

(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2008-515998

(P2008-515998A)

(43) 公表日 平成20年5月15日(2008.5.15)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 255/58 (2006.01)	C O 7 C 255/58 C S P	4 C O 3 1
C07C 271/28 (2006.01)	C O 7 C 271/28	4 C O 3 3
C07C 311/03 (2006.01)	C O 7 C 311/03	4 C O 5 5
C07C 275/32 (2006.01)	C O 7 C 275/32	4 C O 5 6
C07C 317/22 (2006.01)	C O 7 C 317/22	4 C O 6 9
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 120 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-536962 (P2007-536962)	(71) 出願人	597173680
(86) (22) 出願日	平成17年10月13日 (2005.10.13)		スミスクライン ビーチャム コーポレー ション
(85) 翻訳文提出日	平成19年5月30日 (2007.5.30)		アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 19 101 フィラデルフィア市 フランクリ ン プラザ 1番
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/037094	(74) 代理人	100091096
(87) 国際公開番号	W02006/044707		弁理士 平木 祐輔
(87) 国際公開日	平成18年4月27日 (2006.4.27)	(74) 代理人	100096183
(31) 優先権主張番号	60/618,480		弁理士 石井 貞次
(32) 優先日	平成16年10月13日 (2004.10.13)	(74) 代理人	100118773
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 藤田 節
		(74) 代理人	100125508
			弁理士 藤井 愛
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 化合物

(57) 【要約】

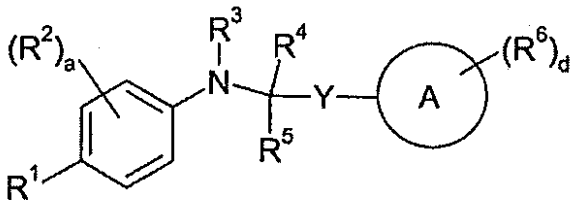
本発明は、アンドロゲン、グルココルチコイド、ミネラルコルチコイド、およびプロゲステロン受容体のモジュレーターである非ステロイド化合物、ならびに前記化合物を製造および使用方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(1):

【化 1】



(I)

10

[式中、

R¹は、CNまたはNO₂であり；

aは、0、1、または2であり；

それぞれのR²は独立して、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、-OC(O)R¹¹、またはアリーールであり；R³は、-(R^x)_f R⁷であり；

fは、0または1であり；

R^xは、C₁~C₄アルキレン鎖であり；

20

R⁷は、H、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、または、fが1である場合、アルコキシカルボニルであり；R⁴およびR⁵はそれぞれ独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、またはヒドロキシであり；またはR⁴およびR⁵は、それらによって置換されている炭素原子と一緒に3~7員環を形成してもよく、前記の環は場合によりO、S、およびNから選択される1個以上のヘテロ原子を含有してもよく；Yは、-(R^y)_g-、-(R^y)_gO-、-(R^y)_gS(O)_h-、-(R^y)_gNR⁹-、-(R^y)_gNR⁹C(O)-、-C(O)NR⁹-、-C(O)NR⁹(R^y)_g-、-(R^y)_gC(O)-、および-(R^y)_gCR⁹=CR⁹-であり；それぞれのR^yは、-C(R¹³)(R¹⁴)-であり；

30

それぞれのgは、1または2であり；

hは、0、1、または2であり；

それぞれのR¹³およびそれぞれのR¹⁴は独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、またはヒドロキシルであり；またはR¹³およびR¹⁴は、それらによって置換されている炭素原子と一緒に3~7員環を形成してもよく、前記環は場合によりO、S、またはNから選択される1個以上のヘテロ原子を含有してもよく；

Aは、アリーール、ヘテロアリーール、またはヘテロシクリルであり；

dは、0、1、2、3、4、または5であり；

それぞれのR⁶は独立して、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシハロアルキル、シアノ、アリーール、ヘテロシクリル、ヘテロアリーール、-S(O)_jR⁸、-SO₂NR⁹R¹⁰、-O(R^z)_kR¹¹、-(R^z)_kC(O)R⁸、-(R^z)_kC(O)OR¹²、-(R^z)_kC(O)NR⁹R¹⁰、-(R^z)_kNR⁹C(O)OR¹²、-(R^z)_kNR⁹C(O)R¹²、-(R^z)_kNR⁹SO₂R¹²、-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰、または-NR⁹C(NR⁹)NR⁹R¹⁰であり；

40

それぞれのR⁸は、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、またはハロアルキルであり；それぞれのR⁹およびそれぞれのR¹⁰は独立して、H、アルキル、シクロアルキル、またはハロアルキルであり；それぞれのR¹¹は、H、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール、またはヘテロアリーールであり；それぞれのR¹²は、H、アルキル、シクロアルキル、またはハロアルキルであり；

50

それぞれの R^2 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキレン鎖であり；
それぞれの k は、0または1であり；および
 j は、0、1、または2である]

の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理機能を有する誘導体。

【請求項2】

R^1 が-CNである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

a が1であり、 R^2 がハロアルキルである、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

R^2 が $-CF_3$ であり、 R^1 に対してオルト位に位置する、請求項3に記載の化合物。

10

【請求項5】

f が1であり、 R^x が $C_1 \sim C_2$ アルキレンである、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

R^x がメチレンである、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

R^7 が $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

R^7 が t -ブチル、シクロプロピル、またはトリフルオロメチルである、請求項7に記載の化合物。

20

【請求項9】

R^4 および R^5 がいずれもHである、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

Y が $-(R^y)_gO-$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

R^y が $-CH_2-$ であり、 g が1である、請求項10に記載の化合物。

【請求項12】

A がアリールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項13】

アリールがフェニルである、請求項12に記載の化合物。

30

【請求項14】

A がヘテロアリールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項15】

ヘテロアリールがインドリル、ピリジル、ピリダジニル、またはピリミジニルである、請求項14に記載の化合物。

【請求項16】

d が1であり、 R^6 が $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)R^{12}$ 、または $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項17】

それぞれの R^8 が $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^9 および R^{10} が存在する場合にはそれぞれHである、請求項16に記載の化合物。

40

【請求項18】

4-[(シクロプロピルメチル)(2-{[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]オキシ}エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；

N-[4-({2-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](シクロプロピルメチル)アミノ}エチル)オキシ)フェニル]アセトアミド；

4-[(シクロプロピルメチル)(2-{[4-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；

4-((シクロプロピルメチル){2-[(4-フルオロフェニル)オキシ]エチル}アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；

50

- 4-[(シクロプロピルメチル)(2-{[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]オキシ}エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-[4-({3-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](シクロプロピルメチル)アミノ}プロピル)オキシ)フェニル]アセトアミド ;
- 4-[(シクロプロピルメチル)(3-{[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]オキシ}プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[(シクロプロピルメチル)(3-{[4-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-((シクロプロピルメチル){3-[4-フルオロフェニル]オキシ}プロピル)アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[(シクロプロピルメチル)(3-{[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]オキシ}プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-[4-({3-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ}プロピル)オキシ)フェニル]アセトアミド ;
- 4-[(3-{[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]オキシ}プロピル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[(3-[4-フルオロフェニル]オキシ)プロピル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[(3-{[4-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}プロピル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[(2-[4-{2-(1-ピペリジニル)エチル]オキシ}フェニル)オキシ]エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[(2-{[4-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-[4-({2-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ}エチル)オキシ)フェニル]アセトアミド ;
- 4-({2-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ}エチル)オキシ)ベンゼンスルホンアミド ;
- 4-[(2-[4-シアノフェニル]オキシ]エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[(2-[4-フルオロフェニル]オキシ]エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[(2-{[4-(3-オキソブチル)フェニル]オキシ}エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-(1H-インドール-5-イルオキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[(2-[3-フルオロフェニル]オキシ]エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[(2-[4-アセチルフェニル]オキシ]エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[(2-{[4-(2-オキソプロピル)フェニル]オキシ}エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-[3-({2-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ}エチル)オキシ)フェニル]アセトアミド ;
- 1,1-ジメチルエチル[4-({2-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ}エチル)オキシ)フェニル]カルバメート ;
- N-[4-({2-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ}エチル)オキシ)フェニル]メタンスルホンアミド ;
- N-[4-({2-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ}エチル)オキシ)フェニル]尿素 ;

10

20

30

40

50

- 4-[(2-{{4-(メチルスルホニル)フェニル}オキシ}エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[(2,2,2-トリフルオロエチル)(2-{{4-(トリフルオロメチル)フェニル}オキシ}エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- メチル4-{{2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ}ベンゾエート ;
- 4-{{2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ}安息香酸 ;
- 4-{{2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ}ベンズアミド ;
- 1,1-ジメチルエチル{{4-{{2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ}フェニル}メチル}カルバメート ;
- N-[[4-{{2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ}フェニル]グアニジントリフルオロアセテート ;
- 4-[(2-{{4-(トリフルオロアセチル)フェニル}オキシ}エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-{{(2,2,2-トリフルオロエチル)[2-{{4-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル}オキシ}エチル]アミノ}}-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[(2-{{4-(2-オキソ-1-ピロリジニル)フェニル}オキシ}エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[(2-{{4-(1,3-チアゾール-2-イル)フェニル}オキシ}エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[(2-{{4-(1,3-オキサゾール-2-イル)フェニル}オキシ}エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-[[2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]オキシ]エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-(2-ピリジニルオキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-(3-ピリジニルオキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-(4-ピリジニルオキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[(2,2,2-トリフルオロエチル)(2-{{5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル}オキシ}エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-[[5-メチル-2-ピリジニル]オキシ]エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-[[6-クロロ-3-ピリジニル]オキシ]エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-[[6-メチル-3-ピリジニル]オキシ]エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-[[5-プロモ-2-ピリジニル]オキシ]エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-[[6-フルオロ-3-ピリジニル]オキシ]エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-[[5-フルオロ-2-ピリジニル]オキシ]エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-[[6-{{2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ}-3-ピリジニル]アセトアミド ;
- 4-[[2-[[6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル]オキシ]エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;

- ル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-(3-ピリダジニルオキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-(4-ピリミジニルオキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-[4-({3-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2-ジメチルプロピル)アミノ]プロピル}オキシ)フェニル]アセトアミド ;
- 4-[(3-{{4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル}オキシ}プロピル)(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-((2,2-ジメチルプロピル){3-[[4-フルオロフェニル]オキシ]プロピル}アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[(2,2-ジメチルプロピル)(3-{{4-(メチルオキシ)フェニル}オキシ}プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-[4-({2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2-ジメチルプロピル)アミノ]エチル}オキシ)フェニル]アセトアミド ;
- 4-({2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2-ジメチルプロピル)アミノ]エチル}オキシ)ベンゼンスルホンアミド ;
- 4-((2,2-ジメチルプロピル){2-[[4-フルオロフェニル]オキシ]エチル}アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-{{2-[[4-アセチルフェニル]オキシ]エチル}(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-{{(2,2-ジメチルプロピル)[2-(フェニルオキシ)エチル]アミノ}-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[(2,2-ジメチルプロピル)(2-{{4-(メチルスルホニル)フェニル}オキシ}エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-((2,2-ジメチルプロピル){2-[[5-フルオロ-2-ピリジニル]オキシ]エチル}アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-((2,2-ジメチルプロピル){2-[[6-フルオロ-3-ピリジニル]オキシ]エチル}アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[(2,2-ジメチルプロピル)(2-{{5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル}オキシ}エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-[4-({2-[[4-シアノ-2-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ)フェニル]アセトアミド ;
- 4-{{2-[[4-フルオロフェニル]オキシ]エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-{{2-[[4-アセチルフェニル]オキシ]エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-(フェニルチオ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-[4-({2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}チオ)フェニル]アセトアミド ;
- N-[4-({2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}チオ)フェニル]-N-メチルアセトアミド ;
- 4-[[2-(フェニルスルフィニル)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-[4-({2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}スルフィニル)フェニル]アセトアミド ;
- 4-[[2-(フェニルスルホニル)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-[4-({2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)ア

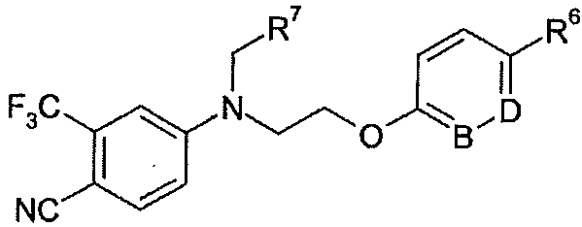
- ミノ]エチル}スルホニル)フェニル]アセトアミド ;
- N-[4-({2-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}チオ)フェニル]メタンスルホンアミド ;
- 4-[[2-(ピリミジン-2-イルアミノ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-{{2-[メチル(ピリミジン-2-イル)アミノ]エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-{2-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}ベンズアミド ;
- 4-[[3-(4-フルオロフェニル)プロピル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ; 10
- N-(4-{3-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]プロピル}フェニル)アセトアミド ;
- 4-[(3-フェニルプロピル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[3-(3-ピリジニル)プロピル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルトリフルオロアセテート ;
- N-(4-{3-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2-ジメチルプロピル)アミノ]プロピル}フェニル)アセトアミド ;
- 1,1-ジメチルエチルN-{3-[4-(アセチルアミノ)フェニル]プロピル}-N-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]グリシネート ; 20
- 1,1-ジメチルエチルN-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-(2-{[4-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}エチル)グリシネート ;
- N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-エチル-N¹-(4-フルオロフェニル)グリシニアミド ;
- N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-エチル-N¹-(フェニルメチル)グリシニアミド ;
- N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-エチル-N¹-[(4-フルオロフェニル)メチル]グリシニアミド ;
- N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-エチル-N¹-[(1S)-1-フェニルエチル]グリシニアミド ; 30
- N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-エチル-N¹-[(1R)-1-フェニルエチル]グリシニアミド ;
- N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹-フェニル-N²-プロピルグリシニアミド ;
- N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹-(4-フルオロフェニル)-N²-プロピルグリシニアミド ;
- N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹-(フェニルメチル)-N²-プロピルグリシニアミド ;
- N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹-[(4-フルオロフェニル)メチル]-N²-プロピルグリシニアミド ; 40
- N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹-[(1R)-1-フェニルエチル]-N²-プロピルグリシニアミド ;
- N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹-[(1S)-1-フェニルエチル]-N²-プロピルグリシニアミド ;
- N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-N²-プロピルグリシニアミド ;
- N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-(シクロプロピルメチル)-N¹-フェニルグリシニアミド ;
- N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-(シクロプロピルメチル)-N¹-(4-フ 50

ルオロフェニル)グリシンアミド ;
 N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^2 -(シクロプロピルメチル)- N^1 -(フェニルメチル)グリシンアミド ;
 N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^2 -(シクロプロピルメチル)- N^1 -[(4-フルオロフェニル)メチル]グリシンアミド ;
 N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^2 -(シクロプロピルメチル)- N^1 -[(1S)-1-フェニルエチル]グリシンアミド ;
 N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^2 -(シクロプロピルメチル)- N^1 -[(1R)-1-フェニルエチル]グリシンアミド ;
 N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^2 -(シクロプロピルメチル)- N^1 -(2-フェニルエチル)グリシンアミド ;
 N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^2 -(シクロプロピルメチル)- N^1 -[2-(4-フルオロフェニル)エチル]グリシンアミド ;
 N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^2 -(シクロプロピルメチル)- N^1 -フェニルアラニンアミド ;
 N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^2 -(シクロプロピルメチル)- N^1 -(4-フルオロフェニル)アラニンアミド ;
 N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^2 -(2-メチルプロピル)- N^1 -フェニルグリシンアミド ;
 N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^1 -(4-フルオロフェニル)- N^2 -(2-メチルプロピル)グリシンアミド ;
 N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^1 -フェニル- N^2 -(2,2,2-トリフルオロエチル)グリシンアミド ;
 N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^1 -(4-フルオロフェニル)- N^2 -(2,2,2-トリフルオロエチル)グリシンアミド ;
 N^1 -[4-(アセチルアミノ)フェニル]- N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^2 -(2,2,2-トリフルオロエチル)グリシンアミド ;
 N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^1 -(2-フェニルエチル)- N^2 -(2,2,2-トリフルオロエチル)グリシンアミド ;
 2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]- N -フェニルブタンアミド ;
 2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]- N -(4-フルオロフェニル)ブタンアミド ;
 4-[[2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
 4-[(2-フェニルエチル)(プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
 N -(シクロプロピルメチル)- N -[2-(4-ホルホルニル)エチル]-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリントリフルオロアセテート ;
 4-{(シクロプロピルメチル)[2-(4-ホルホルニル)エチル]アミノ}-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルトリフルオロアセテート ;
 4-{(シクロプロピルメチル)[2-(1-ピペリジニル)エチル]アミノ}-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルトリフルオロアセテート ;
 4-[[2-(1-ピロリジニル)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルトリフルオロアセテート ;
 から選択される請求項1の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは薬理機能を有する誘導体。

【請求項 19】

式IB:

【化2】



(IB),

[式中、可変基は下記の表の通りである]

【表1】

R ⁷	B	D	R ⁶
-シクロプロピル	CH	CH	-NHC(O)CH ₃
-CF ₃	CH	CH	-NHC(O)CH ₃
-CF ₃	CH	CH	-SO ₂ NH ₂
-CF ₃	CH	CH	F
-CF ₃	CH	CH	-NHC(O)NH ₂
-CF ₃	CH	CH	-SO ₂ CH ₃
-CF ₃	CH	CH	-CF ₃
t-ブチル	CH	CH	-NHC(O)CH ₃
t-ブチル	CH	CH	F
-CF ₃	N	CH	-CF ₃
-CF ₃	N	CH	-CH ₃
t-ブチル	N	CH	-CF ₃
t-ブチル	CH	N	F

の化合物。

【請求項20】

実質的にいずれか1つの実施例を参照して定義される通りの、請求項1~19に記載の化合物。

【請求項21】

請求項1~19のいずれか1項に記載の化合物、および製薬上許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項22】

活性治療物質として使用するための、請求項1~19のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項23】

選択的アンドロゲン受容体モジュレーションに応答する状態または障害の治療または予防に使用するための、請求項1~19のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項24】

骨粗鬆症、筋消耗、脆弱性、循環器疾患、乳癌、子宮癌、前立腺肥大、前立腺癌、異常脂質血症、閉経期血管運動症状、尿失禁、動脈硬化、性欲増進、うつ病、子宮筋腫疾患、大動脈平滑筋細胞増殖、子宮内膜症、またはADAMの治療または予防に使用するための、請求項1~19のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項25】

選択的アンドロゲン受容体モジュレーションに応答する状態または障害の治療または予

10

20

30

40

50

防に使用するための医薬品の製造における、請求項1～19のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項26】

骨粗鬆症、筋消耗、脆弱性、循環器疾患、乳癌、子宮癌、前立腺肥大、前立腺癌、異常脂質血症、閉経期血管運動症状、尿失禁、動脈硬化、性欲増進、うつ病、子宮筋腫疾患、大動脈平滑筋細胞増殖、子宮内膜症、またはADAMの治療または予防に使用するための医薬品の製造における、請求項1～19のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項27】

請求項1～19のいずれか1項に記載の化合物を投与することを含む、選択的アンドロゲン受容体モジュレーションに応答する状態または障害の治療または予防の方法。

10

【請求項28】

請求項1～19のいずれか1項に記載の化合物を投与することを含む、骨粗鬆症、筋消耗、脆弱性、循環器疾患、乳癌、子宮癌、前立腺肥大、前立腺癌、異常脂質血症、閉経期血管運動症状、尿失禁、動脈硬化、性欲増進、うつ病、子宮筋腫疾患、大動脈平滑筋細胞増殖、子宮内膜症、またはADAMの治療または予防の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アンドロゲン、グルココルチコイド、ミネラルコルチコイド、およびプロゲステロン受容体のモジュレーターである非ステロイド化合物、ならびに前記化合物を製造および使用する方法に関する。

20

【背景技術】

【0002】

核内受容体は、リガンド依存性転写因子として作用する構造的に関連する遺伝子発現モジュレーターの1つのクラスである(R.M. Evans, Science 240, 889 (1988))。ステロイド受容体、すなわちアンドロゲン受容体、エストロゲン受容体、グルココルチコイド受容体、ミネラルコルチコイド受容体、およびプロゲステロン受容体は、核内受容体スーパーファミリーのサブクラスを形成する。このサブクラスの核内受容体リガンドは、細胞内ステロイドホルモン受容体に結合することによりその効果を現す。受容体-リガンド複合体が細胞の核に輸送された後、複合体がDNA上の認識部位に結合し、それによりある遺伝子のモジュレーションが可能になる。

30

【0003】

ある種の物質は、それらの活性を組織選択的に示す能力を有することが証明されている。言い換えれば、組織選択性により、核内受容体リガンドがある組織においてアゴニストとして機能する一方で、他の組織においては効果を示さない、またはアンタゴニストとしての効果すら有するということが可能になる。これらの分子を「選択的受容体モジュレーター」(SRM)という用語で呼ぶ。細胞内受容体に結合して天然のホルモンの効果を模倣する合成化合物をアゴニストと呼ぶ。天然のホルモンの効果を阻害する化合物をアンタゴニストと呼ぶ。「モジュレーター」という用語は、完全な作動作用から部分的な作動作用、さらに完全な拮抗作用までの範囲の活性のスペクトルを有する化合物を指す。この組織選択的活性の分子的な原理は完全には解明されていない。特定の説明に限定されないが、特定のリガンドは核内受容体を異なる立体配座状態に置く。これらの状態により、コアクティベーター、コレプレッサー、および他のタンパク質の核内受容体(“NR”)により使用される能力が決定される。固有の補因子-NR集合体が遺伝子転写因子として組織選択的効果をモジュレートすると考えられている。

40

【0004】

核内受容体の作用を通じたりガンドに仲介される効果は、上記の古典的な核内転写制御を介するメカニズム(genotropic mechanism)に限定されない。すべてではないまでも、いくつかの生殖組織の刺激からの同化および一般的ホメオスタシス効果の分離は、核内転写制御を介さない経路を増強する特定のリガンドの能力により説明することができる。核

50

内転写制御を介さない経路のリガンド結合核内受容体誘導の1つの例は、S. C. Manolagasら、Cell, 104, 719-730の研究に見出される。骨芽細胞および他の細胞型に対する性ステロイドNRの作用が、Src/Shc/ERK信号伝達経路に関与することが示されている。この活性は、性ステロイド核内受容体のリガンド結合ドメインのみにより仲介される。NRのDNA結合ドメインは、HeLa細胞におけるエトポシド誘導アポトーシスを減少させるために必要ではない。DNA結合ドメインを有しないNRは、古典的な方式においては転写因子として作用して機能することができない。

【0005】

核内受容体ステロイドリガンドが男性および女性の両方の健康に重要な役割を果たしていることが知られている。男性の健康に関しては、たとえば、テストステロン(T)およびジヒドロテストステロン(DHT)は、哺乳類の体に見出されるすべての組織型において役割を果たしていると思われるアンドロゲン受容体の内因性ステロイドリガンドである。胎児の発達の期間中、アンドロゲンは性分化および男性生殖器官の発達に役割を果たす。思春期において、それ以上の性的発達がアンドロゲンにより仲介される。アンドロゲンは、成人においては男性の生殖副器官の刺激および維持ならびに筋骨格系の維持を含む多様な役割を果たす。認識機能、性機能、攻撃性、および気分は、アンドロゲンにより仲介される行動的要素の例である。アンドロゲンは皮膚、骨、および骨格筋、ならびに血液脂肪および血液細胞に影響を与える。

10

【0006】

アンドロゲンの作用および男性の生殖機能障害の研究は著しく発展し続けている。実際、高齢の男性に生じるホルモンの変化に伴う病状が定義されたのは最近になってからである。この症候群は、以前は男性休止と呼ばれていたが、最近になって、高齢男性におけるアンドロゲン欠乏、または“ADAM”と表現されるようになった(A. MoralesおよびJ. L. Tenover, Urologic Clinics of North America (2002 Nov.) 29(4) 975)。ADAMの開始は予測不可能で、その徴候は微妙で多様である。ADAMの臨床的な徴候には、疲労、抑うつ、性欲減退、勃起障害ならびに認識および気分の変化が含まれる。

20

【0007】

文献によれば、男性におけるアンドロゲン代償療法(ART)は、身体組成パラメーター(たとえば、骨ミネラル濃度、筋量の増大、および強度)の改善、ならびに一部の男性においては性欲および気分の改善に関して効果を有する可能性がある。したがって、男性病の専門医および他の専門家はADAMの症状の治療にARTを使用することが増えているが、アンドロゲンにはテストステロン様の副作用の可能性に注意を払う必要がある。それでも、科学的に合理的で明白なアンドロゲン欠乏および高齢の男性の治療が増加している。最近のテストステロンに基づくART治療には、注射、皮膚パッチ、ゲルをベースとする製剤、および経口製剤が含まれる。これらの治療法はすべて、ADAMの治療にいくらか有効であるが、治療後の血漿T-レベルの劇的な変動のために、これらの治療法が成功するかどうかは定かではない。

30

【0008】

AndroGel(登録商標)(Solvay Pharmaceuticalsより市販されている1%テストステロンゲルCIII)などのテストステロン代償製品が、医師による治療の選択肢として現れてきている。しかしながら、それらの製品は、生理的なテストステロンレベルを正しく模倣することができず、また、前から存在する睡眠時無呼吸の症状悪化、赤血球増加、および/または女性化乳房症を含む副作用の可能性を有する。さらに、前立腺などの標的器官または循環系に対する長期の副作用はまだ完全に解明されていない。重要なことは、前立腺に対するテストステロンの発癌作用のために、多くの医師が、皮肉なことにその治療から最も利益を得る人々である高齢の男性(すなわち、60歳を超える年齢)に対してこの薬物を処方することを控えていることである。また、存在する治療法はすべて、その送達メカニズムに根本的な問題を有する。従来治療において現れる可能性のある副作用により、新規の選択的アンドロゲン受容体モジュレーター(SARM)の必要性が除去される。SARMは、理想的には、内因性アンドロゲンの有益な効果をすべて有する一方で、生殖副器官、特に前立

40

50

腺に害を与えないものである。

【0009】

女性の健康に関しては、プロゲステロン受容体（“PR”）の内因性リガンドであるプロゲステロンが、卵巣周期のさまざまな段階および妊娠期間中の女性の生殖に重要な役割を果たしている。とりわけ、プロゲステロンは、着床のために子宮内膜を準備し、着床の過程を調節し、妊娠の維持を助ける。プロゲステロンの合成品（プロゲスチン）の治療への使用は、プロゲステロンの子宮内膜の増殖を調節する能力を元に行っている。実際、プロゲスチンは、子宮内膜症の発生率を減少させるための女性におけるホルモン代償療法（“HRT”）の一部として含まれる。残念ながら、治療の有効性は、望まれない副作用の性質により相殺されている。慢性的なプロゲスチン治療または連続的なエストロゲン代償療法は、しばしば出血の増加を伴う。子宮内膜血管系に対する過剰な刺激作用により、増殖および脆弱性が生じる。

10

【0010】

プロゲステロンがPRに結合する効果をモジュレートする化合物は、子宮内膜症および子宮筋腫の過程を治療および/または予防するのに有用であると考えられている。RU-486としても知られるミフェプリストン(mifepristone)などのプロゲステロン受容体アンタゴニスト、および他のPRモジュレーターは、霊長類において高いエストラジオール濃度で子宮内膜の増殖を阻害することができる。ミフェプリストンを用いたヒトの臨床データは、子宮内膜症におけるPRアンタゴニストの有効性を支持している(D. R. Growら、J. Clin. Endocrin. Metab. 1996, 81)。その使用に対する熱意にもかかわらず、RU-486はグルココルチコイド受容体（“GR”）の有力なリガンドとしても作用する。このGRとの交差反応性はホメオスタシスの不均衡を伴う。

20

【0011】

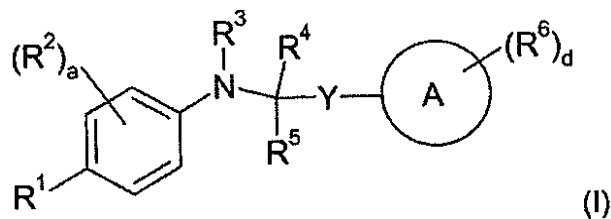
したがって、1つの受容体に対して高度に特異的である核内ステロイドホルモンのモジュレーターは、女性および男性の両方に関連するホルモン応答性疾患の治療において、より副作用の少ない、より大きい利益を提供することが可能である。

【発明の開示】

【0012】

本発明は式(I)：

【化1】



30

【0013】

[式中、

R¹は、CNまたはNO₂であり；

aは、0、1、または2であり；

それぞれのR²は独立して、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、-OC(O)R¹¹、またはアールであり；

40

R³は、-(R^x)_f R⁷であり；

fは、0または1であり；

R^xは、C₁~C₄アルキレン鎖であり；

R⁷は、H、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、または、fが1である場合、アルコキシカルボニルであり；

R⁴およびR⁵はそれぞれ独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、またはヒドロキシであり；または

50

R^4 および R^5 は、それらによって置換されている炭素原子と一緒に3~7員環を形成してもよく、前記の環は場合によりO、S、およびNから選択される1個以上のヘテロ原子を含有してもよく；

Yは、 $-(R^Y)_g-$ 、 $-(R^Y)_gO-$ 、 $-(R^Y)_gS(O)_h-$ 、 $-(R^Y)_gNR^9-$ 、 $-(R^Y)_gNR^9C(O)-$ 、 $-C(O)NR^9-$ 、 $-C(O)NR^9(R^Y)_g-$ 、 $-(R^Y)_gC(O)-$ 、および $-(R^Y)_gCR^9=CR^9-$ であり、

それぞれの R^Y は、 $-C(R^{13})(R^{14})-$ であり；

それぞれのgは、1または2であり；

hは、0、1、または2であり；

それぞれの R^{13} およびそれぞれの R^{14} は独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、またはヒドロキシルであり；または

R^{13} および R^{14} は、それらによって置換されている炭素原子と一緒に3~7員環を形成してもよく、前記環は場合によりO、S、またはNから選択される1個以上のヘテロ原子を含有してもよく；

Aは、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり；

dは、0、1、2、3、4、または5であり；

それぞれの R^6 は独立して、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシハロアルキル、シアノ、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-S(O)_jR^8$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-O(R^Z)_kR^{11}$ 、 $-(R^Z)_kC(O)R^8$ 、 $-(R^Z)_kC(O)OR^{12}$ 、 $-(R^Z)_kC(O)NR^9R^{10}$ 、 $-(R^Z)_kNR^9C(O)OR^{12}$ 、 $-(R^Z)_kNR^9C(O)R^{12}$ 、 $-(R^Z)_kNR^9SO_2R^{12}$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、または $-NR^9C(NR^9)NR^9R^{10}$ であり；

それぞれの R^8 は、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、またはハロアルキルであり；

それぞれの R^9 およびそれぞれの R^{10} は独立して、H、アルキル、シクロアルキル、またはハロアルキルであり；

それぞれの R^{11} は、H、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり；

それぞれの R^{12} は、H、アルキル、シクロアルキル、またはハロアルキルであり；

それぞれの R^Z は、 $C_1 \sim C_4$ アルキレン鎖であり；

それぞれのkは、0または1であり；および

jは、0、1、または2である]

の化合物、ならびにその塩、溶媒和物、および生理機能を有する誘導体を含む。

【0014】

好ましくは、 R^1 は-CNである。

【0015】

ある実施形態において、aは1であり、 R^2 はハロアルキルである。好ましくは R^2 は $-CF_3$ であり、 R^1 に対してオルト位に位置し、そこにおいて、前記のように、 R^2 は好ましくは-CNである。

【0016】

ある実施形態において、fは1であり、 R^x は $C_1 \sim C_2$ アルキレンである。好ましくは、 R^x はメチレンである。

【0017】

ある実施形態において、 R^7 は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。好ましくは、 R^7 はt-ブチル、シクロプロピル、またはトリフルオロメチルである。

【0018】

ある実施形態において、 R^4 および R^5 はいずれもHである。

【0019】

ある実施形態において、Yは $-(R^Y)_gO-$ である。好ましくは、 R^Y は $-CH_2-$ であって、gは1である。

【0020】

ある実施形態において、Aはアリールである。好ましくは、アリールはフェニルである

10

20

30

40

50

【0021】

ある実施形態において、Aはヘテロアリアルである。好ましくは、ヘテロアリアルは、インドリル、ピリジル、ピリダジニル、またはピリミジニルである。

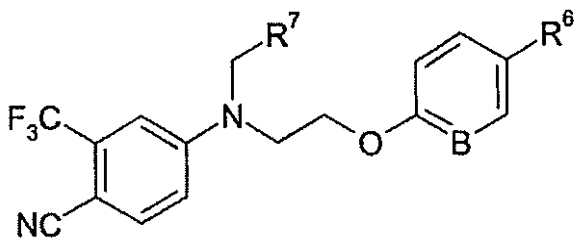
【0022】

ある実施形態において、dは1であり、R⁶はC₁~C₆アルキル、ハロゲン、C₁~C₆ハロアルキル、-SO₂R⁸、-SO₂NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)R¹²、または-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰である。好ましくは、それぞれのR⁸はC₁~C₆アルキルであり、R⁹およびR¹⁰が存在する場合にはそれぞれHである。

【0023】

本発明は式IA:

【化2】



【0024】

の化合物を含む。そこにおいて、可変基は下記の表の通りである。

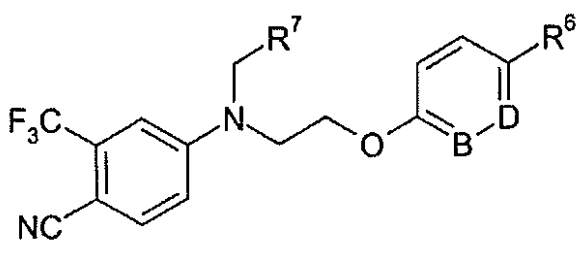
【表1】

R ⁷	B	R ⁶
-シクロプロピル	CH	-NHC(O)CH ₃
-CF ₃	CH	-NHC(O)CH ₃
-CF ₃	CH	-SO ₂ NH ₂
-CF ₃	CH	F
-CF ₃	CH	-NHC(O)NH ₂
-CF ₃	CH	-SO ₂ CH ₃
-CF ₃	CH	-CF ₃
t-ブチル	CH	-NHC(O)CH ₃
t-ブチル	CH	F
-CF ₃	N	-CF ₃
-CF ₃	N	-CH ₃

【0025】

本発明はまた、式IB:

【化3】



【0026】

の化合物を含む。そこにおいて、可変基は下記の表の通りである。

【表 2】

R ⁷	B	D	R ⁶
-シクロプロピル	CH	CH	-NHC(O)CH ₃
-CF ₃	CH	CH	-NHC(O)CH ₃
-CF ₃	CH	CH	-SO ₂ NH ₂
-CF ₃	CH	CH	F
-CF ₃	CH	CH	-NHC(O)NH ₂
-CF ₃	CH	CH	-SO ₂ CH ₃
-CF ₃	CH	CH	-CF ₃
t-ブチル	CH	CH	-NHC(O)CH ₃
t-ブチル	CH	CH	F
-CF ₃	N	CH	-CF ₃
-CF ₃	N	CH	-CH ₃
t-ブチル	N	CH	-CF ₃
t-ブチル	CH	N	F

10

20

【 0 0 2 7 】

本発明の別の態様は、下記の群：

4-[(シクロプロピルメチル)(2-{[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]オキシ}エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；

N-[4-({2-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](シクロプロピルメチル)アミノ}エチル)オキシ)フェニル]アセトアミド；

4-[(シクロプロピルメチル)(2-{[4-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；

4-((シクロプロピルメチル){2-[(4-フルオロフェニル)オキシ]エチル}アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；

4-[(シクロプロピルメチル)(2-{[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]オキシ}エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；

N-[4-({3-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](シクロプロピルメチル)アミノ}プロピル)オキシ)フェニル]アセトアミド；

4-[(シクロプロピルメチル)(3-{[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]オキシ}プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；

4-[(シクロプロピルメチル)(3-{[4-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；

4-((シクロプロピルメチル){3-[(4-フルオロフェニル)オキシ]プロピル}アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；

4-[(シクロプロピルメチル)(3-{[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]オキシ}プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；

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

4-[(3-{[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]オキシ}プロピル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；

4-[(3-{[4-フルオロフェニル]オキシ}プロピル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(

30

40

50

- トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[(3-{{4-(メチルオキシ)フェニル}オキシ}プロピル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-{{2-[[4-{{2-(1-ピペリジニル)エチル}オキシ}フェニル}オキシ]エチル}}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[(2-{{4-(メチルオキシ)フェニル}オキシ}エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-[4-{{2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ)フェニル]アセトアミド ;
- 4-{{2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ)ベンゼンスルホンアミド ;
- 4-{{2-[[4-シアノフェニル}オキシ]エチル}}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-{{2-[[4-フルオロフェニル}オキシ]エチル}}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[(2-{{4-(3-オキソブチル)フェニル}オキシ}エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-(1H-インドール-5-イルオキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-{{2-[[3-フルオロフェニル}オキシ]エチル}}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-{{2-[[4-アセチルフェニル}オキシ]エチル}}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[(2-{{4-(2-オキソプロピル)フェニル}オキシ}エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-[3-{{2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ)フェニル]アセトアミド ;
- 1,1-ジメチルエチル[4-{{2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ)フェニル]カルバメート ;
- N-[4-{{2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ)フェニル]メタンスルホンアミド ;
- N-[4-{{2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ)フェニル]尿素 ;
- 4-[(2-{{4-(メチルスルホニル)フェニル}オキシ}エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[(2,2,2-トリフルオロエチル)(2-{{4-(トリフルオロメチル)フェニル}オキシ}エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- メチル4-{{2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ)ベンゾエート ;
- 4-{{2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ)安息香酸 ;
- 4-{{2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ)ベンズアミド ;
- 1,1-ジメチルエチル{{4-{{2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ)フェニル}メチル}カルバメート ;
- N-[4-{{2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ)フェニル]グアニジントリフルオロアセテート ;
- 4-[(2-{{4-(トリフルオロアセチル)フェニル}オキシ}エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-{{(2,2,2-トリフルオロエチル)[2-{{4-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフル

オロメチル)エチル]フェニル}オキシ)エチル]アミノ}-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニ
トリアル ;

4-[(2-{[4-(2-オキソ-1-ピロリジニル)フェニル]オキシ}エチル)(2,2,2-トリフルオロエ
チル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリアル ;

4-[(2-{[4-(1,3-チアゾール-2-イル)フェニル]オキシ}エチル)(2,2,2-トリフルオロエチ
ル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリアル ;

4-[(2-{[4-(1,3-オキサゾール-2-イル)フェニル]オキシ}エチル)(2,2,2-トリフルオロエ
チル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリアル ;

4-[(2-{[2-(2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル)オキシ]エチル})(2,2,2-トリフル
オロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリアル ;

4-[[2-(2-ピリジニルオキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオ
ロメチル)ベンゾニトリアル ;

4-[[2-(3-ピリジニルオキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオ
ロメチル)ベンゾニトリアル ;

4-[[2-(4-ピリジニルオキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオ
ロメチル)ベンゾニトリアル ;

4-[(2,2,2-トリフルオロエチル)(2-{[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]オキシ}エ
チル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリアル ;

4-[(2-{[5-メチル-2-ピリジニル]オキシ}エチル})(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-
(トリフルオロメチル)ベンゾニトリアル ;

4-[(2-{[6-クロロ-3-ピリジニル]オキシ}エチル})(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-
(トリフルオロメチル)ベンゾニトリアル ;

4-[(2-{[6-メチル-3-ピリジニル]オキシ}エチル})(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-
(トリフルオロメチル)ベンゾニトリアル ;

4-[(2-{[5-プロモ-2-ピリジニル]オキシ}エチル})(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-
(トリフルオロメチル)ベンゾニトリアル ;

4-[(2-{[6-フルオロ-3-ピリジニル]オキシ}エチル})(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-
2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリアル ;

4-[(2-{[5-フルオロ-2-ピリジニル]オキシ}エチル})(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-
2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリアル ;

N-[6-((2-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)ア
ミノ)エチル)オキシ)-3-ピリジニル]アセトアミド ;

4-[(2-{[6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル]オキシ}エチル})(2,2,2-トリフルオロエチ
ル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリアル ;

4-[[2-(3-ピリダジニルオキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフル
オロメチル)ベンゾニトリアル ;

4-[[2-(4-ピリミジニルオキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフル
オロメチル)ベンゾニトリアル ;

N-[4-((3-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2-ジメチルプロピル)アミノ]
プロピル)オキシ)フェニル]アセトアミド ;

4-[(3-{[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]オキシ}プロピル)(2,2-ジメチルプロピル)ア
ミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリアル ;

4-((2,2-ジメチルプロピル){3-[4-フルオロフェニル]オキシ}プロピル)アミノ)-2-(トリ
フルオロメチル)ベンゾニトリアル ;

4-[(2,2-ジメチルプロピル)(3-{[4-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}プロピル)アミノ]-2
-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリアル ;

N-[4-((2-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2-ジメチルプロピル)アミノ]
エチル)オキシ)フェニル]アセトアミド ;

4-((2-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2-ジメチルプロピル)アミノ)エ
チル)オキシ)ベンゼンスルホンアミド ;

10

20

30

40

50

- 4-((2,2-ジメチルプロピル){2-[(4-フルオロフェニル)オキシ]エチル}アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-[(4-アセチルフェニル)オキシ]エチル](2,2-ジメチルプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-((2,2-ジメチルプロピル)[2-(フェニルオキシ)エチル]アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[(2,2-ジメチルプロピル)(2-[[4-(メチルスルホニル)フェニル]オキシ]エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-((2,2-ジメチルプロピル){2-[(5-フルオロ-2-ピリジニル)オキシ]エチル}アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-((2,2-ジメチルプロピル){2-[(6-フルオロ-3-ピリジニル)オキシ]エチル}アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[(2,2-ジメチルプロピル)(2-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]オキシ]エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-[4-((2-[[4-シアノ-2-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル)オキシ)フェニル]アセトアミド ;
- 4-[[2-[(4-フルオロフェニル)オキシ]エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-[(4-アセチルフェニル)オキシ]エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-(フェニルチオ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-[4-((2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル)チオ)フェニル]アセトアミド ;
- N-[4-((2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル)チオ)フェニル]-N-メチルアセトアミド ;
- 4-[[2-(フェニルスルフィニル)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-[4-((2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル)スルフィニル)フェニル]アセトアミド ;
- 4-[[2-(フェニルスルホニル)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-[4-((2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル)スルホニル)フェニル]アセトアミド ;
- N-[4-((2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル)チオ)フェニル]メタンスルホンアミド ;
- 4-[[2-(ピリミジン-2-イルアミノ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-[メチル(ピリミジン-2-イル)アミノ]エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-{2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}ベンズアミド ;
- 4-[[3-(4-フルオロフェニル)プロピル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-(4-{3-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]プロピル}フェニル)アセトアミド ;
- 4-[[3-フェニルプロピル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[3-(3-ピリジニル)プロピル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルトリフルオロアセテート ;

10

20

30

40

50

N-(4-{3-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2-ジメチルプロピル)アミノ}プロピル)フェニル)アセトアミド ;
 1,1-ジメチルエチルN-{3-[4-(アセチルアミノ)フェニル]プロピル}-N-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]グリシネート ;
 1,1-ジメチルエチルN-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-(2-{[4-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}エチル)グリシネート ;
 N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-エチル-N¹-(4-フルオロフェニル)グリシニアミド ;
 N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-エチル-N¹-(フェニルメチル)グリシニアミド ;
 N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-エチル-N¹-[(4-フルオロフェニル)メチル]グリシニアミド ;
 N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-エチル-N¹-[(1S)-1-フェニルエチル]グリシニアミド ;
 N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-エチル-N¹-[(1R)-1-フェニルエチル]グリシニアミド ;
 N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹-フェニル-N²-プロピルグリシニアミド ;
 N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹-(4-フルオロフェニル)-N²-プロピルグリシニアミド ;
 N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹-(フェニルメチル)-N²-プロピルグリシニアミド ;
 N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹-[(4-フルオロフェニル)メチル]-N²-プロピルグリシニアミド ;
 N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹-[(1R)-1-フェニルエチル]-N²-プロピルグリシニアミド ;
 N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹-[(1S)-1-フェニルエチル]-N²-プロピルグリシニアミド ;
 N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-N²-プロピルグリシニアミド ;
 N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-(シクロプロピルメチル)-N¹-フェニルグリシニアミド ;
 N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-(シクロプロピルメチル)-N¹-(4-フルオロフェニル)グリシニアミド ;
 N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-(シクロプロピルメチル)-N¹-(フェニルメチル)グリシニアミド ;
 N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-(シクロプロピルメチル)-N¹-[(4-フルオロフェニル)メチル]グリシニアミド ;
 N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-(シクロプロピルメチル)-N¹-[(1S)-1-フェニルエチル]グリシニアミド ;
 N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-(シクロプロピルメチル)-N¹-[(1R)-1-フェニルエチル]グリシニアミド ;
 N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-(シクロプロピルメチル)-N¹-(2-フェニルエチル)グリシニアミド ;
 N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-(シクロプロピルメチル)-N¹-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]グリシニアミド ;
 N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-(シクロプロピルメチル)-N¹-フェニルアラニンアミド ;
 N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-(シクロプロピルメチル)-N¹-(4-フルオロフェニル)アラニンアミド ;

10

20

30

40

50

N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^2 -(2-メチルプロピル)- N^1 -フェニルグリシニアミド；

N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^1 -(4-フルオロフェニル)- N^2 -(2-メチルプロピル)グリシニアミド；

N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^1 -フェニル- N^2 -(2,2,2-トリフルオロエチル)グリシニアミド；

N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^1 -(4-フルオロフェニル)- N^2 -(2,2,2-トリフルオロエチル)グリシニアミド；

N^1 -[4-(アセチルアミノ)フェニル]- N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^2 -(2,2,2-トリフルオロエチル)グリシニアミド；

N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^1 -(2-フェニルエチル)- N^2 -(2,2,2-トリフルオロエチル)グリシニアミド；

2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]- N -フェニルブタンアミド；

2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]- N -(4-フルオロフェニル)ブタンアミド；

4-[[2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；

4-[(2-フェニルエチル)(プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；

N -(シクロプロピルメチル)- N -[2-(4-ホルホルニル)エチル]-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリントリフルオロアセテート；

4-{(シクロプロピルメチル)[2-(4-ホルホルニル)エチル]アミノ}-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルトリフルオロアセテート；

4-{(シクロプロピルメチル)[2-(1-ピペリジニル)エチル]アミノ}-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルトリフルオロアセテート；

4-[[2-(1-ピロリジニル)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルトリフルオロアセテート；

から選択される化合物、ならびにその塩、溶媒和物、および薬理機能を有する誘導体を含む。

【0028】

本発明の別の態様は、実質的に下記にいずれか1つの実施例を参照して定義される通りの化合物を含む。

【0029】

本発明の別の態様は、本発明の化合物および製薬上許容される担体を含む医薬組成物を含む。

【0030】

本発明の別の態様は、活性治療物質として使用するための本発明の化合物を含む。

【0031】

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

【0032】

本発明の別の態様は、骨粗鬆症、筋消耗、脆弱性、循環器疾患、乳癌、子宮癌、前立腺肥大、前立腺癌、異常脂質血症、閉経期血管運動症状、尿失禁、関節硬化、性欲増大、うつ病、子宮筋腫疾患、大動脈平滑筋細胞増殖、子宮内膜症、またはADAMの治療または予防に使用するための本発明の化合物を含む。

【0033】

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

【0034】

10

20

30

40

50

本発明の別の態様は、骨粗鬆症、筋消耗、脆弱性、循環器疾患、乳癌、子宮癌、前立腺肥大、前立腺癌、異常脂質血症、閉経期血管運動症状、尿失禁、関節硬化、性欲増大、うつ病、子宮筋腫疾患、大動脈平滑筋細胞増殖、子宮内膜症、またはADAMの治療または予防に使用するための医薬品の製造における、本発明の化合物の使用を含む。

【0035】

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

【0036】

本発明の別の態様は、本発明の化合物の投与を含む、骨粗鬆症、筋消耗、脆弱性、循環器疾患、乳癌、子宮癌、前立腺肥大、前立腺癌、異常脂質血症、閉経期血管運動症状、尿失禁、関節硬化、性欲増大、うつ病、子宮筋腫疾患、大動脈平滑筋細胞増殖、子宮内膜症、またはADAMの治療または予防の方法を含む。

10

【0037】

本発明の化合物は1個以上の核内ホルモン受容体の機能をモジュレートすると考えられる。特に、本発明の化合物はアンドロゲン受容体(“AR”)をモジュレートする。本発明はARの選択的アゴニスト、部分的アゴニスト、アンタゴニスト、または部分的アンタゴニストである化合物を含む。本発明の化合物は、ARに関連する疾病および状態、たとえば、ARの機能または活性のモジュレーションにより予防、緩和、または治療される疾病または状態の治療に有用である。上記のモジュレーションはある組織の中のみ限定されても、

20

【0038】

本発明の1つの態様は、本発明の化合物を、骨粗鬆症および/または骨体積、密度、もしくは成長の減少の予防、変形性関節症、骨折の回復および治療の促進、関節置換術の治療の促進、歯周病、歯の回復または成長の促進、バジェット病、骨軟骨形成異常、筋消耗、筋の強度および機能の維持および増強、脆弱性または加齢に関連する機能衰退(“ARFD”)、ドライアイ、サルコペニア、慢性疲労症候群、慢性筋肉痛、急性疲労症候群、創傷の治療の促進、感覚機能の維持、慢性肝臓病、AIDS、無重量感、熱傷および外傷の回復、血小板減少症、短腸症候群、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、クローン病および潰瘍性大腸炎、肥満、悪液質または加齢に伴う拒食症を含む摂食障害、副腎皮質機能亢進およびクッシング症候群、循環器疾患または心機能異常、うつ血性心不全、高血圧、乳房、脳、皮膚、卵巣、膀胱、リンパ、肝臓、腎臓、子宮、膵臓、子宮内膜、肺、結腸、および前立腺を含むアンドロゲン受容体を有する悪性腫瘍細胞、前立腺肥大、多毛症、ニキビ、脂漏症、男性ホルモン性脱毛症、貧血、過有毛(hyperpilosity)、前立腺の腺種および新生物、高インスリン血症、インスリン耐性、糖尿病、X症候群、異常脂質血症、閉経期血管運動症状、尿失禁、動脈硬化、性欲増大、性機能障害、うつ病、神経質、過敏性、ストレス、精神的活力の低下および自尊心の低下、認識機能の改善、子宮内膜症、多嚢胞性卵巣症候群、反作用性(counteracting)子癩前症、月経前症候群、避妊、子宮筋腫疾患、大動脈平滑筋細胞増殖、男性ホルモン代償、またはADAMを含むが、これらに限定されない種々の障害の治療または予防に使用することである。

30

【発明を実施するための最良の形態】

40

【0039】

用語はそれらの一般に認められた意味で使用する。下記の定義は、定義された用語を明確にするためのものであって、限定するためのものではない。

【0040】

本明細書において、「アルキル」という用語は、好ましくは1~12個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖炭化水素を指す。本明細書において使用される「アルキル」の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、n-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル、およびn-ペンチルが含まれるが、これらに限定されない。

【0041】

本明細書全体を通して、炭素原子などの原子の好ましい数は、たとえば、「C_x~C_yアル

50

キル」のように表され、これは特定された数の炭素原子を有する本明細書に定義された通りのアルキル基を指す。他の好適な用語および範囲にも同様の表現を適用する。

【0042】

本明細書において、「アルケニル」という用語は、1個以上の炭素-炭素二重結合を有する直鎖または分枝鎖脂肪族炭化水素を指す。例には、ビニル等が含まれるが、これに限定されない。

【0043】

本明細書において、「アルキニル」という用語は、1個以上の炭素-炭素三重結合を有する直鎖または分枝鎖脂肪族炭化水素を指す。例には、エチニル等が含まれるが、これに限定されない。

10

【0044】

本明細書において、「アルキレン」という用語は、好ましくは1~10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の2価の炭化水素基を指す。本明細書において定義されるアルキレン基は、場合により、たとえばアルキル基により置換されていてもよい。本明細書において使用される「アルキレン」の例には、メチレン(-CH₂-)、エチレン(-CH₂-CH₂-)、および(-CH(CH₃)-)などのそれらの置換型が含まれるが、これらに限定されない。

【0045】

本明細書において、「シクロアルキル」という用語は、場合により置換された非芳香族環式炭化水素を指す。「シクロアルキル」基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0046】

本明細書において、「複素環」または「ヘテロシクリル」という用語は、1個以上のヘテロ原子を有し、場合により1以上の不飽和度を有する単環または多環系を指す。好ましいヘテロ原子には、N、O、および/またはSが含まれ、N-オキシド、硫黄オキシド、およびジオキシドも含まれる。好ましくは、環は3~10員環であり、飽和している。前記の環は場合により1個以上の別の「複素環」、ヘテロアリール環、芳香族環、またはシクロアルキル環と縮合していてもよい。「複素環」基の例には、テトラヒドロフラン、ピラン、ピペリジン、ピロリジン、ピロリジノン、モルホリン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロチオフエン、および3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノンが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0047】

本明細書において、「アリール」という用語は、ベンゼン環または縮合ベンゼン環系、たとえばアントラセン、フェナントレン、またはナフタレン環系を指す。「アリール」基の例には、フェニル、2-ナフチル、1-ナフチル、ピフェニル、およびそれらの置換された誘導体が含まれるが、これらに限定されない。1つの好ましいアリール基はフェニルである。

【0048】

本明細書において、「ヘテロアリール」という用語は、1個以上の窒素、硫黄、および/または酸素原子を有する(そこにおいて、N-オキシド、硫黄オキシド、およびジオキシドもヘテロ原子置換として認められる)、単環の5~7員芳香族環、または2個の前記芳香族環を含む縮合芳香族二環系を指す。本明細書において使用される「ヘテロアリール」基の例には、フラン、チオフエン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、ピリミジン、キノリン、イソキノリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、インドール、インダゾール、およびそれらの置換型が含まれるが、これらに限定されない。好ましいヘテロアリール基には、インドリル、ピリジル、ピリミジニル、およびピリダジニルが含まれる。

40

【0049】

本明細書において、「ハロゲン」という用語には、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素

50

が含まれる。

【0050】

本明細書において、「ハロアルキル」という用語は、少なくとも1個のハロゲンにより置換された、上で定義した通りのアルキル基を指す。本発明に有用な分枝鎖または直鎖「ハロアルキル」基の例には、独立して1個以上のハロゲン、たとえばフッ素、塩素、臭素、およびヨウ素により置換されたメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、およびt-ブチルが含まれるが、これらに限定されない。「ハロアルキル」という用語は、 $-CF_3$ 、 $-CH_2-CH_2-F$ 、 $-CH_2-CF_3$ 等などの置換基を含むものと解釈される。

【0051】

本明細書において、「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」という用語は、基-OHを指す。

10

【0052】

本明細書において、「ヒドロキシアルキル」という用語は、ヒドロキシル基により置換された、本明細書において定義した通りのアルキル基を指す。例には、 $-CH_2-OH$ 、 $-C(CH_3)_2-OH$ 等が含まれる。

【0053】

本明細書において、「ヒドロキシハロアルキル」という用語は、ヒドロキシル基により置換された、本明細書において定義された通りのハロアルキル基を指す。例には、 $-C(CF_3)_2-OH$ 等が含まれる。

【0054】

本明細書において、「メルカプト」という用語は、基-SHを指す。

20

【0055】

本明細書において、「アルコキシ」という用語は、基-OR_aであって、R_aが上で定義した通りのアルキルであるものを指す。

【0056】

本明細書において、「アリアルオキシ」という用語は、基-OR_bであって、R_bが上で定義した通りのアリアルであるものを指す。

【0057】

本明細書において、「ニトロ」という用語は、基-NO₂を指す。

【0058】

本明細書において、「シアノ」という用語は、基-CNを指す。

30

【0059】

本明細書において、「アミノ」という用語は、基-NH₂を指し、「置換アミノ」は基-N(R_a)(R_b)であって、R_aおよびR_bの一方がH以外であるものを指す。たとえば、「置換アミノ」には、基-N(CH₃)(CH₃)、 $-N(CH_3)(CH_2-CH_3)$ 等が含まれる。

【0060】

本明細書を通して、「場合により置換された」または同様の表現は、1個以上の置換基による、多重置換を含む、場合による置換を意味する。前記の表現は、本明細書に記載された、または具体的に記載された置換パターンを不正確にするまたは繰り返すためのものであると解釈されるべきではない。むしろ、当業者は、前記の表現は添付された特許請求の範囲に含まれる明らかな変更を提供するために含まれることを理解するであろう。

40

【0061】

本発明の化合物は、2つ以上の形で結晶化する場合があるが(多形性として知られる性質である)、このような多形型(「多形」)は本発明の範囲に含まれる。多型性は、一般的に温度、圧力、またはその両方の変化に回答して生じ得る。多型性はまた結晶化の方法の違いの結果としても生じる。多形は、X線回折パターン、溶解度、および融点などの当業者に公知の種々の物理的性質により識別することができる。

【0062】

本明細書に記載される化合物のあるものは、1個以上のキラル中心を有し、または他の理由により複数の立体異性体として存在することが可能である。本発明の範囲には、立体

50

異性体の混合物、ならびに精製されたエナンチオマーまたはエナンチオマー/ジアステレオマーが濃縮された混合物が含まれる。また、本発明の範囲には、式(1)により表される化合物の個々の異性体、ならびにその完全にまたは部分的に平衡化された混合物も含まれる。また、本発明には、上記の式により表される化合物の個々の異性体が、それらの1個以上のキラル中心が反転した異性体との混合物の形で含まれる。

【0063】

絶対的ではないが、通常、本発明の塩は製薬上許容される塩である。「製薬上許容される塩」という用語に含まれる塩とは、本発明の化合物の毒性のない塩である。本発明の化合物の塩は酸付加塩を含む。代表的な塩には、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、炭酸水素塩、硫酸水素塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、臭化物、エデト酸カルシウム塩、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストル酸塩、エシル酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラミン塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、臭化メチル塩、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、マレイン酸-カリウム塩、粘液酸塩、ナブシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミン、シュウ酸塩、パモ酸塩(エンボン酸塩)、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、カリウム塩、サリチル酸塩、ナトリウム塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエチオジド、トリメチルアンモニウム、および吉草酸塩が含まれる。製薬上許容されない他の塩は、本発明の化合物を調製するために有用である可能性があり、これらは本発明の別の態様を形成すると見なされる。

10

20

【0064】

本明細書において、「溶媒和物」という用語は、溶質(本発明においては、式1の化合物、またはその塩もしくは生理機能を有する誘導体)および溶媒により形成されたさまざまな化学量論の複合体を指す。本発明の目的のためには、前記の溶媒は溶質の生物学的活性に干渉してはならない。好適な溶媒の非限定的な例には、水、メタノール、エタノール、および酢酸が含まれるが、これらに限定されない。好ましくは、使用される溶媒は製薬上許容される溶媒である。好適な製薬上許容される溶媒の非限定的な例には、水、エタノール、および酢酸が含まれる。使用される最も好ましい溶媒は水である。

30

【0065】

本明細書において、「生理機能を有する誘導体」という用語は、哺乳類に投与された場合に本発明の化合物またはその活性代謝物を(直接または間接的に)提供することが可能な本発明の化合物の製薬上許容される誘導体を指す。前記の誘導体、たとえばエステルおよびアミドは、過度の説明をしなくても当業者には明白であろう。「Burgerの医化学および薬物の発見(Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery)」、第5版、第1巻:原理および実践(Principles and Practice)の教示を参照されたい。この文献を生理機能を有する誘導体の記載の範囲内で参照により本明細書に組み入れる。

40

【0066】

本明細書において、「有効量」という用語は、たとえば、研究者または医師が求める組織、系、動物、またはヒトの生物学的または医学的応答を引き出すような薬物または医薬品の量を意味する。生物学的または医学的応答は、予防的応答または治療的応答であると見なされる。「治療上有効な量」という用語は、その量を与られていない対応する被験体と比較して、疾病、障害、または副作用の治療、治癒、予防、または緩和の改善、または疾病または傷害の進行速度の減少が得られるような量を意味する。前記用語の範囲には、正常な生理機能を増大させるのに有効な量も含まれる。治療に用いる場合、治療上有効な量の本発明の化合物、ならびにその塩、溶媒和物、および生理機能を有する誘導体を化学物質そのものとして投与してもよい。さらに、前記活性成分は医薬組成物として提供されてもよい。

50

【0067】

したがって、本発明はさらに、有効量の本発明の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理機能を有する誘導体、ならびに1種以上の製薬上許容される担体、希釈剤、または賦形剤を含む医薬組成物を提供する。本発明の化合物ならびにその塩、溶媒和物、および生理機能を有する誘導体は本明細書に記載される通りである。担体、希釈剤または賦形剤は、製剤中の他の成分と共存可能であるという意味で、および医薬組成物の受容者に害がないという意味で許容されるものでなければならない。

【0068】

本発明の別の態様によれば、本発明の化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは生理機能を有する誘導体を1種以上の製薬上許容される担体、希釈剤、または賦形剤と混合することを含む医薬製剤の調製方法が提供される。

10

【0069】

本発明の化合物の治療上有効な量は多くのファクターに依存する。たとえば、受容者の種、年齢、および体重、治療を必要とする正確な状態およびその重篤度、製剤の性質、および投与経路はすべて考慮されるべきファクターである。治療上有効な量は、最終的には治療する医師の裁量に任される。それにもかかわらず、脆弱性に冒されているヒトの治療に対する本発明の化合物の有効量は、一般的に、1日あたり0.1~100 mg/受容体(哺乳類)の体重kgの範囲である。より普通には、有効量は1日あたり0.1~10 mg/体重kgである。そこで、70 kgの成体の哺乳類に対する1日あたりの実際の投与量は通常7~700 mgである。この量を、1日1回で投与してもよいし、または1日あたりの総投与量が同じになるように複数回(2、3、4、5回、またはそれ以上)の分割量として投与してもよい。本発明の化合物の塩、溶媒和物、または生理機能を有する誘導体の有効量は、本発明の化合物それ自体の有効量との比から決定される。同様の投与量が、本明細書に挙げられた他の状態の治療または予防にも適切である。

20

【0070】

医薬製剤は、1回投与量あたりにあらかじめ決められた量の活性成分を含有する単位剤形の形で提供してもよい。前記のユニットは、非限定的な例として、治療される状態、投与経路、および患者の年齢、体重、および状態に応じて、0.5 mg~1 gの本発明の化合物を含有する。好ましい単位剤形製剤は、上記に説明した通りの1日あたりの投与量またはその分割量、またはそれらの適切な分割量の活性成分を含有するものである。このような医薬製剤は製薬業界において公知のいかなる方法により調製されてもよい。

30

【0071】

医薬製剤は、すべての適切な経路、たとえば、経口(口腔または舌下を含む)、直腸、鼻内、局所(口腔、舌下または経皮を含む)、腔内、または非経口(皮下、筋内、静脈内または皮内を含む)経路による投与に合わせて作ることができる。このような製剤は製薬業界において公知のいかなる方法により、たとえば、活性成分を担体または賦形剤と混合することにより、製剤されてもよい。

【0072】

経口投与に適した医薬製剤は、カプセルまたは錠剤などの個別の単位;粉末または顆粒;それぞれ水性または非水性の液体を用いた溶液または懸濁液;食用の泡またはホイップ;または水中油型液体エマルジョンまたは油中水型液体エマルジョンとして提供することができる。たとえば、錠剤またはカプセルの剤形による経口投与のために、活性薬物成分を、エタノール、グリセロール、水等の、経口用の無毒の製薬上許容される不活性担体と混合することができる。一般的に、粉末は、化合物を好適な微細な粒径に粉碎して、食用炭水化物、たとえばデンプンまたはマンニトールなどの適切な医薬担体と混合することにより調製される。香料、保存剤、分散剤、および着色剤も加えることができる。

40

【0073】

カプセルは、粉末、液体、または懸濁液混合物を調製し、ゼラチンまたは他の適切な外殻材料によりカプセル化することにより作ることができる。カプセル化の前に、コロイドシリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、または固体のポ

50

リエチレングリコールなどの流動促進剤および滑沢剤を混合物に加えることができる。カプセルが摂取された時の薬物のアベイラビリティを改善するために、寒天、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウムなどの崩壊剤または可溶化剤を加えることもできる。さらに、所望または必要に応じて、好適な結合剤、滑沢剤、崩壊剤、および着色剤を混合物に組み入れることもできる。好適な結合剤の例には、デンプン、ゼラチン、グルコースまたはベータラクトースなどの天然糖、トウモロコシ甘味料、アラビアゴム、トラガカント、またはアルギン酸ナトリウムなどの天然および合成ゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ろう等が含まれる。これらの剤形に有用な滑沢剤には、たとえば、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム等が含まれる。崩壊剤には、これらに限定されないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサントガム等が含まれる。

10

20

30

40

50

【0074】

錠剤は、たとえば、粉末混合物を調製し、顆粒またはスラッグを作り、滑沢剤および崩壊剤を加え、錠剤に圧縮することにより製剤する。粉末混合物は、化合物を、好ましくは粉碎して、上記の希釈剤または基剤と混合することにより調製される。場合により、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、またはポリビニルピロリドンなどの結合剤、パラフィンなどの溶解遅延剤、第四級塩などの吸収促進剤、および/またはベントナイト、カオリン、またはリン酸二カルシウムなどの吸着剤などの成分を加えてもよい。粉末混合物は、シロップ、デンプンペースト、アラビアゴム粘液(acacia mucilage)、またはセルロースまたはポリマー材料の溶液などの結合剤を加え、スクリーンを通すことにより湿式顆粒化することができる。別の顆粒化法として、粉末混合物を打錠機に通した後、得られた不完全に形成されたスラッグを顆粒に粉碎してもよい。顆粒は、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたは鉱油を加えることにより滑沢化して、打錠型に粘着するのを防ぐことができる。次に滑沢化した混合物を錠剤に圧縮する。また、本発明の化合物は、流動性の不活性担体と混合して、顆粒化またはスラッグ化の段階を経ずに直接錠剤に圧縮することもできる。セラックのシーリングコート、糖またはポリマー材料のコーティング、およびろうのつや出しコーティングからなる透明または不透明な保護コーティングを提供することができる。異なる単位剤形を識別するためにこれらのコーティングに染料を加えることもできる。

【0075】

溶液、シロップ、およびエリキシルなどの経口用の液体は、与えられた量にあらかじめ決定された量の化合物を含有するように投薬単位の形で調製することができる。シロップは、たとえば、化合物を好適に香味を付けた水溶液に溶解することにより調製することができる。一方、エリキシルは無毒のアルコール性媒体を使用することにより調製される。懸濁液は、一般的に、化合物を無毒の媒体に分散することにより製剤することができる。エトキシル化イソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテルなどの可溶化剤および乳化剤、保存剤；ペパーミント油などの香味添加物、または天然甘味料、サッカリン、もしくは他の人工甘味料等を加えることもできる。

【0076】

適切な場合には、経口投与のための投薬単位製剤はマイクロカプセル化することができる。また、製剤は、たとえば粒子材料をポリマーまたはろう等によりコーティングする、またはそれらに埋め込むことにより放出を延長または持続するように調製することができる。

【0077】

また、本発明の化合物ならびにその塩、溶媒和物、および生理機能を有する誘導体は、小さい単層リポソーム、大きい単層リポソーム、および多層リポソームなどのリポソーム送達システムの形で投与することもできる。リポソームは、コレステロール、ステアリンアミン、またはホスファチジルコリンなどの種々のリン脂質から形成することができる。

【0078】

また、本発明の化合物ならびにその塩、溶媒和物、および生理機能を有する誘導体は、個別の担体として、本発明の化合物分子を結合したモノクローナル抗体を使用することにより送達してもよい。

【0079】

また、化合物は、標的化可能な薬物担体としての可溶性ポリマーに結合させてもよい。上記のポリマーには、ポリビニルピロリドン(PVP)、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド-フェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノール、またはパルミトイル残基により置換されたポリエチレンオキシドポリリシンが含まれる。さらに、化合物を、薬物の制御放出を達成するのに有用なある種の生物分解性ポリマー、たとえば、ポリ乳酸、ポリイブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、およびヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロックコポリマーに結合させてもよい。

10

【0080】

経皮投与に適した医薬製剤は、長時間に渡って受容者の表皮に緊密に接触を維持することを意図した分離したパッチとして提供することができる。たとえば、活性成分を、Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986) (この文献をこの送達系に関して参照により本明細書に組み入れる)に一般的に記載されるようなイオン導入法によりパッチから送達することができる。

【0081】

局所投与に適した医薬製剤は、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、粉末、溶液、ペースト、ゲル、スプレー、エアロゾル、または油として製剤される。

20

【0082】

目または他の外部組織、たとえば口および皮膚の治療には、製剤は局所用軟膏またはクリームとして適用することができる。軟膏に製剤する場合、活性成分をパラフィン軟膏基剤または水混和性軟膏基剤のいずれかと共に使用する。あるいは、活性成分を水中油型クリーム基剤または油中水型基剤と共にクリームに製剤してもよい。

【0083】

目に局所投与するのに適した医薬製剤には点眼剤が含まれ、そこにおいて、活性成分は好適な担体、特に水性溶媒に溶解または懸濁される。

【0084】

口に局所投与するのに適した医薬製剤には、ロゼンジ、トローチ、およびマウスウォッシュが含まれる。

30

【0085】

鼻内投与に適した医薬製剤には、担体が固体である場合には、たとえば20~500ミクロンの範囲の粒径を有する粗末が含まれる。前記粗末は、かぎタバコを吸う時の方法で、すなわち鼻の近くに持ち上げた粉末の容器から鼻腔を通して素早く吸入することにより投与される。鼻内スプレーまたは点鼻薬としての投与のための、担体が液体である場合の好適な製剤には、活性成分の水または油溶液が含まれる。

【0086】

吸入による投与に適した医薬製剤には、種々のタイプの計測された用量を含む加圧エアロゾル、ネブライザー、またはインサフレーターにより生成された微粒子のダストまたはミストが含まれる。

40

【0087】

直腸投与に適した医薬製剤は、坐剤または浣腸剤として提供される。

【0088】

腔内投与に適した医薬製剤は、 pessary、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、泡状、またはスプレー製剤として提供される。

【0089】

非経口投与に適した医薬製剤には、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、および製剤を想定される受容者の血液と等張にするための溶質を含んでもよい水性および非水性の無菌注射溶液

50

；ならびに懸濁化剤および増粘剤を含んでもよい水性および非水性の無菌懸濁液が含まれる。製剤は、単回投与用または複数回投与用の容器、たとえば密閉したアンプルおよびバイアル瓶に入れて提供してもよく、また、使用の直前に無菌の液体の担体、たとえば注射用水を加えるのみでよい凍結乾燥した状態で保存してもよい。その場で作る注射溶液および懸濁液を、無菌の粉末、顆粒、および錠剤から調製してもよい。

【0090】

上に特に記載した成分に加えて、製剤は、使用する製剤のタイプを考慮して、当業者により従来使用される他の物質を含んでもよい。たとえば、経口投与に適した製剤には香味料または着色剤を加えることができる。

【0091】

本発明の化合物ならびにその塩、溶媒和物、および生理機能を有する誘導体は単独で、または上記の状態の治療のための他の治療薬と組み合わせて使用することができる。たとえば、脆弱性治療には、他の同化剤または骨粗鬆症治療薬が併用される。そこで、1つの例として、本発明の骨粗鬆症併用療法は、少なくとも1種の本発明の化合物またはその塩、溶媒和物、もしくは生理機能を有する誘導体の投与、および少なくとも1種の他の骨粗鬆症治療の使用を含む。別の例として、本発明の骨粗鬆症併用療法は、少なくとも1種の本発明の化合物またはその塩、溶媒和物、もしくは生理機能を有する誘導体、および少なくとも1種の他の骨粗鬆症治療薬、たとえば、抗骨吸収剤の投与を含む。本発明の化合物および他の薬理活性物質は、一緒にまたは別々に投与してよく、別々に投与する場合、投与は同時にまたは順次、いかなる順序でおこなわれてもよい。本発明の化合物および他の薬理活性物質の量および投与の相対的な時間は所望の併用治療効果を達成するように選択する。本発明の化合物、その塩、溶媒和物、または生理機能を有する誘導体と他の治療薬との併用による投与は、(1)両方の化合物を含む単一の医薬組成物；または(2)それぞれ一方の化合物を含む別々の医薬組成物を同時に投与することにより組み合わせられる。あるいは、組合せは、まず一方の治療薬を投与した後に他方を投与する、またはその逆の順序により、順次別々に投与してもよい。このような順次投与は短い時間内におこなわれても、離れた時間でおこなわれてもよい。

【0092】

別の有力な骨粗鬆症治療薬は、骨形成（同化）薬である。骨形成薬は、抗吸収薬により達成し得るものよりも大きい、骨ミネラル濃度などのパラメーターの増加を導くことが可能である。ある場合には、前記の同化剤は、小柱の結合性を増大してより大きい骨の構造的完全性を達成することができる。

【0093】

他の有力な併用療法には、本発明の化合物と、他の本発明の化合物、成長促進剤、成長ホルモン分泌促進剤、成長ホルモン放出因子およびその類似物、成長ホルモンおよびその類似物、ソマトメジン、アルファアドレナリンアゴニスト、セロトニン5-HT₂アゴニスト、ソマトスタチンまたはその放出を阻害する物質、5- α -レダクターゼ阻害剤、アロマトラーゼ阻害剤、GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト、副甲状腺ホルモン、ビスホスホネート、エストロゲン、テストステロン、SERM、プロゲステロン受容体アゴニストまたはアンタゴニスト、および/または核内ホルモン受容体の他のモジュレーターとの組合せが含まれる。

【0094】

当業者が認めるように、ここに例示された化合物は選択的アゴニスト、部分的アゴニスト、およびアンタゴニストとして使用されるが、混合ステロイド活性を有する化合物もまた使用することができる。

【0095】

本発明の化合物は種々の障害および状態の治療に使用することができるので、本発明の化合物はそれらの障害または状態の治療または予防に有用なさまざまな他の好適な治療薬と組み合わせて使用することができる。非限定的な例には、本発明と、抗糖尿病薬、抗骨粗鬆症薬、抗肥満薬、抗炎症薬、抗不安薬、抗うつ薬、降圧薬、抗血小板薬、抗血栓症薬

10

20

30

40

50

および血栓溶解薬、強心配糖体、コレステロールまたは脂質低下薬、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト、ホスホジエステラーゼ阻害剤、キナーゼ阻害剤、甲状腺模倣薬、同化剤、ウイルス治療、認識障害治療、睡眠障害治療、性機能障害治療、避妊薬、細胞毒性薬、放射線治療、抗増殖剤、および抗腫瘍薬との組合せが含まれる。さらに、本発明の化合物は、アミノ酸、トリグリセリド、ビタミン、ミネラル、クレアチン、ピロ酸(pilolic acid)、カルニチン、またはコエンザイムQ10などの栄養補給食品と組み合わせてもよい。

【0096】

本発明の1つの態様は、本発明の化合物を、骨粗鬆症および/または骨体積、密度、もしくは成長の減少の予防、変形性関節症、骨折の回復および治療の促進、関節置換術の治療の促進、歯周病、歯の回復または成長の促進、パジェット病、骨軟骨形成異常、筋消耗、筋の強度および機能の維持および増強、脆弱性または年齢に関連する機能衰退(“ARFD”)、ドライアイ、サルコペニア、慢性疲労症候群、慢性筋肉痛、急性疲労症候群、創傷の治療の促進、感覚機能の維持、慢性肝臓病、AIDS、無重量感、熱傷および外傷の回復、血小板減少症、短腸症候群、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、クローン病および潰瘍性大腸炎、肥満、悪液質または加齢に伴う拒食症を含む摂食障害、副腎皮質機能亢進およびクッシング症候群、循環器疾患または心機能異常、うっ血性心不全、高血圧、乳房、脳、皮膚、卵巣、膀胱、リンパ、肝臓、腎臓、子宮、膵臓、子宮内膜、肺、結腸、および前立腺を含むアンドロゲン受容体を有する悪性腫瘍細胞、前立腺肥大、多毛症、ニキビ、脂漏症、男性ホルモン性脱毛症、貧血、過有毛(hyperpilosity)、前立腺の腺種および新生物、高インスリン血症、インスリン耐性、糖尿病、X症候群、異常脂質血症、閉経期血管運動症状、尿失禁、動脈硬化、性欲増大、性機能障害、うつ病、神経質、過敏性、ストレス、精神的活力の低下および自尊心の低下、認識機能の改善、子宮内膜症、多嚢胞性卵巣症候群、反作用性(counteracting)子癰前症、月経前症候群、避妊、子宮筋腫疾患、大動脈平滑筋細胞増殖、男性ホルモン代償、またはADAMを含むが、これらに限定されない種々の障害の治療または予防に使用することである。

【0097】

特に、本発明の化合物は、単独で、または他の薬物と組み合わせて、男性および女性ホルモン代償療法としての使用において、および性腺機能低下症、骨粗鬆症、筋消耗、消耗性疾患、癌悪液質、脆弱性、前立腺肥大、前立腺癌、乳癌、閉経期および男性ホルモン減少期血管運動症状、尿失禁、性機能障害、勃起障害、うつ病、子宮筋腫疾患、および/または子宮内膜症の治療において、ニキビ、多毛症、造血の刺激、男性の避妊、性的不全の治療において、および同化剤として、有用であると考えられる。

【0098】

そこで、本発明の別の態様は、医学的治療に使用するための本発明の化合物およびその塩、溶媒和物、または生理機能を有する誘導体をも提供する。特に、本発明はアンドロゲン活性により仲介される障害の治療または予防を提供する。より特定的には、本発明は組織選択的な同化および/またはアンドロゲン活性に応答性の障害の治療または予防を提供する。本発明の別の態様は、被験体に有効量の本発明の化合物またはそれらの塩、溶媒和物、もしくは生理機能を有する誘導体を投与することを含む、アンドロゲン活性により仲介される障害に冒された哺乳類を治療または予防する方法を提供する。

【0099】

本発明の別の態様は、骨粗鬆症および/または骨体積、密度、もしくは成長の減少の予防、変形性関節症、骨折の回復および治療の促進、関節置換術の治療の促進、歯周病、歯の回復または成長の促進、パジェット病、骨軟骨形成異常、筋消耗、筋の強度および機能の維持および増強、脆弱性または年齢に関連する機能衰退(“ARFD”)、ドライアイ、サルコペニア、慢性疲労症候群、慢性筋肉痛、急性疲労症候群、創傷の治療の促進、感覚機能の維持、慢性肝臓病、AIDS、無重量感、熱傷および外傷の回復、血小板減少症、短腸症候群、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、クローン病および潰瘍性大腸炎、肥満、悪液質または加齢に伴う拒食症を含む摂食障害、副腎皮質機能亢進およびクッシング症候群、循環

10

20

30

40

50

器疾患または心機能異常、うつ血性心不全、高血圧、乳房、脳、皮膚、卵巣、膀胱、リンパ、肝臓、腎臓、子宮、膵臓、子宮内膜、肺、結腸、および前立腺を含むアンドロゲン受容体を有する悪性腫瘍細胞、前立腺肥大、多毛症、ニキビ、脂漏症、男性ホルモン性脱毛症、貧血、過有毛(hyperpilosity)、前立腺の腺種および新生物、高インスリン血症、インスリン耐性、糖尿病、X症候群、異常脂質血症、閉経期血管運動症状、尿失禁、動脈硬化、性欲増大、性機能障害、うつ病、神経質、過敏性、ストレス、精神的活力の低下および自尊心の低下、認識機能の改善、子宮内膜症、多嚢胞性卵巣症候群、反作用性(counter acting)子癇前症、月経前症候群、避妊、子宮筋腫疾患、大動脈平滑筋細胞増殖、男性ホルモン代償、またはADAMを含むが、これらに限定されない種々の障害の治療または予防を必要とする哺乳類の治療または予防の方法を提供する。好ましくは、本発明の化合物は、男性および女性ホルモン代償療法として、または、性腺機能低下症、骨粗鬆症、筋消耗、消耗性疾患、癌悪液質、脆弱性、前立腺肥大、前立腺癌、乳癌、閉経期および男性ホルモン減少期血管運動症状、尿失禁、性機能障害、勃起障害、うつ病、子宮筋腫疾患、および/または子宮内膜症の治療または予防のために、ニキビ、多毛症、造血の刺激、男性の避妊、性的不全の治療のために、および同化剤として使用され、前記使用は被験体に有効量の本発明の化合物またはその塩、溶媒和物、もしくは生理機能を有する誘導体を投与することを含む。本発明の化合物による治療を必要とする哺乳類は、典型的にはヒトである。

10

【0100】

本発明の化合物は、公知の標準的な合成法を含む種々の方法により製造することができる。下に一般的な合成法の例を記載した後、実施例において本発明の特定の化合物を調製する。

20

【0101】

下に記載するすべてのスキームにおいて、合成化学の一般的な原則に従って、必要な場合には、感受性または反応性の基に対する保護基を使用する。保護基は有機合成の標準的な方法に従って取り扱う(T. W. GreenおよびP. G. M. Wuts (1991)「有機合成における保護基(Protecting Groups in Organic Synthesis)」、John Wiley & Sons、この文献を保護基に関して参照により本明細書に組み入れる)。これらの保護基は、化合物の合成の都合の良い段階で当業者に公知の方法を用いて除去される。方法ならびに反応条件およびその実施の順番は、本発明の化合物の調製と整合するように選択しなければならない。

30

【0102】

当業者は本発明の化合物に立体中心が存在するかどうかを認識することができるであろう。したがって、本発明はすべての可能な立体異性体を含み、また、ラセミ化合物のみでなく、個々のエナンチオマーをも含む。化合物が1つのエナンチオマーであることが望まれる場合には、これは立体特異的な合成により、または最終生成物もしくは都合の良い中間物質の分割により得ることができる。最終生成物、中間物質、または出発物質の分割は、当業者に公知のいかなる好適な方法により実施してもよい。たとえば、E. L. Eliel、S. H. Wilen、およびL. N. Manderによる「有機化合物の立体化学(Stereochemistry of Organic Compounds)」(Wiley-Interscience, 1994)を参照されたい。この文献を立体化学に関して参照により本明細書に組み入れる。

40

【0103】

本発明の代表的なARモジュレーター化合物、アゴニスト、部分的アゴニスト、およびアンタゴニストには、次の物が含まれる。

【0104】

本発明の別の態様は、

4-[(シクロプロピルメチル)(2-{[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]オキシ}エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；
 N-[4-({2-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](シクロプロピルメチル)アミノ}エチル)オキシ]フェニル]アセトアミド；
 4-[(シクロプロピルメチル)(2-{[4-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；

50

- 4-((シクロプロピルメチル){2-[(4-フルオロフェニル)オキシ]エチル}アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[(シクロプロピルメチル)(2-{[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]オキシ}エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-[4-({3-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](シクロプロピルメチル)アミノ]プロピル}オキシ)フェニル]アセトアミド ;
- 4-[(シクロプロピルメチル)(3-{[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]オキシ}プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[(シクロプロピルメチル)(3-{[4-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-((シクロプロピルメチル){3-[(4-フルオロフェニル)オキシ]プロピル}アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[(シクロプロピルメチル)(3-{[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]オキシ}プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-[4-({3-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]プロピル}オキシ)フェニル]アセトアミド ;
- 4-[(3-{[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]オキシ}プロピル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[(3-[[4-フルオロフェニル]オキシ]プロピル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[(3-{[4-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}プロピル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-[[4-[[2-(1-ピペリジニル)エチル]オキシ]フェニル]オキシ]エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-[[4-(メチルオキシ)フェニル]オキシ]エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-[4-({2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ)フェニル]アセトアミド ;
- 4-((2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ)ベンゼンスルホンアミド ;
- 4-[[2-[[4-シアノフェニル]オキシ]エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-[[4-フルオロフェニル]オキシ]エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-[[4-(3-オキソブチル)フェニル]オキシ]エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-(1H-インドール-5-イルオキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-[[3-フルオロフェニル]オキシ]エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-[[4-アセチルフェニル]オキシ]エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-[[4-(2-オキソプロピル)フェニル]オキシ]エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-[3-({2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ)フェニル]アセトアミド ;
- 1,1-ジメチルエチル[4-({2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ)フェニル]カルバメート ;
- N-[4-({2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ)フェニル]メタンスルホンアミド ;

10

20

30

40

50

- N-[4-((2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル)オキシ)フェニル]尿素；
- 4-[(2-[[4-(メチルスルホニル)フェニル]オキシ]エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；
- 4-[(2,2,2-トリフルオロエチル)(2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]オキシ]エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；
- メチル4-((2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル)オキシ)ベンゾエート；
- 4-((2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル)オキシ)安息香酸； 10
- 4-((2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル)オキシ)ベンズアミド；
- 1,1-ジメチルエチル{[4-((2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル)オキシ)フェニル]メチル}カルバメート；
- N-[4-((2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル)オキシ)フェニル]グアニジントリフルオロアセテート；
- 4-[(2-[[4-(トリフルオロアセチル)フェニル]オキシ]エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；
- 4-((2,2,2-トリフルオロエチル)[2-({4-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル}オキシ)エチル]アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル； 20
- 4-[(2-[[4-(2-オキソ-1-ピロリジニル)フェニル]オキシ]エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；
- 4-[(2-[[4-(1,3-チアゾール-2-イル)フェニル]オキシ]エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；
- 4-[(2-[[4-(1,3-オキサゾール-2-イル)フェニル]オキシ]エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；
- 4-[[2-((2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル)オキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；
- 4-[[2-(2-ピリジニルオキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル； 30
- 4-[[2-(3-ピリジニルオキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；
- 4-[[2-(4-ピリジニルオキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；
- 4-[(2,2,2-トリフルオロエチル)(2-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]オキシ]エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；
- 4-[[2-((5-メチル-2-ピリジニル)オキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；
- 4-[[2-((6-クロロ-3-ピリジニル)オキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル； 40
- 4-[[2-((6-メチル-3-ピリジニル)オキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；
- 4-[[2-((5-プロモ-2-ピリジニル)オキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；
- 4-[[2-((6-フルオロ-3-ピリジニル)オキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；
- 4-[[2-((5-フルオロ-2-ピリジニル)オキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；
- N-[6-((2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)ア
- 50

- ミノ]エチル}オキシ)-3-ピリジニル]アセトアミド ;
- 4-[{2-[(6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル)オキシ]エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-(3-ピリダジニルオキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-(4-ピリミジンイルオキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-[4-({3-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2-ジメチルプロピル)アミノ]プロピル}オキシ)フェニル]アセトアミド ;
- 4-[(3-{{4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル}オキシ}プロピル)(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-((2,2-ジメチルプロピル){3-[[4-フルオロフェニル]オキシ]プロピル}アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[(2,2-ジメチルプロピル)(3-{{4-(メチルオキシ)フェニル}オキシ}プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-[4-({2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2-ジメチルプロピル)アミノ]エチル}オキシ)フェニル]アセトアミド ;
- 4-({2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2-ジメチルプロピル)アミノ]エチル}オキシ)ベンゼンスルホンアミド ;
- 4-((2,2-ジメチルプロピル){2-[[4-フルオロフェニル]オキシ]エチル}アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-[[4-アセチルフェニル]オキシ]エチル}(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-((2,2-ジメチルプロピル)[2-(フェニルオキシ)エチル]アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[(2,2-ジメチルプロピル)(2-{{4-(メチルスルホニル)フェニル}オキシ}エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-((2,2-ジメチルプロピル){2-[[5-フルオロ-2-ピリジニル]オキシ]エチル}アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-((2,2-ジメチルプロピル){2-[[6-フルオロ-3-ピリジニル]オキシ]エチル}アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[(2,2-ジメチルプロピル)(2-{{5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル}オキシ}エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-[4-({2-[[4-シアノ-2-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ)フェニル]アセトアミド ;
- 4-[[2-[[4-フルオロフェニル]オキシ]エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-[[4-アセチルフェニル]オキシ]エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-(フェニルチオ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-[4-({2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}チオ)フェニル]アセトアミド ;
- N-[4-({2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}チオ)フェニル]-N-メチルアセトアミド ;
- 4-[[2-(フェニルスルフィニル)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-[4-({2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}スルフィニル)フェニル]アセトアミド ;
- 4-[[2-(フェニルスルホニル)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオ

- ロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-[4-({2-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ}エチル)スルホニル)フェニル]アセトアミド ;
- N-[4-({2-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ}エチル)チオ)フェニル]メタンスルホンアミド ;
- 4-[[2-(ピリミジン-2-イルアミノ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-[メチル(ピリミジン-2-イル)アミノ]エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-{2-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ}エチル}ベンズアミド ;
- 4-[[3-(4-フルオロフェニル)プロピル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-(4-{3-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ}プロピル}フェニル)アセトアミド ;
- 4-[[3-フェニルプロピル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[3-(3-ピリジニル)プロピル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルトリフルオロアセテート ;
- N-(4-{3-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2-ジメチルプロピル)アミノ}プロピル}フェニル)アセトアミド ;
- 1,1-ジメチルエチルN-{3-[4-(アセチルアミノ)フェニル]プロピル}-N-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]グリシネート ;
- 1,1-ジメチルエチルN-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-(2-{[4-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}エチル)グリシネート ;
- N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-エチル-N¹-(4-フルオロフェニル)グリシニアミド ;
- N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-エチル-N¹-(フェニルメチル)グリシニアミド ;
- N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-エチル-N¹-[(4-フルオロフェニル)メチル]グリシニアミド ;
- N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-エチル-N¹-[(1S)-1-フェニルエチル]グリシニアミド ;
- N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-エチル-N¹-[(1R)-1-フェニルエチル]グリシニアミド ;
- N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹-フェニル-N²-プロピルグリシニアミド ;
- N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹-(4-フルオロフェニル)-N²-プロピルグリシニアミド ;
- N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹-(フェニルメチル)-N²-プロピルグリシニアミド ;
- N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹-[(4-フルオロフェニル)メチル]-N²-プロピルグリシニアミド ;
- N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹-[(1R)-1-フェニルエチル]-N²-プロピルグリシニアミド ;
- N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹-[(1S)-1-フェニルエチル]-N²-プロピルグリシニアミド ;
- N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-N²-プロピルグリシニアミド ;
- N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-(シクロプロピルメチル)-N¹-フェニ

ルグリシニアミド；

N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-(シクロプロピルメチル)-N¹-(4-フルオロフェニル)グリシニアミド；

N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-(シクロプロピルメチル)-N¹-(フェニルメチル)グリシニアミド；

N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-(シクロプロピルメチル)-N¹-[(4-フルオロフェニル)メチル]グリシニアミド；

N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-(シクロプロピルメチル)-N¹-[(1S)-1-フェニルエチル]グリシニアミド；

N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-(シクロプロピルメチル)-N¹-[(1R)-1-フェニルエチル]グリシニアミド；

N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-(シクロプロピルメチル)-N¹-(2-フェニルエチル)グリシニアミド；

N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-(シクロプロピルメチル)-N¹-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]グリシニアミド；

N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-(シクロプロピルメチル)-N¹-フェニルアラニンアミド；

N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-(シクロプロピルメチル)-N¹-(4-フルオロフェニル)アラニンアミド；

N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-(2-メチルプロピル)-N¹-フェニルグリシニアミド；

N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹-(4-フルオロフェニル)-N²-(2-メチルプロピル)グリシニアミド；

N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹-フェニル-N²-(2,2,2-トリフルオロエチル)グリシニアミド；

N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹-(4-フルオロフェニル)-N²-(2,2,2-トリフルオロエチル)グリシニアミド；

N¹-[4-(アセチルアミノ)フェニル]-N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-(2,2,2-トリフルオロエチル)グリシニアミド；

N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹-(2-フェニルエチル)-N²-(2,2,2-トリフルオロエチル)グリシニアミド；

2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-N-フェニルブタンアミド；

2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-N-(4-フルオロフェニル)ブタンアミド；

4-[[2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；

4-[(2-フェニルエチル)(プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；

N-(シクロプロピルメチル)-N-[2-(4-モルホリニル)エチル]-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリントリフルオロアセテート；

4-{(シクロプロピルメチル)[2-(4-モルホリニル)エチル]アミノ}-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルトリフルオロアセテート；

4-{(シクロプロピルメチル)[2-(1-ピペリジニル)エチル]アミノ}-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルトリフルオロアセテート；

4-[[2-(1-ピロリジニル)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルトリフルオロアセテート；

から選択される化合物、ならびにその塩、溶媒和物、および薬理機能を有する誘導体を含む。

【 0 1 0 5 】

略語

10

20

30

40

50

本明細書において、これらの方法、スキームおよび実施例において使用される記号および慣例は、現代の科学文献、たとえば、the Journal of the American Chemical Society または the Journal of Biological Chemistry において使用されるものと一致する。特に、次の略語を実施例において、および明細書全般を通して使用する。

【0106】

g (グラム);	mg (ミリグラム);	
L (リットル);	mL (ミリリットル);	
μL (マイクロリットル);	psi (平方インチあたりのポンド);	
M (モル);	mM (ミリモル);	
Hz (ヘルツ);	MHz (メガヘルツ);	10
mol (モル);	mmol (ミリモル);	
rt (室温);	min (分);	
h (時間);	mp (融点);	
TLC (薄層クロマトグラフィー);	CH ₂ Cl ₂ (塩化メチレン);	
t _R (保持時間);	RP (逆相);	
TEA (トリエチルアミン);	TFA (トリフルオロ酢酸);	
TFAA (無水トリフルオロ酢酸);	THF (テトラヒドロフラン);	
CDCl ₃ (重水素化クロロホルム);	CD ₃ OD (重水素化メタノール);	
SiO ₂ (シリカ);	DMSO (ジメチルスルホキシド);	
EtOAc (酢酸エチル);	atm (気圧);	20
HCl (塩酸);	CHCl ₃ (クロロホルム);	
DMF (N,N-ジメチルホルムアミド);	Ac (アセチル);	
Cs ₂ CO ₃ (炭酸セシウム);	Me (メチル);	
Et (エチル);	EtOH (エタノール);	
MeOH (メタノール);	t-Bu (tert-ブチル);	
PPTS (p-トルエンスルホン酸ピリジニウム);		
DME (1,2-ジメトキシエタン);	N ₂ (窒素);	
ADDP (1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン);		
NMO (4-メチルモルホリンN-オキシド);	DBAD (アゾジカルボン酸ジベンジル);	
9-BBN (9-ボラビシクロ[3.3.1]ノニル);	CsF (フッ化セシウム);	30
MsCl (塩化メタンスルホニル);	sat 'd (飽和);	
KOAc (炭酸カリウム);	DCC (1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド);	
BOC (tert-ブトキシカルボニル基);	Ac (アセチル基);	
Ps (ポリマー支持);	CBz (ベンジルオキシカルボニル)。	

【0107】

他に指示されない限り、すべての温度を (セ氏温度) により表す。他に記載されない限り、すべての反応を不活性雰囲気下、室温で実施した。

【0108】

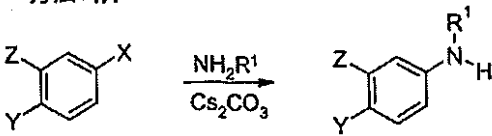
¹H NMRスペクトルは、Varian VXR-300、Varian Unity-300、Varian Unity-400装置またはGeneral Electric QE-300により記録した。化学シフトは100万分の1 (ppm、単位) により表す。カップリング定数はヘルツ(Hz)の単位で表す。分裂パターンは明らかな多重度で記載され、s (一重線)、d (二重線)、t (三重線)、q (四重線)、m (多重線)、またはb (幅広) として示す。

【0109】

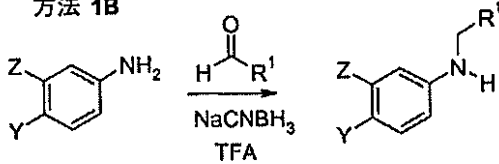
スキーム1

【化4】

方法 1A



方法 1B



X = F, Cl, Br, OTf, etc.
 Y = CN, NO₂
 Z = CF₃, ハロゲン, etc.

【0110】

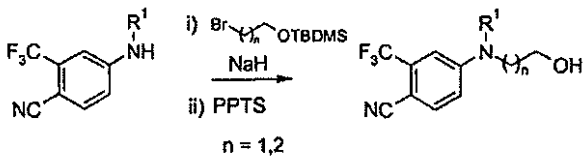
式(1)の化合物の合成に使用される第二級アニリンは2つの異なる方法により調製することができる(スキーム1に示す)。方法1Aに示されるように、電子欠乏性のアレーンを、塩基の存在下で第一級アミンにより処理して対応するアニリンを得る。第一級アミンの非限定的な例は1-シクロプロピルメタンアミンであり、塩基の非限定的な例は炭酸セシウムである。方法1Bに、TFAなどの酸の存在下で、アルデヒドまたは水和物および還元剤を用いて第一級アニリンを還元的にアルキル化することにより第二級アニリンを合成する第二の方法が示されている。アルデヒドまたは水和物の非限定的な例はトリフルオロアセトアルデヒド水和物であり、還元剤の非限定的な例はシアノ水素化ホウ素ナトリウムである。

【0111】

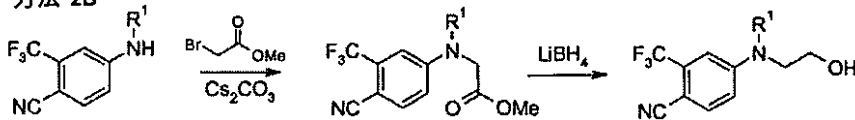
スキーム2

【化5】

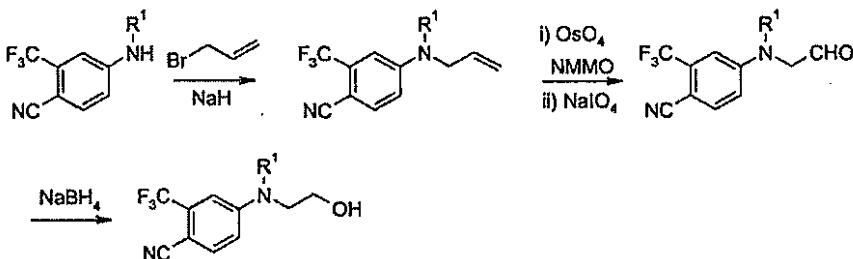
方法 2A



方法 2B



方法 2C



【0112】

スキーム1の第二級アニリンを試薬によりさらにアルキル化してアルコール中間体を得

10

20

30

40

50

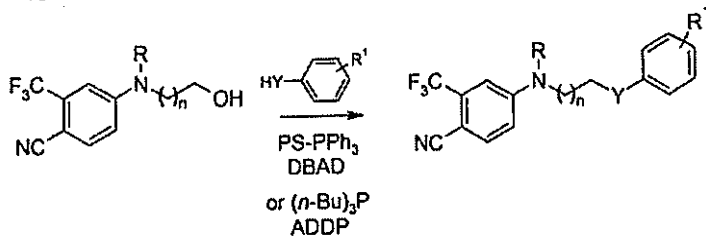
ることができる（スキーム2）。対応するアルキル化生成物を3つの異なる方法により所望のアルコール中間物質に変換した。方法2Aは保護されたハロアルコール、たとえば[(2-ブロモエチル)オキシ](1,1-ジメチルエチル)ジメチルシランを使用し、次いでシリルエーテルを開裂して対応するアルコールを得る。ハロエステルを用いてアルキル化した後、水素化ホウ素リチウムにより還元してもアルコールが得られる（方法2B）。R¹がネオペンチルなどの嵩高い置換基である場合には、臭化アリルによりアルキル化した後、酸化の開裂をおこなうと、収率良く2個の炭素に結合したアルコールが得られる（方法2C）。

【0113】

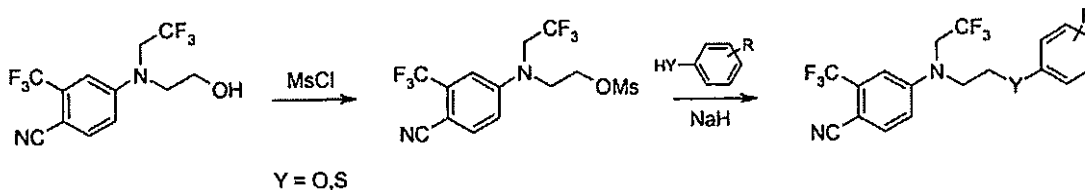
スキーム3

【化6】

方法3A



方法3B



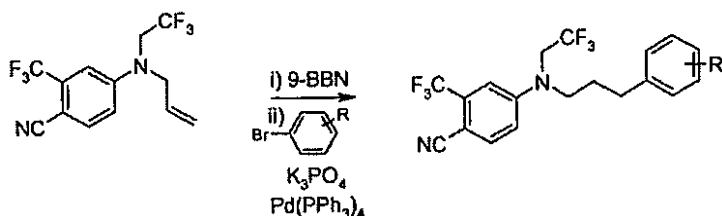
【0114】

スキーム2のアルコールを2つの一般法：光延カップリングおよびメシレートの変換反応により式(1)の化合物に変換した（スキーム3）。方法3Aに例示されるように、アルコール前駆体を、DBADおよびフェノールまたはチオフェノールの存在下でポリマー支持トリフェニルホスフィンなどの試薬により処理してアリールエーテルを得ることができる。アリールエーテルを形成する別の方法（方法3B）は、アルコール前駆体を対応するメシレートに変換した後、フェノールまたはチオフェノールにより置換することによる。

【0115】

スキーム4

【化7】



【0116】

すべての炭素に結合する式(1)の化合物はアリルアニリンから出発する。ヒドロホウ素化によりアルキルボランが得られ、次にこれとハロゲン化アリールとの鈴木カップリングをおこなう（スキーム4）。

【0117】

スキーム5

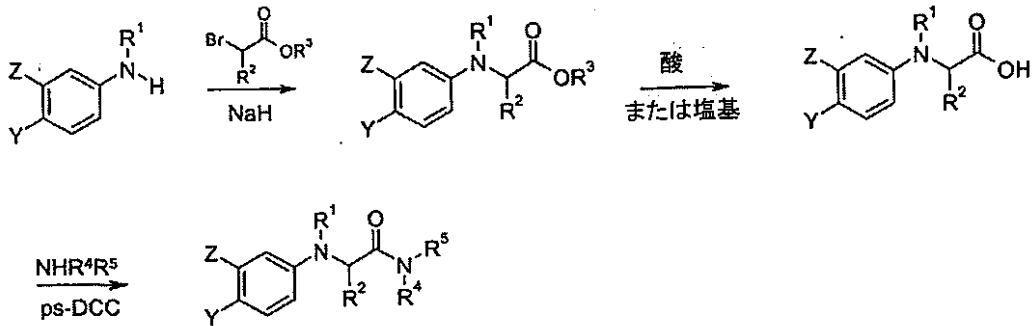
10

20

30

40

【化8】



Y = CN, NO₂
Z = CF₃, ハロゲン、etc.

10

【0118】

アミドを含む式(1)の化合物の合成は、第二級アニリンの -ハロエステルによるアルキル化により達成される(スキーム5)。 -ハロエステルの非限定的な例は、t-ブチルプロモアセテートである。酸による脱保護または塩基による鹸化により対応するカルボン酸が得られ、次にこれをポリマー支持DCCの存在下でアミンと結合させる。

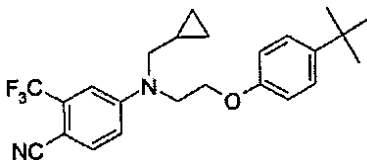
【実施例】

【0119】

実施例1

20

【化9】

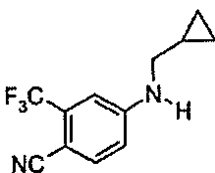


【0120】

4-[(シクロプロピルメチル)(2-{[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]オキシ}エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

30

【化10】



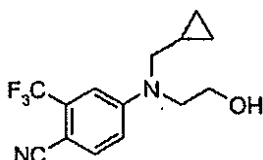
【0121】

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

4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(9.45 g、50 mmol)、1-シクロプロピルメタンアミン(5.0 g、70 mmol)、および炭酸カリウム(10 g)の混合物をアセトニトリル(50 mL)中、55 °Cで12時間攪拌した。混合物を20 °Cに冷却し、濾過し、フィルターケーキをアセトニトリル(3×25 mL)により洗浄した。濾液を減圧濃縮して11.9 g (99%)の表題の化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 4.62 (bs, 1H), 3.02 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.09 (m, 1H), 0.61 (m, 2H), 0.27 (m, 2H)。

40

【化11】



【0122】

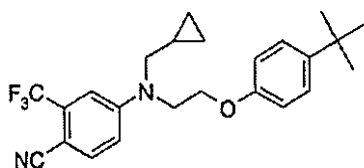
B. 4-[(シクロプロピルメチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

ヘキサン洗浄NaH (鉱油中60% w/wの懸濁液を0.560 g、14 mmol)のDMF (10 mL)中のスラリーに、0 で、4-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(1.68 g、7.00 mmol)のDMF (4 mL)溶液を5分間かけて滴下した。得られた混合物を0 で30分間攪拌し、[(2-プロモエチル)オキシ](1,1-ジメチルエチル)ジメチルシラン(1.79 mL、8.40 mmol)を3分間かけて滴下し、冷却浴を取り除いた。15時間後、追加のNaH (0.280 g、7.0 mmol)、次いで[(2-プロモエチル)オキシ](1,1-ジメチルエチル)ジメチルシラン(1.49 mL、7.00 mmol)を加えた。4時間後、混合物を水中に注ぎ、Et₂O (×3)により抽出した。有機相を合わせて洗浄し(水、食塩水)、Na₂SO₄により乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc)により精製して、1.49 gの橙色のシロップを得た。得られた生成物をEtOH (20 mL)に溶解して、PPTS (1.81 g)を加えた。得られた混合物を4時間還流し、冷却し、減圧濃縮した。残渣をEtOAc/飽和NaHCO₃に分配し、有機層を洗浄し(10% v/v HCl、水、食塩水)、Na₂SO₄により乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)により精製して、1.16 gの表題の化合物を無色のオイルとして得た。これはゆっくりと結晶化した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 3.87 (bt, J = 5.7 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.78 (bs, 1H), 1.12-0.97 (m, 1H), 0.69-0.56 (m, 2H), 0.35-0.25 (m, 2H); MS (APCI) m/z 285 (M+1)。

10

20

【化12】



30

【0123】

C. 4-[(シクロプロピルメチル)(2-{[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]オキシ}エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

ポリマー支持トリフェニルホスフィン(0.23g、約3 mmol/g、約0.70 mmol)のCH₂Cl₂中のスラリーに、4-[(シクロプロピルメチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(0.100 g、0.35 mmol)および4-tert-ブチルフェノール(0.105 g、0.70 mmol)を加えた。混合物を10分間振盪し、DBAD (0.121 g、0.525 mmol)のCH₂Cl₂ (0.5 mL)溶液を加え、一晩振盪を続けた。濾過により固体を除去し、濾液にポリマー支持カーボネート(0.50g、約2.9 mmol/g、約1.5 mmol CO₃²⁻)を加えて4時間振盪した。濾過により固体を除去し、濾液をTFA (1 mL)により1時間処理して減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)により精製して、0.0847 gの表題の化合物を無色のガムとして得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (app. d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.78 (app. d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.39 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.29 (s, 9H), 1.14-0.99 (m, 1H), 0.69-0.59 (m, 2H), 0.36-0.27 (m, 2H); MS (APCI) m/z 417 (M+1)。

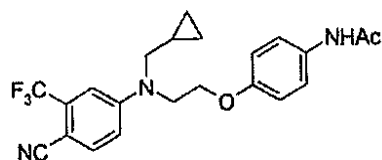
40

【0124】

50

実施例2

【化13】



【0125】

N-[4-({2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](シクロプロピルメチル)アミノ]エチル}オキシ)フェニル]アセトアミド

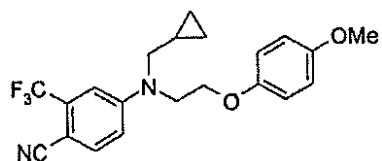
10

実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(シクロプロピルメチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-アセトアミドフェノールから合成した。MS (APCI) m/z 418 (M+1)。

【0126】

実施例3

【化14】



20

【0127】

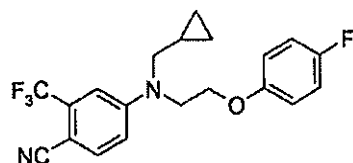
4-[(シクロプロピルメチル)(2-{[4-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(シクロプロピルメチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-メトキシフェノールから合成した。MS (APCI) m/z 391 (M+1)。

【0128】

実施例4

【化15】



30

【0129】

4-((シクロプロピルメチル){2-[[4-フルオロフェニル]オキシ]エチル}アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

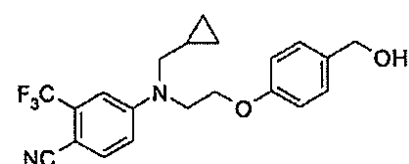
実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(シクロプロピルメチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-フルオロフェノールから合成した。MS (APCI) m/z 379 (M+1)。

40

【0130】

実施例5

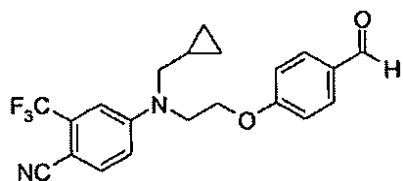
【化16】



【0131】

50

4-[(シクロプロピルメチル)(2-{[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]オキシ}エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル
【化17】



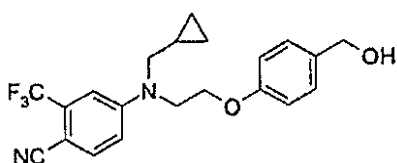
【0132】

A. 4-((シクロプロピルメチル){2-[4-(ホルミルフェニル)オキシ]エチル}アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

10

実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(シクロプロピルメチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-ヒドロキシベンズアルデヒドから合成した後、下記の段階Bに直接使用した。

【化18】



【0133】

B. 4-[(シクロプロピルメチル)(2-{[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]オキシ}エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

20

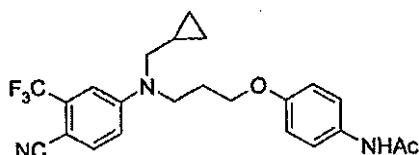
4-((シクロプロピルメチル){2-[4-(ホルミルフェニル)オキシ]エチル}アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(0.0701 g, 0.181 mmol)のMeOH (1 mL)溶液に、0 で、NaBH₄(0.0034 g, 0.090 mmol)を一度に加えた。混合物を15分間攪拌し、NH₄Cl(飽和)を滴下することにより反応を止め、水中に注いだ。全体をCH₂Cl₂(×3)により抽出し、有機相を合わせて食塩水により洗浄し、Na₂SO₄により乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)により精製して、0.0556 gの表題の化合物を無色の薄膜として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.58 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (app. d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.83 (app. d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.16 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.69 (bs, 1H), 1.14-0.99 (m, 1H), 0.69-0.59 (m, 2H), 0.36-0.28 (m, 2H)。

30

【0134】

実施例6

【化19】

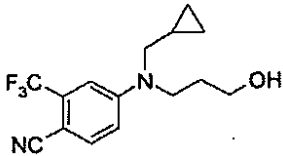


40

【0135】

N-[4-((3-[[4-(シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](シクロプロピルメチル)アミノ]プロピル}オキシ)フェニル]アセトアミド

【化20】

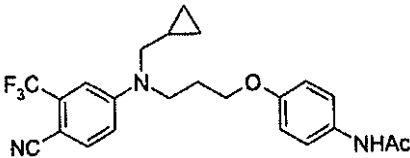


【0136】

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

実施例1Bに記載した通りの方法により、4-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび[(3-プロモプロピル)オキシ](1,1-ジメチルエチル)ジメチルシランから合成した。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 3.66-3.56 (m, 4H), 3.37 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.83 (tt, J = 7.2, 6.2 Hz, 2H), 1.13-0.98 (m, 1H), 0.64-0.53 (m, 2H), 0.37-0.28 (m, 2H); MS (APCI) m/z 299 (M+1).

【化21】



【0137】

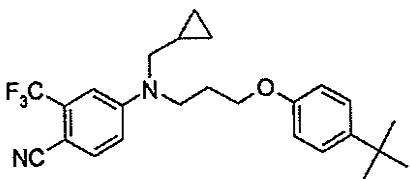
B. N-[4-({3-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](シクロプロピルメチル)アミノ]プロピル}オキシ)フェニル]アセトアミド

実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(シクロプロピルメチル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-アセトアミドフェノールから合成した。MS (APCI) m/z 432 (M+1)。

【0138】

実施例7

【化22】



【0139】

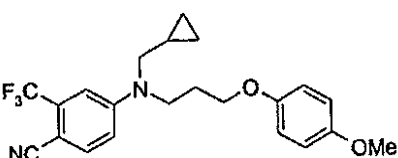
4-[(シクロプロピルメチル)(3-{[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]オキシ}プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(シクロプロピルメチル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-tert-ブチルフェノールから合成した。MS (APCI) m/z 431 (M+1)。

【0140】

実施例8

【化23】



【0141】

10

20

30

40

50

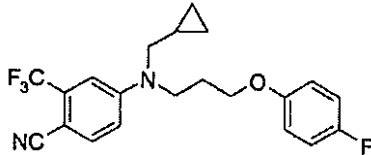
4-[(シクロプロピルメチル)(3-{[4-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(シクロプロピルメチル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-メトキシフェノールから合成した。MS (APCI) m/z 405 (M+1)。

【0142】

実施例9

【化24】



10

【0143】

4-((シクロプロピルメチル){3-[(4-フルオロフェニル)オキシ]プロピル}アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

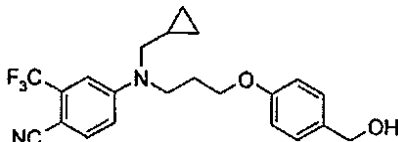
実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(シクロプロピルメチル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-フルオロフェノールから合成した。MS (APCI) m/z 393 (M+1)。

【0144】

20

実施例10

【化25】



【0145】

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

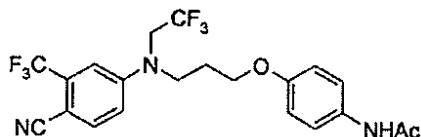
実施例5Bに記載した通りの方法により、4-[(シクロプロピルメチル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-ヒドロキシベンズアルデヒドから合成した。MS (APCI) m/z 405 (M+1)。

30

【0146】

実施例11

【化26】

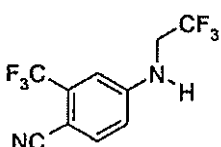


【0147】

40

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

【化27】



【0148】

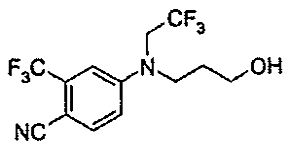
A. 4-(2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(30.09 g、162 mmol)およびNaBH₃CN

50

(21.35 g、340 mmol)の CH_2Cl_2 (160 mL)中のスラリーに、氷浴の温度で、希釈していないTFA (160 mL、2.08 mol)を内部の温度が5 未満に保たれるような速度で滴下した(注意：水素ガスの発生を伴う発熱反応)。次に、トリフルオロアセトアルデヒド水和物(52.2 g、405 mmol)を5分間かけて加えた(注意：ガスの発生を伴う弱い発熱反応)。41時間後、0 で、混合物をゆっくりと飽和 NaHCO_3 (1 L)に注いだ。次に、固体の NaHCO_3 を少しずつ加えることにより混合物を完全に中和した。混合物を30分間攪拌し、沈殿した固体を濾過により集めた。濾液の有機相および水相を分離し、水相を CH_2Cl_2 (3×150 mL)により抽出した。有機抽出物を合わせて乾固するまで濃縮し、先に集めた固体と合わせ、EtOAcに溶解し、洗浄し(H_2O 、食塩水)、 Na_2SO_4 により乾燥し、セライトのショートパッドにより濾過し、乾固するまで濃縮した。EtOAc/ヘキサンから再結晶して、32.61 gの表題の化合物を少し褐色がかった板状結晶として得た。mp 132.5~134 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 7.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 3.92 (q, $J = 9.2$ Hz, 2H)。

【化28】

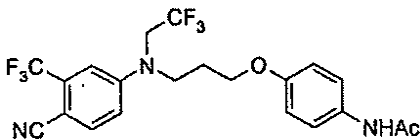


【0149】

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

実施例1Bに記載した通りの方法により、4-(2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリルおよび[(3-プロモプロピル)オキシ](1,1-ジメチルエチル)ジメチルシランから合成した。MS (APCI) m/z 327 (M+1)。

【化29】



【0150】

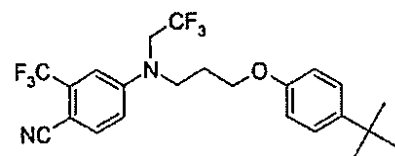
C. N-[4-((3-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]プロピル)オキシ)フェニル]アセトアミド

実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(3-ヒドロキシプロピル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-アセトアミドフェノールから合成した。MS (APCI) m/z 460 (M+1)。

【0151】

実施例12

【化30】



【0152】

4-[(3-((4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル)オキシ)プロピル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(3-ヒドロキシプロピル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-tert-ブチルフェノールから合成した。MS (ES) m/z 459 (M+1)。

【0153】

10

20

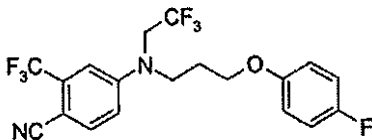
30

40

50

実施例13

【化31】



【0154】

4-[(3-[(4-フルオロフェニル)オキシ]プロピル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

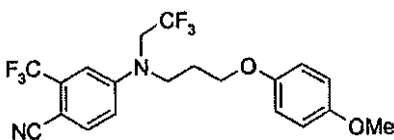
実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(3-ヒドロキシプロピル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-フルオロフェノールから合成した。MS (ES) m/z 421(M+1)。

10

【0155】

実施例14

【化32】



【0156】

4-[(3-[(4-(メチルオキシ)フェニル)オキシ]プロピル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

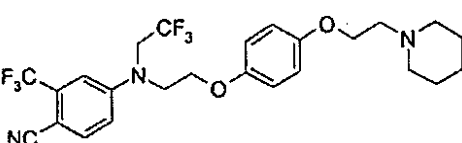
実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(3-ヒドロキシプロピル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-メトキシフェノールから合成した。MS (ESI) m/z 433(M+1)。

20

【0157】

実施例15

【化33】

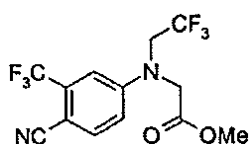


【0158】

4-[(2-[(4-[(2-(1-ピペリジニル)エチル)オキシ]フェニル)オキシ]エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

30

【化34】



【0159】

A. メチルN-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)グリシネート

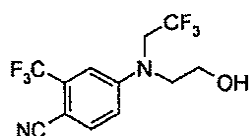
4-(2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル(5.00 g、18.7 mmol)、プロモ酢酸メチル(3.25 mL、37.5 mmol)、および Cs_2CO_3 (12.2 g、37.3 mmol)のアセトニトリル(50 mL)中の混合物を、 N_2 雰囲気下で2時間還流した後、室温に冷却し、固体を濾過により除去した。濾液を最小量のシリカゲルに吸着させて、シリカゲルのシヨートパッドにより濾過し(EtOAc/ヘキサン)、乾固するまで濃縮した。EtOAc/ヘキサンから再結晶して、4.72 gの表題の化合物を微小な針状結晶として得た。mp 144~145。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.69 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.88 (

40

50

dd, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.06 (q, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H)。

【化35】



【0160】

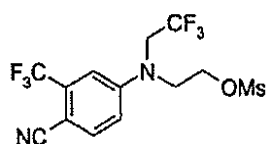
B. 4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

メチルN-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)グリシネート (1.67 g, 4.91 mmol) の THF (17 mL) 溶液に、0 で、 LiBH_4 の THF 溶液 (2 M 溶液を 4.91 mL, 9.82 mmol) を 5 分間かけて滴下した。冷却浴を取り除き、混合物を室温で 19 時間攪拌した。混合物を 0 に冷却し、飽和 NH_4Cl を滴下して反応を止め、水中に注いだ。全体を EtOAc ($\times 3$) により抽出した。有機相を合わせて洗浄し (水、食塩水)、 Na_2SO_4 により乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン) により精製して、1.22 g の表題の化合物を白色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.64 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 4.16 (q, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.95 (app. q, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.76 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 1.68 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H); MS (APCI) m/z 313 (M+1)。

10

【化36】

20



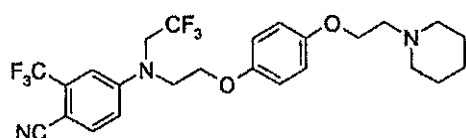
【0161】

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

4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (0.104 g, 0.333 mmol) の CH_2Cl_2 (3 mL) 溶液に、0 で、 Et_3N (0.07 mL, 0.5 mmol)、次いで MsCl (0.03 mL, 0.37 mmol) を加えた。得られた混合物をゆっくりと室温に温めながら 12 時間攪拌した。混合物を 10% v/v HCl 中に注ぎ、層を分離した。有機層を洗浄し (飽和 NaHCO_3 、水、食塩水)、 Na_2SO_4 により乾燥し、濾過し、濃縮して無色の薄膜 (0.122 g) を得た。これをさらに精製することなく使用した。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1H), 4.43 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.10 (q, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.95 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.02 (s, 3H)。

30

【化37】



40

【0162】

D. 4-[[2-[[4-[[2-(1-ピペリジニル)エチル]オキシ}フェニル]オキシ]エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

ヘキサン洗浄 NaH (60% w/w の鉱油中の懸濁液を 0.018 g, 0.44 mmol) の DMF (1 mL) 中のスラリーに、0 で、4-[[2-(1-ピペリジニル)エチル]オキシ}フェノール (0.0714 g, 0.323 mmol, Palkowitz ら、J. Med. Chem. 1997, 40(10), 1407 に従って調製した。この文献を前記の合成に関して参照により本明細書に組み入れる) の DMF (2 mL) 溶液を、3 分間かけて滴下した。得られた混合物を 30 分間攪拌し、2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチルメタンスルホネート (0.115 g, 0.294

50

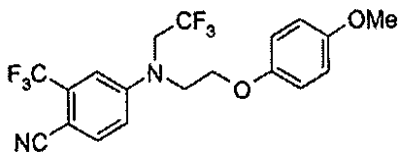
mmol)のDMF (1 mL)溶液を加えた。冷却浴を取り除き、混合物を室温で攪拌した。90分後に、混合物を水中に注ぎ、全体をEtOAc (×3)により抽出した。有機相を合わせて洗浄し(1N NaOH、水、食塩水)、Na₂SO₄により乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をラジカルクロマトグラフィー(シリカゲル、CH₂Cl₂ / MeOH / NH₃溶離液)により精製して、0.0711 gの表題の化合物を黄色のガムとして得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.66 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.87-6.79 (m, 2H), 6.79-6.72 (m, 2H), 4.25-4.12 (m, 4H), 4.04 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.55-2.43 (m, 4H), 1.66-1.54 (m, 4H), 1.49-1.39 (m, 2H); MS (ESI) m/z 517 ([M+2H]⁺)。

【0163】

10

実施例16

【化38】



【0164】

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

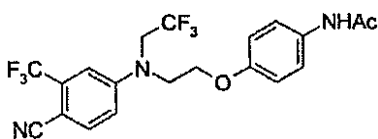
実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-メトキシフェノールを使用して合成した。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 7.73 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 9.0 Hz, 2.5 Hz, 1H), 6.80 (app. s, 4 H), 4.42 (q, J = 8.9 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H); MS (APCI) m/z 419 (M+1)。

20

【0165】

実施例17

【化39】



30

【0166】

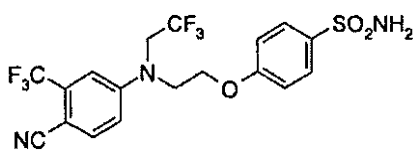
N-[4-((2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル)オキシ)フェニル]アセトアミド

実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-アセトアミドフェノールを使用して合成した。MS (ES) m/z 446 (M+1)。

【0167】

実施例18

【化40】



40

【0168】

4-[(2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル)オキシ)ベンゼンスルホンアミド

実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-ヒドロキシベンゼンス

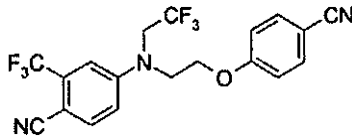
50

ルホンアミドを使用して合成した。MS (APCI) m/z 468 (M+1)。

【 0 1 6 9 】

実施例19

【 化 4 1 】



【 0 1 7 0 】

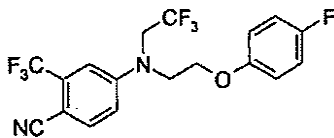
4-[(2-[(4-シアノフェニル)オキシ]エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル 10

実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-シアノフェノールを使用して合成した。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (app. d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.02 (app. d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.43 (q, J = 8.9 Hz, 2H), 4.31 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 5.1 Hz, 2H)。

【 0 1 7 1 】

実施例20

【 化 4 2 】



【 0 1 7 2 】

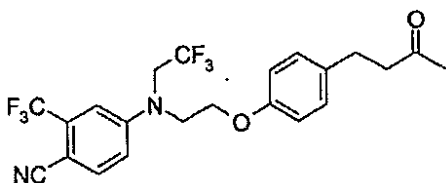
4-[(2-[(4-フルオロフェニル)オキシ]エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-フルオロフェノールを使用して合成した。MS (EI) m/z 406 (M⁺, 54%), 295 ([M-C₆H₄FO]⁺, 82%), 281 (100%) 30

【 0 1 7 3 】

実施例21

【 化 4 3 】



【 0 1 7 4 】

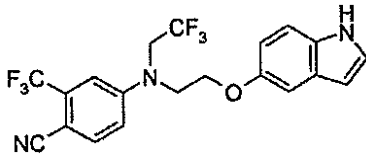
4-[(2-[[4-(3-オキソブチル)フェニル]オキシ]エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル 40

実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ブタノンを使用して合成した。MS (APCI) m/z 459 (M+1)。

【 0 1 7 5 】

実施例22

【化 4 4】



【 0 1 7 6】

4-[[2-(1H-インドール-5-イルオキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

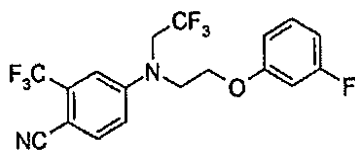
実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび5-ヒドロキシインドールを使用して合成した。MS (APCI) m/z 426 (M-1)。

10

【 0 1 7 7】

実施例23

【化 4 5】



20

【 0 1 7 8】

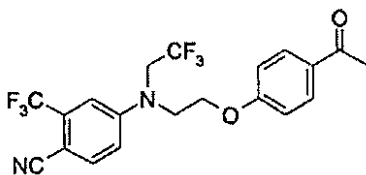
4-[[2-[(3-フルオロフェニル)オキシ]エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび3-フルオロフェノールを使用して合成した。MS (APCI) m/z 407 (M+1)。

【 0 1 7 9】

実施例24

【化 4 6】



30

【 0 1 8 0】

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

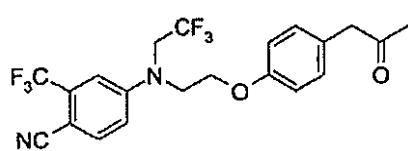
実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-ヒドロキシアセトフェノンを使用して合成した。MS (APCI) m/z 431 (M+1)。

40

【 0 1 8 1】

実施例25

【化 4 7】



【 0 1 8 2】

4-[[2-[[4-(2-オキソプロピル)フェニル]オキシ}エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

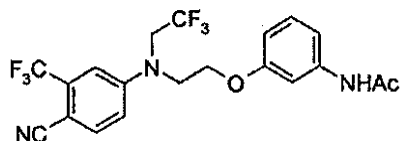
50

実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-プロパノンを使用して合成した。MS (APCI) m/z 445 (M+1)。

【0183】

実施例26

【化48】



10

【0184】

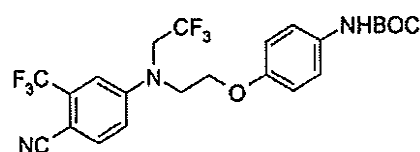
N-[3-({2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ)フェニル]アセトアミド

実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび3-アセトアミドフェノールを使用して合成した。MS (APCI) m/z 446 (M+1)。

【0185】

実施例27

【化49】

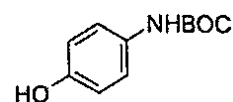


20

【0186】

1,1-ジメチルエチル[4-({2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ)フェニル]カルバメート

【化50】



30

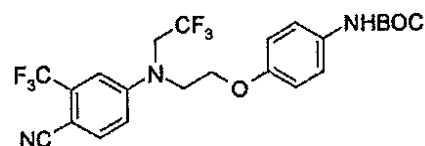
【0187】

A. 1,1-ジメチルエチル(4-ヒドロキシフェニル)カルバメート

4-アミノフェノール(1.00 g, 9.17 mmol)および Et_3N (1.27 mL, 9.17 mmol)のDMF (7.5 mL)溶液に、0 で、ジ-tert-ブチルジカーボネート(2.00 g, 9.17 mmol)のDMF (2.5 mL)溶液を加えた。得られた混合物を一晩攪拌し、ゆっくりと室温に戻した。混合物を水中に注ぎ、沈殿した固体を濾過により収集した。収集した固体を EtOAc に溶解し、洗浄し(水、食塩水)、 Na_2SO_4 により乾燥し、濾過し、乾固するまで濃縮した。表題の化合物が無色の固体(1.33 g)として得られ、これをさらに精製することなく使用した(下記参照)。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 7.15 (app. d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.69 (app. d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 1.49 (s, 9H)。

40

【化51】



【0188】

B. 1,1-ジメチルエチル[4-({2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ)フェニル]カルバメート

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

50

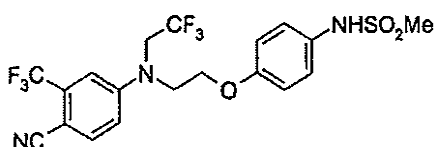
)ベンゾニトリル (0.100 g、0.32 mmol)、1,1-ジメチルエチル(4-ヒドロキシフェニル)カルバメート(0.0737 g、0.35 mmol)およびADDP (0.121 g、0.48 mmol)のTHF (3.5 mL)中の溶液に、室温で、トリ-n-ブチルホスフィン(0.12 mL、0.48 mmol)を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、EtOAcにより均一になるまで希釈した。得られた溶液を1N NaOH (×2)により抽出し、洗浄し(水、食塩水)、 Na_2SO_4 により乾燥し、濾過した。濾液を最小量のシリカゲルに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)により精製して、0.133 gの表題の化合物を無色のガムとして得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.66 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.26 (app. d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 6.80-6.75 (m, 2H), 6.38 (bs, 1H), 4.24-4.14 (m, 4H), 3.97 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 1.50 (s, 9H); MS (ESI) m/z 502 (M-1)。

10

【0189】

実施例28

【化52】

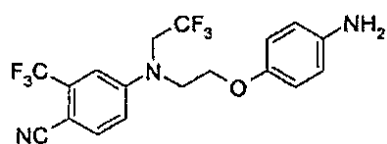


【0190】

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

20

【化53】



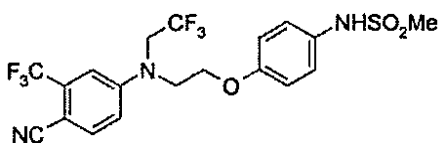
【0191】

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

30

1,1-ジメチルエチル[4-({2-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)エチル}オキシ)フェニル]カルバメート(0.132 g、0.262 mmol; 実施例27B)の CH_2Cl_2 (5 mL)溶液に、室温で、 Et_3SiH (0.10 mL、0.66 mmol)、次いでTFA (2 mL)を加えた。混合物を40分間攪拌し、飽和 NaHCO_3 中にゆっくりと注いだ。全体をEtOAc (×3)により抽出した。有機相を合わせて洗浄し(水、食塩水)、 Na_2SO_4 により乾燥し、濾過し、減圧濃縮して、0.098 gの表題の化合物を無色のガムとして得た。これをさらに精製することなく使用した。MS (APCI) m/z 404 (M+1)。

【化54】



40

【0192】

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

4-[{2-[4-(4-アミノフェニル)オキシ]エチル]}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (0.0423 g、0.105 mmol)の無水ピリジン(1 mL)溶液に、室温、窒素雰囲気下で、 MsCl (0.010 mL、0.12 mmol)を一度に加えた。混合物を22時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣をEtOAcおよび10% v/v HClに分配し、層を分離した。有機層を洗浄し(水、食塩水)、 Na_2SO_4 により乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)により精製して、0.0372 gの表題の化合物を無色

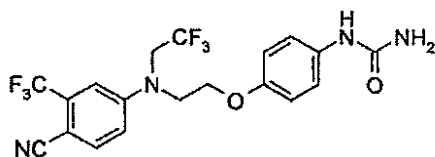
50

の薄膜として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) 7.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.19-7.12 (m, 2H), 6.90-6.83 (m, 2H), 4.43 (q, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.22 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.04 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.85 (s, 3H); MS (APCI) m/z 480 (M-1)。

【0193】

実施例29

【化55】



10

【0194】

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

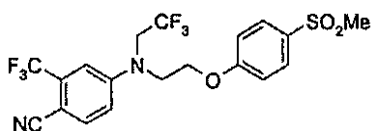
4-[[2-[[4-アミノフェニル]オキシ]エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(0.105 g, 0.25 mmol; 実施例28A)の無水 CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液に、室温、 N_2 雰囲気下で、TMS-イソシアネート(0.05 mL, 0.29 mmol)を加えて、混合物を一晩攪拌した。12時間後、追加のTMS-イソシアネート(0.09 mL, 0.58 mmol)およびDMAP (0.003 g, 0.025 mmol)を加えて、攪拌を続けた。2時間後、混合物に10% v/v HClを加えて反応を止め、全体をEtOAc ($\times 3$)により抽出した。有機相を合わせて洗浄し(水、食塩水)、 Na_2SO_4 により乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)、次いで分取RP-HPLC (C_{18} カラム、MeCN/水)により精製して、0.0448 gの表題の化合物を無色のガムとして得た。MS (ES) m/z 447 (M+1)。

20

【0195】

実施例30

【化56】



30

【0196】

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

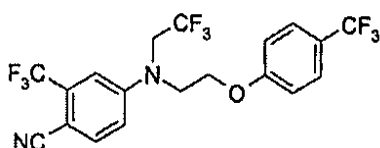
実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-メタンサルホニルフェノールから合成した。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.67 (app. d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.05-6.95 (m, 3H), 4.29 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.20 (q, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.05 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.01 (s, 3H)。

40

【0197】

実施例31

【化57】



【0198】

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

実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロ

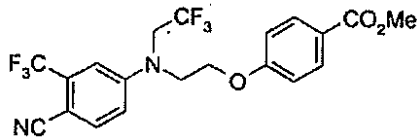
50

エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-(トリフルオロメチル)フェノールから合成した。MS (EI) m/z 456 (M^+ , 4%), 295 ($[M-C_7H_4F_3O]^+$, 9%), 281 (100%)。

【0199】

実施例32

【化58】



【0200】

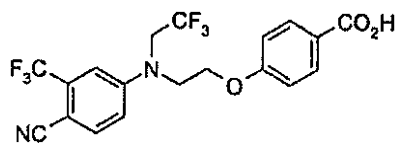
メチル4-((2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル)オキシ)ベンゾエート

実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-ヒドロキシ安息香酸メチルから合成した。MS (APCI) m/z 446 (M^+)。

【0201】

実施例33

【化59】



【0202】

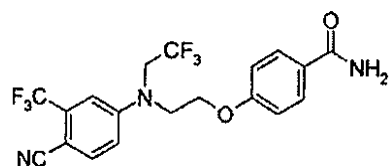
4-((2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル)オキシ)安息香酸

メチル4-((2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル)オキシ)ベンゾエート(0.0863 g、0.193 mmol、実施例32)のTHF (3 mL)溶液に、室温で、LiOH \cdot H₂O (0.041 g、0.97 mmol)および水(0.30 mL)を加えた。混合物を室温で19時間攪拌した後、8時間還流し、冷却して、1N NaOH/Et₂Oに分配した。層を分離して、水層をEt₂O (×1)により抽出した。次に水層に2N HClを加えることにより、約pH 1まで酸性化して、EtOAc (×3)により抽出した。EtOAc抽出物を合わせて食塩水で洗浄し、Na₂SO₄により乾燥し、減圧濃縮して、0.0816 gの表題の化合物を無色の薄膜として得た。これにCDCl₃を加えて粉碎すると結晶化した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.97-7.90 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.97-6.92 (m, 2H), 4.45 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.31 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 5.2 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 431 ($M-1$)。

【0203】

実施例34

【化60】



【0204】

4-((2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル)オキシ)ベンズアミド

4-((2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル)オキシ)安息香酸(0.0498 g、0.115 mmol)およびジ-tert-ブチルジカーボナー

10

20

30

40

50

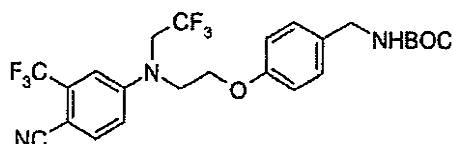
ト(0.0377 g, 0.173 mmol)の無水MeCN (1.5 mL)溶液に、室温、窒素雰囲気下で、ピリジン(0.010 mL, 0.12 mmol)を加えた。混合物を30分間攪拌した後、NH₄HCO₃ (0.0137 g, 0.173 mmol)を一度に加えた。混合物を15時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣をEtOAc/10% v/v HCl に分配して、層を分離した。有機層を洗浄し(1N NaOH、水、食塩水)、Na₂SO₄により乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)により精製して、0.039 gの表題の化合物を無色の薄膜として得た。これはゆっくりと固化した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.78 (m, 2H), 7.75 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.97-6.92 (m, 2H), 4.44 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.30 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 5.1 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 432 (M+1)。

10

【0205】

実施例35

【化61】

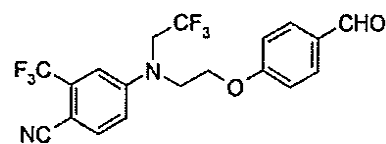


【0206】

1,1-ジメチルエチル{[4-({2-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ)フェニル]メチル}カルバメート

20

【化62】



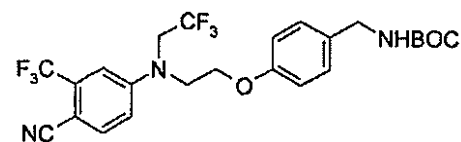
【0207】

A. 4-[{2-[4-(ホルミルフェニル)オキシ]エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよびメチル4-ヒドロキシベンズアルデヒドから合成した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 9.89 (s, 1H), 7.88-7.80 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H, 一部6.99-6.93と重複), 6.99-6.93 (m, 2H), 4.31 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.20 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 5.2 Hz, 2H)。

30

【化63】



【0208】

B. 1,1-ジメチルエチル{[4-({2-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ)フェニル]メチル}カルバメート

40

4-[{2-[4-(ホルミルフェニル)オキシ]エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(0.0723 g, 0.174 mmol)、塩酸ヒドロキシルアミン(0.0265 g, 0.382 mmol)およびKOAc (0.0427 g, 0.435 mmol)のEtOH (1 mL)溶液を18時間、80 に加熱し(密閉したバイアル瓶中)、冷却し、セライトにより濾過し、減圧濃縮した。残渣をEtOAc/水に分配し、層を分離した。有機層を食塩水により洗浄し、Na₂SO₄により乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をEtOH/HOAc (1:1, 2 mL)に溶解し、10% w/w Pd/炭素(0.015 g)を加えた。混合物を室温、水素雰囲気下で4時間攪拌し、セライトにより濾過し、減圧濃縮した。残渣を1N NaOH/Et₂Oに分配し、層を分離した。有機層を減圧濃縮

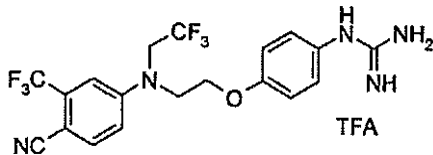
50

して、0.071 gの無色のガムを得た。これをジオキサソノ水(4:1、1.25 mL)に溶解した。この溶液に、1N NaOH (0.19 mL)、およびジ-tert-ブチルジカーボネート(0.041 g、0.19 mmol)を加えた。混合物を室温で24時間攪拌し、水中に注ぎ、全体をEtOAc (×3)により抽出した。有機相を合わせて洗浄し(水、食塩水)、Na₂SO₄により乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)により精製し、0.0283 gの表題の化合物を無色の薄膜として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.67 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.24-7.14 (m, 3H), 6.99 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.83-6.77 (m, 2H), 4.79 (bs, 1H), 4.28-4.13 (m, 6H), 3.99 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H)。

【0209】

実施例36

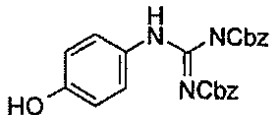
【化64】



【0210】

N-[4-((2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル)オキシ)フェニル]グアニジントリフルオロアセテート

【化65】

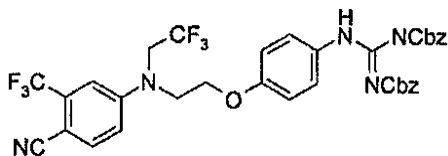


【0211】

A. N,N'-ジ-(ベンジルオキシカルボニル)-4-(ヒドロキシフェニル)グアニジン

4-アミノフェノール(0.273 g、2.50 mmol)、ジ-(ベンジルオキシカルボニル)-S-メチルイソチオ尿素(0.941 g、2.63 mmol)およびEt₃N(1.04 mL、7.5 mmol)の無水DMF(10 mL)溶液に、HgCl₂(0.745 g、2.75 mmol)を一度に加えた。混合物を室温、N₂雰囲気下で60時間攪拌し、EtOAcにより希釈し、セライトにより濾過した。濾液を洗浄し(飽和Na₂CO₃、水、食塩水)、Na₂SO₄により乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)により精製して、0.944 gの表題の化合物を無色のガムとして得た。これは放置すると固化してろう状の固体になった。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 11.90 (bs, 1H), 9.99 (s, 1H), 7.48-7.21 (m, 10H), 7.19-7.10 (m, 2H), 6.68-6.59 (m, 2H), 6.23 (bs, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.13 (s, 2H)。

【化66】



【0212】

B. N-[4-((2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル)オキシ)フェニル]-N,N'-ジ-(ベンジルオキシカルボニル)-グアニジン

実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよびN,N'-ジ-(ベンジルオキシカルボニル)-4-(ヒドロキシフェニル)グアニジンから合成した。MS (ESI) m/z 714 (M+1)。

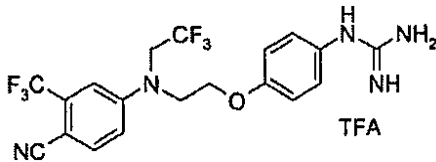
10

20

30

40

【化67】



【0213】

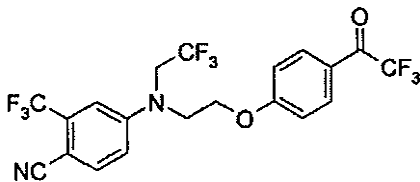
C. N-[4-((2-([4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)エチル)オキシ)フェニル]グアニジントリフルオロアセテート

N-[4-((2-([4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)エチル)オキシ)フェニル]-N,N'-ジ-(ベンジルオキシカルボニル)グアニジン(0.087 g、0.12 mmol)および10% w/w Pd/炭素(0.050 g)のEtOH/EtOAc (1:1、10 mL)中の混合物を、室温、水素雰囲気下で、4時間攪拌し、セライトにより濾過し、減圧濃縮した。残渣を分取HPLC (C18カラム、0.1% v/v TFAを加えたMeCN/水移動相)により精製して、0.0337 gの表題の化合物を淡黄色のガムとして得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.75 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.01-6.95 (m, 2H), 4.44 (q, J = 8.9 Hz, 2H), 4.26 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 5.1 Hz, 2H)。

【0214】

実施例37

【化68】



【0215】

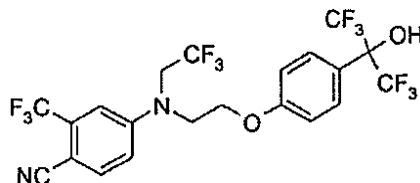
4-[(2-([4-(トリフルオロアセチル)フェニル]オキシ)エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-ヒドロキシトリフルオロアセトフェノン(Bittmanら、J. Org. Chem. 2003, 68(18), 7046に従って調製した。この文献を前記合成に関して参照により本明細書に組み入れる)から合成した。MS (APCI) m/z 485 (M+1)。

【0216】

実施例38

【化69】



【0217】

4-[(2,2,2-トリフルオロエチル)[2-([4-([2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル)オキシ)エチル]アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

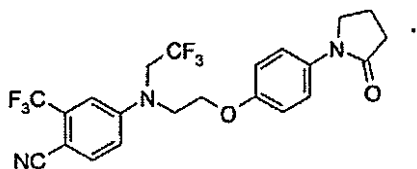
4-[(2-([4-(トリフルオロアセチル)フェニル]オキシ)エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(0.106 g、0.22 mmol、実施例37)および(トリフルオロメチル)トリメチルシラン(0.040 mL、0.26 mmol)の無水DME溶液に、室温、N₂雰囲気下で、無水CsF (0.0020g、0.011 mmol)を加えた。混合物を室温で3時間攪拌

し、追加の(トリフルオロメチル)トリメチルシラン(0.040 mL、0.26 mmol)を加え、混合物をさらに2時間攪拌した。2N HCl (5 mL)を加え、混合物を室温で60時間攪拌した。混合物を水により希釈し、全体をEtOAc (×2)により抽出した。有機相を合わせて洗浄し(水、食塩水)、Na₂SO₄により乾燥し、減圧濃縮して、0.051 gの表題の化合物を淡黄色の固体として得た。MS (ESI) m/z 553 (M-1)。

【0218】

実施例39

【化70】

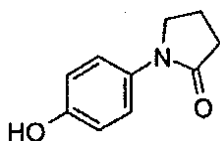


10

【0219】

4-[(2-[[4-(2-オキソ-1-ピロリジニル)フェニル]オキシ}エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

【化71】



20

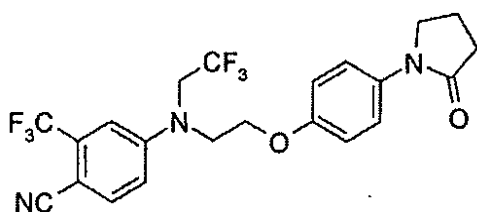
【0220】

A. 1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ピロリジノン

p-アミノフェノール (0.545g、5.00 mmol)の無水MeCN (5 mL)溶液に、0 で、K₂CO₃ (1.38 g、10.0 mmol)を加え、次いで、塩化4-クロロブタノイル(0.56 mL、5.0 mmol)を滴下した。混合物を室温で40分間攪拌した後、還流した。90分後に無水DMF (5 mL)を加えて、さらに2時間加熱を続けた。混合物を冷却し、水中に注ぎ、EtOAc (×8)により抽出した。有機相を合わせて食塩水で洗浄し、Na₂SO₄により乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)により精製して、0.171 gの表題の化合物を無色の固体として得た。MS (APCI) m/z 177 (M+)。

30

【化72】



【0221】

B. 4-[(2-[[4-(2-オキソ-1-ピロリジニル)フェニル]オキシ}エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

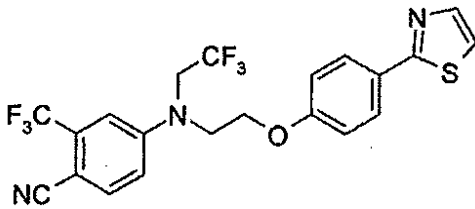
40

実施例27Bに記載した通りの方法により、4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(実施例15B)および1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ピロリジノン(上記の段階A)から合成した。MS (APCI) m/z 472 (M+1)。

【0222】

実施例40

【化73】

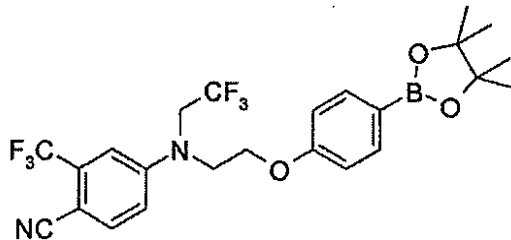


【0223】

4-[(2-{[4-(1,3-チアゾール-2-イル)フェニル]オキシ}エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

10

【化74】



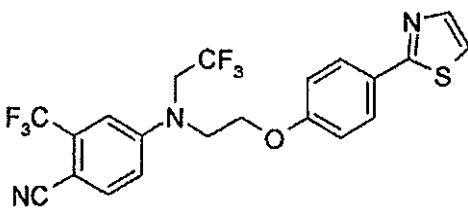
【0224】

A. 4-[(2-{[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]オキシ}エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

20

実施例27Bに記載した通りの方法により、4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(実施例15B)および4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノールから、反応溶媒として無水DM Eを使用して合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.74 (m, 2H; AA'XX'), 7.67 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 6.84 (m, 2H; AA'XX'), 4.24 (t, J = 5.2 Hz, 2H; 一部4.20と重複), 4.20 (q, J = 8.5 Hz, 2H; 一部4.24と重複), 4.00 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 1.33 (s, 12H)。

【化75】



【0225】

B. 4-[(2-{[4-(1,3-チアゾール-2-イル)フェニル]オキシ}エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

30

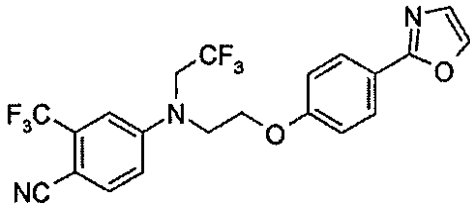
4-[(2-{[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]オキシ}エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(0.100 g, 0.19 mmol; 上記の段階A)、2-ブromoチアゾール(0.020 mL, 0.21 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.011 g, 0.010 mmol)、Na₂CO₃ (0.106 g, 1.00 mmol)、トルエン(1 mL)、EtOH (0.50 mL)およびH₂O (0.5 mL)の混合物にN₂を10分間通した後、密閉したバイアル瓶中で80に72時間加熱した。混合物を冷却し、水中に注ぎ、EtOAc (×3)により抽出した。有機相を合わせて洗浄し(H₂O、食塩水)、Na₂SO₄により乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)により精製して、0.0059 gの表題の化合物を黄色の薄膜として得た。MS (ESI) m/z 472 (M+1)。

40

【0226】

実施例41

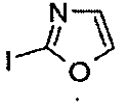
【化76】



【0227】

4-[(2-[[4-(1,3-オキサゾール-2-イル)フェニル]オキシ}エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

【化77】

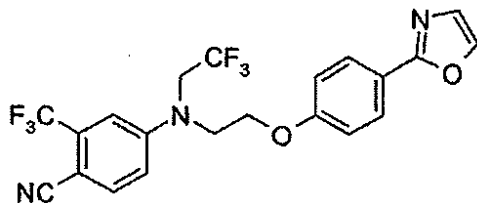


【0228】

A. 2-ヨード-1,3-オキサゾール

オキサゾール(0.33 mL、5.0 mmol)の無水THF (10 mL)溶液に、-78 で、n-BuLi (2.5Mのヘキサン溶液を2.20 mL、5.50 mmol)を3分間かけて滴下した。混合物を30分間攪拌し、無水ZnBr₂溶液 (1.13MのTHF溶液を5.3 mL、6.0 mmol)を3分間かけて滴下した。混合物を室温に温め、I₂ (1.40 g、5.5 mmol)を一度に加えた。混合物を20分間攪拌し、飽和Na₂S₂O₃を加えて反応を止め、Et₂Oにより希釈し、10重量%クエン酸溶液に注いだ。二相混合物をきれいな相分離が起こるまで激しく攪拌し、層を分離した。有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄により乾燥し、濾過し、減圧下で注意深く濃縮した(水浴温度45、100 mbar減圧)。残渣をシリカゲルのショートパッドにより濾過して(CH₂Cl₂溶離液)、0.674 gの表題の化合物を淡黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.77 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 0.7 Hz, 1H)。

【化78】



【0229】

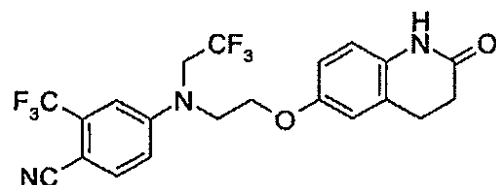
B. 4-[(2-[[4-(1,3-オキサゾール-2-イル)フェニル]オキシ}エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

実施例40Bに記載した通りの方法に、次の変更：2時間加熱した後に追加の2-ヨード-1,3-オキサゾール(0.3当量)を加えた点、4時間加熱した後に追加のPd(PPh₃)₄ (0.005 g)を加えた点、および加熱を6時間のみ続けた点を加えて、4-[(2-[[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]オキシ}エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(実施例40A)および2-ヨード-1,3-オキサゾール(上記の段階A)から合成した。MS (ESI) m/z 456 (M+1)。

【0230】

実施例42

【化79】



10

20

30

40

50

【 0 2 3 1 】

4-[[2-[(2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル)オキシ]エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

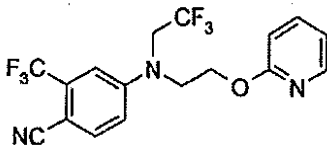
実施例27Bに記載した通りの方法に、次の変更：PBU₃に変えてPPh₃を使用した点、および表題の化合物の精製をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)、次いでRP-HPLC(0.1% TFAを加えたMeCN/H₂O)によりおこなった点を加えて、4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(実施15B)および6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノンから合成した。¹H NMR (400 MHz, アセトン-D₆) 8.96 (bs, 1H), 7.83 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.6 Hz, 1H), 4.62 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 4.31 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.88 (部分的に分裂したdd, J = 7.5, 7.0 Hz, 2H), 2.44 (dd, J = 8.6, 6.4 Hz, 2H)。

10

【 0 2 3 2 】

実施例43

【 化 8 0 】



20

【 0 2 3 3 】

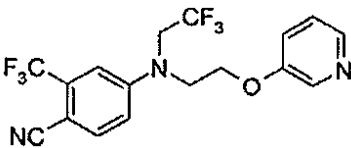
4-[[2-(2-ピリジニルオキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび2-ピリドンから、反応溶媒として無水DMEを使用して合成した。MS (APCI) m/z 390 (M+1)。

【 0 2 3 4 】

実施例44

【 化 8 1 】



30

【 0 2 3 5 】

4-[[2-(3-ピリジニルオキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

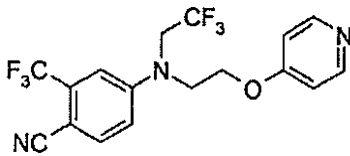
実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび3-ヒドロキシピリジンから、反応溶媒として無水DMEを使用して合成した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.14 (dd, J = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J = 8.5, 6.8, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 6.8, 5.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.11 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 6.1 Hz, 2H)。

40

【 0 2 3 6 】

実施例45

【化 8 2】



【 0 2 3 7】

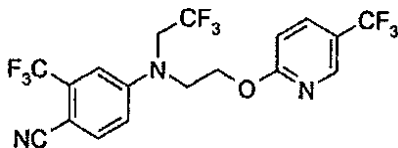
4-[[2-(4-ピリジニルオキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-ピリドンから、反応溶媒として無水DMEを使用して合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.45 (dd, J = 5.0, 1.3 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 4.9, 1.3 Hz, 2H), 4.27 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.19 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 5.3 Hz, 2H)。

【 0 2 3 8】

実施例46

【化 8 3】



【 0 2 3 9】

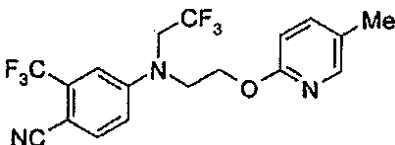
4-[(2,2,2-トリフルオロエチル)(2-{[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]オキシ}エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび5-トリフルオロメチル-2-ピリジノールから、反応溶媒として無水DMEを使用して合成した。MS (ESI) m/z 458 (M+1)。

【 0 2 4 0】

実施例47

【化 8 4】



【 0 2 4 1】

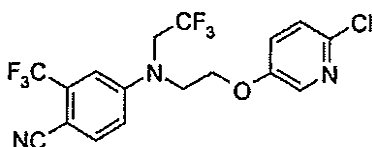
4-[[2-[(5-メチル-2-ピリジニル)オキシ]エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび5-メチル-2-ピリジノールから、反応溶媒として無水DMEを使用して合成した。MS (APCI) m/z 404 (M+1)。

【 0 2 4 2】

実施例48

【化 8 5】



【 0 2 4 3】

10

20

30

40

50

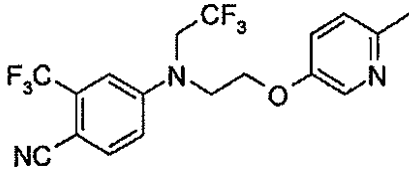
4-[(2-[(6-クロロ-3-ピリジニル)オキシ]エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび6-クロロ-3-ピリジノールから、反応溶媒として無水DMEを使用して合成した。MS (APCI) m/z 424 (M+1)。

【0244】

実施例49

【化86】



10

【0245】

4-[(2-[(6-メチル-3-ピリジニル)オキシ]エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

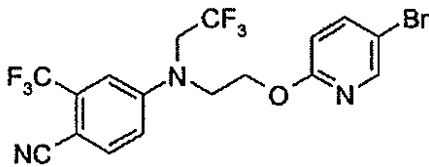
実施例27Bに記載した通りの方法により、4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(実施例15B)および5-ヒドロキシ-2-メチルピリジンから、反応溶媒として無水DMEを使用して合成した。MS (ESI) m/z 404 (M+1)。

20

【0246】

実施例50

【化87】



【0247】

4-[(2-[(5-ブromo-2-ピリジニル)オキシ]エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

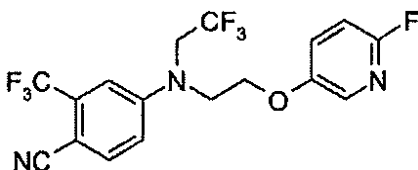
30

実施例27Bに記載した通りの方法により、4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(実施例15B)および5-ブromo-2(1H)-ピリジノンから、反応溶媒として無水DMEを使用して合成した。MS (ESI) m/z 468 (M+1, ^{79}Br), 470 (M+1, ^{81}Br)。

【0248】

実施例51

【化88】

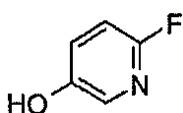


40

【0249】

4-[(2-[(6-フルオロ-3-ピリジニル)オキシ]エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

【化89】



50

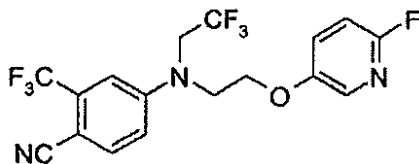
【0250】

A. 6-フルオロ-3-ピリジノール

5-ブromo-2-フルオロピリジン(0.26 mL、2.5 mmol)の無水Et₂O (10 mL)溶液に、-78で、n-BuLi(2.5 Mのヘキサン溶液を1.06 mL、2.7 mmol)を3分間かけて滴下した。混合物を15分間攪拌し、B(Oi-Pr)₃ (0.64 mL、2.8 mmol)を滴下した。混合物を30分間かけてゆっくりと室温に温め、1M NaOH (2 mL)、次いでH₂O₂ (30重量%溶液を0.5 mL)を加え、混合物を30分間攪拌した。Na₂S₂O₃の10%溶液を滴下して過剰のH₂O₂を分解した後、混合物を水中に注ぎ、層を分離した。水層に1M KHSO₄を加えることによりpH 3.5に調節し、EtOAc (×3)により抽出した。有機相を合わせて食塩水で洗浄し、Na₂SO₄により乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)により精製して、0.242 gの表題の化合物を無色の固体として得た。MS (APCI) m/z 114 (M+H)。

10

【化90】



【0251】

B. 4-[(2-((6-フルオロ-3-ピリジニル)オキシ)エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

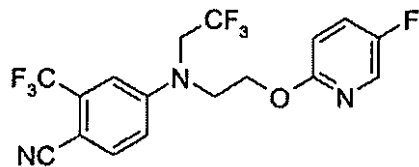
実施例27Bに記載した通りの方法により、4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(実施例15B)および6-フルオロ-3-ピリジノール(上記の段階A)から合成した。MS (ESI) m/z 408 (M+1)。

20

【0252】

実施例52

【化91】



30

【0253】

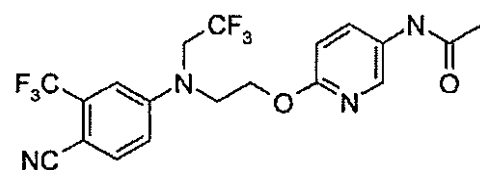
4-[(2-((5-フルオロ-2-ピリジニル)オキシ)エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

実施例27Bに記載した通りの方法により、4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(実施例15B)および5-フルオロ-2(1H)-ピリジノンから、反応溶媒として無水DMEを使用して合成した。MS (APCI) m/z 408 (M+1)。

【0254】

実施例53

【化92】

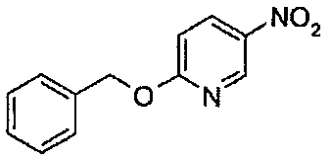


40

【0255】

N-[6-((2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル)オキシ)-3-ピリジニル]アセトアミド

【化93】



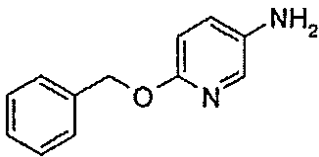
【0256】

A. 5-ニトロ-2-[(フェニルメチル)オキシ]ピリジン

2-クロロ-5-ニトロピリジン(3.28 g、20.0 mmol)、ベンジルアルコール(3.09 mL、30.0 mmol)、KOH(4.49 g、80.0 mmol)、および K_2CO_3 (2.76 g、20.0 mmol)のトルエン(100 mL)中の混合物に、室温で、トリス[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]アミン(0.646 g、2.00 mmol)を加えた。混合物を20分間攪拌し、水中に注ぎ、層を分離した。水層に固体の $KHSO_4$ を加えることによりpH 7に調節し、EtOAc(×3)により抽出した。有機相を合わせて洗浄し(H_2O 、食塩水)、 Na_2SO_4 により乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をEtOH/ H_2O から再結晶して、3.18 gの表題の化合物を褐色の針状結晶として得た。 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) 9.10(dd, $J = 2.9, 0.6$ Hz, 1H), 8.37(dd, $J = 9.1, 2.9$ Hz, 1H), 7.48-7.44(m, 2H), 7.42-7.33(m, 3H), 6.88(dd, $J = 9.1, 0.6$ Hz, 1H), 5.49(s, 2H)。

10

【化94】



20

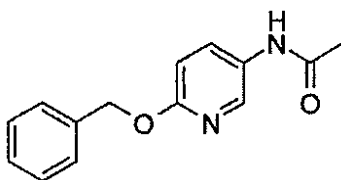
【0257】

B. 6-[(フェニルメチル)オキシ]-3-ピリジンアミン

鉄粉末(5.32 g、95 mmol)のMeOH / H_2O / HOAc(7.5 mL / 7.5 mL / 0.30 mL)中のスラリーに、75℃で、5-ニトロ-2-[(フェニルメチル)オキシ]ピリジン(3.10 g、13.4 mmol；上記の段階A)を20分間かけて少しずつ加えた。2時間後、混合物を冷却し、1M NaOH(10 mL)を加えた。混合物をセライトにより濾過し(MeOH洗浄×2)、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)により精製して、2.21 gの表題の化合物を橙色のシロップとして得た。MS(ESI) m/z 201 ($M+1$)。

30

【化95】



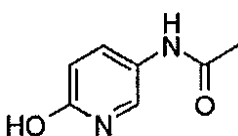
【0258】

C. N-{6-[(フェニルメチル)オキシ]-3-ピリジニル}アセトアミド

6-[(フェニルメチル)オキシ]-3-ピリジンアミン(0.213 g、1.07 mmol；上記の段階B)の CH_2Cl_2 (5 mL)溶液に、室温で、ピリジン(0.17 mL、2.14 mmol)、DMAP(0.0065 g、0.050 mmol)および Ac_2O (0.12 mL、1.28 mmol)を加えた。5分後に、混合物を水中に注ぎ、 CH_2Cl_2 (×3)により抽出した。有機相を合わせて食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 により乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)により精製して、0.245 gの表題の化合物を無色の固体として得た。MS(ESI) m/z 243 ($M+1$)。

40

【化96】



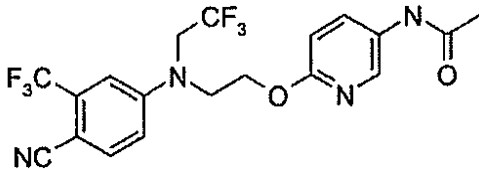
50

【 0 2 5 9 】

D. N-(6-(2-((2-(4-(2-((2-(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)エチル)オキシ)-3-ピリジニル)アセトアミド

N-{6-[(フェニルメチル)オキシ]-3-ピリジニル}アセトアミド(0.210 g、0.87 mmol)のEtOH (10 mL)溶液に、室温で、Pd-C (活性炭上の10重量%のものを0.046 g (乾燥重量)、約50重量% H₂O; 約0.022 mmol Pd)を加えた。混合物をH₂雰囲気下に置き、4.5時間攪拌した。混合物をセライトにより濾過し(EtOAc洗浄)、減圧濃縮して、0.132 gの表題の化合物を無色の固体として得た。MS (ESI) m/z 152 (M⁺)。

【 化 9 7 】



10

【 0 2 6 0 】

E. N-[6-({2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ)-3-ピリジニル]アセトアミド

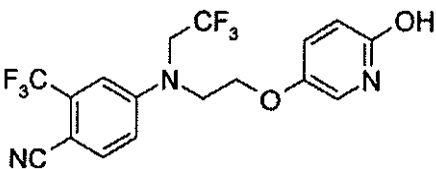
実施例27Bに記載した通りの方法により、4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(実施例15B)およびN-(6-ヒドロキシ-3-ピリジニル)アセトアミドから、反応溶媒として無水DMEを使用して合成した。MS (ESI) m/z 447 (M+1)。

20

【 0 2 6 1 】

実施例54

【 化 9 8 】

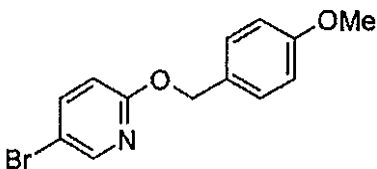


【 0 2 6 2 】

4-[[2-[(6-オキシ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル)オキシ]エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

30

【 化 9 9 】



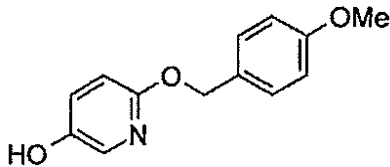
【 0 2 6 3 】

A. 5-プロモ-2-({[4-(メチルオキシ)フェニル]メチル}オキシ)ピリジン

実施例53Aに記載した通りの方法に、次の変更: 反応液を90分間加熱還流した点、および表題の化合物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)により精製した点を加えて、2,5-ジプロモピリジンおよびp-メトキシベンジルアルコールから合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.21 (dd, J = 2.6, 0.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.38 (m, 2H, AA'XX'), 6.91 (m, 2H, AA'XX'), 6.69 (dd, J = 8.9, 0.6 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.81 (s, 3H)。

40

【化100】



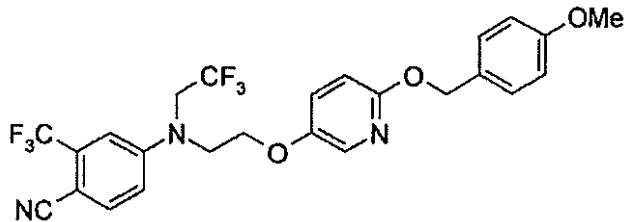
【0264】

B. 6-([4-(メチルオキシ)フェニル]メチル)オキシ)-3-ピリジノール

実施例51Aに記載した通りの方法により、5-プロモ-2-([4-(メチルオキシ)フェニル]メチル)オキシ)ピリジン(上記の段階A)から合成した。MS (APCI) m/z 230 (M-1)。

10

【化101】



【0265】

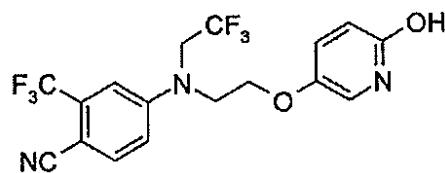
C. 4-[(2-([6-([4-(メチルオキシ)フェニル]メチル)オキシ)-3-ピリジニル]オキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

20

実施例27Bに記載した通りの方法に、次の変更： PBU_3 に変えて PPh_3 を使用した点、および反応を0で開始した後、室温で進行させた点を加えて、4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(実施例15B)および6-([4-(メチルオキシ)フェニル]メチル)オキシ)-3-ピリジノール(上記の段階B)から合成した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.76 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.37 (m, 2H; AA'XX'), 7.18 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.9, 3.1$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.9, 2.7$ Hz, 1H), 6.90 (m, 2H; AA'XX'), 6.72 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.20 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H; 4.19と重複), 4.19 (q, $J = 8.6$ Hz, 2H; 4.20と重複), 3.99 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H)。

30

【化102】



【0266】

D. 4-[(2-([6-オキシ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル]オキシ)エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

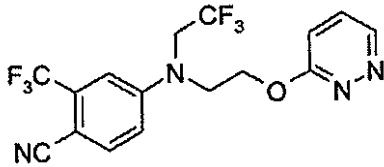
40

4-[(2-([6-([4-(メチルオキシ)フェニル]メチル)オキシ)-3-ピリジニル]オキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (0.270 g, 0.51 mmol; 上記の段階C) および Pd-C (活性炭上の10重量%のものを0.027 g (乾燥重量)、約50重量% H_2O 、約0.013 mmol Pd)の混合物を、 H_2 雰囲気下で45分間攪拌し、セライトにより濾過した。濾液を少量のシリカゲルに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)により精製して、0.160 gの表題の化合物を無色の固体として得た。MS (ESI) 406 (M+1)。

【0267】

実施例55

【化103】



【0268】

4-[[2-(3-ピリダジニルオキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

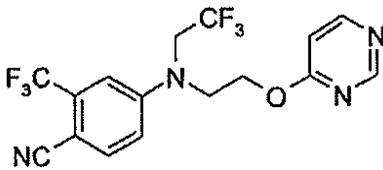
実施例27Bに記載した通りの方法により、4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(実施例15B)および3-ヒドロキシピリダジンから、反応溶媒として無水DMEを使用して合成した。MS (ESI) m/z 391 (M+1)。

10

【0269】

実施例56

【化104】



20

【0270】

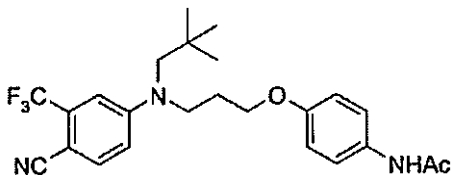
4-[[2-(4-ピリミジニルオキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

実施例27Bに記載した通りの方法により、4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(実施例15B)および4(1H)-ピリミジノンから、反応溶媒として無水DMEを使用して合成した。MS (ESI) m/z 391 (M+1)。

【0271】

実施例57

【化105】

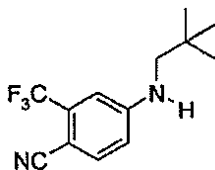


30

【0272】

N-[4-({3-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2-ジメチルプロピル)アミノ]プロピル}オキシ)フェニル]アセトアミド

【化106】



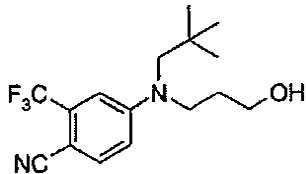
40

【0273】

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

実施例1Aに記載した通りの方法により、4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよびネオペンチルアミンから合成した。MS (EI) m/z 256 (M⁺, 9%), 239 ([M-H]-CH₃)⁺, 32%), 199 ([M-^tブチル]⁺, 78%), 179 ([M-ネオペンチルアミン]⁺, 100)。

【化107】

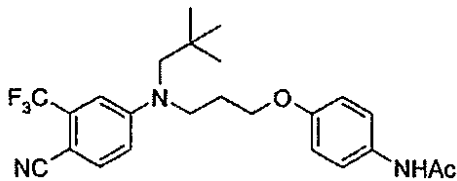


【0274】

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

実施例1Bに記載した通りの方法により、4-[(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび[(3-プロモプロピル)オキシ](1,1-ジメチルエチル)ジメチルシランから合成した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 3.70 (app. bq, J = 4.7 Hz, 2H), 3.62 (app. t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 1.87-1.75 (m, 2H), 1.47 (b t, J = 4.2 Hz, 1H), 0.99 (s, 9H)。

【化108】



【0275】

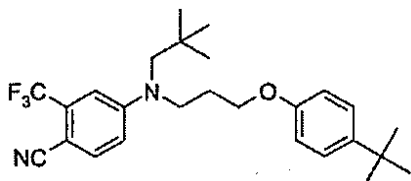
C. N-[4-({3-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2-ジメチルプロピル)アミノ]プロピル}オキシ)フェニル]アセトアミド

実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(2,2-ジメチルプロピル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-アセトアミドフェノールから合成した。MS (ESI) m/z 448 (M+1)。

【0276】

実施例58

【化109】



【0277】

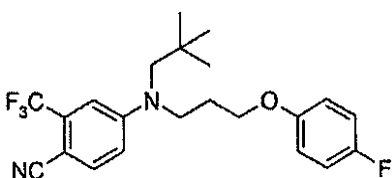
4-[(3-{{4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル}オキシ}プロピル)(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(2,2-ジメチルプロピル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-tert-ブチルフェノールから合成した。MS (ESI) m/z 447 (M+1)。

【0278】

実施例59

【化110】



【0279】

10

20

30

40

50

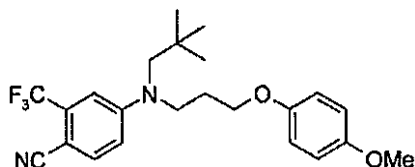
4-((2,2-ジメチルプロピル){3-[(4-フルオロフェニル)オキシ]プロピル}アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(2,2-ジメチルプロピル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-フルオロフェノールから合成した。MS (ESI) m/z 409 (M+1)。

【0280】

実施例60

【化111】



10

【0281】

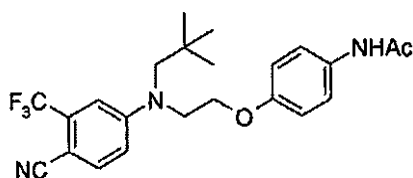
4-[(2,2-ジメチルプロピル)(3-{[4-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(2,2-ジメチルプロピル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-メトキシフェノールから合成した。MS (ESI) m/z 421 (M+1)。

【0282】

実施例61

【化112】



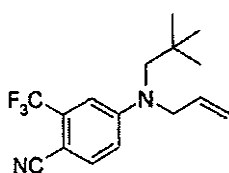
20

【0283】

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

30

【化113】



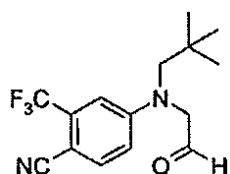
【0284】

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

40

ヘキサン洗浄NaH (鉱油中の60% w/wの懸濁液を0.534 g ; 13.4 mmol)の無水DMF (10 mL)中のスラリーに、0、N₂雰囲気下で、4-[(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (1.71 g, 6.68 mmol、実施例57、段階A)のDMF (4 mL)溶液を10分間かけて滴下した。混合物を15分間攪拌し、臭化アリル(1.16 mL、13.4 mmol)を3分間かけて滴下した。混合物を0で1時間攪拌し、水中に注いだ。全体をEt₂O (×3)により抽出した。有機相を合わせて洗浄し(水、食塩水)、Na₂SO₄により乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)により精製して、1.82 gの表題の化合物を無色のシロップとして得た。これはゆっくりと固化した。MS (EI) m/z 296 (M⁺, 9%), 239 ([M - ^tBu]⁺, 100%), 197 (83%), 170 (99%)。

【化 1 1 4】



【0 2 8 5】

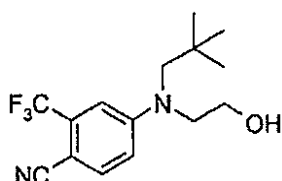
B. 4-[(2,2-ジメチルプロピル)(2-オキソエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

4-[(2,2-ジメチルプロピル)(2-プロペン-1-イル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (1.46 g, 4.95 mmol)のTHF/水(20:1, 45 mL)中の溶液に、室温で、OsO₄ (0.025 g, 0.1 mmol)のTHF/水(5 mL)中の溶液を加えた後、NMO (1.22 g, 10.4 mmol)を一度に加えた。混合物を22時間攪拌し、0 に冷却し、亜硫酸水素ナトリウム(0.300 g)を加え、冷却浴を取り除いた。混合物を室温で1時間攪拌し、セライトのパッドにより濾過し、EtOAc/水に分配し、層を分離した。水層をEtOAc (×1)により抽出した。有機相を合わせて洗浄し(水、食塩水)、Na₂SO₄により乾燥し、濾過し、減圧濃縮して、1.83 gの薄い橙色のオイルを得た。これをさらに精製することなく使用した。オイルをアセトン(50 mL)に溶解し、この溶液にNaIO₄ (2.22 g, 10.4 mmol)の水(20 mL)溶液を10分間かけて加えた。混合物を2時間攪拌し、減圧下で部分的に濃縮して水性残渣を得た。残渣をEtOAc/水に分配して、層を分離した。水層をEtOAc (×1)により抽出した。有機相を合わせて洗浄し(水、食塩水)、Na₂SO₄により乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)により精製して、1.20 gの表題の化合物を無色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.70 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 1.02 (s, 9H)。

10

20

【化 1 1 5】



【0 2 8 6】

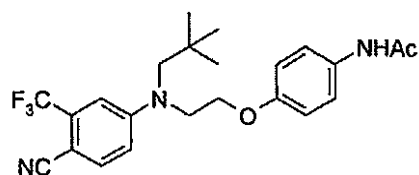
C. 4-[(2,2-ジメチルプロピル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

4-[(2,2-ジメチルプロピル)(2-オキソエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(0.882 g, 2.96 mmol)のMeOH (10 mL)溶液に、0 で、NaBH₄ (0.112 g, 2.96 mmol)を一度に加え、混合物を一晩攪拌し、ゆっくりと室温に温めた。混合物を0 に冷却し、飽和NH₄Cl (1 mL)を加えて混合物を減圧濃縮した。残渣をEtOAc/水に分配し、層を分離した。有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄により乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)により精製して、0.829 gの表題の化合物を無色のシロップとして得た。これは放置すると固化した。MS (ESI) m/z 301 (M+1)。

30

40

【化 1 1 6】



【0 2 8 7】

D. N-[4-({2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2-ジメチルプロピル)アミノ]エチル}オキシ)フェニル]アセトアミド

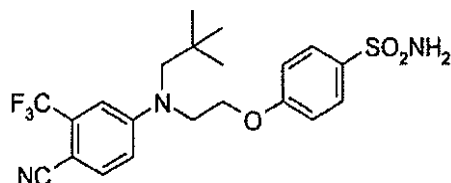
50

実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(2,2-ジメチルプロピル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-アセトアミドフェノールから合成した。MS (ESI) m/z 434 (M+1)。

【0288】

実施例62

【化117】



10

【0289】

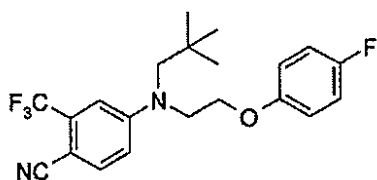
4-((2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2-ジメチルプロピル)アミノ]エチル)オキシ)ベンゼンスルホンアミド

実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(2,2-ジメチルプロピル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-ヒドロキシベンゼンスルホンアミドから合成した。MS (APCI) m/z 454 (M-1)。

【0290】

実施例63

【化118】



20

【0291】

4-((2,2-ジメチルプロピル){2-[(4-フルオロフェニル)オキシ]エチル}アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

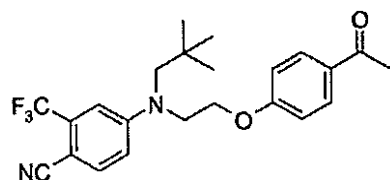
実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(2,2-ジメチルプロピル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-フルオロフェノールから合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.99-6.93 (m, 2H, 一部6.91と重複), 6.91 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.80-6.73 (m, 2H), 4.07 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.92 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 1.01 (s, 9H)。

30

【0292】

実施例64

【化119】



40

【0293】

4-((2-[[4-アセチルフェニル]オキシ]エチル)(2,2-ジメチルプロピル)アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(2,2-ジメチルプロピル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-ヒドロキシアセトフェノンから合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.11 (app. s, 1H), 6.92 (app. bd, J = 8.9 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.55 (

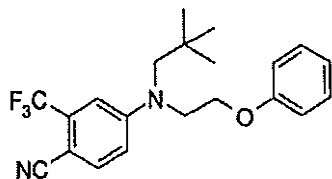
50

s, 3H), 1.02 (s, 9H)。

【0294】

実施例65

【化120】



【0295】

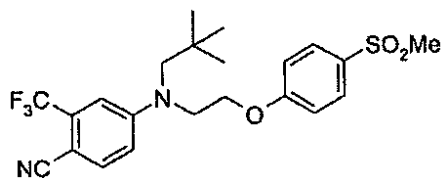
4-((2,2-ジメチルプロピル)[2-(フェニルオキシ)エチル]アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(2,2-ジメチルプロピル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよびフェノールから合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.96 (app. t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 1.01 (s, 9H)。

【0296】

実施例66

【化121】



【0297】

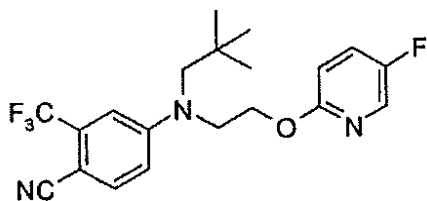
4-[(2,2-ジメチルプロピル)(2-{[4-(メチルスルホニル)フェニル]オキシ}エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(2,2-ジメチルプロピル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-メタンサルホニルフェノールから合成した。MS (ESI) m/z 455 (M+1)。

【0298】

実施例67

【化122】



【0299】

4-((2,2-ジメチルプロピル){2-[(5-フルオロ-2-ピリジニル)オキシ]エチル}アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

実施例27Bに記載した通りの方法により、4-[(2,2-ジメチルプロピル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (実施例61C) および 5-フルオロ-2(1H)-ピリジノンから合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.97 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.27 (d, J = 2.7 Hz, 1H; 一部溶媒により不明瞭), 6.96 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.66 (ddd, J = 9.1, 3.6, 0.6 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.33 (s, 2H), 1.00 (s, 9H)。

10

20

30

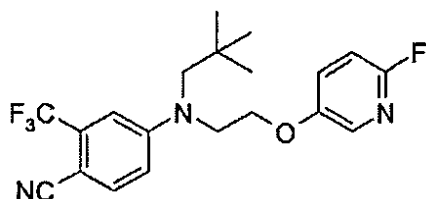
40

50

【 0 3 0 0 】

実施例68

【 化 1 2 3 】



【 0 3 0 1 】

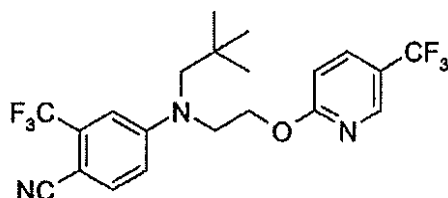
4-((2,2-ジメチルプロピル){2-[(6-フルオロ-3-ピリジニル)オキシ]エチル}アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

実施例27Bに記載した通りの方法に、次の変更：1時間後に追加のADDPおよびPBU₃（それぞれ0.5当量）を反応混合物に加えた点、反応液を60時間攪拌した点、および表題の化合物をフラッシュクロマトグラフィー（EtOAc/ヘキサン）、次いでRP-HPLC（MeCN/H₂O + 0.1% TFA）により精製した点を加えて、4-[(2,2-ジメチルプロピル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル（実施例61C）および6-フルオロ-3-ピリジノール（実施例51A）から合成した。MS（ESI）m/z 396（M+1）。

【 0 3 0 2 】

実施例69

【 化 1 2 4 】



【 0 3 0 3 】

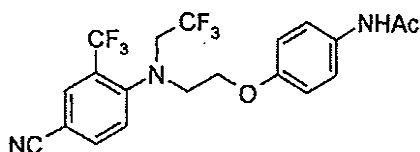
4-[(2,2-ジメチルプロピル)(2-{[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]オキシ}エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

実施例27Bに記載した通りの方法により、4-[(2,2-ジメチルプロピル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル（実施例61C）および5-(トリフルオロメチル)-2(1H)-ピリジノンから、反応溶媒として無水DMEを使用して合成した。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） 8.43（m, 1H），7.79（app. dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H），7.56（d, J = 8.9 Hz, 1H），7.27（d, J = 2.6 Hz, 1H；一部溶媒により不明瞭），6.97（dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H），6.78（部分的にdddに分裂、J = 8.7, ~0.6, ~0.6 Hz, 1H），4.52（t, J = 6.6 Hz, 2H），3.90（t, J = 6.7 Hz, 2H），3.34（s, 2H），1.00（s, 9H）。

【 0 3 0 4 】

実施例70

【 化 1 2 5 】



【 0 3 0 5 】

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

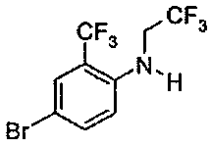
10

20

30

40

【化126】



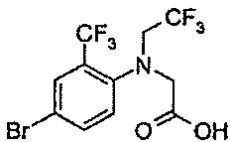
【0306】

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

実施例11Aに記載した通りの方法により、4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)アニリンから合成し、フラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)により精製して、橙色のオイルとして得た。MS (ESI) m/z 323 (M^+ , ^{81}Br , 59%), 321 (M^+ , ^{79}Br , 81%), 254 ($[M-\text{CF}_3]^+$, ^{81}Br , 42%), 252 ($\{[M-\text{H}]-\text{HCF}_3\}^+$, ^{81}Br および $[M-\text{CF}_3]^+$, ^{79}Br , 100%), 250 ($\{[M-\text{H}]-\text{HCF}_3\}^+$, ^{79}Br , 67%)。

10

【化127】



【0307】

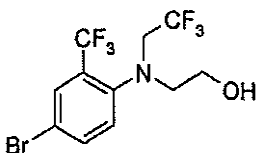
B. N-[4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)グリシン

ヘキサン洗浄NaH (鉱油中60% w/wの懸濁液を0.492 g、12.3 mmol)の無水DMF (10 mL)中のスラリーに、0 で、4-ブromo-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2-(トリフルオロメチル)アニリン(1.96 g、6.13 mmol)のDMF (2 mL)溶液を5分間かけて滴下した。混合物を15分間攪拌し、tert-ブチルプロモアセテート(1.82 mL、12.3 mmol)を1分間かけて滴下した。混合物を一晩攪拌し、ゆっくりと室温に温めた。混合物を水中に注ぎ、全体をEt₂O (×3)により抽出した。有機相を合わせて洗浄し(水、食塩水)、Na₂SO₄により乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をCH₂Cl₂ (20 mL)に溶解して、この溶液にEt₃SiH (4.9 mL、31 mmol)およびTFA (20 mL)を加えた。混合物を室温で1.5時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣を水/Et₂Oに分配し、層を分離した。有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルのパッドにより濾過(10% EtOAc/ヘキサン、次いでEtOAcによりカルボン酸を溶離)することにより精製して、1.50 gの表題の化合物を淡黄色の固体として得た。MS (APCI) m/z 380 ($[M-\text{H}]^-$, ^{81}Br), 378 ($[M-\text{H}]^-$, ^{79}Br)。

20

30

【化128】



【0308】

C. 2-[[4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エタノール

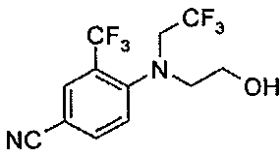
N-[4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)グリシン(1.50 g、3.95 mmol)の無水THF (10 mL)溶液に、0、N₂雰囲気下で、BH₃/THFのTHF (0.6 mL、1.8 M、12 mmol)溶液を3分間かけて滴下した。冷却浴を取り除き、混合物を室温で攪拌した。23時間後、追加のBH₃/THF (2.2 mL、4 mmol)を加えて、さらに6時間攪拌を続けた。混合物を0に冷却し、10% v/v HClを滴下することにより反応を止め、水中に注いで、EtOAc (×3)により抽出した。有機相を合わせて洗浄し(水、食塩水)、Na₂SO₄により乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)により精製して、1.17 gの表題の化合物を無色のシロップとして得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 7.81-7.73 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.89 (q, J = 9.3 Hz,

40

50

2H), 3.61 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 6.1 Hz, 2H)。

【化129】



【0309】

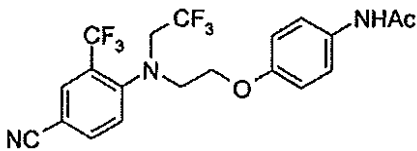
D. 4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

2-[[4-プロモ-2-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エタノール(0.699 g、1.92 mmol)およびZn(CN)₂ (0.157 g、1.34 mmol)のDMF (5 mL)中の混合物に、室温でN₂を15分間通し、反応フラスコに空気が入らないように注意しながら、Pd(PPh₃)₄ (0.111 g、0.096 mmol)を一度に加えた。混合物をN₂雰囲気下で40分間80 に加熱し、冷却し、希NH₄OH中に注ぎ、全体をEt₂O (×3)により抽出した。有機相を合わせて洗浄し(水、食塩水)、Na₂SO₄により乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)により精製して、0.571 gの表題の化合物を無色のガムとして得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.86 (q, J = 8.9 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.74 (bs, 1H)。

10

【化130】

20



【0310】

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

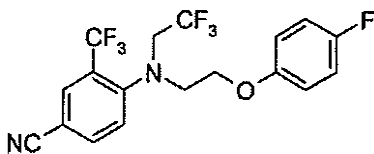
実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-アセトアミドフェノールから合成した。MS (APCI) m/z 446 (M+1)。

30

【0311】

実施例71

【化131】



【0312】

40

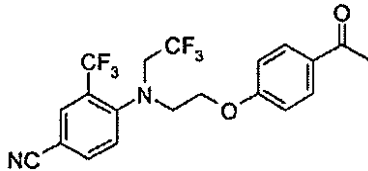
4-[[2-[[4-フルオロフェニル]オキシ]エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-フルオロフェノールから合成した。MS (APCI) m/z 407 (M+1)。

【0313】

実施例72

【化 1 3 2】



【 0 3 1 4】

4-[(2-[(4-アセチルフェニル)オキシ]エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

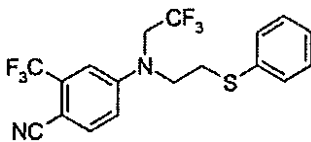
実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-ヒドロキシアセトフェノンから合成した。MS (APCI) m/z 431 (M+1)。

10

【 0 3 1 5】

実施例73

【化 1 3 3】



【 0 3 1 6】

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

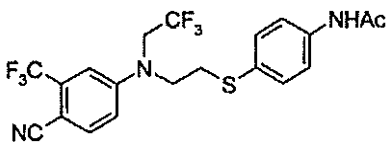
4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(0.060 g、0.19 mmol)のTHF (2 mL)溶液を二硫化フェニル(0.168 g、0.77 mmol)およびトリブチルホスフィン(0.156 g、0.77 mmol)により処理して、室温で3時間攪拌した。混合物をEtOAcおよび0.5N NaOHに分配した。有機相を0.5N NaOHおよび食塩水により洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(5~30% EtOAc/ヘキサン勾配)により精製して、表題の化合物(0.072 g、93%)を得た。MS (ES) m/z 405 (M+1)。

20

【 0 3 1 7】

実施例74

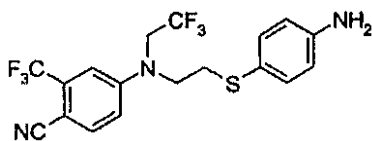
【化 1 3 4】



【 0 3 1 8】

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

【化 1 3 5】



【 0 3 1 9】

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

4-[(2-ヒドロキシエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (0.100 g、0.32 mmol)のTHF (5 mL)溶液を4-アミノ二硫化フェニル(0.318 g、1.28 mmol)およびトリブチルホスフィン(0.259 g、1.28 mmol)により処理して、室

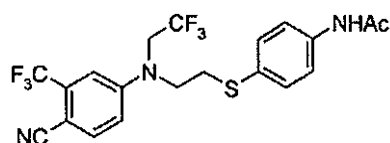
30

40

50

温で3時間攪拌した。混合物をEtOAcおよび0.5N NaOHに分配した。有機相を0.5N NaOHおよび食塩水により洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(2~60% EtOAc/ヘキサン勾配)により精製して、表題の化合物(0.110 g、75%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.70-6.60 (m, 3H), 3.94 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 7.7 Hz, 2H)。

【化136】



10

【0320】

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

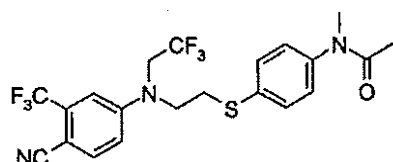
実施例74A (0.110 g、0.26 mmol)のCH₂Cl₂ (4 mL)溶液を、N₂雰囲気下で、TEA (0.029 g、0.29 mmol)および無水酢酸 (0.030 g、0.29 mmol)により処理し、室温で攪拌した。5時間後、追加のTEA (0.004 g、0.039 mmol)および無水酢酸(0.004 g、0.039 mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、EtOAcおよび0.1N HClに分配した。有機相を0.1N HClおよび食塩水により洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(5~80% EtOAc/ヘキサン勾配)により精製し、生成物をCH₂Cl₂/ヘキサンから結晶化して、表題の化合物を白色の固体(0.104 g、収率86%)として得た。MS (ES) m/z 462 (M+1)。

20

【0321】

実施例75

【化137】



30

【0322】

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

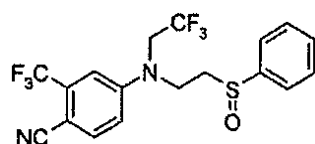
NaH (油中60%、0.003 g、0.075 mmol)を、N₂雰囲気下で、N-[4-((2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル)チオ)フェニル]アセトアミド (0.026 g、0.056 mmol)のDMF (2 mL)溶液に加えた。5分後、ヨードメタン(0.009 g、0.063 mmol)を加えて、室温で30分間攪拌した。混合物をEt₂Oおよび水に分配した。有機相を水および食塩水により洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(5~80% EtOAc/ヘキサン勾配)により精製して、表題の化合物(0.018 mg、収率66%)を得た。MS (ES) m/z 476 (M+1)。

40

【0323】

実施例76

【化138】



【0324】

4-[[2-(フェニルスルフィニル)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

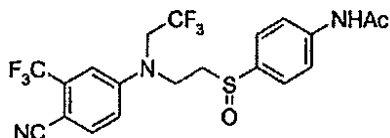
50

4-[[2-(フェニルチオ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(0.039 g, 0.096 mmol)のMeOH (3 mL)溶液に、NaIO₄ (0.041 g, 0.193 mmol)の水(1 mL)溶液を加えて室温で撹拌した。1時間後、追加のNaIO₄ (0.041 g, 0.193 mmol)の水(1 mL)溶液を加えて、反応混合物をMeOH (1 mL)により希釈した。室温で12時間撹拌した後、混合物をEtOAcおよび食塩水に分配した。有機相を水および食塩水により洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (1~10% MeOH/CH₂Cl₂勾配)により精製して、表題の化合物 (0.037 g、収率88%)を得た。MS (ES) m/z 421 (M+1)。

【0325】

実施例77

【化139】



【0326】

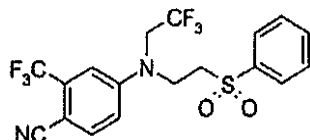
N-[4-((2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル)スルフィニル)フェニル]アセトアミド

N-[4-((2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル)チオ)フェニル]アセトアミドを用いて同様に調製した。MS (ES) m/z 478 (M+1)。

【0327】

実施例78

【化140】



【0328】

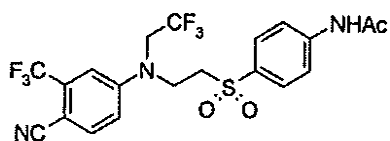
4-[[2-(フェニルスルホニル)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

4-[[2-(フェニルチオ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (0.056 g, 0.138 mmol)のMeOH (6 mL)溶液を氷冷し、オキソン(0.255 g, 0.415 mmol)の水(3 mL)溶液により処理して、室温で撹拌した。1.5時間後に、混合物をEtOAcおよび水に分配した。有機相を水および食塩水により洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(5~50% EtOAc/ヘキサン勾配)により精製し、生成物をCH₂Cl₂/ヘキサンから結晶化して、表題の化合物を白色の固体(0.057 g、収率95%)として得た。MS (ES) m/z 437 (M+1)。

【0329】

実施例79

【化141】



【0330】

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

N-[4-((2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル)チオ)フェニル]アセトアミドを用いて同様に調製した。MS (ES) m/z 494

10

20

30

40

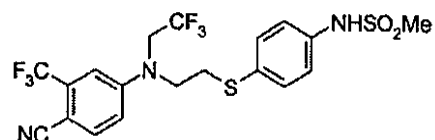
50

(M+1)。

【 0 3 3 1 】

実施例80

【 化 1 4 2 】



【 0 3 3 2 】

N-[4-((2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル)チオ)フェニル]メタンスルホンアミド 10

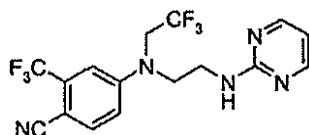
4-[[2-[[4-アミノフェニル]チオ]エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(0.038 g、0.091 mmol ; 実施例74A参照)のCH₂Cl₂ (4 mL)溶液を、N₂雰囲気下で、TEA (0.010 g、0.099 mmol)および MsCl (0.011 g、0.099 mmol)により処理して、室温で撹拌した。4時間後に、追加のTEA (0.0046 g、0.046 mmol)およびMsCl (0.0052 g、0.046 mmol)を加えて、室温で撹拌した。1時間後、混合物を減圧濃縮し、残渣をCHCl₃ (4 mL)に取り、70 °Cに2時間加熱した。冷却後、追加のTEA (0.0046 g、0.046 mmol)およびMsCl (0.0052 g、0.046 mmol)を加えて、70 °Cに12時間加熱した。冷却後、追加のTEA (0.0092 g、0.091 mmol)およびMsCl (0.0104 g、0.091 mmol)を加えて、70 °Cに4時間加熱した。混合物をEtOAcおよび0.1N HClに分配した。有機相を0.1N HClおよび食塩水により洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(5~80% EtOAc/ヘキサン勾配)により精製して、表題の化合物(0.025 g、収率55%)を得た。MS (ES) m/z 496 (M-1)。

20

【 0 3 3 3 】

実施例81

【 化 1 4 3 】

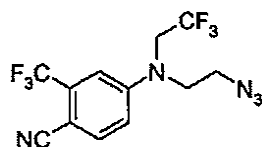


30

【 0 3 3 4 】

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

【 化 1 4 4 】

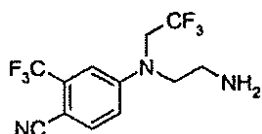


【 0 3 3 5 】

A. 4-[[2-アジドエチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル 40

実施例15C (0.195 g、0.50 mmol)およびアジ化ナトリウム(0.065 g、1.0 mmol)のDMF (5 mL)中の混合物を、N₂雰囲気下で、85 °Cに45分間加熱した。冷却後、混合物をEt₂Oおよび水に分配した。有機相を水および食塩水により洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(5~40% EtOAc/ヘキサン勾配)により精製して、表題の化合物(0.154 g、収率91%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.11 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 5.8 Hz, 2H)。

【化145】



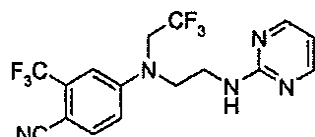
【0336】

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

実施例81A (0.150 g、0.445 mmol)および10% Pd/C (0.120 g)のMeOH (8 mL)中の混合物を、バルーン圧力下で1時間水素化した。濾過により触媒を除去し、CHCl₃およびMeOHにより洗浄した。濾液を減圧濃縮して、表題の化合物(0.136 g、粗収率98%)を得た。これをそれ以上精製することなく、そのまま使用した。

10

【化146】



【0337】

C. 4-[[2-(ピリミジン-2-イルアミノ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

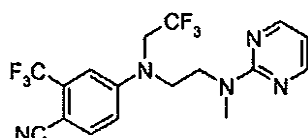
上記の中間物質(0.050 g、0.16 mmol)、2-クロロピリミジン(0.028 g、0.24 mmol)およびDIEA (0.031 g、0.24 mmol)のTHF (3 mL)中の混合物を、圧力チューブ中、N₂雰囲気下で、180 °Cに6時間加熱した。冷却後、混合物をEtOAcおよび0.1N HClに分配した。有機相を0.1N HClおよび食塩水により洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(5~60% EtOAc/ヘキサン勾配)により精製して、表題の化合物を白色の固体(0.020 g、収率32%)として得た。MS (ES) m/z 390 (M+1)。

20

【0338】

実施例82

【化147】



【0339】

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

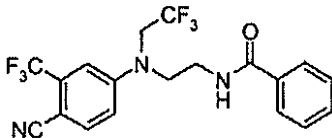
NaH (油中60%、0.003 g、0.075 mmol)を、N₂雰囲気下で氷冷した4-[[2-(ピリミジン-2-イルアミノ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(0.020 g、0.051 mmol)のDMF (3 mL)溶液に加えた。5分間攪拌した後、ヨードメタン(0.011 g、0.078 mmol)を加え、30分間攪拌した。混合物をEt₂Oおよび水に分配した。有機相を水および食塩水により洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(5~50% EtOAc/ヘキサン勾配)により精製し、生成物をCH₂Cl₂/ヘキサンから結晶化して、表題の化合物を白色の固体(0.014 g、収率68%)として得た。MS (ES) m/z 404 (M+1)。

40

【0340】

実施例83

【化148】



【0341】

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

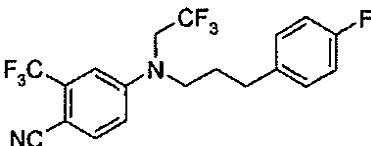
粗4-[(2-アミノエチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンズニトリル(0.018 mg、0.058 mmol)のCH₂Cl₂ (3 mL)溶液を、TEA (0.0064 g、0.063 mmol)および塩化ベンゾイル(0.0089 mg、0.063 mmol)により処理して、室温で1時間攪拌した。混合物をEtOAcおよび0.1N HClに分配した。有機相を0.1N HClおよび食塩水により洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(5~70% EtOAc/ヘキサン勾配)により精製し、生成物をCH₂Cl₂/ヘキサンから結晶化して、表題の化合物を白色の固体(0.016 g、収率66%)として得た。MS (ES) m/z 416 (M+1)。

10

【0342】

実施例84

【化149】

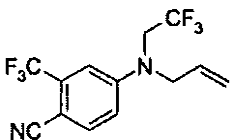


20

【0343】

4-[[3-(4-フルオロフェニル)プロピル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンズニトリル

【化150】



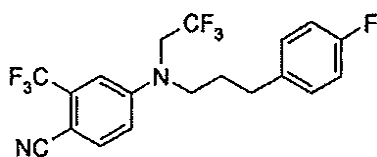
30

【0344】

A. 4-[2-プロペン-1-イル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンズニトリル

実施例61Aに従って、4-(2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)-2-トリフルオロメチルベンズニトリルおよび臭化アリルを用いて合成した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 5.80 (dt, J = 17.2, 10.4, 5.0 Hz, 1H), 5.31 (app. d, J = 10.6 Hz, 1H), 5.14 (app. d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.19-4.11 (m, 2H), 3.98 (q, J = 8.6 Hz, 2H); MS (APCI) m/z 309 (M+1)。

【化151】



40

【0345】

B. 4-[[3-(4-フルオロフェニル)プロピル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンズニトリル

実施例84A、および9-BBN二量体(0.147g、0.600 mmol)のトルエン(1.3 mL)中の混合物をN₂雰囲気下で60 に加熱した。その間に、第2のフラスコに4-フルオロプロモベンゼン(

50

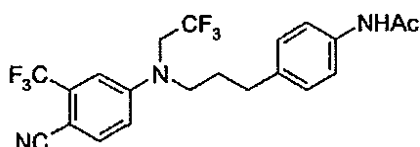
0.06 mL、0.55 mmol)、 K_3PO_4 の水溶液 (0.42 mL、3.0 M溶液、1.25 mmol)、および $Pd(PPh_3)_4$ (0.029 g、0.025 mmol)を入れ、混合物に5分間 N_2 ガスを通した。45分間加熱した後、先に調製した B-アルキル-9-BBN誘導体のトルエン溶液を、シリンジを用いて第2のフラスコに移し、混合物を N_2 雰囲気下で、激しく攪拌しながら80 に加熱した。90分後に、混合物を冷却し、層を分離した。水層をEtOAc (×3)により抽出した。有機相を合わせて洗浄し(水、食塩水)、 Na_2SO_4 により乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣を Et_2O (5 mL)に溶解し、1N NaOH (5 mL)および 30% w/v H_2O_2 を加えて室温で90分間攪拌した。層を分離し、有機層を洗浄し(水、食塩水)、 Na_2SO_4 により乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)により精製して、0.115 gの表題の化合物を無色の薄層として得た。 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 7.69 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.27-7.17 (m, 2H), 7.09-6.64 (m, 4H), 4.24 (q, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.54 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.92 (app. pent, $J = 7.6$ Hz, 2H); MS (EI) m/z 404 (M^+ , 7%), 282 (100%)。

10

【0346】

実施例85

【化152】



20

【0347】

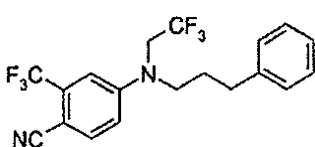
N-(4-{3-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]プロピル}フェニル)アセトアミド

実施例84Bに従って、4-[2-プロペン-1-イル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-プロモアセトアニリドから合成した。MS (APC I) m/z 444 ($M+1$)。

【0348】

実施例86

【化153】



30

【0349】

4-[[3-(3-フェニルプロピル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

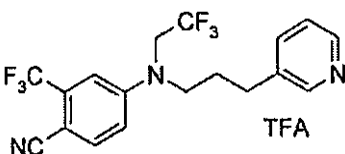
実施例84Bに従って、4-[2-プロペン-1-イル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよびプロモベンゼンから合成した。MS (EI) m/z 386 (M^+ , 6%), 281 (84%), 197 (100%), 170 (76%)。

【0350】

40

実施例87

【化154】



【0351】

4-[[3-(3-ピリジニル)プロピル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルトリフルオロアセテート

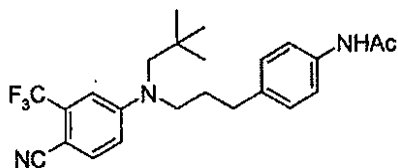
50

実施例84Bに従って、4-[2-プロペン-1-イル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび3-プロモピリジンから合成した。分取RP-HPLC (C18カラム、0.1% TFAを含有するMeCN/水)により精製した。MS (APCI) m/z 388 (M+1)。

【0352】

実施例88

【化155】



10

【0353】

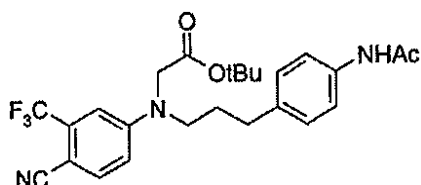
N-(4-{3-[[4-(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2-ジメチルプロピル)アミノ}プロピル)フェニル)アセトアミド

実施例84Bに従って、4-[(2,2-ジメチルプロピル)(2-プロペン-1-イル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(実施例49A)および4-プロモアセトアニリドから合成した。MS (APCI) m/z 432 (M+1)。

【0354】

実施例89

【化156】

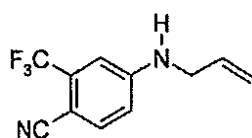


20

【0355】

1,1-ジメチルエチルN-{3-[4-(アセチルアミノ)フェニル]プロピル}-N-[4-(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]グリシネート

【化157】



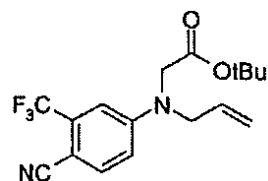
30

【0356】

A. 4-(2-プロペン-1-イルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

実施例1Aに記載した通りの方法により、4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよびアリアルアミンから合成した。MS (APCI) m/z 249 ([M+Na]⁺)。

【化158】



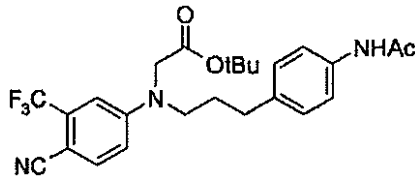
40

【0357】

B. 1,1-ジメチルエチルN-[4-(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-2-プロペン-1-イルグリシネート

tert-ブチルエステルをTFA脱保護した点を除いて、実施例70Bに記載した通りの方法により合成した。フラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)により精製し、淡黄色のガムとして得た。MS (APCI) m/z 341 (M+1)。

【化159】



【0358】

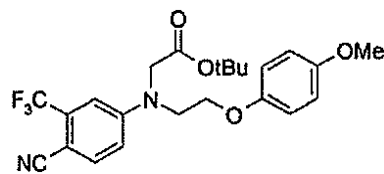
C. 1,1-ジメチルエチルN-{3-[4-(アセチルアミノ)フェニル]プロピル}-N-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]グリシネート

実施例84Bに従って、1,1-ジメチルエチルN-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-2-プロペン-1-イルグリシネートおよび4-プロモアセトアニリドから合成した。MS (APCI) m/z 498 ($[M+Na]^+$), 420 ($\{[M+H]-C_4H_8\}^+$)。 10

【0359】

実施例90

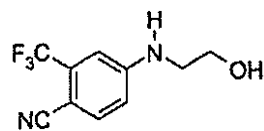
【化160】



【0360】

1,1-ジメチルエチルN-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-(2-{[4-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}エチル)グリシネート 20

【化161】

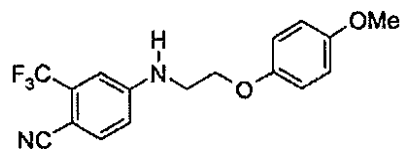


【0361】

A. 4-[(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 30

実施例1Aに記載した通りの方法により、4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよびアミノエタノール(3当量)から合成した。MS (APCI) m/z 231 (M+1)。

【化162】

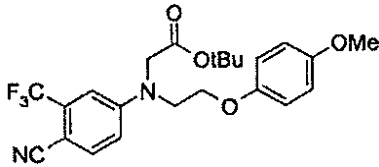


【0362】

B. 4-[(2-{[4-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル 40

実施例1Cに記載した通りの方法により、4-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび4-メトキシフェノールから調製した。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 7.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.85 (s, 4H), 6.76 (dd, $J = 8.7, 1.7$ Hz, 1H), 5.66 (bs, 1H), 4.15 (t, $J = 4.7$, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.59 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H)。

【化 1 6 3】



【 0 3 6 3】

C. 1,1-ジメチルエチルN-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-(2-{[4-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}エチル)グリシネート

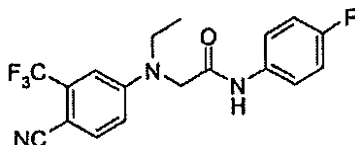
tert-ブチルエステルをTFA脱保護した点を除いて、実施例70Bに記載した通りの方法により、4-[(2-{[4-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルから合成した。フラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)により精製し、無色のガムとして得た。MS (APCI) m/z 451 (M+1)。

10

【 0 3 6 4】

実施例91

【化 1 6 4】

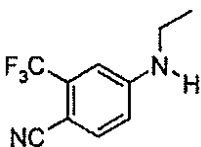


20

【 0 3 6 5】

N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-エチル-N¹-(4-フルオロフェニル)グリシニアミド

【化 1 6 5】



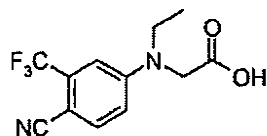
【 0 3 6 6】

A. 4-(エチルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

30

実施例1Aに記載した通りの方法により、エチルアミンを用いて合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 4.42 (bs, 1H), 3.23 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【化 1 6 6】



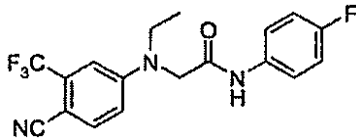
【 0 3 6 7】

40

B. N-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-エチルグリシン

実施例70Bに記載した通りの方法により、4-(エチルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび1,1-ジメチルエチルプロモアセテートを用いて合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.53 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【化167】



【0368】

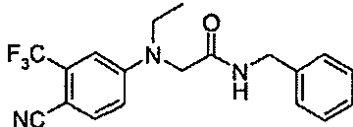
C. N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-エチル-N¹-(4-フルオロフェニル)グリシンアミド

N-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-エチルグリシン、実施例91B (0.074 g、0.25 mmol)、および樹脂に結合したカルボジイミド(0.50 g、1.26 mmol/g)の混合物をCH₂Cl₂ (15 mL)中で30分間振盪した後、4-フルオロアニリン (0.044 g、0.4 mmol)を加え、混合物をさらに12時間振盪した。樹脂を濾過してCH₂Cl₂ (2×10 mL)により洗浄した。得られた濾液を減圧濃縮した。残渣にEt₂Oを加えて粉碎し、0.018 g (11%)の表題の化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.42-7.39 (m, 2H), 7.06-6.99 (m, 4H), 6.85 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.64 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (APCI) m/z 366 (M+1)。

10

実施例92

【化168】



20

【0369】

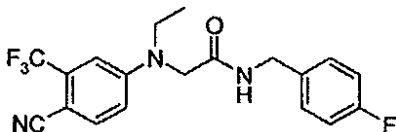
N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-エチル-N¹-(フェニルメチル)グリシンアミド

実施例91Cに記載した通りの方法により、ベンジルアミンを用いて合成した。MS (APCI) m/z 362 (M+1)。

【0370】

実施例93

【化169】



30

【0371】

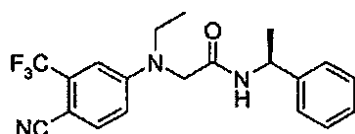
N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-エチル-N¹-[(4-フルオロフェニル)メチル]グリシンアミド

実施例91Cに記載した通りの方法により、4-フルオロベンジルアミンを用いて合成した。MS (APCI) m/z 380 (M+1)。

【0372】

実施例94

【化170】



40

【0373】

N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-エチル-N¹-[(1S)-1-フェニルエチル]グリシンアミド

実施例91Cに記載した通りの方法により、(1S)-1-フェニルエタンアミンを用いて合成し

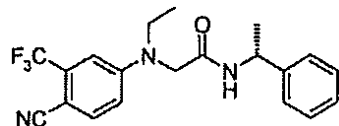
50

た。MS (APCI) m/z 376 (M+1)。

【0374】

実施例95

【化171】



【0375】

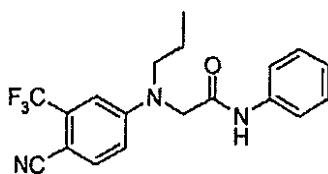
N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-エチル-N¹-[(1R)-1-フェニルエチル]グリシンアミド 10

実施例91Cに記載した通りの方法により、(1R)-1-フェニルエタンアミンを用いて合成した。MS (APCI) m/z 376 (M+1)。

【0376】

実施例96

【化172】

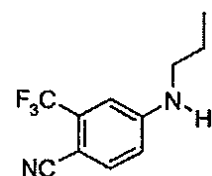


20

【0377】

N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹-フェニル-N²-プロピルグリシンアミド

【化173】



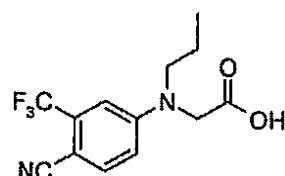
30

【0378】

A. 4-(プロピルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

実施例1Aに記載した通りの方法により、n-プロピルアミンを用いて合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 4.44 (bs, 1H), 3.15 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

【化174】



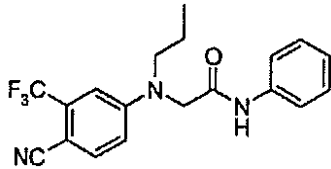
40

【0379】

B. N-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-プロピルグリシン

実施例70Bに記載した通りの方法により、4-(プロピルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび1,1-ジメチルエチルプロモアセテートを用いて合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.41 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.68 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

【化175】



【0380】

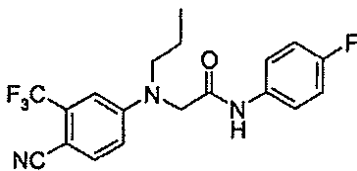
C. N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹-フェニル-N²-プロピルグリシニアミド

実施例91Cに記載した通りの方法により、N-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-プロピルグリシンおよびアニリンを用いて合成した。MS (APCI) m/z 360 ([M]⁺)。 10

【0381】

実施例97

【化176】



【0382】

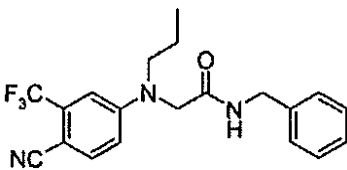
N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹-(4-フルオロフェニル)-N²-プロピルグリシニアミド 20

実施例91Cに記載した通りの方法により、N-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-プロピルグリシンおよび4-フルオロアニリンを用いて合成した。MS (APCI) m/z 380 (M+1)。

【0383】

実施例98

【化177】



【0384】

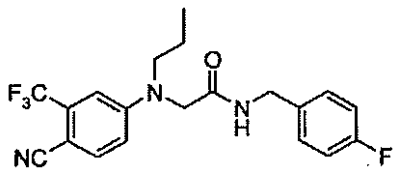
N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹-(フェニルメチル)-N²-プロピルグリシニアミド 30

実施例91Cに記載した通りの方法により、N-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-プロピルグリシンおよびベンジルアミンを用いて合成した。MS (APCI) m/z 376 (M+1)。

【0385】

実施例99

【化178】



【0386】

N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹-[(4-フルオロフェニル)メチル]-N²-プロピルグリシニアミド 40

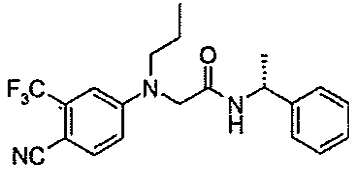
50

実施例91Cに記載した通りの方法により、N-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-プロピルグリシンおよび4-フルオロベンジルアミンを用いて合成した。MS (APCI) m/z 394 (M+1)。

【0387】

実施例100

【化179】



10

【0388】

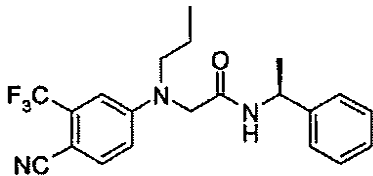
N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹-[(1R)-1-フェニルエチル]-N²-プロピルグリシンアミド

実施例91Cに記載した通りの方法により、N-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-プロピルグリシンおよび(1R)-1-フェニルエタンアミンを用いて合成した。MS (APCI) m/z 390 (M+1)。

【0389】

実施例101

【化180】



20

【0390】

N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹-[(1S)-1-フェニルエチル]-N²-プロピルグリシンアミド

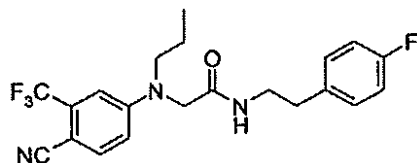
実施例91Cに記載した通りの方法により、N-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-プロピルグリシンおよび(1S)-1-フェニルエタンアミンを用いて合成した。MS (APCI) m/z 390 (M+1)。

30

【0391】

実施例102

【化181】



40

【0392】

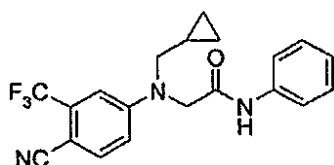
N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-N²-プロピルグリシンアミド

実施例91Cに記載した通りの方法により、N-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-プロピルグリシンおよび2-[(4-フルオロフェニル)エチル]アミンを用いて合成した。MS (APCI) m/z 408 (M+1)。

【0393】

実施例103

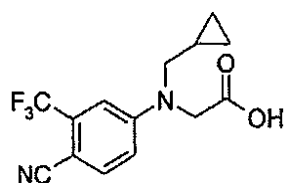
【化182】



【0394】

N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-(シクロプロピルメチル)-N¹-フェニルグリシニアミド

【化183】

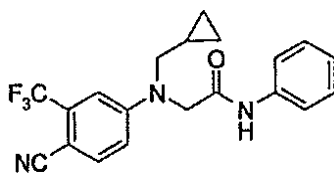


【0395】

A. N-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-(シクロプロピルメチル)グリシン

実施例70Bと同様の方法により、実施例1Aおよび1,1-ジメチルエチルプロモアセテートを用いて合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.34 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.37 (m, 1H), 0.64 (m, 2H), 0.27 (m, 2H)。

【化184】



【0396】

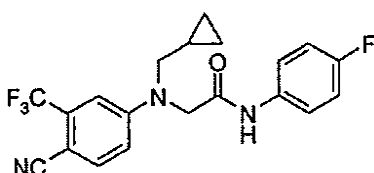
B. N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-(シクロプロピルメチル)-N¹-フェニルグリシニアミド

実施例91Cに記載した通りの方法により、N-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-(シクロプロピルメチル)グリシンおよびアニリンを用いて合成した。MS (APCI) m/z 374 (M+1)。

【0397】

実施例104

【化185】



【0398】

N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-(シクロプロピルメチル)-N¹-(4-フルオロフェニル)グリシニアミド

実施例91Cに記載した通りの方法により、N-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-(シクロプロピルメチル)グリシンおよび4-フルオロアニリンを用いて合成した。MS (APCI) m/z 392 (M+1)。

【0399】

実施例105

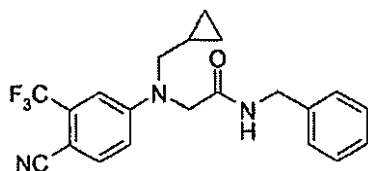
10

20

30

40

【化 1 8 6】



【 0 4 0 0】

N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-(シクロプロピルメチル)-N¹-(フェニルメチル)グリシンアミド

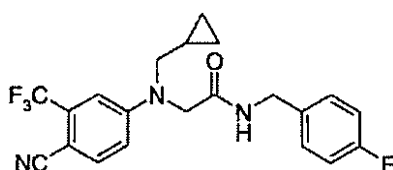
実施例91Cに記載した通りの方法により、N-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-(シクロプロピルメチル)グリシンおよびベンジルアミンを用いて合成した。MS (APCI) m/z 388 (M+1)。

10

【 0 4 0 1】

実施例106

【化 1 8 7】



【 0 4 0 2】

N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-(シクロプロピルメチル)-N¹-[(4-フルオロフェニル)メチル]グリシンアミド

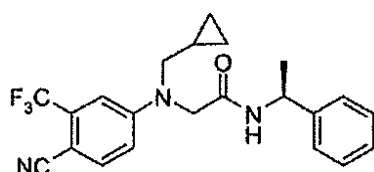
実施例91Cに記載した通りの方法により、N-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-(シクロプロピルメチル)グリシンおよび4-フルオロベンジルアミンを用いて合成した。MS (APCI) m/z 406 (M+1)。

20

【 0 4 0 3】

実施例107

【化 1 8 8】



【 0 4 0 4】

N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-(シクロプロピルメチル)-N¹-[(1S)-1-フェニルエチル]グリシンアミド

実施例91Cに記載した通りの方法により、N-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-(シクロプロピルメチル)グリシンおよび(1S)-1-フェニルエタンアミンを用いて合成した。MS (APCI) m/z 402 (M+1)。

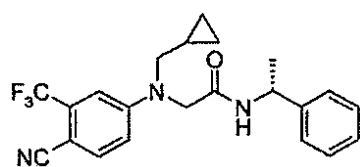
30

40

【 0 4 0 5】

実施例108

【化 1 8 9】



【 0 4 0 6】

N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-(シクロプロピルメチル)-N¹-[(1R)-

50

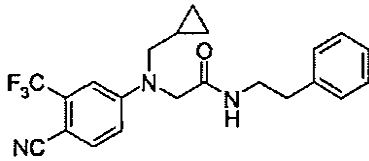
1-フェニルエチル]グリシンアミド

実施例91Cに記載した通りの方法により、N-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-(シクロプロピルメチル)グリシンおよび(1R)-1-フェニルエタンアミンを用いて合成した。MS (APCI) m/z 402 (M+1)。

【0407】

実施例109

【化190】



10

【0408】

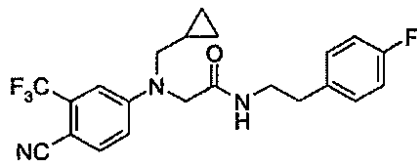
N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-(シクロプロピルメチル)-N¹-(2-フェニルエチル)グリシンアミド

実施例91Cに記載した通りの方法により、N-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-(シクロプロピルメチル)グリシンおよび2-(フェネチル)アミンを用いて合成した。MS (APCI) m/z 402 (M+1)。

【0409】

実施例110

【化191】



20

【0410】

N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-(シクロプロピルメチル)-N¹-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]グリシンアミド

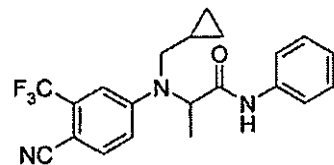
実施例91Cに記載した通りの方法により、N-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-(シクロプロピルメチル)グリシンおよび2-[(4-フルオロフェニル)エチル]アミンを用いて合成した。MS (APCI) m/z 420 (M+1)。

30

【0411】

実施例111

【化192】

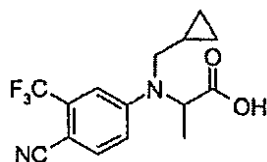


40

【0412】

N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-(シクロプロピルメチル)-N¹-フェニルアラニンアミド

【化193】

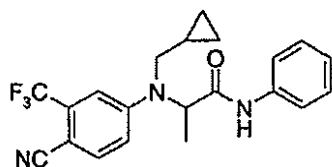


50

【0413】

A. N-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-(シクロプロピルメチル)アラニン
 実施例70Bに記載した通りの方法により、実施例1Aおよび1,1-ジメチルエチル2-プロモ
 プロパノエートを用いて合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.61 (d, J = 8.9 Hz, 1H
), 7.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 4.56 (q, J = 7.1 Hz
 , 1H), 3.30 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.62 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.00 (m, 1H), 0.65 (m
 , 2H), 0.29 (m, 2H)。

【化194】



10

【0414】

B. N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-(シクロプロピルメチル)-N¹-フ
 エニルアラニンアミド

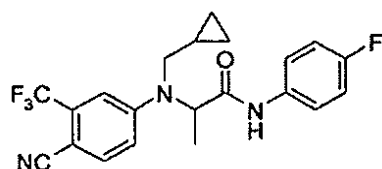
実施例91Cに記載した通りの方法により、N-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニ
 ル]-N-(シクロプロピルメチル)アラニンおよびアニリンを用いて合成した。¹H NMR (400
 MHz, CDCl₃) 8.20 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7
 .30 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.9
 3 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.37 (m, 2H), 1.56 (d, J
 = 6.9 Hz, 3H), 1.12 (m, 1H), 0.69 (m, 2H), 0.37 (m, 2H)。

20

【0415】

実施例112

【化195】



30

【0416】

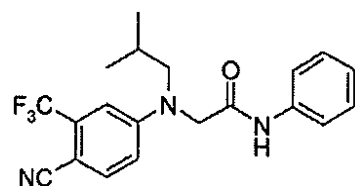
N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-(シクロプロピルメチル)-N¹-(4-フ
 ルオロフェニル)アラニンアミド

実施例91Cに記載した通りの方法により、N-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニ
 ル]-N-(シクロプロピルメチル)アラニンおよび4-フルオロアニリンを用いて合成した。¹H
 NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.21 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.1
 4 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.00-6.91 (m, 3H), 4.47 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.36 (m, 2H)
 , 1.56 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.10 (m, 1H), 0.69 (m, 2H), 0.35 (m, 2H)。

【0417】

実施例113

【化196】

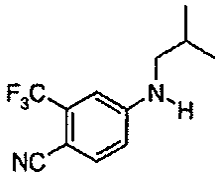


40

【0418】

N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-(2-メチルプロピル)-N¹-フェニルグ
 リシンアミド

【化197】

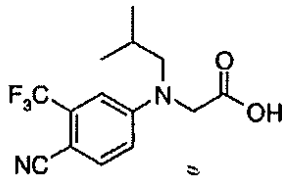


【0419】

A. 4-(イソブチルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

実施例1Aに記載した通りの方法により、イソブチルアミンを用いて合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 4.45 (bs, 1H), 3.00 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。 10

【化198】

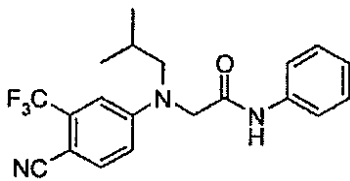


【0420】

B. N-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-イソブチルグリシン 20

実施例70Bに記載した通りの方法により、4-(イソブチルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび1,1-ジメチルエチルプロモアセテートを用いて合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.26 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.04 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

【化199】



【0421】

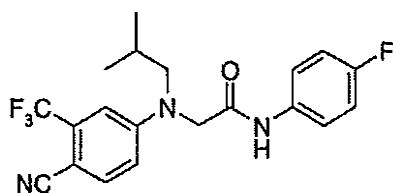
C. N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-(2-メチルプロピル)-N¹-フェニルグリシニアミド 30

実施例91Cに記載した通りの方法により、N-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-イソブチルグリシンおよびアニリンを用いて合成した。MS (APCI) m/z 376 (M+1)。

【0422】

実施例114

【化200】 40



【0423】

N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹-(4-フルオロフェニル)-N²-(2-メチルプロピル)グリシニアミド 50

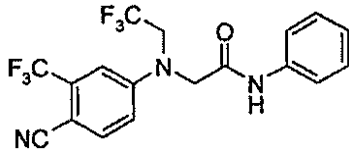
実施例91Cに記載した通りの方法により、N-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-イソブチルグリシンおよび4-フルオロアニリンを用いて合成した。

ル]-N-イソブチルグリシンおよび4-フルオロアニリンを用いて合成した。MS (APCI) m/z 394 (M+1)。

【0424】

実施例115

【化201】

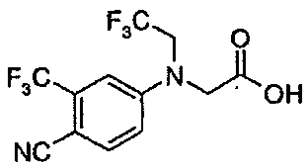


10

【0425】

N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹-フェニル-N²-(2,2,2-トリフルオロエチル)グリシンアミド

【化202】



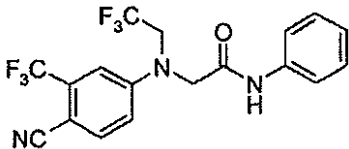
20

【0426】

A. N-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)グリシン

実施例70Bと同様の方法により、実施例11Aおよび1,1-ジメチルエチルプロモアセテートを用いて合成した。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 4.28 (s, 4.24と重複、2H), 4.24 (q, J = 8.8 Hz, 2H)。

【化203】



30

【0427】

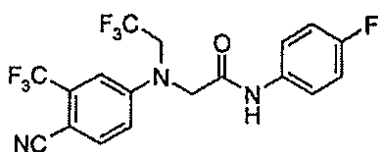
B. N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹-フェニル-N²-(2,2,2-トリフルオロエチル)グリシンアミド

実施例91Cに記載した通りの方法により、N-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)グリシンおよびアニリンを用いて合成した。MS (APCI) m/z 402 (M+1)。

【0428】

実施例116

【化204】



40

【0429】

N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹-(4-フルオロフェニル)-N²-(2,2,2-トリフルオロエチル)グリシンアミド

実施例91Cに記載した通りの方法により、N-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]

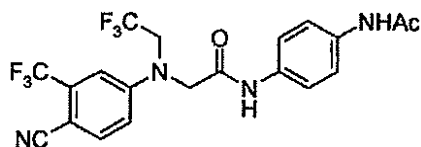
50

ル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)グリシンおよび4-フルオロアニリンを用いて合成した。
MS (APCI) m/z 420 (M+1)。

【0430】

実施例117

【化205】



【0431】

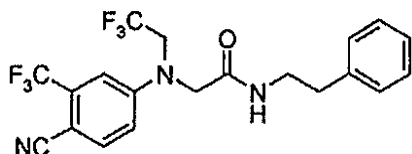
N^1 -[4-(アセチルアミノ)フェニル]- N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^2 -(2,2,2-トリフルオロエチル)グリシンアミド

実施例91Cに記載した通りの方法により、N-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)グリシンおよびN-(4-アミノフェニル)アセトアミドを用いて合成した。MS (APCI) m/z 459 (M+1)。

【0432】

実施例118

【化206】



【0433】

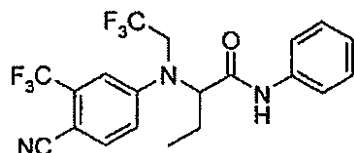
N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^1 -(2-フェニルエチル)- N^2 -(2,2,2-トリフルオロエチル)グリシンアミド

実施例91Cに記載した通りの方法により、N-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)グリシンおよび(2-フェニルエチル)アミンを用いて合成した。MS (APCI) m/z 430 (M+1)。

【0434】

実施例119

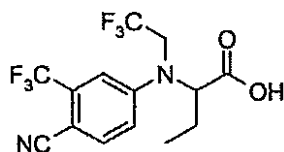
【化207】



【0435】

2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-N-フェニルブタンアミド

【化208】



【0436】

A. 2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]ブタン酸

実施例70Bに記載した通りの方法により、実施例11Aおよびtert-ブチル2-プロモブタノエートを用いて合成した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.17

10

20

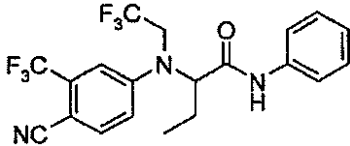
30

40

50

(d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 8.8, 6.3$ Hz, 1H), 4.05 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.56 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

【化209】



【0437】

B. 2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-N-フェニルブタンアミド

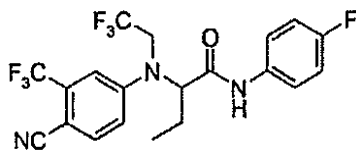
10

実施例91Cに記載した通りの方法により、2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]ブタン酸およびアニリンを用いて合成した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.85 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.20-4.08 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.06 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

【0438】

実施例120

【化210】



20

【0439】

2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-N-(4-フルオロフェニル)ブタンアミド

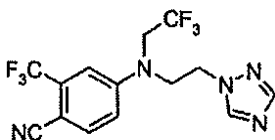
実施例91Cに記載した通りの方法により、2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]ブタン酸および4-フルオロアニリンを用いて合成した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.98 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.24 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 6.98 (m, 2H), 4.30-4.10 (m, 3H), 2.30 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.05 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

30

【0440】

実施例121

【化211】



【0441】

4-[[2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

40

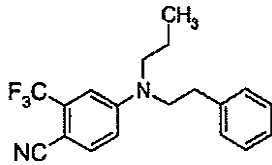
2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチルメタンスルホネート、実施例15C (0.050 g, 0.128 mmol)および1,2,4-トリアゾールナトリウム塩(0.023 g, 0.256 mmol)のDMF (2 mL)中の混合物を、 N_2 雰囲気下で、60に45分間加熱した。冷却後、混合物を Et_2O および水に分配した。有機相を水により洗浄し、水相を合わせて Et_2O により2回抽出した。有機相を合わせて食塩水により洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(5~80% EtOAc /ヘキサン勾配、次いで1~10% MeOH / EtOAc 勾配)により精製し、生成物を CH_2Cl_2 /ヘキサンから結晶化して、表題の化合物を白色の固体(0.038 mg、収率83%)として得た。MS (ES) m/z 364 (M+1)。

50

【 0 4 4 2 】

実施例122

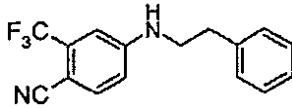
【 化 2 1 2 】



【 0 4 4 3 】

4-[(2-フェニルエチル)(プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル 10

【 化 2 1 3 】

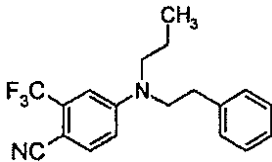


【 0 4 4 4 】

A. 4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

実施例1Aと同様の方法により、(2-フェニルエチル)アミンを用いて合成した。MS (ES) m/z 291 (M+1)。

【 化 2 1 4 】



【 0 4 4 5 】

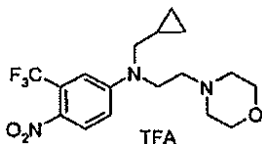
B. 4-[(2-フェニルエチル)(プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

実施例1の段階Bと同様の方法により、4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、実施例122Aおよびヨードプロパンを用いて合成した。MS (ES) m/z 333 (M+1)。

【 0 4 4 6 】

実施例123

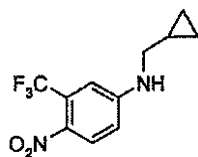
【 化 2 1 5 】



【 0 4 4 7 】

N-(シクロプロピルメチル)-N-[2-(4-モルホリニル)エチル]-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリントリフルオロアセテート

【 化 2 1 6 】



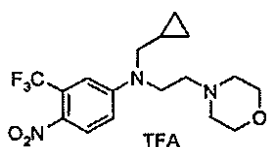
【 0 4 4 8 】

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

実施例1Aに記載した通りの方法により、4-フルオロ-1-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンおよび(シクロプロピルメチル)アミンから合成した。MS (APCI) m/z 261 (M+1)。

。

【化 2 1 7】



【 0 4 4 9】

B. N-(シクロプロピルメチル)-N-[2-(4-モルホリニル)エチル]-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリントリフルオロアセテート

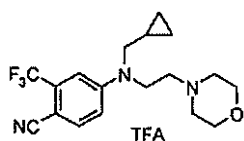
実施例123A (0.052 g, 0.20 mmol)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム(0.0075 g、0.02 mmol)、4-(2-クロロエチル)モルホリン(0.039 g、0.26 mmol)、50% w/v NaOH (0.026 mL、0.50 mmol)およびトルエン(0.25 mL)の混合物を、密閉したバイアル瓶中で100 に15時間加熱した。次に、混合物を冷却し、Et₂Oにより希釈し、水中に注ぎ、層を分離した。有機層を減圧濃縮して、残渣を分取RP-HPLC (C18カラム、0.1% v/v TFAを含有するMeCN/水)により精製して、0.055 gの表題の化合物を黄色のガムとして得た。MS (APCI) m/z 374 (M+1)。

10

【 0 4 5 0】

実施例124

【化 2 1 8】



20

【 0 4 5 1】

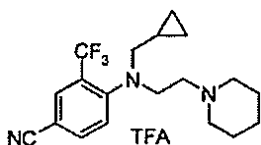
4-((シクロプロピルメチル)[2-(4-モルホリニル)エチル]アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルトリフルオロアセテート

実施例123に記載した通りの方法により、実施例1Aおよび4-(2-クロロエチル)モルホリンから合成した。MS (APCI) m/z 354 (M+1)。

【 0 4 5 2】

実施例125

【化 2 1 9】



30

【 0 4 5 3】

4-((シクロプロピルメチル)[2-(1-ピペリジニル)エチル]アミノ)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルトリフルオロアセテート

【化 2 2 0】



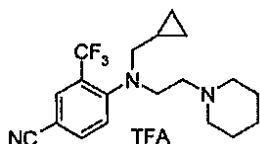
40

【 0 4 5 4】

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

実施例1Aに記載した通りの方法により、4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび(シクロプロピルメチル)アミンから合成した。MS (APCI) m/z 241 (M+1)。

【化221】



【0455】

B. 4-((シクロプロピルメチル)[2-(1-ピペリジニル)エチル]アミノ)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルトリフルオロアセテート

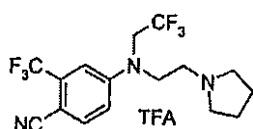
実施例123Bに記載した通りの方法により、実施例125Aおよび1-(2-クロロエチル)ピペリジンから合成した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.61 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.58-3.48 (m, 2H, 一部3.61と重複), 3.21 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.97 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.97-2.87 (m, 2H, 一部2.97と重複), 1.98-1.61 (m, 5H), 1.57-1.34 (m, 1H), 1.00-0.85 (m, 1H), 0.47 (重複したtd, 2H), 0.05 (重複したtd, 2H)。

10

【0456】

実施例126

【化222】



20

【0457】

4-[[2-(1-ピロリジニル)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルトリフルオロアセテート

実施例123Bに記載した通りの方法により、実施例11Aおよび1-(2-クロロエチル)ピロリジンから合成した。MS (APCI) m/z 366 (M+1)。

【0458】

生物学的試験

本発明の化合物はアンドロゲン受容体のモジュレーターである。さらに、本発明の化合物はグルココルチコイド受容体、ミネラルコルチコイド受容体、および/またはプロゲステロン受容体のモジュレーターとしても有用であることを証明できる。下記の *in vitro* および *in vivo* アッセイを用いて、オキシステロイド核受容体により仲介される活性を測定した。

30

【0459】

in vitro アッセイ:

次の略語および材料の入手源を使用する。

【0460】

Fluormone PL Red - 市販のPR蛍光プローブ(PanVera Corp、製品番号P2965)

Fluormone GS Red - 市販のGR蛍光プローブ(PanVera Corp、製品番号P2894)

Fluormone AL Green - 市販のAR蛍光プローブ(PanVera Corp、製品番号P3010)

40

PR-LBD - グルタチオントランスフェラーゼを付けた精製ヒトプロゲステロンリガンド結合ドメイン(PanVera Corp、製品番号P2900)

GR - 精製ヒトグルココルチコイド受容体(PanVera Corp、製品番号P2812)

AR-LBD - グルタチオントランスフェラーゼを付けた精製ラットアンドロゲンリガンド結合ドメイン(PanVera Corp、製品番号P3009)

PRスクリーニング緩衝液 - 100 mMリン酸カリウム(pH 7.4)、100 μg/ml ウシガンマグロブリン、15% エチレングリコール、0.02% NaN₃、10%グリセロール(PanVera Corp製品番号P2967)に0.1% w/v CHAPSを加えたもの

ARスクリーニング緩衝液 - pH 7.5、タンパク質安定剤およびグリセロールを含有する(PanVera Corp製品番号P3011)

50

GRスクリーニング緩衝液 - 100 mMリン酸カリウム(pH 7.4)、200 mM Na₂MoO₂、1 mM EDTA、20% DMSO (PanVera Corp製品番号P2814)にGR安定化ペプチド(100 μM)を加えたもの(Pan Vera Corp製品番号P2815)

DTT - ジチオスレイトール(PanVera Corp製品番号P2325)

Discovery Analystは、FPリーダーである

DMSO - ジメチルスルホキシド。

【0461】

プロゲステロン受容体蛍光偏光アッセイ

プロゲステロン受容体蛍光偏光アッセイを用いて化合物とプロゲステロン受容体との相互作用を研究した。

【0462】

化合物を、最終体積が0.5 μLとなるように384ウェルブラックプレートに加えた。十分な量のFluormone PL RedおよびPR-LBDを氷上で解凍して、最終濃度がそれぞれ2 nMおよび40 nMとなるようにした。PRスクリーニング緩衝液を4 に冷却した後、DTTを加えて最終濃度を1 mMとした。Fluormone PL RedおよびPR-LBDをPRスクリーニング緩衝液中に入れ、最終体積が10 μLとなるように化合物のプレートに加えた。20~22 で2時間インキュベートしてアッセイをおこなった。好適な535 nM励起および590 nM発光干渉フィルターを付けたDiscovery Analystによりプレートをカウントした。PRと相互作用する化合物は、低い蛍光偏光値を示す。試験化合物はDMSOにより溶解し、希釈した。化合物は1回ずつ(in sin glicate)アッセイし、次の式の4パラメーターの曲線フィット

【数1】

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

【0463】

[式中、aは最小値であり、bは傾き(Hill slope)であり、cはIC₅₀であり、dは最大値である]

を適用する。最大値および最小値を、化合物が存在しない場合、および10⁻⁵ Mのプロゲステロンが存在する場合の付着と比較する。データを平均pIC₅₀として、n回の実験の平均値の標準誤差とともに提供する。5.0よりも大きいpIC₅₀および50よりも大きい% maxを有する化合物が望ましいと見なされる。

【0464】

アンドロゲン受容体蛍光偏光アッセイ

アンドロゲン受容体蛍光偏光アッセイを用いて化合物とアンドロゲン受容体との相互作用を研究した。

【0465】

化合物を、最終体積が0.5 μLとなるように384ウェルブラックプレートに加えた。十分な量のFluormone AL GreenおよびAR-LBDを氷上で解凍して、最終濃度がそれぞれ1 nMおよび25 nMとなるようにした。ARスクリーニング緩衝液を4 に冷却した後、DTTを加えて最終濃度を1 mMとした。Fluormone AL GreenおよびAR-LBDをARスクリーニング緩衝液中に入れ、最終体積が10 μLとなるように化合物のプレートに加えた。20 で5時間インキュベートしてアッセイをおこなった。好適な485 nM励起および535 nM発光干渉フィルターを付けたDiscovery Analystによりプレートをカウントした。ARと相互作用する化合物は、低い蛍光偏光値を示す。試験化合物はDMSOにより溶解し、希釈した。化合物は1回ずつアッセイし、次の式の4パラメーターの曲線フィット

【数2】

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

【0466】

10

20

30

40

50

[式中、aは最小値であり、bは傾き(Hill slope)であり、cはIC₅₀であり、dは最大値である]

を適用する。最大値および最小値を、化合物が存在しない場合、および10⁻⁵ Mのジヒドロテストステロンが存在する場合の付着と比較する。データを平均pIC₅₀として、n回の実験の平均値の標準誤差とともに提供する。5.0よりも大きいpIC₅₀および50よりも大きい% maxを有する化合物が望ましいと見なされる。

【0467】

グルココルチコイド受容体蛍光偏光アッセイ

グルココルチコイド受容体蛍光偏光アッセイを用いて化合物とグルココルチコイド受容体との相互作用を研究した。

【0468】

化合物を、最終体積が0.5 μLとなるように384ウェルブラックプレートに加えた。十分な量のFluormone GS RedおよびGRを氷上で解凍して、最終濃度がそれぞれ1 nMおよび4 nMとなるようにした。GRスクリーニング緩衝液を4 に冷却した後、DTTを加えて最終濃度を1 mMとした。Fluormone GS RedおよびGRをGRスクリーニング緩衝液中に入れ、最終体積が10 μLとなるように化合物のプレートに加えた。4 で12時間インキュベートしてアッセイをおこなった。好適な535 nM励起および590 nM発光干渉フィルターを付けたDiscovery Analystによりプレートのカウントした。GRと相互作用する化合物は、低い蛍光偏光値を示す。試験化合物はDMSOにより溶解し、希釈した。化合物は1回ずつアッセイし、次の式の4パラメーターの曲線フィット

【数3】

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

【0469】

[式中、aは最小値であり、bは傾き(Hill slope)であり、cはEC₅₀であり、dは最大値である]

を適用する。最大値および最小値を、化合物が存在しない場合、および10⁻⁵ Mのデキサメタゾンが存在する場合の付着と比較する。データを平均pIC₅₀として、n回の実験の平均値の標準誤差とともに提供する。5.0よりも大きいpIC₅₀および50よりも大きい% maxを有する化合物が望ましいと見なされる。

【0470】

一過性トランスフェクションアッセイ

全長ヒトARを用いた共トランスフェクションアッセイを、CV-1細胞(サル腎臓線維芽細胞)においておこなった。細胞を96ウェルプレート中の木炭片を入れた培地に播き(24,000細胞/ウェル)、一晩インキュベートした。一過性トランスフェクションを、次のプラスミド:pSG5-AR、MMTV LUCレポーター、 β -アクトニンSPAP、およびpBluescript (フィラードNA)を用いて実施した。次に細胞プレートを6~20時間インキュベートした。トランスフェクション混合物を洗浄して除去した後、細胞に10⁻¹⁰~10⁻⁵の範囲の用量で薬物を与えた。それぞれのサンプルについて2つずつの複製を使用した。薬物を加えて14時間インキュベーションを続けた。SPAPの測定には分光光度計を使用し、ルシフェラーゼアッセイの結果を読むためにはトップカウンターを使用した。細胞数およびトランスフェクション効率における分散を正規化するためにルシフェラーゼ活性のSPAP活性に対する比を計算した。

【0471】

データ分析:

データをRoboFit99を用いて縮小した。結果を下記の式により計算された、最大のパーセントとして表した:

10

20

30

40

【数4】

$$\text{活性化倍率} = \frac{\left(\frac{(\text{Luc})}{(\text{SPAP-SPAP 基質ブランク平均})} \right) - \text{基礎活性化}}{\text{基礎活性化}^*}$$

【0472】

* プレートあたりの基礎活性化 = (Lucピヒクル)/(SPAPピヒクル - 基質ブランク平均)

【数5】

$$\% \text{ max.} = \left(\frac{\text{未知の活性化倍率 (fold activation)}}{\text{正の対照の活性化倍率の平均}} \right) \times 100$$

10

【0473】

これらのデータからRoboFit99を用いて曲線をフィットさせ、次の等式を用いてアゴニストの EC_{50} およびアンタゴニストの IC_{50} を決定した：

$$Y = \left(\frac{V_{\max} \cdot x}{K + x} \right) + Y_2$$

【0474】

これらの値をポスティングのために次の等式を用いて pEC_{50} および pIC_{50} に変換した：

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

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

【0475】

アンタゴニストアッセイのために、次の式（式中、 Y_{\min} および Y_{\max} は試験された最大または最小濃度における曲線漸近線である）により、最大応答アンタゴニストのパーセントを計算した：

$$\% \text{ 最大応答アンタゴニスト} = 100 \cdot \left(\frac{1 - Y_{\min}}{Y_{\max}} \right)$$

20

【0476】

アンタゴニストアッセイのために、次の式を用いて、 pKb を計算した：

$$pKb = \text{未知の } IC_{50} / \left(\frac{1 + \text{conc.}^*}{DHT \text{ } EC_{50} \text{ 平均}} \right)$$

式中、*conc.* は、nMにより表された、アンタゴニスト実験用の培地中でアゴニストとして使用されたDHTの濃度である。この濃度は pEC_{50} の2倍とした。これはARに対しては0.2である。

30

【0477】

5.0よりも大きい pXC_{50} を有する化合物が望ましいと見なされる。

【0478】

去勢された雄のラットのモデル(ORXラット)

本発明の化合物のアンドロゲン受容体のモジュレーターとしての活性を、C. D. Kockakian, Pharmac. Therap. B 1(2), 149-177 (1975); C. TobinおよびY. Joubert, Developmental Biology 146,131-138 (1991); J. Antonio, J. D. WilsonおよびF. W. George, J Appl. Physiol. 87(6) 2016-2019 (1999)（これらの文献の開示を参照により本明細書に組み入れる）に記載された通りの去勢された雄のラットのモデル(ORX)を用いて研究した。

40

【0479】

アンドロゲンが動物およびヒトの両方において多くの組織の維持および成長に重要な役割を果たしていることは既に解明されている。肛門拳筋および球海綿体筋のような筋、および前立腺および精囊などの生殖副器官はアンドロゲン受容体の高い発現レベルを有し、外部から加えたアンドロゲンまたは精巣切除によるアンドロゲン欠乏に素早く応答することが知られている。去勢が筋および生殖副器官の劇的な萎縮を起こす一方で、去勢された動物に外部からアンドロゲンを投与するとこれらの筋および生殖副器官の効果的な肥大が起こる。背面球海綿体としても知られる肛門拳筋は、「真の骨格筋」ではなく、明確に性に関連していないが、そのアンドロゲン応答性および切除の簡単さから、この筋を試験化合物の筋同化活性をスクリーニングするために使用することは合理的である。

50

【0480】

体重160～180 gの雄のスプラグ・ドーリー(Sprague-Dawley)ラットをアッセイに使用した。ラットは投与の間および研究全体を通して単独でケージに入れた。イソフルラン麻酔をおこなって、滅菌された外科的条件下で両側の精巣摘除を実施した。陰嚢を前後方向に切開した。精巣を露出させ、精巣動脈および輸精管を、結紮部位の近位0.5 cmにおいて4.0絹糸により結紮した。次に精巣を結紮部位の遠位で外科用はさみにより切除した。組織の断端を陰嚢に戻し、陰嚢およびその上の皮膚を外科用ステープラーにより閉じた。Sham-ORXラットには結紮およびはさみによる切除以外のすべての処理をおこなった。ラットは、体重に基づいて、手術の7～10日後にランダムに研究群に入れた。

【0481】

10

正の対照としてジヒドロテストステロン(DHT)を使用した(1～10 mg/kg s.c.)。本発明の化合物を4～28日間皮下または経口投与した。ラットの体重を毎日量り、それに合わせて用量を調節した。研究の期間中を通して、動物の一般的な健康をモニターした。

【0482】

研究の終わりに、ラットをCO₂室で安楽死させた。腹側前立腺(VP)、精嚢(SV)、肛門挙筋(LA)および球海綿体筋(BC)を注意深く解剖した。組織を拭き取って水分を取り、重さを記録した後、組織学的および分子的分析のために保存した。VPおよびSVの重さはアンドロゲンの指標となり、LAおよびBCは同化の指標となる。同化のアンドロゲン活性に対する比を試験化合物を評価するために使用した。血清黄体形成ホルモン(LH)、卵巣刺激ホルモン(FSH)および他の可能な同化活性の血清マーカーも分析した。

20

【0483】

一般的に、望ましい化合物は、肛門挙筋の肥大を示し、前立腺の刺激をほとんど示さない。

【0484】

試験化合物は遊離の形で、または塩の形で使用した。

【0485】

すべての研究は、実験動物の飼育の原則(NIH出版No. 85-23、1985改訂)および動物の使用に関するGlaxoSmithKlineの方針に従っておこなった。

【0486】

本明細書において、本発明の特定の実施形態を例示および詳細に記載したが、本発明はそれに限定されない。上記の詳細な説明は本発明の典型として提供したものであって、発明の限定を構成するものと解釈されるべきではない。変更は当業者には明らかであり、本発明の趣旨を逸脱しないすべての変更は添付した特許請求の範囲に含まれることが意図される。

30

【手続補正書】

【提出日】平成19年6月12日(2007.6.12)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

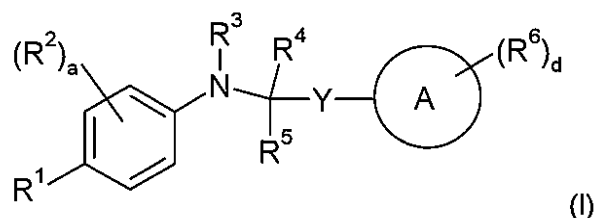
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1):

【化1】



[式中、

R^1 は、CNまたは NO_2 であり；

a は、0、1または2であり；

それぞれの R^2 は独立して、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、またはアリアルであり；

R^3 は、 $-(\text{R}^x)_f$ 、 R^7 であり；

f は、0または1であり；

R^x は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキレン鎖であり；

R^7 は、H、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、または、 f が1である場合、アルコキシカルボニルであり；

R^4 および R^5 はそれぞれ独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、またはヒドロキシであり；または

R^4 および R^5 は、それらによって置換されている炭素原子と一緒に3~7員環を形成してもよく、前記の環は場合によりO、S、およびNから選択される1個以上のヘテロ原子を含有してもよく；

Yは、 $-(\text{R}^y)_g-$ 、 $-(\text{R}^y)_g\text{O}-$ 、 $-(\text{R}^y)_g\text{S}(\text{O})_h-$ 、 $-(\text{R}^y)_g\text{NR}^9-$ 、 $-(\text{R}^y)_g\text{NR}^9\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9(\text{R}^y)_g-$ 、 $-(\text{R}^y)_g\text{C}(\text{O})-$ 、および $-(\text{R}^y)_g\text{CR}^9=\text{CR}^9-$ であり；

それぞれの R^y は、 $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})-$ であり；

それぞれの g は、1または2であり；

h は、0、1、または2であり；

それぞれの R^{13} およびそれぞれの R^{14} は独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、またはヒドロキシルであり；または

R^{13} および R^{14} は、それらによって置換されている炭素原子と一緒に3~7員環を形成してもよく、前記環は場合によりO、S、またはNから選択される1個以上のヘテロ原子を含有してもよく；

Aは、アリアル、ヘテロアリアル、またはヘテロシクリルであり；

d は、0、1、2、3、4、または5であり；

それぞれの R^6 は独立して、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシハロアルキル、シアノ、アリアル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、 $-\text{S}(\text{O})_j\text{R}^8$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{O}(\text{R}^z)_k\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{R}^z)_k\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-(\text{R}^z)_k\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-(\text{R}^z)_k\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{R}^z)_k\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-(\text{R}^z)_k\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-(\text{R}^z)_k\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、または $-\text{NR}^9\text{C}(\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$ であり；

それぞれの R^8 は、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、またはハロアルキルであり；

それぞれの R^9 およびそれぞれの R^{10} は独立して、H、アルキル、シクロアルキル、またはハロアルキルであり；

それぞれの R^{11} は、H、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、またはヘテロアリアルであり；

それぞれの R^{12} は、H、アルキル、シクロアルキル、またはハロアルキルであり；

それぞれの R^z は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキレン鎖であり；

それぞれの k は、0または1であり；および

j は、0、1、または2である]

の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

R¹が-CNであり、aが1であり、R²が-CF₃であり、R¹に対してオルト位に位置する、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

R⁴およびR⁵がそれぞれHである、請求項1に記載の化合物。

【請求項 4】

Yが-(R^y)_gO-であり、R^yが-CH₂-であり、gが1である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 5】

dが1であり、R⁶がC₁~C₆アルキル、ハロゲン、C₁~C₆ハロアルキル、-SO₂R⁸、-SO₂NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(O)R¹²、または-NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰であり、それぞれのR⁸がC₁~C₆アルキルであり、R⁹およびR¹⁰が存在する場合にはそれぞれHである、請求項1に記載の化合物。

【請求項 6】

- 4-[(シクロプロピルメチル)(2-{[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]オキシ}エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；
 N-[4-({2-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](シクロプロピルメチル)アミノ}エチル)オキシ)フェニル]アセトアミド；
 4-[(シクロプロピルメチル)(2-{[4-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；
 4-((シクロプロピルメチル){2-[4-(フルオロフェニル)オキシ]エチル}アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；
 4-[(シクロプロピルメチル)(2-{[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]オキシ}エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；
 N-[4-({3-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](シクロプロピルメチル)アミノ}プロピル)オキシ)フェニル]アセトアミド；
 4-[(シクロプロピルメチル)(3-{[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]オキシ}プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；
 4-[(シクロプロピルメチル)(3-{[4-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；
 4-((シクロプロピルメチル){3-[4-(フルオロフェニル)オキシ]プロピル}アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；
 4-[(シクロプロピルメチル)(3-{[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]オキシ}プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；
 N-[4-({3-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ}プロピル)オキシ)フェニル]アセトアミド；
 4-[(3-{[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]オキシ}プロピル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；
 4-[(3-[4-(フルオロフェニル)オキシ]プロピル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；
 4-[(3-{[4-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}プロピル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；
 4-[(2-[4-({2-(1-ピペリジニル)エチル)オキシ}フェニル)オキシ]エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；
 4-[(2-[4-(メチルオキシ)フェニル]オキシ)エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；
 N-[4-({2-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ}エチル)オキシ)フェニル]アセトアミド；
 4-({2-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ}エチル)オキシ)ベンゼンスルホンアミド；
 4-[(2-[4-シアノフェニル]オキシ)エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリ

フルオロメチル)ベンゾニトリル ;
 4-{{2-[[4-フルオロフェニル]オキシ]エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ}-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
 4-{{2-[[4-(3-オキソブチル)フェニル]オキシ}エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ}-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
 4-[[2-(1H-インドール-5-イルオキシ)エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
 4-{{2-[[3-フルオロフェニル]オキシ]エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ}-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
 4-{{2-[[4-アセチルフェニル]オキシ]エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ}-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
 4-{{2-[[4-(2-オキソプロピル)フェニル]オキシ}エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ}-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
 N-[3-{{2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ)フェニル]アセトアミド ;
 1,1-ジメチルエチル[4-{{2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ)フェニル]カルバメート ;
 N-[4-{{2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ)フェニル]メタンスルホンアミド ;
 N-[4-{{2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ)フェニル]尿素 ;
 4-{{2-[[4-(メチルスルホニル)フェニル]オキシ}エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ}-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
 4-{{2,2,2-トリフルオロエチル}(2-{{4-(トリフルオロメチル)フェニル]オキシ}エチル)アミノ}-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
 メチル4-{{2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ)ベンゾエート ;
 4-{{2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ)安息香酸 ;
 4-{{2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ)ベンズアミド ;
 1,1-ジメチルエチル{{4-{{2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ)フェニル]メチル}カルバメート ;
 N-[4-{{2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ)フェニル]グアニジントリフルオロアセテート ;
 4-{{2-[[4-(トリフルオロアセチル)フェニル]オキシ}エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ}-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
 4-{{2,2,2-トリフルオロエチル}[2-{{4-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル}オキシ}エチル]アミノ}-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
 4-{{2-[[4-(2-オキソ-1-ピロリジニル)フェニル]オキシ}エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ}-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
 4-{{2-[[4-(1,3-チアゾール-2-イル)フェニル]オキシ}エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ}-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
 4-{{2-[[4-(1,3-オキサゾール-2-イル)フェニル]オキシ}エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ}-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
 4-{{2-[[2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル]オキシ]エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ}-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
 4-[[2-(2-ピリジニルオキシ)エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;

- 4-[[2-(3-ピリジニルオキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-(4-ピリジニルオキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[(2,2,2-トリフルオロエチル)(2-{[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]オキシ}エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-[(5-メチル-2-ピリジニル)オキシ]エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-[(6-クロロ-3-ピリジニル)オキシ]エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-[(6-メチル-3-ピリジニル)オキシ]エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-[(5-プロモ-2-ピリジニル)オキシ]エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-[(6-フルオロ-3-ピリジニル)オキシ]エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-[(5-フルオロ-2-ピリジニル)オキシ]エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-[6-({2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ)-3-ピリジニル]アセトアミド ;
- 4-[[2-[(6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル)オキシ]エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-(3-ピリダジニルオキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-(4-ピリミジニルオキシ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-[4-({3-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2-ジメチルプロピル)アミノ]プロピル}オキシ)フェニル]アセトアミド ;
- 4-[(3-{[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]オキシ}プロピル)(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-((2,2-ジメチルプロピル){3-[[4-フルオロフェニル]オキシ]プロピル}アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[(2,2-ジメチルプロピル)(3-{[4-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-[4-({2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2-ジメチルプロピル)アミノ]エチル}オキシ)フェニル]アセトアミド ;
- 4-[(2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2-ジメチルプロピル)アミノ]エチル}オキシ)ベンゼンスルホンアミド ;
- 4-((2,2-ジメチルプロピル){2-[[4-フルオロフェニル]オキシ]エチル}アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-[(4-アセチルフェニル)オキシ]エチル}(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-((2,2-ジメチルプロピル)[2-(フェニルオキシ)エチル]アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[(2,2-ジメチルプロピル)(2-{[4-(メチルスルホニル)フェニル]オキシ}エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-((2,2-ジメチルプロピル){2-[(5-フルオロ-2-ピリジニル)オキシ]エチル}アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-((2,2-ジメチルプロピル){2-[(6-フルオロ-3-ピリジニル)オキシ]エチル}アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;

- 4-[(2,2-ジメチルプロピル)(2-{[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]オキシ}エチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-[4-({2-[[4-シアノ-2-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}オキシ)フェニル]アセトアミド ;
- 4-{{2-[[4-フルオロフェニル]オキシ]エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ}-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-{{2-[[4-アセチルフェニル]オキシ]エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ}-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[2-(フェニルチオ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-[4-({2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}チオ)フェニル]アセトアミド ;
- N-[4-({2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}チオ)フェニル]-N-メチルアセトアミド ;
- 4-[[2-(フェニルスルフィニル)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-[4-({2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}スルフィニル)フェニル]アセトアミド ;
- 4-[[2-(フェニルスルホニル)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-[4-({2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}スルホニル)フェニル]アセトアミド ;
- N-[4-({2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}チオ)フェニル]メタンスルホンアミド ;
- 4-[[2-(ピリミジン-2-イルアミノ)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-{{2-[メチル(ピリミジン-2-イル)アミノ]エチル}(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ}-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-{2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル}ベンズアミド ;
- 4-[[3-(4-フルオロフェニル)プロピル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- N-(4-{3-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]プロピル}フェニル)アセトアミド ;
- 4-[[3-フェニルプロピル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル ;
- 4-[[3-(3-ピリジニル)プロピル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルトリフルオロアセテート ;
- N-(4-{3-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2-ジメチルプロピル)アミノ]プロピル}フェニル)アセトアミド ;
- 1,1-ジメチルエチルN-{3-[4-(アセチルアミノ)フェニル]プロピル}-N-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]グリシネート ;
- 1,1-ジメチルエチルN-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-(2-{[4-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}エチル)グリシネート ;
- N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-エチル-N¹-(4-フルオロフェニル)グリシニアミド ;
- N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-エチル-N¹-(フェニルメチル)グリシニアミド ;
- N²-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-エチル-N¹-[(4-フルオロフェニル)メチル]グリシニアミド ;

N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^2 -エチル- N^1 -[(1S)-1-フェニルエチル]グリシンアミド；
 N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^2 -エチル- N^1 -[(1R)-1-フェニルエチル]グリシンアミド；
 N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^1 -フェニル- N^2 -プロピルグリシンアミド；
 N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^1 -(4-フルオロフェニル)- N^2 -プロピルグリシンアミド；
 N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^1 -(フェニルメチル)- N^2 -プロピルグリシンアミド；
 N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^1 -[(4-フルオロフェニル)メチル]- N^2 -プロピルグリシンアミド；
 N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^1 -[(1R)-1-フェニルエチル]- N^2 -プロピルグリシンアミド；
 N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^1 -[(1S)-1-フェニルエチル]- N^2 -プロピルグリシンアミド；
 N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^1 -[2-(4-フルオロフェニル)エチル]- N^2 -プロピルグリシンアミド；
 N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^2 -(シクロプロピルメチル)- N^1 -フェニルグリシンアミド；
 N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^2 -(シクロプロピルメチル)- N^1 -(4-フルオロフェニル)グリシンアミド；
 N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^2 -(シクロプロピルメチル)- N^1 -(フェニルメチル)グリシンアミド；
 N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^2 -(シクロプロピルメチル)- N^1 -[(4-フルオロフェニル)メチル]グリシンアミド；
 N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^2 -(シクロプロピルメチル)- N^1 -[(1S)-1-フェニルエチル]グリシンアミド；
 N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^2 -(シクロプロピルメチル)- N^1 -[(1R)-1-フェニルエチル]グリシンアミド；
 N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^2 -(シクロプロピルメチル)- N^1 -(2-フェニルエチル)グリシンアミド；
 N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^2 -(シクロプロピルメチル)- N^1 -[2-(4-フルオロフェニル)エチル]グリシンアミド；
 N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^2 -(シクロプロピルメチル)- N^1 -フェニルアラニンアミド；
 N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^2 -(シクロプロピルメチル)- N^1 -(4-フルオロフェニル)アラニンアミド；
 N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^2 -(2-メチルプロピル)- N^1 -フェニルグリシンアミド；
 N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^1 -(4-フルオロフェニル)- N^2 -(2-メチルプロピル)グリシンアミド；
 N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^1 -フェニル- N^2 -(2,2,2-トリフルオロエチル)グリシンアミド；
 N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^1 -(4-フルオロフェニル)- N^2 -(2,2,2-トリフルオロエチル)グリシンアミド；
 N^1 -[4-(アセチルアミノ)フェニル]- N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^2 -(2,2,2-トリフルオロエチル)グリシンアミド；
 N^2 -[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N^1 -(2-フェニルエチル)- N^2 -(2,2,2-トリフルオロエチル)グリシンアミド；

2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-N-フェニルブタンアミド；

2-[[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-N-(4-フルオロフェニル)ブタンアミド；

4-[[2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；

4-[(2-フェニルエチル)(プロピル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；

N-(シクロプロピルメチル)-N-[2-(4-ホルホルニル)エチル]-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリントリフルオロアセテート；

4-[(シクロプロピルメチル)[2-(4-ホルホルニル)エチル]アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルトリフルオロアセテート；

4-[(シクロプロピルメチル)[2-(1-ピペリジニル)エチル]アミノ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルトリフルオロアセテート；

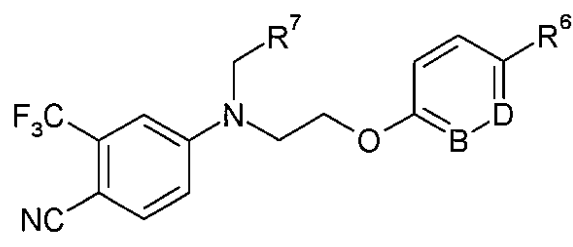
4-[[2-(1-ピロリジニル)エチル](2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルトリフルオロアセテート；

から選択される請求項1の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物。

【請求項7】

式IB:

【化2】



[式中、可変基は下記の表の通りである]

【表1】

R ⁷	B	D	R ⁶
-シクロプロピル	CH	CH	-NHC(O)CH ₃
-CF ₃	CH	CH	-NHC(O)CH ₃
-CF ₃	CH	CH	-SO ₂ NH ₂
-CF ₃	CH	CH	F
-CF ₃	CH	CH	-NHC(O)NH ₂
-CF ₃	CH	CH	-SO ₂ CH ₃
-CF ₃	CH	CH	-CF ₃
t-ブチル	CH	CH	-NHC(O)CH ₃
t-ブチル	CH	CH	F
-CF ₃	N	CH	-CF ₃
-CF ₃	N	CH	-CH ₃
t-ブチル	N	CH	-CF ₃
t-ブチル	CH	N	F

の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 8】

請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物、および製薬上許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 9】

選択的アンドロゲン受容体モジュレーションに応答する状態または障害の治療または予防に使用するための、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 10】

骨粗鬆症、筋消耗、脆弱性、循環器疾患、乳癌、子宮癌、前立腺肥大、前立腺癌、異常脂質血症、閉経期血管運動症状、尿失禁、動脈硬化、性欲増進、うつ病、子宮筋腫疾患、大動脈平滑筋細胞増殖、子宮内膜症、またはADAMの治療または予防に使用するための、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		Interr application No PCT/US2005/037094
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K31/325	A61K31/275	C07C211/52
A61K31/40	A61K31/425	A61K31/44
C07C279/18	C07D295/08	C07D295/12
		C07C255/58
		A61P35/00
		C07C271/28
		C07D209/08
		C07D207/26
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K C07C C07D C07F		
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, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/106401 A (UNIVERSITY OF TENNESSEE RESEARCH FOUNDATION; DALTON, JAMES; MILLER, DU) 24 December 2003 (2003-12-24) page 9, line 21 - page 10, line 23; claims; examples 1,2; compounds (S)-16,(S)-17	1-28
X	NEMOTO, NOBUKATSU ET AL: "Polyamides for Nonlinear Optics Containing Second-Order NLO-phores with High Density" CHEMISTRY OF MATERIALS, 8(7), 1527-1534 CODEN: CMATEX; ISSN: 0897-4756, 1996, XP002366235 page 1529, right-hand column, paragraphs SCHEME,1; compound 10	1,2,5-7, 9-13,20
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents; such combination being obvious to a person skilled in the art. *8* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 14 February 2006		Date of mailing of the international search report 17/03/2006
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 van Laren, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Inte..... application No
 PCT/US2005/037094

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ATTIAS, A. J. ET AL: "Chemical structure of networks resulting from curing of N,N-diglycidylaniline-type resins with aromatic amines. II. Detection and characterization of intermolecular etherification on model compounds" JOURNAL OF POLYMER SCIENCE, PART A: POLYMER CHEMISTRY, 28(7), 1661-79 CODEN: JPACEC; ISSN: 0887-624X, 1990, XP002366236 table II; compound F	1,2,9, 12,13,20
X	WO 03/049739 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS, INC., USA) 19 June 2003 (2003-06-19) claims; compounds I-62, I-153	1,2,9, 14,15, 20-28
X	WO 03/068753 A (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD; SEKO, TAKUYA; KATSUMATA, SEISHI; KATO, MA) 21 August 2003 (2003-08-21) tables 6,8; compounds 14,28	1,5-7,20
P,X, L	EP 1 475 368 A (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD) 10 November 2004 (2004-11-10) tables 6,8; compounds 14,28	1,5-7,20
X	NARENDAR, PARASURAMAN ET AL: "Pharmacological evaluation of some new 2-substituted pyridine derivatives" BIOLOGICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN (2003), 26(2), 182 187 CODEN: BPBLEO; ISSN: 0918-6158, 2003, XP002367606 figure 1; compound 10	1,9-12, 14,15,20
X	THOMAS LEONARD, JOSEPH ET AL: "Synthesis and pharmacological activities of 2-(3'-substituted-2'-hydroxypropylamino)pyridines" BIOLOGICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN (2002), 25(2), 215 217 CODEN: BPBLEO; ISSN: 0918-6158, 2002, XP002367607 compound 6	1,9-12, 14,15,20
X	MURUGANANTHAM, NITHYANANTHAM ET AL: "Synthesis, anticonvulsant and antihypertensive activities of 8-substituted quinoline derivatives" BIOLOGICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN (2004), 27(10), 1683 -1687 CODEN: BPBLEO; ISSN: 0918-6158, 1 October 2004 (2004-10-01), XP002367608 figure 1; compound 6	1,9-12, 14,20

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

C(Continuation): DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		Inten application No PCT/US2005/037094
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PERILLO, ISABEL ET AL: "Synthesis of 1,2-disubstituted-1,4,5,6-tetrahydropyrimidines" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY (1973), 10(6), 915-23 CODEN: JHTCAD; ISSN: 0022-152X, 1973, XP002367609 table 1; compound II	1,9,12, 13,20
X	US 3 629 330 A (FREDERICK BRODY ET AL) 21 December 1971 (1971-12-21) examples 30,34	1,9,12, 20
X	CYMERMAN-CRAIG, J. ET AL: "Amine exchange reactions. Mannich bases from aromatic amines" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY (1964), 29(2), 410-415 CODEN: JOCEAH; ISSN: 0022-3263, 1964, XP002367610 table 1	1,9,12, 13,20
X	DAS, MRINAL K. ET AL: "Transmission of substituent effects through -N-E-N- systems in unsymmetrically N,N'-substituted heteroimidazolidines where E = carbon, silicon, phosphorus(III), phosphorus(V), and boron" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (1977), 99(5), 1354-9 CODEN: JACSAT; ISSN: 0002-7863, 1977, XP002367611 compound X	1,9,12, 13,20
X	ELPERN, BILL ET AL: "Strong analgesics. The preparation of some ethyl 1-anilinoalkyl-4-phenylpiperidine-4-carboxylates" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (1959), 81, 3784-6 CODEN: JACSAT; ISSN: 0002-7863, 1959, XP002367612 table 1	1,9,20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
 PCT/US2005/037094
Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: —
 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 Although claims 27 and 28 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
 because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members			Inter- application No PCT/US2005/037094		
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
WO 03106401	A	24-12-2003	AU 2003241583	A1	31-12-2003
			BR 0312172	A	05-04-2005
			CA 2489182	A1	24-12-2003
			CN 1694864	A	09-11-2005
			EP 1534663	A1	01-06-2005
			HR 20050038	A2	31-08-2005
			JP 2005529952	T	06-10-2005
WO 03049739	A1	19-06-2003	AU 2002364536	A1	23-06-2003
			CA 2469316	A1	19-06-2003
			EP 1474147	A1	10-11-2004
			JP 2005516005	T	02-06-2005
			ZA 200405380	A	17-06-2005
WO 03068753	A	21-08-2003	AU 2003211951	A1	04-09-2003
			EP 1475368	A1	10-11-2004
			US 2005101600	A1	12-05-2005
EP 1475368	A	10-11-2004	AU 2003211951	A1	04-09-2003
			WO 03068753	A1	21-08-2003
			US 2005101600	A1	12-05-2005
US 3629330	A	21-12-1971	CH 475006	A	15-07-1969
			DE 1693051	A1	15-04-1971
			GB 1150445	A	30-04-1969
			IT 941503	B	10-03-1973
			SE 347431	B	07-08-1972

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
C 0 7 C 271/16	(2006.01)	C 0 7 C 271/16		4 C 0 8 6
C 0 7 C 279/18	(2006.01)	C 0 7 C 279/18		4 C 2 0 4
C 0 7 C 311/29	(2006.01)	C 0 7 C 311/29		4 C 2 0 6
C 0 7 C 323/25	(2006.01)	C 0 7 C 323/25		4 H 0 0 6
C 0 7 C 323/41	(2006.01)	C 0 7 C 323/41		
C 0 7 C 317/28	(2006.01)	C 0 7 C 317/28		
C 0 7 C 317/40	(2006.01)	C 0 7 C 317/40		
A 6 1 K 31/277	(2006.01)	A 6 1 K 31/277		
A 6 1 K 31/4453	(2006.01)	A 6 1 K 31/4453		
C 0 7 D 295/08	(2006.01)	C 0 7 D 295/08		
C 0 7 D 209/08	(2006.01)	C 0 7 D 209/08		
A 6 1 K 31/404	(2006.01)	A 6 1 K 31/404		
C 0 7 D 207/27	(2006.01)	C 0 7 D 207/27		
A 6 1 K 31/4015	(2006.01)	A 6 1 K 31/4015		
C 0 7 D 277/24	(2006.01)	C 0 7 D 277/24		
A 6 1 K 31/426	(2006.01)	A 6 1 K 31/426		
C 0 7 D 261/12	(2006.01)	C 0 7 D 261/12		
A 6 1 K 31/421	(2006.01)	A 6 1 K 31/421		
C 0 7 D 213/64	(2006.01)	C 0 7 D 213/64		
A 6 1 K 31/4402	(2006.01)	A 6 1 K 31/4402		
A 6 1 K 31/4406	(2006.01)	A 6 1 K 31/4406		
A 6 1 K 31/4409	(2006.01)	A 6 1 K 31/4409		
C 0 7 D 237/14	(2006.01)	C 0 7 D 237/14		
A 6 1 K 31/50	(2006.01)	A 6 1 K 31/50		
C 0 7 D 239/34	(2006.01)	C 0 7 D 239/34		
A 6 1 K 31/505	(2006.01)	A 6 1 K 31/505		
C 0 7 D 239/42	(2006.01)	C 0 7 D 239/42	Z	
A 6 1 K 31/535	(2006.01)	A 6 1 K 31/535		
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1	
A 6 1 P 5/26	(2006.01)	A 6 1 P 5/26		
A 6 1 P 19/10	(2006.01)	A 6 1 P 19/10		
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00		
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00		
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00		
A 6 1 P 13/08	(2006.01)	A 6 1 P 13/08		
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/00		
A 6 1 P 3/06	(2006.01)	A 6 1 P 3/06		
A 6 1 P 7/12	(2006.01)	A 6 1 P 7/12		
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1	
A 6 1 P 15/08	(2006.01)	A 6 1 P 15/08		
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24		
A 6 1 P 5/38	(2006.01)	A 6 1 P 5/38		
A 6 1 P 5/40	(2006.01)	A 6 1 P 5/40		
A 6 1 P 5/44	(2006.01)	A 6 1 P 5/44		
A 6 1 P 5/34	(2006.01)	A 6 1 P 5/34		
C 0 7 D 215/22	(2006.01)	C 0 7 D 215/22		

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

(72) 発明者 ターンブル, フィリップ, スチュワート
アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピーオー
ボックス 13398, ファイブ ムーア ドライブ, コーポレート インテレクチュアル
プロパティ デパートメント, グラクソスミスクライン

(72) 発明者 ラーキン, アンドリュー, ラモント
アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピーオー
ボックス 13398, ファイブ ムーア ドライブ, コーポレート インテレクチュアル
プロパティ デパートメント, グラクソスミスクライン

(72) 発明者 カルドール, イストヴァン
アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピーオー
ボックス 13398, ファイブ ムーア ドライブ, コーポレート インテレクチュアル
プロパティ デパートメント, グラクソスミスクライン

(72) 発明者 カディツラ, ロドルフォ
アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピーオー
ボックス 13398, ファイブ ムーア ドライブ, コーポレート インテレクチュアル
プロパティ デパートメント, グラクソスミスクライン

(72) 発明者 コーワン, デヴィッド, ジョン
アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピーオー
ボックス 13398, ファイブ ムーア ドライブ, コーポレート インテレクチュアル
プロパティ デパートメント, グラクソスミスクライン

(72) 発明者 スチュワート, ユージーン, リー
アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピーオー
ボックス 13398, ファイブ ムーア ドライブ, コーポレート インテレクチュアル
プロパティ デパートメント, グラクソスミスクライン

F ターム(参考) 4C031 EA12

4C033 AD03 AD17 AD20

4C055 AA01 BA01 BA02 BA05 BA06 BA39 BA42 BB02 BB08 CA01

CA02 CA05 CA06 CA39 CA42 CA52 CA53 CB01 CB02 CB10

DA01

4C056 AA01 AB01 AC02 AD01 AE03 AF04 FA11

4C069 AB12 BB08 BB16 BC12

4C086 AA01 AA02 AA03 BC08 BC13 BC17 BC21 BC28 BC41 BC42

BC69 BC73 BC82 MA01 MA04 NA14 ZA12 ZA36 ZA45 ZA81

ZA94 ZA96 ZA97 ZC08 ZC10 ZC41

4C204 CB03 DB01 EB01 FB01 GB25

4C206 AA01 AA02 AA03 HA14 HA31 JA19 JA36 JA45 JA46 KA01

MA01 MA04 NA14 ZA12 ZA36 ZA45 ZA81 ZA94 ZA96 ZA97

ZC08 ZC10 ZC41

4H006 AA01 AA03 AB21 AB23 AB28 RA06 RA38 TA01 TA02 TA04

TB02 TB42 TC37