

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7142577号

(P7142577)

(45)発行日 令和4年9月27日(2022.9.27)

(24)登録日 令和4年9月15日(2022.9.15)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 C 217/34 (2006.01)

C 0 7 C 217/34

C S P

C 0 7 C 311/04 (2006.01)

C 0 7 C 311/04

C 0 7 C 317/18 (2006.01)

C 0 7 C 317/18

C 0 7 C 233/18 (2006.01)

C 0 7 C 233/18

C 0 7 C 311/51 (2006.01)

C 0 7 C 311/51

請求項の数 37 (全235頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-554381(P2018-554381)

(86)(22)出願日 平成29年4月18日(2017.4.18)

(65)公表番号 特表2019-513795(P2019-513795
A)

(43)公表日 令和1年5月30日(2019.5.30)

(86)国際出願番号 PCT/CA2017/000083

(87)国際公開番号 WO2017/177307

(87)国際公開日 平成29年10月19日(2017.10.19)

審査請求日 令和2年4月17日(2020.4.17)

(31)優先権主張番号 62/323,196

(32)優先日 平成28年4月15日(2016.4.15)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

前置審査

(73)特許権者 500489613

ブリティッシュ コロンビア キャンサー

エージェンシー ブランチ

カナダ国 ブイ5ゼット 4イー6 ブリ

ティッシュ コロンビア, パンクーバー

, ウェスト 10ティーエイチ アベニ

ュー 600

(73)特許権者 502087932

ザ ユニヴァーシティ オブ ブリティッ

シュ コロンビア

カナダ国, ブイ6ティー 1ゼット3 ブ

リティッシュ コロンビア パンクーバー

アグロノミー ロード ナンバー103 -

6190 ユニヴァーシティ - インダス

トリー リエゾン オフィス

最終頁に続く

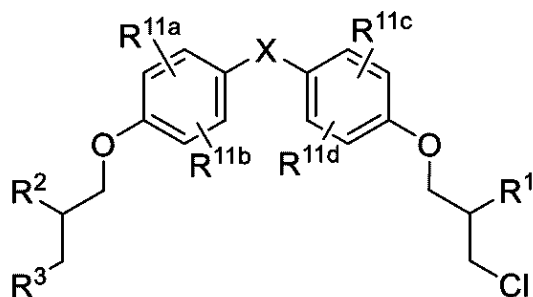
(54)【発明の名称】 ビスフェノール誘導体、及びアンドロゲン受容体活性調節因子としてのそれらの使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の構造(I)、

【化44】



(I)

を有する化合物または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体であって、式中、

Xは - S(O)_n - または - C(R⁸R⁹) - であり、

R¹は、H、ヒドロキシルまたは - OC(=O)R¹³ であり、

R²は、ヒドロキシルまたは - OC(=O)R¹³ であり、

R³は、- NH₂、- NH C(=O)R¹³、- N(C(=O)R¹³)₂、- NHS(

$O)_n R^5$ 、 $-N(C(=O)R^{13})(S(O)_n R^5)$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})(S(O)_n R^5)$ 、または $-S(O)_n R^5$ であり、

R^5 はそれぞれ独立して、1 つまたは複数の R^6 で任意選択的に置換された C_1-C_6 アルキルまたはアリールであり、

R^6 はそれぞれ、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 ^{123}I 、ヒドロキシル、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_6-C_{12} アリールからなる群から独立して選択され、式中、それぞれの R^6 は、1 つまたは複数のハロゲン、 ^{123}I 、 ^{18}F 、ヒドロキシル、 $-OS(O)_2$ -アリール、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルまたは C_2-C_6 アルキニルで任意選択的に置換され、

R^8 及び R^9 はそれぞれ独立して、 H または C_1-C_6 アルキルであり、

R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 及び R^{11d} はそれぞれ独立して、 H 、メチル、 F 、 Cl 、 Br 、 I または ^{123}I であり、

R^{13} は C_1-C_6 アルキルであり、

n は 0、1 または 2 であり、

式中、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 及び R^{11d} のうち少なくとも 1 つは、メチル、 F 、 Cl 、 Br 、 I または ^{123}I である、

前記化合物または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体。

【請求項 2】

式中、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 及び R^{11d} のうち少なくとも 2 つは、メチル、 F 、 Cl 、 Br 、 I または ^{123}I である、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体。

【請求項 3】

式中、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 及び R^{11d} のうち任意の 2 つは独立して、メチル、 F 、 Cl 、 Br 、 I または ^{123}I であり、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 及び R^{11d} のうち残りの 2 つは、それぞれ H である、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体。

【請求項 4】

式中、 R^{11a} 及び R^{11b} はそれぞれ H であり、 R^{11c} 及び R^{11d} はそれぞれ独立して、メチル、 F 、 Cl 、 Br 、 I または ^{123}I である、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体。

【請求項 5】

式中、 R^{11c} 及び R^{11d} はそれぞれ独立して、メチル、 Cl または Br である、請求項 4 に記載の化合物または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体。

【請求項 6】

式中、 R^{11c} 及び R^{11d} はそれぞれ Cl である、請求項 5 に記載の化合物または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体。

【請求項 7】

式中、 R^{11a} 及び R^{11c} はそれぞれ H であり、 R^{11b} 及び R^{11d} はそれぞれ独立して、メチル、 F 、 Cl 、 Br 、 I または ^{123}I である、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体。

【請求項 8】

式中、 R^{11b} 及び R^{11d} はそれぞれ独立して、メチル、 Cl または Br である、請求項 7 に記載の化合物または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体。

【請求項 9】

式中、 R^{11b} 及び R^{11d} はそれぞれ Cl である、請求項 8 に記載の化合物または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体。

【請求項 10】

式中、 X は $-S(O)_2-$ である、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体。

【請求項 11】

10

20

30

40

50

式中、Xは $-C(R^8R^9)-$ であり、 R^8 及び R^9 はそれぞれ独立して C_1-C_3 アルキルである、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体。

【請求項12】

式中、 R^8 及び R^9 はそれぞれメチルである、請求項11に記載の化合物または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体。

【請求項13】

式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立して、ヒドロキシルまたは $-OC(=O)R^{13}$ である、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体。

10

【請求項14】

式中、 R^1 及び R^2 は両方ともヒドロキシルである、請求項13に記載の化合物または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体。

【請求項15】

式中、 R^1 及び R^2 は両方とも $-OC(=O)R^{13}$ である、請求項13に記載の化合物または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体。

【請求項16】

式中、 R^1 及び R^2 は両方とも $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} はメチルである、請求項13に記載の化合物または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体。

20

【請求項17】

式中、 R^1 はHである、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体。

【請求項18】

式中、 R^3 は、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=O)(C_1-C_4$ アルキル)、 $-N[(C(=O)(C_1-C_4$ アルキル)]₂、 $-NHS(O)_n(C_1-C_3$ アルキル)、 $-N[C(=O)(C_1-C_4$ アルキル)][$(S(O)_n(C_1-C_3$ アルキル)]、 $-N[C_1-C_6$ アルキル][$S(O)_n(C_1-C_3$ アルキル)]、または $-S(O)_n(C_1-C_3$ アルキル)である、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体。

30

【請求項19】

式中、それぞれの R^{13} は C_1-C_4 アルキルである、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体。

【請求項20】

式中、それぞれの R^{13} は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチル、*i*-ブチルまたは*sec*-ブチルである、請求項19に記載の化合物または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体。

【請求項21】

式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立して $-OH$ または $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} はメチルである、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体。

40

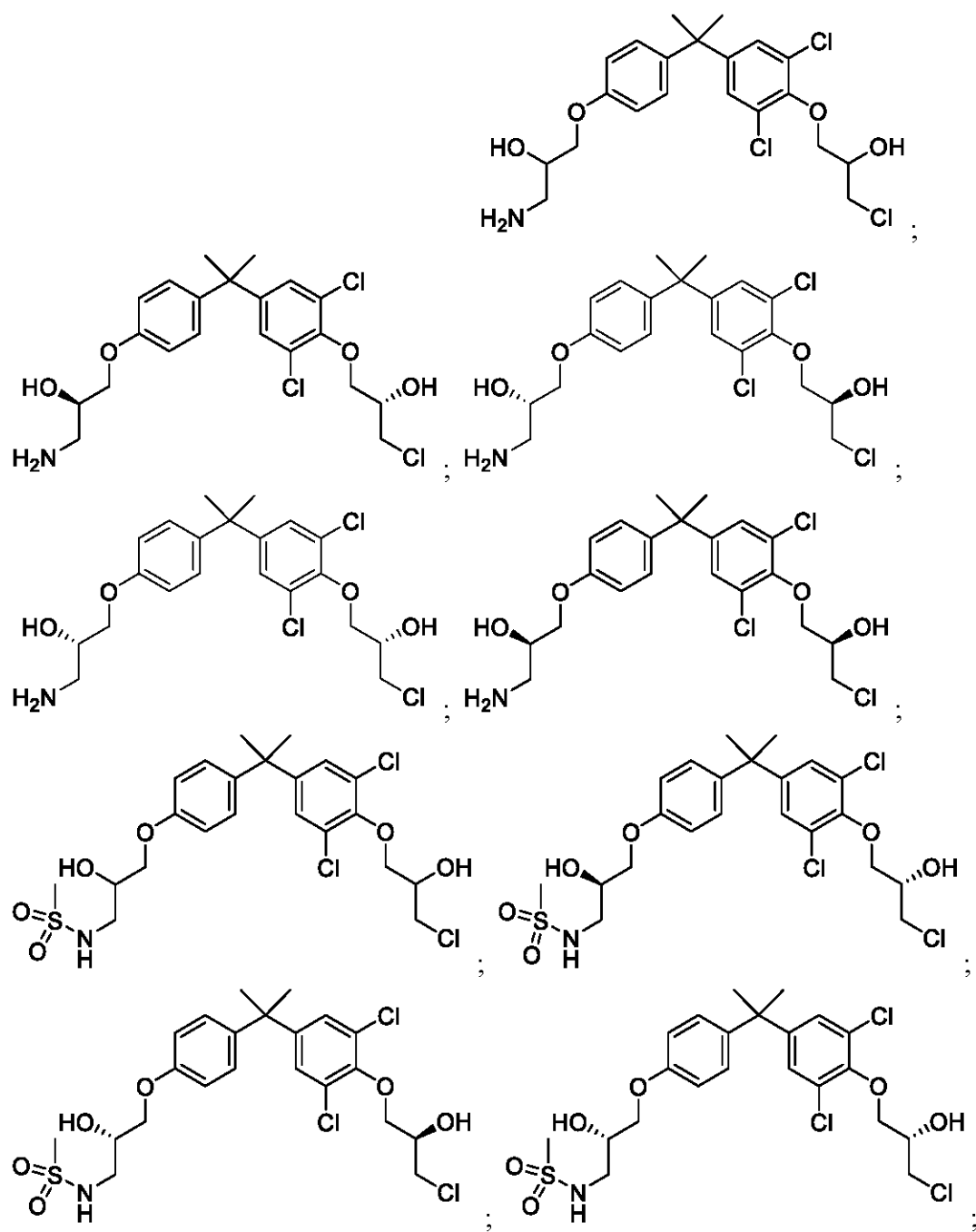
【請求項22】

式中、 R^1 及び R^2 のうち少なくとも1つは $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} はメチルである、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体。

【請求項23】

以下の構造、

【化 4 7】



10

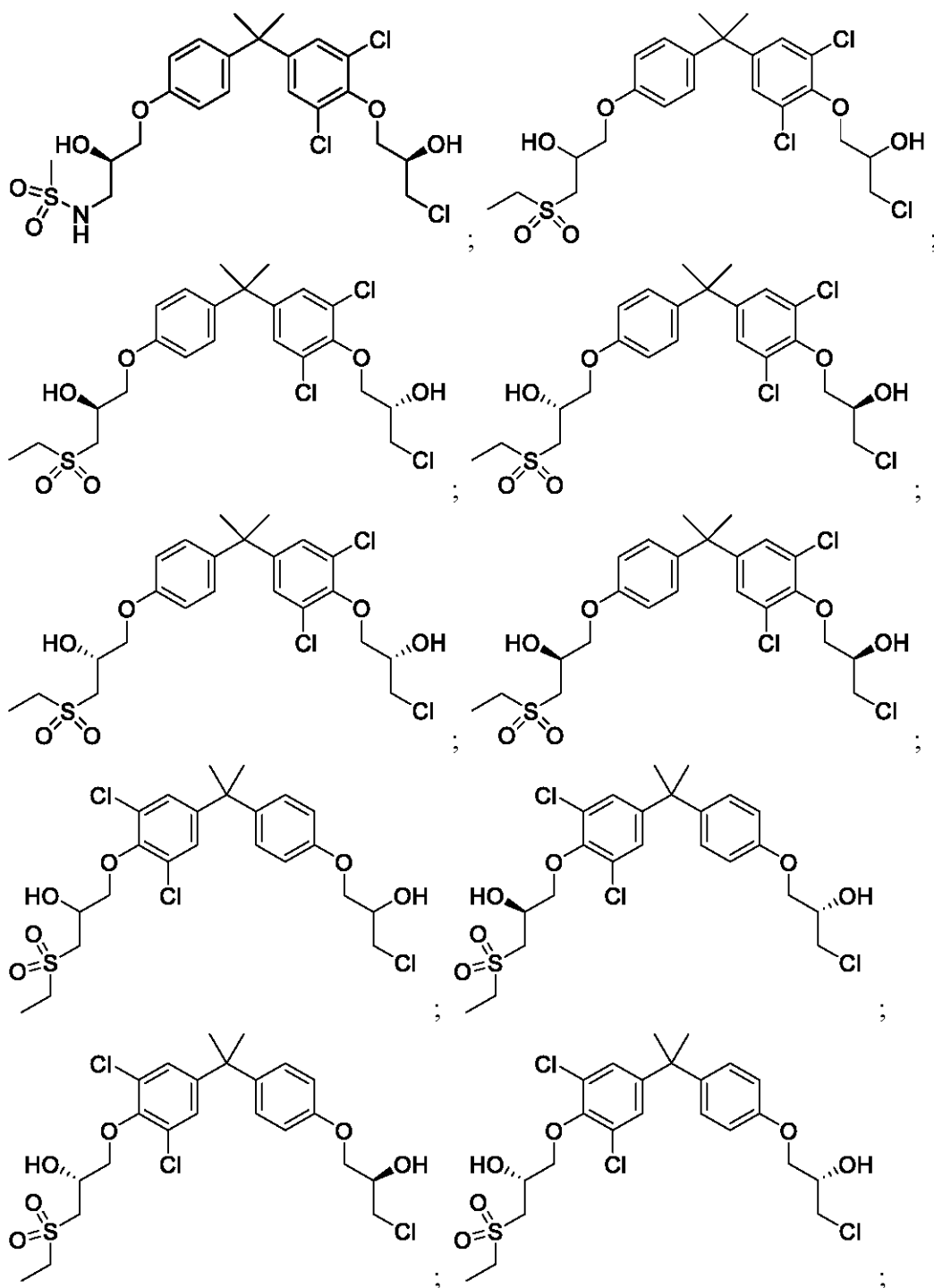
20

30

40

50

【化 4 8】



10

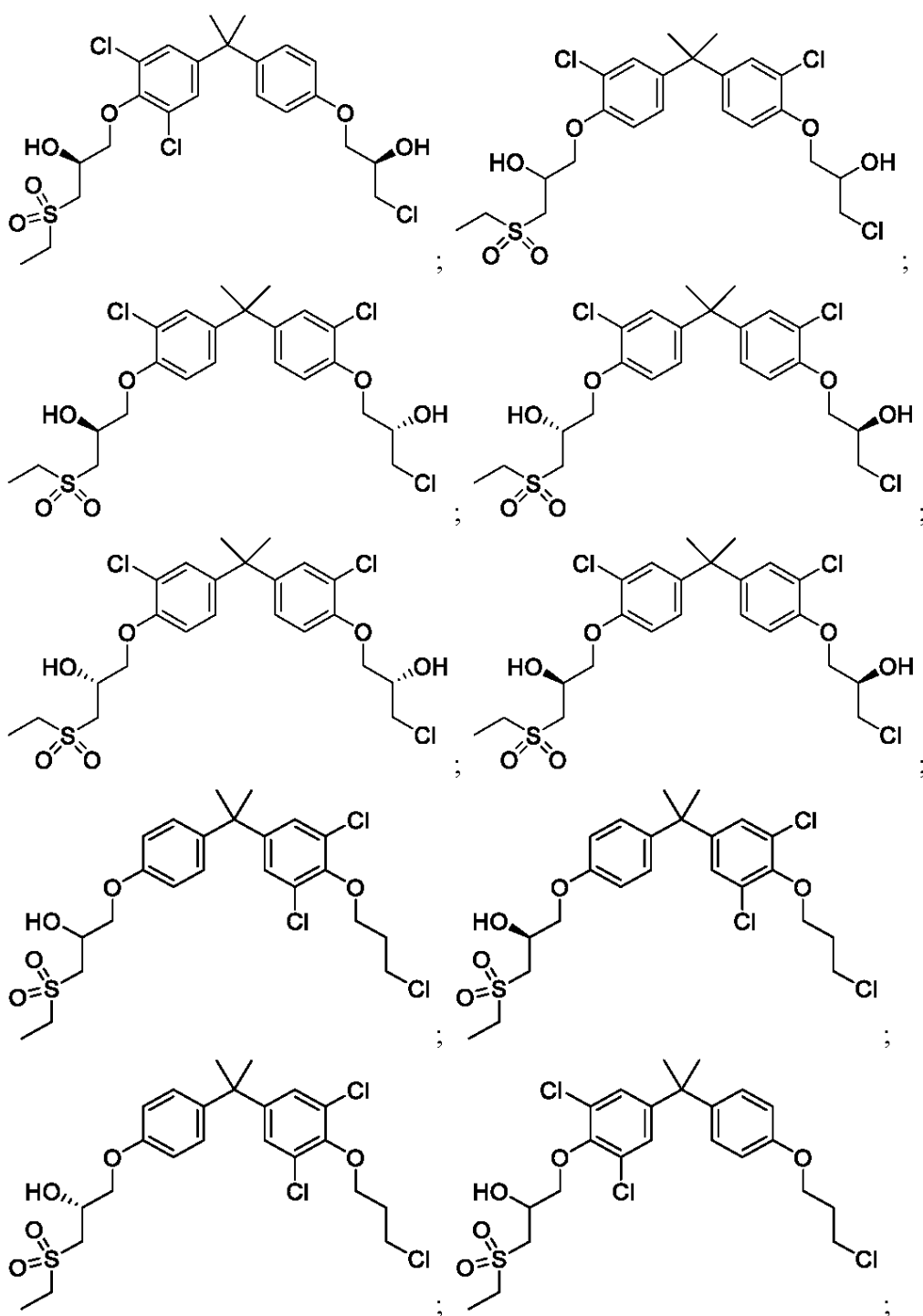
20

30

40

50

【化 4 9】



10

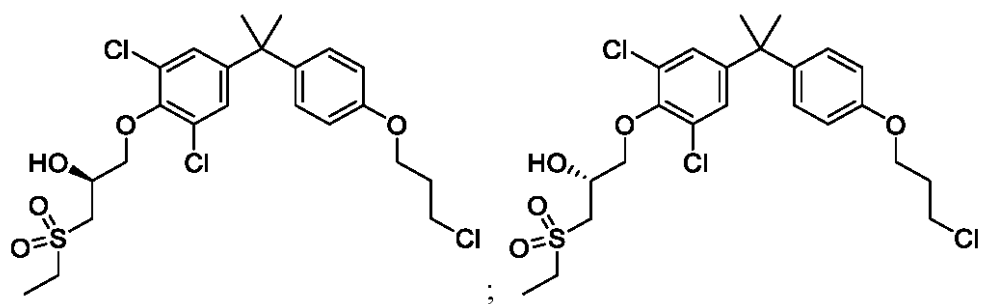
20

30

40

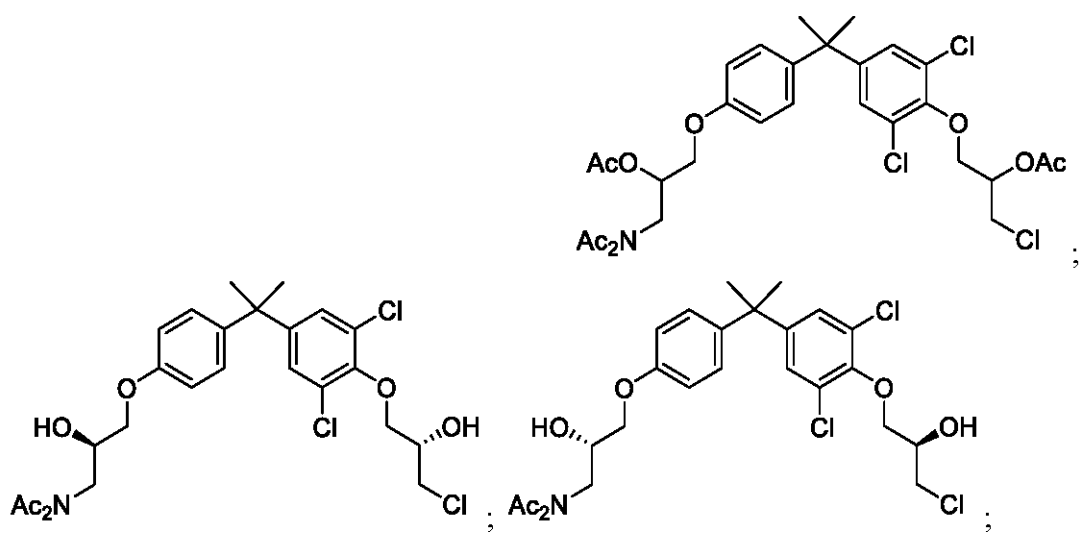
50

【化 5 0】



10

【化 5 3】



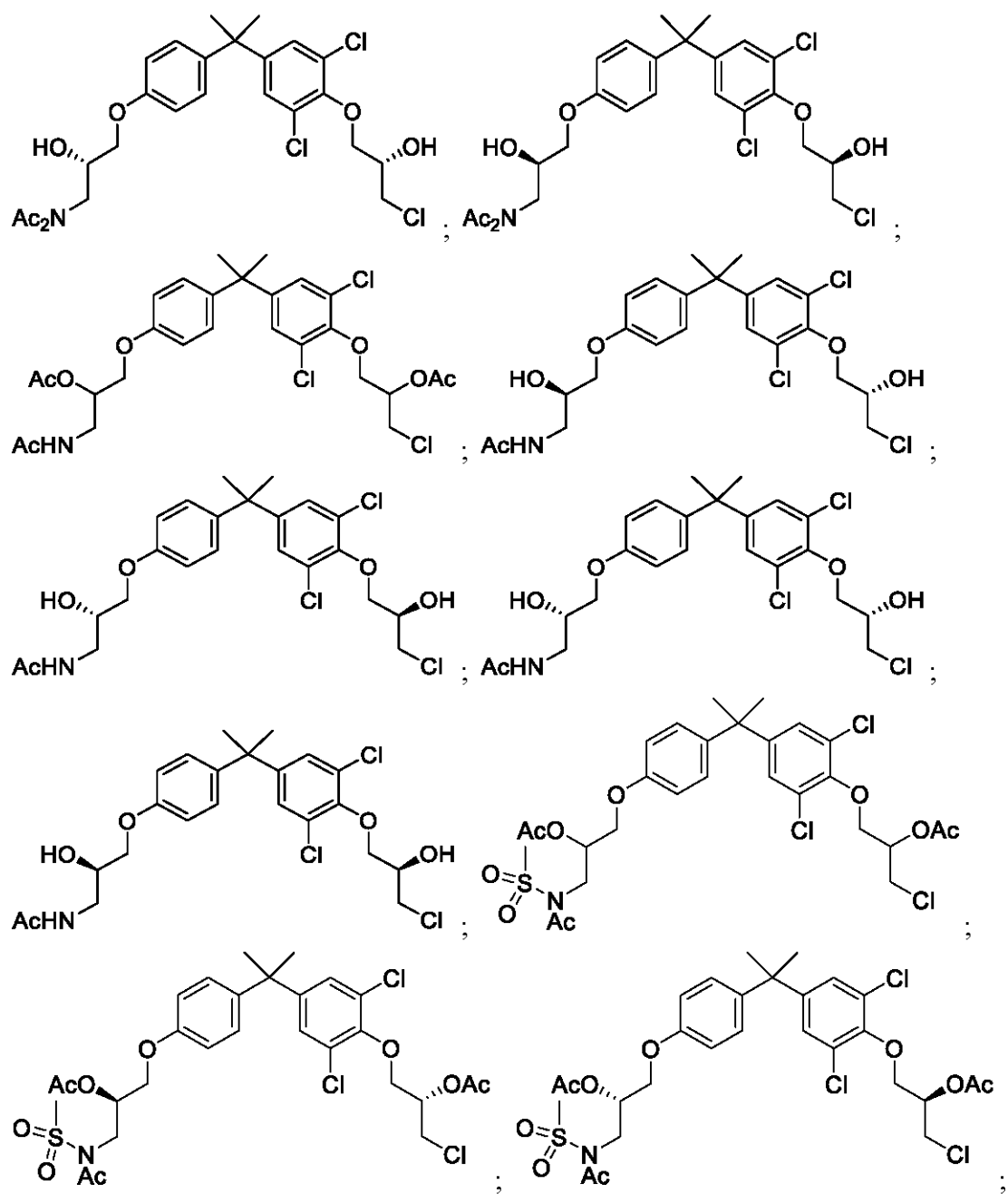
20

30

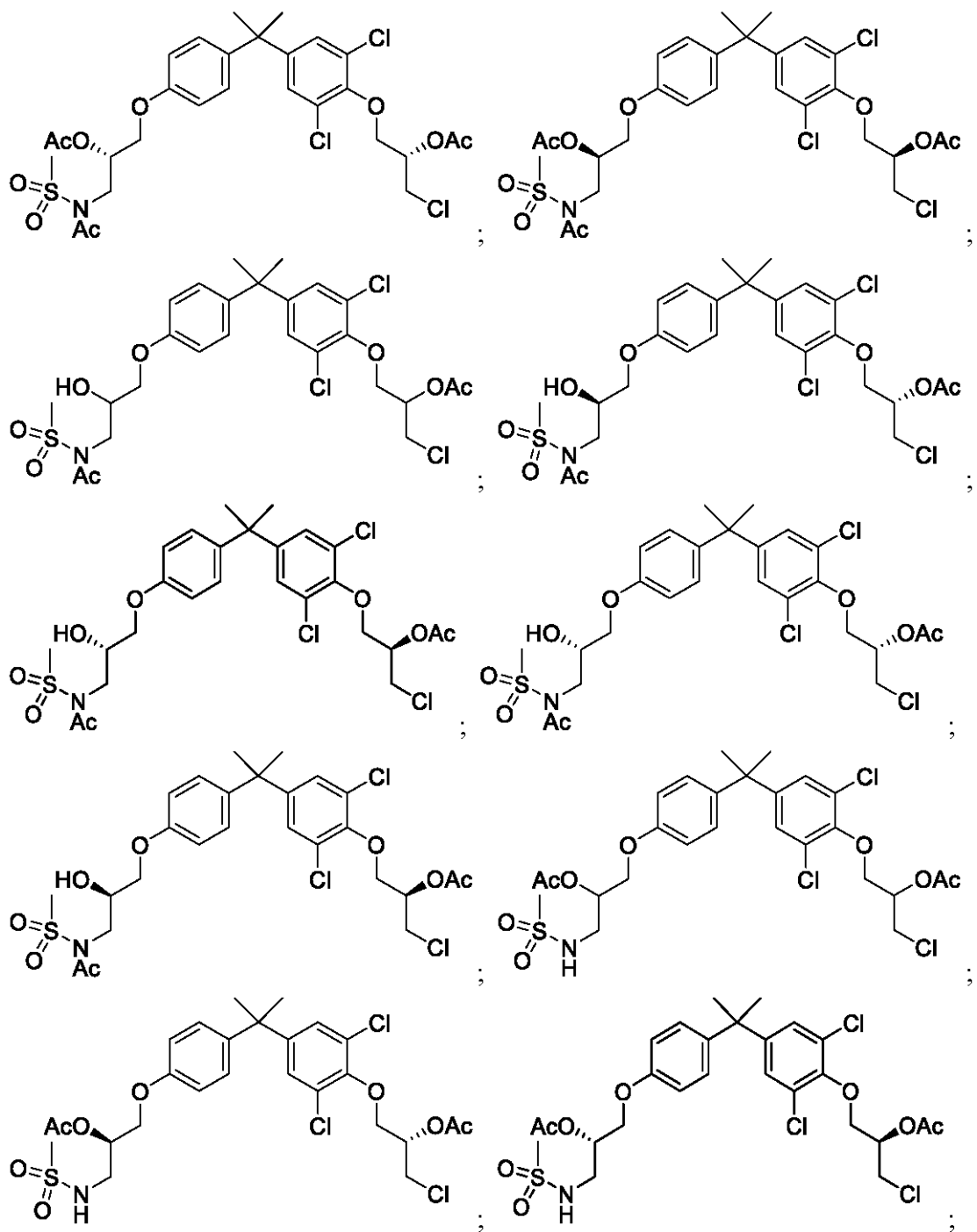
40

50

【化 5 4】



【化 5 5】



10

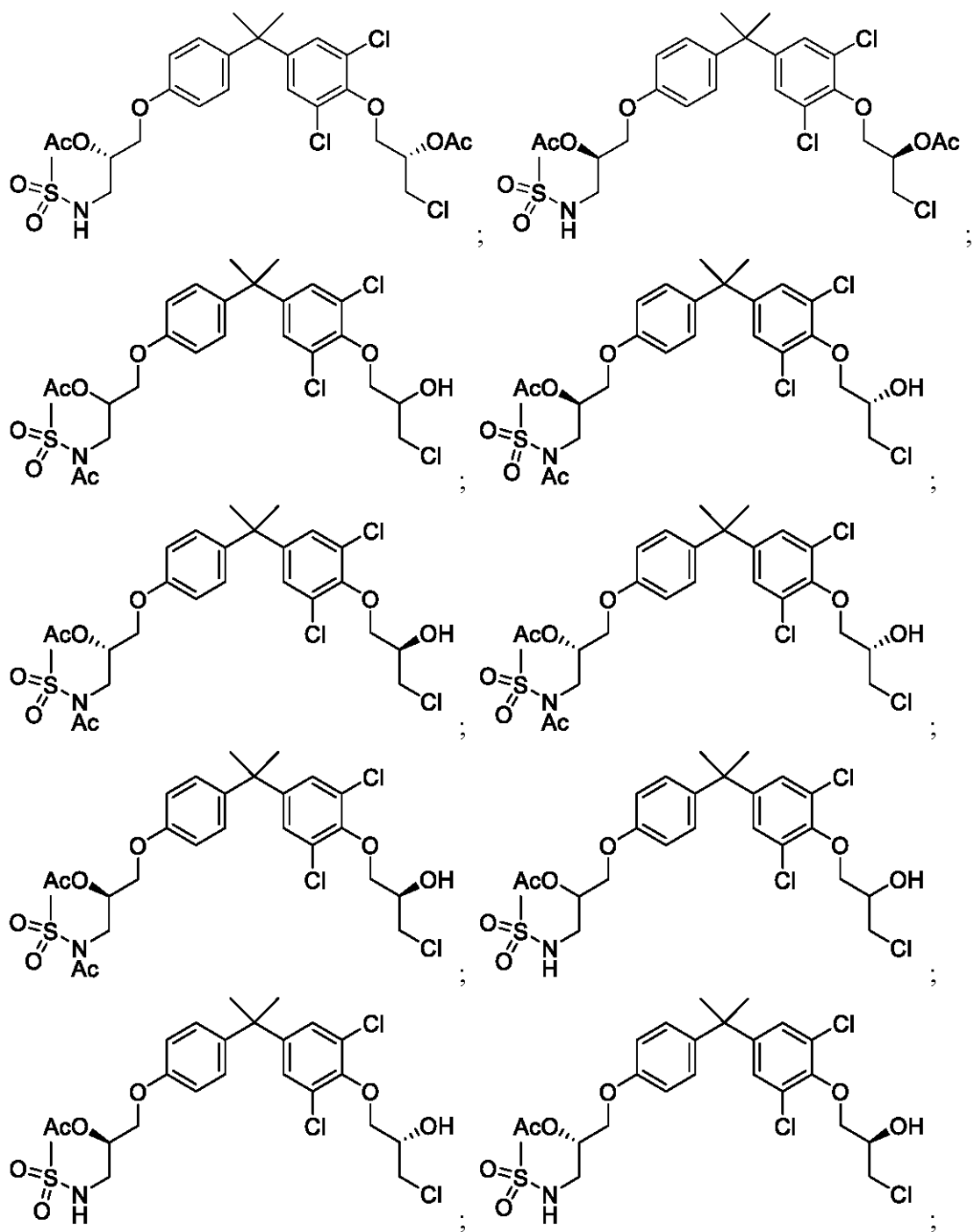
20

30

40

50

【化 5 6】



10

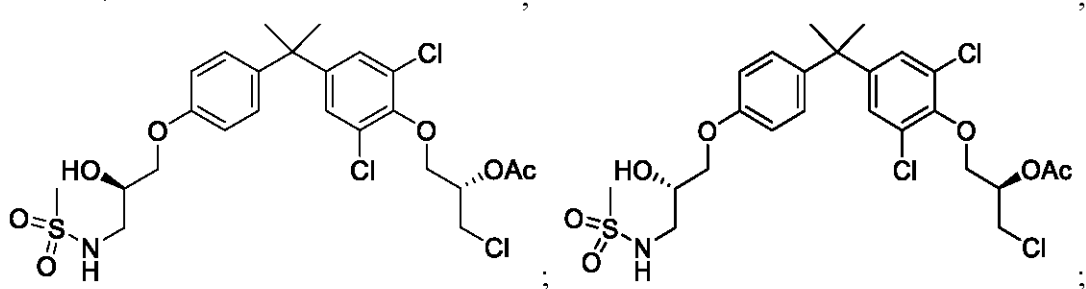
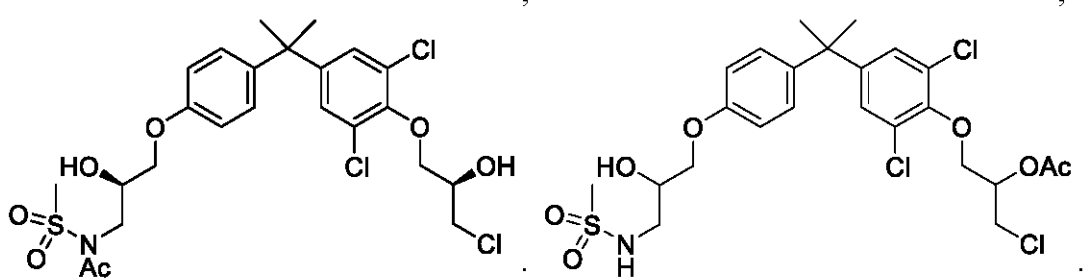
20

30

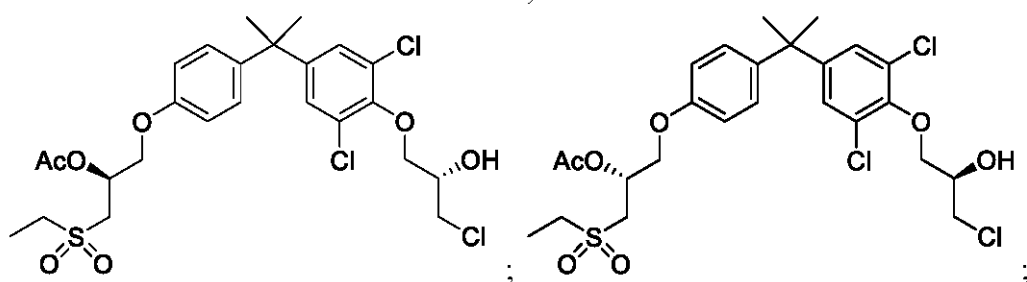
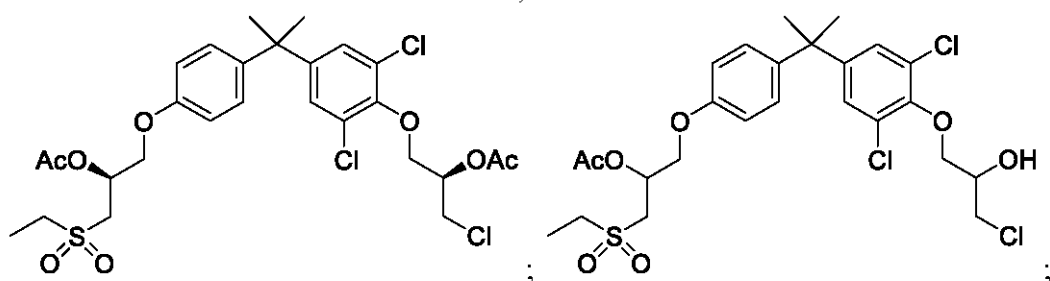
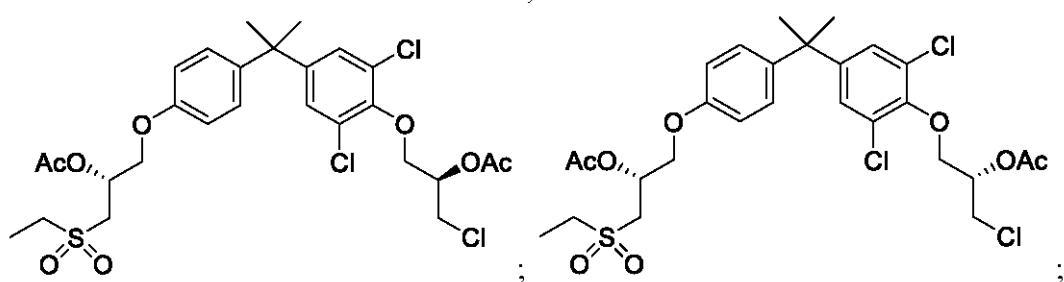
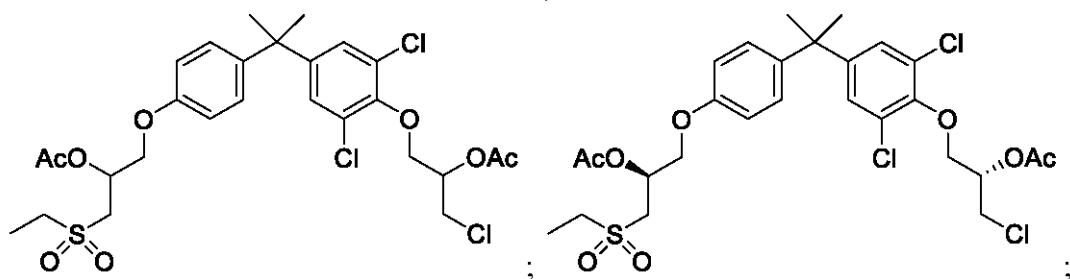
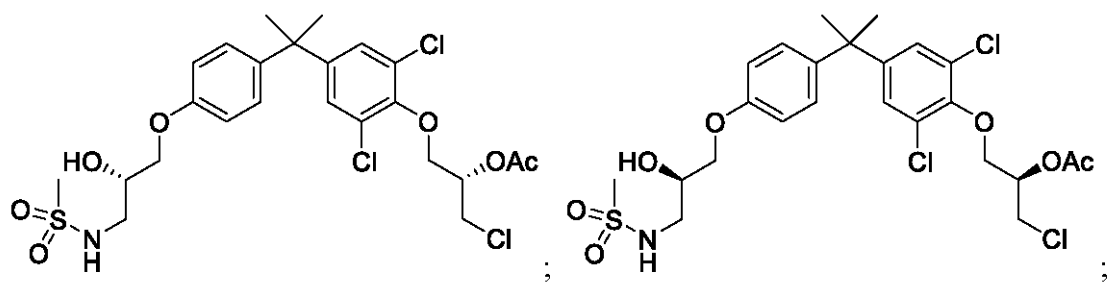
40

50

10



【化 5 8】



10

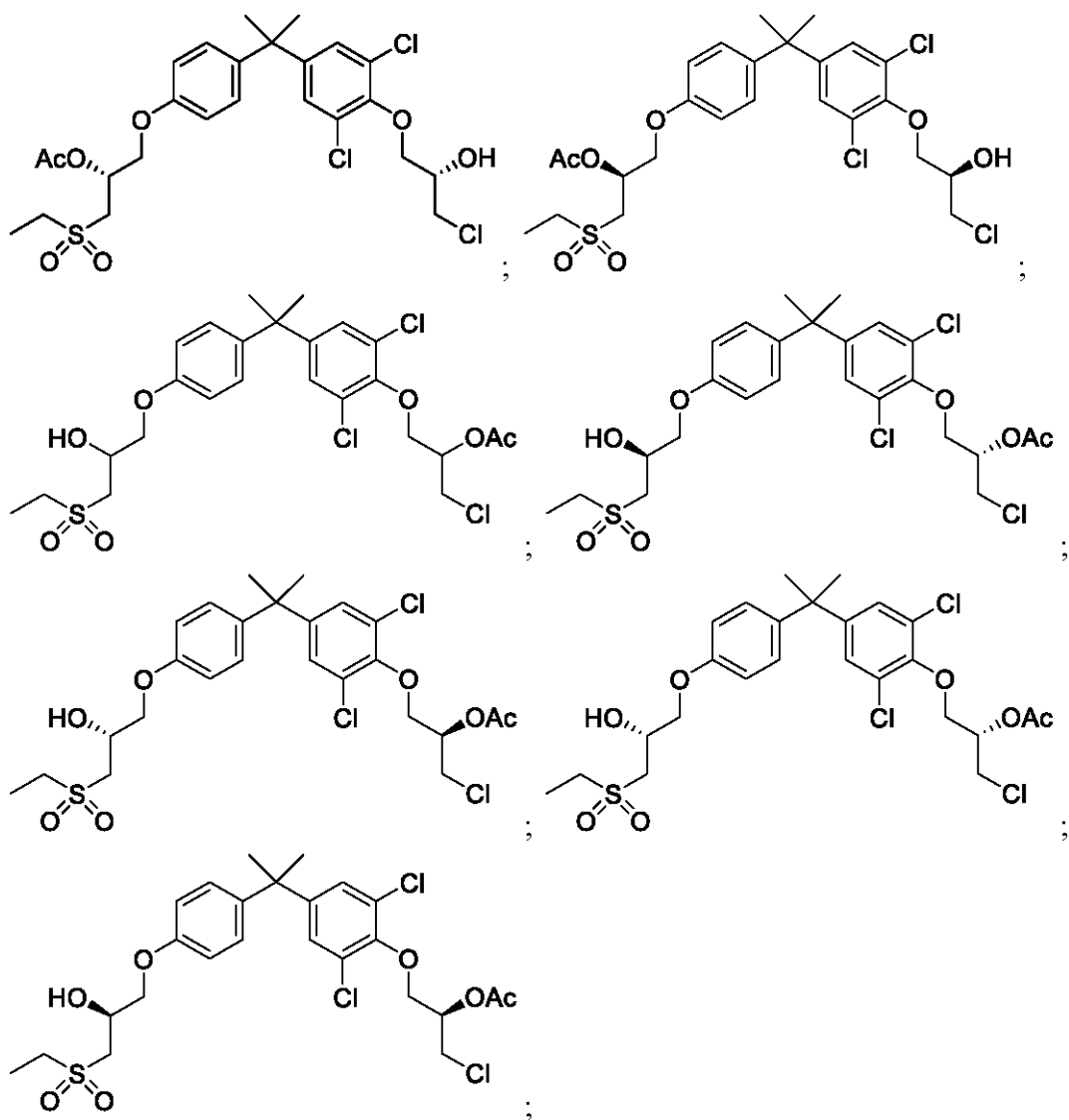
20

30

40

50

【化 5 9】



10

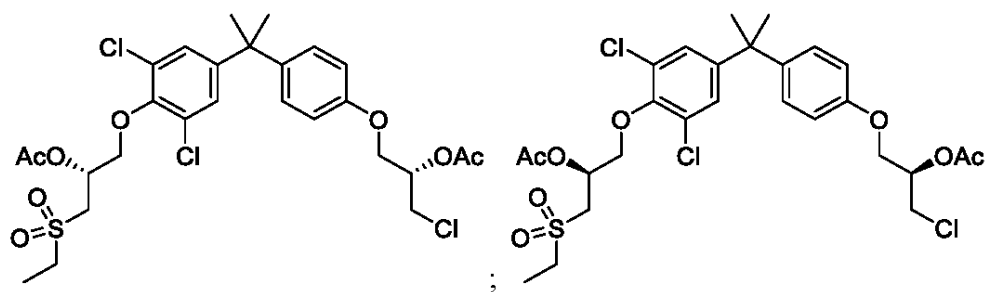
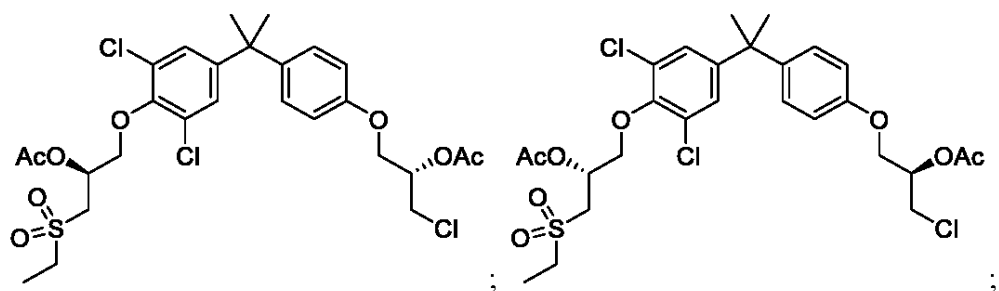
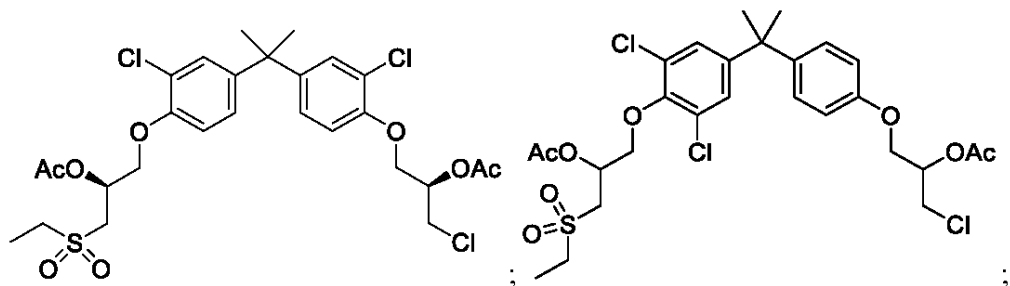
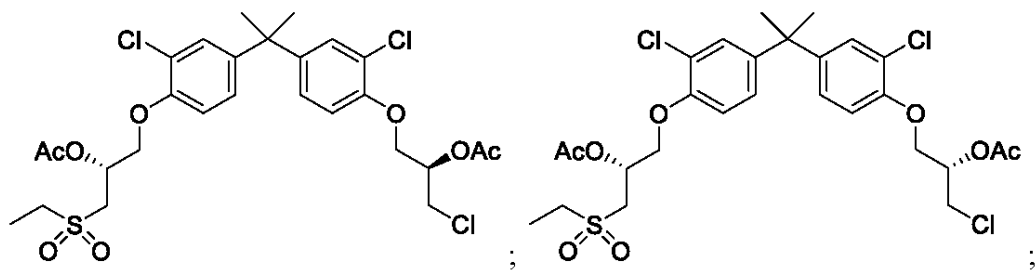
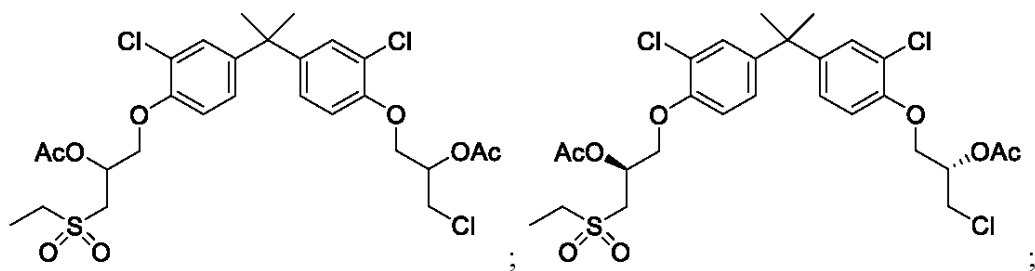
20

30

40

50

【化 6 0】



10

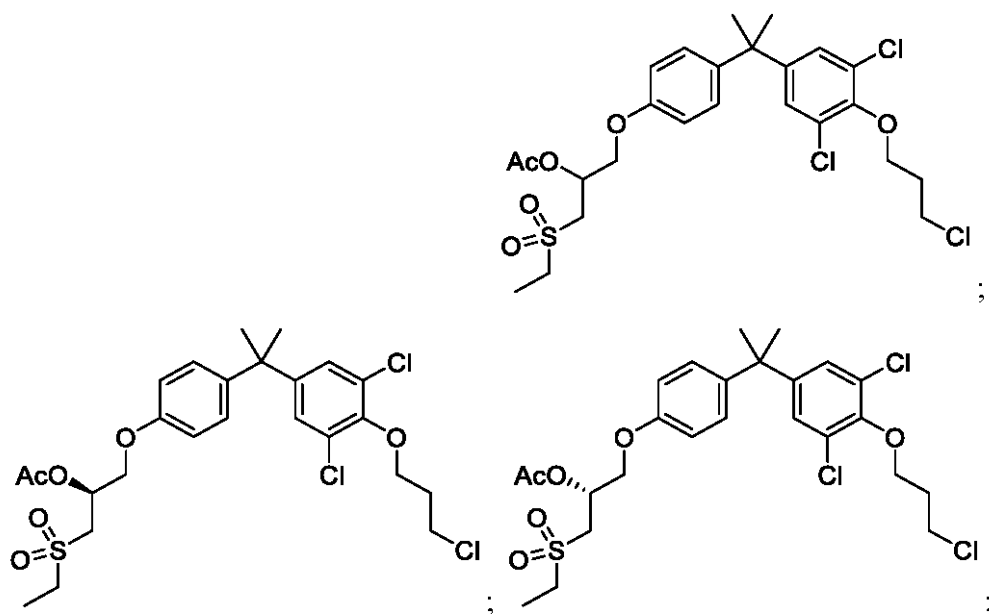
20

30

40

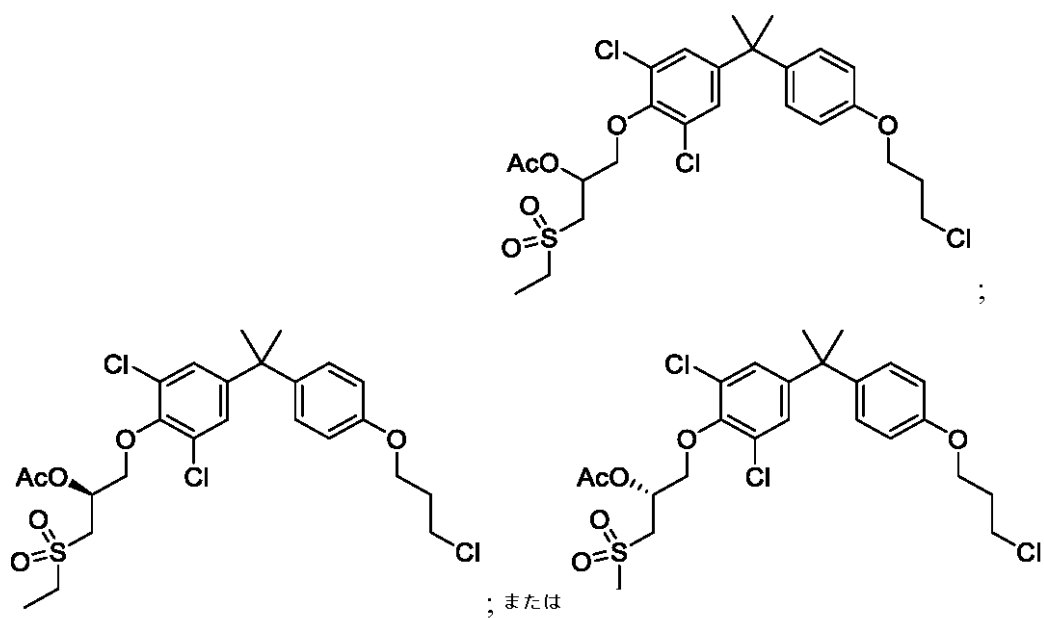
50

【化 6 1】



10

【化 6 2】



20

30

の 1 つを有する、化合物または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体。

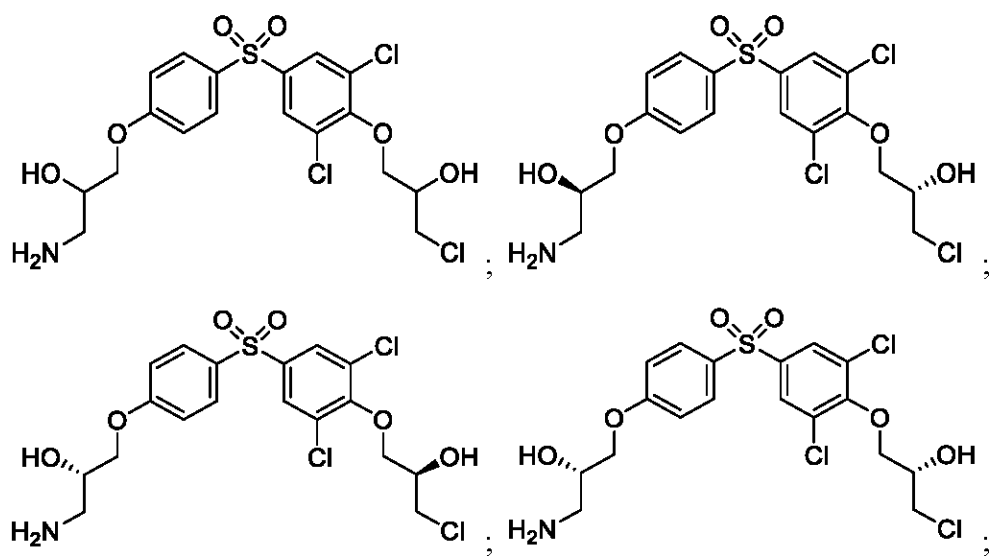
40

【請求項 2 4】

以下の構造、

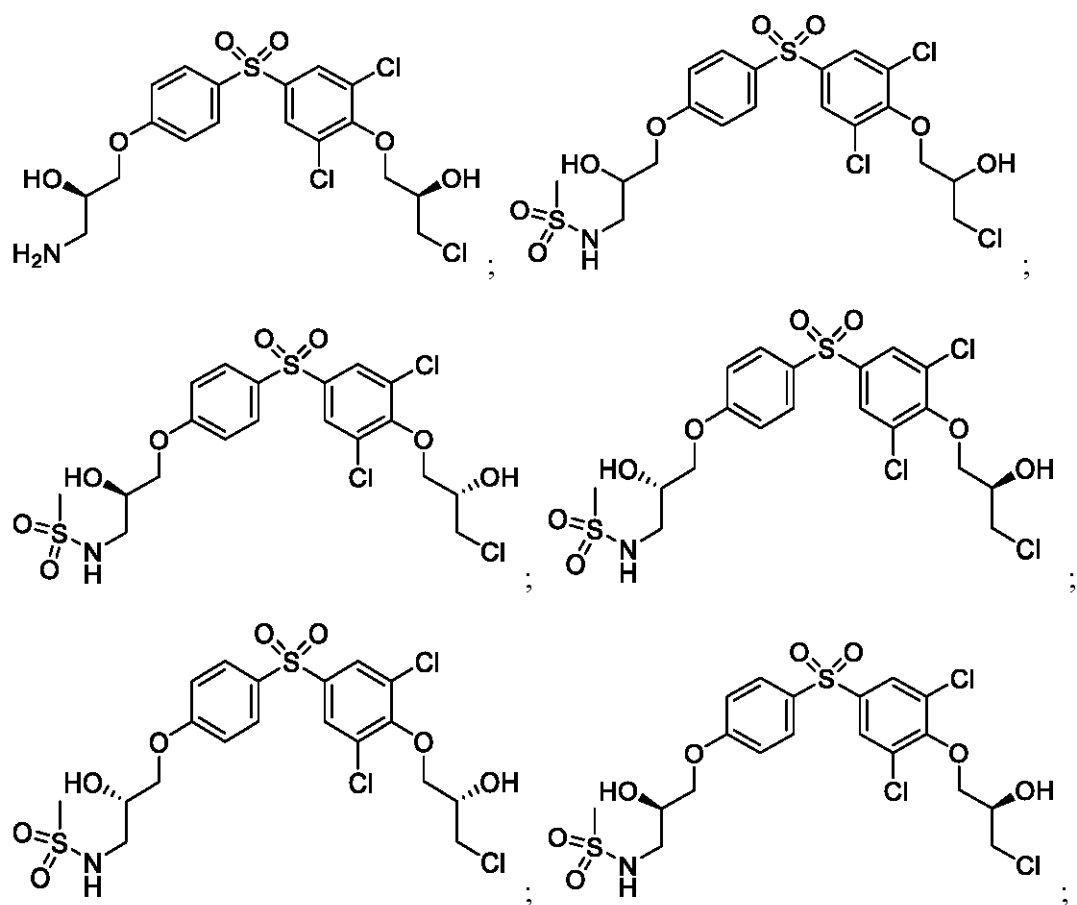
50

【化 7 3】



10

【化 7 4】



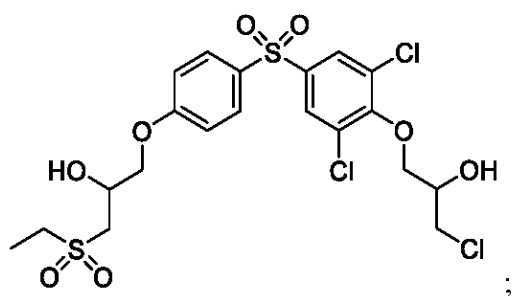
20

30

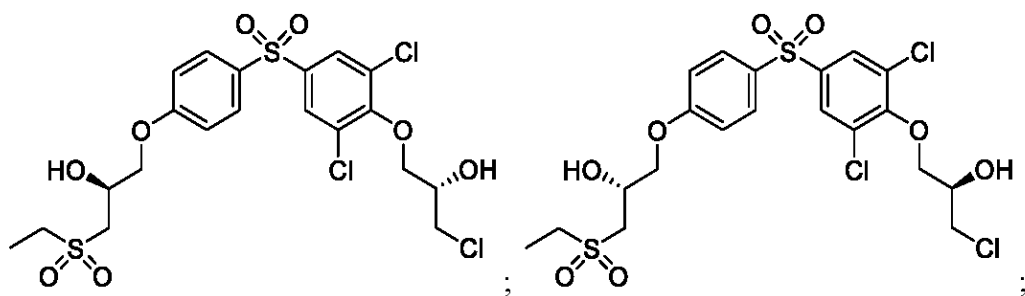
40

50

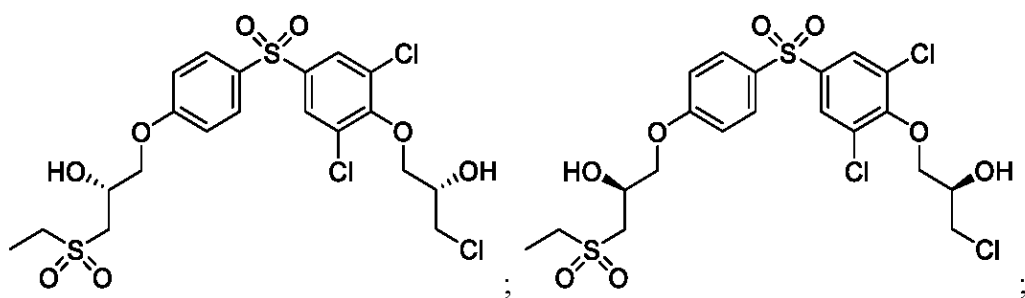
【化 7 6】



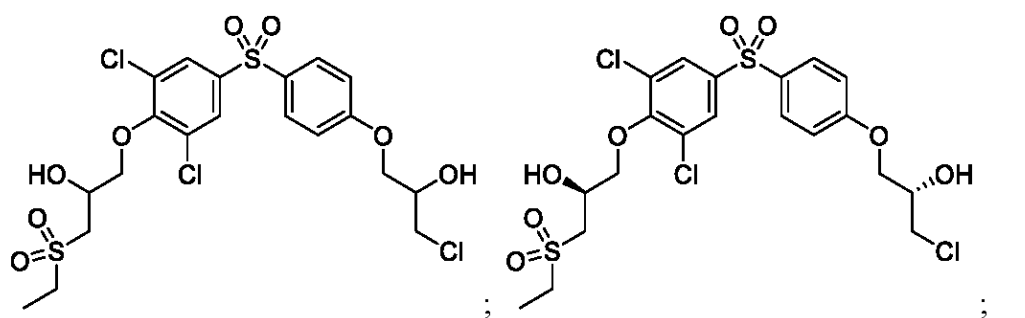
10



20



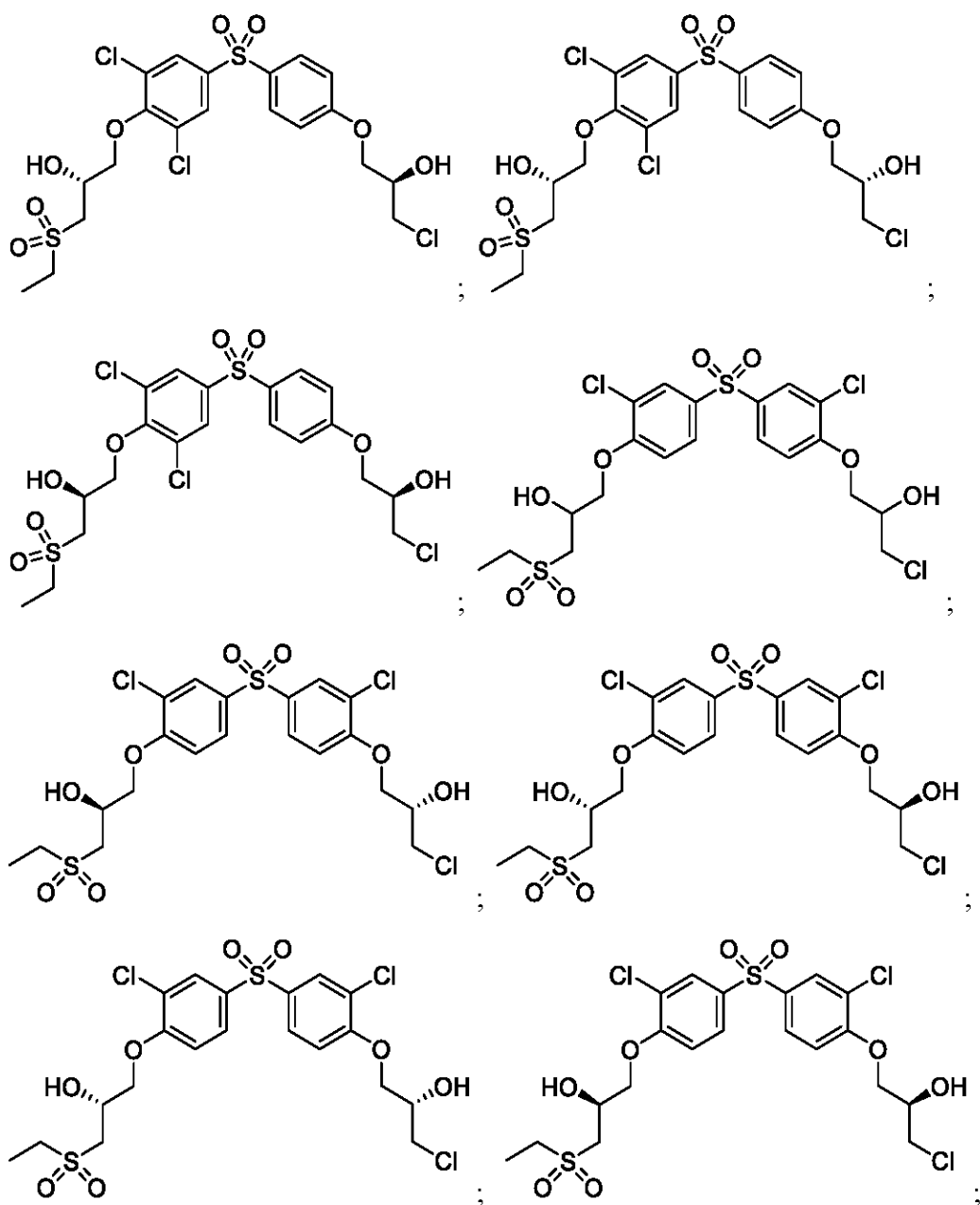
30



40

50

【化 7 7】



10

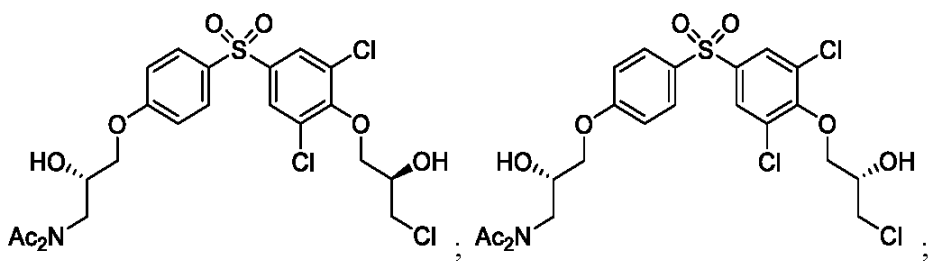
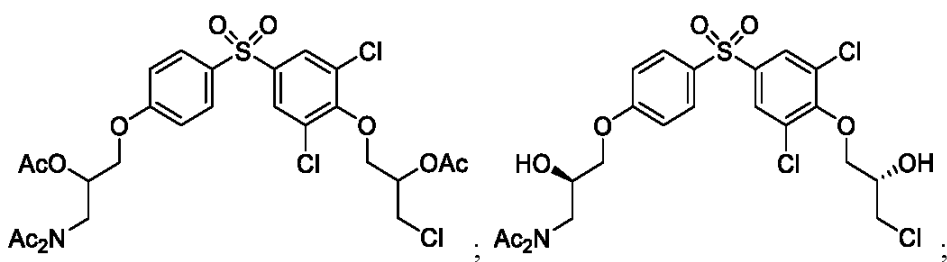
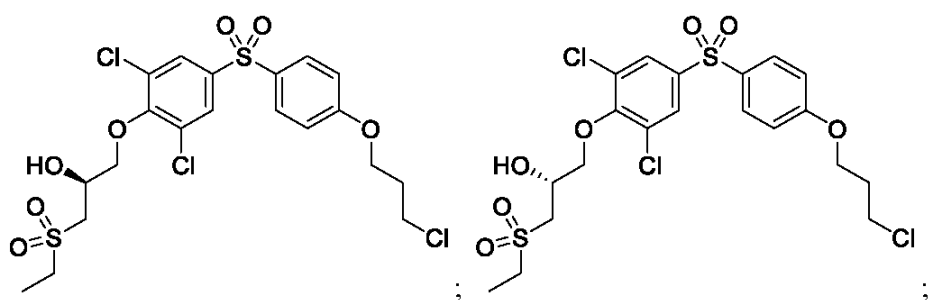
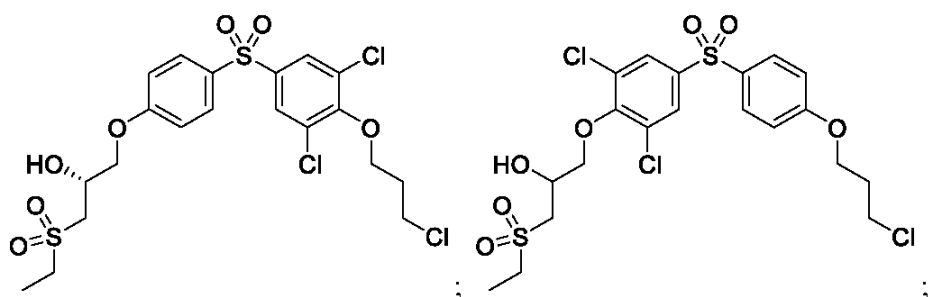
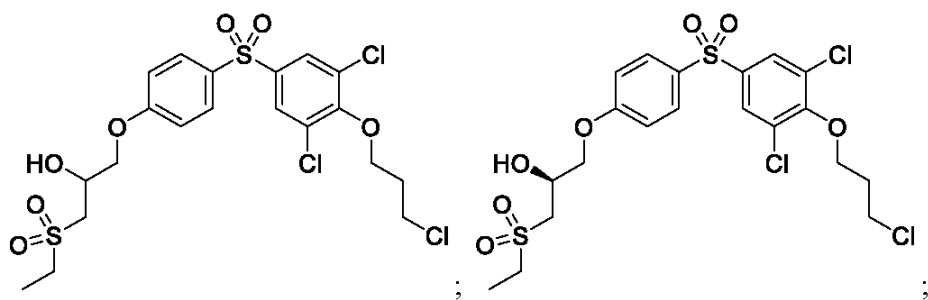
20

30

40

50

【化 7 8】



10

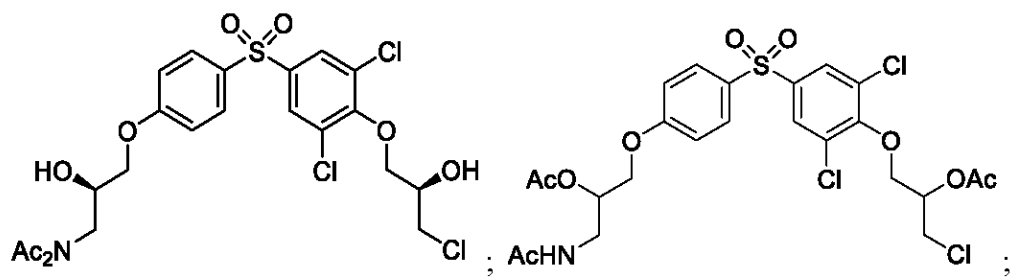
20

30

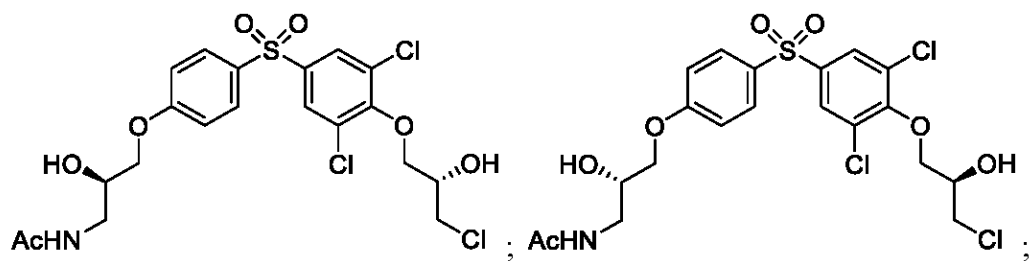
40

50

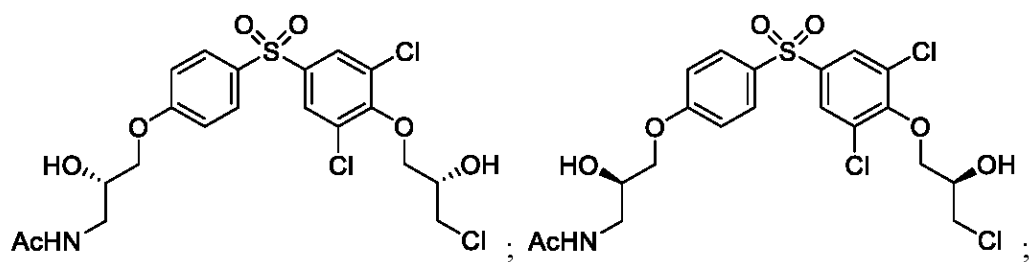
【化 7 9】



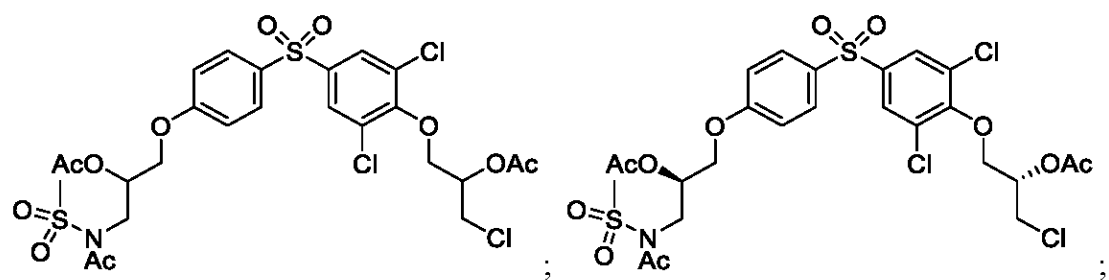
10



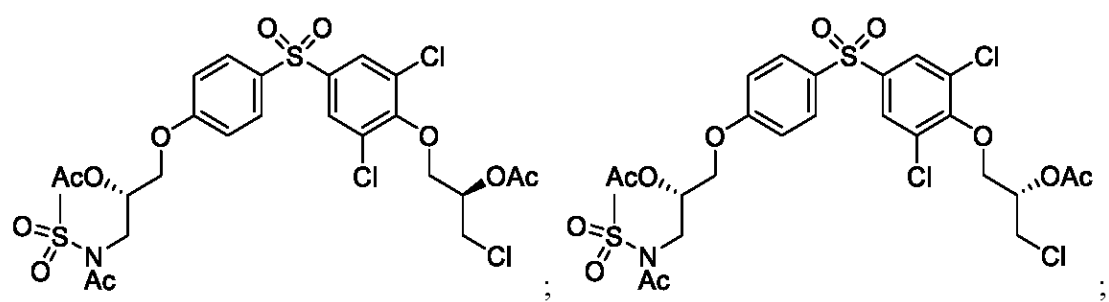
20



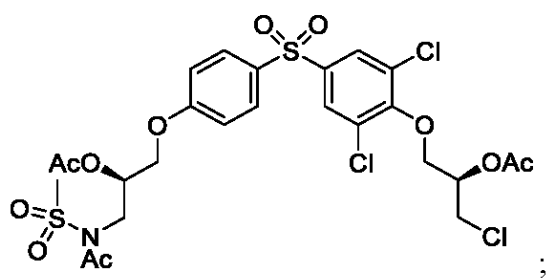
30



40

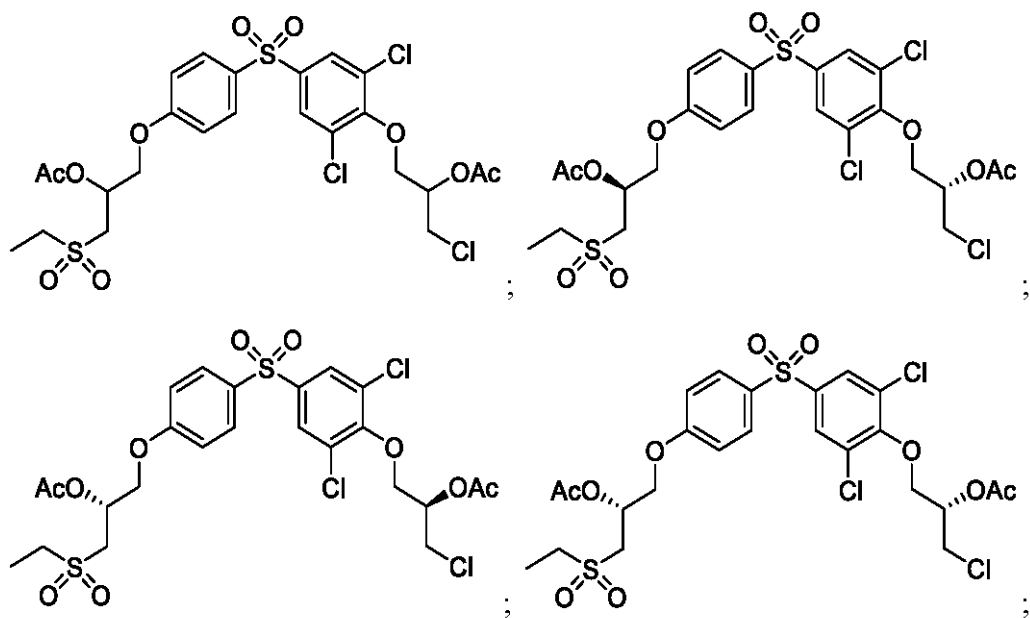


【化 8 0】



50

【化 8 1】



10

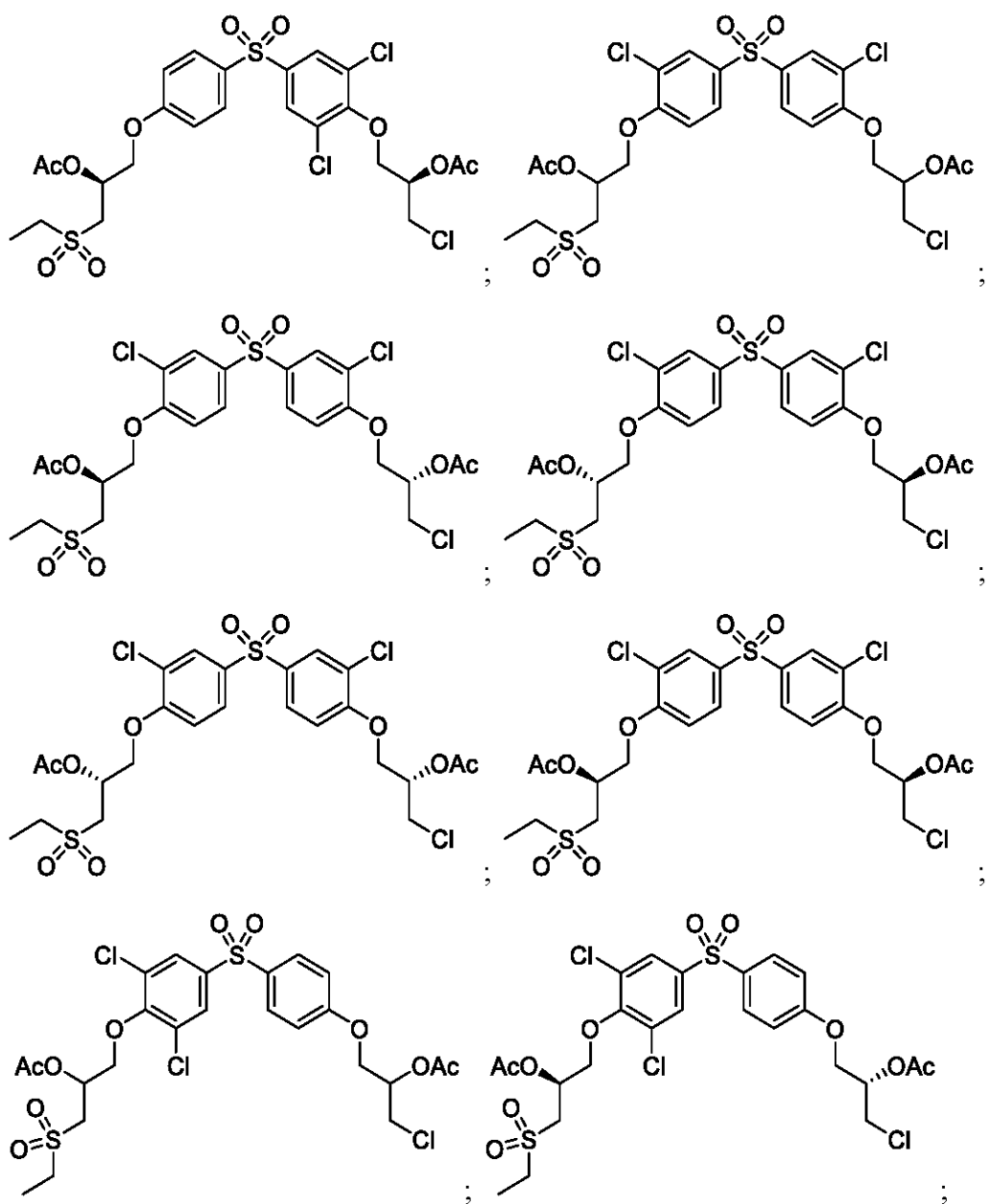
20

30

40

50

【化 8 2】



10

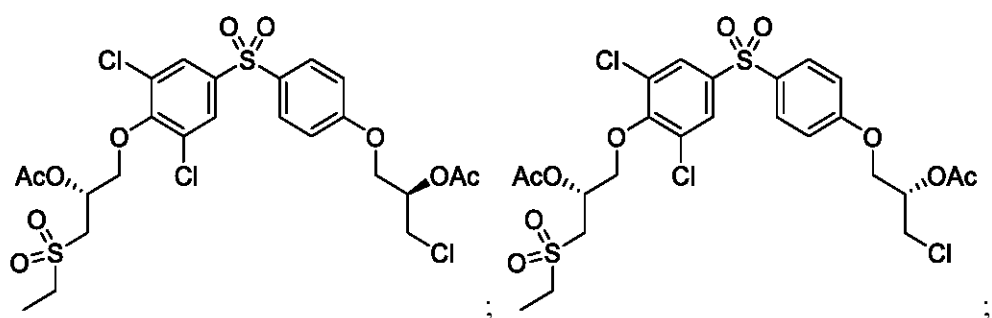
20

30

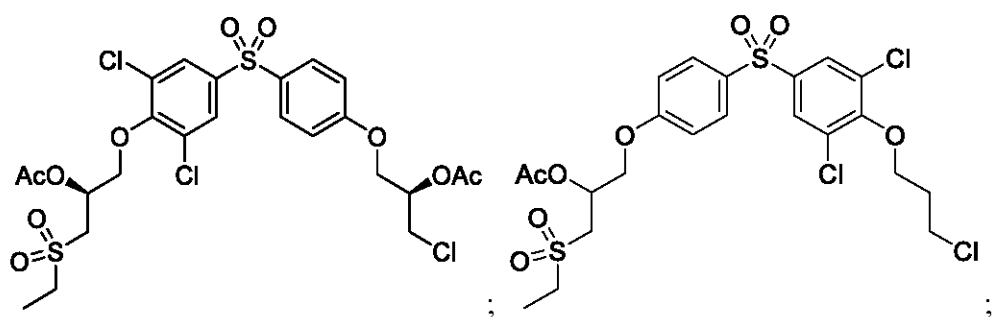
40

50

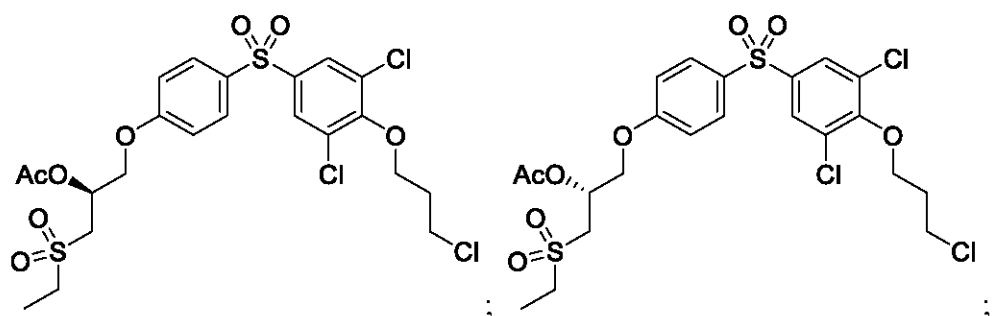
【化 8 3】



10

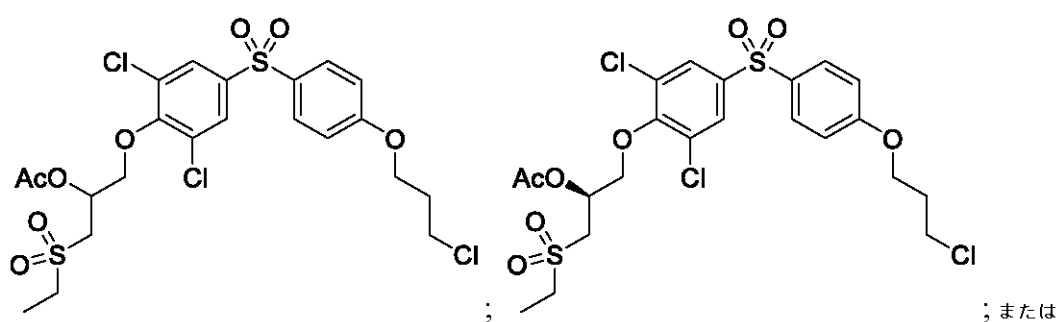


20

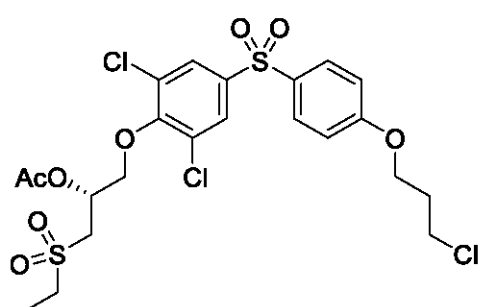


30

【化 8 4】



40



50

の 1 つを有する、化合物または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体。

【請求項 25】

請求項 1 から請求項 24 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 26】

別の治療薬を更に含む、請求項 25 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

前記別の治療薬は、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、膵臓癌、肝細胞癌、子宮内膜癌、唾液腺癌、脱毛症、ざ瘡、多毛症、卵巣嚢胞、多嚢胞性卵巣疾患、思春期早発症、脊髄筋萎縮及び延髄筋萎縮、または加齢関連黄斑変性症を治療するためのものである、請求項 26 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 28】

前記別の治療薬は、エンザルタミド、ガレテロン、アピラテロン、ピカルタミド、ニルタミド、フルタミド、酢酸シプロテロン、ドセタキセル、ペバシズマブ（アバスチン）、OSU-HDAC42、ピタキシン、スニツミブ、ZD-4054、カバジタキセル（XRPR-6258）、MDX-010（イピリムマブ）、OGX 427、OGX 011、フィナステリド、デュタステリド、ツロステリド、ベキスロステリド、イゾンステリド、FCE 28260、SKF105, 111、ODM-201、ODM-204、ニクロサミド、アパルタミド、ARV-330、VPC-14449、TAS3681、3E10-AR441bsAb、シントカミド、ラジウム233、またはその関連化合物である、請求項 26 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 29】

それを必要とする対象に投与されることを特徴とする、アンドロゲン受容体活性を調節するための請求項 25 に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

アンドロゲン受容体（AR）の前記調節は、アンドロゲン受容体の阻害である、請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 31】

ARの前記調節は、アンドロゲン受容体N末端ドメイン（NTD）のトランス活性化の阻害である、請求項 30 に記載の組成物。

30

【請求項 32】

前記対象はヒトである、請求項 30 に記載の組成物。

【請求項 33】

ARの前記調節は、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、膵臓癌、肝細胞癌、子宮内膜癌、唾液腺癌、脱毛症、ざ瘡、多毛症、卵巣嚢胞、多嚢胞性卵巣疾患、思春期早発症、脊髄筋萎縮及び延髄筋萎縮、または加齢関連黄斑変性症から選択される病態または疾患を治療することである、請求項 29 から請求項 32 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 34】

前記病態または疾患は前立腺癌である、請求項 33 に記載の組成物。

40

【請求項 35】

前記前立腺癌は、原発性前立腺癌または限局性前立腺癌、局所進行性前立腺癌、再発性前立腺癌、進行性前立腺癌、転移性前立腺癌、転移性去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）、及びホルモン感受性前立腺癌である、請求項 34 に記載の組成物。

【請求項 36】

前記前立腺癌はCRPCである、請求項 34 に記載の組成物。

【請求項 37】

前記前立腺癌は、全長アンドロゲン受容体（AR）またはトランケートARスプライスバリエントを発現する、請求項 34 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

政府の利益に関する記載

本発明は、国立がん研究所による認可番号2R01 CA105304のもとで、政府による支援を部分的に受けて成立した。米国政府は本発明において一定の権利を有する。

【0002】

関連出願の相互参照

本出願は、「BISPHENOL DERIVATIVES AND THEIR USE AS ANDROGEN RECEPTOR ACTIVITY MODULATORS」と題し2016年4月15日に出願された米国仮出願番号62/323,196の優先権の利益を主張するものであり、その開示内容全体はあらゆる目的において参照として本明細書に組み込まれる。

10

【0003】

本発明は一般的に、ビスフェノール関連化合物、及び様々な適応症を治療するためのその使用に関する。詳細には、本発明は、ハロゲン化フェニル基及び/またはスルホン連結基を有するビスフェノールエーテル化合物、及び、様々ながん、例えば、原発性/限局性前立腺癌（新たに診断された）、局所進行性前立腺癌、再発性前立腺癌、転移性前立腺癌、転移性去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）及びホルモン感受性前立腺癌を含むがこれらに限定されない前立腺癌を治療するためのその使用に関する。本発明はまた、ビスフェノール関連化合物、及び、アンドロゲン受容体（AR）（トランケートARを含む）の活性を調節するためのその使用に関する。

20

【背景技術】

【0004】

アンドロゲンは、アンドロゲン受容体（AR）を介してその作用を媒介する。アンドロゲンは、幅広い発達及び生理学的反応において役割を果たしており、また男性の性分化、精子形成の維持、及び男性のゴナドトロピン抑制に関与している（R.K.Ross, G.A.Coetzee, C.L.Pearce, J.K.Reichardt, P.Bretsky, L.N.Kolonel, B.E.Henderson, E.Lander, D.Altshuler & G.Daley, Eur Urol 35, 355-361 (1999); A.A.Thomson, Reproduction 121, 187-195 (2001); N.Tanji, K.Aoki & M.Yokoyama, Arch Androl 47, 1-7 (2001)）。いくつかのエビデンスが、前立腺における発がんへのアンドロゲンの関与を示している。第1に、アンドロゲンは、げっ歯類モデル（R.L.Noble, Cancer Res 37, 1929-1933 (1977); R.L.Noble, Oncology 34, 138-141 (1977)）、及び、前立腺癌の発症率が高く蛋白同化ステロイド形態のアンドロゲンの投与を受けている男性（J.T.Roberts & D.M.Essenhight, Lancet 2, 742 (1986); J.A.Jackson, J.Waxman & A.M.Spiekerman, Arch Intern Med 149, 2365-2366 (1989); P.D.Guinan, W.Sadoughi, H.Alsheik, R.J.Ablin, D.Alrenga & I.M.Bush, Am J Surg 131, 599-600 (1976)）において、前立腺の発がんを誘導している。第2に、ヒトまたはイヌが思春期前に去勢される場合、前立腺癌は発症しない（J Clin Endocrinol Metab 84, 4324-4331 (1999); G.Wilding, Cancer Surv 14, 113-130 (1992)）。成人男性に対して去勢を行うと、その他の男性外性器部への作用を惹起することなく、前立腺の退縮及び前立腺上皮のアポトーシスが誘導される（E.M.Bruckheimer & N.Kyprianou, Cell Tissue Res 301, 153-162 (2000); J.T.Isaacs, Prostate 5, 545-557 (1984)）。このアンドロゲン依存性は、化学的去勢または外科的去勢（アンドロゲン除去）により前立腺癌を治療するための基

30

40

50

本原理をもたらしている。

【0005】

アンドロゲンはまた、多嚢胞性卵巣症候群などの女性疾患に加えてがんに関与している。その一例は、高濃度のアンドロゲンが高リスクの卵巣癌発症に関連している卵巣癌である (K. J. Helzlsouer, A. J. Alberg, G. B. Gordon, C. Longcope, T. L. Bush, S. C. Hoffman & G. W. Comstock, JAMA 274, 1926 - 1930 (1995); R. J. Edmondson, J. M. Monaghan & B. R. Davies, Br J Cancer 86, 879 - 885 (2002))。そのARが大部分の卵巣癌で検出されている (H. A. Risch, J Natl Cancer Inst 90, 1774 - 1786 (1998); B. R. Rao & B. J. Slotman, Endocr Rev 12, 14 - 26 (1991); G. M. Clinton & W. Hua, Crit Rev Oncol Hematol 25, 1 - 9 (1997)) 一方で、エストロゲン受容体 (ERα) 及びプロゲステロン受容体は卵巣腫瘍の50%未満で検出されている。

10

【0006】

進行性前立腺癌に利用可能な効果的治療は、前立腺管腔細胞の生存に不可欠なアンドロゲンを除去することだけである。アンドロゲン除去療法により、血清中前立腺特異的抗原 (PSA) の低下に伴って、全身腫瘍組織量が一時的に低下する。あいにく、精巣内アンドロゲンがない状態であっても結局、前立腺癌が再度増殖する場合がある (去勢抵抗性疾患) (Huber et al 1987 Scand J Urol Nephrol 104, 33 - 39)。依然としてARによる刺激を受ける去勢抵抗性前立腺癌は、血清中PSA力価の上昇により症状が発症する前において、生化学的に特性決定される (Miller et al 1992 J. Urol 147, 956 - 961)。一旦疾患が去勢抵抗性となると、ほとんどの患者はそれら疾患により2年以内に死亡する。

20

【0007】

ARは、カルボキシ末端リガンド結合ドメイン (LBD)、2つのジンクフィンガーモチーフを含むDNA結合ドメイン (DBD)、及び、activation function - 1 (AF - 1) 内に2つの転写活性化ユニット (tau1及びtau5) を含むN末端ドメイン (NTD) を含む、別個の機能性ドメインを有している。アンドロゲン (リガンド) がARのLBDに結合することにより、受容体が、PSAなどのアンドロゲン調節遺伝子のプロモーター領域及びエンハンサー領域上におけるその特異的なDNAコンセンサス部位 (アンドロゲン応答エレメント (ARE) と呼ばれる) に効率的に結合できるようにARが活性化して、転写が開始する。インターロイキン - 6 (IL - 6) 及び様々な増殖因子でcAMP依存性プロテインキナーゼ (PKA) 経路を刺激することにより、アンドロゲンの不在下でARを活性化させることができる (Culig et al 1994 Cancer Res 54, 5474 - 5478; Nazareth et al 1996 J. Biol. Chem. 271, 19900 - 19907; Sadar 1999 J. Biol. Chem. 274, 7777 - 7783; Ueda et al 2002 A J. Biol. Chem. 277, 7076 - 7085;、及びUeda et al 2002 B J. Biol. Chem. 277, 38087 - 38094)。

30

40

【0008】

臨床で利用可能なAR阻害剤としては、ピカルタミド (カソデックス (商標))、ニルタミド、フルタミド及びエンザルタミドなどの非ステロイド性抗アンドロゲン剤が挙げられる。酢酸シプロテロン及びスピロノラクトンなどのステロイド性抗アンドロゲン剤の部類も存在している。ステロイド性抗アンドロゲン剤と非ステロイド性抗アンドロゲン剤の両方は、ARのLBDを標的としているが、おそらく、低親和性、これら同一の抗アンドロゲン剤によるARの活性化をもたらす変異 (Taplin, M. E., Buble, G. J., Kom Y. J., Small E. J., Upton M., Rajesh kumarm B., Balkm S. P., Cancer Res., 59, 2511 - 2515 (1999))、及び構造的に活性なARスプライスバリエントにより大部分は

50

失敗する。抗アンドロゲン剤は、リガンド結合ドメイン (LBD) を欠き、去勢再発性前立腺癌に関連し (Dehm SM, Schmidt LJ, Heemers HV, Vessella RL, Tindall DJ., Cancer Res 68, 5469 - 77, 2008; Guo Z, Yang X, Sun F, Jiang R, Linn DE, Chen H, Chen H, Kong X, Melamed J, Tepper CG, Kung HJ, Brodie AM, Edwards J, Qiu Y., Cancer Res. 69, 2305 - 13, 2009; Hu et al 2009 Cancer Res. 69, 16 - 22; Sun et al 2010 J Clin Invest. 2010 120, 2715 - 30)、アピラテロン及びエンザルタミドに抵抗性を示す (Antonarakis et al., N Engl J Med. 2014, 371, 1028 - 38; Scher et al JAMA Oncol. 2016 doi: 10.1001)、構成的に活性なARスプライスバリエーションに効果を示さない。

【0009】

これまでに報告されているビスフェノールエーテル誘導体 (the British Columbia Cancer Agency Branch、及びThe University of British ColumbiaのWO2010/000066、WO2011/082487、WO2011/082488、WO2012/145330、WO2015/031984、WO2016/058080、WO2016/058082、WO2016/112455、及びWO2016/141458を参照のこと(その全体は参照として本明細書に組み込まれる)) 以外の、全長AR及び/またはトランケートARスプライスバリエーションに結合し現在開発中のAR拮抗薬としては、AR分解誘導剤、例えば、ニクロサミド (Liu C et al 2014)、ガレテロン (Njar et al 2015; Yu Z et al 2014) 及びARV-330/アンドロゲン受容体PROTAC (Neklesa et al 2016 J Clin Oncol 34 suppl 2S; abstr 267) など、AR DBD阻害剤であるVPC-14449 (Dalal K et al 2014 J Biol Chem. 289 (38): 26417 - 29; Li H et al 2014 J Med Chem. 57 (15): 6458 - 67)、抗アンドロゲン剤であるアパルタミド (Clegg NJ et al 2012)、ODM-201 (Moilanen AM et al 2015)、ODM-204 (Kallio et al J Clin Oncol 2016 vol. 34 no. 2__suppl 230)、TAS3681 (Minamiguchi et al 2015 J Clin Oncol 33, suppl 7; abstr 266)、ならびに、AR NTD阻害剤である3E10-AR441bsAb (Goicochea NL et al 2015) 及びシントカミド (Sadar et al 2008; Banuelos et al 2016) が挙げられる。

【0010】

AR-NTDはまた、NTDが、AR転写活性に必要となる不可欠な領域であるActivation-Function-1 (AF-1) を含む (Jenster et al 1991. Mol Endocrinol. 5, 1396 - 404) ために、薬物開発の標的である (例えば、WO2000/001813)。AR-NTDは、アンドロゲン不在下におけるARの活性化に重要な役割を果たしている (Sadar, M.D. 1999 J. Biol. Chem. 274, 7777 - 7783; Sadar MD et al 1999 Endocr Relat Cancer. 6, 487 - 502; Ueda et al 2002 J. Biol. Chem. 277, 7076 - 7085; Ueda 2002 J. Biol. Chem. 277, 38087 - 38094; Blaszczyk et al 2004 Clin Cancer Res. 10, 1860 - 9; Dehm et al 2006 J Biol Chem. 28, 27882 - 93; Gregory et al 2004 J Biol Chem. 279, 7119 - 30)。AR-NTDは、デコイ分子の投与 (Quayle et al 2007, Proc Natl Acad Sci U S A. 104, 1331 - 1336) が示すように、前立腺

10

20

30

40

50

癌のホルモン増加において重要である。

A R C末端であるL B Dの結晶構造は明らかとなっているが、N T Dの結晶構造が溶液中におけるその高い柔軟性及び固有の無秩序性(Reid et al 2002 J. Biol. Chem. 277, 20079 - 20086)に起因して明らかとはなっていないため、ドッキングによる薬物発見アプローチには事実上の制限がある。

この分野においてかなりの進展がなされてきたが、前立腺癌、特に、転移性去勢抵抗性前立腺癌の向上した治療法に対する要望は依然として存在している。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

10

【文献】国際公開第2010/000066号

国際公開第2011/082487号

国際公開第2011/082488号

国際公開第2012/145330号

国際公開第2015/031984号

国際公開第2016/058080号

国際公開第2016/058082号

国際公開第2016/112455号

国際公開第2016/141458号

国際公開第2000/001813号

20

【非特許文献】

【0012】

【文献】R. K. Ross, G. A. Coetzee, C. L. Pearce, J. K. Reichardt, P. Bretsky, L. N. Kolonel, B. E. Henderson, E. Lander, D. Altshuler & G. Daley, Eur Urol 35, 355-361 (1999)

A. A. Thomson, Reproduction 121, 187-195 (2001)

N. Tanji, K. Aoki & M. Yokoyama, Arch Androl 47, 1-7 (2001)

R. L. Noble, Cancer Res 37, 1929-1933 (1977)

30

R. L. Noble, Oncology 34, 138-141 (1977)

J. T. Roberts & D. M. Essenhight, Lancet 2, 742 (1986)

J. A. Jackson, J. Waxman & A. M. Spiekerman, Arch Intern Med 149, 2365-2366 (1989)

P. D. Guinan, W. Sadoughi, H. Alsheik, R. J. Ablin, D. Alrenga & I. M. Bush, Am J Surg 131, 599-600 (1976)

J Clin Endocrinol Metab 84, 4324-4331 (1999)

G. Wilding, Cancer Surv 14, 113-130 (1992)

40

E. M. Bruckheimer & N. Kyprianou, Cell Tissue Res 301, 153-162 (2000)

J. T. Isaacs, Prostate 5, 545-557 (1984)

K. J. Helzlsouer, A. J. Alberg, G. B. Gordon, C. Longcope, T. L. Bush, S. C. Hoffman & G. W. Comstock, JAMA 274, 1926-1930 (1995)

R. J. Edmondson, J. M. Monaghan & B. R. Davies, Br J Cancer 86, 879-885 (2002)

H. A. Risch, J Natl Cancer Inst 90, 1774-1786 (1998)

50

- B . R . Rao & B . J . Slotman , Endocr Rev 12 , 14 - 26
(1991)
- G . M . Clinton & W . Hua , Crit Rev Oncol Hematol
25 , 1 - 9 (1997)
- Huber et al 1987 Scand J . Urol Nephrol . 104 ,
33 - 39
- Miller et al 1992 J . Urol . 147 , 956 - 961
- Culig et al 1994 Cancer Res . 54 , 5474 - 5478
- Nazareth et al 1996 J . Biol . Chem . 271 , 19900
- 19907 10
- Sadar 1999 J . Biol . Chem . 274 , 7777 - 7783
- Ueda et al 2002 A J . Biol . Chem . 277 , 7076 - 7085
- Ueda et al 2002 B J . Biol . Chem . 277 , 38087 - 3
8094
- Taplin , M . E . , Bublely , G . J . , Kom Y . J . , Small E .
J . , Uptonm M . , Rajeshkumarm B . , Balkm S . P . , C
ancer Res . , 59 , 2511 - 2515 (1999)
- Dehm SM , Schmidt LJ , Heemers HV , Vessella RL
 , Tindall DJ . , Cancer Res 68 , 5469 - 77 , 2008
- Guo Z , Yang X , Sun F , Jiang R , Linn DE , Chen H , 20
Chen H , Kong X , Melamed J , Tepper CG , Kung HJ
 , Brodie AM , Edwards J , Qiu Y . , Cancer Res . 69
 , 2305 - 13 , 2009
- Hu et al 2009 Cancer Res . 69 , 16 - 22
- Sun et al 2010 J Clin Invest . 2010 120 , 2715 - 30
- Antonarakis et al . , N Engl J Med . 2014 , 371 ,
1028 - 38
- Scher et al JAMA Oncol . 2016 doi : 10 . 1001
- Neklesa et al 2016 J Clin Oncol 34 suppl 2
S ; abstr 267 30
- Dalal K et al 2014 J Biol Chem . 289 (38) : 264
17 - 29
- Li H et al 2014 J Med Chem . 57 (15) : 6458 - 67
- Kallio et al J Clin Oncol 2016 vol . 34 no . 2
_suppl 230
- Minamiguchi et al 2015 J Clin Oncol 33 , sup
pl 7 ; abstr 266
- Jenster et al 1991 . Mol Endocrinol . 5 , 1396 -
404
- Sadar , M . D . 1999 J . Biol . Chem . 274 , 7777 - 7783 40
- Sadar MD et al 1999 Endocr Relat Cancer . 6 ,
487 - 502
- Ueda et al 2002 J . Biol . Chem . 277 , 7076 - 7085
- Ueda 2002 J . Biol . Chem . 277 , 38087 - 38094
- Błaszczuk et al 2004 Clin Cancer Res . 10 , 18
60 - 9
- Dehm et al 2006 J Biol Chem . 28 , 27882 - 93
- Gregory et al 2004 J Biol Chem . 279 , 7119 - 30
- Quayle et al 2007 , Proc Natl Acad Sci U S A
 . 104 , 1331 - 1336 50

Reid et al 2002 J. Biol. Chem. 277, 20079 - 20086

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0013】

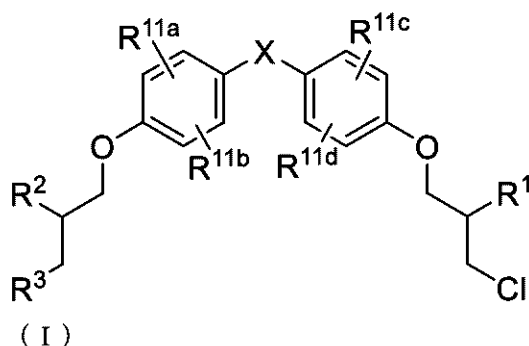
本開示は部分的に、本明細書に記載の化合物を使用して、研究的使用と治療的使用の両方においてインビボまたはインビトロのいずれかでAR活性を調節することができるという驚くべき発見に基づいている。一部の実施形態では、本明細書で開示する特定化合物は、前立腺のイメージングに有用である。イメージングは、多くの診断用途に用いることができる。例えば、特定の実施形態では、化合物は、良性前立腺癌病変のイメージングに有用である。その他の実施形態では、特定の実施形態の化合物が前立腺腫瘍部位に局在化することから、化合物は、前立腺癌を含む特定のがんのイメージングに有用となっている。その他のイメージング剤はアンドロゲン模倣薬であるが、一実施形態では、化合物は、ARスプライスバリエントまたは任意のAR種（すなわち、その他のドメインまたは領域に変異を有するAR）のイメージングに有用である。ARは哺乳動物のものであってもよい。例えば、ARはヒトのものであってもよい。前立腺癌は去勢抵抗性前立腺癌であってよい。前立腺癌はアンドロゲン依存性前立腺癌であってよい。

10

【0014】

一実施形態では、本開示は、式(I)、

【化1】



20

の化合物または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体に関し、式中、

30

Xは $-S(O)_n$ -または $-C(R^8R^9)-$ であり、

R^1 は、H、ヒドロキシルまたは $OC(=O)R^{13}$ であり、

R^2 は、ヒドロキシルまたは $OC(=O)R^{13}$ であり、

R^3 は、1つまたは複数の R^6 で任意選択的に置換されたハロ、 $-OH$ 、 $-OR^4$ 、 $OC(=O)R^{13}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHS(O)_nR^5$ 、 $-N(C_1-C_6\text{アルキル})S(O)_nR^5$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、 $-N_3$ 、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、

R^4 は、1つまたは複数の R^6 で任意選択的に置換された C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、

40

R^5 はそれぞれ独立して、1つまたは複数の R^6 で任意選択的に置換された C_1-C_6 アルキルまたはアリールであり、

R^6 はそれぞれ、H、F、Cl、Br、I、 ^{123}I 、ヒドロキシル、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_6-C_{12} アリールからなる群から独立して選択され、式中、それぞれの R^6 は、1つまたは複数のハロゲン、 ^{123}I 、 ^{18}F 、ヒドロキシル、 $-OS(O)_2$ -アリール、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルまたは C_2-C_6 アルキニルで任意選択的に置換され、

R^8 及び R^9 はそれぞれ独立して、Hまたは C_1-C_6 アルキルであり、

R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 及び R^{11d} はそれぞれ独立して、H、メチル、F、Cl、Br、Iまたは ^{123}I であり、

50

R^{13} は $C_1 - C_6$ アルキルであり、
 n は0、1または2であり、
 式中、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 及び R^{11d} のうち少なくとも1つは、メチル、F、
 Cl 、 Br 、 I または ^{123}I である。

【0015】

一部の実施形態では、式I中の R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 及び R^{11d} のうち少なくとも2つは独立して、メチル、F、 Cl 、 Br 、 I または ^{123}I である。その他の実施形態では、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 及び R^{11d} のうち任意の2つは独立して、メチル、F、 Cl 、 Br 、 I または ^{123}I であり、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 及び R^{11d} のうち残りの2つは、それぞれHである。一実施形態では、 R^{11a} 及び R^{11b} はそれぞれHであり、 R^{11c} 及び R^{11d} はそれぞれ独立して、メチル、F、 Cl 、 Br 、 I または ^{123}I である。別の実施形態では、 R^{11a} 及び R^{11b} はそれぞれHであり、 R^{11c} 及び R^{11d} はそれぞれ独立して、メチル、 Cl または Br である。特定の実施形態では、 R^{11a} 及び R^{11b} はそれぞれHであり、 R^{11c} 及び R^{11d} はそれぞれ Cl である。

10

【0016】

一実施形態では、式I中の R^{11a} 及び R^{11c} はそれぞれHであり、式I中の R^{11b} 及び R^{11d} はそれぞれ独立して、メチル、F、 Cl 、 Br 、 I または ^{123}I である。一部の実施形態では、 R^{11a} 及び R^{11c} はそれぞれHであり、 R^{11b} 及び R^{11d} はそれぞれ独立して、メチル、 Cl または Br である。別の実施形態では、 R^{11a} 及び R^{11c} はそれぞれHであり、 R^{11b} 及び R^{11d} はそれぞれ Cl である。

20

【0017】

一部の実施形態では、式I中の X は $-S(O)_2-$ である。別の実施形態では、式I中の X は $-C(R^8R^9)-$ であり、 R^8 及び R^9 はそれぞれ独立して $C_1 - C_3$ アルキルである。一実施形態では、 X は $-C(R^8R^9)-$ であり、 R^8 及び R^9 はそれぞれメチルである。

【0018】

一部の実施形態では、式I中の R^1 は、ヒドロキシルまたは $OC(=O)R^{13}$ である。別の実施形態では、 R^1 はHである。

【0019】

一部の実施形態では、式I中の R^3 は $-OH$ である。別の実施形態では、 R^3 は $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} はメチルである。一実施形態では、 R^3 は $-OR^4$ であり、 R^4 は $C_1 - C_6$ アルキルである。その他の実施形態では、 R^3 は $-OR^4$ であり、 R^4 はメチルである。

30

【0020】

一実施形態では、式I中の R^3 は、任意選択的に置換された5または6員環ヘテロアリアル、または任意選択的に置換された3～7員環ヘテロシクリルであり、式中、上記ヘテロアリアルまたは上記ヘテロシクリルはそれぞれ、少なくとも1つのN原子を含む。別の実施形態では、 R^3 は、ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、イミダゾール、チアゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、オキサゾール、トリアゾール、イソチアゾール、オキサジン、トリアジン、アゼピン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ジオキサン、モルホリン、ジチアン、チオモルホリン、ピペラジン及びテトラジンからなる群から選択される。

40

【0021】

一実施形態では、式I中のそれぞれの R^{13} は、存在する場合、 $C_1 - C_3$ アルキルである。更なる実施形態では、それぞれの R^{13} は、存在する場合、メチルである。

【0022】

一実施形態では、式I中の R^1 及び R^2 はそれぞれ独立して、 $-OH$ または $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} はメチルである。一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 及び R^3 のうち少なくとも1つは $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} はメチルである。別

50

の実施形態では、 R^1 、 R^2 及び R^3 のうち任意の 2 つはそれぞれ $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} はメチルである。一実施形態では、 R^1 、 R^2 及び R^3 はそれぞれ $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} はメチルである。

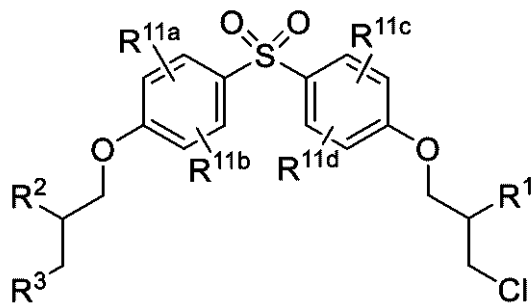
【0023】

本開示の一実施形態は、表 1、表 2、表 3 及び表 4 に開示されている化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0024】

一実施形態では、本開示は、式 (I I)、

【化 2】



(I I)

の化合物または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体に関し、式中、 R^1 は、H、ヒドロキシルまたは $-OC(=O)R^{13}$ であり、

R^2 は、ヒドロキシルまたは $-OC(=O)R^{13}$ であり、

R^3 は、1 つまたは複数の R^6 で任意選択的に置換されたハロ、 $-OH$ 、 $-OR^4$ 、 $-OC(=O)R^{13}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHS(O)_nR^5$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})S(O)_nR^5$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、 $-N_3$ 、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、

R^4 は、1 つまたは複数の R^6 で任意選択的に置換された C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、

R^5 はそれぞれ独立して、1 つまたは複数の R^6 で任意選択的に置換された C_1-C_6 アルキルまたはアリールであり、

R^6 はそれぞれ、H、F、Cl、Br、I、 ^{123}I 、ヒドロキシル、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_6-C_{12} アリールからなる群から独立して選択され、式中、それぞれの R^6 は、1 つまたは複数のハロゲン、 ^{123}I 、 ^{18}F 、ヒドロキシル、 $-OS(O)_2$ -アリール、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルまたは C_2-C_6 アルキニルで任意選択的に置換され、

R^8 及び R^9 はそれぞれ独立して、H または C_1-C_6 アルキルであり、

n は 0、1 または 2 であり、

R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 及び R^{11d} はそれぞれ独立して、H、メチル、F、Cl、Br、I または ^{123}I である。

【0025】

一実施形態では、式 I I 中の R^3 は $-OH$ である。別の実施形態では、 R^3 は $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} はメチルである。一実施形態では、 R^3 は $-OR^4$ であり、式中、 R^4 は C_1-C_6 アルキルである。一部の実施形態では、 R^3 は $-OR^4$ であり、式中、 R^4 はメチルである。

【0026】

一部の実施形態では、式 I I 中の R^1 は、ヒドロキシルまたは $OC(=O)R^{13}$ である。別の実施形態では、式 I I 中の R^1 は H である。

【0027】

一実施形態では、式 I I 中の R^3 は、任意選択的に置換された 5 または 6 員環ヘテロアリール、または任意選択的に置換された 3 ~ 7 員環ヘテロシクリルであり、式中、上記ヘテロアリールまたは上記ヘテロシクリルはそれぞれ、少なくとも 1 つの N 原子を含む。一部の実施形態では、 R^3 は、ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、イミダゾール、チアゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、オキサゾール、トリアゾール、イソチアゾール、オキサジン、トリアジン、アゼピン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ジオキサン、モルホリン、ジチアン、チオモルホリン、ペラジン及びテトラジンからなる群から選択される。

【0028】

一実施形態では、式 I I 中の R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 及び R^{11d} はそれぞれ H である。

【0029】

一実施形態では、式 I I 中のそれぞれの R^{13} は、存在する場合、 $C_1 - C_3$ アルキルである。更なる実施形態では、それぞれの R^{13} は、存在する場合、メチルである。

【0030】

一実施形態では、式 I I 中の R^1 及び R^2 はそれぞれ独立して、 $-OH$ または $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} はメチルである。一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 及び R^3 のうち少なくとも 1 つは $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} はメチルである。別の実施形態では、 R^1 、 R^2 及び R^3 のうち任意の 2 つはそれぞれ $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} はメチルである。一実施形態では、 R^1 、 R^2 及び R^3 はそれぞれ $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} はメチルである。

【0031】

本開示の一実施形態は、表 5 に開示されている化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0032】

一実施形態では、本開示は、式 I または式 I I の化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体を含む医薬組成物に関する。一実施形態では、医薬組成物は更に、薬学的に許容される担体を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は更に、薬学的に許容される担体及び別の治療薬を含む。

【0033】

一部の実施形態では、式 I または式 I I の化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体及び別の治療薬を含む医薬組成物を提供する。一実施形態では、別の治療薬は、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、膵臓癌、肝細胞癌、子宮内膜癌、唾液腺癌、脱毛症、ざ瘡、多毛症、卵巣嚢胞、多嚢胞性卵巣疾患、思春期早発症、脊髄筋萎縮及び延髄筋萎縮、または加齢関連黄斑変性症を治療するためのものである。別の実施形態では、別の治療薬は、エンザルタミド、ガレテロン、アピラテロン、ピカルタミド、ニルタミド、フルタミド、酢酸シプロテロン、ドセタキセル、ベバシズマブ (アバシチン)、OSU-HDAC 42、ピタキシシ、スニツミブ、ZD-4054、カバジタキセル (XRP-6258)、MDX-010 (イピリムマブ)、OGX 427、OGX 011、フィナステリド、デュタステリド、ツロステリド、ベキスロステリド、イゾンステリド、FCE 28260、SKF 105, 111、ODM-201、ラジウム 233、ODM-204、ニクロサミド、アパルタミド、ARV-330、VPC-14449、TAS 3681、3E10-AR441bsAb、シントカミド、またはその関連化合物である。

【0034】

一実施形態では、本開示は、それを必要とする患者に、式 I または式 I I の化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体、あるいは、式 I または式 I I の化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体を含む医薬組成物を投与することを含む、アンドロゲン受容体活性を調節するための方法を提

10

20

30

40

50

供する。一部の実施形態では、アンドロゲン受容体活性を調節するための方法は、アンドロゲン受容体の阻害である。

【0035】

一実施形態では、本開示は、それを必要とする患者に、式 I または式 II の化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体、あるいは、式 I または式 II の化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体を含む医薬組成物を投与することを含む、アンドロゲン受容体活性の調節に反応を示す病態または疾患を治療するための方法を提供する。一実施形態では、病態または疾患は、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、膵臓癌、肝細胞癌、子宮内膜癌、唾液腺癌、脱毛症、ざ瘡、多毛症、卵巣嚢胞、多嚢胞性卵巣疾患、思春期早発症、脊髄筋萎縮及び延髄筋萎縮、なら

10

【0036】

一部の実施形態の本明細書に記載の化合物を診断用途に使用して、がんを含む前立腺の疾患を検査してもよい。特定の実施形態では、化合物は、がんの画像診断薬に有用である。一部の実施形態では、このようなイメージングにより、がん部位（例えば、腫瘍部位）の検出及び/または位置特定が可能となる。更に、このような目的のために、これらの化合物を個別にまたはキットの一部として使用してもよい。

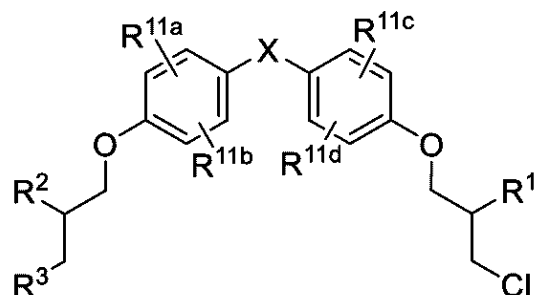
本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

20

(項目1)

以下の構造 (I)、

【化44】



(I)

30

を有する化合物または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体であって、式中、

X は - S (O)_n - または - C (R⁸ R⁹) - であり、

R¹ は、H、ヒドロキシルまたは - O C (= O) R¹³ であり、

R² は、ヒドロキシルまたは - O C (= O) R¹³ であり、

R³ は、1つまたは複数の R⁶ で任意選択的に置換されたハロ、- O H、- O R⁴、- O C (= O) R¹³、- N H₂、- N H C (= O) R¹³、- N (C (= O) R¹³)₂、- N H S (O)_n R⁵、- N (C (= O) R¹³) (S (O)_n R⁵)、- N (C₁ - C₆ アルキル) (S (O)_n R⁵)、- S (O)_n R⁵、- N₃、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、

40

R⁴ は、1つまたは複数の R⁶ で任意選択的に置換された C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、

R⁵ はそれぞれ独立して、1つまたは複数の R⁶ で任意選択的に置換された C₁ - C₆ アルキルまたはアリールであり、

R⁶ はそれぞれ、H、F、Cl、Br、I、¹²³I、ヒドロキシル、オキソ、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₆

50

- C_{12} アリールからなる群から独立して選択され、式中、それぞれの R^6 は、1 つまたは複数のハロゲン、 ^{123}I 、 8F 、ヒドロキシル、 $-OS(O)_2$ -アリール、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルまたは C_2-C_6 アルキニルで任意選択的に置換され、 R^8 及び R^9 はそれぞれ独立して、H または C_1-C_6 アルキルであり、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 及び R^{11d} はそれぞれ独立して、H、メチル、F、Cl、Br、I または ^{123}I であり、 R^{13} は C_1-C_6 アルキルであり、 n は 0、1 または 2 であり、式中、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 及び R^{11d} のうち少なくとも 1 つは、メチル、F、Cl、Br、I または ^{123}I である、前記化合物または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体。

10

(項目 2)

式中、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 及び R^{11d} のうち少なくとも 2 つは、メチル、F、Cl、Br、I または ^{123}I である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

式中、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 及び R^{11d} のうち任意の 2 つは独立して、メチル、F、Cl、Br、I または ^{123}I であり、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 及び R^{11d} のうち残りの 2 つは、それぞれ H である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 4)

式中、 R^{11a} 及び R^{11b} はそれぞれ H であり、 R^{11c} 及び R^{11d} はそれぞれ独立して、メチル、F、Cl、Br、I または ^{123}I である、項目 1 に記載の化合物。

20

(項目 5)

式中、 R^{11c} 及び R^{11d} はそれぞれ独立して、メチル、Cl または Br である、項目 4 に記載の化合物。

(項目 6)

式中、 R^{11c} 及び R^{11d} はそれぞれ Cl である、項目 5 に記載の化合物。

(項目 7)

式中、 R^{11a} 及び R^{11c} はそれぞれ H であり、 R^{11b} 及び R^{11d} はそれぞれ独立して、メチル、F、Cl、Br、I または ^{123}I である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 8)

式中、 R^{11b} 及び R^{11d} はそれぞれ独立して、メチル、Cl または Br である、項目 7 に記載の化合物。

30

(項目 9)

式中、 R^{11b} 及び R^{11d} はそれぞれ Cl である、項目 8 に記載の化合物。

(項目 10)

式中、X は $-S(O)_2-$ である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 11)

式中、X は $-C(R^8R^9)-$ であり、 R^8 及び R^9 はそれぞれ独立して C_1-C_3 アルキルである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 12)

式中、 R^8 及び R^9 はそれぞれメチルである、項目 11 に記載の化合物。

40

(項目 13)

式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立して、ヒドロキシルまたは $-OC(=O)R^{13}$ である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 14)

式中、 R^1 及び R^2 は両方ともヒドロキシルである、項目 13 に記載の化合物。

(項目 15)

式中、 R^1 及び R^2 は両方とも $-OC(=O)R^{13}$ である、項目 13 に記載の化合物。

(項目 16)

式中、 R^1 及び R^2 は両方とも $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} はメチルであ

50

る、項目 13 に記載の化合物。

(項目 17)

式中、 R^{13} は H である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 18)

式中、 R^{33} は -OH である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 19)

式中、 R^{33} は -OC(=O) R^{13} である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 20)

式中、 R^{33} は -OC(=O) R^{13} であり、式中、 R^{13} はメチルである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 21)

式中、 R^{33} は -OR⁴ であり、 R^4 は C₁-C₆ アルキルである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 22)

式中、 R^4 は、メチル、エチル、n-プロピルまたは i-プロピルである、項目 21 に記載の化合物。

(項目 23)

式中、 R^{33} は F である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 24)

式中、 R^{33} は、任意選択的に置換された 5 または 6 員環ヘテロアリール、または任意選択的に置換された 3 ~ 7 員環ヘテロシクリルであり、式中、前記ヘテロアリールまたは前記ヘテロシクリルはそれぞれ、少なくとも 1 つの N 原子を含む、項目 1 に記載の化合物。

(項目 25)

式中、 R^{33} は、ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、イミダゾール、チアゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、オキサゾール、トリアゾール、イソチアゾール、オキサジン、トリアジン、アゼピン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ジオキサン、モルホリン、ジチアン、チオモルホリン、ピペラジン及びテトラジンからなる群から選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 26)

式中、 R^{33} は、-NH₂、-NHC(=O) R^{13} 、-N(C(=O) R^{13})₂、-NH₂S(O)_n R^5 、-N(C(=O) R^{13})(S(O)_n R^5)、-N(C₁-C₆ アルキル)(S(O)_n R^5)、または -S(O)_n R^5 である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 27)

式中、 R^{33} は、-NH₂、-NHC(=O)(C₁-C₄ アルキル)、-N[(C(=O)(C₁-C₄ アルキル)]₂、-NH₂S(O)_n(C₁-C₃ アルキル)、-N[C(=O)(C₁-C₄ アルキル)][(S(O)_n(C₁-C₃ アルキル)]、-N[C₁-C₆ アルキル][S(O)_n(C₁-C₃ アルキル)]、または -S(O)_n(C₁-C₃ アルキル) である、項目 26 に記載の化合物。

(項目 28)

式中、それぞれの R^{13} は C₁-C₄ アルキルである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 29)

式中、それぞれの R^{13} は、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、tert-ブチル、i-ブチルまたは sec-ブチルである、項目 28 に記載の化合物。

(項目 30)

式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立して -OH または -OC(=O) R^{13} であり、式中、 R^{13} はメチルである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 31)

式中、 R^1 、 R^2 及び R^{33} のうち少なくとも 1 つは -OC(=O) R^{13} であり、式中、 R^{13} はメチルである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 32)

10

20

30

40

50

式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 のうち任意の2つはそれぞれ $-OC(=O)R^{1,3}$ であり、式中、 $R^{1,3}$ はメチルである、項目1に記載の化合物。

(項目33)

式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ $-OC(=O)R^{1,3}$ であり、式中、 $R^{1,3}$ はメチルである、項目32に記載の化合物。

(項目34)

式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 はそれぞれ $-OC(=O)R^{1,3}$ であり、式中、 $R^{1,3}$ はメチルである、項目1に記載の化合物。

(項目35)

前記化合物は、以下の構造、

10

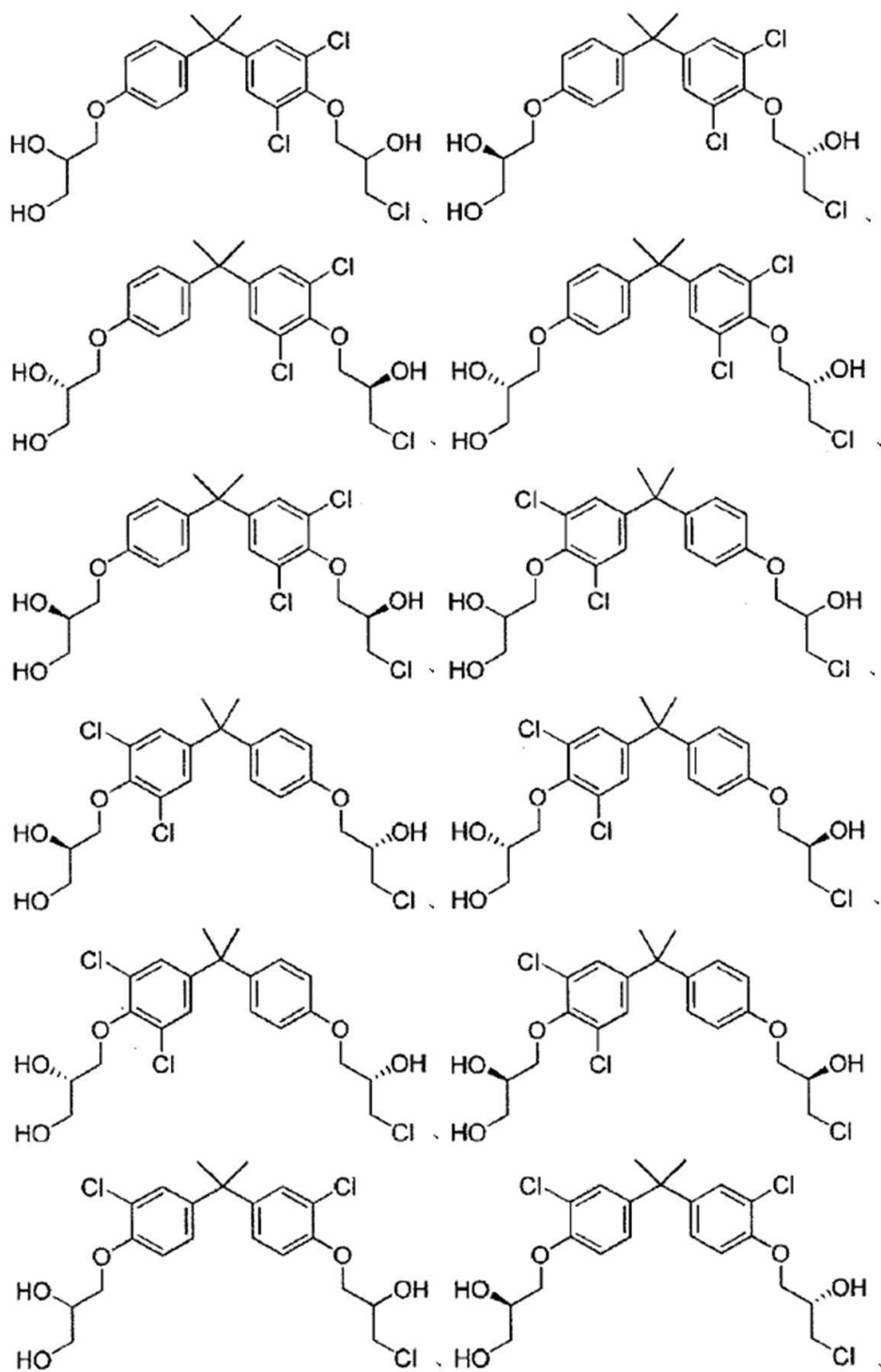
20

30

40

50

【化 4 5】



10

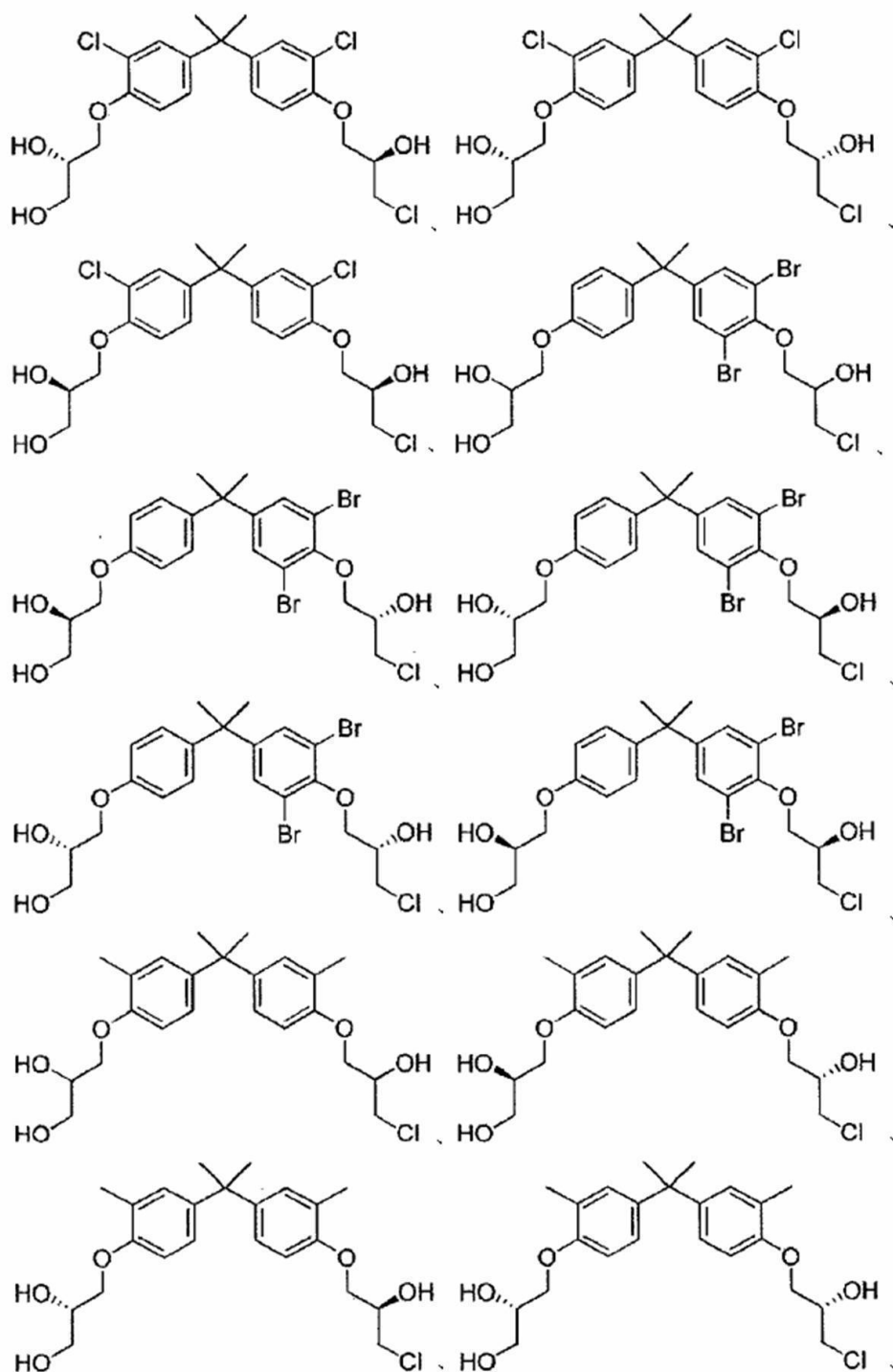
20

30

40

50

【化 4 6】



10

20

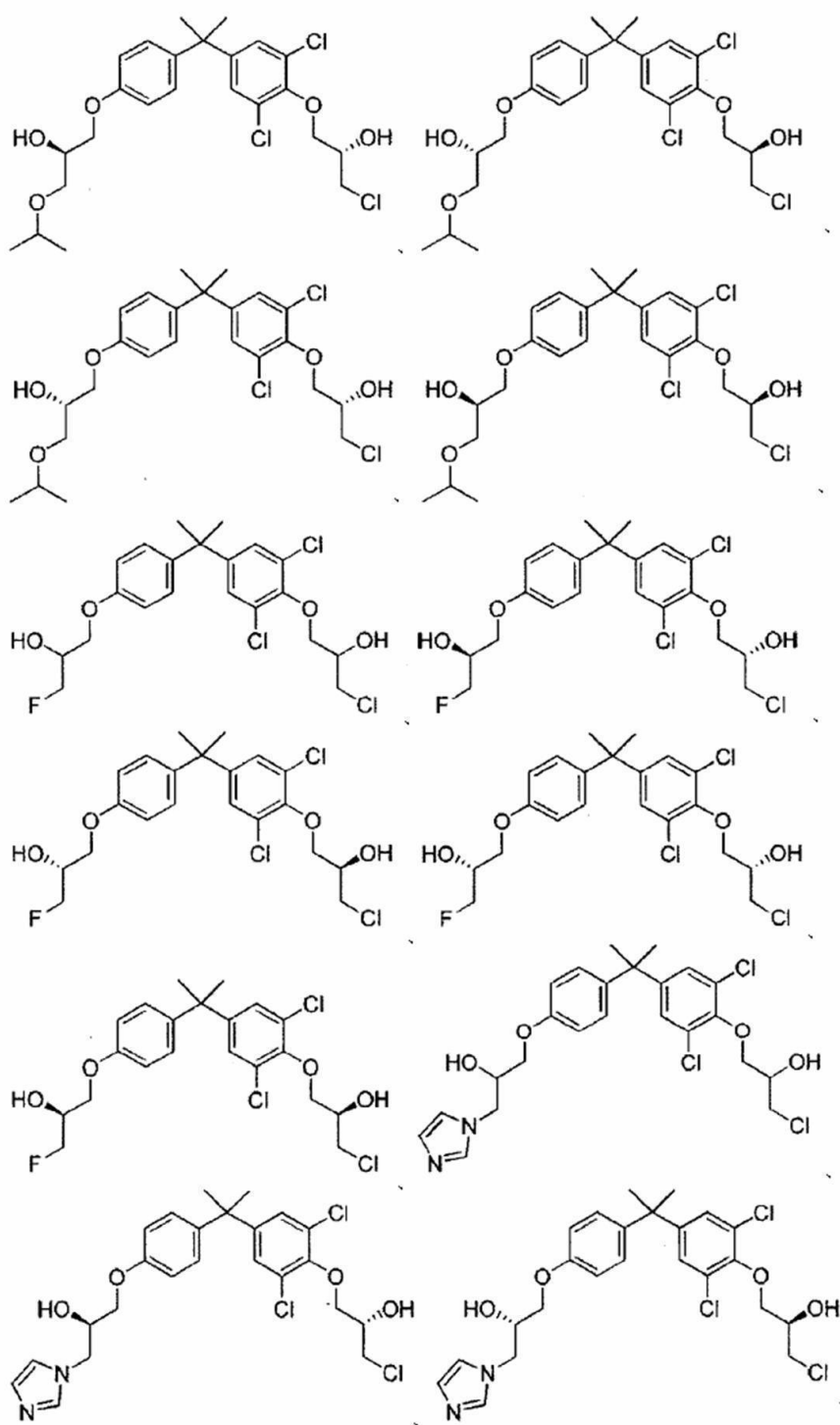
30

40

50

40

【化 4 8】



10

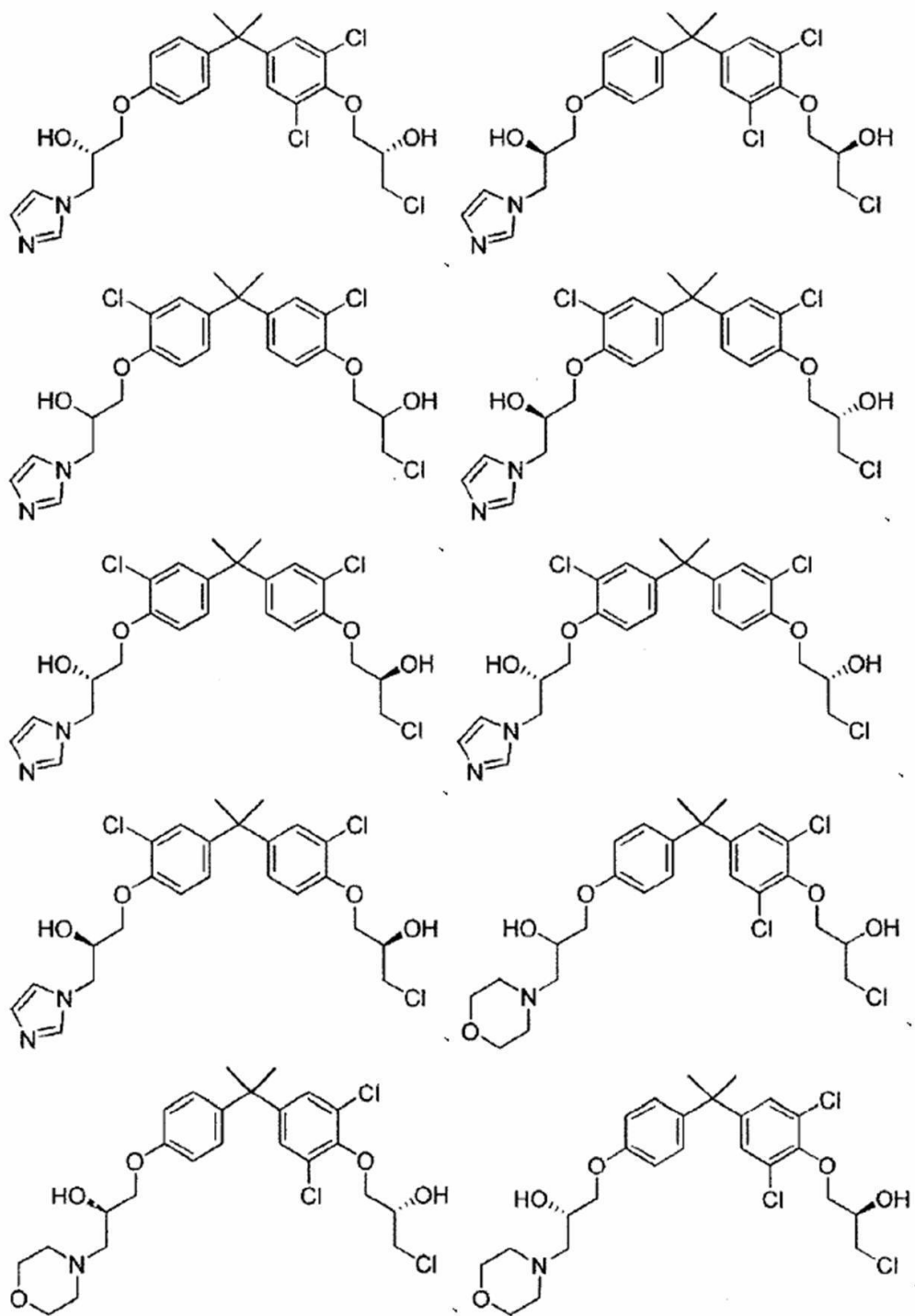
20

30

40

50

【化 4 9】



10

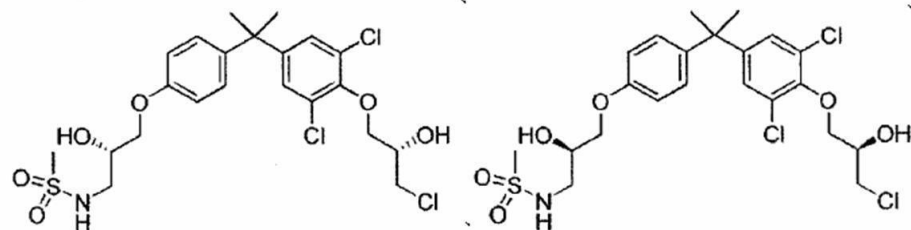
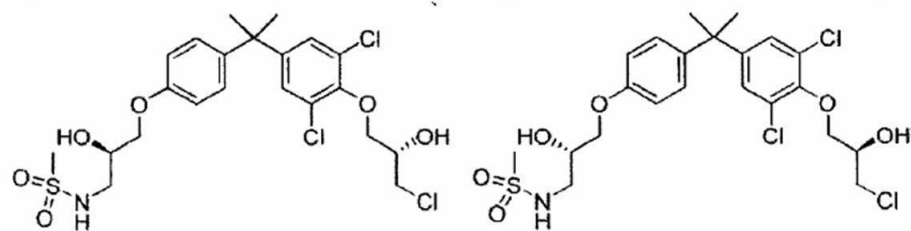
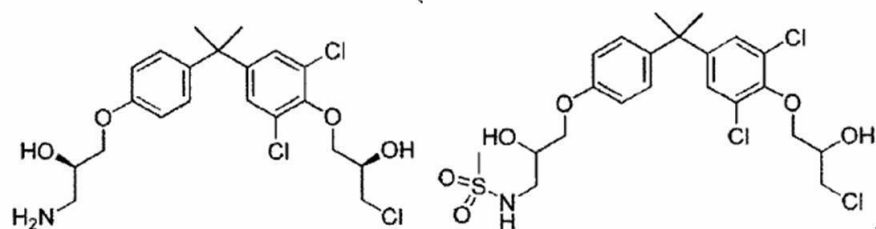
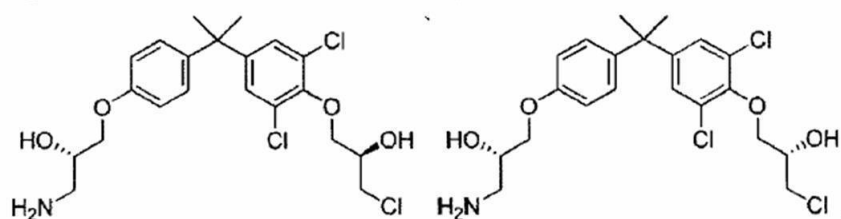
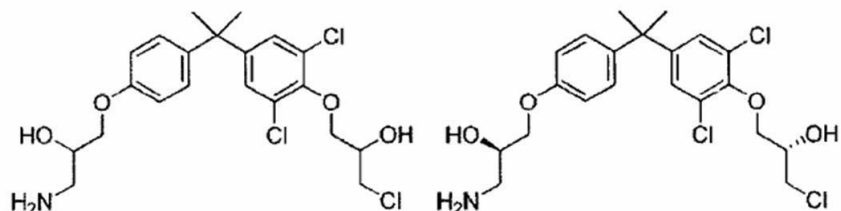
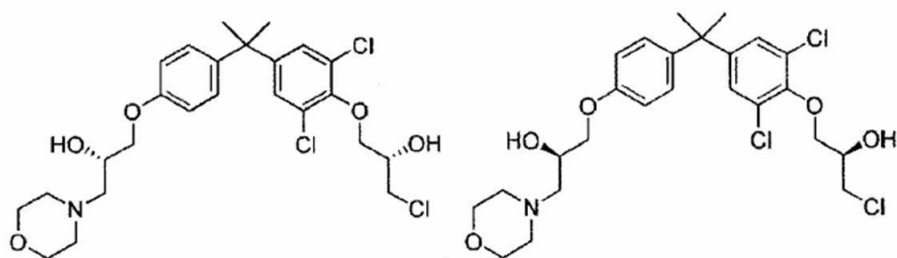
20

30

40

50

【化 5 0】



10

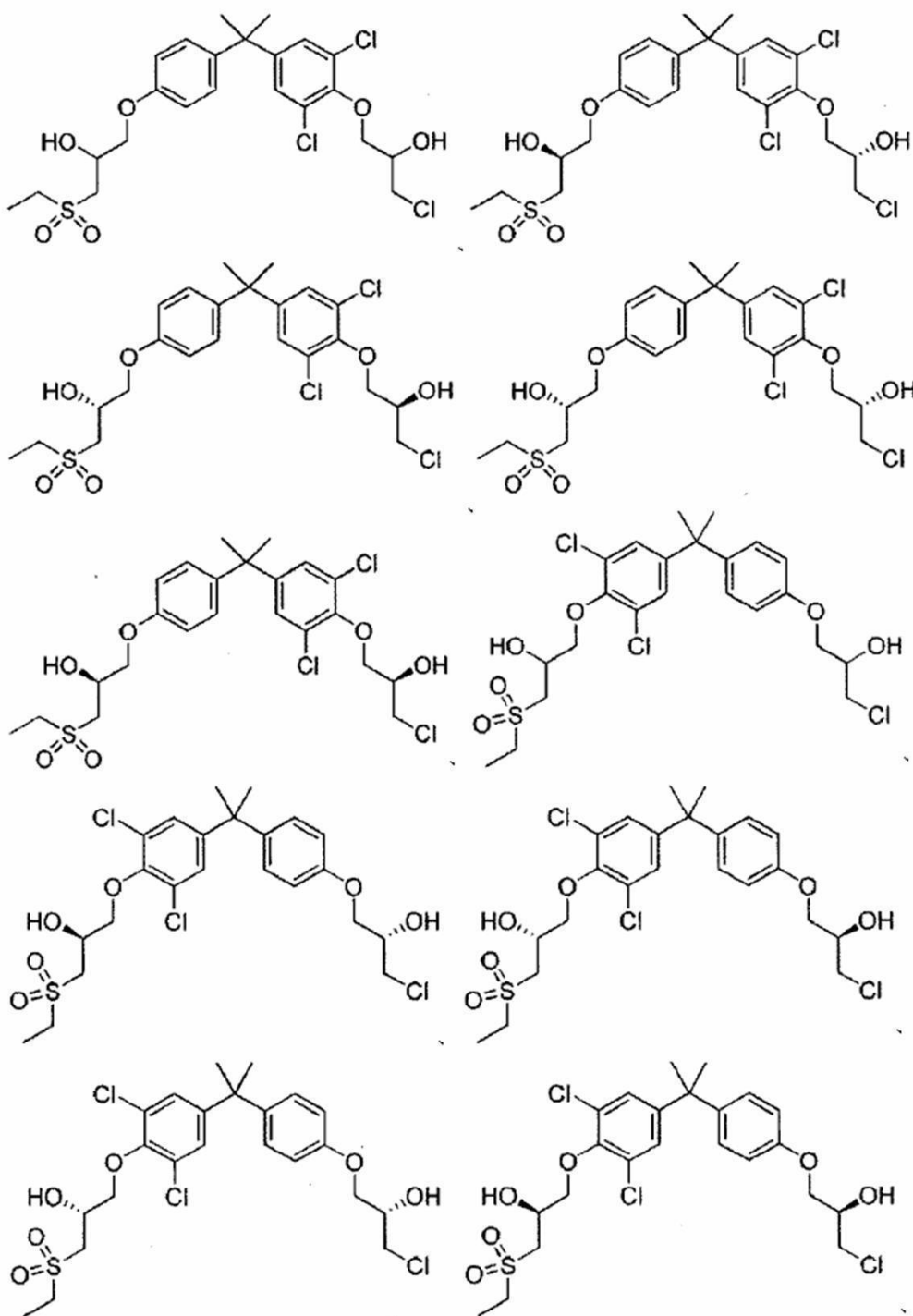
20

30

40

50

【化 5 1】



10

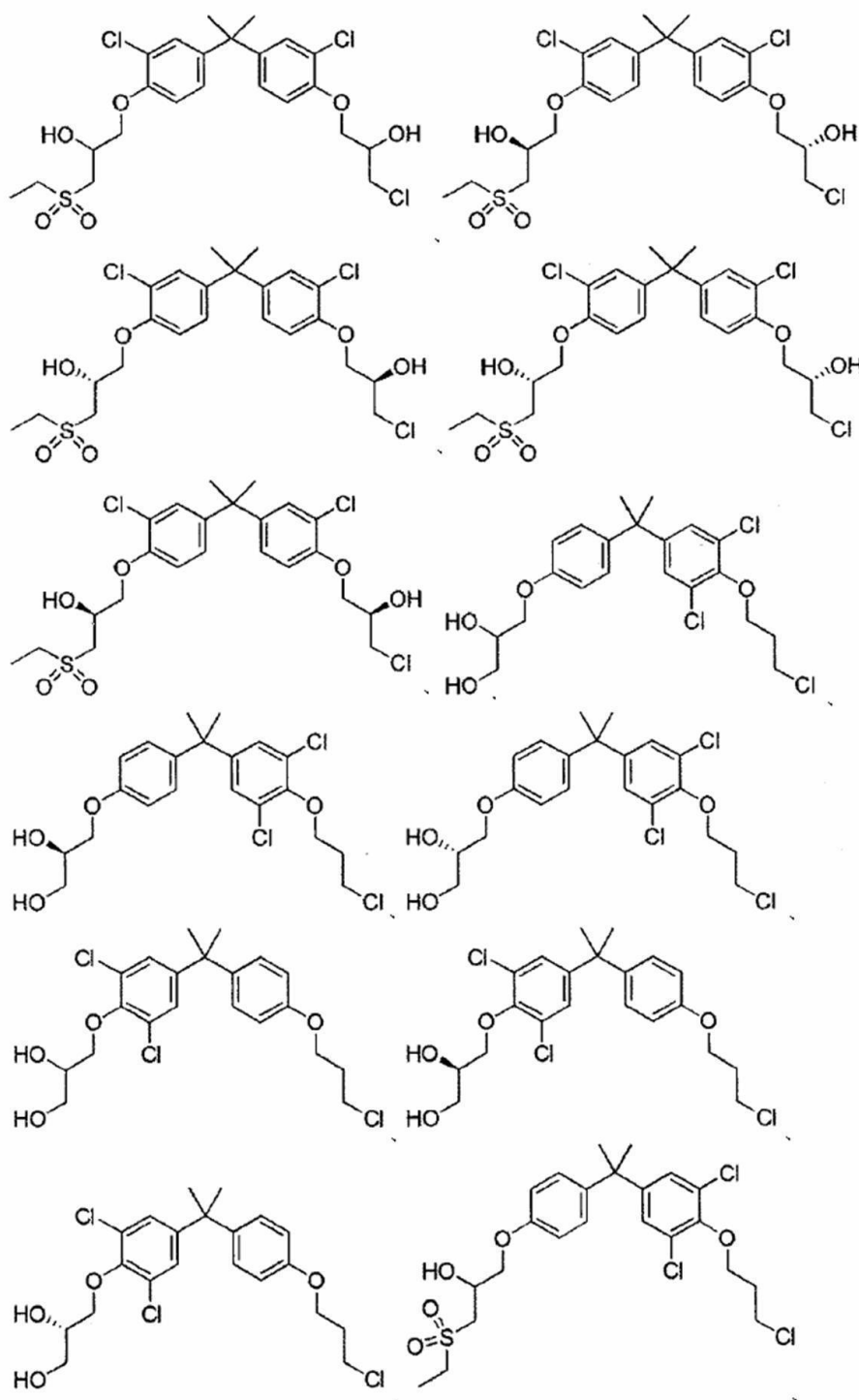
20

30

40

50

【化 5 2】



10

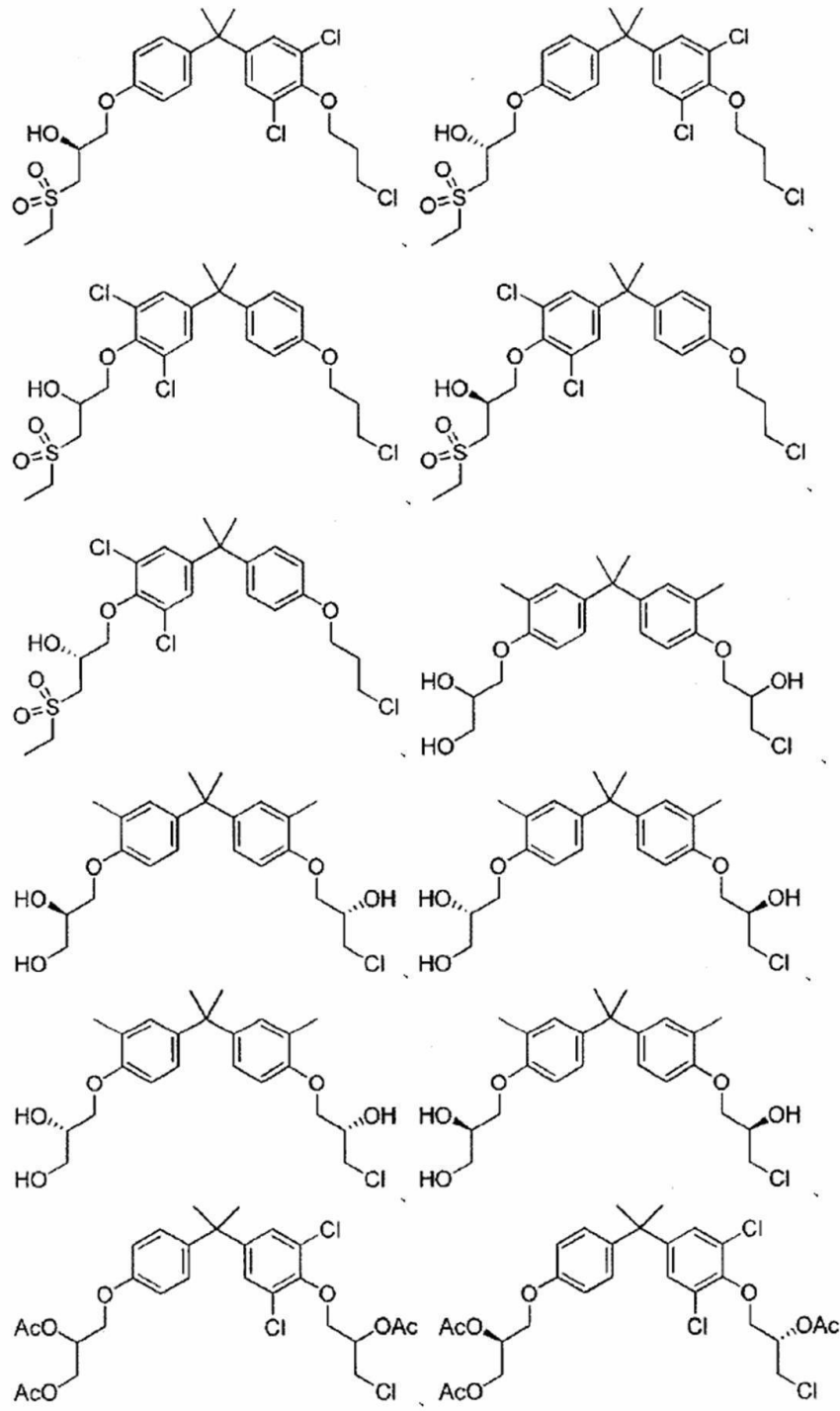
20

30

40

50

【化 5 3】



10

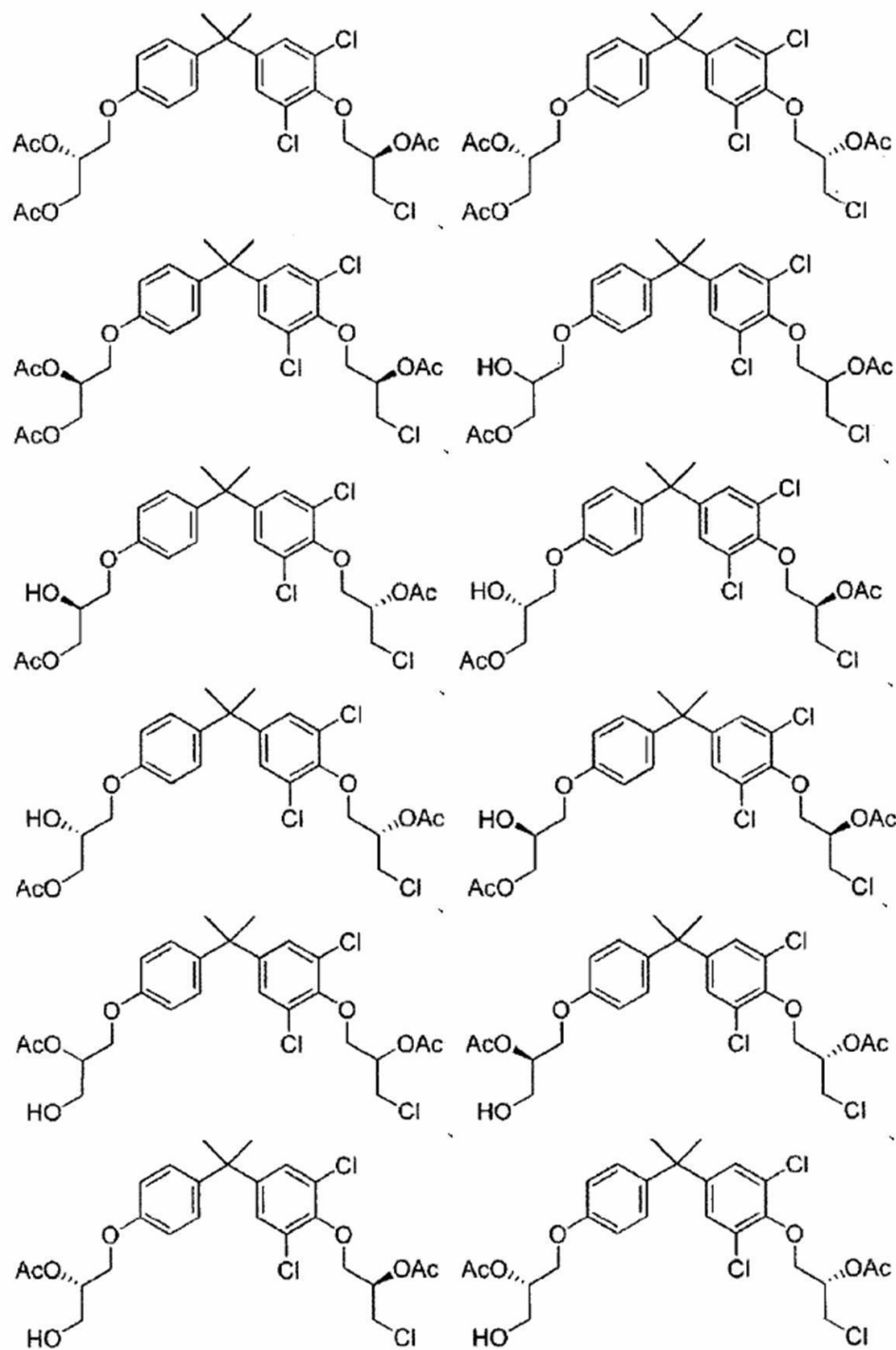
20

30

40

50

【化 5 4】



10

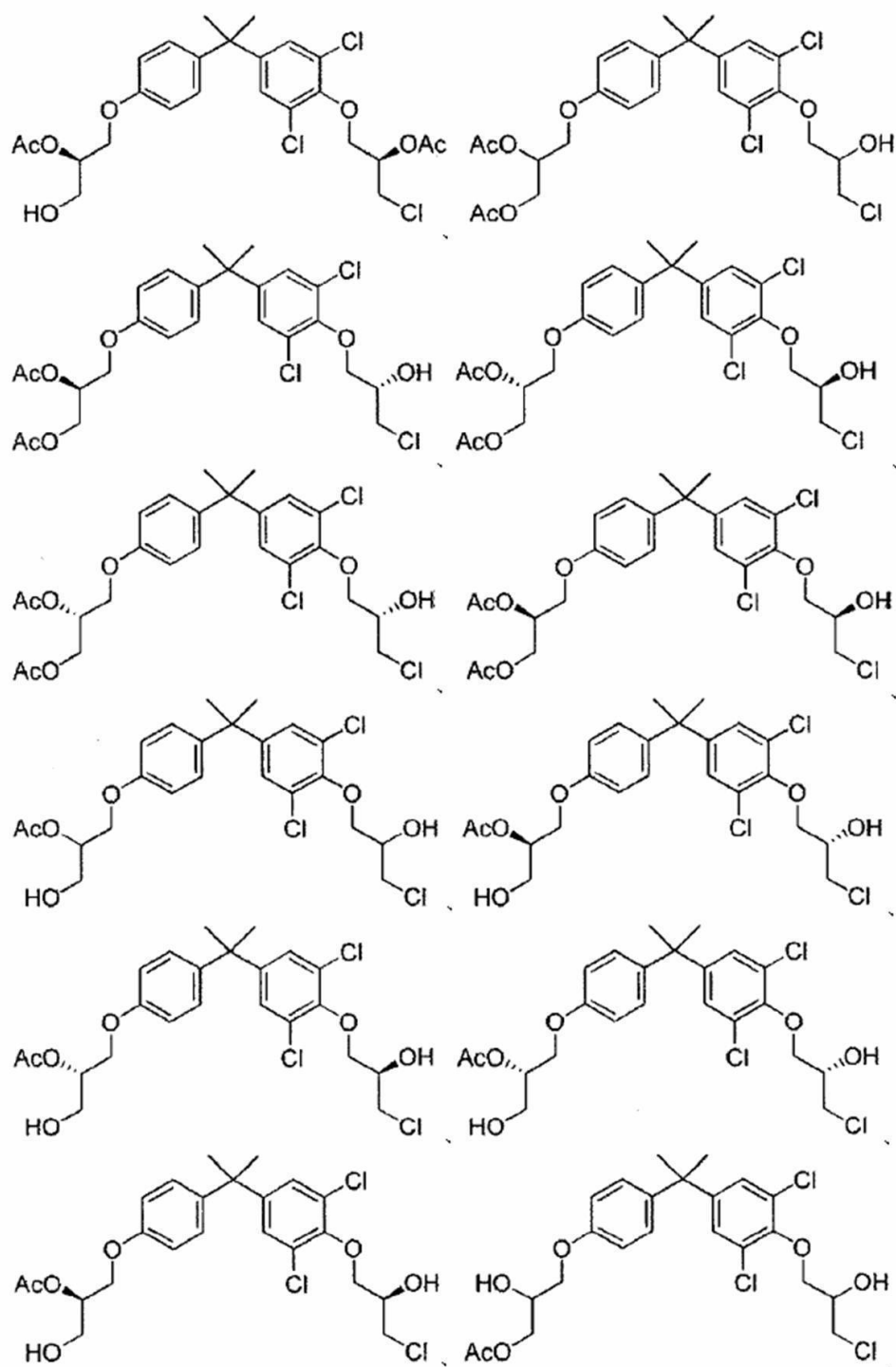
20

30

40

50

【化 5 5】



10

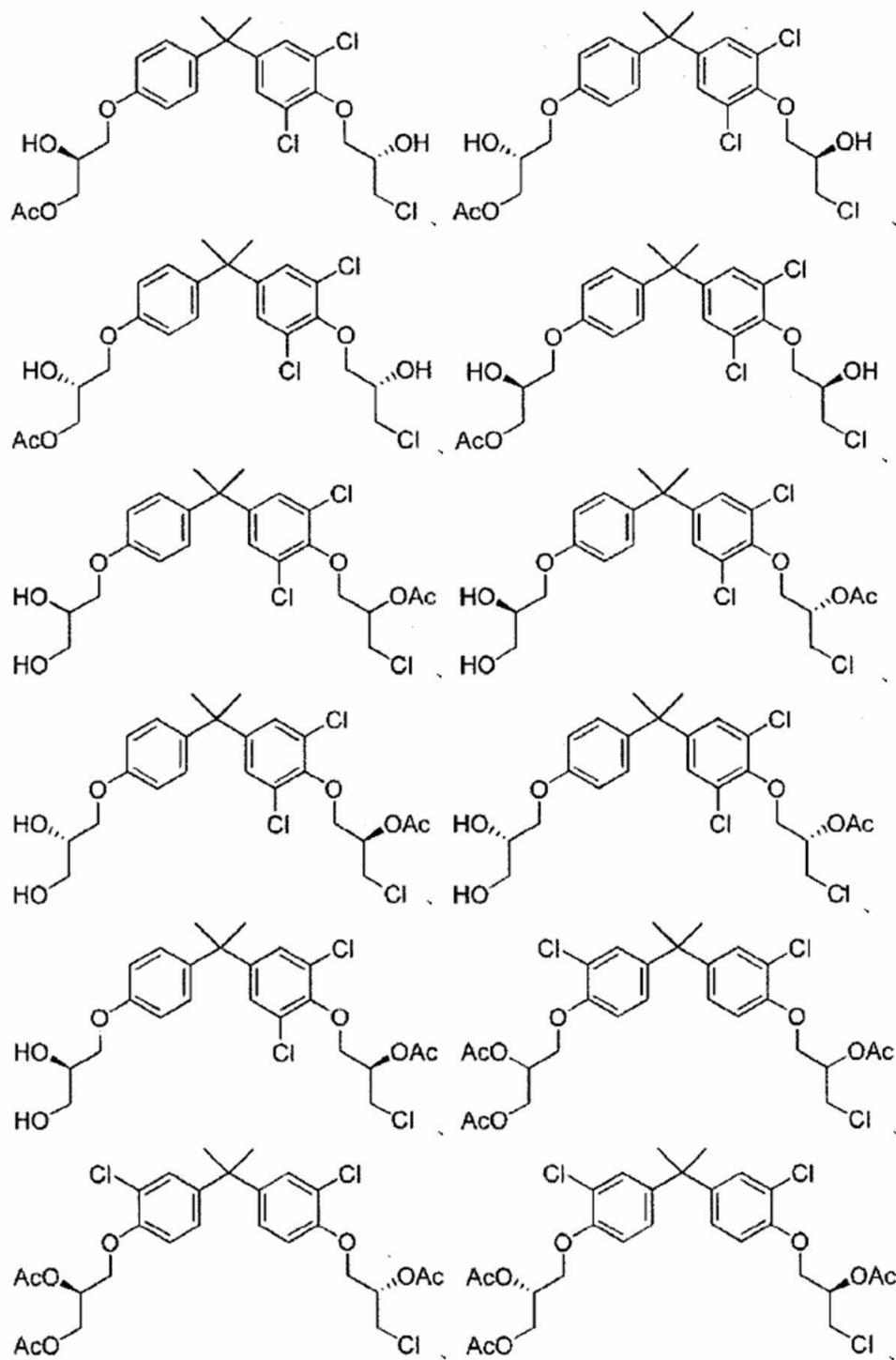
20

30

40

50

【化 5 6】



10

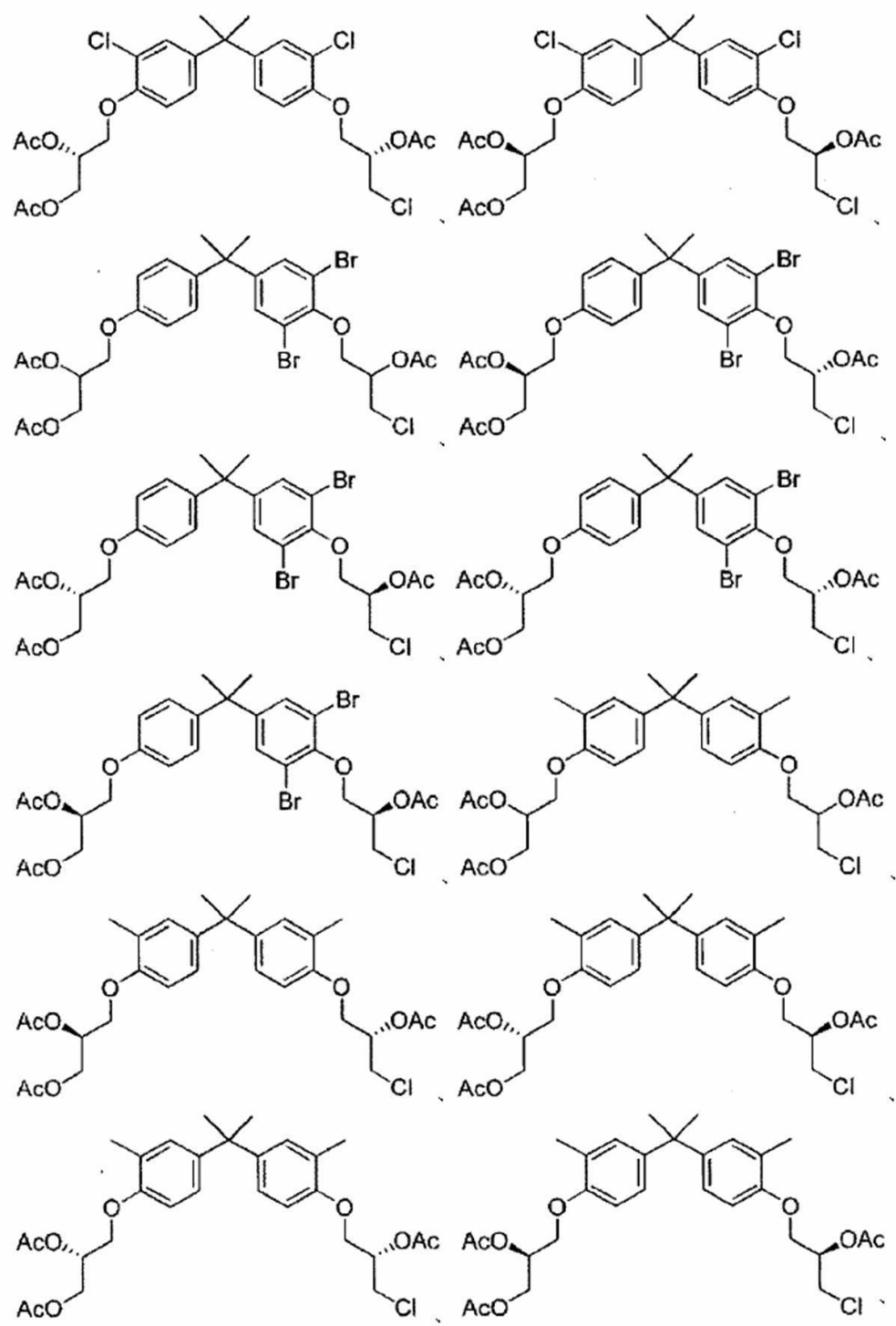
20

30

40

50

【化 5 7】



10

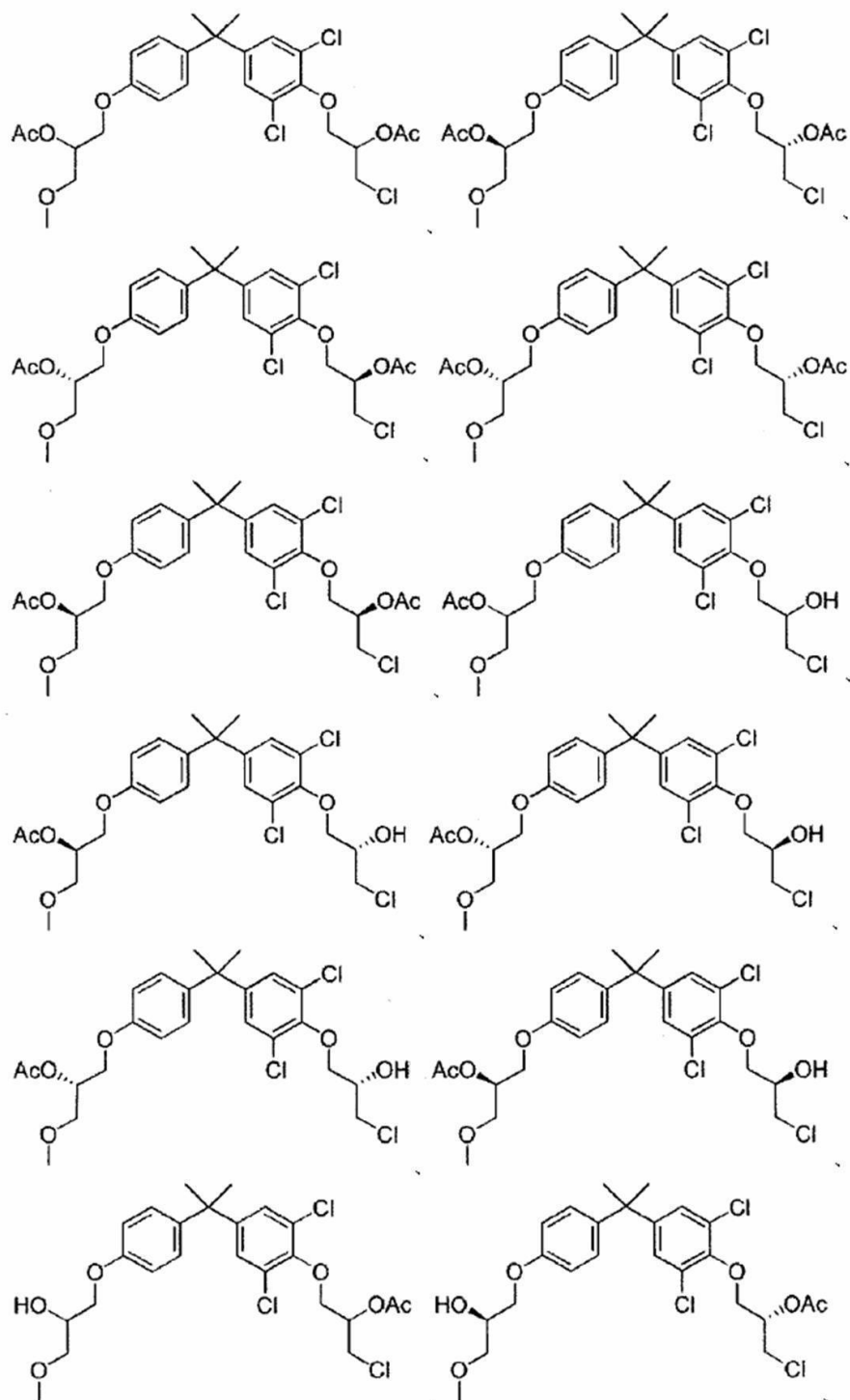
20

30

40

50

【化 5 8】



10

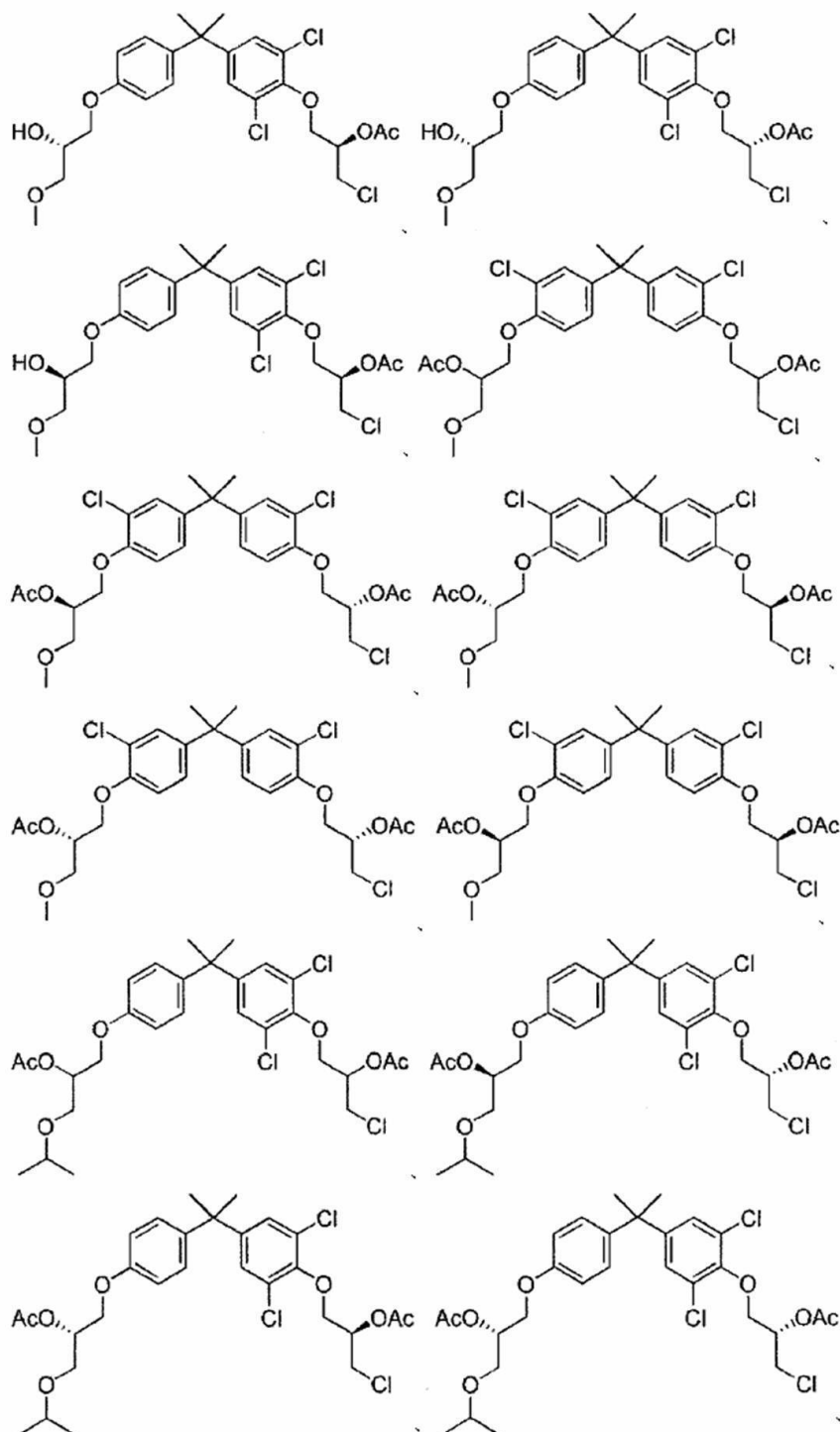
20

30

40

50

【化 5 9】



10

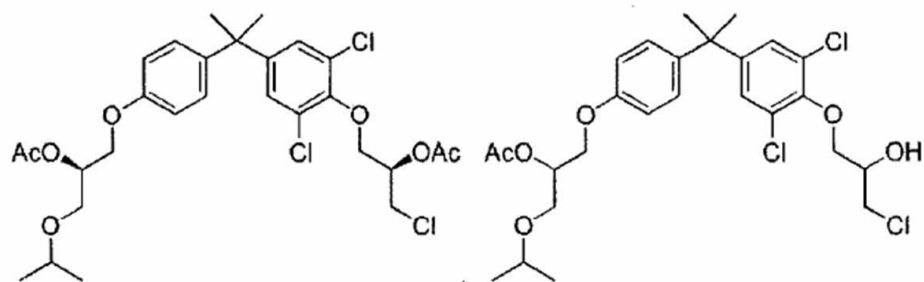
20

30

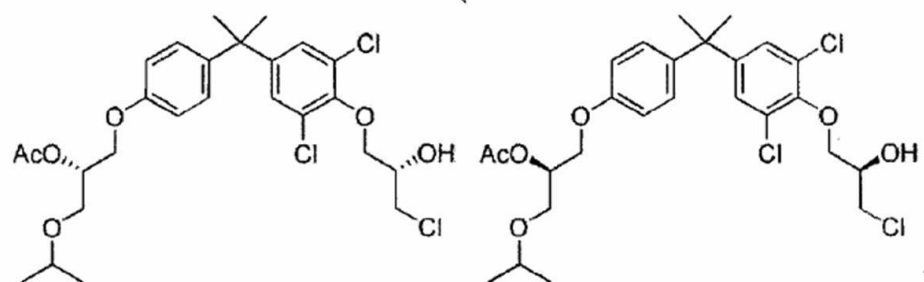
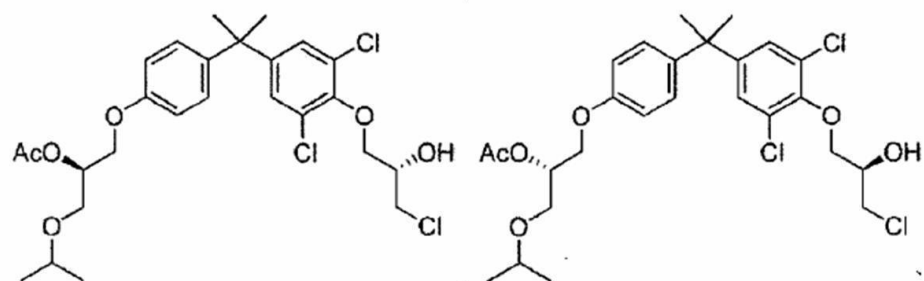
40

50

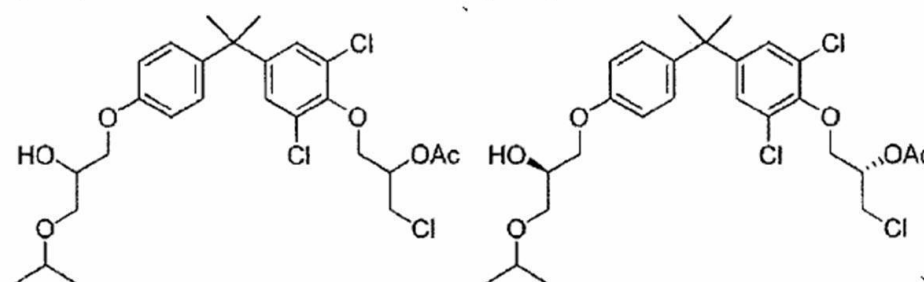
【化 6 0】



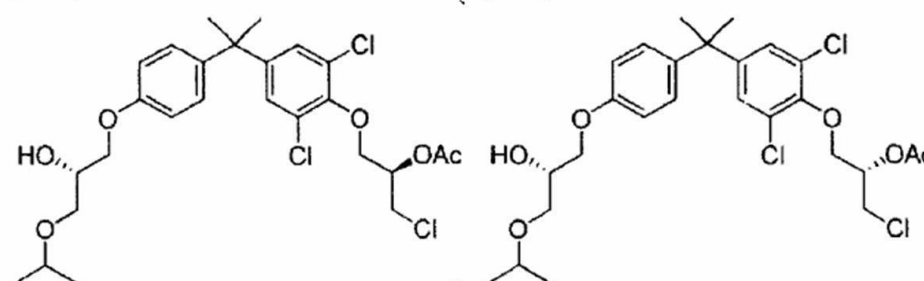
10



20



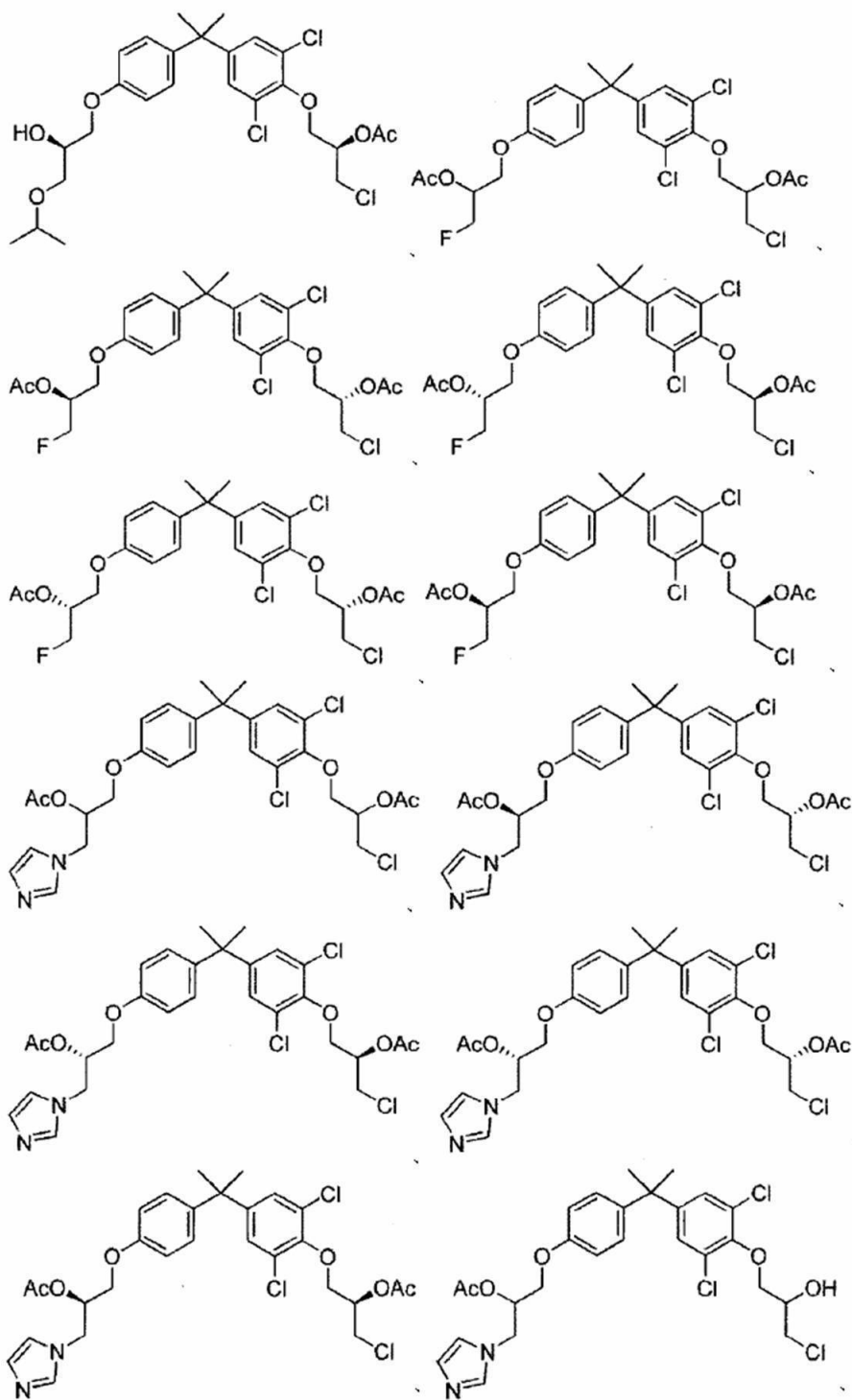
30



40

50

【化 6 1】



10

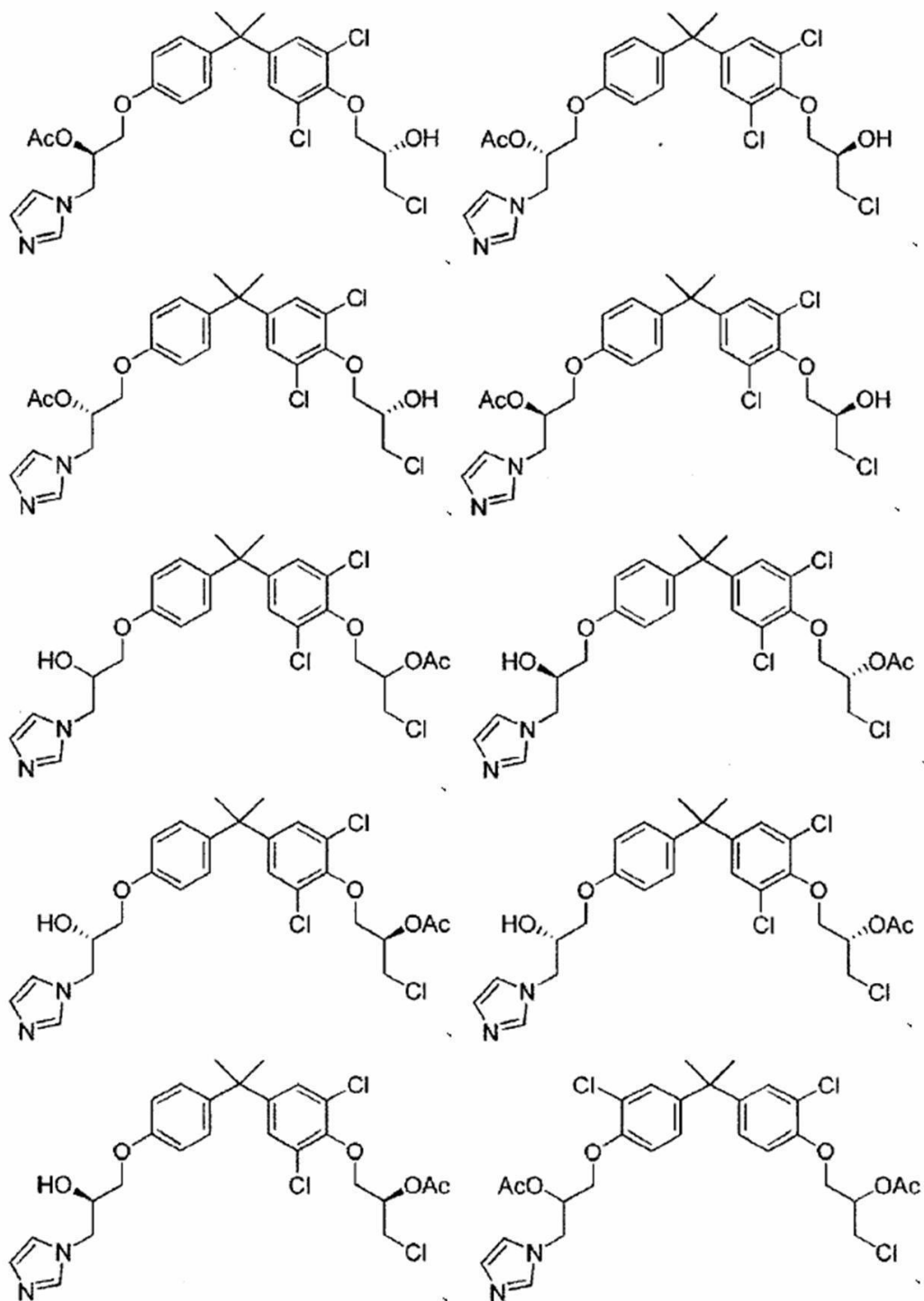
20

30

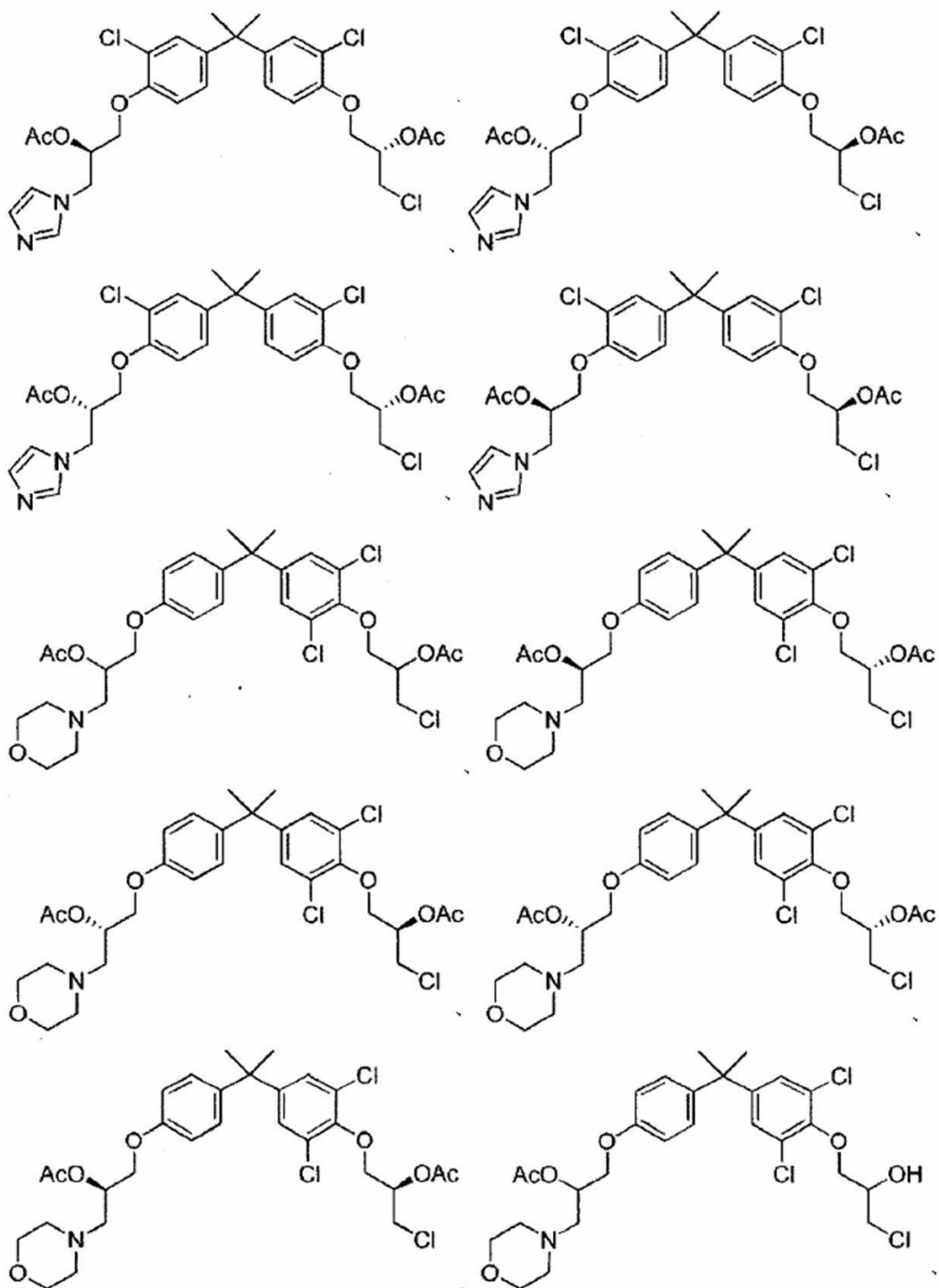
40

50

【化 6 2】



【化 6 3】



10

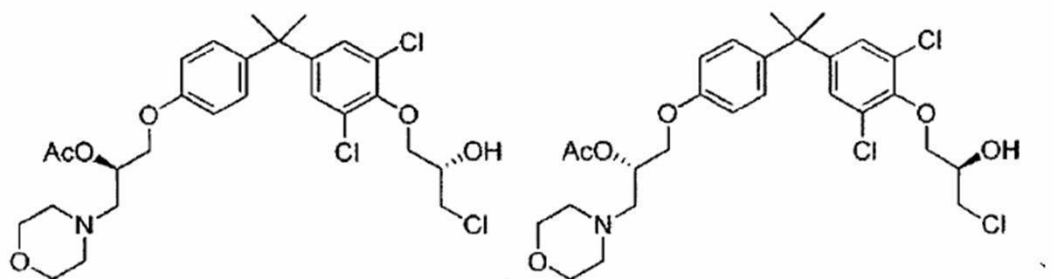
20

30

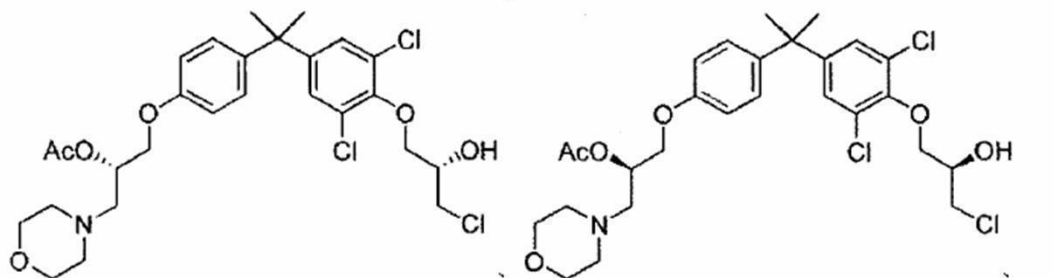
40

50

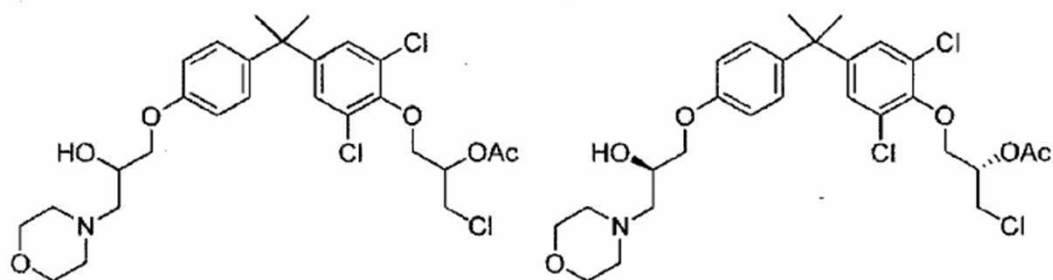
【化 6 4】



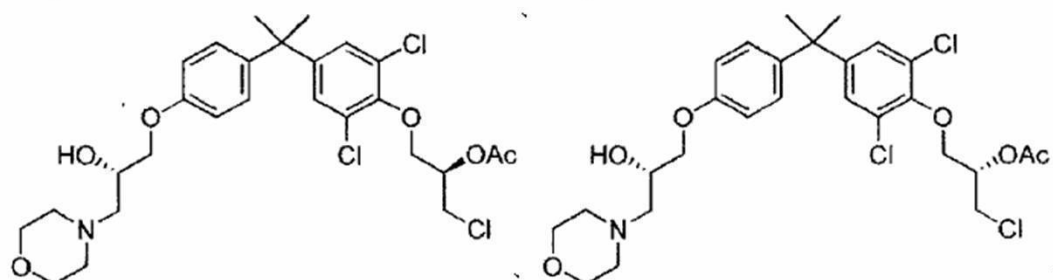
10



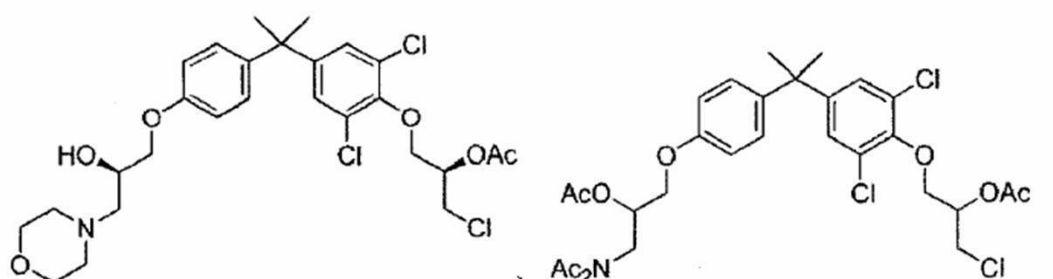
20



30

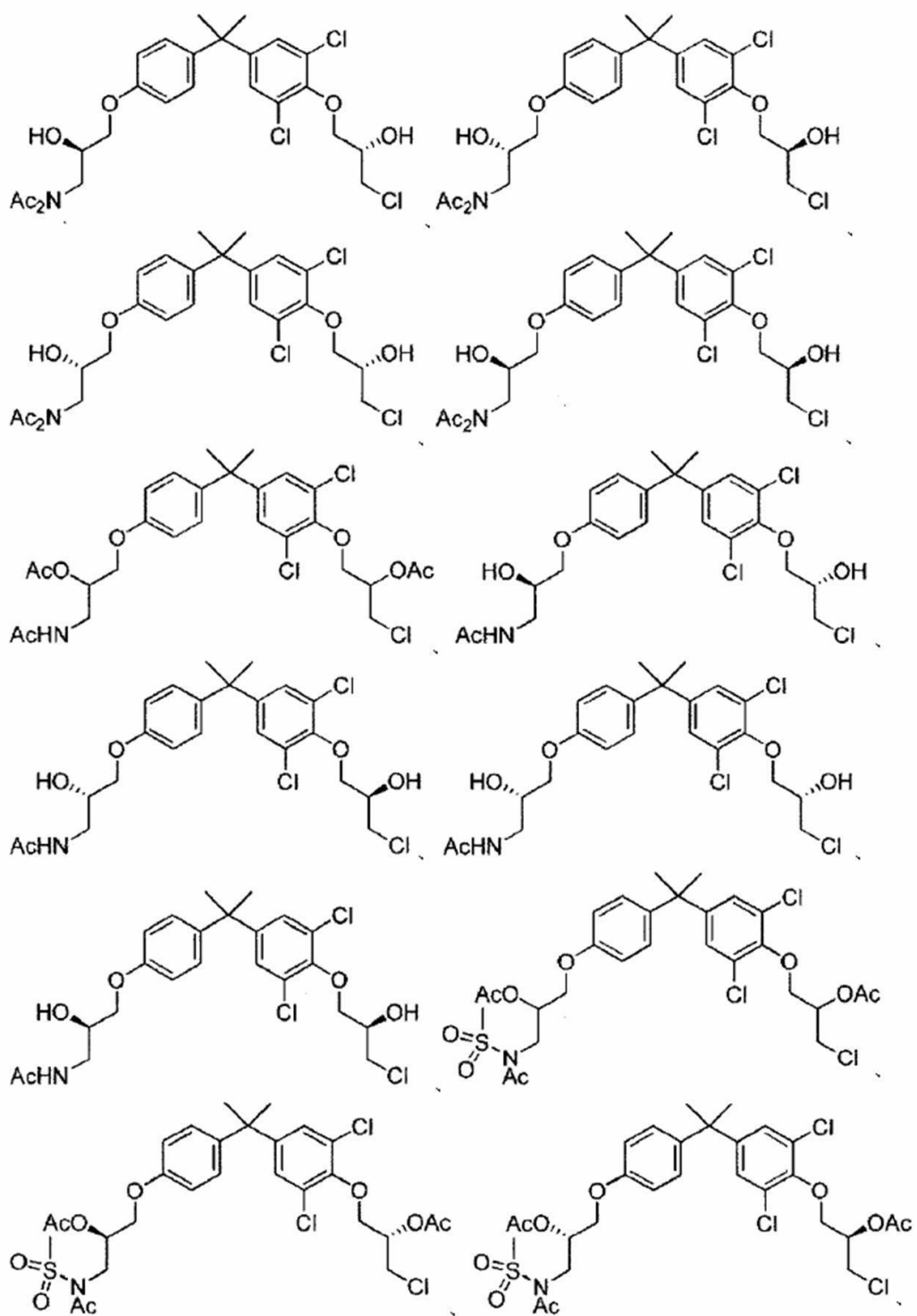


40



50

【化 6 5】



10

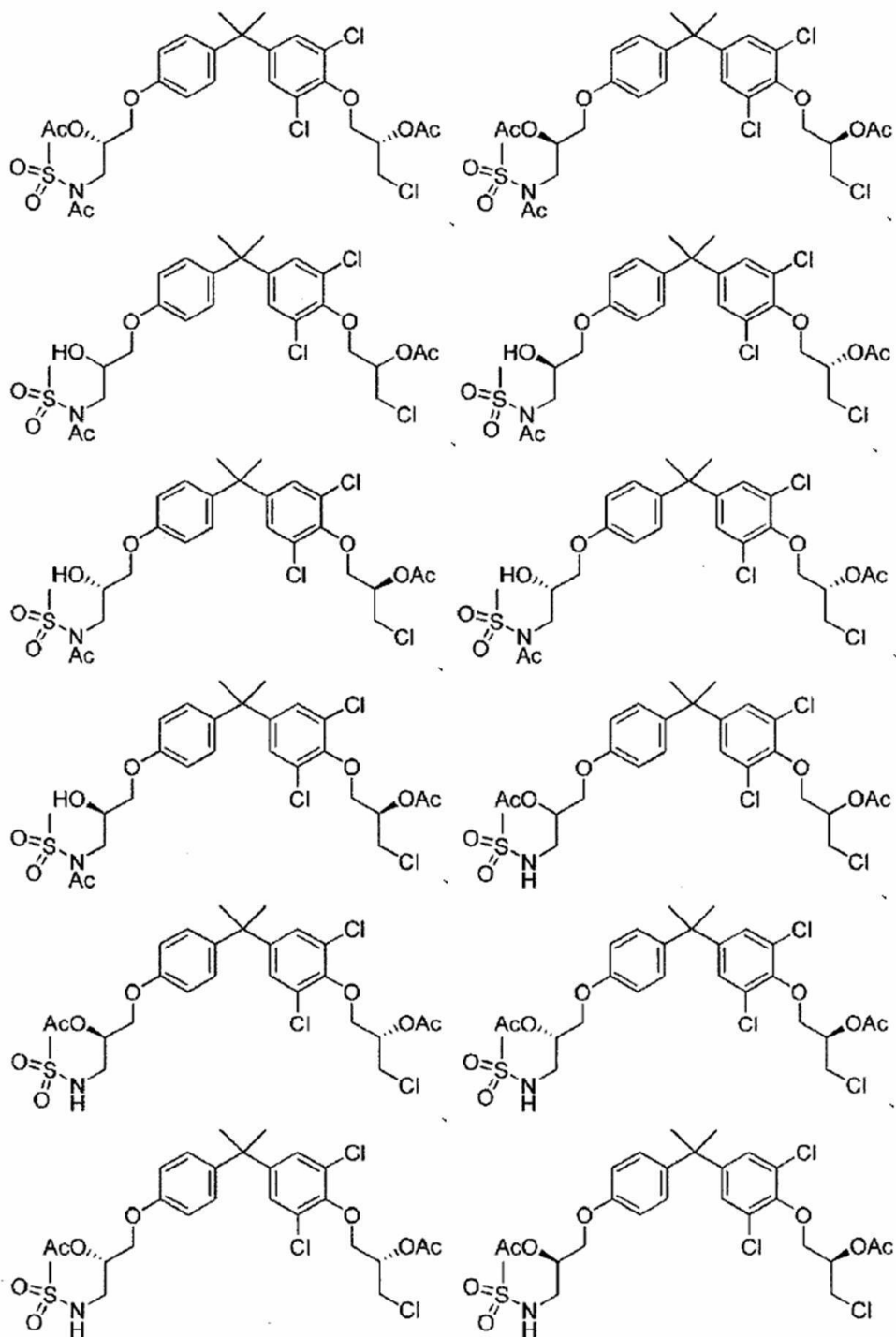
20

30

40

50

【化 6 6】



10

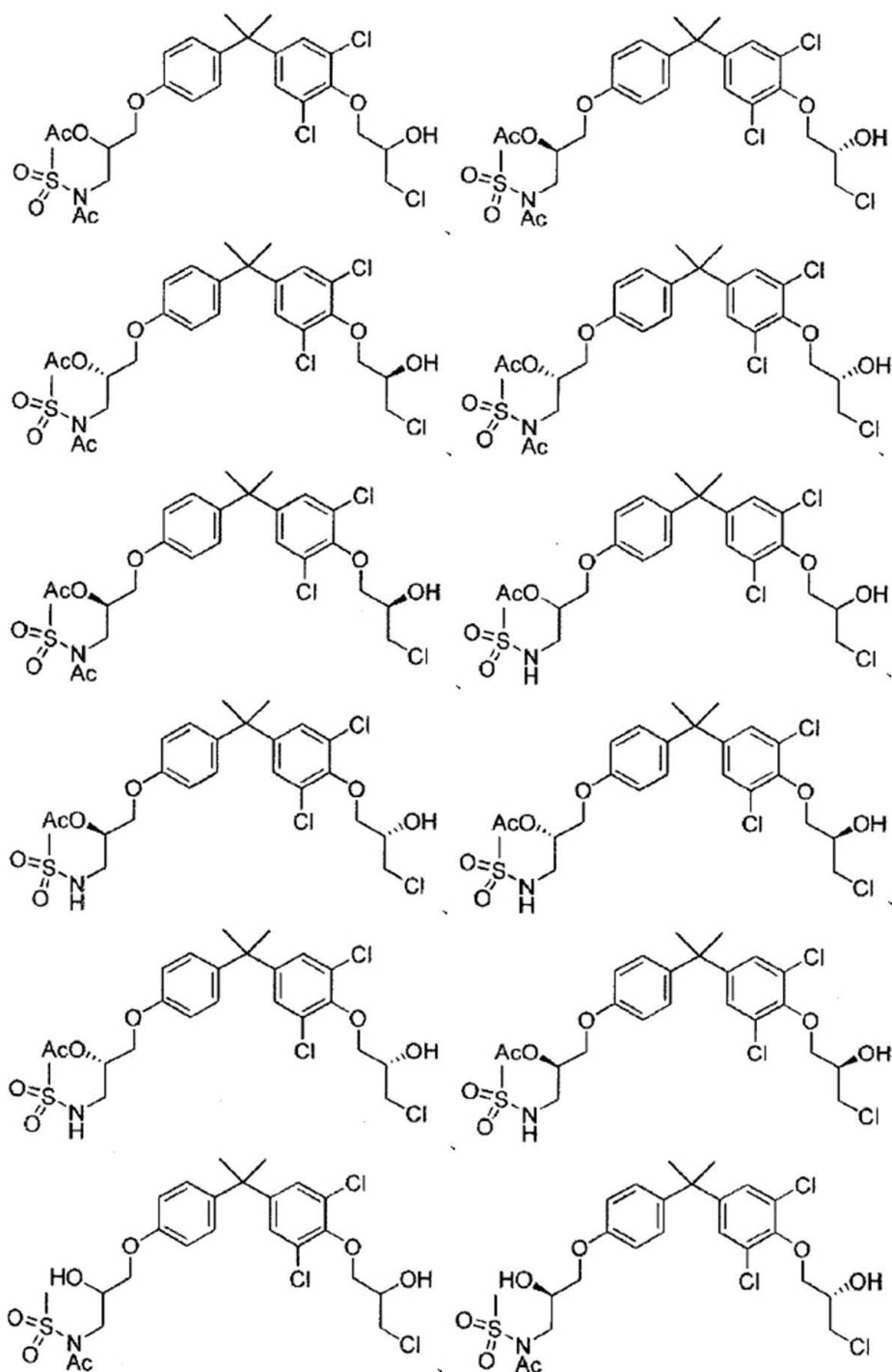
20

30

40

50

【化 6 7】



10

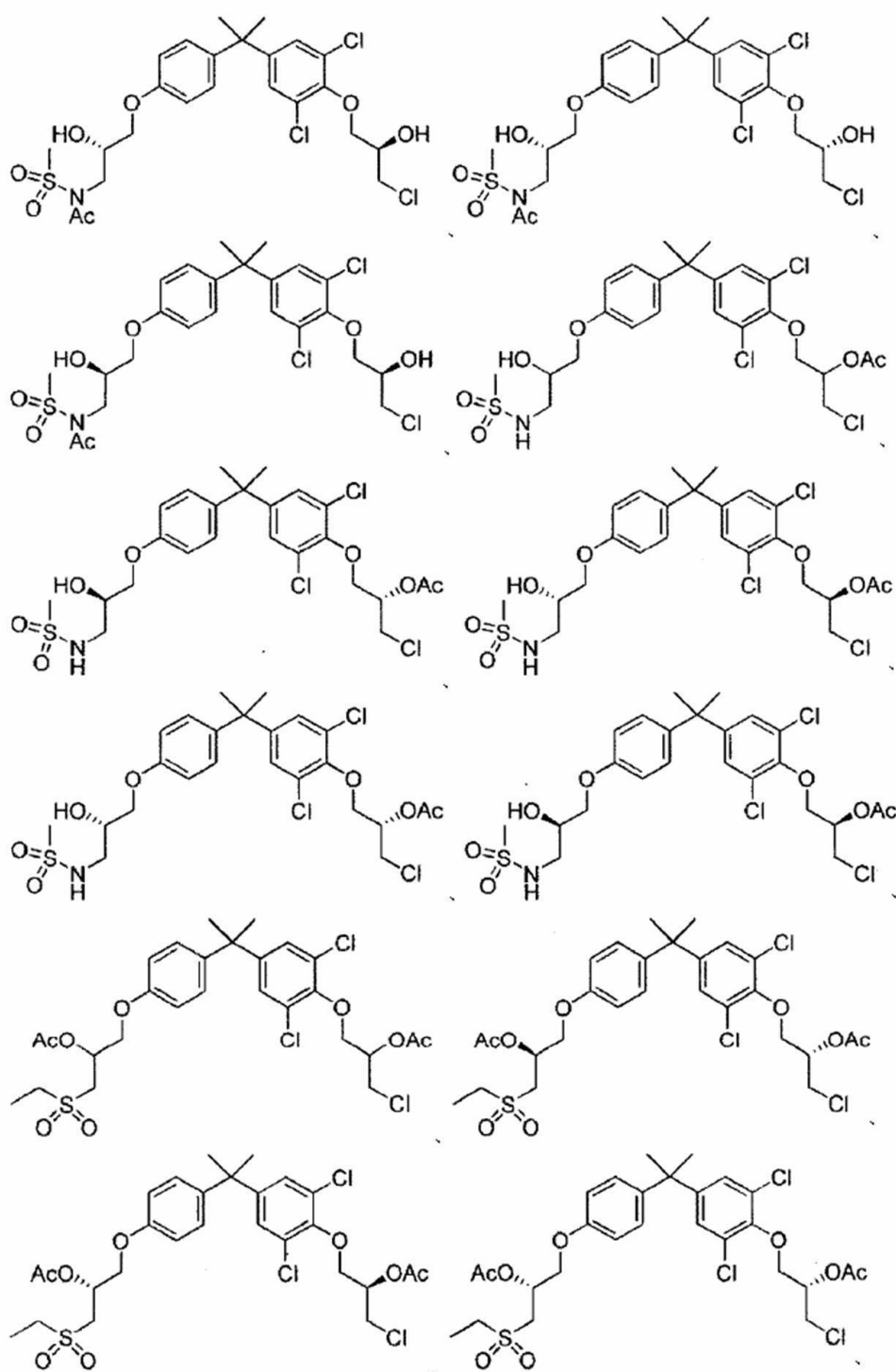
20

30

40

50

【化 6 8】



10

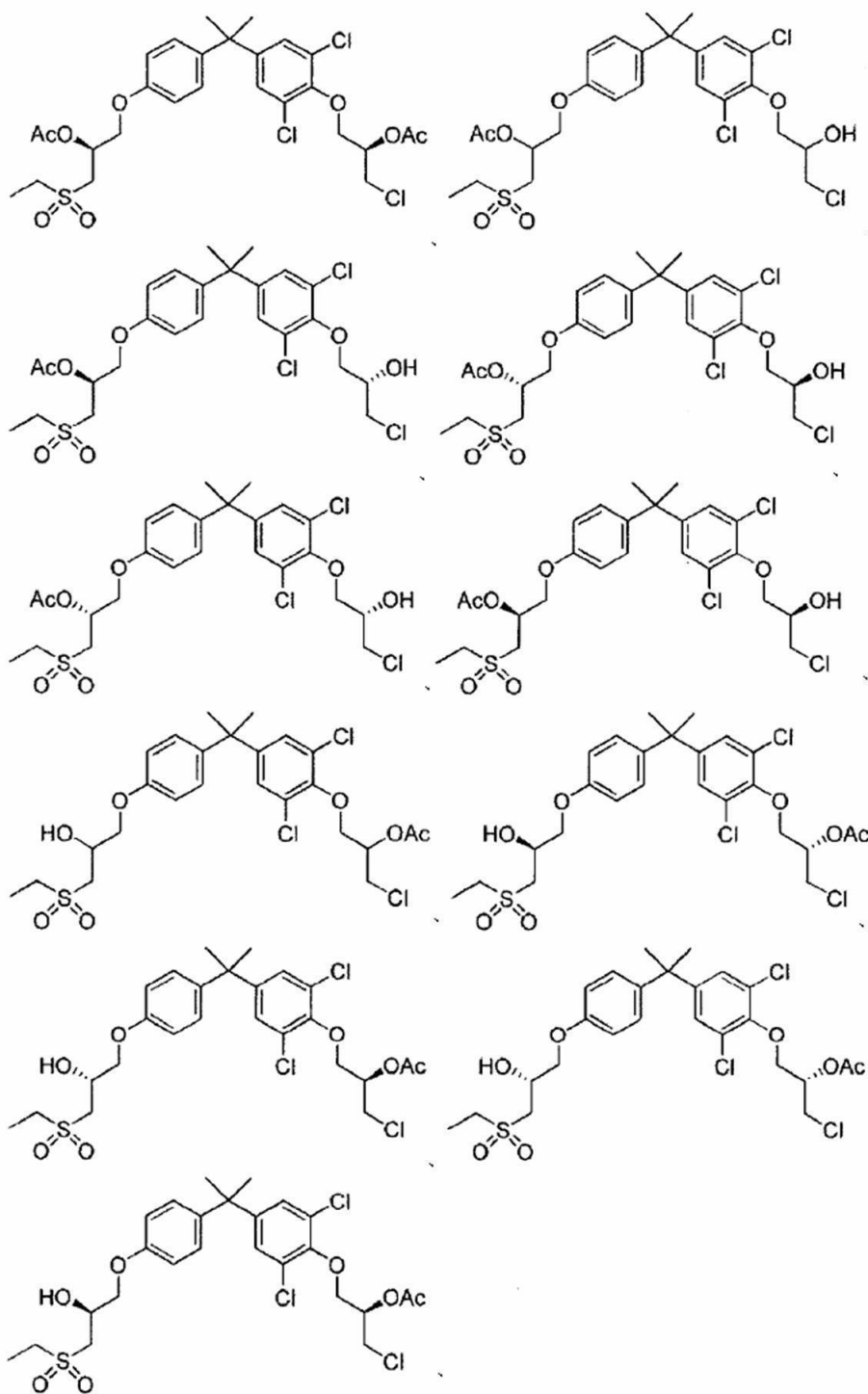
20

30

40

50

【化 6 9】



10

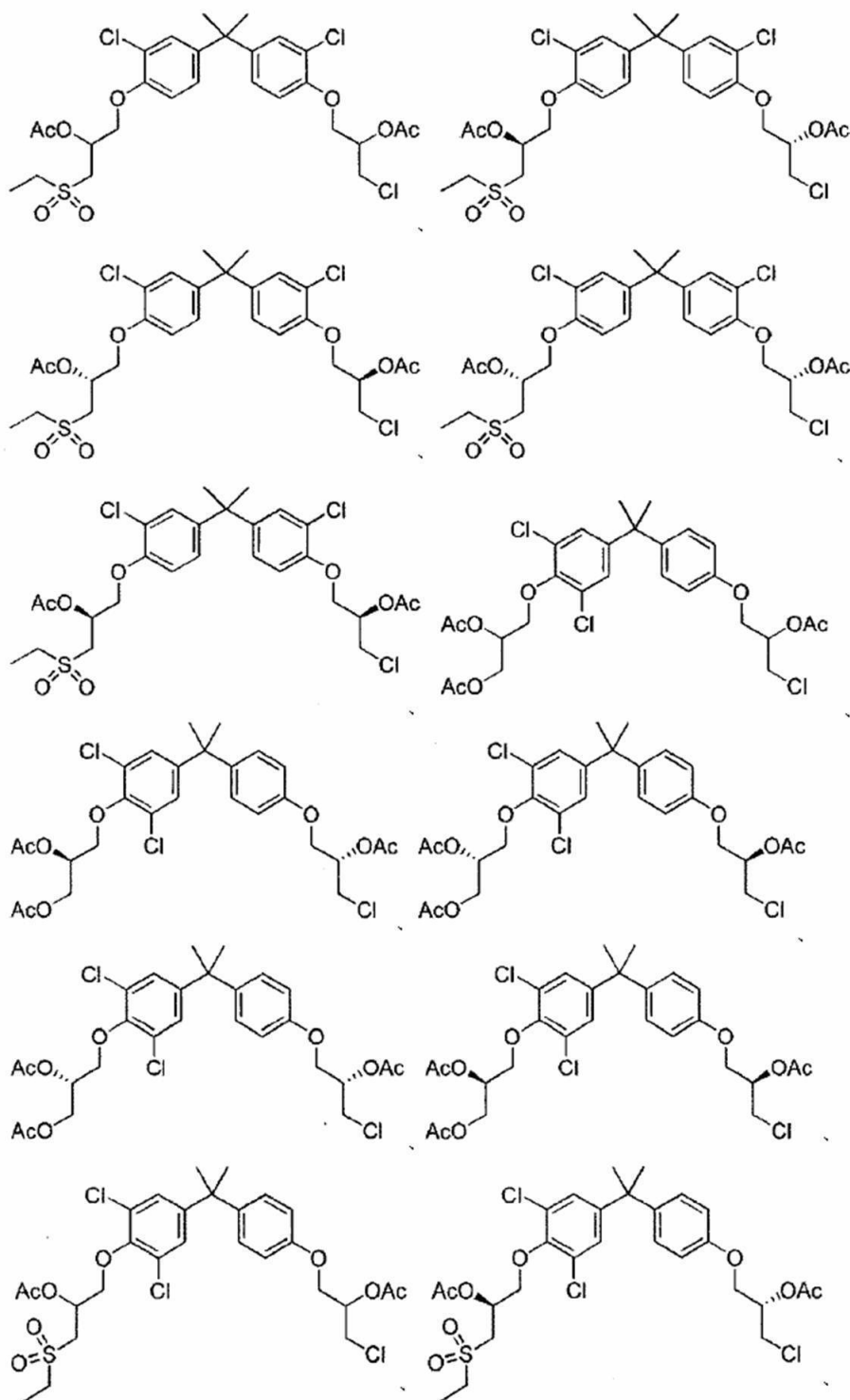
20

30

40

50

【化 7 0】



10

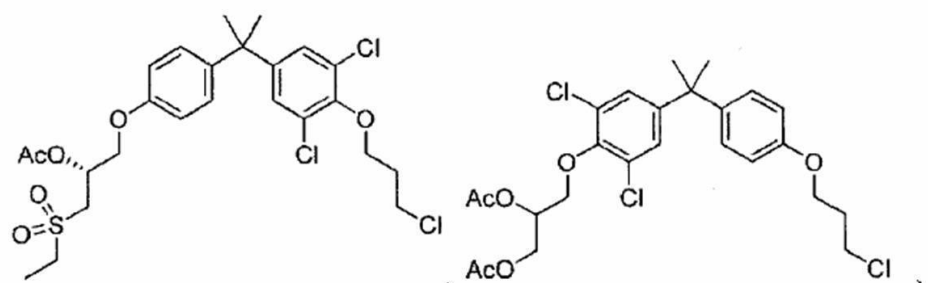
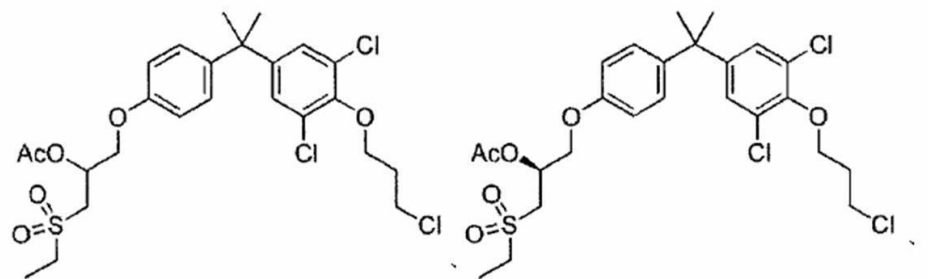
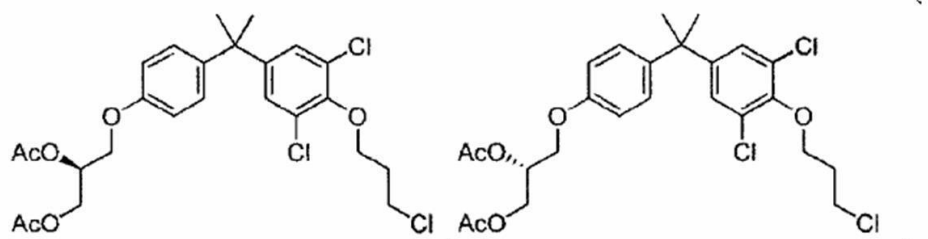
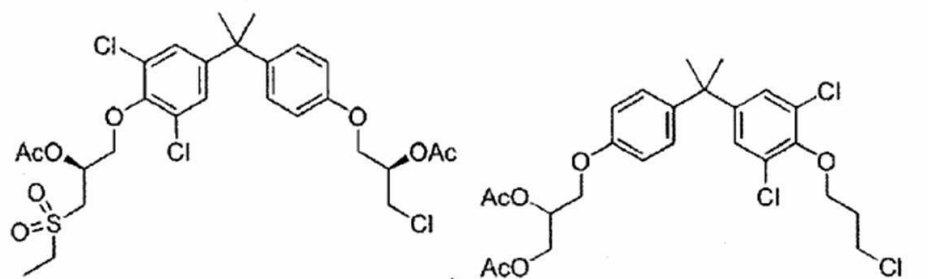
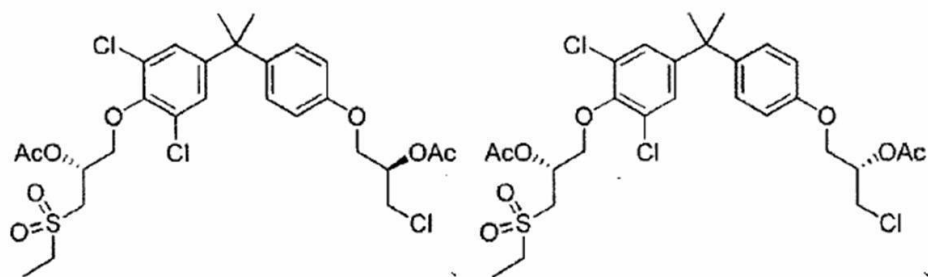
20

30

40

50

【化 7 1】



10

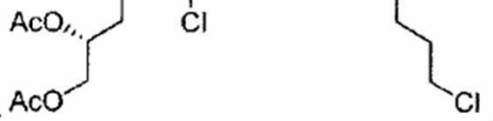
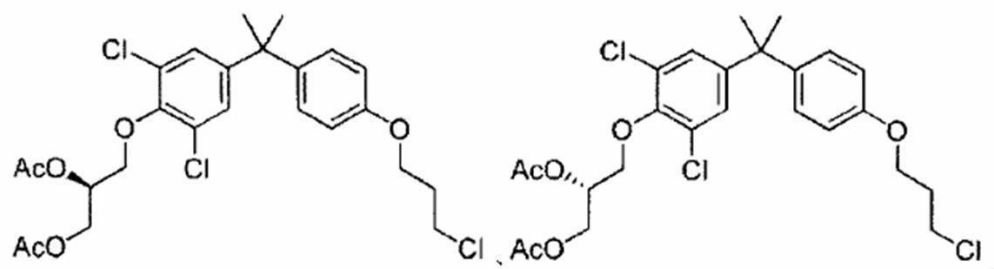
20

30

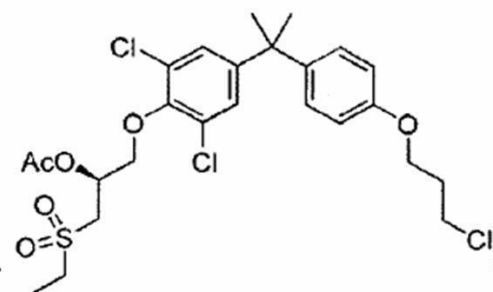
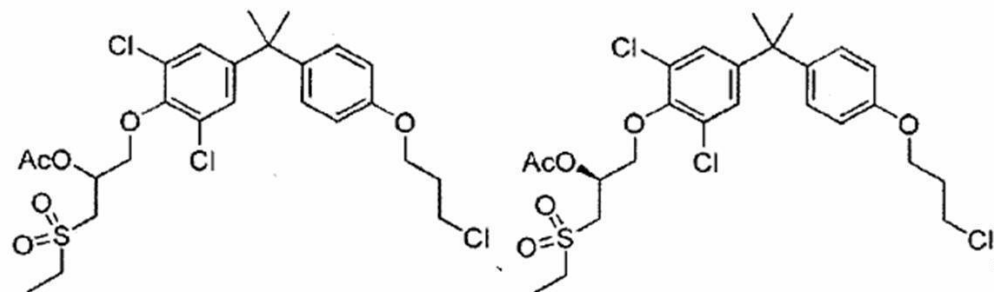
40

50

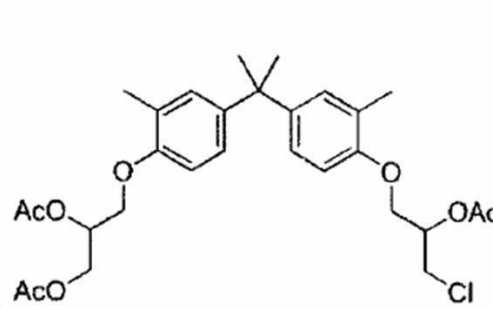
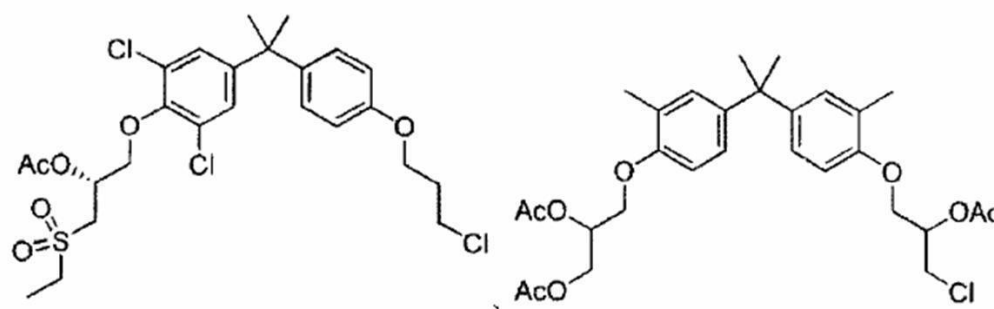
【化 7 2】



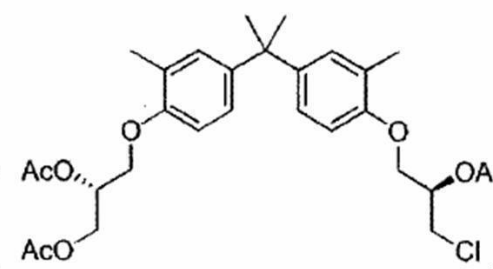
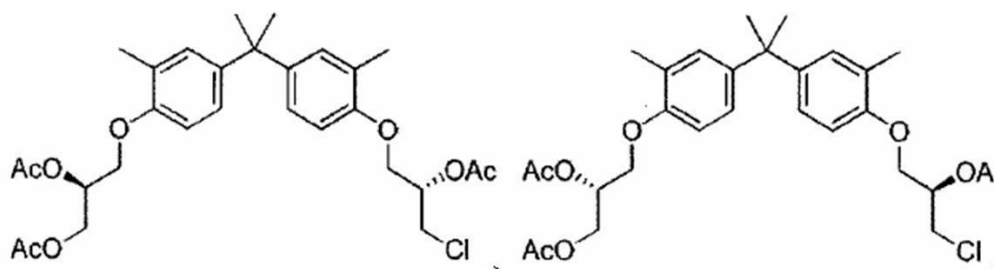
10



20



30



40

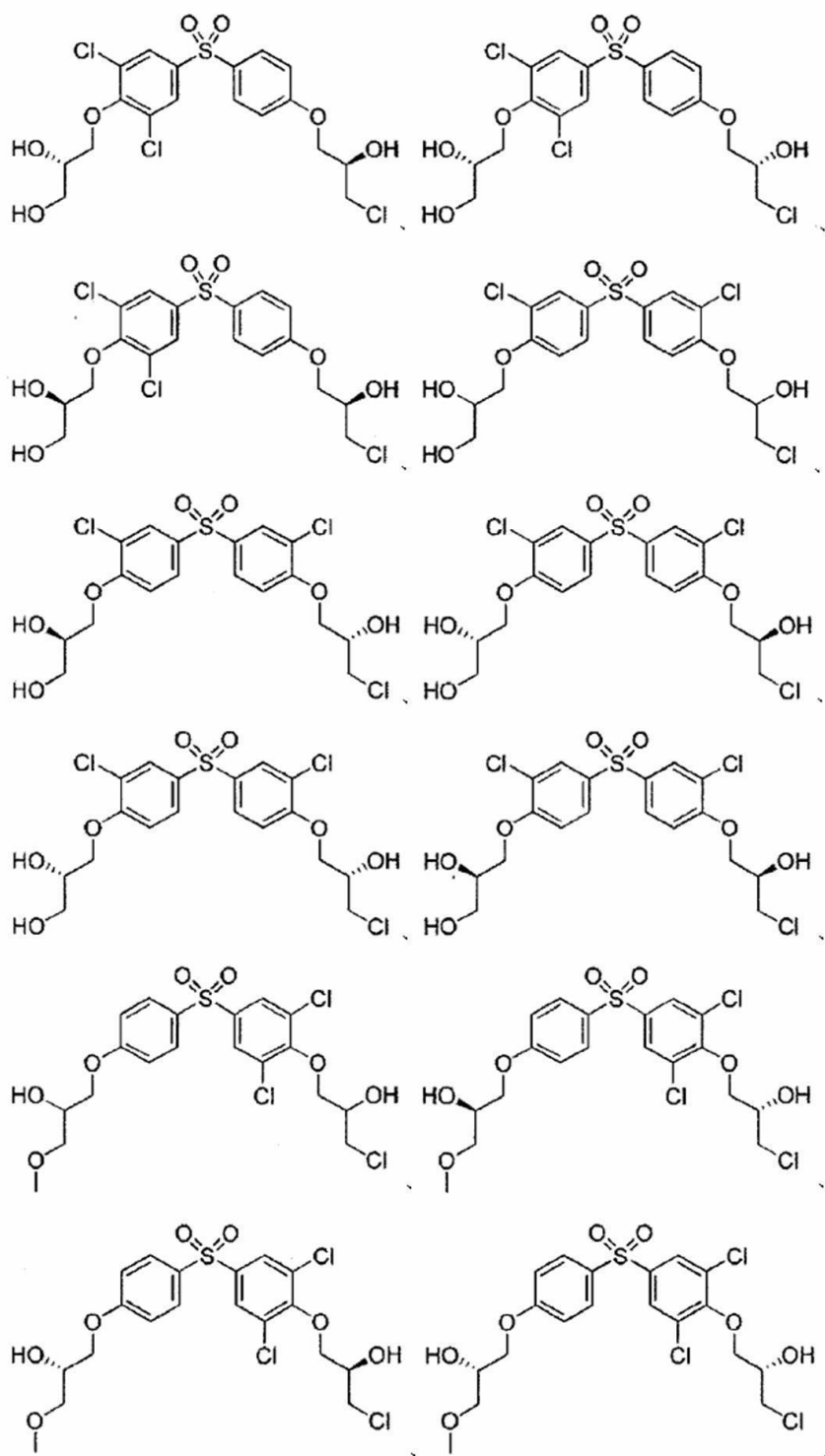
の 1 つ、またはその薬学的に許容される塩を有する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3 6)

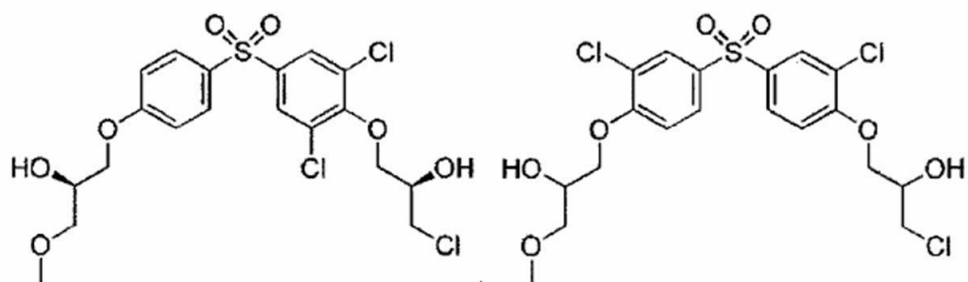
前記化合物は、以下の構造、

40

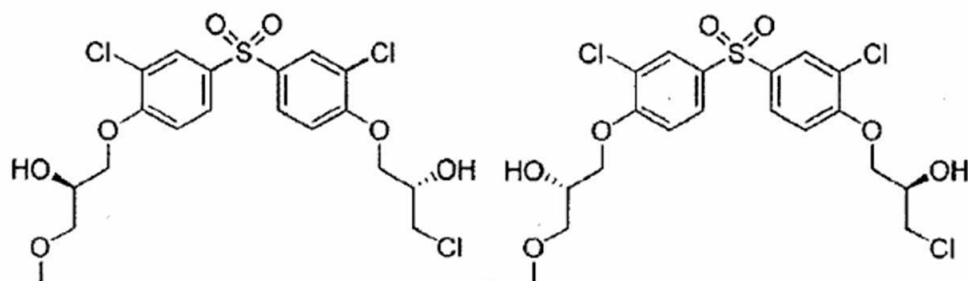
【化 7 4】



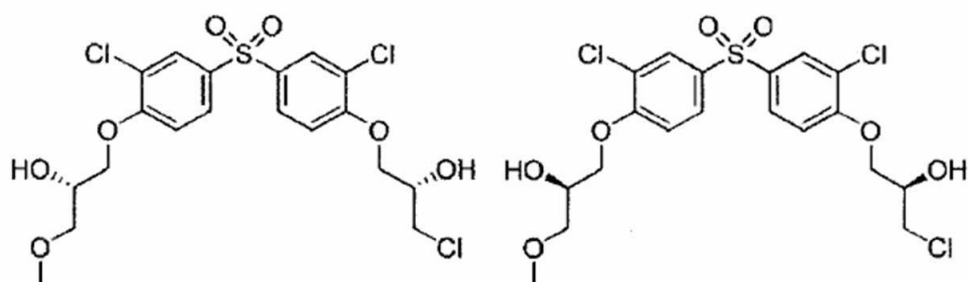
【化 7 5】



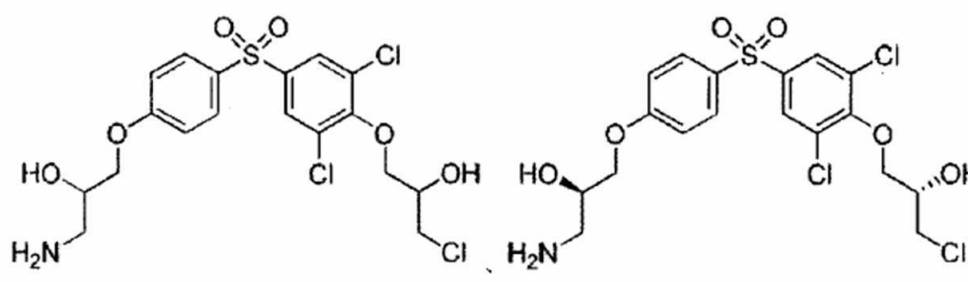
10



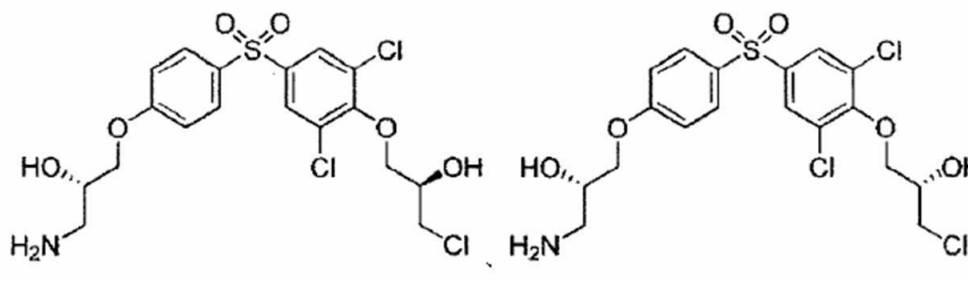
20



30

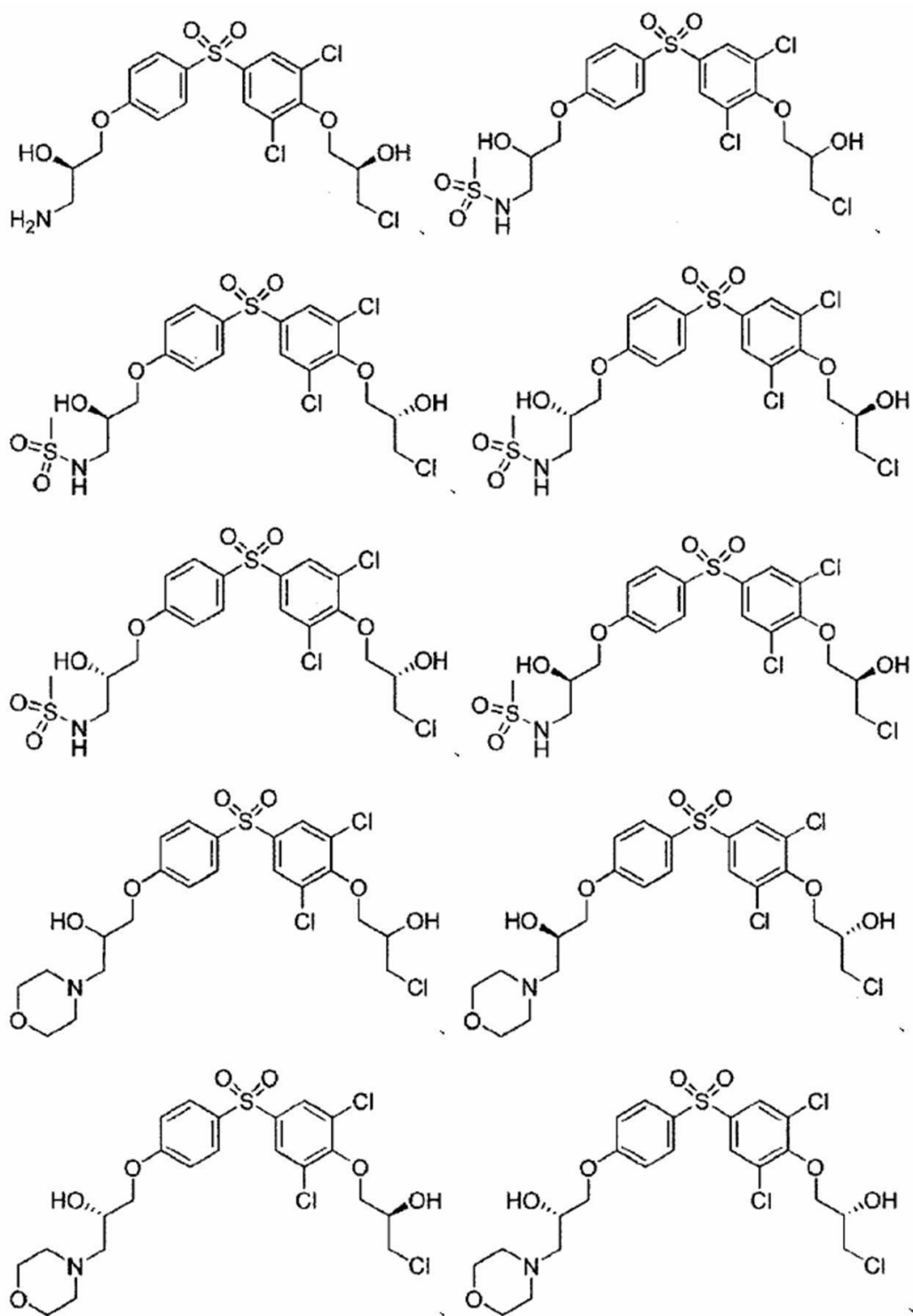


40



50

【化 7 6】



10

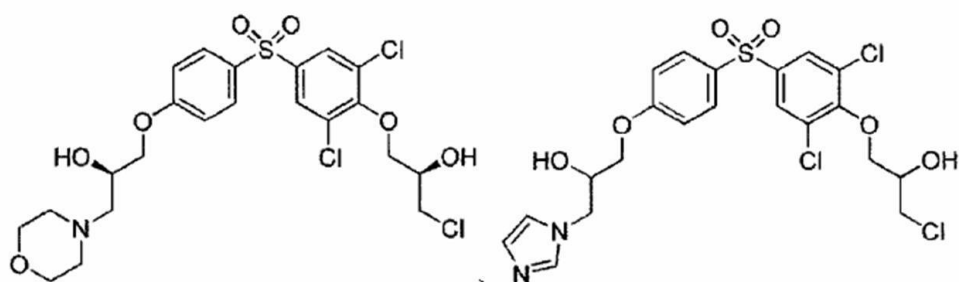
20

30

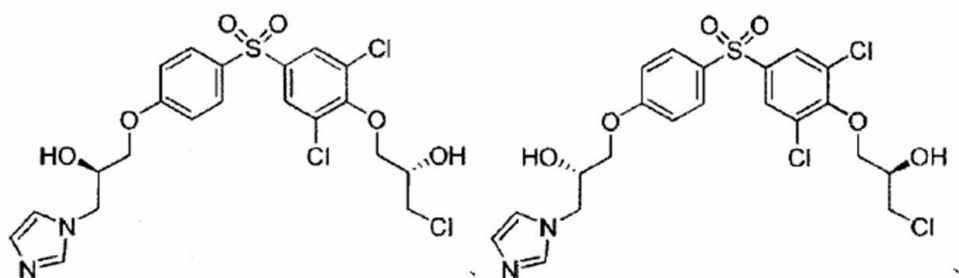
40

50

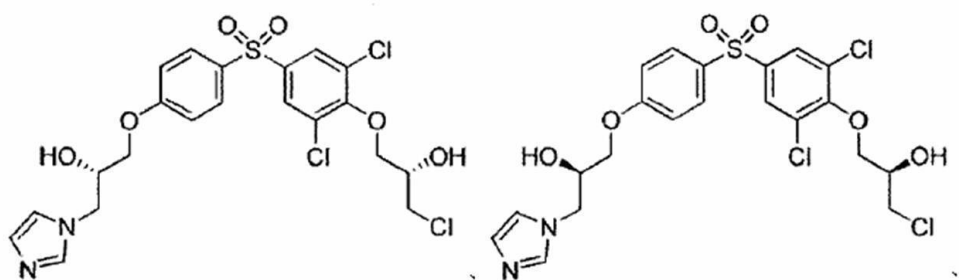
【化 7 7】



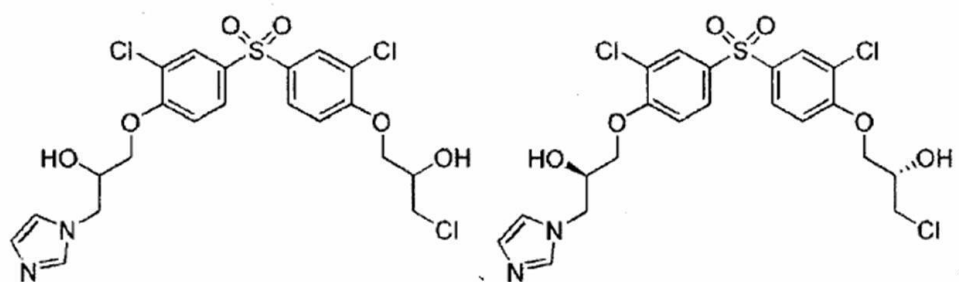
10



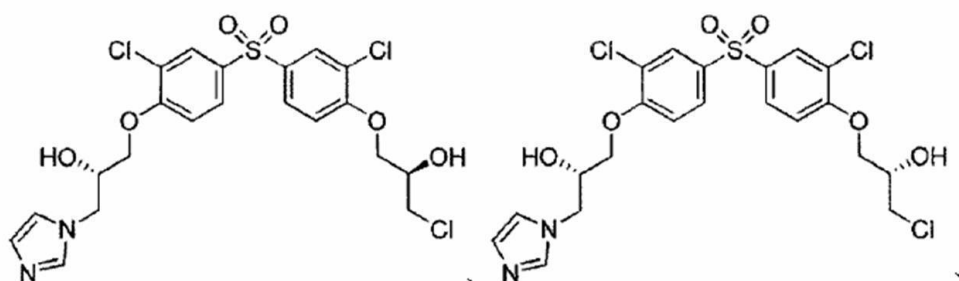
20



30

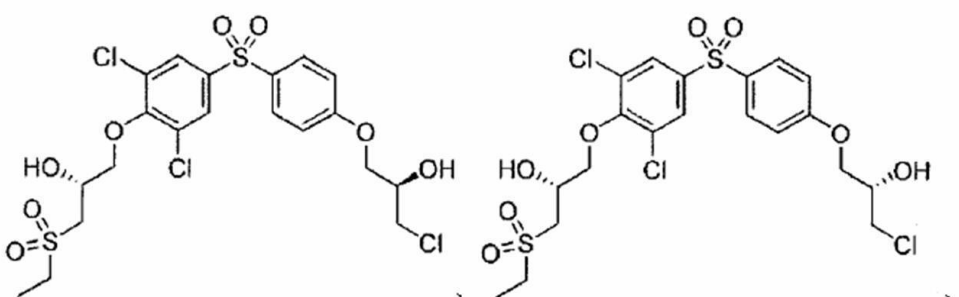
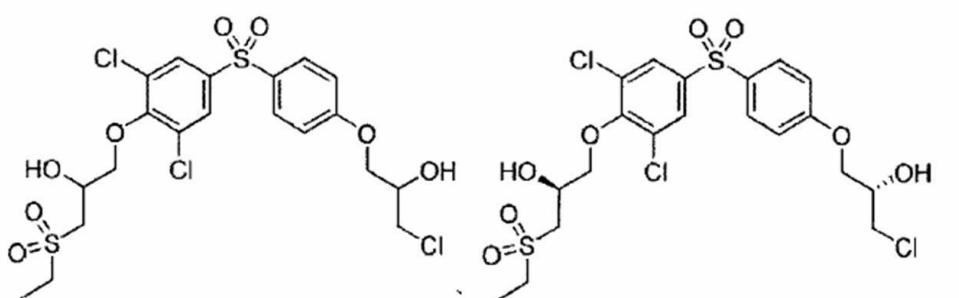
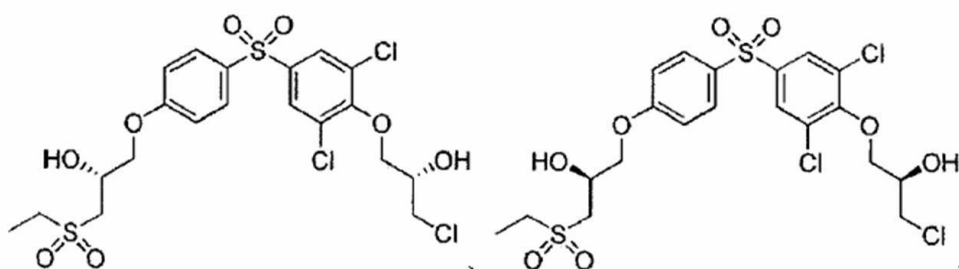
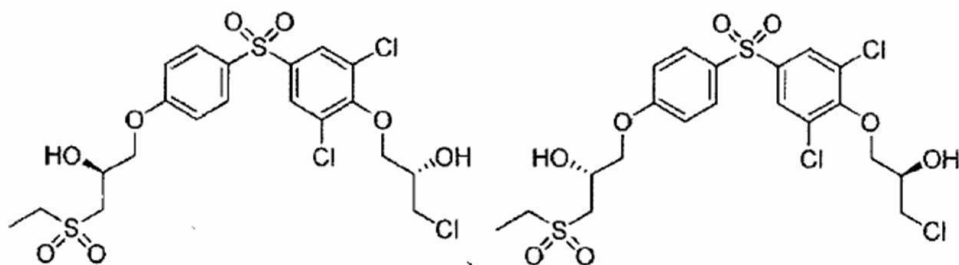
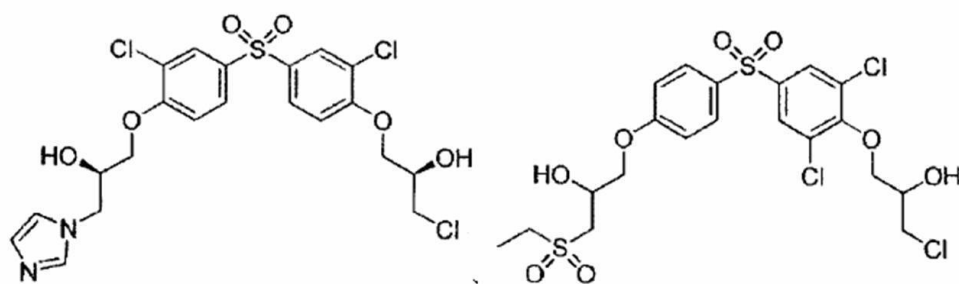


40



50

【化 7 8】



10

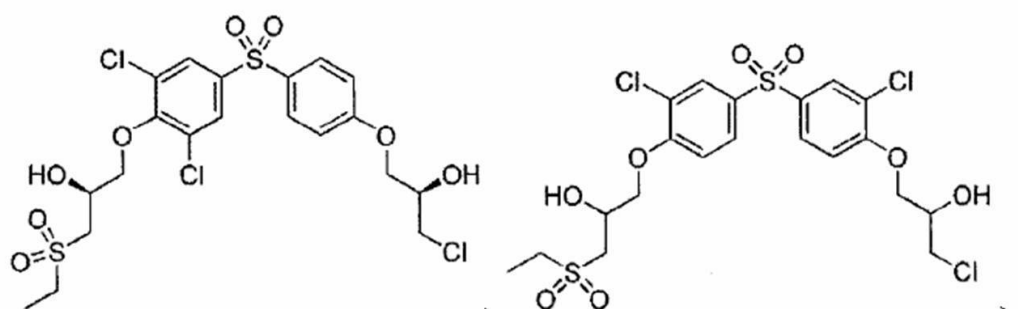
20

30

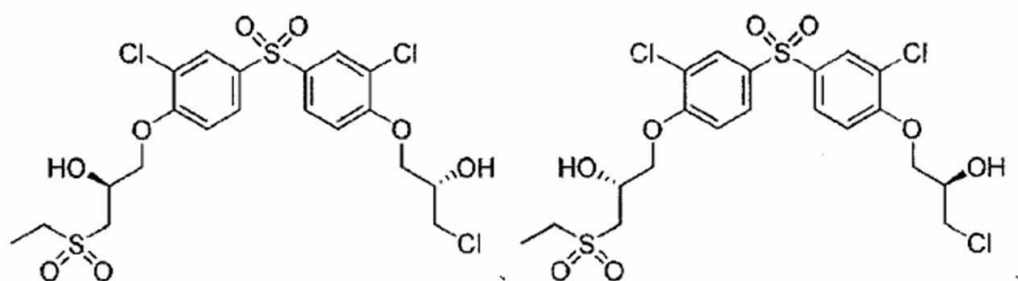
40

50

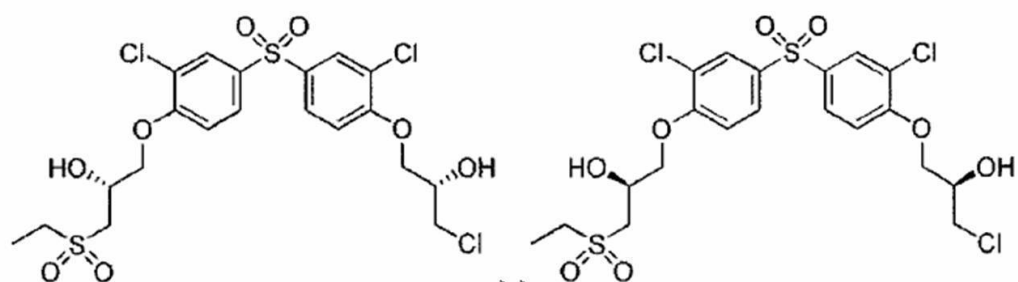
【化 7 9】



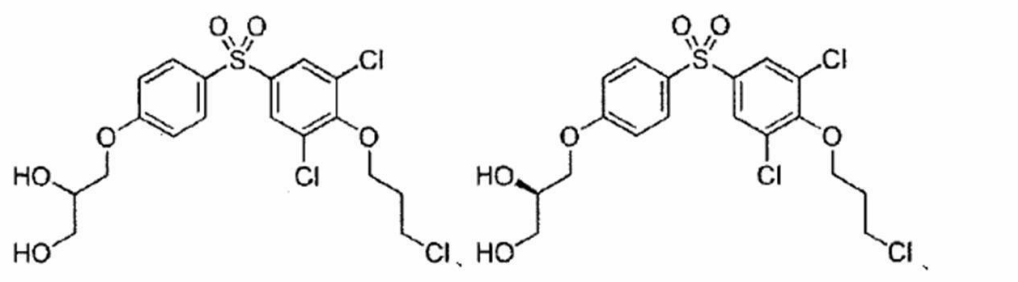
10



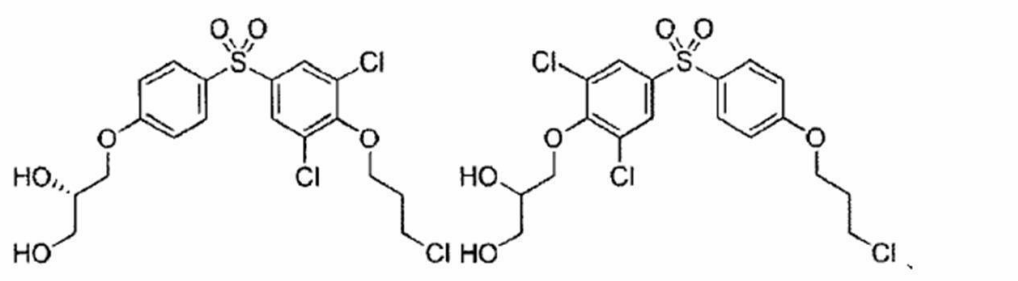
20



30

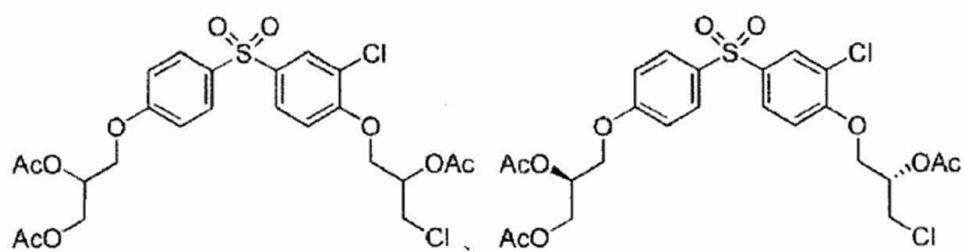
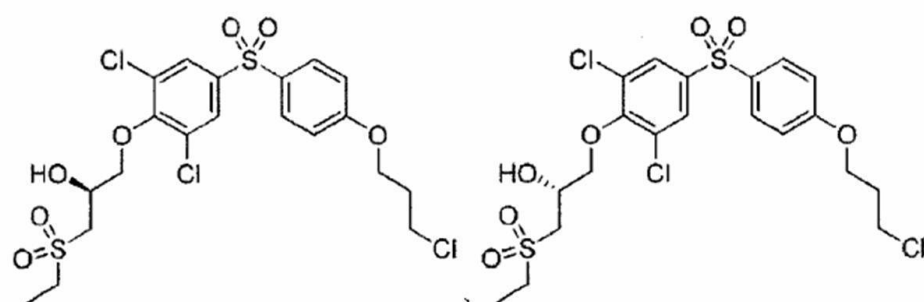
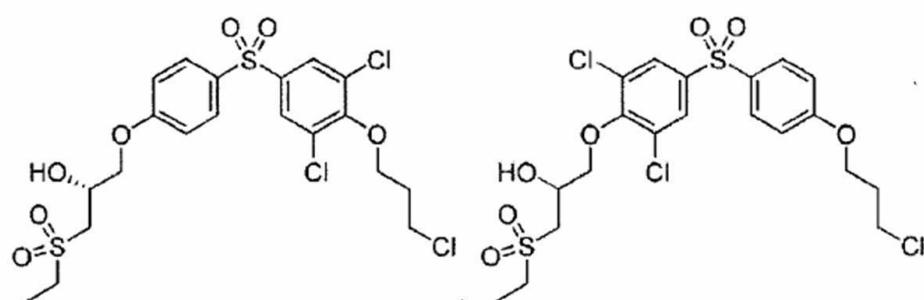
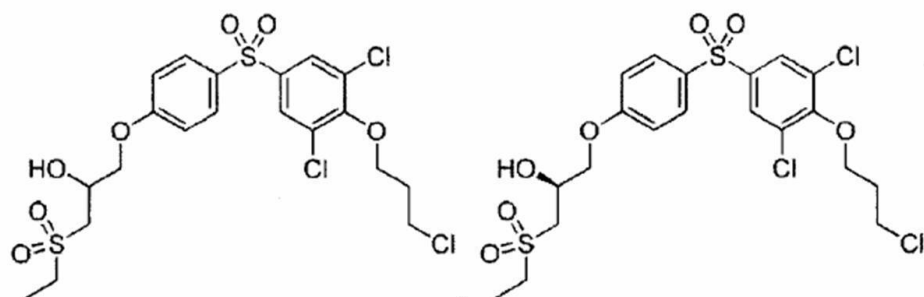
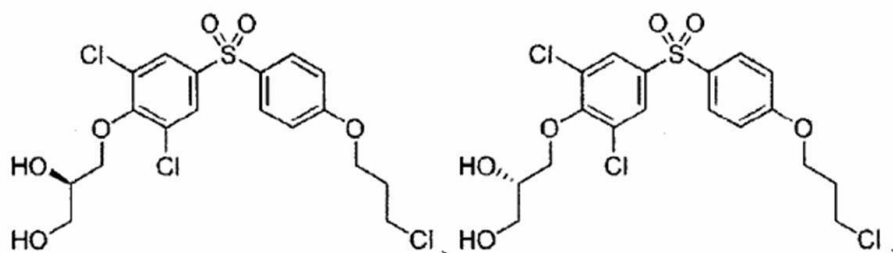


40



50

【化 8 0】



10

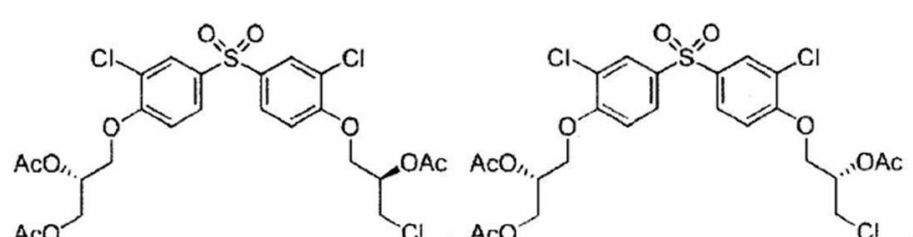
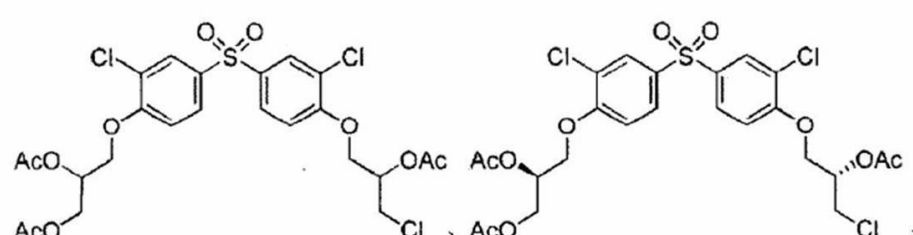
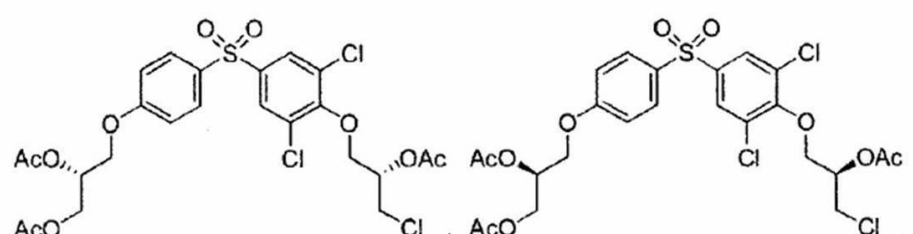
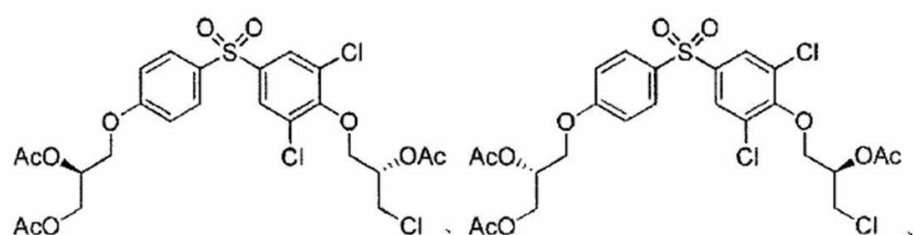
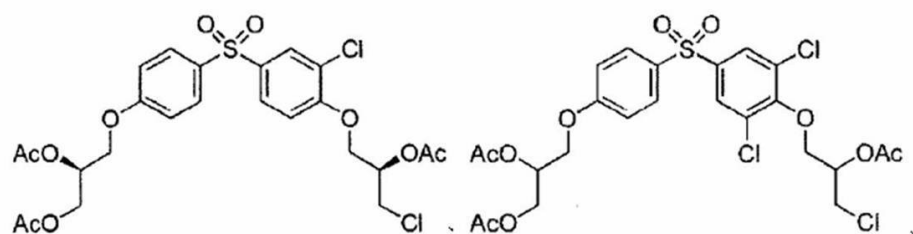
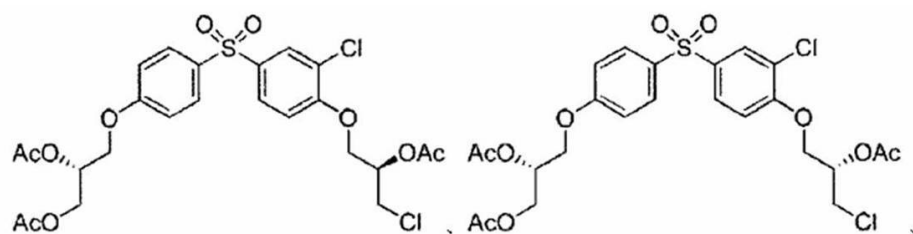
20

30

40

50

【化 8 1】



10

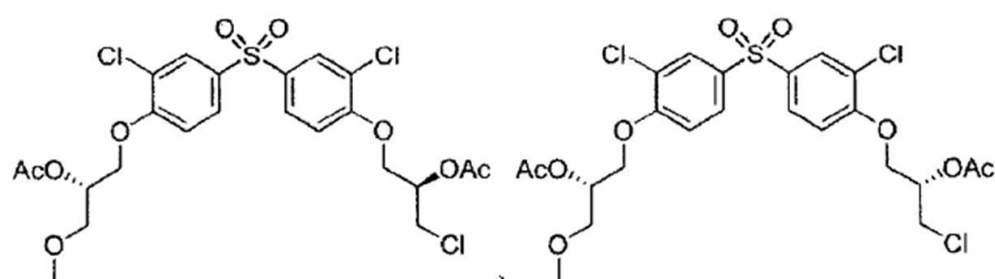
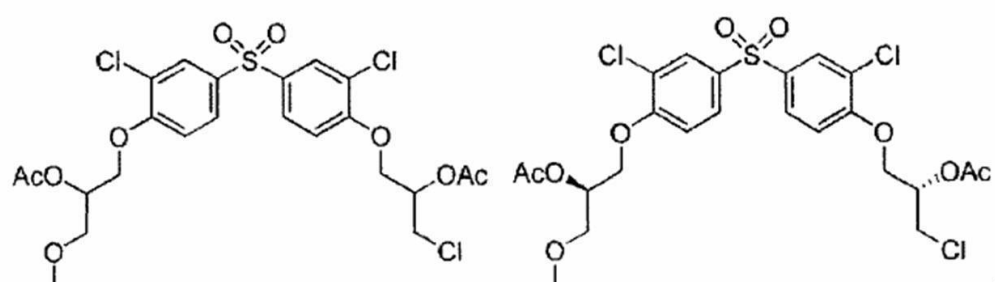
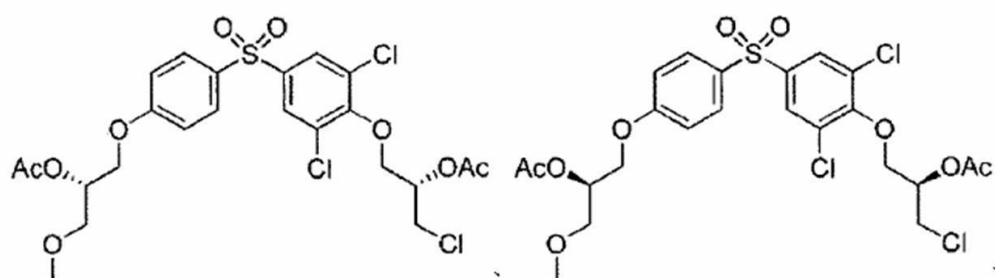
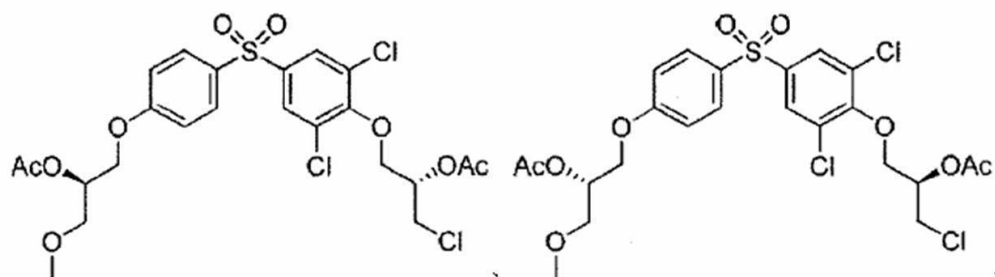
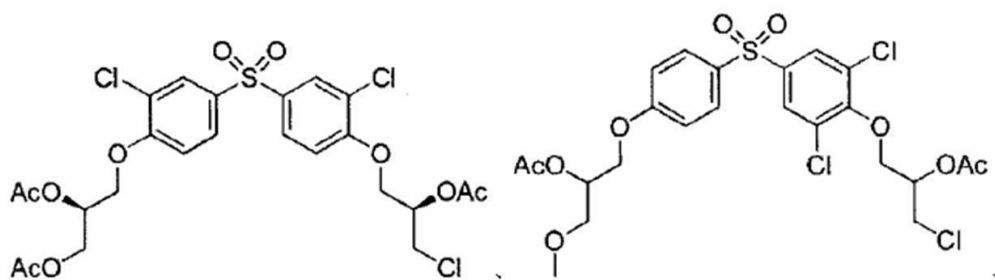
20

30

40

50

【化 8 2】



10

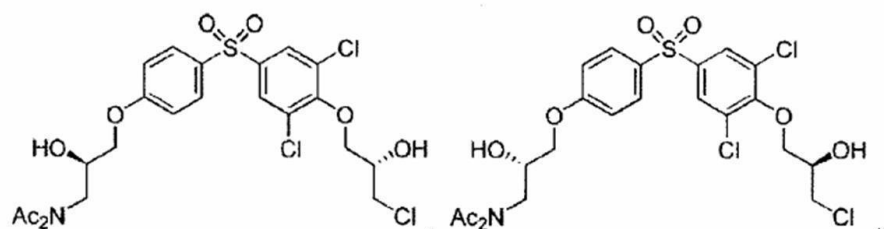
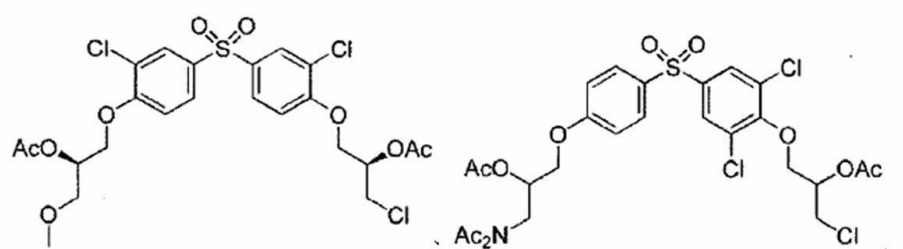
20

30

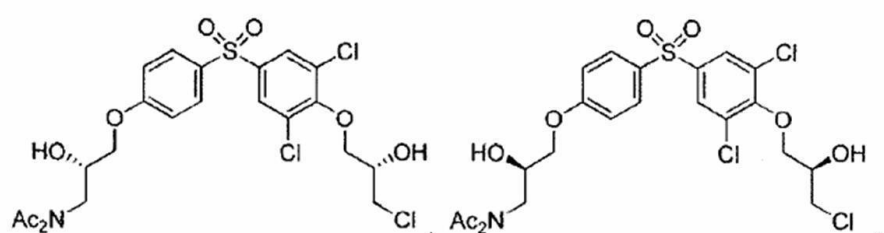
40

50

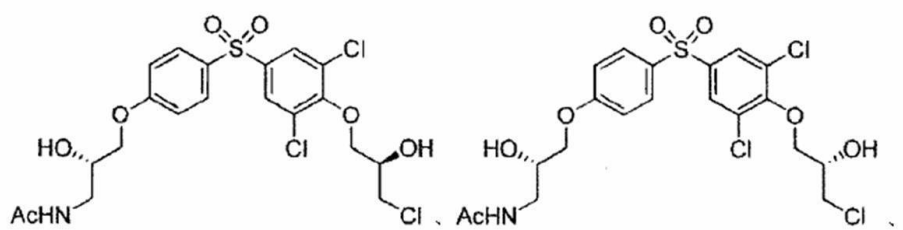
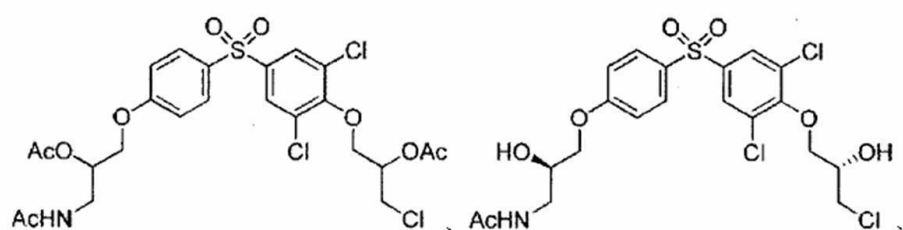
【化 8 3】



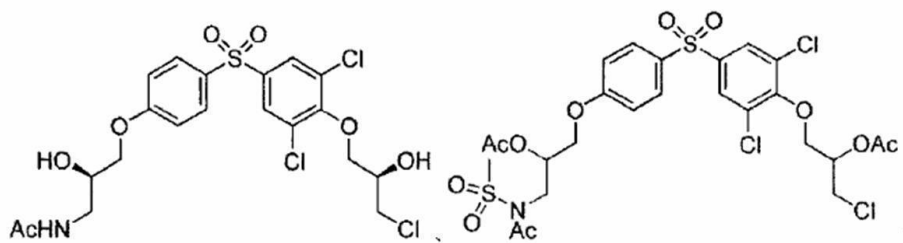
10



20



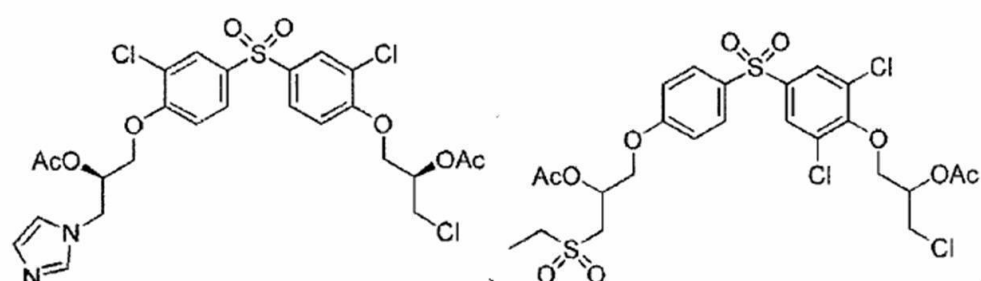
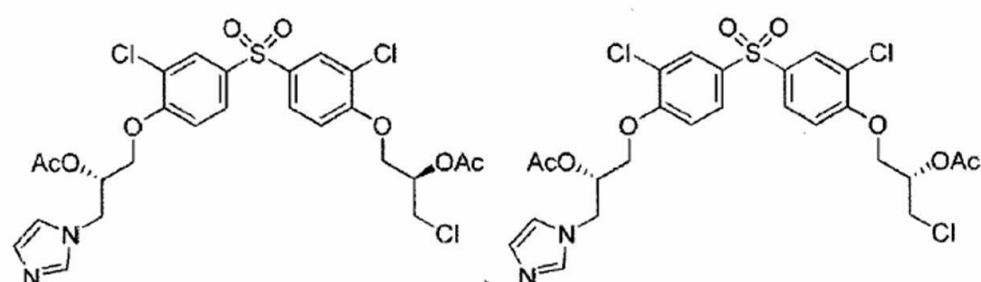
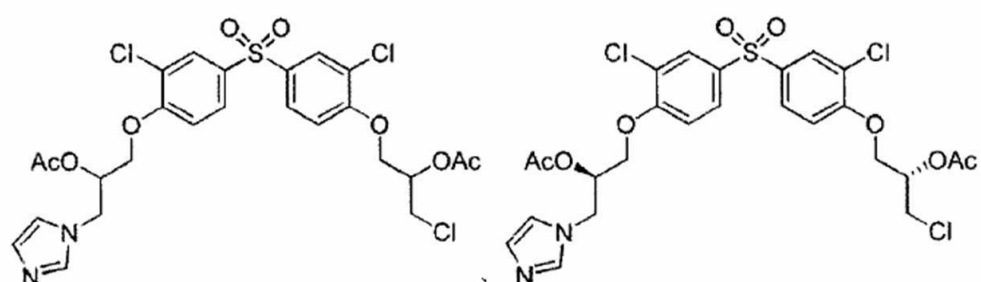
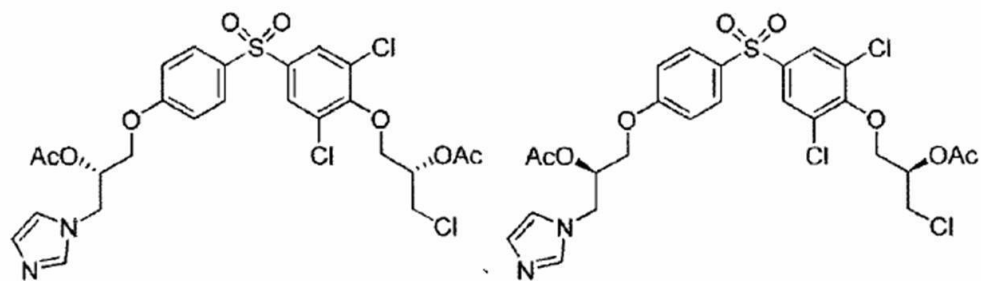
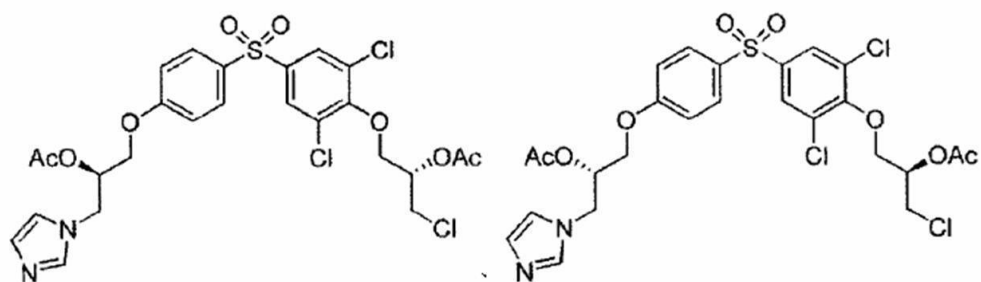
30



40

50

【化 8 5】



10

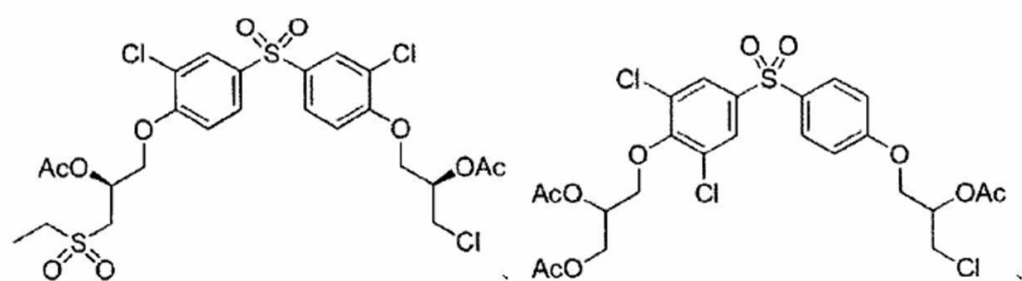
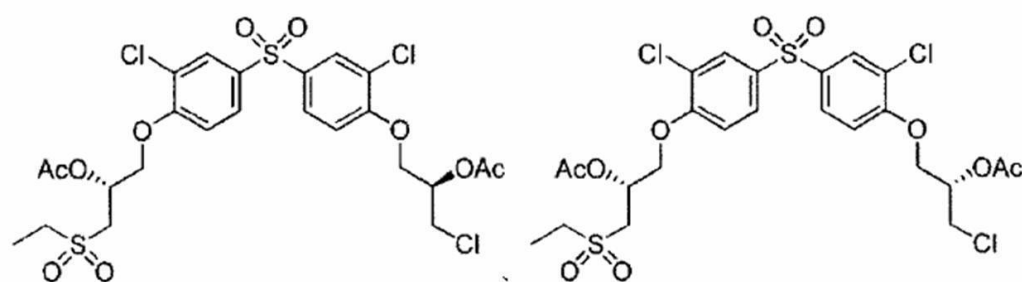
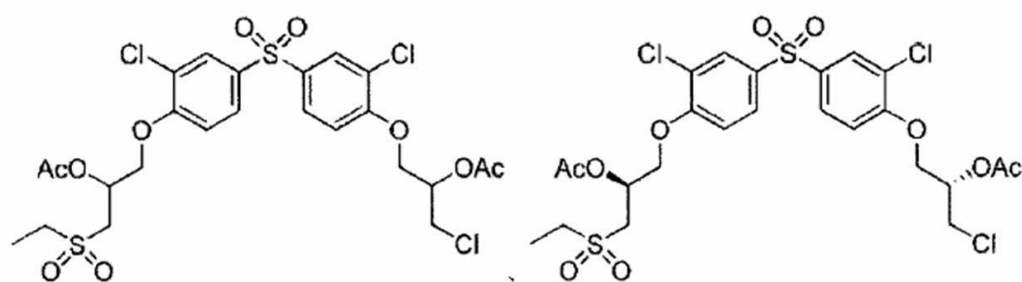
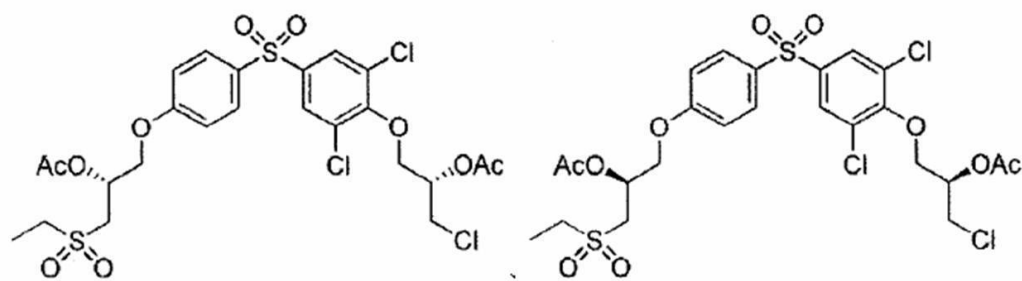
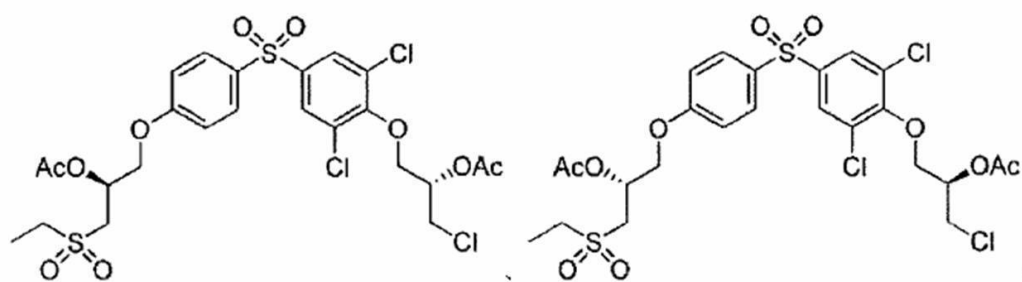
20

30

40

50

【化 8 6】



10

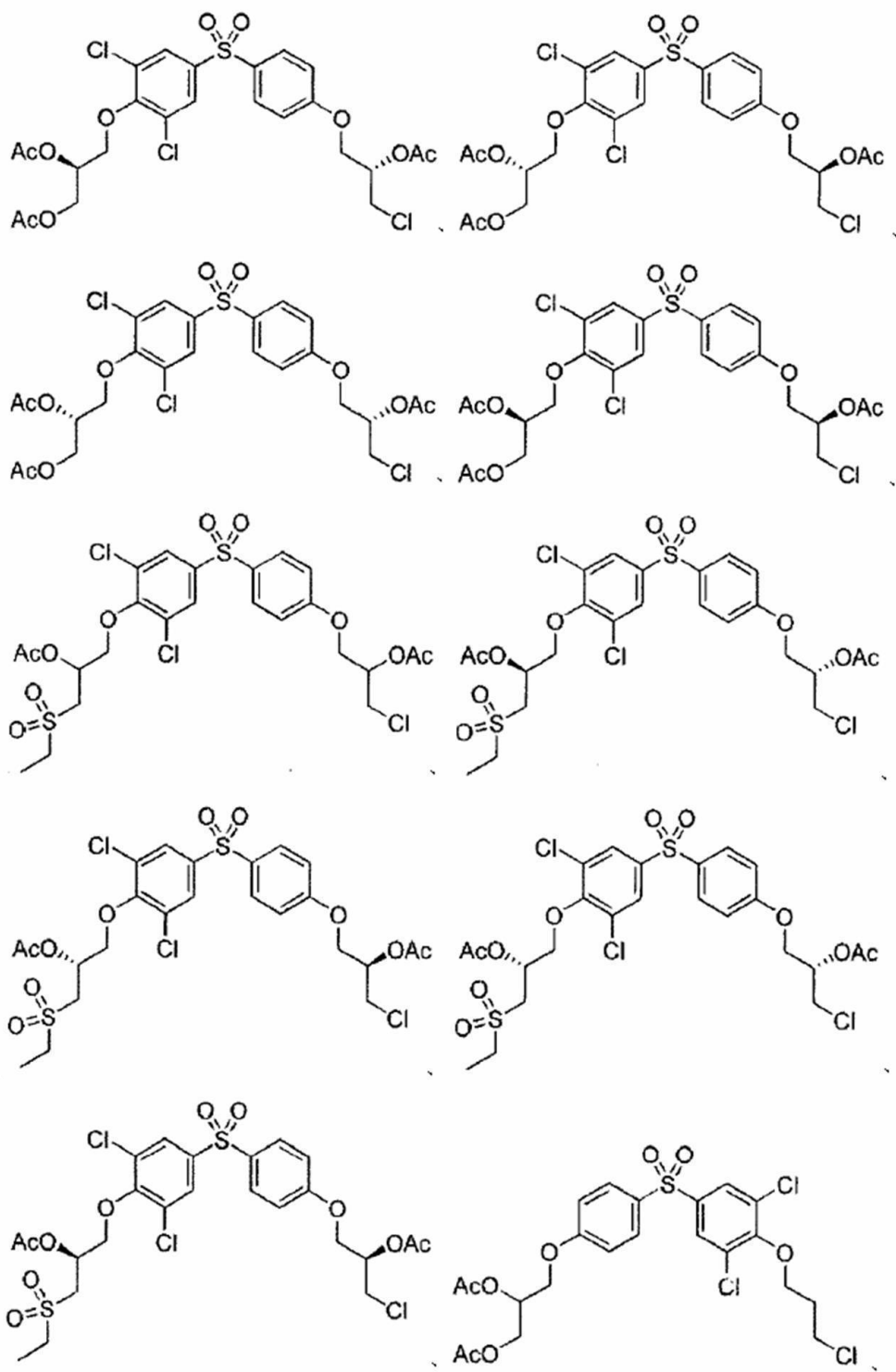
20

30

40

50

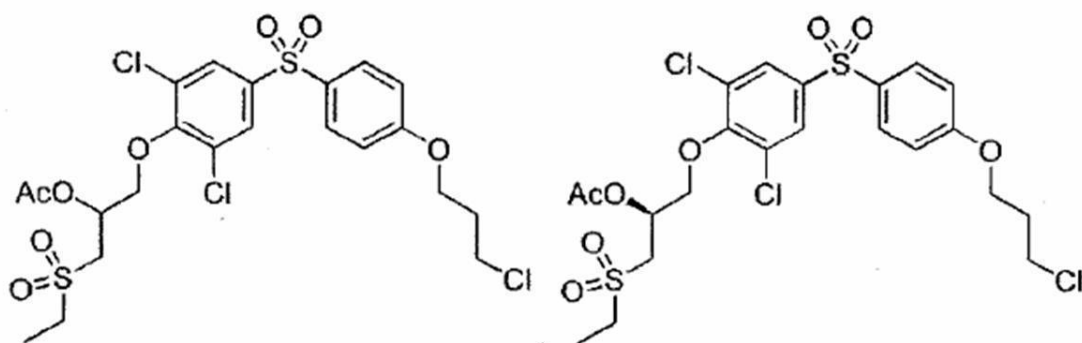
【化 8 7】



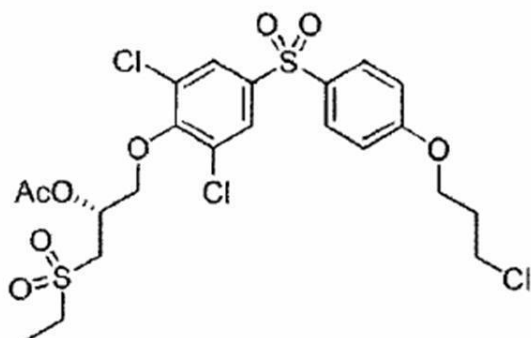
Chemical structures of two bisphosphate esters, labeled 1 and 2, are shown. Structure 1 is a bisphosphate ester of 2,4-dichlorophenol and 4-(3-chloropropoxy)phenol. Structure 2 is a bisphosphate ester of 2,4-dichlorophenol and 4-(3,3-diacetoxypropoxy)phenol.

40

【化 8 9】



10



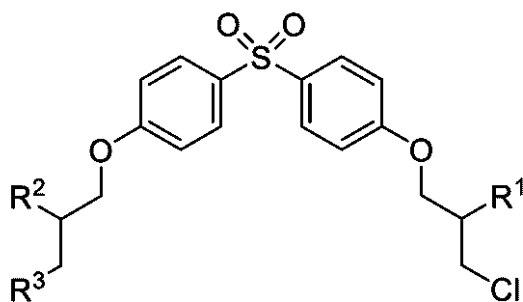
20

の 1 つ、またはその薬学的に許容される塩を有する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3 7)

以下の構造 (I I)、

【化 9 0】



(I I)

30

を有する化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体であって、式中、

R^1 は、 H 、 $-OH$ または $-OC(=O)R^{13}$ であり、

R^2 は、 $-OH$ または $-OC(=O)R^{13}$ であり、

R^3 は、1 つまたは複数の R^6 で任意選択的に置換された八口、 $-OH$ 、 $-OR^4$ 、 $-OC(=O)R^{13}$ 、 $-NH_2$ 、 $NHC(=O)R^{13}$ 、 $-N(C(=O)R^{13})_2$ 、 $-NHS(O)_nR^5$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})S(O)_nR^5$ 、 $-N(C(=O)R^{13})(S(O)_nR^5)$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、 $-N_3$ 、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、

40

R^4 は、1 つまたは複数の R^6 で任意選択的に置換された C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、

R^5 はそれぞれ独立して、1 つまたは複数の R^6 で任意選択的に置換された C_1-C_6 アルキルまたはアリールであり、

R^6 はそれぞれ、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 ^{123}I 、ヒドロキシル、オキソ、 C_1-C

50

6 アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₆ - C₁₂ アリールからなる群から独立して選択され、式中、それぞれの R₆ は、1 つまたは複数のハロゲン、^{1 2 3}I、^{1 8}F、ヒドロキシル、- OS(O)₂-アリール、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニルまたは C₂ - C₆ アルキニルで任意選択的に置換され、n は、0、1 または 2 である、

前記化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体。

(項目 3 8)

式中、R^{1 3} は - OH または - OC(=O)R^{1 3} である、項目 3 7 に記載の化合物。

(項目 3 9)

式中、R¹ は H である、項目 3 7 に記載の化合物。

(項目 4 0)

式中、R³ は - OH である、項目 3 7 に記載の化合物。

(項目 4 1)

式中、R³ は - OC(=O)R^{1 3} であり、式中、R^{1 3} はメチルである、項目 3 7 に記載の化合物。

(項目 4 2)

式中、R³ は - OR⁴ であり、式中、R⁴ は C₁ - C₆ アルキルである、項目 3 7 に記載の化合物。

(項目 4 3)

式中、R⁴ はメチルである、項目 3 7 に記載の化合物。

(項目 4 4)

式中、R³ は、任意選択的に置換された 5 または 6 員環ヘテロアリール、または任意選択的に置換された 3 ~ 7 員環ヘテロシクリルであり、式中、前記ヘテロアリールまたは前記ヘテロシクリルはそれぞれ、少なくとも 1 つの N 原子を含む、項目 3 7 に記載の化合物。

(項目 4 5)

式中、R³ は、ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、イミダゾール、チアゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、オキサゾール、トリアゾール、イソチアゾール、オキサジン、トリアジン、アゼピン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ジオキサン、モルホリン、ジチアン、チオモルホリン、ピペラジン及びテトラジンからなる群から選択される、項目 3 7 に記載の化合物。

(項目 4 6)

式中、R³ は、- NH₂、- NHC(=O)R^{1 3}、- N(C(=O)R^{1 3})₂、- NH₂S(O)_nR⁵、- N(C(=O)R^{1 3})(S(O)_nR⁵)、- N(C₁ - C₆ アルキル)(S(O)_nR⁵)、または - S(O)_nR⁵ である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 4 7)

式中、R³ は、- NH₂、- NHC(=O)(C₁ - C₄ アルキル)、- N[(C(=O)(C₁ - C₄ アルキル)]₂、- NH[S(O)_n(C₁ - C₃ アルキル)]、- N[C(=O)(C₁ - C₄ アルキル)][(S(O)_n(C₁ - C₃ アルキル)]、- N[C₁ - C₆ アルキル][S(O)_n(C₁ - C₃ アルキル)]、または - S(O)_n(C₁ - C₃ アルキル) である、項目 4 6 に記載の化合物。

(項目 4 8)

式中、それぞれの R^{1 3} は C₁ - C₄ アルキルである、項目 3 7 に記載の化合物。

(項目 4 9)

式中、R¹ 及び R² はそれぞれ独立して OH または - OC(=O)R^{1 3} であり、式中、R^{1 3} はメチルである、項目 3 7 に記載の化合物。

(項目 5 0)

式中、R¹、R² 及び R³ のうち少なくとも 1 つは - OC(=O)R^{1 3} であり、式中、R^{1 3} はメチルである、項目 3 7 に記載の化合物。

(項目 5 1)

10

20

30

40

50

式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 のうち任意の2つはそれぞれ $-OC(=O)R^{1,3}$ であり、式中、 $R^{1,3}$ はメチルである、項目37に記載の化合物。

(項目52)

式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 はそれぞれ $-OC(=O)R^{1,3}$ であり、式中、 $R^{1,3}$ はメチルである、項目37に記載の化合物。

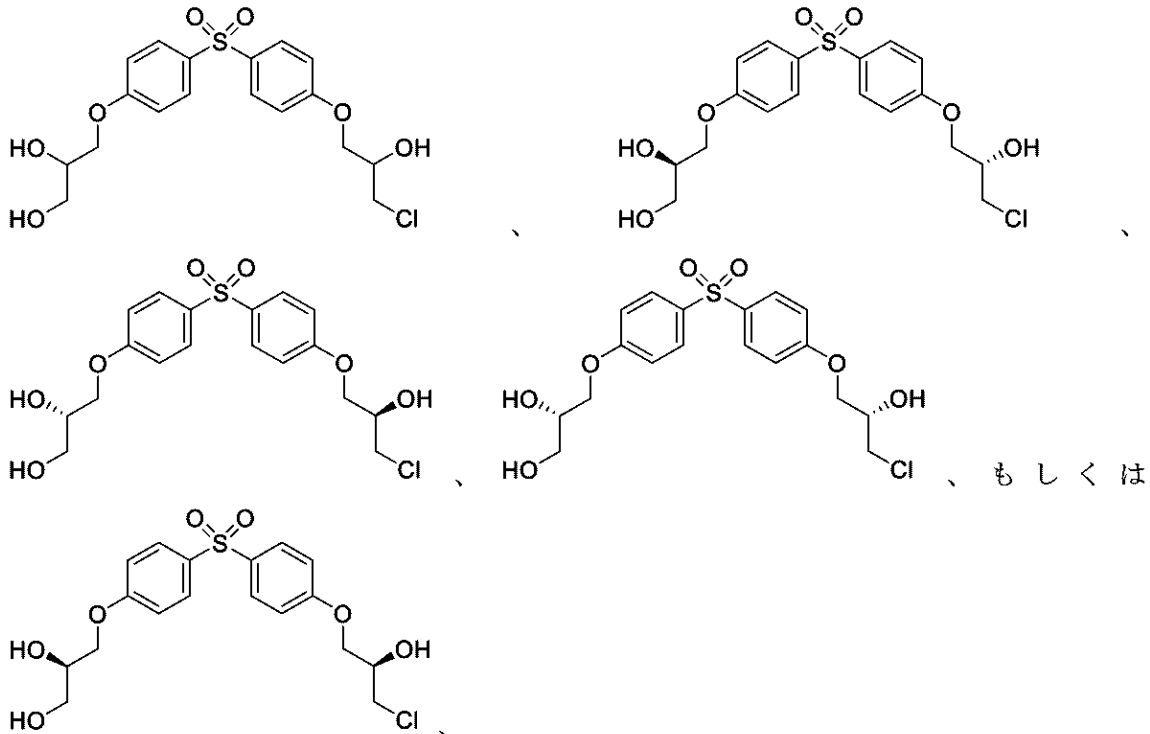
(項目53)

式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 はそれぞれ $-OH$ である、項目37に記載の化合物。

(項目54)

前記化合物は、

【化91】



またはその薬学的に許容される塩である、項目37に記載の化合物。

(項目55)

項目1から項目54のいずれか1項に記載の化合物、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

(項目56)

別の治療薬を更に含む、項目55に記載の医薬組成物。

(項目57)

前記別の治療薬は、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、膵臓癌、肝細胞癌、子宮内膜癌、唾液腺癌、脱毛症、ざ瘡、多毛症、卵巣嚢胞、多嚢胞性卵巣疾患、思春期早発症、脊髄筋萎縮及び延髄筋萎縮、または加齢関連黄斑変性症を治療するためのものである、項目56に記載の医薬組成物。

(項目58)

前記別の治療薬は、エンザルタミド、ガレテロン、アビラテロン、ピカルタミド、ニルタミド、フルタミド、酢酸シプロテロン、ドセタキセル、ペパシズマブ(アパスチン)、OSU-HDAC42、ピタキシン、スニツミブ、ZD-4054、カバジタキセル(XRP-6258)、MDX-010(イピリムマブ)、OGX 427、OGX 011、フィナステリド、デュタステリド、ツロステリド、ベキスロステリド、イゾンステリド、FCE 28260、SKF105, 111、ODM-201、ODM-204、ニクロサミド、アパルタミド、ARV-330、VPC-14449、TAS3681、3E1

0 - A R 4 4 1 b s A b、シントカミド、ラジウム 2 3 3、またはその関連化合物である、項目 5 6 に記載の医薬組成物。

(項目 5 9)

それを必要とする対象に、項目 5 5 に記載の医薬組成物を投与することを含む、アンドロゲン受容体活性を調節するための方法。

(項目 6 0)

アンドロゲン受容体 (A R) の前記調節は、アンドロゲン受容体の阻害である、項目 5 9 に記載の方法。

(項目 6 1)

A R の前記調節は、アンドロゲン受容体 N 末端ドメイン (N T D) のトランス活性化の阻害である、項目 6 0 に記載の方法。

10

(項目 6 2)

前記対象はヒトである、項目 5 9 に記載の方法。

(項目 6 3)

A R の前記調節は、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、膵臓癌、肝細胞癌、子宮内膜癌、唾液腺癌、脱毛症、ざ瘡、多毛症、卵巣嚢胞、多嚢胞性卵巣疾患、思春期早発症、脊髄筋萎縮及び延髄筋萎縮、または加齢関連黄斑変性症から選択される病態または疾患を治療することである、項目 5 9 から項目 6 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6 4)

前記病態または疾患は前立腺癌である、項目 6 3 に記載の方法。

20

(項目 6 5)

前記前立腺癌は、原発性前立腺癌または限局性前立腺癌、局所進行性前立腺癌、再発性前立腺癌、進行性前立腺癌、転移性前立腺癌、転移性去勢抵抗性前立腺癌 (C R P C)、及びホルモン感受性前立腺癌である、項目 6 4 に記載の方法。

(項目 6 6)

前記前立腺癌は C R P C である、項目 6 4 に記載の方法。

(項目 6 7)

前記前立腺癌は、全長アンドロゲン受容体 (A R) またはトランケート A R スプライスバリエントを発現する、項目 6 4 に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

30

【0 0 3 7】

【図 1】化合物 3 a の ^{13}C NMR スペクトルを示す図である。

【図 2】P S A (6 . 1 k b) - ルシフェラーゼレポーターをトランスフェクトしアンドロゲンで処理した L N C a P 細胞中における本開示の選択化合物の用量反応を示す図である。

【図 3】2 6 日間の治療期間にわたり化合物 1 a で治療した S C I D - N O D マウス内または C M C で治療したマウス (対照) 内における L N C a P 異種移植片の腫瘍容積を示す図である。

【図 4】化合物 1 a 治療マウス及び C M C 治療マウスの、開始日及び終了日 (2 6 日目) における L N C a P 異種移植片の腫瘍容積を示す図である。

40

【図 5】化合物 1 a 治療マウス及び C M C 治療マウスの、開始日及び終了日 (2 6 日目) における体重を示す図である。

【図 6】Q P C R で測定した、それぞれの治療群の代表的な 5 つの異種移植片における組織の P S A m R N A レベルを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0 0 3 8】

定義

以下の説明は、様々な実施形態における完全な理解を提供するために、ある特定の詳細について記載したものである。しかしながら、これらの詳細なしに本発明が実施可能であることを、当業者は理解するであろう。その他の例では、不必要に曖昧な実施形態の記載

50

を避けるため、周知の構造については示しておらず、または詳細には記載していない。文脈上特に必要としない限り、本明細書及びそれに続く特許請求の範囲を通して、語句「含む (comprise)」及びその変形形態、例えば、「含む (comprises)」及び「含む (comprising)」などは、開放的で包括的な意味、すなわち、「を含むがこれらに限定されない」と解釈される。更に、本明細書で提供する表題は便宜上のものに過ぎず、本願請求項に記載の発明の範囲または意味と解釈されるものではない。

【0039】

本明細書の全体にわたる「一実施形態 (one embodiment)」または「実施形態 (an embodiment)」への言及は、その実施形態に関連して記載される特定の特性、構造または特徴が少なくとも1つの実施形態に包含されることを意味する。したがって、本明細書の全体にわたる様々な箇所で見られる語句「一実施形態では (in one embodiment)」または「実施形態では (in an embodiment)」は、必ずしも全てが同一の実施形態を指すものではない。更に、特定の特性、構造または特徴を、1つまたは複数の実施形態において、任意の好適な方法で組み合わせてもよい。同様に、本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用されるとき、単数形「a」、「an」及び「the」は、内容上明確に示さない限り、複数の指示対象を包含する。用語「または」は通常、内容上明確に示さない限り、「及び/または」を包含する意味で用いられるということもまた留意すべきである。

10

【0040】

本明細書で使用する場合、以下の用語は、特に示さない限り、以下の意味を有するものとする。

20

【0041】

「アミノ」とは、 $-NH_2$ ラジカルのことを意味する。

【0042】

「シアノ」とは、 $-CN$ ラジカルのことを意味する。

【0043】

「ハロ」または「ハロゲン」とは、ブロモ、クロロ、フルオロまたはヨードのラジカルのことを意味する。

【0044】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」とは、 $-OH$ ラジカルのことを意味する。

30

【0045】

「イミノ」とは、 $=NH$ 置換基のことを意味する。

【0046】

「ニトロ」とは、 $-NO_2$ ラジカルのことを意味する。

【0047】

「オキソ」とは、 $=O$ 置換基のことを意味する。

【0048】

「チオキソ」とは、 $=S$ 置換基のことを意味する。

【0049】

「アセチル」または「Ac」とは、 $-C(=O)CH_3$ 置換基のことを意味する。

40

【0050】

「アルキル」または「アルキル基」とは、1～12個の炭素原子を有し単結合で分子の残基に結合した、完全に飽和した直鎖状または分枝状の炭化水素鎖ラジカルのことを意味する。1～12個の任意の数の炭素原子を含むアルキルが含まれる。最大12個の炭素原子を含むアルキルは $C_1 - C_{12}$ アルキルであり、最大10個の炭素原子を含むアルキルは $C_1 - C_{10}$ アルキルであり、最大6個の炭素原子を含むアルキルは $C_1 - C_6$ アルキルであり、また最大5個の炭素原子を含むアルキルは $C_1 - C_5$ アルキルである。 $C_1 - C_5$ アルキルは、 C_5 アルキル、 C_4 アルキル、 C_3 アルキル、 C_2 アルキル及び C_1 アルキル（すなわち、メチル）を含む。 $C_1 - C_6$ アルキルは、 $C_1 - C_5$ アルキルについて前述した全ての部分に加え、 C_6 アルキルを含む。 $C_1 - C_{10}$ アルキルは、 $C_1 - C_5$ アルキル及

50

び $C_1 - C_6$ アルキルについて前述した全ての部分に加え、 C_7 アルキル、 C_8 アルキル、 C_9 アルキル及び C_{10} アルキルを含む。同様に、 $C_1 - C_{12}$ アルキルは、上記の全ての部分に加え、 C_{11} アルキル及び C_{12} アルキルを含む。 $C_1 - C_{12}$ アルキルの非限定例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*sec*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、*t*-アミル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、*n*-デシル、*n*-ウンデシル、及び *n*-ドデシルが挙げられる。本明細書において特に明確に示さない限り、アルキル基は任意選択的に置換されていてもよい。

【0051】

「アルキレン」または「アルキレン鎖」とは、1～12個の炭素原子を有し、完全に飽和した直鎖状または分枝鎖状の二価炭化水素鎖ラジカルのことを意味する。 $C_1 - C_{12}$ アルキレンの非限定例としては、メチレン、エチレン、プロピレン、*n*-ブチレン、エチレン、プロペニレン、*n*-ブテニレン、プロピニレン、*n*-ブチニレンなどが挙げられる。アルキレン鎖は、単結合で分子の残基に結合し、単結合でラジカル基に結合している。アルキレン鎖の分子の残基への及びラジカル基への結合点は、鎖内における1個の炭素または任意の2個の炭素を介していてもよい。本明細書において特に明確に示さない限り、アルキレン鎖は任意選択的に置換されていてもよい。

【0052】

「アルケニル」または「アルケニル基」とは、2～12個の炭素原子を有し1つまたは複数の炭素-炭素二重結合を有する、直鎖状または分枝状の炭化水素鎖ラジカルのことを意味する。それぞれのアルケニル基は、単結合で分子の残基に結合している。2～12個の任意の数の炭素原子を含むアルキル基が含まれる。最大12個の炭素原子を含むアルケニル基は $C_2 - C_{12}$ アルケニルであり、最大10個の炭素原子を含むアルケニルは $C_2 - C_{10}$ アルケニルであり、最大6個の炭素原子を含むアルケニル基は $C_2 - C_6$ アルケニルであり、また最大5個の炭素原子を含むアルケニルは $C_2 - C_5$ アルケニルである。 $C_2 - C_5$ アルケニルは、 C_5 アルケニル、 C_4 アルケニル、 C_3 アルケニル及び C_2 アルケニルを含む。 $C_2 - C_6$ アルケニルは、 $C_2 - C_5$ アルケニルについて前述した全ての部分に加え、 C_6 アルケニルを含む。 $C_2 - C_{10}$ アルケニルは、 $C_2 - C_5$ アルケニル及び $C_2 - C_6$ アルケニルについて前述した全ての部分に加え、 C_7 アルケニル、 C_8 アルケニル、 C_9 アルケニル及び C_{10} アルケニルを含む。同様に、 $C_2 - C_{12}$ アルケニルは、上記の全ての部分に加え、 C_{11} アルケニル及び C_{12} アルケニルを含む。 $C_2 - C_{12}$ アルケニルの非限定例としては、エテニル(ビニル)、1-プロペニル、2-プロペニル(アリル)、*iso*-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、2-ヘプテニル、3-ヘプテニル、4-ヘプテニル、5-ヘプテニル、6-ヘプテニル、1-オクテニル、2-オクテニル、3-オクテニル、4-オクテニル、5-オクテニル、6-オクテニル、7-オクテニル、1-ノネニル、2-ノネニル、3-ノネニル、4-ノネニル、5-ノネニル、6-ノネニル、7-ノネニル、8-ノネニル、1-デセニル、2-デセニル、3-デセニル、4-デセニル、5-デセニル、6-デセニル、7-デセニル、8-デセニル、9-デセニル、1-ウンデセニル、2-ウンデセニル、3-ウンデセニル、4-ウンデセニル、5-ウンデセニル、6-ウンデセニル、7-ウンデセニル、8-ウンデセニル、9-ウンデセニル、10-ウンデセニル、1-ドデセニル、2-ドデセニル、3-ドデセニル、4-ドデセニル、5-ドデセニル、6-ドデセニル、7-ドデセニル、8-ドデセニル、9-ドデセニル、10-ドデセニル、及び11-ドデセニルが挙げられる。 $C_1 - C_3$ アルキルの例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル及び *i*-プロピルが挙げられる。 $C_1 - C_4$ アルキルの例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル及び *sec*-ブチルが挙げられる。本明細書において特に明確に示さない限り、アルキル基は任意選択的に置換されていてもよい。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 3 】

「アルケニレン」または「アルケニレン鎖」とは、2～12個の炭素原子を有し1つまたは複数の炭素-炭素二重結合を有する、直鎖状または分枝鎖状の二価炭化水素鎖ラジカルのことを意味する。 $C_2 - C_{12}$ アルケニルの非限定例としては、エテン、プロペン、ブテンなどが挙げられる。アルケニレン鎖は、単結合で分子の残基に結合し、単結合でラジカル基に結合している。アルケニレン鎖の分子の残基への及びラジカル基への結合点は、鎖内における1個の炭素または任意の2個の炭素を介していてもよい。本明細書において特に明確に示さない限り、アルケニレン鎖は任意選択的に置換されていてもよい。

【 0 0 5 4 】

「アルキニル」または「アルキニル基」とは、2～12個の炭素原子を有し1つまたは複数の炭素-炭素三重結合を有する、直鎖状または分枝状の炭化水素鎖ラジカルのことを意味する。それぞれのアルキニル基は、単結合で分子の残基に結合している。2～12個の任意の数の炭素原子を含むアルキニル基が含まれる。最大12個の炭素原子を含むアルキニル基は $C_2 - C_{12}$ アルキニルであり、最大10個の炭素原子を含むアルキニルは $C_2 - C_{10}$ アルキニルであり、最大6個の炭素原子を含むアルキニル基は $C_2 - C_6$ アルキニルであり、また最大5個の炭素原子を含むアルキニルは $C_2 - C_5$ アルキニルである。 $C_2 - C_5$ アルキニルは、 C_5 アルキニル、 C_4 アルキニル、 C_3 アルキニル及び C_2 アルキニルを含む。 $C_2 - C_6$ アルキニルは、 $C_2 - C_5$ アルキニルについて前述した全ての部分に加え、 C_6 アルキニルを含む。 $C_2 - C_{10}$ アルキニルは、 $C_2 - C_5$ アルキニル及び $C_2 - C_6$ アルキニルについて前述した全ての部分に加え、 C_7 アルキニル、 C_8 アルキニル、 C_9 アルキニル及び C_{10} アルキニルを含む。同様に、 $C_2 - C_{12}$ アルキニルは、上記の全ての部分に加え、 C_{11} アルキニル及び C_{12} アルキニルを含む。 $C_2 - C_{12}$ アルケニルの非限定例としては、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルなどが挙げられる。本明細書において特に明確に示さない限り、アルキル基は任意選択的に置換されていてもよい。

【 0 0 5 5 】

「アルキニレン」または「アルキニレン鎖」とは、2～12個の炭素原子を有し1つまたは複数の炭素-炭素三重結合を有する、直鎖状または分枝鎖状の二価炭化水素鎖ラジカルのことを意味する。 $C_2 - C_{12}$ アルキニレンの非限定例としては、エチニレン、プロパルギレンなどが挙げられる。アルキニレン鎖は、単結合で分子の残基に結合し、単結合でラジカル基に結合している。アルキニレン鎖の分子の残基への及びラジカル基への結合点は、鎖内における1個の炭素または任意の2個の炭素を介していてもよい。本明細書において特に明確に示さない限り、アルキニレン鎖は任意選択的に置換されていてもよい。

【 0 0 5 6 】

「アルコキシ」とは、式、 $-OR_a$ のラジカル（式中、 R_a は、1～12個の炭素原子を含む上で定義したアルキル、アルケニルまたはアルキニルのラジカル）のことを意味する。本明細書において特に明確に示さない限り、アルコキシ基は任意選択的に置換されていてもよい。

【 0 0 5 7 】

「アルキルアミノ」とは、式、 $-NHR_a$ または $-NR_aR_a$ のラジカル（式中、それぞれの R_a は独立して、1～12個の炭素原子を含む上で定義したアルキル、アルケニルまたはアルキニルのラジカル）のことを意味する。本明細書において特に明確に示さない限り、アルキルアミノ基は任意選択的に置換されていてもよい。

【 0 0 5 8 】

「アルキルカルボニル」とは、 $-C(=O)R_a$ 部分（式中、 R_a は、上で定義したアルキル、アルケニルまたはアルキニルのラジカル）のことを意味する。アルキルカルボニルの非限定例は、メチルカルボニル（「アセタール」）部分である。アルキルカルボニル基は、「 $C_w - C_z$ アシル」（式中、 w 及び z は、上で定義した R_a 内における炭素数の範囲を表す）と呼ばれることもある。例えば、「 $C_1 - C_{10}$ アシル」とは、上で定義したアルキルカルボニル基（式中、 R_a は、上で定義した $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_1 - C_{10}$

10

20

30

40

50

アルケニルまたは $C_{11} - C_{10}$ アルキニルのラジカル)のことを意味する。本明細書において特に明確に示さない限り、アルキルカルボニル基は任意選択的に置換されていてもよい。

【0059】

「アリール」とは、水素、6～18個の炭素原子、及び少なくとも1つの芳香環を含む、炭化水素環系ラジカルのことを意味する。本発明の目的において、アリールラジカルは、縮合環系または橋かけ環系を含み得る、単環式、二環式、三環式または四環式の環系であってもよい。アリールラジカルとしては、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、*a*s-インダセン、*s*-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナントレン、プレイアデン、ピレン及びトリフェニレンから誘導したアリールラジカルが挙げられるがこれらに限定されない。本明細書において特に明確に示さない限り、用語「アリール」とは、任意選択的に置換されたアリールラジカルを含むことを意味する。

10

【0060】

「アラルキル」とは、式、 $-R_b-R_c$ のラジカル(式中、 R_b は、上で定義したアルキレン基、アルケニレン基またはアルキニレン基であり、 R_c は、上で定義した1つまたは複数のアリールラジカル、例えば、ベンジル、ジフェニルメチルなど)のことを意味する。本明細書において特に明確に示さない限り、アラルキル基は任意選択的に置換されていてもよい。

【0061】

「カルボシクリル」、「炭素環式環」または「炭素環」とは、環を形成する原子がそれぞれ炭素である環構造のことを意味する。炭素環式環は、環内に3～20個の炭素原子を含んでいてもよい。炭素環式環としては、本明細書で定義するアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル及びシクロアルキニルが挙げられる。本明細書において特に明確に示さない限り、カルボシクリル基は任意選択的に置換されていてもよい。

20

【0062】

「シクロアルキル」とは、炭素原子と水素原子のみで構成され、安定した非芳香族単環式または多環式の完全に飽和した飽和炭化水素ラジカルのことを意味し、3～20個の炭素原子を有する、好ましくは3～10個の炭素原子を有する縮合環系または橋かけ環系を含んでいてもよく、単結合で分子の残基に結合している。単環式シクロアルキルラジカルとしては、例えば、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、シクロヘプチル及びシクロオクチルが挙げられる。多環式シクロアルキルラジカルとしては、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル、7,7-ジメチル-ビスシクロ[2.2.1]ヘプタニルなどが挙げられる。本明細書において特に明確に示さない限り、シクロアルキル基は任意選択的に置換されていてもよい。

30

【0063】

「シクロアルケニル」とは、1つまたは複数の炭素-炭素二重結合を有し炭素原子と水素原子のみで構成され、安定した非芳香族単環式または多環式の炭化水素ラジカルのことを意味し、3～20個の炭素原子を有する、好ましくは3～10個の炭素原子を有する縮合環系または橋かけ環系を含んでいてもよく、単結合で分子の残基に結合している。単環式シクロアルケニルラジカルとしては、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルなどが挙げられる。多環式シクロアルケニルラジカルとしては、例えば、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エニルなどが挙げられる。本明細書において特に明確に示さない限り、シクロアルケニル基は任意選択的に置換されていてもよい。

40

【0064】

「シクロアルキニル」とは、1つまたは複数の炭素-炭素三重結合を有し炭素原子と水素原子のみで構成され、安定した非芳香族単環式または多環式の炭化水素ラジカルのことを意味し、3～20個の炭素原子を有する、好ましくは3～10個の炭素原子を有する縮合環系または橋かけ環系を含んでいてもよく、単結合で分子の残基に結合している。単環

50

式シクロアルキニルラジカルとしては、例えば、シクロヘプチニル、シクロオクチニルなどが挙げられる。本明細書において特に明確に示さない限り、シクロアルキニル基は任意選択的に置換されていてもよい。

【 0 0 6 5 】

「シクロアルキルアルキル」とは、式、 $-R_b-R_d$ のラジカル（式中、 R_b は、上で定義したアルキレン基、アルケニレン基またはアルキニレン基であり、 R_d は、上で定義したシクロアルキルラジカル、シクロアルケニルラジカル、シクロアルキニルラジカル）のことを意味する。本明細書において特に明確に示さない限り、シクロアルキルアルキル基は任意選択的に置換されていてもよい。

【 0 0 6 6 】

「ハロアルキル」とは、上で定義した1つまたは複数のハロラジカル、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、1, 2 - ジフルオロエチル、3 - ブロモ - 2 - フルオロプロピル、1, 2 - ジプロモエチルなどで置換された、上で定義したアルキルラジカルのことを意味する。本明細書において特に明確に示さない限り、ハロアルキル基は任意選択的に置換されていてもよい。

【 0 0 6 7 】

「ハロアルケニル」とは、上で定義した1つまたは複数のハロラジカル、例えば、1 - フルオロプロピニル、1, 1 - ジフルオロブテニルなどで置換された、上で定義したアルケニルラジカルのことを意味する。本明細書において特に明確に示さない限り、ハロアルケニル基は任意選択的に置換されていてもよい。

【 0 0 6 8 】

「ハロアルキニル」とは、上で定義した1つまたは複数のハロラジカル、例えば、1 - フルオロプロピニル、1 - フルオロブチニルなどで置換された、上で定義したアルキニルラジカルのことを意味する。本明細書において特に明確に示さない限り、ハロアルケニル基は任意選択的に置換されていてもよい。

【 0 0 6 9 】

「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」または「複素環」とは、2 ~ 12 個の炭素原子、及び、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される1 ~ 6 個のヘテロ原子で構成された、安定した3 ~ 20 員環の非芳香族環ラジカルのことを意味する。ヘテロシクリルまたはヘテロシクリル環としては、以下で定義するヘテロアリアルが挙げられる。本明細書において特に明確に示さない限り、ヘテロシクリルラジカルは、縮合環系または橋かけ環系を含み得る、単環式、二環式、三環式または四環式の環系であってもよく、ヘテロシクリルラジカル内の窒素原子、炭素原子または硫黄原子は、任意選択的に酸化されていてもよく、窒素原子は任意選択的に四級化されていてもよく、またヘテロシクリルラジカルは部分的にまたは完全に飽和していてもよい。このようなヘテロシクリルラジカルの例としては、ジオキサニル、チエニル [1, 3] ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2 - オキサピペラジニル、2 - オキサピペリジニル、2 - オキサピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4 - ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1 - オキソ - チオモルホリニル、及び1, 1 - ジオキソ - チオモルホリニルが挙げられるがこれらに限定されない。本明細書において特に明確に示さない限り、ヘテロシクリル基は任意選択的に置換されていてもよい。

【 0 0 7 0 】

「N - ヘテロシクリル」とは、少なくとも1個の窒素を含み、ヘテロシクリルラジカルの分子の残基への結合点はヘテロシクリルラジカル内の窒素原子を介している、上で定義したヘテロシクリルラジカルのことを意味する。本明細書において特に明確に示さない限り、N - ヘテロシクリル基は任意選択的に置換されていてもよい。

【 0 0 7 1 】

10

20

30

40

50

「ヘテロシクリルアルキル」とは、式、 $-R_b-R_e$ のラジカル（式中、 R_b は、上で定義したアルキレン鎖、アルケニレン鎖またはアルキニレン鎖であり、 R_e は、上で定義したヘテロシクリルラジカルであり、ヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルである場合、ヘテロシクリルは、窒素原子の位置において、アルキルラジカル、アルケニルラジカルまたはアルキニルラジカルに結合していてもよい）のことを意味する。本明細書において特に明確に示さない限り、ヘテロシクリルアルキル基は任意選択的に置換されていてもよい。

【0072】

「ヘテロアリール」とは、水素原子、1～13個の炭素原子、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される1～6個のヘテロ原子、及び少なくとも1つの芳香環を含む、5～20員環の環系ラジカルのことを意味する。本発明の目的において、ヘテロアリールラジカルは、縮合環系または橋かけ環系を含み得る、単環式、二環式、三環式または四環式の環系であってもよく、ヘテロアリールラジカル内の窒素原子、炭素原子または硫黄原子は、任意選択的に酸化されていてもよく、窒素原子は任意選択的に四級化されていてもよい。例としては、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズインドリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ[*b*][1,4]ジオキセピニル、1,4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフランニル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフエニル）、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[4,6]イミダゾ[1,2-*a*]ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフエニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2-オキサアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、1-オキシドピリジニル、1-オキシドピリミジニル、1-オキシドピラジニル、1-オキシドピリダジニル、1-フェニル-1*H*-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、及びチオフエニル（すなわち、チエニル）が挙げられるがこれらに限定されない。本明細書において特に明確に示さない限り、ヘテロアリール基は任意選択的に置換されていてもよい。

【0073】

「N-ヘテロアリール」とは、少なくとも1個の窒素を含み、ヘテロアリールラジカルの分子の残基への結合点はヘテロアリールラジカル内の窒素原子を介している、上で定義したヘテロアリールラジカルのことを意味する。本明細書において特に明確に示さない限り、N-ヘテロアリール基は任意選択的に置換されていてもよい。

【0074】

「ヘテロアリールアルキル」とは、式、 $-R_b-R_f$ のラジカル（式中、 R_b は、上で定義したアルキレン鎖、アルケニレン鎖またはアルキニレン鎖であり、 R_f は、上で定義したヘテロアリールラジカル）のことを意味する。本明細書において特に明確に示さない限り、ヘテロアリールアルキル基は任意選択的に置換されていてもよい。

【0075】

「 ^{123}I 」とは、原子質量123を有する、ヨウ素の放射性同位体のことを意味する。式Iの化合物は、少なくとも1つの ^{123}I 部分を含んでいてもよい。本出願の全体にわたり、構造が特定の位置において ^{123}I 部分を表す場合、この位置のI部分が ^{123}I で濃縮されていることを意味する。言い換えると、化合物は、指定位置（複数可）に天然存在比超の ^{123}I を含有している。 ^{123}I が天然存在比超で存在している場合、化合物が指定位置に100%の ^{123}I を含むことは必須ではない。通常、 ^{123}I 同位体は、 ^{127}I

10

20

30

40

50

I と比較して、50%超、60%超、70%超、80%超、または90%超に濃縮される。

【0076】

「 ^{18}F 」とは、原子質量18を有する、フッ素の放射性同位体のことを意味する。「 ^{19}F 」または「 ^{18}F 」とは、原子質量19を有する、豊富な非放射性フッ素同位体のことを意味する。式Iの化合物は、少なくとも1つの ^{18}F 部分を含んでいてもよい。本出願の全体にわたり、構造が特定の位置において ^{18}F 部分を表す場合、この位置のF部分が ^{18}F で濃縮されていることを意味する。言い換えると、化合物は、指定位置（複数可）に天然存在比超の ^{18}F を含有している。 ^{18}F が天然存在比超で存在している場合、化合物が指定位置に100%の ^{18}F を含むことは必須ではない。通常、 ^{18}F 同位体は、 ^{19}F と比較して、50%超、60%超、70%超、80%超、または90%超に濃縮される。

10

【0077】

「チオアルキル」とは、式、 $-\text{SR}_a$ のラジカル（式中、 R_a は、1～12個の炭素原子を含む上で定義したアルキル、アルケニルまたはアルキニルのラジカル）のことを意味する。本明細書において特に明確に示さない限り、チオアルキル基は任意選択的に置換されていてもよい。

【0078】

本明細書で使用する場合、用語「置換」とは、少なくとも1個の水素原子が、限定するわけではないが例えば、ハロゲン原子、例えば、F、Cl、Br及びIなど；ヒドロキシル基、アルコキシ基及びエステル基などの基の酸素原子；チオール基、チオアルキル基、スルホン基、スルホニル基及びスルホキシド基などの基の硫黄原子；アミン、アミド、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アリールアミン、アルキルアリールアミン、ジアリールアミン、N-オキシド、イミド及びエナミンなどの基の窒素原子；トリアルキルシリル基、ジアルキルアリールシリル基、アルキルジアリールシリル基、及びトリアリールシリル基などの基のケイ素原子；及び、様々なその他の基のその他のヘテロ原子などの非水素原子への結合で置換された、上記基のいずれか（すなわち、アルキル、アルキレン、アルケニル、アルケニレン、アルキニル、アルキニレン、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキルカルボニル、チオアルキル、アリール、アラルキル、カルボシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、N-ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、N-ヘテロアリール及び/またはヘテロアリールアルキル）のことを意味する。「置換」とはまた、1個または複数個の水素原子が、オキシ基、カルボニル基、カルボキシ基及びエステル基の酸素；及びイミン、オキシム、ヒドラゾン及びニトリルなどの基の窒素、などのヘテロ原子との高次結合（例えば、二重結合または三重結合）で置換された、上記基のいずれかのことを意味する。例えば、「置換」は、1個または複数個の水素原子が、 $-\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{R}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{OR}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{SO}_2\text{R}_h$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{OR}_g$ 、 $-\text{SR}_g$ 、 $-\text{SOR}_g$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_g$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}_g$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}_g$ 、 $=\text{NSO}_2\text{R}_g$ 、及び $-\text{SO}_2\text{NR}_g\text{R}_h$ で置換された、上記基のいずれかを含む。「置換」とはまた、1個または複数個の水素原子が、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_g$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_g$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}_g$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NR}_g\text{R}_h$ で置換された、上記基のいずれかのことを意味する。上記において、 R_g 及び R_h は、同一であるかまたは異なっており、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルアミノ、チオアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロシクリル、N-ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、N-ヘテロアリール及び/またはヘテロアリールアルキルである。「置換」とは更に、1個または複数個の水素原子が、アミノ基、シアノ基、ヒドロキシル基、イミノ基、ニトロ基、オキシ基、チオキシ基、ハロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルアミノ基、チオアルキル基、アリール基、アラルキル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、シクロアルキルアルキル基、ハロアルキル基、ハロアルケニル基、ハ

20

30

40

50

ロアルキニル基、ヘテロシクリル基、N - ヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、ヘテロアリール基、N - ヘテロアリール基及び/またはヘテロアリールアルキル基への結合で置換された、上記基のいずれかのことを意味する。加えて、上記置換基のそれぞれはまた、上記置換基の1つまたは複数で任意選択的に置換されてもよい。

【0079】

本明細書で使用する場合、記号

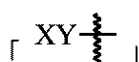
【化3】



10

(以下、「結合点結合部」と呼ぶ場合もある)は、2つの化学成分間の結合点の結合部のことを意味し、一方は、結合点結合部に結合している状態と表され、もう一方は、結合点結合部に結合している状態とは表されない。例えば、

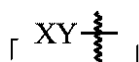
【化4】



は、化学成分「XY」が、結合点結合部を介して別の化学成分に結合していることを示している。更に、表されていない化学成分への特定の結合点は、推定により特定され得る。例えば、化合物 $\text{CH}_3 - \text{R}^3$ において、式中、 R^3 はHであるか、または、 R^3 が「XY」である場合、

20

【化5】



は、結合点結合部が、 R^3 が CH_3 に結合している状態と表されている結合部と同一の結合部であると推定される。

【0080】

「縮合」とは、本発明の化合物中における既存の環状構造に縮合した、本明細書に記載する任意の環状構造のことを意味する。縮合環がヘテロシクリル環またはヘテロアリール環である場合、縮合ヘテロシクリル環または縮合ヘテロアリール環の一部となる既存の環状構造上における任意の炭素原子は、窒素原子で置換され得る。

30

【0081】

本明細書で開示する本発明はまた、開示化合物のインビボ代謝生成物を包含することを意味する。このような生成物は、例えば、投与化合物を、主に酵素処理により、酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化などを行うことにより得ることができる。したがって、本発明は、本発明の化合物を、その代謝生成物を得るのに十分な期間にわたって哺乳動物に投与することを含むプロセスにより生成される化合物を含む。このような生成物は通常、本発明の放射能標識化合物を検出可能用量で、ラット、マウス、モルモット、サルなどの動物またはヒトに投与して、代謝が生じるのに十分な時間をおいてから、尿、血液またはその他生体試料からその変換生成物を単離することにより同定される。

40

【0082】

「安定化合物」及び「安定構造」とは、反応混合物から有効純度までの単離に耐えて有効な治療薬へと製剤化されるのに、十分にロバスタな化合物を示すことを意味する。

【0083】

本明細書で使用する場合、「対象」は、ヒト、非ヒト霊長類、哺乳動物、ラット、マウス、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコなどであってもよい。対象は、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、唾液腺癌または子宮内膜癌などのがんを有すると疑われるまたは有するリスクのある患者であってもよく、または、ざ瘡、多毛症、脱毛症、良性前立腺肥大症、卵巣嚢胞、多嚢胞性卵巣疾患、思春期早発症、脊髄筋萎縮及び延髄筋萎縮、または加齢

50

関連黄斑変性症を有すると疑われるまたは有するリスクのある患者であってもよい。前立腺癌、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、膵臓癌、肝細胞癌、唾液腺癌または子宮内膜癌などの様々ながんの診断法、及び、ざ瘡、多毛症、脱毛症、良性前立腺肥大症、卵巣嚢胞、多嚢胞性卵巣疾患、思春期早発症、脊髄筋萎縮及び延髄筋萎縮、または加齢関連黄斑変性症の診断法、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、膵臓癌、肝細胞癌、唾液腺癌または子宮内膜癌などの様々ながんの臨床像、ざ瘡、多毛症、脱毛症、良性前立腺肥大症、卵巣嚢胞、多嚢胞性卵巣疾患、思春期早発症、脊髄筋萎縮及び延髄筋萎縮、または加齢関連黄斑変性症の診断及び臨床像については、当業者に周知である。

【 0 0 8 4 】

「哺乳動物」としては、ヒト、ならびに、実験動物及び家庭用ペット（例えば、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、ウサギ）などの家畜と、野生動物などの非家畜の両方が挙げられる。

10

【 0 0 8 5 】

「任意」または「任意選択的」とは、それに続けて記載される事象または状況が発生し得るまたは発生し得ないことを意味し、その記載は、上記事象または状況が発生する事例、及びそれらが発生しない事例を含む。例えば、「任意選択的に置換されたアリアル」とは、アリアルラジカルが置換され得るまたは置換されえないことを意味し、その記載は、置換アリアルラジカルと置換を有さないアリアルラジカルの両方を含む。

【 0 0 8 6 】

「薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤」としては、United States Food and Drug Administrationによりヒトまたは家畜への使用が容認可能であると承認済みの、任意のアジュバント、担体、賦形剤、流動促進剤、甘味剤、希釈剤、防腐剤、染料／着色剤、フレーバーエンハンサー、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁化剤、安定化剤、等張化剤、溶媒または乳化剤が挙げられるがこれらに限定されない。

20

【 0 0 8 7 】

「薬学的に許容される塩」は、酸付加塩と塩基付加塩の両方を含む。

【 0 0 8 8 】

「薬学的に許容される酸付加塩」とは、遊離塩基の生物学的効果及び特性を保持し、生物学的にまたは他の点で有害ではなく、また、無機酸、限定するわけではないが例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など、及び、有機酸、限定するわけではないが例えば、酢酸、2, 2 - ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4 - アセトアミド安息香酸、樟脳酸、カンファ - 10 - スルホン酸、カブリン酸、カブロン酸、カプリル酸、炭酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン - 1, 2 - ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチジン酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、2 - オキシ - グルタル酸、グリセロリン酸、グリコール酸、馬尿酸、イソ酪酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、ナフタレン - 1, 5 - ジスルホン酸、ナフタレン - 2 - スルホン酸、1 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸、ニコチン酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、プロピオン酸、ピログルタミン酸、ピルビン酸、サリチル酸、4 - アミノサリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、チオシアン酸、p - トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ウンデシレン酸などで形成される、塩のことを意味する。

30

40

【 0 0 8 9 】

「薬学的に許容される塩基付加塩」とは、遊離酸の生物学的効果及び特性を保持し、生物学的にまたは他の点で有害ではない塩のことを意味する。これらの塩は、無機塩基または有機塩基を遊離酸に加えることにより調製される。無機塩基から誘導される塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、マンガン塩、アルミニウム塩などが挙げられるがこれらに限

50

定されない。好ましい無機塩は、アンモニウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩及びマグネシウム塩である。有機塩基から誘導される塩としては、一級、二級及び三級アミンの塩、天然置換アミンを含む置換アミンの塩、環状アミンの塩、ならびに、塩基性イオン交換樹脂、例えば、アンモニア樹脂、イソプロピルアミン樹脂、トリメチルアミン樹脂、ジエチルアミン樹脂、トリエチルアミン樹脂、トリプロピルアミン樹脂、ジエタノールアミン樹脂、エタノールアミン樹脂、デアノール樹脂、2 - ジメチルアミノエタノール樹脂、2 - ジエチルアミノエタノール樹脂、ジシクロヘキシルアミン樹脂、リジン樹脂、アルギニン樹脂、ヒスチジン樹脂、カフェイン樹脂、プロカイン樹脂、ヒドラバミン樹脂、コリン樹脂、ベタイン樹脂、ベネタミン樹脂、ベンザチン樹脂、エチレンジアミン樹脂、グルコサミン樹脂、メチルグルカミン樹脂、テオプロミン樹脂、トリエタノールアミン樹脂、トロメタミン樹脂、プリン樹脂、ピペラジン樹脂、ピペリジン樹脂、N - エチルピペリジン樹脂、ポリアミン樹脂などの塩が挙げられるがこれらに限定されない。特に好ましい有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン及びカフェインである。

【0090】

多くの場合、結晶化により、本発明の化合物の溶媒和物が生成される。本明細書で使用する場合、用語「溶媒和物」とは、本発明の化合物の1つまたは複数の分子と溶媒の1つまたは複数の分子を含む凝集体のことを意味する。溶媒は水であってもよく、その場合、溶媒和物は水和物であってもよい。あるいは、溶媒は有機溶媒であってもよい。それゆえ、本発明の化合物は、一水和物、二水和物、半水和物、セスキ水和物、三水和物、四水和物などを含む水和物に加えて、対応する溶媒和形態として存在してもよい。本発明の化合物は完全な溶媒和物であってもよく、更にその他の例においては、本発明の化合物は単に、外来性の水を保持するか、または水と一定の外来性溶媒の混合液を保持していてもよい。

【0091】

「医薬組成物」とは、本発明の化合物の配合物、及び、生物学的に活性な化合物を哺乳動物、例えば、ヒトに送達するため、当該技術分野において広く一般に認められている媒体のことを意味する。このような媒体は、全ての薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤を含む。

【0092】

「有効量」とは、治療有効量または予防有効量のことを意味する。「治療有効量」とは、必要とされる用量及び期間で、所望の治療効果（例えば、腫瘍サイズの縮小、寿命の延長、または平均余命の延長）を得るのに有効な量のことを意味する。治療有効量の化合物は、対象の病態、年齢、性別及び体重、ならびに、対象における所望の反応を誘導する化合物の機能などの因子に応じて様々であり得る。投与レジメンを調節して最適な治療反応をもたらしてもよい。治療有効量はまた、化合物の任意の毒性または有害作用よりも治療上の有益な作用が上回る量でもある。「予防有効量」とは、必要とされる用量及び期間で、所望の予防効果（例えば、腫瘍の縮小、寿命の延長、平均余命の延長、または前立腺癌が去勢抵抗性状態に進展することを予防すること）を得るのに有効な量のことを意味する。通常、予防用量は疾患初期段階前または疾患初期段階の対象に用いられるため、予防有効量は治療有効量未満であってもよい。

【0093】

本明細書で使用する場合、「治療する」または「治療」は、哺乳動物、好ましくは、目的の疾患または病態を有するヒトにおける目的の疾患または病態の治療を対象として含み、以下の内容、

(i) 哺乳動物における疾患または病態の発症を予防すること（特に、このような哺乳動物がその病態を発症しやすい状態ではあるが、未だその病態であるとは診断されていないとき）、

(i i) 疾患または病態を抑制する、すなわち、その進行を停止させること、

(i i i) 疾患または病態を除去する、すなわち、疾患または病態を退縮させること、または、

10

20

30

40

50

(i v) 疾患または病態に起因する症状を軽減する、すなわち、基礎疾患または病態への対処を伴わずに痛みを軽減すること、を含む。本明細書で使用する場合、用語「疾患」及び「病態」は、同じ意味で用いられてもよく、または、特定の疾病または病態が既知の原因物質を有し得ず（そのため、病因が未だ解明されていない）、その結果、未だ疾患とは認識されずに望ましくない病態または症候群とだけ認識されている（ある程度正確な一連の症状は臨床医が確認している）という点で、異なる意味で用いられてもよい。

【 0 0 9 4 】

本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩は、1つまたは複数の不斉中心を含んでいてもよく、それにより、絶対立体化学の観点から定義することができる、アミノ酸の（ R ） - もしくは（ S ） - または（ D ） - もしくは（ L ） - など、エナンチオマー、ジアステレオマー、及びその他の立体異性形態を生じてもよい。本発明は、本明細書において明確に記載されるかどうかにかかわらず、このような全ての発生し得る異性体に加え、そのラセミ形態及び光学的に純粋な形態を含むことを意味する。光学活性な（ + ）及び（ - ）、（ R ） - 及び（ S ） - 、または（ D ） - 及び（ L ） - の異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を使用して調製可能であり、または、従来技術、例えば、クロマトグラフィー及び分別結晶を使用して分割可能である。個々のエナンチオマーを調製／単離するための従来技術としては、好適で光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、または、例えば、キラル高圧液体クロマトグラフィー（ H P L C ）を使用した、ラセミ体（または塩もしくは誘導体のラセミ体）の分割が挙げられる。本明細書に記載の化合物がオレフィン二重結合またはその他の幾何学的な不斉中心を含む場合、また特に明記しない場合、化合物は、 E と Z 両方の幾何異性体を含むことが意図される。同様に、全ての互変異性体形態も含まれることを意図している。

【 0 0 9 5 】

「立体異性体」とは、同一結合により結合した同一原子で構成されてはいるが、互換性のない異なる三次元構造を有する化合物のことを意味する。本発明は、様々な立体異性体及びその混合物を意図しており、それら分子が互いに重なり合わない鏡像である2つの立体異性体を意味する「エナンチオマー」を含んでいる。

【 0 0 9 6 】

「互変異性体」とは、分子のある原子から同一分子の別の原子へとプロトンが移動することを意味する。本発明は、任意の上記化合物の互変異性体を含む。

【 0 0 9 7 】

本明細書で使用する化合物命名手順及び構造図は、 A C D / N a m e V e r s i o n 9 . 0 7 ソフトウェアプログラム、 C h e m D r a w U l t r a V e r s i o n 1 1 . 0 . 1 、 及び / または、 C h e m D r a w U l t r a V e r s i o n 1 4 . 0 、 及び / または、 C h e m D r a w P r o f e s s i o n a l 1 6 . 0 . 0 . 8 2 ソフトウェア命名プログラム（ C a m b r i d g e S o f t ）などを使用した、 I . U . P . A . C . 命名法の変化形態である。本明細書で用いる複雑な化合物名称において、置換基は、その置換基が結合する基の前に表記される。例えば、シクロプロピルエチルは、シクロプロピル置換基を有するエチル主鎖を含んでいる。以下の記載を除き、全ての結合は、本明細書の化学構造図において明らかとなっている。十分な水素原子に結合して原子価が埋まっていると考えられる一部の炭素原子は除く。

【 0 0 9 8 】

本明細書の全体にわたり、用語「約（ a b o u t ）」及び / または「約（ a p p r o x i m a t e l y ）」は、数値及び / または範囲と共に使用可能である。用語「約」は、列挙した値に近い値を意味すると理解される。例えば、「約 4 0 [単位] 」とは、4 0 の ± 2 5 % 以内（例えば、3 0 ~ 5 0 ）、± 2 0 % 、 ± 1 5 % 、 ± 1 0 % 、 ± 9 % 、 ± 8 % 、 ± 7 % 、 ± 6 % 、 ± 5 % 、 ± 4 % 、 ± 3 % 、 ± 2 % 、 ± 1 % 以内、 ± 1 % 未満、または、そその中またはそれ以下の任意のその他の値もしくは値の範囲のことを意味し得る。更に、語句「約 [値] 未満」または「約 [値] 超」については、本明細書で提供する用語「約

10

20

30

40

50

」の定義に照らして理解すべきである。用語「約 (a b o u t) 」及び「約 (a p p r o x i m a t e l y) 」は同じ意味で用いてもよい。

【 0 0 9 9 】

本明細書の全体にわたり、ある特定の量を示す数値範囲を提供する。これらの範囲がその下位範囲全てを含むことを理解すべきである。したがって、範囲「50～80」は、その中の可能な範囲の全て（例えば、51～79、52～78、53～77、54～76、55～75、60～70など）を含む。更に、任意の範囲内の全ての値は、そこに含まれる範囲の終点であってもよい（例えば、範囲50～80は、55～80、50～75など、終点を有する範囲を含む）。

【 0 1 0 0 】

II. 化合物及び医薬組成物

上に記載したように、本発明の特定の実施形態は、様々な種類の前立腺癌を含む様々ながんの治療に有用な化合物を目的としている。理論に束縛されるものではないが、化合物のアンドロゲン受容体（例えば、N末端ドメイン）への結合は、開示化合物の活性に寄与し得ると考えられている。本発明の化合物は、記載したR³部分を欠く化合物と比較して向上した特性を本化合物に付与する、ハロゲン化フェニル基（すなわち、式I中のR^{11a}～R^{11d}）及び/またはスルホン架橋基（すなわち、式I中のXは-S(O)₂-であり、すなわち式IIの化合物）を含む。例えば、向上した特性としては、向上した薬物様特性、例えば、向上した活性（例えば、アンドロゲン受容体（AR）調節）、より長い半減期（例えば、インビボ）；低い毒性；優れた溶解性、向上した剤形、優れた生物学的利用能、優れた薬物動態プロファイル；不必要な代謝物の低減などが挙げられる。

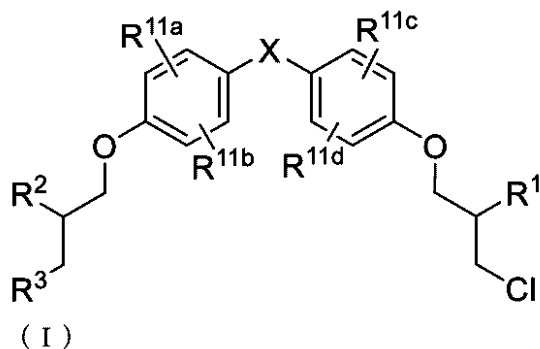
【 0 1 0 1 】

一実施形態では、本発明は、アンドロゲン受容体（AR）（例えば、N末端ドメイン）と共有結合を形成することにより、不可逆的に（または実質的に不可逆的に）アンドロゲン受容体を阻害する化合物を含む。これに関連し、本発明の特定化合物は、特定のインビボ条件下で求核基と共有結合を形成可能な官能基を含むように設計されている。例えば、一部の実施形態では、本発明の化合物の反応性は、本化合物が溶液中に遊離しているとき、本発明の化合物が実質的に様々な求核基（例えば、グルタチオン）と反応しないようになっている。しかしながら、化合物の遊離移動が制限されて適切な求核基が化合物に近接しているとき、例えば、化合物がアンドロゲン受容体に会合または結合しているとき、化合物は、特定の求核基（例えば、チオール）と共有結合を形成することができる。

【 0 1 0 2 】

本発明は、上記の特性（すなわち、アンドロゲン受容体（AR）に対する結合性及び/または阻害性）を有する全ての化合物を含む。一実施形態では、本発明は、式I、

【 化 6 】



の構造を有する化合物または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体に関し、式中、

Xは-S(O)_n-または-C(R⁸R⁹)-であり、

R¹は、H、-OHまたは-OC(=O)R¹³であり、

R²は、-OHまたは-OC(=O)R¹³であり、

10

20

30

40

50

R^3 は、1つまたは複数の R^6 で任意選択的に置換されたハロ、 $-OH$ 、 $-OR^4$ 、 $-OC(=O)R^{13}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=O)R^{13}$ 、 $-N(C(=O)R^{13})_2$ 、 $-NHS(O)_nR^5$ 、 $-N(C(=O)R^{13})(S(O)_nR^5)$ 、 $-N(C_1-C_6\text{アルキル})(S(O)_nR^5)$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、 $-N_3$ 、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、

R^4 は、1つまたは複数の R^6 で任意選択的に置換された C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、

R^5 はそれぞれ独立して、1つまたは複数の R^6 で任意選択的に置換された C_1-C_6 アルキルまたはアリールであり、

R^6 はそれぞれ、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 ^{123}I 、 $-OH$ 、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_6-C_{12} アリールからなる群から独立して選択され、式中、それぞれの R^6 は、1つまたは複数のハロゲン、 ^{123}I 、 ^{18}F 、 $-OH$ 、 $-OS(O)_2$ -アリール、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルまたは C_2-C_6 アルキニルで任意選択的に置換され、

R^8 及び R^9 はそれぞれ独立して、 H または C_1-C_6 アルキルであり、

R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 及び R^{11d} はそれぞれ独立して、 H 、メチル、 F 、 Cl 、 Br 、 I または ^{123}I であり、

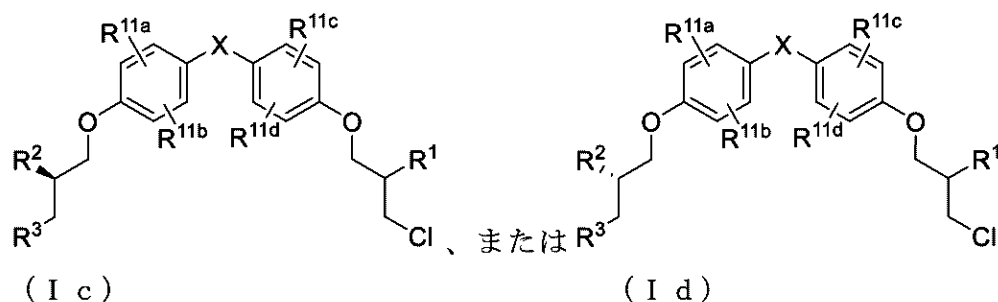
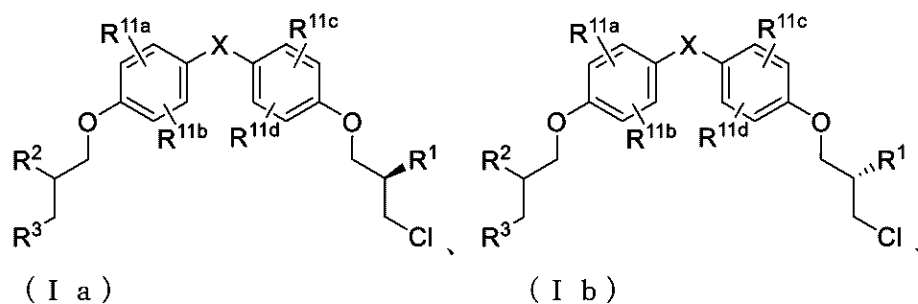
R^{13} は C_1-C_6 アルキルであり、

n は 0、1 または 2 であり、

式中、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 及び R^{11d} のうち少なくとも 1 つは、メチル、 F 、 Cl 、 Br 、 I または ^{123}I である。

【0103】

様々な実施形態では、構造 (I) の化合物の異なる立体異性体を提供し、例えば、一部の実施形態では、化合物は、以下の構造、(Ia)、(Ib)、(Ic) または (Id)、【化7】



のうちの 1 つを有する。

【0104】

更にその他の実施形態では、化合物は、以下の構造、(Ie)、(If)、(Ig) または (Ih)、

10

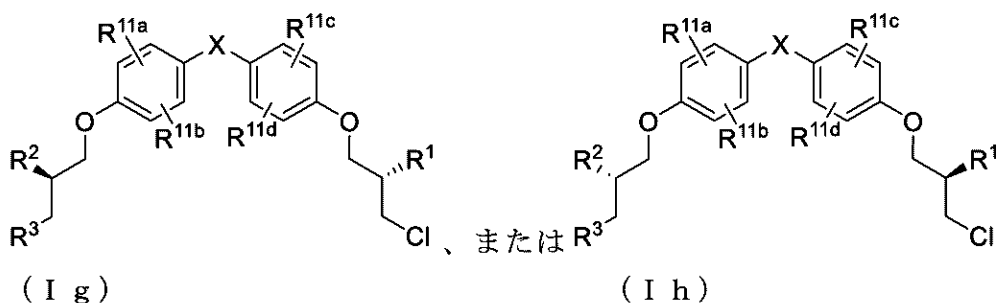
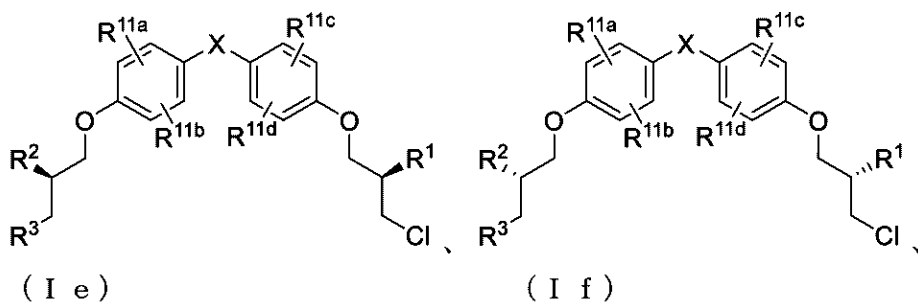
20

30

40

50

【化 8】



のうちの1つを有する。

【0105】

一実施形態では、Xは $-S(O)_n-$ である。一部の実施形態では、Xは $-S(O)_2-$ である。別の実施形態では、Xは $-C(R^8R^9)-$ である。一実施形態では、Xは $-C(R^8R^9)-$ であり、式中、 R^8 及び R^9 はそれぞれ独立して、Hまたは C_1-C_3 アルキルである。別の実施形態では、Xは $-C(R^8R^9)-$ であり、式中、 R^8 及び R^9 はそれぞれ C_1 アルキルである。一部の実施形態では、Xは、 $-S(O)_2-$ または $-(C(CH_3)_2)-$ である。

【0106】

一実施形態では、 R^1 は $-OH$ である。別の実施形態では、 R^1 は $-OC(=O)R^{13}$ である。一部の実施形態では、 R^1 は $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} は C_1-C_4 アルキルである。その他の実施形態では、 R^1 は $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} はメチルである。一実施形態では、 R^1 はHである。

【0107】

一実施形態では、 R^2 は $-OH$ である。別の実施形態では、 R^2 は $-OC(=O)R^{13}$ である。一部の実施形態では、 R^2 は $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} は C_1-C_4 アルキルである。その他の実施形態では、 R^2 は $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} はメチルである。

【0108】

一実施形態では、 R^3 は $-OH$ である。別の実施形態では、 R^3 は $-OC(=O)R^{13}$ である。一部の実施形態では、 R^3 は $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} は C_1-C_4 アルキルである。その他の実施形態では、 R^3 は $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} はメチルである。

【0109】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 または R^3 のうち少なくとも1つは $-OH$ である。一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 または R^3 のうち少なくとも2つはそれぞれ $-OH$ である。その他の実施形態では、 R^1 及び R^2 はそれぞれ $-OH$ である。別の実施形態では、 R^1 、 R^2 及び R^3 はそれぞれ $-OH$ である。

【0110】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 または R^3 のうち少なくとも1つは $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} は C_1-C_4 アルキルである。別の実施形態では、 R^1 、 R^2 また

は R^3 のうち少なくとも1つは $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} はメチルである。一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 または R^3 のうち少なくとも2つはそれぞれ $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} は $C_1 - C_4$ アルキルである。別の実施形態では、 R^1 、 R^2 または R^3 のうち少なくとも2つはそれぞれ $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} はメチルである。その他の実施形態では、 R^1 及び R^2 はそれぞれ $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} はメチルである。

【0111】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 または R^3 のうちの1つは $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} は $C_1 - C_4$ アルキルである。別の実施形態では、 R^1 、 R^2 または R^3 のうちの1つは $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} はメチルである。一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 または R^3 のうちの2つはそれぞれ $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} は $C_1 - C_4$ アルキルである。別の実施形態では、 R^1 、 R^2 または R^3 のうちの2つはそれぞれ $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} はメチルである。一部の実施形態では、 R^1 及び R^2 はそれぞれ $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} は $C_1 - C_4$ アルキルである。別の実施形態では、 R^1 及び R^2 はそれぞれ $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} はメチルである。一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 または R^3 はそれぞれ $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} は $C_1 - C_4$ アルキルである。別の実施形態では、 R^1 、 R^2 または R^3 はそれぞれ $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} はメチルである。

【0112】

その他の実施形態では、 R^3 は $-OR^4$ である。一実施形態では、 R^3 は $-OR^4$ であり、式中、 R^4 は $C_1 - C_6$ アルキルである。別の実施形態では、 R^3 は $-OR^4$ であり、式中、 R^4 は $C_1 - C_3$ アルキルである。一実施形態では、 R^3 は $-OR^4$ であり、式中、 R^4 はメチル、エチル、 n -プロピルまたは i -プロピルである。一実施形態では、 R^3 は $-OR^4$ であり、式中、 R^4 はメチルである。別の実施形態では、 R^3 は $-OR^4$ であり、式中、 R^4 は i -プロピルである。

【0113】

その他の実施形態では、 R^3 はハロゲンである。その他の実施形態では、 R^3 は、 F 、 Cl 、 Br または I である。一実施形態では、 R^3 は F である。

【0114】

その他の実施形態では、 R^3 は、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=O)R^{13}$ 、 $-N(C(=O)R^{13})_2$ 、 $-NHS(O)_nR^5$ 、 $-N(C(=O)R^{13})(S(O)_nR^5)$ 、または $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})(S(O)_nR^5)$ である。一実施形態では、 R^3 は $-NH_2$ である。一実施形態では、 R^3 は $-NHC(=O)R^{13}$ である。一実施形態では、 R^3 は $-N(C(=O)R^{13})_2$ である。別の実施形態では、 R^3 は $-NHS(O)_nR^5$ である。一部の実施形態では、 R^3 は $-NHS(O)_2R^5$ である。その他の実施形態では、 R^3 は $-NHS(O)_2R^5$ であり、式中、 R^5 は $C_1 - C_3$ アルキルである。一実施形態では、 R^3 は $-NHS(O)_2R^5$ であり、式中、 R^5 は C_1 アルキルである。一実施形態では、 R^3 は $-N(C(=O)R^{13})(S(O)_nR^5)$ である。一実施形態では、 R^3 は $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})(S(O)_nR^5)$ である。

【0115】

その他の実施形態では、 R^3 は、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=O)(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N[(C(=O)(C_1 - C_4 \text{ アルキル}))_2]$ 、 $-NHS(O)_n(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$ 、 $-N[C(=O)(C_1 - C_4 \text{ アルキル})][(S(O)_n(C_1 - C_3 \text{ アルキル}))]$ 、または $-N[C_1 - C_6 \text{ アルキル}][S(O)_n(C_1 - C_3 \text{ アルキル})]$ である。一部の実施形態では、 R^3 は、 $-NH(C(=O)CH_3)$ または $-N(C(=O)CH_3)_2$ である。その他の実施形態では、 R^3 は $-NHS(O)_2CH_3$ である。その他の実施形態では、 R^3 は $-N(C(=O)CH_3)(S(O)_2CH_3)$ である。

【0116】

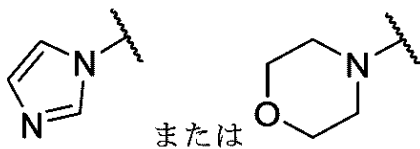
別の実施形態では、 R^3 は $-S(O)_nR^5$ である。一実施形態では、 R^3 は $-S(O)$

R^5 である。別の実施形態では、 R^3 は $-S(O)_2(C_1-C_3\text{アルキル})$ である。その他の実施形態では、 R^3 は $-S(O)_2CH_3$ である。その他の実施形態では、 R^3 は $-S(O)_2CH_2CH_3$ である。

【0117】

一部の実施形態では、 R^3 は、任意選択的に置換された5または6員環ヘテロアリール、または任意選択的に置換された3~7員環ヘテロシクリルであり、式中、上記ヘテロアリールまたは上記ヘテロシクリルはそれぞれ、環内に少なくとも1つのN原子を含む。一実施形態では、 R^3 は、ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、イミダゾール、チアゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、オキサゾール、トリアゾール、イソチアゾール、オキサジン、トリアジン、アゼピン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ジオキサン、モルホリン、ジチアン、チオモルホリン、ピペラジン及びテトラジンからなる群から選択される。特定の実施形態では、 R^3 は、

【化9】



である。

【0118】

一実施形態では、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 及び R^{11d} のうち少なくとも1つはClである。別の実施形態では、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 及び R^{11d} のうち少なくとも1つはBrである。一部の実施形態では、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 及び R^{11d} のうち少なくとも1つはメチルである。

【0119】

一実施形態では、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 及び R^{11d} のうち少なくとも2つは、メチル、F、Cl、Br、Iまたは ^{123}I である。別の実施形態では、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 及び R^{11d} のうち正確に2つは、メチル、F、Cl、Br、Iまたは ^{123}I である。

【0120】

一部の実施形態では、 R^{11a} 及び R^{11b} はそれぞれHであり、 R^{11c} 及び R^{11d} はそれぞれ独立して、メチル、F、Cl、Br、Iまたは ^{123}I である。一実施形態では、 R^{11a} 及び R^{11b} はそれぞれHであり、 R^{11c} 及び R^{11d} はそれぞれClである。一実施形態では、 R^{11a} 及び R^{11b} はそれぞれHであり、 R^{11c} 及び R^{11d} はそれぞれBrである。一実施形態では、 R^{11a} 及び R^{11b} はそれぞれHであり、 R^{11c} 及び R^{11d} はそれぞれメチルである。

【0121】

一部の実施形態では、 R^{11a} 及び R^{11c} はそれぞれHであり、 R^{11b} 及び R^{11d} はそれぞれ独立して、メチル、F、Cl、Br、Iまたは ^{123}I である。一実施形態では、 R^{11a} 及び R^{11c} はそれぞれHであり、 R^{11b} 及び R^{11d} はそれぞれClである。一実施形態では、 R^{11a} 及び R^{11c} はそれぞれHであり、 R^{11b} 及び R^{11d} はそれぞれBrである。一実施形態では、 R^{11a} 及び R^{11c} はそれぞれHであり、 R^{11b} 及び R^{11d} はそれぞれメチルである。

【0122】

一部の実施形態では、 R^{13} は C_1-C_3 アルキルである。その他の実施形態では、 R^{13} は、メチル、エチルまたはプロピルである。一実施形態では、 R^{13} はメチルである。

【0123】

一実施形態では、nは0である。別の実施形態では、nは1である。一部の実施形態では、nは2である。

【0124】

イメージング及び治療方法に使用する化合物について、本明細書に記載する。一部の実施形態では、化合物は、1つのF、Cl、Br、Iまたは¹²³I置換を含む。例えば、特定のその他実施形態では、R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}及びR^{11d}のうちの任意の3つはそれぞれHであり、R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}及びR^{11d}のうちの残りの1つは、F、Cl、Br、Iまたは¹²³Iである。一部の実施形態では、化合物は、フェニル環上に2つのF、Cl、Br、Iまたは¹²³I置換を含む(すなわち、R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}及びR^{11d}のうちの2つはHであり、R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}またはR^{11d}のうちのその他の2つは、F、Cl、Br、Iまたは¹²³I)。その他の実施形態では、化合物は3つのF、Cl、Br、Iまたは¹²³I置換を含み(すなわち、R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}及びR^{11d}のうちの任意の1つはHであり、残りのR^{11a}、R^{11b}、R^{11c}またはR^{11d}は、F、Cl、Br、Iまたは¹²³I)、その他の実施形態では、化合物は、4つのF、Cl、Br、Iまたは¹²³I置換を含む(すなわち、R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}及びR^{11d}のそれぞれは、F、Cl、Br、Iまたは¹²³I)。

10

【0125】

別の実施形態では、化合物は、R³上に1つまたは複数のF、Cl、Br、Iまたは¹²³I置換を含む。一実施形態では、化合物は、R³上に1つまたは複数のIまたは¹²³I置換を含む。

【0126】

一部の実施形態では、化合物は、R³上に少なくとも1つのR⁶置換を含み、式中、少なくとも1つのR⁶は、F、Cl、Br、Iまたは¹²³Iのうち少なくとも1つで更に置換される。別の実施形態では、R³上のR⁶置換基は、Iまたは¹²³Iのうち少なくとも1つで更に置換される。

20

【0127】

好ましいイメージング及び/またはARNTD調節結果は、「R¹¹」位置のいずれかにおいて、F、Cl、Br、Iまたは¹²³Iで置換することによって得ることができる。上記実施形態の一部では、R^{11a}は¹²³Iである。その他の実施形態では、R^{11c}は¹²³Iである。

【0128】

式Iの化合物に関するより具体的な一部の実施形態では、化合物は、以下、表1に記載の構造の1つ、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体を有する。

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1. 化合物

番号	構造	名称
1		3 - (4 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - (3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジオール
1 a		(R) - 3 - (4 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((S) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジオール
1 b		(S) - 3 - (4 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((R) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジオール
1 c		(S) - 3 - (4 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((S) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジオール
1 d		(R) - 3 - (4 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((R) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジオール
2		3 - (2 - クロロ - 4 - (2 - (3 - クロロ - 4 - (3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジオール

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

番号	構造	名称
2 a		(R)-3-(2-クロロ-4-(2-(3-クロロ-4-((S)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-1,2-ジオール
2 b		(S)-3-(2-クロロ-4-(2-(3-クロロ-4-((R)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-1,2-ジオール
2 c		(S)-3-(2-クロロ-4-(2-(3-クロロ-4-((S)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-1,2-ジオール
2 d		(R)-3-(2-クロロ-4-(2-(3-クロロ-4-((R)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-1,2-ジオール
3		3-(4-(2-(3,5-ジブロモ-4-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-1,2-ジオール
3 a		(R)-3-(4-(2-(3,5-ジブロモ-4-((S)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-1,2-ジオール
3 b		(S)-3-(4-(2-(3,5-ジブロモ-4-((R)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-1,2-ジオール

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

番号	構造	名称
3 c		(S)-3-(4-(2-(3,5-ジブromo-4-((S)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-1,2-ジオール
3 d		(R)-3-(4-(2-(3,5-ジブromo-4-((R)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-1,2-ジオール
4		3-(4-(2-(4-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)-3-メチルフェニル)プロパン-2-イル)-2-メチルフェノキシ)プロパン-1,2-ジオール
4 a		(R)-3-(4-(2-(4-((S)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)-3-メチルフェニル)プロパン-2-イル)-2-メチルフェノキシ)プロパン-1,2-ジオール
4 b		(S)-3-(4-(2-(4-((R)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)-3-メチルフェニル)プロパン-2-イル)-2-メチルフェノキシ)プロパン-1,2-ジオール
4 c		(S)-3-(4-(2-(4-((S)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)-3-メチルフェニル)プロパン-2-イル)-2-メチルフェノキシ)プロパン-1,2-ジオール
4 d		(R)-3-(4-(2-(4-((R)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)-3-メチルフェニル)プロパン-2-イル)-2-メチルフェノキシ)プロパン-1,2-ジオール

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

番号	構造	名称
5		1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール
5a		(S)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((R)-2-ヒドロキシ-3-メトキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール
5b		(R)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((S)-2-ヒドロキシ-3-メトキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール
5c		(S)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((S)-2-ヒドロキシ-3-メトキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール
5d		(R)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((R)-2-ヒドロキシ-3-メトキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール
6		1-クロロ-3-(2-クロロ-4-(2-(3-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

番号	構造	名称
6 a		(S)-1-クロロ-3-(2-クロロ-4-(2-(3-クロロ-4-(R)-2-ヒドロキシ-3-メトキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール
6 b		(R)-1-クロロ-3-(2-クロロ-4-(2-(3-クロロ-4-(S)-2-ヒドロキシ-3-メトキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール
6 c		(S)-1-クロロ-3-(2-クロロ-4-(2-(3-クロロ-4-(S)-2-ヒドロキシ-3-メトキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール
6 d		(R)-1-クロロ-3-(2-クロロ-4-(2-(3-クロロ-4-(R)-2-ヒドロキシ-3-メトキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール
7		1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-(2-ヒドロキシ-3-イソプロポキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール
7 a		(S)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-(R)-2-ヒドロキシ-3-イソプロポキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

番号	構造	名称
7 b		(R)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((S)-2-ヒドロキシ-3-イソプロポキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール
7 c		(S)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((S)-2-ヒドロキシ-3-イソプロポキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール
7 d		(R)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((R)-2-ヒドロキシ-3-イソプロポキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール
8		1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-(3-フルオロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール
8 a		(S)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((S)-3-フルオロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール
8 b		(R)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((R)-3-フルオロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール
8 c		(S)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((R)-3-フルオロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール

10

20

30

40

50

【表 1 - 7】

番号	構造	名称
8 d		(R) - 1 - クロロ - 3 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - (2 - (4 - ((S) - 3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 2 - オール
9		1 - クロロ - 3 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 2 - オール
9 a		(S) - 1 - クロロ - 3 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - (2 - (4 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 2 - オール
9 b		(R) - 1 - クロロ - 3 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - (2 - (4 - ((S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 2 - オール
9 c		(S) - 1 - クロロ - 3 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - (2 - (4 - ((S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 2 - オール
9 d		(R) - 1 - クロロ - 3 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - (2 - (4 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 2 - オール

10

20

30

40

50

【表 1 - 8】

番号	構造	名称
10		1-クロロ-3-(2-クロロ-4-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)プロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール
10a		(S)-1-クロロ-3-(2-クロロ-4-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)プロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール
10b		(R)-1-クロロ-3-(2-クロロ-4-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)プロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール
10c		(S)-1-クロロ-3-(2-クロロ-4-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)プロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール
10d		(R)-1-クロロ-3-(2-クロロ-4-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)プロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール
11		1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)プロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール

10

20

30

40

50

【表 1 - 9】

番号	構造	名称
1 1 a		(S)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((R)-2-ヒドロキシ-3-モルホリノプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール
1 1 b		(R)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((S)-2-ヒドロキシ-3-モルホリノプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール
1 1 c		(S)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((S)-2-ヒドロキシ-3-モルホリノプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール
1 1 d		(R)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((R)-2-ヒドロキシ-3-モルホリノプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール
1 2		1-アミノ-3-(4-(2-(3,5-ジクロロ-4-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール
1 2 a		(R)-1-アミノ-3-(4-(2-(3,5-ジクロロ-4-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール

10

20

30

40

50

【表 1 - 10】

番号	構造	名称
1 2 b		(S)-1-アミノ-3-(4-(2-(3,5-ジクロロ-4-((R)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール
1 2 c		(S)-1-アミノ-3-(4-(2-(3,5-ジクロロ-4-((S)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール
1 2 d		(R)-1-アミノ-3-(4-(2-(3,5-ジクロロ-4-((R)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール
1 3		N-(3-(4-(2-(3,5-ジクロロ-4-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル)メタンスルホンアミド
1 3 a		N-((R)-3-(4-(2-(3,5-ジクロロ-4-((S)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル)メタンスルホンアミド
1 3 b		N-((S)-3-(4-(2-(3,5-ジクロロ-4-((R)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル)メタンスルホンアミド
1 3 c		N-((S)-3-(4-(2-(3,5-ジクロロ-4-((S)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル)メタンスルホンアミド

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

番号	構造	名称
1 3 d		N-((R)-3-(4-(2-(3,5-ジクロロ-4-((R)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル)メタンスルホンアミド
1 4		1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-(2-ヒドロキシ-3-(エチルスルホニル)プロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール
1 4 a		(S)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((S)-2-ヒドロキシ-3-(エチルスルホニル)プロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール
1 4 b		(R)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((R)-2-ヒドロキシ-3-(エチルスルホニル)プロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール
1 4 c		(S)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((R)-2-ヒドロキシ-3-(エチルスルホニル)プロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール
1 4 d		(R)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((S)-2-ヒドロキシ-3-(エチルスルホニル)プロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

番号	構造	名称
1 5		1-クロロ-3-((2-クロロ-4- -((2-((3-クロロ-4-((2- ヒドロキシ-3-(エチルスルホニ ル)プロポキシ)フェニル)プロパ ン-2-イル)フェノキシ)プロパ ン-2-オール
1 5 a		(S)-1-クロロ-3-((2-クロ ロ-4-((2-((3-クロロ-4 -((S)-2-ヒドロキシ-3- (エチルスルホニル)プロポキシ) フェニル)プロパン-2-イル)フ ェノキシ)プロパン-2-オール
1 5 b		(R)-1-クロロ-3-((2-クロ ロ-4-((2-((3-クロロ-4 -((R)-2-ヒドロキシ-3- (エチルスルホニル)プロポキシ) フェニル)プロパン-2-イル)フ ェノキシ)プロパン-2-オール
1 5 c		(S)-1-クロロ-3-((2-クロ ロ-4-((2-((3-クロロ-4 -((R)-2-ヒドロキシ-3- (エチルスルホニル)プロポキシ) フェニル)プロパン-2-イル)フ ェノキシ)プロパン-2-オール
1 5 d		(R)-1-クロロ-3-((2-クロ ロ-4-((2-((3-クロロ-4 -((S)-2-ヒドロキシ-3- (エチルスルホニル)プロポキシ) フェニル)プロパン-2-イル)フ ェノキシ)プロパン-2-オール
1 6		3-((2,6-ジクロロ-4-((2- -((4-((3-クロロ-2-ヒドロ キシプロポキシ)フェニル)プロパ ン-2-イル)フェノキシ)プロパ ン-1,2-ジオール
1 6 a		(R)-3-((2,6-ジクロロ- 4-((2-((4-((S)-3-クロ ロ-2-ヒドロキシプロポキシ) フェニル)プロパン-2-イル)フ ェノキシ)プロパン-1,2-ジオ ール

10

20

30

40

50

【表 1 - 13】

番号	構造	名称
16b		(S)-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((R)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-1,2-ジオール
16c		(S)-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((S)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-1,2-ジオール
16d		(R)-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((R)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-1,2-ジオール
17		1-クロロ-3-(4-(2-(3,5-ジクロロ-4-(3-(エチルスルホニル)-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール
17a		(S)-1-クロロ-3-(4-(2-(3,5-ジクロロ-4-((S)-3-(エチルスルホニル)-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール
17b		(R)-1-クロロ-3-(4-(2-(3,5-ジクロロ-4-((R)-3-(エチルスルホニル)-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール

10

20

30

40

【表 1 - 1 4】

番号	構造	名称
17c		(S)-1-クロロ-3-(4-(2-(3,5-ジクロロ-4-((R)-3-(エチルスルホニル)-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール
17d		(R)-1-クロロ-3-(4-(2-(3,5-ジクロロ-4-((S)-3-(エチルスルホニル)-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール
18		3-(4-(2-(3,5-ジクロロ-4-(3-クロロプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-1,2-ジオール
18a		(R)-3-(4-(2-(3,5-ジクロロ-4-(3-クロロプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-1,2-ジオール
18b		(S)-3-(4-(2-(3,5-ジクロロ-4-(3-クロロプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-1,2-ジオール
19		1-(4-(2-(3,5-ジクロロ-4-(3-クロロプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)-3-(エチルスルホニル)プロパン-2-オール

10

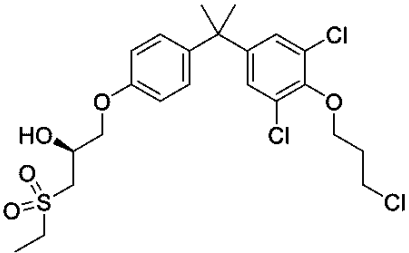
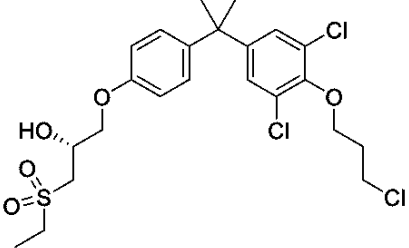
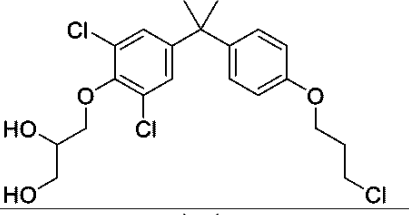
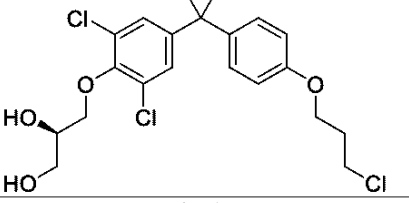
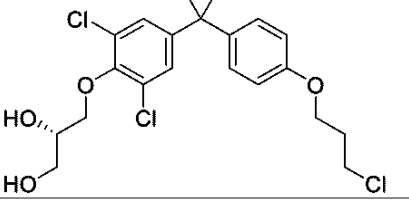
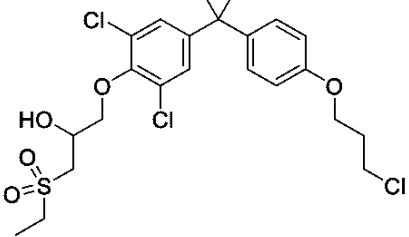
20

30

40

50

【表 1 - 15】

番号	構造	名称
19a		(S) - 1 - (4 - (2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - (3 - クロロプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - (エチルスルホニル) プロパン - 2 - オール
19b		(R) - 1 - (4 - (2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - (3 - クロロプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - (エチルスルホニル) プロパン - 2 - オール
20		3 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - (2 - (4 - (3 - クロロプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 1, 2 - ジオール
20a		(R) - 3 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - (2 - (4 - (3 - クロロプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 1, 2 - ジオール
20b		(S) - 3 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - (2 - (4 - (3 - クロロプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 1, 2 - ジオール
21		1 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - (2 - (4 - (3 - クロロプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - (エチルスルホニル) プロパン - 2 - オール

10

20

30

40

【表 1 - 16】

番号	構造	名称
2 1 a		(S)-1-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-(3-クロロプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)-3-(エチルスルホニル)プロパン-2-オール
2 1 b		(R)-1-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-(3-クロロプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)-3-(エチルスルホニル)プロパン-2-オール
2 2		3-(4-(2-(4-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)-3-メチルフェニル)プロパン-2-イル)-2-メチルフェノキシ)プロパン-1,2-ジオール
2 2 a		(R)-3-(4-(2-(4-((S)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)-3-メチルフェニル)プロパン-2-イル)-2-メチルフェノキシ)プロパン-1,2-ジオール
2 2 b		(S)-3-(4-(2-(4-((R)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)-3-メチルフェニル)プロパン-2-イル)-2-メチルフェノキシ)プロパン-1,2-ジオール
2 2 c		(S)-3-(4-(2-(4-((S)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)-3-メチルフェニル)プロパン-2-イル)-2-メチルフェノキシ)プロパン-1,2-ジオール
2 2 d		(R)-3-(4-(2-(4-((R)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)-3-メチルフェニル)プロパン-2-イル)-2-メチルフェノキシ)プロパン-1,2-ジオール

10

20

30

40

【0129】

式 I の化合物に関する一部の実施形態では、化合物は、以下、表 2 に記載の構造の 1 つ、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体を有する。

【表 2 - 1】

表 2. 化合物

番号	構造	名称
A 1		3 - (4 - (2 - (4 - (2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジイルジアセテート
A 1 a		(S) - 3 - (4 - (2 - (4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジイルジアセテート
A 1 b		(R) - 3 - (4 - (2 - (4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジイルジアセテート
A 1 c		(R) - 3 - (4 - (2 - (4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジイルジアセテート
A 1 d		(S) - 3 - (4 - (2 - (4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジイルジアセテート
B 1		1 - (4 - (2 - (4 - (3 - アセトキシ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジクロロフェノキシ) - 3 - クロロプロパン - 2 - イルアセテート

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

番号	構造	名称
B 1 a		(S) - 1 - (4 - (2 - (4 - ((S) - 3 - アセトキシ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) - 2, 6 - ジクロロフェノキシ) - 3 - クロロプロパン - 2 - イルアセテート
B 1 b		(R) - 1 - (4 - (2 - (4 - ((R) - 3 - アセトキシ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) - 2, 6 - ジクロロフェノキシ) - 3 - クロロプロパン - 2 - イルアセテート
B 1 c		(S) - 1 - (4 - (2 - (4 - ((R) - 3 - アセトキシ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) - 2, 6 - ジクロロフェノキシ) - 3 - クロロプロパン - 2 - イルアセテート
B 1 d		(R) - 1 - (4 - (2 - (4 - ((S) - 3 - アセトキシ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) - 2, 6 - ジクロロフェノキシ) - 3 - クロロプロパン - 2 - イルアセテート
C 1		1 - (4 - (2 - (4 - (2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3, 5 - ジクロロフェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イルアセテート
C 1 a		(R) - 1 - (4 - (2 - (4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3, 5 - ジクロロフェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イルアセテート

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

番号	構造	名称
C 1 b		(S) - 1 - (4 - (2 - (4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3, 5 - ジクロロフェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イルアセテート
C 1 c		(S) - 1 - (4 - (2 - (4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3, 5 - ジクロロフェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イルアセテート
C 1 d		(R) - 1 - (4 - (2 - (4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3, 5 - ジクロロフェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イルアセテート
D 1		3 - (4 - (2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - (3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 1, 2 - ジイルジアセテート
D 1 a		(S) - 3 - (4 - (2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((S) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 1, 2 - ジイルジアセテート
D 1 b		(R) - 3 - (4 - (2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((R) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 1, 2 - ジイルジアセテート

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

番号	構造	名称
D 1 c		(R) - 3 - (4 - (2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((S) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 1, 2 - ジイルジアセテート
D 1 d		(S) - 3 - (4 - (2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((R) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 1, 2 - ジイルジアセテート
E 1		1 - (4 - (2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - (3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イルアセテート
E 1 a		(R) - 1 - (4 - (2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((S) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イルアセテート
E 1 b		(S) - 1 - (4 - (2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((R) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イルアセテート
E 1 c		(S) - 1 - (4 - (2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((S) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イルアセテート

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

番号	構造	名称
E 1 d		(R)-1-(4-(2-(3,5-ジクロロ-4-((R)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)-3-ヒドロキシプロパン-2-イルアセテート
F 1		3-(4-(2-(3,5-ジクロロ-4-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)-2-ヒドロキシプロピルアセテート
F 1 a		(S)-3-(4-(2-(3,5-ジクロロ-4-((S)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)-2-ヒドロキシプロピルアセテート
F 1 b		(R)-3-(4-(2-(3,5-ジクロロ-4-((R)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)-2-ヒドロキシプロピルアセテート
F 1 c		(R)-3-(4-(2-(3,5-ジクロロ-4-((S)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)-2-ヒドロキシプロピルアセテート
F 1 d		(S)-3-(4-(2-(3,5-ジクロロ-4-((R)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)-2-ヒドロキシプロピルアセテート

【表 2 - 6】

番号	構造	名称
G 1		1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-(2,3-dihドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルアセテート
G 1 a		(S)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-(R)-2,3-dihドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルアセテート
G 1 b		(R)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-(S)-2,3-dihドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルアセテート
G 1 c		(S)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-(S)-2,3-dihドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルアセテート
G 1 d		(R)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-(R)-2,3-dihドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルアセテート
A 2		3-(4-(2-(4-(2-アセトキシ-3-クロロプロポキシ)-3-クロロフェニル)プロパン-2-イル)-2-クロロフェノキシ)プロパン-1,2-ジイルジアセテート

10

20

30

40

50

【表 2 - 7】

番号	構造	名称
A 2 a		(S) - 3 - (4 - (2 - (4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 - クロロフェニル) プロパン - 2 - イル) - 2 - クロロフェノキシ) プロパン - 1, 2 - ジイルジアセテート
A 2 b		(R) - 3 - (4 - (2 - (4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 - クロロフェニル) プロパン - 2 - イル) - 2 - クロロフェノキシ) プロパン - 1, 2 - ジイルジアセテート
A 2 c		(R) - 3 - (4 - (2 - (4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 - クロロフェニル) プロパン - 2 - イル) - 2 - クロロフェノキシ) プロパン - 1, 2 - ジイルジアセテート
A 2 d		(S) - 3 - (4 - (2 - (4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 - クロロフェニル) プロパン - 2 - イル) - 2 - クロロフェノキシ) プロパン - 1, 2 - ジイルジアセテート
A 3		3 - (4 - (2 - (4 - (2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3, 5 - ジブロモフェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 1, 2 - ジイルジアセテート
A 3 a		(S) - 3 - (4 - (2 - (4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3, 5 - ジブロモフェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 1, 2 - ジイルジアセテート

10

20

30

40

50

【表 2 - 8】

番号	構造	名称
A 3 b		(R) - 3 - (4 - (2 - (4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3, 5 - ジブロモフェニル)プロパン - 2 - イル)フェノキシ)プロパン - 1, 2 - ジイルジアセテート
A 3 c		(R) - 3 - (4 - (2 - (4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3, 5 - ジブロモフェニル)プロパン - 2 - イル)フェノキシ)プロパン - 1, 2 - ジイルジアセテート
A 3 d		(S) - 3 - (4 - (2 - (4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3, 5 - ジブロモフェニル)プロパン - 2 - イル)フェノキシ)プロパン - 1, 2 - ジイルジアセテート
A 4		3 - (4 - (2 - (4 - (2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 - メチルフェニル)プロパン - 2 - イル) - 2 - メチルフェノキシ)プロパン - 1, 2 - ジイルジアセテート
A 4 a		(S) - 3 - (4 - (2 - (4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 - メチルフェニル)プロパン - 2 - イル) - 2 - メチルフェノキシ)プロパン - 1, 2 - ジイルジアセテート
A 4 b		(R) - 3 - (4 - (2 - (4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 - メチルフェニル)プロパン - 2 - イル) - 2 - メチルフェノキシ)プロパン - 1, 2 - ジイルジアセテート

10

20

30

40

【表 2 - 9】

番号	構造	名称
A 4 c		(R) - 3 - (4 - (2 - (4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロボキシ) - 3 - メチルフェニル) プロパン - 2 - イル) - 2 - メチルフエノキシ) プロパン - 1, 2 - ジイルジアセテート
A 4 d		(S) - 3 - (4 - (2 - (4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロボキシ) - 3 - メチルフエニル) プロパン - 2 - イル) - 2 - メチルフエノキシ) プロパン - 1, 2 - ジイルジアセテート
A 5		1 - (4 - (2 - (4 - (2 - アセトキシ - 3 - クロロプロボキシ) - 3, 5 - ジクロロフェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - メトキシプロパン - 2 - イルアセテート
A 5 a		(R) - 1 - (4 - (2 - (4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロボキシ) - 3, 5 - ジクロロフェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - メトキシプロパン - 2 - イルアセテート
A 5 b		(S) - 1 - (4 - (2 - (4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロボキシ) - 3, 5 - ジクロロフェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - メトキシプロパン - 2 - イルアセテート
A 5 c		(S) - 1 - (4 - (2 - (4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロボキシ) - 3, 5 - ジクロロフェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - メトキシプロパン - 2 - イルアセテート

10

20

30

40

【表 2 - 10】

番号	構造	名称
A 5 d		(R) - 1 - (4 - (2 - (4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - メトキシプロパン - 2 - イルアセテート
B 5		1 - (4 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - (3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - メトキシプロパン - 2 - イルアセテート
B 5 a		(R) - 1 - (4 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((S) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - メトキシプロパン - 2 - イルアセテート
B 5 b		(S) - 1 - (4 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((R) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - メトキシプロパン - 2 - イルアセテート
B 5 c		(S) - 1 - (4 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((S) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - メトキシプロパン - 2 - イルアセテート
B 5 d		(R) - 1 - (4 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((R) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - メトキシプロパン - 2 - イルアセテート

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

番号	構造	名称
C 5		1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルアセテート
C 5 a		(S)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルアセテート
C 5 b		(R)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルアセテート
C 5 c		(S)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルアセテート
C 5 d		(R)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルアセテート
A 6		1-(4-(2-(4-(2-(2-アセトキシ-3-クロロプロポキシ)-3-クロロフェニル)プロパン-2-イル)-2-クロロフェノキシ)-3-メトキシプロパン-2-イルアセテート

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 2】

番号	構造	名称
A 6 a		(R)-1-(4-(2-(4-(1-メトキシ-2-(2-クロロ-3-(クロロフェニル)プロポキシ)-2-クロロフェニル)プロパン-2-イル)-2-クロロフェノキシ)-3-メトキシプロパン-2-イルアセテート
A 6 b		(S)-1-(4-(2-(4-(1-メトキシ-2-(2-クロロ-3-(クロロフェニル)プロパン-2-イル)-2-クロロフェノキシ)-3-メトキシプロパン-2-イルアセテート
A 6 c		(S)-1-(4-(2-(4-(1-メトキシ-2-(2-クロロ-3-(クロロフェニル)プロパン-2-イル)-2-クロロフェノキシ)-3-メトキシプロパン-2-イルアセテート
A 6 d		(R)-1-(4-(2-(4-(1-メトキシ-2-(2-クロロ-3-(クロロフェニル)プロパン-2-イル)-2-クロロフェノキシ)-3-メトキシプロパン-2-イルアセテート
A 7		1-(4-(2-(4-(2-(1-メトキシ-2-(2-クロロ-3-(クロロフェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)-3-イソプロポキシプロパン-2-イルアセテート
A 7 a		(R)-1-(4-(2-(4-(2-(1-メトキシ-2-(2-クロロ-3-(クロロフェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)-3-イソプロポキシプロパン-2-イルアセテート

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 3】

番号	構造	名称
A 7 b		(S) - 1 - (4 - (2 - (4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - イソプロポキシプロパン - 2 - イルアセテート
A 7 c		(S) - 1 - (4 - (2 - (4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - イソプロポキシプロパン - 2 - イルアセテート
A 7 d		(R) - 1 - (4 - (2 - (4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - イソプロポキシプロパン - 2 - イルアセテート
B 7		1 - (4 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - (3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - イソプロポキシプロパン - 2 - イルアセテート
B 7 a		(R) - 1 - (4 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((S) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - イソプロポキシプロパン - 2 - イルアセテート

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 4】

番号	構造	名称
B 7 b		(S) - 1 - (4 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((R) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシ プロポキシ) フェニル) プロパ ン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - イソプロポキシプロパン - 2 - イルアセテート
B 7 c		(S) - 1 - (4 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((S) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシ プロポキシ) フェニル) プロパ ン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - イソプロポキシプロパン - 2 - イルアセテート
B 7 d		(R) - 1 - (4 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((R) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシ プロポキシ) フェニル) プロパ ン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - イソプロポキシプロパン - 2 - イルアセテート
C 7		1 - クロロ - 3 - (2 , 6 - ジ クロロ - 4 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - イソプロ ポキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキ シ) プロパン - 2 - イルアセテ ート
C 7 a		(S) - 1 - クロロ - 3 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - (2 - (4 - ((R) - 2 - ヒドロキシ 3 - イソプロポキシプロポキ シ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 2 - イルアセテート

10

20

30

40

50

【表 2 - 15】

番号	構造	名称
C 7 b		(R)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((S)-2-ヒドロキシ-3-イソプロポキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルアセテート
C 7 c		(S)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((S)-2-ヒドロキシ-3-イソプロポキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルアセテート
C 7 d		(R)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((R)-2-ヒドロキシ-3-イソプロポキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルアセテート
A 8		1-(4-(2-(4-(2-アセトキシ-3-クロロプロポキシ)-3,5-ジクロロフェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)-3-フルオロプロパン-2-イルアセテート
A 8 a		(S)-1-(4-(2-(4-(2-アセトキシ-3-クロロプロポキシ)-3,5-ジクロロフェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)-3-フルオロプロパン-2-イルアセテート
A 8 b		(R)-1-(4-(2-(4-(2-アセトキシ-3-クロロプロポキシ)-3,5-ジクロロフェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)-3-フルオロプロパン-2-イルアセテート

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 6】

番号	構造	名称
A 8 c		(R) - 1 - (4 - (2 - (4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - フルオロプロパン - 2 - イルアセテート
A 8 d		(S) - 1 - (4 - (2 - (4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - フルオロプロパン - 2 - イルアセテート
A 9		1 - (4 - (2 - (4 - (2 - アセトキシ - 3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジクロロフェノキシ) - 3 - クロロプロパン - 2 - イルアセテート
A 9 a		(S) - 1 - (4 - (2 - (4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジクロロフェノキシ) - 3 - クロロプロパン - 2 - イルアセテート
A 9 b		(R) - 1 - (4 - (2 - (4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジクロロフェノキシ) - 3 - クロロプロパン - 2 - イルアセテート
A 9 c		(S) - 1 - (4 - (2 - (4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジクロロフェノキシ) - 3 - クロロプロパン - 2 - イルアセテート

10

20

30

40

50

【表 2 - 17】

番号	構造	名称
A 9 d		(R) - 1 - (4 - (2 - (4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジクロロフェノキシ) - 3 - クロロプロパン - 2 - イル アセテート
B 9		1 - (4 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - (3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル アセテート
B 9 a		(R) - 1 - (4 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((S) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル アセテート
B 9 b		(S) - 1 - (4 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((R) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル アセテート
B 9 c		(S) - 1 - (4 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((S) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル アセテート

10

20

30

40

50

【表 2 - 18】

番号	構造	名称
B 9 d		(R)-1-(4-(2-(3,5-ジクロロ-4-((R)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパン-2-イルアセテート
C 9		1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-(2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルアセテート
C 9 a		(S)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-(2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルアセテート
C 9 b		(R)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-(2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルアセテート
C 9 c		(S)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-(2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルアセテート

10

20

30

40

50

【表 2 - 19】

番号	構造	名称
C 9 d		(R)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)プロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルアセテート
A 1 0		1-(4-(2-(4-(2-アセトキシ-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロポキシ)-3-クロロフェニル)プロパン-2-イル)-2-クロロフェノキシ)-3-クロロプロパン-2-イルアセテート
A 1 0 a		(S)-1-(4-(2-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)プロポキシ)-3-クロロフェニル)プロパン-2-イル)-2-クロロフェノキシ)-3-クロロプロパン-2-イルアセテート
A 1 0 b		(R)-1-(4-(2-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)プロポキシ)-3-クロロフェニル)プロパン-2-イル)-2-クロロフェノキシ)-3-クロロプロパン-2-イルアセテート
A 1 0 c		(S)-1-(4-(2-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)プロポキシ)-3-クロロフェニル)プロパン-2-イル)-2-クロロフェノキシ)-3-クロロプロパン-2-イルアセテート

10

20

30

40

50

【表 2 - 20】

番号	構造	名称
A 1 0 d		(R) - 1 - (4 - (2 - (4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロポキシ) - 3 - クロロフェニル) プロパン - 2 - イル) - 2 - クロロフェノキシ) - 3 - クロロプロパン - 2 - イルアセテート
A 1 1		1 - (4 - (2 - (4 - (2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - モルホリノプロパン - 2 - イルアセテート
A 1 1 a		(R) - 1 - (4 - (2 - (4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - モルホリノプロパン - 2 - イルアセテート
A 1 1 b		(S) - 1 - (4 - (2 - (4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - モルホリノプロパン - 2 - イルアセテート
A 1 1 c		(S) - 1 - (4 - (2 - (4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - モルホリノプロパン - 2 - イルアセテート

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 1】

番号	構造	名称
A 1 1 d		(R) - 1 - (4 - (2 - (4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - モルホリノプロパン - 2 - イルアセテート
B 1 1		1 - (4 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - (3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - モルホリノプロパン - 2 - イルアセテート
B 1 1 a		(R) - 1 - (4 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((S) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - モルホリノプロパン - 2 - イルアセテート
B 1 1 b		(S) - 1 - (4 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((R) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - モルホリノプロパン - 2 - イルアセテート
B 1 1 c		(S) - 1 - (4 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((S) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - モルホリノプロパン - 2 - イルアセテート

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 2】

番号	構造	名称
B 1 1 d		(R)-1-(4-(2-(3,5-ジクロロ-4-((R)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)-3-モルホリノプロパン-2-イルアセテート
C 1 1		1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-(2-ヒドロキシ-3-モルホリノプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルアセテート
C 1 1 a		(S)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((R)-2-ヒドロキシ-3-モルホリノプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルアセテート
C 1 1 b		(R)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((S)-2-ヒドロキシ-3-モルホリノプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルアセテート
C 1 1 c		(S)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((S)-2-ヒドロキシ-3-モルホリノプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルアセテート
C 1 1 d		(R)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((R)-2-ヒドロキシ-3-モルホリノプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルアセテート

10

20

30

40

50

【表 2 - 23】

番号	構造	名称
A 1 2		1-(4-(2-(4-(2- アセトキシ-3-(N-アセチ ルアセトアミド)プロポキシ) フェニル)プロパン-2-イ ル)-2,6-ジクロロフェノ キシ)-3-クロロプロパン- 2-イルアセテート
A 1 2 a		N-アセチル-N-((R)- 3-(4-(2-(3,5-ジ クロロ-4-((S)-3-ク ロロ-2-ヒドロキシプロポ キシ)フェニル)プロパン-2 -イル)フェノキシ)-2-ヒ ドロキシプロピル)アセトアミ ド
A 1 2 b		N-アセチル-N-((R)- 3-(4-(2-(3,5-ジ クロロ-4-((S)-3-ク ロロ-2-ヒドロキシプロポ キシ)フェニル)プロパン-2 -イル)フェノキシ)-2-ヒ ドロキシプロピル)アセトアミ ド
A 1 2 c		N-アセチル-N-((S)- 3-(4-(2-(3,5-ジ クロロ-4-((S)-3-ク ロロ-2-ヒドロキシプロポ キシ)フェニル)プロパン-2 -イル)フェノキシ)-2-ヒ ドロキシプロピル)アセトアミ ド
A 1 2 d		N-アセチル-N-((R)- 3-(4-(2-(3,5-ジ クロロ-4-((R)-3-ク ロロ-2-ヒドロキシプロポ キシ)フェニル)プロパン-2 -イル)フェノキシ)-2-ヒ ドロキシプロピル)アセトアミ ド
B 1 2		1-(4-(2-(4-(3- アセトアミド-2-アセトキシ プロポキシ)フェニル)プロ パン-2-イル)-2,6-ジ クロロフェノキシ)-3-クロ ロプロパン-2-イルアセテ ート

10

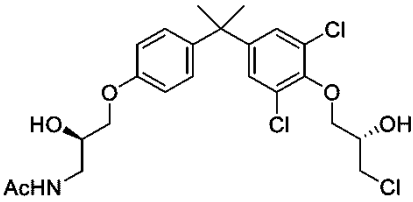
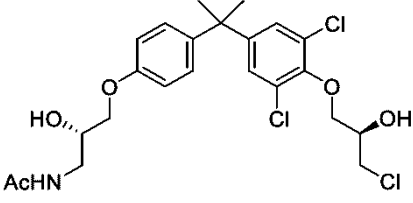
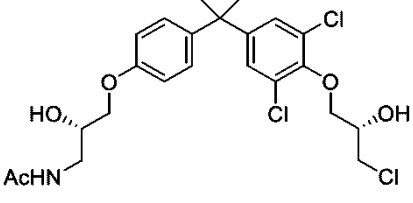
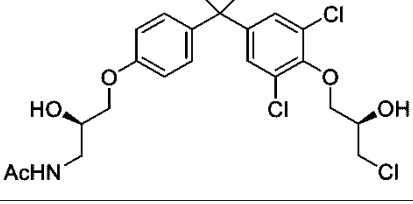
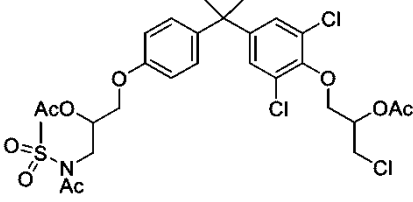
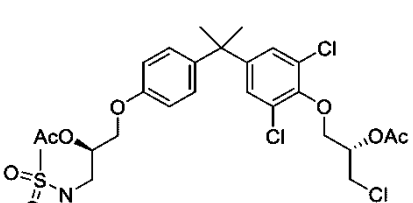
20

30

40

50

【表 2 - 2 4】

番号	構造	名称
B 1 2 a		N - ((R) - 3 - (4 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((S) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 2 - ヒドロキシプロピル) アセトアミド
B 1 2 b		N - ((S) - 3 - (4 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((R) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 2 - ヒドロキシプロピル) アセトアミド
B 1 2 c		N - ((S) - 3 - (4 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((S) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 2 - ヒドロキシプロピル) アセトアミド
B 1 2 d		N - ((R) - 3 - (4 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((R) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 2 - ヒドロキシプロピル) アセトアミド
A 1 3		1 - (4 - (2 - (4 - (2 - アセトキシ - 3 - (N - (メチルスルホニル) アセトアミド) プロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジクロロフェノキシ) - 3 - クロロプロパン - 2 - イルアセテート
A 1 3 a		(S) - 1 - (4 - (2 - (4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - (N - (メチルスルホニル) アセトアミド) プロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジクロロフェノキシ) - 3 - クロロプロパン - 2 - イルアセテート

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 5】

番号	構造	名称
A 1 3 b		(R) - 1 - (4 - (2 - (4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - (N - (メチルスルホニル) アセトアミド) プロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) - 2, 6 - ジクロロフェノキシ) - 3 - クロロプロパン - 2 - イルアセテート
A 1 3 c		(S) - 1 - (4 - (2 - (4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - (N - (メチルスルホニル) アセトアミド) プロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) - 2, 6 - ジクロロフェノキシ) - 3 - クロロプロパン - 2 - イルアセテート
A 1 3 d		(R) - 1 - (4 - (2 - (4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - (N - (メチルスルホニル) アセトアミド) プロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) - 2, 6 - ジクロロフェノキシ) - 3 - クロロプロパン - 2 - イルアセテート
B 1 3		1 - クロロ - 3 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (N - (メチルスルホニル) アセトアミド) プロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 2 - イルアセテート
B 1 3 a		(S) - 1 - クロロ - 3 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - (2 - (4 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (N - (メチルスルホニル) アセトアミド) プロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 2 - イルアセテート
B 1 3 b		(R) - 1 - クロロ - 3 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - (2 - (4 - ((S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (N - (メチルスルホニル) アセトアミド) プロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 2 - イルアセテート

10

20

30

40

【表 2 - 2 6】

番号	構造	名称
		ルアセテート
B 1 3 c		(S)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((S)-2-ヒドロキシ-3-(N-(メチルスルホニル)アセトアミド)プロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルアセテート
B 1 3 d		(R)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((R)-2-ヒドロキシ-3-(N-(メチルスルホニル)アセトアミド)プロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルアセテート
C 1 3		1-(4-(2-(4-(2-アセトキシ-3-(メチルスルホンアミド)プロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)-2,6-ジクロロフェノキシ)-3-クロロプロパン-2-イルアセテート
C 1 3 a		(S)-1-(4-(2-(4-(2-アセトキシ-3-(メチルスルホンアミド)プロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)-2,6-ジクロロフェノキシ)-3-クロロプロパン-2-イルアセテート
C 1 3 b		(R)-1-(4-(2-(4-(2-アセトキシ-3-(メチルスルホンアミド)プロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)-2,6-ジクロロフェノキシ)-3-クロロプロパン-2-イルアセテート
C 1 3 c		(S)-1-(4-(2-(4-(2-アセトキシ-3-(メチルスルホンアミド)プロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)-2,6-ジクロロフェノキシ)-3-クロロプロパン-2-イルアセテート

10

20

30

40

50

【表 2 - 28】

番号	構造	名称
D 1 3 d		(R)-1-(4-(2-(3,5-ジクロロ-4-((R)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)-3-(N-(メチルスルホニル)アセトアミド)プロパン-2-イルアセテート
E 1 3		1-(4-(2-(3,5-ジクロロ-4-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルスルホンアミド)プロパン-2-イルアセテート
E 1 3 a		(R)-1-(4-(2-(3,5-ジクロロ-4-((S)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルスルホンアミド)プロパン-2-イルアセテート
E 1 3 b		(S)-1-(4-(2-(3,5-ジクロロ-4-((R)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルスルホンアミド)プロパン-2-イルアセテート
E 1 3 c		(S)-1-(4-(2-(3,5-ジクロロ-4-((S)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルスルホンアミド)プロパン-2-イルアセテート
E 1 3 d		(R)-1-(4-(2-(3,5-ジクロロ-4-((R)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルスルホンアミド)プロパン-2-イルアセテート

10

20

30

40

50

【表 2 - 29】

番号	構造	名称
F 1 3		N- (3- (4- (2- (3, 5-ジクロロ-4- (3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン-2-イル) フェノキシ) -2-ヒドロキシプロピル) -N- (メチルスルホニル) アセトアミド
F 1 3 a		N- ((R) -3- (4- (2- (3, 5-ジクロロ-4- ((S) -3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン-2-イル) フェノキシ) -2-ヒドロキシプロピル) -N- (メチルスルホニル) アセトアミド
F 1 3 b		N- ((S) -3- (4- (2- (3, 5-ジクロロ-4- ((R) -3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン-2-イル) フェノキシ) -2-ヒドロキシプロピル) -N- (メチルスルホニル) アセトアミド
F 1 3 c		N- ((S) -3- (4- (2- (3, 5-ジクロロ-4- ((S) -3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン-2-イル) フェノキシ) -2-ヒドロキシプロピル) -N- (メチルスルホニル) アセトアミド
F 1 3 d		N- ((R) -3- (4- (2- (3, 5-ジクロロ-4- ((R) -3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン-2-イル) フェノキシ) -2-ヒドロキシプロピル) -N- (メチルスルホニル) アセトアミド
G 1 3		1-クロロ-3-(2, 6-ジクロロ-4-(2-(4-(2-ヒドロキシ-3-(メチルスルホンアミド) プロポキシ) フェニル) プロパン-2-イル) フェノキシ) プロパン-2-イルアセテート

10

20

30

40

【表 2 - 30】

番号	構造	名称
G 1 3 a		(S)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((R)-2-ヒドロキシ-3-(メチルスルホンアミド)プロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルアセテート
G 1 3 b		(R)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((S)-2-ヒドロキシ-3-(メチルスルホンアミド)プロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルアセテート
G 1 3 c		(S)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((S)-2-ヒドロキシ-3-(メチルスルホンアミド)プロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルアセテート
G 1 3 d		(R)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((R)-2-ヒドロキシ-3-(メチルスルホンアミド)プロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルアセテート
A 1 4		1-(4-(2-(4-(2-アセトキシ-3-(エチルスルホニル)プロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)-2,6-ジクロロフェノキシ)-3-クロロプロパン-2-イルアセテート
A 1 4 a		(S)-1-(4-(2-(4-(2-アセトキシ-3-(エチルスルホニル)プロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)-2,6-ジクロロフェノキシ)-3-クロロプロパン-2-イルアセテート

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 2】

番号	構造	名称
B 1 4 c		(R)-1-(4-(2-(3,5-ジクロロ-4-((S)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)-3-(エチルスルホニル)プロパン-2-イルアセテート
B 1 4 d		(S)-1-(4-(2-(3,5-ジクロロ-4-((R)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)-3-(エチルスルホニル)プロパン-2-イルアセテート
C 1 4		1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-(3-(エチルスルホニル)-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルアセテート
C 1 4 a		(S)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-(3-(エチルスルホニル)-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルアセテート
C 1 4 b		(R)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-(3-(エチルスルホニル)-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルアセテート
C 1 4 c		(S)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-(3-(エチルスルホニル)-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルアセテート

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 3】

番号	構造	名称
C 1 4 d		(R)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-(S)-3-(エチルスルホニル)プロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルアセテート
A 1 5		1-(4-(2-(4-(2-アセトキシ-3-(エチルスルホニル)プロポキシ)-3-クロロフェニル)プロパン-2-イル)-2-クロロフェノキシ)-3-クロロプロパン-2-イルアセテート
A 1 5 a		(S)-1-(4-(2-(4-(S)-2-アセトキシ-3-(エチルスルホニル)プロポキシ)-3-クロロフェニル)プロパン-2-イル)-2-クロロフェノキシ)-3-クロロプロパン-2-イルアセテート
A 1 5 b		(R)-1-(4-(2-(4-(R)-2-アセトキシ-3-(エチルスルホニル)プロポキシ)-3-クロロフェニル)プロパン-2-イル)-2-クロロフェノキシ)-3-クロロプロパン-2-イルアセテート
A 1 5 c		(S)-1-(4-(2-(4-(R)-2-アセトキシ-3-(エチルスルホニル)プロポキシ)-3-クロロフェニル)プロパン-2-イル)-2-クロロフェノキシ)-3-クロロプロパン-2-イルアセテート
A 1 5 d		(R)-1-(4-(2-(4-(S)-2-アセトキシ-3-(エチルスルホニル)プロポキシ)-3-クロロフェニル)プロパン-2-イル)-2-クロロフェノキシ)-3-クロロプロパン-2-イルアセテート

10

20

30

40

【表 2 - 3 4】

番号	構造	名称
A 1 6		3 - (4 - (2 - (4 - (2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジクロロフェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジイルジアセテート
A 1 6 a		(S) - 3 - (4 - (2 - (4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジクロロフェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジイルジアセテート
A 1 6 b		(R) - 3 - (4 - (2 - (4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジクロロフェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジイルジアセテート
A 1 6 c		(R) - 3 - (4 - (2 - (4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジクロロフェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジイルジアセテート
A 1 6 d		(S) - 3 - (4 - (2 - (4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジクロロフェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジイルジアセテート
A 1 7		1 - (4 - (2 - (4 - (2 - アセトキシ - 3 - (エチルスルホニル) プロポキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - クロロプロパン - 2 - イル アセテート

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 5】

番号	構造	名称
A 1 7 a		(S) - 1 - (4 - (2 - (4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - (エチルスルホニル) プロポキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - クロロプロパン - 2 - イル アセテート
A 1 7 b		(R) - 1 - (4 - (2 - (4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - (エチルスルホニル) プロポキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - クロロプロパン - 2 - イル アセテート
A 1 7 c		(S) - 1 - (4 - (2 - (4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - (エチルスルホニル) プロポキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - クロロプロパン - 2 - イル アセテート
A 1 7 d		(R) - 1 - (4 - (2 - (4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - (エチルスルホニル) プロポキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - クロロプロパン - 2 - イル アセテート
A 1 8		3 - (4 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - (3 - クロロプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジイルジアセテート
A 1 8 a		(S) - 3 - (4 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - (3 - クロロプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジイルジアセテート

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 6】

番号	構造	名称
A 1 8 b		(R) - 3 - (4 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - (3 - クロ ロプロポキシ) フェニル) プロ パン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジイルジア セテート
A 1 9		1 - (4 - (2 - (3 , 5 - ジ クロロ - 4 - (3 - クロロプロ ポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - (エチルスルホニル) プロパン - 2 - イルアセテート
A 1 9 a		(S) - 1 - (4 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - (3 - クロ ロプロポキシ) フェニル) プロ パン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - (エチルスルホニル) プ ロパン - 2 - イルアセテート
A 1 9 b		(R) - 1 - (4 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - (3 - クロ ロプロポキシ) フェニル) プロ パン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - (エチルスルホニル) プ ロパン - 2 - イルアセテート
A 2 0		3 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - (2 - (4 - (3 - クロロプロ ポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパ ン - 1 , 2 - ジイルジアセテ ート
A 2 0 a		(S) - 3 - (2 , 6 - ジクロ ロ - 4 - (2 - (4 - (3 - ク ロロプロポキシ) フェニル) プ ロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジイル ジアセテート

10

20

30

40

【表 2 - 37】

番号	構造	名称
A 2 0 b		(R) - 3 - (2 , 6 - ジクロ ロ - 4 - (2 - (4 - (3 - ク ロロプロポキシ) フェニル) プ ロパン - 2 - イル) フェノキシ シ) プロパン - 1 , 2 - ジイル ジアセテート
A 2 1		1 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - (2 - (4 - (3 - クロロプロ ポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - (エチルスルホニル) プロパン - 2 - イルアセテート
A 2 1 a		(S) - 1 - (2 , 6 - ジクロ ロ - 4 - (2 - (4 - (3 - ク ロロプロポキシ) フェニル) プ ロパン - 2 - イル) フェノキシ シ) - 3 - (エチルスルホニル) プロパン - 2 - イルアセテ ート
A 2 1 b		(R) - 1 - (2 , 6 - ジクロ ロ - 4 - (2 - (4 - (3 - ク ロロプロポキシ) フェニル) プ ロパン - 2 - イル) フェノキシ シ) - 3 - (エチルスルホニル) プロパン - 2 - イルアセテ ート
A 2 2		3 - (4 - (2 - (4 - (2 - アセトキシ - 3 - クロロプロ ポキシ) - 3 - メチルフェニ ル) プロパン - 2 - イル) - 2 - メチルフェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジイルジアセテート
A 2 2 a		(S) - 3 - (4 - (2 - (4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 - メチルフェニル) プロパン - 2 - イル) - 2 - メチルフェノキ シ) プロパン - 1 , 2 - ジイル ジアセテート

【表 2 - 3 8】

番号	構造	名称
A 2 2 b		(R) - 3 - (4 - (2 - (4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 - メチルフェニル) プロパン - 2 - イル) - 2 - メチルフェノキシ) プロパン - 1, 2 - ジイルジアセテート
A 2 2 c		(R) - 3 - (4 - (2 - (4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 - メチルフェニル) プロパン - 2 - イル) - 2 - メチルフェノキシ) プロパン - 1, 2 - ジイルジアセテート
A 2 2 d		(S) - 3 - (4 - (2 - (4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 - メチルフェニル) プロパン - 2 - イル) - 2 - メチルフェノキシ) プロパン - 1, 2 - ジイルジアセテート

10

20

【 0 1 3 0】

式 I の化合物に関するより具体的な一部の実施形態では、化合物は、以下、表 3 に記載の構造の 1 つ、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体を有する。

【表 3 - 1】

表 3. 化合物

番号	構造	名称
4 0		3 - (4 - ((3 - クロロ - 4 - (3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) プロパン - 1, 2 - ジオール
4 0 a		(R) - 3 - (4 - ((3 - クロロ - 4 - ((S) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) プロパン - 1, 2 - ジオール

30

40

50

【表 3 - 2】

4 0 b		(S) - 3 - (4 - ((3 - クロロ - 4 - ((R) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロ ポキシ) フェニル) スルホニ ル) フェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジオール
4 0 c		(S) - 3 - (4 - ((3 - クロロ - 4 - ((S) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロ ポキシ) フェニル) スルホニ ル) フェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジオール
4 0 d		(R) - 3 - (4 - ((3 - クロロ - 4 - ((R) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロ ポキシ) フェニル) スルホニ ル) フェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジオール
4 1		3 - (4 - ((3 , 5 - ジク ロロ - 4 - (3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェ ニル) スルホニル) フェノ キシ) プロパン - 1 , 2 - ジ オール
4 1 a		(R) - 3 - (4 - ((3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((S) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキ シプロポキシ) フェニル) ス ルホニル) フェノキシ) プロ パン - 1 , 2 - ジオール
4 1 b		(S) - 3 - (4 - ((3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((R) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキ シプロポキシ) フェニル) ス ルホニル) フェノキシ) プロ パン - 1 , 2 - ジオール

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

4 1 c		(S) - 3 - (4 - ((3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((S) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキ シプロポキシ) フェニル) ス ルホニル) フェノキシ) プロ パン - 1 , 2 - ジオール
4 1 d		(R) - 3 - (4 - ((3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((R) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキ シプロポキシ) フェニル) ス ルホニル) フェノキシ) プロ パン - 1 , 2 - ジオール
4 2		3 - (2 - クロロ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - (3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジオール
4 2 a		(R) - 3 - (2 - クロロ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - ((S) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェ ニル) スルホニル) フェノキ シ) プロパン - 1 , 2 - ジオ ール
4 2 b		(S) - 3 - (2 - クロロ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - ((R) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェ ニル) スルホニル) フェノキ シ) プロパン - 1 , 2 - ジオ ール
4 2 c		(S) - 3 - (2 - クロロ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - ((S) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェ ニル) スルホニル) フェノキ シ) プロパン - 1 , 2 - ジオ ール

10

20

30

40

50

【表 3 - 4】

4 2 d		(R) - 3 - (2 - クロロ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - ((R) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジオール
4 3		1 - クロロ - 3 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ((4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) プロパン - 2 - オール
4 3 a		(S) - 1 - クロロ - 3 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ((4 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) プロパン - 2 - オール
4 3 b		(R) - 1 - クロロ - 3 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ((4 - ((S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) プロパン - 2 - オール
4 3 c		(S) - 1 - クロロ - 3 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ((4 - ((S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) プロパン - 2 - オール

10

20

30

40

50

【表 3 - 5】

4 3 d		(R) - 1 - クロロ - 3 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ((4 - ((R) - 2 - ヒド ロキシ - 3 - メトキシプロポ キシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) プロパン - 2 - オール
4 4		1 - クロロ - 3 - (2 - クロ ロ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メ トキシプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) プ ロパン - 2 - オール
4 4 a		(S) - 1 - クロロ - 3 - (2 - クロロ - 4 - ((3 - クロ ロ - 4 - ((R) - 2 - ヒド ロキシ - 3 - メトキシプロポ キシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) プロパン - 2 - オール
4 4 b		(R) - 1 - クロロ - 3 - (2 - クロロ - 4 - ((3 - クロ ロ - 4 - ((S) - 2 - ヒド ロキシ - 3 - メトキシプロポ キシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) プロパン - 2 - オール
4 4 c		(S) - 1 - クロロ - 3 - (2 - クロロ - 4 - ((3 - クロ ロ - 4 - ((S) - 2 - ヒド ロキシ - 3 - メトキシプロポ キシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) プロパン - 2 - オール

10

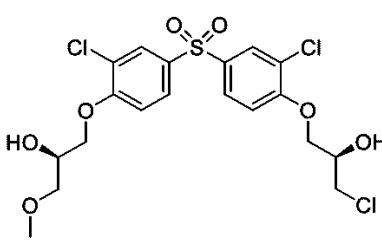
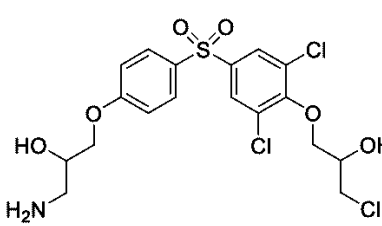
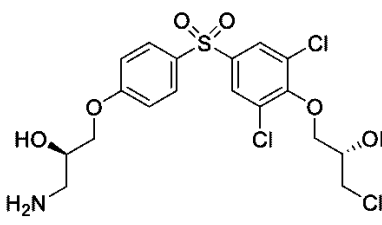
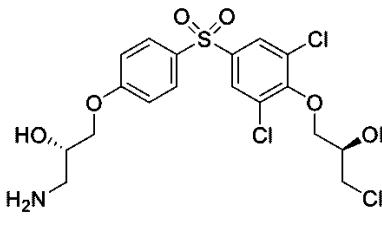
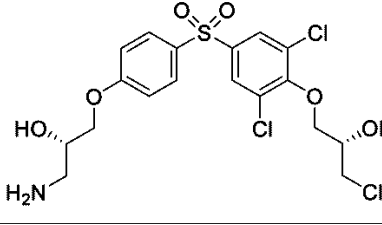
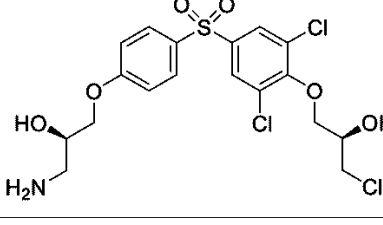
20

30

40

50

【表 3 - 6】

4 4 d		(R)-1-クロロ-3-(2-クロロ-4-((3-クロロ-4-((R)-2-ヒドロキシ-3-メトキシプロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)プロパン-2-オール	
4 5		1-アミノ-3-(4-((3,5-ジクロロ-4-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)プロパン-2-オール	10
4 5 a		(R)-1-アミノ-3-(4-((3,5-ジクロロ-4-((S)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)プロパン-2-オール	20
4 5 b		(S)-1-アミノ-3-(4-((3,5-ジクロロ-4-((R)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)プロパン-2-オール	
4 5 c		(S)-1-アミノ-3-(4-((3,5-ジクロロ-4-((S)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)プロパン-2-オール	30
4 5 d		(R)-1-アミノ-3-(4-((3,5-ジクロロ-4-((R)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)プロパン-2-オール	40

【表 3 - 7】

4 6		N- (3- (4- ((3, 5-ジクロロ-4- (3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) -2-ヒドロキシプロピル) メタンスルホンアミド
4 6 a		N- ((R)-3- (4- ((3, 5-ジクロロ-4- ((S) -3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) -2-ヒドロキシプロピル) メタンスルホンアミド
4 6 b		N- ((S)-3- (4- ((3, 5-ジクロロ-4- ((R) -3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) -2-ヒドロキシプロピル) メタンスルホンアミド
4 6 c		N- ((S)-3- (4- ((3, 5-ジクロロ-4- ((S) -3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) -2-ヒドロキシプロピル) メタンスルホンアミド
4 6 d		N- ((R)-3- (4- ((3, 5-ジクロロ-4- ((R) -3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) -2-ヒドロキシプロピル) メタンスルホンアミド

10

20

30

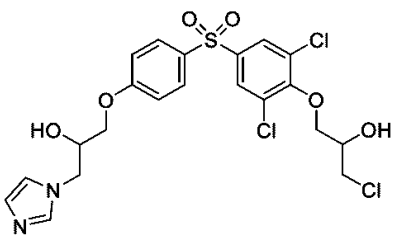
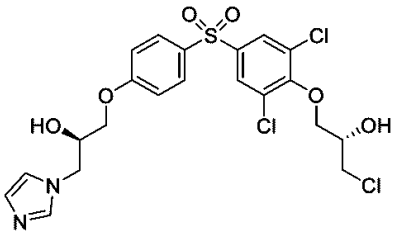
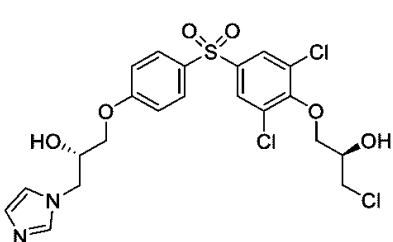
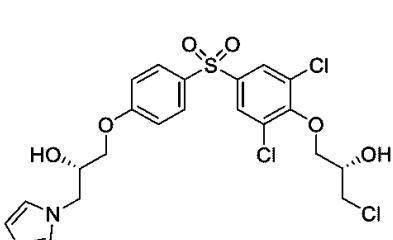
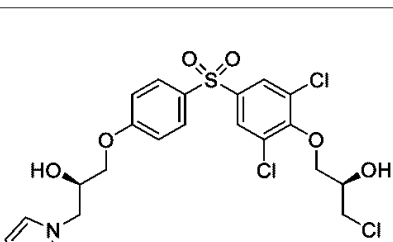
40

50

【表 3 - 8】

4 7		1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-((4-(2-ヒドロキシ-3-モルホリノプロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)プロパン-2-オール
4 7 a		(S)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-((4-(2-ヒドロキシ-3-モルホリノプロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)プロパン-2-オール
4 7 b		(R)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-((4-(2-ヒドロキシ-3-モルホリノプロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)プロパン-2-オール
4 7 c		(S)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-((4-(2-ヒドロキシ-3-モルホリノプロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)プロパン-2-オール
4 7 d		(R)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-((4-(2-ヒドロキシ-3-モルホリノプロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)プロパン-2-オール

【表 3 - 9】

4 8		1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-((4-(2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)プロパン-2-オール
4 8 a		(S)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-((4-(2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)プロパン-2-オール
4 8 b		(R)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-((4-(2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)プロパン-2-オール
4 8 c		(S)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-((4-(2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)プロパン-2-オール
4 8 d		(R)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-((4-(2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)プロパン-2-オール

10

20

30

40

50

【表 3 - 10】

4 9		1-クロロ-3-(2-クロロ-4-((3-クロロ-4-((1H-イミダゾール-1-イル)プロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)プロパン-2-オール
4 9 a		(S)-1-クロロ-3-(2-クロロ-4-((3-クロロ-4-((R)-2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)プロパン-2-オール
4 9 b		(R)-1-クロロ-3-(2-クロロ-4-((3-クロロ-4-((S)-2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)プロパン-2-オール
4 9 c		(S)-1-クロロ-3-(2-クロロ-4-((3-クロロ-4-((S)-2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)プロパン-2-オール
4 9 d		(R)-1-クロロ-3-(2-クロロ-4-((3-クロロ-4-((R)-2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)プロパン-2-オール

【表 3 - 1 2】

5 1		1-クロロ-3-(2-クロロ-4-(3-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-3-(エチルスルホニル)プロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)プロパン-2-オール
5 1 a		(S)-1-クロロ-3-(2-クロロ-4-(3-クロロ-4-(S)-2-ヒドロキシ-3-(エチルスルホニル)プロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)プロパン-2-オール
5 1 b		(R)-1-クロロ-3-(2-クロロ-4-(3-クロロ-4-(R)-2-ヒドロキシ-3-(エチルスルホニル)プロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)プロパン-2-オール
5 1 c		(S)-1-クロロ-3-(2-クロロ-4-(3-クロロ-4-(R)-2-ヒドロキシ-3-(エチルスルホニル)プロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)プロパン-2-オール
5 1 d		(R)-1-クロロ-3-(2-クロロ-4-(3-クロロ-4-(S)-2-ヒドロキシ-3-(エチルスルホニル)プロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)プロパン-2-オール

10

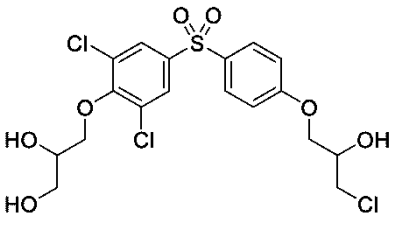
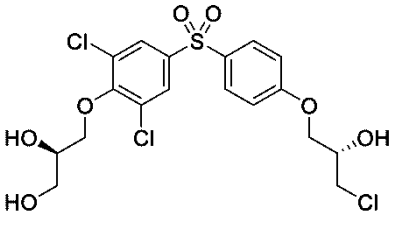
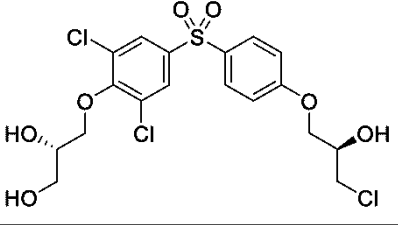
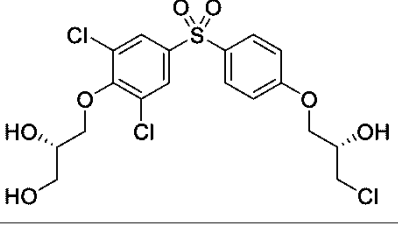
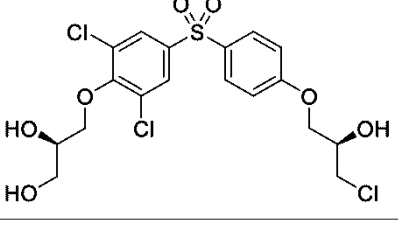
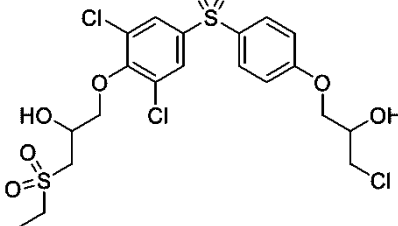
20

30

40

50

【表 3 - 1 3】

5 2		3 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) プロパン - 1, 2 - ジオール
5 2 a		(R) - 3 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ((4 - (S) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) プロパン - 1, 2 - ジオール
5 2 b		(S) - 3 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ((4 - (R) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) プロパン - 1, 2 - ジオール
5 2 c		(S) - 3 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ((4 - (S) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) プロパン - 1, 2 - ジオール
5 2 d		(R) - 3 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ((4 - (R) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) プロパン - 1, 2 - ジオール
5 3		1 - クロロ - 3 - (4 - ((3, 5 - ジクロロ - 4 - (3 - (エチルスルホニル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) プロパン - 2 - オール

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 4】

5 3 a		(S)-1-クロロ-3-(4- -((3,5-ジクロロ-4- -((S)-3-(エチルス ルホニル)-2-ヒドロキシ プロポキシ)フェニル)スル ホニル)フェノキシ)プロパ ン-2-オール
5 3 b		(R)-1-クロロ-3-(4- -((3,5-ジクロロ-4- -((R)-3-(エチルス ルホニル)-2-ヒドロキシ プロポキシ)フェニル)スル ホニル)フェノキシ)プロパ ン-2-オール
5 3 c		(S)-1-クロロ-3-(4- -((3,5-ジクロロ-4- -((R)-3-(エチルス ルホニル)-2-ヒドロキシ プロポキシ)フェニル)スル ホニル)フェノキシ)プロパ ン-2-オール
5 3 d		(R)-1-クロロ-3-(4- -((3,5-ジクロロ-4- -((S)-3-(エチルス ルホニル)-2-ヒドロキシ プロポキシ)フェニル)スル ホニル)フェノキシ)プロパ ン-2-オール
5 4		3-(4-((3,5-ジク ロロ-4-(3-クロロプロ ポキシ)フェニル)スルホニ ル)フェノキシ)プロパン- 1,2-ジオール
5 4 a		(R)-3-(4-((3, 5-ジクロロ-4-(3-ク ロロプロポキシ)フェニル) スルホニル)フェノキシ)プ ロパン-1,2-ジオール

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 5】

5 4 b		(S) - 3 - (4 - ((3 , 5 - ジクロロ - 4 - (3 - ク ロロプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) プ ロパン - 1 , 2 - ジオール
5 5		1 - (4 - ((3 , 5 - ジク ロロ - 4 - (3 - クロロプロ ポキシ) フェニル) スルホニ ル) フェノキシ) - 3 - (エ チルスルホニル) プロパン - 2 - オール
5 5 a		(S) - 1 - (4 - ((3 , 5 - ジクロロ - 4 - (3 - ク ロロプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) - 3 - (エチルスルホニル) プ ロパン - 2 - オール
5 5 b		(R) - 1 - (4 - ((3 , 5 - ジクロロ - 4 - (3 - ク ロロプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) - 3 - (エチルスルホニル) プ ロパン - 2 - オール
5 6		3 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ((4 - (3 - クロロプロ ポキシ) フェニル) スルホニ ル) フェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジオール
5 6 a		(R) - 3 - (2 , 6 - ジク ロロ - 4 - ((4 - (3 - ク ロロプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) プ ロパン - 1 , 2 - ジオール

10

20

30

40

【表 3 - 1 6】

5 6 b		(S) - 3 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ((4 - (3 - クロロプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジオール
5 7		1 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ((4 - (3 - クロロプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) - 3 - (エチルスルホニル) プロパン - 2 - オール
5 7 a		(S) - 1 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ((4 - (3 - クロロプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) - 3 - (エチルスルホニル) プロパン - 2 - オール
5 7 b		(R) - 1 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ((4 - (3 - クロロプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) - 3 - (エチルスルホニル) プロパン - 2 - オール

10

20

30

【 0 1 3 1】

式 I の化合物に関するより具体的な一部の実施形態では、化合物は、以下、表 4 に記載の構造の 1 つ、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体を有する。

【表 4 - 1】

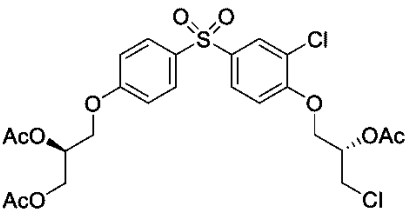
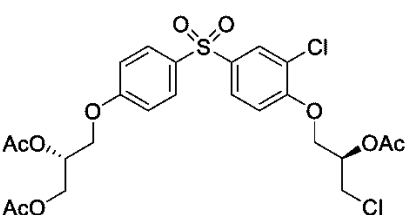
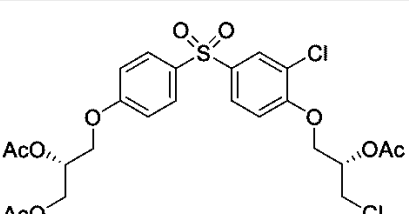
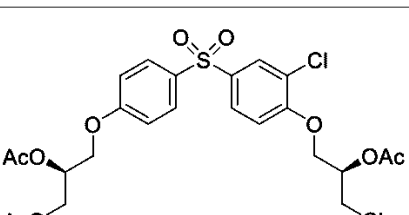
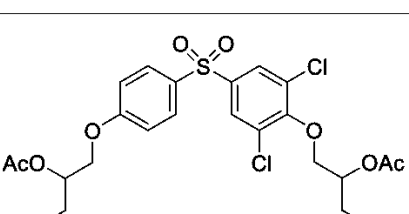
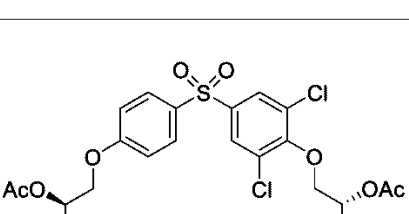
表 4. 化合物

番号	構造	名称
A 4 0		3 - (4 - ((4 - (2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 - クロロフェニル) スルホニル) フェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジイルジアセテート

40

50

【表 4 - 2】

A 4 0 a		(S) - 3 - (4 - ((4 - ((S) - 2 - アセトキシ 3 - クロロプロポキシ) - 3 - クロロフェニル) スルホニ ル) フェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジイルジアセテート
A 4 0 b		(R) - 3 - (4 - ((4 - ((R) - 2 - アセトキシ 3 - クロロプロポキシ) - 3 - クロロフェニル) スルホニ ル) フェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジイルジアセテート
A 4 0 c		(R) - 3 - (4 - ((4 - ((S) - 2 - アセトキシ 3 - クロロプロポキシ) - 3 - クロロフェニル) スルホニ ル) フェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジイルジアセテート
A 4 0 d		(S) - 3 - (4 - ((4 - ((R) - 2 - アセトキシ 3 - クロロプロポキシ) - 3 - クロロフェニル) スルホニ ル) フェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジイルジアセテート
A 4 1		3 - (4 - ((4 - (2 - ア セトキシ - 3 - クロロプロ ポキシ) - 3 , 5 - ジクロロ フェニル) スルホニル) フェ ノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジイルジアセテート
A 4 1 a		(S) - 3 - (4 - ((4 - ((S) - 2 - アセトキシ 3 - クロロプロポキシ) - 3 - クロロフェニル) スルホ ニル) フェノキシ) プ ロパン - 1 , 2 - ジイルジ アセテート

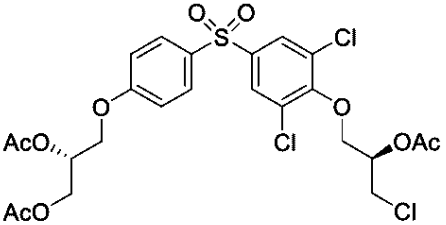
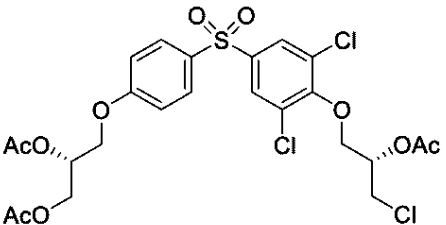
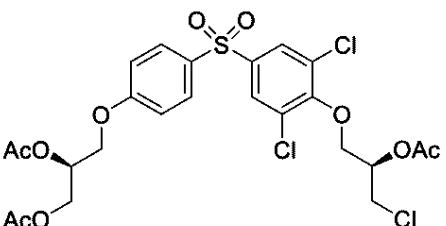
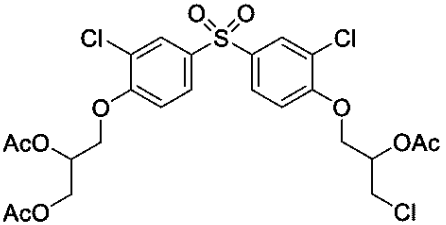
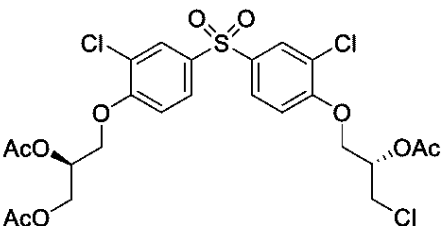
10

20

30

40

【表 4 - 3】

A 4 1 b		(R) - 3 - (4 - ((4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル) スルホニル) フェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジイルジアセテート
A 4 1 c		(R) - 3 - (4 - ((4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル) スルホニル) フェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジイルジアセテート
A 4 1 d		(S) - 3 - (4 - ((4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル) スルホニル) フェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジイルジアセテート
A 4 2		3 - (4 - ((4 - (2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 - クロロフェニル) スルホニル) - 2 - クロロフェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジイルジアセテート
A 4 2 a		(S) - 3 - (4 - ((4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 - クロロフェニル) スルホニル) - 2 - クロロフェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジイルジアセテート

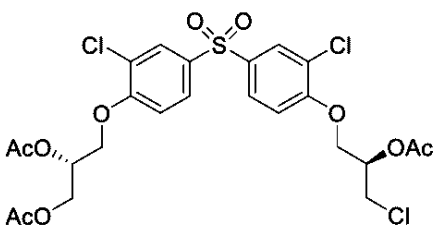
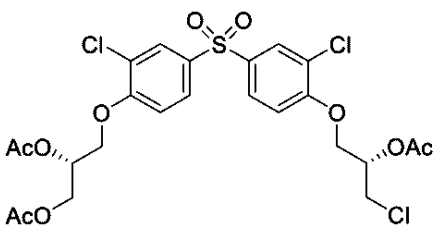
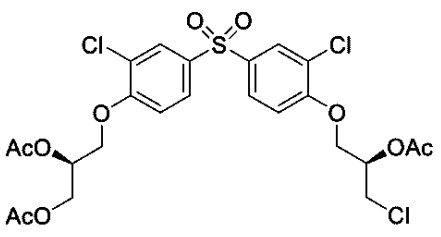
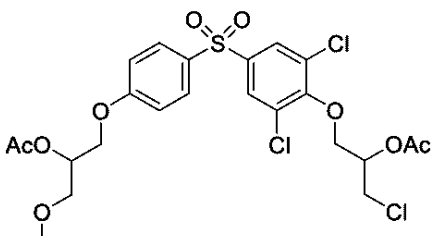
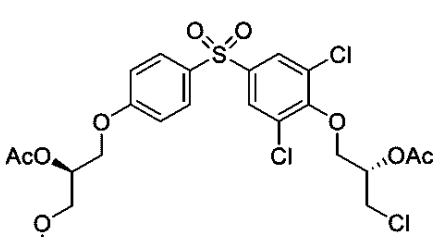
10

20

30

40

【表 4 - 4】

A 4 2 b		(R) - 3 - (4 - ((4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 - クロロフェニル) スルホニル) - 2 - クロロフェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジイルジアセテート
A 4 2 c		(R) - 3 - (4 - ((4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 - クロロフェニル) スルホニル) - 2 - クロロフェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジイルジアセテート
A 4 2 d		(S) - 3 - (4 - ((4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 - クロロフェニル) スルホニル) - 2 - クロロフェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジイルジアセテート
A 4 3		1 - (4 - ((4 - (2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル) スルホニル) フェノキシ) - 3 - メトキシプロパン - 2 - イルアセテート
A 4 3 a		(R) - 1 - (4 - ((4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル) スルホニル) フェノキシ) - 3 - メトキシプロパン - 2 - イルアセテート

10

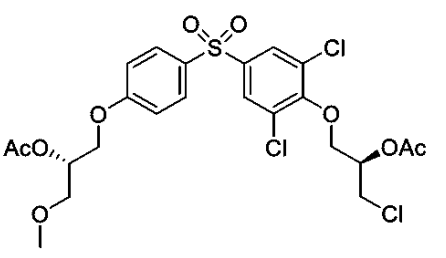
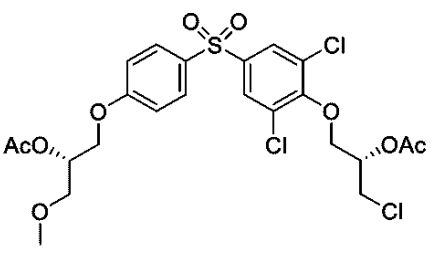
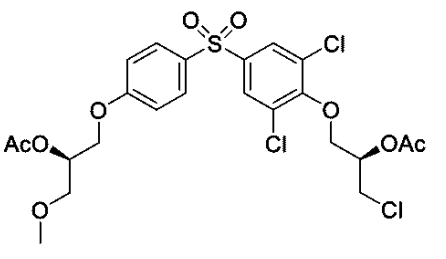
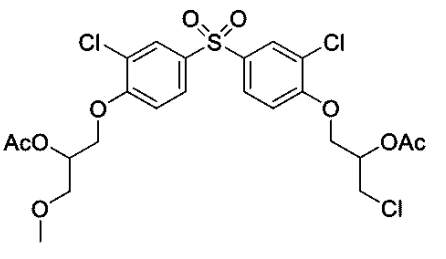
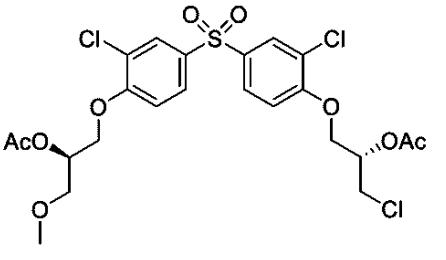
20

30

40

50

【表 4 - 5】

A 4 3 b		(S) - 1 - (4 - ((4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル) スルホニル) フェノキシ) - 3 - メトキシプロパン - 2 - イルアセテート
A 4 3 c		(S) - 1 - (4 - ((4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル) スルホニル) フェノキシ) - 3 - メトキシプロパン - 2 - イルアセテート
A 4 3 d		(R) - 1 - (4 - ((4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル) スルホニル) フェノキシ) - 3 - メトキシプロパン - 2 - イルアセテート
A 4 4		1 - (4 - ((4 - (2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 - クロロフェニル) スルホニル) - 2 - クロロフェノキシ) - 3 - メトキシプロパン - 2 - イルアセテート
A 4 4 a		(R) - 1 - (4 - ((4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3 - クロロフェニル) スルホニル) - 2 - クロロフェノキシ) - 3 - メトキシプロパン - 2 - イルアセテート

10

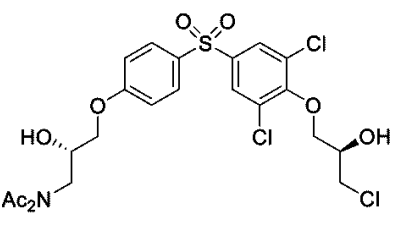
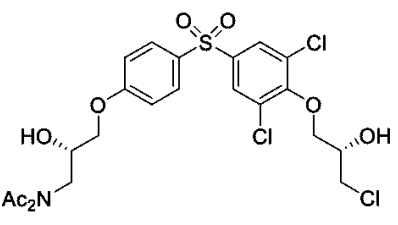
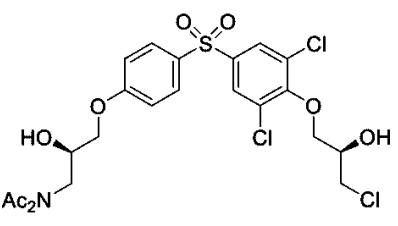
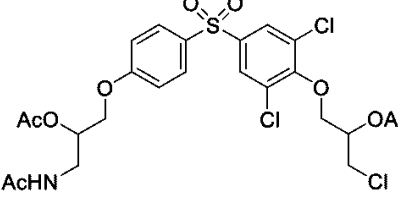
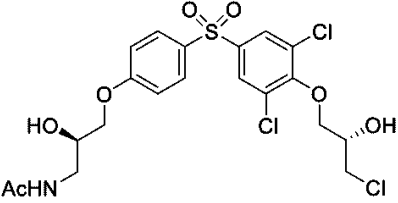
20

30

40

50

【表 4 - 7】

A 4 5 b		N-アセチル-N-((S)-3-(4-((3,5-ジクロロ-4-((R)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル)アセトアミド
A 4 5 c		N-アセチル-N-((S)-3-(4-((3,5-ジクロロ-4-((S)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル)アセトアミド
A 4 5 d		N-アセチル-N-((R)-3-(4-((3,5-ジクロロ-4-((R)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル)アセトアミド
B 4 5		1-(4-((4-(3-アセトアミド-2-アセトキシプロポキシ)フェニル)スルホニル)-2,6-ジクロロフェノキシ)-3-クロロプロパン-2-イルアセテート
B 4 5 a		N-((R)-3-(4-((3,5-ジクロロ-4-((S)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル)アセトアミド

10

20

30

40

50

【表 4 - 8】

B 4 5 b		N-((S)-3-(4-((3,5-ジクロロ-4-((R)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル)アセトアミド
B 4 5 c		N-((S)-3-(4-((S)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル)アセトアミド
B 4 5 d		N-((R)-3-(4-((3,5-ジクロロ-4-((R)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル)アセトアミド
A 4 6		1-(4-((4-(2-アセトキシ-3-(N-(メチルスルホニル)アセトアミド)プロポキシ)フェニル)スルホニル)-2,6-ジクロロフェノキシ)-3-クロロプロパン-2-イルアセテート
A 4 6 a		(S)-1-(4-((4-(2-アセトキシ-3-(N-(メチルスルホニル)アセトアミド)プロポキシ)フェニル)スルホニル)-2,6-ジクロロフェノキシ)-3-クロロプロパン-2-イルアセテート

【表 4 - 10】

A 4 7 b		(S)-1-(4-((4-((R)-2-acetoxy-3-chloropropoxy)-3,5-dichlorophenyl)sulfonyl)phenoxy)-2-morpholinopropyl)-3-morpholinopropane-2-yl acetate
A 4 7 c		(S)-1-(4-((4-((S)-2-acetoxy-3-chloropropoxy)-3,5-dichlorophenyl)sulfonyl)phenoxy)-2-morpholinopropyl)-3-morpholinopropane-2-yl acetate
A 4 7 d		(R)-1-(4-((4-((R)-2-acetoxy-3-chloropropoxy)-3,5-dichlorophenyl)sulfonyl)phenoxy)-2-morpholinopropyl)-3-morpholinopropane-2-yl acetate
A 4 8		1-(4-((4-((2-acetoxy-3-(1H-imidazol-1-yl)propoxy)-2,6-dichlorophenyl)sulfonyl)phenoxy)-2-imidazolopropyl)-3-chloropropane-2-yl acetate
A 4 8 a		(S)-1-(4-((4-((R)-2-acetoxy-3-(1H-imidazol-1-yl)propoxy)-2,6-dichlorophenyl)sulfonyl)phenoxy)-2-imidazolopropyl)-3-chloropropane-2-yl acetate

10

20

30

40

50

【表 4 - 1 1】

A 4 8 b		(R) - 1 - (4 - ((4 - ((S) - 2 - アセトキシ 3 - (1 H - イミダゾール 1 - イル) プロポキシ) フェ ニル) スルホニル) - 2 , 6 - ジクロロフェノキシ) - 3 - クロロプロパン - 2 - イ ルアセテート
A 4 8 c		(S) - 1 - (4 - ((4 - ((S) - 2 - アセトキシ 3 - (1 H - イミダゾール 1 - イル) プロポキシ) フェ ニル) スルホニル) - 2 , 6 - ジクロロフェノキシ) - 3 - クロロプロパン - 2 - イ ルアセテート
A 4 8 d		(R) - 1 - (4 - ((4 - ((R) - 2 - アセトキシ 3 - (1 H - イミダゾール 1 - イル) プロポキシ) フェ ニル) スルホニル) - 2 , 6 - ジクロロフェノキシ) - 3 - クロロプロパン - 2 - イ ルアセテート
A 4 9		1 - (4 - ((4 - (2 - ア セトキシ - 3 - (1 H - イミ ダゾール - 1 - イル) プロポ キシ) - 3 - クロロフェニ ル) スルホニル) - 2 - クロ ロフェノキシ) - 3 - クロロ プロパン - 2 - イルアセテ ート
A 4 9 a		(S) - 1 - (4 - ((4 - ((R) - 2 - アセトキシ 3 - (1 H - イミダゾール 1 - イル) プロポキシ) - 3 - クロロフェニル) スルホニ ル) - 2 - クロロフェノキシ シ) - 3 - クロロプロパン -

10

20

30

40

50

【表 4 - 1 2】

		2-イルアセテート
A 4 9 b		(R)-1-(4-((4-((S)-2-acetoxy-3-(1H-imidazol-1-yl)propoxy)-3-chlorophenyl)sulfonyl)-2-chlorophenoxy)-2-chloropropane-2-yl acetate
A 4 9 c		(S)-1-(4-((4-((S)-2-acetoxy-3-(1H-imidazol-1-yl)propoxy)-3-chlorophenyl)sulfonyl)-2-chlorophenoxy)-2-chloropropane-2-yl acetate
A 4 9 d		(R)-1-(4-((4-((R)-2-acetoxy-3-(1H-imidazol-1-yl)propoxy)-3-chlorophenyl)sulfonyl)-2-chlorophenoxy)-2-chloropropane-2-yl acetate
A 5 0		1-(4-((4-((2-acetoxy-3-(ethylsulfonyl)propoxy)phenyl)sulfonyl)-2,6-dichlorophenoxy)-2-chloropropane-2-yl acetate
A 5 0 a		(S)-1-(4-((4-((S)-2-acetoxy-3-(ethylsulfonyl)propoxy)phenyl)sulfonyl)-2,6-dichlorophenoxy)-2-chloropropane-2-yl acetate

10

20

30

40

50

【表 4 - 1 3】

A 5 0 b		(R) - 1 - (4 - ((4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - (エチルスルホニル) プ ロポキシ) フェニル) スルホ ニル) - 2 , 6 - ジクロロフ ェノキシ) - 3 - クロロプロ パン - 2 - イルアセテート
A 5 0 c		(S) - 1 - (4 - ((4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - (エチルスルホニル) プ ロポキシ) フェニル) スルホ ニル) - 2 , 6 - ジクロロフ ェノキシ) - 3 - クロロプロ パン - 2 - イルアセテート
A 5 0 d		(R) - 1 - (4 - ((4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - (エチルスルホニル) プ ロポキシ) フェニル) スルホ ニル) - 2 , 6 - ジクロロフ ェノキシ) - 3 - クロロプロ パン - 2 - イルアセテート
A 5 1		1 - (4 - ((4 - (2 - ア セトキシ - 3 - (エチルスル ホニル) プロポキシ) - 3 - クロロフェニル) スルホニ ル) - 2 - クロロフェノキ シ) - 3 - クロロプロパン - 2 - イルアセテート
A 5 1 a		(S) - 1 - (4 - ((4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - (エチルスルホニル) プ ロポキシ) - 3 - クロロフェ ニル) スルホニル) - 2 - ク ロロフェノキシ) - 3 - クロ ロプロパン - 2 - イルアセ テート

10

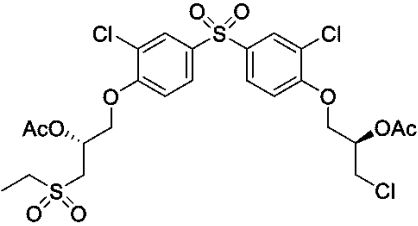
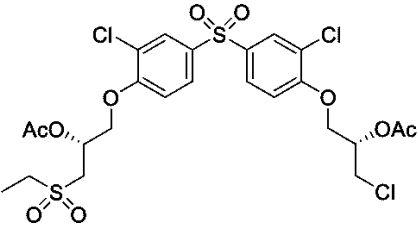
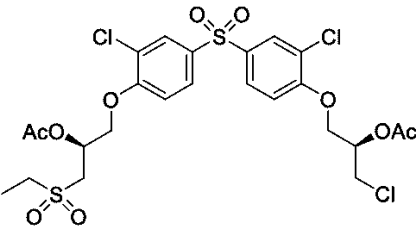
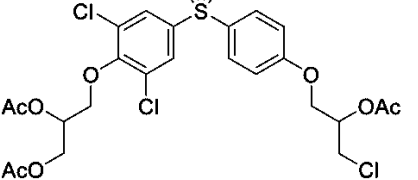
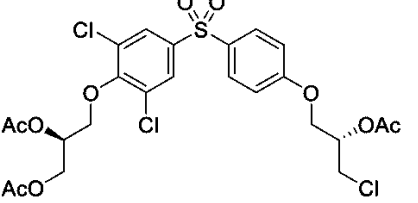
20

30

40

50

【表 4 - 1 4】

A 5 1 b		(R) - 1 - (4 - ((4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - (エチルスルホニル) プロポキシ) - 3 - クロロフェニル) スルホニル) - 2 - クロロフェノキシ) - 3 - クロロプロパン - 2 - イルアセテート
A 5 1 c		(S) - 1 - (4 - ((4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - (エチルスルホニル) プロポキシ) - 3 - クロロフェニル) スルホニル) - 2 - クロロフェノキシ) - 3 - クロロプロパン - 2 - イルアセテート
A 5 1 d		(R) - 1 - (4 - ((4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - (エチルスルホニル) プロポキシ) - 3 - クロロフェニル) スルホニル) - 2 - クロロフェノキシ) - 3 - クロロプロパン - 2 - イルアセテート
A 5 2		3 - (4 - ((4 - (2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) フェニル) スルホニル) - 2 , 6 - ジクロロフェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジイルジアセテート
A 5 2 a		(S) - 3 - (4 - ((4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) フェニル) スルホニル) - 2 , 6 - ジクロロフェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジイルジアセテート

10

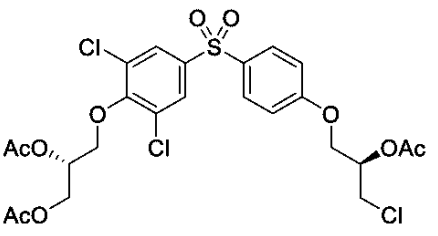
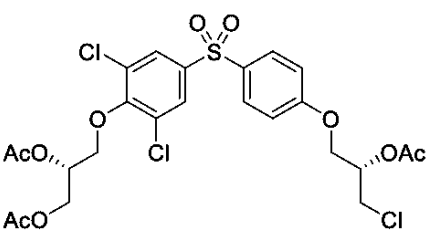
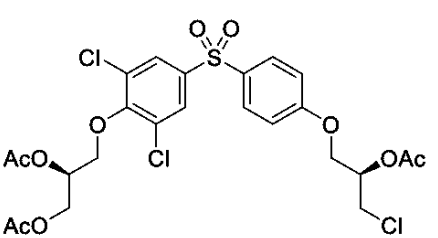
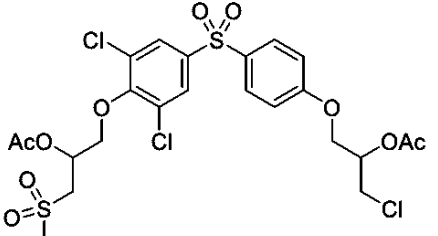
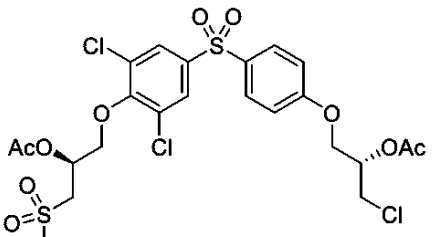
20

30

40

50

【表 4 - 1 5】

A 5 2 b		(R) - 3 - (4 - ((4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) フェニル) スルホニル) - 2 , 6 - ジクロロフェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジイルジアセテート
A 5 2 c		(R) - 3 - (4 - ((4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) フェニル) スルホニル) - 2 , 6 - ジクロロフェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジイルジアセテート
A 5 2 d		(S) - 3 - (4 - ((4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) フェニル) スルホニル) - 2 , 6 - ジクロロフェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジイルジアセテート
A 5 3		1 - (4 - ((4 - (2 - アセトキシ - 3 - (エチルスルホニル) プロポキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル) スルホニル) フェノキシ) - 3 - クロロプロパン - 2 - イルアセテート
A 5 3 a		(S) - 1 - (4 - ((4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - (エチルスルホニル) プロポキシ) - 3 , 5 - ジクロロフェニル) スルホニル) フェノキシ) - 3 - クロロプロパン - 2 - イルアセテート

10

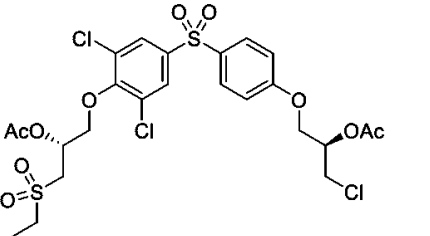
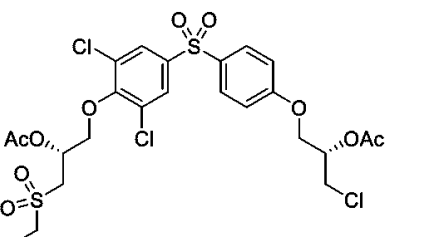
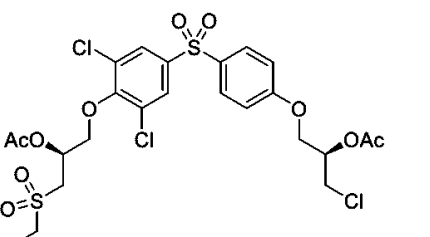
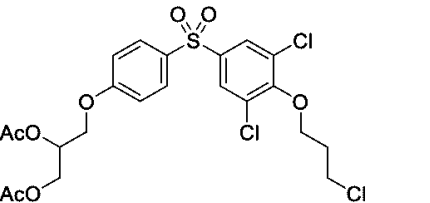
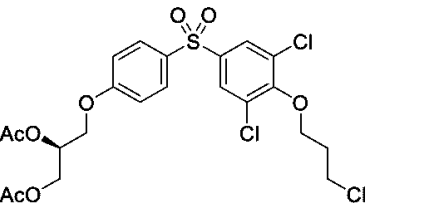
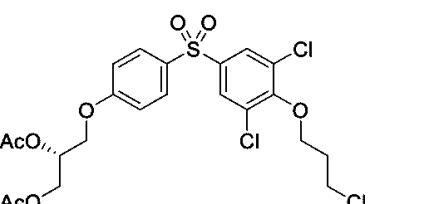
20

30

40

50

【表 4 - 1 6】

A 5 3 b		(R) - 1 - (4 - ((4 - ((R) - 2 - アセトキシ 3 - (エチルスルホニル) プ ロポキシ) - 3 , 5 - ジクロ ロフェニル) スルホニル) フ ェノキシ) - 3 - クロロプロ パン - 2 - イルアセテート
A 5 3 c		(S) - 1 - (4 - ((4 - ((R) - 2 - アセトキシ 3 - (エチルスルホニル) プ ロポキシ) - 3 , 5 - ジクロ ロフェニル) スルホニル) フ ェノキシ) - 3 - クロロプロ パン - 2 - イルアセテート
A 5 3 d		(R) - 1 - (4 - ((4 - ((S) - 2 - アセトキシ 3 - (エチルスルホニル) プ ロポキシ) - 3 , 5 - ジクロ ロフェニル) スルホニル) フ ェノキシ) - 3 - クロロプロ パン - 2 - イルアセテート
A 5 4		3 - (4 - ((3 , 5 - ジク ロロ - 4 - (3 - クロロプロ ポキシ) フェニル) スルホニ ル) フェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジイルジアセテート
A 5 4 a		(S) - 3 - (4 - ((3 , 5 - ジクロロ - 4 - (3 - ク ロロプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) プ ロパン - 1 , 2 - ジイルジア セテート
A 5 4 b		(R) - 3 - (4 - ((3 , 5 - ジクロロ - 4 - (3 - ク ロロプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) プ ロパン - 1 , 2 - ジイルジア セテート

10

20

30

40

50

【表 4 - 17】

A 5 5		1 - (4 - ((3, 5 - ジクロロ - 4 - (3 - クロロプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) - 3 - (エチルスルホニル) プロパン - 2 - イルアセテート
A 5 5 a		(S) - 1 - (4 - ((3, 5 - ジクロロ - 4 - (3 - クロロプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) - 3 - (エチルスルホニル) プロパン - 2 - イルアセテート
A 5 5 b		(R) - 1 - (4 - ((3, 5 - ジクロロ - 4 - (3 - クロロプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) - 3 - (エチルスルホニル) プロパン - 2 - イルアセテート
A 5 6		3 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ((4 - (3 - クロロプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) プロパン - 1, 2 - ジイルジアセテート
A 5 6 a		(S) - 3 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ((4 - (3 - クロロプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) プロパン - 1, 2 - ジイルジアセテート
A 5 6 b		(R) - 3 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ((4 - (3 - クロロプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) プロパン - 1, 2 - ジイルジアセテート

10

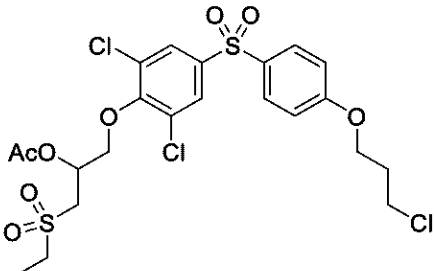
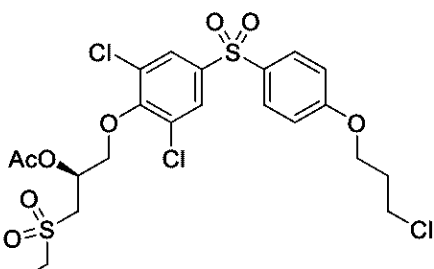
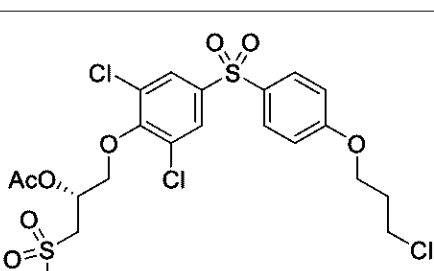
20

30

40

50

【表 4 - 18】

A 5 7		1 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ((4 - (3 - クロロプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) - 3 - (エチルスルホニル) プロパン - 2 - イルアセテート
A 5 7 a		(S) - 1 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ((4 - (3 - クロロプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) - 3 - (エチルスルホニル) プロパン - 2 - イルアセテート
A 5 7 b		(R) - 1 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ((4 - (3 - クロロプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェノキシ) - 3 - (エチルスルホニル) プロパン - 2 - イルアセテート

10

20

【0132】

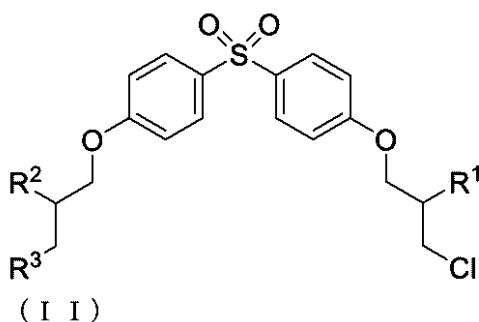
式 I の化合物に関する一部の実施形態では、化合物は、以下、表 1、表 2、表 3 または表 4 に記載の構造の 1 つ、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体を有する。

30

【0133】

本発明は、上記の特性（すなわち、アンドロゲン受容体（AR）に対する結合性）を有する全ての化合物を含む。一実施形態では、本発明は、式 II、

【化 10】



40

の構造を有する化合物または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体に関し、式中、

R^1 は、H、ヒドロキシルまたは $-OC(=O)R^{13}$ であり、

R^2 は、ヒドロキシルまたは $-OC(=O)R^{13}$ であり、

R^3 は、1 つまたは複数の R^6 で任意選択的に置換されたハロ、 $-OH$ 、 $-OR^4$ 、 $-OC(=O)R^{13}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=O)R^{13}$ 、 $-N(C(=O)R^{13})_2$ 、-

50

$\text{NHS}(\text{O})_n\text{R}^5$ 、 $-\text{N}(\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13})(\text{S}(\text{O})_n\text{R}^5)$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})(\text{S}(\text{O})_n\text{R}^5)$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^5$ 、 $-\text{N}_3$ 、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、

R^4 は、1つまたは複数の R^6 で任意選択的に置換された C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、

R^5 はそれぞれ独立して、1つまたは複数の R^6 で任意選択的に置換された C_1-C_6 アルキルまたはアリールであり、

R^6 はそれぞれ、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 ^{123}I 、ヒドロキシル、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_6 - C_{12} アリールからなる群から独立して選択され、式中、それぞれの R^6 は、1つまたは複数のハロゲン、 ^{123}I 、 ^{18}F 、ヒドロキシル、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -アリール、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルまたは C_2-C_6 アルキニルで任意選択的に置換され、

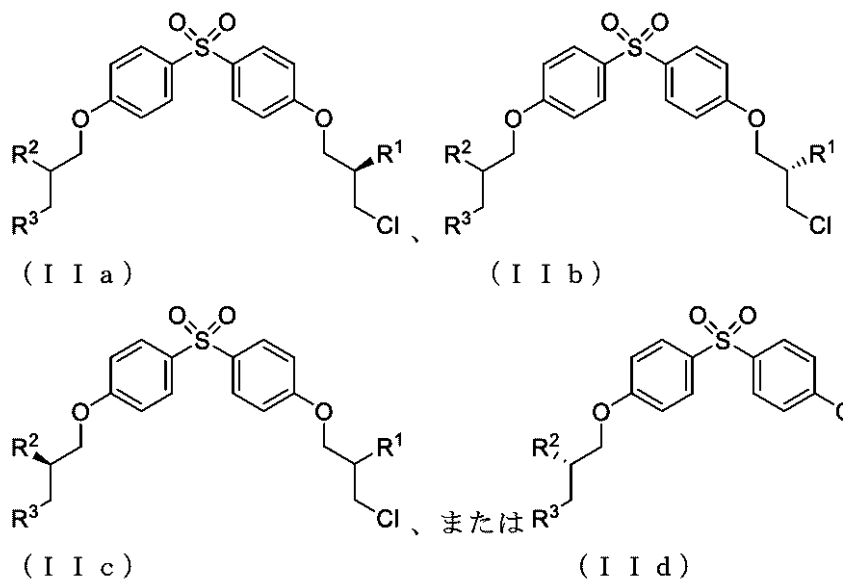
R^{13} は C_1-C_6 アルキルであり、

n は、0、1または2である。

【0134】

様々な実施形態では、構造(II)の化合物の異なる立体異性体を提供し、例えば、一部の実施形態では、化合物は、以下の構造、(IIa)、(IIb)、(IIc)または(IId)、

【化11】



のうちの1つを有する。

【0135】

更にその他の実施形態では、化合物は、以下の構造、(IIe)、(IIf)、(IIg)または(IIh)、

10

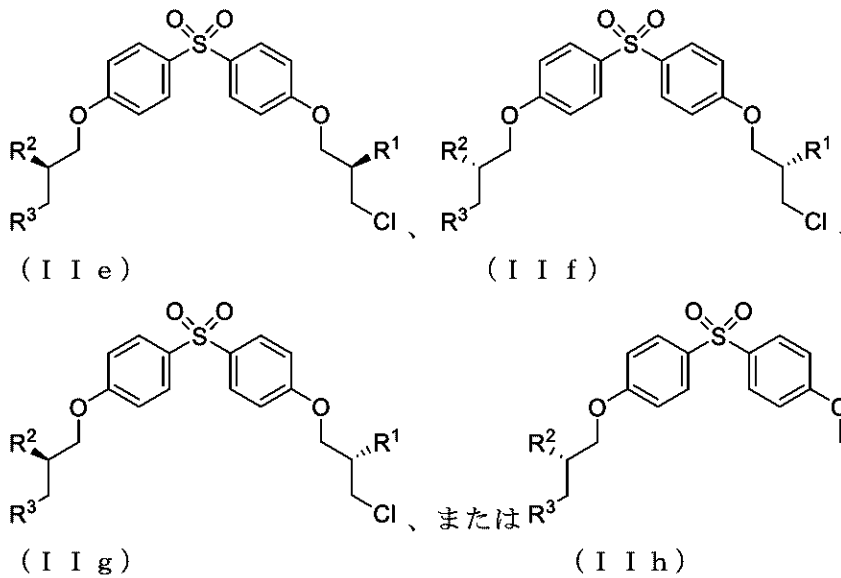
20

30

40

50

【化 1 2】



10

のうちの1つを有する。

【0136】

20

一実施形態では、 R^1 はヒドロキシルである。別の実施形態では、 R^1 は $-OC(=O)R^{13}$ である。一部の実施形態では、 R^1 は $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} は $C_1 - C_4$ アルキルである。その他の実施形態では、 R^1 は $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} はメチルである。一実施形態では、 R^1 は H である。

【0137】

一実施形態では、 R^2 はヒドロキシルである。別の実施形態では、 R^2 は $-OC(=O)R^{13}$ である。一部の実施形態では、 R^2 は $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} は $C_1 - C_4$ アルキルである。その他の実施形態では、 R^2 は $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} はメチルである。

【0138】

30

一実施形態では、 R^3 は $-OH$ である。別の実施形態では、 R^3 は $-OC(=O)R^{13}$ である。一部の実施形態では、 R^3 は $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} は $C_1 - C_4$ アルキルである。その他の実施形態では、 R^3 は $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} はメチルである。

【0139】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 または R^3 のうち少なくとも1つは $-OH$ である。別の実施形態では、 R^1 、 R^2 または R^3 のうち少なくとも1つは $-OH$ である。一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 または R^3 のうち少なくとも2つはそれぞれ $-OH$ である。別の実施形態では、 R^1 及び R^2 はそれぞれ $-OH$ である。一実施形態では、 R^1 、 R^2 または R^3 はそれぞれ $-OH$ である。

40

【0140】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 または R^3 のうち少なくとも1つは $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} は $C_1 - C_4$ アルキルである。別の実施形態では、 R^1 、 R^2 または R^3 のうち少なくとも1つは $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} はメチルである。一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 または R^3 のうち少なくとも2つはそれぞれ $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} は $C_1 - C_4$ アルキルである。別の実施形態では、 R^1 、 R^2 または R^3 のうち少なくとも2つはそれぞれ $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} はメチルである。

【0141】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 または R^3 のうちの1つは $-OC(=O)R^{13}$ であり

50

、式中、 R^{13} は $C_1 - C_4$ アルキルである。別の実施形態では、 R^1 、 R^2 または R^3 のうちの1つは $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} はメチルである。一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 または R^3 のうちの2つはそれぞれ $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} は $C_1 - C_4$ アルキルである。別の実施形態では、 R^1 、 R^2 または R^3 のうちの2つはそれぞれ $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} はメチルである。一部の実施形態では、 R^1 、 R^2 または R^3 はそれぞれ $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} は $C_1 - C_4$ アルキルである。別の実施形態では、 R^1 、 R^2 または R^3 はそれぞれ $-OC(=O)R^{13}$ であり、式中、 R^{13} はメチルである。

【0142】

その他の実施形態では、 R^3 は $-OR^4$ である。一実施形態では、 R^3 は $-OR^4$ であり、式中、 R^4 は $C_1 - C_6$ アルキルである。別の実施形態では、 R^3 は $-OR^4$ であり、式中、 R^4 は $C_1 - C_3$ アルキルである。一実施形態では、 R^3 は $-OR^4$ であり、式中、 R^4 は C_1 アルキルである。別の実施形態では、 R^3 は $-OR^4$ であり、式中、 R^4 はイソプロピルである。

10

【0143】

その他の実施形態では、 R^3 はハロゲンである。一実施形態では、 R^3 はFである。

【0144】

その他の実施形態では、 R^3 は、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=O)R^{13}$ 、 $-N(C(=O)R^{13})_2$ 、 $-NHS(O)_nR^5$ 、 $-N(C(=O)R^{13})(S(O)_nR^5)$ 、または $-N(C_1 - C_6\text{アルキル})(S(O)_nR^5)$ である。一実施形態では、 R^3 は $-NH_2$ である。一実施形態では、 R^3 は $-NHC(=O)R^{13}$ である。一実施形態では、 R^3 は $-N(C(=O)R^{13})_2$ である。別の実施形態では、 R^3 は $-NHS(O)_nR^5$ である。一部の実施形態では、 R^3 は $-NHS(O)_2R^5$ である。その他の実施形態では、 R^3 は $-NHS(O)_2R^5$ であり、式中、 R^5 は $C_1 - C_3$ アルキルである。一実施形態では、 R^3 は $-NHS(O)_2R^5$ であり、式中、 R^5 はメチルである。一実施形態では、 R^3 は $-N(C(=O)R^{13})(S(O)_nR^5)$ である。一実施形態では、 R^3 は $-N(C_1 - C_6\text{アルキル})S(O)_nR^5$ である。

20

【0145】

その他の実施形態では、 R^3 は、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=O)(C_1 - C_4\text{アルキル})$ 、 $-N[(C(=O)(C_1 - C_4\text{アルキル}))_2]$ 、 $-NHS(O)_n(C_1 - C_3\text{アルキル})$ 、 $-N[C(=O)(C_1 - C_4\text{アルキル})][S(O)_n(C_1 - C_3\text{アルキル})]$ 、または $-N[C_1 - C_6\text{アルキル}][S(O)_n(C_1 - C_3\text{アルキル})]$ である。一部の実施形態では、 R^3 は、 $-NH(C(=O)CH_3)$ または $-N(C(=O)CH_3)_2$ である。その他の実施形態では、 R^3 は $-NHS(O)_2CH_3$ である。その他の実施形態では、 R^3 は $-N(C(=O)CH_3)(S(O)_2CH_3)$ である。

30

【0146】

別の実施形態では、 R^3 は $-S(O)_nR^5$ である。一実施形態では、 R^3 は $-S(O)_2R^5$ である。別の実施形態では、 R^3 は $-S(O)_2(C_1 - C_3\text{アルキル})$ である。その他の実施形態では、 R^3 は $-S(O)_2CH_3$ である。その他の実施形態では、 R^3 は $-S(O)_2CH_2CH_3$ である。

40

【0147】

別の実施形態では、 R^3 は $-S(O)_nR^5$ である。一実施形態では、 R^3 は $-S(O)_2R^5$ である。一部の実施形態では、 R^3 は $-S(O)_2R^5$ であり、式中、 R^5 は $C_1 - C_3$ アルキルである。その他の実施形態では、 R^3 は $-S(O)_2R^5$ であり、式中、 R^5 は C_1 アルキルである。

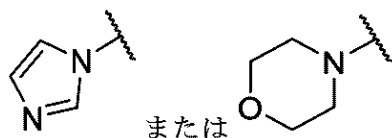
【0148】

一部の実施形態では、 R^3 は、任意選択的に置換された5または6員環ヘテロアリール、または任意選択的に置換された3～7員環ヘテロシクリルであり、式中、上記ヘテロアリールまたは上記ヘテロシクリルはそれぞれ、環内に少なくとも1つのN原子を含む。一実施形態では、 R^3 は、ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、ピリジン、ピリダ

50

ジン、ピリミジン、イミダゾール、チアゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、オキサゾール、トリアゾール、イソチアゾール、オキサジン、トリアジン、アゼピン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ジオキサン、モルホリン、ジチアン、チオモルホリン、ピペラジン及びテトラジンからなる群から選択される。特定の実施形態では、 R^3 は、

【化 1 3】



10

である。

【0 1 4 9】

一部の実施形態では、 R^{13} は $C_1 - C_4$ アルキルである。その他の実施形態では、 R^{13} は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチルまたは*sec*-ブチルである。一実施形態では、 R^{13} はメチルである。

【0 1 5 0】

一実施形態では、*n*は0である。別の実施形態では、*n*は1である。一部の実施形態では、*n*は2である。

【0 1 5 1】

20

イメージング及び治療方法に使用する化合物について、本明細書に記載する。一部の実施形態では、化合物は、1つのF、Cl、Br、Iまたは ^{123}I 置換を含む。

【0 1 5 2】

別の実施形態では、化合物は、 R^3 上に1つまたは複数のF、Cl、Br、Iまたは ^{123}I 置換を含む。一実施形態では、化合物は、 R^3 上に1つまたは複数のIまたは ^{123}I 置換を含む。

【0 1 5 3】

一部の実施形態では、化合物は、 R^3 上に少なくとも1つの R^6 置換を含み、式中、少なくとも1つの R^6 は、F、Cl、Br、Iまたは ^{123}I のうち少なくとも1つで更に置換される。別の実施形態では、 R^3 上の R^6 置換基は、Iまたは ^{123}I のうち少なくとも1つで更に置換される。

30

【0 1 5 4】

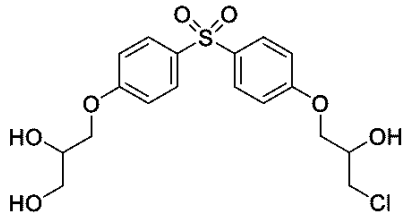
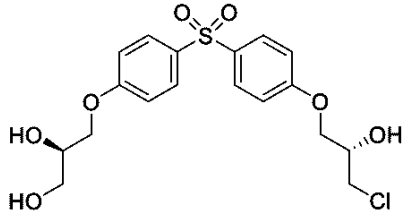
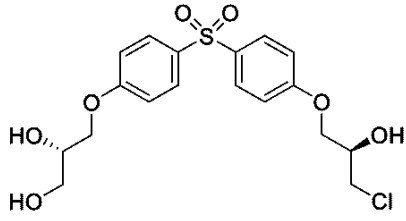
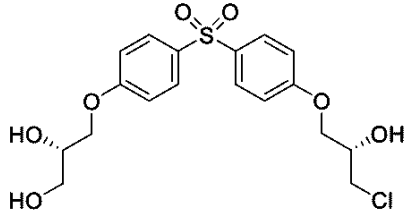
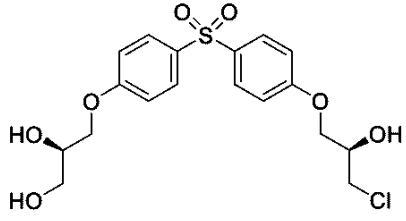
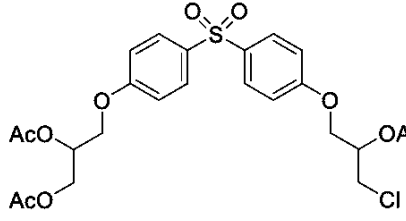
式IIの化合物に関するより具体的な一部の実施形態では、化合物は、以下、表5に記載の構造の1つ、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体を有する。

40

50

【表 5 - 1】

表 5. 化合物

番号	構造	名称
8 0		3 - (4 - ((4 - (3 - クロ ロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェ ノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジオール
8 0 a		(R) - 3 - (4 - ((4 - ((S) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシ プロポキシ) フェニル) スル ホニル) フェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジオール
8 0 b		(S) - 3 - (4 - ((4 - ((R) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシ プロポキシ) フェニル) スル ホニル) フェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジオール
8 0 c		(S) - 3 - (4 - ((4 - ((S) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシ プロポキシ) フェニル) スル ホニル) フェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジオール
8 0 d		(R) - 3 - (4 - ((4 - ((R) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシ プロポキシ) フェニル) スル ホニル) フェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジオール
A 8 0		3 - (4 - ((4 - (2 - アセ トキシ - 3 - クロロプロポキシ) フェニル) スルホニル) フェ ノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジイルジアセテート

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

番号	構造	名称
A 8 0 a		(S)-3-(4-((4-((S)- -2-アセトキシ-3-クロ ロプロポキシ)フェニル)スル ホニル)フェノキシ)プロパン -1, 2-ジイルジアセテート
A 8 0 b		(R)-3-(4-((4-((R)- -2-アセトキシ-3-クロ ロプロポキシ)フェニル)スル ホニル)フェノキシ)プロパン -1, 2-ジイルジアセテート
A 8 0 c		(R)-3-(4-((4-((S)- -2-アセトキシ-3-クロ ロプロポキシ)フェニル)スル ホニル)フェノキシ)プロパン -1, 2-ジイルジアセテート
A 8 0 d		(S)-3-(4-((4-((R)- -2-アセトキシ-3-クロ ロプロポキシ)フェニル)スル ホニル)フェノキシ)プロパン -1, 2-ジイルジアセテート

10

20

30

【0155】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 I または式 II の化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体を含む医薬組成物に関する。一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 I または式 II の化合物、または薬学的に許容される塩もしくはその立体異性体を含む医薬組成物に関する。

【0156】

一部の実施形態では、式 I または式 II の構造を有する化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体を含む医薬組成物は、薬学的に許容される担体を更に含む。別の実施形態では、式 I または式 II の構造を有する化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体を含む医薬組成物は、別の治療薬を更に含む。一実施形態では、式 I または式 II の構造を有する化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体を含む医薬組成物は、薬学的に許容される担体及び別の治療薬を更に含む。

40

【0157】

別の実施形態では、式 I または式 II の構造を有する化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体を含む医薬組成物は、前立腺癌、乳癌、卵巢癌、膀胱癌、膵臓癌、肝細胞癌、子宮内膜癌、唾液腺癌、脱毛症、ざ瘡、多毛症、卵巢嚢胞、多嚢胞性卵巢疾患、思春期早発症、脊髄筋萎縮及び延髄筋萎縮、または加齢関連黄斑変性症を治療するための別の治療薬を更に含む。

【0158】

50

したがって、一実施形態は、1種または複数種の現在使用されているまたは実験的な薬理学的治療薬との併用療法における開示化合物の使用を含み、それら薬理学的治療薬は、限定するわけではないが、直接または間接的にアンドロゲン受容体を阻害する薬理学的治療薬、本質的に細胞傷害性である薬理学的治療薬、及びアンドロゲンの生物学的産生または作用と干渉する薬理学的治療薬を含む、薬理学的治療薬の生物学的作用機序に関係なく、上記の病態を治療するために利用される（以下、「別の治療薬」）。「併用療法」とは、式Iまたは式IIの化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体のうちの1種または複数種を、別の治療薬のうちの1種または複数種と共に、それらの薬理学的作用が同時に存在するように、または同時に存在しないとしても、同時ではなく連続的な投与にもかかわらずそれらの作用が互いに相乗的となるように、同一患者に投与することを意味する。

10

【0159】

このような投与としては、式Iまたは式IIの化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体のうちの1種または複数種、及び別の治療薬（複数可）のうちの1種または複数種を、投与前に混合することなく別々の薬剤として投与することに加え、プレミックス製剤として、式Iまたは式IIの化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体のうちの1種または複数種と混合した、1種または複数種のその他アンドロゲン遮断治療薬を含む製剤が挙げられるがこれらに限定されない。上記病態を治療するために、別の治療薬と組み合わせ、式Iまたは式IIの化合物（複数可）、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体を投与することはまた、限定するわけではないが、静脈内送達（IV）、経口送達、腹腔内送達、筋肉内送達または腫瘍内送達を含む任意の投与法で投与することを含む。

20

【0160】

本開示の別の態様では、式Iまたは式IIの化合物（複数可）、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体を投与する前に、別の治療薬のうちの1種または複数種を患者に投与してもよい。別の実施形態では、式Iの化合物（複数可）を、別の治療薬のうちの1種または複数種と同時に投与してもよい。更に別の態様では、式Iまたは式IIの化合物（複数可）、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体を投与した後に、1種または複数種の別の治療薬を患者に投与してもよい。

【0161】

式Iまたは式IIの化合物（複数可）、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体の用量と、1種または複数種の別の治療薬の用量の比率は、約1：1であってもよく、または、例えば、約2：1、約3：1、約4：1、約5：1、約6：1、約7：1、約8：1、約9：1、約10：1、約1：2、約1：3、約1：4、約1：5、約1：6、約1：7、約1：8、約1：9、約1：10など様々であってもよく、また最適な治療効果を得るために適宜変更してもよい。

30

【0162】

上記病態に対する治療を向上させるために、1種または複数種の別の治療薬と組み合わせられる、式Iまたは式IIの化合物（複数可）、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体は、限定するわけではないが、表1、表2、表3、表4または表5に示す化合物を含む、式Iまたは式IIの構造を有する任意の化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体を含んでいてもよい。

40

【0163】

別の治療薬としては、上記病態のいずれかに対する薬理学的治療薬として使用するのに、米国FDA（または任意のその他規制機関のどこか）が現在承認している任意の薬理学的治療薬、または、上記病態に関連する臨床試験プログラムの一部として現在実験的に使用されている薬理学的治療薬が挙げられるがこれらに限定されない。その他薬理学的治療薬の非限定例は、限定するわけではないが、ARに結合してその細胞機能を遮断すると考えられ、前立腺癌の治療薬として現在臨床開発が進んでいる、ODM-201として周知（BAY1841788としても周知）の化学成分及び関連化合物；ARとCYP17A

50

1 の二重阻害剤と考えられ、前立腺癌の治療に有用となり得る、ODM - 204として周知の化学成分及び関連化合物；アンドロゲン受容体（AR）LBDの遮断薬と考えられ、前立腺癌用FDA承認済み治療薬である、エンザルタミド（4 - （3 - （4 - シアノ - 3 - （トリフルオロメチル）フェニル） - 5 , 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 2 - チオキソイミダゾリジン - 1 - イル） - 2 - フルオロ - N - メチルベンズアミド）として周知の化学成分及び関連化合物；アンドロゲン受容体（AR）LBDの遮断薬及びCYP17リアーゼ阻害剤と考えられ、また前立腺癌細胞内における全体的なアンドロゲン受容体レベルを低下させると考えられる、ガレテロンとして周知の化学成分及び関連化合物を含む。ガレテロンは、前立腺癌の治療薬として現在開発中であり；ARN - 509またはアパルタミド（4 - [7 - [6 - シアノ - 5 - （トリフルオロメチル）ピリジン - 3 - イル] - 8 - オキソ - 6 - スルファニリデン - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 5 - イル] - 2 - フルオロ - N - メチルベンズアミド）として周知の化学成分及び関連化合物は、アンドロゲン受容体（AR）LBDの遮断薬と考えられ、前立腺癌の治療薬として現在開発中であり；アピラテロン（またはCB - 7630；（3S, 8R, 9S, 10R, 13S, 14S） - 10 , 13 - ジメチル - 17 - （ピリジン - 3 - イル） 2 , 3 , 4 , 7 , 8 , 9 , 10 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 - ドデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - オール）として周知の化学成分及び関連分子は、アンドロゲンの産生を遮断すると考えられ、前立腺癌用FDA承認済み治療薬であり；ピカルタミド（N - [4 - シアノ - 3 - （トリフルオロメチル）フェニル] - 3 - [（4 - フルオロフェニル）スルホニル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパンアミド）として周知の化学成分及び関連化合物は、アンドロゲン受容体（AR）LBDの遮断薬と考えられ、前立腺癌の治療に現在使用されており、ニルタミド（5 , 5 - ジメチル - 3 - [4 - ニトロ - 3 - （トリフルオロメチル）フェニル] イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン）として周知の化学成分及び関連化合物は、AR LBDの遮断薬と考えられ、前立腺癌の治療に現在使用されており、フルタミド（2 - メチル - N - [4 - ニトロ - 3 - （トリフルオロメチル）フェニル] - プロパンアミド）として周知の化学成分及び関連化合物は、アンドロゲン受容体（AR）LBDの遮断薬と考えられ、前立腺癌の治療に現在使用されており、酢酸シプロテロン（6 - クロロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 17 - ヒドロキシ - 3 ' H - シクロプロパ [1 , 2] プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 20 - ジオン）として周知の化学成分及び関連化合物は、アンドロゲン受容体（AR）LBDの遮断薬と考えられ、前立腺癌の治療に現在使用されており、ドセタキセル（タキソテル；1 , 7 , 10 - トリヒドロキシ - 9 - オキソ - 5 , 20 - エポキシタキサ - 11 - エン - 2 , 4 , 13 - トリイル 4 - アセテート 2 - ベンゾエート 13 - { （2R, 3S） - 3 - [（tert - ブトキシカルボニル）アミノ] - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロパノエート } ）として周知の化学成分及び関連化合物は、細胞傷害性の抗微小管剤と考えられ、現在前立腺癌の治療にプレドニゾンと組み合わせて使用されており、ペバシズマブ（アバスチン）として周知の化学成分は、血管内皮増殖因子A（VEGF - A）を認識して遮断するモノクローナル抗体であり、前立腺癌の治療に使用され得、OSU - HDAC42（（S） - （+） - N - ヒドロキシ - 4 - （3 - メチル - 2 - フェニルブチリルアミノ） - ベンズアミド）として周知の化学成分及び関連化合物は、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤として作用すると考えられ、前立腺癌用治療薬として現在開発中であり、ピタキシンとして周知の化学成分は、血管新生を阻害するための血管インテグリン $\alpha_v\beta_3$ に対するモノクローナル抗体と考えられ、前立腺癌の治療に使用され得、スニツミブ（N - （2 - ジエチルアミノエチル） - 5 - [（Z） - （5 - フルオロ - 2 - オキソ - 1H - インドール - 3 - イリデン）メチル] - 2 , 4 - ジメチル - 1H - ピロール - 3 - カルボキサミド）として周知の化学成分及び関連化合物は、複数の受容体チロシンキナーゼ（RTK）を阻害すると考えられ、前立腺癌の治療に使用され得、ZD - 4054（N - （3 - メトキシ - 5 - メチルピラジン - 2 - イル） - 2 - [4 - （1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル）フェニル] ピリジン - 3 - スルホンアミド）として周知の化学成分及び関連化合物は、edta受容体を遮断すると考えられ、前立腺癌の治療に使用され得、カバジタキセル（XRP - 625

10

20

30

40

50

8) として周知の化学成分及び関連化合物は、細胞傷害性の微小管阻害剤と考えられ、前立腺癌の治療に現在使用されており、MDX-010 (イピリムマブ) として周知の化学成分は、CTLA-4 に結合してその活性を遮断する完全ヒトモノクローナル抗体であり、前立腺癌治療用の免疫療法剤として現在開発中であり；OGX-427 として周知の化学成分は、アンチセンス薬としてHSP27を標的のすると考えられ、前立腺癌用治療薬として現在開発中であり；OGX-011 として周知の化学成分は、アンチセンス薬としてクラスチリンを標的のすると考えられ、前立腺癌の治療薬として現在開発中であり；フィナステリド (プロスカ、プロペシア；N-(1,1-ジメチルエチル)-3-オキソ-(5,17)-4-アザアンドロスタ-1-エン-17-カルボキサミド) として周知の化学成分及び関連化合物は、ジヒドロテストステロン濃度を低下させる5-還元酵素阻害薬であると考えられ、前立腺癌の治療に使用され得；デュタステリド (アボダート；(5,17)-N-{2,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル}-3-オキソ-4-アザアンドロスタ-1-エン-17-カルボキサミド) として周知の化学成分及び関連分子は、ジヒドロテストステロン濃度を低下させる5-還元酵素阻害薬であると考えられ、前立腺癌の治療に使用され得；ツロステリド ((4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bS,11aR)-1,4a,6a-トリメチル-2-オキソ-N-(プロパン-2-イル)-N-(プロパン-2-イルカルバモイル)ヘキサデカヒドロ-1H-インデノ[5,4-f]キノリン-7-カルボキサミド) として周知の化学成分及び関連分子は、ジヒドロテストステロン濃度を低下させる5-還元酵素阻害薬であると考えられ、前立腺癌の治療に使用され得；ベキスロステリド (LY-191,704；(4aS,10bR)-8-クロロ-4-メチル-1,2,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロベンゾ[f]キノリン-3-オン) として周知の化学成分及び関連化合物は、ジヒドロテストステロン濃度を低下させる5-還元酵素阻害薬であると考えられ、前立腺癌の治療に使用され得；イゾンスステリド (LY-320,236；(4aR,10bR)-8-[(4-エチル-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)スルファニル]-4,10b-ジメチル-1,4,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロベンゾ[f]キノリン-3(2H)-オン) として周知の化学成分及び関連化合物は、ジヒドロテストステロン濃度を低下させる5-還元酵素阻害薬であると考えられ、前立腺癌の治療に使用され得；FCE-28260 として周知の化学成分及び関連化合物は、ジヒドロテストステロン濃度を低下させる5-還元酵素阻害薬であると考えられ、前立腺癌の治療に使用され得；SKF105,111 として周知の化学成分及び関連化合物は、ジヒドロテストステロン濃度を低下させる5-還元酵素阻害薬であると考えられ、前立腺癌の治療に使用され得る。ニクロサミド (4.5-クロロ-N-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-2-ヒドロキシベンズアミド) として周知の化学成分及び関連化合物は、AR-V7 阻害剤である駆虫薬であると考えられ、前立腺癌の治療に使用され得る。ARV-330 (Arvinas, Inc.) として周知の化学成分及び関連化合物は、LNCaP 細胞及びVCap細胞内のアンドロゲン受容体を分解すると考えられ、前立腺癌の治療に有用となり得る。VPC-14449 (4-(4-(4,5-プロモ-1H-イミダゾール-1-イル)チアゾール-2-イル)モルホリン) として周知の化学成分及び関連化合物は、全長ARのDNA結合ドメインを標的のすると考えられ、前立腺癌の治療に有用となり得る。TAS3681 として周知の化学成分は、AR 下方制御活性を有するAR拮抗薬であると考えられ、前立腺癌の治療に有用となり得る。シントカミド (例えば、N-[(2R,4S)-5,5,5-トリクロロ-1-[(2S)-2-[(2S)-3,3-ジクロロ-2-メチルプロピル]-3-メトキシ-5-オキソ-2H-ピロール-1-イル]-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル]プロパンアミドとしても周知のシントカミドA) として周知の化学成分及び関連化合物は、AR拮抗薬であると考えられ、前立腺癌の治療に有用となり得る。

【0164】

したがって、一部の実施形態では、式Iまたは式IIの構造を有する化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体を含む医薬組成物は、エンザルタミド、ガレテロン、アピラテロン、ピカルタミド、ニルタミド、フルタミド、酢酸シブ

10

20

30

40

50

ロテロン、ドセタキセル、ベバシズマブ（アバスチン）、OSU-HDAC42、ピタキシ、スニツミブ、ZD-4054、カバジタキセル（XRP-6258）、MDX-010（イピリムマブ）、OGX 427、OGX 011、フィナステリド、デュタステリド、ツロステリド、ベキスロステリド、イゾンステリド、FCE 28260、SKF105, 111、ODM-201、ODM-204、ラジウム233、ニクロサミド、アパルタミド、ARV-330、VPC-14449、TAS3681、3E10-AR441bsAb、シントカミド、またはその関連化合物からなる群から選択される別の治療薬を更に含む。

【0165】

一部の実施形態では、不安定な構造及び／または満たされていない原子価となる、式Iまたは式IIの化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体は、本発明の範囲内に含まれない。

10

【0166】

別の実施形態では、本開示は、上記の、式Iまたは式IIの化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体、及び薬学的に許容される担体のいずれかを含む医薬組成物を提供する。

【0167】

本明細書に記載の化合物は、遊離形態またはその塩形態であってもよい。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、当技術分野において周知の薬学的に許容される塩の形態であってもよい（Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1）。本明細書で使用する場合、薬学的に許容される塩は、例えば、親化合物の所望の薬理活性を有する塩（親化合物の生物学的効果及び／または特性を保持し、生物学的に及び／または他の点で有害ではない塩）を含む。塩を形成可能な1個または複数個の官能基を有する本明細書に記載の化合物は、例えば、薬学的に許容される塩として形成されてもよい。1個または複数個の塩基性官能基を含む化合物は、例えば、薬学的に許容される有機酸または無機酸と、薬学的に許容される塩を形成可能であってもよい。薬学的に許容される塩は、限定するわけではないが、例えば、酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、酪酸、ケイ皮酸、クエン酸、樟脳酸、カンファースルホン酸、シクロペンタンプロピオン酸、ジエチル酢酸、ジグルコン酸、ドデシルスルホン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、グルコヘプタン酸、グルコン酸、グリセロリン酸、グリコール酸、ヘミスルホン酸、ヘプタン酸、ヘキサノ酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、イソニコチン酸、乳酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ニコチン酸、硝酸、シュウ酸、パモ酸、ペクチン酸、3-フェニルプロピオン酸、リン酸、ピクリン酸、ピメリン酸、ピバル酸、プロピオン酸、ピルピン酸、サリチル酸、コハク酸、硫酸、スルファミン酸、酒石酸、チオシアン酸、またはウンデカン酸から誘導することができる。1個または複数個の酸性官能基を含む化合物は、薬学的に許容される塩基、限定するわけではないが、例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属をベースにした無機塩基、または、有機塩基、例えば、一級アミン化合物、二級アミン化合物、三級アミン化合物、四級アミン化合物、置換アミン、天然置換アミン、環状アミン、または塩基性イオン交換樹脂などと、薬学的に許容される塩を形成可能であってもよい。薬学的に許容される塩は、限定するわけではないが、例えば、薬学的に許容される金属カチオン、例えば、アンモニウム、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガンまたはアルミニウムなどの水酸化物、炭酸塩または重炭酸塩、アンモニア、ベンザチン、メグルミン、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、イソプロピルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、グ

20

30

40

50

ルカミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、プロカイン、N - エチルピペリジン、テオブロミン、テトラメチルアンモニウム化合物、テトラエチルアンモニウム化合物、ピリジン、N , N - ジメチルアニリン、N - メチルピペリジン、モルホリン、N - メチルモルホリン、N - エチルモルホリン、ジシクロヘキシルアミン、ジベンジルアミン、N , N - ジベンジルフエネチルアミン、1 - エフェナミン、N , N - ジベンジルエチレンジアミン、またはポリアミン樹脂から誘導することができる。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、酸性基と塩基性基の両方を含んでいてもよく、分子内塩または双性イオンの形態、限定するわけではないが、例えば、ペタインであってもよい。本明細書に記載の塩は、当業者に周知の通常プロセス、限定するわけではないが、例えば、遊離形態を有機酸もしくは無機酸または塩基と反応させることにより、または、その他の塩から陰イオン交換または陽イオン交換を行うことにより調製することができる。当業者は、化合物の単離及び精製中に塩の調製をその場で実施可能であること、または、単離及び精製した化合物を別々に反応させることにより塩の調製が実施可能であることを理解するであろう。

10

【0168】

一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物及びその全ての異なる形態（例えば、遊離形態、塩、多形体、異性体形態）は、溶媒付加形態、例えば、溶媒和物であってもよい。溶媒和物は、化合物またはその塩と物理的に会合した化学量論量または非化学量論量のいずれかの溶媒を含有している。溶媒は、限定するわけではないが、例えば、薬学的に許容される溶媒であってもよい。例えば、溶媒が水である場合は水和物が形成され、または、溶媒がアルコールである場合はアルコラートが形成される。

20

【0169】

一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物及びその全ての異なる形態（例えば、遊離形態、塩、溶媒和物、異性体形態）は、結晶形態及び非晶質形態、例えば、多形体、擬似多形体、配座多形体、非晶質形態、またはこれらの組み合わせを含んでいてもよい。多形体は、同一元素組成化合物の異なる結晶充填配置を含む。多形体は通常、異なるX線回折パターン、赤外線スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形状、光学特性及び電気的特性、安定性及び/または溶解性を有する。当業者は、再結晶溶媒、結晶化速度及び保存温度を含む様々な因子が単結晶形態を支配的に生じさせ得ることを理解するであろう。

【0170】

30

一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物及びその全ての異なる形態（例えば、遊離形態、塩、溶媒和物、多形体）は、異性体、例えば、幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体、個々のエナンチオマー、個々のジアステレオマー、ラセミ体、ジアステレオマー混合物、及びこれらの組み合わせを含み、便宜上記載された式の記述に限定されるものではない。

【0171】

III. 方法

本化合物は多くの方法において有用である。例えば、一部の実施形態では、化合物は、アンドロゲン受容体（AR）を調節するための方法に有用である。それゆえ、一実施形態では、本開示は、アンドロゲン受容体（AR）活性を調節するための、上記式Iの化合物のいずれか1つの使用を提供する。例えば、一部の実施形態では、アンドロゲン受容体（AR）活性の調節は、哺乳動物細胞を用いて行われる。アンドロゲン受容体（AR）の調節は、それを必要とする対象（例えば、哺乳動物対象）で実施してもよく、また記載した病態または疾患のいずれかを治療するために行ってもよい。

40

【0172】

その他の実施形態では、アンドロゲン受容体（AR）活性の調節は、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、膵臓癌、肝細胞癌、子宮内膜癌、唾液腺癌、脱毛症、ざ瘡、多毛症、卵巣嚢胞、多嚢胞性卵巣疾患、思春期早発症、脊髄筋萎縮及び延髄筋萎縮、加齢関連黄斑変性症、ならびにこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも1つの適応症を治療するために行ってもよい。例えば、一部の実施形態では、適応症は前立腺癌である。

50

その他の実施形態では、前立腺癌は、原発性／限局性前立腺癌、局所進行性前立腺癌、再発性前立腺癌、転移性前立腺癌、進行性前立腺癌、転移性去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）、またはホルモン感受性前立腺癌である。一方その他の実施形態では、前立腺癌はアンドロゲン依存性前立腺癌である。その他の実施形態では、脊髄筋萎縮及び延髄筋萎縮はケネディ病である。

【0173】

一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物を対象に投与してもよい。一実施形態では、本発明は、式Iまたは式IIの構造を有する化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体を含む医薬組成物を投与することを含む、原発性／限局性前立腺癌を治療するための方法に関する。一部の実施形態では、本発明は、式Iまたは式IIの構造を有する化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体を含む医薬組成物を投与することを含む、局所進行性前立腺癌を治療するための方法に関する。その他の実施形態では、本発明は、式Iまたは式IIの構造を有する化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体を含む医薬組成物を投与することを含む、再発性前立腺癌を治療するための方法に関する。その他の実施形態では、本発明は、式Iまたは式IIの構造を有する化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体を含む医薬組成物を投与することを含む、転移性前立腺癌を治療するための方法に関する。その他の実施形態では、本発明は、式Iまたは式IIの構造を有する化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体を含む医薬組成物を投与することを含む、ホルモン感受性前立腺癌を治療するための方法に関する。

【0174】

その他の実施形態では、本開示は、アンドロゲン受容体（AR）活性を調節するための方法を提供し、方法は、それを必要とする対象（例えば、哺乳動物）に、本明細書に記載の上記、式Iまたは式IIの化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体、あるいは、式Iまたは式IIの医薬組成物、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体（式Iまたは式IIの化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体、及び別の治療薬を含む組成物を含む）のいずれか1つを投与することを含む。一部の実施形態では、アンドロゲン受容体（AR）活性の調節は、哺乳動物細胞を用いて行われる。その他の実施形態では、アンドロゲン受容体（AR）活性の調節は、哺乳動物で実施される。一実施形態では、アンドロゲン受容体（AR）活性の調節は、ヒトで実施される。

【0175】

アンドロゲン受容体（AR）活性の調節は、AR N末端ドメイン活性の阻害であってもよい。アンドロゲン受容体（AR）活性の調節は、アンドロゲン受容体（AR）活性の阻害であってもよい。調節はインビボであってもよい。アンドロゲン受容体（AR）活性の調節は、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、膵臓癌、肝細胞癌、子宮内膜癌、唾液腺癌、脱毛症、ざ瘡、多毛症、卵巣嚢胞、多嚢胞性卵巣疾患、思春期早発症、脊髄筋萎縮及び延髄筋萎縮（例えば、ケネディ病）、ならびに加齢関連黄斑変性症からなる群から選択される少なくとも1つの適応症の治療であってもよい。適応症は前立腺癌であってもよい。前立腺癌は去勢抵抗性前立腺癌であってもよい。一実施形態では、前立腺癌は、原発性／限局性前立腺癌、局所進行性前立腺癌、再発性前立腺癌、転移性前立腺癌、進行性前立腺癌、転移性去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）、またはホルモン感受性前立腺癌である。前立腺癌はCRPCであってもよい。

【0176】

別の実施形態では、アンドロゲン受容体（AR）を調節する薬剤を調製するための、本明細書に記載する式Ⅰまたは式ⅠⅠの化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体、あるいは、式Ⅰまたは式ⅠⅠの医薬組成物、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体の使用を提供する。

【0177】

あるいは、一実施形態では、本明細書に記載の式Ⅰまたは式ⅠⅠ、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体、あるいは、式Ⅰまたは式ⅠⅠの医薬組成物、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体を投与することを含む、アンドロゲン受容体活性を調節するための方法を提供する。一部の実施形態では、哺乳動物に対して投与を行ってもよい。その他の実施形態では、それを必要とする哺乳動物に対して投与を行ってもよく、またその投与は、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、膵臓癌、肝細胞癌、子宮内膜癌、唾液腺癌、脱毛症、ざ瘡、多毛症、卵巣嚢胞、多嚢胞性卵巣疾患、思春期早発症、脊髄筋萎縮及び延髄筋萎縮（例えば、ケネディ病）、加齢関連黄斑変性症、ならびにこれらの組み合わせからなる群から選択される適応症のうち少なくとも1つの治療有効量であってもよい。

【0178】

上に記載したように、本明細書で開示する化合物は、前立腺のイメージングを含む数多くのメディカルイメージング用途に有用となり得る。現在市販されている多くのイメージング剤は膀胱内に蓄積する傾向があり、それにより、特に前立腺用イメージングツールとしてのそれらイメージング剤の有効性が低下する。理論に束縛されるものではないが、本出願人は、本開示化合物が膀胱ではなく前立腺内に蓄積して前立腺を可視化する機能により、本開示化合物が前立腺のイメージングに予想外に有効であると考えている。それゆえ、本化合物は、前立腺をイメージングするため方法、例えば、良性前立腺疾患をイメージングするための方法に使用可能である。その他の実施形態では、本化合物は、がん性前立腺疾患、例えば、前立腺の腫瘍などをイメージングするための方法に使用可能である。

【0179】

アンドロゲン除去療法により、前立腺癌の全身腫瘍組織量が一時的に低下するが、精巣アンドロゲンの不在で悪性新生物が再度増殖し始めて去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）が形成される。アンドロゲン除去療法後における血清中前立腺特異抗原（PSA）力価の上昇は、生化学的再発、CRPCの発生、及びアンドロゲン受容体（AR）転写プログラムの再開を示している。ほとんどの患者は、2年以内の生化学的再発によりCRPCで死亡する。

【0180】

一実施形態では、方法は、AR（全長ARと、LBDを欠くトランケートARの両方）を発現する腫瘍の存在を同定してからその腫瘍を放射線療法で治療することである。別の実施形態では、イメージング方法は、腫瘍がAR種を発現するかどうかを確認するための情報を提供する。

【0181】

ARは転写因子であり、また前立腺癌治療のための有効な標的である。現行療法としては、アンドロゲン除去及び抗アンドロゲン剤投与が挙げられる。ほとんどのCRPCは、AR依存性であると推測される。ARは、C末端リガンド結合ドメイン（LBD）、DNA結合ドメイン（DBD）及びアミノ末端ドメイン（NTD）を含む別個の機能性ドメインを有している。AR NTDには、AR転写活性のほとんどに寄与するactivation function-1（AF-1）が含まれている。近年、前立腺癌細胞株（VCaP、LNCaP 95及び22Rv1）内及びCRPC組織内における、LBDを欠くARのスプライスバリエントが報告されている。これまでのところ、20種超のARスプライスバリエントが検出されている。スプライスバリエントV7及びV567esは、低生存率及びCRPCに相関する発現レベルを有し臨床的意義がある。Ar V567esは、転移部の20%において単独で発現している。アピラテロン耐性は、ARスプライスバリエントの発現と関連している。エンザルタミドもまた、これら構成的に活性なARス

10

20

30

40

50

ブライスパリアントの発現レベルを上昇させる。これらスブライスパリアントは、LBDを欠いていることから、AR-LBDを標的とする現行療法、例えば、抗アンドロゲン剤またはアンドロゲン除去療法などによる阻害を受けないと思われる。進行性前立腺癌を有する1人の患者は、身体と骨格の全体にわたる多くの病変を有していてもよく、またそれぞれの腫瘍は異なるAR発現レベルを有していてもよい。

【0182】

AR種同定のための患者転移性腫瘍の生検は、複数の転移部を有し得る患者における腫瘍の採取に広く利用しやすいものでも実施可能なものでもない。そのため、ARスブライスパリアント発現のレベル及び度合いに基づいた腫瘍の分子分類の全AR種の発現、または、LBDと相互作用するイメージング剤を使用することでは検出できないその他AR種の発現を検出して、急速進行疾患を有し予後不良となり得る患者を同定するか、または、AR-LBDを標的とするホルモン療法に反応しない患者を同定するための、アプローチの開発が不可欠となっている。それゆえ、本発明の特定の実施形態では、治療に対する反応をモニタリングするのに使用可能な、AR-NTDを標的とする分子イメージングプローブ（例えば、式Iの化合物）を提供し、また耐性機構におけるARの役割に関する洞察を提供する。

【0183】

前立腺癌内のARをイメージングするための現行の1つのアプローチでは、AR-LBDに結合する $16\text{-}[^{18}\text{F}]\text{-フルオロ-5}\alpha\text{-ジヒドロテストステロン} (^{18}\text{F-FDHT})$ を用いた、陽電子放射断層撮影法（PET）を使用している。あいにく、このイメージング剤では、LBDを欠くスブライスパリアントを検出することができない。一部の実施形態では、本発明は、全長ARを検出するための $^{18}\text{F-FDHT}$ 、及び、全長ARと変異体ARの両方の総和となるAR-NTDを特異的に検出するためのガンマ線放射プローブ、を用いた連続イメージングを採用している。その他の実施形態では、本発明は、全長ARのみを検出するためのPETイメージング剤、及び、全長ARと変異体ARの両方の総和となるAR-NTDを特異的に検出するための別のPETイメージング剤、の2種類の異なるPETイメージング剤を用いた連続イメージングを採用している。これらのデータを合わせると、変異体ARを発現する腫瘍を有する患者が明らかとなる（変異体のNTD + NTD同位体で検出した全長AR - $^{18}\text{F-FDHT}$ で検出した全長AR）。連続イメージングを使用すると、 $^{18}\text{F-FDHT}$ と本発明の放射能標識化合物（すなわち、式Iの化合物）の間の取り込み率に一致しない分布または一致しない濃度が現れ、そのことが、LBDを欠くスブライスパリアントの過剰発現の存在を示すことになる。

【0184】

上記のとおり、放射性 ^{18}F 標識化合物は、前立腺癌内のARをイメージングするためだけではなく、様々な器官及び様々な腫瘍をイメージングするためのイメージング剤として有用である。同様に、放射性 ^{123}I 標識化合物は、イメージング剤としての利用がよく知られている。一実施形態では、本開示の化合物は、少なくとも1つの ^{123}I を含む。

【0185】

一実施形態では、本発明は、式Iまたは式IIの構造を有する化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体を対象に投与することにより、がんをイメージングするための方法に関する。別の実施形態では、本発明は、式Iまたは式IIの構造を有する化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体を含む医薬組成物を対象に投与することにより、がんをイメージングするための方法に関する。

【0186】

一部の実施形態では、がんをイメージングするための方法は、式Iまたは式IIの構造を有する化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体、あるいは、式Iまたは式II、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体を含む医薬組成物を対象に投与することにより、SPECTまたはPETを使用してがんの有無を検出することである。その他の実施形態では、がんをイメージングするた

10

20

30

40

50

めの方法は、式 I または式 I I の構造を有する化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体を対象に投与することによるものであり、方法は、腫瘍の有無を確認することである。一実施形態では、がんをイメージングするための方法は、式 I または式 I I の構造を有する化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体を対象に投与することによるものであり、方法は、腫瘍の位置を確認することである。一実施形態では、がんをイメージングするための方法は、式 I または式 I I の構造を有する化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体を対象に投与することによるものであり、方法は、前立腺癌の存在を確認することである。その他の実施形態では、前立腺癌はアンドロゲン依存性前立腺癌である。一部の実施形態では、対象は、ヒトなどの哺乳動物である。

10

【0187】

一部のその他の実施形態では、方法は、AR LBD と相互作用するイメージング剤では検出できない AR スプライスバリエーションまたはその他 AR 種（すなわち、突然変異体、トランケート体）の存在を検出するのに有用である。いかなる特定の理論に制限されるものではないが、本化合物が AR N 末端ドメイン（NTD）に結合することから、AR LBD を欠く突然変異体または変異体であっても、本化合物を用いてイメージングすることが可能となる。それゆえ、本方法は、LBD を欠くかまたは LBD 突然変異体を有するが、AR NTD を含む、突然変異体または変異体を含む AR 種を検出するのに有用となり得る。その他の実施形態では、方法は、リガンド結合ドメインを欠く AR スプライスバリエーションの存在または過剰発現を検出する。例えば、方法は、 ^{18}F -FDHT 及び本発明の化合物を用いた連続イメージングを含んでいてもよく、 ^{18}F -FDHT と本発明の化合物の間の取り込み率に一致しない分布または一致しない濃度が現れ、そのことが、リガンド結合ドメインを欠くスプライスバリエーションの存在または過剰発現を示すことになる。

20

【0188】

その他の実施形態では、本発明の化合物は、治療に対する患者の反応をモニタリングするための単一光子放射型コンピュータ断層撮影法に使用される。その他の実施形態では、方法は、AR NTD を検出するための本発明の化合物の使用を含む。

【0189】

更なる実施形態では、がんをイメージングするための方法は、本明細書のどこかに記載の化合物を投与することによるものである。一実施形態では、がんをイメージングするための方法は、式 I または式 I I の化合物、または薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはその立体異性体を投与することによるものであり、上記化合物は、少なくとも 1 つの ^{123}I を含む。

30

【0190】

前立腺癌、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、膵臓癌、肝細胞癌、子宮内膜癌、唾液腺癌、良性前立腺肥大症、脱毛症、ざ瘡、多毛症、卵巣嚢胞、多嚢胞性卵巣疾患、思春期早発症、脊髄筋萎縮及び延髄筋萎縮（例えば、ケネディ病）、ならびに加齢関連黄斑変性症からなる群から選択される少なくとも 1 つの適応症の診断を必要とする哺乳動物に対して、投与及びイメージングを行ってもよい。イメージングは、AR NTD を含む AR スプライスバリエーション、突然変異体またはその他 AR 種のイメージングであってもよい。

40

【0191】

一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩は、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、膵臓癌、肝細胞癌、子宮内膜癌、唾液腺癌、良性前立腺肥大症、脱毛症、ざ瘡、多毛症、卵巣嚢胞、多嚢胞性卵巣疾患、思春期早発症、脊髄筋萎縮及び延髄筋萎縮、ならびに加齢関連黄斑変性症からなる群から選択される少なくとも 1 つの適応症のイメージング及び診断に使用可能である。一部の実施形態では、本明細書に記載の上記化合物または許容されるその塩は、前立腺をイメージングするための、例えば、良性の前立腺病態をイメージングするための、または、このようなイメージング（例えば、前立腺腫瘍の診断及び/または位置特定のため）を必要とする対象の前立腺癌をイメージングするための、薬剤または組成物を調製するのに使用可能である。

50

【 0 1 9 2 】

一部の実施形態では、アンドロゲン受容体（A R）活性を調節するのに有用なまたはイメージングするのに有用な医薬組成物は、本発明に従い、このような化合物の塩、好ましくは薬学的または生理学的に許容される塩を含んでいてもよい。医薬品は通常、注射、吸入、局所投与、洗浄、または、選択した治療に好適なその他の方法であれ、製剤の投与方法に許容される１種または複数種の担体、賦形剤または希釈剤を含む。このような投与方法に使用する好適な担体、賦形剤または希釈剤は、当該技術分野において周知である。

【 0 1 9 3 】

一実施形態では、本明細書で開示するイメージング方法は、前立腺癌のイメージングに関する。一部の実施形態では、前立腺癌は、原発性／限局性前立腺癌、局所進行性前立腺癌、再発性前立腺癌、転移性前立腺癌、進行性前立腺癌、または転移性去勢抵抗性前立腺癌（C R P C）、及びホルモン感受性前立腺癌である。一部の実施形態では、前立腺癌はC R P Cである。その他の実施形態では、イメージングは、良性前立腺肥大症などの良性の前立腺病態のイメージングである。本明細書に記載の適応症のいずれかのイメージング方法及び／または治療方法についても提供する。このような方法は、本明細書に記載の化合物もしくは本明細書に記載の化合物の組成物、または有効量の本明細書に記載の化合物もしくは本明細書に記載の化合物の組成物を、それを必要とする対象に投与することを含んでいてもよい。一実施形態では、イメージングに好適な医薬組成物は静脈内投与される。

【 0 1 9 4 】

好適な医薬組成物は当該技術分野において周知の方法を用いて調製可能であり、またそれらの投与方法及び用量は当業者により決定される。非経口投与用に、化合物を、ビタミンKに用いる水不溶性化合物の投与に使用する滅菌水もしくは生理食塩水または薬学的に許容される溶媒中に溶解させてもよい。経腸投与用に、化合物を、錠剤、カプセル剤または液体中に溶解させた形態で投与してもよい。錠剤またはカプセル剤は、腸溶性であってもよく、または持続放出剤形であってもよい。多くの好適な剤形が周知であり、例えば、放出させる化合物を封入した高分子マイクロ粒子もしくはタンパク質マイクロ粒子、軟膏剤、パスタ剤、ゲル剤、ハイドロゲル剤、または、化合物の局所投与または局部投与に使用可能な液剤が挙げられる。持続放出性の貼付剤またはインプラントを採用して長期間にわたる放出を提供してもよい。当業者に周知の多くの手法については、Remington: the Science & Practice of Pharmacy by Alfonso Gennaro, 20th ed., Lippencott William & Wilkins, (2000)に記載されている。非経口投与用製剤は、例えば、賦形剤、ポリエチレングリコールなどのポリアルキレングリコール、植物由来の油、または水素化ナフタレンを含有していてもよい。生体適合性で生分解性のラクチドポリマー、ラクチド／グリコリドコポリマー、またはポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンコポリマーを使用して、化合物の放出を制御してもよい。調節用化合物のその他潜在的に有用な非経口送達システムとしては、エチレン - 酢酸ビニルコポリマー粒子、浸透圧ポンプ、埋め込み型注入システム、及びリポソームが挙げられる。吸入製剤は、賦形剤、例えば、ラクトースを含んでいてもよく、または、例えば、ポリオキシエチレン - 9 - ラウリルエーテル、グリココール酸及びデオキシコール酸を含有する水溶剤であってもよく、あるいは、点鼻剤またはゲル剤の形態で投与するための油性溶剤であってもよい。

【 0 1 9 5 】

別の態様では、本開示は、本明細書に記載の化合物、別の治療薬及び／または薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。一部の実施形態では、別の治療薬は、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、膵臓癌、肝細胞癌、子宮内膜癌、唾液腺癌、脱毛症、ざ瘡、多毛症、卵巣嚢胞、多嚢胞性卵巣疾患、思春期早発症、脊髄筋萎縮及び延髄筋萎縮、または加齢関連黄斑変性症を治療するためのものである。その他の実施形態では、別の治療薬は、エンザルタミド、ガレテロン、ODN - 201、アピラテロン、ピカルタミド、ニルタミド、フルタミド、酢酸シプロテロン、ドセタキセル、ペバシズマブ（アバスチン）、OSU - HDAC 42、ピタキシン、スニツミブ、ZD - 4054、カバジタキセル（

10

20

30

40

50

X R P - 6 2 5 8)、M D X - 0 1 0 (イピリムマブ)、O G X 4 2 7、O G X 0 1 1、フィナステリド、デュタステリド、ツロステリド、ベキスロステリド、イゾンステリド、F C E 2 8 2 6 0、S K F 1 0 5、1 1 1、O D M - 2 0 1、O D M - 2 0 4、ニクロサミド、アパルタミド、A R V - 3 3 0、V P C - 1 4 4 4 9、T A S 3 6 8 1、3 E 1 0 - A R 4 4 1 b s A b、シントカミド、またはその関連化合物である。

【0196】

本明細書に記載の化合物はまた、アッセイ、及び研究用途に使用することもできる。使用する定義には、ジヒドロテストステロン (DHT) などのアンドロゲンによるリガンド依存性のアンドロゲン受容体 (AR) 活性化、または、研究用途に使用する合成アンドロゲン (R1881) が含まれる。アンドロゲン受容体 (AR) のリガンド非依存性活性化とは、例えば、cAMP 依存性プロテインキナーゼ (PKA) 経路またはインターロイキン - 6 (IL6) / STAT3 経路の刺激による、アンドロゲン (リガンド) 不在下における全長アンドロゲン受容体 (AR) のトランス活性化のことを意味する。このような化合物は、アンドロゲン受容体 (AR) のリガンド依存性活性化とリガンド非依存性活性化の両方に加え、リガンド結合ドメインを欠く、アンドロゲン受容体 (AR) の構成的に活性なスプライスバリエーションに共通する反応機構を遮断するはずである。このことは、熱ショックタンパク質の解離、不可欠な翻訳後修飾 (例えば、アセチル化、リン酸化)、核移行、タンパク質 - タンパク質相互作用、転写複合体の形成、コリプレッサーの遊離、及び/または分解促進を含む、アンドロゲン受容体 (AR) 活性化における任意の工程に関与し得る。前立腺癌に加えて多数の疾患にはアンドロゲン軸 (例えば、ざ瘡、多毛症、脱毛症、良性前立腺肥大症) が含まれ、この反応機構に干渉する化合物を使用して、このような病態を治療してもよい。

【0197】

本発明によるまたは本発明に使用する化合物または医薬組成物を、インプラント、グラフト、プロテゼ、ステントなどの医療用デバイスまたは器具を用いて投与してもよい。同様に、このような化合物または組成物を含有及び放出することを目的としたインプラントを考案してもよい。その一例は、化合物をある期間にわたり放出するように構成された高分子材料製インプラントであってもよい。

【0198】

投与量の値が実際のイメージングプロトコルにより変化し得るということに留意されたい。任意の個々の対象における個々の投与レジメンは、個人のニーズ、及び組成物の投与を実施または監督する人物による専門的判断に応じ、経時的に調節してもよい。本明細書中に記載する用量範囲は例示に過ぎず、医師が選択し得る用量範囲を限定するものではない。組成物内における活性化合物 (複数可) の量は、対象の病態、年齢、性別及び体重などの因子に応じて変化し得る。投与レジメンを調節して最適なイメージング効果をもたらしてもよい。例えば、単回ボラスで投与してもよく、数回の分割用量で徐々に投与してもよく、または、イメージング効果の状態に比例させて用量を減少または増加させてもよい。非経口組成物を、投与し易くかつ用量が均一な投与単位剤形で製剤化するのが有益であり得る。

【0199】

一般的に、本発明の化合物は、実質的な毒性を引き起こすことなく使用されるべきである。本発明の化合物の毒性は、標準的な手法を使用して決定してもよく、例えば、細胞培養または実験動物で試験して、治療指数、すなわち、LD50 (集団の50%が死に至る用量) とLD100 (集団の100%が死に至る用量) の比率を決定してもよい。重篤な病態など一部の状況においては、治療効果をもたらすため、大幅に過剰な組成物を投与してもよい。本発明の一部の化合物は、一定濃度において有毒となり得る。滴定試験を用いて、毒性濃度及び非毒性濃度を決定してもよい。PC3細胞またはDU145細胞を適切な陰性対照として使用し (これら細胞が機能性ARを発現しないことから)、細胞株に対する個々の化合物のまたは組成物の特異性を試験することによって毒性を評価してもよい。化合物がその他の組織に任意の作用を有する場合、動物実験を用いて徴候をもたらして

もよい。ARを標的とする全身療法は、去勢、抗アンドロゲン剤、及びアンドロゲン不応症候群が致死性ではないため、その他の組織に重大な問題を生じさせないと考えられる。

【0200】

本発明で使用する化合物は、医療業者から入手してもよく、または、周知の手法を用いて天然化合物から調製してもよい。加えて、本発明の化合物の調製方法または合成方法は、周知の化学合成原理を参照することにより当業者に理解されるであろう。例えば、Auzou et al 1974 European Journal of Medicinal Chemistry 9(5), 548-554は、上記で説明した構造(I)の化合物のいずれか1つの化合物を調製するための手順とみなされ好適に適用され得る、好適な合成手順について記載している。有用となり得るその他の参考文献としては、Debashish Das, Jyh-Fu Lee and Soofin Cheng「Sulfonic acid functionalized mesoporous MCM-41 silica as a convenient catalyst for Bisphenol-A synthesis」Chemical Communications, (2001) 2178-2179; 米国特許2571217 Davis, Orris L.; Knight, Horace S.; Skinner, John R. (Shell Development Co.)「Halohydrin ethers of phenols」(1951); 及び、Rokicki, G.; Pawlicki, J.; Kuran, W.「Reactions of 4-chloromethyl-1,3-dioxolan-2-one with phenols as a new route to polyols and cyclic carbonates」Journal fuer Praktische Chemie (Leipzig) (1985) 327, 718-722が挙げられる。

【0201】

一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物及びその全ての異なる形態は、限定するわけではないが、例えば、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、膵臓癌、肝細胞癌、子宮内膜癌、唾液腺癌、脱毛症、ざ瘡、多毛症、卵巣嚢胞、多嚢胞性卵巣疾患、思春期早発症、脊髄筋萎縮及び延髄筋萎縮、ならびに加齢関連黄斑変性症からなる群から選択される少なくとも1つの適応症のその他治療方法と組み合わせて、使用することが可能である。例えば、本明細書に記載の化合物及びその全ての異なる形態は、外科手術、放射線療法（近接照射療法または外部照射）またはその他の療法（HIFU）の、新補助療法（前）、補助的療法（最中）及び/または補助療法（後）として使用することが可能であり、また化学療法、アンドロゲン除去、抗アンドロゲン剤または任意のその他治療手法と組み合わせて使用することが可能である。

【0202】

前立腺をイメージングするための例示的な実施形態では、溶剤中の開示化合物の用量（通常、5～10ミリキュリー、すなわち、200～400MBq）は通常、患者の静脈へと生理食塩水点滴で急速注入される。その後、患者に対して、20分間～1時間ほどの長さを要し得る一連の1回または複数回のSPECTを実施する（多くの場合、一度に身長約4分の1だけをイメージング可能）。SPECTスキャンの方法は当該技術分野において周知である。

【0203】

本明細書に記載の化合物をインビボまたはインビトロ研究用途（すなわち、非臨床）に使用して、オーファン受容体及び核内受容体（アンドロゲン受容体（AR）などのステロイド受容体を含む）のメカニズムを研究してもよい。更に、これらの化合物を個別にまたはキットの一部としてインビボまたはインビトロ研究に使用して、シグナル伝達経路、及び/または、オーファン受容体及び核内受容体の活性化に関し、組換えタンパク質、培養液内に維持した細胞及び/または動物モデルを用いた研究を行ってもよい。

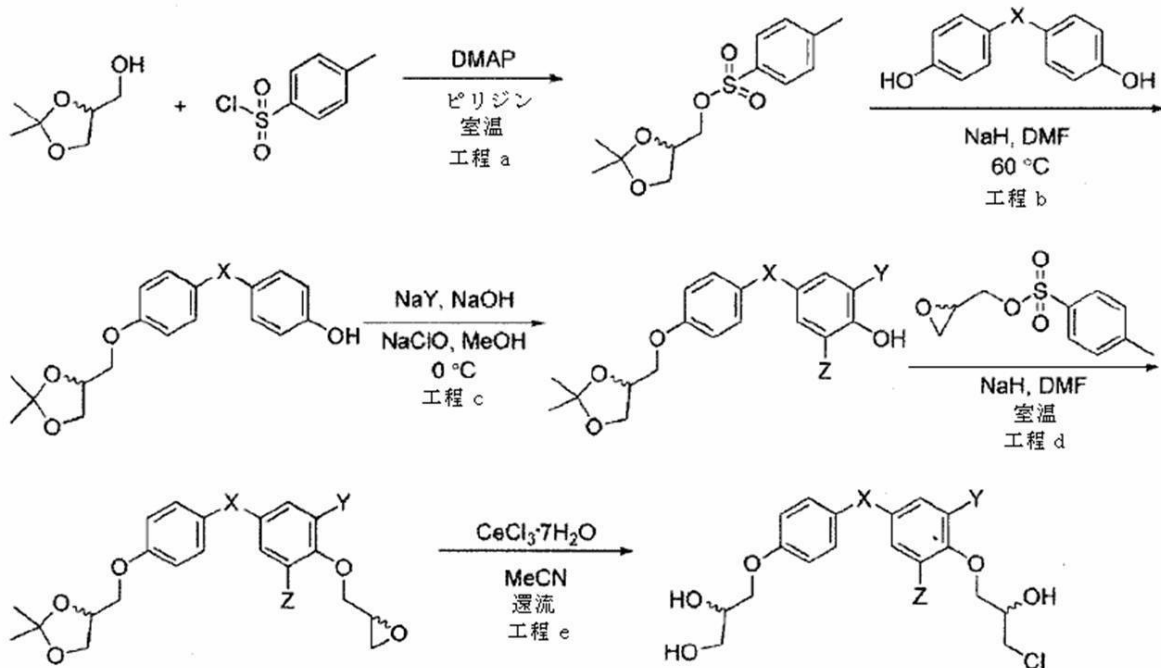
【0204】

例えば、本発明の例示的な化合物は、以下の一般的反応スキームIを参照して調製可能

である。

一般的反応スキーム I

【化 1 4】



【 0 2 0 5】

一般的反応スキーム I はラセミ体合成を表しているが、当業者は、立体化学の異なる出発物質、例えば、立体特異性の (2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール及び / または立体特異性のオキシラン - 2 - イルメチル 4 - メチルベンゼンスルホネートを使用することにより異なる立体異性体及びジアステレオマーを合成可能であることを理解しているという点に留意すべきである。

【 0 2 0 6】

一般的反応スキーム I を参照すると、(2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノールは、工程 a に示すように、塩基性条件下でトシル化される。工程 b において、トシル基 (p - トルエンスルホン酸) は、塩基性条件下でビスフェノール誘導体に置換される (X は、- S (O) $_n$ - (式中、 $n = 0, 1$ または 2)、または二価の直鎖または分枝鎖状の $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルであってもよい)。任意選択的に、工程 c において、ビスフェノール誘導体はフェニル環上でハロゲン化される (例えば、Y 及び Z は、Cl または Br であってもよい)。工程 d において、未反応フェノール部分は別の脱離反応を受けて、一方にエポキシドを、もう一方に保護ジオールを有するビスフェノール誘導体が生じる。工程 e において、エポキシドは $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ を用いて開環され、ジオールはその場で脱保護される。

【 0 2 0 7】

上記一般的合成スキーム I に関して論じた工程の順番及び試薬の変形形態が可能であることを、当業者は理解するであろう。

【 0 2 0 8】

加えて、本明細書で開示する化合物の調製に、保護基戦略を採用してもよい。このような戦略は当業者に周知である。例示的な保護基及び関連戦略については、Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley - InterScience; 4 edition (October 30, 2006) に開示されている (その全体は参照として本明細書に組み込まれる)。特定の実施形態では、その他の化学変換を実施する間、保護基を使用してアルコール部分を遮蔽する。保護基の除去後、遊離ヒドロキシルを得る。このような保護基及び戦略は、当該技術分野

において周知である。

【 0 2 0 9 】

本発明の様々な代替実施形態及び実施例について、本明細書に記載する。これらの実施形態及び実施例は例示であり、本発明の範囲を限定するものと解釈するべきではない。以下の実施例は例示目的で提供されるものであり、限定するものではない。

【実施例】

【 0 2 1 0 】

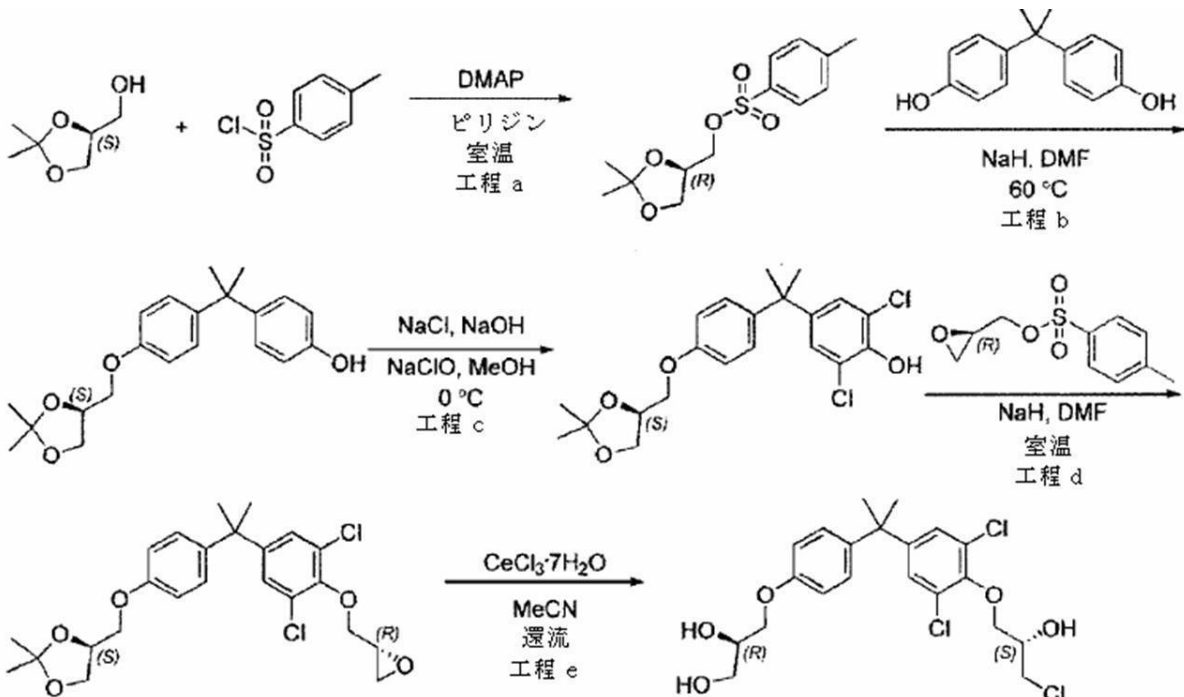
全ての非水反応は、炎で乾燥させた丸底フラスコ内で実施した。フラスコにラバーセブタムを取り付け、特に明記しない限りアルゴン陽圧下で反応を実施した。ステンレス鋼シリリングを使用して、空気と水分の影響を受けやすい液体を移した。Still et al. (Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. J. Org. Chem. 1978, 43, 2923) が記載しているとおり、230 ~ 400 メッシュシリカゲルを使用してフラッシュカラムクロマトグラフィーを実施した。蛍光指示薬 (254 nm) に浸透させた 0.25 mm の 230 ~ 400 メッシュシリカゲルでプレコーティングしたアルミニウムプレートを使用して、薄層クロマトグラフィーを実施した。紫外線及び「Seebach」染色溶液 (水 (700 mL)、硫酸セリウム (IV) 四水和物 (10.5 g)、リンモリブデン酸 (15.0 g)、硫酸 (17.5 g)) に曝露してから、ヒーティングガン (約 250 °) で加熱 (約 1 分間) することにより、薄層クロマトグラフィープレートを可視化した。Buchi R-114 ロータリーエバポレーターを用い、減圧下 (15 ~ 30 トール、屋内真空) 25 ~ 40 ° で有機溶液を濃縮した。

市販の試薬及び溶媒を受け入れたままの状態で使用した。抽出及びクロマトグラフィーに使用した全ての溶媒は、HPLC グレードであった。順相 Si gel Sep packs (商標) は waters, Inc. から購入した。薄層クロマトグラフィープレートは Kieselgel 60 F₂₅₄ であった。全ての合成用試薬は Sigma Aldrich 及び Fisher Scientific Canada から購入した。

【 0 2 1 1 】

実施例 1 : (R) - 3 - (4 - (2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ((S) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジオール (化合物 1 a) の合成

【化 1 5 】



【0212】

工程 a 及び工程 b : (S) - 4 - (2 - (4 - ((2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノールの合成

【0213】

これまでに報告されているように、表題化合物を合成した。WO 2014 / 179867 を参照されたい。

【0214】

工程 c : (S) - 2, 6 - ジクロロ - 4 - (2 - (4 - ((2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノール

【0215】

MeOH (12 mL) 中の (S) - 4 - (2 - (4 - ((2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノール (500 mg、1.46 mmol、1.0 当量) 溶液に、NaCl (256 mg、4.38 mmol、3.0 当量) 及び NaOH (87.6 mg、2.19 mmol、1.5 当量) を添加した。その後、次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (6035 mg、H₂O 中 5.4%、4.38 mmol、3.0 当量) を 2 分間にわたり 0 で滴加した。2 時間後、混合液を酢酸エチル (2 x 30 mL) で抽出した。有機層を脱イオン水 (2 x 30 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させてから濾過し、減圧下で濃縮した。グラジエントフラッシュ Si ゲルカラムクロマトグラフィー (溶出: ヘキサン中 10% 酢酸エチルに続きヘキサン中 20% 酢酸エチル) を用いて得られた残留物を精製し、表題化合物 (454 mg、75.6%) を粘着性のある油状物として得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO - D₆) (ppm) = 9.92 (s, 1H), 7.11 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.07 (s, 2H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.38 - 4.34 (m, 1H), 4.08 - 4.05 (m, 1H), 3.97 - 3.91 (m, 2H), 3.74 - 3.70 (m, 1H), 1.55 (s, 6H), 1.33 (s, 3H), 1.28 (s, 3H)。¹³C NMR (150 MHz, DMSO - D₆) (ppm) = 156.33, 146.75, 143.77, 141.55, 127.47, 126.58, 121.78, 114.03, 108.79, 73.69, 68.60, 65.78, 41.36, 30.23, 26.59, 25.37。

【0216】

工程 d : (S) - 4 - ((4 - (2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((R) - オキシラン - 2 - イル) メトキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) メチル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン

【0217】

水素化ナトリウム (鉱油中の 60% 分散体、63.6 mg、1.59 mmol、1.5 当量) を、無水 DMF (8 mL) 中の (S) - 2, 6 - ジクロロ - 4 - (2 - (4 - ((2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノール (434 mg、1.06 mmol、1.0 当量) 攪拌溶液に、室温でゆっくりと添加してから、その内容物をアルゴン雰囲気下で 10 分間攪拌した。無水 DMF (4 mL) 中の (2R) - (-) - グリシジルトシレート (363 mg、1.59 mmol、1.5 当量) 溶液をシリンジで添加してから、その混合液を 60 で 16 時間反応させた。塩化アンモニウム飽和溶液 (1 mL) を添加して反応を停止させてから、混合液を酢酸エチル (60 mL) で抽出した。有機層を脱イオン水 (2 x 30 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させてから濾過し、減圧下で濃縮した。グラジエントフラッシュ Si ゲルカラムクロマトグラフィー (溶出: ヘキサン中 10% 酢酸エチルに続きヘキサン中 20% 酢酸エチル) を用いて得られた残留物を精製し、表題化合物 (476 mg、96.1%) を粘着性のある油状物として得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO - D₆) (ppm) = 7.20 (s, 2H), 7.13 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.

3.8 - 4.34 (m, 1H), 4.25 - 4.22 (m, 1H), 4.07 - 4.05 (m, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 2H), 3.82 - 3.80 (m, 1H), 3.74 - 3.70 (m, 1H), 3.35 - 3.32 (m, 1H), 2.79 - 2.77 (m, 1H), 2.62 - 2.60 (m, 1H), 1.58 (s, 6H), 1.32 (s, 3H), 1.28 (s, 3H)。¹³C NMR (150 MHz, DMSO-D₆) (ppm) = 156.46, 149.15, 148.21, 141.01, 127.77, 127.54, 127.24, 114.10, 108.80, 75.01, 73.68, 68.61, 65.77, 49.88, 43.42, 41.80, 30.08, 26.59, 25.37。

10

【0218】

工程 e: (R)-3-(4-(2-(3,5-ジクロロ-4-((S)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-1,2-ジオール(化合物 1a)の合成

【0219】

MeCN (12 mL) 中の (S)-4-((4-(2-(3,5-ジクロロ-4-((R)-オキシラン-2-イル)メトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)メチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン (560 mg、1.2 mmol、1.0 当量) 溶液に、CeCl₃·7H₂O (1118 mg、3.0 mmol、2.5 当量) を添加してから、その混合液を 16 時間加熱還流した。得られた白色ペーストを濾過により収集してから酢酸エチルで洗浄し、透明懸濁液を減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィーを用いて得られた残留物を精製し、表題化合物 (512 mg、92%) を粘着性のある油状物として得た。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) (ppm) = 7.15 - 7.12 (m, 4H), 6.86 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.26 - 4.23 (m, 1H), 4.21 - 4.15 (m, 2H), 4.15 - 4.11 (m, 1H), 4.08 - 4.03 (m, 2H), 3.86 (dd, J = 4.8 Hz, 10.8 Hz, 2H), 3.78 (dd, J = 6.6 Hz, 12.6 Hz, 2H), 1.64 (s, 6H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) (ppm) = 156.76, 149.30, 148.26, 141.84, 128.52, 127.87, 127.67, 114.35, 73.69, 70.48, 69.26, 63.78, 45.55, 42.34, 30.79; ESI-LRMS [M + Na]⁺ に対する計算値 485.1, 実測値 485.4。

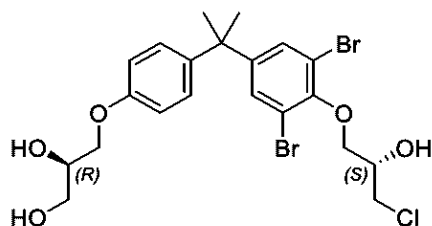
20

30

【0220】

実施例 2: (R)-3-(4-(2-(3,5-ジブromo-4-((S)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-1,2-ジオール(化合物 3a)の合成

【化 16】



40

【0221】

実施例 1 に従い、工程 c で NaCl の代わりに NaBr を使用することで、化合物 3a を合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) (ppm) = 7.39 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 2.0 Hz, 3.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (d,

50

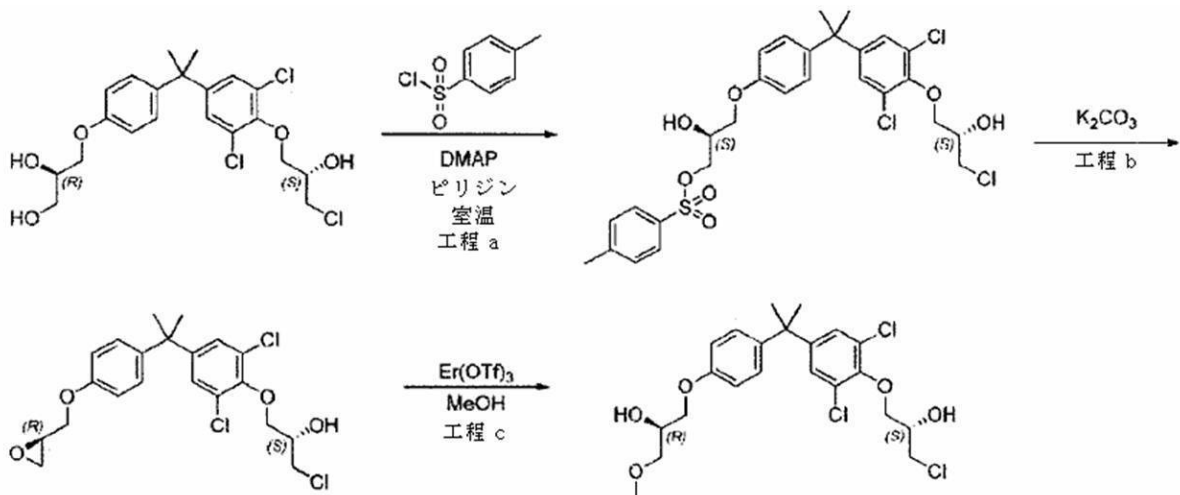
$J = 8.8 \text{ Hz}$, 2 H), $5.57 - 5.54 \text{ (m, 1 H)}$, $4.91 \text{ (d, } J = 4.8 \text{ Hz, 1 H)}$, $4.64 \text{ (t, } J = 5.6 \text{ Hz, 1 H)}$, $4.10 - 4.08 \text{ (m, 1 H)}$, $3.98 - 3.92 \text{ (m, 3 H)}$, $3.86 - 3.81 \text{ (m, 2 H)}$, $3.79 - 3.76 \text{ (m, 1 H)}$, $3.71 \text{ (dd, } J = 5.6 \text{ Hz, 11.2 Hz, 1 H)}$, $3.45 - 3.42 \text{ (m, 2 H)}$, 1.60 (s, 6 H) 。合成した化合物 3 a の ^{13}C NMR スペクトルについては、図 1 に示す。

【0222】

実施例 3: (S)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((R)-2-ヒドロキシ-3-メトキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール (化合物 5 a) の合成

10

【化17】



20

【0223】

工程 a: (S)-3-(4-(2-(3,5-ジクロロ-4-((S)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル 4-メチルベンゼンスルホネートの合成

30

【0224】

一般的に周知のプロトコル、例えば、実施例 1 の工程 a で参照したプロトコルに従い、化合物 1 a を塩基性条件下でトシル化することにより、表題化合物を合成した。

【0225】

工程 b: (S)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((R)-オキシラン-2-イル)メトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オールの合成

当該技術分野において一般的に周知のエポキシ化反応により、塩基性条件下で表題化合物を合成した。 ^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) (ppm) = $7.13 - 7.10 \text{ (m, 4 H)}$, $6.86 \text{ (d, } J = 6.8 \text{ Hz, 2 H)}$, $4.24 - 4.12 \text{ (m, 4 H)}$, $3.99 - 3.94 \text{ (m, 1 H)}$, $3.85 \text{ (dd, } J = 5.2 \text{ Hz, 11.2 Hz, 1 H)}$, $3.77 \text{ (dd, } J = 5.6 \text{ Hz, 11.2 Hz, 1 H)}$, $3.38 - 3.33 \text{ (m, 1 H)}$, $2.93 - 2.89 \text{ (m, 1 H)}$, $2.76 \text{ (dd, } J = 2.4 \text{ Hz, 4.8 Hz, 1 H)}$, 1.62 (s, 6 H) 。

40

【0226】

工程 c: (S)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((R)-2-ヒドロキシ-3-メトキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール (化合物 5 a) の合成

50

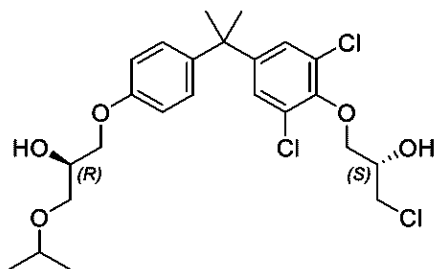
【0227】

無水メタノール(2 mL)中の(S)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((R)-オキシラン-2-イル)メトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール(15 mg、0.034 mmol、1.0当量)溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸エルビウム(III)(2.1 mg、0.0034 mmol、0.1当量)を添加してから、その混合液を室温で40時間攪拌した。塩化アンモニウム飽和溶液(0.5 mL)を添加して反応を停止させてから、混合液を酢酸エチル(2 x 10 mL)で抽出した。有機層を脱イオン水(2 x 10 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させてから濾過し、減圧下で濃縮した。グラジエントフラッシュカラムクロマトグラフィーのシリカゲル上(溶出:ヘキサン中30%酢酸エチルに
10
続きヘキサン中50%酢酸エチル)で得られた残留物を精製し、化合物5a(12.5 mg、77.1%)を無色油状物として得た。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) (ppm) = 7.14-7.10 (m, 4H), 6.87 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.26-4.22 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 3H), 4.06-4.01 (m, 2H), 3.87 (dd, J = 6.0 Hz, 11.4 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 5.4 Hz, 11.4 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 4.2 Hz, 9.6 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 6.0 Hz, 9.6 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 1.64 (s, 6H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) (ppm) = 156.37, 148.81, 147.69, 141.04, 127.95, 127.25, 127.05, 113.81, 73.13, 73.00, 69.93, 68.58, 68.44, 58.88, 45.00, 41.78, 30.25。

【0228】

実施例4:(S)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((R)-2-ヒドロキシ-3-イソプロポキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール(化合物7a)の合成

【化18】



【0229】

実施例2に従い、工程cでメタノールの代わりにイソプロパノールを使用することで、化合物7aを合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) = 7.13-7.10 (m, 4H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.25-4.12 (m, 4H), 4.03-3.98 (m, 2H), 3.85 (dd, J = 5.2 Hz, 10.8 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 5.6 Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.67-3.53 (m, 3H), 2.83 (s, 1H), 2.57 (s, 1H), 1.62 (s, 6H), 1.18 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

【0230】

実施例5:(S)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((S)-3-フルオロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール(化合物8a)の合成

10

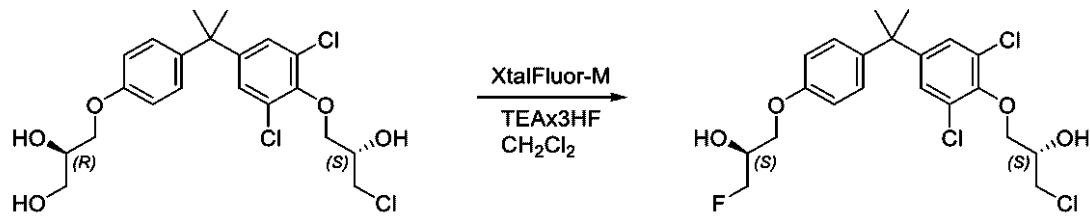
20

30

40

50

【化 19】



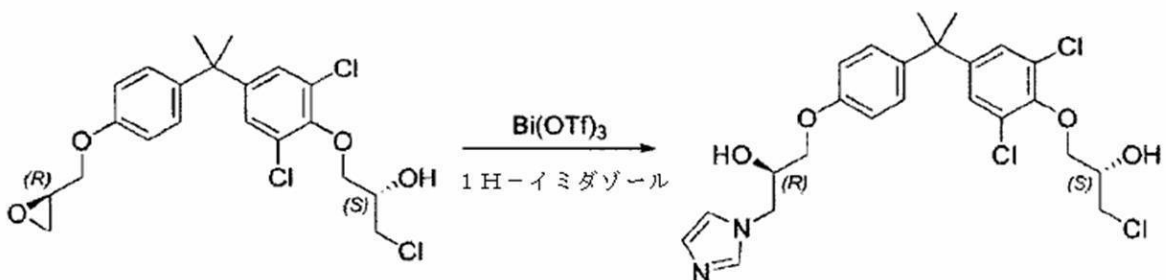
【0231】

ジクロロメタン中の化合物 1a (1 当量; 実施例 1 に従い合成) の溶液に、トリエチル
 アミン三フッ化水素酸塩 (2 当量) 及び X t a l F l u o r - M (2 当量) を連続的に添
 加した。3 時間後、5 % 重炭酸ナトリウム水溶液で反応混合液の反応を室温で停止させて
 、15 分間攪拌してから、得られた混合液をジクロロメタンで 2 回抽出した。有機相を混
 合し無水硫酸マグネシウムで乾燥させてから、濾過した。溶媒を蒸発させ、得られた粗生
 成物をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し、化合物 8a を得た。¹H NMR
 (600 MHz, CDCl₃) (ppm) = 7.16 - 7.14 (m, 4
 H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.69 - 4.56 (m
 , 2H), 4.30 - 4.22 (m, 2H), 4.22 - 4.16 (m, 2H
), 4.10 - 4.09 (m, 2H), 3.87 (dd, J = 6.0 Hz
 , 11.4 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 5.4 Hz, 10.
 8 Hz, 1H), 1.64 (s, 6H)。

【0232】

実施例 6: (S) - 1 - クロロ - 3 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - (2 - (4 - ((R)
 - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1H - イミダゾール - 1 - イル)プロボキシ)フェニル)プロ
 パン - 2 - イル)フェノキシ)プロパン - 2 - オール (化合物 9a) の合成

【化 20】



【0233】

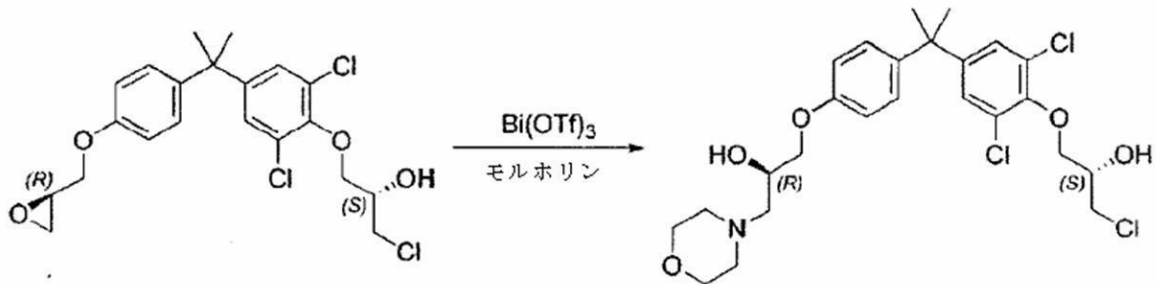
無水 MeCN (2 mL) 中の (S) - 1 - クロロ - 3 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - (2
 - (4 - ((R) - オキシラン - 2 - イル)メトキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル
)フェノキシ)プロパン - 2 - オール (12.6 mg, 0.028 mmol, 1.0 当量
) 溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸ピスマス (III) (1.8 mg, 0.002
 8 mmol, 0.1 当量) を添加してから、その混合液を室温で 40 時間攪拌した。塩化
 アンモニウム飽和溶液 (0.5 mL) を添加して反応を停止させてから、混合液を酢酸エ
 チル (2 x 10 mL) で抽出した。有機層を脱イオン水 (2 x 10 mL) で洗浄し
 、無水硫酸マグネシウムで乾燥させてから濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラム
 クロマトグラフィーを用いて得られた残留物を精製し、化合物 9a (8.7 mg, 60.
 4 %) を無色油状物としてを得た。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃)
 (ppm) = 7.56 (s, 1H), 7.16 - 7.14 (m, 4H), 7.
 04 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.4
 Hz, 2H), 4.29 - 4.23 (m, 3H), 4.22 - 4.13 (m,
 3H), 3.98 - 3.92 (m, 2H), 3.87 (dd, J = 6.0 H

z, 11.4 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 4.8 Hz, 10.8 Hz, 1H), 1.65 (s, 6H)。

【0234】

実施例7：(S)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-(2-(4-((R)-2-ヒドロキシ-3-モルホリノプロボキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール(化合物11a)の合成

【化21】



10

【0235】

実施例6に従い、1H-イミダゾールの代わりにモルホリンを使用することで、化合物11aを合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) = 7.16-7.11 (m, 4H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.27-4.13 (m, 4H), 4.07-3.98 (m, 2H), 3.90-3.77 (m, 6H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.73-2.72 (m, 2H), 2.71-2.67 (m, 2H), 1.65 (s, 6H); ESI-LRMS [M + H]⁺ に対する計算値 532.1, 実測値 534.6。

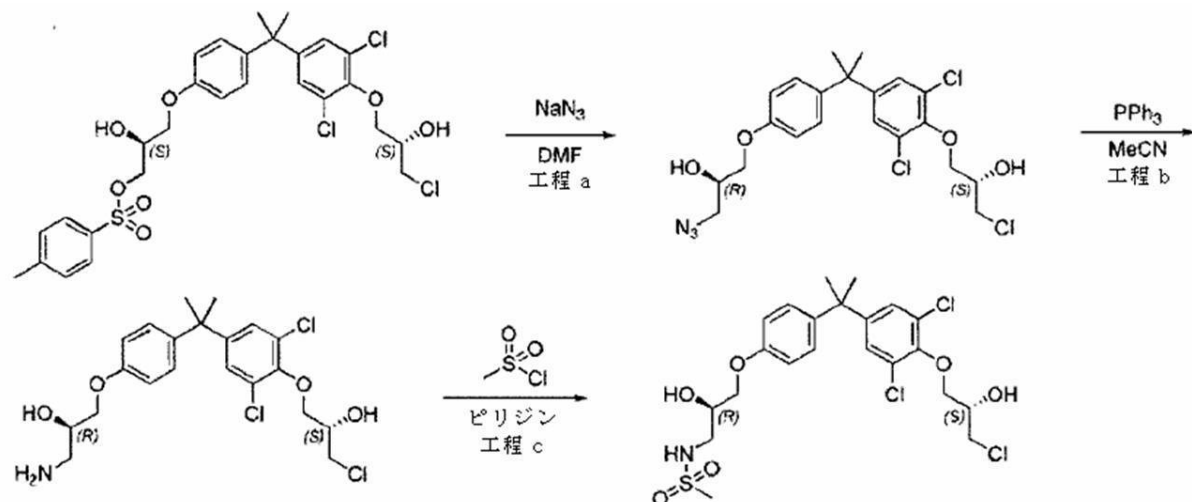
20

【0236】

実施例8：(R)-1-アミノ-3-(4-(2-(3,5-ジクロロ-4-((S)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロボキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール(化合物12a)及びN-((R)-3-(4-(2-(3,5-ジクロロ-4-((S)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロボキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル)メタンスルホンアミド(化合物13a)の合成

30

【化22】



40

【0237】

工程a：(R)-1-アジド-3-(4-(2-(3,5-ジクロロ-4-((S)-

50

3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル)フェノキシ)
プロパン - 2 - オールの合成

【0238】

無水DMF (3 mL) 中の (S) - 3 - (4 - (2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((S) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル)フェノキシ) - 2 - ヒドロキシプロピル 4 - メチルベンゼンスルホネート (90 mg, 0.146 mmol, 1.0 当量) 溶液に、アジ化ナトリウム (9.5 mg, 0.146 mmol, 1.0 当量) を添加してから、その混合液を 60 ~ 70 °C まで加熱して 16 時間置いた。塩化アンモニウム飽和溶液 (10 mL) を添加して反応を停止させてから、混合液を酢酸エチル (2 x 30 mL) で抽出した。有機層を脱イオン水 (2 x 30 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させてから濾過し、減圧下で濃縮した。グラジエントフラッシュカラムクロマトグラフィーの Si ゲル上 (溶出: ヘキサン中 20 % 酢酸エチル) に続きヘキサン中 50 % 酢酸エチル) で得られた残留物を精製し、表題化合物 (57.4 mg, 80.1 %) を無色油状物として得た。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) (ppm) = 7.15 - 7.13 (m, 4H), 6.86 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.25 - 4.23 (m, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 3H), 4.03 - 4.01 (m, 2H), 3.86 (dd, J = 5.4 Hz, 10.8 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 5.4 Hz, 11.4 Hz, 1H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.78 (s, 1H) 1.64 (s, 6H)。

10

20

【0239】

工程 b: (R) - 1 - アミノ - 3 - (4 - (2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((S) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル)フェノキシ)プロパン - 2 - オール (化合物 12a) の合成

【0240】

MeCN (6 mL) 中の (R) - 1 - アジド - 3 - (4 - (2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((S) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル)フェノキシ)プロパン - 2 - オール (57 mg, 0.117 mmol, 1.0 当量) 溶液に、トリフェニルホスフィン (36.7 mg, 0.14 mmol, 1.2 当量) を添加してから、その混合液を 16 時間加熱還流した。脱イオン水 (2 mL) で反応を停止させてから、混合液を酢酸エチル (2 x 30 mL) で抽出した。有機層を脱イオン水 (2 x 30 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させてから濾過し、減圧下で濃縮した。グラジエントフラッシュカラムクロマトグラフィーの Si ゲル上 (溶出: ジクロロメタン中の 2 % メタノールに続きジクロロメタン中の 30 % メタノール) で得られた残留物を精製し、化合物 12a (24.3 mg, 44.9 %) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) = 7.12 - 7.09 (m, 4H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.24 - 4.21 (m, 1H), 4.17 - 4.13 (m, 2H), 3.97 (m, 3H), 3.84 (dd, J = 5.6 Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 5.6 Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.00 - 2.85 (m, 2H), 1.61 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (ppm) = 157.00, 149.35, 148.31, 141.60, 128.52, 127.81, 127.61, 114.37, 73.78, 70.47, 70.42, 70.14, 45.65, 44.11, 42.34, 30.25; ESI-LRMS [M + H]⁺ に対する計算値 462.1, 実測値 463.9。

30

40

【0241】

工程 c: N - ((R) - 3 - (4 - (2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((S) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル)フェノキシ) - 2 - ヒドロキシプロピル)メタンスルホンアミド (化合物 13a) の合成

50

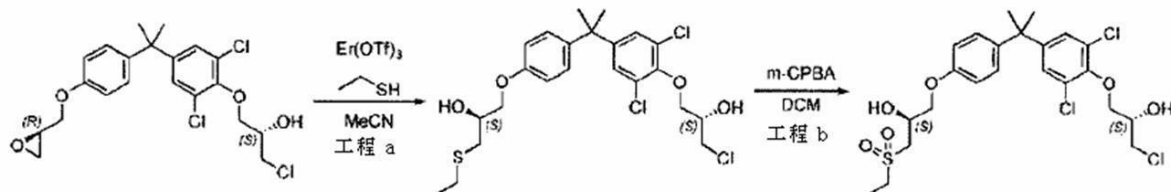
【0242】

無水ジクロロメタン (3 mL) 中の (R) - 1 - アジド - 3 - (4 - (2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((S) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 2 - オール (14.3 mg、0.031 mmol、1.0 当量) 溶液を、トリエチルアミン (12.5 mg、0.124 mmol、4.0 当量) 及びメタン塩化スルホニル (3.6 mg、0.031 mmol、1.0 当量) で連続的に 0 で 10 分間処理した。その後、室温まで暖めて 16 時間置いた。塩化アンモニウム飽和溶液 (2 mL) を添加して反応を停止させてから、混合液を酢酸エチル (2 x 20 mL) で抽出した。有機層を脱イオン水 (2 x 20 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させてから濾過し、減圧下で濃縮した。グラジエントフラッシュカラムクロマトグラフィーのシリカゲル上 (溶出: ヘキサン中 50 % 酢酸エチルに続きヘキサン中 75 % 酢酸エチル) で得られた残留物を精製し、化合物 13a (9.7 mg、57.9 %) を無色油状物として得た。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) (ppm) = 7.15 - 7.13 (m, 4H), 6.87 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.93 - 4.90 (m, 1H), 4.26 - 4.23 (m, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 3H), 4.06 - 4.01 (m, 2H), 3.87 (dd, J = 5.4 Hz, 11.4 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 5.4 Hz, 10.8 Hz, 1H), 3.50 - 3.45 (m, 1H), 3.26 - 3.31 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 1.64 (s, 6H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) (ppm) = 155.94, 148.69, 147.73, 141.57, 127.99, 127.39, 127.05, 113.81, 73.14, 69.92, 68.85, 68.54, 45.19, 44.99, 41.81, 39.98, 30.22.

【0243】

実施例 9: (S) - 1 - クロロ - 3 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - (2 - (4 - ((S) - 3 - (エチルスルホニル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 2 - オール (化合物 14a) の合成

【化 23】



【0244】

工程 a: (S) - 1 - クロロ - 3 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - (2 - (4 - ((S) - 3 - (エチルチオ) - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 2 - オールの合成

【0245】

無水 DMF (3 mL) 中の (S) - 1 - クロロ - 3 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - (2 - (4 - ((R) - オキシラン - 2 - イル) メトキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 2 - オール (50 mg、0.081 mmol、1.0 当量) 溶液に、エタンチオール酸ナトリウム (6.8 mg、0.081 mmol、1.0 当量) を添加してから、その混合液を 60 ~ 70 °C まで加熱して 16 時間置いた。塩化アンモニウム飽和溶液 (2 mL) を添加して反応を停止させてから、混合液を酢酸エチル (2 x 30 mL) で抽出した。有機層を脱イオン水 (2 x 30 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させてから濾過し、減圧下で濃縮した。グラジエントフラッシュカラムクロマトグラフィーのシリカゲル上 (溶出: ヘキサン中 20 % 酢酸エチルに続きヘキサン中 50 % 酢酸エチル) で得られた残留物を精製し、表題化合物 (16.4 mg、39.5 %) を

無色油状物として得た。

【0246】

工程 b : (S) - 1 - クロロ - 3 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - (2 - (4 - ((S) - 3 - (エチルスルホニル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル)フェノキシ)プロパン - 2 - オール (化合物 14a) の合成

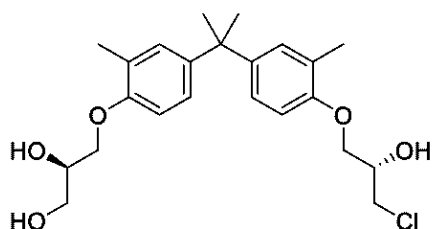
【0247】

無水ジクロロメタン (3 mL) 中の (S) - 1 - クロロ - 3 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - (2 - (4 - ((S) - 3 - (エチルチオ) - 2 - ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル)フェノキシ)プロパン - 2 - オール (14.6 mg、0.029 mmol、1.0 当量) 溶液を、3 - クロロ過安息香酸 (14.0 mg、0.081 mmol、2.8 当量) で、0 で 10 分間処理した。その後、室温まで暖めて 3 時間置いた。塩化アンモニウム飽和溶液 (2 mL) を添加して反応を停止させてから、混合液を酢酸エチル (2 x 20 mL) で抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃ (20 mL)、脱イオン水 (2 x 20 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させてから濾過し、減圧下で濃縮した。グラジエントフラッシュカラムクロマトグラフィーの Si ゲル上 (溶出: ヘキサン中 30% 酢酸エチルに続きヘキサン中 75% 酢酸エチル) で得られた残留物を精製し、化合物 14a (4.7 mg、31.0%) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) = 7.18 - 7.15 (m, 4H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.69 - 4.67 (m, 1H), 4.27 - 4.15 (m, 3H), 4.10 - 4.07 (m, 2H), 3.88 (dd, J = 5.2 Hz, J = 11.2 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 5.2 Hz, J = 10.8 Hz, 1H), 3.39 - 3.20 (m, 4H), 1.66 (s, 6H), 1.48 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ESI-LRMS [M + Na]⁺ に対する計算値 561.1, 実測値 561.5。

【0248】

実施例 10 : (R) - 3 - (4 - (2 - (4 - ((S) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - 3 - メチルフェニル)プロパン - 2 - イル) - 2 - メチルフェノキシ)プロパン - 1, 2 - ジオール (化合物 22a) の合成

【化 24】



【0249】

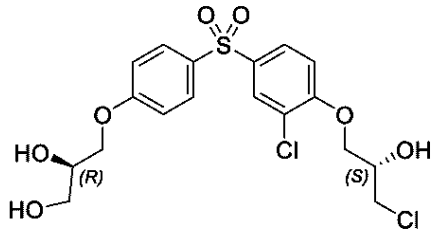
実施例 1 に従い、4, 4' - (プロパン - 2, 2 - ジイル)ジフェノールの代わりに 4, 4' - (プロパン - 2, 2 - ジイル)ビス(2 - メチルフェノール) (市販) を使用して、工程 c を省くことで、化合物 22a を合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO - D₆) (ppm) = 6.97 - 6.94 (m, 4H), 6.81 - 6.76 (m, 2H), 5.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 3H), 3.86 - 3.76 (m, 3H), 3.69 (dd, J = 5.6 Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.50 - 3.44 (m, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.55 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO - D₆) (ppm) = 155.14, 154.74, 143.23, 142.75, 129.32, 129.23, 125.

66, 125.62, 125.22, 125.16, 111.28, 111.16, 70.67, 70.02, 69.48, 69.32, 63.43, 55.50, 47.53, 31.42, 16.86, 16.79。

【0250】

実施例11：(R)-3-(4-((3-クロロ-4-((S)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)プロパン-1,2-ジオール(化合物40a)の合成

【化25】



10

【0251】

実施例1に従い、工程cで、4,4'-(プロパン-2,2-ジイル)ジフェノールの代わりに4,4'-スルホニルジフェノールを使用して、1当量のNaClのみを使用することで、化合物40aを合成した。¹H NMR (400 MHz, MeOD) (ppm) = 7.92-7.82 (m, 4H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.23-4.12 (m, 4H), 4.08-4.03 (m, 1H), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.81 (dd, J = 4.8 Hz, 11.6 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 5.2 Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.68-3.61 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, MeOD) (ppm) = 163.24, 157.96, 135.21, 133.24, 129.56, 128.90, 127.82, 123.46, 115.12, 113.49, 70.23, 70.16, 69.62, 69.30, 62.64, 45.28; ESI-LRMS [M + Na]⁺ に対する計算値 473.0, 実測値 472.8。

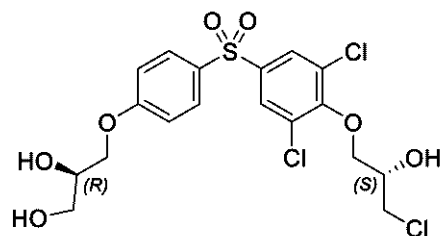
20

30

【0252】

実施例12：(R)-3-(4-((3,5-ジクロロ-4-((S)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)プロパン-1,2-ジオール(化合物41a)の合成

【化26】



40

【0253】

実施例1に従い、4,4'-(プロパン-2,2-ジイル)ジフェノールの代わりに4,4'-スルホニルジフェノールを使用することで、化合物41aを合成した。¹H NMR (400 MHz, MeOD) (ppm) = 7.94-7.89 (m, 4H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.21-4.13 (m, 4H), 4.09-4.04 (m, 1H), 4.01-3.95 (m, 1H),

50

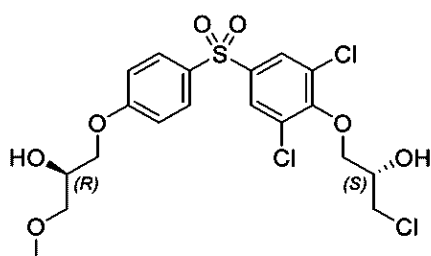
3.84 (dd, $J = 4.4 \text{ Hz}$, 11.6 Hz , 1H), 3.72 (dd, $J = 5.2 \text{ Hz}$, 11.2 Hz , 1H), 3.69 - 3.62 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) (ppm) = 165.08, 156.38, 141.20, 133.48, 131.65, 131.46, 129.37, 116.74, 75.60, 71.62, 71.46, 71.11, 64.06, 46.76; ESI-LRMS $[\text{M} + \text{Na}]^+$ に対する計算値 506.9, 実測値 506.9。

【0254】

実施例13: (S)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-((4-((R)-2-ヒドロキシ-3-メトキシプロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)プロパン-2-オール(化合物43a)の合成

10

【化27】



20

【0255】

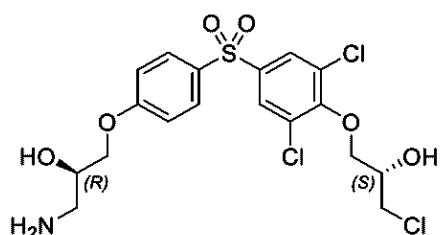
実施例3に従い、化合物41aを出発物質として、化合物43aを合成した。 ^1H NMR (600 MHz, CD_3Cl) (ppm) = 7.91 - 7.85 (m, 4H), 7.06 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 2H), 4.27 - 4.16 (m, 4H), 4.13 - 4.07 (m, 2H), 3.85 (dd, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 10.8 Hz , 1H), 3.79 (dd, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 11.4 Hz , 1H), 3.62 - 3.54 (m, 2H), 3.43 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3Cl) (ppm) = 163.22, 154.58, 139.94, 132.47, 130.56, 130.47, 128.37, 115.67, 74.18, 73.31, 70.42, 69.70, 69.01, 59.62, 45.56; ESI-LRMS $[\text{M} + \text{Na}]^+$ に対する計算値 521.0, 実測値 520.9。

30

【0256】

実施例14: (R)-1-アミノ-3-(4-((3,5-ジクロロ-4-((S)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)プロパン-2-オール(化合物45a)の合成

【化28】



40

【0257】

実施例3及び実施例8に従い、化合物41aを出発物質として、化合物45aを合成した。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) (ppm) = 7.93 - 7.90 (m, 4H), 7.14 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 2H), 4.19 - 4.13 (m, 3H), 4.10 - 4.01 (m, 2H), 3.95 - 3.9

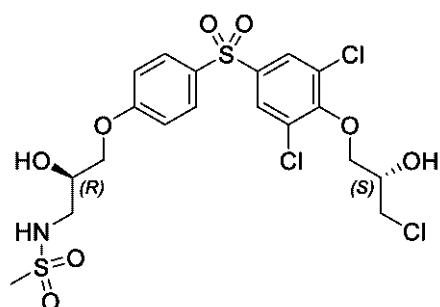
50

1 (m, 1H), 3.85 - 3.80 (m, 1H), 3.74 - 3.69 (m, 1H), 2.85 (dd, $J = 4.4$ Hz, 13.2 Hz, 1H), 2.74 (dd, $J = 5.2$ Hz, 13.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) (ppm) = 165.08, 156.51, 141.32, 133.70, 131.76, 131.57, 129.46, 116.86, 75.71, 72.15, 71.73, 71.57, 46.83, 45.26; ESI-LRMS $[\text{M} + \text{Na}]^+$ に対する計算値 506.0, 実測値 507.9。

【0258】

実施例15: N-((R)-3-(4-(3,5-ジクロロ-4-((S)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル)メタンスルホンアミド(化合物46a)の合成

【化29】



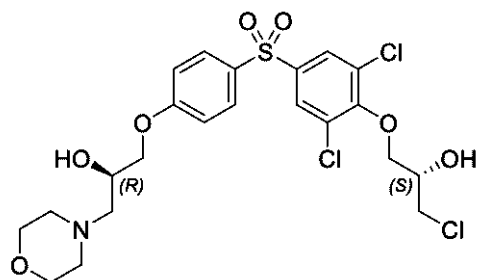
【0259】

実施例3及び実施例8に従い、化合物41aを出発物質として、化合物46aを合成した。 ^1H NMR (600 MHz, MeOD) (ppm) = 7.93 - 7.90 (m, 4H), 7.14 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.18 - 4.10 (m, 4H), 4.07 - 4.01 (m, 2H), 3.82 (dd, $J = 4.2$ Hz, 11.4 Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 4.8$ Hz, 10.8 Hz, 1H), 3.30 - 3.27 (m, 1H), 3.20 (dd, $J = 6.0$ Hz, 13.2 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, MeOD) (ppm) = 165.01, 156.49, 141.31, 133.74, 131.75, 131.56, 129.46, 116.86, 75.68, 71.55, 71.47, 70.27, 46.81, 46.70, 40.22; ESI-LRMS $[\text{M} + \text{Na}]^+$ に対する計算値 584.0, 実測値 584.0。

【0260】

実施例16: (S)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-((4-((R)-2-ヒドロキシ-3-モルホリノプロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)プロパン-2-オール(化合物47a)の合成

【化30】



【0261】

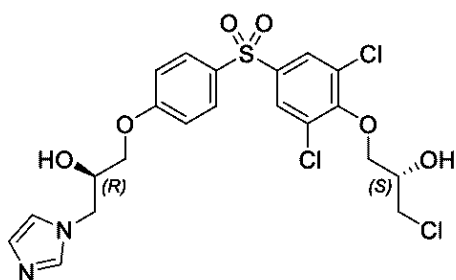
実施例 3 及び実施例 7 に従い、化合物 41a を出発物質として、化合物 47a を合成した。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) (ppm) = 7.90 - 7.86 (m, 4H), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.28 - 4.19 (m, 4H), 4.08 - 4.07 (m, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 6H), 2.77 - 2.58 (m, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) (ppm) = 162.51, 153.88, 139.21, 131.79, 129.85, 129.75, 127.66, 114.97, 73.48, 70.03, 69.71, 66.14, 64.45, 60.50, 53.26, 44.85; ESI-LRMS $[\text{M} + \text{H}]^+$ に対する計算値 554.1, 実測値 556.0。

10

【0262】

実施例 17: (S)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-((4-((R)-2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)プロパン-2-オール(化合物 48a)の合成

【化31】



20

【0263】

実施例 3 及び実施例 6 に従い、化合物 41a を出発物質として、化合物 48a を合成した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (ppm) = 7.88 - 7.83 (m, 4H), 7.65 (s, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 4H), 4.27 - 4.10 (m, 6H), 4.02 (dd, J = 4.8 Hz, 9.6 Hz, 1H), 3.96 - 3.90 (m, 1H), 3.82 (dd, J = 4.8 Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 5.2 Hz, 11.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) (ppm) = 162.53, 154.66, 139.49, 137.72, 132.85, 130.46, 130.40, 128.24, 128.00, 120.24, 115.50, 74.12, 70.14, 69.22, 68.64, 50.29, 45.48; ESI-LRMS $[\text{M} + \text{H}]^+$ に対する計算値 535.0, 実測値 535.0。

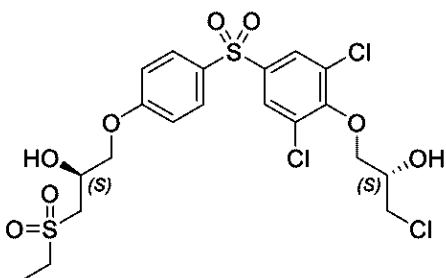
30

【0264】

実施例 18: (S)-1-クロロ-3-(2,6-ジクロロ-4-((4-((S)-3-(エチルスルホニル)-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)プロパン-2-オール(化合物 50a)の合成

40

【化32】



50

【 0 2 6 5 】

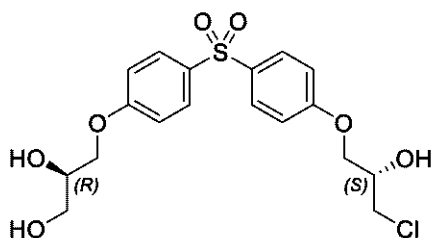
実施例 3 及び実施例 9 に従い、化合物 4 1 a を出発物質として、化合物 5 0 a を合成した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (ppm) = 7.89 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.85 (s, 2H), 7.04 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.72 - 4.66 (m, 1H), 4.26 - 4.19 (m, 3H), 4.14 - 4.09 (m, 2H), 3.83 (dd, J = 5.2 Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 4.8 Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.35 - 3.14 (m, 4H), 1.45 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) (ppm) = 162.37, 154.56, 139.59, 133.08, 130.46, 130.43, 128.27, 115.56, 74.08, 70.82, 70.29, 65.20, 54.87, 49.39, 45.41, 6.70; ESI-LRMS $[\text{M} + \text{Na}]^+$ に対する計算値 583.0, 実測値 582.9。

10

【 0 2 6 6 】

実施例 19: (R) - 3 - (4 - ((4 - ((S) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ)フェニル)スルホニル)フェノキシ)プロパン - 1, 2 - ジオール (化合物 8 0 a) の合成

【化 3 3】



20

【 0 2 6 7 】

実施例 1 に従い、4, 4' - (プロパン - 2, 2 - ジイル)ジフェノールの代わりに 4, 4' - スルホニルジフェノールを使用して、工程 c を省くことで、化合物 8 0 a を合成した。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) (ppm) = 7.84 (dd, J = 2.8 Hz, 9.2 Hz, 4H), 7.09 (dd, J = 2.0 Hz, 9.2 Hz, 4H), 4.15 - 4.08 (m, 4H), 4.05 - 4.01 (m, 1H), 3.99 - 3.93 (m, 1H), 3.76 - 3.71 (m, 1H), 3.70 - 3.60 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) (ppm) = 164.50, 164.17, 135.74, 135.40, 130.89, 130.87, 116.52, 71.78, 71.12, 70.97, 70.87, 64.19, 46.74; ESI-LRMS $[\text{M} + \text{Na}]^+$ に対する計算値 439.1, 実測値 438.9。

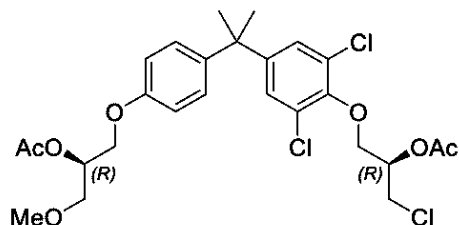
30

【 0 2 6 8 】

実施例 20: (R) - 1 - (4 - (2 - (4 - ((R) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3, 5 - ジクロロフェニル)プロパン - 2 - イル)フェノキシ) - 3 - メトキシプロパン - 2 - イルアセテート (化合物 A 5 d) の合成

40

【化 3 4】



【 0 2 6 9 】

Ac₂O (128 mg、1.26 mmol、6.0 当量)、Et₃N (127 mg、1.26 mmol、6.0 当量) 及び DMAP (26 mg、0.21 mmol、1.0 当量) を、無水 DCM (5 mL) 中の化合物 5a (100 mg、0.21 mmol、1.0 当量、実施例 3 を参照のこと) 溶液に室温で添加し、得られた混合液を同一温度で一晩攪拌した。混合液を EtOAc (30 mL) で希釈し、有機層を水 (15 mL) 及び食塩水 (15 mL) で洗浄した。無水 MgSO₄ で有機層を更に乾燥させて、減圧下で蒸発させた。粗生成物をシリカゲルカラムに充填し、ヘキサン / EtOAc (13 / 1 ~ 6 / 1) で溶出し、111 mg の表題化合物を無色油状物として得た (収率: 95.0%)。

10

【 0 2 7 0 】

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) 7.11 - 7.12 (m, 2H), 7.09 - 7.11 (m, 2H), 6.82 - 6.87 (m, 2H), 5.32 - 5.35 (m, 1H), 5.28 - 5.32 (m, 1H), 4.18 - 4.26 (m, 2H), 4.09 - 4.16 (m, 2H), 3.97 (dd, J = 5.14, 11.74 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 5.14, 11.74 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 2.20, 4.40 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.61 (s, 6H)。

20

【 0 2 7 1 】

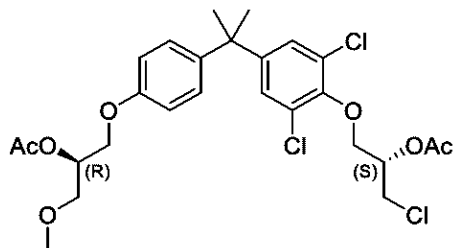
¹³C NMR (151 MHz, CHLOROFORM-d) 170.8, 170.4, 156.9, 149.4, 148.4, 141.8, 128.7, 127.9, 127.7, 114.5, 71.9, 71.1, 70.9, 66.4, 59.6, 42.7, 42.4, 30.9, 21.4, 21.2。

30

【 0 2 7 2 】

実施例 21: (R) - 1 - (4 - (2 - (4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3, 5 - ジクロロフェニル)プロパン - 2 - イル)フェノキシ) - 3 - メトキシプロパン - 2 - イルアセテート (化合物 A5a) の合成

【化 3 5】



40

【 0 2 7 3 】

無水酢酸 (4.1 mg、0.04 mmol、4.0 当量) を、無水ジクロロメタン (1 mL) 中の、化合物 5a (5.0 mg、0.01 mmol、1.0 当量、実施例 3 を参照のこと) 溶液、DMAP (0.1 mg、0.001 mmol、0.1 当量) 溶液及び Et₃N (4.1 mg、0.04 mmol、4.0 当量) 溶液に添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを減圧下で除去し、カラムクロマトグラフィーを用い

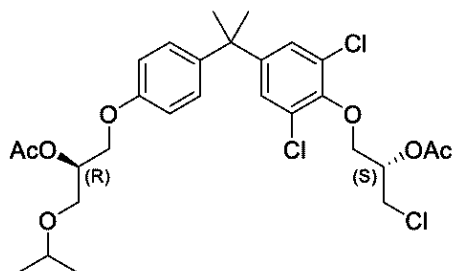
50

て残留物を精製して表題化合物を無色油状物 (5.8 mg、98.6%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) = 7.11 - 7.08 (m, 4H), 6.83 (d, J = 8.8, 2H), 5.35 - 5.26 (m, 2H), 4.26 - 4.17 (m, 2H), 4.16 - 4.07 (m, 2H), 3.96 (dd, J = 5.2 Hz, 11.6 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 5.6 Hz, 11.6 Hz, 1H), 3.66 - 3.61 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.60 (s, 6H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) (ppm) = 170.80, 170.45, 156.96, 149.41, 148.39, 141.80, 128.69, 127.90, 127.70, 114.54, 71.91, 71.12, 70.54, 66.44, 59.62, 42.73, 42.43, 30.90, 21.38, 21.18; ESI-LR MS [M + H]⁺ に対する計算値 561.1, 実測値 561.1。

【0274】

実施例 22: (R)-1-(4-(2-(4-((S)-2-アセトキシ-3-クロロプロポキシ)-3,5-ジクロロフェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)-3-イソプロポキシプロパン-2-イルアセテート (化合物 A7a) の合成

【化36】



【0275】

実施例 4 に従い調製した化合物 7a を使用することで、実施例 21 に従い化合物 A7a を合成した。化合物 A7a を無色油状物 (6.4 mg、96.2%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) = 7.12 - 7.08 (m, 4H), 6.85 (d, J = 8.8, 2H), 5.36 - 5.30 (m, 1H), 5.28 - 5.22 (m, 1H), 4.27 - 4.09 (m, 4H), 3.97 (dd, J = 5.2 Hz, 11.6 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 5.6 Hz, 11.6 Hz, 1H), 3.71 - 3.57 (m, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.61 (s, 6H), 1.15 (dd, J = 2.0 Hz, 6.0 Hz, 6H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) (ppm) = 170.16, 169.78, 156.42, 148.77, 147.72, 141.03, 128.02, 127.20, 127.03, 113.91, 71.97, 71.25, 70.98, 70.30, 66.01, 65.72, 42.06, 41.76, 30.24, 21.60, 21.54, 20.74, 20.52; ESI-LR MS [M + Na]⁺ に対する計算値 611.1, 実測値 611.1。

【0276】

実施例 23: (S)-1-(4-(2-(4-((S)-2-アセトキシ-3-(エチルスルホニル)プロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)-2,6-ジクロロフェノキシ)-3-クロロプロパン-2-イルアセテート (化合物 A14a) の合成

10

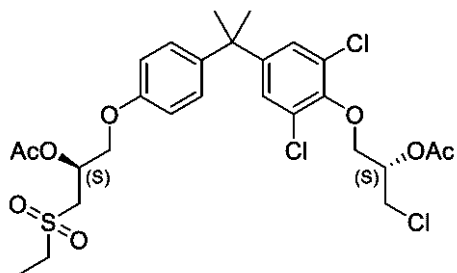
20

30

40

50

【化 3 7】



10

【 0 2 7 7】

実施例 9 に従い調製した化合物 1 4 a を使用することで、実施例 2 1 に従い化合物 A 1 4 a を合成した。化合物 A 1 4 a を無色油状物 (3 . 4 m g、9 7 . 3 %) として得た。
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (ppm) = 7 . 1 3 - 7 . 0 8 (m, 4 H), 6 . 8 4 (d, $J = 8 . 8$, 2 H), 5 . 6 3 - 5 . 5 7 (m, 1 H), 5 . 3 6 - 5 . 3 0 (m, 1 H), 4 . 2 9 - 4 . 1 8 (m, 4 H), 3 . 9 7 (dd, $J = 5 . 2$ Hz, 12 . 0 Hz, 1 H), 3 . 8 7 (dd, $J = 5 . 6$ Hz, 11 . 6 Hz, 1 H), 3 . 5 4 - 3 . 4 0 (m, 2 H), 3 . 1 0 (q, $J = 7 . 2$ Hz, 2 H), 2 . 1 4 (s, 3 H), 2 . 1 2 (s, 3 H), 1 . 6 1 (s, 6 H), 1 . 4 4 (t, $J = 7 . 2$ Hz, 3 H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) (ppm) = 170 . 4 1, 170 . 1 6, 158 . 5 0, 154 . 9 4, 142 . 8 6, 142 . 3 9, 128 . 7 0, 128 . 0 3, 127 . 6 6, 114 . 4 8, 71 . 8 7, 71 . 4 6, 67 . 7 9, 67 . 0 5, 52 . 4 8, 48 . 8 2, 42 . 6 9, 42 . 4 4, 30 . 8 6, 21 . 1 5, 20 . 9 0, 6 . 8 0; ESI - LRMS $[\text{M} + \text{Na}]^+$ に対する計算値 645 . 1, 実測値 645 . 1。

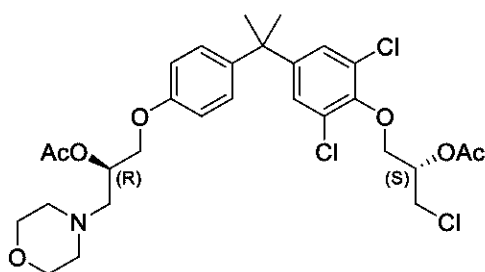
20

【 0 2 7 8】

実施例 2 4 : (R) - 1 - (4 - (2 - (4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) - 3, 5 - ジクロロフェニル)プロパン - 2 - イル)フェノキシ) - 3 - モルホリノプロパン - 2 - イルアセテート (化合物 A 1 1 a) の合成

30

【化 3 8】



【 0 2 7 9】

実施例 7 に従い調製した化合物 1 1 a を使用することで、実施例 2 1 に従い化合物 A 1 1 a を合成した。化合物 A 1 1 a を無色油状物 (6 . 8 m g、9 7 . 6 %) として得た。
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (ppm) = 7 . 1 4 - 7 . 0 7 (m, 4 H), 6 . 8 3 (d, $J = 8 . 8$, 2 H), 5 . 7 2 - 5 . 7 0 (m, 1 H), 5 . 3 6 - 5 . 3 0 (m, 1 H), 4 . 4 7 - 4 . 4 0 (m, 1 H), 4 . 3 9 - 4 . 3 2 (m, 1 H), 4 . 2 9 - 4 . 1 4 (m, 4 H), 3 . 9 9 - 3 . 9 4 (m, 3 H), 3 . 8 7 (dd, $J = 5 . 6$ Hz, 11 . 6 Hz, 1 H), 3 . 5 8 - 3 . 3 7 (m, 4 H), 2 . 9 7 (m, 2 H), 2 . 2 3 (s, 3 H), 2 . 1 4 (s, 3 H), 1 . 6 1 (s, 6 H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) (ppm) = 170 . 5 4

40

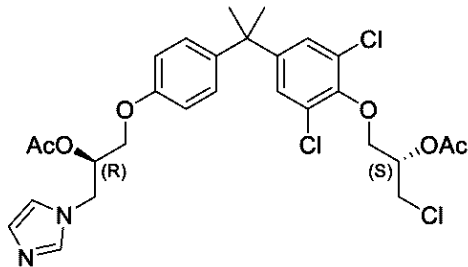
50

, 170.37, 156.02, 149.12, 148.39, 142.61, 128.67, 128.06, 127.60, 114.34, 71.81, 70.90, 67.26, 65.89, 63.60, 58.52, 53.17, 52.58, 42.64, 42.40, 30.78, 29.87, 21.56, 21.11; ESI-LRMS $[M + H]^+$ に対する計算値 616.1, 実測値 616.1。

【0280】

実施例25: (S)-1-(4-(2-(4-((R)-2-アセトキシ-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)-2,6-ジクロロフェノキシ)-3-クロロプロパン-2-イルアセテート(化合物A9a)の合成
【化39】

10



【0281】

20

実施例6に従い調製した化合物9aを使用することで、実施例21に従い化合物A9aを合成した。化合物A9aを無色油状物(5.6mg、93.6%)として得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm) = 9.40 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.14-7.10 (m, 4H), 6.82 (d, $J=8.4$, 2H), 5.50 (m, 1H), 5.35-5.31 (m, 1H), 4.78-4.70 (m, 2H), 4.27-4.18 (m, 4H), 3.96 (dd, $J=5.6$ Hz, 11.6 Hz, 1H), 3.87 (dd, $J=5.6$ Hz, 11.6 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.61 (s, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) (ppm) = 170.21, 169.67, 155.72, 148.93, 142.61, 136.02, 128.53, 127.97, 127.46, 121.62, 120.13, 114.19, 71.66, 70.76, 69.72, 65.27, 49.70, 42.49, 42.26, 30.65, 20.96, 20.91; ESI-LRMS $[M + H]^+$ に対する計算値 597.1, 実測値 597.1。

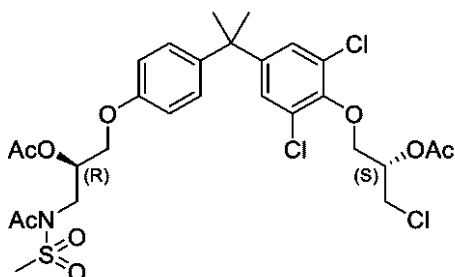
30

【0282】

実施例26: (S)-1-(4-(2-(4-((R)-2-アセトキシ-3-(N-(メチルスルホニル)アセトアミド)プロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)-2,6-ジクロロフェノキシ)-3-クロロプロパン-2-イルアセテート(化合物A13a)の合成

40

【化40】



50

【0283】

実施例 8 に従い調製した化合物 13a を使用することで、実施例 21 に従い化合物 A 13a を合成した。化合物 A 13a を無色油状物 (6.0 mg、100%) として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (ppm) = 7.13 - 7.08 (m, 4H), 6.82 (d, $J = 8.4$, 2H), 5.47 - 5.42 (m, 1H), 5.36 - 5.30 (m, 1H), 4.29 - 4.07 (m, 6H), 3.97 (dd, $J = 5.2$ Hz, 11.6 Hz, 1H), 3.87 (dd, $J = 5.6$ Hz, 11.6 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.61 (s, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) (ppm) = 171.33, 170.47, 170.29, 156.42, 149.13, 148.29, 142.17, 128.58, 127.88, 127.54, 114.33, 71.74, 70.82, 70.36, 67.19, 46.69, 42.66, 42.57, 42.31, 30.73, 24.49, 21.07, 20.03; ESI-LRMS $[\text{M} + \text{H}]^+$ に対する計算値 666.1, 実測値 666.1。

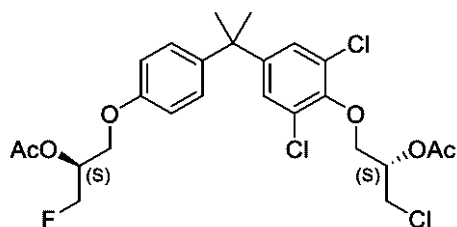
10

【0284】

実施例 27: (S)-1-(4-(2-(4-((S)-2-アセトキシ-3-クロロプロポキシ)-3,5-ジクロロフェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)-3-フルオロプロパン-2-イルアセテート (化合物 A 8a) の合成

20

【化 41】



【0285】

30

実施例 5 に従い調製した化合物 8a を使用することで、実施例 21 に従い化合物 A 8a を合成した。化合物 A 8a を無色油状物 (5.8 mg、95.9%) として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (ppm) = 7.13 - 7.10 (m, 4H), 6.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.39 - 5.29 (m, 2H), 4.79 - 4.71 (m, 1H), 4.67 - 4.59 (m, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 2H), 4.16 - 4.14 (m, 2H), 3.97 (dd, $J = 5.2$ Hz, 11.6 Hz, 1H), 3.87 (dd, $J = 5.6$ Hz, 11.6 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.61 (s, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) (ppm) = 170.58, 170.46, 156.65, 149.33, 148.43, 142.14, 128.73, 127.99, 127.70, 114.48, 82.13, 80.99 (d, $J = 513.0$ Hz), 71.92, 70.98, 70.77, 70.64 (d, $J = 19.5$ Hz), 65.19, 65.15 (d, $J = 6.0$ Hz), 42.73, 42.46, 30.91, 21.22, 21.19; ESI-LRMS $[\text{M} + \text{H}]^+$ に対する計算値 549.1, 実測値 549.1。

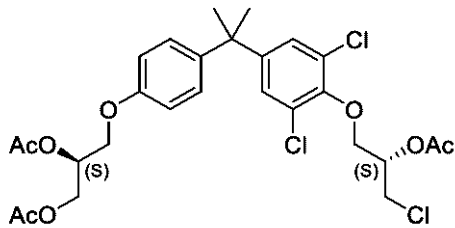
40

【0286】

実施例 28: (S)-3-(4-(2-(4-((S)-2-アセトキシ-3-クロロプロポキシ)-3,5-ジクロロフェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-1,2-ジイルジアセテート (化合物 A 1a) の合成

50

【化 4 2】



【 0 2 8 7】

実施例 1 に従い調製した化合物 1 a を使用することで、実施例 2 1 に従い化合物 A 1 a を合成した。化合物 A 1 a を無色油状物 (6 3 . 0 m g , 9 7 . 1 %) として得た。¹ H NMR (6 0 0 M H z , C D C l ₃) (p p m) = 7 . 1 4 - 7 . 1 1 (m , 4 H) , 6 . 8 5 (d , J = 1 2 . 0 H z , 2 H) , 5 . 3 9 - 5 . 3 3 (m , 2 H) , 4 . 4 5 (d d , J = 4 . 2 H z , 1 2 . 0 H z , 1 H) , 4 . 3 2 (d d , J = 6 . 0 H z , 1 2 . 0 H z , 1 H) , 4 . 2 6 (d d , J = 4 . 8 H z , 1 0 . 2 H z , 1 H) , 4 . 2 2 (d d , J = 4 . 8 H z , 1 0 . 2 H z , 1 H) , 4 . 1 3 - 4 . 1 2 (m , 2 H) , 3 . 9 8 (d d , J = 5 . 4 H z , 1 2 . 0 H z , 1 H) , 3 . 8 9 (d d , J = 5 . 4 H z , 1 2 . 0 H z , 1 H) , 2 . 1 6 (s , 3 H) , 2 . 1 2 (s , 3 H) , 2 . 1 0 (s , 3 H) , 1 . 6 3 (s , 6 H) ; ¹³ C NMR (1 5 0 M H z , C D C l ₃) (p p m) = 1 7 0 . 2 1 , 1 6 9 . 9 0 , 1 6 9 . 7 7 , 1 5 6 . 0 7 , 1 4 8 . 6 6 , 1 4 7 . 7 6 , 1 4 1 . 4 0 , 1 2 8 . 0 4 , 1 2 7 . 2 8 , 1 2 7 . 0 2 , 1 1 3 . 8 8 , 7 1 . 2 4 , 7 0 . 3 1 , 6 9 . 3 0 , 6 5 . 5 5 , 6 2 . 1 0 , 4 2 . 0 5 , 4 1 . 7 7 , 3 0 . 2 3 , 2 0 . 5 6 , 2 0 . 5 0 , 2 0 . 3 5 ; E S I - L R M S [M + N a] ⁺ に対する計算値 6 1 1 . 1 , 実測値 6 1 1 . 0。

【 0 2 8 8】

実施例 2 9 : 化合物活性

【 0 2 8 9】

L N C a P 細胞 (3 × 1 0 ⁴) を 2 4 ウェルプレートに播種して一晩置いた。翌日、L N C a P 細胞を、0 . 2 5 μ g / ウェルの P S A (6 . 1 k b) - ルシフェラーゼレポータープラスミドで一時的にトランスフェクションした。その後、0 μ M ~ 3 5 μ M の濃度範囲の本発明の化合物または参照化合物 (例えば、化合物 A、B、C、1 a、5 a、9 a、1 1 a、1 2 a、1 3 a 及び 1 4 a) で 1 時間前処理してから、溶媒または合成アンドロゲンの R 1 8 8 1 (1 n M) を添加して、ルシフェラーゼ産生を誘導した。4 8 時間の曝露後、P a s s i v e l y s i s b u f f e r (P r o m e g a) で細胞を回収した。ルシフェラーゼ活性を測定し、ブラッドフォードアッセイで測定したタンパク質濃度に正規化した。O r i g i n P r o 8 . 1 S o f t w a r e (N o r t h a m p t o n , M A , U S A) を使用して、I C ₅₀ を算出した。3 つのウェルを使用した少なくとも 4 回の独立実験 (「テスト」) により、I C ₅₀ 値を測定するためのトランスフェクション実験を実施した。代表的な化合物の用量反応について、図 2 に示す。ルシフェラーゼ活性については、テクニカルレプリケートの平均 ± 標準偏差で示している。

10

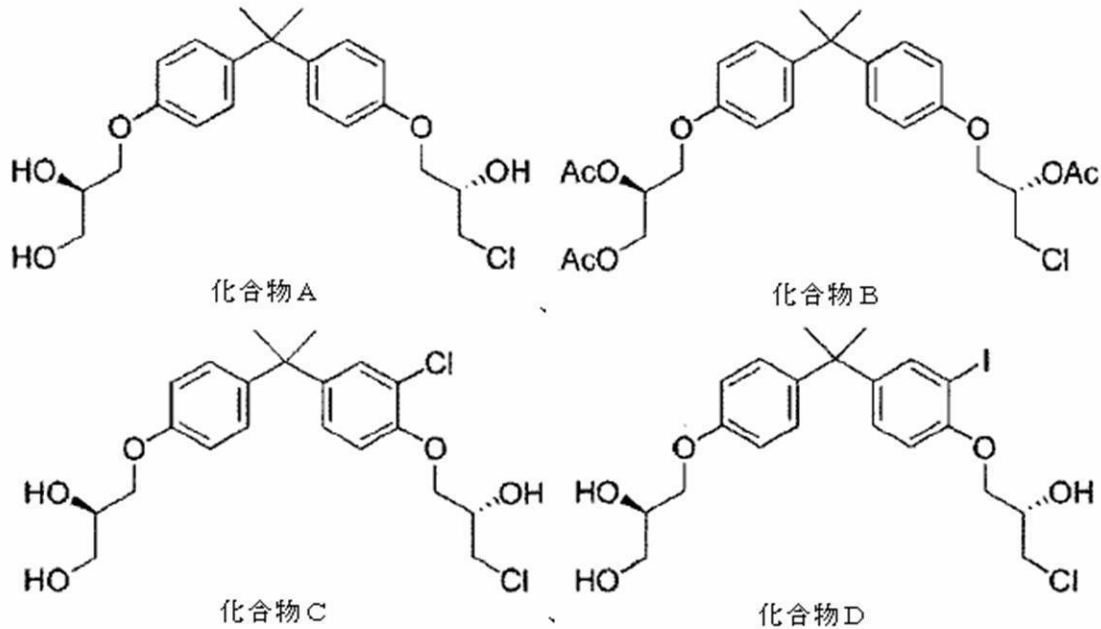
20

30

40

50

【化 4 3】



【表 6】

表 6. 選択化合物の IC_{50} 値 (標準偏差を含む) (μM)

化合物	テスト回数	平均 IC_{50}
A	12	13.9 ± 2.6
B	6	10.68 ± 1.04
C	4	2.47 ± 0.26
1a	11	1.41 ± 0.27
5a	6	1.03 ± 0.39
9a	11	3.12 ± 0.68
11a	10	1.05 ± 0.15
12a	4	2.26 ± 0.24
13a	6	1.00 ± 0.16
14a	11	0.95 ± 0.21

【0290】

実施例 30: LNCaP 異種移植片モデルを用いた化合物 1a 治療

【0291】

LNCaP 細胞の調製: LNCaP 細胞を継代してから、約 $2 \sim 3 \times 10^7 / mL$ の濃度で T175 フラスコに播種した。90% コンフルエントとなるまで細胞を 7 日間増殖させた。その後、細胞調製物を、5% FBS / マトリゲル (50 / 50、体積 / 体積) を含む RPMI で調製し、終濃度の $1 \times 10^8 / mL$ を得た。

【0292】

腫瘍の誘発及び治療：BC Cancer Research Centre's Animal Resource Centreから6～8週齢のNOD-SCIDマウスを受け取り、28日間馴化させた。それぞれの動物の背皮下に腫瘍を導入した。約100mm³の平均サイズとなるまで腫瘍を増殖させた。その後マウスを去勢し、腫瘍を1週間の間適応させてから、最初の投与を行った。長さ×幅×高さ(mm)に0.5236を乗じて、腫瘍容積を測定した。

【0293】

化合物の調製及び治療：化合物1aを100%DMSO(ATCC Lot 61908420)中に溶解させて、157mg/mLの原液を得た。化合物1aを、10mg/kg及び30mg/kgの投与濃度で、1日1回の経口摂食で投与した。溶媒対照動物に、1日1回の経口摂食で1%CMC製剤を投与した。CMC(n=17腫瘍)；10mg/kg(n=15腫瘍)；30mg/kg(n=14腫瘍)。CMC(n=9動物)；10mg/kg(n=9動物)；30mg/kg(n=9動物)。

【0294】

去勢の1週間後、経口治療を開始した。治療の開始日を「1日目」と呼び、1日1回、合計24回の投薬で動物を治療した。最終投薬の2日後、腫瘍を測定して採取した。治療期間中にわたり、体重を毎日評価した。-7日目(去勢日)、更に、1日目、4日目、8日目、12日目、16日目、20日目、24日目及び26日目に腫瘍容積を測定した。

【0295】

定量的リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応(QPCR)法：TRIzol(登録商標)試薬(Invitrogen(商標))を使用して、LNCaP異種移植片をホモジナイズしてから、PureLink RNA Mini Kit(Life Technologies)を使用してトータルRNAを抽出した。Amplification Grade DNase I(Sigma-Aldrich)でRNAを処理してから、High Capacity RNA-to-DNA kit(Life Technologies)を使用したRT-PCRによりcDNAを生成した。cDNA及び遺伝子特異的プライマーを、ROX添加済みのPlatinum(登録商標)SYBR(登録商標)Green qPCR SuperMix-UDG(Invitrogen(商標))と混合した。ABI PRISM 7900 Sequence Detection System(ABI PRISM(登録商標), Applied Biosystems by Life Technologies)を使用した定量的リアルタイムPCR(QPCR)により、それぞれの生体試料あたり転写物を3回測定した。遺伝子発現レベルを、ハウスキーピング遺伝子RPL13Aに正規化した。PSA用プライマーについてはこれまでに記載されている(Andersen R.J., et al. Cancer Cell. 2010; Myung J.K., et al. J. Clin. Invest. 2013)。

【0296】

化合物1aによる毎日の経口治療(10mg/kgまたは30mg/kg)を行うことにより、腫瘍増殖が阻害され、治療期間終了時点における腫瘍容積に有意な減少が認められた(図3及び図4)。10mg/kg用量の化合物1aと30mg/kg用量の化合物1aの間の腫瘍容積に統計差は認められなかった。化合物1a治療マウスと対照(CMC製剤)治療マウスにおける開始時体重と終了時体重の間に有意差は認められなかった(図5)。アンドロゲン受容体がPSAの発現を転写的に調節することから、化合物1aのインビボオンターゲット活性を確認するために、腫瘍内におけるPSAのmRNAレベルを測定して検証した(図6)。実際に、化合物1aの30mg/kg治療が、10mg/kg用量及び対照治療の場合と比較して有意なPSA発現低下をもたらしたため、化合物1aは、PSAのmRNA発現の用量依存的阻害を示した。まとめると、これらのデータは、化合物1aが、オンターゲット活性を示してアンドロゲン受容体の転写活性を遮断しつつ、LNCaP腫瘍の去勢抵抗性増殖を有意に抑制することを示した。

【0297】

10

20

30

40

50

図6において、バーは、それぞれの治療群由来の代表的な腫瘍（ $n = 5$ ）における平均 \pm S E Mを示している。統計解析用に one - way A N O V A post - hoc T u k e y ' s 多重比較検定を実施した。 $* p < 0 . 0 5$; $** p < 0 . 0 1$; $*** p < 0 . 0 0 1$ 。

【0298】

本発明の様々な実施形態について本明細書で開示しているが、当業者の共通一般知識に従い、本発明の範囲内における多くの変更及び修正を実施することが可能である。このような修正は、実質的に同じ様式で同一の結果をもたらすために本発明の任意の態様を周知の等価物に置き換えることを含む。数値範囲は、その範囲を定義する数字を包括する。用語「含む（comprising）」は、本明細書においてオープンエンドな用語として使用され、実質的に語句「を含むがこれらに限定されない」と等しく、また用語「含む（comprises）」は類似の意味を有している。本明細書で使用する場合、単数形「a」、「an」及び「the」は、文脈上明確に指示しない限り、複数の指示対象を含む。そのため、例えば、「a thing」と言及する場合、2つ以上のこのようなthingが含まれる。本明細書における参照文献の引用は、このような参照文献が本発明の先行技術であることを認めるものではない。本明細書内で引用する特許及び特許出願を含むがこれらに限定されない、任意の優先権書類（複数可）及び全ての刊行物は、それぞれ個々の刊行物が参照により本明細書に組み込まれると明示的及び個別に示されるように、また本明細書中に完全に記載されるように、参照として本明細書に組み込まれる。本発明は、実施例及び図面を参照して、実質的に上記に記載した全ての実施形態及び変形形態を含む。

10

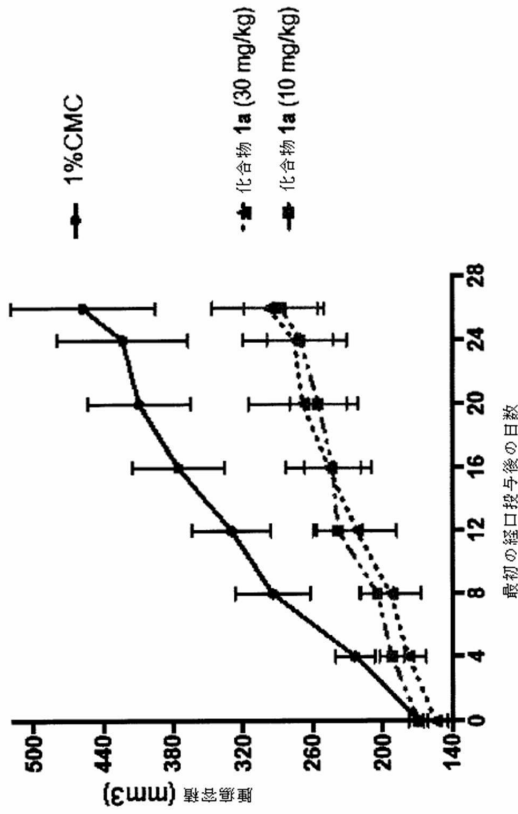
20

30

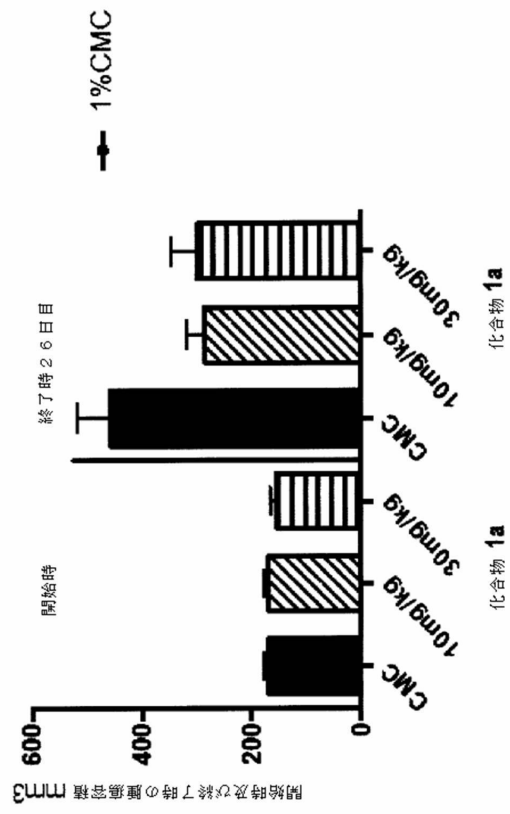
40

50

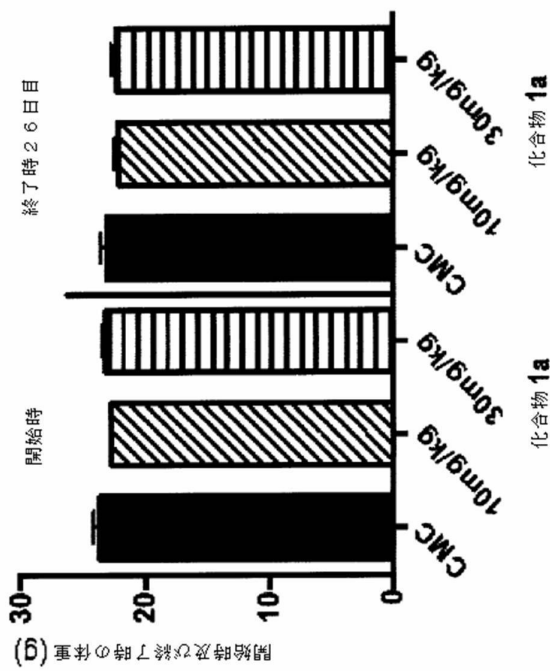
【図 3】



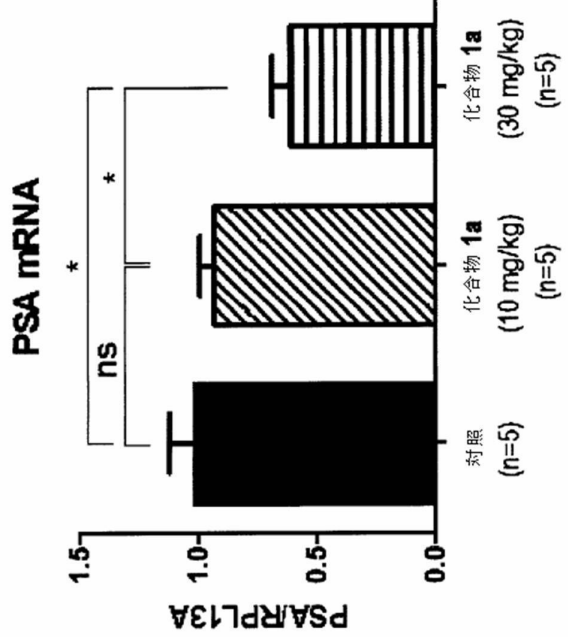
【図 4】



【図 5】



【図 6】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 C	317/22	(2006.01)	C 0 7 C	317/22	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	17/14	(2006.01)	A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P	13/08	
A 6 1 K	31/085	(2006.01)	A 6 1 K	31/085	
A 6 1 K	31/215	(2006.01)	A 6 1 K	31/215	
A 6 1 K	31/138	(2006.01)	A 6 1 K	31/138	
A 6 1 K	31/18	(2006.01)	A 6 1 K	31/18	
A 6 1 K	31/10	(2006.01)	A 6 1 K	31/10	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	35/04	(2006.01)	A 6 1 P	35/04	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
C 0 7 C	43/23	(2006.01)	C 0 7 C	43/23	F
C 0 7 C	69/18	(2006.01)	C 0 7 C	69/18	
C 0 7 C	69/16	(2006.01)	C 0 7 C	69/16	
C 0 7 D	233/60	(2006.01)	C 0 7 D	233/60	1 0 4
C 0 7 D	295/088	(2006.01)	C 0 7 D	295/088	
A 6 1 K	31/535	(2006.01)	A 6 1 K	31/535	
A 6 1 K	31/4164	(2006.01)	A 6 1 K	31/4164	

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 アンデルセン, レイモンド

カナダ国 ブイ6エス 1ゼット6 ブリティッシュ コロンビア, バンクーバー, ウェスト 3 2
エヌディー アベニュー 4 0 4 8

(72)発明者 サダル, マリアンヌ ドロシー

カナダ国 ブイ7ブイ 3ジェイ9 ブリティッシュ コロンビア, ウェスト バンクーバー, ベイ
リッジ アベニュー 4 0 9 1

(72)発明者 ジアン, クンゾン

カナダ国 ブイ6ティー 2シー6 ブリティッシュ コロンビア, バンクーバー, メルファ レー
ン 2 5 1 0

(72)発明者 マウジ, ナスリン アール.

カナダ国 ブイ5ジー 4ピー4 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, カール アベニュー
3 4 2 1 - 2 0 3

(72)発明者 ワン, ジュン

カナダ国 ブイ3エス 0ピー2 ブリティッシュ コロンビア, サレー, ローズマリー ハイッ
クレセント 3 5 4 2

(72)発明者 バヌエロス, カルメン アドリアーナ

カナダ国 ブイ6ワイ 3ジー9 ブリティッシュ コロンビア, リッチモンド, モファット ロー
ド 7 1 5 1 - 6 9

(72)発明者 ヤン, ユ - チ

カナダ国 ブイ3エヌ 5イー4 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, サウスポイント ド
ライブ 6 8 7 8 - ナンバー4 0

審査官 三木 寛

(56)参考文献 国際公開第2 0 1 5 / 0 3 1 9 8 4 (WO, A 1)

国際公開第2012/139039(WO, A2)
米国特許出願公開第2013/0109758(US, A1)
特開昭60-209580(JP, A)
米国特許第03074974(US, A)
特開昭63-317539(JP, A)
特表2018-502867(JP, A)
国際公開第2014/179867(WO, A1)
特表2013-516435(JP, A)
米国特許出願公開第2015/0010469(US, A1)
特表2011-526250(JP, A)
米国特許出願公開第2013/0336962(US, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07C 43/23
C07C 217/34
C07C 311/04
C07C 317/18
C07C 69/18
C07C 69/16
C07C 233/18
C07C 311/51
C07C 317/22
A61P 35/00
A61P 17/14
A61P 17/02
A61P 17/00
A61P 15/00
A61P 21/00
A61P 27/02
A61P 13/08
A61K 31/085
A61K 31/215
A61K 31/4164
A61K 31/535
A61K 31/138
A61K 31/18
A61K 31/10
C07D 233/60
C07D 295/088
A61P 43/00
A61P 35/04
A61K 45/00
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)