

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-508373

(P2004-508373A)

(43) 公表日 平成16年3月18日(2004.3.18)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07D 207/22	C O 7 D 207/22	4 C O 3 1
A61K 31/155	A 6 1 K 31/155	4 C O 3 3
A61K 31/395	A 6 1 K 31/395	4 C O 3 4
A61K 31/40	A 6 1 K 31/40	4 C O 5 0
A61K 31/403	A 6 1 K 31/403	4 C O 5 4
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求		(全 225 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-525147 (P2002-525147)	(71) 出願人	503211596
(86) (22) 出願日	平成13年8月30日 (2001.8.30)		バイエル・フアーマシユーチカルズ・コーポレーション
(85) 翻訳文提出日	平成14年5月2日 (2002.5.2)		アメリカ合衆国コネチカット州06516
(86) 国際出願番号	PCT/US2001/027007		ウエストヘブン・モーガンレーン400
(87) 国際公開番号	W02002/020526	(74) 代理人	100060782
(87) 国際公開日	平成14年3月14日 (2002.3.14)		弁理士 小田島 平吉
(31) 優先権主張番号	09/656,854	(72) 発明者	バロツク, ウィリアム・エイチ
(32) 優先日	平成12年9月7日 (2000.9.7)		アメリカ合衆国コネチカット州06612
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	クルーンダー, ハロルド・シー・イー
			アメリカ合衆国コネチカット州06611
			トランバル・アカデミーロード27
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 環式および非環式アミジンおよびプロゲステロン受容体結合剤として使用するためのそれらを含む医薬組成物

(57) 【要約】

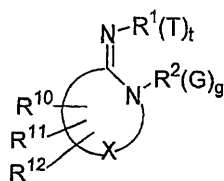
環式および非環式アミジン、そのようなアミジンを含有する医薬組成物、および骨減少および骨粗鬆症のようなプロゲステロン受容体が媒介する疾患または症状の処置または防止におけるそれらの使用を開示する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



(I)

10

式中、

R^1 は、6 ~ 12 個の炭素原子のアリールおよび 2 ~ 11 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリールから成る群から選択され；

T は、水素、ニトロ、ニトリル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、および 2 ~ 11 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリールから成る群から選択されるか、あるいは

20

T は、それが結合している炭素原子に隣接する炭素原子と一緒に、6 ~ 9 個の炭素原子と 4 ~ 14 個の水素原子との縮合環を形成してもよく；

t は、1 ~ 5 であり、

R^2 は、2 ~ 10 個の炭素原子のアルキル、1 ~ 10 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、3 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルキル、4 ~ 7 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、2 ~ 10 個の炭素原子のアルケニル、5 ~ 12 個の炭素原子と 1 ~ 3 個の環を含有するシクロアルケニル、および 3 ~ 10 個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され；

G は、水素、ニトロ、ニトリル、ハロゲン、OH、 OR^4 、=O、1 ~ 4 個の炭素原子およびペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル、1 ~ 4 個の炭素原子のアルケニル、3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、3 ~ 5 個の炭素原子と N、O および S から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、5 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルケニル、4 ~ 6 個の炭素原子と N、O および S から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルケニル、および S、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^5)(R^6)$ 、6 ~ 10 個の炭素原子のアリール、3 ~ 9 個の炭素原子と N、O および S から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリール、および $S(O)yR^7$ 、 SO_3R^7 および $SO_2N(R^5)(R^6)$ から成る群から選択され；

30

R^4 は、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル、1 ~ 4 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、3 ~ 6 個の炭素原子のシクロアルキル、および 3 ~ 6 個の炭素原子のハロシクロアルキルから成る群から選択され；

40

R^5 および R^6 は、各々独立して水素および 1 ~ 5 個の炭素原子のアルキルから成る群から選択され；

R^7 は、1 ~ 5 個の炭素原子のアルキル、 SO_2F 、CHO、OH、ニトロ、ニトリル、ハロゲン、 OCF_3 、N-オキシド、 $O-C(R^8)_2O$ 、 $C(O)NHC(O)$ 、炭素原子は R 上の隣接位置に連結され、および $C(O)C_6H_4$ 、カルボニルの炭素およびカルボニルの炭素に対してオルトの環の炭素は R 上の隣接位置に連結され；

R^8 は、水素、ハロゲンおよび 1 ~ 4 個の炭素原子のアルキルから成る群から選択され；

y は、0 ~ 2 であり；

50

g は、ペルハロレベルで使用され得るハロゲンを除き 0 ~ 4 であり；

ただし、G が 1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル、1 ~ 4 個の炭素原子のアルケニル、3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、3 ~ 5 個の炭素原子のヘテロシクロアルキル、5 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルケニルまたは 4 ~ 6 個の炭素原子のヘテロシクロアルケニルである時、G はペルハロレベルまでのハロゲンの二次置換基を場合により持つてもよく；そして G がアールまたはヘテロアールである時、G は 1 ~ 4 個の炭素原子のアルキルおよびハロゲンから成る群から独立して選択される二次置換基を場合により持つてもよく、該二次置換基の数はアルキル部分については 3 個まで、そしてハロゲンについてはペルハロレベルまでであり；

X は、結合している窒素原子および炭素原子と一緒に 3 ~ 4 個の環を含有する多環式環構造を形成し、ここで各環は 3 ~ 8 個の炭素原子を含み、そして 1 ~ 6 個の炭素原子のアルキルまたは 2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニルの 1 以上で場合により置換されてもよく；あるいは、

X は、3 ~ 7 個の炭素原子のアルキルまたは 3 ~ 7 個の炭素原子のアルケニルであり；

R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は、

(i) 各々独立して、水素、1 ~ 10 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1 ~ 10 個の炭素原子のアルキル、3 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルキル、2 ~ 10 個の炭素原子のアルケニル、5 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルケニルおよび 3 ~ 10 個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択されるか、あるいは

(ii) R^{10} および R^{11} は各々独立して水素、1 ~ 10 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1 ~ 10 個の炭素原子のアルキル、3 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルキル、2 ~ 10 個の炭素原子のアルケニル、5 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルケニルおよび 3 ~ 10 個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され、そして R^{12} は結合している炭素原子と一緒に、3 ~ 6 個の炭素原子のスピロ環を形成するか、あるいは

(iii) R^{10} および R^{11} は各々独立して水素、1 ~ 10 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1 ~ 10 個の炭素原子のアルキル、3 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルキル、2 ~ 10 個の炭素原子のアルケニル、5 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルケニルおよび 3 ~ 10 個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され、そして R^{12} は結合している炭素原子に隣接する炭素原子と一緒に、3 ~ 7 個の炭素原子および 4 ~ 14 個の水素原子の縮合環を形成するか、あるいは

(iv) R^{10} および R^{11} は各々独立して水素、1 ~ 10 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1 ~ 10 個の炭素原子のアルキル、3 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルキル、2 ~ 10 個の炭素原子のアルケニル、5 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルケニルおよび 3 ~ 10 個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され、そして R^{12} は結合している炭素原子から離れた 2 ~ 4 個の炭素原子である炭素原子と一緒に、3 ~ 7 個の炭素原子および 4 ~ 14 個の水素原子の縮合環を形成し；

ただし X が 3 ~ 4 個の炭素原子のアルキルである時、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} はすべて水素であり；

t は、2 ~ 5 であり；

T の少なくとも 1 つは 4 - ニトロまたは 4 - ニトリルであり、そして少なくとも 1 つの他の T は、2 - アルキル、2 - ハロゲンまたは 2 - トリフルオロメチルであり；

そして R^1 はフェニルであり；

そしてさらに、X が 3 ~ 7 個の炭素原子のアルキルまたは 3 ~ 7 個の炭素原子のアルケニルであり、そして R^{10} 、 R^{11} および R^{12} が各々独立して、水素、1 ~ 10 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1 ~ 10 個の炭素原子のアルキル、3 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルキル、2 ~ 10 個の炭素原子のアルケニル、5 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルケニルおよび 3 ~ 10 個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択される時、T の少なくとも 1 つはニトロ、ニトリル、トリフルオロメチルまたはハロゲンである；

10

20

30

40

50

の化合物、およびそれらの医薬的に許容され得る塩。

【請求項 2】

R^1 が、6 ~ 12 個の炭素原子のアリールおよび 6 ~ 11 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリールから成る群から選択され；

T が、水素、ニトロ、ニトリル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、および 2 ~ 11 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリールから成る群から選択されるが、T の少なくとも 1 つはニトロ、ニトリル、トリフルオロメチルまたはハロゲンであるか、あるいは

10

T が、それが結合している炭素原子に隣接する炭素原子と一緒に、6 ~ 9 個の炭素原子および 4 ~ 14 個の水素原子の縮合環を形成してもよく；

t が、1 ~ 5 であり、

R^2 が、2 ~ 10 個の炭素原子のアルキル、1 ~ 10 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、3 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルキル、4 ~ 7 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、2 ~ 10 個の炭素原子のアルケニル、5 ~ 12 個の炭素原子と 1 ~ 3 個の環を含有するシクロアルケニル、および 3 ~ 10 個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され；

G が、水素、ニトロ、ニトリル、ハロゲン、OH、 OR^4 、=O、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル、1 ~ 4 個の炭素原子のアルケニル、3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、3 ~ 5 個の炭素原子と N、O および S から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、5 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルケニル、4 ~ 6 個の炭素原子と N、O および S から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルケニル、および S、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^5)(R^6)$ 、6 ~ 10 個の炭素原子のアリール、3 ~ 9 個の炭素原子および N、O および S から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子のヘテロアリール、および $S(O)yR^7$ 、 SO_3R^7 および $SO_2N(R^5)(R^6)$ から成る群から選択され；

20

R^4 が、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル、1 ~ 4 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、3 ~ 6 個の炭素原子のシクロアルキル、および 3 ~ 6 個の炭素原子のハロシクロアルキルから成る群から選択され；

30

R^5 および R^6 が、各々独立して水素および 1 ~ 5 個の炭素原子のアルキルから成る群から選択され；

R^7 が、1 ~ 5 個の炭素原子のアルキル、 SO_2F 、 CHO 、OH、ニトロ、ニトリル、ハロゲン、 OCF_3 、N-オキシド、 $O-C(R^8)_2O$ 、 $C(O)NHC(O)$ 、炭素原子は R 上の隣接位置に連結され、および $C(O)C_6H_4$ 、カルボニルの炭素およびカルボニルの炭素に対してオルトの環の炭素は R 上の隣接位置に連結され；

R^8 が、水素、ハロゲンおよび 1 ~ 4 個の炭素原子のアルキルから成る群から選択され；
y が、0 ~ 2 であり；

g が、ペルハロレベルで使用され得るハロゲンは除き 0 ~ 4 であり；

40

ただし、G が 1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル、1 ~ 4 個の炭素原子のアルケニル、3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、3 ~ 5 個の炭素原子のヘテロシクロアルキル、5 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルケニルまたは 4 ~ 6 個の炭素原子のヘテロシクロアルケニルである時、G はペルハロレベルまでのハロゲンの二次置換基を場合により持ってもよく；そして G がアリールまたはヘテロアリールである時、G は 1 ~ 4 個の炭素原子のアルキルおよびハロゲンから成る群から独立して選択される二次置換基を場合により持ってもよく、該二次置換基の数はアルキル部分については 3 個まで、そしてハロゲンについてはペルハロレベルまでであり；

X が、3 ~ 7 個の炭素原子のアルキルまたは 3 ~ 7 個の炭素原子のアルケニルであり；

R^{10} 、 R^{11} および R^{12} が、

50

各々独立して、水素、1～10個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1～10個の炭素原子のアルキル、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、2～10個の炭素原子のアルケニル、5～7個の炭素原子のシクロアルケニル、および3～10個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択されるが；

ただしXが3～4個の炭素原子のアルキルである時、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} はすべて水素であり；

tが、2～5であり；

Tの少なくとも1つが4-ニトロまたは4-ニトリルであり、そして少なくとも1つの他のTが、2-アルキル、2-ハロゲンまたは2-トリフルオロメチルであり；

そして R^1 が、フェニルである；

請求項1に記載の化合物、およびそれらの医薬的に許容され得る塩。

【請求項3】

R^1 が、6～12個の炭素原子のアリールおよび2～11個の炭素原子およびN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子のヘテロアリールから成る群から選択され；

Tが、水素、1～4個の炭素原子のアルキル、ハロゲン、1～4個の炭素原子と1～3個のハロゲン原子とのハロアルキル、ニトロ、およびニトリルから成る群から選択されるが、Tの少なくとも1つはニトロ、ニトリル、トリフルオロメチルまたはハロゲンであり；

tが、1～3であり、

R^2 が、2～10個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、4～7個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、2～10個の炭素原子のアルケニル、5～12個の炭素原子と1～3個の環を含有するシクロアルケニル、および3～10個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され；

Gが、水素、ニトロ、ニトリル、ハロゲン、OH、 OR^4 、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のアルケニル、3～7個の炭素原子のシクロアルキル、5～7個の炭素原子のシクロアルケニル、 CO_2R^4 、6～10個の炭素原子のアリールおよび3～9個の炭素原子とN、OおよびSから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロアリールから成る群から選択され；

R^4 が、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、3～6個の炭素原子のシクロアルキル、および3～6個の炭素原子のハロシクロアルキルから成る群から選択され；

gが、ペルハロレベルで使用され得るハロゲンは除き0～4であり；

ただし、Gが1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のアルケニル、3～7個の炭素原子のシクロアルキル、3～5個の炭素原子のヘテロシクロアルキル、5～7個の炭素原子のシクロアルケニルまたは4～6個の炭素原子のヘテロシクロアルケニルである時、Gはペルハロレベルまでのハロゲンの二次置換基を場合により持ってもよく；そしてGがアリールまたはヘテロアリールである時、Gは1～4個の炭素原子のアルキルおよびハロゲンから成る群から独立して選択される二次置換基を場合により持ってもよく、該二次置換基の数はアルキル部分については3個まで、そしてハロゲンについてはペルハロレベルまでであり；

Xが、3～7個の炭素原子のアルキルまたは3～7個の炭素原子のアルケニルであり；

R^{10} 、 R^{11} および R^{12} が、

各々独立して、1～10個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1～10個の炭素原子のアルキル、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、2～10個の炭素原子のアルケニル、5～7個の炭素原子のシクロアルケニル、および3～10個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択される、

請求項2に記載の化合物、およびそれらの医薬的に許容され得る塩。

【請求項4】

10

20

30

40

50

R¹ が、6 ~ 12 個の炭素原子のアリールであり；

R² が、2 ~ 10 個の炭素原子のアルキル、1 ~ 10 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、3 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルキル、4 ~ 7 個の炭素原子および N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、2 ~ 10 個の炭素原子のアルケニル、5 ~ 12 個の炭素原子と 1 ~ 3 個の環を含有するシクロアルケニル、および 3 ~ 10 個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され；

G が、水素であり；

g が、0 ~ 4 であり；

T が、ニトロ、ニトリル、トリフルオロメチルおよびハロゲンから成る群から選択され；

t が、1 ~ 2 であり、

X が、3 ~ 7 個の炭素原子のアルキルまたは 3 ~ 7 個の炭素原子のアルケニルであり；

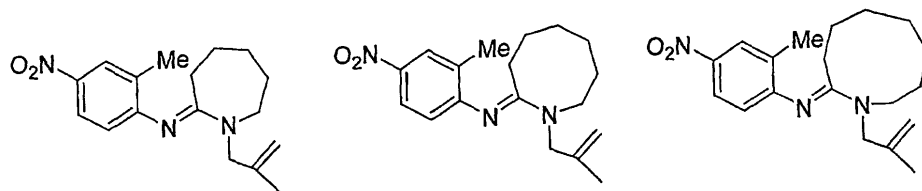
R¹⁰、R¹¹ および R¹² が、

1 ~ 10 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1 ~ 10 個の炭素原子のアルキル、3 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルキル、2 ~ 10 個の炭素原子のアルケニル、5 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルケニル、および 3 ~ 10 個の炭素原子のアルキニル、

請求項 3 に記載の化合物、およびそれらの医薬的に許容され得る塩。

【請求項 5】

【化 2】



から成る群から選択される、請求項 2 に記載の化合物、およびそれらの医薬的に許容され得る塩。

【請求項 6】

R¹ が、6 ~ 12 個の炭素原子のアリールおよび 2 ~ 11 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリールから成る群から選択され；

T が、水素、ニトロ、ニトリル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、および 2 ~ 11 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリールから成る群から選択されるか、あるいは

T が、結合している炭素原子に隣接する炭素原子と一緒に、6 ~ 9 個の炭素原子および 4 ~ 14 個の水素原子の縮合環を形成してもよく；

t が、1 ~ 5 であり、

R² が、2 ~ 10 個の炭素原子のアルキル、1 ~ 10 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、3 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルキル、4 ~ 7 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、2 ~ 10 個の炭素原子のアルケニル、5 ~ 12 個の炭素原子と 1 ~ 3 個の環を含有するシクロアルケニル、および 3 ~ 10 個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され；

G が、水素、ニトロ、ニトリル、ハロゲン、OH、OR⁴、=O、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル、1 ~ 4 個の炭素原子のアルケニル、3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、および 3 ~ 5 個の炭素原子と N、O および S から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、5 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルケニル、4 ~ 6 個の炭素

10

20

30

40

50

原子とN、OおよびSから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルケニル、 CO_2R^4 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 、6～10個の炭素原子のアリール、3～9個の炭素原子とN、OおよびSから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロアリール、および $\text{S}(\text{O})\text{yR}^7$ 、 SO_3R^7 および $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ から成る群から選択され；

R^4 が、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、3～6個の炭素原子のシクロアルキル、および3～6個の炭素原子のハロシクロアルキルから成る群から選択され；

R^5 および R^6 が、各々独立して水素および1～5個の炭素原子のアルキルから成る群から選択され；

R^7 が、1～5個の炭素原子のアルキル、 SO_2F 、 CHO 、 OH 、ニトロ、ニトリル、ハロゲン、 OCF_3 、N-オキシド、 $\text{O}-\text{C}(\text{R}^8)_2\text{O}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{O})$ 、炭素原子はR上の隣接位置に連結され、および $\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_4$ 、カルボニルの炭素およびカルボニルの炭素に対してオルトの環の炭素はR上の隣接位置に連結され；

R^8 が、水素、ハロゲンおよび1～4個の炭素原子のアルキルから成る群から選択され；
yが、0～2であり；

gが、ペルハロレベルで使用され得るハロゲンは除き0～4であり；

ただし、Gが1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のアルケニル、3～7個の炭素原子のシクロアルキル、3～5個の炭素原子のヘテロシクロアルキル、5～7個の炭素原子のシクロアルケニルまたは4～6個の炭素原子のヘテロシクロアルケニルである時、Gはペルハロレベルまでのハロゲンの二次置換基を場合により持ってもよく；そしてGがアリールまたはヘテロアリールである時、Gは1～4個の炭素原子のアルキルおよびハロゲンから成る群から独立して選択される二次置換基を場合により持ってもよく、該二次置換基の数はアルキル部分については3個まで、そしてハロゲンについてはペルハロレベルまでであり；

Xが、結合している窒素原子および炭素原子と一緒に3～4個の環を含有する多環式環構造を形成し、ここで各環は3～8個の炭素原子を含み、そして1～6個の炭素原子のアルキルまたは2～6個の炭素原子のアルケニルの1以上で場合により置換されてもよく；あるいは、

Xが、3～7個の炭素原子のアルキルまたは3～7個の炭素原子のアルケニルであり；

R^{10} 、 R^{11} および R^{12} が、

(i) R^{10} および R^{11} が各々独立して、水素、1～10個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1～10個の炭素原子のアルキル、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、2～10個の炭素原子のアルケニル、5～7個の炭素原子のシクロアルケニルおよび3～10個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され、そして R^{12} が結合している炭素原子と一緒に3～6個の炭素原子のスピロ環を形成するか、あるいは

(ii) R^{10} および R^{11} が各々独立して水素、1～10個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1～10個の炭素原子のアルキル、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、2～10個の炭素原子のアルケニル、5～7個の炭素原子のシクロアルケニルおよび3～10個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され、そして R^{12} は結合している炭素原子に隣接する炭素原子と一緒に、3～7個の炭素原子および4～14個の水素原子の縮合環を形成するか、

(iii) R^{10} および R^{11} が各々独立して水素、1～10個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1～10個の炭素原子のアルキル、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、2～10個の炭素原子のアルケニル、5～7個の炭素原子のシクロアルケニルおよび3～10個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され、そして R^{12} は結合している炭素原子から離れた2～4個の炭素原子である炭素原子と一緒に、3～7個の炭素原子および4～14個の水素原子の縮合環を形成する、

請求項1に記載の化合物、およびそれらの医薬的に許容され得る塩。

10

20

30

40

50

【請求項7】

R^1 が、6～12個の炭素原子のアリールおよび2～11個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロアリールから成る群から選択され；

Tが、水素、ニトロ、ニトリル、1～6個の炭素原子のアルキル、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、6～12個の炭素原子のアリール、および2～11個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロアリールから成る群から選択されるか、あるいは

Tが、それが結合している炭素原子に隣接する炭素原子と一緒に、6～9個の炭素原子および4～14個の水素原子の縮合環を形成してもよく；

10

tが、1～5であり、

R^2 が、2～10個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、4～7個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、2～10個の炭素原子のアルケニル、5～12個の炭素原子と1～3個の環を含有するシクロアルケニル、および3～10個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され；

Gが、水素、ニトロ、ニトリル、ハロゲン、OH、 OR^4 、=O、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のアルケニル、3～7個の炭素原子のシクロアルキル、3～5個の炭素原子とN、OおよびSから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、5～7個の炭素原子のシクロアルケニル、4～6個の炭素原子とN、OおよびSから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルケニル、および CO_2R^4 、 $C(O)N(R^5)(R^6)$ 、6～10個の炭素原子のアリール、3～9個の炭素原子とN、OおよびSから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロアリール、および $S(O)yR^7$ 、 SO_3R^7 および $SO_2N(R^5)(R^6)$ から成る群から選択され；

20

R^4 が、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、3～6個の炭素原子のシクロアルキル、および3～6個の炭素原子のハロシクロアルキルから成る群から選択され；

R^5 および R^6 が、各々独立して水素および1～5個の炭素原子のアルキルから成る群から選択され；

30

R^7 が、1～5個の炭素原子のアルキル、 SO_2F 、 CHO 、OH、ニトロ、ニトリル、ハロゲン、 OCF_3 、N-オキシド、 $O-C(R^8)_2O$ 、 $C(O)NHC(O)$ 、炭素原子はR上の隣接位置に連結され、および $C(O)C_6H_4$ 、カルボニルの炭素およびカルボニルの炭素に対してオルトの環の炭素はR上の隣接位置に連結され；

R^8 が、水素、ハロゲンおよび1～4個の炭素原子のアルキルから成る群から選択され；

yが、0～2であり；

gが、ペルハロレベルで使用され得るハロゲンは除き0～4であり；

ただし、Gが1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のアルケニル、3～7個の炭素原子のシクロアルキル、3～5個の炭素原子のヘテロシクロアルキル、5～7個の炭素原子のシクロアルケニルまたは4～6個の炭素原子のヘテロシクロアルケニルである時、Gはペルハロレベルまでのハロゲンの二次置換基を場合により持ってもよく；そしてGがアリールまたはヘテロアリールである時、Gは1～4個の炭素原子のアルキルおよびハロゲンから成る群から独立して選択される二次置換基を場合により持ってもよく、該二次置換基の数はアルキル部分については3個まで、そしてハロゲンについてはペルハロレベルまでであり；

40

Xが、3～7個の炭素原子のアルキルまたは3～7個の炭素原子のアルケニルであり；

R^{10} 、 R^{11} および R^{12} が、

(i) R^{10} および R^{11} が各々独立して、水素、1～10個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1～10個の炭素原子のアルキル、3～12

50

個の炭素原子のシクロアルキル、2～10個の炭素原子のアルケニル、5～7個の炭素原子のシクロアルケニルおよび3～10個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され、そして R^{12} が結合している炭素原子と一緒に3～6個の炭素原子のスピロ環を形成するか、あるいは

(ii) R^{10} および R^{11} が各々独立して水素、1～10個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1～10個の炭素原子のアルキル、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、2～10個の炭素原子のアルケニル、5～7個の炭素原子のシクロアルケニルおよび3～10個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され、そして R^{12} は結合している炭素原子に隣接する炭素原子と一緒に、3～7個の炭素原子および4～14個の水素原子の縮合環を形成するか、あるいは

(iii) R^{10} および R^{11} が各々独立して水素、1～10個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1～10個の炭素原子のアルキル、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、2～10個の炭素原子のアルケニル、5～7個の炭素原子のシクロアルケニルおよび3～10個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され、そして R^{12} は結合している炭素原子から離れた2～4個の炭素原子である炭素原子と一緒に、3～7個の炭素原子および4～14個の水素原子の縮合環を形成する、請求項6に記載の化合物、およびそれらの医薬的に許容され得る塩。

10

【請求項8】

R^1 が、6～12個の炭素原子のアリールおよび2～11個の炭素原子およびN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子のヘテロアリールから成る群から選択され；

20

Tが、水素、1～4個の炭素原子のアルキル、ハロゲン、1～4個の炭素原子および1～3個のハロゲン原子のハロアルキル、ニトロおよびニトリルから成る群から選択され；

tが、1～3であり、

R^2 が、2～10個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、4～7個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、2～10個の炭素原子のアルケニル、5～12個の炭素原子と1～3個の環を含有するシクロアルケニル、および3～10個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され；

30

Gが、水素、ニトロ、ニトリル、ハロゲン、OH、 OR^4 、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のアルケニル、3～7個の炭素原子のシクロアルキル、5～7個の炭素原子のシクロアルケニル、 CO_2R^4 、6～10個の炭素原子のアリール、3～9個の炭素原子とN、OおよびSから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロアリールから成る群から選択され；

R^4 が、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、3～6個の炭素原子のシクロアルキル、および3～6個の炭素原子のハロシクロアルキルから成る群から選択され；

gが、ペルハロレベルで使用され得るハロゲンは除き0～4であり；

ただし、Gが1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のアルケニル、3～7個の炭素原子のシクロアルキル、3～5個の炭素原子のヘテロシクロアルキル、5～7個の炭素原子のシクロアルケニルまたは4～6個の炭素原子のヘテロシクロアルケニルである時、Gはペルハロレベルまでのハロゲンの二次置換基を場合により持ってもよく；そしてGがアリールまたはヘテロアリールである時、Gは1～4個の炭素原子のアルキルおよびハロゲンから成る群から独立して選択される二次置換基を場合により持ってもよく、該二次置換基の数はアルキル部分については3個まで、そしてハロゲンについてはペルハロレベルまでであり；

40

Xが、3～7個の炭素原子のアルキルまたは3～7個の炭素原子のアルケニルであり；

R^{10} 、 R^{11} および R^{12} が、

(i) R^{10} および R^{11} が各々独立して、水素、1～10個の炭素原子とペルハロレベ

50

ルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1～10個の炭素原子のアルキル、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、2～10個の炭素原子のアルケニル、5～7個の炭素原子のシクロアルケニルおよび3～10個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され、そして $R^{1,2}$ が結合している炭素原子と一緒に3～6個の炭素原子のスピロ環を形成するか、あるいは

(ii) $R^{1,0}$ および $R^{1,1}$ が各々独立して水素、1～10個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1～10個の炭素原子のアルキル、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、2～10個の炭素原子のアルケニル、5～7個の炭素原子のシクロアルケニルおよび3～10個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され、そして $R^{1,2}$ は結合している炭素原子に隣接する炭素原子と一緒に、3～7個の炭素原子および4～14個の水素原子の縮合環を形成するか、あるいは

(iii) $R^{1,0}$ および $R^{1,1}$ が各々独立して水素、1～10個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1～10個の炭素原子のアルキル、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、2～10個の炭素原子のアルケニル、5～7個の炭素原子のシクロアルケニルおよび3～10個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され、そして $R^{1,2}$ は結合している炭素原子から離れた2～4個の炭素原子である炭素原子と一緒に、3～7個の炭素原子および4～14個の水素原子の縮合環を形成する、請求項7に記載の化合物、およびそれらの医薬的に許容され得る塩。

10

20

30

40

50

【請求項9】

R^1 が、6～12個の炭素原子のアリールであり；

R^2 が、2～10個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、4～7個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、2～10個の炭素原子のアルケニル、5～12個の炭素原子と1～3個の環を含有するシクロアルケニル、および3～10個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され；

Gが、水素であり；

gが、0～4であり；

Tが、水素、1～4個の炭素原子のアルキル、ハロゲン、1～4個の炭素原子と1～3個のハロゲン原子とのハロアルキル、ニトロおよびニトリルから成る群から選択され；

tが、1～2であり、

Xが、3～7個の炭素原子のアルキルまたは3～7個の炭素原子のアルケニルであり；

$R^{1,0}$ 、 $R^{1,1}$ および $R^{1,2}$ が、

(i) $R^{1,0}$ および $R^{1,1}$ が各々独立して、水素、1～10個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1～10個の炭素原子のアルキル、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、2～10個の炭素原子のアルケニル、5～7個の炭素原子のシクロアルケニルおよび3～10個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され、そして $R^{1,2}$ が結合している炭素原子と一緒に3～6個の炭素原子のスピロ環を形成するか、あるいは

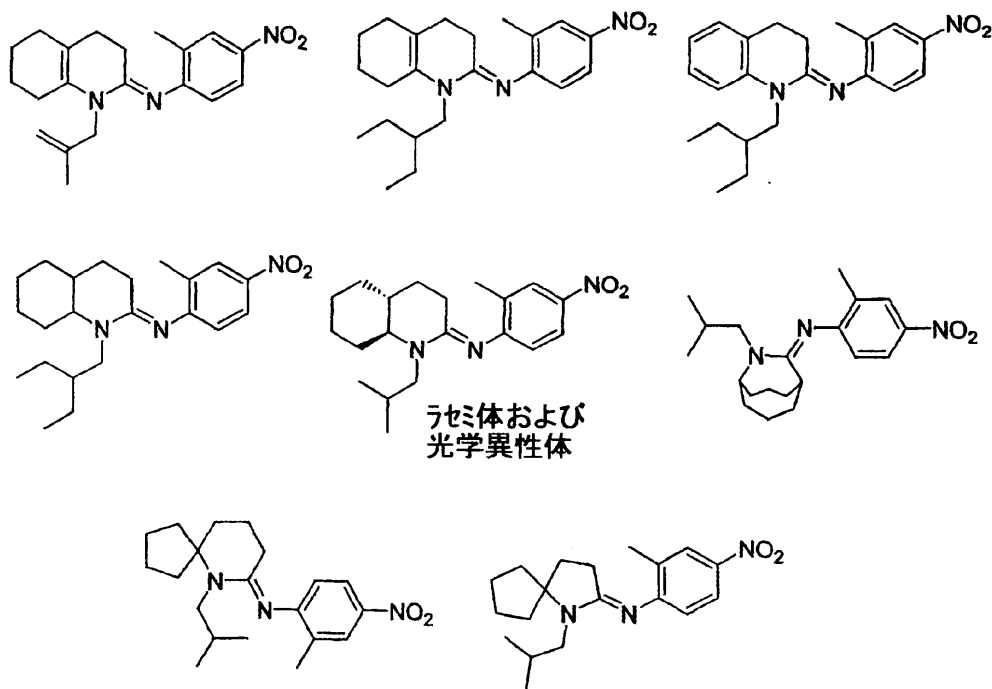
(ii) $R^{1,0}$ および $R^{1,1}$ が各々独立して水素、1～10個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1～10個の炭素原子のアルキル、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、2～10個の炭素原子のアルケニル、5～7個の炭素原子のシクロアルケニルおよび3～10個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され、そして $R^{1,2}$ は結合している炭素原子に隣接する炭素原子と一緒に、3～7個の炭素原子および4～14個の水素原子の縮合環を形成するか、あるいは

(iii) $R^{1,0}$ および $R^{1,1}$ が各々独立して水素、1～10個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1～10個の炭素原子のアルキル、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、2～10個の炭素原子のアルケニル、5～7個の炭素原子のシクロアルケニルおよび3～10個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され、そして $R^{1,2}$ は結合している炭素原子から離れた2～4個の炭素原子である炭素原子

と一緒に、3～7個の炭素原子および4～14個の水素原子の縮合環を形成する、請求項8に記載の化合物、およびそれらの医薬的に許容され得る塩。

【請求項10】

【化3】



10

20

から成る群から選択される、請求項7に記載の化合物およびそれらの医薬的に許容され得る塩。

【請求項11】

R^1 が、6～12個の炭素原子のアリールおよび2～11個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロアリールから成る群から選択され；

30

Tが、水素、ニトロ、ニトリル、1～6個の炭素原子のアルキル、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、6～12個の炭素原子のアリール、および2～11個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロアリールから成る群から選択されるか、あるいは

Tが、それが結合している炭素原子に隣接する炭素原子と一緒に、6～9個の炭素原子および4～14個の水素原子の縮合環を形成してもよく；

tが、1～5であり、

R^2 が、2～10個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、4～7個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、2～10個の炭素原子のアルケニル、5～12個の炭素原子と1～3個の環を含有するシクロアルケニル、および3～10個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され；

40

Gが、水素、ニトロ、ニトリル、ハロゲン、OH、 OR^4 、=O、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のアルケニル、3～7個の炭素原子のシクロアルキル、3～5個の炭素原子とN、OおよびSから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、5～7個の炭素原子のシクロアルケニル、4～6個の炭素原子とN、OおよびSから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルケニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^5)(R^6)$ 、6～10個の炭素原子のアリール、3

50

～ 9 個の炭素原子および N、O および S から成る群から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子のヘテロアリール、 $S(O)_y R^7$ 、 $SO_3 R^7$ および $SO_2 N(R^5)(R^6)$ から成る群から選択され；

R^4 が、1 ～ 4 個の炭素原子のアルキル、1 ～ 4 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、3 ～ 6 個の炭素原子のシクロアルキル、および 3 ～ 6 個の炭素原子のハロシクロアルキルから成る群から選択され； R^5 および R^6 が、各々独立して水素および 1 ～ 5 個の炭素原子のアルキルから成る群から選択され；

R^7 が、1 ～ 5 個の炭素原子のアルキル、 $SO_2 F$ 、 CHO 、 OH 、ニトロ、ニトリル、ハロゲン、 OCF_3 、N-オキシド、 $O-C(R^8)_2 O$ 、 $C(O)NHC(O)$ 、炭素原子は R 上の隣接位置に連結され、および $C(O)C_6H_4$ 、カルボニルの炭素およびカルボニルの炭素に対してオルトの環の炭素は R 上の隣接位置に連結され；

R^8 が、水素、ハロゲンおよび 1 ～ 4 個の炭素原子のアルキルから成る群から選択され； y が、0 ～ 2 であり；

g が、ペルハロレベルで使用され得るハロゲンは除き 0 ～ 4 であり；

ただし、 G が 1 ～ 4 個の炭素原子のアルキル、1 ～ 4 個の炭素原子のアルケニル、3 ～ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、3 ～ 5 個の炭素原子のヘテロシクロアルキル、5 ～ 7 個の炭素原子のシクロアルケニルまたは 4 ～ 6 個の炭素原子のヘテロシクロアルケニルである時、 G はペルハロレベルまでのハロゲンの二次置換基を場合により持ってもよく；そして G がアリールまたはヘテロアリールである時、 G は 1 ～ 4 個の炭素原子のアルキルおよびハロゲンから成る群から独立して選択される二次置換基を場合により持ってもよく、該二次置換基の数はアルキル部分については 3 個まで、そしてハロゲンについてはペルハロレベルまでであり；

X が、結合している窒素原子および炭素原子と一緒に 3 ～ 4 個の環を含有する多環式環構造を形成し、ここで各環は 3 ～ 8 個の炭素原子を含み、そして 1 ～ 6 個の炭素原子のアルキルまたは 2 ～ 6 個の炭素原子のアルケニルの 1 以上で場合により置換されてもよい、請求項 6 に記載の化合物、およびそれらの医薬的に許容され得る塩。

【請求項 12】

R^1 が、6 ～ 12 個の炭素原子のアリールおよび 2 ～ 11 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリールから成る群から選択され；

T が、水素、1 ～ 4 個の炭素原子のアルキル、ハロゲン、1 ～ 4 個の炭素原子および 1 ～ 3 個のハロ原子のハロアルキル、ニトロおよびニトリルから成る群から選択され；

t が、1 ～ 3 であり；

R^2 が、2 ～ 10 個の炭素原子のアルキル、1 ～ 10 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、3 ～ 12 個の炭素原子のシクロアルキル、4 ～ 7 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、2 ～ 10 個の炭素原子のアルケニル、5 ～ 12 個の炭素原子と 1 ～ 3 個の環を含有するシクロアルケニル、および 3 ～ 10 個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され；

G が、水素、ハロゲン、ニトロ、ニトリル、 OH 、 OR^4 、1 ～ 4 個の炭素原子のアルキル、1 ～ 4 個の炭素原子のアルケニル、3 ～ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、5 ～ 7 個の炭素原子のシクロアルケニル、 $CO_2 R^4$ 、6 ～ 10 個の炭素原子のアリール、および 3 ～ 9 個の炭素原子と N、O および S から成る群から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリールから成る群から選択され；

R^4 が、1 ～ 4 個の炭素原子のアルキル、1 ～ 4 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、3 ～ 6 個の炭素原子のシクロアルキル、および 3 ～ 6 個の炭素原子のハロシクロアルキルから成る群から選択され；

g が、ペルハロレベルで使用され得るハロゲンは除き 0 ～ 4 であり；

ただし、 G が 1 ～ 4 個の炭素原子のアルキル、1 ～ 4 個の炭素原子のアルケニル、3 ～ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、3 ～ 5 個の炭素原子のヘテロシクロアルキル、5 ～ 7 個

10

20

30

40

50

の炭素原子のシクロアルケニルまたは 4 ~ 6 個の炭素原子のヘテロシクロアルケニルである時、G はペルハロレベルまでのハロゲンの二次置換基を場合により持ってもよく；そして G がアリアルまたはヘテロアリアルである時、G は 1 ~ 4 個の炭素原子のアルキルおよびハロゲンから成る群から独立して選択される二次置換基を場合により持ってもよく、該二次置換基の数はアルキル部分については 3 個まで、そしてハロゲンについてはペルハロレベルまでであり；

X が、結合している窒素原子および炭素原子と一緒に 3 ~ 4 個の環を含有する多環式環構造を形成し、ここで各環は 3 ~ 8 個の炭素原子を含み、そして 1 ~ 6 個の炭素原子のアルキルまたは 2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニルの 1 以上で場合により置換されてもよい、請求項 1 1 に記載の化合物、およびそれらの医薬的に許容され得る塩。

10

【請求項 1 3】

R¹ が、6 ~ 12 個の炭素原子のアリアルであり；

R² が、2 ~ 10 個の炭素原子のアルキル、1 ~ 10 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、3 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルキル、4 ~ 7 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、2 ~ 10 個の炭素原子のアルケニル、5 ~ 12 個の炭素原子と 1 ~ 3 個の環を含有するシクロアルケニル、および 3 ~ 10 個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され；

G が、水素であり；

g が、0 ~ 4 であり；

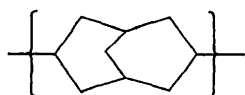
20

T が、水素、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル、ハロゲン、1 ~ 4 個の炭素原子および 1 ~ 3 個のハロ原子のハロアルキル、ニトロおよびニトリルから成る群から選択され；

t が、1 ~ 2 であり、

X が、

【化 4】



である、

30

請求項 1 2 に記載の化合物、およびそれらの医薬的に許容され得る塩。

【請求項 1 4】

シクロアルケニルは単環式であり、および $R^{17} - R^{18}$ から成る群から選択され；
 T' は、水素、ニトロ、ニトリル、1～6個の炭素原子のアルキル、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、6～12個の炭素原子のアリール、および2～11個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロアリールから成る群から選択されるが、 R^{13} が6～12個の炭素原子のアリールである時、 T' の少なくとも1つはニトロ、ニトリル、トリフルオロメチルまたはハロゲンであるか、あるいは
 T' は、それが結合している炭素原子に隣接する炭素原子と一緒に、6～9個の炭素原子および4～14個の水素原子の縮合環を形成してもよく；
 t' は、1～5であり、
 R^{17} は、1～10個の炭素原子のアルキルおよび2～10個の炭素原子のアルケニルから成る群から選択され；
 R^{18} は、6～12個の炭素原子のアリール、2～11個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロアリール、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、4～7個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、および5～12個の炭素原子のシクロアルケニル成る群から選択され；
 R^{15} および R^{16} は、
 (i) 各々独立して、水素、6～12個の炭素原子のアリール、2～11個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロアリール、1～10個の炭素原子のアルキル、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、4～7個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、2～10個の炭素原子のアルケニル、5～12個の炭素原子のシクロアルケニルおよび $R^{19} - R^{20}$ から、 R^{14} 、 R^{15} および R^{16} 中の非-水素原子の総数が9以上となるように選択されるか、あるいは
 (ii) 結合して、それらに結合している窒素原子と一緒に4～7個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～2個のヘテロ原子とを含有する5～8員の環を形成し、この環は R^{21} および R^{22} で場合により置換されてもよいが、 R^{15} および R^{16} はそれらが結合している窒素原子と一緒にモルホリン環を形成する時、該モルホリン環は R^{21} および R^{22} の少なくとも1つで置換され；
 R^{19} は、1～10個の炭素原子のアルキル、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、4～7個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、2～10個の炭素原子のアルケニル、5～12個の炭素原子のシクロアルケニルから成る群から選択され；
 R^{20} は、水素、6～12個の炭素原子のアリール、2～11個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロアリール、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、4～7個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、5～12個の炭素原子のシクロアルケニルおよび $R^{23} - R^{24}$ から成る群から選択されるが、ただし R^{20} がフェニルである時、 R^{15} および R^{16} の1つだけが $R^{19} - R^{20}$ であることができ；
 R^{23} は、6～12個の炭素原子のアリールおよび2～11個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロアリールから成る群から選択され；
 R^{24} は、水素、ハロゲン、ニトリル、ニトロ、1～10個の炭素原子のアルキル、および1～6個の炭素原子と1～3個のハロゲン原子とのハロアルキルから成る群から選択され；
 R^{21} および R^{22} は、
 (i) 各々独立して、水素、1～10個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1～10個の炭素原子のアルキル、6～12個の炭素原子のアリール、2～11個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロアリールおよびベンズイミダゾリノンから成る群から選択されるか、ある

10

20

30

40

50

いは

(i i) 各々独立して、結合している炭素原子に隣接する炭素原子と一緒に、3 ~ 6 個の炭素原子および 4 ~ 10 個の水素原子の縮合環を形成するか、あるいは

(i i i) $R^{2 1}$ が、水素、1 ~ 10 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1 ~ 10 個の炭素原子のアルキル、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、2 ~ 11 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリールおよびベンズイミダゾリノンから成る群から選択され、そして $R^{2 2}$ が、結合している炭素原子に隣接する炭素原子と一緒に、3 ~ 6 個の炭素原子および 4 ~ 10 個の水素原子の縮合環を形成する、

の化合物、およびそれらの医薬的に許容され得る塩。

10

【請求項 16】

$R^{1 3}$ が、6 ~ 12 個の炭素原子のアリールおよび 4 - ピリジルから成る群から選択され；

$R^{1 4}$ が、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、2 ~ 11 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリール、1 ~ 10 個の炭素原子のアルキル、3 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルキル、4 ~ 7 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、2 ~ 10 個の炭素原子のアルケニル、5 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルケニル、ただし該シクロアルケニルは単環式であり、および $R^{1 7} - R^{1 8}$ から成る群から選択され；

T' が、水素、ニトロ、ニトリル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、および 2 ~ 11 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリールから成る群から選択されるが、 $R^{1 3}$ が 6 ~ 12 個の炭素原子のアリールである時、 T' の少なくとも 1 つはニトロ、ニトリル、トリフルオロメチルまたはハロゲンであるか、あるいは

20

T' が、それが結合している炭素原子に隣接する炭素原子と一緒に、6 ~ 9 個の炭素原子および 4 ~ 14 個の水素原子の縮合環を形成してもよく；

t' が、1 ~ 5 であり、

$R^{1 7}$ が、1 ~ 10 個の炭素原子のアルキルおよび 2 ~ 10 個の炭素原子のアルケニルから成る群から選択され；

30

$R^{1 8}$ が、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、2 ~ 11 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリール、3 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルキル、4 ~ 7 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、および 5 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルケニルから成る群から選択され；

$R^{1 5}$ および $R^{1 6}$ が、各々独立して、水素、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、2 ~ 11 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリール、1 ~ 10 個の炭素原子のアルキル、3 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルキル、4 ~ 7 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、2 ~ 10 個の炭素原子のアルケニル、5 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルケニルおよび $R^{1 9} - R^{2 0}$ から、 $R^{1 4}$ 、 $R^{1 5}$ および $R^{1 6}$ 中の原子の総数が 9 以上となるように選択され；あるいは

40

$R^{1 9}$ が、1 ~ 10 個の炭素原子のアルキル、3 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルキル、4 ~ 7 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、2 ~ 10 個の炭素原子のアルケニル、5 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルケニルから成る群から選択され；

$R^{2 0}$ が、水素、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、2 ~ 11 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリール、3 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルキル、4 ~ 7 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、5 ~ 12 個の炭素原子のシクロア

50

ルケニルおよび $R^{23} - R^{24}$ から成る群から選択されるが、ただし R^{20} がフェニルである時、 R^{15} および R^{16} の1つだけが $R^{19} - R^{20}$ であることができ；

R^{23} が、6～12個の炭素原子のアリールおよび2～11個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロアリールから成る群から選択され；

R^{24} が、水素、ハロゲン、ニトリル、ニトロ、1～10個の炭素原子のアルキル、および1～6個の炭素原子と1～3個のハロ原子とのハロアルキルから成る群から選択される、

請求項15に記載の化合物、およびそれらの医薬的に許容され得る塩。

【請求項17】

R^{13} が、6～12個の炭素原子のアリールおよび4-ピリジルから成る群から選択され；

R^{14} が、6～12個の炭素原子のアリール、2～11個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロアリール、1～10個の炭素原子のアルキル、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、4～7個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、2～10個の炭素原子のアルケニル、5～12個の炭素原子のシクロアルケニル、ただし該シクロアルケニルは単環式であり、および $R^{17} - R^{18}$ から成る群から選択され；

T' が、ニトロ、ニトリル、トリフルオロメチルおよびハロゲンから成る群から選択され；

t' が、1～3であり、

R^{17} が、1～10個の炭素原子のアルキルおよび2～10個の炭素原子のアルケニルから成る群から選択され；

R^{18} が、6～12個の炭素原子のアリール、2～11個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロアリール、および3～12個の炭素原子のシクロアルキルから成る群から選択され；

R^{15} および R^{16} が、各々独立して、水素、6～12個の炭素原子のアリール、2～11個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロアリール、1～10個の炭素原子のアルキル、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、4～7個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、2～10個の炭素原子のアルケニル、5～12個の炭素原子のシクロアルケニルおよび $R^{19} - R^{20}$ から、 R^{14} 、 R^{15} および R^{16} 中の原子の総数が9以上となるように選択され；

R^{19} が、1～10個の炭素原子のアルキル、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、および2～10個の炭素原子のアルケニルから成る群から選択され；

R^{20} が、水素、6～12個の炭素原子のアリール、2～11個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロアリール、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、および $R^{23} - R^{24}$ から成る群から選択されるが、ただし R^{20} がフェニルである時、 R^{15} および R^{16} の1つだけが $R^{19} - R^{20}$ であることができ；

R^{23} が、6～12個の炭素原子のアリールおよび2～11個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロアリールから成る群から選択され；

R^{24} が、水素、ハロゲン、ニトリル、ニトロ、1～10個の炭素原子のアルキル、および1～6個の炭素原子と1～3個のハロ原子とのハロアルキルから成る群から選択される、

請求項16に記載の化合物、およびそれらの医薬的に許容され得る塩。

【請求項18】

R^{13} が、6～12個の炭素原子のアリールであり；

R^{14} が、6～12個の炭素原子のアリール、2～11個の炭素原子とN、SおよびO

10

20

30

40

50

から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリール、1 ~ 10 個の炭素原子のアルキル、3 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルキル、4 ~ 7 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、2 ~ 10 個の炭素原子のアルケニル、5 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルケニル、ただし該シクロアルケニルは単環式であり、および $R^{17} - R^{18}$ から成る群から選択され；

T' が、ニトロ、ニトリル、トリフルオロメチルおよびハロゲンから成る群から選択され；

t' が、1 ~ 3 であり、

R^{17} が、1 ~ 10 個の炭素原子のアルキルおよび 2 ~ 10 個の炭素原子のアルケニルから成る群から選択され；

R^{18} が、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、2 ~ 11 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリール、および 3 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルキルから成る群から選択され；

R^{15} および R^{16} が、各々独立して、水素、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、3 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルキル、2 ~ 10 個の炭素原子のアルケニル、および $R^{19} - R^{20}$ から、 R^{14} 、 R^{15} および R^{16} 中の原子の総数が 9 以上となるように選択され；

R^{19} が、1 ~ 10 個の炭素原子のアルキルであり；

R^{20} が、水素、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、2 ~ 11 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリール、3 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルキル、および $R^{23} - R^{24}$ から成る群から選択されるが、ただし R^{20} がフェニルである時、 R^{15} および R^{16} の 1 つだけが $R^{19} - R^{20}$ であることができ；

R^{23} が、6 ~ 12 個の炭素原子のアリールおよび 2 ~ 11 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリールから成る群から選択され；

R^{24} が、水素、ハロゲン、ニトリル、ニトロ、1 ~ 10 個の炭素原子のアルキル、および 1 ~ 6 個の炭素原子と 1 ~ 3 個のハロゲン原子とのハロアルキルから成る群から選択される

、
請求項 17 に記載の化合物、およびそれらの医薬的に許容され得る塩。

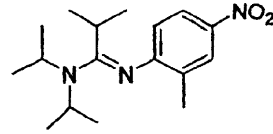
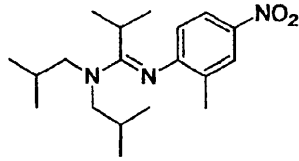
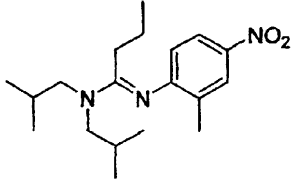
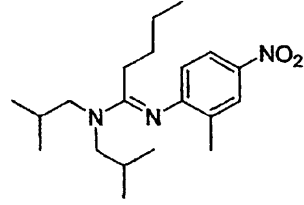
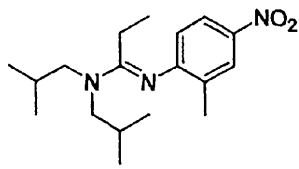
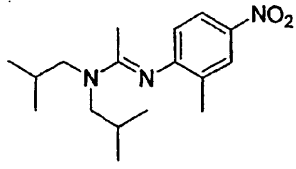
【請求項 19】

10

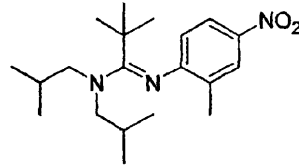
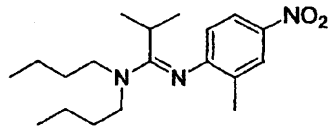
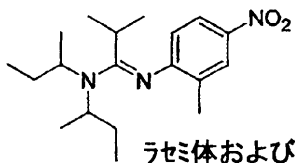
20

30

【化7】

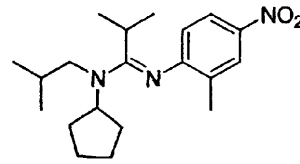
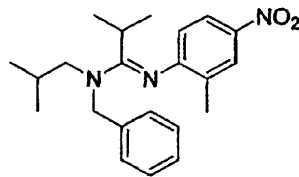
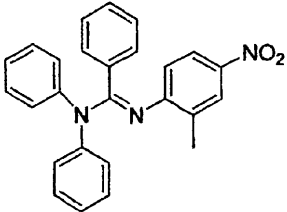
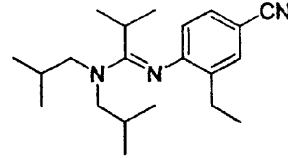
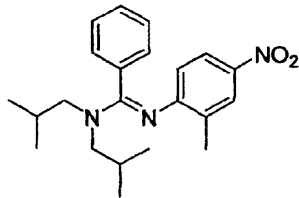
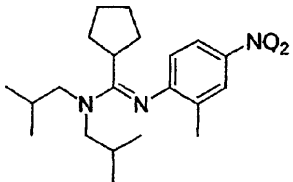


10

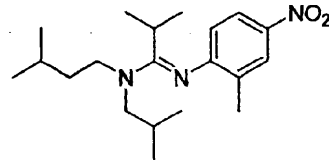
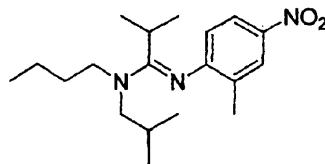
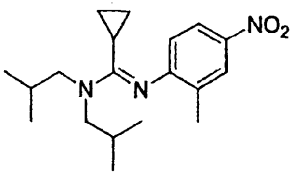


ラセミ体および
光学異性体

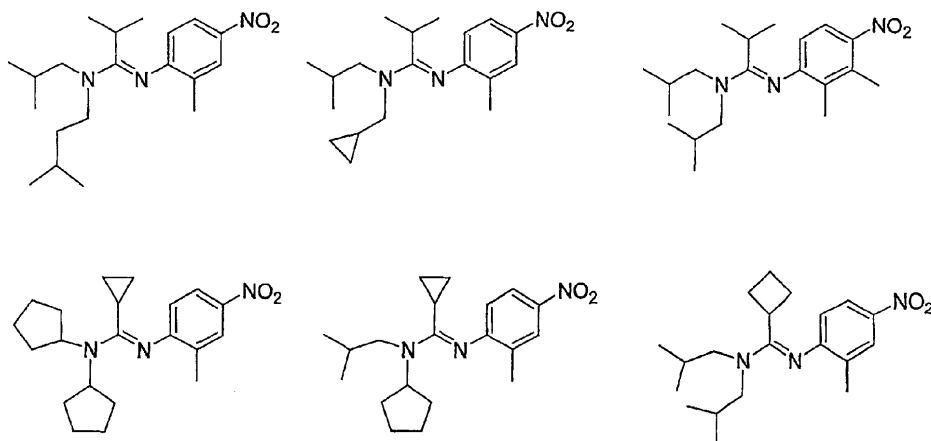
20



30



【化 8】



10

から成る群から選択される、請求項 16 に記載の化合物およびそれらの医薬的に許容される得る塩。

【請求項 20】

R^{13} が、6 ~ 12 個の炭素原子のアリールおよび 4 - ピリジルから成る群から選択され；

R^{14} が、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、2 ~ 11 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリール、1 ~ 10 個の炭素原子のアルキル、3 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルキル、4 ~ 7 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、2 ~ 10 個の炭素原子のアルケニル、5 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルケニル、ただし該シクロアルケニルは単環式であり、および R^{17} - R^{18} から成る群から選択され；

T' が、水素、ニトロ、ニトリル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、および 2 ~ 11 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリールから成る群から選択されるが、 R^{13} が 6 ~ 12 個の炭素原子のアリールである時、 T' の少なくとも 1 つはニトロ、ニトリル、トリフルオロメチルまたはハロゲンであるか、あるいは

T' が、それが結合している炭素原子に隣接する炭素原子と一緒に、6 ~ 9 個の炭素原子および 4 ~ 14 個の水素原子の縮合環を形成してもよく；

t' が、1 ~ 5 であり、

R^{17} が、1 ~ 10 個の炭素原子のアルキルおよび 2 ~ 10 個の炭素原子のアルケニルから成る群から選択され；

R^{18} が、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、6 ~ 11 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリール、3 ~ 6 個の炭素原子のシクロアルキル、3 ~ 6 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、3 ~ 6 個の炭素原子のシクロアルケニル、および 3 ~ 6 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルケニルから成る群から選択され；

R^{15} および R^{16} が結合して、それらに結合している窒素原子と一緒に 4 ~ 7 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 8 員の環を形成し、この環は R^{21} および R^{22} で置換されてもよいが、 R^{15} および R^{16} はそれらが結合している窒素原子と一緒にモルホリン環を形成する時、該モルホリン環は R^{21} および R^{22} の少なくとも 1 つで置換され；

R^{21} および R^{22} は、

(i) 各々独立して、水素、1 ~ 10 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1 ~ 10 個の炭素原子のアルキル、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール

50

ル、2～11個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個とのヘテロ原子のヘテロアールおよびベンズイミダゾリノンから成る群から選択されるか、あるいは

(ii) 各々独立して、結合している炭素原子に隣接する炭素原子と一緒に、3～6個の炭素原子および4～10個の水素原子の縮合環を形成するか、あるいは

(iii) $R^{2.1}$ が、水素、1～10個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1～10個の炭素原子のアルキル、6～12個の炭素原子のアール、2～11個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロアールおよびベンズイミダゾリノンから成る群から選択され、そして $R^{2.2}$ が、結合している炭素原子に隣接する炭素原子と一緒に、3～6個の炭素原子および4～10個の水素原子の縮合環を形成する、

請求項15に記載の化合物、およびそれらの医薬的に許容され得る塩。

10

20

30

40

50

【請求項21】

$R^{1.3}$ が、6～12個の炭素原子のアールおよび4-ピリジルから成る群から選択され；

$R^{1.4}$ が、6～12個の炭素原子のアール、2～11個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロアール、1～10個の炭素原子のアルキル、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、4～7個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、2～10個の炭素原子のアルケニル、5～12個の炭素原子のシクロアルケニル、ただし該シクロアルケニルは単環式であり、および $R^{1.7}$ - $R^{1.8}$ から成る群から選択され；

T' が、ニトロ、ニトリル、トリフルオロメチルおよびハロゲンから成る群から選択され；

t' が、1～3であり、

$R^{1.7}$ が、1～10個の炭素原子のアルキルおよび2～10個の炭素原子のアルケニルから成る群から選択され；

$R^{1.8}$ が、6～12個の炭素原子のアール、2～11個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロアール、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、4～7個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、および5～12個の炭素原子のシクロアルケニルから成る群から選択され；

$R^{1.5}$ および $R^{1.6}$ が結合して、それらに結合している窒素原子と一緒に4～7個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～2個のヘテロ原子を含有する5～8員の環を形成し、この環は $R^{2.1}$ および $R^{2.2}$ で場合により置換されてもよいが、 $R^{1.5}$ および $R^{1.6}$ はそれらが結合している窒素原子と一緒にモルホリン環を形成する時、該モルホリン環は $R^{2.1}$ および $R^{2.2}$ の少なくとも1つで置換され；

$R^{2.1}$ および $R^{2.2}$ は、

(i) 各々独立して、水素、1～10個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1～10個の炭素原子のアルキル、6～12個の炭素原子のアール、2～11個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子のヘテロアールおよびベンズイミダゾリノンから成る群から選択されるか、あるいは

(ii) 各々独立して、結合している炭素原子に隣接する炭素原子と一緒に、3～6個の炭素原子および4～10個の水素原子の縮合環を形成するか、あるいは

(iii) $R^{2.1}$ が、水素、1～10個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1～10個の炭素原子のアルキル、6～12個の炭素原子のアール、2～11個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロアールおよびベンズイミダゾリノンから成る群から選択され、そして $R^{2.2}$ が、結合している炭素原子に隣接する炭素原子と一緒に、3～6個の炭素原子および4～10個の水素原子の縮合環を形成する、

請求項 20 に記載の化合物、およびそれらの医薬的に許容され得る塩。

【請求項 22】

R^{13} が、6 ~ 12 個の炭素原子のアリールであり；

R^{14} が、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、2 ~ 11 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリール、1 ~ 10 個の炭素原子のアルキル、3 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルキル、4 ~ 7 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、2 ~ 10 個の炭素原子のアルケニル、5 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルケニル、ただし該シクロアルケニルは単環式であり、および $R^{17} - R^{18}$ から成る群から選択され；

T' が、ニトロ、ニトリル、トリフルオロメチルおよびハロゲンから成る群から選択され；

t' が、1 ~ 3 であり、

R^{15} および R^{16} が結合して、それらに結合している窒素原子と一緒に 4 ~ 7 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 8 員の環を形成し、この環は R^{21} および R^{22} で置換されてもよいが、ただし R^{15} および R^{16} がそれらに結合している窒素原子と一緒にモルホリン環を形成する時、該モルホリン環は R^{21} および R^{22} の少なくとも 1 つで置換され；

R^{21} および R^{22} は、

(i) 各々独立して、水素、1 ~ 10 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1 ~ 10 個の炭素原子のアルキル、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、2 ~ 11 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリールおよびベンズイミダゾリノンから成る群から選択されるか、あるいは

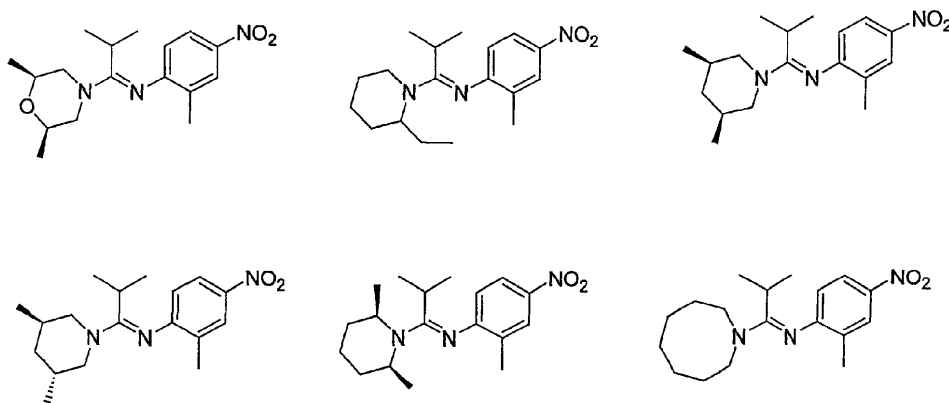
(ii) 各々独立して、結合している炭素原子に隣接する炭素原子と一緒に、3 ~ 6 個の炭素原子および 4 ~ 10 個の水素原子の縮合環を形成するか、あるいは

(iii) R^{21} が、水素、1 ~ 10 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1 ~ 10 個の炭素原子のアルキル、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、2 ~ 11 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリールおよびベンズイミダゾリノンから成る群から選択され、そして R^{22} が、結合している炭素原子に隣接する炭素原子と一緒に、3 ~ 6 個の炭素原子および 4 ~ 10 個の水素原子の縮合環を形成する、

請求項 21 に記載の化合物、およびそれらの医薬的に許容され得る塩。

【請求項 23】

【化 9】



から成る群から選択される、請求項 20 に記載の化合物およびそれらの医薬的に許容され得る塩。

【請求項 24】

請求項 1 または 15 に記載の化合物および医薬的に許容される得るキャリアーを含んで成

10

20

30

40

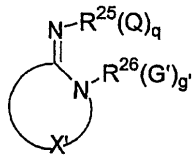
50

る医薬組成物。

【請求項 25】

哺乳動物における疾患および症状の処置法であって、処置が必要な哺乳動物に、効果的な量の一般式 (III)

【化 10】



(III)

10

式中、

R^{25} は、6 ~ 12 個の炭素原子のアリールおよび 2 ~ 11 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリールから選択され；

Q は、水素、ニトロ、ニトリル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、および 2 ~ 11 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリールから成る群から選択されるか、あるいは

20

Q は、それが結合している炭素原子に隣接する炭素原子と一緒に、6 ~ 9 個の炭素原子および 4 ~ 14 個の水素原子の縮合環を形成してもよく；

q は、0 ~ 5 であり、

R^{26} は、水素、1 ~ 10 個の炭素原子のアルキル、1 ~ 10 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、3 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルキル、4 ~ 7 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、2 ~ 10 個の炭素原子のアルケニル、5 ~ 12 個の炭素原子と 1 ~ 3 個の環を含有するシクロアルケニル、および 3 ~ 10 個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され；

G' は、水素、ニトロ、ニトリル、ハロゲン、OH、 OR^{27} 、=O、1 ~ 4 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル、1 ~ 4 個の炭素原子のアルケニル、3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、3 ~ 5 個の炭素原子と N、O および S から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、5 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルケニル、4 ~ 6 個の炭素原子と N、O および S から成る群から選択される 1 ~ 3 個とのヘテロ原子のヘテロシクロアルケニル、 CO_2R^{27} 、 $C(O)N(R^{28})(R^{29})$ 、6 ~ 10 個の炭素原子のアリール、3 ~ 9 個の炭素原子と N、O および S から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリール、 $S(O)yR^{30}$ 、 SO_3R^{30} および $SO_2N(R^{28})(R^{29})$ から成る群から選択され；

30

R^{27} は、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル、1 ~ 4 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、3 ~ 6 個の炭素原子のシクロアルキル、および 3 ~ 6 個の炭素原子のハロシクロアルキルから成る群から選択され；

40

R^{28} および R^{29} は、各々独立して水素および 1 ~ 5 個の炭素原子のアルキルから成る群から選択され；

R^{30} は、1 ~ 5 個の炭素原子のアルキル、 SO_2F 、CHO、OH、ニトロ、ニトリル、ハロゲン、 OCF_3 、N-オキシド、 $O-C(R^{31})_2O$ 、 $C(O)NHC(O)$ 、炭素原子は R 上の隣接位置に連結され、および $C(O)C_6H_4$ 、カルボニルの炭素およびカルボニルの炭素に対してオルトの環の炭素は R 上の隣接位置に連結され；

R^{31} は、水素、ハロゲンおよび 1 ~ 4 個の炭素原子のアルキルから成る群から選択され；

50

y は、0 ~ 2 であり；

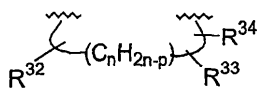
g' は、ペルハロレベルで使用され得るハロゲンを除き 0 ~ 4 であり；

ただし、G が 1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル、1 ~ 4 個の炭素原子のアルケニル、3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、3 ~ 5 個の炭素原子のヘテロシクロアルキル、5 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルケニルまたは 4 ~ 6 個の炭素原子のヘテロシクロアルケニルである時、G はペルハロレベルまでのハロゲンの二次置換基を場合により持ってもよく；そして G がアリアルまたはヘテロアリアルである時、G は 1 ~ 4 個の炭素原子のアルキルおよびハロゲンから成る群から独立して選択される二次置換基を場合により持ってもよく、該二次置換基の数はアルキル部分については 3 個まで、そしてハロゲンについてはペルハロレベルまでであり；

X' は、結合している窒素原子および炭素原子と一緒に 3 ~ 4 個の環を含有する多環式環構造を形成し、ここで各環は 3 ~ 8 個の炭素原子を含み、そして 1 ~ 6 個の炭素原子のアルキルまたは 2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニルの 1 以上で場合により置換されてもよく；
あるいは、

X' は、

【化 1 1】



ここで、結合は末端の炭素原子を介して達成される、
であり；

n は、3 ~ 7 であり；

p は、0 ~ 7 であり；

R³²、R³³ および R³⁴ は、

(i) 各々独立して、水素、1 ~ 10 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1 ~ 10 個の炭素原子のアルキル、3 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルキル、2 ~ 10 個の炭素原子のアルケニル、5 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルケニルおよび 3 ~ 10 個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択されるか、あるいは

(ii) R³² および R³³ は各々独立して水素、1 ~ 10 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1 ~ 10 個の炭素原子のアルキル、3 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルキル、2 ~ 10 個の炭素原子のアルケニル、5 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルケニルおよび 3 ~ 10 個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され、そして R³⁴ は結合している炭素原子と一緒に、3 ~ 6 個の炭素原子のスピロ環を形成するか、あるいは

(iii) R³² および R³³ は各々独立して水素、1 ~ 10 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1 ~ 10 個の炭素原子のアルキル、3 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルキル、2 ~ 10 個の炭素原子のアルケニル、5 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルケニルおよび 3 ~ 10 個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され、そして R³⁴ は結合している炭素原子に隣接する炭素原子と一緒に、3 ~ 7 個の炭素原子と 4 ~ 14 個の水素原子との縮合環を形成するか、あるいは

(iv) R³² および R³³ は各々独立して水素、1 ~ 10 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1 ~ 10 個の炭素原子のアルキル、3 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルキル、2 ~ 10 個の炭素原子のアルケニル、5 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルケニルおよび 3 ~ 10 個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され、そして R³⁴ は結合している炭素原子から離れた 2 ~ 4 個の炭素原子である炭素原子と一緒に、3 ~ 7 個の炭素原子および 4 ~ 14 個の水素原子の縮合環を形成する、

の化合物、およびそれらの医薬的に許容され得る塩を；

A 1) 骨減少または骨粗鬆症を処置または防止するために、骨が弱くなる疾患における骨形成の強化；

10

20

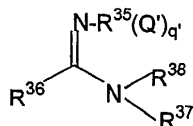
30

40

50

- A 2) 骨折治癒の強化 ;
- B 1) 女性のコントラジェスティブ (c o n t r a g e s t i v e) 剤としての使用 ;
- B 2) 子宮内膜移植の防止 ;
- B 3) 分娩の誘導 ;
- B 4) 黄体欠損の処置 ;
- B 5) 妊娠の強化された認知および維持 ;
- B 6) 子癇前症、妊娠の子癇および早産の防止 ;
- B 7) 精子形成の促進、先体反応の誘導、卵母細胞の成熟または卵母細胞の生体外受精を含む不妊症の処置 ;
- C 1) 月経困難症の処置 ; 10
- C 2) 機能不全性不正子宮出血の処置 ;
- C 3) 卵巣ハイパーアンドロギニズム (h y p e r a n d r o g y n i s m) の処置 ;
- C 4) 卵巣高アルドステロン症の処置 ;
- C 5) 月経前症候群および月経前緊張の緩和 ;
- C 6) 月経前行動障害の緩和 ;
- C 7) 更年期移行、気分転換、睡眠障害および膣乾燥を含む更年期 (c l i m e r a c t e r i c) 障害の処置 ;
- C 8) 女性の性的受容性および男性の性的受容性の強化 ;
- C 9) 更年期後の尿失禁の処置 ;
- C 10) 感覚および運動機能の向上 ; 20
- C 11) 短期記憶の向上 ;
- C 12) 分娩後の鬱の緩和 ;
- C 13) 生殖器の無栄養症の処置 ;
- C 14) 外科手術後の癒着形成の防止 ;
- C 15) 子宮免疫機能の調節 ;
- C 16) 心筋梗塞の防止 ;
- D 1) ホルモンの代替物 ;
- E 1) 胸部ガン、子宮ガン、卵巣ガンおよび子宮内膜ガンのようなホルモンが媒介するガンを含むガンの処置 ;
- E 2) 子宮内膜炎の処置 ; 30
- E 3) 子宮類線維の処置 ;
- F 1) 多毛症の処置 ;
- F 2) 育毛の阻害 ;
- G 1) 男性避妊薬としての活性 ;
- G 2) 流産促進物質としての活性 ;
- H 1) ミリン (m y l i n) 修復の促進 ;
- のために投与することを含んで成る上記方法。
- 【請求項 26】
- 上記疾患または症状が骨減少または骨粗鬆症から選択される、請求項 25 に記載の方法。
- 【請求項 27】 40
- 上記疾患または症状が骨折である、請求項 25 に記載の方法。
- 【請求項 28】
- 上記化合物が、女性のコントラジェスティブ (c o n t r a g e s t i v e) 剤として使用するために投与される、請求項 25 に記載の方法。
- 【請求項 29】
- 上記化合物が、ホルモン代替物として使用するために投与される、請求項 25 に記載の方法。
- 【請求項 30】
- 哺乳動物における疾患および症状の処置法であって、処置が必要な哺乳動物に、効果的な量の一般式 (I V)

【化 1 2】



(IV)

式中、

R^{35} は、6～12個の炭素原子のアリールおよび2～11個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロアリールから成る群から選択され；

R^{36} は、6～12個の炭素原子のアリール、2～11個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロアリール、1～10個の炭素原子のアルキル、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、4～7個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、2～10個の炭素原子のアルケニル、5～12個の炭素原子のシクロアルケニル、および R^{39} - R^{40} から成る群から選択され；

Q' は、水素、ニトロ、ニトリル、1～6個の炭素原子のアルキル、ハロゲン、1～6個の炭素原子およびペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、6～12個の炭素原子のアリール、および2～11個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロアリールから成る群から選択されるか、あるいは Q' は、それが結合している炭素原子に隣接する炭素原子と一緒に、6～9個の炭素原子および4～14個の水素原子の縮合環を形成してもよく；

q' は、0～5であり、

R^{39} は、1～10個の炭素原子のアルキルおよび2～10個の炭素原子のアルケニルから成る群から選択され；

R^{40} は、6～12個の炭素原子のアリール、2～11個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロアリール、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、4～7個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、および5～12個の炭素原子のシクロアルケニルから成る群から選択され；

R^{37} および R^{38} は、

(i) 各々独立して、水素、6～12個の炭素原子のアリール、2～11個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロアリール、1～10個の炭素原子のアルキル、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、4～7個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、2～10個の炭素原子のアルケニル、5～12個の炭素原子のシクロアルケニル、および R^{41} - R^{42} から、 R^{36} 、 R^{37} および R^{38} 中の原子の総数が9以上となるように選択されるか；あるいは

(ii) 結合して、それらに結合している窒素原子と一緒に、4～7個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～2個のヘテロ原子を含有する5～8員の環を形成し、この環は R^{43} および R^{44} により場合により置換されてもよく；

R^{41} は、1～10個の炭素原子のアルキル、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、4～7個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、2～10個の炭素原子のアルケニル、5～12個の炭素原子のシクロアルケニルおよび3～10個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され；

R^{42} は、水素、6～12個の炭素原子のアリール、2～11個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロアリール、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、4～7個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、5～12個の炭素原子のシクロア

ルケニル、および $R^{45} - R^{46}$ からなる群から選択され；

R^{45} は、6 ~ 12 個の炭素原子のアリールおよび 2 ~ 11 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリールから成る群から選択され；

R^{46} は、水素、ハロゲン、ニトリル、ニトロ、1 ~ 10 個の炭素原子のアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子と 1 ~ 3 個のハロゲン原子とのハロアルキルから成る群から選択され；

R^{43} および R^{44} は、

(i) 各々独立して水素、1 ~ 10 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1 ~ 10 個の炭素原子のアルキル、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、2 ~ 11 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリールおよびベンズイミダゾリノンから成る群から選択されるか、あるいは

10

(ii) 各々独立して結合している炭素原子に隣接する炭素原子と一緒に、3 ~ 6 個の炭素原子および 4 ~ 10 個の水素原子の縮合環を形成するか、あるいは

(iii) R^{43} は、水素、1 ~ 10 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1 ~ 10 個の炭素原子のアルキル、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、2 ~ 11 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリールおよびベンズイミダゾリノンから成る群から選択され、そして R^{44} は、結合している炭素原子に隣接する炭素原子と一緒に、3 ~ 6 個の炭素原子および 4 ~ 10 個の水素原子の縮合環を形成する、

20

の化合物、およびそれらの医薬的に許容され得る塩を：

A 1) 骨減少または骨粗鬆症を処置または防止するために、骨が弱くなる疾患における骨形成の強化；

A 2) 骨折治癒の強化；

B 1) 女性のコントラジェスティブ (c o n t r a g e s t i v e) 剤としての使用；

B 2) 子宮内膜移植の防止；

B 3) 分娩の誘導；

B 4) 黄体欠損の処置；

B 5) 妊娠の強化された認知および維持；

B 6) 子癇前症、妊娠の子癇および早産の防止；

30

B 7) 精子形成の促進、先体反応の誘導、卵母細胞の成熟または卵母細胞の生体外受精を含む不妊症の処置；

C 1) 月経困難症の処置；

C 2) 機能不全性不正子宮出血の処置；

C 3) 卵巣ハイパーアンドロギニズム (h y p e r a n d r o g y n i s m) の処置；

C 4) 卵巣高アルドステロン症の処置；

C 5) 月経前症候群および月経前緊張の緩和；

C 6) 月経前行動障害の緩和；

C 7) 更年期移行、気分転換、睡眠障害および膣乾燥を含む更年期 (c l i m e r a c t e r i c) 障害の処置；

40

C 8) 女性の性的受容性および男性の性的受容性の強化；

C 9) 更年期後の尿失禁の処置；

C 10) 感覚および運動機能の向上；

C 11) 短期記憶の向上；

C 12) 分娩後の鬱の緩和；

C 13) 生殖器の無栄養症の処置；

C 14) 外科手術後の癒着形成の防止；

C 15) 子宮免疫機能の調節；

C 16) 心筋梗塞の防止；

D 1) ホルモンの代替物；

50

E 1) 胸部ガン、子宮ガン、卵巣ガンおよび子宮内膜ガンのようなホルモンが媒介するガンを含むガンの処置；
 E 2) 子宮内膜炎の処置；
 E 3) 子宮類線維の処置；
 F 1) 多毛症の処置；
 F 2) 育毛の阻害；
 G 1) 男性避妊薬としての活性；
 G 2) 流産促進物質としての活性；
 H 1) ミリン (mylin) 修復の促進；
 のために投与することを含んで成る上記方法。

10

【請求項 3 1】

上記疾患または症状が骨減少または骨粗鬆症から選択される、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 2】

上記疾患または症状が骨折である、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 3】

上記化合物が、女性のコントラジェスティブ (contragestive) 剤として使用するために投与される、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 4】

上記化合物が、ホルモン代替物として使用するために投与される、請求項 3 0 に記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

発明の分野

本発明は、環式または非環式組成物、より詳細には環式または非環式アミジン、そのようなアミジンを含む医薬組成物およびプロゲステロン受容体が媒介するプロセスの調節におけるそれらの使用に関する。

背景

プロゲステロン受容体に結合するステロイドおよび非ステロイド化合物は、アゴニストまたはアンタゴニストとして作用し、そしてこれにより様々な医学的症状を処置するための薬剤としての用途を有する。

30

【0002】

特に、プロゲステロン受容体へのリガンドは婦人科の薬剤、ガンおよび骨粗鬆症の防止に重要な役割を果たすと考えられている。天然のリガンドであるステロイドのプロゲステロンおよびその合成同族体は、例えば避妊用製剤に使用されている。プロゲステロンに対するアンタゴニストは、胸部、卵巣および子宮内膜のホルモンの依存する特定のガンの状態のような慢性疾患の処置に、ならびに子宮類線維の処置に有用である。女性に不妊症を導く子宮内膜炎も、プロゲステロンを用いた処置により対応することができる。ステロイド系プロゲステロン同族体であるメドロキシプロゲステロンは、単独またはエストロゲンと組み合わせて骨粗鬆症の防止、陰門および/または膣の無栄養症の処置、更年期が関連する軽度から重度の血管運動神経症状の処置、二次的な無月経の処置、臓器に病状がないホルモンバランスのくずれによる異常な子宮出血の処置、妊娠の防止、または効力がなく、再発性の、そして転移性の子宮内膜または腎臓癌腫の補助療法および緩和処置が示されている (メルクマニュアル;メルク アンド社 (Merck Manual; Merck & Co.)) (1998)。

40

【0003】

プロゲステロンのステロイド系アンタゴニストであるミフェプリストンおよびオナプリストン (onapristone) は、胸部ガン、子宮内膜炎および子宮類線維の処置に、または避妊薬としての使用について評価された (Clin. Obstetr. Gynecol., 38 (4), 921-934 (1995))。

50

【0004】

プロゲステロン受容体に結合するステロイド系化合物に付随する副作用は、それらの治療的有用性を制限する。ミフェプリストンは強力なアンチプロゲスチンであるだけでなく、アンチグルココルチコイドおよび抗-アンドロゲンであることが報告された (Exp. Opin. Ther. Patents, 9(6), 695 (1999); Ann, NY Acad Sci, 828, 47-58 (1997))。天然のステロイドリガンドに構造的に類似しているそのような化合物は、直接またはインビボの代謝に従い多数の他のステロイド受容体とも相互反応する。

【0005】

プロゲステロン受容体の特異性を持つ非-ステロイド系リガンドを、今、インビトロアッセイで同定することができ、そしてそれらの細胞内受容体との交差反応性が低いという潜在的利点を提供する。その結果、そのような非-ステロイド系リガンドは上記の医療において望ましくない副作用の可能性が低いために大変貴重である。したがって、化学的に許容することができ、高い治療的特異性を持ち、しかもステロイドリガンドの望ましくない副作用を引き起こさないプロゲステロン受容体の新規リガンドの必要性が存在する。

発明の要約

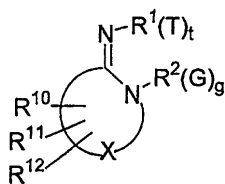
本発明は、プロゲステロン受容体に親和性を有する非-ステロイド系リガンド、特に環式および非環式アミジン化合物を提供し、これはプロゲスチンおよび/またはアンチプロゲスチンとして作用することができ、そしてこれによりプロゲステロン受容体が媒介するプロセスを調節する。本発明はさらにそのような化合物を含む医薬組成物を提供する。最後に、本発明はプロゲステロン受容体が媒介するプロセスにより引き起こされる疾患または症状について哺乳動物の処置法を提供する。

【0006】

本発明は、式 (I)

【0007】

【化13】



(I)

【0008】

式中、

R¹ は、6 ~ 12 個の炭素原子のアリールおよび 2 ~ 11 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリールから成る群から選択され；

T は、水素、ニトロ、ニトリル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、および 2 ~ 11 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリールから成る群から選択されるか、あるいは

T は、それが結合している炭素原子に隣接する炭素原子と一緒に、6 ~ 9 個の炭素原子および 4 ~ 14 個の水素原子の縮合環を形成してもよく；

t は、1 ~ 5 であり、

R² は、2 ~ 10 個の炭素原子のアルキル、1 ~ 10 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、3 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルキル、4 ~ 7 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、2 ~ 10 個の炭素原子のアルケニル、5 ~ 12 個の炭素原子と 1 ~ 3 個

の環を含有するシクロアルケニル、および3～10個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され；

Gは、水素、ニトロ、ニトリル、ハロゲン、OH、OR⁴、=O、1～4個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のアルケニル、3～7個の炭素原子のシクロアルキル、3～5個の炭素原子とN、OおよびSから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、5～7個の炭素原子のシクロアルケニル、4～6個の炭素原子とN、OおよびSから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルケニル、CO₂R⁴、C(O)N(R⁵)(R⁶)、6～10個の炭素原子のアリール、3～9個の炭素原子とN、OおよびSから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロアリール、S(O)_yR⁷、SO₃R⁷およびSO₂N(R⁵)(R⁶)から成る群から選択され；

R⁴は、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、3～6個の炭素原子のシクロアルキル、および3～6個の炭素原子のハロシクロアルキルから成る群から選択され；

R⁵およびR⁶は、各々独立して水素および1～5個の炭素原子のアルキルから成る群から選択され；

R⁷は、1～5個の炭素原子のアルキル、SO₂F、CHO、OH、ニトロ、ニトリル、ハロゲン、OCF₃、N-オキシド、O-C(R⁸)₂O、C(O)NHC(O)、炭素原子はR上の隣接位置に連結され、およびC(O)C₆H₄、カルボニルの炭素およびカルボニルの炭素に対してオルトの環の炭素はR上の隣接位置に連結され；

R⁸は、水素、ハロゲンおよび1～4個の炭素原子のアルキルから成る群から選択され；
yは、0～2であり；

gは、ペルハロレベルで使用され得るハロゲンは除き0～4であり；

ただし、Gが1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のアルケニル、3～7個の炭素原子のシクロアルキル、3～5個の炭素原子のヘテロシクロアルキル、5～7個の炭素原子のシクロアルケニルまたは4～6個の炭素原子のヘテロシクロアルケニルである時、Gはペルハロレベルまでのハロゲンの二次置換基を場合により持ってもよく；そしてGがアリールまたはヘテロアリールである時、Gは1～4個の炭素原子のアルキルおよびハロゲンから成る群から独立して選択される二次置換基を場合により持ってもよく、該二次置換基の数はアルキル部分については3個まで、そしてハロゲンについてはペルハロレベルまでであり；

Xは、結合している窒素原子および炭素原子と一緒に3～4個の環を含有する多環式環構造を形成し、ここで各環は3～8個の炭素原子を含み、そして1～6個の炭素原子のアルキルまたは2～6個の炭素原子のアルケニルの1以上で場合により置換されてもよく；あるいは、

Xは、3～7個の炭素原子のアルキルまたは3～7個の炭素原子のアルケニルであり；

R¹⁰、R¹¹およびR¹²は、

(i) 各々独立して、水素、1～10個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1～10個の炭素原子のアルキル、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、2～10個の炭素原子のアルケニル、5～7個の炭素原子のシクロアルケニルおよび3～10個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択されるか、あるいは

(ii) R¹⁰およびR¹¹は各々独立して水素、1～10個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1～10個の炭素原子のアルキル、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、2～10個の炭素原子のアルケニル、5～7個の炭素原子のシクロアルケニルおよび3～10個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され、そしてR¹²は結合している炭素原子と一緒に、3～6個の炭素原子のスピロ環を形成するか、あるいは

(iii) R¹⁰およびR¹¹は各々独立して水素、1～10個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1～10個の炭素原子のアルキル、3～1

2 個の炭素原子のシクロアルキル、2 ~ 10 個の炭素原子のアルケニル、5 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルケニルおよび 3 ~ 10 個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され、そして R^{12} は結合している炭素原子に隣接する炭素原子と一緒に、3 ~ 7 個の炭素原子および 4 ~ 14 個の水素原子の縮合環を形成するか、あるいは

(iv) R^{10} および R^{11} は各々独立して水素、1 ~ 10 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1 ~ 10 個の炭素原子のアルキル、3 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルキル、2 ~ 10 個の炭素原子のアルケニル、5 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルケニルおよび 3 ~ 10 個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され、そして R^{12} は結合している炭素原子から離れた 2 ~ 4 個の炭素原子である炭素原子と一緒に、3 ~ 7 個の炭素原子および 4 ~ 14 個の水素原子の縮合環を形成し；

10

ただし X が 3 ~ 4 個の炭素原子のアルキルである時、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} はすべて水素であり；

t は、2 ~ 5 であり；

T の少なくとも 1 つは 4 - ニトロまたは 4 - ニトリルであり、そして少なくとももう 1 つの T は、2 - アルキル、2 - ハロゲンまたは 2 - トリフルオロメチルであり；

そして R^1 はフェニルであり；

そしてさらに、X が 3 ~ 7 個の炭素原子のアルキルまたは 3 ~ 7 個の炭素原子のアルケニルであり、そして R^{10} 、 R^{11} および R^{12} が各々独立して、水素、1 ~ 10 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1 ~ 10 個の炭素原子のアルキル、3 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルキル、2 ~ 10 個の炭素原子のアルケニル、5 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルケニルおよび 3 ~ 10 個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択される時、T の少なくとも 1 つはニトロ、ニトリル、トリフルオロメチルまたはハロゲンである、

20

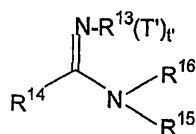
の化合物、およびそれらの医薬的に許容され得る塩に関する。

【0009】

本発明はさらに式 (II)

【0010】

【化14】



(II)

30

【0011】

式中、

R^{13} は、6 ~ 12 個の炭素原子のアリールおよび 4 - ピリジルから成る群から選択され；

R^{14} は、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、2 ~ 11 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリール、1 ~ 10 個の炭素原子のアルキル、3 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルキル、4 ~ 7 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、2 ~ 10 個の炭素原子のアルケニル、5 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルケニル、ただし該シクロアルケニルは単環式であり、および R^{17} - R^{18} から成る群から選択され；

40

T' は、水素、ニトロ、ニトリル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子およびペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、および 2 ~ 11 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリールから成る群から選択されるが、 R^{13} が 6 ~ 12 個の炭素原子のアリールである時、T' の少なくとも 1 つはニトロ、ニトリル、

50

トリフルオロメチルまたはハロゲンであるか、あるいは
 T' は、それが結合している炭素原子に隣接する炭素原子と一緒に、6～9個の炭素原子
 および4～14個の水素原子の縮合環を形成してもよく；

t' は、1～5であり、

R^{17} は、1～10個の炭素原子のアルキルおよび2～10個の炭素原子のアルケニルか
 ら成る群から選択され；

R^{18} は、6～12個の炭素原子のアリール、2～11個の炭素原子とN、SおよびOか
 ら成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロアリール、3～12個の炭素原
 子のシクロアルキル、4～7個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1
 ～3個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、および5～12個の炭素原子のシクロア
 ルケニル成る群から選択され；

R^{15} および R^{16} は、

(i) 各々独立して、水素、6～12個の炭素原子のアリール、2～11個の炭素原子と
 N、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロアリール、1
 ～10個の炭素原子のアルキル、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、4～7個の炭
 素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロシク
 ロアルキル、2～10個の炭素原子のアルケニル、5～12個の炭素原子のシクロアルケ
 ニルおよび R^{19} - R^{20} から、 R^{14} 、 R^{15} および R^{16} 中の原子の総数が9以上と
 なるように選択されるか、あるいは

(ii) 結合して、それらに結合している窒素原子と一緒に4～7個の炭素原子とN、S
 およびOから成る群から選択される1～2個のヘテロ原子を含有する5～8員の環を形成
 し、この環は R^{21} および R^{22} で場合により置換されてもよいが、 R^{15} および R^{16}
 はそれらに結合している窒素原子と一緒にモルホリン環を形成する時、該モルホリン環は
 R^{21} および R^{22} の少なくとも1つで置換され；

R^{19} は、1～10個の炭素原子のアルキル、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、
 4～7個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子と
 のヘテロシクロアルキル、2～10個の炭素原子のアルケニル、5～12個の炭素原子の
 シクロアルケニル、および3～10個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され；

R^{20} は、水素、6～12個の炭素原子のアリール、2～11個の炭素原子とN、Sおよ
 びOから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロアリール、3～12個の
 炭素原子のシクロアルキル、4～7個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択さ
 れる1～3個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、5～12個の炭素原子のシクロア
 ルケニル、および R^{23} - R^{24} から成る群から選択されるが、ただし R^{20} がフェニル
 である時、 R^{15} および R^{16} の1つだけが R^{19} - R^{20} であることができ；

R^{23} は、6～12個の炭素原子のアリールおよび2～11個の炭素原子とN、Sおよび
 Oから成る群から選択される1～3個のヘテロ原子とのヘテロアリールから成る群から選
 択され；

R^{24} は、水素、ハロゲン、ニトリル、ニトロ、1～10個の炭素原子のアルキル、およ
 び1～6個の炭素原子と1～3個のハロ原子とのハロアルキルから成る群から選択され；

R^{21} および R^{22} は、

(i) 各々独立して、水素、1～10個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子
 数とのハロアルキル、1～10個の炭素原子のアルキル、6～12個の炭素原子のアリー
 ル、2～11個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ
 原子とのヘテロアリールおよびペンズイミダゾリノンから成る群から選択されるか、ある
 いは

(ii) 各々独立して、結合している炭素原子に隣接する炭素原子と一緒に、3～6個の
 炭素原子および4～10個の水素原子の縮合環を形成するか、あるいは

(iii) R^{21} が、水素、1～10個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子
 数とのハロアルキル、1～10個の炭素原子のアルキル、6～12個の炭素原子のアリー
 ル、2～11個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1～3個のヘテロ

10

20

30

40

50

原子とのヘテロアリアルおよびベンズイミダゾリノンから成る群から選択され、そしてR²が、結合している炭素原子に隣接する炭素原子と一緒に、3～6個の炭素原子および4～10個の水素原子の縮合環を形成する、の化合物、およびそれらの医薬的に許容され得る塩に関する。

【0012】

さらに本発明は、上記の式(I)または(II)の化合物および医薬的に許容されるキャリアーを含有する医薬組成物に関する。

【0013】

本発明はまた、哺乳動物における疾患または症状を処置するための方法を提供し、ここで達成される効果は：

A1) 骨減少または骨粗鬆症を処置または防止するために、骨が弱くなる疾患における骨形成の強化；

A2) 骨折治癒の強化；

B1) 女性のコントラジェスティブ(contragestive)剤としての使用；

B2) 子宮内膜移植の防止；

B3) 分娩の誘導；

B4) 黄体欠損の処置；

B5) 妊娠の強化された認知および維持；

B6) 子癇前症、妊娠の子癇および早産の防止；

B7) 精子形成の促進、先体反応の誘導、卵母細胞の成熟または卵母細胞の生体外受精を含む不妊症の処置；

C1) 月経困難症の処置；

C2) 機能不全性不正子宮出血の処置；

C3) 卵巣ハイパーアンドロギニズム(hyperandrogynism)の処置；

C4) 卵巣高アルドステロン症の処置；

C5) 月経前症候群および月経前緊張の緩和；

C6) 月経前行動障害の緩和；

C7) 更年期移行、気分転換、睡眠障害および膣乾燥を含む更年期(climacteric)障害の処置；

C8) 女性の性的受容性および男性の性的受容性の強化；

C9) 更年期後の尿失禁の処置；

C10) 感覚および運動機能の向上；

C11) 短期記憶の向上；

C12) 分娩後の鬱の緩和；

C13) 生殖器の無栄養症の処置；

C14) 外科手術後の癒着形成の防止；

C15) 子宮免疫機能の調節；

C16) 心筋梗塞の防止；

D1) ホルモンの代替物；

E1) 胸部ガン、子宮ガン、卵巣ガンおよび子宮内膜ガンのようなホルモンが媒介するガンを含むガンの処置；

E2) 子宮内膜炎の処置；

E3) 子宮類線維の処置；

F1) 多毛症の処置；

F2) 育毛の阻害；

G1) 男性避妊薬としての活性；

G2) 流産促進物質としての活性；

H1) ミリン(mylin)修復の促進である。

【0014】

したがって本発明の方法は、哺乳動物に、効果的な量の一般式(III)

10

20

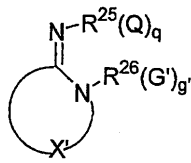
30

40

50

【 0 0 1 5 】

【 化 1 5 】



(III)

【 0 0 1 6 】

10

式中、

R^{25} は、6 ~ 12 個の炭素原子のアリールおよび 2 ~ 11 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリールから成る群から選択され；

Q は、水素、ニトロ、ニトリル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、および 2 ~ 11 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリールから成る群から選択されるか、あるいは

Q は、それが結合している炭素原子に隣接する炭素原子と一緒に、6 ~ 9 個の炭素原子および 4 ~ 14 個の水素原子の縮合環を形成してもよく；

20

q は、0 ~ 5 であり、

R^{26} は、水素、1 ~ 10 個の炭素原子のアルキル、1 ~ 10 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、3 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルキル、4 ~ 7 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、2 ~ 10 個の炭素原子のアルケニル、5 ~ 12 個の炭素原子と 1 ~ 3 個の環を含有するシクロアルケニル、および 3 ~ 10 個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され；

G' は、水素、ニトロ、ニトリル、ハロゲン、OH、 OR^{27} 、=O、1 ~ 4 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル、1 ~ 4 個の炭素原子のアルケニル、3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、3 ~ 5 個の炭素原子と N、O および S から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、5 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルケニル、4 ~ 6 個の炭素原子と N、O および S から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルケニル、 CO_2R^{27} 、 $C(O)N(R^{28})(R^{29})$ 、6 ~ 10 個の炭素原子のアリール、3 ~ 9 個の炭素原子と N、O および S から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリール、 $S(O)_yR^{30}$ 、 SO_3R^{30} および $SO_2N(R^{28})(R^{29})$ から成る群から選択され；

30

R^{27} は、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル、1 ~ 4 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、3 ~ 6 個の炭素原子のシクロアルキル、および 3 ~ 6 個の炭素原子のハロシクロアルキルから成る群から選択され；

40

R^{28} および R^{29} は、各々独立して水素および 1 ~ 5 個の炭素原子のアルキルから成る群から選択され；

R^{30} は、1 ~ 5 個の炭素原子のアルキル、 SO_2F 、 CHO 、OH、ニトロ、ニトリル、ハロゲン、 OCF_3 、N-オキシド、 $O-C(R^{31})_2O$ 、 $C(O)NHC(O)$ 、炭素原子は R 上の隣接位置に連結され、および $C(O)C_6H_4$ 、カルボニルの炭素およびカルボニルの炭素に対してオルトの環の炭素は R 上の隣接位置に連結され；

R^{31} は、水素、ハロゲンおよび 1 ~ 4 個の炭素原子のアルキルから成る群から選択され；

y は、0 ~ 2 であり；

g' は、ペルハロレベルで使用され得るハロゲンは除き 0 ~ 4 であり；

50

ただし、Gが1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のアルケニル、3～7個の炭素原子のシクロアルキル、3～5個の炭素原子のヘテロシクロアルキル、5～7個の炭素原子のシクロアルケニルまたは4～6個の炭素原子のヘテロシクロアルケニルである時、Gはペルハロレベルまでのハロゲンの二次置換基を場合により持ってもよく；そしてGがアリールまたはヘテロアリールである時、Gは1～4個の炭素原子のアルキルおよびハロゲンから成る群から独立して選択される二次置換基を場合により持ってもよく、該二次置換基の数はアルキル部分については3個まで、そしてハロゲンについてはペルハロレベルまでであり；

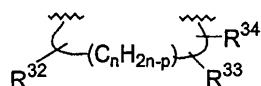
X'は、結合している窒素原子および炭素原子と一緒に3～4個の環を含有する多環式環構造を形成し、ここで各環は3～8個の炭素原子を含み、そして1～6個の炭素原子のアルキルまたは2～6個の炭素原子のアルケニルの1以上で場合により置換されてもよく；
あるいは、

10

X'は、

【0017】

【化16】



【0018】

20

ここで、結合は末端の炭素原子を介して達成される、
であり；

nは、3～7であり；

pは、0～7であり；

R^{32} 、 R^{33} および R^{34} は、

(i) 各々独立して、水素、1～10個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1～10個の炭素原子のアルキル、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、2～10個の炭素原子のアルケニル、5～7個の炭素原子のシクロアルケニルおよび3～10個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択されるか、あるいは

(ii) R^{32} および R^{33} は各々独立して水素、1～10個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1～10個の炭素原子のアルキル、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、2～10個の炭素原子のアルケニル、5～7個の炭素原子のシクロアルケニルおよび3～10個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され、そして R^{34} は結合している炭素原子と一緒に、3～6個の炭素原子のスピロ環を形成するか、あるいは

30

(iii) R^{32} および R^{33} は各々独立して水素、1～10個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1～10個の炭素原子のアルキル、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、2～10個の炭素原子のアルケニル、5～7個の炭素原子のシクロアルケニルおよび3～10個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され、そして R^{34} は結合している炭素原子に隣接する炭素原子と一緒に、3～7個の炭素原子および4～14個の水素原子の縮合環を形成するか、あるいは

40

(iv) R^{32} および R^{33} は各々独立して水素、1～10個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、1～10個の炭素原子のアルキル、3～12個の炭素原子のシクロアルキル、2～10個の炭素原子のアルケニル、5～7個の炭素原子のシクロアルケニルおよび3～10個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され、そして R^{34} は結合している炭素原子から離れた2～4個の炭素原子である炭素原子と一緒に、3～7個の炭素原子および4～14個の水素原子の縮合環を形成する、
の化合物、およびそれらの医薬的に許容され得る塩を投与することを提供する。

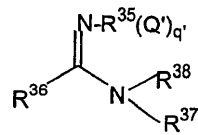
【0019】

本発明の方法はさらに、式(IV)

50

【 0 0 2 0 】

【 化 1 7 】



【 0 0 2 1 】

10

式中、

R^{35} は、6 ~ 12 個の炭素原子のアリールおよび 2 ~ 11 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリールから成る群から選択され；

R^{36} は、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、2 ~ 11 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリール、1 ~ 10 個の炭素原子のアルキル、3 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルキル、4 ~ 7 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、2 ~ 10 個の炭素原子のアルケニル、5 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルケニル、および $R^{39} - R^{40}$ から成る群から選択され；

20

Q' は、水素、ニトロ、ニトリル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロアルキル、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、および 2 ~ 11 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリールから成る群から選択されるか、あるいは

Q' は、それが結合している炭素原子に隣接する炭素原子と一緒に、6 ~ 9 個の炭素原子および 4 ~ 14 個の水素原子の縮合環を形成してもよく；

q' は、0 ~ 5 であり、

R^{39} は、1 ~ 10 個の炭素原子のアルキルおよび 2 ~ 10 個の炭素原子のアルケニルから成る群から選択され；

R^{40} は、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、2 ~ 11 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリール、3 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルキル、4 ~ 7 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、および 5 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルケニルから成る群から選択され；

30

R^{37} および R^{38} は、

(i) 各々独立して、水素、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、2 ~ 11 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロアリール、1 ~ 10 個の炭素原子のアルキル、3 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルキル、4 ~ 7 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、2 ~ 10 個の炭素原子のアルケニル、5 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルケニル、および $R^{41} - R^{42}$ から、 R^{36} 、 R^{37} および R^{38} 中の原子の総数が 9 以上となるように選択されるか；あるいは

40

(i i) 結合して、それらに結合している窒素原子と一緒に、4 ~ 7 個の炭素原子および N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 8 員の環を形成し、この環は R^{43} および R^{44} により場合により置換されてもよく；

R^{41} は、1 ~ 10 個の炭素原子のアルキル、3 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルキル、4 ~ 7 個の炭素原子と N、S および O から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、2 ~ 10 個の炭素原子のアルケニル、5 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルケニルおよび 3 ~ 10 個の炭素原子のアルキニルから成る群から選択され；

R^{42} は、水素、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、2 ~ 11 個の炭素原子と N、S およ

50

びOから成る群から選択される1~3個のヘテロ原子とのヘテロアリアル、3~12個の炭素原子のシクロアルキル、4~7個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1~3個のヘテロ原子とのヘテロシクロアルキル、5~12個の炭素原子のシクロアルケニル、および $R^{45} - R^{46}$ からなる群から選択され；

R^{43} は、6~12個の炭素原子のアリアルおよび2~11個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1~3個のヘテロ原子とのヘテロアリアルから成る群から選択され；

R^{46} は、水素、ハロゲン、ニトリル、ニトロ、1~10個の炭素原子のアルキル、および1~6個の炭素原子と1~3個のハロゲン原子とのハロゲンアルキルから成る群から選択され；
 R^{43} および R^{44} は、

(i) 各々独立して水素、1~10個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロゲンアルキル、1~10個の炭素原子のアルキル、6~12個の炭素原子のアリアル、2~11個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1~3個のヘテロ原子とのヘテロアリアルおよびベンズイミダゾリノンから成る群から選択されるか、あるいは

(ii) 各々独立して結合している炭素原子に隣接する炭素原子と一緒に、3~6個の炭素原子および4~10個の水素原子の縮合環を形成するか、あるいは

(iii) R^{43} は、水素、1~10個の炭素原子とペルハロレベルまでのハロゲン原子数とのハロゲンアルキル、1~10個の炭素原子のアルキル、6~12個の炭素原子のアリアル、2~11個の炭素原子とN、SおよびOから成る群から選択される1~3個のヘテロ原子とのヘテロアリアルおよびベンズイミダゾリノンから成る群から選択され、そして R^{44} は、結合している炭素原子に隣接する炭素原子と一緒に、3~6個の炭素原子と4~10個の水素原子との縮合環を形成する、の化合物、およびそれらの医薬的に許容され得る塩を、効果的な量で哺乳動物に投与することにより、プロゲステロン受容体が媒介する疾患または症状の処置または防止を提供する。

【0022】

したがって本発明は、非-ステロイド系化合物、そのような化合物を含有する医薬組成物、およびプロゲステロン受容体が媒介する疾患および症状の処置または防止法を提供する。したがって本発明の化合物、組成物および方法は、ステロイド化合物を使用する既知の処置に係した付随する望ましくない副作用を生じることなくプロゲステロン受容体が媒介する疾患および症状の処置に有用である。本発明のこれらのおよび他の観点は、以下の説明および前記の特許請求の範囲からより明白となるだろう。

発明の詳細な説明

本発明は、新規な非-ステロイド系化合物、すなわち環式および非環式アミジン、そのような化合物を含有する医薬組成物、およびプロゲステロン受容体が媒介する疾患または症状の処置または予防におけるそれらの使用を提供する。本発明はさらに、式I~IVの任意の1つによる非-ステロイド系化合物(その各々を上記の要約で広く記載した)を投与することにより、ヒトのような哺乳動物においてプロゲステロン受容体が媒介する疾患または症状を処置または防止する方法を提供する。

【0023】

一般式Iの化合物の適な態様では：

R^1 が、6~12個の炭素原子のアリアルであり、そして好ましくはフェニルであり、

R^2 が、2~10個の炭素原子のアルキル、2~10個の炭素原子のアルケニルまたは3~12個の炭素原子のシクロアルキルであり、

Gが、水素であり、

gが、置換基Gの数であり、そして0~4であり、

Tが、 R^1 上の置換基であり、そしてニトロ、ニトリル、トリフルオロメチルおよびハロゲンから選択され、

tが、置換基Tの数であり、そして1または2であり、

Xが、3~7個の炭素原子のアルキルまたは3~7個の炭素原子のアルケニルであるか、

10

20

30

40

50

あるいはXは3～4個の環の多環式環であり、そして

R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は、水素および1～10個の炭素原子のアルキルから独立して選択される。

【0024】

本明細書で使用するように、用語「アリール」には別の原子上の置換基である芳香族環構造を含む。これらのアリールはニトリル、ニトロ、ハロゲン、ハロアルキル等のような置換基により置換されてもよい。アリールの非限定的例には、フェニル、ナフチル等を含む。同様に本明細書で使用する用語「ヘテロアリール」には、別の原子上の置換基であるO、NおよびSのような1から3個の間のヘテロ原子を含有する芳香族環構造を含む。これらのヘテロアリールはニトリル、ニトロ、ハロゲン、ハロアルキル等のような置換基により置換されてもよい。ヘテロアリールの非限定的例には、ピリジル、フリル、キノリル等を含む。

10

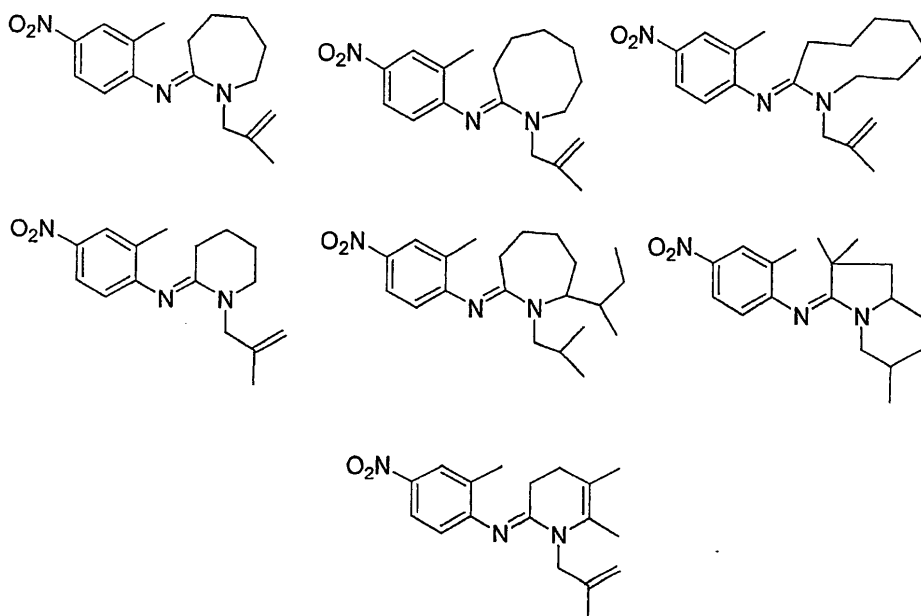
【0025】

式Iの好適な態様では、Xはアルキルまたはアルケニル鎖であるか、あるいはそれに結合している窒素および炭素原子と合わせて3～4個の環を有する多環式環構造を形成するいずれかであり。本明細書で使用するように用語「アルキル」には、1～10個の炭素原子の直鎖もしくは分枝アルキルを含む。用語「アルケニル」には2から10個の間の炭素原子の直鎖もしくは分枝アルケニルを含む。本明細書で使用するように、用語「アルキニル」は2から10個の間の炭素原子の直鎖もしくは分枝アルキニルを含む。Xがアルキルまたはアルケニルである式Iの好適な化合物には：

20

【0026】

【化18】



30

【0027】

を含む。

【0028】

本発明のさらに好適な化合物には、 R^1 がフェニルである化合物を含む。また置換基Tがフェニル環上のパラ位にある化合物も好適である。

【0029】

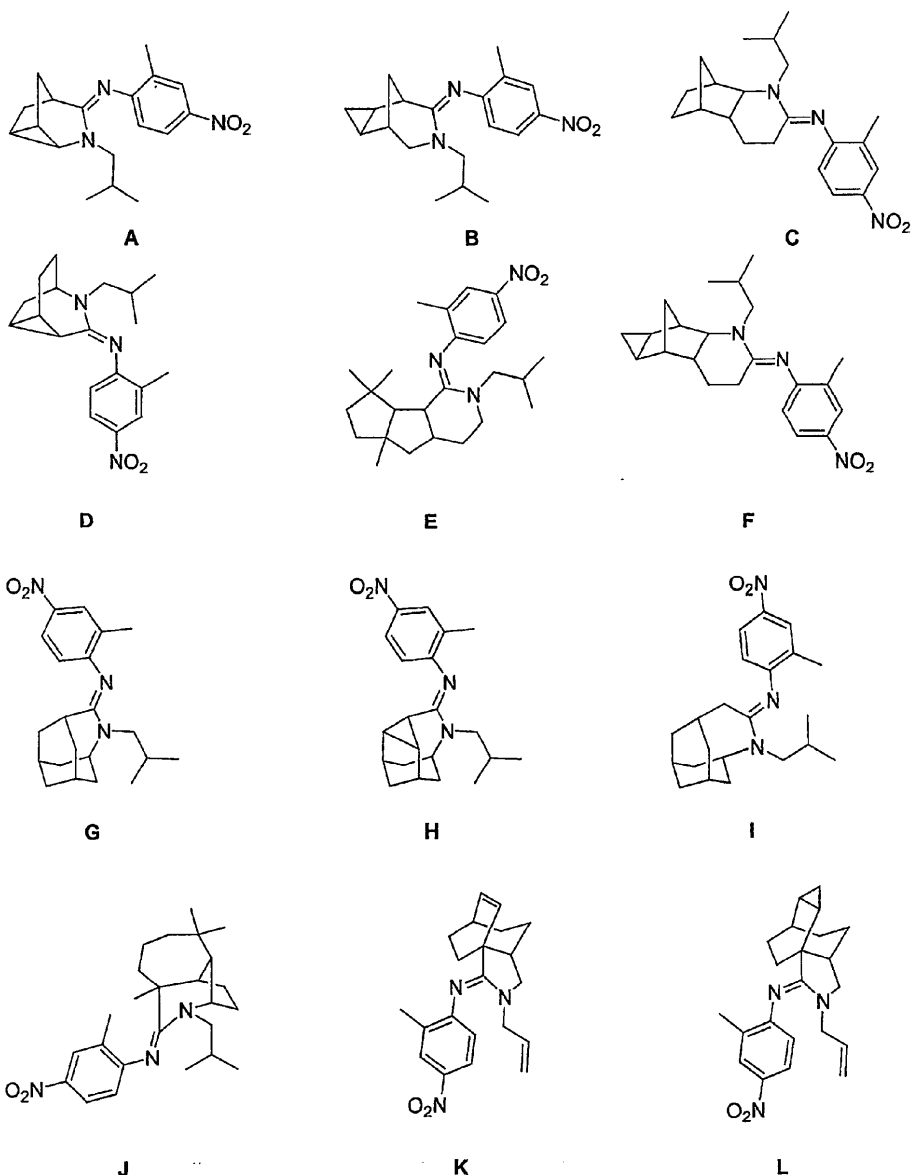
本発明の組成中に3または4個の環を含有する多環式環構造は、各々が3から8個の間の炭素原子および全部で8～20個の炭素を含有する環を有する。このような環は各々が1～6個の炭素原子の1～3個のアルキル基および/または2～6個の炭素原子の1～3個のアルケニル基により場合により置換されてもよい。本発明の組成の多環式環構造の例は

50

、限定するわけではないが以下を含む：

【0030】

【化19】



10

20

30

【0031】

上記に掲げた化合物 A - L のすべてが、以下の流れ図 I X に具体的に説明するようにケトンから調製することができる。例えば化合物 A (3 - アザ - 4 - [アザ (2 - メチル - 4 - ニトロフェニル) メチレン] - 3 - (2 - メチルプロピル) トリシクロ [3 . 2 . 1 . 0 < 2 , 7 >] オクタン) は、アミド 3 - アザトリシクロ [3 . 2 . 1 . 0 < 2 , 7 >] オクタン - 4 - オンから調製することができる；*Magn. Reson. Chem.* 19 87, 25, 443。化合物 B (7 - アザ - 6 - [アザ (2 - メチル - 4 - ニトロフェニル) メチレン] - 7 - (2 - メチルプロピル) トリシクロ [3 . 3 . 1 . 0 < 2 , 4 >] ノナン) は、ケトン トリシクロ [3 . 2 . 1 . 0 2 , 4] オクタン - 6 - オンから調製することができる；*J. Organomet. Chem.* 1985, 281, 397。化合物 C (3 - アザ - 4 - [アザ (2 - メチル - 4 - ニトロフェニル) メチレン] - 3 - (2 - メチルプロピル) トリシクロ [6 . 2 . 1 . 0 < 2 , 7 >] ウンデカン) は、アミド 3 - アザトリシクロ [6 . 2 . 1 . 0 < 2 , 7 >] ウンデカン - 4 - オンから調製することができる；独国特許第 3, 242, 151 号明細書 (1984)。化合物 D (4 - アザ - 3 - [アザ (2 - メチル - 4 - ニトロフェニル) メチレン] - 4 - (2 - メチルプロピル) トリシクロ [3 . 3 . 1 . 0 < 2 , 8 >] ノナン) は、アミド 4 - アザトリシクロ

40

50

[3 . 3 . 1 . 0 < 2 , 8 > ノナン - 3 - オンから調製することができる ; M a g n . R e s o n . C h e m . 1 9 8 7 , 2 5 , 4 4 3。化合物 E (1 1 - アザ - 1 2 - [アザ (2 - メチル - 4 - ニトロフェニル) メチレン] - 3 , 3 , 6 - トリメチル - 1 1 - (2 - メチルプロピル) トリシクロ [6 . 4 . 0 . 0 < 2 , 6 >] ドデカン) は、ケトン デカヒドロ - 4 , 4 , 6 a - トリメチル - 3 H - シクロペンタ [a] ペンタレン - 3 - オンから調製することができる ; J . A m . C h e m . S o c . 1 9 8 4 , 1 0 6 , 7 5 0 0。化合物 G (4 - アザ - 5 - [アザ (2 - メチル - 4 - ニトロフェニル) メチレン] - 4 - (2 - メチルプロピル) トリシクロ [4 . 3 . 1 . 1 < 3 , 8 >] ウンデカン) は、市販されているアミド 5 - アザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1 < 3 , 8 >] ウンデカン - 4 - オンから調製することができる。化合物 H (6 - アザ - 5 - [アザ (2 - メチル - 4 - ニトロフェニル) メチレン] - 6 - (2 - メチルプロピル) テトラシクロ [5 . 3 . 1 . 0 < 2 , 4 > . 0 < 3 . 9 >] ウンデカン) は、ケトン オクタヒドロ - 2 , 4 - メタノ - 3 H - シクロプロピ [c d] インデン - 3 - オンから調製することができる ; J . O r g . C h e m . 1 9 7 5 , 4 0 , 1 0 7 9。化合物 I (4 - アザ - 5 - [アザ (2 - メチル - 4 - ニトロフェニル) メチレン] - 4 - (2 - メチルプロピル) トリシクロ [5 . 3 . 1 . 1 < 3 . 9 >] ドデカン) は、アミド 4 - アザトリシクロ [5 . 3 . 1 . 1 < 3 , 9 >] ドデカン) - 5 - オンから調製することができる ; J . O r g . C h e m . 1 9 7 2 , 3 7 , 3 9 6 1。化合物 J (9 - アザ - 8 - [アザ (2 - メチル - 4 - ニトロフェニル) メチレン] - 3 , 3 , 7 - トリメチル - 9 - (2 - メチルプロピル) トリシクロ [5 . 5 . 0 . 0 < 2 , 1 0 >] ドデカン) は、アミド 9 - アザ - 3 , 3 , 7 - トリメチルトリシクロ [5 . 5 . 0 . 0 < 2 . 1 0 >] ドデカン) - 8 - オンから調製することができる ; I n d i a n J . C h e m . 1 9 7 2 , 1 0 , 3 1 5。化合物 K (3 - アザ - 2 - [アザ (2 - メチル - 4 - ニトロフェニル) メチレン] - 3 - プロペ - 2 - エニルトリシクロ [6 . 2 . 2 . 0 < 1 , 5 >] ドデセ - 9 - エン) は、アミド 3 - アザ - 3 - プロペ - 2 - エニルトリシクロ [6 . 2 . 2 . 0 < 1 . 5 >] ドデセ - 9 - エン - 2 - オンから調製することができる ; T e t r a h e d r o n L e t t . 1 9 7 6 , 4 5 1 7。

10

20

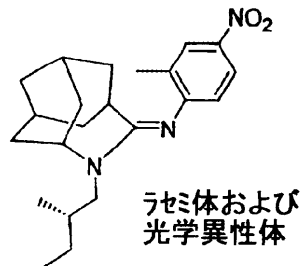
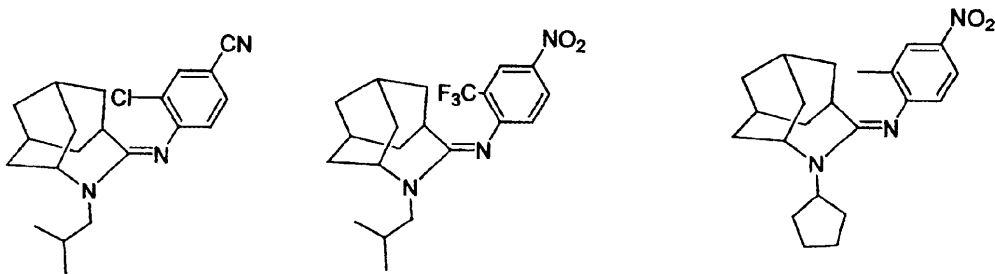
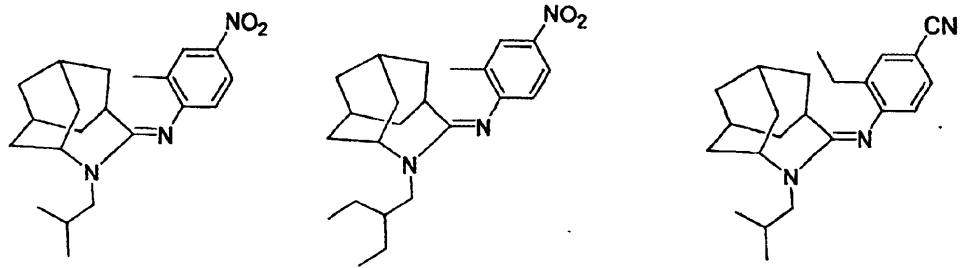
【 0 0 3 2 】

X が 3 ~ 4 個の環の多環式環構造である式 I の好適な化合物の例には :

【 0 0 3 3 】

【 化 2 0 】

30



10

20

【0034】

を含む。

【0035】

式 I の化合物の別の態様では：

1) R^{10} 、 R^{11} および R^{12} の任意の 1 つが結合している炭素原子と一緒にスピロ環を形成する。スピロ環は 3 から 6 個の間の炭素原子を含む。

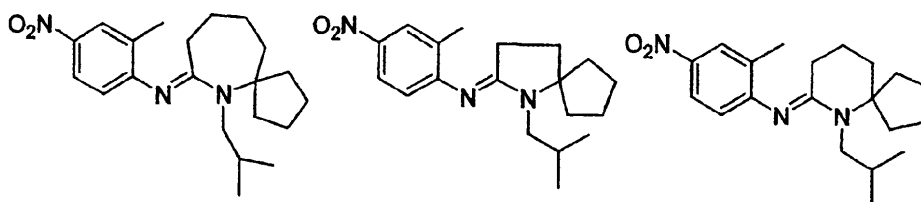
30

【0036】

R^{10} 、 R^{11} および R^{12} の 1 つがスピロ環を形成する好適な化合物の例には：

【0037】

【化 2 1】



40

【0038】

を含む。

2) R^{10} 、 R^{11} および R^{12} の任意の 1 つが、X を含有する環と一緒に縮合環を形成する。この環は R^{10} 、 R^{11} または R^{12} が結合している炭素原子に隣接する炭素原子と一緒に形成してもよく、あるいは R^{10} 、 R^{11} または R^{12} が結合している炭素原子から離れた 2 ~ 4 個の炭素原子である炭素原子と一緒に形成してもよい。

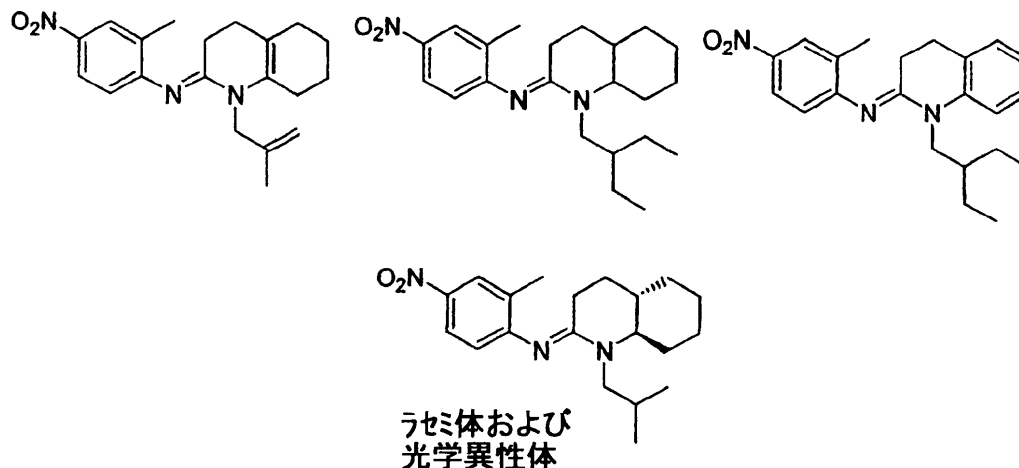
50

【0039】

R^{10} 、 R^{11} および R^{12} が X を含有する環と縮合環を形成する好適な化合物の例には：

【0040】

【化22】



10

20

【0041】

を含む。

【0042】

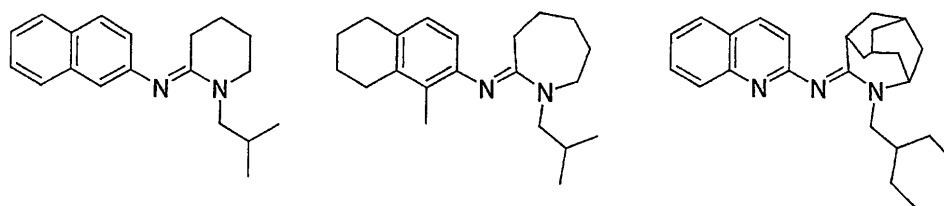
T は R^1 と縮合環を形成する。この態様では、 R^1 上の置換基 T が結合している炭素原子に隣接する炭素原子と一緒に縮合環を形成する。

【0043】

T が R^1 と縮合環を形成する化合物の例には：

【0044】

【化23】



30

【0045】

を含む。

【0046】

さらに別の一般式 I の化合物の態様では、 R^1 上の置換基 T の数 (t) は、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} がすべて水素である時は 2 から 5 の間である。本発明のさらに好適な態様では、T の少なくとも 1 つがニトロ、ニトリル、ハロゲンまたはハロアルキルである。

40

【0047】

一般式 I の化合物の好適な態様では：

R^{13} が 6 ~ 12 個の炭素原子のアリールであり、より好ましくはフェニルであり；

R^{14} が 2 ~ 10 個の炭素原子のアルキルまたは 3 ~ 12 個の炭素原子のシクロアルキルであり；

T' が、 R^{13} 上の置換基であり、そしてニトロ、ニトリル、トリフルオロメチルおよびハロゲンから選択され；

t' が、置換基 T' の数であり、そして 1 から 3 の間であり；そして

50

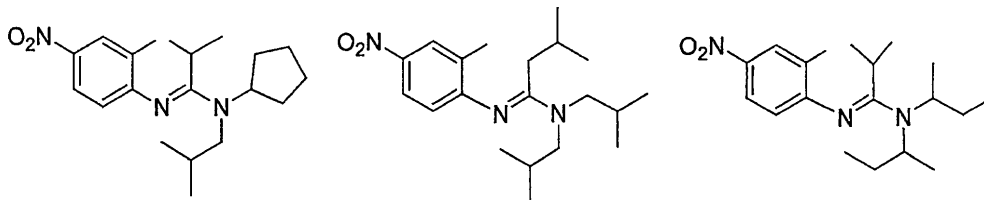
R¹⁵ および R¹⁶ が、それぞれ独立して 2 ~ 10 個の炭素原子のアルキル、および 3 ~ 6 個の炭素原子のシクロアルキルから選択されるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒に 4 ~ 7 個の炭素原子および N、S および O のような 1 ~ 2 個のヘテロ原子の 5 ~ 8 員の環を形成する。

【0048】

R¹⁵ および R¹⁶ が 2 ~ 10 個の炭素原子のアルキルまたは 3 ~ 6 個の炭素原子のシクロアルキルのいずれかである式 I I の好適な化合物に関して、R¹⁴、R¹⁵ および R¹⁶ 中の非 - 水素原子の和は 9 以上である。R¹⁵ および R¹⁶ が 2 ~ 10 個の炭素原子のアルキルまたは 3 ~ 6 個の炭素原子のシクロアルキルのいずれかである式 I I の好適な化合物の例には：

【0049】

【化24】



【0050】

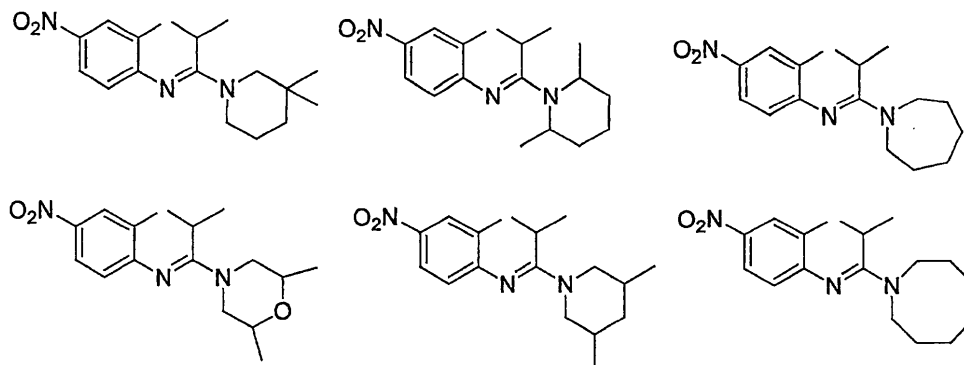
を含む。

【0051】

R¹⁵ および R¹⁶ が連結して、それらに結合している窒素原子と一緒に 5 ~ 8 員の環を形成する式 I I の化合物の好適な例には：

【0052】

【化25】



【0053】

を含む。

【0054】

式 I ~ IV の化合物は、プロゲステロン受容体が媒介する疾患または症状の処置または防止に有用となり得る。プロゲステロン受容体に結合する作用物質は、以下に示す学術論文を含む広範の様々な兆候に使用することができる：

A 1) 骨減少または骨粗鬆症を処置および / または防止するために、骨が弱くなる疾患における骨形成を強化するために (Manzi, et al., J. Soc. Gynecol. Invest., 1, 302 (1994); Scheven, et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 186, 54 (1992); Verhaar, et al., Bone, 15, 307 (1994); Ontjes, 「健康疾患におけるカルシウムおよびリン (Calcium and Phosphorus in Health Diseases)」で、Anderson & Garner (編集

10

20

30

40

50

)、CRC出版、207(1996); Scheven et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 186, 54 (1992)、コルチコステロイドが誘導する骨粗鬆症 (Picardo, et al., Drug Safety 15, 347 (1996))、更年期後の骨粗鬆症、またはパジェット病を含む;

A2) 骨折治癒の強化するための薬剤として;

B1) 女性のコントラジェティブ (contragestive) 剤として (Cadepond et al., Annu. Rev. Med. 48, 129 (1997); Heikinheimo, Clin. Pharmacokinet., 33, 7 (1997); Liet al., Adv. Contracept., 11, 285 (1995); Spitz et al., Adv. Contracept. 8, 1 (1992); Spitz et al., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 36, 47 (1996));

10

B2) 子宮内膜移植の防止に (Casepond et al., Annu. Rev. Med., 48, 129 (1997));

B3) 分娩の誘導に (Heikinheimo, Clin. Pharmacokinet., 33, 7 (1997); Karalis et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 771, 551 (1995))、フェータス モルタス (foetus mortuus) (Heikinheimo, Clin. Pharmacokinet., 33, 7 (1997); Cadepond et al., Annu. Rev. Med., 48, 129 (1997)) の場合を含む;

20

B4) 黄体欠損の処置に (Pretzsh et al., Zentralbl. Gynaekol., 119 (Suppl. 2), 25 (1997); Bezer et al., 「周辺移植プロセスの分子のおよび細胞的観点 (Molecular and Cellular Aspects of Periimplantation Processes)」、Dey (編集)、スプリンガー (Springer) - 出版、第27頁 (1995));

B5) 妊娠の認知および維持を強化するために (Bezer et al., 「周辺移植プロセスの分子のおよび細胞的観点 (Molecular and Cellular Aspects of Periimplantation Processes)」、Dey (編集)、スプリンガー (Springer) - 出版、第27頁 (1995));

30

B6) 子癇前症、妊娠の子癇および早産の防止のために (Yallampalli et al., 国際公開第97/34, 922号明細書);

B7) 精子形成の促進、先体反応の誘導、卵母細胞の成熟または卵母細胞の生体外受精を含む不妊症の処置のために (Baldi et al., J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 53, 199 (1995); Baldi et al., Trends Endocrinol, Metab., 6, 198 (1995), Blackwell et al., Colloq. INSERM, 236, 165 (1995); Blackmore et al., Cell. Signalling, 5, 531 (1993); Cork et al., Zygote, 2, 289 (1994); Meizel, Biol. Reprod., 56, 569 (1997));

40

C1) 月経困難症の処置に (Coll Capdevila et al., Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care, 2, 229 (1997); Adashi et al., Keio J. Med., 44, 124 (1995));

C2) 機能不全性不正子宮出血の処置に (Coll Capdevila et al., Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care, 2, 229 (1997); Adashi et al., Keio J. Med., 44, 124 (1995));

C3) 卵巣ハイパーアンドロギニズム (hyperandrogynism) の処置に (Schaison et al., Androg. Excess Disord. Wome

50

- n, 715 (1997));
- C4) 卵巣高アルドステロン症の処置に (Adashi et al., Keio J. Med., 44, 124 (1995));
- C5) 月経前症候群および/または月経前緊張の処置に (Mortola, Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes, 2, 483 (1995); Adashi et al., Keio J. Med., 44, 124 (1995));
- C6) 月経前行動障害の処置に (Constant et al., Hormone Res., 40, 141 (1993));
- C7) 更年期 (climacteric) 障害、すなわち顔面潮紅 (Sarrel, Int. J. Fertil. Women's Med., 42, 78 (1997); Baeckstroem et al., Chiba Found. Symp., 121, 171 (1995))、気分転換 (Baeckstroem et al., Chiba Found. Symp., 121, 171 (1995))、睡眠障害 (Sarrel, Int. J. Fertil. Women's Med., 42, 78 (1997)) および膣乾燥 (Sarrel, Int. J. Fertil. Women's Med., 42, 78 (1997)) を含む更年期移行 (Adashi et al., Keio J. Med., 44, 124 (1995)) の処置に;
- C8) 女性の性的受容性 (Dei et al., Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care, 2, (4), 253 (1997); McCarthy et al., Trends Endocrinol. Metab., 7, 327-333 (1996); Mani et al., Horm. Behav., 31, 244 (1997)) および男性の性的受容性 (Johnson et al., 「エッセンシャルリプロダクション (Essential Reproduction)」、第2版、ブラックウェルサイエンティフィック (Blackwell Scientific) 出版、ロンドン、第177頁 (1984)) の強化のために;
- C9) 更年期後の尿失禁の処置に (Maekinen et al., Maturitas, 22, 233 (1995); Batra et al., J. Urology, 138, 1301 (1987));
- C10) 感覚および運動機能を向上するために (Baeckstroem et al., Chiba Found. Symp., 121, 171 (1995));
- C11) 短期記憶を向上するために (Baeckstroem et al., Chiba Found. Symp., 121, 171 (1995));
- C12) 分娩後の鬱の処置に (Dalton, Practitioner, 229, 507 (1985));
- C13) 生殖器の無栄養症の処置に (Sarrel, Int. J. Fertil. Women's Med., 42, 78 (1997));
- C14) 外科手術後の癒着形成の防止に (Ustun, Gynecol. Obstet. Invest., 46, 202 (1998));
- C15) 子宮免疫機能の調節に (Hansen et al., J. Reprod. Fertil., 49 (Suppl.), 69 (1995));
- C16) 心筋梗塞の防止に (Sarrel, Int. J. Fertil. Women's Med., 42, 78 (1997));
- D1) ホルモンの代替療法に (Casper et al., J. Soc. Gynecol. Invest., 3, 225 (1996));
- E1) 胸部ガン (Cadepond et al., Annu. Rev. Med., 48, 129 (1997); Pike et al., Endocr. - Relat. Cancer, 4, 125 (1997))、子宮ガン (Heikinheimo, Clin. Pharmacokinet., 33, 7 (1997))、卵巣ガン (Pike et al., Endocr. - Relat. Cancer, 4, 125 (1997); Hughes 国際公開第98/10, 771号明細書)、および子宮内膜ガン (Satyaswaro

op, Contrib. Oncol., 50, 258 (1995); Pike et al., Endocr. - Relat. Cancer, 4, 125 (1997)) を含むホルモンが媒介するガンの処置に;

E2) 子宮内膜炎の処置に (Cadepond et al., Annu. Rev. Med., 48, 129 (1997); Heikinheimo, Clin. Pharmacokin., 33, 7 (1997); Edmonds, Br. J. Obstet. Gynaecol., 103, (suppl. 14) 10 (1996); Adashi et al., Keio J. Med., 44, 124 (1995));

E3) 子宮類線維の処置に (Cadepond et al., Annu. Rev. Med., 48, 129 (1997); Adashi et al., Keio J. Med., 44, 124 (1995));

F1) 多毛症の処置に (Orenteich et al., 米国特許第4684635号明細書; Azziz et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 80, 3406 (1995));

F2) 育毛の阻害に (Houssay et al., Acta. Physiol. Latinoam., 28, 11 (1978));

G1) 男性避妊薬として (Hargreave et al., Int. Congr., Symp. Semin. Ser., 12, 99 (1997); Meriggiola et al., J. Androl., 18, 240 (1997));

G2) 流産促進物質として (Michna et al., Pharm. Ztg., 141, 11 (1996)); および H1) ミリン (mylin) 修復の促進に (Baulieu et al., Cell. Mol. Neurobiol., 16, 143 (1996); Baulieu et al., Mult. Scler., 3, 105 (1997); Schumaker et al., Dev. Neurosci., 18, 6 (1996); Koenig et al., Science, 268, 1500 (1995)).

【0055】

式I~IVの化合物は、好ましくは骨減少、骨粗鬆症または骨折の処置または防止に使用され、あるいは女性のコントラジェスティブ剤としてまたはホルモン代替物として使用される。

【0056】

現在は単独またはエストロゲンと組み合わせたプロゲステロンまたはプロゲスチンが：避妊薬に (メルク マニュアル：メルク アンド社 (1992)); 動静脈奇形による胃腸管出血の処置に (メルク マニュアル：メルク アンド社 (1992)); 希発月経または無月経により複雑になった再発性の中足の圧力骨折の処置に (メルク マニュアル：メルク アンド社 (1992)); 月経前症候群の処置に (PMS、月経前緊張; メルク マニュアル：メルク アンド社 (1992)); 更年期後のホルモン代替療法に (メルク マニュアル：メルク アンド社 (1992)); 更年期中の顔面潮紅そして引き続く不眠症および疲労の処置に (メルク マニュアル：メルク アンド社 (1992)); 妊娠を望まない時の機能不全性不正子宮出血の処置に (メルク マニュアル：メルク アンド社 (1992)); および子宮内膜炎 (メルク マニュアル：メルク アンド社 (1992)); ; 胸部ガン (メルク マニュアル：メルク アンド社 (1992)); 子宮内膜ガン (メルク マニュアル：メルク アンド社 (1992)) または黄体ホルモン不全症 (メルク マニュアル：メルク アンド社 (1992)) の抑制に臨床的に示されている。例えば、単独またはエストロゲンと組み合わせたメドロキシプロゲステロン、プロゲスチンは、骨粗鬆症の防止、陰門および/または膣無栄養症の処置、更年期に伴う軽度から重度の血管運動神経症状の処置、二次的な無月経の処置、臓器に病状がないホルモンバランスのくずれによる異常な子宮出血の処置、妊娠の防止、または効力がなく、再発性の、そして転移性の子宮内膜または腎臓癌腫の補助療法および緩和処置が示されている (メルク マニュアル; メルク アンド社 (1998))。

【0057】

10

20

30

40

50

本発明は式 I ~ I V の化合物の医薬的に許容される塩も含む。適当な医薬的に許容される塩は当業者には周知であり、そして塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、スルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、蔞酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、サリチル酸、フェニル酢酸およびマンデル酸のような無機および有機酸の塩基性の塩を含む。さらに医薬的に許容される塩には、アルカリカチオン（例えば Li^+ 、 Na^+ または K^+ ）、アルカリ土類カチオン（例えば Mg^{+2} 、 Ca^{+2} または Ba^{+2} ）、アンモニウムカチオンを含有する塩のような無機塩基の酸塩、ならびに有機塩基の酸の塩、脂肪族および芳香族で置換されたアンモニウム、ならびにトリエチルアミン、N, N-ジエチルアミン、N, N-ジシクロヘキシルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン (DMA P)、1, 4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン (DABCO)、1, 5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン (DBN) および 1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン (DBU) のプロトン化または過アルキル化から生じるような 4 級アンモニウムカチオンの酸塩を含む。

10

20

30

40

50

【0058】

式 I ~ I V の多数の化合物が不斉炭素を有し、したがってラセミ体および光学的に活性な状態で存在することができる。鏡像異性体およびジアステレオマー混合物の分離は、当業者には周知である。本発明は、プロゲステロン受容体結合活性を保有する式 I または式 I I で記載した化合物の任意のラセミ体または光学的な活性形、あるいはプロゲステロン受容体が媒介する疾患または症状の処置または防止のために式 I ~ I V で記載した化合物の任意のラセミ体または光学的な活性形の使用を包含する。

【0059】

本発明の治療薬は、単独でまたは他の治療と同時に使用することができる。例えば A 1 または A 2 のように使用する時、薬剤はカルシウム源、ビタミン D またはビタミン D 同族体と、および / またはエストロゲン代替療法、フルオライド源を用いた処置、カルシトニンもしくはカルシトニン同族体を用いた処置、またはアレンドロネート (alendronate) のようなビスホスホネートを用いた処置のような抗吸収性治療 (antiresorptive therapy) と組み合わせ使用することができる。B 1 から B 7 に記載したように使用する時、薬剤はエストロゲン代替療法のような治療と共に使用することができる。C 1 から C 16、E 1 から E 3、または F 1 もしくは F 2 のように使用する時、薬剤はエストロゲン代替療法および / またはゴナドトロピン-放出ホルモンアゴニストのような治療と同時に使用することができる。G 1 または G 2 に記載したように使用する時、薬剤はアンドロゲンのような治療と同時に使用することができる。

【0060】

本発明の方法は、ヒトおよび他の哺乳動物の両方において、プロゲステロン受容体が媒介する疾患または症状の処置に使用することを目的とする。

【0061】

化合物は単位剤形製剤で経口的に、皮膚に、非経口的に、注射により、吸入または噴霧により、舌下に、直腸内にまたは腔に投与することができる。用語「注射による投与」とは、静脈内、動脈内、筋肉内、皮下および非経口注射、ならびに注入法の使用を含む。皮膚投与には、局所適用または経皮的投与を含むことができる。1 以上の化合物が 1 以上の非毒性の医薬的に許容されるキャリアー、および所望により他の有効成分と関連して存在することができる。

【0062】

経口使用を意図する組成物は、医薬組成物の製造で当該技術分野において知られている適当な既知の方法に従い調製することができる。そのような組成物は、口に合う調製物を提供するために希釈剤、甘味料、香料、着色剤および保存剤から成る群から選択される 1 以上の作用物質を含むことができる。

【0063】

錠剤は、錠剤を製造するために適する非毒性の医薬的に許容できる賦形剤との混合物中に

有効成分を含む。これらの賦形剤は、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムのような不活性な希釈剤；例えばトウモロコシ澱粉またはアルギン酸のような造粒剤および崩壊剤；および例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクのような結合剤であり得る。錠剤はコートされなくてもよく、または錠剤は既知の技法によりコートされて胃腸管での崩壊および吸収を遅らせ、これにより長期間にわたる徐放作用を提供することができる。例えばグリセリルモノステアレートまたはグリセリルジステアレートのような遅効性材料を使用してもよい。これらの化合物は固体、急速に放出される形態に調製してもよい。

【0064】

経口使用のための製剤は、硬質ゼラチンカプセルとして与えることもでき、ここで有効成分を不活性な固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合し、あるいは軟質ゼラチンカプセルとして与え、ここで有効成分を水または油媒質、例えばピーナッツ油、液体パラフィンまたはオリーブ油と混合する。

10

【0065】

水性懸濁剤の製造に適する賦形剤との混合物中に有効成分を含有する水性懸濁剤も使用することができる。そのような賦形剤は沈殿防止剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピル-メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴムおよびアラビアゴム；分散剤または湿潤剤は天然に存在するホスファチド、例えばレシチン、またはアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、例えばポリオキシエチレンコテアレート、またはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、またはエチレンオキシドとポリオキシエチレンソルビトールモノオレートのような脂肪酸およびヘキシトールに由来する部分エステルとの縮合生成物、またはエチレンオキシドと、脂肪酸および無水ヘキシトールに由来する部分エステルとの縮合生成物、例えばポリエチレンソルビタンモノオレートである。水性懸濁液は1以上の保存剤、例えばエチル、または*n*-プロピル、*p*-ヒドロキシベンゾエート、1以上の着色剤、1以上の香料および1以上の甘味料、例えばシュクロースまたはサッカリンを含んでもよい。

20

【0066】

水を加えることによる水性懸濁剤の調製に適する分散性粉末および粒子は、分散または湿潤剤、沈殿防止剤および1以上の保存剤中との混合物中に有効成分を提供する。適当な分散または湿潤剤および沈殿防止剤は、上記にすでに述べたものに例示される。さらに賦形剤、例えば甘味料、香料および着色剤が存在してもよい。

30

【0067】

化合物は非水性の液体製剤状、例えば落花生油、オリーブ油、ゴマ油もしくはピーナッツ油のような植物油、または液体パラフィンのような鉱物油中で有効成分を懸濁することにより製剤することができる例えば油状懸濁剤であることもできる。油状懸濁剤は増粘剤、例えば蜜蝋、硬質パラフィンまたはセチルアルコールを含むことができる。上記に説明したような甘味料および香料は、口に合う経口調製物を提供するために加えてよい。このような組成物は、アスコルビン酸のような酸化防止剤の添加により保存され得る。

【0068】

本発明の医薬組成物は、水中油型の乳液状でもよい。油相は植物油、例えばオリーブ油、ピーナッツ油、または鉱物油、例えば液体パラフィンまたはそれらの混合物でよい。適当な乳化剤は、天然に存在するガム、例えばアラビアゴムまたはトラガカントゴム、天然に存在するホスファチド、例えばダイズ、レシチンならびに脂肪酸および無水ヘキシトールに由来するエステルまたは部分エステル、例えばソルビタンモノオレート、ならびに該部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレートでよい。乳液は、甘味料および香料を含むこともできる。

40

【0069】

シロップおよびエリキシルも甘味料、例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはシュクロースと配合することができる。そのような製剤は粘滑剤、保存剤

50

および香料ならびに着色剤を含んでもよい。

【0070】

化合物は薬剤の直腸または膣への投与のために座薬の状態でも投与することもできる。これらの組成物は、薬剤を常温では固体であるが直腸または膣内の温度では液体であり、したがって直腸または膣で融解して薬剤を放出する適当な非-刺激性の賦形剤と混合することにより調製することができる。そのような材料にはカカオバターおよびポリエチレングリコールを含む。

【0071】

本発明の化合物は、当業者には既知の方法（例えば、Chen; 「経皮的な制御された全身性薬物療法 (Transdermal Controlled Systemic Medications)」、マルセル デッカー社 (Marcel Dekker Inc.) ; 1987. Lipp et al., 国際公開第94/04157号明細書、94年5月3日を参照にされたい) を使用して経皮的に投与してもよい。例えば場合により浸透強化剤を含む適当な揮発性溶剤中の式 I または II の化合物の溶剤または懸濁剤は、マトリックス材料および殺菌剤のような当業者に既知なさらなる添加剤と組み合わせることができる。滅菌後、生成した混合物を既知の手順に従い剤形に製剤する。さらに乳化剤および水を用いた処理で、式 I または II の化合物の溶剤または懸濁剤はローションまたは膏薬に製剤してもよい。

10

【0072】

経皮送達系を処理するために適当な溶媒は当業者には既知であり、そしてエタノールまたはイソプロピルアルコールのような低級アルコール、アセトンのような低級ケトン、酢酸エチルのような低級カルボン酸エステル、テトラヒドロフランのような極性エーテル、ヘキサン、シクロヘキサンもしくはベンゼンのような低級炭化水素、またはジクロロメタン、クロロホルム、トリクロロトリフルオロエタンもしくはトリクロロフルオロエタンのようなハロゲン化炭化水素を含む。適当な溶媒剤は、低級アルコール、低級ケトン、低級カルボン酸エステル、極性エーテル、低級炭化水素、ハロゲン化炭化水素から選択される 1 以上の混合物を含んでもよい。

20

【0073】

経皮送達系のための適当な浸透強化剤は当業者には既知であり、そして例えばエタノール、プロピレングリコールもしくはベンジルアルコールのようなモノヒドロキシもしくはポリヒドロキシアルコール、ラウリルアルコールもしくはセチルアルコールのような飽和もしくは不飽和の $C_8 - C_{18}$ 脂肪アルコール、ステアリン酸のような飽和もしくは不飽和の $C_8 - C_{18}$ 脂肪酸、酢酸、カブロン酸、ラウリル酸、ミリスチン酸、ステアリン酸またはパルミチン酸のメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル tert-ブチルもしくはモノグリセリンエステルのような最高 24 個の炭素原子の飽和もしくは不飽和脂肪エステル、あるいはジイソプロピルアジペート、ジイソブチルアジペート、ジイソプロピルセバケート、ジイソプロピルマレートもしくはジイソプロピルフマレートのような全部で最高 24 個の炭素を持つ飽和もしくは不飽和カルボン酸のジエステルを含む。さらなる浸透強化材料には、レシチンまたはセファリンのようなホスファチジル誘導体、テルペン、アミド、ケトン、ウレアおよびそれらの誘導体ならびにジメチルイソソルバイドおよびジエチレングリコールモノエチルエーテルのようなエーテルを含む。適当な浸透強化剤は、モノヒドロキシもしくはポリヒドロキシアルコール、飽和もしくは不飽和 $C_8 - C_{18}$ 脂肪アルコール、飽和もしくは不飽和 $C_8 - C_{18}$ 脂肪酸、最高 24 個の炭素を持つ飽和もしくは不飽和脂肪エステル、全部で最高 24 個の炭素を持つ飽和もしくは不飽和ジカルボン酸のジエステル、ホスファチジル誘導体、テルペン、アミド、ケトン、ウレアおよびそれらの誘導体ならびにエーテルから選択される 1 以上の材料の混合物を含んでもよい。

30

40

【0074】

経皮送達系のための適当な結合材料は当業者には既知であり、そしてポリアクリレート、シリコン、ポリウレタン、ブロックポリマー、スチレン-ブタジエンコポリマーならび

50

に天然および合成ゴムを含む。セルロースエーテル誘導化ポリエチレン、および珪酸塩もマトリックス成分として使用することができる。粘稠な樹脂または油のようなさらなる添加剤を加えて、マトリックスの粘度を上げてよい。

【0075】

式 I ~ IV の化合物について本明細書に開示したすべての処方に関して、毎日の経口投薬処方好ましくは $0.01 \sim 200 \text{ mg} / \text{Kg}$ (総体重) である。静脈内、筋肉内、皮下および非経口注射、ならびに注入法の使用を含め注射による投与について毎日の投薬用量は、好ましくは $0.01 \sim 200 \text{ mg} / \text{Kg}$ (総体重) である。毎日の直腸内投薬処方は、好ましくは $0.01 \sim 200 \text{ mg} / \text{Kg}$ (総体重) である。毎日の腔内投薬処方は、好ましくは $0.01 \sim 200 \text{ mg} / \text{Kg}$ (総体重) である。毎日の局所用投薬処方は、1日に1から4回の間で好ましくは $0.01 \sim 200 \text{ mg}$ 投与される。経皮濃度は、好ましくは毎日の用量を $0.01 \sim 200 \text{ mg} / \text{Kg}$ の用量に維持するために必要な濃度である。毎日の吸入投薬処方は、好ましくは $0.01 \sim 10 \text{ mg} / \text{kg}$ (総体重) である。

10

【0076】

当業者は特定の投与法が様々な因子に依存することを認識しており、そのすべては治療薬を投与する時に日常的に考慮される。しかしさらに所定の患者に関する具体的な用量レベルが、限定するわけではないが使用する具体的な化合物の活性、患者の年齢、患者の体重、患者の健康状態、患者の性別、患者の食事、投与時期、投与経路、排出速度、薬剤の組み合わせ、および治療を受けている症状の重篤度に依存することも理解している。さらに当業者は処置の最適なコース、すなわち処置の様式および定めた日数に与えられる式 I ~ IV の化合物または医薬的に許容されるそれらの塩の毎日の投薬回数は、通例の処置試験を使用して当業者により確認できると考える。

20

【0077】

上記および以下に言及するすべての応用、特許および公報の全開示は、引用により本明細書に編入する。

【0078】

式 I ~ IV の化合物は、既知の化学反応および手順の使用により、既知の化合物(または出発材料、これは次いで既知の化合物から生産することができる)から、以下に示す調製法ならびに当業者に既知の他の反応および手順により調製することができる。しかし以下の一般的調製法は本発明の化合物を合成する実施者を助けるために提示し、より詳細な特定の例は実施例の章に提示する。実施例は説明を目的とするだけであり、どのようにも本発明を限定することを意図したり、または解釈されるべきではない。

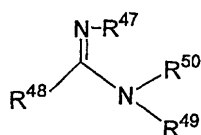
30

【0079】

本発明は一般に式 V の化合物に関する。

【0080】

【化26】



(V)

40

【0081】

式中、

R^{47} は、 $R^1 (T)_t$ 、 $R^{25} (Q)_q$ 、 $R^{13} (T')_t'$ または $R^{35} (Q')_q$

であり； R^{50} は、

$R^2 (G)_g$ 、 $R^{26} (G')_g'$ 、 R^{16} または R^{38} であり； R^{49} および R^{48} は

それぞれ R^{15} および R^{14} 、それぞれ R^{37} および R^{36} であるか、あるいは R^{49} お

よび R^{48} は連結して連結基 - X - または - X' - を形成してもよく；そして R^1 、 R^2 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38}

50

、T、T'、G、G'、Q、Q'、t、t'、g、g'、qおよびq'は、式I～IVに関して上記に定めた通りである。

【0082】

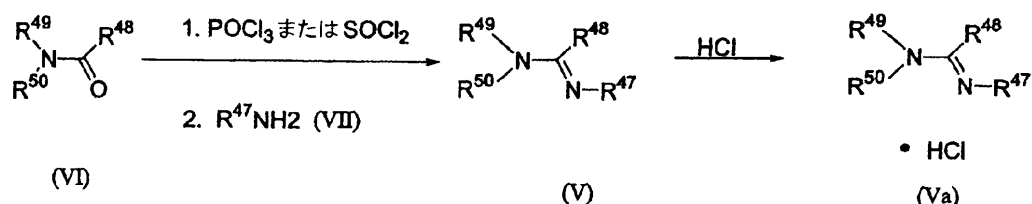
式Vのアミジンは当業者に既知の簡単な方法により調製される。使用することができるそれらの説明的な方法は以下に記載し、総合的またはどのようにも限定することは意味しない。そのような方法は式I～IVの環式または非環式アミジンの調製に使用することができる。例えば、式Vのアミジンは流れ図Iに示す様式で調製することができる。

【0083】

【化27】

10

流れ図I



20

【0084】

式VIのアミドは-78～20の温度でオキシ塩化リンまたは塩化チオニルのような薬剤を用いて、そのまままたは塩化メチレンのような不活性溶媒中、触媒量のジメチルホルムアミドを加えて、または加えずに処理して中間体の塩化クロロイミニウムまたは塩化イミドイルを形成することができる。この中間体は単離しないが、過剰なオキシ塩化リンまたは塩化チオニルを除去した後に式VIIのアミノ化合物およびトリエチルアミンのような塩基を用いてさらに処理する。式Vのアミジン生成物は水性の後処理で単離し、そしてエーテルのような無水溶媒中でガス状HClのような酸無水物を用いて処理することにより酸塩Vaにさらに誘導化することができる。

【0085】

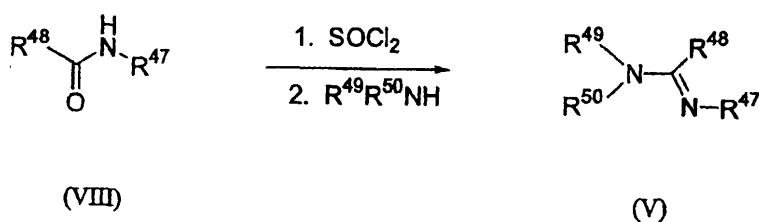
あるいは流れ図IIに示すように、式VIIIのアミドを塩化チオニル等のような活性化剤、そしてアミンを用いて連続して処理し、式Vの化合物を提供することができる：

【0086】

【化28】

30

流れ図II



40

【0087】

R⁵⁰が水素である式Iの化合物を、R⁵⁰がアルキル基である式Iの化合物に転換することができる。この反応順序を流れ図IIIで具体的に説明し、ここでアミジンは最初にN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)のような無水の非プロトン性溶媒中で水素化ナトリウムまたは炭酸セシウムのような塩基を用いて処理し、そして次いでヨウ化メチル、

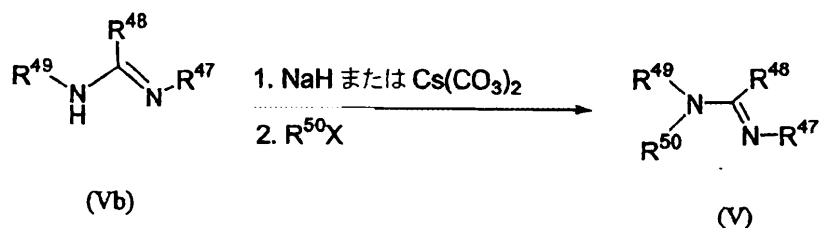
50

臭化 *sec*-ブチル等のようなアルキルハライドと反応させる。

【0088】

【化29】

流れ図III



10

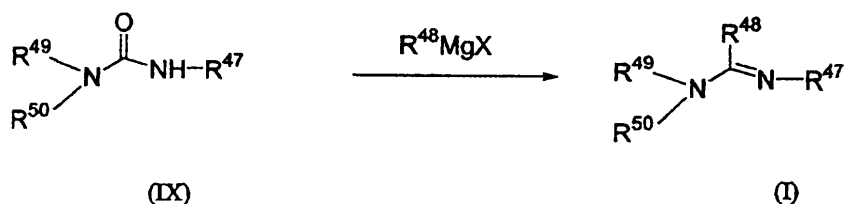
【0089】

式 V の化合物へのさらなる経路を流れ図 IV に示す。この方法により、式 IX のウレアを、室温で THF のような非プロトン性溶媒中にて過剰なアルキル、アルケニルまたはアルキニルマグネシウムハライドグリニャール試薬と反応させて対応する式 V の化合物を示すように提供する：

【0090】

【化30】

流れ図IV



20

【0091】

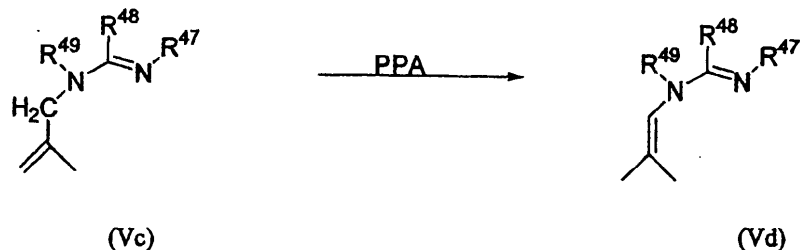
R⁴⁹ または R⁵⁰ が末端二重結合を含む特定の式 V の化合物は、流れ図 V で例示するように、室温から 90 °C の温度でポリリン酸 (PPA) のような酸性試薬を用いて処理することにより異性体の式 V の化合物に転換することができる。

30

【0092】

【化31】

流れ図V



40

【0093】

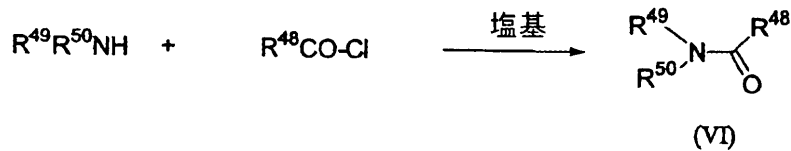
式 VI のアミドは当業者に周知な方法により、例えば流れ図 VI に示すようにモノもしくはジ置換されたアミンを酸クロライドのようなアシル化剤を用いて、トリエチルアミンのような塩基を添加して、または添加せずにアシル化することにより調製することができる。

【0094】

【化32】

50

流れ図VI



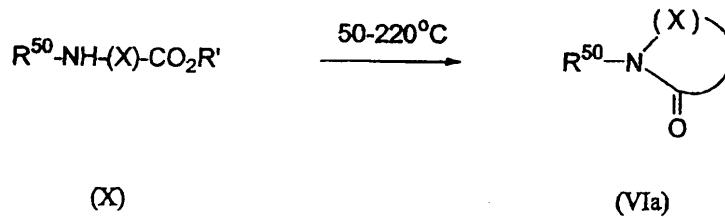
【0095】

上記のように R^{48} および R^{49} が連結して連結基 - X - または - X' - を形成する特定の式VIの化合物は、流れ図VIIに示すように、 R^1 が低級アルキルである式Xのアミノエステル誘導体の熱的分子内環化により調製することができる。

【0096】

【化33】

流れ図VII



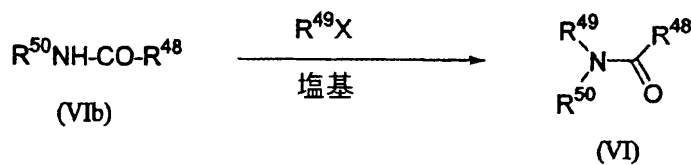
【0097】

式VIの化合物も、流れ図VIIIに示すように水素化ナトリウムのような塩基の存在下で、DMFのような非プロトン性溶媒の存在または不存在下にてアルキルハライドのような適当なアルキル化剤を用いて置換された式VIの化合物のアルキル化により調製することができる。

【0098】

【化34】

流れ図VIII



【0099】

式VIbの化合物は市販されているか、または不飽和アミンのアシル化剤を用いたアシル化により一般に調製することができる。場合により、式VIbの化合物は式IXのケトンから流れ図IXに示す順序により調製してもよい。ケトンをおキシムに転換し、次いで例えば場合により置換されたベンゼンスルホニルクロライドにより触媒されるVIbへの転位を受けるように誘導する。式IXのケトンは種々の市販されている供給源から容易に入手することができ、そして対応するアルコールの酸化のような周知の経路により調製することができる。式IXのケトンはXIからIXaへの調製のために示したように、1,2-ジオールのピナコール/ピナコロン型転位のような転位反応、そしてエポキシドの酸触媒化転位により調製することもできる。

【0100】

10

20

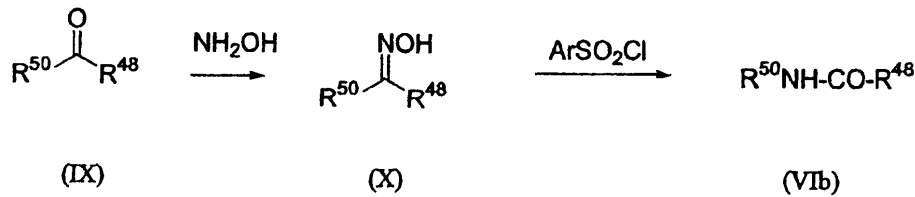
30

40

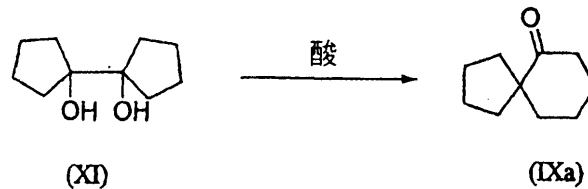
50

【化 3 5】

流れ図IX



10



【0101】

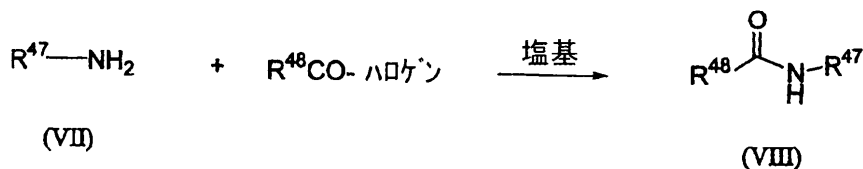
式VIIの化合物は、酸ハライドのようなアシル化剤を用いて、0 から25 でトリエチルアミンのような塩基を添加して式VIIのアミノ化合物反応により調製することができる。

20

【0102】

【化 3 6】

流れ図X



30

【0103】

調製実施例

以下の実施例は本発明の具体的化合物の調製の説明として含まれ、そして本発明の範囲をどのようにも限定するとは解釈されない。

【0104】

本発明の治療的方法に有用な化合物は、有機化学の標準的方法により調製され、個別にまたは平行合成により調製される。特に注記しないかぎり、試薬および溶媒は市販されているものから得、そしてさらに精製することなく使用した。

【0105】

すべての反応は特に示さない限り、火炎 - 乾燥またはオープン乾燥したガラス容器中で、乾燥アルゴンまたは乾燥窒素の圧力を加えて行い、そして磁気で攪拌した。感受性の高い液体および溶剤はシリンジまたは管を介して移し、そして反応容器にゴム製スパチュラを通して導入した。商業銘柄の試薬および溶媒はさらに精製することなく使用した。

40

【0106】

特に言及しない限り、用語「真空にて濃縮」とは、約15 mmHgでのB u c h iのロータリーエバポレーターの使用を示す。パルプ - 対 - パルプ濃縮は、アルドリッチ (A l d r i c h) のK u g e l r o h r装置を使用して行い、そしてこのような場合の温度はオープン温度を示す。すべての温度は摂氏 () で修正せずに報告する。特に示さない限り、すべての部および百分率は容量による。

50

【0107】

薄層クロマトグラフィー (TLC) は、Whatman (商標) のプレコートガラス裏付けシリカゲル 60A F-254 250 μm プレートで行った。プレートの視覚化は以下の1以上の技法により行った: (a) 紫外線照射、(b) ヨウ素蒸気への暴露、(c) プレートをエタノール中10%のホスホモリブデン酸溶液に浸し、次いで加熱、(d) プレートを硫酸セシウム溶液に浸し、次いで加熱、および/または(e) プレートを2,4-ジニトロフェニルヒドラジンの酸性エタノール溶液に浸し、次いで加熱。カラムクロマトグラフィー (クロマトグラフィー) は、230~400メッシュ EM Science (商標) シリカゲルを使用して行った。ロータリークロマトグラフィーは、ハリソンリサーチ クロマトロン (Harrison Research Chromatotron) からのプレキャスト SiO_2 プレート (Alltech (商標)) を使用して行った。

10

【0108】

融点 (mp) は、Thomas-Hoover 融点装置または Mettler FR66 自動化融点装置を使用して測定し、そして修正していない。

【0109】

フーリエ変換赤外線スペクトルは、Mattson 4020 Galaxy Series 分光光度計を使用して得た。

【0110】

プロトン (^1H) 核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは、ジェネラル エレクトリック (General Electric) GN-Omega 300 (300 MHz) 光度計を使用して、標準として Me_4Si (0.00) または残存プロトン化溶媒 (CHCl_3 7.26; MeOH 3.30; $\text{DMSO-}d_6$ 2.49) のいずれかを用いて測定した。炭素 (^{13}C) NMR スペクトルはジェネラル エレクトリック GN-Omega 300 (75 MHz) 光度計を使用して、標準として溶媒 (CDCl_3 77.0; $\text{MeOD-}d_3$ 49.0; $\text{DMSO-}d_6$ 39.5) を用いて測定した。

20

【0111】

低解像マススペクトル (MS) および高解像マススペクトル (HRMS) は、電子衝撃 (EI)、化学イオン化 (CI)、または高速原子衝撃 (FAB) マススペクトルとして得た。電子衝撃マススペクトル (EI-MS) は、サンプル導入のためのバキュメトリックス (Vacuumetrics) の脱着化学イオン化プローブを備えたヒューレットパッカード (Hewlett Packard) 5989A 質量分析計を用いて得た。イオン源は250 に維持した。電子衝撃イオン化法は70 eV および300 μA のトラップ電流の電子エネルギーを用いて行った。高速原子衝撃の最新変更法である液体-セシウム二次イオンマススペクトル (FAB-MS) は、クラトス コンセプト (Kratos-Concept) I-H 光度計を使用して得た。化学イオン化マススペクトル (CI-MS) は、ヒューレットパッカード MS-Engine (5989A) を使用して、試薬ガスとしてメタンまたはアンモニアを用いて得た (1×10^{-4} トル ~ 2.5×10^{-4} トル)。直接挿入脱着化学イオン化 (direct insertion desorption chemical ionization: DCI) プローブ (バキュメトリックス社: Vacuumetrics, Inc.) を0~1.5 アンペアで10秒間点け、そしてサンプルのすべての痕跡が消えるまで10アンペアを維持した (約1~2分間)。スペクトルは走査毎に2秒、50~800 amu で走査した。HPLC-エレクトロスプレーマススペクトル (HPLC ES-MS) は、4級ポンプ、可変波長検出器、C-18カラムおよびフィニガン (Finnigan) LCQ イオントラップ質量分析計を備えたヒューレットパッカード 1100 HPLC を使用して、エレクトロスプレーイオン化法を用いて得た。スペクトルはイオン供給源中の多数のイオンに従い可変イオン時間を使用して120~800 amu で走査した。ガスクロマトグラフィー-イオン選択的マススペクトル (GC-MS) は、HP-1メチルシリコンカラム (0.33 mM コーティング; 25 m \times 0.2 mm) およびヒューレットパッカード 5971 質量選択的検出器 (イオン化工

30

40

50

エネルギー 70 eV) を備えたヒューレットパッカード 5890 ガスクロマトグラフを用いて得た。

【0112】

元素分析は、ニュージャージー州、マジソンのロバートソン マイクロリットラボズ (Robertson MicroLit Labs) により行った。化合物の NMR スペクトル、LRMS、元素分析および HRMS は、割り当てた構造と合致した。

【0113】

例示した化合物の IUPAC 名は、ACD / ラボ ウェブ サービス (Lab Web Service) を使用して得た。

【0114】

本発明の化合物の調製例は、以下の詳細な合成手法に従い提供される。

【0115】

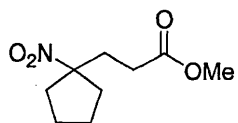
【実施例】

実施例 1

3 - (1 - ニトロシクロペンチル) - プロピオン酸、メチルエステルの調製

【0116】

【化 37】



【0117】

ニトロペンタン (4.50 g、39.1 ミリモル)、ジオキサン (2 mL) 及び 40 重量 % の Triton B (0.4 mL、0.9 ミリモル) の溶液を 70 に暖め、5 分間攪拌後、アクリル酸メチル (3.5 mL、39.0 ミリモル) を 15 分にわたり滴加した。反応混合物を 70 で更に 2.5 時間攪拌し、次いで外界温度に冷却した。反応物を Et₂O と 1 N の HCl に間で分配した。分離した有機層を水 (2 回)、0.1 % の重炭酸ナトリウム溶液で連続して洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮すると、緑色がかった油 (7.95 g、39 ミリモル、100 %) として所望の化合物を収集し、それを更に精製せずに次の段階に使用した。GCMS m/z, 155 [M - NO₂]⁺。

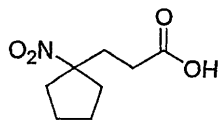
【0118】

実施例 2

3 - (1 - ニトロシクロペンチル) - プロピオン酸の調製

【0119】

【化 38】



【0120】

0 の 3 - (1 - ニトロシクロペンチル) プロピオン酸、メチルエステル (8.45 g、42 ミリモル) の溶液 (200 mL の THF 中) に 1 N の NaOH 水溶液 (46 mL) を添加した。次に混合物を 10 分間攪拌して外界温度まで暖め、2.5 時間攪拌した。次に混合物を約 1/4 の容量まで真空濃縮し、Et₂O と水の間で分配した。水層を Et₂O で洗浄し、1 N の HCl で pH を 0 に調整し、次に Et₂O で抽出した。Et₂O 抽出物を合わせ、乾燥し (MgSO₄)、次に濾過し、濃縮すると、淡黄色の油 (7.60 g、40.6 ミリモル、97 %) として生成物を収集し、それを更なる精製なしに次の段階に使用した。

10

20

30

40

50

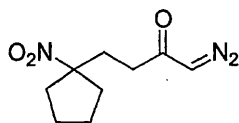
【0121】

実施例3

1 - ジアゾ - 4 - (1 - ニトロシクロペンチル) - 2 - ブタノンの調製

【0122】

【化39】



10

【0123】

3 - (1 - ニトロシクロペンチル) - プロピオン酸 (1 . 9 0 g 、 1 0 . 2 ミリモル) の溶液 (無水 CH_2Cl_2 中) に、塩化チオニル (0 . 8 1 mL 、 1 1 . 2 ミリモル) 及び 3 滴の DMF を添加した。反応物を 35 に穏やかに暖め、2 . 5 時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、 CH_2Cl_2 (2 0 mL) 中に懸濁し、- 1 0 に冷却した。黄色が残存するまでジアゾメタンを添加し、反応を停止し、更に 1 2 時間攪拌しながら外界温度に緩徐に暖めた。反応混合物を橙色の油 (2 . 5 1 g) に濃縮し、それを更なる精製なしで次の段階に使用した。TLC (ヘキサン - EtOAc 、 9 : 1) 、 $R_f = 0 . 2 2$ 。

【0124】

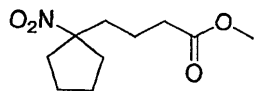
実施例4

20

4 - (1 - ニトロシクロペンチル) - ブタン酸、メチルエステルの調製

【0125】

【化40】



【0126】

安息香酸銀 (5 0 0 mg) 及びトリエチルアミン (5 mL) の濾過溶液を調製し、窒素の発生が終結するまで、還流下で 1 - ジアゾ - 4 - (1 - ニトロシクロペンチル) - 2 - ブタノン (2 . 1 5 g 、 1 0 . 2 ミリモル) の溶液 (MeOH 中) に 0 . 5 mL の画分ずつ添加した (総量約 2 . 5 mL) 。溶液を外界温度に冷却し、Celite^(R) を添加し、溶液を濾過し、次いで真空濃縮した。残留物を Et_2O に溶解し、1 N の HCl 、飽和重炭酸ナトリウム溶液、飽和 NaCl で連続的に洗浄し、乾燥した (MgSO_4) 。溶液を濾過し、真空濃縮し、粗製物質をヘキサン - EtOAc 混合物で溶出する、シリカゲル上のクロマトグラフィーにかけると、油 (1 . 7 1 g 、 7 . 9 6 ミリモル) として所望の化合物を収集した。TLC (ヘキサン - EtOAc 、 9 : 1) 、 $R_f = 0 . 4 6$ 。

30

【0127】

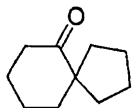
実施例5

スピロ [4 . 5] デカン - 6 - オンの調製

40

【0128】

【化41】



【0129】

(1 , 1 ' - ビシクロペンチル) - 1 , 1 ' - ジオール (3 . 0 g 、 1 7 . 6 2 ミリモル) の溶液 (5 0 mL の CH_2Cl_2 中) に無水 MgSO_4 (1 . 0 g) を添加し、この懸濁液を 1 時間攪拌した。反応混合物を氷浴中で冷却し、三フッ化ホウ素エーテル化物 0 .

50

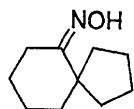
5 mLで処理し、更に1時間攪拌した。次いで、 Na_2CO_3 (2.5 g)を添加し、氷浴が融解して室温に達するまでアルゴン下で攪拌を継続した。混合物を濾過し、真空濃縮すると、残留物を残し、それをクロマトグラフィー(5% EtOAc / ヘキサン)により精製すると生成物(1.87 g、70%)を与えた。TLC(40% EtOAc / ヘキサン)、 $R_f = 0.95$ 。

実施例 6

スピロ[4.5]デカン-6-オン・オキシムの調製

【0130】

【化42】



10

【0131】

スピロ[4.5]デカン-6-オン(1.50 g、9.85ミリモル)の溶液(80 mLのMeOH中)に、塩酸ヒドロキシルアミン(1.40 g、19.71ミリモル)、次にNaOAc(2.40 g、29.6ミリモル)を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。次にMeOHを真空濃縮すると、白色固体を残し、それに CH_2Cl_2 80 mLを添加した。 CH_2Cl_2 溶液を水80 mLで洗浄し、分離し、乾燥した(Na_2SO_4)。濾過、次いで真空濃縮すると、濃厚な透明な残留物を残し、それを放置結晶化させた(1.55 g、94%)。TLC(40% EtOAc / ヘキサン)、 $R_f = 0.66$ 。

20

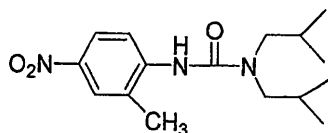
【0132】

実施例 7

N,N-ジイソブチル-N'-(2-メチル-4-ニトロフェニル)尿素の調製

【0133】

【化43】



30

【0134】

20%ホスゲン(6.8 mL、3.14ミリモル)の溶液(トルエン中)及び CH_2Cl_2 (100 mL)を2-メチル-4-ニトロアニリン(1.00 g、6.57ミリモル)及びピリジン(0.97 mL、19.7ミリモル)の溶液(100 mLの CH_2Cl_2 中)で0°Cで緩徐に処理した。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで真空濃縮すると黄色の残留物を与えた。残留物を CH_2Cl_2 に懸濁させ、ジイソブチルアミン(1.3 mL、7.23ミリモル)で処理した。攪拌を室温で18時間継続した。混合物を飽和重碳酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、濾過し、真空濃縮すると黄色の油を与えた。この物質を Et_2O で磨砕し、固体を濾過、回収した(1.54 g、77%)。MS(FAB)m/z. 308 [M+H]⁺。

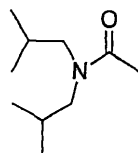
40

実施例 8

N,N-ジイソブチルアセトアミドの調製

【0135】

【化44】



50

【0136】

ジイソブチルアミン(1.56g、12.06ミリモル)の溶液(20mLの無水Et₂O中)を氷水浴中で冷却した。トリエチルアミン(1.68mL、13.27ミリモル)をシリンジをとおして添加し、次いで、塩化アセチル(0.78mL、10.96ミリモル)をシリンジをとおして5分間にわたり滴下した。15分間攪拌を継続し、次いで、混合物を外界温度に暖め、更に2.5時間攪拌を継続した。反応物をEt₂Oで希釈し、1NのHCl(3回)、飽和NaClで洗浄した。有機物を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮すると、透明な所望の化合物を油として回収した(1.45g、8.48ミリモル、77%収率)。TLC(ヘキサン-EtOAc、2:1)、R_f = 0.38。

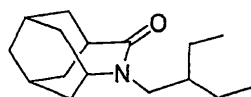
実施例9

10

4-(2-エチルブチル)-4-アザトリシクロ[4.3.1.1³,⁸]ウンデカン-5-オンの調製

【0137】

【化45】



【0138】

4-アザトリシクロ[4.3.1.1³,⁸]ウンデカン-5-オン(1.00g、6.05ミリモル)の溶液(50mLのDMF中)に水素化ナトリウム(0.145g、6.05ミリモル)を添加した。これを1時間室温で攪拌させた。次いで、この混合物に1-ブromo-2-エチルブタン(1.00g、6.05ミリモル)を添加し、16時間、110℃で加熱した。次いで、反応混合物を冷却し、DMFを真空濃縮して残留物を残した。この残留物をCH₂Cl₂中に取り込み、水50mLで4回洗浄した。有機相を分離し、乾燥し、真空濃縮すると油を残した(0.51g、34%)。

20

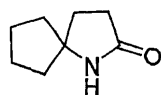
【0139】

実施例10

1-アザースピロ[4.4]ノナン-2-オンの調製

【0140】

【化46】



30

【0141】

3-(1-ニトロシクロペンチル)-プロピオン酸メチルエステル(5.46g、27ミリモル)、無水エタノール(100mL)及び10%Pd/C(500mg)の混合物を50℃に加熱し、この溶液に水素ガスを導入し、アルゴンを置き換え、そして反応物を2日間攪拌した。反応物にCelite^(R)を添加し、熱い溶液を濾過し、熱いMeOHで洗浄した。濾液を約50mLに濃縮し、生成された固体を濾去し、真空乾燥すると、所望の生成物を白色固体(1.25g、9.0ミリモル、33%)として収集し、更なる精製なしに次の段階への使用に適した。

40

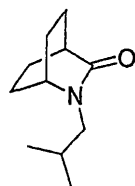
【0142】

実施例11

2-アザ-2-イソブチルピシクロ[2.2.2]-オクタン-3-オンの調製

【0143】

【化47】



【0144】

乾燥した、100 mLの密閉反応フラスコに攪拌棒を付けた。フラスコに4-イソブチルアミノシクロヘキサンカルボン酸メチル(5.88 g、27.6ミリモル)(20 mLの無水MeOH中)を充填し、1.5時間、200 に加熱した。混合物を放置冷却し、次いで、真空濃縮すると生成物(2.88 g、15.9ミリモル、57%)を収集した。MS(EI) m/z , 181 [M+H]⁺.

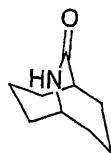
10

実施例12

9-アザビシクロ[3.3.2]デカン-10-オンの調製

【0145】

【化48】



20

【0146】

ビシクロ[3.3.1]ノナン-9-オン(0.25 g、1.81ミリモル)の混合物(20 mLのギ酸中)の混合物に、ヒドロキシルアミンスルホン酸(0.31 g、2.74ミリモル)を添加し、18時間攪拌を継続した。反応物を1NのNaOH(50 mL)を使用してクエンチし、クロロホルム(50 mL)で2回抽出した。有機物を合わせ、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮すると、生成物(0.26 g、1.69ミリモル、94%)を与えた。TLC(ヘキサン-EtOAc, 5:1)、R_f = 0.05.

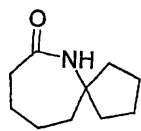
実施例13

6-アザスピロ[4.6]ウンデカン-7-オンの調製

30

【0147】

【化49】



【0148】

スピロ[4.5]デカン-6-オン(1.50 g、8.97ミリモル)の溶液(30 mLのアセトン中)に、塩化ベンゼンスルホニル(1.65 g、1.2 mL、9.36ミリモル)を添加した。この混合物に固体NaOH(0.375 g、9.38ミリモル)、次に水7.5 mLを添加した。反応混合物を4時間80 に加熱した。反応混合物を冷却し、水50 mLを添加した。アセトン溶液を真空濃縮し、水性残留物を残し、それを4部の50 mLのEt₂Oで抽出した。Et₂O抽出物を合わせ、真空濃縮すると粘性の黄色の油を残した。ヘキサンによる磨砕により結晶を与え、それを濾過、乾燥した(0.15 g、10%)。TLC(40% EtOAc/ヘキサン) R_f = 0.14.

40

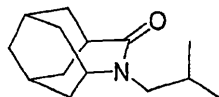
実施例14

4-(イソブチル-4-アザトリシクロ[4.3.1.1^{3,8}]ウンデカン-5-オンの調製

【0149】

50

【化50】



【0150】

4 - アザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , ⁸] ウンデカン - 5 - オン (25 . 0 g、0 . 151 ミリモル) の溶液 (200 mL の 1 - ブロモ - 2 - メチルプロパン中) に、水素化ナトリウム (4 . 36 g、0 . 182 ミリモル) を攪拌しながら添加し、混合物を 17 時間、80 で加熱させた。次いで、反応混合物を室温に冷却し、濾過した。1 - ブロモ - 2 - メチルプロパンを真空濃縮して油を残し、それを CH₂Cl₂ 150 mL 中に取り込み、水 100 mL で洗浄した。有機相を分離し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し真空濃縮すると、油を残した (24 . 9 g、74 %)。

10

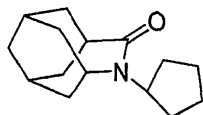
【0151】

実施例 15

4 - (シクロペンチル - 4 - アザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , ⁸] ウンデカン - 5 - オンの調製

【0152】

【化51】



20

【0153】

4 - アザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , ⁸] ウンデカン - 5 - オン (0 . 50 g、3 . 026 ミリモル) の溶液 (20 mL の臭化シクロペンチル中) に、18 - クラウン - 6 (0 . 40 g、1 . 51 ミリモル)、次いで水素化ナトリウム (0 . 29 g、12 . 1 ミリモル) を添加した。この反応混合物を 5 日間 80 で加熱し、冷却し、臭化シクロペンチルを真空除去して残留物を残した。残留物を CH₂Cl₂ 中に取り込み、水で洗浄した。有機相を分離し、乾燥し、濾過し、真空濃縮して、こはく色の半固体 (0 . 758 g、107 %) を残した。

30

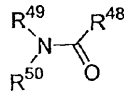
【0154】

前記の実施例 8 ~ 15 に記載の方法を使用し、適した出発材料を使用して、以下の表 1 に示した実施例 16 ~ 40 を同様に調製した。

【0155】

【表 1】

表 1
アミドの調製例



実施例 番号	R ⁴⁹	R ⁵⁰	R ⁴⁸	実施例の 方法	特徴
8	(CH ₃) ₂ CH ₂ CH-	(CH ₃) ₂ CH ₂ CH-	CH ₃	8	R _f = 0.38, 2:1 ヘキサソ/EtOAc
9	(CH ₃ CH ₂) ₂ CHCH ₂ -			9	-
10	H			10	-
11	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -			11	MS (EI) m/z, 181 [M+H] ⁺
12	H			12	R _f = 0.05, 5:1 ヘキサソ/EtOAc
13	H			13	R _f = 0.14, 3:2 ヘキサソ/EtOAc
14	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -			14	-
15	c-ペンチル			15	---
16	(CH ₃)CH-	(CH ₃)CH-	CH ₃	8	-
17	H			9	-
18	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	9	-
19	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -			9	R _f = 0.35, 2:3 EtOAc/ヘキサソ
20	CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃)-	-(CH ₂) ₃ -		9	R _f = 0.26, 2: EtOAc/ヘキサソ
21	CH ₃ CH ₂ C(CH ₃)CH ₂ -			9	R _f = 0.32, 2:3 EtOAc/ヘキサソ
22	CH ₃			9	R _f = 0.40, 2:3 EtOAc/ヘキサソ
23	CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃)-	-(CH ₂) ₄ -		9	R _f = 0.33, 2:3 EtOAc/ヘキサソ
24	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -		9	R _f = 0.13, 2:3 EtOAc/ヘキサソ
25	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -	-(CH ₂) ₅ -		9	R _f = 0.25, 2:3 EtOAc/ヘキサソ
26	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -		9	R _f = 0.10, 2:3 EtOAc/ヘキサソ

10


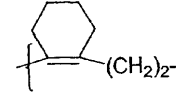
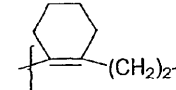
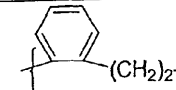
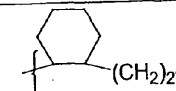
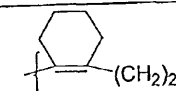
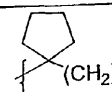
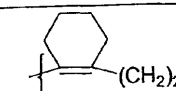
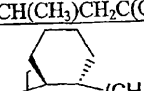
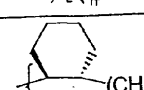

20

30

【 0 1 5 6 】

【 表 2 】

40

実施例 番号	R ⁴⁹	R ⁵⁰	R ⁴⁸	実施例の 方法	特徴
27	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -	-(CH ₂) ₆ -		9	R _f =0.31, 2:3 EtOAc/ヘキサン
28	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -	-(CH ₂) ₇ -		9	R _f =0.31, 2:3 EtOAc/ヘキサン
29	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -			9	R _f =0.34, 2:3 EtOAc/ヘキサン
30	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -			9	R _f =0.40, 2:3 EtOAc/ヘキサン
31	(CH ₃ CH ₂) ₂ CHCH ₂ -			9	R _f =0.16, 2:3 EtOAc/ヘキサン
32	(CH ₃ CH ₂) ₂ CHCH ₂ -			9	R _f =0.24, 2:3 EtOAc/ヘキサン
33	(CH ₃ CH ₂) ₂ CHCH ₂ -			9	R _f =0.33, 2:3 EtOAc/ヘキサン
34	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -			9	R _f =0.24, 2:3 EtOAc/ヘキサン
35	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -			9	R _f =0.35, 2:3 EtOAc/ヘキサン
36	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	-CH(n-C ₄ H ₉)(CH ₂) ₄ -		9	R _f =0.40, 2:3 EtOAc/ヘキサン
37	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	-CH(CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃)(CH ₂) ₄ -		15	R _f =0.18, 2:3 EtOAc/ヘキサン
38	c-ペンチル			15	R _f =0.24, 2:3 EtOAc/ヘキサン
39	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	-CH(CH ₃)CH ₂ C(CH ₃) ₂ -		15	R _f =0.18, 2:3 EtOAc/ヘキサン
40	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	 ラセミ体		14	R _f =0.18, 2:3 EtOAc/ヘキサン
41	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	 (-)異性体		14	R _f =0.18, 2:3 EtOAc/ヘキサン
42	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	 (+)異性体		14	R _f =0.18, 2:3 EtOAc/ヘキサン

10



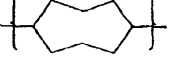
20

30

40

【 0 1 5 7 】

【 表 3 】

実施例 番号	R ⁴⁹	R ⁵⁰	R ⁴⁸	実施例の 方法	特徴
43	(CH ₃) ₂ CH-			15	R _f = 0.28, 2:3 EtOAc/ヘキサン
44	(CH ₃ CH ₂) ₂ CH-			9	R _f = 0.42, 2:3 EtOAc/ヘキサン
45	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -			8 (NaHの代わりに KOtBu)	GC/MS m/z: 209 [M ⁺]

10

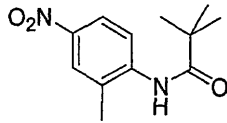
【 0 1 5 8 】

実施例 4 6

2, 2 - ジメチル - N - (2 - メチル - 4 - ニトロフェニル) プロパンアミドの調製

【 0 1 5 9 】

【 化 5 2 】



20

【 0 1 6 0 】

2 - メチル - 4 - ニトロアニリン (1 5 . 0 g 、 9 8 . 6 ミリモル) 及びトリエチルアミン (1 5 . 1 m L 、 1 0 8 . 5 ミリモル) の溶液 (1 5 0 m L の C H ₂ C l ₂ 中) に、塩化トリメチルアセチル (1 2 . 1 m L 、 9 8 . 6 ミリモル) をアルゴン下で 0 ° で 3 0 分間、滴下した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、そこで反応物が黄色のスラリーからほとんど透明な黄色の溶液に変わった。反応混合物を 1 6 時間還流し、次いで追加のトリエチルアミン (2 . 7 m L 、 1 9 . 7 ミリモル) 及び塩化トリメチルアセチル (3 . 0 4 m L 、 2 4 . 7 ミリモル) を滴下し、更に 3 時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、2 N の H C l で 2 回、水で 2 回、飽和重炭酸ナトリウムで 2 回、そして飽和 N a C l で 2 回洗浄した。有機層を乾燥し (N a ₂ S O ₄)、真空濃縮すると粗生成物 2 3 . 5 g を与え、ヘキサン中 5 % E t O A c による磨砕により精製すると白色固体 2 0 . 1 g (8 6 %) を与えた。R_f = 0 . 4 (2 0 % E t O A c / ヘキサン) ; M S m / z , 2 3 6 [M ⁺] ; ¹ H N M R (C D C l ₃ , δ = 7 . 2 4) : 8 . 3 5 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 8 . 0 6 (m , 2 H) , 7 . 4 9 (b r s , 1 H) , 2 . 3 4 (s , 1 H) 及び 1 . 3 9 (s , 9 H) .

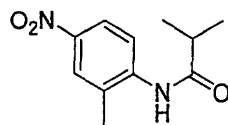
30

実施例 4 7

2 - メチル - N - (2 - メチル - 4 - ニトロフェニル) プロパンアミドの調製

【 0 1 6 1 】

【 化 5 3 】



40

【 0 1 6 2 】

2 - メチル - 4 - ニトロアニリン (4 4 0 g 、 0 . 2 6 3 モル) 及びトリエチルアミン (4 7 . 7 m L 、 0 . 3 4 2 モル) の冷却溶液 (5 0 0 m L の C H ₂ C l ₂ 中) に、塩化イソブチリル (3 4 . 4 m L 、 0 . 3 2 8 モル) を 0 ° で 1 時間アルゴン下で滴下した。次

50

に反応混合物を室温で72時間攪拌すると暗褐色の溶液になった。反応混合物を2NのHClでクエンチし、CH₂Cl₂で希釈した。有機物を2NのHClの2部、水の2部、飽和重炭酸ナトリウムの2部及び飽和NaClの2部で連続して洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄により乾燥し、真空濃縮すると、粗化合物56gを与えた。黄色の粗化合物をイソプロパノールで2回再結晶すると、2回分の結晶生成物、46.8g及び5.7g(合計52.5g、90%)を与えた。MS m/z , 222 [M⁺]; ¹H NMR (CDCl₃, δ = 7.24) : 8.35 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.20 (br s, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 及び1.27 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, δ = 77.0) : 175.3, 143.4, 142.0, 127.5, 125.5, 121.4, 36.8, 及び17.6.

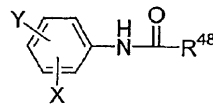
前記の実施例47に記載の方法を使用し、適当な出発物質を使用して、以下の表2に示した実施例48~52を同様に調製した。

【0163】

【表4】

表2

アニリドの調製例



実施例番号	R ⁴⁸	X	Y	特徴	実施例の方法
47	<i>i</i> -Pr	2-Me	4-NO ₂	MS m/z , 222 [M ⁺]	47
48	<i>c</i> -Pent	2-Me	4-NO ₂	MS m/z , 248 [M ⁺]	47
49	<i>c</i> -Hex	2-Me	4-NO ₂	-	47
50	<i>c</i> -Bu	2-Me	4-NO ₂	-	47
51	<i>c</i> -Pr	2-Me	4-NO ₂	-	47
52	Ph	2-Me	4-NO ₂	-	47

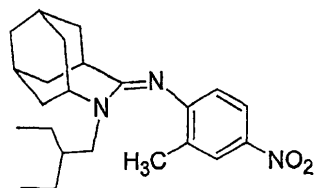
【0164】

実施例53

N-(4-(2-エチルブチル)-4-アザトリシクロ[4.3.1.1^{3,8}]ウンデシ-5-イリデン]-2-メチル-4-ニトロアニリンの調製

【0165】

【化54】



【0166】

4-(2-エチル)ブチル-4-アザトリシクロ[4.3.1.1^{3,8}]ウンデカン-5-オン(0.25g、1.00ミリモル)の溶液(20mLのCH₂Cl₂中)を-78に冷却した。これに、オキシ塩化リン(0.200g、1.30ミリモル)を添加し

、反応物を室温にもたらし、1時間攪拌した。次にこれに2-メチル-4-ニトロアニン(0.458g、3.00ミリモル)を添加し、混合物を室温で3日間放置攪拌した。次に反応混合物を飽和炭酸カリウム20mLでクエンチし、有機相を分離し、乾燥した(Na_2SO_4)。溶液を濾過し、真空濃縮した。生成された残留物を10%EtOAc/ヘキサンで溶出するクロマトグラフィーにより精製すると、濃厚な油(0.107g、28%)を与えた。 $R_f = 0.56$ (10%EtOAc/ヘキサン); MS(FAB) m/z , 384 ($M+H$)⁺.

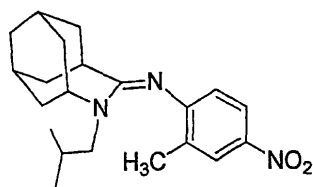
実施例 5 4

N-(4-イソブチル-4-アザトリシクロ[4.3.1.1^{3,8}]ウンデシ-5-イリデン)-2-メチル-4-ニトロアニリンの調製

10

【0167】

【化55】



【0168】

4-(2-メチル)プロピル-4-アザトリシクロ-[4.3.1.1^{3,8}]ウンデカン-5-オン(24.9g、0.113モル)の溶液(500mLの CH_2Cl_2 中)にオキシ塩化リン(22.4g、3.63mL、0.146モル)を添加した。次に混合物を1時間、70で加熱した。次にこれに2-メチル-4-ニトロアニン(18.6g、0.122モル)、次に急速にトリエチルアミン(22.8g、31.4mL、0.225モル)を添加し、混合物を5時間70で加熱した。反応混合物を冷却し、濾過し、 CH_2Cl_2 濾液を真空濃縮すると暗色の残留物を残した。この残留物を CH_2Cl_2 250mLに溶解し、2Nの NaOH で洗浄した。有機相を分離し、乾燥し(Na_2SO_4)、真空濃縮すると残留物を残し、それを10%EtOAc/ヘキサンで溶出するクロマトグラフィーにより精製すると、生成物(24.0g、60%)を与えた。 $R_f = 0.71$ 、10%EtOAc/ヘキサン; mp 101-102; MS(FAB) m/z , 356 ($M+H$)⁺.

20

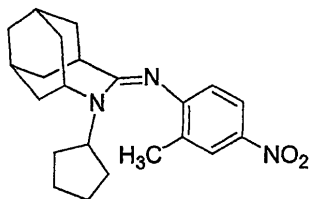
30

実施例 5 5

N-(4-シクロペンチル-4-アザトリシクロ[4.3.1.1^{3,8}]ウンデシ-5-イリデン)-2-メチル-4-ニトロアニリンの調製

【0169】

【化56】



40

【0170】

4-シクロペンチル-4-アザトリシクロ[4.3.1.1^{3,8}]ウンデカン-5-オン(0.757g、3.25ミリモル)の溶液(20mLの CH_2Cl_2 中)に、オキシ塩化リン(0.65g、0.40mL、4.24ミリモル)を添加した。この混合物を室温で1時間攪拌した。これに2-メチル-4-ニトロアニリン0.41gを添加し、室温で16時間攪拌を継続した。次に反応混合物を2Nの NaOH で洗浄し、有機層を分離し、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、真空濃縮した。残留物を10%EtOAc/ヘキサ

50

ンで溶出してシリカゲルのカラム上で精製すると、生成物 (0.060 g、5%) を与えた。mp 149 - 152 ; $R_f = 0.50$, 10% EtOAc / ヘキサン。

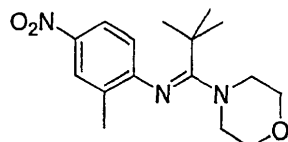
【0171】

実施例 5 6

N - [2 , 2 - ジメチル - 1 - (4 - モルホリニル) プロピリデン] - 2 - メチル - 4 - ニトロアニリンの調製

【0172】

【化57】



10

【0173】

2, 2 - ジメチル - N - (2 - メチル - 4 - ニトロフェニル) プロパンアミド (1 . 0 g 、 4 . 2 ミリモル) の溶液 (5 mL 、 68 . 5 ミリモルの塩化チオニル中) に DMF を 1 滴添加した。反応混合物を 16 時間攪拌し、次に過剰の塩化チオニルを真空除去した。粗製反応物を 2 mL の CH_2Cl_2 で希釈し、次にモルホリン (2 mL 、 22 . 9 ミリモル) を 5 分間にわたりシリンジにより滴下した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌し固体を形成した。反応物を CH_2Cl_2 で希釈し、1 N の NaOH、水及び飽和 NaCl 溶液で連続して洗浄した。有機層を乾燥し (Na_2SO_4) 、真空濃縮すると粗生成物 1 . 6 g を与え、それを 50 % Et₂O / ヘキサン溶出液で溶出してクロマトグラフィーにかけると、生成物 0 . 9 g (70 %) を得た。 $R_f = 0.43$ (50 % EtOAc / ヘキサン) ; MS m/z , 305 [M^+] ; ¹H NMR ($CDCl_3$, δ = 7 . 24) : 7 . 99 (d , J = 2 . 5 Hz , 1 H) , 7 . 95 (dd , J = 2 . 7 , 8 . 6 Hz , 1 H) , 6 . 48 (d , J = 8 . 5 Hz , 1 H) , 3 . 58 (t , J = 4 . 8 Hz , 4 H) , 3 . 01 (t , J = 4 . 6 Hz , 4 H) , 2 . 14 (s , 3 H) , 及び 1 . 33 (s , 9 H)

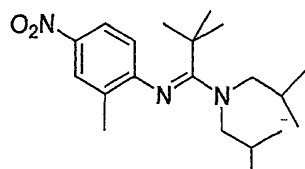
20

実施例 5 7

N , N - ジイソブチル - 2 , 2 - ジメチル - N ' - (2 - メチル - 4 - ニトロフェニル) プロパンイミダミドの調製

【0174】

【化58】



40

【0175】

2, 2 - ジメチル - N - (2 - メチル - 4 - ニトロフェニル) プロパンアミド (1 . 0 g 、 4 . 2 ミリモル) を塩化チオニル (3 . 75 mL 、 51 . 4 ミリモル) に溶解し、反応混合物を 16 時間攪拌した。過剰の塩化チオニルを回転蒸発により除去し、粗製残留物を 5 mL の CH_2Cl_2 で希釈した。ジイソブチルアミン (2 mL 、 11 . 5 ミリモル) をシリンジで緩徐に添加し、反応混合物を 72 時間室温で攪拌し、その間に固体が形成した。反応混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、2 N の HCl、飽和 $NaHCO_3$ 及び飽和 NaCl で連続して洗浄した。有機層を乾燥し (Na_2SO_4) 、真空濃縮すると粗生成物 2 . 02 g を与えた。10% の EtOAc / ヘキサン溶出を伴うクロマトグラフィーにより最終生成物 1 . 0 g (68 %) を与えた。 $R_f = 0.64$ (20 % EtOAc / ヘキサン)

50

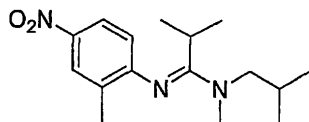
; MS m/z , 347 [M⁺]; ¹H NMR (CDCl₃, δ = 7.24) : 8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.82 (br s, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.35 (s, 9H) 及び 0.81 (d, J = 6.6 Hz, 12H).

実施例 58

N - イソブチル - N , 2 - ジメチル - N ' - (2 - メチル - 4 - ニトロフェニル) プロパンイミダミドの調製

【0176】

【化59】



10

【0177】

N - イソブチル - 2 - メチル - N ' - (2 - メチル - 4 - ニトロフェニル) プロパンイミダミド (400 mg、1.76 ミリモル) の溶液 (2 mL の DMF 中) に水素化ナトリウム (66.7 mg、2.64 ミリモル) を添加した。反応混合物が橙色に変化し、ガスが形成した。反応物を室温で 1.5 時間攪拌し、ヨウ化メチル (270 μ l、4.40 ミリモル) をシリンジにより添加し、反応混合物を室温で 45 分間攪拌した。次に反応混合物を CH₂Cl₂ で希釈し、水で緩徐にクエンチした。有機層を分離し、水で 2 回、飽和 NaCl 溶液で 2 回洗浄し、次に乾燥した (Na₂SO₄)。溶液を濾過し、真空濃縮し、15% の EtOAc / ヘキサン 溶出を伴うクロマトグラフィー後に黄色の油 360 mg (86%) を与えた。R_f = 0.73 (50% EtOAc / ヘキサン) ; MS m/z , 291 [M⁺], 276 [M - CH₃]⁺; ¹H NMR (CDCl₃, δ = 7.24) : 7.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.13 (d, J = 7.3 Hz, 6H), 及び 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

20

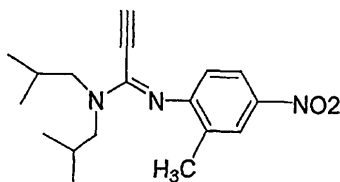
30

実施例 59

N , N - ジイソブチル - N ' - (2 - メチル - 4 - ニトロフェニル) - 2 - プロピンイミダミドの調製

【0178】

【化60】



40

【0179】

エチルマグネシウムブロミド (3.9 mL、1.96 ミリモル) の溶液 (2 mL の THF 中) に、N , N - ジイソブチル - N ' - (2 - メチル - 4 - ニトロフェニル) 尿素 (300 mg、0.98 ミリモル) の懸濁液 (2 mL の THF 中) を室温で、アルゴン下で滴下した。混合物を室温で 18 時間攪拌し、水で緩徐にクエンチし、次に Et₂O で抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、真空濃縮した。残留物を 5 : 2 のヘキサン - EtOAc で溶出するクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分を真空濃縮すると橙色の油 (98 mg、32%) を与えた。

50

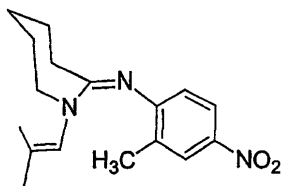
MS (EI) m/z , 314 [M+H]⁺.

実施例 60

2 - メチル - N - [1 - (2 - メチル - 1 - プロペニル) - 2 - アゼパニリデン] - 4 -
ニトロアニリンの調製

【0180】

【化61】



10

【0181】

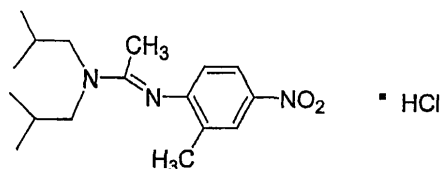
2 - メチル - N - [1 - (2 - メチル - 2 - プロペニル) - 2 - アゼパニリデン] - 4 -
ニトロアニリン (0 . 10 g、0 . 283 ミリモル) に 1 mL のポリリン酸を添加した。
これを 90 で 5 時間加熱した。次に反応混合物を室温に戻し、更に 16 時間攪拌し、次
に水 10 mL で希釈し、2 N の NaOH で中和した。混合物を 40 mL の CH₂Cl₂ で
抽出し、分離し、乾燥し、真空濃縮すると、黄色の油 (0 . 098 g、98%) を与えた。
TLC (10% EtOAc / ヘキサン)、R_f = 0 . 09 .

実施例 61

N , N - ジイソブチル - N ' - (2 - メチル - 4 - ニトロフェニル) エタンイミダミド塩
酸の調製

【0182】

【化62】



20

30

【0183】

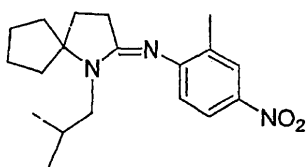
N - (2 - メチル - 4 - ニトロフェニルアセトアミド及びジイソブチルアミンから実施例
57 におけるように調製された N , N - ジイソブチル - N ' - (2 - メチル - 4 - ニトロ
フェニル) エタンイミダミド (230 mg) を CH₂Cl₂ に溶解し、1 M の HCl (約
5 mL の Et₂O 中) をピペットで添加した。生成された無色の溶液を濃縮すると、泡と
しての生成物 (257 mg、100%) を与えた。HPLC (方法 A : 10 cm の Dyn
amax C18 ; 254 nm ; 1 . 5 mL / 分 ; 10 分間に水 (0 . 5% TFA) 対ア
セトニトリル (0 . 5% TFA)、5 分間維持)、R_t = 7 . 41 分、99 . 0% .

実施例 62

N - (1 - イソブチル - 1 - アザスピロ [4 . 4] ノン - 2 - イリデン) - 2 - メチル -
4 - ニトロアニリンの調製

【0184】

【化63】



40

【0185】

50

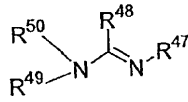
N - (1 - アザスピロ [4 . 4] ノン - 2 - イリデン) - 2 - メチル - 4 - ニトロアニリン (19 . 4 m g、0 . 071 ミリモル) に、炭酸セシウム (69 m g、0 . 213 ミリモル)、臭化イソブチル (1 m L、9 . 2 ミリモル) 及び N , N - ジメチルホルムアミド (2 m L) を添加し、混合物を 2 時間 60 に加熱した。反応物を外界温度に冷却し、E t O A c と 1 % 重炭酸ナトリウム溶液の間で分配した。分離した有機層を飽和 N a C l で洗浄し、乾燥し (M g S O₄)、濾過した。ヘキサン - E t O A c 混合物で溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィー後に生成物を得て、14 . 7 m g、0 . 045 ミリモル (63 %) を与えた。H P L C (方法 A ; 10 c m の D y n a m a x C 18 ; 1 . 5 m l / 分 ; 254 n m、10 分間にわたり水 (0 . 5 % T F A) 対アセトニトリル (0 . 5 % T F A)、5 分間維持) R_t = 7 . 87 分、99 . 3 % ; M S (C I) m / z, 330 [M + H]⁺ .

実施例 53 ~ 62 の前記の方法を使用し、適当な出発物質を置き換えることにより、下記の表 3 に示した実施例 63 ~ 164 を調製した。

【 0186 】

【 表 5 】

表3
アミジンの調製



実施例 番号	R ⁴⁹	R ⁵⁰	R ⁴⁸	R ⁴⁷	特徴 ^{a, b}	実施例の 方法
53	(Et) ₂ CHCH ₂ -			2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.56, 10% EtOAc/ヘキサン MS (FAB) m/z, 384 [M+H] ⁺	53
54	<i>i</i> -Bu			2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.71, 10% EtOAc/ヘキサン MS (FAB) m/z, 356 [M+H] ⁺	54
55	<i>c</i> -Pent			2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.50, EtOAc/ヘキサン mp 149-152 °C	55
56	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		<i>i</i> -Bu	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.43, 50% EtOAc/ヘキサン MS m/z, 305 [M] ⁺	56
57	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.64, 20% EtOAc/ヘキサン MS m/z, 347 [M] ⁺	57
58	Me	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.73, 50% EtOAc/ヘキサン MS m/z, 291 [M] ⁺	58
59	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	HC≡C-	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	MS (EI) m/z, 314 [M+H] ⁺	59
60	(Me) ₂ C=CH-		-(CH ₂) ₅ -	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.09, 10% EtOAc/ヘキサン	60
61	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	Me	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	HCl塩として R _t = 7.41	61
62	<i>i</i> -Bu		(CH ₂) ₂ -	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _t = 7.87, 方法A MS (CI) m/z, 330 [M+H] ⁺	62
63	-(CH ₂) ₄ -		<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.50, 50% EtOAc/ヘキサン MS m/z, 275 [M] ⁺	
64	-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ - 2:1 シス:トランス		<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.73, 50% EtOAc/ヘキサン MS m/z, 318 [M+H] ⁺	56
65	-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ - シス		<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.73, 50% EtOAc/ヘキサン MS m/z, 318 [M+H] ⁺	56
66	-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ - トランス		<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.73, 50% EtOAc/ヘキサン MS m/z, 318 [M+H] ⁺	56

【 0 1 8 7 】

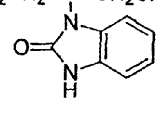

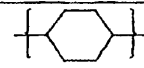
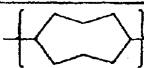
【 表 6 】

10

20

30

40

実施例 番号	R ⁴⁹	R ⁵⁰	R ⁴⁸	R ⁴⁷	特徴 ^{a, b}	実施例の 方法
67	$-(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ シス		<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.73, 50% EtOAc/ヘキサン MS <i>m/z</i> , 293 [M ⁺]	56
68	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2-$		<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.46, 50% EtOAc/ヘキサン MS <i>m/z</i> , 293 [M ⁺]	56
69	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$		<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.68, 50%EtOAc/ヘキサン MS <i>m/z</i> , 317 [M ⁺]	56
70	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}_2\text{CH}_2-$		<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.55, 50%EtOAc/ヘキサン MS <i>m/z</i> , 366 [M+H] ⁺	56
71	$-(\text{CH}_2)_6-$		<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.57, 50% EtOAc/ヘキサン MS <i>m/z</i> , 303 [M ⁺]	56
72	$-(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$		<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.78, 50% EtOAc/ヘキサン MS <i>m/z</i> , 317 [M ⁺]	56
73	$-(\text{CH}_2)_7-$		<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.57, 50% EtOAc/ヘキサン MS <i>m/z</i> , 303 [M ⁺]	56
74	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 		<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.24, 5% MeOH/CH ₂ Cl ₂ MS <i>m/z</i> , 422 [M ⁺]	A
75	H	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.39, 50% EtOAc/ヘキサン MS <i>m/z</i> , 277 [M ⁺]	56
76	Et	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.52, 25% EtOAc/ヘキサン MS <i>m/z</i> , 306 [M ⁺]	58
77	<i>n</i> -Pr	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.78, 25% EtOAc/ヘキサン MS <i>m/z</i> , 319 [M ⁺]	58
78	<i>i</i> -Bu			2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.40, 10% EtOAc/ヘキサン MS (EI) <i>m/z</i> , 309 [M ⁺]	53
79	<i>i</i> -Bu			2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.35, 10% EtOAc/ヘキサン MS (FAB) <i>m/z</i> , 316 [M+H] ⁺	53
80	<i>i</i> -Bu			2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.40, 20% EtOAc/ヘキサン MS (EI) <i>m/z</i> , 344 [M+H] ⁺	53
81	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	Et	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	HCl塩として R _f = 7.57分、方法A	53, 61
82	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	HCl塩として R _f = 8.01分、方法A	53, 61
83	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	<i>n</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	HCl塩として R _f = 7.66分、方法A	53, 61
84	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 7.83分、方法A	53
85	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	HCl塩として R _f = 7.83分、方法A	53, 61

10

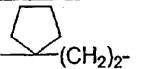
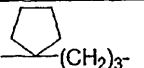
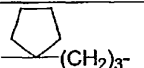

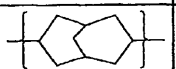
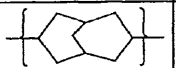
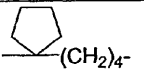
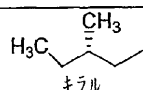


20

30

【 0 1 8 8 】

【 表 7 】

40

実施例 番号	R ⁴⁶	R ⁵⁰	R ⁴⁸	R ⁴⁷	特徴 ^{a, b}	実施例の 方法
86	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	HCl塩として R _t = 7.96分、方法A	53, 61
87	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	HCl塩として R _t = 7.00分、方法A	53, 61
88	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	HCl塩として R _t = 7.73分	53, 61
89	<i>s</i> -Bu	<i>s</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	HCl塩として R _t = 7.8分、方法 A	53, 61
90	H			2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.25, 5% MeOH/CH ₂ Cl ₂	53
91	H			2-Me-4-NO ₂ - フェニル	-	53
92	<i>i</i> -Bu			2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _t = 7.93 分、方法A	62
93	<i>i</i> -Bu			2-Me-4-NO ₂ - フェニル	実施例47のHCl塩として	61
94	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -	-(CH ₂) ₅ -		2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.22, 10% EtOAc/ヘキサン MS (FAB) <i>m/z</i> , 302 [M+H] ⁺ mp 70-72 °C	46
95	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -			2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.10, 10% EtOAc/ヘキサン MS (FAB) <i>m/z</i> , 354 [M+H] ⁺	46
96	(Me) ₂ C=CH-			2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.09, 10% EtOAc/ヘキサン MS (FAB) <i>m/z</i> , 354 [M+H] ⁺	60
97	<i>i</i> -Bu			2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.62, 10% EtOAc/ヘキサン MS (FAB) <i>m/z</i> , 358 [M+H] ⁺	53
98	<i>s</i> -Bu	-(CH ₂) ₃ -		2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.15, 10% EtOAc/ヘキサン MS <i>m/z</i> , 276 [M+H] ⁺	53
99				2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.36, 10% EtOAc/ヘキサン MS (FAB) <i>m/z</i> , 370 [M+H] ⁺	53
100	Me			2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.11, 10% EtOAc/ヘキサン mp 127-128 °C	53
101	<i>i</i> -Bu	-(CH ₂) ₄ -		2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.25, 10% EtOAc/ヘキサン mp 149-152 °C	53
102	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -		2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.13, 10% EtOAc/ヘキサン MS (FAB) <i>m/z</i> , 274 [M+H] ⁺	53

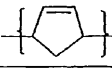
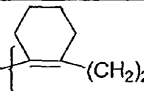
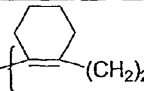
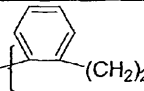
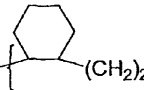
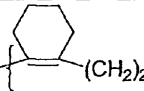
10

20

30

【 0 1 8 9 】

【 表 8 】

実施例 番号	R ⁴⁹	R ⁵⁰	R ⁴⁸	R ⁴⁷	特徴 ^{a, b}	実施例の 方法
103	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -		-(CH ₂) ₅ -	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.22, 10% EtOAc/ヘキサン MS (FAB) <i>m/z</i> , 302 [M+H] ⁺ mp 70-72 °C	53
104	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -		-(CH ₂) ₄ -	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.18, 10% EtOAc/ヘキサン MS (EI) <i>m/z</i> , 287 [M ⁺]	53
105	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -		-(CH ₂) ₆ -	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.28, 10% EtOAc/ヘキサン MS (FAB) <i>m/z</i> , 318 [M+H] ⁺ mp 77-79 °C	53
106	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -		-(CH ₂) ₇ -	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.93, 10% EtOAc/ヘキサン MS <i>m/z</i> , 330 [M+H] ⁺	53
107	(Me) ₂ C=CH ₂ -		-(CH ₂) ₅ -	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.09, 10% EtOAc/ヘキサン MS <i>m/z</i> , 302 [M+H] ⁺	53
108	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -			2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.08, 10% EtOAc/ヘキサン MS (EI) <i>m/z</i> , 291 [M+H] ⁺	53
109	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -			2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.47, 10% EtOAc/ヘキサン MS (FAB) <i>m/z</i> , 340 [M+H] ⁺	53
110	(Et) ₂ CHCH ₂ -			2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.51, 10% EtOAc/ヘキサン MS (FAB) <i>m/z</i> , 370 [M+H] ⁺	53
111	(Et) ₂ CHCH ₂ -			2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.45, 10%EtOAc/ヘキサン MS (FAB) <i>m/z</i> , 366 [M+H] ⁺	53
112	(Et) ₂ CHCH ₂ -			2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.41, 10% EtOAc/ヘキサン MS (FAB) <i>m/z</i> , 372 [M+H] ⁺	53
113	<i>i</i> -Bu			2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.66, 10% EtOAc/ヘキサン MS (EI) <i>m/z</i> , 341 [M ⁺]	53
114	<i>i</i> -Bu		-CH(<i>n</i> -Bu)(CH ₂) ₄ -	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.72, 10% EtOAc/ヘキサン MS (CI) <i>m/z</i> 360 [M+H] ⁺	53
115	<i>i</i> -Bu		-CH(CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃)(CH ₂) ₄ -	2-Me-4- NO ₂ -フェニル	R _f = 0.73, 10% EtOAc/ヘキサン MS (EL) <i>m/z</i> , 359 [M ⁺]	53

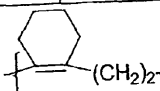
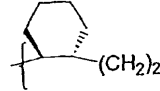
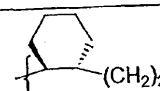
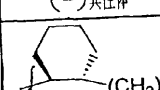







10

20

30

【 0 1 9 0 】

【 表 9 】

実施例 番号	R ⁴⁹	R ⁵⁰	R ⁴⁸	R ⁴⁷	特徴 ^{a, b}	実施例の 方法
116	c-Pent			2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.45, 10%EtOAc/ヘキサン MS (EI) m/z, 353 [M ⁺]	53
117	i-Bu	CH(Me)CH ₂ C(Me) ₂		2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.60, 10%EtOAc/ヘキサン MS (FAB) m/z, 318 [M+H] ⁺	53
118	i-Bu		 ラセミ体	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.26, 10%EtOAc/ヘキサン MS (EI) m/z, 343 [M ⁺]	53
119	i-Bu		 (-)異性体	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.26, 10%EtOAc/ヘキサン MS (CI) m/z, 344 [M+H] ⁺	53
120	i-Bu		 (+)異性体	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.26, 10%EtOAc/ヘキサン MS (CI) m/z, 344 [M+H] ⁺	53
121	i-Pr			2-CF ₃ -4-NO ₂ - フェニル	R _t = 3.509, 方法B	53
122	i-Pr			2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _t = 2.97, 方法B	53
123	i-Bu			2-Cl-4-NO ₂ - フェニル	R _t = 3.32, 方法B	53
124	i-Pr			4-NO ₂ -フェニル	R _t = 2.87, 方法B	53
125	i-Pr			2-Cl-4-NO ₂ - フェニル	R _t = 2.90, 方法B	53
126	i-Bu			2-Me-4-F- フェニル	R _t = 3.25, 方法B	53
127	i-Bu			2-Et-4-CN- フェニル	R _t = 3.17, 方法B	53



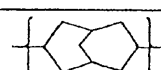
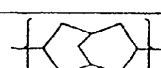








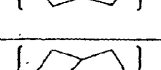
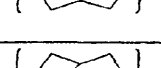
10

20

30

【 0 1 9 1 】

【 表 1 0 】

実施例 番号	R ⁴⁵	R ⁵⁰	R ⁴⁸	R ⁴⁷	特徴 ^{a, b}	実施例の 方法
128	(Et) ₂ CHCH ₂ -			2-Cl-4-NO ₂ - 7 ₁ ニル	R _t = 3.61, 方法B	53
129	<i>i</i> -Pr			2-Me-4-CN- 7 ₁ ニル	R _t = 2.91, 方法B	53
130	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -			2-Cl-4-NO ₂ - 7 ₁ ニル	R _t = 3.11, 方法B	53
131	(Et) ₂ CH-			4-NO ₂ - 7 ₁ ニル	R _t = 3.03, 方法B	53
132	<i>i</i> -Pr			2-Me-4-F- 7 ₁ ニル	R _t = 3.00, 方法B	53
133	(Et) ₂ CH-			2-Cl-4-NO ₂ - 7 ₁ ニル	R _t = 3.27, 方法B	53
134	(Et) ₂ CHCH ₂ -			2-Me-4-NO ₂ - 7 ₁ ニル	R _t = 3.62, 方法B	53
135	<i>i</i> -Pr			3-CF ₃ -4-NO ₂ - 7 ₁ ニル	R _t = 3.09, 方法B	53
136	<i>i</i> -Bu			3-CF ₃ -4-NO ₂ - 7 ₁ ニル	R _t = 3.24, 方法B	53
137	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -			3-CF ₃ -4-NO ₂ - 7 ₁ ニル	R _t = 3.09, 方法B	53
138	(Et) ₂ CH ₂ -			2-Et-4-CN- 7 ₁ ニル	R _t = 3.21, 方法B	53
139	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -			4-NO ₂ - 7 ₁ ニル	R _t = 2.87, 方法B	53
140	(Et) ₂ CH-			2-Me-4-NO ₂ - 7 ₁ ニル	R _t = 3.22, 方法B	53
141	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -			2-Et-4-CN- 7 ₁ ニル	R _t = 3.07, 方法B	53

10

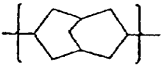
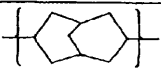
20

30

【 0 1 9 2 】

【 表 1 1 】

40

実施例 番号	R ⁴⁶	R ⁵⁰	R ⁴⁸	R ⁴⁷	特徴 ^{a, b}	実施例の 方法
142	(Et) ₂ CHCH ₂ -			2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 3.84, 方法B	53
143	<i>i</i> -Pr			3-NO ₂ -4-Cl- フェニル	R _f = 2.97, 方法B	53
144	Me	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.92, 1:4 EtOAc/ヘキサン MS (EI) <i>m/z</i> , 294 [M ⁺]	56
145	Et	Et	Et	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.66, 1:2 EtOAc/ヘキサン MS (FAB) <i>m/z</i> , 264 [M+H] ⁺	53
146	<i>c</i> -Hex	<i>c</i> -Hex	<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.45, 1:2 EtOAc/ヘキサン MS (FAB) <i>m/z</i> , 386 [M+H] ⁺	56
147	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	<i>c</i> -Hex	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.87, 1:4 EtOAc/ヘキサン MS (EI) <i>m/z</i> , 373 [M ⁺]	56
148	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	<i>c</i> -Pent	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.74, 1:4 EtOAc/ヘキサン MS (FAB) <i>m/z</i> , 360 [M ⁺]	56
149	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	Ph	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.66, 1:4 EtOAc/ヘキサン MS (FAB) <i>m/z</i> , 368 [M+H] ⁺	56
150	Me	Ph	<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.74, 1:2 EtOAc/ヘキサン MS (FAB) <i>m/z</i> , 312 [M+H] ⁺	56
151	<i>i</i> -Bu	PhCH ₂ -	<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.84, 1:4 EtOAc/ヘキサン MS (EI) <i>m/z</i> , 367 [M ⁺]	56
152	Me	Me	Ph	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.63, 1:2 EtOAc/ヘキサン MS (EI) <i>m/z</i> , 283 [M ⁺]	56
153	Ph	Ph	Ph	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.35, 1:4 EtOAc/ヘキサン MS (FAB) <i>m/z</i> , 408 [M+H] ⁺	56
154	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	<i>c</i> -Bu	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.84, 1:2 EtOAc/ヘキサン MS (FAB) <i>m/z</i> , 346 [M+H] ⁺	56
155	<i>i</i> -Pr	<i>c</i> -Hex	<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.90, 1:4 EtOAc/ヘキサン MS (EI) <i>m/z</i> , 345 [M ⁺]	56
156	Ph	Ph	<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.68, 1:4 EtOAc/ヘキサン MS (EI) <i>m/z</i> , 373 [M ⁺]	56
157	PhCH ₂ -	PhCH ₂ -	<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.55, 1:4 EtOAc/ヘキサン MS (EI) <i>m/z</i> , 401 [M ⁺]	56
158	<i>i</i> -Bu	<i>c</i> -Pent	<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.90, 1:4 EtOAc/ヘキサン MS (EI) <i>m/z</i> , 345 [M ⁺]	56
159	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	PhC≡C-	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	-	59

10

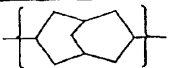
20

30

40

【 0 1 9 3 】

【 表 1 2 】

実施例 番号	R ⁴⁹	R ⁵⁰	R ⁴⁸	R ⁴⁷	特徴 ^{a, b}	実施例の 方法
160	c-Pent	c-Pent	i-Pr	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.73 1-4 EtOAc/ヘキサソ LCMS m/z, 358 [M+H] ⁺	56
161	i-Bu	i-Bu	c-Pr	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.88 1-4 EtOAc/ヘキサソ LCMS m/z, 332 [M+H] ⁺	56
162	i-Bu	c-Pent	c-Pr	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.80 1-1 EtOAc/ヘキサソ LCMS m/z, 344 [M+H] ⁺	56
163	c-Pent	c-Pent	c-Pr	2-Me-4-NO ₂ - フェニル	R _f = 0.73 1-4 EtOAc/ヘキサソ LCMS m/z, 356 [M+H] ⁺	56
164	i-Bu			2-Me-4-F- フェニル	-	56

10

20

30

40

【0194】

^a R_f は引用された溶媒系中の生成物の特徴を示す TLC 滞留因子を表す。

^b R_t は以下の標準法を使用する HPLC による滞留時間を表す、方法 A : 10 cm の Dyna max C18 カラム、1.5 ml / 分、254 nm ; 10 分間にわたる水 (0.5% TFA) 対アセトニトリル (0.5% TFA)、5 分間維持) ; 方法 B : 4.6 x 30 mm の Brownlee C18 カラム、6 分間にわたる水 (0.1% TFA) 対アセトニトリル (0.1% TFA)

生物学的プロトコール

プロゲステロン受容体に結合する与えられた化合物の活性は以下に示した方法に従い定期的にアッセイすることができる。この方法が本発明の化合物のプロゲステロン結合活性を測定するために使用された。

プロゲステロン受容体結合アッセイ

氷水浴上で冷却したシリコーン加工ガラス試験管に、様々な濃度のアッセイされる化合物を含む結合バッファー (100 ml、50 mM トリス、pH 7.4、10 mM のモリブデン酸、2 mM の EDTA、150 mM の NaCl、5% グリセロール、1% DMSO)、T47D 細胞サイトゾル (少なくとも 4000 cpm の結合体をもたらすであろう溶液 100 μL) 及び ³H-プロゲステロン (50 μL、10 nM、NET-381) を添加した。混合物を 4 で 16 時間保温し、木炭 (結合バッファーで 2 回洗浄した 0.05% デキストラン塗布木炭の 0.5% 混合物を 250 μL) で処理した。生成された混合物を 4 で 10 分間保温した。試験管を 4 で遠心分離 (2800 x g で 20 分間) した。上澄み液をシンチレーション液 (4 mL) を含むシンチレーションバイアル中に移した。残りの ³H-プロゲステロンを Packard 1900 TR ベータ計測器で測定した。各アッセイは以下の対照群を含んだ、1) 全結合群 (化合物を含まない)、2) 非特異的結合群 (400 nM プロゲステロンを含む)、及び 3) 正の対照群 (2 nM のプロゲステロンもしくは既知の阻害剤を含む)。

【0195】

本発明の化合物は 200 nM の化合物濃度においてプロゲステロン受容体に対する ³H-プロゲステロンの結合の 30% 以上の抑制を惹起させることが見いだされた。200 nM の化合物濃度におけるプロゲステロン受容体結合アッセイにおける本発明の化合物の活性範囲を表 4 に挙げる。

【0196】

【表 13】

表4 代表的化合物の阻害作用

200nMで30~59% 抑制を惹起する化合物 (登録番号)	200nMで60~79% 抑制を惹起する化合物 (登録番号)	200nMで80~100% 抑制を惹起する化合物 (登録番号)
56	58	53
64	59	54
68	60	55
70	66	57
71	67	61
75	72	62
78	73	65
79	86	69
97	96	74
98	107	76
100	113	77
101	117	80
102	121	81
104	126	82
108	144	83
114	147	84
115	157	85
116	160	87
120	164	88
127		89
128		92
129		94
130		95
131		99
132		103
133		105
135		106
136		109
137		110
138		111
139		112

10

20

30

40

【 0 1 9 7 】

【 表 1 4 】

200nMで30~59% 抑制を惹起する化合物 (登録番号)	200nMで60~79% 抑制を惹起する化合物 (登録番号)	200nMで80~100% 抑制を惹起する化合物 (登録番号)
140		
141		118
142		119
143		134
145		148
146		149
150		153
151		154
152		158
156		161
		162
		163

10

20

【0198】

本発明はその精神もしくは本質的な特徴から逸脱せずにその他の具体的な形態で表すことができる。前記の実施例は、説明によってのみ含まれる。従って、本発明の範囲は付記の特許請求の範囲によってのみ限定される。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 March 2002 (14.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/20526 A2

(51) International Patent Classification: C07D 487/08, 295/13, C07C 257/14, C07D 211/72, 207/22, 235/26, A61K 31/435, 31/445, 31/440, A61P 5/24, 15/00, 15/02, 15/12, 19/10, 35/00

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(21) International Application Number: PCT/US01/27007

(22) International Filing Date: 30 August 2001 (30.08.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 09/656,854 7 September 2000 (07.09.2000) US

(71) Applicant (for all designated States except US): BAYER CORPORATION [US/US]; 100 Bayer Corporation, Pittsburgh, PA 15205 (US).

(72) Inventors: and
(75) Inventors/Applicants (for US only): BULLOCK, William, H. [US/US]; 60 Herrmann Lane, Easton, CT 06612 (US). KLUENDER, Harold, C., E. [US/US]; 27 Academy Road, Trumbull, CT 06611 (US). COLLIBEE, William, L. [US/US]; 9 Francis Drive, Bethany, CT 06524 (US). DALLY, Robert [US/US]; 9656 Loganberry Lane, Indianapolis, IN 46256 (US). RODRIGUEZ, Martha, E. [US/US]; 3549 Larkspur Drive, Longmont, CO 80503 (US). WANG, Ming [US/US]; 32 Milford Hunt Lane, Milford, CT 06460 (US).

(74) Agents: GREENMAN, Jeffrey, M. et al.; Bayer Corporation, 400 Morgan Lane, West Haven, CT 06516 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/20526 A2

(54) Title: CYCLIC AND ACYCLIC AMIDINES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM FOR USE AS PROGESTERONE RECEPTOR BINDING AGENTS

(57) Abstract: Disclosed are cyclic and acyclic amidines, pharmaceutical compositions containing such amidines, and their use in treating or preventing progesterone receptor mediated diseases or conditions, such as osteopenia and osteoporosis.

WO 02/20526

PCT/US01/27007

**Cyclic and Acyclic Amidines and Pharmaceutical Compositions
Containing Them for use as Progesterone Receptor Binding Agents**

Field of the Invention

The invention relates to cyclic and acyclic compositions, more particularly cyclic and acyclic amidines, pharmaceutical compositions containing such amidines and their use in modulating progesterone receptor mediated processes.

Background

Steroidal and non-steroidal compounds which bind to the progesterone receptor may act as either agonists or antagonists and thereby have utility as pharmaceutical agents for treatment of a variety of medical conditions.

In particular, ligands to the progesterone receptor are known to play an important role in gynecological medicine, cancer, and prevention of osteoporosis. The natural ligand, the steroid progesterone and its synthetic analogs, are, for example, used in birth control formulations. Antagonists to progesterone are useful in treating chronic disorders such as certain forms of hormone-dependent cancer of the breast, ovaries, and endometrium, and in treating uterine fibroids. Endometriosis, a leading cause of infertility in women, is also amenable to treatment with progesterone. The steroidal progesterone analog, medroxyprogesterone, alone or in combination with estrogens, is indicated for prevention of osteoporosis, treatment of vulvar and/or vaginal atrophy, treatment of moderate to severe vasomotor symptoms associated with menopause, treatment of secondary amenorrhea, treatment of abnormal uterine bleeding due to hormonal imbalance in the absence of organic pathology, prevention of pregnancy, or as adjunctive therapy and palliative treatment of inoperable, recurrent, and metastatic endometrial or renal carcinoma (Merck Manual; Merck & Co. (1998)).

WO 02/20526

PCT/US01/27007

Mifepristone and onapristone, steroidal antagonists of progesterone, have been evaluated for use in the treatment of breast cancer, endometriosis and uterine fibroids, or as contraceptive agents. (*Clin. Obstetr. Gynecol.*, **38**(4), 921-934 (1995)).

5 Side-effects associated with steroidal compounds which bind to the progesterone receptor limit their therapeutic usefulness. Mifepristone has been reported to be not only a potent antiprogesterin, but also an antigluccorticoid and an anti-androgen. (*Exp. Opin. Ther. Patents*, **9**(6), 695 (1999); *Ann. NY Acad. Sci.*, **828**,47-58 (1997)). Such compounds, being structurally similar to natural steroid ligands, may also interact with a number of other steroid receptors, either directly or following metabolism *in vivo*.

10 Non-steroidal ligands with specificity for the progesterone receptor can now be identified by *in vitro* assays and offer the potential advantage of having less cross-reactivity to other intracellular receptors. As a result, such non-steroidal ligands would be of significant value because of the reduced likelihood of undesirable side-effects in the medical therapies described above. Therefore, there remains a need for novel ligands of
15 the progesterone receptor that are chemically accessible, possess high therapeutic specificity, and that do not cause the undesired side effects of steroidal ligands.

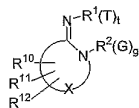
Summary of the Invention

The invention provides non-steroidal ligands with affinity for the progesterone receptor, particularly cyclic and acyclic amidine compounds, which can act as progestins
20 and/or antiprogesterins, and thereby modulate progesterone receptor mediated processes. The invention further provides pharmaceutical compositions containing such compounds. Finally, the invention provides for methods of treating a mammal for diseases or conditions caused by progesterone receptor mediated processes.

The invention relates to compounds of the formula (I)

WO 02/20526

PCT/US01/27007



(I)

wherein

R¹

5 is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O;

T

10 is selected from the group consisting of hydrogen, nitro, nitrile, alkyl of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms, and heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, or

T

15 may form, together with a carbon atom adjacent to a carbon atom to which it is attached, a fused ring of 6-9 carbon atoms and 4-14 hydrogen atoms;

t

is 1-5;

R²

20 is selected from the group consisting of alkyl of 2-10 carbon atoms, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms and containing 1-3 rings, and alkynyl of 3-10 carbon atoms;

25

WO 02/20526

PCT/US01/27007

G

is selected from the group consisting of hydrogen, nitro, nitrile, halogen, OH, OR⁴, =O, haloalkyl of 1-4 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-4 carbon atoms, alkenyl of 1-4 carbon atoms, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 3-5 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, heterocycloalkenyl of 4-6 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S, CO₂R⁴, C(O)N(R⁵)(R⁶), aryl of 6-10 carbon atoms, heteroaryl of 3-9 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S, S(O)_yR⁷, SO₃R⁷, and SO₂N(R⁵)(R⁶);

R⁴

is selected from the group consisting of alkyl of 1-4 carbon atoms, haloalkyl of 1-4 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, cycloalkyl of 3-6 carbon atoms, and halocycloalkyl of 3-6 carbon atoms;

R⁵ and R⁶

are each independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl of 1-5 carbon atoms;

R⁷

is selected from the group consisting of alkyl of 1-5 carbon atoms, SO₂F, CHO, OH, nitro, nitrile, halogen, OCF₃, N-oxide, O-C(R⁸)₂O, C(O)NHC(O), the carbon atoms being connected to adjacent positions on R, and C(O)C₆H₄, the carbonyl carbon and the ring carbon ortho to the carbonyl carbon being connected to adjacent positions on R;

R⁸

is selected from the group consisting of hydrogen, halogen and alkyl of 1-4 carbon atoms;

y

is 0-2

g

WO 02/20526

PCT/US01/27007

is 0-4, with the exception of halogen, which may be employed up to the perhalo level;

provided that when G is alkyl of 1-4 carbon atoms, alkenyl of 1-4 carbon atoms, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 3-5 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, or heterocycloalkenyl of 4-6 carbon atoms, then G optionally may bear secondary substituents of halogens up to the perhalo level; and when G is aryl or heteroaryl, then G optionally may bear secondary substituents independently selected from the group consisting of alkyl of 1-4 carbon atoms and halogen, the number of said secondary substituents being up to 3 for alkyl moieties, and up to the perhalo level for halogen;

X

forms, together with the nitrogen atom and carbon atom to which it is attached, a polycyclic ring structure of containing 3-4 rings, wherein each ring contains 3-8 carbon atoms and may optionally be substituted with one or more of alkyl of 1-6 carbon atoms or alkenyl of 2-6 carbon atoms, or

X is alkyl of 3-7 carbon atoms or alkenyl of 3-7 carbon atoms;

R^{10} , R^{11} and R^{12}

(i) are each independently selected from the group consisting of hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, and alkynyl of 3-10 carbon atoms, or

(ii) R^{10} and R^{11} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, and alkynyl of 3-10 carbon atoms and R^{12} forms, together with the carbon atom to which it is attached, a spiro ring of 3-6 carbon atoms, or

WO 02/20526

PCT/US01/27007

(iii) R^{10} and R^{11} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, and alkynyl of 3-10 carbon atoms and R^{12} forms, together with the carbon atom adjacent to the carbon atom to which it is attached, a fused ring of 3-7 carbon atoms and 4-14 hydrogen atoms, or

(iv) R^{10} and R^{11} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, and alkynyl of 3-10 carbon atoms and R^{12} forms, together with the carbon atom that is 2-4 carbon atoms away from the carbon atom to which it is attached, a fused ring of 3-7 carbon atoms and 4-14 hydrogen atoms;

with the proviso that when X is alkyl of 3-4 carbon atoms and R^{10} , R^{11} and R^{12} are all hydrogen:

t is 2-5;

at least one of T is 4-nitro or 4-nitrile and at least one other T is 2-alkyl, 2-halogen or 2-trifluoromethyl;

and R^1 is phenyl;

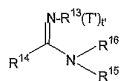
and with the further proviso that when X is alkyl of 3-7 carbon atoms or alkenyl of 3-7 carbon atoms and R^{10} , R^{11} and R^{12} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, and alkynyl of 3-10 carbon atoms, then at least one of T is nitro, nitrile, trifluoromethyl or halogen;

WO 02/20526

PCT/US01/27007

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

The invention further relates to compounds of the formula (II)



(II)

5

wherein

R^{13}

is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms and 4-pyridyl;

10

R^{14}

is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms, with the proviso that said cycloalkenyl is mono-cyclic, and R^{17} - R^{18} ;

15

T'

is selected from the group consisting of hydrogen, nitro, nitrile, alkyl of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms, and heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, with the proviso that when R^{13} is aryl of 6-12 carbon atoms, at least one of T' is nitro, nitrile, trifluoromethyl or halogen, or

20

WO 02/20526

PCT/US01/27007

T'

may form, together with a carbon atom adjacent to a carbon atom to which it is attached, a fused ring of 6-9 carbon atoms and 4-14 hydrogen atoms;

t'

5 is 1-5;

R¹⁷

is selected from the group consisting of alkyl of 1-10 carbon atoms and alkenyl of 2-10 carbon atoms;

R¹⁸

10 is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, and cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms;

15 R¹⁵ and R¹⁶

(i) are each independently selected from the group consisting of hydrogen, aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms, and R¹⁹-R²⁰, such that the total of atoms in R¹⁴, R¹⁵ and R¹⁶ is greater than or equal to 9, or

25 (ii) are joined to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5-8 membered ring containing 4-7 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, which ring may optionally be substituted with R²¹ and R²², with the proviso that when R¹⁵ and R¹⁶ form a morpholine ring together with the

WO 02/20526

PCT/US01/27007

nitrogen atom to which they are attached, said morpholine ring is substituted with at least one of R²¹ and R²²;

R¹⁹

5 is selected from the group consisting of alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms, and alkynyl of 3-10 carbon atoms;

R²⁰

10 is selected from the group consisting of hydrogen, aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms, and R²³-R²⁴, with the proviso that when R²⁰ is phenyl, only one of R¹⁵ and R¹⁶ can be R¹⁹-R²⁰;

R²³

15 is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O;

20 R²⁴

is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, nitrile, nitro, alkyl of 1-10 carbon atoms, and haloalkyl of 1-6 carbon atoms and 1-3 halo atoms;

R²¹ and R²²

25 (i) are each independently selected from the group consisting of hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, and benzimidazolinone, or

WO 02/20526

PCT/US01/27007

- (ii) each independently forms, together with the carbon atom adjacent to the carbon atom to which it is attached, a fused ring of 3-6 carbon atoms and 4-10 hydrogen atoms, or
- 5 (iii) R²¹ is selected from the group consisting hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, and benzimidazolinone and R²² forms, together with the carbon atom adjacent to the carbon atom to which it is attached, a fused
- 10 ring of 3-6 carbon atoms and 4-10 hydrogen atoms;
- and pharmaceutically acceptable salts thereof.

The invention further relates to pharmaceutical compositions containing any of the above-described compounds of formula (I) or (II) and a pharmaceutically acceptable carrier.

- 15 The invention also provides methods for treating a disease or condition in a mammal, wherein the effect to be achieved is:

- A1) enhancement of bone formation in bone weakening diseases for the treatment or prevention of osteopenia or osteoporosis;
- A2) enhancement of fracture healing;
- 20 B1) use as a female contraceptives agent;
- B2) prevention of endometrial implantation;
- B3) induction of labor;
- B4) treatment of luteal deficiency;
- B5) enhanced recognition and maintenance of pregnancy;
- 25 B6) counteracting of preeclampsia, eclampsia of pregnancy, and preterm labor;
- B7) treatment of infertility, including promotion of spermatogenesis, induction of the acrosome reaction, maturation of oocytes, or in vitro fertilization of oocytes;
- C1) treatment of dysmenorrhea;

WO 02/20526

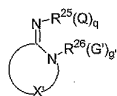
PCT/US01/27007

- C2) treatment of dysfunctional uterine bleeding;
- C3) treatment of ovarian hyperandrogenism;
- C4) treatment of ovarian hyperaldosteronism;
- 5 C5) alleviation of premenstrual syndrome and of premenstrual tension;
- C6) alleviation of perimenstrual behavior disorders;
- C7) treatment of climacteric disturbance, including menopause transition, mood changes, sleep disturbance, and vaginal dryness;
- C8) enhancement of female sexual receptivity and male sexual receptivity;
- C9) treatment of post menopausal urinary incontinence;
- 10 C10) improvement of sensory and motor functions;
- C11) improvement of short term memory;
- C12) alleviation of postpartum depression;
- C13) treatment of genital atrophy;
- C14) prevention of postsurgical adhesion formation;
- 15 C15) regulation of uterine immune function;
- C16) prevention of myocardial infarction;
- D1) hormone replacement;
- E1) treatment of cancers, including hormone mediated cancers, such as breast cancer, uterine cancer, ovarian cancer, and endometrial cancer;
- 20 E2) treatment of endometriosis;
- E3) treatment of uterine fibroids;
- F1) treatment of hirsutism;
- F2) inhibition of hair growth;
- G1) activity as a male contraceptive;
- 25 G2) activity as an abortifacient; and
- H1) promotion of myelin repair.

A method of the invention therefore provides for administering to a mammal an effective amount of a compound of the formula (III)

WO 02/20526

PCT/US01/27007



(III)

wherein

5

 R^{25}

is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O;

Q

10

is selected from the group consisting of hydrogen, nitro, nitrile, alkyl of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms, and heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, or

15

Q

may form, together with a carbon atom adjacent to a carbon atom to which it is attached, a fused ring of 6-9 carbon atoms and 4-14 hydrogen atoms;

q

is 0-5;

20

 R^{26}

is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl of 1-10 carbon atoms, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O,

WO 02/20526

PCT/US01/27007

alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms and containing 1-3 rings, and alkynyl of 3-10 carbon atoms;

G'

5 is selected from the group consisting of hydrogen, nitro, nitrile, halogen, OH, OR²⁷, =O, haloalkyl of 1-4 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-4 carbon atoms, alkenyl of 1-4 carbon atoms, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 3-5 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, heterocycloalkenyl of 4-6 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S, CO₂R²⁷, C(O)N(R²⁸)(R²⁹), aryl of 6-10 carbon atoms, heteroaryl of 3-9 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S, S(O)_yR³⁰, SO₃R³⁰, and SO₂N(R²⁸)(R²⁹);

R²⁷

15 is selected from the group consisting of alkyl of 1-4 carbon atoms, haloalkyl of 1-4 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, cycloalkyl of 3-6 carbon atoms, and halocycloalkyl of 3-6 carbon atoms;

R²⁸ and R²⁹

20 are each independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl of 1-5 carbon atoms;

R³⁰

25 is selected from the group consisting of alkyl of 1-5 carbon atoms, SO₂F, CHO, OH, nitro, nitrile, halogen, OCF₃, N-oxide, O-C(R³¹)₂O, C(O)NHC(O), the carbon atoms being connected to adjacent positions on R, and C(O)C₆H₄, the carbonyl carbon and the ring carbon ortho to the carbonyl carbon being connected to adjacent positions on R;

R³¹

is selected from the group consisting of hydrogen, halogen and alkyl of 1-4 carbon atoms;

WO 02/20526

PCT/US01/27007

y

is 0-2

g'

is 0-4, with the exception of halogen, which may be employed up to the perhalo level;

5

provided that when G is alkyl of 1-4 carbon atoms, alkenyl of 1-4 carbon atoms, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 3-5 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, or heterocycloalkenyl of 4-6 carbon atoms, then G optionally may bear secondary substituents of halogen up to the perhalo level; and when G is aryl or heteroaryl, then G optionally may bear secondary substituents independently selected from the group consisting of alkyl of 1-4 carbon atoms and halogen, the number of said secondary substituents being up to 3 for alkyl moieties, and up to the perhalo level for halogen;

10

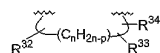
15

X'

forms, together with the nitrogen atom and carbon atom to which it is attached, a polycyclic ring structure of containing 3-4 rings, wherein each ring contains 3-8 carbon atoms and may optionally be substituted with one or more of alkyl of 1-6 carbon atoms or alkenyl of 2-6 carbon atoms, or

20

X' is



wherein binding is achieved via the terminal carbon atoms;

n

25

is 3-7;

p

WO 02/20526

PCT/US01/27007

is 0-7;

 R^{32} , R^{33} and R^{34}

- 5 (i) are each independently selected from the group consisting of hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, and alkynyl of 3-10 carbon atoms, or
- 10 (ii) R^{32} and R^{33} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, and alkynyl of 3-10 carbon atoms and R^{34} forms, together with the carbon atom to which it is attached, a spiro ring of 3-6 carbon atoms, or
- 15 (iii) R^{32} and R^{33} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, and alkynyl of 3-10 carbon atoms and R^{34} forms, together with the carbon atom adjacent to the carbon atom to which it is attached, a fused ring of 3-7 carbon atoms and 4-14 hydrogen atoms, or
- 20 (iv) R^{32} and R^{33} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, and alkynyl of 3-10 carbon atoms and R^{34} forms, together with the carbon atom that is 2-4 carbon atoms away from the carbon atom to which it is attached, a fused ring of 3-7 carbon atoms and 4-14 hydrogen atoms;
- 25
- 30

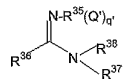
WO 02/20526

PCT/US01/27007

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

A method of the invention further provides for the treatment or prevention of a progesterone receptor mediated disease or condition by administering to a mammal an effective amount of a compound of the formula (IV)

5



(IV)

wherein

R³⁵

10 is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O;

R³⁶

15 is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms, and R³⁹-R⁴⁰;

20

Q'

is selected from the group consisting of hydrogen, nitro, nitrile, alkyl of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms, and heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, or

25

Q'

WO 02/20526

PCT/US01/27007

may form, together with a carbon atom adjacent to a carbon atom to which it is attached, a fused ring of 6-9 carbon atoms and 4-14 hydrogen atoms;

q'

is 0-5;

5

R³⁹

is selected from the group consisting of alkyl of 1-10 carbon atoms and alkenyl of 2-10 carbon atoms;

R⁴⁰

10

is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, and cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms;

R³⁷ and R³⁸

15

(i) are each independently selected from the group consisting of hydrogen, aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms, and R⁴¹-R⁴², such that the total of atoms in R³⁶, R³⁷ and R³⁸ is greater than or equal to 9, or

20

(ii) are joined to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5-8 membered ring containing 4-7 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, which ring may optionally be substituted with R⁴¹ and R⁴²;

25

R⁴¹

WO 02/20526

PCT/US01/27007

is selected from the group consisting of alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms, and alkynyl of 3-10 carbon atoms;

5 R^{42}

is selected from the group consisting of hydrogen, aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms, and R^{45} - R^{46} ;

10 R^{43}

is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O;

15

R^{46}

is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, nitrile, nitro, alkyl of 1-10 carbon atoms, and haloalkyl of 1-6 carbon atoms and 1-3 halo atoms;

R^{43} and R^{44}

- 20 (i) are each independently selected from the group consisting of hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, and benzimidazolinone, or
- 25 (ii) each independently forms, together with the carbon atom adjacent to the carbon atom to which it is attached, a fused ring of 3-6 carbon atoms and 4-10 hydrogen atoms, or

WO 02/20526

PCT/US01/27007

- (iii) R⁴³ is selected from the group consisting hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, and benzimidazolinone and R⁴⁴ forms, together with the carbon atom adjacent to the carbon atom to which it is attached, a fused ring of 3-6 carbon atoms and 4-10 hydrogen atoms;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

- The present invention therefore provides non-steroidal compounds, pharmaceutical compositions containing such compounds and methods for the treatment or prevention of progesterone receptor mediated diseases and conditions. Compounds, compositions and methods of the present invention therefore are useful in treatment of progesterone receptor mediated diseases and conditions without the concomitant undesired side-effects associated with known treatments that use steroid compounds. These and other aspects of the invention will be more apparent from the following description and claims.

Detailed Description of the Invention

- The invention provides novel, non-steroidal compounds, namely cyclic and acyclic amidines, pharmaceutical compositions containing such compounds, and their use for the treatment or prevention of progesterone receptor mediated diseases or conditions. The invention further provides methods of treating or preventing progesterone receptor mediated diseases or conditions in mammals, such as humans, by administration of a non-steroidal compound according to any one of formulas I-IV, each of which has been broadly described above in the summary.

- In preferred embodiments of the compounds of the general formula I:

R¹ is aryl of 6-12 carbon atoms and is more preferably phenyl,

WO 02/20526

PCT/US01/27007

- R² is alkyl of 2-10 carbon atoms, alkenyl of 2-10 carbon atoms or cycloalkyl of 3-12 carbon atoms,
- G is hydrogen,
- g is the number of substituents G and is 0-4,
- 5 T is a substituent on R¹ and is selected from nitro, nitrile, trifluoromethyl and halogen,
- t is the number of substituents T and is 1 or 2,
- X is alkyl of 3-7 carbon atoms or alkenyl of 3-7 carbon atoms, or X is a polycyclic ring structure of 3-4 rings, and
- 10 R¹⁰, R¹¹ and R¹² are independently selected from hydrogen and alkyl of 1-10 carbon atoms.

As used herein, the term "aryl" includes aromatic ring structures that are substituents on another atom. These aryls may also be substituted with substituents, such as nitrile, nitro, halogen, haloalkyl, *etc.* Non-limiting examples of aryls include phenyl, naphthyl, *etc.* Likewise, the term "heteroaryl" as used herein includes aromatic ring structures containing between one and three heteroatoms, such as O, N and S, that are substituents on another atom. These heteroaryls may also be substituted with substituents, such as nitrile, nitro, halogen, haloalkyl, *etc.* Non-limiting examples of heteroaryls include pyridyl, furyl, quinolyl, *etc.*

15

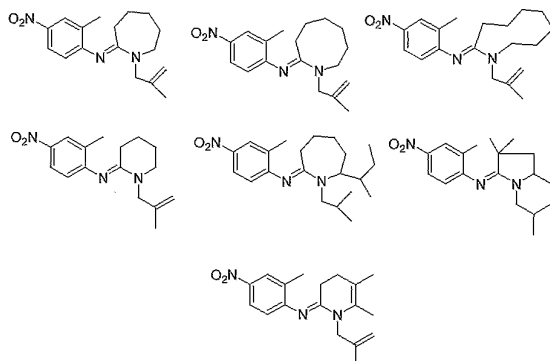
In preferred compounds of formula I, X may either be an alkyl or alkenyl chain or it may combine with the nitrogen and carbon atoms to which it is attached to form a polycyclic ring structure having 3 or 4 rings. As used herein the term "alkyl" includes straight-chain or branched alkyls of between 1 and 10 carbon atoms. The term "alkenyl" includes straight-chain or branched alkenyls of between 2 and 10 carbon atoms. As used herein the term "alkynyl" includes straight-chain or branched alkynyls of between 2 and 10 carbon atoms. Preferred compounds of formula I in which X is alkyl or alkenyl include:

20

25

WO 02/20526

PCT/US01/27007

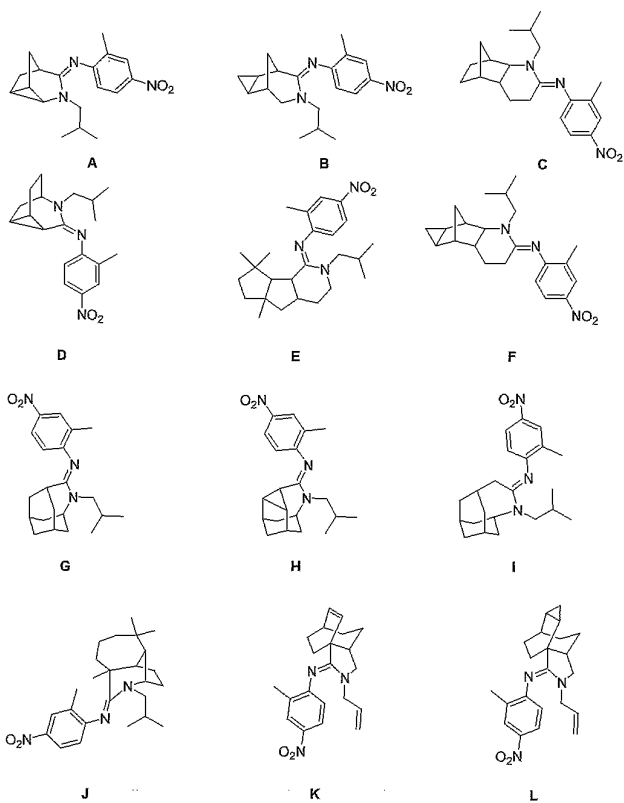


More preferred compounds of the invention include those in which R¹ is phenyl. Also preferred are those compounds for which the substituent T is at the *para* position on the phenyl ring.

- 5 The polycyclic ring structures containing 3 or 4 rings in compositions of the invention have rings which each contain between 3 and 8 carbon atoms and a total of 8-20 carbons. These rings may each be optionally substituted with 1-3 alkyl groups of 1-6 carbon atoms and/or 1-3 alkenyl groups of 2-6 carbon atoms. Examples of polycyclic ring structures in compositions of the invention include but are not limited to the
- 10 following:

WO 02/20526

PCT/US01/27007



5 All of the above-listed compounds A-L can be prepared from the ketone, as illustrated in Flow Diagram IX below. For example, compound A (3-aza-4-[aza(2-methyl-4-nitrophenyl)methylene]-3-(2-methylpropyl)tricyclo[3.2.1.0^{2,7}]octane) can

WO 02/20526

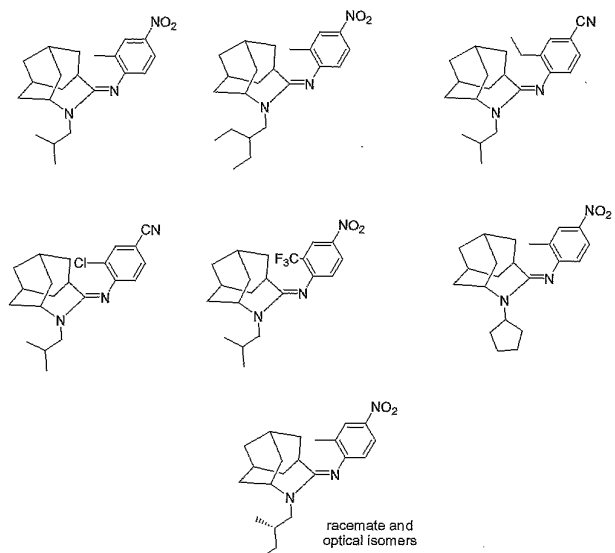
PCT/US01/27007

be prepared from the amide 3-azatricyclo[3.2.1.0<2,7>]octan-4-one; *Magn. Reson. Chem.* **1987**, 25, 443. Compound **B** (7-aza-6-[aza(2-methyl-4-nitrophenyl)methylene]-7-(2-methylpropyl)tricyclo[3.3.1.0<2,4>]nonane) can be prepared from the ketone tricyclo[3.2.1.0<2,4>]octan-6-one; *J. Organomet. Chem.* **1985**, 281, 397. Compound **C** (3-aza-4-[aza(2-methyl-4-nitrophenyl)methylene]-3-(2-methylpropyl)tricyclo[6.2.1.0<2,7>]undecane) can be prepared from the amide 3-azatricyclo[6.2.1.0<2,7>]undecan-4-one; German Patent DE 3,242,151 (1984). Compound **D** (4-aza-3-[aza(2-methyl-4-nitrophenyl)methylene]-4-(2-methylpropyl)tricyclo[3.3.1.0<2,8>]nonane) can be prepared from the amide 4-azatricyclo[3.3.1.0<2,8>]nonan-3-one; *Magn. Reson. Chem.* **1987**, 25, 443. Compound **E** (11-aza-12-[aza(2-methyl-4-nitrophenyl)methylene]-3,3,6-trimethyl-11-(2-methylpropyl)tricyclo[6.4.0.0<2,6>]dodecane) can be prepared from the ketone decahydro-4,4,6a-trimethyl-3*H*-cyclopenta[*a*]pentalen-3-one; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 7500. Compound **G** (4-aza-5-[aza(2-methyl-4-nitrophenyl)methylene]-4-(2-methylpropyl)tricyclo[4.3.1.1<3,8>]undecane) can be prepared from the commercially available amide 5-azatricyclo[4.3.1.1<3,8>]undecan-4-one. Compound **H** (6-aza-5-[aza(2-methyl-4-nitrophenyl)methylene]-6-(2-methylpropyl)tetracyclo[5.3.1.0<2,4>.0<3,9>]undecane) can be prepared from the ketone octahydro-2,4-methano-3*H*-cycloprop[*cd*]inden-3-one; *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1079. Compound **I** (4-aza-5-[aza(2-methyl-4-nitrophenyl)methylene]-4-(2-methylpropyl)tricyclo[5.3.1.1<3,9>]dodecane) can be prepared from the amide 4-azatricyclo[5.3.1.1<3,9>]dodecan-5-one; *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 3961. Compound **J** (9-aza-8-[aza(2-methyl-4-nitrophenyl)methylene]-3,3,7-trimethyl-9-(2-methylpropyl)tricyclo[5.5.0.0<2,10>]dodecane) can be prepared from the amide 9-aza-3,3,7-trimethyltricyclo[5.5.0.0<2,10>]dodecan-8-one; *Indian J. Chem.* **1972**, 10, 315. Compound **K** (3-aza-2-[aza(2-methyl-4-nitrophenyl)methylene]-3-prop-2-enyltricyclo[6.2.2.0<1,5>]dodec-9-ene) can be prepared from the amide 3-aza-3-prop-2-enyltricyclo[6.2.2.0<1,5>]dodec-9-en-2-one; *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4517.

Examples of preferred compounds of formula I in which X is a polycyclic ring structure of 3-4 rings include:

WO 02/20526

PCT/US01/27007



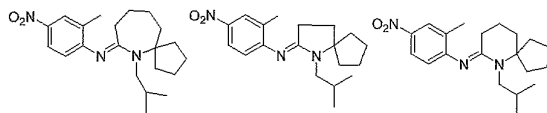
In other embodiments of the compounds of formula I:

- 5 1) any one of R^{10} , R^{11} and R^{12} forms a spiro ring together with the carbon atom to which it is attached. The spiro ring contains between 3 and 6 carbon atoms.

Examples of preferred compounds where one of R^{10} , R^{11} and R^{12} forms a spiro ring include:

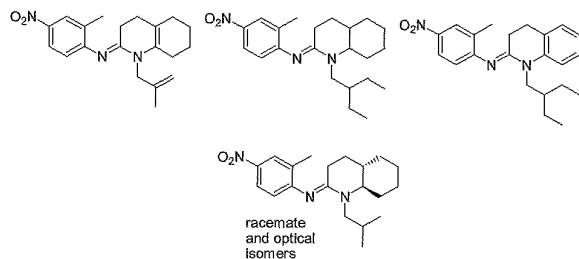
WO 02/20526

PCT/US01/27007



- 2) any one of R^{10} , R^{11} and R^{12} forms a fused ring together with the ring containing X. The ring may form together with the carbon atom adjacent to the one to which R^{10} , R^{11} or R^{12} is attached or it may form together with the carbon atoms that is 2-4 carbon atoms away from the carbon atom to which R^{10} , R^{11} or R^{12} is attached.

Examples of preferred compounds where R^{10} , R^{11} and R^{12} form fused rings with the ring containing X include:

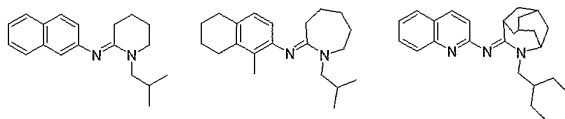


T forms a fused ring with R^1 . In this embodiment the substituent T on R^1 forms a fused ring with the carbon atom adjacent to the carbon atom to which it is attached.

Examples of compounds where T forms a fused ring with R^1 include:

WO 02/20526

PCT/US01/27007



In still other embodiments of the compounds of the general formula I, the number of substituents T on R¹ (t) is between 2 and 5 when R¹⁰, R¹¹ and R¹² all are hydrogen.

Furthermore, in preferred embodiments of the invention, at least one of T is nitro, nitrile,
5 halogen or haloalkyl.

In preferred embodiments of the compounds of the general formula II:

R¹³ is aryl of 6-12 carbon atoms and is more preferably phenyl;

R¹⁴ is alkyl of 2-10 carbon atoms or cycloalkyl of 3-12 carbon atoms;

T' is a substituent on R¹³ and is selected from nitro, nitrile, trifluoromethyl and
10 halogen;

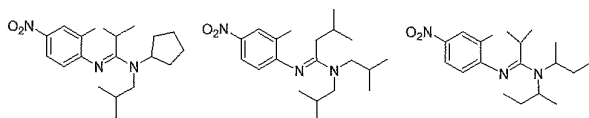
t' is the number of substituents T' and is between 1 and 3; and

R¹⁵ and R¹⁶ are either independently selected from alkyl of 2-10 carbon atoms and
cycloalkyl of 3-6 carbon atoms or, together with the nitrogen atom to which they
are attached, form a 5-8 membered ring of 4-7 carbon atoms and 1-2 heteroatoms,
15 such as N, S and O.

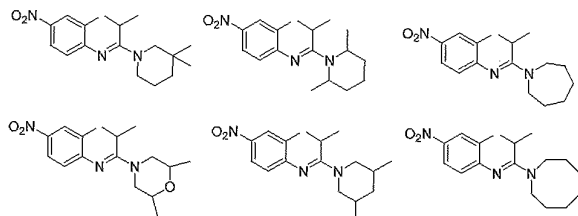
For preferred compounds of formula II in which R¹⁵ and R¹⁶ are either alkyl of 2-
10 carbon atoms or cycloalkyl of 3-6 carbon atoms, the sum of non-hydrogen atoms in
R¹⁴, R¹⁵ and R¹⁶ is greater than or equal to 9. Examples of preferred compounds of
formula II in which R¹⁵ and R¹⁶ are either alkyl of 2-10 carbon atoms or cycloalkyl of 3-6
20 carbon atoms include:

WO 02/20526

PCT/US01/27007



5 Examples of preferred compounds of formula II in which R¹⁵ and R¹⁶ joined to form a 5-8 membered ring together with the nitrogen atom to which they are attached include:



10 Compounds of formulas I-IV may be useful in the treatment or prevention of progesterone receptor mediated diseases or conditions. An agent which binds to the progesterone receptor may be employed for a wide variety of indications, including those shown in the lettered paragraphs below:

- 15 A1) to enhance bone formation in bone weakening diseases, for the prevention of and/or treatment of osteopenia or osteoporosis (Manzi, et al., *J. Soc. Gynecol. Invest.*, 1, 302 (1994); Scheven, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 186, 54 (1992); Verhaar, et al., *Bone*, 15, 307 (1994); Ontjes, In "Calcium and Phosphorus in Health Diseases", Anderson and Garner (Eds.), CRC Press, 207 (1996); Scheven et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 186, 54 (1992)) including corticosteroid-induced osteoporosis (Picardo, et al., *Drug Safety* 15, 347 (1996)), postmenopausal osteoporosis, or Paget's disease;

WO 02/20526

PCT/US01/27007

- A2) as an agent to enhance fracture healing;
- B1) as a female contraceptives agent, (Cadepond et al., *Annu. Rev. Med.*, 48, 129 (1997); Heikinheimo *Clin. Pharmacokinet.*, 33, 7 (1997); Li et al., *Adv. Contracept.*, 11, 285 (1995); Spitz et al., *Adv. Contracept.*, 8, 1 (1992); Spitz et al., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 36, 47 (1996));
- 5 B2) for prevention of endometrial implantation (Cadepond et al., *Annu. Rev. Med.*, 48, 129 (1997));
- B3) for the induction of labor (Heikinheimo *Clin. Pharmacokinet.*, 33, 7 (1997); Karalis et al., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 771, 551 (1995)), including the case of
- 10 focus mortus (Heikinheimo, *Clin. Pharmacokinet.*, 33, 7 (1997); Cadepond et al., *Annu. Rev. Med.*, 48, 129 (1997));
- B4) for treatment of luteal deficiency (Pretzsh et al., *Zentralbl. Gynaekol.*, 119 (Suppl. 2), 25 (1997); Bezer et al., In "Molecular and Cellular Aspects of Periimplantation Processes", Dey (Ed.), Springer-Verlag, p. 27 (1995));
- 15 B5) to enhance recognition and maintenance of pregnancy (Bezer et al., In "Molecular and Cellular Aspects of Periimplantation Processes", Dey (Ed.), Springer-Verlag, p. 27 (1995));
- B6) for counteracting preeclampsia, eclampsia of pregnancy and preterm labor (Yallampalli et al., WO 97/34,922);
- 20 B7) for the treatment of infertility, including promotion of spermatogenesis, the induction of the acrosome reaction, oocyte maturation, and in vitro fertilization of oocytes (Baldi et al., *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 53, 199 (1995); Baldi et al., *Trends Endocrinol. Metab.*, 6, 198 (1995); Blackwell et al., *Colloq. INSERM*, 236, 165 (1995); Blackmore et al., *Cell. Signalling*, 5, 531 (1993); Cork et al., *Zygote*, 2, 289 (1994); Meizel, *Biol. Reprod.*, 56, 569 (1997));
- 25 C1) for treatment of dysmenorrhea (Coll Capdevila et al., *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*, 2, 229 (1997); Adashi et al., *Keio J. Med.*, 44, 124 (1995));

WO 02/20526

PCT/US01/27007

- C2) for treatment of dysfunctional uterine bleeding (Coll Capdevila et al., Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care, 2, 229 (1997); Adashi et al., Keio J. Med., 44, 124 (1995));
- 5 C3) for treatment of ovarian hyperandrogenism (Schaison et al., Androg. Excess Disord. Women, 715 (1997));
- C4) for treatment of ovarian hyperaldosteronism (Adashi et al., Keio J. Med., 44, 124 (1995));
- 10 C5) for treatment of premenstrual syndrome and/or premenstrual tension (Mortola, Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes, 2, 483 (1995)); Adashi et al., Keio J. Med., 44, 124 (1995));
- C6) for treatment of perimenstrual behavior disorders (Constant et al., Hormone Res., 40, 141 (1993));
- 15 C7) for treatment of climacteric disturbance, i.e. menopause transition (Adashi et al., Keio J. Med., 44, 124 (1995)) including hot flushes (Sarrel, Int. J. Fertil. Women's Med., 42, 78 (1997); Bäckström et al., Ciba Found. Symp., 121, 171 (1995)), mood changes (Bäckström et al., Ciba Found. Symp., 121, 171 (1995)), sleep disturbance (Sarrel, Int. J. Fertil. Women's Med., 42, 78 (1997)) and vaginal dryness (Sarrel, Int. J. Fertil. Women's Med., 42, 78 (1997));
- 20 C8) for enhancement of female sexual receptivity (Dei et al., Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care, 2(4), 253 (1997); McCarthy et al., Trends Endocrinol. Metab., 7, 327-333 (1996); Mani et al., Horm. Behav., 31, 244 (1997)) and male sexual receptivity (Johnson et al., In "Essential Reproduction, 2nd ed., Blackwell Scientific Pub., London p177 (1984));
- 25 C9) for treatment of post menopausal urinary incontinence (Mäkinen et al., Maturitas, 22, 233 (1995); Batra et al., J. Urology, 138, 1301 (1987));
- C10) to improve sensory and motor functions (Bäckström et al., Ciba Found. Symp., 121, 171 (1995));

WO 02/20526

PCT/US01/27007

- C11) to improve short term memory (Bäckström et al., Ciba Found. Symp., 121, 171 (1995));
- C12) for treatment of postpartum depression (Dalton, Practitioner, 229, 507 (1985));
- C13) for treatment of genital atrophy (Sarrel, Int. J. Fertil. Women's Med., 42, 78
5 (1997));
- C14) for prevention of postsurgical adhesion formation (Ustun, Gynecol. Obstet. Invest., 46, 202 (1998));
- C15) for regulation of uterine immune function (Hansen et al., J. Reprod. Fertil., 49(Suppl.), 69 (1995));
- 10 C16) for prevention of myocardial infarction (Sarrel, Int. J. Fertil. Women's Med., 42, 78 (1997));
- D1) for hormone replacement therapy (Casper et al., J. Soc. Gynecol. Invest., 3, 225 (1996));
- E1) for treatment of cancers, including hormone mediated cancers, such as breast
15 cancer (Cadepond et al., Annu. Rev. Med., 48, 129 (1997); Pike et al., Endocr.-Relat. Cancer, 4, 125 (1997)), uterine cancer (Heikinheimo Clin. Pharmacokinet., 33, 7 (1997)), ovarian cancer (Pike et al., Endocr.-Relat. Cancer, 4, 125 (1997); Hughes, WO 98/10,771), and endometrial cancer (Satyaswaroop, Contrib. Oncol., 50, 258 (1995); Pike et al., Endocr.-Relat. Cancer, 4, 125 (1997));
- 20 E2) for treatment of endometriosis (Cadepond et al., Annu. Rev. Med., 48, 129 (1997); Heikinheimo, Clin. Pharmacokinet., 33, 7 (1997); Edmonds, Br. J. Obstet. Gynaecol., 103 (Suppl. 14), 10 (1996); Adashi et al., Keio J. Med., 44, 124 (1995));
- E3) for treatment of uterine fibroids (Cadepond et al., Annu. Rev. Med., 48, 129
25 (1997); Adashi et al., Keio J. Med., 44, 124 (1995));

WO 02/20526

PCT/US01/27007

- F1) for treatment of hirsutism (Orentreich et al., US 4684635; Azziz et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 80, 3406 (1995));
- F2) for inhibition of hair growth (Houssay et al., Acta Physiol. Latinoam., 28, 11 (1978));
- 5 G1) as a male contraceptive (Hargreave et al., Int. Congr., Symp. Semin. Ser., 12, 99 (1997); Meriggiola et al., J. Androl., 18, 240 (1997));
- G2) as an abortifacient (Michna et al., Pharm. Ztg., 141, 11 (1996)); and
- H1) for the promotion of myelin repair (Baulieu et al., Cell. Mol. Neurobiol., 16, 143 (1996); Baulieu et al., Mult. Scler., 3, 105 (1997); Schumaker et al., Dev. Neurosci., 18, 6 (1996); Koenig et al., Science, 268, 1500 (1995)).
- 10

Compounds of formulas I-IV are preferably used in the treatment or prevention of osteopenia, osteoporosis, or bone fracture, or are used as female contraceptive agents or as agents for hormone replacement.

- Currently, progesterone or progestins alone or in combination with estrogens are
- 15 clinically indicated: for contraception (Merck Manual; Merck & Co. (1992)); for treatment of gastrointestinal bleeding due to arteriovenous malformations (Merck Manual; Merck & Co. (1992)); for treatment of recurrent metatarsal stress fractures complicated by oligomenorrhea or amenorrhea (Merck Manual; Merck & Co. (1992)); for treatment of premenstrual syndrome (PMS, premenstrual tension; Merck Manual; Merck
- 20 & Co. (1992)); for postmenopausal hormone replacement therapy (Merck Manual; Merck & Co. (1992)); for treatment of hot flashes and subsequent insomnia and fatigue during menopause (Merck Manual; Merck & Co. (1992)); for treatment of dysfunctional uterine bleeding when pregnancy is not desired (Merck Manual; Merck & Co. (1992)); and for suppression of endometriosis (Merck Manual; Merck & Co. (1992)), breast cancer
- 25 (Merck Manual; Merck & Co. (1992)), endometrial cancer (Merck Manual; Merck & Co. (1992)), or luteal insufficiency (Merck Manual; Merck & Co. (1992)). For example, medroxyprogesterone, a progestin, alone or in combination with estrogens is indicated for prevention of osteoporosis, treatment of vulvar and/or vaginal atrophy, treatment of

WO 02/20526

PCT/US01/27007

moderate to severe vasomotor symptoms associated with menopause, treatment of secondary amenorrhea, treatment of abnormal uterine bleeding due to hormonal imbalance in the absence of organic pathology, prevention of pregnancy, or as adjunctive therapy and palliative treatment of inoperable, recurrent, and metastatic endometrial or renal carcinoma (Merck Manual; Merck & Co. (1998)).

The present invention also includes pharmaceutically acceptable salts of the compounds of Formulas I-IV. Suitable pharmaceutically acceptable salts are well known to those skilled in the art and include basic salts of inorganic and organic acids, such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphoric acid, methanesulphonic acid, trifluoromethanesulfonic acid, sulphonic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, malic acid, tartaric acid, citric acid, lactic acid, oxalic acid, succinic acid, fumaric acid, maleic acid, benzoic acid, salicylic acid, phenylacetic acid, and mandelic acid. In addition, pharmaceutically acceptable salts include acid salts of inorganic bases, such as salts containing alkaline cations (*e.g.*, Li^+ , Na^+ or K^+), alkaline earth cations (*e.g.*, Mg^{+2} , Ca^{+2} or Ba^{+2}), the ammonium cation, as well as acid salts of organic bases, including aliphatic and aromatic substituted ammonium, and quaternary ammonium cations such as those arising from protonation or peralkylation of triethylamine, *N,N*-diethylamine, *N,N*-dicyclohexylamine, pyridine, *N,N*-dimethylaminopyridine (DMAP), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU).

A number of the compounds of Formulas I-IV possess asymmetric carbons and can therefore exist in racemic and optically active forms. Methods of separation of enantiomeric and diastereomeric mixtures are well known to the skilled in the art. The present invention encompasses any racemic or optically active forms of compounds described in Formula I or Formula II which possess progesterone receptor binding activity or the use of any racemic or optically active forms of compounds described in Formulas I-IV for the treatment or prevention of progesterone receptor mediated diseases or conditions.

WO 02/20526

PCT/US01/27007

The therapeutic agents of the invention may be employed alone or concurrently with other therapies. For example, when employed as in A1 or A2, the agent may be used in combination with a calcium source, vitamin D or analogues of vitamin D, and/or antiresorptive therapies such as estrogen replacement therapy, treatment with a fluoride source, treatment with calcitonin or a calcitonin analogue, or treatment with a bisphosphonate such as alendronate. When employed as in B1 through B7, the agent may be used with therapies such as estrogen replacement therapy. When employed as in C1 through C16, E1 through E3, or F1 or F2, the agent may be used concurrently with therapies such as estrogen replacement therapy and/or a gonadotropin-releasing hormone agonist. When employed as in G1 or G2, the agent may be used concurrently with therapies such as an androgen.

The method of the invention is intended to be employed for treatment of progesterone receptor mediated diseases or conditions in both humans and other mammals.

The compounds may be administered orally, dermally, parenterally, by injection, by inhalation or spray, or sublingually, rectally or vaginally in dosage unit formulations. The term 'administered by injection' includes intravenous, intraarticular, intramuscular, subcutaneous and parenteral injections, as well as use of infusion techniques. Dermal administration may include topical application or transdermal administration. One or more compounds may be present in association with one or more non-toxic pharmaceutically acceptable carriers and, if desired, other active ingredients.

Compositions intended for oral use may be prepared according to any suitable method known to the art for the manufacture of pharmaceutical compositions. Such compositions may contain one or more agents selected from the group consisting of diluents, sweetening agents, flavoring agents, coloring agents and preserving agents in order to provide palatable preparations.

Tablets contain the active ingredient in admixture with non-toxic pharmaceutically acceptable excipients which are suitable for the manufacture of tablets. These excipients may be, for example, inert diluents, such as calcium carbonate, sodium

WO 02/20526

PCT/US01/27007

carbonate, lactose, calcium phosphate or sodium phosphate; granulating and disintegrating agents, for example, corn starch, or alginic acid; and binding agents, for example magnesium stearate, stearic acid or talc. The tablets may be uncoated or they may be coated by known techniques to delay disintegration and adsorption in the
5 gastrointestinal tract and thereby provide a sustained action over a longer period. For example, a time delay material such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate may be employed. These compounds may also be prepared in solid, rapidly released form.

Formulations for oral use may also be presented as hard gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate,
10 calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with water or an oil medium, for example peanut oil, liquid paraffin or olive oil.

Aqueous suspensions containing the active materials in admixture with excipients suitable for the manufacture of aqueous suspensions may also be used. Such excipients are suspending agents, for example sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose,
15 hydroxypropyl-methylcellulose, sodium alginate, polyvinylpyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia; dispersing or wetting agents may be a naturally-occurring phosphatide, for example, lecithin, or condensation products of an alkylene oxide with fatty acids, for example polyoxyethylene stearate, or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation
20 products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example polyethylene sorbitan monooleate. The aqueous suspensions may also contain one or more
preservatives, for example ethyl, or *n*-propyl, *p*-hydroxybenzoate, one or more coloring
25 agents, one or more flavoring agents, and one or more sweetening agents, such as sucrose or saccharin.

Dispersible powders and granules suitable for preparation of an aqueous suspension by the addition of water provide the active ingredient in admixture with a dispersing or wetting agent, suspending agent and one or more preservatives. Suitable

WO 02/20526

PCT/US01/27007

dispersing or wetting agents and suspending agents are exemplified by those already mentioned above. Additional excipients, for example, sweetening, flavoring and coloring agents, may also be present.

The compounds may also be in the form of non-aqueous liquid formulations, *e.g.*,
5 oily suspensions which may be formulated by suspending the active ingredients in a vegetable oil, for example arachis oil, olive oil, sesame oil or peanut oil, or in a mineral oil such as liquid paraffin. The oily suspensions may contain a thickening agent, for example beeswax, hard paraffin or cetyl alcohol. Sweetening agents such as those set forth above, and flavoring agents may be added to provide palatable oral preparations.
10 These compositions may be preserved by the addition of an anti-oxidant such as ascorbic acid.

Pharmaceutical compositions of the invention may also be in the form of oil-in-water emulsions. The oil phase may be a vegetable oil, for example olive oil or arachis oil, or a mineral oil, for example liquid paraffin or mixtures of these. Suitable
15 emulsifying agents may be naturally-occurring gums, for example gum acacia or gum tragacanth, naturally-occurring phosphatides, for example soy bean, lecithin, and esters or partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example sorbitan monooleate, and condensation products of the said partial esters with ethylene oxide, for example polyoxyethylene sorbitan monooleate. The emulsions may also contain
20 sweetening and flavoring agents.

Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents, for example glycerol, propylene glycol, sorbitol or sucrose. Such formulations may also contain a demulcent, a preservative and flavoring and coloring agents.

The compounds may also be administered in the form of suppositories for rectal
25 or vaginal administration of the drug. These compositions can be prepared by mixing the drug with a suitable non-irritating excipient which is solid at ordinary temperatures but liquid at the rectal or vaginal temperature and will therefore melt in the rectum or vagina to release the drug. Such materials include cocoa butter and polyethylene glycols.

WO 02/20526

PCT/US01/27007

Compounds of the invention may also be administered transdermally using methods known to those skilled in the art (see, for example: Chien; "Transdermal Controlled Systemic Medications"; Marcel Dekker, Inc.; 1987. Lipp *et al.* WO 94/04157 3Mar94). For example, a solution or suspension of a compound of Formula I or II in a suitable volatile solvent optionally containing penetration enhancing agents can be combined with additional additives known to those skilled in the art, such as matrix materials and bacteriocides. After sterilization, the resulting mixture can be formulated following known procedures into dosage forms. In addition, on treatment with emulsifying agents and water, a solution or suspension of a compound of Formula I or II may be formulated into a lotion or salve.

Suitable solvents for processing transdermal delivery systems are known to those skilled in the art, and include lower alcohols such as ethanol or isopropyl alcohol, lower ketones such as acetone, lower carboxylic acid esters such as ethyl acetate, polar ethers such as tetrahydrofuran, lower hydrocarbons such as hexane, cyclohexane or benzene, or halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, chloroform, trichlorotrifluoroethane, or trichlorofluoroethane. Suitable solvents may also include mixtures one or more materials selected from lower alcohols, lower ketones, lower carboxylic acid esters, polar ethers, lower hydrocarbons, halogenated hydrocarbons.

Suitable penetration enhancing materials for transdermal delivery systems are known to those skilled in the art, and include, for example, monohydroxy or polyhydroxy alcohols such as ethanol, propylene glycol or benzyl alcohol, saturated or unsaturated C₈-C₁₈ fatty alcohols such as lauryl alcohol or cetyl alcohol, saturated or unsaturated C₈-C₁₈ fatty acids such as stearic acid, saturated or unsaturated fatty esters with up to 24 carbons such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *isobutyl*, *tert*-butyl or monoglycerin esters of acetic acid, capronic acid, lauric acid, myristic acid, stearic acid, or palmitic acid, or diesters of saturated or unsaturated dicarboxylic acids with a total of up to 24 carbons such as diisopropyl adipate, diisobutyl adipate, diisopropyl sebacate, diisopropyl maleate, or diisopropyl fumarate. Additional penetration enhancing materials include phosphatidyl derivatives such as lecithin or cephalin, terpenes, amides, ketones, ureas and their derivatives, and ethers such as dimethyl isosorbid and diethyleneglycol

WO 02/20526

PCT/US01/27007

monoethyl ether. Suitable penetration enhancing formulations may also include mixtures one or more materials selected from monohydroxy or polyhydroxy alcohols, saturated or unsaturated C₈-C₁₈ fatty alcohols, saturated or unsaturated C₈-C₁₈ fatty acids, saturated or unsaturated fatty esters with up to 24 carbons, diesters of saturated or unsaturated dicarboxylic acids with a total of up to 24 carbons, phosphatidyl derivatives, terpenes, amides, ketones, ureas and their derivatives, and ethers.

Suitable binding materials for transdermal delivery systems are known to those skilled in the art and include polyacrylates, silicones, polyurethanes, block polymers, styrene-butadiene copolymers, and natural and synthetic rubbers. Cellulose ethers, derivatized polyethylenes, and silicates may also be used as matrix components. Additional additives, such as viscous resins or oils may be added to increase the viscosity of the matrix.

For all regimens of use disclosed herein for compounds of Formula I-IV, the daily oral dosage regimen will preferably be from 0.01 to 200 mg/Kg of total body weight. The daily dosage for administration by injection, including intravenous, intramuscular, subcutaneous and parenteral injections, and use of infusion techniques will preferably be from 0.01 to 200 mg/Kg of total body weight. The daily rectal dosage regimen will preferably be from 0.01 to 200 mg/Kg of total body weight. The daily vaginal dosage regimen will preferably be from 0.01 to 200 mg/Kg of total body weight. The daily topical dosage regimen will preferably be from 0.1 to 200 mg administered between one to four times daily. The transdermal concentration will preferably be that required to maintain a daily dose of from 0.01 to 200 mg/Kg. The daily inhalation dosage regimen will preferably be from 0.01 to 10 mg/Kg of total body weight.

It will be appreciated by those skilled in the art that the particular method of administration will depend on a variety of factors, all of which are considered routinely when administering therapeutics. It will also be understood, however, that the specific dose level for any given patient will depend upon a variety of factors, including, but not limited to the activity of the specific compound employed, the age of the patient, the body weight of the patient, the general health of the patient, the gender of the patient, the

WO 02/20526

PCT/US01/27007

diet of the patient, time of administration, route of administration, rate of excretion, drug combinations, and the severity of the condition undergoing therapy. It will be further appreciated by one skilled in the art that the optimal course of treatment, *ie.*, the mode of treatment and the daily number of doses of a compound of Formula I-IV or a

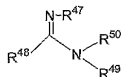
- 5 pharmaceutically acceptable salt thereof given for a defined number of days, can be ascertained by those skilled in the art using conventional treatment tests.

The entire disclosures of all applications, patents and publications cited above and below are hereby incorporated by reference.

- The compounds of Formulas I-IV may be prepared by use of known chemical
 10 reactions and procedures, from known compounds (or from starting materials which, in turn, are producible from known compounds) through the preparative methods shown below as well as by other reactions and procedures known to the skilled in the art. Nevertheless, the following general preparative methods are presented to aid practitioners in synthesizing the compounds of the invention, with more detailed particular examples
 15 being presented in the experimental section. The examples are for illustrative purposes only and are not intended, nor should they be construed, to limit the invention in any way.

The invention generally pertains to compounds of formula V.

20



(V)

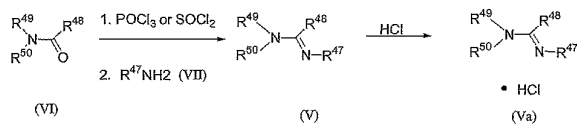
wherein

- R⁴⁷ is R¹(T)_b, R²⁵(Q)_q, R¹³(T)_t, or R³⁵(Q')_{q'}; R⁵⁰ is R²(G)_g, R²⁶(G')_{g'}, R¹⁶ or R³⁸; R⁴⁹ and R⁴⁸ are R¹⁵ and R¹⁴ respectively, R³⁷ and R³⁶ respectively, or R⁴⁹ and R⁴⁸ may be joined to form a linking group -X- or -X'-; and R¹, R², R¹⁵, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R²⁵, R²⁶, R³⁵, R³⁶, R³⁷,
 25 R³⁸, T, T', G, G', Q, Q', t, t', g, g', q and q' are as defined hereinabove for formulas I-IV.

WO 02/20526

PCT/US01/27007

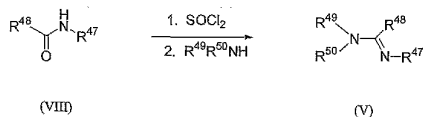
Formula V amidines are prepared by straightforward methods known to those in the art. Methods that are illustrative of those which may be used are described below and are not meant to be comprehensive or limiting in any way. Such methods may be used in the preparation of the cyclic or acyclic amidines of formulas I-IV. For example, the
 5 amidines of Formula V may be prepared in the manner shown in Flow Diagram I.

FLOW DIAGRAM I

An amide of formula VI may be treated, at a temperature from -78° to 20°C , with an agent, such as phosphorous oxychloride or thionyl chloride, neat or in an inert solvent
 10 such as methylene chloride and with or without addition of a catalytic amount of dimethylformamide, to form an intermediate chloroiminium chloride or imidoyl chloride. This intermediate is not isolated but is further treated, after removal of any excess phosphorous oxychloride or thionyl chloride, with an amino compound of formula VII and a base, such as triethylamine. The amidine product of formula V is isolated upon
 15 aqueous workup, and may be further derivatized to an acid salt Va, by treatment with an anhydrous acid such as gaseous HCl in an anhydrous solvent such as ether.

Alternatively, an amide of formula VIII may be treated sequentially with an activating agent, such as thionyl chloride and the like, and an amine to provide formula V compounds, as shown in Flow Diagram II:

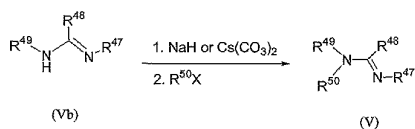
20

FLOW DIAGRAM II

WO 02/20526

PCT/US01/27007

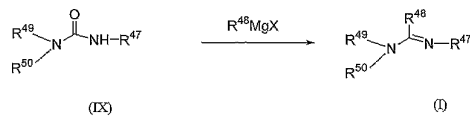
Formula I compounds in which R⁵⁰ is a hydrogen may be converted to formula I compounds where R⁵⁰ is an alkyl group. This reaction sequence is illustrated in Flow Diagram III, in which the amidine is first treated with a base such as sodium hydride or cesium carbonate in an anhydrous aprotic solvent, such as N,N-dimethylformamide (DMF), and then allowed to react with an alkyl halide such as methyl iodide, *sec*-butyl bromide or the like.

FLOW DIAGRAM III

An additional route to formula V compounds is shown in Flow Diagram IV. By this method, a urea of formula IX is reacted with an excess of an alkyl, alkenyl or alkynyl magnesium halide Grignard reagent at room temperature in an aprotic solvent such as THF to provide corresponding formula V compounds as shown:

FLOW DIAGRAM IV

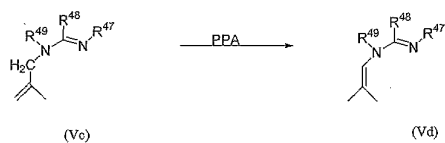
15



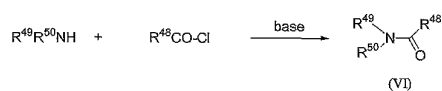
Certain formula V compounds in which R⁴⁹ or R⁵⁰ contain a terminal double bond may be converted to isomeric formula V compounds by treatment with an acidic reagent such as polyphosphoric acid (PPA) from room temperature to 90° C exemplified in Flow Diagram V.

WO 02/20526

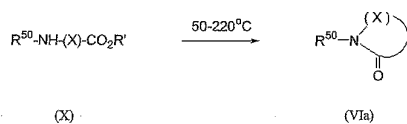
PCT/US01/27007

FLOW DIAGRAM V

Amides of formula VI may be prepared by methods well known to those skilled in the art, for instance by acylation of a mono or disubstituted amine with an acylating agent such as an acid chloride, with or without the addition of a base catalyst, such as triethylamine, as shown in Flow Diagram VI.

FLOW DIAGRAM VI

Certain formula VI compounds in which R⁴⁸ and R⁴⁹ are joined to form a linking group -X- or -X'-, as described above, may be prepared by thermal intramolecular cyclization of an amino ester derivative of formula X, where R' is lower alkyl, as shown in Flow Diagram VII.

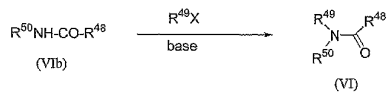
FLOW DIAGRAM VII

Formula VI compounds may also be prepared by alkylation of disubstituted formula VI compounds with a suitable alkylation agent such as an alkyl halide, in the

WO 02/20526

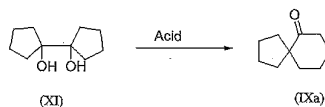
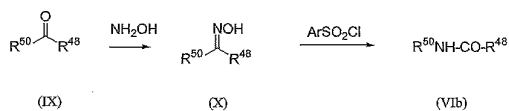
PCT/US01/27007

presence of a base such as sodium hydride, in the presence or absence of an aprotic solvent, such as DMF, as shown in Flow Diagram VIII.

FLOW DIAGRAM VIII

- 5 Formula VIIb compounds are either commercially available or may generally be prepared by acylation of an unsubstituted amine with an acylating agent. In some cases, compounds of formula VIIb may be prepared from a ketone of formula IX by the sequence shown in Flow Diagram IX. The ketone is converted to an oxime, then induced to undergo rearrangement to VIIb, catalyzed, for example, by an optionally substituted benzene sulfonyl chloride. Formula IX ketones are readily available from a wide variety of commercial sources and may be prepared by well-known routes, such as oxidation of the corresponding alcohols. Formula IX ketones may also be prepared by rearrangement reactions such as pinacol/pinacolone type rearrangements of 1,2-diols, as shown for the preparation of IXa from XI, and the acid-catalyzed rearrangement of epoxides.
- 10

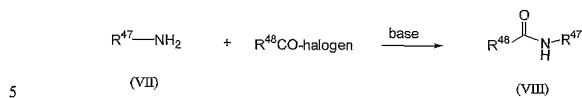
15

FLOW DIAGRAM IX

WO 02/20526

PCT/US01/27007

Compounds of formula VIII may be prepared by reaction of an amino compound of formula VII with an acylating agent such as an acid halide, at 0° C to 25 °C with the addition of a base such as triethylamine.

FLOW DIAGRAM X**Preparative Examples**

The following examples are included as illustrations of preparation of specific compounds of the invention, and are not to be construed as limiting the scope of the invention in any way.

10 The compounds useful in the therapeutic method of this invention are prepared by standard methods of organic chemistry, prepared individually or by parallel synthesis. Unless otherwise noted reagents and solvents were obtained from commercial suppliers and were used without further purification.

15 All reactions were carried out in flame-dried or oven-dried glassware under a positive pressure of dry argon or dry nitrogen, and were stirred magnetically unless otherwise indicated. Sensitive liquids and solutions were transferred via syringe or cannula, and introduced into reaction vessels through rubber septa. Commercial grade reagents and solvents were used without further purification.

20 Unless otherwise stated, the term "concentration in vacuo" refers to use of a Buchi rotary evaporator at approximately 15 mmHg. Bulb-to-bulb concentrations were conducted using an Aldrich Kugelrohr apparatus, and in these cases temperatures refer to oven temperatures. All temperatures are reported uncorrected in degrees Celsius (°C). Unless otherwise indicated, all parts and percentages are by volume.

WO 02/20526

PCT/US01/27007

Thin-Layer chromatography (TLC) was performed on Whatman® pre-coated glass-backed silica gel 60A F-254 250 µm plates. Visualization of plates was effected by one or more of the following techniques: (a) ultraviolet illumination, (b) exposure to iodine vapor, (c) immersion of the plate in a 10% solution of phosphomolybdic acid in ethanol followed by heating, (d) immersion of the plate in a cerium sulfate solution followed by heating, and/or (e) immersion of the plate in an acidic ethanol solution of 2,4-dinitrophenylhydrazine followed by heating. Column chromatography (chromatography) was performed using 230-400 mesh EM Science® silica gel. Rotary chromatography was performed using pre-cast SiO₂ plates (Alltech®) from Harrison Research Chromatotron.

Melting points (mp) were determined using a Thomas-Hoover melting point apparatus or a Mettler FP66 automated melting point apparatus and are uncorrected.

Fourier transform infrared spectra were obtained using a Mattson 4020 Galaxy Series spectrophotometer.

Proton (¹H) nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were measured with a General Electric GN-Omega 300 (300 MHz) spectrometer with either Me₄Si (δ 0.00) or residual protonated solvent (CHCl₃ δ 7.26; MeOH δ 3.30; DMS *m/z*, O δ 2.49) as standard. Carbon (¹³C) NMR spectra were measured with a General Electric GN-Omega 300 (75 MHz) spectrometer with solvent (CDCl₃ δ 77.0; MeOD-*d*₃; δ 49.0; DMSO-*d*₆ O 39.5) as standard.

Low resolution mass spectra (MS) and high resolution mass spectra (HRMS) were obtained as electron impact (EI), chemical ionization (CI), or as fast atom bombardment (FAB) mass spectra. Electron impact mass spectra (EI-MS) were obtained with a Hewlett Packard 5989A mass spectrometer equipped with a Vacumetrics Desorption Chemical Ionization Probe for sample introduction. The ion source was maintained at 250 °C. Electron impact ionization was performed with electron energy of 70 eV and a trap current of 300 µA. Liquid-caesium secondary ion mass spectra (FAB-MS), an updated version of fast atom bombardment, were obtained using a Kratos

WO 02/20526

PCT/US01/27007

Concept I-H spectrometer. Chemical ionization mass spectra (CI-MS) were obtained using a Hewlett Packard MS-Engine (5989A) with methane or ammonia as the reagent gas (1×10^{-4} torr to 2.5×10^{-4} torr). The direct insertion desorption chemical ionization (DCI) probe (Vacuumetrics, Inc.) was ramped from 0-1.5 amps in 10 sec and held at 10
5 amps until all traces of the sample disappeared (about 1-2 min). Spectra were scanned from 50-800 amu at 2 sec per scan. HPLC-electrospray mass spectra (HPLC ES-MS) were obtained using a Hewlett-Packard 1100 HPLC equipped with a quaternary pump, a variable wavelength detector, a C-18 column, and a Finnigan LCQ ion trap mass spectrometer with electrospray ionization. Spectra were scanned from 120-800 amu using
10 a variable ion time according to the number of ions in the source. Gas chromatography-ion selective mass spectra (GC-MS) were obtained with a Hewlett Packard 5890 gas chromatograph equipped with an HP-1 methyl silicone column (0.33 μ m coating; 25 m x 0.2 mm) and a Hewlett Packard 5971 Mass Selective Detector (ionization energy 70 eV).

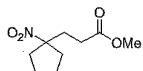
Elemental analyses were conducted by Robertson Microlit Labs, Madison NJ.
15 NMR spectra, LRMS, elemental analyses, and HRMS of the compounds were consistent with the assigned structures.

The IUPAC names of compounds exemplified were obtained using the ACD/Lab Web Service.

Examples of preparations of compounds of the invention are provided in the
20 following detailed synthetic procedures.

EXAMPLE 1

Preparation of 3-(1-Nitrocyclopentyl)-propionic acid, Methyl Ester

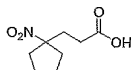


A solution of nitropentane (4.50g; 39.1 mmol), dioxane (2 mL) and 40 wt % Triton
25 B (0.4 mL, 0.9 mmol) was warmed to 70 °C, and after stirring for 5 minutes, methyl

WO 02/20526

PCT/US01/27007

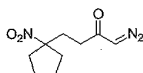
acrylate (3.5 mL, 39.0 mmol) was added dropwise over 15 minutes. The reaction mixture was stirred for an additional 2.5 h at 70 °C and then cooled to ambient temperature. The reaction was partitioned between Et₂O and 1N HCl. The separated organic layer was washed successively with water (twice), 0.1% sodium bicarbonate solution, dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated in vacuo to yield the desired compound as a greenish oil (7.95 g, 39 mmol, 100%) which was used in the next step without further purification. GCMS *m/z*, 155 [M-NO₂]⁺.

EXAMPLE 2**Preparation of 3-(1-Nitrocyclopentyl)-propionic Acid**

10

To a solution of 3-(1-nitrocyclopentyl)propionic acid, methyl ester (8.45 g, 42 mmol) in THF (200 mL) at 0 °C was added aqueous 1N NaOH (46 mL). The mixture was stirred 10 minutes then warmed to ambient temperature and stirred for 2.5 h. The mixture was then concentrated in vacuo to about 1/4 volume and was partitioned between Et₂O and water. The aqueous layer was washed with Et₂O, the pH was adjusted to 0 with 1N HCl and then extracted with Et₂O. The Et₂O extracts were combined and dried (MgSO₄), then filtered and concentrated to yield the product as a light yellow oil (7.60 g, 40.6 mmol, 97%) which was used in following steps without further purification.

15

EXAMPLE 3**Preparation of 1-Diazo-4-(1-nitrocyclopentyl)-2-butanone**

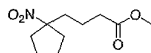
20

To a solution of 3-(1-nitrocyclopentyl)-propionic acid (1.90 g, 10.2 mmol) in dry CH₂Cl₂ was added thionyl chloride (0.81 mL, 11.2 mmol) and 3 drops DMF. The reaction

WO 02/20526

PCT/US01/27007

was gently warmed to 35 °C and stirred for 2.5 h. The reaction mixture was concentrated in vacuo and suspended in CH₂Cl₂ (20 mL) and cooled to -10 °C. Diazomethane was added until a yellow color persisted, and the reaction was stoppered and allowed to warm slowly to ambient temperature with stirring for an additional 12 h. The reaction mixture was concentrated to an orange oil (2.51 g), which was used in following steps without further purification. TLC (hexane-EtOAc, 9:1), R_f = 0.22.

EXAMPLE 4**Preparation of 4-(1-Nitrocyclopentyl)-butanoic Acid, Methyl Ester**

10 A filtered solution of silver benzoate(500 mg) and triethylamine (5 mL) was prepared and added in 0.5 mL portions to a solution of 1-diazo-4-(1-nitrocyclopentyl)-2-butanone (2.15 g, 10.2 mmol) in MeOH at reflux until nitrogen evolution had ceased (about 2.5 mL total). The solution was cooled to ambient temperature, Celite[®] was added, the solution was filtered and then concentrated in vacuo. The residue was dissolved in
15 Et₂O and was washed successively with 1N HCl, saturated sodium bicarbonate solution, saturated NaCl, and dried (MgSO₄). The solution was filtered and concentrated in vacuo and the crude material was chromatographed on silica gel, eluting with hexane-EtOAc mixtures to yield the desired compound as an oil (1.71 g, 7.96 mmol). TLC (hexane-EtOAc, 9:1), R_f = 0.46.

20

EXAMPLE 5**Preparation of Spiro[4.5]decan-6-one**

To a solution of (1,1'-bicyclopentyl)-1,1'-diol (3.0g, 17.62 mmol) in 50 mL of CH₂Cl₂ was added 1.0 g of anhydrous (MgSO₄) and this suspension was stirred for 1 h.

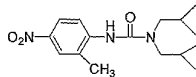
WO 02/20526

PCT/US01/27007

- The reaction mixture was cooled in an ice bath, treated with 0.5 mL of boron trifluoride etherate and stirred for an additional h. Na_2CO_3 (2.5g) was then added and stirring under argon was continued until the ice bath had melted and reached room temperature. The mixture was filtered and concentrated in vacuo, leaving a residue that was purified by chromatography (5% EtOAc/hexanes) to afford product (1.87g, 70%). TLC (40% EtOAc/hexane), $R_f = 0.95$.

EXAMPLE 6**Preparation of Spiro[4.5]decan-6-one Oxime**

- 10 To a solution of 1.50g (9.85 mmol) of spiro[4.5]decan-6-one in 80 mL MeOH was added 1.40g (19.71 mmol) hydroxylamine hydrochloride followed by 2.40g (29.6 mmol) NaOAc. The reaction mixture was stirred for 16 h at room temperature. The MeOH was then concentrated in vacuo leaving a white solid to which was added 80 mL CH_2Cl_2 . The CH_2Cl_2 solution was washed with 80 mL of water, separated and dried (Na_2SO_4).
- 15 Filtration followed by concentration in vacuo left a thick clear residue that crystallized on standing (1.55g, 94%). TLC (40% EtOAc/hexanes), $R_f = 0.66$.

EXAMPLE 7**Preparation of *N,N*-diisobutyl-*N'*-(2-methyl-4-nitrophenyl)urea**

- 20 A solution of 20% phosgene (6.8 mL, 3.14 mmol) in toluene and CH_2Cl_2 (100 mL) was slowly treated at 0 °C with a solution of 2-methyl-4-nitroaniline (1.00 g, 6.57 mmol) and pyridine (0.97 mL, 19.7 mmol) in CH_2Cl_2 (100 mL). The mixture was stirred at room temperature for 2 h and was then concentrated in vacuo to a yellow residue. The

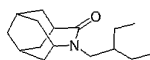
WO 02/20526

PCT/US01/27007

residue was suspended in CH_2Cl_2 and treated with diisobutylamine (1.3 mL, 7.23 mmol). Stirring was continued for 18 h at room temperature. The mixture was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution, dried (MgSO_4), filtered and concentrated in vacuo to a yellow oil. This material was triturated with Et_2O and the solids were
 5 collected by filtration (1.54 g, 77 %). MS (FAB) m/z , 308 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EXAMPLE 8**Preparation of N,N-Diisobutylacetamide**

A solution of 1.56g diisobutyl amine (12.06 mmol) in dry Et_2O (20 mL) was
 10 cooled in an ice water bath. Triethylamine (1.68 mL, 13.27 mmol) was added via syringe followed by dropwise addition of acetyl chloride (0.78 mL, 10.96 mmol) via syringe over a 5-minute period. Stirring was continued for 15 minutes, then the mixture was warmed to ambient temperature and stirring was continued for an additional 2.5 h. The reaction was
 15 diluted with Et_2O and washed with 1N HCl (three times), saturated NaCl. The organics were dried (MgSO_4), filtered and concentrated to yield clean desired compound as an oil (1.45 g, 8.48 mmol; 77% yield). TLC (hexanes-EtOAc, 2:1), R_f = 0.38.

EXAMPLE 9**Preparation of 4-(2-Ethylbutyl)-4-azatricyclo[4.3.1.1^{3,8}]undecan-5-one**

To a solution of 1.00g, 6.05 mmol of 4-azatricyclo-[4.3.1.1^{3,8}]undecan-5-one in 50
 20 mL of DMF was added 0.145g (6.05 mmol) of sodium hydride. This was allowed to stir at room temperature for 1 h. To this mixture was then added 1.00g (6.05 mmol) of 1-bromo-2-ethylbutane and it was heated at 110 °C for 16 h. The reaction mixture was then

WO 02/20526

PCT/US01/27007

cooled and the DMF was concentrated in vacuo leaving a residue. This residue was taken up in CH_2Cl_2 and washed four times with 50 mL of water. The organic phase was separated, dried and concentrated in vacuo leaving an oil (0.51g, 34%).

EXAMPLE 10

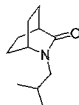
5

Preparation of 1-Aza-spiro[4.4]nonan-2-one

A mixture of 3-(1-nitrocyclopentyl)-propionic acid methyl ester (5.46 g, 27 mmol), absolute ethanol (100 mL) and 10% Pd/C (500 mg) was heated to 50 °C and to this solution hydrogen gas was introduced, displacing the argon, and the reaction was stirred for 2 days. To the reaction was added Celite® and the hot solution filtered and washed with hot MeOH. The filtrates were concentrated to about 50 mL and the resulting solid removed by filtration and vacuum dried to yield the desired product as a white solid (1.25 g, 9.0 mmol, 33%), suitable for use in the following steps without further purification.

EXAMPLE 11

15

Preparation of -2-Aza-2-isobutylbicyclo [2.2.2]-octan-3-one

A dry, 100mL sealed reaction flask was equipped with a stir bar. The flask was charged with methyl 4-isobutylaminocyclohexane carboxylate (5.88g, 27.6 mmol) in dry MeOH (20mL) and heated to 200°C for 1.5h. The mixture was allowed to cool and then concentrated in vacuo to yield the product (2.88g, 15.9 mmol, 57%). MS (EI) m/z , 181 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

WO 02/20526

PCT/US01/27007

EXAMPLE 12**Preparation of 9-Azabicyclo [3.3.2]decan-10-one**

To a mixture of bicyclo[3.3.1]nonan-9-one (0.25g, 1.81 mmol) in formic acid
5 (20mL) was added hydroxylamine sulfonic acid (0.31g, 2.74 mmol) and stirring was
continued for 18 h. The reaction was quenched using 1N NaOH (50mL) and was
extracted with twice with chloroform (50 mL). The organics were combined, dried
(Na₂SO₄), filtered and concentrated to give the product (0.26g, 1.69 mmol, 94%). TLC
(hexanes-EtOAc, 5:1), R_f = 0.05.

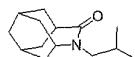
10

EXAMPLE 13**Preparation of 6-Azaspiro[4.6]undecan-7-one**

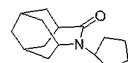
To a solution of 1.50g (8.97 mmol) of spiro[4.5]decan-6-one in 30 mL acetone
was added 1.65g (1.2mL, 9.36 mmol) benzenesulfonyl chloride. To this mixture was
15 added 0.375g (9.38 mmol) of solid NaOH, followed by 7.5 mL of water. The reaction
mixture was allowed to heat at 80 °C for 4 h. The reaction mixture was cooled and 50
mL water added. The acetone solution was concentrated in vacuo leaving an aqueous
residue that was extracted with four 50-mL portions of Et₂O. The Et₂O extracts were
combined and concentrated in vacuo leaving a viscous yellow oil. Trituration with
20 hexanes afforded crystals that were filtered and dried (0.15g, 10%). TLC (40%
EtOAc/hexane) R_f = 0.14.

WO 02/20526

PCT/US01/27007

EXAMPLE 14**Preparation of 4-(Isobutyl-4-azatricyclo[4.3.1.1^{3,8}]undecan-5-one**

To a solution of 25.0g (0.151 mmol) 4-azatricyclo[4.3.1.1^{3,8}]undecan-5-one in
5 200 mL 1-bromo-2-methylpropane was added with stirring 4.36g (0.182) mmol sodium
hydride and the mixture was allowed to heat at 80 °C for 17 h. The reaction mixture was
then allowed to cool to room temperature and filtered. The 1-bromo-2-methylpropane
was concentrated in vacuo leaving an oil, which was taken up in 150 mL of CH₂Cl₂ and
washed with 100 mL of water. The organic phase was separated, dried (Na₂SO₄), filtered
10 and concentrated in vacuo, leaving an oil (24.9g, 74%).

EXAMPLE 15**Preparation of 4-(Cyclopentyl-4-azatricyclo[4.3.1.1^{3,8}]undecan-5-one**

To a solution of 0.50g (3.026mmol) of 4-azatricyclo-[4.3.1.1^{3,8}]undecan-5-one in
15 20mL cyclopentyl bromide was added 0.40g(1.51 mmol) 18-crown-6 followed by 0.29g
(12.1 mmol) sodium hydride. This reaction mixture was heated at 80 °C for 5 days,
cooled, and the cyclopentyl bromide was removed in vacuo leaving a residue. The residue
was taken up in CH₂Cl₂ and washed with water. The organic phase was separated, dried,
filtered and concentrated in vacuo leaving an amber semi-solid (0.758g, 107%).

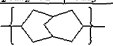










20 Utilizing the procedures described in examples 8 to 15 above and employing the
appropriate starting materials, examples 16-40 shown in Table 1 below were similarly
prepared.

Table 1

Preparative Examples of Amides














5

Ex. No.	R ⁴⁹	R ⁵⁰	R ⁴⁸	Method of Example	Characterization
8	(CH ₃) ₂ CH ₂ CH-	(CH ₃) ₂ CH ₂ CH-	CH ₃	8	R _f = 0.38, 2:1 hexanes/EtOAc
9	(CH ₃ CH ₂) ₂ CHCH ₂ -			9	-
10	H	 (CH ₂) ₂ -		10	-
11	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -			11	MS (EI) m/z, 181 [M+H] ⁺
12	H			12	R _f = 0.05, 5:1 hexanes/EtOAc
13	H	 (CH ₂) ₄ -		13	R _f = 0.14, 3:2 hexanes/EtOAc
14	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -			14	-
15	c-Pentyl			15	-
16	(CH ₃)CH-	(CH ₃)CH-	CH ₃	8	-
17	H	 (CH ₂) ₂ -		9	-
18	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	9	-
19	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -			9	R _f = 0.35, 2:3 EtOAc/hexanes
20	CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃)-	-(CH ₂) ₃ -		9	R _f = 0.26, 2: EtOAc/hexanes
21	CH ₃ CH ₂ C(CH ₃)CH ₂ -			9	R _f = 0.32, 2:3 EtOAc/hexanes
22	CH ₃			9	R _f = 0.40, 2:3 EtOAc/hexanes
23	CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃)-	-(CH ₂) ₄ -		9	R _f = 0.33, 2:3 EtOAc/hexanes
24	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -		9	R _f = 0.13, 2:3 EtOAc/hexanes
25	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -		9	R _f = 0.25, 2:3 EtOAc/hexanes
26	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -	-(CH ₂) ₅ -		9	R _f = 0.10, 2:3 EtOAc/hexanes

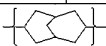

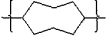
WO 02/20526

PCT/US01/27007

Ex. No.	R ⁴⁹	R ⁵⁰	R ⁴⁸	Method of Example	Characterization
27	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -	-(CH ₂) ₆ -		9	R _f = 0.31, 2:3 EtOAc/hexanes
28	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -	-(CH ₂) ₇ -		9	R _f = 0.31, 2:3 EtOAc/hexanes
29	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -			9	R _f = 0.34, 2:3 EtOAc/hexanes
30	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -			9	R _f = 0.40, 2:3 EtOAc/hexanes
31	(CH ₃ CH ₂) ₂ CHCH ₂ -			9	R _f = 0.16, 2:3 EtOAc/hexanes
32	(CH ₃ CH ₂) ₂ CHCH ₂ -			9	R _f = 0.24, 2:3 EtOAc/hexanes
33	(CH ₃ CH ₂) ₂ CHCH ₂ -			9	R _f = 0.33, 2:3 EtOAc/hexanes
34	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -			9	R _f = 0.24, 2:3 EtOAc/hexanes
35	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -			9	R _f = 0.35, 2:3 EtOAc/hexanes
36	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	-(CH(n-C ₄ H ₉)(CH ₂) ₄)-		9	R _f = 0.40, 2:3 EtOAc/hexanes
37	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	-CH(CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃)(CH ₃)-		15	R _f = 0.18, 2:3 EtOAc/hexanes
38	n-pentyl			15	R _f = 0.24, 2:3 EtOAc/hexanes
39	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	-(CH(CH ₃)CH ₂ C(CH ₃))-		15	R _f = 0.18, 2:3 EtOAc/hexanes
40	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	 racemate		14	R _f = 0.18, 2:3 EtOAc/hexanes
41	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	 (-) isomer		14	R _f = 0.18, 2:3 EtOAc/hexanes
42	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	 (+) isomer		14	R _f = 0.18, 2:3 EtOAc/hexanes

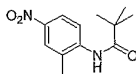
WO 02/20526

PCT/US01/27007

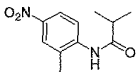
Ex. No.	R ⁴⁹	R ⁵⁰	R ⁴⁸	Method of Example	Characterization
43	(CH ₃) ₂ CH-			15	R _y = 0.28, 2:3 EtOAc/hexanes
44	(CH ₃ CH ₂) ₂ CH-			9	R _y = 0.42, 2:3 EtOAc/hexanes
45	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -			8 (KOtBu in place of NaH)	GC/MS <i>m/z</i> : 209 [M ⁺]

WO 02/20526

PCT/US01/27007

EXAMPLE 46**Preparation of 2,2-Dimethyl-N-(2-methyl-4-nitrophenyl)propanamide**

To a solution of (15.0 g, 98.6 mmol) 2-methyl-4-nitroaniline and (15.1 mL, 108.5 mmol) triethylamine in 150 mL CH₂Cl₂, trimethylacetyl chloride (12.1 mL, 98.6 mmol) was added dropwise over 30 min at 0 °C under argon. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h whereupon the reaction turned from a yellow slurry to nearly clear yellow solution. The reaction mixture was allowed to reflux for 16 h, then additional triethylamine (2.7 mL, 19.7 mmol) and trimethylacetyl chloride (3.04 mL, 24.7 mmol) were added dropwise and refluxed for another 3 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, washed twice with 2N HCl, twice with water, twice with saturated sodium bicarbonate, and twice with saturated NaCl. The organic layer was dried (Na₂SO₄) and concentrated in vacuo to give 23.5 g crude product, purified by trituration with 5 % EtOAc in hexanes to give 20.1 g (86 %) of white solid. *R_f* = 0.4 (20 % EtOAc/hexanes); MS *m/z*, 236 [M⁺]; ¹H NMR (CDCl₃, δ = 7.24): 8.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.49 (br s, 1H), 2.34 (s, 1H), and 1.39 (s, 9H).

EXAMPLE 47**Preparation of 2-Methyl-N-(2-methyl-4-nitrophenyl)propanamide**

To a cold solution of 2-methyl-4-nitroaniline (440 g, 0.263 mol) and triethylamine (47.7 mL, 0.342 mol) in 500 mL CH₂Cl₂, isobutyryl chloride (34.4 mL, 0.328 mol), was added dropwise under argon over 1 h at 0°C. The reaction mixture was then stirred at room temperature for 72 h, becoming a dark brown solution. The reaction mixture was

WO 02/20526

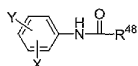
PCT/US01/27007

quenched with 2N HCl and diluted with CH₂Cl₂. The organic was washed successively with two portions of 2N HCl, two portions of water, two portions of saturated sodium bicarbonate, and two portions of saturated NaCl. The organic extract was dried by (Na₂SO₄) and concentrated in vacuo to give 56 g crude compound. The crude yellow
 5 compound was recrystallized twice with isopropanol to give two crops of crystalline product, 46.8 g and 5.7 g (total 52.5g, 90%). MS *m/z*, 222 [M⁺]; ¹H NMR (CDCl₃, δ = 7.24): 8.35 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.20 (br s, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), and 1.27 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, δ = 77.0): 175.3, 143.4, 142.0, 127.5, 125.5, 121.4, 36.8, and 17.6.

10 Utilizing the procedures described for Example 47 above and employing the appropriate starting materials, the examples 48-52 shown in Table 2 below were similarly prepared.

Table 2
Preparative Examples of Antides

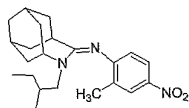
15



Ex. No.	R ⁴⁸	X	Y	Characterization	Method of Example
47	<i>i</i> -Pr	2-Me	4-NO ₂	MS <i>m/z</i> , 222 [M ⁺]	47
48	<i>c</i> -Pent	2-Me	4-NO ₂	MS <i>m/z</i> , 248 [M ⁺]	47
49	<i>c</i> -Hex	2-Me	4-NO ₂	-	47
50	<i>c</i> -Bu	2-Me	4-NO ₂	-	47
51	<i>c</i> -Pr	2-Me	4-NO ₂	-	47
52	Ph	2-Me	4-NO ₂	-	47

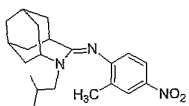
WO 02/20526

PCT/US01/27007

EXAMPLE 53**Preparation of *N*-(4-(2-Ethylbutyl)-4-azatricyclo[4.3.1.1^{3,8}]-undec-5-ylidene)-2-methyl-4-nitroaniline**

5 A solution of 0.25g (1.00 mmol) of 4-(2-ethyl)butyl-4-azatricyclo-
 [4.3.1.1^{3,8}]undecan-5-one in 20mL of CH₂Cl₂ was chilled to -78°C. To this was added
 0.200g (1.30 mmol) of phosphorus oxychloride and the reaction was brought to room
 temperature and stirred for 1 h. To this was then added 0.458g (3.00 mmol) of 2-methyl-
 4-nitroaniline and the mixture was allowed to stir for 3 days at room temperature. The
 10 reaction mixture was then quenched with 20 mL of saturated potassium carbonate, and the
 organic phase was separated and dried (Na₂SO₄). The solution was filtered and
 concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by chromatography eluting with
 10% EtOAc/hexanes, affording a thick oil (0.107g, 28%). R_f = 0.56 (10%
 EtOAc/hexanes); MS (FAB) *m/z*, 384 [M+H]⁺.

15

EXAMPLE 54**Preparation of *N*-(4-Isobutyl-4-azatricyclo[4.3.1.1^{3,8}]-undec-5-ylidene)-2-methyl-4-nitroaniline**

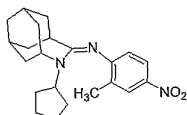
To a solution of 24.9g (0.113 moles) 4-(2-methyl)propyl-4-azatricyclo-
 20 [4.3.1.1^{3,8}]undecan-5-one in 500 mL of CH₂Cl₂ was added 22.4g (3.63 mL, 0.146 moles)

WO 02/20526

PCT/US01/27007

phosphorus oxychloride. The mixture was then allowed to heat at 70 °C for 1 h. To this was then added 18.6g (0.122 moles) of 2-methyl-4-nitroaniline, followed quickly by 22.8g (31.4 mL, 0.225 moles) triethylamine, and the mixture heated at 70 °C for 5 h. The reaction mixture was cooled, filtered and the CH₂Cl₂ filtrate was concentrated in vacuo leaving a dark residue. This residue was dissolved in 250 mL of CH₂Cl₂ and washed with 2N NaOH. The organic phase was separated, dried (Na₂SO₄) and concentrated in vacuo leaving a residue that was purified by chromatography, eluting with 10% EtOAc/hexanes to afford the product (24.0g, 60%). R_f= 0.71 10% EtOAc/hexanes; mp 101-102 °C; MS (FAB) m/z, 356 [M+H]⁺.

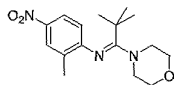
10

EXAMPLE 55**Preparation of *N*-(4-Cyclopentyl-4-azatricyclo[4.3.1.1^{3,8}]undec-5-ylidene)-2-methyl-4-nitroaniline**

To a solution of 0.757g (3.25 mmol) of 4-cyclopentyl-4-azatricyclo[4.3.1.1^{3,8}]undecan-5-one in 20 mL CH₂Cl₂ was added 0.65g (0.40 mL, 4.24 mmol) phosphorus oxychloride. This mixture was allowed to stir for 1 h at room temperature. To this was added 0.41g 2-methyl-4-nitroaniline and stirring was continued for 16 h at room temperature. The reaction mixture was then washed with 2N NaOH, the organic layer separated, dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified on a silica gel column eluting with 10% EtOAc/hexanes to afford the product (0.060g, 5%). mp 149-152 °C; R_f= 0.50, 10% EtOAc/hexanes.

WO 02/20526

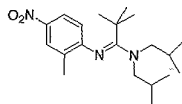
PCT/US01/27007

EXAMPLE 56**Preparation of *N*-[2,2-Dimethyl-1-(4-morpholinyl)propylidene]-2-methyl-4-nitroaniline**

5 To a solution of 2,2-dimethyl-*N*-(2-methyl-4-nitrophenyl)propanamide (1.0 g, 4.2 mmol) in thionyl chloride (5 mL, 68.5 mmol) was added one drop of DMF. The reaction mixture was stirred for 16 h then the excess thionyl chloride was removed in vacuo. The crude reaction was diluted with 2 mL CH₂Cl₂, then morpholine (2 mL, 22.9 mmol) was added dropwise via syringe over a 5-minute period. The reaction mixture was stirred at

10 room temperature for 16 h and a solid formed. The reaction was diluted with CH₂Cl₂, washed successively with 1 N NaOH, water, and saturated NaCl solution. The organic layer was dried (Na₂SO₄) and concentrated in vacuo to give 1.6 g crude product, which was chromatographed, eluting with 50 % Et₂O/hexane elution to obtain 0.9 g (70 %) product. R_f = 0.43 (50 % EtOAc/hexane); MS *m/z*, 305 [M⁺]; ¹H NMR (CDCl₃, δ =

15 7.24): 7.99 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 2.7, 8.6 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.58 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.01 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.14 (s, 3H) and 1.33 (s, 9H).

EXAMPLE 57**Preparation of *N,N*-Diisobutyl-2,2-dimethyl-*N'*-(2-methyl-4-nitrophenyl)propanimidamide**

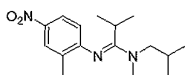
20

2,2-Dimethyl-*N*-(2-methyl-4-nitrophenyl)propanamide (1.0 g, 4.2 mmol) was dissolved in 3.75 mL (51.4 mmol) thionyl chloride, and the reaction mixture was stirred

WO 02/20526

PCT/US01/27007

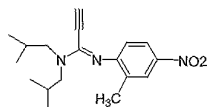
for 16 h. The excess thionyl chloride was removed by rotary evaporation and the crude residue was diluted with 5 mL CH₂Cl₂. Diisobutylamine (2 mL, 11.5 mmol) was added slowly with a syringe and the reaction mixture was stirred at room temperature for 72 h during which time a solid formed. The reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ and washed successively with 2N HCl, saturated NaHCO₃, and saturated NaCl. The organic layer was dried (Na₂SO₄) and concentrated in vacuo to give 2.02 g crude product. Chromatography with 10 % EtOAc/hexane elution gave 1.0 g (68 %) of the final product. R_f = 0.64 (20 % EtOAc/hexane); MS m/z, 347 [M⁺]; ¹H NMR (CDCl₃, δ = 7.24): 8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.82 (br s, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), and 0.81 (d, J = 6.6 Hz, 12H).

EXAMPLE 58**Preparation of *N*-isobutyl-*N*,2-dimethyl-*N'*-(2-methyl-4-nitrophenyl)propanimidamide**

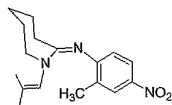
To a solution of *N*-isobutyl-2-methyl-*N'*-(2-methyl-4-nitrophenyl)propanimidamide (400 mg 1.76 mmol) in 2 mL DMF, sodium hydride (66.7 mg, 2.64 mmol) was added. The reaction mixture turned orange and gas formed. The reaction was stirred at room temperature for 1.5 h and methyl iodide (270 μl, 4.40 mmol) was added via syringe and the reaction mixture was stirred at room temperature for 45 minutes. The reaction mixture was then diluted with CH₂Cl₂ and slowly quenched with water. The organic layer was separated, washed with twice water and twice with saturated NaCl solution, then dried (Na₂SO₄). The solution was filtered and concentrated in vacuo to give 360 mg (86 %) of a yellow oil after chromatography with 15% EtOAc/hexane elution. R_f = 0.73 (50 % EtOAc/hexane); MS m/z, 291 [M⁺], 276 [M-CH₃]⁺; ¹H NMR (CDCl₃, δ = 7.24): 7.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.13 (d, J = 7.3 Hz, 6H), and 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

WO 02/20526

PCT/US01/27007

EXAMPLE 59**Preparation of *N,N*-Diisobutyl-*N'*-(2-methyl-4-nitrophenyl)-2-propynimidamide**

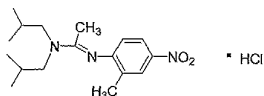
To a solution of ethynyl magnesium bromide (3.9 mL, 1.96 mmol) in THF (2 mL)
 5 was added a suspension of *N,N*-diisobutyl-*N'*-(2-methyl-4-nitrophenyl)urea (300 mg, 0.98
 mmol) in THF (2 mL) dropwise at room temp, under argon. The mixture was stirred at
 room temp for 18 h, slowly quenched with water and then extracted with Et₂O. The
 organic layer was washed with saturated sodium bicarbonate solution, dried (MgSO₄),
 filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography, eluting
 10 with 5:2 hexane-EtOAc. The fractions containing product were concentrated in vacuo
 giving an orange oil (98 mg, 32%). MS (EI) *m/z*, 314 [M+H]⁺.

Example 60**Preparation of 2-Methyl-*N*-[1-(2-methyl-1-propenyl)-2-azepanylidene]-4-nitroaniline**

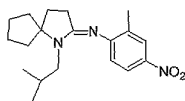
15 To 0.10g, 0.283 mmol of 2-methyl-*N*-[1-(2-methyl-2-propenyl)-2-azepanylidene]-
 4-nitroaniline was added 1 mL of polyphosphoric acid. This was allowed to heat at 90 °C
 for 5 h. The reaction mixture was then allowed to come to room temperature and stir for
 16 h longer, then diluted with 10 mL of water and neutralized with 2N NaOH. The
 20 mixture was extracted with 40 mL of CH₂Cl₂, separated, dried and concentrated in vacuo
 to a yellow oil (0.098g, 98%). TLC (10% EtOAc/hexanes), R_f = 0.09.

WO 02/20526

PCT/US01/27007

EXAMPLE 61**Preparation of *N,N*-Diisobutyl-*N'*-(2-methyl-4-nitrophenyl)ethanimidamide****Hydrochloride**

- 5 *N,N*-Diisobutyl-*N'*-(2-methyl-4-nitrophenyl)ethanimidamide (230 mg), prepared as in example 57 from *N*-(2-methyl-4-nitrophenyl)acetamide and diisobutylamine, was dissolved in CH₂Cl₂ and 1M HCl in Et₂O (about 5 mL) was added with a pipette. The resulting colorless solution was concentrated to give 257 mg (100%) product as a foam. HPLC (Method A: 10 cm Dynamax C18; 1.5 mL/min; 254 nm; water (0.5% TFA) to
- 10 acetonitrile (0.5% TFA) over 10 min, hold 5 min), R_t= 7.41 min, 99.0%.

EXAMPLE 62**Preparation of *N*-(1-Isobutyl-1-azaspiro[4.4]non-2-ylidene)-2-methyl-4-nitroaniline**

- To *N*-(1-azaspiro[4.4]non-2-ylidene)-2-methyl-4-nitroaniline (19.4 mg, 0.071
- 15 mmol) was added cesium carbonate (69 mg, 0.213 mmol), isobutyl bromide (1 mL, 9.2 mmol) and *N,N*-dimethylformamide (2 mL) and the mixture was heated to 60 °C for 2 h. The reaction was cooled to ambient temperature and partitioned between EtOAc and 1% sodium bicarbonate solution. The separated organic layer was washed with saturated NaCl, dried (MgSO₄) and filtered. The product was obtained after chromatography on
- 20 silica gel, eluting with hexane-EtOAc mixtures giving 14.7 mg, 0.045 mmol(63%). HPLC (Method A: 10 cm Dynamax C18; 1.5 mL/min; 254 nm; water(0.5%TFA) to

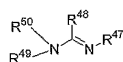
WO 02/20526

PCT/US01/27007

acetonitrile (0.5%TFA) over 10 min, hold 5 min), $R_t=7.87$ min, 99.3%; MS (CI) m/z , 330 $[M+H]^+$.

Utilizing the above procedures of examples 53-62 and substituting the appropriate starting materials, examples 63-164 shown below in Table 3 were prepared.





Table 3
Preparation of Amidines



Ex. No.	R ⁴⁶	R ⁵⁰	R ⁴⁹	R ⁴⁷	Characterization ^{ab}	Method of Example
53	(Et) ₂ CHCH ₂ -			2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.56, 10% EtOAc/hexanes MS (FAB) m/z, 384 [M+H] ⁺	53
54	<i>i</i> -Bu			2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.71, 10% EtOAc/hexanes MS (FAB) m/z, 356 [M+H] ⁺	54
55	<i>c</i> -Pent			2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.50, EtOAc/hexanes mp 149-152 °C	55
56	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		<i>i</i> -Bu	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.43, 50% EtOAc/hexanes MS m/z, 305 [M ⁺]	56
57	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.64, 20% EtOAc/hexanes MS m/z, 347 [M ⁺]	57
58	Me	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.73, 50% EtOAc/hexanes MS m/z, 291 [M ⁺]	58
59	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	H ₂ C=C-	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	MS (EI) m/z, 314 [M+H] ⁺	59
60	(Me) ₂ C=CH-		-(CH ₂) ₂ -	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.09, 10% EtOAc/hexanes	60
61	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	Me	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	as HCl salt R _f = 7.41	61
62	<i>i</i> -Bu		 (CH ₂) ₂ -	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 7.87, Method A MS (CI) m/z, 330 [M+H] ⁺	62
63	-(CH ₂) ₄ -		<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.50, 50% EtOAc/hexanes MS m/z, 275 [M ⁺]	
64	-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ - 2:1 cis:trans		<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.73, 50% EtOAc/hexanes MS m/z, 318 [M+H] ⁺	56
65	-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ - cis		<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.73, 50% EtOAc/hexanes MS m/z, 318 [M+H] ⁺	56
66	-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ - trans		<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.73, 50% EtOAc/hexanes MS m/z, 318 [M+H] ⁺	56











WO 02/20526

PCT/US01/27007

Ex. No.	R ⁴⁹	R ⁵⁰	R ⁴⁸	R ⁴⁷	Characterization ^{a,b}	Method of Example
67	$-(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_n-$		<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.73, 50% EtOAc/hexanes MS <i>m/z</i> , 293 [M ⁺]	56
68	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2-$		<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.46, 50% EtOAc/hexanes MS <i>m/z</i> , 293 [M ⁺]	56
69	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$		<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.68, 50% EtOAc/hexanes MS <i>m/z</i> , 317 [M ⁺]	56
70	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}_2\text{CH}_2-$		<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.55, 50% EtOAc/hexanes MS <i>m/z</i> , 366 [M+H] ⁺	56
71	$-(\text{CH}_2)_n-$		<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.57, 50% EtOAc/hexanes MS <i>m/z</i> , 303 [M ⁺]	56
72	$-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$		<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.78, 50% EtOAc/hexanes MS <i>m/z</i> , 317 [M ⁺]	56
73	$-(\text{CH}_2)_n-$		<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.57, 50% EtOAc/hexanes MS <i>m/z</i> , 303 [M ⁺]	56
74	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 		<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.24, 5% MeOH/CH ₂ Cl ₂ MS <i>m/z</i> , 422 [M ⁺]	A
75	H	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.39, 50% EtOAc/hexanes MS <i>m/z</i> , 277 [M ⁺]	56
76	Et	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.52, 25% EtOAc/hexanes MS <i>m/z</i> , 306 [M ⁺]	58
77	<i>n</i> -Pr	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.78, 25% EtOAc/hexanes MS <i>m/z</i> , 319 [M ⁺]	58
78	<i>i</i> -Bu			2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.40, 10% EtOAc/hexanes MS (EI) <i>m/z</i> , 309 [M ⁺]	53
79	<i>i</i> -Bu			2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.35, 10% EtOAc/hexanes MS (FAB) <i>m/z</i> , 316 [M+H] ⁺	53
80	<i>i</i> -Bu			2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.40, 20% EtOAc/hexanes MS (EI) <i>m/z</i> , 344 [M+H] ⁺	53
81	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	Et	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	as HCl salt R _t = 7.57 min, Method A	53, 61
82	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	as HCl salt R _t = 8.01 min, Method A	53, 61
83	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	<i>n</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	as HCl salt R _t = 7.66 min, Method A	53, 61
84	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _t = 7.83 min, Method A	53
85	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	as HCl salt R _t = 7.83 min, Method A	53, 61







WO 02/20526

PCT/US01/27007

Ex. No.	R ⁴⁹	R ⁵⁰	R ⁴⁴	R ⁴⁷	Characterization ^{a,b}	Method of Example
86	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	as HCL salt R _t = 7.96 min, Method A	53, 61
87	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	as HCL salt R _t = 7.00 min, Method A	53, 61
88	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	as HCL salt R _t = 7.73 min	53, 61
89	<i>s</i> -Bu	<i>s</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	as HCL salt R _t = 7.83 min, Method A	53, 61
90	H			2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.25, 5% MeOH/CH ₂ Cl ₂	53
91	H			2-Me-4-NO ₂ -phenyl	-	53
92	<i>i</i> -Bu			2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _t = 7.93 min, Method A	62
93	<i>i</i> -Bu			2-Me-4-NO ₂ -phenyl	as HCL salt of Example 47	61
94	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -		2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.22, 10% EtOAc/hexanes MS (FAB) <i>m/z</i> , 302 [M+H] ⁺ mp 70-72 °C	46
95	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -			2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.10, 10% EtOAc/hexanes MS (FAB) <i>m/z</i> , 354 [M+H] ⁺	46
96	(Me) ₂ C=CH-			2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.09, 10% EtOAc/hexanes MS (FAB) <i>m/z</i> , 354 [M+H] ⁺	60
97	<i>i</i> -Bu			2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.62, 10% EtOAc/hexanes MS (FAB) <i>m/z</i> , 358 [M+H] ⁺	53
98	<i>s</i> -Bu	-(CH ₂) ₃ -		2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.15, 10% EtOAc/hexanes MS <i>m/z</i> , 276 [M+H] ⁺	53
99				2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.36, 10% EtOAc/hexanes MS (FAB) <i>m/z</i> , 370 [M+H] ⁺	53
100	Me			2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.11, 10% EtOAc/hexanes mp 127-128 °C	53
101	<i>i</i> -Bu	-(CH ₂) ₄ -		2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.25, 10% EtOAc/hexanes mp 149-152 °C	53
102	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -		2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.13, 10% EtOAc/hexanes MS (FAB) <i>m/z</i> , 274 [M+H] ⁺	53

WO 02/20526

PCT/US01/27007

Ex. No.	R ⁴⁹	R ⁵⁰	R ⁴⁴	R ⁴⁷	Characterization ^{ab}	Method of Example
103	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -		-(CH ₂) _r -	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.22, 10% EtOAc/hexanes MS (FAB) m/z, 302 [M+H] ⁺ mp 70-72 °C	53
104	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -		-(CH ₂) _r -	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.18, 10% EtOAc/hexanes MS (EI) m/z, 287 [M] ⁺	53
105	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -		-(CH ₂) _r -	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.28, 10% EtOAc/hexanes MS (FAB) m/z, 318 [M+H] ⁺ mp 77-79 °C	53
106	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -		-(CH ₂) _r -	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.93, 10% EtOAc/hexanes MS m/z, 330 [M+H] ⁺	53
107	(Me) ₂ C=CH ₂ -		-(CH ₂) _r -	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.09, 10% EtOAc/hexanes MS m/z, 302 [M+H] ⁺	53
108	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -			2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.08, 10% EtOAc/hexanes MS (EI) m/z, 297 [M+H] ⁺	53
109	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -			2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.47, 10% EtOAc/hexanes MS (FAB) m/z, 340 [M+H] ⁺	53
110	(Et) ₂ CHCH ₂ -			2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.51, 10% EtOAc/hexanes MS (FAB) m/z, 370 [M+H] ⁺	53
111	(Et) ₂ CHCH ₂ -			2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.45, 10% EtOAc/hexanes MS (FAB) m/z, 366 [M+H] ⁺	53
112	(Et) ₂ CHCH ₂ -			2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.41, 10% EtOAc/hexanes MS (FAB) m/z, 372 [M+H] ⁺	53
113	<i>i</i> -Bu			2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.66, 10% EtOAc/hexanes MS (EI) m/z, 341 [M] ⁺	53
114	<i>i</i> -Bu		-(CH(<i>n</i> -Bu)(CH ₂) _r)-	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.72, 10% EtOAc/hexanes MS (CI) m/z 360 [M+H] ⁺	53
115	<i>i</i> -Bu		-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃)(CH ₂) _r -	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.73, 10% EtOAc/hexanes MS (EI) m/z, 359 [M] ⁺	53

WO 02/20526

PCT/US01/27007

Ex. No.	R ³⁹	R ⁴⁰	R ⁴¹	R ⁴²	Characterization ^{a,b}	Method of Example
116	<i>c</i> -Pent			2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.45, 10%EtOAc/hexanes MS (EI) <i>m/z</i> , 353 [M ⁺]	53
117	<i>i</i> -Bu	CH(Me)CH ₂ C(Me) ₂		2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.60, 10%EtOAc/hexanes MS (FAB) <i>m/z</i> , 318 [M+H] ⁺	53
118	<i>i</i> -Bu			2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.26, 10%EtOAc/hexanes MS (EI) <i>m/z</i> , 343 [M ⁺]	53
119	<i>i</i> -Bu		racemate	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.26, 10%EtOAc/hexanes MS (CI) <i>m/z</i> , 344 [M+H] ⁺	53
120	<i>i</i> -Bu		(-) isomer	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.26, 10%EtOAc/hexanes MS (CI) <i>m/z</i> , 344 [M+H] ⁺	53
121	<i>i</i> -Pr			2-CF ₃ -4-NO ₂ -phenyl	R _i = 3.509, Method B	53
122	<i>i</i> -Pr			2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _i = 2.97, Method B	53
123	<i>i</i> -Bu			2-Cl-4-NO ₂ -phenyl	R _i = 3.32, Method B	53
124	<i>i</i> -Pr			4-NO ₂ -phenyl	R _i = 2.87, Method B	53
125	<i>i</i> -Pr			2-Cl-4-NO ₂ -phenyl	R _i = 2.90, Method B	53
126	<i>i</i> -Bu			2-Me-4-F-phenyl	R _i = 3.25, Method B	53
127	<i>i</i> -Bu			2-Et-4-CN-phenyl	R _i = 3.17, Method B	53

WO 02/20526

PCT/US01/27007

Ex. No.	R ⁴⁶	R ⁴⁸	R ⁴⁸	R ⁴⁷	Characterization ^{ab}	Method of Example
128	(Et) ₂ CHCH ₂ -			2-Cl-4-NO ₂ -phenyl	R _t = 3.61, Method B	53
129	<i>i</i> -Pr			2-Me-4-CN-phenyl	R _t = 2.91, Method B	53
130	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -			2-Cl-4-NO ₂ -phenyl	R _t = 3.11, Method B	53
131	(Et) ₂ CH-			4-NO ₂ -phenyl	R _t = 3.03, Method B	53
132	<i>i</i> -Pr			2-Me-4-F-phenyl	R _t = 3.00, Method B	53
133	(Et) ₂ CH-			2-Cl-4-NO ₂ -phenyl	R _t = 3.27, Method B	53
134	(Et) ₂ CHCH ₂ -			2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _t = 3.62, Method B	53
135	<i>i</i> -Pr			3-CF ₃ -4-NO ₂ -phenyl	R _t = 3.09, Method B	53
136	<i>i</i> -Bu			3-CF ₃ -4-NO ₂ -phenyl	R _t = 3.24, Method B	53
137	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -			3-CF ₃ -4-NO ₂ -phenyl	R _t = 3.09, Method B	53
138	(Et) ₂ CH ₂ -			2-Et-4-CN-phenyl	R _t = 3.21, Method B	53
139	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -			4-NO ₂ -phenyl	R _t = 2.87, Method B	53
140	(Et) ₂ CH-			2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _t = 3.22, Method B	53
141	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ -			2-Et-4-CN-phenyl	R _t = 3.07, Method B	53

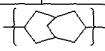
WO 02/20526

PCT/US01/27007

Ex. No.	R ⁴⁹	R ⁵⁰	R ⁴⁸	R ⁴⁷	Characterization ^{a,b}	Method of Example
142	(Et) ₂ CHCH ₂ -			2-quinolinyl	R _f = 3.84, Method B	53
143	<i>i</i> -Pr			3-NO ₂ -4-Cl-phenyl	R _f = 2.97, Method B	53
144	Me	<i>t</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.92, 1:4 EtOAc/hexanes MS (EI) <i>m/z</i> 294 [M ⁺]	56
145	Et	Et	Et	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.66, 1:2 EtOAc/hexanes MS (FAB) <i>m/z</i> , 264 [M+H] ⁺	53
146	<i>c</i> -Hex	<i>c</i> -Hex	<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.45, 1:2 EtOAc/hexanes MS (FAB) <i>m/z</i> , 386 [M+H] ⁺	56
147	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	<i>c</i> -Hex	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.87, 1:4 EtOAc/hexanes MS (EI) <i>m/z</i> , 373 [M ⁺]	56
148	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	<i>c</i> -Pent	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.74, 1:4 EtOAc/hexanes MS (FAB) <i>m/z</i> , 360 [M ⁺]	56
149	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	Ph	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.66, 1:4 EtOAc/hexanes MS (FAB) <i>m/z</i> , 368 [M+H] ⁺	56
150	Me	Ph	<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.74, 1:2 EtOAc/hexanes MS (FAB) <i>m/z</i> , 312 [M+H] ⁺	56
151	<i>i</i> -Bu	PhCH ₂ -	<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.84, 1:4 EtOAc/hexanes MS (EI) <i>m/z</i> , 367 [M ⁺]	56
152	Me	Me	Ph	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.63, 1:2 EtOAc/hexanes MS (EI) <i>m/z</i> , 283 [M ⁺]	56
153	Ph	Ph	Ph	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.35, 1:4 EtOAc/hexanes MS (FAB) <i>m/z</i> , 408 [M+H] ⁺	56
154	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	<i>c</i> -Bu	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.84, 1:2 EtOAc/hexanes MS (FAB) <i>m/z</i> , 346 [M+H] ⁺	56
155	<i>i</i> -Pr	<i>c</i> -Hex	<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.90, 1:4 EtOAc/hexanes MS (EI) <i>m/z</i> , 345 [M ⁺]	56
156	Ph	Ph	<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.68, 1:4 EtOAc/hexanes MS (EI) <i>m/z</i> , 373 [M ⁺]	56
157	PhCH ₂ -	PhCH ₂ -	<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.55, 1:4 EtOAc/hexanes MS (EI) <i>m/z</i> , 401 [M ⁺]	56
158	<i>i</i> -Bu	<i>c</i> -Pent	<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.90, 1:4 EtOAc/hexanes MS (EI) <i>m/z</i> , 345 [M ⁺]	56
159	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	PhC≡C-	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	-	59

WO 02/20526

PCT/US01/27007

Ex. No.	R ⁴⁹	R ⁵⁰	R ⁴⁸	R ⁴⁷	Characterization ^{a,b}	Method of Example
160	<i>c</i> -Pent	<i>c</i> -Pent	<i>i</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.73, 1:4 EtOAc/hexanes LCMS <i>m/z</i> , 358 [M+H] ⁺	56
161	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	<i>c</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.88, 1:4 EtOAc/hexanes LCMS <i>m/z</i> , 332 [M+H] ⁺	56
162	<i>i</i> -Bu	<i>c</i> -Pent	<i>c</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.80, 1:1 EtOAc/hexanes LCMS <i>m/z</i> , 344 [M+H] ⁺	56
163	<i>c</i> -Pent	<i>c</i> -Pent	<i>c</i> -Pr	2-Me-4-NO ₂ -phenyl	R _f = 0.73, 1:4 EtOAc/hexanes LCMS <i>m/z</i> , 356 [M+H] ⁺	56
164	<i>i</i> -Bu			2-Me-4-F-phenyl	-	56

^a R_f refers to the TLC retention factor characteristic of the product in the solvent system cited.

^b Rt refers to the retention time by HPLC using the following standard methods: **Method A:** 10 cm Dynamax C₁₈ column, 1.5 ml/min; 254 nm; water(0.5%TFA) to acetonitrile (0.5%TFA) over 10 min, hold 5 min); **Method B:** 4.6 x 30 mm Brownlee C₁₈ column, water(0.1% TFA) to acetonitrile (0.1% TFA) over 6 minutes

WO 02/20526

PCT/US01/27007

Biological Protocol

The activity of a given compound to bind to the progesterone receptor can be assayed routinely according to the procedure disclosed below. This procedure was used to determine the progesterone binding activities of the compounds of the invention.

5 **Progesterone Receptor Binding Assay**

To siliconized glass test tubes cooled over an ice water bath was added binding buffer (100 mL; 50 mM Tris, pH 7.4, 10 mM molybdic acid, 2 mM EDTA, 150 mM NaCl, 5% Glycerol, 1% DMSO) containing various concentrations of a compound to be assayed, T47D cell cytosol (100 μ L of a solution which will give at least 4000 cpm of binding) and 3 H-progesterone (50 μ L, 10 nM, NET-381). The mixture was incubated for 10 16 h at 4 $^{\circ}$ C, and treated with charcoal (250 μ L of a 0.5% mixture of 0.05% dextran-coated charcoal which had been washed twice with binding buffer). The resulting mixture was incubated for 10 min. at 4 $^{\circ}$ C. The tubes were centrifuged (20 min at 2800 x g) at 4 $^{\circ}$ C. The supernatant was transferred into scintillation vials containing scintillation 15 fluid (4 mL). Remaining 3 H-progesterone was determined with a Packard 1900TR beta counter. Each assay included the following control groups: 1) total binding group (without compound), 2) non-specific binding group (with 400 nM progesterone), and 3) positive control group (with 2 nM progesterone or a known inhibitor).

The compounds of the present invention were found to cause greater than or equal 20 to 30% inhibition of binding of 3 H-progesterone to the progesterone receptor at a compound concentration of 200 nM. Activity ranges of the compounds of the present invention in the Progesterone Receptor Binding Assay at a compound concentration of 200 nM are listed in Table 4.

WO 02/20526

PCT/US01/27007

Table 4. Inhibitory Activity of Exemplified Compounds

Compounds Which Cause 30-59% Inhibition at 200 nM (Entry Number)	Compounds Which Cause 60-79% Inhibition at 200 nM (Entry Number)	Compounds Which Cause 80-100% Inhibition at 200 nM (Entry Number)
56	58	53
64	59	54
68	60	55
70	66	57
71	67	61
75	72	62
78	73	65
79	86	69
97	96	74
98	107	76
100	113	77
101	117	80
102	121	81
104	126	82
108	144	83
114	147	84
115	157	85
116	160	87
120	164	88
127		89
128		92
129		94
130		95
131		99
132		103
133		105
135		106
136		109
137		110
138		111
139		112

WO 02/20526

PCT/US01/27007

Compounds Which Cause 30-59% Inhibition at 200 nM (Entry Number)	Compounds Which Cause 60-79% Inhibition at 200 nM (Entry Number)	Compounds Which Cause 80-100% Inhibition at 200 nM (Entry Number)
140		
141		118
142		119
143		134
145		148
146		149
150		153
151		154
152		158
156		161
		162
		163

The invention may be embodied in other specific forms without departing from the spirit or essential characteristics thereof. The foregoing examples are included by way of illustration only. Accordingly, the scope of the invention is limited only by the

5 scope of the appended claims.

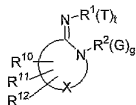
WO 02/20526

PCT/US01/27007

Claims

What is claimed is:

1. A compound of the formula (I)



(I)

wherein

R¹

is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O;

T

is selected from the group consisting of hydrogen, nitro, nitrile, alkyl of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms, and heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, or

T

may form, together with a carbon atom adjacent to a carbon atom to which it is attached, a fused ring of 6-9 carbon atoms and 4-14 hydrogen atoms;

t

is 1-5;

R²

WO 02/20526

PCT/US01/27007

is selected from the group consisting of alkyl of 2-10 carbon atoms, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms and containing 1-3 rings, and alkynyl of 3-10 carbon atoms;

G

is selected from the group consisting of hydrogen, nitro, nitrile, halogen, OH, OR⁴, =O, haloalkyl of 1-4 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-4 carbon atoms, alkenyl of 1-4 carbon atoms, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 3-5 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, heterocycloalkenyl of 4-6 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S, CO₂R⁴, C(O)N(R⁵)(R⁶), aryl of 6-10 carbon atoms, heteroaryl of 3-9 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S, S(O)₂R⁷, SO₃R⁷, and SO₂N(R⁵)(R⁶);

R⁴

is selected from the group consisting of alkyl of 1-4 carbon atoms, haloalkyl of 1-4 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, cycloalkyl of 3-6 carbon atoms, and halocycloalkyl of 3-6 carbon atoms;

R⁵ and R⁶

are each independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl of 1-5 carbon atoms;

R⁷

is selected from the group consisting of alkyl of 1-5 carbon atoms, SO₂F, CHO, OH, nitro, nitrile, halogen, OCF₃, N-oxide, O-C(R⁸)₂O, C(O)NHC(O), the carbon atoms being connected to adjacent positions on R, and C(O)C₆H₄,

WO 02/20526

PCT/US01/27007

the carbonyl carbon and the ring carbon ortho to the carbonyl carbon being connected to adjacent positions on R;

R⁸

is selected from the group consisting of hydrogen, halogen and alkyl of 1-4 carbon atoms;

y

is 0-2

g

is 0-4, with the exception of halogen, which may be employed up to the perhalo level;

provided that when G is alkyl of 1-4 carbon atoms, alkenyl of 1-4 carbon atoms, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 3-5 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, or heterocycloalkenyl of 4-6 carbon atoms, then G optionally may bear secondary substituents of halogen up to the perhalo level; and when G is aryl or heteroaryl, then G optionally may bear secondary substituents independently selected from the group consisting of alkyl of 1-4 carbon atoms and halogen, the number of said secondary substituents being up to 3 for alkyl moieties, and up to the perhalo level for halogen;

X

forms, together with the nitrogen atom and carbon atom to which it is attached, a polycyclic ring structure of containing 3-4 rings, wherein each ring contains 3-8 carbon atoms and may optionally be substituted with one or more of alkyl of 1-6 carbon atoms or alkenyl of 2-6 carbon atoms, or

X is alkyl of 3-7 carbon atoms or alkenyl of 3-7 carbon atoms;

R¹⁰, R¹¹ and R¹²

(i) are each independently selected from the group consisting of hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen

WO 02/20526

PCT/US01/27007

atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, and alkynyl of 3-10 carbon atoms, or

- (ii) R^{10} and R^{11} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, and alkynyl of 3-10 carbon atoms and R^{12} forms, together with the carbon atom to which it is attached, a spiro ring of 3-6 carbon atoms, or
- (iii) R^{10} and R^{11} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, and alkynyl of 3-10 carbon atoms and R^{12} forms, together with the carbon atom adjacent to the carbon atom to which it is attached, a fused ring of 3-7 carbon atoms and 4-14 hydrogen atoms, or
- (iv) R^{10} and R^{11} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, and alkynyl of 3-10 carbon atoms and R^{12} forms, together with the carbon atom that is 2-4 carbon atoms away from the carbon atom to which it is attached, a fused ring of 3-7 carbon atoms and 4-14 hydrogen atoms;

with the proviso that when X is alkyl of 3-4 carbon atoms and R^{10} , R^{11} and R^{12} are all hydrogen:

t is 2-5;

WO 02/20526

PCT/US01/27007

at least one of T is 4-nitro or 4-nitrile and at least one other T is 2-alkyl, 2-halogen or 2-trifluoromethyl;

and R¹ is phenyl;

and with the further proviso that when X is alkyl of 3-7 carbon atoms or alkenyl of 3-7 carbon atoms and R¹⁰, R¹¹ and R¹² are each independently selected from the group consisting of hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, and alkynyl of 3-10 carbon atoms, then at least one of T is nitro, nitrile, trifluoromethyl or halogen;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

2. The compound of claim 1, wherein

R¹

is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 6-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O;

T

is selected from the group consisting of hydrogen, nitro, nitrile, alkyl of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms, and heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, with the proviso that at least one of T is nitro, nitrile, trifluoromethyl or halogen, or

T

may form, together with a carbon atom adjacent to a carbon atom to which it is attached, a fused ring of 6-9 carbon atoms and 4-14 hydrogen atoms;

t

is 1-5;

WO 02/20526

PCT/US01/27007

 R^2

is selected from the group consisting of alkyl of 2-10 carbon atoms, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms and containing 1-3 rings, and alkynyl of 3-10 carbon atoms;

G

is selected from the group consisting of hydrogen, nitro, nitrile, halogen, OH, OR^4 , $=O$, alkyl of 1-4 carbon atoms, alkenyl of 1-4 carbon atoms, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 3-5 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, heterocycloalkenyl of 4-6 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S, CO_2R^4 , $C(O)N(R^5)(R^6)$, aryl of 6-10 carbon atoms, heteroaryl of 3-9 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S, $S(O)_yR^7$, SO_2R^7 , and $SO_2N(R^5)(R^6)$;

 R^4

is selected from the group consisting of alkyl of 1-4 carbon atoms, haloalkyl of 1-4 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, cycloalkyl of 3-6 carbon atoms, and halocycloalkyl of 3-6 carbon atoms;

 R^5 and R^6

are each independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl of 1-5 carbon atoms;

 R^7

is selected from the group consisting of alkyl of 1-5 carbon atoms, SO_2F , CHO, OH, nitro, nitrile, halogen, OCF_3 , N-oxide, $O-C(R^8)_2O$, $C(O)NHC(O)$, the carbon atoms being connected to adjacent positions on R, and $C(O)C_6H_4$, the carbonyl carbon and the ring carbon ortho to the carbonyl carbon being connected to adjacent positions on R;

WO 02/20526

PCT/US01/27007

 R^8

is selected from the group consisting of hydrogen, halogen and alkyl of 1-4 carbon atoms;

y

is 0-2

g

is 0-4, with the exception of halogen, which may be employed up to the perhalo level;

provided that when G is alkyl of 1-4 carbon atoms, alkenyl of 1-4 carbon atoms, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 3-5 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, or heterocycloalkenyl of 4-6 carbon atoms, then G optionally may bear secondary substituents of halogen up to the perhalo level; and when G is aryl or heteroaryl, then G optionally may bear secondary substituents independently selected from the group consisting of alkyl of 1-4 carbon atoms and halogen, the number of said secondary substituents being up to 3 for alkyl moieties, and up to the perhalo level for halogen;

X is alkyl of 3-7 carbon atoms or alkenyl of 3-7 carbon atoms;

 R^{10} , R^{11} and R^{12}

are each independently selected from the group consisting of hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, and alkynyl of 3-10 carbon atoms;

with the proviso that when X is alkyl of 3-4 carbon atoms and R^{10} , R^{11} and R^{12} are all hydrogen:

t is 2-5;

at least one of T is 4-nitro or 4-nitrile and at least one other T is 2-alkyl, 2-halogen or 2-trifluoromethyl;

WO 02/20526

PCT/US01/27007

and R¹ is phenyl;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

3. The compound of claim 2, wherein

R¹

is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O;

T

is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl of 1-4 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-4 carbon atoms and 1-3 halo atoms, nitro, and nitrile, with the proviso that at least one of T is nitro, nitrile, trifluoromethyl or halogen;

t

is 1-3;

R²

is selected from the group consisting of alkyl of 2-10 carbon atoms, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms and containing 1-3 rings, and alkynyl of 3-10 carbon atoms;

G

is selected from the group consisting of hydrogen, nitro, nitrile, halogen, OH, OR⁴, alkyl of 1-4 carbon atoms, alkenyl of 1-4 carbon atoms, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, CO₂R⁴, aryl of 6-10 carbon atoms, and heteroaryl of 3-9 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S;

WO 02/20526

PCT/US01/27007

 R^4

is selected from the group consisting of alkyl of 1-4 carbon atoms, haloalkyl of 1-4 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, cycloalkyl of 3-6 carbon atoms, and halocycloalkyl of 3-6 carbon atoms;

 g

is 0-4, with the exception of halogen, which may be employed up to the perhalo level;

provided that when G is alkyl of 1-4 carbon atoms, alkenyl of 1-4 carbon atoms, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 3-5 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, or heterocycloalkenyl of 4-6 carbon atoms, then G optionally may bear secondary substituents of halogen up to the perhalo level; and when G is aryl or heteroaryl, then G optionally may bear secondary substituents independently selected from the group consisting of alkyl of 1-4 carbon atoms and halogen, the number of said secondary substituents being up to 3 for alkyl moieties, and up to the perhalo level for halogen;

X is alkyl of 3-7 carbon atoms or alkenyl of 3-7 carbon atoms;

 R^{10} , R^{11} and R^{12}

are each independently selected from the group consisting of haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, and alkynyl of 3-10 carbon atoms;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

4. The compound of claim 3, wherein

 R^1

is aryl of 6-12 carbon atoms;

 R^2

WO 02/20526

PCT/US01/27007

is selected from the group consisting of alkyl of 2-10 carbon atoms, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms and containing 1-3 rings, and alkynyl of 3-10 carbon atoms;

G

is hydrogen;

g

is 0-4;

T

is selected from the group consisting of nitro, nitrile, trifluoromethyl and halogen;

t

is 1-2;

X is alkyl of 3-7 carbon atoms or alkenyl of 3-7 carbon atoms;

R¹⁰, R¹¹ and R¹²

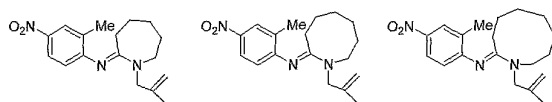
haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, and alkynyl of 3-10 carbon atoms;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

5. The compound of claim 2 selected from the group consisting of:

WO 02/20526

PCT/US01/27007



and pharmaceutically acceptable salts thereof.

6. The compound of claim 1, wherein

R¹

is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O;

T

is selected from the group consisting of hydrogen, nitro, nitrile, alkyl of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms, and heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, or

T

may form, together with a carbon atom adjacent to a carbon atom to which it is attached, a fused ring of 6-9 carbon atoms and 4-14 hydrogen atoms;

t

is 1-5;

R²

is selected from the group consisting of alkyl of 2-10 carbon atoms, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms and containing 1-3 rings, and alkynyl of 3-10 carbon atoms;

WO 02/20526

PCT/US01/27007

G

is selected from the group consisting of hydrogen, nitro, nitrile, halogen, OH, OR⁴, =O, alkyl of 1-4 carbon atoms, alkenyl of 1-4 carbon atoms, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 3-5 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, heterocycloalkenyl of 4-6 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S, CO₂R⁴, C(O)N(R⁵)(R⁶), aryl of 6-10 carbon atoms, heteroaryl of 3-9 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S, S(O)_yR⁷, SO₃R⁷, and SO₂N(R⁵)(R⁶);

R⁴

is selected from the group consisting of alkyl of 1-4 carbon atoms, haloalkyl of 1-4 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, cycloalkyl of 3-6 carbon atoms, and halocycloalkyl of 3-6 carbon atoms;

R⁵ and R⁶

are each independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl of 1-5 carbon atoms;

R⁷

is selected from the group consisting of alkyl of 1-5 carbon atoms, SO₂F, CHO, OH, nitro, nitrile, halogen, OCF₃, N-oxide, O-C(R⁸)₂O, C(O)NHC(O), the carbon atoms being connected to adjacent positions on R₁ and C(O)C₆H₄, the carbonyl carbon and the ring carbon ortho to the carbonyl carbon being connected to adjacent positions on R₁;

R⁸

is selected from the group consisting of hydrogen, halogen and alkyl of 1-4 carbon atoms;

y

is 0-2

g

is 0-4, with the exception of halogen, which may be employed up to the perhalo level;

WO 02/20526

PCT/US01/27007

provided that when G is alkyl of 1-4 carbon atoms, alkenyl of 1-4 carbon atoms, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 3-5 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, or heterocycloalkenyl of 4-6 carbon atoms, then G optionally may bear secondary substituents of halogen up to the perhalo level; and when G is aryl or heteroaryl, then G optionally may bear secondary substituents independently selected from the group consisting of alkyl of 1-4 carbon atoms and halogen, the number of said secondary substituents being up to 3 for alkyl moieties, and up to the perhalo level for halogen;

X

forms, together with the nitrogen atom and carbon atom to which it is attached, a polycyclic ring structure of containing 3-4 rings, wherein each ring contains 3-8 carbon atoms and may optionally be substituted with one or more of alkyl of 1-6 carbon atoms or alkenyl of 2-6 carbon atoms, or

X is alkyl of 3-7 carbon atoms or alkenyl of 3-7 carbon atoms;

R¹⁰, R¹¹ and R¹²

- (i) R¹⁰ and R¹¹ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, and alkynyl of 3-10 carbon atoms and R¹² forms, together with the carbon atom to which it is attached, a spiro ring of 3-6 carbon atoms, or
- (ii) R¹⁰ and R¹¹ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, and alkynyl of 3-10 carbon atoms and R¹² forms, together with the carbon atom

WO 02/20526

PCT/US01/27007

adjacent to the carbon atom to which it is attached, a fused ring of 3-7 carbon atoms and 4-14 hydrogen atoms, or

- (iii) R¹⁰ and R¹¹ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, and alkynyl of 3-10 carbon atoms and R¹² forms, together with the carbon atom that is 2-4 carbon atoms away from the carbon atom to which it is attached, a fused ring of 3-7 carbon atoms and 4-14 hydrogen atoms;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

7. The compound of claim 6, wherein

R¹

is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O;

T

is selected from the group consisting of hydrogen, nitro, nitrile, alkyl of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms, and heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, or

T

may form, together with a carbon atom adjacent to a carbon atom to which it is attached, a fused ring of 6-9 carbon atoms and 4-14 hydrogen atoms;

t

WO 02/20526

PCT/US01/27007

is 1-5;

R²

is selected from the group consisting of alkyl of 2-10 carbon atoms, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms and containing 1-3 rings, and alkynyl of 3-10 carbon atoms;

G

is selected from the group consisting of hydrogen, nitro, nitrile, halogen, OH, OR⁴, =O, alkyl of 1-4 carbon atoms, alkenyl of 1-4 carbon atoms, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 3-5 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, heterocycloalkenyl of 4-6 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S, CO₂R⁴, C(O)N(R⁵)(R⁶), aryl of 6-10 carbon atoms, heteroaryl of 3-9 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S, S(O)_yR⁷, SO₃R⁷, and SO₂N(R⁵)(R⁶);

R⁴

is selected from the group consisting of alkyl of 1-4 carbon atoms, haloalkyl of 1-4 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, cycloalkyl of 3-6 carbon atoms, and halocycloalkyl of 3-6 carbon atoms;

R⁵ and R⁶

are each independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl of 1-5 carbon atoms;

R⁷

is selected from the group consisting of alkyl of 1-5 carbon atoms, SO₂F, CHO, OH, nitro, nitrile, halogen, OCF₃, N-oxide, O-C(R⁸)₂O, C(O)NHC(O), the carbon atoms being connected to adjacent positions on R₁, and C(O)C₆H₄,

WO 02/20526

PCT/US01/27007

the carbonyl carbon and the ring carbon ortho to the carbonyl carbon being connected to adjacent positions on R;

R⁸

is selected from the group consisting of hydrogen, halogen and alkyl of 1-4 carbon atoms;

y

is 0-2

g

is 0-4, with the exception of halogen, which may be employed up to the perhalo level;

provided that when G is alkyl of 1-4 carbon atoms, alkenyl of 1-4 carbon atoms, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 3-5 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, or heterocycloalkenyl of 4-6 carbon atoms, then G optionally may bear secondary substituents of halogen up to the perhalo level; and when G is aryl or heteroaryl, then G optionally may bear secondary substituents independently selected from the group consisting of alkyl of 1-4 carbon atoms and halogen, the number of said secondary substituents being up to 3 for alkyl moieties, and up to the perhalo level for halogen;

X is alkyl of 3-7 carbon atoms or alkenyl of 3-7 carbon atoms;

R¹⁰, R¹¹ and R¹²

- (i) R¹⁰ and R¹¹ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, and alkynyl of 3-10 carbon atoms and R¹² forms, together with the carbon atom to which it is attached, a spiro ring of 3-6 carbon atoms, or
- (ii) R¹⁰ and R¹¹ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a

WO 02/20526

PCT/US01/27007

number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, and alkynyl of 3-10 carbon atoms and R¹² forms, together with the carbon atom adjacent to the carbon atom to which it is attached, a fused ring of 3-7 carbon atoms and 4-14 hydrogen atoms, or

- (iii) R¹⁰ and R¹¹ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, and alkynyl of 3-10 carbon atoms and R¹² forms, together with the carbon atom that is 2-4 carbon atoms away from the carbon atom to which it is attached, a fused ring of 3-7 carbon atoms and 4-14 hydrogen atoms;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

8. The compound of claim 7, wherein

R¹

is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O;

T

is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl of 1-4 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-4 carbon atoms and 1-3 halo atoms, nitro, and nitrile;

t

is 1-3;

R²

WO 02/20526

PCT/US01/27007

is selected from the group consisting of alkyl of 2-10 carbon atoms, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms and containing 1-3 rings, and alkynyl of 3-10 carbon atoms;

G

is selected from the group consisting of hydrogen, nitro, nitrile, halogen, OH, OR⁴, alkyl of 1-4 carbon atoms, alkenyl of 1-4 carbon atoms, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, CO₂R⁴, aryl of 6-10 carbon atoms, and heteroaryl of 3-9 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S;

R⁴

is selected from the group consisting of alkyl of 1-4 carbon atoms, haloalkyl of 1-4 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, cycloalkyl of 3-6 carbon atoms, and halocycloalkyl of 3-6 carbon atoms;

g

is 0-4, with the exception of halogen, which may be employed up to the perhalo level;

provided that when G is alkyl of 1-4 carbon atoms, alkenyl of 1-4 carbon atoms, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 3-5 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, or heterocycloalkenyl of 4-6 carbon atoms, then G optionally may bear secondary substituents of halogen up to the perhalo level; and when G is aryl or heteroaryl, then G optionally may bear secondary substituents independently selected from the group consisting of alkyl of 1-4 carbon atoms and halogen, the number of said secondary substituents being up to 3 for alkyl moieties, and up to the perhalo level for halogen;

X is alkyl of 3-7 carbon atoms or alkenyl of 3-7 carbon atoms;

R¹⁰, R¹¹ and R¹²

WO 02/20526

PCT/US01/27007

- (i) R^{10} and R^{11} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, and alkynyl of 3-10 carbon atoms and R^{12} forms, together with the carbon atom to which it is attached, a spiro ring of 3-6 carbon atoms, or
- (ii) R^{10} and R^{11} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, and alkynyl of 3-10 carbon atoms and R^{12} forms, together with the carbon atom adjacent to the carbon atom to which it is attached, a fused ring of 3-7 carbon atoms and 4-14 hydrogen atoms, or
- (iii) R^{10} and R^{11} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, and alkynyl of 3-10 carbon atoms and R^{12} forms, together with the carbon atom that is 2-4 carbon atoms away from the carbon atom to which it is attached, a fused ring of 3-7 carbon atoms and 4-14 hydrogen atoms;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

9. The compound of claim 8, wherein

R^1

is aryl of 6-12 carbon atoms;

WO 02/20526

PCT/US01/27007

 R^2

is selected from the group consisting of alkyl of 2-10 carbon atoms, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms and containing 1-3 rings, and alkynyl of 3-10 carbon atoms;

G

is hydrogen;

g

is 0-4;

T

is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl of 1-4 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-4 carbon atoms and 1-3 halo atoms, nitro, and nitrile;

t

is 1-2;

X is alkyl of 3-7 carbon atoms or alkenyl of 3-7 carbon atoms;

 R^{10} , R^{11} and R^{12}

- (i) R^{10} and R^{11} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, and alkynyl of 3-10 carbon atoms and R^{12} forms, together with the carbon atom to which it is attached, a spiro ring of 3-6 carbon atoms, or
- (ii) R^{10} and R^{11} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a

WO 02/20526

PCT/US01/27007

number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, and alkynyl of 3-10 carbon atoms and R¹² forms, together with the carbon atom adjacent to the carbon atom to which it is attached, a fused ring of 3-7 carbon atoms and 4-14 hydrogen atoms, or

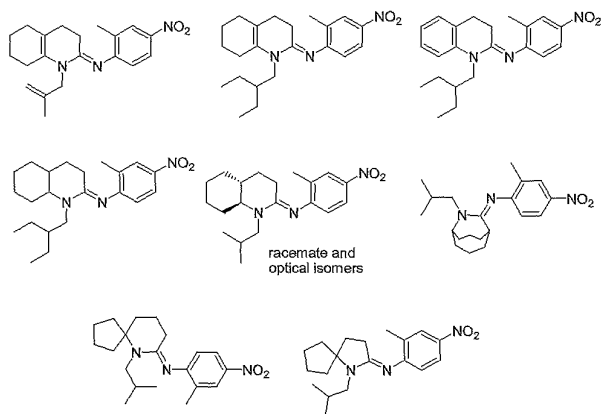
- (iii) R¹⁰ and R¹¹ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, and alkynyl of 3-10 carbon atoms and R¹² forms, together with the carbon atom that is 2-4 carbon atoms away from the carbon atom to which it is attached, a fused ring of 3-7 carbon atoms and 4-14 hydrogen atoms;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

10. The compound of claim 7, selected from the group consisting of:

WO 02/20526

PCT/US01/27007



and pharmaceutically acceptable salts thereof.

11. The compound of claim 6, wherein

R¹

is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O;

T

is selected from the group consisting of hydrogen, nitro, nitrile, alkyl of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms, and heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, or

T

WO 02/20526

PCT/US01/27007

may form, together with a carbon atom adjacent to a carbon atom to which it is attached, a fused ring of 6-9 carbon atoms and 4-14 hydrogen atoms;

t

is 1-5;

R²

is selected from the group consisting of alkyl of 2-10 carbon atoms, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms and containing 1-3 rings, and alkynyl of 3-10 carbon atoms;

G

is selected from the group consisting of hydrogen, nitro, nitrile, halogen, OH, OR⁴, =O, alkyl of 1-4 carbon atoms, alkenyl of 1-4 carbon atoms, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 3-5 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, heterocycloalkenyl of 4-6 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S, CO₂R⁴, C(O)N(R⁵)(R⁶), aryl of 6-10 carbon atoms, heteroaryl of 3-9 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S, S(O)_nR⁷, SO₃R⁷, and SO₂N(R⁵)(R⁶);

R⁴

is selected from the group consisting of alkyl of 1-4 carbon atoms, haloalkyl of 1-4 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, cycloalkyl of 3-6 carbon atoms, and halocycloalkyl of 3-6 carbon atoms;

R⁵ and R⁶

are each independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl of 1-5 carbon atoms;

R⁷

WO 02/20526

PCT/US01/27007

is selected from the group consisting of alkyl of 1-5 carbon atoms, SO₂F, CHO, OH, nitro, nitrile, halogen, OCF₃, N-oxide, O-C(R⁸)₂O, C(O)NHC(O), the carbon atoms being connected to adjacent positions on R, and C(O)C₆H₄, the carbonyl carbon and the ring carbon ortho to the carbonyl carbon being connected to adjacent positions on R;

R⁸

is selected from the group consisting of hydrogen, halogen and alkyl of 1-4 carbon atoms;

y

is 0-2

g

is 0-4, with the exception of halogen, which may be employed up to the perhalo level;

provided that when G is alkyl of 1-4 carbon atoms, alkenyl of 1-4 carbon atoms, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 3-5 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, or heterocycloalkenyl of 4-6 carbon atoms, then G optionally may bear secondary substituents of halogen up to the perhalo level; and when G is aryl or heteroaryl, then G optionally may bear secondary substituents independently selected from the group consisting of alkyl of 1-4 carbon atoms and halogen, the number of said secondary substituents being up to 3 for alkyl moieties, and up to the perhalo level for halogen;

X

forms, together with the nitrogen atom and carbon atom to which it is attached, a polycyclic ring structure of containing 3-4 rings, wherein each ring contains 3-8 carbon atoms and may optionally be substituted with one or more of alkyl of 1-6 carbon atoms or alkenyl of 2-6 carbon atoms;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

12. The compound of claim 11, wherein

WO 02/20526

PCT/US01/27007

R¹

is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O;

T

is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl of 1-4 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-4 carbon atoms and 1-3 halo atoms, nitro, and nitrile;

t

is 1-3;

R²

is selected from the group consisting of alkyl of 2-10 carbon atoms, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms and containing 1-3 rings, and alkynyl of 3-10 carbon atoms;

G

is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, nitro, nitrile, OH, OR⁴, alkyl of 1-4 carbon atoms, alkenyl of 1-4 carbon atoms, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, CO₂R⁴, aryl of 6-10 carbon atoms, and heteroaryl of 3-9 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S;

R⁴

is selected from the group consisting of alkyl of 1-4 carbon atoms, haloalkyl of 1-4 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, cycloalkyl of 3-6 carbon atoms, and halocycloalkyl of 3-6 carbon atoms;

g

is 0-4, with the exception of halogen, which may be employed up to the perhalo level;

WO 02/20526

PCT/US01/27007

provided that when G is alkyl of 1-4 carbon atoms, alkenyl of 1-4 carbon atoms, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 3-5 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, or heterocycloalkenyl of 4-6 carbon atoms, then G optionally may bear secondary substituents of halogen up to the perhalo level; and when G is aryl or heteroaryl, then G optionally may bear secondary substituents independently selected from the group consisting of alkyl of 1-4 carbon atoms and halogen, the number of said secondary substituents being up to 3 for alkyl moieties, and up to the perhalo level for halogen;

X

forms, together with the nitrogen atom and carbon atom to which it is attached, a polycyclic ring structure of containing 3-4 rings, wherein each ring contains 3-8 carbon atoms and may optionally be substituted with one or more of alkyl of 1-6 carbon atoms or alkenyl of 2-6 carbon atoms;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

13. The compound of claim 12, wherein

 R^1

is aryl of 6-12 carbon atoms;

 R^2

is selected from the group consisting of alkyl of 2-10 carbon atoms, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms and containing 1-3 rings, and alkynyl of 3-10 carbon atoms;

G

is hydrogen;

WO 02/20526

PCT/US01/27007

g

is 0-4;

T

is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl of 1-4 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-4 carbon atoms and 1-3 halo atoms, nitro, and nitrile;

t

is 1-2;

X

is

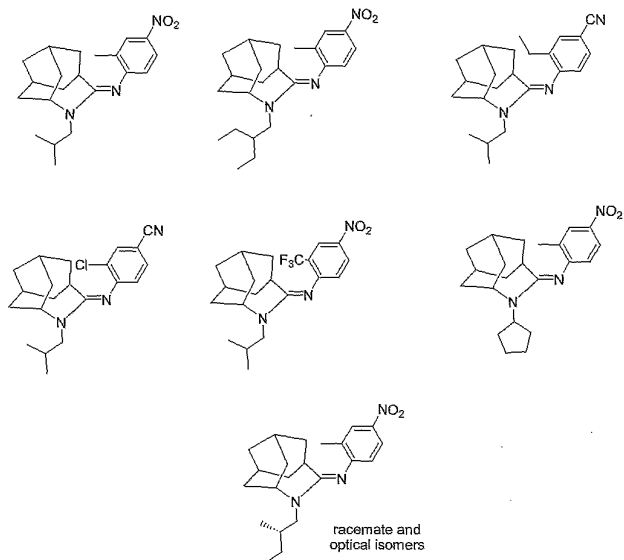


and pharmaceutically acceptable salts thereof.

14. The compound of claim 11, selected from the group consisting of:

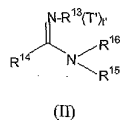
WO 02/20526

PCT/US01/27007



and pharmaceutically acceptable salts thereof.

15. A compound of the formula (II)



wherein

WO 02/20526

PCT/US01/27007

R¹³

is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms and 4-pyridyl;

R¹⁴

is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms, with the proviso that said cycloalkenyl is mono-cyclic, and R¹⁷-R¹⁸;

T'

is selected from the group consisting of hydrogen, nitro, nitrile, alkyl of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms, and heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, with the proviso that when R¹³ is aryl of 6-12 carbon atoms, at least one of T' is nitro, nitrile, trifluoromethyl or halogen, or

T''

may form, together with a carbon atom adjacent to a carbon atom to which it is attached, a fused ring of 6-9 carbon atoms and 4-14 hydrogen atoms;

t'

is 1-5;

R¹⁷

is selected from the group consisting of alkyl of 1-10 carbon atoms and alkenyl of 2-10 carbon atoms;

R¹⁸

WO 02/20526

PCT/US01/27007

is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, and cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms;

R¹⁵ and R¹⁶

- (i) are each independently selected from the group consisting of hydrogen, aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms, and R¹⁹-R²⁰, such that the total number of non-hydrogen atoms in R¹⁴, R¹⁵ and R¹⁶ is greater than or equal to 9, or
- (ii) are joined to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5-8 membered ring containing 4-7 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, which ring may optionally be substituted with R²¹ and R²², with the proviso that when R¹⁵ and R¹⁶ form a morpholine ring together with the nitrogen atom to which they are attached, said morpholine ring is substituted with at least one of R²¹ and R²²;

R¹⁹

is selected from the group consisting of alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkenyl of 2-10 carbon atoms, and cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms;

R²⁰

WO 02/20526

PCT/US01/27007

is selected from the group consisting of hydrogen, aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms, and R²³-R²⁴, with the proviso that when R²⁰ is phenyl, only one of R¹⁵ and R¹⁶ can be R¹⁹-R²⁰;

R²³

is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O;

R²⁴

is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, nitrile, nitro, alkyl of 1-10 carbon atoms, and haloalkyl of 1-6 carbon atoms and 1-3 halo atoms;

R²¹ and R²²

- (i) are each independently selected from the group consisting of hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, and benzimidazolinone, or
- (ii) each independently forms, together with the carbon atom adjacent to the carbon atom to which it is attached, a fused ring of 3-6 carbon atoms and 4-10 hydrogen atoms, or
- (iii) R²¹ is selected from the group consisting hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, and benzimidazolinone and R²² forms, together with the carbon atom adjacent to the carbon atom to which

WO 02/20526

PCT/US01/27007

it is attached, a fused ring of 3-6 carbon atoms and 4-10 hydrogen atoms;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

16. The compound of claim 15, wherein

R¹³

is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms and 4-pyridyl;

R¹⁴

is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms, with the proviso that said cycloalkenyl is mono-cyclic, and R¹⁷-R¹⁸;

T'

is selected from the group consisting of hydrogen, nitro, nitrile, alkyl of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms, and heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, with the proviso that when R¹³ is aryl of 6-12 carbon atoms, at least one of T' is nitro, nitrile, trifluoromethyl or halogen, or

T''

may form, together with a carbon atom adjacent to a carbon atom to which it is attached, a fused ring of 6-9 carbon atoms and 4-14 hydrogen atoms;

t'

WO 02/20526

PCT/US01/27007

is 1-5;

R¹⁷

is selected from the group consisting of alkyl of 1-10 carbon atoms and alkenyl of 2-10 carbon atoms;

R¹⁸

is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, and cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms;

R¹⁵ and R¹⁶

are each independently selected from the group consisting of hydrogen, aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms, and R¹⁹-R²⁰, such that the total of atoms in R¹⁴, R¹⁵ and R¹⁶ is greater than or equal to 9, or

R¹⁹

is selected from the group consisting of alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkenyl of 2-10 carbon atoms, and cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms;

R²⁰

is selected from the group consisting of hydrogen, aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting

WO 02/20526

PCT/US01/27007

of N, S and O, cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms, and R²³-R²⁴, with the proviso that when R²⁰ is phenyl, only one of R¹⁵ and R¹⁶ can be R¹⁹-R²⁰;

R²³

is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O;

R²⁴

is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, nitrile, nitro, alkyl of 1-10 carbon atoms, and haloalkyl of 1-6 carbon atoms and 1-3 halo atoms; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

17. The compound of claim 16, wherein

R¹³

is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms and 4-pyridyl;

R¹⁴

is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms, with the proviso that said cycloalkenyl is mono-cyclic, and R¹⁷-R¹⁸;

T'

is selected from the group consisting of nitro, nitrile, trifluoromethyl, and halogen;

t'

WO 02/20526

PCT/US01/27007

is 1-3;

R¹⁷

is selected from the group consisting of alkyl of 1-10 carbon atoms and alkenyl of 2-10 carbon atoms;

R¹⁸

is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, and cycloalkyl of 3-12 carbon atoms;

R¹⁵ and R¹⁶

are each independently selected from the group consisting of hydrogen, aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms, and R¹⁹-R²⁰, such that the total of atoms in R¹⁴, R¹⁵ and R¹⁶ is greater than or equal to 9;

R¹⁹

is selected from the group consisting of selected from the group consisting of alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, and alkenyl of 2-10 carbon atoms;

R²⁰

is selected from the group consisting of hydrogen, aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, and R²³-R²⁴, with the proviso that when R²⁰ is phenyl, only one of R¹⁵ and R¹⁶ can be R¹⁹-R²⁰;

R²³

WO 02/20526

PCT/US01/27007

is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O;

 R^{24}

is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, nitrile, nitro, alkyl of 1-10 carbon atoms, and haloalkyl of 1-6 carbon atoms and 1-3 halo atoms; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

18. The compound of claim 17, wherein

 R^{13}

is aryl of 6-12 carbon atoms;

 R^{14}

is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms, with the proviso that said cycloalkenyl is mono-cyclic, and R^{17} - R^{18} ;

 T'

is selected from the group consisting of nitro, nitrile, trifluoromethyl and halogen;

 t'

is 1-3;

 R^{17}

is selected from the group consisting of alkyl of 1-10 carbon atoms and alkenyl of 2-10 carbon atoms;

WO 02/20526

PCT/US01/27007

 R^{18}

is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, and cycloalkyl of 3-12 carbon atoms;

 R^{15} and R^{16}

are each independently selected from the group consisting of hydrogen, aryl of 6-12 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, alkenyl of 2-10 carbon atoms, and R^{19} - R^{20} , such that the total of atoms in R^{14} , R^{15} and R^{16} is greater than or equal to 9;

 R^{19}

is alkyl of 1-10 carbon atoms;

 R^{20}

is selected from the group consisting of hydrogen, aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, and R^{23} - R^{24} , with the proviso that when R^{20} is phenyl, only one of R^{15} and R^{16} can be R^{19} - R^{20} ;

 R^{23}

is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O;

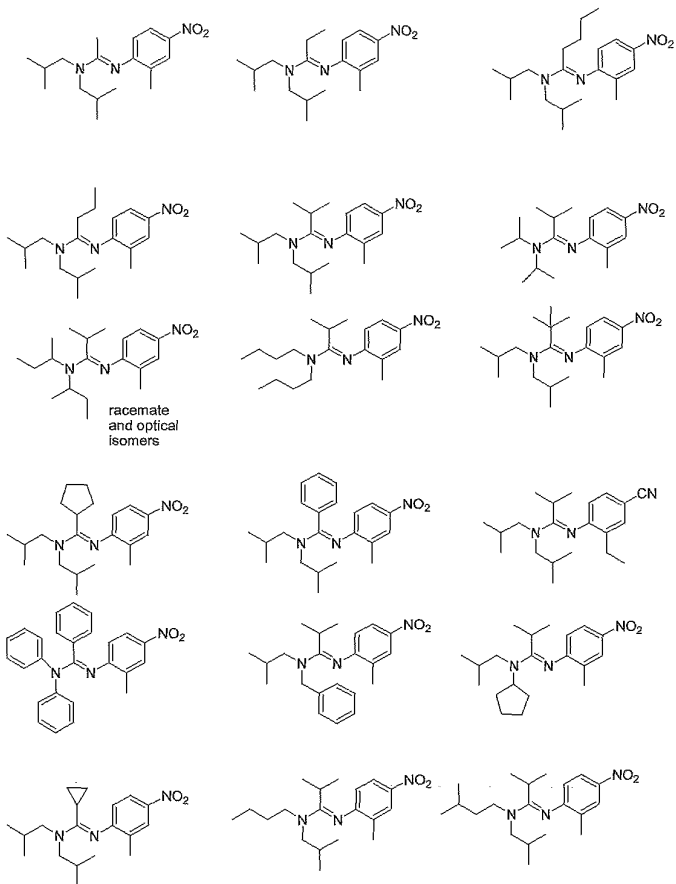
 R^{24}

is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, nitrile, nitro, alkyl of 1-10 carbon atoms, and haloalkyl of 1-6 carbon atoms and 1-3 halo atoms; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

19. The compound of claim 16, selected from the group consisting of:

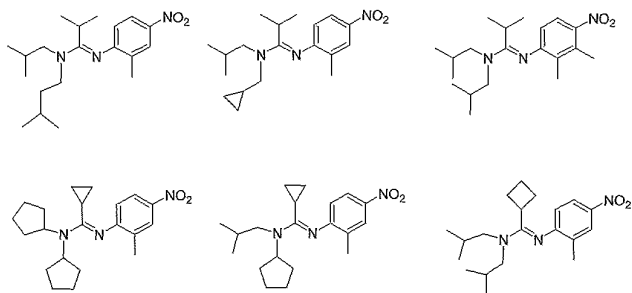
WO 02/20526

PCT/US01/27007



WO 02/20526

PCT/US01/27007



and pharmaceutically acceptable salts thereof.

20. The compound of claim 15, wherein

R^{13}

is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms and 4-pyridyl;

R^{14}

is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms, with the proviso that said cycloalkenyl is mono-cyclic, and R^{17} - R^{18} ;

T'

is selected from the group consisting of hydrogen, nitro, nitrile, alkyl of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of

WO 02/20526

PCT/US01/27007

halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms, and heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, with the proviso that when R¹³ is aryl of 6-12 carbon atoms, at least one of T' is nitro, nitrile, trifluoromethyl or halogen, or

T'

may form, together with a carbon atom adjacent to a carbon atom to which it is attached, a fused ring of 6-9 carbon atoms and 4-14 hydrogen atoms;

t'

is 1-5;

R¹⁷

is selected from the group consisting of alkyl of 1-10 carbon atoms and alkenyl of 2-10 carbon atoms;

R¹⁸

is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 6-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, cycloalkyl of 3-6 carbon atoms, heterocycloalkyl of 3-6 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, cycloalkenyl of 3-6 carbon atoms, and heterocycloalkenyl of 3-6 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O;

R¹⁵ and R¹⁶

are joined to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5-8 membered ring containing 4-7 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, which ring may be substituted with R²¹ and R²², with the proviso that when R¹⁵ and R¹⁶ form a morpholine ring together with the nitrogen atom to which they are attached, said morpholine ring is substituted with at least one of R²¹ and R²²;

R²¹ and R²²

WO 02/20526

PCT/US01/27007

- (i) are each independently selected from the group consisting of hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, and benzimidazolinone, or
- (ii) each independently forms, together with the carbon atom adjacent to the carbon atom to which it is attached, a fused ring of 3-6 carbon atoms and 4-10 hydrogen atoms, or
- (iii) R^{21} is selected from the group consisting hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, and benzimidazolinone and R^{22} forms, together with the carbon atom adjacent to the carbon atom to which it is attached, a fused ring of 3-6 carbon atoms and 4-10 hydrogen atoms;
- and pharmaceutically acceptable salts thereof.

21. The compound according to claim 20, wherein

R^{13}

is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms and 4-pyridyl;

R^{14}

is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of

WO 02/20526

PCT/US01/27007

5-12 carbon atoms, with the proviso that said cycloalkenyl is mono-cyclic, and R¹⁷-R¹⁸;

T'

is selected from the group consisting of nitro, nitrile, trifluoromethyl and halogen;

t'

is 1-3;

R¹⁷

is selected from the group consisting of alkyl of 1-10 carbon atoms and alkenyl of 2-10 carbon atoms;

R¹⁸

is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, and cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms;

R¹⁵ and R¹⁶

are joined to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5-8 membered ring containing 4-7 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, which ring may optionally be substituted with R²¹ and R²², with the proviso that when R¹⁵ and R¹⁶ form a morpholine ring together with the nitrogen atom to which they are attached, said morpholine ring is substituted with at least one of R²¹ and R²²;

R²¹ and R²²

(i) are each independently selected from the group consisting of hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms

WO 02/20526

PCT/US01/27007

selected from the group consisting of N, S and O, and benzimidazolinone, or

- (ii) each independently forms, together with the carbon atom adjacent to the carbon atom to which it is attached, a fused ring of 3-6 carbon atoms and 4-10 hydrogen atoms, or
- (iii) R²¹ is selected from the group consisting hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, and benzimidazolinone and R²² forms, together with the carbon atom adjacent to the carbon atom to which it is attached, a fused ring of 3-6 carbon atoms and 4-10 hydrogen atoms;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

22. The compound of claim 21, wherein

R¹³

is aryl of 6-12 carbon atoms;

R¹⁴

is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms, with the proviso that said cycloalkenyl is mono-cyclic, and R¹⁷-R¹⁸;

T'

is selected from the group consisting of nitro, nitrile, trifluoromethyl and halogen;

WO 02/20526

PCT/US01/27007

t'

is 1-3;

R¹⁵ and R¹⁶

are joined to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5-8 membered ring containing 4-7 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, which ring may be substituted with R²¹ and R²², with the proviso that when R¹⁵ and R¹⁶ form a morpholine ring together with the nitrogen atom to which they are attached, said morpholine ring is substituted with at least one of R²¹ and R²²;

R²¹ and R²²

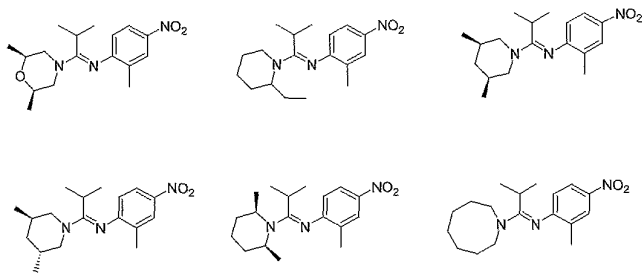
- (i) are each independently selected from the group consisting of hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, and benzimidazolinone, or
- (ii) each independently forms, together with the carbon atom adjacent to the carbon atom to which it is attached, a fused ring of 3-6 carbon atoms and 4-10 hydrogen atoms, or
- (iii) R²¹ is selected from the group consisting hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, and benzimidazolinone and R²² forms, together with the carbon atom adjacent to the carbon atom to which it is attached, a fused ring of 3-6 carbon atoms and 4-10 hydrogen atoms;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

WO 02/20526

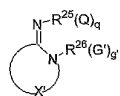
PCT/US01/27007

23. The compound of claim 20, selected from the group consisting of



and pharmaceutically acceptable salts thereof.

24. A pharmaceutical composition comprising a compound of claim 1 or 15 and a pharmaceutically acceptable carrier.
25. A method of treating a disease or condition in a mammal, comprising administering to a mammal in need thereof an effective amount of a compound according to the general formula (III)



(III)

wherein

R^{25}

is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O;

WO 02/20526

PCT/US01/27007

Q

is selected from the group consisting of hydrogen, nitro, nitrile, alkyl of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms, and heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, or

Q

may form, together with a carbon atom adjacent to a carbon atom to which it is attached, a fused ring of 6-9 carbon atoms and 4-14 hydrogen atoms;

q

is 0-5;

R²⁶

is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl of 1-10 carbon atoms, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms and containing 1-3 rings, and alkynyl of 3-10 carbon atoms;

G'

is selected from the group consisting of hydrogen, nitro, nitrile, halogen, OH, OR²⁷, =O, haloalkyl of 1-4 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-4 carbon atoms, alkenyl of 1-4 carbon atoms, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 3-5 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, heterocycloalkenyl of 4-6 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S, CO₂R²⁷, C(O)N(R²⁸)(R²⁹), aryl of 6-10 carbon atoms, heteroaryl of 3-9 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S, S(O)₂R³⁰, SO₂R³⁰, and SO₂N(R²⁸)(R²⁹);

WO 02/20526

PCT/US01/27007

R²⁷

is selected from the group consisting of alkyl of 1-4 carbon atoms, haloalkyl of 1-4 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, cycloalkyl of 3-6 carbon atoms, and halocycloalkyl of 3-6 carbon atoms;

R²⁸ and R²⁹

are each independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl of 1-5 carbon atoms;

R³⁰

is selected from the group consisting of alkyl of 1-5 carbon atoms, SO₂F, CHO, OH, nitro, nitrile, halogen, OCF₃, N-oxide, O-C(R³¹)₂O, C(O)NHC(O), the carbon atoms being connected to adjacent positions on R, and C(O)C₆H₄, the carbonyl carbon and the ring carbon ortho to the carbonyl carbon being connected to adjacent positions on R;

R³¹

is selected from the group consisting of hydrogen, halogen and alkyl of 1-4 carbon atoms;

y

is 0-2

g'

is 0-4, with the exception of halogen, which may be employed up to the perhalo level;

provided that when G is alkyl of 1-4 carbon atoms, alkenyl of 1-4 carbon atoms, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 3-5 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, or heterocycloalkenyl of 4-6 carbon atoms, then G optionally may bear secondary substituents of halogen up to the perhalo level; and when G is aryl or heteroaryl, then G optionally may bear secondary substituents independently selected from the group consisting of alkyl of 1-4 carbon atoms and halogen, the number of said secondary substituents being up to 3 for alkyl moieties, and up to the perhalo level for halogen;

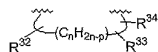
X'

WO 02/20526

PCT/US01/27007

forms, together with the nitrogen atom and carbon atom to which it is attached, a polycyclic ring structure of containing 3-4 rings, wherein each ring contains 3-8 carbon atoms and may optionally be substituted with one or more of alkyl of 1-6 carbon atoms or alkenyl of 2-6 carbon atoms, or

X' is



wherein binding is achieved via the terminal carbon atoms;

n

is 3-7;

p

is 0-7;

R³², R³³ and R³⁴

- (i) are each independently selected from the group consisting of hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, and alkynyl of 3-10 carbon atoms, or
- (ii) R³² and R³³ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, and alkynyl of 3-10 carbon atoms and R³⁴ forms, together with the carbon atom to which it is attached, a spiro ring of 3-6 carbon atoms, or

WO 02/20526

PCT/US01/27007

- (iii) R³² and R³³ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, and alkynyl of 3-10 carbon atoms and R³⁴ forms, together with the carbon atom adjacent to the carbon atom to which it is attached, a fused ring of 3-7 carbon atoms and 4-14 hydrogen atoms, or
- (iv) R³² and R³³ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-7 carbon atoms, and alkynyl of 3-10 carbon atoms and R³⁴ forms, together with the carbon atom that is 2-4 carbon atoms away from the carbon atom to which it is attached, a fused ring of 3-7 carbon atoms and 4-14 hydrogen atoms;

and pharmaceutically acceptable salts thereof for:

- A1) enhancement of bone formation in bone weakening diseases for the treatment or prevention of osteopenia or osteoporosis;
- A2) enhancement of fracture healing;
- B1) use as a female contraceptives agent;
- B2) prevention of endometrial implantation;
- B3) induction of labor;
- B4) treatment of luteal deficiency;
- B5) enhanced recognition and maintenance of pregnancy;
- B6) counteracting of preeclampsia, eclampsia of pregnancy, and preterm labor;
- B7) treatment of infertility, including promotion of spermatogenesis, induction of the acrosome reaction, maturation of oocytes, or in vitro fertilization of oocytes;
- C1) treatment of dysmenorrhea;

WO 02/20526

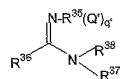
PCT/US01/27007

- C2) treatment of dysfunctional uterine bleeding;
 - C3) treatment of ovarian hyperandrogenism;
 - C4) treatment of ovarian hyperaldosteronism;
 - C5) alleviation of premenstrual syndrome and of premenstrual tension;
 - C6) alleviation of perimenstrual behavior disorders;
 - C7) treatment of climacteric disturbance, including menopause transition, mood changes, sleep disturbance, and vaginal dryness;
 - C8) enhancement of female sexual receptivity and male sexual receptivity;
 - C9) treatment of post menopausal urinary incontinence;
 - C10) improvement of sensory and motor functions;
 - C11) improvement of short term memory;
 - C12) alleviation of postpartum depression;
 - C13) treatment of genital atrophy;
 - C14) prevention of postsurgical adhesion formation;
 - C15) regulation of uterine immune function;
 - C16) prevention of myocardial infarction;
 - D1) hormone replacement;
 - E1) treatment of cancers, including hormone mediated cancers, such as breast cancer, uterine cancer, ovarian cancer, and endometrial cancer;
 - E2) treatment of endometriosis;
 - E3) treatment of uterine fibroids;
 - F1) treatment of hirsutism;
 - F2) inhibition of hair growth;
 - G1) activity as a male contraceptive;
 - G2) activity as an abortifacient; and
 - H1) promotion of myelin repair.
26. The method of claim 25, wherein said disease or condition is selected from osteopenia and osteoporosis.
27. The method of claim 25, wherein said disease or condition is bone fracture.

WO 02/20526

PCT/US01/27007

28. The method of claim 25, wherein said compound is administered for use as a female contraceptive agent.
29. The method of claim 25, wherein said compound is administered for use as a hormone replacement.
30. A method of treating a disease or condition in a mammal, comprising administering to a mammal in need thereof an effective amount of a compound according to the general formula (IV)



(IV)

wherein

R^{35}

is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O;

R^{36}

is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms, and $\text{R}^{39}-\text{R}^{40}$;

Q'

WO 02/20526

PCT/US01/27007

is selected from the group consisting of hydrogen, nitro, nitrile, alkyl of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms, and heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, or

Q'

may form, together with a carbon atom adjacent to a carbon atom to which it is attached, a fused ring of 6-9 carbon atoms and 4-14 hydrogen atoms;

q'

is 0-5;

R³⁹

is selected from the group consisting of alkyl of 1-10 carbon atoms and alkenyl of 2-10 carbon atoms;

R⁴⁰

is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, and cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms;

R³⁷ and R³⁸

- (i) are each independently selected from the group consisting of hydrogen, aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms, and R⁴¹-R⁴², such

WO 02/20526

PCT/US01/27007

that the total number of atoms in R³⁶, R³⁷ and R³⁸ is greater than or equal to 9, or

- (ii) are joined to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5-8 membered ring containing 4-7 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, which ring may optionally be substituted with R⁴³ and R⁴⁴;

R⁴¹

is selected from the group consisting of alkyl of 1-10 carbon atoms, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, alkenyl of 2-10 carbon atoms, cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms, and alkynyl of 3-10 carbon atoms;

R⁴²

is selected from the group consisting of hydrogen, aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, cycloalkyl of 3-12 carbon atoms, heterocycloalkyl of 4-7 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, cycloalkenyl of 5-12 carbon atoms, and R⁴³-R⁴⁶;

R⁴⁵

is selected from the group consisting of aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O;

R⁴⁶

is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, nitrile, nitro, alkyl of 1-10 carbon atoms, and haloalkyl of 1-6 carbon atoms and 1-3 halo atoms;

R⁴³ and R⁴⁴

- (i) are each independently selected from the group consisting of hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen

WO 02/20526

PCT/US01/27007

atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, and benzimidazolinone, or

- (ii) each independently forms, together with the carbon atom adjacent to the carbon atom to which it is attached, a fused ring of 3-6 carbon atoms and 4-10 hydrogen atoms, or
- (iii) R⁴³ is selected from the group consisting hydrogen, haloalkyl of 1-10 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkyl of 1-10 carbon atoms, aryl of 6-12 carbon atoms, heteroaryl of 2-11 carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, and benzimidazolinone and R⁴⁴ forms, together with the carbon atom adjacent to the carbon atom to which it is attached, a fused ring of 3-6 carbon atoms and 4-10 hydrogen atoms;

and pharmaceutically acceptable salts thereof for:

- A1) enhancement of bone formation in bone weakening diseases for the treatment or prevention of osteopenia or osteoporosis;
- A2) enhancement of fracture healing;
- B1) use as a female contraceptives agent;
- B2) prevention of endometrial implantation;
- B3) induction of labor;
- B4) treatment of luteal deficiency;
- B5) enhanced recognition and maintenance of pregnancy;
- B6) counteracting of preeclampsia, eclampsia of pregnancy, and preterm labor;
- B7) treatment of infertility, including promotion of spermatogenesis, induction of the acrosome reaction, maturation of oocytes, or in vitro fertilization of oocytes;
- C1) treatment of dysmenorrhea;
- C2) treatment of dysfunctional uterine bleeding;

WO 02/20526

PCT/US01/27007

- C3) treatment of ovarian hyperandrogenism;
 - C4) treatment of ovarian hyperaldosteronism;
 - C5) alleviation of premenstrual syndrome and of premenstrual tension;
 - C6) alleviation of perimenstrual behavior disorders;
 - C7) treatment of climeracteric disturbance, including menopause transition, mood changes, sleep disturbance, and vaginal dryness;
 - C8) enhancement of female sexual receptivity and male sexual receptivity;
 - C9) treatment of post menopausal urinary incontinence;
 - C10) improvement of sensory and motor functions;
 - C11) improvement of short term memory;
 - C12) alleviation of postpartum depression;
 - C13) treatment of genital atrophy;
 - C14) prevention of postsurgical adhesion formation;
 - C15) regulation of uterine immune function;
 - C16) prevention of myocardial infarction;
 - D1) hormone replacement;
 - E1) treatment of cancers, including hormone mediated cancers, such as breast cancer, uterine cancer, ovarian cancer, and endometrial cancer;
 - E2) treatment of endometriosis;
 - E3) treatment of uterine fibroids;
 - F1) treatment of hirsutism;
 - F2) inhibition of hair growth;
 - G1) activity as a male contraceptive;
 - G2) activity as an abortifacient; and
 - H1) promotion of mylin repair.
31. The method of claim 30, wherein said disease or condition is selected from osteopenia and osteoporosis.
32. The method of claim 30, wherein said disease or condition is bone fracture.

WO 02/20526

PCT/US01/27007

33. The method of claim 30, wherein said compound is administered for use as a female contraceptive agent.
34. The method of claim 30, wherein said compound is administered for use as a hormone replacement.

【国際公開パンフレット(コレクトバージョン)】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 March 2002 (14.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/20526 A3

(51) International Patent Classification: C07D 487/08.
295/13, C07C 257/14, C07D 211/72, 207/22, 235/26,
A61K 31/435, 31/445, 31/40, A61P 5/24, 15/00, 15/02,
15/12, 19/10, 35/00 // (C07D 487/08, 223:00, 223:00)

patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

(21) International Application Number: PCT/US01/27007

Declarations under Rule 4.17:

(22) International Filing Date: 30 August 2001 (30.08.2001)

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(iii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 09/656,854 7 September 2000 (09.09.2000) US

(71) Applicant (for all designated States except US): BAYER CORPORATION [US/US]; 100 Bayer Corporation, Pittsburgh, PA 15205 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): BULLOCK, William, H. [US/US]; 60 Hermann Lane, Easton, Ct 06612 (US). KLUENDER, Harold, C., E. [US/US]; 27 Academy Road, Trumbull, CT 06611 (US). COLLIBEE, William, L. [US/US]; 9 Francis Drive, Bethany, CT 06524 (US). DALLY, Robert [US/US]; 9656 Loganberry Lane, Indianapolis, IN 46256 (US). RODRIGUEZ, Martha, E. [US/US]; 3549 Larkspur Drive, Longmont, CO 80503 (US). WANG, Ming [US/US]; 32 Milford Hunt Lane, Milford, CT 06460 (US).

(74) Agents: GREENMAN, Jeffrey, M. et al.; Bayer Corporation, 400 Morgan Lane, West Haven, CT 06516 (US).

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only
Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(85) Date of publication of the international search report: 30 May 2002

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: CYCLIC AND ACYCLIC AMIDINES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM FOR USE AS PROGESTERONE RECEPTOR BINDING AGENTS

(57) Abstract: Disclosed are cyclic and acyclic amidines, pharmaceutical compositions containing such amidines, and their use in treating or preventing progesterone receptor mediated diseases or conditions, such as osteopenia and osteoporosis.



WO 02/20526 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.
PCT/US 01/27007

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER	
IPC 7 / / (C07D487/08, 223:00, 223:00)	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC	
B. FIELDS SEARCHED	
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category ¹	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No.
A, P	WO 00 66103 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 9 November 2000 (2000-11-09) claims 1-15 1-14, 24-29
A, P	WO 00 66225 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 9 November 2000 (2000-11-09) claims 1-19 1-14, 24-29
A, P	WO 00 66591 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 9 November 2000 (2000-11-09) claims 1-11 1-14, 24-29
A, P	WO 00 66592 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 9 November 2000 (2000-11-09) claims 1-13 1-14, 24-29
	-/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.	
¹ Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 February 2002	28.03.02
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Herz, C

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Intl. Patent Application No.
 PCT/US 01/27007

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A, P	WO 00 66555 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 9 November 2000 (2000-11-09) claims 1-32 ---	1-14, 24-29
A	DE 20 09 019 A (FARBENFABRIKEN BAYER AG) 9 September 1971 (1971-09-09) claim 1 ---	1-14, 24-29
A	US 3 501 487 A (G. I. POOS) 17 March 1970 (1970-03-17) claims 1-8 ---	1-14, 24-29
A	DE 19 55 072 A (FARBENFABRIKEN BAYER AG) 13 May 1971 (1971-05-13) table 1 ---	1-14, 24-29
A	DE 20 29 297 A (FARBENFABRIKEN BAYER AG) 30 December 1971 (1971-12-30) claims 1-7 ---	1-14, 24-29
X	US 3 793 322 A (J. R. SHROFF, V. BANDURCO) 19 February 1974 (1974-02-19) claims 1-11; table 1 ---	15-23, 30-34
X	US 4 281 004 A (J. L. IVES) 28 July 1981 (1981-07-28) claims 1-5 ---	15-23, 30-34
X	US 4 404 219 A (J. L. IVES) 13 September 1983 (1983-09-13) claims 1-6 ---	15-23, 30-34
X	EP 0 020 304 A (CIBA-GEIGY AG) 10 December 1980 (1980-12-10) * Compounds of formula II *	15-23, 30-34
X	US 3 993 469 A (E. REGEL ET AL.) 23 November 1976 (1976-11-23) claims 1-25 ---	15-23
X	US 4 652 512 A (K. ISHIDA ET AL.) 24 March 1987 (1987-03-24) * Compounds of formula I *	15-23
X	WO 96 21435 A (EUROCELTIQUE) 18 July 1996 (1996-07-18) claims 1-17 --- -/--	15-23, 30-34

2

Form PCT/ISA210 (continuation of second sheet) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Intl. Patent Application No
 PCT/US 01/27007

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 013, no. 202, 12 May 1989 (1989-05-12) -& JP 01 022590 A (NIPPON TELEGR. AND TELEPH. CORP. "NTT"), 25 January 1989 (1989-01-25) * Compounds of formula I * abstract	15-23
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 006, no. 094, 2 June 1982 (1982-06-02) & JP 57 024366 A (SHIONOGI & CO., LTD.), 8 February 1982 (1982-02-08) * Compounds of formula I * abstract	15-23, 30-34
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 011, no. 269, 2 September 1987 (1987-09-02) & JP 62 073990 A (KANZAKI PAPER MFG. CO., LTD.), 4 April 1987 (1987-04-04) * Compounds of formula I * abstract	15-23
X	EP 0 153 616 A (KANZAKI PAPER MANUFACTURING CO., LTD.) 4 September 1985 (1985-09-04) claims 1-11	15-23
X	US 4 353 830 A (V. MARK) 12 October 1982 (1982-10-12) claim 8	15-23
X	DD 151 447 A (HUMBOLDT-UNIVERSITÄT BERLIN) 21 October 1981 (1981-10-21) * Compounds of formula I * claim 1	15-23
X	US 3 961 056 A (D. W. DUCHARME) 1 June 1976 (1976-06-01) * Compounds of formula I * table I	15-23, 30-34
X	RACZYNSKA, J. OSZCZAPOWICZ: "Amidines - XVIII. Tautomeric equilibria and pKa values of N,N'-disubstituted amidines. Substituent effects" TETRAHEDRON, vol. 41, no. 22, 1985, pages 5175-5179, XP001026429 page 5177	15-23
	--- -/--	

2

Form PCT/ISA210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int. Appl. No.
 PCT/US 01/27007

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	S.-I. OGATA ET AL.: "Synthesis of Amides and Amidines by Reaction of Carboxylic Acids and Amines in the Presence of Polyphosphoric Acid Trimethylsilyl Ester (PPSE)" BULL. CHEM. SOC., vol. 59, no. 7, 1986, pages 2171-2178, XP001056697 table 2	15-23
X	E. A. MORKVED, M. W. CRONYN: "Potential Acyl-transfer Agents. Reactions of N-Acyl-2-pyridinecarboxamides with Nucleophiles" ACTA CHEM. SCAND. SER. B, vol. 36, no. 6, 1982, pages 381-388, XP001056844 * Scheme 3 *	15-23
X	R. C. SHAH, V. R. HEERAMANECK: "Imidochlorides. Part III. Reaction of Anilide Imidochlorides and Ethyl Sodiomalonate" J. CHEM. SOC., 1936, pages 428-430, XP001056708 * o'-chlorodiphenylbenzamidine * page 430	15-23
X	M. W. PARTRIDGE, M. F. G. STEVENS: "Cyclic Amidines. Part XVII. 4-Imino-1,2,3-benzotriazines" J. CHEM. SOC., 1964, pages 3663-3669, XP001056709 page 3668	15-23
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 8568432, 8238205 XP002191381 abstract & B. I. NO ET AL.: RUSS. J. GEN. CHEM., vol. 69, no. 10, 1999, pages 1682-1683,	15-23
X	S. C. PERRICONE ET AL.: "Synthesis and Diuretic Activity of Alkyl- and Arylguanidine Analogs of N,N'-Dicyclohexyl-4-morpholinecarboxamidine in Rats and Dogs" J. MED. CHEM., vol. 37, no. 22, 1994, pages 3693-3700, XP001061691 tables 1-4	15-23, 30-34

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US 01/27007
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)	
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:	
2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:	
3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:	
see additional sheet	
1. <input checked="" type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
Remark on Protest	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
	<input checked="" type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US 01 27007

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-14,24-29

Cyclic amidines

2. Claims: 15-23,30-34

Acyclic amidines

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/US 01/27007

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0042031	A	20-07-2000	AU 2708700 A 01-08-2000
			BR 9916999 A 30-10-2001
			EP 1144396 A2 17-10-2001
			NO 20013318 A 30-08-2001
			WO 0042031 A2 20-07-2000
WO 0200653	A	03-01-2002	WO 0200716 A2 03-01-2002
			WO 0200653 A2 03-01-2002
			WO 0200617 A2 03-01-2002
EP 430485	A	05-06-1991	EP 0430485 A2 05-06-1991
			JP 3220189 A 27-09-1991
US 3284465	A	08-11-1966	NONE
WO 0066103	A	09-11-2000	AU 4674900 A 17-11-2000
			EP 1173208 A2 23-01-2002
			WO 0066103 A2 09-11-2000
WO 0066225	A	09-11-2000	WO 0066225 A1 09-11-2000
			AU 5125100 A 17-11-2000
			EP 1173253 A1 23-01-2002
WO 0066591	A	09-11-2000	US 6306851 B1 23-10-2001
			AU 4688800 A 17-11-2000
			WO 0066591 A1 09-11-2000
			US 2002002173 A1 03-01-2002
WO 0066592	A	09-11-2000	WO 0066592 A1 09-11-2000
			AU 4689600 A 17-11-2000
			EP 1173443 A1 23-01-2002
WO 0066555	A	09-11-2000	AU 4681400 A 17-11-2000
			NO 20015380 A 03-01-2002
			WO 0066555 A1 09-11-2000
DE 2009019	A	09-09-1971	DE 2009019 A1 09-09-1971
			AT 307149 B 15-03-1973
			BE 763527 A1 26-08-1971
			CH 559508 A5 14-03-1975
			FR 2081543 A5 03-12-1971
			GB 1322989 A 11-07-1973
			NL 7102613 A 30-08-1971
			US 3852304 A 03-12-1974
			US 3960890 A 01-06-1976
			ZA 7101050 A 27-10-1971
			US 3501487
DE 1955072	A	13-05-1971	DE 1955072 A1 13-05-1971
			BE 758363 A1 03-05-1971
			CH 545063 A 15-12-1973
			ES 385151 A1 16-04-1973
			FR 2073321 A5 01-10-1971
			GB 1270778 A 12-04-1972
			IL 35452 A 31-05-1973
			NL 7015823 A 05-05-1971
			US 3737543 A 05-06-1973

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/US 01/27007

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 1955072	A	ZA 7007169 A	28-07-1971
DE 2029297	A	30-12-1971	DE 2029297 A1 30-12-1971
		AR 206281 A1	15-07-1976
		AR 202376 A1	06-06-1975
		AT 310729 B	15-09-1973
		AT 303024 B	15-10-1972
		BE 768401 A1	13-12-1971
		CA 942312 A1	19-02-1974
		CH 566982 A5	30-09-1975
		CH 560683 A5	15-04-1975
		CS 172346 B2	29-12-1976
		CS 172347 B2	29-12-1976
		EG 10780 A	31-08-1976
		ES 392165 A1	01-02-1974
		ES 402567 A1	16-03-1975
		FR 2100755 A5	24-03-1972
		GB 1325528 A	01-08-1973
		IE 35361 B1	21-01-1976
		JP 54016496 B	22-06-1979
		JP 987176 C	21-02-1980
		JP 54020492 B	23-07-1979
		JP 54044663 A	09-04-1979
		NL 7108067 A	15-12-1971
		PH 10935 A	05-10-1977
		RO 61934 A1	15-08-1977
		RO 58736 A1	15-01-1976
		SE 370939 B	04-11-1974
		SU 404240 A3	26-10-1973
		SU 439975 A3	15-08-1974
		US 3769274 A	30-10-1973
		ZA 7103764 A	26-01-1972
US 3793322	A	19-02-1974	BE 800291 A1 30-11-1973
US 4281004	A	28-07-1981	US 4404219 A 13-09-1983
US 4404219	A	13-09-1983	US 4281004 A 28-07-1981
EP 20304	A	10-12-1980	DD 151167 A5 08-10-1981
		DK 229580 A	30-11-1980
		EP 0020304 A1	10-12-1980
		ES 491871 D0	01-06-1981
		ES 8105273 A1	16-08-1981
		FI 801691 A	30-11-1980
		GR 68376 A1	28-12-1981
		JP 55162765 A	18-12-1980
		NO 801586 A	01-12-1980
		PL 224522 A1	13-02-1981
		PT 71314 A	01-06-1980
		SU 1003752 A3	07-03-1983
		US 4342764 A	03-08-1982
US 3993469	A	23-11-1976	DE 2321330 A1 07-11-1974
		AT 337493 B	11-07-1977
		AT 349774 A	15-10-1976
		AU 6820074 A	23-10-1975
		BE 814229 A1	28-10-1974

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/US 01/27007

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 3993469	A	CA 1016169 A1	23-08-1977	
		CH 588469 A5	15-06-1977	
		DD 114332 A5	05-08-1975	
		ES 425712 A1	16-06-1976	
		FR 2227272 A1	22-11-1974	
		GB 1423477 A	04-02-1976	
		HU 171219 B	28-12-1977	
		IE 39237 B1	30-08-1978	
		JP 50013376 A	12-02-1975	
		JP 50013533 A	13-02-1975	
		LU 69933 A1	21-11-1974	
		NL 7405527 A	29-10-1974	
		SU 593641 A3	15-02-1978	
		TR 18096 A	30-09-1976	
		US 4073636 A	14-02-1978	
		ZA 7402676 A	28-05-1975	
		US 4652512	A	24-03-1987
JP 3041358 B	21-06-1991			
JP 60165288 A	28-08-1985			
JP 1716079 C	27-11-1992			
JP 4003758 B	24-01-1992			
JP 61053083 A	15-03-1986			
DE 3582342 D1	08-05-1991			
EP 0153616 A2	04-09-1985			
WO 9621435	A	18-07-1996	US 5591776 A	07-01-1997
			AU 4756696 A	31-07-1996
			CA 2209125 A1	18-07-1996
			EP 0796093 A1	24-09-1997
			JP 2001520629 T	30-10-2001
			WO 9621435 A1	18-07-1996
			US 5889014 A	30-03-1999
US 6153630 A	28-11-2000			
JP 01022590	A	25-01-1989	NONE	
JP 57024366	A	08-02-1982	JP 1033466 B	13-07-1989
			JP 1549081 C	09-03-1990
JP 62073990	A	04-04-1987	NONE	
EP 153616	A	04-09-1985	JP 1675861 C	26-06-1992
			JP 3041358 B	21-06-1991
			JP 60165288 A	28-08-1985
			JP 1716079 C	27-11-1992
			JP 4003758 B	24-01-1992
			JP 61053083 A	15-03-1986
			DE 3582342 D1	08-05-1991
			EP 0153616 A2	04-09-1985
			US 4652512 A	24-03-1987
US 4353830	A	12-10-1982	NONE	
DD 151447	A	21-10-1981	151447 A1	21-10-1981
US 3961056	A	01-06-1976	FR 2272645 A1	26-12-1975
			GB 1490015 A	26-10-1977

Form PCT/ISA210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/426	A 6 1 K 31/426	4 C 0 5 6
A 6 1 K 31/438	A 6 1 K 31/438	4 C 0 6 4
A 6 1 K 31/439	A 6 1 K 31/439	4 C 0 6 9
A 6 1 K 31/445	A 6 1 K 31/445	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/47	A 6 1 K 31/47	4 C 2 0 4
A 6 1 K 31/496	A 6 1 K 31/496	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/5375	A 6 1 K 31/5375	4 H 0 0 6
A 6 1 K 31/55	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 P 5/42	A 6 1 P 5/42	
A 6 1 P 15/00	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 15/04	A 6 1 P 15/04	
A 6 1 P 15/06	A 6 1 P 15/06	
A 6 1 P 15/08	A 6 1 P 15/08	
A 6 1 P 15/12	A 6 1 P 15/12	
A 6 1 P 19/08	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 19/10	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 C 257/14	C 0 7 C 257/14	
C 0 7 D 209/52	C 0 7 D 209/52	
C 0 7 D 209/54	C 0 7 D 209/54	
C 0 7 D 211/14	C 0 7 D 211/14	
C 0 7 D 215/38	C 0 7 D 215/38	
C 0 7 D 221/20	C 0 7 D 221/20	
C 0 7 D 221/22	C 0 7 D 221/22	
C 0 7 D 223/12	C 0 7 D 223/12	A
C 0 7 D 223/14	C 0 7 D 223/14	
C 0 7 D 223/32	C 0 7 D 223/32	
C 0 7 D 225/02	C 0 7 D 225/02	
C 0 7 D 235/26	C 0 7 D 235/26	C
C 0 7 D 265/30	C 0 7 D 265/30	
C 0 7 D 277/04	C 0 7 D 277/04	
C 0 7 D 295/12	C 0 7 D 295/12	Z
C 0 7 D 453/06	C 0 7 D 453/06	
C 0 7 D 487/08	C 0 7 D 487/08	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, R O, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72) 発明者 コリビー, ウィリアム・エル
アメリカ合衆国コネチカッツ州 0 6 5 2 4 ベサニー・フランシスドライブ 9

(72) 発明者 ダリー, ロバート
アメリカ合衆国インディアナ州 4 6 2 5 6 インディアナポリス・ローガンベリーレーン 9 6 5 6

(72) 発明者 ロドリゲス, マーサ・イー
アメリカ合衆国コロラド州 8 0 5 0 3 ロングモント・ラークスパードドライブ 3 5 4 9

(72)発明者 ワング, ミング

アメリカ合衆国コネチカット州06460ミルフード・ミルフードハントレーン32

Fターム(参考) 4C031 JA01

4C033 AB16 AB17 AB20

4C034 DM05 EA01 EA05

4C050 AA03 BB04 CC10 EE01 FF01 GG04 HH01

4C054 AA02 BB01 BB03 CC03 DD01 DD04 EE01 EE04 FF01 FF05

4C056 AA02 AB01 AC03 AD01 AE01 EA01 EA03 EB01 EC11

4C064 AA08 CC01 DD01 EE06 FF03 GG03

4C069 AB12 BA01 BA03 BC32

4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 BC09 BC10 BC21 BC27 BC28 BC32

BC33 BC50 BC73 BC82 CB09 CB11 MA01 MA04 MA13 MA17

MA22 MA23 MA28 MA31 MA35 MA52 MA56 MA57 MA59 MA60

MA63 MA66 NA06 NA14 ZA02 ZA22 ZA40 ZA81 ZA85 ZA89

ZA92 ZA96 ZA97 ZB07 ZB26 ZC21 ZC41

4C204 BB01 BB09 CB10 DB31 EB01 EB02 FB02 FB04 FB16 GB01

4C206 AA01 AA02 AA03 HA10 KA01 MA01 MA04 MA13 MA14 MA17

MA33 MA37 MA42 MA43 MA48 MA51 MA55 MA57 MA72 MA77

MA79 MA80 MA83 MA86 NA06 NA14 ZA02 ZA12 ZA22 ZA36

ZA40 ZA81 ZA85 ZA86 ZA89 ZA92 ZA96 ZA97 ZB07 ZB26

ZC08 ZC41

4H006 AA01 AA03 AB20 AB27