

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-514165

(P2016-514165A)

(43) 公表日 平成28年5月19日(2016.5.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 J 43/00 (2006.01)	C 0 7 J 43/00 C S P	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/58 (2006.01)	A 6 1 K 31/58	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 9 1
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 57 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2016-503188 (P2016-503188)
 (86) (22) 出願日 平成26年3月14日 (2014. 3. 14)
 (85) 翻訳文提出日 平成27年11月4日 (2015. 11. 4)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/029667
 (87) 国際公開番号 W02014/153215
 (87) 国際公開日 平成26年9月25日 (2014. 9. 25)
 (31) 優先権主張番号 61/782, 383
 (32) 優先日 平成25年3月14日 (2013. 3. 14)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 510043043
 ユニバーシティ オブ メリーランド、
 ボルティモア
 アメリカ合衆国、メリーランド 2 1 2 0
 1, ボルティモア、ウエスト レキシント
 ン ストリート 6 2 0, 4 階
 (71) 出願人 515246719
 ユニバーシティ オブ メリーランド イ
 ースタン ショア
 アメリカ合衆国、メリーランド 2 1 8 5
 3, プリンセス アン, アーリー チャイ
 ルドウッド リサーチ ビルディング 1
 1 2 0

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アンドロゲン受容体下方制御剤及びその使用

(57) 【要約】

本発明は、アンドロゲン受容体 (A R) の全長及びスプライスバリエントの両方の下方制御を引き起こす新規ステロイド化合物の設計及び合成を提供する。当該化合物は、全ての型の前立腺癌及び機能的 A R に依存する他の疾患を治療できる可能性のある薬剤である。

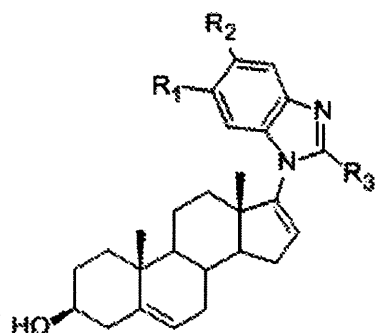
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

[式中、

各 R_1 及び R_2 が独立して水素、アルコキシ又は CN であり； R_3 が水素又はハロであり；そして R_1 、 R_2 、 R_3 の 1 つ以上が水素ではない]

20

の化合物又はその医薬として許容される塩。

【請求項 2】

 R_1 又は R_2 が CN である、請求項 1 に記載の化合物又はその医薬として許容される塩

【請求項 3】

 R_1 がアルコキシである、請求項 1 に記載の化合物又はその医薬として許容される塩。

【請求項 4】

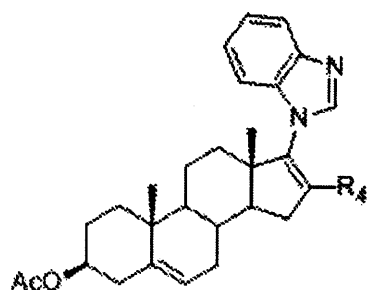
 R_3 がハロである、請求項 1 に記載の化合物又はその医薬として許容される塩。

【請求項 5】

式 II :

30

【化 2】



40

[式中、

 R_4 が $-CNHR_{10}$ 又は $-C=NR_{10}$ であり； R_{10} が 1 つ以上の R_{11} 置換基で任意に置換されたアルキル又はアリールであり；そして R_{11} がハロゲン、アルコキシ又は CN である]

の化合物又はその医薬として許容される塩。

【請求項 6】

 R_4 が $-CNHR_{10}$ である、請求項 5 に記載の化合物又はその医薬として許容される

50

塩。

【請求項 7】

R_4 が $-C=N R_{10}$ である、請求項 5 に記載の化合物又はその医薬として許容される塩。

【請求項 8】

R_{10} がアルキルである、請求項 5 に記載の化合物又はその医薬として許容される塩。

【請求項 9】

R_{10} がアリールである、請求項 5 に記載の化合物又はその医薬として許容される塩。

【請求項 10】

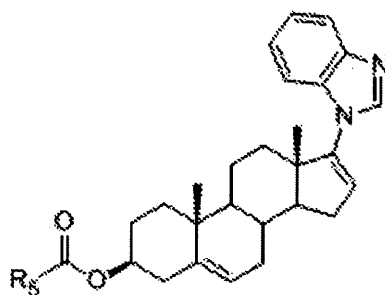
R_{10} が 1 つ以上のアルコキシ基で任意に置換されたアリールである、請求項 9 に記載の化合物又はその医薬として許容される塩。

10

【請求項 11】

式 I I I :

【化 3】



20

[式中、

R_5 が、1 つ以上の R_{12} 置換基で任意に置換されたヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルケニル、アルコキシアルキルであり；

R_{12} が $-(CH_2)_n-CO_2H$ であり、ここで n が 0、1、2、又は 3 であり；そして

30

R_5 がイミダゾールではない]

の化合物又はその医薬として許容される塩。

【請求項 12】

R_5 がヘテロアリールである、請求項 11 に記載の化合物又はその医薬として許容される塩。

【請求項 13】

R_5 がピリジルである、請求項 12 に記載の化合物又はその医薬として許容される塩。

【請求項 14】

R_5 が 3 - ピリジルである、請求項 13 に記載の化合物又はその医薬として許容される塩。

40

【請求項 15】

R_5 がトリアゾールである、請求項 12 に記載の化合物又はその医薬として許容される塩。

【請求項 16】

R_5 がアリールアルキルである、請求項 11 に記載の化合物又はその医薬として許容される塩。

【請求項 17】

R_5 がシクロアルケニルである、請求項 11 に記載の化合物又はその医薬として許容される塩。

【請求項 18】

50

R_5 がアルコキシアルキルである、請求項 11 に記載の化合物又はその医薬として許容される塩。

【請求項 19】

R_{12} が $-CO_2H$ 又は $-CH_2CO_2H$ である、請求項 11 に記載の化合物又はその医薬として許容される塩。

【請求項 20】

請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の 1 つ以上の化合物又はその医薬として許容される塩、及び医薬として許容される賦形剤、担体又は希釈剤を含有する、医薬組成物。

【請求項 21】

対象の癌、疾患又は症状を治療する方法であって：

有効量の、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物、医薬として許容される塩、又は組成物を、当該対象に投与する工程；

を含む、当該方法。

【請求項 22】

更に、前記対象に対して、治療有効量の、抗 - アンドロゲン、CYP17 阻害剤、黄体形成ホルモン放出ホルモンアゴニスト、アンドロゲン生産を抑制する薬物、エストロゲン、又は化学治療薬物を投与する工程を含む、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記化合物、医薬として許容される塩、又は組成物が、ホルモン治療、化学治療、放射線治療、免疫治療又は外科手術と組み合わせて投与される、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 24】

前記癌、疾患又は症状が、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、泌尿生殖器癌、又は前立腺肥大からなる群から選択される、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 25】

対象のアンドロゲン受容体活性を阻害する方法であって：

有効量の、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物、医薬として許容される塩、又は組成物を、当該対象に投与する工程；

を含む、当該方法。

【請求項 26】

細胞のアンドロゲン受容体活性を阻害する方法であって：

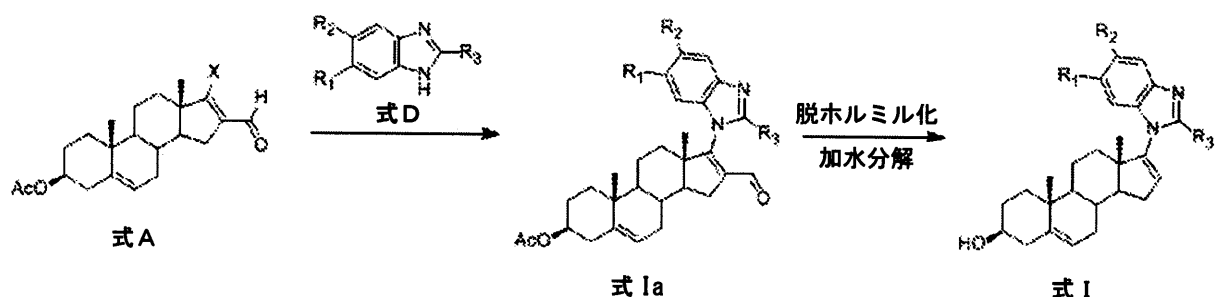
有効量の、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物、医薬として許容される塩、又は組成物を、当該対象に投与することによって、当該細胞のアンドロゲン受容体活性を阻害する工程；

を含む、当該方法。

【請求項 27】

式 I の化合物又はその医薬として許容される塩を合成する方法であって、以下の工程：

【化 4】



a. 式 Ia の化合物を合成するのに有効な条件下で、式 A の化合物を、式 D のベンズイミダゾールと反応させる工程；及び

b. 式 I a の化合物を脱ホルミル化及び加水分解する工程；
 を含み、ここで X がハロゲンであり；各 R_1 及び R_2 が独立して水素、アルコキシ、又は C N
 であり； R_3 が水素又はハロゲンであってもよく；そして R_1 、 R_2 、 R_3 の 1 つ以上が水素
 ではない、当該方法。

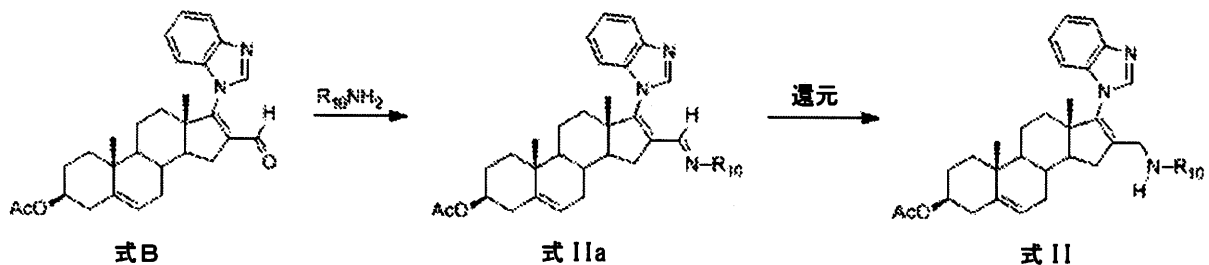
【請求項 28】

式 I a の化合物が Pd 触媒を用いて脱ホルミル化される、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

式 I I の化合物又はその医薬として許容される塩を合成する方法であって、以下の工
 程：

【化 5】



10

20

a. 式 I I a の化合物を合成するのに有効な条件下で、式 B の化合物を置換されたアミン
 $R_{10}NH_2$ と反応させる工程；及び

b. 式 I I a の化合物を還元する工程；

を含み、ここで R_{10} が 1 つ以上の R_{11} 置換基で任意に置換されたアルキル又はアリー
 ルであり；そして R_{11} がハロゲン、アルコキシ又は C N である、当該方法。

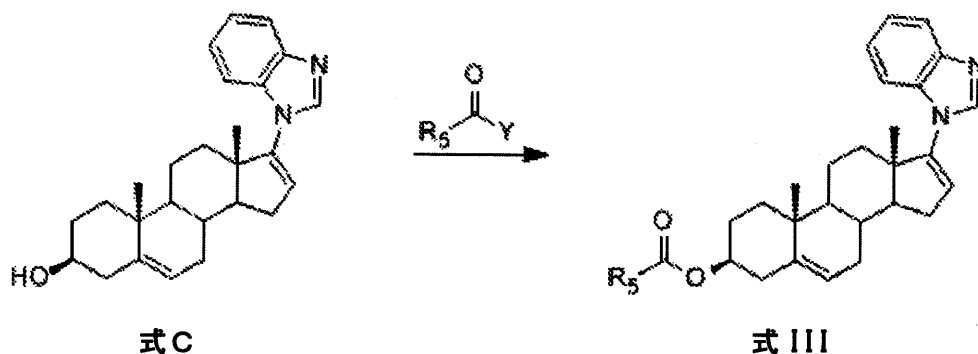
【請求項 30】

化合物 I I a が $NaBH_4$ で還元される、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

式 I I I の化合物又はその医薬として許容される塩を合成する方法であって、以下の
 工程：

【化 6】



40

式 I I I の化合物を合成するのに有効な条件下で、式 C の化合物をアシル化剤 $R_5C(=O)Y$ と反応させる工程を含み；ここで R_5 が、1 つ以上の R_{12} 置換基で任意に置換され
 た、ヘテロアリール、アリーラルキル、シクロアルケニル、アルコシアルキルであり
 ；そして R_{12} が $-(CH_2)_n-CO_2H$ であり、ここで n が 0、1、2、又は 3 であ
 り；但し R_5 はイミダゾールではない；当該方法。

50

【請求項 3 2】

前記アシル化剤 $R_5C(O)Y$ が活性化エステルである、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

Y が $-OC(O)R_5$ である、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 4】

Y が R_5 である、請求項 3 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

10

本発明は、2013年3月14日に出願された米国仮出願 No. 61/782,383 の利益を主張し、当該出願は参照により本明細書中に援用される。

【0002】

連邦政府による資金提供を受けた研究開発の記載

本発明は、米国立衛生研究所により契約番号 CA 117991 及び CA 129379 の下、米国政府の支援を受けて行われたものである。

【背景技術】

【0003】

本発明は、アンドロゲン受容体 (AR) の全長及びスプライスバリエントの両方の下方制御を引き起こす新規ステロイド化合物の設計及び合成を提供する。当該化合物は、全ての型の前立腺癌及び機能的 AR に依存する他の疾患を治療できる可能性のある薬剤である。

20

【0004】

実験室及び臨床での説得力のある証拠が、不治性去勢耐性前立腺癌 (CRPC) が、機能的アンドロゲン受容体 (AR)、AR-仲介のプロセス、及び前立腺内の細胞内のアンドロゲンの利用性に依然として依存的であることを強く示唆している。早期の前立腺癌 (ESPC) と異なり、CRPC は、古典的な AR アンタゴニスト (ヒドロキシフルタミド (1) 又はピカルタミド (2); 図 1) 又はアンドロゲン遮断療法 (黄体形成ホルモン放出ホルモンアゴニスト/アンタゴニスト) に対して反応しない。従って、最近の方策は、より強力なアンドロゲン合成阻害剤又は AR アンタゴニストの開発に焦点が当てられている。これらの研究の努力により、3つの強力な CYP17 阻害剤の酢酸アピラテロン (Zytiga, 3a)、TAK-700 (Orterone1, 4) 及び VN/124-1 (TOK-001 又はガレテロン、5)、並びに2つの強力な AR アンタゴニストの MDV3100 (エンザルタミド、6) 及び ARN-509 (7) の臨床試験/承認が進行している。これらの臨床的化合物の化学構造を、図 1 に示す。

30

【0005】

ドセタキセル治療後の CRPC の患者における Zytiga の実質的な臨床的有効性に拘らず、この治療に対する抵抗性は、既に報告されている。MDV3100 治療に対する抵抗性も報告されている。Zytiga 又は MDV3100 治療後の AR シグナリングの再活性化が、幾つかのメカニズムにより起こり得て、顕著なものは、AR シグナリングの制御下の転写プログラムの切り替えである。実際に、現在利用可能な治療及び臨床開発中の有望な薬剤によって新しい AR 制御下の転写プログラムを阻害することは困難である。従って、AR (全長及び短縮型) 発現の実質的下方制御は、将来の研究のための有望な方策となり得る。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明において、発明者らは、低マイクロモル濃度で AR (全長及び短縮) の消耗 (ablation) を誘導する能力及び改善された抗増殖 (AP) 活性を呈する幾つかの新規化合物を報告する。この研究は、AR 分解/下方制御 (ARD) 活性及びそれらの AR

50

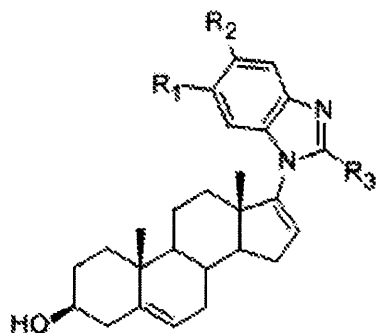
活性を制御する（即ち A R 不活性化）能力の最適なファーマコフォア条件の現在の理解を
発展させる。

【課題を解決するための手段】

【0007】

一つの態様において、本発明は、式 I :

【化 1】



10

[式中、

各 R_1 及び R_2 が独立して水素、アルコキシ又は CN であり；

20

R_3 が水素又はハロであり；そして

R_1 、 R_2 、 R_3 の 1 つ以上が水素ではない]

の化合物又はその医薬として許容される塩を提供する。

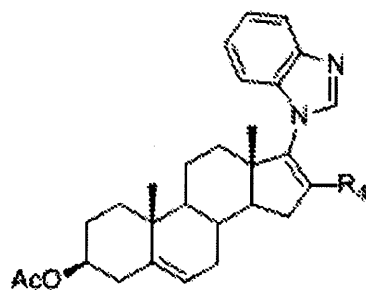
【0008】

幾つかの場合において、 R_1 又は R_2 が CN であり得る。他の場合において、 R_1 がアルコキシであり得る。例えば、 R_1 がメトキシであり得る。更なる場合において、 R_3 がハロであり得る。例えば、 R_3 がクロロであり得る。

【0009】

他の態様において、本発明は、式 II :

【化 2】



40

[式中、

R_4 が $-CNHR_{10}$ 又は $-C=NR_{10}$ であり；

R_{10} が 1 つ以上の R_{11} 置換基で任意に置換されたアルキル又はアリールであり；そして

R_{11} がハロゲン、アルコキシ又は CN である]

の化合物又はその医薬として許容される塩を提供する。

【0010】

幾つかの場合において、 R_4 が $-CNHR_{10}$ であり得る。他の場合において、 R_4 が $-C=NR_{10}$ であり得る。幾つかの例において、 R_{10} がアルキルであり得る。他の例

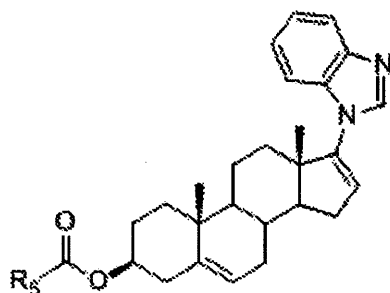
50

において、 R_{10} がアリールであり得る。更なる例において、 R_{10} が1つ以上のアルコキシ基で置換されたアリールであり得る。

【0011】

尚も他の側面において、本発明は、式III：

【化3】



10

[式中、

R_5 が、1つ以上の R_{12} 置換基で任意に置換されたヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルケニル、アルコキシアルキルであり；

20

R_{12} が $-(CH_2)_n-CO_2H$ であり、ここで n が0、1、2、又は3であり；そして

R_5 がイミダゾールではない]

の化合物又はその医薬として許容される塩を提供する。

【0012】

幾つかの場合において、 R_5 がヘテロアリールであり得る。幾つかの例において、 R_5 がピリジルであり得る。例えば、 R_5 が3-ピリジルであり得る。他の例において、 R_5 がトリアゾールであり得る。他の場合において、 R_5 がアリールアルキルであり得る。尚も他の場合において、 R_5 がシクロアルケニルであり得る。更なる場合において、 R_5 がアルコキシアルキルであり得る。幾つかの例において、 R_{12} が $-CO_2H$ 又は $-CH_2CO_2H$ であり得る。

30

【0013】

更なる態様において、本発明は、本発明の1つ以上の化合物又はその医薬として許容される塩、及び医薬として許容される賦形剤、担体又は希釈剤を含有する、医薬組成物を提供する。

【0014】

一つの側面において、本発明は、対象の癌、疾患又は症状を治療する方法であって：有効量の、本発明の化合物、医薬として許容される塩、又は組成物を、当該対象に投与する工程；

を含む、当該方法を提供する。

40

【0015】

幾つかの場合において、前記方法は、更に、前記対象に対して、治療有効量の、抗-アンドロゲン、CYP17阻害剤、黄体形成ホルモン放出ホルモンアゴニスト、アンドロゲン生産を抑制する薬物、エストロゲン、又は化学治療薬物を投与する工程を含み得る。幾つかの場合において、前記化合物、医薬として許容される塩、又は組成物が、ホルモン治療、化学治療、放射線治療、免疫治療又は外科手術と組み合わせて投与され得る。更なる場合において、前記癌、疾患又は症状が、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、泌尿生殖器癌、又は前立腺肥大からなる群から選択され得る。

【0016】

他の側面において、本発明は、対象のアンドロゲン受容体活性を阻害する方法であって

50

:

有効量の、本発明の化合物、医薬として許容される塩、又は組成物を、当該対象に投与する工程；

を含む、当該方法を提供する。

【0017】

尚も他の側面において、本発明は、細胞のアンドロゲン受容体活性を阻害する方法であって：

有効量の、本発明の化合物、医薬として許容される塩、又は組成物を、当該対象に投与することによって、当該細胞のアンドロゲン受容体活性を阻害する工程；

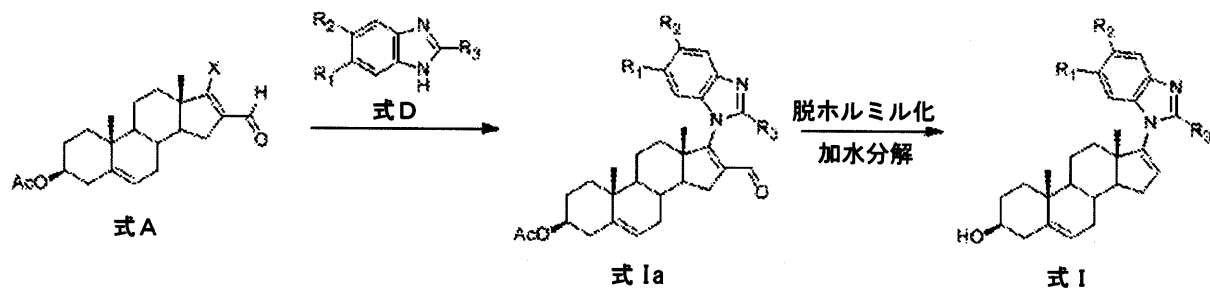
を含む、当該方法を提供する。

10

【0018】

一つの側面において、本発明は、式 I の化合物又はその医薬として許容される塩を合成する方法であって、以下の工程：

【化 4】



20

a. 式 I a の化合物を合成するのに有効な条件下で、式 A の化合物を、式 D のベンズイミダゾールと反応させる工程；及び

b. 式 I a の化合物を脱ホルミル化及び加水分解する工程；

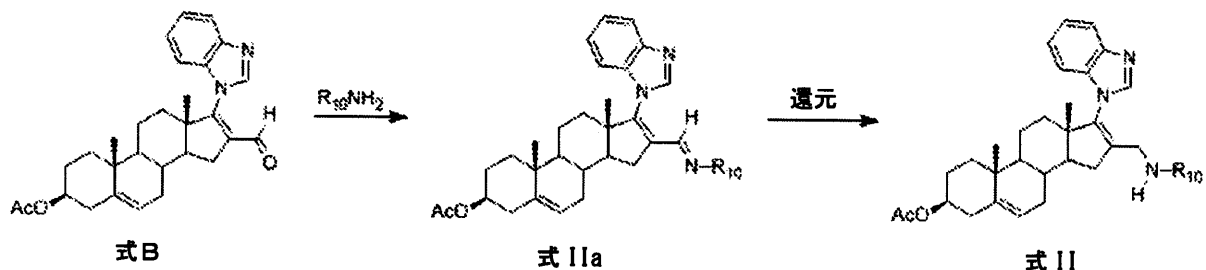
を含み、ここで X がハロゲンであり；各 R_1 及び R_2 が独立して水素、アルコキシ、又は CN であり； R_3 が水素又はハロゲンであってもよく；そして R_1 、 R_2 、 R_3 の 1 つ以上が水素ではない、当該方法を提供する。

30

【0019】

幾つかの場合において、式 I a の化合物が Pd 触媒を用いて脱ホルミル化される。他の側面において、本発明は、式 II の化合物又はその医薬として許容される塩を合成する方法であって、以下の工程：

【化 5】



40

a. 式 II a の化合物を合成するのに有効な条件下で、式 B の化合物を置換されたアミン $R_{10}NH_2$ と反応させる工程；及び

b. 式 II a の化合物を還元する工程；

を含み、ここで R_{10} が 1 つ以上の R_{11} 置換基で任意に置換されたアルキル又はアリー

50

ルであり；そして R_{11} がハロゲン、アルコキシ又はCNである、当該方法を提供する。

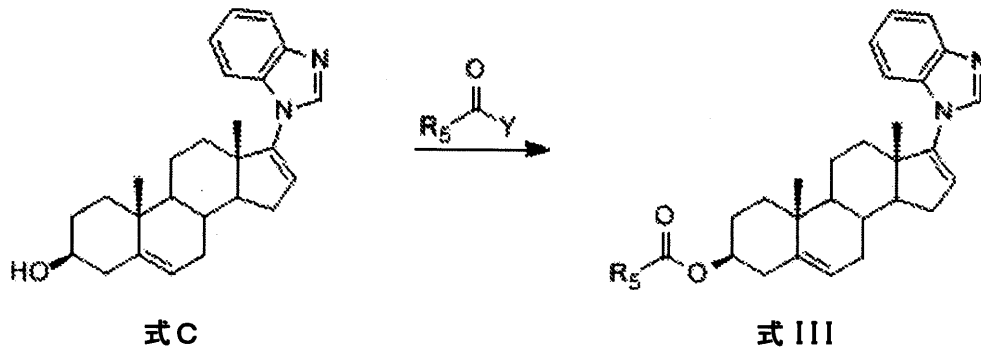
【0020】

幾つかの場合において、化合物IIaが $NaBH_4$ で還元され得る。

【0021】

尚も他の側面において、本発明は、式IIIの化合物又はその医薬として許容される塩を合成する方法であって、以下の工程：

【化6】



式IIIの化合物を合成するのに有効な条件下で、式Cの化合物をアシル化剤 $R_5C(O)Y$ と反応させる工程を含み；ここで R_5 が、1つ以上の R_{12} 置換基で任意に置換された、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルケニル、アルコキシアルキルであり；そして R_{12} が $-(CH_2)_n-CO_2H$ であり、ここで n が0、1、2、又は3であり；但し R_5 はイミダゾールではない；当該方法を提供する。

【0022】

幾つかの場合において、前記アシル化剤 $R_5C(O)Y$ が活性化エステルでありうる。他の場合において、 Y が $-OC(O)R_5$ であり得る。更なる場合において、 Y が R_5 であり得る。

【0023】

参照による援用

本明細書中の全ての文献、特許及び特許出願は、それらが特に個別に参照により援用される旨示されているのと同程度に、本願において参照により援用される。

【0024】

本発明の新規な特徴は、添付の請求項において具体的に記載されている。本発明の原理が用いられている例示的態様を記載する下記の詳細な説明、及び添付の図面を参照にして本発明の特徴及び長所の更なる理解が得られる。

【図面の簡単な説明】

【0025】

【図1】図1は、フルタミド(1)、ピカルタミド(2)、酢酸アピラテロン(Zytiga, 3a)、アピラテロンアルコール(3b)、TAK-700(Orterone 1, 4)及びVN/124-1(TOK-001又はガレテロン、5)、MDV3100(エンザルタミド、6)及びARN-509(7)の化学構造を示す。

【0026】

【図2】図2は、ジヒドロテストステロン(DHT、8)、メトリボロン(R1881、9)、フルベストラント(10)及びGW5638(11)の化学構造を示す。

【0027】

【図3】図3は、活性部位hARにおける5(キャップ、緑色)の結合様式の立体像を提供する。

【0028】

10

20

30

40

50

【図 4】図 4 は、ジヒドロテストステロン（DHT）刺激性の AR の転写に対する化合物の効果をまとめたものである。

【0029】

【図 5】図 5 A は、化合物 2、3 b、5、6 及び 3 6 による、LNCaP 細胞の AR への [3H] R1881 の結合の競合的阻害を示す。図 5 B は、化合物 5、1 6、3 6、4 3 及び 4 7 による、LNCaP 細胞の AR への [3H] R1881 の結合の競合的阻害を示す。

【0030】

【図 6 A】図 6 A ~ E は、前立腺癌細胞における AR 発現の抑制に対する化合物の効果の差を示す。

10

【図 6 B】図 6 A ~ E は、前立腺癌細胞における AR 発現の抑制に対する化合物の効果の差を示す。

【図 6 C】図 6 A ~ E は、前立腺癌細胞における AR 発現の抑制に対する化合物の効果の差を示す。

【図 6 D】図 6 A ~ E は、前立腺癌細胞における AR 発現の抑制に対する化合物の効果の差を示す。

【図 6 E】図 6 A ~ E は、前立腺癌細胞における AR 発現の抑制に対する化合物の効果の差を示す。

【0031】

【図 7】図 7 は、i) 細胞生存率（青色）；ii) DHT 誘導 AR 転写活性化（緑色）；及び iii) 各化合物 15 μ M で 24 時間処理後の AR タンパク質発現；に対する、化合物 5、3 2、3 6、4 7 及び 4 8 の効果をまとめている。

20

【0032】

【図 8】図 8 A は、AR の活性部位における化合物 4 7（キャップ、レンガ色）の結合様式の立体像を提供する。図 8 B は、AR の活性部位における化合物 3 6（キャップ、原色）の結合様式の立体像を提供する。

【0033】

【図 9】図 9 は、C - 1 7 ベンズイミダゾール化合物の合成における合成スキームを示す。

【0034】

【図 10】図 10 は、C - 1 6 置換化合物の合成における合成スキームを示す。

30

【0035】

【図 11】図 11 は、C - 3 改变化合物の合成における合成スキームを示す。

【発明を実施するための形態】

【0036】

詳細な説明

【0037】

設計の方策

構造活性解析を使用して、一連の新規 C - 3、C - 1 6 及び C - 1 7 ガレテロン類似体を調製し、アンドロゲン受容体（AR）の改変に対するそれらの効果を評価した。

40

【0038】

化合物 5 が AR リガンド結合ドメイン（LBD）に結合して AR 分解を誘導することに基づいて、AR LBD と結合したステロイドリガンドジヒドロテストステロン（DHT、8）及びメトリボロン（R1881、9）（図 2）の結晶構造の公開されているデータを調査した。LBD の 1 つの末端（ステロイド核の C - 3 位の極性基（polar function））における Arg 752 及び Glu 711 との水素結合相互作用及びもう 1 つの末端（ステロイド足場の C - 1 7 位の極性基）における Asn 705 及び Thr 877 との水素結合は、リガンド親和性における最も重要な認識エレメントを構成し得る。更に、これまでの研究で、様々な核受容体のアンタゴニズムを誘導し得る立体的な変化における、ヘリックス - 1 2 の重要な役割が報告されてきた。ヘリックス 1 2 を開放構造（

50

open conformation) に押し込むことが、エストロゲン受容体アルファ (ER) 及び他の核受容体におけるアンタゴニズムをもたらすメカニズムであるという仮説が示されている。実際に、フルベストラント (10) 及び GW5638 (11) (図2) 等の公知の ER 下方制御剤と複合した ER 構造におけるヘリックス 12 の歪曲は、それらの受容体分解活性にとって重要である。AR の LBD への化合物 5 の結合に続いて、化合物 5 の嵩 (bulky) C - 17 ベンズイミダゾール (BzIm) 基は、ヘリックス - 12 の歪曲を引き起こし、AR 分解を誘導する。小分子及び受容体の間の追加的な相互作用を許容する改変は、強力な臨床的用途を有する新しい AR 下方制御剤を設計するための中核的な決定因子となり得る。更に、得られる基本的な化学的及び物理的变化が、分子の形状、結合角度及び分配係数に影響し得るため、化合物 5 の合成的改変が考慮された。異なる置換基は、その標的受容体とリガンドとの間の相互作用に影響し得る、異なる疎水的相互作用、サイズ及び静電効果を有し得る。これらの相対的検討事項は、下記のように C - 17、C - 16 及び C - 3 に繋がれた部分の合成的改変における刺激を提供した。

10

【0039】

C - 17 改変物：図 9 に示すように、化合物 5 の C - 17 ベンズイミダゾールの構造活性関連性 (SAR) を調査するために、様々な環式窒素原子を有する、脂肪族 / 芳香族疎水性を増大させた、及び芳香族置換基を有する、化合物 16 ~ 22 を設計及び合成した。

【0040】

C - 16 改変物：嵩脂肪族及び芳香族基と繋がれた化合物 5 の幾つかの C - 16 置換類似体 (化合物 25、28 及び 31) が設計及び合成された (図 10)。

20

【0041】

C - 3 改変物：化合物 5 とヒトアンドロゲン受容体 (hAR) リガンド結合ドメインとの分子的結合は、C - 3 水酸基が、Arg - 742 及び Phe 764 と複数の水素結合を形成することを示す (図 3)。アルギニンは、正に荷電したグアニジン基を含む極性親水性アミノ酸である。Arg 752 との相互作用を増大させる C 3 での任意の置換が AR 下方制御活性を増大させるという仮説に基づき、様々な C - 3 改変化合物が設計及び合成された (33 - 49、図 11)。

【0042】

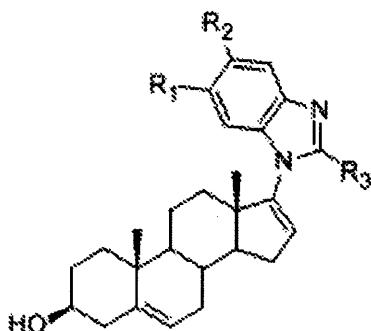
化合物及び医薬として許容される塩

30

【0043】

一つの態様において、本発明は、式 I :

【化 7】



40

[式中、

各 R₁ 及び R₂ が独立して水素、アルコキシ又は CN であり；

R₃ が水素又はハロゲンであり；そして

R₁、R₂、R₃ の 1 つ以上が水素ではない]

の化合物又はその医薬として許容される塩を提供する。

50

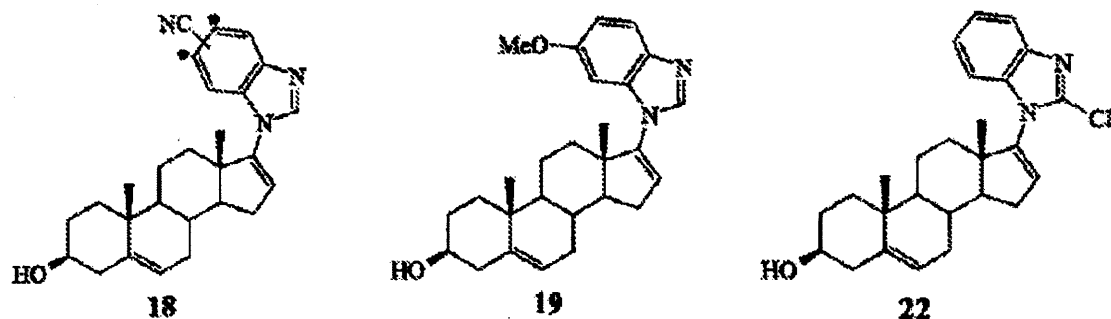
【 0 0 4 4 】

幾つかの場合において、 R_1 が CN であり得る。他の場合において、 R_2 が CN であり得る。尚も他の場合において、 R_1 がアルコキシ（例えばメトキシ）であり得る。尚も他の場合において、 R_3 がハロ（例えばクロロ）であり得る。

【 0 0 4 5 】

式 I の化合物の例は、限定されないが、以下のものを含む。

【 化 8 】



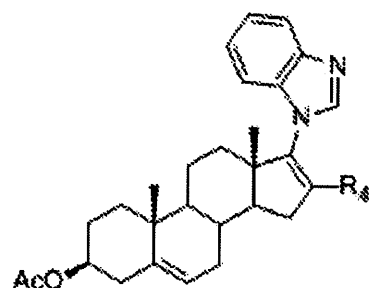
10

【 0 0 4 6 】

他の態様において、本発明は、式 II :

20

【 化 9 】



30

[式中、

R_4 が $-CNHR_{10}$ 又は $-C=NR_{10}$ であり；

R_{10} が 1 つ以上の R_{11} 置換基で任意に置換されたアルキル又はアリールであり；そして

R_{11} がハロゲン、アルコキシ又は CN である]

の化合物又はその医薬として許容される塩を提供する。

【 0 0 4 7 】

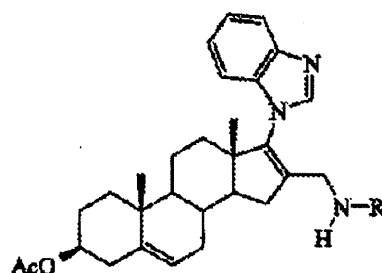
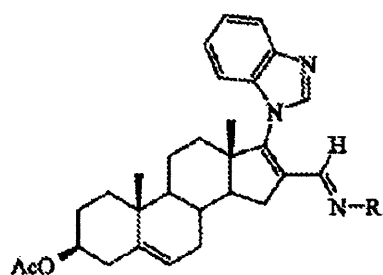
40

幾つかの場合において、 R_4 が $-CNHR_{10}$ であり得る。他の場合において、 R_4 が $-C=NR_{10}$ であり得る。幾つかの例において、 R_{10} がアルキル（例えばイソペンチル）であり得る。他の例において、 R_{10} がアリール（例えばフェニル）であり得る。更なる例において、 R_{10} が 1 つ以上のアルコキシ基（例えばジメトキシ）で更に置換されたアリールであり得る。

【 0 0 4 8 】

式 II の化合物の例は、限定されないが、以下のものを含む。

【化 1 0】



10

23, R=イソペンチル

24, R=イソペンチル

26, R=フェニル

27, R=フェニル

29, R=3,4-ジメトキシベンゼン

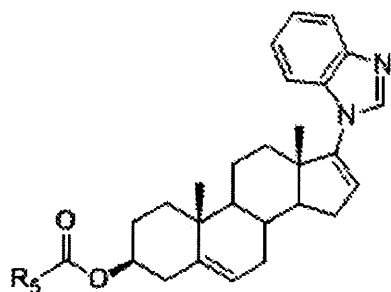
30, R=3,4-ジメトキシベンゼン

【 0 0 4 9】

尚も他の側面において、本発明は、式 I I I :

【化 1 1】

20



30

[式中、

R_5 が、1つ以上の R_{12} 置換基で任意に置換されたヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルケニル、アルコキシアルキルであり；

R_{12} が $-(CH_2)_n-CO_2H$ であり、ここで n が 0、1、2、又は 3 であり；そして

R_5 がイミダゾールではない]

の化合物又はその医薬として許容される塩を提供する。

【 0 0 5 0】

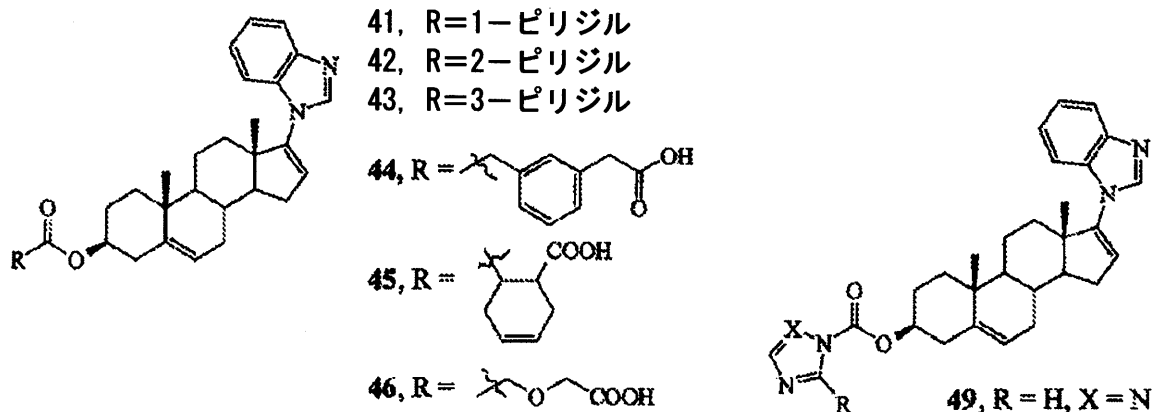
幾つかの場合において、 R_5 がヘテロアリールであり得る。幾つかの例において、 R_5 がピリジル（例えば 1 - ピリジル、2 - ピリジル、3 - ピリジル）であり得る。他の例において、 R_5 がトリアゾールであり得る。他の場合において、 R_5 がアリールアルキル（例えばベンジル）であり得る。尚も他の場合において、 R_5 がシクロアルケニル（例えばシクロヘキセニル）であり得る。更なる場合において、 R_5 がアルコキシアルキル（例えばメトキシメチル）であり得る。様々な例において、 R_{12} が $-CO_2H$ 又は $-CH_2CO_2H$ であり得る。

40

【 0 0 5 1】

式 I I I の化合物の例は、限定されないが、以下のものを含む。

【化 1 2】



10

【0052】

反応スキーム

【0053】

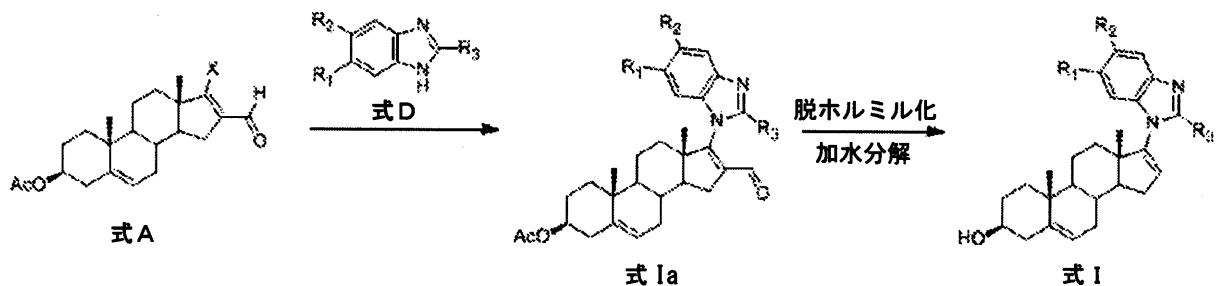
本明細書中で開示される化合物及びその医薬として許容される塩は、下記の経路で調製されてもよい。本明細書中で使用される材料は、市販のものか、又は当該技術分野で一般に知られている合成方法により調製され得る。これらのスキームは、列挙されている化合物に、又は例示を目的として採用された何らかの特定の置換基によって限定されない。番号付けは、請求項や他の表の番号と必ずしも対応しない。

20

【0054】

一つの側面において、本発明は、式 I の化合物又はその医薬として許容される塩を合成する方法であって、式 I a の化合物を合成するのに有効な条件下で、式 A の化合物を、式 D のベンズイミダゾールと反応させる工程；

【化 1 3】



30

を含み、ここで X がハロゲンであり；各 R_1 及び R_2 が独立して水素、アルコキシ、又は CN であり； R_3 が水素又はハロゲンであってもよく；そして R_1 、 R_2 、 R_3 の 1 つ以上が水素ではない、当該方法を提供する。式 A の化合物は、塩基性条件下でベンズイミダゾールと反応し得る。式 I a の化合物は脱ホルミル化及び加水分解されて、式 I の化合物が生成される。幾つかの例において、脱ホルミル化は、触媒の存在下であってもよい。例えば触媒は Pd 触媒（例えば炭素上の 10% Pd）であり得る。幾つかの例において、加水分解は水性塩基の存在下で実施され得る。

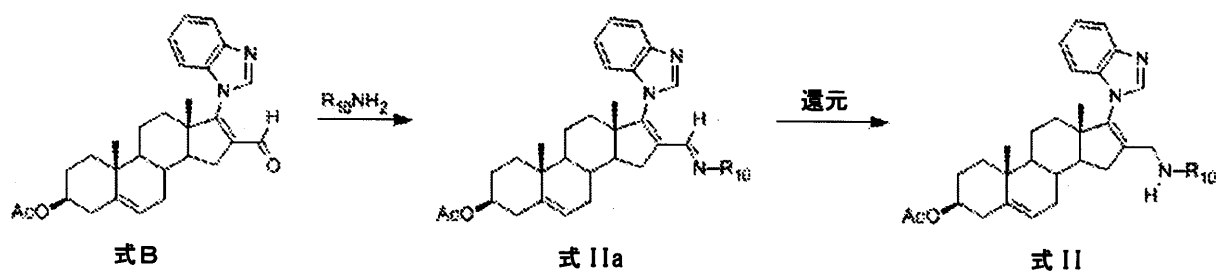
40

【0055】

他の側面において、本発明は、式 II の化合物を合成する方法であって、式 II a の化合物を合成するのに有効な条件下で、式 B の化合物を置換されたアミン $R_{10}NH_2$ と反応させる工程；

50

【化 1 4】



10

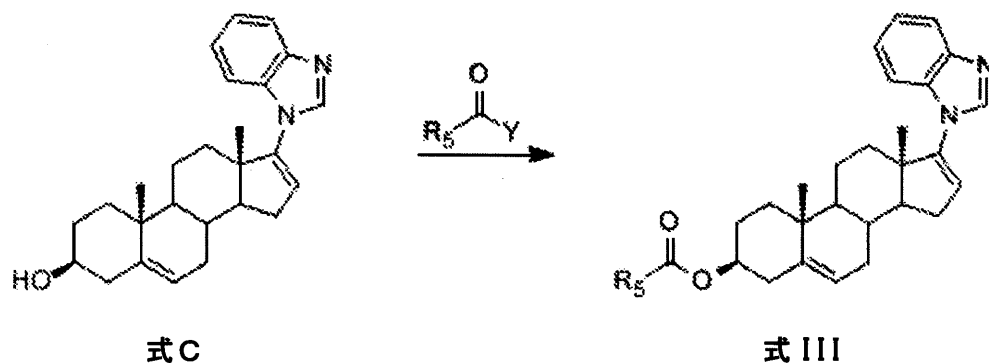
を含み、ここで R_{10} が 1 つ以上の R_{11} 置換基で任意に置換されたアルキル又はアリアルであり；そして R_{11} がハロゲン、アルコキシ又は CN である、当該方法を提供する。そして、式 II a の化合物は還元されて、式 II の化合物が生成される。幾つかの場合において、化合物 II a が還元剤（例えば NaBH_4 ）で還元され得る。

【0056】

尚も他の側面において、本発明は、式 III の化合物を合成する方法であって、式 I I の化合物を合成するのに有効な条件下で、式 C の化合物をアシル化剤 $R_5\text{C}(\text{O})\text{Y}$ と反応させる工程を含み；

20

【化 1 5】



30

ここで R_5 が、1 つ以上の R_{12} 置換基で任意に置換された、ヘテロアリアル、アリアルアルキル、シクロアルケニル、アルコキシアリルであり；そして R_{12} が $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{H}$ であり、ここで n が 0、1、2、又は 3 であり；但し R_5 はイミダゾールではない；当該方法を提供する。幾つかの場合において、前記アシル化剤 $R_5\text{C}(\text{O})\text{Y}$ が活性化エステル（たとえば $\text{Y} = \text{DMAP}$ ）でありうる。他の場合において、前記アシル化剤 $R_5\text{C}(\text{O})\text{Y}$ が酸無水物（例えば $\text{Y} = -\text{OC}(\text{O})\text{R}_5$ ）であり得る。尚も他の場合において、 Y は R_5 （例えば $\text{R}_5 = \text{トリアゾール}$ ）であり得る。

40

【0057】

組成物及び方法

【0058】

本発明は、医薬として許容される担体及び 1 つ以上の上記化合物又は塩を含有する医薬組成物も提供する。本明細書中に記載の適切な医薬として許容される担体、例えばビヒクル、助剤、賦形剤、及び希釈剤は当業者に周知であり、一般に用意に利用可能なものである。担体の選択は、部分的には、具体的な組成及び組成物を投与する具体的な方法によって決定され得る。従って、本発明の医薬組成物の適切な製剤は広範である。

【0059】

50

本発明は、有効量の本発明の化合物又は塩を患者に投与することにより、疾患又は症状、例えば癌又は泌尿生殖器の疾患及び症状、限定されないが乳癌、前立腺癌、他の泌尿生殖器癌、前立腺肥大、又は他のアンドロゲン関連性の疾患又は症状を治療する方法にも関する。「治療」とは、通常の意味で使用され、例えば前立腺疾患が関与する1つ以上の症状に対する、対抗、軽減、減少、緩和、改善等の目的で、対象を管理又はケアすることを意味する。治療できる前立腺疾患の例は、前立腺肥大（BPH）、及び前立腺癌（例えば前立腺の腺癌）を含む。治療は、予防的又は治療的なものであり得る。「予防的」は、例えばもうすぐ細胞性の障害を呈すると予想される患者等の細胞性の障害の発生をある程度阻害する（完全な阻害を含む）ことを意味する。「治療的」とは、哺乳類（例えばヒト）の障害に対するある程度の阻害、又はある程度の有益な効果、例えば腫瘍の増殖又は転移の阻害等を意味する。

10

【0060】

当業者は、動物、哺乳類、例えばヒトに対する本発明の化合物又は塩の適切な投与方法が公知であることを認識する。特定の組成物を投与するのに2つ以上の経路が使用され得るとしても、いずれかの経路が他方の経路よりもより迅速かつ効果的な結果を提供し得る。

【0061】

経口投与に適した製剤は、（a）液体溶液、例えば有効量の1つ以上の本発明の化合物又は塩が水や生理食塩水等の希釈剤中に溶解したもの、（b）カプセル、サチエット又は錠剤、それぞれ所定の量の有効成分を固体又は顆粒として含有している、（c）適切な液体中の懸濁物、及び（d）適切なエマルジョン、からなり得る。

20

【0062】

錠剤形態は、たとえば、一以上のラクトース、マンニトール、コーンスターチ、ポテトスターチ、微結晶性セルロース、アカシア、ゼラチン、コロイド状二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、および他の賦形剤、着色剤、希釈剤、緩衝化剤、湿潤剤、保存剤、香味剤、および薬学的に許容され適合される担体を含むことができる。薬用キャンディー（lozenge）形態は、香味料、通常はスクロース及びアカシア又はトラガカント中の有効成分、並びに有効成分をゼラチン及びグリセリン等の不活性基材中に含有するパスティル（pastille）、又はスクロース及びアカシアエマルジョン、ゲル、及びそれらに類する有効成分に加えて

30

【0063】

本発明の化合物又は塩は、単独又は他の適切な成分と組み合わせて、吸引により投与されるエアロゾル製剤に製剤化され得る。これらのエアロゾル製剤は、圧縮された許容される噴射剤、例えばジクロロジフルオロメタン、ヒドロフルオロ炭素（例えばHFC134a及び/又は227）、窒素及びそれらに類するもののの中に置かれてもよい。

【0064】

非経口投与に適した製剤は、水性及び非水性溶液、等張滅菌注射溶液が含まれ、それらは、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤及び当該製剤を所望のレシピエントの血液と等張にする溶質、並びに懸濁剤、可溶化剤、水和剤、安定化剤、及び保存料を含み得る水性及び非水性滅菌懸濁物を含み得る。当該製剤は、単位用量又は複数用量のアンブルやバイアル等の密封容器で提供されてもよく、使用時に水等の滅菌液体担体を添加することだけを要する凍結乾燥状態で保存され得る。従来記載されている様々な滅菌粉末、顆粒及び錠剤から即時調製溶液及び懸濁物が調製され得る。

40

【0065】

動物、特にヒトへの投与量は、本発明の文脈において、合理的な時間フレームに渡って動物に治療的応答をもたらすのに充分であるべきである。具体的な用量レベル及び投与の頻度は、具体的な活性化合物の活性、その代謝安定性及び作用の期間、排出速度、投与の様式及び時間、対象の年齢、体重、健康状態、性別、食事等、及び例えば前立腺癌又は前立腺肥大の重症度等の様々な要素に依存して変化し得る。任意の有効量の化合物が、例え

50

ば 1 日に約 1 m g ~ 約 5 0 0 m g、1 日に約 5 0 m g ~ 1 5 0 m g 等投与され得る。本発明の幾つかの態様において、内的投与に適した用量は、1 日に 0 . 0 1 ~ 1 0 0 m g / 体重 k g、例えば 1 日に 0 . 0 1 ~ 3 5 m g / 体重 k g、又は 1 日に 0 . 0 5 ~ 5 m g / 体重 k g である。局所投与に適した医薬組成物中の化合物の濃度は、0 . 0 5 ~ 1 5 % (重量)、好ましくは 0 . 0 2 ~ 5 %、及びより好ましくは 0 . 1 ~ 3 % である。本発明の化合物は、そのような用量が、経口、非経口、腸内、腹腔内、局所、経皮 (例えば任意の標準的なパッチを使用して)、点眼、経鼻、局所、非経口、例えばエアロゾル、スプレー、吸引、皮下、静脈内、筋肉内、口腔、舌下、直腸、腔内、動脈内、髄腔内等の任意の効果的な経路により、任意の形態で投与される。

【0066】

上記のように、本発明の化合物又は塩は、単独で、又は任意の活性又は不活性成分、例えば医薬として許容される賦形剤、担体又は希釈剤等と組み合わせて、投与され得る。本発明の化合物又は塩は、他の癌治療及び薬物と組み合わせて使用されてもよい。例えば、本発明の化合物又は塩は、ホルモン治療、化学治療、放射線治療、免疫治療及び / 又は外科手術等の公知の癌治療の一部として、又はそれらと組み合わせて使用され得る。本発明の一つの態様において、上記の 1 つ以上の化合物又は塩は、公知の利用可能な薬物又は他の化合物と組み合わせて使用され得る。上記の癌又は他の症状又は疾患を治療するために本発明の化合物又は塩と組み合わせて使用される薬物及び / 又はホルモンの例は、限定されないが、抗アンドロゲン、例えばフルタミド及びニルタミド；CYP17 阻害剤、例えばアピラテロン；黄体形成ホルモン放出ホルモンアゴニスト、例えばロイプロリド、ゴセレリン及びブセレリン；副腎のアンドロゲン生産を阻害する薬物、例えばケトコナゾール及びアミノグルテチミド；及びエストロゲンが挙げられる。他の適切な例示的な癌薬物として化学療法で通常使用されるものは、限定されないが、シクロホスファミド、メトトレキセート、5 - フルオロウラシル (5 - F U)、ドキソルビシン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、ダカルバジン、イフォスファミド、メクロメタミン、メルファラン、プロカルバジン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、イダルビシンミトキサントロン、クロロデオキシシアデノシン、シタルビン、フルダラビン、6 - メルカプトプリン、メトトレキセート、6 - チオグアニン、ペントスタチン、エトポシド、ゲムシタビン、ステロイドクリーム、コルチコステロイド、プレドニゾン、及びデキサメタゾンが挙げられる。

【0067】

本開示の化合物又は塩は、治療を行う医師によって決定される通りに何時でも患者に投与され得る。例えば、本発明の化合物又は塩は、癌のステージ I I ~ I V の 1 つ以上の間に患者を治療するために投与され得る。

【0068】

本発明の好ましい態様は、本明細書中に示され記載されているが、当業者にとって、そのような態様は例示のみを目的として提供されていることは明白である。様々な改変、変化、及び置換が、本発明から逸脱せずに当業者によってなされ得る。本明細書中に記載の本発明の態様に対する様々な改変が、本発明の実施において採用され得ることを理解されたい。下記の請求項が本発明の範囲を規定し、これらの請求項の範囲内の方法及び構造並びにそれらの均等が本発明に包含されることが想定される。

【実施例】

【0069】

実施例 1 . アンドロゲン受容体下方制御剤の合成アプローチの概要

【0070】

図 9 (C - 17 改変シリーズ)、図 10 (C - 16 改変シリーズ) 及び図 11 (C - 3 改変シリーズ) に示すように、本研究において、26 個の新しい化合物が合成された。

【0071】

中核の中間体 3 - アセトキシ - 17 - クロロ - 16 - ホルミルアンドトロスタ - 5 , 16 - ジエン (13) からの新しい 17 - ヘテロアリール置換化合物 (16 ~ 22) の調

10

20

30

40

50

製は、以下のように続く：17 - ヘテロアリアル - 16 - ホルミル中間体 16 - 脱ホルミル化中間体 3 - 脱アセチル化最終産物（図9に示していない）、これは図9に示す化合物5への合成経路と類似する。全ての化合物の合成における中核の中間体13は、市販の3 - アセトキシアンドロスト - 5 - エン - 17 - オン（12）と塩化ホスホリル（ POCl_3 ）及びジメチルホルムアミド（DMF）のVilsmeier-Haack反応を経て調製された。

【0072】

3 - アセトキシ - 16 - ホルミル - 17 - 1H - ヘテロアリアル（14、17a、18a、19a、20a、及び22a）を合成するために、対応する各ヘテロアリアルを、約80 でDMF中の K_2CO_3 の存在下で処理して、定量的収率近くで所望の中間体を得られた（14のみ中間体の構造を示す）。しかしながら、インドールの塩基性の弱さのため、17 - インドール - 3 - カルバルデヒド（16a）中間体の合成のためにインドール - 3 - カルバルデヒドを代用して、同一の手順を経て良好な収率に達した。DMF中 K_2CO_3 の存在下で13から濃縮6 - クロロプリンを得ようとしたところ、非常に低い収量で分離できない N^9/N^7 異性体をもたらされた（TLC解析で6/4）。従って、 N^9 - プリンアルキル化の手順が使用され、13を50 のTHF中フッ化テトラブチルアンモニウム（TBAF）の存在下で6 - クロロプリンと反応させて、所望の中間体（21a）を良好な収率で得られた。TLC解析は、 N^7 - プリンアルキル化が殆ど無視できるレベルであることを示し、 N^9 - プリンはエタノール中で再結晶化させることで容易に精製できた。16 - ホルミル誘導体の位置異性体（6 - メトキシ - BzIm 19a1及び5 - メトキシ - BzIm 19a2）はこの段階で分離され、それらの構造は、関連する5 - 及び6 - メトキシベンジル化合物の報告された芳香族陽子共鳴に基づいて確認された。

【0073】

全ての段階において、化合物18の5（6）ニトリル - ベンズイミダゾール中間体の位置異性体の分離の様々な試みは不成功であった。18a及び20aの合成に必要な5（6） - ニトリル - ベンズイミダゾール及び2, 3 - ジアミノナフタレンがそれぞれ3, 4 - ジアミノベンゾニトリル及びベンゾ[f]ベンズイミダゾールから出発して蟻酸と還流することにより合成された。16 - ホルミル中間体（14、17a ~ 21a；14の構造のみ示す）はベンゾニトリル還流中の活性炭パラジウム（Pd/C）10%を用いてそれぞれスムーズに脱ホルミル化されて、高い収率で、対応する脱ホルミル化化合物15、17b、18b、19b、20b及び21bが得られた（15のみ構造を示す）。同様に、17 - インドール - 3 - カルバルデヒド中間体（16a）の2つのホルミル基を上記のように10% Pd/Cで脱ホルミル化して、良好な収率で16bが得られた。22aの脱ホルミル化は、容易に入手できるトルエン中のクロロトリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（I）と還流することにより達成されて、低収率で22bが得られた。予想外なことに、5 - メトキシ - 16 - ホルミル誘導体19a2は、いずれの方法を用いても脱ホルミル化されなかった。10%メタノール - KOHによる15、16b ~ 22bの加水分解は、高い収率で、それぞれ標的化合物5、16、17、18、19、20、21及び22をもたらした。

【0074】

C - 16置換化合物は、図10に示すように、14から出発して合成された。中間体イミン23、26及び29は、i - ペンチルアミン、アニリン及び3, 4 - ジメトキシアニリンを、エタノール中で、14と共に、分子篩の存在下で還流することにより合成された。これらのイミンを更に氷冷メタノール中水素化ホウ素ナトリウム（ NaBH_4 ）で還元して、それぞれ3 - アセトキシ - 16 - アルキルアミン中間体24、27及び30を得た。化合物24、27及び30の3 - アセトキシ基を加水分解して、それぞれ所望の16 - 置換化合物25、28及び31を、良好な収率で得た。

【0075】

C - 3改変化合物は、図13に示すように合成された。4 - 3 - オキソ化合物（32

10

20

30

40

50

）が、N - メチルピペリドン及びアルミニウムイソプロポキシドを使用して5を改変Oppenauer酸化することにより合成された。ジクロロメタン（DCM）中Desse - Martinペルヨージナンを用いて5を酸化して、70%の収率で5 - 3 - オキシ化合物33を得た。5のメシル（34）及びトシル（34）誘導体は、それぞれ塩化メタンスルホニル及びメタンスルホニルと反応させて容易に合成された。C - 3オキシム誘導体（ヒドロキシム：36、フェニルオキシム：37、メチルオキシム：38及びベンジルオキシム：39）は、酢酸ナトリウムの存在下でエタノール/メタノール溶媒混合物を使用してそれぞれ置換された塩酸ヒドロキシアミンと共にケトン（32）を還流することにより取得された。全てのオキシムの中で、生物活性オキシム（36）は、更に、精製方法の組み合わせ（カラムクロマトグラフィー、調製的TLC、及び再結晶化）によって、E - 及びZ - 幾何異性体を分離するように精製された。MeLiを32のC - 3 - ケト基に付加して、2つのジステレオマー（3 - 及び3 - ）アルコール（40）を得たが、生物活性が穏和であったため分離をしなかった。

10

20

30

40

50

【0076】

5のエステル誘導体（41～46）は、5から、下記の2つの異なる方法により合成された。5のピリジンカルボン酸塩（41、42及び43）及び1,3 - フェニルジ酢酸（44）のカルボン酸塩が、4 - ジメチルアミノピリジン（DMA P）及びトリエチルアミン（TEA）の存在下、各無水物（ピリジンカルボン酸/1,3 - フェニルジ酢酸及び2 - メチル - 6 - ニトロ安息香酸）との縮合物を経て混合酸無水物法を使用して、様々な収率（39～90%）で調製された。エステル45（収率72%）及び46（収率28%）は、ピリジン中DMA Pの存在下、5とそれぞれ1,2,3,6 - テトラヒドロフタル酸及びジグリコール酸無水物とを還流することにより合成された。最後に、カルバメート（イミダゾール：47、2 - メチルイミダゾール：48及び1,2,4 - トリアゾール：49）は、それぞれアセトニトリル及びDMC溶媒混合物中、5と、1,1 - カルボニルビス（2 - メチルイミダゾール）（CDI）及びカルボニルジトリアゾール（CDT）とを反応させることにより、中～高収量（67～80%）で合成された。記載されている化合物は、物理的及び分光学的解析（IR、¹H及び¹³C NMR、及びHRMS）によって、十分に特定された（実施例8を参照されたい）。そして、新規化合物の殆どは、下記の項で詳細に記載されるように、インビトロ生物活性試験に供された。

【0077】

実施例2：アンドロゲン受容体の転写活性化に対する化合物の生物学的効果

【0078】

化合物の合成後、ルシフェラーゼレポーターアッセイを使用して、上記の新規化合物がARの転写活性化にも影響するかどうかを判定した（スクリーニングアッセイ）。具体的には、プロバシシルシフェラーゼレポーター構築物ARR2 - luc及びレニラルシフェラーゼレポーターベクターpRL - nullを二重感染したLNCaP細胞を利用したルシフェラーゼ試験を行った。

【0079】

LNCaP細胞は、American Type Culture Collection - ATCC（Rockville, MD, USA）から購入した。細胞はATCCが推奨する培養培地に10%ウシ胎児血清（FBS）（Atlanta Biologicals, Lawrenceville, GA, USA）及び1%ペニシリン/ストレプトマイシン（invitrogen）を添加したもので維持した。細胞は、37℃の加湿インキュベーター（5% CO₂、95%大気）中で、単層でT75又はT150組織培養フラスコ中で培養した。CWR22rv1細胞は、Dr. Marja Nevalainen of Thomas Jefferson University, Philadelphiaより提供頂いた。

【0080】

転写活性化ルシフェラーゼアッセイのために、LNCaP細胞は、実験の3日前にステロイド不含培地に移され、ステロイド不含培地中で1×10⁵/ウェルでプレーティング

された。細胞は、ARR2-Luc及びRenillaルシフェラーゼレポーターベクターpRL-nullで二重感染された。37℃で24時間インキュベーションした後、細胞は、木炭ストリップウシ胎児血清5%を含有する新鮮なフェノールレッド不含RPMI 1640中でインキュベートし、10nmol/Lジヒドロテストステロン、エタノールビヒクル、及び/又は選択された化合物で、3回処理した。処理期間18時間後、細胞を氷冷Dulbecco's PBSで2回洗浄し、説明書に従ってDual Luciferase kit (Promega)を使用してアッセイした。細胞を100µLルシフェラーゼ溶解緩衝剤で溶解し、微小遠心チューブに回収し、遠心分離によりペレットを形成した。上澄20µLアリコート在不透明な96ウェルマルチウェルプレートの対応するウェルに移した。ルシフェラーゼアッセイ試薬を各ウェルに添加し、ルシフェラーゼ反応の間に発生した光を、Victor 1420走査マルチウェル分光光度計(Wallac, Inc.)中で測定した。測定後、Stop及びGlo試薬(Promega)を添加して、ホタルルシフェラーゼシグナルを消光させ、Renillaルシフェラーゼ発光を開始させた。Renillaルシフェラーゼ発光も、Victor 1420中で測定された。測定結果は、Renillaのものに正規化された倍数誘導(fold induction)(即ち処理した細胞の相対的ルシフェラーゼ活性を対照のもので割る)として提示される。

10

【0081】

ルシフェラーゼの発現は、24時間の10nM DHT処理後に約100倍増大した。前記新規化合物(10µM)のDHT仲介AR発現への影響を評価した。図4は、最も強力な化合物の効果を示す。これらの化合物は、DHT仲介転写を実質的に阻害し得て、阻害効果はおおよそ65~100%であった。

20

【0082】

実施例3：アンドロゲン受容体結合アッセイ

【0083】

AR下方制御に加えて、化合物5は、アンドロゲン結合の阻害によってアンドロゲンの作用を低下させ、また実質的にAR仲介転写活性を低下させる。合成リガンドメチルトリエノロン(R1881)を用いた全細胞競合的結合アッセイを用いて、5、及びFDAに認可された抗アンドロゲンピカルタミド(2)及びエンザルタミド(6)、及びアピラテロンアルコール(3b)と比較した新規化合物のAR結合親和性を評価し、図5Aに示した。

30

【0084】

アンドロゲン受容体競合的結合アッセイは、合成アンドロゲンメチルトリエノロン[³H]R1881を用いて実施された。24-ウェルマルチウェルディッシュをポリ-L-リシン(0.05 mg/mL)で30分間被覆し、滅菌蒸留水ですすぎ、2時間乾燥させた。ARへの[³H]R1881結合のキネティクスを決定するために、LNCaP細胞をステロイド不含培地中で24ウェルマルチウェルディッシュ中にプレーティングし(2~3×10⁵細胞/ウェル)、接着させた。翌日培地を血清不含ステロイド不含の、0.1%BSAを添加し、200倍過剰の氷冷DHTの存在下又は非存在下の[³H]R1881(0.01~10nM)を含有する、RPMIに置き換えて、非特異的結合を判定し、そして1µMトリアムシノロンアセトニドを添加して、プロゲステロン及びグルココルチコイド受容体を飽和させた。37℃で2時間インキュベーションした後、細胞を氷冷DPBSで2回洗浄し、0.5%SDS及び20%グリセロールを含有するDPBS中に可溶化した。抽出物を取り出し、細胞関連放射活性をシンチレーションカウンター中でカウントした。K_d及びB_{max}判定を含むデータが、Graphpad Prismソフトウェア(GraphPad Software, Inc, San Diego, CA)を使用する非線形回帰によって解析された。両方の細胞系統においてARを殆ど飽和させるのに必要な[³H]R1881の濃度が確立したとき(5.0nM)、試験化合物(1nM~10µM)が[³H]R1881(5.0nM)を受容体から駆逐する能力が、上記のように判定された。各化合物のIC₅₀が、Graphpad Pris

40

50

mソフトウェア (Graph Pad Software, Inc, San Diego, CA) を使用する非線形回帰によって判定された。

【0085】

[³H]R1881を駆逐する能力の最も高かったのは5及び6で、IC₅₀はそれぞれ70 nM及び915 nMであった。化合物2はそれらよりも僅かに弱く、IC₅₀は1.4 μMであった。3bのAR結合曲線は浅い傾き (shallow steepness) を示しており、これは3bが2つ以上の受容体集団と相互作用することを示唆するものなので、3bのIC₅₀は計算しなかった。最近の研究は、3bの異常なAR結合を指摘している⁴⁹。興味深いことに、LNCaP細胞を使用したAR結合アッセイは、野生型ARを感染させたLNCaP細胞を使用したアッセイで過去に報告されたよりも強力ではないことを示し¹⁰、ピカルダミド(2)の結合親和性と有意に差異が無かった。新規化合物は、試験された濃度において、アンドロゲン結合阻害において5程強力ではなかった(図5B)。例えば、化合物36は、10 μMにおいて、試験した新規化合物の全ての中で最も強い[³H]R1881結合の阻害を示した(〜40%)。30 μMでは、36は[³H]R1881結合を最大80%阻害し、一方43の阻害は最大で53%であった。最も効果的なARアンタゴニストの47は、AR結合部位を強く競合せず、30 μMの濃度で僅か20%の駆逐を示した。小分子アンドロゲン受容体下方制御因子及びARと弱く結合する抗アンドロゲンの発見を報告する他の研究者の最近の報告と関連している。

10

【0086】

実施例4：AR下方制御、転写活性化及び抗増殖活性に対する効果

20

【0087】

AR下方制御効果を調査するため、LNCaP細胞を関心のある各化合物(5、6、16〜20、25、28、32、34、36、38、39、42、43、47〜49)で24時間処理し、それらをウエスタンブロットにかけた。図6A〜Cに示すように、新規化合物の殆どが、LNCaP細胞のAR下方制御を顕著に引き起こし、化合物47は最も強力で、15 μMで化合物5の活性を8倍以上上回った。化合物5及び47のAR発現抑制能力は、更に免疫組織化学解析により実証された(図6D)。

【0088】

免疫組織化学解析において：LNCaP細胞を8チャンバーベセル組織培養処理済みガラススライドにプレーティングし(0.025 × 10⁶細胞/ウェル)、12時間後、5 μMのVN/124-1又はVNPT55で48時間処理した。細胞をPBSで2回洗浄し、3.7%ホルムアルデヒドで10分間固定し、数回洗浄した後更に5分間PBS中0.25%トライトンで透過化した。PBS中0.5%NP40及び5%BSAで細胞をブロッキングし、PBS中2.5%BSA中の抗-AR(1:600希釈; Cell Signaling)で一昼夜インキュベーションした。細胞を1:1000の二次抗体Alexa Fluor 488-コンジュゲート抗ウサギIgG(H+L)で1時間インキュベートし、5分間核を対比染色した(1:5000のDAPI)。全ての画像は、Nikon TE2000顕微鏡で撮影した。

30

【0089】

図6Dに示すように、LNCaP細胞を5 μMの化合物5及び47に48時間暴露すると、核内のARレベルの顕著な低下がもたらされ、これはウエスタンブロットの解析データを模倣する形であった(逆も同じ)。これらのデータは、AR-切除(ablativ e)剤の新規クラスであるシグリタゾンのアナログにおいて報告されたものと類似である。

40

【0090】

CRPCの進行の駆動におけるリガンド結合ドメインを欠いたARスプライスバリエント(短縮AR)の潜在的な関与のため、前記化合物のAR-3(AR-V7とも称される)の下方制御に対する効果が判定された。図6Eに示すように、ゲレテロン(5)及び幾つかの新しい化合物31、32、36及び47は、CWR22rv1前立腺癌細胞系統に

50

おける全形及び短縮 A R の両方の顕著な下方制御を引き起こした。興味深いことに、この細胞系統において、A R - 3 は、全形 A R よりもこれらの化合物に対してより感受性であった。対照的に、M D V 3 1 0 0 は、A R の全形又はスプライスバリエントフォームのいずれの発現レベルにも影響しなかった。多くの天然産物及び関連する類似体が、幾つかのヒト前立腺癌細胞系統において全形及び短縮 A R の両方を分解することが示されている。しかしながら、優秀な薬物様能力を有するクルクミン類似体 A S C - J 9 を除いて、これらの化合物の殆どは、中程度の効能及び / 又は毒性のため、薬物候補としては不十分である。十分に開発されれば、本発明で提供される特有の A R 消耗剤は、A R の特定の領域に義務的に結合して A R の不活性化を引き起こす薬剤よりも C R P C に対してより効果的であり得る。

10

【 0 0 9 1 】

A R 下方制御又は A R 転写脱活性化 (A R 不活性化) が抗増殖活性に寄与したか否かを判定するため、L N C a P 細胞を 1 5 μ M の選択された活性化合物 (5 、 3 6 、 3 2 、 4 7 及び 4 8) で 2 4 時間処理して、細胞生存率、A R 転写 (ルシフェラーゼ) アッセイ及び A R ウエスタンブロット解析を実施した。図 7 に示すように、A R の下方制御及び A R 仲介転写の障害が細胞増殖障害の前に起こっており、これらは、上記化合物が誘導する A R 不活性化が、抗増殖活性に寄与することを示唆する。これらの化合物は、L N C a P 及び C W R 2 2 r v 1 細胞において顕著な P A R P 開裂を誘導し、アポトーシスの誘導も示唆された。

20

【 0 0 9 2 】

実施例 5 . C Y P 1 7 阻害試験

【 0 0 9 3 】

幾つかの化合物について、C Y P 1 7 酵素を阻害する能力を評価した。ヒト C Y P 1 7 A 1 の短縮版 (C Y P 1 7 1 d H) を E . c o l i に発現させ、精製して均一物とした。試験化合物の用量応答曲線から I C ₅₀ 値を求め、表 1 に列挙した。

表 1 : C Y P 1 7 の阻害における選択化合物の I C ₅₀ 値

【 表 1 】

化合物	IC ₅₀ (μ M) ^a
16	130
36	258
47	122
48	93.7
比較用	
アビラテロン	
アルコール (3b)	0.206
ガレテロン (5)	0.752
VN/85-1	0.125

30

40

^a I C ₅₀ 値は、阻害剤が C Y P 1 7 酵素の活性を 5 0 % 阻害する濃度で、各化合物について 2 回試験された。I C ₅₀ 値はそれぞれ用量応答曲線から決定された。

【 0 0 9 4 】

アビラテロンアルコール (3 b 、 前立腺癌治療用に最近認可された C Y P 1 7 阻害剤)

50

、ガラテロン及び3 - ヒドロキシ - 17 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) アンドロスタ - 5 , 16 - ジエン (C N / 85 - 1、構造の記載無し、最も強力なCYP17阻害剤と考えられている) のIC₅₀値も、比較用に同一のアッセイ系で決定された (陽性対照として使用) 。予想通り、マイクロモルレベルの高いIC₅₀値を有する (93 . 7 ~ 258 μM) これらの新しい化合物 (16、36、47及び48) は、CYP17の弱い阻害剤であり、C - 3において嵩部分を許容しないこと及び適切に配置されたC - 17複素環複素原子を含む、強力なステロイド系CYP17阻害剤におけるこれまでに確立した構造的な要求を補強する。予想通り、良く確立したCYP17阻害剤は酵素の優れた阻害を呈し、ナノモルレベルのIC₅₀値を示した (表1) 。

【0095】

10

実施例6 . 抗増殖 (抗癌) 活性及びアンドロゲン受容体下方制御活性 : 構造活性関連性 (SAR

【0096】

化合物5及び新しい類似体により誘導されるAR分解の程度が前立腺癌細胞LNCaPの増殖を阻害する能力と関連するという仮説に基づいて、これらの2つの活性が、ウエスタンブロット解析及びMTTアッセイを使用して評価された。

【0097】

ウエスタンブロット解析において、LNCaP又はCWR22v1前立腺癌細胞が培養された。そして細胞を所定の化合物で処理し、RIPA溶解緩衝剤 (Sigma Aldrich) 並びにプロテアーゼ及びホスファターゼ阻害剤 (Sigma Aldrich) を使用して、全細胞ライゼートを調製した。抗体は全てCell Signaling technologyに注文したものである。Bradford Assay (Bio - Rad , Hercules , CA , USA) を使用して、タンパク質含有量が決定された。タンパク質はSDS - PAGEにかけられ、ニトロセルロース膜に転写された。この膜を室温で1時間二次抗体 (Cell Signaling technology) とインキュベーションした。ケミルミネッセンス (Millipore) によってバンドを可視化した。タンパク質の発現は - アクチンに対して正規化し、Image J又はImageQuant 5.0 (Molecular Dynamics , Sunnyvale , CA , USA) を使用して、濃度測定を実施した。CWR22v1細胞は、スプライスパリアントAR - 3の内在レベルを定量するために使用された。タンパク質レベルは、それぞれの抗体を用いて解析され ; 全長AR及び - アクチン抗体はCell Signalingから購入し、AR - 3スプライスパリアント特異的抗体は、Dr . Yun Qiu , University of Maryland , School of Medicine , Baltimoreから提供頂いた。

20

30

【0098】

MTT比色分析において、細胞が5 × 10³細胞 / ウェルの密度で96ウェルプレート (Corning Costar) に播種された。この細胞を24時間かけて接着させ、95% EtOH中に溶解した様々な濃度の化合物で処理した。4日目で培地及び化合物を差し替え、この処理を7日間維持した。7日目、培地を交換し、当該培地に、MTT : 培地が1 : 10となるように、を添加した。MTT (臭化3 - (4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) - 2 , 5 - ジフェニル - 2 H - テトラゾリウム) (Sigma , St Louis , MO , USA) 溶液 (培地1mlあたり0.5 mg MTT) 。細胞をMTTと2時間インキュベーションした。そして培地を吸引し、DMSOを加えて紫色のMTT - フォルマザン産物を可溶化した。分光光度計 (Biotek Inc .) により562nmの吸光度を測定した。

40

【0099】

C - 17改変 : インドール16を合成し、位置C17におけるBzIm環のN - 3の欠如による極性の低下の効果を評価した。予想外なことに、当該化合物はARの上方制御を引き起こし (図6A)、リード化合物5 (GI₅₀ = 3.35 μM) と比較して、抗癌活性の完全な消失 (GI₅₀ > 100 μM、表2) を引き起こした。

50

表 2 : C - 17 改变化合物の GI_{50} 値

【表 2】

化合物	GI_{50} (μM) ^a
アピラテロン (3b)	1.97
ガレテロン (5)	3.35
MDV3100 (6)	5.12
16	>100
17	47.72
18	2.81
19	4.26
20	37.10
21	13.48
22	10.13

10

20

^a GI_{50} は、3 つ以上の独立した試験から示された用量応答曲線 (Graph Prism を使用した非線形回帰解析) から求められ、 $SEM < 10\%$ であり、細胞増殖を 50 % 阻害するのに必要な化合物濃度を表す。

【0100】

6 - クロロプリンで置換することにより窒素 C - 17 複素環の数を増大させると (21)、抗増殖活性が 1 / 4 に低下した ($GI_{50} = 13.48 \mu M$)。シアノ基の導入 (18) は、強力な抗増殖活性を示した ($GI_{50} = 2.81 \mu M$) が、AR 下方制御 (AR D) 活性が低下した。位置 5 及び 6 のメチル基の置換による Bz Im 環に対する脂肪族疎水性の導入は、抗増殖活性及び AR D 活性の実質的な喪失をもたらした ($GI_{50} = 42.72 \mu M$)、一方、Bz Im 環の第 6 位のモノメトキシ基の置換 (19) は、AR D A 又は抗癌活性の変化を示さなかった ($GI_{50} = 4.26 \mu M$)。Bz Im をナフト [2, 3 - d] イミダゾール環に置き換えて (20) 芳香族疎水性を増大させると、AR D A 及び抗癌活性の顕著な喪失をもたらされた ($GI_{50} = 19.10 \mu M$)。2 - クロロ Bz Im の置換 (22) は、抗増殖活性を 1 / 3 に減少させた。C 17 改変分子のいずれも、リード化合物 5 に対して優れたものではなく、これは、リード化合物 5 の位置 C 17 の Bz Im 環が、AR D A 及び抗増殖活性において必須かつ最適であることを示唆する。

30

40

【0101】

C - 16 改変：脂肪族疎水基 (イソペンチル：25)；芳香族 (ベンジル：28；ジメトキシベンジル 31) の連結による位置 C 16 の嵩の増大は、AR D 及び抗癌活性の顕著な喪失をもたらした (それぞれ $GI_{50} = 18.31$, 22.13 及び $> 100 \mu M$ ；表 3)。

表 3 : C - 16 改变化合物の GI_{50} 値

【表 3】

化合物	GI ₅₀ (μM) ^a
25	18.31
28	22.13
31	>100

10

^a GI₅₀ は、LNCaP細胞を用いた3つ以上の独立した試験から示された用量応答曲線 (Graph Prismを使用した非線形回帰解析) から求められ、SEM < 10% であり、細胞増殖を50%阻害するのに必要な化合物濃度を表す。

【0102】

C-3 改変：化合物5及び32のARD / 抗増殖活性におけるOH及びOが果たす役割をより理解するために、またARリガンドドメインのArgとの相互作用の促進を達成するために、多くのC-3改変類似体が設計、合成及び試験された。第一に、5の酸化又は32の還元的アルキル化により、それぞれ3-オキソ-⁵化合物33及び3-ヒドロキシ-3-メチル化合物40を生成したところ、これらは、抗増殖活性の顕著な損失 (~ 1 / 5) をもたらした (表4)。

20

表4：C-3改変化合物のGI₅₀値

【表4】

化合物	GI ₅₀ (μM) ^a	化合物	GI ₅₀ (μM) ^a
32	2.64	40	13.34
33	15.96	41	NT ^b
34	42.13	42	NT ^b
35	47.18	43	2.57
36	1.91	44	7.78
36E	2.03	45	8.22
36Z	1.95	46	9.13
37	NT ^b	47	0.87
38	3.38	48	5.34
39	5.57	49	6.67

30

40

^a GI₅₀ は、3つ以上の独立した試験から示された用量応答曲線 (Graph Prismを使用した非線形回帰解析) から求められ、SEM < 10% であり、細胞増殖を50%阻害するのに必要な化合物濃度を表す。

^b エタノールに対する不溶性のため試験されなかった。

【0103】

化合物5のメシル (34) 及びトシル (35) 誘導体への変換も、平凡な抗増殖活性を

50

有する化合物をもたらし、それぞれ GI_{50} 値は 42.13 及び $47.18 \mu M$ であった。対照的に、C - 3 にオキシム部分を導入して得られた化合物 (E / Z オキシム混合物) は、化合物 5 及び 32 と比較して同等又はより良好な活性を有していた。従って、単純なオキシム (36)、及び関連するメチル - (38) 及びベンジル - (39) 類似体は、それぞれ GI_{50} 値 1.91 、 3.38 及び $5.57 \mu M$ を示した。フェニルオキシム (37) の生物活性は、エタノール又は DMSO に対する限定された溶解性のため、評価されなかった。オキシム 36 の E / Z 混合物の有望で卓越した活性、並びに純粋な E 及び Z が異なる抗増殖活性を有する可能性を考慮して、36 E 及び 36 Z 異性体が類似の強度を有し、それぞれ GI_{50} 値が 2.03 及び $1.95 \mu M$ であったことは驚異的であった。

10

【0104】

既知のエステルに基づく抗癌薬物、例えばドセタキセル、カバジタキセル、並びに臨床開発中のエステル、例えばベピリマット及び関連する類似体等に基づいて、化合物 5 の 3 つのピリジンカルボン酸誘導体 41 ~ 43 を合成した。これらの化合物の中で、イソニコチノイル誘導体 43 は、5 と類似の抗増殖活性 ($GI_{50} = 2.57 \mu M$) を呈した。化合物 41 及び 42 は、それらのエタノール又は DMSO に対する限定的な溶解性のため、評価されなかった。カルボン酸末端が脂肪族エステル側鎖と連結された関連する類似体 (44 ~ 46) は、化合物 5 よりも ~ 2.5 倍強度が低かった。最後に、1) 広く使用される駆虫薬のアルベンダゾール、フェンベンダゾール及びメベンダゾール等のカルバメート部分を有する薬物の先行; 2) 溶解度及び恐らく生理的適合性を増大させる化合物 5 の親油性を低下させる追加された特徴; のため、C - 3 カルバメートの評価が実施された。試験された 3 つのヘテロアリアルカルバメートの中で、 GI_{50} 値が $0.87 \mu M$ であるイミダゾリルカルバメート 47 が最も強い活性を有し、化合物 5 よりも ~ 4 倍上回っていた。2¹ - メチルを導入したカルバメート 48 は、47 と比較して 1 / 6 に活性が低下し、同様に、化合物 49 により表されるようにイミダゾール部分の 1, 2, 4 - トリアゾールとの置換は、~ 1 / 8 もの活性の低下をもたらした。

20

【0105】

実施例 7 . ドッキング試験

【0106】

上記設計の方策の項で述べたように、ドッキング試験は、AR に対するリガンドの親和性に関与する良く確立した分子的決定因子に基づく。AR の活性部位内に 3 つの化合物 (5、36 及び 47) がそれぞれドッキングされた。R1881 (9) を陽性対照とした。ドッキングした化合物 9 は、AR に結合した 9 の公知の結晶構造と同様の配向及び相互作用を示した (データ無し)。図 3 に明示されているように、AR - LBD 結合部位中でモデル化された化合物 5 は、Arg752 及び Phe764 と決定的な H - 結合相互作用を形成し、ステロイド足場は周囲のアミノ酸と疎水相互作用を示し、AR - LBD と化合物 9 との相互作用に類似していた。化合物 5 の BzIm 基の 2 つの窒素原子は、Asn705 及び Thr877 と明確な相互作用を示さず、これは 17 ヒドロキシ基を通じての 9 と Asn705 及び Thr877 との相互作用と類似していない。5 の AR に対する観察された中度の結合親和性 ($IC_{50} = 680 nM$ 、DHT において $IC_{50} = 4 nM$) は、5 の BzIm 基と活性部位における他の周囲のアミノ酸残基との間の微妙だが好ましい疎水 / 親水相互作用によるのかもしれない。

30

40

【0107】

化合物 5 の C - 3 - ヒドロキシ基をカルボニルイミダゾールによって置換することにより得た化合物 47 は、hAR LBD の中核的なアミノ酸残基とより良好な相互作用を示すように見える (図 8 A) カルバメート基のカルボニルは Glu711 と直接相互作用し、他のアミノ酸 (Met745 及び Arg752) と 1 つの H₂O 分子を介して間接的に相互作用する。イミダゾール環上の電子雲は、Arg752 とも相互作用する。5 との相互作用で見られるように、47 の BzIm 基の 2 つの窒素原子は、Asn705 及び Thr877 と明確な相互作用を示さなかった。3 - オキシム化合物 36 の hAR の LBD へ

50

のドッキングは、オキシムの酸素及び水素原子がそれぞれArg 752及びPhe 764と水素結合を示す異なる種類の相互作用を示すように見える(図8B)。化合物5及び47において見られる相互作用と対照的に、C-17BzIm部分のN-3は、Thr 877と水素結合を示した。水素結合する官能基とこれらの化合物のステロイド核の空間的配置がhAR-LBDとの間で必要な水素結合及び疎水相互作用を形成するのに最も適しているように見える。予想外なことに、これらのドッキング解析においてこれらの化合物によって呈される顕著な水素結合ネットワークにもかかわらず、リード化合物5が内在ARリガンドに対して中程度の結合を呈した以外、ARに対する顕著な実験的な結合は観察されなかった。

【0108】

10

実施例8．アンドロゲン受容体下方制御剤の一般的合成手順及び化学的特徴

【0109】

材料及び方法

【0110】

融点はFischer-Johns melting point apparatusによって決定され、較正されない。プロトン磁気共鳴(^1H NMR)スペクトルは、Varian Inova 500又はBruker 400 MHzスペクトロメーターを使用して、 Me_4Si を内部標準として、500又は400 MHzで、 CDCl_3 又は $\text{DMSO}-d_6$ 中で記録された。スペクトルは、Bruker 400又は500 MHzスペクトロメーターを使用して、 CDCl_3 中で記録された。高分解能質量分析(HRMS)は、Ms. Susan A. Hatcher, Facility Director, College of Sciences Major Instrumentation Cluster, Old Dominion University, Norfolk, VAによって、陽イオンESIモードによるBruker 12 Tesla APEX-Qe FTICR-MS上で決定された。酢酸エピアンドロステロン及び他の全ての化合物、試薬は、Sigma-Aldrichから購入した。ジヒドロテストステロンは、合成したものである。全ての化合物は冷蔵で保存した(0~8)。薄層クロマトグラフィーにシリカゲルプレート(Merck F254)を使用し、一方フラッシュカラムクロマトグラフィー(FCC)は、シリカゲル(230~400メッシュ、60)上で実施された。調製のTLCは、シリカゲルGF(Analtec 500ミクロン)プレート上で実施された。Pet エーテルは、沸点40~60の石油エーテル(light petroleum)を指す。

20

30

【0111】

3 - アセトキシ - 17 - クロロ - 16 - ホルミルアンドロスタ - 5 , 16 - ジエン (13) : この化合物は、上記のように、3 - アセトキシアンドロスト - 5 - エン - 17 - オン (酢酸エピアンドロステロン、12) から調製され、分光及び解析データは報告されている通りである。

【0112】

一般的方法A : 3 - アセトキシ - 17 - (1H - ヘテロアリール - 1 - イル) - 16 - ホルミルアンドロスタ - 5 , 16 - ジエン (14 , 16a - 18a , 19a1 , 19a2 , 20a及び22a) の合成 :

40

マグネチックスターラーとコンデンサーを備えた25 mLのRBフラスコに、無水DMF (~7.5 mL)中3 - アセトキシ - 17 - クロロ - 16 - ホルミルアンドロスタ - 5 , 16 - ジエン (13 , 0.38 g , 1 mmol)、対応するヘテロアリール (3 mmol)及び K_2CO_3 (0.41 g , 3 mmol)を充填し、これをAr下80で攪拌し、TLCによりモニタリングした。室温まで冷却後、反応混合物を氷冷水 (50 mL)上に注ぎ、得られた沈殿を濾過し、水で洗い、乾燥させて、粗産物を得た。FCC [石油エーテル / EtOAc / TEA (6 : 4 : 0.3)]により精製して、所望の純粋な化合物を得た。上記中間体化合物は、他の言及が無い限り、この方法を使用して、合成され (反応物、試薬及び溶媒の比率を使用して)、合成され、及び

50

精製された。

【0113】

3 - アセトキシ - 17 - (1H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) - 16 - ホルミルアンドロスタ - 5, 16 - ジエン (14) :

化合物14は、方法Aに従い、無水DMF中、 K_2CO_3 (2.76 g, 19.9 mmol)の存在下、13 (2.5 g, 6.65 mmol)をベンズイミダゾール (2.35 g, 19.9 mmol)と80 で1.5時間反応させることにより調製された。FCC精製を経て、過去に報告したのと同じの分光及び解析データを示す純粋な化合物14を得た。

【0114】

3 - アセトキシ - 17 - (3 - ホルミル - 1H - インドール - 1 - イル) - 16 - ホルミルアンドロスタ - 5, 16 - ジエン (16a)

化合物16aは、無水DMF (15 mL)中、 K_2CO_3 (0.5 g, 3.62 mmol)の存在下、13 (1 g, 2.66 mmol)をインドール - 3 - カルバルデヒド (0.5 g, 3.44 mmol)と、80 で8時間反応させることにより調製された。FCC [石油エーテル / EtOAc (7:3)]による精製を経て、1.1 gの純粋な16aを得た。mp 206 - 208 ; IR (Neat) 2935, 2852, 1729, 1665, 1635, 1453, 1374, 1239, 1032, 783 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 1.01 (s, 3 H, 18 - CH_3), 1.09 (s, 3 H, 19 - CH_3), 2.06 (s, 3 H, 3 - $OCOCH_3$), 4.65 (dt, J = 12.2, 6.5 Hz, 1 H, 3 - H), 5.46 (br, 1 H, 6 - H), 7.29 (s, 1 H, 2' - H), 7.39 (m, 2 H, 芳香族 - Hs), 7.80 (d, J = 14.9 Hz, 1 H, 芳香族 - H), 8.36 (m, 1 H, 芳香族 - H), 9.58 (br, 1 H, 16 - CHO)及び10.15 (s, 1 H, インドール - CHO)。

【0115】

3 - アセトキシ - 17 - (5, 6 - ジメチル - 1H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) - 16 - ホルミルアンドロスタ - 5, 16 - ジエン (17a) :

化合物17aは、無水DMF (10 mL)中、 K_2CO_3 (0.55 g, 4.0 mmol)の存在下、13 (0.5 g, 1.33 mmol)を5, 6 - ジメチルベンズイミダゾール (0.54 g, 4.0 mmol)と、80 で5時間反応させることにより調製された。FCCによる精製を経て、0.46 gの純粋な化合物17aを得た。mp 174 - 175 ; IR (Neat) 2941, 2852, 1727, 1672, 1622, 1463, 1487, 1365, 1236, 1029, 897, 843, 717, 657 cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.06 (s, 3 H, 18 - CH_3), 1.16 (br. s, 3 H, 19 - CH_3), 2.03 (s, 3 H, 3 - $OCOCH_3$), 2.35 (s, 3 H, 芳香族 - CH_3), 2.38 (s, 3 H, 芳香族 - CH_3), 4.64 (m, 1 H, 3 - H), 5.44 (br, 1 H, 6 - H), 7.02 (br. s, 1 H, 芳香族 - Hs), 7.59 (s, 1 H, 芳香族 - H), 7.87 (s, 1 H, 2' - H)及び9.60 (s, 1 H, 16 - CHO)。

【0116】

3 - アセトキシ - 17 - (5(6) - ニトリル - 1H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) - 16 - ホルミルアンドロスタ - 5, 16 - ジエン (18a)

化合物18aは、一般的方法Aに従い、無水DMF (10 mL)中、 K_2CO_3 (0.55 g, 4.0 mmol)の存在下、13 (0.5 g, 1.33 mmol)を5(6) - ニトリルベンズイミダゾール (0.38 g, 2.65 mmol)

と、80 で5時間反応させることにより調製された。ショートカラムによる精製〔石油エーテル/EtOAc/TEA (6:4:0.1)〕を経て、0.28 g (43.5%)の純粋な18aを得た。mp 146-147 ; IR (Neat) 2935, 2226, 1726, 1673, 1470, 1238 1032, 906, 728 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.07 (s, 3 H, 18- CH_3), 1.19 (br. s, 3 H, 19- CH_3), 2.04 (s, 3 H, 3- OCOCH_3), 4.62 (dt, $J = 10.1, 5.3$ Hz, 1 H, 3-H), 5.44 (br, 1 H, 6-H), 7.61 - 7.96 (m, 3 H, 芳香族-H), 8.21 (s, 1 H, 2'-H)及び9.52 (s, 1 H, 16-CHO)。

10

【0117】

3 - アセトキシ - 17 - (6 - メトキシ - 1H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) - 16 - ホルミルアンドロスタ - 5, 16 - ジエン (19a1) 及び 3 - アセトキシ - 17 - (5 - メトキシ - 1H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) - 16 - ホルミルアンドロスタ - 5, 16 - ジエン (19a2)

化合物19a1及び19a2は、一般的方法Aに従い、無水DMF (10 mL) 中、 K_2CO_3 (0.55 g, 4.0 mmol)の存在下、13 (0.5 g, 1.33 mmol)を5 (6) - メトキシベンズイミダゾール (0.59 g, 4.0 mmol)と、80 で3時間反応させることにより調製された。FCC〔石油エーテル/EtOAc/TEA (7.5:2:0.5)〕による精製を経て、第一の極性の弱い6 - メトキシ誘導体 (19a1) 0.15 g (24%)を得た。mp 242-245 ; IR (Neat) 2935, 1721, 1673, 1502, 1440, 1249, 1220, 1032, 805, 759 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.07 (s, 3 H, 18- CH_3), 1.18 (br. s, 3 H, 19- CH_3), 2.03 (s, 3 H, 3- OCOCH_3), 3.82 (s, 3 H, - OCH_3), 4.62 (dt, $J = 11.2, 6.6$ Hz, 1 H, 3-H), 5.44 (t, 1 H, $J = 1.84$ Hz, 6-H), 6.70 (m, 1 H, 芳香族-H), 6.95 (m, 1 H, 芳香族-H), 7.70 (m, 1 H, 芳香族-H), 7.87 (s, 1 H, 2'-H)及び9.61 (s, 1 H, 16-CHO)。続いて、より極性の強い5 - メトキシ誘導体 (19a2) 0.13 g (20%)を得た。mp 228-231 ; IR (Neat) 2936, 2852, 1722, 1673, 1481, 1341, 1245, 1031, 897, 800, 739 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.06 (s, 3 H, 18- CH_3), 1.16 (br. s, 3 H, 19- CH_3), 2.04 (s, 3 H, 3- OCOCH_3), 3.88 (s, 3 H, - OCH_3), 4.63 (m, 1 H, 3-H), 5.44 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H, 6-H), 6.98 (m, 1 H, 芳香族-H), 7.29 (m, 1 H, 芳香族-H), 7.30 (m, 1 H, 芳香族-H), 7.92 (s, 1 H, 2'-H) 及び9.61 (s, 1 H, 16-CHO)。約0.11 gの19a1及び19a2の混合物も回収された (全体の収率は61%)。

20

30

40

【0118】

3 - アセトキシ - 17 - (1H - ベンゾ [f] ベンズイミダゾール - 1 - イル) - 16 - ホルミルアンドロスタ - 5, 16 - ジエン (20a)

化合物20aは、一般的方法Aに従い調製され、無水DMF (3 mL) 中、 K_2CO_3 (0.207 g, 1.5 mmol)の存在下、13 (0.38 g, 1 mmol)を1H - ベンゾ [f] ベンズイミダゾール (0.2 g, 1.2 mmol)と

50

、80 で2時間反応させることにより調製された。FCC [石油エーテル/EtOAc /TEA (6:4:0.3)]による精製を経て、0.37 g (72%)の純粋な化合物20aを得た。mp 158 - 160 ; IR (CHCl₃) 3691, 3024, 2951, 2359, 1725, 1670, 1604, 1491, 1452, 1375, 1253, 1032, 897, 852, 818, 700, 657, 618, 576, 565, 550, 529, 511, 476 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.05 (s, 6H, 18及び19-CH₃), 2.04 (s, 3H, 3-CH₃), 4.62 (m, 1H, 3-H), 5.44 (br, s, 6-H) 7.46 (br, s, 2H, 芳香族-H), 7.94 (s, 2H, 芳香族-H), 8.04 (m, 1H, 芳香族-H), 8.15 (s, 1H, 芳香族-H) 8.33 (s, 1H, 2'-H)及び9.71 (s, 1H, 16-CHO)。

10

【0119】

3 - アセトキシ - 17 - (6 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 16 - ホルミルアンドロスタ - 5, 16 - ジエン (21a)

化合物13 (2.43 g, 6.46 mmol), 6 - クロロプリン (0.5 g, 3.23 mmol)及びTBFAF (1.69 g, 6.46)の無水THF (40 mL)中の混合物をAr下50 で48時間撹拌した。室温で冷却後、反応混合物を濃縮し、氷冷水 (250 mL)上に注ぎ、得られた沈殿を濾過し、水で洗い、乾燥させて、粗産物を得た。FCC [DCM/メタノール (9.7:0.3)]による精製及び熱したエタノールによる再結晶化を経て、0.82 g (51.3%)の純粋な化合物21aを得た。mp 140 - 142 ; IR (Neat) 2943, 2853, 1729, 1672, 1584, 1556, 1435, 1236, 1032, 939, cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.07 (s, 3H, 18-CH₃), 1.09 (s, 3H, 19-CH₃), 2.04 (s, 3H, 3-OCOCH₃), 4.61 (m, 1H, 3-H), 5.43 (br, 1H, 6-H), 8.20 (s, 1H, 2'-H), 8.79 (s, 1H, 芳香族-H), 及び9.53 (s, 1H, 16-CHO)。

20

30

【0120】

3 - アセトキシ - 17 - (2 - クロロ - 1H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) - 16 - ホルミルアンドロスタ - 5, 16 - ジエン (22a)

化合物22aは、一般的方法Aに従い調製され、無水DMF (10 mL)中、K₂CO₃ (0.55 g, 4.0 mmol)の存在下、13 (0.5 g, 1.33 mmol)を2 - クロロベンズイミダゾール (0.6 g, 4.0 mmol)と、80 で50時間反応させることにより調製された。室温で冷却後、反応混合物を氷冷水 (250 mL)上に注ぎ、得られたエマルジョンをDCMで抽出し、有機層を脱水及び蒸発させた。FCC [石油エーテル/EtOAc (8:2)]による精製を経て、0.27 g (41.1%)の純粋な22aを得た。mp 203 ; IR (Neat) 2936, 1731, 1679, 1448, 1244, 1033, 734 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.06 (s, 3H, 18-CH₃), 1.16 (s, 3H, 19-CH₃), 2.04 (s, 3H, 3-OCOCH₃), 4.62 (m, 1H, 3-H), 5.43 (br, 1H, 6-H), 7.17 (d, 1H, J = 7.9 Hz, 芳香族-H), 7.34 (m, 2H, 芳香族-Hs), 7.74 (d, 1H, J = 7.4 Hz, 芳香族-H)及び9.37 (s, 1H, 16-CHO)。

40

【0121】

一般的方法B: 3 - アセトキシ - 17 - (1H - ヘテロアリアル - 1 - イル) - アンド

50

ロスタ - 5 , 16 - ジエン (15 , 16 b - 21 b) の合成

無水ベンゾニトリル (10 mL) 中の 3 - アセトキシ - 17 - (1 H - ヘテロア
リール - 1 - イル) - 16 - ホルミルアンドロスタ - 5 , 16 - ジエン (14 , 17 a
- 21 a) 溶液を、Ar 下 10 % Pd / C (反応物の重量の 50 %) の存在下で還流
し、TLC によりモニタリングした。室温で冷却後、セライトパッドに通して触媒を除去
した。濾過物を蒸発させ、石油エーテル / EtOAc / TEA (7.5 : 3 : 0.5)
溶媒系を使用して、残留物をシリカゲル上で FCC により精製した。上記中間体化合物は
、他の言及が無い限り、この方法を使用して、合成され (反応物、試薬及び溶媒の比率を
使用して) 、単離され、及び精製された。

【 0122 】

10

3 - アセトキシ - 17 - (1 H - ベンズイミダゾル - 1 - イル) - アンドロスタ - 5 ,
16 - ジエン (15)

化合物 15 は、無水ベンゾニトリル中、14 (2.04 g , 4.45 mmol)
) を 10 % Pd / C (1.0 g) と 5 時間還流することにより調製された。FCC
精製を経て、過去に報告したのと同じの分光及び解析データを示す純粋な化合物 15 を得
た。

【 0123 】

3 - アセトキシ - 17 - (1 H - インドル - 1 - イル) - アンドロスタ - 5 , 16 - ジ
エン (16 b)

20

化合物 16 b は、無水ベンゾニトリル (3 mL) 中、16 a (0.17 g , 0.
36 mmol) を、10 % Pd / C (0.085 g) と 24 時間還流し、更に約
0.030 g の Pd / C 及び溶媒 (1 mL) を添加して更に 12 時間還流することによ
り調製された。FCC 精製を経て、0.12 g (77.5 %) の純粋な 16 b を得た。
mp 182 - 185 ; IR (Neat) 2936 , 2854 , 1727
, 1631 , 1455 , 1368 , 1249 , 1030 , 721 , cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz , DMSO - d_6) 0.95 (s ,
3 H , 18 - CH_3) , 1.03 (s , 3 H , 19 - CH_3) , 1.9
9 (s , 3 H , 3 - OCOCH_3) , 4.47 (m , 1 H , 3 -
H) , 5.42 (br , 1 H , 6 - H) , 5.88 (s , 1 H , 1
6 - H) , 6.57 (m , 1 H , 3' - H) , 7.05 (m , 1 H ,
2' - H) , 7.15 (m , 1 H , 芳香族 - H) , 7.37 (d , J
= 3.2 Hz , 1 H , 芳香族 - H) , 7.50 (d , J = 8.0
Hz , 1 H , 芳香族 - H) 及び 7.57 (d , J = 7.7 Hz , 1
H , 芳香族 - H) 。

30

【 0124 】

3 - アセトキシ - 17 - (5 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンズイミダゾル - 1 - イル) -
アンドロスタ - 5 , 16 - ジエン (17 b)

化合物 17 b は、一般的方法 B に従い、無水ベンゾニトリル (2 mL) 中、17 a (0.
15 g , 0.308 mmol) を 10 % Pd / C (0.075 g) と 7
時間還流して調製された。FCC による精製を経て、0.12 g (84.8 %) の純
粋な 17 b を得た。mp 159 - 162 ; IR (Neat) 2926 , 28
52 , 1729 , 1626 , 1491 , 1462 , 1369 , 1236 ,
1030 , 846 , cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz , CDCl_3)
1.03 (s , 3 H , 18 - CH_3) , 1.09 (s , 3 H , 1
9 - CH_3) , 2.06 (s , 3 H , 3 - OCOCH_3) , 2.40 (s ,
6 H , 2 X 芳香族 - CH_3) , 4.64 (m , 1 H , 3 - H)
, 5.45 (br , 1 H , 6 - H) , 5.96 (s , 1 H , 16 -
H) , 7.26 (s , 1 H , 芳香族 - H) , 7.58 (s , 1 H ,
芳香族 - H) 及び 7.87 (s , 1 H , 2' - H) 。

40

【 0125 】

50

3 - アセトキシ - 17 - (5 (6) - ニトリル - 1H - ベンズイミダゾル - 1 - イル) - アンドロスタ - 5, 16 - ジエン (18b)

化合物 18b は、一般的方法 B に従い、無水ベンゾニトリル (2 ml) 中、18a (0.15 g, 0.31 mmol) を 10% Pd/C (0.075 g) と 24 時間還流して調製された。FCC による精製を経て、0.09 g (63.5%) の純粋な 18b を得た。mp 204 - 206 ; IR (Neat) 2939, 2222, 1731, 1487, 1247, 1030, 822, cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.07 (s, 3 H, 18- CH_3), 1.18 (s, 3 H, 19- CH_3), 2.04 (s, 3 H, 3- OCOCH_3), 4.62 (m, 1 H, 3-H), 5.44 (m, 1 H, 6-H), 6.03 (m, 1 H, 16-H), 7.54 - 8.15 (m, 4 H, 芳香族-H)。

10

【0126】

3 - アセトキシ - 17 - (6 - メトキシ - 1H - ベンズイミダゾル - 1 - イル) - アンドロスタ - 5, 16 - ジエン (19b)

化合物 19b は、一般的方法 B に従い、無水ベンゾニトリル (2 ml) 中、19a 1 (0.15 g, 0.307 mmol) を 10% Pd/C (0.075 g) と 24 時間還流し、そして約 0.030 g の Pd/C を添加してそれに 12 時間還流して調製された。FCC による精製を経て、0.05 g (35%) の純粋な 19b を得た。IR (Neat) 2940, 1713, 1496, 1363, 1237, 1216, 1030, 816, cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.01 (s, 3 H, 18- CH_3), 1.07 (s, 3 H, 19- CH_3), 2.04 (s, 3 H, 3- OCOCH_3), 3.88 (s, 3 H, - OCH_3), 4.63 (m, 1 H, 3-H), 5.44 (s, 1 H, 6-H), 5.96 (br, 1 H, 16-H), 6.92 (m, 2 H, 芳香族-Hs), 7.69 (d, 1 H, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 芳香族-H), 及び 7.85 (s, 1 H, 2'-H)。

20

【0127】

3 - アセトキシ - 17 - (1H - ベンゾ[f]ベンズイミダゾル - 1 - イル) - アンドロスタ - 5, 16 - ジエン (20b)

化合物 20b は、一般的方法 B に従い、無水ベンゾニトリル (4 ml) 中、20a (0.2 g, 4.45 mmol) を 10% Pd/C (0.1 g) と 5 時間還流して調製された。FCC による精製を経て、0.14 g (73.8%) の純粋な 20b を得た。mp 144 - 146 ; IR (CHCl_3) 3687, 2947, 2854, 2358, 2340, 1725, 1633, 1609, 1557, 1489, 1454, 1373, 1291, 1253, 1195, 1136, 1031, 985, 910, 839, 735, 665, 590, 544, 533, 513, 502, 488 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 1.08 (s, 3 H, 18- CH_3), 1.10 (s, 3 H, 19- CH_3), 2.01 (s, 3 H, 3- OCH_3), 4.62 (m, 1 H, 3-H), 5.45 (br, s, 6-H), 6.11 (s, 1 H, 16-H), 7.42 (m, 2 H, 芳香族-Hs), 7.92 (m, 2 H, 芳香族-H), 8.04 (m, 1 H, 芳香族-H), 8.15 (s, 1 H, 芳香族-H) 及び 8.29 (s, 1 H, 2'-H)。

30

40

【0128】

3 - アセトキシ - 17 - (6 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - アンドロスタ - 5, 16 - ジエン (21b)

化合物 21b は、一般的方法 B に従い、無水ベンゾニトリル (7.5 ml) 中、21a

50

(0.4 g, 0.81 mmol), with 10% Pd/C (0.4 g、即ち21aと等量)と4時間還流して調製された。室温で冷やされ、触媒がセライトパッドの濾過で除去された。濾液を蒸発させて、精製せずに次の工程に用いた。

【0129】

3 - アセトキシ - 17 - (2 - クロロ - 1H - ベンズイミダゾル - 1 - イル) - アンドロスタ - 5, 16 - ジエン (22b)

無水トルエン (3 mL) 中 3 - アセトキシ - 17 - (2 - クロロベンズイミダゾル - 1 - イル) - 16 - ホルミルアンドロスタ - 5, 16 - ジエン (22a) (0.15 g, 0.304 mmol) 溶液を、クロロトリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (I) (0.29 g, 0.311 mmol) の存在下60時間還流した。室温で冷やされ、触媒がセライトパッドの濾過で除去された。濾液を蒸発させて、残留物をFCC [石油エーテル/EtOAc (8:2)] によって精製して、0.04 g (28%) の純粋な22bを得た。mp 161 - 165 ; IR (Neat) 2926, 2853, 1629, 1403, 1462, 1369, 1233, 1035, 847 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 1.05 (d, 6H, 18及び19- CH_3), 2.04 (s, 3H, 3- OCOCH_3), 4.62 (m, 1H, 3-H), 5.44 (m, 1H, 6-H), 6.06 (s, 1H, 16-H), 7.33 (m, 1H, 芳香族-H), 7.52 (m, 1H, 芳香族-H), 及び7.68 (m, 2H, 芳香族-H)。

10

20

【0130】

一般的方法C: 3 - ヒドロキシ - 17 - (1H - ヘテロアリール - 1 - イル) - アンドロスタ - 5, 16 - ジエン (5, 16 - 22) 及び 3 - ヒドロキシ - 17 - (1H - ベンズイミダゾル - 1 - イル) - 16 - ((アルキル/アリールアミノ)メチル) - アンドロスタ - 5, 16 - ジエン (25, 28及び31) の合成

不活性Ar大気下で酢酸塩 (15, 16b - 22b, 24, 27, 30) (1 g) をメタノール (15 mL) に溶解し、得られた溶液を10%メタノールKOH (5 mL) で処理した。混合物を室温で攪拌し、TLCによりモニタリングした。反応混合物を真空中で濃縮し、氷冷水 (100 mL) を添加し、得られた白色沈殿を濾過し、水で洗浄し、乾燥させた。短いシリカゲルカラム上のFCC、石油エーテル/EtOAc (6:4) により溶出して、純粋な標的化合物を取得した。上記最終生成物は、他に言及が無い限り、この方法を用いて合成され (反応物、試薬、及び溶媒の比率が使用され)、単離され、精製された。

30

【0131】

3 - ヒドロキシ - 17 - (1H - ベンズイミダゾル - 1 - イル) - アンドロスタ - 5, 16 - ジエン (5) ²⁴

化合物5は、一般的方法Cに従い、エタノール (15 mL) 中の15 (1 g 3.02 mmol) の酢酸塩溶液を10%メタノールKOH (5 mL) で1.5時間処理することにより調製された。短いカラムのFCC精製を経て、過去に報告したのと同じの分光及び解析データを示す純粋な化合物5を得た。

40

【0132】

3 - ヒドロキシ - 17 - (1H - インドル - 1 - イル) - アンドロスタ - 5, 16 - ジエン (16)

化合物16は、一般的方法Cを僅かに改変して調製された。メタノール (1.5 mL) 中16b (0.09 g 0.2 mmol) の酢酸塩溶液を、10%メタノールKOH (1 mL) で3時間還流した。短いカラムのFCC精製を経て、純粋な化合物16 (0.076 g, 98.7%) を得た。mp 142 - 145 ; IR (Neat) 3305, 2931, 2836, 1625, 1455, 1327, 1225, 10598, 1042, 740 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 1.00 (s, 3H, 18- CH_3), 1.06

50

(s, 3 H, 19-CH₃), 3.54 (m, 1 H, 3-H), 5.41 (br, 1 H, 6-H), 5.85 (s, 1 H, 16-H), 6.55 (m, 1 H, 3'-H), 7.11 (m, 1 H, 2'-H), 7.19 (dd, J = 8.4, 5.7 Hz, 2 H, 芳香族-H), 7.51 (d, 1 H, J = 8.3 Hz, 芳香族-H), 及び 7.60 (d, 1 H, J = 7.8 Hz, 芳香族-H); ¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃) 149.6, 141.2, 137.2, 128.4, 126.9, 122.0, 121.7, 120.6, 119.6, 111.3, 102.4, 71.7, 55.9, 50.6, 47.3, 42.0, 37.2, 36.8, 35.1, 31.6, 30.2, 20.8, 19.4, 16.0; HRMS calcd 410.2454 (C₂₇H₃₃ON.Na⁺), found 410.2460。

10

【0133】

3-ヒドロキシ-17-(5, 6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾル-1-イル)-アンドロスタ-5, 16-ジエン(17)

化合物17は、一般的方法Cに従い、メタノール(2 mL)中17b (0.1 g, 0.22 mmol)の酢酸塩溶液を、10%メタノールKOH(1 mL)で3時間処理して調製された。短いカラムのFCC精製を経て、純粋な化合物17 (0.05 g, 55%)を得た。(0.05 g, 55%), mp 194-196; IR (Neat) 3262, 2925, 2896, 2848, 1628, 1493, 1481, 1371, 1058, 834, cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.02 (s, 3 H, 18-CH₃), 1.06 (s, 3 H, 19-CH₃), 2.38 (s, 6 H, 2 x 芳香族-CH₃), 3.55 (m, 1 H, 3-H), 5.41 (m, 1 H, 6-H), 5.95 (t, J = 2.6 Hz, 16-H), 7.25 (s, 1 H, 芳香族-H), 7.57 (s, 1 H, 芳香族-H), 及び 7.87 (s, 1 H, 2'-H); ¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃) 147.3, 141.3, 132.7, 131.6, 123.4, 121.1, 119.9, 111.3, 71.6, 55.9, 50.5, 47.2, 42.3, 37.2, 34.9, 31.6, 30.37, 20.6, 19.3, 16.0; HRMS calcd 439.2719 (C₂₈H₃₆ON₂.Na⁺), found 439.2726。

20

30

【0134】

3-ヒドロキシ-17-(5(6)-ニトリル-1H-ベンズイミダゾル-1-イル)-アンドロスタ-5, 16-ジエン(18)

化合物18は、一般的方法Cに従い、メタノール(1.5 mL)中18b (0.075 g, 0.165 mmol)の酢酸塩溶液を、10%メタノールKOH(1 mL)で2時間処理して調製された。短いカラムのFCC精製を経て、純粋な化合物18 (0.055 g, 80.8%)を得た。mp 192-193; IR (Neat) 3409, 3285, 2928, 2226, 1654, 1614, 1469, 1229, 1059, 801, cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.01 (d, 3 H, 18-CH₃), 1.06 (d, 3 H, 19-CH₃), 3.55 (tdq, J = 9.0, 4.7, 2.6 Hz, 1 H, 3-H), 5.40 (dp, J = 4.8, 1.7 Hz, 6-H), 6.02 (m, 1 H, 16-H), 7.52-8.15 (m, 4 H, 芳香族-H); ¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃) 146.7, 144.8, 141.5, 127.0, 126.4, 125.5, 121.5, 119.8, 116.4, 112.4, 106.8, 106.1, 71.7, 56.1, 50.6, 47.5, 42.4, 37.3, 36.9, 34.9, 31.7, 30.6, 20.8,

40

50

19.5, 16.2, 15.0; HRMS calcd 414.2539 ($C_{27}H_{31}ON_3 \cdot H^+$), found 414.2532.

【0135】

3 - ヒドロキシ - 17 - (6 - メトキシ - 1H - ベンズイミダゾル - 1 - イル) - アンドロスタ - 5, 16 - ジエン (19)

化合物19は、一般的方法Cに従い、メタノール(1 mL)中19b (0.05 g, 0.11 mmol)の酢酸塩溶液を、10%メタノールKOH(1 mL)で3時間処理して調製された。短いカラムのFCC精製を経て、純粋な化合物19 (0.03 g, 55%)を得た。mp 169 - 179; IR (Neat) 3339, 2933, 1614, 1501, 1450, 1283, 1068, 906, 813, 728 cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.01 (s, 3 H, 18- CH_3), 1.06 (s, 3 H, 19- CH_3), 3.58 (m, 1 H, 3-H), 3.86 (s, 3 H, - OCH_3), 5.41 (t, 1 H, J = 2.42 Hz, 6-H), 5.95 (t, 1 H, J = 1.48 Hz, 16-H), 6.92 (m, 2 H, 芳香族-H), 7.67 (m, 1 H, 芳香族-H), 及び7.58 (s, 1 H, 2'-H); ^{13}C NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 157.32, 147.6, 141.5, 137.9, 135.4, 124.0, 121.2, 120.7, 111.6, 95.2, 71.7, 56.2, 50.7, 47.5, 42.5, 37.4, 35.1, 31.8, 30.6, 20.9, 19.5, 16.2; HRMS calcd 441.2512 ($C_{27}H_{34}O_2N_2 \cdot Na^+$), found 441.2507.

【0136】

3 - ヒドロキシ - 17 - (1H - ベンゾ[f]ベンズイミダゾル - 1 - イル) - アンドロスタ - 5, 16 - ジエン (20)

化合物20は、一般的方法Cに従い、メタノール(5 mL)中20b (0.1 g, 0.32 mmol)の酢酸塩溶液を、10%メタノールKOH(1 mL)で1.5時間処理して調製された。EtOAc/メタノールからの結晶化による精製を経て、化合物20 (0.075 g, 74%)を得た。mp 150 - 152; IR ($CHCl_3$) 2934, 2339, 1609, 1490, 1453, 1291, 1040, 837, 808, 705, 663, 608, 578, 550, 517 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 1.09 (s, 6 H, 18及び19- CH_3), 3.57 (m, 1 H, 3-H), 5.44 (br, s, 6-H), 6.13 (s, 1 H, 16-H), 7.44 (m, 2 H, 芳香族-Hs), 7.94 (m, 2 H, 芳香族-H), 8.03 (m, 1 H, 芳香族-H), 8.18 (s, 1 H, 芳香族-H)及び8.31 (s, 1 H, 2'-H). HRMS calcd 461.2563 ($C_{30}H_{34}N_2O \cdot Na^+$), found 461.2570.

【0137】

3 - ヒドロキシ - 17 - (6 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - アンドロスタ - 5, 16 - ジエン (21)

化合物21は、一般的方法Cに従い、メタノール(1 mL)中21b (0.04 g, 0.085 mmol)の酢酸塩溶液を、10%メタノールKOH(1 mL)で3時間処理して調製された。短いカラムのFCC[DCM/メタノール/TEA (9.7:0.3:0.05)]による精製を経て、純粋な化合物21 (0.03 g, 82.6%)を得た。mp 272 - 274; IR (Neat) 3385, 2928, 2604, 2498, 1664, 1516, 1433, 1346, 1040, 805, cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)

1.12 (s, 3 H, 18-CH₃), 1.23 (s, 3 H, 19-CH₃), 3.50 (m, 1 H, 3-H), 5.41 (br, 1 H, 6-H), 5.59 (s, 1 H, 16-H), 8.11 (s, 1 H, 2'-H), 8.40 (s, 1 H, 芳香族-H); ¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃) 164.1, 153.4, 141.6, 139.4, 121.9, 120.8, 71.2, 56.3, 53.1, 50.1, 47.0, 46.0, 36.9, 31.2, 19.5, 15.0, 11.7, 8.9, 8.8; HRMS calcd 871.3952 (C₂₄H₂₉ClON₄)₂·Na⁺, found 871.3972.

【0138】

10

3-ヒドロキシ-17-(2-クロロ-1H-ベンズイミダゾル-1-イル)-アンドロスタ-5,16-ジエン(22)

化合物22は、一般的方法Cに従い、メタノール(0.75 mL)中22b(0.03 g, 0.064 mmol)の酢酸塩溶液を、10%メタノールKOH(1 mL)で3時間処理して調製された。短いカラムのFCC[石油エーテル/EtOAc(7:3)]による精製を経て、純粋な化合物22(0.025 g, 91.6%)を得た。mp 83-86; IR (Neat) 3346, 2929, 1449, 1267, 1121, 1071, 1040, 742 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.05 (br, 6 H, 18及び19-CH₃), 3.54 (m, 1 H, 3-H), 5.41 (br, 1 H, 6-H), 6.04 (m, 1 H, 16-H), 7.25 (m, 1 H, 芳香族-H), 7.31 (m, 1 H, 芳香族-H), 及び7.68 (m, 2 H, 芳香族-H); ¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃) 141.5, 133.2, 129.9, 123.3, 121.2, 111.5, 71.9, 55.9, 50.8, 42.5, 38.9, 37.3, 37.0, 34.0, 31.8, 30.6, 24.0, 23.2, 20.73, 19.5, 17.3, 16.4; HRMS calcd 445.2017 (C₂₈H₃₆ON₂·Na⁺), found 445.2020.

20

【0139】

30

一般的方法D: 3-アセトキシ-17-(1H-ベンズイミダゾル-1-イル)-16-((アルキル/アリールイミノ)メチル)-アンドロスタ-5,16-ジエン(23, 26及び29)の合成

標記化合物は、3-アセトキシ-17-(1H-ベンズイミダゾル-1-イル)-16-ホルミルアンドロスタ-5,16-ジエン(14)(1等量)、対応する第一級アミン(2当量)、分子篩(化合物14の25%以下の重量)及びエタノールの溶液をAr下で3~12時間還流して調製された。反応混合物は濾過され、真空中で濃縮され、残留物が水で攪拌され、得られた粗産物が濾過された。シリカゲルカラム上のFCC[石油エーテル/EtOAc(1:1)]による精製を経て、所望の純粋な化合物が得られた。上記化合物は、他に言及が無い限り、この方法を用いて合成され(反応物、試薬、及び溶媒の比率が使用され)、単離され、精製された。

40

【0140】

3-アセトキシ-17-(1H-ベンズイミダゾル-1-イル)-16-((EZ)-(イソペンチルイミノ)メチル)-アンドロスタ-5,16-ジエン(23)

化合物23は一般的方法Dに従い、化合物14(0.4 g, 0.87 mmol)、イソペンチルアミン(0.15 g, 1.7 mmol)、分子篩(0.2 g)をエタノール(5 mL)中で3時間還流することにより調製された。FCCによる精製を経て、0.41 g(89%)の化合物23を得た。mp 135で焼結(sinter)、145で融解; IR (Neat) 2934, 2851, 1726, 1676, 1640, 1490, 1453, 1247, 1219, 1032, 744 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.

50

8.7 (d, 6H, aliphatic-CH₃), 1.07 (s, 3H, 18-CH₃), 1.16 (s, 3H, 19-CH₃), 2.06 (s, 3H, 3-O-CO-CH₃), 4.64 (m, 1H, 3-H), 5.46 (br. s, 1H, 6-H), 7.30 (s, 1H, イミン-CH), 7.34 (m, 2H, 芳香族-Hs), 7.72 (s, 1H, 芳香族-H), 7.87 (s, 1H, 芳香族-H)、及び7.94 (s, 1H, 2'-H)。

【0141】

一般的方法E: 3-アセトキシ-17-(1H-ベンズイミダゾル-1-イル)-16-((アルキル/アリールアミノ)メチル)-アンドロスタ-5, 16-ジエン(24, 27及び30)の合成

冷却したメタノール中16-エナミン(23/26/30)(1モル等量)の溶液に30分にわたり3回に分けてNaBH₄(0.5モル等量)を添加した。1.5~5時間反応を続け、酢酸で中和し、蒸発し、残留物を水で処理し、濾過した。粗産物を精製せずに次のステップに用いた。

【0142】

3-アセトキシ-17-(1H-ベンズイミダゾル-1-イル)-16-((イソペンチルアミノ)メチル)-アンドロスタ-5, 16-ジエン(24)

化合物24は、一般的方法Eに従い、メタノール(1.5mL)中の化合物23(0.1g, 0.2mmol)をNaBH₄(0.0035g, 0.09mmol)と1.5時間反応させて調製した。粗産物24(0.09g, 89%)を精製せずに次の工程に用いた。

【0143】

3-ヒドロキシ-17-(1H-ベンズイミダゾル-1-イル)-16-((イソペンチルアミノ)メチル)-アンドロスタ-5, 16-ジエン(25)

化合物25は、一般的方法Cに従い、粗酢酸塩24(0.08g 0.15mmol)のメタノール溶液(1mL)を、10%メタノールKOH(0.75mL)で3時間処理して調製された。短いシリカ床[DCM/エタノール(9.5:0.5)]を通過させることによる精製を経て、化合物25(0.065g, 88%)を得た。mp 111-113; IR (Neat) 3281, 2927, 2850, 1487, 1454, 1374, 1224, 1061, 1007, 765, cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 0.81 (d, 6H, aliphatic-CH₃), 1.04 (s, 6H, 18, 19-CH₃), 3.55 (m, 1H, 3-H), 5.41 (br, 1H, 6-H), 7.19-7.43 (m, 3H, 芳香族-Hs), 7.75-7.82 (m, 1H, 芳香族-H), 及び8.1 (s, 1H, 2'-H); ¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃) 142.8, 140.0, 134.8, 123.4, 122.4, 120.2, 110.8, 71.5, 55.9, 50.7, 48.9, 42.3, 38.9, 36.8, 34.6, , 32.4, 31.6, 30.3, 26.0, 22.6, 20.5, 19.3, 16.0, 15.8; HRMS calcd 510.3454 (C₃₂H₄₅ON₃·Na⁺), found 510.34509。

【0144】

3-アセトキシ-17-(1H-ベンズイミダゾル-1-イル)-16-((EZ)-(フェニルイミノ)メチル)-アンドロスタ-5, 16-ジエン(26)

化合物26は、一般的方法Dに従い、化合物14(0.15g, 0.33mmol)、アニリン(0.06g, 0.65mmol)、分子篩(0.04g)をエタノール(2mL)中で3時間還流することにより調製された。シリカ床を通過させることによる精製を経て、0.15g(85.9%)の化合物26を得た。mp 85-90で焼結、125で融解; IR (Neat) 2973, 2932, 2

10

20

30

40

50

8 2 2 , 1 7 2 7 , 1 6 3 5 , 1 5 8 9 , 1 4 8 6 , 1 4 5 3 , 1 2 3 9 ,
1 2 1 9 , 1 0 2 9 , 7 6 4 cm^{-1} ; ^1H NMR (4 0 0 MHz ,
 CDCl_3) 1 . 1 0 (s , 3 H , 1 8 - CH_3) 1 . 2 3 (s ,
3 H , 1 9 - CH_3) , 2 . 0 6 (s , 3 H , 3 - OCOCH_3) ,
4 . 6 5 (m , 1 H , 3 - H) , 5 . 4 9 (b r , 1 H , 6 - H)
, 6 . 9 6 (m , 2 H , 芳香族 - Hs) 7 . 1 7 (m , 1 H , 芳香
族 - H) 7 . 2 6 (s , 1 H , イミン - CH) , 7 . 3 5 (m , 4 H
, 芳香族 - Hs) , 7 . 8 7 (m , 1 H , 芳香族 - H) , 7 . 9 4 (m
, 1 H , 芳香族 - H) 及び 7 . 9 9 (s , 1 H , 2' - H) 。

【 0 1 4 5 】

10

3 - アセトキシ - 1 7 - (1 H - ベンズイミダゾル - 1 - イル) - 1 6 - ((フェニル
アミノ) メチル) - アンドロスタ - 5 , 1 6 - ジエン (2 7)

化合物 2 7 は、一般的方法 E に従い、メタノール (1 . 5 mL) 中化合物 2 6 (0 . 1
 g , 0 . 1 9 mmol) を NaBH_4 (0 . 0 0 3 5 g , 0 . 0 9 mmol
1) と 1 . 5 時間反応させて調製された。粗化合物 2 7 は、精製せずに次の工程に用いら
れた。

【 0 1 4 6 】

3 - ヒドロキシ - 1 7 - (1 H - ベンズイミダゾル - 1 - イル) - 1 6 - ((フェニル
アミノ) メチル) - アンドロスタ - 5 , 1 6 - ジエン (2 8)

20

化合物 2 8 は、一般的方法 C に従い、粗酢酸塩 2 7 のメタノール溶液 (1 mL) を、 1
0 % メタノール KOH (0 . 7 5 mL) で 3 時間処理して調製された。短いシリカ床 [DCM / エタノール (9 . 5 : 0 . 5)] を通過させることによる精製を経て、化合物 2 8
(0 . 0 8 g , 8 6 %) を得た。mp 1 3 0 - 1 3 2 ; IR (Neat)
3 3 2 9 , 2 9 2 8 , 2 8 5 2 , 1 6 0 2 , 1 4 1 8 , 1 3 7 5 , 1 2 1
7 , 1 0 5 8 , 1 0 0 7 , 8 3 3 , cm^{-1} ; ^1H NMR (5 0 0 MHz ,
 CDCl_3) 1 . 0 3 (s , 3 H , 1 8 - CH_3) , 1 . 0 4
(s , 3 H , 1 9 - CH_3) , 3 . 5 4 (m , 1 H , 3 - H) , 3
. 6 5 (b r . s , 2 H , - CH_2) , 5 . 3 8 (t , 1 H , J
= 2 . 6 2 Hz , 6 - H) , 6 . 4 0 (t , 2 H , J = 8 . 8 Hz , 芳香族 - Hs) , 6 . 6 9 (d , 1 H , J = 7 . 3 Hz , 芳香
族 - H) , 7 . 0 8 (m , 2 H , 芳香族 - Hs) , 7 . 2 0 - 7 . 3 3 (m , 3 H , 芳香族 - Hs) , 7 . 7 4 - 7 . 8 4 (m , 1 H , 芳香族 -
 H) , 及び 7 . 7 9 (s , 1 H , 2' - H) ; ^{13}C NMR (5 0 0 MHz ,
 CDCl_3) 1 4 7 . 6 , 1 4 1 . 3 , 1 3 8 . 7 , 1 2 3 . 7 ,
1 2 2 . 5 , 1 2 9 . 9 , 1 2 0 . 4 , 1 1 8 . 0 , 1 1 3 . 0 , 1 1 0 .
8 , 7 1 . 6 , 5 4 . 7 , 5 0 . 6 , 4 8 . 0 , 4 2 . 2 , 3 6 . 8 , 3
4 . 4 , 3 2 . 4 , 3 1 . 1 , 3 0 . 3 , 2 0 . 5 , 1 9 . 3 , 1 5 . 8 .
HRMS calcd 5 1 6 . 2 9 8 5 ($\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{ON}_3 \cdot \text{Na}^+$) , f o
und 5 1 6 . 2 9 8 1 。

30

【 0 1 4 7 】

40

3 - アセトキシ - 1 7 - (1 H - ベンズイミダゾル - 1 - イル) - 1 6 - ((EZ) -
((3 , 4 - ジメトキシフェニル) イミノ) メチル) - アンドロスタ - 5 , 1 6 - ジエン (2 9)

化合物 2 9 は、一般的方法 D に従い、化合物 1 4 (0 . 3 g , 0 . 6 5 mmol
1) 、 3 , 4 - ジメトキシ アニリン (0 . 2 g , 1 . 3 mmol) 、分子篩 (0 . 0 7 5
 g) をエタノール (2 mL) 中で 3 時間還流することにより調製された。F
CC [石油エーテル / EtOAc (1 : 1)] による精製を経て、0 . 2 9 g (7
4 . 5 %) の化合物 2 9 を得た。mp 1 1 5 で焼結 1 3 0 で融解; IR (Neat)
2 9 3 7 , 2 9 0 4 , 2 8 5 2 , 1 7 2 9 , 1 5 8 6 , 1 5 0 9 , 1
4 5 1 , 1 3 7 2 , 1 2 3 3 , 1 1 2 5 , 1 0 2 6 , 7 6 5 cm^{-1} ; 1

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.10 (s, 3 H, 18- CH_3) 1.23 (s, 3 H, 19- CH_3), 2.06 (s, 3 H, 3-O COCH_3), 3.84 (m, 6 H, 2 X O CH_3), 4.64 (m, 1 H, 3-H), 5.48 (br. s, 1 H, 6-H), 6.56 (m, 2 H, 芳香族-Hs) 6.73 (m, 1 H, 芳香族-H) 7.36 (m, 3 H, 芳香族-2 Hs 及びイミン-CH), 7.88 (m, 1 H, 芳香族-H), 7.95 (m, 1 H, 芳香族-H), 及び 8.00 (s, 1 H, 2'-H)。

【0148】

3 - アセトキシ - 17 - (1 H - ベンズイミダゾル - 1 - イル) - 16 - ((3, 4 - ジメトキシフェニル)アミノ) メチル) - アンドロスタ - 5, 16 - ジエン (30) 化合物 30 は、一般的方法 E に従い、メタノール (2.5 mL) 中の化合物 29 (0.15 g, 0.25 mmol) を NaBH_4 (0.05 g, 0.126 mmol) と 5 時間反応させて調製した。粗産物 30 を精製せずに次の工程に用いた。

【0149】

3 - ヒドロキシ - 17 - (1 H - ベンズイミダゾル - 1 - イル) - 16 - ((3, 4 - ジメトキシフェニル)アミノ) メチル) - アンドロスタ - 5, 16 - ジエン (31) 化合物 31 は、一般的方法 C に従い、粗酢酸塩 30 のメタノール溶液 (2 mL) を、10% メタノール KOH (0.75 mL) で処理して調製された。FCC [DCM/エタノール (9.7:0.3)] による精製を経て、化合物 31 (0.11 g, 79.6%) を得た。mp 120 で焼結 135 で融解; IR (Neat) 3351, 2929, 2852, 1612, 1514, 1454, 1229, 1136, 1025, 765, cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 1.03 (s, 3 H, 18- CH_3), 1.09 (s, 3 H, 19- CH_3), 3.53 (m, 1 H, 3-H), 3.61 (br, 2 H, N- CH_2), 3.74 - 3.77 (s, 6 H, 2 X O CH_3), 5.37 (br, 1 H, 6-H), 5.95 (br, 1 H, 芳香族-1''-H), 6.04 (d, J = 2.6 Hz, 1 H, 芳香族-5''-H), 6.64 (br, 1 H, 芳香族-6''-H), 7.21 - 7.31 (m, 3 H, 芳香族-Hs), 7.74 - 7.83 (m, 1 H, 芳香族-H), 及び 7.79 (s, 1 H, 2'-H); ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3) 149.9, 142.2, 138.8, 123.7, 122.5, 120.9, 112.9, 110.3, 103.8, 99.4, 71.5, 56.6, 55.7, 50.6, 48.3, 42.8, 4.1, 34.7, 32.2, 31.1, 30.0, 20.5, 19.3, 15.8. HRMS calcd 576.3196 ($\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{O}_3\text{N}_3\cdot\text{Na}^+$), found 576.3188。

【0150】

17 - (1 H - ベンズイミダゾル - 1 - イル) - アンドロスタ - 4, 16 - ジエン - 3 - オン (32)

この化合物は、以前記載したようにして化合物 5 から調製され、以前報告した²⁴のと同様の分光及び分析データが得られた。 ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3) 199.4, 170.5, 147.2, 143.5, 141.1, 134.7, 124.3, 124.3, 123.5, 122.6, 122.5, 111.3, 54.3, 54.2, 47.4, 38.9, 35.9, 35.8, 34.1, 33.8, 32.8, 31.4, 30.4, 17.5, 17.3, 16.3。

【0151】

17 - (1 H - ベンズイミダゾル - 1 - イル) - アンドロスタ - 5, 16 - ジエン - 3 - オン (33)

無水DCM (3 mL) 中化合物 5 (0.05 g, 0.13 mmol) の氷冷溶液にデスマーチンペルヨージナン (0.11 g, 0.26 mmol) を添加し、混合物を氷冷温度で5時間攪拌した。これをエーテルで希釈し、飽和NaHCO₃/Na₂S₂O₃ (1:3) 水溶液の混合物でクエンチした。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、溶媒を真空中で蒸発させ、粗産物をFCC [DCM/エタノール/TEA (30:1:0.05)] により精製して、標記化合物 33 (0.035 g, 70%) を得た。mp 170 - 172 ; IR (Neat) 2941, 1711, 1491, 1451, 1226, 751 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.05 (s, 3 H, 18-CH₃), 1.24 (s, 3 H, 19-CH₃), 5.41 (t, 1 H, J = 2.5 Hz, 6-H), 5.99 (br, 1 H, 16-H), 7.30 (m, 2 H, 芳香族-Hs), 7.49 (d, J = 6.9 Hz, 1 H, 芳香族-H), 7.81 (m, 1 H, 芳香族-H), 及び7.96 (s, 1 H, 2'-H); ¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃) 209.9, 147.3, 143.5, 139.2, 134.8, 124.3, 123.5, 122.8, 122.6, 122.0, 120.5, 111.3, 56.0, 49.9, 49.7, 47.5, 37.74, 37.4, 37.0, 31.3, 31.1, 30.4, 19.3, 19.2, 16.8, 16.2. HRMS calcd 409.2250 (C₂₆H₃₀ON₂·Na⁺), found 409.2258.

10

20

【0152】

3 - メシルオキシ - 17 - (1H - ベンズイミダゾル - 1 - イル) - アンドロスタ - 5, 16 - ジエン (34)

ピリジン (5 mL) 中化合物 5 (0.4 g, 1.03 mmol) の氷冷溶液に、塩化メタンスルホニル (0.68 g, 6 mmol) を添加した。反応混合物を0で5時間、室温で8時間攪拌し、75 mL 氷冷混合物にクエンチした。得られた黄色の固体を濾過し、洗浄し、脱水し、粗産物をFCC [DCM/エタノール (1.5%)] で精製して、標記化合物 34 (0.4 g, 83%) を得た。mp 177 - 179 (lit.¹⁵ 149 - 150); IR (Neat) 2944, 1486, 1452, 1326, 1170, 938, 765 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.03 (s, 3 H, 18-CH₃), 1.09 (s, 3 H, 19-CH₃), 3.03 (s, 3 H, メシル-Hs), 4.56 (m, 1 H, 3-H), 5.49 (br, 1 H, 6-H), 6.0 (m, 1 H, 16-H), 7.30 (m, 2 H, 芳香族-Hs), 7.49 (m, 1 H, 芳香族-H), 7.82 (m, 1 H, 芳香族-H), 及び7.97 (s, 1 H, 2'-H); ¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃) 147.1, 143.3, 141.6, 139.1, 134.6, 123.4, 120.2, 81.6, 55.7, 50.3, 47.2, 39.2, 36.8, 34.8, 31.1, 28.9, 20.6, 19.1, 16.0. HRMS calcd 955.4472 (C₂₆H₃₀ON₂)₂Na⁺, found 955.4468.

30

40

【0153】

3 - トシルオキシ - 17 - (1H - ベンズイミダゾル - 1 - イル) - アンドロスタ - 5, 16 - ジエン (35)

ピリジン (3 mL) 中化合物 5 (0.1 g, 0.26 mmol) の氷冷 (0) 溶液に、塩化トシル (0.06 g, 0.31 mmol) を添加した。反応混合物を0で5時間、室温で8時間攪拌し、30 mL 氷冷混合物にクエンチした。得られた黄色の固体を濾過し、洗浄し、脱水し、粗産物をFCC [DCM/エタノール (1.0%)] で精製した。得られた粘性の固体を1.5 mL のEtOAcに溶解し、攪拌しながら、石油エーテル10 mLをゆっくり添加し、得られた混濁溶液を室温で30分攪拌し、自由に

50

流動する (free flowing) 固体として標記化合物 35 (0.115 g, 84.5%) を得た。mp 139 - 141 ; IR (Neat) 2948, 2850, 1490, 1451, 1329, 1171, 917, 740 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 0.99 (s, 3 H, 18- CH_3), 1.01 (s, 3 H, 19- CH_3), 2.44 (s, 3 H, 4''- CH_3), 4.35 (m, 1 H, 3-H), 5.37 (m, 1 H, 6-H), 5.97 (m, 1 H, 16-H), 7.25 - 7.34 (m, 3 H, 芳香族-Hs), 7.35 - 7.37 (m, 2 H, 2'', 6''-Hs), 7.48 (m, 1 H, 芳香族-H), 7.79 (m, 3 H, 芳香族-H 及び 3'', 5''-H), 及び 7.95 (s, 1 H, 2'-H); ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3) 147.0, 144.5, 141.6, 139.3, 134.6, 129.8, 127.6, 123.5, 122.5, 120.6, 111.1, 82.1, 55.7, 50.3, 47.2, 38.9, 36.8, 34.8, 30.3, 28.5, 21.7, 20.57, 19.1. HRMS calcd 565.2495 ($\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{N}_2\text{S} \cdot \text{Na}^+$), found 565.2506.

10

【0154】

一般的方法 E: 3 - (置換 - オキシミノ) - 17 - (1H - ベンズイミダゾル - 1 - イル) - アンドロスタ - 4, 16 - ジエン (36 - 39) の合成

20

エタノール - メタノール (2:1) 溶媒混合物中のケトン 32 (1 モル等量) の還流溶液に、蒸留水 (10 モル等量) 中の酢酸ナトリウム (9.4 モル等量)、対応する塩酸置換 - オキサミン (10.5 モル等量) の溶液を添加した。2 ~ 3 時間還流を継続し、濃縮し、残留物を水で処理し、粗産物を濾過した。5% エタノール DCM を用いたシリカ FCC による精製を経て、純粋なオキシムを得た。

【0155】

3 - ((EZ) - Hyd r オキシミノ) - 17 - (1H - ベンズイミダゾル - 1 - イル) - アンドロスタ - 4, 16 - ジエン (36)

化合物 36 は、一般的方法 F に従い調製された。タノール - メタノール (2 ml) 中の化合物 32 (0.08 g, 0.194 mmol) の還流溶液に、0.75 mL 蒸留水中の酢酸ナトリウム (0.15 g, 1.83 mmol)、ヒドロキシルアミン、HCl (0.07 g, 2.04 mmol) の溶液を添加した。2 時間還流を継続し、FCC による精製を経て、化合物 36 (0.06 g, 77%) を得た (EZ 異性体の混合物)。mp 145 で焼結、55 - 160 で融解; IR (Neat) 3181, 2929, 2853, 1609, 1453, 1226, 847 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 1.02 (s, 3 H, 18- CH_3), 1.11 - 1.15 (s, 3 H, 19- CH_3), 5.81 及び 6.52 (E 及び Z 異性体においてそれぞれ ~ 57% 及び 33% of (s, 1 H, 4-H), 5.95 (br, 1 H, 16-H), 7.30 (m, 2 H, 芳香族-Hs), 7.47 (m, 1 H, 芳香族-H), 7.81 (m, 1 H, 芳香族-H), 及び 7.95 (s, 1 H, 2'-H); ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3) 158.64, 156.6, 154.5, 147.0, 142.9, 134.5, 124.3, 122.6, 117.8, 111.2, 55.3, 54.2, 47.3, 38.1, 34.6, 32.8, 30.3, 24.6, 20.9, 18.7, 17.9, 16.1. HRMS calcd 424.2359 ($\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ON}_3 \cdot \text{Na}^+$), found 424.2363.

30

40

【0156】

36 の E 及び Z 異性体の単離

最初に EZ 混合物は、エーテル及び EtOAc (1:1) 混合物を使用する FCC によ

50

り精製された。これは良好な純度の各異性体をもたらし、他方の異性体の混入は僅かであった。主要な産物 36 E は、更に、熱 EtOAc による結晶化による精製を経て、単独の異性体 36 E が得られた。mp 218 - 221 ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) \cdot ppm 1.02 (s, 3 H, 18- CH_3), 1.11 (s, 3 H, 19- CH_3), 5.85 (s, 1 H, 4-H), 5.98 (s, 1 H, 16-H), 7.28 - 7.36 (m, 2 H, 芳香族-Hs), 7.44 - 7.55 (m, 1 H, 芳香族-H), 7.79 - 7.88 (m, 1 H, 芳香族-H), 7.97 (s, 1 H, 2'-H), 9.04 (br. s., 1 H, -OH); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) \cdot ppm 156.7, 154.4, 147.1, 143.1, 141.6, 134.5, 124.1, 123.5, 122.5, 120.2, 117.9, 111.1, 55.3, 54.0, 47.3, 38.1, 34.8, 34.6, 34.2, 32.2, 31.5, 30.2, 21.1, 18.7, 17.6, 16.1。ここで、溶媒系として石油エーテル、EtOAc (1:1) を使用する調製的 TLC により、36 Z が更に精製された。mp 158 - 162 ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) \cdot ppm 1.02 (s, 3 H, 18- CH_3), 1.15 (s, 3 H, 19- CH_3), 5.97 (br. s., 1 H, 16-H), 6.53 (s, 1 H, 4-H), 7.27 - 7.34 (m, 2 H, 芳香族-Hs), 7.44 - 7.52 (m, 1 H, 芳香族-H), 7.76 - 7.87 (m, 1 H, 芳香族-H), 7.7 (s, 1 H, 2'-H), 8.87 (br. s., 1 H, -OH); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) \cdot ppm 158.5, 147.0, 143.1, 141.6, 134.5, 124.2, 123.5, 122.6, 120.2, 117.7, 111.1, 55.2, 54.2, 47.3, 39.0, 38.1, 36.1, 34.8, 34.2, 32.8, 31.8, 30.2, 24.7, 20.9, 17.9, 16.1。

10

20

30

40

50

【0157】

3 - ((EZ) - O - フェニルオキシム) - 17 - (1H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) - アンドロスタ - 4, 16 - ジエン (37)

化合物 37 は、一般的方法 F に従い調製された。タノール - メタノール (2 ml) 中の化合物 32 (0.05 g, 0.13 mmol) の還流溶液に、0.5 mL 蒸留水中の酢酸ナトリウム (0.1 g, 1.22 mmol)、フェノキサミン、HCl (0.2 g, 1.35 mmol) の溶液を添加した。2 時間還流を継続し、FCC による精製を経て、化合物 37 (0.04 g, 64%) を得た (EZ 異性体の混合物)。mp 96 - 98 ; IR (Neat) 2935, 2854, 1627, 1590, 1487, 1216, 897 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 1.05 (s, 3 H, 18- CH_3), 1.16 - 1.20 (s, 3 H, 19- CH_3), 6.00 (s, 1 H, 4-H 及び 16-H), 6.00 及び 6.67 (E 及び Z 異性体がそれぞれ ~55% 及び 45%) (s, 1 H, 4-H), 7.01 (m, 1 H, 芳香族-H), 7.22 (m, 2 H, 芳香族-Hs), 7.32 (m, 4 H, 芳香族-Hs), 7.52 (m, 1 H, 芳香族-H), 7.83 (m, 1 H, 芳香族-Hs) 及び 7.97 (s, 1 H, 2'-H); ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3) 160.6, 159.5, 158.0, 156.0, 147.1, 129.2, 124.2, 123.5, 121.7, 120.2, 117.4, 114.7, 111.2, 55.3, 55.0, 47.3, 38.2, 36.0, 34.1, 32.4, 30.2, 24.6, 21.0, 20.0, 17.6, 16.1. HRMS calcd 500.2672 ($\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{ON}_3 \cdot \text{Na}^+$), found 500.2677。

【0158】

3 - ((E Z) - O - メチルオキシム) - 17 - (1 H - ベンズイミダゾル - 1 - イル)
- アンドロスタ - 4 , 16 - ジエン (38)

化合物 38 は、一般的方法 F に従い調製された。タノール - メタノール (2 ml) 中の化合物 32 (0.075 g , 0.194 mmol) の還流溶液に、0.75 mL 蒸留水中の酢酸ナトリウム (0.15 g , 1.83 mmol)、メトキシアミン、HCl (0.17 g , 2.04 mmol) の溶液を添加した。3 時間還流を継続し、FCC による精製を経て、化合物 38 (0.072 g , 89 %) を得た (E Z 異性体の混合物)。mp 94 - 96 ; IR (Neat) 2935 , 2854 , 1628 , 1489 , 1452 , 1226 , 1050 , 743 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz , CDCl_3) 1.04 (s , 3 H , 18 - CH_3) , 1.11 (s , 3 H , 19 - CH_3) , 3.89 (s , 3 H , OCH_3) , 5.83 及び 6.44 (E 及び Z 異性体がそれぞれ ~ 69 % 及び 31 %) (s , 1 H , 4 - H) , 6.03 (m , 1 H , 16 - H) , 7.35 (m , 2 H , 芳香族 - Hs) , 7.53 (m , 1 H , 芳香族 - H) , 7.87 (m , 1 H , 芳香族 - H) , 及び 8.06 (s , 1 H , 2' - H) ; ^{13}C NMR (500 MHz , CDCl_3) 158.7 , 156.0 , 154.5 , 153.1 , 146.7 , 125.2 , 124.0 , 123.3 , 119.6 , 117.7 , 111.2 , 61.6 , 55.3 , 54.2 , 47.3 , 38.0 , 34.2 , 32.2 , 31.5 , 30.3 , 24.7 , 21.0 , 19.2 , 17.6 , 16.1 . HRMS calcd 438.2515 ($\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{ON}_3 \cdot \text{Na}^+$) , found 438.2520 .

10

20

【0159】

3 - ((E Z) - (O - フェニルメチル) オキシム) - 17 - (1 H - ベンズイミダゾル - 1 - イル) - アンドロスタ - 4 , 16 - ジエン (39)

化合物 39 は、一般的方法 F に従い調製された。タノール - メタノール (2 ml) 中の化合物 32 (0.075 g , 0.194 mmol) の還流溶液に、0.75 mL 蒸留水中の酢酸ナトリウム (0.15 g , 1.83 mmol)、ベンジルオキシアミン、HCl (0.33 g , 2.04 mmol) の溶液を添加した。3 時間還流を継続し、FCC による精製を経て、化合物 39 (0.092 g , 96 %) を得た (E Z 異性体の混合物)。保管中に固形化した。mp 66 - 68 で焼結、77 - 79 で融解 ; IR (Neat) 2935 , 2854 , 1627 , 1609 , 1489 , 1452 , 1225 , 1015 , 864 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz , CDCl_3) 1.03 (s , 3 H , 18 - CH_3) , 1.10 (s , 3 H , 19 - CH_3) , 5.10 (s , 2 H , OCH_2) , 5.83 及び 6.52 (E 及び Z 異性体においてそれぞれ ~ 69 % 及び 31 %) (s , 1 H , 4 - H) , 5.97 (s , 1 H , 16 - H) , 7.25 (br , 3 H , 芳香族 - Hs) , 7.37 (m , 4 H , 芳香族 - Hs) , 7.48 (m , 1 H , 芳香族 - H) , 7.82 (m , 1 H , 芳香族 - H) 及び 7.95 (s , 1 H , 2' - H) ; ^{13}C NMR (500 MHz , CDCl_3) 156.4 , 154.6 , 153.5 , 147.0 , 138.1 , 127.9 , 122.8 , 120.0 , 117.8 , 111.3 , 55.4 , 54.0 , 47.3 , 38.0 , 34.6 , 32.2 , 30.3 , 24.7 , 21.0 , 19.6 , 17.9 , 16.1 . HRMS calcd 514.2828 ($\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{ON}_3 \cdot \text{Na}^+$) , found 514.2834 .

30

40

【0160】

3 - メチル - 3 - ヒドロキシ - 17 - (1 H - ベンズイミダゾル - 1 - イル) - アンドロスタ - 4 , 16 - ジエン (40)

50

無水THF (3 mL) 中のケトン (32) (0.1 g, 0.26 mmol) に MeLi (エーテル中 1.6 M 溶液、0.41 mL, 0.60 mmol) を -60 で添加し、得られた混合物を 0 で 1 時間、室温で 3 時間撹拌した。当該反応は、飽和 NH₄Cl でクエンチされ、EtOAc で抽出された。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、溶媒を真空中で除去した。残留物を短い FCC [石油エーテル、EtOAc、TEA (60:40:0.5)] で精製して、化合物 40 (0.05 g, 48%) を得た。mp 95 - 97 ; IR (Neat) 3329, 2827, 2853, 1489, 1453, 1376, 1292, 1226, 1133, 918, 741 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.00 (s, 3 H, 18-CH₃), 1.07 (s, 3 H, 19-CH₃), 1.27 (s, 3 H, C3-CH₃), 5.25 (t, J = 1.6 Hz, 1 H, 6-H), 5.96 (t, 1 H, J = 1.52 Hz, 16-H), 7.29 (m, 2 H, 芳香族-Hs), 7.49 (m, 1 H, 芳香族-H), 7.82 (dd, J = 7.0, 2.6 Hz, 1 H, 芳香族-H), 及び 7.95 (s, 1 H, 2'-H); ¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃) 145.3, 127.6, 124.4, 123.6, 122.7, 120.4, 111.4, 70.1, 55.7, 54.8, 37.8, 35.6, 35.3, 34.7, 32.5, 30.4, 28.5, 21.1, 18.8, 16.3. HRMS calcd 425.2563 (C₂₇H₃₄ON₂·Na⁺), found 425.2570.

【0161】

一般的方法 G: 芳香族 / ヘテロ芳香族エステル (41 - 44) の合成のための混合酸無水物法

2 - メチル - 6 - ニトロ安息香酸無水物 (0.39 mmol) に、THF (1 mL) 中ピリジンカルボン酸 (0.386 mmol) 及び DMAP (0.29 mmol) の溶液を添加し、得られた混合物を室温で 5 分置いた。上記混合物を THF (1 mL) 中の化合物 5 (0.193 mmol) の溶液と混合し、TEA (0.1 mL) を混合した。この反応混合物を室温で 2 時間置いた。当該反応混合物をシリカに吸着させ、微量の TEA (0.06%) の存在下 DCM 中 2% エタノールを使用する FCC により精製した。上記と同様の応報において、ピコリノイル、ニコチノイル、イソノクチノイル及び 1, 3 - フェニル二酢酸エステル誘導体が合成された。TLC 及び ¹H NMR 及び HRMS 解析は、2 - メチル - 6 - ニトロ安息香酸無水物由来の他のエステルが存在しないことを示した。

【0162】

3 - (ピリジン - 2 - カルボキシレート) - 17 - (1H - ベンズイミダゾル - 1 - イル) - アンドロスタ - 5, 16 - ジエン (41)

化合物 41 は、一般的方法 G に従い、2 - メチル - 6 - ニトロ安息香酸無水物 (0.13 g, 0.39 mmol)、ピコリン酸 (0.05 g, 0.39 mmol)、4 - DMAP (0.04 g, 0.29 mmol)、THF (1 mL) 及び TEA (0.1 mL) を使用して調製された。FCC により、純粋な化合物 41 (0.09 g, 90%) が得られた。mp 243 - 44 ; IR (Neat) 2942, 2852, 1729, 1496, 1286, 1227, 1139, 754 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.03 (s, 3 H, 18-CH₃), 1.12 (s, 3 H, 19-CH₃), 4.99 (m, 1 H, 3-H), 5.49 (t, 1 H, J = 1.98 Hz, 6-H), 5.99 (t, 1 H, J = 1.42 Hz, 16-H), 7.32 (m, 2 H, 芳香族-Hs), 7.46 - 7.50 (m, 2 H, ピコリノイル - 5 - H 及び 芳香族 - H), 7.80 - 7.84

(m, 1 H, 芳香族 - H), 及び (1 H, ピコリノイル - 4 - H), 7.96 (s, 1 H, 2' - H), 8.15 (br, 1 H, ピコリノイル - 3 - H), 8.79 (m, 1 H, ピコリノイル - 6 - H); ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3) 164.9, 150.1, 148.7, 143.4, 141.8, 140.2, 137.2, 134.7, 127.0, 125.4, 124.4, 123.6, 122.7, 120.3, 111.4, 75.6, 56.0, 50.6, 47.4, 38.2, 37.2, 35.0, 31.3, 30.5, 27.8, 20.82, 19.5, 17.0. HRMS calcd 516.2621 ($\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{O}_2\text{N}_3 \cdot \text{Na}^+$), found 516.2614.

【0163】

3 - (ピリジン - 3 - カルボキシレート) - 17 - (1 H - ベンズイミダゾル - 1 - イル) - アンドロスタ - 5, 16 - ジエン (42)

化合物 42 は、一般的方法 G に従い、2 - メチル - 6 - ニトロ安息香酸無水物 (0.13 g, 0.39 mmol)、ニコチン酸 (0.05 g, 0.39 mmol), 4 - DMAP (0.035 g, 0.29 mmol), THF (1 ml), 5 (0.075 g, 0.19 mmol), THF (1 ml) 及び TEA (0.1 ml) を使用して調製された。FCC により、純粋な化合物 42 (0.85 g, 89%) が得られた。mp 206 - 207 ; IR (Neat) 3435, 2942, 2851, 1710, 1496, 1285, 1120, cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.03 (s, 3 H, 18 - CH_3), 1.13 (s, 3 H, 19 - CH_3), 4.93 (m, 1 H, 3 - H), 5.49 (br, 1 H, 6 - H), 5.99 (t, 1 H, J = 1.46 Hz, 16 - H), 7.32 (m, 2 H, 芳香族 - Hs), 7.41 (m, 1 H, ニコチノイル - 5 - H), 7.50 (m, 1 H, 芳香族 - H), 7.83 (m, 1 H, 芳香族 - H), 7.98 (s, 1 H, 2' - H), 8.33 (m, 1 H, ニコチノイル - 4 - H), 8.79 (m, 1 H, ニコチノイル - 6 - H), 9.23 (br. s, 1 H, ニコチノイル - 2 - H); ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3) 164.9, 153.5, 151.1, 147.3, 141.8, 140.0, 137.3, 126.8, 124.4, 123.6, 122.7, 120.4, 111.4, 75.2, 55.0, 50.6, 47.4, 38.3, 37.1, 35.0, 31.3, 30.5, 20.8, 19.5, 16.2. HRMS calcd 516.2621 ($\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{O}_2\text{N}_3 \cdot \text{Na}^+$), found 516.2617.

【0164】

3 - (ピリジン - 4 - カルボキシレート) - 17 - (1 H - ベンズイミダゾル - 1 - イル) - アンドロスタ - 5, 16 - ジエン (43)

化合物 43 は、一般的方法 G に従い、2 - メチル - 6 - ニトロ安息香酸無水物 (0.13 g, 0.39 mmol)、イソニコチン酸 (0.05 g, 0.39 mmol), 4 - DMAP (0.035 g, 0.29 mmol), THF (1 ml), 5 (0.075 g, 0.19 mmol), THF (1 ml) 及び TEA (0.1 ml) を使用して調製された。FCC により、純粋な化合物 43 (0.064 g, 67%) が得られた。mp 184 - 85 ; IR (Neat) 2944, 2953, 1719, 1489, 1282, 1124, 745 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.03 (s, 3 H, 18 - CH_3), 1.13 (s, 3 H, 19 - CH_3), 4.90 (m, 1 H, 3 - H), 5.49 (br, 1 H, 6 - H), 5.99 (s, 1 H, 16 - H), 7.30 (m, 2 H, 芳香族 - Hs), 7.49 (m, 1 H, 芳香族 - H), 7.81 (m, 1 H

, 芳香族 - H), 7.85 (m, 2 H, イソニコチノイル - 3, 5 - Hs), 7.96 (s, 1 H, 2' - H), 及び 8.78 (m, 2 H, イソニコチノイル - 2, 6 - Hs); ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3) 164.7, 150.8, 147.4, 143.5, 141.8, 139.9, 138.1, 134.8, 124.3, 123.6, 122.7, 120.4, 111.3, 75.6, 56.0, 50.6, 47.4, 38.2, 37.0, 35.0, 31.3, 30.5, 27.9, 19.5, 16.2. HRMS calcd 516.2621 ($\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{O}_2\text{N}_3 \cdot \text{Na}^+$), found 516.2615.

【0165】

10

3 - (3 - (オキシカルボニル)フェニル酢酸) - 17 - (1H - ベンズイミダゾル - 1 - イル) - アンドロスタ - 5, 16 - ジエン (44)

化合物 44 は、一般的方法 G に従い、2 - メチル - 6 - ニトロ安息香酸無水物 (0.18 g, 0.51 mmol) に、THF (2 ml) 中の 1, 3 - フェニル二酢酸 (0.1 g, 0.51 mmol) 及び DMAP (0.05 g, 0.39 mmol) 溶液、化合物 5 (0.1 g, 0.26 mmol)、THF (1 ml) 及び TEA (0.15 ml) を添加することにより調製された。FCC により、純粋な化合物 44 (0.055 g, 39.81%) が得られた。mp 222 - 23; IR (Neat) 2944, 1734, 1610, 1454, 1337, 1204, 1165, 1003 749 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 0.99 (s, 3 H, 18 - CH_3), 1.05 (s, 3 H, 19 - CH_3), 3.59 (s, 2 H, CH_2 - Hs), 3.64 (s, 2 H, CH_2 - Hs), 4.63 (m, 1 H, 3 - H), 5.40 (br, 1 H, 6 - H), 5.98 (m, 1 H, 16 - H), 7.18 - 7.23 (m, 3 H, 芳香族 - Hs), 7.27 - 7.31 (m, 3 H, 芳香族 - H), 7.47 (m, 1 H, 芳香族 - H), 7.81 (m, 1 H, 芳香族 - H) 8.01 (s, 1 H, 2' - H); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) 171.2, 147.1, 141.8, 140.3, 135.0, 134.6, 130.5, 128.9, 128.0, 125.0, 123.9, 122.16, 120.0, 111.5, 74.4, 56.0, 50.5, 47.4, 45.6, 41.8, 38.2, 37.0, 37.0, 31.3, 30.5, 27.82, 20.8, 19.4, 16.1, 8.7. HRMS calcd 587.2880 ($\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{N}_2 \cdot \text{Na}^+$), found 587.2876.

20

30

【0166】

3 - (6 - (シクロヘキシ - 3 - エンカルボン酸)カルボキシレート) - 17 - (1H - ベンズイミダゾル - 1 - イル) - アンドロスタ - 5, 16 - ジエン (45)

化合物 5 (0.1 g, 0.26 mmol)、DMAP (0.035 g, 0.28 mmol)、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロフタル酸無水物 (0.13 g, 0.85 mmol) の混合物を 3 時間還流した。室温で冷却し、水にクエンチした。沈殿を EtOAc で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水し、蒸発し、残留物を FCC [石油エーテル / EtOAc / TEA (9.5 : 0.3 : 0.2)] で精製して、0.1 g (71.9%) の純粋な化合物 45 を得た。mp 178 - 179; IR (Neat) 2931, 1724, 1453, 1225, 1195 及び 743 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 0.99 - 1.04 (m, 6 H, 18 - CH_3 及び 19 - CH_3), 4.64 (m, 1 H, 3 - H), 5.40 (br, 1 H, 6 - H), 5.69 (m, 2 H, c - ヘキシル - 4, c - ヘキシル 1 - 5, Hs), 5.96 (s, 1 H, 16 - H), 7.30 (m, 2 H, 芳香族 - Hs), 7.50 (d, 1

40

50

H, 芳香族 - H), 7.84 (1 H, m, 芳香族 - H) 8.05 (s, 1 H, 2' - H); ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3) 177.3, 173.5, 140.1, 126.0, 125.3, 124.8, 123.8, 123.0, 121.9, 120.0, 111.4, 73.8, 55.9, 50.5, 47.4, 45.4, 40.7, 38.2, 37.1, 34.9, 31.3, 30.5, 27.7, 26.4, 19.4, 16.2, 8.8. HRMS calcd 563.2880 ($\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{Na}^+$), found 563.2879。

【0167】

3 - (オキシカルボニル - (メトキシ) 酢酸) - 17 - (1H - ベンズイミダゾル - 1 - イル) - アンドロスタ - 5, 16 - ジエン (46)

10

化合物 5 (0.1 g, 0.26 mmol), DMAP (0.035 g, 0.28 mmol)、ジグリコール酸無水物 (0.1 g, 0.85 mmol) 及びピリジン (3 mL) の溶液を 3 時間還流した。室温まで冷却し、水にクエンチした。沈殿を EtOAc で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水し、蒸発し、残留物を FCC [石油エーテル / EtOAc / TEA (9.5 : 0.3 : 0.2)] で精製して、0.05 g (28.6%) の純粋な化合物 46 を得た。mp 214 - 215 ; IR (Neat) 2934, 1722, 1456, 1225, 1147 及び 745 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 1.01 (s, 3 H, 18 - CH_3), 1.07 (s, 3 H, 19 - CH_3), 4.25 (s, 2 H, CH_2), 4.26 (s, 2 H, CH_2), 4.74 (m, 1 H, 3 - H), 5.45 (br, 1 H, 6 - H), 6.00 (m, 1 H, 16 - H), 7.32 (m, 2 H, 芳香族 - Hs), 7.49 (m, 1 H, 芳香族 - H), 7.82 (m, 1 H, 芳香族 - H), 8.06 (s, 1 H, 2' 芳香族 - H); ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3); 172.9, 169.9, 147.0, 141.7, 140.0, 134.4, 125.4, 124.2, 123.4, 119.7, 111.6, 75.0, 69.1, 68.8, 56.0, 50.5, 47.4, 38.2, 37.0, 34.9, 31.3, 31.1, 30.5, 27.8, 20.8, 19.4, 16.2. HRMS calcd 527.2516 ($\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{Na}^+$), found 527.2516。

20

30

【0168】

3 - (1H - イミダゾル - 1 - カルボキシレート) - 17 - (1H - ベンズイミダゾル - 1 - イル) - アンドロスタ - 5, 16 - ジエン (47)

無水アセトニトリル (2 mL) 及び DCM (1 mL) 中の化合物 5 (0.15 g, 0.38 mmol)、CDI (0.125 g, 0.77 mmol) の溶液を、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を蒸発し、残留物を水で処理し、DCM で抽出した。溶媒の蒸発で得られた粗白色産物を微量の TEA (0.06%) の存在下 DCM 中 1.7% メタノールを使用する FCC により精製して、化合物 47 (0.135 g, 72%) を得た。mp 194 - 96 ; IR (Neat) 2965, 2923, 2839, 1754, 1488, 1452, 1392, 1292, 834, 773 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 1.03 (s, 3 H, 18 - CH_3), 1.12 (s, 3 H, 19 - CH_3), 4.85 (m, 1 H, 3 - H), 5.51 (br, 1 H, 6 - H), 5.99 (s, 1 H, 16 - H), 7.07 (s, 1 H, 4' - H), 7.30 (m, 2 H, 芳香族 - Hs), 7.43 (s, 1 H, 芳香族 - H), 7.49 (m, 1 H, 5' - H), 7.81 (m, 1 H, 芳香族 - H), 7.96 (s, 1 H, 2' - H) 及び 8.13 (s, 1 H, 2' - H); ^{13}C NMR (500 MHz, CDC

40

50

1₃) 148.1, 147.1, 143.3, 141.3, 139.1, 137.1, 134.6, 130.6, 124.1, 123.1, 120.2, 117.1, 111.1, 78.4, 55.7, 50.6, 47.2, 37.9, 36.8, 34.8, 31.1, 30.3, 27.6, 20.6, 19.3, 16.0. HRMS calcd 505.2573 (C₃₀H₃₄O₂N₄·Na⁺), found 505.2577.

【0169】

3 - (2 - メチル - 1H - イミダゾル - 1 - カルボキシレート) - 17 - (1H - ベンズイミダゾル - 1 - イル) - アンドロスタ - 5, 16 - ジエン (48)

無水アセトニトリル (1.5 mL) 及び DCM (0.75 mL) 中の化合物 5 (0.075 g, 0.193 mmol)、1, 1 - カルボニルビス (2 - メチルイミダゾール) (0.05 g, 0.214 mmol) 溶液を一昼夜還流した。溶媒を蒸発させ、残留物を水で処理し、DCMで抽出した。溶媒の蒸発で得られた粗白色産物を微量の TEA (0.06%) の存在下 DCM 中 4% エタノールを使用する FCC により精製して、化合物 48 (0.065 g, 67%) を得た。mp 186 - 187; IR (Neat) 2935, 2855, 1749, 1452, 1394, 1291, 1146, 983 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.03 (s, 3 H, 18 - CH₃), 1.12 (s, 3 H, 19 - CH₃), 2.64 (s, 3 H, 2'' - CH₃), 4.80 (m, 1 H, 3 - H), 5.51 (m, 1 H, 6 - H), 5.99 (m, 1 H, 16 - H), 6.84 (s, 1 H, 5'' - H), 7.29 (m, 2 H, 芳香族 - Hs), 7.35 (s, 1 H, 芳香族 - H), 7.48 (m, H, 芳香族 - H) 7.81 (m, 1 H, 4'' - H), 及び 7.96 (s, 1 H, 2' - H); ¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃) 149.0, 147.9, 147.1, 143.3, 141.6, 139.2, 134.6, 127.8, 123.4, 122.5, 120.2, 118.1, 111.1, 78.0, 55.7, 50.3, 47.2, 38.0, 36.8, 34.8, 31.1, 30.3, 27.7, 20.6, 19.3, 16.9, 16.0. HRMS calcd 519.2730 (C₃₁H₃₆O₂N₄·Na⁺), found 519.2730.

【0170】

3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾル - 1 - カルボキシレート) - 17 - (1H - ベンズイミダゾル - 1 - イル) - アンドロスタ - 5, 16 - ジエン (49)

無水アセトニトリル (3 mL) 及び DCM (1.5 mL) 中の化合物 5 (0.15 g, 0.386 mmol)、CDT (0.19 g, 1.16 mmol) の溶液を 3 時間還流した。溶媒を蒸発させ、残留物を水で処理し、DCMで抽出した。溶媒の蒸発で得られた粗白色産物を微量の TEA (0.06%) の存在下 DCM 中 4% エタノールを使用する FCC により精製した。当該産物を石油エーテルと共に粉碎 (trituration) して、化合物 49 (0.15 g, 80%) を得た。mp 205 - 206; IR (Neat) 2950, 2855, 1776, 1489, 1375, 1289, 978, 750 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.03 (s, 3 H, 18 - CH₃), 1.12 (s, 3 H, 19 - CH₃), 4.96 (m, 1 H, 3 - H), 5.52 (m, 1 H, 6 - H), 5.99 (s, 1 H, 16 - H), 7.30 (m, 2 H, 芳香族 - Hs), 7.50 (t, 1 H, J = 3.8 Hz, 芳香族 - H), 7.81 (m, H, 芳香族 - H), 7.96 (s, 1 H, 2' - H), 8.07 (s, 1 H, 5'' - H), 及び 8.83 (s, 1 H, 3'' - H); ¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃) 153.8, 147.3, 145.8, 143.5, 141

. 8 , 1 3 9 . 2 , 1 3 4 . 7 , 1 2 4 . 3 , 1 2 3 . 6 , 1 2 2 . 7 , 1
 2 0 . 4 , 1 1 1 . 3 , 8 0 . 0 , 5 5 . 9 , 5 0 . 5 , 4 7 . 4 , 3 7 .
 9 , 3 7 . 0 , 3 5 . 0 , 3 1 . 3 , 3 0 . 5 , 2 7 . 6 , 2 0 . 8 , 1
 9 . 4 , 1 6 . 2 . H R M S c a l c d 5 0 6 . 2 5 2 6 (C ₂₉ H ₃₃ O ₂
 N ₅ . N a ⁺) , f o u n d 5 0 6 . 2 5 2 5 .

【 図 3 】

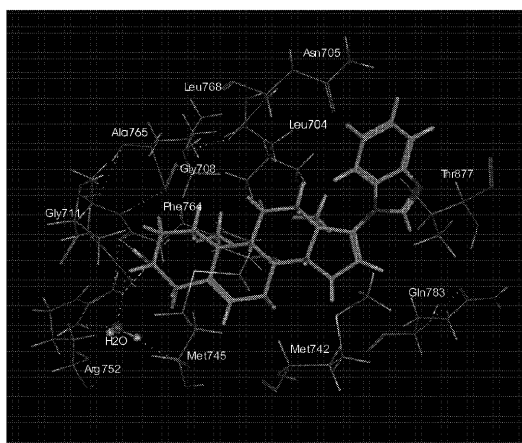


FIGURE 3

【 図 8 B 】

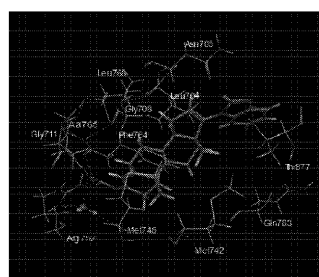


FIGURE 8B

【 図 8 A 】

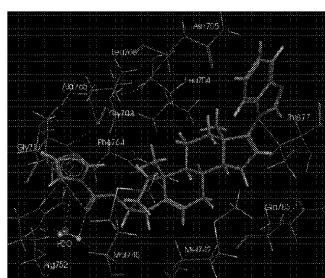


FIGURE 8A

【 図 1 】

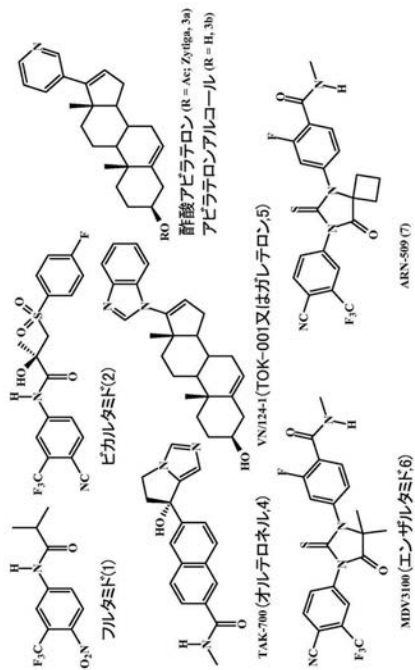


FIGURE 1

【 図 2 】

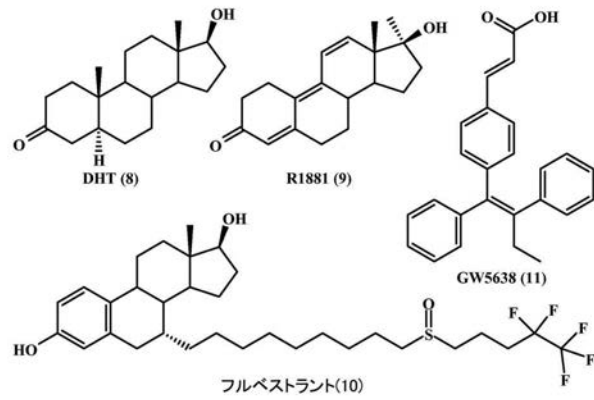


FIGURE 2

【 図 4 】

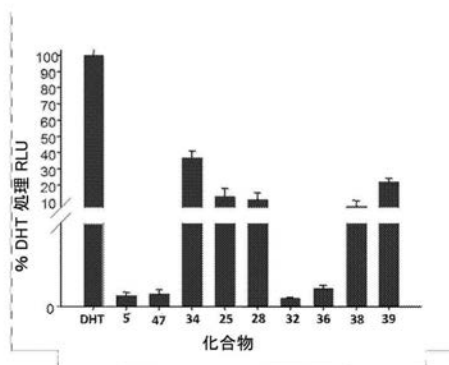


FIGURE 4

【 図 5 】

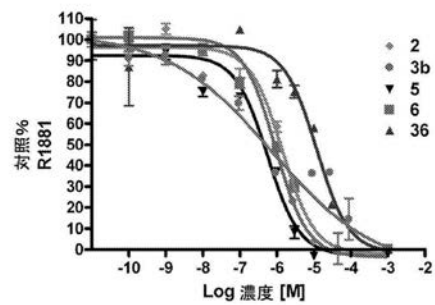


FIGURE 5A

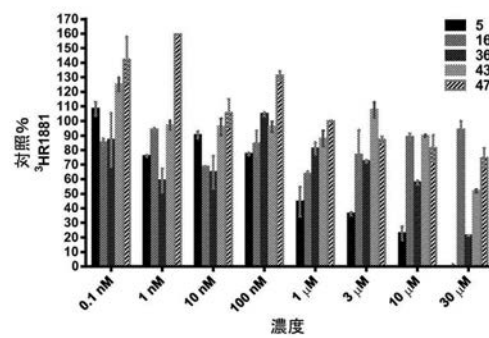


FIGURE 5B

【図 6 A】

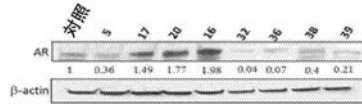


FIGURE 6A

【図 6 B】

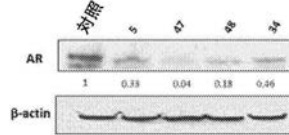


FIGURE 6B

【図 6 C】

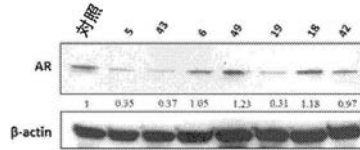


FIGURE 6C

【図 6 D】

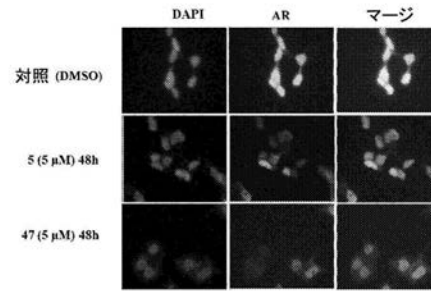


FIGURE 6D

【図 6 E】

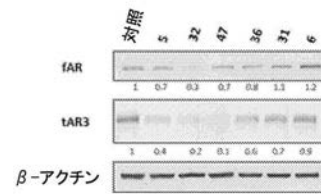


FIGURE 6E

【図 7】

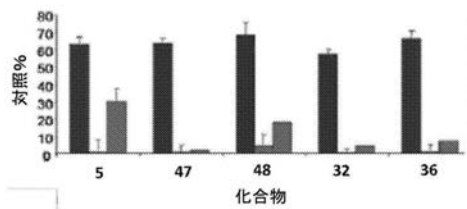
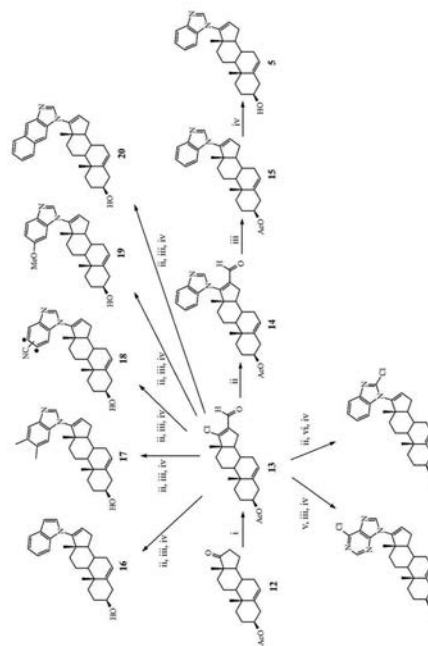


FIGURE 7

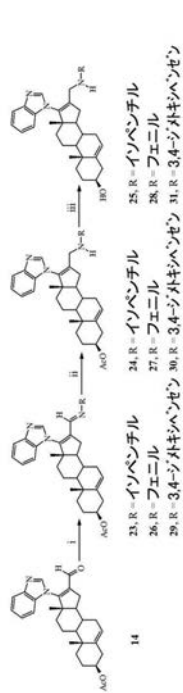
【図 9】



*試薬及び条件: (i) POCl₃-DMF, Ar, 還流; (ii) ベンズイミダゾール、インドール-3-カルバルデヒド又は5,6-ジメチルベンズイミダゾール又は5(6)-シアノベンズイミダゾール又は5(6)-メトキシベンズイミダゾール又はナフト[2,3-d]イミダゾール、又は2-クロロベンズイミダゾール、K₂CO₃, DMF, Ar, 80°C (iii) 10% Pd活性炭上、PhON, 還流; (iv) 10% MeTAノールKOH, Ar, 室温 (2~3時間); (v) 6-クロロプリン, TBAF, THF, Ar, 50°C; (vi) クロロトリ(トリフエニルホスフィン)ロジウム[0], PhCH₃, Ar, 還流。

FIGURE 9

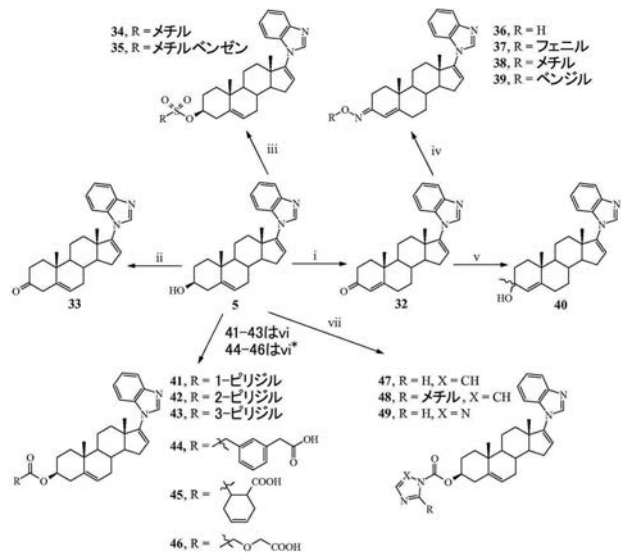
【図 10】



^a試薬及び条件:(i)置換アミン、分子篩EtOH、Ar、還流(3~7時間);(ii)MeOH、NaBH₄、氷冷(2時間)、室温(3時間);(iii)MeOH、10%メタノール-KOH、Ar、室温(2~3時間);

FIGURE 10

【図 11】



^a試薬及び条件:(i)Al(i-PrO)₃、1-メチル-4-ピペリドン、トルエン還流;(ii)Dess-Martinペルヨージナン、MDC、0°C、室温(5時間);(iii)塩化メシル又は塩化トシル、ピリジン、氷冷(5時間)、室温(5時間);(v)MeLi、THF、Ar、-60°C(1時間)、室温(2時間);(vi)ピリジンカルボン酸、2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物、DMAP、TEA、THF、室温(1時間);(vii)酸無水物、DMAP、ピリジン、還流;(viii)1,1'-カルボニルビスイミダゾール又は1,1'-カルボニルビス(2-メチylimidazool)又は1,1'-カルボニルジ-(1,2,4-トリアゾール)、CH₃CN、Ar、rt/還流。

FIGURE 11

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 14/29667

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 31/58 (2014.01)

USPC - 514/176; 514/169; 514/172; 544/264; 548/310.1

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

USPC: 514/176

IPC: A61K 31/58 (2014.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC: 514/169; 514/172; 544/264; 548/310.1 (See Search Words Below)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

PATBASE; Full-text = AU BE BR CA CH CN DE DK EP ES FI FR GB IN JP KR SE TH TW US WO

Google Scholar/Patents: androgen receptor down-regulating steroid benzimidazole cyano dihydrotestosterone ester phenanthrene NaBH
cyclopenta[a]phenanthren-3-yl pyridine-3-carboxylate cyclohexenyl coupling deformation Pd catalyst aldehyde reductive amination

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	US 2011/0118219 A1 (NJAR et al.) 19 May 2011 (19.05.2011) para [0007];[0025];[0027];[0058]; pg 16, Compound 3; pg 17, Scheme 3	1; 4; 20/(1,4) 2-3; 5-19; 20/(2-3,5-19); 27-34
Y	US 2010/0298383 A1 (NG et al.) 25 November 2010 (25.11.2010) para [0002];[0063];[0064]; pg 8, Table 1	2-3; 20/(2-3)
Y	US 2008/0058301 A1 (LARDY et al.) 06 March 2008 (06.03.2008) para [0002];[0021];[0025];[0027];[0028];[0115];[0118];[0141];[0150], Scheme 9; pg 14, table 1	5-19; 20/(5-19); 29-34
Y	US 2012/0282331 A1 (CHAPPEL et al.) 08 November 2012 (08.11.2012) para [0181]	27-28
Y	GRIBBLE, The Synthetic Versatility of Acyloxyborohydrides, Org. Process Res. Dev., 2006, 10 (5), 1062-1075, pg 1062, abstract; Col 2, para 3 to pg 1064, Scheme 3, first reaction; pg 1065, Col 1, para 3; Col 2, para 3	29-30

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

04 July 2014 (04.07.2014)

Date of mailing of the international search report

01 AUG 2014

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 14/29667

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 21-26
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 13/08 (2006.01)	A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 13/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/00	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

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

- (71)出願人 399029547
トーマス・ジェファーソン・ユニバーシティー
アメリカ合衆国 1 9 1 0 7 ペンシルバニア州, フィラデルフィア, スイート 6 3 0, ウォル
ナット ストリート 1 0 2 0
- (74)代理人 100099759
弁理士 青木 篤
- (74)代理人 100077517
弁理士 石田 敬
- (74)代理人 100087871
弁理士 福本 積
- (74)代理人 100087413
弁理士 古賀 哲次
- (74)代理人 100117019
弁理士 渡辺 陽一
- (74)代理人 100150810
弁理士 武居 良太郎
- (74)代理人 100182730
弁理士 大島 浩明
- (72)発明者 ピンセント シー・オー ヌジャー
アメリカ合衆国, メリーランド 2 1 0 6 0, グレン バーニー, スプリングリッジ ロード, 7
9 0 8
- (72)発明者 ラルジ ケー・ジェディヤ
アメリカ合衆国, メリーランド 2 0 8 7 9, ゲイザースバーグ, キャッスルベリー テラス 8
2 2 6
- (72)発明者 ブラニク プルショッタマチャー
アメリカ合衆国, メリーランド 2 0 8 7 8, ゲイザースバーグ, ウェスト サイド ドライブ
3 2 9, アpartment 1 0 2
- (72)発明者 アブヒジット ゴッドボール
アメリカ合衆国, ニュージャージー 0 7 0 9 4, シコーカス, リバーサイド ステーション プ
ールバード 1 4 5 0
- (72)発明者 アンドリュー クウェギア - アフル
アメリカ合衆国, メリーランド 2 1 1 4 4, セバーン, キャリエッジ サークル 1 7 3 1
- (72)発明者 タダス バサイティス
アメリカ合衆国, メリーランド 2 1 8 0 4, ソールズベリー, ハンターズ ウェイ 2 1 4

F ターム(参考) 4C084 AA19 MA13 MA16 MA17 MA22 MA23 MA35 MA37 MA41 MA52
MA55 MA56 MA57 MA60 MA63 MA66 NA05 NA14 ZA811 ZA812
ZB261 ZB262 ZC201 ZC202 ZC421 ZC422 ZC751 ZC752
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 DA12 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14
ZA81 ZB26 ZC20 ZC42 ZC75
4C091 AA01 BB05 BB11 CC01 DD01 EE04 FF01 GG01 HH01 JJ03
KK01 LL01 MM03 NN01 PA13 QQ01 RR08