

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5965909号
(P5965909)

(45) 発行日 平成28年8月10日 (2016. 8. 10)

(24) 登録日 平成28年7月8日 (2016. 7. 8)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 207/26 (2006. 01)

C O 7 D 207/26 C S P

C O 7 D 233/34 (2006. 01)

C O 7 D 233/34

C O 7 D 263/24 (2006. 01)

C O 7 D 263/24

C O 7 D 417/04 (2006. 01)

C O 7 D 417/04

A 6 1 K 31/402 (2006. 01)

A 6 1 K 31/402

請求項の数 21 (全 94 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-530412 (P2013-530412)
(86) (22) 出願日 平成23年9月27日 (2011. 9. 27)
(65) 公表番号 特表2013-537919 (P2013-537919A)
(43) 公表日 平成25年10月7日 (2013. 10. 7)
(86) 国際出願番号 PCT/US2011/053375
(87) 国際公開番号 W02012/047617
(87) 国際公開日 平成24年4月12日 (2012. 4. 12)
審査請求日 平成26年9月12日 (2014. 9. 12)
(31) 優先権主張番号 61/387, 440
(32) 優先日 平成22年9月28日 (2010. 9. 28)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 513073898
ラジウス ヘルス, インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2
4 5 1 ウォルサム, ウィンター ストリ
ート 9 5 0
(74) 代理人 100095832
弁理士 細田 芳徳
(72) 発明者 ミラー, クリス, ピー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2
1 3 9 ケンブリッジ, 6 ティーエイチ
フロア, ブロードウェイ 2 0 1

審査官 井上 典之

最終頁に続く

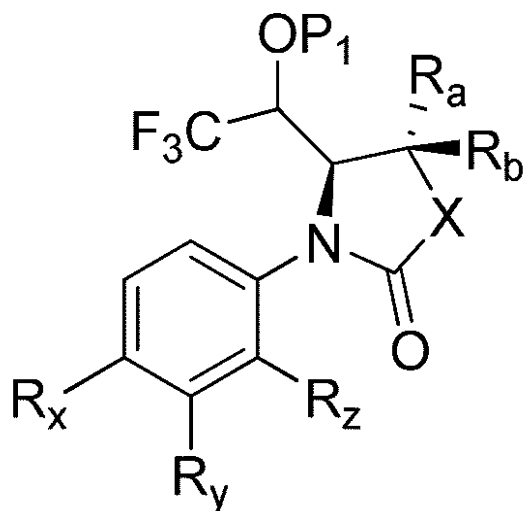
(54) 【発明の名称】 選択的アンドロゲン受容体モジュレーター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



I

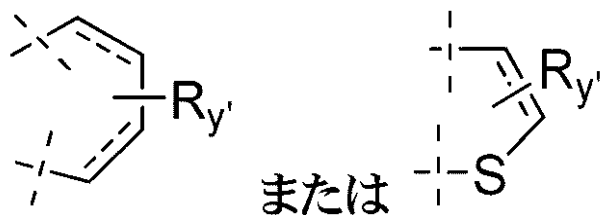
(式中、 R_x は CN 、 Cl 、 Br 、 NO_2 または R_{x1} であり；

R_y は CH_3 、 CF_3 またはハロゲンであり；

R_z は水素であるか、または任意に C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 NO_2 、 NH_2 、 OMe 、ハロゲンもしくは OH であり；あるいは

R_y および R_z は一緒になって

【化 2】

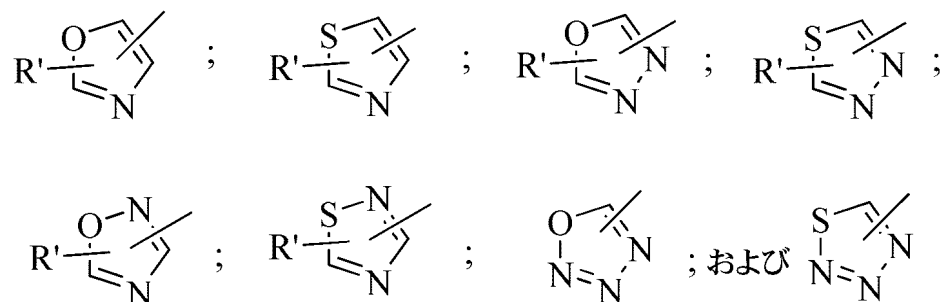


を形成し；

式中、 $R_{y'}$ は任意に、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキルおよび O からなる群から選択される置換基であり；

R_{x1} は 5 員ヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルは

【化 3】



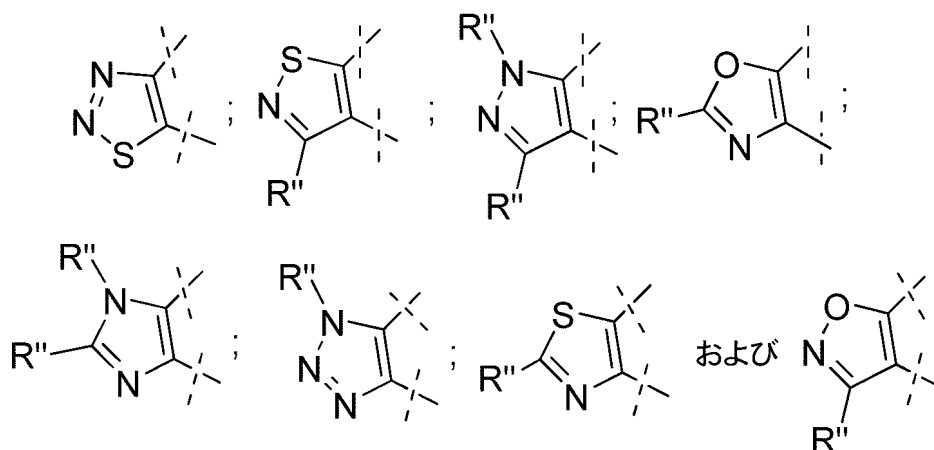
10

から選択され、

R' は水素であるか、または任意に $C_1 \sim C_2$ アルキル、 CF_3 もしくはハロゲンであり；あるいは

R_x および R_y は、それらが結合しているフェニル基と一緒に、

【化 4】



20

30

から選択される 5 員芳香環を形成し；

式中、 R'' は各々独立に水素であるか、または任意に CF_3 もしくは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

P_1 は、水素、または 20 個までの炭素を含むアルキルアシル基、18 個までの炭素を含むアリールアシル基、12 個までの炭素を含むアルキルエーテル基、スルフェートおよびホスフェートから選択される基であり；

R_a および R_b は各々独立に水素または $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され；

X は O または NR_c であり；式中

R_c は水素または $C_1 \sim C_3$ アルキルである）

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

R_x は CN である、

R_y は CF_3 もしくは C1 である、および / または

R_z は H、 CH_3 、 CF_3 もしくは C1 である、

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

R_x は CN である；

R_y は CF_3 または C1 である；

R_z は H または CH_3 である、

50

請求項 1 もしくは 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

P_1 は水素であるか、または $(C=O)-C_{1-6}$ アルキルである、
請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

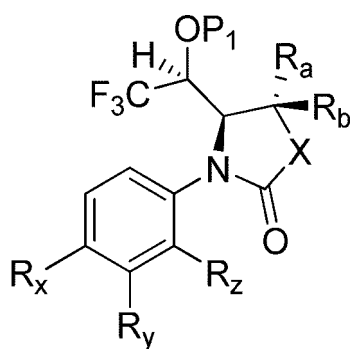
R_a および R_b は各々独立に水素および CH_3 から選択される、
請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

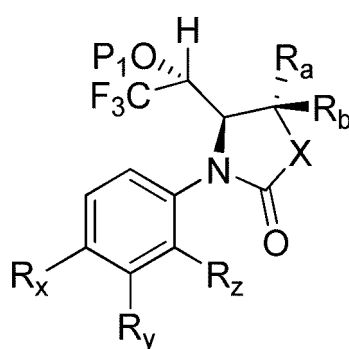
X は O もしくは NCH_3 である、および / または
環外立体化学中心が下記構造 I a もしくは I b :

10

【化 5】



Ia



Ib

20

に示す通りである、

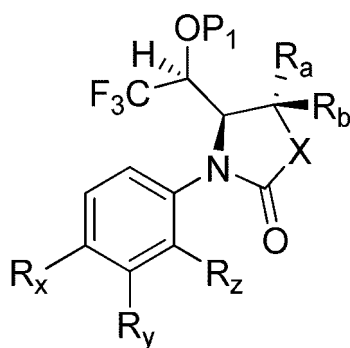
請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

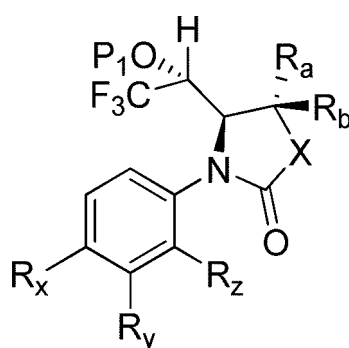
環外立体化学中心が下記構造 I a もしくは I b :

【化 6】

30



Ia



Ib

40

に示す通りである、

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

4 - ((R) - 2 - オキソ - 5 - ((R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル、

4 - ((R) - 2 - オキソ - 5 - ((S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ

50

シエチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、
 3 - メチル - 4 - ((R) - 2 - オキソ - 5 - ((S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ -
 1 - ヒドロキシエチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニ
 トリル、
 3 - メチル - 4 - ((S) - 2 - オキソ - 5 - ((S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ -
 1 - ヒドロキシエチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニ
 トリル、
 (R) - 1 - (ベンゾ[d][1, 2, 3]チアジアゾール - 6 - イル) - 5 - ((R)
 - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル)ピロリジン - 2 - オン、
 (R) - 1 - (ベンゾ[d][1, 2, 3]チアジアゾール - 6 - イル) - 5 - ((S) 10
 - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル)ピロリジン - 2 - オン、
 4 - ((R) - 2 - オキソ - 4 - ((R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキ
 シエチル)オキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、
 4 - ((R) - 2 - オキソ - 4 - ((S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキ
 シエチル)オキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、
 2 - クロロ - 4 - ((R) - 2 - オキソ - 4 - ((R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ -
 1 - ヒドロキシエチル)オキサゾリジン - 3 - イル)ベンゾニトリル、
 2 - クロロ - 4 - ((R) - 2 - オキソ - 4 - ((S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ -
 1 - ヒドロキシエチル)オキサゾリジン - 3 - イル)ベンゾニトリル、
 2 - クロロ - 3 - メチル - 4 - ((R) - 2 - オキソ - 4 - ((R) - 2, 2, 2 - ト
 リフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル)オキサゾリジン - 3 - イル)ベンゾニトリル、 20
 2 - クロロ - 3 - メチル - 4 - ((R) - 2 - オキソ - 4 - ((S) - 2, 2, 2 - ト
 リフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル)オキサゾリジン - 3 - イル)ベンゾニトリル、
 3 - メチル - 4 - ((R) - 2 - オキソ - 4 - ((R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ -
 1 - ヒドロキシエチル)オキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベン
 ゾニトリル、
 3 - メチル - 4 - ((R) - 2 - オキソ - 4 - ((S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ -
 1 - ヒドロキシエチル)オキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベン
 ゾニトリル、
 2 - クロロ - 3 - メチル - 4 - ((4S, 5R) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 4 - ((30
 S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル)オキサゾリジン - 3 - イル)
 ベンゾニトリル、
 2 - クロロ - 3 - メチル - 4 - ((4S, 5R) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 4 - ((
 R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル)オキサゾリジン - 3 - イル)
 ベンゾニトリル、
 2 - クロロ - 3 - メチル - 4 - ((4S, 5S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 4 - ((
 R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル)オキサゾリジン - 3 - イル)
 ベンゾニトリル、
 2 - クロロ - 3 - メチル - 4 - ((4S, 5S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 4 - ((
 S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル)オキサゾリジン - 3 - イル) 40
 ベンゾニトリル、
 4 - ((4S, 5S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 4 - ((R) - 2, 2, 2 - トリフ
 ルオロ - 1 - ヒドロキシエチル)オキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチ
 ル)ベンゾニトリル、
 4 - ((4S, 5S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 4 - ((S) - 2, 2, 2 - トリフ
 ルオロ - 1 - ヒドロキシエチル)オキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチ
 ル)ベンゾニトリル、
 2 - クロロ - 4 - ((4S, 5S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 4 - ((R) - 2, 2,
 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル)オキサゾリジン - 3 - イル)ベンゾニトリ
 ル、

10

20

30

40

50

2 - クロロ - 4 - ((4 S , 5 S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 4 - ((S) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) オキサゾリジン - 3 - イル) ベンゾニトリル、

3 - メチル - 4 - ((4 S , 5 S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 4 - ((R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) オキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル、

3 - メチル - 4 - ((4 S , 5 S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 4 - ((S) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) オキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル、

4 - ((R) - 3 - メチル - 2 - オキソ - 5 - ((R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) イミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル、

4 - ((R) - 3 - メチル - 2 - オキソ - 5 - ((S) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) イミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル、

(R) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - ((S) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) ピロリジン - 2 - オン、

(R) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - ((R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) ピロリジン - 2 - オン、

2 - クロロ - 4 - ((R) - 2 - ((S) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチルベンゾニトリル、

2 - クロロ - 4 - ((R) - 2 - ((R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチルベンゾニトリル、

2 - クロロ - 4 - ((R) - 2 - ((S) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) ベンゾニトリル、

2 - クロロ - 4 - ((R) - 2 - ((R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) ベンゾニトリル、

4 - ((4 S , 5 R) - 4 - ((S) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) - 5 - メチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) - 3 - メチルベンゾニトリル、

4 - ((4 S , 5 R) - 4 - ((R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) - 5 - メチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) - 3 - メチルベンゾニトリル、

4 - ((4 S , 5 R) - 4 - ((S) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) - 5 - メチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル、

4 - ((4 S , 5 R) - 4 - ((R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) - 5 - メチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル、

2 - クロロ - 4 - ((4 S , 5 R) - 4 - ((S) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) - 5 - メチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) ベンゾニトリル、

2 - クロロ - 4 - ((4 S , 5 R) - 4 - ((R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) - 5 - メチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) ベンゾニトリル、および

その薬学的に許容される塩

からなる群より選択される、化合物。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物および少なくとも 1 種の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 10】

細胞内のアンドロゲン受容体の調節における使用のための、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

アンドロゲン受容体を調節することができる化合物を同定する方法であって、アンドロゲン受容体を発現している細胞を請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物と接触させること、および前記化合物の前記細胞に対する効果をモニタリングすることを含む、方法。

【請求項 12】

哺乳動物のサルコペニア、虚弱、多発性硬化症、骨粗鬆症、貧血、認知機能障害、悪液質、筋ジストロフィー、食欲減退、低体重、神経性食欲不振症、アクネ、脂漏症、多嚢胞性卵巣症候群、脱毛、A I D s 消耗、慢性疲労症候群、低身長、低いテストステロン濃度、リビドー減退、良性前立腺肥大症、不妊、勃起不全、陰乾燥、月経前症候群、閉経後の症状、女性ホルモン補充療法、男性ホルモン補充療法、鬱病、I I 型糖尿病、気分障害、睡眠障害、記憶障害、神経変性障害、アルツハイマー型認知症、注意欠陥障害、老年認知症、冠動脈疾患、多毛症、疼痛、筋肉痛、心筋梗塞、脳卒中、凝固障害、血栓塞栓症、鬱血性心疾患、低いインスリン感受性、低いグルコース利用率、高血糖、臓器移植、メタボリックシンドローム、糖尿病、耐糖能障害、高インスリン血症、インスリン抵抗性、歯の損傷、歯の疾患、歯周病、肝臓病、血小板減少症、脂肪肝状態、子宮内膜症、顔面潮紅 (h o t f l u s h)、のぼせ (h o t f l a s h)、血管運動障害、ストレス障害、小人症、脂質代謝異常、循環器疾患、冠動脈疾患、腎臓病、菲薄化による皮膚障害、嗜眠、骨減少症、透析、過敏性腸症候群、クローン病、パジェット病、変形性関節症、結合組織病もしくは障害、傷害、熱傷、外傷、創傷、骨折、アテローム性動脈硬化症、悪液質 (例えば、癌性悪液質) または肥満の治療における使用のための、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

哺乳動物の前立腺癌、乳癌、子宮内膜癌、肝細胞癌、リンパ腫、多発性内分泌腫瘍症、腺癌、腎癌、甲状腺癌、精巣癌、白血病または卵巣癌の治療における使用のための、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

サルコペニア、虚弱、多発性硬化症、骨粗鬆症、貧血、認知機能障害、悪液質、筋ジストロフィー、食欲減退、低体重、神経性食欲不振症、アクネ、脂漏症、多嚢胞性卵巣症候群、脱毛、A I D s 消耗、慢性疲労症候群、低身長、低いテストステロン濃度、リビドー減退、良性前立腺肥大症、不妊、勃起不全、陰乾燥、月経前症候群、閉経後の症状、女性ホルモン補充療法、男性ホルモン補充療法、鬱病、I I 型糖尿病、気分障害、睡眠障害、記憶障害、神経変性障害、アルツハイマー型認知症、注意欠陥障害、老年認知症、冠動脈疾患、多毛症、疼痛、筋肉痛、心筋梗塞、脳卒中、凝固障害、血栓塞栓症、鬱血性心疾患、低いインスリン感受性、低いグルコース利用率、高血糖、高コレステロール血症、臓器移植、メタボリックシンドローム、糖尿病、耐糖能障害、高インスリン血症、インスリン抵抗性、歯の損傷、歯の疾患、歯周病、肝臓病、血小板減少症、脂肪肝状態、子宮内膜症、顔面潮紅 (h o t f l u s h)、のぼせ (h o t f l a s h)、血管運動障害、ストレス障害、小人症、脂質代謝異常、循環器疾患、冠動脈疾患、腎臓病、菲薄化による皮膚障害、嗜眠、骨減少症、透析、過敏性腸症候群、クローン病、パジェット病、変形性関節症、結合組織病もしくは障害、傷害、熱傷、外傷、創傷、骨折、アテローム性動脈硬化症、悪液質 (例えば、癌性悪液質) または肥満を治療するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 8 いずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 15】

前立腺癌、乳癌、子宮内膜癌、肝細胞癌、リンパ腫、多発性内分泌腫瘍症、腺癌、腎癌、甲状腺癌、精巣癌、白血病または卵巣癌を治療するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 8 いずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 16】

細胞内のアンドロゲン受容体の調節における使用のための、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 17】

アンドロゲン受容体を調節することができる化合物を同定する方法であって、アンドロゲン受容体を発現している細胞を請求項 9 に記載の組成物と接触させること、および前記化合物の前記細胞に対する効果をモニタリングすることを含む、方法。

【請求項 18】

哺乳動物のサルコペニア、虚弱、多発性硬化症、骨粗鬆症、貧血、認知機能障害、悪液質、筋ジストロフィー、食欲減退、低体重、神経性食欲不振症、アクネ、脂漏症、多嚢胞性卵巣症候群、脱毛、AIDS 消耗、慢性疲労症候群、低身長、低いテストステロン濃度、リビドー減退、良性前立腺肥大症、不妊、勃起不全、膣乾燥、月経前症候群、閉経後の症状、女性ホルモン補充療法、男性ホルモン補充療法、鬱病、II 型糖尿病、気分障害、睡眠障害、記憶障害、神経変性障害、アルツハイマー型認知症、注意欠陥障害、老年認知症、冠動脈疾患、多毛症、疼痛、筋肉痛、心筋梗塞、脳卒中、凝固障害、血栓塞栓症、鬱血性心疾患、低いインスリン感受性、低いグルコース利用率、高血糖、臓器移植、メタボリックシンドローム、糖尿病、耐糖能障害、高インスリン血症、インスリン抵抗性、歯の損傷、歯の疾患、歯周病、肝臓病、血小板減少症、脂肪肝状態、子宮内膜症、顔面潮紅 (hot flush)、のぼせ (hot flash)、血管運動障害、ストレス障害、小人症、脂質代謝異常、循環器疾患、冠動脈疾患、腎臓病、菲薄化による皮膚障害、嗜眠、骨減少症、透析、過敏性腸症候群、クローン病、パジェット病、変形性関節症、結合組織病もしくは障害、傷害、熱傷、外傷、創傷、骨折、アテローム性動脈硬化症、悪液質 (例えば、癌性悪液質) または肥満の治療における使用のための、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

哺乳動物の前立腺癌、乳癌、子宮内膜癌、肝細胞癌、リンパ腫、多発性内分泌腫瘍症、膵癌、腎癌、甲状腺癌、精巣癌、白血病または卵巣癌の治療における使用のための、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

サルコペニア、虚弱、多発性硬化症、骨粗鬆症、貧血、認知機能障害、悪液質、筋ジストロフィー、食欲減退、低体重、神経性食欲不振症、アクネ、脂漏症、多嚢胞性卵巣症候群、脱毛、AIDS 消耗、慢性疲労症候群、低身長、低いテストステロン濃度、リビドー減退、良性前立腺肥大症、不妊、勃起不全、膣乾燥、月経前症候群、閉経後の症状、女性ホルモン補充療法、男性ホルモン補充療法、鬱病、II 型糖尿病、気分障害、睡眠障害、記憶障害、神経変性障害、アルツハイマー型認知症、注意欠陥障害、老年認知症、冠動脈疾患、多毛症、疼痛、筋肉痛、心筋梗塞、脳卒中、凝固障害、血栓塞栓症、鬱血性心疾患、低いインスリン感受性、低いグルコース利用率、高血糖、高コレステロール血症、臓器移植、メタボリックシンドローム、糖尿病、耐糖能障害、高インスリン血症、インスリン抵抗性、歯の損傷、歯の疾患、歯周病、肝臓病、血小板減少症、脂肪肝状態、子宮内膜症、顔面潮紅 (hot flush)、のぼせ (hot flash)、血管運動障害、ストレス障害、小人症、脂質代謝異常、循環器疾患、冠動脈疾患、腎臓病、菲薄化による皮膚障害、嗜眠、骨減少症、透析、過敏性腸症候群、クローン病、パジェット病、変形性関節症、結合組織病もしくは障害、傷害、熱傷、外傷、創傷、骨折、アテローム性動脈硬化症、悪液質 (例えば、癌性悪液質) または肥満を治療するための医薬の製造における、請求項 9 に記載の組成物の使用。

【請求項 21】

前立腺癌、乳癌、子宮内膜癌、肝細胞癌、リンパ腫、多発性内分泌腫瘍症、膵癌、腎癌、甲状腺癌、精巣癌、白血病または卵巣癌を治療するための医薬の製造における、請求項 9 に記載の組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

20

30

40

50

【 0 0 0 1 】

関連出願

本出願は、2010年9月28日に出願された米国仮特許出願第61/387,440号明細書の利益を主張するものである。上記の出願の教示内容全体を本明細書に援用する。

【 背景技術 】

【 0 0 0 2 】

アンドロゲンのシグナル伝達は、アンドロゲン受容体 (AR) を介して行われるもので、哺乳動物の極めて重要な核内シグナル伝達経路である。この重要なホルモンシグナル伝達経路は、雌雄両方で性分化、性機能の成熟および維持において主要な役割を果たすだけでなく、骨、筋肉、CNS、肝臓等多くの非生殖組織にも影響を与える。ヒトの場合、ARシグナル伝達に関与する主なりガンドは、テストステロンおよびジヒドロテストステロンである。どちらもARの高親和性リガンドであるが、ジヒドロテストステロンの親和性がやや高い。テストステロンは、5 α -レダクラーゼ酵素の作用によりジヒドロテストステロンに変換され、P-450アロマトラーゼ酵素の作用により17 β -エストラジオール (強力な内因性エストロゲン) に変換される。ARシグナル伝達は、細胞質ゾルでARリガンドがARに結合し、2つのAR受容体がホモ2量体となり、リガンド結合2量体が細胞核に核移行し、この複合体が様々なコアクチベーターと結合するほか、ARが関与する特定の遺伝子の活性化部位として働くアンドロゲン応答配列 (DNAのパリンドローム様配列) と結合することにより行われる。ARの標的組織の数は生殖組織も非生殖組織も非常に多いため、テストステロンおよびジヒドロテストステロンなどのアンドロゲンには、個々の個体の年齢、性別、治療の必要性等に応じて望ましい作用だけでなく、望ましくない作用も多く考えられる。成体の雌雄の場合、ARアゴニストのシグナル伝達の一定の好ましい結果について、骨密度の増加、およびそれに伴う骨折リスクの低下などとして一般化する。このため、アンドロゲン補充は、ステロイド誘発性骨粗鬆症および加齢に伴う骨粗鬆症 (たとえば閉経後) など多種多様な原因から起こる可能性がある骨粗鬆症の予防または処置に有用である場合がある。同様に、雌雄は、アゴニストの補充に反応して筋肉量が増加し、さらに非常に多くの場合、脂肪量が減少する。これは、非常に多くの処置方法において有益である。たとえば、癌関連悪液質、AID関連悪液質、無食欲症およびその他の処置など、患者が体重および機能を維持することが治療目標となる、様々な病状に起因する多くの消耗症候群がある。多くの形態の筋ジストロフィーなど他の筋萎縮障害のほか、関連する障害をアンドロゲンで処置して効果を上げる可能性がある。アンドロゲンのタンパク質同化作用に関連して筋肉量の増加と同時に脂肪量が減少することは、インスリンに対する感受性が高いと考えられる多くの男女などにもさらに健康効果をもたらす。また、アンドロゲンの補充は、高トリグリセリドの低下とも関連している一方、アンドロゲンの使用は一般に、HDLレベルの低下と相関関係があるのが一般的であり、場合によっては、LDLレベルの増加と相関関係がある。CNSでは、性的欲求および機能の改善、認知、記憶、幸福感の向上、ならびにアルツハイマー病のリスクが低下する可能性など多くのすばらしい効果がアンドロゲンの補充と関連付けられてきた。

【 0 0 0 3 】

アンドロゲンのシグナル伝達の遮断が望ましい前立腺癌の処置にアンドロゲンアンタゴニストが使用されてきたのに対し、一部のアンドロゲンアゴニスト (たとえばジヒドロテストステロン) は前立腺組織の肥大を刺激し、前立腺癌の原因因子となることがある。アンドロゲンアゴニスト活性は、多くの場合、尿道の閉塞による不快感および排尿困難を伴うことが多い前立腺の肥大を特徴とする疾患、良性前立腺肥大の刺激と関連している。このため、アンドロゲンアンタゴニストは、前立腺の大きさを小さくし、良性前立腺肥大に伴う症状を緩和するのには有効であるものの、5 α -レダクラーゼ阻害剤 (たとえばフィナステリド) を使用するのがより一般的である。こうした阻害剤は、典型的な抗アンドロゲン薬 (たとえばピカルタミド) ほど全身的にアンドロゲンのシグナル伝達を抑制するのではなく、前立腺および頭皮などテストステロンのDHTへの変換が起こる部位に対してよ

10

20

30

40

50

り特異的にアンドロゲンの作用を抑制するためである。また、アンドロゲンアンタゴニストは、女性の多毛症の処置のほか、アクネの処置にも有用である。アンドロゲンは一般に、アンドロゲンアンタゴニストで処置される状態に使用してはならない。処置されている症状をアンドロゲンが悪化させる恐れがあるためである。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

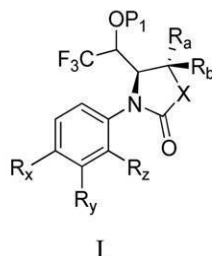
理想的には、アンドロゲンは、アンドロゲンアゴニストの利点を保持しつつ、雄の前立腺に対する刺激作用のほか、女性の男性化および両性でのアクネの増加などアンドロゲンの他の好ましくない作用の一部を最小限に抑えと考えられる。ベンチマークのテストステロンおよび/またはジヒドロテストステロンと比較して組織選択的作用を示すアンドロゲンは典型的にはアンドロゲン受容体モジュレーター、あるいは、より多くの場合、選択的アンドロゲン受容体モジュレーター（SARM）と呼ばれる。選択性の可能性を突き詰めていくと、理想的なSARMは、前立腺の刺激作用を示さない一方で、筋肉を維持または成長させるようテストステロンまたはジヒドロテストステロンの作用を効果的に模倣するものと考えられる。アンドロゲン活性が望まれる多くの治療分野でSARMが果たし得る明確な貢献に対する評価が高まり、この重要分野に関する研究が多く行われている。副作用を低下し得る新規で効果的なアンドロゲン療法に対する差し迫った必要性から、新規で効果的なSARM化合物が緊急に求められている。

【課題を解決するための手段】

【0005】

ある種の実施形態では、本発明は下記式Iの化合物であり、

【化1】



I

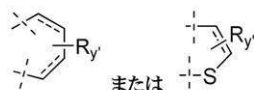
式中、 R_x はCN、Cl、Br、 NO_2 または R_{x1} であり；

R_y は CH_3 、 CF_3 またはハロゲンであり；

R_z は水素であるか、または任意に C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 NO_2 、 NH_2 、OMe、ハロゲンまたはOHであり；あるいは

R_y および R_z は一緒になって

【化2】



を形成し；

式中、 R_y は任意に、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキルおよびOHからなる群から選択される置換基であり；

R_{x1} は5員ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは

$R' - \text{O} - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$; $R' - \text{S} - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$; $R' - \text{O} - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$; $R' - \text{S} - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$;
 $R' - \text{O} - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$; $R' - \text{S} - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$; $\text{O} - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$; および $\text{S} - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$

10

R_x および R_y は、それらが結合しているフェニル基と一緒に、

20

30

ある種の実施形態では、本発明は下記式 I の化合物であり、

I

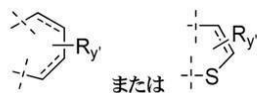
40

50

Hであり；あるいは

R_y および R_z は一緒になって

【化6】

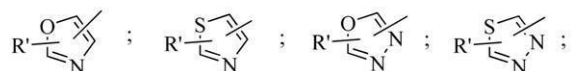


を形成し；

式中、 R_y は任意に、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルおよびOH 10
からなる群から選択される置換基であり；

R_{x1} は5員ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは

【化7】



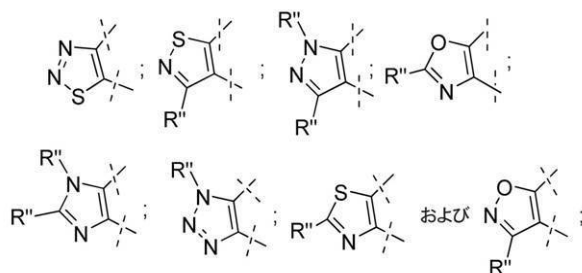
20

から選択され

R' は水素であるか、または任意に $C_1 \sim C_2$ アルキル、 CF_3 またはハロゲンであり；
あるいは

R_x および R_y は、それらが結合しているフェニル基と一緒に、

【化8】



30

から選択される5員芳香環を形成し；

式中、 R'' は各々独立に水素であるか、または任意に CF_3 または $C_1 \sim C_2$ アルキル
であり；

P_1 は水素または代謝的に不安定な基であり；

R_a および R_b は各々独立に水素または $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され；

Xは CH_2 、Oまたは NR_c であり；式中

R_c は水素または $C_1 \sim C_3$ アルキルである、

化合物

またはその薬学的に許容される塩

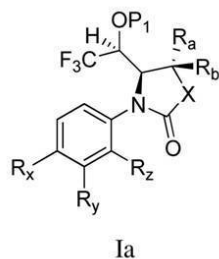
について記載する。

【0007】

本発明のいくつかの実施形態では、式Iの化合物は下記構造Iaの化合物である。

40

【化 9】

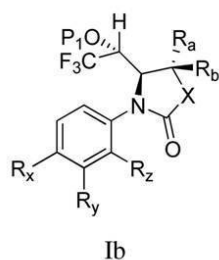


【 0 0 0 8 】

10

本発明のある種の実施形態では、式 I の化合物は下記式 I b の化合物である。

【化 1 0】



20

【 0 0 0 9 】

ある種の実施形態では、式 I、I a または I b の化合物を投与される動物は哺乳動物である。いくつかの実施形態では、その哺乳動物はヒトである。

【 0 0 1 0 】

本発明のある種の実施形態では、式 I、I a または I b の化合物の R_x は CN である。

【 0 0 1 1 】

本発明のある種の実施形態では、式 I、I a または I b の化合物の R_y は CF_3 または Cl である。

【 0 0 1 2 】

本発明のある種の実施形態では、式 I、I a または I b の化合物の R_z は C_{1-3} アルキル、水素、ハロゲン、 C_{1-3} ヒドロキシアルキルまたは C_2 アルケニルである。 30

【 0 0 1 3 】

本発明のいくつかの実施形態では、式 I、I a または I b の化合物の R_z は水素である。

【 0 0 1 4 】

本発明のある種の実施形態では、式 I、I a または I b の化合物の R_x は CN であり、 R_y は CF_3 または Cl であり、 R_z は CH_3 または水素である。

【 0 0 1 5 】

いくつかの実施形態では、式 I、I a または I b の化合物の X は CH_2 である。

【 0 0 1 6 】

40

ある種の実施形態では、式 I、I a または I b の化合物の X は NCH_3 である。

【 0 0 1 7 】

いくつかの実施形態では、式 I、I a または I b の化合物の X は O である。

【 0 0 1 8 】

ある種の実施形態では、式 I、I a または I b の化合物の R_a は水素であり、 R_b も水素である。

【 0 0 1 9 】

いくつかの実施形態では、式 I、I a または I b の化合物の R_a は CH_3 であり、 R_b は水素である。

【 0 0 2 0 】

50

ある種の実施形態では、式 I、I a または I b の化合物の R_a は水素であり、 R_b はメチルである。

【0021】

いくつかの実施形態では、式 I、I a または I b の化合物の R_a および R_b は各々メチルである。

【0022】

いくつかの実施形態では、式 I、I a または I b の化合物の P_1 は水素、または哺乳動物に経口投与後、水素として P_1 を遊離する代謝的に不安定な基である。いくつかの実施形態では、哺乳動物はヒトである。

【0023】

ある種の実施形態では、式 I、I a または I b の化合物の P_1 は、最大 20 個の炭素を含むアルキルアシル基、最大 18 個の炭素を含むアリールアシル基、最大 12 個の炭素を含むアルキルエーテル、スルフェートまたはホスフェートである。

【0024】

ある種の実施形態では、式 I、I a または I b の化合物の P_1 は水素、 SO_3^- 、 PO_3^{2-} 、 C_{1-3} アルキル、 $C(=O)-C_{1-10}$ アルキルおよび $C(=O)(O)-$ アリールである。

【0025】

いくつかの実施形態では、式 I、I a または I b の化合物の P_1 は水素または $C(=O)-C_{1-6}$ アルキルである。

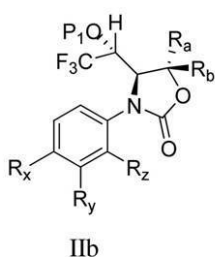
【0026】

いくつかの実施形態では、 P_1 は水素である。

【0027】

本発明のいくつかの実施形態では、下記式 II、II a および II b の化合物について記載し：

【化 11】



式中、 R_x は CN であり、 R_y は CF_3 または Cl であり、 R_z は水素または CH_3 であり；

R_a は CH_3 であり、 R_b は水素であり；

P_1 は水素である。

【0028】

いくつかの実施形態では、式 II、II a および II b の化合物において：

R_x は CN であり、 R_y は CF_3 または Cl であり、 R_z は水素または CH_3 であり；

10

20

30

40

50

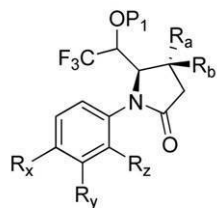
R_a は水素であり、 R_b も水素であり；

P_1 は水素である。

【0029】

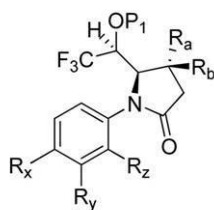
いくつかの実施形態では、本発明は下記式 III、III a および III b の化合物について記載し、

【化12】



III

10



IIIa



IIIb

20

式中、 R_x は CN であり、 R_y は CF_3 または Cl であり、 R_z は水素または CH_3 であり；

R_a は CH_3 であり、 R_b は水素であり；

P_1 は水素である。

【0030】

いくつかの実施形態では、式 III、III a および III b の化合物において：

R_x は CN であり、 R_y は CF_3 または Cl であり、 R_z は水素または CH_3 であり；

R_a は水素であり、 R_b も水素であり；

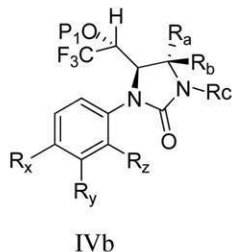
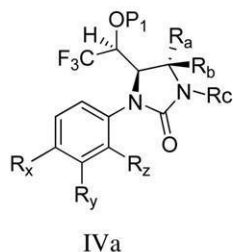
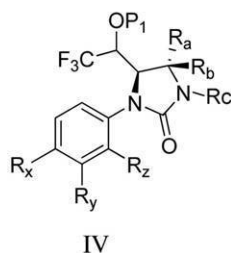
P_1 は水素である。

30

【0031】

いくつかの実施形態では、式 IV、IV a および IV b の化合物において：

【化 1 3】



10

式中、 R_x は CN であり、 R_y は CF_3 または Cl であり、 R_z は水素または CH_3 であり；

20

R_a は CH_3 であり、 R_b は水素であり、 R_c は CH_3 であり；

P_1 は水素である。

【0032】

いくつかの実施形態では、式 IV、IVa および IVb の化合物において：

R_x は CN であり、 R_y は CF_3 または Cl であり、 R_z は水素または CH_3 であり；

R_a は水素、 R_b は水素であり、 R_c は CH_3 であり；

P_1 は水素である。

【0033】

ある種の実施形態では、本発明は式 I の～IV の化合物を含み、式 I～IV の化合物は主に 1 つのジアステレオマーである。この文脈で「主に」という用語は、式 I～IV の化合物の 50 % 超が単一のジアステレオマーであることを意味する。

30

【0034】

いくつかの実施形態では、式 I～IV の化合物の 60 % 超が単一のジアステレオマーである。

【0035】

いくつかの実施形態では、式 I～IV の化合物の 70 % 超が単一のジアステレオマーである。

【0036】

いくつかの実施形態では、式 I～IV の化合物の 80 % 超が単一のジアステレオマーである。

40

【0037】

いくつかの実施形態では、式 I～IV の化合物の 90 % 超が単一のジアステレオマーである。

【0038】

いくつかの実施形態では、式 I～IV の化合物の 95 % 超が単一のジアステレオマーである。

【0039】

いくつかの実施形態では、式 I～IV の化合物の 98 % 超が単一のジアステレオマーである。

【0040】

50

いくつかの実施形態では、式 I ~ I V の化合物の 99% 超が単一のジアステレオマーである。

【0041】

いくつかの実施形態では、式 I ~ I V の化合物の 99.9% 超が単一のジアステレオマーである。

【0042】

ある種の実施形態では、本発明は式 I ~ I V の化合物を含み、式 I ~ I V の化合物は主に 1 つのエナンチオマーである。この文脈で「主に」という用語は、式 I ~ I V の化合物の ee が 50% 超であることを意味する。

【0043】

いくつかの実施形態では、式 I ~ I V の化合物の ee は 60% 超である。

【0044】

いくつかの実施形態では、式 I ~ I V の化合物の ee は 70% 超である。

【0045】

いくつかの実施形態では、式 I ~ I V の化合物の ee は 80% 超である。

【0046】

いくつかの実施形態では、式 I ~ I V の化合物の ee は 90% 超である。

【0047】

いくつかの実施形態では、式 I ~ I V の化合物の ee は 95% 超である。

【0048】

いくつかの実施形態では、式 I ~ I V の化合物の ee は 98% 超である。

【0049】

いくつかの実施形態では、式 I ~ I V の化合物の ee は 99% 超である。

【0050】

いくつかの実施形態では、式 I ~ I V の化合物の ee は 99.9% 超である。

【0051】

本発明のいくつかの実施形態では、式 I ~ I V の化合物は、以下のリストから選択される。(リスト内の化合物名は、ChemDraw (登録商標) バージョン 8.0、9.0 および / または 11.0 (Cambridge Software Corporation, 100 Cambridge Park Drive, Cambridge, MA 02140 USA) を用いて命名した)。化合物名にキラル中心の立体化学を明示していない場合は、調製したサンプルがこの中心に異性体の混合物を含んでいたことを示す。

【0052】

4 - ((R) - 2 - オキソ - 5 - ((R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル;

4 - ((R) - 2 - オキソ - 5 - ((S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル;

3 - メチル - 4 - ((S) - 2 - オキソ - 5 - ((R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル;

3 - メチル - 4 - ((S) - 2 - オキソ - 5 - ((S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル;

((S) - 1 - (ベンゾ[d][1, 2, 3]チアジアゾール - 6 - イル) - 5 - ((R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル)ピロリジン - 2 - オン;

((S) - 1 - (ベンゾ[d][1, 2, 3]チアジアゾール - 6 - イル) - 5 - ((S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル)ピロリジン - 2 - オン;

4 - ((R) - 2 - オキソ - 4 - ((R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル)オキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル;

4 - ((R) - 2 - オキソ - 4 - ((S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ

10

20

30

40

50

- エチル)オキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル;
 2 - クロロ - 4 - ((S) - 2 - オキソ - 4 - ((R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 -
 - ヒドロキシエチル)オキサゾリジン - 3 - イル)ベンゾニトリル;
 2 - クロロ - 4 - ((S) - 2 - オキソ - 4 - ((S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 -
 - ヒドロキシエチル)オキサゾリジン - 3 - イル)ベンゾニトリル;
 2 - クロロ - 3 - メチル - 4 - ((R) - 2 - オキソ - 4 - ((R) - 2, 2, 2 - トリ
 フルオロ - 1 - ヒドロキシエチル)オキサゾリジン - 3 - イル)ベンゾニトリル;
 2 - クロロ - 3 - メチル - 4 - ((R) - 2 - オキソ - 4 - ((S) - 2, 2, 2 - トリ
 フルオロ - 1 - ヒドロキシエチル)オキサゾリジン - 3 - イル)ベンゾニトリル;
 3 - メチル - 4 - ((R) - 2 - オキソ - 4 - ((R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 10
 - ヒドロキシエチル)オキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾ
 ニトリル;
 3 - メチル - 4 - ((R) - 2 - オキソ - 4 - ((S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1
 - ヒドロキシエチル)オキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾ
 ニトリル;
 2 - クロロ - 3 - メチル - 4 - ((4S, 5R) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 4 - ((S)
) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル)オキサゾリジン - 3 - イル)ベ
 ンゾニトリル;
 2 - クロロ - 3 - メチル - 4 - ((4S, 5R) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 4 - ((R)
) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル)オキサゾリジン - 3 - イル)ベ 20
 ンゾニトリル;
 2 - クロロ - 3 - メチル - 4 - ((4S, 5S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 4 - ((R)
) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル)オキサゾリジン - 3 - イル)ベ
 ンゾニトリル;
 2 - クロロ - 3 - メチル - 4 - ((4S, 5S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 4 - ((S)
) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル)オキサゾリジン - 3 - イル)ベ
 ンゾニトリル;
 4 - ((4S, 5S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 4 - ((R) - 2, 2, 2 - トリフル
 オロ - 1 - ヒドロキシエチル)オキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル
)ベンゾニトリル; 30
 4 - ((4S, 5S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 4 - ((S) - 2, 2, 2 - トリフル
 オロ - 1 - ヒドロキシエチル)オキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル
)ベンゾニトリル;
 2 - クロロ - 4 - ((4S, 5S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 4 - ((R) - 2, 2,
 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル)オキサゾリジン - 3 - イル)ベンゾニトリル
 ;
 2 - クロロ - 4 - ((4S, 5S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 4 - ((S) - 2, 2,
 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル)オキサゾリジン - 3 - イル)ベンゾニトリル
 ;
 3 - メチル - 4 - ((4S, 5S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 4 - ((R) - 2, 2, 40
 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル)オキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフ
 ルオロメチル)ベンゾニトリル;
 3 - メチル - 4 - ((4S, 5S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 4 - ((S) - 2, 2,
 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル)オキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフ
 ルオロメチル)ベンゾニトリル;
 4 - ((R) - 3 - メチル - 2 - オキソ - 5 - ((R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1
 - ヒドロキシエチル)イミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾ
 ニトリル; および
 4 - ((R) - 3 - メチル - 2 - オキソ - 5 - ((S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 50
 - ヒドロキシエチル)イミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾ

ニトリル。

【 0 0 5 3 】

本発明のいくつかの実施形態では、式 I ~ I V の化合物は、以下のリストから選択される。(リスト内の化合物名は、ChemDraw (登録商標) バージョン 8.0、9.0 および/または 11.0 (CambridgeSoft Corporation, 100 Cambridge Park Drive, Cambridge, MA 02140 USA) を用いて命名した)。化合物名にキラル中心の立体化学を明示していない場合は、調製したサンプルがこの中心に異性体の混合物を含んでいたことを示す。

【 0 0 5 4 】

4 - ((R) - 2 - オキソ - 5 - ((S) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;

3 - メチル - 4 - ((R) - 2 - オキソ - 5 - ((S) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;

4 - ((R) - 2 - オキソ - 4 - ((S) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) オキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;

2 - クロロ - 4 - ((S) - 2 - オキソ - 4 - ((R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) オキサゾリジン - 3 - イル) ベンゾニトリル ;

2 - クロロ - 3 - メチル - 4 - ((R) - 2 - オキソ - 4 - ((S) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) オキサゾリジン - 3 - イル) ベンゾニトリル ;

3 - メチル - 4 - ((R) - 2 - オキソ - 4 - ((S) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) オキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;

2 - クロロ - 3 - メチル - 4 - ((4 S , 5 S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 4 - ((S) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) オキサゾリジン - 3 - イル) ベンゾニトリル ;

4 - ((4 S , 5 S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 4 - ((S) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) オキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;

4 - ((4 S , 5 S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 4 - ((R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) オキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;

2 - クロロ - 4 - ((4 S , 5 S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 4 - ((R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) オキサゾリジン - 3 - イル) ベンゾニトリル ; および

2 - クロロ - 4 - ((4 S , 5 S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 4 - ((S) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) オキサゾリジン - 3 - イル) ベンゾニトリル。

【 0 0 5 5 】

本発明はさらに、式 I ~ I V の化合物、または本明細書に記載の構造実施形態のいずれか、および少なくとも 1 種の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物に関する。

【 0 0 5 6 】

本発明はまた、細胞内のアンドロゲン受容体を調節する方法であって、前記細胞に化合物を投与することを含み、前記化合物は構造式 I ~ I V、または本明細書に記載の構造実施形態のいずれか、またはその薬学的に許容される塩を有する方法も提供する。

【 0 0 5 7 】

本発明は、アンドロゲン受容体を調節することができる化合物を同定する方法であって、アンドロゲン受容体を発現している細胞を式 I ~ I V による化合物と接触させること、および化合物の細胞に対する作用をモニタリングすることを含む方法を提供する。

【 0 0 5 8 】

本発明また、不十分なアンドロゲンレベルに関連する疾患、症候群、疾病または症状の処置（たとえば、不十分なアンドロゲンレベルに関連する症状の予防もしくは軽減、あるいは不十分なアンドロゲンレベルに関連する疾患、症候群、疾病または症状の発生率の低下、病因の抑制、回復の促進、または発症の遅延）を必要とする哺乳動物の不十分なアンドロゲンレベルと関連する疾患、症候群、疾病または症状を処置する（たとえば、それに関連する症状を予防もしくは軽減する、またはその発生率を低下させる、その病因を抑制する、その回復を促進する、またはその発症を遅延させる）方法であって、有効量の式Ⅰ～Ⅴの化合物、または本明細書に記載の構造実施形態のいずれか１つ、またはその薬学的に許容される塩、あるいは、式Ⅰ～Ⅴの化合物、または本明細書に記載の構造実施形態の１つ、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物を前記哺乳動物に投与することを含む方法を提供する。特定の実施形態では、哺乳動物はヒトである。

10

【 0 0 5 9 】

いくつかの実施形態では、本発明は、サルコペニア、虚弱、多発性硬化症、骨粗鬆症、貧血、認知機能障害、悪液質、筋ジストロフィー、食欲減退、低体重、神経性食欲不振症、アクネ、脂漏症、多嚢胞性卵巣症候群、脱毛、A I D s 消耗、慢性疲労症候群、低身長、低いテストステロン濃度、リビドー減退、良性前立腺肥大症、不妊、勃起不全、陰乾燥、月経前症候群、閉経後の症状、女性ホルモン補充療法、男性ホルモン補充療法、鬱病、ⅠⅠ型糖尿病、気分障害、睡眠障害、記憶障害、神経変性障害、アルツハイマー型認知症、注意欠陥障害、老年認知症、冠動脈疾患、多毛症、疼痛、筋肉痛、心筋梗塞、脳卒中、凝固障害、血栓塞栓症、鬱血性心疾患、低いインスリン感受性、低いグルコース利用率、高血糖、臓器移植、メタボリックシンドローム、糖尿病、耐糖能障害、高インスリン血症、インスリン抵抗性、歯の損傷、歯の疾患、歯周病、肝臓病、血小板減少症、脂肪肝状態、子宮内膜症、顔面潮紅（h o t f l u s h）、のぼせ（h o t f l a s h）、血管運動障害、ストレス障害、小人症、脂質代謝異常、循環器疾患、冠動脈疾患、腎臓病、菲薄化による皮膚障害、嗜眠、骨減少症、透析、過敏性腸症候群、クローン病、パジェット病、変形性関節症、結合組織病または障害、傷害、熱傷、外傷、創傷、骨折、アテローム性動脈硬化症、悪液質、癌性悪液質および肥満の処置（たとえば、それらに関連する症状の予防もしくは軽減、あるいはそれらの発生率の低下、病因の抑制、回復の促進、または発症の遅延）を必要とする哺乳動物のサルコペニア、虚弱、多発性硬化症、骨粗鬆症、貧血、認知機能障害、悪液質、筋ジストロフィー、食欲減退、低体重、神経性食欲不振症、アクネ、脂漏症、多嚢胞性卵巣症候群、脱毛、A I D s 消耗、慢性疲労症候群、低身長、低いテストステロン濃度、リビドー減退、良性前立腺肥大症、不妊、勃起不全、陰乾燥、月経前症候群、閉経後の症状、女性ホルモン補充療法、男性ホルモン補充療法、鬱病、ⅠⅠ型糖尿病、気分障害、睡眠障害、記憶障害、神経変性障害、アルツハイマー型認知症、注意欠陥障害、老年認知症、冠動脈疾患、多毛症、疼痛、筋肉痛、心筋梗塞、脳卒中、凝固障害、血栓塞栓症、鬱血性心疾患、低いインスリン感受性、低いグルコース利用率、高血糖、臓器移植、メタボリックシンドローム、糖尿病、耐糖能障害、高インスリン血症、インスリン抵抗性、歯の損傷、歯の疾患、歯周病、肝臓病、血小板減少症、脂肪肝状態、子宮内膜症、顔面潮紅（h o t f l u s h）、のぼせ（h o t f l a s h）、血管運動障害、ストレス障害、小人症、脂質代謝異常、循環器疾患、冠動脈疾患、腎臓病、菲薄化による皮膚障害、嗜眠、骨減少症、透析、過敏性腸症候群、クローン病、パジェット病、変形性関節症、結合組織病または障害、傷害、熱傷、外傷、創傷、骨折、アテローム性動脈硬化症、悪液質、癌性悪液質および肥満を処置する（たとえば、それらに関連する症状を予防もしくは軽減する、あるいはそれらの発生率を低下させる、病因を抑制する、回復を促進する、または発症を遅延させる）方法であって、式Ⅰ～Ⅴの構造による有効量の化合物、または本明細書に記載の構造実施形態の１つ、またはその薬学的に許容される塩、あるいは、構造式Ⅰ～Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む本明細書に記載の構造実施形態の１つと、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物を前記哺乳動物に投与することを含む方法を提供する。特定の実施形態では、哺乳動物はヒトで

20

30

40

50

ある。

【 0 0 6 0 】

ある態様では、本発明は、前立腺癌、乳癌、子宮内膜癌、肝細胞癌、リンパ腫、多発性内分泌腫瘍症、膵癌、腎癌、甲状腺癌、精巣癌、白血病および卵巣の処置（たとえば、それらに関連する症状の予防もしくは軽減、あるいはそれらの発生率の低下、病因の抑制、回復の促進、または発症の遅延）を必要とする哺乳動物の前立腺癌、乳癌、子宮内膜癌、肝細胞癌、リンパ腫、多発性内分泌腫瘍症、膵癌、腎癌、甲状腺癌、精巣癌、白血病および卵巣を処置する（たとえば、それらに関連する症状を予防もしくは軽減する、あるいはそれらの発生率を低下させる、病因を抑制する、回復を促進する、または発症を遅延させる）方法であって、式 I ~ I V の構造による化合物、または本明細書に記載の構造実施形態の 1 つ、またはその薬学的に許容される塩、あるいは構造式 I ~ I V の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む本明細書に記載の構造実施形態の 1 つと、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物を前記哺乳動物に投与することを含む方法について記載する。特定の実施形態では、哺乳動物はヒトである。

10

【 0 0 6 1 】

本開示の文脈では、「式 I ~ I V」という語句は、それぞれの場合、式 I、I a、I b、I I、I I a、I I b、I I I、I I I a、I I I b、I V、I V a および I V b の化合物を含むことを意図している

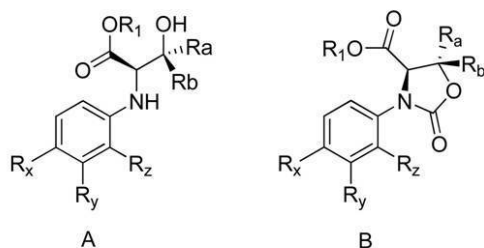
【 0 0 6 2 】

いくつかの実施形態では、X が O である式 I、I a および I b の化合物の調製方法であって：

20

a) 下記式 A の化合物をカルボニル化試薬と反応させること
を含む下記式 B の化合物の調製方法を含む、調製方法について記載し、

【 化 1 4 】



30

式中：

R_x 、 R_y 、 R_z 、 R_a および R_b は各々独立に式 I またはそれに関連する実施形態のいずれかに定義した通りであり；

R_1 は水素または好適なカルボン酸保護基である。

【 0 0 6 3 】

本発明のある種の実施形態では、式 B の化合物の調製方法を塩基の存在下で行う。

【 0 0 6 4 】

40

本明細書に記載の方法のいくつかの実施形態では、 R_1 は $C_1 \sim 6$ アルキル、ベンジルまたはオルガノシランである。

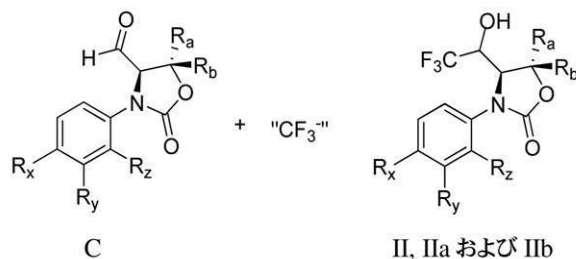
【 0 0 6 5 】

本明細書に記載の方法のある種の実施形態では、前記カルボニル化剤はホスゲン、トリホスゲン、N, N' - カルボニルジイマダゾールまたはジアルキルカルボネートである。

【 0 0 6 6 】

ある種の実施形態では、式 I I、I I a および I I b の化合物の製造方法は、付加されるトリフルオロメチルアニオン等価体を生成し、続いてプロトン供与を行うことができる試薬と式 C の化合物を試薬を反応させることを含む。

【化 15】



【0067】

いくつかの実施形態では、トリフルオロメチルアニオン生成等価体は、トリフルオロメチルシランを含む。ある種の実施形態では、トリフルオロメチルを含むシランはトリメチルシリルトリフルオロメタンである。

【0068】

いくつかの実施形態では、前記トリフルオロメチルアニオンをフッ化物アニオンの存在下でトリフルオロメチルシランから生成する。

【0069】

「アルケニル」という用語は、本明細書で使用する場合、特定の範囲以内の炭素原子数を有する炭化水素骨格のラジカルをいう。たとえば、 C_{2-3} アルケニルは、2～3個の炭素原子のいずれかを含み得、他に記載がない限り、残りの原子価が水素原子で飽和されている炭化水素ラジカルが結合していることを意味する。この用語はまた、各順列が個別に記載されているかのように、各順列も個別に含む。よって、 C_{2-3} アルケニルは、エテニル、1-プロペニルおよび2-プロペニルを含む。

【0070】

「アルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、特定の範囲以内の炭素原子数を有する直鎖炭化水素ラジカルおよび分岐鎖炭化水素ラジカルの両方をいう。たとえば、 C_{1-4} アルキルは、1～4個の炭素原子を含み得、残りの原子価は水素原子で飽和されている炭化水素ラジカルが結合していることを意味する。この定義はまた、各順列が個別に記載されているかのように、各順列も個別に含む。よって、 C_{1-2} アルキルは、メチルおよびエチルを含む。 C_{1-3} アルキルという用語は、メチル、エチル、プロピルおよび2-プロピルを含む。 C_{1-4} アルキルという用語は、メチル、エチル、*n*-プロピル、2-プロピル、*n*-ブチル、2-ブチル、イソ-ブチルおよび *tert*-ブチルを含む。 C_{1-5} アルキルという用語は、メチル、エチル、2-プロピル、*n*-ブチル、2-メチルブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、ペンタン-2-イル、ペンタン-3-イルおよび *tert*-ペンチル、イソ-ペンチルを含む。

【0071】

「ハロゲン」という用語、本明細書で使用する場合、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素のラジカルをいう。

【0072】

「ハロアルキル」という用語はアルキルラジカルをいい、前記アルキルラジカルは、アルキルラジカルがアルキル鎖に結合した1～5個のハロゲン原子をさらに有すること以外、「アルキル」という用語で定義されたものと同じである。たとえば、 C_1 ハロアルキルは、

- CH_2F 、- CHF_2 、- CF_3 および同種のものを含み、 C_2 ハロアルキルは、- CH_2F 、- CHF_2 、- CF_3 、- CH_2CH_2F 、- CH_2CHF_2 、- CH_2CF_3 、- CF_2CHF_2 、- CF_2CF_3 および同種のものを含む。 C_{1-3} ハロアルキルは、- CH_2F 、- CHF_2 、- CF_3 、- CH_2CF_3 、- CH_2CF_2 、- CF_2CF_3 、- $CHClCH_3$ 、- CH_2CH_2Cl 、- $CH_2CH_2CF_3$ および同種のものを含むものと定義される。 C_{1-4} ハロアルキルは、- CH_2F 、- CHF_2 、- CF_3 、- CH_2CF_3 、- CH_2CF_2 、- CF_2CF_3 、- $CHClCH_3$ 、- CH_2CH_2Cl

、 $-CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CF_3$ 、 $CHClCF_2CH_2CH_3$ 、 $CF_2CH_2CH_2CHF_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_2F$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_2Cl$ および同種のものを含むものと定義される。

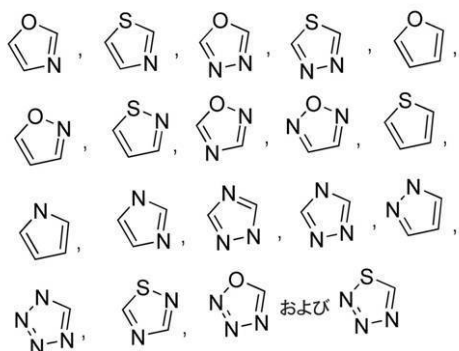
【0073】

「ヒドロキシアルキル」という用語は、アルキルラジカルをいい、前記アルキルラジカルは、アルキル鎖に1個または2個のヒドロキシル基がさらに結合していること以外は、「アルキル」という用語で定義されたものと同じである。たとえば、 $C_2 \sim 4$ ヒドロキシアルキルは、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、2,4-ジヒドロキシブチルおよび同種のものを含む。

【0074】

「5員ヘテロアリール」という用語とは、ヘテロアリール環系ラジカルをいい、前記ヘテロアリールは、N、OおよびSからなる群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子、およびN、OおよびSからなる群から選択される最大3個の追加のヘテロ原子を含む。他に定義しない限り、5員環系は任意に、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ ハロアルキルまたはCNから選択される1~2つの置換基で置換されている。任意の置換基（単数または複数）および分子の残部の結合点は、自由原子価が存在する任意の位置から選択され得る。5員ヘテロアリールのいくつかの例として下記が挙げられる。

【化16】



【0075】

「代謝的に不安定な基」という用語は、生体への投与後しばらくして水素になるように代謝される基をいう。生体には、化学基が分子の残部から除去される多くの代謝過程が存在する。これらの代謝過程は、エステルを加速的に加水分解的に除去することができる酵素、あるいは、様々な代謝酵素により酸化され得るアルキル基または他の官能基の作用を含み、最終的に代謝的に不安定な基が除去され、水素で置換される。本発明の文脈では、代謝的に不安定な基は酸素に結合するため、その基が標的生体内で代謝的に除去される場合、最終的に代謝機構のある時点で水素で置換される。ここで言及する代謝は典型的には酵素を利用するものであるが、利用しなくてもよい。したがって、代謝的に不安定な基は、化学的除去が生体への投与後に起こるのであれば、化学的に除去してもよい。たとえば、ある種の代謝的に不安定な基は、胃、腸または血液における単純な化学的加水分解により除去してもよい。代謝的に不安定な基は、当業者が理解するプロドラッグの考えに関係しており、第二級アルコールでよく知られている。これらの代謝的に不安定な基には、エステル、カーボネート、カルバメート、単純なアルキル基、ホスフェート、ホスフィット、スルフィット、スルフェートおよび同種のものがある。本発明のある種の実施形態では、言及される生体は哺乳動物である。いくつかの実施形態では、哺乳動物ヒトである。

【0076】

本発明の化合物は固体として存在してもよく、固体として存在する場合、無定形状でも、または結晶性でもよい。本発明の化合物が結晶形である場合、単一の結晶多形または結晶多形の混合物として存在しても、あるいは、1種または複数種の結晶多形と無定形材料との混合物として存在してもよい。本発明は、任意の特定の固体状態または液体状態の形

10

20

30

40

50

態により限定されるものではない。

【0077】

本発明の化合物は、少なくとも1つの立体中心を含むものであり、したがって、様々な立体異性体として存在する。立体異性体は、空間的な位置のみが異なる化合物である。エナンチオマーとは、最も多くの場合、キラル中心となる非対称的に置換された炭素原子を含むため、鏡像を重ね合わせることのできない立体異性体の対である。「エナンチオマー」は、相互に鏡像になっているが、重ね合わせることのできない1対の分子の一方を意味する。ジアステレオマーとは、最も多くの場合、2つ以上の非対称的に置換された炭素原子を含むため、鏡像の関係にない立体異性体である。「R」および「S」は、1つまたは複数のキラル炭素原子の置換基の配置を表す。このため、「R」および「S」は、1つまたは複数のキラル炭素原子の置換基の相対的な位置を示す。開示された化合物の立体化学を構造により命名または図示する場合、命名または図示された立体異性体の純度は、他の立体異性体に対して少なくとも50重量%、60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、95重量%、98重量%、99重量%または99.9重量%である。単一のエナンチオマーを構造により命名または図示する場合、図示または命名されたエナンチオマーの光学純度は、少なくとも50重量%、60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、95重量%、98重量%、99重量%または99.9重量%である。光学純度の重量パーセントは、エナンチオマーの重量にその光学異性体の重量を加えた和に対するエナンチオマーの重量の比である。

10

【0078】

本発明の化合物は、ある特定の異性体を導入するか、もしくはある特定の異性体から出発することにより調整しても、異性体特異的な合成により調整しても、ジアステレオマーの分離により調整しても、あるいは異性体混合物の分割により調整してもよい。従来の分割技術として、光学活性な酸を用いて異性体対の各異性体の遊離塩基の塩を形成する技術（続いて分別結晶、および遊離塩基の再生成を行う）、光学活性なアミンを用いて異性体対の各異性体の酸形態の塩を形成する技術（続いて分別結晶、および遊離酸の再生成を行う）、光学的に純粋な酸、アミンまたはアルコールを用いて異性体対の各異性体のエステルまたはアミドを形成する技術（続いてクロマトグラフ分離、およびキラル補助基の除去を行う）、あるいは、周知の様々なクロマトグラフ法を用いて出発材料または最終生成物のいずれかの異性体混合物を分割する技術が挙げられる。

20

30

【0079】

本発明の化合物がアミンなどの1つまたは複数の塩基性部位を含む場合、酸付加塩を生成することができ、本発明は、そうした酸付加塩を含む。いくつかの代表的な（非限定的な）酸付加塩として、ヒドロクロリド、ヒドロブロミド、ヒドロヨージド、アセテート、ベンゼンスルホネート、メシレート、ベシレート、ベンゾエート、トシレート、シトレート、タルトレート、スルフェート、ビスルフェート、ラクテート、マレエート、マンデレート、パレレート、ラウレート、カプリレート、プロピオネート、スクシネート、ホスフェート、サリチレート、ナブシレート、ニトレート、タンネート、レゾルシネート、および多塩基塩を含む同種のもの、ならびに酸付加塩の混合物がある。また、アミンが存在する場合、本発明は、そのアミンの四級化アンモニウム塩も包含する。アミンのN-オキシドも本発明の化合物の定義に包含されることを理解されたい。同様に、本発明の化合物がカルボン酸、フェノールおよび同種のものなど1つまたは複数の酸部位を含む場合、塩基付加塩を生成することができ、本発明は、そうした塩基付加塩も含む。たとえば、本発明のいくつかの代表的な（非限定的な）酸性化合物は、そのリチウム、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、トリアルキアンモニウム、カルシウム、マグネシウム、バリウムおよび同種のものとして存在してもよい。

40

【0080】

また、本発明の化合物は溶媒和物として存在してもよく、明示的に記載していない場合でも、そうした溶媒和物は本発明の範囲内に包含される。そうした溶媒和物は、好ましくは水和物であるが、他の溶媒からなる溶媒和物であってもよく、好ましくはその溶媒は無

50

毒であるか、または哺乳動物、好ましくはヒトへの投与に少なくとも許容可能であると考えられる。溶媒和物は、単独または組み合わせて化学量論的であっても、または非化学量論的であってもよい。いくつかの例示的溶媒和物として、水、エタノール、酢酸および同種のものがある。

【0081】

これらの化合物の治療上の有用性として、哺乳動物、好ましくはヒト「を処置する」ことが挙げられる。処置するとは、検討中の症候群、疾病、病気または状態に関連する症状を処置、予防もしくは軽減する、あるいは検討中の症候群、疾病、病気または状態の発生率を低下させる、病因を抑制する、回復を促進する、または発症を遅延させることを含むものと理解される。また、本発明の化合物は、明らかな異常、疾病または病気自体は認知されないものの、本発明の化合物を用いた治療介入により好ましい状態、感覚、機能、能力または状況が得られる状況または状態にも有用である。

10

【0082】

本発明の化合物は、療法剤として使用する場合、経口投与、頬粘膜投与、静脈内投与、皮下投与、筋肉内投与、経皮投与、皮内投与、血管内投与、経鼻投与、舌下投与、頭蓋内投与、直腸内投与、腫瘍内投与、腔内投与、腹腔内投与、経肺投与、経眼投与および腫瘍内投与など当業者に公知のどのような方法により投与してもよい。

【0083】

本明細書で使用する場合、「有効量」という用語は、適切な投与レジメンで投与した場合、（治療的にまたは予防的に）標的障害を処置するのに十分な量をいう。たとえば、有効量は、処置対象の障害の重症度、期間または進行を抑制または軽減する、処置対象の障害の進行を予防する、処置対象の障害を回復させる、あるいは、別の治療剤の予防効果または治療効果を強化または改善するのに十分な量である。

20

【0084】

本発明の化合物および組成物を投与する場合、1日1回投与しても、または1日2回、1日3回および1日4回など1日に複数回投与してもよい。

【0085】

本発明の一実施形態では、本化合物を経口投与するが、化合物は、固体剤形投与用に製剤化しても、または液体剤形投与用に製剤化してもよい。固体剤形投与は、錠剤、顆粒、カプセル、丸剤、ペレット、散剤および同種のもの形態をとってもよい。液体剤形の製剤としては、シロップ、溶液、ゲル、懸濁液、エリキシル剤、乳剤、コロイド、油および同種のものがある。

30

【0086】

前述したように、本発明の化合物は固体であってもよく、固体として存在する場合、規定の粒度にしてもよい。特に本発明の化合物が水溶性でない場合、一定の粒度を有する、すなわち、平均粒度径が100ミクロン未満、または75ミクロン未満、または50ミクロン未満、または35ミクロン未満、または10ミクロン未満、または5ミクロンである、好ましい範囲の粒度を有する化合物を投与すると好ましいことがある。

【0087】

固形剤形の製剤は、本発明の少なくとも1種の化合物と共に1種または複数種の医薬品賦形剤を含む。こうした賦形剤は当業者に公知であり、非限定的な例として希釈液（単糖類、二糖類および多価アルコール類、たとえばデンプン、マンニトール、デキストロース、スクロース、微結晶性セルロース、マルトデキストリン、ソルビトール、キシリトール、フルクトースおよび同種のもの）、バインダー（デンプン、ゼラチン、天然糖、ガム、ワックスおよび同種のもの）、錠剤分解物質（アルギン酸、カルボキシメチルセルロース（カルシウムまたはナトリウム）、セルロース、クロカルメロース、クロスポビドン、微結晶性セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、寒天および同種のもの）、酸性または塩基性緩衝剤（シトレート、ホシュフェート、グルコネート、アセテート、カーボネート、ピカルボネートおよび同種のもの）、キレート化剤（エデト酸、エデト酸カルシウム、エデト酸二ナトリウムおよび同種のもの）、防腐剤（安息香酸、グルコン酸クロルヘ

40

50

キシジン、安息香酸カリウム、ソルビン酸カリウム、ソルビン酸、安息香酸ナトリウムおよび同種のもの)、流動促進剤および滑沢剤(ステアリン酸カルシウム、油、ステアリン酸マグネシウム、三ケイ酸マグネシウム、フマル酸ナトリウム、コロイド状シリカ、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸および同種のもの)、酸化防止剤および/または防腐剤(トコフェロール、アスコラプト、フェノールおよび同種のもの)および酸性化剤(クエン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸および同種のもの)のほか、着色剤、コーティング剤、着香剤、懸濁化剤、乾燥剤、湿潤剤および当業者に公知の他の賦形剤が挙げられる。

【0088】

本発明の固形剤形の製剤は、通常錠剤およびカプセルなど様々な形態で調製してもよい。錠剤は、たとえば、1種または複数種の賦形剤と組み合わせて薬剤物質の乾燥粉末混合物を調製し、混合物を顆粒化し、錠剤に圧縮し、任意に錠剤を腸溶コーティングまたは非腸溶コーティングでコーティングするなど当業者に公知の多岐にわたる方法により製剤化することができる。最終的なコーティングは典型的には、酸化チタンなどの遮光色素、および錠剤を乾燥および安定状態に保つセラックまたはワックスを含む。理論または事例に束縛されるわけでないが、場合によっては、1種または複数種の賦形剤を用いて薬剤を湿式造粒し、次いでその造粒した材料を押し出すことにより錠剤を調製すると好ましい場合がある。

【0089】

また、本発明の固形剤形はカプセルを含む。薬剤を任意の賦形剤と共に散剤として、あるいは、通常薬剤と共に1種または複数種の賦形剤などを含む顆粒剤としてカプセル内に封入し、次いで顆粒剤は任意に、たとえば、腸溶性コーティングしても、または非腸溶性コーティングしてもよい。

【0090】

本発明のある種の実施形態では、本発明の固形剤形の製剤を徐放性剤として製剤化する。こうした製剤は当業者に公知であり、一般にアンドロゲン受容体モジュレーターの放出を遅延させることにより消化路での化合物の寿命を延ばすことで化合物の半減期を延長させる1種または複数種のマトリックス形成物質と薬剤を同時に製剤化することによる。いくつかの非限定的なマトリックス形成物質として、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カーボポール、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび同種のもものが挙げられる。

【0091】

本発明のいくつかの実施形態では、固体経口剤形以外で送達するための化合物を製剤化する。たとえば、場合によっては、本発明の化合物を経肺経路で送達すると好ましいことがある。経肺投与経路は典型的には、本発明の化合物が肺に吸入され、循環血中に吸収されることを意味する。こうした投与経路には、肝初回通過効果を回避することでバイオアベイラビリティを高めるのみならず、肝酵素の増加および/またはHDLの減少など肝臓に対するアンドロゲンアゴニストの望ましくない作用を抑制または解消し得るという利点がある。経肺送達用に本発明の化合物を製剤化することは、本発明の化合物を、典型的には平均直径が20ミクロン未満、または10ミクロン未満、または2~5ミクロンの非常に微細な大きさの粒子に微小化することにより達成することができる。次いで粉末そのものを吸入してもよいし、あるいは、より一般的にはラクトースまたはマルトースなど1種または複数種の賦形剤と混合してもよい。その後粉末は、特定の化合物および患者の必要性に応じ、乾燥粉末吸入装置を用いて1日1回あるいは1日複数回吸入することができる。また、経肺剤形の他の種類も本発明に包含される。乾燥粉末の送達の代替手段として、本発明の化合物をエアロゾル化媒体に懸濁し、定量吸入器またはネブライザーにより懸濁液として吸入してもよい。

【0092】

本発明の化合物は、経皮送達用に製剤化してもよい。本化合物は、経皮の様々な選択肢により効果的に利用することができる。たとえば、本発明の化合物は好ましくは、処置さ

10

20

30

40

50

れる被検体の循環血中への化合物の拡散を遅延させるマトリックスに組み込み、受動拡散パッチ用に製剤化してもよい。このため、化合物は好ましくは、非限定的な例としてエタノール、水、プロピレングリコールおよびK l u c e l H Fの1つまたは複数などの溶媒に溶解または懸濁する。場合によっては、ポリマーマトリックス（たとえばアクリレート接着剤）は、経皮製剤の大部分を構成する。場合によっては、経皮製剤は、別の経皮送達技術に適合するように設計してもよい。たとえば、一部の経皮技術を用いれば、高周波、熱、超音波または電気を使用して皮膚に細孔を形成することでより多くのおよび/またはより一定した送達が達成される。場合によっては、本発明の化合物をマイクロニードル技術と併用して、真皮を貫通しなくても効果を発揮する非常に小さな針に化合物を充填してもよい。

10

【0093】

本発明の化合物は、単独で利用しても、または他の治療薬と組み合わせて利用してもよい。非限定的な例として、本発明の化合物は、抗高脂血症薬（スタチン、フィブラート、
- 3油、ナイアシネートおよび同種のもの）、骨吸収抑制剤（ビスホスホネート、エストロゲン、選択的エストロゲン受容体調節因子（S E R M）、カルシトニンおよび同種のもの）、骨形成促進薬（P T Hおよびフラグメント、たとえばテリパラチド、P T H R P、およびアナログ、たとえばB a O 5 8）、抗糖尿病薬（たとえばインスリン増感剤、グルコース吸収および合成阻害剤（たとえばメトホルミン））、抗不安薬、抗鬱薬、抗肥満薬、避妊薬、抗癌剤、P P A R アゴニスト（たとえばピオグリタゾン）および同種のもの）と組み合わせて使用してもよい。本発明の化合物を組み合わせて使用する場合、同時に製剤化しても、または併用投与してもよく、前記併用投与は、正確に同時に投与する必要はなく、むしろ患者が本発明の選択的アンドロゲンモジュレーターの処置期間に1種または複数種の別の作用物質で処置を受けていることを示す。したがって、併用処置のための別の薬剤は、同時投与しても、連続的に投与しても、または本発明の化合物と別に投与してもよい。

20

【0094】

本発明の化合物は、異なる投与計画に従い投与してもよく、投与量は、被検体に必要と考えられる場合、または好ましくは資格のある医師と相談して被検体に必要と考えられる場合、調整してもよい。本発明の化合物の投与は、複数の経路で行ってもよく、したがって、投与のスケジュールおよび量は、個々の被検体の体重、性別、年齢、予定される治療法等だけでなく、選択した薬剤の経路によっても異なる。

30

【0095】

非限定的な例として、本発明の化合物は、その被検体の個々の必要性、薬剤の剤形等に応じて1日1回、1日2回、1日3回または1日3回を超えて経口経路による投与を検討してもよい。投与量は典型的には1日投与量当たり約0.01mg~500mgの薬剤、たとえば約0.1mg~約3mgなど約0.1mg~約10mg、または1日投与量当たり約0.1mg~約250mgの薬剤、または1日投与量当たり約1mg~約150mgの薬剤、または1日投与量当たり約5mg~約100mgの薬剤である。

【0096】

1日に投与される化合物の量を毎日、1日おき、2日おき、3日おき、4日おき、5日おき等に投与してもよいことが理解されよう。たとえば、1日おきに投与する場合、1日用量5mgを月曜日に開始し、その後の第1の1日用量5mgを水曜日に投与し、その後第2の1日用量5mgを金曜日に投与し、以下同様に投与すればよい。一実施形態では、本発明の化合物を7日おきに投与する。

40

【0097】

また、本発明の化合物は月ベースで投与してもよく、つまり投与を月に1回行う。さらに、本発明の化合物は、毎週ベース（週1回）、1週間おき、3週間おき、または4週間おきに1日または複数日投与してもよい。

【0098】

本発明の化合物の投与間隔は、使用する個々の化合物、その投与量、処置される症状な

50

らびに患者および／または医師の判断によって調整してもよいことを理解されたい。

【0099】

また、本発明の化合物は、必要に応じて、すなわち「随時 (pro re nata)」、「適宜 (prn)」スケジュールで「要求に応じて」投与してもよい。この種の投与においては、本発明の化合物の治療効果が望まれる活性の開始前のある時期に本発明の化合物を治療有効用量で投与する。投与は、製剤に応じてそうした活性の約0分前、約10分前、約20分前、約30分前、約1時間前、約2時間前、約3時間前、約4時間前、約5時間前、約6時間前、約7時間前、約8時間前、約9時間前または約10時間前など、そうした活性の直前に投与してもよい。

【0100】

本発明の化合物は、当業者に公知の様々な合成経路および技術により調製してもよい。本明細書に開示されたプロセスは、いかなる意味においても本発明の例または範囲に限定されるものと解釈すべきものではなく、むしろ本発明の化合物を調製できる、または調製した代表的な方法のごく一部を提供するものである。

【0101】

場合によっては、本発明の化合物の合成に保護基を利用する。有機合成に利用できる多様な保護基および戦略があり（その全体を本明細書に援用する T. W. Greene and P. G. M. Wuts (2006) *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*）、保護基とは一般に、任意の適切な保護基を考慮すべきであることを理解されたい。

【0102】

場合によっては、本発明の化合物の合成に脱離基を利用する。特定の脱離基について言及する場合、他の脱離基を使用してもよいことを理解されたい。脱離基は典型的には、アニオンを安定化することができる基を含む。芳香族求核置換の場合、脱離基はアニオンでも、または中性電荷の基でもよい。場合によっては、芳香族求核置換の脱離基は、典型的には安定化アニオンと見なされない基でもよい（たとえばフッ化物または水素化物）。理論または例に拘泥するわけではないが、一部の典型的な求核性脱離基として、ハロゲン、スルホネート（O-メシレート、O-トシレート等）、水素化物、四級化アミン、ニトロおよび同種のものが挙げられる。別の考察および例については、たとえば、本明細書にその全体を援用する March's *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th Edition など有機化学に関する主要な指導書で確認できる。

【0103】

立体化学の帰属 - 本明細書に記載の本発明の例は、少なくとも2つの立体中心を有する。本発明の特定の例を調製するのに使用した化学合成の性質上、合成した化合物ごとに一組のジアステレオマーが得られた。これらのジアステレオマーは、EtOAc およびヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより極めて容易に分離されることが観察された。

【0104】

ジアステレオマーの絶対立体化学は、ジアステレオマー対の1つ（実施例19および20の化合物）のうち1つのジアステレオマー（実施例20の化合物）に対して得られた単結晶X線解析結果との類似性によって帰属を行った。

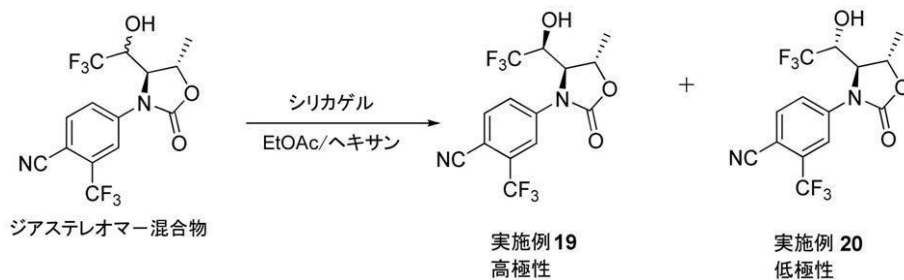
10

20

30

40

【化 17】

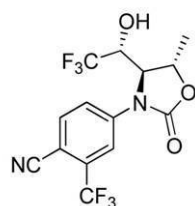


10

【0105】

実施例 20 は低極性異性体であり、カーン・インゴルド・プレローグ順位則に基づく 4 (R) 側鎖の立体化学を有する図示した構造を持つことが示された。実施例 20 は 4 (R) 側鎖の立体化学を有したため、実施例 19 は、カーン・インゴルド・プレローグ順位則に基づく 4 (S) 立体化学を持つ他方のジアステレオマーとして帰属を行った。さらに、実施例 20 は、実施例 19 よりアンドロゲン受容体結合親和性が低いことも証明された。

【化 18】



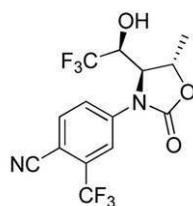
実施例 20

低極性異性体 (SiO₂ 50%EtOAc/ヘキサン; R_f=0.5)

(単結晶 X 線で確認された構造)

AR 結合の IC₅₀ = 72 nM

20



実施例 19

高極性異性体 (SiO₂ 50%EtOAc/ヘキサン; R_f=0.2)

AR 結合の IC₅₀ = 4 nM

30

【0106】

本発明の個々の例のすべてにおいて、各ジアステレオマー対は、他方より低極性である一方の異性体を含んでいた (EtOAc/ヘキサンを用いたシリカゲル薄層クロマトグラフィー)。この低極性異性体はさらに、本明細書に記載のアッセイにより測定すると、アンドロゲン受容体に対する親和性も弱かった。このため、どの場合も活性の低い異性体でもあったこの低極性異性体は、実施例 20 の化合物と同じ 4 (R) 側鎖の立体化学に帰属した。

【0107】

上記のようなジアステレオマーの各対について実際の構造式を判定しようと努力しても、1 つまたは複数の対を意図せずに誤った絶対立体化学に帰属し得る可能性がある。当業者であれば、考えられるジアステレオマーの両方が CF₃ 基の付加後に生成され得、かつ、

40

50

これらのジアステレオマーを分離することができることを理解する。一方のジアステレオマーは他方より、アンドロゲン受容体に対して若干高い、ないし非常に高い親和性を有するものの、多くの場合、どちらもインビトロ結合実験および/またはラットのハーシュバーガー (Herschberger) アッセイなどのインビボ実験で実証可能な活性を有する。どちらの異性体も本発明の種々の実施形態に含まれる。

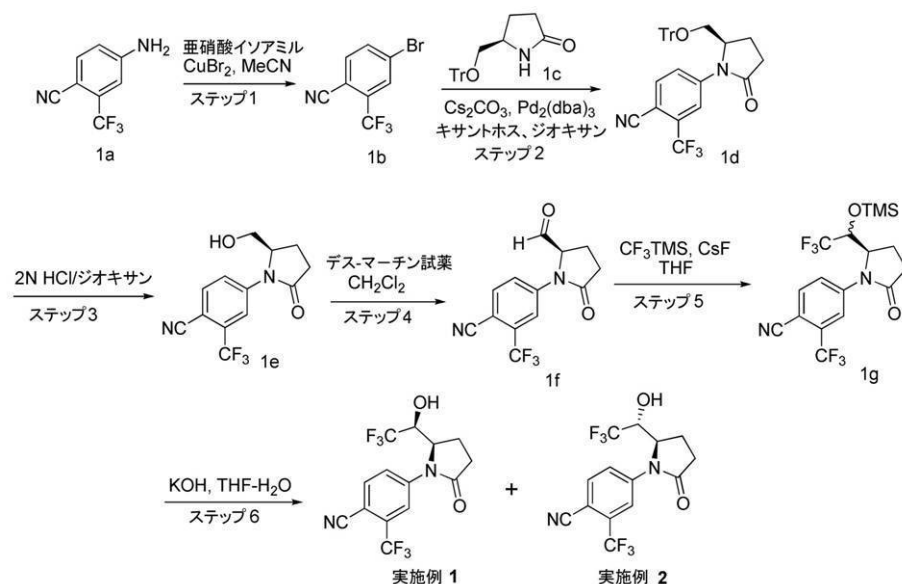
【実施例】

【0108】

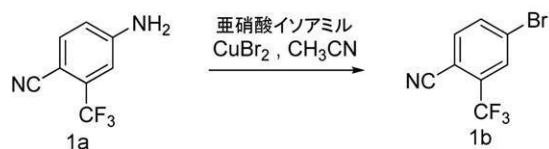
実験手順

実施例 1 および 2

【化 19】



4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル 中間体 1b



4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (1a) (5.0 g、26.9 mmol) を CH_3CN (50 mL) に溶かした溶液を 0℃ まで冷却し、これに亜硝酸イソアミル (6 mL、40.9 mmol) を加え、30 分間撹拌した。次いで温度を 0℃ に維持しながら、この反応混合物に CuBr_2 (7.1 g、32.0 mmol) を数回に分けて加えた。反応混合物を室温まで徐々に加温し、さらに 4 時間撹拌した。反応の終了後 (TLC による)、反応混合物を飽和 NaCl 溶液に注ぎ、 EtOAc で抽出した ($3 \times 70\text{ mL}$)。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗残渣を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製してブロモ 1b (5 g、74%) をシロップとしてを得た。

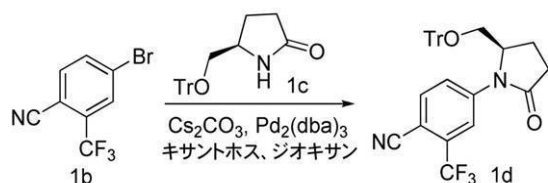
TLC: 30% EtOAc / ヘキサン (R_f : 0.8)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , ppm 単位): 7.95 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 1H)。

【0109】

(R) - 4 - (2 - オキソ - 5 - ((トリチルオキシ)メチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル
(1c)

【化20】



10

1, 4 - ジオキサン (40 mL) に溶解させたブromo 1b (3 g、12.0 mmol) の溶液に、(R) - 5 - ((トリチルオキシ)メチル)ピロリジン - 2 - オン 1c (4 g、11.2 mmol)、続いて Cs_2CO_3 (4.2 g、13 mmol) を室温に加え、アルゴンガスを30分間パージした。反応混合物に $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.5 g、0.55 mmol) およびキサントホス (0.8 g、1.38 mmol) を室温に加えた。次いで、得られた反応混合物を100℃まで16時間加熱した。反応の終了後(TLCによる)、反応混合物をセライト床で濾過した。セライト床をEtOAc (5 mL) で洗浄し、濾液を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。この粗材料をカラムクロマトグラフィーにより精製してトリチルエーテル 1d (3.1 g、50%) をオフホワイトの固体として得た。

20

TLC: 40% EtOAc / ヘキサン (R_f : 0.3)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , ppm 単位): 8.30 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.88 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.22 - 7.19 (m, 10H), 7.15 - 7.14 (m, 5H), 4.81 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J = 10.5$ Hz, 3.0 Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 10.5$ Hz, 3.5 Hz, 1H), 2.83 - 2.76 (m, 1H), 2.56 - 2.54 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.03 - 1.99 (m, 1H)。

質量 (ESI): 527.2 [$\text{M}^+ + 1$]。

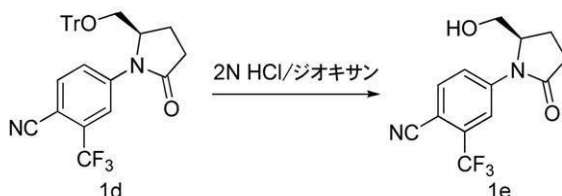
30

【0110】

(R) - 4 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

1e

【化21】



40

(R) - 4 - (2 - オキソ - 5 - ((トリチルオキシ)メチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル 1d (3 g、5.69 mmol) を 1, 4 - ジオキサン (30 mL) に溶かした溶液を0℃まで冷却し、これに2MのHClを含むジオキサン (30 mL) を加えた。次いで反応混合物を室温まで加温し、16時間撹拌した。終了後(TLCによる)、反応混合物を H_2O (20 mL) で希釈し、EtOAcで抽出した (3 × 75 mL)。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。この粗材料をカラムクロマトグラフィーにより精製してアルコール 1e (1.6

50

g、93%)を白色の固体として得た。

TLC: 50% EtOAc / ヘキサン (R_f : 0.2)

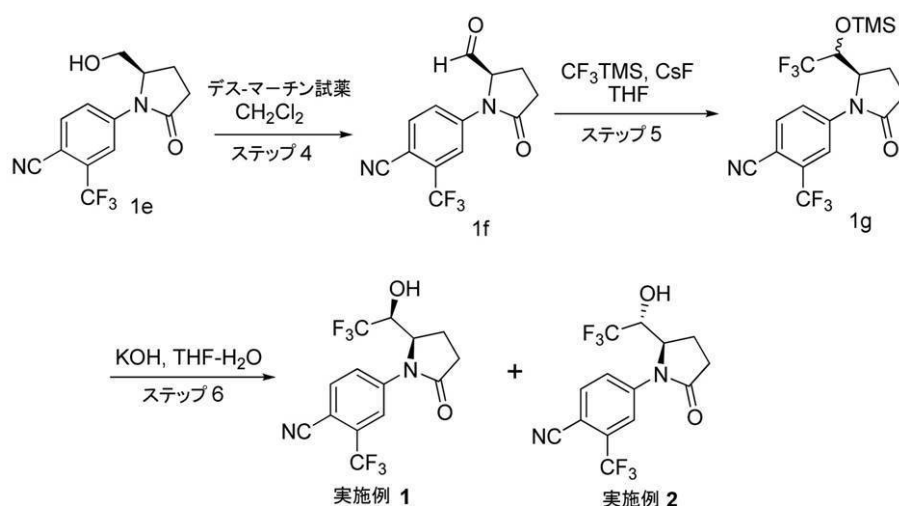
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , ppm単位): 8.48 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2.0 Hz, 1H), 4.93 (t, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.63 - 4.60 (dd, $J = 8.5$, 4.0 Hz, 1H), 3.58 - 3.53 (m, 1H), 3.48 - 3.44 (m, 1H), 2.75 - 2.68 (m, 1H), 2.46 - 2.40 (m, 1H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H)。

【0111】

4 - ((R) - 2 - オキソ - 5 - ((S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (実施例1) および

4 - ((R) - 2 - オキソ - 5 - ((R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (実施例2)

【化22】



実施例1および2

((R) - 4 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (1e) (1.0 g, 3.53 mmol)) を CH_2Cl_2 (50 mL) に溶かした溶液を0℃まで冷却し、これにデス-マーチンペルヨージナン (2.9 g, 7.0 mmol) を加えた。反応混合物を室温まで徐々に加温し、6時間攪拌し、飽和 NaHCO_3 溶液 (50 mL) でクエンチし、EtOAcで抽出した (3 × 75 mL)。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮してアルデヒド1f (1.0 g、粗原料) を得、これを以後、何ら精製を行うことなく次のステップに使用した。

TLC: 50% EtOAc / ヘキサン (R_f : 0.5)

【0112】

粗アルデヒド1f (1.0 g、3.56 mmol) を乾燥THF (50 mL) に溶解させ、0℃まで冷却し、これにCsF (0.6 g、3.97 mmol)、続いて CF_3TMS (6 mL、35.0 mmol) を加え、6時間攪拌した。反応の終了後 (TLCによる)、反応混合物を NH_4Cl 水でクエンチし、EtOAcで抽出した (3 × 75 mL)。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗シリルエーテル1g (1.2 g) をジアステレオマーの混合物として得た。この粗材料は、精製せずに次のステップに使用した。

T L C : 5 0 % E t O A c / ヘキサン R_f : (0 . 7 および 0 . 8)

【 0 1 1 3 】

粗シリルエーテル 1 g (1 . 2 g、2 . 8 3 m m o l) を T H F (5 0 m L) に加え、
H₂O (5 0 m L) に溶解させた K O H (0 . 4 6 g、8 . 3 6 m m o l) を 0 で加え、
1 時間攪拌した。反応の終了後 (T L C による)、反応混合物を H₂O (2 0 m L) で
希釈し、E t O A c で抽出した (3 × 7 5 m L)。合わせた有機抽出物を N a₂S O₄ で
乾燥させ、減圧下で濃縮して粗残渣を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製し
て実施例 1 (0 . 1 g) および実施例 2 (0 . 4 g) をどちらも白色の固体として得た。
T L C : 5 0 % E t O A c / ヘキサン R_f : (0 . 2 (実施例 1) および 0 . 4 (実施
例 2)

10

実施例 1

¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D C l₃ , p p m 単位) (実施例 1) : 8 . 2 2 (d , J = 1 . 5 H z , 1 H) , 8 . 1 6 (t , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 8 . 0 2 (d d , J = 8 . 5 H z , 2 . 0 H z , 1 H) , 6 . 6 9 (d , J = 6 . 5 H z , 1 H) , 4 . 9 7 (t , J = 6 . 0 H z , 1 H) , 4 . 3 1 - 4 . 2 7 (m , 1 H) , 2 . 8 1 - 2 . 7 6 (m , 1 H) , 2 . 4 5 - 2 . 3 5 (m , 2 H) , 2 . 0 7 - 2 . 0 3 (m , 1 H) .

質量 (E S I) : 3 5 1 . 0 [M⁺ - 1]

H P L C 純度 : 9 8 . 2 6 %

実施例 2

¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D C l₃ , p p m 単位) : 8 . 2 9 (s , 1 H) , 8 . 2 4 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 9 3 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 6 . 7 4 (d , J = 6 . 5 H z , 1 H) , 4 . 9 8 (d , J = 5 . 5 H z , 1 H) , 4 . 0 9 (t , J = 7 . 5 H z , 1 H) , 2 . 7 0 - 2 . 6 5 (m , 1 H) , 2 . 5 0 - 2 . 4 8 (m , 1 H) , 2 . 2 4 - 2 . 1 9 (m , 2 H) .

質量 (E S I) : 3 5 1 . 0 [M⁺ - 1]

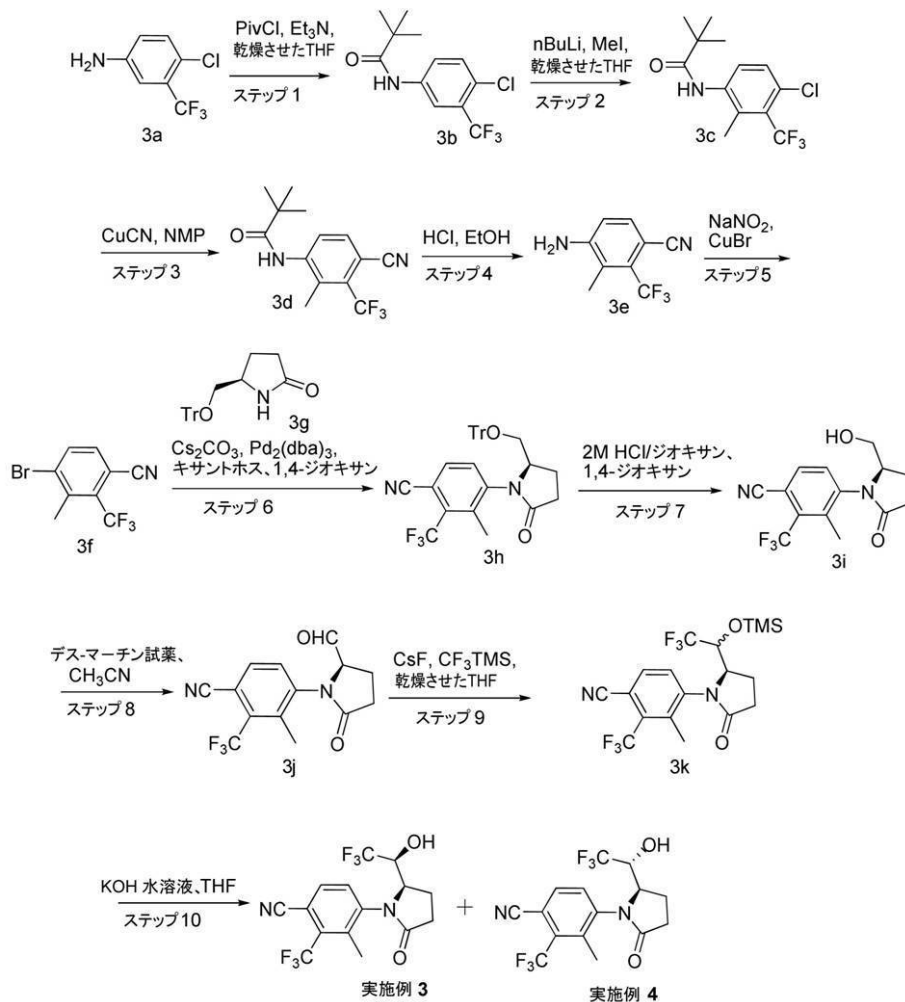
H P L C 純度 : 9 7 . 1 %

【 0 1 1 4 】

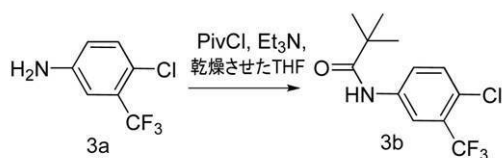
実施例 3 および実施例 4

20

【化 2 3】



N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピバルアミド
(3b)



4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)アニリン (3a) (0.5 g、2.55 mmol) を乾燥 THF (8 mL) に溶かした溶液を 0℃ まで冷却し、これに Et₃N (0.4 mL、2.76 mmol)、続いて PivCl (0.34 mL、2.8 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応の終了後 (TLC による)、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した (3 × 15 mL)。合わせた有機抽出物を水 (30 mL) で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗材料を得、これを n - ヘキサンでトリチュレートして所望のアミド 3b (0.45 g、60%) を白色の固体として得た。

TLC : 35% EtOAc / ヘキサン (R_f : 0.4)

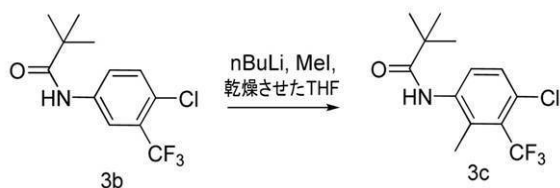
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm 単位) : 7.87 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.8 Hz, 2.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.33 (s, 9H)。

質量 (ESI) : 280.1 [M⁺]

【 0 1 1 5 】

N - (4 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピバルアミド
(3 c)

【 化 2 4 】



10

N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピバルアミド (3 b) (3 g、10.7 mmol) を乾燥 THF (30 mL) に溶解させ、0℃まで冷却し、n-BuLi (15.6 mL、25.7 mmol) を加えた。3時間後、温度を0℃に維持しながら、反応混合物に、MeI (0.66 mL、10.56 mmol) をTHF (7 mL) に溶かした溶液を加え、さらに3時間攪拌し、NH₄Cl水溶液でクエンチした。反応混合物をEtOAcで抽出した (3 × 30 mL)。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗材料を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製してN - (4 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピバルアミド (3 c) (2.0 g、64%) をオフホワイトの固体として得た。

20

TLC : 40% EtOAc / ヘキサン (R_f : 0.5)

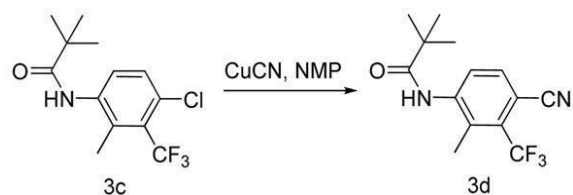
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm単位) : 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.21 (br s, 1H), 2.38 - 2.34 (m, 3H), 1.35 (s, 9H) .

質量 (ESI) : 293.9 [M⁺ + 1]

【 0 1 1 6 】

N - (4 - シアノ - 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピバルアミド
(3 d)

【 化 2 5 】



30

N - (4 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピバルアミド (3 c) (0.4 g、1.36 mmol) をNMP (5 mL) に溶かした溶液に、CuCN (0.3 g、34.0 mmol) を窒素雰囲気下、室温で加え、220℃まで36時間加熱した。反応混合物を徐々に室温に戻し、水 (10 mL) で希釈し、EtOAcで抽出した (3 × 15 mL)。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製してニトリル 3 d (0.2 g、52%) を白色の固体として得た。

40

TLC : 30% EtOAc / ヘキサン (R_f : 0.5)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm単位) : 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (br s, 1H), 2.39 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.36 (s, 9H) .

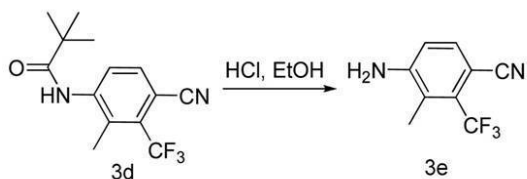
質量 (ESI) : 284.9 [M⁺ + 1]

【 0 1 1 7 】

50

4 - アミノ - 3 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル
(3 e)

【化 2 6】



10

N - (4 - シアノ - 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピパルアミド (3 d) (1 . 5 g 、 5 . 2 8 m m o l) を E t O H / H C l (3 0 m L 、 1 : 1) に加え、80 まで12時間加熱した。反応物を徐々に室温に戻し、氷冷水 (3 0 m L) に注ぎ、この間に白色の固体が沈殿し、これを濾過した。固体をヘキサンで洗浄し (3 × 2 0 m L) 、真空下で乾燥させてアミン 3 e (0 . 9 g 、 9 0 %) を白色の固体として得た。T L C : 4 0 % E t O A c / ヘキサン (R _f : 0 . 3)

¹ H N M R (2 0 0 M H z , D M S O - d ₆ , p p m 単位) : 7 . 5 1 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 6 . 9 1 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) , 6 . 4 5 (b r s , 2 H) , 2 . 1 5 - 2 . 1 2 (m , 3 H) .

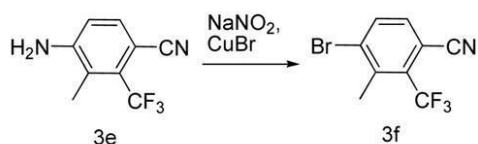
質量 (E S I) : 1 9 8 . 9 [M ⁺ -]

20

【 0 1 1 8 】

4 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル
(3 f)

【化 2 7】



30

4 - アミノ - 3 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル (3 e) (0 . 8 g 、 4 . 0 m m o l) を水 (2 m L) に溶かした溶液を 0 まで冷却し、これに 4 8 % H B r (1 0 m L 、 1 8 . 5 m m o l) 水、続いて水 (2 m L) に加えた N a N O ₂ (0 . 3 3 g 、 4 . 8 m m o l) を加え、10 分間撹拌した。反応混合物に、C u B r (2 . 7 g 、 1 8 . 8 m m o l) を H B r (1 0 m L) に溶かした溶液を 0 で加え、室温まで徐々に加熱し、次いで 5 0 まで1時間加熱した。反応混合物を室温に戻し、水 (5 0 m L) で希釈し、E t O A c で抽出した (3 × 2 0 m L) 。合わせた有機抽出物を水で洗浄し (2 × 2 0 m L) 、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製してブromo 3 f (0 . 6 g 、 6 0 %) を淡褐色の固体として得た。

40

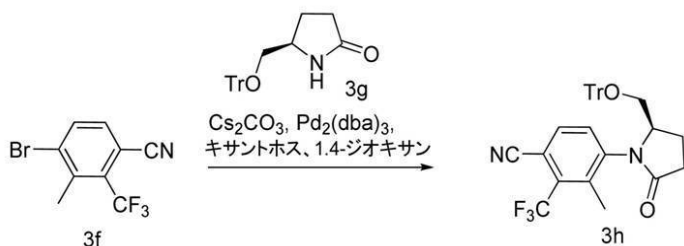
T L C : 1 0 % E t O A c / ヘキサン R _f : (0 . 6)

¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D C l ₃ , p p m 単位) : 7 . 8 8 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 7 . 5 2 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 2 . 6 2 (s , 3 H) .

【 0 1 1 9 】

(R) - 3 - メチル - 4 - (2 - オキソ - 5 - ((トリチルオキシ) メチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル
(3 h)

【化 2 8】



ブロモ化合物 3 f (0 . 5 g 、 1 . 8 9 m m o l) を 1 , 4 - ジオキサン (1 0 m L) に溶解させ、(R) - 5 - ((トリチルオキシ) メチル) ピロリジン - 2 - オン (3 g) (0 . 5 4 g 、 1 . 5 1 m m o l) 、続いて Cs_2CO_3 (1 . 2 g 、 3 . 7 8 m m o l) を室温で加えた。反応混合物をアルゴンガスで 3 0 分間脱気し、 $Pd_2(dba)_3$ (0 . 1 7 g 、 0 . 1 8 m m o l) およびキサントホス (0 . 2 1 g 、 0 . 3 7 m m o l) を加え、8 0 °C まで 1 2 時間加熱した。反応の終了後 (T L C による) 、反応混合物を水 (2 0 m L) で希釈し、セライト床で濾過し、濾液を水で洗浄した (2 × 2 0 m L) 。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して (R) - 3 - メチル - 4 - (2 - オキソ - 5 - ((トリチルオキシ) メチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル (3 h) (0 . 2 6 g 、 2 6 %) を褐色の固体として得た。

T L C : 5 0 % E t O A c / ヘキサン R_f : (0 . 2)

1H NMR (5 0 0 M H z , DMSO - d_6 , ppm 単位) : 8 . 0 7 (d , J = 7 . 5 H z , 1 H) , 7 . 8 7 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 2 3 (s , 1 0 H) , 7 . 0 2 (s , 5 H) , 4 . 6 2 (b r s , 1 H) , 3 . 0 9 - 2 . 0 7 (m , 1 H) , 2 . 9 9 - 2 . 9 7 (m , 1 H) , 2 . 4 6 - 2 . 4 5 (m , 1 H) , 2 . 2 9 (b r s , 2 H) , 2 . 0 7 (s , 3 H) , 1 . 9 9 - 1 . 9 5 (m , 1 H) .

質量 (E S I) : 5 4 1 . 3 [$M^+ + 1$]

【 0 1 2 0 】

(R) - 4 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル (3 i)

【化 2 9】



(R) - 3 - メチル - 4 - (2 - オキソ - 5 - ((トリチルオキシ) メチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル (3 h) (0 . 4 8 g 、 0 . 9 3 m m o l) を 1 , 4 - ジオキサン (1 5 m L) に溶かした溶液に、2 M の H C l を含む 1 , 4 - ジオキサン (5 m L) を 0 °C で加え、4 時間撹拌した。反応の終了後 (T L C による) 、反応混合物を水 (2 0 m L) で希釈し、E t O A c で抽出した (2 × 1 5 m L) 。合わせた有機抽出物を水で洗浄し (2 × 3 0 m L) 、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製してアルコール 3 i (0 . 2 2 g 、 7 9 %) を白色の固体として得た。

T L C : 8 0 % E t O A c / ヘキサン R_f : (0 . 2)

1H NMR (5 0 0 M H z , DMSO - d_6 , ppm 単位) : 8 . 0 2 (d , J =

7.5 Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H), 4.82 (br s, 1H), 4.34 (br s, 1H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 2.56 - 2.53 (m, 1H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.28 - 2.25 (m, 1H), 2.08 - 2.01 (m, 1H).

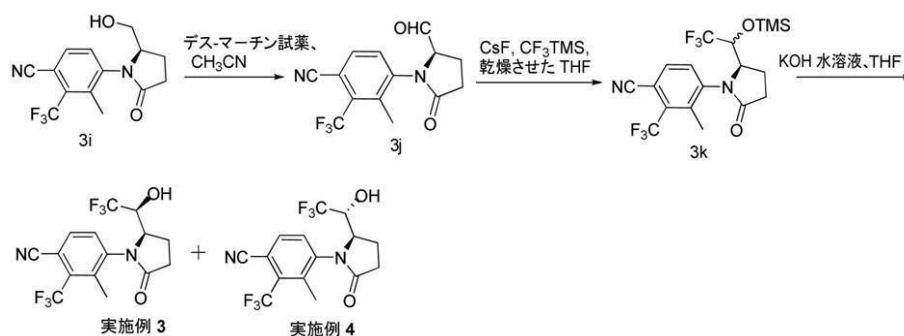
【0121】

3-メチル-4-((R)-2-オキソ-5-((S)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル 3

および

3-メチル-4-((R)-2-オキソ-5-((R)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル 4

【化30】



3i から 3j

アルコール 3i (0.29 g、0.97 mmol) を CH_3CN (10 mL) に溶解させ、0℃まで冷却し、デス-マーチンペルヨージナン (0.62 g、1.46 mmol) を加え、3時間撹拌した。反応の終了後 (TLCによる)、反応混合物を NaHCO_3 水溶液 (20 mL) でクエンチし、EtOAc で抽出した (2 × 15 mL)。合わせた有機抽出物を水で洗浄し (2 × 20 mL)、分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮してアルデヒド 3j (0.22 g、粗原料) を白色の固体として得、これを精製せずに次のステップに用いた。

TLC: 10% MeOH / CH_2Cl_2 R_f : (0.5)

【0122】

3j から 3k

アルデヒド 3j (0.22 g、0.87 mmol) を乾燥 THF (10 mL) に溶解させ、0℃まで冷却し、CsF (0.13 g、0.87 mmol)、続いて CF_3TMS (1.2 mL、8.43 mmol) を加え、1時間撹拌した。反応の終了後 (TLCによる)、反応混合物を NH_4Cl 水溶液でクエンチし、EtOAc で抽出した (2 × 20 mL)。合わせた有機抽出物を水で洗浄し (2 × 10 mL)、分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗シリルエーテル 3k (0.23 g、粗原料) をジアステレオマーの混合物として得た。この粗材料をさらに精製せずに使用した。

TLC: 60% EtOAc / ヘキサン R_f : (0.4 および 0.6)

【0123】

3k から実施例 3 および 4

シリルエーテル 3k (0.23 g、0.52 mmol) を乾燥 THF (5 mL) に加え、0℃まで冷却し、KOH (0.088 g、1.57 mmol) を H_2O (2 mL) に溶かした溶液をゆっくりと加え、1時間撹拌した。反応の終了後 (TLCによる)、反応混合物を H_2O (20 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した (3 × 15 mL)。合わせた

有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗残渣を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して実施例 3 (0.022 g) および実施例 4 (0.018 g) をどちらも白色の固体として得た。

TLC: 80% EtOAc / ヘキサン R_f : (実施例 3 0.2 および実施例 4 0.6)。

実施例 3

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm 単位): 7.99 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.64 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.27 - 4.26 (m, 1H), 2.68 - 2.64 (m, 1H), 2.50 - 2.36 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.08 (m, 1H).

質量 (ESI): 365.3 [$\text{M}^+ - 1$]

HPLC 純度: 98.10%

実施例 4

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm 単位): 8.07 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.93 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.69 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.69 (br s, 1H), 3.91 - 3.82 (m, 1H), 2.36 - 2.29 (m, 6H), 2.16 (br s, 1H).

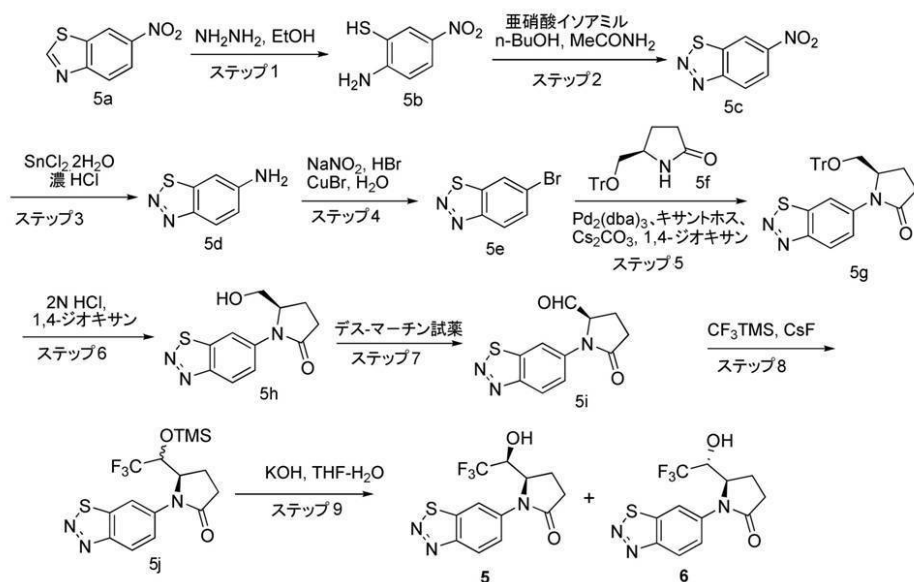
質量 (ESI): 365.1 [$\text{M}^+ - 1$]

HPLC 純度: 96.33%

【0124】

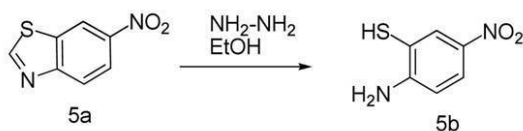
実施例 5 および 6

【化 31】



5a~5b

2-アミノ-5-ニトロベンゼンチオール



6-ニトロベンゾ[d]チアゾール (5a) (10 g、55.5 mmol) を EtOH (100 mL) に溶かした溶液に、ヒドラジン水和物 (39 g、77.9 mmol) を窒

10

20

30

40

50

素雰囲気下、室温で加えた。反応混合物を室温で4時間撹拌した。反応の終了後(TLCによる)、揮発物を減圧下で除去し、残渣を1NのHCl(100mL)で中和させ、EtOAcで抽出した(3×150mL)。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して2-アミノ-5-ニトロベンゼンチオール(5b)(7.0g、粗原料)を得た。この粗材料を精製せずに次のステップに用いた。

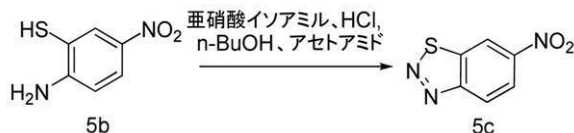
TLC: 30% EtOAc / ヘキサン (R_f: 0.2)

【0125】

5bから5c

6-ニトロベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾール

【化32】



2-アミノ-5-ニトロベンゼンチオール(5b)(6.0g、35.3mmol)をn-BuOH(30mL)に溶かした溶液を0℃まで冷却し、これに、亜硝酸イソアミル(5.0mL、37.1mmol)をn-BuOH(30mL)に溶かした溶液、続いて濃HCl(5.0mL)を加えた。反応混合物を室温まで加温し、5時間撹拌した。得られた反応混合物にアセトアミド(0.4mL)を加え、さらに30分間室温で撹拌した。反応の終了後(TLCによる)、反応混合物をH₂O(80mL)で希釈し、EtOAcで抽出した(3×150mL)。合わせた有機抽出物をブライン溶液(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗材料を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して6-ニトロベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾール(5c)(3.5g、54%)を黄色の固体として得た。

TLC: 30% EtOAc / ヘキサン (R_f: 0.8)

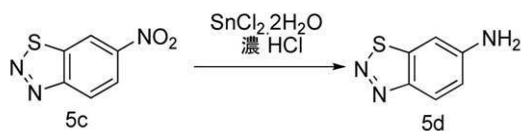
¹H NMR (200MHz, CDCl₃, ppm単位): 9.05 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 9.2 Hz, 2.2 Hz, 1H).

【0126】

5cから5d

ベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾール-6-アミン

【化33】



6-ニトロベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾール(5c)(4.0g、22.1mmol)を濃HCl(100mL)に加え、0℃まで冷却し、濃HCl(80mL)に溶解させたSnCl₂·H₂O(15g、66.5mmol)を加えた。得られた反応混合物を徐々に室温に戻し、5時間撹拌した。反応の終了後(TLCによる)、反応混合物を水(50mL)で希釈し、飽和NaHCO₃溶液(pH約8~9)で中和させ、EtOAcで抽出した(3×150mL)。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製してアミン5d(2.8g、82%)を得た。

TLC: 30% EtOAc / ヘキサン (R_f: 0.2)

¹H NMR (200MHz, CDCl₃, ppm単位): 8.34 (d, J = 9.

10

20

30

40

50

0 Hz, 1 H), 7.14 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.93 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 4.23 (br s, 2 H).

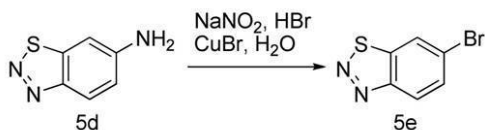
質量 (ESI): 152.0 [M⁺ + 1]

【0127】

5d から 5e

6 - プロモベンゾ [d] [1, 2, 3] チアジアゾール

【化 3 4】



10

ベンゾ [d] [1, 2, 3] チアジアゾール - 6 - アミン (5d) (0.5 g、3.3 mmol) を H₂O (10 mL) に溶かした溶液を 0℃ まで冷却し、これに、HBr (13 mL)、続いて NaNO₂ (252 mg、3.65 mmol) を H₂O (4 mL) に溶かした溶液を滴下して加えた。1 時間後、温度を 0℃ に維持しながら、反応混合物に、CuBr (0.62 g、4.33 mmol) を HBr (13 mL) に溶かした溶液を加えた。得られた反応混合物を 80℃ まで 2 時間加熱した。反応の終了後 (TLC による)、反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液で中和させ、Et₂O で抽出した (3 × 35 mL)。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製してプロモ 5e (0.25 g、35%) を得た。

20

TLC: 30% EtOAc / ヘキサン (R_f: 0.8)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, ppm 単位): 8.49 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1 H).

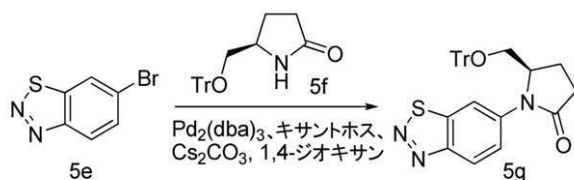
【0128】

5e から 5g

(R) - 1 - (ベンゾ [d] [1, 2, 3] チアジアゾール - 6 - イル) - 5 - (トリチルオキシメチル) ピロリジン - 2 - オン

30

【化 3 5】



6 - プロモベンゾ [d] [1, 2, 3] チアジアゾール (5e) (175 mg、0.81 mmol) と、(R) - 5 - (トリチルオキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (5f) (290 mg、0.81 mmol) とを 1, 4 - ジオキサン (20 mL) に溶かした溶液に、Cs₂CO₃ (0.292 g、0.89 mmol) を室温に加え、アルゴンで 30 分間脱気した。反応混合物に、Pd₂(dba)₃ (0.040 g、0.04 mmol) およびキサントホス (0.057 g、0.09 mmol) を室温に加え、90℃ まで 16 時間加熱した。反応の終了後 (TLC による)、反応混合物をセライト床で濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗化合物を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製してトリチルエーテル 5g (0.3 g、75%) を得た。

40

TLC: 50% EtOAc / ヘキサン R_f: (0.6)

¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆, ppm 単位): 8.64 (d, J =

50

9.0 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1.5H), 4.76 - 4.74 (m, 1H), 3.22 (dd, J = 10.0 Hz, 2.5 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 10.0 Hz, 3.0 Hz, 1H), 2.80 - 2.74 (m, 1H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 1.99 (t, J = 10.5 Hz, 1H).

【0129】

5 g から 5 h

(R) - 1 - (ベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾール-6-イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン

【化36】



(R) - 1 - (ベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾール-6-イル) - 5 - (トリチロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (5 g) (0.3 g, 0.61 mmol) を乾燥 THF (10 mL) に溶かした溶液を 0℃ まで冷却し、これに、1,4-ジオキサン (1 mL) に加えた 2 M の HCl を加えた。得られた反応混合物を室温まで加温し、2 時間撹拌した。反応の終了後 (TLC による)、反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液 (pH 約 8 ~ 9) で塩基性にし、EtOAc で抽出した (3 × 35 mL)。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮してアルコール 5h (0.12 g, 80%) を得、これを精製せずに次のステップに用いた。

TLC: 60% EtOAc / ヘキサン R_f: (0.2)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, ppm 単位): 8.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 9.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.55 - 4.54 (m, 1H), 3.57 - 3.52 (m, 1H), 3.49 - 3.46 (m, 1H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 2.09 - 2.04 (m, 1H).

質量 (ESI): 249.9 [M⁺ + 1]

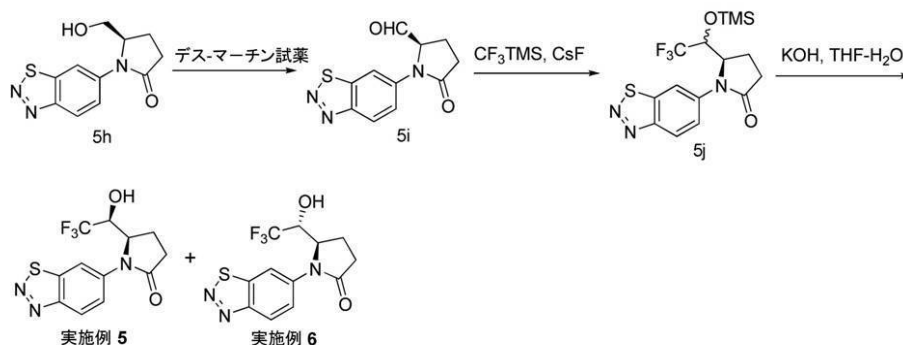
【0130】

5 h から実施例 5 および 6

(R) - 1 - (ベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾール-6-イル) - 5 - ((S)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル) ピロリジン - 2 - オン 5

(R) - 1 - (ベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾール-6-イル) - 5 - ((R)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル) ピロリジン - 2 - オン 6

【化37】



10

20

30

40

50

5 h から 5 i

アルコール 5 h (0.12 g、0.48 mmol) を乾燥 CH_2Cl_2 (10 mL) に溶かした溶液を 0 まで冷却し、これにデス - マーチンペルヨージナン (0.23 g、0.54 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温まで加温し、4 時間撹拌した。反応の終了後 (TLC による)、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出した (3 × 35 mL)。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製してアルデヒド 5 i (0.1 g、83%) を得た。

TLC : 50% EtOAc / ヘキサン R_f : (0.6)

【0131】

5 i から 5 j

粗アルデヒド 5 i (0.15 g、0.6 mmol) を乾燥 THF (10 mL) に溶解させ、0 まで冷却し、CsF (90 mg、0.6 mmol)、続いて CF_3TMS (0.8 mL、60.0 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温まで加温し、1 時間撹拌した。反応の終了後 (TLC による)、反応混合物を NH_4Cl 水溶液 (20 mL) でクエンチし、EtOAc で抽出した (3 × 20 mL)。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮してシリルエーテル 5 j (0.15 g、粗原料) をジアステレオマーの混合物として得、これを精製せずに次のステップに用いた。

TLC : 50% EtOAc / ヘキサン R_f : (0.7 および 0.8)

【0132】

5 j から実施例 5 および 6

シリルエーテル 10 (0.15 g、0.38 mmol) を THF (10 mL) に加え、0 まで冷却し、KOH (60 mg、1.1 mmol) を H_2O (5 mL) に溶かした溶液を加え、2 時間撹拌した。反応の終了後 (TLC による)、反応混合物を H_2O (10 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した (3 × 15 mL)。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して実施例 5 (0.020 g) および実施例 6 (0.011 g) をどちらも白色の固体として得た。

TLC : 50% EtOAc / ヘキサン R_f : (0.3 (実施例 5) および 0.6 (実施例 6))。

実施例 5

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , ppm 単位) 5 : 8.67 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 9.0$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 2H), 2.12 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H)。

質量 (ESI) : 318.0 [$\text{M}^+ + 1$]

HPLC 純度 : 98.58%

実施例 6

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , ppm 単位) 6 : 8.75 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 9.0$ Hz, 1.5 Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.89 - 4.87 (dd, $J = 8.0, 3.5$ Hz, 1H), 4.07 - 4.0 (m, 1H), 2.68 - 2.61 (m, 1H), 2.47 - 2.46 (m, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 2H)。

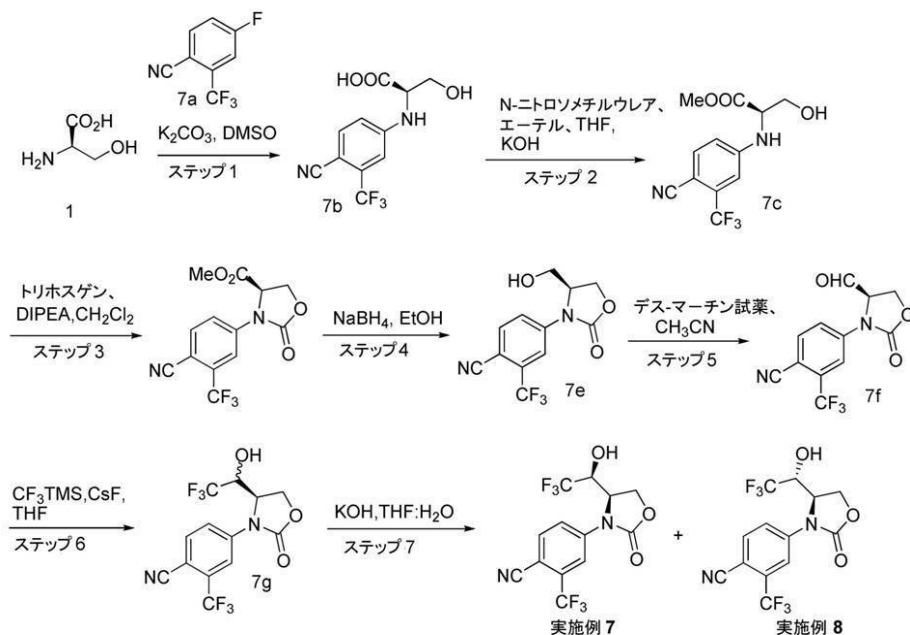
質量 (ESI) : 318.1 [$\text{M}^+ + 1$]

HPLC 純度 : 95.39%

【0133】

実施例 7 および 8

【化 3 8】



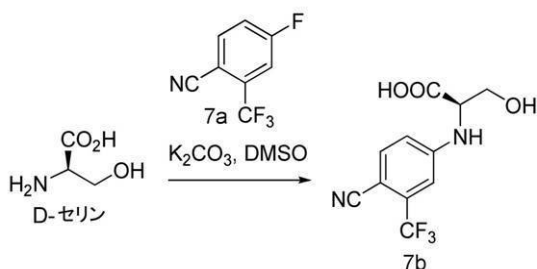
10

20

7 a から 7 b

(R) - 2 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) - 3 - ヒドロキシプロパン酸

【化 3 9】



30

D - セリン (1) (3 . 6 5 g m , 3 4 . 8 m m o l) を D M S O (3 0 m L) に溶かした溶液に、 K_2CO_3 (4 . 3 6 g m , 3 1 . 6 m m o l)、続いて 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル (7 a) (3 . 0 g m , 1 5 . 8 m m o l) を加え、反応物を 8 0 まで 4 時間加熱した。反応の終了後 (T L C による)、反応混合物を水 (1 0 0 m L) で希釈し、E t O A c (1 5 0 m L) で抽出した。水層をクエン酸で酸性化し、E t O A c で抽出した (2 × 1 0 0 m L)。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得、これをヘキサン / E t O A c でトリチュレートして酸 7 b (2 . 1 g m , 4 8 %) を結晶性固体として得た。

40

T L C : 3 0 % M e O H / D C M (R_f : 0 . 3)

1H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d_6 , p p m 単位) : 7 . 7 2 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 7 . 3 2 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 2 0 (s , 1 H) , 6 . 9 0 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 4 . 2 8 - 4 . 2 5 (m , 1 H) , 3 . 8 1 - 3 . 7 4 (m , 2 H) .

【 0 1 3 4 】

7 b から 7 c

(R) - メチル - 2 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) - 3 - ヒドロキシプロパノアート

50

【化 4 0】



(R) - 2 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニルアミノ) - 3 - ヒドロキシプロパン酸 (7 b) (2 . 1 g m 、 7 . 6 6 m m o l) を T H F (2 0 m L) に溶解させ、 0 まで冷却し、反応混合物にジアゾメタン [N - ニトロソメチルウレア (2 . 3 2 g m 、 2 2 . 9 m m o l) と、 4 0 % K O H 溶液 (1 0 0 m L) を含むエーテル (6 0 m L) とから調製] を加え、 1 時間撹拌した。反応の終了後 (T L C による) 、反応混合物を水 (8 0 m L) に注ぎ、 E t O A c で抽出した (2 × 1 0 0 m L) 。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製してエステル 7 c (2 . 0 g m 、 9 0 %) を得た。

T L C : 5 0 % E t O A c / ヘキサン (R_f : 0 . 7)

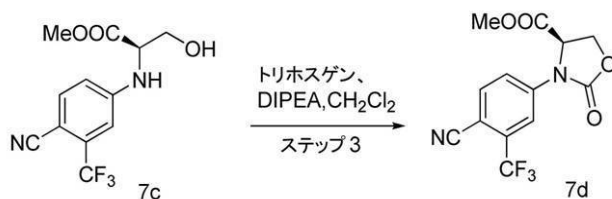
^1H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d_6 , p p m 単位) : 7 . 7 4 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 7 . 4 1 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 7 . 2 3 (s , 1 H) , 6 . 9 1 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 5 . 1 9 (t , J = 5 . 0 H z , 1 H) , 4 . 4 3 - 4 . 4 0 (m , 1 H) , 3 . 8 5 - 3 . 8 0 (m , 1 H) , 3 . 7 7 - 3 . 7 3 (m , 1 H) , 3 . 6 7 (s , 3 H) .

【 0 1 3 5 】

7 c から 7 d

(R) - メチル - 3 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 4 - カルボキシレート

【化 4 1】



(R) - メチル - 2 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニルアミノ) - 3 - ヒドロキシプロパノアート (7 c) (1 . 0 g 、 3 . 4 7 m m o l) を乾燥 CH_2Cl_2 (2 0 m L) に溶かした撹拌溶液を - 7 8 まで冷却し、これに、 D I P E A (1 . 7 1 m L 、 1 0 . 4 m m o l) 、続いて CH_2Cl_2 (1 0 m L) に溶解させたトリホスゲン (1 . 5 4 g m 、 5 . 2 m m o l) を窒素雰囲気下に加えた。得られた反応混合物を室温まで徐々に加温し、 1 6 時間を撹拌した。反応の終了後 (T L C による) 、反応混合物を氷冷水 (6 0 m L) に注ぎ、 CH_2Cl_2 で抽出した (2 × 1 0 0 m L) 。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製してオキサゾリジノン 7 d (0 . 0 9 1 g 、 8 4 %) をシロップとして得た。

T L C : 1 0 % M e O H / D C M (R_f : 0 . 6)

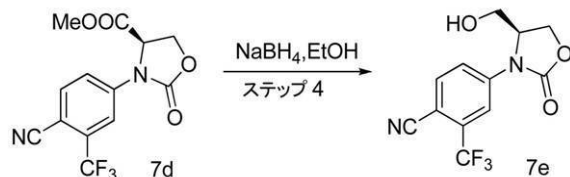
^1H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d_6 , p p m 単位) : 8 . 3 1 (d , J = 1 . 5 H z , 1 H) , 8 . 2 0 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 8 5 (d d , J = 9 . 0 , 2 . 0 H z , 1 H) , 5 . 6 0 (d d , J = 9 . 0 , 2 . 5 H z , 1 H) , 4 . 7 5 - 4 . 6 6 (m , 2 H) , 3 . 7 3 (s , 3 H) .

【 0 1 3 6 】

7 d から 7 e

(R) - 4 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル

【 化 4 2 】



10

(R) - メチル - 3 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 4 - カルボキシレート (7 d) (1 . 3 g m 、 4 . 1 4 m m o l) を E t O H (5 0 m L) に溶かした攪拌溶液に、 N a B H ₄ (1 7 2 m g 、 4 . 5 5 m m o l) を窒素雰囲気下、 0 で加えた。得られた反応混合物を室温まで加温し、 1 時間攪拌した。反応の終了後 (T L C による) 、揮発物を減圧下で蒸発させ、残渣を飽和 N H ₄ C l 溶液 (1 0 0 m L) で希釈し、 E t O A c で抽出した (2 × 1 0 0 m L) 。合わせた有機抽出物を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。この粗材料をカラムクロマトグラフィーにより精製してアルコール 7 e (0 . 6 5 g 、 5 5 %) を白色の固体として得た。

20

T L C : 5 0 % E t O A c / ヘキサン (R _f : 0 . 2)

¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆ , p p m 単位) : 8 . 3 8 (d , J = 1 . 5 H z , 1 H) , 8 . 1 8 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 7 . 9 7 (d d , J = 9 . 0 , 2 . 0 H z , 1 H) , 5 . 1 4 (t , J = 5 . 5 H z , 1 H) , 4 . 8 7 - 4 . 8 4 (m , 1 H) , 4 . 5 3 (t , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 4 . 3 8 - 4 . 3 5 (m , 1 H) , 3 . 6 7 - 3 . 6 3 (m , 1 H) , 3 . 5 1 - 3 . 4 7 (m , 1 H) .

【 0 1 3 7 】

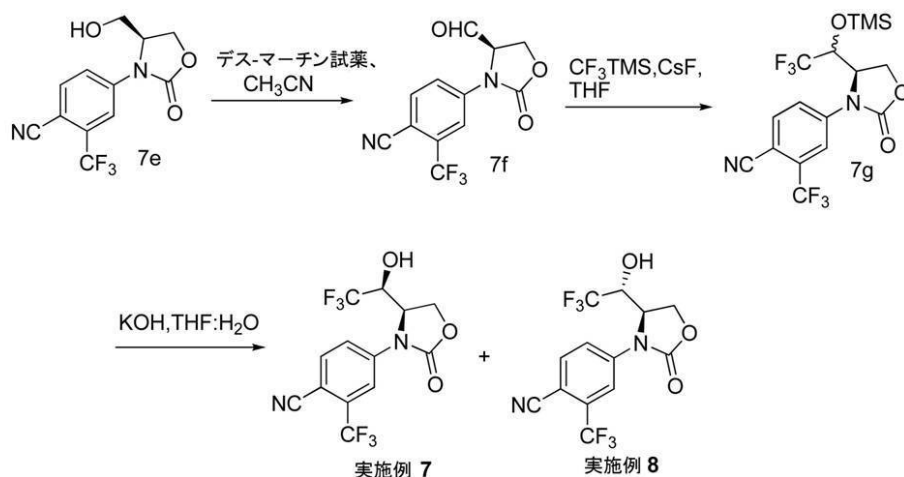
7 e から実施例 7 および 8

4 - ((R) - 2 - オキソ - 4 - ((S) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) オキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル 7 および

30

4 - ((R) - 2 - オキソ - 4 - ((R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) オキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル 8

【 化 4 3 】



40

50

7 e から 7 f

(S) - 4 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル (7 e) (0.4 g、1.4 mmol) を CH_3CN (30 mL) に溶かした溶液に、デス - マーチンペルヨージナン (1.19 g、2.8 mmol) を窒素雰囲気下、0 で加えた。得られた反応混合物を 10 時間 0 で攪拌した。反応の終了後 (TLC による)、反応混合物に飽和 NaHCO_3 溶液 (40 mL) を加え、EtOAc で抽出した (2 × 50 mL)。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮してアルデヒド 7 f (0.3 g、粗原料) を得た。この粗材料を何ら精製を行うことなく次のステップに用いた。

TLC: 10% MeOH / DCM (R_f : 0.6)

【0138】

7 f から 7 g

粗アルデヒド 7 f (0.3 g、1.05 mmol) を THF (10 mL) に溶解させ、CsF (0.16 g、1.05 mmol)、続いて CF_3TMS (1.5 g、10.5 mmol) を窒素雰囲気下、0 で加えた。得られた反応混合物を 3 時間 0 で攪拌した。反応の終了後 (TLC による)、反応混合物を 0.1 N の NH_4Cl 溶液 (30 mL) でクエンチし、EtOAc で抽出した (2 × 80 mL)。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮してシリルエーテル 7 g (0.3 g、粗原料) をジアステレオマーの混合物として得た。粗残渣をさらに精製を行うことなく次のステップに用いた。

TLC: 50% EtOAc / ヘキサン (R_f : 0.6)。

【0139】

7 g から実施例 7 および 8

粗シリルエーテル 7 g (0.3 g、0.7 mmol) を THF (10 mL) に溶かした攪拌溶液に、水 (5 mL) に溶解させた KOH (118 mg、2.11 mmol) を 0 で加え、30 分間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した (2 × 60 mL)。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗残渣を得た。この粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して 7 (18.7 mg) および 8 (10.0 mg) をどちらも白色の固体として得た。

TLC: 50% EtOAc / ヘキサン (R_f : 0.3 (7) および 0.7 (8))

実施例 7

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm 単位): 8.20 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.02 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.24 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.46 - 4.42 (m, 2H)。

質量 (ESI) 353.2 [$M^+ - 1$]

HPLC 純度: 97.56%

実施例 8

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm 単位): 8.25 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.26 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.30 (t, J = 7.5 Hz, 1H)。

質量 (ESI): 353.6 [$M^+ - 1$]

HPLC 純度: 98.06%

【0140】

実施例 9 および 10

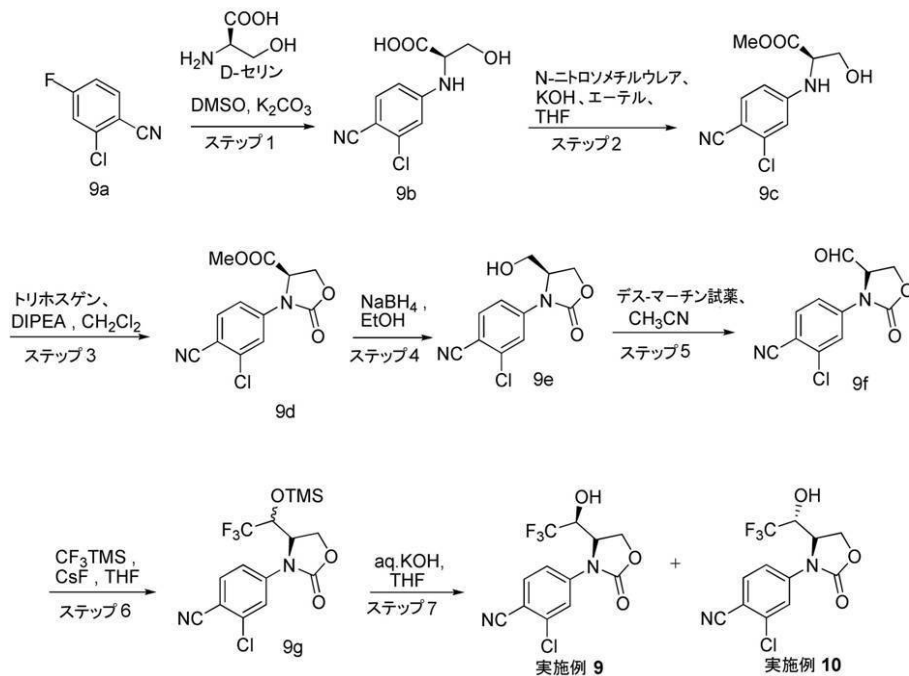
10

20

30

40

【化 4 4】



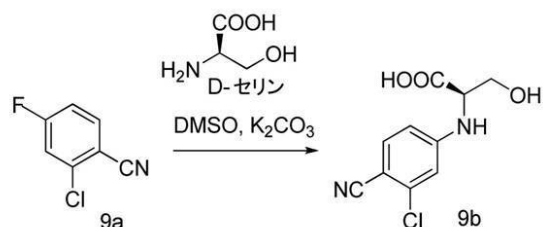
10

20

9 a から 9 b

(R) - 2 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニルアミノ) - 3 - ヒドロキシプロパン酸

【化 4 5】



30

D - セリン (2 . 9 8 g m 、 2 8 . 4 m m o l) を D M S O (3 0 m L) に溶かした攪拌溶液に、K₂CO₃ (3 . 5 g m 、 2 5 . 3 m m o l) 、続いて2 - クロロ - 4 - フルオロベンゾニトリル (9 a) (2 . 0 g m 、 1 2 . 8 m m o l) を窒素雰囲気下、室温で加えた。得られた反応混合物を80℃まで加熱し、12時間攪拌した。反応の終了後 (T L C による) 、反応混合物を水 (5 0 m L) で希釈し、EtOAcで抽出した (2 0 m L) 。水層をクエン酸で酸性化し、EtOAcで抽出した (3 × 3 0 m L) 。合わせた有機抽出物を水で洗浄し (2 × 3 0 m L) 、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して酸9b (1 . 7 g m 、粗原料) を白色の固体として得、これを精製せずに次のステップに用いた。

40

T L C : 1 0 % M e O H / D C M (R_f : 0 . 4)

¹ H N M R (2 0 0 M H z , D M S O - d₆ , ppm 単位) : 7 . 5 4 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 0 9 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 6 . 8 6 (d , J = 1 . 8 H z , 1 H) , 6 . 6 9 (d d , J = 8 . 8 , 2 . 2 H z , 1 H) , 4 . 2 1 - 4 . 1 2 (m , 1 H) , 3 . 7 4 (d d , J = 4 . 6 , 2 . 6 H z , 2 H) .

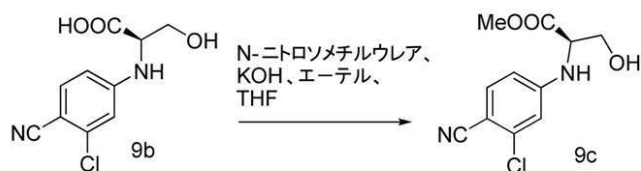
【 0 1 4 1】

9 b から 9 c

(R) - メチル 2 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニルアミノ) - 3 - ヒドロキシプロパノアート

50

【化 4 6】



(R) - 2 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニルアミノ) - 3 - ヒドロキシプロパン酸 (9 b) (3 . 1 g m , 1 2 . 9 m m o l) を T H F (3 0 m L) に溶解させ、ジアゾメタン [N - ニトロソメチルウレア (6 . 5 g m , 6 4 . 3 m m o l) と、4 0 % K O H 溶液 (4 0 m L) を含むエーテル (3 0 m L) とにより調製] を窒素雰囲気下、0 で加えた。得られた反応混合物を 3 時間 0 で攪拌した。反応の終了後 (T L C による)、反応混合物を水 (3 0 m L) で希釈し、E t O A c で抽出した (2 × 5 0 m L)。合わせた有機抽出物を水で洗浄し (2 × 2 5 m L)、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗残渣を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製してエステル 9 c (3 . 0 g m , 9 3 %) を白色の固体として得た。

T L C : 5 0 % E t O A c / ヘキサン (R _f : 0 . 6)

¹ H N M R (2 0 0 M H z , D M S O - d ₆ , p p m 単位) : 7 . 5 5 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 7 . 1 8 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) , 6 . 8 9 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 6 . 7 0 (d d , J = 8 . 6 , 2 . 0 H z , 1 H) , 5 . 1 8 (t , J = 5 . 4 H z , 1 H) , 4 . 3 8 - 4 . 2 3 (m , 1 H) , 3 . 8 4 - 3 . 7 2 (m , 2 H) , 3 . 6 6 (s , 3 H) .

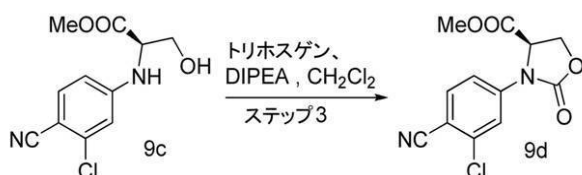
質量 (E S I) : 2 5 5 [M ⁺ + 1]

【 0 1 4 2 】

9 c から 9 d

(R) - メチル 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 4 - カルボキシレート

【化 4 7】



(R) - メチル 2 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニルアミノ) - 3 - ヒドロキシプロパノアート (9 c) (1 . 0 g m , 4 . 4 4 m m o l) を乾燥 C H ₂ C l ₂ (2 5 m L) に溶かした攪拌溶液を - 7 8 まで冷却し、これに D I P E A (2 . 1 m L , 1 3 . 2 m m o l)、続いてトリホスゲン (1 . 9 g m , 6 . 4 m m o l) を含む C H ₂ C l ₂ (1 0 m L) を窒素雰囲気下で加えた。得られた反応混合物を室温まで徐々に加温し、1 2 時間を攪拌した。反応の終了後 (T L C による)、反応混合物を水 (2 0 m L) で希釈し、C H ₂ C l ₂ (2 0 m L) で抽出した。有機抽出物を飽和ブライン溶液で洗浄し (2 × 1 5 m L)、分離し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。この粗材料をカラムクロマトグラフィーにより精製してオキサゾリジノン 9 d (0 . 9 5 g m , 7 9 %) を白色の固体として得た。

T L C : 5 0 % E t O A c / ヘキサン (R _f : 0 . 7)

¹ H N M R (2 0 0 M H z , D M S O - d ₆ , p p m 単位) : 8 . 0 2 - 7 . 9 8 (m , 2 H) , 7 . 6 2 (d d , J = 8 . 8 , 2 . 2 H z , 1 H) , 5 . 5 2 (d d , J = 8 . 8 , 3 . 4 H z , 1 H) , 4 . 7 5 - 4 . 5 6 (m , 2 H) , 3 . 7 3 (s , 3 H

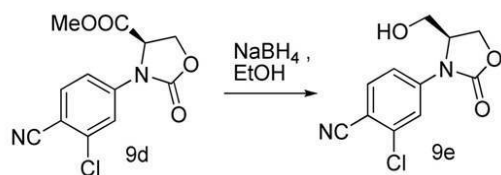
) .

【 0 1 4 3 】

9 d から 9 e

(S) - 2 - クロロ - 4 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) ベンゾニトリル

【 化 4 8 】



10

(R) - メチル - 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 4 - カルボキシレート (9 d) (0 . 6 g m 、 2 . 1 4 m m o l) を E t O H (1 5 m L) に溶かした攪拌溶液を 0 まで冷却し、これに N a B H ₄ (8 4 m g 、 2 . 2 2 m m o l) を窒素雰囲気下に加えた。得られた反応混合物を室温に戻し、さらに 4 時間攪拌した。反応の終了後 (T L C による) 、揮発物を減圧下で蒸発させ、残渣を N H ₄ C l 水 (1 0 m L) で希釈し、E t O A c で抽出した (2 × 2 0 m L) 。合わせた有機抽出物を水で洗浄し (2 × 2 0 m L) 、分離し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗残渣をヘキサンでトリチュレートしてアルコール 9 e (0 . 2 g m 、 3 7 %) を白色の固体として得た。

20

T L C : 4 0 % E t O A c / ヘキサン (R _f : 0 . 3)

¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆ , p p m 単位) : 8 . 0 5 (s , 1 H) , 7 . 9 8 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 7 . 7 5 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 5 . 1 3 (t , J = 5 . 5 H z , 1 H) , 4 . 7 8 - 4 . 7 6 (m , 1 H) , 4 . 5 0 (t , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 4 . 3 5 (d d , J = 8 . 5 , 3 . 0 H z , 1 H) , 3 . 6 5 - 3 . 6 1 (m , 1 H) , 3 . 4 8 - 3 . 4 5 (m , 1 H) .

【 0 1 4 4 】

9 e から実施例 9 および 1 0

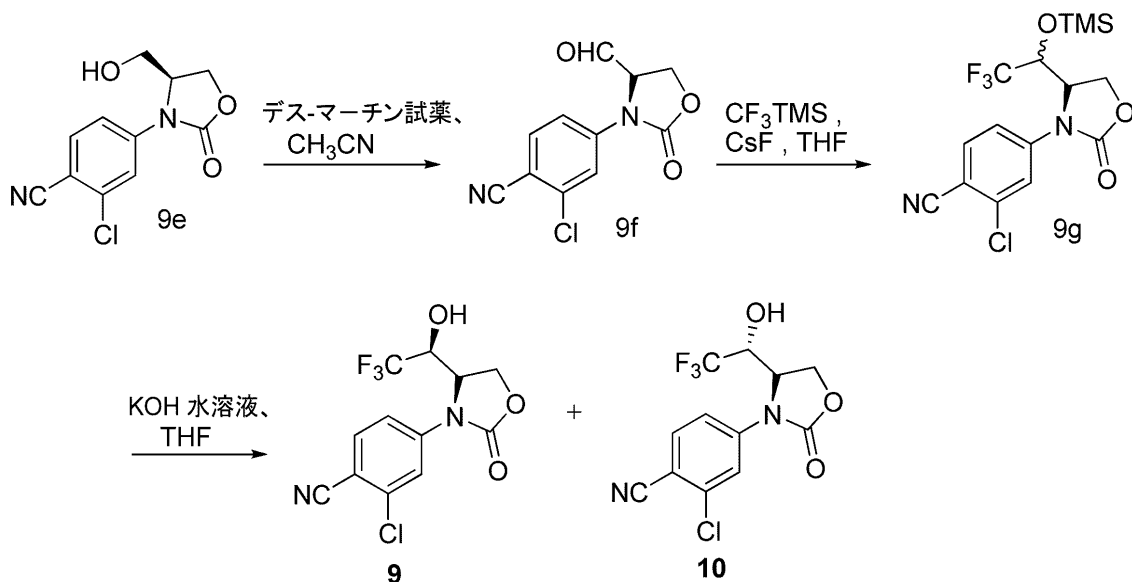
30

2 - クロロ - 4 - ((R) - 2 - オキソ - 4 - ((S) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) オキサゾリジン - 3 - イル) ベンゾニトリル 9

および

2 - クロロ - 4 - ((R) - 2 - オキソ - 4 - ((R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) オキサゾリジン - 3 - イル) ベンゾニトリル 1 0

【化 49】



10

9 e から 9 f

(S)-2-クロロ-4-(4-(ヒドロキシメチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ベンズニトリル(9e)(0.5 gm、1.78 mmol)をCH₃CN(20 mL)に溶かした攪拌溶液に、デス-マーチンペルヨージナン(1.1 gm、2.6 mmol)を窒素雰囲気下、0℃で加えた。得られた反応混合物を室温に戻し、2時間攪拌した。反応の終了後(TLCによる)、反応混合物に飽和NaHCO₃溶液(40 mL)を加え、EtOAcで抽出した(2×20 mL)。合わせた有機抽出物を水で洗浄し(2×20 mL)、分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮してアルデヒド9f(0.35 gm、粗原料)を得た。この粗材料を何ら精製を行うことなく次のステップに用いた。

20

TLC: 10% MeOH / DCM (R_f: 0.7)

【0145】

30

9 f から 9 g

粗アルデヒド9f(0.3 gm、1.01 mmol)をTHF(10 mL)に溶解させ、0℃まで冷却し、CsF(0.15 gm、1.0 mmol)、続いてCF₃TMS(1.4 gm、9.8 mmol)を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌した。反応の終了後(TLCによる)、反応混合物を飽和NH₄Cl溶液(20 mL)でクエンチし、EtOAcで抽出した(2×20 mL)。合わせた有機抽出物を水で洗浄した(2×20 mL)。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮してシリルエーテル9g(0.2 gm、粗原料)をジアステレオマーの混合物として得、これを精製せずに次のステップに使用した。

TLC: 50% EtOAc / ヘキサン (R_f: 0.8 および 0.9)

40

【0146】

9 g から実施例 9 および 10

シリルエーテル9g(0.2 gm、0.5 mmol)をTHF(5 mL)に溶かした攪拌溶液に、水(5 mL)に加えたKOH(85 mg、1.5 mmol)を0℃で加えた。得られた反応混合物を0℃で1時間攪拌した。反応の終了後(TLCによる)、反応混合物を水(5 mL)で希釈し、EtOAcで抽出した(2×10 mL)。合わせた有機抽出物を水で洗浄し(2×10 mL)、有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗混合物を得た。粗残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、この間に9および10を分離したが、なお不純物が混入していた。不純物を含む9を分取HPLCにより精製して純粋な化合物0.016 gを白色の固体として得た。一方、不純物を含む1

50

0 についてはカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、*n*-ペンタンでトリチュレートして純粋な化合物 0.020 g を白色の固体として得た。

TLC: 60% EtOAc / ヘキサン (R_f : 9 は 0.3、および 10 は 0.5)

実施例 9

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm 単位): 8.00 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.15 (br s, 1H), 4.56 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 2H).

質量 (ESI) 320.1 [M^+]

HPLC 純度: 95.7%

10

実施例 10

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm 単位): 8.06 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.18 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.56 - 4.52 (m, 2H), 4.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H).

質量 (ESI): 319.8 [$M - 1$]

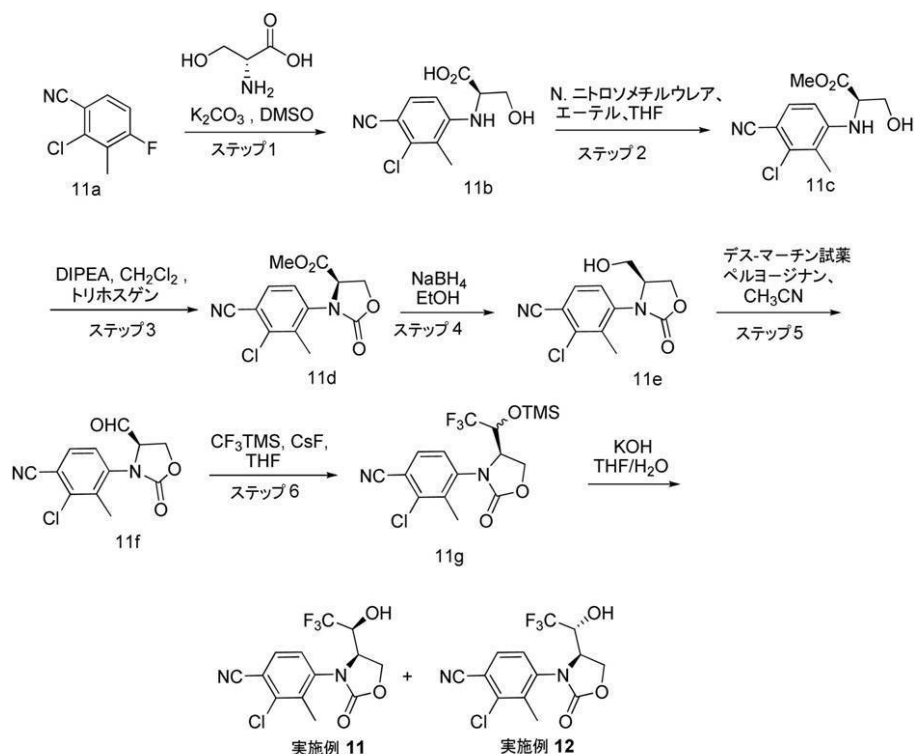
HPLC 純度: 98.0%

【0147】

実施例 11 および 12

【化50】

20



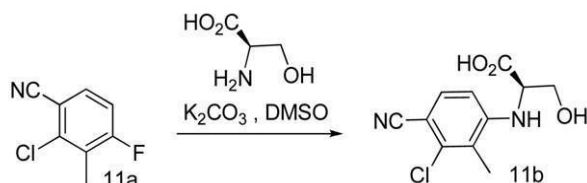
30

11a から 11b

(*R*)-2-(3-クロロ-4-シアノ-2-メチルフェニルアミノ)-3-ヒドロキシプロパン酸

40

【化 5 1】



2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - メチルベンゾニトリル (11a) (1.0 gm、5.8 mmol) を DMSO (10 mL) に溶かした攪拌溶液に、D - セリン (1.4 gm、13.3 mmol)、続いて K_2CO_3 (1.7 gm、12.3 mmol) を室温で加えた。得られた反応混合物を 90 °C まで 12 時間加熱した。反応の終了後 (TLC による)、反応混合物を氷冷水 (300 mL) に注ぎ、EtOAc (100 mL) で抽出した。水層をクエン酸 (pH 約 3) で酸性化し、EtOAc で抽出した (2 × 100 mL)。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して酸 11b (0.3 gm、粗原料) をオフホワイトの固体として得た。この粗材料を精製せずに次のステップに用いた。

TLC : 10 % MeOH / DCM (R_f : 0.2)

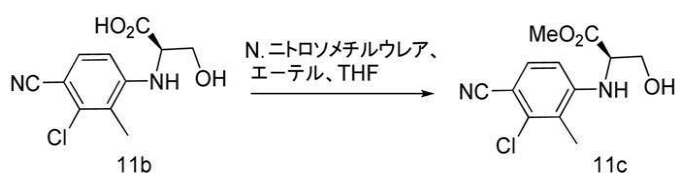
1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm 単位) : 8.2 - 10.2 (br s, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 3.22 (br s, 1H), 2.25 (s, 3H)。

【0148】

11b から 11c

(R) - メチル 2 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - メチルフェニルアミノ) - 3 - ヒドロキシプロパン酸 (11b) を N - ニトロソメチルウレア、エーテル、THF を用いてエステル化して化合物 11c を得た。

【化 5 2】



(R) - 2 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - メチルフェニルアミノ) - 3 - ヒドロキシプロパン酸 (11b) (0.3 g、1.1 mmol) を THF (20 mL) に溶かした溶液に、ジアゾメタン [N - ニトロソメチルウレア (0.35 g、3.4 mmol) と、40 % KOH 溶液 (20 mL) を含むエーテル (30 mL) とにより調製] を 0 °C で加え、得られた反応混合物を 0 °C で 3 時間攪拌した。反応の終了後 (TLC による)、反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した (2 × 50 mL)。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製してエステル 11c (0.25 g、80 %) を白色の固体として得た。

TLC : 50 % EtOAc / ヘキサン (R_f : 0.6)

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm 単位) : 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.24 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.39 - 4.37 (m, 1H), 3.88 - 3.84 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

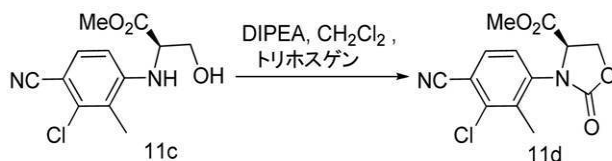
.

【 0 1 4 9 】

1 1 c から 1 1 d

(R) - メチル 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - メチルフェニル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 4 - カルボキシレート

【 化 5 3 】



10

(R) - メチル 2 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - メチルフェニルアミノ) - 3 - ヒドロキシプロパノアート (1 1 c) (2 5 0 m g 、 0 . 9 2 m m o l) を乾燥 CH_2Cl_2 (1 0 m L) に溶かした溶液を - 7 8 °C まで冷却し、これに、DIPEA (0 . 5 m L 、 3 . 0 m m o l) 、続いてトリホスゲン (0 . 4 g 、 1 . 3 m m o l) を含む CH_2Cl_2 (5 m L) を窒素雰囲気下で加えた。得られた反応混合物を徐々に室温に戻し、12時間攪拌した。反応の終了後 (TLC による) 、反応混合物を水 (3 0 m L) で希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出した (2 × 5 0 m L) 。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。この粗材料をカラムクロマトグラフィーにより精製してオキサゾリジノン 1 1 d (0 . 1 5 0 g 、 5 5 %) を得た。

20

TLC : 1 0 % MeOH / DCM (R_f : 0 . 5)

^1H NMR (5 0 0 MHz , DMSO - d_6 , ppm 単位) : 7 . 9 2 (d , J = 8 . 5 Hz , 1 H) , 7 . 6 4 (d , J = 8 . 5 Hz , 1 H) , 5 . 3 1 - 5 . 2 8 (m , 1 H) , 4 . 8 2 (t , J = 9 . 0 Hz , 1 H) , 4 . 6 0 - 4 . 5 8 (m , 1 H) , 3 . 6 3 (s , 3 H) , 2 . 3 4 (s , 3 H) .

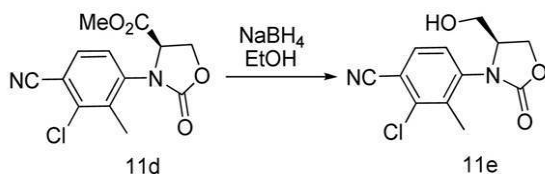
【 0 1 5 0 】

1 1 d から 1 1 e

(S) - 2 - クロロ - 4 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 3 - メチルベンゾニトリル

30

【 化 5 4 】



(R) - メチル 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - メチルフェニル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 4 - カルボキシレート (1 1 d) (0 . 1 5 g 、 0 . 5 m m o l) を EtOH (2 0 m L) に溶かした攪拌溶液を 0 °C まで冷却し、これに NaBH_4 (2 1 m g 、 0 . 5 6 m m o l) を加えた。得られた反応混合物を室温まで昇温し、4時間攪拌した。反応の終了後 (TLC による) 、揮発物を減圧下で蒸発させ、残渣を水 (4 0 m L) で希釈し、EtOAc で抽出した (2 × 5 0 m L) 。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製してアルコール 1 1 e (0 . 0 8 5 g 、 6 5 %) を得た。

40

TLC : 1 0 % MeOH / DCM (R_f : 0 . 3)

^1H NMR (5 0 0 MHz , DMSO - d_6 , ppm 単位) : 7 . 9 2 (d , J = 8 . 5 Hz , 1 H) , 7 . 5 9 (d , J = 8 . 5 Hz , 1 H) , 5 . 0 8 (t , J = 5 . 0 Hz , 1 H) , 4 . 6 0 (t , J = 9 . 0 Hz , 1 H) , 4 . 4 6 (bs , 1 H) , 4

50

. 3 4 - 4 . 3 2 (m , 1 H) , 3 . 4 2 - 3 . 3 8 (m , 1 H) , 3 . 3 4 - 3 . 3 1 (m , 1 H) , 2 . 3 1 (s , 3 H) .

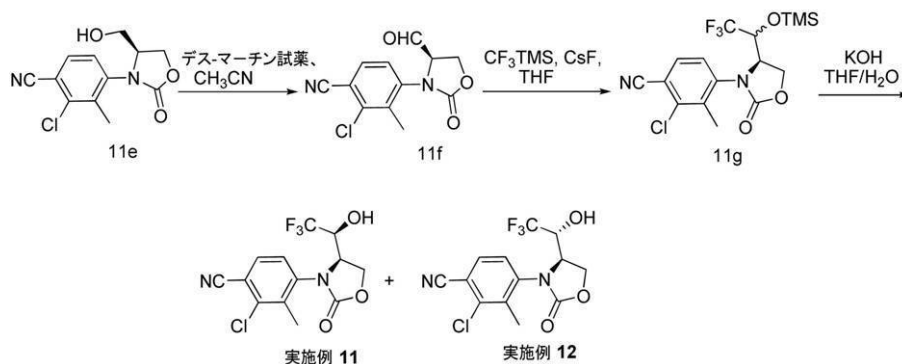
【 0 1 5 1 】

1 1 e から実施例 1 1 および 1 2

2 - クロロ - 3 - メチル - 4 - ((R) - 2 - オキソ - 4 - ((S) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) オキサゾリジン - 3 - イル) ベンゾニトリル 1 1

2 - クロロ - 3 - メチル - 4 - ((R) - 2 - オキソ - 4 - ((R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) オキサゾリジン - 3 - イル) ベンゾニトリル 1 2

【 化 5 5 】



1 1 e から 1 1 f

(S) - 2 - クロロ - 4 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 3 - メチルベンゾニトリル (1 1 e) (0 . 8 g 、 3 . 0 m m o l) を CH_3CN (1 0 0 m L) に溶かした攪拌溶液を 0 まで冷却し、これにデス - マーチンペルヨージナン (2 . 5 g m 、 6 . 0 m m o l) を加え、得られた反応混合物を徐々に室温に戻し、さらに 2 時間攪拌した。反応の終了後 (T L C による) 、反応混合物に飽和 NaHCO_3 溶液 (8 0 m L) を加え、E t O A c で抽出した (2 x 1 0 0 m L) 。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮してアルデヒド 1 1 f (0 . 4 5 g 、粗原料) を固体として得、これを精製せずに次のステップに用いた。

T L C : 1 0 % M e O H / D C M (R_f : 0 . 6)

【 0 1 5 2 】

1 1 f から 1 1 g

アルデヒド 1 1 f (0 . 4 5 g m 、 1 . 5 m m o l) を T H F (1 0 m L) に溶かした溶液を 0 まで冷却し、これに CsF (0 . 2 2 g 、 1 . 5 m m o l) 、続いて CF_3TMS (0 . 2 2 g 、 1 . 5 m m o l) を加え、2 時間 0 で攪拌した。反応の終了後 (T L C による) 、反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液 (4 0 m L) でクエンチし、E t O A c で抽出した (2 x 1 0 0 m L) 。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮してシリルエーテル 1 1 g (0 . 5 g 、粗原料) をジアステレオマーの混合物として得た。この粗材料を以後精製せずに使用した。

T L C : 5 0 % E t O A c / ヘキサン (R_f : 0 . 8 および 0 . 9)

【 0 1 5 3 】

1 1 g から実施例 1 1 および 1 2

粗シリルエーテル 1 1 g (0 . 5 g 、 1 . 2 m m o l) を T H F (2 0 m L) に溶解させ、0 まで冷却し、水 (2 0 m L) に加えた KOH (0 . 2 g 、 3 . 6 m m o l) を加えた。得られた反応混合物を 0 で 2 時間攪拌した。反応の終了後 (T L C による) 、反応混合物を水 (5 0 m L) で希釈し、E t O A c で抽出した (2 x 1 0 0 m L) 。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗混合物を得、これをカラムクロマトグラフィー、続いて分取 H P L C により精製して 1 1 (0 . 0 4 0 g) および 1 2 (0 . 1 3 0 g) をどちらもオフホワイトの固体として得た。

TLC: 50% EtOAc / ヘキサン (R_f : 11は0.3および12は0.6)

実施例 1 1

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm単位): 7.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.82 (br s, 1H), 4.69 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.37 - 4.32 (m, 2H), 2.33 (s, 3H).

HPLC純度: 95.82%

実施例 1 2

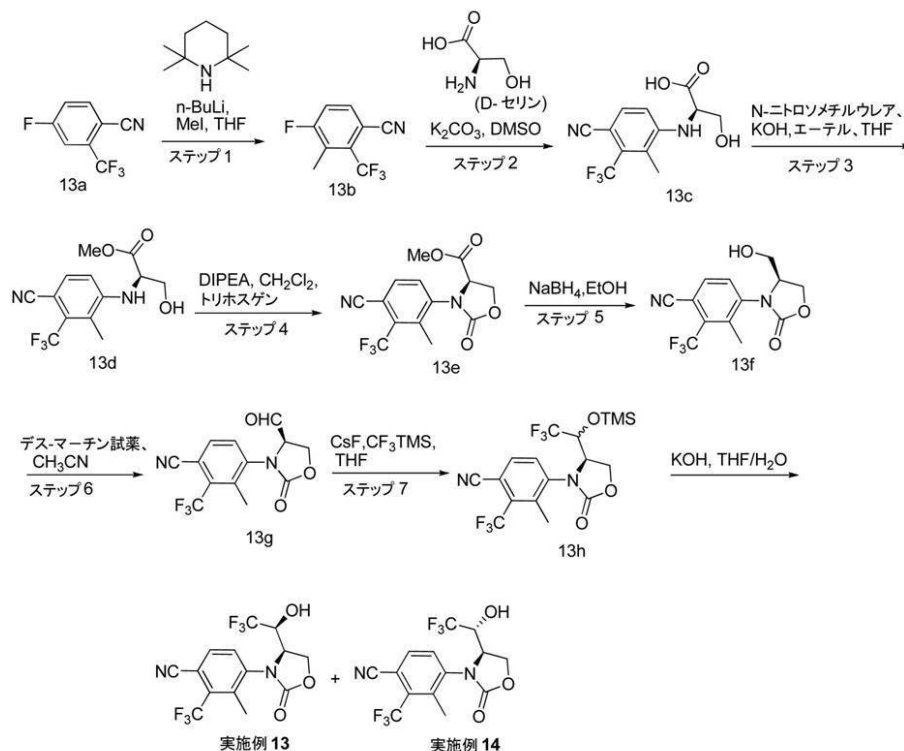
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm単位): 7.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.10 (br s, 1H), 4.85 (br s, 1H), 4.61 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.53 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.99 - 3.95 (m, 1H), 2.31 (s, 3H).

HPLC純度: 98

【0154】

実施例 1 3 および 1 4

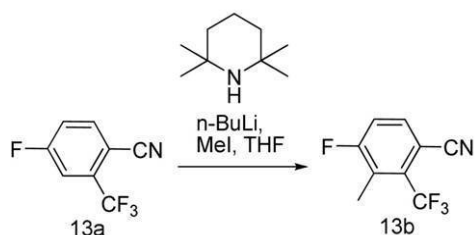
【化56】



13a から 13b

4 - フルオロ - 3 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル

【化57】



2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン (1.4 mL、8.2 mmol) を乾燥 TH

10

20

30

40

50

F (4 m L) に溶かした溶液を - 7 8 まで冷却し、これに n - B u L i (2 . 9 m L 、 2 . 5 M のヘキサン溶液、 8 . 2 m m o l) を窒素雰囲気下で滴下して加えた。 3 0 分間 - 7 8 で攪拌後、得られた溶液を - 2 0 にしてさらに 3 0 分間攪拌した。 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル (1 3 a) (1 . 0 g 、 5 . 2 m m o l) を乾燥 T H F (8 m L) に溶解させ、 - 7 8 まで冷却し、上記の調製したリチウム化ピペリジン溶液を窒素雰囲気下で加えた。 5 時間後、温度を - 7 8 に維持しながら、反応混合物に M e I (0 . 6 m L 、 9 . 3 m m o l) を加えた。得られた反応混合物を徐々に室温に戻し、 1 6 時間攪拌した。反応の終了後 (T L C による) 、反応混合物に N H ₄ C l 水 (2 0 m L) を加え、 E t O A c で抽出した (2 × 2 0 m L) 。合わせた有機抽出物を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。この粗材料をカラムクロマトグラフィーにより精製してニトリル 1 3 b (0 . 2 5 g 、 2 5 %) を黄色油として得た。

10

T L C : 7 % E t O A c / ヘキサン (R _f : 0 . 5)

¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D C l ₃ , p p m 単位) : 7 . 6 9 (d d , J = 8 . 0 H z , 5 . 5 H z , 1 H) , 7 . 3 4 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 2 . 4 5 (s , 3 H) .

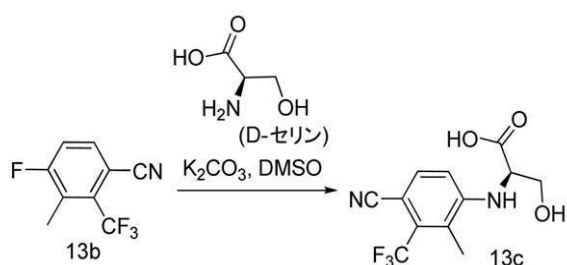
【 0 1 5 5 】

1 3 b から 1 3 c

(R) - 2 - ((4 - シアノ - 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) アミノ) - 3 - ヒドロキシプロパン酸

20

【 化 5 8 】



30

D - セリン (0 . 8 5 g 、 4 . 2 m m o l) を D M S O (2 0 m L) に室温で溶かした溶液に、 K ₂ C O ₃ (1 . 1 3 g 、 8 . 3 m m o l) 、続いて 4 - フルオロ - 3 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル (1 3 b) (0 . 8 8 g 、 8 . 3 m m o l) を加えた。次いで、得られた反応混合物を 8 0 まで 1 6 時間加熱し、水 (2 0 m L) で希釈し、クエン酸を用いて p H 約 3 まで酸性化した。水層を E t O A c で抽出した (3 × 2 0 m L) 。合わせた有機抽出物を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得、これを 1 0 % E t O A c / ヘキサンでトリチュレートして酸 1 3 c (0 . 6 5 g 、 5 4 %) をオフホワイトの固体として得た。

T L C : 3 0 % E t O A c / ヘキサン (R _f : 0 . 3)

¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆ , p p m 単位) : 8 . 3 0 - 9 . 5 0 (b r s , 1 H) , 7 . 6 6 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 6 . 8 7 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 5 . 9 2 (d , J = 7 . 5 H z , 1 H) , 4 . 2 8 - 4 . 2 6 (m , 1 H) , 3 . 8 9 - 3 . 8 4 (m , 2 H) , 3 . 3 0 - 3 . 5 0 (b r s , 1 H) , 2 . 2 6 (s , 3 H) .

40

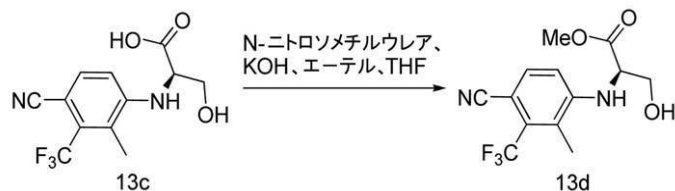
質量 (E S I) : 2 8 6 . 9 [M ⁺ - 1]

【 0 1 5 6 】

1 3 c から 1 3 d

(R) - メチル 2 - ((4 - シアノ - 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) アミノ) - 3 - ヒドロキシプロパノアート

【化59】



(R)-2-((4-シアノ-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)-3-ヒドロキシプロパン酸(13c)(0.8g、2.7mmol)をTHF(20mL)に溶かした溶液を0℃まで冷却し、これにジアゾメタン[N-ニトロソメチルウレア(0.84g、8.3mmol)と、40%KOH溶液(20mL)を含むエーテル(20mL)とにより調製]を窒素雰囲気下に加え、15分間撹拌した。反応の終了後(TLCによる)、反応混合物を水(20mL)で希釈し、EtOAcで抽出した(3×20mL)。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮してエステル13d(0.7g、粗原料)を白色の固体として得、これを以後精製せずに次のステップに使用した。

TLC: 50% EtOAc / ヘキサン (R_f: 0.7)

¹H NMR (500MHz, CDCl₃, ppm単位): 7.53 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.5Hz, 1H), 5.30 (d, J = 7.0Hz, 1H), 4.29 - 4.26 (m, 1H), 4.13 - 4.09 (m, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.98 (t, J = 6.0Hz, 1H)。

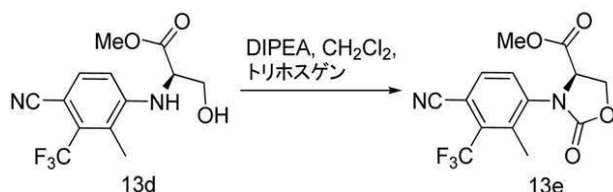
質量(ESI): 303.9 [M⁺ + 1]

【0157】

13dから13e

(R)-メチル3-((4-シアノ-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-オキソオキサゾリジン-4-カルボキシレート

【化60】



(R)-メチル2-((4-シアノ-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)-3-ヒドロキシプロパノアート(13d)(0.7g、2.3mmol)を乾燥CH₂Cl₂(20mL)に溶かした溶液を-78℃まで冷却し、これにDIPEA(1.1mL、6.9mmol)、続いて乾燥CH₂Cl₂(5mL)に溶解させたトリホスゲン(1.1g、3.6mmol)を窒素雰囲気下に加えた。得られた反応混合物を室温に戻し、16時間撹拌した。反応の終了後(TLCによる)、反応混合物を水(30mL)で希釈し、CH₂Cl₂で抽出した(3×15mL)。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。この粗材料をカラムクロマトグラフィーにより精製してオキサゾリジノン13e(0.65g、85%)を白色の固体として得た。

¹H NMR (500MHz, CDCl₃, ppm単位): 7.73 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.5Hz, 1H), 4.83 - 4.77 (m, 2H), 4.56 (dd, J = 9.0, 4.5Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.49 (d, J = 1.5Hz, 3H)。

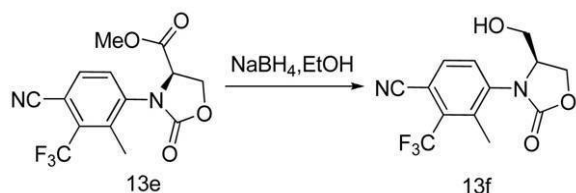
TLC : 5% CH₃OH / CH₂Cl₂ (R_f : 0.8)

【0158】

13e から 13f

(S)-4-(4-(ヒドロキシメチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-3-メチル-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

【化61】



10

(R)-メチル3-(4-シアノ-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-オキソオキサゾリジン-4-カルボキシレート(13e)(0.6g、1.8mmol)をEtOH(10mL)に溶かした溶液を0℃まで冷却し、これにNaBH₄(0.084g、2.2mmol)を窒素雰囲気下に加えた。得られた反応混合物を室温まで加温し、3時間撹拌した。反応の終了後(TLCによる)、揮発物を減圧下で除去し、残渣を飽和NH₄Cl溶液(20mL)で希釈し、EtOAcで抽出した(3×15mL)。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製してアルコール13f(0.35g、64%)を白色のシロップ状のものとして得た。

20

TLC : 100% EtOAc (R_f : 0.45)

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆, ppm単位) : 8.07 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.61 (t, J = 9.0Hz, 1H), 4.34 (t, J = 8.0Hz, 1H), 3.42 - 3.40 (m, 2H), 2.39 (d, J = 2.0Hz, 3H)。

【0159】

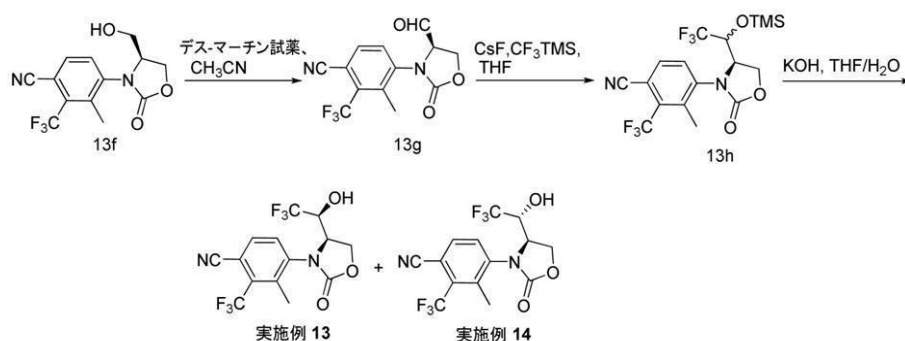
13f から実施例 13 および 14

3-メチル-4-((R)-2-オキソ-4-((S)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)オキサゾリジン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル 13

30

および 3-メチル-4-((R)-2-オキソ-4-((R)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)オキサゾリジン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル 14

【化62】



40

13f から 13g

(S)-4-(4-(ヒドロキシメチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-3-メチル-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(13f)(0.45g、1.5

50

mmol) を CH_3CN (20 mL) に溶かした溶液を 0℃ まで冷却し、これにデス-マーチンペルヨージナン (1.27 g、3.0 mmol) を加えた。反応物を 0℃ で 16 時間攪拌し、飽和 NaHCO_3 溶液 (20 mL) でクエンチし、 CH_2Cl_2 で抽出した (3 × 15 mL)。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮してアルデヒド 13 g (0.36 g、粗原料) を得た。この粗材料は、精製せずに次のステップに使用した。

TLC: 10% MeOH / CH_2Cl_2 (2 回溶出) (R_f : 0.65)

【0160】

13 g から 13 h

粗アルデヒド 13 g (0.36 g、1.2 mmol) を THF (20 mL) に溶解させ、0℃ まで冷却し、CsF (174 mg、1.15 mmol)、続いて CF_3TMS (1.8 mL、12.0 mmol) を加えた。反応混合物を 0℃ で 4 時間攪拌した。反応の終了後 (TLC による)、反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液 (20 mL) でクエンチし、EtOAc で抽出した (3 × 20 mL)。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮してシリルエーテル 13 h (0.3 g、粗原料) をジアステレオマーの混合物として得た。この粗材料を精製せずに次のステップに用いた。

TLC: 100% EtOAc (R_f : 0.7 および 0.8)

【0161】

13 h から実施例 13 および 14

粗シリルエーテル 13 h (0.3 g、0.68 mmol) を THF (10 mL) に加え、0℃ まで冷却し、水 (10 mL) に溶解させた KOH (0.112 g、2.03 mmol) を加えた。反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、水 (20 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した (3 × 10 mL)。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して粗残渣を得、これをカラムクロマトグラフィー、続いて分取 HPLC により精製して 13 (0.050 g) および 14 (0.018 g) をどちらも白色の固体として得た。

TLC: 60% EtOAc / ヘキサン (R_f : 13 は 0.3、および 14 は 0.7)

実施例 13

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , ppm 単位): 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.60 (br s, 1H), 4.74 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.50 - 4.47 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.17 (m, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.50 (s, 3H)。

HPLC 純度: 98.13%

質量 (ESI): 367.7 [$\text{M}^+ - 1$]

実施例 14

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm 単位): 8.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.05 (br s, 1H), 4.62 - 4.53 (m, 2H), 4.02 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H)。

HPLC 純度: 92.98%

質量 (ESI): 481.1 [$\text{M}^+ + \text{TFA}$]

【0162】

実施例 15 および 16

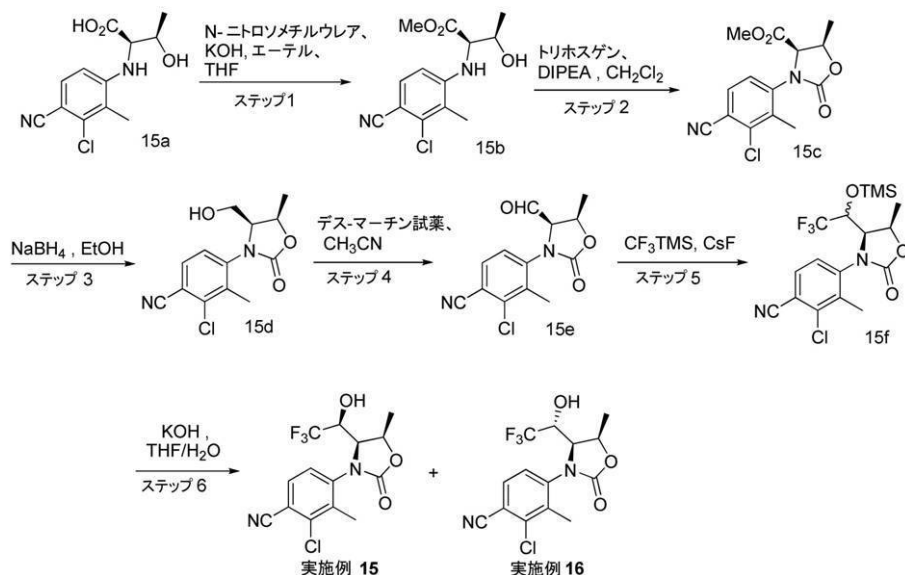
10

20

30

40

【化 6 3】



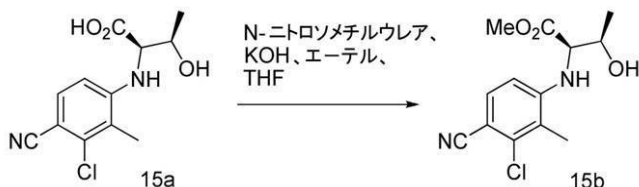
10

15a から 15b

(2R, 3R) - メチル 2 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - メチルフェニルアミノ) - 3 - ヒドロキシブタノエート

20

【化 6 4】



(2R, 3R) - 2 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - メチルフェニルアミノ) - 3 - ヒドロキシブタン酸 (国際公開第 2009/105214 号パンフレットに記載された手順に従い調製することができる) (15a) (3g、11.16mmol) を乾燥 THF (20mL) に溶かした溶液を 0℃ まで冷却し、これにジアゾメタン [N - ニトロソメチルウレア (2g、19.8mmol) と、40% KOH (90mL) を含むエーテル (100mL) 溶液とから調製] を加えた。得られた反応混合物を 0℃ で 30 分間撹拌した。反応の終了後 (TLC による)、揮発物を減圧下で蒸発させて粗化合物を得た。この粗材料をカラムクロマトグラフィーにより精製してエステル 15b (2.2g、69%) を白色の固体として得た。

30

TLC : 10% MeOH / CH₂Cl₂ (R_f : 0.8)

¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm 単位) : 7.56 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.0Hz, 1H), 5.90 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.27 (d, J = 5.5Hz, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.21 (d, J = 6.0Hz, 3H) .

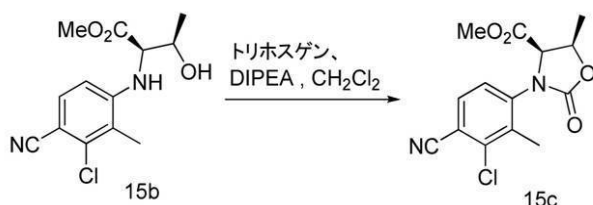
40

【0163】

15b から 15c

(4R, 5R) - メチル 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - メチルフェニル) - 5 - メチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 4 - カルボキシレート

【化 6 5】



(2R, 3R) - メチル 2 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - メチルフェニルアミノ) - 3 - ヒドロキシブタノエート (15b) (1.7 g、6.0 mmol) を乾燥 CH_2Cl_2 (30 mL) に溶かした溶液を -78°C まで冷却し、これに DIPEA (3.0 mL、18.2 mmol)、続いて CH_2Cl_2 (10 mL) に溶解させたトリホスゲン (2.66 g、9.0 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温まで昇温し、16 時間を撹拌した。反応の終了後 (TLC による)、反応混合物を氷冷水 (40 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出した (2 × 50 mL)。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。この粗材料をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製してオキサゾリジノン 15c (1.5 g、81%) を白色の固体として得た。

TLC : 5% MeOH / CH_2Cl_2 (R_f : 0.8)

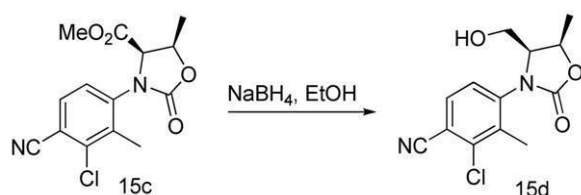
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm 単位) : 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.23 - 5.20 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.26 (d, J = 5.5 Hz, 3H)。

【0164】

15c から 15d

2 - クロロ - 4 - ((4S, 5R) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 3 - メチルベンゾニトリル

【化 6 6】



(4R, 5R) - メチル 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - メチルフェニル) - 5 - メチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 4 - カルボキシレート (15c) (1.5 g、4.8 mmol) を EtOH (100 mL) に溶かした撹拌溶液を 0°C まで冷却し、これに NaBH_4 (0.2 g、5.3 mmol) を加え、得られた反応混合物をさらに 2 時間撹拌した。反応の終了後 (TLC による)、揮発物を減圧下で除去し、残渣を冷水 (30 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した (2 × 50 mL)。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製してアルコール 15d (1.1 g、80%) をシロップとして得た。

TLC : 50% EtOAc / ヘキサン (R_f : 0.4)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm 単位) : 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.05 - 5.01 (m, 1H), 4.70 - 4.65 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 1H), 3.35 - 3.31 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.49 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

質量 (ESI) : 279.4 [M⁺ - 1]

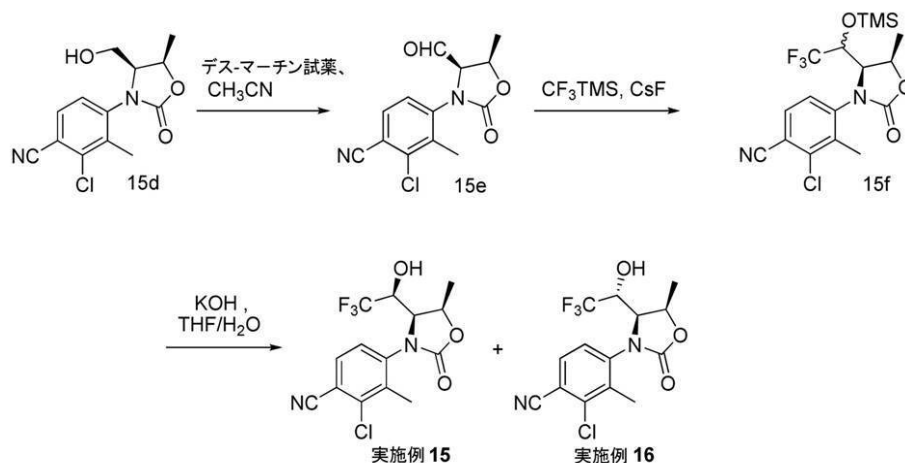
【0165】

15dから実施例15および16

2-クロロ-3-メチル-4-((4S, 5R)-5-メチル-2-オキソ-4-((S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)オキサゾリジン-3-イル)ベンゾニトリル 15および

2-クロロ-3-メチル-4-((4S, 5R)-5-メチル-2-オキソ-4-((R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)オキサゾリジン-3-イル)ベンゾニトリル 16

【化67】



15dから15e

2-クロロ-4-((4S, 5R)-4-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-3-メチルベンゾニトリル(15d)(0.5g、1.8mmol)をCH₃CN(30mL)に溶かした溶液を0℃まで冷却し、これにデスマーチンペルヨージナン(1.45g、3.42mmol)を加えた。得られた反応混合物を徐々に室温に戻し、30分間攪拌した。反応の終了後(TLCによる)、反応混合物に飽和NaHCO₃溶液(30mL)を加え、EtOAcで抽出した(2×50mL)。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮してアルデヒド15e(0.45g、粗原料)をシロップとして得、これをさらに精製を行うことなく次のステップに用いた。

TLC: 10% MeOH / DCM (R_f: 0.7)。

【0166】

15eから15f

粗アルデヒド15e(0.45g、1.6mmol)をTHF(50mL)に溶解させ、0℃まで冷却し、CsF(245mg、1.6mmol)、続いてCF₃TMS(2.3g、16.2mmol)を加えた。得られた反応混合物を0℃で2時間攪拌した。反応の終了後(TLCによる)、反応混合物を飽和NH₄Cl溶液(50mL)でクエンチし、EtOAcで抽出した(2×100mL)。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮してシリルエーテル15f(0.6g、粗原料)をジアステレオマーの混合物として得、これを以後精製せずに使用した。

TLC: 50% EtOAc / ヘキサン (R_f: 0.6および0.8)

【0167】

15fから実施例15および16

シリルエーテル15f(0.6g、1.4mmol)をTHF(20mL)に溶かした溶液を0℃まで冷却し、これにKOH(0.24g、4.3mmol)を含む水(20mL)を加えた。得られた反応混合物を0℃で1時間攪拌し、水(40mL)で希釈し

、EtOAcで抽出した(2×80 mL)。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗混合物を得、これをカラムクロマトグラフィー、続いて分取HPLCにより精製して15(35 mg)および16(18 mg)をどちらも白色の固体として得た。

TLC: 50% EtOAc / ヘキサン (R_f: 15は0.3および16は0.6)

実施例 15

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, ppm単位): 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (br s, 1H), 6.93 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.53 (d, J = 6.0 Hz, 3H)

質量 (ESI): 347.1 [M⁺ - 1]

HPLC純度: 99.75%

実施例 16

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, ppm単位): 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.11 (br s, 1H), 4.90 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.55 (bs, 1H), 3.96 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.50 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

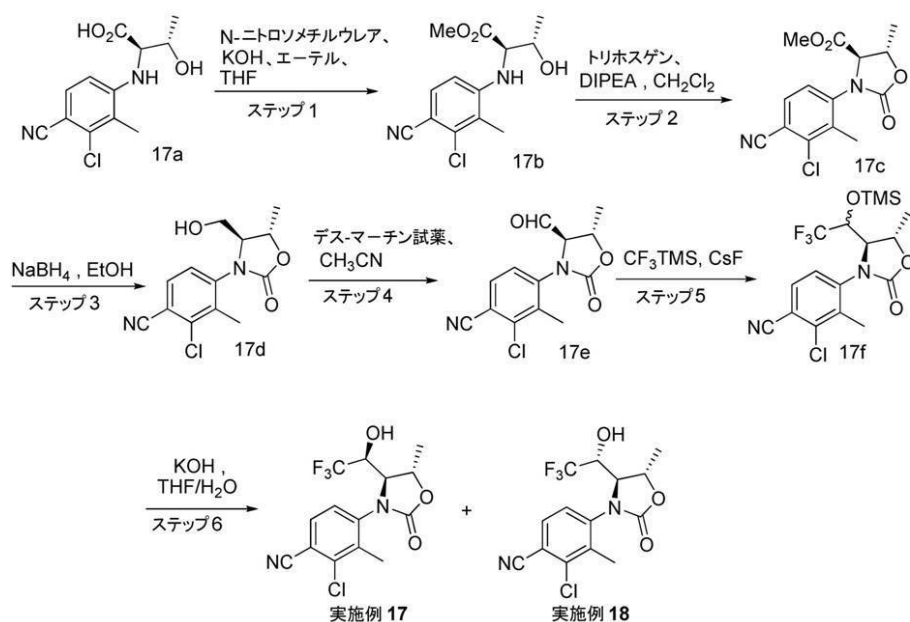
質量 (ESI): 347.0 [M⁺ - 1]

HPLC純度: 98.68%

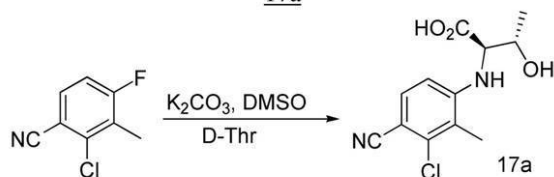
【0168】

実施例 17 および 18

【化68】



17a



D-トレオニン(4.63 g、38.8 mmol)をDMSO(50 mL)に溶かした攪拌溶液を0℃まで冷却し、これにK₂CO₃(4.7 g、34.8 mmol)を加えた。15分間攪拌した後、反応混合物に2-クロロ-4-フルオロ-3-メチルベンズニトリル(3.0 g、17.7 mmol)を加えた。得られた反応混合物を80℃まで36時

10

20

30

40

50

間加熱した。反応の終了後 (TLC による)、反応混合物を室温に戻し、水 (50 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した (3 × 30 mL)。水層をクエン酸 (pH 2 ~ 3) で酸性化し、EtOAc で抽出した (3 × 50 mL)。合わせた有機抽出物を氷冷水で洗浄し (5 × 30 mL)、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。この粗材料を 10% EtOAc / ヘキサンでトリチュレートして酸 17a (2.0 g、42%) をオフホワイトの固体として得た。

TLC: 30% MeOH / DCM (R_f: 0.2)

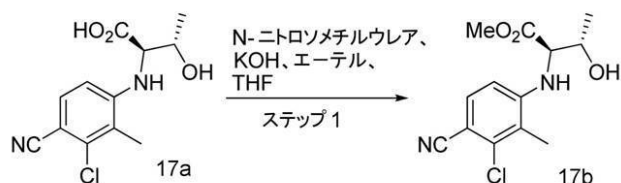
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, ppm 単位): 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.25 - 4.23 (dd, J = 6.5, 3.5 Hz, 1H), 4.13 - 4.11 (dd, J = 8.5, 3.0 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

【0169】

17a から 17b

(2R, 3S) - メチル - 2 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - メチルフェニルアミノ) - 3 - ヒドロキシブタノエート

【化69】



(2R, 3S) - 2 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - メチルフェニルアミノ) - 3 - ヒドロキシブタン酸 (17a) (2.0 g、7.9 mmol) を THF (20 mL) に溶かした溶液を 0 °C まで冷却し、これにジアゾメタン [N - ニトロソメチルウレア (2.2 g) と、40% KOH 溶液 (90 mL) を含むエーテル (40 mL) とにより調製] を加え、15 分間撹拌した。反応の終了後 (TLC による)、反応混合物を水 (50 mL) で希釈した。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得、これをヘキサンでトリチュレートしてエステル 17b (1.8 g、86%) を白色の固体として得た。

TLC: 50% EtOAc / ヘキサン (R_f: 0.6)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, ppm 単位): 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.36 (br s, 1H), 4.04 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.20 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 1.33 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

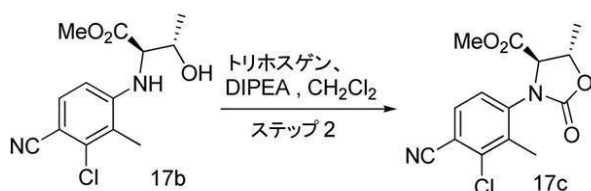
質量 (ESI): 283 [M⁺ + 1]

【0170】

17b から 17c

(4R, 5S) - メチル 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - メチルフェニル) - 5 - メチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 4 - カルボキシレート

【化70】



10

20

30

40

50

(2R, 3S) - メチル 2 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - メチルフェニルアミノ) - 3 - ヒドロキシブタノエート (17b) (1.8 g、6.3 mmol) を乾燥 CH_2Cl_2 (20 mL) に溶かした溶液を -78℃ まで冷却し、これに DIPEA (3 mL)、続いて CH_2Cl_2 (10 mL) に加えたトリホスゲン (2.8 g、9.5 mmol) を加えた。反応混合物を徐々に室温に戻し、16 時間撹拌した。反応の終了後 (TLC による)、反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出した (3 × 50 mL)。合わせた有機抽出物を水で洗浄し (3 × 50 mL)、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。この粗材料をカラムクロマトグラフィーにより精製してオキサゾリジノン 17c (1.2 g、61%) をオフホワイトの固体として得た。

10

TLC: 40% EtOAc / ヘキサン (R_f : 0.6)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , ppm 単位): 7.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.77 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.70 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

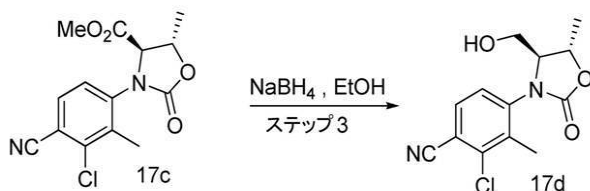
【0171】

17c から 17d

2 - クロロ - 4 - ((4S, 5S) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 3 - メチルベンゾニトリル

【化 71】

20



オキサゾリジノン 17c (1.2 g、4.0 mmol) を EtOH (20 mL) に加え、0℃ まで冷却し、 NaBH_4 (0.176 g、4.6 mmol) を加え、0℃ で 4 時間撹拌した。反応の終了後 (TLC による)、揮発物を減圧下で蒸発させ、残渣を NH_4Cl 水 (30 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した (3 × 50 mL)。合わせた有機抽出物を NH_4Cl 水で洗浄した (2 × 50 mL)。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製してアルコール 17d (1.0 g、91%) をオフホワイトの固体として得た。

30

TLC: 60% EtOAc / ヘキサン (R_f : 0.3)

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm 単位): 7.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.06 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.70 - 4.65 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.44 - 3.40 (m, 1H), 3.35 - 3.31 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.49 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

40

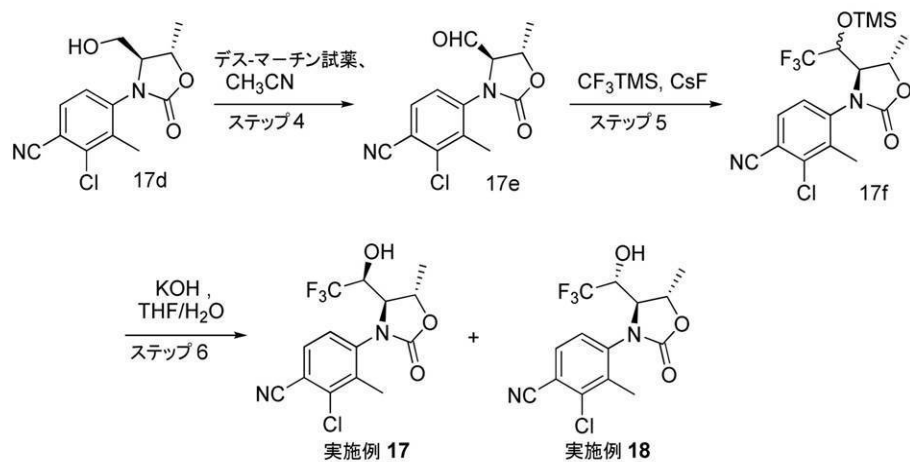
【0172】

17d から実施例 17 および 18

2 - クロロ - 3 - メチル - 4 - ((4S, 5S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 4 - ((S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) オキサゾリジン - 3 - イル) ベンゾニトリル 17 および

2 - クロロ - 3 - メチル - 4 - ((4S, 5S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 4 - ((R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) オキサゾリジン - 3 - イル) ベンゾニトリル 18

【化 7 2】



10

17d から 17e

2 - クロロ - 4 - ((4 S , 5 S) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 3 - メチルベンゾニトリル (17 d) (0 . 6 g 、 2 . 14 mmol) を CH_3CN (20 mL) に溶かした攪拌溶液を 0 °C まで冷却し、これにデス - マーチンペルヨージナン (1 . 8 g 、 4 . 2 mmol) を窒素雰囲気下で数回に分けて加えた。反応混合物を 0 °C でさらに 3 時間攪拌した。反応の終了後 (TLC による) 、反応混合物を NaHCO_3 水溶液 (20 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出した (2×50 mL) 。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮してアルデヒド 17 e (0 . 5 g 、粗原料) をオフホワイトの固体として得、これを精製せずに次のステップに用いた。

20

TLC : 10 % MeOH / DCM (R_f : 0 . 5)

【 0 1 7 3 】

17e から 17f

粗アルデヒド 17 e (0 . 5 g 、 1 . 79 mmol) を乾燥 THF (30 mL) に溶かした溶液を 0 °C まで冷却し、これに CsF (0 . 271 g 、 1 . 7 mmol) 、続いて CF_3TMS (3 . 6 mL 、 17 . 6 mmol) を窒素雰囲気下で加えた。この反応を 0 °C で 16 時間継続した。反応の終了後 (TLC による) 、反応混合物を NH_4Cl 水 (30 mL) でクエンチし、EtOAc で抽出した (3×30 mL) 。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮してシリルエーテル 17 f (0 . 4 g 、粗原料) をジアステレオマーの混合物として得た。この粗材料は、精製せずに次のステップに使用した。

30

TLC : 50 % EtOAc / ヘキサン (R_f : 0 . 3 および 0 . 6)

【 0 1 7 4 】

17f から実施例 17 および 18

粗シリルエーテル 17 f (0 . 4 g m 、 0 . 95 mmol) を THF (20 mL) に溶解させ、0 °C まで冷却し、水 (20 mL) に加えた KOH (0 . 156 g 、 0 . 28 mmol) を加えた。反応物を 0 °C で 2 時間攪拌した。反応の終了後 (TLC による) 、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した (3×30 mL) 。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して粗混合物を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して 17 (0 . 032 g) および 18 (0 . 016 g) をどちらも白色の固体として得た。

40

TLC : 50 % EtOAc / ヘキサン (R_f : 17 は 0 . 3 、および 18 は 0 . 4)

実施例 17

^1H NMR (500 MHz , $\text{DMSO}-d_6$, ppm 単位) : 7 . 89 (d , J = 8 . 5 Hz , 1 H) , 7 . 73 (br s , 1 H) , 6 . 93 (d , J = 6 . 0 Hz , 1

50

H), 4.67 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.53 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

質量: 347.3 [M⁺ - 1] HPLC 純度: 96.3%

実施例 18

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, ppm 単位): 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.11 (br s, 1H), 4.89 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.44 - 4.42 (br s, 1H), 3.95 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.49 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

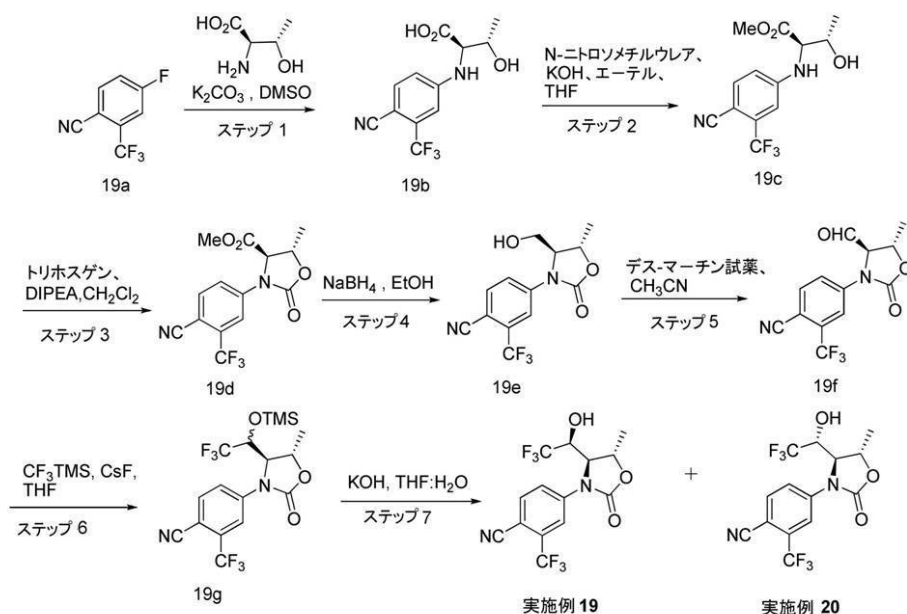
質量: 347.3 [M⁺ - 1] HPLC 純度: 99.4%

【0175】

10

実施例 19 および 20

【化 73】



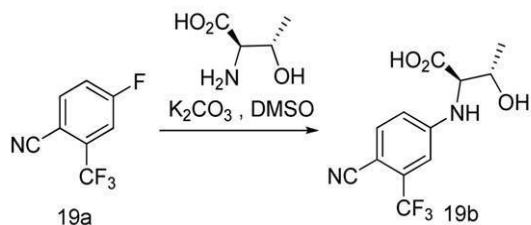
20

30

19a から 19b

(2R, 3S) - 2 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニルアミノ) - 3 - ヒドロキシブタン酸

【化 74】



40

D-トレオニン (4.14 g, 34.8 mmol) を DMSO (30 mL) に溶かした溶液に、K₂CO₃ (4.36 g, 31.6 mmol)、続いて 4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンズニトリル (19a) (3.0 g, 15.8 mmol) を室温で加えた。反応物を 80 °C まで 16 時間加熱した。反応の終了後 (TLC による)、反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した (3 × 50 mL)。水層をクエン酸で酸性化し、EtOAc で抽出した (2 × 100 mL)。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して酸 19b (2.02 g、粗原料) をシロップとして得、これを精製せずに次のステップに用いた。

50

TLC: 30% MeOH / DCM (R_f : 0.4)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm単位): 7.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.27 (br s, 1H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.93 (br s, 1H), 4.24 - 4.21 (m, 1H), 4.15 - 4.13 (m, 1H), 3.32 (br s, 1H), 1.19 - 1.16 (m, 3H).

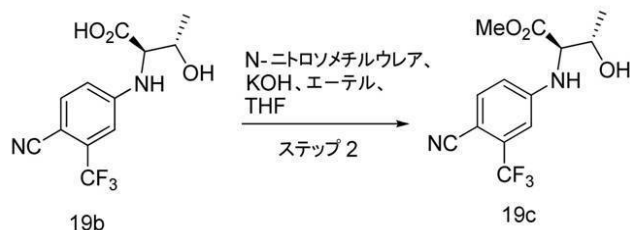
【0176】

19b から 19c

(2R, 3S) - メチル 2 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) - 3 - ヒドロキシブタノエート

【化75】

10



(2R, 3S) - 2 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) - 3 - ヒドロキシブタン酸 (19b) (2.0 g、6.94 mmol) を THF (20 mL) に溶解させ、0 まで冷却し、ジアゾメタン [N - ニトロソメチルウレア (2.1 g、20.8 mmol) と、40% KOH 溶液 (100 mL) を含むエーテル (40 mL) とにより調製] を加えた。得られた反応混合物を室温まで徐々に加温し、30 分間攪拌した。反応の終了後 (TLC による)、反応混合物を水 (80 mL) に注ぎ、EtOAc で抽出した (2 x 100 mL)。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。この粗材料をカラムクロマトグラフィーにより精製してエステル 19c (1.8 g、86%) をシロップとして得た。

20

TLC: 50% EtOAc / ヘキサン (R_f : 0.5)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm単位): 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (br s, 1H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.93 (br s, 1H), 5.16 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 4.25 - 4.22 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.19 - 1.14 (m, 3H).

30

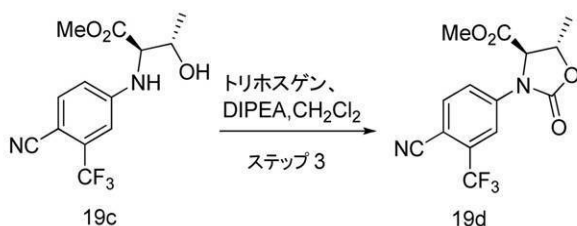
【0177】

19c から 19d

(4R, 5S) - メチル 3 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - メチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 4 - カルボキシレート

【化76】

40



(2R, 3S) - メチル 2 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) - 3 - ヒドロキシブタノエート (19c) (1.8 g、5.96 mmol) を乾燥 CH_2Cl_2 (30 mL) に溶かした溶液を -78 まで冷却し、これに DIPEA (2.93 mL、17.8 mmol)、続いて乾燥 CH_2Cl_2 (10 mL) に加えたトリホスゲ

50

ン (2 . 6 3 g 、 8 . 9 m m o l) を加えた。得られた反応混合物を室温まで徐々に加温し、さらに 1 6 時間撹拌した。反応の終了後 (T L C による) 、反応混合物を氷冷水 (1 0 0 m L) に注ぎ、 CH_2Cl_2 で抽出した ($2 \times 150 \text{ mL}$) 。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。この粗材料をカラムクロマトグラフィーにより精製してオキサゾリジノン 19 d (1 . 4 g 、 7 1 %) を濃厚な液体として得た。

T L C : 6 0 % E t O A c / ヘキサン (R_f : 0 . 6) 。

^1H NMR (5 0 0 M H z , D M S O - d_6 , p p m 単位) : 8 . 2 7 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 8 . 2 0 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 7 . 8 5 (d d , J = 8 . 5 , 1 . 5 H z , 1 H) , 5 . 3 7 - 5 . 3 5 (m , 1 H) , 4 . 9 9 - 4 . 9 5 (m , 1 H) , 3 . 7 3 (s , 3 H) , 1 . 5 2 (d , J = 6 . 5 H z , 3 H) 。

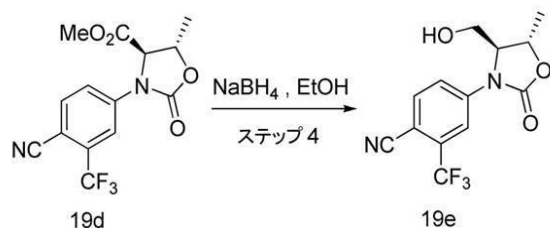
10

【 0 1 7 8 】

19 d から 19 e

4 - ((4 S , 5 S) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル

【 化 7 7 】



20

(4 R , 5 S) - メチル 3 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - メチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 4 - カルボキシレート (19 d) (1 . 4 g 、 4 . 2 6 m m o l) を E t O H (8 0 m L) に溶かした溶液を 0 まで冷却し、これに NaBH_4 (0 . 1 9 2 g 、 5 . 0 7 m m o l) を加えた。得られた反応混合物を室温まで徐々に加温し、さらに 1 時間撹拌した。反応の終了後 (T L C による) 、揮発物を減圧下で除去し、残渣を飽和 NH_4Cl 溶液 (1 2 0 m L) で希釈し、3 0 分間室温で撹拌し、E t O A c で抽出した ($2 \times 100 \text{ mL}$) 。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製してアルコール 19 e (1 . 0 g m 、 8 3 %) を白色の固体として得た。

30

T L C : 5 0 % E t O A c / ヘキサン (R_f : 0 . 2)

^1H NMR (5 0 0 M H z , D M S O - d_6 , p p m 単位) : 8 . 3 3 (d , J = 1 . 5 H z , 1 H) , 8 . 1 8 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 7 . 9 7 (d d , J = 9 . 0 , 2 . 0 H z , 1 H) , 5 . 1 2 (t , J = 5 . 5 H z , 1 H) , 4 . 7 0 - 4 . 6 5 (m , 1 H) , 4 . 4 8 - 4 . 4 6 (m , 1 H) , 3 . 6 6 - 3 . 6 2 (m , 1 H) , 3 . 5 3 - 3 . 4 9 (m , 1 H) , 1 . 4 2 (d , J = 6 . 0 H z , 3 H) 。

【 0 1 7 9 】

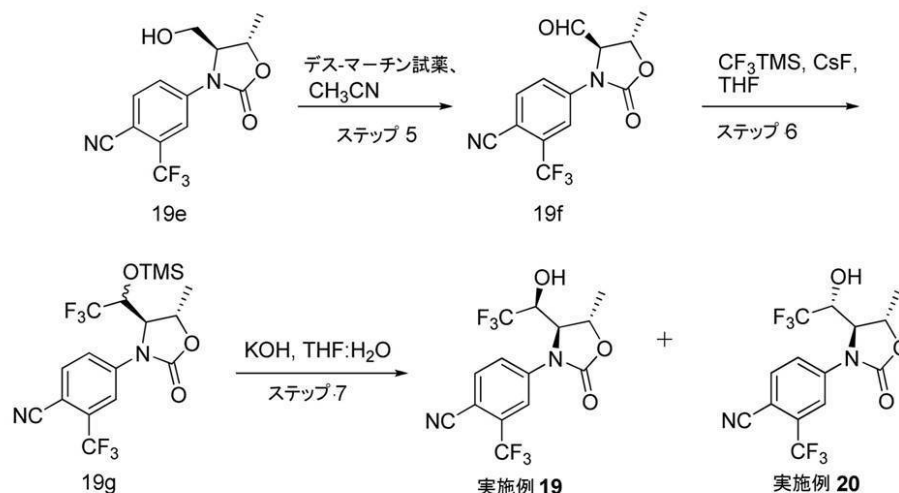
40

19 e から実施例 19 および 20

4 - ((4 S , 5 S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 4 - ((S) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) オキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル 19

4 - ((4 S , 5 S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 4 - ((R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) オキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル 20

【化 78】



10

19e から 19f

4 - ((4 S , 5 S) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル (19 e) (0 . 5 g 、 1 . 66 mmol) を CH_3CN (20 mL) に溶かした溶液を 0 ° まで冷却し、これに Dess - マーチンペルヨージナン (1 . 41 g 、 3 . 32 mmol) を加え、この反応を 0 ° で 3 時間継続した。反応の終了後 (TLC による) 、反応混合物に飽和 NaHCO_3 溶液 (50 mL) を加え、 CH_2Cl_2 で抽出した ($2 \times 50 \text{ mL}$) 。合わせた有機抽出物を飽和 NaHCO_3 溶液 (50 mL) で洗浄した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮してアルデヒド 19 f (0 . 7 g) を得、これを以後精製せずに用いた。

20

TLC : 10 % MeOH / DCM (R_f : 0 . 6)

【 0180 】

19f から 19g

粗アルデヒド 19 f (0 . 7 g 、 2 . 35 mmol) を THF (20 mL) に溶解させ、0 ° まで冷却した。この反応物に、温度を 0 ° に維持しながら、 CsF (0 . 356 g 、 2 . 34 mmol) 、続いて CF_3TMS (3 . 3 g 、 23 . 2 mmol) を加えた。反応物を 0 ° で 3 時間攪拌し、飽和 NH_4Cl 溶液 (50 mL) でクエンチした。反応混合物を EtOAc で抽出し ($2 \times 20 \text{ mL}$) 、合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。この粗残渣を、短いシリカパッドを通してシリルエーテル 19 g (0 . 360 g 、 24 %) をジアステレオマーの混合物として得、これを何ら精製を行うことなく次のステップに直ちに使用した。

30

TLC : 30 % EtOAc / ヘキサン (R_f : 0 . 6 および 0 . 8)

【 0181 】

19g から実施例 19 および 20

40

シリルエーテル 19 g (0 . 36 g 、 0 . 81 mmol) の粗混合物を THF (10 mL) に溶解させ、これに、水 (5 mL) に加えた KOH (0 . 131 g 、 2 . 45 mmol) を 0 ° で加えた。得られた反応混合物を 0 ° で 30 分間攪拌した。反応の終了後 (TLC による) 、反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した ($2 \times 25 \text{ mL}$) 。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗混合物を得た。この粗材料をカラムクロマトグラフィーにより精製して 19 (0 . 030 g) を白色の固体として、20 (0 . 040 g) をオフホワイトの固体として得た。

TLC : 50 % EtOAc / ヘキサン (R_f : 19 は 0 . 2 、 および 20 は 0 . 5)

実施例 19

 ^1H NMR (500 MHz , $\text{DMSO}-d_6$, ppm 単位) : 8 . 23 (s , 1 H

50

), 8.19 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 12.0, 7.0 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

HPLC純度: 99.68%

質量 (ESI): 481.1 [M⁺ + TFA]

実施例 20

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, ppm単位): 8.27 - 8.24 (m, 2H), 7.97 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.92 - 4.89 (m, 2H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

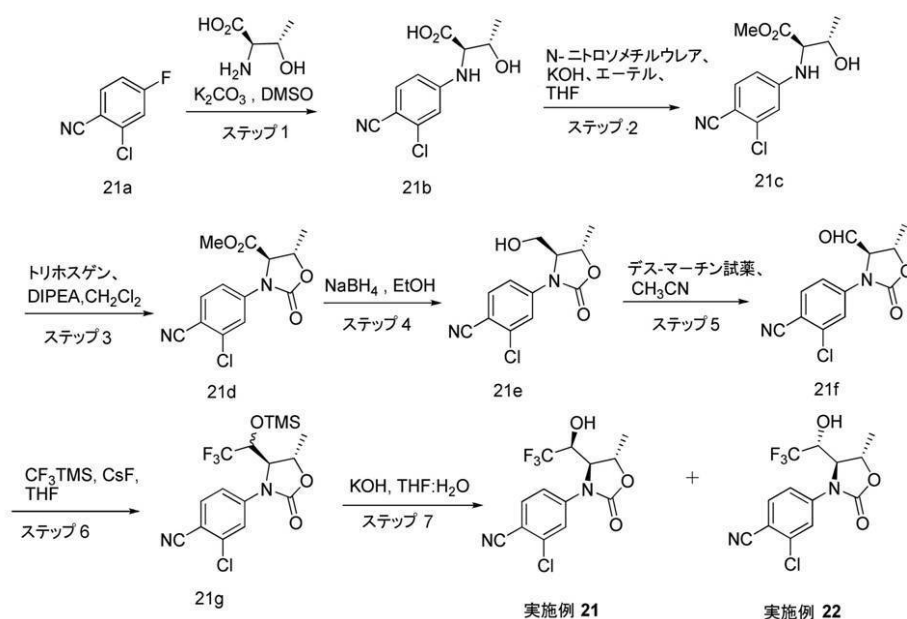
HPLC純度: 98.78%

質量 (ESI): 481.1 [M⁺ + TFA]

【0182】

実施例 21 および 22

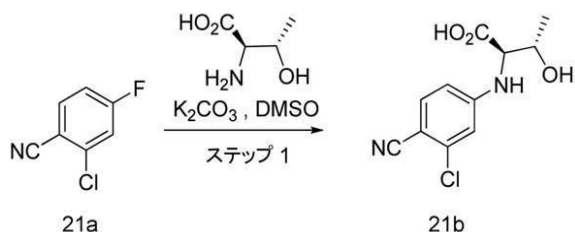
【化79】



21a から 21b

(2R, 3S) - 2 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニルアミノ) - 3 - ヒドロキシプタン酸

【化80】



D-トレオニン (1.7 g, 14.2 mmol) を DMSO (10 mL) に溶かした溶液に、K₂CO₃ (1.77 g, 12.8 mmol)、続いて 2 - クロロ - 4 - フルオロベンズニトリル (21a) (1.0 g, 6.43 mmol) を室温で加えた。得られた反

応混合物を90℃まで加熱し、16時間撹拌した。反応の終了後(TLCによる)、反応混合物を室温に戻し、水(10mL)で希釈し、EtOAcで抽出した(2×20mL)。合わせた水層をクエン酸(pH3)で酸性化し、EtOAcで抽出した(3×20mL)。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して酸21b(0.8g、粗原料)をシロップとして得た。この粗材料を精製せずに次のステップに用いた。

TLC: 30% EtOAc / ヘキサン (R_f: 0.3)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, ppm単位): 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.21 - 4.17 (m, 1H), 4.07 - 4.05 (m, 1H), 3.35 (br s, 1H), 1.14 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

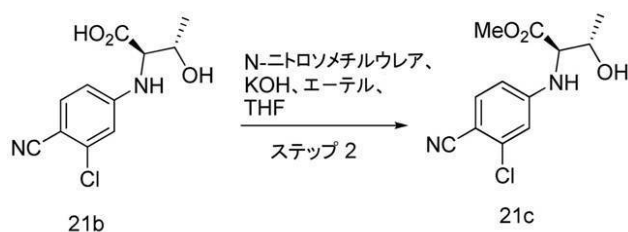
質量 (ESI): 253 [M⁺ - 1]

【0183】

21b から 21c

(2R, 3S) - メチル 2 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニルアミノ) - 3 - ヒドロキシブタノエート

【化81】



(2R, 3S) - 2 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニルアミノ) - 3 - ヒドロキシブタン酸(21b)(0.8g、3.15mmol)をTHF(20mL)に溶かした撹拌溶液に、ジアゾメタン[N-ニトロソメチルウレア(0.8g)と、40% KOH溶液(30mL)を含むエーテル(20mL)とにより調製]を0℃、窒素雰囲気下に加え、0で30分間撹拌した。反応の終了後(TLCによる)、揮発物を減圧下で蒸発させ、残渣を水(20mL)で希釈し、EtOAcで抽出した(2×20mL)。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗残渣を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製してメチルエステル21c(0.8g、94%)をオフホワイトの固体として得た。

TLC: 70% EtOAc / ヘキサン (R_f: 0.6)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, ppm単位): 7.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 9.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 8.5, 1H), 4.34 (br s, 1H), 3.99 (dd, J = 9.0 Hz, 2.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.19 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

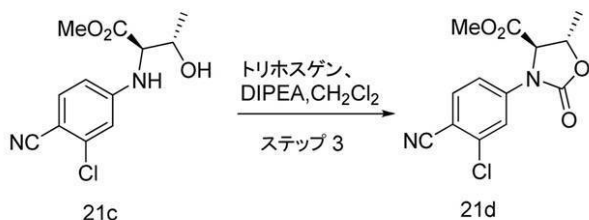
質量 (ESI): 269.2 [M⁺ + 1]

【0184】

21c から 21d

(4R, 5S) - メチル 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニル) - 5 - メチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 4 - カルボキシレート

【化 8 2】



(2R,3S)-メチル-2-(3-クロロ-4-シアノフェニルアミノ)-3-ヒドロキシブタノエート(21c)(0.8g、2.98mmol)を乾燥CH₂Cl₂(30mL)に溶かした攪拌溶液を-78℃まで冷却し、これにDIPEA(1.5mL、9.0mmol)、続いてトリホスゲン(1.3g、4.4mmol)を含むCH₂Cl₂(10mL)を加えた。次いで、得られた反応混合物を室温まで徐々に加温し、16時間攪拌した。反応の終了後(TLCによる)、反応混合物を水(30mL)で希釈し、CH₂Cl₂で抽出した(3×20mL)。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。この粗材料をカラムクロマトグラフィーにより精製してオキサゾリジノン21d(0.8g、95%)を白色の固体として得た。

TLC: 10% MeOH / CH₂Cl₂ (R_f: 0.8)

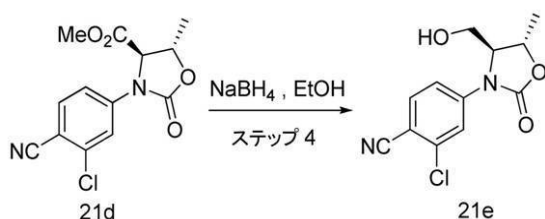
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆, ppm単位): 7.99(d, J=8.0Hz, 1H), 7.96(d, J=2.0Hz, 1H), 7.61(dd, J=8.5Hz, 2.0Hz, 1H), 5.26(d, J=3.5Hz, 1H), 4.93(dd, J=6.0Hz, 3.5Hz, 1H), 3.73(s, 3H), 1.50(d, J=5.5Hz, 3H)。

【0185】

21dから21e

2-クロロ-4-((4S,5S)-4-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ベンゾニトリル

【化 8 3】



オキサゾリジノン21d(0.8g、2.8mmol)をEtOH(50mL)に溶かした溶液を0℃まで冷却し、これにNaBH₄(0.120g、3.1mmol)を加えた。得られた反応混合物を0℃で2時間攪拌した。反応の終了後(TLCによる)、揮発物を減圧下で蒸発させ、残渣を冷水(30mL)で希釈し、EtOAcで抽出した(3×15mL)。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。この粗材料をカラムクロマトグラフィーにより精製してアルコール21e(0.7g、97%)をシロップとして得た。

TLC: 50% EtOAc / ヘキサン (R_f: 0.3)

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆, ppm単位): 8.02(d, J=2.0Hz, 1H), 7.97(d, J=9.0Hz, 1H), 7.74(dd, J=8.5Hz, 2.5Hz, 1H), 5.11(t, J=5.0Hz, 1H), 4.68-4.64(m, 1H), 4.39-4.37(m, 1H), 3.64-3.60(m, 1H), 3.51-3.48(m, 1H), 1.41(d, J=6.5Hz, 3H)。

質量 (ESI) : 266.1 [M⁺]

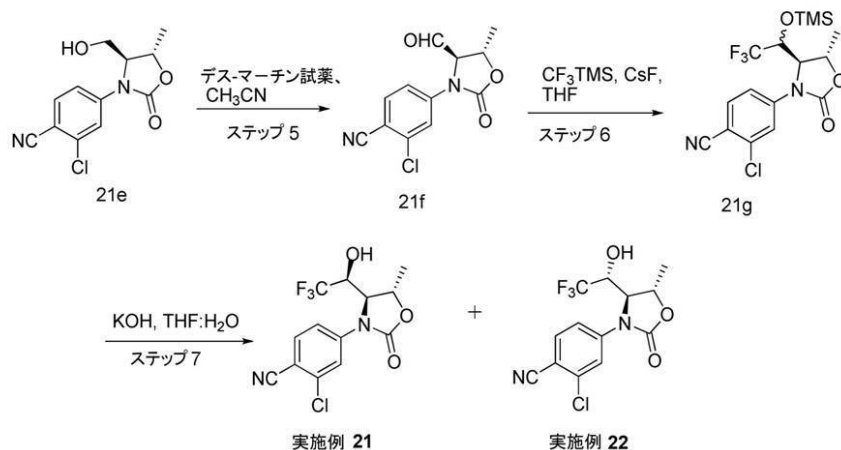
【0186】

21e から実施例 21 および 22

2-クロロ-4-((4S, 5S)-5-メチル-2-オキソ-4-((S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)オキサゾリジン-3-イル)ベンゾニトリル
21

2-クロロ-4-((4S, 5S)-5-メチル-2-オキソ-4-((R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)オキサゾリジン-3-イル)ベンゾニトリル
22

【化84】



21e から 21f

アルコール 21e (0.7 g、2.77 mmol) を CH₃CN (50 mL) に溶解させ、デス-マーチンペルヨージナン (2.3 g、5.42 mmol) を 0 で数回に分けて加えた。得られた反応混合物を 15 まで徐々に加温し、2 時間撹拌した。反応の終了後 (TLC による)、反応混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液 (30 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ で抽出した (3 × 30 mL)。合わせた有機抽出物を再び NaHCO₃ 溶液 (30 mL)、続いて水 (30 mL) で洗浄した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮してアルデヒド 21f (0.5 g、粗原料) をシロップとして得、これを精製せずに次のステップに使用した。

TLC : 10% MeOH / DCM (R_f : 0.8)

【0187】

21f から 21g

アルデヒド 21f (0.5 g、2.0 mmol) を乾燥 THF (50 mL) に溶解させ、CsF (0.3 g、2.0 mmol)、続いて CF₃-TMS (3.0 mL、20.3 mmol) を窒素雰囲気下、0 で加えた。得られた反応混合物を 0 で 2 時間撹拌し、NH₄Cl 水溶液 (50 mL) でクエンチした。反応混合物を EtOAc (3 × 30 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮してシリルエーテル 21g (0.7 g、粗原料) をジアステレオマーの混合物として得、これを以後さらに精製を行うことなく次のステップに用いた。

TLC : 50% EtOAc / ヘキサン (R_f : 0.8 および 0.9)

【0188】

21g から実施例 21 および 22

粗シリルエーテル 21g (0.7 g、1.8 mmol) を THF (50 mL) に溶かした溶液に、水 (50 mL) に溶解させた KOH (0.3 g、5.4 mmol) を 0 で加えた。得られた反応混合物を 0 で 1 時間撹拌した。反応の終了後 (TLC による)、反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した (3 × 20 mL)。合わせ

た有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗混合物を得た。この粗材料をカラムクロマトグラフィーにより精製して 21 (0.100 g) および 22 (0.100 g) をどちらも白色の固体として得た。

TLC: 50% EtOAc / ヘキサン (R_f : 21 は 0.3、および 22 は 0.7)

実施例 21

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm 単位): 8.0 - 7.98 (m, 2H), 7.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.75 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 11.5$ Hz, 7.5 Hz, 1H), 1.42 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

HPLC 純度: 99.43%

質量 (ESI): 333.1 [$M^+ - 1$]

実施例 22

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm 単位): 8.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.23 - 4.18 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).

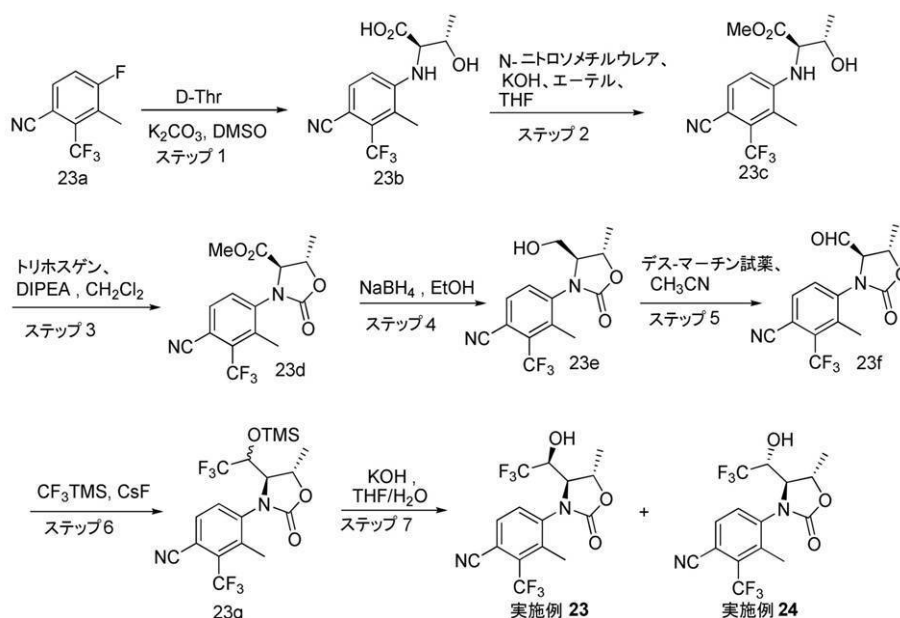
HPLC 純度: 99.87%

質量 (ESI): 333.1 [$M^+ - 1$]

【0189】

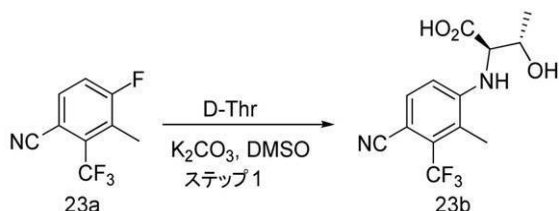
実施例 23 および 24

【化 85】



(2R, 3S) - 2 - ((4 - シアノ - 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) アミノ) - 3 - ヒドロキシブタン酸
23a から 23b

【化 8 6】



D - トレオニン (3 . 8 g 、 3 1 . 9 m m o l) を D M S O (3 0 m L) に溶かした溶液に、 K_2CO_3 (4 . 0 g 、 2 8 . 9 m m o l) 、続いて4 - フルオロ - 3 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル (2 3 a) (3 . 0 g 、 1 4 . 7 m m o l) を窒素雰囲気下、0 °C で加えた。次いで、得られた反応混合物を80 °C まで16時間加熱した。反応の終了後 (T L C による) 、反応混合物を水 (3 0 m L) で希釈し、クエン酸を用いてp H 約3 まで酸性化した。水層をE t O A c で抽出した (3 × 7 5 m L) 。合わせた有機抽出物を水で洗浄した (3 × 5 0 m L) 。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。この粗材料を10 % E t O A c / ヘキサンでトリチュレートして酸 2 3 b (2 . 5 g 、 5 7 %) を白色の固体として得た。

T L C : 3 0 % M e O H / C H _ 2 C l _ 2 (R _ f : 0 . 1)

^1H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d _ 6 , p p m 単位) : 7 . 6 6 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 6 . 8 6 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 5 . 5 9 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 4 . 2 7 - 4 . 2 5 (m , 1 H) , 4 . 1 8 (d d , J = 8 . 5 H z , 3 . 5 H z , 1 H) , 2 . 2 7 (s , 3 H) , 1 . 2 0 (d , J = 6 . 5 H z , 3 H) .

質量 (E S I) : 3 0 3 . 0 [M ^ + + 1]

【 0 1 9 0 】

2 3 b から 2 3 c

(2 R , 3 S) - メチル 2 - ((4 - シアノ - 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) アミノ) - 3 - ヒドロキシブタノエート

【化 8 7】



T H F (1 0 m L) に溶解させた (2 R , 3 S) - 2 - ((4 - シアノ - 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) アミノ) - 3 - ヒドロキシブタン酸 (2 3 b) (2 . 5 g 、 8 . 2 7 m m o l) の溶液を0 °C まで冷却し、これにジアゾメタン [N - ニトロソメチルウレア (2 . 5 g 、 2 4 . 7 m m o l) と、40 % K O H 溶液 (1 0 0 m L) を含むエーテル (2 0 m L) とから調製] を窒素雰囲気下で加えた。反応混合物をさらに30分間0 °C で撹拌した。反応の終了後 (T L C による) 、反応混合物を水 (3 0 m L) で希釈し、E t O A c で抽出した (3 × 3 0 m L) 。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮してエステル 2 3 c (2 . 2 g 、 粗原料) を白色の固体として得、これが T L C および ^1H N M R により純粋であったため、精製せずに次のステップに使用した。

T L C : 5 0 % E t O A c / ヘキサン (R _ f : 0 . 6)

^1H N M R (5 0 0 M H z , C D C l _ 3 , p p m 単位) : 7 . 5 3 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 6 . 7 0 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 5 . 2 0 (d , J = 8 . 0 H

z , 1 H), 4.40 - 4.39 (m, 1 H), 4.06 (dd, $J = 9.0$ Hz, 3.0 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 2.20 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 1.34 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H).

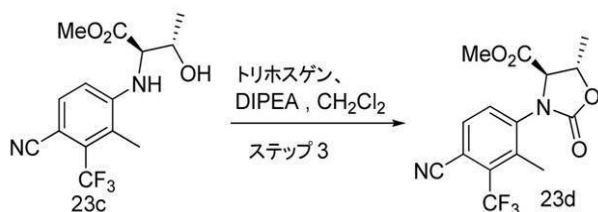
質量 (ESI): 316.9 [$M^+ + 1$]

【0191】

23c から 23d

(4R, 5S) - メチル 3 - (4 - シアノ - 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - メチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 4 - カルボキシレート

【化88】



10

(2R, 3S) - メチル 2 - ((4 - シアノ - 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) アミノ) - 3 - ヒドロキシブタノエート (23c) (2.2 g、6.96 mmol) を乾燥 CH_2Cl_2 (20 mL) に溶かした溶液を -78℃ まで冷却し、これに DIPEA (3 mL、20.7 mmol)、続いて乾燥 CH_2Cl_2 (10 mL) に溶解させたトリホスゲン (3.0 g、10.3 mmol) を窒素雰囲気下に加えた。得られた反応混合物を室温まで昇温し、さらに 16 時間撹拌した。反応の終了後 (TLC による)、反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出した (3 × 50 mL)。合わせた有機抽出物を水で洗浄した (3 × 50 mL)。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。この粗材料をカラムクロマトグラフィーにより精製してオキサゾリジノン 4 (2.1 g、88%) をオフホワイトの固体として得た。

20

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm 単位): 8.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 8.0 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 5.17 (br s, 1 H), 4.95 (m, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 2.40 (s, 1 H), 1.6 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H).

30

TLC: 40% EtOAc / ヘキサン (2 回溶出) (R_f : 0.55)

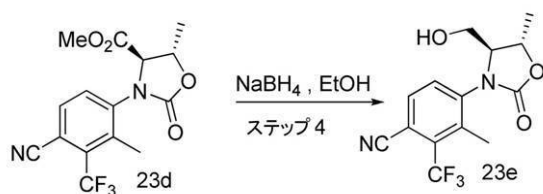
質量 (ESI): 343.6 [$M^+ + 1$]

【0192】

23d から 23e

4 - ((4S, 5S) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル

【化89】



40

オキサゾリジノン 23d (2.1 g、6.14 mmol) を EtOH (20 mL) に溶かした溶液を 0℃ まで冷却し、これに $NaBH_4$ (0.279 g、7.3 mmol) を窒素雰囲気下に加えた。得られた反応混合物を室温まで加温し、4 時間撹拌した。反応の終了後 (TLC による)、揮発物を減圧下で蒸発させ、残渣を飽和 NH_4Cl 溶液 (30 mL) で希釈し、30 分間室温で撹拌し、EtOAc で抽出した (3 × 30 mL)。合わせ

50

た有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。この粗材料をカラムクロマトグラフィーにより精製してアルコール 23e (1.6 g、84%) をオフホワイトの固体として得た。

TLC: 50% EtOAc / ヘキサン (R_f : 0.2)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm 単位): 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (br s, 1H), 5.08 (br s, 1H), 4.72 - 4.67 (m, 1H), 4.18 (br s, 1H), 3.46 - 3.42 (m, 1H), 3.34 - 3.31 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.50 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

質量 (ESI): 315.0 [$M^+ + 1$]

10

【0193】

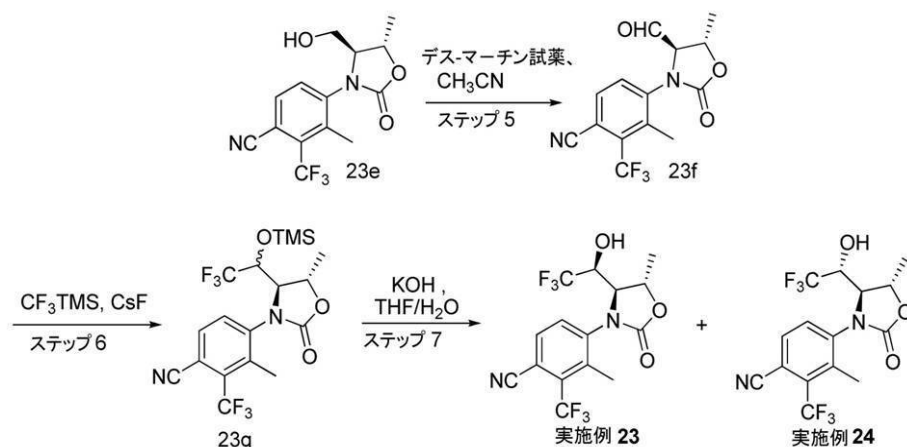
23e から実施例 23 および 24

3-メチル-4-((4S, 5S)-5-メチル-2-オキソ-4-((S)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)オキサゾリジン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

3-メチル-4-((4S, 5S)-5-メチル-2-オキソ-4-((R)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)オキサゾリジン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

【化90】

20



30

23e から 23f

アルコール 23e (1.6 g、5.1 mmol) を CH_3CN (30 mL) に溶解させ、0℃まで冷却し、デス-マーチンペルヨージナン (4.8 g、11.3 mmol) を窒素雰囲気下に加えた。得られた反応混合物を 0℃で 4 時間攪拌した。反応の終了後 (TLC による)、反応混合物に飽和 NaHCO_3 溶液 (50 mL) を加え、 CH_2Cl_2 で抽出した (2×30 mL)。合わせた有機抽出物を再び飽和 NaHCO_3 溶液で洗浄した (2×30 mL)。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮してアルデヒド 23f (1.2 g、粗原料) を白色の固体として得た。この粗材料を精製せずに次のステップに用いた。

40

TLC: 10% MeOH / CH_2Cl_2 (R_f : 0.4)

【0194】

23f から 23g

アルデヒド 23f (1.2 g、3.8 mmol) を THF (20 mL) に溶かした溶液を 0℃まで冷却し、これに CsF (0.574 g、3.8 mmol)、続いて CF_3TMS (4.0 mL、38 mmol) を窒素雰囲気下に加えた。反応混合物を 0℃で 3 時間攪拌した。反応の終了後 (TLC による)、反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液 (50 mL) でクエンチし、 EtOAc で抽出した (2×50 mL)。合わせた有機抽出物を Na_2S

50

O₄で乾燥させ、減圧下で濃縮してシリルエーテル23g(1.0g、粗原料)をジアステレオマーの混合物として得た。この粗材料を以後精製せずに次のステップに使用した。

TLC: 50% EtOAc / ヘキサン (R_f: 0.8)

【0195】

23gから実施例23および24

粗シリルエーテル23g(1.0g、2.2mmol)をTHF(20mL)に加え、0℃まで冷却し、水(20mL)に加えたKOH(363mg、6.6mmol)を加えた。得られた反応混合物を0℃で30分間撹拌した。反応の終了後(TLCによる)、反応混合物を水(30mL)で希釈し、EtOAcで抽出した(3×30mL)。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗混合物を得た。粗残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して実施例23(0.093g)を白色の固体として、実施例24(0.092g)を淡黄色の固体として得た。

TLC: 50% EtOAc / ヘキサン [R_f: 実施例23は0.3、および実施例24は0.45]

実施例23

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆, ppm単位): 8.09 (br s, 1H), 8.05 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.0Hz, 1H), 4.68 (t, J = 5.5Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.55 (d, J = 6.0Hz, 3H).

HPLC純度: 94.44%

質量 (ESI): 381.2 [M⁺ - 1]

実施例24

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆, ppm単位): 8.12 (m, 2H), 7.12 (br s, 1H), 4.92 (t, J = 6.0Hz, 1H), 4.58 (br s, 1H), 4.00 (t, J = 7.0Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.51 (d, J = 6.0Hz, 3H).

HPLC純度: 97.84%

質量 (ESI): 383.0 [M⁺ + 1]

【0196】

実施例25および26

4 - ((R) - 5 - ((S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) - 3 - メチル - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル 実施例25

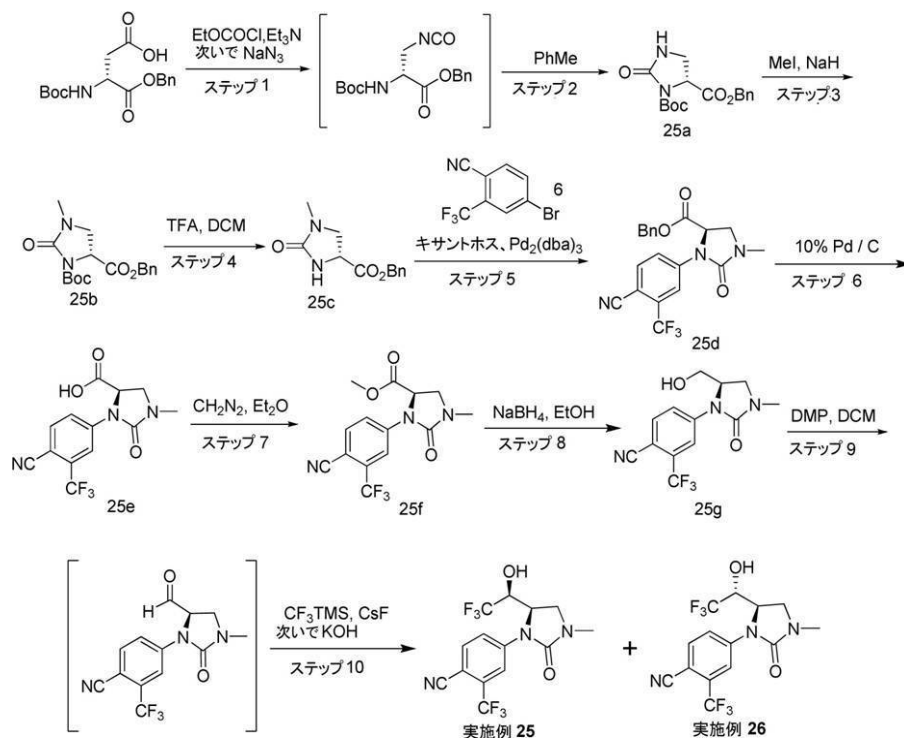
4 - ((R) - 5 - ((R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) - 3 - メチル - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル 実施例26

10

20

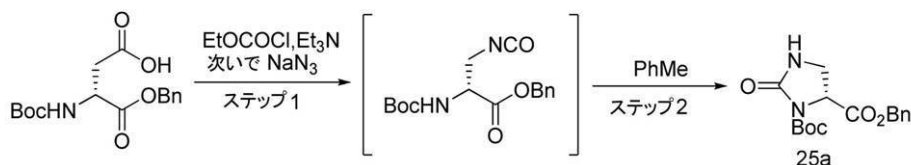
30

【化 9 1】



(R) - 1 - tert - ブチル 5 - ベンジル 2 - オキシイミダゾリジン - 1 , 5 - ジカル
ボキシレート (2 5 a)

【化 9 2】



THF (4 m L) に加えた Boc - D - アスパラギン酸 - 1 - ベンジルエステル (0 .
2 5 0 g 、 0 . 7 7 m m o l) の溶液を - 1 0 まで冷却し、これにエチルクロロホルマ
ート (0 . 1 1 m l 、 1 . 1 m m o l) および TEA (0 . 3 4 m l 、 2 . 4 7 m m o
1) を加え、3 0 分間攪拌した。NaN₃ (0 . 2 5 g 、 0 . 3 8 6 m m o l) を水 (4
m l) に溶解させ、温度を - 1 0 に維持しながら、反応混合物に分割して加えた。反応
混合物を室温まで徐々に加温し、さらに 2 時間攪拌した。反応の終了後 (TLC による)
、反応混合物を飽和 NaCl 溶液に注ぎ、EtOAc で抽出した (2 × 1 0 m L) 。合わ
せた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で量を半分に濃縮して、PhMe (1
5 m L) を加え、8 0 まで 4 時間加熱した。終了後 (TLC による) 、反応混合物を飽
和 NaCl 溶液に注ぎ、EtOAc で抽出した (2 × 1 5 m L) 。合わせた有機抽出物を
Na₂SO₄ で乾燥させ、カラムクロマトグラフィーにより精製して 2 5 a (0 . 1 1 g
、 4 4 %) を褐色の固体として得た。

40

TLC : 8 0 % EtOAc / ヘキサン (R_f : 0 . 8)

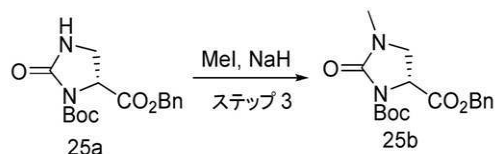
¹H NMR (DMSO - d₆ , 5 0 0 M H z) : 7 . 4 7 (b r s , 1 H) , 7 .
3 9 - 7 . 3 4 (m , 5 H) , 5 . 2 0 (d , J = 1 . 5 H z , 2 H) , 4 . 7 4 (d
d , J = 1 0 . 5 , 3 . 5 H z , 1 H) , 3 . 6 3 - 3 . 5 9 (m , 1 H) , 3 . 1 9 (d
d , J = 9 . 5 , 3 . 0 H z , 1 H) , 1 . 3 4 (s , 9 H) .

50

【0197】

(R)-1-tert-ブチル5-ベンジル3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1,5-ジカルボキシレート(25b)

【化93】



10

(R)-ベンジル2-オキソオキサゾリジン-5-カルボキシレート(25a)(0.1 g 0.312 mmol)をTHF(2 mL)に溶かした溶液を0℃まで冷却し、これに水素化ナトリウム(13.9 mg、0.37 mmol、鉱油中50%分散液)を加え、60分間撹拌した。反応混合物にMeI(0.048 g、0.343 mmol)を滴下して加え、室温まで徐々に加温し、2時間撹拌した。終了後(TLCによる)、反応混合物を飽和NH₄Cl溶液(10 mL)に注ぎ、EtOAcで抽出した(2×5 mL)。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗残渣を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して25b(0.070 g、67%)を褐色のシロップとして得た。

TLC: 60% EtOAc / ヘキサン (R_f: 0.3)

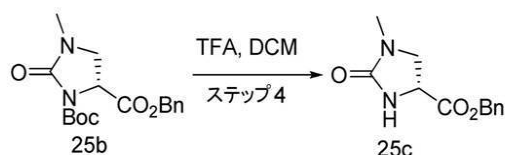
20

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): 7.39-7.35 (m, 5H), 5.20 (s, 2H), 4.71 (dd, J = 10.5, 3.5 Hz, 1H), 3.64 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.33 (s, 9H)。

【0198】

(R)-ベンジル1-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボキシレート(25c)

【化94】



30

(R)-1-tert-ブチル5-ベンジル3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1,5-ジカルボキシレート(25b)(0.650 g、1.95 mmol)をDCM(20 mL)に溶かした溶液を0℃まで冷却し、これにTFA(3 mL、2.9 mmol)を加えた。反応混合物を室温まで徐々に加温し、さらに1時間撹拌した。終了後(TLCによる)、反応混合物を飽和NaHCO₃溶液で中和させ、EtOAcで抽出した(3×10 mL)。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗残渣を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して25c(0.320 g、70%)をオフホワイトの固体として得た。

40

TLC: 60% EtOAc / ヘキサン (R_f: 0.4)

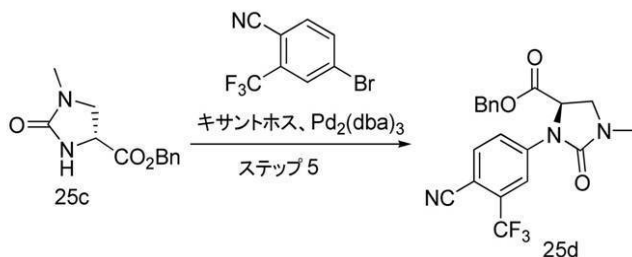
¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): 7.39-7.33 (m, 5H), 6.94 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.27 (dd, J = 9.5, 5.0 Hz, 1H), 3.58 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 8.5, 4.0 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H)。

【0199】

(R)-ベンジル-3-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボキシレート(25d)

50

【化 9 5】



10

1, 4 - ジオキサン (5 mL) に溶解させた 4 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル (0.1 g、0.4 mmol) に、(R) - ベンジル 1 - メチル - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボキシレート (25c) (0.093 g、0.4 mmol)、続いて Cs_2CO_3 (0.260 g、0.8 mmol) を室温に加え、アルゴンガスを 30 分間パージした。反応混合物に $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.036 g、0.04 mmol) およびキサントホス (0.034 g、0.058 mmol) を室温に加えた。次いで、得られた反応混合物を 100 °C まで 5 時間加熱した。終了後 (TLC による)、反応混合物をセライト床で濾過した。セライト床を EtOAc で洗浄し (2 × 5 mL)、濾液を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して 25d (0.075 g、46%) を無色のシロップとして得た。

20

TLC : 60% EtOAc / ヘキサン (R_f : 0.4)

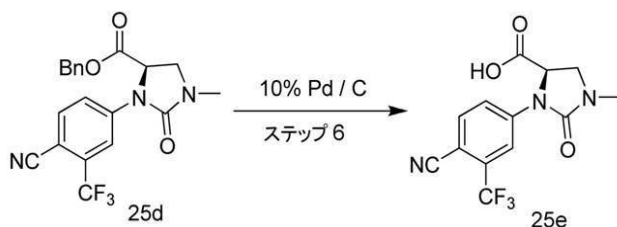
^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) : 8.35 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 3.0$ Hz, 3H), 7.26 - 7.25 (m, 2H), 5.42 (dd, $J = 2.5, 10.0$ Hz, 1H), 5.21 - 5.14 (m, 2H), 3.82 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.80 (s, 3H).

【0200】

(R) - 3 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 - メチル - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボン酸 (25e)

30

【化 9 6】



40

(R) - ベンジル 3 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 - メチル - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボキシレート (25d) (0.4 g、0.99 mmol) を MeOH (10 mL) に溶かした溶液に、10% Pd/C (50 mg) を加え、 H_2 雰囲気下で 2 時間攪拌した。終了後 (TLC による)、反応混合物をセライト床で濾過し、セライト床を MeOH (10 mL) で洗浄し、合わせた濾液を減圧下で濃縮して酸 25e (0.280 g、90%) を白色の固体として得た。

TLC : 60% EtOAc / ヘキサン (R_f : 0.9)

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) : 13.6 (br s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.17 (dd, $J = 10.0, 2.5$ Hz, 1H), 3.81 - 3

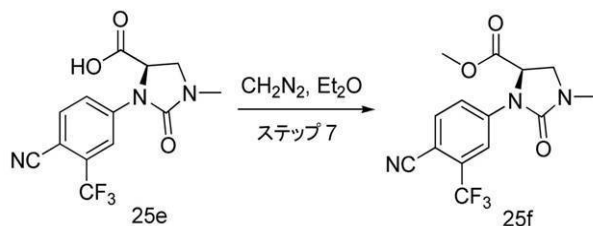
50

. 77 (m, 1H), 3.59 - 3.57 (m, 1H), 2.80 (s, 3H).

【0201】

(R)-メチル3-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボキシレート(25f)

【化97】



10

(R)-3-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボン酸(25e)(0.280g、0.894mmol)をTHF(10mL)に溶かした溶液を0℃まで冷却し、これにジアゾメタン[N-ニトロソメチルウレア(0.276g、2.68mmol)と、40%KOH溶液(15mL)を含むエーテル(10mL)とから調製]を窒素雰囲気下で加えた。得られた反応混合物を室温まで加温し、1時間撹拌した。終了後(TLCによる)、反応混合物を飽和NaCl溶液に注ぎ、EtOAcで抽出した(2×10mL)。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗残渣を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製してメチルエステル25f(0.210g、72%)を無色のシロップとして得た。

20

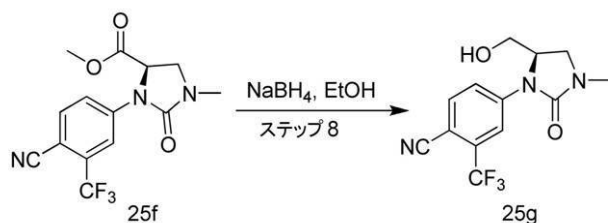
TLC: 50% EtOAc / ヘキサン (R_f: 0.7)

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): 8.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 10.0, 2.5 Hz, 1H), 3.82 - 3.78 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.64 - 3.61 (m, 1H), 2.79 (s, 3H).

【0202】

2-(トリフルオロメチル)-4-((R)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ベンゾニトリル(25g)

【化98】



40

(R)-メチル3-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボキシレート(25f)(0.330g、1.01mmol)をEtOH(20mL)に溶かした溶液を0℃まで冷却し、これに、温度を0℃に維持しながら水素化ホウ素ナトリウム(0.045g、1.21mmol)を数回に分けて加えた。反応混合物を室温まで徐々に加温し、さらに6時間撹拌した。終了後(TLCによる)、揮発物を減圧下で除去し、粗残渣をEtOAcで抽出した(3×20mL)。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗反応混合物を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製してアルコール25g(0.21g、69%)を白色の固体として得た。

50

TLC: 60% EtOAc / ヘキサン (R_f : 0.4)

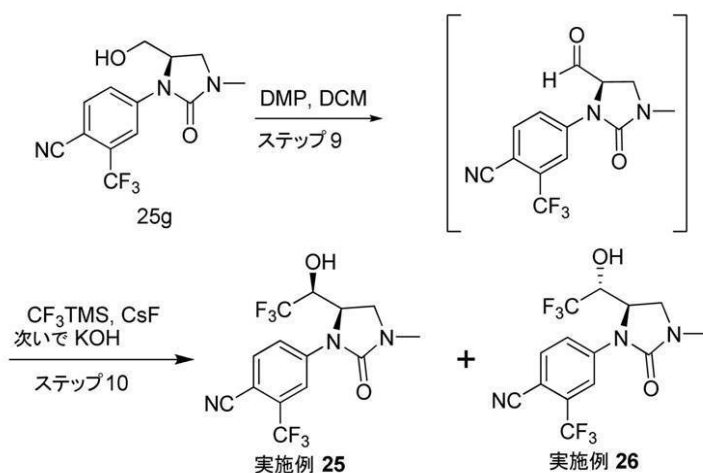
^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): 8.49 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 1H), 5.04 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.5 (m, 1H), 3.60 - 3.46 (m, 3H), 3.36 (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 1H), 2.79 (s, 3H).

【0203】

4 - ((R) - 5 - ((S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) - 3 - メチル - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル 実施例 25

4 - ((R) - 5 - ((R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) - 3 - メチル - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル 実施例 26

【化99】



2 - (トリフルオロメチル) - 4 - ((R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチル - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) ベンゾニトリル (25 g) (0.1 g, 0.33 mmol) を CH_2Cl_2 (10 mL) に溶かした溶液を 0 まで冷却し、これにデスマーチンペルヨージナン (0.212 g, 0.49 mmol) を加えた。反応混合物を室温まで徐々に加温し、1時間攪拌し、飽和 NaHCO_3 溶液 (10 mL) でクエンチし、EtOAc で抽出した (2 x 20 mL)。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮してアルデヒド (0.99 g、粗原料) を得、これを以後何ら精製を行うことなく次のステップに使用した。

TLC: 10% MeOH / DCM (R_f : 0.5)

【0204】

粗アルデヒド (0.099 g, 0.33 mmol) を乾燥 THF (5 mL) に溶解させ、0 まで冷却し、CsF (0.025 g, 1.49 mmol)、続いて CF_3TMS (0.213 g, 0.166 mmol) を加え、1時間攪拌した。終了後 (TLC による)、反応混合物を NH_4Cl 水でクエンチし、EtOAc で抽出した (2 x 20 mL)。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して粗シリルエーテル (0.147 g) をジアステレオマーの混合物として得た。この粗材料は、精製せずに次のステップに使用した。

TLC: 50% EtOAc / ヘキサン R_f : (0.7 および 0.8)

【0205】

粗シリルエーテル (0.147 g, 0.334 mmol) を THF (5 mL) に加え、0 まで冷却し、 H_2O (2 mL) に溶解させた KOH (0.093 g, 1.67 mmol)

1)を加え、1時間攪拌した。終了後(TLCによる)、反応混合物をH₂O(20mL)で希釈し、EtOAcで抽出した(2×15mL)。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して粗残渣を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して実施例25(0.008g)および実施例26(0.010g)をどちらも白色の固体として得た。

TLC: 50% EtOAc / ヘキサン R_f: 0.2 (実施例25) および 0.4 (実施例26)

実施例25

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): 8.32 (d, J = 1.5, 1H), 8.07 (d, J = 8.5, 1H), 7.93 - 7.91 (m, 1H), 6.86 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.94 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.34 - 4.30 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.47 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H).

10

実施例26

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): 8.35 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.02 - 4.99 (m, 1H), 4.25 - 4.22 (m, 1H), 3.60 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.8 (s, 3H).

【0206】

20

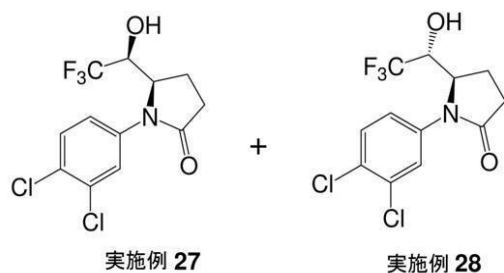
実施例1～4と同様の方法を用いて適切な出発材料から以下の化合物を調製した:

実施例27および28

(R)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-((S)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピロリジン-2-オン(実施例27)および

(R)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-((R)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピロリジン-2-オン(実施例28)

【化100】



30

実施例29および30

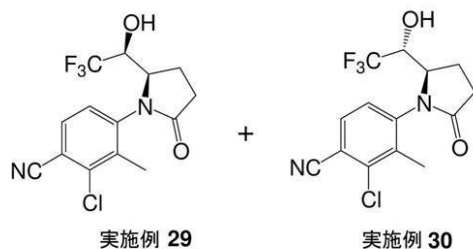
2-クロロ-4-((R)-2-((S)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)-3-メチルベンズニトリル(実施例29)

40

および

2-クロロ-4-((R)-2-((R)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)-3-メチルベンズニトリル(実施例30)

【化 1 0 1】



10

実施例 3 1、3 2 および 3 3

2 - クロロ - 4 - ((R) - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) ベンゾニトリル

(実施例 3 1)、

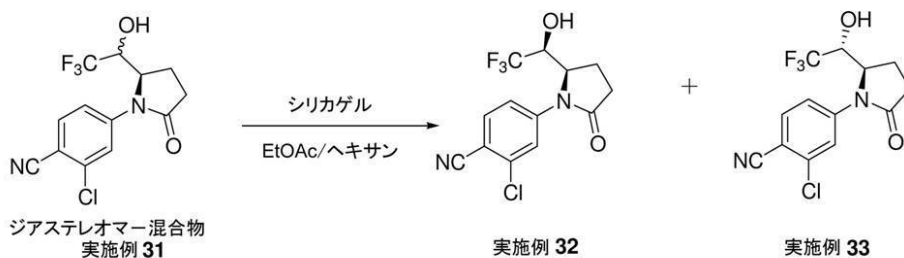
2 - クロロ - 4 - ((R) - 2 - ((S) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) ベンゾニトリル (実施例 3 2)

および

2 - クロロ - 4 - ((R) - 2 - ((R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) ベンゾニトリル (実施例 3 3)

【化 1 0 2】

20



【 0 2 0 7】

実施例 7 ~ 2 4 と同様の方法を用いて適切な出発材料から以下の化合物を調製した：

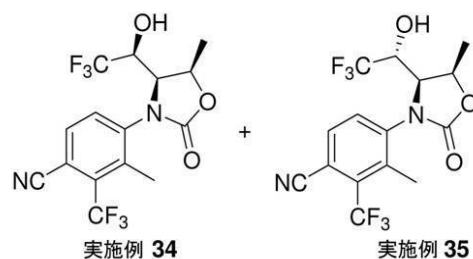
30

実施例 3 4 および 3 5

4 - ((4 S , 5 R) - 4 - ((S) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) - 5 - メチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) - 3 - メチルベンゾニトリル (実施例 3 4)

および 4 - ((4 S , 5 R) - 4 - ((R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) - 5 - メチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) - 3 - メチルベンゾニトリル (実施例 3 5)

【化 1 0 3】



40

実施例 3 6 および 3 7

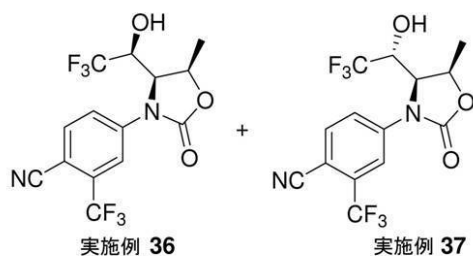
4 - ((4 S , 5 R) - 4 - ((S) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) - 5 - メチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)

50

）ベンゾニトリル（実施例 36）

および 4 - ((4 S , 5 R) - 4 - ((R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) - 5 - メチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル（実施例 37）

【化 104】



10

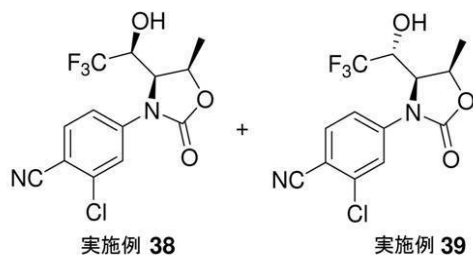
実施例 38 および 39

2 - クロロ - 4 - ((4 S , 5 R) - 4 - ((S) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) - 5 - メチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) ベンゾニトリル（実施例 38）および

2 - クロロ - 4 - ((4 S , 5 R) - 4 - ((R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) - 5 - メチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) ベンゾニトリル（実施例 39）

20

【化 105】



30

【0208】

生物活性の測定

本発明の化合物の有用性を証明するため、アンドロゲン受容体結合アッセイを行ったところ、本発明の化合物の多くが、アンドロゲン受容体に対して顕著な親和性を示すことが明らかにされる。アッセイは、製造者（Invitrogen, Madison, WI）が指定した通り行った。簡単に説明すると、1.5 ml エッペンドルフチューブ中の 500 μ l の AR スクリーニング緩衝液に 10 mM の化合物 1 μ l を加えて 2×10^{-5} M のストック溶液を作製した。10⁻⁵ M ~ 10⁻¹² M の濃度範囲の被検化合物の 10 倍希釈系列を調製した。各希釈液をブラック 384 - マイクロタイタープレートに 3 ウェルずつ加えた。最終反応液中の被検化合物は 2 倍希釈される。2 nM の Flouromone AL Green（商標）および 30 nM の AR を用いて 2 \times AR - Flouromone（商標）複合体を調製した。25 μ l の 2 \times 複合体を各反応ウェルにアリコートに分けて、最終反応容量が 50 μ l / ウェルになるようにした。プレートをホイルカバーでシールし、暗所、室温で 4 時間インキュベートした。各ウェルの偏光値を測定した。偏光値は、被検化合物の濃度に対してプロットした。最大値の半値となる被検化合物の濃度が被検化合物の IC₅₀ に相当する。対照として、アッセイごとに R1881（メチルトリエノロン）の競合曲線を作成した。GraphPad（商標）Software Inc. 製の GraphPad Prism（登録商標）ソフトウェアを用いてカーブフィッティングを行った。結果を表 1 に示す。

40

【0209】

50

アンドロゲンのインビボラットモデル、および同化活性ラットのハーシュバーガー（HERSCHBERGER）アッセイ

以下は、本発明の選択的アンドロゲンのインビボ評価の典型的な手順である。具体的には、本アッセイは主に本発明の選択的アンドロゲンが幼若去勢ラットの筋肉を肥大させる能力を調べる。さらに、アンドロゲン作用は主として前立腺および精嚢の重量を測定することによっても調べられる。選択的化合物は、テストステロン処置した去勢動物または処置していない無処置動物と比較して前立腺および精嚢より肛門挙筋でより大きな増大を示す。幼若Sprague Dawley雄ラットを入手したCharles River Laboratories（Stoneridge，NY）。動物はすべて、明期12時間：暗期12時間のサイクル、温度および湿度の管理された部屋に収容し、飼料（TD 291615，Teklad，Madison，WI）および水を自由に摂取させた。ラットを麻酔し、精嚢摘出手術（GDX）またはシャム手術（SHAM）を行った。7日間の回復期間の後、動物を体重を基準として無作為化法により、処置群（ $n = 5$ ）、SHAM群、OVX + ビヒクル群、OVX + Cp d処置群に割り付けた。プロピオン酸テストステロン（5% DMSO / 95% トウモロコシ油中TP 1mg / kg）を1日1回皮下注射により投与したのに対し、本発明の化合物はビヒクル（0.5% カルボキシメチルセルロース）を用いて投与し、1日1回強制経口投与した。次いでラットに1日1回4日間投与した。最終投与から24時間後、すべての動物を二酸化炭素吸入により安楽死させた。前立腺、精嚢、ならびに肛門挙筋組織および球海綿体筋（LABC）組織を切除し、重量を測定し、記録した。LABCの平均値の増加から、試験した最大用量1mg / kg ~ 30mg / kgにおいて典型的にはその個々の化合物の経口投与に関する同化活性が示される。表1を参照されたい。

10

20

【0210】

骨減少症のインビボモデルおよび予防

本発明の化合物をインビボでアッセイして、本発明の化合物が骨減少症動物モデルの骨減少を予防する作用を判定してもよい。骨減少症動物モデルは当業者によく知られている。骨減少症モデルの例には、ラットおよびマウスの卵巣摘出モデルがある。こうした例は当該技術分野において豊富にあり、いくつかの非限定的な方法および例については、Cesnjaj, et al European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry (1991), 29(4), 211-219; Y. L. Ma et al., Japanese Journal of Bone and Mineral Research 23 (Suppl.): 62-68 (2005); Ornoy, et al, Osteoporosis: Animal Models for the Human Disease; Animal Models of Human Related calcium Metabolic Disorders (1995), 105-126に記載されている。

30

【0211】

【表 1】

表 1 化合物の AR 結合親和性および経口活性

化合物	結合 IC ₅₀ (nM)	LABC 重量のハーシュバーガー (Herscheberger)アッセイにおける経口活性
実施例 1	14	yes
実施例 2	100	nt
実施例 3	11	yes
実施例 4	120	nt
実施例 5	530	nt
実施例 6	結合せず	nt
実施例 7	50	yes
実施例 8	>1,000	nt
実施例 9	45	yes
実施例 10	>1,000	nt
実施例 11	25	yes
実施例 12	933	nt
実施例 13	13	yes
実施例 14	>1,000	nt
実施例 15	200	nt
実施例 16	>1,000	nt
実施例 17	13	yes
実施例 18	700	nt
実施例 19	4	yes
実施例 20	72	yes
実施例 21	15	yes
実施例 22	210	yes
実施例 23	33	nt
実施例 24	>1,000	nt
実施例 25	10	no
実施例 26	>1,000	no

no=試験した最高用量で活性が観察されなかった

yes=去勢ビヒクル対照と比較して LABC の重量が増加した

nt=試験せず

【 0 2 1 2 】

追加データを表 2 に示す。

【 0 2 1 3 】

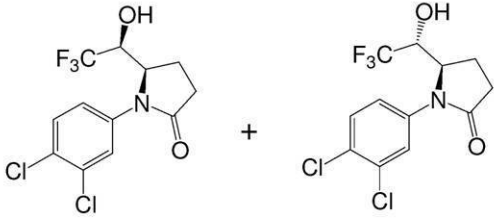
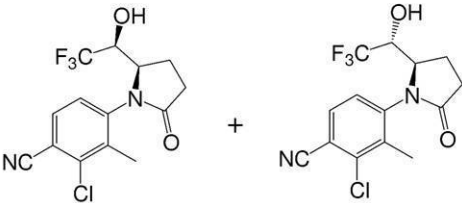
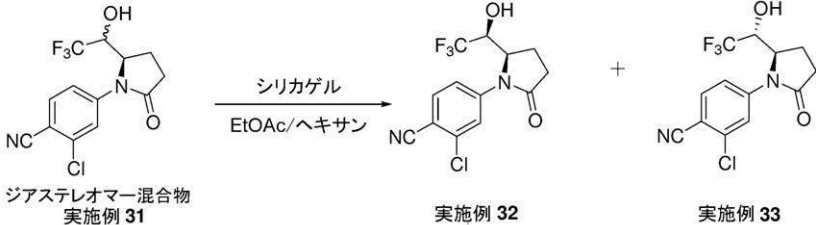
10

20

30

【表 2】

表 2

化合物	結合 IC ₅₀ (nM)	LABC 重量のハーシュバーガー (Herscheberger)アッセイにおける経口活性
 <p>実施例 27 実施例 28</p>		
実施例 27	62	yes
実施例 28	>1000	nt
 <p>実施例 29 実施例 30</p>		
実施例 29	25	yes
実施例 30	491	no
 <p>ジアステレオマー混合物 実施例 31 実施例 32 実施例 33</p>		

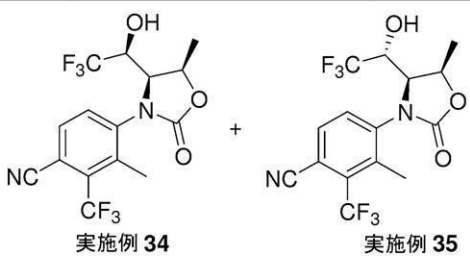
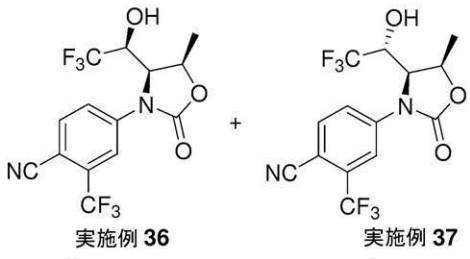
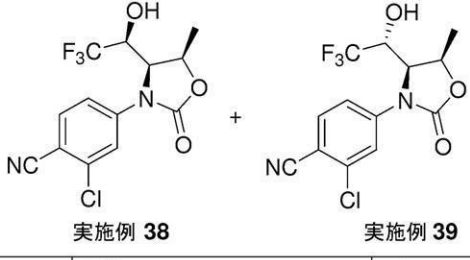
【 0 2 1 4 】

10

20

30

【表 3】

实施例 31	46	yes
实施例 32	nt	nt
实施例 33	65	nt
 <p>实施例 34 实施例 35</p>		
实施例 34	>1000	nt
实施例 35	>10000	nt
 <p>实施例 36 实施例 37</p>		
实施例 36	>1000	nt
实施例 37	>1000	nt
 <p>实施例 38 实施例 39</p>		
实施例 38	150	nt
实施例 39	550	nt

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/433 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4166 (2006.01)
 A 6 1 K 31/421 (2006.01)
 A 6 1 P 1/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/02 (2006.01)
 A 6 1 P 1/14 (2006.01)
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)
 A 6 1 P 3/00 (2006.01)
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)
 A 6 1 P 3/06 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 5/00 (2006.01)
 A 6 1 P 5/06 (2006.01)
 A 6 1 P 5/24 (2006.01)
 A 6 1 P 5/26 (2006.01)
 A 6 1 P 5/30 (2006.01)
 A 6 1 P 5/50 (2006.01)
 A 6 1 P 7/00 (2006.01)
 A 6 1 P 7/02 (2006.01)
 A 6 1 P 7/04 (2006.01)
 A 6 1 P 7/06 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 13/08 (2006.01)
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)
 A 6 1 P 15/00 (2006.01)
 A 6 1 P 15/08 (2006.01)
 A 6 1 P 15/10 (2006.01)
 A 6 1 P 15/12 (2006.01)
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)
 A 6 1 P 17/02 (2006.01)
 A 6 1 P 17/10 (2006.01)
 A 6 1 P 17/14 (2006.01)
 A 6 1 P 19/00 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 19/04 (2006.01)
 A 6 1 P 19/08 (2006.01)
 A 6 1 P 19/10 (2006.01)
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)
 A 6 1 P 21/04 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/18 (2006.01)
 A 6 1 P 25/20 (2006.01)
 A 6 1 P 25/24 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/433
 A 6 1 K 31/4166
 A 6 1 K 31/421
 A 6 1 P 1/00
 A 6 1 P 1/02
 A 6 1 P 1/14
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 3/00
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 5/00
 A 6 1 P 5/06
 A 6 1 P 5/24
 A 6 1 P 5/26
 A 6 1 P 5/30
 A 6 1 P 5/50
 A 6 1 P 7/00
 A 6 1 P 7/02
 A 6 1 P 7/04
 A 6 1 P 7/06
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 13/08
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 15/00
 A 6 1 P 15/08
 A 6 1 P 15/10
 A 6 1 P 15/12
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 17/02
 A 6 1 P 17/10
 A 6 1 P 17/14
 A 6 1 P 19/00
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 19/04
 A 6 1 P 19/08
 A 6 1 P 19/10
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 21/04
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 25/18
 A 6 1 P 25/20
 A 6 1 P 25/24
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 29/00

1 0 1

A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
			A 6 1 P	43/00	1 1 1

(56)参考文献 国際公開第2005/090282(WO, A1)

国際公開第2009/082437(WO, A1)

国際公開第2009/020234(WO, A1)

国際公開第2009/133861(WO, A1)

国際公開第2005/018573(WO, A1)

国際公開第2001/016108(WO, A1)

欧州特許出願公開第01911743(EP, A1)

国際公開第2006/031715(WO, A1)

特開平11-228525(JP, A)

国際公開第2008/021331(WO, A1)

国際公開第2003/092698(WO, A1)

Martinborough, Esther; Shen, Yixing; Van Oeveren, Arjan; Long, Yun Oliver; Lau, Thomas L. S.; Marschke, Keith B.; Chang, William Y.; Lopez, Francisco J.; Vajda, Eric G.; Rix, Peter J.; Viveros, O. Humberto; Negro-Vilar, Andres; Zhi, Lin, Substituted 6-(1-Pyrrolidine)quinolin-2(1H)-ones as Novel Selective Androgen Receptor Modulators, Journal of Medicinal Chemistry, 2007年, Vol. 50, Issue 21, 5049-5052

Obinata, Ryusuke; Kawasaki-Takasuka, Tomoko; Yamazaki, Takashi, Stereodivergent Construction of Aminodiols with a CF3 Group, Organic Letters, 2010年, Vol. 12, Issue 19, 4316-4319

Trost, Barry M.; Terrell, Lamont R., A Direct Catalytic Asymmetric Mannich-type Reaction to syn-Amino Alcohols, Journal of the American Chemical Society, 2003年, Vol. 125, Issue 2, 338-339

Shimizu, Makoto; Ando, Hiromi; Niwa, Yasuki, Diastereoselective allylation of imines with -silyloxyallylstannanes promoted by trimethylsilyl triflate and application to the synthesis of erythro-sphingosine, Letters in Organic Chemistry, 2005年, Vol. 2, No. 6, 512-514

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D207/00 - 207/50

C07D233/00 - 233/96

C07D261/00 - 273/08

C07D401/00 - 421/14

A61K 31/33 - 33/44

A61P 1/00 - 43/00, 171

CAPLUS/REGISTRY(STN)