

(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2007-500245

(P2007-500245A)

(43) 公表日 平成19年1月11日(2007.1.11)

|                                     |                      |             |
|-------------------------------------|----------------------|-------------|
| (51) Int. Cl.                       | F I                  | テーマコード (参考) |
| <b>C O 7 C 255/58 (2006.01)</b>     | C O 7 C 255/58 C S P | 4 C O 8 6   |
| <b>C O 7 C 211/52 (2006.01)</b>     | C O 7 C 211/52       | 4 C 2 O 6   |
| <b>C O 7 C 215/50 (2006.01)</b>     | C O 7 C 215/50       | 4 H O O 6   |
| <b>C O 7 C 217/84 (2006.01)</b>     | C O 7 C 217/84       |             |
| <b>C O 7 C 225/22 (2006.01)</b>     | C O 7 C 225/22       |             |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 81 頁) 最終頁に続く |                      |             |

|               |                              |          |                     |
|---------------|------------------------------|----------|---------------------|
| (21) 出願番号     | 特願2006-533629 (P2006-533629) | (71) 出願人 | 597173680           |
| (86) (22) 出願日 | 平成16年6月9日 (2004.6.9)         |          | スミスクライン ビーチャム コーポレー |
| (85) 翻訳文提出日   | 平成18年1月30日 (2006.1.30)       |          | ション                 |
| (86) 国際出願番号   | PCT/US2004/018252            |          | アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 19 |
| (87) 国際公開番号   | W02005/000795                |          | 101 フィラデルフィア市 フランクリ |
| (87) 国際公開日    | 平成17年1月6日 (2005.1.6)         |          | ン プラザ 1番            |
| (31) 優先権主張番号  | 60/477, 252                  | (74) 代理人 | 100091096           |
| (32) 優先日      | 平成15年6月10日 (2003.6.10)       |          | 弁理士 平木 祐輔           |
| (33) 優先権主張国   | 米国 (US)                      | (74) 代理人 | 100096183           |
|               |                              |          | 弁理士 石井 貞次           |
|               |                              | (74) 代理人 | 100118773           |
|               |                              |          | 弁理士 藤田 節            |
|               |                              | (74) 代理人 | 100125508           |
|               |                              |          | 弁理士 藤井 愛            |
|               |                              | 最終頁に続く   |                     |

(54) 【発明の名称】 化合物

(57) 【要約】

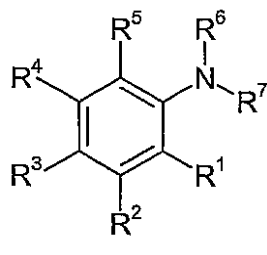
本発明は、アンドロゲン、グルココルチコイド、ミネラルコルチコイドおよびプロゲステロン受容体のモジュレーターである又はそうであると考えられる非ステロイド化合物、ならびにそのような化合物の製造および使用方法に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) :

## 【化 1】



10

〔式中、

$R^1$  は H、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-OC(O)R^8$  またはアリールである；

$R^2$  は H、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-OC(O)R^8$  またはアリールである；

$R^3$  はシアノ、ニトロ、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-OC(O)R^8$ 、 $-C(O)_2R^8$ 、 $-CONHR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-S(O)_nR^8$ 、 $-SO_2N(R^8)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$  または  $-NHSO_2R^8$  である；

20

$R^4$  は H、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-OC(O)R^8$  またはアリールである；

$R^5$  は H、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-OC(O)R^8$  またはアリールである；

ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$  および  $R^5$  の少なくとも 1 つは H 以外である；

$R^6$  および  $R^7$  のそれぞれは、独立して、H または  $-(R^a)_x-R^9$  から選ばれる；

$R^a$  は  $C_1-C_8$  アルキレン鎖であり、 $x$  は 0 または 1 である；

各  $R^8$  は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアルアルキルである；

$R^9$  はアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロアルコキシ、シクロアルキル、ホルミル、アジドまたは  $-NR^{10}R^{11}$  である；

30

$R^{10}$  および  $R^{11}$  は、それぞれ独立して、H、アルキル、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$  または  $-SO_2R^{12}$  である；

$R^{12}$  はアルキルである〕の化合物（その塩、溶媒和物および生理的に機能的な誘導体を含む）。

## 【請求項 2】

$R^1$ 、 $R^5$  またはそれらの両方が H である、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 3】

$R^2$ 、 $R^4$  またはそれらの両方が H である、請求項 1 記載の化合物。

40

## 【請求項 4】

アルキルが  $C_1-C_6$  アルキルである、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 5】

アルキルが  $C_1-C_3$  アルキルである、請求項 4 記載の化合物。

## 【請求項 6】

アルコキシが  $C_1-C_6$  アルコキシである、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 7】

アルコキシが  $C_1-C_2$  アルコキシである、請求項 6 記載の化合物。

## 【請求項 8】

ハロアルキルが  $C_1-C_6$  ハロアルキルである、請求項 1 記載の化合物。

50

- 【請求項 9】  
ハロアルキルがトリフルオロメチルまたはトリフルオロエチルである、請求項8記載の化合物。
- 【請求項 10】  
アルケニルが $C_2-C_6$ アルケニルである、請求項1記載の化合物。
- 【請求項 11】  
アルケニルがイソプロペニル、イソブテニルまたはアリルである、請求項10記載の化合物。
- 【請求項 12】  
アルキニルが $C_2-C_6$ アルキニルである、請求項1記載の化合物。 10
- 【請求項 13】  
アルキニルがプロピニルである、請求項12記載の化合物。
- 【請求項 14】  
シクロアルキルが $C_3-C_6$ シクロアルキルである、請求項1記載の化合物。
- 【請求項 15】  
シクロアルキルがシクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである、請求項14記載の化合物。
- 【請求項 16】  
 $R^1$ または $R^5$ がニトロ、アルキル、ハロアルキルまたはハロゲンである、請求項1記載の化合物。 20
- 【請求項 17】  
 $R^2$ または $R^4$ がニトロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ハロゲンまたはヒドロキシである、請求項1記載の化合物。
- 【請求項 18】  
 $R^3$ がシアノ、ニトロまたはハロゲンである、請求項1記載の化合物。
- 【請求項 19】  
 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ または $R^5$ のうちの1以上がハロアルキルである、請求項18記載の化合物。
- 【請求項 20】  
 $R^2$ または $R^4$ がハロアルキルである、請求項19記載の化合物。
- 【請求項 21】 30  
 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ または $R^5$ のうちの1以上がハロゲンである、請求項18記載の化合物。
- 【請求項 22】  
 $R^2$ または $R^4$ がハロゲンである、請求項21記載の化合物。
- 【請求項 23】  
ハロゲンがクロロである、請求項22記載の化合物。
- 【請求項 24】  
 $R^3$ がシアノであり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ または $R^5$ のうちの1以上がニトロである、請求項18記載の化合物。
- 【請求項 25】 40  
 $R^3$ がニトロであり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ または $R^5$ のうちの1以上がシアノである、請求項18記載の化合物。
- 【請求項 26】  
 $R^3$ がシアノであり、 $R^2$ または $R^4$ のうちの1つがシアノである、請求項18記載の化合物。
- 【請求項 27】  
 $R^a$ が、アルキル、アルケニルまたはヒドロキシルの1以上で置換されたアルキレンである、請求項1記載の化合物。
- 【請求項 28】  
 $R^a$ がメチレンである、請求項27記載の化合物。
- 【請求項 29】 50  
4-[(シクロプロピルメチル)(プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリ

ル、

- 4-[(シクロプロピルメチル)(プロピル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、  
 4-(ジアリルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 5-[アリル(シクロペンチル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、  
 4-[ブチル(プロピル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、  
 4-[エチル(2-メチル-2-プロペニル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、  
 4-[ブチル(エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-(ジプロピルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 N-ブチル-N-エチル-3-メチル-4-ニトロアニリン、  
 5-(ジアリルアミノ)-2-ニトロベンゾニトリル、  
 5-[(シクロプロピルメチル)(プロピル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、  
 4-(ジアリルアミノ)-2-ニトロベンゾニトリル、  
 3-メチル-4-ニトロ-N,N-ジプロピルアニリン、  
 4-[sec-ブチル(プロピル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、  
 5-[ブチル(エチル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、  
 2-クロロ-4-[(シクロプロピルメチル)(プロピル)アミノ]ベンゾニトリル、  
 5-[ブチル(プロピル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、  
 5-[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、  
 2-クロロ-4-(ジアリルアミノ)ベンゾニトリル、  
 4-[(2-メトキシエチル)(プロピル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、  
 4-[アリル(シクロペンチル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、  
 4-[エチル(2-メチル-2-プロペニル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 2-クロロ-4-[[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ]ベンゾニトリル、  
 N-(2-メトキシエチル)-N,2-ジメチル-4-ニトロアニリン、  
 N-アリル-N-シクロペンチル-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 5-(ジプロピルアミノ)-2-ニトロフェノール、  
 2-クロロ-4-(ジプロピルアミノ)ベンゾニトリル、  
 5-[エチル(2-メチル-2-プロペニル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、  
 N,N-ジアリル-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 N,N-ジアリル-2-メチル-4-ニトロアニリン、  
 5-[(シクロプロピルメチル)(プロピル)アミノ]-2-ニトロフェノール、  
 N-(2-メトキシエチル)-3-メチル-4-ニトロ-N-プロピルアニリン、  
 4-[ブチル(プロピル)アミノ]-2-クロロベンゾニトリル、  
 N-ブチル-2-クロロ-N-メチル-4-ニトロアニリン、  
 4-(ジプロピルアミノ)-2-ニトロベンゾニトリル、  
 2-クロロ-4-[(2-メトキシエチル)(プロピル)アミノ]ベンゾニトリル、  
 N,N-ジアリル-3-メチル-4-ニトロアニリン、  
 N-(sec-ブチル)-4-ニトロ-N-プロピル-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 4-(ジペンチルアミノ)-2-ニトロベンゾニトリル、  
 N-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-4-ニトロ-N-プロピルアニリン、  
 5-(ジプロピルアミノ)-2-ニトロベンゾニトリル、  
 N,N-ジブチル-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 N1-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-N1,N2,N2-トリメチル-1,2-エタンジアミン、  
 5-[sec-ブチル(プロピル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、  
 N-エチル-N-(2-メチル-2-プロペニル)-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 N-(2-メトキシエチル)-4-ニトロ-N-プロピル-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 4-[ブチル(エチル)アミノ]-2-クロロベンゾニトリル、  
 5-(ジブチルアミノ)-2-ニトロベンゾニトリル、  
 4-[ブチル(エチル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、  
 4-[(2-メトキシエチル)(プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、

- 5-[(2-メトキシエチル)(プロピル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、  
 4-[アリル(シクロペンチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[ブチル(プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 N,N-ジブチル-3-メチル-4-ニトロアニリン、  
 4-[メチル(オクチル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、  
 4-(ジブチルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 N-(シクロプロピルメチル)-4-ニトロ-N-プロピル-2-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 N-アリル-N-シクロヘキシル-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 4-[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-(ジアリルアミノ)-3-ニトロベンゾニトリル、  
 N-1-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-N1,N3,N3-トリメチル-1,3-プロパンジアミン、  
 N,N-ビス(2-メトキシエチル)-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 4-[sec-ブチル(プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 2-クロロ-4-[エチル(2-メチル-2-プロペニル)アミノ]ベンゾニトリル、  
 N-シクロヘキシル-N-エチル-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 2-クロロ-4-(ジブチルアミノ)ベンゾニトリル、  
 4-[シクロヘキシル(エチル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、  
 4-[ビス(2-エトキシエチル)アミノ]-3-クロロベンゾニトリル、  
 2-クロロ-N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-4-ニトロアニリン、  
 N-ブチル-N-エチル-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 N-(sec-ブチル)-3-メチル-4-ニトロ-N-プロピルアニリン、  
 N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 4-{ビス[3-(ジメチルアミノ)プロピル]アミノ}-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 N-(シクロプロピルメチル)-4-ニトロ-N-プロピル-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 4-[(メチル)(オクチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-(プロピルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-ニトロ-N-プロピル-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 3-{[4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}プロパン-1-オール、  
 4-[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-{[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]アミノ}-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-(ジメチルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-(ジエチルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[メチル(2-メチルプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(シクロプロピルメチル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(シクロプロピルメチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 N-(シクロプロピルメチル)-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 3-{(シクロプロピルメチル)[4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-1-プロパノール、  
 2-{(シクロプロピルメチル)[4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}エタノール、  
 4-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 1-[4-[(シクロプロピルメチル)(プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]エタノン、  
 4-[(1-シクロプロピルエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[アリル(1-シクロプロピルエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、

- 4-[(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(2,2-ジメチルプロピル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(2,2-ジメチルプロピル)(2-プロペン-1-イル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(2,3-ジヒドロキシプロピル)(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(2,2-ジメチルプロピル)(2-オキソエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(2,2-ジメチルプロピル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(2,2-ジメチルプロピル)(プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(1,1-ジメチルエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 N-(1,1-ジメチルエチル)-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 N-(シクロプロピルメチル)-N-(1,1-ジメチルエチル)-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 4-[(1,1-ジメチルエチル)(2-プロペン-1-イル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(1,1-ジメチルエチル)(2-オキソエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(1,1-ジメチルエチル)(プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-{(3-ヒドロキシプロピル)[(1S)-1-メチルプロピル]アミノ}-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 2-(トリフルオロメチル)-4-[(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ]ベンゾニトリル、  
 4-[ビス(2-フルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-ニトロ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 4-[(3-ヒドロキシプロピル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(3-ヒドロキシプロピル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-ブromo-N,N-ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 4-[ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(2,2-ジフルオロエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)[2-(トリフルオロメチル)-4-ピフェニル]アミン、  
 4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[[2-(メチルオキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[[2-(エチルオキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-((2,2,2-トリフルオロエチル){2-[(2,2,2-トリフルオロエチル)オキシ]エチル}アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[エチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[プロピル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

ル、

4-[ブチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

、

4-[(2-メチルプロパ-2-エニル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、

4-[イソブチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、

4-[(3-メチルブタ-2-エニル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、

4-[イソペンチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、

4-[プロパ-2-イニル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、

4-[(2-フルオロエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、

4-[[2-(メチルチオ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、

4-[(2-アジドエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、

N-{2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}アセトアミド、

メチル 2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチルカルバマート、

tert-ブチル 2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチルカルバマート、

N-{2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}メタンスルホンアミドおよび

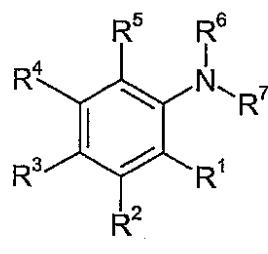
4-(ジプロピルアミノ)フタロニトリル

から選ばれる化合物。

# 【請求項 30】

式 (I) :

## 【化 2】



(I)

[式中、

R<sup>1</sup>はH、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、-OC(O)R<sup>8</sup>またはアリールである；

R<sup>2</sup>はH、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、-OC(O)R<sup>8</sup>またはアリールである；

R<sup>3</sup>はシアノ、ニトロ、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、-OC(O)R<sup>8</sup>、-C(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-CONHR<sup>8</sup>、-C(O)R<sup>8</sup>、-S(O)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-NHC(O)R<sup>8</sup>または-NHSO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>である；

R<sup>4</sup>はH、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、-OC(O)R<sup>8</sup>またはアリールである；

10

20

40

40

50

$R^5$ はH、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-OC(O)R^8$ またはアリアルである；

$R^6$ および $R^7$ のそれぞれは、独立して、Hまたは $-(R^a)_x-R^9$ から選ばれる；

$R^a$ は $C_1-C_8$ アルキレン鎖であり、 $x$ は0または1である；

各 $R^8$ は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、アルアルキル、ヘテロアリアルまたはヘテロアルアルキルである；

$R^9$ はアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロアルコキシ、シクロアルキル、ホルミル、アジドまたは $-NR^{10}R^{11}$ である；

$R^{10}$ および $R^{11}$ は、それぞれ独立して、H、アルキル、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ または $-SO_2R^{12}$ である；

$R^{12}$ はアルキルである」の化合物（その塩、溶媒和物および生理的に機能的な誘導体を含む）。

【請求項 3 1】

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ および $R^5$ のそれぞれがHである、請求項30記載の化合物。

【請求項 3 2】

$R^3$ がシアノまたはニトロである、請求項30記載の化合物。

【請求項 3 3】

化合物が

N,N-ジアリル-4-ニトロアニリン、

N-(シクロプロピルメチル)-4-ニトロ-N-プロピルアニリン、

4-(ジプロピルアミノ)ベンゾニトリル、または

4-ニトロ-N,N-ジプロピルアニリンである、請求項30記載の化合物。

【請求項 3 4】

実施例のいずれか1つにおいて定義されているのと実質的に同じ、請求項1～33のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 3 5】

請求項1～33のいずれか1項記載の化合物と製薬上許容される担体とを含む医薬組成物。

【請求項 3 6】

活性な治療用物質として使用するための、請求項1～33のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 3 7】

選択的アンドロゲン受容体モジュレーションに応答する状態または障害の治療または予防において使用するための、請求項1～33のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 3 8】

骨粗鬆症、筋肉衰弱、衰弱、心血管疾患、乳癌、子宮癌、前立腺肥大、前立腺癌、脂質異常症、閉経血管運動状態、尿失禁、動脈硬化、リビドー増強、鬱病、子宮フィブroid疾患、大動脈平滑筋細胞増殖、子宮内膜症またはADAMの治療または予防において使用するための、請求項1～33のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 3 9】

選択的アンドロゲン受容体モジュレーションに応答する状態または障害の治療または予防において使用するための医薬の製造における、請求項1～33のいずれか1項記載の化合物の使用。

【請求項 4 0】

骨粗鬆症、筋肉衰弱、衰弱、心血管疾患、乳癌、子宮癌、前立腺肥大、前立腺癌、脂質異常症、閉経血管運動状態、尿失禁、動脈硬化、リビドー増強、鬱病、子宮フィブroid疾患、大動脈平滑筋細胞増殖、子宮内膜症またはADAMの治療または予防において使用するための医薬の製造における、請求項1～33のいずれか1項記載の化合物の使用。

【請求項 4 1】

請求項1～33のいずれか1項記載の化合物の投与を含む、選択的アンドロゲン受容体モジュレーションに応答する状態または障害の治療または予防方法。

## 【請求項 4 2】

請求項1～33のいずれか1項記載の化合物の投与を含む、骨粗鬆症、筋肉衰弱、衰弱、心血管疾患、乳癌、子宮癌、前立腺肥大、前立腺癌、脂質異常症、閉経血管運動状態、尿失禁、動脈硬化、リビドー増強、鬱病、子宮フィブroid疾患、大動脈平滑筋細胞増殖、子宮内膜症またはADAMの治療または予防方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、アンドロゲン、グルココルチコイド、ミネラルコルチコイドおよびプロゲステロン受容体のモジュレーターである又はそうであると考えられる非ステロイド化合物、  
ならびにそのような化合物の製造および使用方法に関する。

10

## 【背景技術】

## 【0002】

核内受容体は、リガンド依存性転写因子として作用する構造的に関連した遺伝子発現モジュレーターのクラスである (R.M. Evans, Science 240, 889 (1988))。ステロイド受容体、すなわち、アンドロゲン受容体、エストロゲン受容体、グルココルチコイド受容体、ミネラルコルチコイド受容体およびプロゲステロン受容体は核内受容体スーパーファミリーのサブクラスを代表するものである。このサブクラスにおける核内受容体リガンドは、細胞内ステロイドホルモン受容体に結合することにより、それらの効果を発揮する。受容体-リガンド複合体が細胞の核に輸送された後、該複合体はDNA上の認識部位に結合し、それは或る遺伝子のモジュレーションを可能にする。

20

## 【0003】

ある物質は、それらの活性を組織選択的に示しうることが示されている。すなわち、組織選択性は、核内受容体リガンドが他の組織においては何ら影響を及ぼすことなく又は更にはアンタゴニスト効果を及ぼす一方で幾つかの組織においてはアゴニストとして機能することを可能にする。これらの分子には「選択的受容体モジュレーター」(SRM)なる語が与えられている。細胞内受容体に結合し天然ホルモンの効果を模倣する合成化合物はアゴニストと称される。天然ホルモンの効果を抑制する化合物はアンタゴニストと称される。「モジュレーター」なる語は、完全作用ないし部分作用ないし完全拮抗までの活性スペクトルを有する化合物を意味する。この組織選択的活性の分子的基礎は完全には理解されてい  
ない。いずれの特定の解釈にも限定されるものではないが、個々のリガンドは核内受容体を種々のコンホメーション状態にする。これらの状態は、コアクチベーター、コリプレッサーおよび他のタンパク質が核内受容体(「NR」)によりリクルートされる能力を決定する。特有の補因子-NR集合体は、組織選択的効果をモジュレーションすると考えられる遺伝子転写因子である。

30

## 【0004】

核内受容体の作用によるリガンド媒介性効果は、前記の古典的な遺伝子指向性 (genotropic) メカニズムには限定されない。同化および全身恒常性維持効果の、性組織の刺激からの分離の(全てではなければ)いくつかは、特定のリガンドが非遺伝子指向性経路を増強しうることにより説明されると考えられる。非遺伝子指向性経路のリガンド結合 (liganded) 核内受容体誘導の一例が、S. C. Manolagasら, Cell, 104, 719-730の研究において見出されている。骨芽細胞および他の細胞型上の性ステロイドNRの作用にはSrc/Shc/ERKシグナリング経路が関わっていることが示されている。この活性は、性ステロイド核内受容体のみのリガンド結合ドメインにより媒介される。HeLa細胞におけるエトポシド誘発性アポトーシスを減弱するためには、NR DNA結合ドメインは要求されない。DNA結合ドメインを欠くNRは、転写因子として作用する古典的様態では機能し得ない。

40

## 【0005】

核内受容体ステロイドリガンドは、男性および女性の両方の健康維持において重要な役割を果たすことが公知である。男性の健康維持においては、例えば、テストステロン (T) およびジヒドロテストステロン (DHT) が、哺乳動物の体内で見出される各組織型にお

50

いて何らかの役割を果たしているらしいアンドロゲン受容体のための内因性ステロイドリガンドである。胎児の発生中に、アンドロゲンは性分化および男性性器発生において何らかの役割を果たしている。更なる性的発生は思春期にアンドロゲンにより媒介される。アンドロゲンは、男性性的付属器官の刺激および維持ならびに筋骨格系の維持を含む成体における多様な役割を果たしている。認知機能、性欲、攻撃性および気分は、アンドロゲンにより媒介される行動態様の幾つかである。アンドロゲンは、皮膚、骨および骨格筋ならびに血液脂質および血液細胞に影響を及ぼす。

#### 【0006】

アンドロゲンの作用および男性生殖機能不全の研究は著しく進展し続けている。実際、病態の定義が、老人男性で見出されるホルモン変化と関連づけられたのは、ごく最近のことである。この症候群は、かつてはアンドロポーズ（Andropause）と呼ばれていたが、最近では、老人男性におけるアンドロゲン欠乏または「ADAM」として説明されている（A. MoralesおよびJ. L. Tenover, Urologic Clinics of North America (2002 Nov.) 29(4) 975）。ADAMの開始は予測不可能であり、その徴候はとらえがたく多様である。ADAMの臨床的徴候には、疲労、うつ状態、リビドー低下、勃起機能不全ならびに認知および気分における変化が含まれる。

10

#### 【0007】

公開されている情報は、男性におけるアンドロゲン置換療法（ART）が身体組成パラメーター（例えば、骨無機質密度、筋量増加および強度）の改善ならびに幾人かの男性におけるリビドーおよび気分の改善の点で有益でありうることを示している。したがって、男性病学者および他の専門家はADAMの症状の治療のためにARTを多用しつつある。尤も、テストステロンの場合と同様に、アンドロゲンの潜在的副作用には、十分な注意を払う必要がある。いずれにせよ、老人男性におけるアンドロゲン欠乏および治療に関する科学的根拠および証拠が増えつつある。テストステロンに基づく現在のART療法は、注射、皮膚パッチ、ゲルに基づく製剤および経口製剤を含む。これらの療法のすべてはADAMの治療において多少は有効であるが、治療後の血漿Tレベルの劇的な変動のため、これらの療法での成功は流動的である。

20

#### 【0008】

医師のあいだで一般に好まれる治療手段として、テストステロン置換製品、例えばAndroGel（登録商標）（Solvay Pharmaceuticalsにより販売されている1% テストステロンゲルCIII）が出現している。しかし、そのような製品は、生理的テストステロンレベルを正確に模擬するものではなく、既存の睡眠時無呼吸の悪化、赤血球増加症および／または女性化乳房を含む潜在的副作用を有する。さらに、前立腺または心血管系のような標的器官に対する、より長期的な副作用は、未だ完全には解明されていない。重要なことに、前立腺に対するテストステロンの潜在的発癌作用のため、多数の医師は、皮肉にも治療から最も利益を受けうる老人男性（すなわち、年齢 > 60歳）にそれを処方することを避けている。また、既存の治療選択肢の全ては、それらの送達メカニズムに関する根本的問題を有する。新規選択的アンドロゲン受容体モジュレーター（SARM）に対する要求は、従来の治療において現れる潜在的副作用プロファイルにより避けられる。SARMは、理想的には、性的補助器官、特に前立腺を損なうことなく内因性アンドロゲンの有益な効果の全てを有する。

30

40

#### 【0009】

女性の健康に関しては、プロゲステロン受容体（「PR」）に対する内因性リガンドであるプロゲステロンが卵巣周期の種々の段階および妊娠中の女性の生殖において重要な役割を果たしている。とりわけ、プロゲステロンは子宮内膜に着床の準備をさせ、着床過程を調節し、妊娠の維持を助ける。プロゲステロン（プロゲスチン）の合成体の治療的使用は、プロゲステロンが子宮内膜増殖を調節しうることによるものである。実際、プロゲスチンは、子宮内膜症の頻度を減少させるための女性におけるホルモン置換療法（「HRT」）の一部として含まれる。残念ながら、療法の有効性は、望ましくない副作用プロファイルにより妨げられる。慢性プロゲスチン療法または連続的エストロゲン置換法は、しばしば

50

、出血の促進を伴う。子宮内膜血管に対する過剰な刺激作用は増殖および脆化を引き起こしうる。

#### 【0010】

PRに結合するプロゲステロンの作用をモジュレーションする化合物は、子宮内膜症および子宮フィブroid突起の治療および／または予防において有用であると考えられる。RU-486としても公知であるミフェプリストン (mifepristone) のようなプロゲステロン受容体アンタゴニストおよび他のPRモジュレーターは、霊長類において、高いエストラジオール濃度で子宮内膜増殖を抑制しうる。ヒトにおけるミフェプリストンの臨床データは子宮内膜症におけるPRアンタゴニストの有効性を支持している (D. R. Growら, J. Clin. Endocrin. Metab. 1996, 81)。RU-486は盛んに使用されているものの、グルココルチコイド受容体 (「GR」) に対する強力なリガンドとしても作用する。GRとのこの交差反応性は恒常性の不均衡に関連づけられる。

10

#### 【0011】

したがって、1つの受容体に対して高特異的である核内ステロイドホルモンのモジュレーターは、女性および男性ホルモン応答性疾患の両方の治療において、より小さな副作用で、より大きな利益をもたらすであろう。

#### 【発明の開示】

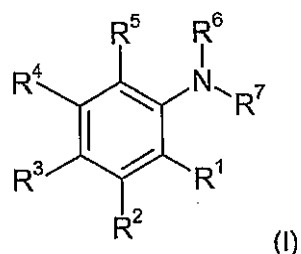
#### 【0012】

#### 発明の概要

本発明は、式 (I) :

20

#### 【化1】



#### 【0013】

[式中、

30

$R^1$  はH、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-OC(O)R^8$  またはアリールである；

$R^2$  はH、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-OC(O)R^8$  またはアリールである；

$R^3$  はシアノ、ニトロ、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-OC(O)R^8$ 、 $-C(O)_2R^8$ 、 $-CONHR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-S(O)_nR^8$ 、 $-SO_2N(R^8)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$  または  $-NHSO_2R^8$  である；

$R^4$  はH、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-OC(O)R^8$  またはアリールである；

$R^5$  はH、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-OC(O)R^8$  またはアリールである；

40

ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$  および  $R^5$  の少なくとも1つはH以外である；

$R^6$  および  $R^7$  のそれぞれは、独立して、Hまたは  $(R^a)_x - R^9$  から選ばれる；

$R^a$  は  $C_1 - C_8$  アルキレン鎖であり、 $x$  は0または1である；

各  $R^8$  は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアルアルキルである；

$R^9$  はアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロアルコキシ、シクロアルキル、ホルミル、アジドまたは  $-NR^{10}R^{11}$  である；

$R^{10}$  および  $R^{11}$  は、それぞれ独立して、H、アルキル、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$  または

50

-SO<sub>2</sub>R<sup>1,2</sup>である；

R<sup>1,2</sup>はアルキルである」の化合物（その塩、溶媒和物および生理的に機能的な誘導体を含む）を含む。

【0014】

1つの実施形態においては、R<sup>1</sup>、R<sup>5</sup>またはそれらの両方はHである。1つの実施形態においては、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>またはそれらの両方はHである。

【0015】

1つの実施形態においては、アルキルはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、好ましくは、アルキルはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> アルキルである。1つの実施形態においては、アルコキシはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルコキシ、好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> アルコキシである。1つの実施形態においては、ハロアルキルはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ハロアルキル、好ましくは、ハロアルキルはトリフルオロメチルまたはトリフルオロエチルである。1つの実施形態においては、アルケニルはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> アルケニル、好ましくは、アルケニルはイソプロペニル、イソブテニルまたはアリルである。1つの実施形態においては、アルキニルはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>、好ましくは、アルキニルはプロピニルである。1つの実施形態においては、シクロアルキルはC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> シクロアルキル、好ましくは、シクロアルキルはシクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである。

10

【0016】

1つの実施形態においては、R<sup>1</sup>またはR<sup>5</sup>はニトロ、アルキル、ハロアルキルまたはハロゲンである。

【0017】

1つの実施形態においては、R<sup>2</sup>またはR<sup>4</sup>はニトロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ハロゲンまたはヒドロキシである。

20

【0018】

1つの実施形態においては、R<sup>3</sup>はシアノ、ニトロまたはハロゲンである。好ましくは、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>またはR<sup>5</sup>のうちの1以上はハロアルキルである。より好ましくは、R<sup>2</sup>またはR<sup>4</sup>はハロアルキルである。

【0019】

1つの実施形態においては、R<sup>3</sup>はシアノ、ニトロまたはハロゲンである。好ましくは、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>またはR<sup>5</sup>のうちの1以上はハロゲンである。より好ましくは、R<sup>2</sup>またはR<sup>4</sup>はハロゲンである。さらにより好ましくは、R<sup>2</sup>またはR<sup>4</sup>はクロロである。

30

【0020】

あるいは、R<sup>3</sup>はシアノであり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>またはR<sup>5</sup>のうちの1以上はニトロである。あるいは、R<sup>3</sup>はニトロであり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>またはR<sup>5</sup>のうちの1以上はシアノである。あるいは、R<sup>3</sup>はシアノであり、R<sup>2</sup>またはR<sup>4</sup>のうちの1つはシアノである。

【0021】

1つの実施形態においては、R<sup>a</sup>は、アルキル、アルケニルまたはヒドロキシルの1以上で置換されたアルキレンである。

【0022】

本発明の特に好ましい化合物には以下のものが含まれる：

4-[(シクロプロピルメチル)(プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

40

、  
4-[(シクロプロピルメチル)(プロピル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、

4-(ジアリルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、

5-[アリル(シクロペンチル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、

4-[ブチル(プロピル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、

4-[エチル(2-メチル-2-プロペニル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、

4-[ブチル(エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、

4-(ジプロピルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、

N-ブチル-N-エチル-3-メチル-4-ニトロアニリン、

5-(ジアリルアミノ)-2-ニトロベンゾニトリル、

50

- 5-[(シクロプロピルメチル)(プロピル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、  
4-(ジアリルアミノ)-2-ニトロベンゾニトリル、  
3-メチル-4-ニトロ-N,N-ジプロピルアニリン、  
4-[sec-ブチル(プロピル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、  
5-[ブチル(エチル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、  
2-クロロ-4-[(シクロプロピルメチル)(プロピル)アミノ]ベンゾニトリル、  
5-[ブチル(プロピル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、  
5-[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、  
2-クロロ-4-(ジアリルアミノ)ベンゾニトリル、  
4-[(2-メトキシエチル)(プロピル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、 10  
4-[アリル(シクロペンチル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、  
4-[エチル(2-メチル-2-プロペニル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
2-クロロ-4-[[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ]ベンゾニトリル、  
N-(2-メトキシエチル)-N,2-ジメチル-4-ニトロアニリン、  
N-アリル-N-シクロペンチル-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
5-(ジプロピルアミノ)-2-ニトロフェノール、  
2-クロロ-4-(ジプロピルアミノ)ベンゾニトリル、  
5-[エチル(2-メチル-2-プロペニル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、  
N,N-ジアリル-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
N,N-ジアリル-2-メチル-4-ニトロアニリン、 20  
5-[(シクロプロピルメチル)(プロピル)アミノ]-2-ニトロフェノール、  
N-(2-メトキシエチル)-3-メチル-4-ニトロ-N-プロピルアニリン、  
4-[ブチル(プロピル)アミノ]-2-クロロベンゾニトリル、  
N-ブチル-2-クロロ-N-メチル-4-ニトロアニリン、  
4-(ジプロピルアミノ)-2-ニトロベンゾニトリル、  
2-クロロ-4-[(2-メトキシエチル)(プロピル)アミノ]ベンゾニトリル、  
N,N-ジアリル-3-メチル-4-ニトロアニリン、  
N-(sec-ブチル)-4-ニトロ-N-プロピル-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
4-(ジペンチルアミノ)-2-ニトロベンゾニトリル、  
N-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-4-ニトロ-N-プロピルアニリン、 30  
5-(ジプロピルアミノ)-2-ニトロベンゾニトリル、  
N,N-ジブチル-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
N1-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-N1,N2,N2-トリメチル-1,2-エタンジアミン、  
5-[sec-ブチル(プロピル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、  
N-エチル-N-(2-メチル-2-プロペニル)-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
N-(2-メトキシエチル)-4-ニトロ-N-プロピル-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
4-[ブチル(エチル)アミノ]-2-クロロベンゾニトリル、  
5-(ジブチルアミノ)-2-ニトロベンゾニトリル、  
4-[ブチル(エチル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、  
4-[(2-メトキシエチル)(プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、 40  
5-[(2-メトキシエチル)(プロピル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、  
4-[アリル(シクロペンチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
4-[ブチル(プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
N,N-ジブチル-3-メチル-4-ニトロアニリン、  
4-[メチル(オクチル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、  
4-(ジブチルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
N-(シクロプロピルメチル)-4-ニトロ-N-プロピル-2-(トリフルオロメチル)アニリン、  
N-アリル-N-シクロヘキシル-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
4-[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
4-(ジアリルアミノ)-3-ニトロベンゾニトリル、 50

- N-1-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-N1,N3,N3-トリメチル-1,3-プロパンジアミン、  
 N,N-ビス(2-メトキシエチル)-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 4-[sec-ブチル(プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 2-クロロ-4-[エチル(2-メチル-2-プロペニル)アミノ]ベンゾニトリル、  
 N-シクロヘキシル-N-エチル-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 2-クロロ-4-(ジブチルアミノ)ベンゾニトリル、  
 4-[シクロヘキシル(エチル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、  
 4-[ビス(2-エトキシエチル)アミノ]-3-クロロベンゾニトリル、  
 2-クロロ-N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-4-ニトロアニリン、  
 N-ブチル-N-エチル-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 N-(sec-ブチル)-3-メチル-4-ニトロ-N-プロピルアニリン、  
 N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 4-{ビス[3-(ジメチルアミノ)プロピル]アミノ}-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 N-(シクロプロピルメチル)-4-ニトロ-N-プロピル-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 4-[(メチル)(オクチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-(プロピルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-ニトロ-N-プロピル-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 3-{[4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}プロパン-1-オール、  
 4-[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-{[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]アミノ}-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-(ジメチルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-(ジエチルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[メチル(2-メチルプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(シクロプロピルメチル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(シクロプロピルメチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 N-(シクロプロピルメチル)-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 3-{(シクロプロピルメチル)[4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-1-プロパノール、  
 2-{(シクロプロピルメチル)[4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}エタノール、  
 4-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 1-[4-[(シクロプロピルメチル)(プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]エタノン、  
 4-[(1-シクロプロピルエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[アリル(1-シクロプロピルエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(2,2-ジメチルプロピル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(2,2-ジメチルプロピル)(2-プロペン-1-イル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(2,3-ジヒドロキシプロピル)(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(2,2-ジメチルプロピル)(2-オキソエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(2,2-ジメチルプロピル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベン

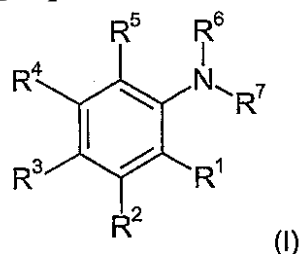
- ズニトリル、  
 4-[(2,2-ジメチルプロピル)(プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンズニトリル  
 、  
 4-[(1,1-ジメチルエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンズニトリル、  
 N-(1,1-ジメチルエチル)-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 N-(シクロプロピルメチル)-N-(1,1-ジメチルエチル)-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)  
 アニリン、  
 4-[(1,1-ジメチルエチル)(2-プロペン-1-イル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンズニ  
 トリル、  
 4-[(1,1-ジメチルエチル)(2-オキソエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンズニト  
 リル、  
 4-[(1,1-ジメチルエチル)(プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンズニトリル、  
 4-{(3-ヒドロキシプロピル)[(1S)-1-メチルプロピル]アミノ}-2-(トリフルオロメチル)ベ  
 ンズニトリル、  
 2-(トリフルオロメチル)-4-[(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ]ベンズニトリル、  
 4-[ビス(2-フルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンズニトリル、  
 4-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンズニトリル、  
 4-ニトロ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 4-[(3-ヒドロキシプロピル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)  
 )ベンズニトリル、  
 4-[(3-ヒドロキシプロピル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-3-(トリフルオロメチル)  
 )ベンズニトリル、  
 4-プロモ-N,N-ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 4-[ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンズニトリル、  
 4-[(2,2-ジフルオロエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)  
 )ベンズニトリル、  
 ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)[2-(トリフルオロメチル)-4-ビフェニル]アミン、  
 4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)  
 ベンズニトリル、  
 4-[[2-(メチルオキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチ  
 ル)ベンズニトリル、  
 4-[[2-(エチルオキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチ  
 ル)ベンズニトリル、  
 4-((2,2,2-トリフルオロエチル){2-[(2,2,2-トリフルオロエチル)オキシ]エチル}アミノ)  
 -2-(トリフルオロメチル)ベンズニトリル、  
 4-[メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンズニトリル  
 、  
 4-[エチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンズニトリル  
 、  
 4-[プロピル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンズニトリ  
 ル、  
 4-[ブチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンズニトリル  
 、  
 4-[(2-メチルプロパ-2-エニル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメ  
 チル)ベンズニトリル、  
 4-[イソブチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンズニト  
 リル、  
 4-[(3-メチルブタ-2-エニル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチ  
 ル)ベンズニトリル、  
 4-[イソペンチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンズニ

トリル、  
 4-[プロパ-2-イニル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(2-フルオロエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[[2-(メチルチオ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(2-アジドエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 N-{2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}アセトアミド、  
 メチル 2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチルカルバマート、  
 tert-ブチル 2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチルカルバマート、  
 N-{2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}メタンスルホンアミド、および  
 4-(ジプロピルアミノ)フタロニトリル。

## 【0023】

本発明のもう1つの態様は、式(I)：

## 【化2】



## 【0024】

[式中、

$R^1$ はH、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-OC(O)R^8$ またはアリールである；  
 $R^2$ はH、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-OC(O)R^8$ またはアリールである；  
 $R^3$ はシアノ、ニトロ、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-OC(O)R^8$ 、 $-C(O)_2R^8$ 、 $-CONHR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-S(O)_nR^8$ 、 $-SO_2N(R^8)_2$ 、 $-NHC(O)R^8$ または $-NHSO_2R^8$ である；  
 $R^4$ はH、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-OC(O)R^8$ またはアリールである；  
 $R^5$ はH、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-OC(O)R^8$ またはアリールである；  
 $R^6$ および $R^7$ のそれぞれは、独立して、Hまたは $-(R^a)_x-R^9$ から選ばれる；  
 $R^a$ は $C_1-C_8$ アルキレン鎖であり、 $x$ は0または1である；  
 各 $R^8$ は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアルアルキルである；  
 $R^9$ はアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロアルコキシ、シクロアルキル、ホルミル、アジドまたは $-NR^{10}R^{11}$ である；  
 $R^{10}$ および $R^{11}$ は、それぞれ独立して、H、アルキル、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ または

-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>である；

R<sup>12</sup>はアルキルである」の化合物（その塩、溶媒和物および生理的に機能的な誘導体を含む）を含む。

【0025】

したがって、本発明のこの態様においては、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>のそれぞれはHでありうる。好ましい化合物には以下のものが含まれる：

N,N-ジアリル-4-ニトロアニリン、

N-(シクロプロピルメチル)-4-ニトロ-N-プロピルアニリン、

4-(ジプロピルアミノ)ベンズニトリル、または

4-ニトロ-N,N-ジプロピルアニリン。

10

【0026】

本発明のもう1つの態様は、実施例のいずれかにおいて定義されているのと実質的に同じ化合物を含む。

【0027】

本発明のもう1つの態様は、本発明の化合物と製薬上許容される担体とを含む医薬組成物を含む。

【0028】

本発明のもう1つの態様は、活性な治療用物質として使用するための本発明の化合物を含む。

【0029】

本発明のもう1つの態様は、選択的アンドロゲン受容体モジュレーションに応答する状態または障害の治療または予防において使用するための本発明の化合物を含む。

20

【0030】

本発明のもう1つの態様は、骨粗鬆症、筋肉衰弱、衰弱、心血管疾患、乳癌、子宮癌、前立腺肥大、前立腺癌、脂質異常症、閉経血管運動状態、尿失禁、動脈硬化、リビドー増強、鬱病、子宮フィブroid疾患、大動脈平滑筋細胞増殖、子宮内膜症またはADAMの治療または予防において使用するための本発明の化合物を含む。

【0031】

本発明のもう1つの態様は、選択的アンドロゲン受容体モジュレーションに応答する状態または障害の治療または予防において使用するための医薬の製造における本発明の化合物の使用を含む。

30

【0032】

本発明のもう1つの態様は、骨粗鬆症、筋肉衰弱、衰弱、心血管疾患、乳癌、子宮癌、前立腺肥大、前立腺癌、脂質異常症、閉経血管運動状態、尿失禁、動脈硬化、リビドー増強、鬱病、子宮フィブroid疾患、大動脈平滑筋細胞増殖、子宮内膜症またはADAMの治療または予防において使用するための医薬の製造における本発明の化合物の使用を含む。

【0033】

本発明のもう1つの態様は、本発明の化合物の投与を含む、選択的アンドロゲン受容体モジュレーションに応答する状態または障害の治療または予防方法を含む。

【0034】

本発明のもう1つの態様は、本発明の化合物の投与を含む、骨粗鬆症、筋肉衰弱、衰弱、心血管疾患、乳癌、子宮癌、前立腺肥大、前立腺癌、脂質異常症、閉経血管運動状態、尿失禁、動脈硬化、リビドー増強、鬱病、子宮フィブroid疾患、大動脈平滑筋細胞増殖、子宮内膜症またはADAMの治療または予防方法を含む。

40

【0035】

本発明の化合物は、核内ホルモン受容体、特にアンドロゲン受容体（「AR」）の機能をモジュレーションする。本発明は、ARの選択的アゴニスト、半アゴニスト、アンタゴニストまたは半アンタゴニストである化合物を含む。本発明の化合物は、ARの機能または活性のモジュレーションにより予防、軽減または治療される疾患または状態のようなAR関連疾患または状態の治療に有用である。そのようなモジュレーションは或る組織内に限定され

50

ることが可能であり、あるいは治療されている対象の全身に広がりうる。

#### 【0036】

本発明の態様は、限定的なものではないが以下のものを含む種々の障害の治療または予防のための本発明の化合物の使用である：骨粗鬆症の治療または予防および／または骨量、密度または成長の低下の予防、骨関節症の治療または予防、骨折の修復および治癒の促進、関節置換における治癒の促進、歯周病の治療または予防、歯の修復または成長の促進、パジェット病、骨軟骨形成異常、筋肉衰弱の治療または予防、筋肉の強度および機能の維持および増強、衰弱または加齢関連機能低下（「ARFD」）、ドライアイ、サルコペニア（sarcopenia）、慢性疲労症候群、慢性筋肉痛、急性疲労症候群の治療または予防、創傷治癒の促進、感覚機能の維持、慢性肝疾患、エイズ、無重力状態の治療または予防、熱傷および外傷の回復、血小板減少症、短小腸症候群、過敏性腸管症候群、炎症性腸疾患、クローン病および潰瘍性大腸炎、肥満、摂食障害、例えば悪液質または老化に伴う食欲不振、高コレステロール症およびクッシング症候群、心血管疾患または心機能不全、うっ血性心不全、高血圧、乳房、脳、皮膚、卵巣、膀胱、リンパ、肝臓、腎臓、子宮、膵臓、子宮内膜、肺、結腸および前立腺を含むアンドロゲン受容体を含有する悪性腫瘍細胞、前立腺肥大、多毛症、アクネ、脂漏症、アンドロゲン性脱毛症、貧血、過剰発毛（hyperpilosity）、前立腺の腺腫および新形成、高インスリン血症、インスリン抵抗性、糖尿病、X症候群、脂質異常症、閉経血管運動状態、尿失禁、動脈硬化、リビドー増強、性機能不全、鬱病、神経質、過敏性、ストレス、精神エネルギーの低下および自尊心の低下の治療または予防、認知機能の改善、子宮内膜症、多嚢胞卵巣症候群、対抗性（counteracting）子癇前症、月経前症候群の治療または予防、避妊、子宮フィブroid疾患、大動脈平滑筋細胞増殖の治療または予防、男性ホルモン置換あるいはADAMの治療または予防。

10

20

#### 【0037】

##### 好ましい実施形態の詳細な説明

用語はその受け入れられている意義として用いられている。以下の定義は、定義されている用語を明瞭にするためのものであり、定義されている用語を限定するものではない。

#### 【0038】

本明細書中で用いる「アルキル」なる語は、直鎖状または分枝鎖状の炭化水素、好ましくは1~12個の炭素原子を有するものであり、これらは、場合により、本発明に含まれる複数の置換度で置換されていてもよい。本明細書中で用いる「アルキル」の具体例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、n-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル、n-ペンチルおよびそれらの置換体が含まれるが、これらに限定されるものではない。

30

#### 【0039】

本明細書中の全体において用いる好ましい原子（例えば、炭素）数は、例えば「C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>アルキル」なる語により表され、これは、特定されている数の炭素原子を含有する本明細書中で定義されているとおりのアルキル基を意味する。他の好ましい用語および範囲にも、同様の用法が適用される。

#### 【0040】

本明細書中で用いる「アルケニル」なる語は、本発明に含まれる複数の置換度で場合により置換されていてもよい1以上の炭素-炭素二重結合を含有する直鎖状または分枝鎖状の脂肪族炭化水素を意味する。具体例には、ビニルなど及びそれらの置換体が含まれるが、これらに限定されるものではない。

40

#### 【0041】

本明細書中で用いる「アルキニル」なる語は、本発明に含まれる複数の置換度で場合により置換されていてもよい1以上の炭素-炭素三重結合を含有する直鎖状または分枝鎖状の脂肪族炭化水素を意味する。具体例には、エチニルなど及びそれらの置換体が含まれるが、これらに限定されるものではない。

#### 【0042】

本明細書中で用いる「アルキレン」なる語は、直鎖状または分枝鎖状の二価炭化水素基

50

、好ましくは、1~10個の炭素原子を有するものを意味する。本明細書中で定義されているアルキレン基は、場合により、本発明に含まれる複数の置換度で置換されていてもよい。本明細書中で用いる「アルキレン」の具体例には、メチレン (-CH<sub>2</sub>-)、エチレン (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)およびそれらの分枝／置換体が含まれるが、これらに限定されるものではない。

#### 【0043】

本明細書中で用いる「シクロアルキル」なる語は、本発明に含まれる複数の置換度で場合により置換されていてもよい非芳香族環状炭化水素環を意味し、これは、場合により、アルキレンリンカーを含み、この場合、それを介して、該シクロアルキルが結合しうる。典型的な「シクロアルキル」基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびそれらの置換体が含まれるが、これらに限定されるものではない。 10

#### 【0044】

本明細書中で用いる「複素環」、「複素環基」または「ヘテロシクリル」なる語は、1以上の不飽和度を場合により含有していてもよい単環式または多環式環系を意味するが、ヘテロアリールとは重複せず、また、場合により、1以上のヘテロ原子を含有していてもよい。好ましいヘテロ原子には、N-オキシド、硫黄オキシドおよびジオキシドを含むN、Oおよび／またはSが含まれる。好ましい、該環は3~10員環であり、飽和しているか又は1以上の不飽和度を有する。場合により、本明細書中で用いる複素環は、許容される複数の置換度で置換されていてもよい。そのような環は、場合により、別の「複素環」、ヘテロアリール環、アリール環またはシクロアルキル環の1以上と縮合していてもよい。「複素環」基の具体例には、テトラヒドロフラン、ピラン、1,4-ジオキサン、1,3-ジオキサン、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、テトラヒドロチオピランおよびテトラヒドロチオフェンが含まれるが、これらに限定されるものではない。 20

#### 【0045】

本明細書中で用いる「アリール」なる語は、場合により置換されていてもよいベンゼン環または場合により置換されていてもよい縮合ベンゼン環系、例えばアントレセン、フェナントレンまたはナフタレン環系を意味する。複数の置換度が本定義に含まれる。「アリール」基の具体例には、フェニル、2-ナフチル、1-ナフチル、ビフェニルおよびそれらの置換誘導体が含まれるが、これらに限定されるものではない。同様に、「アルアルキル」なる語は、アルキレンリンカーを介して結合するアリール基、例えばベンジルなどを意味する。 30

#### 【0046】

本明細書中で用いる「ヘテロアリール」なる語は、場合により置換されていてもよい単環式の5~7員芳香環、またはそのような芳香環の2つを含む場合により置換されていてもよい縮合二環式芳香環系であって、1以上の窒素、硫黄および／または酸素原子を含有するものを意味し、この場合、N-オキシド、硫黄オキシドおよびジオキシドが、許容されうるヘテロ原子置換である。複数の置換度が本定義に含まれる。本明細書中で用いる「ヘテロアリール」基の具体例には、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、ピリミジン、キノリン、イソキノリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、インドラゾールおよびこれらの置換体が含まれるが、これらに限定されるものではない。同様に、「ヘテロアルアルキル」なる語は、アルキレンリンカーを介して結合するヘテロアリール基を意味する。 40

#### 【0047】

本明細書中で用いる「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。

#### 【0048】

本明細書中で用いる「ハロアルキル」なる語は、少なくとも1つのハロゲンで置換された、本明細書中で定義されているアルキル基を意味する。本発明において有用な分枝状または直鎖状の「ハロアルキル」基の具体例には、独立して1以上のハロゲン（例えば、フ 50

ルオロ、クロロ、プロモおよびヨード)で置換されたメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチルおよびt-ブチルが含まれるが、これらに限定されるものではない。「ハロアルキル」なる語は、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{F}$ などのような置換基を含むものと解釈されるべきである。

【0049】

本明細書中で用いる「ヒドロキシ」なる語は基 $-\text{OH}$ を意味する。

【0050】

本明細書中で用いる「ホルミル」なる語は基 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ を意味する。

【0051】

本明細書中で用いる「ヒドロキシアルキル」なる語は基 $\text{R}_a-\text{OH}$ を意味し、ここで、 $\text{R}_a$ は、前記で定義されているアルキレンを意味する。

10

【0052】

本明細書中で用いる「アルコキシ」なる語は基 $-\text{OR}_a$ を意味し、ここで、 $\text{R}_a$ は、前記で定義されているアルキルを意味する。

【0053】

本明細書中で用いる「アルキルチオ」なる語は基 $-\text{SR}_a$ を意味し、ここで、 $\text{R}_a$ は、前記で定義されているアルキルを意味する。

【0054】

本明細書中で用いる「アリーロキシ」なる語は基 $-\text{OR}_b$ を意味し、ここで、 $\text{R}_b$ は、前記で定義されているアリールを意味する。

20

【0055】

本明細書中で用いる「ハロアルコキシ」なる語は基 $-\text{OR}_a$ を意味し、 $\text{R}_a$ は、前記で定義されているハロアルキルを意味する。

【0056】

本明細書中で用いる「ニトロ」なる語は基 $-\text{NO}_2$ を意味する。

【0057】

本明細書中で用いる「シアノ」なる語は基 $-\text{CN}$ を意味する。

【0058】

本明細書中で用いる「アジド」なる語は基 $-\text{N}_3$ を意味する。

【0059】

本明細書中で用いる「アミノ」なる語は基 $-\text{NH}_2$ を意味し、「置換アミノ」は基 $-\text{N}(\text{R}_a)(\text{R}_b)$ を意味し、ここで、 $\text{R}_a$ および $\text{R}_b$ のうちの一方はH以外である。例えば、「置換アミノ」には、基 $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2-\text{CH}_3)$ などが含まれる。

30

【0060】

本明細書中の全体において用いる「場合により置換されていてよい」またはその派生表現は、1以上の置換基での随意的な(すなわち、場合によって生じうる)置換(複数の置換度を含む)を意味する。この表現は、本明細書中に記載または示されている置換パターンが重複するよう又は曖昧になるよう解釈されるべきではない。むしろ、この表現は、添付の特許請求の範囲の範囲内に含まれる明らかな修飾を与えるように含まれると当業者は理解するであろう。

40

【0061】

典型的な随意的な置換基には以下のものが含まれる：アシル；アルキル；アルケニル；アルキニル；アルキルスルホニル；アルコキシ；シアノ；ハロゲン；ハロアルキル；ヒドロキシ；ニトロ；アリール(これは、アシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシまたはニトロで更に置換されていてよい)；ヘテロアリール(これは、アシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシまたはニトロで更に置換されていてよい)；アリールスルホニル(これは、アシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシまたはニトロで更に置換されていてよい)；

50

ヘテロアリールスルホニル（これは、アシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシまたはニトロで更に置換されていてもよい）；アリーロキシ（これは、アシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシまたはニトロで更に置換されていてもよい）；ヘテロアリーロキシ（これは、アシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシまたはニトロで更に置換されていてもよい）；または $-N(R^*)_2$ （ここで、各 $R^*$ は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアルアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニルまたはヘテロアリールスルホニルから選ばれ、ここで、そのようなアリールまたはヘテロアリールの各々は、1以上のアシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキルスルホニル、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシまたはニトロで置換されていてもよく、あるいは、2つの $R^*$ は一緒になって環を形成していてもよく、該環は、場合により追加的なヘテロ原子を有していてもよく、場合により1以上の不飽和度を有していてもよく、場合により、アシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシまたはニトロで更に置換されていてもよい）。

10

#### 【0062】

式(I)の化合物は、多形として公知の特徴である2以上の形態として結晶化することが可能であり、そのような多形形態（「多形体」）は式(I)の範囲内である。多形は、一般には、温度、圧力またはそれらの両方の変化に対する反応として生じうる。多形は結晶化過程における変動からも生じうる。多形は、X線回折パターン、溶解度および融点のような当技術分野で公知の種々の物理的特徴により識別されうる。

20

#### 【0063】

本明細書に記載の化合物の或るものは1以上のキラル中心を含有し、あるいは、複数の立体異性体として存在しうる。本発明の範囲は立体異性体の混合物および精製されたエナンチオマーまたはエナンチオ的／ジアステレオ的に富化された混合物を含む。また、式(I)で表される化合物の個々の異性体およびそれらの任意の完全に又は部分的に平衡化した混合物も本発明に含まれる。本発明はまた、1以上のキラル中心が反転した対応異性体との混合物としての、前記式で表される化合物の個々の異性体を含む。

30

#### 【0064】

典型的には、絶対的なものではないが、本発明の塩は医薬上許容されるものである。「医薬上許容される塩」なる語に含まれる塩は本発明の化合物の無毒性塩を意味する。本発明の化合物の塩には、酸付加塩が含まれうる。代表的な塩には、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、炭酸水素塩、硫酸水素塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物、エデト酸カルシウム、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストラート、エシラート、フマル酸塩、グルセプタート、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレゾルシナート、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチルプロミド、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、リンゴ酸一カリウム、ムチン酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミン、シュウ酸塩、パモ酸（エンボナート）塩、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩／二リン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、カリウム塩、サリチル酸塩、ナトリウム塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクラート、トシル酸塩、トリエチオジド、トリメチルアンモニウムおよび吉草酸塩が含まれる。医薬上許容されない他の塩も本発明の化合物の製造において有用であることがあり、これらは本発明のもう1つの態様を構成するとみなされるべきである。

40

#### 【0065】

本明細書中で用いる「溶媒和物」なる語は、溶質（本発明の場合には、式Iの化合物ま

50

たはその塩もしくは生理的に機能的な誘導体)と溶媒との種々の化学量論の複合体を意味する。そのような溶媒は、本発明の目的においては、溶質の生物活性を妨げるものであるべきではない。適当な溶媒の非限定的な具体例には、水、メタノール、エタノールおよび酢酸が含まれるが、これらに限定されるものではない。好ましくは、使用する溶媒は、医薬上許容される溶媒である。適当な医薬上許容される溶媒の非限定的な具体例には、水、エタノールおよび酢酸が含まれる。最も好ましくは、使用する溶媒は水である。

#### 【0066】

本明細書中で用いる「生理的に機能的な誘導体」なる語は、哺乳動物に投与されると、(直接的または間接的に)本発明の化合物またはその活性代謝産物を与えうる、本発明の化合物の任意の医薬上許容される誘導体を意味する。そのような誘導体、例えばエステルおよびアミドは、過度な実験を行うことなく当業者に明らかであろう。Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 5<sup>th</sup> Edition, Vol 1: Principles and Practice (それが、生理的に機能的な誘導体を教示している場合には、それを参照により本明細書に組み入れることとする)の教示が参照されうる。

#### 【0067】

本明細書中で用いる「有効量」なる語は、例えば研究者または臨床家により求められている、組織系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を惹起する薬物または薬剤の量を意味する。生物学的または医学的応答は予防応答または治療応答であるとみなされうる。「治療的有效量」なる語は、そのような量の投与を受けていない対照対象と比べて、疾患、障害または副作用の、改善した治療、治癒、予防または軽減、あるいは疾患または障害の進行速度の遅延をもたらす任意の量を意味する。この用語は、その範囲内に、正常な生理的機能を促進するのに有効な量をも含む。療法における使用では、式(I)の化合物ならびにその塩、溶媒和物および生理的に機能的な誘導体の治療的有效量を、原(raw)化合物として投与することが可能である。また、有効成分は医薬組成物として提供されうる。

#### 【0068】

したがって、本発明は更に、式(I)の化合物ならびにその塩、溶媒和物および生理的に機能的な誘導体の有効量と1以上の製薬上許容しうる担体、希釈剤または賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。式(I)の化合物ならびにその塩、溶媒和物および生理的に機能的な誘導体は本明細書に記載されている。担体、希釈剤または賦形剤は、製剤中のその他の成分に適合可能であり該医薬組成物の被投与体に有害でないという意味において許容しうるものでなければならない。

#### 【0069】

本発明のもう1つの態様においては、式(I)の化合物またはその塩、溶媒和物および生理的に機能的な誘導体を1以上の製薬上許容しうる担体、希釈剤または賦形剤と混合することを含む、医薬製剤の製造方法も提供する。

#### 【0070】

本発明の化合物の治療的有效量は多数の要因に左右されるであろう。例えば、被投与体の種、年齢および体重、治療を要する厳密な状態およびその重症度、製剤の性質ならびに投与経路の全てが、考慮すべき要因である。治療的有效量は、最終的には、担当医師または獣医の判断に委ねられるべきである。それには無関係に、衰弱に罹患したヒトの治療のための式(I)の化合物の有効量は、一般には、1日当たり、被投与体(哺乳動物)の体重1kg当たり0.1~100mgの範囲であるべきである。より通常は、有効量は、1日当たり1~10mg/kg体重の範囲であるべきである。したがって、70kgの成体哺乳動物の場合には、1日当たりの実際の量は、通常、70~700mgとなろう。この量は、1日当たりに1回量として、または合計1日量が同じになるように1日当たりに数回分(例えば、2、3、4、5回分またはそれ以上)の分割量として投与されうる。その塩、溶媒和物または生理的に機能的な誘導体の有効量は、式(I)の化合物自体の有効量に基づいて比例的に決定されうる。本明細書中に言及されているその他の状態の治療または予防には、同様の投与量が適当であるはずである。

## 【0071】

医薬製剤は、単位投与当たり所定量の有効成分を含有する単位投与形として提供されうる。そのような単位は、非限定的な例としては、治療される状態、投与経路ならびに患者の年齢、体重および状態に応じて0.5mg～1gの式（I）の化合物を含有しうる。好ましい単位投与製剤は、有効成分の前記1日量もしくは分割量またはそれらの適当な割合を含有するものである。そのような医薬製剤は、薬学分野でよく知られた任意の方法により製造されうる。

## 【0072】

医薬製剤は、任意の適当な経路、例えば経口（頬側または舌下を含む）、直腸、鼻腔内、局所（頬側、舌下または経皮を含む）、腔または非経口（皮下、筋肉内、静脈内または皮内を含む）経路による投与に適合化されうる。そのような製剤は、薬学分野で公知の任意の方法により、例えば、有効成分を単体または賦形剤と一緒にすることにより製造することが可能である。

10

## 【0073】

経口投与に適合化される医薬製剤は、分離した単位、例えばカプセル剤または錠剤；散剤または顆粒剤、液剤または懸濁剤（それぞれは水性または非水性液体を含有する）；可食性泡またはホイップ；あるいは水中油型液体乳剤または油中水型液体乳剤として提供されうる。例えば、錠剤またはカプセル剤の形態での経口投与の場合には、活性薬物成分を、製薬上許容される経口無毒性不活性担体、例えばエタノール、グリセロール、水などと一緒にすることが可能である。一般には、散剤は、該化合物を適当な微小サイズに粉末化し、適当な医薬担体、例えば可食性炭水化物、例えばデンプンまたはマンニトールと混合することにより製造される。香味剤、保存剤、分散剤および着色剤も存在しうる。

20

## 【0074】

カプセル剤は、粉末、液体または懸濁液混合物を調製し、ゼラチンまたは何らかの他の適当な殻物質でカプセル化することにより製造される。カプセル化の前に、滑剤（glidant）および滑沢剤、例えばコロイドシリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたは固体ポリエチレングリコールを該混合物に加えることが可能である。カプセルが摂取された際の医薬の利用能を改善するために、崩壊剤または可溶化剤、例えば寒天、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウムを加えることも可能である。さらに、場合により又は必要に応じて、適当な結合剤、滑沢剤、崩壊剤および着色剤を該混合物中に加えることも可能である。適当な結合剤の具体例には、デンプン、ゼラチン、天然糖、例えばグルコースまたはβラクトース、トウモロコシ甘味剤、天然および合成ガム、例えばアカシア、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ろうなどが含まれる。これらの投与形態において有用な滑沢剤には、例えばオレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが含まれる。崩壊剤には、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどが含まれるが、これらに限定されるものではない。

30

## 【0075】

錠剤は、例えば、粉末混合物を調製し、顆粒化または乾式顆粒圧縮し、滑沢剤および崩壊剤を加え、錠剤に圧縮することにより製剤化される。粉末混合物は、該化合物（適切には粉末化されたもの）を前記希釈剤または塩基と混合することにより製造されうる。場合によって使用しうる成分には、結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチンまたはポリビニルピロリドン、溶解遅延剤、例えばパラフィン、再吸収促進剤、例えば第四級塩、および／または吸収剤、例えばベントナイト、カオリンまたはリン酸二カルシウムが含まれる。該粉末混合物は、結合剤、例えばシロップ、デンプンペースト、アカシア（acacia）粘質物またはセルロース性もしくは重合性物質の溶液で湿式造粒し、篩いにかけることが可能である。顆粒化の代替手段として、粉末混合物を錠剤機にかけることが可能であり、生じるものは、顆粒に分解する不完全に形成したスラッグである。錠剤形成鋳型への付着を妨げるために、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたは

40

50

鉱油の添加により該顆粒を滑化することが可能である。ついで滑化混合物を錠剤に圧縮する。また、本発明の化合物を自由流動性不活性担体と一緒にし、顆粒化または乾式顆粒圧縮工程を経ることなく直接的に錠剤に圧縮することも可能である。セラックのシーリングコート、糖または高分子物質のコーティングおよびろうの光沢コーティングよりなる透明または不透明な保護コーティングを付与することが可能である。異なる単位投与形を区別するために、これらのコーティングに染料を加えることが可能である。

#### 【0076】

経口流体、例えば液剤、シロップ剤およびエリキシル剤は、ある与えられた量が所定量の該化合物を含有するよう単位投与形として製造されうる。シロップ剤は、例えば、該化合物を、適切に香味づけされた水性溶液に溶解することにより製造されうる。一方、エリキシル剤は、無毒性アルコール性ビヒクルを使用して製造される。懸濁剤は、一般には、該化合物を無毒性ビヒクル中に分散させることにより製剤化されうる。安定剤および乳化剤、例えばエトキシ化イソステアリアルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテル、保存剤；香味添加剤、例えばハッカ油または天然甘味剤、サッカリンまたは他の人工甘味剤などを加えることが可能である。

10

#### 【0077】

適当な場合には、経口投与用の単位投与形をマイクロカプセル化することが可能である。また、該製剤は、例えば、高分子、ろうなどで粒子状物質をコーティングまたは包埋することにより、放出が遅延または持続されるように製造されうる。

#### 【0078】

式(I)の化合物ならびにその塩、溶媒和物および生理的に機能的な誘導体は、リポソーム送達系の形態、例えば小単層小胞、大単層小胞および多重層小胞として投与することが可能である。リポソームは、種々のリン脂質、例えばコレステロール、ステアリアルアミンまたはホスファチジルコリンから形成されうる。

20

#### 【0079】

式(I)の化合物およびその塩、溶媒和物および生理的に機能的な誘導体は、該化合物分子が結合した個々の担体としてのモノクローナル抗体の使用によっても送達することが可能である。

#### 【0080】

また、該化合物は、標的化可能な薬物担体としての適当な高分子に結合させることが可能である。そのような高分子には、ポリビニルピロリドン(PVP)、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド-フェノール、ポリヒドロキシエチル-アスパルトアミドフェノールまたはポリエチレンオキシドポリリシン(パルミトイル残基で置換されているもの)が含まれうる。さらに、該化合物は、薬物の制御放出の達成に有用な生分解性高分子のクラス、例えばポリ乳酸、ポリイブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、およびヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロックコポリマーに結合させることが可能である。

30

#### 【0081】

経皮投与に適合化される医薬製剤は、長期にわたって被投与体の表皮との密接な接触を保つように意図された分離したパッチとして提供されうる。例えば、有効成分は、Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986) (そのような送達系に関して参照により本明細書に組み入れることとする) に一般的に記載されているとおり、イオントホレシスにより該パッチから送達されうる。

40

#### 【0082】

局所投与に適合化される医薬製剤は、軟膏剤、クリーム剤、懸濁剤、ローション剤、散剤、液剤、パスタ剤、ゲル剤、噴霧剤、エアゾール剤または油として製剤化されうる。

#### 【0083】

眼または他の外部組織、例えば口および皮膚の治療には、該製剤は局所用軟膏剤またはクリーム剤として適用されうる。軟膏剤として製剤化する場合には、有効成分をパラフィ

50

ン性または水混和性軟膏基剤と共に使用することが可能である。あるいは、有効成分を水中油型クリーム基剤または油中水型基剤でクリーム剤中に製剤化することが可能である。

【0084】

眼への局所投与に適合化される医薬製剤には、適当な担体、特に水性溶媒に有効成分が溶解または懸濁されている点眼剤が含まれる。

【0085】

口への局所投与に適合化される医薬製剤には、ロゼンジ、トローチおよび口洗剤が含まれる。

【0086】

担体が固体である場合の鼻腔内投与に適合化される医薬製剤には、例えば20～500ミクロンの範囲の粒径を有する粗粉末が含まれる。該粉末は、吹入剤を使用することにより、すなわち、鼻に密着保持された粉末容器からの鼻腔内通過による迅速な吸入により投与される。鼻噴霧剤または点鼻剤としての投与のための、担体が液体である場合の適当な製剤には、有効成分の水性または油性溶液が含まれる。

【0087】

吸入による投与に適合化される医薬製剤には、微粒子粉剤またはミストが含まれ、これらは、種々のタイプの加圧式定量エアゾール、ネブライザーまたはインサフレーターにより生成されうる。

【0088】

直腸投与に適合化される医薬製剤は坐剤または浣腸として提供されうる。

【0089】

腔投与に適合化される医薬製剤は、ペッサリー、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、パスタ剤、泡または噴霧剤として提供されうる。

【0090】

非経口投与に適合化される医薬製剤には、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、および意図される被投与体の血液に対して製剤を等張にする溶質を含有しうる水性および非水性無菌注射溶液；ならびに懸濁化剤および濃稠化剤を含みうる水性および非水性無菌懸濁液が含まれる。該製剤は、単回投与用または複数回投与用の容器、例えば密封アンプルおよびバイアルとして提供されることが可能であり、使用直前に無菌液体担体、例えば注射用水の添加のみを要する凍結乾燥状態で保存されうる。必要に応じて調合される注射溶液および懸濁液は、無菌散剤、顆粒剤および錠剤から調製されうる。

【0091】

前記で特に挙げた成分に加えて、該製剤は、問題の製剤のタイプに関して当技術分野において通常である他の物質を含みうる。例えば、経口投与に適した製剤は香味剤または着色剤を含みうる。

【0092】

本発明の化合物およびその塩、溶媒和物および生理的に機能的な誘導体は、単独で、または前記上体の治療のための他の治療剤と組合せて使用することが可能である。例えば、衰弱に対する療法においては、組合せは、他の同化作用性または骨粗鬆症治療剤との組合せでありうる。したがって、一例としては、本発明の骨粗鬆症組合せ療法は、式（I）の少なくとも1つの化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理的に機能的な誘導体の投与と、少なくとも1つの他の骨粗鬆症療法の使用とを含むであろう。もう1つの例としては、本発明の組合せ療法は、式（I）の少なくとも1つの化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理的に機能的な誘導体と、少なくとも1つの他の骨粗鬆症治療剤、例えば抗骨吸収剤との投与を含む。式（I）の化合物およびその他の医薬上活性な物質と一緒に又は別々に投与することが可能であり、別々に投与する場合には、投与は同時に又は任意の順序で連続的に行うことが可能である。式（I）の化合物およびその他の医薬上活性な物質の量ならびに投与の相対時機は、所望の組合せ療法効果が達成されるように選ばれる。式（I）の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理的に機能的な誘導体と他の治療剤との組合せ投与は、（1）両方の化合物を含む単一の医薬組成物、または（2）それぞれがそれらの

10

20

30

40

50

化合物の一方を含む分離した医薬組成物における、付随的な投与による組合せでありうる。あるいは、該組合せは、連続的に別々に投与することが可能であり、この場合、一方の治療剤を最初に投与し、ついでもう一方を投与する（その逆も可能である）。そのような連続的投与は時間的に近づいていても、あるいは時間的に離れていてもよい。

【0093】

もう1つの潜在的な骨粗鬆症治療剤は骨形成（同化）剤である。骨形成剤は、抗吸収剤で達成されうるものより大きな骨無機質密度のようなパラメーターの増加を招きうる。いくつの場合には、そのような同化剤は柱結合性を増加させ、骨の構造的完全性の上昇を招きうる。

【0094】

他の潜在的な治療的組合せには、本発明の化合物と、本発明の他の化合物、成長促進剤、成長ホルモン分泌促進剤、成長ホルモン放出因子およびその類似体、成長ホルモンおよびその類似体、ソマトメジン、 $\alpha$ アドレナリン作動性アゴニスト、セロトニン5-HT<sub>D</sub>アゴニスト、ソマトスタチンまたはその放出を抑制する物質、5- $\alpha$ -レダクターゼインヒビター、アロマトラーゼインヒビター、GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト、副甲状腺ホルモン、ビスホスホネート、エストロゲン、テストステロン、SERM、プロゲステロン受容体アゴニストまたはアンタゴニスト、および／または核内ホルモン受容体の他のモジュレーターとの組合せが含まれる。

【0095】

本発明に含まれる化合物は選択的アゴニスト、半アゴニストおよびアンタゴニストとして使用されるが、混合ステロイド活性を有する化合物も使用されうる、と当業者は認識するであろう。

【0096】

本発明の化合物は種々の障害および状態の治療において使用することが可能であり、そのようなものとして、本発明の化合物は、それらの障害または状態の治療または予防に有用である種々の他の適当な治療剤と組合せて使用することが可能である。非限定的な具体例には、抗糖尿病剤、抗骨粗鬆症剤、抗肥満剤、抗炎症剤、抗不安剤、抗うつ剤、抗高血圧剤、抗血小板剤、抗血栓および血栓溶解剤、強心配糖体、コレステロールまたは脂質低下剤、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト、ホスホジエステラーゼインヒビター、キナーゼインヒビター、甲状腺模倣体、同化剤、ウイルス療法、認知障害療法、睡眠障害療法、性機能不全療法、避妊剤、細胞毒性剤、放射線療法、抗増殖剤および抗腫瘍剤との本発明の組合せが含まれる。また、本発明の化合物は、栄養補助剤、例えばアミノ酸、トリグリセリド、ビタミン、ミネラル、クレアチン、ピロ酸（piloic acid）、カルニチンまたは補酵素Q10と組合せることが可能である。

【0097】

本発明の1つの態様は、限定的なものではないが以下のものを含む種々の障害の治療または予防のための、本発明の化合物の使用である：骨粗鬆症の治療または予防および／または骨量、密度または成長の低下の予防、骨関節症の治療または予防、骨折の修復および治癒の促進、関節置換における治癒の促進、歯周病の治療または予防、歯の修復または成長の促進、パジェット病、骨軟骨形成異常、筋肉衰弱の治療または予防、筋肉の強度および機能の維持および増強、衰弱または加齢関連機能低下（「ARFD」）、ドライアイ、サルコペニア（sarcopenia）、慢性疲労症候群、慢性筋肉痛、急性疲労症候群の治療または予防、創傷治癒の促進、感覚機能の維持、慢性肝疾患、エイズ、無重力状態の治療または予防、熱傷および外傷の回復、血小板減少症、短小腸症候群、過敏性腸管症候群、炎症性腸疾患、クローン病および潰瘍性大腸炎、肥満、摂食障害、例えば悪液質または老化に伴う食欲不振、高コルチゾール症およびクッシング症候群、心血管疾患または心機能不全、うっ血性心不全、高血圧、乳房、脳、皮膚、卵巣、膀胱、リンパ、肝臓、腎臓、子宮、脾臓、子宮内膜、肺、結腸および前立腺を含むアンドロゲン受容体を含有する悪性腫瘍細胞、前立腺肥大、多毛症、アクネ、脂漏症、アンドロゲン性脱毛症、貧血、過剰発毛（hyperpilosity）、前立腺の腺腫および新形成、高インスリン血症、インスリン抵抗性、糖尿病

10

20

30

40

50

、X症候群、脂質異常症、閉経血管運動状態、尿失禁、動脈硬化、リビドー増強、性機能不全、鬱病、神経質、過敏性、ストレス、精神エネルギーの低下および自尊心の低下の治療または予防、認知機能の改善、子宮内膜症、多嚢胞卵巣症候群、対抗性（counteracting）子癰前症、月経前症候群の治療または予防、避妊、子宮フィブroid疾患、大動脈平滑筋細胞増殖の治療または予防、男性ホルモン置換あるいはADAMの治療または予防。

#### 【0098】

特に、本発明の化合物は、単独で又は他の物質との組合せとして、男性および女性ホルモン置換療法、性機能低下、骨粗鬆症、筋肉衰弱、衰弱疾患、癌悪液質、衰弱、前立腺肥大、前立腺癌、乳癌、閉経および男性更年期（andropausal）血管運動状態、尿失禁、性機能不全、勃起機能不全、鬱病、子宮フィブroid疾患および／または子宮内膜症の治療およびそれらとしての使用、アクネ、多毛症、造血の刺激、男性避妊、インポテンスの治療、および同化剤としての使用において有用であると考えられる。 10

#### 【0099】

したがって、本発明のもう1つの態様は、医学的療法における使用のための、式（I）の化合物およびその塩、溶媒和物または生理的に機能的な誘導体をも提供する。特に、本発明は、アンドロゲン活性により媒介される障害の治療または予防を提供する。より詳しくは、本発明は、組織選択的同化およびアンドロゲン活性に応答性である障害の治療または予防を提供する。本発明のもう1つの態様は、式（I）の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理的に機能的な誘導体の有効量を対象に投与することを含む、アンドロゲン活性により媒介される障害に罹患した哺乳動物の治療または予防方法を提供する。 20

#### 【0100】

本発明のもう1つの態様は、限定的なものではないが以下のものを含む種々の障害の治療または予防を要する哺乳動物の治療または予防方法を提供する：骨粗鬆症の治療または予防および／または骨量、密度または成長の低下の予防、骨関節症の治療または予防、骨折の修復および治癒の促進、関節置換における治癒の促進、歯周病の治療または予防、歯の修復または成長の促進、パジェット病、骨軟骨形成異常、筋肉衰弱の治療または予防、筋肉の強度および機能の維持および増強、衰弱または加齢関連機能低下（「ARFD」）、ドライアイ、サルコペニア（sarcopenia）、慢性疲労症候群、慢性筋肉痛、急性疲労症候群の治療または予防、創傷治癒の促進、感覚機能の維持、慢性肝疾患、エイズ、無重力状態の治療または予防、熱傷および外傷の回復、血小板減少症、短小腸症候群、過敏性腸管症候群、炎症性腸疾患、クローン病および潰瘍性大腸炎、肥満、摂食障害、例えば悪液質または老化に伴う食欲不振、高コレステロール症およびクッシング症候群、心血管疾患または心機能不全、うっ血性心不全、高血圧、乳房、脳、皮膚、卵巣、膀胱、リンパ、肝臓、腎臓、子宮、脾臓、子宮内膜、肺、結腸および前立腺を含むアンドロゲン受容体を含有する悪性腫瘍細胞、前立腺肥大、多毛症、アクネ、脂漏症、アンドロゲン性脱毛症、貧血、過剰発毛（hyperpilosity）、前立腺の腺腫および新形成、高インスリン血症、インスリン抵抗性、糖尿病、X症候群、脂質異常症、閉経血管運動状態、尿失禁、動脈硬化、リビドー増強、性機能不全、鬱病、神経質、過敏性、ストレス、精神エネルギーの低下および自尊心の低下の治療または予防、認知機能の改善、子宮内膜症、多嚢胞卵巣症候群、対抗性（counteracting）子癰前症、月経前症候群の治療または予防、避妊、子宮フィブroid疾患、大動脈平滑筋細胞増殖の治療または予防、男性ホルモン置換あるいはADAMの治療または予防。好ましくは、本発明の化合物は、男性および女性ホルモン置換療法として、あるいは、性機能低下、骨粗鬆症、筋肉衰弱、衰弱疾患、癌悪液質、衰弱、前立腺肥大、前立腺癌、乳癌、閉経および男性更年期（andropausal）血管運動状態、尿失禁、性機能不全、勃起機能不全、鬱病、子宮フィブroid疾患および／または子宮内膜症の治療または予防、アクネ、多毛症の治療、造血の刺激、男性避妊、インポテンスの治療、および同化剤として使用することが可能であり、この使用は、式（I）の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理的に機能的な誘導体の有効量を対象に投与することを含む。本発明の化合物での治療を要する哺乳動物は典型的にはヒトである。 30 40

#### 【0101】

本発明の化合物は、よく知られた標準的な合成方法を含む種々の方法により製造することが可能である。例示的な一般的合成方法を以下に示し、ついで、実施例において、本発明の具体的な化合物を製造する。

#### 【0102】

以下に記載するスキームの全てにおいては、合成化学の一般的原理に従い、必要な場合には、感受性または反応性基の保護基を用いる。保護基は、有機合成の標準的な方法（T. W. GreenおよびP. G. M. Wuts (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons（これを、保護基に関して、参照により本明細書に組み入れることとする））に従い扱われる。これらの基は、当業者に容易に理解される方法を用いて、簡便な化合物合成段階で除去される。方法の選択ならびにそれらの実施の反応条件および順序は、式（I）の化合物の製造に合致する。

10

#### 【0103】

式（I）の化合物中に立体中心が存在するかどうかを当業者は認識するであろう。したがって、本発明は全ての可能な立体異性体を含み、ラセミ化合物だけでなく個々のエナンチオマーをも含む。単一のエナンチオマーとしての化合物が望ましい場合には、それは立体特異的合成により、または最終生成物もしくは任意の簡便な中間体の分割により得ることが可能である。最終生成物、中間体または出発物質の分割は、当技術分野で公知の任意の適当な方法により行うことが可能である。例えば、*Stereochemistry of Organic Compounds* by E. L. Eliel, S. H. WilenおよびL. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994)（これを、立体化学に関して、参照により本明細書に組み入れることとする）を参照されたい。

20

#### 【0104】

本発明の代表的なARモジュレーター化合物、アゴニスト、半アゴニストおよびアンタゴニストには以下のものが含まれる：

4-[(シクロプロピルメチル)(プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、

4-[(シクロプロピルメチル)(プロピル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、

4-(ジアリルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、

5-[アリル(シクロペンチル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、

4-[ブチル(プロピル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、

30

4-[エチル(2-メチル-2-プロペニル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、

4-[ブチル(エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、

4-(ジプロピルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、

N-ブチル-N-エチル-3-メチル-4-ニトロアニリン、

5-(ジアリルアミノ)-2-ニトロベンゾニトリル、

5-[(シクロプロピルメチル)(プロピル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、

4-(ジアリルアミノ)-2-ニトロベンゾニトリル、

3-メチル-4-ニトロ-N,N-ジプロピルアニリン、

4-[sec-ブチル(プロピル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、

5-[ブチル(エチル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、

40

2-クロロ-4-[(シクロプロピルメチル)(プロピル)アミノ]ベンゾニトリル、

5-[ブチル(プロピル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、

5-[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、

2-クロロ-4-(ジアリルアミノ)ベンゾニトリル、

4-[(2-メトキシエチル)(プロピル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、

4-[アリル(シクロペンチル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、

4-[エチル(2-メチル-2-プロペニル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、

2-クロロ-4-[[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ]ベンゾニトリル、

N-(2-メトキシエチル)-N,2-ジメチル-4-ニトロアニリン、

N-アリル-N-シクロペンチル-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン、

50

- 5-(ジプロピルアミノ)-2-ニトロフェノール、  
 2-クロロ-4-(ジプロピルアミノ)ベンゾニトリル、  
 5-[エチル(2-メチル-2-プロペニル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、  
 N,N-ジアリル-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 N,N-ジアリル-2-メチル-4-ニトロアニリン、  
 5-[(シクロプロピルメチル)(プロピル)アミノ]-2-ニトロフェノール、  
 N-(2-メトキシエチル)-3-メチル-4-ニトロ-N-プロピルアニリン、  
 4-[ブチル(プロピル)アミノ]-2-クロロベンゾニトリル、  
 N-ブチル-2-クロロ-N-メチル-4-ニトロアニリン、  
 4-(ジプロピルアミノ)-2-ニトロベンゾニトリル、  
 2-クロロ-4-[(2-メトキシエチル)(プロピル)アミノ]ベンゾニトリル、  
 N,N-ジアリル-3-メチル-4-ニトロアニリン、  
 N-(sec-ブチル)-4-ニトロ-N-プロピル-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 4-(ジペンチルアミノ)-2-ニトロベンゾニトリル、  
 N-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-4-ニトロ-N-プロピルアニリン、  
 5-(ジプロピルアミノ)-2-ニトロベンゾニトリル、  
 N,N-ジブチル-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 N1-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-N1,N2,N2-トリメチル-1,2-エタンジアミン、  
 5-[sec-ブチル(プロピル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、  
 N-エチル-N-(2-メチル-2-プロペニル)-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 N-(2-メトキシエチル)-4-ニトロ-N-プロピル-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 4-[ブチル(エチル)アミノ]-2-クロロベンゾニトリル、  
 5-(ジブチルアミノ)-2-ニトロベンゾニトリル、  
 4-[ブチル(エチル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、  
 4-[(2-メトキシエチル)(プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 5-[(2-メトキシエチル)(プロピル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、  
 4-[アリル(シクロペンチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[ブチル(プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 N,N-ジブチル-3-メチル-4-ニトロアニリン、  
 4-[メチル(オクチル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、  
 4-(ジブチルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 N-(シクロプロピルメチル)-4-ニトロ-N-プロピル-2-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 N-アリル-N-シクロヘキシル-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 4-[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-(ジアリルアミノ)-3-ニトロベンゾニトリル、  
 N-1-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-N1,N3,N3-トリメチル-1,3-プロパンジアミン、  
 N,N-ビス(2-メトキシエチル)-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 4-[sec-ブチル(プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 2-クロロ-4-[エチル(2-メチル-2-プロペニル)アミノ]ベンゾニトリル、  
 N-シクロヘキシル-N-エチル-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 2-クロロ-4-(ジブチルアミノ)ベンゾニトリル、  
 4-[シクロヘキシル(エチル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル、  
 4-[ビス(2-エトキシエチル)アミノ]-3-クロロベンゾニトリル、  
 2-クロロ-N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-4-ニトロアニリン、  
 N-ブチル-N-エチル-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 N-(sec-ブチル)-3-メチル-4-ニトロ-N-プロピルアニリン、  
 N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 4-{ビス[3-(ジメチルアミノ)プロピル]アミノ}-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 N-(シクロプロピルメチル)-4-ニトロ-N-プロピル-3-(トリフルオロメチル)アニリン、

- 4-[(メチル)(オクチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-(プロピルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-ニトロ-N-プロピル-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 3-{[4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}プロパン-1-オール、  
 4-[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-{[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]アミノ}-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-(ジメチルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-(ジエチルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[メチル(2-メチルプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(シクロプロピルメチル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(シクロプロピルメチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 N-(シクロプロピルメチル)-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 3-{(シクロプロピルメチル)[4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-1-プロパノール、  
 2-{(シクロプロピルメチル)[4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}エタノール、  
 4-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 1-[4-[(シクロプロピルメチル)(プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]エタノン、  
 4-[(1-シクロプロピルエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[アリル(1-シクロプロピルエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(2,2-ジメチルプロピル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(2,2-ジメチルプロピル)(2-プロペン-1-イル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(2,3-ジヒドロキシプロピル)(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(2,2-ジメチルプロピル)(2-オキソエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(2,2-ジメチルプロピル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(2,2-ジメチルプロピル)(プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(1,1-ジメチルエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 N-(1,1-ジメチルエチル)-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 N-(シクロプロピルメチル)-N-(1,1-ジメチルエチル)-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 4-[(1,1-ジメチルエチル)(2-プロペン-1-イル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(1,1-ジメチルエチル)(2-オキソエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(1,1-ジメチルエチル)(プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-{(3-ヒドロキシプロピル)[(1S)-1-メチルプロピル]アミノ}-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 2-(トリフルオロメチル)-4-[(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ]ベンゾニトリル、

10

20

30

40

50

- 4-[ビス(2-フルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-ニトロ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 4-[(3-ヒドロキシプロピル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(3-ヒドロキシプロピル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-ブromo-N,N-ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリン、  
 4-[ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(2,2-ジフルオロエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)[2-(トリフルオロメチル)-4-ビフェニル]アミン、  
 4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[[2-(メチルオキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[[2-(エチルオキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-((2,2,2-トリフルオロエチル){2-[(2,2,2-トリフルオロエチル)オキシ]エチル}アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[エチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[プロピル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[ブチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(2-メチルプロパ-2-エニル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[イソブチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(3-メチルブタ-2-エニル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[イソペンチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[プロパ-2-イニル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(2-フルオロエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[[2-(メチルチオ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 4-[(2-アジドエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、  
 N-{2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}アセトアミド、  
 メチル 2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチルカルバマート、  
 tert-ブチル 2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチルカルバマート、

10

20

30

40

50

N-{2-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ}エチル}メタンスルホンアミド、および

4-(ジプロピルアミノ)フタロニトリル。

#### 【0105】

本発明の更なる代表的なARモジュレーター化合物、アゴニスト、半アゴニストおよびアンタゴニストには以下のものが含まれる：

4-ニトロ-N,N-ジプロピルアニリン、

N-(シクロプロピルメチル)-4-ニトロ-N-プロピルアニリン、

4-(ジプロピルアミノ)ベンゾニトリル、および

N,N-ジアリル-4-ニトロアニリン。

10

#### 【0106】

##### 略語

本明細書においては、これらの方法、スキームおよび実施例において用いる記号および慣例は、現代の科学文献、例えばJournal of the American Chemical SocietyまたはJournal of Biological Chemistryにおいて用いられているものと合致する。特に、実施例および明細書全体においては以下の略語が用いられうる。

#### 【0107】

|                                           |                                 |    |
|-------------------------------------------|---------------------------------|----|
| g (グラム);                                  | mg (ミリグラム);                     |    |
| L (リットル);                                 | mL (ミリリットル);                    |    |
| μL (マイクロリットル);                            | psi (ポンド毎平方インチ);                | 20 |
| M (モル濃度);                                 | mM (ミリモル濃度);                    |    |
| Hz (ヘルツ);                                 | MHz (メガヘルツ);                    |    |
| mol (モル);                                 | mmol (ミリモル);                    |    |
| rt (室温);                                  | min (分);                        |    |
| h (時間);                                   | mp (融点);                        |    |
| TLC (薄層クロマトグラフィー);                        | t <sub>R</sub> (保持時間);          |    |
| RP (逆相);                                  | PPTS (ピリジニウム p-トルエンスルホナート)      |    |
| Et <sub>3</sub> N (トリエチルアミン);             | TFA (トリフルオロ酢酸);                 |    |
| TFAA (無水トリフルオロ酢酸);                        | THF (テトラヒドロフラン);                |    |
| CDCl <sub>3</sub> (重水素化クロロホルム);           | CD <sub>3</sub> OD (重水素化メタノール); | 30 |
| SiO <sub>2</sub> (シリカ);                   | DMSO (ジメチルスルホキシド);              |    |
| EtOAc (酢酸エチル);                            | atm (気圧);                       |    |
| HCl (塩酸);                                 | CHCl <sub>3</sub> (クロロホルム);     |    |
| DMF (N,N-ジメチルホルムアミド);                     | Ac (アセチル);                      |    |
| Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (炭酸セシウム); | Me (メチル);                       |    |
| Et (エチル);                                 | EtOH (エタノール);                   |    |
| MeOH (メタノール);                             | tBu (tert-ブチル)                  |    |
| MsCl (メタンスルホニルクロリド);                      | NMO (4-メチルモルホリン-N-オキシド);        |    |
| PS (ポリマー支持);                              | NMM (N-メチルモルホリン)                |    |
| NMP (1-メチル-2-ピロリジノン)                      | DIEA (N,N-ジイソプロピルエチルアミン)        | 40 |

特に示さない限り、すべての温度は℃（摂氏度）で表されている。特に示さない限り、すべての反応は不活性雰囲気下、室温で行った。

#### 【0108】

<sup>1</sup>H NMRスペクトルはVarian VXR-300、Varian Unity-300、Varian Unity-400装置またはGeneral Electric QE-300上で記録した。化学シフトはピーピーエム (ppm, δ 単位) で表されている。結合定数はヘルツ (Hz) 単位である。分離パラメーターは見掛け多重度を示し、s (一重項)、d (二重項)、t (三重項)、q (四重項)、m (多重項) またはbr (ブロード) として示されている。

## 【化 3】

スキーム 1



10

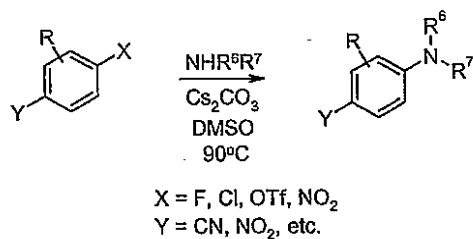
## 【0109】

## 方法 A

式 (I) の化合物は、電子欠乏アレーンから出発して固体支持試薬を使用することにより製造することが可能である (スキーム 1)。必要なアレーンを、モルホリンのような固体支持塩基の存在下、一級または二級非環状アミンで処理して、対応するアニリンを得る。過剰なハロアレーンはポリマー支持トリスアミンで捕捉され、一方、過剰なアミンはポリマー支持イソシアナートで捕捉された。

## 【化 4】

スキーム 2



20

## 【0110】

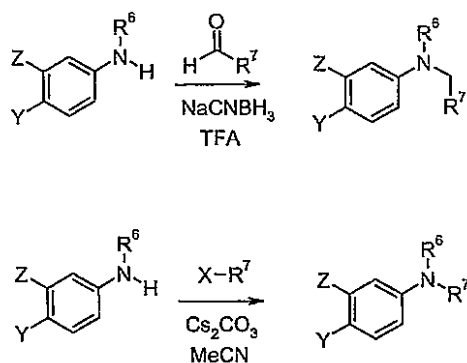
## 方法 B

式 (I) の化合物は、電子欠乏アレーンから出発してポリマー支持試薬を使用することなく製造することも可能である (スキーム 2)。必要なアレーンを、炭酸セシウムのような塩基の存在下、一級または二級非環状アミンで処理して、対応するアニリンを得る。

30

## 【化5】

スキーム3



$R^6, R^7 = \text{H, アルキル, etc}$   
 $X = \text{Cl, Br, OTf, etc.}$   
 $Y = \text{CN, NO}_2, \text{Br}$   
 $Z = \text{CF}_3, \text{ハロゲン, etc}$

10

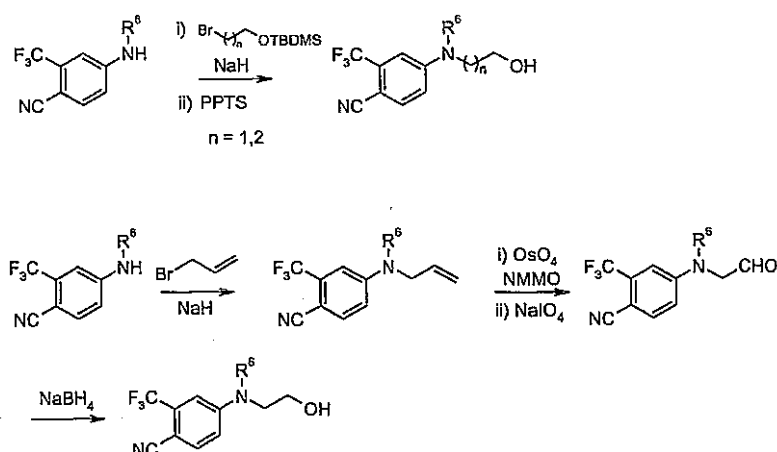
## 【0111】

式(I)の化合物の合成に適した二級アニリンは、2つの他の方法により製造することが可能である(スキーム3)。二級および三級アニリンは、TFAのような酸の存在下で無水物または水和物(その非限定的な具体例はトリフルオロアセトアルデヒド水和物である)および還元剤(その非限定的な具体例はナトリウムシアノボロヒドリドである)を使用する一級および二級アニリンの還元的アルキル化により合成する。二級および三級アニリン合成のもう1つの方法は、ハロゲン化アルキルでの一級および二級アニリンのアルキル化を含む(その非限定的な具体例は塩基の存在下であり、その非限定的な具体例は水素化ナトリウムである)。

20

## 【化6】

スキーム4



30

40

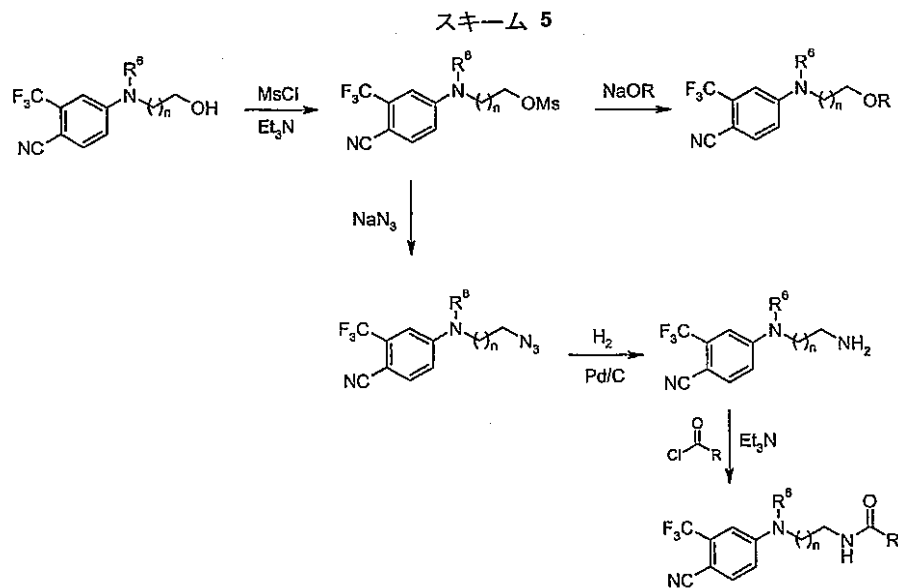
## 【0112】

式(I)のアルコール含有三級アニリンは、二級アニリンから出発する第2のアルキル化工程により製造することが可能である(スキーム4)。非限定的な具体例は、水素化ナトリウムのような塩基の存在下の[(2-ブロモエチル)オキシ](1,1-ジメチルエチル)ジメチルシランでのアルキル化である。保護基の切断はアルコールを与える。もう1つの方法は、オレフィンの酸化的開裂および水素化ホウ素ナトリウムのような試薬での対応アルデヒド

50

の還元によりアルコールを与える。

【化 7】



10

【0113】

20

式 (I) のアルコールをメシラートへの変換により更に操作して、エーテルおよびアミドを得ることが可能である (スキーム5)。アルコキシドでのこれらのメシラートの処理はエーテルを与える。アジ化ナトリウムでの置換およびそれに続く還元は対応アミンを与える。酸無水物および酸クロリドでのこれらのアミンの処理によりアミドが生成する。

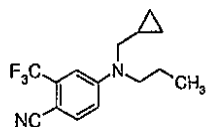
【実施例】

【0114】

求核芳香族置換法A：代表的方法

実施例1

【化 8】



30

【0115】

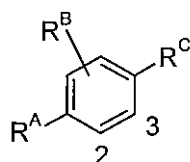
4-[(シクロプロピルメチル)(プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

固体支持N-メチルモルホリン(PS-NMM) 樹脂 (0.045 g, 180  $\mu$ mol)、120  $\mu$ Lの2 M N-(シクロプロピルメチル)-N-プロピルアミン溶液 (DMSO中)および150  $\mu$ Lの1 M 4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル溶液をRobbins FlexChem正方形ウェルプレートに加えた。該プレートを99°Cで20時間回転させ、冷却した。該ウェルに、1.2mLのDMSO、固体支持ベンジルイソシアナート (PS-イソシアナート) (0.136 g, 150  $\mu$ mol)および固体支持トリスアミン(PS-トリスアミン) (0.061 g, 150  $\mu$ mol)を加えた。該プレートを90°Cで12時間回転させた。該ウェル中の溶媒を濾過により集めた。樹脂を0.5 mLのDMSOですすぎ、有機溶液を合わせ、真空中で60°Cで濃縮して、分析上純粋な白色固体 (0.034 g, 81%)を得た:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.51 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 7.00 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 6.84 (dd,  $J$  = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 3.34 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 3.24 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 1.63 (sex,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 1.02 (sept,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 0.95 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H), 0.59 (q,  $J$  = 5.7 Hz, 2H), 0.27 (q,  $J$  = 5.0 Hz, 2H)。

40

【表 1】

以下の表中のすべての化合物は方法 A により合成した。



| 実施例 | R <sup>A</sup>  | R <sup>B</sup>    | R <sup>C</sup> | 化合物名                                   | 質量分析<br>(ES) m/z<br>(M+1) |
|-----|-----------------|-------------------|----------------|----------------------------------------|---------------------------|
| 2   | CN              | 2-NO <sub>2</sub> |                | 4-[(シクロプロピルメチル)(プロピル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル | 260                       |
| 3   | CN              | 2-CF <sub>3</sub> |                | 4-(ジアリルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル       | 267                       |
| 4   | NO <sub>2</sub> | 2-CN              |                | 5-[アリル(シクロペンチル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル       | 272                       |
| 5   | CN              | 2-NO <sub>2</sub> |                | 4-[ブチル(プロピル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル          | 262                       |
| 6   | CN              | 2-NO <sub>2</sub> |                | 4-[エチル(2-メチル-2-プロペニル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル | 246                       |
| 7   | CN              | 2-CF <sub>3</sub> |                | 4-[ブチル(エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル   | 271                       |

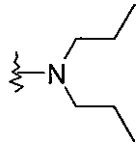
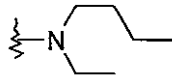
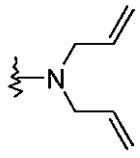
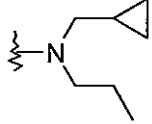
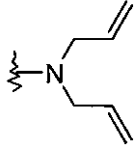
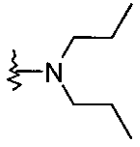
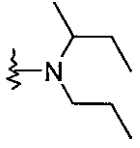
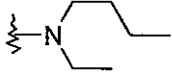
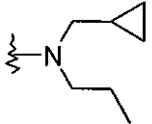
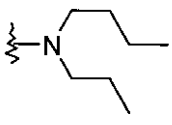
10

20

30

40

【0116】

|    |                 |                   |                                                                                     |                                        |     |
|----|-----------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----|
| 8  | CN              | 2-CF <sub>3</sub> |    | 4-(ジプロピルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル      | 271 |
| 9  | NO <sub>2</sub> | 2-CH <sub>3</sub> |    | N-ブチル-N-エチル-3-メチル-4-ニトロアニリン            | 237 |
| 10 | NO <sub>2</sub> | 2-CN              |    | 5-(ジアリルアミノ)-2-ニトロベンゾニトリル               | 244 |
| 11 | NO <sub>2</sub> | 2-CN              |    | 5-[(シクロプロピルメチル)(プロピル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル | 260 |
| 12 | CN              | 2-NO <sub>2</sub> |   | 4-(ジアリルアミノ)-2-ニトロベンゾニトリル               | 244 |
| 13 | NO <sub>2</sub> | 2-CH <sub>3</sub> |  | 3-メチル-4-ニトロ-N,N-ジプロピルアニリン              | 237 |
| 14 | CN              | 2-NO <sub>2</sub> |  | 4-[sec-ブチル(プロピル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル      | 262 |
| 15 | NO <sub>2</sub> | 2-CN              |  | 5-[ブチル(エチル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル           | 248 |
| 16 | CN              | 2-Cl              |  | 2-クロロ-4-[(シクロプロピルメチル)(プロピル)アミノ]ベンゾニトリル | 249 |
| 17 | NO <sub>2</sub> | 2-CN              |  | 5-[ブチル(プロピル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル          | 262 |

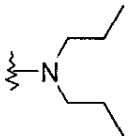
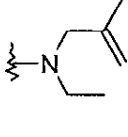
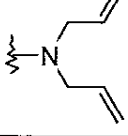
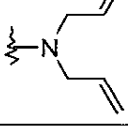
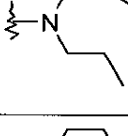
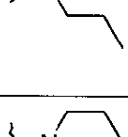
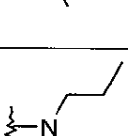
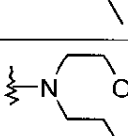
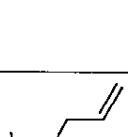
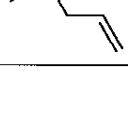
10

20

30

40

40

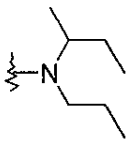
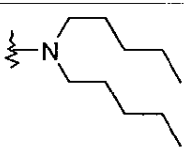
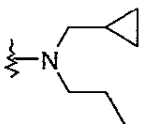
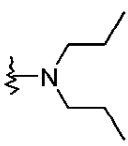
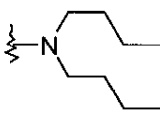
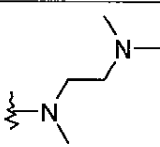
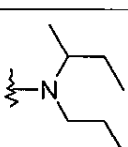
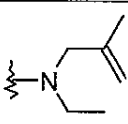
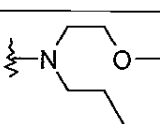
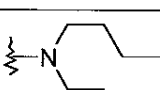
|    |                 |                   |                                                                                     |                                        |                       |
|----|-----------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------|
| 27 | CN              | 2-Cl              |    | 2-クロロ-4-(ジプロピルアミノ)ベンゾニトリル              | 237                   |
| 28 | NO <sub>2</sub> | 2-CN              |    | 5-[エチル(2-メチル-2-プロペニル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル | 246                   |
| 29 | NO <sub>2</sub> | 2-CF <sub>3</sub> |    | N,N-ジアリル 4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン       | 287                   |
| 30 | NO <sub>2</sub> | 3-CH <sub>3</sub> |    | N,N-ジアリル 2-メチル-4-ニトロアニリン               | 233                   |
| 31 | NO <sub>2</sub> | 2-OH              |   | 5-[(シクロプロピルメチル)(プロピル)アミノ]-2-ニトロフェノール   | 251                   |
| 32 | NO <sub>2</sub> | 2-CH <sub>3</sub> |  | N-(2-メトキシエチル)-3-メチル-4-ニトロ-N-プロピルアニリン   | 253                   |
| 33 | CN              | 2-Cl              |  | 4-[ブチル(プロピル)アミノ]-2-クロロベンゾニトリル          | 251                   |
| 34 | NO <sub>2</sub> | 3-Cl              |  | N-ブチル-2-クロロ-N-メチル-4-ニトロアニリン            | 242 (M <sup>+</sup> ) |
| 35 | CN              | 2-NO <sub>2</sub> |  | 4-(ジプロピルアミノ)-2-ニトロベンゾニトリル              | 248                   |
| 36 | CN              | 2-Cl              |  | 2-クロロ-4-[(2-メトキシエチル)(プロピル)アミノ]ベンゾニトリル  | 253                   |
| 37 | NO <sub>2</sub> | 2-CH <sub>3</sub> |  | N,N-ジアリル 3-メチル-4-ニトロアニリン               | 233                   |

10

20

30

40

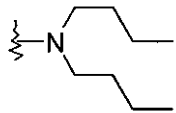
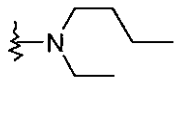
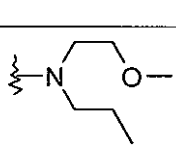
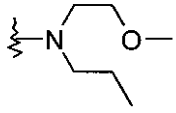
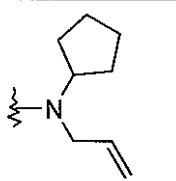
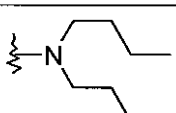
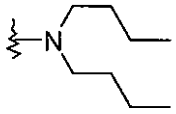
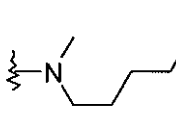
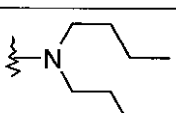
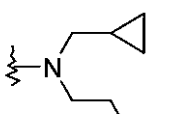
|    |                 |                   |                                                                                     |                                                                                                     |                       |
|----|-----------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 38 | NO <sub>2</sub> | 2-CF <sub>3</sub> |    | N-(sec-ブチル)-4-ニトロ-N-プロピル-3-(トリフルオロメチル)アニリン                                                          | 305                   |
| 39 | CN              | 2-NO <sub>2</sub> |    | 4-(ジペンチルアミノ)-2-ニトロベンゾニトリル                                                                           | 304                   |
| 40 | NO <sub>2</sub> | 2-CH <sub>3</sub> |    | N-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-4-ニトロ-N-プロピルアニリン                                                               | 249                   |
| 41 | NO <sub>2</sub> | 2-CN              |    | 5-(ジプロピルアミノ)-2-ニトロベンゾニトリル                                                                           | 248                   |
| 42 | NO <sub>2</sub> | 2-CF <sub>3</sub> |   | N,N-ジブチル 4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン                                                                    | 319                   |
| 43 | NO <sub>2</sub> | 3-Cl              |  | N <sup>1</sup> -(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-N <sup>1</sup> ,N <sup>2</sup> ,N <sup>2</sup> -トリメチル 1,2-エタンジアミン | 257 (M <sup>+</sup> ) |
| 44 | NO <sub>2</sub> | 2-CN              |  | 5-[sec-ブチル(プロピル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル                                                                   | 262                   |
| 45 | NO <sub>2</sub> | 2-CF <sub>3</sub> |  | N-エチル-N-(2-メチル-2-プロペニル)-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン                                                     | 289                   |
| 46 | NO <sub>2</sub> | 2-CF <sub>3</sub> |  | N-(2-メトキシエチル)-4-ニトロ-N-プロピル-3-(トリフルオロメチル)アニリン                                                        | 307                   |
| 47 | CN              | 2-Cl              |  | 4-[ブチル(エチル)アミノ]-2-クロロベンゾニトリル                                                                        | 237                   |

10

20

30

40

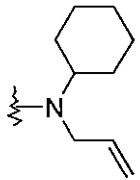
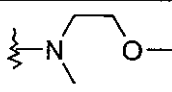
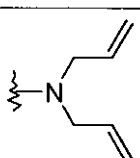
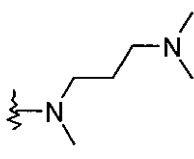
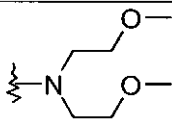
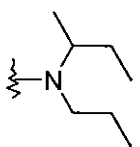
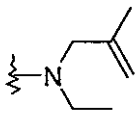
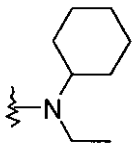
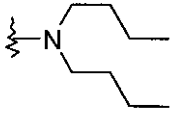
|    |                 |                   |                                                                                     |                                               |     |
|----|-----------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----|
| 48 | NO <sub>2</sub> | 2-CN              |    | 5-(ジブチルアミノ)-2-ニトロベンゾニトリル                      | 276 |
| 49 | CN              | 2-NO <sub>2</sub> |    | 4-[ブチル(エチル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル                  | 248 |
| 50 | CN              | 2-CF <sub>3</sub> |    | 4-[(2-メトキシエチル)(プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル | 287 |
| 51 | NO <sub>2</sub> | 2-CN              |    | 5-[(2-メトキシエチル)(プロピル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル         | 264 |
| 52 | CN              | 2-CF <sub>3</sub> |   | 4-[アリル(シクロペンチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル      | 295 |
| 53 | CN              | 2-CF <sub>3</sub> |  | 4-[ブチル(プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル         | 285 |
| 54 | NO <sub>2</sub> | 2-CH <sub>3</sub> |  | N,N-ジブチル 3-メチル-4-ニトロアニリン                      | 265 |
| 55 | CN              | 2-NO <sub>2</sub> |  | 4-[メチル(オクチル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル                 | 290 |
| 56 | CN              | 2-CF <sub>3</sub> |  | 4-(ジブチルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル              | 299 |
| 57 | NO <sub>2</sub> | 3-CF <sub>3</sub> |  | N-(シクロプロピルメチル)-4-ニトロ-N-プロピル-2-(トリフルオロメチル)アニリン | 303 |

10

20

30

40

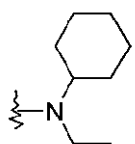
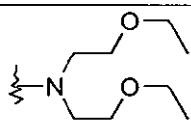
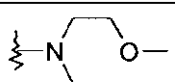
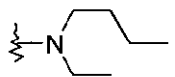
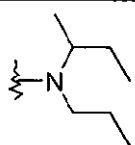
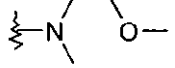
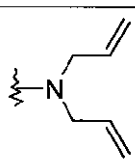
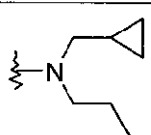
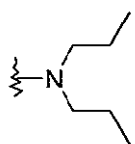
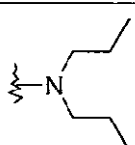
|    |                 |                   |                                                                                     |                                                                                                      |     |
|----|-----------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 58 | NO <sub>2</sub> | 2-CF <sub>3</sub> |    | N-アリル-N-シクロヘキシル-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン                                                              | 329 |
| 59 | CN              | 3-CF <sub>3</sub> |    | 4-[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル                                                         | 259 |
| 60 | CN              | 3-NO <sub>2</sub> |    | 4-(ジアリルアミノ)-3-ニトロベンゾニトリル                                                                             | 244 |
| 61 | NO <sub>2</sub> | 3-Cl              |    | N <sup>1</sup> -(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-N <sup>1</sup> ,N <sup>3</sup> ,N <sup>3</sup> -トリメチル 1,3-プロパンジアミン | 272 |
| 62 | NO <sub>2</sub> | 2-CF <sub>3</sub> |  | N,N-ビス(2-メトキシエチル)-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン                                                            | 323 |
| 63 | CN              | 2-CF <sub>3</sub> |  | 4-[sec-ブチル(プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル                                                            | 285 |
| 64 | CN              | 2-Cl              |  | 2-クロロ-4-[エチル(2-メチル-2-プロペニル)アミノ]ベンゾニトリル                                                               | 235 |
| 65 | NO <sub>2</sub> | 2-CF <sub>3</sub> |  | N-シクロヘキシル-N-エチル-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン                                                              | 317 |
| 66 | CN              | 2-Cl              |  | 2-クロロ-4-(ジブチルアミノ)ベンゾニトリル                                                                             | 265 |

10

20

30

40

|    |                 |                   |                                                                                     |                                             |     |
|----|-----------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----|
| 67 | CN              | 2-NO <sub>2</sub> |    | 4-[シクロヘキシル(エチル)アミノ]-2-ニトロベンゾニトリル            | 274 |
| 68 | CN              | 3-Cl              |    | 4-[ビス(2-エトキシエチル)アミノ]-3-クロロベンゾニトリル           | 297 |
| 69 | NO <sub>2</sub> | 3-Cl              |    | 2-クロロ-N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-4-ニトロアニリン         | 245 |
| 70 | NO <sub>2</sub> | 2-CF <sub>3</sub> |    | N-ブチル-N-エチル-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン         | 291 |
| 71 | NO <sub>2</sub> | 2-CH <sub>3</sub> |   | N-(sec-ブチル)-3-メチル-4-ニトロ-N-プロピルアニリン          | 251 |
| 72 | NO <sub>2</sub> | 3-CF <sub>3</sub> |  | N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)アニリン | 279 |
| 73 | NO <sub>2</sub> | H                 |  | N,N-ジアリル 4-ニトロアニリン                          | 219 |
| 74 | NO <sub>2</sub> | H                 |  | N-(シクロプロピルメチル)-4-ニトロ-N-プロピルアニリン             | 235 |
| 75 | CN              | H                 |  | 4-(ジプロピルアミノ)ベンゾニトリル                         | 203 |
| 76 | NO <sub>2</sub> | H                 |  | 4-ニトロ-N,N-ジプロピルアニリン                         | 223 |

10

20

30

40

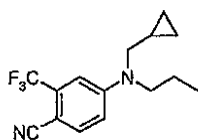
【0123】

求核芳香族置換法B：代表的方法

50

実施例1 (方法B)

## 【化9】



## 【0124】

4-[(シクロプロピルメチル)(プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

10

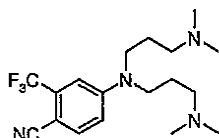
4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (0.050 g, 0.26 mmol, 1当量) の DMSO (0.5 mL) 溶液を炭酸セシウム (0.120 g, 0.37 mmol, 1.4当量) および N-(シクロプロピルメチル)-N-プロピルアミン (0.035 g, 0.31 mmol, 1.2当量) で処理した。90°C で 3 時間後、冷却した反応液を H<sub>2</sub>O (1 mL) で処理し、EtOAc (3x 1 mL) で抽出した。濃縮およびそれに続くラジアルクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 1 mm プレート, 90:10; Hex/EtOAc) により、表題化合物を白色固体 (0.060 g, 81%) として得た: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.51 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 3.34 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.24 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.63 (sex, J = 7.5 Hz, 2H), 1.02 (sept, J = 5.4 Hz, 1H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.59 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 0.27 (q, J = 5.0 Hz, 2H)。

20

## 【0125】

実施例77

## 【化10】



## 【0126】

4-{ビス[3-(ジメチルアミノ)プロピル]アミノ}-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

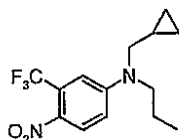
30

ビス[3-(ジメチルアミノ)プロピル]アミンを使用して、実施例1の方法Bに従い合成した: <sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7.79 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 3.46 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.93 (bs, 4H), 2.66 (s, 12H), 1.84-1.79 (m, 4H)。

## 【0127】

実施例78

## 【化11】



40

## 【0128】

N-(シクロプロピルメチル)-4-ニトロ-N-プロピル-3-(トリフルオロメチル)アニリン

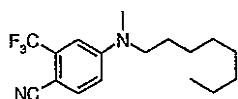
4-フルオロ-1-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンを使用して、実施例1の方法Bに従い合成した: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.06 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 9.5, 3.0 Hz, 1H), 3.42 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.31 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.67 (sex, J = 7.4 Hz, 2H), 1.04 (sept, J = 6.0 Hz, 1H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.62 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 0.29 (q, J = 5.1 Hz, 2H)。

## 【0129】

50

実施例 79

## 【化 1 2】



## 【0 1 3 0】

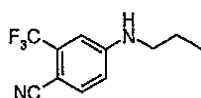
4-[(メチル)(オクチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

N-メチル-N-オクチルアミンを使用して、実施例1の方法Bに従い合成した：<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 3.39 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.31-1.23 (m, 10 H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H); MS (APCI) m/z 313 (M+1)。

## 【0 1 3 1】

実施例 80

## 【化 1 3】



## 【0 1 3 2】

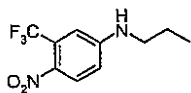
4-(プロピルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

1-アミノプロパンを使用して、実施例1の方法Bに従い合成した：<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz δ 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 4.43 (bs, 1H), 3.18-3.13 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.5 Hz, 3H); MS (ES) m/z 227 (M-1)。

## 【0 1 3 3】

実施例 81

## 【化 1 4】



## 【0 1 3 4】

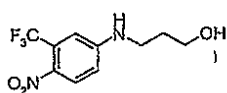
4-ニトロ-N-プロピル-3-(トリフルオロメチル)アニリン

4-フルオロ-1-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンおよび1-アミノプロパンを使用して、実施例1の方法Bと同様にして合成した：MS (ES) m/z 249 (M+1)。

## 【0 1 3 5】

実施例 82

## 【化 1 5】



## 【0 1 3 6】

3-{[4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}プロパン-1-オール

4-フルオロ-1-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンおよび3-アミノプロパン-1-オールを使用して、実施例1の方法Bと同様にして合成した：MS (ES) m/z 263 (M-1)。

## 【0 1 3 7】

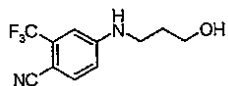
実施例 83

20

30

40

## 【化 1 6】



## 【0 1 3 8】

4-[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

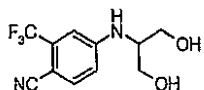
3-アミノプロパン-1-オールを使用して、実施例1の方法Bと同様にして合成した：MS (ES)  $m/z$  243 (M-1)。

## 【0 1 3 9】

実施例 84

10

## 【化 1 7】



## 【0 1 4 0】

4-{[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]アミノ}-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

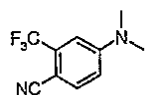
2-アミノ-1,3-プロパンジオールを使用して、実施例1の方法Bと同様にして合成した：MS (ES)  $m/z$  261 (M+1)。

20

## 【0 1 4 1】

実施例 85

## 【化 1 8】



## 【0 1 4 2】

4-(ジメチルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

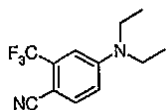
ジメチルアミンを使用して、実施例1の方法Bと同様にして合成した：MS (ES)  $m/z$  215 (M+1)。

30

## 【0 1 4 3】

実施例 86

## 【化 1 9】



## 【0 1 4 4】

4-(ジエチルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

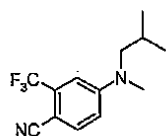
アセトニトリル (3 mL)中の4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (0.050 g, 0.264 mmol) およびジエチルアミン (0.096 g, 1.32 mmol)の溶液をマイクロ波で120℃で10分間加熱した。冷却に際して、追加的なジエチルアミン (0.096 g, 1.32 mmol)を加え、反応液をマイクロ波で150℃で20分間加熱した。冷却に際して、反応混合物をEtOAcと水との間に分配した。有機相を水およびブラインで洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (5-40% EtOAc-ヘキサン勾配) により精製して表題化合物 (0.058 g, 収率90%) を得た：MS (ES)  $m/z$  243 (M+1)。

40

## 【0 1 4 5】

実施例 87

## 【化 2 0】



## 【0 1 4 6】

4-[(2-メチルプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

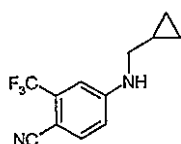
メチル(2-メチルプロピル)アミンを使用して、実施例1の方法Bと同様にして合成した：

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 6.71 (dd,  $J = 8.8, 2.7$  Hz, 1H), 3.21 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 0.93 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H)。

## 【0 1 4 7】

実施例88

## 【化 2 1】



20

## 【0 1 4 8】

4-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

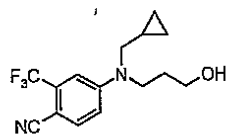
(シクロプロピルメチル)アミンを使用して、実施例1の方法Bと同様にして合成した：

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.65 (dd,  $J = 8.6, 2.4$  Hz, 1H), 4.62 (bs, 1H), 3.02 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.09 (m, 1H), 0.61 (m, 2H), 0.27 (m, 2H)。

## 【0 1 4 9】

実施例89

## 【化 2 2】



30

## 【0 1 5 0】

4-[(シクロプロピルメチル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

0°Cの乾燥DMF (5 mL)中のヘキサン洗浄NaH (鉱油中の0.144 gの60% w/w 懸濁液, 3.59 mmol)のスラリーに、DMF (2 mL)中の実施例88 (0.345 g, 1.44 mmol)を3分間にわたり滴下した。該混合物を30分間攪拌し、[(3-ブロモプロピル)オキシ](1,1-ジメチルエチル)ジメチルシラン (0.67 mL, 2.9 mmol)をシリンジで加えた。冷却浴を取り外し、該混合物を室温で攪拌した。2時間後、該混合物を水に注ぎ、全体を $\text{Et}_2\text{O}$  (x3)で抽出した。合わせた有機部分を洗浄(水、ブライン)し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー( $\text{EtOAc}$ /ヘキサン)により精製して、0.499 gの中間体TBSエーテルを無色油として得た。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.86 (dd,  $J = 8.9, 2.4$  Hz, 1H), 3.66 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.57 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.29 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 1.73 - 1.86 (m, 2H), 0.97 - 1.11 (m, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.56 - 0.65 (m, 2H), 0.24 - 0.32 (m, 2H), 0.07 (s, 6H)。EtOH (10 mL)中のシリルエーテル (0.499 g)およびPPTS (0.200 g)の混合物を還流させた。3時間後、該混合物を冷却し、真空中で濃縮した。残渣を $\text{EtOAc}$ /飽和NaH

50

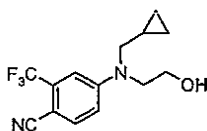
CO<sub>3</sub>の間で分配させ、層を分離した。有機層を洗浄(10% HCl、水、ブライン)し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン)により精製して、0.302 gの表題化合物を無色油として得た。これは徐々にろう性固体へと固化した: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 3.66-3.56 (m, 4H), 3.37 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.83 (tt, J = 7.2, 6.2 Hz, 2H), 1.13-0.98 (m, 1H), 0.64-0.53 (m, 2H), 0.37-0.28 (m, 2H)。

【0151】

実施例90

【化23】

10



【0152】

4-[(シクロプロピルメチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

実施例88および[(2-ブロモエチル)オキシ](1,1-ジメチルエチル)ジメチルシランから、実施例89に記載されているとおりに合成した: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 3.87 (b t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.78 (bs, 1H), 1.12-0.97 (m, 1H), 0.69-0.56 (m, 2H), 0.35-0.25 (m, 2H); MS (APCI) m/z 285 (M+1)。

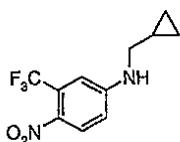
20

【0153】

実施例91

【化24】

30



【0154】

N-(シクロプロピルメチル)-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン

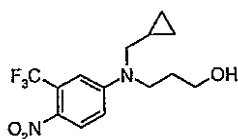
4-フルオロ-1-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンおよび(シクロプロピルメチル)アミンから、実施例1の方法Bに記載されているとおりに合成した: MS (APCI) m/z 261 (M+1)。

【0155】

実施例92

【化25】

40



【0156】

3-{[(シクロプロピルメチル)[4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-1-プロパノール

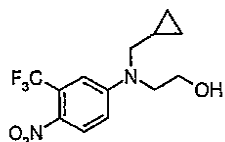
N-(シクロプロピルメチル)-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン および [(3-ブロモプロピル)オキシ](1,1-ジメチルエチル)ジメチルシランから、実施例89に記載されているとおりに合成した: MS (APCI) m/z 319 (M+1)。

50

【0157】

実施例93

【化26】



2-[(シクロプロピルメチル)[4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}エタノール

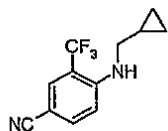
10

N-(シクロプロピルメチル)-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン および [(2-ブromoエチル)オキシ](1,1-ジメチルエチル)ジメチルシランから、実施例89に記載されているとおりに合成した：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 3.90 (bt, J = 5.6 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.71 (bs, 1H), 1.14-0.99 (m, 1H), 0.64 (重複td, 2H), 0.32 (重複td, 2H)。

【0158】

実施例94

【化27】



20

【0159】

4-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

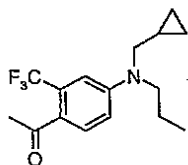
4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル および(シクロプロピルメチル)アミンから、実施例1の方法Bに記載されているとおりに合成した：MS (APCI) m/z 241 (M+1)。

【0160】

30

実施例95

【化28】



【0161】

1-[4-[(シクロプロピルメチル)(プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]エタノン

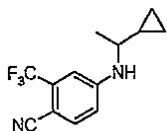
40

4-フルオロ-2-トリフルオロメチルアセトフェノンおよび (シクロプロピルメチル)プロピルアミンを使用して、実施例1の方法Bと同様にして合成した：<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 3.37 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.28 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.08-1.00 (m, 1H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.61-0.55 (m, 2H), 0.30-0.25 (m, 2H); MS (APCI) m/z 300 (M+1)。

【0162】

実施例96

## 【化 29】



## 【0163】

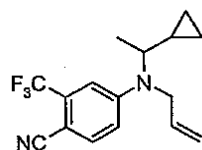
4-[(1-シクロプロピルエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル および1-シクロプロピルエチルアミンから、実施例1の方法Bと同様にして合成した (J.L. Kelly, R.M. Morris, M.P. Kroc hmal, E.W. McLean, J.A. Linn, M.J. Durcan, D.R. Cooper, J. Med. Chem., 1997, 40( 10 20), 3207-3216を参照されたい):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.50 (d,  $J$  = 8.6Hz, 1H), 6.80 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 6.63 (dd,  $J$  = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 4.57 (bd,  $J$  = 6.4Hz, 1H), 3.08-3.01 (m, 1H), 1.25 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H), 0.95-0.86 (m, 1H), 0.61-0.55 (m, 2H), 0.30-0.25 (m, 2H)。

## 【0164】

## 実施例97

## 【化 30】



20

## 【0165】

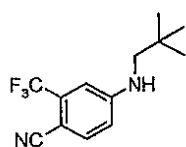
4-[アリル(1-シクロプロピルエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

実施例96 (0.040 g, 0.157 mmol)のDMF溶液を、攪拌しながら窒素下、0℃で冷却した。NaH (0.011 g, 0.472 mmol)を、気体発生を伴ってゆっくり加え、該反応混合物を30分間攪拌した。臭化アリル (0.020 mL, 0.236 mmol)を加え、該反応物を室温に加温し、18時間攪拌した。H<sub>2</sub>Oを加え、有機部分をEtOAcで抽出した。該有機部分をブラインで洗浄し、ついで乾燥させ、濾過し、濃縮して油状残渣を得、これを、ヘキサン:EtOAcを使用するシリカゲルクロマトグラフィーに付して表題化合物を淡黄色油として得た (0.043g, 収率93 30 %) :  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.52 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 6.93 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 6.75 (dd,  $J$  = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 5.89-5.80 (m, 1H), 5.25-5.19 (m, 2H), 4.14-4.09 (m, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 1H), 1.25 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 1.03-0.98 (m, 1H), 0.70-0.66 (m, 1H), 0.54-0.50 (m, 1H), 0.37-0.33 (m, 1H), 0.26-0.22 (m, 1H)。

## 【0166】

## 実施例98

## 【化 31】



40

## 【0167】

4-[(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

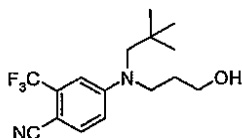
4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル およびネオペンチルアミンから、実施例1に記載されているとおりに合成した: MS (EI)  $m/z$  256 ( $\text{M}^+$ , 9%), 239 ( $\{[\text{M}-\text{H}]-\text{CH}_3\}^+$ , 32%), 199 ( $[\text{M}-\text{tブチル}]^+$ , 78%), 170 ( $[\text{M}-\text{ネオペンチルアミン}]^+$ , 100)。

## 【0168】

## 実施例99

50

## 【化 3 2】



## 【0 1 6 9】

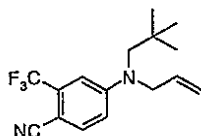
4-[(2,2-ジメチルプロピル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

4-[(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル および[(3-ブロモプロピル)オキシ](1,1-ジメチルエチル)ジメチルシランから、実施例89に記載されているとおりに合成した：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 3.70 (重複td, 2H), 3.62 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 1.80 (重複tt, 2H), 1.47 (br. t, J = 4.7 Hz, 1H), 0.99 (s, 9H)。

## 【0 1 7 0】

## 実施例100

## 【化 3 3】



20

## 【0 1 7 1】

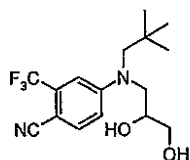
4-[(2,2-ジメチルプロピル)(2-プロペン-1-イル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

実施例98および臭化アリルから、実施例97と同様にして合成した：MS (EI) m/z 296 (M<sup>+</sup>, 9%), 239 ([M - <sup>t</sup>Bu]<sup>+</sup>, 100%)。

## 【0 1 7 2】

## 実施例101

## 【化 3 4】



30

## 【0 1 7 3】

4-[(2,3-ジヒドロキシプロピル)(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

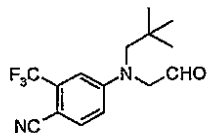
室温におけるTHF/水 (20:1, 1.6 mL)中の実施例100 (0.0481 g, 0.163 mmol)の溶液に、NMMO (0.040 g, 0.342 mmol)およびt-BuOH (0.083 mgの2.5% w/w 溶液, 0.0081 mmol)中のOsO<sub>4</sub>の溶液を加えた。該混合物を15時間攪拌し、亜硫酸水素ナトリウム (0.020 g)を加えた。該混合物を1時間攪拌し、水に注ぎ、全体をEtOAc ( ' 3)で抽出した。合わせた有機部分を洗浄 (水、ブライン) し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン) により精製して、0.0465 gの表題化合物を無色フィルムとして得た：MS (APCI) m/z 331 (M+1)。

40

## 【0 1 7 4】

## 実施例102

## 【化 3 5】



## 【0 1 7 5】

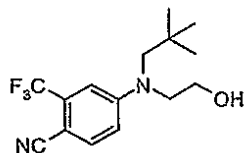
4-[(2,2-ジメチルプロピル)(2-オキソエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

室温におけるアセトン (3 mL) 中の実施例101 (0.0465 g, 0.141 mmol) の溶液に、水 (1 mL) 中の  $\text{NaIO}_4$  (0.0612 g, 0.286 mmol) の溶液を加えた。15時間後、該混合物を水に注ぎ、全体を  $\text{Et}_2\text{O}$  (3) で抽出した。合わせた有機物を洗浄 (10%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 、水、ブライン) し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー ( $\text{EtOAc}$ /ヘキサン) により精製して、0.032 g の表題化合物を、徐々に固化する無色ガムとして得た:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.70 (s, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J = 8.9, 2.7$  Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 1.02 (s, 9H)。

## 【0 1 7 6】

## 実施例103

## 【化 3 6】



## 【0 1 7 7】

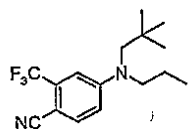
4-[(2,2-ジメチルプロピル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

0°C における  $\text{MeOH}$  (10 mL) 中の実施例102 (0.882 g, 2.96 mmol) の溶液に  $\text{NaBH}_4$  (0.112 g, 2.96 mmol) を1回で加え、該混合物を、ゆっくりと室温まで加温しながら一晩攪拌した。該混合物を0°Cに冷却し、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1 mL) を加え、該混合物を真空中で濃縮した。残渣を  $\text{EtOAc}$ /水の間に分配し、層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー ( $\text{EtOAc}$ /hexanes) により精製して、放置に際して固化した0.829 g の表題化合物を無色シロップとして得た: MS (ES)  $m/z$  301 ( $M+1$ )。

## 【0 1 7 8】

## 実施例104

## 【化 3 7】



## 【0 1 7 9】

4-[(2,2-ジメチルプロピル)(プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

実施例98および1-ヨードプロパンから、実施例97と同様にして合成した: MS (APCI)  $m/z$  299 ( $M+1$ )。

## 【0 1 8 0】

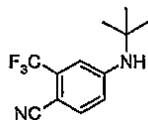
## 実施例105

20

40

50

## 【化 3 8】



## 【0 1 8 1】

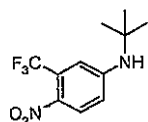
4-[(1,1-ジメチルエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよびtert-ブチルアミンから、実施例1の方法Bに記載されているとおりに合成した：MS (EI) m/z 242 ( $M^+$ , 7%), 227 ( $[M - CH_3]^+$ , 33%), 211 ( $\{[M - H] - 2CH_3\}^+$ , 100%), 186 ( $[M - C_4H_9]^+$ , 18%)。 10

## 【0 1 8 2】

実施例106

## 【化 3 9】



## 【0 1 8 3】

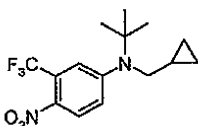
N-(1,1-ジメチルエチル)-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン 20

4-フルオロ-1-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンおよびtert-ブチルアミンから、実施例1の方法Bに記載されているとおりに合成した：MS (APCI) m/z 263 ( $[M+H]^+$ , 63%), 207 ( $\{[M+H] - C_4H_8\}^+$ , 100%)。

## 【0 1 8 4】

実施例107

## 【化 4 0】



30

## 【0 1 8 5】

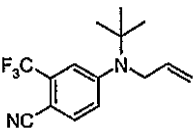
N-(シクロプロピルメチル)-N-(1,1-ジメチルエチル)-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン

実施例106および(プロモメチル)シクロプロパンから、実施例97と同様にして合成した：MS (EI) m/z 316 ( $M^+$ , 10%), 301 ( $[M-CH_3]^+$ , 35%), 260 ( $[M-C_4H_8]^+$ , 41%), 55 (100%)。

## 【0 1 8 6】

実施例108

## 【化 4 1】



40

## 【0 1 8 7】

4-[(1,1-ジメチルエチル)(2-プロペン-1-イル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

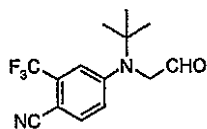
実施例105および臭化アリルから、実施例97に記載されているとおりに合成した： $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.55 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.11 (dd,  $J = 8.7, 2.4$  Hz, 1H), 5.87 (ddt,  $J = 17.1, 10.5, 4.2$  Hz, 1H), 5.23-5.14 (m, 2H), 4.00 (重複 ddd, 2H), 1.46 (s, 9H)。

50

【0188】

実施例109

【化42】



【0189】

4-[(1,1-ジメチルエチル)(2-オキソエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

10

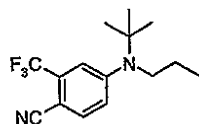
室温におけるTHF/水 (20:1, 30 mL)中の4-[(1,1-ジメチルエチル)(2-プロペン-1-イル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (0.911 g, 3.23 mmol)の溶液に、NMMO (0.794 g, 6.78 mmol)およびt-BuOH (0.820 gの2.5% w/w溶液, 0.081 mmol)中のOsO<sub>4</sub>の溶液を加えた。該混合物を室温で20時間攪拌し、0°Cに冷却し、亜硫酸水素ナトリウム (0.250 g)を加えた。該混合物を室温で1時間攪拌し、形成したガム状残渣から上清を注意深くデカントにより除去した。該残渣をEtOAc ( ' 2)ですすぎ、合わせた有機物を真空中で濃縮した。残渣をEtOAc/水の間で分配し、層を分離した (NaClの添加を要した)。水層をEtOAc ( ' 2)で抽出し、合わせた有機物を洗浄し (10% HCl、水、ブライン)、真空中で濃縮した。残渣をアセトン (30mL)に溶解し、得られた溶液をNaIO<sub>4</sub> (1.45 g, 6.78 mmol)の水 (12 mL)溶液に加えた。該混合物を45分間攪拌し、真空中で濃縮して水性残渣を得た。該残渣をEtOAc ( ' 3)で抽出し、合わせた有機物を洗浄 (水、ブライン) し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン)により精製して、0.720 gの表題化合物を淡黄色固体として得た: MS (APCI) m/z 283 ([M-H]<sup>-</sup>, 27%), 227 ({[M-H]-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>}<sup>-</sup>, 100%), 226 ({[M-H]-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>}<sup>-</sup>, 83%)。

20

【0190】

実施例110

【化43】



30

【0191】

4-[(1,1-ジメチルエチル)(プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル  
EtOAc (1 mL)中の5% w/w Pd/C (0.022 g, 0.01 mmol Pd)のスラリーを水素雰囲気下で10分間攪拌し、EtOAc (1 mL)中の実施例108 (0.059 g, 0.21 mmol)の溶液をシリンジで加えた。該混合物を水素下で45分間攪拌し、セライトで濾過した。濾液を少量のシリカゲル上に吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン)により精製して、0.037 gの表題化合物を無色ろう状固体として得た: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 3.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.43 (重複qt, 2H), 1.33 (s, 9H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

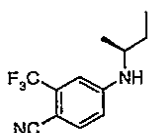
40

【0192】

実施例111

4-[(3-ヒドロキシプロピル)((1S)-1-メチルプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

【化44】

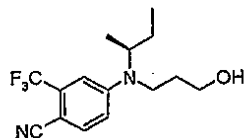


50

## 【0193】

A. 4-{[(1S)-1-メチルプロピル]アミノ}-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル  
 4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび(2S)-2-ブタンアミンを使用して、実施例1の方法Bに記載されているとおりに合成した：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 4.38 (bd, J = 7.3 Hz, 1H), 3.56-3.40 (m, 1H), 1.69-1.47 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

## 【化45】



10

## 【0194】

B. 4-{(3-ヒドロキシプロピル)[(1S)-1-メチルプロピル]アミノ}-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

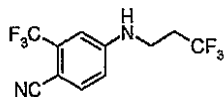
実施例111Aおよび[(3-ブロモプロピル)オキシ](1,1-ジメチルエチル)ジメチルシランから、実施例89に記載されているとおりに合成した：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 3.89 (重複qt, 1H), 3.78 (bt, J = 5.6 Hz, 2H), 3.52-3.35 (m, 2H), 1.94-1.76 (m, 2H), 1.76-1.57 (m, 2H), 1.51 (bs, 1H), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

20

## 【0195】

## 実施例112

## 【化46】



## 【0196】

2-(トリフルオロメチル)-4-[(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ]ベンゾニトリル  
 DMSO (1.5 mL)中の4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (0.158 g, 0.84 mmol)、3,3,3-トリフルオロプロピルアミン・HCl (0.125 g, 0.84 mmol) およびDIEA (0.326 g, 2.52 mmol) の混合物を窒素下、マイクロ波で200℃で20分間加熱した。該混合物をEt<sub>2</sub>Oと0.1N HClとの間に分配した。有機相を0.1N HCl (2回) およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0-50% EtOAc-ヘキサン勾配) により精製し、生成物をEt<sub>2</sub>O-ヘキサンから結晶化して表題化合物を白色固体 (0.144 g, 収率61%) として得た：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 4.56 (bs, NH), 3.53 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.51-2.40 (m, 2H); MS (ES) m/z 283 (M+1)。

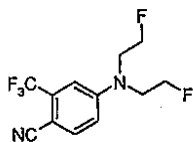
30

40

## 【0197】

## 実施例113

## 【化47】



## 【0198】

4-[ビス(2-フルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

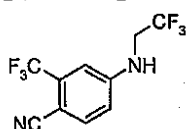
50

MeCN (3 mL)中の4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (0.100 g, 0.538 mmol)、炭酸セシウム (0.438 g, 1.35 mmol) および1-ブロモ-2-フルオロエタン (0.340 g, 2.68 mmol)の混合物を窒素下、マイクロ波で120℃で15分間加熱した。冷却に際して、追加的な1-ブロモ-2-フルオロエタン (0.340 g, 2.68 mmol)を加え、該混合物をマイクロ波で140℃で20分間加熱した。冷却に際して、該混合物を加圧チューブに移し、追加的な1-ブロモ-2-フルオロエタン (1.00 g, 7.88 mmol)および炭酸セシウム (0.208 g, 0.64 mmol)を加え、該混合物を140℃で8時間加熱した。TLCにより反応を監視し、それに応じて追加的な1-ブロモ-2-フルオロエタンを加えた。モノ-およびビス-アルキル化生成物の約1:1の混合物がTLC (70% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ヘキサンを使用して展開)により認められたら、反応を停止させた。該混合物を酢酸エチルと水との間に分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (10-80% ジクロロメタン-ヘキサン勾配)により精製し、生成物をジクロロメタン-ヘキサンから結晶化して、表題化合物を白色固体 (0.028 g, 収率18%)として得た: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 4.65 (dt, J = 46.9, 4.9 Hz, 4H), 3.82 (dt, J = 24.7, 4.9 Hz, 4H); MS (ES) m/z 279 (M+1)。

【0199】

実施例114

【化48】



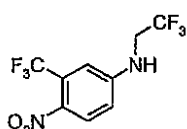
【0200】

4-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル  
水浴温度におけるCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (160 mL)中の4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (30.09 g, 162 mmol) およびNaBH<sub>3</sub>CN (21.35 g, 340 mmol)のスラリーに、内部温度が5℃未満に維持されるように原液TFA (160 mL, 2.08 mol)を滴下した (注意: 水素ガスの発生を伴う発熱反応)。ついでトリフルオロアセトアルデヒド水和物 (52.2 g, 405 mmol)を5分間にわたって加えた (注意: 気体の発生を伴う若干の発熱反応)。41時間後、該混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub> (1 L)に0℃でゆっくりと注いだ。ついで該混合物を固体NaHCO<sub>3</sub>の数回の添加により完全に中和した。該混合物を30分間攪拌し、沈殿固体を濾過により集めた。濾液の有機相と水相とを分離し、水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 X 150 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮乾固し、既に集めた固体と合わせ、EtOAcに溶解し、洗浄 (H<sub>2</sub>O、ブライン)し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、短いセライトパッドで濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルのパッドで濾過 (EtOAc/ヘキサン)し、濃縮乾固した。EtOAc/ヘキサンからの再結晶により32.61 gの表題化合物を若干黄褐色の板状結晶 (mp 132.5-134℃)として得た: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 3.92 (q, J = 9.2 Hz, 2H)。

【0201】

実施例115

【化49】



【0202】

4-ニトロ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリン

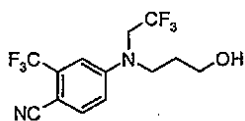
4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリンから、実施例114に記載されているとおりに合成した: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.6

Hz 1H), 6.85 (dd,  $J = 9.0, 2.6$  Hz, 1H), 4.82 (bt,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.91 (重複qd, 2H)。

【0203】

実施例116

【化50】



【0204】

4-[(3-ヒドロキシプロピル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

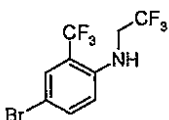
4-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび[(3-ブロモプロピル)オキシ](1,1-ジメチルエチル)ジメチルシランから、実施例89に記載されているとおりに合成した：MS (ESI)  $m/z$  327 ( $[M+H]^+$ , 32%), 359 ( $\{[M+H]+MeOH\}^+$ , 69%)。

【0205】

実施例117

4-[(3-ヒドロキシプロピル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

【化51】

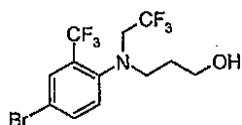


【0206】

A. 4-ブロモ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2-(トリフルオロメチル)アニリン

4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)アニリンから、実施例114に記載されているとおりに合成した：MS (APCI)  $m/z$  322 ( $[M+H]^+$ ,  $^{79}\text{Br}$ , 100%), 324 ( $[M+H]^+$ ,  $^{81}\text{Br}$ , 94%)。

【化52】

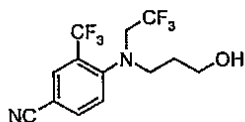


【0207】

B. 3-[[4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-1-プロパノール

実施例117Aおよび[(3-ブロモプロピル)オキシ](1,1-ジメチルエチル)ジメチルシランから、実施例89に記載されているとおりに合成した： $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.78 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.65 (dd,  $J = 8.6, 2.1$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.71-3.56 (m, 4H), 3.30 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.71 (重複tt, 2H), 1.35 (bs, 1H)。

【化53】



【0208】

C. 4-[(3-ヒドロキシプロピル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-3-(トリフルオロ

10

20

30

40

50

メチル)ベンゾニトリル

NMP (1 mL)中の実施例117B (0.103 g, 0.21 mmol)およびCuCN (0.038 g, 0.42 mmol)の混合物を125℃で4時間加熱した。該混合物を冷却し、氷水に注ぎ、30分間攪拌した。全体をセライトで濾過し、濾過ケーキをEtOAc ( ' 2)で洗浄した。水性濾液をEtOAcで抽出し、合わせた有機部分を洗浄 (水、ブライン)し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン)により精製して、0.022 gの表題化合物を黄色ガムとして得た: MS (APCI) m/z 327 (M+1)。

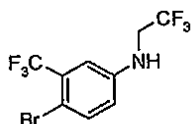
【0209】

実施例118

4-ブromo-N,N-ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリン

10

【化54】



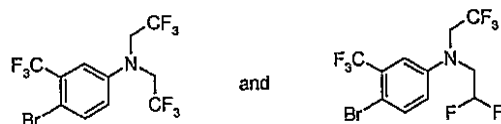
【0210】

A. 4-ブromo-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリン

4-ブromo-3-(トリフルオロメチル)アニリンから、実施例114に記載されているとおりに合成した: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 4.18 (bt, J = 6.9 Hz, 1H), 3.78 (重複qd, 2H)。

20

【化55】



【0211】

B. 4-ブromo-N,N-ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリン  
および

30

4-ブromo-N-(2,2-ジフルオロエチル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリン

0℃におけるTFA (8 mL)中の4-ブromo-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリン (0.877 g, 2.72 mmol)の溶液に、NaBH<sub>3</sub>CN (0.854 g, 13.6 mmol)を、分割して5分間にわたって加えた。該混合物を5分間攪拌し、トリフルオロアセトアルデヒド水和物 (0.70 g, 5.4 mmol)を加えた。該フラスコにゴム隔壁で栓をし、それを窒素のバルーン圧下に配置し、冷却浴を取り除いた。過剰のトリフルオロアセトアルデヒド水和物 (7.0 g; 54 mmol)を該攪拌混合物に、シリンジポンプを介して15時間にわたって加えた。該混合物を、氷冷飽和NaHCO<sub>3</sub>にゆっくりと注ぐことにより中和し、全体をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( ' 3)で抽出した。合わせた有機物を洗浄 (水、ブライン)し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ヘキサン)により精製して、0.757 gの4-ブromo-N,N-ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリン (徐々に固化する無色油)および0.99 gの4-ブromo-N-(2,2-ジフルオロエチル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリン (無色油)を得た。4-ブromo-N,N-ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリン: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 4.05 (q, J = 8.4 Hz, 4H)。4-ブromo-N-(2,2-ジフルオロエチル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリン: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.9, 3.2 Hz, 1H), 5.79 (tt, J = 55.2, 4.0 Hz, 1H), 4.03 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 3.84

40

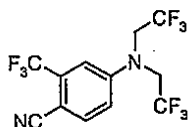
50

(td,  $J = 13.7, 4.0$  Hz, 2H)。

【0 2 1 2】

実施例119

【化 5 6】



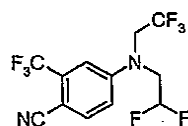
【0 2 1 3】

4-[ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル 10  
 実施例118Bから、実施例117Cに記載されているとおりに合成した：MS (EI)  $m/z$  350 ( $M^+$ , 54%), 331 ( $[M-F]^+$ , 31%), 281 ( $[M-CF_3]^+$ , 100%)。

【0 2 1 4】

実施例120

【化 5 7】



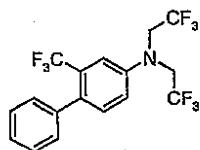
【0 2 1 5】

4-[(2,2-ジフルオロエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル 20  
 4-ブromo-N-(2,2-ジフルオロエチル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンから、実施例117Cに記載されているとおりに合成した： $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.71 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J = 8.9, 2.6$  Hz, 1H), 6.03 (tt,  $J = 54.8, 3.6$  Hz, 1H), 4.14 (q,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 3.94 (td,  $J = 13.9, 3.6$  Hz, 2H)。

【0 2 1 6】

実施例121

【化 5 8】



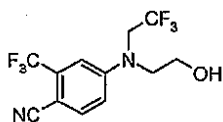
【0 2 1 7】

ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)[2-(トリフルオロメチル)-4-ビフェニリル]アミン 40  
 水 (1 mL)中の実施例118B (0.19 g, 0.48 mmol)、 $PhB(OH)_2$  (0.064 g, 0.53 mmol)、 $K_2CO_3$  (0.165 g, 1.20 mmol)、テトラブチルアンモニウムブロミド (0.154 g, 0.48 mmol) および  $Pd(OAc)_2$  (0.0011 g, 0.005 mmol)の混合物を、激しく攪拌しながら窒素で10分間スパージし、ついで窒素下、70°Cで加熱した。45分後、該混合物を冷却し、セライトで濾過した。濾過ケーキをEtOAc ( ' 3)で洗浄し、水性濾液をEtOAc ( ' 2)で抽出した。合わせた有機部分をブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン)により精製して、0.17 gの表題化合物を無色ガムとして得た：MS (EI)  $m/z$  401 ( $M^+$ , 81%), 332 ( $[M-CF_3]^+$ , 100%)。

【0 2 1 8】

実施例122

## 【化 5 9】



## 【0 2 1 9】

4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

0℃における、DMF (5 mL)中の、ヘキサンで洗浄されたNaH (鉱油中の0.162 gの60% w/w 懸濁液, 4.0 mmol)のスラリーに、DMF (2 mL)中の実施例118A (0.652 g, 2.02 mmol)を3分間にわたって滴下した。該混合物を20分間攪拌し、[(2-ブロモエチル)オキシ](1,1-ジメチルエチル)ジメチルシラン (0.86 mL, 4.0 mmol)をシリンジで加えた。冷却浴を取り除き、該混合物を室温で攪拌した。2時間後、該混合物を水に注ぎ、全体をEt<sub>2</sub>O ( ' 3)で抽出した。合わせた有機部分を洗浄(水、ブライン)し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン)により精製して、0.532 gの無色油を得た。

## 【0 2 2 0】

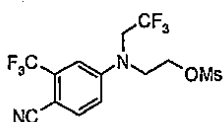
NMP (1 mL)中の前記油 (0.532 g)およびCuCN (0.298 g, 3.33 mmol)の混合物を140℃で4時間加熱した。該混合物を冷却し、氷水に注ぎ、20分間攪拌し、全体をセライトで濾過した。濾過ケーキをEtOAc ( ' 2)で洗浄し、濾液をEtOAc ( ' 2)で抽出した。合わせた有機部分を洗浄(水、ブライン)し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をEtOH (5 mL)に溶解し、PPTS (0.306 g)を加え、該混合物を80℃で3時間加熱した。該混合物を冷却し、真空中で濃縮し、残渣をEtOAc/水の間で分配した。有機層を洗浄(水、ブライン)し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン)により精製して、0.252 gの表題化合物を無色固体として得た：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.64 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.16 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 3.95 (重複td, 2H), 3.76 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 1.68 (t, J = 4.6 Hz, 1H)。

## 【0 2 2 1】

## 実施例123

4-[[2-(メチルオキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

## 【化 6 0】

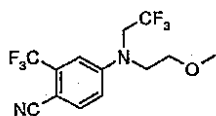


## 【0 2 2 2】

A. 2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチルメタンスルホナート

0℃におけるCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL)中の実施例122 (0.104 g, 0.333 mmol)の溶液に、Et<sub>3</sub>N (0.07 mL, 0.5 mmol)、ついでMsCl (0.03 mL, 0.37 mmol)を加えた。得られた混合物を、徐々に室温に加温しながら12時間攪拌した。該混合物を10% v/v HClに注ぎ、層を分離した。有機層を洗浄(飽和NaHCO<sub>3</sub>、水、ブライン)し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して無色ガム (0.122 g)を得、これを更に精製することなく使用した：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H)。

## 【化 6 1】



## 【0 2 2 3】

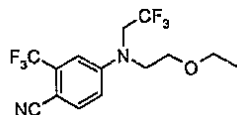
B. 4-[[2-(メチルオキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

室温におけるMeOH (1 mL)中の実施例123A (0.081 g, 0.21 mmol)の溶液に、ナトリウムメトキシド (0.056 g, 1.04 mmol)を1回で加えた。該混合物を密封バイアル中で50℃で12時間加熱し、冷却し、10% HClに注ぎ、全体をEtOAc ( ' 3)で抽出した。合わせた有機物を洗浄 (水、ブライン)し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取RP-HPLC (C18カラム, MeCN/水 (0.1% v/v TFAを含有する))により精製して、0.036 gの表題化合物を無色ガムとして得た: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7.72 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H, 溶媒と部分的に重複)。

## 【0 2 2 4】

## 実施例124

## 【化 6 2】



## 【0 2 2 5】

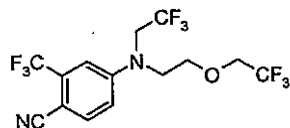
4-[[2-(エチルオキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

実施例123Aおよびナトリウムエトキシドから、実施例123Bに記載されているとおりに合成した: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7.72 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 4.35 (q, J = 8.9 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.47 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.13 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

## 【0 2 2 6】

## 実施例125

## 【化 6 3】



## 【0 2 2 7】

4-((2,2,2-トリフルオロエチル){2-[(2,2,2-トリフルオロエチル)オキシ]エチル}アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

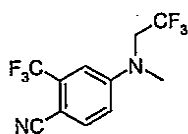
室温における乾燥ベンゼン (4 mL)中の実施例122 (0.062 g, 0.20 mmol)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (0.101 g, 0.40 mmol)および1,1,1-トリフルオロエタノール (0.14 mL, 2.0 mmol)の溶液に、トリ-n-ブチルホスフィン (0.10 mL, 0.40 mmol)を2分間かけて滴下した。該混合物を室温で3時間攪拌し、沈殿固体を濾過により除去した。濾液を少量のシリカゲル上に吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン)により精製して、0.059 gの表題化合物を淡黄色油として得た: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7.73 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 4.35 (q, J = 8.9 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.47 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.13 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

Hz, 1H), 4.35 (q, J = 8.9 Hz, 2H), 3.92 (q, J = 8.9 Hz, 2H), 3.90-3.81 (m, 4H, 部分重複3.92)。

【0228】

実施例126

【化64】



【0229】

4-[メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

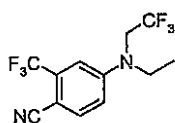
10

実施例114およびヨードメタンから、実施例97と同様にして合成した：MS (ES) m/z 283 (M+1)。

【0230】

実施例127

【化65】



20

【0231】

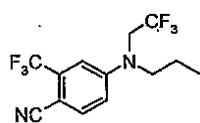
4-[エチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

実施例114およびヨウ化エチルから、実施例97と同様にして合成した：MS (ES) m/z 297 (M+1)。

【0232】

実施例128

【化66】



30

【0233】

4-[プロピル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

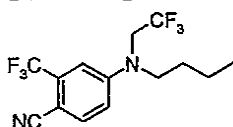
実施例114および1-ヨードプロパンから、実施例97に記載されているとおりに合成した：  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.19-7.09 (m, 2H), 4.27 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.66 (重複qt, 2H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

40

【0234】

実施例129

【化67】



【0235】

4-[ブチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

50

工程1. 中間体4-[ブタ-2-エニル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルを、クロチルプロミドを使用して実施例97に記載されているとおりに(シス/トランスオレフィンの混合物として)合成した。

【0236】

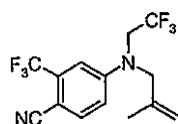
工程2. 予め水素雰囲気(バルーン圧)下で10分間攪拌したEtOAc(3 mL)中の5% Pd/C(0.030 g)の懸濁液に、EtOAc(2 mL)中の前記中間体(0.068 g, 0.21 mmol)の溶液を加え、2.5時間水素化した。触媒を濾去し、EtOAcで洗浄し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(2-40% EtOAc-ヘキサン勾配)により精製し、生成物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ヘキサンから結晶化して表題化合物を白色固体(0.053 g, 収率78%)として得た：<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.01(d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.88(dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 3.95(q, J = 8.6 Hz, 2H), 3.48(t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.60(m, 2H), 1.39(m, 2H), 0.98(t, J = 7.4 Hz, 3H); MS(ES) m/z 325 (M+1)。

10

【0237】

実施例130

【化68】



【0238】

4-[(2-メチルプロパ-2-エニル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

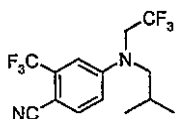
実施例114および3-プロモ-2-メチルプロパ-1-エンから、実施例97に記載されているとおりに合成した：MS(EI) m/z 323 (M+1)。

20

【0239】

実施例131

【化69】



30

【0240】

4-[イソブチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

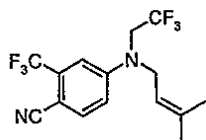
EtOAc(3 mL)中の実施例130(0.035 g, 0.108 mmol)および10% Pd/C(0.030 g, 50% water)の混合物をバルーン圧下で30分間水素化した。触媒を濾去し、EtOAcで洗浄し、濾液を真空中で濃縮した。<sup>1</sup>H NMRによると、反応は不完全であった。残渣を同じ反応条件に1時間付し、同様に後処理した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製(2-40% EtOAc-ヘキサン勾配)して表題化合物(0.021 g, 収率40%)を得た：<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.63(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.04(d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.90(dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 4.01(q, J = 8.4 Hz, 2H), 3.33(d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.10(m, 1H), 0.96(d, J = 6.6 Hz, 6H); MS(ES) m/z 325 (M+1)。

40

【0241】

実施例132

【化70】



50

## 【0242】

4-[(3-メチルブタ-2-エニル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

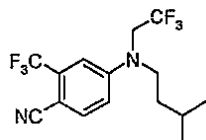
実施例114および1-ブロモ-3-メチルブタ-2-エンを使用して、実施例97に記載されているとおりに合成した：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 5.07 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.93 (q, J = 8.6 Hz, 2H), 1.76 (s, 6H); MS (ES) m/z 337 (M+1)。

## 【0243】

## 実施例133

10

## 【化71】



## 【0244】

4-[イソペンチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

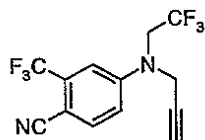
実施例132から、実施例131と同様にして合成した：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 3.94 (q, J = 8.6 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.51 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 6H); MS (ES) m/z 339 (M+1)。

20

## 【0245】

## 実施例134

## 【化72】



30

## 【0246】

4-[プロパ-2-イニル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

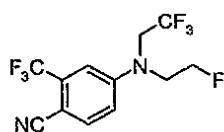
実施例114および3-ブロモプロピンを使用して、実施例97に記載されているのと同様にして合成した：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 4.0 (q, J = 8.6 Hz, 2H), 2.35 (t, J = 2.3 Hz, 1H); MS (ES) m/z 307 (M+1)。

## 【0247】

## 実施例135

40

## 【化73】



## 【0248】

4-[(2-フルオロエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

MeCN (3 mL)中の実施例114 (0.050 g, 0.186 mmol)、炭酸セシウム (0.121 g, 0.372 mmol)および1-ブロモ-2-フルオロエタン (0.236 g, 1.86 mmol)の混合物を加圧チューブ中

50

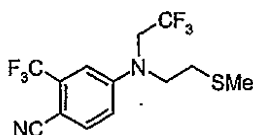
、窒素下、120℃で12時間加熱した。冷却に際して、反応混合物を濾過し、固体を酢酸エチルで洗浄し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（10-60% ジクロロメタン-ヘキサン勾配）により精製し、生成物をヘキサンから再結晶して、表題化合物を白色固体（0.029 g, 収率50%）として得た：<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 7.67（d, J = 8.8 Hz, 1H）, 7.07（d, J = 2.6 Hz, 1H）, 6.95（dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H）, 4.69（dt, J = 46.9, 4.8 Hz, 2H）, 4.10（q, J = 8.6 Hz, 2H）, 3.89（dt, J = 24.7, 4.8 Hz, 2H）。

【0249】

実施例136

【化74】

10



【0250】

4-[[2-(メチルチオ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

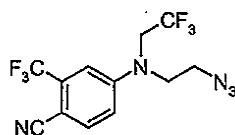
窒素下のDMF（2 mL）中の実施例123A（0.050 g, 0.128 mmol）の溶液に、ナトリウムチオメトキシド（0.010 g, 0.143 mmol）を加えた。室温で20分間攪拌した後、追加的なナトリウムチオメトキシド（0.010 g, 0.143 mmol）を加え、さらに15分間攪拌した。該混合物をEt<sub>2</sub>Oと水との間に分配した。有機相を水およびブラインで洗浄し、乾燥（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（5-40% EtOAc-ヘキサン勾配）により精製し、生成物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ヘキサンから結晶化して表題化合物（0.075 g, 収率86%）を得た：MS（ES）m/z 343（M+1）。

20

【0251】

実施例137

【化75】



30

【0252】

4-[(2-アジドエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

DMF（5 mL）中の実施例123A（0.195 g, 0.50 mmol）およびアジ化ナトリウム（0.065 g, 1.0 mmol）の混合物を窒素下、85℃で45分間加熱した。冷却に際して、該混合物をEt<sub>2</sub>Oと水との間に分配した。有機相を水およびブラインで洗浄し、乾燥（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（5-40% EtOAc-ヘキサン勾配）により精製して表題化合物（0.154 g, 収率91%）を得た：<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 7.66（d, J = 8.8 Hz, 1H）, 7.07（s, 1H）, 6.97（d, J = 8.8 Hz, 1H）, 4.11（q, J = 8.5 Hz, 2H）, 3.72（t, J = 5.8 Hz, 2H）, 3.62（t, J = 5.8 Hz, 2H）。

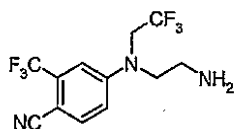
40

【0253】

実施例138

N-{2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}アセトアミド

## 【化 7 6】



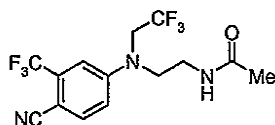
## 【 0 2 5 4】

A. 4-[(2-アミノエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

MeOH (8 mL)中の実施例137 (0.150 g, 0.445 mmol)および10% Pd/C (0.120 g)の混合物をバルーン圧下で1時間水素化した。触媒を濾去し、CHCl<sub>3</sub>およびMeOHで洗浄した。濾液を真空中で濃縮して表題化合物 (0.136 g, 粗収率98%)を得、これをそのまま、更に精製することなく使用した。

10

## 【化 7 7】



## 【 0 2 5 5】

B. N-{2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}アセトアミド

20

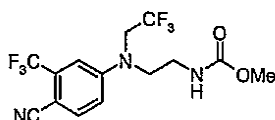
THF (2 mL)中の実施例138A (0.046 g, 0.147 mmol)およびEt<sub>3</sub>N (0.022 g, 0.22 mmol)溶液を氷浴内で冷却し、無水酢酸 (0.017 g, 0.16 mmol)で処理した。10分後、氷浴を取り除き、該混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物をEtOAcと0.1N HClとの間に分配した。有機相を0.1N HClおよびブラインで洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (1-6% MeOH-ジクロロメタン勾配)により精製し、生成物をジクロロメタン-ヘキサンから結晶化して表題化合物を白色固体 (0.030 mg, 2工程の収率57%)として得た: <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.94 (bs, NH), 4.01 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.44 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.97 (s, 3H); MS (ES) m/z 354 (M+1)。

30

## 【 0 2 5 6】

## 実施例139

## 【化 7 8】



## 【 0 2 5 7】

メチル 2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチルカルバマート

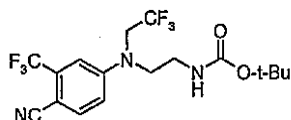
40

メチルクロロホルマートから、実施例138Bと同様にして製造した: MS (ES) m/z 370 (M+1)。

## 【 0 2 5 8】

## 実施例140

## 【化 7 9】



## 【 0 2 5 9】

50

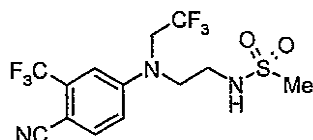
tert-ブチル 2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチルカルバマート

ジ-tert-ブチルジカルボナートから、実施例138Bと同様にして製造した：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.75 (bs, NH), 3.98 (q, J = 8.6 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.33 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H); MS (ES) m/z 412 (M+1)。

【0260】

実施例141

【化80】



10

【0261】

N-{2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}メタンスルホンアミド

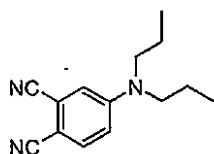
メタンスルホニルクロリドから、実施例138Bと同様にして製造した：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 6.1 Hz, NH), 4.05 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.35 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H)。

20

【0262】

実施例142

【化81】



【0263】

4-(ジプロピルアミノ)フタロニトリル

DMSO (1.5 mL)中の4-ニトロフタロニトリル (0.100 g, 0.58 mmol)およびジプロピルアミン (0.234 g, 2.32 mmol)の混合物を窒素下、マイクロ波で140°Cで20分間加熱した。冷却後、該混合物をEtOAcと水との間に分配した。有機相を水およびブラインで洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (5-80% EtOAc-ヘキサン勾配)により精製し、生成物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ヘキサンから結晶化して、表題化合物を白色固体 (0.015 g, 収率11%)として得た：MS (ES) m/z 228 (M+1)。

30

【0264】

生物学の部

本発明の化合物は、アンドロゲン受容体、グルココルチコイド受容体、ミネラルコルチコイド受容体および／またはプロゲステロン受容体のモジュレーターである又はそうであると考えられる。これらのオキソステロイド核内受容体により媒介される活性は、以下のin vitroおよびin vivoアッセイを用いて測定した。

40

【0265】

in vitroアッセイ：

以下の略語および材料源が採用される。

【0266】

Fluormone PL Red -商業的に入手可能なPR蛍光プローブ (PanVera Corp, Product No P2965)。

【0267】

50

Fluormone GS Red -商業的に入手可能なGR蛍光プローブ (PanVera Corp, Product No P2894)。

【0268】

Fluormone AL Green - 商業的に入手可能なAR蛍光プローブ (PanVera Corp, Product No P3010)。

【0269】

PR-LBD - グルタチオントランスフェラーゼでタグ付けされた精製ヒトプロゲステロンリガンド結合ドメイン (PanVera Corp, Product No P2900)。

【0270】

GR -精製ヒトグルコルチコイド受容体 (PanVera Corp, Product No P2812)。

10

【0271】

AR-LBD- グルタチオントランスフェラーゼでタグ付けされた精製ラットアンドロゲンリガンド結合ドメイン (PanVera Corp, Product No P3009)。

【0272】

PRスクリーニングバッファー (Screening Buffer) - 100 mM リン酸カリウム (pH 7.4)、100  $\mu$ g/ml ウシ  $\gamma$  グロブリン、15% エチレングリコール、0.02%  $\text{NaN}_3$ 、10% グリセロール (PanVera Corp Product No P2967) (0.1% w/v CHAPSを含有する)。

【0273】

ARスクリーニングバッファー - pH 7.5; タンパク質安定化剤およびグリセロールを含有する (PanVera Corp Product No P3011)。

20

【0274】

GRスクリーニングバッファー - 100 mM リン酸カリウム (pH 7.4)、200 mM  $\text{Na}_2\text{MoO}_4$ 、1 mM EDTA、20% DMSO (PanVera Corp Product No P2814) (GR安定化ペプチド (100  $\mu$ M)を含有する) (PanVera Corp Product No P2815)。

【0275】

DTT - ジチオトレイトール (PanVera Corp Product No P2325)。

【0276】

Discovery Analyst -はFPリーダーである。

【0277】

DMSO - ジメチルスルホキシド。

30

【0278】

プロゲステロン受容体蛍光偏光アッセイ:

プロゲステロン受容体と化合物との相互作用を調べるために、プロゲステロン受容体蛍光偏光アッセイを用いる。

【0279】

化合物を384ウェルの黒プレートに加えて、最終容量を0.5  $\mu$ lとする。十分なFluormone PL RedおよびPR-LBDを氷上で解凍して、それぞれ2nMおよび40nMの最終濃度を得る。1mMの最終濃度となるよう、DTTを加える前に、PRスクリーニングバッファーを4°Cに冷却する。PRスクリーニングバッファー中のFluormone PL RedおよびPR-LBDを化合物プレートに加えて、10  $\mu$ Lの最終容量とする。該アッセイを20~22°Cで2時間インキュベートする。該プレートを、適当な535nm励起および590nm発光干渉フィルターを使用してDiscovery Analyst中で計数する。PR受容体と相互作用する化合物は、より低い蛍光偏光測定値を与える。試験化合物をDMSO中で溶解し希釈する。化合物を1回アッセイし、以下の形式の4パラメーター曲線フィットを適用する。

40

## 【数 1】

$$y = \frac{a-d}{1+\left(\frac{x}{c}\right)^b} + d$$

## 【0280】

ここで、aは最小値であり、bはヒル勾配であり、cはIC<sub>50</sub>であり、dは最大値である。最大値および最小値を、化合物の非存在下および10<sup>-5</sup>Mプロゲステロンの存在下の接着と比較する。データは、n回の実験の平均の標準誤差と共に平均pIC<sub>50</sub>として示される。5.0より大きなpIC<sub>50</sub>および50より大きな% maxを有する化合物が望ましいと考えられる。

## 【0281】

アンドロゲン受容体蛍光偏光アッセイ：

アンドロゲン受容体と化合物との相互作用を調べるために、アンドロゲン受容体蛍光偏光アッセイを用いる。

## 【0282】

化合物を384ウェルの黒プレートに加えて、最終容量を0.5μlとする。十分なFluormone AL GreenおよびAR-LBDを氷上で解凍して、それぞれ1nMおよび25nMの最終濃度を得る。1mMの最終濃度となるよう、DTTを加える前に、ARスクリーニングバッファーを4℃に冷却する。ARスクリーニングバッファー中のFluormone AL GreenおよびAR-LBDを化合物プレートに加えて、10μLの最終容量とする。該アッセイを20℃で5時間インキュベートする。該プレートを、適当な485nm励起および535nm発光干渉フィルターを使用してDiscovery Analyst中で計数する。AR受容体と相互作用する化合物は、より低い蛍光偏光測定値を与える。試験化合物をDMSO中で溶解し希釈する。化合物を1回アッセイし、以下の形式の4パラメーター曲線フィットを適用する。

## 【数 2】

$$y = \frac{a-d}{1+\left(\frac{x}{c}\right)^b} + d$$

## 【0283】

ここで、aは最小値であり、bはヒル勾配であり、cはIC<sub>50</sub>であり、dは最大値である。最大値および最小値を、化合物の非存在下および10<sup>-5</sup>Mジヒドロテストステロンの存在下の接着と比較する。データは、n回の実験の平均の標準誤差と共に平均pIC<sub>50</sub>として示される。5.0より大きなpIC<sub>50</sub>および50より大きな% maxを有する化合物が望ましいと考えられる。

## 【0284】

グルココルチコイド受容体蛍光偏光アッセイ：

グルココルチコイド受容体と化合物との相互作用を調べるために、グルココルチコイド受容体蛍光偏光アッセイを用いる。

## 【0285】

化合物を384ウェルの黒プレートに加えて、最終容量を0.5μlとする。十分なFluormone GS RedおよびGRを氷上で解凍して、それぞれ1nMおよび4nMの最終濃度を得る。1mMの最終濃度となるよう、DTTを加える前に、GRスクリーニングバッファーを4℃に冷却する。GRスクリーニングバッファー中のFluormone GS RedおよびGRを化合物プレートに加えて、10μ

Lの最終容量とする。該アッセイを4℃で12時間インキュベートする。該プレートに、適当な535nm励起および590nm発光干渉フィルターを使用してDiscovery Analyst中で計数する。GR受容体と相互作用する化合物は、より低い蛍光偏光測定値を与える。試験化合物をDM S0中で溶解し希釈する。化合物を1回アッセイし、以下の形式の4パラメーター曲線フィットを適用する。

【数 3】

$$y = \frac{a-d}{1 + \left(\frac{x}{c}\right)^b} + d$$

10

【0 2 8 6】

ここで、aは最小値であり、bはヒル勾配であり、cはEC<sub>50</sub>であり、dは最大値である。最大値および最小値を、化合物の非存在下および10<sup>-5</sup>Mデキサメタゾンの存在下の接着と比較する。データは、n回の実験の平均の標準誤差と共に平均pIC<sub>50</sub>として示される。5.0より大きなpIC<sub>50</sub>および50より大きな% maxを有する化合物が望ましいと考えられる。

【0 2 8 7】

20

一過性トランスフェクションアッセイ：

完全長hARを使用するコトランスフェクションアッセイをCV-1細胞（サル腎繊維芽細胞）において行った。該細胞を96ウェルプレート中の木炭ストリップ（charcoal-stripped）培地に播き（24,000細胞/ウェル）、一晚インキュベートした。以下のプラスミドを使用して、一過性トランスフェクションを行った：pSG5-AR、MMTV LUCレポーター、β-アクチンSPAPおよびpBluescript（フィラー（filler）DNA）。ついで該細胞プレートを6～20時間インキュベートした。該トランスフェクション混合物を洗い落とし、ついで該細胞を10<sup>-10</sup>～10<sup>-5</sup>の範囲の用量の薬物で処理した。各サンプルにつき、二重に実験を行った。薬物とのインキュベーションを14時間継続した。SPAPの測定には分光光度計を使用し、ルシフェラーゼアッセイからの結果の読み取りにはトップカウンター（topcounter）を使用した。細胞数およびトランスフェクション効率におけるばらつきを正規化するために、SPAP活性に対するルシフェラーゼ活性の比率を計算した。

30

【0 2 8 8】

データ解析：

RoboFit99を使用して、データを変換した。結果は、以下の式により計算される、最大値の割合（%）として表した。

【数 4】

$$\text{活性倍率} = \frac{((\text{Luc}) / (\text{SPAP-SPAP 基質ブランク平均})) - \text{基底活性化}}{\text{基底活性化}^*}$$

$$*\text{プレート当たりの基底活性化} = (\text{Luc ビヒクル}) / (\text{SPAP ビヒクル} - \text{基質ブランク平均})$$

10

$$\% \text{最大値} = (\text{未知の活性倍率} / \text{陽性対照活性倍率平均}) \times 100$$

【0 2 8 9】

RoboFitを使用して、これらのデータから、曲線を当てはめて、以下の式を使用して、アゴニストに関する  $EC_{50}$  およびアンタゴニストに関する  $IC_{50}$  を求めた。

【数 5】

20

$$Y = ((V_{\max} * x) / (K + x)) + Y_2$$

【0 2 9 0】

以下の式を使用することにより、導入 (posting) のために、これらの値を  $pEC_{50}$  および  $pIC_{50}$  に変換した。

【数 6】

30

$$pEC_{50} = -\log(EC_{50})$$

$$pIC_{50} = -\log(IC_{50})$$

【0 2 9 1】

アンタゴニストアッセイの場合には、最大応答アンタゴニスト (%) を、以下の式 (式中、 $Y_{\min}$  および  $Y_{\max}$  は、試験した最大または最小濃度における曲線漸近線である) により計算した。 40

【数 7】

$$\% \text{ max. resp. ant.} = 100 * (1 - Y_{\min} / Y_{\max})$$

【0 2 9 2】

50

アンタゴニストアッセイの場合には、以下の式を使用してpKbを計算した。

【数 8】

$$pKb = \text{未知の } IC_{50} / ((1 + \text{濃度}) / DHT \text{ } EC_{50} \text{ 平均})$$

【0293】

10

ここで、\*濃度\*は、アンタゴニスト実験のための培地におけるアゴニストとして使用したDHTの濃度（nMとして表される）である。この濃度はpEC<sub>50</sub>の2倍に設定した。これは、ARの場合には0.2となるであろう。

【0294】

5.0より大きなpXC<sub>50</sub>を有する化合物が望ましいと考えられる。

【0295】

去勢雄ラットモデル（ORXラット）

C. D. Kockakian, Pharmac. Therap. B 1(2), 149-177 (1975); C. Tobin and Y. Joubert, Developmental Biology 146,131-138 (1991); J. Antonio, J. D. Wilson and F. W. George, J Appl. Physiol. 87(6) 2016-2019 (1999)（それらの開示を参照により本  
明細書に含めることとする）に記載されている去勢雄ラットモデル（ORX）を使用して、  
アンドロゲン受容体のモジュレーターとしての本発明の化合物の活性を調べた。

20

【0296】

アンドロゲンは、動物およびヒトの両方における多数の組織の維持および成長において重要な役割を果たしている。肛門挙筋および球海綿体筋のような筋肉、ならびに前立腺および精囊のような性的付属器官は、高いアンドロゲン受容体発現レベルを有し、外因性アンドロゲン添加または精巣切除によるアンドロゲン枯渇に素早く反応することが知られている。去勢は、筋肉および性的付属器官の劇的な萎縮を引き起こし、一方、去勢動物への外因性アンドロゲンの投与は筋肉および性的付属器官の有効な肥大を引き起こす。背側球海綿体筋としても知られている肛門挙筋は「真の骨格筋」ではなく、明らかに伴性である  
が、そのアンドロゲン応答性およびその除去の容易性により、試験化合物の筋肉同化活性  
をスクリーニングするためにはこの筋肉を用いるのが合理的である。

30

【0297】

このアッセイにおいては、体重160～180グラムの雄Sprague-Dawleyラットを使用した。受け取りの際およびこの研究の全体を通して、該ラットを1匹ずつ檻に入れた。無菌手術条件において、イソフラン麻酔下で両側精巣摘出を行った。陰囊において前後方向の切除を行った。精巣を露出させ、精索動脈および精管を4.0絹糸で結紮した（該結紮部位の0.5 cm近位）。ついで精巣を該結紮部位の遠位において手術用鉗で摘出した。該組織断端を陰囊に戻し、陰囊および包皮を手術用ステープラーで閉じた。模擬ORXラットに、結紮と鉗での切断とを除く全ての操作を行った。手術の7～10日後、体重に基づいて該ラットをラ  
ンダムに研究群に割当てた。

40

【0298】

陽性対照として、ジヒドロテストステロン（DHT）を使用した（1～10mg/kg s.c.）。本発明の化合物を4～28日間、皮下または経口投与した。ラットを毎日秤量し、それに応じて用量を調節した。研究経過の全体を通して、全身健康状態を監視した。

【0299】

研究の終了時に、ラットをCO<sub>2</sub>室内で安楽死させた。腹側前立腺（VP）、精囊（SV）、肛門挙筋（LA）および球海綿体筋（BC）を注意深く解剖した。それらの組織を吸い取り（blot）乾燥させ、重量を記録し、ついで組織学および分子的分析のために保存した。VPおよびSVの重量はアンドロゲン指標として、LAおよびBCは同化指標として役立つ。試験化

50

合物を評価するために、アンドロゲン活性に対する同化活性の比率を用いた。血清黄体形成ホルモン（LH）、濾胞刺激ホルモン（FSH）および同化活性の他の潜在的血清マーカーも分析した。

【0300】

一般に、望ましい化合物は肛門挙筋肥大および非常に僅かな前立腺刺激を示す。

【0301】

試験化合物は、遊離または塩形態で使用した。

【0302】

すべての研究は、実験動物の管理の原則（NIH公開No. 85-23, 1985改訂）および動物の使用に関するGlaxoSmithKline方針に従った。

10

【0303】

本明細書中には本発明の特定の実施形態が例示され詳細に記載されているが、本発明はそれらに限定されるものではない。前記の詳細な説明は本発明の例示として記載されており、本発明の限定には何ら該当しないと解釈されるべきである。当業者には修飾が明らかであり、本発明の精神から逸脱しない全ての修飾が、添付の特許請求の範囲の範囲内に含まれると意図される。

## 【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                    | International Application No<br>PCT/US2004/018252                    |            |                                                                                    |                       |   |                                                                         |                                      |   |                                                            |                |   |                                                                       |                            |   |                                                      |                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---|------------------------------------------------------------|----------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------|---|------------------------------------------------------|----------------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC 7 C07C255/50 A61K31/275 A61P5/26 A61P5/40                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                    |                                                                      |            |                                                                                    |                       |   |                                                                         |                                      |   |                                                            |                |   |                                                                       |                            |   |                                                      |                |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                    |                                                                      |            |                                                                                    |                       |   |                                                                         |                                      |   |                                                            |                |   |                                                                       |                            |   |                                                      |                |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>IPC 7 C07C A61K A61P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                    |                                                                      |            |                                                                                    |                       |   |                                                                         |                                      |   |                                                            |                |   |                                                                       |                            |   |                                                      |                |
| 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)<br>EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                    |                                                                      |            |                                                                                    |                       |   |                                                                         |                                      |   |                                                            |                |   |                                                                       |                            |   |                                                      |                |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>EP 1 122 242 A (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD)<br/>8 August 2001 (2001-08-08)</td> <td>1-4, 9,<br/>18-20,<br/>30-32,<br/>35-42</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>Table 2, entries 1-13, 1-14;<br/>paragraphs '0007!', '0013!</td> <td>1-33,<br/>35-42</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 6 472 415 B1 (BROWN JASON W ET AL)<br/>29 October 2002 (2002-10-29)</td> <td>1-3, 9,<br/>18-20,<br/>30-32</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>Figure 1, compound (A); claims 1-35;<br/>-----<br/>-/-</td> <td>1-33,<br/>35-42</td> </tr> </tbody> </table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                    |                                                                      | Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | X | EP 1 122 242 A (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD)<br>8 August 2001 (2001-08-08) | 1-4, 9,<br>18-20,<br>30-32,<br>35-42 | Y | Table 2, entries 1-13, 1-14;<br>paragraphs '0007!', '0013! | 1-33,<br>35-42 | X | US 6 472 415 B1 (BROWN JASON W ET AL)<br>29 October 2002 (2002-10-29) | 1-3, 9,<br>18-20,<br>30-32 | Y | Figure 1, compound (A); claims 1-35;<br>-----<br>-/- | 1-33,<br>35-42 |
| Category *                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No.                                                |            |                                                                                    |                       |   |                                                                         |                                      |   |                                                            |                |   |                                                                       |                            |   |                                                      |                |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | EP 1 122 242 A (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD)<br>8 August 2001 (2001-08-08)            | 1-4, 9,<br>18-20,<br>30-32,<br>35-42                                 |            |                                                                                    |                       |   |                                                                         |                                      |   |                                                            |                |   |                                                                       |                            |   |                                                      |                |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Table 2, entries 1-13, 1-14;<br>paragraphs '0007!', '0013!                         | 1-33,<br>35-42                                                       |            |                                                                                    |                       |   |                                                                         |                                      |   |                                                            |                |   |                                                                       |                            |   |                                                      |                |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | US 6 472 415 B1 (BROWN JASON W ET AL)<br>29 October 2002 (2002-10-29)              | 1-3, 9,<br>18-20,<br>30-32                                           |            |                                                                                    |                       |   |                                                                         |                                      |   |                                                            |                |   |                                                                       |                            |   |                                                      |                |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Figure 1, compound (A); claims 1-35;<br>-----<br>-/-                               | 1-33,<br>35-42                                                       |            |                                                                                    |                       |   |                                                                         |                                      |   |                                                            |                |   |                                                                       |                            |   |                                                      |                |
| <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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                    |                                                                      |            |                                                                                    |                       |   |                                                                         |                                      |   |                                                            |                |   |                                                                       |                            |   |                                                      |                |
| * Special categories of cited documents :<br>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>*E* earlier document but published on or after the international filing date<br>*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)<br>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>*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<br>*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<br>*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<br>*&* document member of the same patent family |                                                                                    |                                                                      |            |                                                                                    |                       |   |                                                                         |                                      |   |                                                            |                |   |                                                                       |                            |   |                                                      |                |
| Date of the actual completion of the international search<br><br>10 December 2004                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                    | Date of mailing of the international search report<br><br>28/12/2004 |            |                                                                                    |                       |   |                                                                         |                                      |   |                                                            |                |   |                                                                       |                            |   |                                                      |                |
| Name and mailing address of the ISA<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                    | Authorized officer<br><br>Kleidernigg, O                             |            |                                                                                    |                       |   |                                                                         |                                      |   |                                                            |                |   |                                                                       |                            |   |                                                      |                |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/US2004/018252

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                    |                           |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Category *                                           | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                 | Relevant to claim No.     |
| X                                                    | H. TUCKER ET.AL.: "Nonsteroidal<br>Antiandrogens. Synthesis and<br>Structure-Activity Relationships of<br>3-Substituted Derivatives of<br>2-Hydroxypropionanilides"<br>J. MED. CHEM.,<br>vol. 31, 1988, pages 954-959, XP002310037 | 1-3,9,<br>18-20,<br>30-32 |
| Y                                                    | Scheme II, Tables I-III;<br>-----                                                                                                                                                                                                  | 1-33,<br>35-42            |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2004/018252**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 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. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Although claims 37,38,41,42 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.: 34  
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:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ 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 III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ 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. ☐ 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**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

## Continuation of Box II.1

Although claims 37,38,41,42 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

## Continuation of Box II.1

Claims Nos.: -

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

## Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 34

Claim 34 does not contain any technical features (Article 6 PCT).

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/018252

| Patent document<br>cited in search report |    | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|----|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 1122242                                | A  | 08-08-2001          | AU 754529 B2               | 21-11-2002          |
|                                           |    |                     | AU 5654499 A               | 10-04-2000          |
|                                           |    |                     | BR 9914018 A               | 03-07-2001          |
|                                           |    |                     | CA 2345146 A1              | 30-03-2000          |
|                                           |    |                     | EP 1122242 A1              | 08-08-2001          |
|                                           |    |                     | JP 3390744 B2              | 31-03-2003          |
|                                           |    |                     | US 2004010037 A1           | 15-01-2004          |
|                                           |    |                     | US 6673799 B1              | 06-01-2004          |
|                                           |    |                     | CN 1129581 B               | 03-12-2003          |
|                                           |    |                     | WO 0017163 A1              | 30-03-2000          |
|                                           |    |                     | JP 2003137873 A            | 14-05-2003          |
|                                           |    |                     | PL 346795 A1               | 25-02-2002          |
|                                           |    |                     | RU 2221785 C2              | 20-01-2004          |
| US 6472415                                | B1 | 29-10-2002          | US 6184249 B1              | 06-02-2001          |
|                                           |    |                     | AT 259781 T                | 15-03-2004          |
|                                           |    |                     | AU 3685601 A               | 20-08-2001          |
|                                           |    |                     | AU 5302600 A               | 20-08-2001          |
|                                           |    |                     | BR 0008439 A               | 23-04-2002          |
|                                           |    |                     | CA 2400185 A1              | 16-08-2001          |
|                                           |    |                     | CN 1416416 T               | 07-05-2003          |
|                                           |    |                     | CZ 20012398 A3             | 14-11-2001          |
|                                           |    |                     | DE 10084380 T0             | 20-06-2002          |
|                                           |    |                     | DE 60008360 D1             | 25-03-2004          |
|                                           |    |                     | DE 60008360 T2             | 09-12-2004          |
|                                           |    |                     | EP 1169301 A1              | 09-01-2002          |
|                                           |    |                     | ES 2215672 T3              | 16-10-2004          |
|                                           |    |                     | ES 2187390 A1              | 01-06-2003          |
|                                           |    |                     | JP 2003522752 T            | 29-07-2003          |
|                                           |    |                     | PL 350356 A1               | 02-12-2002          |
|                                           |    |                     | RU 2225390 C2              | 10-03-2004          |
|                                           |    |                     | WO 0158854 A1              | 16-08-2001          |
|                                           |    |                     | WO 0158855 A1              | 16-08-2001          |
|                                           |    |                     | ZA 200206497 A             | 14-08-2003          |
|                                           |    |                     | AU 1621500 A               | 12-07-2000          |
|                                           |    |                     | CZ 20012141 A3             | 13-02-2002          |
|                                           |    |                     | EP 1144366 A2              | 17-10-2001          |
|                                           |    |                     | WO 0037430 A2              | 29-06-2000          |

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

|                |               |                  |                |               |              |
|----------------|---------------|------------------|----------------|---------------|--------------|
| <b>A 6 1 K</b> | <b>31/277</b> | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 K</b> | <b>31/277</b> |              |
| <b>A 6 1 K</b> | <b>31/136</b> | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 K</b> | <b>31/136</b> |              |
| <b>A 6 1 K</b> | <b>31/655</b> | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 K</b> | <b>31/655</b> |              |
| <b>A 6 1 K</b> | <b>31/27</b>  | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 K</b> | <b>31/27</b>  |              |
| <b>A 6 1 K</b> | <b>31/18</b>  | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 K</b> | <b>31/18</b>  |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>43/00</b>  | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>43/00</b>  | <b>1 1 1</b> |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>19/10</b>  | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>19/10</b>  |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>21/00</b>  | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>21/00</b>  |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>9/00</b>   | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>9/00</b>   |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>15/00</b>  | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>15/00</b>  |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>35/00</b>  | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>35/00</b>  |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>13/08</b>  | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>13/08</b>  |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>3/06</b>   | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>3/06</b>   |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>15/12</b>  | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>15/12</b>  |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>13/02</b>  | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>13/02</b>  |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>9/10</b>   | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>9/10</b>   | <b>1 0 1</b> |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>25/00</b>  | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>25/00</b>  |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>25/24</b>  | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>25/24</b>  |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>19/02</b>  | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>43/00</b>  | <b>1 0 5</b> |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>19/08</b>  | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>19/02</b>  |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>1/02</b>   | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>19/08</b>  |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>27/02</b>  | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>1/02</b>   |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>3/02</b>   | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>43/00</b>  | <b>1 0 7</b> |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>29/00</b>  | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>27/02</b>  |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>17/02</b>  | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>3/02</b>   |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>25/02</b>  | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>29/00</b>  |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>1/16</b>   | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>17/02</b>  |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>31/18</b>  | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>25/02</b>  |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>21/04</b>  | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>1/16</b>   |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>7/04</b>   | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>31/18</b>  |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>1/04</b>   | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>21/04</b>  |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>3/04</b>   | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>7/04</b>   |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>1/14</b>   | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>1/04</b>   |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>5/38</b>   | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>3/04</b>   |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>9/04</b>   | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>1/14</b>   |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>9/12</b>   | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>5/38</b>   |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>35/02</b>  | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>9/10</b>   |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>17/00</b>  | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>9/04</b>   |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>17/08</b>  | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>9/12</b>   |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>17/10</b>  | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>35/02</b>  |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>17/14</b>  | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>17/00</b>  |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>7/06</b>   | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>17/08</b>  |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>5/28</b>   | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>17/10</b>  |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>3/10</b>   | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>17/14</b>  |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>15/10</b>  | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>7/06</b>   |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>25/28</b>  | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>5/28</b>   |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>15/06</b>  | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>3/10</b>   |              |

A 6 1 P 15/18 (2006.01)

A 6 1 P 15/10

A 6 1 P 5/26 (2006.01)

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 15/06

A 6 1 P 15/18

A 6 1 P 5/26

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, 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, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ブラン, ジャンーバティスト, イー.

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピー.  
オー. ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, シー/オー グラクソスミスクライン

(72)発明者 カディッラ, ロドルフォ

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピー.  
オー. ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, シー/オー グラクソスミスクライン

(72)発明者 コーワン, デヴィッド, ジョン

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピー.  
オー. ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, シー/オー グラクソスミスクライン

(72)発明者 カルドール, イストヴァン

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピー.  
オー. ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, シー/オー グラクソスミスクライン

(72)発明者 ラーキン, アンドリュー, エル.

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピー.  
オー. ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, シー/オー グラクソスミスクライン

(72)発明者 スチュワート, ユージーン, リー

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピー.  
オー. ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, シー/オー グラクソスミスクライン

(72)発明者 ターンブル, フィリップ, スチュワート

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピー.  
オー. ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, シー/オー グラクソスミスクライン

(72)発明者 トランプ, ライアン, ポール

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピー.  
オー. ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, シー/オー グラクソスミスクライン

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 DA30 MA01 MA04 MA10 NA14 ZA02 ZA05

ZA08 ZA12 ZA15 ZA20 ZA33 ZA36 ZA42 ZA45 ZA53 ZA55

ZA66 ZA67 ZA68 ZA69 ZA70 ZA75 ZA81 ZA86 ZA89 ZA92

ZA94 ZA96 ZA97 ZB21 ZB22 ZB26 ZB27 ZC08 ZC10 ZC20

ZC21 ZC33 ZC35 ZC42 ZC52 ZC55

|       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 4C206 | AA01 | AA02 | AA03 | FA31 | HA14 | HA22 | JA11 | JA25 | KA01 | KA17 |
|       | MA01 | MA04 | MA11 | NA14 | ZA02 | ZA05 | ZA08 | ZA12 | ZA15 | ZA20 |
|       | ZA33 | ZA36 | ZA42 | ZA45 | ZA53 | ZA55 | ZA66 | ZA67 | ZA68 | ZA69 |
|       | ZA70 | ZA75 | ZA81 | ZA86 | ZA89 | ZA92 | ZA94 | ZA96 | ZA97 | ZB21 |
|       | ZB22 | ZB26 | ZB27 | ZC08 | ZC10 | ZC20 | ZC21 | ZC33 | ZC35 | ZC42 |
|       | ZC52 | ZC55 |      |      |      |      |      |      |      |      |
| 4H006 | AA01 | AA03 | AB28 |      |      |      |      |      |      |      |