

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4912148号
(P4912148)

(45) 発行日 平成24年4月11日 (2012. 4. 11)

(24) 登録日 平成24年1月27日 (2012. 1. 27)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 233/74 (2006. 01)

C O 7 D 233/74

C O 7 D 233/86 (2006. 01)

C O 7 D 233/86 C S P

A 6 1 K 31/4178 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4178

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 2 3

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 16 (全 66 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-531511 (P2006-531511)

(86) (22) 出願日 平成17年8月3日 (2005. 8. 3)

(86) 国際出願番号 PCT/JP2005/014195

(87) 国際公開番号 W02006/013887

(87) 国際公開日 平成18年2月9日 (2006. 2. 9)

審査請求日 平成20年6月12日 (2008. 6. 12)

(31) 優先権主張番号 特願2004-227321 (P2004-227321)

(32) 優先日 平成16年8月3日 (2004. 8. 3)

(33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000003311

中外製薬株式会社

東京都北区浮間5丁目5番1号

(74) 代理人 100140109

弁理士 小野 新次郎

(74) 代理人 100075270

弁理士 小林 泰

(74) 代理人 100080137

弁理士 千葉 昭男

(74) 代理人 100096013

弁理士 富田 博行

(74) 代理人 100122644

弁理士 寺地 拓己

最終頁に続く

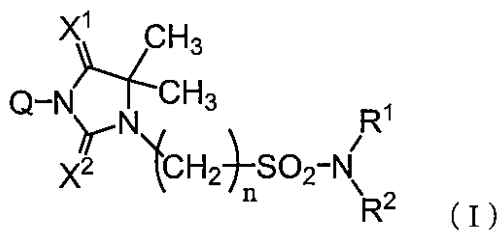
(54) 【発明の名称】 新規イミダゾリジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

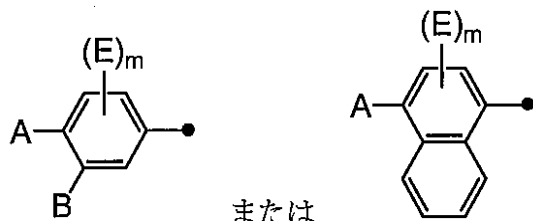
式 (I) :

【化 1】



[式中、n は 1 ～ 20 から選択される整数であり、
Q は、

【化 2】



であり；

Aは、シアノ基、 $-\text{COOR}^3$ 、 $-\text{CONR}^3\text{R}^4$ 、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_4 アルキル基、またはニトロ基であり； 10

Bは、水素原子、ハロゲン原子、 $-\text{OR}^3$ 、または1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_4 アルキル基であり；

X^1 および X^2 は、独立に、OおよびSから選択され；

mは0～3から選択される整数であり；

Eは、独立に、 C_1-C_4 アルキル基であり；

R^1 および R^2 は、独立に、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、および C_1-C_6 アルキルカルボニル基から選択され、

R^3 および R^4 は、独立に、水素原子、および C_1-C_6 アルキル基から選択され、

ただし、 X^1 がOであり X^2 がSである場合、Qは4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル基ではない] 20

で表される化合物、その医薬的に許容な塩、またはその溶媒和物。

【請求項 2】

Aが、トリフルオロメチル基、シアノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、N-メチルカルバモイル基、N，N-ジメチルカルバモイル基、またはニトロ基である、請求項 1 に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、またはその溶媒和物。

【請求項 3】

Bが、水素原子、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基、塩素原子、またはメトキシ基である、請求項 1～2 のいずれか 1 項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、またはその溶媒和物。 30

【請求項 4】

X^1 がOであり、 X^2 がOまたはSである、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、またはその溶媒和物。

【請求項 5】

nが1～10から選択される整数である、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、またはその溶媒和物。

【請求項 6】

R^1 および R^2 が水素原子である、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、またはその溶媒和物。

【請求項 7】

R^1 および R^2 の少なくとも一方がメチル基またはアセチル基である、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、またはその溶媒和物。 40

【請求項 8】

R^3 および R^4 が、独立に、水素原子またはメチル基から選択される、請求項 1～7 に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、またはその溶媒和物。

【請求項 9】

3-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-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]プロパン-1-スルホン酸アミド；

3-[3-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-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]プロパン-1-スルホン酸アミド； 50

3-[3-(4-シアノ-2-メチル-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] プロパン-1-スルホン酸アミド;

3-[3-(4-シアノ-2-メチル-5-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] プロパン-1-スルホン酸アミド;

3-[3-(4-ニトロ-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] プロパン-1-スルホン酸アミド;

3-[3-(4-シアノ-3-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] プロパン-1-スルホン酸アミド;

3-[3-(4-シアノ-3-エチルフェニル)-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] プロパン-1-スルホン酸アミド;

3-[3-(3-メチル-4-ニトロフェニル)-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] プロパン-1-スルホン酸アミド;

3-[3-(4-トリフルオロメチルナフト-1-イル)-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] プロパン-1-スルホン酸アミド;

3-[3-(4-シアノフェニル)-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] プロパン-1-スルホン酸アミド;

3-[3-(4-カルボキシフェニル)-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] プロパン-1-スルホン酸アミド;

3-[3-(4-アミノカルボニルフェニル)-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] プロパン-1-スルホン酸アミド;

3-[3-{4-(N, N-ジメチルアミノカルボニル)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] プロパン-1-スルホン酸アミド;

3-[3-(4-カルボキシ-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] プロパン-1-スルホン酸アミド;

3-[3-(4-アミノカルボニル-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] プロパン-1-スルホン酸アミド;

3-[3-{4-(N, N-ジメチルアミノカルボニル)-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] プロパン-1-スルホン酸アミド;

3-[3-(4-シアノナフト-1-イル)-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] プロパン-1-スルホン酸アミド;

3-[3-(4-ニトロナフト-1-イル)-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] プロパン-1-スルホン酸アミド;

3-[3-(4-アミノカルボニルナフト-1-イル)-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] プロパン-1-スルホン酸アミド;

3-[3-{4-(N, N-ジメチルアミノカルボニル)ナフト-1-イル}-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] プロパン-1-スルホン酸アミド;

3-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル] プロパン-1-スルホン酸アミド;

3-[3-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル] プロパン-1-スルホン酸アミド;

3-[3-(4-シアノ-2-メチル-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル] プロパン-1-スルホン酸アミド;

10

20

30

40

50

3-[3-(4-シアノ-2-メチル-5-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]プロパン-1-スルホン酸アミド；

N-メチル-3-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-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]プロパン-1-スルホン酸アミド；

4-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-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]ブタン-1-スルホン酸アミド；

5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-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]ペンタン-1-スルホン酸アミド；

2-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-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]エタン-1-スルホン酸アミド；

2-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]エタン-1-スルホン酸アミド；および

N-アセチル-3-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-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]プロパン-1-スルホン酸アミド；

からなる群から選択される、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、またはその溶媒和物。

【請求項10】

請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、またはその溶媒和物を有効成分として含有する医薬。

【請求項11】

請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、またはその溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項12】

請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、またはその溶媒和物を有効成分として含有する抗アンドロゲン剤。

【請求項13】

請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、またはその溶媒和物を有効成分として含有する、前立腺癌、前立腺肥大症、男性型脱毛症、性的早熟、尋常性座瘡、脂漏症及び多毛症から選択される疾患の予防または治療剤。

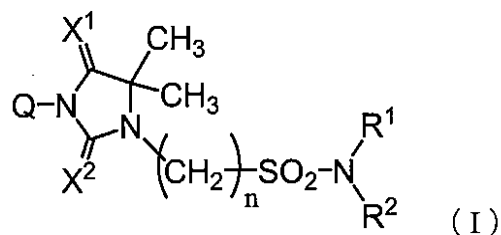
【請求項14】

アンドロゲン受容体アンタゴニストとして作用する医薬の製造のための、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、またはその溶媒和物の使用。

【請求項15】

式(I)：

【化3】



[式中、Q、X¹、X²、n、R¹、およびR²は、請求項1で定義したとおりである。]

で表される化合物を製造する方法であって、

式(II)：

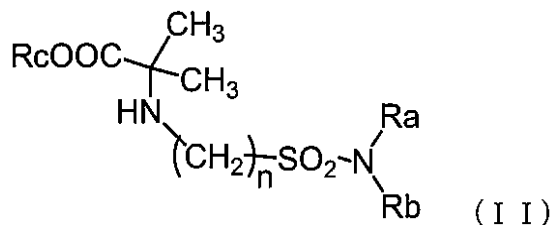
10

20

30

40

【化 4】



[式中、nは1～20から選択される整数であり；

RaおよびRbは、独立に、1以上の W^1 により置換された C_1-C_6 アルキル基、1以上の W^1 により置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルカルボニル基、1以上の W^2 により置換されていてもよいアリールカルボニル基、1以上の W^1 により置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、1以上の W^2 により置換されていてもよいアリールオキシカルボニル基、1以上の W^1 により置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルアミノカルボニル基、1以上の W^1 により置換されていてもよいジ(C_1-C_6 アルキル)アミノカルボニル基、1以上の W^1 により置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルスルホニル基、1以上の W^2 により置換されていてもよいアリールスルホニル基、ならびに R^1 および R^2 からなる群から選択され、

または、RaおよびRbは一緒になって、基 $=CH-W^3$ を形成してもよく、

W^1 は、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、 C_1-C_6 アルキルスルフィニル基、 C_1-C_6 アルキルスルホニル基、1以上の W^2 により置換されていてもよいアリール基、1以上の W^2 により置換されていてもよいアリールオキシ基、または1以上の W^2 により置換されていてもよい C_7-C_{14} のアラルキルオキシ基であり；

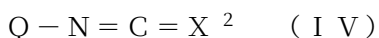
W^2 は、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、またはニトロ基であり；

W^3 は、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基であり；

R^1 および R^2 は、請求項1で定義したとおりであり；

Rcは、 C_1-C_6 アルキル基である]

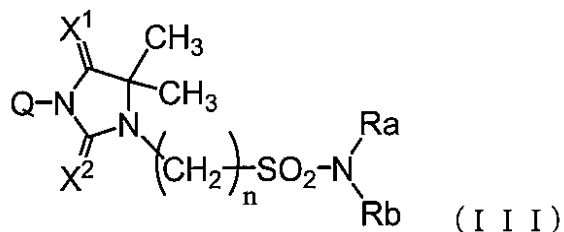
で表される化合物を、下記式 (I V)：



[式中、Qおよび X^2 は請求項1で定義したとおりである]

で表される化合物と反応させ、式 (I I I)：

【化 5】



[式中、Q、 X^1 、 X^2 、n、Ra、およびRbは、既に定義したとおりである。]

で表される化合物を得る工程、ならびに

RaおよびRbの少なくとも一方が、 R^1 および R^2 以外である場合は、脱保護の工程を含む前記方法。

【請求項 16】

式 (I I I)：

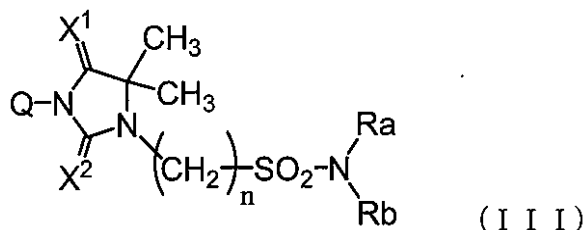
10

20

30

40

【化 6】



〔式中、Q、X¹、X²、n、Ra、およびRbは、請求項15において定義したとおりである〕

で表される化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、置換されたアルキル基を3位に有するイミダゾリジン誘導体及び前記イミダゾリジン誘導体を有効成分として含有する医薬に関する。

【背景技術】

【0002】

これまでに、前立腺癌、前立腺肥大症、男性型脱毛症、性的早熟、尋常性座瘡、脂漏症及び多毛症において、男性ホルモンであるアンドロゲンが重要な役割を果たすことが明らかにされている。例えば、去勢された人や性腺不全症の人は、前立腺癌、及び前立腺肥大症をほとんど発症しないことが知られている。

【0003】

すでに抗アンドロゲン剤、すなわちアンドロゲン受容体のアンタゴニストとして、例えば、酢酸シプロテロン、酢酸クロルマジノン、フルタミド、ビカルタミドなどが用いられている。これらの抗アンドロゲン剤は、前立腺癌における薬物治療を始めとする多くの例で奏効し、主要な治療剤の一つとなっている。また、酢酸シプロテロンは、十代の人の座瘡の進行や禿頭の発生を抑制することが知られている。さらに、酢酸シプロテロンは、女性においては、男性化と脱毛症の治療に用いられている。フルタミド、ビカルタミドは、前立腺癌治療薬として使用されている。

【0004】

しかし、これらの抗アンドロゲン剤が有する問題点として、抗アンドロゲン剤が奏効しても2年から5年後にはほとんどの場合において再発症してしまうこと、またその際、アンドロゲン抵抗性が発現することが知られている。

【0005】

さらに、フルタミドの活性本体であるヒドロキシフルタミドが10 μmol/Lの濃度で、アンドロゲンレセプターの転写活性を上昇させることが報告されている。またフルタミドで治療を受けている前立腺癌患者におけるヒドロキシフルタミドの血中濃度は数 μmol/Lであるが、当該濃度はヒドロキシフルタミドがアゴニスト作用を示す濃度であることも報告されている（非特許文献1を参照）。

【0006】

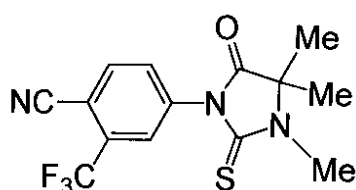
また、去勢ラットに酢酸シプロテロン及び酢酸クロルマジノンを2週間連続投与すると、前立腺重量が増加することが報告されている（非特許文献2を参照）。また、フルタミド及びビカルタミドについては、肝毒性などの副作用の報告例もある。従って、十分なアンタゴニスト作用を有し、かつこれらの問題点が解決された抗アンドロゲン剤が望まれている。

【0007】

一方、抗男性ホルモン活性を有するフェニルイミダゾリジン類としては、特開平4-308579号公報（特許文献1）、それに対応するヨーロッパ公開第494819号公報（特許文献2）に記載された下記式で表される化合物などが知られている。

【0008】

【化1】



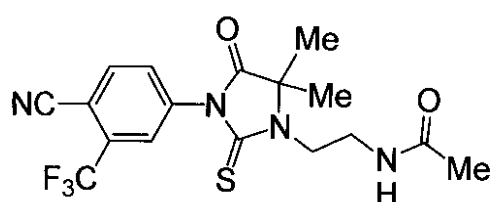
【0009】

10

抗アンドロゲン活性を有する置換フェニルイミダゾリジンとしては、特表平10-510845号公報（特許文献3）、それに対応する国際公開WO97/00071号公報（特許文献4）に記載された下記式で表される化合物などが知られている。

【0010】

【化2】



20

【0011】

しかしこれらの化合物も、既存の抗アンドロゲン剤が有する問題を解決する手段とは成り得ていない。

【特許文献1】特開平4-308579号公報

【特許文献2】欧州特許出願公開第494819号明細書

【特許文献3】特表平10-510845号公報

【特許文献4】国際公開第97/00071号パンフレット

30

【非特許文献1】J. Biol. Chem.、第270巻、第19998-20003頁、1995年

【非特許文献2】日内分泌会誌、第66巻、第597-606頁、1990年

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

本発明の一つの目的は、医薬として有用な活性、特に抗アンドロゲン活性を有する、置換されたアルキル基を3位に有するイミダゾリジン誘導体、その医薬的に許容な塩、プロドラッグまたは溶媒和物を提供することである。

【0013】

40

本発明の別の目的は、上記イミダゾリジン誘導体を含む医薬を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明者らは、上記課題を解決することを目的として、鋭意研究を重ねた結果、式（I）で表される、スルホンアミド基を有するイミダゾリジン誘導体が抗アンドロゲン活性を示し、なおかつアゴニスト活性を全くあるいはほとんど示さないことを見だし、本発明を完成させた。

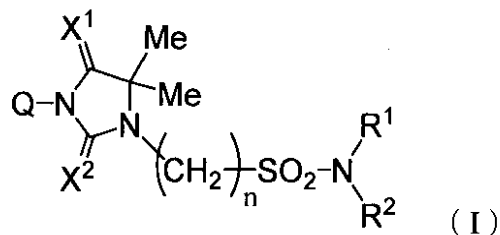
【0015】

すなわち、本発明の1つの側面によれば、式（I）：

【0016】

50

【化 3】



【0017】

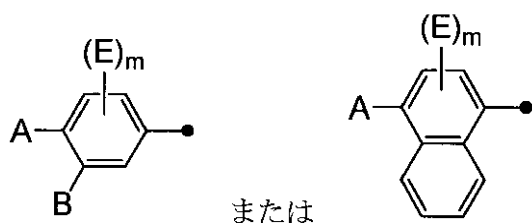
10

[式中、nは1～20から選択される整数であり、

Qは、

【0018】

【化 4】



20

【0019】

であり；

Aは、シアノ基、 $-\text{COOR}^3$ 、 $-\text{CONR}^3\text{R}^4$ 、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_4 アルキル基、またはニトロ基であり；

Bは、水素原子、ハロゲン原子、 $-\text{OR}^3$ 、または1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_4 アルキル基であり；

X^1 および X^2 は、独立に、OおよびSから選択され；

mは0～3から選択される整数であり；

30

Eは、 C_1-C_4 アルキル基であり；

R^1 および R^2 は、独立に、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、および C_1-C_6 アルキルカルボニル基から選択され、

R^3 および R^4 は、独立に、水素原子、および C_1-C_6 アルキル基から選択され、

ただし、 X^1 がOであり X^2 がSである場合、Qは4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル基ではない]

で表される化合物、その塩、プロドラッグおよび溶媒和物が提供される。

【0020】

ここでAは、トリフルオロメチル基、シアノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、N-メチルカルバモイル基、N，N-ジメチルカルバモイル基、またはニトロ基が好ましい。またBは、水素原子、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基、塩素原子、またはメトキシ基が好ましい。また、 X^1 がOであり、かつ X^2 がOまたはSである場合が好ましい。さらに、nは1～10から選択される整数が好ましい。

40

【0021】

上記式(I)において、 R^1 および R^2 は、例えば両方とも水素原子である場合、少なくとも一方がメチル基である場合が好ましい。また上記式(I)において定義される R^3 および R^4 は、好ましくは、水素原子またはメチル基から独立に選択される。

【0022】

上記式(I)で示される化合物において、好適な化合物には、例えば：

3-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2

50

- ーチオキソイミダゾリジン-1-イル] プロパン-1-スルホン酸アミド；
- 3- [3- (4-シアノ-3-メトキシフェニル) -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] プロパン-1-スルホン酸アミド；
- 3- [3- (4-シアノ-2-メチル-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] プロパン-1-スルホン酸アミド；
- 3- [3- (4-シアノ-2-メチル-5-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] プロパン-1-スルホン酸アミド；
- 3- [3- (4-ニトロ-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] プロパン-1-スルホン酸アミド； 10
- 3- [3- (4-シアノ-3-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] プロパン-1-スルホン酸アミド；
- 3- [3- (4-シアノ-3-エチルフェニル) -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] プロパン-1-スルホン酸アミド；
- 3- [3- (3-メチル-4-ニトロフェニル) -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] プロパン-1-スルホン酸アミド；
- 3- [3- (4-トリフルオロメチルナフト-1-イル) -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] プロパン-1-スルホン酸アミド；
- 3- [3- (4-シアノフェニル) -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] プロパン-1-スルホン酸アミド； 20
- 3- [3- (4-カルボキシフェニル) -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] プロパン-1-スルホン酸アミド；
- 3- [3- (4-アミノカルボニルフェニル) -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] プロパン-1-スルホン酸アミド；
- 3- [3- {4- (N, N-ジメチルアミノカルボニル) 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] プロパン-1-スルホン酸アミド；
- 3- [3- (4-カルボキシ-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] プロパン-1-スルホン酸アミド； 30
- 3- [3- (4-アミノカルボニル-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] プロパン-1-スルホン酸アミド；
- 3- [3- {4- (N, N-ジメチルアミノカルボニル) -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] プロパン-1-スルホン酸アミド；
- 3- [3- (4-シアノナフト-1-イル) -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] プロパン-1-スルホン酸アミド；
- 3- [3- (4-ニトロナフト-1-イル) -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] プロパン-1-スルホン酸アミド； 40
- 3- [3- (4-アミノカルボニルナフト-1-イル) -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] プロパン-1-スルホン酸アミド；
- 3- [3- {4- (N, N-ジメチルアミノカルボニル) ナフト-1-イル} -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] プロパン-1-スルホン酸アミド；
- 3- [3- (3-クロロ-4-シアノフェニル) -5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル] プロパン-1-スルホン酸アミド；
- 3- [3- (4-シアノ-3-メトキシフェニル) -5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル] プロパン-1-スルホン酸アミド； 50

3-[3-(4-シアノ-2-メチル-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]プロパン-1-スルホン酸アミド;

3-[3-(4-シアノ-2-メチル-5-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]プロパン-1-スルホン酸アミド;

N-メチル-3-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-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]プロパン-1-スルホン酸アミド;

4-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-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]ブタン-1-スルホン酸アミド;

5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-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]ペンタン-1-スルホン酸アミド;

2-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-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]エタン-1-スルホン酸アミド;

2-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]エタン-1-スルホン酸アミド;および

N-アセチル-3-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-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]プロパン-1-スルホン酸アミド;

が含まれる。

【0023】

本発明の別の側面によれば、上記式(I)の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物を有効成分として含有する医薬、医薬組成物および抗アンドロゲン剤が提供される。

【0024】

本発明のさらに別の側面によれば、上記式(I)の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物を有効成分として含有する、前立腺癌、前立腺肥大症、男性型脱毛症、性的早熟、尋常性座瘡、脂漏症及び多毛症から選択される疾患の予防または治療剤が提供される。

【0025】

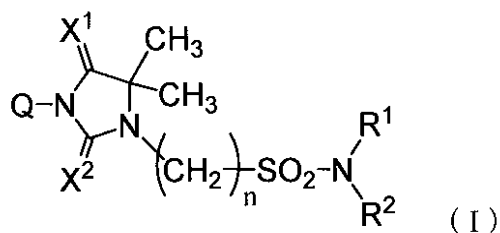
本発明のさらに別の側面によれば、アンドロゲン受容体アンタゴニストとして作用する医薬の製造のための、上記式(I)に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物の使用もまた提供される。

【0026】

本発明のさらに別の側面によれば、式(I)：

【0027】

【化5】



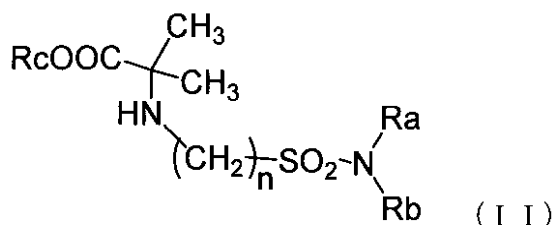
【0028】

[式中、Q、X¹、X²、n、R¹、およびR²は、既に定義したとおりである]で表される化合物を製造する方法であって、

式(II)：

【0029】

【化 6】



【0030】

10

[式中、nは1～20から選択される整数であり；

RaおよびRbは、独立に、1以上のW¹により置換されたC₁－C₆アルキル基、1以上のW¹により置換されていてもよいC₁－C₆アルキルカルボニル基、1以上のW²により置換されていてもよいアリールカルボニル基、1以上のW¹により置換されていてもよいC₁－C₆アルコキシカルボニル基、1以上のW²により置換されていてもよいアリールオキシカルボニル基、1以上のW¹により置換されていてもよいC₁－C₆アルキルアミノカルボニル基、1以上のW¹により置換されていてもよいジ（C₁－C₆アルキル）アミノカルボニル基、1以上のW¹により置換されていてもよいC₁－C₆アルキルスルホニル基、1以上のW²により置換されていてもよいアリールスルホニル基、ならびにR¹およびR²からなる群から選択され、

20

または、RaおよびRbは一緒になって、基＝CH－W³を形成してもよく、

W¹は、C₁－C₆アルコキシ基、C₁－C₆アルキルチオ基、C₁－C₆アルキルスルフィニル基、C₁－C₆アルキルスルホニル基、1以上のW²により置換されていてもよいアリール基、1以上のW²により置換されていてもよいアリールオキシ基、または1以上のW²により置換されていてもよいC₇－C₁₄のアラルキルオキシ基であり；

W²は、C₁－C₆アルキル基、C₁－C₆アルコキシ基、C₁－C₆ハロアルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、またはニトロ基であり；

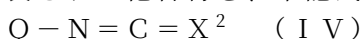
W³は、C₁－C₆アルキル基、C₁－C₆アルコキシ基、C₁－C₆アルキルアミノ基、ジ（C₁－C₆アルキル）アミノ基であり；

R¹およびR²は、既に定義したとおりであり；

30

Rcは、C₁－C₆アルキル基である]

で表される化合物を、下記式（I V）：

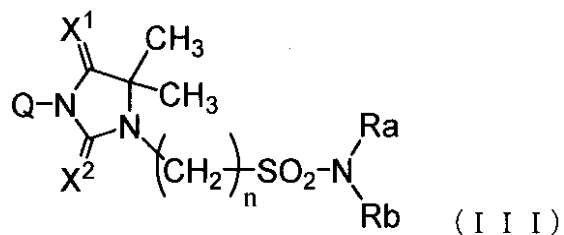


[式中、QおよびX²は既に定義したとおりである]

で表される化合物と反応させ、式（I I I）：

【0031】

【化 7】



40

【0032】

[式中、Q、X¹、X²、n、Ra、およびRbは、既に定義したとおりである。]

で表される化合物を得る工程、ならびに

RaおよびRbの少なくとも一方が、R¹およびR²以外である場合は、脱保護の工程を含む前記方法が提供される。

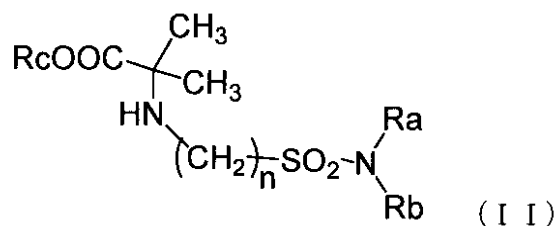
50

【0033】

さらに、本発明の別の側面によれば、式（I I）：

【0034】

【化8】



10

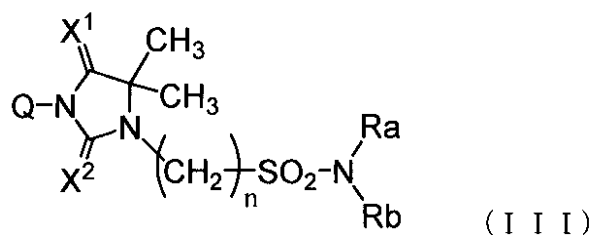
【0035】

[式中、n、Ra、RbおよびRcは、既に定義したとおりである。]

で表される化合物、および式（I I I）：

【0036】

【化9】



20

【0037】

[式中、Q、X¹、X²、n、Ra、およびRbは、既に定義したとおりである]

で表される化合物もまた提供される。

【0038】

本発明において、以下の用語には、特に示さない限り、以下の意味が含まれる。

30

【0039】

C₁－C₆アルキル基は、炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状のアルキル基を意味し、メチル基、エチル基、n－プロピル基、i－プロピル基、n－ブチル基、s－ブチル基、i－ブチル基、t－ブチル基、n－ペンチル基、3－メチルブチル基、2－メチルブチル基、1－メチルブチル基、1－エチルプロピル基、及びn－ヘキシル基などが含まれる。本願発明の式（I）におけるR¹またはR²としては、炭素数1～3の直鎖または分枝鎖状のアルキル基が好ましく、さらにメチル基が好ましい。

【0040】

C₁－C₄アルキル基は、炭素数1～4の直鎖または分枝鎖状のアルキル基を意味し、メチル基、エチル基、n－プロピル基、i－プロピル基、n－ブチル基、s－ブチル基、i－ブチル基、およびt－ブチル基などが含まれる。

40

【0041】

C₁－C₆アルコキシ基は、炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基を意味し、既に定義したアルキル基をアルキル部分として有する。C₁－C₆アルコキシ基の例には、メトキシ基、エトキシ基、n－プロポキシ基、i－プロポキシ基、n－ブトキシ基、s－ブトキシ基、i－ブトキシ基、t－ブトキシ基、n－ペントキシ基、3－メチルブトキシ基、2－メチルブトキシ基、1－メチルブトキシ基、1－エチルプロポキシ基、及びn－ヘキシルオキシ基などが含まれる。

【0042】

C₁－C₆アルキルカルボニル基は、炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状のアルキルカル

50

ボニル基を意味し、既に定義したアルキル基をアルキル部分として有する。 C_1-C_6 アルキルカルボニル基の例には、アセチル基、プロピオニル基、2-メチルプロピオニル基、2, 2-ジメチルプロピオニル基などが含まれる。

【0043】

アリール基は、炭素数6から14の単環または縮合環の芳香族炭化水素基を意味し、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、アントラセニル基などが含まれる。また、アリール基が、他の置換基の一部として含まれる場合においても同様である。

【0044】

アリールオキシ基は、既に定義したアリール基をアリール部分として有するものであり、フェノキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基などが含まれる。

10

【0045】

アリールカルボニル基としては、ベンゾイル基または1-ナフトイル基、2-ナフトイル基などが含まれる。

【0046】

C_1-C_6 アルコキシカルボニル基は、炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状のアルコキシカルボニル基を意味し、既に定義したアルキル基をアルキル部分として有する。 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基の例には、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基などが含まれる。

【0047】

アリールオキシカルボニル基としては、フェノキシカルボニル基または1-ナフチルオキシカルボニル基、2-ナフチルオキシカルボニル基などが含まれる。

20

【0048】

C_1-C_6 アルキルアミノカルボニル基は、炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状のアルキルアミノカルボニル基を意味し、既に定義したアルキル基をアルキル部分として有するものである。 C_1-C_6 アルキルアミノカルボニル基の例には、メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、t-ブチルアミノカルボニル基などが含まれる。

【0049】

ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノカルボニル基は、炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状のジアルキルアミノカルボニル基を意味し、既に定義したアルキル基をアルキル部分として有する。ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノカルボニル基の例には、ジメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、ジイソプロピルアミノカルボニル基、メチルーt-ブチルアミノカルボニル基などが含まれる。

30

【0050】

C_1-C_6 アルキルチオ基は、炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状のアルキルチオ基を意味し、既に定義したアルキル基をアルキル部分として有する。 C_1-C_6 アルキルチオ基の例には、メチルチオ基、エチルチオ基などが含まれる。

【0051】

C_1-C_6 アルキルスルフィニル基は、炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状のアルキルスルフィニル基を意味し、既に定義したアルキル基をアルキル部分として有する。 C_1-C_6 アルキルスルフィニル基の例には、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基などが含まれる。

40

【0052】

C_1-C_6 アルキルスルホニル基は、炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状のアルキルスルホニル基を意味し、既に定義したアルキル基をアルキル部分として有する。アルキルスルホニル基は、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基などが含まれる。

【0053】

アリールスルホニル基としては、ベンゼンスルホニル基または1-ナフタレンスルホニル基、2-ナフタレンスルホニル基などが含まれる。

【0054】

C_7-C_{14} アラルキル基は、炭素数1～8の直鎖または分枝鎖状のアルキル部分を有す

50

る炭素数 7～14 のアラルキル基を意味し、ベンジル基、1-フェネチル基、2-フェネチル基などが含まれる。

【0055】

C_7-C_{14} アラルキルオキシ基は、炭素数 1～8 の直鎖または分枝鎖状のアルキル部分を有する合計の炭素数が 7～14 のアラルキルオキシ基を意味し、ベンジルオキシ基、1-フェネチルオキシ基、2-フェネチルオキシ基などが含まれる。

【0056】

ハロゲン原子は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などを意味する。

【0057】

1 以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_4 アルキル基には、 C_1-C_4 アルキル基および C_1-C_4 ハロアルキル基が含まれる。

【0058】

C_1-C_4 ハロアルキル基は、定義した 1 以上のハロゲン原子で置換された炭素数 1～4 の直鎖または分枝鎖状のアルキル基を意味し、既に定義したアルキル基を炭素数 1～4 の直鎖または分枝鎖状のアルキル部分として有する。当該ハロアルキル基には、フルオロメチル基、クロロメチル基、ブromoメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、クロロジフルオロメチル基、1, 1, 1-トリフルオロエチル基、1, 1, 1-トリクロロエチル基、パーフルオロエチル基、パーフルオロプロピル基などが含まれる。

【0059】

C_1-C_6 ハロアルキル基は、定義した 1 以上のハロゲン原子で置換された炭素数 1～6 の直鎖または分枝鎖状のアルキル基を意味し、既に定義したアルキル基を炭素数 1～6 の直鎖または分枝鎖状のアルキル部分として有する。当該ハロアルキル基には、既に定義した C_1-C_4 ハロアルキル基が含まれる。

【0060】

Ra および Rb の例としては、上述の置換基に加えて、メトキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエチル基などの C_1-C_6 アルコキシ C_1-C_6 アルキル基；ベンジルオキシメチルなどの C_7-C_{14} アラルキルオキシ C_1-C_6 アルキル基；ベンジル基、4-メトキシベンジル基などの C_7-C_{14} アラルキル基、ベンジルオキシカルボニル基などの C_7-C_{14} アラルキルオキシカルボニル基、および p-トルエンシルホニル基などが含まれる。

【0061】

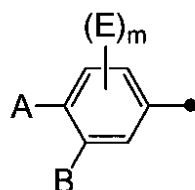
基 $=CH-W^3$ の例としては、基 $=CH-CH_3$ 、基 $=CH-N(CH_3)_2$ 、基 $=CH-N(CH_2CH_3)_2$ 、基 $=CH-OCH_3$ 、基 $=CH-OCH_2CH_3$ 、などが含まれ、シス体、トランス体またはそれらの混合物であってもよい。

【0062】

Q としては、好ましくは下記の式で表される基である。

【0063】

【化10】



【0064】

[式中、A、B および E は明細書中の A、B および E と同意義であることを示す。]

ここで A は、好ましくはシアノ基、 $-CONR^3R^4$ またはニトロ基であり、より好ましくはシアノ基またはニトロ基である。

【0065】

10

20

30

40

50

前記式中Bは、好ましくはトリフルオロメチル基、ハロゲン原子、 $-OR^3$ 、または C_1-C_4 アルキル基であり、より好ましくはトリフルオロメチル基、ハロゲン原子、または $-OR^3$ である。

【0066】

R^3 および R^4 はそれぞれ同一または異なっていてよく、好ましくは水素原子、炭素数1～3の直鎖、または分枝鎖状のアルキル基であり、より好ましくは水素原子、メチル基、またはエチル基である。

【0067】

mは好ましくは0または1であり、Eは好ましくはメチル基が挙げられる。

【0068】

X^1 および X^2 としては、同一または異なっていてよく、OまたはSであり、好ましくは X^1 がOであり、 X^2 がOまたはSである。ただし、 X^1 がOであり X^2 がSである場合、Qは4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル基ではない。

【0069】

nとしては、1、2、3、4、5、6、7、8、9および10が好ましく、さらに2～9が好ましく、さらに2～6が好ましい。またnが3または4の場合、本発明の化合物において顕著にアゴニスト活性とアンタゴニスト活性の乖離が認められる。

【0070】

脱保護の工程は、特に限定されないが、例えば、酸または塩基存在下における加水分解反応、Pd/Cを用いての水素添加などを含む還元反応、ジクロロジシアノキノンをを用いての脱水素化反応、などが含まれる。

【0071】

R^1 と R^2 とは、同一でも異なっていて良く、水素原子、炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基(C_1-C_3 アルキル基)、または炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキルカルボニル基(C_1-C_3 アルキルカルボニル基)が好ましい。

【0072】

式(I)で表される化合物の医薬的に許容な塩とは、当該化合物と、医薬品の製造に使用可能である酸または塩基とを接触させることにより製造される、医薬品として使用される塩である。当該塩には、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、スルホン酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩、；酢酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、サリチル酸塩などのカルボン酸塩、または、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩、アルキルアンモニウム塩、ジアルキルアンモニウム塩、トリアルキルアンモニウム塩、テトラアルキルアンモニウム塩などのアンモニウム塩などである。

【0073】

式(I)で表される化合物のプロドラッグとは、生体内での化学反応により、医薬品として投与された後に生体内で式(I)で表される化合物が生成することを意図した化学修飾が施された化合物を含むものである。当該プロドラッグには、例えば、 C_1-C_6 アルキルカルボニル化、 C_6-C_{10} アリールカルボニル化、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル化、 C_1-C_6 アルキルアミノカルボニル化、 C_1-C_6 アルキルスルホニル化などを式(I)で表される化合物に施して得られる化合物、およびN, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタールなどの試薬を用いてイミノ化を施した化合物が含まれる。プロドラッグの具体例には、式(III)で表される化合物も含まれる。

【0074】

式(I)で表される化合物の溶媒和物とは、医薬品の製造に使用可能である溶媒の分子が当該化合物に配位した化合物を含むものである。当該溶媒和物には、例えば、水和物が含まれる。

【0075】

本発明の一般式(I)で表される化合物は、長期投与によるアンドロゲン抵抗性の発現、及び／又は肝毒性などの副作用を示さない抗アンドロゲン剤となることが期待され、医

10

20

30

40

50

薬組成物、例えば、前立腺癌、前立腺肥大症、男性型脱毛症、性的早熟、尋常性座瘡、脂漏症、及び多毛症等の疾患の治療剤として有用となることが期待される。また、本発明の一般式（I）で表される化合物を、予め投与しておけば、前立腺癌、前立腺肥大症、男性型脱毛症、性的早熟、尋常性座瘡、脂漏症、及び多毛症等の疾患の発症を防ぐか遅延させることが期待できるので、これらの疾患の予防剤となることも期待できる。

【0076】

本発明の医薬組成物は、処置上有効量の式（I）で表される化合物、その塩、プロドラッグまたは溶媒和物、および医薬上許容される担体を含むが、必要であれば、他の化学療法剤を含んでもよい。化学療法剤としては、例えば、細胞分裂抑制剤、アルキル化剤、代謝阻害剤、インターカレートする抗生物質、成長因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素、酵素阻害剤、アロマターゼ阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、生物学的応答調節剤（biological response modifier）、抗ホルモン剤、抗エストロゲン剤および抗アンドロゲン剤からなる群から選ばれる1またはそれ以上のいずれかであってもよい。

10

【0077】

本発明の式（I）で表される化合物、その塩、プロドラッグおよび溶媒和物は、医薬的に許容される担体、賦形剤、結合剤、希釈剤、安定化剤、滑沢剤、矯味剤、崩壊剤、コーティング剤、着色剤、抗酸化剤、緩衝剤、水性溶剤、油性溶剤、等張化剤、分散剤、保存剤、溶解補助剤、流動化剤、無痛化剤、pH調整剤、防腐剤、基剤などの添加成分とともに含む医薬組成物として経口または非経口的に投与することができる。上記医薬組成物として、経口剤としては、例えば、顆粒剤、散剤、錠剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などがあげられ、非経口剤としては、例えば、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤などの注射剤；軟膏剤、クリーム剤、ローション剤などの経皮投与剤；直腸坐剤、膣坐剤などの坐剤；経鼻投与製剤などがあげられる。これらの製剤は、製剤工程において通常用いられる公知の方法により製造することができる。

20

【0078】

本発明の医薬組成物に使用される賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、ブドウ糖、D-マンニトール、ソルビットなどの糖類；結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロースなどのセルロースおよびその誘導体；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 α -デンプン、デキストリン、 β -シクロデキストリン、カルボキシメチルスターチナトリウム、ヒドロキシプロピルスターチなどのデンプンおよびその誘導体；合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウムなどのケイ酸塩類；リン酸カルシウムなどのリン酸塩類；炭酸カルシウムなどの炭酸塩類；硫酸カルシウムなどの硫酸塩類；酒石酸、酒石酸水素カリウム、水酸化マグネシウムなどがあげられる。

30

【0079】

結合剤としては、例えば、カンテン、ステアリルアルコール、ゼラチン、トラガント、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン；結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロースなどのセルロースおよびその誘導体；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 α -デンプン、デキストリン、 β -シクロデキストリン、カルボキシメチルスターチナトリウム、ヒドロキシプロピルスターチなどのデンプンおよびその誘導体；乳糖、白糖、ブドウ糖、D-マンニトール、ソルビットなどの糖類などがあげられる。

40

【0080】

安定化剤としては、例えば、硬化油、ゴマ油、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ジブチルヒドロキシトルエン、アジピン酸、アスコルビン酸、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル、L-アスコルビン酸ナトリウム、L-アスパラギン酸、L-アスパラギン酸ナトリウム、アセチルトリプトファンナトリウム、アセトアニリド、アプロチニン液、アミノエチルスルホン酸、アミノ酢酸、DL-アラニン、L-アラニン；メチルパラベン、ブ

50

ロピルパラベンなどのパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールなどのアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールなどのフェノール類；ソルビン酸；亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなどの亜硫酸塩類；エデト酸ナトリウム、エデト酸四ナトリウムなどのエデト酸塩類などがあげられる。

【0081】

滑沢剤としては、例えば、アラビアゴム末、カカオ脂、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、カロペプタイド、含水二酸化ケイ素、含水無晶形酸化ケイ素、乾燥水酸化アルミニウムゲル、グリセリン、軽質流動パラフィン、結晶セルロース、硬化油、合成ケイ酸アルミニウム、ゴマ油、コムギデンプン、タルク、マクロゴール類、リン酸；ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムなどのステアリン酸類；サラシミツロウ、カルナウバロウなどのワックス類；硫酸ナトリウムなどの硫酸塩；ケイ酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸などのケイ酸類；ラウリル硫酸ナトリウムなどのラウリル硫酸塩などがあげられる。

10

【0082】

矯味剤としては、例えば、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、L-アスパラギン酸ナトリウム、L-アスパラギン酸マグネシウム、アスパルテーム、アマチャ、アマチャエキス、アマチャ末、アミノエチルスルホン酸、アミノ酢酸、DL-アラニン、サッカリンナトリウム、dl-メントール、l-メントール類；乳糖、白糖、ブドウ糖、D-マンニトールなどの糖類などがあげられる。

20

【0083】

崩壊剤としては、例えば、カンテン、ゼラチン、トラガント、アジピン酸、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム；結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロースなどのセルロースおよびその誘導体；炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸マグネシウムなどの炭酸塩類；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 α -デンプン、デキストリン、 β -シクロデキストリン、カルボキシメチルスターチナトリウム、ヒドロキシプロピルスターチなどのデンプンおよびその誘導体などがあげられる。

【0084】

コーティング剤としては、例えば、セラック、ポリビニルピロリドン類、ポリエチレングリコール、マクロゴール類、メタアクリル酸コポリマー類、流動パラフィン、オイドラギット；酢酸セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース類などのセルロース誘導体などがあげられる。

30

【0085】

着色剤としては、例えば、インジコカルミン、カラメル、リボフラビンなどがあげられる。

【0086】

緩衝剤としては、例えば、アミノ酢酸、L-アルギニン、安息香酸、安息香酸ナトリウム、塩化アンモニウム、塩化カリウム、塩化ナトリウム、乾燥亜硫酸ナトリウム、乾燥炭酸ナトリウム、希塩酸、クエン酸、クエン酸カルシウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、グルコン酸カルシウム、L-グルタミン酸、L-グルタミン酸ナトリウム、クレアチニン、クロロブタノール、結晶リン酸二水素ナトリウム、コハク酸二ナトリウム、酢酸、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、酒石酸、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、トリエタノールアミン、乳酸、乳酸ナトリウム液、氷酢酸、ホウ酸、マレイン酸、無水クエン酸、無水クエン酸ナトリウム、無水酢酸ナトリウム、無水炭酸ナトリウム、無水リン酸一水素ナトリウム、無水リン酸三ナトリウム、無水リン酸二水素ナトリウム、dl-リンゴ酸、リン酸、リン酸三ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸二カリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム一水和物などがあげられる。

40

【0087】

50

水性溶剤としては、例えば、蒸留水、生理食塩水、リンゲル液などがあげられる。

【0088】

油性溶剤としては、例えば、プロピレングリコール；オリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの植物油などがあげられる。

【0089】

等張化剤としては、例えば、塩化カリウム、塩化ナトリウム、グリセリン、臭化ナトリウム、D-ソルビトール、ニコチン酸アミド、ブドウ糖、ホウ酸などがあげられる。

【0090】

分散剤としては、例えば、アラビアゴム、アルギン酸プロピレングリコールエステル、セスキオレイン酸ソルビタン、D-ソルビトール、トラガント、メチルセルロース、モノステアリン酸アルミニウム、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS、乳糖、濃グリセリン、プロピレングリコール、マクロゴール類、ラウリル硫酸ナトリウム；ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸マグネシウムなどのステアリン酸およびその塩類などがあげられる。

10

【0091】

保存剤としては、例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、乾燥亜硫酸ナトリウム、乾燥硫酸ナトリウム、クレゾール、クロロクレゾール、ジブチルヒドロキシトルエン、ソルビン酸カリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、フェノール、ホルマリン、リン酸、アンソッコウ、チメロサル、チモール；クロロブタノール、フェネチルアルコール、プロピレングリコール、ベンジルアルコールなどのアルコール類；パラオキシ安息香酸イソブチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸メチルなどのパラオキシ安息香酸エステル類などがあげられる。

20

【0092】

溶解補助剤としては、例えば、安息香酸ナトリウム、エチレンジアミン、クエン酸、クエン酸ナトリウム、グリセリン、酢酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、セスキオレイン酸ソルビタン、ニコチン酸アミド、ブドウ糖、ベンジルアルコール、ポリビニルピロリドン類、アセトン、エタノール、イソプロパノール、D-ソルビトール、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、乳糖、尿素、白糖などがあげられる。

【0093】

流動化剤としては、例えば、含水二酸化ケイ素、タルク、無水エタノール、結晶セルロース、合成ケイ酸アルミニウム、リン酸水素カルシウム；ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムなどのステアリン酸およびその塩類などがあげられる。

30

【0094】

無痛化剤としては、例えば、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカイン、塩酸メプリルカイン、塩酸リドカイン、リドカインなどがあげられる。

【0095】

pH調整剤としては、例えば、塩酸、クエン酸、コハク酸、酢酸、ホウ酸、マレイン酸、水酸化ナトリウムなどがあげられる。

【0096】

防腐剤としては、例えば、安息香酸、安息香酸ナトリウム、塩化セチルピリジニウム、サリチル酸、サリチル酸ナトリウム、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、チモール、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸ブチルなどがあげられる。

40

【0097】

基剤としては、例えば、グリセリン、ステアリルアルコール、ポリエチレングリコール類、プロピレングリコール、セタノール、豚脂、白色ワセリン、パラフィン、ベントナイト、ラノリン脂肪酸イソプロピル、ワセリン、ポリソルベート類、マクロゴール類、ラウリルアルコール、ラウリル硫酸ナトリウム、リノール酸エチル、リン酸水素ナトリウム、ロジン；オリーブ油、ゴマ油、小麦胚芽油などの植物油などがあげられる。

【0098】

本発明の医薬組成物中に含まれる一般式（I）で表される化合物の量は、その剤型によ

50

って異なるが、医薬組成物全量基準で好ましくは約0.1～100重量%である。また、本発明の医薬組成物の投与量は、投与対照（人をはじめとする温血動物など）の種類、症状の軽重、年齢、性別、投与方法、医師の診断などに応じて広範囲に変えることが可能であるが、例えば式（I）で表される化合物の成人に対する投与量としては、経口投与または非経口投与いずれ場合も、一日あたり約0.1～500mg/kgであることが好ましい。なお、上記の投与量は投与対象の単位重量あたりの値である。また、本発明においては、症状の軽重、医師の判断などに応じて、上記投与量を1日～1ヶ月のうちに1回にまとめて投与してもよく、数回以上に分けて投与してもよい。

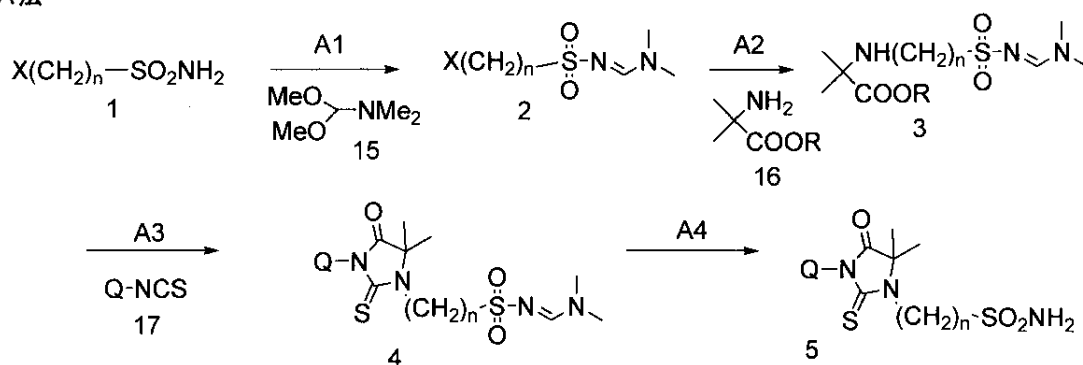
【0099】

本発明の化合物は以下に示すA法により製造されうる：

【0100】

【化11】

A法



【0101】

〔式中、Qおよびnは既に定義されたとおりであり、Rは C_1-C_6 アルキル基、好ましくは C_1-C_3 アルキル基、さらに好ましくはメチル基またはエチル基であり、Xは例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、または、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基などの脱離基、好ましくは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子である〕。

【0102】

A法は、一般式（I）で表される化合物のうち、 R^1 および R^2 がいずれも水素原子である化合物5を製造する方法である。

【0103】

第A1工程は、化合物2を製造する工程で、不活性溶媒中、化合物1と化合物15を反応させることにより達成される。

【0104】

使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチルのようなエステル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル、酢酸エチル等であり、さらに好適にはジメチルホルムアミド等である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、 $-30^{\circ}C \sim 100^{\circ}C$ であり、好適には $0^{\circ}C \sim 50^{\circ}C$ であり、反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

【0105】

10

20

30

40

50

第A2工程は、化合物3を製造する工程で、不活性溶媒中、塩基存在下、添加物の存在下または非存在下、化合物2と化合物16を反応させることにより達成される。

【0106】

使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等である。これらの不活性溶媒は、単一でも混合されていてもよい。

10

【0107】

使用される塩基は、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムのような炭酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムのような金属水素化物、メチルリチウム、エチルリチウム、n-ブチルリチウム、t-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、水酸化セシウムのような金属水酸化物、ナトリウムアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、リチウムジイソプロピルアミドのような金属アミド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類、四ホウ酸ナトリウム、ヨウ化ナトリウム、リチウムヘキサメチルジシラザン、ナトリウムヘキサメチルジシラザン、カリウムヘキサメチルジシラザン等であってもよく、好適には炭酸カリウム、炭酸ナトリウムのような炭酸塩である。

20

【0108】

使用される添加物は、反応の進行を促進するものであれば特に限定されないが、例えば、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム等である。

【0109】

反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、0℃～150℃であり、好適には30℃～100℃であり、反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

30

【0110】

第A3工程は、化合物4を製造する工程で、不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下、化合物3と化合物17を反応させることにより達成される。

【0111】

使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒であり、さらに好適にはジクロロメタン、テトラヒドロフラン等である。

40

【0112】

使用される塩基は、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類であり、好適には、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン等である。塩基は使用しても使用しなくてもよいが、使用される方が好ましい。

50

反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、 $-30^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ であり、好適には $0^{\circ}\text{C}\sim 50^{\circ}\text{C}$ であり、反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間 $\sim$ 48時間であり、好適には30分間 $\sim$ 24時間である。

第A4工程は、化合物5を製造する工程で、不活性溶媒中、化合物4を酸加水分解することにより達成される。

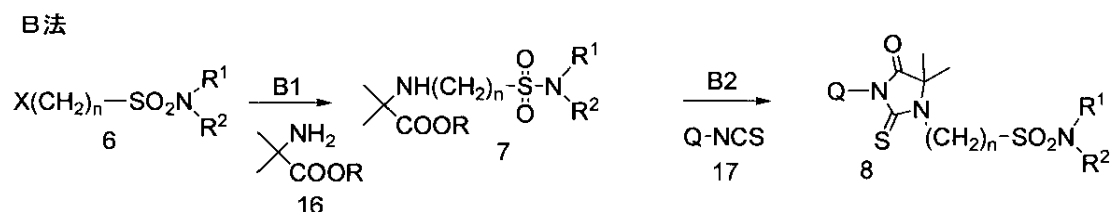
使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、*i*-プロパノール、*n*-ブタノール、*s*-ブタノール、*t*-ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、シクロプロパノール、シクロブタノール、シクロペンタノール、シクロヘキサノール、エチレングルコール、1、3-プロパンジオール、1、4-ブタンジオール、1，5-ペンタンジオールのようなアルコール系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはメタノール、エタノール、*n*-プロパノール、*i*-プロパノール、*n*-ブタノール、*s*-ブタノール、*t*-ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、シクロプロパノール、シクロブタノール、シクロペンタノール、シクロヘキサノール、エチレングルコール、1、3-プロパンジオール、1、4-ブタンジオール、1，5-ペンタンジオールのようなアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒であり、さらに好適にはエタノール、ジオキサン等である。

使用される酸は、特に限定されないが、例えば、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸等であってもよく、好適には塩酸、硫酸等である。

反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、0℃～200℃であり、好適には20℃～150℃であり、反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

本発明の化合物は、以下に示すB法によっても製造されうる：

【化 1 2】



[式中、 X 、 Q 、 R^1 、 R^2 、 R および n は既に定義したとおりである]。

B法は、一般式（I）で表される化合物である、 R^1 および R^2 が同一または異なって、水素原子または C_1-C_6 アルキル基である化合物8を製造する方法である。

第 B 1 工程は、化合物 7 を製造する工程で、不活性溶媒中、塩基存在下、添加物の存在

下または非存在下、化合物 6 と化合物 16 を反応させることにより達成され、A 法第 A 2 工程と同様に行われる。

【0123】

第 B 2 工程は、化合物 8 を製造する工程で、不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下、化合物 7 と化合物 17 を反応させることにより達成され、A 法第 A 3 工程と同様に行われる。

【0124】

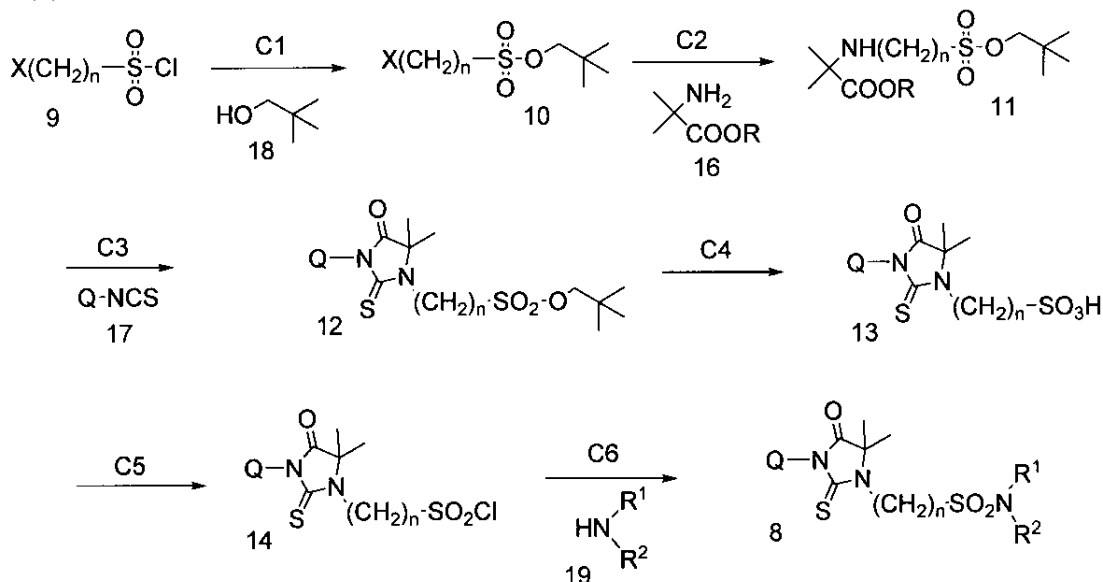
本発明の化合物は、以下に示す C 法によっても製造されうる：

【0125】

【化 13】

10

C 法



20

【0126】

[式中、X、Q、R¹、R²、R および n は既に定義したとおりである]。

30

【0127】

C 法は、一般式 (I) で表される化合物である、R¹ および R² が同一または異なって、水素原子または C₁ - C₆ アルキル基である化合物 8 を製造する別の方法である。

【0128】

第 C 1 工程は、化合物 10 を製造する工程で、不活性溶媒中、塩基存在下、化合物 9 を化合物 18 と反応させることにより達成される。この工程に用いるアルコールは、炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖状のアルキルアルコール、炭素数 1 ~ 3 の直鎖または分枝鎖状のアラルキルアルコールまたはアリールアルコールであってもよく、例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、t-ブタノール、ネオペンチルアルコール (化合物 18)、またはベンジルアルコールなどを用いてもよい。

40

【0129】

使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒であり、さらに好適にはジクロロメタン等である。

50

【0130】

使用される塩基は、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類であり、好適には、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン等である。

【0131】

反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、 -30°C ～ 100°C であり、好適には -10°C ～ 30°C であり、反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

【0132】

第C2工程は、化合物11を製造する工程で、不活性溶媒中、塩基存在下、添加物の存在下または非存在下、化合物10と化合物16を反応させることにより達成され、本工程は、A法第A2工程と同様に行われる。

【0133】

第C3工程は、化合物12を製造する工程で、不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下、化合物11と化合物17を反応させることにより達成され、本工程は、A法第A3工程と同様に行われる。

【0134】

第C4工程は、化合物13を製造する工程で、不活性溶媒中、化合物12を塩化テトラメチルアンモニウム等と反応させることにより達成される。

【0135】

使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、さらに好適にはジメチルホルムアミド等である。

【0136】

反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、 30°C ～ 250°C であり、好適には 80°C ～ 230°C であり、反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

【0137】

第C5工程は、化合物14を製造する工程で、不活性溶媒中、例えば、化合物13とトリエチルアミン等の塩基により形成された塩を、トリフェニルホスフィン-塩化チオニル等の試薬と反応させることにより達成される。

【0138】

使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒であり、さらに好適にはジクロロメタン等である。

【0139】

反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、 -30°C ～ 50°C であり、好適には

10

20

30

40

50

0℃～30℃であり、反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

【0140】

第C6工程は、化合物8を製造する工程で、不活性溶媒中、化合物14を化合物19と反応させることにより達成される。

【0141】

使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒であり、さらに好適にはジクロロメタン等である。

【0142】

反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、-30℃～50℃であり、好適には0℃～30℃であり、反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

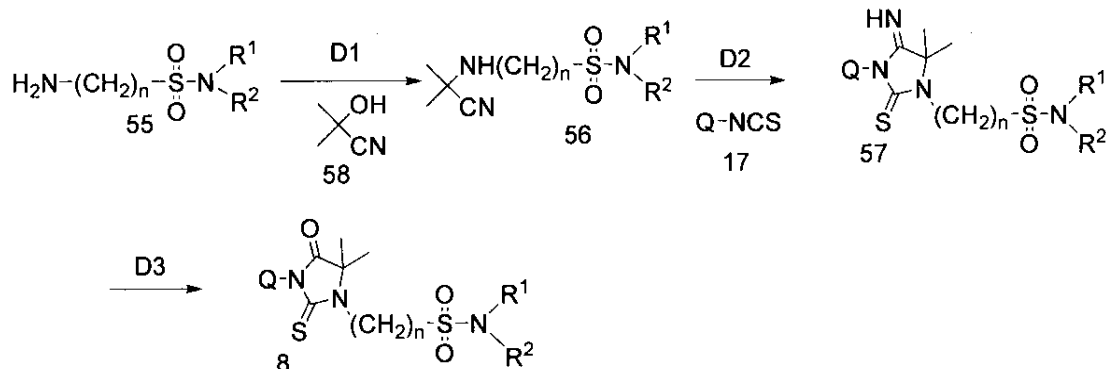
【0143】

本発明の化合物は、以下に示すD法によっても製造されうる：

【0144】

【化14】

D法



【0145】

[式中、Q、 R^1 、 R^2 およびnは既に定義したとおりである]。

【0146】

D法は、一般式(I)で表される化合物である、 R^1 および R^2 が同一または異なって、水素原子または C_1-C_6 アルキル基である化合物8を製造する別の方法である。

【0147】

第D1工程は、化合物56を製造する工程で、不活性溶媒中、化合物55を化合物58と反応させることにより達成される。

【0148】

使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、n-ブタノール、s-ブタノール、t-ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、シクロプロパノール、シクロブタノール、シクロペンタノール、シクロヘキサノール、エチレングルコール、1

、3-プロパンジオール、1,4-ブタンジオール、1,5-ペンタンジオールのようなアルコール系溶媒、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド等であり、好適にはメタノール、エタノール、ジエチルエーテル等であり、さらに好適にはメタノールである。

【0149】

反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、0℃～200℃であり、好適には10℃～100℃であり、反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

【0150】

第D2工程は、化合物57を製造する工程で、不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下、化合物56と化合物17を反応させることにより達成される。

10

【0151】

使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒であり、さらに好適にはジクロロメタン、テトラヒドロフラン等である。

20

【0152】

使用される塩基は、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類であり、好適には、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン等である。塩基は使用しても使用しなくてもよいが、使用される方が好ましい。

【0153】

反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、-30℃～100℃であり、好適には0℃～50℃であり、反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

【0154】

30

第D3工程は、化合物(8)を製造する工程で、不活性溶媒中、化合物(57)を酸加水分解することにより達成される。

【0155】

使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、n-ブタノール、s-ブタノール、t-ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、シクロプロパノール、シクロブタノール、シクロペンタノール、シクロヘキサノール、エチレングルコール、1,3-プロパンジオール、1,4-ブタンジオール、1,5-ペンタンジオールのようなアルコール系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはメタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、n-ブタノール、s-ブタノール、t-ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、シクロプロパノール、シクロブタノール、シクロペンタノール、シクロヘキサノール、エチレングルコール、1,3-プロパンジオール、1,4-ブタンジオール、1,5-ペンタンジオールのようなアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒であり、さらに好適にはジオキサン等である。

40

【0156】

50

使用される酸は、特に限定されないが、例えば、塩酸、硫酸等であり得、好適には塩酸等である。

【0157】

反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、0℃～200℃であり、好適には20℃～150℃であり、反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

【0158】

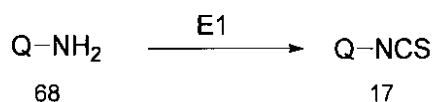
本発明の化合物を合成するための中間体である化合物17は、以下に示すE法によって製造されうる：

【0159】

10

【化15】

E法



【0160】

[式中、Qは既に定義したとおりである]。

20

【0161】

化合物17は、例えば、The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology、第48巻、第1号、第111～119頁、1994年の方法に準じて製造することができる。

【0162】

第E1工程は、不活性溶媒中、化合物68とチオホスゲンとを反応させることにより達成される。使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等であり、さらに好適にはテトラヒドロフラン等である。

30

【0163】

反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、-30℃～100℃であり、好適には0℃～50℃であり、反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

【0164】

また、本E1工程は、硫黄源としてチオホスゲン代わりにジ(C₁～C₆アルキル)チオカルバモイルクロリド(例えば、ジメチルチオカルバモイルクロリドなど)を用いることもできる。この場合、不活性溶媒中、酸の存在下もしくは非存在下、化合物68とジ(C₁～C₆アルキル)チオカルバモイルクロリドを反応させることにより、化合物17を得ることができる。

40

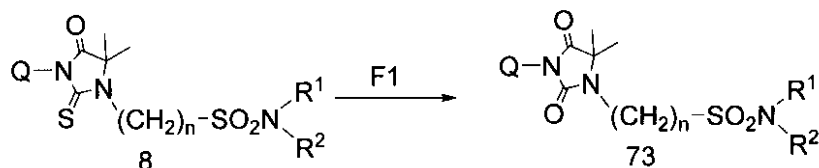
【0165】

本発明の化合物は、以下に示すF法によっても製造されうる：

【0166】

【化 1 6】

F法



【0 1 6 7】

[式中、Q、R¹、R²およびnは既に定義したとおりである]。

【0 1 6 8】

F法は、一般式(I)で表される化合物のうち、X¹およびX²が共にOである化合物73を製造する方法である。

【0 1 6 9】

第F1工程は、化合物73を製造する工程で、不活性溶媒中(単一溶媒でも複数の混合溶媒でもよい)、化合物8を酸化剤と反応させることにより達成される。

【0 1 7 0】

使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル、水等であり、好適には四塩化炭素、アセトニトリルおよび水の混合溶媒等である。

【0 1 7 1】

使用される酸化剤は、特に限定されないが、例えば以下に示す酸化剤を使用することができる：

ハロゲン類：塩素、臭素、ヨウ素、次亜塩素酸、次亜塩素酸ナトリウム、次亜臭素酸カリウム、次亜ヨウ素酸カリウム、塩素酸ナトリウム、塩素酸カリウム、臭素酸ナトリウム、臭素酸カリウム、ヨウ素酸ナトリウム、ヨウ素酸カリウム、フッ化ペルクロリル、オルト過ヨウ素酸、メタ過ヨウ素酸ナトリウム、メタ過ヨウ素酸カリウム、N-ブロモアセトアミド、N-ブロモスクシンイミド、N-ブロモフタルイミド、イソシアヌルクロリド、イソシアヌルブロミド、N-ブロモカプロラクタム、1-クロロベンゾトリアゾール、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン、ナトリウムN-クロロ-p-トルエンスルホンアミド(クロラミンT)、ナトリウムN-クロロベンゼンスルホンアミド(クロラミンB)、次亜塩素酸t-ブチル、次亜臭素酸t-ブチル、次亜ヨウ素酸t-ブチル、酢酸ヨードシルベンゼン、およびヨードシルベンゼンなど；

マンガン化合物：過マンガン酸カリウム、二酸化マンガン、酢酸マンガン(III)、トリス(アセトニルアセトナイト)マンガン(III)(MTA)、硫酸マンガン(II)、およびピロリン酸マンガン(III)など；

クロム化合物：酸化クロム(IV)、Jones試薬、Sarett試薬、Collins試薬、クロム酸t-ブチルエステル、重クロム酸カリウム、Beckmann混液、重クロム酸ナトリウム、Kilian試薬、塩化クロミル、酢酸クロミル、ピリジニウムクロクロメート(PCC)、およびピリジニウムジクロメート(PDC)など；

鉛化合物：四酢酸鉛、四安息香酸鉛、鉛丹、酸化鉛(IV)、および二酸化鉛など；

水銀化合物：酢酸水銀(II)、トリフルオロ酢酸水銀(II)、無水硝酸水銀(II)、および酸化水銀(II)など；

有機過酸：過安息香酸t-ブチル、過酢酸t-ブチル、t-ブチルヒドロペルオキシド、t-アミルヒドロペルオキシド、ジベンゾイルペルオキシド、ジ-p-ニトロベンゾイ

10

20

30

40

50

ルペルオキシド、ジ-*p*-クロロベンゾイルペルオキシドのような有機過酸化物、過安息香酸、メタクロロ過安息香酸、*p*-ニトロ過安息香酸、モノペルオキシフタル酸、過ギ酸、過酢酸、トリフルオロ過酢酸、およびペルオキシラウリン酸など；

窒素酸化物：硝酸、亜硝酸、塩化ニトロシル、亜酸化窒素、三酸化二窒素、四酸化二窒素、およびニトロソジスルホン酸カリウム（Fremy塩）など；

キノン類：2, 3-ジクロロ5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン（DDQ）、テトラクロロ-1, 2-ベンゾキノン（オクロラニル）、およびテトラクロロ-1, 4-ベンゾキノン（クロラニル）など；

亜硝酸アルキル：亜硝酸エチル、亜硝酸*n*-ブチル、および亜硝酸イソアミルなど；

銀化合物：酸化銀（I）、硝酸銀、および炭酸銀（Fetizon試薬）など；

銅化合物：塩化銅（I）、塩化銅（II）、酢酸銅、酸化銅（II）、硫酸銅-ピリジンなど；

鉄化合物：塩化鉄（III）、フェリシアン化カリウム、および硫酸鉄（III）など；

その他：塩化ルテニウム（III）-メタ過ヨウ素酸ナトリウム、過酸化水素、ジメチルスルホキシド、酸素など。

【0172】

好適な酸化剤は、塩素、臭素、ヨウ素、次亜塩素酸、次亜塩素酸ナトリウム、次亜臭素酸カリウム、次亜ヨウ素酸カリウム、塩素酸ナトリウム、塩素酸カリウム、臭素酸ナトリウム、臭素酸カリウム、ヨウ素酸ナトリウム、ヨウ素酸カリウム、フッ化ペルクロリル、オルト過ヨウ素酸、メタ過ヨウ素酸ナトリウム、メタ過ヨウ素酸カリウム、*N*-ブロモアセトアミド、*N*-ブロモスクシンイミド、*N*-ブロモフタルイミド、イソシアヌルクロリド、イソシアヌルプロミド、*N*-ブロモカプロラクタム、1-クロロベンゾトリアゾール、1, 3-ジブロモ-5, 5-ジメチルヒダントイン、ナトリウム*N*-クロロ-*p*-トルエンスルホンアミド（クロラミンT）、ナトリウム*N*-クロロベンゼンスルホンアミド（クロラミンB）、次亜塩素酸*t*-ブチル、次亜臭素酸*t*-ブチル、次亜ヨウ素酸*t*-ブチル、酢酸ヨードシルベンゼン、ヨードシルベンゼンのようなハロゲン類、過マンガン酸カリウム、二酸化マンガン、酢酸マンガン（III）、トリス（アセトニルアセトナイト）マンガン（III）（MTA）、硫酸マンガン（III）、ピロリン酸マンガン（III）のようなマンガン化合物、塩化ルテニウム（III）-メタ過ヨウ素酸ナトリウム、過酸化水素、ジメチルスルホキシド、酸素等であり、さらに好適には過マンガン酸カリウム、塩化ルテニウム（III）-メタ過ヨウ素酸ナトリウム、過酸化水素、ジメチルスルホキシド、酸素等である。

【0173】

反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、-30℃～100℃であり、好適には0℃～50℃であり、反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

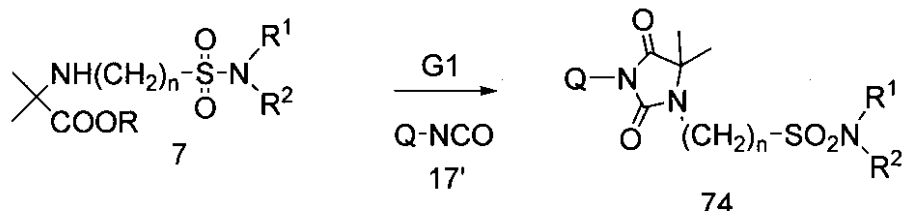
【0174】

本発明の化合物は、以下に示すG法によっても製造されうる：

【0175】

【化17】

G法



10

20

30

40

50

【0176】

[式中、Q、R¹、R²、Rおよびnは既に定義したとおりである]。

【0177】

G法は、一般式(I)で表される化合物である、X¹およびX²がどちらもOである化合物74を製造する方法である。

【0178】

第G1工程は、化合物74を製造する工程で、不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下、化合物7と化合物17'を反応させることにより達成される。

【0179】

使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒であり、さらに好適にはジクロロメタン、テトラヒドロフラン等である。

【0180】

使用される塩基は、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類であり、好適には、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン等である。塩基は使用しても使用しなくてもよいが、使用される方が好ましい。

【0181】

反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、-30℃~100℃であり、好適には0℃~50℃であり、反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間~48時間であり、好適には30分間~24時間である。

【0182】

なお、化合物17'のイソシアネートは上記化合物68のアリールアミンをトリホスゲンと反応させることにより、または対応のカルボン酸からホフマン転位もしくはクルチウス転位などを経ることにより調製することができる。

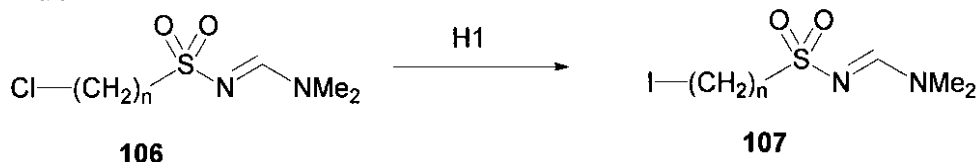
【0183】

本発明の化合物を合成するための中間体である化合物107は、以下に示すH法によって製造される：

【0184】

【化18】

H法



【0185】

[式中、nは既に定義したとおりである]。

【0186】

第H1工程は、化合物107を製造する工程で、不活性溶媒中、化合物106とヨウ素化剤を反応させることにより達成される。

【0187】

使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン系溶媒、アセトニトリル、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセタミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、酢酸エチル等であり、好適にはアセトン等である。

【0188】

使用されるヨウ素化剤は、特に限定されないが、例えばヨウ化ナトリウム等である。

【0189】

10

反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、0℃～100℃であり、好適には5℃～50℃であり、反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

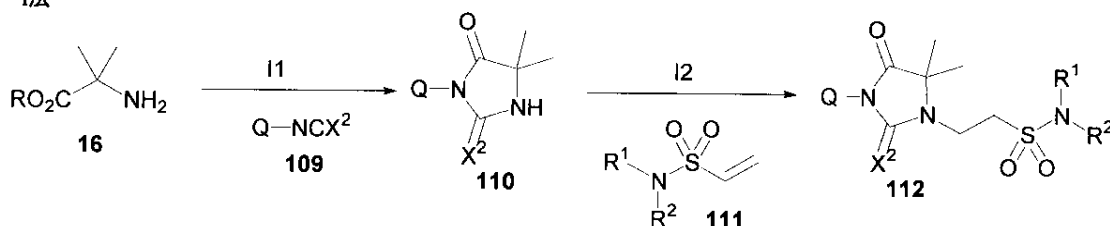
【0190】

本発明の化合物は、以下に示すI法によっても製造されうる：

【0191】

【化19】

I法



20

【0192】

[式中、Q、R、R¹、R²、X²は既に定義されたとおりである]。

【0193】

I法は、一般式(I)で表される化合物のうち、nが2である化合物112を製造する方法である。

30

【0194】

第I1工程は、化合物110を製造する工程で、不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下、化合物16と化合物109を反応させることにより達成され、本工程は、A法第A3工程と同様に行なわれる。

【0195】

第I2工程は、化合物112を製造する工程で、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物110と化合物111を反応させることにより達成される。

【0196】

使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、ジクロロメタン、四塩化炭素のようなハロゲン系溶媒、アセトニトリル、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセタミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、酢酸エチル等であり、好適には1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド等である。

40

【0197】

使用される塩基は、特に限定されないが、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムのような炭酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムのような金属水素化物等であり、好適には炭酸カリウム、水素化ナトリウム等である。

50

【0198】

反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、0℃～200℃であり、好適には5℃～150℃であり、反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

【0199】

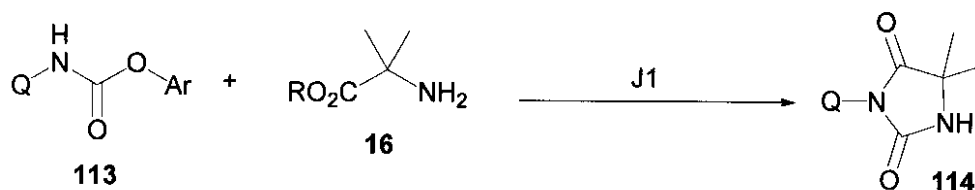
本発明の化合物を合成するための中間体である化合物114は、以下に示すJ法によって製造されうる：

【0200】

【化20】

10

J法



【0201】

〔式中、Arはフェニル基、p-ニトロフェニル基のような芳香族基であり、QおよびRは既に定義したとおりである〕。

20

【0202】

第J1工程は、化合物114を製造する工程で、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物113と化合物16を反応させることにより達成される。

【0203】

使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、ジクロロメタン、四塩化炭素のようなハロゲン系溶媒、アセトニトリル、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセタミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、酢酸エチル等であり、好適にはジクロロメタン、ジオキサン、トルエン等である。

30

【0204】

使用される塩基は、特に限定されないが、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジンのようなアミン類であり、好適にはジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等である。

【0205】

反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、-30℃～200℃であり、好適には-5℃～50℃であり、反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

40

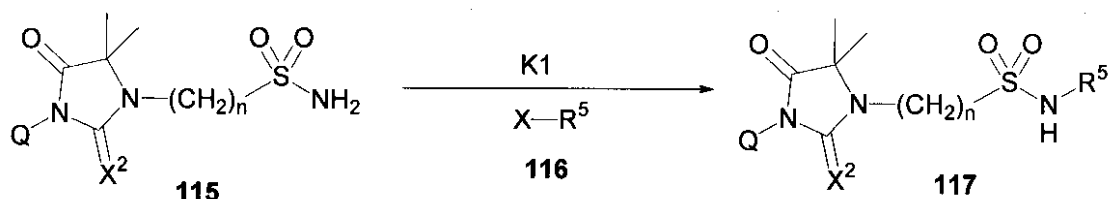
【0206】

本発明の化合物は、以下に示すK法によっても製造されうる：

【0207】

【化 2 1】

K法



10

【0 2 0 8】

[式中、 R^5 は C_1-C_6 アシル基であり、 n 、 Q 、 X^2 は既に定義されたとおりである。]

第K 1工程は、化合物 1 1 7を製造する工程で、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物 1 1 5と化合物 1 1 6を反応させることにより達成される。

【0 2 0 9】

使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、ジクロロメタン、四塩化炭素のようなハロゲン系溶媒、アセトニトリル、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセタミド、1, 3-ジメチルー2-イミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、酢酸エチル等であり、好適には1, 3-ジメチルー2-イミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド等である。

20

【0 2 1 0】

使用される塩基は、特に限定されないが、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムのような炭酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムのような金属水素化物等であり、好適には水素化ナトリウム等である。

反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、 0°C ～ 200°C であり、好適には 5°C ～ 100°C であり、反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

【0 2 1 1】

前記A法～K法の各工程において、保護及び脱保護の必要な基が存在する場合は、各々の基について、当業者に周知の方法で、保護及び脱保護を行うことができる。保護及び脱保護にあたっては、例えば、“Protective Groups in Organic Synthesis 2nd edition”, Theodora W. Green, John Wiley & Sons, Inc., 1991等を参照することができる。

30

【0 2 1 2】

本発明の化合物の製造方法は、上記の方法に制限されない。発明の化合物は、例えばA法～K法に含まれる工程を適宜組み合わせることによっても合成することができる。

【発明の効果】

40

【0 2 1 3】

本発明により、長期投与によるアンドロゲン抵抗性の発現、および／または肝毒性などの副作用を示さない抗アンドロゲン剤となりうるイミダゾリジン誘導体が提供される。さらに本発明化合物は、水溶性などの医薬に求められる特性においても既存の化合物よりも優れており、実用的な医薬品として有望である。

【実施例】

【0 2 1 4】

以下、本発明の好適な実施例についてさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0 2 1 5】

50

NMRは、核磁気共鳴装置 ARX 300 (Bruker製)、Mercury 300 (varian製)、ECP-400 (JEOL製)またはEX270 (JEOL製)を用いて測定した。また質量分析は、質量分析装置 Q-micro, Triple Quadrupole Mass Spectrometer (MICROMASS製)、LCQ classic (Thermo Electron製)、ZQ2000 (Waters製)またはQP5050A (島津製作所製)を用いて測定した。さらに、薄層クロマトグラフィー法におけるRf値は、シリカゲルプレート Silica gel 60 F₂₅₄ (Merck製)を用いて測定した。

【0216】

本発明化合物を合成するための原料である上記の化合物1、化合物6、化合物55および化合物111は、公知か、公知の方法またはそれに類似した方法に従って、容易に製造される(例えば、The Journal of Organic Chemistry、第52巻、第11号、第2162頁～第2166頁、1987年; The Journal of Organic Chemistry、第58巻、第5号、第1128頁～第1135頁、1993年; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters、第8巻、第13号、第1607頁～第1612頁、1998年; Journal of Medicinal Chemistry、第31巻、第7号、第1421頁～第1426頁等)。

【0217】

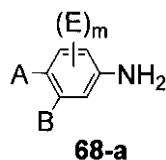
原料である上記の化合物9、化合物15、化合物16、化合物18、化合物19および化合物113は、市販品として容易に入手することができるか、公知か、公知の方法またはそれに類似した方法に従って、容易に製造される。また、本発明で用いられる化合物16は、塩酸塩などの塩であってもよく、塩酸塩が好適に用いられる。

【0218】

原料である化合物68のうち、4-シアノ-3-トリフルオロメチルアニリンがメチルで置換された化合物(化合物68-aにおいて、Aがシアノ基でありBがトリフルオロメチル基であり、mが1であり、Eがメチル基である化合物)は、以下に示す方法により製造した。

【0219】

【化22】



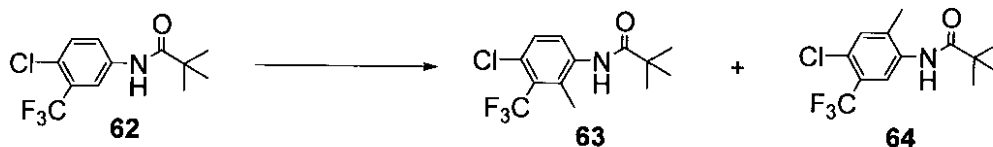
【0220】

[参考例1]

(第1工程)

【0221】

【化23】



【0222】

化合物62 (11.15 g) をテトラヒドロフラン (123 mL) に溶解し、-30℃

10

20

30

40

50

にてn-ブチルリチウム n-ヘキサン溶液 (1.6 M、60 mL) を20分間かけて滴下した。−30℃にて45分間攪拌後、ヨウ化メチル (5.1 mL) を滴下した。−30℃にて30分間攪拌した。水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ジクロロメタン) で精製し、化合物63 (公知化合物) 8.63 g (収率74%) および化合物64 2.12 g (収率18%) を得た。

【0223】

化合物64:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.35 (9H, s)、2.28 (3H, s)、7.32 (1H, s)、8.31 (1H, s)。

10

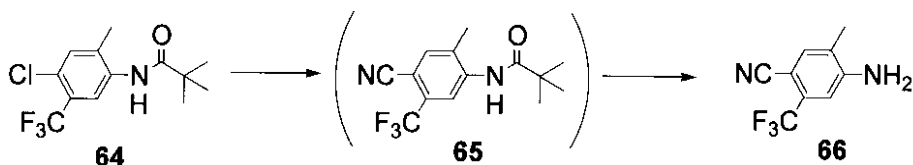
【0224】

MS (ESI): 294.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

(第2工程)

【0225】

【化24】



20

【0226】

化合物64をN-メチルピロリドン (3.5 mL) に溶解し、シアン化銅 (177 mg) を加え、窒素雰囲気下170℃にて4日間攪拌した。さらにシアン化銅 (177 mg) およびN-メチルピロリドン (3.5 mL) を加え、窒素雰囲気下170℃にて7日間攪拌した。放冷後水を加え、析出した沈殿物をろ取し、真空乾燥し、化合物65の粗生成物 (512 mg) を得た。この粗生成物をエタノール (2.7 mL) に溶解し、濃塩酸 (2.7 mL) を加え、18時間加熱還流した。放冷後、2N水酸化ナトリウム水溶液を加え反応液のpHを9~11とした後、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ジクロロメタン) で精製し、目的化合物 (化合物66) 46.1 mg (収率20%) を得た。

30

【0227】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.20 (3H, s)、4.30 (2H, brs)、6.94 (1H, s)、7.45 (1H, s)。

【0228】

MS (ESI): 200 ($[\text{M}]^+$)。

[参考例2]

【0229】

【化25】

40



【0230】

窒素雰囲気下、化合物75 (50 g) をテトラヒドロフラン (1500 mL) に溶解し

50

、0℃に冷却し、チオホスゲン（27.5 mL）を加えて5℃で1時間攪拌した。さらに、水を加えてジエチルエーテルで2回抽出し、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。酢酸エチル（50 mL）およびヘキサン（600 mL）の混合溶液に溶解し5℃で1時間放置した後デカンテーションをして不純物を除去した。減圧下で濃縮して得られた残渣はアセトン-ヘキサンを用いて再結晶して目的化合物（化合物58）44.5 g（収率70%）を得た。

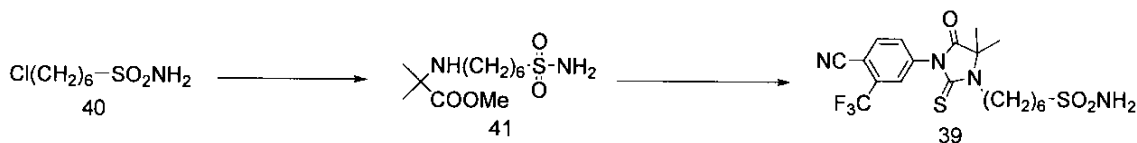
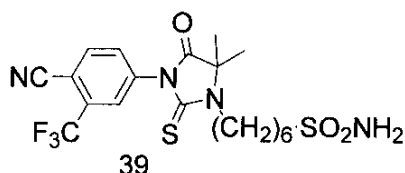
【0231】

$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz、 CDCl_3 ） δ ：7.19（1H、dd、 $J=2.1, 8.7$ Hz）、7.35（1H、d、 $J=2.1$ Hz）、7.65（1H、d、 $J=8.7$ Hz）。

[参考例3]

【0232】

【化26】



【0233】

2-アミノイソ酪酸メチルエステル塩酸塩（215 mg）および炭酸カリウム（406 mg）をアセトニトリル（2 mL）およびジメチルホルムアミド（0.4 mL）の混合溶媒に溶解し、室温にて1.5時間攪拌した。化合物40（93 mg）およびヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム（172 mg）を加え、19時間加熱還流した。放冷後、水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧下にて溶媒を留去し、化合物41の粗生成物（94 mg）を得た。4-シアノー-3-トリフルオロメチルフェニルイソチオシアネート（54 mg）をテトラヒドロフラン（1 mL）に溶解し、上記化合物41の粗生成物（94 mg）およびトリエチルアミン（0.006 mL）を加え、室温にて7.5時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、酢酸エチル：n-ヘキサン=1：1～2：1）および逆相カラムクロマトグラフィー（充填剤、LiChroprep RP-18、展開溶媒、メタノール：水=2：3～1：1）で精製し、目的物（化合物39）12 mg（収率5.4%）を得た。

【0234】

$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz、 CDCl_3 ） δ ：1.43–1.56（4H、m）、1.61（6H、s）、1.84–1.93（4H、m）、3.11–3.16（2H、m）、3.66–3.71（2H、m）、4.68（2H、s）、7.77（1H、dd、 $J=1.9, 8.5$ Hz）、7.90（1H、d、 $J=1.9$ Hz）、7.95（1H、d、 $J=8.5$ Hz）。

【0235】

Rf値（シリカゲルプレート、展開溶媒；酢酸エチル：n-ヘキサン=1：1）：0.07。

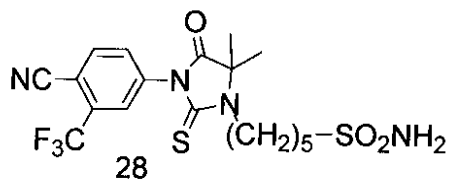
【0236】

MS (ESI) : 477.5 ([M+H]⁺)。

[参考例4]

【0237】

【化27】



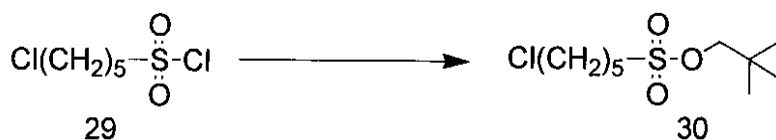
10

【0238】

(第1工程)

【0239】

【化28】



20

【0240】

化合物29 (2.05 g) およびネオペンチルアルコール (0.96 g) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、0℃に冷却し、トリエチルアミン (4.6 mL) を滴下し、0～5℃にて2.5時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、酢酸エチル：n-ヘキサン=1：10) で精製し、目的化合物 (化合物30) 743 mg (収率29%) を得た。

30

【0241】

¹H-NMR (300 MHz、CDCl₃) δ : 0.99 (9H、s)、1.58–1.67 (2H、m)、1.78–1.96 (4H、m)、3.06–3.16 (2H、m)、3.55 (2H、t、J=6.5 Hz)、3.87 (2H、s)。

【0242】

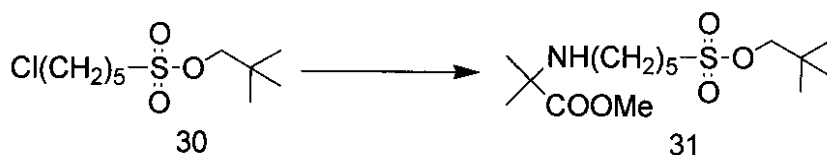
Rf値 (シリカゲルプレート、展開溶媒；酢酸エチル：n-ヘキサン=1：9) : 0.53。

(第2工程)

【0243】

【化29】

40



【0244】

実施例1の第2工程と同様な方法により、化合物30 (743 mg) から目的化合物 (化合物31) 357 mg (収率37%) を得た。

50

【0245】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ : 0.99 (9H、s)、1.30 (6H、s)、1.48–1.60 (4H、m)、1.85–1.91 (2H、m)、2.43–2.48 (2H、m)、3.07–3.12 (2H、m)、3.70 (3H、s)、3.86 (2H、s)。

【0246】

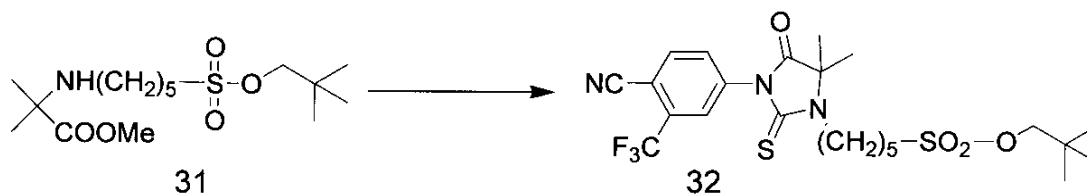
Rf 値 (シリカゲルプレート、展開溶媒; 酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:1) : 0.35。

(第3工程)

【0247】

10

【化30】



【0248】

実施例1の第3工程と同様な方法により、化合物31 (357 mg) から目的化合物 (化合物32) 465 mg (収率82%) を得た。 20

【0249】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ : 0.99 (9H、s)、1.59 (6H、s)、1.50–1.62 (2H、m)、1.87–2.00 (4H、m)、3.15 (2H、t、 $J=7.6\text{ Hz}$)、3.67–3.73 (2H、m)、3.88 (2H、s)、7.77 (1H、dd、 $J=1.6、8.5\text{ Hz}$)、7.89 (1H、d、 $J=1.6\text{ Hz}$)、7.96 (1H、d、 $J=8.5\text{ Hz}$)。

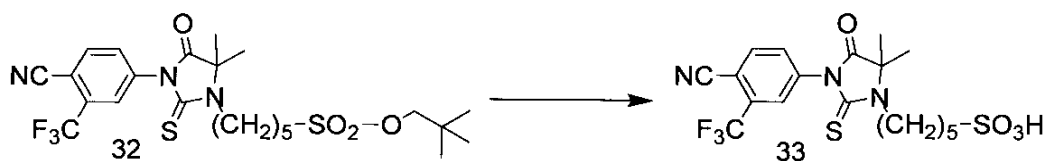
【0250】

Rf 値 (シリカゲルプレート、展開溶媒; 酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:1) : 0.40。 30

(第4工程)

【0251】

【化31】



40

【0252】

化合物32 (460 mg) をN, N-ジメチルホルムアミドに溶解し、塩化テトラメチルアンモニウム (472 mg) を加え、6時間加熱還流した。放冷後、水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を水および飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧下にて溶媒を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 (化合物33) 220 mg (収率55%) を得た。

【0253】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CD_3OD) δ : 1.60–1.70 (2H、m)、1.72 (6H、s)、1.98–2.06 (4H、m)、2.97–3.02 (2H、m)、3.87–3.92 (2H、m)、8.05 (1H、dd、 $J=1.5、8.2\text{ Hz}$) 50

、8.21 (1H、d、 $J=1.5$ Hz)、8.26 (1H、d、 $J=8.2$ Hz)。

【0254】

Rf値 (シリカゲルプレート、展開溶媒；酢酸エチル：メタノール=3：1)：0.28。

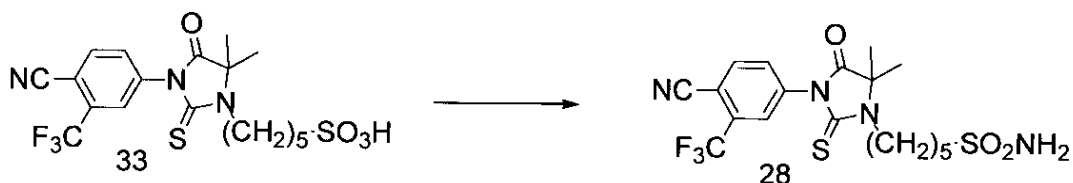
【0255】

MS (ESI)：464.5 ($[M+H]^+$)。

(第5工程)

【0256】

【化32】



【0257】

化合物33 (80 mg) にトリエチルアミン (2.4 mL) を加え、室温にて1時間攪拌し、減圧濃縮し、化合物33のトリエチルアンモニウム塩 (86 mg) を得た。別の容器にてトリフェニルホスフィン (93 mg) をジクロロメタンに溶解し、0℃にて塩化チオニル (0.0205 mL) を加えた。この反応液に、上記化合物33のトリエチルアンモニウム塩 (54 mg) のジクロロメタン溶液を0℃にて加え、室温にて4時間攪拌した。反応液にペンタノーゼエチルエーテル混合溶媒 (1：1、5 mL) を加え、上澄み液を分離し、減圧濃縮した。得られた残渣をジクロロメタンに溶解し、0℃にてアンモニア水 (0.5 mL) を加え、0℃にて1時間攪拌した。水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、濃縮し、薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル：n-ヘキサン=1：1) で精製し、目的化合物 (化合物28) 7.6 mg を得た。

【0258】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ ：1.50–1.60 (2H、m)、1.58 (6H、s)、1.87–1.99 (4H、m)、3.15–3.21 (2H、m)、3.67–3.73 (2H、m)、4.61 (2H、br s)、7.77 (1H、dd、 $J=1.8$ 、8.1 Hz)、7.89 (1H、d、 $J=1.8$ Hz)、7.95 (1H、d、 $J=8.1$ Hz)。

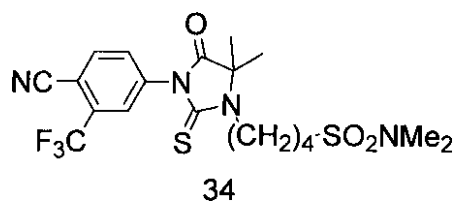
Rf値 (シリカゲルプレート、展開溶媒；酢酸エチル：メタノール=1：1)：0.083。

MS (ESI)：463.7 ($[M+H]^+$)。

[参考例5]

【0259】

【化33】

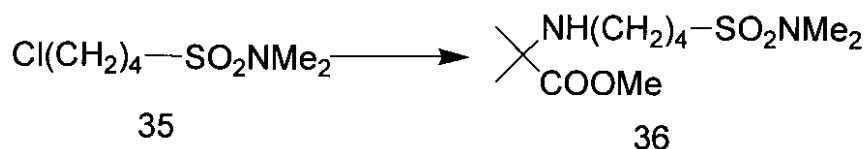


【0260】

(第1工程)

【0261】

【化 3 4】



【0 2 6 2】

2-アミノイソ酪酸メチルエステル塩酸塩（1.0 g）および炭酸カリウム（1.8 g）をN,N-ジメチルホルムアミド（5 mL）に溶解し、化合物 35（350 mg）およびヨウ化カリウム（50 mg）を加え、80℃にて36時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物（化合物 36）119 mg（収率24%）を得た。

10

【0 2 6 3】

$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz、 CDCl_3 ） δ ：1.29（6H、s）、1.56–1.61（2H、m）、1.83–1.89（2H、m）、2.48（2H、t、 $J=7.1$ Hz）、2.87（6H、s）、2.90–2.95（2H、m）、3.70（3H、s）。

20

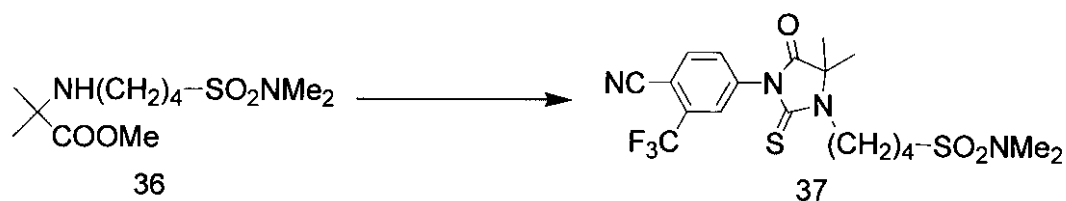
【0 2 6 4】

Rf 値（シリカゲルプレート、展開溶媒；酢酸エチル：n-ヘキサン=1：2）：0.13。

（第2工程）

【0 2 6 5】

【化 3 5】



30

【0 2 6 6】

化合物 36（115 mg）をテトラヒドロフラン（3 mL）に溶解し、4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニルイソチオシアネート（125 mg）およびトリエチルアミン（2滴）を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチル：n-ヘキサン=1：1にて再結晶し、目的化合物（化合物 37）98 mg（収率54%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz、 CD_3OD ） δ ：1.50（6H、s）、1.76–1.94（4H、m）、2.77（6H、s）、3.00–3.05（2H、m）、3.69–3.74（2H、m）、7.81（1H、dd、 $J=1.6, 8.4$ Hz）、7.97（1H、d、 $J=1.6$ Hz）、8.02（1H、d、 $J=8.4$ Hz）。

40

【0 2 6 7】

Rf 値（シリカゲルプレート、展開溶媒；酢酸エチル：n-ヘキサン=1：2）：0.48。

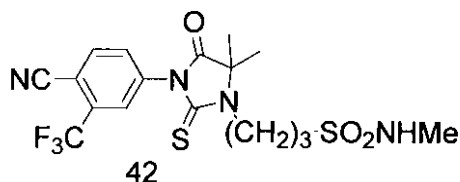
【0 2 6 8】

MS（ESI）：477.5（ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）。

[参考例 6]

【0 2 6 9】

【化 3 6】



【0 2 7 0】

(第 1 工程)

10

【0 2 7 1】

【化 3 7】



【0 2 7 2】

化合物 4 3 (1. 0 8 g)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (2. 0 6 g) および N, N-ジメチルアミノピリジン (7 7 m g) をアセトニトリル (1 2. 6 m L) に溶解し、室温にて 1 7 時間攪拌した。水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧下溶媒を除去し、目的物 (化合物 4 4) 1. 6 5 g (収率 9 6 %) を得た。

20

【0 2 7 3】

$^1\text{H-NMR}$ (3 0 0 M H z、C D C l 3) δ : 1. 5 5 (9 H、s)、2. 2 3 – 2. 3 2 (2 H、m)、3. 2 1 (3 H、s)、3. 6 2 – 3. 6 9 (4 H、m)。

【0 2 7 4】

R f 値 (シリカゲルプレート、展開溶媒; 酢酸エチル: n-ヘキサン = 1 : 2) : 0. 6 2。

30

(第 2 工程)

【0 2 7 5】

【化 3 8】



40

【0 2 7 6】

2-アミノイソ酪酸エチルエステル塩酸塩 (5 9 2 m g) および炭酸カリウム (1. 0 2 g) をアセトニトリル (5 m L) およびジメチルホルムアミド (1 m L) の混合溶媒に溶解し、室温にて 1 時間攪拌した。化合物 4 4 (8 0 0 m g) およびヨウ化ナトリウム (4 4 1 m g) を加え、8 0 ~ 9 0 °C にて 2 2 時間攪拌した。放冷後、水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧下にて溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、酢酸エチル: n-ヘキサン = 1 : 1) で精製し、目的物 (化合物 4 5) 8 1 3 m g (収率 7 5 %) を得た。

【0 2 7 7】

50

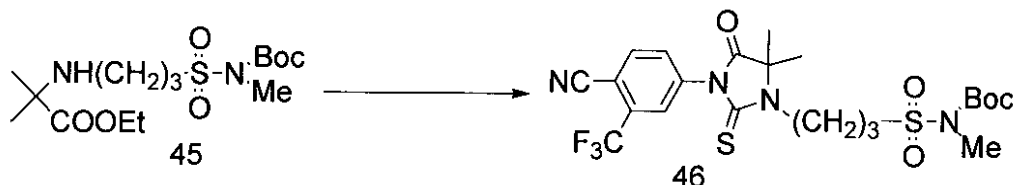
【 0 2 7 8 】

(第 3 工程)

【 0 2 7 9 】

【化 3 9】

10



【 0 2 8 0 】

20

【 0 2 8 1 】

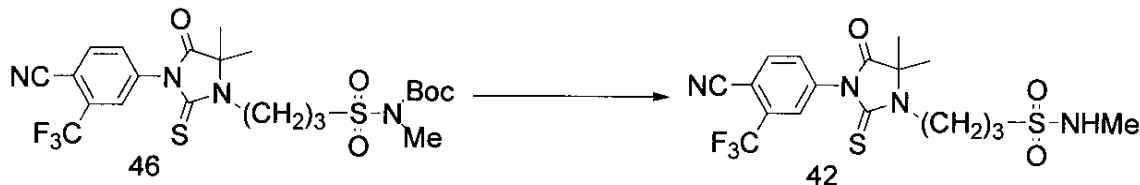
【 0 2 8 2 】

30

(第 4 工程)

【 0 2 8 3 】

【化 4 0】



40

【 0 2 8 4 】

【 0 2 8 5 】

50

3.9 (2H, m)、2.84 (3H, d, $J=5.2$ Hz)、3.16 (2H, t, $J=7.1$ Hz)、3.89–3.94 (2H, m)、4.35 (1H, q, $J=5.2$ Hz)、7.77 (1H, dd, $J=1.7, 8.4$ Hz)、7.90 (1H, d, $J=1.7$ Hz)、7.96 (1H, d, $J=8.4$ Hz)。

【0286】

Rf 値 (シリカゲルプレート、展開溶媒；酢酸エチル：*n*-ヘキサン = 1 : 1) : 0.18。

【0287】

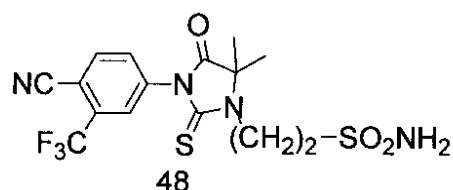
MS (ESI⁻) : 447.1 ([M-H]⁻)。

[参考例7]

10

【0288】

【化41】



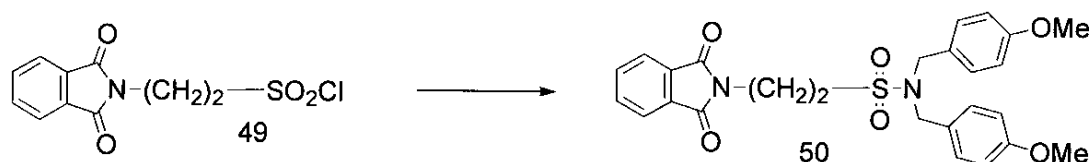
【0289】

(第1工程)

20

【0290】

【化42】



30

【0291】

ビス(4-メトキシベンジル)アミン (900 mg) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、0℃に冷却し、トリエチルアミン (1.02 mL) を加え、化合物49 (1.05 g) を少量ずつ加え、室温にて3時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧下溶媒を除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、酢酸エチル：*n*-ヘキサン = 1 : 1 ~ 酢酸エチル) で精製し、目的物 (化合物50) 1.4 g (収率81%) を得た。

【0292】

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 3.24 (2H, t, $J=6.8$ Hz)、3.81 (6H, s)、4.10–4.14 (2H, m)、4.29 (4H, s)、6.88 (4H, d, $J=8.7$ Hz)、7.23 (4H, d, $J=8.7$ Hz)、7.73 (2H, dd, $J=3.1, 5.3$ Hz)、7.87 (2H, dd, $J=3.1, 5.3$ Hz)。

40

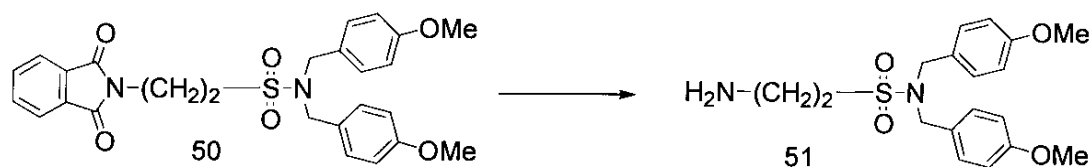
【0293】

Rf 値 (シリカゲルプレート、展開溶媒；酢酸エチル：*n*-ヘキサン = 1 : 1) : 0.24。

(第2工程)

【0294】

【化 4 3】



【0295】

化合物 50 (1.4 g) をエタノール (15 mL) に懸濁させ、ヒドラジン—水和物 (0.151 mL) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ジクロロメタン：メタノール＝100：1～50：1～20：1) で精製し、目的物 (化合物 51) 460 mg (収率 45%) を得た。

【0296】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ : 2.96 (2H、t、 $J=6.5\text{ Hz}$)、3.16 (2H、t、 $J=6.5\text{ Hz}$)、3.82 (6H、s)、4.27 (4H、s)、6.89 (4H、d、 $J=8.5\text{ Hz}$)、7.22 (4H、d、 $J=8.5\text{ Hz}$)。

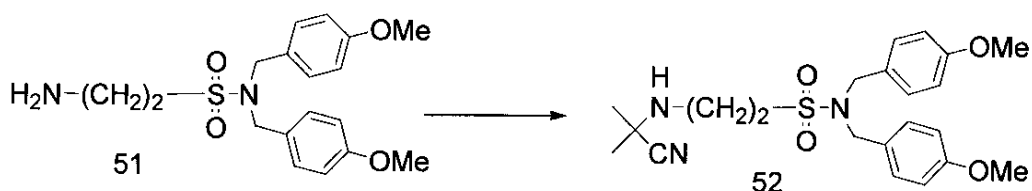
【0297】

Rf 値 (シリカゲルプレート、展開溶媒；ジクロロメタン：メタノール＝10：1) : 0.41。

(第 3 工程)

【0298】

【化 4 4】



【0299】

化合物 51 (450 mg) をメタノール (5 mL) に溶解し、アセトンシアノヒドリン (0.136 mL) を加え、室温にて終夜攪拌した。アセトンシアノヒドリン (0.226 mL) を加え、40～50℃にて3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒、ジクロロメタン：メタノール＝50：1) で精製し、目的物 (化合物 52) 330 mg (収率 62%) を得た。

【0300】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ : 1.44 (6H、s)、1.95 (1H、br s)、3.00–3.16 (4H、m)、3.82 (6H、s)、4.30 (4H、s)、6.89 (4H、d、 $J=8.7\text{ Hz}$)、7.23 (4H、d、 $J=8.7\text{ Hz}$)。

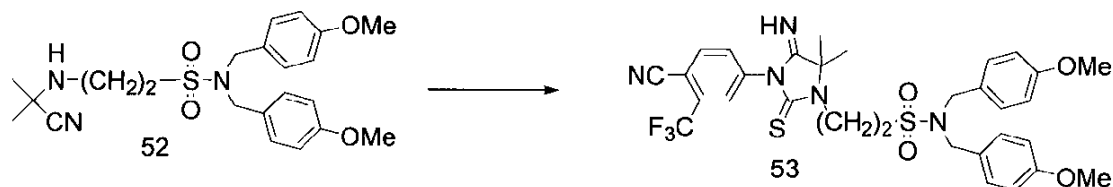
【0301】

Rf 値 (シリカゲルプレート、展開溶媒；ジクロロメタン：メタノール＝20：1) : 0.67。

(第 4 工程)

【0302】

【化 4 5】



【0303】

化合物 52 (220 mg) をテトラヒドロフラン (4.5 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.014 mL) および 4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニルイソチオシアネート (116 mg) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ジクロロメタン：メタノール = 40 : 1) で精製し、目的物 (化合物 53) 259 mg (収率 77%) を得た。

【0304】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ : 1.55 (6H、s)、3.37–3.42 (2H、m)、3.81 (6H、s)、4.01–4.06 (2H、m)、4.29 (4H、s)、6.88 (4H、d、 $J = 8.8 \text{ Hz}$)、7.25 (4H、d、 $J = 8.8 \text{ Hz}$)、7.53–7.93 (4H、m)。

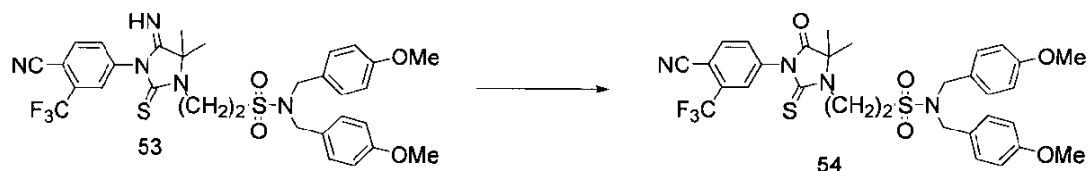
【0305】

Rf 値 (シリカゲルプレート、展開溶媒；ジクロロメタン：メタノール = 20 : 1) : 0.24。

(第 5 工程)

【0306】

【化 4 6】



【0307】

化合物 53 (259 mg) を 1,4-ジオキサン (2.5 mL) に溶解し、6N-HCl (2.5 mL) を加え、1 時間加熱還流した。放冷後、水を加え、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、酢酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 2 ~ 1 : 1) で精製し、目的物 (化合物 54) 144 mg (収率 56%) を得た。

【0308】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ : 1.54 (6H、s)、3.37–3.39 (2H、m)、3.81 (6H、s)、4.04–4.07 (2H、m)、4.30 (4H、s)、6.89 (4H、d、 $J = 8.9 \text{ Hz}$)、7.25 (4H、d、 $J = 8.9 \text{ Hz}$)、7.75 (1H、dd、 $J = 8.5$ 、 2.0 Hz)、7.88 (1H、d、 $J = 2.0 \text{ Hz}$)、7.96 (1H、d、 $J = 8.5 \text{ Hz}$)。

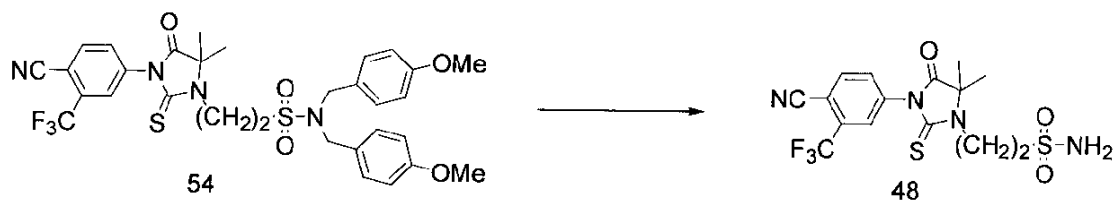
【0309】

Rf 値 (シリカゲルプレート、展開溶媒；酢酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 1) : 0.21。

(第 6 工程)

【0310】

【化 4 7】



【0 3 1 1】

化合物 5 4 (1 4 0 m g)、トリフルオロ酢酸 (1 m L) およびアニソール (0. 0 2 m L) を混合し、室温にて 2 時間攪拌し、1 時間加熱還流した。放冷後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、酢酸エチル：n-ヘキサン=1：1～2：1～4：1) で精製し、目的物 (化合物 4 8) 6 4 m g (収率 7 2 %) を得た。

10

【0 3 1 2】

$^1\text{H-NMR}$ (3 0 0 M H z、C D C l₃) δ : 1. 6 4 (6 H、s)、3. 6 7–3. 7 2 (2 H、m)、4. 1 7–4. 2 2 (2 H、m)、4. 8 8 (2 H、b r s)、7. 7 6 (1 H、d d、J=1. 8、8. 5 H z)、7. 8 8 (1 H、d、J=1. 8 H z)、7. 9 7 (1 H、d、J=8. 5 H z)。

20

【0 3 1 3】

R f 値 (シリカゲルプレート、展開溶媒；酢酸エチル：n-ヘキサン=3：1) : 0. 2 1。

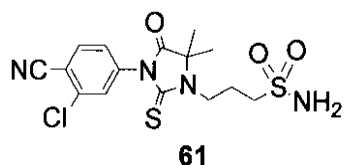
【0 3 1 4】

M S (E S I⁺) : 4 1 9. 1 ([M-H]⁺)。

[実施例 1]

【0 3 1 5】

【化 4 8】



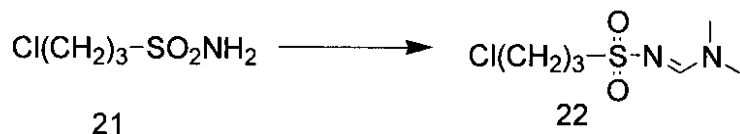
30

【0 3 1 6】

(第 1 工程)

【0 3 1 7】

【化 4 9】



40

【0 3 1 8】

化合物 2 1 (4. 0 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (2 0 m L) に溶解し、N, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (3. 7 m L) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。酢酸エチルを加え、有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧下溶媒を除去し、目的化合物 (化合物 2 2) 3. 0 5 g (収率 5 7 %) を得た。

50

【0319】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ : 2.25–2.34 (2H、m)、3.05 (3H、s)、3.15 (3H、s)、3.18 (2H、t、 $J=7.2\text{ Hz}$)、3.71 (2H、t、 $J=6.0\text{ Hz}$)、8.05 (1H、s)。

【0320】

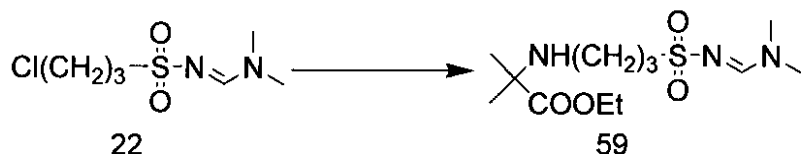
Rf 値 (シリカゲルプレート、展開溶媒; 酢酸エチル: n -ヘキサン = 2:1) : 0.31。

(第2工程)

【0321】

【化50】

10



【0322】

窒素雰囲気下、2-アミノイソ酪酸エチルエステル塩酸塩 (20.84 g) を N,N -ジメチルホルムアミド (40 mL) に溶解し、炭酸カリウム (34.37 g) を加え 30 分間攪拌した。室温で化合物 22 (8.82 g) を N,N -ジメチルホルムアミド (19 mL) に溶解した溶液を加えて、さらにヨウ化ナトリウム (6.21 g) を加え、80–90°C で 15 時間加熱還流した。減圧下で濃縮して N,N -ジメチルホルムアミドを除去し、水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過し、減圧下で濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH-Silica gel, 酢酸エチル: ヘキサン = 1:1) で精製して目的化合物 (化合物 59) 9.27 g (収率 73%) を得た。

20

【0323】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 1.27 (3H、t、 $J=7.3\text{ Hz}$)、1.28 (6H、s)、1.88–1.95 (2H、m)、2.58 (2H、t、 $J=6.8\text{ Hz}$)、3.04 (3H、s)、3.08–3.12 (2H、m)、3.12 (3H、s)、4.15 (2H、q、 $J=7.3\text{ Hz}$)、8.02 (1H、s)。

30

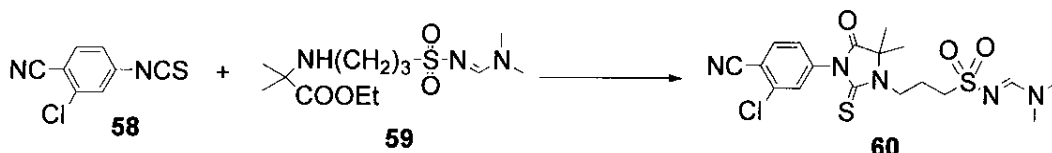
【0324】

MS (ESI): 330.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)。

(第3工程)

【0325】

【化51】



40

【0326】

化合物 58 (63.3 mg)、化合物 59 (100 mg) およびジメチルアミノピリジン (60.4 mg) をテトラヒドロフラン (0.7 mL) に溶解し、窒素雰囲気下 60°C にて 45 分間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ジクロロメタン: メタノール = 20:1) で精製し、目的化合物 (化合物 60) 50

135.5 mg (収率91%)を得た。

【0327】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.60 (6H, s)、2.32–2.38 (2H, m)、3.06 (3H, s)、3.13 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$)、3.16 (3H, s)、3.93–3.95 (2H, m)、7.44 (1H, dd, $J=1.5, 8.4\text{ Hz}$)、7.60 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$)、7.78 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$)、8.07 (1H, s)。

【0328】

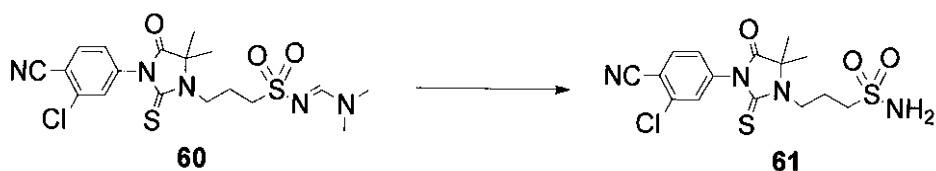
MS (ESI): 455.9 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

(第4工程)

10

【0329】

【化52】



【0330】

20

化合物60 (135.5 mg) を1,4-ジオキサン (2.4 mL) に溶解し、6 N 塩酸 (1.2 mL) を加え、80℃にて2時間攪拌した。放冷後、0℃にて水を加え、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ジクロロメタン:メタノール=30:1) で精製し、目的化合物 (化合物61) 103.8 mg (収率86%) を得た。

【0331】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.53 (6H, s)、2.12–2.22 (2H, m)、3.10 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)、3.81 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)、6.86 (2H, s)、7.65 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$)、7.96 (1H, s)、8.15 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$)。

30

【0332】

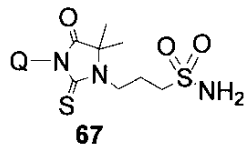
MS (ESI): 400.9 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

【0333】

実施例1と同様な方法により、以下の化合物を合成した。

【0334】

【表 1 - 1】



実施例 番号	Q	データ
2		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 1.54 (6H, s)、2.12–2.25 (2H, m)、3.08–3.17 (2H, m)、3.82 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$)、3.91 (3H, s)、6.87 (2H, s)、7.14 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$)、7.36 (1H, s)、7.87 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$) MS (ESI) : 397.0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)
3		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 1.56 (3H, s)、1.58 (3H, s)、2.15–2.20 (2H, m)、2.23 (3H, s)、3.10 (2H, t, $J=8.1\text{Hz}$)、3.78–3.90 (2H, m)、6.87 (2H, s)、8.00 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$)、8.18 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$)
4		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 1.54 (3H, s)、1.58 (3H, s)、2.12–2.25 (2H, m)、2.22 (3H, s)、3.05–3.15 (2H, m)、3.75–3.90 (2H, m)、6.87 (2H, s)、8.22 (1H, s)、8.30 (1H, s)
5		Rf: 0.29 (酢酸エチル) MS (ESI $^-$) : 453 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)
6		Rf: 0.40 (酢酸エチル) MS (ESI $^-$) : 379 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)
7		MS (ESI) : 395.0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)
8		Rf: 0.40 (酢酸エチル) MS (ESI $^-$) : 399 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)
9		Rf: 0.20 (酢酸エチル : n-ヘキサシ = 1 : 1) MS (ESI $^-$) : 458 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

【表 1-2】

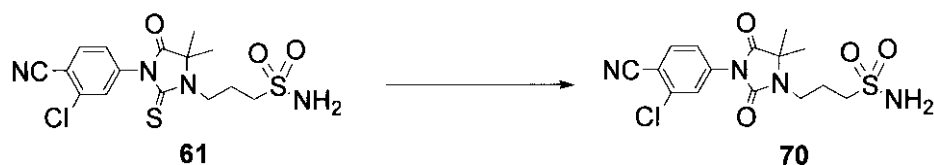
10		¹ H-NMR (270MHz, CDCl ₃) δ: 1.60 (6H, s)、2.35-2.48 (2H, m)、3.28 (2H, t, J=7.0Hz)、3.88-3.98 (2H, m)、4.70 (2H, brs)、7.51 (2H, d, J=8.4Hz)、7.79 (2H, d, J=8.4Hz) MS (ESI) : 366.9 ([M+H] ⁺)
11		Rf: 0.42 (酢酸エチル、2回展開) MS (ESI ⁻) : 384 ([M-H] ⁻)
12		Rf: 0.57 (酢酸エチル:メタノール=3:1) MS (ESI) : 385 ([M+H] ⁺)
13		Rf: 0.70 (酢酸エチル:メタノール=3:1) MS (ESI) : 413 ([M+H] ⁺)
14		Rf: 0.067 (酢酸エチル) MS (ESI) : 454.0 ([M+H] ⁺)
15		Rf: 0.34 (酢酸エチル) MS (ESI) : 452.9 ([M+H] ⁺)
16		Rf: 0.28 (酢酸エチル) MS (ESI) : 481.1 ([M+H] ⁺)
17		Rf: 0.60 (酢酸エチル) MS (ESI ⁻) : 415 ([M-H] ⁻)
18		Rf: 0.20 (ジクロロメタン:メタノール=30:1) MS (ESI ⁻) : 435 ([M-H] ⁻)
19		Rf: 0.30 (ジクロロメタン:メタノール=15:1) MS (ESI) : 435 ([M+H] ⁺)
20		Rf: 0.09 (ジクロロメタン:メタノール=30:1) MS (ESI) : 463 ([M+H] ⁺)

【 0 3 3 6 】

[实施例 21]

【 0 3 3 7 】

【化 5 3】



【 0 3 3 8 】

化合物 6 1 (5 1. 6 m g) を四塩化炭素 (0. 7 2 m L)、アセトニトリル (0. 7 2 m L) および水 (1. 4 m L) の混合溶媒に溶解し、過ヨウ素酸ナトリウム (1 1 1. 2 m g) および塩化ルテニウム (I I I) n 水和物 (1. 3 m g) を加え、室温にて 3 時

間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、薄層クロマトグラフィー（シリカゲルプレート、展開溶媒；ジクロロメタン：メタノール＝２０：１）で精製し、目的化合物（化合物７０）３７．１ｍｇ（収率７４％）を得た。

【０３３９】

$^1\text{H-NMR}$ （４００MHz、 DMSO-d_6 ） δ ：１．４６（６H、s）、１．９８－２．０５（２H、m）、３．０５－３．１０（２H、m）、３．４０－３．５０（２H、m）、６．８２（２H、s）、７．７０（１H、dd、 $J=1.5$ 、８．８Hz）、７．９１（１H、d、 $J=1.5$ Hz）、８．１２（１H、d、 $J=8.8$ Hz）。

【０３４０】

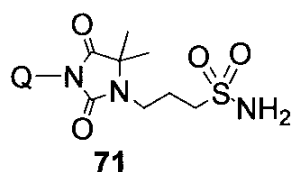
MS（ESI）：７９０．６（ $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ ）。

【０３４１】

実施例２１と同様な方法により以下の化合物を合成した。

【０３４２】

【表２】



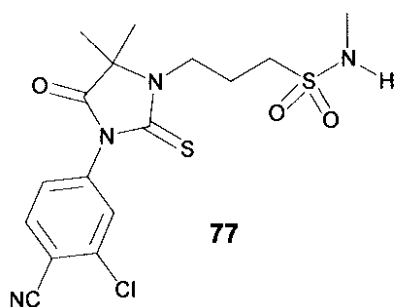
実施例 番号	Q	データ
22		$^1\text{H-NMR}$ （４００MHz、 DMSO-d_6 ） δ ：１．４６（６H、s）、１．９８－２．０８（２H、m）、３．０６－３．１０（２H、m）、３．４５（２H、t、 $J=7.3$ Hz）、３．９１（３H、s）、６．８３（２H、s）、７．２０（１H、dd、 $J=1.1$ 、８．１Hz）、７．３６（１H、s）、７．８５（１H、d、 $J=8.1$ Hz） MS（ESI）：３８１．０（ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）
23		$^1\text{H-NMR}$ （４００MHz、 DMSO-d_6 ） δ ：１．５０（３H、s）、１．５１（３H、s）、２．００－２．１０（２H、m）、２．２７（３H、s）、３．０２－３．１２（２H、m）、３．４６（２H、t、 $J=8.8$ Hz）、６．８４（２H、s）、７．９４（１H、d、 $J=8.4$ Hz）、８．１６（１H、d、 $J=8.1$ Hz）
24		$^1\text{H-NMR}$ （４００MHz、 DMSO-d_6 ） δ ：１．４９（３H、s）、１．５１（３H、s）、１．９９－２．１３（２H、m）、２．２６（３H、s）、３．０２－３．１５（２H、m）、３．４０－３．５０（２H、m）、６．８４（２H、s）、８．１３（１H、s）、８．２７（１H、s）

【０３４３】

〔実施例２５〕

【０３４４】

【化 5 4】



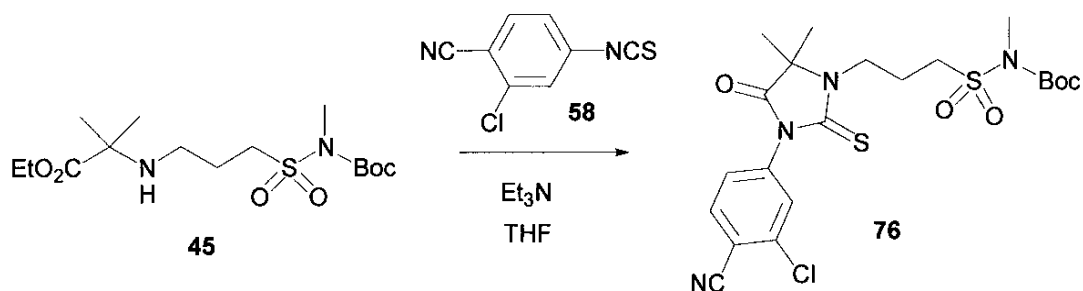
10

【0 3 4 5】

(第 1 工程)

【0 3 4 6】

【化 5 5】



20

【0 3 4 7】

化合物 4 5 (170.7 mg) をテトラヒドロフラン (1.7 mL) に溶解し、化合物 5 8 (100 mg) およびトリエチルアミン (0.013 mL) を加え、1.5 時間加熱還流した。放冷後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層をクエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、目的化合物 (化合物 7 6) 223 mg (収率 93%) を得た。

30

【0 3 4 8】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 1.54 (9H, s)、1.59 (6H, s)、2.33–2.40 (2H, m)、3.22 (3H, s)、3.60 (2H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$)、3.89 (2H, t, $J = 8.0 \text{ Hz}$)、7.44 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$)、7.61 (1H, s)、7.79 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$)。

【0 3 4 9】

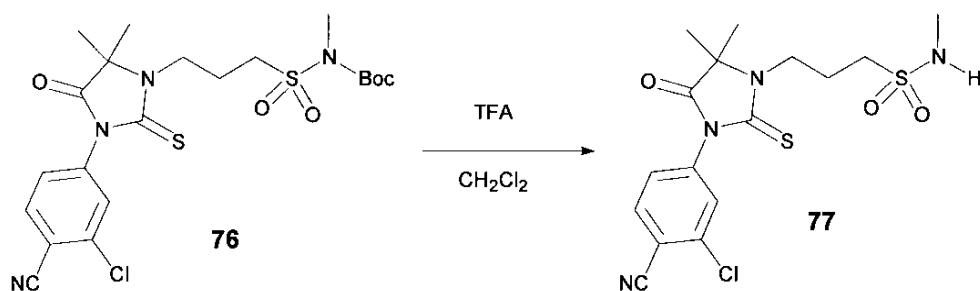
MS (ESI) : 458.9 ($[\text{M} + \text{H} - 57]^+$)。

40

(第 2 工程)

【0 3 5 0】

【化 5 6】



10

【0 3 5 1】

参考例 6 第 4 工程と同様な方法により、目的化合物（化合物 7 7）1 4 4 . 1 m g（収率 8 1 %）を得た。

【0 3 5 2】

$^1\text{H-NMR}$ （4 0 0 M H z、C D C l₃）：1 . 6 0（6 H、s）、2 . 3 3 – 2 . 3 8（2 H、m）、2 . 8 5（3 H、d、 $J = 5 . 1 \text{ H z}$ ）、3 . 1 6（2 H、t、 $J = 6 . 8 \text{ H z}$ ）、3 . 9 1（2 H、t、 $J = 8 . 4 \text{ H z}$ ）、4 . 2 0 – 4 . 2 8（1 H、m）、7 . 4 4（1 H、d、 $J = 8 . 4 \text{ H z}$ ）、7 . 6 1（1 H、s）、7 . 7 9（1 H、d、 $J = 8 . 1 \text{ H z}$ ）。

20

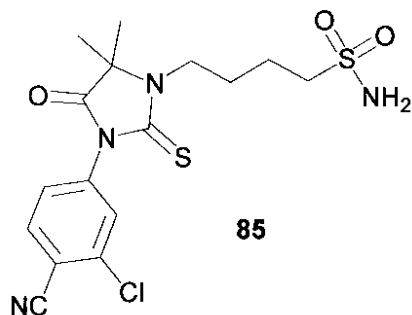
【0 3 5 3】

MS（ESI）：4 1 4 . 9（ $[\text{M} + \text{H}]^+$ ）。

[実施例 2 6]

【0 3 5 4】

【化 5 7】



30

【0 3 5 5】

(第 1 工程)

【0 3 5 6】

【化 5 8】



40

【0 3 5 7】

実施例 1 第 1 工程と同様な方法により、目的化合物（化合物 8 1）3 . 6 0 g（収率 8 5 %）を得た。

【0 3 5 8】

50

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) : 1.88–2.05 (4H, m)、3.00–3.08 (5H, m)、3.14 (3H, s)、3.57 (2H, t, $J=5.8\text{ Hz}$)、8.04 (1H, s)。

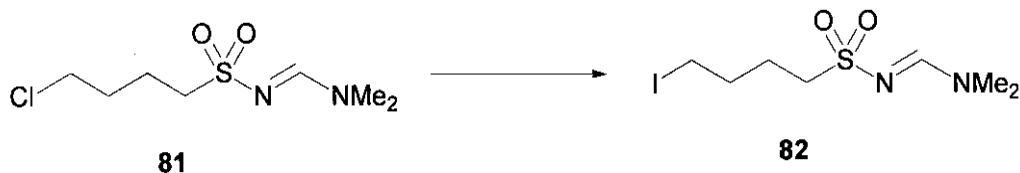
【0359】

Rf値(シリカゲルプレート、展開溶媒；酢酸エチル)：0.34。

(第2工程)

【0360】

【化59】



10

【0361】

化合物81 (3.70 g) をアセトン (80 mL) に溶解し、ヨウ化ナトリウム (24.5 g) を加え12時間加熱還流した。放冷後、反応液を減圧濃縮し、水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を5%チオ硫酸硫酸ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、目的化合物(化合物82) 3.51 g (収率68%) を得た。

20

【0362】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) : 1.86–2.08 (4H, m)、3.03 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$)、3.06 (3H, s)、3.15 (3H, s)、3.20 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$)、8.04 (1H, s)。

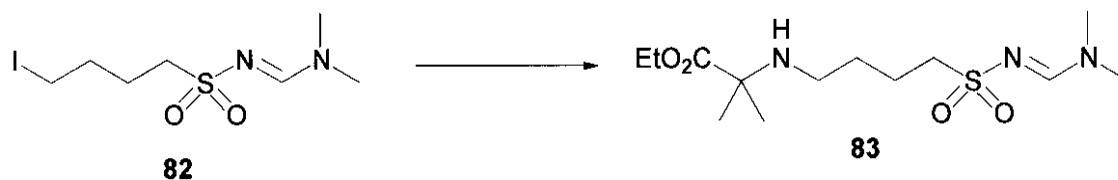
【0363】

Rf値(シリカゲルプレート、展開溶媒；酢酸エチル)：0.38。

(第3工程)

【0364】

【化60】



30

【0365】

2-アミノイソ酪酸エチルエステル塩酸塩 (409 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、炭酸カリウム (868 mg) を加え室温にて30分間攪拌した。化合物82 (1.0 g) を加え、80–90℃で5時間加熱還流した。放冷後、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ジクロロメタン：メタノール=1：0–5：1)で精製し、目的化合物(化合物83) 976.4 mg (収率97%) を得た。

40

【0366】

MS (ESI) : 322.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

【0367】

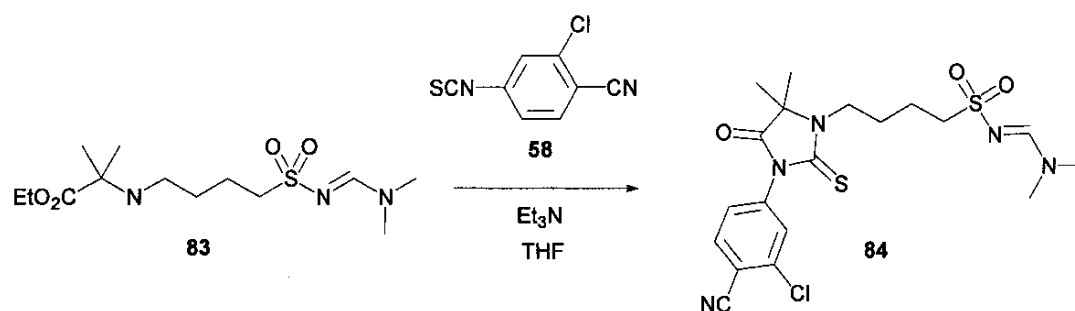
Rf値(シリカゲルプレート、展開溶媒；ジクロロメタン：メタノール=5：1)：0.20。

(第4工程)

50

【0368】

【化61】



10

【0369】

化合物83 (75.1 mg) をテトラヒドロフラン (0.75 mL) に溶解し、化合物58 (50 mg) およびトリエチルアミン (0.0065 mL) を加え1.5時間加熱還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:0 ~ 0:1) で精製し、目的化合物 (化合物84) 28.6 mg (収率26%) を得た。

【0370】

MS (ESI): 470.0 ([M+H]⁺)。

20

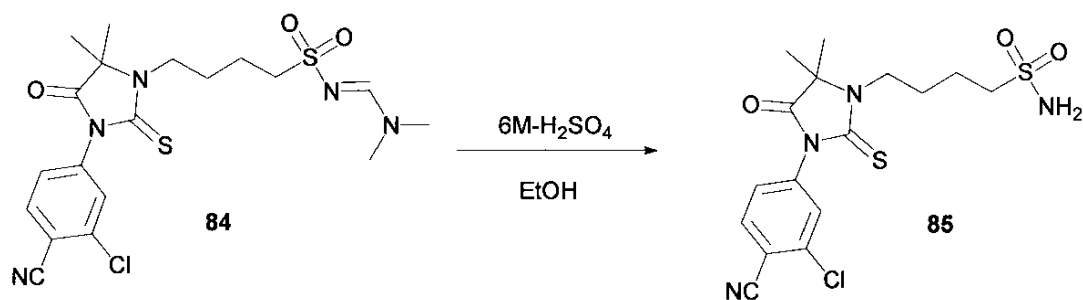
【0371】

R_f 値 (シリカゲルプレート、展開溶媒; 酢酸エチル): 0.30。

(第5工程)

【0372】

【化62】



30

【0373】

化合物84 (81 mg) をエタノール (0.54 mL) に溶解し、6 M硫酸 (0.27 mL) を加え90℃にて2時間攪拌した。放冷後、析出した固体をろ取して目的化合物 (化合物85) 44.7 mg (収率43%) を得た。

40

【0374】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.54 (6H, s)、1.72-1.92 (4H, m)、3.06 (2H, t, J=8.4 Hz)、3.72 (2H, t, J=8.1 Hz)、6.80 (2H, s)、7.66 (1H, d, J=8.4 Hz)、7.97 (1H, s)、8.16 (1H, d, J=8.4 Hz)。

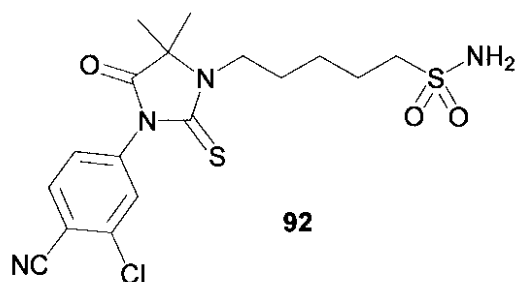
【0375】

MS (ESI): 415.0 ([M+H]⁺)。

[実施例27]

【0376】

【化 6 3】



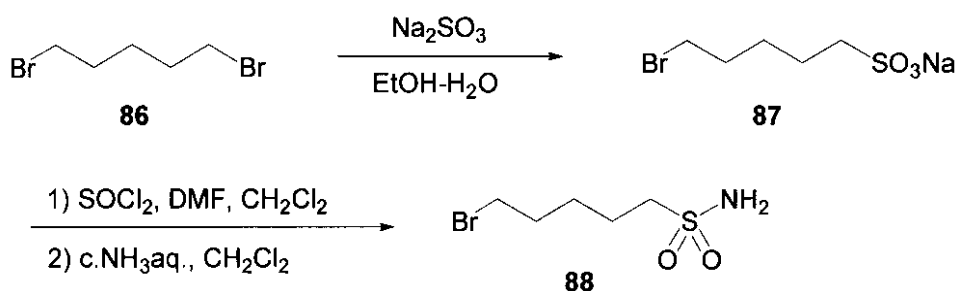
10

【0 3 7 7】

(第 1 工程)

【0 3 7 8】

【化 6 4】



20

【0 3 7 9】

化合物 86 (25.0 g) をエタノール (100 mL) に溶解し、100℃にて亜硫酸ナトリウム (8.24 g) を水 (50 mL) に溶解した溶液を加え、100℃にて1時間 30
 攪拌した。放冷後反応液をジクロロメタンにて洗浄し、水層を減圧濃縮して化合物 87 の粗生成物 (17.76 g) を得た。この粗生成物をジクロロメタン (80 mL) に懸濁させ、塩化チオニル (45 mL) および N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) を加え、60℃にて4時間攪拌した。放冷後反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣 (17.5 g) をジクロロメタン (120 mL) に溶解し、0℃にてアンモニア水 (16 mL) を加え30分間攪拌した。水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:0~1:1) で精製し、目的化合物 (化合物 88) 1.97 g (収率 16%) を得た。

【0 3 8 0】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.59–1.66 (2H, m)、1.82–1.95 (4H, m)、3.14 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$)、3.43 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$)、4.52 (2H, br s)。

【0 3 8 1】

Rf 値 (シリカゲルプレート、展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1): 0.36。

(第 2 工程)

【0 3 8 2】

40

【化 6 5】



【0 3 8 3】

化合物 88 (1.97 g) を酢酸エチル (10 mL) に溶解し、N, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (1.25 mL) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧下溶媒を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 0 ~ 1 : 1) で精製し、目的化合物 (化合物 89) 2.07 g (収率 85%) を得た。

【0 3 8 4】

MS (ESI) : 285.1 ($[M+H]^+$)。

【0 3 8 5】

Rf 値 (シリカゲルプレート、展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) : 0.15

(第 3 工程)

【0 3 8 6】

【化 6 6】



【0 3 8 7】

実施例 1 第 2 工程と同様な方法により、目的化合物 (化合物 90) 554.6 mg (収率 49%) を得た。

【0 3 8 8】

MS (ESI) : 322.2 ($[M+H]^+$)。

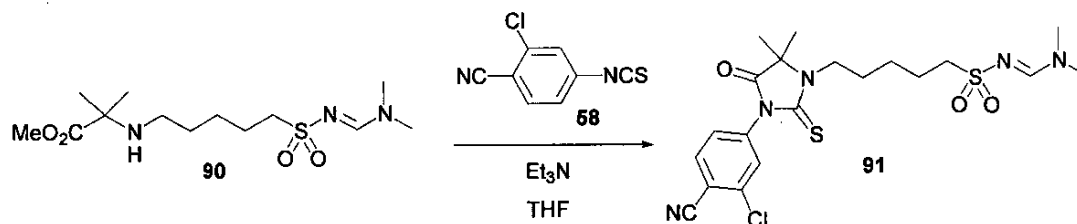
【0 3 8 9】

Rf 値 (シリカゲルプレート、展開溶媒; ジクロロメタン: メタノール = 10 : 1) : 0.46。

(第 4 工程)

【0 3 9 0】

【化 6 7】



【0 3 9 1】

化合物 90 (100 mg) をテトラヒドロフラン (1 mL) に溶解し、化合物 58 (6.6 mg) およびトリエチルアミン (0.009 mL) を加え 1 時間加熱還流した。放

冷後、水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝１：０～０：１）で精製し、目的化合物（化合物９１）１５１ｍｇ（収率９９％）を得た。

【０３９２】

MS (ESI) : 484.1 ($[M+H]^+$)。

【０３９３】

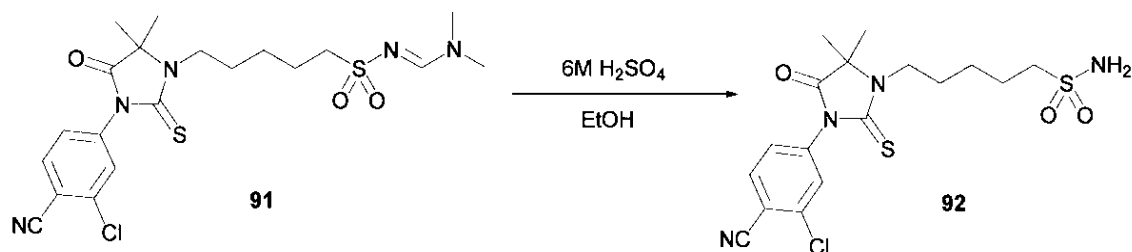
Rf 値（シリカゲルプレート、展開溶媒；酢酸エチル）：０．２７。

（第５工程）

【０３９４】

10

【化６８】



20

【０３９５】

実施例２６第５工程と同様な方法により、目的化合物（化合物９２）１１３．２ｍｇ（収率８５％）を得た。

【０３９６】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 1.50–1.63 (2H, m)、1.85–1.99 (4H, m)、3.18 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$)、3.69 (2H, t, $J=8.1\text{ Hz}$)、4.55 (2H, brs)、7.45 (1H, split d, $J=8.4\text{ Hz}$)、7.61 (1H, split s)、7.78 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$)。

【０３９７】

30

MS (ESI) : 429.1 ($[M+H]^+$)。

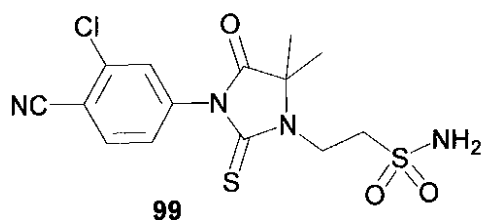
【０３９８】

Rf 値（シリカゲルプレート、展開溶媒；酢酸エチル）：０．５３。

〔実施例２８〕

【０３９９】

【化６９】



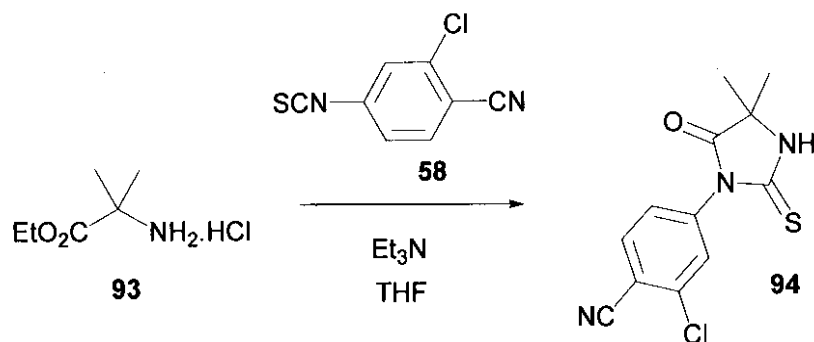
40

【０４００】

（第１工程）

【０４０１】

【化 7 0】



10

【0 4 0 2】

実施例 27 第 4 工程と同様な方法により、目的化合物（化合物 94）1.014 g（収率 61%）を得た。

【0 4 0 3】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) : 1.60 (6H、s)、7.46 (1H、d、 $J=8.1\text{ Hz}$)、7.62 (1H、s)、7.79 (1H、d、 $J=8.1\text{ Hz}$)、7.93 (1H、b r s)。

【0 4 0 4】

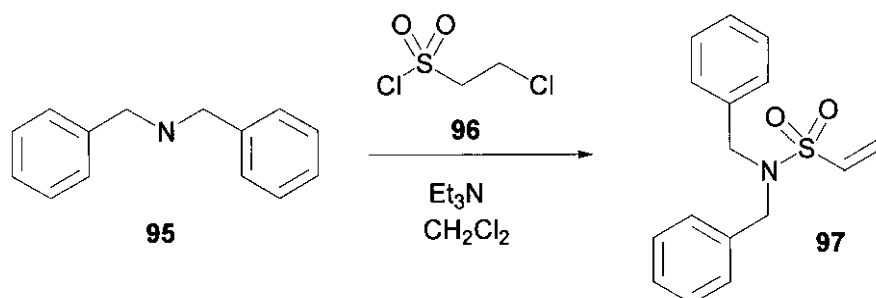
R f 値（シリカゲルプレート、展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）：0.35。

20

(第 2 工程)

【0 4 0 5】

【化 7 1】



30

【0 4 0 6】

化合物 96 (0.795 mL) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、0℃にて化合物 95 (1.0 g) を加え、さらにトリエチルアミン (2.83 mL) をジクロロメタン (10 mL) に溶解した溶液を滴下した。反応液を室温にて終夜攪拌した。反応液に 1 N 炭酸ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝1：0～4：1）で精製し、目的化合物（化合物 97）991.6 mg（収率 68%）を得た。

40

【0 4 0 7】

MS (ESI) : 287.8 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

【0 4 0 8】

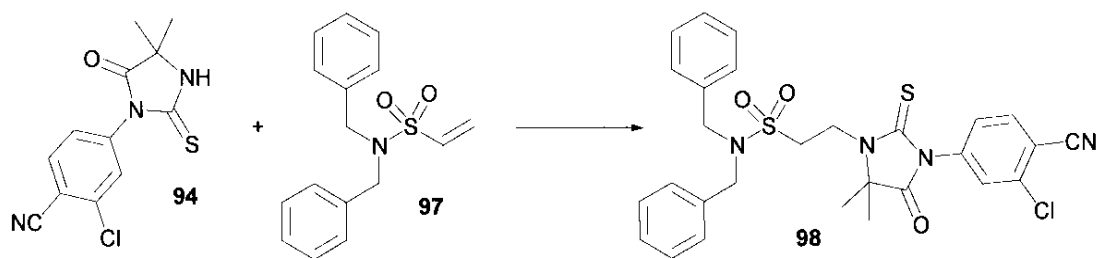
R f 値（シリカゲルプレート、展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）：0.27。

(第 3 工程)

50

【0409】

【化72】



10

【0410】

化合物97(100mg)を1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン(3mL)に溶解し、化合物94(97.4mg)および炭酸カリウム(52.9mg)を加え、100℃にて7時間撹拌した。放冷後水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:0~2:1)で精製し、目的化合物(化合物98)74.6mg(収率38%)を得た。

【0411】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 CDCl_3): 1.54(6H、s)、3.41(2H、t、 $J=7.7\text{Hz}$)、4.07(2H、t、 $J=7.5\text{Hz}$)、4.38(4H、s)、7.30-7.39(10H、m)、7.42(1H、d、 $J=8.1\text{Hz}$)、7.58(1H、s)、7.79(1H、d、 $J=8.1\text{Hz}$)。

20

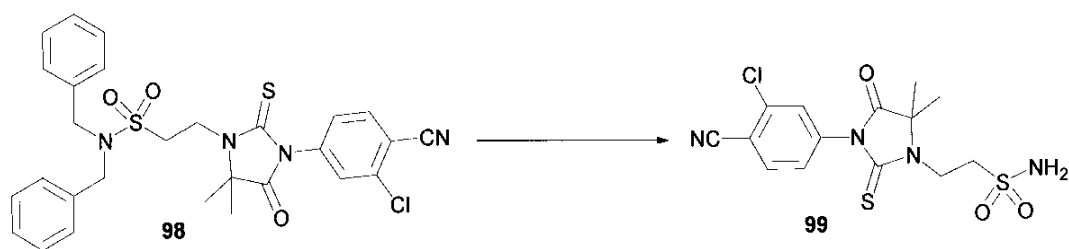
【0412】

MS(ESI): 566.9 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

(第4工程)

【0413】

【化73】



30

【0414】

化合物98(74mg)に濃硫酸(2.22mL)を加え、室温にて10分間撹拌した。水で希釈し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウムおよび飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、薄層クロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製し、目的化合物(化合物99)22mg(収率44%)を得た。

40

【0415】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 CDCl_3): 1.62(6H、s)、3.68(2H、t、 $J=7.5\text{Hz}$)、4.19(2H、t、 $J=7.7\text{Hz}$)、4.84(2H、br s)、7.44(1H、d、 $J=8.1\text{Hz}$)、7.60(1H、s)、7.80(1H、d、 $J=8.1\text{Hz}$)。

【0416】

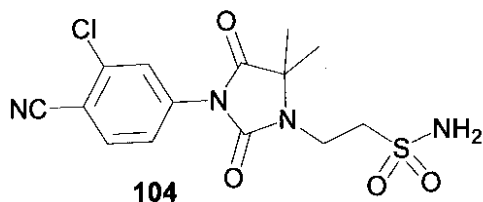
MS(ESI): 387.0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

50

[実施例 29]

【0417】

【化74】



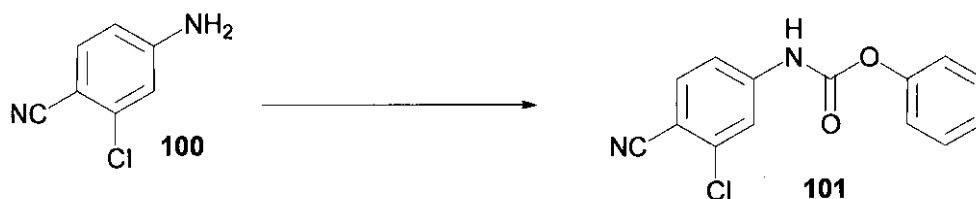
10

【0418】

(第1工程)

【0419】

【化75】



20

【0420】

化合物100 (100 mg) をテトラヒドロフラン (1.3 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、0℃にてピリジン (0.066 mL) を加え、クロロ炭酸フェニル (0.087 mL) を滴下した。反応液を室温に戻しながら1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、1 N 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウムおよび飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 0 ~ 1 : 1) で精製し、目的化合物 (化合物101) 143.9 mg (収率81%) を得た。

【0421】

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 7.17–7.20 (3H, m)、7.26–7.31 (1H, m)、7.41–7.45 (3H, m)、7.63 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$)、7.79 (1H, s)。

【0422】

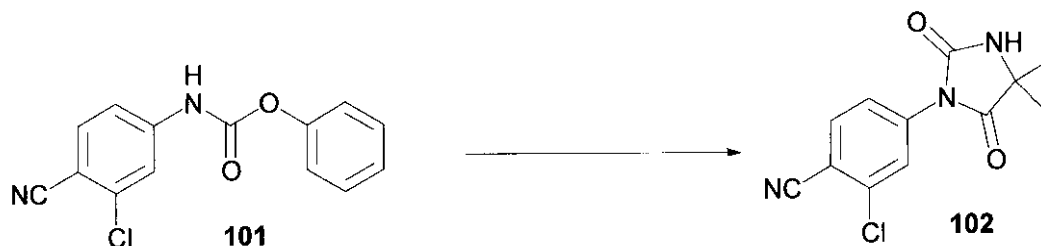
Rf 値 (シリカゲルプレート、展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) : 0.68。

(第2工程)

【0423】

【化76】

40



【0424】

2-アミノイソ酪酸メチルエステル塩酸塩 (300 mg) をジクロロメタン (22 mL)

50

に懸濁させ、窒素雰囲気下、0℃にてN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.68 mL)を加え10分間攪拌した後、化合物101(620 mg)を加え、室温にて1時間攪拌した。DBU(0.584 mL)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を1N塩酸および飽和炭酸水素ナトリウムにて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:0~1:1)で精製し、目的化合物(化合物102)442.2 mg(収率86%)を得た。

【0425】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 1.42 (6H, s)、7.70 (1H, d, $J=8.4$ Hz)、7.92 (1H, s)、8.12 (1H, d, $J=8.4$ Hz)、8.80 (1H, s)。

10

【0426】

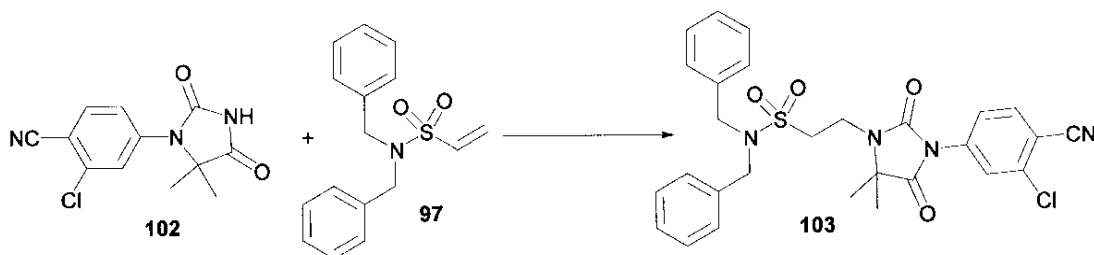
Rf値(シリカゲルプレート、展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:1): 0.32

。

(第3工程)

【0427】

【化77】



20

【0428】

化合物102(45.9 mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(1.5 mL)に溶解し、水素化ナトリウム(60% in oil, 7.6 mg)を加え、室温にて30分間攪拌した。化合物97(50 mg)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、薄層クロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、目的化合物(化合物103)67.3 mg(収率70%)を得た。

30

【0429】

MS(ESI): 551.0 ([M+H]⁺)。

【0430】

Rf値(シリカゲルプレート、展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=3:2): 0.45

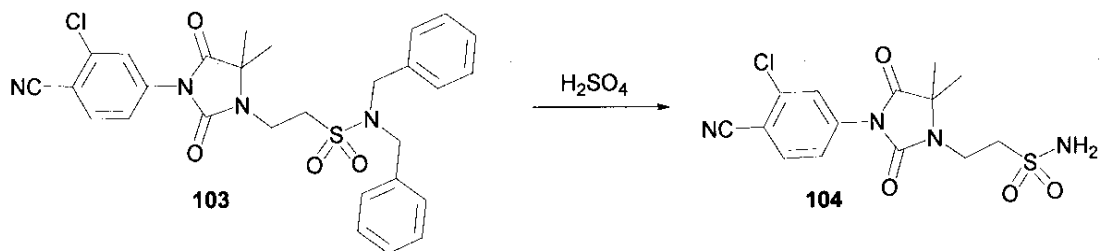
。

(第4工程)

40

【0431】

【化 7 8】



10

【0 4 3 2】

実施例 2 8 第 4 工程と同様な方法により、目的化合物（化合物 1 0 4）2 6 . 3 m g （収率 5 8 %）を得た。

【0 4 3 3】

$^1\text{H-NMR}$ （4 0 0 M H z、D M S O - d_6 ）：1 . 4 8（6 H、s）、3 . 3 0 - 3 . 3 8（2 H、m）、3 . 6 8 - 3 . 7 3（2 H、m）、7 . 0 6（2 H、s）、7 . 7 0（1 H、d、 $J = 8 . 1 \text{ H z}$ ）、7 . 9 2（1 H、s）、8 . 1 5（1 H、d、 $J = 8 . 8 \text{ H z}$ ）。

【0 4 3 4】

M S（E S I）：3 7 0 . 9（ $[\text{M} + \text{H}]^+$ ）。

20

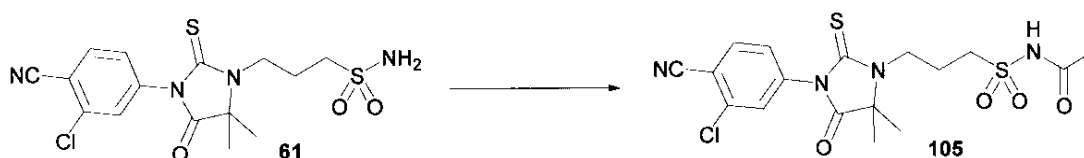
【0 4 3 5】

R f 値（シリカゲルプレート、展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 2）：0 . 1 0

【実施例 3 0】

【0 4 3 6】

【化 7 9】



30

【0 4 3 7】

化合物 6 1（1 0 0 m g）を N，N - ジメチルホルムアミド（3 m L）に溶解し、水素化ナトリウム（6 0 % i n o i l，1 5 m g）を加え、室温にて 1 5 分間攪拌した。塩化アセチル（0 . 0 2 4 7 m L）を滴下し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水および飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、薄層クロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1）で精製し、目的化合物（化合物 1 0 5）1 5 m g（収率 1 4 %）を得た。

40

【0 4 3 8】

$^1\text{H-NMR}$ （4 0 0 M H z、C D C l $_3$ ）：1 . 5 9（6 H、s）、2 . 1 7（3 H、s）、2 . 3 9 - 2 . 4 6（2 H、m）、3 . 5 7（2 H、t、 $J = 7 . 0 \text{ H z}$ ）、3 . 9 0（2 H、t、 $J = 8 . 1 \text{ H z}$ ）、7 . 4 4（1 H、d、 $J = 8 . 1 \text{ H z}$ ）、7 . 6 1（1 H、s）、7 . 7 9（1 H、d、 $J = 8 . 4 \text{ H z}$ ）。

【0 4 3 9】

M S（E S I）：4 4 2 . 9（ $[\text{M} + \text{H}]^+$ ）。

50

【0440】

Rf値（シリカゲルプレート、展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝1：4）：0.38

〔試験例で用いる細胞の作製〕

11A11B2細胞の作製

HeLa細胞（大日本製薬（株）より購入）を、チャコール処理した牛胎児血清（以下、DC C-FBS）3%を含むフェノールレッド不含Dulbecco's Modified Eagle Medium（以下、フェノールレッドフリーDMEM）で一晩培養した。MMTV-Luc-Hygベクター（アンドロゲンレスポンスエレメントとしてmouse mammary tumor virus long terminal repeatをもつレポータープラスミド：A.T.C.C.より購入したGM-CATベクター（A.T.C.C. No.67282）のクロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ遺伝子をホタルルシフェラーゼ遺伝子に置換し、薬剤耐性遺伝子としてハイグロマイシン耐性遺伝子を挿入したベクター）とpSG5-hAR-neo（ヒトのアンドロゲン受容体の発現ベクター：SV40プロモーターの制御下にアンドロゲンレセプター遺伝子を有し、薬剤耐性遺伝子としてネオマイシン耐性遺伝子を挿入したベクター）を、FuGENETM6 Transfection Reagent（Rocheより入手した）を用いてHeLa細胞にトランスフェクションした。

10

【0441】

トランスフェクションした細胞は、500 µg/mLのネオマイシン、300 µg/mLのハイグロマイシンおよび10%牛胎児血清（以下、FBS）を含むDMEMで培養することにより、ジヒドロテストステロン（DHT）により用量依存的に転写活性が上昇するクローンを得た。得られたクローン（11A11B2細胞）は400 µg/mLのネオマイシン、200 µg/mLのハイグロマイシンおよび10% FBSを含むDMEMで維持・継代し、アンドロゲンレセプターレポーター遺伝子アッセイ実施の3～4日前に10% DCC-FBSを含むフェノールレッドフリーDMEMで継代した。

20

〔試験例1〕

実施例化合物および比較例化合物のアゴニスト作用の検討

11A11B2細胞を3% DCC-FBSを含むフェノールレッドフリーDMEM（以下、アッセイ培地）で 1.0×10^4 /wellとなるよう白色・クリアボトム96 wellマイクロプレート（COSTAR）に播種し、一晩培養した。実施例化合物または比較例化合物を含むアッセイ培地を、実施例化合物または比較例化合物の終濃度が1、10、100、1000、10000 nmol/Lとなるよう添加し（ただし、実施例1および2の化合物については終濃度が1、10、100、1000、10000、100000 nmol/Lとなるよう添加し）、48時間培養後、転写活性値を測定した。転写活性はBright-GloTM Luciferase Assay System（Promega）で測定した。

30

【0442】

上記の方法で測定した転写活性から、0.1 nmol/L DHTによる転写活性値を100%、アッセイ培地のみの転写活性値を0%として実施例化合物の転写活性率を算出した。5%の転写活性を示す化合物濃度（EC5値）は5%を挟む2点の直線式より算出した。

〔試験例2〕

実施例化合物および比較例化合物のアンタゴニスト作用の検討

11A11B2細胞をアッセイ培地で 1.0×10^4 /wellとなるよう白色・クリアボトム96 wellマイクロプレート（COSTAR）に播種し、一晩培養した。DHTを含むアッセイ培地をDHTの終濃度が0.1 nmol/Lとなるよう、実施例化合物または比較例化合物を含むアッセイ培地を、実施例化合物または比較例化合物の終濃度が1、10、100、1000、10000 nmol/Lとなるようそれぞれ添加し、48時間培養後、転写活性値を測定した。転写活性はBright-GloTM Luciferase Assay System（Promega）で測定した。

40

【0443】

上記の方法で測定した転写活性から、0.1 nmol/L DHTによる転写活性値を100%、アッセイ培地のみの転写活性値を0%として実施例化合物の転写活性率を算出した。

【0444】

本試験系〔試験例2〕では、アンタゴニスト活性とアゴニスト活性とを併せ持つ化合物

50

では転写活性が50 %まで低下しない場合がある。そこで、50 %の転写活性を示す化合物濃度 (IC50値) の算出には、〔試験例2〕 (アンタゴニスト作用の検討) の転写活性率から〔試験例1〕 (アゴニスト作用の検討) の転写活性率を差し引いた値を用いた。IC50値は50 %を挟む2点の直線式より算出した。

【0445】

なお、上記の試験例1および2に関連する試験方法は、以下の文献に開示されている。

【0446】

Rapid and sensitive reporter gene assays for detection of antiandrogenic and estrogenic effects of environmental chemicals: A. M. Vinggaard et al., Toxicol. Appl. Pharmacol. 1999 Mar 1; 155(2); 150-160;

10

A new luciferase reporter gene assay for the detection of androgenic and antiandrogenic effects based on a human prostate specific antigen promoter and PC3/AR human prostate cancer cells: R. Kizu et al., Anal. Sci. 2004 Jan; 20(1); 50-59.

【0447】

試験例1および2の結果を表3に示す。

【0448】

【表3】

表3

20

化合物	EC5 (nM)	IC50 (nM)	EC5/IC50
実施例1の化合物	>10000	200	>50
実施例2の化合物	>10000	300	>33
実施例3の化合物	2000	100	20
実施例26の化合物	>10000	900	>11
実施例27の化合物	>10000	400	>25
実施例28の化合物	>10000	400	>25
比較例1	0.08	1	0.080
比較例2 (BP-139)	3000	800	3.8
比較例3 (ビカルタミド)	20	300	0.067
比較例4 (ヒドロキシフルタミド)	10	100	0.1

30

【0449】

比較例1：特開平4-308579の例12の化合物 (4-(5-オキソ-2-チオキソ-3,4,4-トリメチル-1-イミダゾリジニル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル)

40

比較例2：特表平10-510845の実施例15の化合物 (4-[3'-(2"-N-アセチルアミノエチル)-4',4'-ジメチル-5'-オキソ-2'-チオキソ-1'-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル)

比較例3、4は公知化合物であり、公知の方法で製造することができる。

【0450】

アゴニスト活性が低減された抗アンドロゲン剤としての効果はEC5/IC50値を比較することにより判断することができる。すなわち、EC5/IC50値が高い化合物はより好ましい効果を有する化合物であり、EC5/IC50値は、具体的には5以上、好ましくは10以上、更に好ましくは20以上であることが望まれる。

【0451】

50

試験例 1 および 2 において、本発明の式 (I) で表される化合物は比較例化合物に比べ、EC₅₀/IC₅₀ 値が明らかに高いことが確認された。

【産業上の利用可能性】

【0452】

本発明の式 (I) で表される化合物は、長期投与によるアンドロゲン抵抗性の発現、及び／又は肝毒性などの副作用を示さない抗アンドロゲン剤となることが期待され、医薬組成物、例えば、前立腺癌、前立腺肥大症、男性型脱毛症、性的早熟、尋常性座瘡、脂漏症、及び多毛症等の疾患の治療剤として有用となることが期待される。また、本発明の一般式 (I) で表される化合物を、予め投与しておけば、前立腺癌、前立腺肥大症、男性型脱毛症、性的早熟、尋常性座瘡、脂漏症、及び多毛症等の疾患の発症を防ぐか遅延させることが期待できるので、これらの疾患の予防剤となることも期待できる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 13/08 (2006.01)		A 6 1 P 13/08
A 6 1 P 17/14 (2006.01)		A 6 1 P 17/14
A 6 1 P 17/10 (2006.01)		A 6 1 P 17/10
A 6 1 P 15/08 (2006.01)		A 6 1 P 15/08

(72)発明者 橘 一生
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内

(72)発明者 佐藤 晴彦
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内

(72)発明者 大田 雅照
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内

(72)発明者 中村 光昭
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内

(72)発明者 白石 拓也
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内

(72)発明者 今岡 郁博
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内

(72)発明者 吉野 仁
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内

(72)発明者 永牟田 雅弘
東京都北区浮間5丁目5番1号 中外製薬株式会社内

(72)発明者 川田 洋充
神奈川県鎌倉市梶原200番地 中外製薬株式会社内

審査官 熊谷 祥平

(56)参考文献 特開平06-073017(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 233/74
A61K 31/4178
A61P 13/08
A61P 15/08
A61P 17/10
A61P 17/14
A61P 35/00
A61P 43/00
C07D 233/86
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)