

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6100439号
(P6100439)

(45) 発行日 平成29年3月22日 (2017.3.22)

(24) 登録日 平成29年3月3日 (2017.3.3)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 69/63 (2006.01)

C O 7 C 69/63 C S P

A 6 1 K 31/222 (2006.01)

A 6 1 K 31/222

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 26 (全 94 頁)

(21) 出願番号 特願2016-512175 (P2016-512175)
 (86) (22) 出願日 平成26年5月9日 (2014.5.9)
 (65) 公表番号 特表2016-518394 (P2016-518394A)
 (43) 公表日 平成28年6月23日 (2016.6.23)
 (86) 国際出願番号 PCT/CA2014/000414
 (87) 国際公開番号 W02014/179867
 (87) 国際公開日 平成26年11月13日 (2014.11.13)
 審査請求日 平成28年5月16日 (2016.5.16)
 (31) 優先権主張番号 61/822, 186
 (32) 優先日 平成25年5月10日 (2013.5.10)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

早期審査対象出願

(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 プランチ
 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, バンクーバー
 , ウェスト 10ティーエイチ アベニ
 ユー 600
 (73) 特許権者 506401082
 ザ ユニバーシティー オブ ブリティッ
 シュ コロンビア ユニバーシティー-イ
 ンダストリー リエゾン オフィス
 カナダ国 ブリティッシュコロンビア州
 バンクーバー アグロノミー ロード #
 103-6190

最終頁に続く

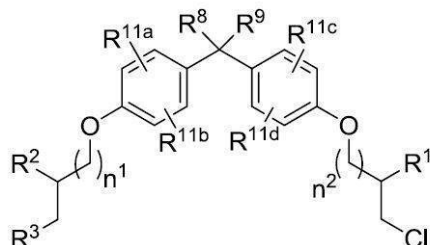
(54) 【発明の名称】 アンドロゲン受容体調節薬のエステル誘導体およびそれらの使用のための方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の構造 (I c)

【化101】



(Ic)

を有する化合物、その互変異性体もしくは立体異性体、またはその医薬として許容し得る塩であって、
 式中、

R¹ は、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、

R^3 は、ヒドロキシルまたは $-OC(=O)R^{13}$ であり、
 R^8 はメチルであり、
 R^9 はメチルであり、
 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} および R^{11d} は各々独立して H であり、
 R^{13} は、メチル、エチルまたはプロピル であり、
 n^1 および n^2 は各々独立して 1 であり、そして、
 ここで、 R^1 、 R^2 または R^3 のうちの少なくとも 1 つは $-OC(=O)R^{13}$ であり、

ここで、 R^1 および R^2 がともにヒドロキシルである場合、 R^3 は $-OC(=O)CH_3$ ではない、
 化合物、その互変異性体もしくは立体異性体、またはその医薬として許容し得る塩。

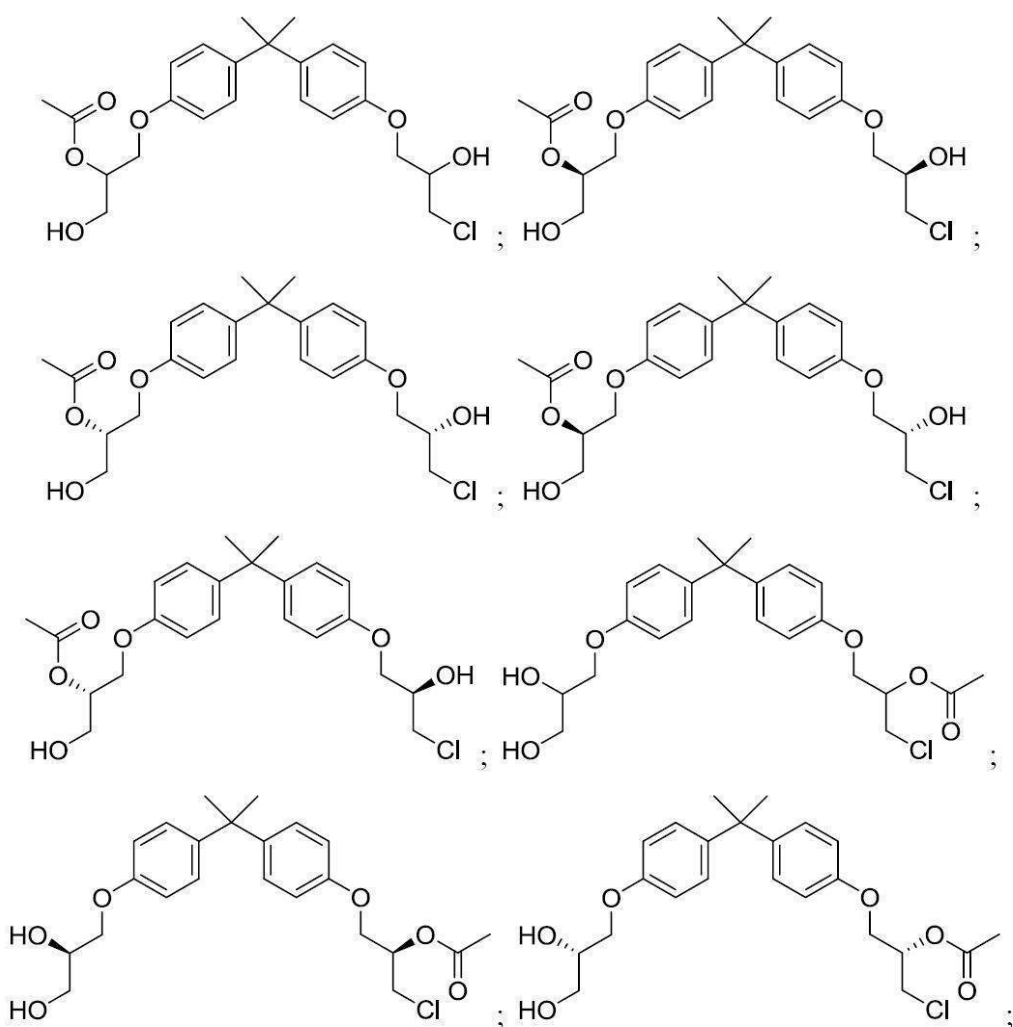
10

【請求項 2】

各 R^{13} がメチルである、請求項 1 に記載の化合物、その互変異性体もしくは立体異性体、またはその医薬として許容し得る塩。

【請求項 3】

【化 102】

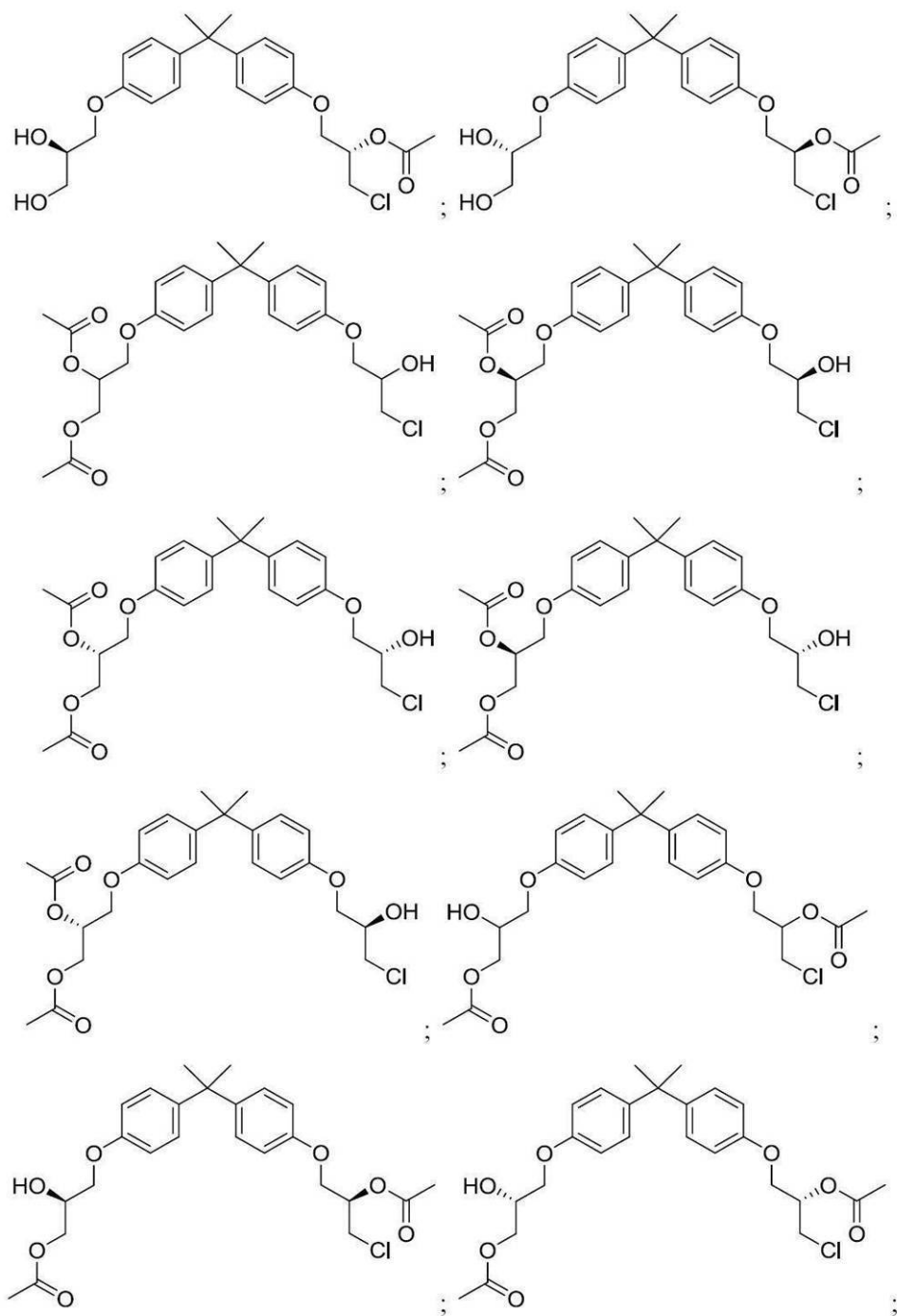


20

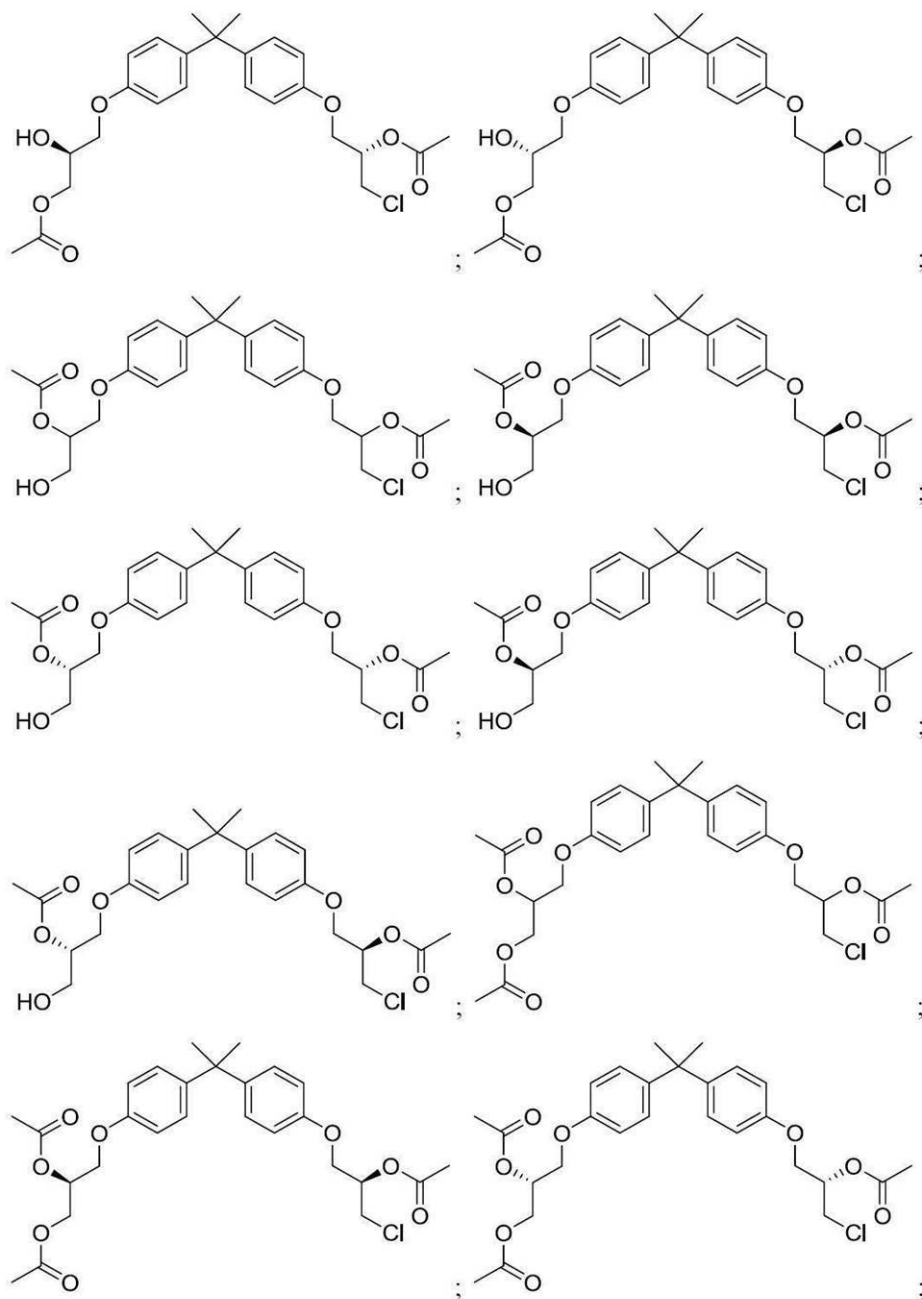
30

40

【化 1 0 3】



【化 1 0 4】

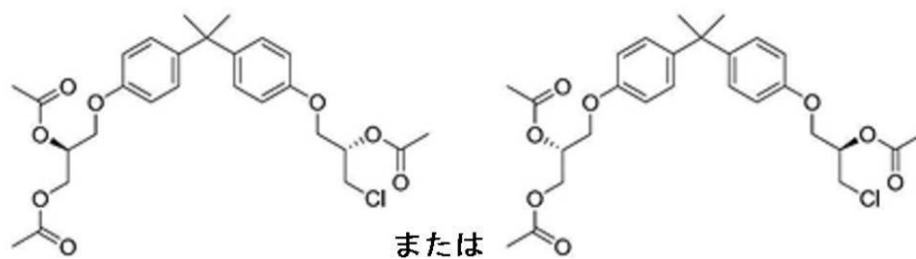


10

20

30

【化 1 0 5】



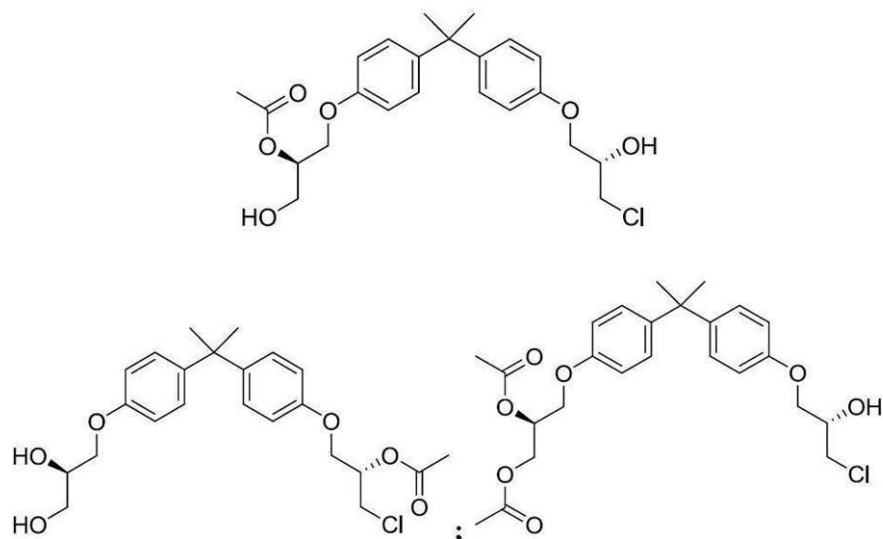
40

のうちの 1 つ以上から選択される、請求項 1 に記載の化合物 またはその医薬として許容し得る塩。

【請求項 4】

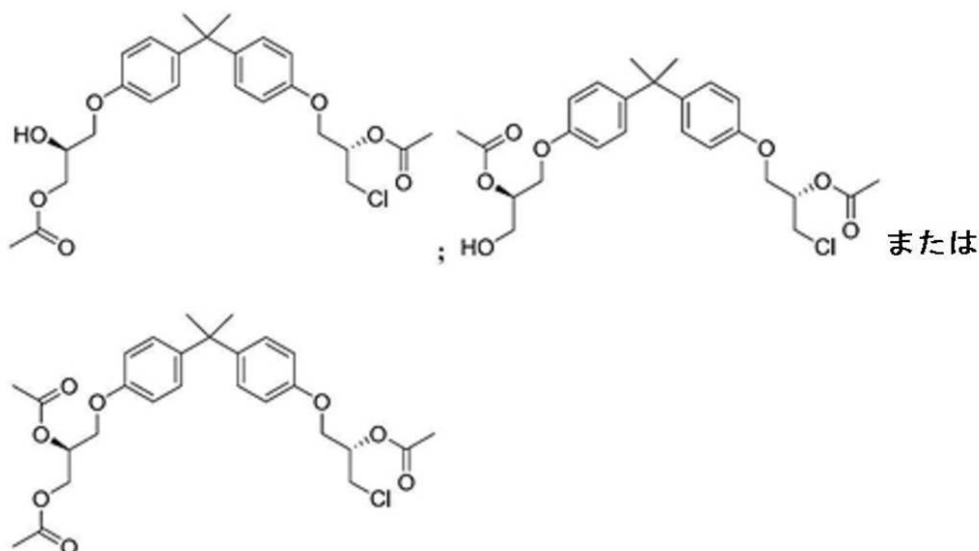
50

【化 1 0 7】



10

【化 1 0 8】



20

30

のうちの 1 つ以上から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその医薬として許容し得る塩。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の化合物、その互変異性体もしくは立体異性体、またはその医薬として許容し得る塩および医薬として許容し得る担体を含む、医薬組成物。

40

【請求項 6】

請求項 1 に記載の化合物、その互変異性体もしくは立体異性体、またはその医薬として許容し得る塩と、医薬として許容し得る担体と、エンザルタミド、ガレテロン、ARN-509 (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 - チオキソ - 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)、アピラテロン、ピカルタミド、ニルタミド、フルタミド、シプロテロンアセタート、ドセタキセル、ベバシズマブ、OSU-HDAC 42 ((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)、血管インテグリン 3 に対するモノクローナル抗体、スニツミブ、ZD - 4054 (ジボテンタン)、カバジタキセル (XRP - 6258)、MDX

50

- 010 (イピリムマブ)、OGX427 (アパトルセン (apatorsen))、OGX011 (クスチルセン (custirsen))、フィナステリド、デュタステライド、ツロステリド、ベクスロステリド、イゾンステリド、FCE28260 ((1S, 3aS, 3bS, 5aR, 9aR, 9bS, 11aS) - 9a, 11a - ジメチル - 7 - オキソ - N - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - フェニルプロパン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 5a, 6, 9b, 10, 11 - ドデカヒドロインデノ[5, 4-f]キノリン - 1 - カルボキサミド)、SKF105, 111 (17 - (ジ - イソプロピル - アミノカルボニル) アンドロスタ - 3, 5 - ジエン - 3 - カルボン酸)、ラジウム233およびこれらの関連化合物からなる群より選択される追加の治療薬とを含む、医薬組成物。

10

【請求項7】

前記追加の治療薬は、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、唾液腺癌、抜け毛、ざ瘡、男性型多毛症、卵巣嚢胞、多嚢胞性卵巣症、思春期早発、脊髄性および延髄性筋萎縮、または加齢黄斑変性を治療するためのものである、請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項8】

請求項1に記載の化合物、その互変異性体もしくは立体異性体、またはその医薬として許容し得る塩を含む、アンドロゲン受容体活性を調節するための組成物。

【請求項9】

請求項1に記載の化合物、その互変異性体もしくは立体異性体、またはその医薬として許容し得る塩を含む、アンドロゲン受容体活性の調節に応答性である容態または疾患を治療するための組成物であって、

20

該容態または疾患が、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、唾液腺癌、抜け毛、ざ瘡、男性型多毛症、卵巣嚢胞、多嚢胞性卵巣症、思春期早発、脊髄性および延髄性筋萎縮、ならびに加齢黄斑変性からなる群より選択される、組成物。

【請求項10】

前記容態または疾患が前立腺癌である、請求項9に記載の組成物。

【請求項11】

前記容態または疾患が去勢抵抗性前立腺癌である、請求項9に記載の組成物。

【請求項12】

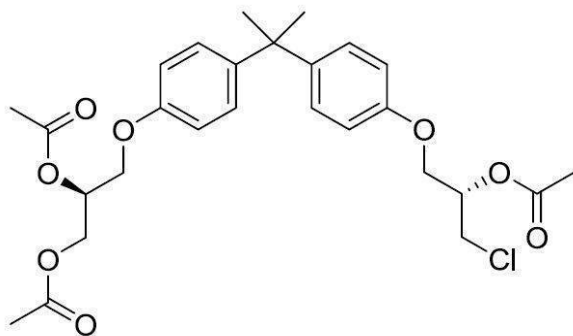
前記容態または疾患がアンドロゲン依存性前立腺癌である、請求項9に記載の組成物。

30

【請求項13】

以下の構造：

【化109】



40

を有する化合物またはその医薬として許容し得る塩と、医薬として許容し得る担体とを含む、医薬組成物。

【請求項14】

エンザルタミド、ガレテロン、ARN-509 (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 - チオキソ - 5, 7 - ジアザス

50

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)、アピラテロン、ピカルタミド、ニルタミド、フルタミド、シプロテロンアセタート、ドセタキセル、ペバシズマブ、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)、血管インテグリン3に対するモノクローナル抗体、スニツミブ、ZD-4054(ジボテンタン)、カバジタキセル(XRP-6258)、MDX-010(イピリムマブ)、OGX427(アパトルセン)、OGX011(クスチルセン)、フィナステリド、デュタステライド、ツロステリド、ベクスロステリド、イゾンステリド、FCE28260((1S,3aS,3bS,5aR,9aR,9bS,11aS)-9a,11a-ジメチル-7-オキソ-N-(1,1,1-トリフルオロ-2-フェニルプロパン-2-イル)-1,2,3,3a,3b,4,5,5a,6,9b,10,11-ドデカヒドロインデノ[5,4-f]キノリン-1-カルボキサミド)、SKF105,111(17-(ジ-イソプロピル-アミノカルボニル)アンドロスタ-3,5-ジエン-3-カルボン酸)、ラジウム233およびこれらの関連化合物からなる群より選択される追加の治療薬をさらに含む、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項15】

前記追加の治療薬は、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、唾液腺癌、抜け毛、ざ瘡、男性型多毛症、卵巣嚢胞、多嚢胞性卵巣症、思春期早発、脊髄性および延髄性筋萎縮、または加齢黄斑変性を治療するためのものである、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項16】

アンドロゲン受容体活性を調節するための、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項17】

アンドロゲン受容体活性の調節に応答性である容態または疾患を治療するための、請求項13に記載の医薬組成物であって、

該容態または疾患が、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、唾液腺癌、抜け毛、ざ瘡、男性型多毛症、卵巣嚢胞、多嚢胞性卵巣症、思春期早発、脊髄性および延髄性筋萎縮、ならびに加齢黄斑変性からなる群より選択される、組成物。

【請求項18】

前記容態または疾患が前立腺癌である、請求項17に記載の組成物。

【請求項19】

前記容態または疾患が去勢抵抗性前立腺癌である、請求項17に記載の組成物。

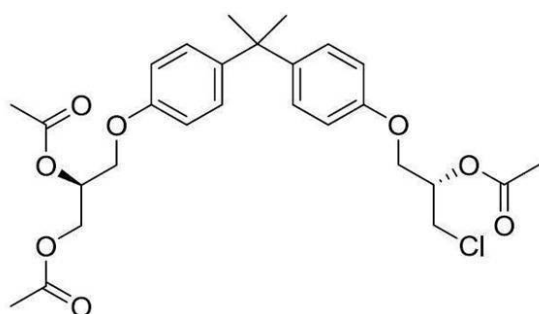
【請求項20】

前記容態または疾患がアンドロゲン依存性前立腺癌である、請求項17に記載の組成物。

【請求項21】

前立腺癌、乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、唾液腺癌、抜け毛、ざ瘡、男性型多毛症、卵巣嚢胞、多嚢胞性卵巣症、思春期早発、脊髄性および延髄性筋萎縮、ならびに加齢黄斑変性からなる群より選択される容態または疾患を治療するための組成物であって、以下の構造：

【化110】



10

20

30

40

50

を有する化合物または該化合物の医薬として許容し得る塩を含む、組成物。

【請求項 2 2】

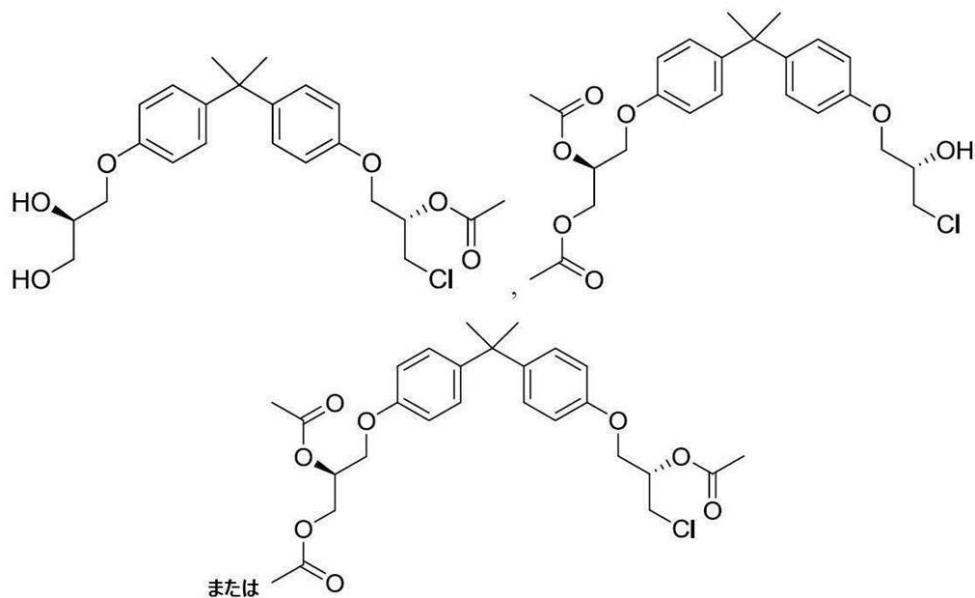
前記容態または疾患が前立腺癌である、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記容態または疾患が去勢抵抗性前立腺癌またはアンドロゲン依存性前立腺癌である、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 4】

【化 1 1 1】

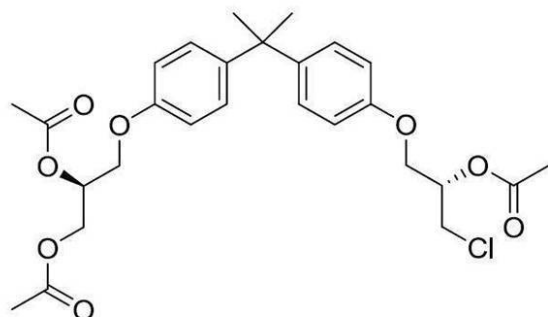


のうちの 1 つ以上から選択される、請求項 1 に記載の化合物 またはその医薬として許容し得る塩。

【請求項 2 5】

以下の構造：

【化 1 1 2】

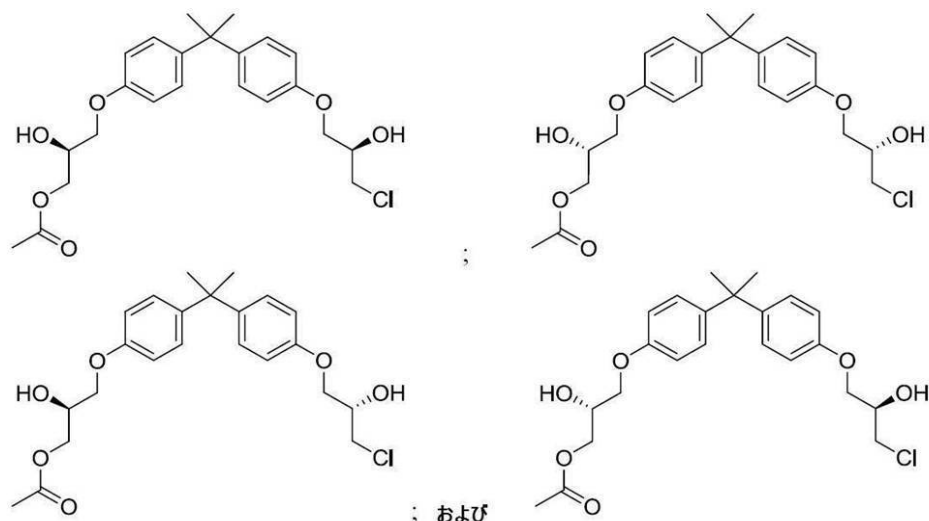


を有する、請求項 1 に記載の化合物 またはその医薬として許容し得る塩。

【請求項 2 6】

以下：

【化 1 1 3】



10

のうちの1つから選択される化合物またはその医薬として許容し得る塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2013年5月10日に出願の米国仮出願第61/822,186号の利益を請求し、この内容全体は、すべての目的のためにその全体が参照により本明細書により組み込まれる。

【0002】

(政府の利益についての陳述)

本開示は、米国国立がん研究所によって授与された助成金第2R01CA105304号の下での政府の支援を一部用いて実施した。米国政府は、本開示におけるある権利を有する。

30

【0003】

(背景)

(技術分野)

本開示は概して、ビスフェノール関連化合物のエステル誘導体および種々の徴候の治療のための当該エステル誘導体の使用に関する。特に、本開示は、ビスフェノール関連化合物のエステル誘導体および種々の癌、例えば、アンドロゲン依存性前立腺癌、アンドロゲン感受性前立腺癌および去勢抵抗性前立腺癌を含む前立腺癌の全病期の治療のための当該エステル誘導体の使用に関する。

【背景技術】

【0004】

40

(先行技術の説明)

アンドロゲンは、アンドロゲン受容体(AR)を通じてアンドロゲンの効果を媒介する。アンドロゲンは、広範な範囲の発生上および生理学的応答における役割を担っており、雄性性分化、精子形成の維持、および雄性ゴナドトロピン調節に参与している(R. K. Ross, G. A. Coetzee, C. L. Pearce, J. K. Reichardt, P. Bretsky, L. N. Kolonel, B. E. Henderson, E. Lander, D. AltshulerおよびG. Daley, Eur Urol 35, 355~361(1999)、A. A. Thomson, Reproduction 121, 187~195(2001)、N. Tanji, K. AokiおよびM. Yokoyama, Arch Androl 47, 1~7(2001))。いくつかの証拠

50

は、アンドロゲンが前立腺発癌の発症と関連していることを示している。第一に、アンドロゲンは、げっ歯類モデルにおいて前立腺発癌を誘発し(R. L. Noble, Cancer Res 37, 1929~1933(1977)、R. L. Noble, Oncology 34, 138~141(1977))、同化作用ステロイドの形態のアンドロゲンを摂取している男性は、前立腺癌の発生率がより高い(J. T. RobertsおよびD. M. Essenhight, Lancet 2, 742(1986)、J. A. Jackson, J. WaxmanおよびA. M. Spiekerman, Arch Intern Med 149, 2365~2366(1989)、P. D. Guinan, W. S. Sadoughi, H. Alsheik, R. J. Ablin, D. AlrengaおよびI. M. Bush, Am J Surg 131, 599~600(1976))。第二に、前立腺癌は、ヒトまたはイヌが思春期前に去勢した場合は発症しない(J. D. WilsonおよびC. Roehrborn, J Clin Endocrinol Metab 84, 4324~4331(1999)、G. Wilding, Cancer Surv 14, 113~130(1992))。成体雄の去勢は、他の雄性外性器に何ら効果を誘発することがないまま、前立腺の退縮および前立腺上皮のアポトーシスを生じる(E. M. BruckheimerおよびN. Kyprianou, Cell Tissue Res 301, 153~162(2000)、J. T. Isaacs, Prostate 5, 545~557(1984))。アンドロゲンに対するこの依存性は、化学的去勢または外科的去勢(アンドロゲン切除)を用いて前立腺癌を治療するための根本的な理論的根拠を提供する。

【0005】

アンドロゲンはまた、雌性癌において役割を担っている。一例は卵巣癌であり、高い水準のアンドロゲンが卵巣癌を発症する高い危険と関連している(K. J. Helzlsouer, A. J. Alberg, G. B. Gordon, C. Longcope, T. L. Bush, S. C. HoffmanおよびG. W. Comstock, JAMA 274, 1926~1930(1995)、R. J. Edmondson, J. M. MonaghanおよびB. R. Davies, Br J Cancer 86, 879~885(2002))。アンドロゲン受容体は、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およびB. J. Slotman, Endocr Rev 12, 14~26(1991)、G. M. ClintonおよびW. Hua, Crit Rev Oncol Hematol 25, 1~9(1997))のに対し、エストロゲン受容体(ERα)およびプロゲステロン受容体は、卵巣腫瘍の50%未満において検出される。

【0006】

進行前立腺癌に利用可能な有効な治療は、前立腺上皮細胞の生存に必須であるアンドロゲンの除去である。アンドロゲン切除療法は、血清前立腺特異的抗原(PSA)の減少と付随した腫瘍量の一時的な減少を生じる。不運なことに、前立腺癌は、精巣アンドロゲンの非存在下で最終的には再度増殖することができる(去勢抵抗性疾患)(Huberら1987 Scand J Urol Nephrol 104, 33~39)。去勢抵抗性前立腺癌は、血清PSAの力価上昇によって症状の発症の前に生化学的に特徴づけられる(Millerら1992 J. Urol 147, 956~961)。一旦当該疾患が去勢抵抗性となると、ほとんどの患者は、2年以内に去勢抵抗性疾患に倒れる。

【0007】

アンドロゲン受容体は、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)であるカルボキシ末端リガンド結合ドメイン(LBD)と1つ以上の転写活性化ドメインを含有するN末端ドメイン(NTD)とを含む異なる機能的ドメインを有する。アンドロゲン受容体のLBDへのアンドロゲン(リガンド)の結合は結果的に、当該受容体が、PSAなどの「通常」アンドロゲンにより調節される遺伝子のプロモーター領域およびエンハンサー領域の上のアンドロゲン応答配列(ARE)と呼ばれる当該受容体特異

的なDNA共通部位へ有効に結合して転写を開始することができるよう、当該受容体の活性化を結果的に生じる。アンドロゲン受容体は、cAMP依存性タンパク質キナーゼ(PKA)経路の刺激によって、インターロイキン6(IL-6)を用いておよび種々の成長因子によって、アンドロゲンの非存在下で活性化することができる(Culigら 1994 Cancer Res. 54, 5474~5478、Nazarethら 1996 J. Biol. Chem. 271, 19900~19907、Sadar 1999 J. Biol. Chem. 274, 7777~7783、Uedaら 2002 A J. Biol. Chem. 277, 7076~7085、ならびにUedaら 2002 B J. Biol. Chem. 277, 38087~38094)。アンドロゲン受容体ARのリガンド非依存性形質転換の機序は、1)核転位置を示唆する多量の核アンドロゲン受容体タンパク質、2)高いアンドロゲン受容体/ARE複合体形成、3)およびAR-NTDが関与することが示されている(Sadar 1999 J. Biol. Chem. 274, 7777~7783、Uedaら 2002 A J. Biol. Chem. 277, 7076~7085、ならびにUedaら 2002 B J. Biol. Chem. 277, 38087~38094)。アンドロゲン受容体は、去勢抵抗性疾患における代替的なシグナル伝達経路によって精巣アンドロゲンの非存在下で活性化し得、このことは、核アンドロゲン受容体タンパク質が二次的前立腺がん腫瘍において存在するという知見と一致している(Kimら 2002 Am. J. Pathol. 160, 219~226、ならびにvan der Kwastら 1991 Inter. J. Cancer 48, 189~193)。

【0008】

アンドロゲン受容体の入手可能な阻害薬としては、ピカルタミド、ニルタミド、フルタミド、エンザルタミド、および治験薬ARN-509などの非ステロイド性抗アンドロゲン薬、ならびにステロイド性抗アンドロゲン薬である酢酸シプロテロンが挙げられる。これらの抗アンドロゲン薬は、アンドロゲン受容体のLBDを標的としており、おそらく親和性と、これらの同じ抗アンドロゲン薬によってアンドロゲン受容体の活性化をもたらす突然変異とが乏しいことにより、主として機能不全となる(Taplin, M. E., Buble, G. J., Kom Y. J., Small E. J., Upton M., Rajeshkumarm B., Balkm S. P., Cancer Res., 59, 2511~2515 (1999))。これらの抗アンドロゲン薬はまた、リガンド結合ドメイン(LBD)を欠失して、アンドロゲン非依存性前立腺癌の進行を促進する恒常的に活性のある受容体を結果的に生じる、近年発見されたアンドロゲン受容体スプライシングバリエーションに何ら効果を有さない(Dehm SM, Schmidt LJ, Hemers HV, Vessella RL, Tindall DJ., Cancer Res 68, 5469~5477, 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, 2305~2313, 2009、Huら 2009 Cancer Res. 69, 16~22、Sunら 2010 J Clin Invest. 2010 120, 2715~2730)。

【0009】

従来の療法は、アンドロゲン受容体のC末端ドメインを通じて当該受容体のアンドロゲン依存性活性化に集中している。アンドロゲン受容体へのアンタゴニストを開発する近年の研究は、C末端に集中しており、具体的には1)アロステリックなポケットおよびAF-2活性(Estebanez-Perpinaら 2007, PNAS 104, 16074~16079)、2)非ステロイド性アンタゴニストの特定のためのインシリコでの「薬剤再目的化」手順(Bissonら 2007, PNAS 104, 11927~11932)、ならびに同時活性化因子または同時抑制因子の相互作用(Changら 2005, Mol Endocrinology 19, 2478~2490、Hurら 2004, PLoS Biol 2, E274、Estebanez-Perpina

ら 2005, JBC 280, 8060~8068、Heら 2004, Mol Cell 11 16, 425~438)である。

【0010】

AR-NTDも、薬剤開発のための標的であり(例えば、WO2000/001813)、なぜなら、NTDがアンドロゲン受容体転写活性に必要な必須領域である活性化機能1(AF-1)を含有しているからである(Jensterら 1991, Mol Endocrinol. 5, 1396~1404)。AR-NTDは、アンドロゲンの非存在下でアンドロゲン受容体の活性化における重要な役割を担っている(Sadar, M. D. 1999 J. Biol. Chem. 274, 7777~7783、Sadar MDら 1999 Endocr Relat Cancer. 6, 487~502、Uedaら 2002 J. Biol. Chem. 277, 7076~7085、Ueda 2002 J. Biol. Chem. 277, 38087~38094、Blaszczkykら 2004 Clin Cancer Res. 10, 1860~1869、Dehmら 2006 J Biol Chem. 28, 27882~27893、Gregoryら 2004 J Biol Chem. 279, 7119~7130)。AR-NTDは、デコイ分子の適用によって示すような前立腺癌のホルモンに関する進展に重要である(Quayleら 2007, Proc Natl Acad Sci USA. 104, 1331~1336)。

【0011】

結晶構造は、アンドロゲン受容体のC末端LBDについて決定されているが、NTDについては、溶液中でのその高い可撓性および本質的な無秩序性により、決定されておらず(Reidら 2002 J. Biol. Chem. 277, 20079~20086)、それにより仮想的な結合の薬剤発見アプローチを妨害している。

進展はしてきたが、アンドロゲン受容体を調節する追加的なおよび/または改善された化合物についての当該技術分野における必要性が依然としてある。本開示は、当該化合物および関連する利点を提供する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0012】

【特許文献1】国際公開第2000/001813号

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

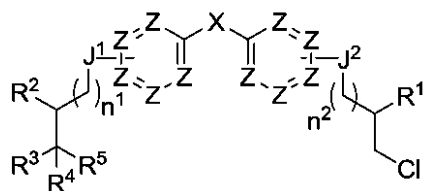
【0013】

本開示は、ビスフェノール関連化合物のある特定のエステルがアンドロゲン受容体の調節薬としての使用のための所望の特性を有するという予期しなかった発見に一部基づいている。特に、本明細書で説明するエステルは、アンドロゲン受容体の強力な調節薬である。アンドロゲン受容体の調節(インビトロまたはインビボ)のための記載するエステルの使用と関連したさらなる利点も予期される。

【0014】

一実施形態に従って、構造I

【化1】



I

の構造を有する化合物またはその医薬として許容し得る塩、互変異性体もしくは立体異

【 0 0 1 5 】

【 0 0 1 6 】

例えば、本発明は、以下の項目を提供する。

以下の構造 (I)

$$\begin{array}{c}
 \text{R}^2 \\
 | \\
 \text{---}(\text{CH}_2)_{n_1}\text{---} \text{Z}=\text{Z}=\text{Z}=\text{X}=\text{Z}=\text{Z}=\text{Z} \text{---} (\text{CH}_2)_{n_2}\text{---} \\
 | \quad | \quad | \quad | \quad | \quad | \quad | \quad | \quad | \quad | \\
 \text{R}^3 \quad \text{R}^4 \quad \text{R}^5 \quad \text{R}^1 \quad \text{Cl}
 \end{array}$$

(I)

R 1 1 は、各場合において独立して、H、ハロまたはC 1 - C 1 0 アルキルであり、

R 1 2 は、各場合において独立して、C 1 - C 2 0 アルキルまたはC 2 - C 2 0 アルケニルであり、

R 1 3 は、各場合において独立して、C 1 - C 2 0 アルキル、C 2 - C 2 0 アルケニル、アリールまたはアラルキルであり、ここでC 1 - C 2 0 アルキルは任意のアミノ置換基またはアルキルアミノ置換基を含んでおらず、かつC 1 - C 2 0 アルキル基、C 2 - C 2 0 アルケニル基またはアラルキル基の各脂肪族炭素は任意に - O - または - S (O) m - と置換されてもよく、

R 1 4 は、H、C 1 - C 1 0 アルキルまたはアリールであり、

m は、各場合において独立して、0、1、または2であり、

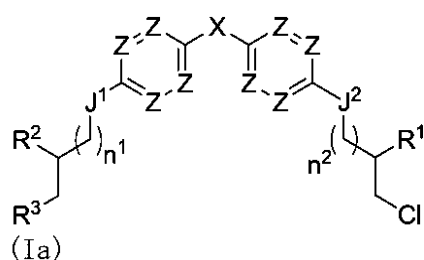
n 1 および n 2 は各々独立して、0、1、2、3、4または5であり、

式中、R 1、R 2 または R 3 のうちの少なくとも1つは - O C (= O) R 1 3 である、前記化合物またはその医薬として許容し得る塩、互変異性体もしくは立体異性体。

(項 目 2)

前記化合物は、以下の構造 (I a)

【化 4 8】

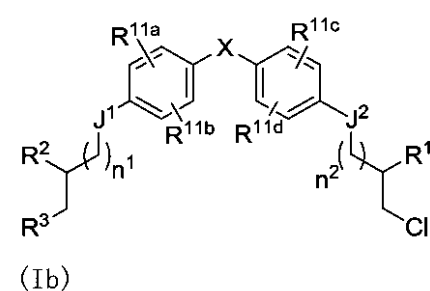


を有する、項目 1 に記載の化合物。

(項 目 3)

前記化合物は、以下の構造 (I b)

【化 4 9】



を有し、式中、R 1 1 a、R 1 1 b、R 1 1 c および R 1 1 d は各々独立して、H、ハロまたはC 1 - C 1 0 アルキルである、項目 1 または 2 のいずれか一項に記載の化合物。

(項 目 4)

J 1 および J 2 は各々 - O - である、項目 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

(項 目 5)

X は - C (R 8 R 9) - である、項目 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

(項 目 6)

前記化合物は、以下の構造 (I c)

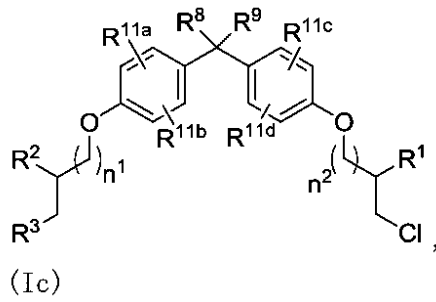
10

20

30

40

【化 5 0】



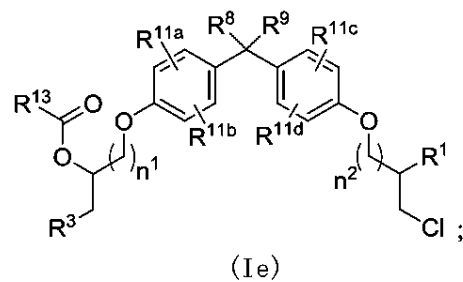
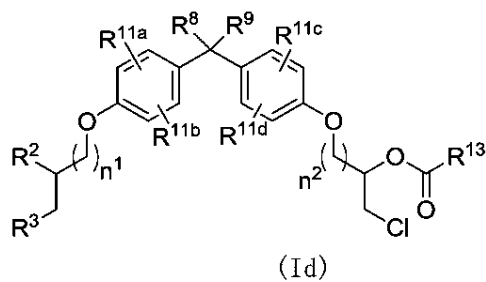
10

を有し、式中、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} および R^{11d} は各々独立して、H、ハロまたはC1 - C10アルキルである、項目1～5のいずれか一項に記載の化合物。

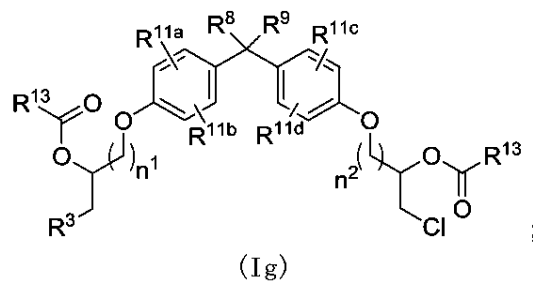
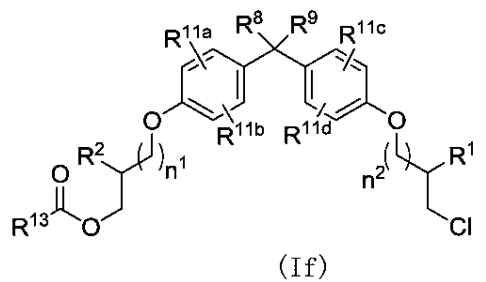
(項目7)

前記化合物は、以下の構造(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I h)、(I i)または(I j)

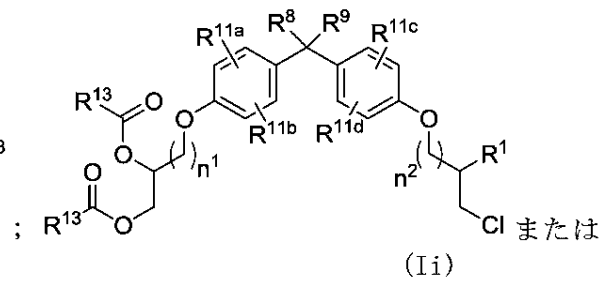
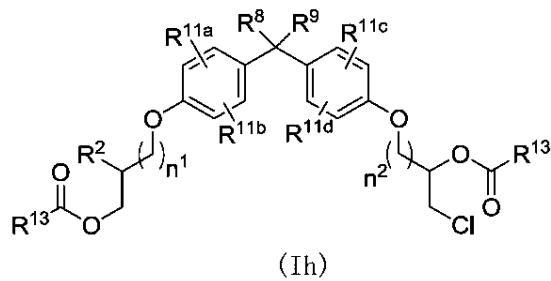
【化 5 1】



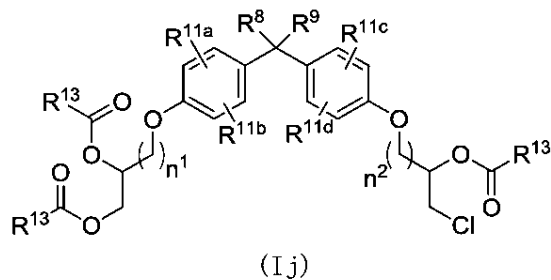
20



30



40



のうちの1つを有し、式中、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} および R^{11d} は各々独立して、H、ハロまたはC1 - C10アルキルである、項目1～6のいずれか一項に記載の

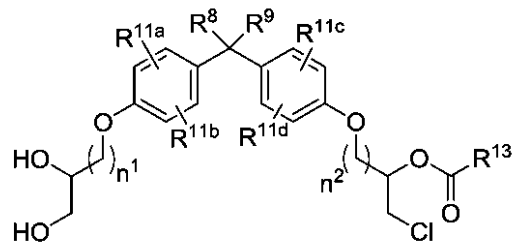
50

化合物。

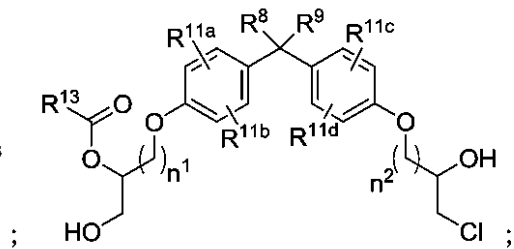
(項目 8)

前記化合物は、以下の構造 (Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io) または (Ip)

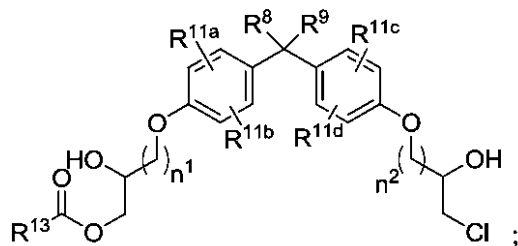
【化 5 2】



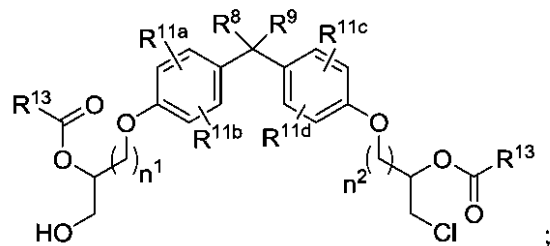
(Ik)



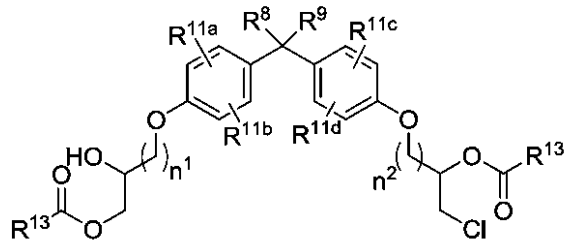
(Il)



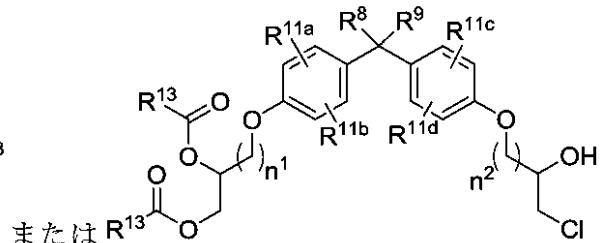
(Im)



(In)



(Io)



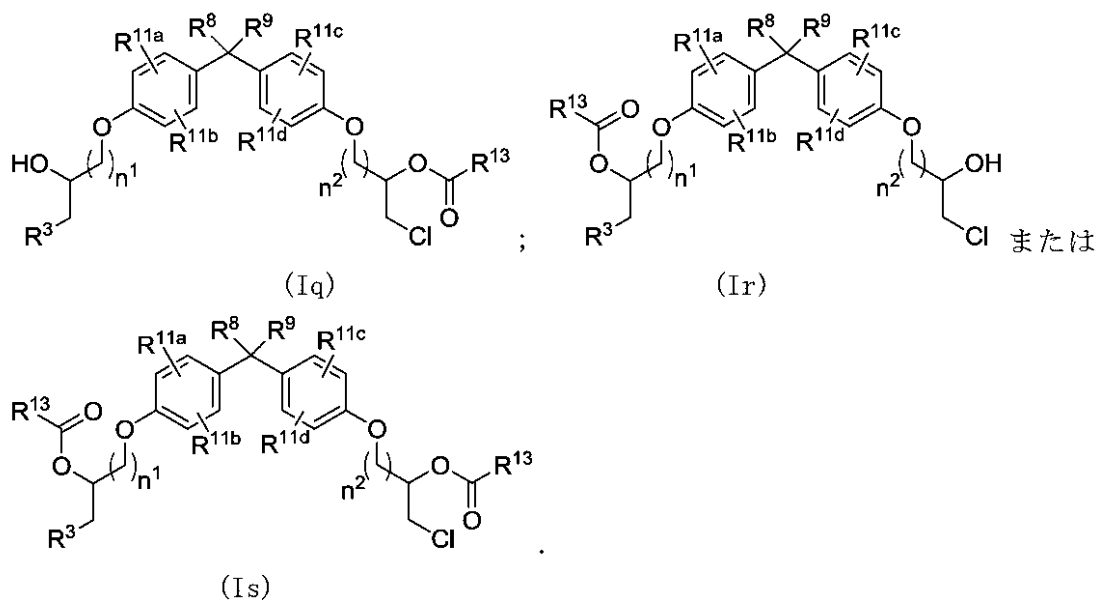
(Ip)

のうちの 1 つを有し、式中、R11a、R11b、R11c および R11d は各々独立して、H、ハロまたは C1 - C10 アルキルである、項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 9)

前記化合物は、以下の構造 (Iq)、(Ir) または (Is)

【化 5 3】



10

のうちの 1 つを有する、項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

20

(項目 1 0)

R 3 は - O R 1 2 である、項目 9 に記載の化合物。

(項目 1 1)

R 1 2 は C 1 - C 6 アルキルである、項目 1 0 に記載の化合物。

(項目 1 2)

R 1 2 はメチル、イソプロピルまたは n - ブチルである、項目 1 1 に記載の化合物。

(項目 1 3)

R 3 はハロである、項目 9 に記載の化合物。

(項目 1 4)

R 3 はフルオロである、項目 1 3 に記載の化合物。

30

(項目 1 5)

各 R 1 3 は独立して、C 1 - C 6 アルキルである、項目 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 6)

各 R 1 3 は独立して、メチル、エチルまたはプロピルである、項目 1 5 に記載の化合物。

(項目 1 7)

各 R 1 3 はメチルである、項目 1 6 に記載の化合物。

(項目 1 8)

R 8 および R 9 は各々独立して、C 1 - C 6 アルキルである、項目 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の化合物。

40

(項目 1 9)

R 8 および R 9 は各々メチルである、項目 1 8 に記載の化合物。

(項目 2 0)

少なくとも 1 つの R 1 1 は H であり、または R 1 1 a、R 1 1 b、R 1 1 c もしくは R 1 1 d のうちの少なくとも 1 つは H である、項目 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 1)

各 R 1 1 は H であり、または R 1 1 a、R 1 1 b、R 1 1 c および R 1 1 d の各々は H である、項目 2 0 に記載の化合物。

50

(項目 2 2)

n 1 および n 2 は各々 1 である、項目 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 3)

R 4 および R 5 は各々 H である、項目 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 4)

R 4 および R 5 は各々ハロである、項目 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 5)

ハロはフルオロである、項目 2 4 に記載の化合物。

(項目 2 6)

R 1 3 は C 1 - C 2 0 アルキル、C 2 - C 2 0 アルケニルまたはアラルキルであり、かつ前記 C 1 - C 2 0 アルキル、C 2 - C 2 0 アルケニルまたはアラルキル基の脂肪族炭素のうちの少なくとも 1 つは、ヒドロキシル、ハロ、オキソおよびアルコキシから選択される置換基で置換される、項目 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の化合物。

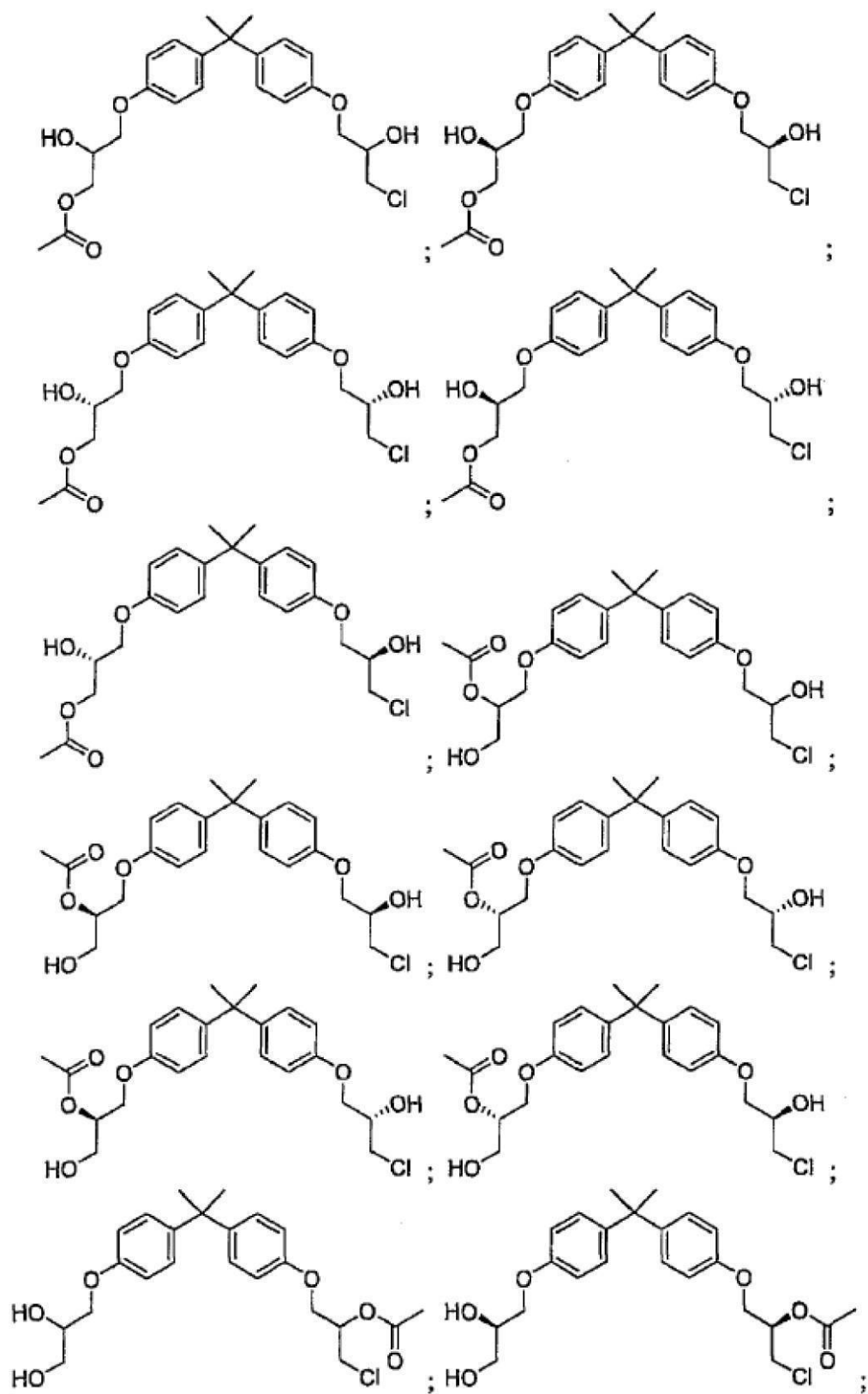
(項目 2 7)

R 1 3 はアリールまたはアラルキルであり、前記アリール基またはアラルキル基の芳香族炭素のうちの少なくとも 1 つは、ヒドロキシ、ハロおよびアルコキシから選択される置換基で置換される、項目 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の化合物。

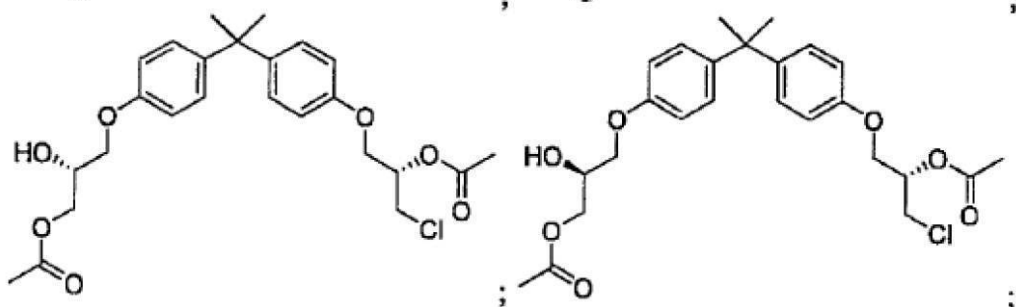
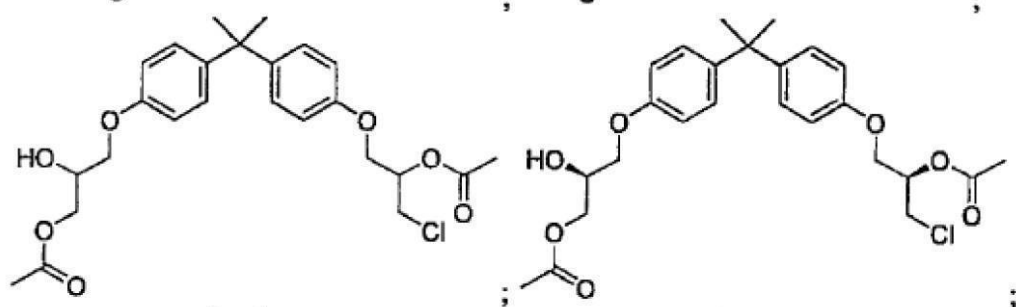
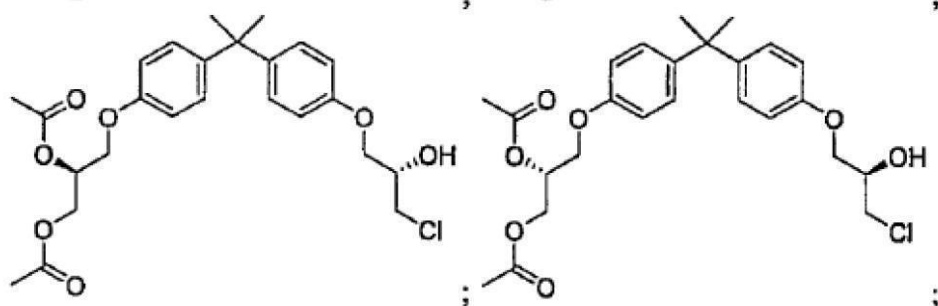
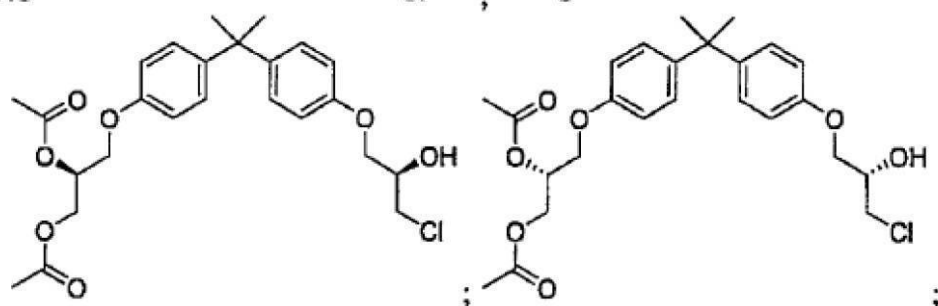
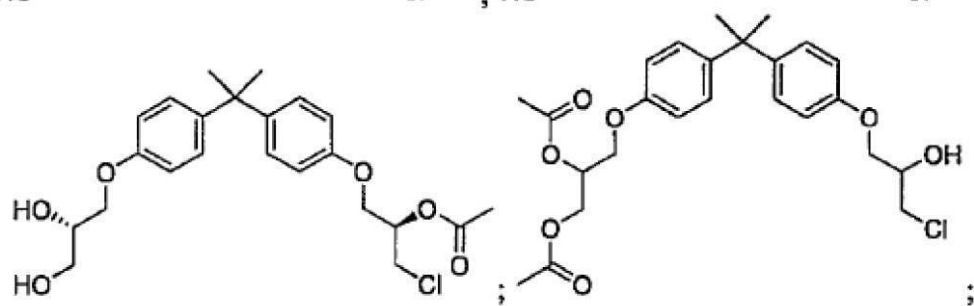
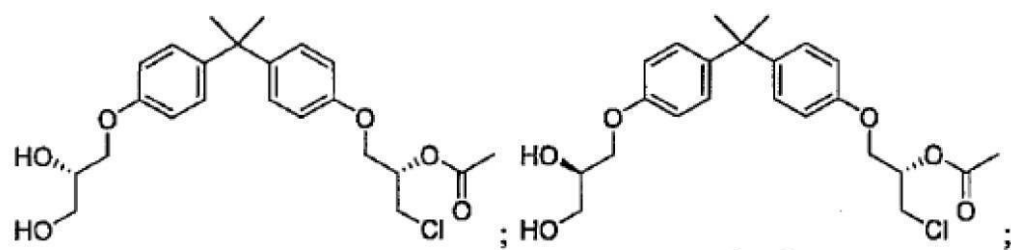
(項目 2 8)

前記化合物は、以下の構造のうちの 1 つ以上を有する、項目 1 に記載の化合物：

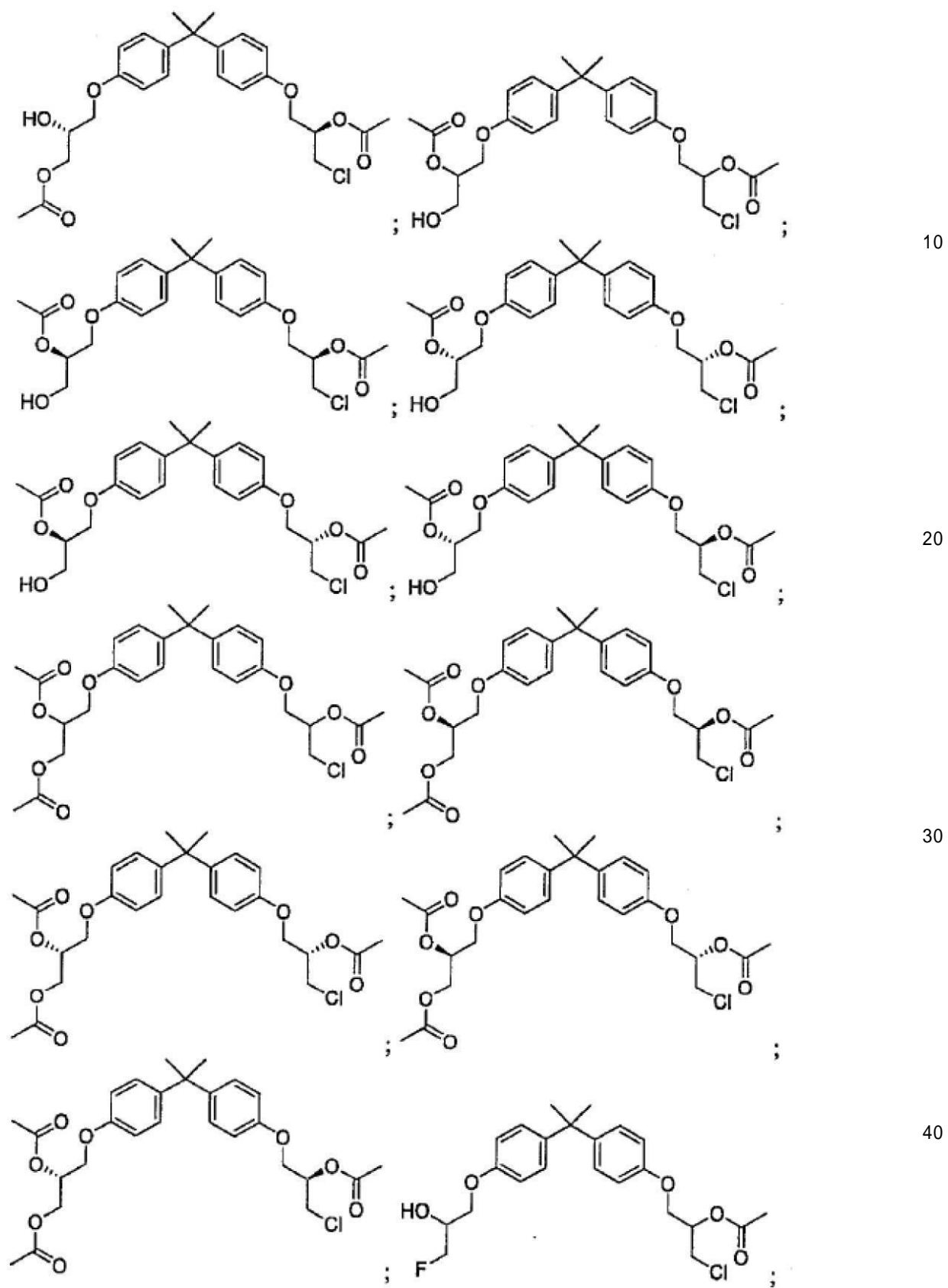
【化 5 4】



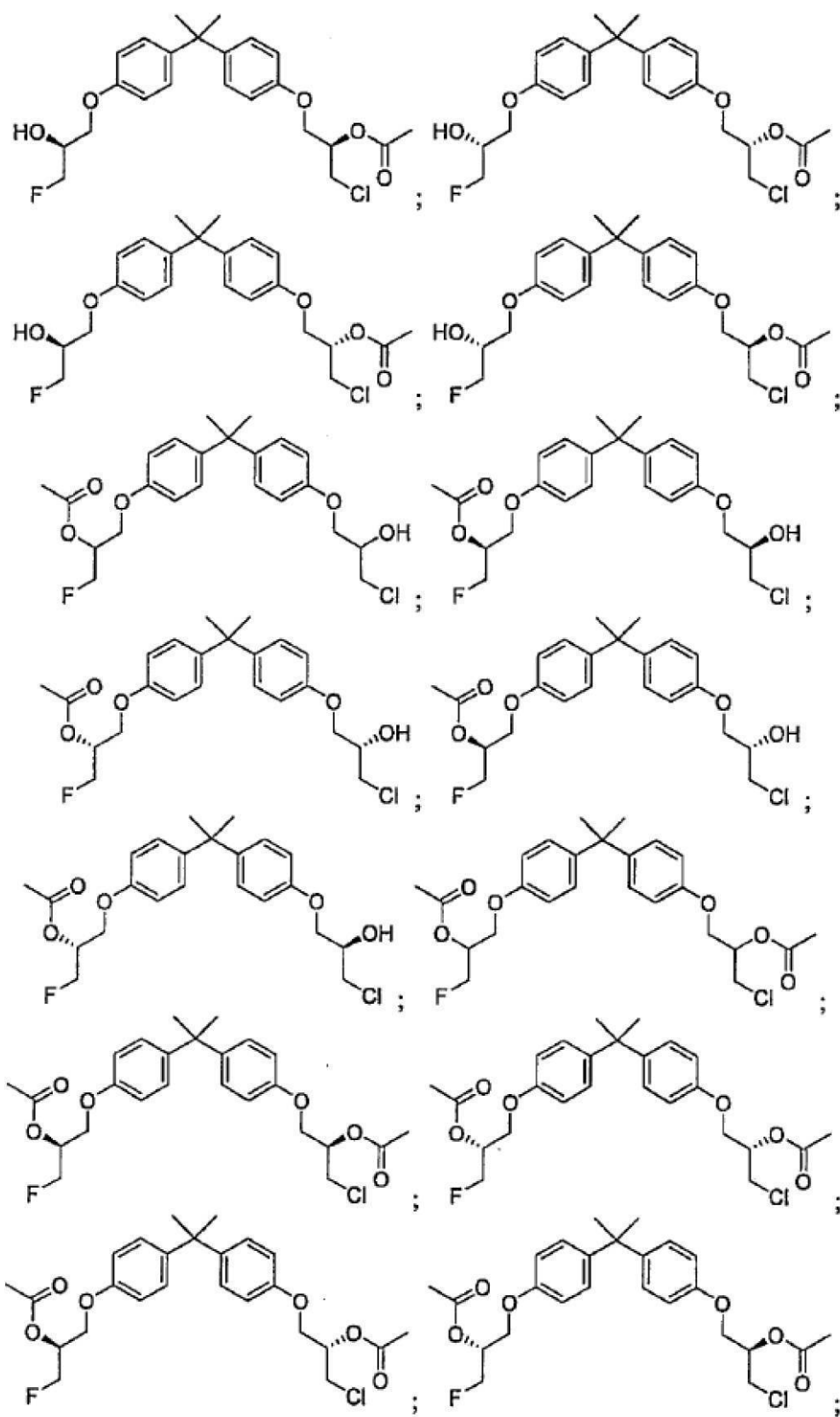
【化 5 5】



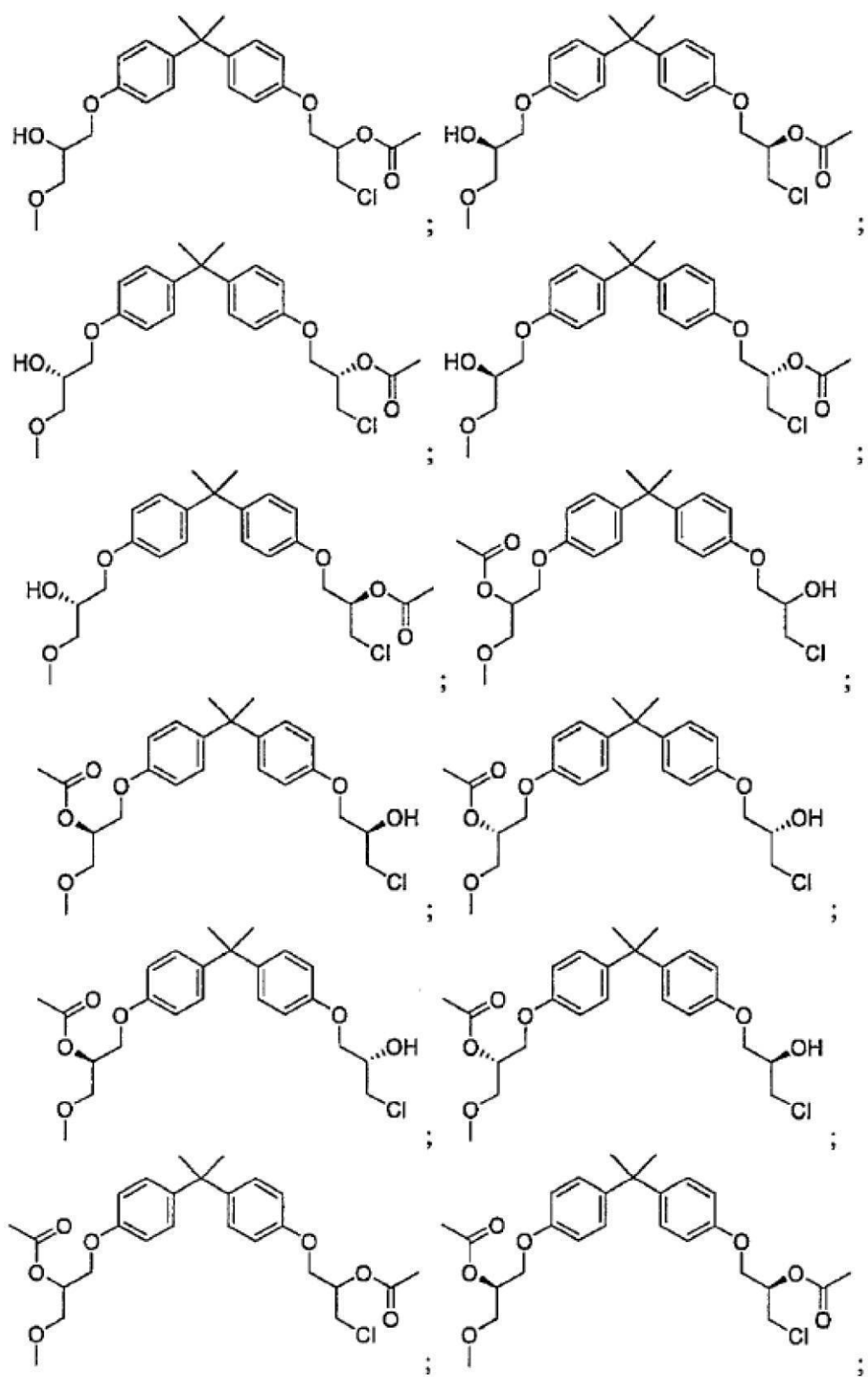
【化 5 6】



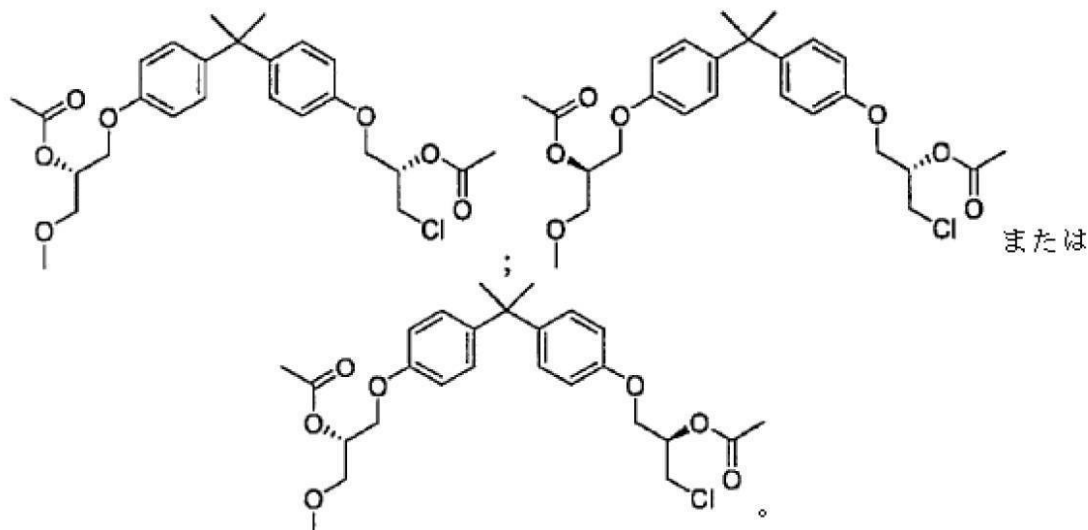
【化 5 7】



【化 5 8】



【化 5 9】



10

(項目 2 9)

項目 1 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物および医薬として許容し得る担体を含む、
医薬組成物。

20

(項目 3 0)

項目 1 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物、追加の治療薬および医薬として許容し得る担体を含む、医薬組成物。

(項目 3 1)

前記追加の治療薬は、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、唾液腺癌、抜け毛、ざ瘡、男性型多毛症、卵巣嚢胞、多嚢胞性卵巣症、思春期早発、脊髄性および延髄性筋萎縮、または加齢黄斑変性を治療するためである、項目 3 0 に記載の医薬組成物。

(項目 3 2)

前記追加の治療薬は、エンザルタミド、T O K 0 0 1、T O K 0 0 1、A R N - 5 0 9、アピラテロン、ビカルタミド、ニルタミド、フルタミド、シプロテロンアセタート、ドセタキセル、ペバシズマブ(アバスチン)、O S U - H D A C 4 2、V I T A X I N、スニツミブ、Z D - 4 0 5 4、V N / 1 2 4 - 1、カバジタキセル(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、フィナスチリド、デュタステライド、ツロステリド、ベクスロステリド、イゾンステリド、F C E 2 8 2 6 0、S K F 1 0 5、1 1 1またはこれらの関連化合物である、項目 3 0 に記載の医薬組成物。

30

(項目 3 3)

アンドロゲン受容体(A R)活性を調節するための、項目 2 9 ～ 3 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。

(項目 3 4)

アンドロゲン受容体(A R)活性を調節することは、哺乳類動物細胞においてである、項目 3 3 に記載の使用。

40

(項目 3 5)

アンドロゲン受容体(A R)活性を調節することは、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、唾液腺癌、抜け毛、ざ瘡、男性型多毛症、卵巣嚢胞、多嚢胞性卵巣症、思春期早発、脊髄性および延髄性筋萎縮、ならびに加齢黄斑変性からなる群から選択される少なくとも1つの徴候の治療のためである、項目 3 3 または 3 4 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 3 6)

前記徴候は前立腺癌である、項目 3 5 に記載の使用。

(項目 3 7)

50

前記前立腺癌は、去勢抵抗性前立腺癌である、項目 3 6 に記載の使用。

(項目 3 8)

前記前立腺癌は、アンドロゲン依存性前立腺癌である、項目 3 6 に記載の使用。

(項目 3 9)

アンドロゲン受容体 (A R) 活性を調節するための方法であって、項目 2 9 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物を、前記 A R 活性を調節することを必要とする対象へ投与することを含む、前記方法。

(項目 4 0)

アンドロゲン受容体 (A R) 活性を調節することは、以下、すなわち前立腺癌、乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、唾液腺癌、抜け毛、ざ瘡、男性型多毛症、卵巣嚢胞、多嚢胞性卵巣症、思春期早発、脊髄性および延髄性筋萎縮、ならびに加齢黄斑変性のうちの 1 つ以上の治療のためである、項目 3 9 に記載の方法。

(項目 4 1)

前記方法は、前立腺癌の治療のためである、項目 4 0 に記載の方法。

(項目 4 2)

前記前立腺癌は、去勢抵抗性前立腺癌である、項目 4 1 に記載の方法。

(項目 4 3)

前記前立腺癌は、アンドロゲン依存性前立腺癌である、項目 4 1 に記載の方法。

(項目 4 4)

ヒドロキシ含有アンドロゲン受容体調節薬の生物学的利用能を高めるための方法であって、少なくとも 1 つのヒドロキシ部分をアルキルエステル、アルケニルエステル、アリールエステルまたはアラルキルエステルと置換することを含む、方法。

(項目 4 5)

前記方法は、経口生物学的利用能を高めるためである、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 4 6)

前記アルキル (a l k y) エステルはメチルエステルである、項目 4 4 に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図 1 A】化合物 (S) - 3 - (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) - 2 - ヒドロキシプロピルアセタートについての ^1H NMR スペクトルである。

【図 1 B】化合物 (S) - 3 - (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) - 2 - ヒドロキシプロピルアセタートについての ^{13}C NMR スペクトルである。

【図 1 C】化合物 (S) - 3 - (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) - 2 - ヒドロキシプロピルアセタートについての ^{13}C APT NMR スペクトルである。

【図 2 A】化合物 (S) - 1 - クロロ - 3 - (4 - (2 - (4 - ((R) - 2, 3 - ジ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 - イルアセタートについての ^1H NMR スペクトルである。

【図 2 B】化合物 (S) - 1 - クロロ - 3 - (4 - (2 - (4 - ((R) - 2, 3 - ジ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 - イルアセタートについての ^{13}C NMR スペクトルである。

【図 2 C】化合物 (S) - 1 - クロロ - 3 - (4 - (2 - (4 - ((R) - 2, 3 - ジ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 - イルアセタートについての ^{13}C APT NMR スペクトルである。

【図 3 A】化合物 (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)フェノキシ)プロパン - 1, 2 - ジイルジアセタートについての ^1H NMR スペクトルである。

【図 3 B】化合物 (S) - 3 - (4 - (2 - (4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - クロ

10

20

30

40

50

ロプロボキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-1,2-ジイルジアセタートについての ^{13}C NMRスペクトルである。

【図4A】化合物(S)-3-(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-1,2-ジイルジアセタートについての ^1H NMRスペクトルである。

【図4B】化合物(S)-3-(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-1,2-ジイルジアセタートについての ^{13}C NMRスペクトルである。

【図4C】化合物(S)-3-(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-1,2-ジイルジアセタートについての ^{13}C APT NMRスペクトルである。

10

【図5A】化合物(S)-3-(4-(2-(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-1,2-ジイルジアセタートについての ^1H NMRスペクトルである。

【図5B】化合物(S)-3-(4-(2-(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-1,2-ジイルジアセタートについての ^{13}C NMRスペクトルである。

【図5C】化合物(S)-3-(4-(2-(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-1,2-ジイルジアセタートについての ^{13}C APT NMRスペクトルである。

20

【図6A】化合物(S)-3-(4-(2-(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-1,2-ジオールトリスクシナートについての ^1H NMRスペクトルである。

【図6B】化合物(S)-3-(4-(2-(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-1,2-ジオールトリスクシナートについての ^{13}C NMRスペクトルである。

【図6C】化合物(S)-3-(4-(2-(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-1,2-ジオールトリスクシナートについての ^{13}C APT NMRスペクトルである。

【図6D】陽イオン極性を用いた(S)-3-(4-(2-(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-1,2-ジオールトリスクシナートについてのエレクトロスプレーイオン化質量分析データを示す。

30

【図6E】陰イオン極性を用いた(S)-3-(4-(2-(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-1,2-ジオールトリスクシナートについてのエレクトロスプレーイオン化質量分析データを示す。

【図7A】化合物(S)-1-(4-(2-(4-(S)-2-アセトキシ-3-クロロプロボキシ)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-イルアセタートについての ^1H NMRスペクトルである。

40

【図7B】化合物(S)-1-(4-(2-(4-(S)-2-アセトキシ-3-クロロプロボキシ)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-イルアセタートについての ^{13}C NMRスペクトルである。

【図7C】化合物(S)-1-(4-(2-(4-(S)-2-アセトキシ-3-クロロプロボキシ)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-イルアセタートについての ^{13}C APT NMRスペクトルである。

【図7D】陽イオン極性を用いた(S)-1-(4-(2-(4-(S)-2-アセトキシ-3-クロロプロボキシ)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-イルアセタートについてのエレクトロスプレーイオン化質量分析データを示す。

50

【図 7 E】陰イオン極性を用いた (S) - 1 - (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)フェノキシ) - 3 - メトキシプロパン - 2 - イルアセタートについてのエレクトロスプレーイオン化質量分析データを示す。

【図 8】本開示の種々の化合物 (3 c、7 c、および 13 b) および比較化合物についての用量応答データを示す。

【図 9】本開示の種々の化合物 (1 c、3 c、7 c、(S) - 1 - (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)フェノキシ) - 3 - メトキシプロパン - 2 - イルアセタート (実施例 21)) および比較化合物についての用量応答データを示す。

【図 10】本開示の化合物 (7 c) がその活性のある化合物 (化合物 A) の 2 倍強力であることを実証する細胞増殖アッセイを示す。

【図 11】本開示の化合物 (7 c) が異種移植モデルにおける腫瘍体積を減少させる上で有効であることを示す。

【図 12】本開示の化合物 (7 c) が LNC a P 異種移植腫瘍の増殖を阻害する上で有効であることを示す。

【図 13】本開示の種々の化合物の IC50 を示す。

【図 14 A】化合物 1 - クロロ - 3 - (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 - オールビスプロピオナートについての ^1H NMR スペクトルである。

【図 14 B】化合物 1 - クロロ - 3 - (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 - オールビスプロピオナートについての ^{13}C NMR スペクトルである。

【図 15 A】化合物 (S) - 3 - (4 - (2 - (4 - ((S) - 3 - クロロ - 2 - (プロピオニルオキシ)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 - ジイルジプロピオナートについての ^1H NMR スペクトルである。

【図 15 B】化合物 (S) - 3 - (4 - (2 - (4 - ((S) - 3 - クロロ - 2 - (プロピオニルオキシ)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 - ジイルジプロピオナートについての ^{13}C NMR スペクトルである。

【図 16 A】化合物 (S) - 3 - (4 - (2 - (4 - ((S) - 2 - (ブチリルオキシ) - 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 - ジイルジブチラートについての ^1H NMR スペクトルである。

【図 16 B】化合物 (S) - 3 - (4 - (2 - (4 - ((S) - 2 - (ブチリルオキシ) - 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 - ジイルジブチラートについての ^{13}C NMR スペクトルである。

【発明を実施するための形態】

【0018】

(詳細な説明)

(I. 定義)

以下の説明において、ある特定の具体的な詳細が、種々の実施形態の完全な理解を提供するために示される。しかしながら、当業者は、本開示がこれらの詳細無しで実施してもよいことを理解している。他の場合において、周知の構造は、実施形態の不必要に不明瞭な説明を回避するために、より詳細に示すことも説明することもされていない。脈絡が別段に必要としない限り、本明細書および続く特許請求の範囲を通じて、「を含む (comprise)」という語、ならびに「を含む (comprises)」および「を含んでいる (comprising)」などのその変形は、開いた包括的な意味で、すなわち「を含むがこれ(ら)に限定されない」として解釈されるものとする。さらに、本明細書に提供される見出しは、簡便さのためにのみあるのであって、請求される開示の範囲および意味の解釈を行うものではない。

【0019】

本明細書を通じて「一実施形態」または「実施形態」に対する参照は、実施形態と関連して説明される特定の特長、構造または特徴が少なくとも1つの実施形態において含まれることを意味する。したがって、本明細書中の種々の箇所における「一実施形態において」または「実施形態において」という表現の掲載は同じ実施形態に対して必ずしもすべて参照しているわけではない。さらに、特定の特長、構造、または特徴は、1つ以上の実施形態においていずれかの適切な様式で組み合わせさせてもよい。また、本明細書および添付の特許請求の範囲において使用する場合、単数形「a」、「an」、および「the」は、脈絡が別段に明確に示さない限り、複数形の参照対象を含む。「または」という用語は概して、脈絡が別段に明確に示さない限り、「および/または」を含む意味で採用されることも特記すべきである。

10

【0020】

以下の用語は、本明細書で使用する場合、別段の記載がない限り、次の意味を有する。

【0021】

「アミノ」は、 $-NH_2$ 基を指す。

【0022】

「シアノ」は、 $-CN$ 基を指す。

【0023】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、 $-OH$ 基を指す。

【0024】

「イミノ」は、 $=NH$ 置換基を指す。

20

【0025】

「ニトロ」は、 $-NO_2$ 基を指す。

【0026】

「オキソ」は、 $=O$ 置換基を指す。

【0027】

「チオキソ」は、 $=S$ 置換基を指す。

【0028】

「アルキル」は、1～20個の炭素原子（例えば、1～10個、または1～6個の炭素原子）を有する飽和または不飽和の（すなわち、1つ以上の二重結合および/または三重結合を含有する）、および単結合によって当該分子の残部へ結合した、直鎖、分枝鎖または非芳香族環状炭化水素（「シクロアルキル」）鎖基を指す。1～20個のいずれかの個数の炭素原子を含むアルキルが含まれる。最大10個の炭素原子を含むアルキルは、 $C_1 - C_{10}$ アルキルである。 $C_1 - C_{10}$ アルキルには、 C_{10} アルキル、 C_9 アルキル、 C_8 アルキル、 C_7 アルキル、 C_6 アルキル、 C_5 アルキル、 C_4 アルキル、 C_3 アルキル、 C_2 アルキルおよび C_1 アルキル（すなわち、メチル）を含み、例えば、飽和 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニルおよび $C_2 - C_{10}$ アルキニルを含むがこれらに限定されない。飽和 $C_1 - C_{10}$ 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 -ブチルおよび n -ペンチル（ n -pentyl）、 n -ヘキシル、 n -ヘプタン、およびこれらに類するものが挙げられる。 $C_2 - C_{10}$ アルケニルの非限定例としては、ビニル、アリル、イソプロペニル、1-プロペン-2-イル、1-ブテン-1-イル、1-ブテン-2-イル、1-ブテン-3-イル、2-ブテン-1-イル、2-ブテン-2-イル、ペンテニル、ヘキセニル、およびこれらに類するものが挙げられる。 $C_2 - C_{10}$ アルキ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、ヘキシニル、およびこれらに類するものが挙げられる。本明細書において別段の記載が具体的にない限り、アルキル基は任意に置換されてもよい（すなわち、当該アルキル基における水素原子は、任意の置換基と置換されてもよい）。アルキルには、以下に定義するようなシクロアルキルを含む。

30

40

【0029】

「アルキレン」または「アルキレン鎖」は、当該分子の残部を遊離基へ連結する、炭素

50

および水素のみからなる、飽和または不飽和の（すなわち、1つ以上の二重結合および/または三重結合を含有する）かつ1～20個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖二価炭化水素鎖を指し、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、n-ブチレン、エテニレン、プロペニレン、n-ブテニレン、プロピニレン、n-ブチニレン、およびこれらに類するものである。アルキレン鎖は、単結合または二重結合を通じて当該分子の残部へ、および単結合または二重結合を通じて遊離基へ結合する。当該分子の残部へのおよび遊離基へのアルキレン鎖の結合点は、当該鎖内の1つの炭素またはいずれか2つの炭素を通じてであることができる。本明細書において別段の記載が具体的にない限り、アルキレン鎖は、任意に置換されてもよい。

【0030】

10

「脂肪族炭素」は、芳香族ではない炭素原子を指す。

【0031】

「アルキルアミノカルボニル」は、式 - C(=O)NR_aR_b の基を指し、式中R_aおよびR_bは各々独立して、1～20個の炭素原子を含有する先に定義したアルキル基である。本明細書において別段の記載が具体的にない限り、アルキルアミノカルボニル基は、任意に置換されてもよい。

【0032】

「アルキルカルボニル」は、式 - C(=O)R_a の基を指し、式中R_aは、1～20個の炭素原子を含有する先に定義したアルキル基である。本明細書において別段の記載が具体的にない限り、アルキルカルボニル基は、任意に置換されてもよい。

20

【0033】

「アルコキシ」は、式 - OR_a の基を指し、式中R_aは、1～20個の炭素原子を含有する先に定義したアルキル基である。本明細書において別段の記載が具体的にない限り、アルコキシ基は、任意に置換されてもよい。

【0034】

「アルキルアミノ」は、式 - NHR_a または式 - NR_aR_a の基を指し、式中各R_aは独立して、1～20個の炭素原子を含有する先に定義したアルキル基である。本明細書において別段の記載が具体的にない限り、アルキルアミノ基は任意に置換されてもよい。

【0035】

「アミノカルボニル」は、式 - C(=O)NH₂ の基を指す。本明細書において別段の記載が具体的にない限り、アルキルカルボニル基は任意に置換されてもよい。

30

【0036】

「芳香族炭素」は、芳香環の一部である炭素原子を指す。芳香族炭素は、SP²ハイブリッド形成され、軌道における4n+2電子を有する共役した不飽和の環系の一部に由来する。例えば、芳香族炭素は、本明細書に定義したアリール環またはヘテロアリール環における構成要素であってもよい。

【0037】

「アリール」は、水素、6～18個の炭素原子および少なくとも1つの芳香環を含む炭化水素環系基を指す。本開示の目的のために、アリール基は、縮合環系または架橋環系を含んでもよい単環式、二環式、三環式または四環式の環系であってもよい。アリール基には、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、as-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、およびトリフェニレンに由来するアリール基を含むがこれらに限定されない。本明細書において別段の記載が具体的にない限り、用語「アリール」または接頭辞「アル- (ar-)」（「アラルキル」中など）は、任意に置換されるアリール基を含むよう意味する。

40

【0038】

「アラルキル」は、式 R_b-R_c の基を指し、式中R_bは、先に定義したアルキレン鎖であり、R_cは、先に定義した1つ以上のアリール基であり、例えば、ベンジル、ジフェニルメチルおよびこれらに類するものである。本明細書において別段の記載が具体的に

50

ない限り、アラルキル基は任意に置換されてもよい。

【 0 0 3 9 】

「炭素環」は、環を形成する結合が各炭素環結合である環状構造を指す。炭素環は概して、当該環内に 3 ~ 2 0 個の炭素原子を含有しており、単環、二環または三環であってもよい。二環または三環の炭素環は、縮合（すなわち、2 個以上の共通の炭素原子を共有する）、スピロ（すなわち、1 個の共通の炭素原子を共有する）または 1 個もしくは複数のリンカー原子を介して結合してもよい。炭素環としては、本明細書に定義したシクロアルキルおよびアリアルが挙げられる。本明細書において別段の記載が具体的にない限り、炭素環基は、任意に置換されてもよい。

【 0 0 4 0 】

「シクロアルキル」は、炭素原子および水素原子のみからなる、縮合環系または架橋環系を含んでもよい、3 ~ 1 5 個の炭素原子を有する、好ましくは 3 ~ 1 0 個の炭素原子を有する、および飽和または不飽和でありかつ単結合によって当該分子の残部へ結合する、安定した非芳香族の単環式または多環式の炭化水素基を指す。単環式基としては例えば、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、およびシクロオクチルが挙げられる。多環式基としては例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル、7, 7 - ジメチル - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、およびこれらに類するものが挙げられる。本明細書において別段の記載が具体的にない限り、シクロアルキル基は任意に置換されてもよい。

【 0 0 4 1 】

「デュ - テロアルキル (d e u t e r o a l k y l) 」は、水素原子のうちの少なくとも 1 つが重水素原子と置換される、先に定義したアルキル基を指す。本明細書において別段の記載が具体的にない限り、デュ - テロアルキル基は、任意に置換されてもよい。

【 0 0 4 2 】

「縮合した」は、本開示の化合物における存在する環構造へ縮合した本明細書に記載するいずれかの環構造を指す。縮合環がヘテロシクリル環またはヘテロアリアル環である場合、縮合したヘテロシクリル環または縮合したヘテロアリアル環の一部となる既存の環構造におけるいずれかの炭素原子は、窒素原子と置換されてもよい。

【 0 0 4 3 】

「ハロゲン」または「ハロ」は、フルオロ置換基 (F)、クロロ置換基 (C l)、ブロモ置換基 (B r) およびヨード置換基 (I) を指す。ハロゲン置換基にはハロゲン放射性同位体も含む。

【 0 0 4 4 】

「ハロアルキル」は、先に定義した 1 つ以上のハロ基によって置換された、先に定義したアルキル基を指し、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 - ジブロモエチル、およびこれらに類するものである。本明細書において別段の記載が具体的にない限り、ハロアルキル基は、任意に置換されてもよい。

【 0 0 4 5 】

「ヘテロシクリル」または「複素環式環」は、2 ~ 1 2 個の炭素原子ならびに窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される 1 ~ 6 個のヘテロ原子からなる安定した 3 ~ 1 8 員の環基を指す。本明細書において別段の記載が具体的にない限り、ヘテロシクリル基は、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、縮合環系または架橋環系を含んでもよく、ならびにヘテロシクリル基中の窒素原子、炭素原子または硫黄原子は任意に酸化されていてもよく、窒素原子は任意に四級化してもよく、ならびにヘテロシクリル基は部分的にまたは完全に飽和してもよい。このようなヘテロシクリル基の例としては、ジオキサラニル、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、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、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 - オキソピペラジニル、2 - オキソピペリジニル、2 - オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、

10

20

30

40

50

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、および 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。本明細書において別段の記載が具体的でない限り、ヘテロシクリル基は任意に置換されてもよい。複素環には、以下に定義されるヘテロアリアルを含む。

【0046】

「ヘテロアリアル」は、水素原子、1 ~ 13 個の炭素原子、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される 1 ~ 6 個のヘテロ原子、ならびに少なくとも 1 つの芳香環を含む 5 ~ 14 員の環系基を指す。本開示の目的のため、ヘテロアリアル基は、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、縮合環系または架橋環系を含んでもよく、ならびにヘテロアリアル基中の窒素原子、炭素原子または硫黄原子が任意に酸化されてもよく、窒素原子が任意に四級化されてもよい。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、ベンゾジオキサニル、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、ベンゾキサゾリル、ベンゾジオキサニル、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、ベンゾフラノニル、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、イソキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2 - オキソアゼピニル、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、およびチオフエニル (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。本明細書において別段の記載が具体的でない限り、ヘテロアリアル基は任意に置換されてもよい。

【0047】

本明細書で使用する用語「置換された」は、先の基のうちのいずれか (すなわち、アルキル、アルキレン、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノカルボニル、シクロアルキル、アリアル、アラルキル、炭素環、デューテロアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、および / またはヘテロアリアル) をであって、この中で少なくとも 1 つの水素原子が、F、Cl、Br、および I などのハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、およびエステル基などの基中の酸素原子、チオール基、チオアルキル基、スルホン基、スルホニル基、およびスルホキシド基などの基中の硫黄原子、アミン、アミド、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アリアルアミン、アルキルアリアルアミン、ジアリアルアミン、N 酸化物、イミド、グリシン、およびエナミンなどの基中の窒素原子、トリアルキルシリル基、ジアルキルアリアルシリル基、アルキルジアリアルシリル基、およびトリアリアルシリル基などの基中のケイ素原子、ならびに種々の他の基中の他のヘテロ原子などの非水素原子だがこれらに限定されない原子への単結合によって置換されるものを意味する。「置換された」はまた、1 つ以上の水素原子が、オキソ基 (すなわち C = O)、カルボニル基、カルボキシ基、およびエステル基中の酸素などのヘテロ原子、ならびにイミン、オキシム、ヒドラゾン、およびニトリルなどの基中の窒素へのより高次の結合 (例えば、二重結合または三重結合) によって置換された先の基のうちのいずれかを意味する。

【0048】

例えば、「置換された」には、1つ以上の水素原子が $-NR_gR_h$ 、 $-NR_gC(=O)R_h$ 、 $-NR_gC(=O)NR_gR_h$ 、 $-NR_gC(=O)OR_h$ 、 $-NR_gSO_2R_h$ 、 $-OC(=O)NR_gR_h$ 、 $-OR_g$ 、 $-SR_g$ 、 $-SOR_g$ 、 $-SO_2R_g$ 、 $-OSO_2R_g$ 、 $-SO_2OR_g$ 、 $=NSO_2R_g$ 、および $-SO_2NR_gR_h$ と置換された先の基のうちのいずれかを含む。

【0049】

「置換された」は、1つ以上の水素原子が $-C(=O)R_g$ 、 $-C(=O)OR_g$ 、 $-C(=O)NR_gR_h$ 、 $-CH_2SO_2R_g$ 、 $-CH_2SO_2NR_gR_h$ と置換された先の基のうちのいずれかを意味する。上述において、 R_g および R_h は、同じかまたは異なっており、独立して、水素、アルキル、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-ヘテロアリールおよび/またはヘテロアリールアルキルである。

【0050】

「置換された」はさらに、1つ以上の水素原子が、アミノ基、シアノ基、ヒドロキシ基、イミノ基、ニトロ基、オキソ基、チオキソ基、ハロ基、アルキル基、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、シクロアルキルアルキル基、ハロアルキル基、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-ヘテロアリール基および/またはヘテロアリールアルキル基への単結合によって置換された先の基のうちのいずれかを意味する。加えて、先の置換基の各々は、先の置換基のうちの1つ以上と任意に置換されてもよい。

【0051】

「プロドラッグ」は、生理学的条件下でまたは生物活性のある化合物への溶解によって転換されることのある化合物を示すよう意味する。したがって、「プロドラッグ」という用語は、医薬として許容し得る本開示の化合物の代謝性前駆体を指す。プロドラッグは、プロドラッグを必要とする対象へ投与する際に活性または不活性であってもよいが、インビボで活性のある（またはより活性のある）化合物へと転換される。プロドラッグは典型的には、例えば血中での加水分解によって親化合物を生じるようインビボで迅速に形質転換される。プロドラッグ化合物はしばしば、哺乳類生体における溶解度、組織適合性または遅延放出の利点を提供する（Bundgard, H., プロドラッグの設計 (Design of Prodrugs (1985), pp. 7~9, 21~24 (Elsevier, アムステルダム市)を参照されたい)。プロドラッグに関する考察は、Higuchi, T. ら, A.C.S. シンポジウムシリーズ (Symposium Series), 第14巻ならびに薬剤設計における生可逆性担体 (Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche 編, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987) において提供される。本開示は、プロドラッグとして作用しようと、活性のある化合物自体として作用しようと、またはその両方であろうと、構造Iの化合物すべてを包含するよう意味する。

【0052】

本明細書に開示される開示はまた、異なる原子質量または質量数を有する原子によって置換された1つ以上の原子を有することによって同位体標識されている構造(I)の医薬として許容し得る化合物のすべてを包含することが意図される。開示された化合物へと組み込める同位体の例としては、それぞれ 2H 、 3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、および ^{125}I などの、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素、およびヨウ素の同位体が挙げられる。これらの放射性標識した化合物は、例えば、作用部位もしくは作用様式、または薬理学的に重要な作用部位に対する結合親和性の特徴づけることによって、当該化合物の有効性を判定または測定するのに支援するのに有用であり得る。構造(I)

I) のある特定の同位体標識した化合物、例えば、放射性同位体を組み込んでいる化合物は、薬剤および/または基質の組織分布研究において有用である。放射性同位体であるトリチウム、すなわち ^3H および炭素 14、すなわち ^{14}C は、組み込みの簡便さおよび容易な顕出手段の点で、本目的に対して特に有用である。

【0053】

重水素、すなわち ^2H などのより重い同位体による置換は、より大きな代謝安定性から結果的に生じるある治療上の利点、例えば、長いインビボでの半減期または少ない薬用量必要条件を得ることがあり、それゆえ、いくつかの状況において好ましいことがある。

【0054】

^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 、 ^{123}I および ^{13}N などの陽電子放出同位体との置換は、基質受容体占有率を検討するための陽電子放射断層撮像法 (PET) または単一光子放射型コンピュータ断層撮影法 (SPECT) による研究において有用であることができる。構造 (I) の同位体標識した化合物は概して、当業者に公知の従来技術によって、または既に採用した標識していない試薬の代わりに適切な同位体標識した試薬を用いて以下に示すような調製および実施例において説明した過程に類似の過程によって調製することができる。

【0055】

本明細書に開示される開示はまた、開示した化合物のインビボでの代謝産物を包含するよう意味する。そのような産物は、例えば、主として酵素処理による投与した化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化、およびこれらに類するものから結果的に生じ得る。したがって、本開示には、本開示の化合物を哺乳類動物へ、当該化合物の代謝産物を生じるのに十分な時間投与することを含む過程によって精製される化合物を含む。このような産物は典型的には、ラット、マウス、モルモット、サルなどの動物へもしくはヒトへ検出可能な用量で本開示の放射性標識した化合物を投与すること、代謝が生じるのに十分や期間を許容すること、ならびに尿、血液または他の生物学的試料からその転換生成物を分離することによって識別される。

【0056】

「安定した化合物」および「安定した構造」は、反応混合物および製剤から効果的な治療薬への有用な純度までの分離を生き残るのに十分頑強な化合物を示すよう意味する。

【0057】

「哺乳類動物」には、ヒトならびに、実験動物および家庭用ペット (例えば、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、ウサギ) などの飼育動物と、野生およびこれらに類するものなどの非飼育動物との両方を含む。

【0058】

「任意の」または「任意に」は、状況に関してその後説明した事象が生じるかもしれないまたは生じないかもしれないこと、ならびに当該事象または状況が生じる場合および当該事象または状況が生じない場合を当該説明が含むことを意味する。例えば、「任意に置換されたアリール」は、アリール基が置換されていてもまたは置換されていなくてもよいこと、ならびに当該説明が置換されたアリール基および置換を有さないアリール基の両方を含むことを意味する。

【0059】

「医薬として許容し得る担体、希釈剤または賦形剤」には、ヒトまたは飼育動物における使用に許容し得るものとして米国食品医薬品局によって認可されたアジュバント、担体、賦形剤、滑剤、甘味料、希釈剤、保存料、色素/着色料、風味増強剤、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁剤、安定化剤、等張剤、または乳化剤が含まれるが、これらに限定されない。

【0060】

「医薬として許容し得る塩」には、酸付加塩および塩基付加塩の両方を含む。

【0061】

「医薬として許容し得る酸付加塩」は、遊離塩基の生物学的有効性および特性を保有す

10

20

30

40

50

る、生物学的に望ましくないことがないまたはそれに替わるものとして望ましくないことがない、ならびに塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸およびこれらに類するものなどだがそれらに限定されない無機酸、ならびに酢酸、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、樟脳-10-スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、炭酸、桂皮酸、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-オキソ-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、およびこれらに類するものなどだがそれらに限定されない有機酸とともに形成される当該酸付加塩を指す。

【0062】

「医薬として許容し得る塩基付加塩」は、生物学的に望ましくないことのないまたはそれに替わるものとして望ましくないことのない、遊離酸の生物学的な有効性および特性を保有する当該塩基付加塩を指す。これらの塩は、遊離酸への無機塩基または有機塩基の付加から調製される。無機塩基由来の塩としては、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、アルミニウム塩およびこれらに類するものが挙げられるが、それらに限定されない。有機塩基由来の塩としては、第一級アミン、第二級アミンおよび第三級アミンの塩、天然の置換されたアミンを含む置換されたアミンの塩、環状アミンの塩、ならびに塩基性イオン交換樹脂の塩が挙げられるが、それらに限定されず、アンモニア、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジエタノールアミン、エタノールアミン、デアノール、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、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、ベネタミン、ベンザチン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、プリン類、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂およびこれらに類するものなどである。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、コリンおよびカフェインである。

【0063】

晶出は、多くの場合本開示の化合物の溶媒和化合物を生成する。本明細書で使用する場合、「溶媒和化合物」という用語は、本開示の化合物のうちの1つ以上の分子を溶媒のうちの1つ以上の分子とともに含む凝集体を指す。溶媒は水であり得、その場合、溶媒和化合物は水和物であり得る。あるいは、溶媒は有機溶媒であってもよい。したがって、本開示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、およびこれらに類するものを含む水和物、ならびに対応する溶媒和した形態として存在してもよい。本開示の化合物は、真の溶媒和可能物であってもよい一方で、他の場合において、本開示の化合物は、単に外来の水を保有していてもよく、または水に加えていずれかの外来の溶媒の混合物であってもよい。

【0064】

「医薬組成物」は、本開示の化合物と、哺乳類動物、例えばヒトへの生物活性のある化合物の送達のための当該技術分野で概して許容される媒体とからなる製剤を指す。このような媒体としては医薬として許容し得る担体、そのための希釈剤または賦形剤をすべて含

10

20

30

40

50

む。

【 0 0 6 5 】

「有効量」は、治療有効量または予防有効量を指す。「治療有効量」は、腫瘍の大きさの減少、寿命の延長または平均余命の延長などの所望の治療結果に達するのに必要な薬用量および時間、有効な量を指す。化合物の治療有効量は、対象の疾患状態、年齢、性別、および体重などの要因、ならびに対象における所望の応答を誘発する化合物の能力に応じて変化してもよい。薬剤投与計画は、最適な治療応答を提供するように調整してもよい。治療有効量はまた、化合物のいずれかの毒性効果または有害効果よりも治療上有益な効果が勝る量である。

【 0 0 6 6 】

10

「予防有効量」は、より小さな腫瘍、寿命の延長、平均余命の延長または前立腺癌からアンドロゲン非依存性形態への進行の予防などの所望の予防結果に達するのに必要な薬用量および時間、有効な量を指す。典型的には、予防的用量は、疾患のより早期以前に対象において使用され、それにより予防有効量は、治療有効量よりも少量であり得る。

【 0 0 6 7 】

「治療すること」または「治療」は本明細書で使用する場合、関心対象の疾患または容態に罹患している哺乳類動物、好ましくはヒトにおける関心対象の疾患または容態の治療を網羅し、

(i) 特に、哺乳類動物が容態に罹患しやすいが、当該容態に罹患しているとはまだ診断されていない場合、このような哺乳類動物において疾患または容態が生じるのを予防すること、

20

(i i) 当該疾患または容態を阻害すること、すなわち当該疾患または容態を抑止すること、

(i i i) 当該疾患または容態を緩和すること、すなわち、当該疾患または容態の退行を生じさせること、あるいは

(i v) 当該疾患または容態から結果として生じる症状を緩和すること、すなわち、基礎疾患または容態に対処することなく、疼痛を緩和させること

を含む。本明細書で使用する場合、用語「疾患」および用語「容態」は、相互交換可能に使用してもよく、または特定の病気または容態が公知の原因因子を有していなくてもよい点で異なり得（それにより病因はなおも解明されていない）、それゆえ、疾患としてではなく、望ましくない容態または症候群としてしか認識されておらず、この中で、多かれ少なかれ具体的なセットの症候群が臨床医によって識別されている。

30

【 0 0 6 8 】

本開示の化合物または当該化合物の医薬として許容し得る塩は、1つ以上の不斉中心を含有していてもよく、したがって、鏡像異性体、ジアステレオマー、および絶対的な立体化学の点でアミノ酸について (R) - または (S) - として、あるいは (D) - または (L) - として定義され得る他の立体異性体形態を生じてもよい。本開示は、このような考えられ得る異性体全部、ならびに当該異性体のラセミ形態および光学的に純粋な形態を含むよう意味する。

【 0 0 6 9 】

40

光学的に活性のある (+) および (-)、(R) - および (S) -、または (D) - および (L) - 異性体は、キラルシントンもしくはキラル試薬を用いて調製してもよく、または従来技術、例えば、クロマトグラフィーおよび分別結晶を用いて分解してもよい。個々の鏡像異性体の調製/分離のための従来技術には、例えば、キラル高速液体クロマトグラフィー (H P L C) を用いたラセミ体（または塩もしくは誘導体のラセミ体）の適切な光学的に純粋な前駆体または分解物からのキラル合成が含まれる。本明細書に記載する化合物が、オレフィン性二重結合または他の幾何学的非対称性中心を含有する場合、別段の指定がない限り、当該化合物には E 幾何異性体および Z 幾何異性体の両方を含むことが企図される。同様に、互変異性体形態もすべて含まれるよう企図される。

【 0 0 7 0 】

50

「立体異性体」は、同じ結合によって結合しているが異なる３次元構造を有し、相互交換可能ではない同じ原子からなる化合物を指す。本開示は、種々の立体異性体およびその混合物を考慮しており、２つの立体異性体の分子が互いに重ねることのできない鏡像である当該２つの立体異性体を指す「鏡像異性体」を含む。

【００７１】

「互変異性体」は、単結合および隣接する二重結合の入れ替えが付随する、分子の一つの原子から同じ分子の別の原子へのプロトン移行を指す。本開示には、いずれかの当該化合物の互変異性体をも含む。

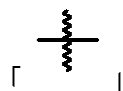
【００７２】

本明細書で使用するキラル命名プロトコルおよび構造図は、ACD/Name第９．０版ソフトウェアプログラムおよび／またはChemDraw Ultra第１１．０．１版ソフトウェア命名プログラム(CambridgeSoft)を用いる、国際純正および応用化学連合命名システムの改変した形態であり、この中で、本開示の化合物は、中央コア構造の誘導体として本明細書で命名される。本明細書で採用される複雑な化学名については、置換基は、それが結合する基の前に命名される。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骨格を含む。以下に説明するものを除き、結合はすべて、本明細書の化学構造図において特定されるが、いくつかの炭素原子は例外であり、それらは原子価を完了させるのに十分な水素原子へ結合すると仮定される。

【００７３】

本明細書で使用する場合、記号

【化２】

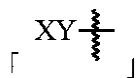


(以後、「結合点」と呼ぶことがある)は、２つの化学実体の間にある結合点である単結合を示し、当該化学実体のうちの１つは結合点へ結合しているものとして図示され、もう一方は結合点へ結合しているものとして示されていない。

【００７４】

例えば、

【化３】

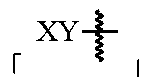


は、化学実体「XY」が別の化学実体へ結合点を介して結合することを示す。さらに、図示されていない化学実体への特異的な結合点は、推論によって特定され得る。

【００７５】

例えば、化合物 $\text{CH}_3 - \text{R}^3$ (式中、 R^3 はHまたは

【化４】



である)は、 R^3 が「XY」の場合、結合点は R^3 が CH_3 へ結合しているものとして示される結合と同じ結合であることを暗示する。

【００７６】

(II. 化合物および組成物)

上記のように、本開示のある実施形態は、アンドロゲン受容体の調節に有用な化合物に関する。したがって、当該化合物は、種々の種類の前立腺癌を含む種々の癌の治療のための有用性を見出す。本明細書に記載するエステル誘導体は、説明したエステル部分を含有

10

20

30

40

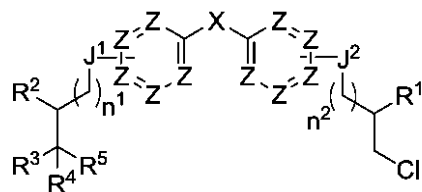
50

していない他の公知のアンドロゲン受容体調節薬と比較して改善された特性を有すると期待される。

【 0 0 7 7 】

したがって、本開示の一実施形態は、構造 I

【化 5】



(I)

の構造を有する化合物またはその医薬として許容し得る塩、互変異性体もしくは立体異性体に関する。

【 0 0 7 8 】

式中、 J^1 および J^2 は各々独立して $-O-$ 、 $-S(O)_m-$ 、 $-NR^6-$ または $-(CR^6R^7)-$ である。

【 0 0 7 9 】

X は、直接結合、 $-C(R^8R^9)-$ 、 $-C(=CR^8R^9)-$ 、 $-C(R^8R^9)-$ アリール $-C(R^8R^9)-$ 、 $-C(=CR^8R^9)-$ アリール $-C(=CR^8R^9)-$ 、 $-C(=CR^8R^9)-$ アリール $-C(R^8R^9)-$ 、 $-C(R^8R^9)-$ アリール $-C(=CR^8R^9)-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_m-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CH(NR^6R^7)-$ 、 $-C(=NOR^6)-$ 、 $-C(=N-NHR^{10})-$ 、 $-C(=NR^6)-$ または $-C(=O)-$ である。

【 0 0 8 0 】

Z は、各場合において独立して $-C(R^{11})-$ または $-N-$ である。

【 0 0 8 1 】

R^1 は、ヒドロキシ、 $-OR^{12}$ または $-OC(=O)R^{13}$ である。

【 0 0 8 2 】

R^2 および R^3 は各々独立して、ヒドロキシ、ハロ、 $-OR^{12}$ または $-OC(=O)R^{13}$ である。

【 0 0 8 3 】

R^4 および R^5 は各々独立して H またはハロである。

【 0 0 8 4 】

R^6 および R^7 は各場合において独立して、 H または C_{1-10} アルキルである。

【 0 0 8 5 】

R^8 および R^9 は各場合において独立して、 H 、ヒドロキシ、ハロ、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、 C_{1-10} デューテロアルキル、 C_{1-10} アルコキシ、アリール、アラルキル、 $-S(O)_mR^{14}$ もしくは $-NR^6R^7$ であり、または R^8 および R^9 は結合して 3 ~ 20 個の炭素原子を含有する単環式、二環式もしくは三環式の炭素環もしくは複素環を形成してもよい。

【 0 0 8 6 】

R^{10} は、 H 、 C_{1-10} アルキル、アリール、アミノカルボニル、 C_{1-10} アルキルカルボニルまたは C_{1-10} アルキルアミノカルボニルである。

【 0 0 8 7 】

R^{11} は、各場合において独立して、 H 、ハロまたは C_{1-10} アルキルである。

【 0 0 8 8 】

R^{12} は、各場合において独立して、 C_{1-20} アルキルまたは C_{2-20} アルケニルである。

【 0 0 8 9 】

10

20

30

40

50

R^{13} は、各場合において独立して、 $C_1 - C_{20}$ アルキル、 $C_2 - C_{20}$ アルケニル、アリールまたはアラルキルであり、この中で $C_1 - C_{20}$ アルキルは任意のアミノ置換基またはアルキルアミノ置換基を含んでおらず、かつ $C_1 - C_{20}$ アルキル基、 $C_2 - C_{20}$ アルケニル基またはアラルキル基の各脂肪族炭素は任意に $-O-$ または $-S(O)_m$ と置換されてもよい。

【0090】

R^{14} は、 H 、 $C_1 - C_{10}$ アルキルまたはアリールである。

【0091】

m は、各場合において独立して、0、1、または2である。

【0092】

n^1 および n^2 は各々独立して、0、1、2、3、4または5である。

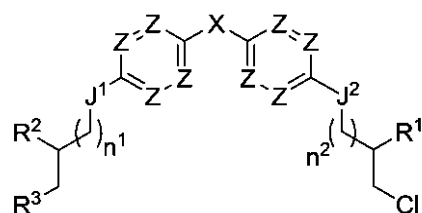
【0093】

式中、 R^1 、 R^2 または R^3 のうちの少なくとも1つは $-OC(=O)R^{13}$ である。

【0094】

他の実施形態において、前記化合物は、以下の構造 (Ia)

【化6】



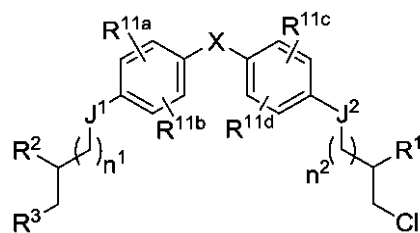
(Ia)

を有する。

【0095】

さらに他の実施形態において、前記化合物は、以下の構造 (Ib)

【化7】



(Ib)

を有する。

【0096】

式中 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} および R^{11d} は各々独立して、 H 、ハロまたは $C_1 - C_{10}$ アルキルである。

【0097】

上記の実施形態のうちのいずれかにおいて、 J^1 および J^2 は各々 $-O-$ である。

【0098】

上記の実施形態のうちのいずれかのうちの他のものにおいて、 X は $-C(R^8R^9)-$ である。

【0099】

上記の実施形態のうちのさらに他のものにおいて、前記化合物は以下の構造 (Ic)

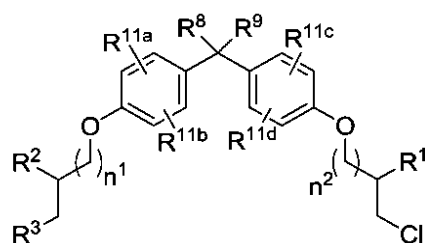
10

20

30

40

【化 8】



(Ic)

を有する。

10

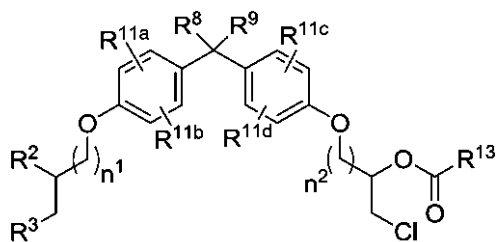
【 0 1 0 0】

式中、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} および R^{11d} は各々独立して、H、ハロまたは $C_1 - C_{10}$ アルキルである。

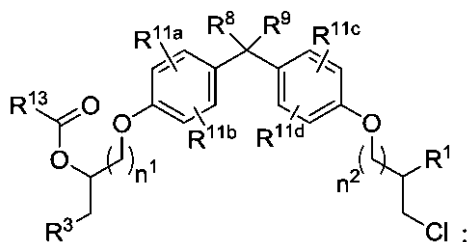
【 0 1 0 1】

上記の実施形態のうちなおも他のものにおいて、前記化合物は、以下の構造 (I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I h)、(I i) または (I j)

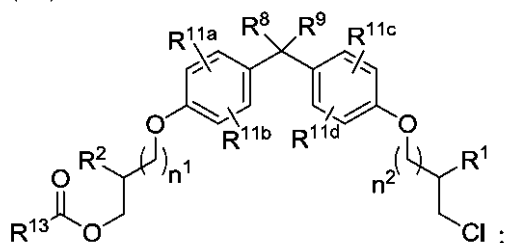
【化 9】



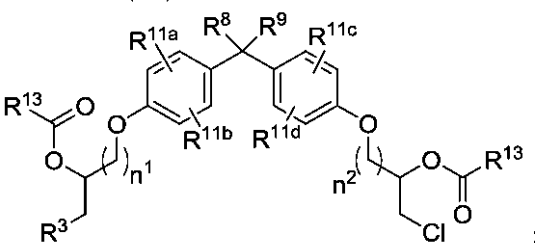
(Id)



(Ie)

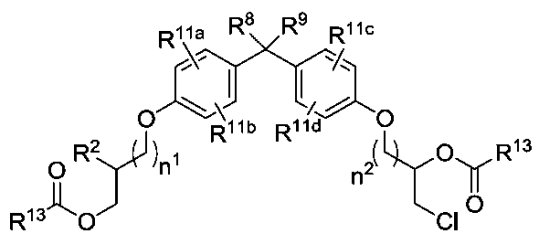


(If)

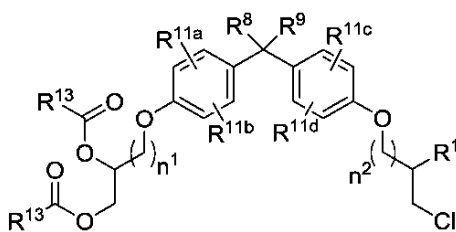


(Ig)

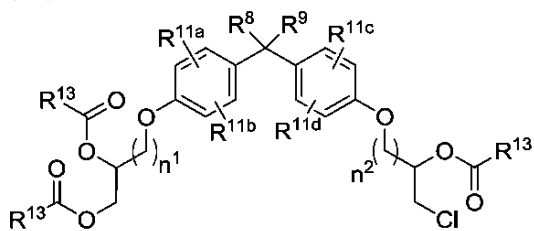
【化 1 0】



(Ih)



(Ii)



(Ij)

20

30

40

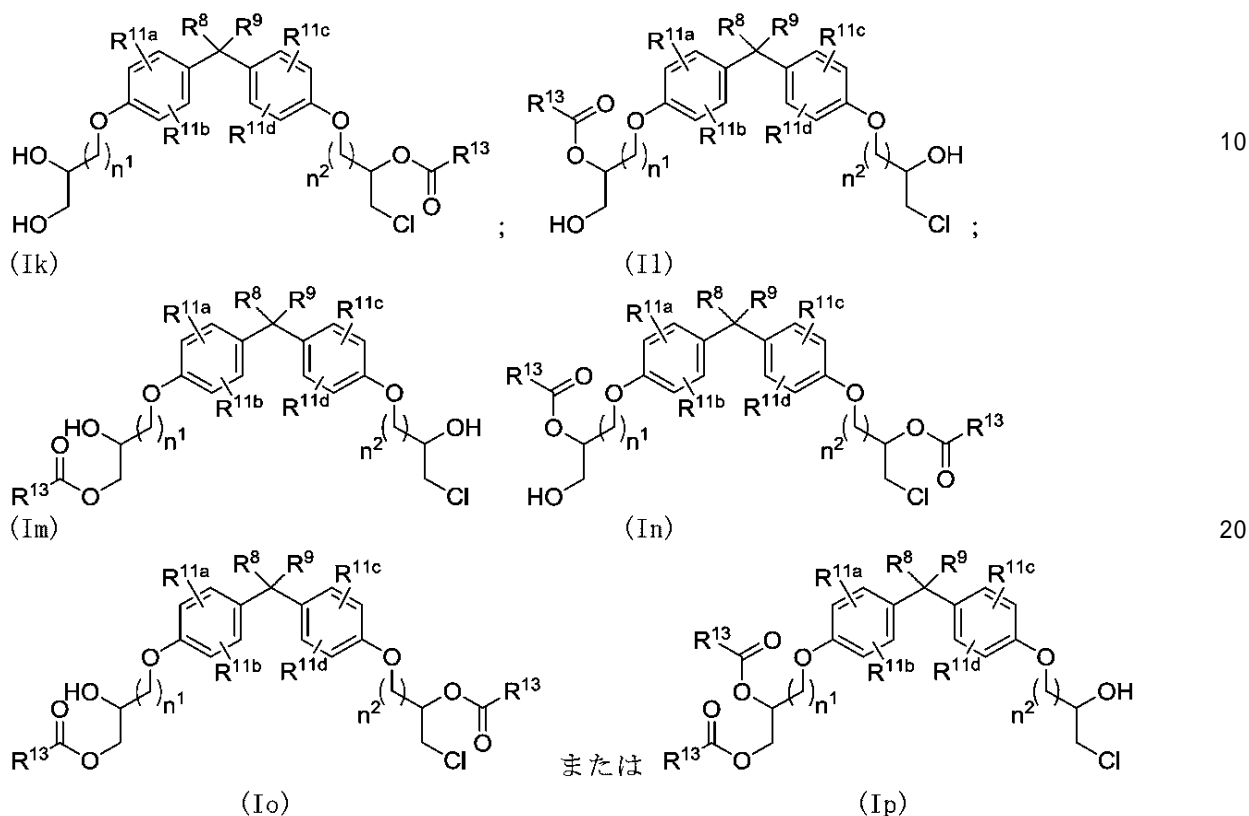
50

のうちの1つを有し、式中、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} および R^{11d} は各々独立して、H、ハロまたは $C_1 - C_{10}$ アルキルである。

【0102】

上記の実施形態のうちのさらにより多くにおいて、前記化合物は、以下の構造(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)または(Ip)

【化11】



のうちの1つを有する。

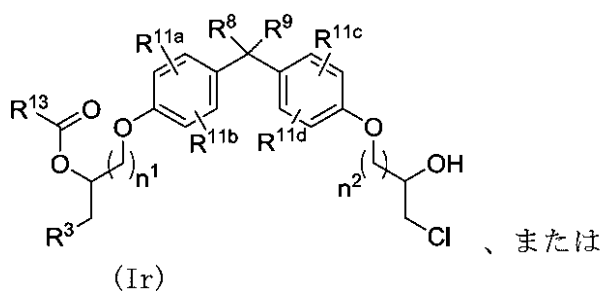
【0103】

式中、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} および R^{11d} は各々独立して、H、ハロまたは $C_1 - C_{10}$ アルキルである。

【0104】

上記のうちのいずれかのうちの他の実施形態において、前記化合物は、以下の構造(Iq)、(Ir)または(Is)

(Iq)



(Is)

上記のうちのいくつかの実施形態において、 R^3 は $-OR^{1,2}$ である。例えば、いくつかの実施形態において、 $R^{1,2}$ は $C_1 - C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 $R^{1,2}$ は、メチル、イソプロピルまたは n -ブチルである。

【 0 1 0 7 】

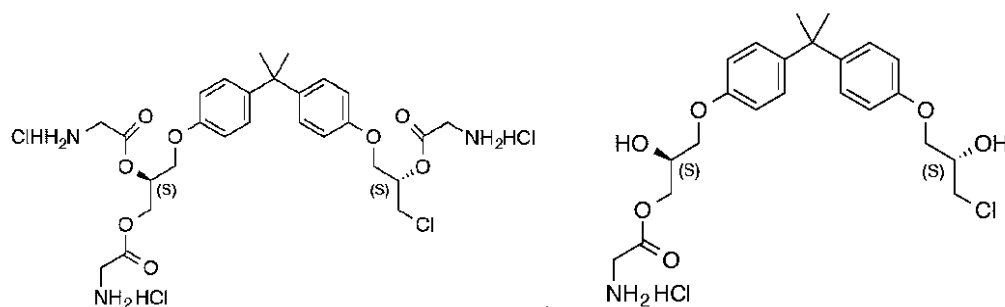
ある特定の実施形態において、前記化合物は少なくとも 1 つのアルキルエステルを含む。したがって、いくつかの実施形態において、各 R^{1-3} は独立して、 C_{1-20} アルキル、例えば C_{1-6} アルキルである。これらの実施形態のうちのいくつかにおいて、 C_{1-20} アルキルまたは C_{1-6} アルキルは非置換である。いくつかのさらなる実施形態において、各 R^{1-3} は独立して、メチル、エチルまたはプロピルである。一層さらなる実施形態において、各 R^{1-3} はメチルである。

なおも他の実施形態において、 R^{1-3} は置換されている。例えば、ある特定の実施形態において、 R^{1-3} は置換された $C_1 - C_{20}$ アルキルまたは置換された $C_1 - C_6$ アルキルである。特定の実施形態において、 R^{1-3} 置換されたアルキルは、窒素置換基を含む。一態様において、窒素置換された R^{1-3} アルキルはメチルであり、隣接するカルボニル基とともにグリシン置換基を形成する。特定の態様において、 R^{1-3} 置換されたアルキルは、窒素および末端塩素を有するメチル、すなわち、 NH_2CH_2Cl である。

特定の実施形態において、グリシン置換された末端塩素を有する化合物は、以下のとおりである。

40

【化 13】



10

【0110】

構造 I の上記の化合物のうちのいずれかのうちのより多くの実施形態において、 R^8 および R^9 は各々独立して、 $C_1 - C_6$ アルキルである。例えば、いくつかの実施形態において、 R^8 および R^9 は各々メチルである。

【0111】

構造 I の上記の化合物のうちのいずれかのうちのさらに他の実施形態において、少なくとも1つの R^{11} は H であり、または R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} もしくは R^{11d} のうちの少なくとも1つは H である。例えば、いくつかの実施形態において、各 R^{11} は H であり、または R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} および R^{11d} の各々は H である。

【0112】

上記のうちのより多くの実施形態において、 n^1 または n^2 のうちの少なくとも1つは 1 である。上記のうちの他の実施形態において、 n^1 および n^2 は各々 1 である。いくつかの実施形態において、 n^1 は 2 である。いくつかの実施形態において、 n^1 は 3 である。いくつかの実施形態において、 n^1 は 4 である。いくつかの実施形態において、 n^1 は 2 である。いくつかの実施形態において、 n^2 は 2 である。いくつかの実施形態において、 n^1 は 3 である。いくつかの実施形態において、 n^1 は 4 である。いくつかの実施形態において、 n^1 は 5 である。

20

【0113】

他の実施形態において、 R^4 および R^5 は各々 H である。いくつかの異なる実施形態において、 R^4 または R^5 のうちの少なくとも1つはハロである。例えば、いくつかの実施形態において、 R^4 および R^5 は各々ハロである。これらの上記の実施形態のうちのいくつかにおいて、ハロはフルオロである。

30

【0114】

上記の実施形態のうちのいくつかにおいて、 R^{13} は、 $C_1 - C_{20}$ アルキル、 $C_2 - C_{20}$ アルケニルまたはアラルキルであり、 $C_1 - C_{20}$ アルキル基、 $C_2 - C_{20}$ アルケニル基またはアラルキル基の脂肪族炭素のうちの少なくとも1つは1つの置換基で置換されている。例えば、当該置換基は、ヒドロキシ、ハロ、オキソおよびアルコキシから選択してもよい。他の実施形態において、 $C_1 - C_{20}$ アルキル、 $C_2 - C_{20}$ アルケニルまたはアラルキルは非置換である。

【0115】

いくつかの他の実施形態において、 R^{13} はアリールまたはアラルキルであり、アリール基またはアラルキル基の芳香族炭素のうちの少なくとも1つは、1つの置換基で置換されている。例えば、いくつかの実施形態において、置換基は、ヒドロキシ、ハロおよびアルコキシから選択される。他の実施形態において、アリールまたはアラルキルは非置換である。

40

【0116】

本明細書に記載する化合物は、本明細書で具体的に示されていようといまいと、そのラセミ混合物全部および個々の鏡像異性体全部またはこれらの組み合わせを含むことが意図される。したがって、当該化合物には、本明細書に記載する化合物のうちのいずれかのラセミ混合物、鏡像異性体およびジアステレオマーを含む。構造 I の化合物のうちのいずれ

50

かの互変異性体も、本開示の範囲内に含まれる。

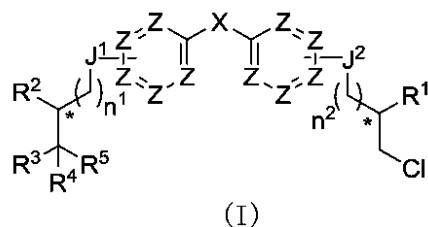
【 0 1 1 7 】

上記のように、本開示の化合物（すなわち、構造 1 の化合物）は、1 つ以上の不斉中心を含有してもよい。したがって、いくつかの実施形態において、当該化合物は、異なる鏡像異性体（例えば、R および S）または異なるジアステレオマーの混合物である。他の実施形態において、当該化合物は、純粋な（または多量の）鏡像異性体またはジアステレオマーである。明確にする目的のために、キラル炭素は当該化合物において必ずしも示していないが、本開示には、構造 I の化合物全部の立体異性体全部（純粋および混合物）を含む。

【 0 1 1 8 】

例として、構造 I の化合物は、以下の * で印した少なくとも 2 つの立体異性体を含有する。

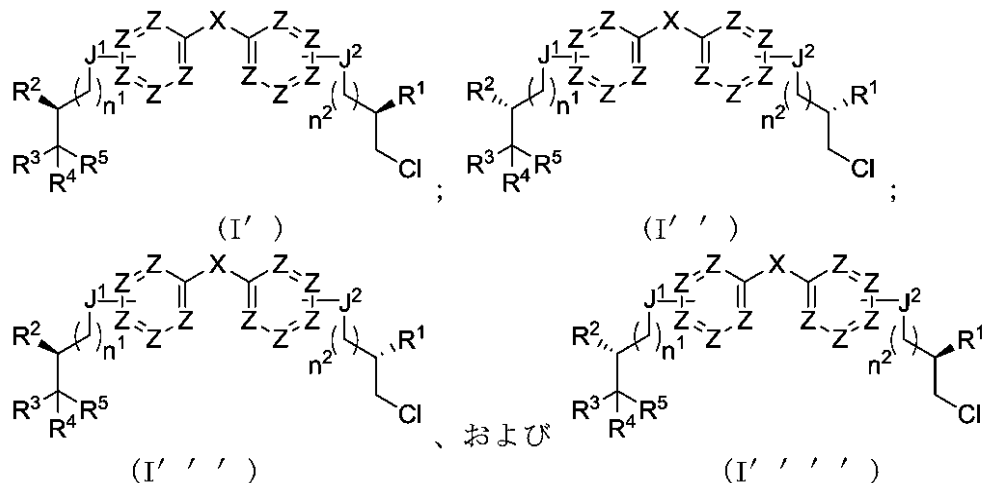
【 化 1 4 】



【 0 1 1 9 】

前記化合物は概して、上記のとおり示されるが、本開示の範囲には考えられ得る立体異性体全部を含む。例えば、構造 I に関して、本開示には以下の立体異性体（I'）、（I''）、（I'''）および（I''''）を含む。

【 化 1 5 】



も含む。

【 0 1 2 0 】

類位の様式、本開示には、表 1 に提供する化合物を含む構造 I（例えば、I a、I b、I c、I d、I e、I f、I g、I h、I i、I j、I k、I l、I m、I n、I o、I p、I q、I r および I s）の化合物全部の考えられ得る立体異性体全部を含む。当業者は、特に上記の例に関して考えられ得る立体異性体全部を誘導する方法を容易に理解するであろう。

【 0 1 2 1 】

本明細書の他所で説明するように、前記化合物の他の詳細な実施形態において、表 1 の以下の化合物が提供される。

表 1 . 代表的な化合物

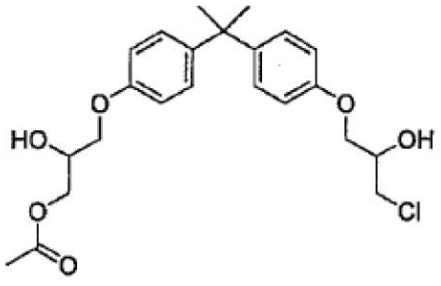
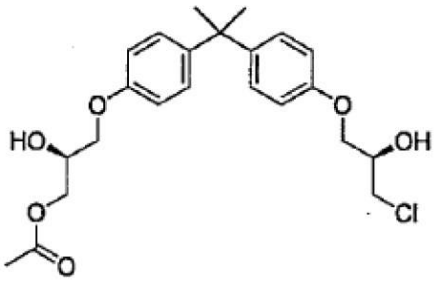
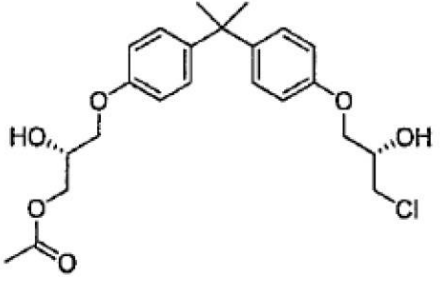
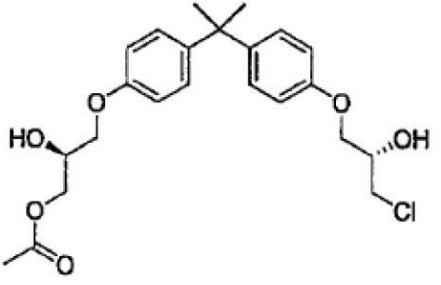
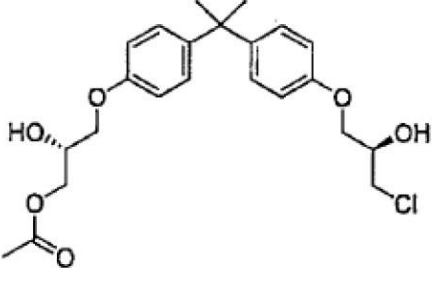
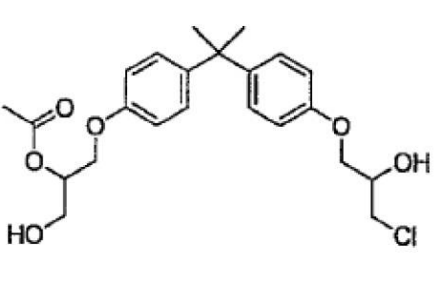
10

20

30

40

【表 1 - 1】

番号	構造	番号	構造
1		1a	
1b		1c	
1d		2	

10

20

30

【表 1 - 2】

番号	構造	番号	構造
2a		2b	
2c		2d	
3		3a	
3b		3c	
3d		4	

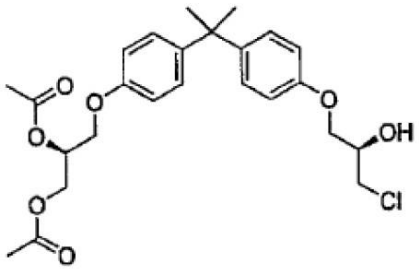
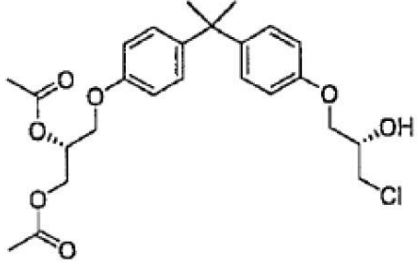
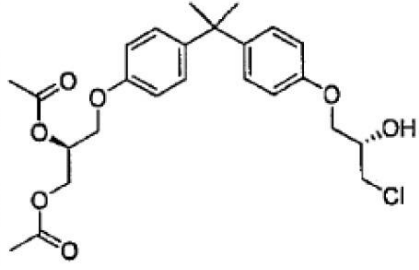
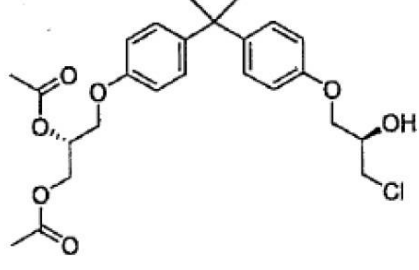
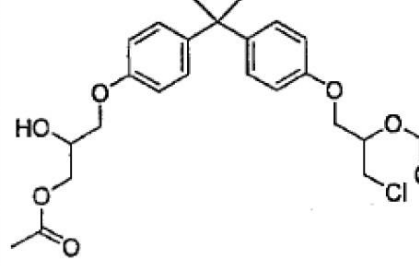
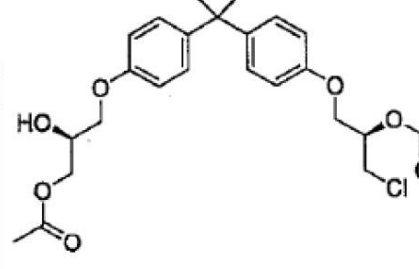
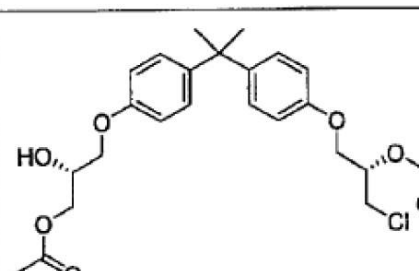
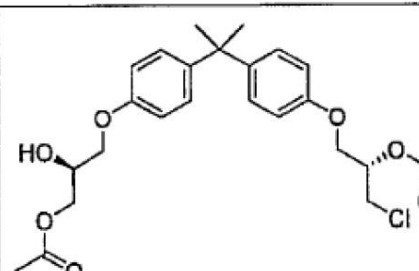
10

20

30

40

【表 1 - 3】

番号	構造	番号	構造
4a		4b	
4c		4d	
5		5a	
5b		5c	

10

20

30

【表 1 - 4】

番号	構造	番号	構造
5d		6	
6a		6b	
6c		6d	
7		7a	

10

20

30

【表 1 - 5】

番号	構造	番号	構造
7b		7c	
7d		8	
8a		8b	
8c		8d	
9		9a	

10

20

30

40

【表 1 - 6】

番号	構造	番号	構造
9b		9c	
9d		10	
10a		10b	
10c		10d	
11		11a	

10

20

30

40

【表 1 - 7】

番号	構造	番号	構造
11b		11c	
11d		12	
12a		12b	
12c		12d	
13		13a	

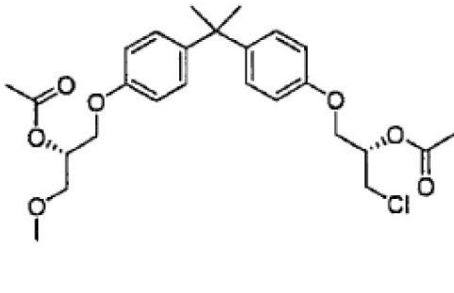
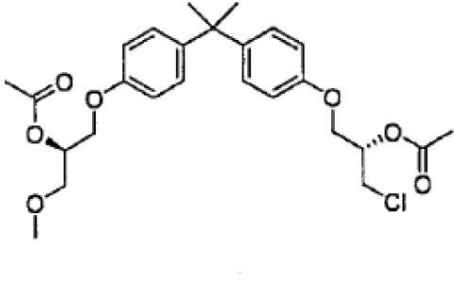
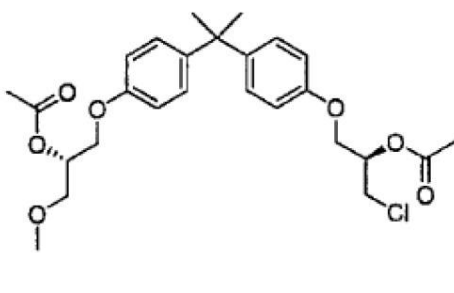
10

20

30

40

【表 1 - 8】

番号	構造	番号	構造
13b		13c	
13d		N/A	N/A

10

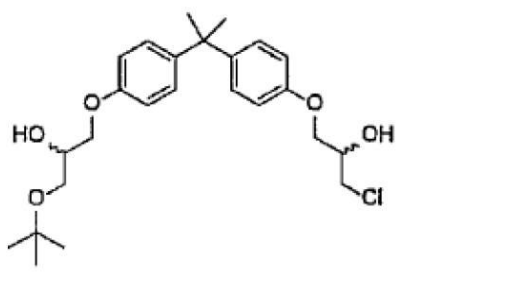
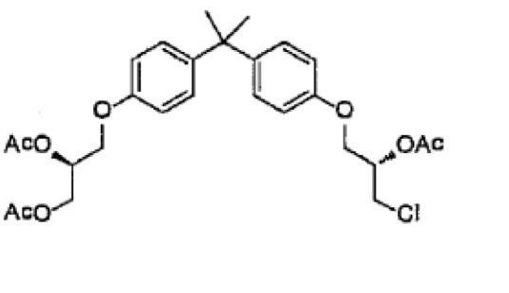
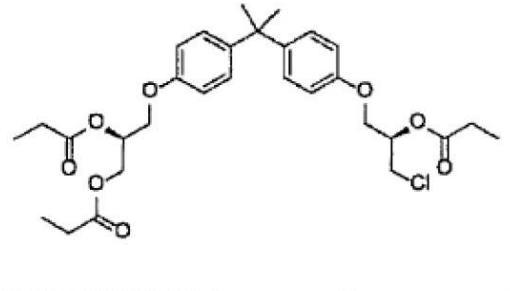
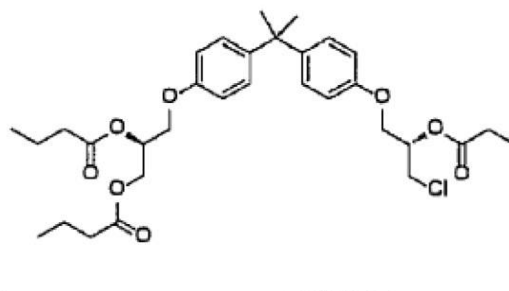
20

【 0 1 2 2 】

本明細書の他所で説明するように、前記化合物の他の詳細な実施形態において、以下の表 2 の化合物が提供される。

表 2：代表的な化合物

【表 2 - 1】

構造	構造
	
	

30

40

【表 2 - 2】

構造	構造

10

【 0 1 2 3】

本明細書の他所で説明するように、前記化合物の他の詳細な実施形態において、化合物の大部分について位置 1、2 および 20 が付番された以下の表 3 の化合物が提供される。

表 3 . 代表的な化合物

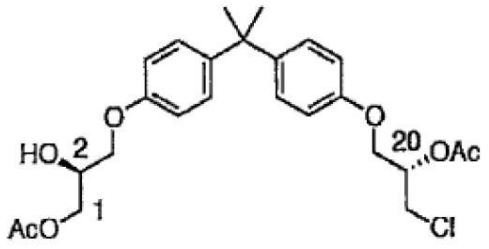
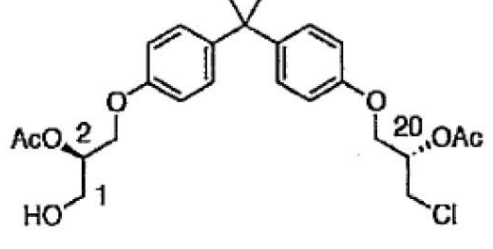
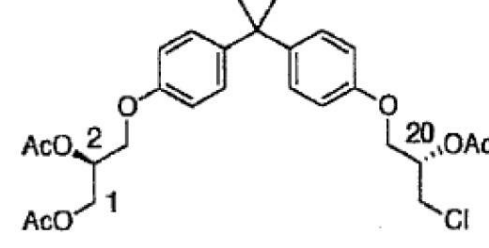
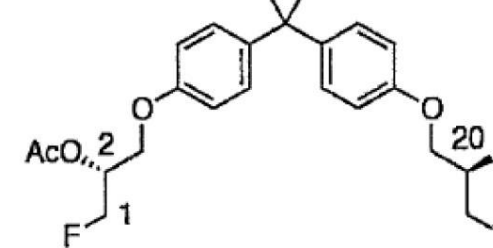
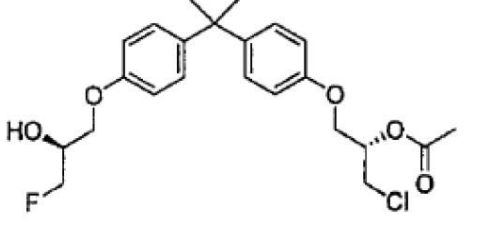
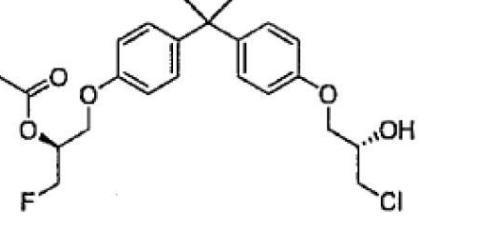
【表 3 - 1】

構造	構造

20

30

【表 3 - 2】

構造	構造
	
	
	

【 0 1 2 4 】

本明細書に記載する化合物は、遊離形態でまたはその塩の形態であってもよい。いくつかの実施形態において、本明細書に記載する化合物は、当該技術分野で公知の、医薬として許容し得る塩の形態であってもよい (B e r g e r , J . P h a r m . S c i . 1 9 7 7 , 6 6 , 1) 。本明細書で使用する医薬として許容し得る塩には例えば、親化合物の所望の薬理学的活性を有する塩 (親化合物の生物学的な有効性および / または特性を保有しかつ生物学的に望ましくないことがないおよび / またはそれに替わるものとして望ましくないことがない塩) を含む。塩を形成することのできる 1 つ以上の官能基を有する本明細書に記載する化合物は、例えば、医薬として許容し得る塩として形成してもよい。1 つ以上の塩基性官能基を含有する化合物は、例えば、医薬として許容し得る有機酸または無機酸とともに医薬として許容し得る塩を形成することができ得る。医薬として許容し得る塩は、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、桂皮酸、クエン酸、樟脳酸、樟脳スルホン酸、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、ヘキサン酸、塩化水素酸、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、ペクチニン酸、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、ピルビン酸、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

たはウンデカン酸に由来してもよいがこれらに限定されない。1つ以上の酸性官能基を含有する化合物は、医薬として許容し得る塩基、例えば、第一級アミン化合物、第二級アミン化合物、第三級アミン化合物、第四級アミン化合物、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の、アルカリ金属またはアルカリ土類金属または有機塩基だがこれらに限定されない当該塩基とともに医薬として許容し得る塩を形成することができ得る。医薬として許容し得る塩は、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医薬として許容し得る金属陽イオンの水酸化物、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、ペタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、グルカミン、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、モルフォリン、N - メチルモルフォリン、N - エチルモルフォリン、ジシクロヘキシルアミン、ジベンジルアミン、N, N - ジベンジルフェネチルアミン、1 - エフェナミン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミンあるいはポリアミン樹脂に由来してもよいが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、本明細書に記載するような化合物は、酸性基および塩基性基の両方を含有してもよく、内部塩または両性イオンの形態であってもよく、例えば、ペタインだがこれに限定されない。本明細書に記載するような塩は、当業者に公知の従来過程によって、例えば、遊離形態を有機酸または無機酸または塩基と反応させることによって、あるいは他の塩からの陰イオン交換または陽イオン交換によって調製してもよい。当業者は、塩の調製が、当該化合物の分離および精製の間にインサイツで生じてもよく、または塩の調製が、分離および精製の化合物を個別に反応させることによって生じてもよいことは認識している。

【0125】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載するような化合物およびその異なる形態全部（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、当該化合物またはその塩を物理的な会合における化学量論的または非化学量論的な量のいずれかの溶媒を含有している。溶媒は、例えば、医薬として許容し得る溶媒であってもよいが、これに限定されない。例えば、水和物は、溶媒が水の場合に形成され、またはアルコールは、溶媒がアルコールの場合に形成される。

【0126】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載するような化合物およびその異なる形態全部（例えば、遊離形態、塩、溶媒和化合物、異性体形態）には、結晶形態および非晶質形態、例えば、多形体、擬多形体、立体配座多形体、非晶質形態、またはこれらの組み合わせを含んでもよい。多形体には、化合物の同じ元素組成の異なる結晶パッキング配置を含む。多形体は通常、異なるX線回折パターン、赤外スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形状、光学特性および電気特性、安定性ならびに/または溶解度を有する。当業者は、再結晶溶媒、結晶化の速度および保管温度を含む種々の要因によって単一の結晶形態が支配的となるかもしれないことを認識している。

【0127】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載するような化合物およびその異なる形態全部（例えば、遊離形態、塩、溶媒和化合物、多形体）には、幾何異性体、不斉炭素を基にした光学異性体、立体異性体、互変異性体、個々の鏡像異性体、個々のジアステレオマー、ラセミ化合物、ジアステレオマー混合物、およびこれらの組み合わせなどの異性体を含んでおり、簡便さの目的のために示される構造の説明によって限定されない。

【0128】

10

20

30

40

50

本開示はまた、本明細書に記載する化合物（例えば、構造Ⅰの化合物）のうちのいずれか1つ以上および医薬として許容し得る担体を含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態において、当該医薬組成物は、以下、すなわち前立腺癌、乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、唾液腺癌、抜け毛、ざ瘡、男性型多毛症、卵巣嚢胞、多嚢胞性卵巣症、思春期早発、脊髄性および延髄性筋萎縮、ならびに加齢黄斑変性のうちの1つ以上を治療するためであってもよい。

【0129】

いくつかの実施形態において、本開示に従った医薬組成物は、構造Ⅰの化合物、またはこのような化合物の塩、好ましくは医薬としてもしくは生理学的に許容し得る塩および医薬として許容し得る担体を含んでもよい。医薬調製物は典型的には、注射、吸入、局所投与、灌注、または選択した治療に適した他の様式による調製物の投与の様式について許容し得る1つ以上の担体、賦形剤または希釈剤を含む。

10

【0130】

適切な担体、賦形剤または希釈剤は、このような投与様式における使用について当該技術分野で公知のものである。

【0131】

適切な医薬組成物は、当該技術分野で公知の手段ならびにその投与様式および当業者によって判断された用量によって処方してもよい。非経口投与については、化合物は、滅菌した水または生理食塩水またはビタミンKに使用するものなどのような非水溶性化合物の投与に使用する医薬として許容し得るビヒクルの中に溶解してもよい。経腸投与については、当該化合物は、錠剤、カプセル剤において投与され、または液状で溶解していてもよい。錠剤またはカプセル剤は、腸溶コーティングされ、または徐放のための製剤であってもよい。化合物を投与するのに外用的にまたは局所的に使用することのできる、放出されることになっている化合物を封入している重合体マイクロ粒子もしくはタンパク質マイクロ粒子、軟膏、ペースト、ゲル、ヒドロゲル、または溶液を含む、多くの適切な製剤が公知である。徐放性のパッチまたはインプラントを採用して、長時間にわたって放出を提供してもよい。当業者に公知の多くの技術は、Remington: 医薬の科学と実践 (the Science & Practice of Pharmacy), Alfonso Gennaro 編, 第20版, Lippencott Williams & Wilkins, (2000) において記載されている。非経口投与のための製剤は例えば、賦形剤である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、生分解性ラクチド重合体、ラクチド/グリコリド共重合体、またはポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン共重合体を使用して、当該化合物の放出を制御してもよい。調節性化合物についての他の潜在的に有用な非経口送達系には、エチレン-酢酸ビニル共重合体粒子、浸透圧ポンプ、植え込み可能な注入システム、およびリポソームを含む。吸入のための製剤は、賦形剤、例えば、ラクトースを含有していてもよく、または例えばポリオキシエチレン-9-ラウリルエーテル、グリココラートおよびデオキシコラートを含有する水溶液であってもよく、または点鼻薬の形態もしくはゲルとしての形態にある投与のための油状溶液であってもよい。

20

30

【0132】

本開示において使用するための化合物は、医用源から得られてもよく、または天然化合物から公知の手法を用いて改質されてもよい。加えて、本開示の化合物を調製または合成する方法は、公知の化学合成原理に対する参考文献、例えば、同時係属のPCT出願第US2012/051481および同時係属の米国出願第13/863,849号および第61/667,355号におけるPCT公開第WO2010/000066、WO2011/082487、WO2011/082488、WO2012/145330、WO2012/139039、WO2012/145328に示す合成手順を有する当業者によって理解され、これらの出願は、すべての目的のためにそれらのすべてが全体として参照により本明細書により組み込まれる。Auzouら, 1974, European Journal of Medicinal Chemistry 9(5), 548~55

40

50

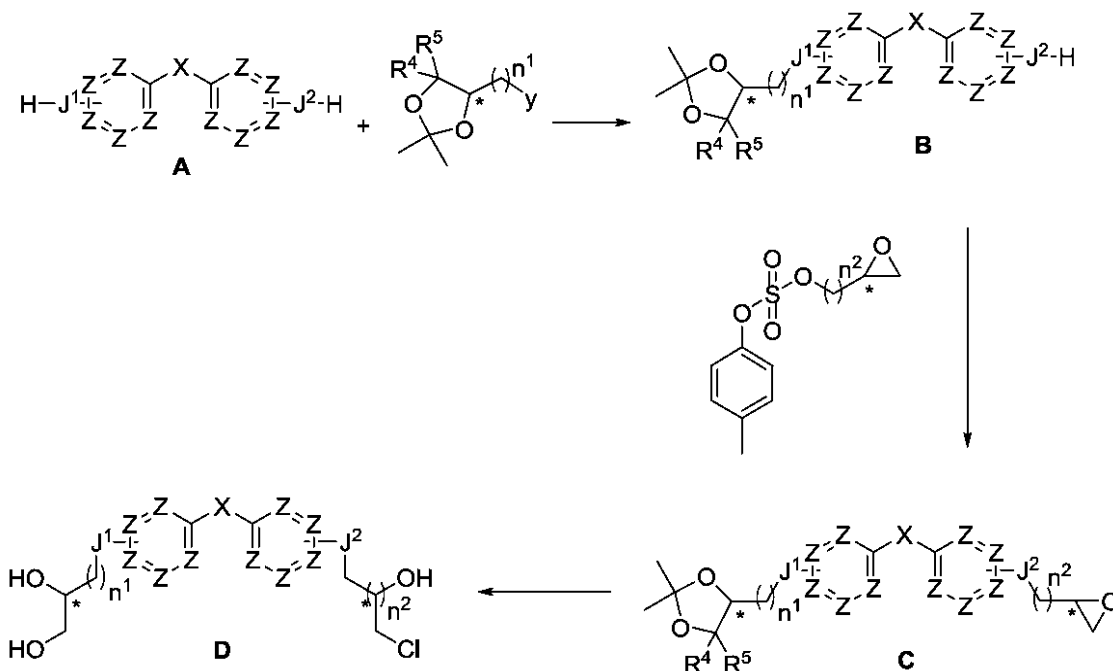
4も、上記のような構造Iの化合物を調製するために考慮され、適切に改変され得る適切な合成手順を記載する。役に立ち得る他の参考文献には、Debasish Das, Jyh-Fu LeeおよびSoofin Cheng「ビスフェノールAの合成のため簡便な触媒としてのスルホン酸官能化メソポーラスMCM-41シリカ(Sulfonic acid functionalized mesoporous MCM-41 silica as a convenient catalyst for Bisphenol-A synthesis)」Chemical Communications, (2001) 2178~2179、米国特許第2571217号、Davis, Orris L., Knight, Horace S., Skinner, John R (Shell Development Co.)「フェノールのハロヒドリンエーテル(Halohydrin ethers of phenols)」(1951)、ならびにRokicki, G., Pawlicki, J., Kuran, W.「ポリオールおよび環状カルボナートへの新たな経路としての4-クロロメチル-1,3-ジオキソラン-2-オンとフェノールとの反応(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がある。上記の参考文献の各々はすべての目的のためにそれらのすべてが全体として参照により本明細書により組み込まれる。先の参考文献の各々は、すべての目的のためにそれらのすべてが全体として参照により本明細書により組み込まれる。

【0133】

例えば、本開示の化合物のある特定実施形態は、以下の一般的な反応スキームIを参照して調製してもよい。

一般的な反応スキームI

【化16】



【0134】

構造Iの化合物は、一般的な反応スキーム1に関して調製することができ、式中、 R^3 、 R^4 、 J^1 、 J^2 、 n^1 、 n^2 およびxは、構造Iについて定義した通りであり、yはクロロなどの脱離基であり、かつ*は立体中心を示す。構造Aの化合物は、市販の供給源から購入し、または当該技術分野で公知の方法に従って調製することができる。Aと適切に置換された1,3-ジオキソランとの反応は、構造Bの化合物を生じる。光学的に純粋

なジオキソランまたはラセミジオキソランを採用して、所望の立体化学物質を生じてもよい。適切な試薬、例えば適切に置換されたグリシジルトシラートを用いたBのエポキシ化は結果的に、構造Cの化合物を生じる。光学的に純粋なエポキシド（例えば、+または-グリシジルトシラート）を生じる光学的に純粋な試薬を含む種々のエポキシ化試薬を採用してもよい。適切な開環試薬、例えば $\text{CeCl}_3 \times 7\text{H}_2\text{O}$ を用いたCの処理はDを生じる。

【0135】

構造Dの化合物は、構造Iの種々の化合物の調製のための中間体として使用することができる。例えば、化合物Dは、適切な酸塩化物（例えば、塩化アセチルおよびこれに類するもの）を用いた処理によって第一級アルコールでエステルを含むよう改変することができる。あるいは、1, 2-ジヒドロキシ部分は、2, 2-ジメトキシプロパンとの反応によってケタールとして保護した後、適切な無水物（例えば、酢酸無水物およびこれに類するもの）を用いた処理による遊離第二級アルコールからエステルへの転換およびケタールの脱保護を行うことができる。構造Iのトリエステル化合物は、適切な無水物を用いた化合物Dの処理によって調製することができる。最後に、1, 2-ジヒドロキシルは両方とも、実施例9～11において実証するような先のスキームの変法を用いて所望のエステル基へ転換することができる。構造Iの他の構造は、先の説明を基にして当業者によって容易に調製される。

【0136】

R^3 がハロである構造Iの化合物は、先のスキームへの変法によって容易に調製することができる。例えば、適切なハロゲン化試薬を用いたDの処理後の先に説明したようなエステル化は、 R^3 がハロ（例えば、フルオロ）である構造Iの化合物を生じる。例えば、一実施形態において、フッ素原子が、ジエチルアミノスルフトリフルオリド（DAST）または XtalFluor-E もしくはMを用いた処理によって導入される（その全体が参照により本明細書に組み込まれる *J. Org. Chem.* 2010, 75, 3401～3411を参照されたい）。他の実施形態において、例えば、塩化トシルもしくはメシル無水物を用いた反応後に $[\text{K}^+ / 2, 2, 2\text{-クリプタンド}] \text{F}$ またはフッ化テトラブチルアンモニウムを用いた反応によって、Dにおける第一級ヒドロキシ部分を適切な脱離基へと転換してもよい。Dのフッ化についての他の方法は、当業者に公知である。フッ化手順の説明については、*J. Org. Chem.* 2010, 75, 3401～3411、*Bioorg. Med. Chem.* 2009, 17, 7441～7448、および *J. Med. Chem.* 1990, 33, 2430～2437を参照されたく、これらの各々は、それらのすべてが全体として参照により本明細書により組み込まれる。

【0137】

R^3 が $-\text{OR}^{12}$ である構造Iの化合物は、構造Aの化合物を2当量の適切なエポキシ化試薬、例えば、適切に置換されたグリシジルトシラートで処理してビスエポキシドを生じることによって調製することができる。これらのエポキシドのうちの1つは、アルコール（すなわち、 R^3OH ）を用いて開環した後に、 $\text{CeCl}_3 \times 7\text{H}_2\text{O}$ を用いた残余のエポキシドの開環および先に説明したようなエステル化を行って、構造Iの化合物を生じることができる。

【0138】

一般的な反応スキームII

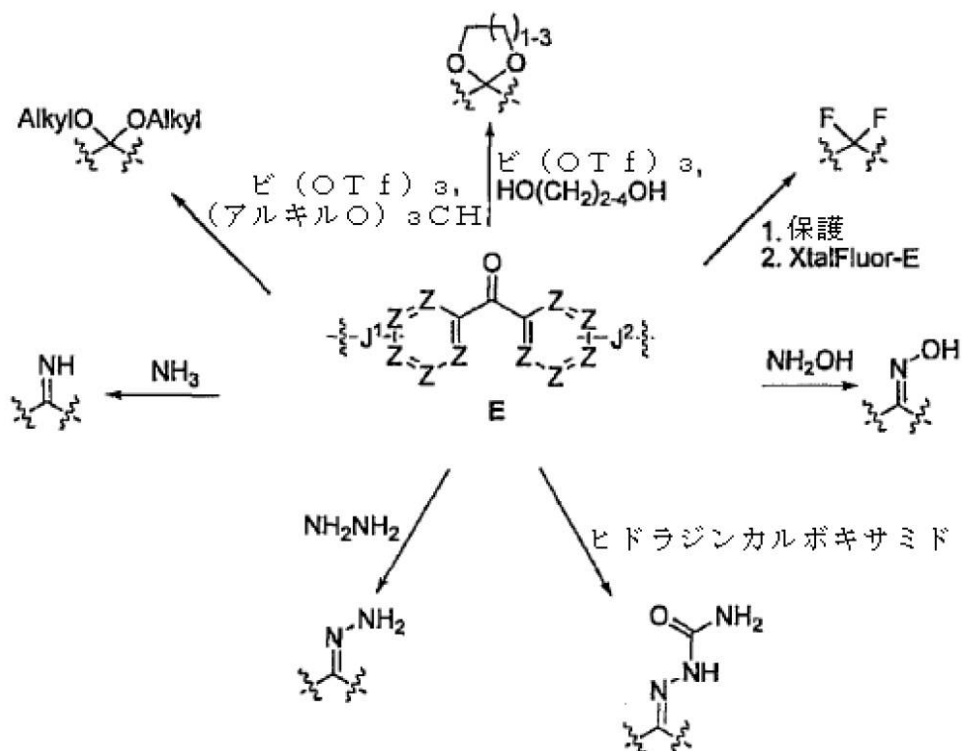
10

20

30

40

【化 17】



種々の架橋基（すなわち、「X」）を有する構造 I の化合物は、一般的な反応スキーム I I に従って調製することができる。構造 E の化合物を用いて、構造 I の種々のいずれかの数の化合物を調製することができる。一般的な反応スキーム I I に示す反応のための方法は、当該技術分野で周知である。一般的な反応スキーム I I に図示する官能基のうちのいずれかは、当業者に周知の技術および方法を用いてさらに官能化することができる。

【0139】

当業者は、先の合成スキームに関して考察した工程および試薬の順序に対する変法が可能であることを認識するであろう。さらに、そのすべての内容が全体として参照により本明細書により組み込まれているグリーンの有機合成における保護基 (Greene's Protective Groups in Organic Synthesis), 第4版, Peter G. M. Wuts および Theodora W. Greene, John Wiley and Sons, Inc., 2007 において説明されているものなどの適切な保護基戦略も採用してもよい。加えて、種々の置換（例えば、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 J^1 、 J^2 などについての異なる価）および異なる位置異性体を有する構造 I の化合物は、先の出発材料および/または手順に対する改変によって調製することができる。このような改変は十分、当業者の能力内にある。

【0140】

I I I . 方法

本化合物は、いずれかの数の方法における使用を見出す。例えば、いくつかの実施形態において、当該化合物は、アンドロゲン受容体を調節するための方法において有用である。

【0141】

したがって、一実施形態において、本開示は、アンドロゲン受容体 (AR) 活性を調節するための構造 (I) の先の化合物のうちのいずれか1つを含む組成物の使用を提供する。例えばいくつかの実施形態において、アンドロゲン受容体 (AR) 活性の調節は、哺乳類動物細胞においてである。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、哺乳類動物対象）において、説明した容態または疾患のうちのいずれかの治療のためであってもよい。

【0142】

他の実施形態において、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、子宮内膜癌、唾液腺癌、抜け毛、ざ瘡、男性型多毛症、卵巣嚢胞、多嚢胞性卵巣症、思春期早発、脊髄性および延髄性筋萎縮、ならびに加齢黄斑変性からなる群から選択される少なくとも1つの徴候の治療のためである。例えば、いくつかの実施形態において、徴候は前立腺癌である。他の実施形態において、前立腺癌は、去勢抵抗性前立腺癌（ホルモン不応性、アンドロゲン非依存性、アンドロゲン欠乏抵抗性、アンドロゲン切除抵抗性、アンドロゲン枯渇非依存性、去勢再発性、抗アンドロゲン再発性とも呼ぶ）である。一方、他の実施形態において、前立腺癌は、アンドロゲン依存性前立腺癌である。

【0143】

他の実施形態において、本開示は、アンドロゲン受容体（AR）活性を調節する方法を提供し、当該方法は、構造（I）の先の化合物またはその医薬として許容し得る塩、立体異性体もしくは互変異性体のうちのいずれか1つを含む組成物を、当該組成物を必要とする対象（例えば、哺乳類動物）へ投与することを含む。

【0144】

先の方法の他のさらなる実施形態において、アンドロゲン受容体（AR）活性の調節は、以下、すなわち、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、唾液腺癌、抜け毛、ざ瘡、男性型多毛症、卵巣嚢胞、多嚢胞性卵巣症、思春期早発、脊髄性および延髄性筋萎縮、ならびに加齢黄斑変性のうちの1つ以上の治療のためである。例えば、いくつかの実施形態において、前立腺癌は、去勢抵抗性前立腺癌（ホルモン不応性、アンドロゲン非依存性、アンドロゲン欠乏抵抗性、アンドロゲン切除抵抗性、アンドロゲン枯渇非依存性、去勢再発性、抗アンドロゲン再発性とも呼ぶ）である。他の実施形態において、前立腺癌は、アンドロゲン依存性前立腺癌である。

【0145】

別の実施形態に従って、アンドロゲン受容体（AR）活性を調節するための薬剤の調製のための、本明細書の他所で説明したような構造（I）の化合物の使用が提供される。

【0146】

他の実施形態において、本開示は、ヒドロキシ含有アンドロゲン受容体調節薬の生物学的利用能（例えば、経口生物学的利用能）を高めるための方法を提供し、当該方法は、少なくとも1つのヒドロキシ部分をアルキルエステル（例えば、メチル）、アルケニルエステル、アリールエステルまたはアラルキルエステルと置換することを含む。

【0147】

さらなる実施形態に従って、アンドロゲン受容体調節化合物をスクリーニングする方法が提供され、この中でスクリーニングされる化合物は、本明細書の他所で説明したような化合物から選択される。

【0148】

アンドロゲン受容体（AR）活性の調節は、哺乳類動物細胞においてであってもよい。アンドロゲン受容体（AR）活性の調節は、哺乳類動物においてであってもよい。当該哺乳類動物はヒトであってもよい。

【0149】

あるいは、投与することは哺乳類動物に対してであってもよい。投与することは、それを必要とする哺乳類動物に対して、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、唾液腺癌、抜け毛、ざ瘡、男性型多毛症、卵巣嚢胞、多嚢胞性卵巣症、思春期早発、脊髄性および延髄性筋萎縮（例えば、ケネディ病）、ならびに加齢黄斑変性からなる群から選択される少なくとも1つの徴候の治療のための有効量であってもよい。

【0150】

哺乳類動物細胞はヒト細胞であってもよい。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N末端ドメイン活性を阻害するためであってもよい。アンドロゲン受容体活性の調節は、アンドロゲン受容体活性を阻害するためであってもよい。当該調節はインビボであってもよい。アンドロゲン受容体活性の調節は、前立腺癌、乳癌、卵巣癌

10

20

30

40

50

、子宮内膜癌、唾液腺癌、抜け毛、ざ瘡、男性型多毛症、卵巢嚢胞、多嚢胞性卵巢症、思春期早発、脊髄性および延髄性筋萎縮（例えば、ケネディ病）、ならびに加齢黄斑変性からなる群から選択される少なくとも1つの徴候の治療のためであってもよい。当該徴候は、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。前立腺癌は、アンドロゲン依存性前立腺癌であってもよい。

【0151】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載する化合物およびその異なる形態全部は、例えば、前立腺癌、乳癌、卵巢癌、子宮内膜癌、唾液腺癌、抜け毛、ざ瘡、男性型多毛症、卵巢嚢胞、多嚢胞性卵巢症、思春期早発、脊髄性および延髄性筋萎縮、ならびに加齢黄斑変性からなる群から選択される少なくとも1つの徴候のための他の治療方法と併用してもよいが、これに限定されない。例えば、本明細書に記載する化合物およびその異なる形態全部は、手術、放射線（近接照射療法または外部ビーム）、または他の療法（例えば、HIFU）を用いる腫瘍免疫賦活薬療法（前）、付随療法（途中）、および/またはアジュバント療法（後）として、化学療法、アンドロゲン切除、抗アンドロゲン薬またはその他の治療アプローチと併用してもよい。

10

【0152】

併用療法に関して、本開示の一実施形態は、構造Iの化合物のうちのいずれか1つ以上と、上記の疾患状態（例えば、アンドロゲン非依存性前立腺癌またはケネディ病）のうちのいずれかを治療するのに利用するまたは利用してもよい1つ以上の現に使用されている療法または実験的な薬理的療法との組み合わせを提供する。先の組み合わせを含む方法、使用および医薬組成物も提供される。

20

【0153】

いくつかの実施形態において、本開示は、アンドロゲン受容体を調節すること（例えば、先の容態のうちのいずれかの治療のため）を必要とする対象へ構造Iの化合物および追加の治療薬を含む医薬組成物を投与することによってアンドロゲン受容体を調節する方法に関する。式（I）の先の化合物のうちのいずれか1つ、追加の治療薬および医薬として許容し得る担体を含む医薬組成物（およびその使用）も提供される。例えば、いくつかの実施形態において、追加の治療薬は、前立腺癌、乳癌、卵巢癌、子宮内膜癌、唾液腺癌、抜け毛、ざ瘡、男性型多毛症、卵巢嚢胞、多嚢胞性卵巢症、思春期早発、脊髄性および延髄性筋萎縮または加齢黄斑変性を治療するためである。

30

【0154】

原理的にアンドロゲン受容体のN末端への結合を通じてアンドロゲン受容体に干渉すると考えられる開示された化合物は、既存の認可された薬剤および開発中の薬剤と併用する場合、有益な相乗的治疗効果を示すと期待される。すなわち、互いに併用して薬剤を使用する生物学的影響は、当該薬剤の各々の個別での単純な付加効果よりも大きな生物学的かつ治療的な効果を生じる。

【0155】

したがって、一実施形態は、アンドロゲン受容体を直接的にまたは間接的に阻害する薬理的療法、天然で細胞毒性がある薬理的療法およびアンドロゲンの生物学的生成または機能に干渉する薬理的療法を含むがこれらに限定されない、先の疾患状態を治療するのに利用される1つ以上の現に使用されている療法または実験段階の薬理的療法（そのような薬理的療法の生物学的作用機序に関係なく）との併用療法における開示された化合物の使用を含む（以後、「他の治療薬」）。「併用療法」が意味するのは、同じ患者への構造Iの化合物のうちのいずれか1つ以上と別の治療薬のうちの1つ以上との投与により、その薬理的効果が同時よりもむしろ連続して投与されるが互いに相乗的であるような当該投与を意味する。

40

【0156】

このような投与には、構造Iの化合物のうちの1つ以上および他の治療薬のうちの1つ以上を、投薬前に何ら混合することなく別個の薬剤として投与すること、ならびに事前混合した製剤として1つ以上の構造Iのうちの1つ以上の化合物と混合した1つ以上の他の

50

アンドロゲン遮断性治療薬を含む製剤を含むが、これに限定されない。先の疾患状態の治療のための他の治療薬と併用した構造Ⅰの化合物の投与には、静脈内送達、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がこれらに限定されないいずれかの投与方法による投薬も含む。

【 0 1 5 7 】

本開示の別の態様において、他の治療薬のうちの１つ以上は、構造Ⅰの化合物の投与前に患者へ投与してもよい。別の実施形態において、構造Ⅰの化合物は、他の治療薬のうちの１つ以上と同時に投与してもよい。なおも別の態様において、当該１つ以上の他の治療薬は、構造Ⅰの化合物の投与後に患者へ投与してもよい。

【 0 1 5 8 】

構造Ⅰの化合物の用量と１つ以上の他の治療薬の用量の比が、１に等しくてもよくまたは等しくなくてもよく、かつしたがって、最適な治療上の利益を達成するために変化してもよいことは完全に本開示の範囲内である。

【 0 1 5 9 】

より明確にするために、先の疾患状態の改善された治療のための１つ以上の他の治療薬と組み合わせた構造Ⅰの化合物は、表２に示す化合物を含む、構造Ⅰの構造を有するいずれかの化合物を含んでもよいがこれに限定されない。

【 0 1 6 0 】

他の治療薬には、先の病状のうちのいずれかの薬理的治療としての使用のための米国食品医薬品局によって（またはどこかほかのその他の規制当局によって）現に認可されたいずれかの薬剤、あるいは先の病状と関連する臨床試験プログラムの一部として実験的に現に使用されているいずれかの薬剤を含むがこれらに限定されない。他の薬剤の非限定例は、以下を含むがこれらに限定されない。エムザルタミド（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）として公知の化学実体および関連化合物は、アンドロゲン受容体 L B D の遮断薬であるようであり、現に前立腺癌のための治療として開発中である。ガレテロンとして公知の化学実体および関連化合物は、アンドロゲン受容体 L B D の遮断薬および C Y P 1 7 リアーゼ阻害薬であるようであり、また、前立腺癌細胞におけるアンドロゲン受容体の全体的なレベルを低下させるようである。ガレテロンは、前立腺癌のための治療として現に開発中である。A R N - ５ 0 9 として公知の化学実体および関連化合物は、アンドロゲン受容体 L B D の遮断薬であるようであり、前立腺癌のための治療として現に開発中である。アピラテロン（または C B - 7 6 3 0 ）として公知の化学実体がある。（３ S , 8 R , 9 S , 1 0 R , 1 3 S , 1 4 S） - 1 0 , 1 3 - ジメチル - 1 7 - （ピリジン - 3 - イル） 2 , 3 , 4 , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 - ドデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - オールおよび関連分子は、アンドロゲン受容体 L B D の遮断薬であるようであり、前立腺癌のための治療として現に開発中である。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）および関連化合物として公知の化学実体は、アンドロゲン受容体 L B D の遮断薬であるようであり、前立腺癌を治療するのに現に使用されている。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）として公知の化学実体および関連化合物は、A R L B D の遮断薬であるようであり、前立腺癌を治療するのに現に使用されている。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）として公知の化学実体および関連化合物は、アンドロゲン受容体 L B D の遮断薬であるようであり、前立腺癌を治療するのに現に使用されている。シプロテロンアセタート（６ - クロロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 7 - 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 , 2 0 - ジオン）として公知の化学実体および関連化合物は、アンドロゲン受容体 L B D の遮断薬であるようであり、前立腺癌を治療するのに現に使用されている。ドデタキセル（タキソテレ： 1 , 7

10

20

30

40

50

, 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 - アセタート 2 - ベンゾアート 13 - { (2 R , 3 S) -
 3 - [(t e r t - 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
 パノアート }) として公知の化学実体および関連化合物は、細胞毒性のある抗微小管薬で
 あるようであり、前立腺癌を治療するために現にブレドニゾンと併用されている。ペバシ
 ズマブ (アバスタチン) として公知の化学実体は、血管内皮成長因子 A (V E G F - A) を
 認識および遮断するモノクローナル抗体であり、前立腺癌を治療するのに使用し得る。O
 S U - H D A C 4 2 ((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) として公知の化学実体および関連化合物は、ヒスト
 ンデアセチラーゼ阻害薬として作用するようであり、前立腺癌のための治療として現に開
 発中である。V I T A X I N として公知の化学実体は、血管新生を予防するための血管イン
 テグリン 3 に対するモノクローナル抗体であるようであり、前立腺癌を治療する
 ために使用してもよい。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 - 1 H - インドール - 3 - イリデン) メチル] - 2 , 4 -
 ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド) として公知の化学実体および関連化合
 物は、複数の受容体チロシンキナーゼ (R T K) を阻害するようであり、前立腺癌の治療
 に使用され得る。Z D - 4 0 5 4 (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) として公知の化学実体および関連化合物は、E D T A 受容体を遮断する
 ようであり、前立腺癌の治療に使用され得る。カバジタキセル (X R P - 6 2 5 8) として
 公知の化学実体および関連化合物は、細胞毒性微小管阻害薬であるようであり、前立腺
 癌を治療するのに現に使用されている。M D X - 0 1 0 (イピリムマブ) として公知の化
 学実体は、前立腺癌の治療のための免疫治療薬として現に開発中の C T L A - 4 に結合し
 その活性を遮断する完全ヒトモノクローナル抗体である。O G X 4 2 7 として公知の化学
 実体は、アンチセンス薬として H S P 2 7 を標的とするようであり、前立腺癌の治療のた
 めに現に開発中である。O G X 0 1 1 として公知の化学実体は、アンチセンス薬としてク
 ラステリンを標的とするようである。フィナステリド (プロスカール、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) として公知の化学実体および関連化合物は、ジヒドロテストステロンのレベルを低下させる 5 - 還元酵素阻害薬であるようであり、前立腺癌を治療するのに使用され得る。デュタステライド (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) として公知の化学実体および関連分子は、ジヒドロテストステロンのレベルを低下させる 5 - 還元酵素阻害薬であるようであり、前立腺癌の治療において使用され得る。ツロステリド ((4 a R , 4 b S , 6 a S , 7 S , 9 a S , 9 b S , 11 a R) - 1 , 4 a , 6 a - 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 - 1 H - インデノ [5 , 4 - f] キノリン - 7 - カルボキサミド) として公知の化学実体および関連分子は、ジヒドロテストステロンのレベルを低下させる 5 - 還元酵素阻害薬であるようであり、前立腺癌の治療において使用され得る。ベクスロステリド (L Y - 191 , 704 ; (4 a S , 10 b R) - 8 - クロロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - ヘキサヒドロベンゾ [f] キノリン - 3 - オン) として公知の化学実体および関連化合物は、ジヒドロテストステロンのレベルを低下させる 5 - 還元酵素阻害薬であるようであり、前立腺癌の治療において使用され得る。イゾンステリド (L Y - 320 , 236 ; (4 a R , 10 b R) - 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 , 10 b - ジメチル - 1 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - ヘキサヒドロベンゾ [f] キノリン - 3 (2 H) - オン) として公知の化学実体および関連化合物は、ジヒドロテストステロンのレベルを低下させる 5 - 還元酵素阻害薬であるようであり、前立腺癌の治療に使用され得る。F C E 28260 として公知の化学実体および関連化合物は、ジヒドロテストステロンのレベルを低下させる 5 - 還元酵素阻害薬であるようであり、前立腺癌の

10

20

30

40

50

治療に使用され得る。SKF 105, 111として公知の化学実体および関連化合物は、ジヒドロテストステロンのレベルを低下させる5-還元酵素阻害薬であるようであり、前立腺癌の治療に使用され得る。

【0161】

したがって、ある実施形態において、追加の治療薬は、エンザルタミド、ガレテロン、ARN-509、アピラテロン、ピカルタミド、ニルタミド、フルタミド、シプロテロンアセタート、ドセタキセル、ペバシズマブ（アバスチン）、OSU-HDAC42、VITAXIN、スニツミブ、ZD-4054、カバジタキセル（XRP-6258）、MDX-010（イピリムマブ）、OGX427、OGX011、フィナステリド、デュタステライド、ツロスステリド、ベクスロスステリド、イゾンスステリド、FCE28260、SKF 105, 111、ラジウム233、またはこれらの関連化合物である。

10

【0162】

別の実施形態において、本開示は、アンドロゲン受容体（AR）活性を調節するための先の医薬組成物（構造Iの化合物および追加の治療薬を含む組成物を含む）のうちのいずれかの使用を提供する。例えば、いくつかの実施形態において、アンドロゲン受容体（AR）活性の調節は、哺乳類動物細胞においてである。

【0163】

他の実施形態において、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、子宮内膜癌、唾液腺癌、抜け毛、ざ瘡、男性型多毛症、卵巣嚢胞、多嚢胞性卵巣症、思春期早発、脊髄性および延髄性筋萎縮ならびに加齢黄斑変性からなる群から選択される少なくとも1つの徴候の治療のためである。例えば、いくつかの実施形態において、当該徴候は前立腺癌である。例えば、いくつかの実施形態において、前立腺癌は、去勢抵抗性前立腺癌であり、他の実施形態において、前立腺癌はアンドロゲン依存性前立腺癌である。

20

【0164】

なおも別の実施形態において、本開示は、アンドロゲン受容体（AR）活性を調節する方法を提供し、当該方法は、先の医薬組成物（構造Iの化合物および追加の治療薬を含む組成物を含む）のうちのいずれか1つを、AR活性を調節することを必要とする対象へ投与することを含む。例えば、いくつかの実施形態において、アンドロゲン受容体（AR）活性の調節は、以下、すなわち、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、唾液腺癌、抜け毛、ざ瘡、男性型多毛症、卵巣嚢胞、多嚢胞性卵巣症、思春期早発、脊髄性および延髄性筋萎縮ならびに加齢黄斑変性のうちの1つ以上の治療のためである。さらに他の実施形態において、前記徴候は、前立腺癌である。例えば、いくつかの実施形態において、前立腺癌は去勢抵抗性前立腺癌であり、一方、他の実施形態において、前立腺癌は、アンドロゲン依存性前立腺癌である。

30

【0165】

概して、本開示の化合物は、実質的な毒性を生じることなく使用されるべきである。本開示の化合物の毒性は、標準的な技術を用いて、例えば、細胞培養物または実験動物において検査して、治療指数、すなわち、LD50（集団の50%に対する致死量）とLD100（集団の100%に対する致死量）の間の比を判定することによって判断することができる。しかしながら、重症の疾患容態などにおけるいくつかの状況において、実質的な過剰量の組成物を投与することは必要かもしれない。本開示のいくつかの化合物は、いくつかの濃度において毒性であるかもしれない。力価試験を使用して、毒性および非毒性の濃度を判定してもよい。毒性は、機能的ARを発現しない陰性対照としてPC3細胞を用いて細胞株にわたる特定の化合物または組成物の特異性を検討することによって評価してもよい。化合物が他の組織に何らかの効果をもつ場合、動物試験を使用して、徴候を提供してもよい。ARを標的とする全身療法は、他の組織に対する主要な問題を引き起こさそうになく、その理由は、抗アンドロゲン薬およびアンドロゲン非感受性症候群が致死的原因ではないからである。

40

【0166】

50

本明細書に記載するような化合物は、対象へ投与してもよい。本明細書で使用する場合、「対象」は、ヒト、非ヒト霊長類動物、哺乳類動物、ラット、マウス、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコおよびこれらに類するものであってもよい。当該対象は、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、唾液腺癌、または子宮内膜癌などの癌を罹患している疑いがありまたは罹患していることについての危険にあるかもしれず、あるいはざ瘡、男性型多毛症、脱毛症、両性前立腺過形成、卵巣嚢胞、多嚢胞性卵巣症、思春期早発、脊髄性および延髄性筋萎縮または加齢黄斑変性を罹患している疑いがありまたは罹患していることについての危険にあるかもしれない。前立腺癌、乳癌、卵巣癌、唾液腺癌、または子宮内膜癌などの種々の癌についての診断方法、ならびに、ざ瘡、男性型多毛症、脱毛症、両性前立腺過形成、卵巣嚢胞、多嚢胞性卵巣症、思春期早発、脊髄性および延髄性筋萎縮または加齢黄斑変性についての診断方法、ならびに前立腺癌、乳癌、卵巣癌、唾液腺癌、または子宮内膜癌などの癌の臨床的な特徴づけ、ならびにざ瘡、男性型多毛症、脱毛症、両性前立腺過形成、卵巣嚢胞、多嚢胞性卵巣症、思春期早発、脊髄性および延髄性筋萎縮または加齢黄斑変性の臨床的な特徴づけは、当業者に公知である。

10

【 0 1 6 7 】

本明細書に記載する化合物はまた、アッセイにおいて研究目的のために使用してもよい。使用する定義としては、研究目的に使用するジヒドロテストステロン (DHT) または合成アンドロゲン (R 1 8 8 1) などのアンドロゲンによるアンドロゲン受容体 (AR) のリガンド依存性活性化を含む。ARのリガンド非依存性活性化は、例えば、cAMP依存性タンパク質キナーゼ (PKA) 経路のフォスコリン (FSK) を用いた刺激によってアンドロゲン (リガンド) の非存在下でのARのトランス活性化を指す。本開示のいくつかの化合物および組成物は、ARE - ルシフェラーゼ (ARE - luc) のFSKおよびアンドロゲン (例えば、合成アンドロゲンであるR 1 8 8 1) の両方の誘導を阻害してもよい。ARの恒常的活性は、ARリガンド結合ドメインを欠失するスプライシングバリエーションを指す。このような化合物は、ARおよび、リガンド結合ドメインを欠失するARの恒常的に活性のあるスプライシングバリエーションの、リガンド依存性およびリガンド非依存性の両活性化に対して共通である機序を遮断するかもしれない。このことは、熱ショックタンパク質の解離、必須転写後修飾 (例えば、アセチル化、リン酸化)、核転移、タンパク質間相互作用、転写複合体の形成、同時抑制因子の放出、および/または分解亢進を含むARの活性化におけるいずれかのステップを包含し得る。本開示のいくつかの化合物および組成物は、リガンドのみの活性を阻害するかもしれない、およびリガンド依存性活性化に特異的な機序 (例えば、アンドロゲンに対するリガンド結合ドメイン (LBD) のアクセスしやすさ) に干渉するかもしれない。前立腺癌に加えて数多くの障害は、アンドロゲン軸を包含し (例えば、ざ瘡、男性型多毛症、脱毛症、両性前立腺過形成)、そのような容態を治療するためにこの機序に干渉する化合物を使用してもよい。本開示のいくつかの化合物および組成物は、FSK誘導を阻害するだけであり得、ARのリガンド非依存性活性化に特異的な阻害剤であり得る。これらの化合物および組成物は、FSKおよび/またはPKAの活性を通常に生じる事象のカスケードあるいはARに及ぼすある役割を担い得るいずれかの下流の効果に干渉するかもしれない (例えば、FSKは、AR活性に及ぼす強力な効果を有するMAPK活性を亢進する)。例としては、cAMPおよびまたはPKAもしくは他のキナーゼの阻害剤が挙げられ得る。本開示のいくつかの化合物および組成物は、ARの活性の基線水準を誘導するかもしれない (PKA経路のアンドロゲンまたは刺激はない)。本開示のいくつかの化合物および組成物は、R 1 8 8 1またはFSKによる誘導を亢進し得る。そのような化合物および組成物は、ARの転写またはトランス活性化を刺激し得る。

20

30

40

【 0 1 6 8 】

本開示のいくつかの化合物および組成物は、アンドロゲン受容体の活性を阻害し得る。インターロイキン6 (IL - 6) はまた、LNCaP細胞においてARのリガンド非依存性活性化を生じ、FSKに加えて使用することができる。

【 0 1 6 9 】

50

本開示に従ったまたは本開示における使用のための化合物または医薬組成物は、インプラント、移植片、人工器官、ステントなどの医用装置または医用器具によって投与してもよい。また、このような化合物または組成物を含有および放出するよう企図したインプラントが考案されてもよい。一例は、ある時間にわたって当該化合物を放出するのに適した重合体材料でできたインプラントであろう。

【0170】

薬用量の値が、緩和されるべき容態の重症度に伴って変化し得ることが特記されるべきである。何らかの特定の対象について、具体的な薬剤投与計画は、個々の必要および組成物の投与を管理または監督する人物の専門的判断に従って、経時的に調整してもよい。本明細書に示す薬用量範囲は、例示的であるにすぎず、医療実務者によって選択され得る薬用量範囲を限定するものではない。組成物の有効化合物の量は、対象の疾患状態、年齢、性別、および体重などの要因によって変化し得る。薬剤投与計画は、最適な治療応答を提供するよう調整してもよい。例えば、単一の急速投与がなされてもよく、数回に分けられた用量が経時的に投与されてもよく、または用量は治療状況の緊急性によって示すように比例的に減少または増加させてもよい。投与の簡便さおよび薬用量の均一性のために単位剤形における非経口組成物を処方することが有利であり得る。

【0171】

本明細書に記載する化合物は、オーファン受容体および核受容体（アンドロゲン受容体などのステロイド受容体を含む）の機序を研究するためのインビボまたはインビトロでの研究での使用（すなわち、非臨床）に使用してもよい。さらに、これらの化合物は、個々にまたはキットの一部として、組換えタンパク質、培養中に維持される細胞、および/または動物モデルを用いたオーファン受容体および核受容体のシグナル伝達経路および/または活性化を研究するためのインビボまたはインビトロでの研究に使用してもよい。

【0172】

本開示の種々の代替的な実施形態および実施例が本明細書に記載される。これらの実施形態および実施例は、実例であり、本開示の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。以下の実施例は、説明目的のために提供され、限定するものではない。

【実施例】

【0173】

非水性反応はすべて、火炎乾燥させた丸底フラスコの中で実施した。フラスコにゴム製の隔壁を固定し、別段の指定がない限り、反応は、陽圧のアルゴン下で実施した。ステンレス鋼注射器を用いて、空気および湿気に敏感な液体を転移した。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、Stillら（Still, W. C., Kahn, M., Mitra, A. J. Org. Chem. 1978, 43, 2923）によって説明されるように、230～400メッシュのシリカゲルを用いて実施した。薄層クロマトグラフィーは、蛍光指示薬（254nm）に含浸した0.25mmの230～400メッシュシリカゲルで事前に被覆しておいたアルミニウムプレートを用いて実施した。薄層クロマトグラフィープレートは、紫外光および「ゼーバッハ」染色溶液（700mlの水、10.5gの硫酸セリウム（IV）四水和物、15.0gのモリブダート（molybdate）リン酸、17.5gの硫酸）への曝露後に加熱ガン（約250℃）で加熱すること（約1分間）によって可視化した。有機溶液を25～40℃で減圧（15～30トル、家庭用真空機）でBuchli R-114回転蒸発器において濃縮した。

【0174】

市販の試薬および溶媒は受理したとおり使用した。抽出およびクロマトグラフィーに使用した溶媒はすべて、HPLC等級であった。順相SiゲルSepapak（商標）をwaters社から購入した。薄層クロマトグラフィープレートは、Kieselgel 60F₂₅₄であった。合成試薬はすべて、Sigma AldrichおよびFisher Scientific Canadaから購入した。

【0175】

プロトン核磁気共鳴（¹H NMR）スペクトルは、25℃で逆相プローブおよびBr

10

20

30

40

50

u k e r 4 0 0 分 光 計 を 備 え た B r u k e r 4 0 0 を 用 い て 記 録 し、 尺 度 に お け る 百 万 分 率 で 報 告 し、N M R 溶 媒 中 の 残 留 プ ロ チ ウ ム か ら 参 照 す る (C D C l ₃ : 7 . 2 4 (C H C l ₃)) 。 炭 素 1 3 核 磁 気 共 鳴 (¹³ C N M R) ス ペ ク ト ル は、B r u k e r 4 0 0 分 光 光 度 計 を 用 い て 記 録 し、 尺 度 に お け る 百 万 分 率 で 報 告 し、溶 媒 の 炭 素 共 鳴 か ら 参 照 す る (C D C l ₃ : 7 7 . 2 3) 。 ス ペ ク ト ル の 特 長 は、以 下 の 順、す な わ ち、化 学 シ フ ト (, p p m) ; 多 重 度 (s = 一 重 項、d = 二 重 項、t = 三 重 項、m = 多 重 項、b r = 幅 が 広 い)、カ ッ プ リ ン グ 定 数 (J , H z , プ ロ ト ン 数) で 作 表 す る。

【 0 1 7 6 】

L N C a P 細 胞 を 実 験 に 採 用 し、そ の 理 由 は、F S K に よ る A R の リ ガ ン ド 依 存 性 お よ び リ ガ ン ド 非 依 存 性 の 活 性 化 が 特 徴 づ け ら れ て い る、十 分 に 分 化 し た ヒ ト 前 立 腺 癌 細 胞 だ る か ら だ る (N a z a r e t h ら 1 9 9 6 J . B i o l . C h e m . 2 7 1 , 1 9 9 0 0 ~ 1 9 9 0 7、お よ び S a d a r 1 9 9 9 J . B i o l . C h e m . 2 7 4 , 7 7 7 7 ~ 7 7 8 3) 。 L N C a P 細 胞 は、内 在 性 A R を 発 現 し、前 立 腺 特 異 的 抗 原 (P S A) を 分 泌 す る (H o r o s z e w i c z ら 1 9 8 3 C a n c e r R e s . 4 3 , 1 8 0 9 ~ 1 8 1 8) 。 L N C a P 細 胞 は、細 胞 培 養 物 に お け る 単 層 と し て ま た は 去 勢 さ れ た 宿 主 に お け る 去 勢 抵 抗 性 前 立 腺 癌 (C R P C) へ 進 行 す る 十 分 に 特 徴 づ け ら れ た 異 種 移 植 片 モ デ ル に お け る 腫 瘍 と し て の い ず れ か で 増 殖 さ せ る こ と が で き る (S a t o ら 1 9 9 6 J . S t e r o i d B i o c h e m . M o l . B i o l . 5 8 , 1 3 9 ~ 1 4 6、G l e a v e ら 1 9 9 1 C a n c e r R e s . 5 1 , 3 7 5 3 ~ 3 7 6 1、S a t o ら 1 9 9 7 C a n c e r R e s . 5 7 , 1 5 8 4 ~ 1 5 8 9、お よ び S a d a r ら 2 0 0 2 M o l . C a n c e r T h e r . 1 (8) , 6 2 9 ~ 6 3 7) 。 R 1 8 8 1 (合 成 ア ン ド ロ ゲ ン) を、安 定 し て お り、か つ 不 安 定 な 生 理 学 的 リ ガ ン ド で あ る ジ ヒ ド ロ テ ス ト ス テ ロ ン (D H T) と 結 合 す る 問 題 を 回 避 す る の で 採 用 す る。

【 0 1 7 7 】

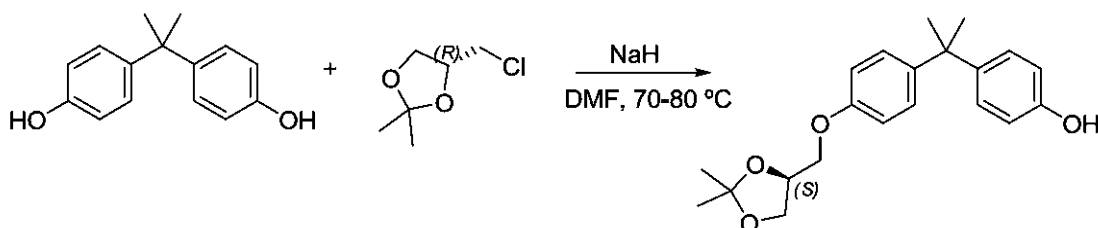
広 範 囲 に 使 用 さ れ て い る 1 つ の 十 分 に 特 徴 づ け ら れ た A R E 駆 動 型 レ ポー ター 遺 伝 子 コ ン ス ト ラ ク ト は、い く つ か の A R E を 含 有 し か つ ア ン ド ロ ゲ ン に よ っ て お よ び F S K に よ っ て 高 度 な 誘 導 可 能 な P S A (6 . 1 k b) エ ン ハ ン ス / プ ロ モー ター で あ る (U e d a ら 2 0 0 2 A . J . B i o l . C h e m . 2 7 7 , 7 0 7 6 ~ 7 0 8 5) 。

【 0 1 7 8 】

実 施 例 1

((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)

【 化 1 8 】



水 素 化 ナ ト リ ウ ム (鈹 油 中 の 6 0 % 分 散 物、1 7 5 0 m g、4 3 . 8 0 m m o l、1 . 0 当 量) を 室 温 で 無 水 ジ メ チ ル ホ ル ム ア ミ ド (3 0 m l) 中 の ビ ス フ ェ ノー ル A (1 0 0 0 0 m g、4 3 . 8 0 m m o l、1 当 量) の 攪 拌 し た 溶 液 へ 緩 徐 に 加 え、内 容 物 を ア ル ゴ ン 雰 囲 気 下 で 2 0 分 間 攪 拌 し た。(R) - (+) - 4 - ク ロ ロ メ チ ル - 2 , 2 - ジ メ チ ル - 1 , 3 - ジ オ キ ソ ラ ン 9 8 % (7 . 1 0 m l、5 2 . 5 6 m m o l、1 . 2 当 量) を 注 射 器 を 介 し て 加 え、混 合 物 を 7 0 ~ 8 0 で 4 0 時 間 反 応 さ せ て お い た。次 に、飽 和 塩 化 ア ン モ ニ ウ ム 溶 液 (1 0 m l) の 添 加 に よ っ て 反 応 を 停 止 し、こ の 混 合 物 を 酢 酸 エ チ ル (3 x 2 0 m l) で 抽 出 し た。有 機 層 を 脱 イ オ ン 水 (2 5 m l) で 洗 浄 し、無 水 硫 酸 マ グ ネ シ ウ ム 上 で 乾 燥 さ せ、濾 過 し、減 圧 下 で 濃 縮 し た。結 果 と し て 生 じ た 残 渣 を、シ リ カ ゲ ル 上 で の フ ラ ッ シ ュ ク ロ マ ト グ ラ フ ィー (溶 離 剤 : ヘ キ サ ン 中 の 1 0 % 酢 酸 エ チ ル) に よ っ

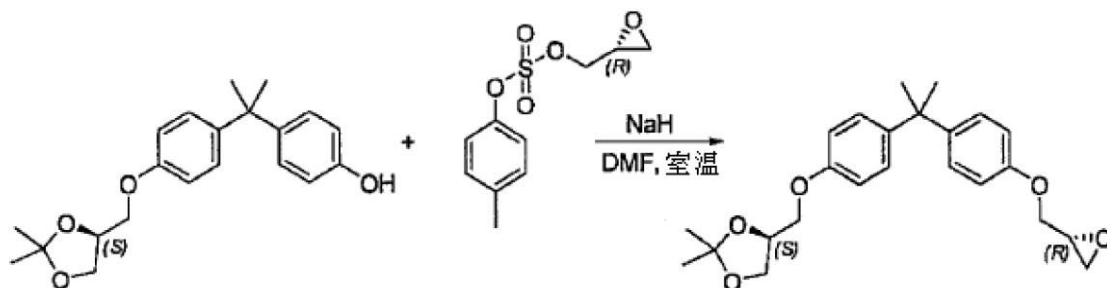
て精製して、表題化合物（3560mg、24%、25～30%転換）を発泡体として提供した。

【0179】

実施例2

((S)-2,2-ジメチル-4-((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)メチル)-1,3-ジオキソラン)

【化19】



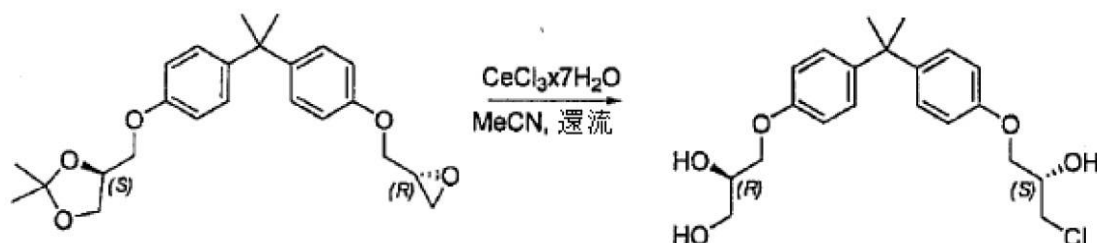
水素化ナトリウム（鉱油中の60%分散物、391mg、9.78mmol、1.5当量）を無水ジメチルホルムアミド（15ml）中の（S）-4-（2-（4-（（2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル）メトキシ）フェニル）プロパン-2-イル）フェノール（2230mg、6.52mmol、1当量）の撹拌した溶液へ緩徐に加え、内容物をアルゴン雰囲気下で30分間撹拌した。無水ジメチルホルムアミド（5ml）中の（2R）-（-）-グリシジルトシラート98%（2230mg、9.78mmol、1.5当量）の溶液を、注射器を介して添加し、混合物を室温で16時間反応させておいた。次に、反応を飽和塩化アンモニウム溶液（10ml）の添加によって停止し、この混合物を酢酸エチル（3×20ml）で抽出した。有機層を脱衣御温水（20ml）で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。結果として生じた残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶離剤：ヘキサン中の20%～40%酢酸エチル）によって精製し、表題化合物（2.53g、94%）を透明な発泡体として提供した。

【0180】

実施例3

((R)-3-（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-ジオールの合成）

【化20】



アセトニトリル（25ml）中の（S）-2,2-ジメチル-4-（（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）メチル）-1,3-ジオキソラン（2530mg、6.34mmol、1当量）の溶液へ、 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ （5910mg、15.87mmol、2.5当量）を加え、この混合物を20時間還流した。結果として生じた白色のペーストを濾過し、酢酸エチルで洗浄し、透明な懸濁液を減圧下で濃縮した。結果として生じた残渣をシリカゲル（溶離剤：酢酸エチル中の20%ヘキサン～100%酢酸エチル）およびSepapak（10g、溶離剤：酢酸エチル中の50%ヘキサン～80%酢酸エチル）上でのフラ

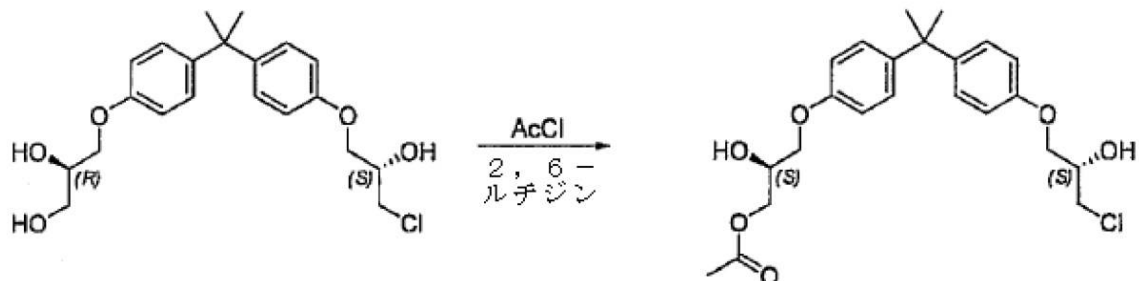
ッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (2250 mg、90%) を透明な発泡体として提供した。

【0181】

実施例 4

((S)-3-(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)-2-ヒドロキシプロピルアセタートの合成)

【化21】



-78 の無水ジクロロメタン (8.0 ml) 中の (R)-3-(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 (1000 mg、2.53 mmol) の溶液へ、2,6-ルチジン (590 μ l、5.06 mmol) およびアセティッククロリド (acetic chloride) (144 μ l、2.02 mmol) を順次滴下して添加した。1時間後、反応混合物を塩化ナトリウム水溶液で反応停止処理し、15分間攪拌し、結果として生じた混合物をジクロロメタンで2回抽出した。有機相を組み合わせ、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した。溶媒を蒸発させ、結果として生じた粗物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤: ジクロロメタン中の2%メタノール) によって精製して、表題化合物 (300 mg、27%) を粘性のある固体として提供した。

【0182】

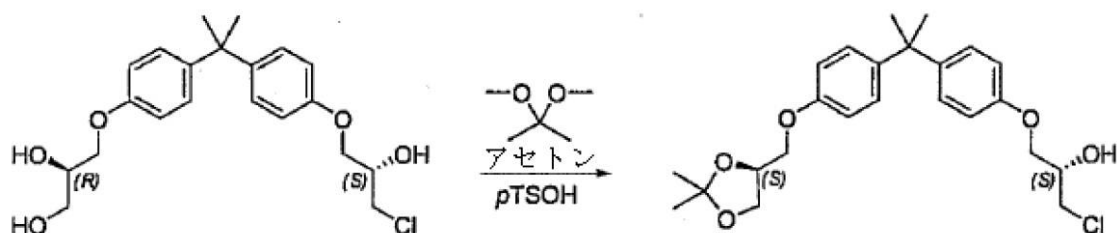
図1A~図1Cは、表題化合物 (S)-3-(4-(2-(4-((S)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)-2-ヒドロキシプロピルアセタートについての ^1H -NMR データおよび ^{13}C -NMR データを示す。

【0183】

実施例 5

((S)-1-クロロ-3-(4-(2-(4-((S)-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)フェノキシ)プロパン-2-オール)の合成)

【化22】



アセトン (8.0 ml) 中の (R)-3-(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 (1000 mg、2.53 mmol) の溶液へ、2,2-ジメトキシプロパン (630 μ l、5.06 mmol) および触媒量の p-トルエンスルホン酸を加えた。14時間後、反応混合物を塩化ナトリウム水溶液で反応停止処理し、15分間攪拌し、結果として生じた混合物を酢酸エチルで2回抽出した。有機相を組み合わせ、無水硫酸マ

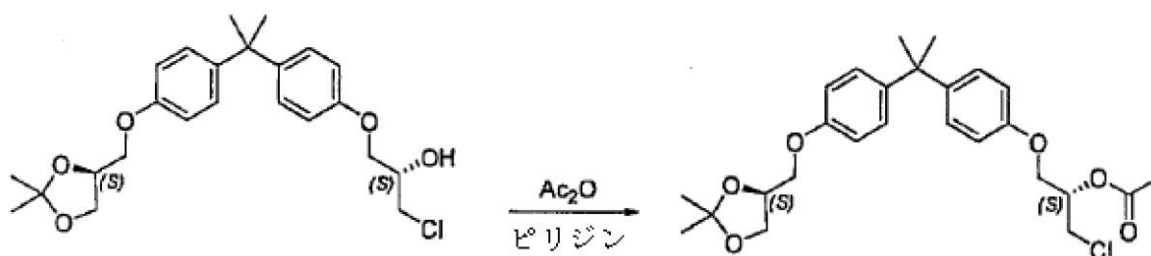
グネシウム上で乾燥させ、濾過した。溶媒を蒸発させ、結果として生じた粗物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン中の2%メタノール）によって精製して、表題化合物を提供した。

【0184】

実施例6

((S)-1-クロロ-3-(4-(2-(4-((S)-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)フェノキシ)プロパン-2-イルアセタートの合成)

【化23】



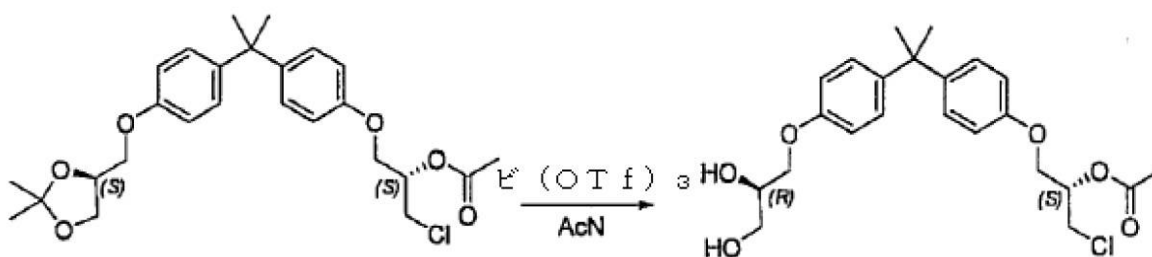
無水ピリジン(6.0ml)中の((S)-1-クロロ-3-(4-(2-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-2-オール(850mg、1.95mmol)の溶液へ、無水酢酸(280μl、2.93mmol)および触媒量のDMA Pを順次加えた。3時間後、この反応混合物を塩化ナトリウム水溶液で反応停止処理し、15分間攪拌し、結果として生じた混合物を酢酸エチルで2回抽出した。有機相を組み合わせ、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した。溶媒を蒸発させ、結果として生じた粗物質をさらなる精製無しで使用した。

【0185】

実施例7

((S)-1-クロロ-3-(4-(2-(4-((R)-2,3-ジ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-イルアセタートの合成)

【化24】



無水アセトニトリル(8.0ml)中の粗((S)-1-クロロ-3-(4-(2-(4-((S)-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)フェノキシ)プロパン-2-イルアセタートの溶液へ、ビスマストリフラート(300mg、0.46mmol)を一度に加えた。0.5時間後、この反応混合物を重炭酸ナトリウムおよび酢酸エチルを用いて2回分画した。有機相を組み合わせ、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ濾過した。溶媒を蒸発させ、結果として生じた粗物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン中の2%~5%のメタノール）によって精製して、表題化合物(734mg、86%)を粘性のある固体として提供した。

【0186】

図2A~図2Cは、表題化合物((S)-1-クロロ-3-(4-(2-(4-((R)-

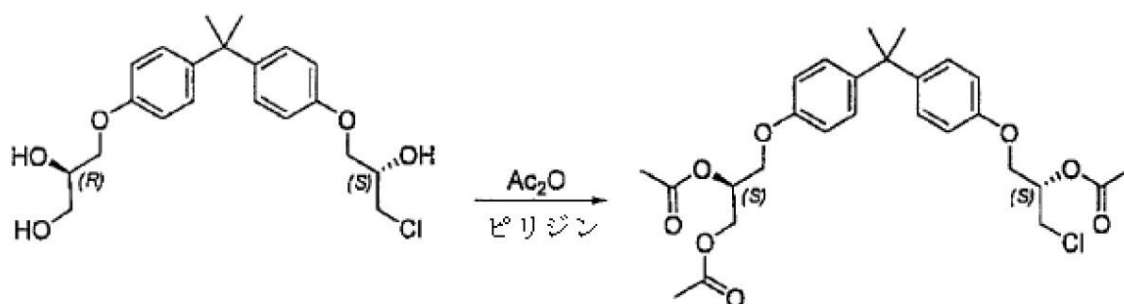
- 2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン - 2 - イル)フェノキシ)プロパン - 2 - イルアセタートについての ^1H - NMR データおよび ^{13}C - NMR データを示す。

【0187】

実施例 8

((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)フェノキシ)プロパン - 1, 2 - ジイルジアセタートの合成)

【化25】



10

無水ピリジン (6.0 ml) 中の (R) - 3 - (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 (500 mg、1.27 mmol) の溶液へ、無水酢酸 (605 μl 、6.35 mmol) および触媒量の DMAP を順次加えた。14 時間後、この反応混合物を塩化ナトリウム水溶液で急冷し、15 分間攪拌し、結果として生じた混合物をジクロロメタンで 2 回抽出した。有機相を組み合わせ、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した。溶媒を蒸発させ、結果として生じた粗物質を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤: ジクロロメタン中の 2% メタノール) によって精製して、表題化合物 (621 mg、94%) を粘性のある固体として提供した。

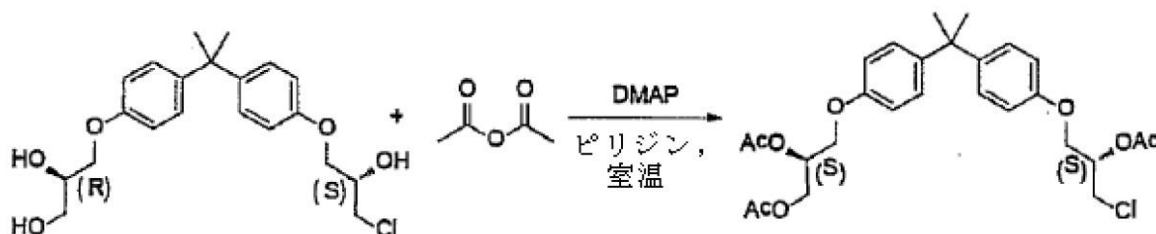
20

【0188】

さらなる実施形態において、表題化合物 (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)フェノキシ)プロパン - 1, 2 - ジイルジアセタートは、以下の反応スキームを介して合成することができる。

30

【化26】



40

【0189】

無水酢酸 (4.3 g、41.7 mmol) を水浴中の無水ピリジン (24 ml) 中の (R) - 3 - (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 (2.8 g、6.95 mmol) および DMAP (30 mg、0.25 mmol) の溶液へ加えた。結果として生じた溶液を一晩攪拌した。ピリジンを減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル (50 ml) で希釈し、その後、水 (2 x 40 ml)、次いで、1 M の冷 HCl 水溶液 (40 ml)、飽和 NaHCO₃ (40 ml) および水 (40 ml) で洗浄した。有機相を Mg₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、明黄色の油を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (溶離剤: ヘキサン中の 5% ~ 20% 酢酸エチル) によって精製して、表題化合

50

物 (3 . 3 0 g 、 9 1 . 5 % 収率) を無色の粘性のある油として得た。

【 0 1 9 0 】

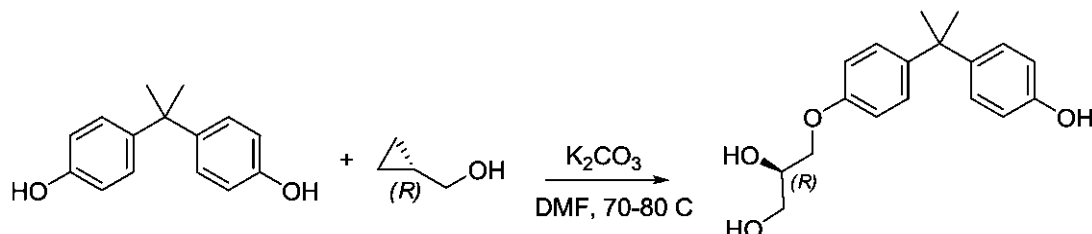
図 3 A ~ 図 3 B は、表題化合物 (S) - 3 - (4 - (2 - (4 - ((S) - 2 - アセトキシ - 3 - クロロプロポキシ) フェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジイルジアセタートについての ^1H - NMR データおよび ^{13}C - NMR データを示す。

【 0 1 9 1 】

実施例 9

((R) - 3 - (4 - (2 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジオールの合成)

【 化 2 7 】



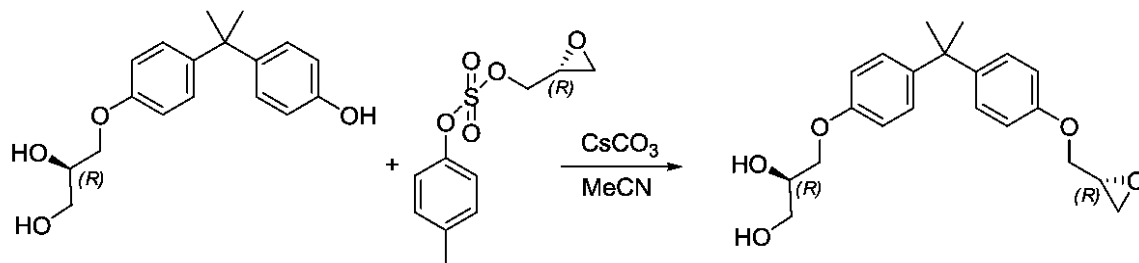
室温の無水ジメチルホルムアミド (3 5 m l) 中のビスフェノール A (1 0 g 、 4 3 . 8 4 m m o l 、 1 . 0 当量) の攪拌した溶液へ、 K_2CO_3 (9 . 1 g 、 6 5 . 7 6 m m o l 、 1 . 5 当量) を加え、この混合物をアルゴン雰囲気下で 2 0 分間攪拌した。R (+) グリシドール (3 . 8 m l 、 5 6 . 9 9 m m o l 、 1 . 3 当量) を加え、混合物を 7 0 ~ 8 0 で 5 時間攪拌した。結果として生じた室温の橙褐色溶液へ、飽和塩化アンモニウム溶液 (1 0 m l) を加えた。この混合物を酢酸エチル (3 x 1 5 m l) で抽出した。有機層を脱イオン水 (1 0 m l) で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。結果として生じた残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離剤 : ヘキサン中の 4 0 % ~ 9 0 % 酢酸エチル) によって精製して、表題化合物 (3 . 7 7 g 、 2 8 %) を透明な発泡体として提供した。

【 0 1 9 2 】

実施例 1 0

((R) - 3 - (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 - 1 , 2 - ジオールの合成)

【 化 2 8 】



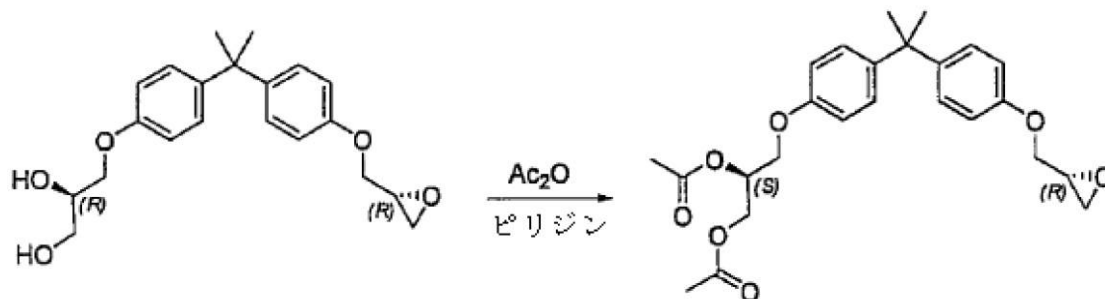
室温の無水アセトニトリル (3 5 m l) 中の (R) - 3 - (4 - (2 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロパン - 2 - イル) フェノキシ) プロパン - 1 , 2 - ジオール (3 . 7 7 g 、 1 2 . 4 9 m m o l 、 1 . 0 当量) の攪拌した溶液へ、炭酸セシウム (6 . 1 g 、 1 8 . 7 3 m m o l 、 1 . 5 当量) を添加し、この混合物をアルゴン雰囲気下で 2 0 分間攪拌した。無水アセトニトリル (8 m l) 中の (2 R) - (-) - グリシジルトシラート 9 8 % (4 . 3 g 、 1 8 . 7 3 m m m o l 、 1 . 5 当量) の溶液を、注射器を介して緩徐に加え、この混合物を 3 0 で 1 2 0 時間反応させておいた。この反応混合物を室温で飽和塩化アンモニウム溶液 (5 m l) によって反応停止処理した。この混合物を酢酸エチル (3 x 1 0 m l) で抽出した。有機層を脱イオン水 (3 x 1 0 m l) で抽出し、無水硫酸マ

グネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。結果として生じた残渣を、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン中の5%～10%メタノール）によって精製して、表題化合物（4.1g、91%）を透明な発泡体として提供した。

【0193】

実施例11

（（S）-3-（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-1,2-ジイルジアセタートの合成）
【化29】



無水ピリジン（15.0ml）中の（R）-3-（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-1,2-ジオール（3000mg、8.37mmol）の溶液へ、無水酢酸（1.97ml、20.92mmol）および触媒量のDMA Pを順次加えた。14時間後、反応混合物を塩化ナトリウム水溶液で反応停止処理し、15分間撹拌し、結果として生じた混合物をジクロロメタンで2回抽出した。有機相を組み合わせ、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した。溶媒を蒸発させ、結果として生じた粗物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン中の2%メタノール）によって精製して、表題化合物（3.3g、89%）を粘性のある固体として提供した。

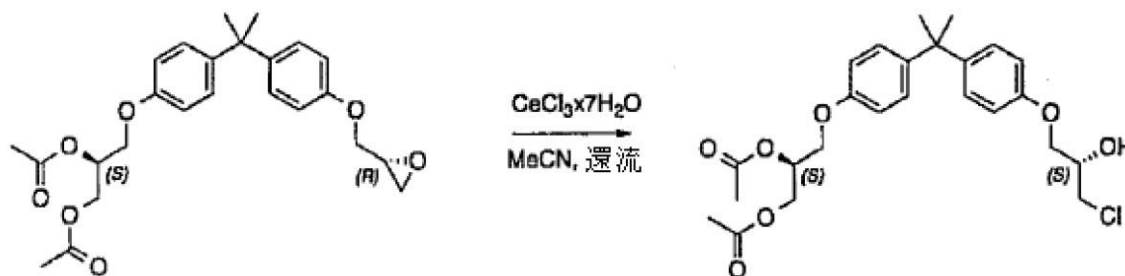
【0194】

図4A～図4Cは、表題化合物（S）-3-（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-1,2-ジイルジアセタートについての¹H-NMRデータおよび¹³C-NMRデータを示す。

【0195】

実施例12

（（S）-3-（4-（2-（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-1,2-ジイルジアセタートの合成）
【化30】



アセトニトリル（6ml）中の（S）-3-（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-1,2-ジイルジアセタート（180mg、0.41mmol、1当量）の溶液へ、CaCl₂・7H₂O（227mg、0.61mmol、1.5当量）を加え、この混合物を6時間還流した。結果として生じた白色のペーストを濾過し酢酸エチルで洗浄し、透明な懸濁液を

減圧下で濃縮した。結果として生じた残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶離剤：酢酸エチル中の20%ヘキサン～60%酢酸エチル）によって精製して、表題化合物（172 mg、88%）を粘性のある塊として提供した。

【0196】

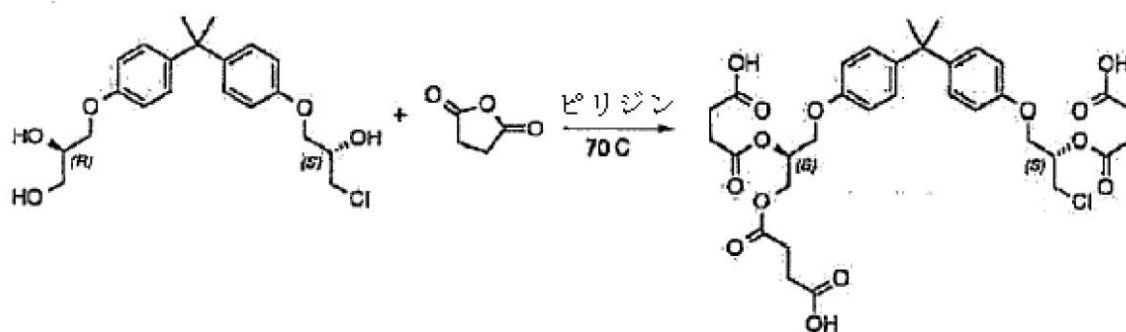
図5A～図5Cは、表題化合物（S）-3-（4-（2-（4-（（S）-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ）フェニル）プロパン-2-イル）フェノキシ）プロパン-1,2-ジイルジアセタートについての¹H NMRスペクトル、¹³C NMRスペクトルおよび¹³C APT NMRスペクトルである。

【0197】

実施例13

（（S）-3-（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-ジオールトリスクシナートの合成）

【化31】



無水ピリジン（6.0 ml）中の（R）-3-（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（700 mg、1.77 mmol）の溶液へ、無水コハク酸（710 mg、7.10 mmol）を加え、この混合物を70℃で加熱した。3時間後、反応混合物を塩化ナトリウム水溶液で反応停止処理し、15分間撹拌し、結果として生じた混合物を酢酸エチルで2回抽出した。有機相を組み合わせ、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した。溶媒を蒸発させ、結果として生じた粗物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン中の5%～30%メタノール）によって精製して、表題化合物を提供した。

【0198】

表題化合物の分子式は以下のようにも示してもよい。

【化32】

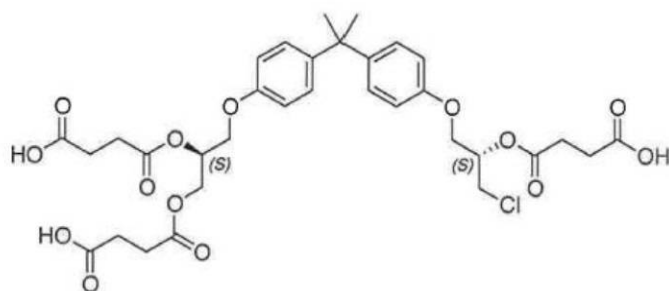


図6A～図6Cは、表題化合物（S）-3-（4-（2-（4-（（S）-3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ）フェニル）プロパン-2-イル）フェノキシ）プロパン-1,2-ジオールトリスクシナートについての¹H NMRスペクトルおよび¹³C NMRスペクトルおよび¹³C APT NMRスペクトルである。

【0199】

図6Dおよび図6Eは、（S）-3-（4-（2-（4-（（S）-3-クロロ-2-

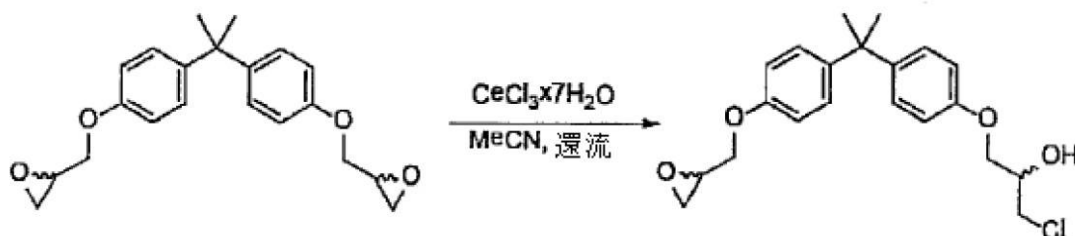
ヒドロキシプロポキシ)フェニル)プロパン-2-イル)フェノキシ)プロパン-1,2-ジオールトリスクシナートについてのESI MSスペクトログラフである。

【0200】

実施例14

((2S)-1-クロロ-3-(4-(2-(4-(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)

【化33】



10

アセトニトリル(30ml)中のラセミ誘導体ビスフェノールAジグリシジルエーテル(13.30g、39.27mmol、1当量)の溶液へ、 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (7.30g、19.63mmol、1/2当量)を加え、混合物を3.5時間還流した。結果として生じた白色のペーストを濾過し、酢酸エチルで洗浄し、透明な懸濁液を減圧下で濃縮した。結果として生じた残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離剤:ヘキサン中の10%酢酸エチル)によって精製して、((2S)-1-クロロ-3-(4-(2-(4-(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(2.12g、14%)を色の薄い液体として精製した。

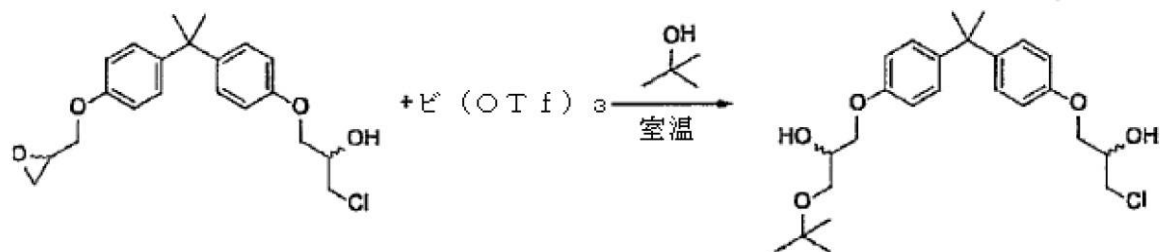
20

【0201】

実施例15

(1-(tert-ブトキシ)-3-(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-2-オール)の合成)

【化34】



30

t-ブタノール(5ml)中のラセミ1-クロロ-3-(4-(2-(4-(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(300mg、0.8mmol、1当量)の溶液へ、固体ビスマス(III)トリフルオロメタンスルホナート(10mg、0.015mmol、1/50当量)を一度に加え、この混合物を室温で12時間撹拌した。重炭酸ナトリウムを加え(0.5ml)、有機溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をジクロロメタン(3×10ml)で抽出した。有機層を脱イオン水(2×10ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。結果として生じた残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤:ヘキサン中の40%~80%酢酸エチル)によって精製して、1-(tert-ブトキシ)-3-(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-2-オール(100mg、28%)を発泡体として提供した。

40

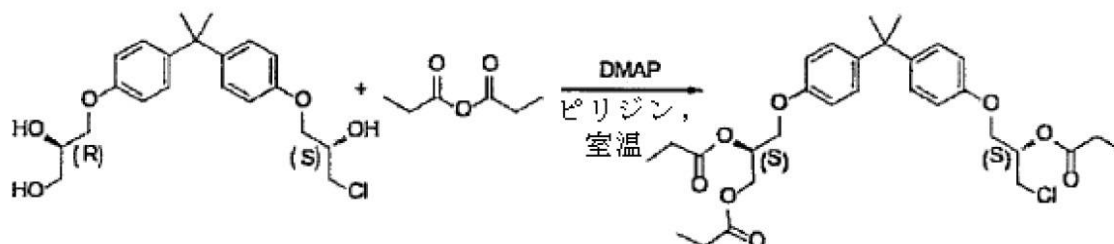
50

【 0 2 0 2 】

実施例 1 6

((S) - 3 - (4 - (2 - (4 - ((S) - 3 - クロロ - 2 - (プロピオニルオキシ) 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 - ジイルジプロピオナートの合成)

【 化 3 5 】



10

水浴中の無水ピリジン (2 4 m l) 中の (R) - 3 - (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 (2 . 8 g 、 6 . 9 5 m m o l) および D M A P (3 0 m g 、 0 . 2 5 m m o l) の溶液へ無水プロパン酸 (4 . 3 g 、 4 1 . 7 m m o l) を加えた。結果として生じた溶液を一晩撹拌した。ピリジンを減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル (5 0 m l) で希釈し、その後水 (2 × 4 0 m l) で洗浄した後、1 M の冷 H C l 水溶液 (4 0 m l) 、飽和 N a H C O ₃ (4 0 m l) および水 (4 0 m l) で洗浄した。有機層を M g ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、明黄色の油を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (溶離剤 : ヘキサン中の 5 % 酢酸エチル ~ ヘキサン中の 2 0 % 酢酸エチル) によって精製して、表題化合物 (3 . 3 0 g 、 9 1 . 5 % 収率) を無色の粘性のある油として生じた。

20

【 0 2 0 3 】

図 1 5 A および図 1 5 B は、(S) - 3 - (4 - (2 - (4 - ((S) - 3 - クロロ - 2 - (プロピオニルオキシ) 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 - ジイルジプロピオナートの ¹ H N M R スペクトルおよび ¹ ³ C N M R スペクトルである。

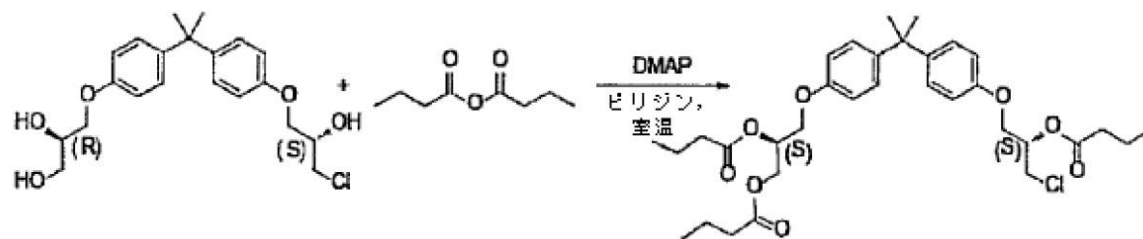
30

【 0 2 0 4 】

実施例 1 7

((S) - 3 - (4 - (2 - (4 - ((S) - 2 - (ブチリルオキシ) - 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 - ジイル時ブチラートの合成)

【 化 3 6 】



40

無水ブタン酸 (4 . 3 g 、 4 1 . 7 m m o l) を、水浴中の無水ピリジン (2 4 m l) 中の (R) - 3 - (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 (2 . 8 g 、 6 . 9 5 m m o l) および D M A P (3 0 m g 、 0 . 2 5 m m o l) の溶液へ加えた。結果として生じた溶液を一晩撹拌した。ピリジンを減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル (5 0 m l) で希釈し、その後水 (2 × 4 0 m l) で洗浄し、次いで、1 M の冷 H C l 水溶

50

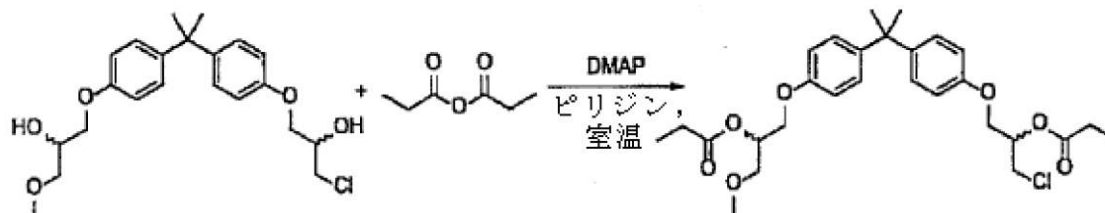
下で濃縮した。結果として生じた残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（溶離剤：ヘキサン中の40%酢酸エチル）によって精製して、表題化合物（70mg、99%）を色の薄い発泡体として提供した。

【0208】

実施例20

（1-クロロ-3-（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-オールビスプロピオナートの合成）

【化39】



10

実施例17において（S）-3-（4-（2-（4-（（S）-3-クロロ-2-（プロピオニルオキシ）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-ジイルジプロピオナートについて説明されているとおり調製した。

【0209】

図14Aおよび図14Bは、1-クロロ-3-（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-オールビスプロピオナートの¹H NMRスペクトルおよび¹³C NMRスペクトルである。

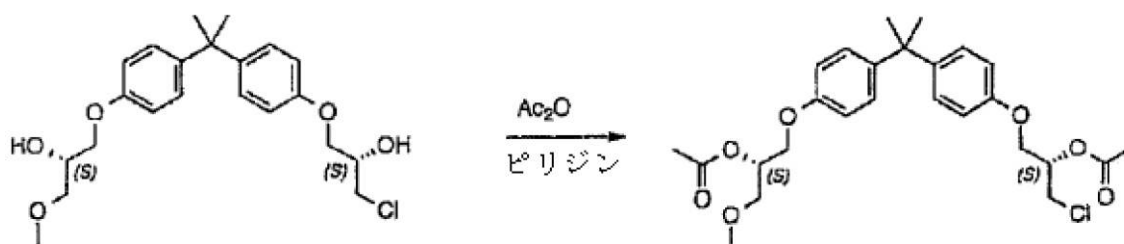
20

【0210】

実施例21

（（S）-1-（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）フェノキシ）-3-メトキシプロパン-2-イルアセタートの合成）

【化40】



30

無水ピリジン（1.0ml）中の（S）-1-クロロ-3-（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（15mg、0.036mmol）の溶液へ、無水酢酸（9μl、0.091mmol）および触媒量のDMAPを順次添加した。5時間後、この反応混合物を塩化ナトリウム水溶液で反応停止処理し、15分間攪拌し、結果として生じた混合物をジクロロメタンで2回抽出した。有機相を組み合わせ、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した。溶媒を蒸発させ、結果として生じた粗物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（溶離剤：ヘキサン中の10~20%の酢酸エチル）によって精製して、表題化合物を無色の粘性のある固体として提供した。

40

【0211】

図7A~図7Cは、表題化合物（S）-1-（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）フェノキシ）-3-メトキシプロパン-2-イルアセタートについての¹H NMRスペクトル、¹³C NMR

50

スペクトルおよび¹³C APT NMRスペクトルである。

【0212】

図6Dおよび図6Eは、(S)-1-(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)フェノキシ)-3-メトキシプロパン-2-イルアセタートについてのESI MSスペクトログラフである。

【0213】

化合物のインビトロでの活性

実施例22

LNCaP(2.4×10⁴個/ウェル)を24ウエルプレート上に一晚播種した後、無血清フェノール赤非含有培地中のPSA(6.1kb)-ルシフェラーゼプラスミド(0.25μg/ウェル)を用いてトランスフェクトした。翌日、細胞を本開示の化合物で1時間前処理した後、合成アンドロゲンR1881(1nM)を添加して、アンドロゲン受容体をトランス活性化した。R1881との48時間のインキュベーションの後、細胞を収集し、相対的なルシフェラーゼ活性をアンドロゲン受容体転写活性についての読み出し値として測定した。検査化合物を細胞へ種々の濃度で加え、各処理についての活性を推定最大活性誘導(検査化合物非存在下、ビヒクルのみ)に対して正規化した。トランスフェクション実験は、三つ組ウェルを用いて実施した。

10

【0214】

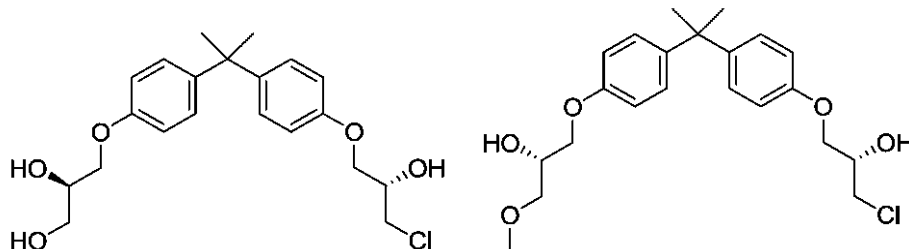
図8は、比較化合物Aおよび比較化合物Bに対する本開示の種々の化合物(7c、3cおよび13b)のインビトロでの用量応答を呈する。

20

【0215】

図8でわかるように、本開示の検査した各化合物は、用量応答を示した。

【化41】



化合物A

化合物B

30

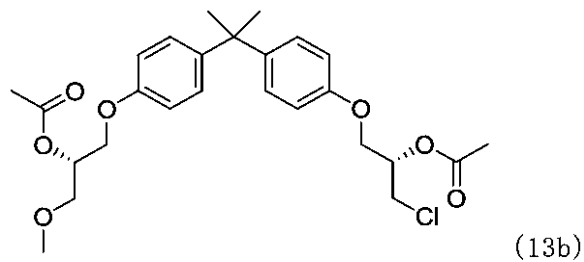
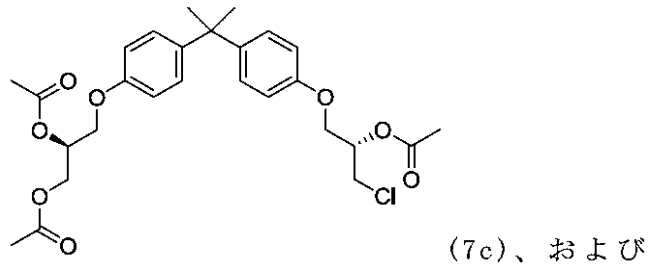
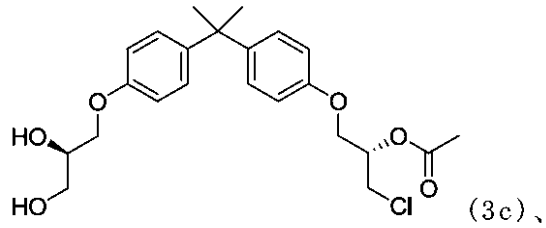
【0216】

さらに、顕微鏡検査およびタンパク質レベル低下の両方によって毒性を評価した。溶解度は、肉眼(濁った媒体)および顕微鏡(顆粒または結晶の形成)の両方で評価した。

【0217】

したがって、検査した化合物

【化 4 2】



は、本明細書で開示される治療方法において有効であり、 $5\ \mu\text{M}$ 、 $10\ \mu\text{M}$ 、および $20\ \mu\text{M}$ における用量応答を実証した。

【0218】

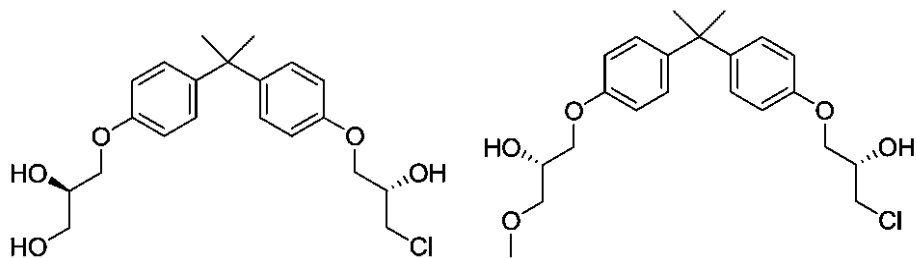
実施例 23

実施例 22 に概略したようなさらなる実験を、PSA-ルシフェラーゼプラスミドを用いてトランスフェクトした LNCaP 細胞で実施し、本開示の特定の化合物の用量応答を評価した。

【0219】

本開示の化合物を実施例 22 にあるような化合物 A および化合物 B と比較した。

【化 4 3】



化合物 A

化合物 B

【0220】

評価した本開示の化合物は、次のとおりであった。

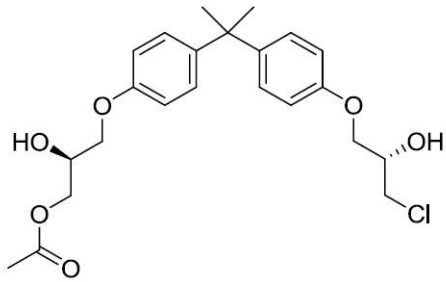
10

20

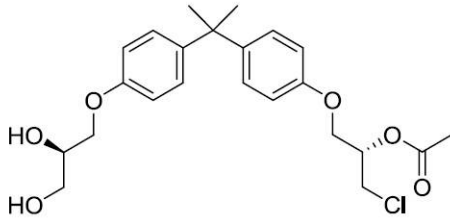
30

40

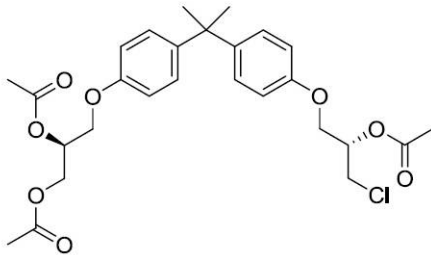
【化 4 4】



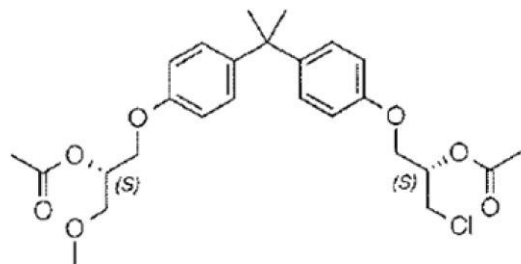
(1c)、



(3c)、



(7c)、および



(S) - 1 - (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) フェノキシ) - 3 - メトキシプロパン - 2 - イルアセタート (実施例 2 1)

【 0 2 2 1】

図 9 は、比較化合物 A および比較化合物 B に対する本開示の種々の化合物 (1 c、3 c、7 c、および (S) - 1 - (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) フェノキシ) - 3 - メトキシプロパン - 2 - イルアセタート (実施例 2 1)) のインビトロでの用量応答を表す。

【 0 2 2 2】

以下の表 4 はまた、図 9 に含まれるデータを示し、本開示の化合物が用量応答を呈することを実証している。

表 4 .

10

20

30

40

【表 4】

類似体	IC50 (μM + 標準偏差)
化合物 A	15.02 + 1.25
化合物 1 C	25.58 + 6.89
化合物 3 C	11.61 + 2.6
化合物 7 C	8.81 + 0.93
化合物 B	9.80 + 2.28
(S)-1-(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)フェノキシ)-3-メトキシプロパン-2-イルアセタート (実施例 21)	8.07 + 1.48

10

【0223】

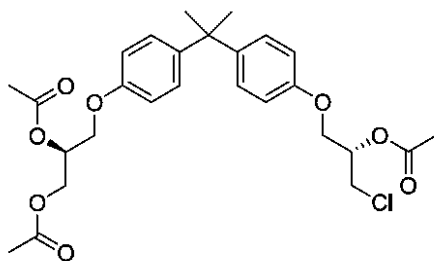
実施例 24

生存率アッセイおよび増殖アッセイを実施し、当該アッセイは、本開示のプロドラッグ化合物が、その活性化化合物の 2 倍強力であることを実証している。

【0224】

本開示の化合物

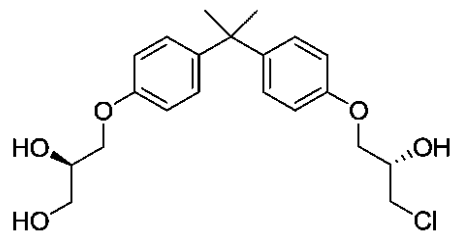
【化 45】



(7c),

を化合物 A

【化 46】



化合物 A

と比較した。

【0225】

プロトコル: Alamar Blue を用いた増殖アッセイにおいて、アンドロゲン依存性増殖率は、基礎レベルと比較した R1881 に応答する LNCaP 細胞の増殖を表す。PC3 細胞は、機能的アンドロゲン受容体を発現せず、生存率は、アンドロゲン受容体とは無関連の細胞毒性または非特異的効果を示す。

【0226】

生存率アッセイおよび増殖アッセイ: PC3 細胞および LNCaP 細胞を 96 ウエルプレートに、個々の培地および 0.5% FBS 中で播種した。翌日、PC3 細胞をピヒクルおよび漸増濃度の化合物 A または化合物 7c で 2 日間処理し、LNCaP 細胞をピヒクルおよび化合物 A で 1 時間前処理した後、0.1 nM の R1881 で 3 日間処理した。細胞生存度は、Alamar Blue 細胞生存度アッセイ (Invitrogen) を用いて

20

30

40

50

、製造元のプロトコルに従って測定した。

【0227】

結果は図10に示してあり、本開示のプロドラッグ化合物（すなわち、7c）がその活性化合物（すなわち、化合物A）の2倍強力であることを実証している。

【0228】

実施例25

異種移植片実験

【0229】

皮下腫瘍を保有する雄NOD-SCIDを、腫瘍体積がおおよそ100mm³の時に去勢した。

10

【0230】

LNCaP異種移植片を保有する動物に強制経口投与によって化合物7c、化合物A、または10%DMSO/トウモロコシ油ビヒクル対照を毎日投与した。

【0231】

カリパスを用いて腫瘍を測定し、体積を式（長さ×幅×高さ）×0.5236の適用によって算出した。

【0232】

図11からわかるように、本開示の化合物（すなわち、化合物7c）は、腫瘍体積を減少させるのに有効である。

【0233】

20

さらに、図11は、本開示のプロドラッグ化合物（すなわち、化合物7c）が、異種移植片マウスモデルにおける腫瘍体積を減少させる上で、その活性化合物（すなわち、化合物A）よりも有効であることを実証している。

【0234】

実施例26

さらなる異種移植片実験

【0235】

皮下腫瘍を保有する雄NOD-SCIDを、腫瘍体積がおおよそ100mm³の時に去勢した。

【0236】

30

LNCaP異種移植片を保有する動物に、55.23mg/体重kgの化合物7cまたはCMC/10%DMSO/トゥイーン20ビヒクル対照を強制経口投与によって毎日投与した。

【0237】

カリパスを用いて腫瘍を測定し、体積を式（長さ×幅×高さ）×0.5236雄の適用によって算出した。

【0238】

図12からわかるように、本開示の化合物のプロドラッグ立体異性体（すなわち、化合物7c）は、腫瘍体積を減少させる上で有効である。

【0239】

40

実施例27

本開示のプロドラッグのIC₅₀

【0240】

表5は、化合物Aと比較した場合の本開示の種々のプロドラッグのIC₅₀を示す。

【0241】

図13は、本開示の種々の化合物のIC₅₀をさらに示す。

表5.

【表 5】

化合物	PSA-ルシフェラーゼ IC50 (uM)		
	平均	標準偏差	n
化合物 A	14.0	0.8	5
化合物 4 c	15.3	3.4	4
(S)-3-(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-1,2-ジイルジアセタート	26.0	4.1	4
(S)-3-(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-ジオールトリスクシナート	60.2	8.1	2
(S)-3-(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)-2-ヒドロキシプロピル2-アミノアセタート	12.1	2.5	4

10

20

【0242】

参照による組み込み

本明細書で参照した、および/または出願データシートに列挙した、米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国特許、外国特許出願および非特許公開物はすべて、参照によりそれらの全体がすべての目的のために本明細書に組み込まれる。

【0243】

実施形態の態様は、必要な場合、本明細書で参照により組み込まれた種々の特許、出願、および公開物の概念を採用して、なおさらなる実施形態を提供するために改変することができる。これらのおよび他の変更は、先に詳述した説明を考慮すると実施形態に対して行うことができる。

30

【 1 A 】

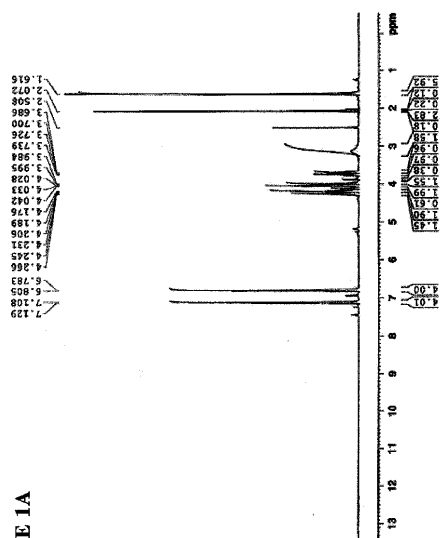


FIGURE 1A

【 1 B 】

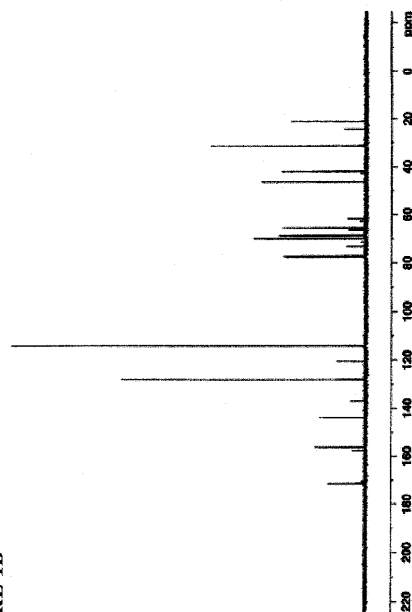


FIGURE 1B

【 1 C 】

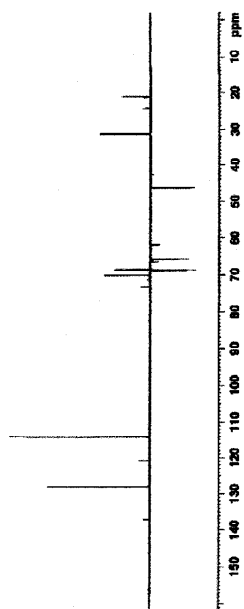


FIGURE 1C

【 2 A 】

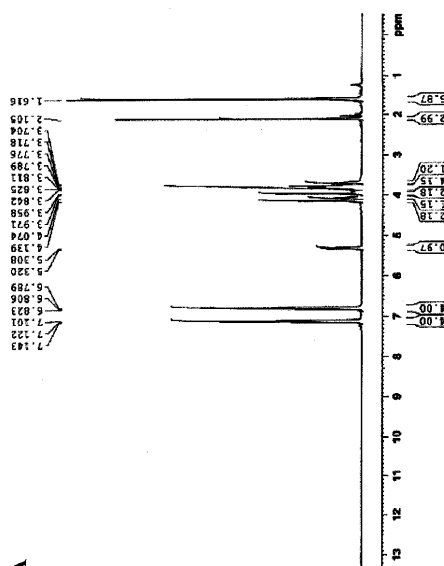


FIGURE 2A

【 2 B 】

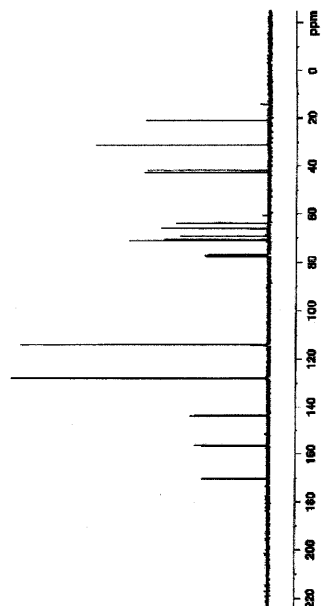


FIGURE 2B

【 2 C 】

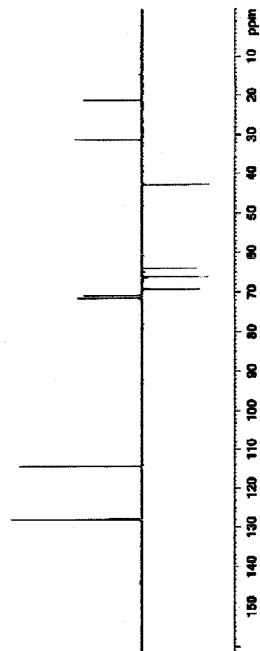


FIGURE 2C

【 3 A 】

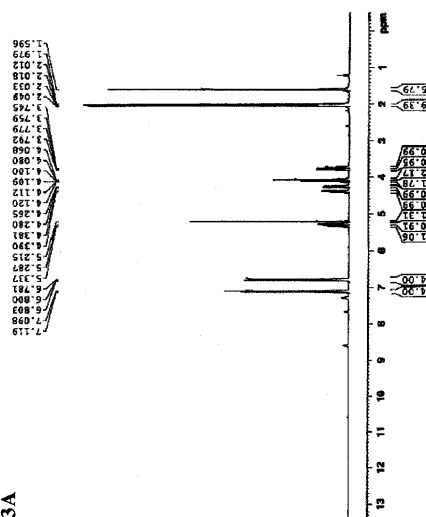


FIGURE 3A

【 3 B 】

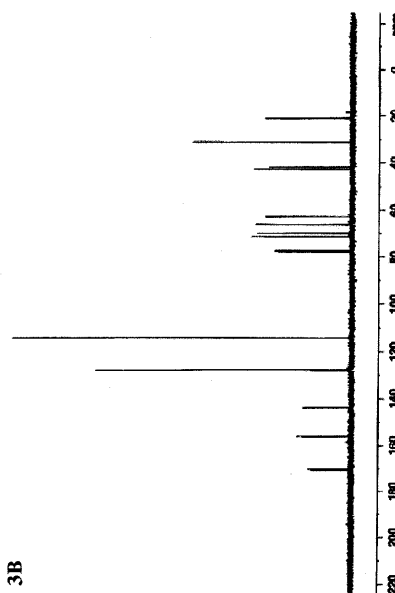


FIGURE 3B

【 図 4 A 】

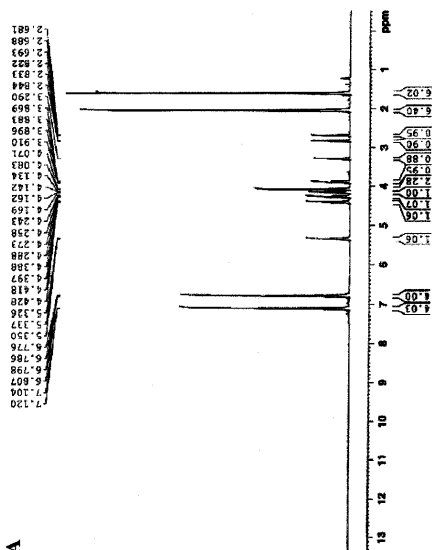


FIGURE 4A

【 図 4 B 】

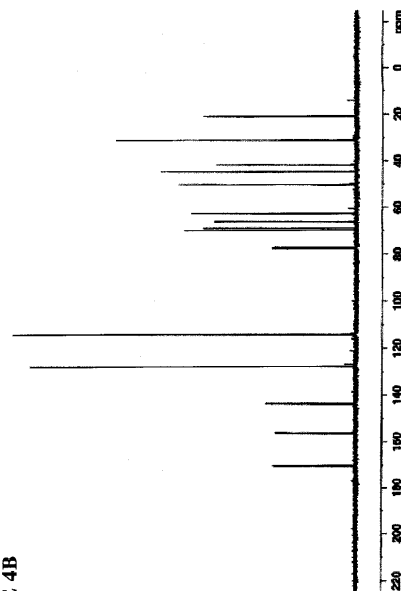


FIGURE 4B

【 図 4 C 】

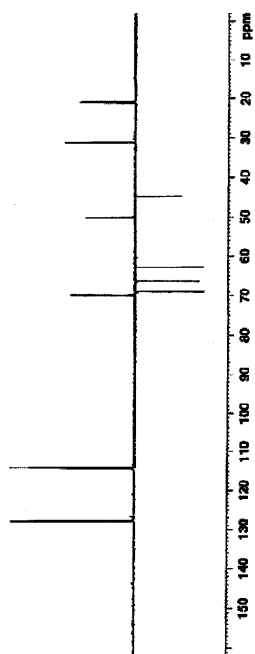


FIGURE 4C

【 図 5 A 】

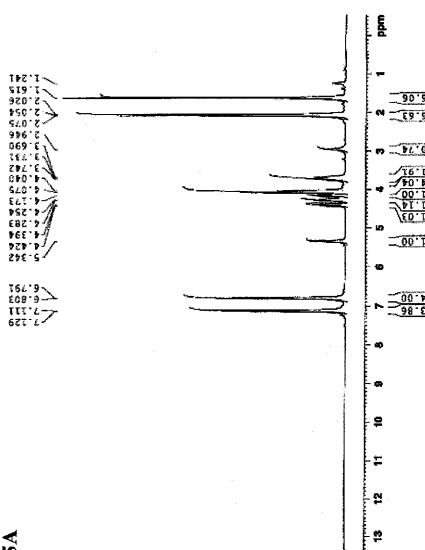


FIGURE 5A

【 5 B 】

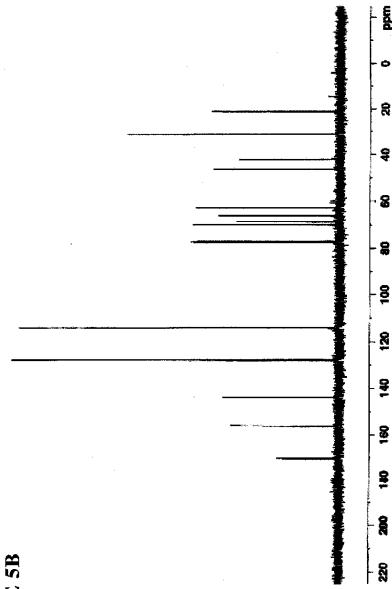


FIGURE 5B

【 5 C 】

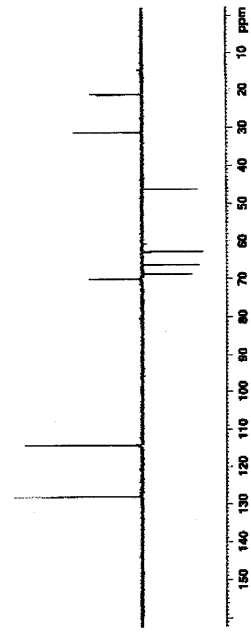


FIGURE 5C

【 6 A 】

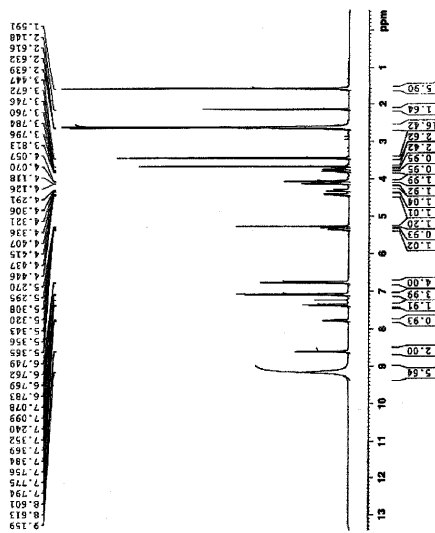


FIGURE 6A

【 6 B 】

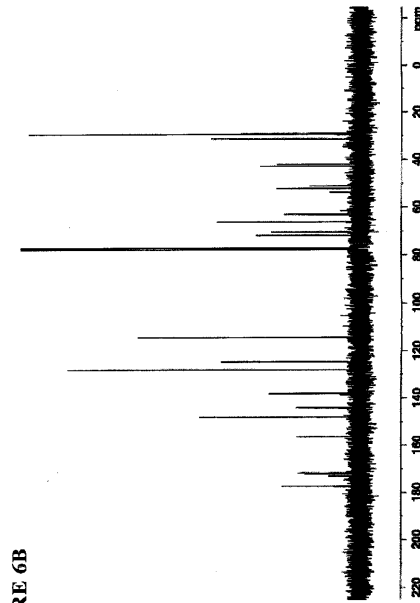


FIGURE 6B

【 6 C 】

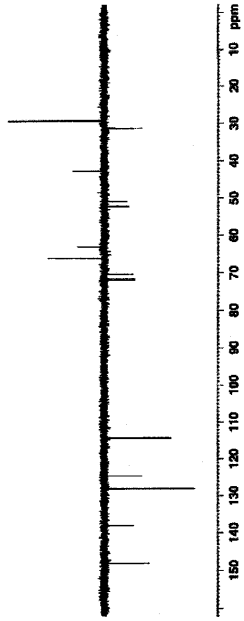


FIGURE 6C

【 7 A 】

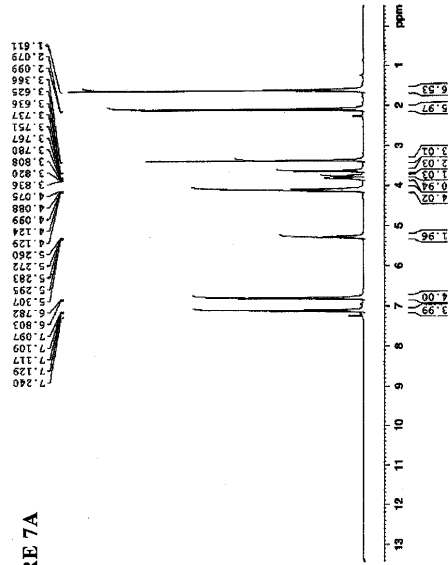


FIGURE 7A

【 7 B 】

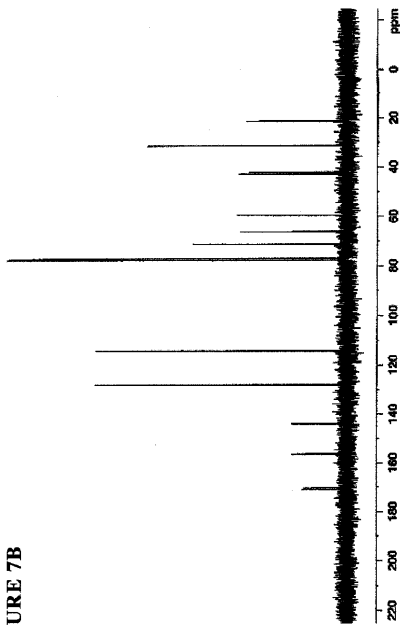


FIGURE 7B

【 7 C 】

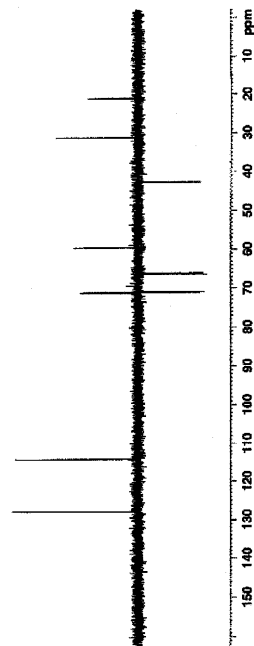
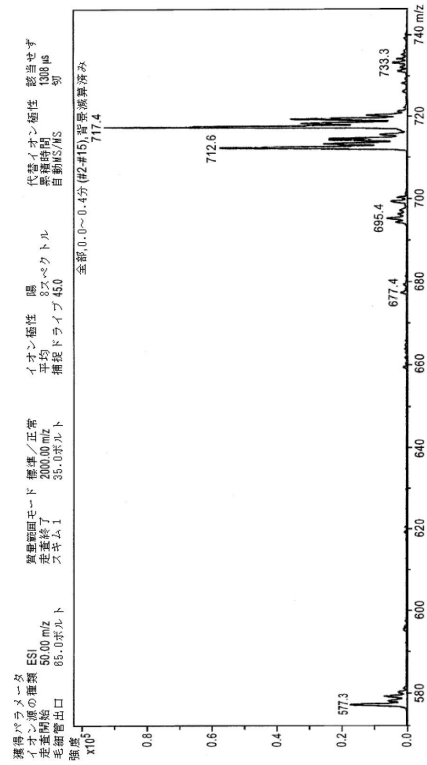


FIGURE 7C

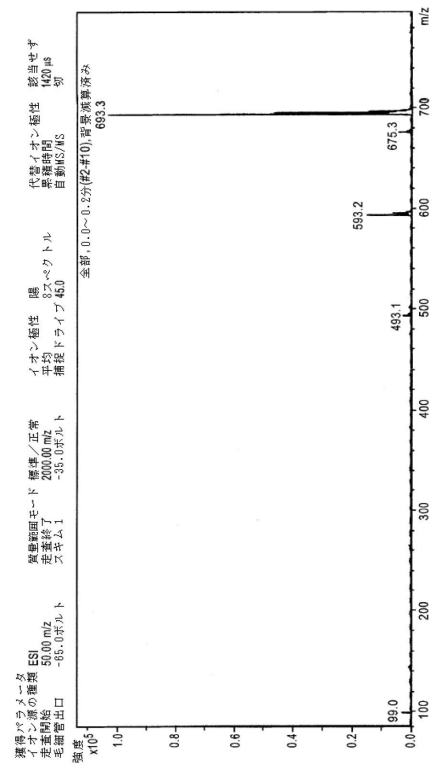
【図 6 D】

【図 6 D】



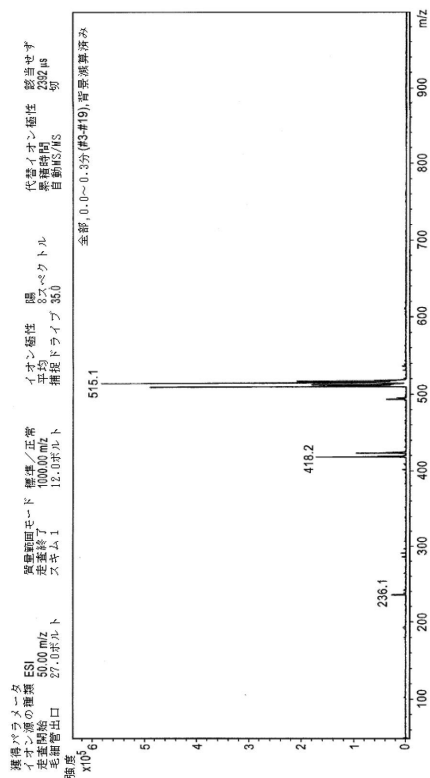
【図 6 E】

【図 6 E】



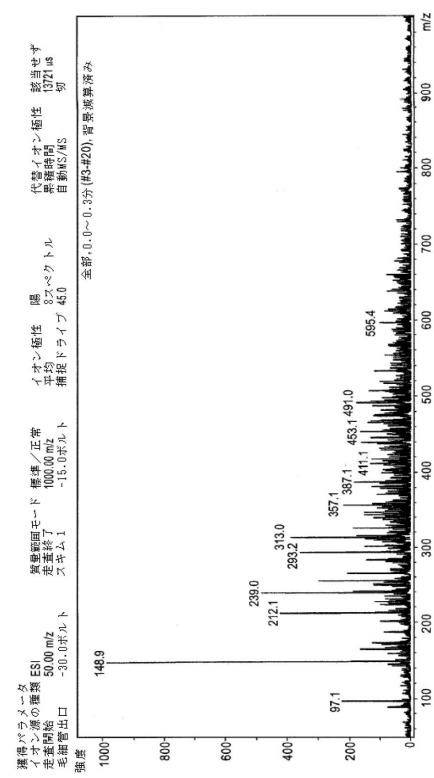
【図 7 D】

【図 7 D】



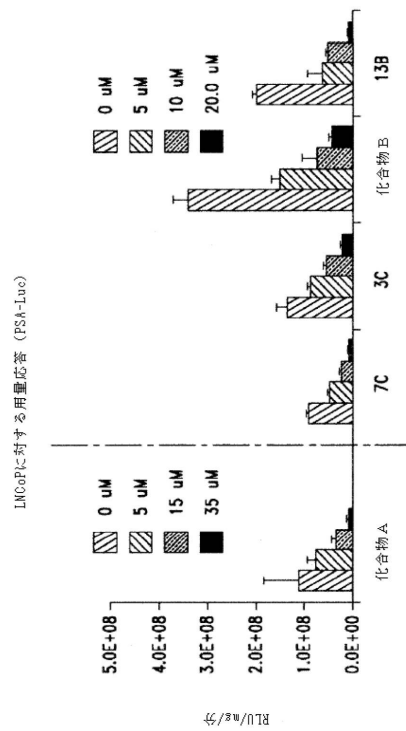
【図 7 E】

【図 7 E】



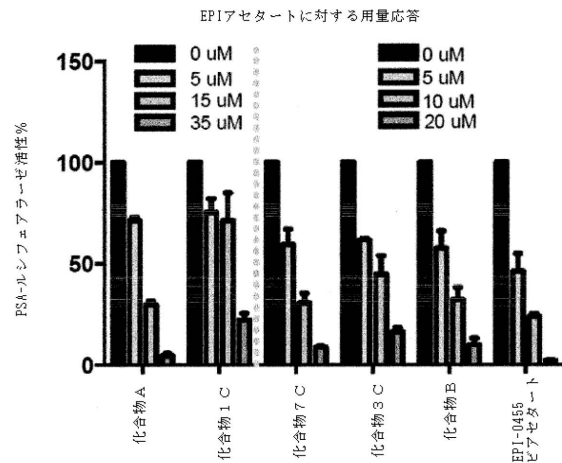
【図 8】

【図 8】



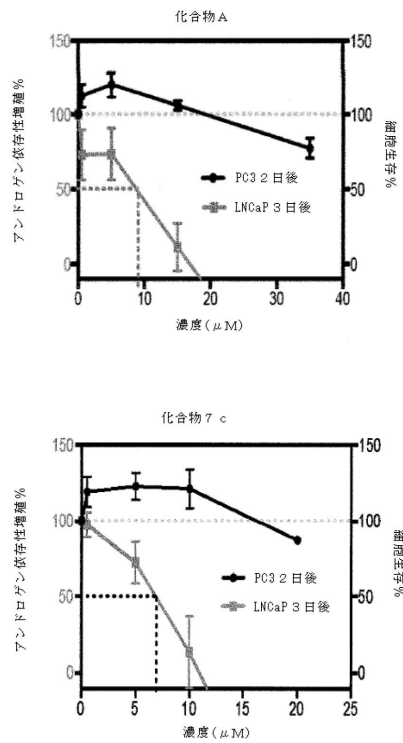
【図 9】

【図 9】



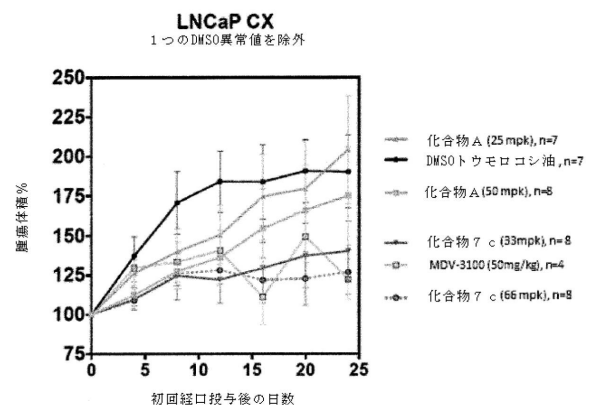
【図 10】

【図 10】



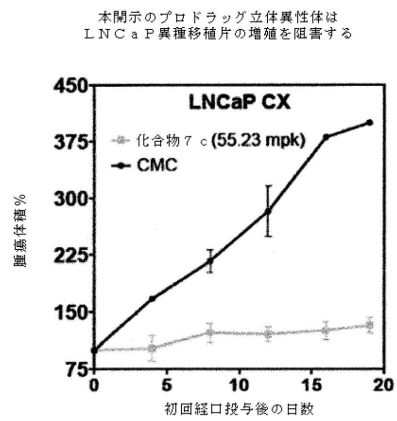
【図 11】

【図 11】



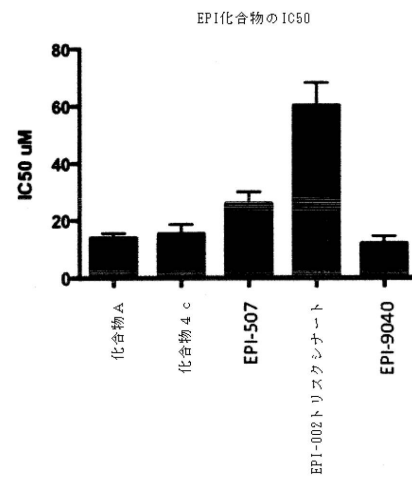
【図 1 2】

【図 1 2】



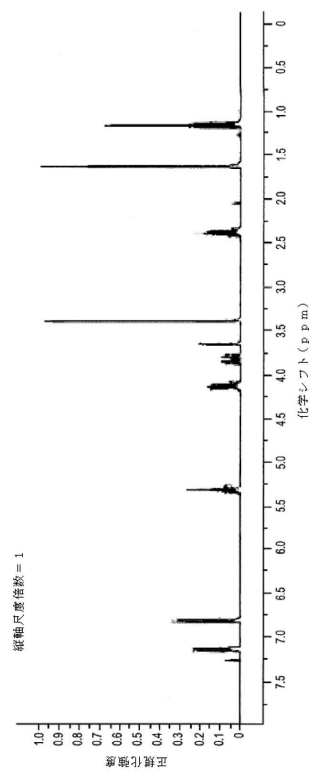
【図 1 3】

【図 1 3】



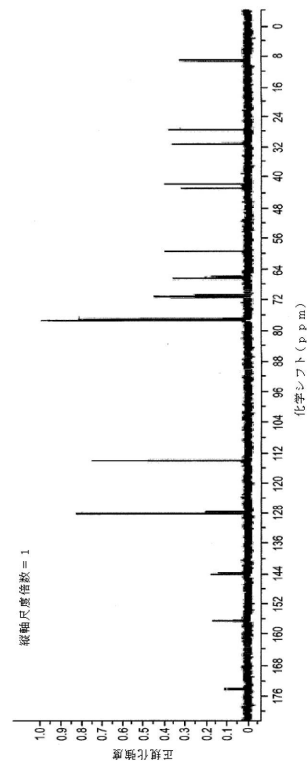
【図 1 4 A】

【図 1 4 A】



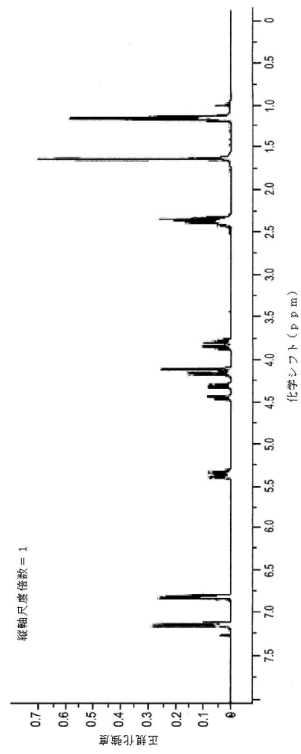
【図 1 4 B】

【図 1 4 B】



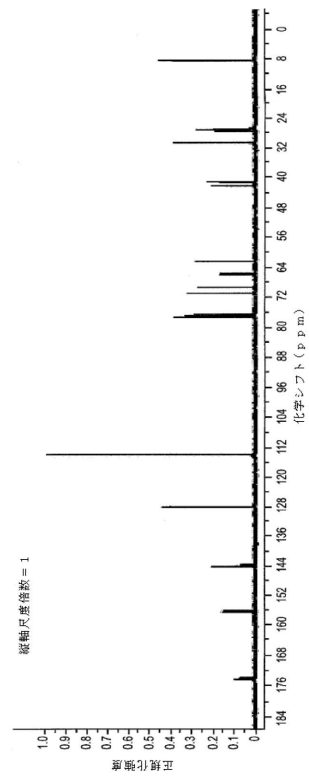
【図15A】

【図15A】



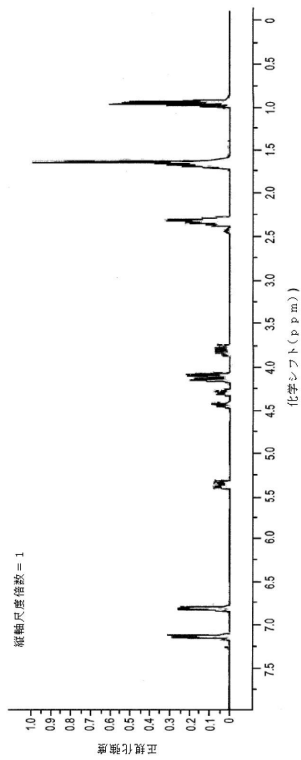
【図15B】

【図15B】



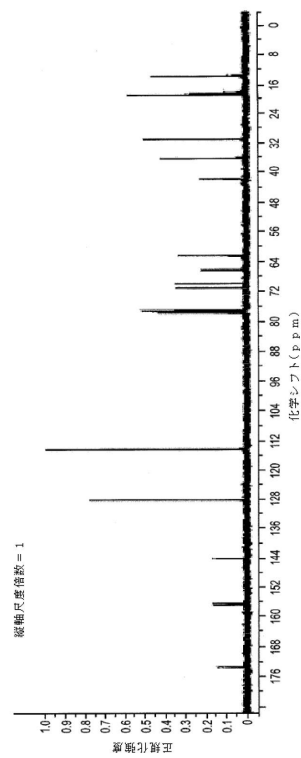
【図16A】

【図16A】



【図16B】

【図16B】



フロントページの続き

- (74)代理人 100078282
弁理士 山本 秀策
- (74)代理人 100113413
弁理士 森下 夏樹
- (74)代理人 100181674
弁理士 飯田 貴敏
- (74)代理人 100181641
弁理士 石川 大輔
- (74)代理人 230113332
弁護士 山本 健策
- (72)発明者 アンデルセン, レイモンド ジョン
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, バンクーバー, アグロ
ノミー ロード ナンバー103-6190, ザ ユニバーシティー オブ ブリティッシュ
コロンビア ユニバーシティー-インダストリー リエゾン オフィス 気付
- (72)発明者 フェルナンデス, ハビエル ガルシア
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, バンクーバー, アグロ
ノミー ロード ナンバー103-6190, ザ ユニバーシティー オブ ブリティッシュ
コロンビア ユニバーシティー-インダストリー リエゾン オフィス 気付
- (72)発明者 サダル, マリアンヌ ドロシー
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, バンクーバー, ウェスト
10ティーエイチ アベニュー 600, 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 気付
- (72)発明者 マウジ, ナスリン アール.
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, バンクーバー, ウェスト
10ティーエイチ アベニュー 600, 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 気付
- (72)発明者 ワン, ジュン
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, バンクーバー, ウェスト
10ティーエイチ アベニュー 600, 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 気付
- (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5ゼット 4イー6 ブリティッシュ コロンビア, バンクーバー, ウェスト
10ティーエイチ アベニュー 600, 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 気付

審査官 緒形 友美

- (56)参考文献 特表2011-526250(JP, A)
国際公開第2011/082487(WO, A1)
国際公開第2013/028572(WO, A1)
国際公開第2013/028791(WO, A1)
国際公開第2012/139039(WO, A2)
米国特許出願公開第2013/0336962(US, A1)
特開平10-133427(JP, A)
特開平09-176240(JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07C 69/18

A 6 1 K 3 1 / 2 2 2

A 6 1 P 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)