

(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2007-509116

(P2007-509116A)

(43) 公表日 平成19年4月12日(2007.4.12)

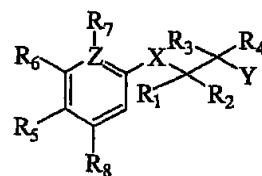
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07C 215/08</b> (2006.01)	C O 7 C 215/08 C S P	4 C O 3 7
<b>C07C 215/28</b> (2006.01)	C O 7 C 215/28	4 C O 5 5
<b>C07C 215/42</b> (2006.01)	C O 7 C 215/42	4 C O 6 3
<b>C07C 255/63</b> (2006.01)	C O 7 C 255/63	4 C O 8 6
<b>C07C 215/34</b> (2006.01)	C O 7 C 215/34	4 C 2 0 4
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 87 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-536167 (P2006-536167)	(71) 出願人	500561610
(86) (22) 出願日	平成16年10月21日 (2004.10.21)		カロ バイオ アクチェブラーグ
(85) 翻訳文提出日	平成18年6月21日 (2006.6.21)		スウェーデン フディング エスー 1 4 1
(86) 国際出願番号	PCT/GB2004/004464		5 7 ノヴム
(87) 国際公開番号	W02005/042464	(74) 代理人	100100549
(87) 国際公開日	平成17年5月12日 (2005.5.12)		弁理士 川口 嘉之
(31) 優先権主張番号	0324551.1	(74) 代理人	100090516
(32) 優先日	平成15年10月21日 (2003.10.21)		弁理士 松倉 秀実
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100106622
			弁理士 和久田 純一
		(74) 代理人	100089244
			弁理士 遠山 勉
		(72) 発明者	イエルンステッド, ヘンリク
			スウェーデン ウプサラ エスー 7 5 3
			3 5 エグリスガタン 1 3 エー
			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

## (57) 【要約】

アンドロゲン受容体の活性を妨害することによって引き起こされる疾患の治療。アンドロゲン受容体の活性を妨害することによって引き起こされる疾患の治療のための式 (I) (明細書中に定義する) の化合物の使用が提供される: 式 (I)。単離された式 (I) の化合物も提供される。



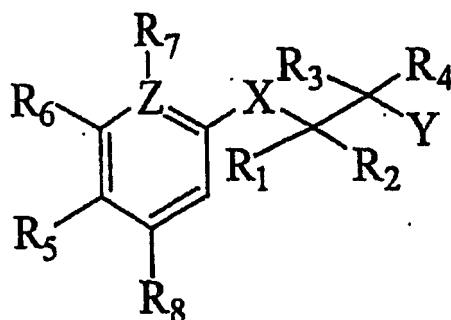
(I)

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

アンドロゲン受容体の活性障害によって引き起こされる疾患の治療用薬剤の製造における式 I による化合物又はその薬学的に許容される塩の使用であって、式 I は、

## 【化 1】



式 1

10

として定義され、  
式中；

$R_1$  及び  $R_2$  は、同一又は異なり、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$  置換アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、 $C_1 \sim C_{10}$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_{10}$  アルケノキシ、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキノキシ、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキルチオ、 $C_1 \sim C_{10}$  アルケニルチオ、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキニルチオ、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールチオ、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキルスルホン、 $C_1 \sim C_{10}$  アルケニルスルホン、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキニルスルホン、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールスルホン、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキルスルホキサイド、 $C_1 \sim C_{10}$  アルケニルスルホキサイド、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキニルスルホキサイド、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールスルホキサイド、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキルアリールチオ、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキルアリールスルホン、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキルアリールスルホキサイド、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、又は  $C_5 \sim C_{20}$  ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、任意に 0、1、2 又は 3 個の  $R^a$  基で置換され、 $R^a$  は同一でも異なってもよく；又は  $R_1$  及び  $R_2$  は一体となって  $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル基を形成してもよく；

20

30

$R_3$  及び  $R_4$  は、同一又は異なり、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{20}$  アルキル、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル、 $C_2 \sim C_4$  アルケニル、 $C_2 \sim C_4$  アルキニル、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$  アルケノキシ、 $C_1 \sim C_4$  アルキノキシ、 $C_1 \sim C_4$  アルキルチオ、 $C_1 \sim C_4$  アルケニルチオ、 $C_1 \sim C_4$  アルキニルチオ、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキルスルホン、 $C_1 \sim C_{10}$  アルケニルスルホン、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキニルスルホン、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールスルホン、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキルスルホキサイド、 $C_1 \sim C_{10}$  アルケニルスルホキサイド、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキニルスルホキサイド、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールスルホキサイド、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキルアリールチオ、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキルアリールスルホン、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキルアリールスルホキサイド、 $C_6 \sim C_{15}$  アリール、 $C_5 \sim C_{20}$  ヘテロアリールから独立して選択され、任意に 0、1、2 又は 3 個の  $R^a$  基で置換され、 $R^a$  は同一でも異なってもよく；又は  $R_3$  及び  $R_4$  は一体となってケト基を形成してもよく；

40

$R_5$  は、ニトロ、シアノ、 $-CH_2CN$ 、 $-COMe$ 、酢酸、ハロゲン、スルホン酸、 $-SO_2CH_3$ 、アルデヒド、カルボン酸又はそのエステル、リン酸又はそのエステルからなる群から選択され；

$R_6$  は、水素、 $C_1 \sim C_5$  アルキル、ハロゲン、 $CN$ 、 $CO_2H$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$  又は  $CF_3$  からなる群から選択され；

$R_7$  は、 $H$ 、ハロゲン、又は  $C_1 \sim C_5$  アルキルからなる群から選択され；

$R_8$  は、水素、 $C_1 \sim C_5$  アルキル、ハロゲン、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$  又は  $CF_3$  からなる群から選択され；

$X$  は、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-Se-$ 、 $-Te-$  又は  $-S$

50

- S - からなる群から選択され；

Y は、水素、ヒドロキシ、 $-CH_2OH$ 、メトキシ、 $NH_2$ 、非分岐、分岐又は環状  $C_1 \sim C_5$  アルキル、非分岐、分岐又は環状  $-NH(C_1 \sim C_8)$ 、非分岐、分岐又は環状  $N(C_1 \sim C_8)_2$ 、 $-NH(C_6 \text{ アリール})$ 、 $-N(C_6 \text{ アリール})_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10} \text{ ヘテロアリール})$ 、及び  $-N(C_5 \sim C_{10} \text{ ヘテロアリール})_2$ 、 $C_5 \sim C_{10}$  ヘテロアリールからなる群から選択され、任意の前記アリール又はヘテロアリール基は任意に最大 3 個の  $R^a$  基で置換され、 $R^a$  は同一でも異なってもよく；

Z は、C、N、又は O からなる群から選択され；

$R^a$  は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $OH$ 、 $CO_2H$ 、 $CHO$ 、 $NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4)$ ； $N(C_1 \sim C_4)_2$ 、 $-NH(C_6 \text{ アリール})$ 、 $-N(C_6 \text{ アリール})_2$ 、 $-NH(C_5 \sim C_{10} \text{ ヘテロアリール})$ 、及び  $-N(C_5 \sim C_{10} \text{ ヘテロアリール})_2$  から選択される基を表す、前記使用。

10

#### 【請求項 2】

$R_1$  又は / 及び  $R_2$  は、H、(S) - メチル、メチル、(R) - エチル、(S) - エチル、エチル、(R) - プロピル、(S) - プロピル、プロピル、(S) - ブチル、(S) - 1 - メチル - プロピル、(S) - 2 - メチル - プロピル、(R) - イソプロピル、(S) - イソプロピル、イソプロピル、シクロペンチル、 $-(CH_2)_2SMe$ 、(R) -  $CH_2SCH_2Ph$ 、(S) - ベンジル、4 - クロロ - ベンジル、(S) - 3 - メチル - 1 - H - インドール又は (S) - フェニルである、請求項 1 に記載の使用。

#### 【請求項 3】

$R_3$  は、水素、メチル、エチル、フェニル、3 - ヒドロキシフェニル、4 - ヒドロキシフェニルからなる群から選択されるか、又は  $R_4$  と一体となってケト基を形成する、前記いずれかの請求項に記載の使用。

20

#### 【請求項 4】

$R_4$  は、H、メチルであるか、又は  $R_3$  と一体となってケト基を形成する、前記いずれかの請求項に記載の使用。

#### 【請求項 5】

$R_5$  は、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $CH_2CN$  又は  $CO_2H$  である、前記いずれかの請求項に記載の使用。

#### 【請求項 6】

$R_6$  は、Me 又は  $CF_3$  である、前記いずれかの請求項に記載の使用。

30

#### 【請求項 7】

$R_7$  は、H 又は Me である、前記いずれかの請求項に記載の使用。

#### 【請求項 8】

$R_8$  は、H 又はメチルである、前記いずれかの請求項に記載の使用。

#### 【請求項 9】

X は、NH である、前記いずれかの請求項に記載の使用。

#### 【請求項 10】

Y は、H、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、ピペリジン、又は 4 - ニトロ - 2 - イルミノである、前記いずれかの請求項に記載の使用。

40

#### 【請求項 11】

Z は、 $CR_7$  又は N である、前記いずれかの請求項に記載の使用。

#### 【請求項 12】

前記化合物は、

2 - メチル - 2 - (4 - ニトロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - プロパン - 1 - オール；

[1 - (4 - ニトロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - シクロペンチル] - メタノール；

(S) - 2 - (4 - ニトロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - 3 - フェニル - プロパン - 1 - オール；

50

(S) - 2 - (4 - ニトロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - ブタン - 1 -  
 オール ;  
 2 - メチル - 2 - (3 - ヒドロキシ - 4 - ニトロ - フェニルアミノ) - プロパン - 1 - オ  
 ール ;  
 [ 1 - (3 - メチル - 4 - ニトロ - フェニルアミノ) - シクロペンチル ] - メタノール ;  
 (S) - 2 - (3 - メチル - 4 - ニトロ - フェニルアミノ) - ブタン - 1 - オール ;  
 2 - メチル - 2 - (6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - プロパン -  
 1 - オール ;  
 [ 1 - (6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - シクロペンチル ] - メ  
 タノール ;  
 (S) - 2 - (6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) 2 - フェニル - エ  
 タノール ;  
 (S) - 2 - (6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - 3 - フェニル -  
 プロパン - 1 - オール ;  
 (S) - 2 - (6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ブタン - 1 - オ  
 ール ;  
 (DL) - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン -  
 2 - イルアミノ) - プロパン - 1 - オール ;  
 (S) - 2 - (6 - メチル - 5 - ニトロ - 2 - ピリジン - 2 - イルアミノ) - プロピオン  
 酸 ;  
 (S) - 2 - (6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - プロパン - 1 -  
 オール ;  
 2 - (2 , 3 - ジメチル - 4 - ニトロ - フェニルアミノ) - 2 - メチル - プロパン - 1 -  
 オール ;  
 (S) - 2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - ニトロ - フェニルアミノ) - ブタン - 1 - オール  
 ;  
 4 - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ) - 2 - トリフルオロメチル -  
 ベンゾニトリル ;  
 4 - (1 - ヒドロキシメチル - シクロペンチルアミノ) - 2 - トリフルオロメチル - ベン  
 ズニトリル ;  
 (S) - 4 - (1 - ヒドロキシメチル - シクロペンチルアミノ) - 2 - トリフルオロメチ  
 ル - ベンゾニトリル ;  
 (R) - 4 - (1 - ヒドロキシメチル - ブチルアミノ) - 2 - トリフルオロメチル - ベン  
 ズニトリル ;  
 (S) - 4 - (1 - ヒドロキシメチル - ブチルアミノ) - 2 - トリフルオロメチル - ベン  
 ズニトリル ;  
 [ 4 - ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - ブチルアミノ) - 2 - トリフルオロメチル - フ  
 ェニル ] - アセトニトリル ;  
 [ 4 - ((R) - 1 - ヒドロキシメチル - ブチルアミノ) - 2 - トリフルオロメチル - フ  
 ェニル ] - アセトニトリル ;  
 [ 4 - ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 3 - メチル - ブチルアミノ) - 2 - トリフルオ  
 ロメチル - フェニル ] - アセトニトリル ;  
 4 - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ) - 2 - メチル - ベンゾニトリ  
 ル ;  
 6 - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ) - 2 - メチル - ニコチノニト  
 リル ;  
 4 - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ) - 2 , 3 - ジメチル - ベンゾ  
 ニトリル ;  
 及び以下の式 :

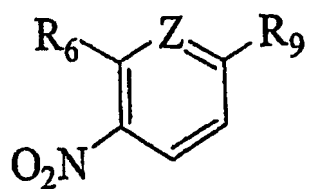
10

20

30

40

## 【化 2】



を有する化合物（式中、 $R_9$ 、 $R_6$ 、及び  $Z$  は、以下の表：

【表 1】

R9	R6	Z
	CF <sub>3</sub>	CH
	CF <sub>3</sub>	CH
	CF <sub>3</sub>	CH
	CF <sub>3</sub>	CH
	CF <sub>3</sub>	CH
	CF <sub>3</sub>	CH
	CF <sub>3</sub>	CH
	CF <sub>3</sub>	CH

10

20

30

40

【表 2】

R9	R6	Z		
	CF <sub>3</sub>	CH		
	CF <sub>3</sub>	CH		
	CF <sub>3</sub>	CH		
	CF <sub>3</sub>	CH		
	CF <sub>3</sub>	CH		
	CF <sub>3</sub>	CH		
	CF <sub>3</sub>	CH		
	CF <sub>3</sub>	CH		

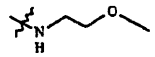
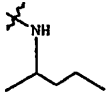
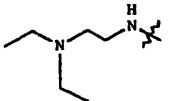
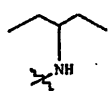
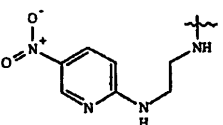
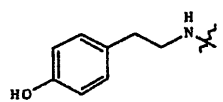
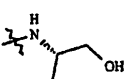
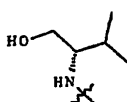
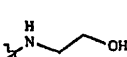
10

20

30

40

【表 3】

R9	R6	Z
	CF <sub>3</sub>	CH
	CF <sub>3</sub>	CH
	CF <sub>3</sub>	CH
	CF <sub>3</sub>	CH
	CF <sub>3</sub>	CH
	CF <sub>3</sub>	CH
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N

10

20

30

40

【表 4】

R9	R6	Z
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N

10

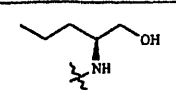
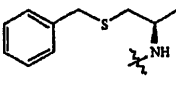
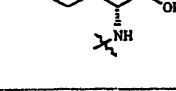
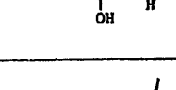
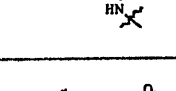
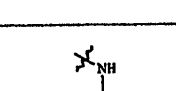
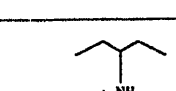
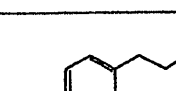
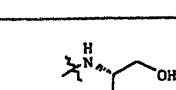
20

30

40



【表 5】

R9	R6	Z
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	CH

10

20

30

40

【表 6】

R9	R6	Z		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		
	CH <sub>3</sub>	CH		



タンスルフィニル - プロパン - 1 - オール

4 - ( ( R ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルメタンスルフィニルメチル - エチルアミノ ) - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル

[ 1 - ( 4 - ニトロ - フェニルアミノ ) - シクロペンチル ] - メタノール

( S ) - 2 - ( 4 - ニトロ - フェニルアミノ ) - ペンタン - 1 - オール

( S ) - 4 - メチル - 2 - ( 4 - ニトロ - フェニルアミノ ) - ペンタン - 1 - オール

[ 1 - ( 2 - ブロモ - 4 - ニトロ - フェニルアミノ ) - シクロペンチル ] - メタノール

( S ) - 2 - ( 2 - ブロモ - 4 - ニトロ - フェニルアミノ ) - ペンタン - 1 - オール

( S ) - 2 - ( 2 - ブロモ - 4 - ニトロ - フェニルアミノ ) - 4 - メチル - ペンタン - 1 - オール

10

からなる群から選択され、又は薬学的に許容される該群の塩から選択される、前記いずれかの請求項に記載の使用。

【請求項 13】

$R_1$  又は  $R_2$  は、アリール置換硫黄含有  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル基を含む  $C_6 \sim C_{10}$  アリールチオである、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 14】

$R_1$  又は  $R_2$  において、前記アルキル硫黄は  $C_6$  アリール基で置換されている、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 15】

前記いずれかの請求項の式 I に定義される化合物を含む薬学的組成物。

20

【請求項 16】

疾患がアンドロゲン受容体活性の増加によって引き起こされる、請求項 1 に記載の使用

【請求項 17】

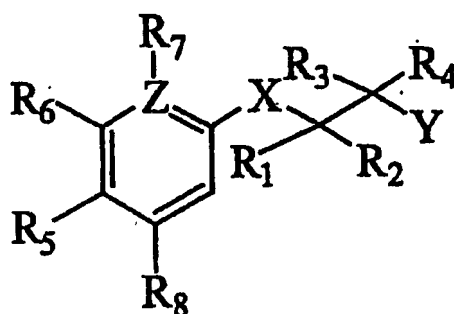
前記疾患が、前立腺癌、脂質異常、心疾患及び精神障害、男性型禿頭症（脱毛症）、良性前立腺過形成（BPH）及び座瘡、多毛、無月経、性腺機能低下症、貧血症、糖尿病、造精機能障害、悪液質、骨粗鬆症、骨減少症、並びに筋萎縮からなる群から選択される、請求項 1 ～ 14 又は 16 のいずれかに記載の使用。

【請求項 18】

式 I によって定義される化合物又はその薬学的に許容される塩であって：

30

【化 3】



40

式 1

式中；

$R_1$  及び  $R_2$  は、同一又は異なり、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$  置換アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、 $C_1 \sim C_{10}$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_{10}$  アルケノキシ、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキノキシ、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキルチオ、 $C_1 \sim C_{10}$  アルケニルチオ、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキニルチオ、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールチオ、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキルスルホン、 $C_1 \sim C_{10}$  アルケニルスルホン、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキニルスルホン、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールスルホン、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキルスルホキサイド、 $C_1 \sim C_{10}$  アルケニルスルホキサイド、C

50

$C_1 \sim C_{10}$  アルキニルスルホキサイド、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールスルホキサイド、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキルアリールチオ、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキルアリールスルホン、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキルアリールスルホキサイド、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、又は  $C_5 \sim C_{20}$  ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、任意に 0、1、2 又は 3 個の  $R^a$  基で置換され、 $R^a$  は同一でも異なってもよく；又は  $R_1$  及び  $R_2$  は一体となって  $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル基を形成してもよく；

$R_3$  及び  $R_4$  は、同一又は異なり、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{20}$  アルキル、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル、 $C_2 \sim C_4$  アルケニル、 $C_2 \sim C_4$  アルキニル、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$  アルケノキシ、 $C_1 \sim C_4$  アルキノキシ、 $C_1 \sim C_4$  アルキルチオ、 $C_1 \sim C_4$  アルケニルチオ、 $C_1 \sim C_4$  アルキニルチオ、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキルスルホン、 $C_1 \sim C_{10}$  アルケニルスルホン、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキニルスルホン、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールスルホン、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキルスルホキサイド、 $C_1 \sim C_{10}$  アルケニルスルホキサイド、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキニルスルホキサイド、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールスルホキサイド、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキルアリールチオ、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキルアリールスルホン、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキルアリールスルホキサイド、 $C_6 \sim C_{15}$  アリール、 $C_5 \sim C_{20}$  ヘテロアリールから独立して選択され、任意に 0、1、2 又は 3 個の  $R^a$  基で置換され、 $R^a$  は同一でも異なってもよく；又は  $R_3$  及び  $R_4$  は一体となってケト基を形成してもよく；

10

$R_5$  は、ニトロ、シアノ、 $-CH_2CN$ 、 $-COMe$ 、酢酸、ハロゲン、スルホン酸、 $-SO_2CH_3$ 、アルデヒド、カルボン酸又はそのエステル、リン酸又はそのエステルからなる群から選択され；

$R_6$  は、水素、 $C_1 \sim C_5$  アルキル、ハロゲン、 $CN$ 、 $CO_2H$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$  又は  $CF_3$  からなる群から選択され；

20

$R_7$  は、 $H$ 、ハロゲン、又は  $C_1 \sim C_5$  アルキルからなる群から選択され；

$R_8$  は、水素、 $C_1 \sim C_5$  アルキル、ハロゲン、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$  又は  $CF_3$  からなる群から選択され；

$X$  は、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-Se-$ 、 $-Te-$  又は  $-S-S-$  からなる群から選択され；

$Y$  は、水素、ヒドロキシ、 $-CH_2OH$ 、メトキシ、 $NH_2$ 、非分岐、分岐又は環状  $C_1 \sim C_5$  アルキル、非分岐、分岐又は環状  $-NH(C_1 \sim C_8)$ 、非分岐、分岐又は環状  $N(C_1 \sim C_8)_2$ 、 $-NH(C_6 \text{ アリール})$ 、 $-N(C_6 \text{ アリール})_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10} \text{ ヘテロアリール})$ 、及び  $-N(C_5 \sim C_{10} \text{ ヘテロアリール})_2$ 、 $C_5 \sim C_{10}$  ヘテロアリールからなる群から選択され、任意の前記アリール又はヘテロアリール基は任意に最大 3 個の  $R^a$  基で置換され、 $R^a$  は同一でも異なってもよく；

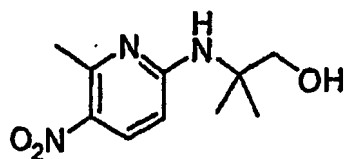
30

$Z$  は、 $C$ 、 $N$ 、又は  $O$  からなる群から選択され；

$R^a$  は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $OH$ 、 $CO_2H$ 、 $CHO$ 、 $NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4)$ 、 $N(C_1 \sim C_4)_2$ 、 $-NH(C_6 \text{ アリール})$ 、 $-N(C_6 \text{ アリール})_2$ 、 $-NH(C_5 \sim C_{10} \text{ ヘテロアリール})$ 、及び  $-N(C_5 \sim C_{10} \text{ ヘテロアリール})_2$  から選択される基を表し；

ただし、上記化合物は、

【化 4】



40

ではない、前記化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

$R_1$  又は  $/$  及び  $R_2$  は、 $H$ 、 $(S)$ -メチル、メチル、 $(R)$ -エチル、 $(S)$ -エチル、エチル、 $(R)$ -プロピル、 $(S)$ -プロピル、プロピル、 $(S)$ -ブチル、 $(S)$ -1-メチル-プロピル、 $(S)$ -2-メチル-プロピル、 $(R)$ -イソプロピル、 $(S)$

50

- イソプロピル、イソプロピル、シクロペンチル、 $-(CH_2)_2SMe$ 、 $(R)-CH_2SCH_2Ph$ 、 $(S)$ -ベンジル、4-クロロ-ベンジル、 $(S)$ -3-メチル-1-H-インドール又は $(S)$ -フェニルである、請求項18に記載の化合物。

【請求項20】

$R_3$ は、水素、メチル、エチル、フェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニルからなる群から選択されるか、又は $R_4$ と一体となってケト基を形成する、請求項18又は19いずれかに記載の化合物。

【請求項21】

$R_4$ は、H、メチルであるか、又は $R_3$ と一体となってケト基を形成する、請求項18から20のいずれか1項に記載の化合物。

10

【請求項22】

$R_5$ は、 $NO_2$ 、CN、 $CH_2CN$ 又は $CO_2H$ である、請求項18から21のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項23】

$R_6$ は、Me又は $CF_3$ である、請求項18から22のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項24】

$R_7$ は、H又はMeである、請求項18から23のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項25】

$R_8$ は、H又はメチルである、請求項18から24のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項26】

Xは、NHである、請求項18から25のいずれか1項に記載の化合物。

20

【請求項27】

Yは、H、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、ピペリジン、又は4-ニトロ-2-イルアミノである、請求項18から26のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項28】

Zは、 $CR_7$ 又はNである、請求項18から27のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項29】

前記化合物は、

2-メチル-2-(4-ニトロ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-プロパン-1-オール；

30

[1-(4-ニトロ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-シクロペンチル]-メタノール；

$(S)$ -2-(4-ニトロ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-3-フェニル-プロパン-1-オール；

$(S)$ -2-(4-ニトロ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-ブタン-1-オール；

2-メチル-2-(3-ヒドロキシ-4-ニトロ-フェニルアミノ)-プロパン-1-オール；

[1-(3-メチル-4-ニトロ-フェニルアミノ)-シクロペンチル]-メタノール；

$(S)$ -2-(3-メチル-4-ニトロ-フェニルアミノ)-ブタン-1-オール；

40

2-メチル-2-(6-メチル-5-ニトロ-ピリジン-2-イルアミノ)-プロパン-1-オール；

[1-(6-メチル-5-ニトロ-ピリジン-2-イルアミノ)-シクロペンチル]-メタノール；

$(S)$ -2-(6-メチル-5-ニトロ-ピリジン-2-イルアミノ)-2-フェニル-エタノール；

$(S)$ -2-(6-メチル-5-ニトロ-ピリジン-2-イルアミノ)-3-フェニル-プロパン-1-オール；

$(S)$ -2-(6-メチル-5-ニトロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ブタン-1-オール；

50

(DL) - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - プロパン - 1 - オール ;

(S) - 2 - (6 - メチル - 5 - ニトロ - 2 - ピリジン - 2 - イルアミノ) - プロピオン酸 ;

(S) - 2 - (6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - プロパン - 1 - オール ;

2 - (2 , 3 - ジメチル - 4 - ニトロ - フェニルアミノ) - 2 - メチル - プロパン - 1 - オール ;

(S) - 2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - ニトロ - フェニルアミノ) - ブタン - 1 - オール ;

4 - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ) - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル ;

4 - (1 - ヒドロキシメチル - シクロペンチルアミノ) - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル ;

(S) - 4 - (1 - ヒドロキシメチル - シクロペンチルアミノ) - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル ;

(R) - 4 - (1 - ヒドロキシメチル - ブチルアミノ) - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル ;

(S) - 4 - (1 - ヒドロキシメチル - ブチルアミノ) - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル ;

[ 4 - ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - ブチルアミノ) - 2 - トリフルオロメチル - フェニル ] - アセトニトリル ;

[ 4 - ((R) - 1 - ヒドロキシメチル - ブチルアミノ) - 2 - トリフルオロメチル - フェニル ] - アセトニトリル ;

[ 4 - ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 3 - メチル - ブチルアミノ) - 2 - トリフルオロメチル - フェニル ] - アセトニトリル ;

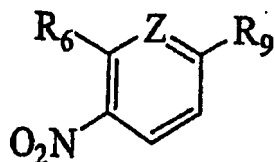
4 - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ) - 2 - メチル - ベンゾニトリル ;

6 - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ) - 2 - メチル - ニコチノニトリル ;

4 - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ) - 2 , 3 - ジメチル - ベンゾニトリル ;

及び以下の式 :

【化 5】



を有する化合物 (式中、R<sub>9</sub>、R<sub>6</sub>、及びZは、以下の表 :

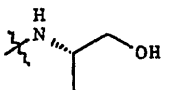
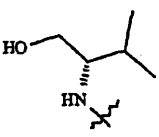
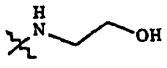
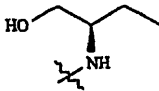
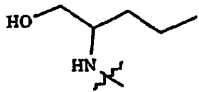
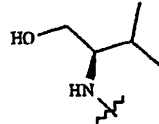
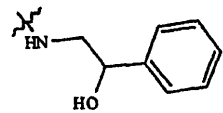
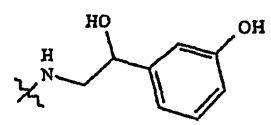
10

20

30

40

【表 8】

R9	R6	Z
	CF <sub>3</sub>	CH
	CF <sub>3</sub>	CH
	CF <sub>3</sub>	CH
	CF <sub>3</sub>	CH
	CF <sub>3</sub>	CH
	CF <sub>3</sub>	CH
	CF <sub>3</sub>	CH
	CF <sub>3</sub>	CH

10

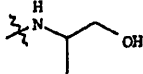
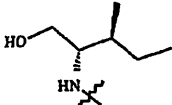
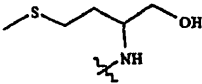
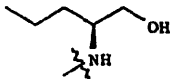
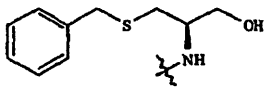
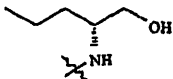
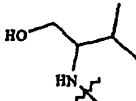
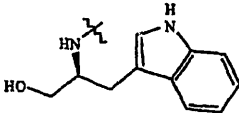
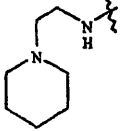
20

30

40



【表 9】

R9	R6	Z		
	CF <sub>3</sub>	CH		
	CF <sub>3</sub>	CH		
	CF <sub>3</sub>	CH		
	CF <sub>3</sub>	CH		
	CF <sub>3</sub>	CH		
	CF <sub>3</sub>	CH		
	CF <sub>3</sub>	CH		
	CF <sub>3</sub>	CH		
	CF <sub>3</sub>	CH		

10

20

30

40

【表 10】

R9	R6	Z
	CF <sub>3</sub>	CH
	CF <sub>3</sub>	CH
	CF <sub>3</sub>	CH
	CF <sub>3</sub>	CH
	CF <sub>3</sub>	CH
	CF <sub>3</sub>	CH
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N

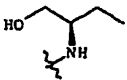
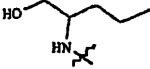
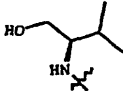
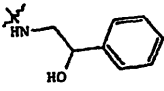
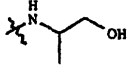
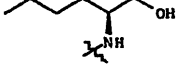
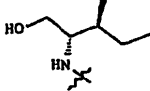
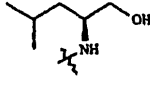
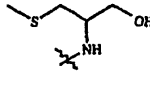
10

20

30

40

【表 1 1】

R9	R6	Z
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N

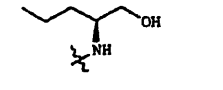
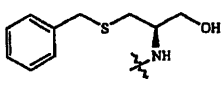
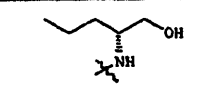
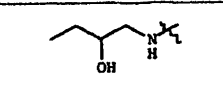
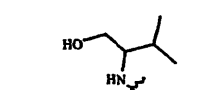
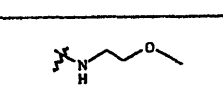
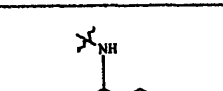
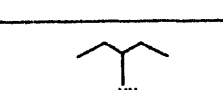
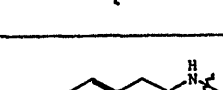
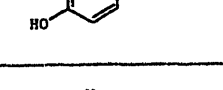
10

20

30

40

【表 1 2】

R9	R6	Z
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	CH

10

20

30

40

【表 1 3】

[illegible]

10

20

30

40

【表 14】

[illegible]

10

で定義される) ;

4 - ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ ) - 2 - メチル - 安息香酸 ;  
( 6 - メチル - 5 - ニトロ - 2 - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - ブチオニックメチルエス  
テル ;

2 - メチル - N - ( 6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - プロパン - 2 - オール ;

4 - ( ( R ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチルアミノ ) - 2 - トリフルオロメチル  
- ベンゾニトリル

4 - ( ( R ) - 1 - フラン - 2 - イルメチル - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ ) - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル

( R ) - 3 - フラン - 2 - イル - 2 - ( 6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルア  
ミノ ) - プロパン - 1 - オール

2 - ( 6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - ヘプタン - 1 - オール  
3 - シクロペンチル - 2 - ( 6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - プ  
ロパン - 1 - オール

2 - ( 6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルスルファニル ) - エタノール

[ 1 - ( 4 - フルオロ - 3 - メチル - フェニルアミノ ) - シクロペンチル ] - メタノール  
1 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ ) - 2 - トリフルオロメ  
チル - フェニル ] - エタノール

1 - [ 4 - ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 3 - メチル - ブチルアミノ ) - 2 - トリフルオロメチル - フェニル ] - エタノン

1 - [ 4 - ( 1 - ヒドロキシメチル - シクロペンチルアミノ ) - 2 - トリフルオロメチル  
- フェニル ] - エタノン 40

[ 1 - ( 4 - メタンスルホニル - 3 - メチル - フェニルアミノ ) - シクロペンチル ] - メタノール

2, 2 - ジメチル - 3 - ( 6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - プロパン - 1 - オール

2, 2 - ジメチル - 3 - ( 3 - メチル - 4 - ニトロ - フェニルアミノ ) - プロパン - 1 -  
オール

4 - ( ( R ) - 1 - ベンジルスルファニルメチル - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ ) - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル

( R ) - 2 - ( 6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - 3 - フェニルメ 50

タンスルフィニル - プロパン - 1 - オール

4 - ( ( R ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルメタンスルフィニルメチル - エチルアミノ ) - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル

[ 1 - ( 4 - ニトロ - フェニルアミノ ) - シクロペンチル ] - メタノール

( S ) - 2 - ( 4 - ニトロ - フェニルアミノ ) - ペンタン - 1 - オール

( S ) - 4 - メチル - 2 - ( 4 - ニトロ - フェニルアミノ ) - ペンタン - 1 - オール

[ 1 - ( 2 - ブロモ - 4 - ニトロ - フェニルアミノ ) - シクロペンチル ] - メタノール

( S ) - 2 - ( 2 - ブロモ - 4 - ニトロ - フェニルアミノ ) - ペンタン - 1 - オール

( S ) - 2 - ( 2 - ブロモ - 4 - ニトロ - フェニルアミノ ) - 4 - メチル - ペンタン - 1 - オール

10

からなる群から選択される、請求項 18 から 28 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 30】

$R_1$  又は  $R_2$  は、アリール置換硫黄含有  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル基を含む  $C_6 \sim C_{10}$  アリールチオである、請求項 18 から 29 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 31】

$R_1$  又は  $R_2$  において、前記アルキル硫黄は  $C_6$  アリール基で置換されている、請求項 18 から 30 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

本発明は、アンドロゲン受容体リガンドである新規化合物、かかる化合物の調製方法、及びアンドロゲンホルモン置換療法のため、並びに良性前立腺過形成、前立腺癌、脱毛症、多毛、骨量減少、骨折、骨粗鬆症、悪液質、及び筋萎縮等のアンドロゲン受容体により調節される疾患のための、アンドロゲン受容体リガンドである新規化合物の使用方法に関する。

【背景技術】

【0002】

アンドロゲン受容体 (AR) は、リガンド活性化転写因子のステロイドホルモン核受容体ファミリーの一員である。この群は、エストロゲン、プロゲステロン、鉱質コルチコイド、及びグルココルチコイド受容体を含み、これらは全て内因性ステロイドホルモンにより活性化され、応答性遺伝子の発現を制御する。このホルモン受容体は、可変アミノ末端ドメイン (NTD)、高度に保存された DNA 結合ドメイン (DBD)、及びカルボキシ末端リガンド結合ドメイン (LBD) からなるモジュール構造を共有する。DNA 結合ドメインは、標的遺伝子のプロモーター領域の有する異なる DNA 応答エレメントを識別する能力によって、転写特異性の大部分を生じる。LBD は、コアクチベーターのリクルート及び細胞転写機構に必要な、ホルモン結合ポケット及び重要な転写活性化機能領域 (AF2) の両方を含有し、リガンド依存性転写活性に必要である。

30

【0003】

核受容体の活性の制御の大部分は、ホルモンリガンドが LBD に結合することによる。ホルモン結合キャビティの内側に並ぶアミノ酸は、この受容体のホルモンに対する選択性を決定する。これにより、AR は適切なリガンドと適切でないリガンドを区別する。

40

【0004】

核受容体の環境によって、別のレベルの転写制御が伝えられる。異なる細胞タイプには異なるエフェクタータンパク質 (コアクチベーター及びコリプレッサー) が存在し、異なるパターンの遺伝子発現を導くことが可能であることが広く認められている。この受容体の立体構造は、特定の細胞タイプでリクルートされるコアクチベーターを決定することから、このことは転写選択性も付与することになる。組織選択的な受容体モジュレーターを生じさせるのは、まさにこのタイプの制御である。例えばタモキシフェンは、乳房及び子宮組織内で異なる特性を有する、原型的なエストロゲン受容体選択的モジュレーターである。ホルモン結合キャビティ内の合成リガンドにより誘導される立体構造の変化を利用す

50

ることは、エストロゲン受容体に対する組織選択的受容体を複数生成をもたらし、さらに、アンドロゲン受容体のような他の核受容体モジュレーターの開発に応用することを可能とする。

【 0 0 0 5 】

ホルモン置換療法における天然及び合成アンドロゲンの使用により、骨粗鬆症及び筋萎縮のリスクが大幅に減少することが示されている。更に、ホルモン置換療法は、心臓血管のためにもなるという証拠もある。しかしながら、ホルモン置換療法は前立腺癌のリスクを増加させることにも関与する。あるタイプの合成 A R リガンドは、ある組織でアゴニスト活性を示し且つ別の組織でアンタゴニスト活性を示す、アゴニスト / アンタゴニスト混在の活性プロフィールを示すことが知られている。このようなリガンドは、選択的アンドロゲン受容体モジュレーター ( S A R M S ) と称される。

10

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 6 】

当該技術分野で必要とされるのは、副次的な悪影響がなく、アンドロゲン置換療法と同じ好応答をもたらすことができる化合物である。また、体の異なる組織において選択的に影響を発揮するアンドロゲン様化合物も必要とされる。

【 0 0 0 7 】

アミノ酸及びホルモン結合キャビティと定義される「空間」を、受容体選択性の高いモジュレーターを合成するのに利用することが可能である。リガンド結合キャビティ内における内因性ホルモンとアミノ酸残基との間のこれらの相互作用により、受容体構造全体に伝えられる立体構造の変化がもたらされる。これらの立体構造の変化により、リガンドの非存在下で受容体を安定化するシャペロンタンパク質が解離し、さらにコアクチベータータンパク質が会合する。シャペロンタンパク質を欠く、リガンドと結合した受容体は、二量体化、移動、コアクチベーターのリクルート、及び転写を開始させることが可能となる。

20

【 0 0 0 8 】

アンドロゲン受容体に対する天然リガンドであるアンドロゲンは、男女両方の性腺や副腎及び標的組織で局所的に産生される。性腺によって分泌されるアンドロゲンのレベルは、視床下部及び下垂体を含むフィードバックメカニズムにより緻密に制御されている。

30

【 0 0 0 9 】

男性では、アンドロゲンは男性化及び生殖能にとって必要である。しかしながら、全身のアンドロゲンが過剰であると、精巣萎縮や不妊症が引き起こされる。アンドロゲンは、脂質異常、心疾患及び精神障害の原因にもなり得る。局所的にアンドロゲンが過剰であることは、男性型禿頭症 ( 脱毛症 )、良性前立腺過形成 ( B P H ) 並びに座瘡の病因に関わる。女性におけるアンドロゲンの生理学的役割はよく理解されていないが、これらのステロイドは正常な体毛や性欲の発達において役割を果たす。女性では、相対的にアンドロゲンが過剰であると、多毛 ( 体毛成長過剰 )、無月経 ( 異常な月経喪失又は抑止 )、座瘡及び男性型禿頭症が引き起こされる。

【 0 0 1 0 】

40

前立腺癌の進行のリスクは、年齢と共に急激に増加する。前立腺癌診断の 7 5 % 以上は 6 5 歳以上の男性においてであり、臨床的に検出不可能な 8 0 歳以上の男性における前立腺癌の罹患率は 8 0 % にもなる。前立腺癌の正確な原因は依然として不明であるが、アンドロゲンが重症度及び疾患の進行度を増加させ得ることは広く認められている。

【 0 0 1 1 】

疾患の進行した段階に、去勢が有益な効果を有することが示された 1 9 4 1 年以來、アンドロゲン枯渇療法は前立腺癌療法の基礎となっている。ホルモン治療は現在、視床下部 - 下垂体 - 性腺フィードバック機構を崩壊させて睾丸由来の内因性アンドロゲンのレベルを制御することに基づいている。抗アンドロゲン物質を後期療法に組み入れ、アンドロゲン受容体そのもののレベルで作用させ、副腎から残存するアンドロゲンを遮断する。これ

50



らの治療法にも関わらず、アンドロゲン受容体の活性阻害に関連する疾患の治療法の改良が必要である。

【課題を解決するための手段】

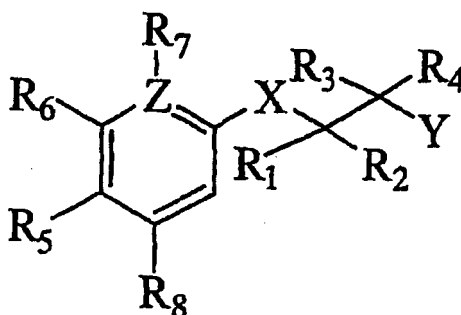
【0012】

[ 発明の概要 ]

本発明は、治療用薬剤の調製のための式 I による化合物又はその薬学的に許容される塩の使用を提供し、式 I は、

【0013】

【化1】



式 1

【0014】

として定義され、

式中；

R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、同一又は異なり、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>置換アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルケノキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキノキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルケニルチオ、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキニルチオ、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリールチオ、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキルスルホン、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルケニルスルホン、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキニルスルホン、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリールスルホン、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキルスルホキサイド、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルケニルスルホキサイド、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキニルスルホキサイド、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリールスルホキサイド、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキルアリールチオ、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキルアリールスルホン、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキルアリールスルホキサイド、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール、又はC<sub>5</sub>～C<sub>20</sub>ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、任意に0、1、2又は3個のR<sup>a</sup>基で置換され、R<sup>a</sup>は同一でも異なってもよく；又はR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は一体となってC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル基を形成してもよく；

R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は、同一又は異なり、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルケノキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキノキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルケニルチオ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキニルチオ、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキルスルホン、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルケニルスルホン、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキニルスルホン、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリールスルホン、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキルスルホキサイド、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルケニルスルホキサイド、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキニルスルホキサイド、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリールスルホキサイド、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキルアリールチオ、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキルアリールスルホン、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキルアリールスルホキサイド、C<sub>6</sub>～C<sub>15</sub>アリール、C<sub>5</sub>～C<sub>20</sub>ヘテロアリールから独立して選択され、任意に0、1、2又は3個のR<sup>a</sup>基で置換され、R<sup>a</sup>は同一でも異なってもよく；又はR<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は一体となってケト基を形成してもよく；

R<sub>5</sub>は、ニトロ、シアノ、-CH<sub>2</sub>CN、-COMe、酢酸、ハロゲン、スルホン酸、-

S O<sub>2</sub> C H<sub>3</sub>、アルデヒド、カルボン酸又はそのエステル、リン酸又はそのエステルからなる群から選択され；

R<sub>6</sub>は、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、ハロゲン、C N、C O<sub>2</sub> H、C H F<sub>2</sub>、C H<sub>2</sub> F又はC F<sub>3</sub>からなる群から選択され；

R<sub>7</sub>は、H、ハロゲン、又はC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルからなる群から選択され；

R<sub>8</sub>は、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、ハロゲン、C H F<sub>2</sub>、C H<sub>2</sub> F又はC F<sub>3</sub>からなる群から選択され；

Xは、- N H -、- O -、- S -、- S O -、- S O<sub>2</sub> -、- S e -、- T e - 又は - S - S - からなる群から選択され；

Yは、水素、ヒドロキシ、- C H<sub>2</sub> O H、メトキシ、N H<sub>2</sub>、非分岐、分岐又は環状C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、非分岐、分岐又は環状- N H (C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>)、非分岐、分岐又は環状N (C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>)<sub>2</sub>、- N H (C<sub>6</sub>アリール)、- N (C<sub>6</sub>アリール)<sub>2</sub>、- N H (C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>ヘテロアリール)、及び- N (C<sub>5</sub>～C<sub>10</sub>ヘテロアリール)<sub>2</sub>、C<sub>5</sub>～C<sub>10</sub>ヘテロアリールからなる群から選択され、任意の上記アリール又はヘテロアリール基は任意に最大3個のR<sup>a</sup>基で置換され、R<sup>a</sup>は同一でも異なってもよく；

Zは、C、N、又はOからなる群から選択され；

R<sup>a</sup>は、水素、ハロゲン、- C N、O H、C O<sub>2</sub> H、C H O、N O<sub>2</sub>、- N H<sub>2</sub>、- N H (C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)；N (C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、- N H (C<sub>6</sub>アリール)、- N (C<sub>6</sub>アリール)<sub>2</sub>、- N H (C<sub>5</sub>～C<sub>10</sub>ヘテロアリール)、及び- N (C<sub>5</sub>～C<sub>10</sub>ヘテロアリール)<sub>2</sub>から選択される基を表す。

#### 【0015】

好ましい化合物は、式Iによるものであり、R<sub>1</sub>又は/及びR<sub>2</sub>は、H、(S)-メチル、メチル、(R)-エチル、(S)-エチル、エチル、(R)-プロピル、(S)-プロピル、プロピル、(S)-ブチル、(S)-1-メチル-プロピル、(S)-2-メチル-プロピル、(R)-イソプロピル、(S)-イソプロピル、イソプロピル、シクロペンチル、-(C H<sub>2</sub>)<sub>2</sub> S M e、(R)-C H<sub>2</sub> S C H<sub>2</sub> P h、(S)-ベンジル、4-クロロ-ベンジル、(S)-3-メチル-1-H-インドール又は(S)-フェニルである。

#### 【0016】

より好ましいのは、式Iによるものであり、R<sub>3</sub>は、水素、メチル、エチル、フェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニルからなる群から選択されるか、又はR<sub>4</sub>と一体となってケト基を形成する。

#### 【0017】

より好ましいのは、式Iによる化合物であり、R<sub>4</sub>は、H、メチルであるか、又はR<sub>3</sub>と一体となってケト基を形成する。

#### 【0018】

より好ましいのは、式Iによる化合物であり、R<sub>5</sub>は、N O<sub>2</sub>、C N、C H<sub>2</sub> C N又はC O<sub>2</sub> Hである。

#### 【0019】

より好ましいのは、式Iによる化合物であり、R<sub>6</sub>は、M e又はC F<sub>3</sub>である。

#### 【0020】

より好ましいのは、式Iによる化合物であり、R<sub>7</sub>は、H又はM eである。

#### 【0021】

より好ましいのは、式Iによる化合物であり、R<sub>8</sub>は、H又はメチルである。

#### 【0022】

より好ましいのは、式Iによる化合物であり、Xは、N Hである。

#### 【0023】

より好ましいのは、式Iによる化合物であり、Yは、H、- O H、- O M e、- N (C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、ピペリジン、又は4-ニトロ-2-イルアミノである。

#### 【0024】

より好ましいのは、式Iによる化合物であり、Zは、C R<sub>7</sub>又はNである。

## 【 0 0 2 5 】

- さらにより好ましいのは、式 I による化合物又はその薬学的に許容されるであり、
- 2 - メチル - 2 - ( 4 - ニトロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ ) - プロパン - 1 - オール ;
- [ 1 - ( 4 - ニトロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ ) - シクロペンチル ] - メタノール ;
- ( S ) - 2 - ( 4 - ニトロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ ) - 3 - フェニル - プロパン - 1 - オール ;
- ( S ) - 2 - ( 4 - ニトロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ ) - ブタン - 1 - オール ;
- [ 1 - ( 3 - メチル - 4 - ニトロ - フェニルアミノ ) - シクロペンチル ] - メタノール ;
- ( S ) - 2 - ( 3 - メチル - 4 - ニトロ - フェニルアミノ ) - ブタン - 1 - オール ;
- 2 - メチル - 2 - ( 6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - プロパン - 1 - オール ;
- [ 1 - ( 6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - シクロペンチル ] - メタノール ;
- ( S ) - 2 - ( 6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ ) 2 - フェニル - エタノール ;
- ( S ) - 2 - ( 6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - 3 - フェニル - プロパン - 1 - オール ;
- ( S ) - 2 - ( 6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - ブタン - 1 - オール ;
- ( DL ) - 3 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 2 - ( 6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - プロパン - 1 - オール ;
- ( S ) - 2 - ( 6 - メチル - 5 - ニトロ - 2 - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - プロピオン酸 ;
- ( S ) - 2 - ( 6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - プロパン - 1 - オール ;
- 2 - ( 2 , 3 - ジメチル - 4 - ニトロ - フェニルアミノ ) - 2 - メチル - プロパン - 1 - オール ;
- ( S ) - 2 - ( 3 , 5 - ジメチル - 4 - ニトロ - フェニルアミノ ) - ブタン - 1 - オール ;
- 4 - ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ ) - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル ;
- 4 - ( 1 - ヒドロキシメチル - シクロペンチルアミノ ) - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル ;
- ( S ) - 4 - ( 1 - ヒドロキシメチル - シクロペンチルアミノ ) - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル ;
- ( R ) - 4 - ( 1 - ヒドロキシメチル - ブチルアミノ ) - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル ;
- ( S ) - 4 - ( 1 - ヒドロキシメチル - ブチルアミノ ) - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル ;
- [ 4 - ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - ブチルアミノ ) - 2 - トリフルオロメチル - フェニル ] - アセトニトリル ;
- [ 4 - ( ( R ) - 1 - ヒドロキシメチル - ブチルアミノ ) - 2 - トリフルオロメチル - フェニル ] - アセトニトリル ;
- [ 4 - ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 3 - メチル - ブチルアミノ ) - 2 - トリフルオロメチル - フェニル ] - アセトニトリル ;
- 4 - ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ ) - 2 - メチル - ベンゾニトリル ;

6 - ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ ) - 2 - メチル - ニコチノニトリル ;

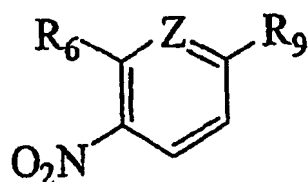
4 - ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ ) - 2 , 3 - ジメチル - ベンゾニトリル ;

及び以下の表に示した ( 置換基、 $R_9$ 、 $R_6$ 、及び  $Z$  は、表に示され、且つ以下の式 I I におけるすべての置換基である。式 I I において、 $NO_2$  基は式 I の置換基  $R_5$  と一致し、且つ  $R_9$  は上記で定義される式 I の部分  $X R_1 R_2 Y R_3 R_4$  からなり、ここで  $X$  は - NH - である ) :

【 0 0 2 6 】

【 化 2 】

10

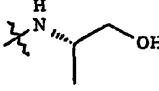
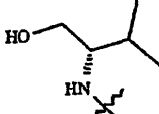
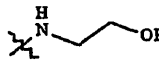
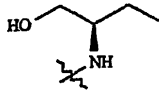
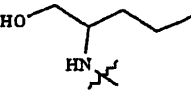
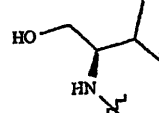
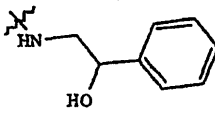
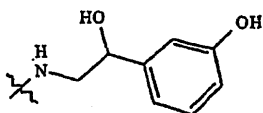


式 2

【 0 0 2 7 】

20

【表 1】

R9	R6	Z
	CF <sub>3</sub>	CH
	CF <sub>3</sub>	CH
	CF <sub>3</sub>	CH
	CF <sub>3</sub>	CH
	CF <sub>3</sub>	CH
	CF <sub>3</sub>	CH
	CF <sub>3</sub>	CH
	CF <sub>3</sub>	CH

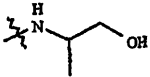
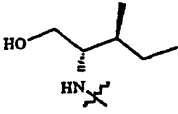
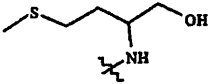
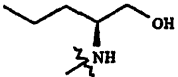
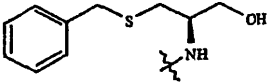
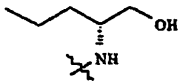
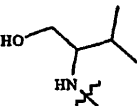
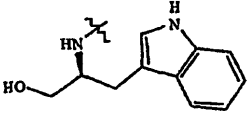
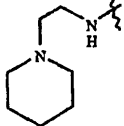
10

20

30

40

【表 2】

R9	R6	Z		
	CF <sub>3</sub>	CH		
	CF <sub>3</sub>	CH		
	CF <sub>3</sub>	CH		
	CF <sub>3</sub>	CH		
	CF <sub>3</sub>	CH		
	CF <sub>3</sub>	CH		
	CF <sub>3</sub>	CH		
	CF <sub>3</sub>	CH		
	CF <sub>3</sub>	CH		

10

20

30

40

【表 3】

R9	R6	Z
	CF <sub>3</sub>	CH
	CF <sub>3</sub>	CH
	CF <sub>3</sub>	CH
	CF <sub>3</sub>	CH
	CF <sub>3</sub>	CH
	CF <sub>3</sub>	CH
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N

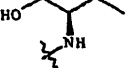
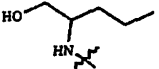
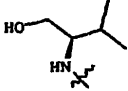
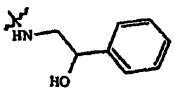
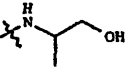
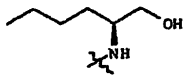
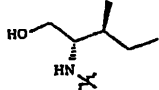
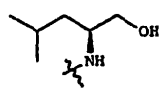
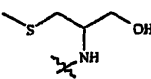
10

20

30

40

【表 4】

R9	R6	Z
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N

10

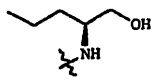
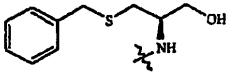
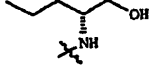
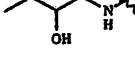
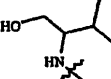
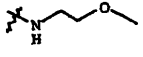


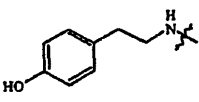
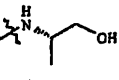
20

30

40



【表 5】

R9	R6	Z
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	N
	CH <sub>3</sub>	CH

10

20

30

40

【表 6】

[illegible]

10

20

30

40

【表 7】

[illegible]

10

【 0 0 2 8 】

4 - ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ ) - 2 - メチル - 安息香酸 ;  
( 6 - メチル - 5 - ニトロ - 2 - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - プチオニックメチルエス  
テル ;

2 - メチル - N - ( 6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - プロパン - 2 - オール ;

4 - ( ( R ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチルアミノ ) - 2 - トリフルオロメチル  
- ベンゾニトリル

4 - ( ( R ) - 1 - フラン - 2 - イルメチル - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ ) - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル

( R ) - 3 - フラン - 2 - イル - 2 - ( 6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルア  
ミノ ) - プロパン - 1 - オール

2 - ( 6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - ヘプタン - 1 - オール

3 - シクロペンチル - 2 - ( 6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - プ  
ロパン - 1 - オール

2 - ( 6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルスルファニル ) - エタノール

[ 1 - ( 4 - フルオロ - 3 - メチル - フェニルアミノ ) - シクロペンチル ] - メタノール

1 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ ) - 2 - トリフルオロメチル - フェニル ] - エタノン

1 - [ 4 - ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 3 - メチル - ブチルアミノ ) - 2 - トリフルオロメチル - フェニル ] - エタノン

1 - [ 4 - ( 1 - ヒドロキシメチル - シクロペンチルアミノ ) - 2 - トリフルオロメチル - フェニル ] - エタノン

[ 1 - ( 4 - メタンシルホニル - 3 - メチル - フェニルアミノ ) - シクロペンチル ] - メタノール

2, 2 - ジメチル - 3 - ( 6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - プロパン - 1 - オール

2, 2 - ジメチル - 3 - ( 3 - メチル - 4 - ニトロ - フェニルアミノ ) - プロパン - 1 -  
オール

4 - ( ( R ) - 1 - ベンジルスルファニルメチル - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ ) - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル

( R ) - 2 - ( 6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - 3 - フェニルメ

20

30

40

50

タンスルフィニル - プロパン - 1 - オール  
 4 - ( ( R ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルメタンスルフィニルメチル - エチルアミノ ) - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル  
 [ 1 - ( 4 - ニトロ - フェニルアミノ ) - シクロペンチル ] - メタノール  
 ( S ) - 2 - ( 4 - ニトロ - フェニルアミノ ) - ペンタン - 1 - オール  
 ( S ) - 4 - メチル - 2 - ( 4 - ニトロ - フェニルアミノ ) - ペンタン - 1 - オール  
 [ 1 - ( 2 - ブロモ - 4 - ニトロ - フェニルアミノ ) - シクロペンチル ] - メタノール  
 ( S ) - 2 - ( 2 - ブロモ - 4 - ニトロ - フェニルアミノ ) - ペンタン - 1 - オール  
 ( S ) - 2 - ( 2 - ブロモ - 4 - ニトロ - フェニルアミノ ) - 4 - メチル - ペンタン - 1 - オール

10

からなる群から選択される。

【 0 0 2 9 】

また、好ましいのは、式 I による化合物であり、ここで、 $R_1$  又は  $R_2$  は、アリール置換硫黄含有  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル基を含む  $C_6 \sim C_{10}$  アリールチオ部分である。

【 0 0 3 0 】

さらに好ましいのは、式 I による化合物であり、ここで、 $R_1$  又は  $R_2$  において、アルキル硫黄は  $C_6$  アリール基で置換されている。

【 0 0 3 1 】

本発明は、更に上記化合物を 1 つ又はそれ以上含有する薬学的組成物を提供する。

【 0 0 3 2 】

薬剤として使用するための、上記薬学的組成物がより好ましい。

20

【 0 0 3 3 】

本発明は更に、アンドロゲン受容体の活性障害によって引き起こされる疾患の治療に使用される薬剤を製造するための、上記薬学的組成物の使用を提供する。

【 0 0 3 4 】

この化合物は、主にアンドロゲン受容体に対するアンタゴニストであることが示されるので、好ましい使用は、アンドロゲン受容体活性の増加により引き起こされる疾患を治療するための上記組成物の使用である。

【 0 0 3 5 】

更により好ましくは、前立腺癌、脂質異常、心疾患及び精神障害、男性型禿頭症（脱毛症）、良性前立腺過形成（BPH）並びに座瘡、多毛、無月経、性腺機能低下症、貧血症、糖尿病、造精機能障害、悪液質、骨粗鬆症、骨減少症、及び筋萎縮からなる群から選択される疾患を治療するための上記組成物の使用である。

30

【 0 0 3 6 】

本発明はまた、アンドロゲン受容体の活性障害によって引き起こされる疾患の治療に使用される薬剤を製造するための、上記化合物の使用を提供する。

【 0 0 3 7 】

本発明による治療を受け入れられる具体的な疾患は、前立腺癌、脂質異常、心疾患及び精神障害、男性型禿頭症（脱毛症）、良性前立腺過形成（BPH）並びに座瘡、多毛、無月経、性腺機能低下症、貧血症、糖尿病、造精機能障害、悪液質、骨粗鬆症、骨減少症、及び筋萎縮からなる群から選択される疾患である。

40

【 0 0 3 8 】

治療効果のある量のかかる化合物を患者に投与することにより、かかる疾患を治療する方法も、本発明により提供される。

【 0 0 3 9 】

本発明の化合物は、単独で、本発明の他の化合物と組み合わせて、又は本明細書に記載される治療領域で活性である 1 つ又はそれ以上の薬剤と組み合わせて使用することができる。

【 0 0 4 0 】

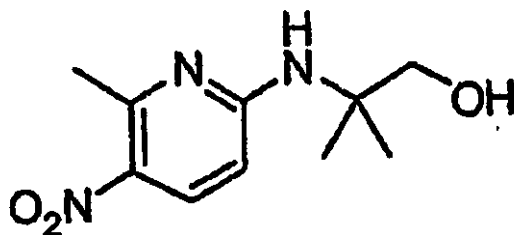
本発明の別の態様によれば、式 I で定義された化合物が提供されるが、ただしこの化合

50

物は以下の式による化合物ではない。

【 0 0 4 1 】

【 化 3 】



10

【 0 0 4 2 】

上記の具体的化合物は、異なる技術分野、すなわち染料工業の中で使用される化合物の製造における中間体化合物として先行技術で知られている（化合物参照：Specs and Biospecs B.V.; Catalog No.AK-079/11126007）。

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 4 3 】

〔 発明の詳細な説明 〕

特に限定しない限り、以下の定義は本明細書中で使用する用語に適用する。

【 0 0 4 4 】

本明細書で使用される「アンドロゲン受容体リガンド」という用語は、アンドロゲン受容体に結合する任意の部分を対象とすることを意図する。このリガンドは、アンタゴニストとして、又は部分的アンタゴニストとして作用し得る。

20

【 0 0 4 5 】

「部分的アンタゴニスト」である化合物は、アゴニスト及びアンタゴニスト活性の両方を有する化合物である。

【 0 0 4 6 】

単独又は別の基の一部として本明細書で用いられる「アルキル」という用語は、直鎖に 1 個～約 10 個の炭素、好ましくは 1 個～6 個の炭素を含有する、非環式直鎖又は分岐鎖基、すなわち、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、オクチル基を指す。置換アルキルがある場合は、これは非分岐又は分岐アルキル基を指し、これらの基は、各基ごとに決定されるように、任意の置換可能な点において同一であっても異なってもよい。

30

【 0 0 4 7 】

「置換アルキル」という用語は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、ハロ、カルボキシル又はそのアルキルエステル及び/又はカルボキシアミド等の、かかる鎖に通常結合する 1 つ又はそれ以上の官能基で任意に置換されるアルキル基を含む。

【 0 0 4 8 】

単独又は別の基の一部として本明細書で用いられる「アルケニル」という用語は、2 個～約 10 個の炭素、好ましくは 2 個～6 個の炭素を含有する直鎖又は分岐鎖基、すなわち、エテニル、プロペニル、ブテニル、アリルを指す。

40

【 0 0 4 9 】

「アリル」という用語は、 $H_2C=CH-CH_2$ を指す。

【 0 0 5 0 】

単独又は別の基の一部として本明細書で用いられる「アルキニル」という用語は、2 個～約 10 個の炭素、好ましくは 2 個～6 個の炭素を含有する直鎖又は分岐鎖基、すなわち、エチニル、プロピニル、ブチニル、アリルを指す。

【 0 0 5 1 】

単独又は別の基の一部として本明細書で用いられる「アリール」という用語は、置換及

50

び非置換芳香族環系を指す。アリールという用語は、単環式芳香族環、多環式芳香族環系及び多環芳香族環系を含む。多環式芳香族環系及び多環芳香族環系は、2個～4個、より好ましくは2個～3個の環を含み得る。好ましいアリール基としては、5又は6員環系が挙げられる。

【0052】

「ヘテロアリール」という用語は、例えば酸素、窒素、及び硫黄等の、1つ又はそれ以上のヘテロ原子を有する、任意に置換された芳香族環系を指す。ヘテロアリールという用語は、5又は6員複素環式環、多環式芳香族複素環系及び多芳香族複素環系を含む。この多複素環式芳香族及び多芳香族複素環系は、2個～4個、好ましくは2個～3個の環を含み得る。ヘテロアリールという用語は、ピリジン、キノリン、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、及びピラゾール等の環系を指す。

10

【0053】

単独又は別の基の一部として本明細書で用いられる「アルコキシ」という用語は、アルキルエーテルを指し、このアルキルという用語は上記で定義されている通りである。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシ、イソプロポキシ、 $n$ -ブトキシ等が挙げられる。

【0054】

単独又は別の基の一部として本明細書で用いられる「アリールオキシ」という用語は、アリールアルキルエステルを指し、このアリールという用語は上記で定義されている通りである。アリールオキシ基の例としては、フェノキシ、ベンジルオキシ等が挙げられる。

20

【0055】

単独又は別の基の一部として本明細書で用いられる「アルキルチオ」という用語は、アルキルチオを指し、このアルキルという用語は上記で定義されている通りであり、且つメチレン炭素の1つが硫黄で置換されている。アルキルチオ基の例としては、メタンチオール、エタンチオール、プロパンチオール、 $-(CH_2)_mS(CH_2)_n$  (ただし、 $m+n=9$ ) 等が挙げられる。

【0056】

単独又は別の基の一部として本明細書で用いられる「アルキルスルホン」という用語は、アルキルスルホンを指し、このアルキルという用語は上記で定義されている通りであり、且つメチレン炭素の1つが硫黄で置換されている。アルキルスルホン基の例としては、メタンスルホン、エタンスルホン、プロパンスルホン、 $-(CH_2)_mSO_2(CH_2)_n$  (ただし、 $m+n=9$ ) 等が挙げられる。

30

【0057】

単独又は別の基の一部として本明細書で用いられる「アルキルスルホキサイド」という用語は、アルキルスルホキサイドを指し、このアルキルという用語は上記で定義されている通りであり、メチレン炭素の1つが硫黄で置換されている。アルキルスルホン基の例としては、メタンスルホキサイド、エタンスルホキサイド、プロパンスルホキサイド、 $-(CH_2)_mSO(CH_2)_n$  (ただし、 $m+n=9$ ) 等が挙げられる。

【0058】

単独又は別の基の一部として本明細書で用いられる「アルキルアリールチオ」という用語は、アリールアルキルチオを指し、このアルキルチオ及びアリールという用語は上記で定義されている通りであり、末端メチル基の1つがアリールで置換されている。 $-(CH_2)_mS(CH_2)_n$  の例としては、 $CH_2-Ar$  (ただし、 $m+n=8$ ) 等が挙げられる。

40

【0059】

単独又は別の基の一部として本明細書で用いられる「アルキルアリールスルホン」という用語は、アリールアルキルスルホンを指し、このアルキルスルホン及びアリールという用語は上記で定義されている通りであり、末端メチル基の1つがアリールで置換されている。 $-(CH_2)_mSO_2(CH_2)_n$  の例としては、 $CH_2-Ar$  (ただし、 $m+n=8$ ) 等が挙げられる。

【0060】

50

単独又は別の基の一部として本明細書で用いられる「アルキルスルホキサイド」という用語は、アリールアルキルスルホキサイドを指し、このアルキルスルホキサイド及びアリールという用語は上記で定義されている通りであり、末端メチル基の1つがアリールで置換されている。 $-(CH_2)_mSO(CH_2)_n$ の例としては、 $CH_2-Ar$ （ただし、 $m+n=8$ ）等が挙げられる。

#### 【0061】

単独又は別の基の一部としてここで用いられる「シクロアルキル」という用語は、飽和環状炭化水素基又は部分不飽和環状炭化水素基を指し、これらは独立して炭素-炭素二重結合を1つ有する。環状炭化水素は3個～4個の炭素を有する。本発明は、環中の1個～2個の炭素が、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-N-$ のいずれかで置換され、それにより飽和又は部分飽和複素環を形成するシクロアルキル環を含むとも理解されるべきである。このような環の例としては、アジリジン、チラン等が挙げられる。好ましい複素環は3員であり、これは、1個、2個又は3個の $R^a$ 基で任意に置換されてもよく、 $R^a$ は「アルキル」の場合のように利用可能な炭素を介して同一であっても異なってもよい。好ましいシクロアルキル基としては、シクロプロピルのように3個の炭素を含み、これは、1個、2個又は3個の $R^a$ 基で任意に置換されてもよく、 $R^a$ は「アルキル」の場合のように利用可能な炭素を介して同一であっても異なってもよい。

10

#### 【0062】

「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を指す。また、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、及び $-CH_2F$ 等の炭素置換ハロゲンも含まれる。

20

#### 【0063】

本発明の化合物は塩として存在することが可能であり、これも本発明の範囲内である。薬学的に許容される（すなわち、非毒性で生理学的に許容される）塩が好ましい。例えば、本発明の化合物が少なくとも1つの塩基性中心を有すると、これらは酸付加塩を形成することが可能である。例えばこれらは、鉱酸（例えば硫酸、リン酸又はハロゲン化水素酸）等の強無機酸と共に；例えば、ハロゲンで置換されていない又は置換されている1個～4個の炭素原子のアルカンカルボン酸（例えば酢酸）、飽和又は不飽和ジカルボン酸（例えばシュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、フタル酸、若しくはテレフタル酸）、ヒドロキシカルボン酸（例えば、アスコルビン酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、若しくはクエン酸）、アミノ酸（例えば、アスパラギン酸、若しくはグルタミン酸、若しくはリジン、若しくはアルギニン）、又は安息香酸等の強有機カルボン酸と共に；又例えば、ハロゲンで置換されていない若しくは置換されている（ $C_1 \sim C_4$ ）アルキル又はアリールスルホン酸（例えばメチル若しくは $p$ -トルエンスルホン酸）等の有機スルホン酸と共に形成される。任意に、更に存在する塩基中心を有する類似の酸付加塩も形成することが可能である。少なくとも1つの酸性基（例えば、 $COOH$ ）を有する本発明の化合物は、また、塩基と共に塩を形成することが可能である。塩基との適切な塩は、アルカリ金属やアルカリ土類金属塩等の金属塩（例えば、ナトリウム、カリウム若しくはマンガン塩）、又はモルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピロリジン、モノ、ジ若しくはトリ低級アルキルアミン（例えば、エチル、*tert*-ブチル、ジエチル、ジイソプロピル、トリエチル、トリブチル若しくはジメチル-プロピルアミン）、又はモノ、ジ若しくはトリヒドロキシ低級アルキルアミン（例えば、モノ、ジ若しくはトリエタノールアミン）等のアンモニア又は有機アミンとの塩である。対応する分子内塩が更に形成され得る。薬学的使用に不適切であるが、例えば、本発明の遊離化合物若しくはその薬学的に許容される塩の単離又は生成に用いることが可能な塩も含まれる。塩基性基を含有する本発明の化合物の好ましい塩としては、一塩酸塩、硫酸水素塩、メタンスルホン酸塩、リン酸塩又は硝酸塩が挙げられる。酸性基を含有する式Iの化合物の好ましい塩としては、ナトリウム、カリウム及びマグネシウム塩並びに薬学的に許容される有機アミンが挙げられる。

30

40

#### 【0064】

本発明による化合物は、プロドラッグ形態も有し得る。*in vivo*で変換されて生

50

体活性薬剤を提供するであろう任意の化合物（すなわち、式 I の化合物）は、本発明の範囲及び精神ではプロドラッグである。このようなプロドラッグは当該技術分野では既知であり、これらの包括的記述は、(i) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., Ch31, (Academic Press, 1996; (ii) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985); 及び (iii) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch5, pgs 113-191 (Harwood Academic Publishers, 1991)で見ることができる。

#### 【 0 0 6 5 】

本発明における、使用に適したプロドラッグの実施形態としては、エチルエステル等の低級アルキルエステル、又はピバロイルオキシメチル（POM）等のアシルオキシアルキルエステルが挙げられる。

#### 【 0 0 6 6 】

本発明による化合物は、好ましくは治療効果のある量で投与される。本明細書で使用される「治療効果のある量」という用語は、本発明の組成物の投与により治療可能な症状を治療又は予防する治療薬の量を指す。この量は、検出可能な治療又は予防又は改善効果を示すのに十分な量である。この効果は、例えば本明細書に列挙される症状の治療又は予防を含み得る。

#### 【 0 0 6 7 】

被験者に対して効果のある正確な量は、該被験者の大きさ及び健康状態、治療される症状の性質及び程度、治療にあたる医師の勧め、及び投与に選択される治療法又は治療法の組み合わせによるであろう。

#### 【 0 0 6 8 】

スキーム 1 ~ 6 は、式 1 の化合物を調製するために使用される合成経路の概要を説明する。

#### 【 0 0 6 9 】

##### スキーム 1

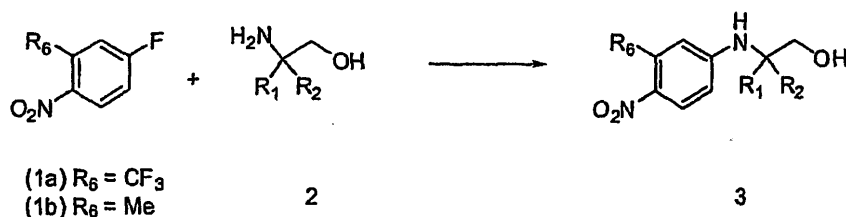
これらの化合物の合成経路は当業者により想到可能であるが、本合成経路は本発明を限定しない。4 - フルオロ - 1 - ニトロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゼン（1a）及び 4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - ニトロ - ベンゼン（1b）を、スキーム 1 における出発物質として用い、これらは市販されている。

#### 【 0 0 7 0 】

スキーム 1 は、 $R_6$  が  $CF_3$  及び Me であり、かつフェニル環と結合している式 I の化合物の合成を示す。DMSO 中で異なる - アミノアルコール及びジイソプロピルエチルアミンと化合物（1a）とを縮合させることにより、定量的収率で化合物 3（実施例 1 ~ 4）を得た。反応は、昇温させたマイクロ波オープン中で短時間行った。化合物（1b）は、化合物 3（実施例 5 ~ 7）を製造するために使用され、実施例 1 ~ 4 と類似した条件が採用された。実施例 5 の調製には代替的な方法が使用された。密閉チューブ内のペンタノール中で化合物（1b）と - アミノアルコールとを加熱することにより、代替的な方法による反応を行った。

#### 【 0 0 7 1 】

##### 【 化 4 】



スキーム 1

#### 【 0 0 7 2 】

10

20

30

40

50



## スキーム 2

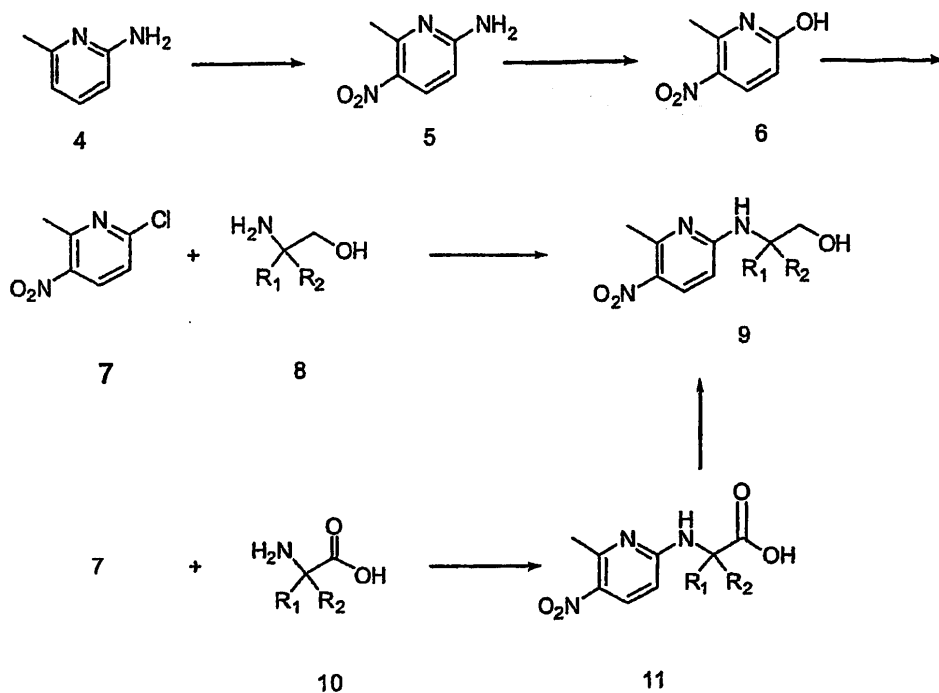
化合物 9 (実施例 8 ~ 15) は、出発物質である 6 - クロロ - 3 - ニトロ - 2 - ピコリン (化合物 4) から調製した。出発物質は、文献の手順を用いて、化合物 6 - アミノ - 2 - ピコリンから始めて 3 ステップで合成した。濃硫酸 ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) 及び濃硝酸 ( $\text{HNO}_3$ ) によって 6 - アミノ - 2 - ピコリンのニトロ化を行い、6 - アミノ - 3 - ニトロ - 2 - ピコリンを生成した (Baumgarten, H. E. and Chien Fan Su, H. JACS74 (1952) 3828; Parker, E. D. and Shive, W. JACS69(1947) 63)。6 - アミノ - 3 - ニトロ - 2 - ピコリンを硝酸ナトリウムで処理することにより、6 - ヒドロキシ - 3 - ニトロ - 2 - ピコリンを生成し、これを  $\text{PCl}_5$  及び  $\text{POCl}_3$  と反応させると、6 - クロロ - 3 - ニトロ - 2 - ピコリンを生成した (Baumgarten, H. E. and Chien Fan Su, H. JACS74 (1952) 3828) 10

## 【0073】

スキーム 2 は、Z が N であり、 $R_7$  が H である式 I の化合物の合成を示す。6 - クロロ - 3 - ニトロ - 2 - ピコリンと 2 - アミノ - 2 - メチル - プロパン - 1 - オールとをベンタノール中で縮合し、その混合物を不活性雰囲気下で還流することにより、化合物 9 (実施例 8) を黄色結晶として得た。6 - クロロ - 3 - ニトロ - 2 - ピコリンも、市販の出発物質として購入することが可能である。反応時間は、マイクロ波オーブンをを用いることにより短縮された。マイクロ波オーブン中で、化合物 7 と、異なる - アミノアルコール (8) とを縮合させることにより、定量的収率で化合物 9 (実施例 9 ~ 13) を生成した。これらの化合物の合成経路は、当業者により想到可能である。化合物 (10) と L - アラニンとの反応により、化合物 11 (実施例 14) を生成した。酸化合物 (11) を、水素化リチウムアルミニウム (LAH) 等の還元剤により還元することにより、化合物 9 (実施例 15) を生成した。 20

## 【0074】

## 【化 5】



30

40

## 【0075】

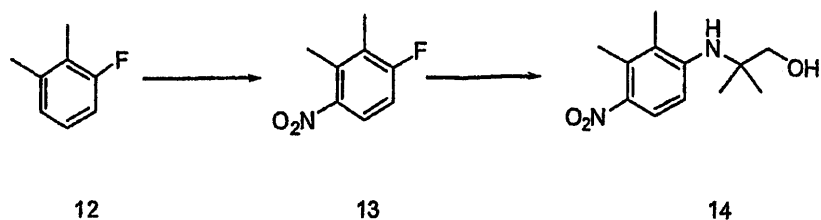
## スキーム 3

$R_6$  及び  $R_7$  は Me であり、かつフェニル環と結合している式 I による化合物の合成をスキーム 3 に示す。無水酢酸中で化合物 (12) を発煙硝酸により 1 ステップでニトロ化す 50

ることにより製造された、4 - フルオロ - 2 , 3 - ジ - メチル - 1 - ニトロ - ベンゼン ( 1 3 ) を、スキーム 3 での出発物質として採用した。2 , 3 - ジメチル - フルオロ - ベンゼンと - アミノアルコールとを高温で縮合することにより、化合物 1 4 ( 実施例 1 6 ) を得た。

【 0 0 7 6 】

【 化 6 】



スキーム 3

10

【 0 0 7 7 】

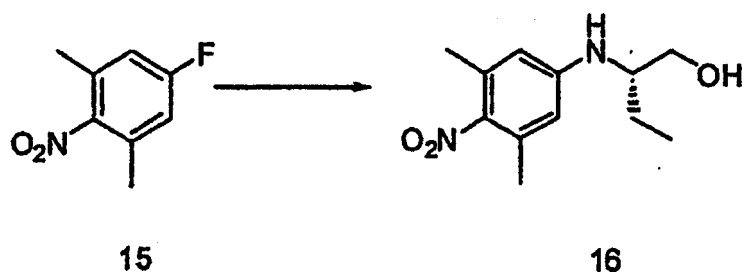
スキーム 4

スキーム 4 は、 $R_6$  及び  $R_8$  は Me であり、かつフェニル環と結合している式 I の化合物の合成を示す。化合物 ( 1 5 ) を、DMSO 中で ( S ) - 2 - アミノ - ブタン - 1 - オール及びジ - イロプロピルエチルアミンと縮合することにより、化合物 1 6 ( 実施例 1 7 ) を得た。反応は、マイクロ波オーブン中で行った。

20

【 0 0 7 8 】

【 化 7 】



スキーム 4

30

【 0 0 7 9 】

スキーム 5

ニトロ化合物のアミンへの還元は、チオ硫酸ナトリウムのエタノールによる処理により行われた。その後、このアミンを更に精製せずに次のステップに使用した。アミンを水中でシアン化カリウム及びシアン化銅と反応させることにより、化合物 1 9 ( 実施例 2 6 ~ 2 8 ) を得た ( Clive, D. L. et al. JOC 52 (1987) 1339-42 及び Vogel expt 6.76 ) 。マイクロ波オーブンを利用した代替的な方法により、化合物 1 9 の他の例を得た。スキーム 1 及びスキーム 2 で使用されたのと類似した反応条件により、化合物 1 9 ( 実施例 1 8 ~ 2 2 ) を生成した。

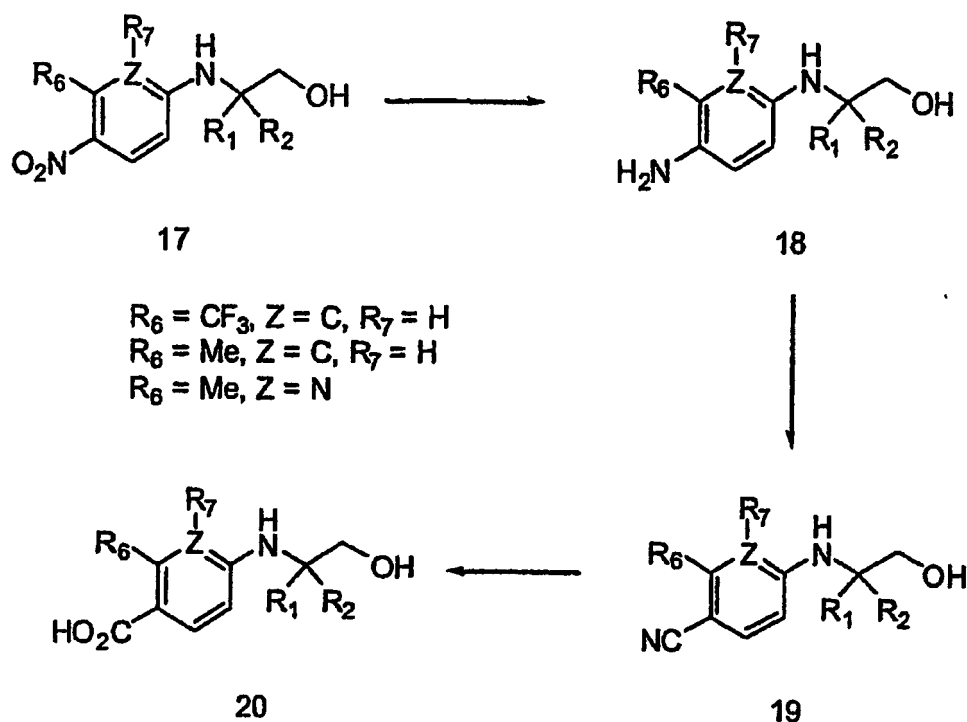
40

【 0 0 8 0 】

化合物 1 9 のニトリル形態から安息香酸化合物 2 0 ( 実施例 8 7 ) への変換は、メタノール中の還流水酸化ナトリウム水溶液中で行われた。

【 0 0 8 1 】

## 【化 8】



スキーム 5

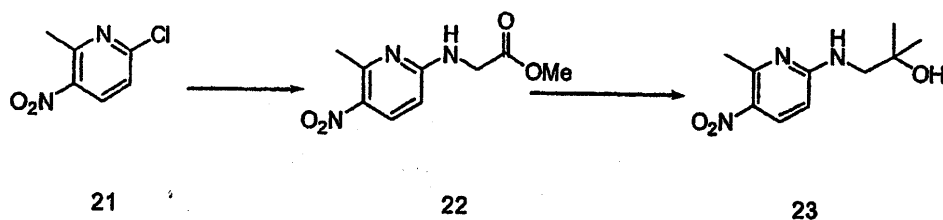
## 【0082】

## スキーム 6

スキーム 6 は、 $\text{R}_3$  及び  $\text{R}_4$  は Me であり、かつアルキル鎖と結合している式 I の化合物の合成を示す。DMSO 中で 6 - クロロ - 3 - ニトロ - 2 - ピコリンを塩酸グリシンメチルエステル及びトリエチルアミンと縮合することにより、化合物 22 (実施例 88) を得た。化合物 22 を臭化メチルマグネシウムで処理して HPLC 精製した後、化合物 23 (実施例 89) を得た。

## 【0083】

## 【化 9】



スキーム 6

## 【0084】

## [実施例]

以下の実施例は、本発明の好ましい実施形態を表す。しかしながら、それらは決して本発明を限定するものではない。 $^1\text{H}$  NMR スペクトルは、割り当てられた構造と一致した。質量スペクトルは、Zorbax SB-C8 カラム (LC-MS) を用いて、陰イオンモード (ES-1) 又は陽 (ES+1) イオンモードで、ターボ「イオンスプレー」を有する Perkin-Elmer 社の API 150 Ex スペクトロメータに記録した。Peresonal Chemistry Emrys Optimizer でマイクロ波反応を行った。

## 【0085】

10

20

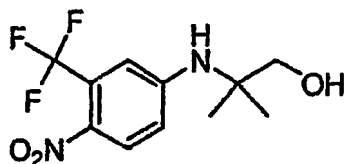
30

40

50

## [実施例 1]

## 【化 10】



## 【0086】

10

2 - メチル - 2 - ( 4 - ニトロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ - プロパン )  
- 1 - オール

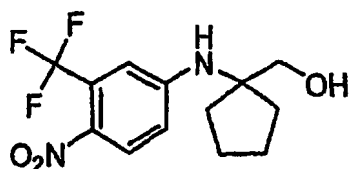
4 - フルオロ - 1 - ニトロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゼン ( 1 . 2 2 6 g 、 5 .  
8 6 m m o l ) を 7 m L の D M S O に溶解し、2 - アミノ - 2 - メチル - プロパン - 1 -  
オール ( 7 8 4 m g 、 8 . 7 9 5 m m o l ) を添加し、次いでジイソプロピルエチルアミ  
ン ( D I P E A ) ( 9 8 5 m g 、 7 . 6 2 2 m m o l ) を添加した。反応液は、マイクロ  
波オーブン ( パラメータ : 高吸光度、固定保持時間、前攪拌 2 5 秒 ) 中で、1 8 0 ° で 9  
0 0 秒加熱した。混合物を 2 0 m L の E t O A c で希釈した後、塩化アンモニウム ( N H  
4 C l ) 水溶液で 3 回洗浄した。有機相を回収し、M g S O 4 ( 無水 ) で乾燥して濾過した  
。乾燥有機相を真空中で蒸発させた。粗生成物は鮮黄色粉末であった。移動相として 5 :  
1 の n - ヘプタン : E t O A c を用いて、粗生成物をシリカカラム上で精製した。これに  
より、1 . 1 g ( 6 8 % ) の 2 - メチル - 2 - ( 4 - ニトロ - 3 - トリフルオロメチル -  
フェニルアミノ ) - プロパン - 1 - オールを黄色固体として得た。M / Z = 2 7 8 。

20

## 【0087】

## [実施例 2]

## 【化 11】



30

## 【0088】

[ 1 - ( 4 - ニトロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ ) - シクロペンチル ] -  
メタノール

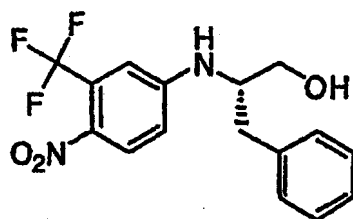
実施例 1 に記載されたのと同じ手順を用いて、4 - フルオロ - 1 - ニトロ - 2 - トリフ  
ルオロメチル - ベンゼン ( 1 2 2 m g 、 0 . 5 8 3 m m o l ) を、0 . 8 m L の D M S O  
中で、( 1 - アミノ - シクロペンチル ) - メタノール ( 1 0 1 m g 、 0 . 8 7 5 m m o l )  
、D I P E A ( 9 0 . 5 m g 、 0 . 7 0 0 m m o l ) と結合させた。これにより、1 2  
0 . 5 m g ( 6 8 % ) の [ 1 - ( 4 - ニトロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ )  
- シクロペンチル ] - メタノールを黄色粉末として得た。M / Z = 3 0 4 。

40

## 【0089】

## [実施例 3]

## 【化 1 2】



## 【0090】

(S)-2-((4-ニトロ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-3-フェニル-プロパン-1-オール 10

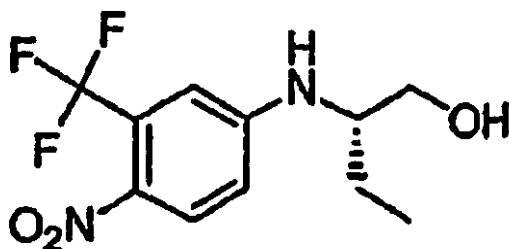
実施例 1 に記載されたのと同じ手順を用いて、4-フルオロ-1-ニトロ-2-トリフルオロメチル-ベンゼン (119 mg、0.569 mmol) を、0.8 mL の DMSO 中で、(S)-2-アミノ-3-フェニル-プロパン-1-オール (129 mg、0.854 mmol)、DIPEA (88 mg、0.683 mmol) と結合させた。これにより、112 mg (58%) の (S)-2-((4-ニトロ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-3-フェニル-プロパン-1-オール) を黄色結晶として得た。M/Z = 340。

## 【0091】

[実施例 4]

20

## 【化 1 3】



30

## 【0092】

(S)-2-((4-ニトロ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-ブタン-1-オール

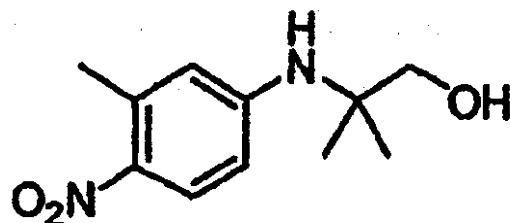
実施例 1 に記載されたのと同じ手順を用いて、4-フルオロ-1-ニトロ-2-トリフルオロメチル-ベンゼン (122 mg、0.583 mmol) を、0.8 mL の DMSO 中で、(S)-2-アミノ-ブタン-1-オール (78 mg、0.875 mmol)、DIPEA (91 mg、0.700 mmol) と結合させた。これにより、107 mg (67%) の (S)-2-((4-ニトロ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-ブタン-1-オール) を油状結晶として得た。M/Z = 278。

40

## 【0093】

[実施例 5]

## 【化 1 4】



## 【0094】

10

2 - メチル - 2 - ( 3 - ヒドロキシ - 4 - ニトロ - フェニルアミノ ) - プロパン - 1 - オール

方法 A : 実施例 1 に記載されたのと同じ手順を用いて、4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - ニトロ - ベンゼン ( 113 mg、0.728 mmol ) を、1.2 mL の DMSO 中で、2 - アミノ - 2 - メチル - プロパン - 1 - オール ( 84 mg、0.947 mmol )、DIPEA ( 122 mg、0.947 mmol ) と結合させた。移動相として 1 : 1 の n - ヘプタン : EtOAc を用いて、粗生成物をシリカカラム上で精製した。これにより、72 mg ( 44 % ) の 2 - メチル - 2 - ( 3 - メチル - 4 - ニトロ - フェニルアミノ ) - プロパン - 1 - オールを黄色粉末として得た。M / Z = 224。

## 【0095】

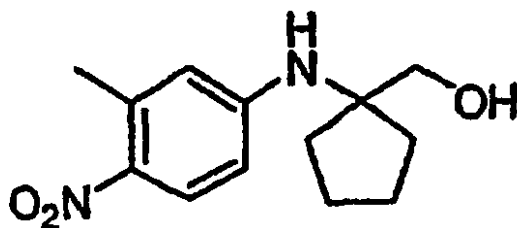
20

方法 B : 4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - ニトロ - ベンゼン ( 2.33 g、15 mmol ) 及び 2 - アミノ - 2 - メチルプロパノール ( 2.67 g、30 mmol ) を、密閉チューブ内で 160 で攪拌しながら一晩加熱した。反応混合物を EtOAc で希釈し、フラッシュクロマトグラフィ ( 乾式用 ; ヘキサン中で 14 % EtOAc / EtOAc ) で精製し、2.85 g ( 85 % ) の 2 - メチル - 2 - ( 3 - ヒドロキシ - 4 - ニトロ - フェニルアミノ ) - プロパン - 1 - オールを得た。

## 【0096】

[ 実施例 6 ]

## 【化 1 5】



30

## 【0097】

40

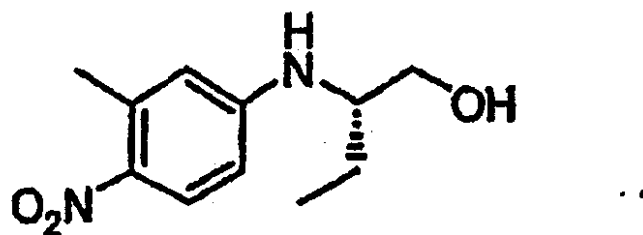
[ 1 - ( 3 - メチル - 4 - ニトロ - フェニルアミノ ) - シクロペンチル ] - メタノール

実施例 1 に記載されたのと同じ手順を用いて、4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - ニトロ - ベンゼン ( 107 mg、0.689 mmol ) を、1.2 mL の DMSO 中で、( 1 - アミノ - シクロペンチル ) - メタノール ( 103 mg、0.897 mmol )、DIPEA ( 116 mg、0.897 mmol ) と結合させた。移動相として 1 : 1 の n - ヘプタン : EtOAc を用いて、粗生成物をシリカカラム上で精製した。これにより、76 mg ( 44 % ) の [ 1 - ( 3 - メチル - 4 - ニトロ - フェニルアミノ ) - シクロペンチル ] - メタノールを黄色粉末として得た。M / Z = 250。

## 【0098】

[ 実施例 7 ]

## 【化 16】



## 【0099】

10

(S)-2-(3-メチル-4-ニトロ-フェニルアミノ)-ブタン-1-オール

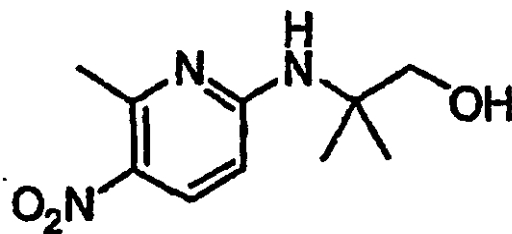
実施例1に記載されたのと同じ手順を用いて、4-フルオロ-2-メチル-1-ニトロ-ベンゼン(102mg、0.658mmol)を、1.2mLのDMSO中で、(S)-2-アミノ-ブタン-1-オール(76mg、0.855mmol)、DIPEA(111mg、0.855mmol)と結合させた。移動相として1:1のn-ヘプタン:EtOAcを用いて、粗生成物をシリカカラム上で精製した。これにより、85mg(58%)の(S)-2-(3-メチル-4-ニトロ-フェニルアミノ)-ブタン-1-オールを黄色油として得た。M/Z = 224。

## 【0100】

[実施例8]

20

## 【化 17】



30

## 【0101】

2-メチル-2-(6-メチル-5-ニトロ-ピリジン-2-イルアミノ)-プロパン-1-オール

(a) 濃 $H_2SO_4$ (140mL)を氷塩浴槽中で冷却し、よく攪拌しながら溶融6-アミノ-2-ピコリン(30g、0.277mol)を少しずつ添加した。0 に保たれたこの茶色の粘性溶液に、濃 $H_2SO_4$ (21mL)と濃 $HNO_3$ (21mL)の冷却(0)混合物を約1.5時間かけて滴下した。赤橙色の反応混合物を0 で更に攪拌した後、一晩かけて室温までゆっくりと温めた。この茶色溶液を60 (油浴)で1時間加熱し、その後100 (注意深く制御された温度)で1時間加熱した。反応混合物を0 (氷浴)まで冷却し、粉碎した氷に注ぎ、濃縮NaOH水溶液を添加することにより中和した。この黄色沈殿を濾過して氷水でよく洗浄した(濾液を冷蔵庫に入れ、更なる生成物を塩と共に沈殿させた)。この黄色生成物を水に懸濁して2つに分け、これらのそれぞれを順に蒸気蒸留した。この黄色反応混合物は、数時間後に更に「透明」になったが、4-アミノ-3-ニトロ-2-ピコリンを含有する回収された水蒸気は、6時間後にまだ黄色であった。水蒸気蒸留を8時間後に終了し、反応混合物の残部を濾過し、蒸発によって乾燥させた。 $^1H$ NMR( $D_2O$ )は、2~3個の化合物の混合物を示した。この混合物を $CHCl_3$ 、EtOH( $\times 2$ )及び $CHCl_3$ で洗浄し、20.4g(48%)の純粋な6-アミノ-3-ニトロ-2-ピコリンを得た。

40

## 【0102】

(b) 6-アミノ-3-ニトロ-2-ピコリン(20g、0.131mol)を濃 $H_2$

50

$\text{SO}_4$  (23.7 ml) と水 (335 ml) の混合物に懸濁した。更に、濃  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (20 ml) を氷冷下で添加したが、このアミンは完全に溶解しなかった。懸濁液を氷 (100 g) に添加した後、 $\text{NaNO}_2$  (13.53 g、0.196 mol) の水 (40 ml) 溶液を滴下した。ガスの発生が観察された。この茶色の懸濁液を 10 で 1 時間攪拌して濾過し、水で洗浄した。この茶色の生成物を乾燥し (凍結乾燥機)、15.78 g (78%) の 6 - ヒドロキシ - 3 - ニトロ - 2 - ピコリンを得た。

【0103】

(c) 6 - ヒドロキシ - 3 - ニトロ - 2 - ピコリン (15.73 g、0.102 mol) に、 $\text{PCl}_5$  (5.73 g、0.027 mol) 及び  $\text{POCl}_3$  (2.9 ml、0.032 mol) を添加した。この混合物を 110 ~ 115 で 3 時間加熱した。しかしながら、添加された  $\text{POCl}_3$  の量は、出発物質を湿らす程しかなかった。更に  $\text{POCl}_3$  (3 ml) を添加し、反応混合物を 110 ~ 115 で加熱したが、 $\text{PCl}_5$  の昇華 (100) しか観察されなかった。DMF (5 ml) を添加し、溶液を 115 で 5 時間加熱して冷却し、氷水に注いだ。沈殿したベージュ色の生成物と水懸濁液を 48 時間攪拌した。この茶色沈殿を濾別し、水で洗浄した。ドライフラッシュ (dry-flash) ジクロロメタンによる精製により、10.93 g (62%) の 6 - クロロ - 3 - ニトロ - 2 - ピコリンを得た。

10

【0104】

(d) 6 - クロロ - 3 - ニトロ - 2 - ピコリン (6.055 g、35.1 mmol) 及び 2 - アミノ - 2 - メチル - プロパン - 1 - オール (6.2 g、73.7 mmol) を 1 - ペンタノール (30 ml) に懸濁し、混合物を不活性雰囲気下で一晩還流した。薄層クロマトグラフィ (ジクロロメタン 4 / EtOAc 1) により、出発物質が残留していることが明らかになったため、反応液を更に 3.5 時間還流した。反応混合物を冷却し、攪拌下で水を添加した。粘性のある黄色い沈殿物は濾別し、水でよく洗浄した後、乾燥させた。粗生成物 (6.04 g) を、ペンタン - アセトン又はジクロロメタンのいずれから再結晶した。産物を回収し、5.71 (72%) の 2 - メチル - 2 - (6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - プロパン - 1 - オールを黄色結晶として得た。M/Z = 225。

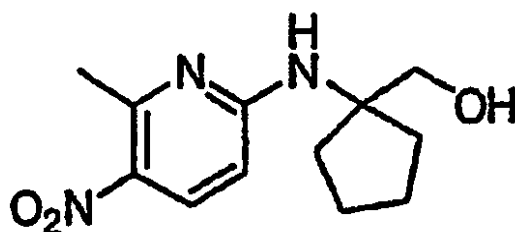
20

【0105】

[実施例 9]

30

【化 18】



【0106】

40

[1 - (6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - シクロペンチル] - メタノール

6 - クロロ - 3 - ニトロ - 2 - ピコリン (22 mg、0.13 mmol) を、2 - ペンタノール (1 mL) 中で (1 - アミノ - シクロペンチル) - メタノール (31 mg、0.27 mmol)、トリエチルアミン (0.025 mL、0.18 mmol) と結合させた。反応液を、マイクロ波オーブン (パラメータ: 高吸光度、固定保持時間、前攪拌 25 秒) 中で 180 で 2 時間加熱した。混合物を 20 mL の EtOAc で希釈した後、 $\text{NaHCO}_3$  で洗浄した。有機相を回収し、無水  $\text{MgSO}_4$  で乾燥して濾過した。乾燥有機相を蒸発させ、移動相として 5 : 1 の n - ヘプタン : EtOAc を用いて、シリカカラム上で精製した。これにより、9 mg (28%) [1 - (6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2

50

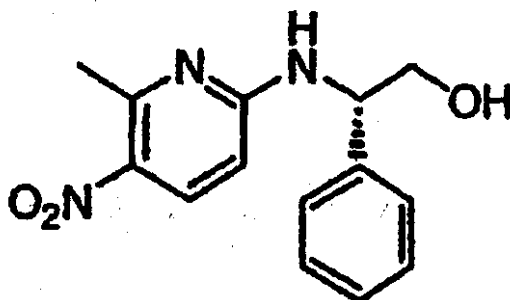


- イルアミノ) - シクロペンチル] - メタノールを黄色固体として得た。M / Z = 251

【0107】

[実施例10]

【化19】



10

【0108】

(S) - 2 - (6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) 2 - フェニル - エタノール

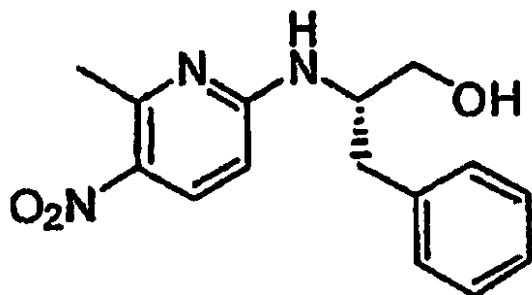
6 - クロロ - 3 - ニトロ - 2 - ピコリン (22 mg、0.13 mmol) を、DMSO (1 mL) 中のトリエチルアミン (0.030 mL、0.25 mmol) 中で (2 - アミノ - 2 - フェニル) - プロパノール (34 mg、0.25 mmol) と結合させた。反応液を、マイクロ波オーブン (パラメータ：高吸光度、固定保持時間、前攪拌 25 秒) 中で 140 °C で 1200 秒加熱した。混合物を 20 mL の EtOAc で希釈した後、NH<sub>4</sub>Cl 水溶液で 3 回洗浄した。有機相を回収し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥して濾過した。乾燥有機相を蒸発させ、移動相として 5 : 1 の n - ヘプタン : EtOAc を用いて、シリカカラム上で精製した。これにより、22 mg (63%) (R) - 2 - (6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) 2 - フェニル - エタノールを黄色固体として得た。M / Z = 273。

20

【0109】

[実施例11]

【化20】



40

【0110】

(S) - 2 - (6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - 3 - フェニル - プロパン - 1 - オール

6 - クロロ - 3 - ニトロ - 2 - ピコリン (30 mg、0.17 mmol) を、EtOH (2 mL) 中で、(S) - 2 - アミノ - 3 - フェニル - プロパン - 1 - オール (32 mg、0.21 mmol)、酢酸ナトリウム (28 mg、0.34 mmol) と結合させた。反応液を、マイクロ波オーブン中で 130 °C で 20 分、その後更に 150 °C で 20 分にかき回して加熱した。反応液を NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液で冷却し、EtOAc で抽出して蒸発さ

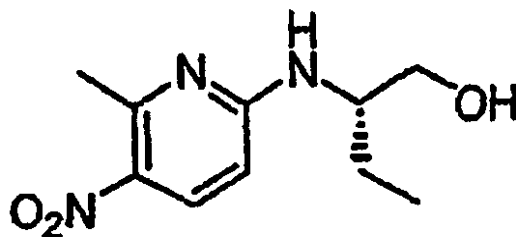
50

せた。ヘプタン：EtOAcのグラジエント溶液を用いてシリカカラム上で精製し、24 mg (48%) の(S)-2-(6-メチル-5-ニトロ-ピリジン-2-イルアミノ)-3-フェニル-プロパン-1-オールを黄色固体として得た。M/Z = 287。

【0111】

[実施例12]

【化21】



10

【0112】

(S)-2-(6-メチル-5-ニトロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ブタン-1-オール

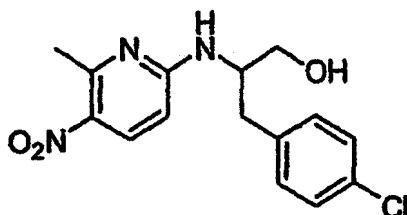
実施例13に記載されたのと同じ手順を用いて、6-クロロ-3-ニトロ-2-ピコリン(30 mg、0.17 mmol)を、EtOH(2 mL)中で、(S)-2-アミノ-ブタン-1-オール(32 mg、0.21 mmol)、及び酢酸ナトリウム(28 mg、0.34 mmol)と結合させた。これにより、21 mg (53%) の(S)-2-(6-メチル-5-ニトロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ブタン-1-オールを黄色固体として得た。M/Z = 225。

20

【0113】

[実施例13]

【化22】



30

【0114】

(DL)-3-(4-クロロ-フェニル)-2-(6-メチル-5-ニトロ-ピリジン-2-イルアミノ)-プロパン-1-オール

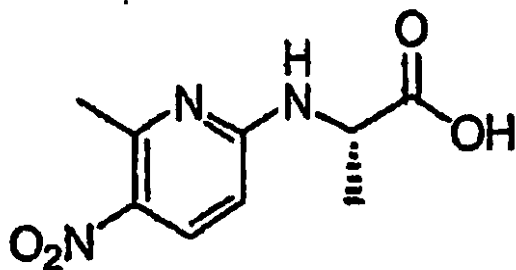
140で行った以外は実施例1に記載されたのと同じ手順を用いて、6-クロロ-3-ニトロ-2-ピコリン(50 mg、0.29 mmol)を、DMSO(1 mL)中のトリエチルアミン(0.077 mL、0.55 mmol)中で、(DL)-2-アミノ-3-(4-クロロ-フェニル)-プロパン-1-オール(103 mg、0.55 mmol)と結合させた。これにより、23 mg (45%) の(DL)-2-(6-メチル-5-ニトロ-ピリジン-2-イルアミノ)-3-(4-クロロ-フェニル)-プロパン-1-オールを黄色固体として得た。M/Z = 321。

40

【0115】

[実施例14]

## 【化 2 3】



10

## 【0116】

(S) - 2 - ( 6 - メチル - 5 - ニトロ - 2 - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - プロピオン酸

6 - クロロ - 3 - ニトロ - 2 - ピコリン ( 62 mg、0.36 mmol ) を、1 mL の DMSO 中で、L - アラニン ( 80 mg、0.90 mmol ) 及び酢酸ナトリウム ( 78 mg、0.95 mmol ) と結合させた。反応液を、マイクロ波オーブン ( パラメータ：高吸光度、固定保持時間、前攪拌 25 秒 ) 中で、140 °C で 600 秒加熱した。粗混合物を NH<sub>4</sub>Cl の飽和水溶液で処理した。反応混合物を pH 4 に酸性化した ( HCl、1 M )。粗反応混合物を EtOAc で抽出し、混合性の有機相を水及び食塩水で洗浄した。移動相 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - MeOH - HOAc を用いたシリカ上での精製により、60 mg ( 74 % ) の (S) - 2 - ( 6 - メチル - 5 - ニトロ - 2 - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - プロ

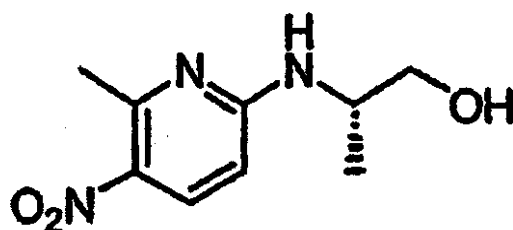
20

ピオン酸を黄色固体として得た。M / Z = 225。

## 【0117】

[ 実施例 15 ]

## 【化 2 4】



30

## 【0118】

(S) - 2 - ( 6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - プロパン - 1 - オール

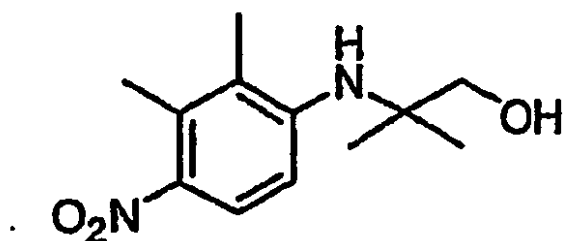
(S) - 2 - ( 6 - メチル - 5 - ニトロ - 2 - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - プロピオン酸 ( 60 mg、0.27 mmol ) を、LiAlH<sub>4</sub> ( 27 mg、0.71 mmol ) を有する、窒素でパージしたフラスコに添加した。反応混合物を 2 時間還流した後で、室温にし、その後、H<sub>2</sub>O ( 1 mL )、NaOH ( 1 M、1 mL ) 及び H<sub>2</sub>O ( 1 mL ) を順に添加することにより冷却した。スラリーを遠心分離し、沈殿したアルミニウム塩をジクロロメタンで洗浄した。混合性の濾液を蒸発させ、残渣をヘプタン - EtOAc ( 3 : 2 ) を用いたシリカカラム上で精製することにより、13 mg ( 22 % ) の (S) - 2 - ( 6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - プロパン - 1 - オールを黄色固体として得た。M / Z = 211。

40

## 【0119】

[ 実施例 16 ]

## 【化 2 5】



10

## 【0120】

2 - ( 2 , 3 - ジメチル - 4 - ニトロ - フェニルアミノ ) - 2 - メチル - プロパン - 1 - オール

発煙硝酸 ( 1 . 4 g 、 2 0 . 3 m m o l ) を 0 に冷却し、無水酢酸 ( 2 . 8 9 g 、 2 8 . 4 m m o l ) を添加した。この溶液を、3 - フルオロ - 1 , 2 - ジメチルベンゼン ( 1 . 0 g 、 8 . 1 m m o l ) の無水酢酸 ( 4 m l ) 冷 ( 0 ) 溶液に 1 0 分かけて添加した。反応混合物を 2 5 分間攪拌して、氷上にゆっくりと注ぎ、この水溶液を E t O A c ( × 3 ) で抽出した。回収された有機相を希釈した N a H C O <sub>3</sub> 飽和水溶液で洗浄し、次いで食塩水で洗浄した後、蒸発させて乾燥した。移動相としてヘキサンを用いてシリカゲルカラム上で残渣をフラッシュ精製し、0 . 7 4 g ( 5 4 % ) の 2 , 3 - ジメチル - 4 - フ

20

## 【0121】

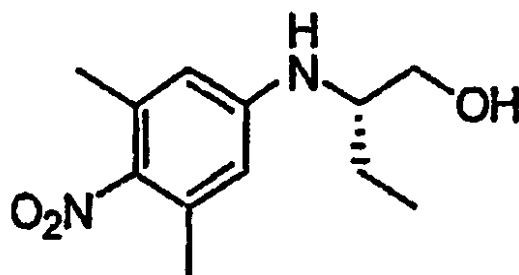
フルオリド ( 0 . 5 7 6 g 、 3 . 4 m m o l ) を 2 - アミノ - 2 - メチルプロパノール ( 0 . 6 1 g 、 6 . 8 m m o l ) とチューブ内で混合し、このチューブを密閉した後、油浴に浸漬して 1 6 0 で 5 日間加熱した。T L C ( ヘキサン ) により、出発物質が残存していることが示された。反応混合物を冷却して E t O A c で希釈した後、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィ ( 乾式用 ; 6 : 4 のヘキサンと E t O A c ) により精製し、0 . 3 4 g ( 5 9 % 回収率 ) の開始物質 2 , 3 - ジメチル - 4 - フルオロ - 1 - ニトロ - ベンゼン及び 0 . 2 0 g ( 回収された出発物質に対して 6 1 % ) の 2 - ( 2 , 3 - ジメチル - 4 - ニトロ - フェニルアミノ ) - 2 - メチル - プロパン - 1 - オールを得た。M

30

## 【0122】

[ 実施例 1 7 ]

## 【化 2 6】



40

## 【0123】

( S ) - 2 - ( 3 , 5 - ジメチル - 4 - ニトロ - フェニルアミノ ) - ブタン - 1 - オール ( S ) - 2 - アミノ - ブタン - 1 - オール ( 4 1 m g 、 0 . 4 6 1 m m o l ) を D M S O ( 8 0 0 μ L ) に溶解し、D I P E A ( 8 0 μ L 、 0 . 4 6 1 m m o l ) を添加した。4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル ( 6 0 m g 、 0 . 3 5 4 m m o l ) を添加し、反応混合物をマイクロ波オーブン ( パラメータ : 高吸光度、固定保持時間、前攪拌 2 5 秒 ) 中で、1 6 0 で 9 0 0 秒加熱した。その後、反応混合物を E t O A c

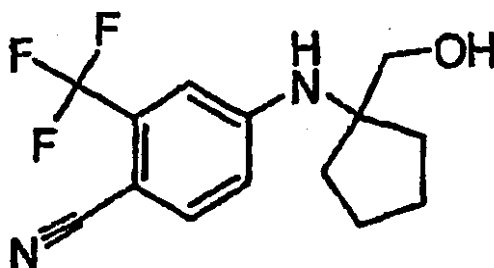
50

で希釈し、 $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液で洗浄した。その後、有機相を乾燥し、真空中で蒸発させた。粗生成物を、移動相として 3 : 1 の  $n$  - ヘプタン : EtOAc を用いたシリカカラム上で精製した。これにより、22 mg (26%) の (S) - 2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - ニトロ - フェニルアミノ) - ブタン - 1 - オールを得た。M / Z = 238。

【0124】

[実施例 18]

【化 27】



10

【0125】

4 - (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチルアミノ) - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル

2 - アミノ - 2 - メチル - プロパン - 1 - オール (25 mg、0.275 mmol) を 0.7 mL の DMSO に溶解し、DIPEA (36 mg、0.275 mmol) を添加した。その後、4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル (40 mg、0.212 mmol) を添加し、反応液を、マイクロ波オーブン (パラメータ：高吸光度、固定保持時間、前攪拌 25 秒) 中で 140 °C で 1100 秒加熱した。その後、反応液を 10 mL の EtOAc で希釈し、 $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液で洗浄し、無水  $\text{MgSO}_4$  で乾燥して濾過した後、有機相を真空中で蒸発させた。粗生成物を、移動相として 3 : 1 の  $n$  - ヘプタン : EtOAc を用いてシリカカラム上で精製した。粗生成物を移動相に溶解する際、不溶性沈殿物を回収した。分析により、これは主に純粋な生成物であることが示された。不溶性沈殿物を全てアセトンに溶解し、セライト (商標) を添加し、その後アセトンを蒸発させた。その後このセライトを、移動相として 2 : 1 の  $n$  - ヘプタン : EtOAc を用いて、シリカカラムに付し、34 mg (62%) の 4 - (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチルアミノ) - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリルをベージュ色結晶として得た。M / Z = 258。

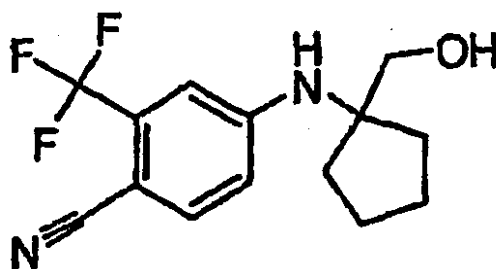
20

30

【0126】

[実施例 19]

【化 28】



40

【0127】

4 - (1 - ヒドロキシメチル - シクロペンチルアミノ) - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル

実施例 8 に記載されたのと同じ手順を用いて、4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル (40 mg、0.212 mmol) を、0.7 mL の DMSO 中で、(

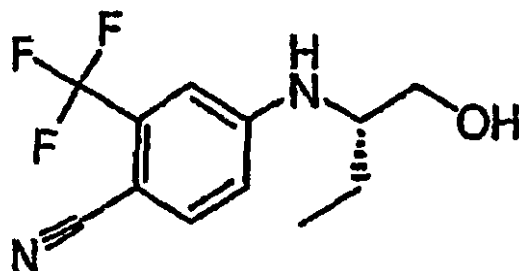
50

1 - アミノ - シクロペンチル) - メタノール ( 3 2 m g 、 0 . 2 7 5 m m o l ) 、 及び D I P E A ( 3 6 m g 、 0 . 2 7 5 m m o l ) と結合させた。これにより、2 3 m g ( 3 8 % ) の 4 - ( 1 - ヒドロキシメチル - シクロペンチルアミノ ) - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリルを白色粉末として得た。M / Z = 2 8 4 。

【 0 1 2 8 】

[ 実施例 2 0 ]

【 化 2 9 】



10

【 0 1 2 9 】

( S ) - 4 - ( 1 - ヒドロキシメチル - シクロペンチルアミノ ) - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル

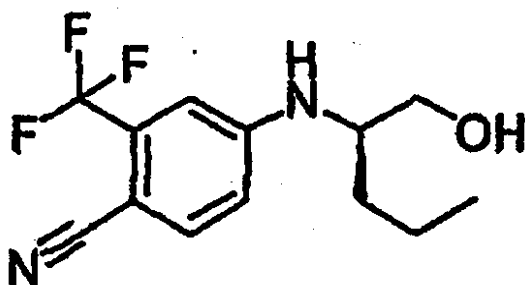
実施例 8 に記載されたのと同じ手順を用いて、4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル ( 4 0 m g 、 0 . 2 1 2 m m o l ) を、0 . 7 m L の D M S O 中で、( S ) - 2 - アミノ - ブタン - 1 - オール ( 2 5 m g 、 0 . 2 7 5 m m o l ) 、 及び D I P E A ( 3 6 m g 、 0 . 2 7 5 m m o l ) と結合させた。これにより、1 7 m g ( 3 1 % ) の ( S ) - 4 - ( 1 - ヒドロキシメチル - シクロペンチルアミノ ) - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリルを白色結晶として得た。M / Z = 2 5 8 。

20

【 0 1 3 0 】

[ 実施例 2 1 ]

【 化 3 0 】



30

【 0 1 3 1 】

( R ) - 4 - ( 1 - ヒドロキシメチル - ブチルアミノ ) - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル

4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル ( 4 0 m g 、 0 . 2 1 m m o l ) 、 ( R ) - 2 - アミノ - ペンタン - 1 - オール ( 3 2 m g 、 0 . 2 7 m m o l ) 及び D I P E A ( 4 7 μ L 、 0 . 2 7 m m o l ) を D M S O ( 1 m L ) に溶解し、マイクロ波オーブン ( パラメータ : 固定保持時間、高吸光度、前攪拌 2 5 秒 ) 中で、1 8 0 ° で 9 0 0 秒加熱した。粗生成物を C H 2 C l 2 で希釈し、N H 4 C l 水溶液で洗浄した。有機相を分離して乾燥し、真空中で蒸発させた。粗生成物を、移動相として 3 : 1 の n - ヘプタン : E t O A c を用いてシリカカラム上で精製した。これにより、3 9 m g ( 6 8 % ) の ( R ) - 4 - ( 1 - ヒドロキシメチル - ブチルアミノ ) - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリルを得た。M / Z = 2 7 2 。

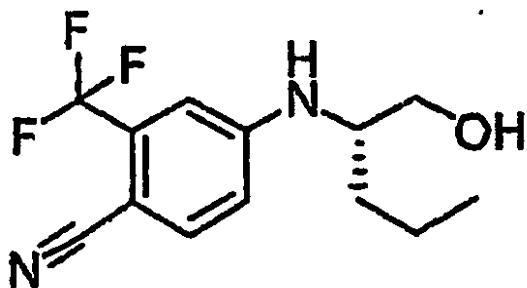
40

【 0 1 3 2 】

50

## [実施例 2 2]

## 【化 3 1】



10

## 【0 1 3 3】

(S)-4-(1-ヒドロキシメチル-ブチルアミノ)-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル

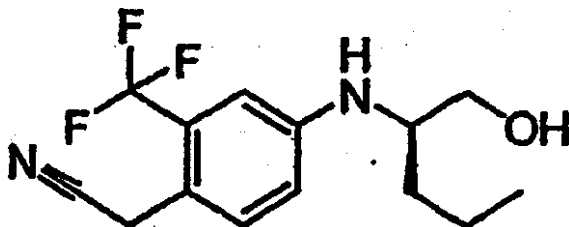
実施例 2 1 に記載されたのと同じ手順を用いて、4-フルオロ-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル (40 mg、0.21 mmol) を、1.0 mL の DMSO 中で、(S)-2-アミノ-ペンタン-1-オール (32 mg、0.27 mmol)、及び DIPEA (47  $\mu$ L、0.27 mmol) と結合させた。これにより、24 mg (42%) の (S)-4-(1-ヒドロキシメチル-ブチルアミノ)-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリルを得た。M/Z = 272。

20

## 【0 1 3 4】

## [実施例 2 3]

## 【化 3 2】



30

## 【0 1 3 5】

[4-(R)-1-ヒドロキシメチル-ブチルアミノ]-2-トリフルオロメチル-フェニル]-アセトニトリル

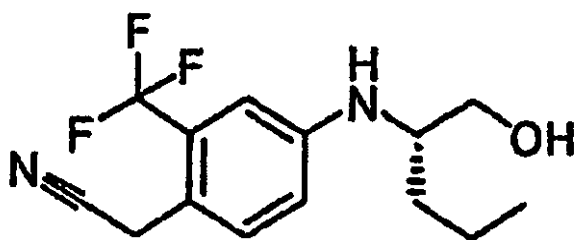
(4-フルオロ-2-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトニトリル (100 mg、0.492 mmol) を DMSO (3.5 mL) に溶解し、(R)-(-)-2-アミノ-1-ペンタノール (66 mg、0.634 mmol) 及びピリジン (52  $\mu$ L、0.634 mmol) を添加した。反応液を、マイクロ波オーブンで 900 秒間 170  $^{\circ}$ C に加熱した (パラメータ：前攪拌 30 秒、保持時間オン (hold time on)、標準吸光度)。混合物を EtOAc で希釈し、NH<sub>4</sub>Ac 水溶液で洗浄した。水相を EtOAc で洗浄して有機相をため、MgSO<sub>4</sub> で乾燥して濾過し、真空中で蒸発させた。粗生成物を、移動相として 5 : 1 の n-ヘプタン : EtOAc を用いてシリカカラム上で精製した。これにより、2.1 mg (1.5%) の [4-(R)-1-ヒドロキシメチル-ブチルアミノ]-2-トリフルオロメチル-フェニル]-アセトニトリルを得た。M/Z = 286。

40

## 【0 1 3 6】

## [実施例 2 4]

## 【化 3 3】



10

## 【0137】

[4-(S)-1-ヒドロキシメチル-ブチルアミノ]-2-トリフルオロメチル-フェニル]-アセトニトリル

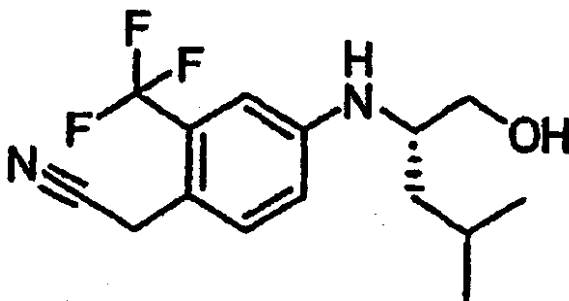
実施例 23 に記載されたのと同じ手順を用いて、(4-フルオロ-2-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトニトリル (100 mg、0.492 mmol) を、DMSO (3.5 mL) 中で、(S)-(+)-2-アミノ-1-ペンタノール (66 mg、0.634 mmol)、ピリジン (52  $\mu$ L、0.634 mmol) と結合させた。これにより、2.2 mg (1.6%) の [4-(S)-1-ヒドロキシメチル-ブチルアミノ]-2-トリフルオロメチル-フェニル]-アセトニトリルを得た。M/Z = 286。

20

## 【0138】

[実施例 25]

## 【化 3 4】



30

## 【0139】

[4-(S)-1-ヒドロキシメチル-3-メチル-ブチルアミノ]-2-トリフルオロメチル-フェニル]-アセトニトリル

実施例 23 に記載されたのと同じ手順を用いて、(4-フルオロ-2-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトニトリル (119 mg、0.584 mmol) を、L-ロイシノール (89 mg、0.759 mmol)、ピリジン (62  $\mu$ L、0.759 mmol)、DMSO (3.2 mL) と結合させた。これにより、2.6 mg (1.5%) の [4-(S)-1-ヒドロキシメチル-3-メチル-ブチルアミノ]-2-トリフルオロメチル-フェニル]-アセトニトリルを得た。M/Z = 300。

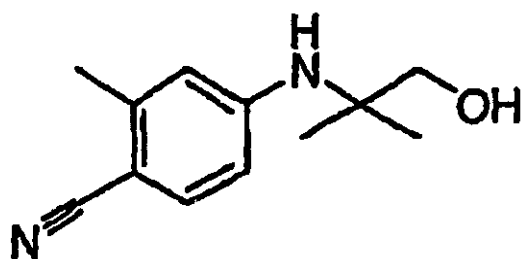
40

## 【0140】

[実施例 26]



## 【化 3 5】



10

## 【0141】

4 - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ) - 2 - メチル - ベンゾニトリル

2 - メチル - 2 - (3 - ヒドロキシ - 4 - ニトロ - フェニルアミノ) - プロパン - 1 - オール (360 mg、1.6 mmol) をエタノール (26 ml) に溶解し、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (2.23 g、12.8 mmol) を添加し、溶液を 80 で一晩加熱した。溶媒を蒸発させ、10%  $\text{NaHCO}_3$  水溶液及び EtOAc に残存固体を分離した。水相 (pH = 中性) を EtOAc (×3) で抽出し、回収された有機相を食塩水で洗浄して乾燥した ( $\text{MgSO}_4$ )。2 - (4 - アミノ - 3 - メチル - フェニルアミノ) - 2 - メチル - プロパン - 1 - オールは、更なる精製せずに次のステップに使用した。(このアミンは TLC プレート上で酸化し; 静置すると茶色のスポットになった)

20

## 【0142】

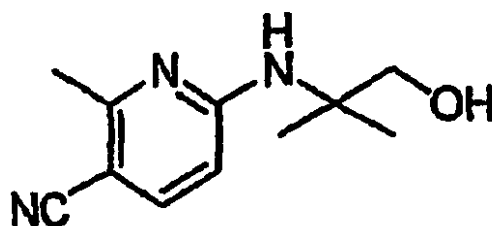
水 (2.5 ml) 中の硝酸ナトリウム ( $\text{NaNO}_2$ ) (190 mg、2.75 mmol) を、アミン溶液 (500 mg、2.5 mmol の濃  $\text{HCl}$  / 氷 (2.5 ml / 2, 5 g) に 5 分間、その後  $\text{CaCO}_3$  を添加することにより中和し、水 (1 ml) 中の  $\text{KCN}$  (391 mg、6 mmol) 及び  $\text{CuCN}$  (269 mg、3.0 mmol) を 60 (油浴) で加熱し、冷たい中性ジアゾニウム塩溶液を 15 分かけて滴下して添加した。ガスの発生が観察され、得られた懸濁液は明るく強い橙色に変わった。反応混合物を 110 で 30 分間加熱して冷却し、水及び EtOAc で希釈してセライトで濾過した。水相を EtOAc で抽出し、回収された有機相を食塩水で洗浄して乾燥した ( $\text{MgSO}_4$ )。粗生成物 (491 mg) をフラッシュクロマトグラフィ (ヘキサン; Hex / EtOAc; 7:3 1:1) で精製し、還元化合物、2 - メチル - 2 - (3 - ヒドロキシ - フェニルアミノ) - プロパン - 1 - オール (93 mg) 及び 4 - (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチルアミノ) - 2 - メチル - ベンゾニトリル (108 mg、21%) を黄白色固体として得た。M/Z = 204。

30

## 【0143】

[実施例 27]

## 【化 3 6】



40

## 【0144】

6 - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ) - 2 - メチル - ニコチノニトリル

50

2 - メチル - 2 - ( 6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - プロパン - 1 - オール ( 1 . 0 8 g 、 4 . 8 m m o l ) を 7 5 % エタノール水溶液に溶解し、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  ( 3 . 9 g 、 2 4 m m o l ) を少しずつ添加した。TLC ( DCM 中 1 0 % MeOH ) により完全に変換されたことが示された時に、反応混合物を 6 0 で 3 0 分間加熱した。加熱を止め、反応混合物を常温で一晩攪拌し、蒸発させて乾燥した。この残渣に、 $\text{NaHCO}_3$  ( 5 % 水溶液 ) 及び EtOAc を添加し、相を分離して、水相 ( pH 7 ~ 8 ) を EtOAc で大量に抽出した ( 生成物は非常に水溶解性であり、より高い収率を得るためには、EtOAc で連続抽出を行うことが良いと思われる ) 。回収された有機相を食塩水で洗浄した後、乾燥した (  $\text{MgSO}_4$  ) 。静置すると、有機溶液の色が黄色から橙色に変わった。濾過及び蒸発により、0 . 6 4 8 g ( 6 9 % ) のアミンを赤色油として得た 10

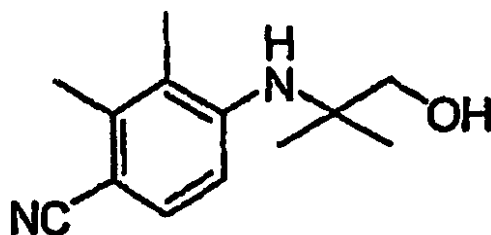
#### 【 0 1 4 5 】

水 ( 3 m l ) 中の  $\text{NaNO}_2$  ( 0 . 2 5 g 、 3 . 6 5 m m o l ) を、氷 / 濃 HCl ( 3 . 5 g / 3 . 5 m l ) 中のアミン 6 ( 0 . 6 4 8 g 、 3 . 3 m m o l ) 溶液に 5 分間添加した後、 $\text{CaCO}_3$  固体を添加することによって中和した。水 ( 3 m l ) 中の KCN ( 0 . 5 2 g 、 7 . 9 6 m m o l ) 及び CuCN ( 0 . 3 6 g 、 3 . 9 8 m m o l ) を 6 0 ( 油浴 ) で加熱し、冷たいジアゾニウム塩溶液を 1 5 分かけて滴下して添加した。ガスの発生が観察され、得られた懸濁液は明るく強い橙色に変わった。反応混合物を 1 1 0 で 3 0 分間加熱して冷却し、水及び EtOAc で希釈し、セライトで濾過した。水相を EtOAc で抽出し、回収された有機相を食塩水で洗浄して乾燥した (  $\text{MgSO}_4$  ) 。粗生成物 ( 0 . 2 4 8 g ) をフラッシュクロマトグラフィ ( ヘキサン Hex : EtOAc 3 : 7 ) で精製し、3 4 m g の 2 - メチル - 2 - ( 6 - メチル - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - プロパン - 1 - オール及び 1 1 m g の 6 - ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ ) - 2 - メチル - ニコチノニトリルを得た。M / Z = 2 0 5 。 20

#### 【 0 1 4 6 】

[ 実施例 2 8 ]

#### 【 化 3 7 】



30

#### 【 0 1 4 7 】

4 - ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ ) - 2 , 3 - ジメチル - ベンゾニトリル

ニトロ化合物 1 8 ( 0 . 2 0 g 、 0 . 8 4 m m o l ) を EtOH ( 2 0 m l ) に溶解して、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  ( 1 . 1 g 、 6 . 7 1 m m o l ) を添加し、反応混合物を 8 0 で一晩加熱した。冷たい反応混合物をセライトで濾過し、EtOAc でよく洗浄し、濾液を蒸発して乾燥させた。 $^1\text{H}$ -NMR で純粋と確認された、精製していない 2 - ( 4 - アミノ - 2 , 3 - ジメチル - フェニルアミノ ) - 2 - メチル - プロパン - 1 - オール ( 0 . 2 9 2 g ) そのものを、次の反応に使用した。 40

#### 【 0 1 4 8 】

濃 HCl / 氷水 ( 1 m l / 5 m l ) 中の 2 - ( 4 - アミノ - 2 , 3 - ジメチル - フェニルアミノ ) - 2 - メチル - プロパン - 1 - オール ( 0 . 1 7 5 g 、 0 . 8 4 m m o l ) 、水 ( 1 m l ) 中の  $\text{NaNO}_2$  ( 6 4 m g m g 、 0 . 9 2 m m o l ) 、水 ( 1 m l ) 中の KCN ( 1 3 0 m g 、 2 m m o l ) と CuCN ( 9 0 m g 、 1 m m o l ) を用いて、実施例 50

21に記載されたのと同じ手順を用いて反応を行った。粗生成物(341mg)をフラッシュクロマトグラフィ(ヘキサン; Hex 7/EtOAc 3)で精製し、還元化合物2-(2,3-ジメチル-4-ニトロ-フェニルアミノ)-2-メチル-プロパン-1-オール及び4-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチルアミノ)-2,3-ジメチル-ベンゾニトリルを得た。不純なニトリルを含有するフラクション全てを回収し、ヘキサン/EtOAcより結晶化して、25mg(13%)の純粋な4-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチルアミノ)-2,3-ジメチル-ベンゾニトリルを得た。M/Z = 218。

【0149】

[ライブラリー合成の手順(実施例29~86)]

10

以下は、実施例29~88のライブラリー合成の一般的手順である。化合物を表2に示す。

【0150】

以下のいずれかの出発物質; 5-フルオロ-2-ニトロ-トルエン、5-フルオロ-2-ニトロベンゾトリフルオライド、6-フルオロ-2-メチル-3-ニトロ-ピリジン、0.1mmol、マイクロ波オープン用スミスパイアルに入れた。

【0151】

各バイアルのそれぞれに、0.5mlのDMSO、20μLのトリエチルアミン(1.4当量)、及び1.4当量の様々なアミノアルコールを添加した。バイアルは、マイクロ波オープン中で1100秒、140℃で作動した。合成後、LC-MSにより生成物を分析した。DMSO溶液を試験管に移し、減圧下、シリカゲル上で蒸発させた。試験管から出したシリカゲルをSPE-SIカラムに入れ、フリットを最上部に置いた。生成物を、ヘプタン/EtOAcのグラジエント溶液で精製した。フラクションを合わせ、溶媒を蒸発させた。純度が90%より大きい化合物を、下記のin vitroアッセイで試験した。純度は、分析HPLCで測定された。

20

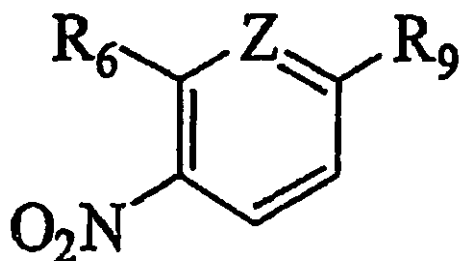
【0152】

ライブラリー構成に使用された骨格は、式IIによる。

【0153】

【化38】

30

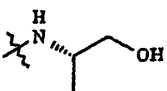
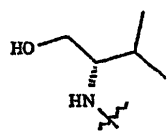
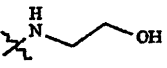
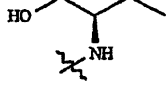
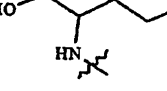
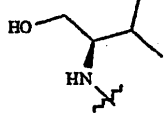
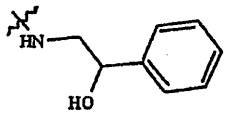
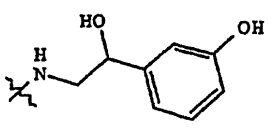


式 2

40

【表 8】

表 2

実施例	R9	R6	Z	収率 (%)	MS (-Q1)
29		CF <sub>3</sub>	CH	46	262.9
30		CF <sub>3</sub>	CH	55	290.8
31		CF <sub>3</sub>	CH	24	249.1
32		CF <sub>3</sub>	CH	62	276.7
33		CF <sub>3</sub>	CH	65	290.8
34		CF <sub>3</sub>	CH	23	290.8
35		CF <sub>3</sub>	CH	93	325.3
36		CF <sub>3</sub>	CH	78	341.2

10

20

30

40

【表 9】

表 2 つづき

実施例	R <sup>9</sup>	R <sup>6</sup>	Z	収率 (%)	MS (-Q1)
37		CF <sub>3</sub>	CH	82	262.9
38		CF <sub>3</sub>	CH	95	305.2
39		CF <sub>3</sub>	CH	98	323.2
40		CF <sub>3</sub>	CH	98	290.8
41		CF <sub>3</sub>	CH	89	385
42		CF <sub>3</sub>	CH	92	290.8
43		CF <sub>3</sub>	CH	95	290.8
44		CF <sub>3</sub>	CH	100	378.1
45		CF <sub>3</sub>	CH	84	316

10

20

30

40

【表 10】

表 2 つづき

実施例	R9	R6	Z	収率 (%)	MS (-Q1)
46		CF <sub>3</sub>	CH	90	262.9
47		CF <sub>3</sub>	CH	106	275.2
48		CF <sub>3</sub>	CH	75	304.3
49		CF <sub>3</sub>	CH	69	275.2
50		CF <sub>3</sub>	CH	76	370
51		CF <sub>3</sub>	CH	89	325.3
52		CH <sub>3</sub>	N	53	238.0
53		CH <sub>3</sub>	N	53	238.0
54		CH <sub>3</sub>	N	30	195.7

10

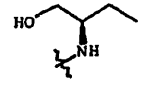
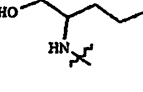
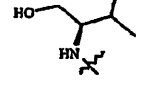
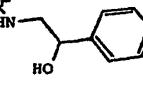
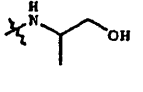
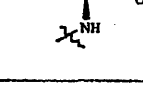
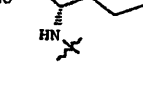
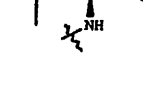
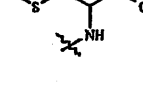
20

30

40

【表 1 1】

表 2 つづき

実施例	R9	R6	Z	収率 (%)	MS (-Q1)
55		CH <sub>3</sub>	N	60	223.9
56		CH <sub>3</sub>	N	63	238.0
57		CH <sub>3</sub>	N	22	238.0
58		CH <sub>3</sub>	N	88	272.2
59		CH <sub>3</sub>	N	65	209.8
60		CH <sub>3</sub>	N	60	252.1
61		CH <sub>3</sub>	N	79	252.1
62		CH <sub>3</sub>	N	89	252.1
63		CH <sub>3</sub>	N	74	270.4

10

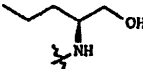
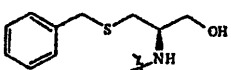
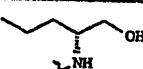
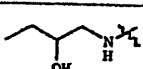
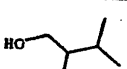
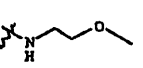
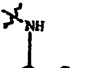
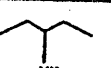
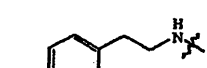
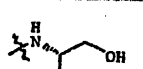
20

30

40

【表 1 2】

表 2 つづき

実施例	R9	R6	Z	収率(%)	MS (-Q1)
64		CH <sub>3</sub>	N	84	238.0
65		CH <sub>3</sub>	N	78	332.2
66		CH <sub>3</sub>	N	88	238.0
67		CH <sub>3</sub>	N	80	224.2
68		CH <sub>3</sub>	N	75	238.0
69		CH <sub>3</sub>	N	72	209.8
70		CH <sub>3</sub>	N	58	223.1
71		CH <sub>3</sub>	N	52	222.1
72		CH <sub>3</sub>	N	90	272.2
73		CH <sub>3</sub>	C	44.0	208.9

10

20

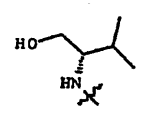
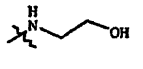
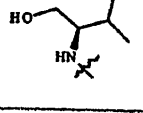
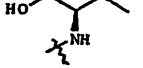
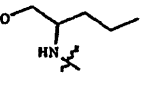
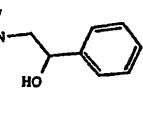
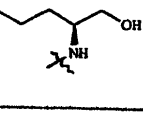
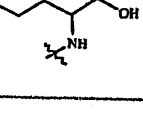
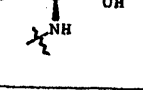
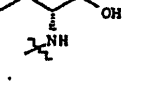
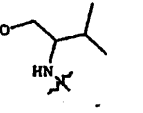
30

40



【表 1 3】

表 2 つづき

実施例	R9	R6	Z	収率 (%)	MS (-Q1)
74		CH <sub>3</sub>	CH	55.0	237.1
75		CH <sub>3</sub>	CH	66.0	195.1
76		CH <sub>3</sub>	CH	31.0	237.1
77		CH <sub>3</sub>	CH	30.0	223
78		CH <sub>3</sub>	CH	32.0	237.1
79		CH <sub>3</sub>	CH	27	271.3
80		CH <sub>3</sub>	CH	25	250.9
81		CH <sub>3</sub>	CH	27	269.2
82		CH <sub>3</sub>	CH	24	237.1
83		CH <sub>3</sub>	CH	24	237.1
84		CH <sub>3</sub>	CH	24	237.1

10

20

30

40

【表 1 4】

表 2 つづき

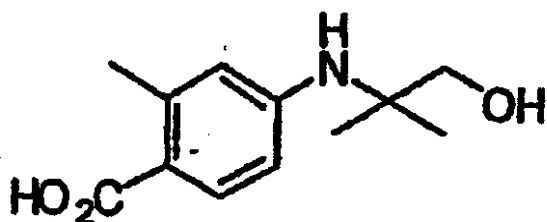
[illegible]

10

【 0 1 5 4 】

[ 实施例 87 ]

【化 3 9】



20

【 0 1 5 5 】

30

4 - ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ ) - 2 - メチル - 安息香酸

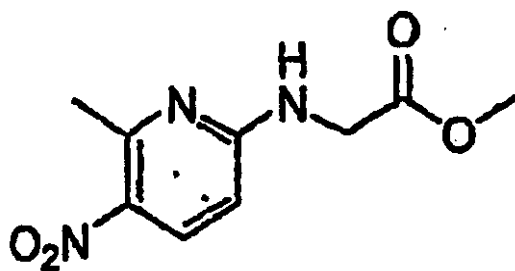
水 / MeOH ( 5 ml / 8 ml ) 中の 4 - ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ ) - 2 - メチル - ベンゾニトリル ( 70 mg、0.34 mmol ) 及び NaOH ( 0.14 g、3.4 mmol ) の懸濁液を、4 日間還流した。反応混合物を水で希釈し、50 % HCl 水溶液で pH を約 3 に調整した。沈殿した固体を濾別して回収し、水相を EtOAc ( × 3 ) で抽出し、食塩水で洗浄して乾燥した ( MgSO<sub>4</sub> )。粗生成物を、移動相として 1 : 1 の n - ヘプタン : EtOAc を用いてシリカカラム上で精製した。これにより、39 mg ( 51 % ) の 4 - ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ ) - 2 - メチル - 安息香酸を茶色がかった発泡体として得た。M / Z = 223。

【 0 1 5 6 】

40

[ 实施例 88 ]

## 【化 4 0】



10

## 【0157】

(6-メチル-5-ニトロ-2-ピリジン-2-イルアミノ)-ブチオニックメチルエステル

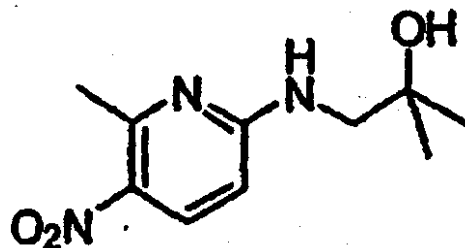
6-クロロ-3-ニトロ-2-ピコリン(600mg、3.5mmol)を、DMSO 3mL中で塩酸グリシンメチルエステル(880mg、7mmol)、トリエチルアミン(1.5mL、10.5mmol)とを、140℃で30分間、マイクロ波オーブン(パラメータ:高吸光度、固定保持時間、前攪拌25秒)中で結合させた。粗混合物をNH<sub>4</sub>Cl飽和水溶液で処理した。水溶液をEtOAcで抽出し、水及び食塩水で洗浄した。粗生成物を、移動相としてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOHを用いてシリカカラム上で精製した。これにより、39mg(51%)の580mg(74%)の(6-メチル-5-ニトロ-2-ピリジン-2-イルアミノ)-ブチオニックメチルエステルを黄色固体として得た。M/Z = 225。

20

## 【0158】

[実施例89]

## 【化 4 1】



30

## 【0159】

2-メチル-N-(6-メチル-5-ニトロ-ピリジン-2-イルアミノ)-プロパン-2-オール

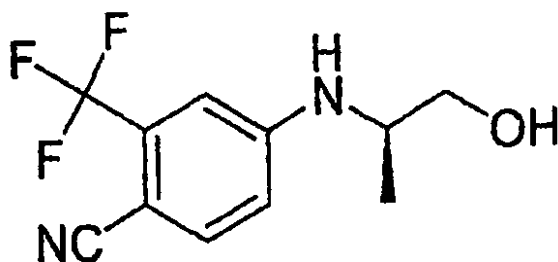
2-(6-メチル-5-ニトロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ブチオニックメチルエステル(30mg、0.13mmol)をTHF(3mL)中に溶解し、0℃で塩化メチルマグネシウム(MeMgCl)(0.08mL、0.027mmol)を含有する窒素パージフラスコに添加した。反応混合物を室温にした後、5時間還流した。反応液に、飽和NH<sub>4</sub>Clを添加して急冷した。反応混合物をEtOAcで抽出し、H<sub>2</sub>O及び食塩水で洗浄した。粗生成物をHPLCで精製した。これにより、1.5mg(5%)の2-メチル-N-(6-メチル-5-ニトロ-ピリジン-2-イルアミノ)-プロパン-2-オールを黄色油として得た。M/Z = 225。

40

## 【0160】

[実施例90]

## 【化 4 2】



10

## 【0161】

4 - ( ( R ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチルアミノ ) - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル

D - アラニン ( 36 mg、0.40 mmol ) を THF ( 乾燥、1 ml ) に溶解し、バイアルを  $N_2$  で 5 分間パージ (purge) した。シリンジに  $BF_3 \cdot Et_2O$  ( 0.050 ml、0.40 mmol ) を添加し、混合物を 70 で 1.5 時間加熱した。 $BH_3 \cdot SMe_2$  ( 0.22 ml、0.44 mmol、2 M 溶液 ) を激しく攪拌しながら注意深く添加した ( ほぼ半分でエキソターム ( exoterm ) が形成された ) ( ガスの発生が見られた )。反応液を  $N_2$  でパージした後、70 で一晩 ( 17 時間 ) 加熱した。反応液を室温まで冷却した。THF :  $H_2O$  の 1 : 1 混合物を添加し、次いで 1 ml の NaOH ( 5 M ) を添加することにより、過剰のボランを急冷した。この 2 相系を 70 で 4 時間加熱した。フラスコを  $N_2$  でパージし、THF を吹き飛ばした。 $CH_2Cl_2$  ( 2 ml ) を添加し、この 2 相系を相セパレーター ( Phase separator ) に移した。 $CH_2Cl_2$  ( 2 ml ) を更に添加し、合わせた有機相を蒸発させた。その後、粗生成物 ( 21 mg ) を DMSO に溶解し、反応を実施例 1 のように続けた。実施例 1 に記載されたのと同じ手順を用いて、1 mL の DMSO 中で、4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル ( 19 mg、0.1 mmol ) を、形成された ( R ) - 2 - アミノ - プロパン - 1 - オール、DIPEA ( 0.021 ml、0.12 mmol ) と結合させた。分取 HPLC での精製により、4 mg ( 16 % ) の 4 - ( ( R ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチルアミノ ) - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリルを白色固体として得た。M / Z = 244。

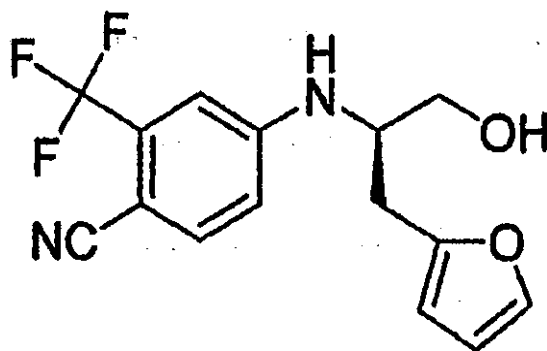
20

30

## 【0162】

[ 実施例 9 1 ]

## 【化 4 3】



40

## 【0163】

4 - ( ( R ) - 1 - フラン - 2 - イルメチル - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ ) - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル

実施例 90 に記載されたのと同じ手順を用いて、( R ) - 2 - アミノ - 3 - フラン - 2 - イル - プロピオン酸 ( 40 mg、0.25 mmol ) を還元した。実施例 1 のように、粗生成物を 4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル ( 19 mg、0.1

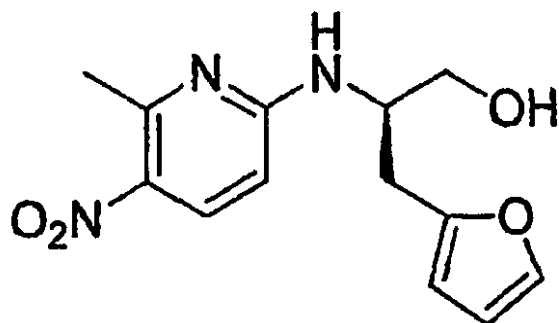
50

mmol) 及び DIPEA (0.05 ml、0.2 mmol) と結合させ、HPLC による精製後、11 mg (29%) の 4 - ((R) - 1 - フラン - 2 - イルメチル - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリルを白色固体として得た。M/Z = 310。

【0164】

[実施例 92]

【化 44】



10

【0165】

(R) - 3 - フラン - 2 - イル - 2 - (6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - プロパン - 1 - オール

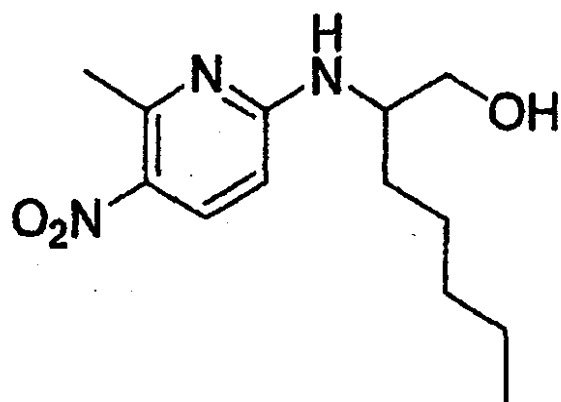
20

実施例 90 に記載されたのと同じ手順を用いて、(R) - 2 - アミノ - 3 - フラン - 2 - イル - プロピオン酸 (40 mg、0.25 mmol) を還元した。粗生成物を、6 - クロロ - 3 - ニトロ - 2 - ピコリン (17 mg、0.1 mmol) 及び DIPEA (0.05 ml、0.2 mmol) と結合させ、HPLC による精製後、9 mg (33%) の (R) - 3 - フラン - 2 - イル - 2 - (6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - プロパン - 1 - オールを白色固体として得た。M/Z = 277。

【0166】

[実施例 93]

【化 45】



30

40

【0167】

2 - (6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ヘプタン - 1 - オール

実施例 90 に記載されたのと同じ手順を用いて、2 - アミノ - ヘプタノン酸 (33 mg、0.25 mmol) を還元した。実施例 1 のように、粗生成物を、6 - クロロ - 3 - ニトロ - 2 - ピコリン (17 mg、0.1 mmol) 及び DIPEA (0.05 ml、0.2 mmol) と結合させ、HPLC による精製後、3 mg (11%) の 2 - (6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ヘプタン - 1 - オールを油として得た。M

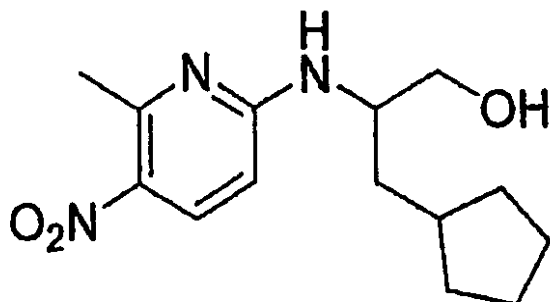
50

/ Z = 267。

【0168】

[実施例94]

【化46】



10

【0169】

3-シクロペンチル-2-(6-メチル-5-ニトロ-ピリジン-2-イルアミノ)-プロパン-1-オール

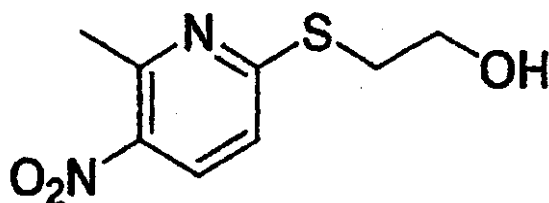
実施例90に記載されたのと同じ手順を用いて、2-アミノ-3-シクロペンチル-プロピオン酸(36mg、0.25mmol)を還元した。実施例1のように、粗生成物を、6-クロロ-3-ニトロ-2-ピコリン(17mg、0.1mmol)及びDIPEA(0.05ml、0.2mmol)と結合させ、HPLCによる精製後、4mg(14%)の3-シクロペンチル-2-(6-メチル-5-ニトロ-ピリジン-2-イルアミノ)-プロパン-1-オールを黄色固体として得た。M/Z = 279。

20

【0170】

[実施例95]

【化47】



30

【0171】

2-(6-メチル-5-ニトロ-ピリジン-2-イルスルファニル)-エタノール

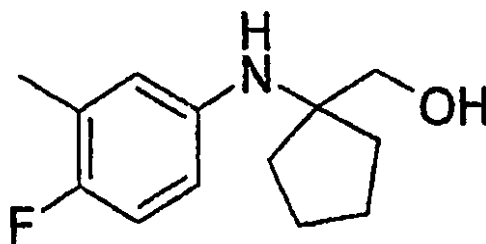
実施例1に記載されたのと同じ手順を用いて、0.8mLのDMSO中で、6-クロロ-3-ニトロ-2-ピコリン(17mg、0.1mmol)を、2-メルカプト-エタノール(0.014ml、0.2mmol)、DIPEA(25mg、0.2mmol)と結合させた。これにより、5mg(23%)の2-(6-メチル-5-ニトロ-ピリジン-2-イルスルファニル)-エタノールを黄色油として得た。M/Z = 214。

40

【0172】

[実施例96]

## 【化 4 8】



10

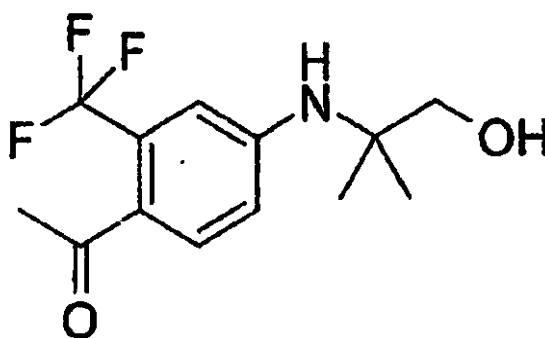
## 【0173】

[1-(4-フルオロ-3-メチル-フェニルアミノ)-シクロペンチル]-メタノール  
4-フルオロ-2-メチルフェノール(0.24 mmol)を、800  $\mu$ LのDMSO  
中に溶解した。(1-アミノ-シクロペンチル)-メタノール(0.29 mmol)を添  
加した後、ジイソプロピル-エチルアミン(DIPEA)(0.29 mmol)を添加し  
た。マイクロ波オーブン(パラメータ：標準吸光度、保持時間オン、前攪拌20秒)中で  
、反応液を180 で15分間加熱した。出発物質が残存していたため、反応液を更に1  
5分間220 で加熱した。幾つかの生成物が得られた。粗混合物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で希釈し  
、 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液で数回洗浄し、相をSPE相セパレーターで分離した。有機相を真空  
中で蒸発させた後、粗生成物の混合物を、移動相として5:1のn-ヘプタン:EtOAc 20  
を用いてシリカカラム上で精製した。これにより、2.3 mg(4%)の[1-(4-  
フルオロ-3-メチル-フェニルアミノ)-シクロペンチル]-メタノールを得た。M/  
Z = 221。

## 【0174】

[実施例97]

## 【化 4 9】



30

## 【0175】

1-[4-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチルアミノ)-2-トリフルオロメ  
チル-フェニル]-エタノン 40

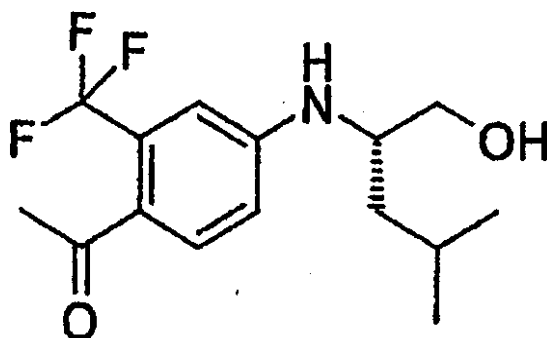
1-(4-フルオロ-2-トリフルオロメチル-フェニル)-エタノン(40 mg、0  
、194 mmol)を、800  $\mu$ LのDMSO中に溶解した。2-アミノ-2-メチル-  
プロパン-1-オール(23 mg、0.252 mmol)を添加した後、DIPEA(4  
4  $\mu$ L、0.252 mmol)を添加した。マイクロ波オーブン中で、反応混合物を18  
0 で15分間加熱した(パラメータ：標準吸光度、保持時間オン、前攪拌25秒)。出  
発物質の大部分がまだ残っていたため、210 で15分間再加熱した。幾つかの生成物  
が得られた。粗混合物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で希釈し、 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液で数回洗浄し、相をSPE  
相セパレーター上で分離した。有機相を真空中で蒸発させた後、粗生成物の混合物を、  
移動相として10:1のn-ヘプタン:EtOAcを用いてシリカカラム上で精製した。  
これにより、3 mg(6%)の1-[4-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル 50

アミノ) - 2 - トリフルオロメチル - フェニル] - エタノン)を微量生成物として得た。M / Z = 275。

【0176】

[実施例98]

【化50】



10

【0177】

1 - [4 - ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 3 - メチル - ブチルアミノ) - 2 - トリフルオロメチル - フェニル] - エタノン

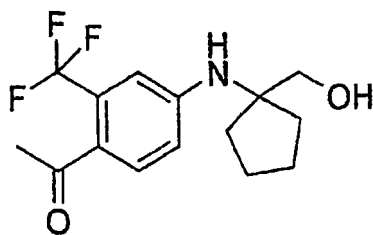
実施例97に記載されたのと同じ手順を用いて、1 - (4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル) - エタノン (40 mg、0.194 mmol) を、800  $\mu$ L の DMSO 中で、(S) - 2 - アミノ - 4 - メチル - ペンタン - 1 - オール (30 mg、0.252 mmol)、DIPEA (44  $\mu$ L、0.252 mmol) と結合させた。これにより、15 mg (25%) の 1 - [4 - ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 3 - メチル - ブチルアミノ) - 2 - トリフルオロメチル - フェニル] - エタノンを得た。M / Z = 303。

20

【0178】

[実施例99]

【化51】



30

【0179】

1 - [4 - (1 - ヒドロキシメチル - シクロペンチルアミノ) - 2 - トリフルオロメチル - フェニル] - エタノン

実施例97に記載されたのと同じ手順を用いて、1 - (4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル) - エタノン (40 mg、0.194 mmol) を、800  $\mu$ L の DMSO 中で、(1 - アミノ - シクロペンチル) - メタノール (29 mg、0.252 mmol)、DIPEA (44  $\mu$ L、0.252 mmol) と結合させた。これにより、5 mg (9%) の 1 - [4 - (1 - ヒドロキシメチル - シクロペンチルアミノ) - 2 - トリフルオロメチル - フェニル] - エタノンを得た。M / Z = 301。

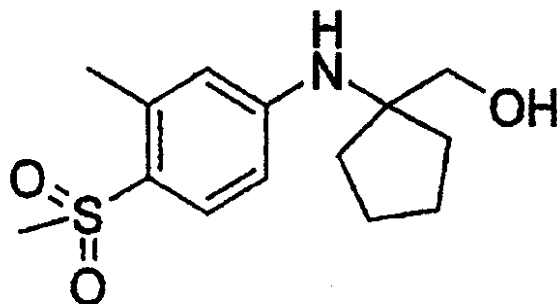
40

【0180】

[実施例100]



## 【化 5 2】



10

## 【0181】

[1-(4-メタンスルホニル-3-メチル-フェニルアミノ)-シクロペンチル]-メタノール

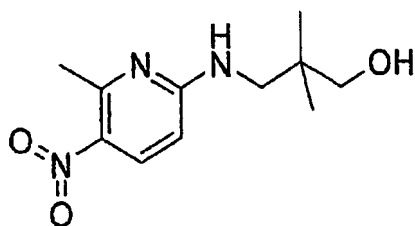
4-フルオロ-1-メタンスルホニル-2-メチル-ベンゼン(40mg、0.213mmol)を、800μLのDMSOに溶解した。(1-アミノ-シクロペンチル)-メタノール(32mg、0.276mmol)を添加した後、DIEA(48μL、0.276mmol)を添加した。マイクロ波オーブン中で、反応混合物を180℃で15分間加熱した(パラメータ:標準吸光度、保持時間オン、前攪拌30秒)。粗混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、NH<sub>4</sub>Cl水溶液で数回洗浄し、相をSPE相セパレーターで分離した。有機相を真空中で蒸発させた後、粗生成物の混合物を、移動相として7:1のn-ヘプタン:EtOAcを用いてシリカカラム上で精製した。これにより、1.4mg(2%)の[1-(4-メタンスルホニル-3-メチル-フェニルアミノ)-シクロペンチル]-メタノールを得た。M/Z=283。

20

## 【0182】

[実施例101]

## 【化 5 3】



30

## 【0183】

2,2-ジメチル-3-(6-メチル-5-ニトロ-ピリジン-2-イルアミノ)-プロパン-1-オール

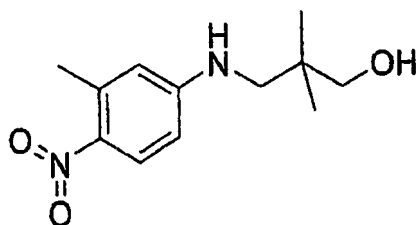
6-クロロ-2-メチル-3-ニトロ-ピリジン(40mg、0.232mmol)を、900μLのDMSOに溶解した。3-アミノ-2,2-ジメチル-プロパン-1-オール(31mg、0.301mmol)及びDIEA(52μL、0.301mmol)を添加した。マイクロ波オーブン中で、反応混合物を180℃で15分間加熱した(パラメータ:標準吸光度、保持時間オン、前攪拌30秒)。粗混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、NH<sub>4</sub>Cl水溶液で数回洗浄し、相をSPE相セパレーターで分離した。有機相を真空中で蒸発させた後、粗生成物の混合物を、移動相として7:1のn-ヘプタン:EtOAcを用いてシリカカラム上で精製した。これにより、15mg(27%)の2,2-ジメチル-3-(6-メチル-5-ニトロ-ピリジン-2-イルアミノ)-プロパン-1-オールを得た。M/Z=239。

40

## 【0184】

[実施例102]

## 【化 5 4】



## 【0185】

10

2,2-ジメチル-3-(3-メチル-4-ニトロ-フェニルアミノ)-プロパン-1-オール

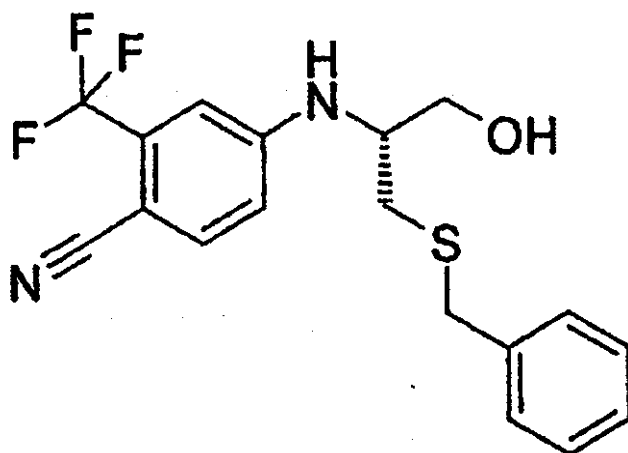
実施例101に記載されたのと同じ手順を用いて、4-フルオロ-2-メチル-1-ニトロ-ベンゼン(40mg、0.258mmol)を、900 $\mu$ LのDMSO中で3-アミノ-2,2-ジメチル-プロパン-1-オール(35mg、0.335mmol)、DIPEA(58 $\mu$ L、0.335mmol)と結合させた。これにより、4mg(7%)の2,2-ジメチル-3-(3-メチル-4-ニトロ-フェニルアミノ)-プロパン-1-オールを得た。M/Z = 238。

## 【0186】

[実施例103]

20

## 【化 5 5】



30

## 【0187】

4-((R)-1-ベンジルスルファニルメチル-2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル

4-フルオロ-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル(60mg、0.32mmol)を1000 $\mu$ LのDMSOに溶解した。(R)-2-アミノ-3-ベンジルスルファニル-プロパン-1-オール(81mg、0.41mmol)を添加した後、ジイソプロピル-エチルアミン(DIPEA)(53mg、0.41mmol)を添加した。反応液をマイクロ波オーブン中で180℃に15分間加熱した(パラメータ:標準吸光度、保持時間オン、前攪拌20秒)。粗混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、NH<sub>4</sub>Cl水溶液で数回洗浄し、相をSPE相セパレーターで分離した。有機相を真空中で蒸発させた後、粗生成物の混合物を、移動相として3:1のn-ヘプタン:EtOAcを用いてシリカカラム上で精製した。これにより、純粋な生成物、82mg(71%)の4-((R)-1-ベンジルスルファニルメチル-2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリルを透明油として得た。M/Z = 366。

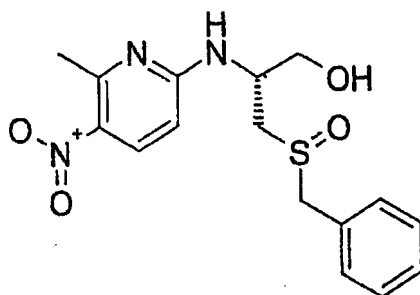
40

## 【0188】

[実施例104]

50

## 【化 5 6】



10

## 【0189】

(R) - 2 - ( 6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - 3 - フェニルメタン  
スルフィニル - プロパン - 1 - オール

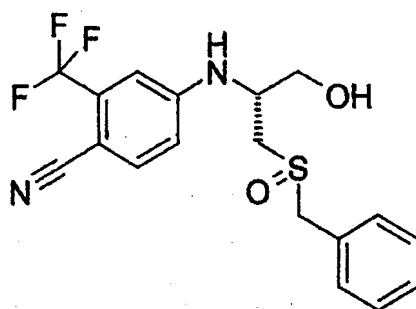
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 0 . 1 2 5 m L ) を 0 に冷却し、mCPBA ( 1 3 m g 、 0 . 0 7 m m o l ) をそこへ溶解した。0 で10分間攪拌した後、(R) - 3 - ベンジルスルファニル - 2 - ( 6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - プロパン - 1 - オール ( 2 0 m g 、 0 . 0 6 m m o l ) を添加した。0 で20分間攪拌した。冷却浴を取り除いて反応液を室温に温めた後、一晚攪拌した。有機相を食塩水で洗浄し、相をSPE相セパレーターで分離し、有機相を乾燥して真空中で蒸発させた。3 : 1 の n - ヘプタン : EtOAc 中で粗生成物から沈殿を得た。沈殿は主に生成物から成り、アセトニトリルに溶解し、移動相としてEtOAcを用いてシリカカラム上で精製した。これにより、8 . 2 m g ( 3 9 % ) の ( R ) - 2 - ( 6 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - 3 - フェニルメタン  
スルフィニル - プロパン - 1 - オールを得た。M / Z = 3 4 9 。

20

## 【0190】

[ 実施例 1 0 5 ]

## 【化 5 7】



30

## 【0191】

4 - ( ( R ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルメタン  
スルフィニルメチル - エチルアミノ ) - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル

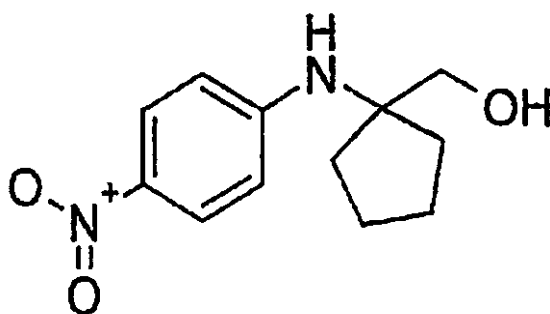
実施例 1 0 4 に記載されたのと同じ手順を用いて、4 - ( ( R ) - 1 - ベンジルスルファニルメチル - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ ) - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル ( 2 0 m g 、 0 . 0 6 m m o l ) を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 0 . 1 2 5 m L ) 中で、mCPBA ( 1 1 m g 、 0 . 0 7 m m o l ) と反応させた。これにより、1 4 . 1 m g ( 6 7 % ) の 6 - ( ( R ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルメタン  
スルフィニルメチル - エチルアミノ ) - 2 - トリフルオロメチル - ニコチノニトリルを得た。M / Z = 3 8 2 。

40

## 【0192】

[ 実施例 1 0 6 ]

【化 5 8】



10

【0193】

[1-(4-ニトロ-フェニルアミノ)-シクロペンチル]-メタノール

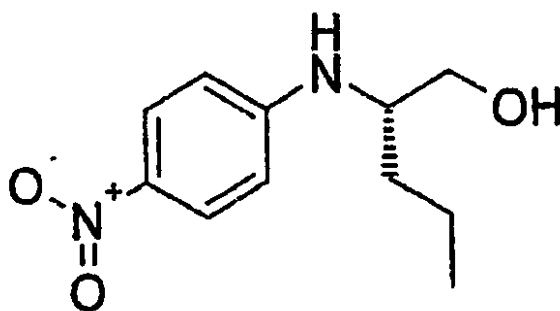
1-フルオロ-4-ニトロ-ベンゼン(41mg、0.29mmol)を1000μLのDMSOに溶解した。(1-アミノ-シクロペンチル)-メタノール(44mg、0.38mmol)を添加した後、ジイソプロピル-エチルアミン(DIPEA)(49mg、0.38mmol)を添加した。反応液をマイクロ波オーブン中で170℃に15分間加熱した(パラメータ:標準吸光度、保持時間オン、前攪拌30秒)。粗混合物をEtOAcで希釈し、NH<sub>4</sub>Cl水溶液で数回洗浄し、相を分離した。有機相を乾燥させ、真空中で蒸発させた後、粗生成物の混合物を、移動相として3:1のn-ヘプタン:EtOAcを用いてシリカカラム上で精製した。これにより、48mg(70%)の[1-(4-ニトロ-フェニルアミノ)-シクロペンチル]-メタノールを得た。M/Z=236。

20

【0194】

[実施例107]

【化 5 9】



30

【0195】

(S)-2-(4-ニトロ-フェニルアミノ)-ペンタン-1-オール

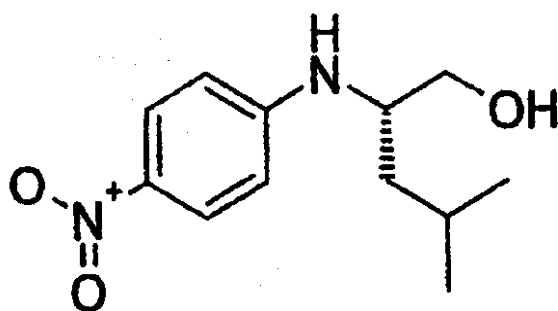
実施例106に記載されたのと同じ手順を用いて、1-フルオロ-4-ニトロ-ベンゼン(41mg、0.29mmol)を、1000μLのDMSO中で、(S)-2-アミノ-ペンタン-1-オール(39mg、0.38mmol)、ジイソプロピル-エチルアミン(DIPEA)(49mg、0.38mmol)と結合させた。これにより、53mg(81%)の(S)-2-(4-ニトロ-フェニルアミノ)-ペンタン-1-オールを得た。M/Z=224。

40

【0196】

[実施例108]

## 【化 6 0】



10

## 【0197】

(S)-4-メチル-2-(4-ニトロ-フェニルアミノ)-ペンタン-1-オール

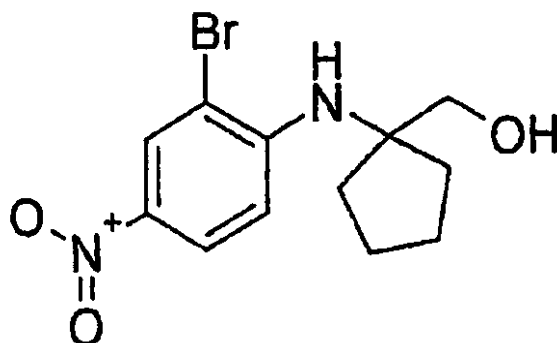
実施例106に記載されたのと同じ手順を用いて、1-フルオロ-4-ニトロ-ベンゼン(42mg、0.29mmol)を、1000μLのDMSO中で、(S)-2-アミノ-4-メチル-ペンタン-1-オール(50mg、0.38mmol)、ジイソプロピル-エチルアミン(DIPEA)(50mg、0.38mmol)と結合させた。これにより、40mg(57%)の(S)-4-メチル-2-(4-ニトロ-フェニルアミノ)-ペンタン-1-オールを得た。M/Z = 238。

20

## 【0198】

[実施例109]

## 【化 6 1】



30

## 【0199】

[1-(2-ブロモ-4-ニトロ-フェニルアミノ)-シクロペンチル]-メタノール

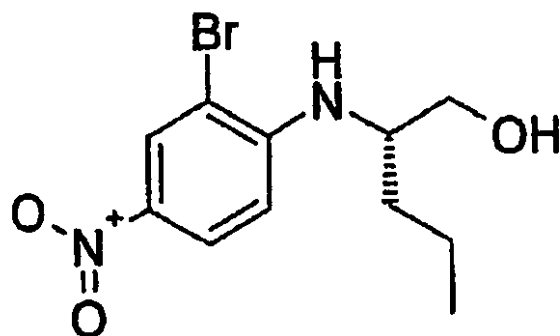
[1-(4-ニトロ-フェニルアミノ)-シクロペンチル]-メタノール(10mg、0.042mmol)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOHの1:1混合物(2mL)に溶解した。CaCO<sub>3</sub>(8.5mg、0.085mmol)を添加し、溶液を室温で10分間攪拌した。三臭化ベンジルトリメチルアンモニウム(36mg、0.093mmol)を添加し、反応液を室温で48時間攪拌した。粗反応液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、NH<sub>4</sub>Cl水溶液で洗淨した。有機相を回収して乾燥し、真空中で蒸発させた。粗生成物をシリカカラム上で精製した。これにより、11mg(83%)の[1-(2-ブロモ-4-ニトロ-フェニルアミノ)-シクロペンチル]-メタノールを得た。M/Z = 315。

40

## 【0200】

[実施例110]

## 【化 6 2】



10

## 【0201】

(S)-2-(2-ブロモ-4-ニトロ-フェニルアミノ)-ペンタン-1-オール

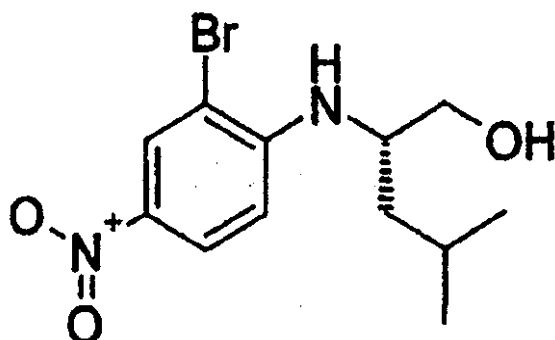
実施例109に記載されたのと同じ手順を用いて、(S)-2-(4-ニトロ-フェニルアミノ)-ペンタン-1-オール(29mg、0.13mmol)を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOHの1:1混合物(2mL)中で三臭化ベンジルトリメチルアンモニウム(111mg、0.29mmol)及びCaCO<sub>3</sub>(26mg、0.26mmol)で処理した。これにより、16mg(41%)の(S)-2-(2-ブロモ-4-ニトロ-フェニルアミノ)-ペンタン-1-オールを得た。M/Z=303。

20

## 【0202】

[実施例111]

## 【化 6 3】



30

## 【0203】

(S)-2-(2-ブロモ-4-ニトロ-フェニルアミノ)-4-メチル-ペンタン-1-オール

実施例109に記載されたのと同じ手順を用いて、(S)-4-メチル-2-(4-ニトロ-フェニルアミノ)-ペンタン-1-オール(29mg、0.13mmol)を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOHの1:1混合物(2mL)中で三臭化ベンジルトリメチルアンモニウム(111mg、0.30mmol)及びCaCO<sub>3</sub>(26mg、0.27mmol)で

40

## 【0204】

全ての分子は、Autonom2000のIS/Draw2.5の一部によって命名された。

## 【0205】

全ての命名は、Autonom2000のIS/Draw2.5によって行われた。

## 【0206】

[実施例112]

AR競合結合アッセイ

50

1 mM EDTA、20 mM  $K_2HPO_4$ 、8.7%グリセロール、20 mM  $Na_2MoO_4$  及び 12 mM MTG を含有するバッファーを用いて、組換えヒトアンドロゲン受容体 (hAR) を、 $5 \times 10^7$  個 / ml で Sf9 昆虫細胞から抽出した。細胞片を遠心分離で除去し、上清を分取して -70 で保存した。

#### 【0207】

AR 抽出物のアリコートを使用前に氷上で解凍し、バッファー (100 mM  $K_nH_mP$   
 $O_4$ 、pH 7.0、1 mM EDTA、8.7%グリセロール、20 mM  $Na_2MoO_4$   
 及び 1 mM DTT) で約 0.2 nM (1 ~ 30 倍希釈) に希釈した。試験リガンドを、  
 10 種類の濃度の希釈系列として、各濃度の間は 5 分の 1 希釈で、二連で DMSO に希釈  
 した。トリチウム化ミボレロン ( $^3H$ -Mi b) をトレーサー化合物として使用して、1  
 mM EDTA、20 mM  $Na_2MoO_4$ 、8.7%グリセロール及び 1 mM DTT で  
 1.6 nM に希釈した。96 ウェルポリプロピレンプレートに、110  $\mu$ l / ウェルの 1  
 .6 nM  $^3H$ -Mi b、10  $\mu$ l / ウェルの試験物質及び 110  $\mu$ l / ウェルの希釈 A  
 R を添加した。プレートを覆い、+4 で一晩インキュベートした。プレートをフィルタ  
 ー上で回収し、Tomtec Harvester で未結合リガンドから結合リガンドを分  
 離した。20 mM  $K_n(P O_4)$ 、pH 7.6、1 mM EDTA、v / v 0.5% ポリ  
 エチレンイミンを含有するプレウエットバッファーを使用してフィルターを平衡化した後  
 、サンプルを濾過して、20 mM  $K_n(P O_4)$ 、pH 7.6、1 mM EDTA でフィ  
 ルターを 8 回洗浄した。フィルターを +65 で 1 時間乾燥させた。シンチレーションワ  
 ックス (scintillating wax) をフィルター上で溶解し、フィルター上に残る放射能を W  
 allac Microbeta シンチレーションカウンターで測定した。

#### 【0208】

以下の非線形 4 パラメーターロジスティックモデル： $b = (b_{max} - b_{min}) / (1 + (IC50 / I)^S) + b_{min}$  により、AR に対する親和性を評価した。式中、  
 $b_{max}$  = 全結合部位濃度、 $b_{min}$  = 非特異結合、 $I$  = 結合阻害剤添加濃度、 $IC50$   
 = 最大結合の半分における結合阻害剤濃度、及び  $S$  = 傾斜因子である。表：アンドロゲン  
 受容体モジュレーター化合物のアンタゴニスト及び部分アンタゴニスト並びに結合活性。

#### 【0209】

##### AR 転写活性化アッセイ

化合物のアゴニスト及びアンタゴニスト特性を、安定に組み込まれたアンドロゲン受容  
 体及びアンドロゲン応答性レポーター遺伝子を発現する細胞システムを用いて決定した。  
 アンドロゲン応答エレメントを含む MMTV プロモーターにより作動する CMV-hAR  
 及びアルカリホスファターゼ (ALP) を安定に発現する CV-1 細胞 (腎臓線維芽細胞  
 ) を、低グルコース、10% 牛胎仔血清、1% L-グルタミン及び 0.7% ハイグロマイ  
 シン B を添加したダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM) 中で培養した。安定に組み込  
 まれた細胞 (ARAF) をトリプシン処理し、2% 牛胎仔血清、1% L-グルタミン、5  
 0  $\mu$ g / ml ゲンタマイシン及び 1% Pen / Strept を添加した Opti-MEM 1  
 に再懸濁した。細胞を Birch チャンバ中で計数し、1 ml 当たり 100,000 個の  
 細胞の濃度に希釈した。その後、細胞を 1 ウェル当たり 5,000 個の細胞となるように  
 50  $\mu$ l を 384 枚のプレートに播種し、37、5%  $CO_2$  で一晩インキュベートした

#### 【0210】

翌日、播種培地を細胞から除去し、20  $\mu$ l の誘導培地 (1% L-グルタミン、50  $\mu$   
 g / ml ゲンタマイシン及び 1% Pen / Strept を添加した Opti-MEM 1) +  
 / - 0.1 nM ミボレロンをウェルに添加した。その後、誘導培地で希釈された 10  $\mu$ l  
 の試験化合物をウェルに添加した。細胞を 37、5%  $CO_2$  で 48 時間インキュベート  
 した。

#### 【0211】

48 時間後、5  $\mu$ l の細胞培地を 100  $\mu$ l の ALP 基質バッファーを含む 384 枚の  
 白いプレートに添加した。プレートを 37 で 20 分間インキュベートした後、室温で 1

0 分間インキュベートし、その後、各ウェルを  $\mu$  B E T A マシンで読み取った。ミボレロンの非存在下で誘導されたアルカリホスファターゼ活性からアゴニスト活性を算出し、ミボレロンのみで作成された標準活性曲線と比較した。0 . 1 n M ミボレロンの存在下での A L P 活性の減少からアンタゴニスト活性を算出した。上記のように非線形 4 パラメータフィットを用いることにより、E C 5 0 及び I C 5 0 値を算出した。

【 0 2 1 2 】

試験化合物のアンドロゲン受容体を介した活性を決定するための他のアッセイとしては、細胞培養系における内因性 A R を介した転写調節、齧歯動物におけるアンドロゲン応答性組織作用の調節、受容体表面の立体構造変化の同定、及び他の核受容体と A R とを比べた結合特異性が挙げられる。

10

【 0 2 1 3 】

【 表 1 5 】

	AR <sub>LT</sub> IC <sub>50</sub> (nM)	ARAF EC <sub>50</sub> (nM)	ARAF %AGONIST	ARAF IC <sub>50</sub> (nM)	ARAF % ANTAGONIST
実施例 1	22.77	26.8	51.7	2.1	33.1
実施例 5	38.06	81.7	29.3	7.2	61
実施例 8	241.44	374.2	10.6	22.3	82.5
実施例 1 9	130.38			22.4	95.6
実施例 3 0	113.45	1069.9	7.3	68.3	88.7
実施例 4 1	65.10			490.3	71.7
実施例 4 2	485.50			493.3	92
実施例 6 0	68.30	336.3	9.3	27.4	79.3
実施例 6 1	89.30			68.3	87.4
実施例 6 5	6.20	1867.3	7	78.0	89.2
実施例 7 8	54.50	279.7	25	25.8	65.4
実施例 8 6	443.40			350.7	100
実施例 1 0 7	98.70			135.5	92.9
実施例 1 1 0	170.30			240.7	86.2

20

【 手 続 補 正 書 】

【 提 出 日 】 平成 18 年 7 月 21 日 (2006.7.21)

【 手 続 補 正 2 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 1 2 4

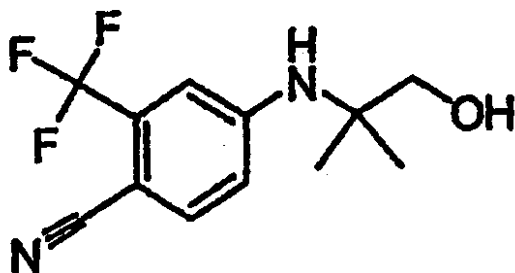
【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 0 1 2 4 】

[ 実 施 例 1 8 ]

【 化 2 7 】





## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte      nal Application No  
PCT/GB2004/004464

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
IPC 7	C07C205/11 A61K31/435	C07C255/50 A61K31/277
C07C323/25 A61K31/10	C07D213/74 A61P5/28	A61K31/04
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC 7    C07C    C07D    A61K    A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/58854 A (BIOPHYSICA, INC) 16 August 2001 (2001-08-16) page 4, line 22 - page 5, line 3 claim 1	1-31
A	WO 02/16310 A (GTX, INC; DALTON, JAMES; MILLER, DUANE, D; YIN, DONGHUA; HE, YALI) 28 February 2002 (2002-02-28) claims 12,14,16,18,26	1-31
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the International filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed "I" 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
9 March 2005		18/03/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Goetz, G

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No  
PCT/GB2004/004464

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; KELLER, HELMUT ET AL: "Oxidative hair dye composition comprising a 2,5-diaminobenzonitrile" XP002320584 retrieved from STN Database accession no. 127:311348 see RN 197382-91-5 abstract &amp; EP 0 797 980 A1 (WELLA A.-G., GERMANY) 1 October 1997 (1997-10-01)</p>	18-28
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; HASHIZUME, KAZUNARI ET AL: "Oxidizable color-producing reagents containing p-fluoroaniline derivatives" XP002320585 retrieved from STN Database accession no. 117:127839 see RN 143205-22-5 abstract &amp; EP 0 488 756 A1 (WAKO PURE CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., JAPAN) 3 June 1992 (1992-06-03)</p>	18-21
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; TEACH, EUGENE G.: "Herbicidal oxazolidines and methods of use" XP002320586 retrieved from STN Database accession no. 108:217796 see RN 114010-11-6 abstract &amp; US 4 723 986 A (TEACH, EUGENE G.) 9 February 1988 (1988-02-09)</p>	18-21
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SUDA, HIDEAKI ET AL: "p-Nitroaniline derivatives" XP002320587 retrieved from STN Database accession no. 81:25336 see RN 52177-12-5 abstract &amp; JP 49 020129 A2 (SUMITOMO CHEMICAL CO., LTD.) 22 February 1974 (1974-02-22)</p> <p style="text-align: center;">----- -/-</p>	18-28

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte ☐ ☒ International Application No  
PCT/GB2004/004464

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ZORINA, L. N. ET AL: "New approach to the synthesis of N-aryl-1,3-oxazolidines and N-aryl-1,3-tetrahydrooxazines" XP002320588 retrieved from STN Database accession no. 112:216820 see RN 126993-10-0 abstract &amp; DOKLADY AKADEMII NAUK SSSR , 308(5), 1150-4 'CHEM.! CODEN: DANKAS; ISSN: 0002-3264, 1989, -----</p>	18-21

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/GB2004/004464

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0158854	A	16-08-2001	US 6472415 B1	29-10-2002
			AT 259781 T	15-03-2004
			AU 3685601 A	20-08-2001
			AU 5302600 A	20-08-2001
			BR 0008439 A	23-04-2002
			CA 2400185 A1	16-08-2001
			CN 1416416 A	07-05-2003
			CZ 20012398 A3	14-11-2001
			DE 10084380 T0	20-06-2002
			DE 60008360 D1	25-03-2004
			DE 60008360 T2	09-12-2004
			EP 1169301 A1	09-01-2002
			ES 2215672 T3	16-10-2004
			ES 2187390 A1	01-06-2003
			JP 2003522752 T	29-07-2003
			PL 350356 A1	02-12-2002
			RU 2225390 C2	10-03-2004
			WO 0158854 A1	16-08-2001
			WO 0158855 A1	16-08-2001
			ZA 200206497 A	14-08-2003
WO 0216310	A	28-02-2002	AU 8523001 A	04-03-2002
			BR 0114801 A	14-10-2003
			CA 2420279 A1	28-02-2002
			CN 1471508 A	28-01-2004
			EP 1401801 A1	31-03-2004
			EP 1491524 A2	29-12-2004
			JP 2004518617 T	24-06-2004
			WO 0216310 A1	28-02-2002
			US 2002099036 A1	25-07-2002
			US 2002099096 A1	25-07-2002
			US 2002173495 A1	21-11-2002
			US 2003022868 A1	30-01-2003
			US 2003162761 A1	28-08-2003
			US 2003232792 A1	18-12-2003
			US 2003225040 A1	04-12-2003
			US 2004014975 A1	22-01-2004
			US 2004260108 A1	23-12-2004
			US 2005038110 A1	17-02-2005
EP 0797980	A1	01-10-1997	DE 19612506 A1	02-10-1997
			BR 9701464 A	25-08-1998
			ES 2109207 T1	16-01-1998
			JP 9268170 A	14-10-1997
			US 5865856 A	02-02-1999
EP 0488756	A1	03-06-1992	JP 2701090 B2	21-01-1998
			JP 4202164 A	22-07-1992
			DE 69124780 D1	03-04-1997
			DE 69124780 T2	16-10-1997
			ES 2097798 T3	16-04-1997
			US 5238818 A	24-08-1993
US 4723986	A	09-02-1988	NONE	
JP 49020129	A2	22-02-1974	JP 49020129 A	22-02-1974
			CA 1012553 A1	21-06-1977
			CH 593236 A5	30-11-1977

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/GB2004/004464

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 49020129	A2	DE 2331900 A1	24-01-1974
		FR 2199533 A1	12-04-1974
		FR 2225423 A1	08-11-1974
		GB 1421600 A	21-01-1976
		IT 991637 B	30-08-1975
<hr/>			

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C 0 7 C 323/25 (2006.01)</b>	C 0 7 C 323/25	4 C 2 0 6
<b>C 0 7 C 217/08 (2006.01)</b>	C 0 7 C 217/08	4 H 0 0 6
<b>C 0 7 C 211/52 (2006.01)</b>	C 0 7 C 211/52	
<b>C 0 7 C 215/52 (2006.01)</b>	C 0 7 C 215/52	
<b>C 0 7 C 229/62 (2006.01)</b>	C 0 7 C 229/62	
<b>C 0 7 C 225/22 (2006.01)</b>	C 0 7 C 225/22	
<b>C 0 7 C 317/36 (2006.01)</b>	C 0 7 C 317/36	
<b>C 0 7 C 317/28 (2006.01)</b>	C 0 7 C 317/28	
<b>A 6 1 K 31/136 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/136	
<b>C 0 7 D 213/74 (2006.01)</b>	C 0 7 D 213/74	
<b>A 6 1 K 31/44 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/44	
<b>A 6 1 K 31/275 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/275	
<b>C 0 7 D 209/14 (2006.01)</b>	C 0 7 D 209/14	
<b>A 6 1 K 31/4045 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4045	
<b>C 0 7 D 295/12 (2006.01)</b>	C 0 7 D 295/12	Z
<b>A 6 1 K 31/4453 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4453	
<b>A 6 1 K 31/196 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/196	
<b>C 0 7 D 307/52 (2006.01)</b>	C 0 7 D 307/52	
<b>A 6 1 K 31/341 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/341	
<b>C 0 7 D 405/12 (2006.01)</b>	C 0 7 D 405/12	
<b>A 6 1 K 31/443 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/443	
<b>C 0 7 D 213/62 (2006.01)</b>	C 0 7 D 213/62	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 1 1
<b>A 6 1 P 13/08 (2006.01)</b>	A 6 1 P 13/08	
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	
<b>A 6 1 P 17/14 (2006.01)</b>	A 6 1 P 17/14	
<b>A 6 1 P 17/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 17/00	
<b>A 6 1 P 19/08 (2006.01)</b>	A 6 1 P 19/08	
<b>A 6 1 P 19/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 19/00	
<b>A 6 1 P 19/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 19/10	
<b>A 6 1 P 21/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 21/00	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ガルグ, ニーラジ

スウェーデン ツンバ エス - 1 4 7 5 2 バルクバゲン 1 5

(72) 発明者 グスタフソン, アニーカ

スウェーデン エーケロ エス - 1 7 8 3 9 コルトラストバーゲン 2 6

(72) 発明者 ジルナー, ミカエル

スウェーデン ストックホルム エス - 1 2 0 6 7 シックラ カナルガータ 1 4

(72) 発明者 ガルシア コラソ, アナ マリア

スウェーデン ストックホルム エス - 1 1 8 2 7 6 トラップル モレガタン 1 0

(72)発明者 コッホ, エバ

スウェーデン ストックホルム エス - 1 1 4 2 1 ブルンバースバーゲン 8

F ターム(参考) 4C037 HA23

4C055	AA01	BA02	BA03	BA47	BA52	BB01	BB02	BB08	BB09	BB10
	BB11	CA02	CA51	DA01						
4C063	AA01	BB09	CC75	DD12	EE01					
4C086	AA01	AA02	AA03	BA03	BC13	BC17	BC21	MA01	MA04	NA14
	ZA81	ZA92	ZA94	ZA96	ZA97	ZB26	ZC41			
4C204	BB01	BB09	CB03	DB13	EB01	EB02	GB01			
4C206	AA01	AA02	AA03	FA31	FA35	HA14	JA19	MA01	MA04	NA14
	ZA81	ZA92	ZA94	ZA96	ZA97	ZB26	ZC41			
4H006	AA01	AA03	AB20	BJ20	BJ50	BM10	BM30	BM71	BM73	BN10
	BU26	BU32	BU46	TA02	TA04	TB38				