

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5070041号
(P5070041)

(45) 発行日 平成24年11月7日 (2012. 11. 7)

(24) 登録日 平成24年8月24日 (2012. 8. 24)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 O 4

A 6 1 K 31/437 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 C S P

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

A 6 1 K 31/437

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

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 13/08 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 2 (全 138 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-511372 (P2007-511372)
 (86) (22) 出願日 平成17年4月1日 (2005. 4. 1)
 (65) 公表番号 特表2007-536225 (P2007-536225A)
 (43) 公表日 平成19年12月13日 (2007. 12. 13)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/011057
 (87) 国際公開番号 W02005/111042
 (87) 国際公開日 平成17年11月24日 (2005. 11. 24)
 審査請求日 平成20年4月1日 (2008. 4. 1)
 (31) 優先権主張番号 60/567, 717
 (32) 優先日 平成16年5月3日 (2004. 5. 3)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 390033008
 ジヤンセン・ファーマシューチカ・ナーム
 ローゼ・フエンノートシャツプ
 JANSSEN PHARMACEUTI
 CA NAAMLOZE VENNOOT
 SCHAP
 ベルギー・ビー-2340-ビーエルセ・ト
 ウルンホウトセベーク30
 (74) 代理人 110000741
 特許業務法人小田島特許事務所

最終頁に続く

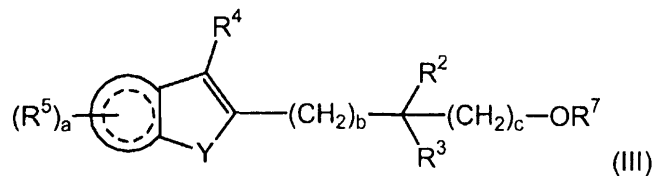
(54) 【発明の名称】 選択的アンドロゲン受容体モジュレーター (SARMS) としての新規インドール化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

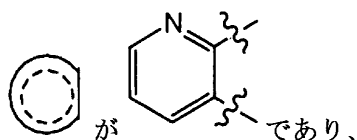
式 (III)

【化 1】



[式中、

【化 5】

Y が NH 及び N-SO₂-CH₃ からなる群から選択され、R⁴ が水素であり、

a が 1 であり、

R⁵がシアノ及びトリフルオロメチルからなる群から選択され、
bが0であり、
cが0であり、
R⁷が水素であり、
R²がメチルであり、
R³がクロロメチル、-CH₂-S-エチル、-CH₂-S-フェニル、-CH₂-S-(4-クロロフェニル)、-CH₂-S-(4-フルオロフェニル)及び-CH₂-S-シクロヘキシルからなる群から選択される]
の化合物又は製薬学的に許容できるその塩。

【請求項2】

YがNHである請求項1記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【関連出願に対する関係】

【0001】

本出願は本明細書中にそっくり引用により取り込まれている2004年5月3日出願の米国仮出願第60/567,717号の恩典を請求する。

【技術分野】

【0002】

本発明は新規インドール誘導体、それらを含有する製薬学的組成物並びにアンドロゲン受容体によりモジュレートされる障害及び状態の処置におけるそれらの使用に関する。更に特には、本発明の化合物は前立腺癌、良性前立腺肥大(BPH)、多毛、脱毛症、拒食症、乳癌、にきび、AIDS、悪液質の処置において、男性避妊剤として、そして/又は男性行動の促進剤として有用である。

【背景技術】

【0003】

アンドロゲンは筋肉及び骨格塊、生殖系の成熟、第二性徴の発育及び男性の繁殖力の維持を調節する、動物の蛋白同化ステロイドホルモンである。女性においてはテストステロンは大部分の標的組織中でエストロゲンに転化されるが、アンドロゲン自体は正常な女性の生理機能において、例えば、脳内で役割を果たすことができる。血清中に認める主要なアンドロゲンはテストステロンであり、これは精囊及び下垂体のような組織中で有効な化合物である。前立腺及び皮膚中ではテストステロンは5 α -還元酵素の作用によりジヒドロテストステロン(DHT)に転化される。DHTはアンドロゲン受容体により強力に結合するためにテストステロンより強力なアンドロゲンである。

【0004】

すべてのステロイドホルモンのように、アンドロゲンは標的組織の細胞内の特異的受容体、この場合はアンドロゲン受容体に結合する。これは核受容体転写因子ファミリーの1員である。受容体に対するアンドロゲンの結合がそれを活性化し、標的遺伝子に対する隣接するDNA結合部位にそれを結合させる。そこからそれはコアクチベータータンパク質及び基本転写因子と相互作用して、遺伝子の発現を調節する。従って、その受容体を介して、アンドロゲンは細胞中の遺伝子発現の変化を惹起する。これらの変化は最終的に標的組織の生理において見ることができる細胞の代謝活動、分化又は増殖に対して影響を有する。

【0005】

アンドロゲン受容体機能のモジュレーターはかねて臨床的に使用されてきたが、ステロイド(非特許文献1及び2)及び非ステロイド化合物(非特許文献3)の双方が女性化乳房、乳房軟化及び肝細胞毒性を包含するそれらの薬理学的パラメーターに関連した重要な障害を有する(非特許文献1、2及び3参照)。更に、クマリンを使用する抗凝固治療を受けている患者に、薬剤-薬剤相互反応が認められた。最後に、アニリン過敏性をもつ患者は非ステロイド抗アンドロゲン剤の代謝物により障害を引き起こす可能性があると考えられる。

10

20

30

40

50

【0006】

アンドロゲン受容体の非ステロイドアゴニスト及びアンタゴニストは種々の障害及び疾患の処置に有用である。更に特に、アンドロゲン受容体のアゴニストは前立腺癌、良性前立腺肥大、女性の多毛、脱毛症、拒食症、乳癌及びにきびの処置に使用することができると考えられる。アンドロゲン受容体のアンタゴニストは男性避妊、男性行動促進に、並びに癌、AIDS、悪液質及び他の障害の処置に使用することができると考えられる。

【0007】

しかし、アンドロゲン受容体の小分子の非ステロイドのアンタゴニストの需要がいまだ存在する。次に、アンドロゲン受容体モジュレーターとして新規の群のインドール誘導体について説明される。

【非特許文献1】Basaria, S., Wahlstrom, J. T., Dobs, A. S., J. Clin Endocrinol Metab (2001) 86, pp 5108-5117

【非特許文献2】Shahidi, N. T., Clin Therapeutics, (2001), 23, pp 1355-1390

【非特許文献3】Newling, D. W., Br. J. Urol., 1996, 77 (6) pp 776-784

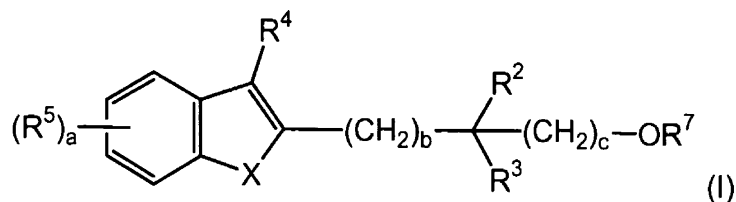
【発明の開示】

【0008】

本発明は 式 (I)

【0009】

【化1】



【0010】

[式中、

XはO、S及びNR¹からなる群から選択され、

R¹は水素、低級アルキル、フッ化低級アルキル、-SO₂-（低級アルキル）、-SO₂-フェニル、-SO₂-トリル、-(CH₂)-（フッ化低級アルキル）、-（低級アルキル）-CN、-（低級アルキル）-C(O)-O-（低級アルキル）、-（低級アルキル）-O-（低級アルキル）及び-（低級アルキル）-S(O)₀₋₂（低級アルキル）からなる群から選択され、

R⁴は水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル及びシアノからなる群から選択され、ここで低級アルキル、低級アルケニル又は低級アルキニルは場合により末端炭素原子上で-Si（低級アルキル）₃で置換されていてもよく、

aは0～4の整数であり、

R⁵はハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン置換低級アルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ（低級アルキル）アミノ、-C(O)-（低級アルキル）、-C(O)-（低級アルコキシ）、-C(O)-N(R^A)₂、-S(O)₀₋₂-（低級アルキル）、-SO₂-N(R^A)₂、-N(R^A)-C(O)-（低級アルキル）、-N(R^A)-C(O)-（ハロゲン置換低級アルキル）及びアリールからなる群から選択され、

ここで各R^Aは独立に水素又は低級アルキルから選択され、

ここでアリールは場合により、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン置換低級アルコキシ、シア

ノ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ又はジ（低級アルキル）アミノ、から選択される1個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

bは0～1の整数であり、

cは0～1の整数であり、

R^7 は水素、低級アルキル及び $-Si$ （低級アルキル）₃からなる群から選択され、

R^2 は水素、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル及び $-(CH_2)_{1-4}-Z-R^6$ からなる群から選択され、

R^3 は低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル及び $-(CH_2)_{1-4}-Z-R^6$ からなる群から選択され、

ここで各Zは $-S(O)_{0-2}-$ 、 $-O-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-NH-$ 及び $-N$ （低級アルキル）₁からなる群から独立に選択され、

10

ここで各 R^6 は独立に、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルケニル、アリール、アラルキル、ビフェニル、シクロアルキル、シクロアルキル-（低級アルキル）、ヘテロアリール及びヘテロアリール-（低級アルキル）からなる群から選択され、

ここでシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール基は、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ（低級アルキル）アミノ、 $-S(O)_{0-2}-$ （低級アルキル）及び $-SO_2-N(R^A)_2$ から選択される1個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

但し、ZがO、NH又はN（低級アルキル）である時は、 R^6 は低級アルケニル以外であり、

20

更に但し、 R^2 がメチルである時は、 R^3 はメチル以外であり、

更に但し、Xが NR^1 であり、 R^1 が水素又は低級アルキルであり、bが1であり、cが0であり、 R^4 が水素であり、 R^7 が水素であり、aが0であり（ R^5 が不在である）そして R^2 が CF_3 である時は、 R^3 は CF_3 以外であり、

更に但し、XがNHであり、 R^4 がメチルであり、bが0であり、cが0であり、 R^7 が水素であり、aが0であり（ R^5 が不在である）そして R^2 がメチルである時は、 R^3 は CF_3 以外であり、

更に但し、Xが NR^1 であり、 R^1 が水素又は低級アルキルであり、 R^4 が水素又はメチルであり、bが0であり、cが0であり、 R^7 が水素であり、aが0であり（ R^5 が不在である）そして R^2 が水素又はメチルである時は R^3 は $-(CH_2)_{1-2}-N(R^A)_1$ （低級アルキル）又は $-(CH_2)_3-N(R^A)_1$ （ベンジル）以外であり、

30

更に但し、XがNHであり、 R^4 が水素であり、bが1であり、cが0であり、 R^7 が水素であり、aが0であり（ R^5 が不在である）そして R^2 が水素である時は、 R^3 は $-(CH_2)-NH-$ （低級アルキル）以外であり、

更に但し、XがNHであり、 R^4 が水素であり、aが0であり（ R^5 が不在である）、 R^7 が水素であり、bが0であり、cが0でありそして R^2 が CF_3 である時は、 R^3 は $-CH_2-O-C(O)-CH_3$ 以外であり、

更に但し、XがNHであり、 R^4 が水素であり、aが0であり（ R^5 が不在である）、 R^7 が水素であり、bが1であり、cが1でありそして R^2 が水素である時は、 R^3 が $-CH_2-O-C(O)-CH_3$ 以外であり、

40

更に但し、Xが NR^1 であり、 R^1 が水素又はメチルであり、 R^4 が水素又はメチルであり、bが0であり、cが0であり、aが0であり（ R^5 が不在である）、 R^7 が水素でありそして R^2 が水素である時は R^3 は $-CH_2-O-$ 低級アルキル又は $-CH_2-O-$ ベンジル以外であり、

更に但し、XがOであり、 R^4 が水素であり、bが0であり、cが0であり、 R^7 が水素でありそして R^2 が水素である時は、 R^3 は CH_2-O- フェニルであり、ここでフェニルは場合により、独立に、低級アルキル、ヒドロキシ置換低級アルキル、カルボキシ及び $-C(O)-$ （低級アルコキシ）から選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい]

50

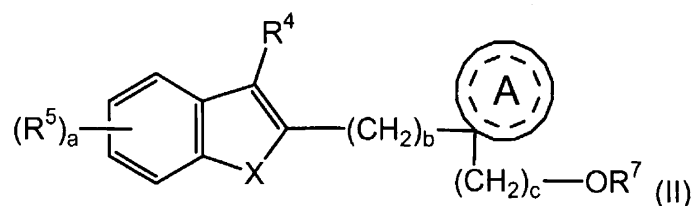
の化合物又は製薬学的に許容できるその塩に関する。

【0011】

本発明は更に式 (I I)

【0012】

【化2】



10

【0013】

[式中、

XはO、S及びNR¹からなる群から選択され、

R¹は水素、低級アルキル、フッ化低級アルキル、-SO₂-(低級アルキル)、-SO₂-フェニル、-SO₂-トリル、-(CH₂)-(フッ化低級アルキル)、-(低級アルキル)-CN、-(低級アルキル)-C(O)-O-(低級アルキル)、-(低級アルキル)-O-(低級アルキル)及び-(低級アルキル)-S(O)₀₋₂-(低級アルキル)からなる群から選択され、

R⁴は水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル及びシアノからなる群から選択され、ここで低級アルキル、低級アルケニル又は低級アルキニルは場合により末端炭素原子上で-Si(低級アルキル)₃で置換されていてもよく、

20

aは0～4の整数であり、

R⁵はハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン置換低級アルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ(低級アルキル)アミノ、-C(O)-(低級アルキル)、-C(O)-(低級アルコキシ)、-C(O)-N(R^A)₂、-S(O)₀₋₂-(低級アルキル)、-SO₂-N(R^A)₂、-N(R^A)-C(O)-(低級アルキル)、-N(R^A)-C(O)-(ハロゲン置換低級アルキル)及びアリールからなる群から選択され、

ここで各R^Aは独立に水素又は低級アルキルから選択され、

30

ここでアリールは場合により、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン置換低級アルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ又はジ(低級アルキル)アミノから選択される1個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

bは0～1の整数であり、

cは0～1の整数であり、

R⁷は水素、低級アルキル及び-Si(低級アルキル)₃からなる群から選択され、

【0014】

【化3】



40

【0015】

はO、N又はSから選択される1～2個のヘテロ原子を含有する、4～7員の飽和又は一部不飽和の環構造(すなわち芳香環でない)であり、ここで4～7員の飽和又は部分的に不飽和の環構造は場合により、-(L¹)₀₋₁-R⁸から選択される置換基で置換されていてもよく、

ここでL¹は-(CH₂)₁₋₄、-C(O)-、-C(O)-(CH₂)₁₋₄、-C(O)O-及び-C(O)O-(CH₂)₁₋₄からなる群から選択され、

ここでR⁸はアリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、ここでアリール又

50

はヘテロアリーールは場合により、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ（低級アルキル）アミノ、 $-S(O)_{0-2}-$ （低級アルキル）及び $-SO_2-N(R^A)_2$ からなる群から選択される1個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

但し、XがNH又はN(CH₃)であり、R⁴が水素であり、bが0であり、cが0であり、

R⁷が水素又はメチルでありそしてaが0である（R⁵が不在である）時は、

【0016】

【化4】



【0017】

はピペリジニル以外であり、ここでピペリジニルは場合により低級アルキル又はアラルキルで置換されていてもよい]

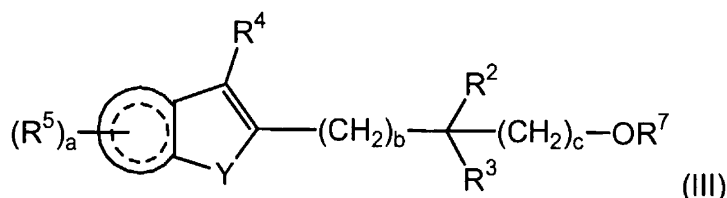
の化合物又は製薬学的に許容できるその塩に関する。

【0018】

本発明は更に、式（III）

【0019】

【化5】



【0020】

[式中、

【0021】

【化6】



【0022】

は1～2個の窒素原子を含有する6員のヘテロアリーール環構造であり、

YはNR¹であり、

R¹は水素、低級アルキル、フッ化低級アルキル、 $-SO_2-$ （低級アルキル）、 $-SO_2-$ フェニル、 $-SO_2-$ トリル、 $-(CH_2)-$ （フッ化低級アルキル）、 $-(低級アルキル)-CN$ 、 $-(低級アルキル)-C(O)-O-$ （低級アルキル）、 $-(低級アルキル)-O-$ （低級アルキル）及び $-(低級アルキル)-S(O)_{0-2}-$ （低級アルキル）からなる群から選択され、

R⁴は水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル及びシアノからなる群から選択され、ここで低級アルキル、低級アルケニル又は低級アルキニルは場合により末端炭素原子上で $-Si(低級アルキル)_3$ で置換されていてもよく、

aは0～4の整数であり、

R⁵はハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン置換低級アルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ（低級アルキル）アミノ、 $-C(O)-$ （低級アルキル）、 $-C(O)-$ （

10

20

30

40

50

低級アルコキシ)、 $-C(O)-N(R^A)_2$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ (低級アルキル)、 $-SO_2-N(R^A)_2$ 、 $-N(R^A)-C(O)-$ (低級アルキル)、 $-N(R^A)-C(O)-$ (ハロゲン置換低級アルキル)及びアリアルからなる群から選択され、

ここで各 R^A は独立に水素又は低級アルキルから選択され、

ここでアリアルは場合により、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン置換低級アルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ又はジ(低級アルキル)アミノから選択される1個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

bは0～1の整数であり、

cは0～1の整数であり、

R^7 は水素、低級アルキル及び $-Si$ (低級アルキル)₃からなる群から選択され、

R^2 は水素、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル及び $-(CH_2)_{1-4}-Z-R^6$ からなる群から選択され、

R^3 は低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル及び $-(CH_2)_{1-4}-Z-R^6$ からなる群から選択され、

ここで各Zは独立に $-S(O)_{0-2}-$ 、 $-O-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-NH-$ 及び $-N$ (低級アルキル)からなる群から選択され、

ここで各 R^6 は独立に低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルケニル、アリアル、アラルキル、ビフェニル、シクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)一、ヘテロアリアル及びヘテロアリアル(低級アルキル)一からなる群から選択され、

ここでシクロアルキル、アリアル又はヘテロアリアル基は、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ(低級アルキル)アミノ、 $-S(O)_{0-2}-$ (低級アルキル)及び $-SO_2N(R^A)_2$ から選択される1個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

但し、ZがO、NH又はN(低級アルキル)である時は、 R^6 は低級アルケニル以外である]

の化合物又は製薬学的に許容できるその塩に関する。

【0023】

本発明の具体例は製薬学的に許容できる担体及び本明細書に記載の任意の化合物を含んでなる製薬学的組成物である。本発明の具体例は本明細書に記載の任意の化合物及び製薬学的に許容できる担体を混合することにより調製される製薬学的組成物である。本発明を具体例に表わすものは本明細書に記載の任意の化合物及び製薬学的に許容できる担体を混合する工程を含んでなる製薬学的組成物を調製する方法である。

【0024】

本発明を具体的に表わすものは、治療的に有効量の本明細書に記載の任意の化合物又は製薬学的組成物を被験者に投与する工程を含んでなる、処置を要する被験者におけるアンドロゲン受容体によりモジュレートされる障害及び状態を処置する方法である。

【0025】

本発明の1例は、有効量の本明細書に記載の任意の化合物又は製薬学的組成物を被験者に投与する工程を含んでなる、処置を要する被験者における、前立腺癌、良性前立腺肥大、多毛からなる群から選択されるアンドロゲン受容体によりモジュレートされる障害を処置するため、又は男性避妊のための方法である。

【0026】

本発明のもう1つの例は治療を要する被験者における、(a)前立腺癌、(b)良性前立腺肥大、(c)多毛、(d)脱毛症、(e)拒食症、(f)乳癌、(g)にきび、(h)AIDS、(i)悪液質を処置するため、(j)男性の避妊のため、又は(k)男性行動の促進のための医薬の調製における本明細書に記載の任意の化合物の使用である。

【0027】

発明の詳細な説明

10

20

30

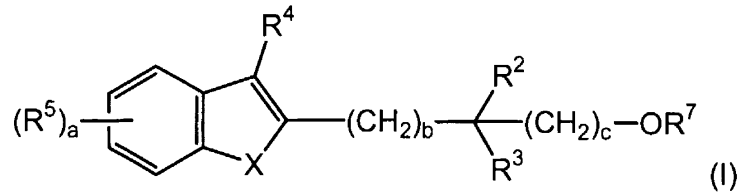
40

50

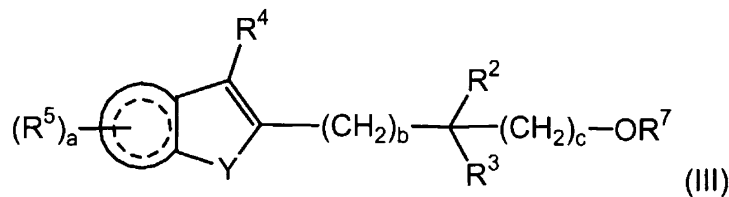
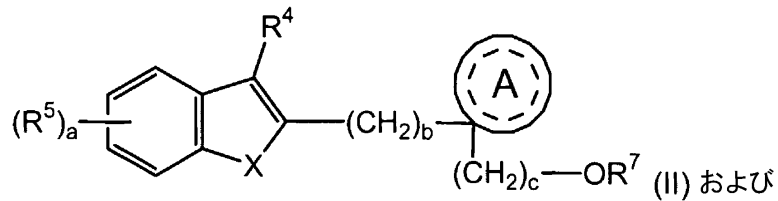
本発明は、前立腺癌、良性前立腺肥大（BPH）、多毛、脱毛症、拒食症、乳癌、にきび、AIDS、悪液質の処置のため、男性の避妊剤として、そして／又は男性行動促進剤としての選択的アンドロゲン受容体モジュレーターとして有用な、式（I）の化合物、式（II）の化合物及び式（III）の化合物

【0028】

【化7】



10



20

【0029】

[式中、

【0030】

【化8】



30

【0031】

a、b、c、X、Y、R²、R³、R⁴、R⁵及びR⁷は本明細書に定義の通りである]に関する。

【0032】

1つの態様において、本発明は式（I）

[式中、

XはO、S及びNR¹からなる群から選択され、

R¹は水素、低級アルキル、フッ化低級アルキル、-SO₂-(低級アルキル)、-(CH₂)-(フッ化低級アルキル)、-(低級アルキル)-CN、-(低級アルキル)-C(O)-O-(低級アルキル)、-(低級アルキル)-O-(低級アルキル)及び-(低級アルキル)-S(O)₀₋₂-(低級アルキル)からなる群から選択され、

40

R⁴は水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル及びシアノからなる群から選択され、ここで低級アルキル、低級アルケニル又は低級アルキニルは場合により末端炭素原子上で-Si(低級アルキル)₃で置換されていてもよく、

aは0～4の整数であり、

R⁵はハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン置換低級アルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ(低級アルキル)アミノ、-C(O)-(低級アルキル)、-C(O)-(低級アルコキシ)、-C(O)-N(R^A)₂、-S(O)₀₋₂-(低級アルキル)、

50

$-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^A)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^A)-\text{C}(\text{O})-$ （低級アルキル）、 $-\text{N}(\text{R}^A)-\text{C}(\text{O})-$ （ハロゲン置換低級アルキル）及びアリールからなる群から選択され、

ここで各 R^A は独立に水素又は低級アルキルから選択され、

ここでアリールは場合により、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン置換低級アルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ又はジ（低級アルキル）アミノから選択される 1 個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

b は 0～1 の整数であり、

c は 0～1 の整数であり、

R^7 は水素、低級アルキル及び $-\text{Si}$ （低級アルキル）₃ からなる群から選択され、

R^2 は水素、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル及び $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{Z}-\text{R}^6$ からなる群から選択され、

R^3 は低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル及び $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{Z}-\text{R}^6$ からなる群から選択され、

ここで各 Z は独立に、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-$ 及び $-\text{N}$ （低級アルキル）- からなる群から選択され、

ここで各 R^6 は独立に、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルケニル、アリール、アラルキル、ピフェニル、シクロアルキル、シクロアルキル-（低級アルキル）、ヘテロアリール及びヘテロアリール-（低級アルキル）からなる群から選択され、

ここでシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール基は、単独でも又は置換基の一部としてでも、場合により、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ（低級アルキル）アミノ、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$ （低級アルキル）及び $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^A)_2$ から選択される 1 個又は複数の置換基で置換されていてもよい]

の化合物及び製薬学的に許容できるそれらの塩に関する。

【0033】

1 つの態様において、本発明は式 (I I)

[式中、

X は O 、 S 及び NR^1 からなる群から選択され、

R^1 は水素、低級アルキル、フッ化低級アルキル、 $-\text{SO}_2-$ （低級アルキル）、 $-(\text{CH}_2)-$ （フッ化低級アルキル）、 $-(\text{低級アルキル})-\text{CN}$ 、 $-(\text{低級アルキル})-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ （低級アルキル）、 $-(\text{低級アルキル})-\text{O}-$ （低級アルキル）及び $-(\text{低級アルキル})-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$ （低級アルキル）からなる群から選択され、

R^4 は水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル及びシアノからなる群から選択され、ここで低級アルキル、低級アルケニル又は低級アルキニルは場合により末端炭素原子上で $-\text{Si}$ （低級アルキル）₃ で置換されていてもよく、

a は 0～4 の整数であり、

R^5 はハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン置換低級アルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ（低級アルキル）アミノ、 $-\text{C}(\text{O})-$ 低級アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-$ （低級アルコキシ）、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^A)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$ （低級アルキル）、 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^A)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^A)-\text{C}(\text{O})-$ （低級アルキル）、 $-\text{N}(\text{R}^A)-\text{C}(\text{O})-$ （ハロゲン置換低級アルキル）及びアリールからなる群から選択され、

ここで各 R^A は独立に水素又は低級アルキルから選択され、

ここでアリールは場合により、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン置換低級アルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ又はジ（低級アルキル）アミノから選択される 1 個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

b は 0～1 の整数であり、

c は 0～1 の整数であり、

10

20

30

40

50

R^7 は水素、低級アルキル及び $-Si$ (低級アルキル)₃ からなる群から選択され、
 【0034】
 【化9】



【0035】

はO、N又はSから選択される1～2個のヘテロ原子を含有する4～7員の飽和又は一部不飽和の環構造であり、そこで4～7員の飽和又は一部不飽和の環構造は場合により $-(L^1)_{0-1}-R^8$ から選択される置換基で置換されていてもよく、

10

ここで、 L^1 は $-(CH_2)_{1-4}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_{1-4}-$ 、 $-C(O)O-$ 及び $-C(O)O-(CH_2)_{1-4}$ からなる群から選択され、

ここで、 R^8 はアリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、ここでアリール又はヘテロアリールは場合により、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ(低級アルキル)アミノ、 $-S(O)_{0-2}-$ (低級アルキル) 及び $-SO_2-N(R^A)_2$ からなる群から選択される1個又は複数の置換基で置換されていてもよい]

の化合物及び製薬学的に許容できるそれらの塩に関する。

【0036】

20

1つの態様において、本発明は式 (III)

[式中、

【0037】

【化10】



【0038】

は1～2個の窒素原子を含有する6員のヘテロアリール環構造であり、

Yは NR^1 であり、

30

R^1 は水素、低級アルキル、フッ化低級アルキル、 $-SO_2-$ (低級アルキル)、 $-(CH_2)-($ フッ化低級アルキル)、 $-($ 低級アルキル) $-CN$ 、 $-($ 低級アルキル) $-C(O)-O-$ (低級アルキル)、 $-($ 低級アルキル) $-O-$ (低級アルキル) 及び $-($ 低級アルキル) $-S(O)_{0-2}-$ (低級アルキル) からなる群から選択され、

R^4 は水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル及びシアノからなる群から選択され、ここで低級アルキル、低級アルケニル又は低級アルキニルは場合により末端炭素原子上で $-Si$ (低級アルキル)₃ で置換されていてもよく、

aは0～4の整数であり、

R^5 はハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン置換低級アルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ(低級アルキル)アミノ、 $-C(O)-$ (低級アルキル)、 $-C(O)-$ (低級アルコキシ)、 $-C(O)-N(R^A)_2$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ (低級アルキル)、 $-SO_2-N(R^A)_2$ 、 $-N(R^A)-C(O)-$ (低級アルキル)、 $-N(R^A)-C(O)-$ (ハロゲン置換低級アルキル) 及びアリールからなる群から選択され、

40

ここで各 R^A は独立に水素又は低級アルキルから選択され、

ここでアリールは場合により、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン置換低級アルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ又はジ(低級アルキル)アミノから選択される1個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

bは0～1の整数であり、

50

c は 0 ～ 1 の整数であり、
 R^7 は水素、低級アルキル及び $-Si$ (低級アルキル)₃ からなる群から選択され、
 R^2 は水素、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル及び $-(CH_2)_{1-4}-Z-R^6$ からなる群から選択され、

R^3 は低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル及び $-(CH_2)_{1-4}-Z-R^6$ からなる群から選択され、

ここで各 Z は独立に、 $-S(O)_{0-2}-$ 、 $-O-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-NH-$ 及び $-N$ (低級アルキル)- からなる群から選択され、

ここで各 R^6 は独立に、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルケニル、アリール、アラルキル、ビフェニル、シクロアルキル、シクロアルキルー (低級アルキル)、ヘテロアリール及びヘテロアリールー (低級アルキル) からなる群から選択され、

ここでシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール基は、単独でも又は置換基の一部としても、場合により、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ (低級アルキル) アミノ、 $-S(O)_{0-2}-$ (低級アルキル) 及び $-SO_2-N(R^A)_2$ から選択される 1 個又は複数の置換基で置換されていてもよい]

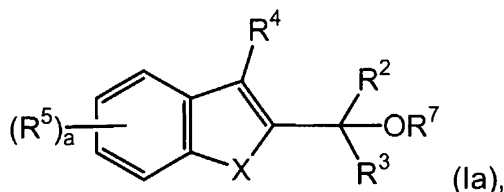
の化合物及び製薬学的に許容できるそれらの塩に関する。

【0039】

本発明の 1 つの態様は、式 (Ia)

【0040】

【化 11】



【0041】

の化合物、すなわち b 及び c がそれぞれ 0 である式 (I) の化合物である。本発明の 1 つの態様は R^2 が $-(CH_2)_{1-4}-Z-R^6$ 以外である式 (Ia) の化合物である。本発明のもう 1 つの態様は R^3 が $-(CH_2)_{1-4}-Z-R^6$ から選択される式 (Ia) の化合物である。

【0042】

本発明の 1 つの態様は R^3 が $-(CH_2)_{1-4}-S(O)_{0-2}-R^6$ である式 (Ia) の化合物である。本発明のもう 1 つの態様は R^3 が $-(CH_2)_{1-4}-NH-R^6$ 又は $-(CH_2)_{1-4}-N$ (低級アルキル、) $-R^6$ から選択される式 (Ia) の化合物である。本発明の更にもう 1 つの態様はその R^3 が $-(CH_2)_{1-4}-O-R^6$ 又は $-(CH_2)_{1-4}-O-C(O)-R^6$ から選択される式 (Ia) の化合物である。

【0043】

本発明の 1 つの態様において、

【0044】

【化 12】



【0045】

はピリジルである。本発明のもう 1 つの態様において、

【0046】

【化 1 3】

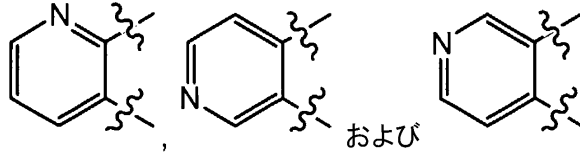


【0 0 4 7】

は

【0 0 4 8】

【化 1 4】



10

【0 0 4 9】

からなる群から選択される。好ましくは、

【0 0 5 0】

【化 1 5】



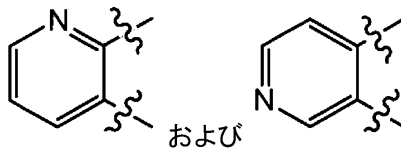
20

【0 0 5 1】

は

【0 0 5 2】

【化 1 6】



【0 0 5 3】

からなる群から選択される。本発明のもう 1 つの態様において、

【0 0 5 4】

【化 1 7】

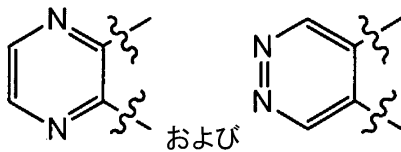


【0 0 5 5】

は

【0 0 5 6】

【化 1 8】



40

【0 0 5 7】

からなる群から選択される。

【0 0 5 8】

本発明の 1 つの態様は、その R^3 が $-(CH_2)_{1-4}-S(O)_{0-2}-R^6$ である式 (I I I) の化合物である。本発明のもう 1 つの態様はその R^3 が $-(CH_2)_{1-4}$

50

—NH—R⁶ 又は —(CH₂)₁₋₄—N (低級アルキル)—R⁶ から選択される式 (I I I) の化合物である。本発明の更にもう 1 つの態様はその R³ が —(CH₂)₁₋₄—O—R⁶ 又は —(CH₂)₁₋₄—O—C(O)—R⁶ から選択される式 (I I I) の化合物である。

【0059】

本発明の 1 つの態様において、

【0060】

【化 19】



10

【0061】

は O、N 又は S から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含有する 4～7 員の飽和又は一部不飽和の環構造であり、そこで 4～7 員の飽和又は一部不飽和の環構造は場合により —(L¹)₀₋₁—R⁸ から選択される置換基で置換されていてもよい。

【0062】

本発明の 1 つの態様において、L¹ は —(CH₂)₁₋₄—、—C(O)— 及び —C(O)—(CH₂)₁₋₄— からなる群から選択される。

【0063】

本発明の 1 つの態様において、R⁸ はアリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、ここでアリール又はヘテロアリールは場合により、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ(低級アルキル)アミノ、—S(O)₀₋₂—(低級アルキル) 及び —SO₂—N(R^A)₂ からなる群から選択される 1 個又は複数の置換基で置換されていてもよい。

20

【0064】

本発明の 1 つの態様において、

【0065】

【化 20】



30

【0066】

はテトラヒドロチエニル、テトラヒドロチオピラニル及びピペリジニルからなる群から選択される。

【0067】

本発明のもう 1 つの態様において、

【0068】

【化 21】



40

【0069】

はピペリジニルであり、ここでピペリジニルは場合によりアリール、アリール—カルボニル、アラルキル又はアラルキル—カルボニルから選択される基で置換されていてもよく、そしてここでピペリジニル上のアリール又はアラルキル置換基は場合により、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ及び低級アルキル—スルホニルからなる群から選択される 1 個又は複数の、好ましくは 1～2 個の、より好ましくは 1 個の置換基で置換されていてもよい。

【0070】

50

本発明の更にもう1つの態様において、
 【0071】
 【化22】



【0072】

はピペリジニルであり、ここでピペリジニルは場合により、ベンジル、フルオローベンジル、クロローベンジル、ジクロローベンジル、メチルーベンジル、メトキシベンジル、トリフルオロメチルーベンジル、 t -ブチルーベンジル、メチルスルホニルーベンジル、

10

【0073】

本発明の1つの態様において、 a は0～3の整数である。好ましくは a は0～2の整数である。より好ましくは a は1～2の整数である。

【0074】

本発明の1つの態様において、 b は0であり、そして c は1である。本発明のもう1つの態様において、 b は1であり、そして c は0である。本発明の更にもう1つの態様において、 b は0であり、そして c は0である。

【0075】

20

本発明の1つの態様において、 X はO又は NR^1 である。好ましくは X は NR^1 である。

【0076】

本発明の1つの態様において、 R^1 は水素、低級アルキル、フッ化低級アルキル、 $-(低級アルキル)-CN$ 、 $-(低級アルキル)-O-(低級アルキル)$ 、 $-(低級アルキル)-S(O)_{0-2}(低級アルキル)$ 、 $-SO_2-(低級アルキル)$ 、 $-SO_2-$ フェニル及び $-SO_2-$ トリルからなる群から選択される。

【0077】

本発明のもう1つの態様において、 R^1 は水素、低級アルキル、フッ化低級アルキル、 $-(低級アルキル)-CN$ 、 $-(低級アルキル)-O-(低級アルキル)$ 、 $-(低級アルキル)-S(O)_{0-2}(低級アルキル)$ 及び $SO_2-(低級アルキル)$ からなる群から選択される。

30

【0078】

本発明のもう1つの態様において、 R^1 は水素、低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、低級アルキルスルホニル、低級アルコキシ低級アルキル、シアノ低級アルキル及び低級アルキルチオ低級アルキルからなる群から選択される。好ましくは R^1 は水素、メチル、エチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、メチルスルホニル、メトキシメチル、シアノメチル及びメチルチオメチルからなる群から選択される。

【0079】

本発明の1つの態様において、 R^2 は水素、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル及び $-(CH_2)-Z-R^6$ からなる群から選択され、ここで Z は $-S(O)_{0-2}-$ からなる群から選択され、好ましくは Z は $-S-$ である。好ましくは R^2 は水素、メチル、エチル、トリフルオロメチル及び $-CH_2-S-$ エチルからなる群から選択される。

40

【0080】

本発明のもう1つの態様において、 R^2 は水素及び低級アルキルからなる群から選択される。好ましくは R^2 は水素及びメチルからなる群から選択される。より好ましくは、 R^2 はメチルである。もう1つの態様において、 R^2 は水素及びトリフルオロメチルからなる群から選択される。

【0081】

本発明の1つの態様において、 R^3 は低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、 $-($

50

$\text{CH}_2)_0 - 2 - \text{Z} - \text{R}^6$ からなる群から選択される。

【0082】

本発明のもう1つの態様において、 R^3 はメチル、クロロメチル、トリフルオロメチル、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ (4-シアノフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ (3-ニトロフェニル)、 $-\text{CH}_2-$ (3-トリフルオロメチル-4-ニトロフェニル)、 $-\text{S}-$ メチル、 $-\text{S}-$ イソプロピル、 $-\text{S}-$ シクロヘキシル、 $-\text{S}-$ フェニル、 $-\text{S}-$ (4-クロロフェニル)、 $-\text{S}-$ (4-フルオロフェニル)、 $-\text{S}-$ (3, 4-ジクロロフェニル)、 $-\text{S}-$ (4-アミノフェニル)、 $-\text{SO}_2-$ (4-クロロフェニル)、 $-\text{SO}_2-$ (3, 4-ジクロロフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ メチル、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ エチル、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ ブチル、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ プロピル、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ イソプロピル、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ イソブチル、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ アリル、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ フェニル、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ (2-クロロフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ (4-クロロフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ (4-フルオロフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ (4-メトキシフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ (4-カルボキシフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ (4-ヒドロキシフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ (4-ニトロフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ (4-アミノフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ (4-ジメチルアミノフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ (3, 4-ジクロロフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ (2, 2, 2-トリフルオロエチル)、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ ベンジル、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ シクロペンチル、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ シクロヘキシル、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ (2-チエニル-メチル)、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ (2-フリル-メチル)、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ (2-ピリジル-メチル)、 $-\text{CH}_2-\text{SO}-$ エチル、 $-\text{CH}_2-\text{SO}-$ フェニル、 $-\text{CH}_2-\text{SO}-$ (3, 4-ジクロロフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{SO}-$ (2, 2, 2-トリフルオロエチル)、 $-\text{CH}_2-\text{SO}-$ ベンジル、 $-\text{CH}_2-\text{SO}-$ メチル、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ メチル、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ エチル、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ プロピル、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ (4-フルオロフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ (4-ヒドロキシフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ (4-アミノフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ (4-ジメチルアミノフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ (4-メトキシフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ (2, 2, 2-トリフルオロエチル)、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ ベンジル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-$ メチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}-$ メチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ メチル、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ (2-クロロフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ (3-クロロフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ (4-クロロフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ (4-フルオロフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ (4-ニトロフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ (4-メチルフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ (4-メトキシフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ (2-トリフルオロメチルフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ (4-*t*-ブチルフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ フェニル、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ (3, 4-ジクロロフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ (2, 6-ジクロロフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ (4-ジメチルアミノフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ (4-ビフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ (2-ピリジル)、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ (3-ピリジル) 及び $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ (5-クロロ-6-ベンゾチエニル) からなる群から選択される。

【0083】

本発明のもう1つの態様において、 R^3 はメチル、クロロメチル、トリフルオロメチル、 $-\text{S}-$ メチル、 $-\text{S}-$ イソプロピル、 $-\text{S}-$ シクロヘキシル、 $-\text{S}-$ フェニル、 $-\text{S}-$ (4-クロロフェニル)、 $-\text{S}-$ (4-フルオロフェニル)、 $-\text{S}-$ (3, 4-ジクロロフェニル)、 $-\text{S}-$ (4-アミノフェニル)、 $-\text{SO}_2-$ (4-クロロフェニル)、 $-\text{SO}_2-$ (3, 4-ジクロロフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ メチル、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ エチル、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ ブチル、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ プロピル、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ イソプロピル、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ イソブチル、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ アリル、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ フェニル、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ (2-クロロフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ (4-クロロフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ (4-フルオロフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ (4-メトキシフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ (4-カルボキシフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ (4-ヒドロキシフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ (

4-ニトロフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ (4-アミノフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ (4-ジメチルアミノフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ (3, 4-ジクロロフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ (2, 2, 2-トリフルオロエチル)、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ ベンジル、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ シクロペンチル、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ シクロヘキシル、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ (2-チエニル-メチル)、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ (2-フリル-メチル)、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ (2-ピリジル-メチル)、 $-\text{CH}_2-\text{SO}-$ エチル、 $-\text{CH}_2-\text{SO}-$ フェニル、 $-\text{CH}_2-\text{SO}-$ (3, 4-ジクロロフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{SO}-$ (2, 2, 2-トリフルオロエチル)、 $-\text{CH}_2-\text{SO}-$ ベンジル、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{メチル}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{エチル}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{プロピル}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ (4-フルオロフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ (4-ヒドロキシフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ (4-アミノフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ (4-ジメチルアミノフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ (4-メトキシフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ (2, 2, 2-トリフルオロエチル)、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ ベンジル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{メチル}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}-\text{メチル}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{メチル}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ (2-クロロフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ (3-クロロフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ (4-クロロフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ (4-フルオロフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ (4-ニトロフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ (4-メチルフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ (4-メトキシフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ (2-トリフルオロメチルフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ (4-*t*-ブチルフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ フェニル、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ (3, 4-ジクロロフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ (2, 6-ジクロロフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ (4-ジメチルアミノフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ (4-ビフェニル)、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ (2-ピリジル)、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ (3-ピリジル)及び $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ (5-クロロ-6-ベンゾチエニル)からなる群から選択される。

【0084】

本発明のもう1つの態様において、 R^3 は $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_{0-2}-\text{R}^6$ からなる群から選択され、ここで R^6 は低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、アリール、アラールキル、ビフェニル、ヘテロアリール及びヘテロアリール-（低級アルキル）からなる群から選択され、ここでアリール又はヘテロアリール基は、単独でも又は置換基の一部としても、場合により、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ（低級アルキル）アミノ、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$ (低級アルキル)及び $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^A)_2$ から選択される1個又は複数の、好ましくは1~3個の置換基で置換されていてもよく、そしてここで R^A は独立に、水素又は低級アルキルから選択される。好ましくは R^3 は $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$ (低級アルキル)からなる群から選択され、より好ましくは R^3 は $-\text{CH}_2-\text{S}-$ (低級アルキル)及び $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ (低級アルキル)からなる群から選択される。

【0085】

本発明の1つの態様において、 Z は $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$ 、 $-\text{O}-$ 及び $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ からなる群から選択される。本発明のもう1つの態様において、 Z は $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$ 及び $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ からなる群から選択される。本発明のもう1つの態様において、 Z は $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 及び $-\text{SO}_2-$ からなる群から選択され、好ましくは Z は $-\text{S}-$ 及び $-\text{SO}_2-$ からなる群から選択される。本発明のもう1つの態様において、 Z は $-\text{NH}-$ 及び $-\text{N}$ (低級アルキル)-からなる群から選択される。本発明の更にもう1つの態様において、 Z は $-\text{O}-$ 及び $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ からなる群から選択され、好ましくは Z は $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ である。

【0086】

本発明の1つの態様において、 R^6 は低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、アリール、アラールキル、ビフェニル、ヘテロアリール及び

10

20

30

40

50

ヘテロアリール（低級アルキル）-からなる群から独立に選択され、ここでアリール又はヘテロアリールは、単独でも又は置換基の一部としても、場合により、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、（低級アルキル）アミノ、ジ（低級アルキル）アミノ、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルコキシ又は-S(O)₀₋₂-（低級アルキル）から選択される1個又は複数の置換基で置換されていてもよい。

【0087】

本発明のもう1つの態様において、R⁶は低級アルキル、低級アルケニル、ハロゲン置換低級アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール及び-（低級アルキル）-ヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここでアリール又はヘテロアリールは、単独でも又は置換基の一部としても、場合により、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、アミノ、（低級アルキル）アミノ、ジ（低級アルキル）アミノ、低級アルキル、低級アルコキシ、トリフルオロメチル又はフェニルから選択される1個又は複数の、好ましくは1〜2個の置換基で置換されていてもよい。

【0088】

好ましくはR⁶はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、アリル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、4-カルボキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、4-ニトロフェニル、4-アミノフェニル、4-ジメチルアミノフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、2, 6-ジクロロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ベンジル、2-チエニルメチル、2-フリルメチル、2-ピリジルメチル、4-ピフェニル、2-ピリジル、3-ピリジル及び5-クロロ-6-ベンゾチエニルからなる群から選択される。

【0089】

本発明の1つの態様において、R⁴は水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル及びシアノからなる群から選択され、ここで低級アルキル、低級アルケニル又は低級アルキニルは場合により末端炭素原子上で-Si（低級アルキル）₃で置換されていてもよい。本発明のもう1つの態様において、R⁴は水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シアノ及び-CC-Si（CH₃）₃からなる群から選択される。好ましくはR⁴は水素、クロロ、ヨード、ブロモ、メチル、エチル、-CH=CH₂、-CCH、シアノ及び-CC-Si（CH₃）₃からなる群から選択される。

【0090】

本発明の1つの態様において、R⁵はハロゲン、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン置換低級アルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、（低級アルキル）アミノ、ジ（低級アルキル）アミノ、-C(O)-（低級アルキル）、-C(O)-（低級アルコキシ）、-NH-C(O)-（低級アルキル）、-NH-C(O)-（トリフルオロメチル）及びフェニルからなる群から選択され、ここでフェニルは場合により、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルキル、トリフルオロメチル、低級アルコキシ、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ又はジ（低級アルキル）アミノから選択される1個又は複数の、好ましくは1〜2個の置換基で置換されていてもよい。

【0091】

本発明のもう1つの態様において、R⁵はハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ（低級アルキル）アミノ、カルボキシ、低級-アルキル-カルボニル、低級-アルコキシ-カルボニル、ハロゲン化低級アルキル、好ましくはフッ化低級アルキル、-NHC(O)-CF₃、フェニル及びハロゲン置換フェニルからなる群から選択される。好ましくはR⁵はクロロ、フルオロ、ブロモ、シアノ、ニトロ、アミノ、トリフルオロメチル、-NHC(O)-CF₃、メトキシ-カルボニル及びクロロフェニルから

10

20

30

40

50

なる群から選択される。

【0092】

本発明のもう1つの態様において、 R^5 はハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、アミノ、 $-NHC(O)-CF_3$ 、 $-C(O)-$ 低級アルコキシ及びハロゲン置換フェニルからなる群から選択される。好ましくは R^5 はクロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、 $-NHC(O)-CF_3$ 、メトキシカルボニル及び3-クロロフェニルからなる群から選択される。

【0093】

本発明の1つの態様において、 R^7 は水素、低級アルキル及び $-Si$ （低級アルキル）₃からなる群から選択される。本発明のもう1つの態様において、 R^7 は水素、低級アルキル及び $-Si$ （メチル）₃からなる群から選択される。好ましくは R^7 は水素、メチル及びトリメチルシリルからなる群から選択される。

【0094】

本発明の1つの態様において、 R^2 はメチル以外であり、そして R^3 はメチル以外である。好ましくは R^2 は低級アルキル以外であり、そして R^3 は低級アルキル以外である。

【0095】

本発明の1つの態様において、 X は O である。本発明のもう1つの態様において、 X は NR^1 であり、そして R^1 は水素、（低級アルキル）-スルホニル（好ましくは、メチル-スルホニル）、フェニルスルホニル、トリルスルホニル（好ましくはp-トリルスルホニル）、低級アルキル（好ましくはメチル又はエチル）、 $-CH_2-$ （フッ化低級アルキル）（好ましくは2, 2, 2-トリフルオロエチル）、シアノー（低級アルキル）（好ましくはシアノーメチル）、（低級アルキル）- O -（低級アルキル）（好ましくは、メトキシメチル）及び（低級アルキル）- S -（低級アルキル）（好ましくは、メチルチオメチル）からなる群から選択される。

【0096】

本発明のもう1つの態様において、 X は O である。本発明のもう1つの態様において、 X は NR^1 であり、そして R^1 は水素、（低級アルキル）-スルホニル（好ましくは、メチル-スルホニル）、低級アルキル（好ましくはメチル又はエチル）、 $-CH_2-$ （フッ化低級アルキル）（好ましくは2, 2, 2-トリフルオロエチル）、シアノー（低級アルキル）（好ましくは、シアノーメチル）、（低級アルキル）- O -（低級アルキル）（好ましくは、メトキシメチル）及び（低級アルキル）- S -（低級アルキル）（好ましくは、メチルチオメチル）からなる群から選択される。

【0097】

本発明の1つの態様において、 R^7 は水素又は低級アルキル（好ましくはメチル）である。本発明のもう1つの態様において、 b 及び c はそれぞれ0である。

【0098】

本発明の1つの態様において、 R^4 は水素、ハロゲン（好ましくは、クロロ、ブロモ又はヨード）、シアノ、低級アルキル（好ましくは、メチル又はエチル）、低級アルケニル（好ましくは、 $-CH=CH_2$ ）、低級アルキニル（好ましくは、 $-CCH$ ）及び $-CC-Si(CH_3)_3$ からなる群から選択される。本発明のもう1つの態様において、 R^4 は水素及び低級アルキルからなる群から選択され、好ましくは R^4 は水素又はメチルである。

【0099】

本発明の1つの態様において、 a は0~3、好ましくは1~3の整数であり、 R^5 はハロゲン（好ましくは、クロロ、ブロモ又はフルオロ）、ニトロ、アミノ、シアノ、（低級アルコキシ）-カルボニル（好ましくは、メトキシカルボニル）、トリフルオロメチル、 $-NH-C(O)-CF_3$ 及びハロゲン置換フェニル（好ましくは、クロロフェニル）からなる群から選択される。

【0100】

本発明の1つの態様において、 R^2 は水素、低級アルキル、トリフルオロメチル及び $-(CH_2)_0-2-R^6$ からなる群から選択され、ここで R^6 は低級アルキル（好ましくは、メチル又はエチル）から選択される。好ましくは R^2 は水素、メチル、エチル、トリフルオロメチル及び $-CH_2-S-$ エチルからなる群から選択される。本発明のもう1つの態様において、 R^2 は水素及び低級アルキルからなる群から選択される。好ましくは R^2 は水素及びメチルからなる群から選択される。より好ましくは R^2 はメチルである。もう1つの態様において、 R^2 は水素及びトリフルオロメチルからなる群から選択される。

【0101】

本発明の1つの態様において、 R^3 は低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、 $-(CH_2)_0-2-Z-R^6$ からなる群から選択され、ここで Z は $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 及び $-O-C(O)-$ から選択され、そしてここで R^6 は低級アルキル、低級アルケニル、ハロゲン置換低級アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール及び（低級アルキル）ヘテロアリールからなる群から選択され、ここでアリール又はヘテロアリールは場合により、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、アミノ、（低級アルキル）アミノ、ジ（低級アルキル）アミノ、低級アルキル、低級アルコキシ、トリフルオロメチル又はフェニルから選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい。

【0102】

本発明のもう1つの態様において、 R^3 は低級アルキル（好ましくは、メチル）、ハロゲン置換低級アルキル（好ましくは、クロロメチル又はトリフルオロメチル）、 $-(CH_2)_0-2-S(O)_0-2-R^6$ 及び $-(CH_2)_0-2-OC(O)-R^6$ からなる群から選択され、ここで R^6 は低級アルキル（好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル又はブチル）、ハロゲン置換アルキル（好ましくは、2, 2, 2-トリフルオロエチル）、低級アルケニル、低級アルキニル、フェニル（場合により、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、（低級アルキル）アミノ、ジ（低級アルキル）アミノ、低級アルキル、低級アルコキシ、フェニル、ヘテロアリールから選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい）、アラルキル（好ましくは、ベンジル）、シクロアルキル（好ましくは、シクロペンチル又はシクロヘキシル）及びヘテロアリール（好ましくは、チエニル、フリル又はピリジル）（ここで、ヘテロアリールは場合により低級アルキルから選択される置換基で置換されていてもよい）からなる群から選択される。

【0103】

1つの態様において、 R^3 はメチル、クロロメチル、トリフルオロメチル、 $-CH_2-O-(3-ニトロフェニル)$ 、 $-CH_2-O-(4-シアノフェニル)$ 、 $-CH_2-O-(3-トリフルオロメチル-4-シアノフェニル)$ 、 $-S-$ メチル、 $-S-$ イソプロピル、 $-S-$ シクロヘキシル、 $-S-$ フェニル、 $-S-(4-クロロフェニル)$ 、 $-S-(4-フルオロフェニル)$ 、 $-S-(3, 4-ジクロロフェニル)$ 、 $-S-(4-アミノフェニル)$ 、 $-SO_2-(4-クロロフェニル)$ 、 $-SO_2-(3, 4-ジクロロフェニル)$ 、 $-CH_2-S-$ メチル、 $-CH_2-S-$ エチル、 $-CH_2-S-$ ブチル、 $-CH_2-S-$ プロピル、 $-CH_2-S-$ イソプロピル、 $-CH_2-S-$ イソブチル、 $-CH_2-S-$ アリル、 $-CH_2-S-$ フェニル、 $-CH_2-S-(2-クロロフェニル)$ 、 $-CH_2-S-(4-クロロフェニル)$ 、 $-CH_2-S-(4-フルオロフェニル)$ 、 $-CH_2-S-(4-メトキシフェニル)$ 、 $-CH_2-S-(4-カルボキシフェニル)$ 、 $-CH_2-S-(4-ヒドロキシフェニル)$ 、 $-CH_2-S-(4-ニトロフェニル)$ 、 $-CH_2-S-(4-アミノフェニル)$ 、 $-CH_2-S-(4-ジメチルアミノフェニル)$ 、 $-CH_2-S-(3, 4-ジクロロフェニル)$ 、 $-CH_2-S-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)$ 、 $-CH_2-S-$ ベンジル、 $-CH_2-S-$ シクロペンチル、 $-CH_2-S-$ シクロヘキシル、 $-CH_2-S-(2-チエニル-メチル)$ 、 $-CH_2-S-(2-フリル-メチル)$ 、 $-CH_2-S-(2-ピリジルメチル)$ 、 $-CH_2-SO-$ エチル、 $-CH$

10

20

30

40

50

$-SO-$ フェニル、 $-CH_2-SO-$ (3, 4-ジクロロフェニル)、 $-CH_2-SO-$ (2, 2, 2-トリフルオロエチル)、 $-CH_2-SO-$ ベンジル、 $-CH_2-SO_2-$ メチル、 $-CH_2-SO_2-$ エチル、 $-CH_2-SO_2-$ プロピル、 $-CH_2-SO_2-$ (4-フルオロフェニル)、 $-CH_2-SO_2-$ (4-ヒドロキシフェニル)、 $-CH_2-SO_2-$ (4-アミノフェニル)、 $-CH_2-SO_2-$ (4-ジメチルアミノフェニル)、 $-CH_2-SO_2-$ (4-メトキシフェニル)、 $-CH_2-SO_2-$ (2, 2, 2-トリフルオロエチル)、 $-CH_2-SO_2-$ ベンジル、 $-CH_2CH_2-S-$ メチル、 $-CH_2CH_2-SO-$ メチル、 $-CH_2CH_2-SO_2-$ メチル、 $-CH_2-O-C(O)-$ (2-クロロフェニル)、 $-CH_2-O-C(O)-$ (3-クロロフェニル)、 $-CH_2-O-C(O)-$ (4-クロロフェニル)、 $-CH_2-O-C(O)-$ (4-フルオロフェニル)、 $-CH_2-O-C(O)-$ (4-ニトロフェニル)、 $-CH_2-O-C(O)-$ (4-メチルフェニル)、 $-CH_2-O-C(O)-$ (4-メトキシフェニル)、 $-CH_2-O-C(O)-$ (2-トリフルオロメチルフェニル)、 $-CH_2-O-C(O)-$ (4-tert-ブチルフェニル)、 $-CH_2-O-C(O)-$ フェニル、 $-CH_2-O-C(O)-$ (3, 4-ジクロロフェニル)、 $-CH_2-O-C(O)-$ (2, 6-ジクロロフェニル)、 $-CH_2-O-C(O)-$ (4-ジメチルアミノフェニル)、 $-CH_2-O-C(O)-$ (4-ビフェニル)、 $-CH_2-O-C(O)-$ (2-ピリジル)、 $-CH_2-O-C(O)-$ (3-ピリジル) 及び $-CH_2-O-C(O)-$ (5-クロロ-6-ベンゾチエニル) からなる群から選択される。

10

【0104】

20

好ましくは、 R^3 はメチル、クロロメチル、トリフルオロメチル、 $-S-$ メチル、 $-S-$ イソプロピル、 $-S-$ シクロヘキシル、 $-S-$ フェニル、 $-S-$ (4-クロロフェニル)、 $-S-$ (4-フルオロフェニル)、 $-S-$ (3, 4-ジクロロフェニル)、 $-S-$ (4-アミノフェニル)、 $-SO_2-$ (4-クロロフェニル)、 $-SO_2-$ (3, 4-ジクロロフェニル)、 $-CH_2-S-$ メチル、 $-CH_2-S-$ エチル、 $-CH_2-S-$ ブチル、 $-CH_2-S-$ プロピル、 $-CH_2-S-$ イソプロピル、 $-CH_2-S-$ イソブチル、 $-CH_2-S-$ アリル、 $-CH_2-S-$ フェニル、 $-CH_2-S-$ (2-クロロフェニル)、 $-CH_2-S-$ (4-クロロフェニル)、 $-CH_2-S-$ (4-フルオロフェニル)、 $-CH_2-S-$ (4-メトキシフェニル)、 $-CH_2-S-$ (4-カルボキシフェニル)、 $-CH_2-S-$ (4-ヒドロキシフェニル)、 $-CH_2-S-$ (4-ニトロフェニル)、 $-CH_2-S-$ (4-アミノフェニル)、 $-CH_2-S-$ (4-ジメチルアミノフェニル)、 $-CH_2-S-$ (3, 4-ジクロロフェニル)、 $-CH_2-S-$ (2, 2, 2-トリフルオロエチル)、 $-CH_2-S-$ ベンジル、 $-CH_2-S-$ シクロペンチル、 $-CH_2-S-$ シクロヘキシル、 $-CH_2-S-$ (2-チエニルメチル)、 $-CH_2-S-$ (2-フリルメチル)、 $-CH_2-S-$ (2-ピリジルメチル)、 $-CH_2-SO-$ エチル、 $-CH_2-SO-$ フェニル、 $-CH_2-SO-$ (3, 4-ジクロロフェニル)、 $-CH_2-SO-$ (2, 2, 2-トリフルオロエチル)、 $-CH_2-SO-$ ベンジル、 $-CH_2-SO_2-$ メチル、 $-CH_2-SO_2-$ エチル、 $-CH_2-SO_2-$ プロピル、 $-CH_2-SO_2-$ (4-フルオロフェニル)、 $-CH_2-SO_2-$ (4-ヒドロキシフェニル)、 $-CH_2-SO_2-$ (4-アミノフェニル)、 $-CH_2-SO_2-$ (4-ジメチルアミノフェニル)、 $-CH_2-SO_2-$ (4-メトキシフェニル)、 $-CH_2-SO_2-$ (2, 2, 2-トリフルオロエチル)、 $-CH_2-SO_2-$ ベンジル、 $-CH_2CH_2-S-$ メチル、 $-CH_2CH_2-SO-$ メチル、 $-CH_2CH_2-SO_2-$ メチル、 $-CH_2-O-C(O)-$ (2-クロロフェニル)、 $-CH_2-O-C(O)-$ (3-クロロフェニル)、 $-CH_2-O-C(O)-$ (4-クロロフェニル)、 $-CH_2-O-C(O)-$ (4-フルオロフェニル)、 $-CH_2-O-C(O)-$ (4-ニトロフェニル)、 $-CH_2-O-C(O)-$ (4-メチルフェニル)、 $-CH_2-O-C(O)-$ (4-メトキシフェニル)、 $-CH_2-O-C(O)-$ (2-トリフルオロメチルフェニル)、 $-CH_2-O-C(O)-$ (4-tert-ブチルフェニル)、 $-CH_2-O-C(O)-$ フェニル、 $-CH_2-O-C(O)-$ (3, 4-ジクロロフェニル)、 $-CH_2-O-$

30

40

50

—C(O)—(2, 6-ジクロロフェニル)、—CH₂—O—C(O)—(4-ジメチル-アミノフェニル)、—CH₂—O—C(O)—(4-ビフェニル)、—CH₂—O—C(O)—(2-ピリジル)、—CH₂—O—C(O)—(3-ピリジル) 及び —CH₂—O—C(O)—(5-クロロ-6-ベンゾチエニル) からなる群から選択される。

【0105】

本発明の1つの態様において、aは2であり、そしてR⁵はハロゲン（好ましくは、クロロ）、ニトロ、シアノ及びトリフルオロメチルからなる群から選択される。本発明のもう1つの態様において、b及びcはそれぞれ0である。本発明のもう1つの態様において、R⁴は水素である。本発明のもう1つの態様において、R⁷は水素である。本発明のもう1つの態様において、R¹はH及び低級アルキルスルホニル（好ましくは、メチルスルホニル）からなる群から選択される。

10

【0106】

本発明の1つの態様において、

【0107】

【化23】



【0108】

はO、S又はNから選択される1～2個のヘテロ原子を含有する5～6員の飽和又は一部不飽和の環構造であり、ここで5～6員の飽和又は一部不飽和の環は場合によりアラルキル（ここで、アラルキルは、場合により、独立に、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルホニル及びトリフルオロメチルからなる群から選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい）、アリール（ここで、アリールは、場合により、独立に、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルホニル及びトリフルオロメチルからなる群から選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい）及びアラルキルオキシカルボニルから選択される置換基で置換されていてもよい。

20

【0109】

好ましくは、

【0110】

【化24】



【0111】

はテトラヒドロチエン-3-イル、(S)-テトラヒドロチエン-3-イル、(R)-テトラヒドロチエン-3-イル、テトラヒドロチオピラン-4-イル、4-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジニル)、4-(1-ベンジル-ピペリジニル)、4-ピペリジニル、4-(1-(4-クロロフェニル)-カルボニル-ピペリジニル)、4-(1-(4-トリフルオロメチル-ベンジル)-ピペリジニル)、4-(1-(4-メチル-ベンジル)-ピペリジニル)、4-(1-(4-フルオロ-ベンジル)-ピペリジニル)、4-(1-(3-メトキシ-ベンジル)-ピペリジニル)、4-(1-(4-クロロ-ベンジル)-ピペリジニル)、4-(1-(4-tert-ブチル-ベンジル)-ピペリジニル)、4-(1-(4-メチルスルホニル-ベンジル)-ピペリジニル)、4-(1-(4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジニル) 及び 4-(1-(3, 4-ジクロロ-ベンジル)-ピペリジニル) からなる群から選択される。

40

【0112】

本発明の1つの態様において、

【0113】

50

【化 2 5】



【0 1 1 4】

はピリジルである。本発明のもう 1 つの態様において、 R^1 は水素である。本発明のもう 1 つの態様において、 a は 1 であり、そして R^5 はシアノ又はトリフルオロメチルから選択される。本発明のもう 1 つの態様において、 b 及び c はそれぞれ 0 である。本発明のもう 1 つの態様において、 R^2 は低級アルキル（好ましくは、メチル）である。

【0 1 1 5】

本発明の 1 つの態様において、 R^3 はハロゲン化低級アルキル及び－（低級アルキル）－ $S(O)_0-2-R^6$ からなる群から選択される。好ましくは、 R^3 はクロロメチル及び－ CH_2-S-R^6 からなる群から選択される。好ましくは R^3 はクロロメチル、－ CH_2-S －エチル、－ CH_2-S －フェニル、－ CH_2-S －（4－クロロフェニル）、－ CH_2-S －（4－フルオロフェニル）及び－ CH_2-S －シクロヘキシルからなる群から選択される。

【0 1 1 6】

本発明の 1 つの態様において、 R^6 は低級アルキル、シクロアルキル及びアリール（ここで、アリールは場合によりハロゲンで置換されていてもよい）からなる群から選択される。好ましくは R^6 はエチル、シクロヘキシル、フェニル、4－クロロフェニル及び 4－フルオロフェニルからなる群から選択される。

【0 1 1 7】

本発明の 1 つの態様はその R^1 が水素又はメチルースルホニルから選択され、 R^4 が水素、ハロゲン、シアノ、－ $CH=CH_2$ 、－ CCH 又は－ $CC-Si(CH_3)_3$ （好ましくは、 R^4 は水素、ハロゲン又はシアノから選択され、より好ましくは R^4 は水素又はハロゲンである）から選択され、 R^7 は水素であり、 R^2 及び R^3 はそれぞれメチルであり、 b は 0 であり、 c は 0 であり、 a は 1～2 の整数であり、 R^5 はそれぞれ独立にハロゲン（好ましくは、ブromo又はクロロ）、シアノ、ニトロ及びトリフルオロメチルから選択され、そして R^5 の基は 5 及び 6 位に結合される、式（I）の化合物である。

【0 1 1 8】

本発明の更なる態様は、本明細書に定義された 1 個又は複数の可変物に対して選択される置換基（すなわち

【0 1 1 9】

【化 2 6】



【0 1 2 0】

a 、 b 、 c 、 X 、 Y 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^7 が本明細書に定義されたような完全なリストから選択される任意の個々の置換基又は置換基の任意のサブセットであるように独立に選択されるものを包含する。

【0 1 2 1】

本発明の 1 つの態様において、 R^2 、 R^3 及び－（ CH_2 ） $_c$ － OR^7 に結合された炭素原子（すなわち下記の表中の星印（*）の炭素原子）における立体配置は（+）配置にある。本発明のもう 1 つの態様において、 R^2 、 R^3 及び－（ CH_2 ） $_c$ － OR^7 に結合された炭素原子（すなわち下記の表中の星印（*）の炭素原子）における立体配置は（－）配置にある。

【0 1 2 2】

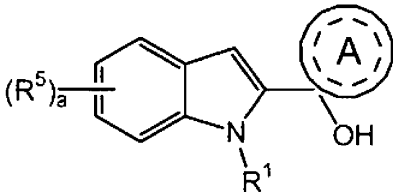
本発明の代表的化合物は下記の表 1、2、3、4 及び 5 に挙げる。表 2、3、4 及び 5

において、“*”記号の付いた欄は第三級炭素の立体配置を表す。「+」及び「-」立体配置は実験的決定に基づく（絶対配置が決定されようとされまいと）。「±」の表記は立体配置の混合物を表す。「n/a」の表記は立体中心が存在しないことを表す。 R^2 が-SO-基を含有する、下表の化合物に対しては、別記されない限り、前記のキラル中心は立体配置の混合物として存在した。

【0 1 2 3】

【表 1】

表1:式(II)の化合物

			
ID番号	R ¹		(R ⁵) _a
14	H	テトラヒドロチエン-3-イル	5-クロロ、6-CF ₃
15	H	テトラヒドロチエン-3-イル	5-シアノ、6-CF ₃
16	メチルスルホニル	テトラヒドロチオピラン-4-イル	5-ニトロ、6-CF ₃
17	H	テトラヒドロチオピラン-4-イル	5-ニトロ、6-CF ₃
18	H	テトラヒドロチエン-3-イル	5-ニトロ、6-CF ₃
19	メチルスルホニル	4-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジニル)	5-クロロ、6-CF ₃
20	H	4-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジニル)	5-クロロ、6-CF ₃
21	メチルスルホニル	4-(1-ベンジル-ピペリジニル)	5-クロロ、6-CF ₃
22	H	4-(1-ベンジル-ピペリジニル)	5-クロロ、6-CF ₃
23	メチルスルホニル	4-ピペリジニル	5-クロロ、6-CF ₃
24	メチルスルホニル	4-(1-(4-クロロフェニル)-カルボニル-ピペリジニル)	5-クロロ、6-CF ₃
25	H	4-(1-(4-クロロフェニル)-カルボニル-ピペリジニル)	5-クロロ、6-CF ₃
26	H	4-(1-(4-トリフルオロメチルベンジル)-ピペリジニル)	5-ニトロ、6-CF ₃
27	H	4-(1-(4-メチルベンジル)-ピペリジニル)	5-ニトロ、6-CF ₃
28	H	4-(1-(4-フルオロベンジル)-ピペリジニル)	5-クロロ、6-CF ₃
29	H	4-(1-(3-メトキシベンジル)-ピペリジニル)	5-クロロ、6-CF ₃
30	H	4-(1-(4-メチルベンジル)-ピペリジニル)	5-クロロ、6-CF ₃
31	H	4-(1-(4-クロロベンジル)-ピペリジニル)	5-クロロ、6-CF ₃
32	H	4-(1-(4-tert-ブチルベンジル)-ピペリジニル)	5-クロロ、6-CF ₃
33	H	4-(1-(4-トリフルオロメチルベンジル)-ピペリジニル)	5-クロロ、6-CF ₃
34	H	4-(1-(4-メチルスルホニルベンジル)-ピペリジニル)	5-クロロ、6-CF ₃
35	H	4-(1-(4-メトキシベンジル)-ピペリジニル)	5-クロロ、6-CF ₃

【表 2】

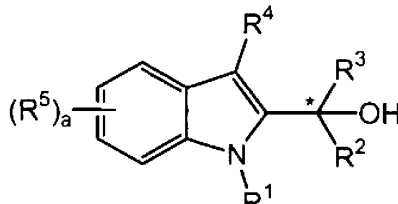
36	H	4-(1-(3, 4-ジクロロ-ベンジル)-ピペリジニル)	5-クロロ、6-CF ₃
37	H	4-(1-(4-フルオロ-ベンジル)-ピペリジニル)	5-ニトロ、6-CF ₃
38	H	4-(1-(3-メトキシ-ベンジル)-ピペリジニル)	5-ニトロ、6-CF ₃
39	H	4-(1-(3-メトキシ-ベンジル)-ピペリジニル)	5-ニトロ、6-CF ₃
40	H	4-(1-(4-クロロ-ベンジル)-ピペリジニル)	5-ニトロ、6-CF ₃
41	H	4-(1-(4-クロロ-ベンジル)-ピペリジニル)	5-ニトロ、6-CF ₃
42	H	4-(1-(4-メチル-ベンジル)-ピペリジニル)	5-ニトロ、6-CF ₃
43	H	4-(1-(3, 4-ジクロロ-ベンジル)-ピペリジニル)	5-ニトロ、6-CF ₃

10

【 0 1 2 5 】

【表 3】

表2:式(I)の化合物

						
ID番号	*	R¹	R²	R³	R⁴	(R⁵) _a
13	na	H	—CH ₂ —S— エチル	—CH ₂ —S— エチル	H	5—ニトロ、6—CF ₃
47	±	H	メチル	—CH ₂ CH ₂ — —S—メチル	H	5—ニトロ、6—CF ₃
48	±	メチル—スル ホニル	メチル	—CH ₂ CH ₂ — —S—メチル	H	5—ニトロ、6—CF ₃
49	±	H	メチル	—CH ₂ CH ₂ — —SO ₂ —メチ ル	H	5—ニトロ、6—CF ₃
50	±	H	メチル	—CH ₂ CH ₂ — —SO—メチ ル	H	5—ニトロ、6—CF ₃
51	±	H	メチル	—CH ₂ CH ₂ — —S—メチル	H	5—ニトロ、6—CF ₃
52	±	H	メチル	—CH ₂ —O— C(O)—(2, 6—ジクロロ —フェニル)	H	5—ニトロ、6—CF ₃
53	±	H	メチル	—CH ₂ —O— C(O)—(4— クロロフェニ ル)	H	5—クロロ
54	±	H	メチル	—CH ₂ —O— C(O)—(2— クロロフェニ ル)	H	5—ニトロ、6—CF ₃
55	±	H	メチル	—CH ₂ —O— C(O)—(4— クロロフェニ ル)	H	5—ニトロ、6—CF ₃
56	±	H	メチル	—CH ₂ —O— C(O)—(3, 4—ジクロロ フェニル)	H	5—ニトロ、6—CF ₃

【 0 1 2 6 】

【表 4】

57	±	H	メチル	—CH ₂ —O— C(O)—(2— トリフルオロ —メチルフェ ニル)	H	5—ニトロ、6—CF ₃
58	±	H	メチル	—CH ₂ —O— C(O)—(3— クロロフェニ ル)	H	5—ニトロ、6—CF ₃
59	±	H	メチル	—CH ₂ —O— C(O)—(2— トリフルオロメ チルフェニ ル)	H	5—アミノ、6—CF ₃
60	±	H	メチル	—CH ₂ —O— C(O)—(2— トリフルオロ —メチル—フ ェニル)	H	5—CF ₃ —C(O)N H—、6—CF ₃
61	±	H	メチル	—CH ₂ —O— C(O)—フェ ニル	H	5—クロロ、6—CF ₃
62	±	H	メチル	—CH ₂ —O— C(O)—(4— クロロフェニ ル)	H	5—クロロ、6—CF ₃
63	±	H	メチル	—CH ₂ —O— C(O)—(4— ニトロフェニ ル)	H	5—ニトロ、6—CF ₃
64	±	H	メチル	—CH ₂ —O— C(O)—フェ ニル	H	5—ニトロ、6—CF ₃
65	±	H	メチル	—CH ₂ —O— C(O)—(4— メキシフェニ ル)	H	5—ニトロ、6—CF ₃
66	±	H	メチル	—CH ₂ —O— C(O)—(4— ビフェニル)	H	5—ニトロ、6—CF ₃
67	±	H	メチル	—CH ₂ —O— C(O)—(4— ジメチルアミ ノフェニル)	H	5—ニトロ、6—CF ₃

【 0 1 2 7 】

【表 5】

68	±	H	メチル	-CH ₂ -O-C(O)-(2- ピリジル)	H	5-ニトロ、6-CF ₃
69	±	H	メチル	-CH ₂ -O-C(O)-(4- メチルフェニ ル)	H	5-ニトロ、6-CF ₃
70	±	H	メチル	-CH ₂ -O-C(O)-(5- クロロ-6- ベンゾチエニ ル)	H	5-ニトロ、6-CF ₃
75	±	H	メチル	-CH ₂ -O-C(O)-フェ ニル	H	5-シアノ、6-CF ₃
76	±	H	メチル	-CH ₂ -O-C(O)-(4- クロロフェニ ル)	H	5-シアノ、6-CF ₃
77	±	H	メチル	-CH ₂ -O-C(O)-(4- フルオロフェ ニル)	H	5-シアノ、6-CF ₃
78	±	H	メチル	-CH ₂ -O-C(O)-(3, 4-ジクロロ フェニル)	H	5-シアノ、6-CF ₃
79	±	H	メチル	-CH ₂ -O-C(O)-(3- ピリジル)	H	5-シアノ、6-CF ₃
80	±	H	メチル	-CH ₂ -O-C(O)-(4- t-ブチルフェ ニル)	H	5-ニトロ、6-CF ₃
81	±	H	メチル-スル ホニル	-CH ₂ -S- フェニル	H	5-メトキシカル ボニル
82	±	H	メチル	-CH ₂ -S- (4-クロロフ ェニル)	H	5-クロロ、6-CF ₃
83	±	H	メチル	-CH ₂ -S- (4-フル オロフェニ ル)	H	5-クロロ、6-CF ₃
84	±	H	メチル	-CH ₂ -S- (2-クロロフ ェニル)	H	5-クロロ、6-CF ₃

【 0 1 2 8 】

【表 6】

85	±	H	メチル	-CH ₂ -SO ₂ -(4-フル オロフェニ ル)	H	5-クロロ、6-CF ₃
86	±	メチルースル ホニル	メチル	-CH ₂ -S-(3, 4-ジク ロロフェニル)	H	5-クロロ、6-CF ₃
87	±	H	メチル	-CH ₂ -S-(3, 4-ジク ロロフェニル)	H	5-ニトロ、6-CF ₃
88	±	メチルースル ホニル	メチル	-CH ₂ -S-(4-クロロフ エニル)	H	a=0
89	±	H	メチル	-CH ₂ -S-(4-クロロフ エニル)	H	a=0
90	±	メチルースル ホニル	メチル	-CH ₂ -S-フ エニル	H	a=0
91	±	メチルースル ホニル	メチル	-CH ₂ -S-(3, 4-ジク ロロフェニル)	H	5-ニトロ、6-CF ₃
92	±	H	メチル	-CH ₂ -S-シ クロヘキシ ル	H	5-シアノ、6-CF ₃
93	±	メチルースル ホニル	メチル	-CH ₂ -S-シ クロヘキシ ル	H	5-メトキシーカル ボニル
94	±	H	メチル	-CH ₂ -S-シ クロヘキシ ル	H	5-メトキシーカル ボニル
95	±	H	メチル	-CH ₂ -S-フ エニル	H	5-シアノ、6-CF ₃
96	±	H	メチル	-CH ₂ -S-(4-クロロフ エニル)	H	5-シアノ、6-CF ₃
97	±	H	メチル	-CH ₂ -S-(4-クロロフ エニル)	H	5-メトキシーカル ボニル
98	±	メチルースル ホニル	メチル	-CH ₂ -S-(4-フルオ ロフェニル)	H	5-メトキシーカル ボニル
99	±	メチルースル ホニル	メチル	-CH ₂ -S-(4-フルオ ロフェニル)	H	5-クロロ

10

20

30

40

【表 7】

100	±	H	メチル	-CH ₂ -S- (4-フルオ ロフェニル)	H	5-クロロ
101	±	メチルースル ホニル	メチル	-CH ₂ -S- (4-クロロフ ェニル)	H	5-クロロ
102	±	H	メチル	-CH ₂ -S- (4-クロロフ ェニル)	H	5-クロロ
103	±	H	メチル	-CH ₂ -S- (4-ニトロフ ェニル)	H	5-ニトロ、6-CF ₃
104	±	H	メチル	-CH ₂ -S- (4-アミノフ ェニル)	H	5-クロロ、6-CF ₃
105	±	H	メチル	-CH ₂ -S- (3, 4-ジク ロロフェニル)	H	5-クロロ、6-CF ₃
106	±	H	メチル	-CH ₂ -S- フェニル	H	5-クロロ、6-CF ₃
107	±	メチルースル ホニル	メチル	-CH ₂ -S- (4-フルオ ロフェニル)	H	a=0
108	±	H	メチル	-CH ₂ -S- (4-フルオ ロフェニル)	H	a=0
109	±	H	メチル	-CH ₂ -S- (4-フルオ ロフェニル)	H	5-シアノ、6-CF ₃
110	±	H	メチル	-CH ₂ -SO ₂ -(4-フル オロフェニ ル)	H	5-シアノ、6-CF ₃
112	±	H	メチル	-CH ₂ -SO -フェニル	H	5-クロロ、6-CF ₃
113	(b)	H	メチル	-CH ₂ -SO -(4-フル オロフェニ ル)	H	5-クロロ、6-CF ₃
114	(b)	H	メチル	-CH ₂ -SO -(4-フル オロフェニ ル)	H	5-クロロ、6-CF ₃
115	±	H	メチル	-CH ₂ -SO -フェニル	H	5-クロロ、6-CF ₃

【表 8】

116	(b)	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{SO}-$ (3, 4-ジ クロロフェニ ル)	H	5-クロロ、6- CF_3
117	(b)	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{SO}-$ (3, 4-ジ クロロフェニ ル)	H	5-クロロ、6- CF_3
118	±	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ (4-アミ ノフェニル)	H	5-クロロ、6- CF_3
119	±	メチルースル ホニル	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-$ (4-ヒドロキ シフェニル)	H	5-クロロ、6- CF_3
120	±	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-$ (4-ヒドロキ シフェニル)	H	5-クロロ、6- CF_3
121	±	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ (4-ヒド ロキシフェニ ル)	H	5-クロロ、6- CF_3
122	±	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-$ (4-ニトロフ ェニル)	H	5-クロロ、6- CF_3
123	±	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-$ (2-アミノフ ェニル)	H	5-クロロ、6- CF_3
124	±	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-$ (4-ジメチル アミノフェニ ル)	H	5-クロロ、6- CF_3
125	±	メチルースル ホニル	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-$ (4-アミノフ ェニル)	H	5-クロロ、6- CF_3
126	±	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ (4-ジメ チルアミノフェ ニル)	H	5-クロロ、6- CF_3
127	±	H	メチル	$-\text{CH}=\text{S}-$ (2-ジメチ ルアミノフェニ ル)	H	5-クロロ、6- CF_3
128	±	メチルースル ホニル	メチル	$-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ (4-メ キシフェニ ル)	H	5-クロロ、6- CF_3

10

20

30

40

【 0 1 3 1 】

【表 9】

129	±	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{SO}_2-(4\text{-メキシフェニル})$	H	5-クロロ、6- CF_3
130	±	メチルースルホニル	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-(4\text{-メキシフェニル})$	H	5-クロロ、6- CF_3
131	±	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-(4\text{-メキシフェニル})$	H	5-クロロ、6- CF_3
132	±	メチルースルホニル	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-(4\text{-カルボキシフェニル})$	H	5-クロロ、6- CF_3
133	±	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-(4\text{-カルボキシフェニル})$	H	5-クロロ、6- CF_3
134	±	メチルースルホニル	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{メチル}$	H	5-クロロ、6- CF_3
135	±	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{メチル}$	H	5-クロロ、6- CF_3
136	±	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{メチル}$	H	5-シアノ、6- CF_3
137	±	メチルースルホニル	メチル	$-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{メチル}$	H	5-クロロ、6- CF_3
138	±	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{メチル}$	H	5-クロロ、6- CF_3
139	±	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{メチル}$	H	5-ニトロ、6- CF_3
140	±	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{メチル}$	H	5-ニトロ、6- CF_3
141	±	メチルースルホニル	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{エチル}$	H	5-ニトロ、6- CF_3
142	±	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{エチル}$	H	5-ニトロ、6- CF_3
143	±	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{エチル}$	H	5-ニトロ、6- CF_3
144	+	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{メチル}$	H	5-ニトロ、6- CF_3
145	-	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{メチル}$	H	5-ニトロ、6- CF_3
146	±	メチルースルホニル	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{エチル}$	H	5-クロロ、6- CF_3
147	+	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{メチル}$	H	5-ニトロ、6- CF_3

【 0 1 3 2 】

【表 10】

148	—	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{メチル}$	H	5-ニトロ、6- CF_3
149	+	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{エチル}$	H	5-ニトロ、6- CF_3
150	—	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{エチル}$	H	5-ニトロ、6- CF_3
151	$_{-}^{(a)}$	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{エチル}$	H	5-ニトロ、6- CF_3
152	±	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{エチル}$	H	5-クロロ、6- CF_3
153	±	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{エチル}$	H	5-ニトロ、6- CF_3
154	±	メチルースルホニル	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{エチル}$	H	5-クロロ
155	$_{-}^{(a)}$	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{SO}-\text{エチル}$	H	5-ニトロ、6- CF_3
156	$_{+}^{(a)}$	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{エチル}$	H	5-ニトロ、6- CF_3
157	±	メチルースルホニル	H	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{エチル}$	H	5-ニトロ、6- CF_3
158	±	H	H	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{エチル}$	H	5-ニトロ、6- CF_3
159	±	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{エチル}$	H	5-フルオロ、6- CF_3
160	±	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{ベンジル}$	H	5-ニトロ、6- CF_3
161	±	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{SO}-\text{ベンジル}$	H	5-ニトロ、6- CF_3
162	±	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{ベンジル}$	H	5-ニトロ、6- CF_3
163	±	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{イソプロピル}$	H	5-ニトロ、6- CF_3
164	±	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{イソプロピル}$	H	5-ニトロ、6- CF_3
165	±	メチル	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{エチル}$	H	5-ニトロ、6- CF_3
166	±	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{エチル}$	H	5-アミノ、6- CF_3
168	±	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{n-プロピル}$	H	5-ニトロ、6- CF_3
169	±	H	エチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{エチル}$	H	5-ニトロ、6- CF_3
170	±	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{イソブチル}$	H	5-ニトロ、6- CF_3

10

20

30

40

【0133】

【表 1 1】

171	±	H	メチル	-CH ₂ -S- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)	H	5-ニトロ、6-CF ₃
172	±	メチルースルホニル	メチル	-CH ₂ -S- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)	H	5-ニトロ、6-CF ₃
173	±	H	メチル	-CH ₂ -S-シクロペンチル	H	5-ニトロ、6-CF ₃
174	±	メチルースルホニル	メチル	-CH ₂ -S-シクロペンチル	H	5-ニトロ、6-CF ₃
175	±	H	メチル	-CH ₂ -SO ₂ -エチル	H	5-ニトロ、6-CF ₃
176	±	H	エチル	-CH ₂ -SO ₂ -エチル	H	5-ニトロ、6-CF ₃
177	±	H	メチル	-CH ₂ -SO ₂ -n-プロピル	H	5-ニトロ、6-CF ₃
178	±	H	メチル	-CH ₂ -S-エチル	H	a=0
180	±	H	H	-CH ₂ -SO-エチル	H	5-ニトロ、6-CF ₃
181	±	H	エチル	-CH ₂ -S-エチル	H	5-クロロ、6-CF ₃
182	±	メチルースルホニル	エチル	-CH ₂ -S- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)	H	5-ニトロ、6-CF ₃
183	±	メチルースルホニル	メチル	-CH ₂ -S- (2-チエニル-メチル)	H	5-ニトロ、6-CF ₃
184	±	メチルースルホニル	メチル	-CH ₂ -S-アリル	H	5-ニトロ、6-CF ₃
185	±	H	エチル	-CH ₂ -S- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)	H	5-ニトロ、6-CF ₃
186	±	メチルースルホニル	エチル	-CH ₂ -S- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)	H	5-クロロ、6-CF ₃

10

20

30

40

【表 1 2】

187	±	メチルースル ホニル	メチル	-CH ₂ -S- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)	H	5-クロロ、6-CF ₃
188	±	メチルースル ホニル	メチル	-CH ₂ -S- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)	H	5-フルオロ、6-CF ₃
189	±	H	メチル	-CH ₂ -S- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)	H	5-フルオロ、6-CF ₃
190	±	H	メチル	-CH ₂ -S- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)	H	5-クロロ、6-CF ₃
191	±	H	エチル	-CH ₂ -SO ₂ - (2, 2, 2-トリフルオロエチル)	H	5-ニトロ、6-CF ₃
192	±	H	エチル	-CH ₂ -S- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)	H	5-クロロ、6-CF ₃
193	±	メチルースル ホニル	エチル	-CH ₂ -S- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)	H	5-フルオロ、6-CF ₃
194	±	H	エチル	-CH ₂ -S- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)	H	5-フルオロ、6-CF ₃
195	±	メチルースル ホニル	メチル	-CH ₂ -S- n-ブチル	H	5-ニトロ、6-CF ₃
196	±	H	メチル	-CH ₂ -S- プロピル	H	5-クロロ、6-CF ₃
197	±	H	メチル	-CH ₂ -S- (2-チエニル-メチル)	H	5-ニトロ、6-CF ₃
198	±	H	メチル	-CH ₂ -S- (2-フリル-メチル)	H	5-ニトロ、6-CF ₃
199	±	H	エチル	-CH ₂ -SO ₂ - (2, 2, 2-トリフルオロエチル)	クロロ	5-ニトロ、6-CF ₃

【0 1 3 5】

10

20

30

40

【表 1 3】

200	±	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-$ n-ブチル	H	5-ニトロ、6- CF_3
201	+	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-$ (2, 2, 2-トリフルオロエチル)	H	5-ニトロ、6- CF_3
202	—	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-$ (2, 2, 2-トリフルオロエチル)	H	5-ニトロ、6- CF_3
203	±	メチル-スルホニル	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-$ エチル	H	5-フルオロ、6-クロロ
204	±	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-$ (2-ピリジル-メチル)	H	5-ニトロ、6- CF_3
205	±	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{SO}-$ (2, 2, 2-トリフルオロエチル)	H	5-ニトロ、6- CF_3
206	±	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-$ エチル	H	5-フルオロ、6-クロロ
207	±	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ (2, 2, 2-トリフルオロエチル)	クロロ	5- CF_3 、6-ニトロ、
208	±	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ (2, 2, 2-トリフルオロエチル)	H	5-ニトロ、6- CF_3
209	±	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-$ エチル	H	5-シアノ、6- CF_3
210	±	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-$ (4-アミノフェニル)	H	5-クロロ、6- CF_3
211	±	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-$ (2, 2, 2-トリフルオロエチル)	H	5-シアノ、6- CF_3
212	±	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-$ エチル	H	5-ニトロ、7- CF_3
213	±	H	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-$ (2, 2, 2-トリフルオロエチル)	ヨード	5-ニトロ、6- CF_3
214	±	メチル-スルホニル	メチル	$-\text{CH}_2-\text{S}-$ エチル	H	6- CF_3

【0 1 3 6】

【表 1 4】

215	±	メチルースル ホニル	メチル	-CH ₂ -S- エチル	H	5-シアノ、6-CF ₃
216	±	メチルースル ホニル	エチル	-CH ₂ -S- エチル	H	5-ニトロ、6-CF ₃
217	-	H	メチル	-CH ₂ -S- エチル	H	5-シアノ、6-CF ₃
218	+	H	メチル	-CH ₂ -S- エチル	H	5-シアノ、6-CF ₃
219	±	H	メチル	-CH ₂ -S- エチル	メチル	5-シアノ、6-CF ₃
220	±	H	メチル	-CH ₂ -S- エチル	メチル	5-ブロモ、6-CF ₃
221	±	H	メチル	-CH ₂ -S- エチル	メチル	5-ニトロ、6-CF ₃
222	-	H	メチル	-CH ₂ -SO ₂ -エチル	H	5-シアノ、6-CF ₃
223	±	H	エチル	-CH ₂ -S- エチル	H	5-シアノ、6-CF ₃
224	±	H	メチル	-CH ₂ -S- エチル	H	5-シアノ、6-クロ ロ
225	-	H	メチル	-CH ₂ -S- エチル	H	5-シアノ、6-クロ ロ
226	±	メチル	メチル	-CH ₂ -S- エチル	H	5-シアノ、6-クロ ロ
227	±	H	メチル	-CH ₂ -S- エチル	H	5, 6-ジクロロ
228	+	H	メチル	-CH ₂ -S- エチル	H	5-クロロ、6-シア ノ
229	±	メチルースル ホニル	メチル	-CH ₂ -S- ベンジル	H	5-ニトロ、6-CF ₃
230	±	H	メチル	-CH ₂ -SO -エチル	H	5-CF ₃ 、6-ニトロ
231	-(a)	メチル	メチル	-CH ₂ -S- エチル	H	5-ニトロ、6-CF ₃
232	-(a)	メチル	メチ	-CH ₂ -SO ₂ -エチル	H	5-ニトロ、6-CF ₃
233	-	H	メチル	-CH ₂ -S- エチル	メチル	5-シアノ、6-CF ₃
234	+	H	メチル	-CH ₂ -S- エチル	メチル	5-シアノ、6-CF ₃
236	±	メチル	メチル	-CH ₂ -S- エチル	H	5-シアノ、6-CF ₃
237	±	2, 2, 2-トリ フルオロエチ ル	メチル	-CH ₂ -S- エチル	H	5-シアノ、6-CF ₃

10

20

30

40

【表 15】

238	±	メチルースル ホニル	メチル	-CH ₂ -S- (2-フリル- メチル)	H	5-ニトロ、6-CF ₃
239	±	メチルースル ホニル	メチル	-CH ₂ -S- プロピル	H	5-クロロ、6-CF ₃
240	±	メチル	メチル	-CH ₂ -SO ₂ -エチル	H	5-シアノ、6-CF ₃
241	^(a) +	H	メチル	-CH ₂ -S- エチル	ヨード	5-ニトロ、6-CF ₃
242	^(a) +	H	メチル	-CH ₂ -S- エチル	シアノ	5-ニトロ、6-CF ₃
243	±	エチル	メチル	-CH ₂ -S- エチル	H	5-シアノ、6-CF ₃
244	^(a) -	H	メチル	-CH ₂ -S- エチル	ヨード	5-ニトロ、6-CF ₃
245	±	H	メチル	-CH ₂ -SO -エチル	メチル	5-シアノ、6-CF ₃
246	±	H	メチル	-CH ₂ -SO ₂ -エチル	メチル	5-シアノ、6-CF ₃
247	-	H	メチル	-CH ₂ -S- エチル	シアノ	5-ニトロ、6-CF ₃
248	^(a) -	H	メチル	-CH ₂ -SO -エチル	H	5-シアノ、6-CF ₃
250	^(a) -	メチル	メチル	-CH ₂ -SO ₂ -エチル	H	5-ニトロ、6-CF ₃
251	-	H	メチル	-CH ₂ -SO ₂ -エチル	メチル	5-シアノ、6-CF ₃
252	^(a) -	H	メチル	-CH ₂ -SO -エチル	メチル	5-シアノ、6-CF ₃
254	±	H	メチル	-S-(3, 4 -ジクロロ- フェニル)	H	5-ニトロ、6-CF ₃
255	±	H	メチル	-SO ₂ - (3, 4-ジク ロロフェニ ル)	H	5-ニトロ、6-CF ₃
256	±	H	メチル	-S-シクロ ヘキシル	H	5-ニトロ、6-CF ₃
257	±	H	メチル	-S-シクロ ヘキシル	H	5-シアノ、6-CF ₃
258	±	H	メチル	-S-フェニ ル	H	5-ニトロ、6-CF ₃
259	±	H	メチル	-S-(4-ク ロロフェニル)	H	5-ニトロ、6-CF ₃

【0138】

【表 16】

260	±	H	メチル	-S-(4-フルオロフェニル)	H	5-ニトロ、6-CF ₃
261	±	H	メチル	-S-(4-クロロフェニル)	H	5-シアノ、6-CF ₃
262	±	H	メチル	-SO ₂ -(4-クロロフェニル)	H	5-シアノ、6-CF ₃
265	±	H	メチル	-S-(4-アミノフェニル)	H	5-クロロ、6-CF ₃
266	±	H	メチル	-S-(4-アミノフェニル)	H	5-ニトロ、6-CF ₃
267	±	H	メチル	-S-メチル	H	5-ニトロ、6-CF ₃
273	na	メチルースルホニル	メチル	メチル	H	5-ニトロ、6-CF ₃
274	na	H	メチル	メチル	H	5-ニトロ、6-CF ₃
275	na	H	メチル	メチル	クロロ	5-ニトロ、6-CF ₃
276	na	H	メチル	メチル	ヨード	5-ニトロ、6-CF ₃
277	na	H	メチル	メチル	ブロモ	5-ニトロ、6-CF ₃
278	na	H	メチル	メチル	ヨード	5-シアノ、6-CF ₃
279	na	H	メチル	メチル	ヨード	5-クロロ、6-CF ₃
280	na	H	メチル	メチル	ブロモ	5-クロロ、6-CF ₃
281	na	H	メチル	メチル	-CH=CH ₂	5-ニトロ、6-CF ₃
282	na	H	メチル	メチル	クロロ	5-クロロ、6-CF ₃
283	na	メチルースルホニル	メチル	メチル	H	5-シアノ、6-CF ₃
284	na	メチルースルホニル	メチル	メチル	H	5-クロロ、6-CF ₃
285	na	H	メチル	メチル	H	5-クロロ、6-CF ₃
286	na	H	メチル	メチル	H	5-シアノ、6-CF ₃
287	na	H	メチル	メチル	クロロ	5-シアノ、6-CF ₃
288	na	H	メチル	メチル	ブロモ	5-シアノ、6-CF ₃
289	na	H	メチル	メチル	メチル	5-シアノ、6-CF ₃
290	na	H	メチル	メチル	メチル	5-ニトロ、6-CF ₃
291	na	H	メチル	メチル	シアノ	5-ニトロ、6-CF ₃
292	na	メチルースルホニル	メチル	メチル	H	5-ブロモ、6-CF ₃
293	na	メチルースルホニル	メチル	メチル	H	5-ブロモ
294	na	H	メチル	メチル	H	5-ブロモ
295	na	H	メチル	メチル	シアノ	5-シアノ、6-CF ₃
316	±	メチルースルホニル	メチル	-CH ₂ -S-エチル	H	5-ブロモ

【0139】

【表 17】

317	_(a)	メチル	メチル	-CH ₂ -S- エチル	メチル	5-シアノ、6-CF ₃
318	_(a)	メチル	メチル	-CH ₂ -S- エチル	メチル	5-シアノ、6-CF ₃
319	±	H	メチル	-CH ₂ -SO- エチル	メチル	5-シアノ、6-CF ₃
320	±	メチルースル ホニル	メチル	-CH ₂ -S- エチル	H	5-(3-クロロフ エニル)
321	±	H	メチル	-CH ₂ -S- エチル	H	5-(3-クロロフ エニル)
322	±	メキシメ チル	メチル	-CH ₂ -S- エチル	H	5-シアノ、6-CF ₃
323	±	シアノメチ ル	メチル	-CH ₂ -S- エチル	H	5-シアノ、6-CF ₃
324	±	H	メチル	-CH ₂ -S- エチル	ヨード	5-シアノ、6-CF ₃
325	±	H	メチル	-CH ₂ -S- エチル	-CC-Si(C H ₃) ₃	5-シアノ、6-CF ₃
326	±	H	メチル	-CH ₂ -S- エチル	-CCH	5-シアノ、6-CF ₃
327	±	H	トリフルオロ メチル	-CH ₂ -S- エチル	H	5-シアノ、6-CF ₃
328	±	メキシメ チル	H	トリフルオロメ チル	H	5-シアノ、6-CF ₃
329	±	H	メチル	トリフルオロメ チル	H	5-シアノ、6-CF ₃
330	±	H	メチル	トリフルオロメ チル	ヨード	5-シアノ、6-CF ₃
331	±	シアノメチ ル	メチル	トリフルオロメ チル	H	5-シアノ、6-CF ₃
332	±	メキシメ チル	メチル	トリフルオロメ チル	H	5-シアノ、6-CF ₃
333	±	メチルチオ メチル	メチル	トリフルオロメ チル	H	5-シアノ、6-CF ₃
334	+	H	メチル	トリフルオロメ チル	H	5-シアノ、6-CF ₃
335	-	H	メチル	トリフルオロメ チル	H	5-シアノ、6-CF ₃
344	±	H	メチル	-CH ₂ -S- エチル	エチル	5-シアノ、6-CF ₃
345	_(a)	H	メチル	トリフルオロメ チル	クロロ	5-シアノ、6-CF ₃
346	_(a)	H	メチル	トリフルオロメ チル	ヨード	5-シアノ、6-CF ₃
347	_(a)	H	メチル	トリフルオロメ チル	-CC-Si(C H ₃) ₃	5-シアノ、6-CF ₃

【表 18】

348	— ^(a)	H	メチル	トリフルオロメチル	—CCH	5—シアノ、6—CF ₃
349	— ^(a)	H	メチル	—CH ₂ —S—エチル	ヨード	5—シアノ、6—CF ₃
350	— ^(a)	H	メチル	—CH ₂ —S—エチル	—CC—Si(C H ₃) ₃	5—シアノ、6—CF ₃
351	— ^(a)	H	メチル	—CH ₂ —S—エチル	—CCH	5—シアノ、6—CF ₃
352	— ^(a)	H	メチル	—CH ₂ —S—エチル	エチル	5—シアノ、6—CF ₃
353	±	H	メチル	—CH ₂ —S—エチル	H	5—クロロ
354	— ^(a)	H	メチル	—CH ₂ —SO ₂ —エチル	エチル	5—シアノ、6—CF ₃
355	na	H	メチル	メチル	—CCH	5—シアノ、6—CF ₃
356	na	H	メチル	メチル	—CC—Si(C H ₃) ₃	5—シアノ、6—CF ₃
357	na	H	トリフルオロメチル	トリフルオロメチル	H	5—シアノ、6—CF ₃
358	na	メチル—スルホニル	トリフルオロメチル	トリフルオロメチル	H	5—シアノ、6—CF ₃
394	±	H	H	—CH ₂ Cl	H	5—シアノ、6—CF ₃
397	+ ^(a)	H	メチル	—CH ₂ —SO ₂ —エチル	H	5—シアノ、6—CF ₃
398	+ ^(a)	H	メチル	—CH ₂ —S—エチル	ヨード	5—シアノ、6—CF ₃
401	+ ^(a)	H	メチル	—CH ₂ —S—エチル	ブロモ	5—シアノ、6—CF ₃
402	±	メチル—スルホニル	メチル	—CH ₂ —S—エチル	H	5—シアノ
403	±	H	メチル	—CH ₂ —S—エチル	H	5—シアノ
404	±	H	メチル	—CH ₂ —SO ₂ —エチル	H	5—クロロ、6—CF ₃
405	na	H	メチル	メチル	H	5, 6—ジクロロ
406	±	H	メチル	—CH ₂ —S—エチル	クロロ	5—クロロ
407	±	H	メチル	—CH ₂ —SO ₂ —エチル	H	5—シアノ、6—CF ₃
408	±	H	H	—CH ₂ —S—メチル	H	5—シアノ、6—CF ₃
409	na	H	メチル	メチル	—CH=CH ₂	5—クロロ、6—CF ₃
410	±	H	H	—CH ₂ —S—エチル	H	5—シアノ、6—CF ₃
411	±	H	H	—CH ₂ —S—エチル	ヨード	5—シアノ、6—CF ₃

【0141】

【表 19】

412	±	H	H	-CH ₂ -SO ₂ -エチル	H	5-シアノ、6-CF ₃
413	±	H	H	-CH ₂ -S-エチル	ブロモ	5-シアノ、6-CF ₃
414	±	H	メチル	-CH ₂ -S-エチル	H	5-メチル、6-CF ₃
415	±	H	メチル	-CH ₂ -S-エチル	H	5-シアノ、6-メチル、7-ヨード
426	±	H	メチル	-CH ₂ -O-(4-シアノフェニル)	H	5-シアノ、6-CF ₃
428	±	H	メチル	-CH ₂ -O-(3-ニトロフェニル)	H	5-シアノ、6-CF ₃
429	±	H	メチル	-CH ₂ -O-(3-CF ₃ -4-シアノフェニル)	H	5-シアノ、6-CF ₃
436	±	H	メチル	トリフルオロメチル	H	5-シアノ、6-CF ₃
445	±	H	メチル	-CH ₂ -S-エチル	H	5-シアノ、6-メトキシ
446	±	H	メチル	-CH ₂ -S-エチル	H	5-シアノ、6-メチル

10

20

【0142】

(a) これらの化合物の立体配置は実験的には決定されなかった。しかし、化合物は立体特異的前駆体から調製された。更に特には、化合物#151、155、195、231、232、242、247及び250は化合物#150から調製され、化合物#156及び241は化合物#149から調製し、化合物#248、249、349、350、351、353及び354は化合物#217から調製し、化合物#252、397、398及び401は化合物#233から調製し、化合物#345、346、347及び348は化合物#355から調製した。従って表に挙げた立体配置は前駆体の立体配置に基づく。

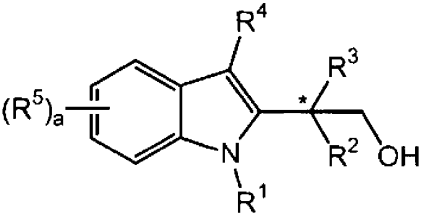
30

(b) 相対的及び絶対的立体配置は決定されなかったが、化合物#113、114、116及び117は、SO基のSにおける単一立体配置を伴って調製された。

【0143】

【表 20】

表3: 式(I)の化合物

						
ID番号	*	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	(R ⁵) _a
253	±	H	メチル	-S-(4-クロロフェニル)	H	5-クロロ、6-CF ₃
268	±	H	メチル	-S-イソプロピル	H	5-ニトロ、6-CF ₃

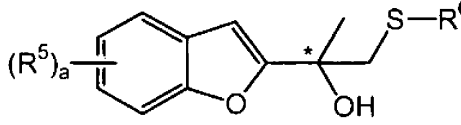
40

【0144】

50

【表 2 1】

表4:式(I)の化合物

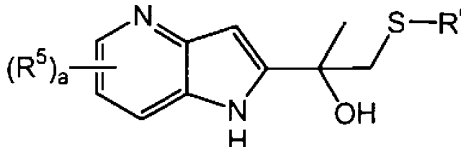
			
ID番号	*	R ⁶	(R ⁵) _a
8	±	4-クロロフェニル	5-ニトロ、6-CF ₃
9	±	エチル	5-ニトロ、6-CF ₃

10

【0 1 4 5】

【表 2 2】

表5:式(Ⅲ)の化合物

			
ID番号	*	R ⁶	(R ⁵) _a
1	±	シクロヘキシル	5-CF ₃
2	±	フェニル	5-CF ₃
3	±	4-クロロフェニル	5-CF ₃
5	±	4-フルオロフェニル	5-CF ₃
6	±	エチル	5-シアノ

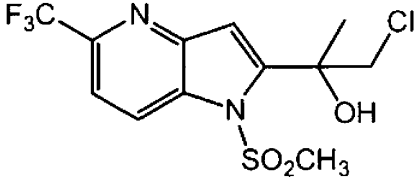
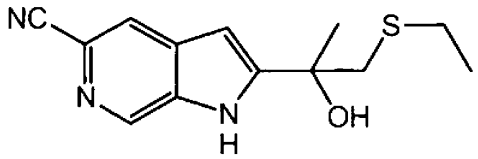
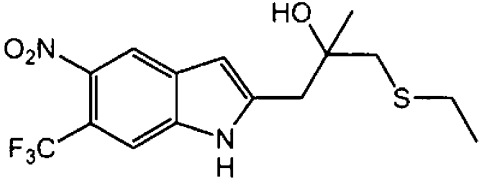
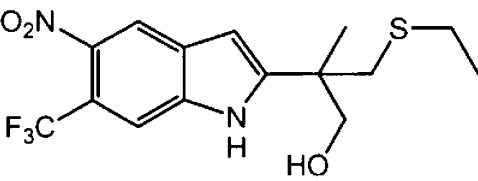
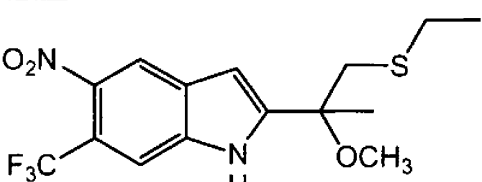
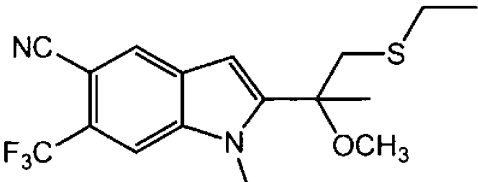
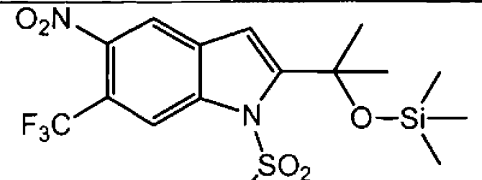
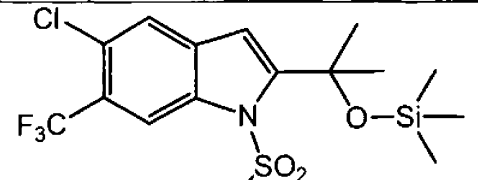
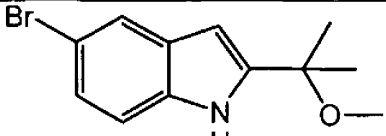
20

【0 1 4 6】

本発明の更なる代表的化合物は以下の表 6 にリストにされる。

【表 2 3】

表6

 (#4)	 (#7)
 (#10)	 (#11)
 (#167)	 (#235)
 (#269)	 (#270)
 (#271)	

【0147】

本明細書で使用される用語「ハロゲン」は別記されない限り、塩素、臭素、フッ素及びヨウ素を意味することとする。

【0148】

本明細書で使用される用語「アルキル」は別記されない限り、単独で使用されようと置換基の一部として使用されようと、直鎖及び分枝鎖を包含する。例えば、アルキル基はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル等を包含する。アルキルとともに使用される時の「低級」は、別記されない限り、1～4個の炭素原子の炭素鎖の組成を意味する。

【0149】

本明細書で使用される用語「ハロゲン置換低級アルキル」は別記されない限り、1個又は複数の水素原子がハロゲン原子で置換されている、前記に定義の通りの低級アルキル基を意味することとする。適切な例は、それらに限定はされないが、トリフルオロメチル、

10

20

30

40

50

2, 2, 2-トリフルオロエト-1-イル、クロロメチル、フルオロメチル等を包含する。同様に、用語「フッ化低級アルキル」は1個又は複数の水素原子がフッ素原子で置換されている前記に定義の通りの低級アルキル基を意味することとする。適切な例はそれらに限定はされないが、フルオロメチル、フルオロエチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエト-1-イル、等を包含する。

【0150】

本明細書で使用される「アルコキシ」は別記されない限り、前記の直鎖又は分枝鎖アルキル基の酸素エーテル基を意味することとする。例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ヘキシルオキシ等を包含する。

【0151】

本明細書で使用される用語「シクロアルキル」は別記されない限り、任意の安定な4～8員の単環式の飽和環系、例えば、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチルを意味することとする。

【0152】

本明細書で使用される「アリアル」は別記されない限り、フェニル、ナフチル等のような未置換の炭環式芳香族基を表わすこととする。

【0153】

本明細書で使用される「ヘテロアリアル」は別記されない限り、場合により、独立に、O、N及びSからなる群から選択される1～3個の更なるヘテロ原子を含有する、O、N及びSからなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する任意の5又は6員の単環式芳香環構造物、あるいは場合により、独立に、O、N及びSからなる群から選択される1～4個の更なるヘテロ原子を含有する、O、N及びSからなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する9又は10員の二環式芳香環構造物を意味することとする。ヘテロアリアル基は生成物が安定な構造物であるような環の任意のヘテロ原子又は炭素原子に結合されることができる。

【0154】

適切なヘテロアリアル基の例はそれらに限定はされないが、ピロリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イミダゾリル、プラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラニル、フラザニル、インドリジニル、インドリル、イソインドリニル、インダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、プリニル、キノリジニル、キノリニル、イソキノリニル、イソチアゾリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノオキサリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、等を包含する。

【0155】

本明細書で使用される記号 "*" はステレオジェン中心の存在を表わす。

【0156】

特定の基が「置換されている」（例えば、シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、等）時は、その基は、独立に置換基のリストから選択される、1個又は複数の置換基、好ましくは、1～5個置換基、より好ましくは1～3個の置換基、最も好ましくは1～2個の置換基をもつことができる。

【0157】

置換基に関連して、用語「独立に」は2個以上のこのような置換基が可能な場合は、このような置換基は相互に同一でも異なってもよいことを意味する。

【0158】

本明細書中に使用される標準的命名法によると、指定される側鎖の末端部分を最初に、次に結合部分の方向に隣接官能基を記載する。従って例えば、「フェニルー (C₁ - C₆ アルキル) - アミノカルボニル (C₁ - C₆ アルキル)」置換基は式

【0159】

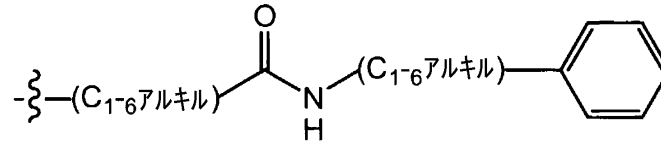
10

20

30

40

【化 2 7】



【0 1 6 0】

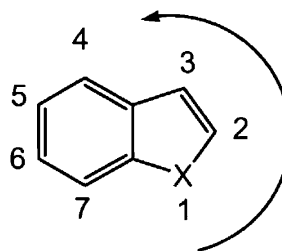
の基を表わす。

【0 1 6 1】

本明細書中に使用される標準的命名法によると、核上の置換基はX（又はY）原子が1と番号付けられ、残りの環原子が反時計方向に連続して番号を付けるように指定される。例えば、式（I）の化合物に対しては、核上の置換基は以下の結合位置で結合されるものと指定される。

【0 1 6 2】

【化 2 8】



【0 1 6 3】

明細書、特にスキーム及び実施例中で使用される略語は以下である：

A R	= アンドロゲン受容体	
B P H	= 良性前立腺肥大	
B u ₄ N H S O ₄ 又は T B A H S	= 硫酸水素テトラブチルアンモニウム	
D A B C O	= 1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン	30
D C M	= ジクロロメタン	
D I P E A 又は D I E A 又は i P r ₂ N E t	= ジイソプロピルエチルアミン	
D H T	= ジヒドロテストステロン	
D M A C	= N, N-ジメチルアセトアミド	
D M A P	= 4-N, N-ジメチルアミノピリジン	
D M E M / F 1 2	= ダルベッコの修飾イーグル培地 / F 1 2	
D M F	= N, N-ジメチルホルムアミド	
D M S O	= ジメチルスルホキシド	
D T T	= ジチオスレイトール	40
E D T A	= エチレンジアミン四酢酸	
E t 2 O	= ジエチルエーテル	
E t O A c	= 酢酸エチル	
E t O H	= エタノール	
H P L C	= 高速液体クロマトグラフィー	
K O A c	= 酢酸カリウム	
m C P B A	= m-クロロペルオキシ安息香酸	
M e O H	= メタノール	
N B S	= N-ブロモスクシンイミド	
N C S	= N-クロロスクシンイミド	50

N I S	=N-ヨードスクシンイミド	
NMP	=1-メチル2-ピロリジノン	
NMR	=核磁気共鳴	
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	=ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド	
Pd ₂ (dba) ₃	=トリス[μ-(1, 2-η: 4, 5-η)-(1E, 4E)-1, 5-ジフェニル-1, 4-ペンタジエン-3-オン]]ジパラジウム	
PdCl ₂ (dppf)	=1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウムクロリド	10
Pd(OAc) ₂	=酢酸パラジウム(II)	
Ph ₃ P	=トリフェニルホスフィン	
OTBS	=t-ブチルジメチルシリルオキシ	
OXONE (R)	=重過リン酸石灰	
PBS	=リン酸バッファー生理食塩水	
TBAF	=テトラブチルアンモニウムフロリド	
TE又はTEDバッファー	=トリスHCl+EDTA(エチレンジアミン四酢酸)	
TEA又はEt ₃ N	=トリエチルアミン	
THF	=テトラヒドロフラン	
TMS	=トリメチルシリル	20
TrisHCl	=トリス[ヒドロキシメチル]アミノメチル塩酸	

本明細書で使用される用語「被験者」は処置、観察又は実験の対象であった、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを表わす。

【0164】

本明細書で使用される用語「治療的有効量」は、それらに限定はされないが、処置されている疾患又は障害の症状の緩和を包含する、研究者、獣医、医師又は他の臨床医により追求されている組織系、動物又はヒトにおける生物学的又は医学的反応を誘導する活性化化合物又は医薬品の量を意味する。

【0165】

本明細書で使用される用語「組成物」は、特定の量の特定の成分の組み合わせ物から直接又は間接にもたらされるあらゆる生成物のみならずまた、特定の量の特定の成分を含んでなる生成物を包含することが意図される。

【0166】

本発明に従う化合物が少なくとも1個のキラル中心をもつ場合はそれらはそれらに従ってエナンチオマーとして存在することができる。化合物が2個以上のキラル中心をもつ場合は、それらは更にジアステレオマーとして存在することができる。すべてのこのような異性体及びそれらの混合物が本発明の範囲内に包含されることが理解できる。更に、化合物の幾つかの結晶形態は多形体として存在することができ、従ってそれらも本発明に包含されることが意図される。更に幾つかの化合物は水(すなわち水和物)又は一般的な有機溶媒との溶媒和を形成することができ、そのような溶媒和も本発明の範囲内に包含されることが意図される。

【0167】

本発明に従う化合物の製法が立体異性体の混合物を生成する場合は、これらの異性体は分取クロマトグラフィーのような通常の技術により分離することができる。化合物はラセミ形態で調製されるか又はエナンチオ特異的合成又は分割のいずれかにより個々のエナンチオマーを調製することができる。化合物は例えば、(-)-ジー-p-トルオイル-D-酒石酸及び/又は(+)-ジー-p-トルオイル-L-酒石酸のような光学活性な酸との塩形成によるジアステレオマー対の形成、続く分別結晶及び遊離塩基の再生のような標準法により、それらの成分のエナンチオマーに分割されることができる。化合物はまたジас

10

20

30

40

50

テレオマーのエステル又はアミドの形成、次のクロマトグラフィー分離及びキラル補助剤の除去により分割することができる。あるいはまた、化合物をキラルHPLCカラムを使用して分割することができる。

【0168】

本発明の化合物を調製するためのあらゆる工程中に、関与するあらゆる分子上の感受性の又は反応性の基を保護することが必要そして／又は望ましいかも知れない。これは、Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973及びT. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., John Wiley & Sons, 1999中に記載されたような通常の保護基により達成することができる。保護基は当該技術分野から知られた方法を使用して適当なその後の工程で取外すことができる。

10

【0169】

本発明はその範囲内に本発明の化合物のプロドラッグを包含する。概括的に、これらのプロドラッグは必要とされる化合物にインビボで容易に転化できる化合物の官能誘導体であろう。従って、本発明の処置法において、「投与すること」の用語は、具体的に開示された化合物又は具体的には開示されていないかも知れないが、患者に投与後に、特定の化合物にインビボで転化する化合物による、記載される種々の障害の処置を包含することとする。適切なプロドラッグ誘導体の選択及び調製に対する通常の方法は例えば、Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985中に記載されている。

20

【0170】

医薬中への使用のための本発明の化合物の塩は「製薬学的に許容できる塩」と呼ばれる。しかしその他の塩は本発明に従う化合物又は製薬学的に許容できるそれらの塩の調製に有用であることができる。化合物の適切な製薬学的に許容できる塩は例えば、塩酸、硫酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、安息香酸、クエン酸、酒石酸、炭酸又はリン酸のような製薬学的に許容できる酸の溶液と化合物の溶液を混合することにより形成することができる酸付加塩を包含する。更に、本発明の化合物が酸性部分を担持する場合は、適切な製薬学的に許容できるそれらの塩はアルカリ金属塩（例えば、ナトリウム又はカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム又はマグネシウム塩）及び適当な有機リガンドとともに形成される塩（例えば、第四級アンモニウム塩）を包含することができる。代表的な製薬学的に許容できる塩は以下：酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、硼酸塩、臭化物、エデト酸カルシウム、カムシレート、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシレート、エストレート、エシレート、フマル酸塩、グルセプテート、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシレート、メチル臭化物、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナプシレート、硝酸塩、N-メチルグルカミンアンモニウム塩、オレイン酸塩、パモエ酸塩（エンボネート）、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩／2リン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクレート、トシレート、トリエチオダイド及び吉草酸塩、を包含する。

30

40

【0171】

製薬学的に許容できる塩の調製に使用することができる代表的な酸及び塩基は以下：酢酸、2, 2-ジクロロ酢酸、アシル化アミノ酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、(+)-ショウノウ酸、カンファースルホン酸、(+)-(1S)-カンファー-10-スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1, 2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエ

50

タンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトタル酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、D-グルクロン酸、L-グルタミン酸、 α -オキソ-グルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩化水素酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、ラクトバイオニック酸(lactobionic acid)、マレイン酸、(-)-L-リンゴ酸、マロン酸、(±)-DL-マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロチン酸、蔞酸、パルミチン酸、パモエ酸、リン酸、L-ピログルタミン酸、サリチル酸、4-アミノ-サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+)-L-酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸及びウンデシレン酸を包含する酸、並びに

10

アンモニア、L-アルギニン、ベネサミン、ベンザチン、水酸化カルシウム、コリン、デアノール、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2-(ジエチルアミノ)-エタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチル-グルカミン、ヒドラバミン、1H-イミダゾール、L-リシン、水酸化マグネシウム、4-(2-ヒドロキシエチル)-モルホリン、ピペリジン、水酸化カリウム、1-(2-ヒドロキシエチル)-ピロリジン、第二級アミン、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、トリメタミン及び水酸化亜鉛を包含する塩基、を包含する。

【0172】

本発明は更に製薬学的に許容できる担体とともに1種又は複数の式(I)の化合物、式(II)の化合物及び/又は式(III)の化合物を含有する製薬学的組成物を含んでなる。有効成分として本明細書に記載された1種又は複数の本発明の化合物を含有する製薬学的組成物は、通常の製薬学的配合法に従って製薬学的担体と1種又は複数の化合物を密接に混合することにより調製することができる。担体は所望の投与経路(例えば、経口、非経口)に応じて広範な形態を採ることができる。従って、懸濁物、エリキシル及び液剤のような液体経口調製物に対して適する担体及び添加剤は水、グリコール、油、アルコール、香り付け剤、保存剤、安定剤、着色剤等を包含し、散剤、カプセル及び錠剤のような固形経口調製物に適する担体及び添加剤はデンプン、糖、希釈剤、顆粒化剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤等を包含する。固形経口調製物はまた、糖のような物質でコートするか又は吸収の主要な部位を調節するように腸溶コートすることができる。非経口投与に対する担体は通常、滅菌水からなり、溶解度又は保存性を増加するためにその他の成分を添加することができる。注射用懸濁物又は液剤はまた、適当な添加剤とともに水性担体を使用して調製することができる。

20

30

【0173】

本発明の製薬学的組成物を調製するためには、有効成分としての本発明の1種又は複数の化合物を通常の製薬学的配合法に従い、製薬学的担体と密接に混合され、その担体は投与、例えば、経口又は、筋肉内のような非経口のために所望される調製形態に応じた多様な形態を採ることができる。経口投与形態の組成物を調製する場合は、任意の通常の製薬学的媒質を使用することができる。従って、例えば懸濁物、エリキシル及び液剤のような液体経口調製物に適する担体及び添加剤は水、グリコール、油、アルコール、香り付け剤、保存剤、着色剤等を包含し、例えば、散剤、カプセル、カプレット、ゲルカプ及び錠剤のような固形経口調製物に対して適する担体及び添加剤は、デンプン、糖、希釈剤、顆粒化剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤等を包含する。それらの投与の容易性のために、その場合は固形の製薬学的担体が明らかに使用される、錠剤及びカプセルが最も有利な経口投与単位形態を表わす。所望される場合は、錠剤は標準の方法により糖衣又は腸溶コートすることができる。非経口剤に対しては、例えば、溶解度を補助する又は保存のためのような目的のための他の成分を包含することができるが、担体は通常滅菌水を含んでなる。注射用懸濁物もまた調製することができ、その場合は適当な液体担体、懸濁剤等を使用することができる。本明細書の製薬学的組成物は、投与単位、例えば、錠剤、カプセル、散剤、注射、茶サジ等当たりの前記の有効量を送達するために必要な量の有効成分を含有するであろう。本明細書の製薬学的組成物は投与単位、例えば、錠剤、カプセル、散剤、注射、座

40

50

薬、茶サジ等当たり約0.01～500mgを含有し、そして約0.05～500mg/kg/日、好ましくは、約0.05～10mg/kg/日、より好ましくは、約1.0～3.0mg/kg/日の投与量で投与することができる。しかし、投与量は患者の必要量、処置されている状態の重篤度及び使用されている化合物に応じて変動する可能性がある。毎日の投与又は周期後投与（post-periodic dosing）のいずれかを使用することができる。

【0174】

これらの組成物は好ましくは、経口、非経口、鼻腔内、舌下又は直腸投与のため、あるいは吸入又は吹き込み（insufflation）による投与のための、錠剤、ピル、カプセル、散剤、顆粒、滅菌非経口液剤又は懸濁物、計量エアゾール又は液体スプレー、滴剤、アンプル、自動注入装置又は座薬、のような単位投与形態にある。あるいはまた、組成物は毎週1回又は毎月1回の投与に適した形態で提供することができ、例えば、デカノエート塩のような活性化合物の不溶性塩を筋肉内注射のためのデポー調製物を提供するように適応させることができる。錠剤のような固形組成物を調製するためには、主要有効成分を製薬学的担体、例えば、コーンスターチ、ラクトース、スクロース、ソルビール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム又はガムのような通常の打錠成分及び他の製薬学的希釈剤、例えば、水と混合して、本発明の化合物又は製薬学的に許容できるその塩の均一な混合物を含有する固形調製前組成物（preformulation compositions）を形成する。これらの調製前組成物を均一と称する時は、組成物が錠剤、ピル及びカプセルのような同等に有効な投与形態に容易に準分割され得るように、有効成分が組成物全体にわたり均一に分散されていることを意味する。次にこの固形の調製前組成物を本発明の有効成分を0.1～約500mg含有する前記のタイプの単位投与形態に準分割する。新規組成物の錠剤又はピルはコート又は配合されて、持続作用の利点を与える投与形態を提供することができる。例えば、錠剤又はピルは内部投与物及び外部投与成分を含んでなり、ここで後者は前者上の封入物の形態にある。2成分は胃内部での分解に抵抗する働きをもち、そして内部の成分を十二指腸中にそのまま通過させるか又は放出を遅らせる腸溶層により分離することができる。このような腸溶層又はコーティングのために、セラック、セチルアルコール及び酢酸セルロースのような物質とともに多数のポリマー酸を包含する物質のような種々の物質を使用することができる。

【0175】

本発明の新規組成物が経口又は注射により投与するために取り入れることができる液体形態は水性液剤、適当には香り付きシロップ、水性又は油性懸濁物及び、綿実油、ゴマ油、ココナツ油又は落花生油のような食用油を含む香り付きエマルジョン並びにエリキシル及び類似の製薬学的ビヒクルを包含する。水性懸濁物に適した分散剤又は懸濁剤はトラガカント、アカシア、アルギネート、デキストラン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン又はゼラチンのような合成及び天然ガムを包含する。

【0176】

本発明中に記載されたアンドロゲン受容体によりモジュレートされる障害又は状態を処置する方法はまた、本明細書に定義された任意の化合物及び製薬学的に許容できる担体を含んでなる製薬学的組成物を使用して実施することができる。製薬学的組成物は約0.01mg～500mg、好ましくは、約10～100mgの化合物を含有することができる、そして選択される投与方法に適した任意の形態に形成することができる。担体は、それらに限定はされないが結合剤、懸濁剤、滑沢剤、香料、甘味剤、保存剤、色素及びコーティングを包含する、必要な、そして不活性な製薬学的賦形剤を包含する。経口投与に適した組成物はピル、錠剤、カプレット、カプセル（それぞれ即時放出、時限放出及び持続放出調製物を包含する）、顆粒及び散剤のような固形形態並びに液剤、シロップ、エリキシル、エマルジョン及び懸濁物のような液体形態を包含する。非経口投与に有用な形態は滅菌液、エマルジョン及び懸濁物を包含する。

【0177】

本発明の化合物は有利には、1日1回投与量で投与することができ又は1日量の総量を1日に2、3、又は4回の分割用量で投与することができる。更に、本発明の化合物は適当な鼻腔内ビヒクルの局所使用により鼻腔内形態であるいは当業者に周知の経皮的皮膚パッチにより投与することができる。経皮的送達系の形態で投与するためには、投与量の投与はもちろん、投与期間中、間欠的でなく、連続的であろう。

【0178】

例えば、錠剤又はカプセルの形態の経口投与のためには、有効な薬剤成分を、エタノール、グリセロール、水等のような経口の無毒の製薬学的に許容できる不活性担体と組み合わせることができる。更に所望されるか又は必要な場合は、適当な結合剤、滑沢剤、崩壊剤及び着色剤もまた混合物中に取り入れることができる。適当な結合剤は限定はされないが、デンプン、ゼラチン、グルコース又はベータラクトースのような天然の糖、コーン甘味剤、アカシア、トラガカント又はオレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム等のような天然及び合成のガムを包含する。崩壊剤は、限定はされないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガム等を包含する。

10

【0179】

液剤は合成及び天然のガム、例えば、トラガカント、アカシア、メチルーセルロース等のような適当に香り付けした懸濁剤又は分散剤中で形成する。非経口投与に対しては、滅菌懸濁物及び液剤が望ましい。静脈内投与が望ましい時は一般に適当な保存剤を含有する等張調製物が使用される。

20

【0180】

本発明の化合物はまた、小型単層ベシクル、大型単層ベシクル及び多層ベシクルのようなりポソーム送達系の形態で投与することができる。リポソームはコレステロール、ステアリルアミン又はホスファチジルコリンのような多様なリン脂質から形成することができる。

【0181】

本発明の化合物はまた、化合物の分子が結合される個々の担体としてモノクローナル抗体の使用により送達されることができる。本発明の化合物はまた、標的化できる薬剤担体として可溶性ポリマーと結合させることができる。このようなポリマーはポリビニルピロリドン、ピラン・コポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノール又はパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシドポリリシンを包含することができる。更に、本発明の化合物は、薬剤の制御放出を達成するために有用な1群の生物崩壊性ポリマー、例えば、ポリ乳酸、ポリεプロピオンカプロラクトン、ポリヒドロキ酪酸、ポリオルソエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート及びヒドロゲルの架橋又は両親媒性ブロックコポリマーに結合させることができる。

30

【0182】

本発明の化合物は、アンドロゲン受容体によりモジュレートされる障害又は状態の処置が必要とされる場合にいつでも、前記の任意の組成物中に、そして当該技術分野で確立された投与法に従って投与することができる。

40

【0183】

生成物の1日投与量はヒト成人一人当たり1日に0.01~500mgの広範囲にわたり変動させることができる。経口投与に対しては、組成物は好ましくは、処置されている患者に対する投与量の症候による調整のために0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、150、200、250及び500ミリグラムの有効成分を含有する錠剤の形態で提供される。薬剤の有効量は通常、1日約0.01~約500mg/kg体重の投与レベルで供給される。その範囲は好ましくは、約0.5~約10.0mg/kg体重/1日、最も好ましくは、約1.0~約3.0mg/kg体重/1日である。化合物は1日1~4回の投与回数で投

50

与することができる。

【0184】

投与される最適な投与量は当業者により容易に決定されることができ、使用される特定の化合物、投与法、調製物の濃度、投与法及び疾患の状態の進行とともに変更されるであろう。更に、患者の年齢、体重、食餌及び投与時間を包含する、処置されている特定の患者に関連する因子が投与量を調節する必要をもたらすであろう。

【0185】

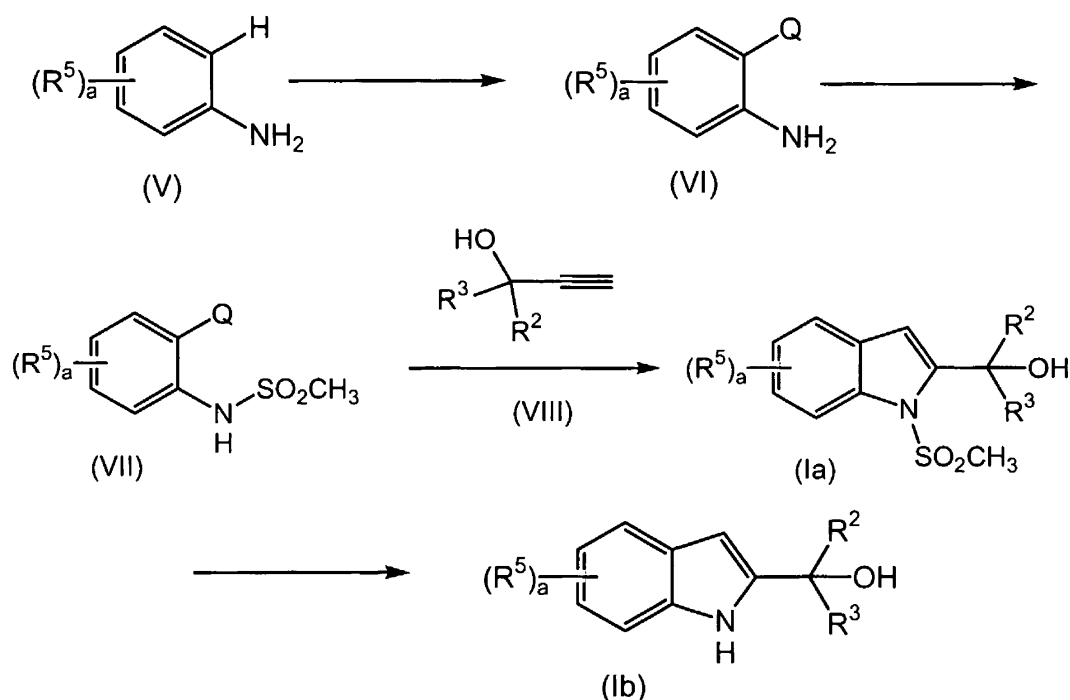
式(I)(II)及び(III)の化合物は以下のスキームに概説される方法に従い調製することができる。

【0186】

式(I)(bが0であり、cが0でありそしてXがNR¹である)の化合物は以下のスキーム1に概説された方法に従い調製することができる。

【0187】

【化29】



スキーム 1

【0188】

それに従うと、既知の化合物又は既知の方法により調製される化合物、式(V)の適当に置換された化合物を、場合により触媒[例えば、酢酸(ICIとともに)、トルエンスルホン酸(NIS又はNBSとともに)等]の存在下で、有機溶媒又はそれらの混合物(例えば、THF、メタノール、酢酸、THF/メタノール等)中で、ヨウ素又は臭素源(例えば、NIS、ICI、NBS、Br₂、I₂、等)と反応させると、QがそれぞれI又はBrである式(VI)の対応する化合物を生成する。

【0189】

式(VI)の化合物を、有機溶媒(例えば、THF、ピリジン、DMF等)中で有機塩基(例えば、ピリジン、カリウムt-ブトキシド等)の存在下で、メシルクロリド(あるいはまた、p-トルエンスルホンクロリド)とともに反応させると、式(VII)の対応する化合物を生成する。

【0190】

式(VII)の化合物を既知の化合物又は既知の方法により調製される化合物、式(VIII)の適当に置換された化合物と、有機溶媒(例えば、THF、DMF、DMAC、等)中で有機塩基、好ましくは、第三級アミン塩基(例えば、TEA、DIPEA、ピリ

ジン、等)の存在下で、CuIの存在下で、触媒(例えば、PdCl₂(PPh₃)₂、Pd₂(dba)₃、PdCl₂(dppf)、等)の存在下で反応させると、式(Ia)の対応する化合物を生成する。

【0191】

式(Ia)の化合物を、例えば、場合により、有機溶媒又はその混合物(例えば、メタノール/水、エタノール/水、THF、等)中で塩基(例えば、NaOH、KOH、NaO(低級アルキル)、等)と反応させることにより既知の方法に従い脱保護すると、式(Ib)の対応する化合物を生成する。あるいはまた、式(Ia)の化合物を好ましくは、約50℃以上の高温で有機溶媒(例えば、THF、DMF、等)中でTBAFと反応させると式(Ib)の対応する化合物を生成する。

10

【0192】

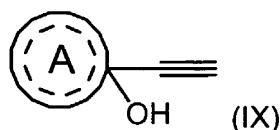
式(II)(bが0であり、cが0であり、そしてXがNR¹である)の化合物及び式(III)(bが0であり、cが0である)の化合物も同様に、前記のスキーム1に概説の方法に従い調製することができる。

【0193】

更に特には、式(II)の化合物(bが0であり、cが0であり、そしてXがNR¹である)を、既知の化合物又は既知の方法により調製された化合物、式(IX)

【0194】

【化30】



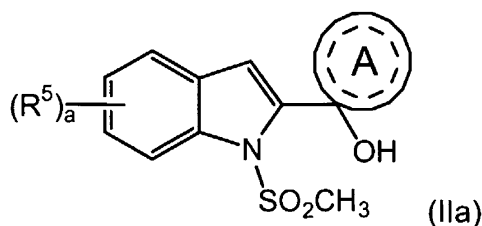
20

【0195】

の適当に置換された化合物を式(VIII)の化合物に置換して、式(IIa)

【0196】

【化31】



30

【0197】

の対応する化合物を生成することにより調製することができる。

【0198】

式(IIa)の化合物を更に場合により既知の方法に従い脱保護すると、式(IIb)(R¹が水素である)の対応する化合物を生成することができる。

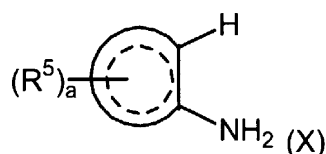
【0199】

同様に式(III)の化合物を、既知の化合物又は既知の方法により調製される化合物、式(X)

40

【0200】

【化32】



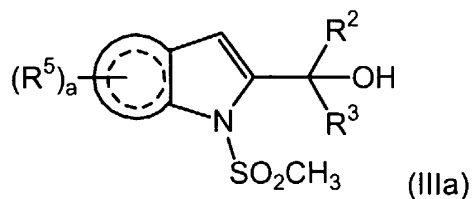
【0201】

50

の適当に置換された化合物を式 (V) の化合物に置換すると、式 (I I I a)

【0202】

【化33】



【0203】

の対応する化合物を生成することにより、スキーム1に概説の方法に従い調製することができる。

【0204】

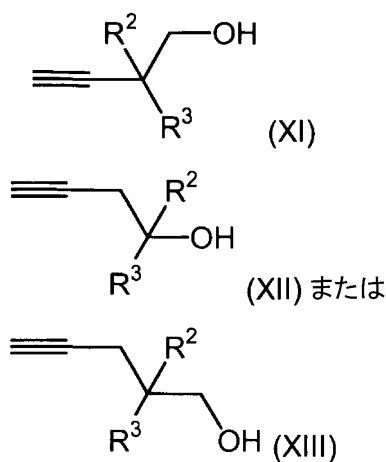
式 (I I I a) の化合物を更に、場合により、既知の方法に従い脱保護すると、式 (I I I b) (R^1 が水素である) の対応する化合物を生成することができる。

【0205】

式 (I) の化合物、式 (I I) の化合物及び式 (I I I) の化合物 (b が1でありそして/又は c が1である) は既知の化合物又は既知の方法により調製される化合物、式 (X I)、(X I I) 又は (X I I I)

【0206】

【化34】



【0207】

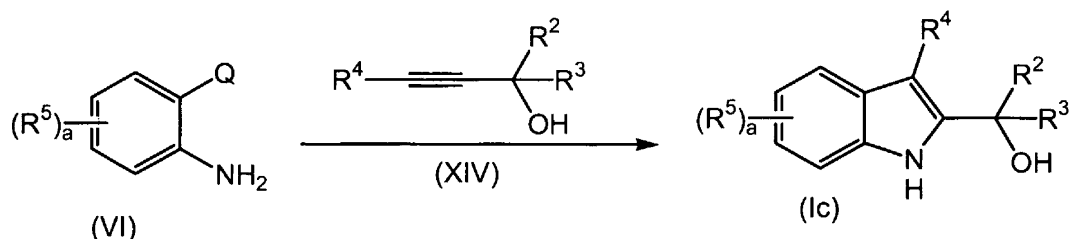
の適当に置換された化合物を式 (V I I I) の化合物に置換することにより、スキーム1に概説される方法に従い調製することができる。

【0208】

式 (I) (R^4 が低級アルキル、より好ましくは、メチルである) の化合物はスキーム2に概説された方法に従い調製することができる。

【0209】

【化35】



スキーム2

10

20

30

40

50

【0210】

それに従うと、式(VI)の適当に置換された化合物を既知の化合物又は既知の方法により調製される化合物、式(XIV)の適当に置換された化合物と、好ましくは、約70℃以上の高温で、より好ましくは、約80℃の高温で塩基(例えば、酢酸カリウム、DABCO、等)の存在下で触媒(例えば、酢酸パラジウム)の存在下で反応させると、式(Ic)の対応する化合物を生成する。

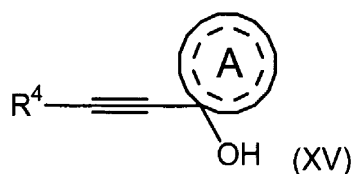
【0211】

式(II)の化合物及び式(III)の化合物(R^4 が低級アルキル、好ましくは、メチルである)も同様に、スキーム2に概説の方法に従って調製することができる。より特

10

【0212】

【化36】



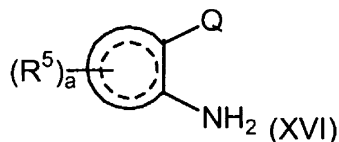
【0213】

の適当に置換された化合物を式(XIV)の化合物に置換することにより調製することができる。同様に式(III)の化合物は式(XVI)

20

【0214】

【化37】



【0215】

の適当に置換された化合物を式(VI)の化合物に置換することにより調製することができる。

【0216】

30

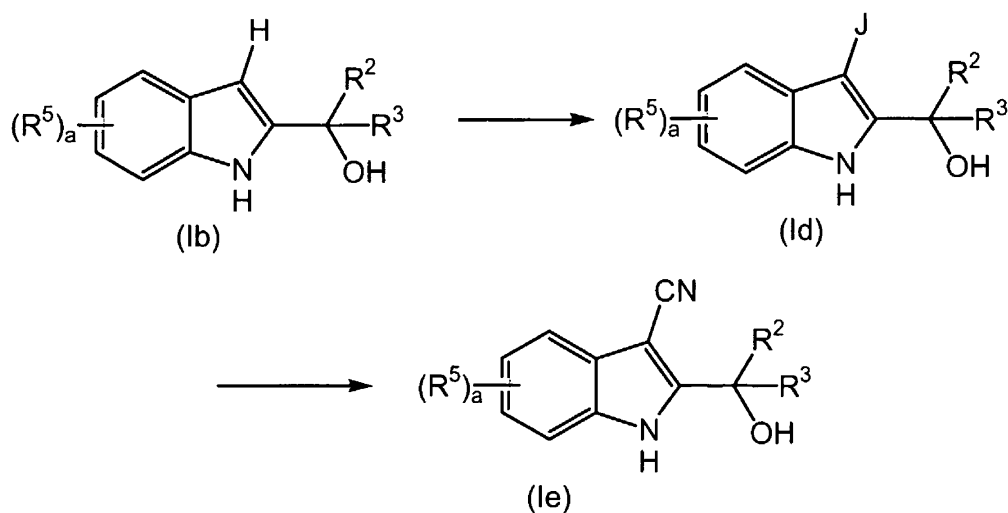
式(I)(R^4 が水素又はメチル以外である)の化合物は以下のスキーム3及び4に概説の方法に従って調製することができる。

【0217】

式(I)(R^4 がシアノである)の化合物は以下のスキーム3に概説の方法に従って調製することができる。

【0218】

【化 3 8】



スキーム 3

【0219】

それに従うと、適当に置換された式 (Ib) の化合物を有機溶媒（例えば、THF、DMAC、NMP、等）中で塩基（例えば、カリウム *t*-ブトキシド、NaH、等）の存在下でヨウ素、臭素又は塩素源（例えば、NIS、NBS、NCS、等）とともに反応させると、式 (Id)（J がそれぞれ I、Br 又は Cl である）の対応する化合物を生成する。

【0220】

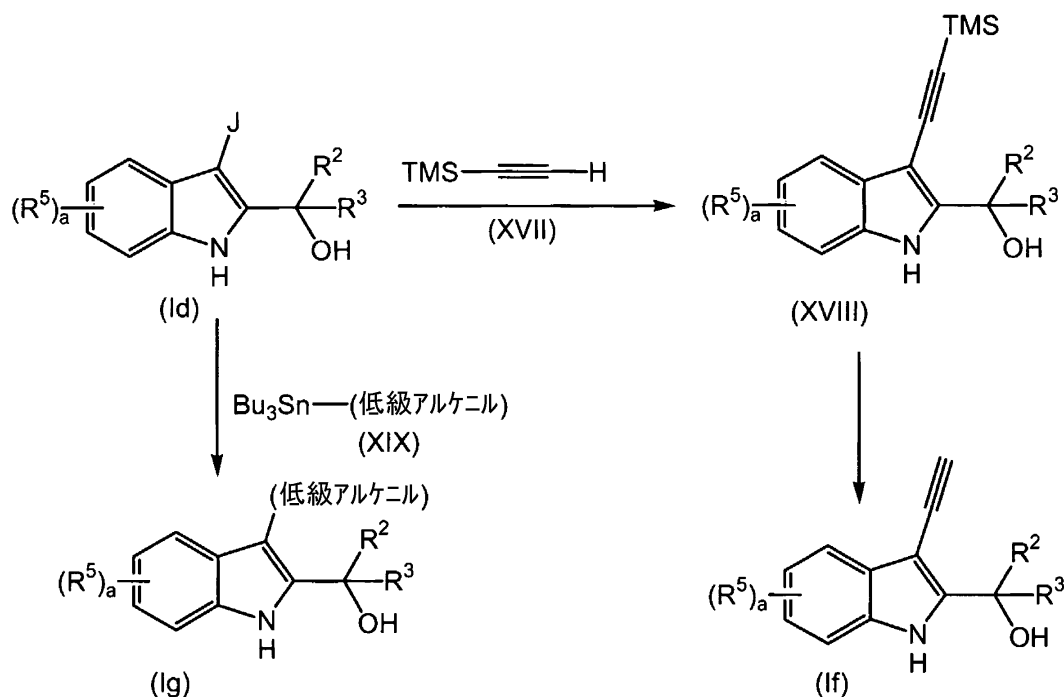
式 (Id)（J が Br 又は I である）の化合物を有機溶媒（例えば、DMF、DMAC、NMP、等）中で CuCN と反応させると式 (Ie) の対応する化合物を生成する。

【0221】

式 (I)（ R^4 がメチル以外の低級アルキル、低級アルケニル又は低級アルキニルである）の化合物はスキーム 4 に概説の方法に従って調製することができる。

【0222】

【化 3 9】



スキーム 4

【0223】

式 (Id) (J が Br 又は I である) の化合物を有機塩基、好ましくは、第三級アミンの塩基 (例えば、TEA、DIPEA、ピリジン、等) の存在下で CuI の存在下で、触媒 (例えば、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 、等) の存在下で、既知の化合物又は既知の方法により調製される化合物、式 (XVII) の適当に置換された化合物と反応させると式 (XVIII) の対応する化合物を生成する。

【0224】

式 (XVIII) の化合物を有機溶媒 (例えば、THF、MeOH、EtOH、等) 中で試薬 (例えば、TBAF、 K_2CO_3 、NaO (低級アルキル)、等) と反応させると式 (If) の対応する化合物を生成する。

【0225】

当業者は式 (If) の化合物を更に、場合により、有機溶媒 (例えば、酢酸エチル、メタノール、エタノール、等) 中で、触媒 (例えば、炭素上 Pd、炭素上 Pt、リンダーの触媒、等) の存在下で、適当な還元剤 (例えば、 H_2 ガス) により還元すると式 (I) [アルキニル基が対応するアルケニルに (すなわち三重結合を部分的に還元するための還元条件を選択することにより) 又はアルキルに (すなわち三重結合を完全に還元するための還元条件を選択することにより) に転化されている] の対応する化合物を生成することができることを認めるであろう。

【0226】

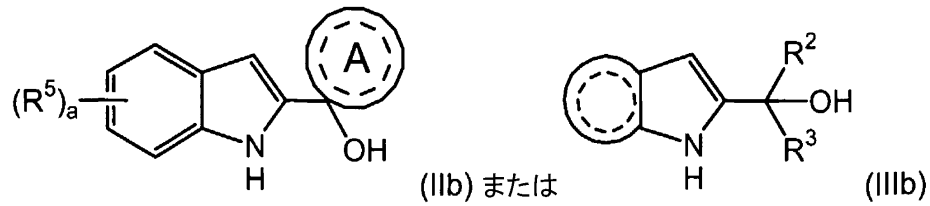
あるいはまた、式 (Id) の化合物を無機塩 (例えば、塩化リチウム、等) の存在下で、触媒 (例えば、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、等) の存在下で、既知の化合物又は既知の方法により調製される化合物、式 (XIX) の適当に置換された化合物と反応させると、式 (Ig) の対応する化合物を生成する (例えば、Tetrahedron, 58 (51) 2002 pp. 10181-10188 を参照されたい)。次に式 (Ig) の化合物を前記のように、更に場合により還元すると、対応する化合物 (ここで低級アルケニルが対応する低級アルキル (メチル以外の) に転化されている) を生成する。

【0227】

当業者は更に、式 (I I) の化合物及び式 (I I I) の化合物 (R^4 が水素以外である) も同様に、式 (I I b) の適当に置換された化合物又は式 (I I I b) の適当に置換された化合物

【0228】

【化40】



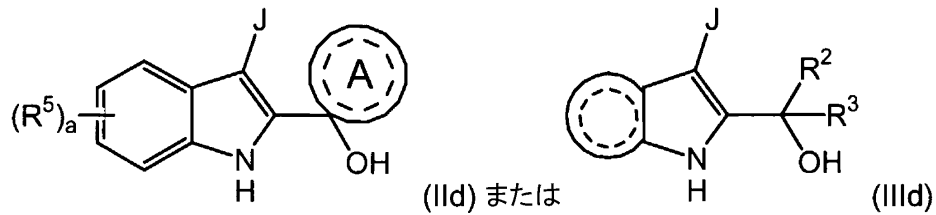
10

【0229】

をスキーム3の式 (I b) の化合物に置換することにより、あるいは式 (I I d) の適当に置換された化合物又は式 (I I I d) の適当に置換された化合物

【0230】

【化41】



20

【0231】

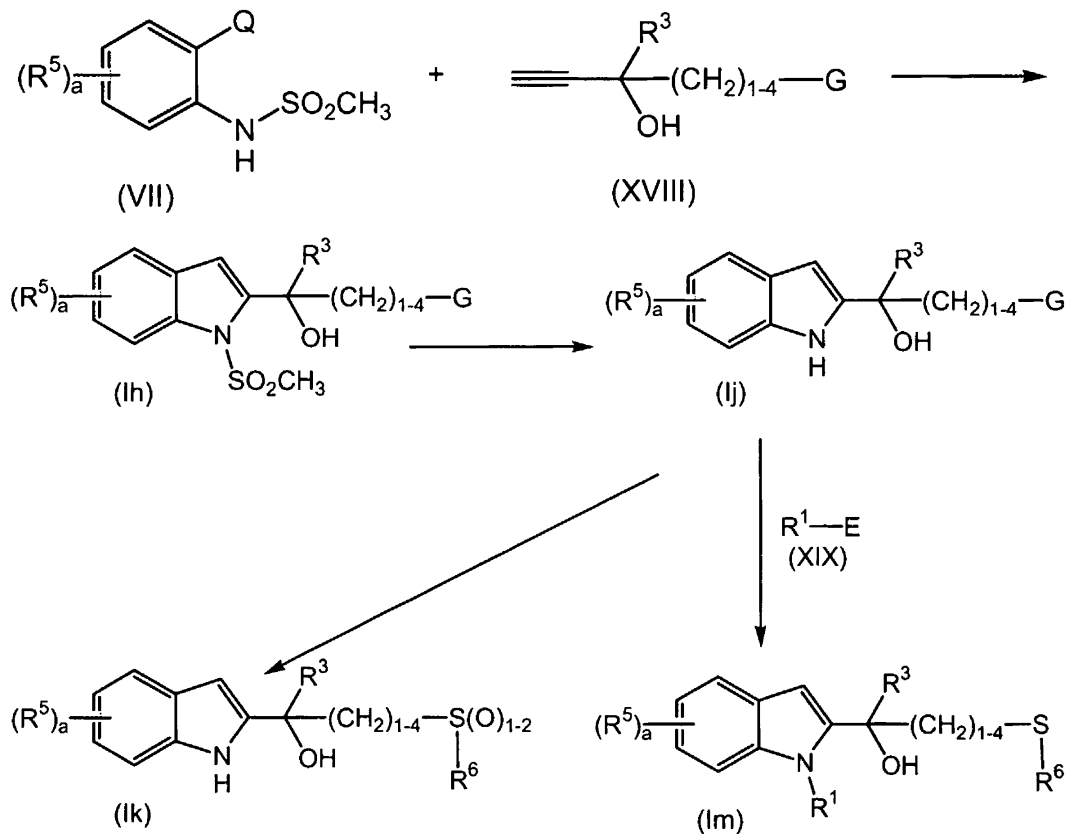
をスキーム4の式 (I d) の化合物に置換することにより、前記のスキーム3及び4に概説した方法に従って調製することができることを認めるであろう。

【0232】

式 (I) の化合物、特に R^2 が $-(CH_2)_{1-4}-S(O)_{0-2}-R^6$ である式 (I) の化合物はスキーム5に概説の方法に従って調製することができる。

【0233】

【化 4 2】



スキーム 5

【0234】

従って、式(VII)(式中、QがI又はBrである)の適当に置換された化合物を有機溶媒(例えば、THF、DMF、DMAC、等)中で有機塩基、好ましくは、第三級アミン塩基(例えば、TEA、DIPEA、ピリジン、等)の存在下でCuIの存在下で、触媒(例えば、PdCl₂(PPh₃)₂、PdCl₂(dppf)、Pd₂(dba)₃、等)の存在下で、既知の化合物又は既知の方法により調製される化合物、式(XVII)(式中GがH、Cl、OTBS及びS—R⁶からなる群から選択される)の適当に置換された化合物と反応させると、式(Ih)の対応する化合物を生成する。

【0235】

式(Ih)の化合物を場合により既知の方法に従って脱保護すると式(Ij)の対応する化合物を生成する。例えば、GがH又はS—R⁶である時は式(Ih)の化合物を有機溶媒又はその混合物(例えば、メタノール、/水、エタノール/水、THF/水、等)中で塩基(例えば、NaOH、KOH、等)と反応させると、式(Ij)(GがそれぞれH又は—S—R⁶である)の対応する化合物を生成することができる。あるいはまた、GがOTBSである時は式(Ih)の化合物を有機溶媒又はその混合物(例えば、メタノール/水、エタノール/水、THF/水、等)中で塩基(例えば、NaOH、KOH、等)と反応させると、式(Ij)(OTBS基(G)が—OH基に転化されている)の対応する化合物を生成することができる。

【0236】

式(Ij)の化合物のGがS—R⁶である場合、式(Ij)の化合物は更に、場合により、有機溶媒又はその混合物(例えば、酢酸エチル/水、メタノール/水、DCM、酢酸エチル、等)中で酸化試薬(例えば、OXONE^(R)/TBAS、mCPBA、等)と反応させると、式(Ik)の対応する化合物を生成する。

【0237】

あるいはまた、式(Ij)の化合物のGがS—R⁶である場合、式(Ij)の化合物は

10

20

30

40

50

更に場合により、有機溶媒（例えば、THF、DMF、NMP、等）中で、好ましくは、塩基（例えば、NaH、カリウムt-ブトキシド、等）の存在下で既知の化合物又は既知の方法により調製される化合物、式（XIX）（EがCl、Br又はIである）の化合物と反応させると式（Im）の対応する化合物を生成する。

【0238】

当業者は、式（Im）の化合物を更に場合により、有機溶媒又はその混合物（例えば、酢酸エチル／水、メタノール／水、DCM、酢酸エチル、等）中で酸化試薬（OXONE^(R)／TBAHS、mCPBA、等）と反応させると、その $-(CH_2)_{1-4}-S-R^6$ 置換基の-S-が対応する-SO-又は-SO₂-基に酸化されている対応する化合物を生成することができることを認めるであろう。

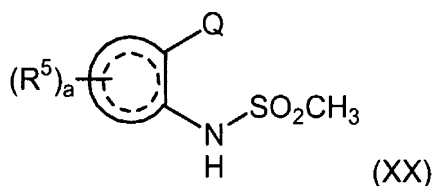
10

【0239】

当業者は更に、式（III）（そのR²が $-(CH_2)_{1-4}-S(O)_{0-2}-R^6$ である）の化合物も同様に、式（VII）の化合物に対して式（XX）

【0240】

【化43】



20

【0241】

の適当に置換された化合物の置換により、スキーム5に概説の方法に従って調製することができることを認めるであろう。

【0242】

当業者は更に、式（I）の化合物及び式（III）〔式中R²が $-(CH_2)_{1-4}-OR^6$ 、 $-(CH_2)_{1-4}-NH-R^6$ 又は $-(CH_2)_{1-4}-N$ （低級アルキル）-R⁶から選択される〕の化合物も同様に、式（XVII）〔式中Gがそれぞれ-O-R⁶、-NH-R⁶又は-N（低級アルキル）-R⁶基で置換されている〕の適当に置換された化合物を選択し、置換することにより、前記のスキーム5に概説された方法に従って調製することができることを認めるであろう。

30

【0243】

あるいはまた、式（I）の化合物〔式中R²が $-(CH_2)_{1-4}-S(O)_{0-2}-R^6$ からなる群から選択されそして、R⁶が場合により置換されたアリールであるか又は場合により置換されたヘテロアリールである〕をスキーム6に概説の方法に従って、式（Ih）（GがClである）の対応する化合物から調製することができる。

【0244】

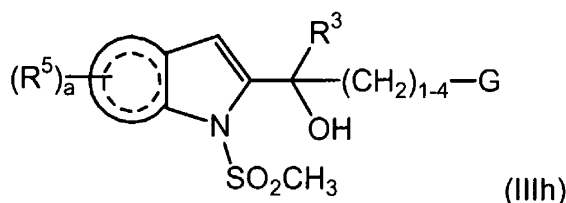
スキーム 6

それに従うと、式 (I h) [G が C I である] の適当に置換された化合物を有機溶媒（例えば、メタノール、エタノール、THF、等）中で塩基（例えば、 NaOCH_3 、 NaO （低級アルキル）、TEA、等）の存在下で既知の化合物又は既知の方法により調製される化合物、式 (X X I) の適当に置換された化合物と反応させると、式 (I k) の対応する化合物を生成する。

式 (I k) の化合物を有機溶媒又はその混合物 (例えば、酢酸エチル／水、メタノール／水、DCM、酢酸エチル、等) 中で適当に選択される酸化剤 (例えば、OXONE^(R)／TBAS、mCPBA、等) と反応させると、式 (I m) の対応する化合物を生成する。

当業者は更に、式 (I I I) $[R^2$ が $-(CH_2)_{1-4}-S(O)_{0-2}-R^6$ である] の化合物を同様に、式 (I I I h)

【化 4 5】

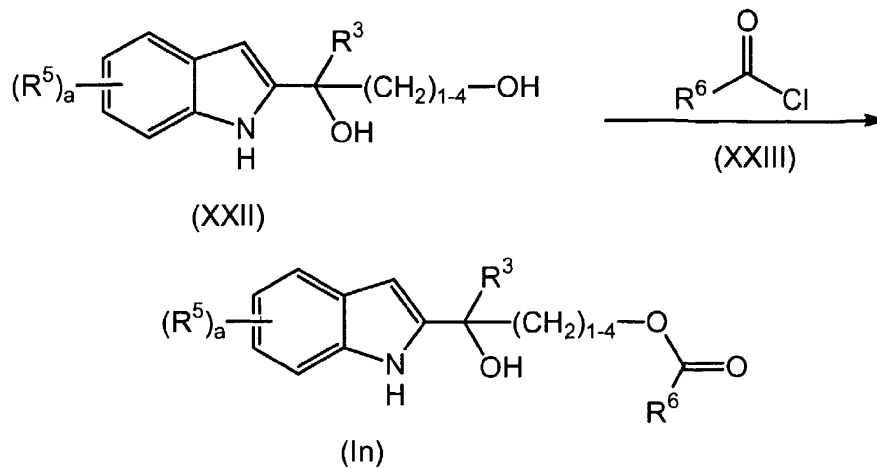


〔GがC1である〕の適当に置換された化合物の式（III h）の化合物に対する置換によりスキーム6に概説された方法に従って調製することができることを認めるであろう。

式 (I) [その R² が $-(CH_2)_{1-4}-O-C(O)-R^6$ から選択される] の化合物はスキーム 7 に概説の方法に従って調製することができる。

【 0 2 5 1 】

【化 4 6】



スキーム 7

【0252】

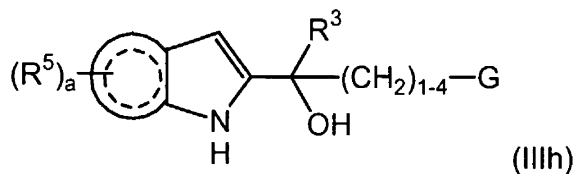
それに従うと、式 (XXII) の適当に置換された化合物 (G が OTBS である式 (Ih) の化合物を脱保護する、スキーム 5 に前記のように調製された) を有機溶媒 (例えば、THF、DCM、アセトニトリル、等) 中で、有機塩基、好ましくは、第三級アミン塩基 (例えば、TEA、DIPEA、ピリジン、等) の存在下で、適当に置換された酸クロリドの既知の化合物又は既知の方法により調製される化合物、式 (XXIII) の化合物、反応させると、式 (In) の対応する化合物を生成する。

【0253】

当業者は更に、式 (III) [その R^2 が $-(CH_2)_{1-4}-OC(O)-R^6$ である] の化合物も同様に、式 (Ih) の化合物に対する、式 (IIIh)

【0254】

【化 4 7】



【0255】

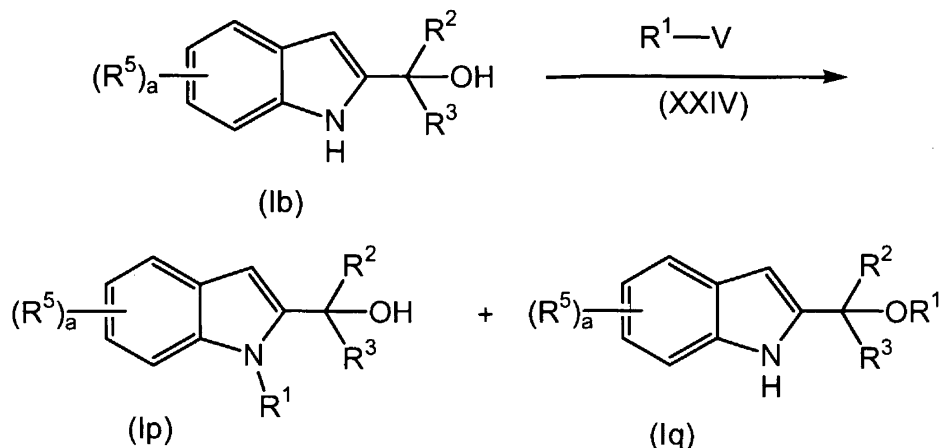
[G が OTBS である] の適当に置換された化合物の置換によりスキーム 7 に概説の方法に従って調製することができることを認めるであろう。

【0256】

式 (I) (R^1 が水素以外である又は R^7 が水素以外である) の化合物はスキーム 8 に概説の方法に従って調製することができる。

【0257】

【化 4 8】



スキーム 8

【0258】

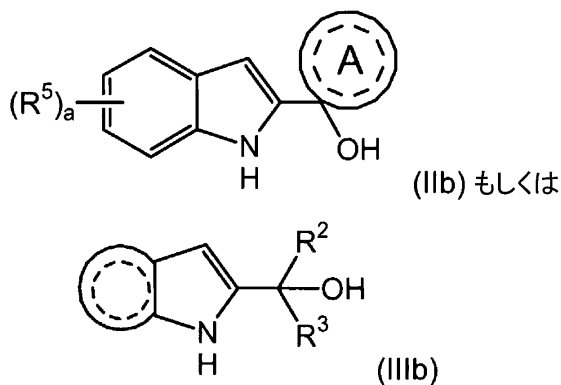
それに従うと、式 (I b) の適当に置換された化合物を有機溶媒（例えば、THF、DMF、DMAC、等）中で塩基（例えば、カリウム t -ブトキシド、水素化ナトリウム、等）の存在下で既知の化合物又は既知の方法により調製される化合物、式 (XXIV)（ V が Br 、 Cl 又は I である）の適当に置換された化合物と反応させると、式 (Ip) 及び (Iq) の対応する混合物を生成する。

【0259】

当業者は更に、式 (II) の化合物及び式 (III) [その R^1 が水素以外であるか又は R^7 が水素以外である] の化合物も同様に、式 (I b) の化合物に対する、式 (IIb)) 又は (IIIb))

【0260】

【化 4 9】



【0261】

の適当に置換された化合物の置換により、スキーム 8 に概説の方法に従って調製することができることを認めるであろう。

【0262】

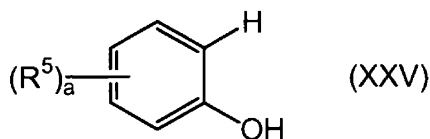
当業者は更に、式 (I) の化合物、式 (II) の化合物及び／又は式 (III) [b が 0 以外であり、そして／又は c が 0 以外である] の化合物も同様に、本明細書に開示されたものに対して適当に置換された試薬を選択し、置換することによりスキーム 2～8 に概説されたいずれかの方法に従って調製することができることを認めるであろう。

【0263】

X が O である式 (I) の化合物及び式 (II) の化合物も同様に適当な出発物質の適当な選択及び置換により、本明細書に記載の方法に従って調製することができる。

【0264】

例えば、式 (I) の化合物を適当に置換された式 (XXV)
 【0265】
 【化50】



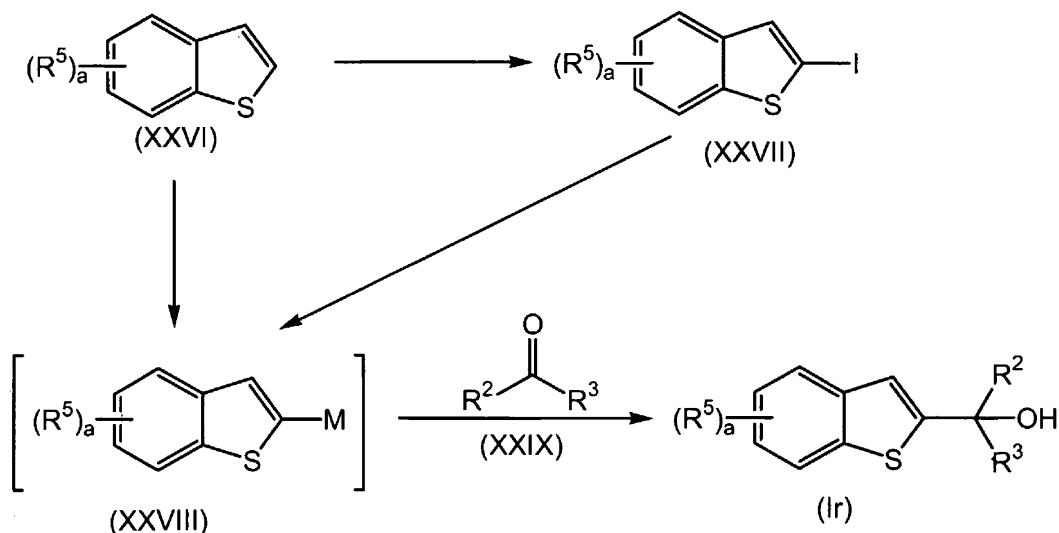
【0266】
 の化合物を式 (V) の化合物に置換することによりスキーム 1 に概説の方法に従って調製
 することができる。

【0267】

式 (I) の化合物及び式 (II) の化合物 (X が S である) はスキーム 9 に概説の方法
 に従って調製することができる。

【0268】

【化51】



スキーム 9

【0269】

それに従うと、既知の化合物又は既知の方法により調製される化合物、式 (XXVI) の適当に置換された化合物を既知の方法 (例えば、J. Het. Chem. 15 (2), 1978, pp 337-342) に従ってヨウ素又はヨウ素源と反応させると、式 (XXVII) の対応する化合物を生成する。

【0270】

式 (XXVI) の化合物又は式 (XXVII) の化合物を既知の方法に従って反応させると、M が Li、Mg、Zn、Cu、等であり、そして式 (XXVIII) の化合物が好ましくは、単離されない式 (XXVIII) の対応する化合物を生成する。式 (XXVIII) の化合物を既知の方法 (例えば、J. Med. Chem., 46 (4), 2003, pp 532-541) に従って、既知の化合物又は既知の方法により調製される化合物、式 (XXIX) の適当に置換された化合物と反応させると、式 (Ir) の対応する化合物を生成する。

【0271】

当業者は、式 (I) (X が S であり、そして R⁴、b 及び/又は c がそれぞれ水素及び 0 以外である) の化合物も同様に、式 (XXVI) の化合物に対して適当に置換される試薬を選択し、置換することにより前記のスキーム 9 に概説の方法に従って調製することができることを認めるであろう。

10

20

30

40

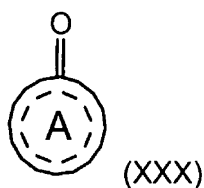
50

【0272】

当業者は更に、式（I I）（XがSである）の化合物も同様に式（X X I X）の化合物に対して、適当に置換された環式ケトン、例えば、式（X X X）

【0273】

【化52】



10

【0274】

の化合物を選択し、置換することにより前記のスキーム9に概説の方法に従って調製することができることを認めるであろう。

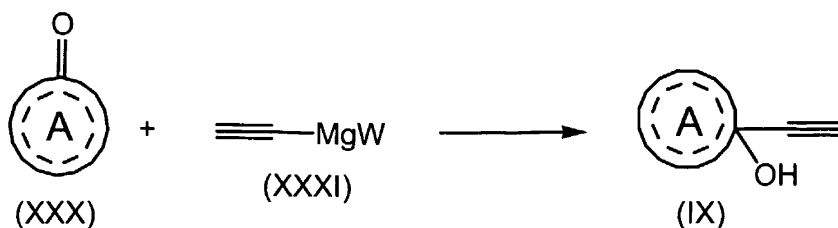
【0275】

式（I X）の化合物は既知の化合物又は既知の方法により調製することができる化合物である。例えば、式（I X）の化合物はスキーム10に概説の方法に従って調製することができる。

【0276】

【化53】

20



スキーム 10

【0277】

それに従うと、既知の化合物又は既知の方法により調製される化合物、式（X X X）の適当に置換された化合物を無水有機溶媒（例えば、T H F、ジエチルエーテル、等）中で既知の化合物又は既知の方法により調製される化合物、式（X X X I）（WがB r、C l又はIである）の化合物と反応させると、式（I X）の対応する化合物を生成する。

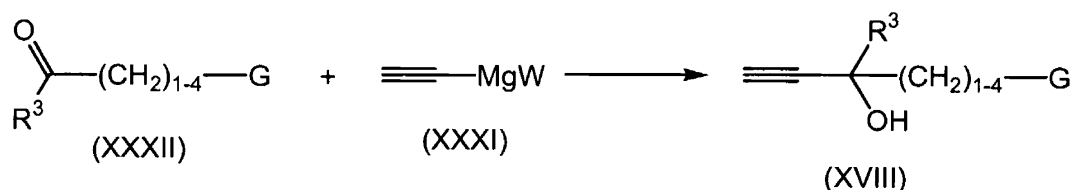
30

【0278】

式（X V I I I）の化合物は既知の化合物又は既知の方法により調製することができる化合物である。例えば、式（X V I I I）の化合物をスキーム11に概説の方法に従って調製することができる。

【0279】

【化54】



スキーム 11

40

【0280】

それに従うと、既知の化合物又は既知の方法により調製される化合物、式（X X X I I）（GがH、C l、O T B S及びS - R⁶からなる群から選択される）の適当に置換された化合物を無水有機溶媒（例えば、T H F、ジエチルエーテル、等）中で既知の化合物の

50

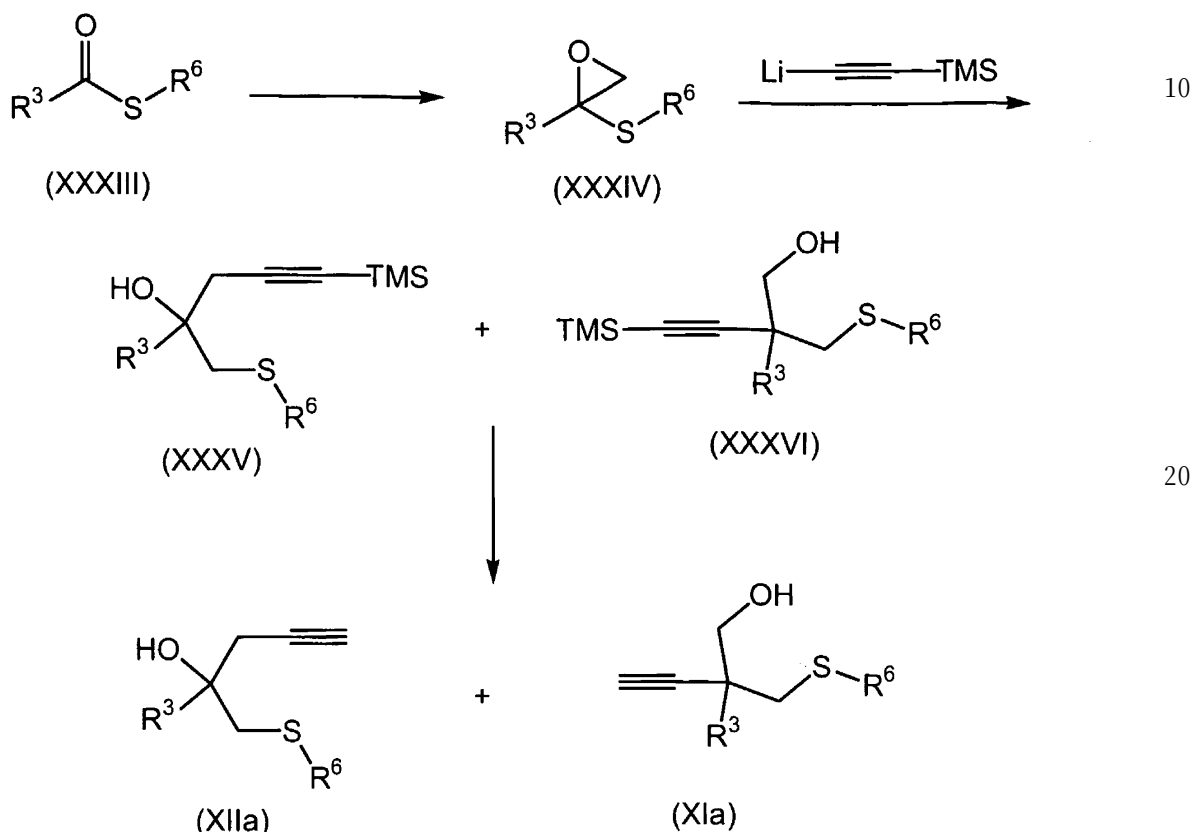
、式 (XXXI) (W が Br、Cl 又は I である) の化合物と反応させると式 (XVII) の対応する化合物を生成する。

【0281】

あるいはまた、式 (XI) の化合物及び式 (XII) の化合物 (R^2 が $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{R}^6$ である) をスキーム 12 に概説の方法に従って調製することができる。

【0282】

【化55】



スキーム 12

【0283】

それに従うと、既知の化合物又は既知の方法により調製される化合物、式 (XXXII) の適当に置換された化合物を有機溶媒 (例えば、DMF、DMSO、等) 中で塩基 (例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム、等) の存在下で $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ と反応させると式 (XXXIV) の対応する化合物を生成する。

【0284】

式 (XXXIV) の化合物を既知の化合物又は既知の方法により (例えば $\text{HCC}-\text{TMS}$ をブチルリチウムと反応させることにより) 調製される化合物、 $\text{Li}-\text{CC}-\text{TMS}$ と反応させると式 (XXXV) 及び (XXXVI) の化合物の混合物を生成する。

【0285】

式 (XXXV) の化合物及び／又は式 (XXXVI) の化合物 (単離された又は混合物中の) を有機溶媒 (例えば、THF、メタノール、エタノール、等) 中で試薬 (例えば、TBAF、 K_2CO_3 、NaO (低級アルキル)、等) と反応させると、それぞれ式 (XIIa) の対応する化合物及び／又は式 (XIa) の対応する化合物 (単離された又は混合物中の) 生成する。

【0286】

式 (XIV) (R^2 が $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{S}-\text{R}^6$ である) の化合物をスキーム 13 に概説の方法に従って調製することができる。

【0287】

10

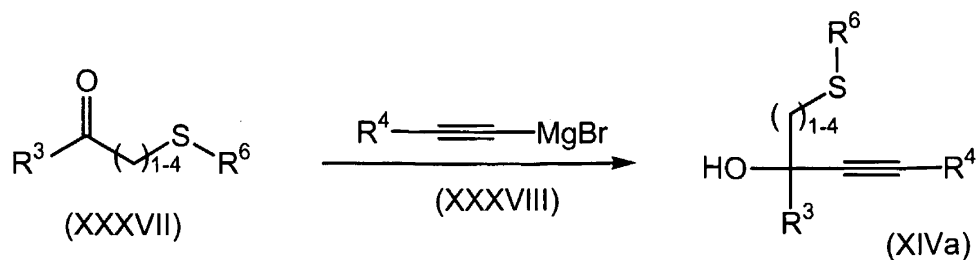
20

30

40

50

【化 5 6】



スキーム 13

10

【0288】

既知の化合物又は既知の方法により調製される化合物、式 (XXXVII) の化合物を無水有機溶媒 (例えば、THF、ジエチルエーテル、等) 中で既知の化合物又は既知の方法により調製される化合物、式 (XXXVIII) の適当に置換された化合物と反応させると、式 (XIVa) の対応する化合物を生成する。

【0289】

以下の「一般的方法」は、本発明の化合物の合成における選択された段階を完了するための例を提供することにより、本発明の理解を助けるために示される。これらの合成法はその次に示される請求の範囲に示される本発明をどんな方法でも限定することを意図されず、そのように考えるべきでない。下記の一般的スキームにおいて、

20

【0290】

【化 5 7】



【0291】

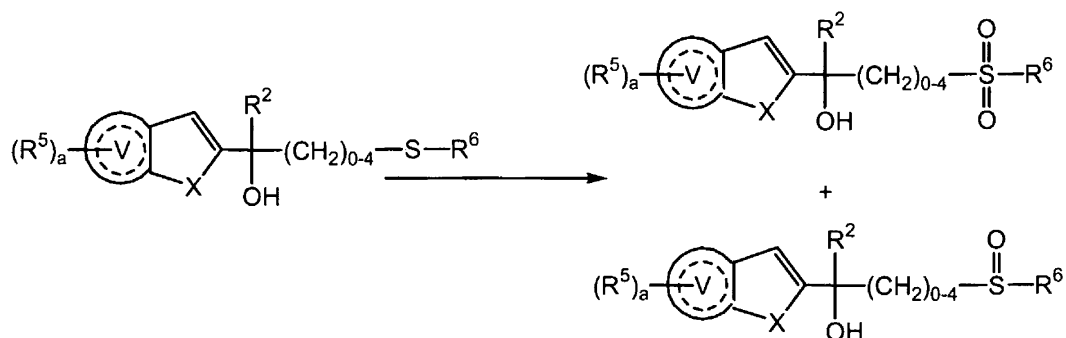
はフェニル又は、1～2個のN原子を含有する6員のヘテロアリール環構造物を表す。

【0292】

例 A - 酸化

【化 5 8】

30



40

【0293】

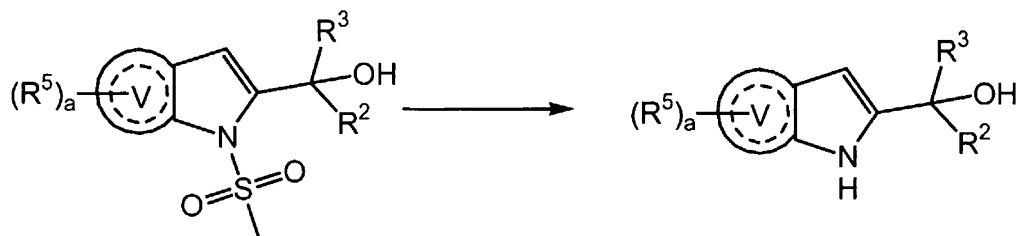
適当に置換されたスルフィドをジクロロメタン及び水の1:1混合物に溶解し、急速に攪拌する。触媒量の硫酸水素テトラブチルアンモニウムを相間移動触媒 (PTC) として使用し、約1%～約20%の間の量で溶液に添加する。次に3当量のOXONE^(R)を添加し、溶液を室温で1晩攪拌する。層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出する。合わせた有機層を水及び/又は10%チオ硫酸ナトリウム溶液、次に生理食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させると、残渣を得て、それをカラムクロマトグラフィーにより精製する。

【0294】

例 B - 脱保護

50

【化 5 9】



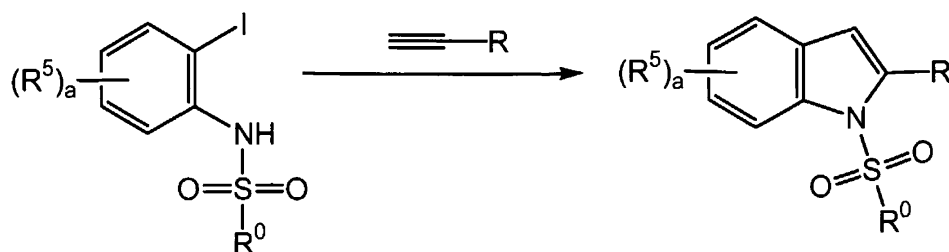
【0295】

適当に置換された保護されたインドール誘導体又は中間体をメタノール及び約 1 ～ 約 4 当量の水酸化ナトリウム溶液（1 ～ 4 M）又は最少量的の水に溶解した水酸化リチウムに溶解する。反応混合物を約 0℃ ～ 約 50℃ の範囲内の温度で攪拌し、反応を約 0.5 時間 ～ 約 1 晩放置進行させ、次に反応混合物を真空下濃縮する。残渣に水を添加し、溶液を 1 N の塩酸溶液で酸性化する。水溶液をジエチルエーテルで 2 回抽出し、ジエチルエーテル抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空下濃縮すると残渣を生成する。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製する。

【0296】

例 C - Sonogashira

【化 6 0】



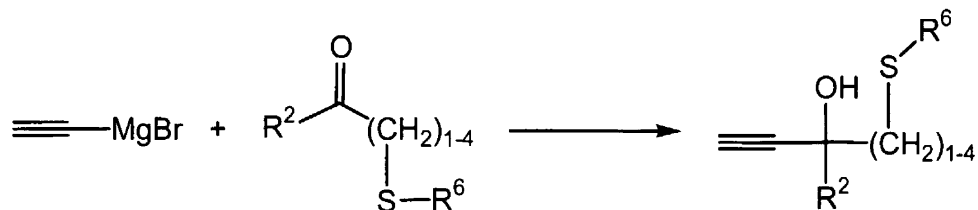
【0297】

適当に R⁰ 置換された保護アニリン（ここで R⁰ はメチル、フェニル又はトリルのような低級アルキルである）を約 5 ～ 約 10 モル % のビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロリド及び約 10 ～ 約 25 モル % のヨウ化銅とともに丸底フラスコに添加する。フラスコにアルゴン、窒素又は代替不活性ガスの入り口に取り付けた隔膜を装着する。溶媒—テトラヒドロフラン又はジメチルホルムアミド—、次に約 1.5 ～ 約 2 当量のトリエチルアミン又はジエチルアミンをシリンジを介して添加する。溶液を約 1 ～ 約 30 分間攪拌し、適当に置換されたアルキンをもそのまゝ、又は反応に使用された少量の溶媒中で添加する。反応を約 3 ～ 約 24 時間放置進行させる。溶液を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製する。

【0298】

例 D - アルキン

【化 6 1】



【0299】

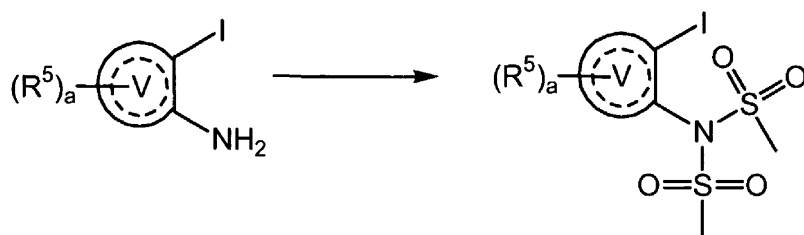
エチルマグネシウム・ブロマイドの 0.5 M 溶液をアルゴン雰囲気下で氷浴中で冷却する。適当に置換されたケトンをもシリンジにより緩徐に分割添加し、反応を 1 晩放置進行させる。飽和塩化アンモニウム溶液を反応物に添加し、エチルエーテルで 2 回抽出する。

エチルエーテル抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させると油を生成する。油をクーゲルロール又はカラムクロマトグラフィーを使用して精製する。

【0300】

例 E—ヨード保護アニリン：ピリジン法、段階 1

【化 6 2】



10

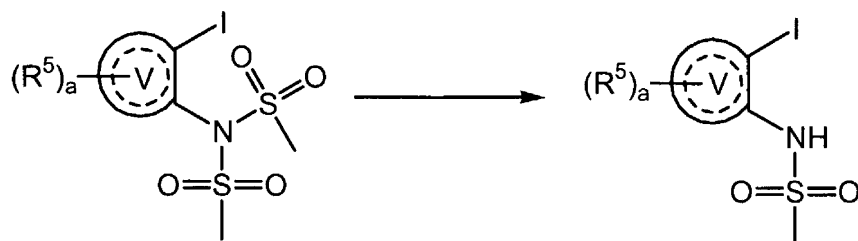
【0301】

適当に置換されたアニリン又は誘導体をピリジンに溶解する。約 5 当量のメタンスルホンクロリドを添加し、溶液を室温で 1 晩攪拌する。溶液を真空下蒸発させ、酢酸エチルを残渣に添加し、次にデカントする。これを数回実施する。洗浄物を合わせ、次に水、1 N の塩酸溶液、水及び生理食塩水で洗浄し、次に硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させると固体を生成する。

【0302】

例 F—ヨード保護アニリン：ピリジン法、段階 2

【化 6 3】



20

【0303】

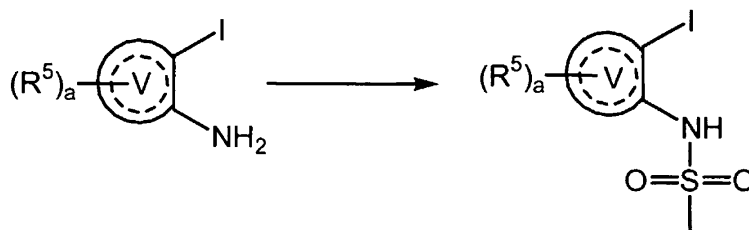
適当に置換されたビスメタンスルホネート誘導体の溶液（メタノール中）を水浴中で約 50 °C に加熱する。最少量の水中の水酸化リチウム又は水酸化ナトリウム（約 1.5 当量）を添加する。溶液を約 50 °C で約 2 時間攪拌し、次に約室温で 1 晩放置進行させる。溶媒を真空下除去し、水を添加する。溶液を 1 N の塩酸溶液で酸性化し、固体が析出する。固体を濾取し、水及びペンタンで洗浄する。次に固体を酢酸エチル又はジエチルエーテル中に取り、有機溶液を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させると固体を得る。

30

【0304】

例 G—ヨード保護アニリン：カリウム t-ブトキシド経路

【化 6 4】



40

【0305】

適当に置換されたヨードアニリン又は誘導体を THF に溶解し、アルゴン下水浴中で冷却する。カリウム t-ブトキシド（THF 中 1.0 M）（約 3.2 当量）を約半時間にわたりシリンジにより分割滴下する。溶液を約半時間にわたり攪拌し、約 1.6 当量のメタ

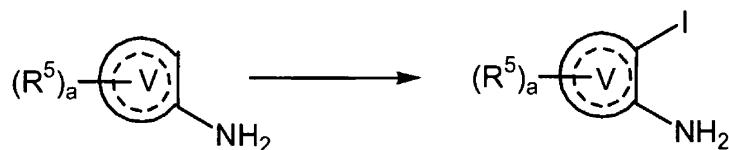
50

ンスルホニルクロリドを一度に添加する。反応を1晩放置進行させる。水及び1 Nの塩酸を溶液に添加し、次にジエチルエーテルで2回抽出する。ジエチルエーテル抽出物を水及び生理食塩水で洗浄し、次に硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させると残渣を得て、それを必要に応じてカラムクロマトグラフィーにより精製する。

【0306】

例H－ヨード化

【化65】



10

【0307】

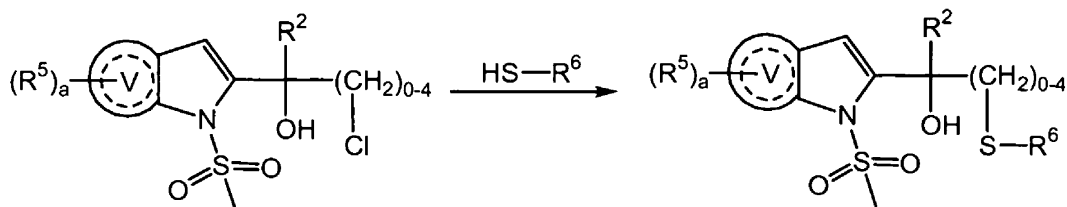
適当に置換されたアニリン又は誘導体をTHF及びメタノールの1：1混合物に溶解する。次に約1.1当量のN－ヨードスクシンイミドを添加し、次に約5モル%のp－トルエンスルホン酸一水和物を添加する。溶液を1晩攪拌し、次に濃縮し、ジエチルエーテルを添加する。溶液を水で2回洗浄してスクシンイミドを除去し、次に生理食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させると固体を得て、それをペンタン又はヘキサンで摩砕してヨウ素を除去する。次に固体を再度濾過し、ペンタン又はヘキサンで洗浄し、乾燥する。

20

【0308】

例I－スルフィドの移動

【化66】



30

【0309】

適当に置換されたアルキルクロリドをメタノールに溶解する。置換されたアリールチオのアニオンをメタノール中0.5 Mのナトリウムメトキシドの約当モル量中にチオールを溶解することにより調製する。チオラート溶液（約2当量）をメタノール中のアルキルクロリドに添加し、1晩攪拌する。溶液を濃縮し、1 NのHClを添加し、次にエチルエーテルで2回抽出する。エーテル抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させると残渣を得る。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製する。

【0310】

以下の実施例は本発明の理解を助けるために示され、その後には与えられる請求の範囲に示される本発明をどんな方法でも限定することを意図されず、そのように考えてはならない。

40

【0311】

以下の実施例において、幾つかの合成生成物は残渣として単離されたものとしてリストに記入されるかも知れない。用語「残渣」は生成物が単離された物理的状态を限定せず、例えば固体、油、泡、ガム、シロップ、等を包含することができることは当業者により理解されるであろう。

【実施例1】

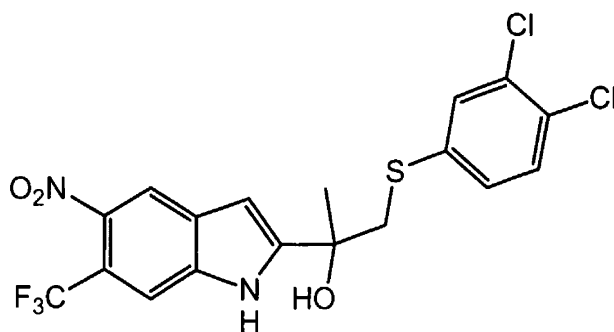
【0312】

1－（3，4－ジクロロフェニルスルファニル）－2－（5－ニトロ－6－トリフルオロメチル－1H－インドール－2－イル）－プロパン－2－オール

50

【0313】

【化67】



10

【0314】

1-クロロ-2-(1-メタンスルホニル-5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-プロパン-2-オール (1.0 g、2.5ミリモル) の溶液 (10 mL のメタノール及び10 mL のテトラヒドロフラン中) に、3,4-ジクロロベンゼンチオール (0.64 mL、5.0ミリモル)、次に0.5 M のナトリウムメトキシド (メタノール中、10 mL、5.0ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で1晩攪拌した。翌日溶媒を蒸発させ、水を添加し、溶液を1 N のHCl 溶液で酸性化した。溶液を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた抽出物を生理食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させると黄色の油を生成した。粗物質 (油) をカラムクロマトグラフィーにより3回精製した。精製に使用した溶媒系は次の順序であった：ジクロロメタン中5%ジエチルエーテル、ジクロロメタン中1%ジエチルエーテル及びペンタン中60%ジエチルエーテル。生成した最初の生成物は副生成物としての主題化合物の第三級スルフィドであった。カラムから回収した第2の生成物は主題化合物の黄色固体であった。

20

【0315】

MH-1 = 464, MH+23 = 488

【実施例2】

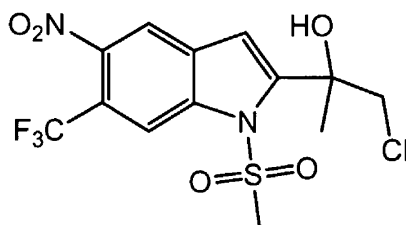
【0316】

1-クロロ-2-(1-メタンスルホニル-5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-プロパン-2-オール

30

【0317】

【化68】



40

【0318】

500 mL の丸底フラスコにN-(2-ヨード-4-ニトロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-メタンスルホンアミド (4.3 g、10.48ミリモル)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (0.74 g、1.048ミリモル) 及びヨウ化銅 (I) (0.40 g、2.096ミリモル) を添加した。固体をテトラヒドロフラン (100 mL) 及びトリエチルアミン (2.2 mL、15.72ミリモル) に溶解した。次に真空及び窒素ラインを有するマニホールドに接続された、フラスコに装着したアダプターを使用して反応混合物を真空にした。溶液中にアルゴンを通気した。次にフラスコに窒素を充填し、工程を5回反復した。次に反応混合物に1-クロロ-2-メチル-

50

ブト-3-イン-2-オール（少量のテトラヒドロフラン中）（1.61g、11.53ミリモル）を添加した。反応物を窒素下で1晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、ジエチルエーテルを添加した。幾らかの物質が析出した（*crashed out*）ことを認めた。混合物をシーライトを通して濾過し、シーライトをジエチルエーテルで洗浄した。濾液を蒸発させ、残渣をシリカゲル上に前以て吸収させた。残渣をペンタン中70%のジクロロメタンで溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製すると黄色の固体として主題化合物を与えた。

【0319】

MH-1 = 321（インドール環上のメタンスルホニル保護基のロス）

【実施例3】

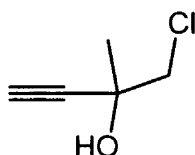
10

【0320】

1-クロロ-2-メチルブト-3-イン-2-オール

【0321】

【化69】



【0322】

20

エチルマグネシウムブロマイド（テトラヒドロフラン中0.5M、200mL、100ミリモル）の溶液をアルゴン下水浴中で冷却した。クロロアセトン（8mL、100ミリモル）をシリンジを使用して分割添加した。溶液をアルゴン下で室温で1晩放置撹拌した。反応物を飽和アンモニウムクロリド溶液（100mL）を添加することにより処理した。溶液をジエチルエーテルで2回抽出し、抽出物を生理食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、褐色の油になるまで蒸発させた。オーブンの温度が真空下で徐々に70℃に降下した時に油をクーゲルロール上で精製した。2個のバルブを使用して蒸留物を回収すると、油として主題化合物を与えた。

【実施例4】

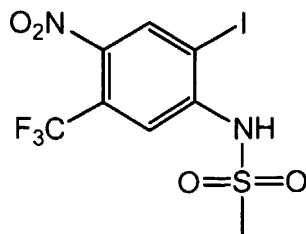
【0323】

30

N-(2-ヨード-4-ニトロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-メタンスルホンアミド

【0324】

【化70】



40

【0325】

N-(2-ヨード-4-ニトロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-ビスメタンスルホンアミド（18.85g、38.61ミリモル）の溶液（250mLのメタノール中）を水浴中で50℃に加熱した。水酸化リチウム（1.39g、57.92ミリモル）（少量の水中）を添加した。50～60℃の間の温度を維持しながら、溶液を2時間撹拌し、次に室温で1晩放置撹拌した。溶媒を蒸発させ、水を添加した。水をデカントすると褐色の油を残した。濃塩酸を使用して水をpH1に酸性化した。オフホワイトの固体沈殿物が形成され、濾過し、水及びペンタンで洗浄し、乾燥した。固体を酢酸エチル中に溶解し、溶液を水、生理食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させると

50

、橙色の固体として主題化合物を与えた。

【0326】

MH- = 409

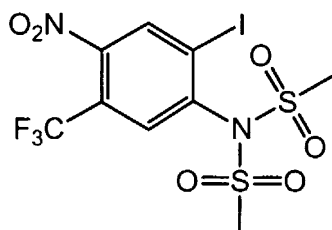
【実施例5】

【0327】

N-(2-ヨード-4-ニトロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-ビスメタンスルホンアミド

【0328】

【化71】



10

【0329】

2-ヨード-4-ニトロ-5-トリフルオロメチルフェニルアミン (23.4 g、70.5ミリモル) の溶液 (80 mL のピリジン中) にメタンスルホンクロリド (27.3 mL、352.5ミリモル) を添加した。反応を室温で1晩進行させた。ピリジンを蒸発させ、酢酸エチルを残渣に数回添加し、デカントすると褐色の固体を与えた。次に褐色の固体を濾取し、酢酸エチルで洗浄した。合わせた洗浄液を水、1 N の塩酸溶液、水、生理食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させると、褐色の固体として主題化合物を与えた。

20

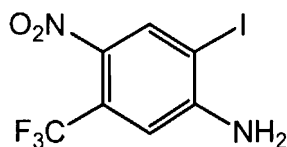
【実施例6】

【0330】

2-ヨード-4-ニトロ-5-トリフルオロメチルフェニルアミン

【0331】

【化72】



30

【0332】

5-アミノ-2-ニトロベンゾトリフルオリド (16.25 g、78.8ミリモル) をテトラヒドロフラン (100 mL) 及びメタノール (100 mL) に溶解し、この溶液にp-トルエンスルホン酸 (0.18 g、0.95ミリモル) 及びN-ヨードスクシンイミド (17.8 g、78.8ミリモル) を添加した。溶液を丸1日攪拌した。次にN-ヨードスクシンイミド (0.78 g、3.47ミリモル) 及びp-トルエンスルホン酸 (0.2 g、1.05ミリモル) を添加し、溶液を窒素下で室温で1晩攪拌した。溶液を小容量に真空下濃縮した。水 (200 mL) を反応混合物に添加し、褐色の固体が析出した。固体を濾取し、水で洗浄し、次に酢酸エチル (100 mL) 及びジエチルエーテル (60 mL) に溶解した。有機溶液を10%のチオ硫酸ナトリウム溶液 (50 mL) で洗浄した。これがエマルションを形成し、それをジエチルエーテル及び水を添加し、未溶解物質を濾過することにより緩和した。層を分離し、有機層を10%チオ硫酸ナトリウム溶液 (50 mL) で洗浄し、次に水を水層に添加し、層を分離した。有機層を生理食塩水 (50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させると、褐色の固体として主題化合物を与え、それを真空下乾燥した。

40

【0333】

50

MH- = 3 3 1

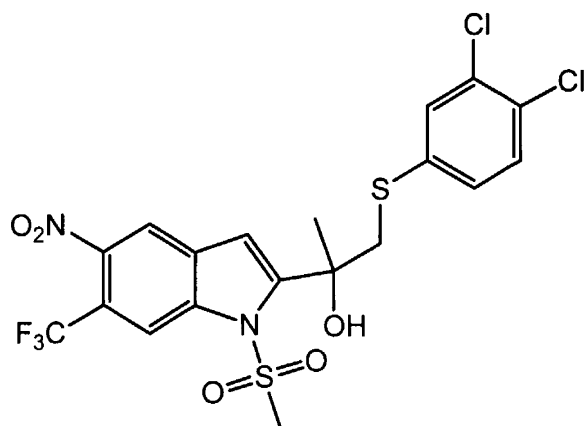
【実施例 7】

【0 3 3 4】

1- (3, 4-ジクロロフェニルスルファニル) - 2- (1-メタンスル
ホニル-5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル) - プロパ
ン-2-オール

【0 3 3 5】

【化 7 3】



10

【0 3 3 6】

3, 4-ジクロロベンゼンチオール (0. 0 4 m L、0. 2 9 ミリモル) の溶液 (3 m L の DMF 中) を調製した。この溶液にジイソプロピルエチルアミン (0. 0 5 m L、0. 2 9 ミリモル) を添加し、その後溶液は黄色に変化した。1-メタンスルホニル-2- (2-メチル-オキシラニル) -5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール (5 3 m g、0. 1 4 5 ミリモル) (0. 5 m L の DMF 中) をシリンジにより添加し、反応混合物を攪拌した。2 時間後に、溶液を水及び 1 N の H C l に添加した。オフホワイトの固体を濾取し、水で洗浄し、乾燥させた。固体をジクロロメタンで溶離するカラムクロマトグラフィーで精製すると油としての主題化合物を与えた。

【0 3 3 7】

MH + N a = 5 6 6

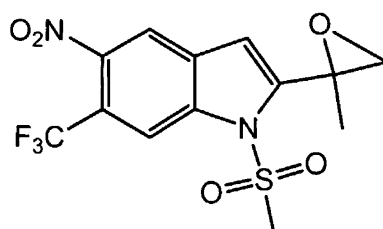
【実施例 8】

【0 3 3 8】

1-メタンスルホニル-2- (2-メチル-オキシラニル) -5-ニトロ-6-トリフル
オロメチル-1H-インドール

【0 3 3 9】

【化 7 4】



40

【0 3 4 0】

2-イソプロペニル-1-メタンスルホニル-5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール (2. 5 5 g、7. 3 2 ミリモル) の溶液 (1 8 m L のアセトニトリル中) を調製した。大部分の固体はアセトニトリル中に溶解したことを認めた。水 (2 m L) を反応混合物に添加し、僅かな曇りをもたらした。N-ブロモスクシンイミド (1. 4 6 g、8. 2 0 ミリモル)、次に更なるアセトニトリル (5 m L) を添加した。反応を 1

50

晩放置進行させた。水を添加し、溶液をジエチルエーテルで2回抽出した。ジエチルエーテル抽出物を水、次に生理食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させると残渣を与えた。残渣をペンタン中30、50及び57%のジエチルエーテルで溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む幾らかの混合画分を蒸発させ、ジエチルエーテルで摩砕し、濾取すると白色固体として主題化合物を与えた。

【0341】

MH + Na = 387

MH = 285 (メタンスルホニル基のロス)

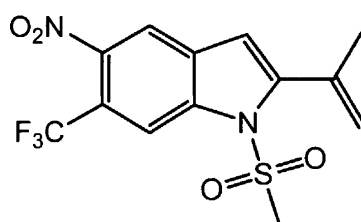
【実施例9】

【0342】

2-イソプロペニル-1-メタンスルホニル-5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール

【0343】

【化75】



【0344】

本化合物はN-(2-ヨード-4-ニトロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-メタンスルホンアミド(9.0g、21.9ミリモル)及び2-メチル-1-ブテン-3-イン(6.25mL、65.7ミリモル)から出発して、一般的実施例Cに記載の一般的Sonagashira条件を使用して調製すると、赤褐色の固体として主題化合物を与えた。

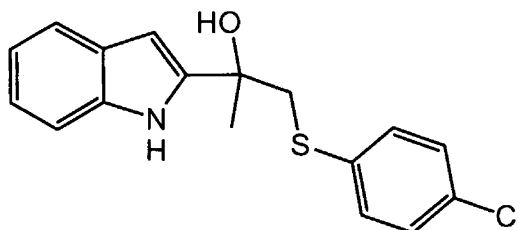
【実施例10】

【0345】

1-(4-クロロフェニルスルファニル)-2-(1H-インドール-2-イル)-プロパン-2-オール

【0346】

【化76】



【0347】

1-(4-クロロフェニルスルファニル)-2-(1-メタンスルホニル-1H-インドール-2-イル)-プロパン-2-オール(0.18g、0.46ミリモル)の溶液(10mLのメタノール中)を調製した。次に1Mの水酸化ナトリウム(3.2mL、3.2ミリモル)を反応混合物に添加した。反応は室温で1晩攪拌後に終結しなかった。次に3Nの水酸化ナトリウム溶液を添加し、溶液は乳白色になった。溶液は徐々に透明になった。ジエチルエーテルを添加し、層を分離した。水層を1NのHClで酸性化し、ジエチルエーテルで抽出した。ジエチルエーテル抽出物を1NのHCl溶液、水及び生理食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させると、粗生成物を与えた。粗物質を30%及び50%ジエチルエーテル/ペンタンで溶離するカラムクロマトグラフ

10

20

30

40

50

ィーにより精製すると固体として主題化合物を与えた。

【0348】

MH = 316

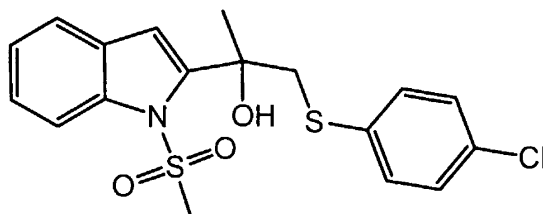
【実施例11】

【0349】

1-(4-クロロフェニルスルファニル)-2-(1-メタンスルホニル-1H-インドール-2-イル)-プロパン-2-オール

【0350】

【化77】



10

【0351】

1-クロロ-2-(1-メタンスルホニル-1H-インドール-2-イル)-プロパン-2-オール (0.36 g、1.25ミリモル) の溶液 (12 mL のメタノール中) を調製した。この溶液に、メタノール溶液中 0.5 M のナトリウムメトキシド (5 mL、2.50ミリモル) 中に溶解された 4-クロロチオフェノール (0.36 g、2.50ミリモル) を添加した。反応物を室温で 1 晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、1 N の HCl を残渣に添加した。溶液をジエチルエーテルで 2 回抽出し、ジエチルエーテル抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させると、黄色の油を与えた。油を 30% ジエチルエーテル/ペンタンで溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製すると透明の油として主題化合物を与えた。

20

【0352】

MH + Na = 418

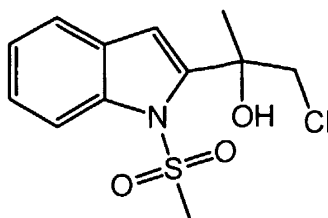
【実施例12】

【0353】

1-クロロ-2-(1-メタンスルホニル-1H-インドール-2-イル)-プロパン-2-オール

【0354】

【化78】



40

【0355】

本化合物は N-(2-ヨードフェニル)-メタンスルホンアミド (1.65 g、5.55ミリモル) 及び 1-クロロ-2-メチル-ブト-3-イン-2-オール (0.79 g、6.66ミリモル) から、一般的実施例 C に記載の一般的 Sonagashira 法を使用して調製すると褐色の油を与えた。

【実施例13】

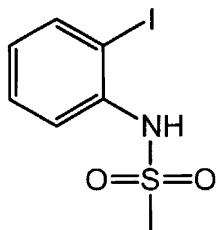
【0356】

N-(2-ヨードフェニル)-メタンスルホンアミド

【0357】

50

【化 7 9】



【0 3 5 8】

本化合物はN-(2-ヨードフェニル)-ビスメタンスルホンアミド(19.27g、51.36ミリモル)から出発して、一般的方法の実施例Fに記載の一般的ピリジン法、段階2を使用して調製すると、褐色の固体として主題化合物を与えた。

10

【0 3 5 9】

MH- = 296

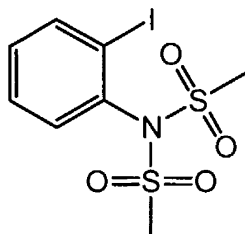
【実施例 1 4】

【0 3 6 0】

N-(2-ヨードフェニル)-ビスメタンスルホンアミド

【0 3 6 1】

【化 8 0】



20

【0 3 6 2】

本化合物は2-ヨードアニリン(20g、91.31ミリモル)から出発して一般的方法実施例Eに記載の一般的ピリジン法、段階1を使用して調製すると、褐色の固体としての主題化合物を与えた。

30

【0 3 6 3】

MH- = 296、メタンスルホニル基のロス

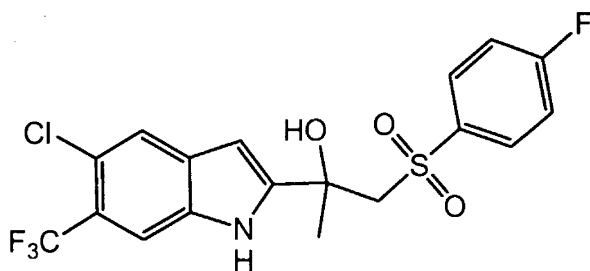
【実施例 1 5】

【0 3 6 4】

2-(5-クロロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-プロパン-2-オール

【0 3 6 5】

【化 8 1】



40

【0 3 6 6】

2-(5-クロロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-1-(4-フルオロフェニルスルファニル)-プロパン-2-オール(0.42g、1.04ミリモル)の溶液(10mLのジクロロメタン中)に水(10mL)を添加した。溶液を

50

急速に攪拌し、硫酸水素テトラブチルアンモニウム（12 mg、0.035ミリモル）、次にOXONE[®]（1.02 g、1.66ミリモル）を添加した。反応混合物は淡黄色に変わり、室温で1晩放置進行させた。反応混合物を水及びジクロロメタンで希釈し、層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を水、2回の10%チオ硫酸ナトリウム溶液及び生理食塩水で洗浄し、次に硫酸マグネシウム上で乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去し、濾液を濃縮し、シリカゲル上に前吸収し、80%ジエチルエーテル／ペンタンで溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製すると固体としての主題化合物を与えた。

【0367】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (br s, 1H), 7.75 (dd, J = 5.0, 8.8 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.05 (t, J = 8.4, 2H), 6.04 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.71 (d, J = 14.6, 1H), 3.65 (d, J = 14.5, 1H), 1.85 (s, 3H)

MH⁺ = 434.

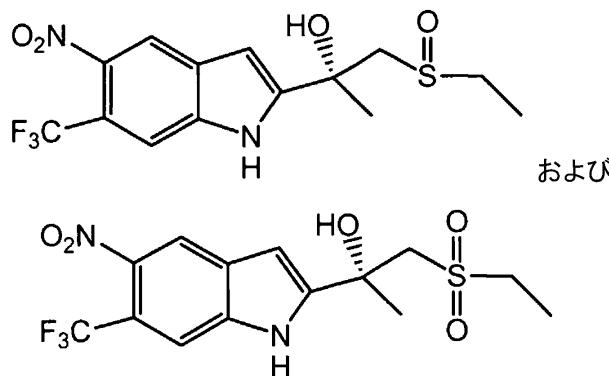
【実施例16】

【0368】

1-エタンスルフィニル-2-(5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-プロパン-2-オール及び1-エタンスルホニル-2-(5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-プロパン-2-オール

【0369】

【化82】



【0370】

これらの化合物を少量のOXONE[®]（0.35 g、0.57ミリモル）を使用して一般的方法実施例Aに記載の一般的酸化法を使用して調製した。出発物質は1-エチルスルファニル-2-(5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-プロパン-2-オール（指定立体化学はRである）（0.4 g、1.1ミリモル）であった。粗物質をジエチルエーテル中3%メタノールで溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成された最初の化合物は固体として単離された化合物#156であった。

【0371】

MH⁺ + 23 = 403

カラムから生成された次の化合物は固体として単離された化合物#155であった。

【0372】

MH⁺ + 23 = 387

【実施例17】

【0373】

1-エチルスルファニル-2-(5-フルオロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-プロパン-2-オール

10

20

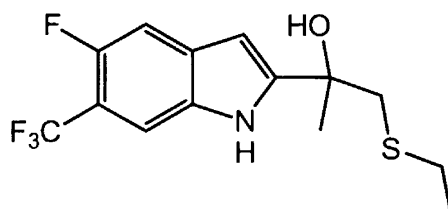
30

40

50

【0374】

【化83】



【0375】

10

本化合物は一般的方法実施例Bに記載の一般的脱保護法を使用して調製した。使用された出発物質は1-エチルスルファニル-2-(5-フルオロ-1-メタンスルホニル-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-プロパン-2-オール(0.8g、2.0ミリモル)であり、使用された塩基は4Mの水酸化ナトリウム(1mL、4.0ミリモル)であった。生成物を固体として得た。

【0376】

MH+=304、水のロス

【実施例18】

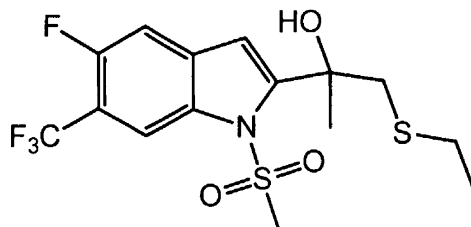
【0377】

1-エチルスルファニル-2-(5-フルオロ-1-メタンスルホニル-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-プロパン-2-オール

20

【0378】

【化84】



30

【0379】

本化合物は一般的方法の実施例Cに記載の一般的Sonagashira法を使用して調製した。出発物質はN-(4-フルオロ-2-ヨード-5-トリフルオロメチル-フェニル)-メタンスルホンアミド(0.77g、2.0ミリモル)及び1-エチルスルファニル-2-メチル-ブト-3-イン-2-オール(0.29g、2.0ミリモル)で、反応させて黄金色の油として主題化合物を与えた。

【0380】

MH+Na=422

【実施例19】

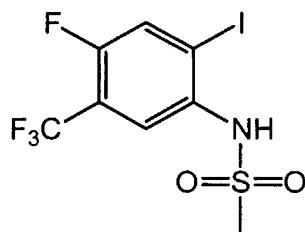
【0381】

N-(4-フルオロ-2-ヨード-5-トリフルオロメチル-フェニル)-メタンスルホンアミド

40

【0382】

【化 8 5】



【0 3 8 3】

本化合物は一般的方法の実施例 F に記載の一般的ピリジン法、段階 2 を使用して調製した。出発物質は N-(4-フルオロ-2-ヨード-5-トリフルオロメチルフェニル)-ビスメタンスルホンアミド (8.2 g、17.8 ミリモル) で、反応させて橙色の固体として主題化合物を与えた。

10

【0 3 8 4】

MH- = 382

【実施例 20】

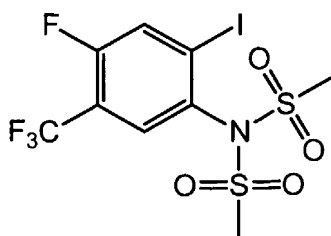
【0 3 8 5】

N-(4-フルオロ-2-ヨード-5-トリフルオロメチルフェニル)-ビスメタンスルホンアミド

【0 3 8 6】

【化 8 6】

20



【0 3 8 7】

本化合物は一般的方法の実施例 E に記載の一般的ピリジン法、段階 1 を使用して調製した。使用した出発物質は 4-フルオロ-2-ヨード-5-トリフルオロメチルフェニルアミン (5.6 g、18.36 ミリモル) で、反応させて固体として主題化合物を与えた。

30

【0 3 8 8】

MH- = 382, メタンスルホニル基のロス

【実施例 21】

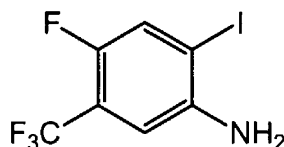
【0 3 8 9】

4-フルオロ-2-ヨード-5-トリフルオロメチルフェニルアミン

【0 3 9 0】

【化 8 7】

40



【0 3 9 1】

本化合物は一般的方法の実施例 H に記載の標準ヨウ化法を使用して調製して、赤褐色の油として主題化合物を与えた。

【0 3 9 2】

MH+ = 306

50

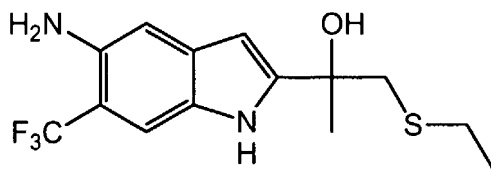
【実施例 22】

【0393】

2-（5-アミノ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル）-1-エチル
スルファニル-プロパン-2-オール

【0394】

【化88】



10

【0395】

1-エチルスルファニル-2-（5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル）-プロパン-2-オール（0.35 g、1.0ミリモル）の溶液（20 mLのエタノール中）を調製した。次に溶液に飽和塩化アンモニウム溶液（20 mL）を添加した。インジウム（1.15 g、10ミリモル）を添加し、反応物を加熱還流した。1時間半後に反応が終結した。反応混合物をシーライトを通して濾過し、シーライトを水及びジエチルエーテルで洗浄した。層を分離し、水層をジエチルエーテルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させると残渣を与えた。残渣をジクロロメタンに溶解し、1：1ジエチルエーテル／ヘキサンで溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製すると固体としての主題化合物を与えた。

20

【0396】

MH⁺ = 319

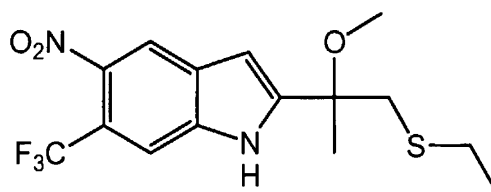
【実施例 23】

【0397】

2-（2-エチルスルファニル-1-メトキシ-1-メチル-エチル）-5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール

【0398】

【化89】



30

【0399】

本化合物は一般的方法の実施例に記載の一般的脱保護法を使用して調製した。使用した出発物質は2-（2-エチルスルファニル-1-メトキシ-1-メチル-エチル）-1-メタンスルホニル-5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール（0.17 g、0.39ミリモル）であった。使用した塩基は4 Nの水酸化ナトリウム（0.19 mL、0.77ミリモル）であった。主題化合物を黄色の固体として得た。

40

【0400】

M + 23 = 385

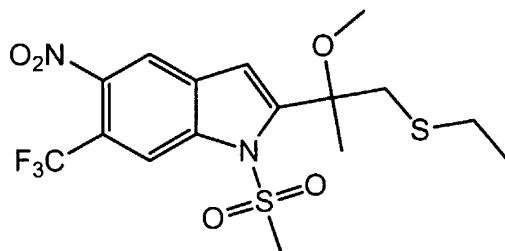
【実施例 24】

【0401】

2-（2-エチルスルファニル-1-メトキシ-1-メチル-エチル）-1-メタンスルホニル-5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール

【0402】

【化 9 0】



【0 4 0 3】

本化合物は一般的方法の実施例 C に記載の標準 Sonagashira 法を使用して調製した。出発物質は N-（2-ヨード-4-ニトロ-5-トリフルオロメチル-フェニル）-メタンスルホンアミド（0.34 g、0.82 ミリモル）及び 4-エチルスルファニル-3-メトキシ-3-メチル-ブト-1-イン（0.13 g、0.82 ミリモル）であり、反応させると、主題化合物を黄色のフィルムとして与えた。

10

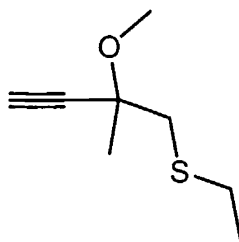
【実施例 2 5】

【0 4 0 4】

4-エチルスルファニル-3-メトキシ-3-メチル-ブト-1-イン

【0 4 0 5】

【化 9 1】



20

【0 4 0 6】

1-エチルスルファニル-2-メチル-ブト-3-イン-2-オール（0.29 g、2.0 ミリモル）をアルゴン下で水素化ナトリウム（鉱油中 60% 分散物、88 mg、2.2 ミリモル）の混合物（5 mL のジメチルホルムアミド中）に添加した。次にヨードメタン（0.12 mL、2.0 ミリモル）をシリンジにより反応混合物に添加し、混合物を 1 晩放置攪拌した。混合物を水上に注入し、ジエチルエーテルで 2 回抽出した。ジエチルエーテル抽出物を水及び生理食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させると黄色の油を与えた。油をジクロロメタンで溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製すると透明な液体として主題化合物を与えた。

30

【0 4 0 7】

生成物は集結しない（does not mass）。

【実施例 2 6】

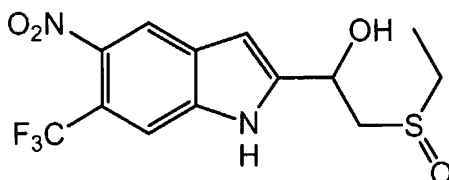
【0 4 0 8】

2-エタンスルフィニル-1-（5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル）-エタノール

40

【0 4 0 9】

【化 9 2】



【0 4 1 0】

50

本化合物は、2-エチルスルファニル-1-(5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-エタノール(0.36g、1.08ミリモル)から出発して、一般的方法の実施例Bに記載の一般的酸化法を使用して調製すると、固体として主成分化合物を与えた。

【0411】

$MH+23(Na)=373$ 、 $MH-=349$

【実施例27】

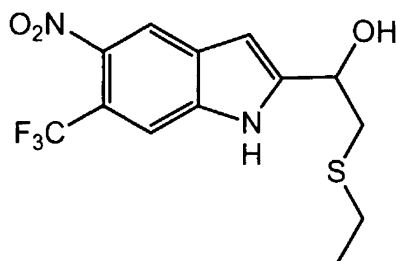
【0412】

2-エチルスルファニル-1-(5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-エタノール

10

【0413】

【化93】



20

【0414】

本化合物は、2-エチルスルファニル-1-(1-メタンスルホニル-5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-エタノール(1.52g、3.69ミリモル)及び塩基として4Mの水酸化ナトリウム(1.8mL、7.38ミリモル)から出発して、一般的方法の実施例Bに記載の一般的脱保護法を使用して調製すると、淡黄色の固体として主成分化合物を与えた。

【0415】

$MH-=333$ 、 $MH+23(Na)=357$

【実施例28】

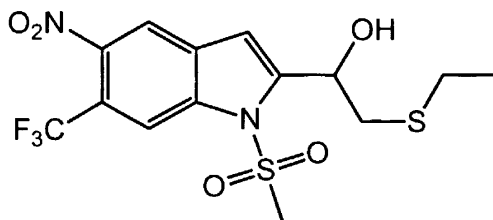
【0416】

2-エチルスルファニル-1-(1-メタンスルホニル-5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-エタノール

30

【0417】

【化94】



40

【0418】

本化合物は、N-(2-ヨード-4-ニトロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-メタンスルホンアミド(1.89g、4.6ミリモル)及び1-エチルスルファニルブト-3-イン-2-オール(0.6g、4.6ミリモル)から出発して、一般的方法の実施例Cに記載の一般的Sonagashira法を使用して調製し、反応させると、黄色の固体として主成分化合物を与えた。

【0419】

$MH+23(Na)=435$

【実施例29】

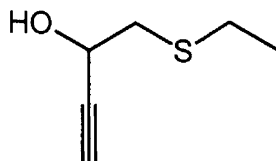
50

【0420】

エチルスルファニルーブト-3-イン-2-オール

【0421】

【化95】



【0422】

10

本化合物を、0.5 Mのエチルマグネシウムブロマイド (25 mL、12.58ミリモル) 及びエチルスルファニルーアセトアルデヒド (1.31 g、12.58ミリモル) から出発して、一般的方法の実施例Dに記載の一般的アルキン法から調製し、反応させると、黄色の油として主題化合物を与えた。

【実施例30】

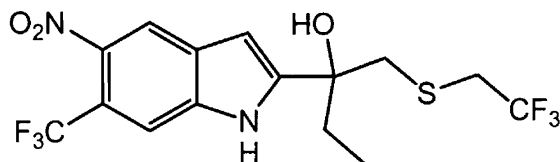
【0423】

2-(5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチルスルファニル)-ブタン-2-オール

【0424】

【化96】

20



【0425】

本化合物を、2-(1-メタンスルホニル-5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチルスルファニル)-ブタン-2-オール (0.65 g、1.31ミリモル) から出発し、そして塩基として4 Nの水酸化ナトリウム (1 mL、4.0ミリモル) を使用して、一般的方法の実施例B

30

【0426】

$$\text{MH}^- = 415, \text{MH} + 23 = 439$$

【実施例31】

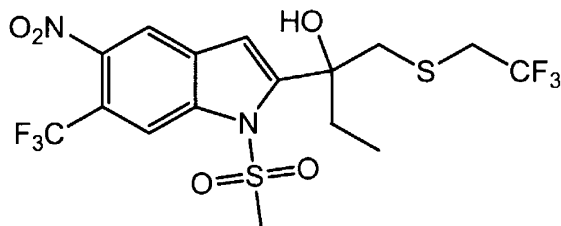
【0427】

2-(1-メタンスルホニル-5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチルスルファニル)-ブタン-2-オール

【0428】

【化97】

40



【0429】

本化合物を、N-(2-ヨード-4-ニトロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-メタンスルホンアミド (0.62 g、1.5ミリモル) 及び3-(2, 2, 2-トリフル

50

オローエチルスルファニルメチル)－ペント－1－イン－3－オール(0.32g、1.5ミリモル)を反応させる一般的方法の実施例Cに記載の一般的Sonagashira法を使用して調製すると、黄色の粘性油として主題化合物を与えた。

【0430】

MH+23=517、MH−=415、メタンスルホニル基のロス

【実施例32】

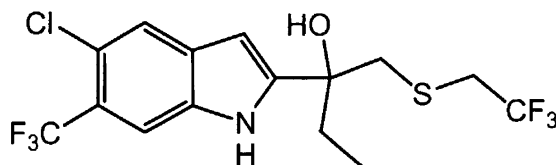
【0431】

2－(5－クロロ－6－トリフルオロメチル－1H－インドール－2－イル)－1－(2, 2, 2－トリフルオロ－エチルスルファニル)－ブタン－2－オール

【0432】

【化98】

10



【0433】

本化合物を、2-(5-クロロ－1－メタンスルホニル－6－トリフルオロメチル－1H－インドール－2－イル)－1－(2, 2, 2－トリフルオロ－エチルスルファニル)－ブタン－2－オール(0.24g、0.50ミリモル)を反応させ、塩基として4Nの水酸化ナトリウム(0.37mL、0.50ミリモル)を使用して、一般的方法の実施例Bに記載の標準脱保護法を使用して調製すると、黄色の粘性油として主題化合物を与えた。

20

【0434】

MH−=404

【実施例33】

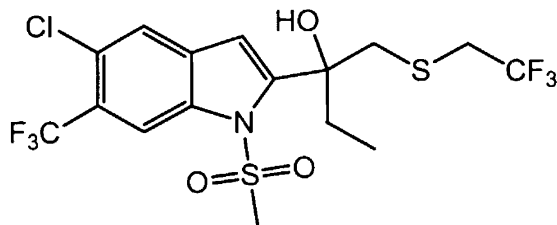
【0435】

2-(5-クロロ－1－メタンスルホニル－6－トリフルオロメチル－1H－インドール－2－イル)－1-(2, 2, 2－トリフルオロ－エチルスルファニル)－ブタン－2－オール

30

【0436】

【化99】



40

【0437】

本化合物を、N-(4-クロロ－2－ヨード－5－トリフルオロメチル－フェニル)－メタンスルホンアミド(0.60g、1.5ミリモル)及び3-(2, 2, 2－トリフルオロ－エチルスルファニルメチル)－ペント－1－イン－3－オール(0.32g、1.5ミリモル)から反応させる一般的方法の実施例Cに記載の一般的Sonagashira法を使用して調製すると、黄色の粘性油として主題化合物を与えた。

【0438】

MH−=404、メタンスルホニル基のロス

【実施例34】

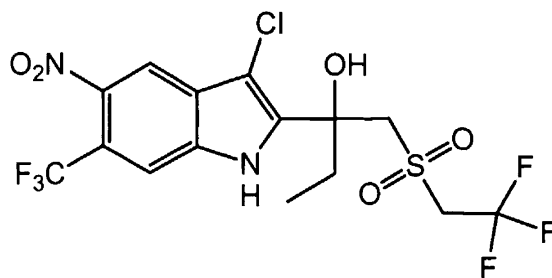
【0439】

50

2 - (3 - クロロ - 5 - ニトロ - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール - 2 - イル)
- 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エタンスルホニル) - ブタン - 2 - オール

【0440】

【化100】



10

【0441】

2 - (5 - ニトロ - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エタンスルホニル) - ブタン - 2 - オール (100 mg、0.22 ミリモル) の溶液 (5 mL のテトラヒドロフラン中) を調製した。この溶液に N - クロロスクシンイミド (33 mg、0.25 ミリモル) を添加した。溶液を室温で 1 晩攪拌した。水を添加し、溶液をジエチルエーテルで 2 回抽出した。ジエチルエーテル抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させると黄色の油を与えた。油をジエチルエーテル中に溶解し、ジエチルエーテルで溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製すると黄色の粉末として主成分化合物を与えた。

20

【0442】

MH + 23 = 505、MH - = 481

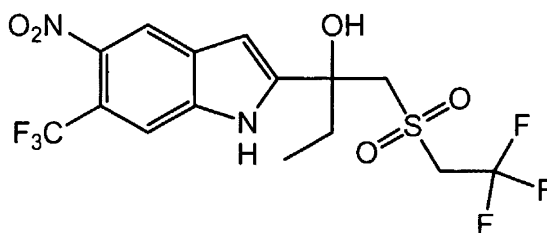
【実施例 35】

【0443】

2 - (5 - ニトロ - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - (2,
2, 2 - トリフルオロ - エタンスルホニル) - ブタン - 2 - オール

【0444】

【化101】



30

【0445】

本化合物を一般的方法実施例 A に記載の一般的酸化法を使用して調製した。使用した出発物質は 2 - (5 - ニトロ - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エタンスルホニル) - ブタン - 2 - オール (0.25 g、0.61 ミリモル) であり、それを反応させると、黄色のふわふわした固体として主成分化合物を与えた。

40

【0446】

M + 23 = 471

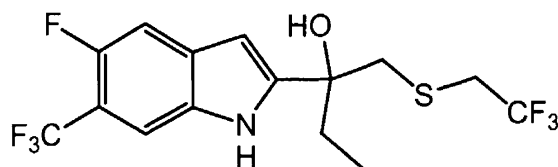
【実施例 36】

【0447】

2 - (5 - フルオロ - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - (2,
2, 2 - トリフルオロ - エチルスルホニル) - ブタン - 2 - オール

【0448】

【化 1 0 2】



【0 4 4 9】

本化合物を、2-(5-フルオロ-1-メタンスルホニル-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロ-エチルスルファニル)-ブタン-2-オール(0.59g、1.26ミリモル)を反応させ、塩基として4Nの水酸化ナトリウム(1mL、4.0ミリモル)を使用して、一般的方法の実施例Bに記載の一般的脱保護法を使用して、調製すると固体として主題化合物を与えた。

10

【0 4 5 0】

MH- = 388

【実施例 3 7】

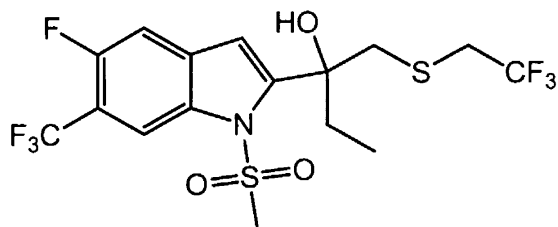
【0 4 5 1】

2-(5-フルオロ-1-メタンスルホニル-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロ-エチルスルファニル)-ブタン-2-オール

20

【0 4 5 2】

【化 1 0 3】



【0 4 5 3】

30

本化合物をN-(4-フルオロ-2-ヨード-5-トリフルオロメチル-フェニル)-メタンスルホンアミド(0.57g、1.5ミリモル)及び3-(2,2,2-トリフルオロ-エチルスルファニルメチル)-ペント-1-イン-3-オール(0.32g、1.5ミリモル)を反応させて一般的方法の実施例Cに記載の一般的Sonagashira法を使用して、調製すると褐色の油として主題化合物を与えた。

【0 4 5 4】

MH+Na = 490、MH- = 388、メタンスルホニル基のロス

【実施例 3 8】

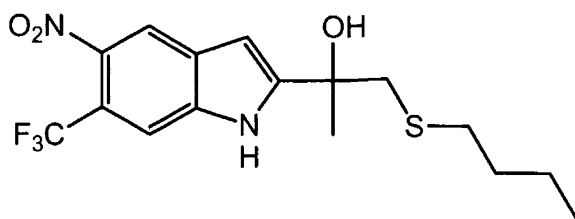
【0 4 5 5】

1-ブチルスルファニル-2-(5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-プロパン-2-オール

40

【0 4 5 6】

【化 1 0 4】



50

【0457】

本化合物を一般的方法の実施例Bに記載の一般的脱保護法を使用して調製した。使用した出発物質は1-ブチルスルファニル-2-(1-メタンスルホニル-5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-プロパン-2-オール(0.53g、1.16ミリモル)であった。使用した塩基は4Nの水酸化ナトリウム溶液(1mL、4ミリモル)であった。黄色の粘性油として主題化合物を得た。

【0458】

MH- = 375

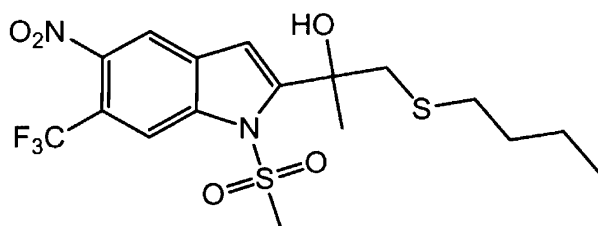
【実施例39】

【0459】

1-ブチルスルファニル-2-(1-メタンスルホニル-5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-プロパン-2-オール

【0460】

【化105】



【0461】

本化合物を一般的方法の実施例Cに記載の一般的Sonagashira法を使用して、N-(2-ヨード-4-ニトロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-メタンスルホンアミド(0.82g、2.0ミリモル)及び3-メチル-ヘプト-1-イン-3-オール(0.34g、2.0ミリモル)を反応させて調製すると黄色の油として主題化合物を与えた。

【0462】

M+23 = 477

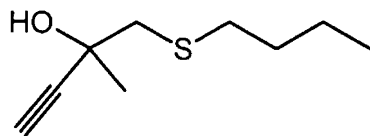
【実施例40】

【0463】

1-ブチルスルファニル-2-メチル-ブト-3-イン-2-オール

【0464】

【化106】



【0465】

本化合物を一般的方法の実施例Dに記載の一般的アルキン法を使用して、0.5Mのエチルマグネシウムブロマイド(35.6mL、17.78ミリモル)及びヘキサ-2-オン(2.6g、17.78ミリモル)を反応させて調製すると黄色の液体として主題化合物を与えた。

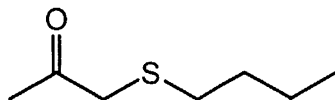
【実施例41】

【0466】

1-ブチルスルファニル-プロパン-2-オン

【0467】

【化 1 0 7】



【0 4 6 8】

1-ブタンチオール（2.1 mL、20.0ミリモル）の溶液（133 mLのメタノール中）を調製し、アルゴン雰囲気下で氷浴中で冷却した。次に1 Mの水酸化ナトリウム（20 mL、20ミリモル）、続いてクロロアセトン（1.9 mL、24.0ミリモル）を添加した。反応溶液を2時間冷却攪拌し、次に回転蒸発機上で濃縮した。水を添加し、混合物をジエチルエーテルで2回抽出した。ジエチルエーテル抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させると、黄色の油を与えた。油を更に精製せずに使用した。

10

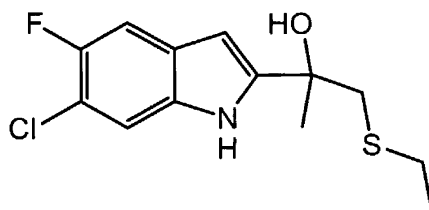
【実施例 4 2】

【0 4 6 9】

2-（6-クロロ-5-フルオロ-1H-インドール-2-イル）-1-エチルスルファニル-プロパン-2-オール

【0 4 7 0】

【化 1 0 8】



20

【0 4 7 1】

2-（6-クロロ-5-フルオロ-1-メタンスルホニル-1H-インドール-2-イル）-1-エチルスルファニル-プロパン-2-オール（0.30 g、0.82ミリモル）の溶液（10 mLのメタノール中）に4 Mの水酸化ナトリウム（0.4 mL）を添加した。反応を室温で1晩放置進行させた。反応は終結しなかったため、更に1 Mの水酸化ナトリウム溶液（1 mL）を添加し、反応混合物を50℃に加熱した。反応混合物を50℃で2時間維持し、次に室温で1晩放置攪拌した。反応混合物を濃縮し、濃縮物に1 Nの塩酸溶液及び水を添加した。混合物をエチルエーテルで2回抽出した。抽出物をMg₂SO₄上で乾燥し、濾過し、蒸発させると残渣を与えた。残渣をジクロロメタンで溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製すると黄色の油として主題化合物を与えた。

30

【0 4 7 2】

MH- = 286

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.56（br s, 1H）, 7.35（q, J = 6.1 Hz, 1H）, 2.57（q, J = 7.2 Hz, 2H）, 1.05（t, J = 7.2 Hz, 3H）。

40

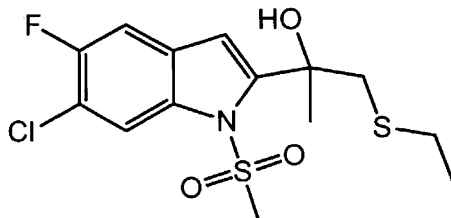
【実施例 4 3】

【0 4 7 3】

2-（6-クロロ-5-フルオロ-1-メタンスルホニル-1H-インドール-2-イル）-1-エチルスルファニル-プロパン-2-オール

【0 4 7 4】

【化 1 0 9】



【0 4 7 5】

50 mL の丸底フラスコに N-（5-クロロ-4-フルオロ-2-ヨード-フェニル）-メタンスルホンアミド（0.30 g、1.0 ミリモル）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロライド（35 mg、0.05 ミリモル）及びヨウ化銅（I）（19 mg、0.1 ミリモル）を添加した。フラスコに隔膜を装着し、アルゴン下で撹拌した。次にテトラヒドロフラン（5 mL）及びトリエチルアミン（0.28 mL、2.0 ミリモル）をシリンジにより添加した。1-エチルスルファニル-2-メチル-ブト-3-イン-2-オール（0.14 g、1.0 ミリモル）（1 mL のテトラヒドロフラン中）をシリンジにより添加し、反応物を 50～60℃で 4 時間撹拌しながら維持した。溶液を蒸発させ、残渣を溶媒としてジクロロメタンを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製すると褐色の油として主題化合物を与えた。

10

【0 4 7 6】

MH+N a = 88、MH-は 348 における水のロスを示す。

20

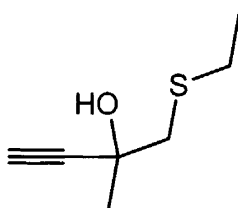
【実施例 4 4】

【0 4 7 7】

1-エチルスルファニル-2-メチル-ブト-3-イン-2-オール

【0 4 7 8】

【化 1 1 0】



30

【0 4 7 9】

0.5 M のエチルマグネシウムブロマイドの溶液（60 mL、30 ミリモル）をアルゴン下で氷浴中で冷却した。（エチルチオ）アセトン（3.55 g、30 ミリモル）をシリンジを通して滴下した。反応混合物を室温で 1 晩撹拌した。次に反応混合物を飽和塩化アンモニウム上に注入し、次にジエチルエーテルで 2 回抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させると黄色の油を与えた。油をジクロロメタンで溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製すると黄色の液体として主題化合物を与えた。

40

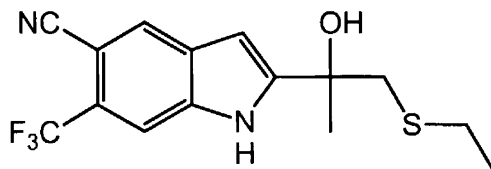
【実施例 4 5】

【0 4 8 0】

2-（2-エチルスルファニル-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル）-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-5-カルボニトリル

【0 4 8 1】

【化 1 1 1】



【0 4 8 2】

本化合物を、一般的方法の実施例 B に記載の一般的脱保護法を使用し、2-(2-エチル
 ルスルファニル-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-メタンスルホニル-6-トリフル
 オロメチル-1H-インドール-5-カルボニトリル (219 mg、0.54 ミ
 リモル) を反応させ、そして塩基として 4 M の水酸化ナトリウム (0.40 mL、1.6
 2 ミリモル) を使用して調製すると、白色固体として主題化合物を与えた。

10

【0 4 8 3】

MH = 327

【実施例 4 6】

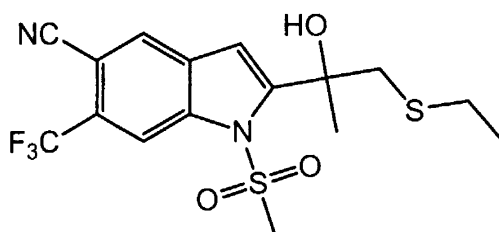
【0 4 8 4】

2-(2-エチルスルファニル-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-メタン
 スルホニル-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-5-カルボニトリル

【0 4 8 5】

20

【化 1 1 2】



【0 4 8 6】

本化合物を、一般的方法の実施例 C に記載の一般的 Sonagashira 法を使用し
 て、N-(4-シアノ-2-ヨード-5-トリフルオロメチルフェニル)-メタンスル
 ホンアミド (1.0 g、2.56 ミリモル) 及び 1-エチルスルファニル-2-メチル
 ブト-3-イン-2-オール (0.37 g、2.56 ミリモル) を反応させて調製すると
 黄色の粘性油として主題化合物を与えた。

30

【0 4 8 7】

MH = 327、メタンスルホニル基のロス、MH + 23 (Na) = 429

【実施例 4 7】

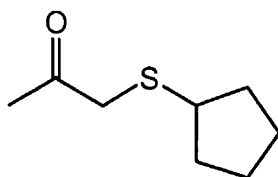
【0 4 8 8】

1-シクロペンチルスルファニル-プロパン-2-オン

【0 4 8 9】

40

【化 1 1 3】



【0 4 9 0】

シクロペンチルメルカプタン (6.72 mL、62.8 ミリモル) (50 mL の THF
 中) を 0 °C で NaH (60%, 69.1 ミリモル、2.76 g) とともに処理した。発泡

50

終結後、クロロアセトン（5.0 mL、62.8ミリモル）をシリンジにより反応混合物に緩徐に添加した。次に反応混合物を0℃で2時間攪拌した。次に溶媒を除去し、Et₂Oを添加した。Et₂O層を生理食塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し濃縮すると油として主題化合物を与えた。

【0491】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.22 (s, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.05–1.48 (m, 8H)。

【実施例48】

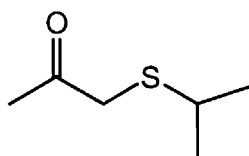
【0492】

1-イソプロピルスルファニルプロパン-2-オン

10

【0493】

【化114】



【0494】

イソプロピルメルカプタン（5.83 mL、62.8ミリモル）（50 mLのTHF中）を0℃でNaH（60%、69.1ミリモル、2.76 g）とともに処理した。発泡終結後、クロロアセトン（62.8ミリモル、5 mL）をシリンジを通して反応混合物に緩徐に添加した。次に反応混合物を0℃で2時間攪拌した。次に溶媒を除去し、水及びEt₂Oを添加した。Et₂O層を生理食塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮すると油として主題化合物を与えた。

20

【0495】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.25 (s, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.20 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 12.0 Hz, 3H)。

【実施例49】

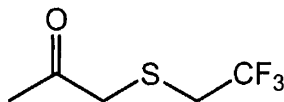
【0496】

30

1-(2, 2, 2-トリフルオロエチルスルファニル)プロパン-2-オン

【0497】

【化115】



【0498】

2, 2, 2-トリフルオロエタンチオール（5.59 mL、62.8ミリモル）（50 mLのTHF中）を0℃でNaH（60%、69.1ミリモル、2.76 g）とともに処理した。発泡終結後、クロロアセトン（62.8ミリモル、5 mL）をシリンジを通して反応混合物に緩徐に添加した。次に反応混合物を0℃で2時間攪拌した。次に溶媒を除去し、水及びEt₂Oを添加した。Et₂O層を生理食塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮すると油として主題化合物を与えた。

40

【0499】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.40 (s, 2H), 3.15 (abq, J = 12.0 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H)。

【実施例50】

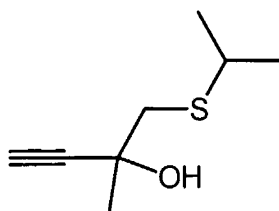
【0500】

1-イソプロピルスルファニル-2-メチルブト-3-イン-2-オール

50

【0501】

【化116】



【0502】

エチニルマグネシウムブロマイド（THF中0.5M、12.12ミリモル、25mL）を0℃で実施例48におけるように調製した化合物（0.80g、6.06ミリモル）の溶液中に滴下した。添加後、反応混合物を0℃で更に30分間攪拌した。飽和NH₄Clを添加して反応物をクエンチした。THFを除去し、Et₂Oを添加した。水層をEt₂Oで抽出し、合わせた有機層を生理食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮すると透明な油として粗製主題化合物を与えた。粗物質をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、溶離剤として4：1ヘキサン：EtOAc）を使用して精製すると無色の油として主題化合物を与えた。

10

【0503】

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 3.18 (m, 1H), 3.05 (d, J=10.5Hz, 1H), 2.72 (d, J=10.5Hz, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.38 (s, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.28 (d, J=13.5Hz, 3H), 1.24 (d, J=13.5Hz, 3H)。

20

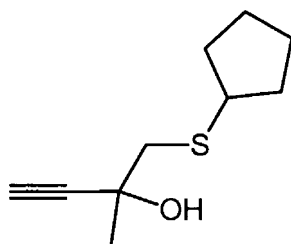
【実施例51】

【0504】

1-シクロペンチルスルファニル-2-メチル-ブト-3-イン-2-オール

【0505】

【化117】



30

【0506】

エチニルマグネシウムブロマイド（THF中0.5M、12.12ミリモル、25mL）を0℃で実施例47におけるように調製した化合物（1.0g、6.33ミリモル）の溶液中に滴下した。添加後、反応混合物を0℃で更に30分間攪拌した。飽和NH₄Clを添加して反応物をクエンチした。THFを除去し、Et₂Oを添加した。水層をEt₂Oで抽出し、合わせた有機層を生理食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮すると透明な油として粗製主題化合物を与えた。粗物質をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、溶離剤として4：1ヘキサン：EtOAc）を使用して精製すると無色の油として主題化合物を与えた。

40

【0507】

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 3.30 (m, 1H), 3.21 (d, J=11.0Hz, 1H), 2.75 (d, J=11.0Hz, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.60-1.40 (m, 4H)。

【実施例52】

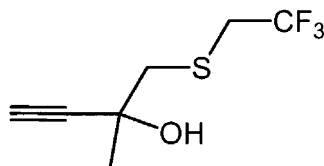
【0508】

50

2-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチルスルファニル)-ブト-3-イン-2-オール

【0509】

【化118】



【0510】

エチニルマグネシウムブロマイド (THF中0.5M、12.12ミリモル、25mL) を0℃で実施例49におけるように調製した化合物 (1.05g、6.10ミリモル) の溶液中に滴下した。添加後、反応混合物を0℃で更に30分間攪拌した。飽和NH₄Clを添加して反応物をクエンチした。THFを除去し、Et₂Oを添加した。水層をEt₂Oで抽出し、合わせた有機層を生理食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮すると透明な油として粗製主題化合物を与えた。粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤として4:1ヘキサン:EtOAc) を使用して精製すると無色の油として主題化合物を与えた。

【0511】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.40 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (abq, J=12.5Hz, 1H), 2.85 (abq, J=12.5Hz, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.54 (s, 1H), 1.60 (s, 3H)。

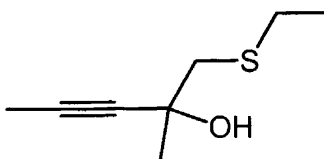
【実施例53】

【0512】

1-エチルスルファニル-2-メチル-ペント-3-イン-2-オール

【0513】

【化119】



【0514】

(エチルチオ)アセトン (3.0g、25.4ミリモル) を0℃でCH₃CCMgBr (0.5M、28.0ミリモル、56mL) とともに滴下処理した。添加後に、反応物を更に30分間攪拌し、次に飽和NH₄Clでクエンチした。THFを真空下除去した。水及びEt₂Oを添加し、水層をEt₂Oで3×抽出した。合わせた有機層を生理食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮すると黄色の油として粗主題化合物を与えた。次に粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤としてヘキサン:EtOAc 6:1) により精製すると無色の油として主題化合物を与えた。

【0515】

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 3.48 (dd, J=10.5, 4.8Hz, 1H), 3.10 (s, 1H), 3.02 (d, J=15.0Hz, 1H), 2.72 (dd, J=10.5, 2.0Hz, 1H), 2.70 (d, J=15.0Hz, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.25 (t, J=15.0Hz, 3H)。

【実施例54】

【0516】

1-ベンジルスルファニル-2-(1-メタンスルホニル-5-ニトロ-6-トリフルオ

10

20

30

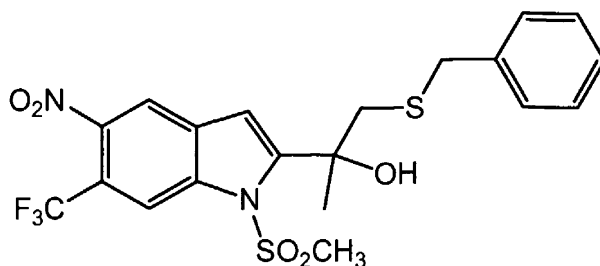
40

50

ロメチル-1H-インドール-2-イル)-プロパン-2-オール

【0517】

【化120】



10

【0518】

実施例4におけるように調製した化合物(500mg、1.32ミリモル)、PdCl₂(Ph₃P)₂(186mg、0.265ミリモル)、CuI(50mg、0.265ミリモル)及びTEA(1mL、6.70ミリモル)(10mLのTHF中)を5分間N₂で脱気した。トリフルオロエタンチオールに対してフェニルメチルチオールを置換することにより実施例49～52におけるように調製した化合物のベンジルスルファニル-2-メチルブト-3-イン-2-オール(300mg、1.46ミリモル)を室温でシリンジにより反応混合物に滴下した。反応物を2時間攪拌した。次に溶媒を除去し、Et₂Oを残渣に添加した。次に混合物をシーライトのパッドを通して濾過し、濾液を生理食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、次に濃縮すると粗製の褐色の油を与えた。粗物質をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離剤として3:1ヘキサン:EtOAc)を使用して精製すると黄色の油として主題化合物を与えた。

20

【0519】

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 8.60(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.28-7.18(m, 5H), 6.75(s, 1H), 4.08(s, 1H), 3.68(s, 2H), 3.32(s, 3H), 3.30(d, J=12.0Hz, 1H), 3.12(d, J=12.0Hz, 1H), 1.78(s, 3H)

MS(m/z): 489(M+H)⁺.

【実施例55】

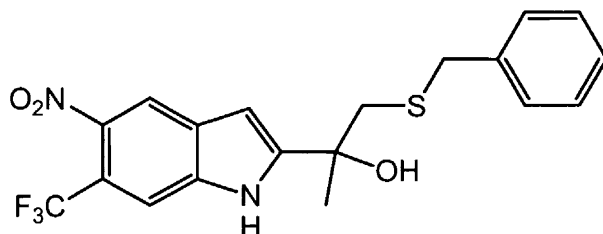
30

【0520】

1-ベンジルスルファニル-2-(5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-プロパン-2-オール

【0521】

【化121】



40

【0522】

4NのNaOH/MeOH溶液(2mL)中の実施例54で調製した化合物(565mg、1.16ミリモル)を室温で30分間攪拌した。溶媒を除去した。CH₂Cl₂及びH₂Oを添加した。有機層を生理食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、次に濃縮すると粗製の褐色の油を与えた。粗物質をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離剤として3:1ヘキサン:EtOAc)を使用して精製すると淡黄色の固体として主題化合物を与えた。

【0523】

50

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.18 (br, s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.35–7.14 (m, 5H), 6.42 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.08 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 2.92 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 1.62 (s, 3H)

MS (m/z): 411 ($M+H$)⁺, 433 ($M+Na$)⁺.

【実施例 56】

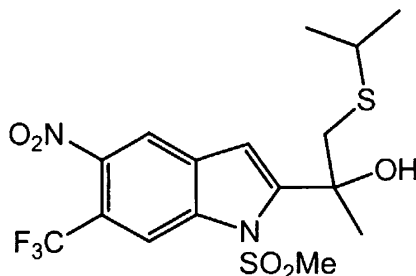
【0524】

1-イソプロピルスルファニル-2-(1-メタンスルホニル-5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-プロパン-2-オール

【0525】

10

【化122】



【0526】

20

実施例 4 で調製した化合物 (225 mg、0.595 ミリモル)、 $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$ (84 mg、0.119 ミリモル)、 CuI (23 mg、0.119 ミリモル) 及び TEA (0.4 mL、2.98 ミリモル) (10 mL の THF 中) を 5 分間 N_2 で脱気した。実施例 50 で調製した化合物 (300 mg、1.46 ミリモル) を室温でシリンジにより反応混合物に滴下した。反応物を 2 時間攪拌した。次に溶媒を除去し、 Et_2O を残渣に添加した。次に混合物をシーライトのパッドを通して濾過し、濾液を生理食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、次に濃縮すると粗製の褐色の油を与えた。粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤として 3:1 ヘキサン: EtOAc) を使用して精製すると黄色の油として主化合物を与えた。

【0527】

30

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.48 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 3.15 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 2.92 (m, $J=11.0$ Hz, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.22 (d, $J=11.0$ Hz, 6H)

MS (m/z): 441 ($M+H$)⁺, 463 ($M+Na$)⁺.

【実施例 57】

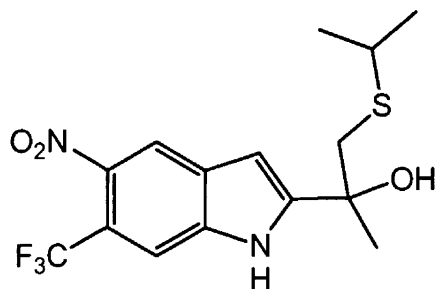
【0528】

1-イソプロピルスルファニル-2-(5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-プロパン-2-オール

【0529】

40

【化 1 2 3】



10

【0 5 3 0】

4 NのNaOH/MeOH溶液(2 mL)中の実施例56で調製した化合物(125 mg、0.284ミリモル)を室温で30分間攪拌した。溶媒を除去した。CH₂Cl₂及びH₂Oを添加した。有機層を生理食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、次に濃縮すると粗製の褐色の油与えた。粗物質をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離剤として3:1ヘキサン:EtOAc)を使用して精製すると淡黄色の固体として主題化合物を与えた。

【0 5 3 1】

¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 9.28 (br, s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.78 (s, H), 6.52 (s, 1H), 3.45 (br, s, 1H), 3.12 (s, 2H), 3.04 (d, J=10.5 Hz, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.65 (d, J=10.5 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.25 (d, J=11.0 Hz, 6H)

20

MS(m/z): 363 (M+H)⁺。

【実施例58】

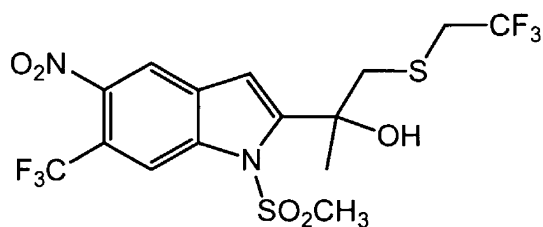
【0 5 3 2】

2-(1-メタンスルホニル-5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチルスルファニル)-プロパン-2-オール

【0 5 3 3】

30

【化 1 2 4】



【0 5 3 4】

実施例4で調製した化合物(1.75 g、4.635ミリモル)、PdCl₂(Ph₃P)₂(650 mg、0.93ミリモル)、CuI(177 mg、0.93ミリモル)及びTEA(3.23 mL、23.15ミリモル)(30 mLのTHF中)をN₂で5分間脱気した。実施例52で調製した化合物(917 mg、4.63ミリモル)を室温でシリンジにより反応混合物に滴下した。反応物を2時間攪拌した。次に溶媒を除去し、Et₂Oを残渣に添加した。次に混合物をシーライトのパッドを通して濾過し、濾液を生理食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、次に濃縮すると粗製の褐色の油与えた。粗物質をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離剤として3:1ヘキサン:EtOAc)を使用して精製すると黄色の油として主題化合物を与えた。

40

【0 5 3 5】

¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.11 (s,

50

1 H), 6.82 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.55 (d, J=10.5 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.32 (d, J=10.5 Hz, 1H), 3.25-3.12 (m, 2H), 1.82 (s, 3H)

MS (m/z): 481 (M+H)⁺.

【実施例 59】

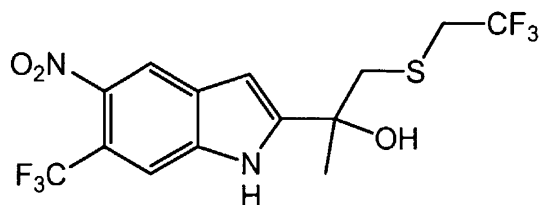
【0536】

2-(5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-1-(2, 2-トリフルオロ-エチルスルファニル)-プロパン-2-オール

【0537】

【化125】

10



【0538】

4NのNaOH/MeOH溶液(5mL)中の実施例58で調製した化合物(1.45g、3.02ミリモル)を室温で30分間攪拌した。溶媒を除去した。CH₂Cl₂及びH₂Oを添加した。有機層を生理食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、次に濃縮すると粗製の褐色の油を与えた。粗物質をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離剤として3:1ヘキサン:EtOAc)を使用して精製すると淡黄色の固体として主成分化合物を与えた。

20

【0539】

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 9.25 (br, s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.25 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.15 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.10 (abq, J=10.5 Hz, 2H), 2.92 (s, 1H), 1.78 (s, 3H)

MS (m/z): 403 (M+H)⁺, 425 (M+Na)⁺.

キラル分離、溶離剤としてCH₃CN:

30

ピーク1、(-)エナンチオマー

[α]_D²⁰ -54 (c0.21, MeOH)

ピーク2、(+)エナンチオマー

[α]_D²⁰ +56 (c0.14, MeOH)。

【実施例 60】

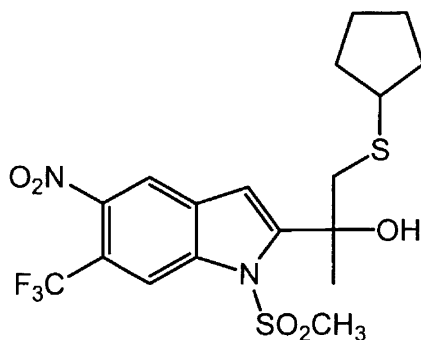
【0540】

1-シクロペンチルスルファニル-2-(1-メタンシルホニル-5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-プロパン-2-オール

【0541】

【化126】

40



50

【0542】

実施例4で調製した化合物(460mg、0.94ミリモル)、 $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$ (132mg、0.188ミリモル)、 CuI (36mg、0.188ミリモル)及び Et_3N (0.66mL、4.70ミリモル)(10mLのTHF中)を N_2 で5分間脱気した。実施例51で調製した化合物(190mg、1.034ミリモル)を室温でシリンジにより反応混合物に滴下した。反応物を2時間攪拌した。次に溶媒を除去し、 Et_2O を残渣に添加した。次に混合物をシーライトのパッドを通して濾過し、濾液を生理食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、次に濃縮すると粗製の褐色の油を与えた。粗物質をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離剤として3:1ヘキサン: EtOAc)を使用して精製すると黄色の油として主題化合物を与えた。

10

【0543】

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ 8.55(s, 1H), 8.05(s, 1H), 6.81(s, 1H), 4.02(s, 1H), 3.38(d, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 3.35(s, 3H), 3.12(d, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 3.08(m, 1H), 1.75(s, 3H), 1.70–1.60(m, 2H), 1.60–1.35(m, 4H)

MS(m/z): 468($M+H$)⁺, 490($M+Na$)⁺。

【実施例61】

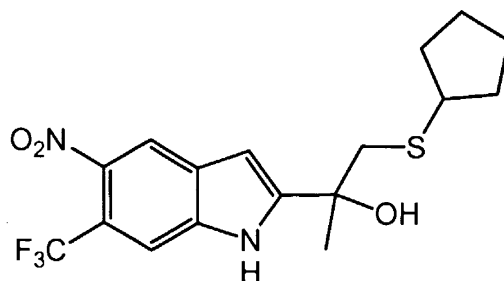
【0544】

1-シクロペンチルスルファニル-2-(5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-プロパン-2-オール

20

【0545】

【化127】



30

【0546】

4Nの NaOH/MeOH 溶液(5mL)中の実施例58で調製した化合物(395mg、0.848ミリモル)を室温で30分間攪拌した。溶媒を除去した。 CH_2Cl_2 及び H_2O を添加した。有機層を生理食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、次に濃縮すると粗製の褐色の油を与えた。粗物質をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離剤として3:1ヘキサン: EtOAc)を使用して精製すると淡黄色の固体として主題化合物を与えた。

【0547】

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ 9.28(br, s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.78(s, 1H), 6.45(s, 1H), 3.35(s, 1H), 3.20(d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 3.05(d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 3.02(m, 1H), 2.01(m, 2H), 2.75(m, 2H), 1.70(s, 3H), 1.60–1.45(m, 4H)

40

MS(m/z): 389($M+H$)⁺。

【実施例62】

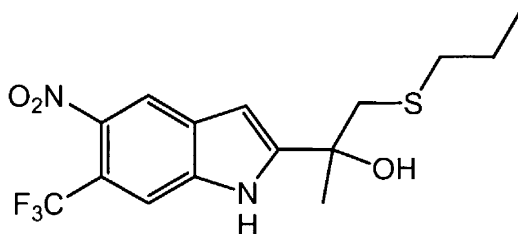
【0548】

2-(5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-1-プロピルスルファニル-プロパン-2-オール

【0549】

50

【化 1 2 8】



【0 5 5 0】

実施例 4 で調製した化合物 (300 mg、0.732 リモル)、 $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$ (102 mg、0.15 ミリモル)、 CuI (29 mg、0.15 ミリモル) 及び Et_3N (0.26 mL、1.83 ミリモル) (5 mL の THF 中) を N_2 で 5 分間脱気した。トリフルオロエタントールに対してプロパンチオールを置換することにより実施例 49～52 におけるように調製した化合物 2-メチルー 1-プロピルスルファニルブト-3-イン-2-オール (174 mg、1.1 ミリモル) を室温でシリンジにより反応混合物に滴下した。反応物を 2 時間攪拌した。次に溶媒を除去し、 Et_2O を残渣に添加した。次に混合物をシーライトのパッドを通して濾過し、濾液を生理食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、次に濃縮すると粗褐色の油を与えた。4 N の NaOH/MeOH 溶液 (2 mL) 中の粗物質を室温で 30 分間攪拌した。溶媒を除去した。 CH_2Cl_2 及び H_2O を添加した。有機層を生理食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、次に濃縮すると粗製の褐色の油を与えた。粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤として 3:1 ヘキサン: EtOAc) を使用して精製すると淡黄色の固体として主成分化合物を与えた。

【0 5 5 1】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.26 (br, s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.20 (abq, $J=14.3$ Hz, 1H), 3.05 (abq, $J=14.3$ Hz, 1H), 2.46 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.58 (m, $J=7.3$ Hz, 2H), 0.94 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)

MS (m/z): 363 ($M+H$)⁺.

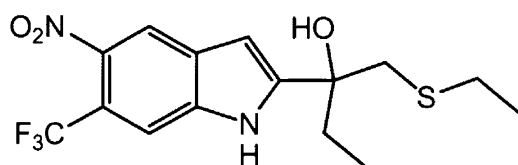
【実施例 63】

【0 5 5 2】

1-エチルスルファニル-2-(5-ニトロ-6-トリフルオロメチルー 1H-インドール-2-イル)-ブタン-2-オール

【0 5 5 3】

【化 1 2 9】



【0 5 5 4】

実施例 4 で調製した化合物 (300 mg、0.732 リモル)、 $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$ (102 mg、0.15 ミリモル)、 CuI (29 mg、0.15 ミリモル) 及び Et_3N (0.26 mL、1.83 ミリモル) (5 mL の THF 中) を N_2 で 5 分間脱気した。トリフルオロエタントールに対してエタントールを置換し、そしてクロロアセトンに対して 1-ブromobutan-2-オンを置換することにより実施例 49～52 におけるように調製した化合物、3-エチルスルファニルブト-3-イン-2-オール (174 mg、1.1 ミリモル) を室温でシリンジにより反応混合物中に滴下した。反応物を 2 時間攪拌した。次に溶媒を除去し、 Et_2O を残渣に添加した。次に混合物をシーライトの

パッドを通して濾過し、濾液を生理食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、次に濃縮すると粗製の褐色の油を与えた。4 Nの NaOH/MeOH 溶液 (2 mL) 中の粗製油を室温で30分間攪拌した。溶媒を除去した。 CH_2Cl_2 及び H_2O を添加した。有機層を生理食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、次に濃縮すると粗製の褐色の油を与えた。粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤として3:1ヘキサン: EtOAc) を使用して精製すると淡黄色の固体として主題化合物を与えた。

【0555】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.35 (br, s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.40 (s, 1H), 3.21 (d, $J=11.0\text{ Hz}$, 1H), 3.05 (d, $J=11.0\text{ Hz}$, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 1.98 (m, $J=11.0\text{ Hz}$, 2H), 1.20 (t, $J=11.0\text{ Hz}$, 3H), 0.90 (t, $J=11.0\text{ Hz}$, 3H)

10

MS (m/z): 363 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 385 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

【実施例64】

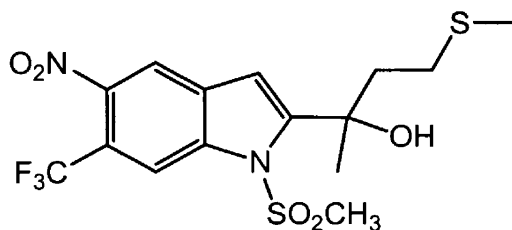
【0556】

2-(1-メタンスルホニル-5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-4-メチルスルファニル-ブタン-2-オール

【0557】

【化130】

20



【0558】

実施例4で調製した化合物 (300 mg, 0.732 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$ (102 mg, 0.15 mmol)、 CuI (29 mg, 0.15 mmol) 及び Et_3N (0.25 mL, 1.83 mmol) (5 mLのTHF中) を N_2 で5分間脱気した。1-(2,2,2-トリフルオロエチルスルファニル)-プロパン-2-オンに対して4-メチルスルファニル-ブタン-2-オンを置換することにより実施例52におけるように調製した化合物、3-メチル-5-メチルスルファニル-ペント-1-イル-3-オール (174 mg, 1.10 mmol) を室温でシリンジにより反応混合物中に滴下した。反応物を2時間攪拌した。次に溶媒を除去し、 Et_2O を残渣に添加した。次に混合物をシーライトのパッドを通して濾過し、濾液を生理食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮すると粗製の褐色の油を与えた。粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤として3:1ヘキサン: EtOAc) を使用して精製すると黄色の油として主題化合物を与えた。

30

40

【0559】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.82 (s, 3H)

MS (m/z): 427 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【実施例65】

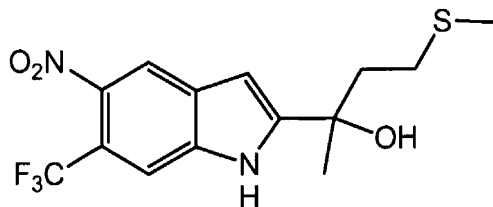
【0560】

4-メチルスルファニル-2-(5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-ブタン-2-オール

【0561】

50

【化 1 3 1】



【0 5 6 2】

4 NのNaOH/MeOH溶液（5 mL）中の実施例 6 4で調製した化合物（264 mg、0.62ミリモル）を室温で30分間攪拌した。溶媒を除去した。CH₂Cl₂及びH₂Oを添加した。有機層を生理食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、次に濃縮すると粗製の褐色の油を与えた。粗物質をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、溶離剤として3：1ヘキサン：EtOAc）を使用して精製すると淡黄色の固体として主題化合物を与えた。

10

【0 5 6 3】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.55 (br, s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.82 (s, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.98 (m, 2H), 1.65 (s, 3H)

MS (m/z) : 371 (M+H)⁺, 719 (2M+Na)⁺.

20

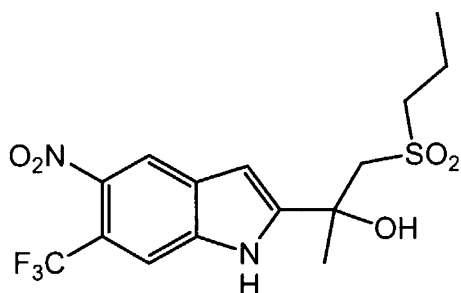
【実施例 6 6】

【0 5 6 4】

2-（5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル）-1-（プロパン-1-ースルホニル）-プロパン-2-オール

【0 5 6 5】

【化 1 3 2】



30

【0 5 6 6】

実施例 6 2で調製した化合物（75 mg、0.21ミリモル）をCH₂Cl₂（2 mL）及びH₂O（2 mL）に溶解した。OXONE[®]（176 mg、0.31ミリモル）及びBu₄NHSO₄（7 mg、0.02ミリモル）を反応混合物中に一度に添加した。混合物を1晩混合した。CH₂Cl₂を添加し、水相をCH₂Cl₂で3×抽出した。合わせた有機相を生理食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、次に濃縮すると粗製の青白い固体を与えた。粗物質をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、溶離剤として1：1のヘキサン：EtOAc）を使用して精製すると白色の固体として主題化合物を与えた。

40

【0 5 6 7】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10.56 (s, br, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 3.74 (abq, J=14.7 Hz, 1H), 3.48 (abq, J=14.7 Hz, 1H), 2.80 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.81 (m, J=7.4 Hz, 2H), 0.94 (t, J=7.4 Hz, 3H)

50

MS (m/z) : 395 (M+H)⁺。

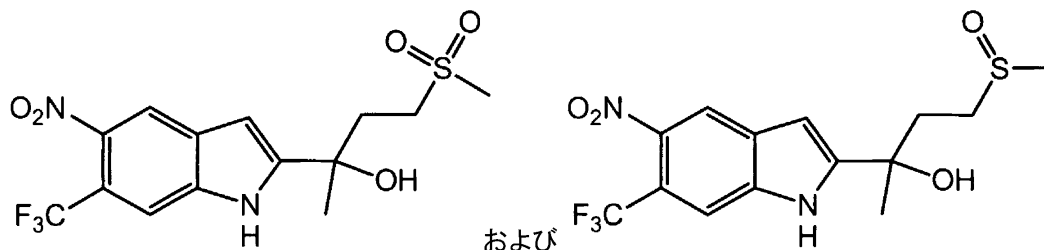
【実施例 67】

【0568】

4-メタンスルホニル-2-(5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-ブタン-2-オール及び4-メタンスルフィニル-2-(5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-ブタン-2-オール

【0569】

【化133】



10

【0570】

実施例 65 で調製した化合物 (125 mg、0.36 ミリモル) を CH₂Cl₂ (2 mL) 及び H₂O (2 mL) に溶解した。OXONE^(R) (306 mg、0.54 ミリモル) 及び Bu₄NHSO₄ (12 mg、0.036 ミリモル) を反応混合物中に一度に添加した。混合物を 1 晩混合した。CH₂Cl₂ を添加し、水相を CH₂Cl₂ で 3×抽出した。合わせた有機相を生理食塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮すると粗製の青白い固体を与えた。粗製物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤として 1:1 のヘキサン:EtOAc ~ 4:1 の CH₂Cl₂:MeOH) を使用して精製すると白色の固体として主題化合物を与えた。

20

4-メタンスルホニル-2-(5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-ブタン-2-オール

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.70 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.38 (br, s, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 1.72 (s, 3H)

30

MS (m/z) : 403 (M+Na)⁺。

4-メタンスルフィニル-2-(5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-ブタン-2-オール

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10.50 (s, br, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.55 (t, J=10.5 Hz, 2H), 1.75 (s, 3H)

MS (m/z) : 365 (M+H)⁺。

【実施例 68】

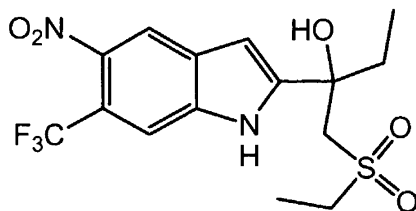
【0571】

1-エタンスルホニル-2-(5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-ブタン-2-オール

【0572】

40

【化 1 3 4】



【0 5 7 3】

実施例 6 3 で調製した化合物 (105 mg、0.29 ミリモル) を CH_2Cl_2 (2 mL) 及び H_2O (2 mL) に溶解した。OXONE^(R) (306 mg、0.54 ミリモル) 及び Bu_4NHSO_4 (10 mg、0.03 ミリモル) を反応混合物中に一度に添加した。混合物を 1 晩混合した。 CH_2Cl_2 を添加し、水相を CH_2Cl_2 で 3×抽出した。合わせた有機相を生理食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、次に濃縮すると粗製の青白い固体を与えた。粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤として 1:1 のヘキサン: EtOAc) を使用して精製すると白色の固体として主題化合物を与えた。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.42 (s, br, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.58 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 2.80 (q, $J=10.5$ Hz, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.32 (t, $J=10.5$ Hz, 3H), 0.85 (t, $J=11.0$ Hz, 3H)

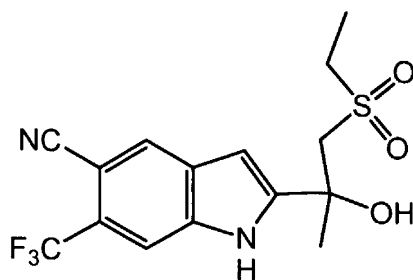
MS (m/z): 395 ($M+H$)⁺。

【0 5 7 4】

2-(2-エタンスルホニル-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-5-カルボニトリル、化合物 # 222

【0 5 7 5】

【化 1 3 5】



【0 5 7 6】

も同様に 2-(2-エチルスルファニル-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-5-カルボニトリル、化合物 # 217 を反応させることにより、前記の実施例 6 8 に記載の方法に従って調製した。

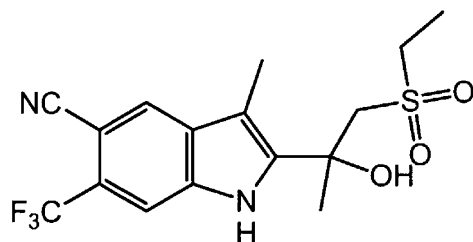
【0 5 7 7】

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ に対する計算 MS: 360.08、測定値 359 ($M-H$)

2-(2-エタンスルホニル-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-3-メチル-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-5-カルボニトリル、化合物 # 251

【0 5 7 8】

【化 1 3 6】



【0 5 7 9】

10

も同様に、2-（2-エチルスルファニル-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル）-3-メチル-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-5-カルボニトリル、化合物# 233を反応させることにより実施例68に記載の方法に従って調製した。

【0 5 8 0】

C₁₆H₁₇F₃N₂O₃Sに対する計算MS：374.09、測定値373（M-H）

【実施例69】

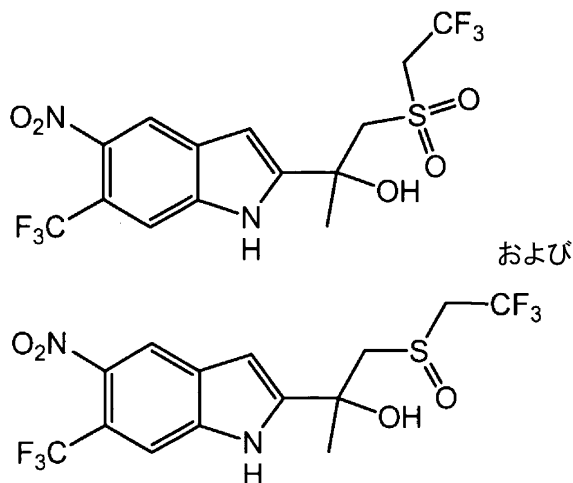
【0 5 8 1】

2-（5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル）-1-（2, 2, 2-トリフルオロエタンスルホニル）-プロパン-2-オール及び 2-（5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル）-1-（2, 2, 2-トリフルオロエタンスルフィニル）-プロパン-2-オール

20

【0 5 8 2】

【化 1 3 7】



30

【0 5 8 3】

実施例59で調製した化合物（201mg、0.5ミリモル）をCH₂Cl₂（2mL）及びH₂O（2mL）に溶解した。OXONE[®]（425mg、0.75ミリモル）及びBu₄NHSO₄（17mg、0.05ミリモル）を反応混合物中に一度に添加した。混合物を1晩混合した。CH₂Cl₂を添加し、水相をCH₂Cl₂で3×抽出した。合わせた有機相を生理食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、次に濃縮すると粗製の青白い固体を与えた。粗物質をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、溶離剤として最初に1：1のヘキサン：EtOAcそして次に4：1のCH₂Cl₂：MeOH）を使用して精製すると白色の固体として主題化合物を与えた。

40

2-（5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル）-1-（2, 2, 2-トリフルオロエタンスルホニル）-プロパン-2-オール

¹H NMR（CD₃OD, 400MHz）δ 8.25（s, 1H）, 7.85（s,

50

1 H), 6.65 (s, 1H), 4.45–4.30 (m, 2H), 3.78 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.90 (s, 3H)

MS (m/z) : 457 (M+Na)⁺。

【0584】

2-(5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエタンスルフィニル)プロパン-2-オール

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.25 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.68 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.86 (s, 3H)

MS (m/z) : 441 (M+Na)⁺。

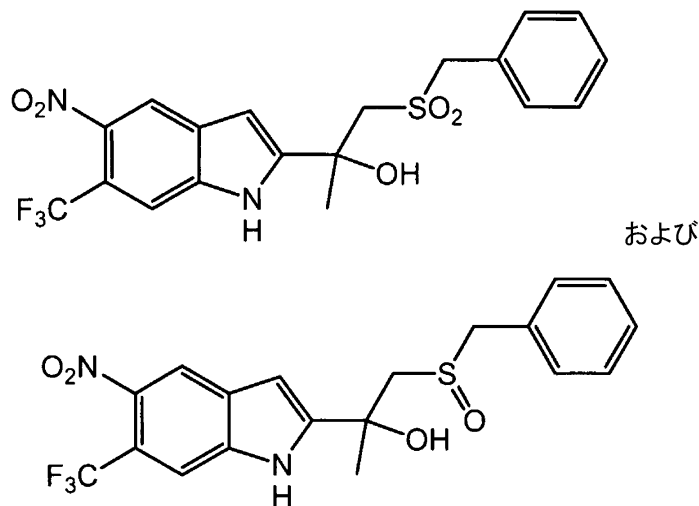
【実施例70】

【0585】

2-(5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-1-フェニルメタンスルホニルプロパン-2-オール及び 2-(5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-1-フェニルメタンスルフィニルプロパン-2-オール

【0586】

【化138】



【0587】

実施例55で調製した化合物(252mg、0.61ミリモル)をCH₂Cl₂(2mL)及びH₂O(2mL)に溶解した。OXONE^(R)(380mg、0.67ミリモル)及びBu₄NHSO₄(5mg、0.06ミリモル)を反応混合物中に一度に添加した。混合物を1晩混合した。CH₂Cl₂を添加し、水相をCH₂Cl₂で3×抽出した。合わせた有機相を生理食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、次に濃縮すると粗製の青白い固体を与えた。粗製物質をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離剤として最初に1:1のヘキサン:EtOAcそして次に4:1のCH₂Cl₂:MeOH)を使用して精製すると白色の固体として主題化合物を与えた。

2-(5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-1-フェニルメタンスルホニルプロパン-2-オール

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.25 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 6.65 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.55 (abq, J = 11.5 Hz, 2H), 3.30 (s, 1H), 1.90 (s, 3H)

MS (m/z) : 443 (M+H)⁺。

【0588】

2-(5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-1-フェニルメタンスルフィニル-プロパン-2-オール

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.21 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.35–7.25 (m, 5H), 6.55 (s, 1H), 4.20 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.28 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 1.80 (s, 3H)

MS (m/z): 427 ($M+H$) $^+$.

【実施例71】

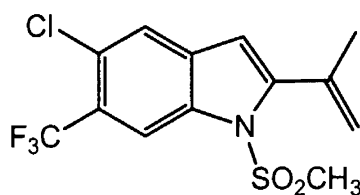
10

【0589】

5-クロロ-2-イソプロペニル-1-メタンスルホニル-6-トリフル
オロメチル-1H-インドール

【0590】

【化139】



20

【0591】

実施例81～82で調製した化合物、N-(4-シアノ-2-ヨード-5-トリフルオロメチル-フェニル)-メタンスルホンアミド (2.28 g, 5.69ミリモル)、PdCl₂(Ph₃P)₂ (799 mg, 1.14ミリモル) 及び CuI (271 mg, 1.42ミリモル) (10 mLのEt₃N中)をN₂で5分間脱気した。2-メチル-1-ブテン-3-イン (1.06 mL, 11.38ミリモル)を室温でシリンジにより反応混合物に滴下した。反応物を3時間攪拌した。次に溶媒を除去し、Et₂Oを残渣に添加した。次に混合物をシーライトのパッドを通して濾過し、濾液を生理食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、次に濃縮すると粗製の褐色の油を与えた。粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤として3:1ヘキサン:EtOAc)を使用して精製すると黄色の油として主題化合物を与えた。

30

【0592】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.40 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)

MS (m/z): 339 ($M+H$) $^+$, 361 ($M+Na$) $^+$.

【実施例72】

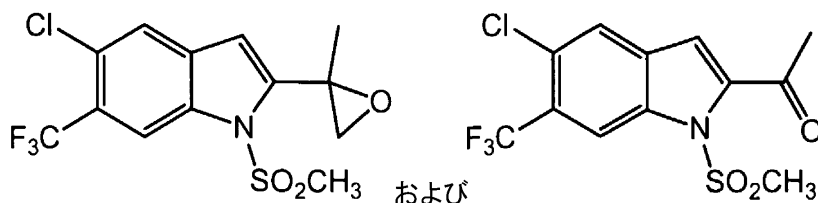
【0593】

5-クロロ-1-メタンスルホニル-2-(2-メチル-オキシラニル)-6-トリフル
オロメチル-1H-インドール及び 5-クロロ-1-メタンスルホニル-6-トリフル
オロメチル-1H-インドール-2-イル)-エタノン

40

【0594】

【化140】



50

【0595】

CH₂Cl₂ (5 mL) 中の実施例 71 で調製した化合物 (210 mg、0.622 ミリモル) を 0℃ で mCPBA (129 mg、0.747 ミリモル) で処理した。反応混合物を 2 時間にわたり室温で緩徐に暖めた。次に混合物を飽和 NaHCO₃、生理食塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、次に濃縮すると粗製の白色固体を与えた。粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤として 3:1 のヘキサン: EtOAc) を使用して精製すると、固体としてのケトン副生成物とともに、白色の固体としてのエポキシド誘導体を与えた。

5-クロロ-1-メタンスルホニル-2-(2-メチル-オキシラニル)-6-トリフルオロメチル-1H-インドール

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.69 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 1.78 (s, 3H)

MS (m/z): 380 (M+Na)⁺。

【0596】

1-(5-クロロ-1-メタンスルホニル-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-エタノン

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.42 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)

MS (m/z): 341 (M+H)⁺。

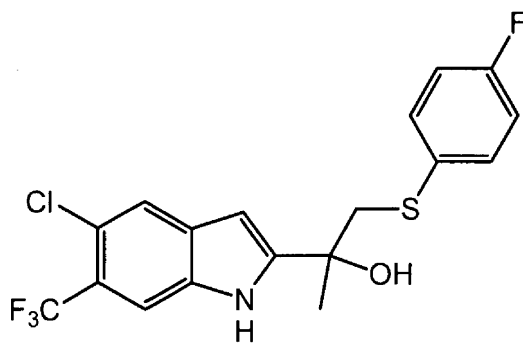
【実施例 73】

【0597】

2-(5-クロロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-1-(4-フルオロフェニルスルファニル)-プロパン-2-オール

【0598】

【化 141】



【0599】

4-フルオロフェニルチオール (55 mg、0.425 ミリモル) を 0℃ で THF (2 mL) 中の NaH (60%, 17 mg、0.425 ミリモル) とともに処理した。10 分後、THF (1 mL) 中の実施例 72 で調製したエポキシド誘導体化合物、5-クロロ-1-メタンスルホニル-2-(2-メチル-オキシラニル)-6-トリフルオロメチル-1H-インドール (100 mg、0.425 ミリモル) をシリンジにより反応物に添加した。反応物を室温に緩徐に暖めた。THF を除去し、残渣を CH₂Cl₂ と水の間に分配した。有機層を生理食塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、次に濃縮すると、粗製の白色固体を与えた。粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤として 3:1 のヘキサン: EtOAc) を使用して精製すると白色固体として主題化合物を与えた。

【実施例 74】

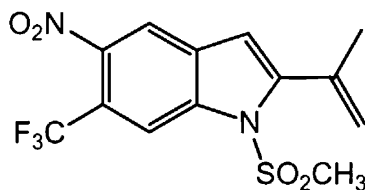
【0600】

2-イソプロペニル-1-メタンスルホニル-5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1

H-インドール

【0601】

【化142】



【0602】

10

実施例4におけるように調製した化合物(1.2g、2.08ミリモル)、 $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$ (290mg、0.415ミリモル)、 CuI (80mg、0.415ミリモル)及び Et_3N (4.16ミリモル、0.58mL)(10mLのTHF中)を N_2 で5分間脱気した。2-メチル-1-ブテン-3-イン(0.3mL、3.12ミリモル)を室温でシリンジにより反応混合物に滴下した。反応物を3時間攪拌した。次に溶媒を除去し、 Et_2O を残渣に添加した。次に混合物をシーライトのパッドを通して濾過し、濾液を生理食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、次に濃縮すると粗製の褐色の油を与えた。物質をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離剤として4:1ヘキサン: EtOAc)を使用して精製すると黄色の油として主題化合物を与えた。

【0603】

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.52 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.08 (s, 3H)

MS (m/z): 349 (M+H)⁺。

【実施例75】

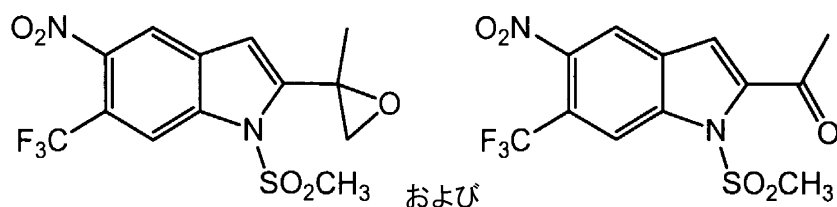
【0604】

1-メタンスルホニル-2-(2-メチル-オキシラニル)-5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール及び 1-(1-メタンスルホニル-5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-エタノン

【0605】

30

【化143】



【0606】

CH_2Cl_2 (20mL) 中の実施例9で調製した化合物(955mg、2.74ミリモル)を0℃でmCPBA(1.80g、8.22ミリモル)とともに処理した。反応混合物を2時間にわたり緩徐に室温に暖めた。次に混合物を飽和 NaHCO_3 、生理食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、次に濃縮すると粗製の白色固体を与えた。粗物質をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離剤として4:1のヘキサン: EtOAc)を使用して精製すると固体としてのケトン副生成物とともに、白色の固体としてのエポキシド誘導体を与えた。

40

1-メタンスルホニル-2-(2-メチル-オキシラニル)-5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 1.80 (s, 3H)

50

MS (m/z) : 365 (M+H)⁺, 387 (M+Na)⁺。

【0607】

1-(1-メタンスルホニル-5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-エタノン

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.71 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.70 (s, 3H)

MS (m/z) : 351 (M+H)⁺。

【実施例76】

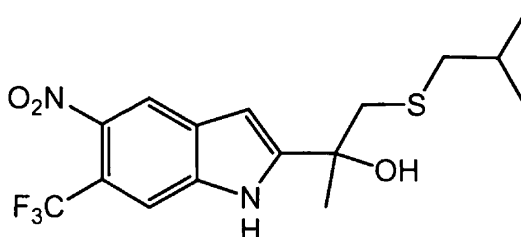
【0608】

1-イソブチルスルファニル-2-(5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-プロパン-2-オール

10

【0609】

【化144】



20

【0610】

NaH (28mg, 0.70ミリモル)を2-メチルプロピルチオール (0.06mL、0.56ミリモル) (2mLのTHF中)に0℃で添加した。発泡終結後、混合物を更に30分間攪拌した。実施例75で調製したエポキシド誘導体化合物、1-メタンスルホニル-2-(2-メチル-オキシラニル)-5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール (100mg, 0.28ミリモル) (2mLのTHF中)を滴下し、反応物を0℃から室温まで温度を上げながら、攪拌した。飽和NH₄Clを添加して反応物をクエンチした。THFを除去し、次にCH₂Cl₂を添加し、水相をCH₂Cl₂で3×抽出した。合わせた有機相を生理食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮すると、粗製の青白い固体を与えた。粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤として3:1のヘキサン:EtOAc)を使用して精製すると、白色の固体として主題化合物を与えた。

30

【0611】

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 9.72 (br, s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 2.50 (t, J=10.5Hz, 1H), 2.24 (d, J=10.5Hz, 1H), 2.20 (d, J=11.0Hz, 1H), 2.15 (d, J=11.0Hz, 1H), 2.06 (t, J=10.5Hz, 1H), 1.75 (s, 3H), 0.90 (d, J=10.5Hz, 6H)

MS (m/z) : 377 (M+H)⁺。

40

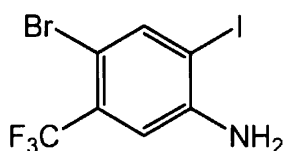
【実施例77】

【0612】

4-ブロモ-2-ヨード-5-トリフルオロメチル-フェニルアミン

【0613】

【化145】



50

【0614】

3-トリフルオロ-4-ブロモアニリン (5 g、20.8ミリモル) (10 mLのMeOH及び10 mLのTHF中) を室温でNIS (5.16 g、22.9ミリモル) とともに処理した。2時間後、反応物を飽和Na₂S₂O₃でクエンチした。溶媒を除去し、残渣をCH₂Cl₂と水の間で分配した。有機層を生理食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、次に濃縮すると粗製の白色固体として与えた。粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤として3:1のヘキサン:EtOAc) を使用して精製すると、白色の固体として主題化合物を与えた。

【0615】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.88 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.45–4.18 (br, s, 2H)。

10

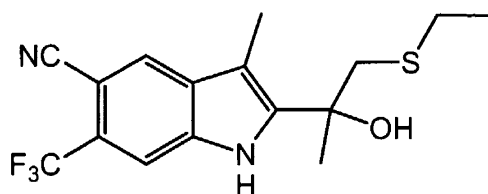
【実施例78】

【0616】

2-(2-エチルスルファニル-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-3-メチル-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-5-カルボニトリル

【0617】

【化146】



20

【0618】

4-アミノ-5-ヨード-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル (250 mg、0.84ミリモル)、Pd(OAc)₂ (0.021ミリモル、5 mg)、Ph₃P (0.042ミリモル、11 mg)、LiCl (0.84ミリモル、36 mg) 及びKOAc (4.2ミリモル、412 mg) を一緒に混合し、N₂でフラッシュした。DMF (10 mL) を反応物に添加し、混合物を100℃に6時間加熱した。次に反応物を冷却し、Et₂Oで希釈した。溶液をシーライトのパッドを通して濾過して、すべての未溶解固体を除去した。EtOAc及びH₂Oを添加した。水層をEt₂Oで3×抽出した。合わせた有機層を生理食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮すると、粗製の褐色の油を与えた。粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤として3:1のヘキサン:EtOAc) を使用して精製すると、黄色の固体として主題化合物を与えた。

30

【0619】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.18 (s, br, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.29 (d, J=10.8 Hz, 1H), 3.04 (d, J=10.8 Hz, 1H), 2.45 (abq, J=9.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.72 (s, 1H), 1.23 (t, J=12.0 Hz, 3H)

40

MS (m/z): 343 (M+H)⁺, 365 (M+Na)⁺。

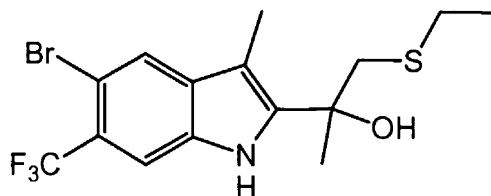
【実施例79】

【0620】

2-(5-ブロモ-3-メチル-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-1-エチルスルファニル-プロパン-2-オール

【0621】

【化 1 4 7】



【0 6 2 2】

実施例 77 で調製した化合物 (750 mg、2.05 ミリモル)、Pd (OAc)₂ (0.102 ミリモル、23 mg)、Ph₃P (0.204 ミリモル、54 mg)、LiCl 10 (2.05 ミリモル、87 mg) 及び KOAc (10.25 ミリモル、1.01 g) を一緒に混合し、N₂ でフラッシュした。DMF (10 mL) を反応物に添加し、混合物を 100 °C で 6 時間加熱した。次に反応物を冷却し、Et₂O で希釈した。溶液をシーライトのパッドを通して濾過して、すべての未溶解固体を除去した。EtOAc 及び H₂O を添加した。水層を Et₂O で 3 × 抽出した。合わせた有機層を生理食塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮すると、粗製の褐色の油を与えた。次に粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤として 3 : 1 のヘキサン : EtOAc) を使用して精製すると、暗黄色の固体として主題化合物を与えた。

【0 6 2 3】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.85 (br, s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.25 (s, 1H), 3.02 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.50 (m, J = 10.5, 2.0 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.18 (t, J = 12.5 Hz, 3H) 20

MS (m/z) : 396, 398 (M+H)⁺。

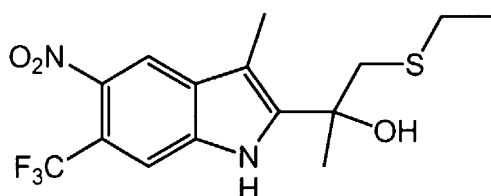
【実施例 80】

【0 6 2 4】

1-エチルスルファニル-2-(3-メチル-5-ニトロ-6-トリフルオロメチル-1
H-インドール-2-イル)-プロパン-2-オール

【0 6 2 5】

【化 1 4 8】



【0 6 2 6】

実施例 6 で調製した化合物 (320 mg、1.053 ミリモル)、Pd (OAc)₂ (0.526 ミリモル、12 mg)、Ph₃P (1.06 ミリモル、28 mg)、LiCl 40 (1.053 ミリモル、45 mg) 及び KOAc (5.265 ミリモル、517 mg) を一緒に混合し、N₂ でフラッシュした。DMF (10 mL) を反応物に添加し、混合物を 100 °C に 6 時間加熱した。次に反応物を冷却し、Et₂O で希釈した。溶液をシーライトのパッドを通して濾過して、すべての未溶解固体を除去した。EtOAc 及び H₂O を添加した。水層を Et₂O で 3 × 抽出した。合わせた有機層を生理食塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮すると、粗製の褐色の油を与えた。粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤として 3 : 1 のヘキサン : EtOAc) を使用して精製すると、黄色の固体として主題化合物を与えた。

【0 6 2 7】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.29 (s, br, 1H), 8.22 50

(s, 1H), 7.75 (s, 1H), 3.58 (br, s, 1H), 3.25 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.38 (m, J = 8.5, 7.5 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.16 (t, J = 12.0 Hz, 3H)

MS (m/z): 363 (M+H)⁺.

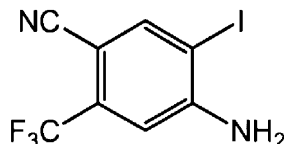
【実施例 81】

【0628】

4-アミノ-5-ヨード-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル

【0629】

【化149】



【0630】

4-アミノ-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル (20.44 g、109.79 ミリモル) 及び p-トルエンスルホン酸一水和物 (1.05 g、5.52 ミリモル) をメタノール (200 mL) 及び THF (200 mL) に溶解し、反応混合物を窒素雰囲気下で攪拌した。溶液を 20 分間攪拌しながら、反応容器をアルミニウム фольで包み、次に N-ヨードスクシンイミド (30.41 g、135.17 ミリモル) を添加し、反応物を 1 晩 (16 時間) 放置攪拌した。反応混合物を真空下濃縮し、ヘキサン (3×400 mL) で摩砕し、濃縮乾燥した。粗製固体をジエチルエーテル (400 mL) に溶解し、水 (3×) で洗浄し、有機抽出物をヘキサン (400 mL) で希釈し、白色固体が沈殿した。固体を濾取し、真空オーブン中で (35℃、@762 Torr) 1 晩乾燥すると主題化合物を与えた。

【0631】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), δ 7.00 (s, 1H), δ 4.83 (br s, 2H)

C₈H₄F₃IN₂ に対する計算 MS: 312.03, 実測値 311 (M-H)。

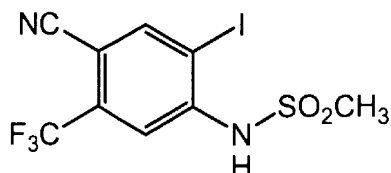
【実施例 82】

【0632】

N-(4-シアノ-2-ヨード-5-トリフルオロメチル-フェニル)-メタンスルホンアミド

【0633】

【化150】



【0634】

4-アミノ-5-ヨード-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル (8.04 g、25.77 ミリモル) を無水 THF (60 mL) に溶解し、窒素雰囲気下で攪拌し、氷/生理食塩水浴中で 20 分間冷却した。1.0 M のカリウム tert-ブトキシド (THF 中) (82 mL、82 ミリモル) を添加し、反応混合物を 20 分間攪拌した。次にメタンスルホニルクロリド (3.2 mL、41.18 ミリモル) を添加し、反応混合物を外気温度で 1 晩攪拌した。反応混合物 1 N の HCl (90 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (3×100 mL) で抽出した。有機抽出物をジエチルエーテルで希釈し、白色固体が沈殿した。固体を濾取し、洗浄し、乾燥すると主題化合物を与えた。濾液を濃縮すると粗製の

10

20

30

40

50

橙色の固体を得た。化合物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、100% CH_2Cl_2) により精製した。

【0635】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (s, 1H), δ 7.99 (s, 1H), δ 7.10 (s, 1H), δ 3.17 (s, 3H)

$\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_2\text{S}$ に対する計算 MS: 390.12, 実測値 389 (M-H)。

【実施例 83】

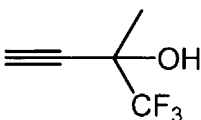
【0636】

1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチル-ブト-3-イン-2-オール

10

【0637】

【化151】



【0638】

窒素下で 0°C に冷却したエチルマグネシウムブロマイド (60 mL、THF 中 0.5 M) の溶液に 1, 1, 1-トリフルオロアセトン (2.00 mL、20.6 ミリモル) を添加した。溶液を 0°C で 1 時間攪拌し、 HCl (30 mL、1 M) の注意した添加によりクエンチした。ジエチルエーテルで抽出後、有機層を回転蒸発機上で 35°C で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン移動相) により精製すると油として主題化合物を与え、それを更に精製せずに次の段階に使用した。

20

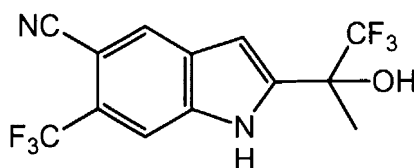
【実施例 84】

【0639】

2-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-5-カルボニトリル (化合物 # 329)

【0640】

【化152】



30

【0641】

N-(4-シアノ-2-ヨード-5-トリフルオロメチル-フェニル)-メタンスルホンアミド (1.82 g、4.66 ミリモル)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (160 mg、0.23 ミリモル) 及びヨウ化銅 (90 mg、0.47 ミリモル) を窒素雰囲気下で無水 THF (20 mL) 中に懸濁させた。トリエチルアミン (1.30 mL、9.33 ミリモル) を添加し、攪拌の 10 分後に、1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチル-ブト-3-イン-2-オールを添加した。反応混合物を外気温度で 1 晩攪拌した。次に反応混合物を残渣に濃縮し、それをカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、100% CH_2Cl_2) により精製すると半固体を与えた。

40

【0642】

半固体を激しく攪拌しながらメタノール (20 mL) に溶解した。次に 4.0 M の水酸化ナトリウム溶液 (4.0 mL) を添加した。20 分後、反応混合物を 1 N の HCl (16 mL) でクエンチし、ジエチルエーテル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた抽出物を MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、真空濃縮すると白色固体として主題化合物を与えた。

【0643】

$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_2\text{O}$ に対する計算 MS: 322.05, 実測値 321 (M-H)。

50

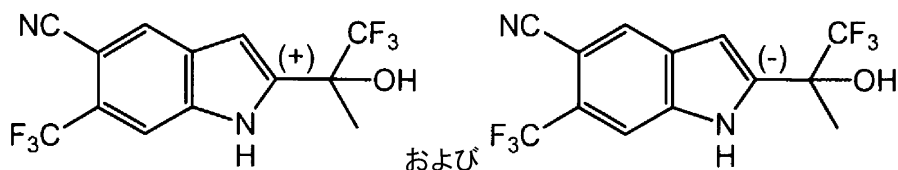
【実施例 85】

【0644】

2- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル) -6-トリフルオロメチル-1H-インドール-5-カルボニトリルの (+) 及び (-) エナンチオマー (化合物 # 334 及び # 335)

【0645】

【化153】



10

【0646】

前記の実施例 84 で調製した主題化合物の一部をキラル HPLC (Chiralpak AD, イソプロピルアルコール/ヘプタン) により成分のエナンチオマー、極性の弱い右旋性 (+) 化合物、化合物 # 334 及びより極性の強い左旋性 (-) 化合物の化合物 # 335 に分離した。

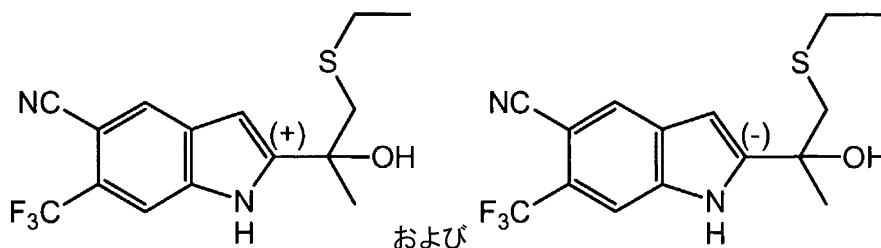
【実施例 86】

【0647】

2- (2-エチルスルファニル-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル) -6-トリフルオロメチル-1H-インドール-5-カルボニトリルの (+) 及び (-) エナンチオマー (化合物 # 218 及び # 217)

【0648】

【化154】



30

【0649】

化合物 # 217 及び化合物 # 218 を実施例 45 で調製した化合物、2- (2-エチルスルファニル-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル) -6-トリフルオロメチル-1H-インドール-5-カルボニトリルをキラル HPLC (Chiralpak AD, イソプロピルアルコール) により分離することにより調製すると、対応する、極性の弱い右旋性 (+) 化合物、化合物 # 218 及びより極性の強い左旋性 (-) 化合物の化合物 # 217 を与えた。

40

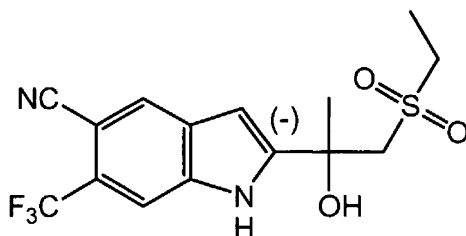
【実施例 87】

【0650】

2- (2-エタンスルホニル-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル) -6-トリフルオロメチル-1H-インドール-5-カルボニトリルの (-) エナンチオマー (化合物 # 22)

【0651】

【化 1 5 5】



【0 6 5 2】

前記の実施例 8 6 で調製した化合物、2-（2-エチルスルファニル-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル）-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-5-カルボニトリルの（-）エナンチオマー（1 当量）を酢酸エチル（5 mL／ミリモル）に溶解した。OXONE^{（R）}（3 当量）及び Bu₄NHSO₄（0.3 モル％）の別の水溶液（10 mL 水／OXONE^{（R）} 1 g）を調製し、飽和重炭酸ナトリウム溶液の添加により、この溶液の pH を約 7 に調整した。pH 調整後、この水溶液を酢酸エチル溶液に添加し、生成された 2 相混合物を激しく攪拌した。8 時間後、pH 調整された OXONE^{（R）} 溶液の更なる 3 当量を添加し、混合物を 1 晩攪拌した。酢酸エチル（10 mL／スルフィド 1 ミリモル）を添加し、水相を除去した。有機相を生理食塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮すると黄色の固体を与えた。この粗物質（黄色の固体）をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、溶離剤として酢酸エチル）を使用して精製すると淡黄色の固体として主題化合物を与えた。

10

20

【0 6 5 3】

本物質の X-線結晶分析により、立体中心の絶対配置は（R）であることが示された。

【実施例 8 8】

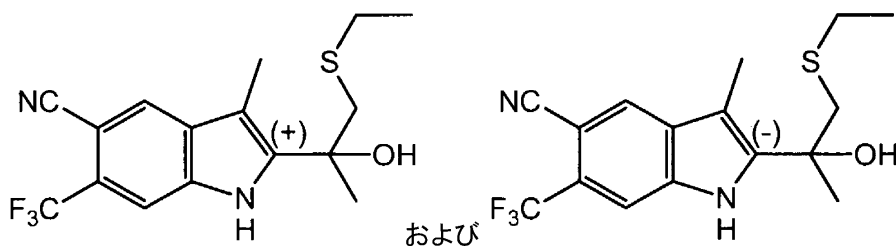
【0 6 5 4】

2-（2-エチルスルファニル-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル）-3-メチル-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-5-カルボニトリルの（+）及び（-）エナンチオマー（化合物 # 2 3 4 及び # 2 3 3）

【0 6 5 5】

【化 1 5 6】

30



【0 6 5 6】

化合物 # 2 3 4 及び化合物 # 2 3 3 を実施例 7 8 で調製した化合物、2-（2-エチルスルファニル-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル）-3-メチル-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-5-カルボニトリルをキラル HPLC（Chiralpak AD，イソプロピルアルコール中 30％ヘプタン）により、極性の弱い右旋性（+）化合物、化合物 # 2 3 4 及びより極性の強い左旋性（-）化合物の化合物 # 2 2 3 に分離することにより調製した。

40

【実施例 8 9】

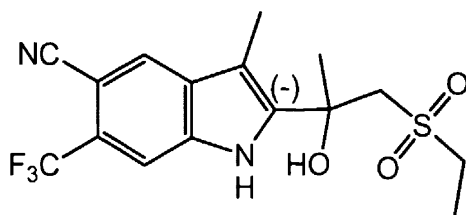
【0 6 5 7】

2-（2-エタンスルホニル-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル）-3-メチル-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-5-カルボニトリルの（-）エナンチオマー（化合物 # 2 5 1）

50

【0658】

【化157】



【0659】

10

前記の実施例88で調製した化合物、2-(2-エチルスルファニル-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-3-メチル-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-5-カルボニトリルの(-)エナンチオマー(1当量)を酢酸エチル(5mL/ミリモル)に溶解した。OXONE^(R)(3当量)及びBu₄NHSO₄(0.3モル%)の別の水溶液(10mLの水/1gのOXONE^(R))を調製し、飽和重炭酸ナトリウム溶液の添加によりこの溶液のpHを約7に調整した。pH調整後、この水溶液を酢酸エチル溶液に添加し、生成された2相混合物を激しく攪拌した。8時間後、pH調整されたOXONE^(R)溶液を更に3当量を添加し、混合物を1晩攪拌した。酢酸エチル(10mL/スルフィド1ミリモル)を添加し、水相を除去した。有機相を生理食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮すると黄色の固体を与えた。この粗物質(黄色の固体)を

20

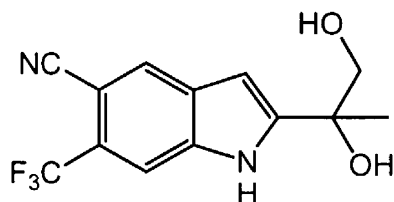
【実施例90】

【0660】

2-(1,2-ジヒドロキシ-1-メチル-エチル)-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-5-カルボニトリル

【0661】

【化158】



30

【0662】

2-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-メタンスルホニル-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-5-カルボニトリル(9.22g、0.01935モル)の懸濁液(150mLのメタノール中)に、NaOH(4.64g、0.1161モル)の溶液(25mLの水中)を添加した。生成された混合物を50℃の油浴中で4時間加熱し、次に室温で1晩攪拌した。次にpHが3になるまで反応混合物に1NのHClを添加した。水性混合物をEtOAcで抽出し、有機層を水、生理食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。溶媒を除去し、残渣をDCMで摩砕し、濾過回収された生成された固体は淡灰色の固体として主題化合物を与えた。

40

【0663】

MS m/z (M-H) 283

¹H NMR (300Hz, DMSO-d₆) δ 1.50 (s, 3H), 2.50 (d, J=1.8Hz, 2H), 4.96 (t, J=5.8Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.29 (s, 1H)。

【実施例91】

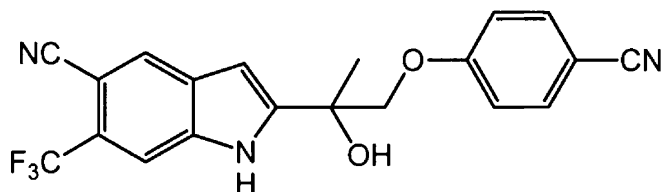
50

【0664】

2-[2-(4-シアノフェノキシ)-1-ヒドロキシ-1-メチルエチル]-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-5-カルボニトリル(化合物#426)

【0665】

【化159】



10

【0666】

2-(1,2-ジヒドロキシ-1-メチルエチル)-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-5-カルボニトリル(209.6mg, 0.7374ミリモル)の溶液(4mLの無水DMF中)にNaH(60mg, 1.4749ミリモル、鉱油中60%)を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌後、4-フルオロベンズニトリル(98.15mg, 0.8115ミリモル)を添加し、反応混合物を室温で攪拌した。HPLCが発物質の消耗を示した後に、反応混合物を水上に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%LiCl、生理食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。カラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン50%~100%)により淡黄色粉末として主生成物を与えた。

20

【0667】

MS:分子イオンなし。

【0668】

¹H NMR(400Hz, MeOD) δ 1.77(s, 3H), 4.85(s, 2H), 6.66(s, 1H), 7.09(d, J=9Hz, 2H), 7.62(d, J=9Hz, 2H), 7.87(s, 1H), 8.13(s, 1H)。

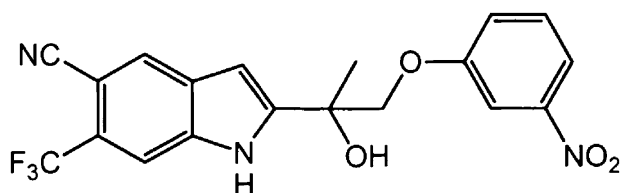
【0669】

2-[1-ヒドロキシ-1-メチル-2-(3-ニトロフェノキシ)エチル]-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-5-カルボニトリル(化合物#428)

30

【0670】

【化160】



【0671】

も同様に実施例91に記載の方法に従って調製され、褐色-黄色の固体として生成物を与えた。

40

【0672】

MS:分子イオンなし

¹H NMR(400Hz, DMSO-d₆) δ 1.69(s, 3H), 4.26(d, J=9.7Hz, 2H), 4.33(d, J=9.6Hz, 2H), 6.06(s, 1H), 6.65(s, 1H), 7.11(m, 1H), 7.37-7.39(m, 1H), 7.62(t, J=1Hz, 1H), 7.83-7.86(m, 1H), 7.88(s, 1H), 8.33(s, 1H), 12.08(s, 1H)。

【0673】

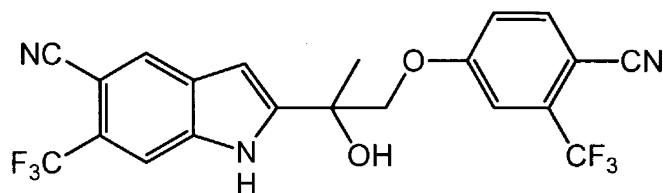
2-[2-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)-1-ヒドロキシ-

50

1-メチルーエチル]-6-トリフルオロメチルー1H-インドール-5-カルボニトリル (化合物# 429)

【0674】

【化161】



10

【0675】

も同様に実施例91に記載の方法に従って調製され、オフホワイトの固体として生成物を与えた。

【0676】

MS m/z (M-H) 452

^1H NMR (300 Hz, DMSO d_6) δ 1.68 (s, 3H), 4.36 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.49 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.05 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H)。

【実施例92】

20

【0677】

インビトロアッセイアンドロゲン受容体濾過結合アッセイ (PANVERA)

アッセイを、5 pmol のアンドロゲン受容体 LBD (Panvera) 又は調製直後のラットサイトソル 30 μL 、0.5 nM の [^3H] R1881 トレーサー (NEN)、1.5 μL (10 μM) の試験化合物又はビヒクル (30% DMSO 中に希釈された、DMSO の最終濃度 0.75%) 及び TED バッファー 150 μL を含有する溶液の総反応容量 150 μL を充填した各ウェルを有する 96 ウェルプレート上で実施した (TED バッファーは 10 mM のトリス HCl pH 7.4、1 mM のナトリウムモリブデート、1.5 mM の EDTA、1 mM の DTT 及び 10% (v/v) のグリセロールを含有する)。

【0678】

30

第1日目に、受容体、トレーサー及び TED バッファーを含有する溶液を 96 ウェルのプレートに分配した。次に希釈した試験化合物又は対照ビヒクルを個々のウェルに添加し、プレートを 4 $^{\circ}\text{C}$ で 1 晩インキュベートした。

【0679】

次に第2日目に、各ウェルに、pH 8.0 の TE 中に 25 mg/ml で調製された 20 μL のヒト γ -グロブリン (ICN 823102) 及び pH 8.0 の TE 中に調製された 55 μL の 40% ポリエチレングリコール 8000 (JT Baker U222-08) を添加した。プレートを 4 $^{\circ}\text{C}$ で 60 分間インキュベートした。インキュベーション期間中、ハーバスターを pH 8.0 の TE 中に調製された 10% PEG 8000 ですすぎ、GF/C Unifilter-96 を 10% PEG で前以て湿らせた。結合反応物を濾過し、貯留物を 10% PEG で 3 回洗浄し、数分間真空下乾燥し、次に 50 $^{\circ}\text{C}$ で 5 分間乾燥し、プレートの底部をシールした (bottom sealed)。次に 25 μL の Microscint-20 (Packard) をフィルターウェルに添加し、プレートの上部をシールした。次にプレートのウェルを Top Count (Packard) 上で計測した。

40

【0680】

IC₅₀ を結合アッセイにおける試験化合物の段階希釈物を試験することにより決定した (通常 10 μM で開始して 10 種の 1/2-log 希釈を二重実施する)。ウェル当たりの計測値を測定し、IC₅₀ は直線回帰により決定した。

【0681】

50

本発明の代表的化合物を前記の方法に従ってアンドロゲン受容体への結合について試験し、結果を表Aにリストされる。2回以上試験された化合物に対しては、各結果は以下の表中に別々に示される。

【0682】

【表 2 4】

表A: アンドロゲン受容体結合 (Panvera)

ID番号	IC ₅₀ (nM)
1	14000
2	53000
3	26000
4	7600
5	39000
8	2650
12	39000
19	>100000
20	23500
21	>10200
22	>7700
22	>9600
23	54000
25	8800
52	150
53	1967
54	465
54	220
55	715
55	635
56	485
56	610
57	141
57	480
58	455
59	4100
60	6750
61	440
62	325
63	1550
64	815
65	945
66	2600
67	3000
68	19000
69	1200
70	750
75	9100
76	1244
77	1107
78	3556
79	>9500
80	6400
81	15000
82	185
82	200

10

20

30

40

【0 6 8 3】

【表 2 5】

83	160
83	545
84	180
85	460
86	1250
87	350
87	1650
88	5150
89	>9600
90	>9000
91	1285
92	37000
93	23000
94	15000
95	3000
96	1710
96	820
97	7400
98	8500
99	5750
100	1155
101	3850
102	665
103	1650
104	930
105	105
106	225
107	9400
108	7000
109	2600
110	7700
112	4100
113	5100
114	4900
115	7700
116	1750
117	2000
253	335
254	1025
254	920
255	1255
255	3050
256	2650
257	5150
258	2450
259	915
260	2050
261	1457
262	>10000

10

20

30

40

【実施例 9 3】

【0 6 8 4】

ラット腹側前立腺サイトソルを使用するアンドロゲン受容体結合

50

ラット前立腺のサイトソルの調製：

各調製に雄の Sprague Dawley 又は Wistar ラット (Charles River, 200~300g) を使用した。サイトソル調製前日、ラットを標準の外科的手法を使用して精巣切除した。

【0685】

ラットを二酸化炭素窒息により安楽死させた。ラット前立腺を急いで切除し、前以て冷却し、前以て秤量した 50 mL のプラスチック管中に氷上で入れた。1 本の管に 5 種以下の前立腺を入れた。次に管を秤量し、湿った前立腺組織の重量を計算した。

【0686】

次に冷却した前立腺組織に 1 mL / 組織 1 mg の冷却ホモジナイズバッファーを添加した。ホモジナイズバッファーは 10 mM のトリス HCl、pH 7.4、1 mM のナトリウムモリブデート、1.5 mM の EDTA、1 mM のジチオスレイトール、10% (v/v) のグリセロール及び 1% のプロテアーゼインヒビターカクテル (Sigma P8340) を混合することにより直前に調製した。

10

【0687】

前立腺組織は前以て冷却した Polyttron PT3000 ホモジナイザー (Brinkmann) を使用して冷却室内でホモジナイズした。ホモジナイズは 10 秒のバースト間に 20 の速度設定で、3 回実施した。前立腺組織を含有する管はホモジナイズ期間中氷上に維持した。ホモジネートは次のバーストまでの 20 秒間、氷上に配置された。

【0688】

次にホモジネートを前以て冷却した 3 mL のポリカーボネート超遠心分離管中に入れ、4℃で 100,000 rpm で 12 分間、TL-100 超遠心分離機の TLA-100 ローター中で遠心分離した。生成された上澄みを必要な時まで、-80℃で 1 mL のアリコートで貯蔵した。

20

【0689】

アンドロゲン受容体に対する結合は前記の調製されたラットサイトソルを使用して実施例 86 に記載のプロトコールに従って決定した。

【0690】

抑制%は結合アッセイにおける試験化合物の希釈物 (通常 10 μ M の二重試験) を試験することにより決定された。ウェル当たりの数を測定し、抑制パーセントを決定した。アンドロゲン受容体結合の IC_{50} は結合アッセイにおける試験化合物の段階希釈物 (通常 10 μ M で開始する 10 種の 1/2-log 希釈物を二重試験する) を試験することにより決定した。ウェル毎の数を測定し、 IC_{50} を直線回帰により決定する。

30

【0691】

本発明の代表的化合物は前記の方法に従ってアンドロゲン受容体に対する結合につき試験され、表 B 中にリストにされる。2 回以上試験された化合物については各結果を以下の表中に別々に示される。

【0692】

【表 2 6】

表B アンドロゲン受容体結合（ラットサイトソル）

ID番号	抑制%	濃度	IC ₅₀ (nM)
1	22	1000 nM	
2	2.5	1000 nM	
3	6.6	1000 nM	
4	10.75	1000 nM	
5	5.5	1000 nM	
8	-2	1000 nM	
12	47.5	1000 nM	
18	38	3000 nM	
17	88	3000 nM	
19	-55	1000 nM	
20	-28.5	1000 nM	
21	-41.5	1000 nM	
22	5.325	1000 nM	
22	-12.2	1000 nM	>7700
23	-1.5	1000 nM	6000
24	2	1000 nM	
25	-83.5	1000 nM	
26	21	1000 nM	
27	14	1000 nM	3100
28	-3.4	1000 nM	7000
29	-1.8	1000 nM	4700
30	-7.7	1000 nM	4100
31	20	1000 nM	4050
32	34	1000 nM	43000
33	11	1000 nM	29000
34	18	1000 nM	5700
35	-19	1000 nM	4200
36	-34	1000 nM	>100000
37	25	1000 nM	3600
38	16	1000 nM	8800
39	6	1000 nM	>6100
40	-2.5	1000 nM	3800
41	20	1000 nM	2300
42	23	1000 nM	7100
43	5.8	1000 nM	9100
47	81	3000 nM	
49	48	3000 nM	
52	94.5	1000 nM	79
53	9.75	1000 nM	
54	5.5	1000 nM	
55			180
55	5.5	1000 nM	
56	38.5	1000 nM	
57			100

【表 2 7】

57	78.5	1000 nM	
58	79.5	1000 nM	
59	67.5	1000 nM	220
60	44.5	1000 nM	>10000
61	73	1000 nM	
62	69	1000 nM	
63	47.5	1000 nM	
64	61.5	1000 nM	
65	47.5	1000 nM	
66	-12	1000 nM	
67	25.5	1000 nM	
68	36	1000 nM	
69	31	1000 nM	
70	33.65	1000 nM	
75	13.15	1000 nM	
76	-30.5	1000 nM	
77	-9.25	1000 nM	
78	16.56	1000 nM	
79	48.5	1000 nM	
80	-24.95	1000 nM	
81	5.2	1000 nM	
82	69.75	1000 nM	640
82	83	1000 nM	
83	69	1000 nM	
83			120
84	86	1000 nM	240
85	78.5	1000 nM	110
85	89	1000 nM	
86	72.5	1000 nM	240
87	85	1000 nM	
87	61.5	1000 nM	120
88	-17.45	1000 nM	
90	-2.5	1000 nM	
91	36	1000 nM	
92	14.68	1000 nM	
93	35	1000 nM	
94	21.8	1000 nM	
95	56.5	1000 nM	
96	74	1000 nM	
96	59	1000 nM	
97	25	1000 nM	
98	-31	1000 nM	
99	8.5	1000 nM	
100	80	1000 nM	
101	-24.94	1000 nM	
102	73.5	1000 nM	140
104	94.5	1000 nM	
104	110	3000 nM	

10

20

30

40

【表 28】

105	61.5	1000 nM	98
106	63	1000 nM	300
107	1.5	1000 nM	
108	17.5	1000 nM	
109	49	1000 nM	
110	58.5	1000 nM	
112	39.5	1000 nM	
113	-17.5	1000 nM	
113	75.5	1000 nM	
114	61	1000 nM	
115	54.5	1000 nM	1300
116	28.4	1000 nM	
117	32.5	1000 nM	
118	80.5	3000 nM	
120	130	3000 nM	
121	86	3000 nM	
122	83.5	3000 nM	
123	77	3000 nM	
123	15	3000 nM	
124	66.5	3000 nM	
124	4.4	3000 nM	
125	21	3000 nM	
126	-30	3000 nM	
127	-35	3000 nM	
127	36	3000 nM	
128	25	3000 nM	
129	39.5	3000 nM	
130	32.55	3000 nM	
131	120	3000 nM	
132	64.5	3000 nM	
133	54	3000 nM	
135	130	3000 nM	
136	38	3000 nM	
137	57.5	3000 nM	
138	110	3000 nM	
139	87.5	3000 nM	
139	31.5	3000 nM	
140	47	3000 nM	
141	-4.5	3000 nM	
142	92	3000 nM	
143	14	3000 nM	
144	79	3000 nM	
145	58	3000 nM	
147	68	3000 nM	
148	94	3000 nM	
149	94	3000 nM	
149	77	3000 nM	
150	120	3000 nM	

10

20

30

40

【表 2 9】

151	100	3000 nM	
152	97	3000 nM	
154	29	3000 nM	
155	-6.1	3000 nM	
156	66	3000 nM	
156	67	3000 nM	
158	52	3000 nM	
159	93	3000 nM	
160	65	3000 nM	
161	39	3000 nM	
162	0.69	3000 nM	
164	52	3000 nM	
165	52	3000 nM	
168	41	3000 nM	
169	62	3000 nM	
170	80	3000 nM	
171	18	3000 nM	
171			320
173	32	3000 nM	
176	90	3000 nM	
253	33.5	1000 nM	
254			670
254	41	1000 nM	
255	26	1000 nM	
258	35.4	1000 nM	
261	14.05	1000 nM	
262	-8.4	1000 nM	
265	93.5	3000 nM	
266	12.4	3000 nM	
267	79	3000 nM	
267	28	3000 nM	
268	-3.3	3000 nM	

【実施例 9 4】

【0 6 9 6】

COS-7 全細胞アンドロゲン受容体結合アッセイ、アデノウイルス形質導入

第 1 日目：

10% (v/v) 木炭処理ウシ胎仔血清 (Hyclone) を含有し、フェノールレッドを含まない DMEM/F12 (GIBCO) の溶液中の COS-7 細胞、ウエル当たり 20,000 細胞を 96-ウエルのプレートに接種した。次に細胞を 5% (v/v) 湿潤化 CO₂ 中で 37℃ で 1 晩インキュベートした。

第 2 日目：

試験化合物の溶液を必要な場合は 100% (v/v) DMSO 中に試験化合物を希釈することにより調製した。各希釈物は最終的に所望される試験濃度の 625×である溶液を生成した。

【0 6 9 7】

次にフェノールレッドを含まない DMEM/F12 の 1 mL を 2-mL の 96-ウエルのアッセイブロックの各ウエル中にピペットで注入した。次に 4 μL の 625×の試験化合物希釈物をアッセイブロックの各ウエル中に注入した。ウエルを注意してピペットで混合した。

【0698】

15 mL又は50 mLの滅菌遠心分離管中に、フェノールレッドを含まないDMEM／F12中トリチウム化メチルトリエノロン（ $[^3\text{H}]$ R1881；Perkin-Elmer）の2.5 nM希釈物を調製した。

【0699】

15 mL又は50 mL滅菌遠心分離管中に、ウエル当たり1：50のmoiにおけるアデノウイルスAdEasy+rARのDMEM／F12中希釈物を調製した。

【0700】

反転により96－ウエルのプレートから培地を除去し、滅菌タオル上に反転してプレートを極短時間乾燥した。培地除去後できるだけ早く、40 μL の希釈試験化合物を各ウエルに二重に添加した。次に各ウエルに40 μL の2.5 nM $[^3\text{H}]$ R1881及び20 μL の希釈アデノウイルスを添加した。次にプレートを5%（v／v）の湿潤CO₂内で37℃で48時間インキュベートした。

10

第4日目：

反転により培地を前記のインキュベートプレートから除去し、乾燥した。次に各ウエルを0.35 mLの1×PBSで洗浄した。次にPBSを反転によりプレートから除去し、プレートを乾燥した。

【0701】

次に各ウエルに50 μL の、1×PBS中0.5%（v／v）のTriton X-100（Sigma）を添加し、プレートを回転シェーカー上に5分間置いた。次に各ウエルの中身をOptiPlate-96（Packard）シンチレーションプレートに移した。次に各ウエルに0.2 mLのMicroscint-20（Packard）を添加し、ウエルをTopCount（Packard）上で計測した。

20

【0702】

結合アッセイにおける試験化合物の希釈物（通常10 μM の二重試験）を試験することにより抑制パーセントを決定した。ウエル当たりの数を測定し、抑制パーセントを決定した。アンドロゲン受容体結合IC₅₀は結合アッセイにおける試験化合物の段階希釈物（通常10 μM で開始する10種の1／2－log希釈物を二重試験する）を試験することにより決定した。ウエル当たりの数を測定し、IC₅₀を直線回帰により決定した。

【0703】

本発明の代表的化合物は前記の方法に従ってアンドロゲン受容体に対する結合につき試験され、結果を表Cに示す。別記されない限り、COS結合抑制%は3000 nMの濃度を使用して決定した。2回以上試験された化合物に対しては、各結果は以下の表中に別々に示される。

30

【0704】

【表 3 0】

表C: COS結合

ID番号	抑制%	IC ₅₀ (nM)
10		>3000
11		>3000
17		>1500
47	78	>1000
49	30	>3000
50	7	
51	54	
104	94	1000
118		>1500
118	62	>1300
120	86	205
121	72	>1800
122	66	>1600
123	82	>1800
123	32	>3000
124	54	>880
124	11	>3000
125	30	
126	29	
127	41	
127	74	>1200
128	21	>1500
129	10	
130	-8	
131	84	>1600
132	8.7	>3000
133	65	>1500
134		>10000
135	98	320
136	4.8	526.7

10

20

30

【0 7 0 5】

【表 3 1】

137	73	>1500
138	78	317
139	94	63
139	97	252.5
140	51.5	>1500
141	42	
141		>3000
142	90	220
143	68	>1500
144		375
145	84.7	36.7
147	6.1	>3000
148	32	>2400
149	63	780
149	78	>790
150	81	165
150	74	626.5
151		>970
151	55	2185.5
152	39	108
154	50	
155	35	
156	42	>1000
156	52	>1000
158	62	160
158	56	550
159	90	240
160	84	250
161	20	
162	56	
164	68	>1000
165	69	>3000
166		3000
167		>3000
168	60	>3000
169	90	48
170	67	>3000
171	92	145
171	94	
173	17	>3000
175		>3000
176	75	1500
177	90	88
180	24	
185	92	61

10

20

30

40

【表 3 2】

189	100	280
190	100	292
191	65	840
192	86	82
194	80	320
196	53	
197	86	>3000
198	55	
199	82	310
200	97	1000
201	86	340
202	50	
206	-40	
207	-35	
207	39	
208	-26	
208	-22	
209	61	1843.3
211	43	
212	86	98
213	71	>600
214		>3000
217		792.4
217	38	>3000
217	61	493.1
217	69	149.1
219		6.2
220		34
222	42	1584
225	82	141.6
230	49	
231	73	665
231	78	>3000
233	95	45.6
233	81	
234	71	539.4
235	78	519.7
236	83	105
240	48	
241	48	
242	92	305.1
244	32	
245	47	
246	70	616.2
247	90	60.7

10

20

30

40

【表 3 3】

248	24	
250	79	
251	85	220
252	68	>3000
265	86	585
266	38	
267	75	264
267	79	89.6
268	42	

10

【実施例 9 5】

【0 7 0 8】

L 9 2 9 アンドロゲン受容体機能アッセイ、アデノウイルス形質導入

第 1 日目：

1 0 % (v / v) 木炭処理ウシ胎仔血清 (H y c l o n e) を含有し、フェノールレッドを含まない DMEM / F 1 2 (G I B C O) 中の L 9 2 9 細胞をウエル当たり 2 0, 0 0 0 個の細胞で 9 6 - ウエルのプレートに接種した。次にプレートを 5 % (v / v) 湿潤化 CO₂ 内で 3 7 °C で 1 晩インキュベートした。

第 2 日目：

20

必要な場合には、試験化合物希釈物を 1 0 0 % (v / v) DMSO 中に調製した。各希釈物は最終所望アッセイ濃度の 1 2 5 0 × に調製した。

【0 7 0 9】

最初に、フェノールレッド欠乏 DMEM / F 1 2 の 2 m L を 2 - m L の 9 6 - ウエルアッセイブロックのウエルにピペットで注入した。次に 4 μ L の 1 2 5 0 × の試験化合物の希釈物をアッセイブロックの各ウエル中にピペットで注入した。次にウエル内の混合物を注意してピペットにより混合した。

【0 7 1 0】

1 5 m L 又は 5 0 m L の滅菌遠心分離管中に、フェノールレッド欠乏 DMEM / F 1 2 中の R 1 8 8 1 (メチルトリエノロン) 2 . 5 n M (2 . 5 ×) 希釈物を調製した。

30

【0 7 1 1】

第 2 の 1 5 m L 又は 5 0 m L 遠心分離管中に、第 1 のものに等容量の DMEM 及び第 1 の管中に使用された R 1 8 8 1 の容量に対して等容量の 1 0 0 % (v / v) DMSO を含有する溶液を調製した。

【0 7 1 2】

1 5 m L 又は 5 0 m L の滅菌遠心分離管中にウエル当たり 1 : 5 0 0 の m o i におけるアデノウイルス A d E a s y + r A R の DMEM / F 1 2 中希釈物を調製した。

【0 7 1 3】

反転により 9 6 - ウエルのプレートから培地を除去し、反転し、非常に短時間に乾燥した。培地除去後、できるだけ早急に 4 0 μ L の希釈未標識試験化合物を二重に各ウエルに添加した。アンタゴニスト試験に指定された各ウエルにはアンタゴニスト試験のためのウエルに 4 0 μ L の 2 . 5 n M の R 1 8 8 1 希釈物を添加した。アゴニスト試験に指定された各ウエルには、4 0 μ L の DMSO 希釈物を添加した。次にすべてのウエルに 2 0 μ L の希釈アデノウイルスを添加した。プレートを 5 % (v / v) 湿潤化 CO₂ 中で 3 7 °C で 4 8 時間インキュベートした。

40

第 4 日目：

各ウエルに 1 0 0 μ L の S t e a d y - G l o r シフェラーゼアッセイ基質 (P r o m e g a) を添加し、プレートを回転シェーカー上に 1 分間置いた。次にプレートを室温の暗所で 1 時間インキュベートした。次に各ウエルの中身を白色の微量滴定皿 (P a c k a r d) に移し、L u m i n o s k a n A s c e n t (T h e r m o L a b S y s t

50

ems) 上で読み取った。

【0714】

L929 AR活性率は別記されない限り、3000nMの濃度を使用して試験化合物の希釈物を試験することにより決定した。L929抑制率は3000nMの濃度を使用して試験化合物の希釈物を試験することにより決定した。EC₅₀及びIC₅₀は試験化合物の段階希釈物を試験することにより決定した（通常10μMで開始する10種の1/2-10g希釈物を二重試験する）。ウエル当たりのルシフェラーゼ活性を測定し、EC₅₀及びIC₅₀を直線回帰により決定した。

【0715】

本発明の代表的化合物は前記の方法に従ってアンドロゲン受容体における機能的活性につき試験され、結果は表Dに示される。2回以上試験された化合物に対しては、各結果以下の表中に別々に示される。

【0716】

【表34】

表D:L929アンドロゲン受容体機能アッセイ

ID番号	活性%	抑制%	EC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
47	2	75		
49	2	8		
50	2	36		
51	2	-39		
104	9	18		
118	-2 @ 8000 nM	63	>8000	3067.5

【0717】

10

20

【表 3 5】

120	-5	44		
121	-4	54		
122	10	35		
123	-4	1		
123	1 @ 8000 nM	30		
124	-4	20		
124	-4	99		
125	-5	28		
126	-5	25		
127	-5	66		
127	-5	32		
128	-4	44		
129	-5	-8		
130	-5	46		
131	-5	-4		
132	-5	48		
133	-4	19		
135	0	40		
136	0	75		
137	0	77		
138	0	19		
139	0	43		
139	1	91		
140	0	78		
141	0	42		
142	0	78		
143	0	67		
144	0	82		
145	1	94		
147	0	43		
148	0	77		
149	2	77		
150	0 @ 8000 nM		>8000	303.4
151	-1 @ 8000 nM		>8000	533.4
154	2	7		
155	2	-2		
156	2	35		
156	2	23		
158	3	21		
158	2	29		
159	2	82		
160	1	76		
161	2	24		
162	2	64		
164	2	71		
165	1	100		
168	3	26		
169	2	98		

【表 3 6】

170	2	67		
171	-1 @ 8000 nM	101	>8000	366
171	11	70		
173	2	40		
176	3	81		
177	2	89		
180	2	-11		
185	2	97		
189	3	85		
190	1	97		
191	2	-6		
192	8	89		
194	2	40		
196	13	-119		
197	2	-26		
198	7	24		
199	2	59		
200	1	96		
201	2	83		
202	1	21		
206	5	88		
207	1	101		
207	-1	101	>8000	492.2
208	1	24		
209	-3 @ 8000 nM	87	>8000	372.4
211	-1	88		
212	-3	101		
213	-1 @ 8000 nM	92	>8000	371.8
217	0 @ 8000 nM	87	>8000	969.4
217				414.7
217	5	80		810
218	0	62		
219	-3	103		
220	-3	103		
221	-1	23		
222	0 @ 8000 nM	61	>8000	2406.7
223	0 @ 8000 nM	100	>8000	277.4
225	1	97		228.9
230	0	45		
231	0	75		3184.4
231	-1	37		
233	0	97		69.2
234	-1	99		214.6
235	3	95		1842.7
236	2	103		821.3
240	0	47		
251	-1	90		200
252	1	65		3100

【表 37】

265	-1	65		
266	-4	65		
267	-5	-13		
267	0	19		
268	9	83		

【実施例 96】

【0720】

10

腹側前立腺及び精嚢重量のインビボアッセイ

未成熟（約50g）去勢雄Sprague Dawleyラット（Charles River）を試験化合物（通常30%シクロデキストリン又は0.5%メチルセルロースビヒクル中0.3mLの容量中40mg/kgを経口投与された）及びテストステロンプロピオネート（ゴマ油中0.1mLの容量で2mg/mLで頸部の首筋に皮下注射された）で5日間1日1回処置された。第6日目に二酸化炭素の窒息により安楽死させた。腹側前立腺及び精嚢を切除し、それらの湿潤重量を測定した。試験化合物の活性をゼロパーセントに設定されたビヒクル処置対照群及び100%に設定されたテストステロン単独処置対照群を伴いテストステロン促進組織重量の抑制パーセントとして決定した。

【0721】

20

試験化合物は重量非補正前立腺重量が $\leq 40\text{mg}$ であるか又は体重補正された前立腺重量の抑制率が $\geq 40\% @ 2\text{mg}/1\text{日用量}$ である場合に「活性」とであると称された。決定された場合、 $\leq 15\text{mg}/\text{日のIC}_{50}$ もまた、「活性」化合物とされた。

【0722】

化合物#136、139、140、142、143、159、165、167、169、170、171、171、175、176、177、181、185、190、191、192、202、205、206、207、208、209、212、213、217、222、223、224、225、230、231、232、233、236、237、243、244、250、251、252、275、276、277、278、284、288、289、291、319、327、329、330、331、332、333、334、335、344、345、347、349、354、357及び404を前記の方法に従って試験し、「活性」と決定された。

30

【0723】

化合物#6、7、9、10、11、13、14、15、17、18、47、49、50、51、85、104、113、118、123、124、126、127、129、131、133、134、135、137、138、141、146、152、153、155、156、158、160、161、162、164、166、168、173、180、189、194、196、197、198、199、200、201、204、218、219、220、221、228、234、235、240、241、242、245、247、266、267、268、269、270、273、274、279、280、281、282、285、285、287、290、294、295、317、318、322、323、324、325、326、353、397、403、405、407、408、410、411、412、413、414、415、426、428、429、445及び446は前記の方法に従って試験され、「不活性」と決定された。特定のこれらの化合物は前立腺及び／又は精嚢重量に対して影響を示したかもしれず又は示さなかったかもしれないが、それらは前記に規定された特定の基準を満たさなかったために「不活性」とリストされることに注意されたい。

40

【実施例 97】

【0724】

経口組成物の特定の態様として、前記のように調製された50mgの化合物#222を

50

十分に微細に粉碎されたラクトースとともに調製してサイズOのハードゲルカプセルを充填する580～590mgの総量を提供する。

【0725】

具体化の目的で提供された実施例を伴った以上の明細は本発明の原理を教示するが、本発明の実施は以下の請求の範囲及びそれらの同等物の範囲内に入る通常の変更物、適応物及び／又は修飾物のすべてを包含することは理解されるであろう。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 17/14 (2006.01) A 6 1 P 13/08
A 6 1 P 17/00 (2006.01) A 6 1 P 17/14
A 6 1 P 15/16 (2006.01) A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 15/16

(72)発明者 ランター, ジェイムズ・シー
 アメリカ合衆国ニュージャージー州08869ラリタン・ピーオーボックス300・920ユーエ
 スルート202・ジョンソンアンドジョンソンファーマシューチカルリサーチアンドデベロツプメ
 ントエルエルシー

(72)発明者 スイ, ジファ
 アメリカ合衆国ニュージャージー州08869ラリタン・ピーオーボックス300・920ユーエ
 スルート202・ジョンソンアンドジョンソンファーマシューチカルリサーチアンドデベロツプメ
 ントエルエルシー

(72)発明者 フィオルデリソ, ジェイムズ・ジェイ
 アメリカ合衆国ニュージャージー州08869ラリタン・ピーオーボックス300・920ユーエ
 スルート202・ジョンソンアンドジョンソンファーマシューチカルリサーチアンドデベロツプメ
 ントエルエルシー

(72)発明者 ジアング, ウエイキン
 アメリカ合衆国ニュージャージー州08869ラリタン・ピーオーボックス300・920ユーエ
 スルート202・ジョンソンアンドジョンソンファーマシューチカルリサーチアンドデベロツプメ
 ントエルエルシー

(72)発明者 ザング, スーシング
 アメリカ合衆国ニュージャージー州08869ラリタン・ピーオーボックス300・920ユーエ
 スルート202・ジョンソンアンドジョンソンファーマシューチカルリサーチアンドデベロツプメ
 ントエルエルシー

審査官 磯部 洋一郎

(56)参考文献 国際公開第03/097129 (WO, A1)
 特開昭61-155385 (JP, A)
 特開昭61-267581 (JP, A)
 Jean-Robert Dormoy et al., Tetrahedron, 1993年, Vol.49(14), p.2885-2914

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 209/12
 A61K 31/404
 A61P 13/08
 A61P 15/16
 A61P 17/00
 A61P 17/14
 A61P 35/00
 A61P 43/00
 A61K 31/437
 C07D 471/04
 CAplus(STN)
 REGISTRY(STN)