
(v) 2 個から 6 個の炭素からなるアルケニル；	
(v i) 1 個または 2 個の：	
ヘテロ環；	
フェニル；及び	
1 個、2 個、または 3 個の：	
1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；	
ハロゲン；	
$-N O_2$ ；	40
$-C F_3$ ；	
$-C N$ ；及び	
$-C O_2 R^{1\ 4}$ ；	
から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；	
から独立に選択される置換基で置換された 2 個から 6 個の炭素からなるアルケニル；	
(v i i) フェニル；	
(v i i i) 1 個、2 個、または 3 個の：	
ハロゲン；	
1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；	
$-N O_2$ ；	50

<u>— C F₃ ;</u>	
<u>— C N ; 及び</u>	
<u>— C O₂ R^{1 4} ;</u>	
から独立に選択される置換基で置換されたフェニル ; 及び	
<u>(i x) — O R^{1 1} ;</u>	
から選択される] ; 及び	
<u>(f) — S O₂ R^{2 4} [式中、R^{2 4} は :</u>	
<u>(i) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル ;</u>	
<u>(i i) フェニル ; 及び</u>	
<u>(i i i) 1 個、2 個、または 3 個の :</u>	10
<u>1 個から 6 個の炭素からなるアルキル ; 及び</u>	
<u>— N O₂ ;</u>	
から独立に選択される置換基で置換されたフェニル ;	
から選択される] ;	
から独立に選択される] ;	
<u>(7) — O R^{2 5} [式中、R^{2 5} は :</u>	
<u>(a) 1 個から 6 個の炭素からなるペルフルオロアルキル ;</u>	
<u>(b) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル ;</u>	
<u>(c) 1 個、2 個、または 3 個の :</u>	
<u>(i) ハロゲン ; 及び</u>	20
<u>(i i) フェニル ;</u>	
から独立に選択される置換基で置換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル ;	
<u>(d) ヒドロキシ—保護基 ; 及び</u>	
<u>(e) — C (O) R^{1 4} ;</u>	
から選択される] ;	
<u>(8) — C N ;</u>	
<u>(9) — C (O) R^{1 9} ;</u>	
<u>(1 0) — C O₂ R^{1 4} ;</u>	
<u>(1 1) — C (O) R^{2 0} ;</u>	
<u>(1 2) — S O₂ N R^{2 6} R^{2 7} [式中、R^{2 6} 及び R^{2 7} は :</u>	30
<u>(a) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル ;</u>	
<u>(b) フェニル ; 及び</u>	
<u>(c) 1 個、2 個、または 3 個の :</u>	
<u>(i) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル ;</u>	
<u>(i i) ハロゲン ; 及び</u>	
<u>(i i i) — N O₂ ;</u>	
から独立に選択される置換基で置換されたフェニル ;	
から独立に選択される] ;	
<u>(1 3) — S (O)_t R^{2 8} [式中、t は以前に定義した通りのものであり、そして、</u>	
<u>R^{2 8} は :</u>	40
<u>(a) 水素 ;</u>	
<u>(b) 1 個から 6 個の炭素からなるペルフルオロアルキル ;</u>	
<u>(c) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル ;</u>	
<u>(d) 1 個、2 個、または 3 個の :</u>	
<u>(i) フェニル ; 及び</u>	
<u>(i i) 1 個、2 個、または 3 個の :</u>	
<u>ハロゲン ;</u>	
<u>1 個から 6 個の炭素からなるアルキル ; 及び</u>	
<u>— N O₂ ;</u>	
から独立に選択される置換基で置換されたフェニル ;	50

から独立に選択される置換基で置換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；

(e) フェニル；及び

(f) 1 個、2 個、または 3 個の；

(i) ハロゲン；

(ii) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び

(iii) $-\text{NO}_2$ ；

から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；

から選択される]；

(14) $-\text{NO}_2$ ；

(15) $-\text{N}=\text{CHR}^{29}$ [式中、 R^{29} は：]

(a) フェニル；

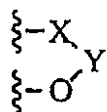
(b) アリール；及び

(c) ヘテロ環；

から選択される]；及び

(16)

【化 6】

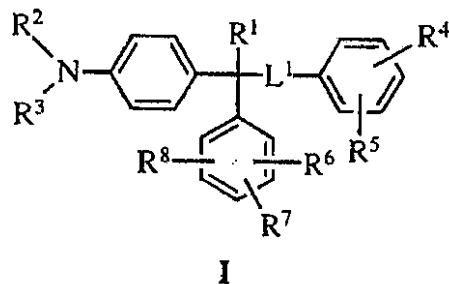


[式中、X は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、及び $-\text{O}-$ から選択され、そして、Y は、 $-\text{C}(\text{O})-$ 及び $-(\text{C}(\text{R}'))_v-$ [式中、 R' は水素、または 1 個から 4 個の炭素からなるアルキルであり、v は 1 から 3 までの整数である] から選択される]；
から独立に選択される、製薬組成物。

【請求項 4】

式 I：

【化 7】



で表される化合物または製薬的に許容されうるその塩を含む、認識プロセス及び行動プロセスを治療するための製薬組成物であって、上記式中、

R^1 は：

(1) 水素；及び

(2) $-\text{OH}$ ；

から選択され、

L^1 は：

(1) 共有結合；

(2) $-\text{O}-$ ；

(3) $-\text{S}(\text{O})_t-$ [式中、t は 0 から 2 までの整数である]；及び

(4) $-\text{NR}^9-$ [式中、 R^9 は：

(a) 水素；及び

(b) 1 個から 4 個の炭素からなるアルキル；

から選択される] ;

から選択され、

R^2 及び R^3 は：

(1) 水素；

(2) ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、 t -ブチルアセチル、フェニルスルホニル、ベンジル、 t -ブチルオキシカルボニル (B o c) 及びベンジルオキシカルボニル (C b z) からなる群より選択されるアミノ-保護基

(3) 1個から6個の炭素からなるアルキル；及び

(4) 1個、2個、または3個の：

(a) フェニル；及び

(b) $-OR^{10}$ [式中、 R^{10} は：

(i) 水素；

(ii) 1個から6個の炭素からなるアルキル；

(iii) ヒドロキシ-保護基；及び

(iv) $-C(O)R^{11}$ [式中、 R^{11} は：

1個から6個の炭素からなるアルキル；

フェニル；及び

1個、2個、または3個の：

$-NO_2$ ；

1個から6個の炭素からなるアルキル；及び

ハロゲン；

から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；

から選択される]；

から選択される]；

から独立に選択される置換基で置換された1個から6個の炭素からなるアルキル；

から独立に選択されるか、あるいは

R^2 及び R^3 は、それらが結合している窒素と一緒にあって、二重結合を有しないヘテロ環からなる群から選択される4～8員環を形成しており、

R^4 及び R^5 は：

(1) 水素；

(2) ハロゲン；

(3) $-NR^{12}R^{13}$ [式中、 R^{12} 及び R^{13} は：

(a) 水素；

(b) ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、 t -ブチルアセチル、フェニルスルホニル、ベンジル、 t -ブチルオキシカルボニル (B o c) 及びベンジルオキシカルボニル (C b z) からなる群より選択されるアミノ-保護基；

(c) 1個から6個の炭素からなるアルキル；及び

(d) 1個、2個、または3個の：

(i) $-OR^{10}$ ；及び

(ii) フェニル；

から独立に選択される置換基で置換された1個から6個の炭素からなるアルキル；

から独立に選択されるか、あるいは

R^{12} 及び R^{13} は、それらが結合している窒素と一緒にあって、二重結合を有しないヘテロ環からなる群から選択される4～8員環を形成している]；

(4) 1個から6個の炭素からなるアルキル；及び

(5) 1個、2個、または3個の：

(a) ハロゲン；

(b) $-OR^{10}$ ；

(c) $-CN$ ；及び

(d) $-CO_2R^{14}$ [式中、 R^{14} は：

10

20

30

40

50

<u>(i) 水素；</u>	
<u>(i i) 1個から6個の炭素からなるアルキル；及び</u>	
<u>(i i i) 1個、2個、または3個の：</u>	
<u>フェニル；及び</u>	
<u>1個、2個、または3個の：</u>	
<u>—NO₂；</u>	
<u>1個から6個の炭素からなるアルキル；及び</u>	
<u>ハロゲン；</u>	
<u>から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；</u>	
<u>から独立に選択される置換基で置換された1個から6個の炭素からなるアルキル；</u>	10
<u>から選択される]；及び</u>	
<u>(e) —NR^{1 5} R^{1 6} [式中、R^{1 5} 及び R^{1 6} は：</u>	
<u>(i) 水素；</u>	
<u>(i i) ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、t-ブチルアセチル、フェニルスルホニル、ベンジル、t-ブチルオキシカルボニル (B o c) 及びベンジルオキシカルボニル (C b z) からなる群より選択されるアミノ-保護基；</u>	
<u>(i i i) 1個から6個の炭素からなるアルキル；及び</u>	
<u>(i v) 1個、2個、または3個の：</u>	
<u>フェニル；及び</u>	
<u>1個、2個、または3個の：</u>	20
<u>—NO₂；</u>	
<u>1個から6個の炭素からなるアルキル；及び</u>	
<u>ハロゲン；</u>	
<u>から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；</u>	
<u>から独立に選択される置換基で置換された1個から6個の炭素からなるアルキル；</u>	
<u>から独立に選択される]；</u>	
<u>から独立に選択される置換基で置換された1個から6個の炭素からなるアルキル；</u>	
<u>から独立に選択され、</u>	
<u>R⁶、R⁷、及び R⁸ は：</u>	
<u>(1) 水素；</u>	30
<u>(2) ハロゲン；</u>	
<u>(3) 1個から6個の炭素からなるアルキル；</u>	
<u>(4) 1個、2個、または3個の：</u>	
<u>(a) ハロゲン；</u>	
<u>(b) —OR^{1 0}；</u>	
<u>(c) —CN；</u>	
<u>(d) —CO₂ R^{1 4}；及び</u>	
<u>(e) —NR^{1 5} R^{1 6}；</u>	
<u>から独立に選択される置換基で置換された1個から6個の炭素からなるアルキル；</u>	
<u>(5) 1個から6個の炭素からなるペルフルオロアルキル；</u>	40
<u>(6) —NR^{1 7} R^{1 8} [式中、R^{1 7} 及び R^{1 8} は：</u>	
<u>(a) 水素；</u>	
<u>(b) ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、t-ブチルアセチル、フェニルスルホニル、ベンジル、t-ブチルオキシカルボニル (B o c) 及びベンジルオキシカルボニル (C b z) からなる群より選択されるアミノ-保護基；</u>	
<u>(c) 1個から6個の炭素からなるアルキル；</u>	
<u>(d) 1個、2個、または3個の：</u>	
<u>(i) フェニル；</u>	
<u>(i i) ヘテロ環；及び</u>	
<u>(i i i) —OR^{1 0}；</u>	50

から独立に選択される置換基で置換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；

(e) $-C(O)R^{19}$ [式中、 R^{19} は：

(i) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；

(ii) 1 個、2 個、または 3 個の：

ヘテロ環；

フェニル；及び

1 個、2 個、または 3 個の：

1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；

ハロゲン；

$-NO_2$ ；

$-CF_3$ ；

$-CN$ ；

$-C(O)R^{20}$ [式中、 R^{20} は：

水素；

1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；

$-NR^{21}R^{22}$ [式中、 R^{21} 及び R^{22} は：

水素；

ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピパロイル、 α -ブチルアセチル、フェニルスルホニル、ベンジル、 α -ブチルオキシカルボニル (Boc) 及びベンジルオキシカルボニル (Cbz) からなる群より選択されるアミノ-保護基；及び

1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；

から独立に選択される]；

から選択される]；及び

$-OR^{23}$ [式中、 R^{23} は：

1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び

ハロゲンからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で置換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；

から選択される]；

から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；

から独立に選択される置換基で置換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；

(iii) 3 個から 6 個の炭素からなるシクロアルキル；

(iv) 1 個、2 個、または 3 個の：

ヘテロ環；

フェニル；

1 個、2 個、または 3 個の：

$-NO_2$ ；

1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び

ハロゲン；

から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；

ハロゲン；

$-CN$ ；

$-CO_2R^{14}$ ；

1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び

ハロゲンからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で置換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；

から独立に選択される置換基で置換された 3 個から 6 個の炭素からなるシクロアルキル；

(v) 2 個から 6 個の炭素からなるアルケニル；

(vi) 1 個または 2 個の：

ヘテロ環；

フェニル；及び

10

20

30

40

50

から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；

から独立に選択される]；

(13) -S(O)_tR²⁸ [式中、tは以前に定義した通りのものであり、そして、R²⁸は：

(a) 水素；

(b) 1個から6個の炭素からなるペルフルオロアルキル；

(c) 1個から6個の炭素からなるアルキル；

(d) 1個、2個、または3個の：

(i) フェニル；及び

(ii) 1個、2個、または3個の：

ハロゲン；

1個から6個の炭素からなるアルキル；及び

-NO₂；

から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；

から独立に選択される置換基で置換された1個から6個の炭素からなるアルキル；

(e) フェニル；及び

(f) 1個、2個、または3個の：

(i) ハロゲン；

(ii) 1個から6個の炭素からなるアルキル；及び

(iii) -NO₂；

から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；

から選択される]；

(14) -NO₂；

(15) -N=CHR²⁹ [式中、R²⁹は：

(a) フェニル；

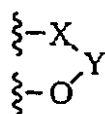
(b) アリール；及び

(c) ヘテロ環；

から選択される]；及び

(16)

【化8】



[式中、Xは、-CH₂-, -CH₂O-, 及び-O-から選択され、そして、Yは、-C(O)-及び-(C(R''))_v- [式中、R''は水素、または1個から4個の炭素からなるアルキルであり、vは1から3までの整数である] から選択される]；

から独立に選択される、製薬組成物。

【請求項5】

該認識プロセスまたは行動プロセスが、認識のパフォーマンス、記憶能力及び学習能力の増強、鬱病、嗜癖、情緒異常症、慢性疲労症候群、精神分裂病、発作、睡眠異常症、及び不安から選択されることを特徴とする、請求項4に記載の製薬組成物。

【請求項6】

式Iで表される該化合物が：

4', 4''ビス(ジメチルアミノ)-2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、

4', 4''ビス(ジメチルアミノ)-4-クロロ-3-ニトロトリフェニルメタン、

4', 4''ビス(ジメチルアミノ)-5-アセトアミド-2-クロロトリフェニルメタン、

4', 4''ビス(ジメチルアミノ)-4-ニトロトリフェニルメタン、

- 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 4-クロロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 3-クロロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2-クロロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2-メトキシトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 3-ニトロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2-トリフルオロメチルトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) トリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2-クロロ-6-ニトロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (N-ピペリジニル) - 2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2-ブロモトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2-メチルトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2, 3, 5-トリクロロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2-クロロ-5-トリフルオロメチルトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2, 4-ジクロロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2-クロロ-4, 5-メチレンジオキシトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2, 6-ジクロロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2, 3-ジクロロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (N-モルホリニル) - 2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (メチルアミノ) - 2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2, 5-ジクロロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2-フルオロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2-ヨードトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (メチルアミノ) - 2, 5-ジクロロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (N-モルホリニル) - 2, 3, 5-トリクロロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (N-ピロリジニル) - 2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジ-n-ブチルアミノ) - 2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (N-(2-アセトキシエチル) N-メチルアミノ) - 2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (N-(2-ヒドロキシエチル) N-メチルアミノ) - 2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2-クロロ-5-ヨードトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 5-ブromo-2-クロロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (N-(tert-ブトキシカルボニル) N-メチルアミノ) - 2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (N-ベンジルアミノ) - 2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (N-ベンジルアミノ) - 2, 5-ジクロロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 4-メトキシトリフェニルメタン、
 4'-ジメチルアミノ-4"-メチルアミノ-2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、
 4'-ジメチルアミノ-4"- (N-モルホリニル) - 2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、
 4'-ジメチルアミノ-4"- (N-ピロリジニル) - 2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、
 4'-ジメチルアミノ-4"- (N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル) アミノ) - 2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、
 4'-ジメチルアミノ-4"- (ジ-n-ブチルアミノ) - 2-クロロ-5-ニトロトリ

リフェニルメタン、

3'-メチル-4', 4"-ビス(ジメチルアミノ)-2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、

4'-ジメチルアミノ-4"- (N-ピペリジニル)-2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、

4'-メチルアミノ-4"- (t-ブトキシカルボニルアミノ)-2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、

4'-メチルアミノ-4"- (N-(2-アセトキシエチル)-N-メチルアミノ)-2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、

4'-ジメチルアミノ-4"- (N-メチル-N-(2-ベンゾイルオキシエチル)アミノ)-2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、 10

4'-ジメチルアミノ-4"- (N-メチル-N-(2-アセトキシエチル)アミノ)-2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、

フェニル-[(4'-ジメチルアミノフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)メチル]エーテル、

4-クロロフェニル-[(4'-ジメチルアミノフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)メチル]エーテル、

フェニル-[(4'-ジメチルアミノフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)メチル]チオエーテル、

フェニル-[(4'-ジメチルアミノフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)メチル]アミン、 20

4'-ジメチルアミノ-2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、

4'-ジメチルアミノ-2-クロロトリフェニルメタノール、

4'-ジメチルアミノ-2-クロロトリフェニルメタン、

4', 4"ビス(ジメチルアミノ)-5-アミノ-2-クロロトリフェニルメタン、

4', 4"ビス(ジメチルアミノ)-2-クロロ-5-(4-ニトロベンズアミド)トリフェニルメタン、

4', 4"ビス(ジメチルアミノ)-2-クロロ-5-(4-ニトロシンナミド)トリフェニルメタン、

4', 4"ビス(ジメチルアミノ)-2-クロロ-5-(シクロプロピルカルバミド)トリフェニルメタン、 30

4', 4"ビス(ジメチルアミノ)-2-クロロ-5-(ジメチルスルホンイミド)トリフェニルメタン、

4', 4"ビス(ジメチルアミノ)-2-クロロ-5-(メトキシカルボニルアミノ)トリフェニルメタン、

4', 4"ビス(ジメチルアミノ)-2-クロロ-5-(2-フラニルメチルイミノ)トリフェニルメタン、及び

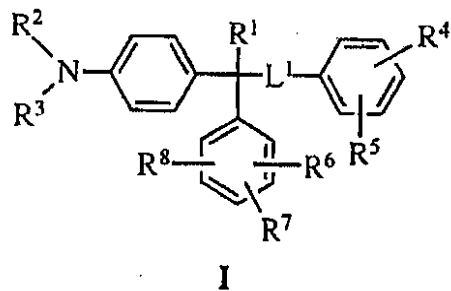
4', 4"ビス(ジメチルアミノ)-2-クロロ-5-(2-フラニルメチルアミノ)トリフェニルメタン、

からなる群から選択されることを特徴とする、請求項1の製薬組成物。 40

【請求項7】

製薬的に許容しうる担体と組み合わせて、治療上有効量の式I：

【化 9】



で表わされる化合物または製薬的に許容しうるその塩を含む、哺乳動物における炎症及び免疫疾患、自己免疫疾患、並びに炎症性疾患を治療するための製薬組成物であって、上記式中、

R^1 は：

(1) 水素；及び

(2) $-OH$ ；

から選択され、

L^1 は：

(1) 共有結合；

(2) $-O-$ ；

(3) $-S(O)_t-$ [式中、 t は 0 から 2 までの整数である]；及び

(4) $-NR^9-$ [式中、 R^9 は：

(a) 水素；及び

(b) 1 個から 4 個の炭素からなるアルキル；

から選択される]；

から選択され、

R^2 及び R^3 は：

(1) 水素；

(2) ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、 t -ブチルアセチル、フェニルスルホニル、ベンジル、 t -ブチルオキシカルボニル (Boc) 及びベンジルオキシカルボニル (Cbz) からなる群より選択されるアミノ保護基

(3) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び

(4) 1 個、2 個、または 3 個の：

(a) フェニル；及び

(b) $-OR^{10}$ [式中、 R^{10} は：

(i) 水素；

(ii) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；

(iii) ヒドロキシ保護基；及び

(iv) $-C(O)R^{11}$ [式中、 R^{11} は：

1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；

フェニル；及び

1 個、2 個、または 3 個の：

$-NO_2$ ；

1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び

ハロゲン；

から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；

から選択される]；

から選択される]；

から独立に選択される置換基で置換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；

から独立に選択されるか、あるいは

10

20

30

40

50

R^2 及び R^3 は、それらが結合している窒素と一緒にあって、二重結合を有しないヘテロ環からなる群から選択される 4～8 員環を形成しており、

R^4 及び R^5 は：

(1) 水素；

(2) ハロゲン；

(3) $-NR^{12}R^{13}$ [式中、 R^{12} 及び R^{13} は：

(a) 水素；

(b) ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、 t -ブチルアセチル、フェニルスルホニル、ベンジル、 t -ブチルオキシカルボニル (Boc) 及びベンジルオキシカルボニル (Cbz) からなる群より選択されるアミノ保護基；

(c) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び

(d) 1 個、2 個、または 3 個の：

(i) $-OR^{10}$ ；及び

(ii) フェニル；

から独立に選択される置換基で置換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；
から独立に選択されるか、あるいは

R^{12} 及び R^{13} は、それらが結合している窒素と一緒にあって、二重結合を有しないヘテロ環からなる群から選択される 4～8 員環を形成している]；

(4) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び

(5) 1 個、2 個、または 3 個の：

(a) ハロゲン；

(b) $-OR^{10}$ ；

(c) $-CN$ ；及び

(d) $-CO_2R^{14}$ [式中、 R^{14} は：

(i) 水素；

(ii) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び

(iii) 1 個、2 個、または 3 個の：

フェニル；及び

1 個、2 個、または 3 個の：

$-NO_2$ ；

1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び

ハロゲン；

から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；

から独立に選択される置換基で置換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；
から選択される]；及び

(e) $-NR^{15}R^{16}$ [式中、 R^{15} 及び R^{16} は：

(i) 水素；

(ii) ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、 t -ブチルアセチル、フェニルスルホニル、ベンジル、 t -ブチルオキシカルボニル (Boc) 及びベンジルオキシカルボニル (Cbz) からなる群より選択されるアミノ保護基；

(iii) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び

(iv) 1 個、2 個、または 3 個の：

フェニル；及び

1 個、2 個、または 3 個の：

$-NO_2$ ；

1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び

ハロゲン；

から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；

から独立に選択される置換基で置換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；
から独立に選択される]；

10

20

30

40

50

から独立に選択される置換基で置換された1個から6個の炭素からなるアルキル；
から独立に選択され、

R^6 、 R^7 、及び R^8 は：

(1) 水素；

(2) ハロゲン；

(3) 1個から6個の炭素からなるアルキル；

(4) 1個、2個、または3個の：

(a) ハロゲン；

(b) $-OR^{10}$ ；

(c) $-CN$ ；

(d) $-CO_2R^{14}$ ；及び

(e) $-NR^{15}R^{16}$ ；

から独立に選択される置換基で置換された1個から6個の炭素からなるアルキル；

(5) 1個から6個の炭素からなるペルフルオロアルキル；

(6) $-NR^{17}R^{18}$ [式中、 R^{17} 及び R^{18} は：

(a) 水素；

(b) ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、 t -ブチルアセチル、フェニルスルホニル、ベンジル、 t -ブチルオキシカルボニル (Boc) 及びベンジルオキシカルボニル (Cbz) からなる群より選択されるアミノ-保護基；

(c) 1個から6個の炭素からなるアルキル；

(d) 1個、2個、または3個の：

(i) フェニル；

(ii) ヘテロ環；及び

(iii) $-OR^{10}$ ；

から独立に選択される置換基で置換された1個から6個の炭素からなるアルキル；

(e) $-C(O)R^{19}$ [式中、 R^{19} は：

(i) 1個から6個の炭素からなるアルキル；

(ii) 1個、2個、または3個の：

ヘテロ環；

フェニル；及び

1個、2個、または3個の：

1個から6個の炭素からなるアルキル；

ハロゲン；

$-NO_2$ ；

$-CF_3$ ；

$-CN$ ；

$-C(O)R^{20}$ [式中、 R^{20} は：

水素；

1個から6個の炭素からなるアルキル；

$-NR^{21}R^{22}$ [式中、 R^{21} 及び R^{22} は：

水素；

アミノ-保護基；及び

1個から6個の炭素からなるアルキル；

から独立に選択される]；

から選択される]；及び

$-OR^{23}$ [式中、 R^{23} は：

1個から6個の炭素からなるアルキル；及び

ハロゲンからなる群から独立に選択される1個、2個、または3個の置換基で置換された1個から6個の炭素からなるアルキル；

から選択される]；

10

20

30

40

50

- から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；
 から独立に選択される置換基で置換された1個から6個の炭素からなるアルキル；
(i i i) 3個から6個の炭素からなるシクロアルキル；
(i v) 1個、2個、または3個の：
ヘテロ環；
フェニル；
1個、2個、または3個の：
-NO₂；
1個から6個の炭素からなるアルキル；及び
ハロゲン；
 から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；
ハロゲン；
-CN；
-CO₂R^{1 4}；
1個から6個の炭素からなるアルキル；及び
ハロゲンからなる群から独立に選択される1個、2個、または3個の置換基で置
換された1個から6個の炭素からなるアルキル；
 から独立に選択される置換基で置換された3個から6個の炭素からなるシクロアルキル；
(v) 2個から6個の炭素からなるアルケニル；
(v i) 1個または2個の：
ヘテロ環；
フェニル；及び
1個、2個、または3個の：
1個から6個の炭素からなるアルキル；
ハロゲン；
-NO₂；
-CF₃；
-CN；及び
-CO₂R^{1 4}；
 から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；
 から独立に選択される置換基で置換された2個から6個の炭素からなるアルケニル；
(v i i) フェニル；
(v i i i) 1個、2個、または3個の：
ハロゲン；
1個から6個の炭素からなるアルキル；
-NO₂；
-CF₃；
-CN；及び
-CO₂R^{1 4}；
 から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；及び
(i x) -OR^{1 1}；
 から選択される]；及び
(f) -SO₂R^{2 4} [式中、R^{2 4}は：
(i) 1個から6個の炭素からなるアルキル；
(i i) フェニル；及び
(i i i) 1個、2個、または3個の：
1個から6個の炭素からなるアルキル；及び
-NO₂；
 から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；
 から選択される]；

10

20

30

40

50

から独立に選択される] ;

(7) $-OR^{2\ 5}$ [式中、 $R^{2\ 5}$ は :

(a) 1個から6個の炭素からなるペルフルオロアルキル ;

(b) 1個から6個の炭素からなるアルキル ;

(c) 1個、2個、または3個の :

(i) ハロゲン ; 及び

(ii) フェニル ;

から独立に選択される置換基で置換された1個から6個の炭素からなるアルキル ;

(d) ヒドロキシ-保護基 ; 及び

(e) $-C(O)R^{1\ 4}$;

10

から選択される] ;

(8) $-CN$;

(9) $-C(O)R^{1\ 9}$;

(10) $-CO_2R^{1\ 4}$;

(11) $-C(O)R^{2\ 0}$;

(12) $-SO_2NR^{2\ 6}R^{2\ 7}$ [式中、 $R^{2\ 6}$ 及び $R^{2\ 7}$ は :

(a) 1個から6個の炭素からなるアルキル ;

(b) フェニル ; 及び

(c) 1個、2個、または3個の :

(i) 1個から6個の炭素からなるアルキル ;

20

(ii) ハロゲン ; 及び

(iii) $-NO_2$;

から独立に選択される置換基で置換されたフェニル ;

から独立に選択される] ;

(13) $-S(O)_tR^{2\ 8}$ [式中、 t は以前に定義した通りのものであり、そして、 $R^{2\ 8}$ は :

(a) 水素 ;

(b) 1個から6個の炭素からなるペルフルオロアルキル ;

(c) 1個から6個の炭素からなるアルキル ;

(d) 1個、2個、または3個の :

30

(i) フェニル ; 及び

(ii) 1個、2個、または3個の :

ハロゲン ;

1個から6個の炭素からなるアルキル ; 及び

$-NO_2$;

から独立に選択される置換基で置換されたフェニル ;

から独立に選択される置換基で置換された1個から6個の炭素からなるアルキル ;

(e) フェニル ; 及び

(f) 1個、2個、または3個の :

(i) ハロゲン ;

40

(ii) 1個から6個の炭素からなるアルキル ; 及び

(iii) $-NO_2$;

から独立に選択される置換基で置換されたフェニル ;

から選択される] ;

(14) $-NO_2$;

(15) $-N=CHR^{2\ 9}$ [式中、 $R^{2\ 9}$ は :

(a) フェニル ;

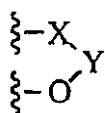
(b) アリール ; 及び

(c) ヘテロ環 ;

から選択される] ; 及び

50

(16)
【化10】



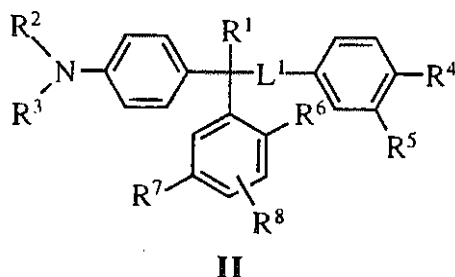
[式中、Xは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、及び $-\text{O}-$ から選択され、そして、Yは、 $-\text{C}(\text{O})-$ 及び $-(\text{C}(\text{R}'))_2-$ [式中、R'は水素、または1個から4個の炭素からなるアルキルであり、vは1から3までの整数である] から選択される] ；

10

【請求項8】

式II：

【化11】



20

で表される化合物または製薬的に許容しうるその塩であって、上記式中、

R¹は：

- (1) 水素；及び
- (2) $-\text{OH}$ ；

から選択され、

L¹は：

- (1) 共有結合；
- (2) $-\text{O}-$ ；
- (3) $-\text{S}(\text{O})_t-$ [式中、tは0から2までの整数である]；及び
- (4) $-\text{NR}^9-$ [式中、R⁹は：
 - (a) 水素；及び
 - (b) 1個から4個の炭素からなるアルキル；

から選択される]；

から選択され、

R²及びR³は：

- (1) 水素；
- (2) ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、t-ブチルアセチル、フェニル
スルホニル、ベンジル、t-ブチルオキシカルボニル (Boc) 及びベンジルオキシカル
ボニル (Cbz) からなる群より選択されるアミノ-保護基
- (3) 1個から6個の炭素からなるアルキル；及び
- (4) 1個、2個、または3個の：
 - (a) フェニル；及び
 - (b) $-\text{OR}^{10}$ [式中、R¹⁰は：
 - (i) 水素；
 - (ii) 1個から6個の炭素からなるアルキル；
 - (iii) ヒドロキシ-保護基；及び
 - (iv) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ [式中、R¹¹は：

30

40

50

- 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；
 フェニル；及び
 1 個、2 個、または 3 個の：
 $-\text{NO}_2$ ；
 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；
 ハロゲン；
 から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；
 から選択される]；
 から選択される]；
 から独立に選択される置換基で置換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル； 10
 から独立に選択されるか、あるいは
 R^2 及び R^3 は、それらが結合している窒素と一緒にあって、ヘテロ環からなる群から
 選択される 4～8 員環を形成しており、
 R^4 及び R^5 は：
 (1) 水素；
 (2) ハロゲン；
 (3) $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ [式中、 R^{12} 及び R^{13} は：
 (a) 水素；
 (b) ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、 t -ブチルアセチル、フェニル
 スルホニル、ベンジル、 t -ブチルオキシカルボニル (Boc) 及びベンジルオキシカ
 ルボニル (Cbz) からなる群より選択されるアミノ保護基； 20
 (c) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び
 (d) 1 個、2 個、または 3 個の：
 (i) $-\text{OR}^{10}$ ；及び
 (ii) フェニル；
 から独立に選択される置換基で置換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；
 から独立に選択されるか、あるいは
 R^{12} 及び R^{13} は、それらが結合している窒素と一緒にあって、ヘテロ環からなる群か
 ら選択される 4～8 員環を形成している]；
 (4) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び 30
 (5) 1 個、2 個、または 3 個の：
 (a) ハロゲン；
 (b) $-\text{OR}^{10}$ ；
 (c) $-\text{CN}$ ；
 (d) $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$ [式中、 R^{14} は：
 (i) 水素；
 (ii) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び
 (iii) 1 個、2 個、または 3 個の：
 フェニル；及び
 1 個、2 個、または 3 個の： 40
 $-\text{NO}_2$ ；
 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び
 ハロゲン；
 から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；
 から独立に選択される置換基で置換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；
 から選択される]；及び
 (e) $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ [式中、 R^{15} 及び R^{16} は：
 (i) 水素；
 (ii) ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、 t -ブチルアセチル、フ
 ェニルスルホニル、ベンジル、 t -ブチルオキシカルボニル (Boc) 及びベンジルオキ 50

シカルボニル (C b z) からなる群より選択されるアミノー保護基 ;

(i i i) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル ; 及び

(i v) 1 個、2 個、または 3 個の :

フェニル ; 及び

1 個、2 個、または 3 個の :

—NO₂ ;

1 個から 6 個の炭素からなるアルキル ; 及び

ハロゲン ;

から独立に選択される置換基で置換されたフェニル ;

から独立に選択される置換基で置換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル ;

10

から独立に選択される] ;

から独立に選択される置換基で置換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル ;

から独立に選択され、

R⁶ は、ハロゲンからなる群から選択され、

R⁷ は :

(1) —NO₂ ;

(2) —CF₃ ;

(3) —NR¹⁷ R¹⁸ [式中、R¹⁷ 及び R¹⁸ は :

(a) 水素 ;

(b) ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、 α -ブチルアセチル、フェニル

20

ルスルホニル、ベンジル、 α -ブチルオキシカルボニル (B o c) 及びベンジルオキシカルボニル (C b z) からなる群より選択されるアミノー保護基 ;

(c) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル ;

(d) 1 個、2 個、または 3 個の :

(i) フェニル ;

(i i) ヘテロ環 ; 及び

(i i i) —OR¹⁰ ;

から独立に選択される置換基で置換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル ;

(e) —C (O) R¹⁹ [式中、R¹⁹ は :

(i) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル ;

30

(i i) 1 個、2 個、または 3 個の :

ヘテロ環 ;

フェニル ; 及び

1 個、2 個、または 3 個の :

1 個から 6 個の炭素からなるアルキル ;

ハロゲン ;

—NO₂ ;

—CF₃ ;

—CN ;

—C (O) R²⁰ [式中、R²⁰ は :

40

水素 ;

1 個から 6 個の炭素からなるアルキル ; 及び

—NR²¹ R²² [式中、R²¹ 及び R²² は :

水素 ;

ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、 α -ブチルアセチル、フ

ェニルスルホニル、ベンジル、 α -ブチルオキシカルボニル (B o c) 及びベンジルオキシカルボニル (C b z) からなる群より選択されるアミノー保護基 ; 及び

1 個から 6 個の炭素からなるアルキル ;

から独立に選択される] ;

から選択される] ; 及び

50

- $-OR^{23}$ [式中、 R^{23} は：
 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び
 ハロゲンからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基
 で置換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；
 から選択される]；
 から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；
 から独立に選択される置換基で置換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；
 (i i i) 3 個から 6 個の炭素からなるシクロアルキル；
 (i v) 1 個、2 個、または 3 個の：
- 10
- ヘテロ環；
 フェニル；
 1 個、2 個、または 3 個の：
- $-NO_2$ ；
 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び
 ハロゲン；
 から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；
 ハロゲン；
 $-CN$ ；
 $-CO_2R^{14}$ ；
- 20
- 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び
 ハロゲンからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で置
 換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；
 から独立に選択される置換基で置換された 3 個から 6 個の炭素からなるシクロアルキル；
 (v) 2 個から 6 個の炭素からなるアルケニル；
 (v i) 1 個または 2 個の：
- ヘテロ環；
 フェニル；及び
 1 個、2 個、または 3 個の：
- 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；
 ハロゲン；
- 30
- $-NO_2$ ；
 $-CF_3$ ；
 $-CN$ ；及び
 $-CO_2R^{14}$ ；
 から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；
 から独立に選択される置換基で置換された 2 個から 6 個の炭素からなるアルケニル；
 (v i i) フェニル；
 (v i i i) 1 個、2 個、または 3 個の：
- ハロゲン；
 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；
- 40
- $-NO_2$ ；
 $-CF_3$ ；
 $-CN$ ；及び
 $-CO_2R^{14}$ ；
 から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；及び
 (i x) $-OR^{11}$ ；
 から選択される]；及び
- (f) $-SO_2R^{24}$ [式中、 R^{24} は：
- (i) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；
 (i i) フェニル；及び
- 50

(i i i) 1 個、2 個、または 3 個の：

1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び

—NO₂；

から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；

から選択される]；

から独立に選択される]；及び

(4) —N=CHR^{2 9} [式中、R^{2 9} は：

(a) フェニル；

(b) アリール；及び

(c) ヘテロ環；

から選択される]；

から選択され、

R⁸ は：

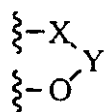
(1) 水素；及び

(2) ハロゲン；

から選択されるか、あるいは、

R⁶ と R⁸ または R⁷ と R⁸ が一緒になって：

【化 1 2】



[式中、X は、—CH₂—、—CH₂O—、及び—O—から選択され、そして、Y は、—C(O)—及び—(C(R''))₂— [式中、R'' は水素、または 1 個から 4 個の炭素からなるアルキルであり、v は 1 から 3 までの整数である] から選択される]；

を形成することができる、

化合物。

【請求項 9】

該 R⁶ が—C1 であり、該 R⁷ が—NO₂ であり、そして、該 R⁸ が水素であることを特徴とする、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

4', 4'' ビス (ジメチルアミノ) —2—クロロ—5—ニトロトリフェニルメタン、

4', 4'' ビス (N—ピペリジニル) —2—クロロ—5—ニトロトリフェニルメタン、

4', 4'' ビス (N—モルホリニル) —2—クロロ—5—ニトロトリフェニルメタン、

4', 4'' ビス (メチルアミノ) —2—クロロ—5—ニトロトリフェニルメタン、

4', 4'' ビス (N—ピロリジニル) —2—クロロ—5—ニトロトリフェニルメタン、

4', 4'' ビス (ジ—n—ブチルアミノ) —2—クロロ—5—ニトロトリフェニルメタン、

4', 4'' ビス (N—(2—アセトキシエチル) N—メチルアミノ) —2—クロロ—5—ニトロトリフェニルメタン、

4', 4'' ビス (N—(2—ヒドロキシエチル) N—メチルアミノ) —2—クロロ—5—ニトロトリフェニルメタン、

4', 4'' ビス (N—(t—ブトキシカルボニル) N—メチルアミノ) —2—クロロ—5—ニトロトリフェニルメタン、

4', 4'' ビス (N—ベンジルアミノ) —2—クロロ—5—ニトロトリフェニルメタン、

4'—ジメチルアミノ—4''—メチルアミノ—2—クロロ—5—ニトロトリフェニルメタン、

4'—ジメチルアミノ—4''—(N—モルホリニル) —2—クロロ—5—ニトロトリフ

10

20

30

40

50

- エニルメタン、
 4'-ジメチルアミノ-4"-（N-ピロリジニル）-2-クロロ-5-ニトロトリフ
 エニルメタン、
 4'-ジメチルアミノ-4"-（N-メチル-N-（2-ヒドロキシエチル）アミノ）
 -2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、
 4'-ジメチルアミノ-4"-（ジ-n-ブチルアミノ）-2-クロロ-5-ニトロト
 リフェニルメタン、
 3'-メチル-4'，4"-ビス（ジメチルアミノ）-2-クロロ-5-ニトロトリフ
 エニルメタン、
 4'-ジメチルアミノ-4"-（N-ピペリジニル）-2-クロロ-5-ニトロトリフ 10
 エニルメタン、
 4'-メチルアミノ-4"-（t-ブトキシカルボニルアミノ）-2-クロロ-5-ニ
 トロトリフェニルメタン、
 4'-メチルアミノ-4"-（N-（2-アセトキシエチル）-N-メチルアミノ）-
 2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、
 4'-ジメチルアミノ-4"-（N-メチル-N-（2-ベンゾイルオキシエチル）ア
 ミノ）-2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、
 4'-ジメチルアミノ-4"-（N-メチル-N-（2-アセトキシエチル）アミノ）
 -2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、
 フェニル-〔（4'-ジメチルアミノフェニル）-（2-クロロ-5-ニトロフェニル 20
 ）メチル〕エーテル、
 4-クロロフェニル-〔（4'-ジメチルアミノフェニル）-（2-クロロ-5-ニト
 ロフェニル）メチル〕エーテル、
 フェニル-〔（4'-ジメチルアミノフェニル）-（2-クロロ-5-ニトロフェニル
 ）メチル〕チオエーテル、
 フェニル-〔（4'-ジメチルアミノフェニル）-（2-クロロ-5-ニトロフェニル
 ）メチル〕アミン、及び
 4'-ジメチルアミノ-2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、
 からなる群から選択されることを特徴とする、請求項9に記載の化合物。
- 【請求項11】** 30
 該R⁶が-C1であり、該R⁷が-CF₃であり、そして、該R⁸が水素であることを
 特徴とする、請求項8に記載の化合物。
- 【請求項12】**
 4'，4"ビス（ジメチルアミノ）-2-クロロ-5-トリフルオロメチルトリフェニ
 ルメタンであることを特徴とする、請求項11に記載の化合物。
- 【請求項13】**
 該R⁶が-C1であり、該R⁷が-NR¹⁷R¹⁸であり、そして、該R⁸が水素であ
 ることを特徴とする、請求項8に記載の化合物。
- 【請求項14】** 40
 4'，4"ビス（ジメチルアミノ）-5-アセトアミド-2-クロロトリフェニルメタ
 ン、
 4'，4"ビス（ジメチルアミノ）-5-アミノ-2-クロロトリフェニルメタン、
 4'，4"ビス（ジメチルアミノ）-2-クロロ-5-（4-ニトロベンズアミド）ト
 リフェニルメタン、
 4'，4"ビス（ジメチルアミノ）-2-クロロ-5-（4-ニトロシンナミド）トリ
 フェニルメタン、
 4'，4"ビス（ジメチルアミノ）-2-クロロ-5-（シクロプロピルカルバミド）
 トリフェニルメタン、
 4'，4"ビス（ジメチルアミノ）-2-クロロ-5-（ジメチルスルホンイミド）ト
 リフェニルメタン、 50

4', 4'', 4''' ビス (ジメチルアミノ) - 2-クロロ-5- (メトキシカルボニルアミノ) トリフェニルメタン、

4', 4'' ビス (ジメチルアミノ) - 2-クロロ-5- (2-フラニルメチルアミノ) トリフェニルメタン、

からなる群から選択されることを特徴とする、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

該 R⁶ が -C1 であり、該 R⁷ が -N=CHR^{2,9} であり、そして、該 R⁸ が水素であることを特徴とする、請求項 8 に記載の化合物。

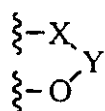
【請求項 16】

4', 4'' ビス (ジメチルアミノ) - 2-クロロ-5- (2-フラニルメチルイミノ) トリフェニルメタンであることを特徴とする、請求項 15 に記載の化合物。 10

【請求項 17】

該 R⁶ が -C1 であり、そして、該 R⁷ と該 R⁸ が一緒になって

【化 13】



[式中、X は -O- であり、そして、Y は - (C(R''))₂ - [式中、R'' は水素であり、そして、v は 1 である] である] を形成することを特徴とする、請求項 8 に記載の化合物。 20

【請求項 18】

4', 4'' ビス (ジメチルアミノ) - 2-クロロ-4, 5-メチレンジオキシトリフェニルメタンであることを特徴とする、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

4', 4'' ビス (ジメチルアミノ) - 2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、

4', 4'' ビス (ジメチルアミノ) - 5-アセトアミド-2-クロロトリフェニルメタン、

4', 4'' ビス (N-ピペリジニル) - 2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、 30

4', 4'' ビス (ジメチルアミノ) - 2-クロロ-5-トリフルオロメチルトリフェニルメタン、

4', 4'' ビス (ジメチルアミノ) - 2-クロロ-4, 5-メチレンジオキシトリフェニルメタン、

4', 4'' ビス (N-モルホリニル) - 2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、

4', 4'' ビス (メチルアミノ) - 2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、

4', 4'' ビス (N-ピロリジニル) - 2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、

4', 4'' ビス (ジ-n-ブチルアミノ) - 2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、

4', 4'' ビス (N- (2-アセトキシエチル) N-メチルアミノ) - 2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、 40

4', 4'' ビス (N- (2-ヒドロキシエチル) N-メチルアミノ) - 2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、

4', 4'' ビス (N- (t-ブトキシカルボニル) N-メチルアミノ) - 2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、

4', 4'' ビス (N-ベンジルアミノ) - 2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、

4'-ジメチルアミノ-4''-メチルアミノ-2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、

4'-ジメチルアミノ-4''- (N-モルホリニル) - 2-クロロ-5-ニトロトリフ 50

エニルメタン、
 4'-ジメチルアミノ-4"-（N-ピロリジニル）-2-クロロ-5-ニトロトリフ
 エニルメタン、
 4'-ジメチルアミノ-4"-（N-メチル-N-（2-ヒドロキシエチル）アミノ）
 -2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、
 4'-ジメチルアミノ-4"-（ジ-n-ブチルアミノ）-2-クロロ-5-ニトロト
 リフェニルメタン、
 3'-メチル-4'，4"-ビス（ジメチルアミノ）-2-クロロ-5-ニトロトリフ
 エニルメタン、
 4'-ジメチルアミノ-4"-（N-ピペリジニル）-2-クロロ-5-ニトロトリフ 10
 エニルメタン、
 4'-メチルアミノ-4"-（t-ブトキシカルボニルアミノ）-2-クロロ-5-ニ
 トロトリフェニルメタン、
 4'-メチルアミノ-4"-（N-（2-アセトキシエチル）-N-メチルアミノ）-
 2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、
 4'-ジメチルアミノ-4"-（N-メチル-N-（2-ベンゾイルオキシエチル）ア
 ミノ）-2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、
 4'-ジメチルアミノ-4"-（N-メチル-N-（2-アセトキシエチル）アミノ）
 -2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、
 フェニル-〔（4'-ジメチルアミノフェニル）-（2-クロロ-5-ニトロフェニル 20
 ）メチル〕エーテル、
 4-クロロフェニル-〔（4'-ジメチルアミノフェニル）-（2-クロロ-5-ニト
 ロフェニル）メチル〕エーテル、
 フェニル-〔（4'-ジメチルアミノフェニル）-（2-クロロ-5-ニトロフェニル
 ）メチル〕チオエーテル、
 フェニル-〔（4'-ジメチルアミノフェニル）-（2-クロロ-5-ニトロフェニル
 ）メチル〕アミン、
 4'-ジメチルアミノ-2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、
 4'，4"ビス（ジメチルアミノ）-5-アミノ-2-クロロトリフェニルメタン、
 4'，4"ビス（ジメチルアミノ）-2-クロロ-5-（4-ニトロベンズアミド）ト 30
 リフェニルメタン、
 4'，4"ビス（ジメチルアミノ）-2-クロロ-5-（4-ニトロシンナミド）トリ
 フェニルメタン、
 4'，4"ビス（ジメチルアミノ）-2-クロロ-5-（シクロプロピルカルバミド）
 トリフェニルメタン、
 4'，4"ビス（ジメチルアミノ）-2-クロロ-5-（ジメチルスルホンイミド）ト
 リフェニルメタン、
 4'4'，4"ビス（ジメチルアミノ）-2-クロロ-5-（メトキシカルボニルアミ
 ノ）トリフェニルメタン、
 4'，4"ビス（ジメチルアミノ）-2-クロロ-5-（2-フラニルメチルイミノ） 40
 トリフェニルメタン、及び
 4'，4"ビス（ジメチルアミノ）-2-クロロ-5-（2-フラニルメチルアミノ）
 トリフェニルメタン、
 からなる群より選択される化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

技術分野

本発明は、グルココルチコイド受容体に対して選択的な化合物、これらの化合物を含む製
 薬組成物、及び免疫、自己免疫、炎症、副腎平衡異常、認知、及び行動疾患の治療方法に
 関する。

【0002】

発明の背景

細胞内受容体（IR）は、遺伝子発現の調節に関わる一種の構造関連タンパク質である。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サブセットであり、これらの天然リガンドは、一般的には内生ステロイド、例えばエストラジオール、プロゲステロン、及びコルチゾールから構成されている。これらの受容体への人工リガンドは、ヒトの健康において重要な役割を果たしており、これらの受容体のうち、グルココルチコイド受容体（GR）は、ヒトの生理学及び免疫応答を調節する上で不可欠な役割を有する。GRと相互作用するステロイドは、強力な抗炎症薬であることが証明されている。この効果があるにもかかわらず、ステロイドGRリガンドは選択的ではない。長期投与に伴う副作用は、他のステロイド受容体、例えばエストロゲン、プロゲステロン、アンドロゲン、及びミネラルコルチコイド受容体との交差反応の結果であると考えられている。これらの受容体は、相同リガンド結合領域を有するものである。

10

【0003】

他のIRよりもGRに対して選択的なリガンドは、調節する（modulate）（すなわち、（遺伝子の形質発現を）抑える（repress）、作働させる（agonize）、一部作働させる、又は拮抗させる）ことができるであろう。従ってこれは、炭水化物、タンパク質、及び脂質代謝を含む体の基本的な生命維持系、及び心臓血管、腎臓、中枢神経、免疫、骨格筋、及びその他の器官及び組織系の機能に影響を与えるために用いることができる。この点に関して、GRモジュレーターは、炎症、組織拒絶反応、自己免疫、悪性病例えば白血病及びリンパ腫、クッシング症候群、急性副腎不全、先天性副腎過形成、リウマチ熱、多発性動脈結節、肉芽腫性多発性動脈炎、骨髄性細胞系の阻害、免疫増殖／アポトーシス、HPA軸の抑制及び調節、高コルチゾール血症（hypercortisolism）、Th1/Th2サイトカインバランスの調節、慢性腎臓病、卒中及び脊髄損傷、高カルシウム血症、高血糖症、急性副腎不全、慢性一次性副腎不全、二次副腎不全、先天性副腎過形成、脳浮腫、血小板減少症、及びリットル症候群の治療に有用であることが証明されている。

20

【0004】

GRモジュレーターは、全身性炎症、例えば炎症性大腸病、全身性エリテマトードス、多発動脈結節、ウエジナー肉芽腫症、巨細胞動脈炎（giant cell arteritis）、リウマトイド関節炎、変形性関節症、枯草熱、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、血管神経性浮腫、慢性閉塞性肺病、喘息、腱炎、滑液包膜炎、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、及び硬変を含む病気の状態に特に有用である。GR活性化化合物はまた、免疫刺激剤、リプレッサー、及び外傷治療薬、及び組織修復薬としても用いられてきた。

30

【0005】

GRモジュレーターはまた、多様な局所疾患、例えば炎症性頭皮脱毛症、皮下脂肪組織炎、乾せん、円板状エリテマトードス、炎症のう胞、アトピー性皮膚炎、壊疽性膿皮症、尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡、全身性エリテマトードス、皮膚筋炎、妊娠性疱疹、好酸性筋膜炎、再発性多発性軟骨炎、炎症性脈管炎、サルコイドーシス、スイート病（Sweet's disease）、1型反応性らい病、毛細血管腫、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、扁平苔せん、剥脱性皮膚炎、結節紅斑、アクネ、多毛症、中毒性表皮融解、多形紅斑、及び皮膚T細胞リンパ腫にも用途が見出されている。

40

【0006】

グルココルチコイド受容体の選択的拮抗薬は、数十年もの間探し求められていたが不成功に終わった。これらの薬剤は、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、細胞アポトーシス、及びカポジ肉腫を含むがこれに限定されないガン、免疫系活性化及び調節、炎症応答の脱感作、IL-1発現、抗レトロウイルス療法、ナチュラルキラー細胞発達、リンパ性白血病、及び色素性網膜炎の治療に関連したいくつかの病気において潜在的に用途を有するであろう。認識及び行動プロセスも、グルココルチコイド療法が可能である。この場合、拮抗

50

薬が、例えば認識行動 (cognitive performance)、記憶、及び学習の強化、うつ病、嗜癖 (addiction)、気分障害、慢性疲労症候群、精神分裂病、卒中、睡眠障害、及び不安のようなプロセスの治療に、潜在的に有用であろう。

【0007】

先行技術は、染料又は顔料として用いる、トリフェニルメタンを含む多様なトリアリールメタンを開示している。本発明者らは、意外にも、次のような一連のトリフェニルメタン化合物を発見した。すなわち、プロゲステロン受容体、ミネロコルチコイド受容体、アンドロゲン受容体、及びエストロゲン受容体アルファに関連したグルココルチコイド受容体を選択的に調節する化合物である。さらには本発明者らは、GRに対して選択的な一連の新規化合物を提供する。この発明のトリフェニルメタン化合物が、選択的グルココルチコイド受容体モジュレーターとして有用であることは、以前には知られていなかったとい

10

【0008】

先行技術の例には、次のものが含まれる：

Aoyamaら (1985年9月4日に公告された欧州特許出願第85301391.0号) は、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (リン酸塩) の還元形態を決定するプロセスの間、色素として機能するトリフェニルメタン化合物を含むトリアリールメタン化合物を開示している；

Aoyamaら (1985年10月30日に公告された欧州特許出願第85302562.5号) は、メルカプト基を含む化合物を決定するプロセスの間、色素として機能するトリフェニルメタン化合物を開示している；

20

Nietoら (Biochemistry International, 1990年、第21巻、第2号、305～311頁) は、フェノールフタレイン、すなわちトリフェニルメタン構造を含む染料、あるいはフェノールフタレイン誘導体が、ラットのエストロゲン受容体と相互作用することを開示している；

Kinoshitaら (1992年5月12日に発行された米国特許第5,112,867号) は、骨粗しょう症の治療に有用なトリフェニルメタン化合物を開示している；

Brugnara (1997年9月25日に公告された国際特許出願第97/34589号) は、哺乳類における鎌状赤血球病及び細胞増殖病の阻害又は治療に用いるトリフェニルメタン化合物を開示している。

30

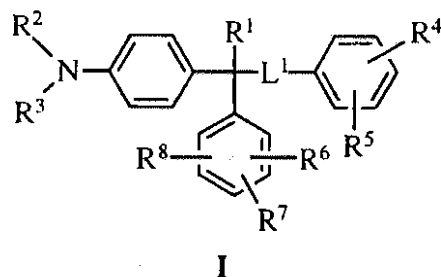
【0009】

(発明の概要)

本発明の本源的な実施態様では、有効量の式 I：

【0010】

【化6】



40

で表される化合物、または製薬的に許容しうるその塩、もしくはそのプロドラッグを投与することを包含する、哺乳動物におけるグルココルチコイド受容体を選択的に調節する方法が開示され、ここで、上記の式中の

R¹ は：

- (1) 水素；及び
- (2) -OH；

から選択され、

50

L^1 は：

- (1) 共有結合；
- (2) $-O-$ ；
- (3) $-S(O)_t-$ [式中、 t は 0 から 2 までの整数である]；及び
- (4) $-NR^9-$ [式中、 R^9 は：
 - (a) 水素；及び
 - (b) 1 個から 4 個の炭素からなるアルキル；

から選択される]；

から選択され、

R^2 及び R^3 は：

10

- (1) 水素；
- (2) アミノ保護基
- (3) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び
- (4) 1 個、2 個、または 3 個の：
 - (a) フェニル；及び
 - (b) $-OR^{10}$ [式中、 R^{10} は：

- (i) 水素；
- (ii) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；
- (iii) ヒドロキシ保護基；及び
- (iv) $-C(O)R^{11}$ [式中、 R^{11} は：

20

1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；

フェニル；及び

1 個、2 個、または 3 個の：

$-NO_2$ ；

1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び

ハロゲン；

から選択される置換基で置換されたフェニル；

から選択される]；

から選択される]；

から独立に選択される置換基で置換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；

30

から独立に選択されるか、あるいは

R^2 及び R^3 は、それらが結合している窒素と一緒に、ヘテロ環からなる群から選択される 4～8 員環を形成しており、

R^4 及び R^5 は：

- (1) 水素；
- (2) ハロゲン；
- (3) $-NR^{12}R^{13}$ [式中、 R^{12} 及び R^{13} は：

- (a) 水素；
- (b) アミノ保護基；
- (c) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び
- (d) 1 個、2 個、または 3 個の：

40

(i) $-OR^{10}$ ；及び

(ii) フェニル；

から独立に選択される置換基で置換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；

から独立に選択されるか、あるいは

R^{12} 及び R^{13} は、それらが結合している窒素と一緒に、ヘテロ環からなる群から選択される 4～8 員環を形成している]；

(4) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；及び

(5) 1 個、2 個、または 3 個の：

(a) ハロゲン；

50

- (b) $-OR^{10}$;
 (c) $-CN$; 及び
 (d) $-CO_2R^{14}$ [式中、 R^{14} は：
 (i) 水素；
 (ii) 1個から6個の炭素からなるアルキル；及び
 (iii) 1個、2個、または3個の：
 フェニル；及び
 1個、2個、または3個の：
 $-NO_2$;
 1個から6個の炭素からなるアルキル；及び
 ハロゲン；
 から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；
 から独立に選択される置換基で置換された1個から6個の炭素からなるアルキル；
 から選択される]；及び
 (e) $-NR^{15}R^{16}$ [式中、 R^{15} 及び R^{16} は：
 (i) 水素；
 (ii) アミノ保護基；
 (iii) 1個から6個の炭素からなるアルキル；及び
 (iv) 1個、2個、または3個の：
 フェニル；及び
 1個、2個、または3個の：
 $-NO_2$;
 1個から6個の炭素からなるアルキル；及び
 ハロゲン；
 から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；
 から独立に選択される置換基で置換された1個から6個の炭素からなるアルキル；
 から独立に選択される]；
 から独立に選択される置換基で置換された1個から6個の炭素からなるアルキル；
 から独立に選択され、
 R^6 、 R^7 、及び R^8 は：
 (1) 水素；
 (2) ハロゲン；
 (3) 1個から6個の炭素からなるアルキル；
 (4) 1個、2個、または3個の：
 (a) ハロゲン；
 (b) $-OR^{10}$;
 (c) $-CN$;
 (d) $-CO_2R^{14}$; 及び
 (e) $-NR^{15}R^{16}$;
 から独立に選択される置換基で置換された1個から6個の炭素からなるアルキル；
 (5) 1個から6個の炭素からなるペルフルオロアルキル；
 (6) $-NR^{17}R^{18}$ [式中、 R^{17} 及び R^{18} は：
 (a) 水素；
 (b) アミノ保護基；
 (c) 1個から6個の炭素からなるアルキル；
 (d) 1個、2個、または3個の：
 (i) フェニル；
 (ii) ヘテロ環；及び
 (iii) $-OR^{10}$;
 から独立に選択される置換基で置換された1個から6個の炭素からなるアルキル；

10

20

30

40

50

- (e) $-C(O)R^{19}$ [式中、 R^{19} は：
 (i) 1個から6個の炭素からなるアルキル；
 (ii) 1個、2個、または3個の：
 ヘテロ環；
 フェニル；及び
 1個、2個、または3個の：
 1個から6個の炭素からなるアルキル；
 ハロゲン；
 $-NO_2$ ；
 $-CF_3$ ；
 $-CN$ ；
 $-C(O)R^{20}$ [式中、 R^{20} は：
 水素；
 1個から6個の炭素からなるアルキル；
 $-NR^{21}R^{22}$ [式中、 R^{21} 及び R^{22} は：
 水素；
 アミノ保護基；及び
 1個から6個の炭素からなるアルキル；
 から独立に選択される]；
 から選択される]；及び
 $-OR^{23}$ [式中、 R^{23} は：
 1個から6個の炭素からなるアルキル；及び
 ハロゲンからなる群から独立に選択される1個、2個、または3個の置換基で置換された
 1個から6個の炭素からなるアルキル；
 から選択される]；
 から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；
 から独立に選択される置換基で置換された1個から6個の炭素からなるアルキル；
 (iii) 3個から6個の炭素からなるシクロアルキル；
 (iv) 1個、2個、または3個の：
 ヘテロ環；
 フェニル；
 1個、2個、または3個の：
 $-NO_2$ ；
 1個から6個の炭素からなるアルキル；及び
 ハロゲン；
 から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；
 ハロゲン；
 $-CN$ ；
 $-CO_2R^{14}$ ；
 1個から6個の炭素からなるアルキル；及び
 ハロゲンからなる群から独立に選択される1個、2個、または3個の置換基で置換された
 1個から6個の炭素からなるアルキル；
 から独立に選択される置換基で置換された3個から6個の炭素からなるシクロアルキル；
 (v) 2個から6個の炭素からなるアルケニル；
 (vi) 1個または2個の：
 ヘテロ環；
 フェニル；及び
 1個、2個、または3個の：
 1個から6個の炭素からなるアルキル；
 ハロゲン；

10

20

30

40

50

—NO₂ ;

—CF₃ ;

—CN ; 及び

—CO₂R^{1 4} ;

から独立に選択される置換基で置換されたフェニル ;

から独立に選択される置換基で置換された 2 個から 6 個の炭素からなるアルケニル ;

(v i i) フェニル ;

(v i i i) 1 個、2 個、または 3 個の :

ハロゲン ;

1 個から 6 個の炭素からなるアルキル ;

10

—NO₂ ;

—CF₃ ;

—CN ; 及び

—CO₂R^{1 4} ;

から独立に選択される置換基で置換されたフェニル ; 及び

(i x) —OR^{1 1} ;

から選択される] ; 及び

(f) —SO₂R^{2 4} [式中、R^{2 4} は :

(i) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル ;

(i i) フェニル ; 及び

20

(i i i) 1 個、2 個、または 3 個の :

1 個から 6 個の炭素からなるアルキル ; 及び

—NO₂ ;

から独立に選択される置換基で置換されたフェニル ;

から選択される] ;

から独立に選択される] ;

(7) —OR^{2 5} [式中、R^{2 5} は :

(a) 1 個から 6 個の炭素からなるペルフルオロアルキル ;

(b) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル ;

(c) 1 個、2 個、または 3 個の :

30

(i) ハロゲン ; 及び

(i i) フェニル ;

から独立に選択される置換基で置換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル ;

(d) ヒドロキシ—保護基 ; 及び

(e) —C(O)R^{1 4} ;

から選択される] ;

(8) —CN ;

(9) —C(O)R^{1 9} ;

(10) —CO₂R^{1 4} ;

(11) —C(O)R^{2 0} ;

40

(12) —SO₂NR^{2 6}R^{2 7} [式中、R^{2 6} 及び R^{2 7} は :

(a) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル ;

(b) フェニル ; 及び

(c) 1 個、2 個、または 3 個の :

(i) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル ;

(i i) ハロゲン ; 及び

(i i i) —NO₂ ;

から独立に選択される置換基で置換されたフェニル ;

から独立に選択される] ;

(13) —S(O)_tR^{2 8} [式中、t は以前に定義した通りのものであり、そして、R

50

^{2 8} は：

- (a) 水素；
- (b) 1 個から 6 個の炭素からなるペルフルオロアルキル；
- (c) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；
- (d) 1 個、2 個、または 3 個の：

(i) フェニル；及び

(i i) 1 個、2 個、または 3 個の：

1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；

ハロゲン；及び

—NO₂；

10

から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；

から独立に選択される置換基で置換された 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；

(e) フェニル；及び

(f) 1 個、2 個、または 3 個の：

(i) 1 個から 6 個の炭素からなるアルキル；

(i i) ハロゲン；及び

(i i i) —NO₂；

から独立に選択される置換基で置換されたフェニル；

から選択される]；

(14) —NO₂；

20

(15) —N=CHR^{2 9} [式中、R^{2 9} は：

(a) フェニル；

(b) アリール；及び

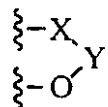
(c) ヘテロ環；

から選択される]；及び

(16)

【0011】

【化7】



30

[式中、X は、—CH₂—、—CH₂O—、及び—O—から選択され、そして、Y は、—C(O)—及び—(C(R''))₂)_v— [式中、R'' は水素、または 1 個から 4 個の炭素からなるアルキルであり、v は 1 から 3 までの整数である] から選択される]；

から独立に選択される。

【0012】

本発明の更なる別の実施態様では、有効量の式 I で表される化合物を投与することを包含する、哺乳動物における炎症及び免疫疾患、自己免疫疾患、並びに炎症性疾患を治療する

40

方法が開示される。

【0013】

本発明の更なる別の実施態様では、有効量の式 I で表される化合物を投与することを包含する、哺乳動物における副腎平衡失調を治療する方法が開示される。

【0014】

本発明の更なる別の実施態様では、有効量の式 I で表される化合物を投与することを包含する、哺乳動物における認識の能力、記憶能力及び学習能力の増強、鬱病、嗜癪、情緒異常症、慢性疲労症候群、精神分裂病、発作、睡眠異常症、及び不安等の、拮抗薬がプロセスの治療に有用であると考えられるグルココルチコイド療法に感受性を有する認識プロセス及び行動プロセスを治療する方法が開示される。

50

【0015】

本発明の更なる別の実施態様では、式 I で表される化合物を含有する製薬組成物が開示される。

【0016】

本発明の化合物は、これらに限定するものではないが、以下のものを含む：

- 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2 - クロロ - 5 - ニトロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 4 - クロロ - 3 - ニトロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 5 - アセトアミド - 2 - クロロトリフェニルメタン、
 、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 4 - ニトロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 4 - クロロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 3 - クロロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2 - クロロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2 - メトキシトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 3 - ニトロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2 - トリフルオロメチルトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) トリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2 - クロロ - 6 - ニトロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (N - ピペリジニル) - 2 - クロロ - 5 - ニトロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2 - ブロモトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2 - メチルトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2, 3, 5 - トリクロロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルトリフェニルメタン、
 、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2, 4 - ジクロロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2 - クロロ - 4, 5 - メチレンジオキシトリフェニルメタン、
 、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2, 6 - ジクロロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2, 3 - ジクロロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (N - モルホリニル) - 2 - クロロ - 5 - ニトロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (メチルアミノ) - 2 - クロロ - 5 - ニトロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2, 5 - ジクロロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2 - フルオロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2 - ヨードトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (メチルアミノ) - 2, 5 - ジクロロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (N - モルホリニル) - 2, 3, 5 - トリクロロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (N - ピロリジニル) - 2 - クロロ - 5 - ニトロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジ - n - プチルアミノ) - 2 - クロロ - 5 - ニトロトリフェニルメタン、
 、
 4', 4" ビス (N - (2 - アセトキシエチル) N - メチルアミノ) - 2 - クロロ - 5 - ニトロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (N - (2 - ヒドロキシエチル) N - メチルアミノ) - 2 - クロロ - 5 - ニトロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2 - クロロ - 5 - ヨードトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 5 - ブロモ - 2 - クロロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (N - (t - ブトキシカルボニル) N - メチルアミノ) - 2 - クロロ - 5 - ニトロトリフェニルメタン、
 、
 4', 4" ビス (N - ベンジルアミノ) - 2 - クロロ - 5 - ニトロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (N - ベンジルアミノ) - 2, 5 - ジクロロトリフェニルメタン、
 4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 4 - メトキシトリフェニルメタン、

4'-ジメチルアミノ-4"-メチルアミノ-2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、
 4'-ジメチルアミノ-4"-（N-モルホリニル）-2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、
 4'-ジメチルアミノ-4"-（N-ピロリジニル）-2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、
 4'-ジメチルアミノ-4"-（N-メチル-N-（2-ヒドロキシエチル）アミノ）-2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、
 4'-ジメチルアミノ-4"-（ジ-n-ブチルアミノ）-2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、
 3'-メチル-4'，4"-ビス（ジメチルアミノ）-2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、
 4'-ジメチルアミノ-4"-（N-ピペリジニル）-2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、
 4'-メチルアミノ-4"-（t-ブトキシカルボニルアミノ）-2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、
 4'-メチルアミノ-4"-（N-（2-アセトキシエチル）-N-メチルアミノ）-2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、
 4'-ジメチルアミノ-4"-（N-メチル-N-（2-ベンゾイルオキシエチル）アミノ）-2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、
 4'-ジメチルアミノ-4"-（N-メチル-N-（2-アセトキシエチル）アミノ）-2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、
 フェニル-〔（4'-ジメチルアミノフェニル）-（2-クロロ-5-ニトロフェニル）メチル〕エーテル、
 4-クロロフェニル-〔（4'-ジメチルアミノフェニル）-（2-クロロ-5-ニトロフェニル）メチル〕エーテル、
 フェニル-〔（4'-ジメチルアミノフェニル）-（2-クロロ-5-ニトロフェニル）メチル〕チオエーテル、
 フェニル-〔（4'-ジメチルアミノフェニル）-（2-クロロ-5-ニトロフェニル）メチル〕アミン、
 4'-ジメチルアミノ-2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン、
 4'-ジメチルアミノ-2-クロロトリフェニルメタノール、
 4'-ジメチルアミノ-2-クロロトリフェニルメタン、
 4'，4"ビス（ジメチルアミノ）-5-アミノ-2-クロロトリフェニルメタン、
 4'，4"ビス（ジメチルアミノ）-2-クロロ-5-（4-ニトロベンズアミド）トリフェニルメタン、
 4'，4"ビス（ジメチルアミノ）-2-クロロ-5-（4-ニトロシンナミド）トリフェニルメタン、
 4'，4"ビス（ジメチルアミノ）-2-クロロ-5-（シクロプロピルカルバミド）トリフェニルメタン、
 4'，4"ビス（ジメチルアミノ）-2-クロロ-5-（ジメチルスルホンイミド）トリフェニルメタン、
 4'，4"ビス（ジメチルアミノ）-2-クロロ-5-（メトキシカルボニルアミノ）トリフェニルメタン、
 4'，4"ビス（ジメチルアミノ）-2-クロロ-5-（2-フラニルメチルイミノ）トリフェニルメタン、及び
 4'，4"ビス（ジメチルアミノ）-2-クロロ-5-（2-フラニルメチルアミノ）トリフェニルメタン。

【0017】

発明の詳細な説明

10

20

30

40

50

用語の定義

「2～6個の炭素のアルケニル」という用語は、2～6個の炭素原子を含み、かつまた少なくとも1つの炭素－炭素二重結合を含む直鎖又は分岐鎖炭化水素基のことを言う。「2～6個の炭素のアルケニル」の代表例には、例えばエテニル、プロペニル、イソブテニル、1－ブテニル、1, 3－ブタジエニル、2－ペンテニル、2－ヘキセニル、1, 5－ヘキサジエニル等のような基が含まれるが、これらに限定されるわけではない。

【0018】

「1～4個の炭素のアルキル」という用語は、1～4個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖炭化水素基のことを言う。「1～4個の炭素のアルキル」の代表例には、例えばメチル、エチル、n－プロピル、イソプロピル、n－ブチル、第二ブチル、イソブチル、第三ブチル等のような基が含まれるが、これらに限定されるわけではない。「1～6個の炭素のアルキル」という用語は、1～6個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖炭化水素基のことを言う。「1～6個の炭素のアルキル」の代表例には、例えば前記例のすべて、並びにn－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n－ヘキシル等のような基が含まれるが、これらに限定されるわけではない。

【0019】

「アミノ」という用語は、 —NH_2 のことを言う。

【0020】

「アミノ保護基」という用語は、合成手順の間の望ましくない反応からアミノ基を守るための基のことを言う。通常用いられているN－保護基は、Greene, T. W., & Wuts, P. G. M. (1991年)、「有機合成における保護基 (Protective Groups In Organic Synthesis)」(第二版)、ニューヨーク: John Wiley & Sonsに開示されている。好ましいN－保護基は、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、t－ブチルアセチル、フェニルスルホニル、ベンジル、t－ブチルオキシカルボニル (Boc)、及びベンジルオキシカルボニル (Cbz) である。

【0021】

ここで用いられている「アリール」という用語は、6～10個の環原子と、1つ又は2つの芳香族環とを有する炭素環式環系のことを言う。アリール基の代表例には、例えばフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、インデニル等のような基が含まれる。この発明のアリール基は、場合によっては置換されていてもよい。

【0022】

「3～6個の炭素のシクロアルキル」という用語は、3～6個の炭素原子を含む飽和環式炭化水素基のことを言う。「3～6個の炭素のシクロアルキル」の代表例には、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のような基が含まれるが、これらに限定されるわけではない。

【0023】

「ハロゲン」という用語は、F、Cl、Br、又はIのことを言う。

【0024】

「ヘテロ環」という用語は、窒素、酸素、及び硫黄から成る群から独立して選択される1、2、又は3個のヘテロ原子を含む、4、5、6、7、又は8員環を表わす。4及び5員環は、0～2個の二重結合を有しており、6及び7員環は、0～3個の二重結合を有しており、8員環は、0～4個の二重結合を有している。「ヘテロ環」という用語もまた、二環、三環、及び四環基を含んでおり、ここにおいて前記ヘテロ環式環のどれかが、アリール環、シクロヘキサン環、シクロヘキセン環、シクロペンタン環、シクロペンテン環、又は他の単環式ヘテロ環式環から独立して選択される1つ又は2つの環に融合されている。ヘテロ環には、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾキサゾリル、ピオチニル、シノリニル、ジヒドロフリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジチアゾリル、フリル、ホモペリジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インドリル、イソキノリ

10

20

30

40

50

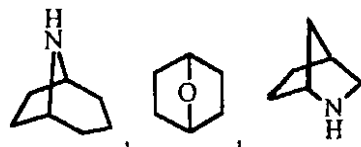
ル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリル、イソキサゾリジニル、イソキサゾリル、モルホリニル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリミジル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、キノリニル、キノキサロイル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、チアゾリル、チエニル、チオモルホリニル、トリアゾリル等が含まれる。

【0025】

ヘテロ環はまた、架橋二環式基、単環式ヘテロ環基がアルキレン基、例えば

【0026】

【化8】



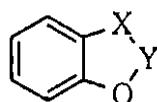
等によって架橋されている、が含まれる。

【0027】

ヘテロ環はまた、式：

【0028】

【化9】



【0029】

ここにおいて、Xは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、及び $-\text{O}-$ から選択され、Yは、 $-\text{C}(\text{O})-$ 及び $-(\text{C}(\text{R}'))_2-$ （ここにおいて R' は水素又は1～4個の炭素のアルキルであり、 ν は1～3である）から選択される、

の化合物を含んでいる。これらのヘテロ環には、1, 3-ベンゾジオキサソリル、1, 4-ベンゾジオキサニル等が含まれる。

【0030】

「ヒドロキシ保護基」という用語は、合成手順の間、望ましくない反応からヒドロキシル基を守る置換基のことを言う。ヒドロキシ保護基の例には、エーテル、例えばメチル、エチル、*t*-ブチル、ベンジル、及びアリル；置換メチルエーテル、例えばメトキシメチル、ベンジルオキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、2-(トリメチルシリル)-エトキシメチル、及びトリフェニルメチル；置換エチルエーテル、例えば2, 2, 2-トリクロロエチル及び*t*-ブチル；テトラヒドロピラニルエーテル；シリルエーテル、例えばトリメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、及び*t*-ブチルジフェニルシリル；エステル、例えばホルメート、アセテート、トリフルオロアセテート、ピバレート、ベンゾエート、及びアダマントエート；カーボネート、例えばメチル、エチル、イソブチル、*t*-ブチル、ビニル、アリル、及びベンジル；スルホネート、例えばメタンスルホネート、ベンジルスルホネート、及び*p*-トルエンスルホネートが含まれるが、これらに限定されるわけではない。通常用いられているヒドロキシ保護基は、Greene, T. W., & Wuts, P. G. M. (1991年)、「有機合成における保護基 (Protective Groups In Organic Synthesis)」(第二版)、ニューヨーク: John Wiley & Sonsに開示されている。

【0031】

「ルイス酸」という用語は、空軌道を有しており、従って電子対アクセプターとして作用するあらゆる化学種のことを言う。「ルイス酸」の代表例には、三フッ化ホウ素、三塩化

10

20

30

40

50

アルミニウム、四塩化チタン、及び四塩化第二スズ (stannic tetrachloride) が含まれるが、これらに限定されるわけではない。

【0032】

「1～6個の炭素のペルフルオロアルキル」という用語は、すべての水素がフッ化物で置換されている1～6個の炭素原子を含むアルキル基のことを言う。

【0033】

「製薬的に許容しうるプロドラッグ」という用語は、健全な医学的判断の範囲内において、不当な毒性、刺激、アレルギー反応等を伴わずに、ヒト及び下等動物の組織と接触して用いるのに適しており、かつ意図されている用途に対して効果的であって、妥当な効果／リスク比と釣り合っている本発明の化合物のプロドラッグ、並びに可能な場合は本発明の化合物の双極性イオン形態を表わす。

10

【0034】

「プロドラッグ」という用語は、例えば血液中の加水分解によって、前記式の親化合物へ、生体内で急速に転換される化合物を表わす。徹底的な考察は次の文献に記載されている。すなわち、T. Higuchi 及び V. Stella、「新規送り出し系としてのプロドラッグ (Pro-drugs as Novel Delivery Systems)」、A. C. S. シンポジウムシリーズの第14巻、及び Edward B. Roche, ed., 「薬剤設計における生物可逆性担体 (Bioreversible Carriers in Drug Design)」、American Pharmaceutical Association and Pergamon Press、1987年である。これらのどちらも参照して本明細書に組込まれる。

20

【0035】

「製薬的に許容しうる塩」という用語は、健全な医学的判断の範囲内において、不当な毒性、刺激、アレルギー反応等を伴わずに、ヒト及び下等動物の組織と接触して用いるのに適しており、かつ意図されている用途に対して効果的であって、妥当な効果／リスク比と釣り合っている塩を表わす。製薬的に許容しうる塩は、この技術でよく知られている。例えば S. M. Berge らは、J. Pharmaceutical Sciences、1977年、第66巻、1～19頁において、製薬的に許容しうる塩について詳細に記載している。これらの塩は、本発明の化合物の最終単離及び精製の間に現場で調製することができ、あるいは遊離塩基官能基と適切な有機酸とを反応させて分離させることができる。代表的な酸付加塩には、アセテート、アジペート、アルギネート、アスコルベート、アスパルテート、ベンゼンスルホネート、ベンゾエート、ビススルフェート、ボレート、ブチレート、カンフォレート、カンファースルホネート、シトレート、シクロペンタンプロピオネート、ジグルコネート、ドデシルスルフェート、エタンスルホネート、フマレート、グルコヘプトネート、グリセロホスフェート、ヘミスルフェート、ヘプトネート、ヘキサノエート、ハイドロブロマイド、ハイドロクロライド、ハイドロヨウダイド、2-ヒドロキシエタンスルホネート、ラクチオネート、ラクテート、ラウレート、ラウリルスルフェート、マレート、マレエート、マロネート、メタンスルホネート、2-ナフタレンスルホネート、ニコチネート、ニトレート、オレエート、オキサレート、パルミテート、パモエート、ペクチネート、ペルスルフェート、3-フェニルプロピオネート、ホスフェート、ピクレート、ピバレート、プロピオネート、ステアレート、スクシネート、スルフェート、タルトレート、チオシアネート、トルエンスルホネート、ウンデカノエート、ヴァレレート塩等が含まれる。代表的なアルカリ又はアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等、並びに非毒性アンモニウム、第四アンモニウム、及びアミンカチオンが含まれ、これらには、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミン等が含まれるが、これらに限定されるわけではない。

30

40

【0036】

本発明の化合物は、不斉又はキラル中心が存在する立体異性体として存在してもよい。こ

50

これらの化合物は、キラル炭素原子の周りの置換基の形状によって、記号「R」又は「S」で示される。本発明では、様々な立体異性体及びこれらの混合物について考察する。立体異性体には、鏡像体及びジアステレオマーが含まれ、同等の鏡像体混合物は（±）として示されている。本発明の化合物の個々の立体異性体は、不斉又はキラル中心を含む、商品として入手しうる出発原料から、あるいはラセミ混合物の調製、ついで当業者によく知られている分割（resolution）によって合成的に調製することができる。これらの分割方法の例は、（1）キラル補助体（auxiliary）への鏡像体混合物の付着、結果として生じたジアステレオマー混合物の、再結晶又はクロマトグラフィーによる分離、及び補助体からの光学的に純粋な生成物の遊離、又は（2）キラルクロマトグラフィーカラム上での鏡像体混合物の直接分離である。

10

【0037】

生物学的活性の測定

グルココルチコイド受容体（GR）細胞質ゾル結合測定のために、参照して本明細書に組込まれるAnal. Biochem. 1970年、第37巻、244～252頁に記載されている手順を用いた。要するに、ヒトグルココルチコイド受容体-α [GRX] イソ型及びヒトプロゲステロン受容体-A [PRA] イソ型の細胞質ゾル調製物は、リガンド・ファーマシューティカルズ社（Ligand Pharmaceuticals）（カリフォルニア州サンディエゴ）から入手した。両方の受容体cDNAを、バキュロウイルス発現ベクター中にクローン化し、昆虫SF21細胞において発現させた。[³H]-デキサメタゾン（Dex、比活性82-86 Ci/ミリモル）及び[³H]-プロゲステロン（Prog、比活性97-102 Ci/ミリモル）は、アマースハム・ライフ・サイエンス社（Amersham Life Sciences）（イリノイ州アーリントンハイツ（Arlington Heights, IL））から購入した。グラスファイバー型CマルチスクリーンMAFC NOBプレートは、ミリポア社（Millipore）（マサチューセッツ州バーリントン（Burlington, MA））から購入した。ヒドロキシアパタイト（hydroxyapatite）Bio-Gel HTPゲルは、バイオラッド・ラボラトリーズ社（Bio-Rad Laboratories）（カリフォルニア州ハーキュリーズ（Hercules, CA））から入手した。トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（Tris）、エチレンジアミンテトラ酢酸（EDTA）、グリセロール、ジチオトレイトール（DTT）、及びモリブデン酸ナトリウムを、シグマ・ケミカル社（Sigma Chemicals）（ミズーリ州セントルイス）から入手した。Microscint-20シンチレーション液は、パッカード・インストルメント社（Packard Instrument）（コネチカット州メリデン（Meriden, CT））から入手した。

20

30

【0038】

化合物の保存溶液（32 mM）を、ジメチルスルホキシド（DMSO）中で調製し、試験化合物の50 X溶液を、DMSO/エタノール50：50混合物を用いて32 mM溶液から調製した。ついでこの50 X溶液を、次のものを含む結合緩衝液で希釈した。すなわちこれは、10 mM トリ- HCl 、1.5 mM EDTA、10 % グリセロール、1 mM DTT、20 mM モリブデン酸ナトリウム、4 °C で pH 7.5 である。1 % DMSO/エタノールも、この結合測定に含まれていた。

40

【0039】

GRX 及び PRA 結合反応を、ミリポア・マルチスクリーンプレートにおいて実施した。GR 結合測定のために、[³H]-Dex（約（～）35,000 dpm（約0.9 nM））、GRX 細胞質ゾル（約35 μg タンパク質）、試験化合物、及び結合緩衝液を、総容積200 μL 中で混合し、プレート振とう器において4 °Cで一晩インキュベートした。特異的結合は、1 μM 非標識 Dex の不存在下及び存在下に、[³H]-Dex の結合間の差として規定された。

【0040】

プロゲステロン受容体細胞質ゾル（PR）結合測定のために、[³H]-Prog（約3

50

6, 000 dpm (約0.8 nM))、PRA細胞質ゾル(約40 µgタンパク質)、試験化合物、及び結合緩衝液を、総容積200 µL中で混合し、プレート振とう器において4℃で一晩インキュベートした。特異的結合は、3 µM非標識Progの不存在下及び存在下に $[^3\text{H}]$ -Progの結合間の差として規定された。

【0041】

一晩のインキュベーション後、50 µLのヒドロキシアパタイト(25%重量/容積)スラリーを、各々のウェルに添加し、プレートをプレート振とう器において4℃で10分間インキュベートした。プレートをミリポア真空マニホールドで吸引し、各ウェルを、氷冷結合緩衝液300 µLで濯ぎ洗いした。パックードMicroscint-20の250 µLアリコート各ウェルに添加し、これらのウェルを室温で20分間振とうした。放射能の量を、パックード・トップカウント(Packard TopCount)プレート読取り器で測定した。

【0042】

GR及びPR阻害定数(K_i)の決定のために、特異的結合の50%を阻害した試験化合物の濃度(IC_{50})を、競合的結合実験のヒル(Hill)分析から決定した。試験化合物の K_i は、チェンープルソフ(Cheng-Prusoff)方程式 $K_i = IC_{50} / (1 + [L^*] / [K_L])$ (ここにおいて L^* は、ラジオリガンドの濃度であり、 K_L は、飽和分析から決定されたラジオリガンドの解離定数である)を用いて決定された。GRXの場合、 K_L は約1.5 nMであり、PRAの場合、 K_L は約4.5 nMであった。

【0043】

可溶性ミネロコルチコイド受容体(MR)結合測定のために、 $[^3\text{H}]$ -アルドステロン(75~85 Ci/ミリモル)を、ニューイングランド・ニュークリア社(New England Nuclear)(マサチューセッツ州ボストン)から購入し、アルドステロンは、シグマ・ケミカル社(ミズーリ州セントルイス)から購入し、CHAPS及びDTTは、ベーリンガー・マンハイム社(Boehringer Mannheim GmbH(ドイツ国))から購入し、その他の試薬はすべてシグマ社から購入した。

【0044】

完全長のヒトアンドロゲン受容体は、バキュロウイルス発現系に発現されたcDNAに由来するものであった。組換えウイルスの成長、精製、及び測定に関する方法は、Summers, M. D., Smith, G. E., 「バキュロウイルスベクターのための方法及び昆虫細胞培養手順のマニュアル(Manual of Methods for Baculovirus Vectors and Insect Cell Culture Procedures)」, Tex. Agric. Exp. Stn. [Bull]、1987年、第155号に概略が示されているプロトコルに従った。この文献は参照して本明細書に組込まれる。組換えプラスミドは、野生型AcNPV DNAでSF21細胞へと共感染させ、組換えウイルスをプラーク精製した。

【0045】

受容体抽出物を、バキュロウイルス系から調製し、アリコートを、使用するまで-80℃で保存した。これらの抽出物についての典型的なタンパク質濃度は、10~20 mg/mlであった。アルドステロン又はその他の競合的化合物の保存溶液は、5 mMエタノールあるいはDMSO保存溶液として調製し、連続的な希釈を1:1 DMSO-エタノール中で実施した。測定緩衝液は、次のものから構成されていた。すなわち、25 mMリン酸ナトリウム、10 mMフッ化カリウム、20 mMモリブデン酸ナトリウム、10%グリセロール、2 mM DTT、及び0.25 mM CHAPS、室温でpH=7.3であった。

【0046】

受容体測定は、抽出物タンパク質50~75 µg + 3~4 nMの $[^3\text{H}]$ -アルドステロン及び様々な濃度の競合的リガンド(0~10,000 nM)を含む最終容積250 µLで実施された。測定は、96ウェルのミニ管装置を用いてセットアップし、インキュベーションを4℃で18時間実施した。これらの緩衝液及び温度条件下の平衡は、6~8時間

で得られた。非特異的結合は、1000nM非標識アルドステロンの存在下に残留する結合として規定された。インキュベーション時間が終了した時、6.25%ヒドロキシアパタイト200μLを、洗浄緩衝液(DTT及びCHAPSの不存在下における結合緩衝液)に加えた。受容体への特異的リガンド結合は、Wecksl er, W. R.、Norman, A. W. の「1α, 25-ジヒドロキシビタミンD₃-受容体錯体の計量のためのヒドロキシアパタイトバッチ測定(An Hydroxylapatite Batch Assay for the Quantitation of 1α, 25-Dihydroxyvitamin D₃-Receptor Complexes)」、Anal. Biochem. 1979年、第92巻、314~323頁に概略が示されているプロトコルに従ったヒドロキシアパタイト結合測定によって決定された。この文献は、参照して本明細書に組込まれる。ヒドロキシアパタイトは、受容体-リガンド錯体を吸収し、遊離ラジオ標識リガンドからの結合の分離を可能にする。混合物を渦巻き攪拌(vortex)し、4℃で10分間インキュベートし、遠心分離し、上澄み液を除去した。ヒドロキシアパタイトペレットを洗浄緩衝液でさらに2回洗浄した。受容体-リガンド錯体の量は、ナショナル・ダイアグノスティックス社(National Diagnostics)(ジョージア州アトランタ)製の0.5mMのEcoScint Aシンチレーションカクテルを添加した後、ヒドロキシアパタイトペレットの液体シンチレーション計数によって決定した。

【0047】

非特異的結合について修正した後、IC₅₀値を決定した。IC₅₀値は、特異的結合を50%減少させるのに必要な競合的リガンドの濃度として規定される。IC₅₀値は、データのロッグ-ロジットプロット(log-logit plot)からグラフによって決定された。アナログ(analogs)についてのK_i値は、Cheng, Y.-C.、Prusoff, W. F.、「阻害定数(K_i)と、酵素反応の50%阻害を生じる阻害剤の濃度(IC₅₀)との関係(Relationship Between the Inhibition Constant(K_i) and the Concentration of Inhibitor Which Causes 50% Inhibition(IC₅₀) of an Enzymatic Reaction)」、Biochem. Pharmacol. 1973年、第22巻、3099~3108頁に概略が示されているチェン-プルソフ方程式を用いて計算された。この文献は、参照して本明細書に組込まれる。標準が各測定に含まれており、結果として生じたK_i値は、修正チェン-プルソフ方程式を用いて決定され、これはDeBlasi, A.、O'Reilly, K.、Motulsky, H. J.、「同じ化合物をラジオリガンド及び競合剤として用いた結合実験からの受容体数の計算(Calculating Receptor Number from Binding Experiments Using Same Compound As Radioligand and Competitor)」、TIPS 1989年、第10巻、227~229頁に概略が示されている「未知のアナログ」についてのK_i値を計算するために用いられる。この文献は参照して本明細書に組込まれる。

【0048】

ヒトのアンドロゲン受容体(AR)細胞質ゾル結合測定のために、[³H]-ジヒドロテストステロン(DHT)(120~140Ci/ミリモル)を、アマースハム・ライフ・サイエンス社(イリノイ州、アーリントンハイツ)から購入し、DHTをシグマ・ケミカル社(ミズーリ州セントルイス)、CHAPS及びDTTをベーリンガー・マンハイム社(ドイツ国)から購入し、その他の試薬はすべてシグマ社から購入した。完全長のヒトアンドロゲン受容体(AR)は、リガンド・ファーマシューティカルズ社(カリフォルニア州サンディエゴ)製のバキュロウイルス発現系において発現されたcDNAに由来するものであった。組換えウイルスの成長、精製、測定に関する方法は、Summers, M. D.、Smith, G. E.、「バキュロウイルスベクターのための方法及び昆虫細胞培養手順のマニュアル(Manual of Methods for Baculovi

10

20

30

40

50

rus Vectors and Insect Cell Culture Procedures)」、Tex. Agric. Exp. Stn. [Bull]、1987年、第155号に概略が示されているプロトコルに従った。この文献は参照して本明細書に組込まれる。組換えプラスミドは、野生型AcNPV DNAでSF21細胞へと共感染させ、組換えウイルスはブランク精製した。

【0049】

受容体抽出物を、バキュロウイルス系から調製し、アリコートを使用するまで -80°C で保存した。これらの抽出物についての典型的なタンパク質濃度は、 $10\sim 20\text{mg/ml}$ であった。DHT又はその他の競合的化合物の保存溶液は、 100% エタノールあるいはDMSO中の 5mM 保存溶液として調製し、連続的な希釈を $1:1$ DMSO-エタノール中で実施した。測定緩衝液は次のものから構成されていた。すなわち、 25mM リン酸ナトリウム、 10mM フッ化カリウム、 10mM モリブデン酸ナトリウム、 10% グリセロール、 1.5mM EDTA、 2mM DTT、 2mM CHAPS、及び 1mM PMSF、室温で $\text{pH}=7.3$ であった。

【0050】

受容体測定は、抽出物タンパク質 $50\sim 75\mu\text{g}+1\sim 2\text{nM}$ の $[^3\text{H}]-\text{DHT}$ 及び様々な濃度の競合的リガンド($0\sim 10^{-5}\text{M}$)を含む最終容積 $250\mu\text{L}$ で実施された。測定は、96ウェルのミニ管装置を用いてセットアップし、インキュベーションを 4°C で18時間実施した。これらの緩衝液及び温度条件下の平衡は、 $6\sim 8$ 時間で得られた。非特異的結合は、 1000nM 非標識DHTの存在下に残留する結合として規定された。インキュベーション時間が終了した時、 6.25% ヒドロキシアパタイト $200\mu\text{L}$ を、洗浄緩衝液(DTT及びPMSFの不存在下における結合緩衝液)に加えた。受容体への特異的リガンド結合は、Weckslер, W. R.、Norman, A. W. の「 1α 、 25 -ジヒドロキシビタミン D_3 -受容体錯体の計量のためのヒドロキシアパタイトバッチ測定」、Anal. Biochem. 1979年、第92巻、314～323頁に概略が示されているプロトコルに従ったヒドロキシアパタイト結合測定によって決定された。この文献は、参照して本明細書に組込まれる。ヒドロキシアパタイトは、受容体-リガンド錯体を吸収し、遊離ラジオ標識リガンドからの結合の分離を可能にする。混合物を渦巻き攪拌し、 4°C で10分間インキュベートし、遠心分離し、上澄み液を除去した。ヒドロキシアパタイトペレットを洗浄緩衝液でさらに2回洗浄した。受容体-リガンド錯体の量は、ナショナル・ダイアグノスティックス社(ジョージア州アトランタ)製の 0.5mM のEcoScint Aシンチレーションカクテルを添加した後、ヒドロキシアパタイトペレットの液体シンチレーション計数によって決定した。

【0051】

非特異的結合について修正した後、値を決定した。 IC_{50} 値は、特異的結合を 50% 減少させるのに必要な競合的リガンドの濃度として規定される。 IC_{50} 値は、データのログ-ロジットプロットからグラフによって決定された。アナログについての K_i 値は、Cheng, Y.-C.、Prusoff, W. F.、「阻害定数(K_i)と、酵素反応の 50% 阻害を生じる阻害剤の濃度(IC_{50})との関係」、Biochem. Pharmacol. 1973年、第22巻、3099～3108頁に概略が示されているチェン-プルソフ方程式を用いて計算した。この文献は、参照して本明細書に組込まれる。標準が各測定に含まれており、結果として生じた K_i 値は、修正チェン-プルソフ方程式を用いて決定され、これはDeBlasi, A.、O'Reilly, K.、Motulsky, H. J.、「同じ化合物をラジオリガンド及び競合剤として用いた結合実験からの受容体数の計算」、TIPS 1989年、第10巻、227～229頁に概略が示されている「未知のアナログ」についての K_i 値を計算するために用いられる。この文献は参照して本明細書に組込まれる。

【0052】

可溶性エストロゲン受容体アルファ(ER- α)結合測定のために、 $[^3\text{H}]-\text{エストロジオール}$ ($120\sim 140\text{Ci/milimol}$)を、ニューイングランド・ニュークリア社(

10

20

30

40

50

マサチューセッツ州ボストン) から購入し、17-β-エストラジオールは、シグマ・ケミカル社(ミズーリ州セントルイス) から購入し、CHAPS及びDTTは、ペーリンガー・マンハイム社(ドイツ国) から購入し、その他の試薬はすべてシグマ社から購入した。

【0053】

ヒトのエストロゲン受容体-α cDNAを、pYHERαと呼ばれている酵母ベクター中にクローン化し、Pham, T. A.、Hwung Y. P.、Santisomer, D.、McDonnell D. P.、O'Malley, B. W.、「酵母におけるヒトエストロゲン受容体のトランス活性化領域のリガンド依存性及び独立性機能 (Ligand-Dependent and Independent Function of the Transactivation Regions of the Human Estrogen Receptor in Yeast)」、Mol. Endocrinol、1992年、第6巻、1043~1050頁に概略が示されているプロトコルに従って、野生型酵母株BJ2168を形質転換するために用いた。この文献は参照して本明細書に組込まれる。この酵母を、銅で16時間誘導し、その後細胞を収穫し、洗浄し、受容体抽出物を、ビードビーター(オクラホマ州バートルズビルのパイオスベック・プロダクツ社(BioSpec Products, Bartlesville, OK)) によって冷たい緩衝液中で調製した。この受容体のアリコートは、一般的には5~10mg/ml総タンパク質を含んでおり、これは使用するまで-80℃で保存した。エストラジオール又はその他の競合的化合物は、100%エタノールあるいはDMSO中の5mM保存溶液として調製し、連続的な希釈を1:1DMSO-エタノール中で実施した。測定緩衝液は、次のものから構成されていた。すなわち、300mM塩化カリウム、10mMトリズマ(Trizma)塩基、2mM DTT、及び5mM CHAPS、室温でpH=7.3であった。

【0054】

受容体測定は、抽出物タンパク質50~100µg+2~3nMの[³H]-エストラジオール及び様々な濃度の競合的リガンド(0~10,000nM)を含む最終容積250µLで実施された。測定は、96ウェルのミニ管装置を用いてセットアップし、インキュベーションを4℃で18時間実施した。これらの緩衝液及び温度条件下の平衡は、6~8時間で得られた。非特異的結合は、1000nM非標識エストラジオールの存在下に残留する結合として規定された。インキュベーション時間が終了した時、6.25%ヒドロキシアパタイト200µLを、洗浄緩衝液(DTTの不存在下であるが1mMCHAPSを含む結合緩衝液)に加えた。受容体への特異的リガンド結合は、Weckslер, W. R.、Norman, A. W.の「1α,25-ジヒドロキシビタミンD₃-受容体錯体の計量のためのヒドロキシルアパタイトバッチ測定」、Anal. Biochem. 1979年、第92巻、314~323頁に概略が示されているプロトコルに従ったヒドロキシアパタイト結合測定によって決定された。この文献は、参照して本明細書に組込まれる。ヒドロキシアパタイトは、受容体-リガンド錯体を吸収し、遊離ラジオ標識リガンドからの結合の分離を可能にする。混合物を渦巻き攪拌し、4℃で10分間インキュベートし、遠心分離し、上澄み液を除去した。ヒドロキシアパタイトペレットを洗浄緩衝液でさらに2回洗浄した。受容体-リガンド錯体の量は、ナショナル・ダイアグノスティックス社(ジョージア州アトランタ)製の0.5mMのEcoScint Aシンチレーションカクテルを添加した後、ヒドロキシアパタイトペレットの液体シンチレーション計数によって決定した。

【0055】

非特異的結合について修正した後、IC₅₀値を決定した。IC₅₀値は、特異的結合を50%減少させるのに必要な競合的リガンドの濃度として規定される。IC₅₀値は、データのロッグ-ロジットプロットからグラフによって決定された。アナログについてのK_i値は、Cheng, Y.-C.、Prusoff, W. F.、「阻害定数(K_i)と、酵素反応の50%阻害を生じる阻害剤の濃度(IC₅₀)との関係」、Biochem.

10

20

30

40

50

Pharmacol. 1973年、第22巻、3099～3108頁に概略が示されているチェンープルソフ方程式を用いて計算した。この文献は、参照して本明細書に組込まれる。標準が各測定に含まれており、結果として生じた K_i 値は、修正チェンープルソフ方程式を用いて決定され、これはDeBlasi, A.、O'Reilly, K.、Motulsky, H. J.、「同じ化合物をラジオリガンド及び競合剤として用いた結合実験からの受容体数の計算」、TIPS 1989年、第10巻、227～229頁に概略が示されている「未知のアナログ」についての K_i 値を計算するために用いられる。この文献は参照して本明細書に組込まれる。

【0056】

MR、AR、及びER- α についての試験化合物の K_i は、チェンープルソフ方程式 $K_{i \text{ analog}} = IC_{50 \text{ analog}} / (1 + [L] / K_d(L))$ を用いて決定された。ここにおいて[L]は、標識リガンド濃度であり、 $K_d(L)$ は、標識リガンドの K_d であり、 IC_{50} は標識リガンドの50%を置換するためのアナログの濃度である（これは結合曲線のログロージットプロットによってグラフによって決定された）。

10

【0057】

この発明の化合物の阻害効力及びGR、PR、MR、AR、及びER- α 受容体に対するこれらの選択性は、表1に示されている。

【0058】

【表1】

	Ki (nM)				
実施例番号	GR	PR	MR	AR	ER- α
1	272	>10,000	2899	3731	-
2	4200	-	-	-	-
3	5154	-	-	-	-
4	4649	-	-	-	-
5	4649	-	-	-	-
6	2525	-	-	-	-
7	1992	-	-	-	-
8	4288	-	-	-	-
9	1385	-	-	-	-
10	2228	-	-	-	-
11	4649	-	-	-	-
12	3852	-	-	-	-
13	5002	-	-	-	-
14	1514	-	-	-	-
15	2961	-	-	-	-
16	479	-	-	-	-
17	4704	-	-	-	-
18	5002	-	-	-	-
19	1600	-	-	-	-
20	1930	-	-	-	-
21	1891	-	-	-	-
22	386				
23	60	624	>10,000	4258	>10,000
24	306	2591	2899	3731	>10,000
25	5272	-	-	-	-
26	734	-	-	-	-

10

20

30

40

27	71	318	>10,000	3243	>10,000
28	5272	-	-	-	-
29	4561	-	-	-	-
31	145	2681	3906	3521	>10,000
32	136	536	3906	3521	>10,000
33	2304	-	-	-	-
34	725	-	-	-	-
35	4561	-	-	-	-
36	38	2591	2899	3731	>10,000
37	421	-	-	-	-
38	4712	-	-	-	-
39	127	510	2899	3731	>10,000
40	252	-	-	-	-
41	4494	-	-	-	-
42	109	187	2899	2797	>10,000
43	4494	-	-	-	-
44	287	-	-	-	-
46	1161	-	-	-	-
48	852	-	-	-	-
49	135	241	3906	1039	>10,000
50	1627	-	-	-	-
51	167	1084	>10,000	>10,000	>10,000
52	733	698	3105	>10,000	>10,000
53	788	-	-	-	-
54	227	2591	2899	3731	>10,000
55	1685	-	-	-	-
56	1026	-	-	-	-
57	2029	-	-	-	-
58	4303	-	-	-	-

10

20

30

40

59	4595	-	-	-	-
60	4651	-	-	-	-
61	4595	-	-	-	-
62	4595	-	-	-	-
63	4595	-	-	-	-
64	5272	-	-	-	-
65	1787	-	-	-	-
66	757	-	-	-	-

10

【0059】

驚くべきことに、この発明の化合物は、プロゲステロン受容体、ミネロコルチコイド受容体、アンドロゲン受容体、及びエストロゲン受容体- α に関して、グルココルチコイド受容体を選択的に調節する。従ってこれらの化合物は、炎症、免疫、副腎平衡異常、認知、及び行動疾患の治療に有用である。

【0060】

20

本発明はまた、1つ又はそれ以上の非毒性の製薬的に許容しうる担体と共に配合された本発明の化合物を含む製薬組成物を提供する。これらの製薬組成物は、固体又は液体形態における経口投与、非経口注射、又は直腸投与のために特別に配合することができる。

【0061】

この発明の製薬組成物は、経口的、直腸的、非経口的、槽内、腔内、腹膜組織内、局所的（例えば粉末、軟膏、又はドロップ）、頬側に、あるいは口内又は鼻内噴霧により、ヒト及びその他の動物に投与することができる。「非経口的」投与という用語は、静脈内、筋肉内、腹膜組織内、胸骨内、皮下及び関節内注射及び注入を含む投与方法のことを言う。

【0062】

非経口注射のためのこの発明の製薬組成物は、製薬的に許容しうる滅菌水性又は非水性溶液、分散液、懸濁液、又はエマルジョン、並びに使用直前に注射可能な滅菌溶液又は分散液として再構成するための滅菌粉末を含んでいる。適切な水性及び非水性担体、希釈剤、溶媒、又はビヒクルの例には、水、エタノール、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等）、及びこれらの適切な混合物、植物油（例えばオリーブ油）、及び注射可能な有機エステル、例えばエチルオレエートが含まれる。適切な流動性は、例えばレシチンのようなコーティング物質の使用、分散液の場合には必要な粒子サイズの維持、及び界面活性剤の使用によって維持することができる。逆に、小さい粒子サイズは、生物学的活性を維持することができる。

30

【0063】

これらの組成物はまた、佐剤、例えば保存料、湿潤剤、乳化剤、及び分散剤を含んでもよい。微生物の作用の予防は、様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸等を含ませることによって行なうことができる。同様に、等張剤、例えば糖、塩化ナトリウム等を含むことも望ましいであろう。注射可能な製薬形態の長時間吸収は、吸収を遅らせる薬剤、例えばアルミニウムモノステアレート及びゼラチンを含めることによって得られる。

40

【0064】

いくつかの場合、薬剤の作用を長引かせるために、皮下又は筋肉内注射からの薬剤の吸収を遅らせることが望ましい。このことは、水溶解性が小さい結晶性又は非晶質物質の液体懸濁液の使用によって実施することができる。従って薬剤の吸収速度は、その溶解速度による。溶解速度自体は、結晶サイズ及び結晶形態によることがある。あるいはまた、非経

50

口投与薬剤形態の遅延吸収は、薬剤を油ビヒクル中に溶解又は懸濁させることによって得られる。

【0065】

注射可能なデポー形態は、生物分解性ポリマー、例えばポリラクチド-ポリグリコリド中に薬剤のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって製造される。薬剤対ポリマー比及び用いられる特別なポリマーの種類によって、薬剤放出速度を制御することができる。その他の生物分解性ポリマーの例には、ポリ（オルトエステル）及びポリ（無水物）が含まれる。注射可能なデポー配合物はまた、体の組織と適合するリポソーム又はマイクロエマルジョン中に薬剤を閉じ込めて調製される。

【0066】

注射可能な配合物は、例えば細菌保持フィルターを通す濾過によって、あるいは使用の直前に、滅菌水又はその他の注射可能な滅菌媒質中に溶解又は分散することができる滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって滅菌することができる。

【0067】

経口投与のための固体投薬形態には、カプセル、タブレット、ピル、粉末、及びグラニューールが含まれる。このような固体投薬形態において、活性化合物は、少なくとも1つの製薬的に許容しうる不活性な賦形剤又は担体、例えばクエン酸ナトリウム又はジカルシウムホスフェート及び／又はa) 充填剤又は増量剤、例えばスターチ、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及びケイ酸、b) バインダ、たとえばカルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、及びアラビアゴム（a c a c i a）、c) 湿潤剤例えばグリセロール、d) 崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ポテト又はタピオカスターチ、アルギン酸、いくつかのシリケート、及び炭酸ナトリウム、e) 溶液遅延剤、例えばパラフィン、f) 吸収加速剤、例えば第四アンモニウム化合物、g) 湿潤剤、例えばセチルアルコール、及びグリセロールモノステアレート、h) 吸収剤、例えばカオリン及びベントナイト粘土、及びi) 潤滑剤、例えばタルク、カルシウムステアレート、マグネシウムステアレート、固体ポリエチレングリコール、ナトリウムラウリルスルフェート、及びこれらの混合物と混合される。カプセル、タブレット、及びピルの場合、投薬形態はまた、緩衝剤を含んでいてもよい。

【0068】

同様な型の固体組成物はまた、例えばラクトース又は乳糖、並びに高分子量ポリエチレングリコール等のような賦形剤を用いて、ソフト及びハード充填ゼラチンカプセルの充填剤としても用いることができる。

【0069】

タブレット、糖衣錠、カプセル、ピル、及びグラニューールといった固体投薬形態は、コーティング及びシェル、例えば製薬配合技術においてよく知られている腸溶性コーティング及びその他のコーティングを用いて調製することができる。これらは場合によっては乳白化剤を含んでいてもよく、同様に活性成分のみを放出するか、あるいは優先的に腸管のある部分において、場合によっては遅延的に放出する組成のものであってもよい。用いる埋め込み用組成物の例には、ポリマー物質及びワックスが含まれる。

【0070】

活性化合物はまた、マイクロカプセル形態であってもよく、適切な場合には前記賦形剤の1つ又はそれ以上を含んでいてもよい。

【0071】

経口投与のための液体投薬形態には、製薬的に許容しうるエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、及びエリキシルが含まれる。活性化合物に加えて、液体投薬形態は、この技術で通常用いられている不活性希釈剤、例えば水又はその他の溶媒、可溶化剤、及び乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、エチルカーボネート、エチルアセテート、ベンジルアルコール、ベンジルベンゾエート、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に綿実油、アメリカホドイモ油（groundnut）、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ひまし油、及びごま油）、グリセ

10

20

30

40

50

ロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステル、及びこれらの混合物を含んでもよい。

【0072】

不活性希釈剤のほかに、経口組成物はまた、佐剤、例えば湿潤剤、乳化剤、及び懸濁剤、甘味料、風味料、及び香料を含んでもよい。

【0073】

懸濁液は、活性化合物に加えて、懸濁剤、例えばエトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール、及びソルビタンエステル、微晶質セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天、及びトラガカント、及びこれらの混合物を含んでもよい。

10

【0074】

直腸及び腔投与用組成物は、好ましくは座薬であり、これらは、この発明の化合物と、適切な非刺激性賦形剤又は担体、例えばカカオバター、ポリエチレングリコール、又は室温で固体であるが、体温で液体であり、従って直腸又は腔腔で融解して活性化合物を放出する座薬ワックスとを混合することによって調製することができる。

【0075】

本発明の化合物はまた、リポソームの形態で投与することもできる。当技術で知られているように、リポソームは一般に、リン脂質又はその他の脂質物質に由来する。リポソームは、水性媒質中に分散されたモノ又は多ラメラ水和液体結晶から形成されている。リポソームを形成しうる、あらゆる非毒性の生理学的に許容しうる代謝可能な脂質を用いることができる。リポソーム形態の本発明の組成物は、本発明の化合物に加えて、安定剤、保存料、賦形剤等を含んでもよい。好ましい脂質は、リン脂質、及び天然及び合成のホスファチジルコリン（レシチン）である。

20

【0076】

リポソームを形成する方法は、当技術で知られている。例えば Prescottt, Ed., 「細胞生物学における方法 (Methods in Cell Biology)」, 第XIV巻、Academic Press、ニューヨーク、ニューヨーク州、(1976年)、第33頁以降参照。

【0077】

この発明の化合物の局所投与用の投薬形態には、粉末、噴霧、軟膏、及び吸入薬が含まれる。活性化合物を、滅菌条件下に、製薬的に許容しうる担体及びあらゆる必要とされる保存料、緩衝剤、又は必要とされることがある推進薬と混合する。眼科用配合物、目の軟膏、粉末、及び溶液も、本発明の範囲内にあると考えられる。

30

【0078】

この発明の製薬組成物における活性成分の実際の投薬レベルは、特定の患者、組成物、及び投与方法に対して所望の治療応答を得るのに効果的である活性化合物の量を得るために、様々であってもよい。選択された投薬レベルは、特定の化合物の活性、投与経路、治療される状態の重症度、及び治療される患者の状態及び以前の医学的経歴 (medical history) による。しかしながら、所望の治療効果を得るために必要とされるものよりも低いレベルで化合物の投与を開始し、所望の効果が得られるまで投薬量を次第に増加させることは、当技術の範囲内にある。

40

【0079】

一般的に、体重1kgあたり1日につき活性化合物約1～約50mg、より好ましくは約5～約20mgの投薬レベルを、哺乳類患者に経口投与する。所望であれば、効果的な一日の投与量を、投与目的のために多数の投与量、例えば1日あたり2～4つの別々の投与量に分けてもよい。

【0080】

略語

続くスキームと実施例の説明で使用する略語は、ボロントリフルオライドジエチルエーテレートに対するBF₃OEt₂、N、N-ジメチルホルムアミドに対するDMF、ジメチ

50

ルスルホキシドに対するDMSO及びテトラヒドロフランに対してTHFである。

【0081】

合成法

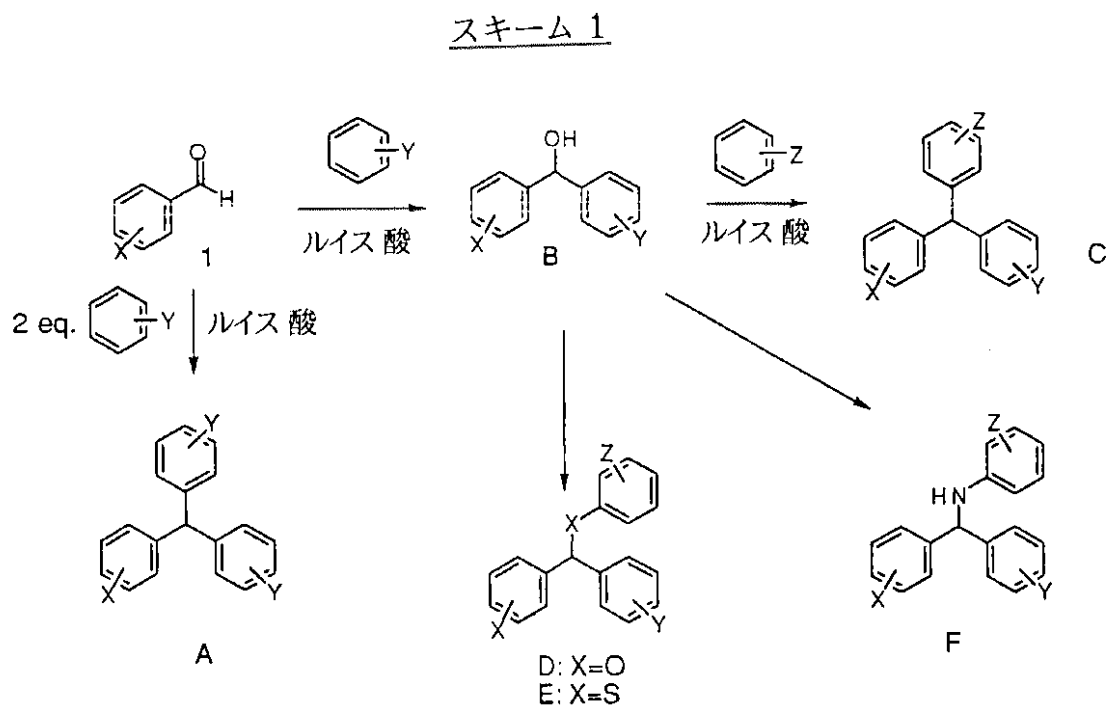
本発明の化合物と方法は、本発明の化合物を合成することができる方法を図示する次の合成スキームとの関連により、更によく理解されるであろう。

【0082】

本発明の化合物の合成はスキーム1とスキーム2に記述されている。

【0083】

【化10】



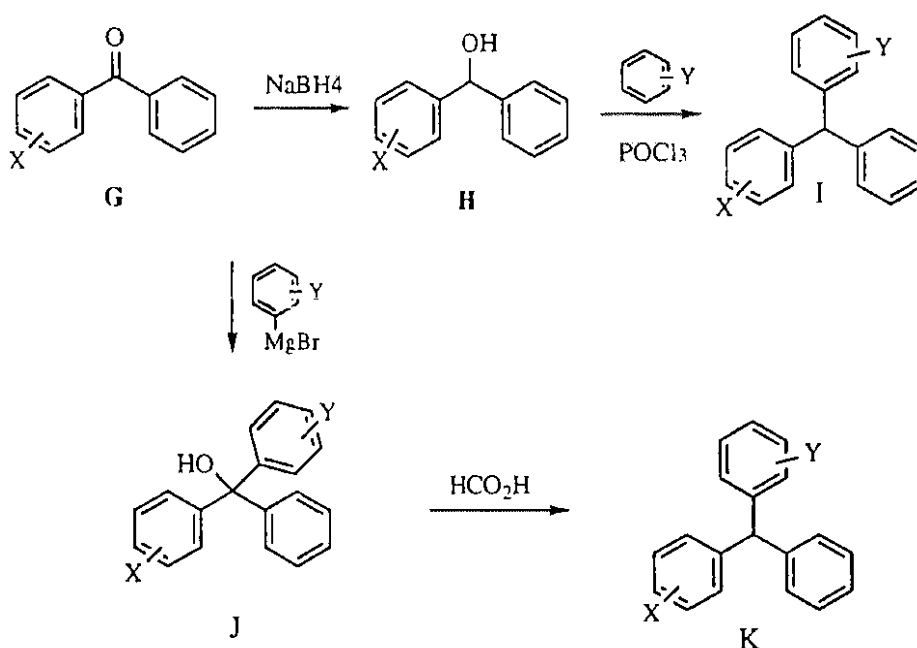
【0084】

スキーム1に例示するように、塩化アルミニウム等のルイス酸の存在下でベンズアルデヒド1を2当量のアニリンまたは他の電子リッチの芳香族化合物により処理して、対称トリアリールメタンAを得ることができる。1当量のアニリンまたは電子リッチの芳香族化合物を更に低い反応温度で用いた類似の条件下で、ベンズヒドロール1Bを生成することができる。次に、3塩化アルミニウム等のルイス酸の存在下でベンズヒドリルアルコールBをもう一つのアニリン等の異なる芳香族求核試剤により処理して、トリアリールメタンCを得ることができる。また、トリブチルホスフィンとジエチルアゾジカルボキシレート等の試剤によるミツノブ(Mitsunobu)反応の条件を用いて、アルコールBをフェノールと縮合して、フェニルエーテルDを生成することもできる。また、触媒としてp-トルエンスルホン酸等のプロトン酸の存在下でチオフェノールにより1Bを処理することにより、フェニルチオエーテルEを得た。塩基によりBを脱プロトン化し、引き続いて芳香族イソシアネートによりクエンチすることにより、アミノフェニルアナログFを得た。

【0085】

【化11】

スキーム 2



10

20

【0086】

スキーム 2 に例示したように、ベンゾフェノン G を NaBH_4 または他の還元剤により処理して、ベンズヒドロール H を生成することができ次に、 POCl_3 またはもう一つのルイス酸の存在下で、アニリン等の電子リッチ芳香族により処理して、トリアリールメタン I を得た。あるいは、ベンゾフェノン G をグリニャール試薬により処理して、カルビノール J を生成し、ギ酸等の試剤により還元して、トリアリールメタン H を得た。

【0087】

本発明の化合物と方法は、次の実施例とともに更によく理解されるが、これは例示であって、付随するクレームに定義されるような本発明の範囲を限定することを意図するものではない。

30

【0088】

実施例 1

4', 4'' ビス (ジメチルアミノ) - 2 - クロロ - 5 - ニトロトリフェニルメタン
2 - クロロ - 5 - ニトロベンズアルデヒド (17.28 g, 93.1 ミリモル) と N, N - ジメチルアニリン (24.78 g, 205 ミリモル) の CH_2Cl_2 (200 mL) 中の溶液を、0℃で一まとまりの AlCl_3 (13.60 g, 102 ミリモル) により処理した。この混合物を一晩室温迄温め、1 M NaOH 水溶液によりクエンチした。有機相をブラインにより洗浄、乾燥 (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。この粗固体を 5 : 1 エチルアセテート / CH_2Cl_2 での摩砕により精製して、表記の化合物を得た。

【0089】

40

融点 188 - 190℃;

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.11 (dd, 1H), 7.74 (dd, 2H), 6.87 (d, 4H), 6.68 (d, 4H), 5.70 (s, 1H), 2.87 (s, 12H);

MS (DCI/ NH_3) m/e 410 (M+H)⁺;

分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2$ についての計算値: C, 65.94; H, 6.01; N, 10.03。実測値: C, 65.86; H, 5.80; N, 9.96。

【0090】

実施例 2

4', 4'' ビス (ジメチルアミノ) - 4 - クロロ - 3 - ニトロトリフェニルメタン

50

実施例 1 に述べた手順を用いて、4-クロロ-3-ニトロベンズアルデヒドと N, N-ジメチルアニリンをルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

【0091】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.60 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.39 (s, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J=2.7, 7.8$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=9.0$ Hz, 4H), 6.65 (d, $J=9.0$ Hz, 4H), 5.37 (s, 1H), 2.93 (s, 8H)

MS (DCI/ NH_3) m/e 410 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0092】

実施例 3

10

4', 4" ビス (ジメチルアミノ) -5-アセトアミド-2-クロロトリフェニルメタン
実施例 1 に述べた手順を用いて、5-アセトアミド-2-クロロベンズアルデヒドと N, N-ジメチルアニリンをルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

【0093】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.75 (dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.28 (m, 3H), 6.95 (m, 5H), 6.63 (d, $J=8.7$ Hz, 4H), 5.71 (s, 1H), 2.94 (s, 12H), 2.08 (s, 3H)

MS (DCI/ NH_3) m/e 422 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

分析 $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}$ についての計算値: C, 71.16; H, 6.69; N, 9.96。実測値: C, 71.81; H, 6.76; N, 9.96。

20

【0094】

実施例 4

4', 4" ビス (ジメチルアミノ) -4-ニトロトリフェニルメタン

実施例 1 に述べた手順を用いて、4-ニトロベンズアルデヒドと N, N-ジメチルアニリンをルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

【0095】

融点 181-183°C;

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J=8.7$ Hz, 4H), 6.68 (d, $J=8.7$ Hz, 4H), 5.43 (s, 1H), 2.44 (s, 12H)

30

MS (DCI/ NH_3) m/e 376 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ についての計算値: C, 73.58; H, 6.71; N, 11.19。実測値: C, 73.55; H, 6.75; N, 11.16。

【0096】

実施例 5

4', 4" ビス (ジメチルアミノ) -4-クロロトリフェニルメタン

実施例 1 に述べた手順を用いて、4-クロロベンズアルデヒドと N, N-ジメチルアニリンをルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

40

【0097】

融点 98-100°C;

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.89 (s, 12H), 5.35 (s, 1H), 6.67 (dd, 4H), 6.94 (dd, 4H), 7.11 (dd, 2H), 7.28 (dd, 2H);

MS (DCI/ NH_3) m/e 365 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_2$ についての計算値: C, 75.70; H, 6.90; N, 7.67。実測値: C, 75.76; H, 6.91; N, 7.54。

【0098】

実施例 6

50

4', 4"ビス(ジメチルアミノ) - 3-クロロトリフェニルメタン

実施例1に述べた手順を用いて、3-クロロベンズアルデヒドとN, Nジメチルアニリンをルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

【0099】

融点102-104℃;

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 3.35 (s, 12H), 5.82 (s, 1H), 7.13 (dt, 4H), 7.40 (dt, 4H), 7.51-7.75 (m, 4H);

MS (DCI/ NH_3) m/e 365 (M+H) $^+$;

分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_2$ についての計算値: C, 75.70; H, 6.90; N, 7.67。実測値: C, 75.76; H, 6.87; N, 7.62。 10

【0100】

実施例7

4', 4"ビス(ジメチルアミノ) - 2-クロロトリフェニルメタン

実施例1に述べた手順を用いて、2-クロロベンズアルデヒドとN, Nジメチルアニリンをルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

【0101】

融点144-145℃;

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 2.90 (s, 6H), 5.74 (s, 1H), 6.67 (d, J=9Hz, 4H), 6.89 (d, J=9Hz, 4H), 7.03 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.37 (m, 1H); 20

MS (DCI/ NH_3) m/e 382 (M+ NH_4) $^+$, 365 (M+H) $^+$; 分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_2$ についての計算値: C, 75.70; H, 6.90; N, 7.67。

実測値: C, 75.76; H, 6.81; N, 7.57。

【0102】

実施例8

4', 4"ビス(ジメチルアミノ) - 2-メトキシトリフェニルメタン

実施例1に述べた手順を用いて、2-メトキシベンズアルデヒドとN, Nジメチルアニリンをルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

【0103】

融点151-153℃;

MS (DCI/ NH_3) m/e 361 (M+H) $^+$;

分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$ についての計算値: C, 79.96; H, 7.82; N, 7.77。実測値: C, 79.85; H, 7.71; N, 7.70。 30

【0104】

実施例9

4', 4"ビス(ジメチルアミノ) - 3-ニトロトリフェニルメタン

実施例1に述べた手順を用いて、3-ニトロベンズアルデヒドとN, Nジメチルアニリンをルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

【0105】

融点141-142℃;

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (dt, J=6.3, 2.7Hz, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 6.91 (d, J=9.0Hz, 4H), 6.63 (d, J=9.0Hz, 4H), 5.54 (s, 1H), 2.83 (s, 12H);

MS (DCI/ NH_3) m/e 376 (M+H) $^+$;

分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ についての計算値: C, 72.70; H, 6.76; N, 11.05。実測値: C, 72.83; H, 6.62; N, 11.02。 40

【0106】

実施例10

50

4', 4"ビス(ジメチルアミノ) - 2-トリフルオロメチルトリフェニルメタン

実施例1に述べた手順を用いて、2-トリフルオロメチルベンズアルデヒドとN, N-ジメチルアニリンをルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

【0107】

融点 94 - 96 °C ;

分析 $C_{24}H_{25}F_3N_2$ についての計算値 : C, 72.34 ; H, 6.32 ; N, 7.03。実測値 : C, 72.12 ; H, 6.29 ; N, 7.00。

【0108】

実施例11

4', 4"ビス(ジメチルアミノ)トリフェニルメタン

10

実施例1に述べた手順を用いて、ベンズアルデヒドとN, N-ジメチルアニリンをルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

融点 100 - 102 °C。

【0109】

実施例12

4', 4"ビス(ジメチルアミノ) - 2-クロロ-6-ニトロトリフェニルメタン

実施例1に述べた手順を用いて、2-クロロ-6-ニトロベンズアルデヒドとN, N-ジメチルアニリンをルイス酸処理して、表記の化合物を得た。

【0110】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.57 (dd, $J=1.5, 8.4$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=1.5, 8.4$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=9.0$ Hz, 4H), 6.64 (d, $J=9.0$ Hz, 4H), 6.02 (s, 1H), 2.42 (s, 12H) ;

20

MS (DCI / NH_3) m/e 410 (M+H) $^+$;

分析 $C_{23}H_{24}ClO_2N_3$ についての計算値 : C, 67.39 ; H, 5.9 ; N, 10.25。実測値 : C, 67.29 ; H, 5.87 ; N, 10.07。

【0111】

実施例13

4', 4"ビス(N-ピペリジニル) - 2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン

実施例1に述べた手順を用いて、2-クロロ-5-ニトロベンズアルデヒドとN-フェニルピペリジンをルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

30

【0112】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (dd, $J=3.0, 9.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=9.0$ Hz, 4H), 6.83 (d, $J=9.0$ Hz, 4H), 5.77 (s, 1H), 3.15 (t, $J=5.4$ Hz, 8H), 1.70 (m, 8H), 1.55 (m, 4H) ;

MS (DCI / NH_3) m/e 490 (M+H) $^+$

分析 $C_{29}H_{32}N_3ClO_2$ についての計算値 : C, 71.08 ; H, 6.56 ; N, 8.57。実測値 : C, 70.94 ; H, 6.48 ; N, 8.47。

40

【0113】

実施例14

4', 4"ビス(ジメチルアミノ) - 2-ブロモトリフェニルメタン

実施例1に述べた手順を用いて、2-ブロモベンズアルデヒドとN, N-ジメチルアニリンをルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

【0114】

融点 152 - 153 °C ;

分析 $C_{23}H_{25}BrN_2$ についての計算値 : C, 67.48 ; H, 6.15 ; N, 6.84。実測値 : C, 67.28 ; H, 6.21 ; N, 6.84。

【0115】

50

実施例 15

4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2 - メチルトリフェニルメタン

実施例 1 に述べた手順を用いて、o - トルアルデヒドと N, N - ジメチルアニリンをルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

【0116】

融点 98 - 100 °C ;

分析 $C_{24}H_{28}N_2$ についての計算値 : C, 83.67 ; H, 8.19 ; N, 8.13。実測値 : C, 83.72 ; H, 8.31 ; N, 8.07。

【0117】

実施例 16

10

4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2, 3, 5 - トリクロロトリフェニルメタン

実施例 1 に述べた手順を用いて、2, 3, 5 - トリクロロベンズアルデヒドと N, N - ジメチルアニリンをルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

【0118】

融点 149 - 151 °C ;

分析 $C_{23}H_{23}Cl_3N_2$ についての計算値 : C, 63.68 ; H, 5.34 ; N, 6.45。実測値 : C, 63.39 ; H, 5.11 ; N, 6.35。

【0119】

実施例 17

4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルトリフェニルメタン

20

実施例 1 に述べた手順を用いて、2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルベンズアルデヒドと N, N - ジメチルアニリンをルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

【0120】

融点 143 - 145 °C ;

分析 $C_{24}H_{24}ClF_3N_2$ についての計算値 : C, 66.58 ; H, 5.58 ; N, 6.47。実測値 : C, 66.40 ; H, 5.78 ; N, 6.37。

【0121】

実施例 18

4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2, 4 - ジクロロフェニルメタン

30

実施例 1 に述べた手順を用いて、2, 4 - ジクロロベンズアルデヒドと N, N - ジメチルアニリンをルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

【0122】

融点 104 - 105 °C ;

分析 $C_{23}H_{24}Cl_2N_2$ についての計算値 : C, 69.17 ; H, 6.05 ; N, 7.01。実測値 : C, 69.17 ; H, 5.83 ; N, 6.90。

【0123】

実施例 19

4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2 - クロロ - 4, 5 - メチレンジオキシトリフェニルメタン

40

実施例 1 に述べた手順を用いて、2 - クロロ - 4, 5 - メチレンジオキシベンズアルデヒドと N, N - ジメチルアニリンをルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

【0124】

融点 168 - 170 °C ;

分析 $C_{24}H_{25}ClN_2O_2$ についての計算値 : C, 70.49 ; H, 6.16 ; N, 6.85。実測値 : C, 70.19 ; H, 5.99 ; N, 6.63。

【0125】

実施例 20

4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2, 6 - ジクロロトリフェニルメタン

実施例 1 に述べた手順を用いて、2, 6 - ジクロロベンズアルデヒドと N, N - ジメチル

50

アニリンをルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

【0126】

融点 134 – 136 °C ;

分析 $C_{23}H_{24}Cl_2N_2$ についての計算値 : C, 69.17 ; H, 6.05 ; N, 7.01。実測値 : C, 68.95 ; H, 5.93 ; N, 6.81。

【0127】

実施例 21

4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2, 3-ジクロロトリフェニルメタン

実施例 1 に述べた手順を用いて、2, 3-ジクロロベンズアルデヒドと N, N-ジメチルアニリンをルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

10

【0128】

融点 172 – 174 °C ;

分析 $C_{23}H_{24}Cl_2N_2$ についての計算値 : C, 69.17 ; H, 6.05 ; N, 7.01。実測値 : C, 69.08 ; H, 5.98 ; N, 6.89。

【0129】

実施例 22

4', 4" ビス (N-モルホリニル) - 2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン

実施例 1 に述べた手順を用いて、2-クロロ-5-ニトロベンズアルデヒドと N-フェニルモルホリンをルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

20

【0130】

融点 126 – 128 °C ;

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (dd, $J=3.0, 9.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=8.8$ Hz, 4H), 6.83 (d, $J=8.8$ Hz, 4H), 3.88 (t, $J=4.5$ Hz, 8H), 3.15 (t, $J=4.5$ Hz, 8H) ;

MS (DCI / NH_3) m/e 494 ($M+H$)⁺ ;

分析 $C_{27}H_{28}N_3O_4Cl$ についての計算値 : C, 65.65 ; H, 5.71 ; N, 8.51。実測値 : C, 65.49 ; H, 5.65 ; N, 8.24。

【0131】

30

実施例 23

4', 4" ビス (メチルアミノ) - 2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン

実施例 1 に述べた手順を用いて、2-クロロ-5-ニトロベンズアルデヒドと N-メチルアニリンをルイス酸処理して、表記の化合物を得た。

【0132】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (dd, $J=3.0, 9.0$ Hz, 1H), 8.89 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 4H), 6.55 (d, $J=8.8$ Hz, 4H), 5.75 (s, 1H), 3.70 (brs, 2H), 2.84 (s, 12H) ;

MS (DCI / NH_3) m/e 382 ($M+H$)⁺, 399 ($M+NH_4$)⁺ ; 分析 $C_{21}H_{20}N_3O_2Cl$ についての計算値 : C, 66.05 ; H, 5.28 ; N, 11.00。実測値 : C, 66.01 ; H, 5.09 ; N, 10.63。

40

【0133】

実施例 24

4', 4" ビス (ジメチルアミノ) - 2, 5-ジクロロトリフェニルメタン

実施例 1 に述べた手順を用いて、2, 5-ジクロロベンズアルデヒドと N, N-ジメチルアニリンをルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

【0134】

融点 181 – 183 °C ;

分析 $C_{23}H_{24}Cl_2N_2$ についての計算値 : C, 69.17 ; H, 6.05 ; N,

50

7. 01。実測値：C, 69. 23 ; H, 6. 05 ; N, 7. 00。

【0135】

実施例25

4', 4"ビス(ジメチルアミノ) - 2 - フルオロトリフェニルメタン

実施例1に述べた手順を用いて、2 - フルオロベンズアルデヒドとN, N - ジメチルアニリンをルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

【0136】

融点129 - 131℃ ;

分析 $C_{23}H_{25}FN_2$ についての計算値：C, 79. 27 ; H, 7. 23 ; N, 8. 03。実測値：C, 79. 32 ; H, 7. 17 ; N, 7. 96。

10

【0137】

実施例26

4', 4"ビス(ジメチルアミノ) - 2 - ヨードトリフェニルメタン

実施例1に述べた手順を用いて、2 - ヨードベンズアルデヒドとN, N - ジメチルアニリンをルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

【0138】

融点143 - 145℃ ;

分析 $C_{23}H_{25}IN_2$ についての計算値：C, 60. 53 ; H, 5. 52 ; N, 6. 13。実測値：C, 60. 68 ; H, 5. 54 ; N, 6. 17。

【0139】

20

実施例27

4', 4"ビス(メチルアミノ) - 2, 5 - ジクロロトリフェニルメタン

実施例1に述べた手順を用いて、2, 5 - ジクロロベンズアルデヒドとN - メチルアニリンをルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

【0140】

融点135 - 140℃ ;

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7. 48 (d, J = 9. 0 Hz, 1H), 7. 31 (dd, J = 3. 0, 9. 0 Hz, 1H), 6. 87 (d, J = 3. 0 Hz, 1H), 6. 76 (d, J = 8. 8 Hz, 4H), 6. 45 (d, J = 8. 8 Hz, 4H), 5. 58 (brs, 2H), 5. 55 (s, 1H), 2. 65 (s, 6H) ;

30

MS (DCI / NH_3) m/e 371 (M+H) $^+$;

分析 $C_{21}H_{20}N_2Cl_2$ についての計算値：C, 68. 09 ; H, 5. 45 ; N, 7. 57。実測値：C, 67. 83 ; H, 5. 19 ; N, 7. 52。

【0141】

実施例28

4', 4"ビス(N - モルホリニル) - 2, 3, 5 - トリクロロトリフェニルメタン

実施例1に述べた手順を用いて、2, 3, 5 - トリクロロベンズアルデヒドとN - フェニルモルホリンをルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

【0142】

融点102 - 104℃ ;

40

分析 $C_{27}H_{27}N_2O_2Cl_3$ についての計算値：C, 62. 78 ; H, 5. 27 ; N, 5. 43。実測値：C, 63. 19 ; H, 5. 16 ; N, 4. 99。

【0143】

実施例29

4', 4"ビス(N - ピロリジニル) - 2 - クロロ - 5 - ニトロトリフェニルメタン

実施例1に述べた手順を用いて、2 - クロロ - 5 - ニトロベンズアルデヒドとN - フェニルピロリジンにルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

【0144】

融点 > 200℃ ;

分析 $C_{27}H_{28}ClN_3O_2$ についての計算値：C, 70. 19 ; H, 6. 10 ; N

50

, 9.09。実測値: C, 70.45; H, 6.03; N, 8.83。

【0145】

実施例30

4', 4"ビス(ジ-n-ブチルアミノ)-2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン
実施例1に述べた手順を用いて、2-クロロ-5-ニトロベンズアルデヒドとN, N-ジ
ブチルアニリンをルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

【0146】

融点69-71℃;

分析 $C_{35}H_{48}ClN_3O_2$ についての計算値: C, 72.70; H, 8.36; N, 7.26。実測値: C, 73.04; H, 8.62; N, 7.32。

10

【0147】

実施例31

4', 4"ビス(N-(2-アセトキシ)N-メチルアミノ)-2-クロロ-5-ニトロ
トリフェニルメタン

実施例1に述べた手順を用いて、2-クロロ-5-ニトロベンズアルデヒドとN-(2ア
セトキシ)-N-メチルアニリンをルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

【0148】

融点100-102℃;

分析 $C_{29}H_{32}ClN_3O_6$ についての計算値: C, 62.86; H, 5.82; N, 7.58。実測値: C, 62.92; H, 5.79; N, 7.49。

20

【0149】

実施例32

4', 4"ビスN-(2-ヒドロキシエチル)N-メチルアミノ)-2-クロロ-5-ニ
トロトリフェニルメタン

実施例1に述べた手順を用いて、2-クロロ-5-ニトロベンズアルデヒドとN-(2ヒ
ドロキシエチル)-N-メチルアニリンをルイス酸により処理して、表記の化合物を得た
。

【0150】

融点150-152℃;

分析 $C_{25}H_{28}ClN_3O_4$ についての計算値: C, 63.89; H, 6.00; N, 8.94。実測値: C, 63.72; H, 5.76; N, 8.72。

30

【0151】

実施例33

4', 4"ビス(ジメチルアミノ)-2-クロロ-5-ヨードトリフェニルメタン

実施例1に述べた手順を用いて、2-クロロ-5-ヨードベンズアルデヒドとN, N-ジ
メチルアニリンをルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

【0152】

分析 $C_{23}H_{24}N_2ClI$ についての計算値: C, 56.28; H, 4.93; N, 5.71。実測値: C, 56.23; H, 4.79; N, 5.58。

40

【0153】

実施例34

4', 4"ビス(ジメチルアミノ)-5-ブロモ-2-クロロトリフェニルメタン

実施例1に述べた手順を用いて、5-ブロモ-2-クロロベンズアルデヒドとN, N-ジ
メチルアニリンをルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

【0154】

融点177-178℃;

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7.26 (dd, $J=2.7, 8.3$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=9.0$ Hz, 4H), 6.67 (d, $J=9.0$ Hz, 4H), 5.70 (s, 1H), 3.92 (s, 12H);

50

MS (DCI/NH₃) m/e 445 (M+H)⁺;

分析 C₂₃H₂₄N₂ClBr についての計算値: C, 62.25; H, 5.45; N, 6.31。実測値: C, 62.06; H, 5.24; N, 6.18。

【0155】

実施例35

4', 4"ビス(N-(t-ブトキシカルボニル)N-メチルアミノ)-2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン

実施例1に述べた手順を用いて、2-クロロ-5-ニトロベンズアルデヒドとN-(t-ブトキシカルボニル)N-メチルアニリンをルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

10

【0156】

融点 180-183°C;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (dd, J=3.0, 8.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.7 Hz, 4H), 7.04 (d, J=8.7 Hz, 4H), 5.92 (s, 1H), 3.27 (s, 6H), 1.47 (s, 19H);

MS (DCI/NH₃) m/e 599 (M+H)⁺。

【0157】

実施例36

4', 4"ビス(N-ベンジルアミノ)-2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン

20

実施例1に述べた手順を用いて、2-クロロ-5-ニトロベンズアルデヒドとN-ベンジルアニリンをルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

【0158】

融点 158-160°C;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.00 (dd, J=3.0, 8.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.3 (m, 10H), 6.85 (d, J=9.0 Hz, 4H), 6.59 (d, J=9.0 Hz, 4H), 5.74 (s, 1H), 4.30 (s, 4H), 4.08 (brs, 2H);

MS (DCI/NH₃) m/e 551 (M+NH₄)⁺, 534 (M+H)⁺; 分析 C₃₃H₂₆N₃O₂Cl についての計算値: C, 74.50; H, 4.93; N, 7.01。実測値: C, 74.60; H, 4.95; N, 6.70。

30

【0159】

実施例37

4', 4"ビス(N-ベンジルアミノ)-2, 5-ジクロロトリフェニルメタン

実施例1に述べた手順を用いて、2, 5-ジクロロベンズアルデヒドとN-ベンジルアニリンをルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

【0160】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.30 (m, 11H), 7.11 (dd, J=3.0, 8.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J=9.0 Hz, 4H), 6.59 (d, J=9.0 Hz, 4H), 6.59 (s, 1H), 4.30 (s, 4H), 4.02 (brs, 2H);

40

MS (DCI/NH₃) m/e 523 (M+H)⁺;

分析 C₃₃H₂₈N₂Cl₂ についての計算値: C, 75.71; H, 5.39; N, 5.35。実測値: C, 75.41; H, 5.24; N, 5.17。

【0161】

実施例38

4', 4"ビス(ジメチルアミノ)-4-メトキシトリフェニルメタン

実施例1に述べた手順を用いて、p-アニスアルデヒドとN,N-ジメチルアニリンをルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

50

【0162】

融点 101–103℃；

分析 $C_{24}H_{28}N_2O$ についての計算値：C, 79.96；H, 7.82；N, 7.77。実測値：C, 79.90；H, 7.76；N, 7.74。

【0163】

実施例 39

4'-ジメチルアミノ-4"-メチルアミノ-2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン

実施例 39A

4'-ジメチルアミノ-2-クロロ-5-ニトロジフェニルメタノール

10

2-クロロ-5-ニトロベンズアルデヒド (2.09 g, 11ミリモル) と N, N-ジメチルアニリン (1.21 g, 10ミリモル) の CH_2Cl_2 (50 ml) の溶液を -78℃ でいくつかに分けた固体の $AlCl_3$ (1.33 g, 10ミリモル) により処理した。この混合物をこの温度で 4 時間保ち、1M NaOH 水溶液でクエンチした。有機相をブラインにより洗浄、乾燥 (Na_2SO_4)、濾過し、乾固する迄濃縮した。この残渣をシリカゲル上で 10–20% のエチルアセテート/ヘキサンによりフラッシュクロマトグラフして、表記の化合物を得た。

方法 C。

【0164】

実施例 39B

20

4'-ジメチルアミノ-4"-メチルアミノ-2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン

実施例 39A (0.31 g, 1ミリモル) と N-メチルアニリン (0.21 g, 2ミリモル) の CH_2Cl_2 (15 ml) 中の溶液を 0℃ でいくつかに分けた固体 $AlCl_3$ (0.40 g, 3ミリモル) により処理した。この混合物を一晩室温迄温め、1M NaOH 水溶液によりクエンチした。有機相をブラインにより洗浄、乾燥 (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。この残渣をシリカゲル上で 10–20% のエチルアセテート/ヘキサンによりフラッシュクロマトグラフして、表記の化合物を得た。

【0165】

融点 152–153℃；

30

分析 $C_{22}H_{22}ClN_3O_2$ についての計算値：C, 66.74；H, 5.60；N, 10.61。実測値：C, 66.74；H, 5.70；N, 10.68。

【0166】

実施例 40

4'-ジメチルアミノ-4"- (N-モルホリニル) -2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン

実施例 39B に述べた手順を用いて、実施例 39A の溶液を N-フェニルモルホリンとルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

【0167】

融点 194–196℃；

40

分析 $C_{25}H_{26}ClN_3O_3$ についての計算値：C, 66.43；H, 5.79；N, 9.29。実測値：C, 66.52；H, 5.43；N, 9.19。

【0168】

実施例 41

4'-ジメチルアミノ-4"- (N-ピロリジニル) -2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン

実施例 39B に述べた手順を用いて、実施例 39A の溶液を N-フェニルピロリジンとルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

【0169】

融点 157–158℃；

50

分析 $C_{25}H_{26}ClN_3O_2$ についての計算値：C, 68.87; H, 6.01; N, 9.63。実測値：C, 68.92; H, 6.02; N, 9.65。

【0170】

実施例42

4'-ジメチルアミノ-4"- (N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)-2-クロロ-5-ニトロフェニルメタン

実施例39Bに述べた手順を用いて、実施例39Aの溶液をN-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアニリンとルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

【0171】

融点 136-148℃;

10

分析 $C_{24}H_{26}ClN_3O_3$ についての計算値：C, 65.52; H, 5.95; N, 9.55。実測値：C, 65.50; H, 5.86; N, 9.64。

【0172】

実施例43

4'-ジメチルアミノ-4"- (ジ-n-ブチルアミノ)-2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン

実施例39Bに述べた手順を用いて、実施例39Aの溶液をジブチルアニリンとルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

【0173】

融点 115-118℃;

20

分析 $C_{29}H_{36}ClN_3O_2$ についての計算値：C, 70.49; H, 7.34; N, 8.50。実測値：C, 70.40; H, 7.34; N, 8.58。

【0174】

実施例44

3'-メチル-4', 4"-ビス (ジメチルアミノ)-2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン

実施例39Bに述べた手順を用いて、実施例39Aの溶液をN,N,2-トリメチルアニリンとルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

【0175】

融点 174-176℃;

30

分析 $C_{24}H_{26}ClN_3O_2$ についての計算値：C, 67.89; H, 6.18; N, 9.91。実測値：C, 67.73; H, 5.82; N, 10.08。

【0176】

実施例46

4'-ジメチルアミノ-4"- (N-ピペリジニル)-2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン

実施例39Bに述べた手順を用いて、実施例39Aの溶液をN-フェニルピペリジンとルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

【0177】

融点 166-168℃;

40

分析 $C_{26}H_{28}ClN_3O_2$ についての計算値：C, 69.40; H, 6.27; N, 9.33。実測値：C, 69.44; H, 6.19; N, 9.20。

【0178】

実施例48

4'-メチルアミノ-4"- (t-ブトキシカルボニルアミノ)-2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン

実施例48A

4'-メチルアミノ-2-クロロ-5-ニトロジフェニルメタノール

実施例39Aに述べた手順を用いて、2-クロロ-5-ニトロベンズアルデヒドをN-メチルアニリンにより処理して、表記の化合物を得た。

50

【0179】

実施例48B

実施例39Bに述べた手順を用いて、実施例48Aの溶液をN-メチル-N-(t-ブトキシカルボニル)アニリンとルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

【0180】

融点141-144℃；

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 (dd, $J=3.0, 9.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.54 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 5.42 (s, 1H), 3.72 (br s, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)；

MS (DCI/ NH_3) m/e 499 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$, 481 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0181】

実施例49

4'-メチルアミノ-4"- (N-(2-アセトキシ)-N-メチルアミノ-2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン

実施例39Bに述べた手順を用いて、実施例48Aの溶液をN-メチル-N-(2-アセトキシエチル)アニリンとルイス酸により処理して、表記の化合物を得た。

【0182】

融点117-119℃；

分析 $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_4$ についての計算値：C, 64.16；H, 5.60；N, 8.97。実測値：C, 64.22；H, 5.64；N, 8.91。

【0183】

実施例50

4'-ジメチルアミノ-4"- (N-メチル-N-(2-ベンゾイルオキシエチル)アミノ)-2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン

実施例60に述べた手順を用いて、実施例42の溶液をジクロロメタン中のベンゾイルクロライドにより処理して、表記の化合物を得た。

【0184】

融点143-145℃；

分析 $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_4$ についての計算値：C, 68.43；H, 5.55；N, 7.72。実測値：C, 68.79；H, 5.62；N, 7.60。

【0185】

実施例51

4'-ジメチルアミノ-4"- (N-メチル-N-(2-アセトキシ)アミノ)-2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン

実施例60に述べた手順を用いて、実施例42の溶液をジクロロメタン中でアセチルクロライドにより処理して、表記の化合物を得た。

【0186】

実施例52

フェニル-[(4'-ジメチルアミノフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)メチル]エーテル

実施例39A (0.31 g, 1ミリモル), フェノール (0.10 g, 1.1ミリモル) 及びトリフェニルホスフィン (0.39 g, 1.5ミリモル) のTHF (10 ml) 中の溶液を0℃でジエチルアゾジカルボキシレート (0.27 g, 1.5ミリモル) により処理した。この最終溶液を一晩室温迄温め、 H_2O でクエンチし、エチルアセテートで抽出した。有機相をブラインにより洗浄、乾燥 (Na_2SO_4)、濾過し、乾固迄濃縮した。この粗油をシリカゲル上で20-30%のエチルアセテート/ヘキサンによりフラッシュクロマトグラフして、表記の化合物を得た。

【0187】

融点 126 – 128 °C ;

分析 $C_{21}H_{19}ClN_2O_3$ についての計算値 : C, 65.88 ; H, 5.00 ; N, 7.31。実測値 : C, 65.50 ; H, 4.89 ; N, 7.11。

【0188】

実施例 53

4-クロロフェニル – [(4'-ジメチルアミノフェニル) – (2-クロロ-5-ニトロフェニル) メチル] エーテル

実施例 52 に述べた手順を用いて、実施例 39A の溶液を 4-クロロフェノールにより処理して、表記の化合物を得た。

10

【0189】

融点 135 – 137 °C ;

分析 $C_{21}H_{18}Cl_2N_2O_3$ についての計算値 : C, 60.44 ; H, 4.34 ; N, 6.71。実測値 : C, 60.10 ; H, 4.24 ; N, 6.56。

【0190】

実施例 54

フェニル [(4'-ジメチルアミノフェニル) – (2-クロロ-5-ニトロフェニル) メチル] チオエーテル

実施例 39A (0.31 g, 1 ミリモル)、チオフェノール (1.10 g, 10 ミリモル) 及び p-トルエンスルホン酸 (19 mg, 0.1 ミリモル) のトルエン (10 ml) 中の溶液を 4 時間加熱還流した。冷却した後、この溶液をそれぞれ、1 M NaOH (水溶液) とブラインで洗浄、乾燥 (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。この粗固体をシリカゲル上で 10 – 20 % のエチルアセテート/ヘキサンによりフラッシュクロマトグラフして、表記の化合物を得た。

20

【0191】

融点 134 – 136 °C ;

分析 $C_{21}H_{19}ClN_2O_2S$ についての計算値 : C, 63.23 ; H, 4.80 ; N, 7.02。実測値 : C, 63.08 ; H, 4.54 ; N, 6.85。

【0192】

実施例 55

フェニル – [(4'-ジメチルアミノフェニル) – (2-クロロ-5-ニトロフェニル) メチル] アミン

実施例 39A (0.31 g, 1 ミリモル) とフェニルイシシアネート (0.14 g, 1.2 ミリモル) の THF (10 ml) 中の溶液を 0 °C でカリウム t-ブトキサイド (1 M THF 溶液, 0.11 ml, 1.1 ミリモル) により処理した。得られた溶液を一晩室温に温め、 H_2O でクエンチし、エチルアセテートで抽出した。有機相をブラインにより洗浄、乾燥 (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。この粗固体をエタノールから再結晶して、表記の化合物を得た。

30

【0193】

融点 195 – 197 °C ;

分析 $C_{21}H_{20}ClN_3O_2$ についての計算値 : C, 65.28 ; H, 5.34 ; N, 10.87。実測値 : C, 65.53 ; H, 5.11 ; N, 10.79。

40

【0194】

実施例 56

4'-ジメチルアミノ-2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン

実施例 56A

2-クロロ-5-ニトロジフェニルメタノール

2-クロロ-5-ニトロベンゾフェノン (2.62 g, 10 ミリモル) のメタノール (20 ml) の溶液に 0 °C で固体の $NaBH_4$ (170 mg, 4.5 ミリモル) をいくつかに分けて添加した。この混合物を 4 時間で室温迄温め、飽和 NH_4Cl (水溶液) によりク

50

エンチし、エチルアセテートで抽出した。有機相をブラインにより洗浄、乾燥 (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。この粗固体をシリカゲル上で1:5のエチルアセテート/ヘキサンによりフラッシュクロマトグラフして、表記の化合物を得た。

MS (DCI/ NH_3) m/e 264 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0195】

実施例56B

4'-ジメチルアミノ-2-クロロ-5-ニトロトリフェニルメタン

実施例56A (0.66g, 2.50ミリモル)と POCl_3 のN,N-ジメチルアニリン (15ml) 中の溶液を100℃で12時間加熱した。室温迄冷却した後、この溶液をそれぞれ、1M NaOH (水溶液) とブラインで洗浄、乾燥 (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。この粗固体をシリカゲル上で1:5のエチルアセテート/ヘキサンによりフラッシュクロマトグラフして、表記の化合物を得た。

10

【0196】

融点127-129℃;

^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.13 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.37-7.23 (m, 3H), 7.13 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 6.73 (d, 2H), 5.92 (s, 1H), 2.93 (s, 6H);

MS (DCI/ NH_3) m/e 367 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$ についての計算値: 68.75; H, 5.22; N, 7.63。実測値: C, 68.87; H, 5.18; N, 7.60。

20

【0197】

実施例57

4'-ジメチルアミノ-2-クロロトリフェニルメタノール

N,N-ジメチル-4-ブロモアニリン (2.00g, 10ミリモル)とMg (0.24g, 10ミリモル)のTHF (40ml) 中の溶液を還流迄加熱し、透明な溶液とした。この氷冷した溶液に2-クロロベンゾフェノン (2.17g, 10ミリモル)をいくつかに分けて添加した。得られた溶液を室温迄12時間で温め、飽和 NH_4Cl (水溶液)でクエンチし、エチルアセテートにより抽出した。有機相をブラインで洗浄、乾燥 (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。この粗固体をシリカゲル上で1:5のエチルアセテート/ヘキサンによりフラッシュクロマトグラフして、表記の化合物を得た。

30

【0198】

融点130-133℃;

^1H NMR (300MHz, アセトン- d_6) δ 7.40-7.19 (m, 8H), 7.08-7.02 (m, 3H), 6.66 (d, 2H), 2.94 (s, 6H), 2.78 (s, 1H);

MS (DCI/ NH_3) m/e 338 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClNO}$ についての計算値: C, 74.65; H, 5.96; N, 4.14。実測値: C, 74.69; H, 5.91; N, 4.15。

【0199】

40

実施例58

4'-ジメチルアミノ-2-クロロトリフェニルメタン

実施例57 (0.50g, 1.48ミリモル)、飽和 Na_2CO_3 (2ml)及びギ酸 (10ml)の溶液を12時間加熱還流した。室温迄冷却した後、溶液を飽和 Na_2CO_3 でクエンチし、エチルアセテートにより抽出した。有機相をそれぞれ1M NaOH (水溶液)とブラインで洗浄、乾燥 (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。この粗固体をシリカゲル上で1:5のエチルアセテート/ヘキサンによりフラッシュクロマトグラフして、表記の化合物を得た。残渣を LiAlH_4 (1MTHF注, 5ml)により更に処理し、飽和 NH_4Cl (水溶液)でクエンチし、続いてエチルアセテートによりもう一度抽出した。有機相を再度ブラインで洗浄、乾燥 (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。この粗固

50

体をシリカゲル上で1：5のエチルアセテート／ヘキサンによりフラッシュクロマトグラフして、表記の化合物を得た。

【0200】

融点122－124℃；

^1H NMR (300 MHz, アセトン- d_6) δ 7.40－6.90 (m, 11H), 6.69 (dd, 2H), 5.84 (s, 1H), 2.90 (6H); MS (DCI/NH₃) m/e 322 (M+H)⁺。

【0201】

実施例59

4', 4"ビス(ジメチルアミノ)－5－アミノ－2－クロロトリフェニルメタン

10

実施例1 (5.0 g, 12.2ミリモル)とPd/C (5%, 0.5 g)の溶液を200 mLのメタノール中に懸濁し、真空下で脱ガスした。水素ガスの風船をフラスコに取り付け、溶液を2時間激しく攪拌した。風船を取り外し、溶液を再度脱ガスし、次にセライトで濾過した。溶液を真空中で濃縮し、粗生成物をヘキサン：メチレンクロライド (2：1) から結晶化して、表記の化合物を得た。

【0202】

融点194－197℃；

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6.97 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J=9 Hz, 4H), 6.65 (d, J=9.0 Hz, 4H), 6.49 (dd, J=3.0, 8.7 Hz, 1H), 6.22 (d, J=3.0 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.10 (br s, 2H), 2.45 (s, 12H); MS (DCI/NH₃) m/e 380 (M+H)⁺；

20

分析 C₂₃H₂₆N₃Cl についての計算値：C, 72.71；H, 6.90；N, 11.06。実測値：C, 72.16；H, 6.87；N, 10.66。

【0203】

実施例60

4', 4"ビス(ジメチルアミノ)－2－クロロ－5－(4－ニトロベンズアミド)トリフェニルメタン

実施例59 (0.20 g, 0.53ミリモル)のメチレンクロライド (5 mL)中の溶液を0℃に冷却した。ジイソプロピルアミン (85 mg, 0.66ミリモル)を添加し、続いて4－ニトロベンゾイルクロライド (0.11 g, 0.58ミリモル)を添加した。溶液を24時間攪拌し、メチレンクロライドを溶離液として用いてMgSO₄で覆われたシリカカラムで濾過した。濾液を真空中で濃縮し、粗生成物をクロロホルム：ヘキサン1：3から結晶化して、表記の化合物を得た。

30

【0204】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.32 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.98 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.90 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.7 Hz, 11H), 6.95 (d, J=9.0 Hz, 4H), 6.82 (d, J=3.0 Hz, 6.65 (d, J=9.0 Hz, 4H), 5.78 (s, 1H), 2.95 (s, 12H), ppm；

40

分析 C₃₀H₂₉N₄O₃Cl についての計算値：C, 68.11；H, 5.53；N, 10.59。実測値：C, 68.31；H, 5.45；N, 10.47。

【0205】

実施例61

4', 4"ビス(ジメチルアミノ)－2－クロロ－5－(4－ニトロシンナミド)トリフェニルメタン

実施例60に述べた手順を用いて、実施例59の溶液を4－ニトロシンナモイルクロライドにより処理して、表記の化合物を得た。

【0206】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.39 (s, 1H), 8.29 (

50

d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.85 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.81 (dd, $J = 3.0, 8.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J = 15.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J = 3.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J = 15.3 \text{ Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 4H), 6.67 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 4H), 5.62 (s, 1H), 2.85 (s, 12H);

MS (DCI/NH₃) m/e 555 (M+H)⁺;

分析 C₃₂H₃₁N₄O₃Cl についての計算値: C, 69.24; H, 5.63; N, 10.09。実測値: C, 68.95; H, 5.45; N, 9.80。

【0207】

実施例62

4', 4"ビス(ジメチルアミノ)-2-クロロ-5-(シクロプロピルカルバミド)-トリフェニルメタン

実施例60に述べた手順を用いて、実施例59の溶液をシクロプロパンカルボニルクロライドにより処理して、表記の化合物を得た。

【0208】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.82 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.93 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 4H), 6.68 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 4H), 6.62 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 2.92 (s, 12H), 1.38 (m, 1H), 1.05 (m, 2H), 0.80 (m, 2H);

MS (DCI/NH₃) m/e 448 (M+H)⁺;

分析 C₂₇H₃₀N₃ClO についての計算値: C, 72.39; H, 6.75; N, 9.38。実測値: C, 72.18; H, 6.66; N, 9.25。

【0209】

実施例63

4', 4"ビス(ジメチルアミノ)-2-クロロ-5-(ジメチルスルホンイミド)-トリフェニルメタン

実施例60に述べた手順を用いて、実施例59の溶液をメタンスルホニルクロライドにより処理して、表記の化合物を得た。

【0210】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.43 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.14 (dd, $J = 3.0, 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J = 3.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 4H), 6.68 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 4H), 3.25 (s, 6H), 2.93 (s, 12H);

MS (DCI/NH₃) m/e 536 (M+H)⁺;

分析 C₂₅H₃₀N₃S₂O₄Cl についての計算値: C, 56.01; H, 5.64; N, 7.84。実測値: C, 55.92; H, 5.64; N, 7.73。

【0211】

実施例64

4', 4"ビス(ジメチルアミノ)-2-クロロ-5-(メトキシカルボニルアミノ)-トリフェニルメタン

実施例60に述べた手順を用いて、実施例59の溶液をメチルクロロホルレートにより処理して、表記の化合物を得た。

【0212】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.5 (brs, 1H), 7.30 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 4H), 6.68 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 4H), 6.61 (dd, $J = 3.0, 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.94 (s, 12H);

MS (DCI/NH₃) m/e 438 (M+H)⁺;

10

20

30

40

50

分析 $C_{25}H_{28}N_3O_2Cl$ についての計算値：C, 68.62; H, 6.45; N, 9.61。実測値：C, 68.96; H, 6.70; N, 9.42。

【0213】

実施例65

4', 4"ビス(ジメチルアミノ)−2−クロロ−5−(2−フラニルメチルイミノ)トリフェニルメタン

実施例59(0.20g, 0.53ミリモル)、フルフラール(63mg, 0.66ミリモル)及びp-TsOH・H₂Oの溶液をトルエン(2mL)に溶かし、120℃に加熱した。溶液をこの温度で2時間攪拌し、続いて室温に冷却した。溶媒を真空中で除去し、粗生成物をヘキサン：メチレンクロライド(2：1)から結晶化して、0.11gの表記の化合物を得た。

10

【0214】

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.38(s, 1H), 7.89(d, J=1.0Hz, 1H), 7.43(d, J=8.7Hz, 1H), 7.16(m, 2H), 6.85(d, J=9.0Hz, 4H), 6.77(d, J=3.0Hz, 1H), 6.70(m, 1H), 6.64(d, J=9.0Hz, 4H), 5.64(s, 1H), 2.88(s, 12H);

MS(DCI/NH₃) m/e 458(M+H)⁺;

分析 $C_{28}H_{28}N_3OCl$ についての計算値：C, 73.43; H, 6.16; N, 9.17。実測値：C, 73.31; H, 6.12; N, 8.99。

20

【0215】

実施例66

4', 4"ビス(ジメチルアミノ)−2−クロロ−5−(2−フラニルメチルアミノ)トリフェニルメタン

実施例65(52mg, 0.11ミリモル)とナトリウムシアノボロハイドライド(7.1mg, 0.11ミリモル)の溶液をメタノール(2mL)と酢酸(1mL)中に懸濁し、12時間攪拌した。水を添加し、続いてメチレンクロライド(10mL, 3X)により抽出した。溶液を乾燥(Na₂SO₄)、濾過し真空中で減容した。粗生成物をヘキサン：メチレンクロライド(1：1)から結晶化して、29mgの表記の化合物を得た。

【0216】

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 7.33(d, J=2.1Hz, 1H), 7.14(d, J=8.7Hz, 1H), 6.93(d, J=9.0Hz, 4H), 6.68(d, J=9.0Hz, 4H), 6.45(dd, J=3.0, 8.7Hz, 1H), 6.39(d, J=6.3Hz, 6.36(dd, J=2.1, 6.3Hz, 1H), 6.08(d, J=3.0Hz, 1H), 5.67(s, 1H), 4.17(d, J=5.4Hz, 2H), 3.92(t, J=5.4Hz, 1H), 2.92(s, 12H);

MS(DCI/NH₃) m/e 460(M+H)⁺。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/4453 (2006.01)	A 6 1 K	31/4453
A 6 1 K	31/5375 (2006.01)	A 6 1 K	31/5375
A 6 1 P	5/44 (2006.01)	A 6 1 P	5/44
A 6 1 P	5/46 (2006.01)	A 6 1 P	5/46
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	25/20 (2006.01)	A 6 1 P	25/20
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 P	25/22
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	37/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/00
C 0 7 C	211/52 (2006.01)	C 0 7 C	211/52 C S P
C 0 7 C	215/16 (2006.01)	C 0 7 C	215/16
C 0 7 C	217/16 (2006.01)	C 0 7 C	217/16
C 0 7 C	233/43 (2006.01)	C 0 7 C	233/43
C 0 7 C	271/44 (2006.01)	C 0 7 C	271/44
C 0 7 C	311/03 (2006.01)	C 0 7 C	311/03
C 0 7 D	295/04 (2006.01)	C 0 7 D	295/04 Z
C 0 7 D	307/36 (2006.01)	C 0 7 D	307/36
C 0 7 D	317/48 (2006.01)	C 0 7 D	317/48

- (72)発明者 コグラン, マイケル・ジェイ
アメリカ合衆国、イリノイ・60030、グレイズレイク、フェアファックス・レイン・307
- (72)発明者 ルーリー, ジェイ・アール
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02181、ウエルズレイ、デミアン・ロード・24
- (72)発明者 シュカーヤンツ, ジェフリー・エム
アメリカ合衆国、イリノイ・60096、ウインスラップ・ハーバー、イングリツシュ・レイン・526
- (72)発明者 ワン, アラン・エックス
アメリカ合衆国、イリノイ・60030、グレイズレイク、タルボット・レイン・1012

審査官 安藤 倫世

- (56)参考文献 国際公開第99/032101 (WO, A1)
特開平07-316185 (JP, A)
国際公開第97/037664 (WO, A1)
特表平09-501172 (JP, A)
米国特許第05112867 (US, A)
国際公開第97/034589 (WO, A1)
米国特許第03057881 (US, A)
国際公開第99/002505 (WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
- A61K 31/00-33/44
A61P 1/00-43/00
C07C 201/00-381/00
C07D 295/04
C07D 307/36
C07D 317/48

CAPLUS/REGISTRY(STN)