(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2007-532550
(P2007-532550A)
(43)公表日　平成19年11月15日(2007.11.15)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07J 73/00	(2006.01)	C07J	73/00	CSP	4C084
A61K 31/58	(2006.01)	A61K	31/58		4C086
A61K 45/00	(2006.01)	A61K	45/00		4C091
A61K 31/663	(2006.01)	A61K	31/663		4C206
A61K 31/565	(2006.01)	A61K	31/565		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 89 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2007-507446 (P2007-507446)
(86)(22)出願日　平成17年4月4日 (2005.4.4)
(85)翻訳文提出日　平成18年12月4日 (2006.12.4)
(86)国際出願番号　PCT/US2005/011537
(87)国際公開番号　WO2005/099707
(87)国際公開日　平成17年10月27日 (2005.10.27)
(31)優先権主張番号　60/560,385
(32)優先日　平成16年4月8日 (2004.4.8)
(33)優先権主張国　米国 (US)

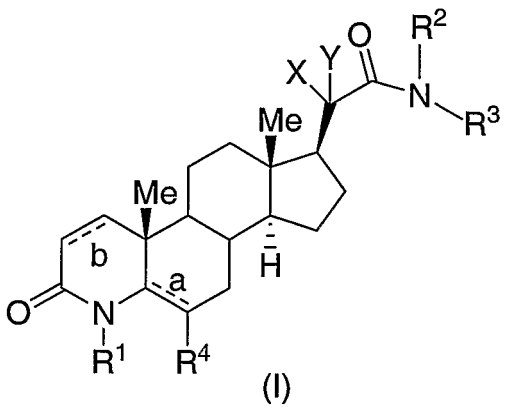
(71)出願人　390023526
メルク　エンド　カムパニー　インコーポレーテッド
MERCK & COMPANY INCOPORATED
アメリカ合衆国．ニュージャーシィ，ローウエイ，イースト　リンカーン　アヴェニュー　１２６
(74)代理人　100062007
弁理士　川口　義雄
(74)代理人　100114188
弁理士　小野　誠
(74)代理人　100140523
弁理士　渡邊　千尋

最終頁に続く

(54)【発明の名称】アンドロゲン受容体モジュレーターとしての１７－β－アセトアミド－４－アザステロイド

(57)【要約】
構造式Ｉの化合物は、組織選択的な様式のアンドロゲン受容体（ＡＲ）のモジュレーターである。これらの化合物は、低下した筋緊張の向上及び、骨粗鬆症、骨減少症、糖質コルチコイド誘発性骨粗鬆症、歯周病、骨折、骨再建手術後の骨の損傷、サルコペニア、脆弱、老化皮膚、男性性腺機能低下症、女性における閉経後の症状、アテローム性動脈硬化症、高コレステロール血症、高脂血症、肥満、再生不良性貧血及び他の造血性障害、炎症性関節炎及び関節修復、ＨＩＶ萎縮、前立腺癌、良性前立腺肥大（ＢＰＨ）、癌悪液質、アルツハイマー病、筋ジストロフィー、認知低下、性機能不全、睡眠時無呼吸、うつ病、早発閉経及び自己免疫疾患を含む、アンドロゲン欠乏により生じる状態又はアンドロゲン投与により緩和できる状態の治療において、単独で、又は他の活性成分と組み合わせて、有用である。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
構造式Ｉの化合物：
【化１】



医薬適合性のその塩又は立体異性体（式中、
ｎは０、１又は２であり；
ａ及びｂは、二重結合及び単結合からそれぞれ独立に選択され；
Ｘ及びＹは、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-4}アルコキシ、ヒドロキシメチル及びC_{1-3}アルキル（該アルコキシ及びアルキルは、１個から７個のフッ素原子でそれぞれ場合によっては置換されている。）からそれぞれ独立に選択されるか、又は、
Ｘ及びＹは、これらが結合する炭素原子と一緒に、場合によってはC_{3-6}シクロアルキル基を形成することができ；
R^1は、水素、カルボニル（C_{1-3}アルキル）、ヒドロキシ、C_{1-4}アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシメチル、（C_{0-6}アルキル）$_2$アミノ及びC_{1-3}アルキル（該アルコキシ及びアルキルはそれぞれ、１個から７個のフッ素原子で場合によっては置換されている。）から選択され；
R^4は、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、（CH_2）$_n$－フェニル及び（CH_2）$_n$－ナフチルから選択され；
ここで、R^4は、シアノ、カルボキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、C_{1-4}アルコキシ及びC_{1-4}アルキルチオからそれぞれ独立に選択される１又は複数の置換基で場合によっては置換されているか；又は、
R^4は、これが結合する炭素原子と一緒に、カルボニル基又はシクロプロピル基を形成する（ただし、ａは単結合を表す。）か；又は
R^1及びR^4は、これらが結合する原子と一緒に、５員又は６員の環系（Ｏ、Ｓ及びＮC_{1-4}アルキルから選択されるさらなるヘテロ原子を場合によっては含有する。）を形成し；
R^2は、水素又はC_{1-4}アルキル（該C_{1-4}アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-4}アルコキシ及びC_{1-4}アルキルアミノから独立に選択される１又は複数の置換基で場合によっては置換されている。）であり；
R^3は、
（CH_2）$_n$－アリール（該アリールは、R^5から独立に選択される１又は複数の置換基で場合によっては置換されている。）及び
（CH_2）$_n$－ヘテロアリール（該ヘテロアリールは、R^5から独立に選択される１又は複数の置換基で場合によっては置換されている。）；
C_{1-10}アルキル（該C_{1-10}アルキルは、R^6から独立に選択される１又は複数の置換基で場合によっては置換されている。）から選択されるか；又は、
R^2及びR^3は、これらが結合する窒素原子と一緒に、５員又は６員の飽和環（Ｎ、Ｏ及びＳから選択される０、１又は２個のヘテロ原子を有する、５員又は６員の芳香環系と

縮合している。）を形成し；

ここで、（CH_2）$_n$におけるいずれかのメチレン（CH_2）炭素原子が、ハロゲン、ヒドロキシ及びC_{1-4}アルキル（１又は複数のハロゲン部分で場合によっては置換されている。）から独立に選択される１又は複数の基で場合によっては置換されているか；又は、同一のメチレン（CH_2）基上にある場合、２個の置換基は、これらが結合する炭素原子と一緒になってシクロプロピル基を形成し；

R^5は、水素、ハロゲン、（カルボニル）$_{0-1}C_{1-10}$アルキル、（カルボニル）$_{0-1}C_{2-10}$アルケニル、（カルボニル）$_{0-1}C_{2-10}$アルキニル、C_{3-8}シクロアルキルC_{0-10}アルキル（カルボニル）$_{0-1}$、C_{3-8}ヘテロシクロアルキルC_{0-10}アルキル（カルボニル）$_{0-1}$、ヘテロシクロアルキル、C_{1-4}アシルアミノC_{0-10}アルキル、C_{0-10}アルキルアミノC_{0-10}アルキル、C_{0-10}アルキルアミノC_{0-10}アルキルアミノカルボニル、ジ－（C_{1-10}アルキル）アミノC_{0-10}アルキル、アリールC_{0-10}アルキルアミノC_{0-10}アルキル、（アリールC_{0-10}アルキル）$_2$アミノC_{0-10}アルキル、C_{3-8}シクロアルキルC_{0-10}アルキルアミノC_{0-10}アルキル、C_{3-8}ヘテロシクリルC_{0-10}アルキルアミノC_{0-10}アルキル、（C_{3-8}シクロアルキルC_{0-10}アルキル）$_2$アミノC_{0-10}アルキル、（C_{3-8}ヘテロシクリルC_{0-10}アルキル）$_2$アミノC_{0-10}アルキル、C_{3-8}シクロアルキルC_{0-10}アルキルアミノカルボニルアミノ、（C_{1-10}アルキル）$_2$アミノカルボニルアミノ、（アリールC_{1-10}アルキル）$_{1-2}$アミノカルボニルアミノ、C_{0-10}アルキルアミノカルボニルアミノ、C_{3-8}ヘテロシクリルC_{0-10}アルキルアミノカルボニルアミノ、（C_{1-10}アルキル）$_2$アミノカルボニルC_{0-10}アルキル、（アリールC_{1-10}アルキル）$_{1-2}$アミノカルボニルC_{0-10}アルキル、C_{0-10}アルキルアミノカルボニルC_{0-10}アルキル、C_{3-8}シクロアルキルC_{0-10}アルキルアミノカルボニルC_{0-10}アルキル、C_{3-8}ヘテロシクリルC_{0-10}アルキルアミノカルボニルC_{0-10}アルキル、アリールC_{0-10}アルキルアミノカルボニルC_{0-10}アルキル、（C_{1-10}アルキル）$_2$アミノカルボニル、（アリールC_{1-10}アルキル）$_{1-2}$アミノカルボニル、C_{1-10}アルコキシ（カルボニル）$_{0-1}C_{0-10}$アルキル、C_{0-10}アルキルカルボニルアミノ（C_{0-10}アルキル）、C_{0-10}アルコキシカルボニルアミノ（C_{0-10}アルキル）、カルボキシC_{0-10}アルキルアミノ、カルボキシC_{0-10}アルキル、カルボキシC_{3-8}シクロアルキル、C_{1-10}アルコキシ、C_{1-10}アルキルオキシC_{0-10}アルキル、C_{1-10}アルキルカルボニルオキシ、C_{0-10}アルキルカルボニルC_{0-10}アルコキシ、C_{3-8}ヘテロシクリルC_{0-10}アルキルカルボニルオキシ、C_{3-8}シクロアルキルC_{0-10}アルキルカルボニルオキシ、アリールC_{0-10}アルキルカルボニルオキシ、C_{1-10}アルキルカルボニルオキシアミノ、C_{3-8}ヘテロシクリルC_{0-10}アルキルカルボニルオキシアミノ、C_{3-8}シクロアルキルC_{0-10}アルキルカルボニルオキシアミノ、アリールC_{0-10}アルキルカルボニルオキシアミノ、（C_{1-10}アルキル）$_2$アミノカルボニルオキシ、（アリールC_{0-10}アルキル）$_{1-2}$アミノカルボニルオキシ、（C_{3-8}ヘテロシクリルC_{0-10}アルキル）$_{1-2}$アミノカルボニルオキシ、（C_{3-8}シクロアルキルC_{0-10}アルキル）$_{1-2}$アミノカルボニルオキシ、ヒドロキシ（カルボニル）$_{0-1}C_{0-10}$アルキル、ヒドロキシカルボニルC_{0-10}アルコキシ、ヒドロキシカルボニルC_{0-10}アルキルオキシ、C_{1-10}アルキルチオ、C_{1-10}アルキルスルフィニル、アリールC_{0-10}アルキルスルフィニル、C_{3-8}ヘテロシクリルC_{0-10}アルキルスルフィニル、C_{3-8}シクロアルキルC_{0-10}アルキルスルフィニル、C_{1-10}アルキルスルホニル、アリールC_{0-10}アルキルスルホニル、C_{3-8}ヘテロシクリルC_{0-10}アルキルスルホニル、C_{3-8}シクロアルキルC_{0-10}アルキルスルホニル、C_{1-10}アルキルスルホニルアミノ、アリールC_{1-10}アルキルスルホニルアミノ、C_{3-8}ヘテロシクリルC_{1-10}アルキルスルホニルアミノ、C_{3-8}シクロアルキルC_{1-10}アルキルスルホニルアミノ、シアノ、ニトロ、ペルフルオロC_{1-6}アルキル及びペルフルオロC_{1-6}アルコキシから選択

され；
ここで、R_5は、ＯＨ、（C_{1-6}）アルコキシ、ハロゲン、CO_2H、ＣＮ、Ｏ（Ｃ＝Ｏ）C_1－C_6アルキル、NO_2、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、－O_b（C_{1-10}）ペルフルオロアルキル及びNH_2から選択される１又は複数の基で場合によっては置換されており；
R^6は、ハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-4}アルコキシ、$CONH_2$及びC_{1-4}アルキルアミノである（ここで、R^6は、ＯＨ、（C_{1-6}）アルコキシ、ハロゲン、CO_2H、ＣＮ、Ｏ（Ｃ＝Ｏ）C_1－C_6アルキル、NO_2、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、－O_b（C_{1-10}）ペルフルオロアルキル、NH_2及び－O_b（C_{1-10}）アルキル（１又は複数のハロゲン部分で場合によっては置換されている。）から選択される１又は複数の基で場合によっては置換されている。）。）。

【請求項２】
R^3が、
（CH_2）$_n$－アリール（該アリールは、R^5から独立に選択される１又は複数の置換基で場合によっては置換されている。）及び
（CH_2）$_n$－ヘテロアリール（該ヘテロアリールは、R^5から独立に選択される１又は複数の置換基で場合によっては置換されている。）から選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】
R^3において、前記アリールが、フェニル、ナフチル、テトラヒドロ－ナフチル、インダニル及びビフェニルから選択され、該R^3が、R^5から独立に選択される１又は複数の置換基で場合によっては置換されている、請求項２に記載の化合物。

【請求項４】
前記アリールが、フェニル及びナフチルから選択され、前記R^3が、R^5から独立に選択される１又は複数の置換基で場合によっては置換されている、請求項３に記載の化合物。

【請求項５】
R^3において、前記ヘテロアリールが、アザベンズイミダゾール、アクリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジヒドロフラニル、１，３－ベンゾジオキソリル、２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシニル、インドリル、キノリル、キノキサリニル、イソキノリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、テトラヒドロキノリニル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、イミジゾピリジニル、テトラゾリル及びインダニルから選択され；該R^3が、R^5から独立に選択される１又は複数の置換基で場合によっては置換されている、請求項２に記載の化合物。

【請求項６】
前記ヘテロアリールが、アザベンズイミダゾール、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジヒドロフラニル、１，３－ベンゾジオキソリル、２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシニル、インドリル、キノリル、キノキサリニル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、テトラヒドロキノリニル、チアジアゾリル、トリアゾリル、イミジゾピリジニル及びテトラゾリルから選択され；該R^3が、R^5から独立に選択される１又は複数の置換基で場合によっては置換されている、請求項５に記載の化合物。

【請求項７】
R^1が、水素及びC_{1-3}アルキル（１個から７個のフッ素原子で場合によっては置換されている。）から選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項８】

R^1が、水素及びメチルから選択される、請求項７に記載の化合物。

【請求項９】

R^4が、ハロゲン、C_{1-6}アルキル及び（CH_2）$_n$－フェニルから選択され、R^4が、シアノ、カルボキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、C_{1-4}アルコキシ及びC_{1-4}アルキルチオからそれぞれ独立に選択される１又は複数の置換基で場合によっては置換されている、請求項１に記載の化合物。

【請求項１０】

R^4が、ハロゲン及びC_{1-6}アルキル（シアノ、カルボキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、C_{1-4}アルコキシ及びC_{1-4}アルキルチオからそれぞれ独立に選択される１又は複数の置換基で場合によっては置換されている。）から選択される、請求項９に記載の化合物。

【請求項１１】

R^4が、CH_3である、請求項１０に記載の化合物。

【請求項１２】

R^4が、これが結合する炭素原子と一緒に、カルボニル基又はシクロプロピル基を形成する、請求項１に記載の化合物。

【請求項１３】

R^4が、これが結合する炭素原子と一緒に、シクロプロピル基を形成する、請求項１２に記載の化合物。

【請求項１４】

R^5が、水素、ハロゲン、（カルボニル）$_{0-1}$$C_{1-10}$アルキル、$C_{3-8}$シクロアルキル$C_{0-10}$アルキル（カルボニル）$_{0-1}$、$C_{3-8}$ヘテロシクロアルキル$C_{0-10}$アルキル（カルボニル）$_{0-1}$、$C_{0-10}$アルキルアミノ$C_{0-10}$アルキル、$C_{0-10}$アルキルアミノ$C_{0-10}$アルキルアミノカルボニル、アリール$C_{0-10}$アルキルアミノ$C_{0-10}$アルキル、$C_{3-8}$シクロアルキル$C_{0-10}$アルキルアミノ$C_{0-10}$アルキル、$C_{3-8}$ヘテロシクリル$C_{0-10}$アルキルアミノ$C_{0-10}$アルキル、$C_{3-8}$シクロアルキル$C_{0-10}$アルキルアミノカルボニルアミノ、$C_{0-10}$アルキルアミノカルボニルアミノ、$C_{3-8}$ヘテロシクリル$C_{0-10}$アルキルアミノカルボニルアミノ、$C_{0-10}$アルキルアミノカルボニル$C_{0-10}$アルキル、$C_{3-8}$シクロアルキル$C_{0-10}$アルキルアミノカルボニル$C_{0-10}$アルキル、$C_{3-8}$ヘテロシクリル$C_{0-10}$アルキルアミノカルボニル$C_{0-10}$アルキル、アリール$C_{0-10}$アルキルアミノカルボニル$C_{0-10}$アルキル、（$C_{1-10}$アルキル）$_2$アミノカルボニル、$C_{1-10}$アルコキシ（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{0-10}$アルキルカルボニルアミノ（$C_{0-10}$アルキル）、$C_{0-10}$アルコキシカルボニルアミノ（$C_{0-10}$アルキル）、カルボキシ$C_{0-10}$アルキルアミノ、カルボキシ$C_{0-10}$アルキル、カルボキシ$C_{3-8}$シクロアルキル、$C_{1-10}$アルコキシ、ヒドロキシ（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{0-10}$アルキルカルボニル$C_{0-10}$アルコキシ、ヒドロキシカルボニル$C_{0-10}$アルコキシ、ヒドロキシカルボニル$C_{0-10}$アルキルオキシ、シアノ、ニトロ、ペルフルオロ$C_{1-6}$アルキル及びペルフルオロ$C_{1-6}$アルコキシから選択され；

R^5が、OH、（C_{1-6}）アルコキシ、ハロゲン、CO_2H、CN、O（C＝O）C_1－C_6アルキル、NO_2、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、－O_b（C_{1-10}）ペルフルオロアルキル及びNH_2から選択される１又は複数の基で場合によっては置換されている、請求項１に記載の化合物。

【請求項１５】

R^2が、水素及びC_{1-4}アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-4}アルコキシ及びC_{1-4}アルキルアミノから独立に選択される１又は複数の置換基で場合によっては置換されている。）から選択される、請求項１４に記載の化合物。

【請求項１６】

Ｎ－［３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］－４－メチル－６－メチル－

３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（５－シアノピリド－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［３－シアノ－ピリジン－２－イル］－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（３－メチル－ベンズイミダゾール－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（５－ニトロ－ベンズイミダゾール－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（４－クロロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（６－メチル－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（６－メトキシ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（５，６－ジメチル－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（４－メチル－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（５－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（５－シクロプロピル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（２－メチル－３－ブロモ－ピリド－４－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ，Ｎ－メチル（ピリジン－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（５－メチルピリジン－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（５－クロロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（１，３－ピリミド－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（１，３－ピラジン－４－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（ベンズイミダゾール－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（２－メチル－ピリド－４－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（ピリジン－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（ピリジン－３－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α

－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（ピリジン－４－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［（３－カルボキサミド）－ピリジン－６－イル］－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（６－シアノピリジン－３－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（６－メチルピリジン－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（６－アミノピリジン－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［（６－トリフルオロメチル）－ピリド－３－イル］－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（６－エチルピリジン－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（６－フルオロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（２－エチルピリジン－４－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（２－エチルピリジン－４－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（２－メチル－ピリド－４－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（ピリジン－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（ピリジン－３－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（ピリジン－４－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（６－シアノピリジン－３－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（６－メチルピリジン－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（６－アミノピリジン－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［（６－トリフルオロメチル）－ピリド－３－イル］－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（２－クロロ－ピリド－４－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（５－フルオロ－ピリド－３－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（６－エチルピリジン－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（５－シクロプロピル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（２－メチル－３－ブロモ－ピリド－４－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ，Ｎ－メチル（ピリジン－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；

Ｎ－（５－メチルピリジン－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（５－クロロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（１，３－ピリミド－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（１，３－ピラジン－４－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（５－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（ベンズイミダゾール－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［（５－カルボキシル）－ピリド－２－イル］－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［（４－カルボキシル）フェニル］－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［（４－カルボキシル－３－クロロ）フェニル］－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［２－クロロ（４－メトキシカルボニル）フェニル］－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（１，３－ピリミド－４－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［５－（エトキシカルボニル）－１，３－チアゾール－２－イル］－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［４－（トリフルオロメチル）－５－（エトキシカルボニル）－１，３－チアゾール－２－イル］－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［４－ヒドロキシ－５－（エトキシカルボニル）－１，３－ピリミド－２－イル］－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（６－メチルピリジン－２－イル）－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［（４－カルボキサミド）フェニル］－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（２－メチル－ピリド－４－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（ピリジン－３－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（４，６－ジメチルピリジン－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（ベンズイミダゾール－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（６－メチルピリジン－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（６－シアノピリジン－３－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（５－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４

－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（５－クロロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［（５－カルボキシル）－ピリド－２－イル］－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［（５－シクロプロピル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル］－６，６－エチレン－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［４，６－ジメチル－ピリジン－２－イル］６，６－エチレン－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（ベンズイミダゾール－２－イル）－６，６－エチレン－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［５－シアノ－ピリジン－２－イル］６，６－エチレン－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（１，３－ピリミド－４－イル）－６，６－エチレン－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［３－メチル－ピリジン－２－イル］６，６－エチレン－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［（５－カルボキサミド）ピリド２－１］－６，６－エチレン－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（イソキノリン－３－イル）－６，６－エチレン－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］－６，６－エチレン－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（４－アザベンズイミダゾール－２－イル）－６，６－エチレン－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；から選択される請求項１に記載の化合物、及び医薬適合性のこれらの塩及び立体異性体。

【請求項１７】
筋緊張低下、骨粗鬆症、骨減少症、糖質コルチコイド誘発性骨粗鬆症、歯周病、骨折、骨再建手術後の骨の損傷、サルコペニア、脆弱、老化皮膚、男性性腺機能低下症、女性における閉経後の症状、アテローム性動脈硬化症、高コレステロール血症、高脂血症、肥満、再生不良性貧血、造血性障害、関節炎状態及び関節修復、ＨＩＶ萎縮、前立腺癌、癌悪液質、筋ジストロフィー、アルツハイマー病、認知低下、性機能不全、睡眠時無呼吸、良性前立腺肥大、うつ病、早発閉経並びに自己免疫疾患から選択される状態の治療又は予防を必要とする哺乳動物での前記状態の治療又は予防のための医薬品の調製における、請求項１から請求項１６の何れか１項に記載の化合物又は医薬適合性のこれらの塩もしくは立体異性体の使用。

【請求項１８】
前記症状が、骨粗鬆症である、請求項１７の使用。

【請求項１９】
請求項１から請求項１６の何れか１項に記載の化合物又はこれらの塩もしくは立体異性体と、医薬適合性の担体と、を含有する、医薬組成物。

【請求項２０】
エストロゲン又はエストロゲン誘導体（単独で、又はプロゲスチンもしくはプロゲスチン誘導体と組み合わせて。）、ビスホスホネート、抗エストロゲン又は選択的エストロゲン受容体モジュレーター、αｖβ３インテグリン受容体アンタゴニスト、カテプシンＫ阻害剤、ｎＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤、破骨細胞液胞型ＡＴＰａｓｅ阻害剤、破骨

細胞受容体に結合するＶＥＧＦのアンタゴニスト、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体γの活性化因子、カルシトニン、カルシウム受容体アンタゴニスト、副甲状腺ホルモン又はそれらの類似体、成長ホルモン分泌促進物質、ヒト成長ホルモン、インスリン様増殖因子、ｐ３８プロテインキナーゼ阻害剤、骨形成タンパク質、ＢＭＰ拮抗作用の阻害剤、プロスタグランジン誘導体、ビタミンＤ又はビタミンＤ誘導体、ビタミンＫ又はビタミンＫ誘導体、イプリフラボン、フッ化物塩、カルシウム補助食品及びオステオプロテグリンから選択される活性成分をさらに含有する、請求項１９に記載の組成物。

【請求項２１】

前記ビスホスホネートがアレンドロネートである、請求項２１に記載の組成物。

【請求項２２】

請求項１から請求項１６の何れか１項に記載の化合物又はこれらの塩もしくは立体異性体と、医薬適合性の担体と、を混合することを含む、医薬組成物を調製するための方法。

【請求項２３】

前記関節炎状態が、関節リウマチ及び変形性関節炎から選択される、請求項１７に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、１７－β－アセトアミド－４－アザステロイド誘導体、それらの合成及びアンドロゲン受容体モジュレーターとしてのそれらの使用に関する。より具体的には、本発明の化合物は、組織選択的アンドロゲン受容体モジュレーター（ＳＡＲＭ）であり、そのために、骨粗鬆症、歯周病、骨折、脆弱及びサルコペニアなど、アンドロゲン欠乏により生じる状態又はアンドロゲン投与により緩和される状態の治療に有用である。さらに、本発明のＳＡＲＭは、うつ病、性機能不全及び認知低下など、テストステロン低下を伴う精神疾患を治療するために使用することができる。特異的組織におけるアンタゴニストであるＳＡＲＭはまた、良性前立腺肥大症及び睡眠時無呼吸など、アンドロゲンの調子又は活性が上昇することにより症候が引き起こされる状態においても有用である。

【背景技術】

【０００２】

アンドロゲン受容体（ＡＲ）はステロイド／甲状腺ホルモン核受容体のスーパーファミリーに属し、このスーパーファミリーの他のメンバーにはエストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、糖質コルチコイド受容体及び鉱質コルチコイド受容体が含まれる。ＡＲは身体の多くの組織で発現され、この受容体を介して、テストステロン（Ｔ）及びジヒドロテストステロン（ＤＨＴ）などのアンドロゲンの生理学的影響ならびに病態生理学的影響が媒介される。構造的には、ＡＲは３個の機能的ドメイン：リガンド結合ドメイン（ＬＢＤ）、ＤＮＡ結合ドメイン及びアミノ末端ドメインから構成される。ＡＲに結合し、かつ内在性ＡＲリガンドの影響を模倣する化合物はＡＲアゴニストと呼ばれ、それに対して内在性ＡＲリガンドの影響を阻害する化合物はＡＲアンタゴニストと呼ばれる。

【０００３】

アンドロゲンリガンドがＡＲに結合することでリガンド／受容体複合体が誘導され、この複合体は、細胞核への移行後に、核内に存在する標的遺伝子のプロモーター又はエンハンサー領域内の調節ＤＮＡ配列（アンドロゲン応答因子と呼ばれる。）に結合する。次に補因子と呼ばれる他のタンパク質が召集され、受容体に結合し、それにより遺伝子転写が導かれる。

【０００４】

アンドロゲン療法は、生殖障害及び原発性又は二次性男性性腺機能低下などの様々な男性疾患を治療するためのものである。さらに、多数の天然又は合成ＡＲアゴニストが、骨疾患、造血性障害、神経筋疾患、リウマチ性疾患、消耗性疾患などの筋骨格障害の治療ために、及び女性アンドロゲン欠乏症などのホルモン補充療法（ＨＲＴ）のために研究されている。さらに、フルタミド及びビカルタミドなどのＡＲアンタゴニストが前立腺癌の治

療に使用されている。従って、アンドロゲンの望ましい骨及び筋肉同化作用を生じさせるが、男性化及び高密度リポタンパク質コレステロール（ＨＤＬ）の抑制など、望ましくないアンドロゲン作用特性を伴わない、組織選択的な様式でＡＲの機能を活性化する（「作動させる」）ことができる利用可能な化合物を得ることができれば有用である。

【０００５】

閉経後骨粗鬆症における骨に対するアンドロゲンの有益な効果が、テストステロン及びエストロゲン併用投与を用いた最近の研究において明らかになった［Ｈｏｆｂａｕｅｒら、Ｅｕｒ．Ｊ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．１４０：２７１－２８６（１９９９）］。大規模な２年間にわたる二重盲験比較研究において、経口結合型エストロゲン（ＣＥＥ）及びメチルテストステロンの組合せが脊椎及び臀部における骨質量増加の促進において有効であり、一方、結合型エストロゲン治療は、単独で骨喪失を防いだことが明らかとなった［Ｊ．Ｒｅｐｒｏｄ．Ｍｅｄ．，４４：１０１２－１０２０（１９９９）］。

【０００６】

さらに、ＣＥＥ及びメチルテストステロンで治療した女性においてのぼせが減少することが明らかとなっているが、この治療を受けた女性の３０％において、にきび及び顔面の毛の顕著な増加（全ての現行アンドロゲン薬物療法の合併症）が起こった［Ｗａｔｔｓら、Ｏｂｓｔｅｔ．Ｇｙｎｅｃｏｌ．，８５：５２９－５３７（１９９５）］。ＣＥＥにメチルテストステロンを追加することにより、他の研究で見られるように、ＨＤＬレベルが低下することも分かった。このように、現行のアンドロゲン療法が男性化の可能性を有し、脂質の状態に影響を与える、ということが、組織選択的アンドロゲン受容体アゴニストを開発することに対する論理的根拠となっている。

【０００７】

アンドロゲンは、男性の骨代謝において重要な役割を果たす［Ａｎｄｅｒｓｏｎら，“Ａｎｄｒｏｇｅｎ ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔａｔｉｏｎ ｉｎ ｅｕｇｏｎａｄａｌ ｍｅｎ ｗｉｔｈ ｏｓｔｅｏｐｏｒｏｓｉｓ－ｅｆｆｅｃｔｓ ｏｆ ｓｉｘ ｍｏｎｔｈｓ ｏｆ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｎ ｂｏｎｅ ｍｉｎｅｒａｌ ｄｅｎｓｉｔｙ ａｎｄ ｃａｒｄｉｏｖａｓｃｕｌａｒ ｒｉｓｋ ｆａｃｔｏｒｓ，”Ｂｏｎｅ，１８：１７１－１７７（１９９６）］。骨粗鬆症の性腺正常男性においても、テストステロン療法に対する治療反応から、アンドロゲンが重要な骨同化作用を発揮するということが明らかとなった。平均腰部ＢＭＤは、筋肉内投与したテストステロンエステル２５０ｍｇに反応して、５ヶ月から６ヶ月で、０．７９９ｇ／ｃｍ^{2}から０．８３９ｇ／ｃｍ^{2}に増加した。このように、ＳＡＲＭは、男性での骨粗鬆症を治療するために使用することができる。

【０００８】

アンドロゲン抑制療法（ＡＤＴ）を受けているステージＤの前立腺癌（転移性）の男性において、アンドロゲン欠乏が起こる。内分泌性睾丸摘除は、長時間作用性ＧｎＲＨアゴニストにより達成され、一方、アンドロゲン受容体遮断は、ＡＲアンタゴニストを用いて実行される。ホルモン抑制に反応して、これらの男性において、のぼせ、顕著な骨喪失、脱力感及び疲労が現れた。ステージＤの前立腺癌の男性の予備試験において、１年を超えて長期にわたりＡＤＴを受けた男性の場合は、ＡＤＴを受けていない患者よりも、骨減少症（５０％対３８％）及び骨粗鬆症（３８％対２５％）が起こることが多かった［Ｗｅｉら，Ｕｒｏｌｏｇｙ，５４：６０７－６１１（１９９９）］。腰椎ＢＭＤは、ＡＤＴを受けた男性の方が有意に低かった。このように、骨及び筋肉において拮抗作用がない、前立腺に組織選択的であるＡＲアンタゴニストは、単独で、又は従来のＡＤＴに対する補助剤として、前立腺癌の治療に有用な薬剤であり得る［Ａ．Ｓｔｏｃｈら、Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎ．Ｍｅｔａｂ．，８６：２７８７－２７９１（２００１）も参照のこと。］。

【０００９】

組織選択的ＡＲアンタゴニストは、閉経後の女性における多嚢胞性卵巣症候群も治療することができる。Ｃ．Ａ．Ｅａｇｌｅｓｏｎら、“Ｐｏｌｙｃｙｓｔｉｃ ｏｖａｒｉａ

n syndrome：evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin－releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone，”J．Clin．Endocrinol．Metab．，85：4047－4052（2000）を参照のこと。

【0010】

アンドロゲンが腎臓肥大及びエリスロポイエチン（ＥＰＯ）産生を刺激するので、ＳＡＲＭはある種の造血性障害をも治療することができる。組換えヒトＥＰＯが導入される前は、慢性腎不全により生じる貧血を治療するためにアンドロゲンを利用していた。加えて、アンドロゲンは、重症でない再生不良性貧血及び骨髄異形成症候群に罹患している貧血患者において血清ＥＰＯレベルを増加させる。貧血の治療には、ＳＡＲＭによってもたらすことができるような選択的作用が必要である。

【0011】

ＳＡＲＭはまた、肥満治療に対する補助剤としての臨床価値も有しうる。体脂肪を低下させるためのこのアプローチは、アンドロゲン投与が、肥満患者において皮下脂肪及び内臓脂肪を減少させたという、公表されている観察結果［Ｊ．Ｃ．Ｌｏｖｅｊｏｙら、“Ｏｒａｌ ａｎａｂｏｌｉｃ ｓｔｅｒｏｉｄ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ，ｂｕｔ ｎｏｔ ｐａｒｅｎｔｅｒａｌ ａｎｄｒｏｇｅｎ ｔｒｅａｔｅｎｔ，ｄｅｃｒｅａｓｅ ａｂｄｏｍｉｎａｌ ｆａｔ ｉｎ ｏｂｅｓｅ，ｏｌｄｅｒ ｍｅｎ，”Ｉｎｔ．Ｊ．Ｏｂｅｓｉｔｙ，１９：６１４－６２４（１９９５）］、［Ｊ．Ｃ．Ｌｏｖｅｊｏｙら，“Ｅｘｏｇｅｎｏｕｓ Ａｎｄｒｏｇｅｎｓ Ｉｎｆｌｕｅｎｃｅ Ｂｏｄｙ Ｃｏｍｐｏｓｉｔｉｏｎ ａｎｄ Ｒｅｇｉｏｎａｌ Ｂｏｄｙ Ｆａｔ Ｄｉｓｔｒｉｂｕｔｉｏｎ ｉｎ Ｏｂｅｓｅ Ｐｏｓｔｍｅｎｏｐａｕｓａｌ Ｗｏｍｅｎ－Ａ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｃｅｎｔｅｒ Ｓｔｕｄｙ，”Ｊ．Ｃｌｉｍ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．Ｍｅｒａｂ．８１：２１９８－２２０３（１９９６）］により裏付けられている。従って、望ましくないアンドロゲンの影響がないＳＡＲＭは、肥満の治療に有益であり得る。

【0012】

アンドロゲン受容体アゴニストはまた、アルツハイマー病（ＡＤ）などの神経変性疾患に対しても治療価値を有し得る。アンドロゲン受容体を介したアンドロゲンの神経保護誘導能が、Ｊ．Ｈａｍｍｏｎｄら、“Ｔｅｓｔｏｓｔｅｒｏｎｅ－ｍｅｄｉａｔｅｄ ｎｅｕｒｏｐｒｏｔｅｃｔｉｏｎ ｔｈｒｏｕｇｈ ｔｈｅ ａｎｄｒｏｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｉｎ ｈｕｍａｎ ｐｒｉｍａｒｙ ｎｅｕｒｏｎｓ，”Ｊ．Ｎｅｕｒｏｃｈｅｍ．，７７：１３１９－１３２６（２００１）により報告された。Ｇｏｕｒａｓらは、テストステロンがアルツハイマーのβ－アミロイドペプチドの分泌を低下させ、従って、ＡＤの治療に使用できることを報告した［Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．，９７：１２０２－１２０５（２０００）］。ＡＤの進行に関わるタンパク質の過剰リン酸化を阻害することを介したメカニズムもまた述べられている［Ｓ．Ｐａｐａｓｏｚｏｍｅｎｏｓ，“Ｔｅｓｔｏｓｔｅｒｏｎｅ ｐｒｅｖｅｎｔｓ ｔｈｅ ｈｅａｔ ｓｈｏｃｋ－ｉｎｄｕｃｅｄ ｏｖｅｒ ａｃｔｉｖａｔｉｏｎ ｏｆ ｇｌｙｃｏｇｅｎ ｓｙｎｔｈａｓｅ ｋｉｎａｓｅ－３β ｂｕｔ ｎｏｔ ｏｆ ｃｙｃｌｉｎ－ｄｅｐｅｎｄｅｎｔ ｋｉｎａｓｅ ５ ａｎｄ ｃ－Ｊｕｎ NH_2－ｔｅｒｍｉｎａｌ ｋｉｎａｓｅ ａｎｄ ｃｏｎｃｏｍｉｔａｎｔｌｙ ａｂｏｌｉｓｈｅｓ ｈｙｐｅｒｐｈｏｓｐｈｏｒｙｌａｔｉｏｎ ｏｆ τ：Ｉｍｐｌｉｃａｔｉｏｎ ｆｏｒ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ，”Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．，９９：１１４０－１１４５（２００２）］。

【0013】

アンドロゲン受容体アゴニストはまた、筋緊張及び筋肉強度においても有益な効果を有し得る。最近の研究により、「健康な性腺機能低下男性における生理的なアンドロゲン補

充は、無脂肪重量、筋肉サイズ及び随意最大筋力の顕著な増加と関連する（ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｉｃ ａｎｄｒｏｇｅｎ ｒｅｐｌａｃｅｍｅｎｔ ｉｎ ｈｅａｌｔｈｙ，ｈｙｐｏｇｏｎａｄａｌ ｍｅｎ ｉｓ ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ｗｉｔｈ ｓｉｇｎｉｆｉｃａｎｔ ｇａｉｎｓ ｉｎ ｆａｔ－ｆｒｅｅ ｍａｓｓ，ｍｕｓｃｌｅ ｓｉｚｅ ａｎｄ ｍａｘｉｍａｌ ｖｏｌｕｎｔａｒｙ ｓｔｒｅｎｇｔｈ．）。」［Ｓ．Ｂｈａｓｉｎら、Ｊ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎ．，１７０：２７－３８（２００１）］ことが明らかになっている。

【００１４】

アンドロゲン受容体モジュレーターは、男女両方での性衝動低下の治療において有用であり得る。男性におけるアンドロゲン欠乏は、性衝動低下と関連する。Ｓ．Ｈｏｗｅｌｌら、Ｂｒ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ，８２：１５８－１６１。アンドロゲンが低レベルであることは、後期生殖年齢の多くの女性において性的関心が低下することの一因となっている。Ｓ．Ｄａｖｉｓ，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．Ｍｅｔａｂ．８４：１８８６－１８９１（１９９９）。ある研究において、循環遊離テストステロンが性欲と正の相関があった。Ｉｄ。別の研究において、原発性又は二次性副腎不全の女性に、生理的ＤＨＥＡ補充（５０ｍｇ／日）を行った。プラセボ摂取女性と比較して、ＤＨＥＡ投与女性では、性的想像、関心及び満足感の頻度の増加が示された。Ｗ．Ａｒｌｔら、Ｎ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４１：１０１３－１０２０（１９９９）、また、Ｋ．Ｍｉｌｌｅｒ，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．Ｍｅｔａｂ．，８６：２３９５－２４０１（２００１）も参照のこと。

【００１５】

さらに、アンドロゲン受容体モジュレーターはまた、認知機能障害の治療にも有用であり得る。最近の研究において、高用量の経口エストロゲンを単独で、又は高用量の経口メチルテストステロンと併用して、閉経後女性に４ヶ月間投与した。４ヶ月間のホルモン療法の前後に認知テストを行った。この研究から、エストロゲン（１．２５ｍｇ）及びメチルテストステロン（２．５０ｍｇ）を併用投与した女性は、Ｂｕｉｌｄｉｎｇ Ｍｅｍｏｒｙの課題において安定したレベルの成績を維持したが、エストロゲン（１．２５ｍｇ）のみを投与した女性は、成績が低下したことが分かった。Ａ．Ｗｉｓｎｉｅｗｓｋｉ，Ｈｏｒｍ．Ｒｅｓ．５８：１５０－１５５（２００２）。

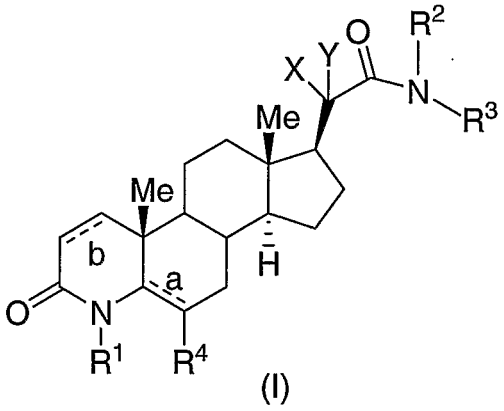
【発明の開示】

【００１６】

本発明は、構造式Ｉ：

【００１７】

【化２】



(I)

の化合物又は医薬適合性のこれらの塩もしくは立体異性体、それらの使用及び医薬組成物に関する。

【００１８】

これらの化合物は、アンドロゲン受容体アゴニストとして有効であり、特に、ＳＡＲＭとして有効である。従って、これらは、アンドロゲン欠乏により生じる状態又はアンドロ

ゲン投与により改善することができる状態の治療に有用である。

【００１９】

本発明はまた、本発明の化合物と医薬適合性の担体とを含有する医薬組成物に関する。

【００２０】

本発明において、発明者らは、（ｉ）Ｎ－Ｃ相互作用、（ｉｉ）転写抑制及び（ｉｉｉ）転写活性化など、ＡＲのリガンド介在活性化を表す一連のインビトロ細胞アッセイを使用して、ＳＡＲＭとして機能する化合物を同定した。上記で挙げた方法により同定した本発明におけるＳＡＲＭ化合物は、インビボでの組織選択的ＡＲアゴニズム、つまり、骨におけるアゴニズム（骨粗鬆症のげっ歯類モデルにおける骨形成の刺激）及び前立腺における拮抗作用（去勢げっ歯類における前立腺増大に対する最小効果及びＡＲアゴニストにより誘導される前立腺増大に対する拮抗作用）を示した。

【００２１】

ＳＡＲＭとして同定された本発明の化合物は、アンドロゲン投与により緩和することができる、アンドロゲン欠乏により生じる疾病又は状態を治療するために有用である。このような化合物は、単剤療法としての、又はビスホスホネート、エストロゲン、ＳＥＲＭ、カテプシンＫ阻害剤、αｖβ３インテグリン受容体アンタゴニスト、カルシトニン及びプロトンポンプ阻害剤など、骨再吸収阻害剤との併用療法における、女性及び男性での骨粗鬆症の治療に理想的である。これらはまた、副甲状腺ホルモン又はそれらの類似体など、骨形成を刺激する薬剤とともに使用することができる。本発明のＳＡＲＭ化合物はまた、前立腺癌及び良性前立腺肥大（ＢＰＨ）など、前立腺疾患の治療のために使用することができる。さらに、本発明の化合物は、皮膚に対する影響（にきび及び顔面の発毛）を最小限に抑え、多毛の治療に有用であり得る。さらに、本発明の化合物は、筋成長を刺激することができ、サルコペニア及び脆弱の治療に有用であり得る。これらは、肥満の治療において内臓脂肪を減少させるために使用することができる。さらに、本発明の化合物は、中枢神経系においてアンドロゲンアゴニズムを示すことができ、血管運動症状（のぼせ）の治療及びエネルギー及び性衝動の向上に有用であり得る。これらは、アルツハイマー病の治療に使用することができる。

【００２２】

本発明の化合物はまた、単独で、又はこれらの化合物が骨回復能を有するので、ＧｎＲＨアゴニスト／アンタゴニスト治療の補助治療として前立腺癌の治療において使用することができ、又は、これらの化合物が前立腺においてアンドロゲンを中和し、且つ骨減少を最小限に抑える能力を有するので、抗アンドロゲンによる治療に対する代替療法として使用することができる。さらに、本発明の化合物は、膵臓癌の治療において骨を回復させることができるため、抗アンドロゲン治療の補助剤として、又はその抗アンドロゲン特性のために単剤療法として使用することができ、従来の抗アンドロゲンを凌ぐ骨保持性という長所を有する。さらに、本発明の化合物は、赤血球及び血小板などの血液細胞数を増加させることができ、再生不良性貧血などの造血疾患の治療に有用であり得る。このように、上記で挙げたこれらの組織選択性アンドロゲン受容体アゴニズムを考慮すると、本発明の化合物は、性機能低下症（アンドロゲン欠乏）の男性におけるホルモン補充療法に理想的である。

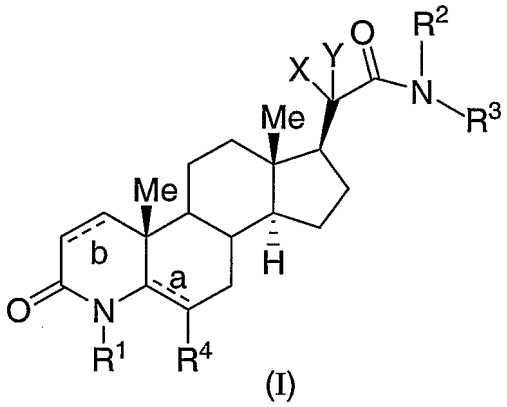
【発明を実施するための最良の形態】

【００２３】

本発明は、アンドロゲン受容体モジュレーターとして、特に選択的アンドロゲン受容体モジュレーター（ＳＡＲＭ）として有用である化合物に関する。本発明の化合物は、構造式Ｉ：

【００２４】

【化３】



(I)

【００２５】

医薬適合性のその塩又は立体異性体（式中、

ｎは０、１又は２であり；

ａ及びｂは、二重結合及び単結合からそれぞれ独立に選択され；

Ｘ及びＹは、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-4}アルコキシ、ヒドロキシメチル及びC_{1-3}アルキル（該アルコキシ及びアルキルは、１個から７個のフッ素原子でそれぞれ場合によっては置換されている。）からそれぞれ独立に選択されるか、又は、

Ｘ及びＹは、これらが結合する炭素原子と一緒に、場合によってはC_{3-6}シクロアルキル基を形成することができ；

R^1は、水素、カルボニル（C_{1-3}アルキル）、ヒドロキシ、C_{1-4}アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシメチル、（C_{0-6}アルキル）$_2$アミノ及びC_{1-3}アルキル（該アルコキシ及びアルキルはそれぞれ１個から７個のフッ素原子で場合によっては置換されている。）から選択され；

R^4は、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、（CH_2）$_n$－フェニル及び（CH_2）$_n$－ナフチルから選択され；ここで、R^4は、シアノ、カルボキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、C_{1-4}アルコキシ及びC_{1-4}アルキルチオからそれぞれ独立に選択される１又は複数の置換基で場合によっては置換されているか；又は、

R^4は、これが結合する炭素原子と一緒に、カルボニル基又はシクロプロピル基を形成する（ただし、ａは単結合を表す。）か；又は

R^1及びR^4は、これらが結合する原子と一緒に、５員又は６員の環系（Ｏ、Ｓ及びＮC_{1-4}アルキルから選択されるさらなるヘテロ原子を場合によっては含有する。）を形成し；

R^2は、水素又はC_{1-4}アルキル（該C_{1-4}アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-4}アルコキシ及びC_{1-4}アルキルアミノから独立に選択される１又は複数の置換基で場合によっては置換されている。）であり；

R^3は、

（CH_2）$_n$－アリール（該アリールは、R^5から独立に選択される１又は複数の置換基で場合によっては置換されている。）、

（CH_2）$_n$－ヘテロアリール（該ヘテロアリールは、R^5から独立に選択される１又は複数の置換基で場合によっては置換されている。）；及び

C_{1-10}アルキル（該C_{1-10}アルキルは、R^6から独立に選択される１又は複数の置換基で場合によっては置換されている。）から選択されるか；又は、

R^2及びR^3は、これらが結合する窒素原子と一緒に、５員又は６員の飽和環（Ｎ、Ｏ及びＳから選択される０、１又は２個のヘテロ原子を有する、５員又は６員の芳香環系と縮合している。）を形成し；

ここで、（CH_2）$_n$におけるいずれかのメチレン（CH_2）炭素原子が、ハロゲン、

ヒドロキシ及びC_{1-4}アルキル（１又は複数のハロゲン部分で場合によっては置換されている。）から独立に選択される１又は複数の基で場合によっては置換されているか；又は、同一のメチレン（CH_2）基上にある場合、２個の置換基は、これらが結合する炭素原子と一緒になってシクロプロピル基を形成し；

R^5は、水素、ハロゲン、（カルボニル）$_{0-1}C_{1-10}$アルキル、（カルボニル）$_{0-1}C_{2-10}$アルケニル、（カルボニル）$_{0-1}C_{2-10}$アルキニル、C_{3-8}シクロアルキルC_{0-10}アルキル（カルボニル）$_{0-1}$、C_{3-8}ヘテロシクロアルキルC_{0-10}アルキル（カルボニル）$_{0-1}$、C_{1-4}アシルアミノC_{0-10}アルキル、C_{0-10}アルキルアミノC_{0-10}アルキル、C_{0-10}アルキルアミノC_{0-10}アルキルアミノカルボニル、ジ－（C_{1-10}アルキル）アミノC_{0-10}アルキル、アリールC_{0-10}アルキルアミノC_{0-10}アルキル、（アリールC_{0-10}アルキル）$_2$アミノC_{0-10}アルキル、C_{3-8}シクロアルキルC_{0-10}アルキルアミノC_{0-10}アルキル、C_{3-8}ヘテロシクリルC_{0-10}アルキルアミノC_{0-10}アルキル、（C_{3-8}シクロアルキルC_{0-10}アルキル）$_2$アミノC_{0-10}アルキル、（C_{3-8}ヘテロシクリルC_{0-10}アルキル）$_2$アミノC_{0-10}アルキル、C_{3-8}シクロアルキルC_{0-10}アルキルアミノカルボニルアミノ、（C_{1-10}アルキル）$_2$アミノカルボニルアミノ、（アリールC_{1-10}アルキル）$_{1-2}$アミノカルボニルアミノ、C_{0-10}アルキルアミノカルボニルアミノ、C_{3-8}ヘテロシクリルC_{0-10}アルキルアミノカルボニルアミノ、（C_{1-10}アルキル）$_2$アミノカルボニルC_{0-10}アルキル、（アリールC_{1-10}アルキル）$_{1-2}$アミノカルボニルC_{0-10}アルキル、C_{0-10}アルキルアミノカルボニルC_{0-10}アルキル、C_{3-8}シクロアルキルC_{0-10}アルキルアミノカルボニルC_{0-10}アルキル、C_{3-8}ヘテロシクリルC_{0-10}アルキルアミノカルボニルC_{0-10}アルキル、アリールC_{0-10}アルキルアミノカルボニルC_{0-10}アルキル、（C_{1-10}アルキル）$_2$アミノカルボニル、（アリールC_{1-10}アルキル）$_{1-2}$アミノカルボニル、C_{1-10}アルコキシ（カルボニル）$_{0-1}C_{0-10}$アルキル、C_{0-10}アルキルカルボニルアミノ（C_{0-10}アルキル）、C_{0-10}アルコキシカルボニルアミノ（C_{0-10}アルキル）、カルボキシC_{0-10}アルキルアミノ、カルボキシC_{0-10}アルキル、カルボキシC_{3-8}シクロアルキル、C_{1-10}アルコキシ、C_{1-10}アルキルオキシC_{0-10}アルキル、C_{0-10}アルキルカルボニルC_{0-10}アルコキシ、C_{1-10}アルキルカルボニルオキシ、C_{3-8}ヘテロシクリルC_{0-10}アルキルカルボニルオキシ、C_{3-8}シクロアルキルC_{0-10}アルキルカルボニルオキシ、アリールC_{0-10}アルキルカルボニルオキシ、C_{1-10}アルキルカルボニルオキシアミノ、C_{3-8}ヘテロシクリルC_{0-10}アルキルカルボニルオキシアミノ、C_{3-8}シクロアルキルC_{0-10}アルキルカルボニルオキシアミノ、アリールC_{0-10}アルキルカルボニルオキシアミノ、（C_{1-10}アルキル）$_2$アミノカルボニルオキシ、（アリールC_{0-10}アルキル）$_{1-2}$アミノカルボニルオキシ、（C_{3-8}ヘテロシクリルC_{0-10}アルキル）$_{1-2}$アミノカルボニルオキシ、（C_{3-8}シクロアルキルC_{0-10}アルキル）$_{1-2}$アミノカルボニルオキシ、ヒドロキシ（カルボニル）$_{0-1}C_{0-10}$アルキル、ヒドロキシカルボニルC_{0-10}アルコキシ、ヒドロキシカルボニルC_{0-10}アルキルオキシ、C_{1-10}アルキルチオ、C_{1-10}アルキルスルフィニル、アリールC_{0-10}アルキルスルフィニル、C_{3-8}ヘテロシクリルC_{0-10}アルキルスルフィニル、C_{3-8}シクロアルキルC_{0-10}アルキルスルフィニル、C_{1-10}アルキルスルホニル、アリールC_{0-10}アルキルスルホニル、C_{3-8}ヘテロシクリルC_{0-10}アルキルスルホニル、C_{3-8}シクロアルキルC_{0-10}アルキルスルホニル、C_{1-10}アルキルスルホニルアミノ、アリールC_{1-10}アルキルスルホニルアミノ、C_{3-8}ヘテロシクリルC_{1-10}アルキルスルホニルアミノ、C_{3-8}シクロアルキルC_{1-10}アルキルスルホニルアミノ、シアノ、ニトロ、ペルフルオロC_{1-6}アルキル及びペルフルオロC_{1-6}アルコキシから選択され；

ここで、R_5は、ＯＨ、（C_{1-6}）アルコキシ、ハロゲン、CO_2H、ＣＮ、Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、NO_2、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、－

O_b（C_{1-10}）ペルフルオロアルキル及びNH_2から選択される１又は複数の基で場合によっては置換されており；

R^6は、ハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-4}アルコキシ、$CONH_2$及びC_{1-4}アルキルアミノである（ここで、R^6は、OH、（C_{1-6}）アルコキシ、ハロゲン、CO_2H、CN、O（C＝O）C_1－C_6アルキル、NO_2、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、－O_b（C_{1-10}）ペルフルオロアルキル、NH_2及び－O_b（C_{1-10}）アルキル（１又は複数のハロゲン部分で場合によっては置換されている。）から選択される１又は複数の基で場合によっては置換されている。）。）により説明される。

【００２６】

本発明の化合物の実例であるが非限定的な例は、次のものである：

Ｎ－［３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；

Ｎ－（５－シアノピリド－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；

Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；

Ｎ－［３－シアノ－ピリジン－２－イル］－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；

Ｎ－（３－メチル－ベンズイミダゾール－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；

Ｎ－（５－ニトロ－ベンズイミダゾール－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；

Ｎ－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；

Ｎ－（４－クロロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；

Ｎ－（６－メチル－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；

Ｎ－（６－メトキシ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；

Ｎ－（５，６－ジメチル－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；

Ｎ－（４－メチル－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；

Ｎ－（５－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；

Ｎ－（５－シクロプロピル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；

Ｎ－（２－メチル－３－ブロモ－ピリド－４－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；

Ｎ，Ｎ－メチル（ピリジン－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；

Ｎ－（５－メチルピリジン－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；

Ｎ－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；

Ｎ－（５－クロロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；

Ｎ－（１，３－ピリミド－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（１，３－ピラジン－４－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（ベンズイミダゾール－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（２－メチル－ピリド－４－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（ピリジン－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（ピリジン－３－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（ピリジン－４－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［（３－カルボキサミド）－ピリジン－６－イル］－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（６－シアノピリジン－３－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（６－メチルピリジン－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（６－アミノピリジン－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［（６－トリフルオロメチル）－ピリド－３－イル］－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（６－エチルピリジン－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（６－フルオロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（２－エチルピリジン－４－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（２－エチルピリジン－４－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（２－メチル－ピリド－４－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（ピリジン－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（ピリジン－３－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（ピリジン－４－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（６－シアノピリジン－３－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（６－メチルピリジン－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（６－アミノピリジン－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［（６－トリフルオロメチル）－ピリド－３－イル］－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（２－クロロ－ピリド－４－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；

Ｎ－（５－フルオロ－ピリド－３－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（６－エチルピリジン－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（５－シクロプロピル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（２－メチル－３－ブロモ－ピリド－４－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ，Ｎ－メチル（ピリジン－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（５－メチルピリジン－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（５－クロロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（１，３－ピリミド－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（１，３－ピラジン－４－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（５－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（ベンズイミダゾール－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［（５－カルボキシル）－ピリド－２－イル］－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［（４－カルボキシル）フェニル］－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［（４－カルボキシル－３－クロロ）フェニル］－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［２－クロロ（４－メトキシカルボニル）フェニル］－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（１，３－ピリミド－４－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［５－（エトキシカルボニル）－１，３－チアゾール－２－イル］－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［４－（トリフルオロメチル）－５－（エトキシカルボニル）－１，３－チアゾール－２－イル］－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［４－ヒドロキシ－５－（エトキシカルボニル）－１，３－ピリミド－２－イル］－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（６－メチルピリジン－２－イル）－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［（４－カルボキサミド）フェニル］－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（２－メチル－ピリド－４－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；

Ｎ－（ピリジン－３－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（４，６－ジメチルピリジン－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（ベンズイミダゾール－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（６－メチルピリジン－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（６－シアノピリジン－３－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（５－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（５－クロロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［（５－カルボキシル）－ピリド－２－イル］－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［（５－シクロプロピル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル］－６，６－エチレン－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［４，６－ジメチル－ピリジン－２－イル］６，６－エチレン－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（ベンズイミダゾール－２－イル）－６，６－エチレン－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［５－シアノ－ピリジン－２－イル］６，６－エチレン－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（１，３－ピリミド－４－イル）－６，６－エチレン－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［３－メチル－ピリジン－２－イル］６，６－エチレン－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［（５－カルボキサミド）ピリド２－ｌ］－６，６－エチレン－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（イソキノリン－３－イル）－６，６－エチレン－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－１７β－アセトアミド；
Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］－６，６－エチレン－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（４－アザベンズイミダゾール－２－イル）－６，６－エチレン－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－１７β－アセトアミド；
Ｎ－（１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド；及び医薬適合性のこれらの塩及び立体異性体。

【００２７】

本発明の化合物は、不斉中心、キラル軸及びキラル面を有し得（Ｅ．Ｌ．Ｅｌｉｅｌ及びＳ．Ｈ．Ｗｉｌｅｎ，Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｃａｒｂｏｎ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９４，１１１９－１１９０に記載されているように。）、光学異性体を含む全ての可能な異性体ならびにこれらの異性体の混合物を伴う、ラセミ化合物、ラセミ混合物及び個々のジアステレオマーとして生じ得、このような立体異性体が全て本発明に包含される。

【００２８】

さらに、本明細書中に記載の化合物は、互変異性体として存在し得、１個のみの互変異

性形態が示されている場合でも、両互変異性体形態が本発明の範囲に包含されるものとする。例えば、下記の化合物Ａに対するあらゆる主張は、互変異性構造Ｂ（逆もまた真である。）ならびにそれらの混合物を含むと理解されたい。

【００２９】

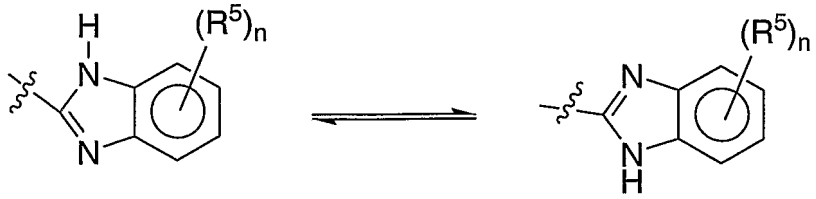
【化４】



という用語は、本発明の４－アザステロイド誘導体の残部を表す。

【００３０】

【化５】



A　　B

【００３１】

「アルキル」という用語は、全炭素原子数が１から１０又はこの範囲内のいずれかの数である直鎖又は分枝鎖アルカン（すなわち、メチル、エチル、１－プロピル、２－プロピル、ｎ－ブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチルなど）を意味するものとする。「C_0アルキル」という用語（「C_{0-8}アルキルアリール」におけるように）は、アルキル基の不在を指すものとする。

【００３２】

「アルケニル」という用語は、全炭素原子数が２から１０又はこの範囲内のいずれかの数である直鎖又は分枝鎖アルケンを意味するものとする。

【００３３】

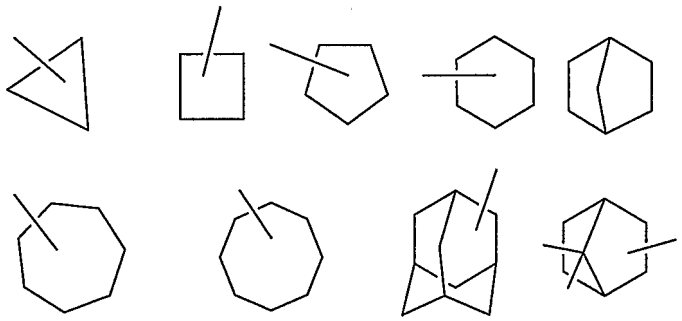
「アルキニル」という用語は、２個から１０個の炭素原子及び少なくとも１個の炭素－炭素三重結合を含有する、直鎖、分枝鎖又は環状の炭化水素基を意味する。３個以下の炭素－炭素三重結合が存在し得る。このように、「C_2－C_6アルキニル」は、２個から６個の炭素原子を有するアルキニル基を意味する。アルキニル基には、エチニル、プロピニル、ブチニル、３－メチルブチニルなどが含まれる。アルキニル基の直鎖、分枝鎖又は環状部分は、三重結合を含有し得、置換アルキニル基が指定されている場合は、置換され得る。

【００３４】

本明細書中で使用する場合、「シクロアルキル」は、指定された数の炭素原子を有し、架橋されているか、もしくは架橋されていない、又は構造的に制約されているか、もしくは制約されていない、非芳香族環状炭化水素基を含むものとする。このようなシクロアルキルの例には、これらに限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロヘプチル、テトラヒドロ－ナフタレン、メチレンシクロヘキシルなどが含まれる。本明細書中で使用する場合、「C_3－C_{10}シクロアルキル」の例には、これらに限定されないが、

【００３５】

【化６】



が含まれ得る。

【００３６】

「アルコキシ」は、酸素橋を介して結合する指定された数の炭素原子の環状又は非環状アルキル基のいずれかを意味する。従って、「アルコキシ」は、上記の、アルキル及びシクロアルキルの定義を包含する。

【００３７】

「ペルフルオロアルキル」は、それらの対応する水素がフッ素原子により全て置換されている、１０個以下の炭素原子のアルキル鎖を意味する。

【００３８】

本明細書中で使用する場合、「アリール」は、少なくとも１個の環が芳香族環である、各環中に７個以下の原子を有する、あらゆる安定な単環式又は二環式炭素環を意味するものとする。このようなアリール要素の例には、これらに限定されないが、フェニル、ナフチル、テトラヒドロ－ナフチル、インダニル又はビフェニルが含まれる。該アリール置換基が二環式環であり、１個の環が非芳香族環である場合、結合は芳香族環を介すると理解されたい。

【００３９】

本明細書中で使用する場合、ヘテロアリールという用語は、少なくとも１個の環が芳香族環であり、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１個から４個のヘテロ原子を含有する、各環中に７個以下の原子を有する、あらゆる安定な単環式又は二環式炭素環を意味する。この定義の範囲内のヘテロアリール基には、これらに限定されないが、アザベンズイミダゾール、アクリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジヒドロフラニル、１，３－ベンゾジオキソリル、２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシニル、インドリル、キノリル、キノキサリニル、イソキノリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、テトラヒドロキノリニル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、イミジゾピリジニル、テトラゾリル及びインダニルが含まれる。下記の複素環の定義のように、「ヘテロアリール」はまた、あらゆる窒素含有ヘテロアリールのＮ－オキシド誘導体を含むと理解されたい。ヘテロアリール置換基が二環式環であり１個の環が非芳香族環であるか、又はヘテロ原子を含まない場合、結合は、それぞれ、芳香族環を介するか、又はヘテロ原子含有環を介すると理解されたい。

【００４０】

「アルキル」もしくは「アリール」という用語又はその接頭辞語源のいずれかが置換基の名前に現れる（例えば、アリールC_{0-8}アルキル）場合は常に、「アルキル」及び「アリール」について上記で示したそれらの制限を含むと解釈するものとする。炭素原子の指定数（例えば、C_{0-8}）は、アルキルもしくは環状アルキル部分における炭素原子数、又はアルキルがその接頭辞語源として現れる、より大きな置換基のアルキル部分に対する炭素原子数を独立に指す。

【００４１】
当業者により理解されるように、「ハロ」又は「ハロゲン」は、本明細書中で使用する場合、クロロ、フルオロ、ブロモ及びヨードを含むものとする。
【００４２】
「複素環」又は「ヘテロシクリル」という用語は、本明細書中で使用する場合、Ｏ、Ｎ及びＳからなる群から選択される１個から４個のヘテロ原子を含有する、５員から１０員の芳香族又は非芳香族複素環を意味するものとし、二環式基を含む。従って、「ヘテロシクリル」には、上述のヘテロアリールならびにそれらのジヒドロ及びテトラヒドロ類似体が含まれる。「ヘテロシクリル」のさらなる例には、次のものに限定されないが、アザベンズイミダゾール、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンズオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ナフトピリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、オキサゾリン、イソキサゾリン、オキセタニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、テトラヒドロピラニル、テトラゾリル、テトラゾロピリジル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、アジリジニル、１，４－ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンズオキサリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトラヒドロフラニル及びテトラヒドロチエニルならびにそれらのＮ－オキシドが含まれる。ヘテロシクリル置換基の結合は、炭素原子を介して、又はヘテロ原子を介して起こり得る。
【００４３】
「アリールアルキル」及び「アルキルアリール」という用語は、アルキルが上記で定義したようなものであるアルキル部分を含み、またアリールが上記で定義したようなものであるアリール部分を含む。アリールアルキルの例には、これらに限定されないが、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、ナフチルメチル及びナフチルエチルが含まれる。アルキルアリールの例には、これらに限定されないが、トルエン、エチルベンゼン、プロピルベンゼン、メチルピリジン、エチルピリジン、プロピルピリジン及びブチルピリジンが含まれる。
【００４４】
「オキシ」という用語は、酸素（Ｏ）原子を意味する。「チオ」という用語は、イオウ（Ｓ）原子を意味する。「オキソ」という用語は、「＝Ｏ」を意味する。「カルボニル」という用語は、「Ｃ＝Ｏ」を意味する。
【００４５】
「置換された」という用語は、指定された置換基による複数度の置換を含むと見なされる。複数の置換基部分が開示又は主張されている場合、置換される化合物は、１又は複数の開示又は主張される置換基部分によって、単独で又は複数で、独立に置換され得る。独立に置換されている、とは、（２個以上の）置換基が同一であっても異なっていてもよいことを意味する。
【００４６】
いかなる可変要素（例えば、R^5、R^6など）がいかなる置換基中において又は式Ｉにおいて複数回現れる場合も、各々の出現におけるその定義は、各出現時ごとに独立である

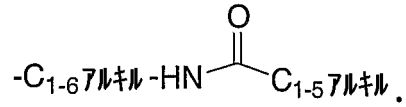
。また、置換基／又は可変要素の組合せは、そのような組合せが安定な化合物を生じる場合にのみ許容される。

【００４７】

本開示を通じて用いた標準命名法では、指定側鎖の末端部分を最初に記載し、次いで、隣接する官能基を結合点に向かって続ける。例えば、C_{1-5}アルキルカルボニルアミノC_{1-6}アルキル置換基は以下に相当する。

【００４８】

【化７】



【００４９】

本発明の化合物の選択において、種々の置換基、すなわち、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5などが、化学構造連結性の周知の原則に準拠して選択されるべきであるということを、当業者は理解するであろう。

【００５０】

置換基から環系に引かれる線は、指定した結合が、置換可能な環原子のいずれかに結合できることを示す。環系が多環式である場合、その結合は、隣接する環のみにおいて適切な炭素原子のいずれかに結合することを意図する。

【００５１】

本発明の化合物における置換基及び置換パターンは、化学的に安定であり、容易に入手可能な出発物質から本分野で公知の技術、ならびに下記の方法により容易に合成することができる化合物を与えるように、当業者により選択され得ると理解されたい。置換基が、それ自身、複数の基で置換されている場合、これらの複数の基は、結果として安定な構造が得られる限り、同じ炭素にあってもよいし、異なる炭素にあってもよいと理解されたい。「１又は複数の置換基により場合によっては置換されている」という句は、「少なくとも１個の置換基で場合によっては置換されている」という句と同等であると解釈されるべきであり、このような場合において、ある実施形態は、０から３個の置換基を有することとなろう。

【００５２】

本発明のある実施形態において、Ｘ及びＹは、水素、ハロゲン及びC_{1-3}アルキル（該アルキルは、１個から７個のフッ素原子で場合によっては置換されている。）からそれぞれ独立に選択される。本発明の別の実施形態において、Ｘ及びＹは、ヒドロキシ、C_{1-4}アルコキシ、ヒドロキシメチル及び水素（該アルコキシは、１個から７個のフッ素原子で場合によっては置換されている。）からそれぞれ独立に選択される。

【００５３】

本発明のさらに別の実施形態において、Ｘ及びＹは、これらが結合する炭素原子と一緒に、C_{3-6}シクロアルキル基（例えばシクロプロピル基又シクロペンチル基など）を場合によっては形成することができる。

【００５４】

本発明のある実施形態において、R^1は、水素、カルボニル（C_{1-3}アルキル）、ヒドロキシ、C_{1-4}アルコキシ及びC_{1-3}アルキル（該アルコキシ及びアルキルは、１個から７個のフッ素原子でそれぞれ場合によっては置換されている。）から選択される。本発明のある実施形態において、R^1は、水素、（C_{0-6}アルキル）$_2$アミノC_{0-6}アルキル及びC_{1-3}アルキル（該アルキルは、１個から７個のフッ素原子で場合によっては置換されている。）から選択される。本発明の別形において、R^1は、水素、CF_3及びC_{1-3}アルキルから選択される。別の別形において、R^1は、メチルである。

【００５５】

本発明のさらに別の実施形態において、R^4は、ハロゲン、C_{1-6}アルキル及び（C

H_2）$_n$－フェニルから選択され、ここでR^4は、シアノ、カルボキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、C_{1-4}アルコキシ及びC_{1-4}アルキルチオからそれぞれ独立に選択される１又は複数の置換基で場合によっては置換されている。本発明の別形において、R^4は、ハロゲン及びC_{1-6}アルキル（例えば、CH_3など）から選択される。

【００５６】

本発明の別の実施形態において、R^4は、これが結合する炭素原子と一緒に、カルボニル基又はシクロプロピル基を形成する（ただしａは単結合を表す。）。本発明のさらに別の実施形態において、R^1及びR^4は、これらが結合する原子と一緒に、５員又は６員の環系（Ｏ、Ｓ及びＮC_{1-4}アルキルから選択されるさらなるヘテロ原子を場合によっては含有する。）を形成する。

【００５７】

本発明のある実施形態において、R^2は、水素である。本発明の別の実施形態において、R^2は、C_{1-4}アルキル（例えば、メチル又はエチルなど。）であり、該C_{1-4}アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-4}アルコキシ及びC_{1-4}アルキルアミノから独立に選択される１又は複数の置換基で場合によっては置換されている。

【００５８】

別の実施形態において、R^3は、（CH_2）$_n$－アリール（該アリールは、R^5から独立に選択される１又は複数の置換基で場合によっては置換されている。）及び（CH_2）$_n$－ヘテロアリール（該ヘテロアリールは、R^5から独立に選択される１又は複数の置換基で場合によっては置換されている。）から選択される。本発明の別の実施形態において、R^3は、C_{1-10}アルキル（該C_{1-10}アルキルは、R^6から独立に選択される１又は複数の置換基で場合によっては置換されている。）である。本発明のさらに別の実施形態において、R^2及びR^3は、これらが結合する窒素原子と一緒に、５員又は６員の飽和環（Ｎ、Ｏ及びＳから選択される０、１又は２個のヘテロ原子を有する、５員又は６員の芳香環系と縮合している。）を形成する。

【００５９】

本発明のある実施形態において、R^5は、水素、ハロゲン、（カルボニル）$_{0-1}$$C_{1-10}$アルキル、$C_{3-8}$シクロアルキル$C_{0-10}$アルキル（カルボニル）$_{0-1}$、$C_{3-8}$ヘテロシクロアルキル$C_{0-10}$アルキル（カルボニル）$_{0-1}$、$C_{0-10}$アルキルアミノ$C_{0-10}$アルキル、$C_{0-10}$アルキルアミノ$C_{0-10}$アルキルアミノカルボニル、アリール$C_{0-10}$アルキルアミノ$C_{0-10}$アルキル、$C_{3-8}$シクロアルキル$C_{0-10}$アルキルアミノ$C_{0-10}$アルキル、$C_{3-8}$ヘテロシクリル$C_{0-10}$アルキルアミノ$C_{0-10}$アルキル、$C_{3-8}$シクロアルキル$C_{0-10}$アルキルアミノカルボニルアミノ、$C_{0-10}$アルキルアミノカルボニルアミノ、$C_{3-8}$ヘテロシクリル$C_{0-10}$アルキルアミノカルボニルアミノ、$C_{0-10}$アルキルアミノカルボニル$C_{0-10}$アルキル、$C_{3-8}$シクロアルキル$C_{0-10}$アルキルアミノカルボニル$C_{0-10}$アルキル、$C_{3-8}$ヘテロシクリル$C_{0-10}$アルキルアミノカルボニル$C_{0-10}$アルキル、アリール$C_{0-10}$アルキルアミノカルボニル$C_{0-10}$アルキル、（$C_{1-10}$アルキル）$_2$アミノカルボニル、$C_{1-10}$アルコキシ（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{0-10}$アルキルカルボニルアミノ（$C_{0-10}$アルキル）、$C_{0-10}$アルコキシカルボニルアミノ（$C_{0-10}$アルキル）、カルボキシ$C_{0-10}$アルキルアミノ、カルボキシ$C_{0-10}$アルキル、カルボキシ$C_{3-8}$シクロアルキル、$C_{1-10}$アルコキシ、ヒドロキシ（カルボニル）$_{0-1}$$C_{0-10}$アルキル、$C_{0-10}$アルキルカルボニル$C_{0-10}$アルコキシ、ヒドロキシカルボニル$C_{0-10}$アルコキシ、ヒドロキシカルボニル$C_{0-10}$アルキルオキシ、シアノ、ニトロ、ペルフルオロ$C_{1-6}$アルキル及びペルフルオロ$C_{1-6}$アルコキシから選択され；ここで、$R^5$は、ＯＨ、（$C_{1-6}$）アルコキシ、ハロゲン、$CO_2H$、ＣＮ、Ｏ（Ｃ＝Ｏ）$C_1$－$C_6$アルキル、$NO_2$、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、－$O_b$（$C_{1-10}$）ペルフルオロアルキル及び$NH_2$から選択される１又は複数の基で場合によっては置換されている。

【００６０】

別の実施形態において、R^5は、水素、ハロゲン、（カルボニル）$_{0-1}C_{1-10}$アルキル、C_{3-8}シクロアルキルC_{0-10}アルキル（カルボニル）$_{0-1}$、C_{3-8}ヘテロシクロアルキルC_{0-10}アルキル（カルボニル）$_{0-1}$、C_{0-10}アルキルアミノC_{0-10}アルキル、C_{0-10}アルキルアミノC_{0-10}アルキルアミノカルボニル、アリールC_{0-10}アルキルアミノC_{0-10}アルキル、C_{3-8}シクロアルキルC_{0-10}アルキルアミノC_{0-10}アルキル、C_{3-8}ヘテロシクリルC_{0-10}アルキルアミノC_{0-10}アルキル、C_{3-8}シクロアルキルC_{0-10}アルキル、C_{0-10}アルキルアミノカルボニルアミノ、C_{3-8}ヘテロシクリルC_{0-10}アルキルアミノカルボニルアミノ、C_{0-10}アルキルアミノカルボニルC_{0-10}アルキル、C_{3-8}シクロアルキルC_{0-10}アルキルアミノカルボニルC_{0-10}アルキル、C_{3-8}ヘテロシクリルC_{0-10}アルキルアミノカルボニルC_{0-10}アルキル、（C_{1-10}アルキル）$_2$アミノカルボニル、C_{1-10}アルコキシ（カルボニル）$_{0-1}C_{0-10}$アルキル、C_{0-10}アルキルカルボニルアミノ（C_{0-10}アルキル）、C_{0-10}アルコキシカルボニルアミノ（C_{0-10}アルキル）、カルボキシC_{0-10}アルキルアミノ、カルボキシC_{0-10}アルキル、カルボキシC_{3-8}シクロアルキル、C_{1-10}アルコキシ、ヒドロキシ（カルボニル）$_{0-1}C_{0-10}$アルキル、ヒドロキシカルボニルC_{0-10}アルコキシ、C_{0-10}アルキルカルボニルC_{0-10}アルコキシヒドロキシカルボニルC_{0-10}アルキルオキシ、シアノ、ニトロ、ペルフルオロC_{1-6}アルキル及びペルフルオロC_{1-6}アルコキシから選択され；ここで、R^5は、OH、C_1-C_6アルコキシ、ハロゲン、CO_2H、CN、O（C＝O）C_1-C_6アルキル、NO_2、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、$-O_b$（C_{1-10}）ペルフルオロアルキル及びNH_2から選択される１又は複数の基で場合によっては置換されている。

【００６１】

さらに別の実施形態において、R^5は、水素、ハロゲン、（カルボニル）$_{0-1}C_{1-10}$アルキル、C_{3-8}シクロアルキルC_{0-10}アルキル（カルボニル）$_{0-1}$、C_{3-8}ヘテロシクロアルキルC_{0-10}アルキル（カルボニル）$_{0-1}$、C_{0-10}アルキルアミノC_{0-10}アルキル、C_{0-10}アルキルアミノC_{0-10}アルキルアミノカルボニル、C_{3-8}シクロアルキルC_{0-10}アルキル、C_{0-10}アルキルアミノカルボニルアミノC_{0-10}アルキル、C_{3-8}ヘテロシクリルC_{0-10}アルキルアミノカルボニルC_{0-10}アルキル、C_{1-10}アルコキシ（カルボニル）$_{0-1}C_{0-10}$アルキル、C_{0-10}アルキルカルボニルアミノ（C_{0-10}アルキル）、C_{0-10}アルコキシカルボニルアミノ（C_{0-10}アルキル）、カルボキシC_{0-10}アルキルアミノ、C_{1-10}アルコキシ、C_{0-10}アルキルカルボニルC_{0-10}アルコキシ、ヒドロキシ（カルボニル）$_{0-1}C_{0-10}$アルキル、ヒドロキシカルボニルC_{0-10}アルコキシ、ヒドロキシカルボニルC_{0-10}アルキルオキシ、シアノ、ニトロ、ペルフルオロC_{1-6}アルキル及びペルフルオロC_{1-6}アルコキシから選択され；ここで、R^5は、OH、（C_{1-6}）アルコキシ、ハロゲン、CO_2H、CN、O（C＝O）C_1-C_6アルキル、NO_2、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、$-O_b$（C_{1-10}）ペルフルオロアルキル及びNH_2から選択される１又は複数の基で場合によっては置換されている。

【００６２】

ある実施形態において、R^6は、ハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-4}アルコキシ、$CONH_2$及びC_{1-4}アルキルアミノである（ここで、R^6は、OH、（C_{1-6}）アルコキシ、ハロゲン、CO_2H、CN、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、NH_2及び$-O_b$（C_{1-10}）アルキル（１又は複数のハロゲン部分で場合によっては置換されている。）から選択される１又は複数の基で場合によっては置換されている。

【００６３】

本発明の化合物は、アンドロゲン受容体の組織選択的モジュレーター（ＳＡＲＭ）であることが分かった。ある局面において、本発明の化合物は、哺乳動物におけるアンドロゲン受容体の機能の活性化、及び、特に、骨及び／又は筋肉組織におけるアンドロゲン受容

体の機能の活性化並びに雄性個体の前立腺又は雌性個体の子宮におけるアンドロゲン受容体の機能の遮断もしくは阻害（「拮抗」）に有用であり得る。

【００６４】

本発明のさらなる局面は、ＡＲアゴニストによって誘導される、発毛皮膚又は声帯ではなく、雄性個体の前立腺又は雌性個体の子宮におけるアンドロゲン受容体の機能を減衰させるか又は遮断し、かつ、血中脂質レベルを調節する器官（例えば、肝臓）ではなく、骨及び／又は筋肉組織におけるアンドロゲン受容体の機能を活性化するための式Ｉの化合物の使用である。

【００６５】

本発明の代表的化合物は、一般に、アンドロゲン受容体に対してマイクロモル未満の結合親和性を示す。従って、本発明の化合物は、アンドロゲン受容体機能が関与する疾患に罹患している哺乳動物の治療において有用である。例えば、脆弱化した筋緊張の強化、骨粗鬆症、骨減少症、糖質コルチコイド誘発性骨粗鬆症、歯周病、骨折（例えば脊椎骨折及び非脊椎骨折）、骨再建術後の骨損傷、サルコペニア、脆弱、老化皮膚、男性性腺機能低下症、女性の閉経後症状、アテローム性動脈硬化症、高コレステロール血症、高脂血症、肥満、再生不良性貧血及び他の造血性障害、膵臓癌、炎症性関節炎及び関節修復、ＨＩＶ萎縮、前立腺癌、良性前立腺肥大症（ＢＰＨ）、癌悪液質、アルツハイマー病、筋ジストロフィー、認知低下、性機能不全、睡眠時無呼吸、うつ病、早発閉経ならびに自己免疫疾患などを含む、アンドロゲン欠乏など、アンドロゲン受容体機能に関連する疾患及びアンドロゲン補充により緩和することができる疾患、又はアンドロゲン補充により軽減することができる疾患を治療するために、医薬適合性のその塩を含む本化合物の治療的有効量を哺乳動物に投与する。このような治療を必要とする哺乳動物に、構造式Ｉの化合物の治療的有効量を投与することにより治療を実施する。さらに、これらの化合物は、単独で、又は他の活性成分と組み合わせて、医薬組成物における成分として有用である。

【００６６】

ある実施形態において、本発明の化合物は、これらに限定されないが、骨粗鬆症、骨減少症、糖質コルチコイド誘発性骨粗鬆症、歯周病、ＨＩＶ萎縮、前立腺癌、癌悪液質、肥満、関節炎状態、貧血（例えば再生不良性貧血）、筋ジストロフィー、ならびにアルツハイマー病、認知低下、性機能不全、睡眠時無呼吸、うつ病、良性前立腺肥大症（ＢＰＨ）及びアテローム性動脈硬化症を含む、アンドロゲン欠乏により生じる、又はアンドロゲン補充により緩和できる、雄性個体における状態を治療するために、単独で、又は他の活性剤と組み合わせて有用であり得る。このような治療を必要とする雄性個体に構造式Ｉの化合物の治療的有効量を投与することにより、治療を実施する。

【００６７】

「関節炎状態」又は「関節炎状態（複数形）」とは、炎症病巣が関節に限定される疾病又は関節のあらゆる炎症状態、特に、変形性関節症及び関節リウマチを意味する（Ａｃａｄｅｍｉｃ　Ｐｒｅｓｓ　Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ　ｏｆ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ；Ａｃａｄｅｍｉｃ　Ｐｒｅｓｓ；第１版、１９９２年１月１５日）。式Ｉの化合物はまた、ベーチェット病；滑液包炎及び腱炎；ＣＰＰＤ沈着症；手根管症候群；Ｅｈｌｅｒｓ－Ｄａｎｌｏｓ症候群；結合組織炎；痛風；感染性関節炎；炎症性腸疾患；若年性関節炎；紅斑性狼瘡；ライム病；マルファン症候群；筋炎；変形性関節症；骨形成不全；骨壊死；多発性動脈炎；リウマチ性多発性筋症；乾癬性関節炎；レイノー現象；反射性交感神経性萎縮症候群；ライター症候群；関節リウマチ；硬皮症；及びシェーグレン症候群などの、関節炎状態を治療又は予防するために、単独で又は併用において有用である。本発明の実施形態は、式Ｉの化合物の治療的有効量を投与することを含む、関節炎状態の治療又は予防を包含する。下位の実施形態は、変形性関節症の治療又は予防であり、式Ｉの化合物の治療的有効量を投与することを含む。Ｃｕｔｏｌｏ　Ｍ，Ｓｅｒｉｏｌｏ　Ｂ，Ｖｉｌｌａｇｇｉｏ　Ｂ，Ｐｉｚｚｏｒｎｉ　Ｃ，Ｃｒａｖｉｏｔｔｏ　Ｃ，Ｓｕｌｌｉ　Ａ．Ａｎｎ．Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．２００２　Ｊｕｎ；９６６：１３１－４２：Ｃｕｔｏｌｏ，Ｍ．Ｒｈｅｕｍ　Ｄｉｓ　Ｃｌｉｎ　Ｎｏｒｔｈ　Ａｍ　２０００　Ｎ

ｏｖ；２６（４）：８８１－９５；Ｂｉｊｌｓｍａ ＪＷ，Ｖａｎ ｄｅｎ Ｂｒｉｎｋ ＨＲ．Ａｍ Ｊ Ｒｅｐｒｏｄ Ｉｍｍｕｎｏｌ １９９２ Ｏｃｔ－Ｄｅｃ；２８（３－４）：２３１－４；Ｊａｎｓｓｏｎ Ｌ，Ｈｏｌｍｄａｈｌ Ｒ．；Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ Ｒｈｅｕｍ ２００１ Ｓｅｐ；４４（９）：２１６８－７５；及びＰｕｒｄｉｅ ＤＷ．Ｂｒ Ｍｅｄ Ｂｕｌｌ ２０００；５６（３）：８０９－２３を参照のこと。また、Ｍｅｒｃｋ Ｍａｎｕａｌ，１７版、ｐｐ．４４９－４５１も参照のこと。

【００６８】

関節炎症状を治療するために併用する場合、式Ｉの化合物は、併用療法にとって有用であると本明細書に開示されたあらゆる薬物と併用できるか、又は関節炎症状を治療又は予防することが知られている薬物、例えば、コルチコステロイド、細胞傷害性薬（又は他の予防維持薬もしくは寛解導入薬）、金治療、メトトレキセート、ＮＳＡＩＤ及びＣＯＸ－２阻害剤と併用することができる。

【００６９】

別の実施形態において、本発明の化合物は、これらに限定されないが、骨粗鬆症、骨減少症、老化皮膚、糖質コルチコイド誘発性骨粗鬆症、閉経後症候、歯周病、ＨＩＶ萎縮、癌悪液質、肥満、貧血（例えば再生不良性貧血など）、筋ジストロフィー、アルツハイマー病、早発閉経、認知低下、性機能不全、うつ病、炎症性関節炎及び関節修復、アテローム性動脈硬化症及び自己免疫疾患経を含む、アンドロゲン欠乏によって引き起こされるか、又はアンドロゲン補充によって緩和され得る、女性個体における状態を治療するために、単独で、又は他の活性物質と組み合わせて使用することができる。このような治療を必要とする雌性個体に構造式Ｉの化合物の治療的有効量を投与することにより治療を実施する。

【００７０】

構造式Ｉの化合物はまた、哺乳動物、例えばヒトなどにおける筋緊張の強化にも有用である。構造式Ｉの化合物はまた、骨を回復させ、骨減少を最小限に抑え、骨塩濃度を維持するために、前立腺癌の治療において従来のアンドロゲン抑制療法に対する補助剤としても使用することができる。このようにして、これらの化合物を、ＧｎＲＨアゴニスト／アンタゴニスト（例えば、Ｐ．Ｌｉｍｏｎｔａら、Ｅｘｐ．Ｏｐｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．Ｄｒｕｇｓ，１０：７０９－７２０（２００１）；Ｈ．Ｊ．Ｓｔｒｉｃｋｅｒ，Ｕｒｏｌｏｇｙ，５８（Ｓｕｐｐｌ．２Ａ）：２４－２７（２００１）；Ｒ．Ｐ．Ｍｉｌｌａｒら、Ｂｒｉｔｉｓｈ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｂｕｌｌｅｔｉｎ，５６：７６１－７７２（２０００）；及びＡ．Ｖ．Ｓｃｈａｌｌｙら、Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｒｅｖｉｅｗｓ，２８：１５７－１６９（１９９７）に開示されたものを含む。）などの従来のアンドロゲン抑制療法と併用することができる。構造式Ｉの化合物を前立腺癌の治療において、抗アンドロゲン、例えば、フルタミド、２－ヒドロキシフルタミド（フルタミドの活性代謝産物）、ニルタミド及びビカルタミド（Ｃａｓｏｄｅｘ^{TM}）と併用することもできる。

【００７１】

さらに、本発明の化合物はまた、前立腺癌の治療において、そのアンドロゲンアンタゴニスト特性のために、又は抗アンドロゲン、例えば、フルタミド、２－ヒドロキシフルタミド（フルタミドの活性代謝産物）、ニルタミド及びビカルタミド（Ｃａｓｏｄｅｘ^{TM}）の補助剤として使用することもできる。

【００７２】

「癌を治療する」又は「癌の治療」という用語は、癌状態に罹患している哺乳動物に投与することを意味し、癌細胞を殺すことにより癌状態を緩和する効果だけでなく、その結果、癌の成長及び／又は転移が抑制される効果も意味する。

【００７３】

構造式Ｉの化合物は、脂質代謝における悪影響を最小限に抑えることができる。従って、これらの組織選択的アンドロゲンアゴニスト特性を考慮すると、本発明の化合物は、性腺機能低下（アンドロゲン欠乏）雄性個体におけるホルモン補充療法のための既存のアプ

ローチを凌ぐ長所を示す。

【００７４】

さらに、本発明の化合物は、赤血球及び血小板などの血球数を増加させることができ、再生不良性貧血などの造血性障害の治療に使用することができる。

【００７５】

本発明のある実施形態において、脆弱化した筋緊張の強化、骨粗鬆症、骨減少症、糖質コルチコイド誘発性骨粗鬆症、歯周病、骨折、骨再建術後の骨損傷、サルコペニア、脆弱化、老化皮膚、男性性腺機能低下症、女性の閉経後症候、アテローム性動脈硬化症、高コレステロール血症、高脂血症、肥満、再生不良性貧血及び他の造血性障害、膵臓癌、炎症性関節炎及び関節修復、ＨＩＶ萎縮、前立腺癌、良性前立腺肥大症（ＢＰＨ）、癌悪液質、アルツハイマー病、筋ジストロフィー、認知低下、性機能不全、睡眠時無呼吸、うつ病、早発閉経及び自己免疫疾患から選択される疾患を治療又は改善するために、式Ｉの化合物の治療的有効量を哺乳動物に投与する。

【００７６】

別の実施形態において、脆弱化した筋緊張、骨粗鬆症、骨減少症、糖質コルチコイド誘発性骨粗鬆症、歯周病、骨折、骨再建術後の骨損傷、サルコペニア、アルツハイマー病及び脆弱化から選択される疾患を治療又は改善するために、本化合物の治療的有効量を使用することができる。

【００７７】

別の実施形態において、男性性腺機能低下症、女性の閉経後症候、アテローム性動脈硬化症、高コレステロール血症、高脂血症、肥満、再生不良性貧血及び他の造血性障害、膵臓癌、炎症性関節炎及び関節修復、ＨＩＶ萎縮、前立腺癌、良性前立腺肥大症（ＢＰＨ）、癌悪液質、筋ジストロフィー、認知低下、性機能不全、睡眠時無呼吸、うつ病、早発閉経及び自己免疫疾患などの疾患を治療又は改善するために、本発明による化合物を使用することができる。

【００７８】

本発明の化合物は、その鏡像異性の面で純粋な形で投与することができる。ラセミ混合物は、数ある従来法のうちのいずれかによってその個々の鏡像異性体に分離することができる。これらには、キラルクロマトグラフィー、キラル補助剤を用いる誘導体化とそれに続くクロマトグラフィー又は結晶化による分離、及びジアステレオマー塩の分別結晶化が含まれる。

【００７９】

本明細書中で使用する場合、アンドロゲン受容体の「アゴニスト」として機能する本発明の化合物は、アンドロゲン受容体に結合することができ、この受容体の生理的又は薬理的反応特性を開始させることができる。「組織選択的アンドロゲン受容体モジュレーター」という用語は、ある組織では天然リガンドの作用を模倣するが、他の組織では模倣しないアンドロゲン受容体リガンドを指す。「部分アゴニスト」とは、適用する化合物の量にかかわらず、受容体集団の最大活性化を誘導できないアゴニストである。「完全アゴニスト」は、ある一定の濃度でアンドロゲン受容体集団の完全な活性化を誘導する。アンドロゲン受容体の「アンタゴニスト」として機能する本発明の化合物は、アンドロゲン受容体と結合して、天然のアンドロゲン受容体リガンドによって通常誘導されるアンドロゲン関連応答を遮断又は阻害することができる。

【００８０】

「医薬適合性の塩」という用語は、無機又は有機塩基及び無機又は有機酸を含む医薬適合性の非毒性塩基又は酸から調製された塩を指す。無機塩基から誘導される塩の非限定的例には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン塩、マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛などが含まれる。本発明のある別形において、その塩は、アンモニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム及びナトリウム塩から選択される。医薬適合性の有機非毒性塩基から誘導した塩の非限定的例には、一級、二級び三級アミン、天然の置換アミンを含む置換アミン、環

状アミン及び塩基性イオン交換樹脂、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、２－ジエチルアミノエタノール、２－ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、Ｎ－エチル－モルホリン、Ｎ－エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどが含まれる。

【００８１】

本発明の化合物が塩基性である場合には、塩は、無機及び有機酸を含む医薬適合性の非毒性酸から調製することができる。使用することができる代表的な酸には、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、マロン酸、粘液酸、硝酸、パモン酸、パントテン酸、リン酸、プロピオン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、ｐ－トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などが含まれる。ある別形では、この酸は、クエン酸、フマル酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸及び酒石酸から選択される。

【００８２】

上述の医薬適合性の塩及び他の一般的な医薬適合性の塩の調製は、Ｂｅｒｇら、“Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓａｌｔｓ，”Ｊ．Ｐｈａｒｅ．Ｓｃｉ．，１９７７：６６：１－１９でさらに詳しく述べられている。

【００８３】

生理的状態下において、カルボキシル基など、本化合物の脱プロトン化酸性部分が陰イオン性であり得、この電子電荷が四級窒素原子などの、プロトン化又はアルキル化塩基性部分の陽イオン性電荷に対して内部で釣り合いを取っている可能性があるので、本発明の化合物が潜在的に内部塩又は双性イオンであることもまた留意されたい。

【００８４】

「治療的有効量」という用語は、研究者、獣医師、医師又はその他の臨床家によって求められている、組織、系、動物又はヒトの生物学的もしくは医学的応答を誘発する構造式Ｉの化合物の量を意味する。

【００８５】

本明細書中で使用する場合、「組成物」という用語は、指定成分を指定量含む生成物、ならびに指定成分の指定量の組合せから直接又は間接的にもたらされるあらゆる生成物を包含するものとする。

【００８６】

「医薬適合性の」とは、担体、希釈剤又は賦形剤が製剤のその他の成分と適合しなければならず、かつ、それの受容者に対して有害であってはならないことを意味する。

【００８７】

「化合物の投与」及び「化合物を投与する」という用語は、治療を必要とする個体に本発明の化合物又は本発明の化合物のプロドラッグを提供することを意味すると理解されたい。

【００８８】

「アンドロゲン受容体によって媒介される機能を組織選択的に調節する」という用語は、同化（骨及び／又は筋肉）組織（骨及び筋肉）において選択的に（又は区別して）アンドロゲン受容体により媒介される機能を調節し、アンドロゲン性（生殖）組織、例えば、前立腺、精巣、精嚢、卵巣、子宮及び他の性的付属組織ではこのような調節を行わないことを意味する。ある実施形態において、同化組織ではアンドロゲン受容体の機能が活性化され、一方、アンドロゲン性組織ではアンドロゲン受容体の機能が遮断又は抑制される。別の実施形態において、同化組織ではアンドロゲン受容体の機能が遮断又は抑制され、一方、アンドロゲン性組織ではアンドロゲン受容体の機能が活性化される。

【００８９】

本発明の治療方法を実施するための構造式Ｉの化合物の投与は、このような治療又は予防を必要とする患者に、構造式Ｉの化合物の有効量を投与することによって実施される。本発明の方法による予防的投与の必要性は、周知の危険因子を用いることにより判断する。個々の化合物の有効量は、最終的な解析において、その事例を担当する医師が決定するが、治療を行う正確な疾病、その疾病の重症度及びその患者が罹患しているその他の疾病又は症状、選択した投与経路、その患者が同時に必要とし得るその他の薬剤及び治療ならびに医師の判断におけるその他の因子などの因子に依存する。

【００９０】

固定用量として処方する場合、このような併用薬は、下記の用量域内の本発明の化合物及び認められた用量域内の他の医薬的活性物質を採用する。あるいは、本発明の化合物は、複合製剤が不適切である場合、公知の医薬適合性の薬剤と連続して使用することができる。

【００９１】

一般に、構造式Ｉの化合物の１日投与量は、成人１日当たり約０．０１ｍｇから約１０００ｍｇという広い範囲にわたり変化し得る。例えば、約０．１ｍｇから約２００ｍｇ／日の用量域である。経口投与の場合、治療を受ける哺乳動物に対する投与量を症候によって調節するために、有効成分を例えば０．０１、０．０５、０．１、０．５、１．０、２．５、３．０、５．０、６．０、１０．０、１５．０、２５．０、５０．０、７５、１００、１２５、１５０、１７５、１８０、２００、２２５及び５００ミリグラムなど、約０．０１ｍｇから約１０００ｍｇ含有する錠剤の形で本組成物を提供することができる。

【００９２】

投与量は１日量を１回で投与することも可能であり、１日総投与量を、１日２回、３回又は４回に分けて分割投与することも可能である。さらに、投与のために選択した個々の化合物の特性に基づいて、より低頻度で（例えば、毎週、２週ごと、毎月など）投与を行うことができる。当然、低頻度で投与する場合、投与回数の減少に応じて単位投与量は多くなる。

【００９３】

経鼻経路、経皮経路を介して、直腸もしくは膣用坐薬によって、又は静脈内溶液によって投与する場合には、当然ながら、その投与は、投与計画を通じて断続的なものではなく、連続的なものとなる。

【００９４】

本発明の典型例として、上記の化合物のいずれかと医薬適合性の担体とを含む医薬組成物が挙げられる。また、本発明の典型例として、上記の化合物のいずれかと医薬適合性の担体とを混合することによって調製される医薬組成物が挙げられる。本発明の実例として、上記の化合物のいずれかと医薬適合性の担体とを混合することを含む、医薬組成物を調製するためのプロセスが挙げられる。

【００９５】

医学的用途のために本方法で用いられる組織選択的アンドロゲン受容体モジュレーターの製剤は、その許容される担体、及び場合によってはその他の治療上活性な成分とともに、構造式Ｉの化合物を含む。この担体は、その製剤の他の成分と適合しているという意味で医薬適合性でなければならず、その製剤を受容する対象に対して有害であってはならない。

【００９６】

従って、本発明はさらに、その医薬適合性の担体とともに構造式Ｉの化合物を含む医薬製剤を提供する。本製剤には、経口、直腸、膣内、鼻腔内、局所及び非経口（皮下、筋肉内及び静脈内投与を含む）に適したものが含まれる。ある実施形態において、本製剤は、経口投与に適したものである。

【００９７】

式Ｉの化合物の適切な局所製剤には、経皮装置、エアロゾル、クリーム、溶液、軟膏、ジェル、ローション、粉剤などが含まれる。本発明の化合物を含有する局所医薬組成物は

、通常、医薬適合性のビヒクルと混合して、活性化合物を約０．００５重量％から約５重量％含む。本発明の化合物を投与するために有用な経皮貼布は、当業者にとって周知のものが含まれる。

【００９８】

本製剤は単位投与形で与えることができ、製薬学の技術分野で公知の方法のいずれかにより調製することができる。全ての方法は、１種又は複数の成分を構成する担体と活性化合物を混合する段階を含む。一般に、本製剤は、液体担体、ろう様固体担体又は微粉化固体担体と活性化合物を均一かつ緊密に混合すること、及び、次いで、必要に応じて生成物を所望の剤形に成形することにより調製する。

【００９９】

経口投与に適した本発明の製剤は、粉末又は顆粒剤として、それぞれ活性化合物の所定量を含有する、カプセル剤、カシェ剤、錠剤又はトローチ剤などの個別単位で、又は水性の液体もしくは非水性の液体中の懸濁液もしくは溶液、例えば、シロップ、エリキシル又はエマルジョンとして与えることができる。

【０１００】

錠剤は、場合によっては１又は複数の補助的成分とともに圧縮又は成形することにより調製することができる。圧縮錠は、適切な機械で、場合によっては補助的成分、例えば、結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、崩壊剤又は着色剤と混合した自由流動形（例えば、粉末又は顆粒剤）の形態の活性化合物を圧縮することにより調製することができる。成形錠剤は、適切な機械で、好ましくは、粉状形態の活性化合物と適切な担体との混合物を成形することにより調製することができる。適切な結合剤には、これらに限定されないが、デンプン、ゼラチン、グルコース又はβ－ラクトースなどの天然の糖、トウモロコシ甘味料、アカシア、トラガカント又はアルギン酸ナトリウムなどの天然及び合成ゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどが含まれる。これらの剤形で用いられる非限定的で代表的な滑沢剤には、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、これらに限定されないが、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。

【０１０１】

経口液体形態、例えば、適切に矯味した懸濁化剤又は分散剤、例えば、合成及び天然ゴム（例えば、トラガカント、アカシア、メチルセルロースなど）の中のシロップ又は懸濁液は、溶液又は懸濁液に活性化合物を添加することにより調製することができる。使用可能なさらなる分散剤には、グリセリンなどが含まれる。

【０１０２】

膣又は直腸投与用製剤は、従来の担体、すなわち、非毒性であり、粘膜に対して非刺激性であり、構造式Ｉの化合物と適合し、かつ、保存において安定であり、構造式Ｉの化合物と結合しないか又はその放出を干渉しない基剤を含む坐薬として与えることができる。適切な基剤には、カカオバター（カカオ脂）、ポリエチレングリコール（カルボワックス及びポリグリコールなど）、グリコール－界面活性剤の組合せ、ステアリン酸ポリオキシル４０、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（Ｔｗｅｅｎ、Ｍｙｒｊ、Ａｒｌａｃｅｌなど）、グリセリンゼラチン及び硬化植物油が含まれる。グリセリンゼラチン坐薬を用いる場合には、メチルパラベン又はプロピルパラベンなどの防腐剤を用いることができる。

【０１０３】

活性薬物成分を含有する局所用製剤は、当技術分野で周知の様々な担体物質、例えば、アルコール、アロエベラジェル、アラントイン、グリセリン、ビタミンＡ及びＥオイル、鉱物油、ＰＰＧ２ミリスチルプロピオネートなどと混合することができ、例えば、アルコール溶液、局所用洗浄剤、クレンジングクリーム、スキンジェル、スキンローション及びクリーム又はゲル処方のシャンプーを形成することができる。

【０１０４】

本発明の化合物はまた、リポソーム送達系、例えば、小型の単層小胞、大型の単層小胞及び多層小胞の形態で投与することもできる。リポソームは、様々なリン脂質、例えば、コレステロール、ステアリルアミン又はホスファチジルコリンから形成することができる。

【０１０５】

本発明の化合物はまた、本化合物分子がカップリングされているモノクローナル抗体を個々の担体として用いることにより送達することもできる。本発明の化合物はまた、標的化可能な薬物担体として可溶性ポリマーとカップリングさせることもできる。このようなポリマーには、ポリビニル－ピロリドン、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又は、パルミトイル残基で置換したポリエチレン－オキシドポリリジンが含まれ得る。さらに、本発明の化合物は、薬物の制御放出を達成するのに有用な、ある種の生分解性ポリマー（例えば、ポリ乳酸、ポリイプ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及びヒドロゲルの架橋された又は両親媒性ブロックコポリマー）とカップリングさせることもできる。

【０１０６】

非経口投与に適した製剤には、受容者の血液と等張であり得る活性化合物の滅菌水溶液製剤を含む製剤が含まれる。このような製剤は、適切に、受容被験者の血液と等張である化合物の溶液又は懸濁液を含む。このような製剤には、蒸留水、蒸留水又は生理食塩水中の５％デキストロース及び活性化合物が含まれ得る。用いる溶媒に対して適切な溶解性を有する、活性化合物の医薬上及び薬理学上許容される酸付加塩を用いることが有用であることが多い。有用な製剤には、活性化合物を含有しており、適切な溶媒で希釈することにより非経口投与に適した溶液を与える濃縮溶液又は固体も含まれる。

【０１０７】

本発明の医薬組成物及び方法は、骨粗鬆症、歯周病、骨折、骨再建術後の骨損傷、サルコペニア、脆弱化、老化皮膚、男性性腺機能低下症、女性の閉経後症候、アテローム性動脈硬化症、高コレステロール血症、高脂血症、造血性障害（例えば再生不良性貧血など）、膵臓癌、アルツハイマー病、炎症性関節炎及び関節修復を含む上述の症状の治療に通常適用される、他の治療上活性のある化合物をさらに含むことができる。

【０１０８】

骨粗鬆症の治療及び予防の場合、本発明の化合物は、再吸収阻害剤、骨同化剤ならびに正確には定義されていない機序を介して骨格に役立つその他の薬剤（カルシウム栄養補助食品、フラボノイド及びビタミンＤ類似体などの）から選択される少なくとも１つの骨強化剤と組み合わせて投与することができる。歯周病、骨折及び骨再建術後の骨損傷という症状にもまた、これらの併用治療が役立つ。例えば、本発明の化合物は、エストロゲン、ビホスホネート、ＳＥＲＭ、カテプシンＫ阻害剤、αｖβ３インテグリン受容体アンタゴニスト、液胞型ＡＴＰａｓｅ阻害剤、ポリペプチドオステオプロテグリン、ＶＥＧＦのアンタゴニスト、チアゾリジンジオン、カルシトニン、プロテインキナーゼ阻害剤、副甲状腺ホルモン（ＰＴＨ）及び類似体、カルシウム受容体アンタゴニスト、成長ホルモン分泌促進物質、成長ホルモン放出ホルモン、インスリン様増殖因子、骨形成タンパク質（ＢＭＰ）、ＢＭＰ拮抗作用の阻害剤、プロスタグランジン誘導体、繊維芽細胞増殖因子、ビタミンＤ及びその誘導体、ビタミンＫ及びその誘導体、ダイズイソフラボン、カルシウム塩ならびにフッ化物塩などの他の薬剤の有効量と組み合わせて効果的に投与することができる。歯周病、骨折、骨再建術後の骨の損傷という症状に対してもこれらの併用治療が役立ち得る。

【０１０９】

本発明のある実施形態において、本発明の化合物は、エストロゲン又はエストロゲン誘導体（単独で、又はプロゲスチンもしくはプロゲスチン誘導体と組み合わせて。）、ビスホスホネート、抗エストロゲン又は選択的エストロゲン受容体モジュレーター、αｖβ３インテグリン受容体アンタゴニスト、カテプシンＫ阻害剤、破骨細胞液胞型ＡＴＰａｓｅ

阻害剤、カルシトニン及びオステオプロテグリンから選択される少なくとも１つの骨強化剤の有効量と組み合わせて効果的に投与することができる。

【０１１０】

骨粗鬆症の治療において、本発明の化合物の活性は、再吸収阻害剤：エストロゲン、ビスホスホネート、ＳＥＲＭ、カルシトニン、カテプシンＫ阻害剤、液胞型ＡＴＰａｓｅ阻害剤、ＲＡＮＫ／ＲＡＮＫＬ／オステオプロテグリン経路を干渉する薬剤、ｐ３８阻害剤又は破骨細胞生成もしくは破骨細胞活性化のあらゆる他の阻害剤の活性とは異なる。構造式Ｉの化合物は、骨再吸収を阻害するのではなく、例えば骨強度に対する相当な部分に関与する皮質骨において作用し、骨形成刺激を促進する。皮質骨の肥厚は、骨折の危険性、特に、腰部の骨折の危険性の低下に大きく寄与する。例えばエストロゲンもしくはエストロゲン誘導体、ビスホスホネート、抗エストロゲン、ＳＥＲＭ、カルシトニン、αｖβ３インテグリン受容体アンタゴニスト、ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤、液胞型ＡＴＰａｓｅ阻害剤及びカテプシンＫ阻害剤などの再吸収阻害剤と構造式Ｉの組織－ＳＡＲＭとの組合せは、骨同化作用及び抗再吸収作用の補完的効果があるため、特に有用である。

【０１１１】

エストロゲン及びエストロゲン誘導体の非限定的代表例には、例えば、１７β－エストラジオール、エストロン、抱合エストロゲン（ＰＲＥＭＡＲＩＮ(Ｒ)）、ウマのエストロゲン、１７β－エチニルエストラジオールなどの、エストロゲン活性を有するステロイド性化合物が含まれる。エストロゲン又はエストロゲン誘導体は、単独で使用することもでき、プロゲスチン又はプロゲスチン誘導体と併用することもできる。プロゲスチン誘導体の非限定的例には、ノルエチンドロン及び酢酸メドロキシプロゲステロンが含まれる。

【０１１２】

本発明の化合物と併用することもできるビスホスホネート化合物の非限定的例には以下のものが含まれる：

（ａ）アレンドロネート（アレンドロン酸、４－アミノ－１－ヒドロキシブチリデン－１，１－ビスホスホン酸、アレンドロン酸ナトリウム、アレンドロン酸一ナトリウム三水和物又は４－アミノ－１－ヒドロキシブチリデン－１，１－ビスホスホン酸一ナトリウム三水和物としても知られている。）。アレンドロネートは、Ｋｉｅｃｚｙｋｏｗｓｋｉらに対する米国特許第４，９２２，００７号（１９９０年５月１日発行）；Ｋｉｅｃｚｙｋｏｗｓｋｉに対する第５，０１９，６５１号（１９９１年５月２８日）；Ｄａｕｅｒらに対する第５，５１０，５１７号（１９９６年４月２３日発行）；Ｄａｕｅｒらに対する第５，６４８，４９１号（１９９７年７月１５日発行）に記載されている。

【０１１３】

（ｂ）Ｉｓｏｍｕｒａらに対する米国特許第４，９７０，３３５号（１９９０年１１月１３日発行）に記載されている、［（シクロヘプチルアミノ）－メチレン］－ビス－ホスホネート（インカドロネート）；

（ｃ）ベルギー特許第６７２，２０５号（１９６６）及びＪ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ ３２，４１１１（１９６７）に記載されている、（ジクロロメチレン）－ビス－ホスホン酸（クロドロン酸）及びその二ナトリウム塩（クロドロネート）；

（ｄ）［１－ヒドロキシ－３－（１－ピロリジニル）－プロピリデン］－ビス－ホスホネート（ＥＢ－１０５３）；

（ｅ）（１－ヒドロキシエチリデン）－ビス－ホスホネート（エチドロネート）；

（ｆ）米国特許第４，９２７，８１４号（１９９０年５月２２日発行）に記載されている、［１－ヒドロキシ－３－（メチルペンチルアミノ）プロピリデン］－ビス－ホスホネート（イバンドロネート）；

（ｇ）（６－アミノ－１－ヒドロキシヘキシリデン）－ビス－ホスホネート（ネリドロネート）；

（ｈ）［３－（ジメチルアミノ）－１－ヒドロキシプロピリデン］－ビス－ホスホネート（オルパドロネート（ｏｌｐａｄｒｏｎａｔｅ））；

（ｉ）（３－アミノ－１－ヒドロキシプロピリデン）－ビス－ホスホネート（パミドロ

ネート）；
（ｊ）米国特許第４，７６１，４０６号に記載されている、［２－（２－ピリジニル）エチリデン］－ビス－ホスホネート（ピリドロネート（ｐｉｒｉｄｒｏｎａｔｅ））；
（ｋ）［１－ヒドロキシ－２－（３－ピリジニル）－エチリデン］－ビス－ホスホネート（リセドロネート）；
（ｌ）１９８９年１０月２４日、Ｂｒｅｌｉｅｒｅらに対する米国特許第４，８７６，２４８号に記載されている、｛［（４－クロロフェニル）チオ］メチレン｝－ビス－ホスホネート（チルドロネート）；
（ｍ）［１－ヒドロキシ－２－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）エチリデン］－ビス－ホスホネート（ゾレドロネート）及び、
（ｎ）［１－ヒドロキシ－２－イミダゾピリジン－（１，２－ａ）－３－イルエチリデン］－ビス－ホスホネート（ミノドロネート）。

【０１１４】
本発明の方法及び組成物のある実施形態において、ビスホスホネートは、アレンドロネート、クロドロネート、エチドロネート、イバンドロネート、インカドロネート、ミノドロネート、ネリドロネート、オルパドロネート、パミドロネート、ピリドロネート、リセドロネート、チルドロネート、ゾレドロネート及びこれらのビスホスホネートの医薬適合性の塩及びそれらの混合物から選択される。ある別形態において、ビスホスホネートは、アレンドロネート、リセドロネート、ゾレドロネート、イバンドロネート、チルドロネート及びクロドロネートから選択される。このクラスのあるサブクラスにおいて、ビスホスホネートはアレンドロネート、医薬適合性のその塩及び水和物及びその混合物である。アレンドロネートの特定の医薬適合性の塩は、アレンドロン酸一ナトリウムである。アレンドロン酸一ナトリウムの医薬適合性の水和物には、一水和物及び三水和物が含まれる。リセドロネートの特定の医薬適合性の塩には、リセドロン酸一ナトリウムが含まれる。リセドロン酸一ナトリウムの医薬適合性の水和物には、ヘミ－五水和物が含まれる。

【０１１５】
さらに、ラロキシフェン（例えば、米国特許第５，３９３，７６３号参照）、クロミフェン、ズクロミフェン、エンクロミフェン、ナフォキシデン（ｎａｆｏｘｉｄｅｎｅ）、ＣＩ－６８０、ＣＩ－６２８、ＣＮ－５５，９４５－２７、Ｍｅｒ－２５、Ｕ－１１，５５５Ａ、Ｕ－１００Ａ及びその塩などの抗エストロゲン化合物（例えば、米国特許第４，７２９，９９９号及び同４，８９４，３７３号参照）を、本発明の方法及び組成物において構造式Ｉの化合物と併用することができる。これらの薬剤はまた、ＳＥＲＭ又は選択的エストロゲン受容体モジュレーターとしても知られており、エストロゲンの経路と同様であると考えられている経路を介して骨再吸収を阻害することにより骨減少を防ぐことが当技術分野で知られている。

【０１１６】
ＳＥＲＭの非限定的代表例には、例えば、タモキシフェン、ラロキシフェン、ラソフォキシフェン、トレミフェン、アゾルキシフェン（ａｚｏｒｘｉｆｅｎｅ）、ＥＭ－８００、ＥＭ－６５２、ＴＳＥ４２４、クロミフェン、ドロロキシフェン、イドキシフェン及びレボルメロキシフェンが含まれる［Ｇｏｌｄｓｔｅｉｎら、“Ａ ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ ｒｅｖｉｅｗ ｏｆ ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ ｅｓｔｒｏｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｍｏｄｕｌａｔｏｒｓ，”Ｈｕｍａｎ Ｒｅｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ Ｕｐｄａｔｅ，６：２１２－２２４（２０００）；Ｌｕｆｋｉｎら、Ｒｈｅｕｍａｔｉｃ Ｄｉｓｅａｓｅ Ｃｌｉｎｉｃｓ ｏｆ Ｎｏｒｔｈ Ａｍｅｒｉｃａ，２７：１６３－１８５，２００１）及び“Ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ｔｈｅ Ｅｓｔｒｏｇｅｎ Ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｗｉｔｈ ＳＥＲＭｓ，”Ａｎｎ．Ｒｅｐ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．３６：１４９－１５８（２００１）］。

【０１１７】
αｖβ３インテグリン受容体アンタゴニストは、骨再吸収を抑制し、骨粗鬆症を含む骨疾患の治療のために、構造式ＩのＳＡＲＭと併用することができる。αｖβ３インテグリ

ン受容体のペプチジルならびにペプチド模倣型アンタゴニストは、双方とも科学文献及び特許文献に記載されている。例えば、Ｗ．Ｊ．Ｈｏｅｋｓｔｒａ及びＢ．Ｌ．Ｐｏｕｌｔｅｒ，Ｃｕｒｒ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．５：１９５－２０４（１９９８）及びそこで引用される参考文献；ＷＯ９５／３２７１０、ＷＯ９５／３７６５５、ＷＯ９７／０１５４０、ＷＯ９７／３７６５５、ＷＯ９８／０８８４０、ＷＯ９８／１８４６０、ＷＯ９８／１８４６１、ＷＯ９８／２５８９２、ＷＯ９８／３１３５９、ＷＯ９８／３０５４２、ＷＯ９９／１５５０６、ＷＯ９９／１５５０７、ＷＯ００／０３９７３、ＥＰ８５３０８４、ＥＰ８５４１４０、ＥＰ８５４１４５、米国特許第５，２０４，３５０号、同５，２１７，９９４号、同５，６３９，７５４号、同５，７４１，７９６号、同５，７８０，４２６号、同５，９２９，１２０号、同５，９５２，３４１号、同６，０１７，９２５号及び同６，０４８，８６１号を参照する。

【０１１８】

その他のαｖβ３アンタゴニストは、Ｒ．Ｍ．Ｋｅｅｎａｎら、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．４０：２２８９－２２９２（１９９７）；Ｒ．Ｍ．Ｋｅｅｎａｎら、Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．８：３１６５－３１７０（１９９８）；及びＲ．Ｍ．Ｋｅｅｎａｎら、Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．８：３１７１－３１７６（１９９８）に記載されている。

【０１１９】

様々なαｖβ３インテグリン受容体アンタゴニストを記載する、公開特許及び特許明細書のその他の非限定的代表例には、ベンズアゼピン、ベンゾジアゼピン及びベンゾシクロヘプテンを含むもの－ＰＣＴ特許公開ＷＯ９６／００５７４、ＷＯ９６／００７３０、ＷＯ９６／０６０８７、ＷＯ９６／２６１９０、ＷＯ９７／２４１１９、ＷＯ９７／２４１２２、ＷＯ９７／２４１２４、ＷＯ９８／１４１９２、ＷＯ９８／１５２７８、ＷＯ９９／０５１０７、ＷＯ９９／０６０４９、ＷＯ９９／１５１７０、ＷＯ９９／１５１７８、ＷＯ９７／３４８６５、ＷＯ９９／１５５０６及び米国特許第６，１５９，９６４号及び；ジベンゾシクロヘプテン及びジベンゾキサピンを含むもの－ＰＣＴ特許明細書ＷＯ９７／０１５４０、ＷＯ９８／３０５４２、ＷＯ９９／１１６２６、ＷＯ９９／１５５０８、ならびに、米国特許第６，００８，２１３号及び同６，０６９，１５８号；フェノールの制約を有するもの－ＰＣＴ特許明細書ＷＯ９８／００３９５、ＷＯ９９／３２４５７、ＷＯ９９／３７６２１、ＷＯ９９／４４９９４、ＷＯ９９／４５９２７、ＷＯ９９／５２８７２、ＷＯ９９／５２８７９、ＷＯ９９／５２８９６、ＷＯ００／０６１６９、欧州特許ＥＰ０８２０，９８８、ＥＰ０８２０，９９１、ならびに、米国特許第５，７４１，７９６号、同５，７７３，６４４号、同５，７７３，６４６号、同５，８４３，９０６号、同５，８５２，２１０号、同５，９２９，１２０号、同５，９５２，２８１号、同６，０２８，２２３号及び同６，０４０，３１１号；単環式環の制約を有するもの－ＰＣＴ特許明細書ＷＯ９９／２６９４５、ＷＯ９９／３０７０９、ＷＯ９９／３０７１３、ＷＯ９９／３１０９９、ＷＯ９９／５９９９２、ＷＯ００／００４８６、ＷＯ００／０９５０３、欧州特許ＥＰ０７９６，８５５、ＥＰ０９２８，７９０、ＥＰ０９２８，７９３及び米国特許第５，７１０，１５９号、同５，７２３，４８０号、同５，９８１，５４６号、同６，０１７，９２６号及び同６，０６６，６４８号；及び二環式環の制約を有するもの－ＰＣＴ特許明細書ＷＯ９８／２３６０８、ＷＯ９８／３５９４９、ＷＯ９９／３３７９８、欧州特許ＥＰ０８５３，０８４、ならびに、米国特許第５，７６０，０２８号、同５，９１９，７９２号及び同５，９２５，６５５号が含まれる。

【０１２０】

以前カテプシンＯ２として知られていたカテプシンＫは、システインプロテアーゼであり、ＰＣＴ国際出願公開ＷＯ９６／１３５２３、米国特許第５，５０１，９６９号及び同第５，７３６，３５７号に記載されている。システインプロテアーゼ、具体的にはカテプシンは、多くの疾病状態、例えば、腫瘍転移、炎症、関節炎及び骨再形成と関連がある。酸性ｐＨにおいて、カテプシンはＩ型コラーゲンを分解することができる。カテプシンプロテアーゼ阻害剤は、コラーゲン線維の分解を阻害することによって破骨細胞骨再吸収を

阻害することができるので、骨再吸収疾患、例えば、骨粗鬆症の治療において有用である。カテプシンK阻害剤の非限定的例は、ＰＣＴ国際公開ＷＯ０１／４９２８８及びＷＯ０１／７７０７３で見出すことができる。

【０１２１】

「スタチン」として知られる、ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤のクラスのメンバーは、新しい骨の成長を誘発し、骨粗鬆症の結果として失われた骨量を元に戻すことが分かっている（Ｔｈｅ Ｗａｌｌ Ｓｔｒｅｅｔ Ｊｏｕｒｎａｌ、１９９９年１２月３日金曜日、Ｂ１頁）。従って、スタチンは骨再吸収の治療にとって期待できるものである。ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤の例には、これらに限定されないが、ロバスタチン（米国特許第４，３４２，７６７号参照）、シンバスタチン（米国特許第４，４４４，７８４号参照）、ジヒドロキシオープンアシッド型シンバスタチン、特に、そのアンモニウム塩又はカルシウム塩、プラバスタチン、特に、そのナトリウム塩（米国特許第４，３４６，２２７号参照）、フルバスタチン、特に、そのナトリウム塩（米国特許第５，３５４，７７２号参照）、アトルバスタチン、特にそのカルシウム塩（米国特許第５，２７３，９９５号参照）、セリバスタチン、特にそのナトリウム塩（米国特許第５，１７７，０８０号参照）、ＺＤ－４５２２としても知られるロスバスタチン（米国特許第５，２６０，４４０号参照）及びＮＫ－１０４、イタバスタチン又はニスバスタチンとも呼ばれるピタバスタチン（ＰＣＴ国際出願公開ＷＯ９７／２３２００参照）を含む、ラクトン化型又はジヒドロキシオープンアシッド型のスタチン及び医薬適合性のこれらの塩及びエステルが含まれる。

【０１２２】

プロトンポンプ阻害剤とも呼ばれる破骨細胞液胞型ＡＴＰａｓｅ阻害剤も、構造式Ｉの組織選択的アンドロゲン受容体モジュレーターとともに用いることができる。破骨細胞の頂端膜で見られるプロトンＡＴＰａｓｅは、骨再吸収プロセスにおいて重要な役割を果たすことが報告されている。従って、このプロトンポンプが、骨粗鬆症及び関連代謝疾病の治療及び予防にとって有用である可能性がある、骨再吸収の阻害剤の設計にとって魅力的な標的になる［Ｃ．Ｆａｒｉｎａら、ＤＤＴ，４：１６３－１７２（１９９９）参照］。

【０１２３】

血管形成因子ＶＥＧＦは、破骨細胞上の受容体と結合することによって、成熟ウサギの単離破骨細胞の骨再吸収活性を刺激することが示されている［Ｍ．Ｎａｋａｇａｗａら、ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔｅｒｓ，４７３：１６１－１６４（２０００）参照］。従って、ＶＥＧＦの破骨細胞受容体（例えば、ＫＤＲ／Ｆｌｋ－１及びＦｌｔ－１）との結合のアンタゴニストを開発することにより、骨再吸収の治療又は予防のためのさらなるアプローチを提供することができる。

【０１２４】

ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体γ（ＰＰＡＲγ）のアクチベーター、例えば、チアゾリジンジオン（ＴＺＤ’ｓ）は、インビトロで破骨細胞様細胞形成及び骨再吸収を阻害する。Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ，１４０：５０６０－５０６５（１９９９）においてＲ．Ｏｋａｚａｋｉらによって報告された結果は、骨髄細胞における局所機構ならびにグルコース代謝における全身機構を示している。ＰＰＡＲγアクチベーターの非限定的例には、トログリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン及びＢＲＬ４９６５３などのグリタゾンが含まれる。

【０１２５】

カルシトニンもまた、構造式ＩのＳＡＲＭとともに用いることができる。カルシトニンはサケ鼻孔スプレーとして優先的に用いられる（Ｊ．Ｐ．Ｂｉｌｅｚｉｋｉａｎら編、Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｂｏｎｅ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ：Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ中のＡｚｒａら、Ｃａｌｃｉｔｏｎｉｎ，１９９６；及びＳｉｌｖｅｒｍａｎ、“Ｃａｌｓｉｔｏｎｉｎ，”Ｒｈｅｕｍａｔｉｃ Ｄｉｓｅａｓｅ Ｃｌｉｎｉｃｓ ｏｆ Ｎｏｒｔｈ Ａｍｅｒｉｃａ，２７：１８７－１９６，２００１）。

【０１２６】

プロテインキナーゼ阻害剤も、構造式ＩのＳＡＲＭとともに用いることができる。キナーゼ阻害剤には、ＷＯ０１／１７５６２で開示されているものが含まれ、ある実施形態において、Ｐ３８の阻害剤から選択される。本発明において有用なＰ３８阻害剤の特定の非限定的例には、ＳＢ２０３５８０が含まれる［Ｂａｄｇｅｒら、Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｅｘｐ．Ｔｈｅｒ．，２７９：１４５３－１４６１（１９９６）］。

【０１２７】

骨同化剤とは、当技術分野で、骨タンパク質マトリックスの産生を増加させることにより骨を構築すると知られている薬剤である。このような骨同化剤には、例えば、天然ＰＴＨ（１－８４）、ＰＴＨ（１－３４）、天然の、又は置換を含むその類似体、及び特に副甲状腺ホルモンの皮下注射など、副甲状腺ホルモン（ＰＴＨ）及びその断片が含まれる。ＰＴＨは骨芽細胞、骨を形成する細胞の活性を高め、それにより新しい骨の合成を促進することが分かっている（Ｍｏｄｅｒｎ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ，Ｖｏｌ．３，Ｎｏ．８，２０００）。注射可能なヒトＰＴＨの組み換え体、Ｆｏｒｔｅｏ（テリパラタイド）は、米国において、骨粗鬆症の治療用として規制認可を受けている。

【０１２８】

また、本発明のＳＡＲＭとの組合せにおいて有用なものは、Ｇｏｗｅｎらにより、Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．１０５：１５９５－６０４（２０００）に記載されているような、ＰＴＨの分泌を誘導するカルシウム受容体アンタゴニストである。

【０１２９】

成長ホルモン分泌促進物質、成長ホルモン、成長ホルモン放出ホルモンなどを含むさらなる骨同化剤を、骨粗鬆症の治療のために構造式Ｉによる化合物と併用することができる。代表的な成長ホルモン分泌促進物質は、米国特許第３，２３９，３４５号、同４，０３６，９７９号、同４，４１１，８９０号、同５，２０６，２３５号、同５，２８３，２４１号、同５，２８４，８４１号、同５，３１０，７３７号、同５，３１７，０１７号、同５，３７４，７２１号、同５，４３０，１４４号、同５，４３４，２６１号、同５，４３８，１３６号、同５，４９４，９１９号、同５，４９４，９２０号、同５，４９２，９１６号及び同５，５３６，７１６号；欧州特許公報第０，１４４，２３０号及び同０，５１３，９７４号；ＰＣＴ特許公開ＷＯ９４／０７４８６、同ＷＯ９４／０８５８３、同ＷＯ９４／１１０１２、同ＷＯ９４／１３６９６、同ＷＯ９４／１９３６７、同ＷＯ９５／０３２８９、同ＷＯ９５／０３２９０、同ＷＯ９５／０９６３３、同ＷＯ９５／１１０２９、同ＷＯ９５／１２５９８、同ＷＯ９５／１３０６９、同ＷＯ９５／１４６６６、同ＷＯ９５／１６６７５、同ＷＯ９５／１６６９２、同ＷＯ９５／１７４２２、同ＷＯ９５／１７４２３、同ＷＯ９５／３４３１１、同ＷＯ９６／０２５３０；論文、Ｓｃｉｅｎｃｅ，２６０，１６４０－１６４３（１９９３年６月１１日）；Ａｎｎ．Ｒｅｐ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２８：１７７－１８６（１９９３）；Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．，４：２７０９－２７１４（１９９４）；及びＰｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、９２：７００１－７００５（１９９５）に開示されている。

【０１３０】

インスリン様増殖因子（ＩＧＦ）も、構造式ＩのＳＡＲＭと併用することができる。インスリン様増殖因子は、インスリン様増殖因子Ｉ（単独又はＩＧＦ結合タンパク質３と組み合わせて。）及びＩＧＦＩＩから選択することができる［Ｂｉｌｅｚｉｋｉａｎら編、Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｂｏｎｅ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ：Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ中のＪｏｈａｎｎｓｏｎ及びＲｏｓｅｎ，“Ｔｈｅ ＩＧＦｓ Ａａｓ ｐｏｔｅｎｔｉａｌ ｔｈｅｒａｐｙ ｆｏｒ ｍｅｔａｂｏｌｉｃ ｂｏｎｅ ｄｉｓｅａｓｅｓ，”１９９６；及びＧｈｉｒｏｎら、Ｊ．Ｂｏｎｅ Ｍｉｎｅｒ．Ｒｅｓ．１０：１８４４－１８５２（１９９５）参照］。

【０１３１】

骨形成タンパク質（ＢＭＰ）も、構造式ＩのＳＡＲＭと併用することができる。骨形成タンパク質には、ＢＭＰ２、３、５、６、７ならびに関連分子ＴＧＦβ及びＧＤＦ５が含まれる［Ｊ．Ｐ．Ｂｉｌｅｚｉｋｉａｎら編、Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｂｏｎｅ

Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ：Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ中のＲｏｓｅｎら、“Ｂｏｎｅ ｍｏｒｐｈｏｇｅｎｅｔｉｃ ｐｒｏｔｅｉｎｓ，”；及びＷａｎｇ ＥＡら、Ｔｒｅｎｄｓ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．，１１：３７９～３８３（１９９３）］。

【０１３２】

ＢＭＰ拮抗作用の阻害剤もまた、構造式ＩのＳＡＲＭと併用することができる。ある実施形態において、ＢＭＰアンタゴニスト阻害剤は、ＢＭＰアンタゴニストＳＯＳＴ、ノッジン（ｎｏｇｇｉｎ）、コルジン（ｃｈｏｒｄｉｎ）、グレムリン（ｇｒｅｍｌｉｎ）及びダン（ｄａｎ）の阻害剤から選択される［Ｍａｓｓａｇｕｅ及びＣｈｅｎ，“Ｃｏｎｔｒｏｌｌｉｎｇ ＴＧＦ－β Ｓｓｉｇｎａｌｉｎｇ，”Ｇｅｎｅｓ Ｄｅｖ．，１４：６２７－６４４，２０００；Ａｓｐｅｎｂｅｒｇら、Ｊ．Ｂｏｎｅ Ｍｉｎｅｒ．Ｒｅｓ．１６：４９７－５００，２００１；及びＢｒｕｎｋｏｗら、Ａｍ．Ｊ．Ｈｕｍ．Ｇｅｎｅｔ．６８：５７７－８９（２００１）］。

【０１３３】

本発明の組織選択的アンドロゲン受容体モジュレーターはまた、骨減少を伴う症状、例えば、骨粗鬆症の治療のために、ポリペプチドオステオプロテグリンと併用することができる。このオステオプロテグリンは、哺乳動物オステオプロテグリン及びヒトオステオプロテグリンから選択することができる。腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーのメンバーである、ポリペプチドオステオプロテグリンは、骨減少の増加を特徴とする骨疾患、例えば、骨粗鬆症を治療するのに有用である。米国特許第６，２８８，０３２号を参照のこと。

【０１３４】

プロスタグランジン誘導体もまた、構造式ＩのＳＡＲＭと併用することができる。プロスタグランジン誘導体の非限定的例は、プロスタグランジン受容体ＥＰ１、ＥＰ２、ＥＰ４、ＦＰ及びＩＰ又及びこれらの誘導体のアゴニストから選択される［Ｂｉｌｅｚｉｋｉａｎら編、Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｂｏｎｅ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ：Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ中のＰｉｌｂｅａｍら、“Ｐｒｏｓｔａｇｌａｎｄｉｎｓ ａｎｄ ｂｏｎｅ ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ，”１９９６；Ｗｅｉｎｒｅｂら、Ｂｏｎｅ，２８：２７５－８１（２００１）］。

【０１３５】

繊維芽細胞増殖因子もまた、構造式ＩのＳＡＲＭと併用することができる。繊維芽細胞増殖因子には、ａＦＧＦ、ｂＦＧＦ及びＦＧＦ活性を有する関連ペプチドが含まれる［Ｊ．Ｐ．Ｂｉｌｅｚｉｋｉａｎら編、Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｂｏｎｅ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ：Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ中のＨｕｒｌｅｙ Ｆｌｏｒｋｉｅｗｉｃｚ，“Ｆｉｂｒｏｂｌａｓｔ ｇｒｏｗｔｈ ｆａｃｔｏｒ ａｎｄ ｖａｓｃｕｌａｒ ｅｎｄｏｔｈｅｌｉａｌ ｇｒｏｗｔｈ ｆａｃｔｏｒ ｆａｍｉｌｉｅｓ，”１９９６］。

【０１３６】

骨再吸収阻害剤及び骨同化剤に加えて、正確には定義されていない機序を介して骨格に有益であることが知られている他の薬剤もある。これらの薬剤を有利に構造式ＩのＳＡＲＭと組み合わせることができる。

【０１３７】

ビタミンＤ及びビタミンＤ誘導体もまた、構造式ＩのＳＡＲＭと併用することができる。ビタミンＤ及びビタミンＤ誘導体には、例えば、$Ｄ_3$（コレカシフェロール）、$Ｄ_2$（エルゴカルシフェロール）、２５－ＯＨ－ビタミン$Ｄ_3$、１α，２５（ＯＨ）$_2$ビタミン$Ｄ_3$、１α－ＯＨ－ビタミン$Ｄ_3$、ｌα－ＯＨ－ビタミン$Ｄ_2$、ジヒドロタキステロール、２６，２７－Ｆ６－１α，２５（ＯＨ）$_2$ビタミン$Ｄ_3$、１９－ノル－１α，２５（ＯＨ）$_2$ビタミン$Ｄ_3$、２２－オキサカルシトリオール、カルシポトリオール、１α，２５（ＯＨ）$_2$－１６－エン－２３－イン－ビタミン$Ｄ_3$（Ｒｏ２３－７５５３）、ＥＢ１０８９、２０－エピ－１α，２５（ＯＨ）$_2$ビタミン$Ｄ_3$、ＫＨ１０６０、ＥＤ７１、１α，２４（Ｓ）－（ＯＨ）$_2$ビタミン$Ｄ_3$、１α，２４（Ｒ）－（ＯＨ）$_2$ビタミン$Ｄ_3$が

含まれる［Ｊ．Ｐ．Ｂｉｌｅｚｉｋｉａｎら編、Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｂｏｎｅ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ：Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ中のＪｏｎｅｓ Ｇ．，“Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ ｏｆ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ：ｖｉｔａｍｉｎ Ｄ ａｎｄ ａｎａｌｏｇｓ，”１９９６を参照のこと。］。

【０１３８】

ビタミンＫ及びビタミンＫ誘導体もまた、構造式ＩのＳＡＲＭと併用することができる。ビタミンＫ及びビタミンＫ誘導体には、メナテトレノン（ビタミンＫ２）が含まれる［Ｓｈｉｒａｋｉら、Ｊ．Ｂｏｎｅ Ｍｉｎｅｒ．Ｒｅｓ．１５：５１５－５２１（２０００）を参照のこと。］。

【０１３９】

イプリフラボンを含むダイズイソフラボンも、構造式ＩのＳＡＲＭと併用することができる。

【０１４０】

フッ化ナトリウム（ＮａＦ）及びモノフルオロリン酸ナトリウム（ＭＦＰ）を含むフッ化物塩もまた、構造式ＩのＳＡＲＭと併用することができる。カルシウム栄養補助食品も、構造式ＩのＳＡＲＭと併用することができる。カルシウム栄養補助食品には、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウム及び天然カルシウム塩が含まれる（Ｊ．Ｐ．Ｂｉｌｅｚｉｋｉａｎら編、Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｂｏｎｅ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ：Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ中のＨｅａｎｅｙ．Ｃａｌｃｉｕｍ，１９９６）。

【０１４１】

骨再吸収阻害剤、骨同化剤及び、構造式Ｉの化合物と併用する場合に骨格に役立つようよう使用することができる他の薬剤の１日投与量範囲は、当技術分野で公知のものである。このような組合せにおいて、一般に、構造式ＩのＳＡＲＭの１日投与量範囲は、成人１日当たり約０．０１ｍｇから約１０００ｍｇ、例えば、約０．１ｍｇから約２００ｍｇ／日などである。しかし、併用薬剤の効力の向上のために、各薬剤の用量を減少させるよう調節を行うことができる。

【０１４２】

特に、ビスホスホネートを用いる場合には、治療には、例えば、５ｍｇから２０ｍｇ／日、又は約１０ｍｇ／日など、約２．５ｍｇから約１００ｍｇ／日の投与量（遊離ビスホスホン酸として測定して）が適当である。予防の場合は、約２．５ｍｇから約１０ｍｇ／日、特に、約５ｍｇ／日の用量を用いるべきである。副作用を減少させるためには、構造式Ｉの化合物とビスホスホネートとの組合せを週１回投与することが望ましいものであり得る。週１回の投与の場合、ビスホスホネートを週当たり約１５ｍｇから７００ｍｇ及び構造式Ｉの化合物を約０．０７ｍｇから約７０００ｍｇという範囲の用量で、個別に、又は複合製剤の形態のいずれかで用いることができる。構造式Ｉの化合物は、特に週１回の投与のために、有利に制御放出送達装置において投与することができる。

【０１４３】

アテローム性動脈硬化症、高コレステロール血症及び高脂血症の治療の場合、１又は複数のさらなる活性物質と組み合わせて構造式Ｉの化合物を効果的に投与することができる。さらなる活性物質又は活性物質類は、ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤などの脂質を変化させる化合物、他の薬剤活性を有する薬剤及び脂質を変化させる作用とその他の医薬活性の両方を有する薬剤から選択することができる。ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤の非限定的例には、これらに限定されないが、ロバスタチン（米国特許第４，３４２，７６７号参照）；シンバスタチン（米国特許第４，４４４，７８４号参照）；ジヒドロキシオープンアシッド型シンバスタチン、特に、そのアンモニウム塩又はカルシウム塩；プラバスタチン、特に、そのナトリウム塩（米国特許第４，３４６，２２７号参照）；フルバスタチン、特に、そのナトリウム塩（米国特許第５，３５４，７７２号参照）；アトルバスタチン、特に、そのカルシウム塩（米国特許第５，２７３，９９５号参照）；セリバスタチン、特に、そのナトリウム塩（米国特許第５，１７７，０８０号参照）及びＮＫ－１

０４とも呼ばれるニスバスタチン（ＰＣＴ国際出願公開ＷＯ９７／２３２００を参照のこと。）などの、ラクトン化又はジヒドロキシオープンアシッド型のスタチンならびに医薬適合性のその塩及びエステルが含まれる。

【０１４４】

構造式Ｉの化合物と併用することができるさらなる活性物質には、これらに限定されないが、ＨＭＧ－ＣｏＡシンターゼ阻害剤；スクアレンエポキシダーゼ阻害剤；スクアレン合成酵素阻害剤（スクアレンシンターゼ阻害剤としても知られている。）；アシル－コエンザイムＡ：ＡＣＡＴ－１又はＡＣＡＴ－２の選択的阻害剤ならびにＡＣＡＴ－１及びＡＣＡＴ－２の二重阻害剤を含むコレステロールアシルトランスフェラーゼ（ＡＣＡＴ）阻害剤；ミクロソームのトリグリセリド輸送タンパク質（ＭＴＰ）阻害剤；プロブコール；ナイアシン；エゼチミブ及び米国特許第５，７６７，１１５号及び同５，８４６，９６６号に記載されている１－（４－フルオロフェニル）－３（Ｒ）－［３（Ｓ）－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）］－４（Ｓ）－（４－ヒドロキシフェニル）－２－アゼチジノンとしても知られるＳＣＨ－５８２３５などのコレステロール吸収阻害剤；胆汁酸捕捉剤；ＬＤＬ（低密度リポタンパク質）受容体誘導因子；血小板凝集阻害剤、例えば、糖タンパク質ＩＩｂ／ＩＩＩａフィブリノーゲン受容体アンタゴニスト及びアスピリン；一般にグリタゾンと呼ばれる化合物（例えば、トログリタゾン、ピオグリタゾン及びロシグリタゾン）及びチアゾリジンジオンとして知られる構造的クラス内に含まれる化合物ならびにチアゾリジンジオン構造クラス外のＰＰＡＲγアゴニストを含む、ヒトペルオキシソーム増殖因子活性化受容体γ（ＰＰＡＲγ）アゴニスト；クロフィブラート、微粉末化フェノフィブラートを含むフェノフィブラート及びゲムフィブロジルなどのＰＰＡＲαアゴニスト、ＰＰＡＲ二重α／γアゴニスト；ビタミンB_6（ピリドキシンとしても知られている。）及びＨＣｌ塩などの医薬適合性のその塩；ビタミンB_{12}（シアノコバラミンとしても知られている。）；葉酸又はナトリウム塩及びメチルグルカミン塩などの医薬適合性のその塩もしくはエステル；ビタミンＣ及びＥならびにβカロテンなどの抗酸化ビタミン；β－ブロッカー；ロサルタンなどのアンジオテンシンＩＩアンタゴニスト；エナラプリル及びカプトプリルなどのアンジオテンシン変換酵素阻害剤；ニフェジピン及びジルチアゼムなどのカルシウムチャネルブロッカー；エンドセリンアンタゴニスト；ＡＢＣ１遺伝子発現を促進するＬＸＲリガンドなどの薬剤；アレンドロン酸ナトリウムなどのビスホスホネート化合物；及びロフェコキシブ及びセレコキシブなどのシクロオキシゲナーゼ－２阻害剤ならびにこれらの症状の治療において有用であることが知られている他の薬剤が含まれる。

【０１４５】

構造式Ｉの化合物と併用する場合のＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤の１日投与量の範囲は、当技術分野で知られているものに相当する。同様に、併用投与の場合、ＨＭＧ－ＣｏＡシンターゼ阻害剤；スクアレンエポキシダーゼ阻害剤；スクアレン合成酵素阻害剤（スクアレンシンターゼ阻害剤としても知られている。）、アシル－コエンザイムＡ：ＡＣＡＴ－１又はＡＣＡＴ－２の選択的阻害剤ならびにＡＣＡＴ－１及びＡＣＡＴ－２の二重阻害剤を含むコレステロールアシルトランスフェラーゼ（ＡＣＡＴ）阻害剤；ミクロソームのトリグリセリド輸送タンパク質（ＭＴＰ）阻害剤；プロブコール；ナイアシン；エゼチミブを含むコレステロール吸収阻害剤；胆汁酸捕捉剤；ＬＤＬ（低密度リポタンパク質）受容体誘導因子；糖タンパク質ＩＩｂ／ＩＩＩａフィブリノーゲン受容体アンタゴニスト及びアスピリンを含む血小板凝集阻害剤；ヒトペルオキシソーム増殖因子活性化受容体γ（ＰＰＡＲγ）アゴニスト；ＰＰＡＲαアゴニスト；ＰＰＡＲ二重α／γアゴニスト；ビタミンB_6；ビタミンB_{12}；葉酸；抗酸化ビタミン；β－ブロッカー；アンジオテンシンＩＩアンタゴニスト；アンジオテンシン変換酵素阻害剤；カルシウムチャネルブロッカー；エンドセリンアンタゴニスト；ＡＢＣ１遺伝子発現を促進するＬＸＲリガンドなどの薬剤；ビスホスホネート化合物；及びシクロオキシゲナーゼ－２阻害剤の１日投与量範囲も当技術分野で知られているものに相当するが、構造式Ｉの化合物との併用作用のために投与量を幾分減少させることができる。

【０１４６】
本発明のある実施形態は、式Ｉによる化合物の治療的有効量を投与することを含む、哺乳動物における骨代謝回転マーカーに影響を与えるための方法である。骨代謝回転マーカーの非限定的例は、Ｉ型コラーゲンの尿中Ｃ－テロペプチド分解産物（ＣＴＸ）、Ｉ型コラーゲンの尿中Ｎ－テロペプチド架橋（ＮＴＸ）、オステオカルシン（骨Ｇｌａタンパク質）、２重エネルギーＸ線吸収測定（ＤＸＡ）、骨特異的アルカリホスファターゼ（ＢＳＡＰ）、定量的超音波法（ＱＵＳ）及びデオキシピリジノリン（ＤＰＤ）架橋から選択することができる。
【０１４７】
本発明の方法によれば、組合せの個々の構成要素は、治療の過程の間の異なる時間に個別に投与することが可能であり、分割もしくは単回複合製剤の形態で同時に投与することも可能である。従って、本発明は、同時又は交互治療のこのような投与計画全てを受け入れていると理解すべきであり、「投与する」という用語は、それに応じて解釈すべきである。その他の薬剤との本発明の化合物の組合せの範囲が、アンドロゲン欠乏によって引き起こされる疾病又はアンドロゲンの添加によって緩和することができる疾病の治療に有用であるということが理解されよう。
【０１４８】
本発明の化合物の調製の説明に用いた略語：
ＡｃＯＨ　酢酸
ＤＨＴ　ジヒドロテストステロン
ＤＭＡＰ　４－ジメチルアミノピリジン
ＤＭＥＭ　ダルベッコ改変イーグル培地
ＤＭＳＯ　ジメチルスルホキシド
ＤＭＦ　Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＥＡ　酢酸エチル
ＥＤＣ　１－（３－ジメチルアミノプロピル）３－エチルカルボジイミド　ＨＣｌ
ＥＤＴＡ　エチレンジアミン四酢酸
ＥｔＯＨ　エタノール
Et_3N　トリエチルアミン
ＦＣＳ　ウシ胎仔血清
ＨＥＰＥＳ　（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸
ＨＯＡｔ　１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール
ＨＰＬＣ　高速液体クロマトグラフィー
ＫＨＭＤＳ　カリウムビストリメチルシリルアミド
ＬＣＭＳ　液体クロマトグラフィー／質量分析
ＬＤＡ　リチウムジイソプロピルアミド
ＬＧ　脱離基
ＭｅＯＨ　メタノール
ＮＢＳ　Ｎ－ブロモスクシンイミド
ｎ－Ｂｕ４ＮＩ　ヨウ化テトラ－ｎ－ブチルアンモニウム
ＰＭＢＣＬ　ｐ－メトキシベンジルクロリド
ｐ－ＴｏｓＣｌ　ｐ－トルエンスルホニルクロリド
Ｒｔ又はｒｔ　室温
ＴＦＡ　トリフルオロ酢酸
ＴＬＣ　薄層クロマトグラフィー
本発明の化合物は、文献中で知られている、又は本実験手順において例示されている他の標準的な操作に加えて次のスキームで示すような反応を用いることにより、調製することができる。従って、下記の例示スキームは、列挙した化合物により、又は説明目的のために用いた何らかの特定の置換基により限定されるものではない。これらのスキームで示されるような置換基の付番は、必ずしも本請求項において使用されるものに対応するわけ

ではなく、しばしば、明確にするために、既に定義した式Ｉの定義のもとに許容される複数の置換基の代わりに、化合物に結合する１個の置換基が示される。

【０１４９】

スキームＡからスキームＥは、式Ｉの化合物を調製するための一般的なガイドラインを示す。スキームＡは、４位及び５位の炭素に不飽和がある４－アザステロイド骨格に対する、４位の窒素での置換基R^1及び６位の炭素での置換基R^4の様々な付加を説明する。スキームＢは、不飽和４－アザステロイドの水素添加を説明する。スキームＣは、化合物Ａ－５から出発する、４－アザステロイド骨格の炭素１と２及び炭素５－６の間に不飽和がある式Ｉの化合物の一般的合成を説明する。

【０１５０】

スキームＤは、化合物Ａ－５から出発する、４－アザステロイド骨格の炭素１と２との間に不飽和がある式Ｉの化合物の一般的な合成を示す。スキームＥは、４－アザステロイド骨格の炭素１と２との間に不飽和がある式ＩのＸ及びＹ置換基の置換に対する一般的なスキームを与える。脱離基を利用して、スキームＥにおいて示されるＸ及びＹを結合する技術は、スキームＡ、Ｂ及びＣで示す様々な他の例示した不飽和４－アザステロイドに対して同様に適用することができる。

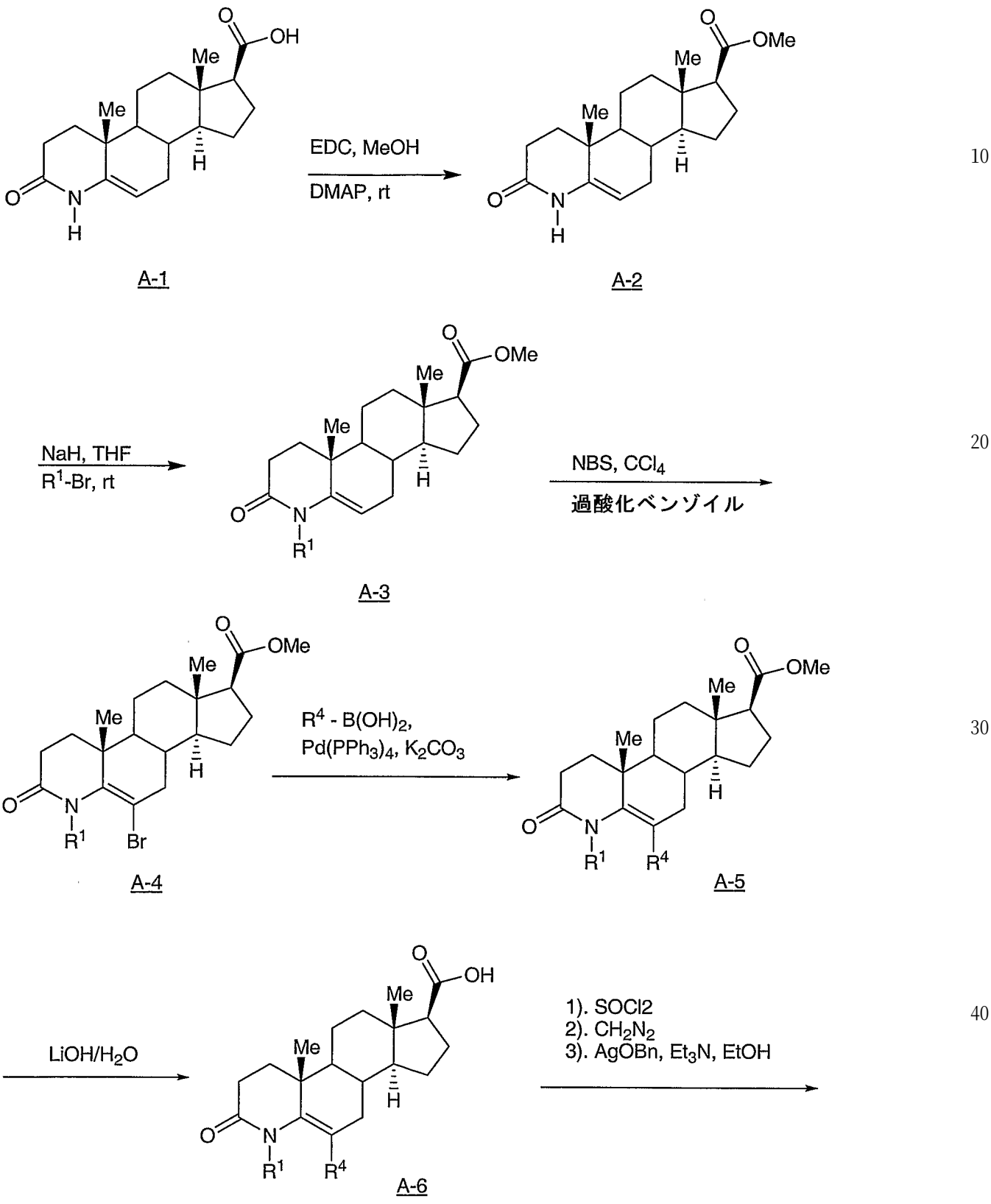
【０１５１】

スキームＥにおいて、特定の脱離基、ＬＧの選択が、言うまでもなくコア構造上に組み込まれる特定の置換基クラスに依存するということに留意されたい。脱離基の選択及び適用は、合成有機化学の技術分野で一般的なものであり、この情報は、当業者にとって容易に知ることができ、入手することができるものである。例えば、Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｓｍｉｔｈ，Ｍ，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ　ＩＮＣ，１９９４，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，ＩＳＢＮ　０－０７－０４８７１６－２を参照のこと。

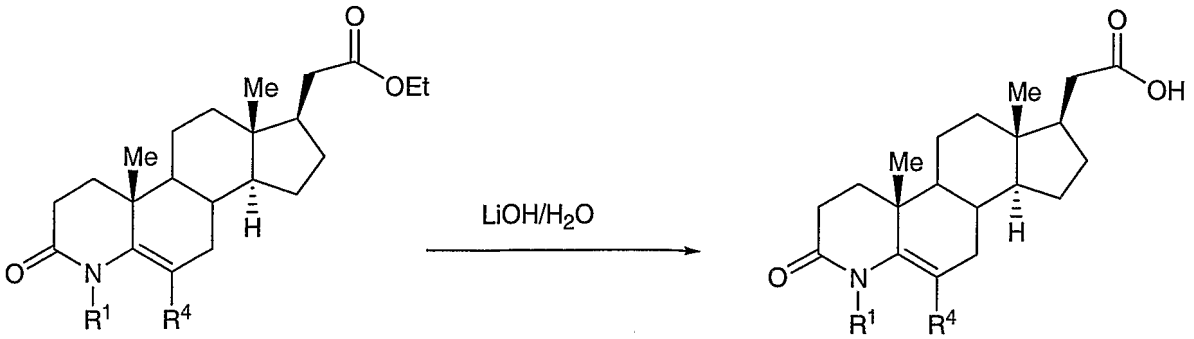
【０１５２】

【化８】

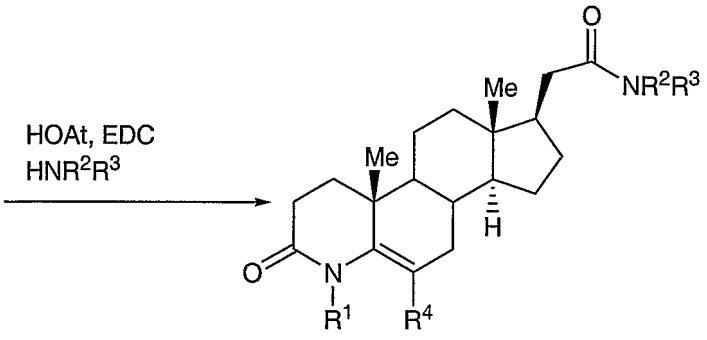
スキームＡ



A-1　A-2　A-3　A-4　A-5　A-6

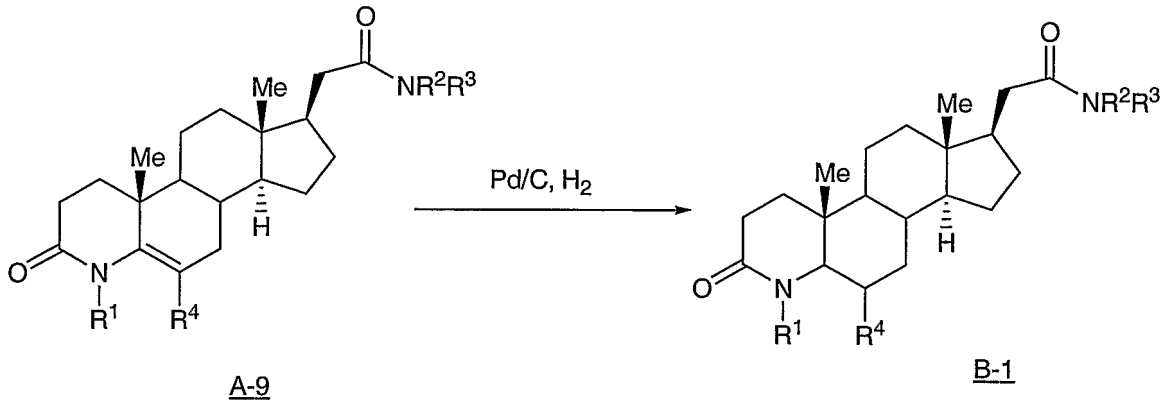

O
OEt
Me
Me
H
O
N
R1
R4
LiOH/H2O
O
OH
Me
Me
H
O
N
R1
R4

A-7 A-8


HOAt, EDC
HNR2R3
O
NR2R3
Me
Me
H
O
N
R1
R4

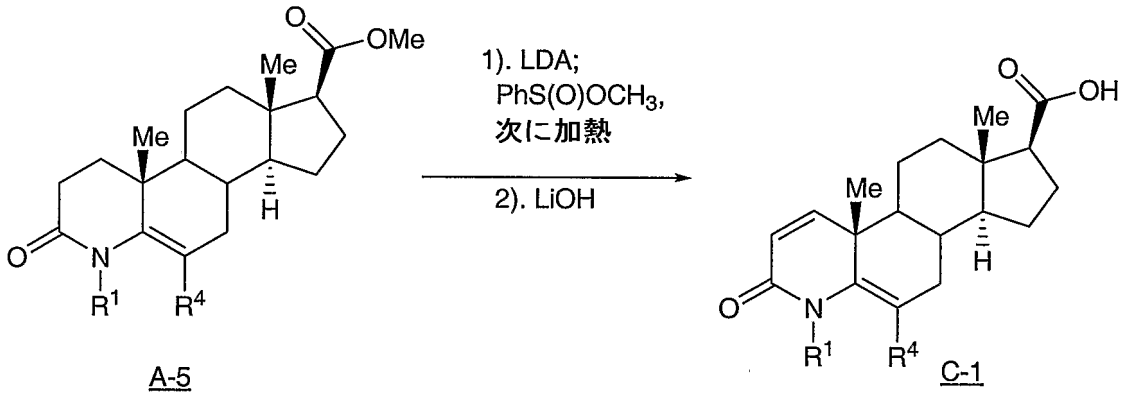
A-9

スキームB

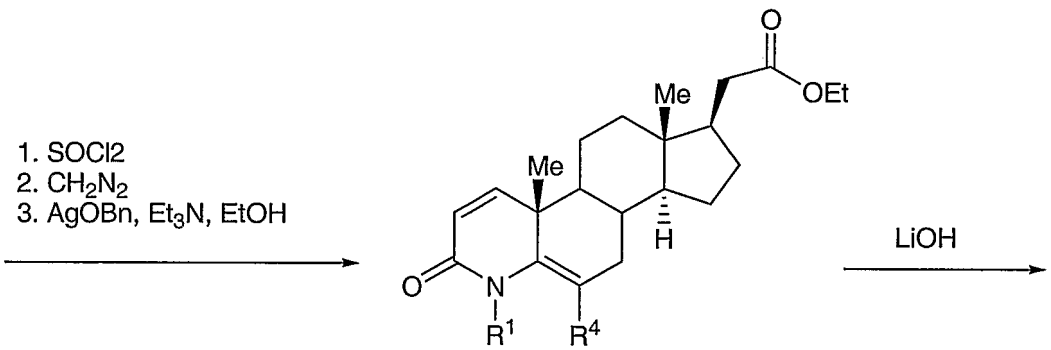


A-9　　B-1

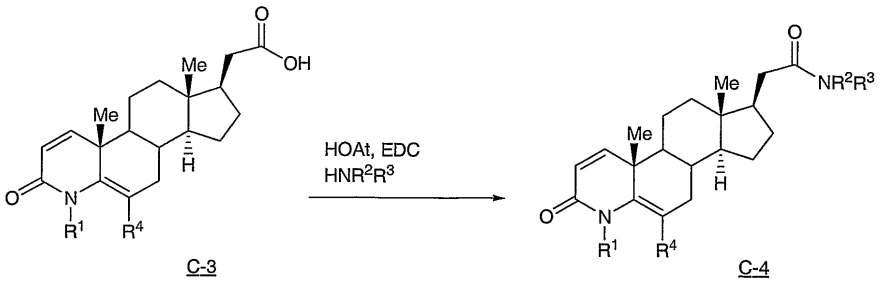
スキームC



A-5　　C-1

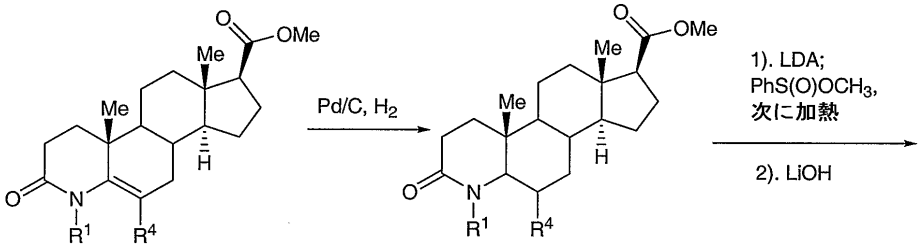


C-2

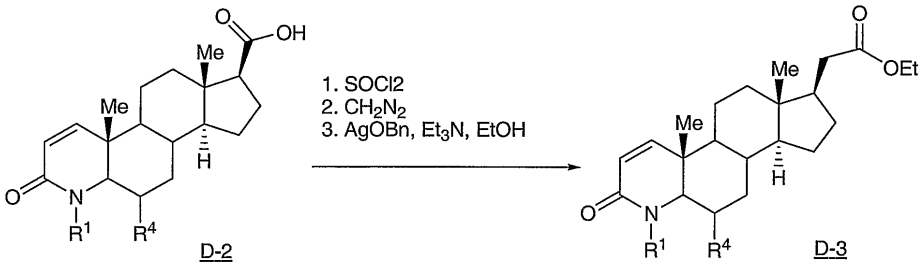


C-3 C-4

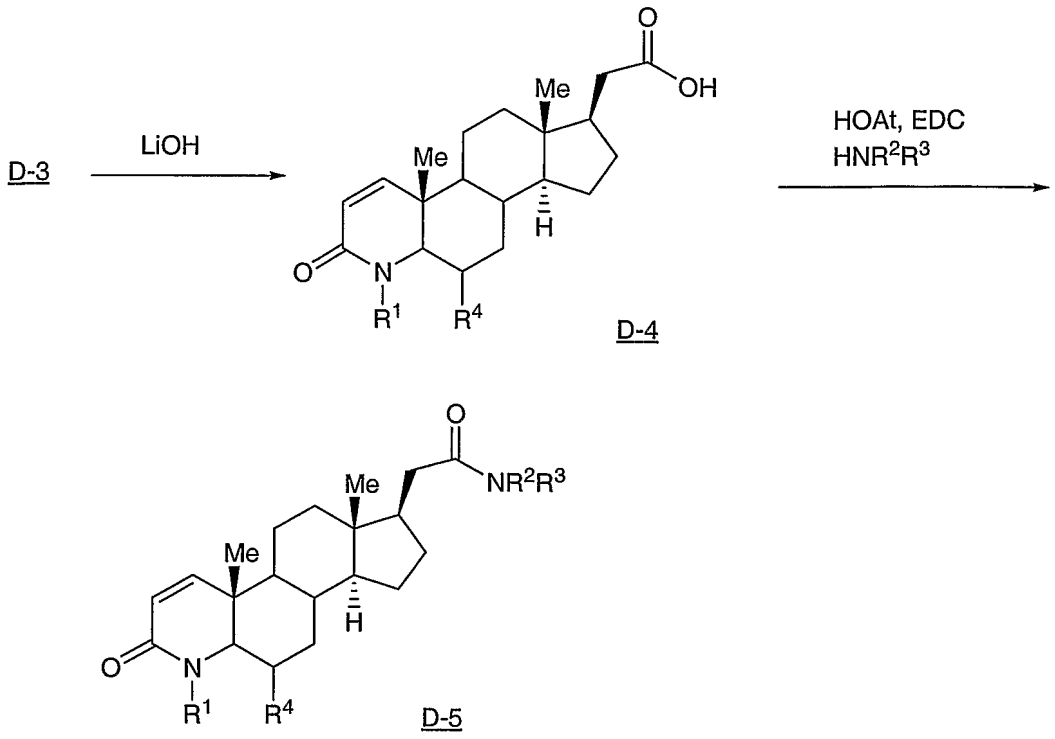
スキームD



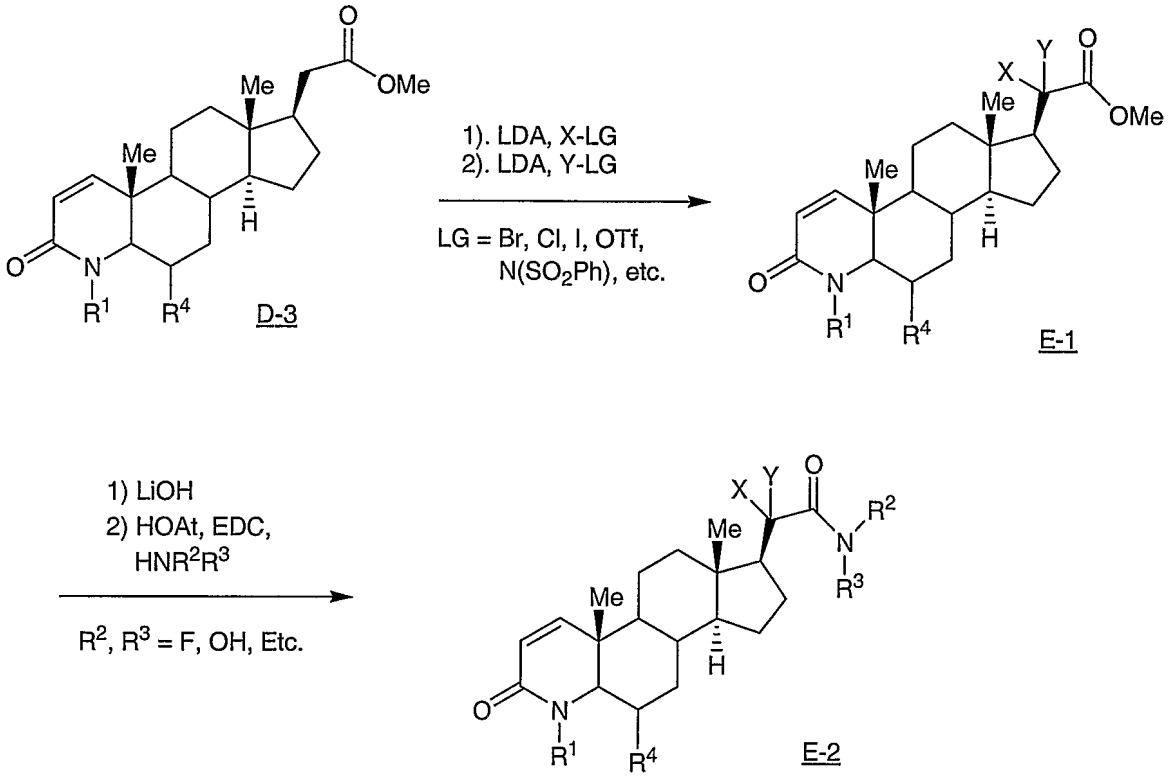
A-5 D-1



D-2 D-3

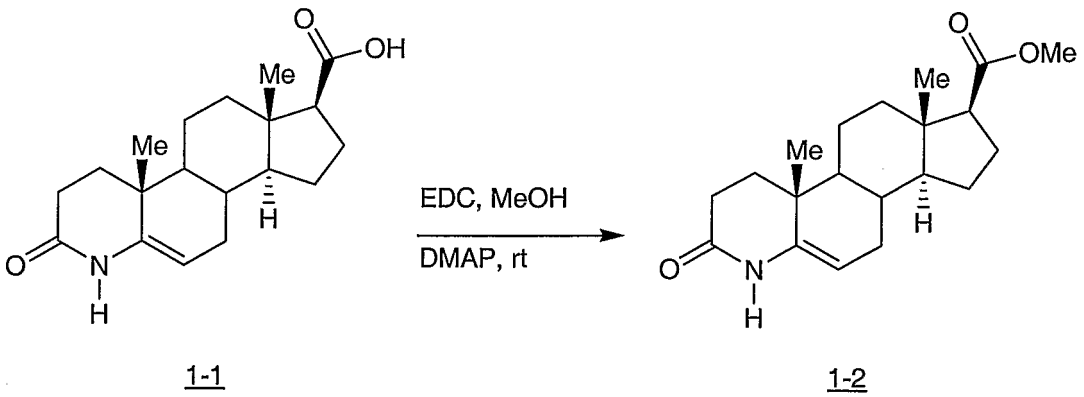


スキームＥ

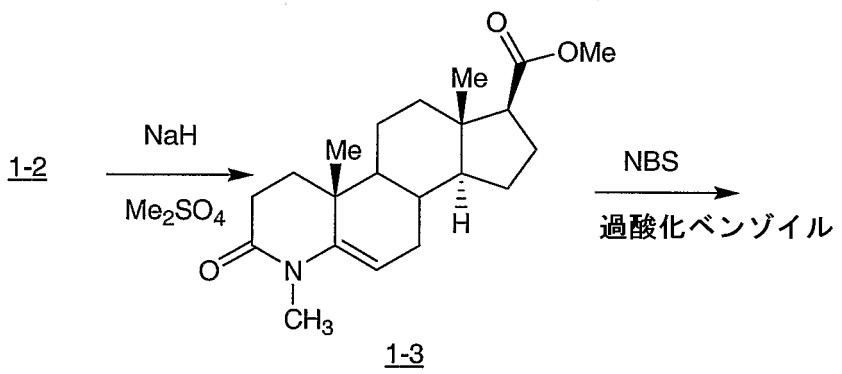


【０１５３】
（実施例１）
【０１５４】

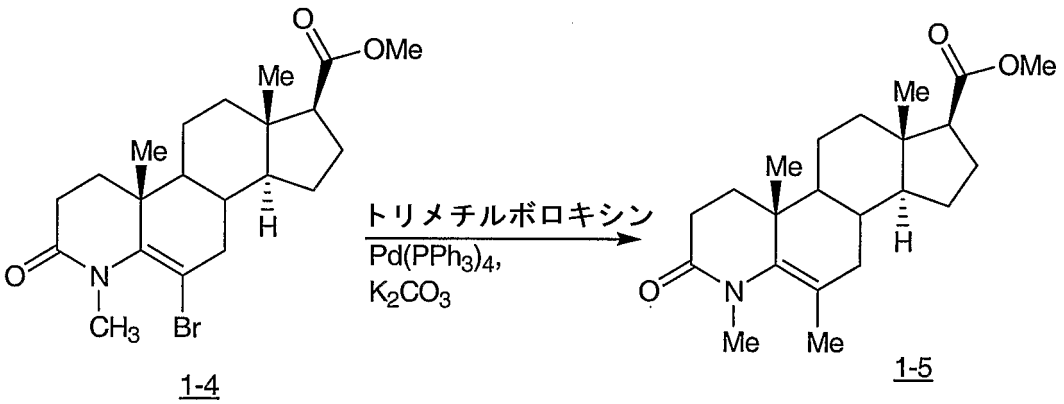
【化９】



1-1 1-2



1-3

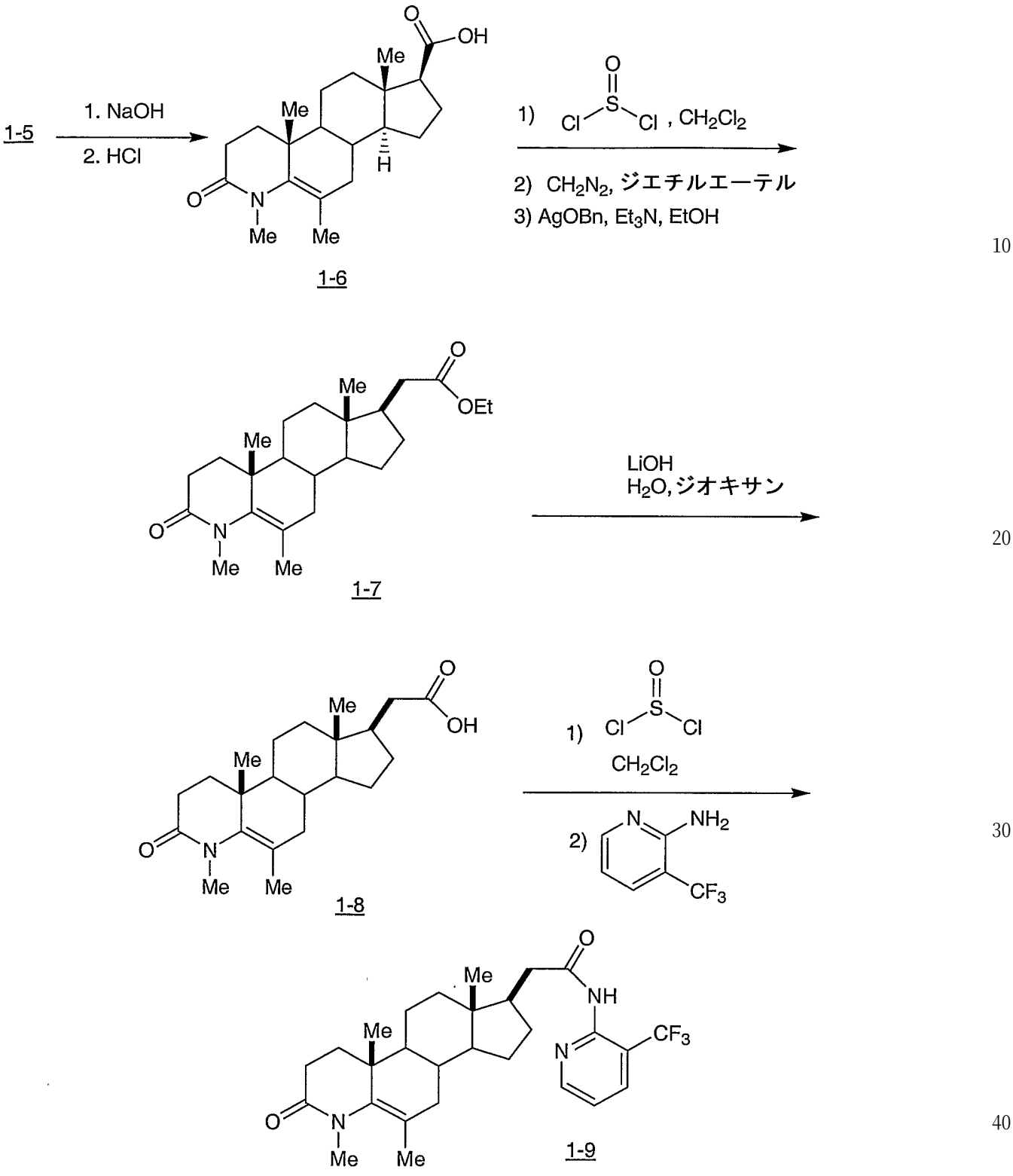


1-4 1-5

（実施例１続き）

【０１５５】

【化１０】



【０１５６】

段階Ａ：３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－カルボン酸メチルエステル（１－２）

ＭｅＯＨ（３００ｍｌ）中の、１－１（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２９：２２９８－２３１５（１９８６））（５０．０ｇ、１５７．５ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ・ＨＣｌ（３３．２ｇ、１７３．３ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（１．９ｇ、１５．８ｍｍｏｌ）の混合物を２４時間撹拌した。この混合物を濃縮し、水（１０００ｍｌ）で希釈した。ろ過後、固形物を回収し、乾燥させ、固体として所望の生成物１－２を得て、更なる精製を行わずにこれを

使用した。ＭＳ計算値Ｍ＋Ｈ：３３２．２、実測値３３２．２。

【０１５７】

段階Ｂ：４－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－カルボン酸メチルエステル（１－３）

１００ｍＬの無水ＴＨＦ中の１－２（７．０ｇ、２１．１ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ＮａＨ（１．３ｇ、３２ｍｍｏｌ）を徐々に添加した。反応混合物をｒｔで１時間撹拌した。Me_2SO_4（１０ｍＬ）を一度に添加した。混合物を一晩撹拌した。ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）を徐々に添加した。３時間撹拌した後、水（５００ｍＬ）を添加した。固形物がすぐに沈殿した。ろ過後、回収した固形物をクロロホルムで溶解させ、塩水で洗浄し、乾燥させた（$MgSO_4$）。溶媒除去後、固体として所望の生成物１－３を回収し、更なる精製を行わずに段階Ｃでこれを使用した。ＭＳ計算値Ｍ＋Ｈ：３４６．２、実測値３４６．３。

【０１５８】

段階Ｃ：６－ブロモ－４－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－カルボン酸メチルエステル（１－４）

CCL_4（１００ｍＬ）中の１－３（１１ｇ、３３ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ＮＢＳ（６．２ｇ、４５ｍｍｏｌ）及び過酸化ベンゾイル（０．１ｇ、０．５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を４時間還流させた。懸濁液を冷却し、ろ過した。ろ液を濃縮し、所望の生成物１－４を得て、更なる精製を行わずに段階Ｄで使用した。ＭＳ計算値Ｍ＋Ｈ：４２４．１、実測値４２４．２。

【０１５９】

段階Ｄ：４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－カルボン酸メチルエステル（１－５）

ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の、１－４（０．８ｇ、１．８ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（０．７ｇ、５．３ｍｍｏｌ）、$Pd(PPh_3)_4$（０．２ｇ、０．２ｍｍｏｌ）及びトリメチルボロキシン（０．３ｍＬ、２．１ｍｍｏｌ）の混合物に対して、１０分間窒素パージを行った。次に、この混合物を１００℃で一晩加熱した。$NaHCO_3$飽和水溶液及び次に水（２００ｍＬ）を用いて反応を停止させた。これをＥｔＯＡｃで３回抽出した。合わせた有機層を水、塩水で洗浄し、乾燥させた（$MgSO_4$）。溶媒除去後、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し（１００％ＥｔＯＡｃから８０％ＥｔＯＡｃ／２０％ヘキサン）、固体として所望の生成物１－５を得た。ＭＳ計算値Ｍ＋Ｈ：３６０．３、実測値３６０．３。

【０１６０】

段階Ｅ：４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－カルボン酸（１－６）

１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の１－５（１．９ｇ、５．３ｍｍｏｌ）の溶液に、５ｍＬの水中のＮａＯＨ（０．５ｇ）を添加した。混合物を一晩還流させ、３ＮのＨＣｌで酸性化し、５０ｍＬの水で希釈した。懸濁液をクロロホルムで３回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮し、固体として所望の生成物１－６を得て、これをさらに精製して段階Ｆで使用した。ＭＳ計算値Ｍ＋Ｈ：３４７．２、実測値３４６．３。

【０１６１】

段階Ｆ：４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－酢酸エチルエステル（１－７）

０℃の無水CH_2Cl_2（１５０ｍＬ）中の４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－カルボン酸１－６（１０．０ｇ、２８．９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、無水ＤＭＦ（２５０μｌ）及び塩化チオニル（３．２ｍＬ、４３．４ｍｍｏｌ）を添加した。０℃にて３０分間撹拌した後、無水トルエン（５０ｍＬ）を添加し、周囲温度にて真空除去した。橙色の油状の固体を得るまでこれを繰り返した。その間に、ポリプロピレン製の三角フラスコに入った－５℃のジエチルエーテル（１

７５ｍＬ）中の１－メチル－３－ニトロ－１－ニトロソグアニジン（２１．３ｇ、１４４．７ｍｍｏｌ）の懸濁液に、冷４０％ＫＯＨ水溶液（１３５ｍＬ）をゆっくりと添加した。－５℃にて４０分間撹拌した後、水相が凍結するまでドライアイス／アセトン浴中に二相性のジアゾメタン混合物を置いた（４０分間）。乾燥冷却（－７０℃）したポリプロピレン製三角フラスコへと緑黄色のエーテル相をろ過した。凍結層を冷（－７０℃）エーテルでリンスした。－５℃の無水CH_2Cl_2（２００ｍＬ）中の塩化アシルの溶液に、ジアゾメタン溶液を素早く注ぎ、１時間撹拌した。反応混合物中に窒素を激しく泡立てて通気することにより残留ジアゾメタンを除去し、周囲温度で溶媒を真空除去し、ベージュ色の固体を得た。この固体をＥｔＯＨ（１００ｍＬ）中で溶解させ、生じた溶液を０℃に冷却した。Et_3N（４．８ｍＬ、３４．７ｍｍｏｌ）及び安息香酸銀（６．６ｇ、２８．９ｍｍｏｌ）を添加した。激しい泡立ちが起こった。暗褐色の混合物を周囲温度まで温め、２時間にわたり撹拌した。溶媒を真空除去した後、残渣をシリカゲル上で精製し（１００％ヘキサンから３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）、粘性のある黄色の油状物質として表題化合物を得た。ＭＳ　Ｍ＋Ｈ：３８８．０。

【０１６２】

段階Ｇ：４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－酢酸（１－８）

０℃の、ジオキサン（２５ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－酢酸エチルエステル（１－７）（９．５ｇ、２４．５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、２０ｍＬの水中の溶液としてＬｉＯＨ（２．１ｇ、４９．０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を周囲温度に温めた。撹拌２時間後、選択的加水分解を完了した。その混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。ｐＨ＝３から４になるように水層を３ＮのＨＣｌで酸性化した。沈殿物をろ過し、水で洗浄した。$CHCl_3$中で溶解させ、乾燥（$MgSO_4$）させ、溶媒を真空除去した後、白色の固体として表題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ０．６４（ｓ，３Ｈ），０．９７（ｓ，３Ｈ），１．０５－１．３９（ｍ，６Ｈ），１．４３－１．８６（ｍ，１２Ｈ），１．９７－２．２８（ｍ，５Ｈ），２．４４（ｄｄ，１Ｈ），３．０８（ｓ，３Ｈ）。ＭＳ　Ｍ＋Ｈ：３６０．０。

【０１６３】

段階Ｈ：Ｎ－［３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド（１－９）

０℃の無水CH_2Cl_2（１ｍＬ）中の４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－酢酸（１－８）（０．０５ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、無水ＤＭＦ（１５μｌ）及び塩化チオニル（１５μｌ、０．２１ｍｍｏｌ）を添加した。生じた溶液を周囲温度に温め、１時間撹拌した。無水トルエン（４ｍＬ）を添加し、周囲温度で真空除去し、黄橙色の油状物質を得て、無水CH_2Cl_2（０．５ｍＬ）中で溶解させた。ＤＩＰＥＡ（０．１２ｍＬ、０．７０ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（０．００２ｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）及び２－アミノ－６－トリフルオロメチルピリジン（０．０７ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をマイクロ波反応器中で１２０℃にて１０分間加熱した。溶媒を真空除去した後、残渣を逆相シリカゲルで精製し（５％CH_3CN／９５％H_2O（０．１％ＴＦＡ含有）から８０％CH_3CN／１０％９５％H_2O（０．１％ＴＦＡ含有））、黄色の油状物質として表題化合物を得た。ＭＳ計算値Ｍ＋Ｈ：５０４．２８３３、実測値５０４．２８２３。

【０１６４】

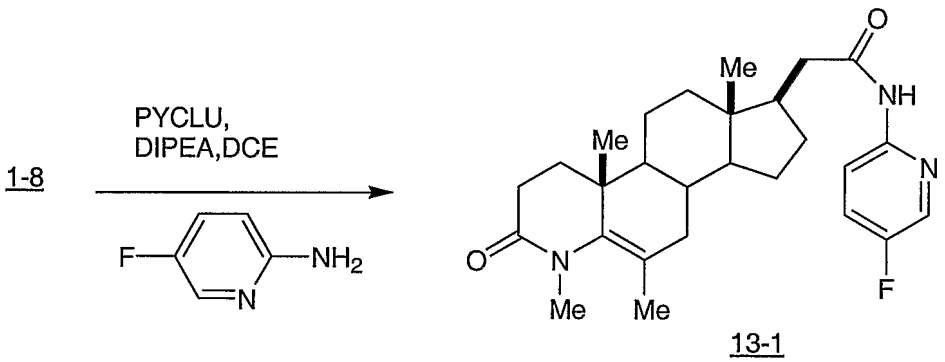
化合物１－９と同様の方法であるが、最終的な所望の生成物を得るために適切なアミンを使用して、表１の実施例２から実施例１２を調製した。

【０１６５】

（実施例１３）

【０１６６】

【化１１】



13-1

【０１６７】

段階Ａ：Ｎ－（５－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド（１３－１）

炉乾燥させたマイクロ波試験管に入った無水ジクロロエタン（２ｍＬ）中の４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－酢酸（１－８）（０．０５ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）に、ＰＹＣＬＵ（０．０７ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物に蓋をして、周囲温度で５分間撹拌した。ＤＩＰＥＡ（０．１２ｍＬ、０．７０ｍｍｏｌ）及び２－アミノ－５－フルオロピリジン（０．０５ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物をマイクロ波反応器中で１８０℃にて１０分間加熱した。溶媒を真空除去した後、残渣を逆相ＨＰＬＣで精製し（１０分間にわたり、３５％CH_3CN／６５％H_2Oから９５％CH_3CN／５％H_2O）、ベージュ色の固体として表題化合物を得た。ＭＳ　Ｍ＋Ｈ：４５４．０。

【０１６８】

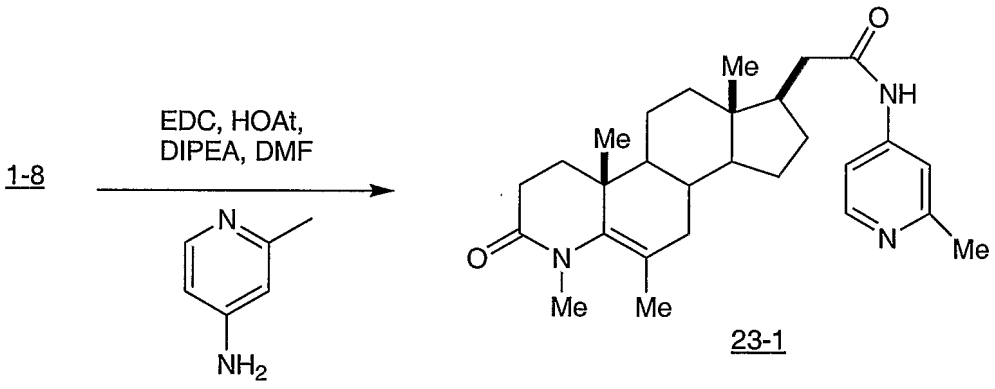
化合物１３－１と同様の方法であるが、最終的な所望の生成物を得るために適切なアミンを使用して、表１の実施例１４から２２を調製した。

【０１６９】

（実施例２３）

【０１７０】

【化１２】



23-1

【０１７１】

段階Ａ：Ｎ－（２－メチルピリジン－４－イル）-４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド（２３－１）

無水ＤＭＦ（５ｍＬ）中の４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－酢酸（１－８）（５．０ｇ、１３．９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＥＤＣ（５．３ｇ、２７．８ｍｍｏｌ）、ＨＯＡｔ（２．８ｇ、２０．９ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１２．１ｍＬ、６９．５ｍｍｏｌ）及び４－アミノ－２－メチルピリジン（３．０ｇ、２７．８ｍｍｏｌ）を添加した。生じた橙色の混合物を１００℃で３時

間加熱し、溶媒を真空除去した。褐色の残渣をＮａＨＣＯ$_3$飽和水溶液とＣＨＣｌ$_3$との間で分配した。水層をＣＨＣｌ$_3$で抽出し、有機層を合わせた。この有機層を水及び塩水で洗浄した。乾燥（ＭｇＳＯ$_4$）及び溶媒の真空除去後、橙色の油状物質を得た。シリカゲルでの精製（１００％ＣＨＣｌ$_3$から２０％ＭｅＯＨ／ＣＨＣｌ$_3$）により、橙色の固体として表題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ０．６８（ｓ，３Ｈ），０．９８（ｓ，３Ｈ），１．０７－１．２８（ｍ，４Ｈ），１．３５－１．４２（ｍ，１Ｈ），１．４５－１．６９（ｍ，１０Ｈ），１．７３－１．８２（ｍ，２Ｈ），１．８９－１．９５（ｍ，１Ｈ），２．００－２．１０（ｍ，２Ｈ），２．１５－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．４８－２．５３（ｍ，４Ｈ），３．０９（ｓ，３Ｈ），７．２３（ｄｄ，１Ｈ），７．３５（ｄ，１Ｈ），７．４２（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｄ，１Ｈ）。ＭＳ計算値Ｍ＋Ｈ：４５０．３１１５、実測値４５０．３１１５。

【０１７２】

化合物２３－１と同様の方法であるが、最終的な所望の生成物を得るために適切なアミンを使用して、表１の実施例２４から３４を調製した。

【０１７３】

【表１】

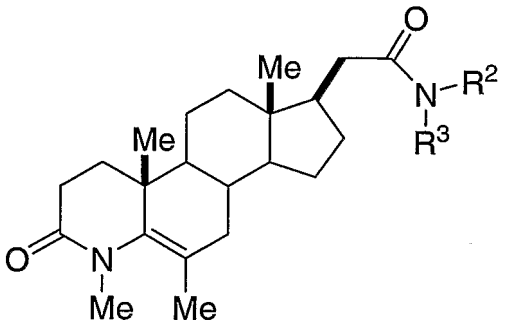
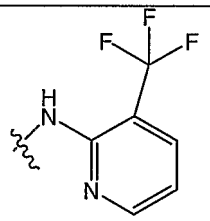
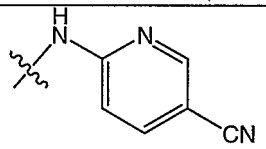
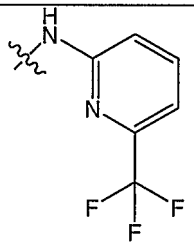
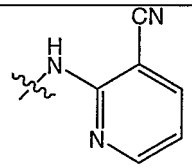
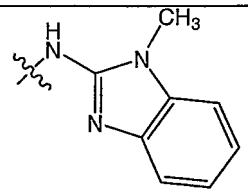
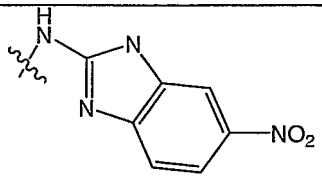
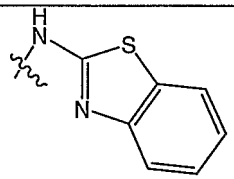
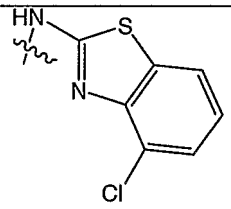
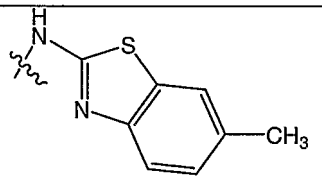
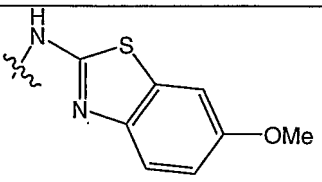
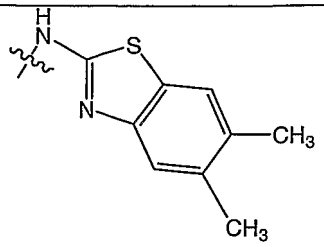
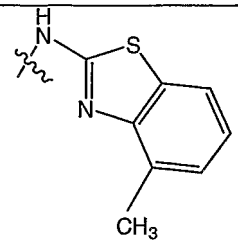
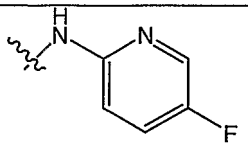
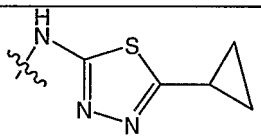
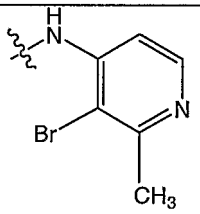
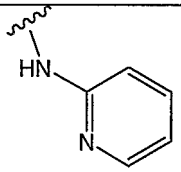
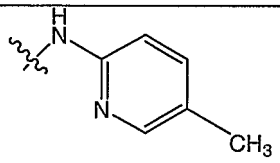
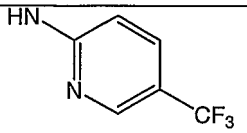
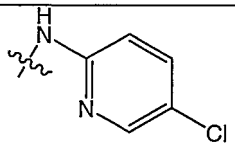
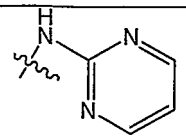
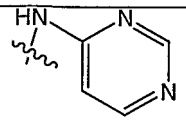
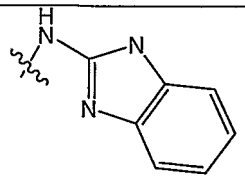
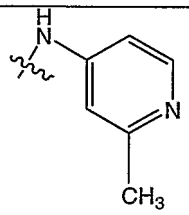
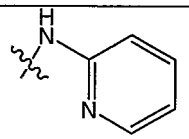
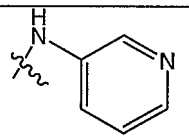
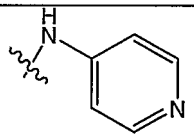
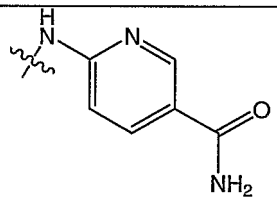
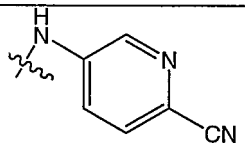
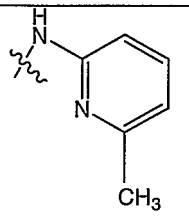


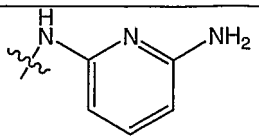
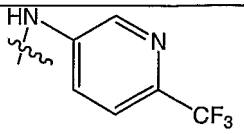
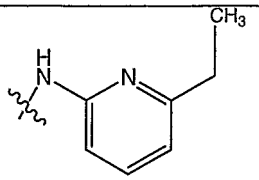
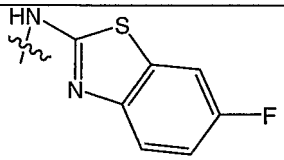
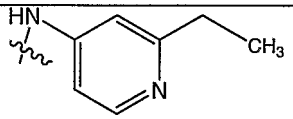
表１

実施例	NR^2R^3	名称	マススペクトル測定 [M+H]
1		Ｎ－［３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	504.2823
2		Ｎ－（５－シアノピリド－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	461.1
3		Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	504.2823

4		Ｎ－［３－シアノ－ピリジン－２－イル］－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	461.2921
5		Ｎ－（３－メチル－ベンズイミダゾール－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	489.3216
6		Ｎ－（５－ニトロ－ベンズイミダゾール－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	520.2944
7		Ｎ－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	492.2676
8		Ｎ－（４－クロロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	526.2289
9		Ｎ－（６－メチル－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	506.2832
10		Ｎ－（６－メトキシ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	522.2766

11		Ｎ－（５，６－ジメチル－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	503.3405
12		Ｎ－（４－メチル－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	506.2834
13		Ｎ－（５－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	454.0
14		Ｎ－（５－シクロプロピル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	483.2794
15		Ｎ－（２－メチル－３－ブロモ－ピリド－４－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	530.33
16		Ｎ，Ｎ－メチル（ピリジン－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	450.1
17		Ｎ－（５－メチルピリジン－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	450.0
18		Ｎ－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	504.39
19		Ｎ－（５－クロロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	470.36

20		Ｎ－（１，３－ピリミド－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	437.1
21		Ｎ－（１，３－ピラジン－４－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	437.1
22		Ｎ－（ベンズイミダゾール－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	475.1
23		Ｎ－（２－メチル－ピリド－４－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	450.3115
24		Ｎ－（ピリジン－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	436.2958
25		Ｎ－（ピリジン－３－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	436.2947
26		Ｎ－（ピリジン－４－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	436.2951
27		Ｎ－［（３－カルボキサミド）－ピリジン－６－イル］－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	479.3046
28		Ｎ－（６－シアノピリジン－３－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	461.2901
29		Ｎ－（６－メチルピリジン－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	450.3117

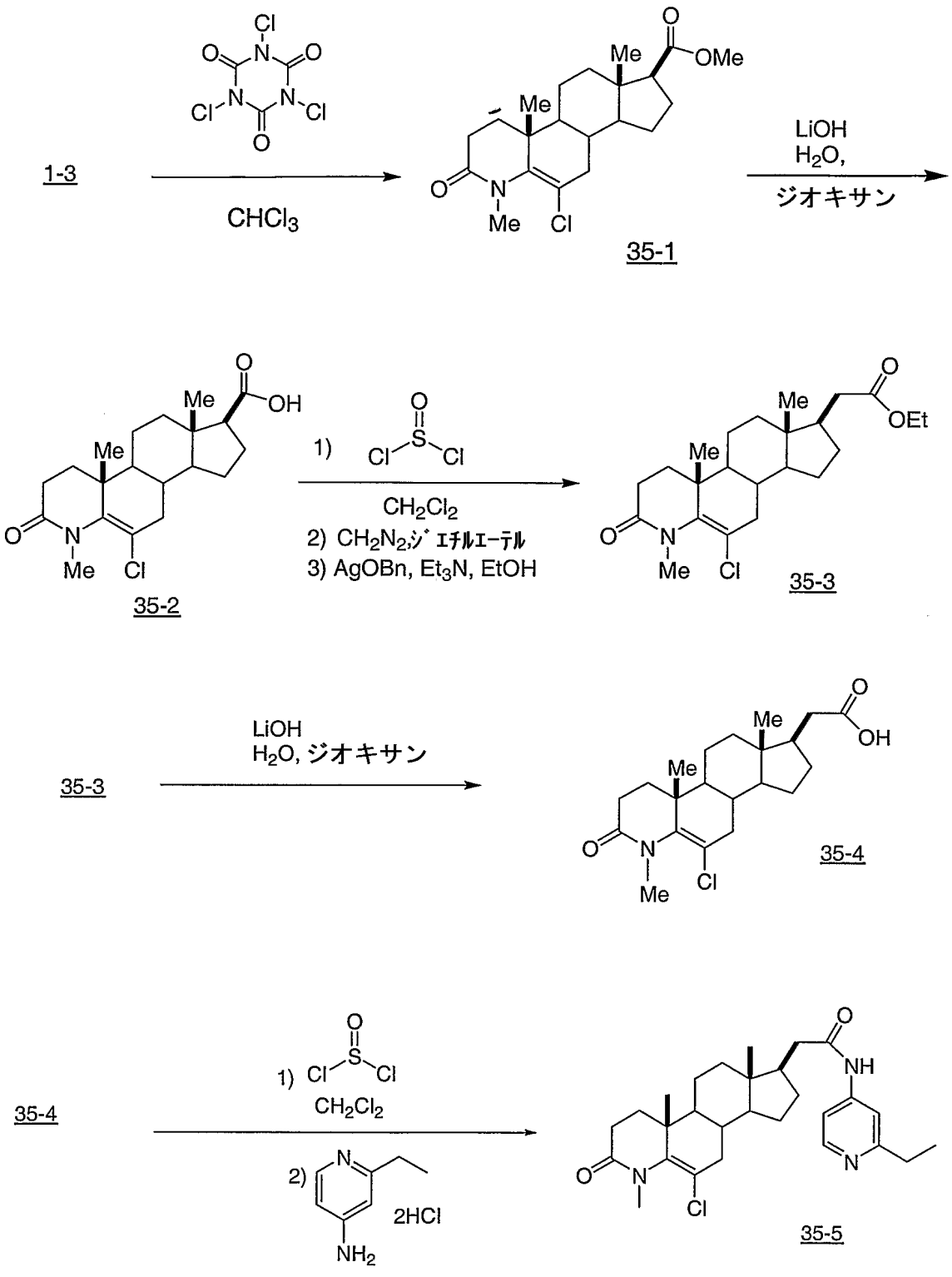
30		Ｎ－（６－アミノピリジン－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	451.3069
31		Ｎ－［（６－トリフルオロメチル）－ピリド－３－イル］－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	504.2833
32		Ｎ－（６－エチルピリジン－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	464.3274
33		Ｎ－（６－フルオロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	510.2572
34		Ｎ－（２－エチルピリジン－４－イル）－４－メチル－６－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	464.1

【０１７４】

（実施例３５）

【０１７５】

【化１３】



【０１７６】

段階Ａ：４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－カルボン酸エチルエステル（３５－１）

ＣＨＣｌ$_3$（２５０ｍＬ）中の４－メチル－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－カルボン酸メチルエステル（１－３）（１０．０ｇ、３０．２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、トリクロロイソシアヌル酸（２．３ｇ、９．９ｍｍｏｌ）を添加した。生じた溶液を周囲温度で１８時間撹拌した。混合物を酢酸エチルと水との間で分配

した。１０％$KHSO_4$水溶液、$NaHCO_3$飽和水溶液及び飽和食塩水溶液で有機層を洗浄した。乾燥（$MgSO_4$）及び溶媒の真空除去後、黄白色の固体として表題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ０．７２（ｓ，３Ｈ），１．１３－１．４０（ｍ，５Ｈ），１．４１－１．８０（ｍ，５Ｈ），１．８１－２．０９（ｍ，５Ｈ），２．１０－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．５６（ｍ，３Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ）。ＭＳ　Ｍ＋Ｈ：３７９．９。

【０１７７】

段階Ｂ：４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－カルボン酸（３５－２）

ジオキサン（５ｍＬ）中の４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－カルボン酸エチルエステル（３５－１）（１．０ｇ、２．７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、５ｍＬの水中の溶液として水酸化リチウム（０．３ｇ、８．１ｍｍｏｌ）を添加した。生じた混合物を５０℃にて１８時間加熱した。ジオキサンを真空除去し、３ＮのＨＣｌでｐＨを３から４に調整した。沈殿した固形物をろ過し、水で洗浄した。トルエンとの共沸により乾燥させた後、白色の固体として表題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD）δ０．７６（ｓ，３Ｈ），１．０６（ｓ，３Ｈ），１．０７－１．４４（ｍ，５Ｈ），１．４６－１．６０（ｍ，３Ｈ），１．６４－２．０４（ｍ，５Ｈ），２．０８－２．２５（ｍ，４Ｈ），２．３０－２．５３（ｍ，５Ｈ）。ＭＳ　Ｍ＋Ｈ：３６６．２。

【０１７８】

段階Ｃ：４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－酢酸エチルエステル（３５－３）

０℃の無水CH_2Cl_2（１５０ｍＬ）中の４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－カルボン酸（３５－２）（１０．０ｇ、２７．３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、無水ＤＭＦ（２５０μｌ）及び塩化チオニル（３．０ｍＬ、４１．０ｍｍｏｌ）を添加した。０℃にて３０分間撹拌した後、無水トルエン（５０ｍＬ）を添加し、周囲温度で真空除去した。橙色の油状の固体を得るためにこの濃縮を繰り返した。その間に、ポリプロピレン製の三角フラスコに入った－５℃のジエチルエーテル（１７５ｍＬ）中の１－メチル－３－ニトロ－１－ニトロソグアニジン（２０．１ｇ、１３６．７ｍｍｏｌ）の懸濁液に、冷４０％ＫＯＨ水溶液（１３５ｍＬ）をゆっくりと添加した。－５℃で４０分間撹拌した後、水相が凍結するまでドライアイス／アセトン浴中に二相性のジアゾメタン混合物を置いた（４０分間）。乾燥冷却（－７０℃）したポリプロピレン製三角フラスコへと緑黄色のエーテル相をろ過した。凍結層を冷（－７０℃）エーテルでリンスした。－５℃の無水CH_2Cl_2（２００ｍＬ）中の塩化アシルの溶液に、ジアゾメタン溶液を素早く注ぎ、１時間撹拌した。反応混合物中に窒素を激しく泡立てて通気することにより残留ジアゾメタンを除去し、周囲温度で溶媒を真空除去し、ベージュ色の固体を得た。この固体をＥｔＯＨ（１００ｍＬ）中で溶解させた。生じた溶液を０℃に冷却した。Et_3N（４．６ｍＬ、３２．８ｍｍｏｌ）及び安息香酸銀（６．３ｇ、２７．３ｍｍｏｌ）を添加した。激しい泡立ちが起こった。暗褐色の混合物を周囲温度に温めた。周囲温度で２時間撹拌した後、エタノールを真空除去した。残渣をシリカゲルで精製し（１００％ヘキサンから３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）、粘性のある黄色の油状物質として表題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ０．６５（ｓ，３Ｈ），１．０４（ｓ，３Ｈ），１．０８－１．１６（ｍ，１Ｈ），１．１６－１．２９（ｍ，４Ｈ），１．３２－１．３９（ｍ，１Ｈ），１．４５－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．５７－１．６１（ｍ，７Ｈ），１．６２－１．７４（ｍ，３Ｈ），１．８１－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．９４－２．０２（ｍ，１Ｈ），２．０５－２．１８（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．４６（ｍ，３Ｈ），３．２０（ｓ，３Ｈ），４．１３（ｑ，２Ｈ）。ＭＳ　Ｍ＋Ｈ：４０８．０。

【０１７９】

段階Ｄ：４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－

エン－１７β－酢酸（３５－４）
０℃の、ジオキサン（２５ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－酢酸エチルエステル（３５－３）（７．７ｇ、１８．８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、２０ｍＬの水中の溶液としてＬｉＯＨ（１．６ｇ、３７．５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を周囲温度に温めた。周囲温度で２．０時間撹拌した後、選択的加水分解を完了した。その混合物を１００ｍＬの水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。ｐＨ＝３から４になるまで３ＮのＨＣｌで水層を酸性化した。沈殿物をろ過し、水で洗浄した。$CHCl_3$中で溶解させ、乾燥させ（$MgSO_4$）、溶媒を真空除去した後、白色の固体として表題化合物を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（CD_3OD）δ０．７０（ｓ，３Ｈ），１．１５－１．２１（ｍ，２Ｈ），１．２４－１．４６（ｍ，３Ｈ），１．５３－１．６１（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．９２－２．０４（ｍ，３Ｈ），２．０８－２．１８（ｍ，２Ｈ），２．２２－２．２６（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．４８（ｍ，２Ｈ），３．１８（ｓ，３Ｈ）。ＭＳ Ｍ＋Ｈ：３８０．０。

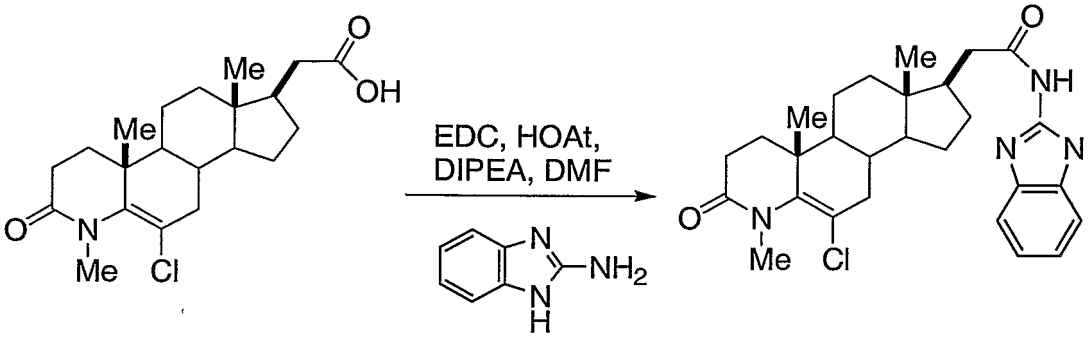
【０１８０】
段階Ｅ：Ｎ－（２－エチルピリジン－４－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド（３５－５）
０℃の無水CH_2Cl_2（１ｍＬ）中の４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－酢酸（３５－４）（０．１０ｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、無水ＤＭＦ（１５μｌ）及び塩化チオニル（３０μｌ、０．４０ｍｍｏｌ）を添加した。生じた溶液を周囲温度に温め、１時間撹拌した。無水トルエン（４ｍＬ）を添加し、周囲温度で真空除去し、橙色の油状物質を得て、これを無水CH_2Cl_2（０．５ｍＬ）中で溶解させた。ＤＩＰＥＡ（０．２３ｍＬ、１．３２ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（０．００３ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及び４－アミノ－２－エチルピリジン塩酸塩（０．０８ｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を添加し、マイクロ波反応器中で１２０℃にて１０分間混合物を加熱した。CH_2Cl_2を真空除去し、残渣を逆相シリカゲルで精製し（５％CH_3CN／９５％H_2O（０．１％ＴＦＡを含有する。）から８０％CH_3CN／１０％９５％H_2O（０．１％ＴＦＡを含有する。））、黄色の油状物質として表題化合物を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ０．６７（ｓ，３Ｈ），１．０４（ｓ，３Ｈ），１．１４－１．２９（ｍ，５Ｈ），１．３７（ｔ，３Ｈ），１．４１－１．７５（ｍ，６Ｈ），１．８１－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．９１－２．０４（ｍ，２Ｈ），２．０９（ｄｄ，１Ｈ），２．２１－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．３１－３．４６（ｍ，３Ｈ），２．６０－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．９６（ｑ，２Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ）。ＭＳ計算値Ｍ＋Ｈ：４８４．２７２６、実測値４８４．２７０９。

【０１８１】
化合物（３５－５）と同様の方法であるが、最終的な所望の生成物を得るために適切なアミンを使用して、表２の実施例３６から５５を調製した。

【０１８２】
（実施例５６）

【０１８３】

【化１４】



35-4　　56-1

【０１８４】

Ｎ－（ベンズイミダゾール－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド（５６－１）

２ｍＬの無水ＤＭＦ中の４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－酢酸（３５－４）（０．２５ｇ、０．７０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＥＤＣ（０．２７ｇ、１．３９ｍｍｏｌ）、ＨＯＡｔ（０．１４ｇ、１．０４ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．６１ｍＬ、３．４８ｍｍｏｌ）及び２－アミノベンズイミダゾール（０．２８ｇ、２．０９ｍｍｏｌ）を添加した。マイクロ波反応器中で１００℃にて２０分間、生じた混合物を加熱した。未精製反応混合物を逆相シリカゲルで精製し（７分間にわたり０％CH_3CN／１００％H_2Oから５０％CH_3CN／５０％H_2O、次いで、５分間にわたり５０％CH_3CN/５０％H_2O）、ベージュ色の固体として表題化合物を得た。ＭＳ計算値Ｍ＋Ｈ：４９５．２５２２、実測値４９５．２５３４。

【０１８５】

化合物（５６－１）と同様の方法であるが、最終的な所望の生成物を得るために適切なアミンを使用して、表２の実施例５７から５９を調製した。

【０１８６】

【表２】

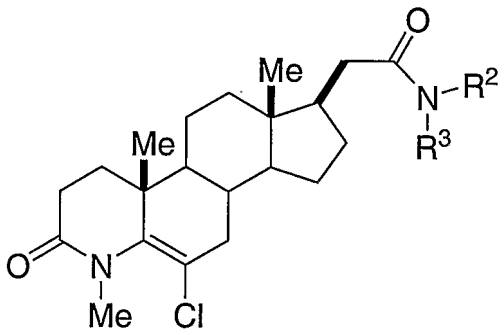
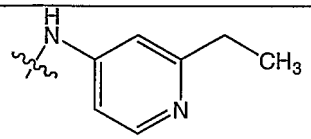
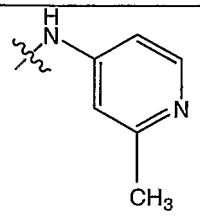
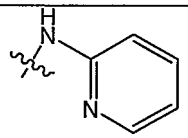
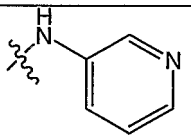
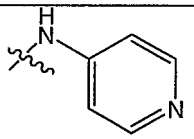
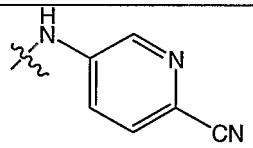
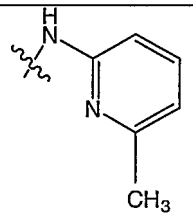
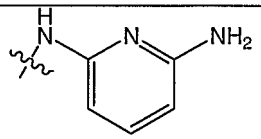
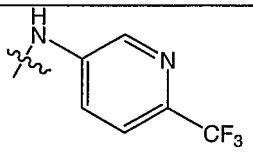
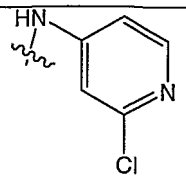
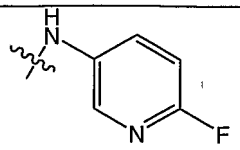
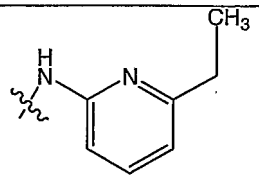
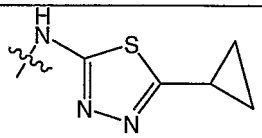
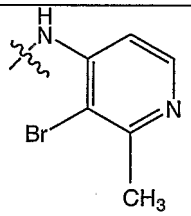
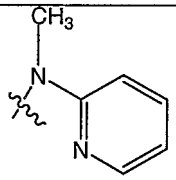
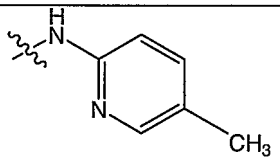
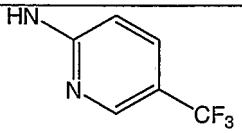
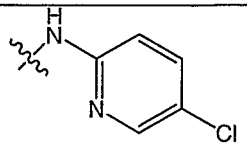
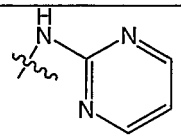
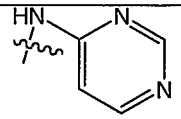
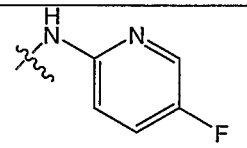
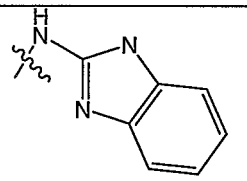
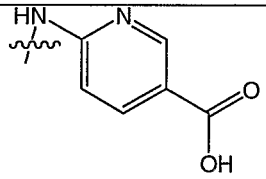
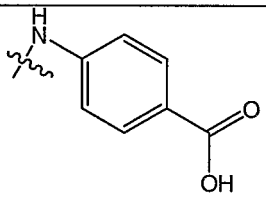
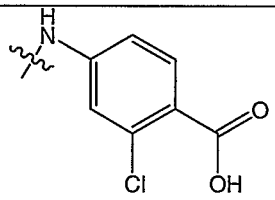


表２

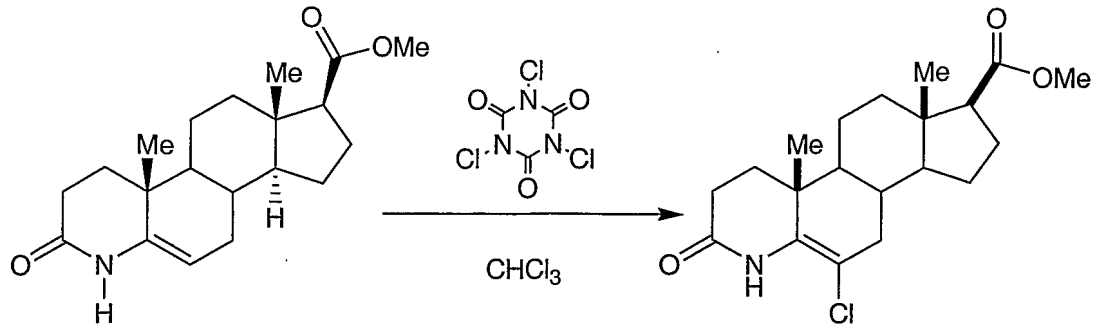
実施例	NR^2R^3	名称	マススペクトル測定 [M+H]
35		Ｎ－（２－エチルピリジン－４－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	484.2709
36		Ｎ－（２－メチル－ピリド－４－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	470.2598
37		Ｎ－（ピリジン－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	456.2446
38		Ｎ－（ピリジン－３－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	456.2418
39		Ｎ－（ピリジン－４－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	456.2448
40		Ｎ－（６－シアノピリジン－３－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	481.2398
41		Ｎ－（６－メチルピリジン－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	470.2595
42		Ｎ－（６－アミノピリジン－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	471.2548
43		Ｎ－［（６－トリフルオロメチル）－ピリド－３－イル］－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	524.2295

44		Ｎ－（２－クロロ－ピリド－４－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	490.2024
45		Ｎ－（５－フルオロ－ピリド－３－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	474.234
46		Ｎ－（６－エチルピリジン－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	484.2739
47		Ｎ－（５－シクロプロピル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	503.2256
48		Ｎ－（２－メチル－３－ブロモ－ピリド－４－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	548.1694
49		Ｎ，Ｎ－メチル（ピリジン－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	470.2576
50		Ｎ－（５－メチルピリジン－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	470.256
51		Ｎ－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	524.2289

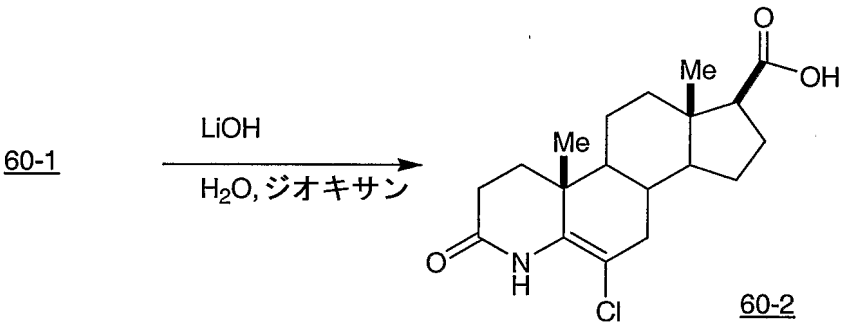
52		Ｎ－（５－クロロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	490.2031
53		Ｎ－（１，３－ピリミド－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	457.2382
54		Ｎ－（１，３－ピラジン－４－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	457.2382
55		Ｎ－（５－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	474.2334
56		Ｎ－（ベンズイミダゾール－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	495.2534
57		Ｎ－［（５－カルボキシル）－ピリド－２－イル］－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	500.2311
58		Ｎ－［（４－カルボキシル）フェニル］－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	499.239
59		Ｎ－［（４－カルボキシル－３－クロロ）フェニル］－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	533.1997

【０１８７】
（実施例６０）
【０１８８】

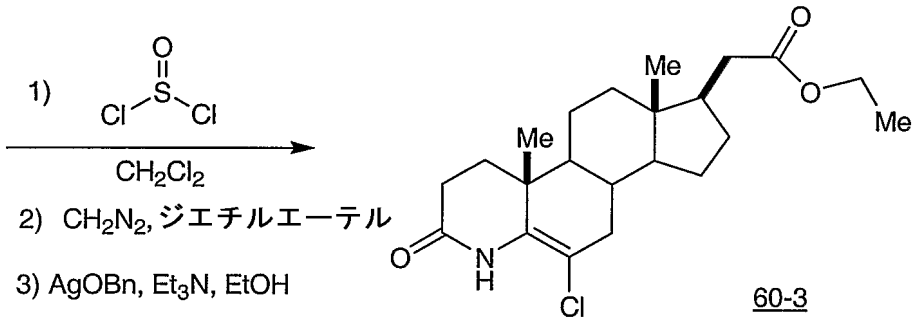
【化１５】



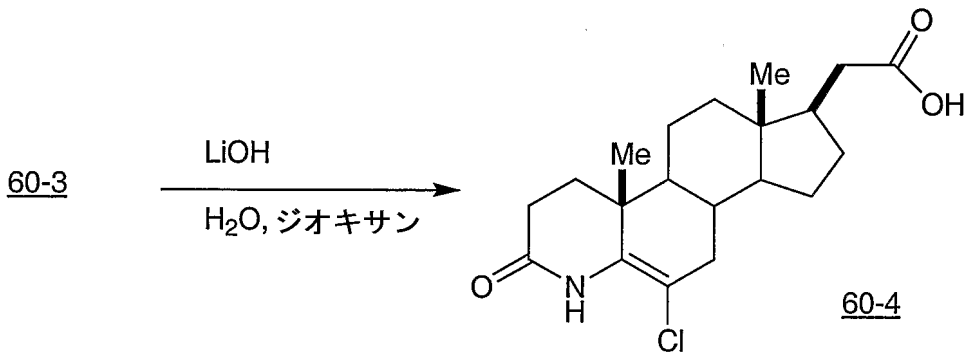
1-2　　60-1



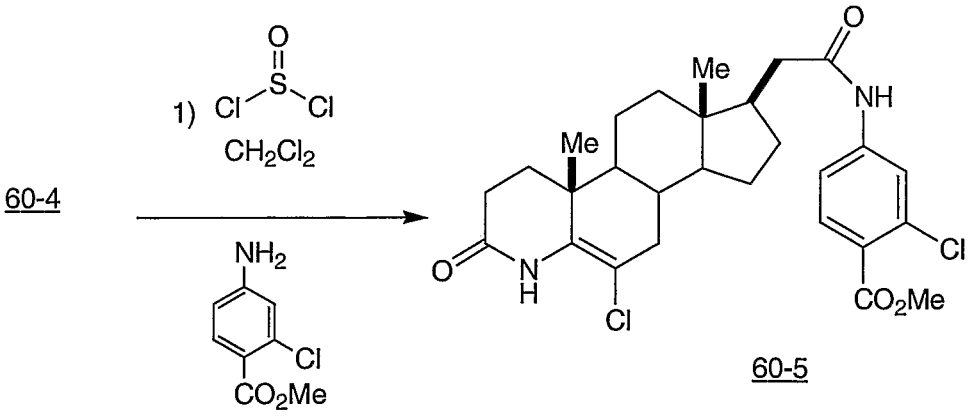
60-2



60-3



60-4



【０１８９】

段階Ａ：６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－カルボン酸エチルエステル（６０－１）

$CHCl_3$（１Ｌ）中の３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－カルボン酸メチルエステル（１－２）（５０．０ｇ、１５０．９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、トリクロロイソシアヌル酸（１１．６ｇ、４９．８ｍｍｏｌ）を添加した。生じた溶液を周囲温度で１８時間撹拌した。酢酸エチルと水との間で混合物を分配した。１０％食塩水溶液で有機層を洗浄し、乾燥させた（$MgSO_4$）。溶媒を真空除去し、黄色の固体として表題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ０．７（ｓ，３Ｈ），１．１３（ｓ，３Ｈ），１．１７－１．３７（ｍ，７Ｈ），１．４０－１．６７（ｍ，４Ｈ），１．７０－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．７７－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．９１－１．９８（ｍ，１Ｈ），２．０９－２．２３（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．４４（ｍ，２Ｈ），２．４５－２．５６（ｍ，２Ｈ），３．６８（ｍ，３Ｈ）。ＭＳ　Ｍ＋CH_3CN：４０６．９。

【０１９０】

段階Ｂ：６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－カルボン酸（６０－２）

ジオキサン（１００．０ｍＬ）中の６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－カルボン酸エチルエステル（６０－１）（４６．０ｇ、１２１．０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、１００ｍＬの水中の溶液としてＬｉＯＨ（１５．２ｇ、３６３．２ｍｍｏｌ）を添加し、生じた混合物を５０℃にて１８時間加熱した。ジオキサンを真空除去し、３ＮのＨＣｌでｐＨを３から４に調整した。沈殿物をろ過し、水で洗浄した。$CHCl_3$／イソプロパノール（４：１）の溶液中で固形物を溶解させ、溶媒を真空除去した。トルエンとの共沸により乾燥させた後、橙色の泡状物質として表題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD）δ０．７６（ｓ，３Ｈ），１．１５（ｓ，３Ｈ），１．２４－１．６０（ｍ，６Ｈ），１．６６－１．７７（ｍ，３Ｈ），１．７９－１．８９（ｍ，２Ｈ），２．００－２．１４（ｍ，４Ｈ），２．２４－２．７２（ｍ，４Ｈ）。ＭＳ　Ｍ＋CH_3CN：３９３．０。

【０１９１】

段階Ｃ：６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－酢酸エチルエステル（６０－３）

０℃の無水CH_2Cl_2（１５０ｍＬ）中の６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－カルボン酸（６－２）の撹拌溶液に、無水ＤＭＦ（２５０μｌ）及び塩化チオニル（２．５ｍＬ、３４．１ｍｍｏｌ）を添加した。０℃にて３０分間撹拌した後、無水トルエン（５０．０ｍＬ）を添加し、周囲温度で真空除去した。橙色の油状の固体を得るためにこれを繰り返した。その間に、ポリプロピレン製の三角フラスコに入った－５℃のジエチルエーテル（１７５ｍＬ）中の１－メチル－３－ニトロ－１－ニトロソグアニジン（１６．７ｇ、１１３．７ｍｍｏｌ）の懸濁液に、冷４０％Ｋ

ＯＨ水溶液（１３５ｍＬ）をゆっくりと添加した。－５℃にて４０分間撹拌した後、水相が凍結するまでドライアイス／アセトン浴中に二相性のジアゾメタン混合物を置いた（４０分間）。乾燥冷却（－７０℃）したポリプロピレン製三角フラスコへと緑黄色のエーテル相をろ過し、凍結層を冷（－７０℃）エーテルでリンスした。－５℃の無水CH_2Cl_2（２００．０ｍＬ）中の塩化アシルの溶液に、ジアゾメタン溶液を素早く注ぎ、１時間撹拌した。反応混合物中に窒素を激しく泡立てて通気することにより残留ジアゾメタンを除去し、周囲温度で溶媒を真空除去し、ベージュ色の固体を得た。ＥｔＯＨ（１００ｍＬ）中でこの固体を溶解させ、生じた溶液を０℃に冷却した。Et_3N（３．８ｍＬ、２７．３ｍｍｏｌ）及び安息香酸銀（５．２ｇ、２２．７ｍｍｏｌ）を添加した。激しい泡立ちが起こった。暗褐色の混合物を周囲温度に温めた。周囲温度で２．０時間撹拌した後、エタノールを真空除去した。残渣をシリカゲルで精製し（１００％ヘキサンから３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）、１５％の６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－カルボン酸エチルエステルを含有する粘性のある黄色の油状物質として、表題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ０．６５（ｓ，３Ｈ），１．１４（ｓ，３Ｈ），１．１６－１．２８（ｍ，５Ｈ），１．３１－１．６２（ｍ，６Ｈ），１．６４－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．７５－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．９３－２．００（ｍ，２Ｈ），２．０５－２．１９（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．４１（ｍ，２Ｈ），２．５１－２．５３（ｍ，２Ｈ），４．１２（ｑ，２Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ）。ＭＳ　Ｍ＋Ｈ：３６６．０。

【０１９２】

段階Ｄ：６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－酢酸（６０－４）

０℃の、ジオキサン（２５ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－酢酸エチルエステル（６０－３）（２．２ｇ、５．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、２０ｍＬの水中の溶液としてＬｉＯＨ（０．４７ｇ、１１．７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を周囲温度に温めた。２時間撹拌した後、選択的加水分解を完了した。その混合物を１００ｍＬの水で希釈し、ＥｔＯＡｃを用いて抽出した。ｐＨ３から４になるまで３ＮのＨＣｌで水層を酸性化した。沈殿物をろ過し、水で洗浄した。$CHCl_3$中で溶解させ、乾燥（$MgSO_4$）させ、溶媒を真空除去した後、白色の固体として表題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ０．６５（ｓ，３Ｈ），１．１０－１．２７（ｍ，５Ｈ），１．３３－１．５５（ｍ，３Ｈ），１．６０－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．８７（ｍ，４Ｈ），１．９２－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．９９－２．１２（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．２３（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．４８（ｍ，３Ｈ），２．５１－２．５７（ｍ，２Ｈ）。ＭＳ　Ｍ＋Ｈ　３５２．０。

【０１９３】

段階Ｅ：Ｎ－［２－クロロ（４－メトキシカルボニル）フェニル］－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド（６０－５）

０℃の無水CH_2Cl_2（１ｍＬ）中の６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－酢酸（６０－４）（０．０５ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、無水ＤＭＦ（１０μｌ）及び塩化チオニル（１５μｌ、０．２１ｍｍｏｌ）を添加した。生じた橙色の溶液を周囲温度に温め、１時間撹拌した。無水トルエン（２ｍＬ）を添加し、周囲温度で真空除去し、橙色の油状物質を得て、無水CH_2Cl_2（０．５ｍＬ）中で溶解させた。ＤＩＰＥＡ（０．１２ｍＬ、０．６８ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（０．００２ｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）及びメチル４－アミノ－３－クロロベンゾエート（０．０８ｇ、０．４１ｍｍｏｌ）を添加した。周囲温度で１８時間撹拌した後、CH_2Cl_2を真空除去した。残渣を逆相シリカゲルで精製し（５％CH_3CN／９５％H_2O（０．１％ＴＦＡ含有）から８０％CH_3CN／１０％９５％H_2O（０．１％ＴＦＡ含有））、黄白色の固体として表題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ０．７２（ｓ，３Ｈ），１．１５（ｓ，３Ｈ），１．１７－１．３１（ｍ，３Ｈ），１．４０－１．

５６（ｍ，３Ｈ），１．６１－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．８６（ｍ，３Ｈ），１．９２－１．９９（ｍ，３Ｈ），２．０５－２．１３（ｍ，２Ｈ），２．２８（ｄｄ，１Ｈ），２．４０（ｄｄ，１Ｈ），２．５２－２．５８（ｍ，３Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，１Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｄ，１Ｈ）。ＭＳ計算値Ｍ＋Ｈ：５３３．１９６９、実測値５３３．１９７４。

【０１９４】

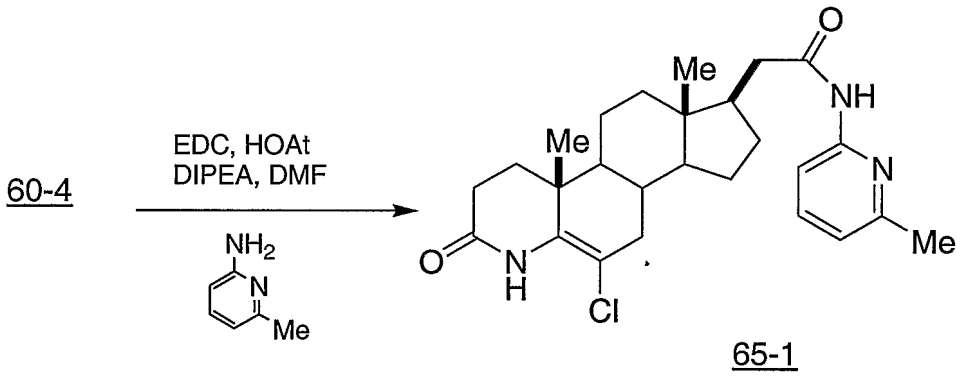
化合物６０－５と同様の方法であるが、最終的な所望の生成物を得るために適切なアミンを使用して、表３の実施例６１から６４を調製した。

【０１９５】

（実施例６５）

【０１９６】

【化１６】



【０１９７】

Ｎ－（６－メチルピリジン－２－イル）－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド（６５－１）

０．５ｍＬの無水ＤＭＦ中の６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－酢酸（６０－４）（０．０５ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＥＤＣ（０．０３ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、ＨＯＡｔ（０．０２ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．１２ｍＬ、０．６８ｍｍｏｌ）及び２－アミノ－６－ピコリン（０．０４ｇ、０．４１ｍｍｏｌ）を添加した。マイクロ波反応器中で１０分間、生じた混合物を１００℃で加熱した。逆相シリカゲルでの未精製混合物の精製（５％CH_3CN／９５％H_2O（０．１％ＴＦＡ含有）から８０％CH_3CN／１０％９５％H_2O（０．１％ＴＦＡ含有））により、無色の油状物質として表題化合物を得た。ＭＳ計算値Ｍ＋Ｈ：４５６．２４１３、実測値４５６．２３８２。

【０１９８】

化合物（６５－１）と同様の方法であるが、最終的な所望の生成物を得るために適切なアミンを使用して、表３の実施例６６から６９及び７１から７５を調製した。

【０１９９】

【表３】

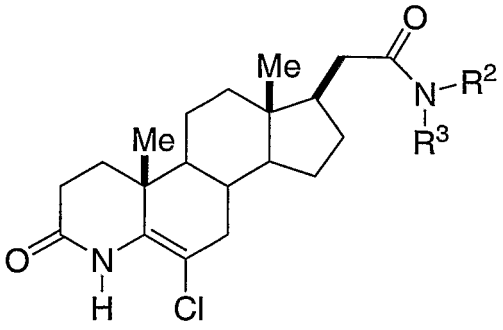
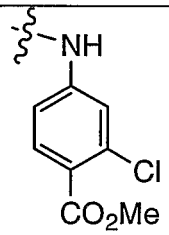
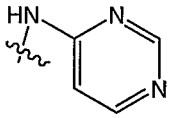
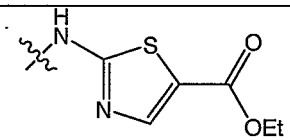
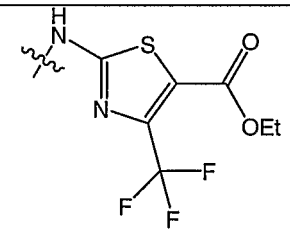
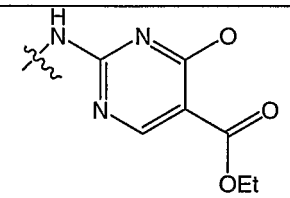
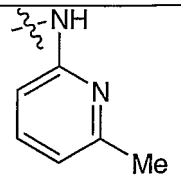
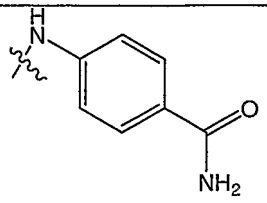
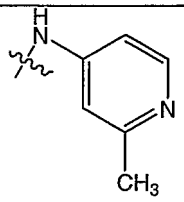
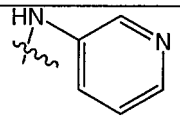
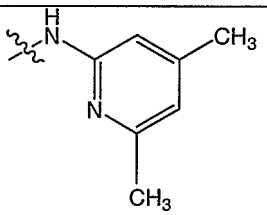
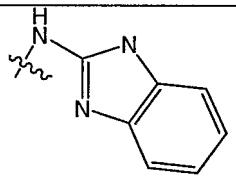
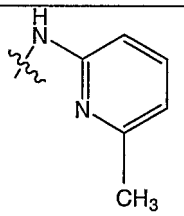
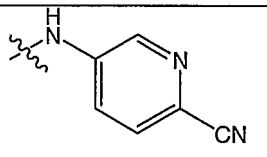
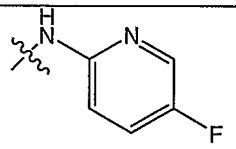
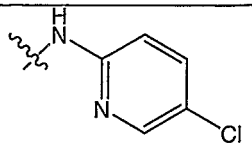
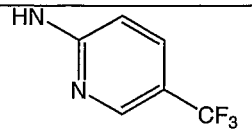
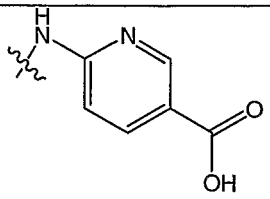


表３

実施例	NR^2R^3	名称	マススペクトル測定 [M+H]
60		Ｎ－［２－クロロ（４－メトキシカルボニル）フェニル］－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	533.1974
61		Ｎ－（１，３－ピリミド－４－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	443.2193
62		Ｎ－［５－（エトキシカルボニル）－１，３－チアゾール－２－イル］－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	520.2026
63		Ｎ－［４－（トリフルオロメチル）－５－（エトキシカルボニル）－１，３－チアゾール－２－イル］－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	588.1926
64		Ｎ－［４－ヒドロキシ－５－（エトキシカルボニル）－１，３－ピリミド－２－イル］－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	531.2372

65		Ｎ－（６－メチルピリジン－２－イル）－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	456.2382
66		Ｎ－［（４－カルボキサミド）フェニル］－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	484.9
66		Ｎ－（２－メチル－ピリド－４－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	456.0
67		Ｎ－（ピリジン－３－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	441.9
68		Ｎ－（４，６－ジメチルピリジン－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	470.2533
69		Ｎ－（ベンズイミダゾール－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	481.2366
70		Ｎ－（６－メチルピリジン－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	456.2382
71		Ｎ－（６－シアノピリジン－３－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	467.2209
72		Ｎ－（５－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	460.214

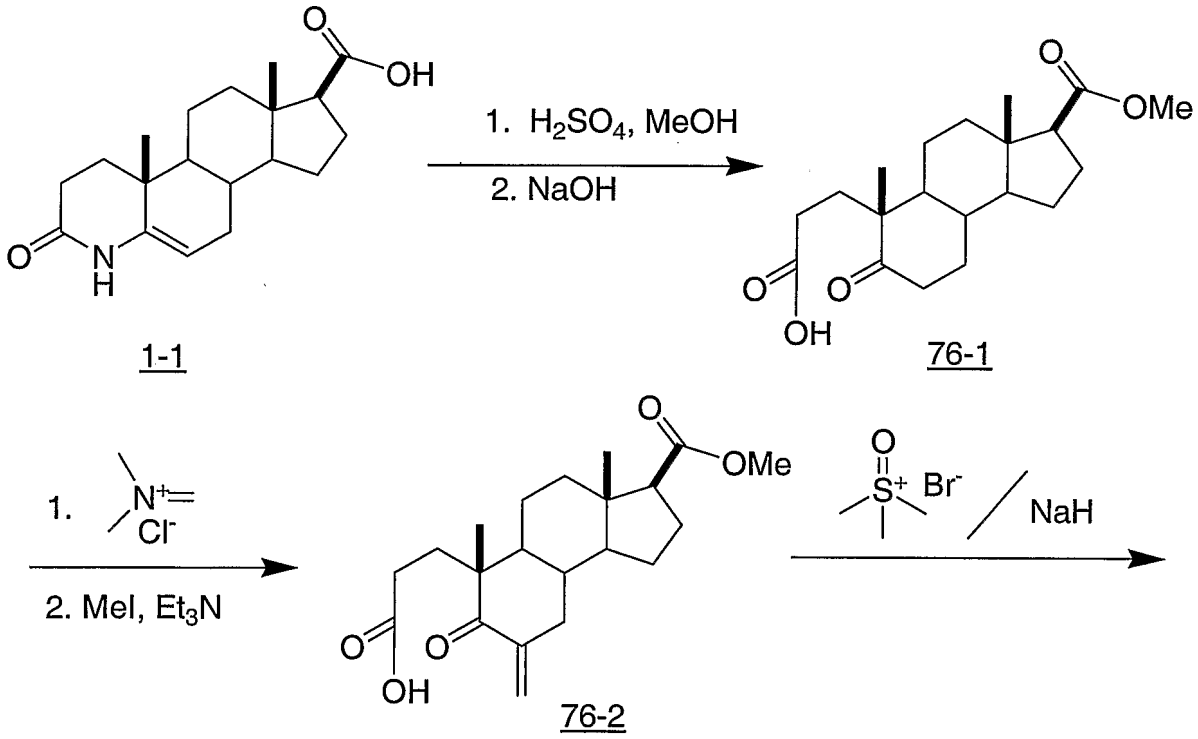
73		Ｎ－（５－クロロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	476.1867
74		Ｎ－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	510.2122
75		Ｎ－［（５－カルボキシル）－ピリド－２－イル］－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミド	486.2145

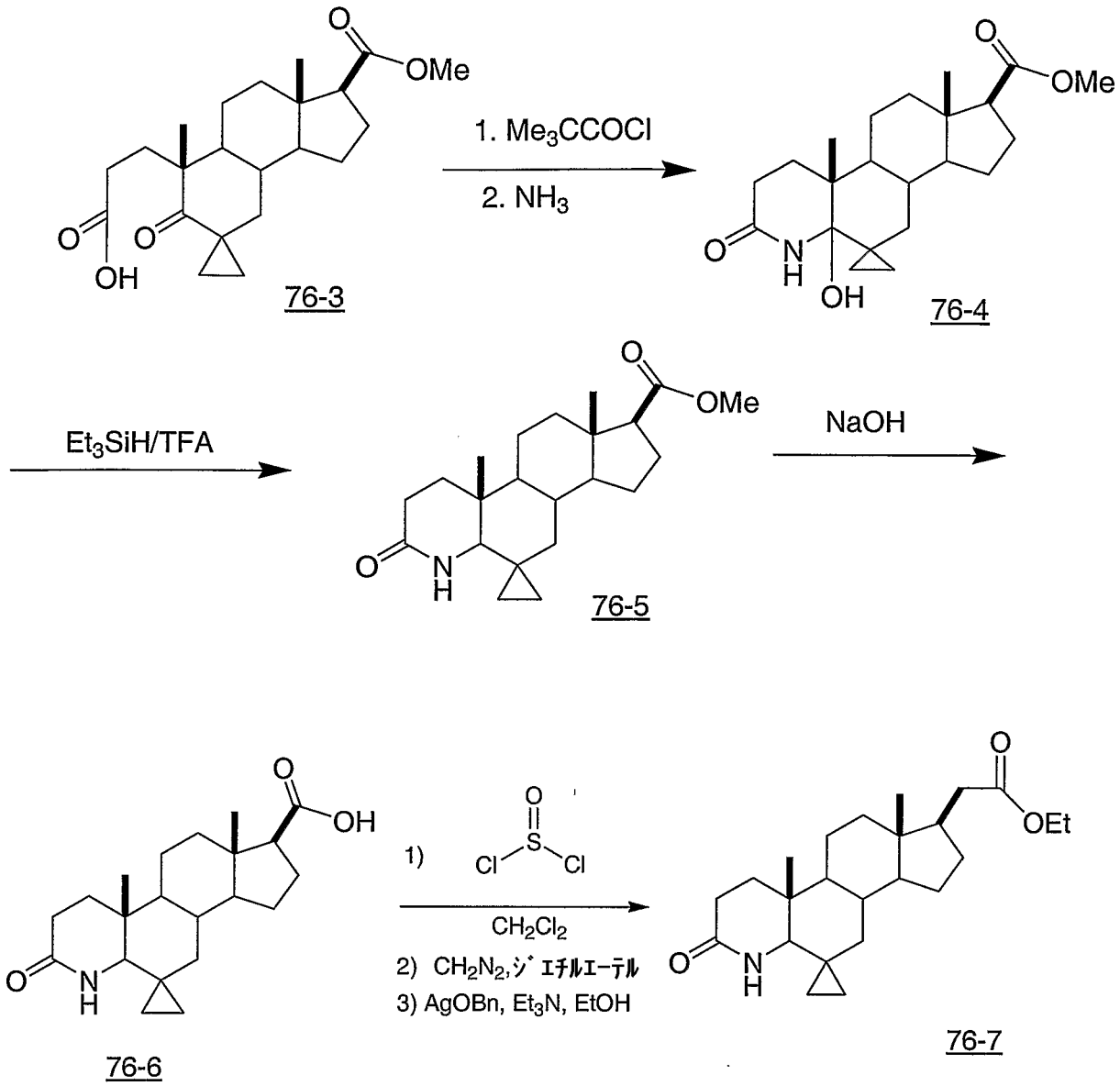
【０２００】

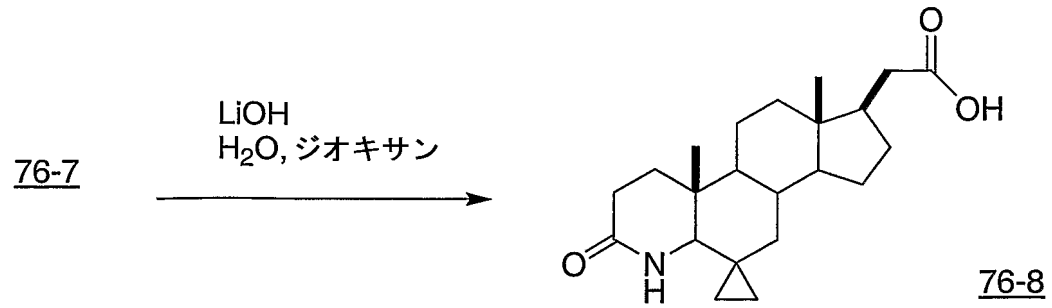
（実施例７６）

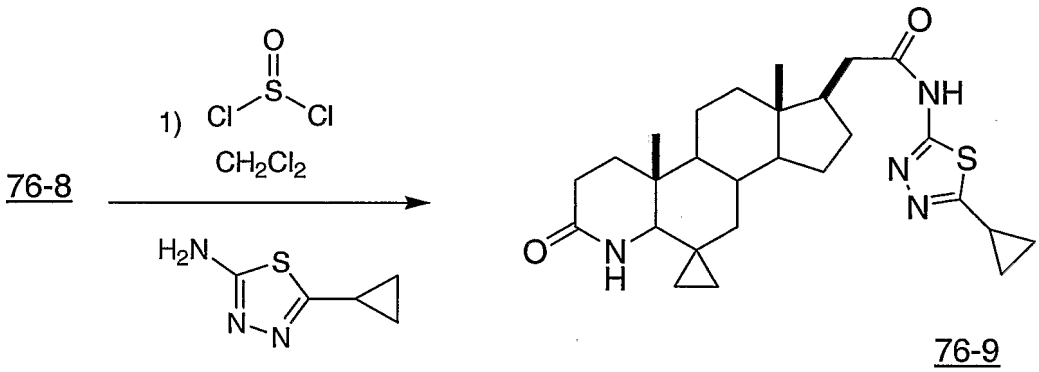
【０２０１】

【化１７】




OMe
1. Me3CCOCl
2. NH3
OH
76-3
76-4
Et3SiH/TFA
76-5
NaOH
76-6
1)
CH2Cl2
2) CH2N2,ジエチルエーテル
3) AgOBn, Et3N, EtOH
OEt
76-7





【０２０２】

段階Ａ：メチル（３Ｓ，３ａＳ，６Ｒ）－６－（３－メトキシ－３－オキソプロピル）－３ａ，６－ジメチル－７－オキソデカヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ａ］ナフタレン－３－カルボキシレート（７６－１）

０℃に冷却した４００ｍＬのメタノール中の１－１（５０ｇ、１５７．５ｍｍｏｌ）の懸濁液に、濃$Ｈ_2ＳＯ_4$（５０ｍＬ）をゆっくりと添加した。添加後、反応混合物を一晩５０℃に加熱した。溶媒除去後、残渣を氷に注いだ。混合物をＥｔＯＡｃで抽出（ｘ３）した。合わせた有機層を水、$ＮａＨＣＯ_3$飽和溶液、塩水で洗浄し、乾燥させた（$ＭｇＳＯ_4$）。溶媒を除去し、黄色の油状物質を得て、これを１００ｍＬのメタノール中で溶解させた。次に、得られた溶液を０℃に冷却した。ＮａＯＨ（６．５ｇ、１５９．７ｍｍｏｌ）の冷（０℃）溶液を添加した。混合物を一晩撹拌し、３ＮのＨＣｌで処理し、濃縮した。$ＣＨ_2Ｃｌ_2$で残渣を抽出（ｘ３）した。合わせた有機層を水、塩水で洗浄し、乾燥させた（$ＭｇＳＯ_4$）。溶媒を除去し、白色の固体として所望の生成物７６－１を得て、更なる精製を行わずに次の段階に対してこれを使用した。ＭＳ計算値Ｍ＋Ｈ：３５１．５、実測値３５１．０。

【０２０３】

段階Ｂ：３－［（３Ｓ，３ａＳ，６Ｒ）３－（メトキシカルボニル）－３ａ，６－ジメチル－８－メチレン－７－オキソデカヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ａ］ナフタレン－６－イル］プロパン酸（７６－２）

２５０ｍＬのジクロロメタン中の７６－１（２４．５ｇ、６９．９ｍｍｏｌ）の溶液に、エッシェンモーザー塩（１６．４ｇ、１７４．８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を４８時間にわたり還流させ、次いで室温に冷却した。ＭｅＩ（８．７ｍＬ、１３９．８ｍｍｏｌ）及び$Ｅｔ_3Ｎ$（２４．４ｍＬ、１７４．８ｍｍｏｌ）の添加後、混合物を室温で４８時間撹拌し、濃縮した。残渣をジクロロメタン（１５０ｍＬ）中で溶解させた。ＤＢＵ（２１ｍＬ、１３９．８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を一晩撹拌し、水（１５０ｍＬ）で希釈し、ｐＨ＝４になるまで６ＮのＨＣｌで酸性化した。溶媒除去後、残渣をＥｔＯＡｃで抽出（ｘ３）した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥させた（$ＭｇＳＯ_4$）。混合

物を濃縮して、所望の生成物７６－２として黄色の固体を得て、再結晶化（メタノール／水）によりこれをさらに精製した。ＭＳ計算値Ｍ－H_2O：３４４．５、実測値３４５．０。

【０２０４】

段階Ｃ：３－［（３Ｓ，３ａＳ，６Ｒ）－８，８－エチレン－３－（メトキシカルボニル）－３ａ，６－ジメチル－７－オキソドデカヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ａ］ナフタレン－６－イル］プロパン酸（７６－３）

１８０ｍＬのＤＭＳＯ中のトリメチルスルホキソニウムブロミド（３５．８ｇ、２０６．９ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ＮａＨ（５．０ｇ、２０６．９ｍｍｏｌ）を徐々に（泡）添加した。混合物を１．５時間撹拌した。カニューレを用いて７０ｍＬのＤＭＳＯ中の７６－２（１８．７ｇ、５１．７ｍｍｏｌ）の溶液を素早く添加し、１時間撹拌した。この混合物を氷に注ぎ、ＥｔＯＡｃを用いて抽出（ｘ３）した。溶媒除去後、１０分間にわたる（５％CH_3CN／７５％H_2O（０．０２％）／２０％ＭｅＯＨ）から（７５％CH_3CN／５％H_2O（０．０２％）／２０％ＭｅＯＨ））の勾配により、逆相ＨＰＬＣにおいて残渣を精製した。濃縮後、ベージュ色の固体として所望の生成物７６－３を得た。ＭＳ計算値Ｍ＋１：３７７．５、実測値３７７．０。

【０２０５】

段階Ｄ：６，６－エチレン－５－ヒドロキシ－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－１７β－カルボン酸メチルエステル（７６－４）

０℃の１００ｍＬジクロロメタン中の７６－３（１０．０ｇ、２６．６ｍｍｏｌ）の溶液に、Et_3N（１４．８ｍＬ、１０６．２ｍｍｏｌ）及び塩化トリメチルアセチル（３．９ｍＬ、３１．９ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰの触媒量を添加した。混合物を１時間撹拌した。この反応混合物に、ジクロロメタン中の無水アンモニアの溶液（０℃にて５０分間、無水アンモニアをジクロロメタンに泡立て通気することにより調製。）を添加した。この混合物を室温で２時間撹拌し、次いで、$NaHCO_3$水溶液で処理した。有機層を分離し、乾燥させた（$MgSO_4$）。溶媒除去後、ベージュ色の固体として所望の生成物７６－４を得て、更なる精製を行わずに次の段階に対してこれを使用した。ＭＳ計算値Ｍ＋１：３７６．５、実測値３７６．１。

【０２０６】

段階Ｅ：６，６－エチレン－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－１７β－カルボン酸メチルエステル（７６－５）

５５ｍＬのジクロロメタン中の７６－４（６．４ｇ、１７．０ｍｍｏｌ）の溶液に、Et_3SiH（１１０ｍＬ）及び５５ｍＬのＴＦＡを添加した。混合物を室温で２時間撹拌し、濃縮した。$NaHCO_3$飽和溶液で残渣を処理し、ＥｔＯＡｃで抽出（ｘ３）した。合わせた有機層を$NaHCO_3$飽和溶液、塩水で洗浄し、乾燥させた（$MgSO_4$）。溶媒除去後、、無色の油状物質として所望の生成物７６－５を得て、更なる精製を行わずに次の段階に対してこれを使用した。ＭＳ計算値Ｍ＋１：３６０．５、実測値３６０．１。

【０２０７】

段階Ｆ：６，６－エチレン－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－１７β－カルボン酸（７６－６）

８０ｍＬのメタノール中の７６－５（４．６ｇ、１２．８ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ＬｉＯＨ（１．６ｇ、３８．４ｍＬ）の溶液を添加した。混合物を５０℃で一晩加熱した。ｐＨ＝３になるまで３ＮのＨＣｌを用いて反応を停止させた。この混合物を混合溶媒（クロロホルム／イソプロパノール）で３回抽出した。合わせた有機層を乾燥させた（$MgSO_4$）。溶媒除去後、ベージュ色の固体として所望の生成物７６－６を得て、更なる精製を行わずに次の段階に対してこれを使用した。ＭＳ計算値Ｍ＋１：３４６．５、実測値３４６．０。

【０２０８】

段階Ｇ：エチル－６，６－エチレン－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－１７β－アセテート（７６－７）

０℃の無水CH_2Cl_2（１５０．０ｍＬ）中の６，６－エチレン－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－１７β－カルボン酸（７６－６）（４．０ｇ、１１．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、無水ＤＭＦ（２５０μｌ）及び塩化チオニル（１．３ｍＬ、１７．４ｍｍｏｌ）を添加した。０℃にて３０分間撹拌した後、無水トルエン（５０ｍＬ）を添加し、周囲温度で真空除去した。橙色の油状の固体を得るためにこれを繰り返した。その間に、ポリプロピレン製の三角フラスコに入った－５℃のジエチルエーテル（１７５ｍＬ）中の１－メチル－３－ニトロ－１－ニトロソグアニジン（８．５ｇ、５７．９ｍｍｏｌ）の懸濁液に、冷４０％ＫＯＨ水溶液（１３５ｍＬ）をゆっくりと添加した。－５℃にて４０分間撹拌した後、ドライアイス／アセトン浴中に二相性のジアゾメタン混合物を水相が凍結するまで置いた（４０分間）。乾燥冷却（－７０℃）したポリプロピレン製三角フラスコへと緑黄色のエーテル相をろ過した。凍結層を冷（－７０℃）エーテルでリンスした。－５℃にて無水CH_2Cl_2（２００ｍＬ）中の塩化アシルの溶液に、ジアゾメタン溶液を素早く注いだ。１時間撹拌した後、反応混合物中に窒素を激しく泡立てて通気することにより残留ジアゾメタンを除去した。溶媒を周囲温度で真空除去し、ベージュ色の固体を得た。この固体をＥｔＯＨ（１００ｍＬ）中で溶解させ、生じた溶液を０℃に冷却した。Et_3N（１．９ｍＬ、１３．９ｍｍｏｌ）及び安息香酸銀（２．７ｇ、１１．６ｍｍｏｌ）を添加した。激しい泡立ちが起こった。暗褐色の混合物を周囲温度に温めた。周囲温度で２．０時間撹拌した後、エタノールを真空除去した。残渣をシリカゲルで精製し（１００％ヘキサンから３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）、１５％の６，６－エチレン－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－１７β－カルボン酸エチルエステルを含有する粘性のある黄色の油状物質として表題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ０．０６－０．１２（ｍ，１Ｈ），０．３３－０．４（ｍ，２Ｈ），０．６３－０．６９（ｍ，３Ｈ），０．８８－０．９５（ｍ，４Ｈ），１．１０－１．２０（ｍ，２Ｈ），１．２１－１．３４（ｍ，５Ｈ），１．３６－１．４４（ｍ，２Ｈ），１．４７－１．７５（ｍ，９Ｈ），１．７７－１．９６（ｍ，２Ｈ），２．０２－２．１７（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．４５（ｍ，２Ｈ），３．３７（ｓ，１Ｈ），４．１２（ｑ，２Ｈ），５．０５（ｓ，１Ｈ）。ＭＳ　Ｍ＋Ｈ：３８８．０。

【０２０９】

段階Ｆ：６，６－エチレン－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－１７β－酢酸（７６－８）

０℃の、ジオキサン（２５ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のエチル－６，６－エチレン－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－１７β－アセテート（７６－７）（１．２ｇ、３．１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、２０ｍＬの水中の溶液としてＬｉＯＨ（０．３ｇ、６．２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を周囲温度に温めた。２時間撹拌した後、選択的加水分解を完了した。その混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。ｐＨ３から４になるまで３ＮのＨＣｌで水層を酸性化した。沈殿物をろ過し、水で洗浄した。$CHCl_3$中で溶解させ、乾燥（$MgSO_4$）させ、溶媒を真空除去した後、白色の固体として表題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ０．０５－０．１０（ｍ，１Ｈ），０．３５－０．３９（ｍ，１Ｈ），０．４８－０．５２（ｍ，１Ｈ），０．６３（ｓ，３Ｈ），０．８６－０．９５（ｍ，４Ｈ），１．０４－１．１５（ｍ，２Ｈ），１．１７－１．２３（ｍ，１Ｈ），１．２５－１．４３（ｍ，４Ｈ），１．４９－１．６６（ｍ，４Ｈ），１．７２－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．９３－２．０８（ｍ，１Ｈ），２．１２－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．４４（ｍ，３Ｈ），３．３８（ｓ，１Ｈ），３．４９（ｓ，１Ｈ），５．７５（ｓ，１Ｈ）。ＭＳ　Ｍ＋Ｈ：３６０．０。

【０２１０】

段階Ｇ：Ｎ－（５－シクロプロピル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－６，６－エチレン－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－１７β－アセトアミド（７６－９）

０℃の無水CH_2Cl_2（２ｍＬ）中の６，６－エチレン－３－オキソ－４－アザ－５

α－アンドロスト－１７β－酢酸（７６－８）（０．０５ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、無水ＤＭＦ（１０．０μｌ）及び塩化チオニル（１５．０μｌ、０．２ｍｍｏｌ）を添加した。０℃にて３０分間撹拌した後、無水トルエン（５．０ｍＬ）を添加し、真空除去した。橙色の油状物質を得るためにこれを繰り返し、生じた油状物質を無水CH_2Cl_2（２．０ｍＬ）で溶解させた。ＤＩＰＥＡ（０．１２ｍｌ、０．７０ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（０．００２ｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）及び２－アミノ－５－シクロプロピル－１，３，４－チアジアゾール（０．０６ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物をマイクロ波反応器中で１２０℃にて３０分間加熱した。CH_2Cl_2を真空除去し、生じた褐色の残渣を逆相シリカゲルで精製し（５％CH_3CN／９５％H_2O（０．１％ＴＦＡ含有）から８０％CH_3CN／１０％９５％H_2O（０．１％ＴＦＡ含有））、ベージュ色の固体として表題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ０．０７－０．１１（ｍ，１Ｈ），０．３７－０．４６（ｍ，２Ｈ），０．６３－０．７０（ｍ，２Ｈ），０．７３（ｓ，３Ｈ），０．８９－０．９７（ｍ，４Ｈ），１．０４－１．２１（ｍ，６Ｈ），１．２２－１．５０（ｍ，３Ｈ），１．５２－１．６８（ｍ，４Ｈ），１．７５－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．９８（ｍ，２Ｈ），２．０３－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．４６（ｍ，２Ｈ），２．５４－２．７３（ｍ，１Ｈ），３．３９（ｓ，１Ｈ），５．５２（ｓ，１Ｈ）。ＭＳ　計算値Ｍ＋Ｈ：４８３．２７８８、実測値４８３．２７６５。

【０２１１】

化合物（７６－９）と同様の方法であるが、最終的な所望の生成物を得るために適切なアミンを使用して、表４の実施例７８から８５を調製した。

【０２１２】

【表４】

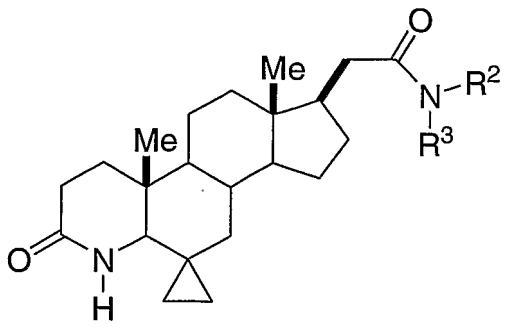
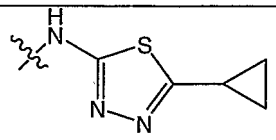
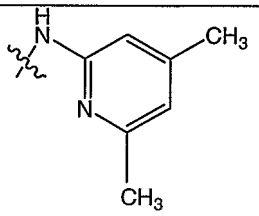
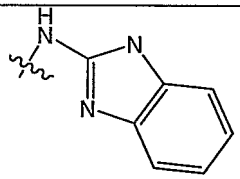
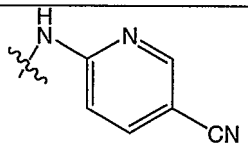
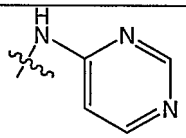
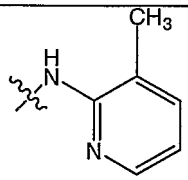
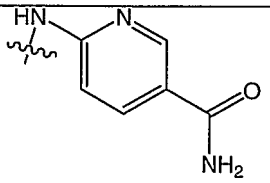
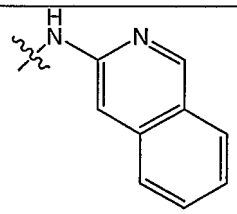
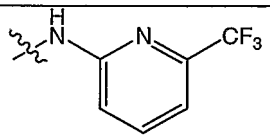
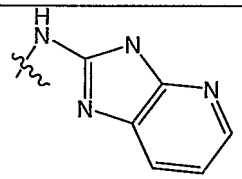
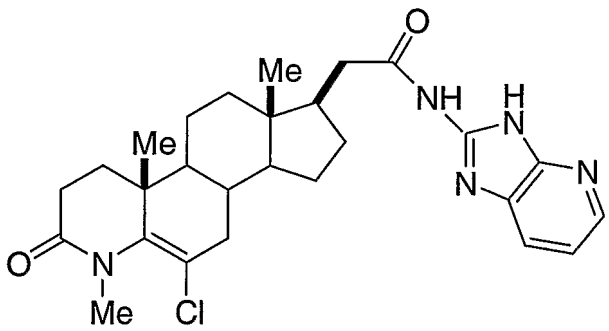


表４

実施例	NR^2R^3	名称	マススペクトル測定 [M+H]
76		Ｎ－［（５－シクロプロピル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル］－６，６－エチレン－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－１７β－アセトアミド	483.2765
77		Ｎ－［４，６－ジメチル－ピリジン－２－イル］６，６－エチレン－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－１７β－アセトアミド	464.3233
78		Ｎ－（ベンズイミダゾール－２－イル）－６，６－エチレン－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－１７β－アセトアミド	475.3029
79		Ｎ－［５－シアノ－ピリジン－２－イル］６，６－エチレン－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－１７β－アセトアミド	461.2903
80		Ｎ－（１，３－ピリミド－４－イル）－６，６－エチレン－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－１７β－アセトアミド	437.2889
81		Ｎ－［３－メチル－ピリジン－２－イル］６，６－エチレン－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－１７β－アセトアミド	450.3132
82		Ｎ－［（５－カルボキサミド）ピリド２－ｌ］－６，６－エチレン－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－１７β－アセトアミド	479.304

83		Ｎ－（イソキノリン－３－イル）－６，６－エチレン－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－１７β－アセトアミド	486.3155
84		Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］－６，６－エチレン－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－１７β－アセトアミド	504.2855
85		Ｎ－（４－アザベンズイミダゾール－２－イル）－６，６－エチレン－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－１７β－アセトアミド	476.41

【０２１３】
（実施例８８）
【０２１４】
【化１８】



【０２１５】
化合物（５６－１）と同様の方法であるが、適切なアミンを使用して、実施例８８、Ｎ－（１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル）－４－メチル－６－クロロ－３－オキソ-４－アザ－５α－アンドロスト－５－エン－１７β－アセトアミドを調製した。マススペクトル測定値［Ｍ＋Ｈ］は、４９７．０である。
【０２１６】
（実施例８９）
医薬組成物
本発明の具体的な実施形態として、サイズ０ハードゼラチンカプセルを充填するための５８０ｍｇから５９０ｍｇの総量を与えるために、Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］－６，６－エチレン－３－オキソ－４－アザ－５α－アンドロスト－１７β－アセトアミド１００ｍｇを、十分に微粉化したラクトースとともに処方する。
【０２１７】
上記明細書は、説明目的で提供される実施例とともに、本発明の原理を教示するものであり、本発明の実施が、次の特許請求の範囲及びその等価物の範囲内にあるような、通常の変更、選択又は改変の全てを包含するということが理解されよう。
【０２１８】
アッセイ

化合物のＳＡＲＭ活性同定のためのインビトロ及びインビボアッセイ
本願で例示する化合物は、次のアッセイの１又は複数で活性を示した。
【０２１９】
内因的に発現されたＡＲに対する化合物親和性の、ヒドロキシアパタイトを利用した放射性リガンド置換アッセイ
材料：
結合緩衝液：ＴＥＧＭ（１０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ、１ｍＭ　ＥＤＴＡ、１０％グリセロール、１ｍＭ　β－メルカプトエタノール、１０ｍＭ　モリブデン酸ナトリウム、ｐＨ７．２）。
【０２２０】
５０％ＨＡＰスラリー：１０ｍＭ　Ｔｒｉｓ、ｐＨ８．０及び１ｍＭ　ＥＤＴＡ中の、Ｃａｌｂｉｏｃｈｅｍ　Ｈｙｄｒｏｘｙｌａｐａｔｉｔｅ　Ｆａｓｔ　Ｆｌｏｗ。
【０２２１】
洗浄緩衝液：４０ｍＭ　Ｔｒｉｓ、ｐＨ７．５、１００ｍＭ　ＫＣＩ、１ｍＭ　ＥＤＴＡ及び１ｍＭ　ＥＧＴＡ。
【０２２２】
９５％ＥｔＯＨ。
【０２２３】
メチルトリエノロン、［１７α－メチル－^{3}Ｈ］、（Ｒ１８８１*）；ＮＥＮ　ＮＥＴ５９０。
【０２２４】
メチルトリエノロン（Ｒ１８８１）、ＮＥＮ　ＮＬＰ００５（９５％ＥｔＯＨに溶解）。
【０２２５】
ジヒドロテストステロン（ＤＨＴ）［１，２，４，５，６，７－^{3}Ｈ（Ｎ）］ＮＥＮ　ＮＥＴ４５３。
【０２２６】
Ｈｙｄｒｏｘｙａｐａｔｉｔｅ　Ｆａｓｔ　Ｆｌｏｗ；Ｃａｌｂｉｏｃｈｅｍ　Ｃａｔ＃３９１９４７。
【０２２７】
モリブデン酸塩＝モリブデン酸（Ｓｉｇｍａ、Ｍ１６５１）。
【０２２８】
ＭＤＡ－ＭＢ－４５３細胞培養培地：
ＲＰＭＩ　１６４０（Ｇｉｂｃｏ　１１８３５－０５５）ｗ／２３．８ｍＭ　$NaHCO_3$、２ｍＭ　Ｌ－グルタミン
完全培地５００ｍＬ中、最終濃度
１０ｍＬ（１Ｍ　Ｈｅｐｅｓ）、２０ｍＭ
５ｍＬ（２００ｍＭ　Ｌ－ｇｌｕ）、４ｍＭ
０．５ｍＬ（０．０１Ｎ　ＨＣｌ中、１０ｍｇ／ｍＬヒトインスリン　Ｃａｌｂｉｏｃｈｅｍ＃４０７６９４－Ｓ）、１０μｇ／ｍＬ
５０ｍＬ　ＦＢＳ（Ｓｉｇｍａ　Ｆ２４４２）、１０％
１ｍＬ（１０ｍｇ／ｍＬゲンタマイシン、Ｇｉｂｃｏ＃１５７１０－０７２）、２０μｇ／ｍＬ。
【０２２９】
細胞継代：
細胞（Ｈａｌｌ　Ｒ．Ｅ．ら、Ｅｕｒｏｐｅａｎ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｃａｎｃｅｒ，３０Ａ：４８４－４９０（１９９４））をＰＢＳで２回リンスし、フェノールレッド不含トリプシン－ＥＤＴＡを同じＰＢＳに１：１０希釈する。細胞層を１ｘトリプシンでリンスし、過剰のトリプシンを除去し、細胞層を３７℃で～２分間インキュベートする。フラスコを軽くたたき、細胞の剥離の徴候を調べる。細胞がフラスコから剥がれて滑りは

じめたら、完全培地を添加してトリプシンを失活させる。この時点で細胞数を数え、次いで、適当な濃度に希釈し、さらなる培養のためにフラスコ又はディッシュに分ける（通常、１：３から１：６希釈）。

【０２３０】

ＭＤＡ－ＭＢ－４５３細胞溶解物の調製

ＭＤＡ細胞が７０％から８５％コンフルエントである時に、細胞を上述のように剥離し、４℃にて１０００ｇで１０分間遠心分離することにより回収する。細胞ペレットをＴＥＧＭ（１０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ、１ｍＭ　ＥＤＴＡ、１０％グリセロール、１ｍＭβ－メルカプトエタノール、１０ｍＭモリブデン酸ナトリウム、ｐＨ７．２）で２回洗浄する。最後の洗浄後に、細胞を10^7個細胞／ｍＬの濃度になるようにＴＥＧＭ中で再懸濁する。細胞懸濁液を液体窒素又はエタノール／ドライアイス浴中で素早く凍結し、－８０℃のフリーザーのドライアイス上に移す。結合アッセイを準備する前に、凍結試料をちょうど解凍されるまで氷－水上に置く（～１時間）。次いで、その試料を４℃にて１２，５００ｇから２０，０００ｇで３０分間遠心分離する。すぐに、アッセイの準備をするために上清を用いる。上清５０μＬを用いる場合、試験化合物をＴＥＧＭ緩衝液５０μＬ中で調製することができる。

【０２３１】

複数化合物のスクリーニング手順：

１ｘＴＥＧＭ緩衝液を調製し、同位元素含有アッセイ混合物を以下の順序で調製する：ＥｔＯＨ（反応液中、２％最終濃度）、^{3}Ｈ－Ｒ１８８１又は^{3}Ｈ－ＤＨＴ（反応液中、０．５ｎＭ最終濃度）及び１ｘＴＥＧＭ［例えば、１００個の試料の場合、ＥｔＯＨ　２００μＬ（１００ｘ２）＋１：１０　^{3}Ｈ－Ｒ１８８１保存液４．２５μＬ＋２３００μＬ（１００ｘ２３）１ｘＴＥＧＭ］。化合物を連続希釈し、例えば、出発最終濃度が１μＭであり、化合物が溶液２５μＬ中にあるようにする際には、デュプリケート測定用試料の場合、４ｘ１μＭ溶液を７５μＬ調製し、緩衝液７２μＬに１００μＭの液を３μＬ添加し、１：５で連続希釈する。

【０２３２】

^{3}Ｈ－Ｒ１８８１トレース２５μＬ及び化合物溶液２５μＬを最初に混合し、次いで、受容体溶液５０μＬを添加する。反応物を穏やかに混合し、約２００ｒｐｍで短時間スピンし、４℃にて一晩インキュベートする。５０％ＨＡＰスラリー１００μＬを調製し、インキュベートした反応物に添加し、次に、これをボルテックスにかけ、氷上で５分から１０分間インキュベートする。反応物のインキュベーション中に、ＨＡＰを再懸濁するために、反応混合物をさらに２回ボルテックスにかける。次いで、９６ウェルに入れた試料を、ＦｉｌｔｅｒＭａｔｅ^{TM}Ｕｎｉｖｅｒｓａｌ　Ｈａｒｖｅｓｔｅｒ　プレートウォッシャー（Ｐａｃｋａｒｄ）を用いて洗浄緩衝液中で洗浄する。洗浄プロセスにより、リガンドが結合している発現受容体を含有するＨＡＰペレットが、Ｕｎｉｆｉｌｔｅｒ－９６ＧＦ／Ｂフィルタープレート（Ｐａｃｋａｒｄ）に移される。フィルタープレート上のＨＡＰペレットを、ＭＩＣＲＯＳＣＩＮＴ（Ｐａｃｋａｒｄ）シンチレーション用カクテル５０μＬとともに３０分間インキュベートし、その後、ＴｏｐＣｏｕｎｔマイクロシンチレーションカウンター（Ｐａｃｋａｒｄ）でカウントする。Ｒ１８８１を基準として用いてIC_{50}を計算する。

【０２３３】

表１から表４にある、実施例１から実施例３４ならびに実施例３５及び実施例３６の化合物を、上記アッセイにおいて試験し、１マイクロモル濃度以下のIC_{50}値を示すことが分かった。

【０２３４】

ＭＭＰ１プロモーター抑制、一過性トランスフェクションアッセイ（ＴＲＡＭＰＳ）

３７℃にて５％CO_2で、１０％チャコール処理ＦＣＳを含有するフェノールレッド不含ＭＥＭ中でＨｅｐＧ２細胞を培養する。トランスフェクションのために、１０，０００個細胞／ウェルになるように細胞を９６ウェルの白色の透明底プレートに播種する。２４

時間後、製造業者が推奨するプロトコールに従い、ＦｕＧＥＮＥ６トランスフェクション試薬を用い、ＭＭＰ１プロモーター－ルシフェラーゼレポーターコンストラクト及びアカゲザル発現コンストラクト（５０：１比）を細胞に対して共トランスフェクトする。ＭＭＰ１プロモーター－ルシフェラーゼレポーターコンストラクトは、ヒトＭＭＰ１プロモーター断片（－１７９／＋６３）をｐＧＬ２ルシフェラーゼレポーターコンストラクト（Ｐｒｏｍｅｇａ）に挿入することによって作製し、アカゲザルＡＲ発現コンストラクトは、ＣＭＶ－Ｔａｇ２Ｂ発現ベクター（Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅ）において作製する。細胞をさらに２４時間培養し、次いで、ＭＭＰ１プロモーターの定常活性を高めるために用いる、１００ｎＭホルボール－１２－ミリステート－１３－アセテート（ＰＭＡ）の存在下で、試験化合物で処理する。この時点で、１０ｘ濃度、１／１０体積で、１０００ｎＭから０．０３ｎＭの範囲の１０種の化合物を添加する（例えば、既にウェル中にある培地１００μＬに、１０ｘのリガンド１０μＬを添加する）。細胞をさらに４８時間培養する。次いで、細胞をＰＢＳで２回洗浄し、ウェルに溶解緩衝液（１ｘ、Ｐｒｏｍｅｇａ）７０μＬを添加することにより溶解させる。１４５０Ｍｉｃｒｏｂｅｔａ Ｊｅｔ（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ）照度計を用いて９６ウェル形式でルシフェラーゼ活性を測定する。試験化合物の活性は、ＰＭＡ刺激した対照レベルからのルシフェラーゼシグナルの抑制として示される。EC_{50}及びE_{max}値を記録する。通常、本発明のＳＡＲＭは、マイクロモル未満のEC_{50}値で抑制を活性化し、E_{max}値は約５０％より大きい。

【０２３５】

Ｎｅｗｂｅｒｒｙ ＥＰ，Ｗｉｌｌｉｓ Ｄ，Ｌａｔｉｆｉ Ｔ，Ｂｏｕｄｒｅａｕｘ ＪＭ，Ｔｏｗｌｅｒ ＤＡ，“Ｆｉｂｒｏｂｌａｓｔ ｇｒｏｗｔｈ ｆａｃｔｏｒ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｓｉｇｎａｌｉｎｇ ａｃｔｉｖａｔｅｓ ｔｈｅ ｈｕｍａｎ ｉｎｔｅｒｓｔｉｔｉａｌ ｃｏｌｌａｇｅｎａｓｅ ｐｒｏｍｏｔｅｒ ｖｉａ ｔｈｅ ｂｉｐａｒｔｉｔｅ Ｅｔｓ－ＡＰ１ ｅｌｅｍｅｎｔ，”Ｍｏｌ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．１１：１１２９－４４（１９９７）及びＳｃｈｎｅｉｋｅｒｔ Ｊ，Ｐｅｔｅｒｚｉｅｌ Ｈ，Ｄｅｆｏｓｓｅｚ ＰＡ，Ｋｌｏｃｋｅｒ Ｈ，Ｌａｕｎｏｉｔ Ｙ，Ｃａｔｏ ＡＣ，“Ａｎｄｒｏｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ－Ｅｔｓ ｐｒｏｔｅｉｎ ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎ ｉｓ ａ ｎｏｖｅｌ ｍｅｃｈａｎｉｓｍ ｆｏｒ ｓｔｅｒｏｉｄ ｈｏｒｍｏｎｅ－ｍｅｄｉａｔｅｄ ｄｏｗｎ－ｍｏｄｕｌａｔｉｏｎ ｏｆ ｍａｔｒｉｘ ｍｅｔａｌｌｏｐｒｏｔｅｉｎａｓｅ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ，”Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７１：２３９０７－２３９１３（１９９６）を参照のこと。

【０２３６】

アンドロゲン受容体の、Ｎ末端ドメイン及びＣ末端ドメインのリガンド誘導性相互作用に対する哺乳動物ツーハイブリッドアッセイ（アゴニスト様式）

このアッセイは、活性化されたアンドロゲン受容体が介在するインビボでの男性化の可能性を反映する、ｒｈＡＲの、Ｎ末端ドメイン（ＮＴＤ）とＣ末端ドメイン（ＣＴＤ）との間の相互作用を誘導するＡＲアゴニストの能力を評価する。ｒｈＡＲのＮＴＤ及びＣＴＤの相互作用は、ＣＶ－１サル腎臓細胞における哺乳動物ツーハイブリッドアッセイとして、Ｇａｌ４ＤＢＤ－ｒｈＡＲＣＴＤ融合タンパク質とＶＰ１６－ｒｈＡＲＮＴＤ融合タンパク質との間のリガンド誘導性会合として定量する。

【０２３７】

トランスフェクションの前日に、ＣＶ－１細胞を、トリプシン処理し、計数し、次いで、ＤＭＥＭ＋１０％ＦＣＳ中において２０，０００個細胞／ウェルになるように９６ウェルプレート又はより大きいプレート（スケールアップに応じて。）に播種する。翌朝、製造供給元が推奨する手順に従い、ＬＩＰＯＦＥＣＴＡＭＩＮＥ ＰＬＵＳ試薬（ＧＩＢＣＯ－ＢＲＬ）を使用し、ｐＣＢＢ１（ＳＶ４０初期プロモーター下で発現されるＧａｌ４ＤＢＤ－ｒｈＡＲＬＢＤ融合コンストラクト）、ｐＣＢＢ２（ＳＶ４０初期プロモーター下で発現されるＶＰ１６－ｒｈＡＲ ＮＴＤ融合コンストラクト）及びｐＦＲ（Ｇａｌ４応答性ルシフェラーゼレポーター、Ｐｒｏｍｅｇａ）を用いてＣＶ－１細胞に対して共トランスフェクションを行う。簡潔に述べると、「ＰＬＵＳ試薬」（１．６μＬ、ＧＩＢＣ

Ｏ－ＢＲＬ）と混合した３．４μＬのＯＰＴＩ－ＭＥＭ（ＧＩＢＣＯ－ＢＲＬ）中で、０．０５μｇ　ｐＣＢＢ１、０．０５μｇ　ｐＣＢＢ２及びｐＦＲ　０．１μｇのＤＮＡ混合物を混合し、室温（ＲＴ）にて１５分間インキュベートし、プレ複合ＤＮＡを形成させる。

【０２３８】

各ウェルに対して、第２の試験管中において０．４μＬのＬＩＰＯＦＥＣＴＡＭＩＮＥ試薬（ＧＩＢＣＯ－ＢＲＬ）を４．６μＬのＯＰＴＩ－ＭＥＭ中で希釈し、混合して希釈ＬＩＰＯＦＥＣＴＡＭＩＮＥ試薬を調製する。プレ複合ＤＮＡ（上記）と希釈ＬＩＰＯＦＥＣＴＡＭＩＮＥ試薬（上記）とを合わせ、混合し、室温にて１５分間インキュベートする。細胞上の培地を４０μＬ／ウェルのＯＰＴＩ－ＭＥＭに置換し、各ウェルに対して１０μＬのＤＮＡ－脂質複合体を添加する。この複合体を培地と穏やかに混合し、３７℃にて５％CO_2で５時間インキュベートする。インキュベーション後、２００μＬ／ウェルのＤ－ＭＥＭ及び１３％のチャコール除去ＦＣＳを添加し、次いで、３７℃にて５％CO_2でインキュベートする。２４時間後、試験化合物を所望の濃度（１ｎＭから１０μＭ）で添加する。４８時間後、製造業者のプロトコールに従ってＬＵＣ－Ｓｃｒｅｅｎシステム（ＴＲＯＰＩＸ）を用い、ルシフェラーゼ活性を測定する。このアッセイは、アッセイ溶液１、次いでアッセイ溶液２の各５０μＬを連続して添加することによって、ウェル中で直接実施する。室温で４０分間インキュベートした後、２秒間から５秒間積分して発光を直接測定する。

【０２３９】

試験化合物の活性は、３ｎＭのＲ１８８１によって得た活性に対するE_{max}として算出する。本発明の通常の組織選択的アンドロゲン受容体モジュレーターは、このアッセイでは、弱いアゴニスト活性を示すか、又はアゴニスト活性を示さず、１０マイクロモル濃度で５０％未満のアゴニスト活性である。

【０２４０】

Ｈｅ　Ｂ，Ｋｅｍｐｐａｉｎｅｎ　ＪＡ，Ｖｏｅｇｅｌ　ＪＪ，Ｇｒｏｎｅｍｅｙｅｒ　Ｈ，Ｗｉｌｓｏｎ　ＥＭ，“Ａｃｔｉｖａｔｉｏｎ　ｆｕｎｃｔｉｏｎ　ｉｎ　ｔｈｅ　ｈｕｍａｎ　ａｎｄｒｏｇｅｎ　ｒｅｃｅｐｔｏｒ　ｌｉｇａｎｄ　ｂｉｎｄｉｎｇ　ｄｏｍａｉｎ　ｍｅｄｉａｔｅｓ　ｉｎｔｅｒ－ｄｏｍａｉｎ　ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎ　ｗｉｔｈ　ｔｈｅ　ＮＨ（２）－ｔｅｒｍｉｎａｌ　ｄｏｍａｉｎ，”Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７４：３７２１９－３７２２５（１９９９）を参照のこと。

【０２４１】

アンドロゲン受容体の、Ｎ末端ドメインとＣ末端ドメインとの間の相互作用の阻害に対する哺乳動物ツーハイブリッドアッセイ（アンタゴニスト様式）

このアッセイは、上述のＣＶ－１細胞での哺乳動物ツーハイブリッドアッセイにおいて、ｒｈＡＲのＮＴＤとＣＴＤとの間の相互作用に対するＲ１８８１の刺激作用と拮抗する試験化合物の能力を評価する。

【０２４２】

トランスフェクションの４８時間後、通常、１０μＭ、３．３μＭ、１μＭ、０．３３μＭ、１００ｎＭ、３３ｎＭ、１０ｎＭ、３．３ｎＭ及び１ｎＭの最終濃度の試験化合物によりＣＶ－１細胞を処理する。５％CO_2で３７℃にて１０分間から３０分間インキュベートした後、ＡＲアゴニスト、メチルトリエノロン（Ｒ１８８１）を０．３ｎＭという最終濃度になるように添加し、３７℃でインキュベートする。４８時間後、製造業者が推奨するプロトコールに従いＬＵＣ－Ｓｃｒｅｅｎシステム（ＴＲＯＰＩＸ）を用いて、ルシフェラーゼ活性を測定する。Ｒ１８８１の作用に対する試験化合物の拮抗能は、０．３ｎＭ　Ｒ１８８１を単独で用いた場合の値に対する相対発光として算出する。

【０２４３】

アンドロゲン受容体のトランス活性化調節（ＴＡＭＡＲ）

このアッセイは、ＭＤＡ－ＭＢ－４５３細胞、ヒトＡＲを天然に発現するヒト乳癌細胞株においてＭＭＴＶ－ＬＵＣレポーター遺伝子からの転写を試験化合物が制御する能力に

ついて評価する。このアッセイでは、ＬＵＣレポーター遺伝子と連結された改変ＭＭＴＶＬＴＲ／プロモーターの誘導を測定する。

【０２４４】

白色の透明底９６ウェルプレート中において、１０％ＦＢＳ、４ｍＭ　Ｌ－グルタミン、２０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、１０μｇ／ｍＬヒトインスリン及び２０μｇ／ｍＬゲンタマイシンを含有するフェノールレッド不含ＲＰＭＩ１６４０からなる「指数増殖培地」に、２０，０００個から３０，０００個細胞／ウェルを播種する。インキュベーターの条件は、３７℃及び５％CO_2である。バッチモードでトランスフェクションを行う。細胞をトリプシン処理し、計数して、新鮮な培地の適当量中で適切な細胞数とし、次いで、Ｆｕｇｅｎｅ／ＤＮＡカクテルミックスと穏やかに混合し、９６ウェルプレートに播種する。全てのウェルに培地２００Ｔｌ＋脂質／ＤＮＡ複合体を入れ、次いで、３７℃にて一晩インキュベートする。トランスフェクションカクテルは、血清不含Ｏｐｔｉｍｅｍ、Ｆｕｇｅｎｅ６試薬及びＤＮＡからなる。カクテル調製のための製造業者（Ｒｏｃｈｅ　Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ）のプロトコールに従う。脂質（Ｔｌ）のＤＮＡ（Ｔｇ）に対する比は約３：２であり、インキュベーション時間は室温で２０分間である。トランスフェクションの１６時間から２４時間後、最終ＤＭＳＯ（ビヒクル）濃度が＜３％となるように細胞を試験化合物で処理する。細胞を試験化合物に４８時間曝露する。４８時間後、Ｐｒｏｍｅｇａ細胞培養溶解緩衝液を用いて、３０分から６０分間細胞を溶解し、次いで、抽出物中のルシフェラーゼ活性を９６ウェル形式の照度計においてアッセイする。

【０２４５】

試験化合物の活性は、１００ｎＭ　Ｒ１８８１を用いて得られた活性に対するE_{max}として算出する。

【０２４６】

Ｒ．Ｅ．Ｈａｌｌら、“ＭＤＡ－ＭＢ－４５３，ａｎ　ａｎｄｒｏｇｅｎ－ｒｅｓｐｏｎｓｉｖｅ　ｈｕｍａｎ　ｂｒｅａｓｔ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ　ｃｅｌｌ　ｌｉｎｅ　ｗｉｔｈ　ｈｉｇｈ　ａｎｄｒｏｇｅｎ　ｒｅｃｅｐｔｏｒ　ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ，”Ｅｕｒ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ，３０Ａ：４８４－４９０（１９９４）及びＲ．Ｅ．Ｈａｌｌら、“Ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ　ｏｆ　ａｎｄｒｏｇｅｎ　ｒｅｃｅｐｔｏｒ　ｇｅｎｅ　ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ　ｂｙ　ｓｔｅｒｏｉｄｓ　ａｎｄ　ｒｅｔｉｎｏｉｃ　ａｃｉｄ　ｉｎ　ｈｕｍａｎ　ｂｒｅａｓｔ－ｃａｎｃｅｒ　ｃｅｌｌｓ，”Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ，５２：７７８－７８４（１９９２）を参照のこと。

【０２４７】

インビボ前立腺アッセイ

性的に成熟した最初期齢の、９週齢から１０週齢の雄のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットを予防に関して調べるために用いる。この目的は、精巣除去（睾丸摘出術［ＯＲＸ］）後７日間に起こる腹側前立腺及び精嚢の急速な衰退（～－８５％）をアンドロゲン様化合物が遅延させる程度を測定することである。

【０２４８】

ラットに睾丸摘出術（ＯＲＸ）を行う。各ラットの体重を測定し、次いで、イソフルランガスによって麻酔し、効果を維持する。陰嚢を体軸方向に１．５ｃｍ切開する。右側の精巣を露出させる。精巣動脈及び輸精管を、精巣まで０．５ｃｍの近位部で４．０シルクで結紮する。結紮部位から遠位で、小型の手術用鋏で１ヶ所切断して精巣を切り離す。組織断端を陰嚢に戻す。左側の精巣に対して同様に繰り返す。陰嚢に両断端を戻したら、陰嚢及び覆っている皮膚を４．０シルクで縫合する。偽ＯＲＸの場合は、結紮と鋏での切断を除く全ての手順を完了する。ラットは１０分から１５分内に意識及び完全な運動性が十分に戻る。

【０２４９】

外科的切開部を縫合した直後、試験化合物の１回分をラットに皮下投与又は経口投与する。さらに6日間連続して処置を続ける。

【０２５０】

剖検及び指標：

最初に、ラットの体重を測定し、次いで、CO_2チャンバー内で瀕死状態になるまで麻酔する。心臓穿刺によって約５ｍｌの全血を採取する。次いで、特定の死徴及びＯＲＸの完全性についてラットを調べる。次に、前立腺の腹側部分の位置を確認し、高度に定型化された方法で鈍的切除を行う。３秒から５秒間水分を吸い取って腹側前立腺を乾燥させ、次いで、秤量する（ＶＰＷ）。最後に、精嚢の位置を確認し、切除する。３秒から５秒間水分を吸い取って腹側精嚢を乾燥させ、次いで秤量する（ＳＶＷＴ）。

【０２５１】

このアッセイの一次データは、腹側前立腺及び精嚢の重量である。二次データには、血清ＬＨ（黄体形成ホルモン）及びＦＳＨ（卵胞刺激ホルモン）及び考え得る、骨形成及び男性化の血清マーカーが含まれる。群間の差を同定するために、ＡＮＯＶＡ及びＦｉｓｈｅｒ　ＰＬＳＤポストホックテストによりデータを解析する。ＯＲＸ誘導性のＶＰＷ及びＳＶＷＴの減少を試験化合物が抑制する程度を評価する。

【０２５２】

インビボ骨形成アッセイ

成人ヒト女性を模倣するために、７ヶ月齢から１０ヶ月齢の雌のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットを治療形式で用いる。骨減少を引き起こし、エストロゲン欠乏、骨減少が起こっている成人ヒト女性を模倣するために、７５日から１８０日前にラットに対して卵巣切除（ＯＶＸ）を行っておいた。強力な再吸収抑制剤であるアレンドロネート（０．００２８ｍｐｋ　ＳＣ、２ｘ／週）を低用量用いた前処置を第０日に開始する。第１５日に、試験化合物での処置を開始する。第１５日から第３１日に、試験化合物治療を行い、第３２日に剖検を行う。この実験の目的は、骨膜表面での蛍光色素標識の増加により示される、アンドロゲン様化合物が骨形成量を増加させる程度を測定することである。

【０２５３】

通常のアッセイでは、各群７個体のラットで９群を試験する。

【０２５４】

第１９日及び第２９日（処置から５日目及び１５日目）に、各ラットにカルセイン（８ｍｇ／ｋｇ）を１回皮下注射する。

【０２５５】

剖検及び指標：

最初にラットの体重を測定し、次いで、CO_2チャンバー内で瀕死状態になるまで麻酔する。心臓穿刺により約５ｍＬの全血を採取する。次いで、特定の死徴及びＯＶＸの完全性についてラットを調べる。最初に、子宮の位置を確認し、高度に定型化された方法で鈍的切除を行い、３秒から５秒間水分を吸い取って乾燥させ、次いで、秤量する（ＵＷ）。１０％中性緩衝ホルマリンに子宮を入れる。次に、右足の股関節を外す。大腿骨と脛骨を膝で分け、実質的に肉を除き、次いで、７０％エタノールに入れる。

【０２５６】

中央に大腿骨近位－遠位中間点を含む右大腿骨の中央１ｃｍの断片をシンチレーションバイアルに入れ、段階的なアルコール及びアセトン中で脱水及び脱脂し、次いで、メチル濃度が高まっていくメタクリル酸メチルの溶液に入れる。９０％メタクリル酸メチル：１０％フタル酸ジブチルの混合物中に包埋し、４８時間から７２時間にわたり重合させる。この瓶を割り、プラスチックブロックを、Ｌｅｉｃａ　１６００　Ｓａｗ　Ｍｉｃｒｏｔｏｍｅの万力様の標本ホルダーに都合よく適合する形に整え、骨の長軸が横断面をとるようにセットする。厚さ８５μｍの３つの横断面を調製し、スライドグラスに載せる。各ラットから骨の中間点に近接する１枚の切片を選択し、無作為に番号を付す。骨膜表面全体、単一蛍光色素標識、二重蛍光色素標識及び標識間距離について、各切片の骨膜表面を評価する。

【０２５７】

このアッセイの一次データは、二重標識を有する骨膜表面のパーセンテージ及び石灰化速度（標識間距離（μｍ）／１０日）、骨形成の準独立マーカーである。二次的データに

は、子宮重量及び組織学的特徴が含まれる。三次的指標には、骨形成及び男性化の血清マーカーが含まれ得る。群間の差を同定するために、ＡＮＯＶＡ及びＦｉｓｈｅｒ　ＰＬＳＤポストホックテストによりデータを解析する。試験化合物が骨形成指標を向上させる程度を評価する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US05/11537

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(7) : A61K 31/473, 31/506 ; C07D 221/18, 401/12
US CL : 514/284, 272 ; 546/77, 42 ; 544/322
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
U.S. : 514/284, 272 ; 546/77, 42 ; 544/322

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 practicable, search terms used)
STN STRUCTURE SEARCH, FILE CAPLUS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- A	US 5,710,275 A (BAKSHI et al) 20 January 1998 (20.01.1998), compound 97 in table 8 in column 177.	1, 2, 5-11, 14-23 --- 3, 4, 12, 13
A	US 5,510,485 A (GRAHAM et al) 23 April 1996 (23.04.1996), see whole document.	1-23

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
28 June 2005 (28.06.2005)	29 JUL 2005
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer CHARANJIT S. AULAKH Telephone No. (571)272-1600

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
A61K 38/23	*(2006.01)*	A61K	37/30	
A61K 38/27	*(2006.01)*	A61K	37/36	
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	111
A61K 38/00	*(2006.01)*	A61K	37/02	
A61K 31/557	*(2006.01)*	A61K	31/557	
A61K 31/59	*(2006.01)*	A61K	31/59	
A61K 31/122	*(2006.01)*	A61K	31/122	
A61P 3/02	*(2006.01)*	A61P	43/00	112
A61K 31/352	*(2006.01)*	A61P	3/02	102
A61K 33/16	*(2006.01)*	A61P	3/02	109
A61K 33/06	*(2006.01)*	A61K	31/352	
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61K	33/16	
A61P 19/02	*(2006.01)*	A61K	33/06	
A61P 21/00	*(2006.01)*	A61P	29/00	101
A61P 19/10	*(2006.01)*	A61P	19/02	
A61P 19/08	*(2006.01)*	A61P	21/00	
A61P 17/00	*(2006.01)*	A61P	19/10	
A61P 1/02	*(2006.01)*	A61P	19/08	
A61P 15/12	*(2006.01)*	A61P	17/00	
A61P 15/10	*(2006.01)*	A61P	43/00	107
A61P 9/10	*(2006.01)*	A61P	1/02	
A61P 3/06	*(2006.01)*	A61P	15/12	
A61P 3/04	*(2006.01)*	A61P	15/10	
A61P 7/06	*(2006.01)*	A61P	9/10	101
A61P 7/00	*(2006.01)*	A61P	3/06	
A61P 31/18	*(2006.01)*	A61P	3/04	
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	7/06	
A61P 13/08	*(2006.01)*	A61P	7/00	
A61P 25/24	*(2006.01)*	A61P	31/18	
A61P 37/06	*(2006.01)*	A61P	35/00	
A61P 35/02	*(2006.01)*	A61P	13/08	
A61P 25/28	*(2006.01)*	A61P	25/24	
A61P 11/00	*(2006.01)*	A61P	37/06	
A61P 5/30	*(2006.01)*	A61P	35/02	
A61P 3/14	*(2006.01)*	A61P	25/28	
A61K 38/55	*(2006.01)*	A61P	11/00	
A61P 5/18	*(2006.01)*	A61P	5/30	
A61K 38/22	*(2006.01)*	A61P	3/14	
		A61K	37/64	
		A61P	5/18	
		A61K	37/24	

(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,IS,IT,LT,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,KM,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,SM,SY,TJ,TM,TN,TR

,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100119253
弁理士 金山 賢教
(74)代理人 100103920
弁理士 大崎 勝真
(74)代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明
(72)発明者 ワン，チヤピン
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６
(72)発明者 マクベイン，キヤロル・エイ
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６

Ｆターム(参考) 4C084 AA02 AA03 AA19 BA44 CA17 DB22 DB31 DB32 DB58 DB70
DC32 MA02 ZA121 ZA151 ZA161 ZA451 ZA511 ZA551 ZA591 ZA671
ZA701 ZA811 ZA891 ZA941 ZA961 ZA971 ZB081 ZB151 ZB221 ZB261
ZB271 ZC031 ZC042 ZC062 ZC112 ZC122 ZC202 ZC232 ZC292 ZC331
ZC551
4C086 AA01 AA02 AA03 BA08 DA01 DA12 DA14 DA34 HA04 HA09
MA01 MA02 MA04 MA07 MA08 NA05 NA14 ZA12 ZA15 ZA16
ZA45 ZA51 ZA55 ZA59 ZA67 ZA70 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96
ZA97 ZB08 ZB15 ZB22 ZB26 ZB27 ZC03 ZC04 ZC11 ZC12
ZC20 ZC21 ZC23 ZC29 ZC33 ZC55
4C091 AA01 BB01 BB03 BB06 CC05 DD01 EE07 FF01 FF02 FF04
FF06 FF13 GG01 HH01 JJ03 KK01 LL01 NN01 PA02 PA07
PB02 QQ01
4C206 AA01 AA02 AA03 CB28 KA04 MA01 MA02 MA04 MA11 MA13
MA21 MA22 MA24 MA30 NA05 NA14 ZA12 ZA15 ZA16 ZA45
ZA51 ZA55 ZA59 ZA67 ZA70 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZA97
ZB08 ZB15 ZB22 ZB26 ZB27 ZC03 ZC04 ZC06 ZC11 ZC12
ZC20 ZC21 ZC23 ZC29 ZC33 ZC55