

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5138753号
(P5138753)

(45) 発行日 平成25年2月6日(2013.2.6)

(24) 登録日 平成24年11月22日(2012.11.22)

(51) Int.Cl.	F 1
A 6 1 K 31/4166 (2006.01)	A 6 1 K 31/4166
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10

請求項の数 22 (全 133 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-237937 (P2010-237937)
 (22) 出願日 平成22年10月22日(2010.10.22)
 (62) 分割の表示 特願2008-511114 (P2008-511114) の分割
 原出願日 平成18年3月29日(2006.3.29)
 (65) 公開番号 特開2011-68653 (P2011-68653A)
 (43) 公開日 平成23年4月7日(2011.4.7)
 審査請求日 平成22年10月22日(2010.10.22)
 (31) 優先権主張番号 60/680, 835
 (32) 優先日 平成17年5月13日(2005.5.13)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/750, 351
 (32) 優先日 平成17年12月15日(2005.12.15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 506115514
 ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシ
 ティ オブ カリフォルニア
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94
 607 オークランド フランクリン ス
 トリート 1111 トゥエルフス フロ
 ア
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

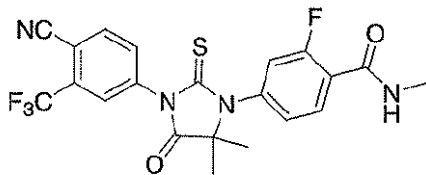
(54) 【発明の名称】 ジアリアルヒダントイン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

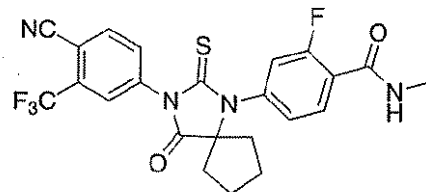
前立腺癌を処置するための薬学的組成物であって、治療有効量の以下：

【化1】



[RD162']

および



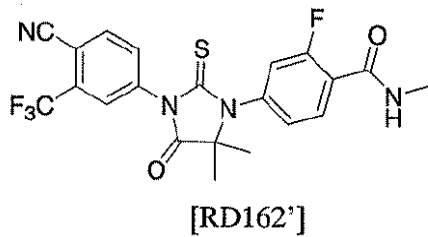
[RD162'']

からなる群より選択される化合物またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なキャリアまたは希釈剤を含む、薬学的組成物。

【請求項 2】

前記化合物が、

【化 2】



[RD162']

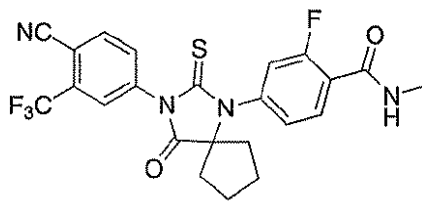
10

である、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3】

前記化合物が、

【化 3】



[RD162'']

20

である、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

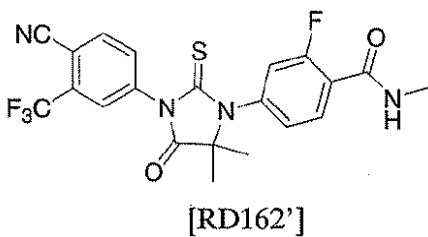
【請求項 4】

請求項 1 に記載の薬学的組成物であって、該薬学的組成物が、ホルモン感受性前立腺癌を処置するための薬学的組成物ではない、薬学的組成物。

【請求項 5】

前記化合物が、

【化 4】



[RD162']

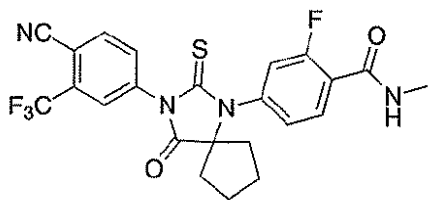
30

である、請求項 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 6】

前記化合物が、

【化 5】



[RD162'']

40

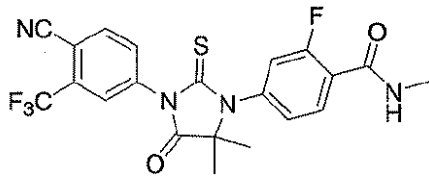
である、請求項 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 7】

50

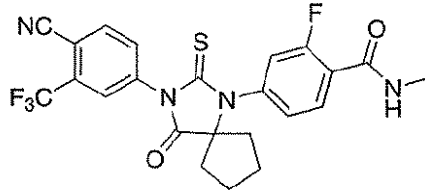
ホルモン抵抗性前立腺癌を処置するための薬学的組成物であって、治療有効量の以下：

【化6】



[RD162']

および



[RD162'']

10

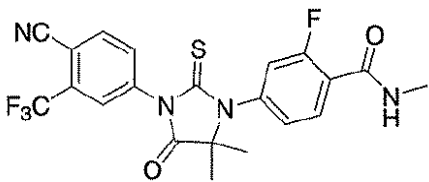
からなる群より選択される化合物またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なキャリアまたは希釈剤を含む、薬学的組成物。

【請求項8】

前記化合物が、

20

【化7】



[RD162']

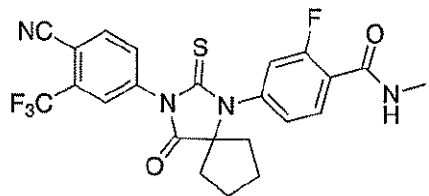
である、請求項7に記載の薬学的組成物。

【請求項9】

前記化合物が、

30

【化8】



[RD162'']

である、請求項7に記載の薬学的組成物。

【請求項10】

前記化合物が、0.001 mg/kg体重/日～100 mg/kg体重/日の投薬量で投与されることによって特徴付けられる、請求項1、2、3、4、5、6、7、8および9のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

40

【請求項11】

前記化合物が、0.1 mg/kg体重/日～10 mg/kg体重/日の投薬量で投与されることによって特徴付けられる、請求項1、2、3、4、5、6、7、8および9のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項12】

前記化合物が、1 mg/kg体重/日～10 mg/kg体重/日の投薬量で投与されることによって特徴付けられる、請求項1、2、3、4、5、6、7、8および9のいずれ

50

か一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 13】

前記化合物が、1 mg / kg 体重 / 日の投薬量で投与されることによって特徴付けられる、請求項 1、2、3、4、5、6、7、8 および 9 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 14】

前記化合物が、2 mg / kg 体重 / 日の投薬量で投与されることによって特徴付けられる、請求項 1、2、3、4、5、6、7、8 および 9 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 15】

前記組成物が、静脈内注射によって、組織内への注射によって、腹腔内に、経口的に、局所的に、または鼻によって投与される、請求項 1、2、3、4、5、6、7、8 および 9 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 16】

前記組成物が、経口的に投与される、請求項 1、2、3、4、5、6、7、8 および 9 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 17】

前記組成物が、溶液、分散液、懸濁液、散剤、カプセル、錠剤、丸薬、時限放出カプセル、時限放出錠剤、および時限放出丸薬として投与されることによって特徴付けられる、請求項 1、2、3、4、5、6、7、8 および 9 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 18】

前記組成物が、カプセル、錠剤または丸薬として投与されることによって特徴付けられる、請求項 1、2、3、4、5、6、7、8 および 9 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 19】

前記組成物が、毎日投与されることによって特徴付けられる、請求項 1、2、3、4、5、6、7、8 および 9 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 20】

前記組成物が、1日あたり3回投与されることによって特徴付けられる、請求項 1、2、3、4、5、6、7、8 および 9 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 21】

前記組成物が、単位剤形あたり 5 mg ~ 1000 mg の活性成分を含む単位剤形で投与されることによって特徴付けられる、請求項 1、2、3、4、5、6、7、8 および 9 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 22】

前記組成物が、単位剤形あたり 100 mg の活性成分を含む単位剤形で投与されることによって特徴付けられる、請求項 1、2、3、4、5、6、7、8 および 9 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、ジアリールチオヒダントインを含めたジアリールヒダントイン化合物、ならびにこれらを合成するための方法、およびホルモン抵抗性前立腺癌の処置においてこれらを使用するための方法に関する。本願は、出願番号 60 / 756, 552、出願番号 60 / 750, 351 および出願番号 60 / 680, 835 という米国仮出願による優先権を主張する。これらの出願の明細書は、本明細書中に参考として援用される。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

10

20

30

40

50

前立腺癌は、欧米人の男性において最も一般的な発生率の癌であり、癌による死の2番目に多い原因である。この癌が局所的に限定されるとき、この疾患は、外科手術または放射線療法によって治癒可能である。しかし、このような癌の30%は、遠位の転移性疾患を伴って再発し、その他は診断上疾患が進行している。進行した疾患は、いわゆるアンドロゲン枯渇療法、去勢および/または抗アンドロゲンの投与によって治療される。去勢は、循環レベルのアンドロゲンを低下し、アンドロゲンレセプター（AR）の活性を減少する。抗アンドロゲンの投与は、アンドロゲン結合と競合すること、それゆえに、AR活性を減少することによってAR機能をブロックする。最初は有効であるが、これらの治療は急速に失敗し、癌がホルモン抵抗性になる。

【0003】

最近、ARの過剰発現が、ホルモン抵抗性前立腺癌の原因として同定および確認されてきた。非特許文献1を参照のこと。これは、参照により本明細書に援用される。ARの過剰発現は、ホルモン感受性前立腺癌から、ホルモン抵抗性前立腺癌までの進行を引き起こすために十分であり、このことは、現在の薬物よりも良好なAR阻害剤が、前立腺癌の進行を遅延させ得ることを示唆する。ARおよびそのリガンド結合が、ホルモン抵抗性前立腺癌の増殖のために必要であることが実証され、このことは、ARがなおこの疾患のための標的であることを示した。ARの過剰発現が、ホルモン抵抗性前立腺癌において、抗アンドロゲンを、アンタゴニストからアゴニストに転換することもまた実証された（ARアンタゴニストはAR活性を阻害し、ARアゴニストはAR活性を刺激する）。この研究からのデータは、去勢および抗アンドロゲンが、前立腺癌の進行を妨害することに失敗する理由を説明し、ホルモン抵抗性前立腺癌の認識されていない特性を明らかにする。

【0004】

ビカルタミド（商標名：カソデックス（Casodex））は、最も一般的に使用されている抗アンドロゲンである。これは、ホルモン感受性前立腺癌におけるARに対して阻害的効果を有するが、癌がホルモン抵抗性前立腺癌になったときには、ARを抑制することに失敗する。現在の抗アンドロゲンの2つの弱点が、ホルモン感受性段階からホルモン抵抗性疾患への前立腺癌の進行を妨害することの失敗、およびホルモン抵抗性前立腺癌を有効に治療することの失敗の原因である。1つはそれらの弱いアンタゴニスト活性であり、他方はARがホルモン感受性前立腺癌において過剰発現されたときのそれらの強力なアゴニスト活性である。それゆえに、より強力なアンタゴニスト活性および最小限のアゴニスト活性を有するより良好なAR阻害剤が、疾患の進行を遅らせるため、および致命的なホルモン感受性前立腺癌を治療するために必要とされる。

【0005】

ビカルタミドなどの、非ステロイド性抗アンドロゲンは、これらがより選択性であり、かつより少ない副作用を有するため、前立腺癌のためのステロイド性化合物を超えて好ましいものであった。このクラスの化合物は、特許文献1、特許文献2、特許文献3、特許文献4および特許文献5、ならびに特許文献6などの多くの特許に記載されており、これらのすべては参照により本明細書に援用される。

【0006】

特許文献7は、非常に多くの数の化合物を包含する広い特許請求の範囲を含むが、合成経路は、これらの化合物のわずかの部分についてのみ提示されており、薬理的データは、これらのうちの2つのみについて提示されており、当業者は、他の特定の化合物を容易に想定することはできない。

【0007】

ホルモン抵抗性前立腺癌のメカニズムは知られていなかったため、ホルモン抵抗性前立腺癌に対するそれらの効果について、これらの特許の中に記載されるこれらの化合物を試験するための生物学的系は存在しなかった。特に、ホルモン抵抗性前立腺癌におけるAR過剰発現が阻害剤をアンタゴニストからアゴニストに切り換える能力は認識されていなかった。ホルモン抵抗性前立腺癌のいくつかの新たな特性は、PCT出願US04/42221およびUS05/05529に報告されており、これらは、参照により本明細書に援

10

20

30

40

50

用される。PCT国際出願US05/05529は、化合物のアンドロゲンレセプターアンタゴニスト特性およびアゴニスト特性を同定するための方法論を提示した。しかし、作製した各々の化合物について、化合物のアンタゴニスト特性およびアゴニスト特性を決定する時間のかかるプロセスが決定されなければならない。すなわち、化合物単独の化学構造から、前立腺癌を治療するために関連する特性を正確に予測するための方法は存在しない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】米国特許第4,097,578号明細書

10

【特許文献2】米国特許第5,411,981号明細書

【特許文献3】米国特許第5,705,654号明細書

【特許文献4】国際公開第97/00071号パンフレット

【特許文献5】国際公開第00/17163号パンフレット

【特許文献6】米国特許出願公開第2004/0009969号明細書

【特許文献7】米国特許第5,434,176号明細書

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】Chen, C. D., Welsbie, D. S., Tran, C., Baek, S. H., Chen, R., Vessella, R., Rosenfeld, M. G., およびSawyers, C. L., Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy, Nat. Med., 10:33-39, 2004

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

所望の薬理学的特性を有する新規なチオヒダントイン化合物、およびそれらを調製するための合成経路についての必要性が存在する。活性は小さな構造的な変化に対して感受性であるため、1つの化合物が前立腺癌を治療する際に有効であり得るのに対して、第2の化合物は、たとえそれが第1の化合物とはわずかにのみ異なる、すなわち、単一の置換基の置き換えで異なるとしても、有効でないかもしれない。

30

【0011】

アンドロゲン活性と拮抗する高い効力を有し、かつ最小限のアゴニスト活性を有する化合物の同定は、ホルモン抵抗性前立腺癌(HRPC)を克服し、かつホルモン感受性前立腺癌(HSPC)の進行を回避または遅延させるはずである。それゆえに、非ステロイド性、非毒性、かつ組織選択性である修飾因子(modulator)などのアンドロゲンレセプターの選択的修飾因子の同定のための必要性が当該分野において存在する。

【課題を解決するための手段】

【0012】

(発明の要旨)

40

本発明は、ARに対して最小限のアゴニスト活性を伴いながら、強力なアンタゴニスト活性を有する一連の化合物を提供する。これらの化合物は、ホルモン抵抗性前立腺癌の増殖を阻害する。

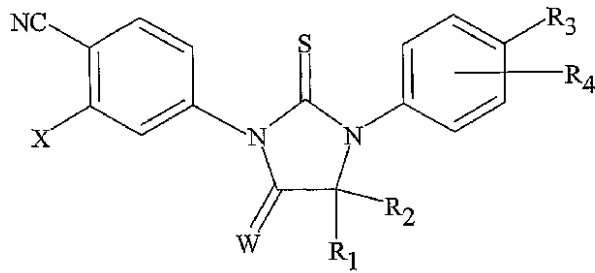
【0013】

本発明は、例えば、以下を提供する。

(項目1)

化学式:

【化 1】



10

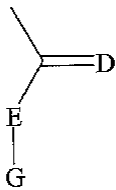
を有する化合物であって、

ここで、Xはトリフルオロメチルおよびヨウ素からなる群より選択され、

WはOおよびNR5からなる群より選択され、

R5はH、メチル、および

【化 2】



20

からなる群より選択され、

ここで、DはSもしくはOであり、EはNもしくはOであり、Gはアルキル、アリール、置換アルキルもしくは置換アリールであるか；またはDはSもしくはOであり、E-Gは一緒になってC1-C4低級アルキルであり、

R1およびR2は一緒になって、8個以下の炭素原子を含み、アルキル、ハロアルキルを含む置換アルキル、ならびに、それらが連結している炭素と一緒に、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基からなる群より選択され、

R3は、水素、ハロゲン、メチル、C1-C4アルコキシ、ホルミル、ハロアセトキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、フェニル、アミノ、メチルカルバモイル、メトキシカルボニル、アセトアミド、メタンスルホンアミド、メタンスルホニル、4-メタンスルホニル-1-ピペラジニル、ピペラジニル、およびC1-C6アルキルまたはC1-C6アルケニルからなる群より選択され、該C1-C6アルキルまたはC1-C6アルケニルは、ヒドロキシル、メトキシカルボニル、シアノ、アミノ、アミド、ニトロ、カルバモイル、または置換カルバモイル（メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、およびヒドロキシエチルカルバモイルを含む）で必要に応じて置換され、

30

R4は水素、ハロゲン、アルキル、およびハロアルキルからなる群より選択され、

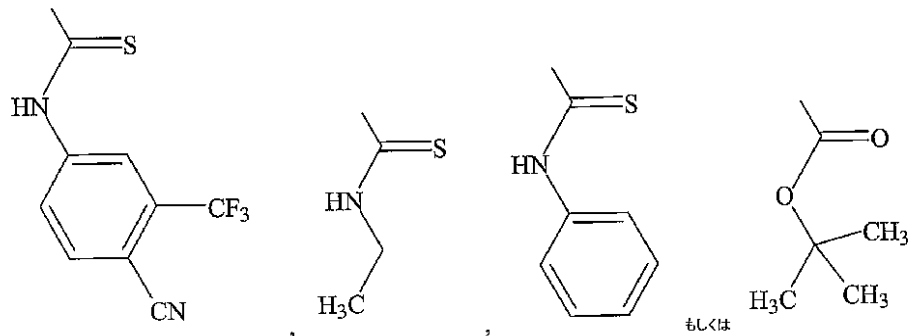
そしてR3はメチルアミノメチルまたはジメチルアミノメチルのいずれでもない、化合物。

40

(項目 2)

R5が

【化 3】



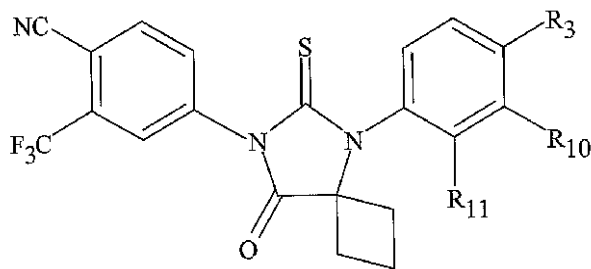
10

である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

項目 1 に記載の化合物であって、化学式

【化 4】



20

を有し、

ここで、R 3 はヒドロキシ、メチルカルバモイル、メチルカルバモイルプロピル、メチルカルバモイルエチル、メチルカルバモイルメチル、メチルスルホンカルバモイルプロピル、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、メチルスルホニルオキシメチル、カルバモイルメチル、カルバモイルエチル、カルボキシメチル、メトキシカルボニルメチル、メタンスルホニル、4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニルカルバモイルプロピル、カルボキシプロピル、4 - メタンスルホニル - 1 - ピペラジニル、ピペラジニル、メトキシカルボニル、3 - シアノ - 4 - トリフルオロメチルフェニルカルバモイル、ヒドロキシエチルカルバモイルエチル、およびヒドロキシエトキシカルボニルエチルからなる群より選択され、そして

30

R 1 0 および R 1 1 は、両方とも H であるか、またはそれぞれ、F および H、もしくは H および F である、化合物。

(項目 4)

R 1 0 および R 1 1 が両方とも H である、項目 3 に記載の化合物。

(項目 5)

R 1 0 および R 1 1 がそれぞれ F および H である、項目 3 に記載の化合物。

40

(項目 6)

R 3 がメチルカルバモイルである、項目 3 に記載の化合物。

(項目 7)

R 3 がメチルカルバモイルであり、R 1 0 および R 1 1 がそれぞれ F および H である、項目 3 に記載の化合物。

(項目 8)

項目 1 に記載の化合物であって、

R 1 および R 2 は、独立してメチルであるか、またはそれらが結合している炭素と一緒に、4 ~ 5 個の炭素原子のシクロアルキル基であり、そして

50

R 3 は、カルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアルキル、およびアルキルカルバモイルアルキルからなる群より選択され、そして R 4 は H または F である、化合物。

(項目 9)

R 4 が 3 - フルオロである、項目 8 に記載の化合物。

(項目 10)

項目 1 に記載の化合物であって、

R 1 および R 2 は、独立してメチルであるか、またはそれらが結合している炭素と一緒に、4 ~ 5 個の炭素原子のシクロアルキル基であり、ならびに

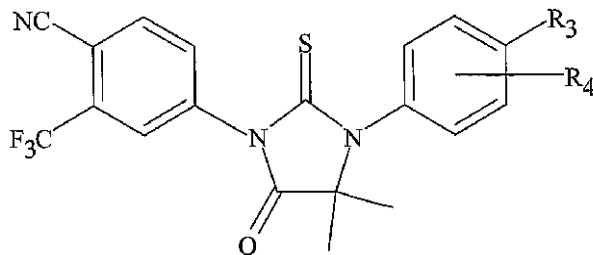
R 3 は、シアノ、ヒドロキシ、メチルカルバモイル、メチルカルバモイル置換アルキル、メチルスルホンカルバモイル置換アルキル、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、メチルスルホニルオキシメチル、メトキシカルボニル、アセトアミド、メタンスルホンアミド、カルバモイル置換アルキル、カルボキシメチル、メトキシカルボニルメチル、メタンスルホニル、4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニルカルバモイル置換アルキル、カルボキシ置換アルキル、4 - (1, 1 - ジメチルエトキシ)カルボニル) - 1 - ピペラジニル、4 - メタンスルホニル - 1 - ピペラジニル、ピペラジニル、ヒドロキシエチルカルバモイル置換アルキル、ヒドロキシエトキシカルボニル置換アルキル、および 3 - シアノ - 4 - トリフルオロメチルフェニルカルバモイルからなる群より選択され、そして R 4 は F である、

化合物。

(項目 11)

項目 1 に記載の化合物であって、化学式：

【化 5】



を有し、

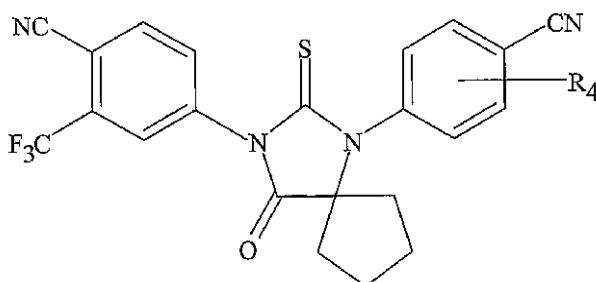
ここで、R 3 は、メチルカルボニル、メトキシカルボニル、アセトアミド、およびメタンスルホンアミドからなる群より選択され、そして R 4 は F および H からなる群より選択される、

化合物。

(項目 12)

項目 1 に記載の化合物であって、化学式：

【化 6】



10

20

30

40

50

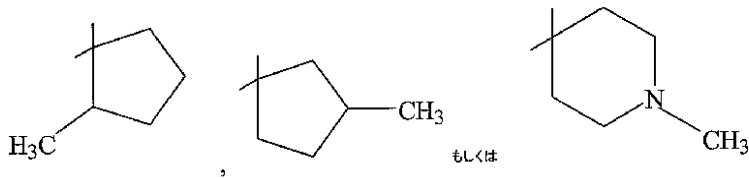
を有し、

ここで、R 4 は F および H からなる群より選択される、
化合物。

(項目 1 3)

項目 1 に記載の化合物であって、R 1 および R 2 が、それらが結合している炭素と一緒に、

【化 7】



10

である、

化合物。

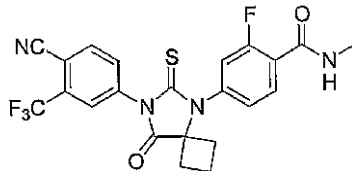
(項目 1 4)

Tier 1 および Tier 2 の化合物から選択される化合物。

(項目 1 5)

化学式：

【化 8】



[RD162]

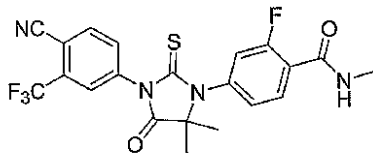
30

を有する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 1 6)

化学式：

【化 9】



[RD162']

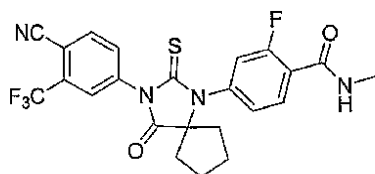
40

を有する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 1 7)

化学式：

【化 1 0】



[RD162"]

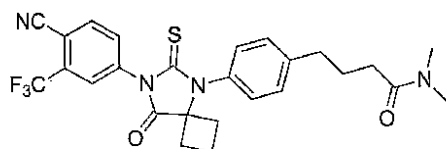
を有する、項目 1 に記載の化合物。

10

(項目 1 8)

化学式：

【化 1 1】



[RD169]

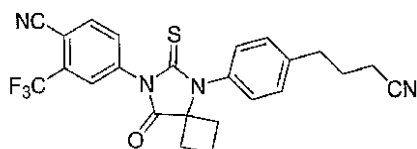
20

を有する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 1 9)

化学式：

【化 1 2】



[RD170]

30

を有する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 2 0)

項目 1 ~ 1 9 のいずれかに従う治療有効量の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なキャリアまたは希釈剤を含む、薬学的組成物。

(項目 2 1)

項目 1 に従う治療有効量の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なキャリアまたは希釈剤を含む、薬学的組成物。

(項目 2 2)

40

項目 9 に従う治療有効量の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なキャリアまたは希釈剤を含む、薬学的組成物。

(項目 2 3)

過剰増殖性障害を治療するための方法であって、項目 2 0 に記載の薬学的組成物を、そのような治療の必要がある被験体に投与し、それによって該過剰増殖性障害を治療する工程を包含する、方法。

(項目 2 4)

前記組成物が、約 0 . 0 0 1 m g / k g 体重 / 日 ~ 約 1 0 0 m g / k g 体重 / 日の範囲の前記化合物の投薬量で投与される、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 2 5)

50

前記組成物が、約 0.01 mg / kg 体重 / 日 ~ 約 100 mg / kg 体重 / 日の範囲の前記化合物の投薬量で投与される、項目 23 に記載の方法。

(項目 26)

前記組成物が、約 0.1 mg / kg 体重 / 日 ~ 約 10 mg / kg 体重 / 日の範囲の前記化合物の投薬量で投与される、項目 23 に記載の方法。

(項目 27)

前記組成物が、約 1 mg / kg 体重 / 日の前記化合物の投薬量で投与される、項目 23 に記載の方法。

(項目 28)

過剰増殖性障害を治療するための方法であって、項目 21 に記載の組成物を、そのような治療の必要がある被験体に投与し、それによって該過剰増殖性障害を治療する工程を包含する、方法。

10

(項目 29)

前記組成物が、約 0.1 mg / kg 体重 / 日 ~ 約 10 mg / kg 体重 / 日の範囲の前記化合物の投薬量で投与される、項目 28 に記載の方法。

(項目 30)

前記組成物が、約 1 mg / kg 体重 / 日の前記化合物の投薬量で投与される、項目 28 に記載の方法。

(項目 31)

前記過剰増殖性障害がホルモン抵抗性前立腺癌である、項目 23 に記載の方法。

20

(項目 32)

前記化合物が、静脈内注射によって、組織への注射によって、腹腔内に、経口的に、または鼻に投与される、項目 23 に記載の方法。

(項目 33)

前記組成物が経口的に投与される、項目 28 に記載の方法。

(項目 34)

前記組成物が、溶液、分散液、懸濁液、散剤、カプセル、錠剤、丸薬、時限放出カプセル、時限放出錠剤、および時限放出丸薬からなる群より選択される形態を有する、項目 23 に記載の方法。

(項目 35)

30

前記組成物が、カプセル、錠剤、および丸薬からなる群より選択される形態を有する、項目 28 に記載の方法。

(項目 36)

前記化合物が、RD162'、RD162''、RD169、もしくはRD170、またはそれらの薬学的に受容可能な塩からなる群より選択される、項目 28 に記載の方法。

(項目 37)

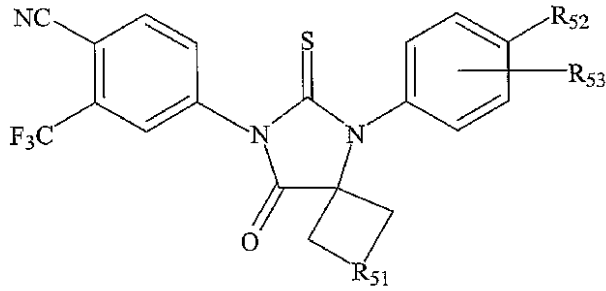
前記化合物が、N - メチル - 4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - オキソ - 6 - チオオキソ - 5 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] - 2 - フルオロベンズアミド [RD162] またはその薬学的に受容可能な塩である、項目 28 に記載の方法。

40

(項目 38)

化学式：

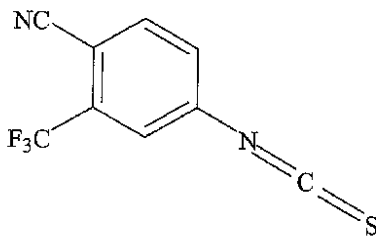
【化 1 3】



10

のジアリール化合物を合成する方法であって、
第 1 の極性溶媒中で、化合物 I

【化 1 4】

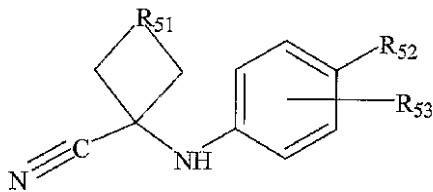


化合物 I

20

を、化合物 I I

【化 1 5】



化合物 II

30

と混合して、混合物を形成する工程、

該混合物を加熱する工程、

該第 1 の極性溶媒と同じであるかまたは異なる第 2 の溶媒、および酸水溶液を、該混合物に加える工程、

該混合物を還流する工程、

該混合物を冷却し、そして水と合わせる工程、ならびに

該混合物から該ジアリール化合物を分離する工程
を包含し、

40

ここで、R 5 1 は、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル鎖を含み、R 5 2 は、シアノ、ヒドロキシ、メチルカルバモイル、メチルカルバモイル置換アルキル、メチルスルホンカルバモイル置換アルキル、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、メチルスルホニルオキシメチル、メトキシカルボニル、3 - シアノ - 4 - トリフルオロメチルフェニルカルバモイル、カルバモイル置換アルキル、カルボキシメチル、メトキシカルボニルメチル、メタンズルホニル、4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニルカルバモイル置換アルキル、カルボキシ置換アルキル、4 - メタンズルホニル - 1 - ピペラジニル、ピペラジニル、ヒドロキシエチルカルバモイル置換アルキル、およびヒドロキシエトキシカルボニル置

50

換アルキルからなる群より選択され、そしてR 5 3は、FおよびHからなる群より選択される、方法。

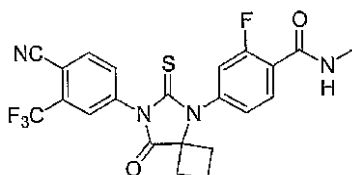
(項目39)

R 5 1が1～2個の炭素原子のアルキル鎖を含み、R 5 2がカルバモイルおよびメチルカルバモイルからなる群より選択され、そしてR 5 3がFである、項目38に記載の方法。

(項目40)

化学式：

【化16】



[RD162]

の化合物を合成する方法であって、

ジメチルホルムアミド中で、4-イソチオシアナト-2-トリフルオロメチルベンゾニトリルおよびN-メチル-4-(1-シアノシクロブチルアミノ)-2-フルオロベンズアミドを混合して、第1の混合物を形成する工程、

該第1の混合物を加熱して、第2の混合物を形成する工程、

アルコールおよび酸を該第2の混合物に加えて、第3の混合物を形成する工程、

該第3の混合物を還流して、第4の混合物を形成する工程、

該第4の混合物を冷却する工程、

該第4の混合物を水と合わせ、そして有機層を抽出する工程；

該有機層から該化合物を単離する工程

を包含する、方法。

(項目41)

項目16に記載の化合物[R D 1 6 2 ']を合成する方法であって、

D M F中でN-メチル-2-フルオロ-4-(1,1-ジメチル-シアノメチル)-アミノベンズアミドおよび4-イソチオシアナト-2-トリフルオロメチルベンゾニトリルを混合し、そして加熱して第1の混合物を形成する工程；

アルコールおよび酸を該第1の混合物に加えて、第2の混合物を形成する工程；

該第2の混合物を還流する工程；

該第2の混合物を冷却する工程；

該第2の混合物を水と合わせ、そして有機層を抽出する工程；

該有機層から該化合物を単離する工程

を包含する、方法。

(項目42)

項目17に記載の化合物[R D 1 6 2 ' ']を合成する方法であって、

N-メチル-2-フルオロ-4-(1-シアノシクロペンチル)アミノベンズアミド、4-イソチオシアナト-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、およびD M Fを混合し、そして還流下で加熱して、第1の混合物を形成する工程；

アルコールおよび酸を該第1の混合物に加えて、第2の混合物を形成する工程；

該第2の混合物を還流する工程；

該第2の混合物を冷却する工程；

該第2の混合物を水と合わせ、そして有機層を抽出する工程；

該有機層から該化合物を単離する工程

を包含する、方法。

10

20

30

40

50

(項目43)

項目18に記載の化合物[R D 1 6 9]を合成する方法であって、
 N, N - ジメチル 4 - [4 - (1 - シアノシクロブチルアミノ) フェニル] ブタンア
 ミド、4 - イソチオシアナト - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル、およびDMFを
 混合し、そして還流下で加熱して、第1の混合物を形成する工程；
 アルコールおよび酸を該第1の混合物に加えて、第2の混合物を形成する工程；
 該第2の混合物を還流する工程；
 該第2の混合物を冷却する工程；
 該第2の混合物を水と合わせ、そして有機層を抽出する工程；
 該有機層から該化合物を単離する工程
 を包含する、方法。

10

(項目44)

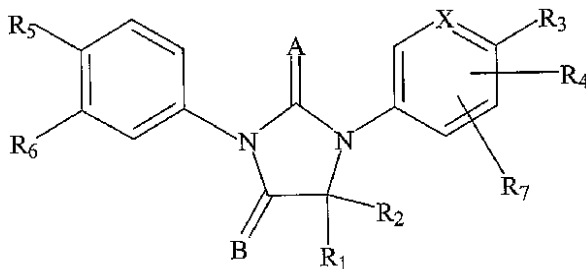
項目19に記載の化合物[R D 1 7 0]を合成する方法であって、
 DMSO、ジクロロメタン、および塩化オキサリルを混合して、第1の混合物を形成す
 る工程；
 4 - (4 - (7 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 8 - オキシ
 - 6 - チオオキソ - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 5 - イル) フェニル) ブ
 タンアミドを該第1の混合物に加えて、第2の混合物を形成する工程；
 トリエチルアミンを該第2の混合物に加えて、第3の混合物を形成する工程；
 該第3の混合物を温め、そしてNH₄Cl水溶液でクエンチして、第4の混合物を形成
 する工程；
 該第4の混合物から有機層を抽出する工程；
 該有機層から該化合物を単離する工程
 を包含する、方法。

20

(項目45)

化学式：

【化17】



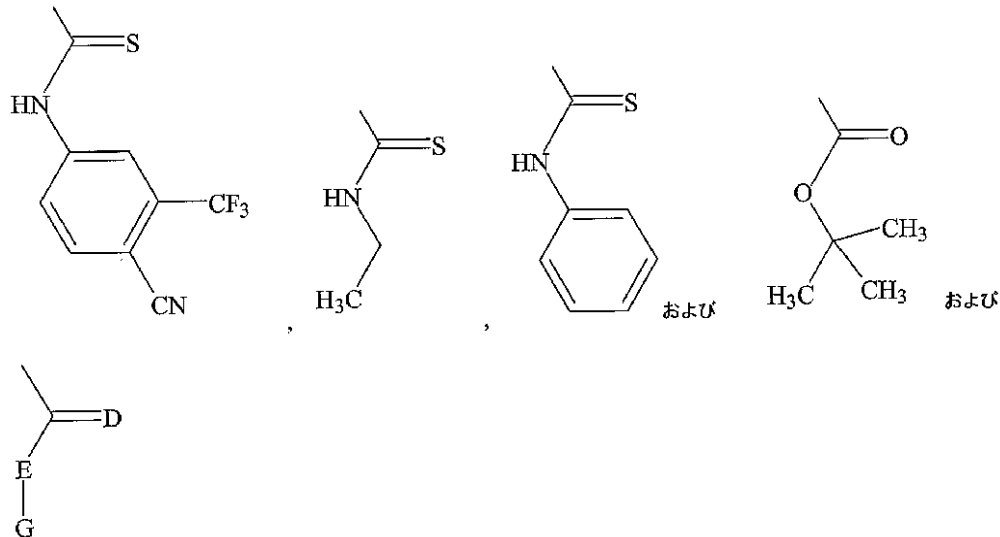
30

を有する化合物であって、

R₅ はCNまたはNO₂またはSO₂R₁₁であり、
 R₆ は、CF₃、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル
 、置換アルキニル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニル、ハロゲン化アルキニル
 、ハロゲンであり、
 A は硫黄 (S) または酸素 (O) であり、
 B はOまたはSまたはNR₈であり、
 R₈ は、H、メチル、アリール、置換アリール、アルキル、置換アルキル、アルケニル
 、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリールアルキル、アリールアルケニ
 ル、アリールアルキニル、複素環式芳香族または複素環式非芳香族、置換複素環式芳香族
 または置換複素環式非芳香族、シクロアルキル、置換シクロアルキル、SO₂R₁₁、N
 R₁₁R₁₂、(CO)OR₁₁、(CO)NR₁₁R₁₂、(CO)R₁₁、(CS)
 R₁₁、(CS)NR₁₁R₁₂、(CS)OR₁₁、

40

【化18】



10

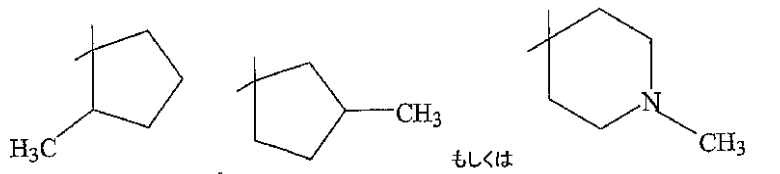
からなる群より選択され、

DはSもしくはOであり、EはNもしくはOであり、そしてGはアルキル、アリール、置換アルキル、もしくは置換アリールであるか；またはDはSもしくはOであり、そしてE-Gは一緒になって、C1-C4低級アルキルであり、

20

R1およびR2は、独立して、アルキル、ハロアルキル、水素、アリール、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン化アルケニル、ハロゲン化アルキニル、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、複素環式芳香族もしくは複素環式非芳香族、置換複素環式芳香族もしくは置換複素環式非芳香族、シクロアルキル、置換シクロアルキルであるか、またはR1およびR2は結合されて、複素環、置換複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、

【化19】



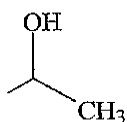
30

であり得る環を形成し、

Xは炭素または窒素であり、かつ該環の中の任意の位置にあり得、そしてR3、R4、およびR7は、独立して、水素、ハロゲン、メチル、メトキシ、ホルミル、ハロアセトキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、フェニル、アミノ、メチルカルバモイル、メチルカルバモイル置換アルキル、ジメチルカルバモイル置換アルキル、メトキシカルボニル、アセトアミド、メタンスルホンアミノ、カルバモイル置換アルキル、メタンスルホニル、4-メタンスルホニル-1-ピペラジニル、ピペラジニル、ヒドロキシエチルカルバモイル置換アルキル、ヒドロキシル置換アルキル、ヒドロキシル置換アルケニル、カルバモイル置換アルケニル、メトキシカルボニル置換アルキル、シアノ置換アルキル、

40

【化20】



50

、アリアル、置換アリアル、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン化アルケニル、ハロゲン化アルキニル、SO₂R₁₁、NR₁₁R₁₂、NR₁₂(CO)OR₁₁、NH(CO)NR₁₁R₁₂、NR₁₂(CO)R₁₁、O(CO)R₁₁、O(CO)OR₁₁、O(CS)R₁₁、NR₁₂(CS)R₁₁、NH(CS)NR₁₁R₁₂、NR₁₂(CS)OR₁₁、アリアルアルキル、アリアルアルケニル、アリアルアルキニル、複素環式芳香族または複素環式非芳香族、置換複素環式芳香族または、置換複素環式非芳香族、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロアルキル、メチルスルホンカルバモイル置換アルキル、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、メチルスルホニルオキシメチル、メトキシカルボニル、アセトアミド、メタンスルホンアミド、カルバモイル置換アルキル、カルボキシメチル、メトキシカルボニルメチル、メタンスルホニル、4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニルカルバモイル置換アルキル、カルボキシ置換アルキル、4-(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル)-1-ピペラジニル、ヒドロキシエチルカルバモイル置換アルキル、ヒドロキシエトキシカルボニル置換アルキル、3-シアノ-4-トリフルオロメチルフェニルカルバモイルからなる群より選択され、

10

R₁₁およびR₁₂は、独立して、水素、アリアル、アラルキル、置換アラルキル、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニル、ハロゲン化アルキニル、アリアルアルキル、アリアルアルケニル、アリアルアルキニル、複素環式芳香族もしくは複素環式非芳香族、置換複素環式芳香族もしくは置換複素環式非芳香族、シクロアルキル、または置換シクロアルキルであるか、あるいは、R₁₁およびR₁₂は結合されて、複素環式芳香族もしくは複素環式非芳香族、置換複素環式芳香族、シクロアルキル、または置換シクロアルキルであり得る環を形成し得る、化合物。

20

(項目46)

前記化合物が、実質的なアンドロゲンレセプターアンタゴニスト活性を有し、ホルモン抵抗性前立腺癌細胞に対して実質的なアゴニスト活性を有さない、項目45に記載の方法。

(項目47)

方法であって：

30

項目45に記載の少なくとも1種の化合物を提供する工程；

該化合物について、アンドロゲンレセプター活性の阻害を測定し、該阻害が第1の所定のレベルよりも上であるか否かを決定する工程、

該化合物について、ホルモン抵抗性癌細胞中のアンドロゲンレセプター活性の刺激を測定し、該刺激が第2の所定のレベルよりも下であるか否かを決定する工程、

該阻害が該第1の所定のレベルよりも上であり、該刺激が該第2の所定のレベルよりも下である場合に、該化合物を選択する工程

を包含する、方法、

(項目48)

前記所定のレベルがピカルタミドのレベルである、項目47に記載の方法。

40

(項目49)

前記阻害を測定する工程が、AR応答レセプター系または前立腺特異的抗原分泌系において、阻害濃度(IC50)を測定することを含む、項目47に記載の方法。

(項目50)

前記刺激を測定する工程が、AR応答レセプター系または前立腺特異的抗原分泌系において、濃度の上昇による誘導倍率を測定することを含む、項目47に記載の方法。

(項目51)

前記阻害および/または刺激を測定する工程が、動物における腫瘍増殖に対する前記化合物の効果を測定することを含む、項目47に記載の方法。

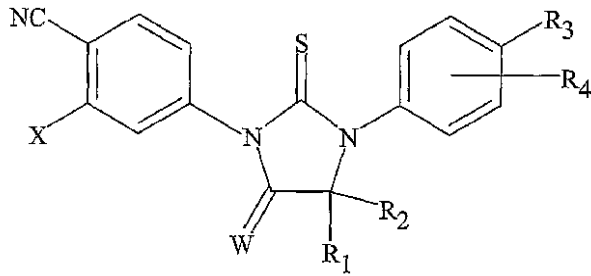
【0014】

50

本発明は、化学式：

【0015】

【化21】



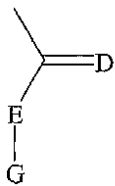
10

を有する化合物を含み、

ここで、Xはトリフルオロメチルおよびヨードからなる群より選択され、WはOおよびNR5からなる群より選択され、R5はH、メチル、および

【0016】

【化22】



20

からなる群より選択され、

ここで、DはSもしくはOであり、EはNもしくはOであり、Gはアルキル、アリール、置換アルキルもしくは置換アリールであるか；またはDはSもしくはOであり、E-Gは一緒になって、C1-C4低級アルキルであり、

R1およびR2は一緒になって、8個以下の炭素原子を含み、アルキル、ハロアルキルを含む置換アルキル、ならびに、それらが連結されている炭素と一緒になって、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基からなる群より選択され、

30

R3は、水素、ハロゲン、メチル、C1-C4アルコキシ、ホルミル、ハロアセトキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、フェニル、アミノ、メチルカルバモイル、メトキシカルボニル、アセトアミド、メタンスルホンアミド、メタンスルホニル、4-メタンスルホニル-1-ピペラジニル、ピペラジニル、およびC1-C6アルキルまたはアルケニルからなる群より選択され、このC1-C6アルキルまたはアルケニルは、ヒドロキシル、メトキシカルボニル、シアノ、アミノ、アミド、ニトロ、カルバモイルまたは置換カルバモイル（メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、およびヒドロキシエチルカルバモイルを含む）で必要に応じて置換されており、

R4は水素、ハロゲン、アルキル、およびハロアルキルからなる群より選択され、

そしてR3はメチルアミノメチルまたはジメチルアミノメチルのいずれでもない。

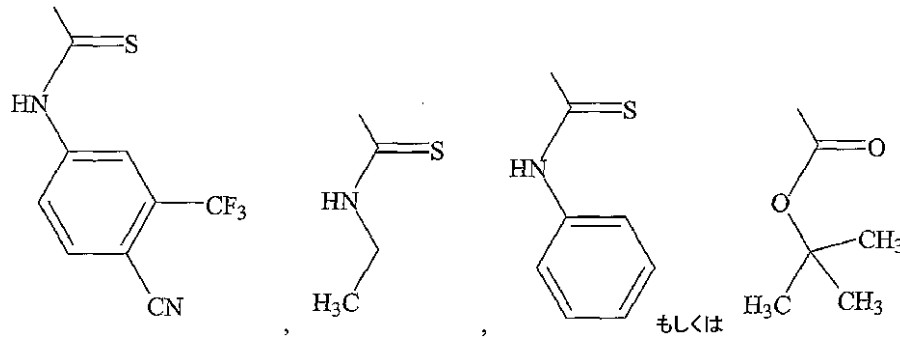
40

【0017】

R5は

【0018】

【化23】



10

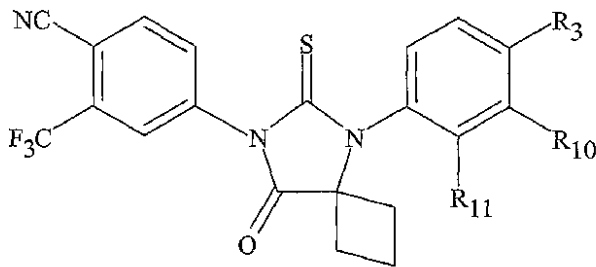
であり得る。

【0019】

この化合物は、化学式

【0020】

【化24】



20

を有し得、

ここで、R3はヒドロキシ、メチルカルバモイル、メチルカルバモイルプロピル、メチルカルバモイルエチル、メチルカルバモイルメチル、メチルスルホンカルバモイルプロピル、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、メチルスルホニルオキシメチル、カルバモイルメチル、カルバモイルエチル、カルボキシメチル、メトキシカルボニルメチル、メタンスルホニル、4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニルカルバモイルプロピル、カルボキシプロピル、4-メタンスルホニル-1-ピペラジニル、ピペラジニル、メトキシカルボニル、3-シアノ-4-トリフルオロメチルフェニルカルバモイル、ヒドロキシエチルカルバモイルエチル、およびヒドロキシエトキシカルボニルエチルからなる群より選択され、ならびに

30

R10およびR11は、両方ともHであるか、またはそれぞれ、FおよびH、もしくはHおよびFである。特定の実施形態において、R10およびR11は両方ともHであるか、またはR10およびR11はそれぞれFおよびHであってもよい。R3はメチルカルバモイルであり得る。

【0021】

ある実施形態において、R1およびR2は、独立してメチルであるか、またはそれらが結合している炭素と一緒にあって、4~5個の炭素原子のシクロアルキル基であり、そしてR3は、カルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアルキル、およびアルキルカルバモイルアルキルからなる群より選択され、そしてR4はHまたはFであるか、またはR4は3-フルオロである。

40

【0022】

他の実施形態において、R1およびR2は、独立してメチルであるか、またはそれらが結合している炭素と一緒にあって、4~5個の炭素原子のシクロアルキル基であり、R3は、シアノ、ヒドロキシ、メチルカルバモイル、メチルカルバモイル置換アルキル、メチルスルホンカルバモイル置換アルキル、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、メ

50

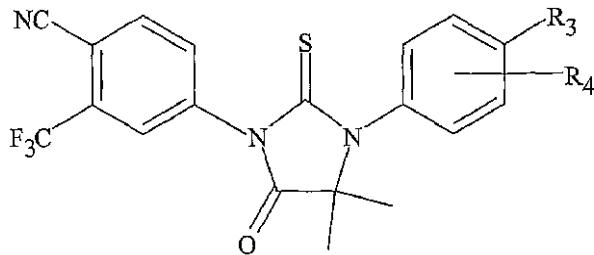
チルスルホニルオキシメチル、メトキシカルボニル、アセトアミド、メタンスルホンアミド、カルバモイル置換アルキル、カルボキシメチル、メトキシカルボニルメチル、メタンスルホニル、4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニルカルバモイル置換アルキル、カルボキシ置換アルキル、4 - (1 , 1 - ジメチルエトキシ) カルボニル) - 1 - ピペラジニル、4 - メタンスルホニル - 1 - ピペラジニル、ピペラジニル、ヒドロキシエチルカルバモイル置換アルキル、ヒドロキシエトキシカルボニル置換アルキル、および 3 - シアノ - 4 - トリフルオロメチルフェニルカルバモイルからなる群より選択され、そして R 4 は F である。

【 0 0 2 3 】

本発明の化合物は、化学式：

【 0 0 2 4 】

【 化 2 5 】



を有し得、

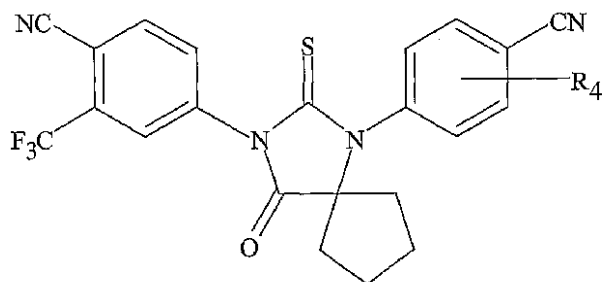
ここで、R 3 は、メチルカルボニル、メトキシカルボニル、アセトアミド、およびメタンスルホンアミドからなる群より選択され、ならびに R 4 は F および H からなる群より選択される。

【 0 0 2 5 】

本発明の化合物は、化学式：

【 0 0 2 6 】

【 化 2 6 】



を有し得、

ここで、R 4 は F および H からなる群より選択される。

【 0 0 2 7 】

本発明の実施形態において、R 1 および R 2 は、それらが結合している炭素と一緒にあって、以下である：

【 0 0 2 8 】

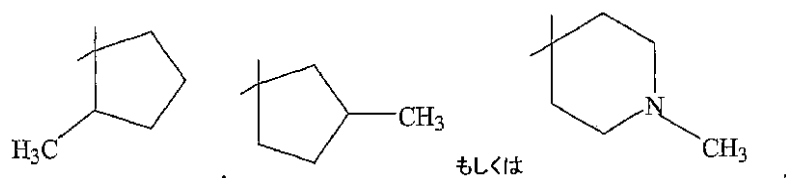
10

20

30

40

【化27】



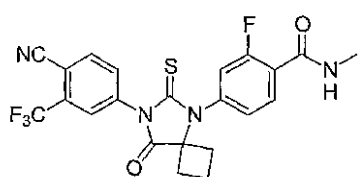
【0029】

10

本発明の化合物は、以下のTier 1、Tier 2、Tier 3、および/またはTier 4に列挙されるものであり得る。本発明の特定の化合物には以下が含まれる：

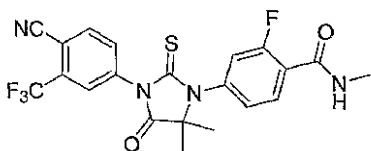
【0030】

【化28】

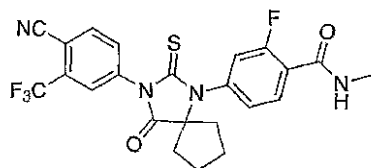


20

[RD162]

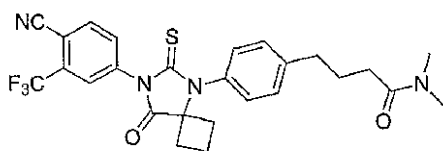


[RD162']



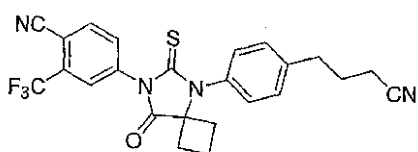
30

[RD162'']



[RD169]

40



[RD170]

本発明はまた、先行するいずれかの化合物に従う治療有効量の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なキャリアまたは希釈剤を含む薬学的組成物を提供する。

【0031】

50

本発明は、このような薬学的組成物を、そのような治療の必要がある被験体に投与し、それによって過剰増殖性障害を治療する工程を包含する、過剰増殖性障害を治療するための方法を包含する。この過剰増殖性障害は、ホルモン抵抗性前立腺癌であり得る。投薬量は、約0.001mg/kg体重/日～約100mg/kg体重/日、約0.01mg/kg体重/日～約100mg/kg体重/日、約0.1mg/kg体重/日～約10mg/kg体重/日の範囲、または約1mg/kg体重/日であり得る。

【0032】

この化合物は、静脈内注射によって、組織への注射によって、腹腔内に、経口的に、または鼻に投与され得る。この組成物は、溶液、分散液、懸濁液、散剤、カプセル、錠剤、丸薬、時限放出カプセル、時限放出錠剤、および時限放出丸薬からなる群より選択される形態を有し得る。

10

【0033】

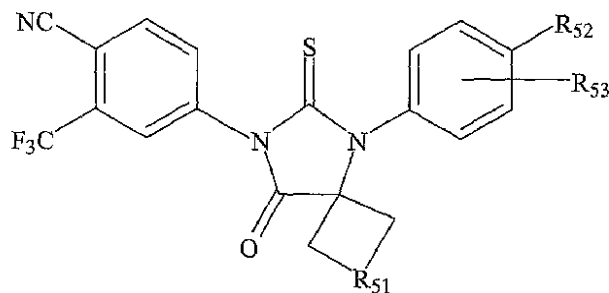
投与される化合物は、RD162'、RD162''、RD169、またはRD170、またはその薬学的に受容可能な塩からなる群より選択され得る。投与される化合物は、RD162またはその薬学的に受容可能な塩であり得る。

【0034】

本発明は、化学式：

【0035】

【化29】



20

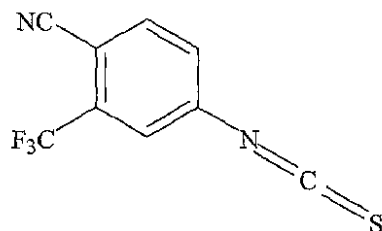
のジアリール化合物を合成する方法を提供し、この方法は、

第1の極性溶媒中で、化合物I

30

【0036】

【化30】



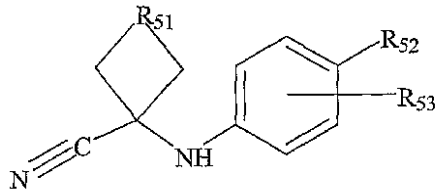
化合物I

40

を、化合物II

【0037】

【化 3 1】



化合物II

と混合して、混合物を形成する工程、上記混合物を加熱する工程、上記第 1 の極性溶媒と同じであるかまたは異なる第 2 の溶媒、および酸水溶液を、上記混合物に加える工程、上記混合物を還流する工程、上記混合物を冷却し、そして水と合わせる工程、ならびに上記混合物からジアリール化合物を分離する工程を包含し、ここで、R 5 1 は、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル鎖を含み、R 5 2 は、シアノ、ヒドロキシ、メチルカルバモイル、メチルカルバモイル置換アルキル、メチルスルホンカルバモイル置換アルキル、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、メチルスルホニルオキシメチル、メトキシカルボニル、3 - シアノ - 4 - トリフルオロメチルフェニルカルバモイル、カルバモイル置換アルキル、カルボキシメチル、メトキシカルボニルメチル、メタンスルホニル、4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニルカルバモイル置換アルキル、カルボキシ置換アルキル、4 - メタンスルホニル - 1 - ピペラジニル、ピペラジニル、ヒドロキシエチルカルバモイル置換アルキル、およびヒドロキシエトキシカルボニル置換アルキルからなる群より選択され、ならびに R 5 3 は、F および H からなる群より選択される。

10

20

【 0 0 3 8 】

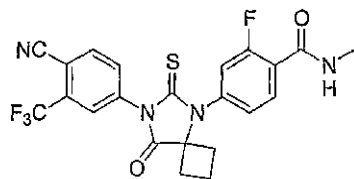
R 5 1 は 1 ~ 2 個の炭素原子のアルキル鎖を含み得、R 5 2 はカルバモイルおよびメチルカルバモイルからなる群より選択され得、ならびに R 5 3 は F であり得る。

【 0 0 3 9 】

本発明は、化学式：

【 0 0 4 0 】

【化 3 2】



[RD162]

30

の化合物を合成する方法を提供し、この方法は、ジメチルホルムアミド中で、4 - イソチオシアナト - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリルおよび N - メチル - 4 - (1 - シアノシクロブチルアミノ) - 2 - フルオロベンズアミドを混合して、第 1 の混合物を形成する工程、第 1 の混合物を加熱して、第 2 の混合物を形成する工程、アルコールおよび酸を第 2 の混合物に加えて、第 3 の混合物を形成する工程、第 3 の混合物を還流して、第 4 の混合物を形成する工程、第 4 の混合物を冷却する工程、第 4 の混合物を水と合わせ、そして有機層を抽出する工程；上記有機層から化合物を単離する工程を包含する。

40

【 0 0 4 1 】

同様に、本発明は、RD 1 6 2 ' を合成する方法を提供し、この方法は、DMF 中で N - メチル - 2 - フルオロ - 4 - (1 , 1 - ジメチル - シアノメチル) - アミノベンズアミドおよび 4 - イソチオシアナト - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリルを混合し、そして加熱して第 1 の混合物を形成する工程；ならびに上記のように処理する工程を包含する。

【 0 0 4 2 】

50

本発明はまた、R D 1 6 2 ' ' を合成する方法を提供し、この方法は、N - メチル - 2 - フルオロ - 4 - (1 - シアノシクロペンチル) アミノベンズアミド、4 - イソチオシアナト - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル、およびDMFを混合し、そして還流下で加熱して、第1の混合物を形成する工程、ならびに上記のように処理する工程を包含する。

【 0 0 4 3 】

本発明はさらに、R D 1 6 9 を合成する方法を提供し、この方法は、N , N - ジメチル 4 - [4 - (1 - シアノシクロブチルアミノ) フェニル] ブタンアミド、4 - イソチオシアナト - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル、およびDMFを混合し、そして還流下で加熱して、第1の混合物を形成する工程；ならびに上記のように処理する工程を包含する。

10

【 0 0 4 4 】

本発明は、R D 1 7 0 を合成する方法を提供し、この方法は、DMSO、ジクロロメタン、および塩化オキサリルを混合して、第1の混合物を形成する工程、4 - (4 - (7 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 8 - オキソ - 6 - チオオキソ - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 5 - イル) フェニル) ブタンアミドを第1の混合物に加えて、第2の混合物を形成する工程；トリエチルアミンを第2の混合物に加えて、第3の混合物を形成する工程；第3の混合物を温め、そしてNH₄Cl水溶液でクエンチして、第4の混合物を形成する工程；第4の混合物から有機層を抽出する工程；上記有機層から化合物を単離する工程を包含する。

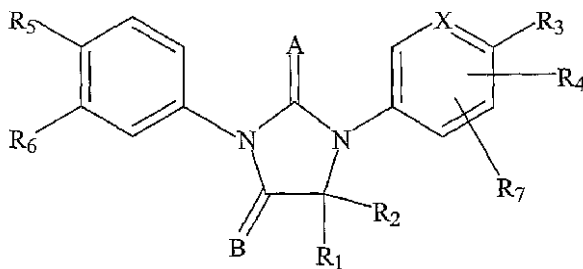
20

【 0 0 4 5 】

本発明に従うさらなる化合物は、化学式：

【 0 0 4 6 】

【 化 3 3 】



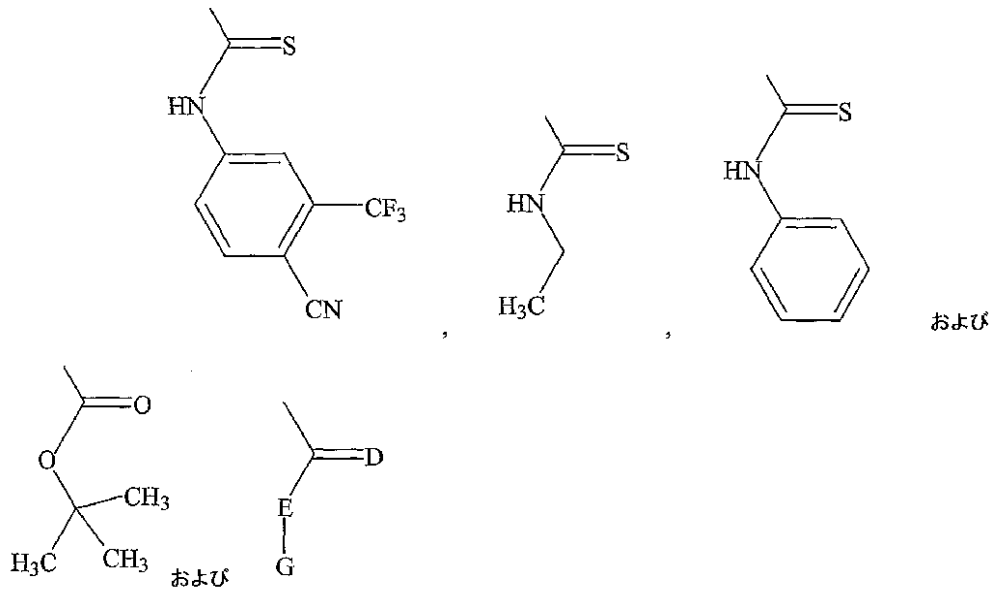
30

を有し、ここで、R 5 はCNまたはNO₂またはSO₂R₁₁であり、R 6 は、CF₃、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニル、ハロゲン化アルキニル、ハロゲンであり、Aは硫黄(S)または酸素(O)であり、BはOまたはSまたはNR₈であり、R 8 は、H、メチル、アリール、置換アリール、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、複素環式芳香族または複素環式非芳香族、置換複素環式芳香族または置換複素環式非芳香族、シクロアルキル、置換シクロアルキル、SO₂R₁₁、NR₁₁R₁₂、(CO)OR₁₁、(CO)NR₁₁R₁₂、(CO)R₁₁、(CS)R₁₁、(CS)NR₁₁R₁₂、(CS)OR₁₁、

40

【 0 0 4 7 】

【化34】



10

からなる群より選択され、

DはSもしくはOであり、EはNもしくはOであり、そしてGはアルキル、アリール、置換アルキル、もしくは置換アリールであるか；またはDはSもしくはOであり、そしてE-Gは一緒になって、C1-C4低級アルキルであり、

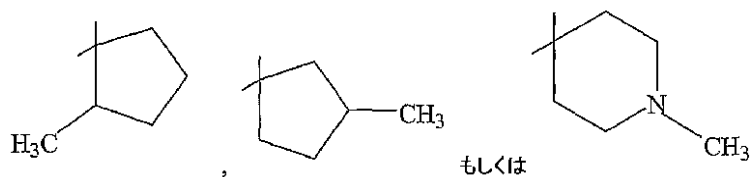
20

R1およびR2は、独立して、アルキル、ハロアルキル、水素、アリール、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン化アルケニル、ハロゲン化アルキニル、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、複素環式芳香族または複素環式非芳香族、置換複素環式芳香族または置換複素環式非芳香族、シクロアルキル、置換シクロアルキル、またはR1およびR2は結合されて、複素環、置換複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、

【0048】

【化35】

30



であり得る環を形成し、

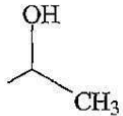
Xは炭素または窒素であり、かつ環の中の任意の位置にあり得、ならびに

R3、R4、およびR7は、独立して、水素、ハロゲン、メチル、メトキシ、ホルミル、ハロアセトキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、フェニル、アミノ、メチルカルバモイル、メチルカルバモイル置換アルキル、ジメチルカルバモイル置換アルキル、メトキシカルボニル、アセトアミド、メタンスルホンアミノ、カルバモイル置換アルキル、メタンスルホニル、4-メタンスルホニル-1-ピペラジニル、ピペラジニル、ヒドロキシエチルカルバモイル置換アルキル、ヒドロキシル置換アルキル、ヒドロキシル置換アルケニル、カルバモイル置換アルケニル、メトキシカルボニル置換アルキル、シアノ置換アルキル、

40

【0049】

【化 3 6】



、アリール、置換アリール、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン化アルケニル、ハロゲン化アルキニル、 SO_2R_1 、 $NR_{11}R_{12}$ 、 $NR_{12}(CO)OR_{11}$ 、 $NH(CO)NR_{11}R_{12}$ 、 $NR_{12}(CO)R_{11}$ 、 $O(CO)R_{11}$ 、 $O(CO)OR_{11}$ 、 $O(CS)R_{11}$ 、 $NR_{12}(CS)R_{11}$ 、 $NH(CS)NR_{11}R_{12}$ 、 $NR_{12}(CS)OR_{11}$ 、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、複素環式芳香族または複素環式非芳香族、置換複素環式芳香族または置換複素環式非芳香族、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロアルキル、メチルスルホンカルバモイル置換アルキル、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、メチルスルホニルオキシメチル、メトキシカルボニル、アセトアミド、メタンスルホンアミド、カルバモイル置換アルキル、カルボキシメチル、メトキシカルボニルメチル、メタンスルホニル、4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニルカルバモイル置換アルキル、カルボキシ置換アルキル、4-(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル)-1-ピペラジニル、ヒドロキシエチルカルバモイル置換アルキル、ヒドロキシエトキシカルボニル置換アルキル、3-シアノ-4-トリフルオロメチルフェニルカルバモイルからなる群より選択され、

10

20

R_{11} および R_{12} は、独立して、水素、アリール、アラルキル、置換アラルキル、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニル、ハロゲン化アルキニル、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、複素環式芳香族または複素環式非芳香族、置換複素環式芳香族または置換複素環式非芳香族、シクロアルキル、もしくは置換シクロアルキルであるか、または、 R_{11} および R_{12} は結合されて、複素環式芳香族または複素環式非芳香族、置換複素環式芳香族、シクロアルキル、もしくは置換シクロアルキルであり得る環を形成し得る。

【0050】

このような化合物は、実質的なアンドロゲンレセプターアンタゴニスト活性を有し、ホルモン抵抗性前立腺癌細胞に対して実質的なアゴニスト活性を有さない。

30

【0051】

本発明は方法を包含し、この方法は少なくとも1種のこのような化合物を提供する工程；上記化合物について、アンドロゲンレセプター活性の阻害を測定し、上記阻害が第1の所定のレベルよりも上であるか否かを決定する工程、上記化合物について、ホルモン抵抗性癌細胞中のアンドロゲンレセプター活性の刺激を測定し、刺激が第2の所定のレベルよりも下であるか否かを決定する工程、上記阻害が該第1の所定のレベルよりも上であり、上記刺激が該第2の所定のレベルよりも下である場合に、上記化合物を選択する工程を包含する。所定のレベルはピカルタミドのレベルであり得る。阻害を測定する工程は、AR応答レセプター系または前立腺特異的抗原分泌系において、阻害濃度(IC50)を測定することを含み得る。刺激を測定する工程は、AR応答レセプター系または前立腺特異的抗原分泌系において、濃度の上昇による誘導倍率を測定することを含み得る。阻害および/または刺激を測定する方法は、動物における腫瘍増殖に対する化合物の効果を測定することを含み得る。

40

【0052】

以下の図面は、特定の化合物の薬理的試験の結果を提示する。

【図面の簡単な説明】

【0053】

【図1】ピカルタミドがLNCaP-ARに対するアゴニスト効果を示すことを示すグラフである。ARが過剰発現されたホルモン抵抗性前立腺癌におけるピカルタミドのアゴニ

50

スト活性。ARが過剰発現されているLNCaP-AR細胞は、ビヒクルとしてのDMSOまたはR1881の非存在下でのピカルタミドの増加濃度で処理した。AR応答レポーターの活性を測定した。

【図2】LNCaP-ARに対するピカルタミドのアンタゴニストアッセイを示すグラフである。ホルモン感受性前立腺癌におけるピカルタミドのアゴニスト活性。LNCaP細胞は、ビヒクルとしてのDMSOまたはR1881の非存在下でのピカルタミドの増加濃度で処理した。AR応答レポーターの活性を測定した。

【図3】LNCaP-ARに対する化合物の効果を示すグラフである。

【図4】LNCaP-ARに対する化合物の効果を示すグラフである。

【図5】LNCaP-ARに対する阻害効果を示すグラフである。

10

【図6】図6において、実施例5-3bがRD7であり、実施例7-3bがRD37である。図6。AR過剰発現LNCaP細胞の増殖の阻害。ARが過剰発現し、アンドロゲン枯渇させたLNCaP細胞を、ビヒクルとしてのDMSOまたは100pMのR1881の存在下での試験物質の増加濃度で処理した。4日間のインキュベーション後、細胞増殖をMTSアッセイによって測定した。

【図7】図7において、実施例5-3bがRD7であり、実施例7-3bがRD37である。AR過剰発現LNCaP異種移植片モデルの増殖に対する阻害効果。樹立されたLN-AR異種移植片腫瘍を有するマウスをランダムに分け、1日1回、示された化合物で経口的に処理した。腫瘍サイズは内径によって測定した。(A)マウスを、1mg/kgのピカルタミド、実施例7-3b、またはビヒクルで44日間処理した。(B)マウスを、

20

ビヒクル、0.1、1、または10mg/kgの実施例7-3bで44日間処理した。

【図8】図8において、実施例5-3bがRD7であり、実施例7-3bがRD37である。AR過剰発現LNCaP異種移植片モデルのPSA発現に対する阻害効果。マウスを、ビヒクル、0.1、1、または10mg/kgの実施例7-3bで、1日1回、44日間経口的に処理した。腫瘍を、44日間の処理後にマウスから取り出し、腫瘍溶解物を抽出し、そして組織溶解物中のPSAレベルをELISAによって決定した。

【図9】図9において、実施例5-3bがRD7であり、実施例7-3bがRD37である。ホルモン抵抗性LAPC4異種移植片モデルの増殖およびPSAに対する阻害効果。樹立された腫瘍を有するマウスをランダムに分け、1日1回、1mg/kgのピカルタミド、実施例7-3b、またはビヒクルで17日間経口的に処理した。(A)腫瘍サイズは

30

内径によって測定した。(B)腫瘍を、17日間の処理後にマウスから取り、腫瘍溶解物を抽出し、そして組織溶解物中のPSAレベルをELISAによって決定した。

【図10】図10において、実施例5-3bがRD7であり、実施例7-3bがRD37である。ホルモン感受性前立腺癌細胞の増殖に対する阻害効果。アンドロゲン枯渇させたLNCaP細胞を、ビヒクルとしてのDMSOまたは1pMのR1881の存在下での試験物質の増加濃度で処理した。4日間のインキュベーション後、細胞増殖をMTSアッセイによって測定した。

【図11】腫瘍サイズのグラフである。AR過剰発現LNCaP細胞を、去勢したSCIDマウスの脇腹に皮下的に注射した。腫瘍が約100立方mmに達したとき、これらをランダムに5つの群に分けた。各群は9匹の動物を有した。これらがこの腫瘍体積に達した後で、これらに、ビヒクル、ピカルタミドまたはRD162のいずれかを、10または50mg/kgで、毎日経口的に与えた。腫瘍は、キャリパーを使用して、三次元的に、幅、長さ、および奥行きを測定した。

40

【図12】腫瘍サイズの実験結果を示す。18日目において、動物は、最後の治療の投薬3時間後に光学CCDカメラを介して画像化した。ROIは、光子/秒でのルシフェラーゼ活性測定値について腫瘍に対して描いた。右のパネルは、ROI測定値の表示である。

【図13】静脈内投与(上の曲線)および経口投与(下の曲線)からのRD162の薬物動態学的曲線を示すグラフである。

【図14】いくつかの化合物の種々の用量を用いる治療後にLN-AR細胞について測定されたPSA吸収を示すグラフである。

50

【図15】化合物のいくつかの特徴を提供する表を提示する。図15はまた、時間の関数としての化合物の血清濃度によるいくつかの化合物の薬物動態学的特徴を提供するグラフを提示する。

【図16】種々の化合物を用いる処理後に前立腺の重量を示すチャートである。バーのラベルによって示されるように、キログラム体重あたり10、25、または50mgの化合物を1日あたりに投与した。化合物は健常FVBマウスに投与した。14日間の化合物での処理後、尿生殖路重量を、精嚢(semi-vesicles)、前立腺、および膀胱を取り出しおよび秤量することによって決定した。3匹のマウスに所定の化合物を投与し、チャートの中のバーによって提示されるデータを得た。1セットのマウスは化合物で処理しなかった：データは「未処理」とラベルしたバーに提示する。別のセットのマウスは、

10

ピヒクル溶液でのみ処理した：データは「ピヒクル」とラベルしたバーに提示する。

【図17】図6に提示される実験プロトコールに沿って実施されたPSAアッセイを提示するグラフである。

【図18】腫瘍体積に対する、RD162の種々の用量レジメンの効果を提示するグラフである。

【図19】0.1、1、および10mg/kg体重/日の用量のRD162を用いる処理、およびRD162なしの処理後0日目での速度と比較した、17日目におけるルシフェラーゼ活性と関連する光子放出の速度を提示するグラフである。

【図20】腫瘍増殖を誘導するために、SCIDマウスがLN-AR(HR)細胞株を注射された実験の結果を提示する。1セットのマウスは、10mg/キログラム体重/日の用量で化合物RD162で処理し；他のセットのマウスは、ピヒクル溶液でのみ処理した。(A)各セットのマウスについて示した時間の関数としての相対的腫瘍体積。(B)色の等高線として示された31日目のルシフェラーゼ活性と関連する光子放出を有する各セットのマウスの画像。(C)各セットのマウスについてのいくつかの時点で示されるルシフェラーゼ活性と関連する光子放出の速度。

20

【図21】種々の濃度のRD162、RD162'、RD162''、およびRD170、ならびにピヒクル溶液で処理したLN-AR細胞と関連するPSA吸収を提示するグラフである。

【図22】種々の濃度のRD37、RD131、RD162、ピカルタミド、およびDMISOで処理したLN-CaP細胞と関連するPSA吸収を提示するグラフである。

30

【図23】野生型非トランスジェニックマウス(WT)、去勢ルシフェラーゼトランスジェニックマウス(Cast)、および非去勢ルシフェラーゼトランスジェニックマウス(Intact)を用いて実施した実験の結果を提示する。移植したテストステロンペレットを用いて処理した去勢ルシフェラーゼトランスジェニックマウスについて、90日間の放出期間で、12.5mg/キログラム体重を生じるデータを示し(T/Cast)、移植したテストステロンペレットを用いて処理した非去勢ルシフェラーゼトランスジェニックマウスについて、90日間の放出期間で、12.5mg/キログラム体重を生じるデータを示す(Intact+T)。移植したテストステロンペレットを用いて、およびピカルタミド(BIC+T/Cast)またはRD162(RD162+T/Cast)を用いて、10mg/キログラム体重/日で処理した去勢ルシフェラーゼトランスジェニックマウスについてデータを示す。(A)14日目の尿生殖路重量。(B)14日目の光子放出速度。すべての場合において、ホルモン抵抗性疾患状態は誘導されなかった。

40

【図24】125nmol~1000nmolの範囲の濃度で投与される種々の化合物を投与したL1AR細胞株のルシフェラーゼ活性のグラフである。

【図25】1.25~10μmolの範囲の濃度で投与される種々の化合物についてのLN/AR細胞株のルシフェラーゼ活性のグラフである。

【図26】1.25~10μmolの範囲の濃度で投与される種々の化合物についての4AR細胞株のルシフェラーゼ活性のグラフである。

【図27】1.25~10μmolの範囲の濃度で投与される種々の化合物についての1AR細胞株のPSAレベルのグラフである。

50

【図28】125nmol~1000nmolの範囲の濃度で投与される種々の化合物についてのLN/AR細胞株のPSAレベルのグラフである。

【図29】125nmol~1000nmolの範囲の濃度で投与される種々の化合物についてのルシフェラーゼ活性のグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0054】

(詳細な説明)

本発明の実施形態は、以下により詳細に議論される。実施形態を記載する際に、特定の用語が明確化のために利用される。しかし、本発明は、そのように選択された特定の用語法に限定されることを意図しない。関連分野における当業者は、他の等価な部分が利用可能であり、他の方法が本発明の技術思想および範囲から逸脱することなく開発可能であることを認識する。本明細書で引用されるすべての参考文献は、あたかも各々が個々に援用されるように、参照により本明細書に援用される。

10

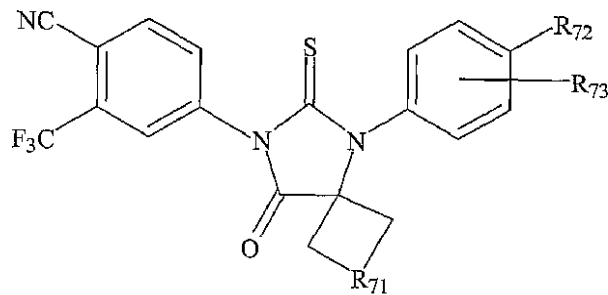
【0055】

(ジアリールヒダントイン化合物の合成)

本発明は、化学式

【0056】

【化37】



20

を有するジアリールチオヒダントイン化合物の合成を提供し、R71は1~4個の炭素原子のアルキル鎖を含む。例えば、R72は、カルバモイル、例えば、-(CO)NH₂、またはメチルカルバモイル、例えば、-(CO)NHCH₃であり得る。カルボニルの炭素原子において別の構造に結合されるアミド基は、カルバモイル置換基と呼ばれる。例えば、R73は、フッ素または水素原子であり得る。すなわち、フッ素原子は、R72置換基または窒素原子に結合していない右側のアリール環の炭素の任意の1つに結合可能である。代替として、フッ素原子は、R72置換基または窒素原子に結合していない右側のアリール環の炭素に結合可能でない。例えば、水素原子は、R72置換基または窒素原子に結合していない右側のアリール環の炭素の各々に結合可能である。

30

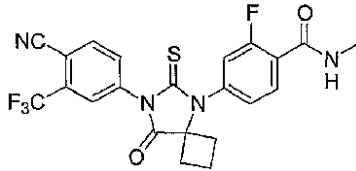
【0057】

例えば、以下にさらに提示されるように(例えば、図3、5、11~13を参照のこと)、化学式

40

【0058】

【化 3 8】



[RD162]

10

を有する化合物は、驚くべきことに、ホルモン抵抗性前立腺癌において過剰発現された AR についての最小限のアゴニスト活性を有しながら、強力なアンタゴニスト活性を示した。

【0059】

本発明に従ういくつかの化合物のリストを表 5 ~ 11 に提示する。これらの化合物は段階 (tier) でグループ分けされ、Tier 1 から Tier 3 の化合物は、前立腺癌の治療のためにピカルタミドよりも優れていることが予想され、Tier 4 化合物は有効性においてピカルタミドに匹敵し、そして Tier 5 および Tier 6 化合物は、前立腺癌の治療のためにピカルタミドよりも劣る。これらの化合物を段階に階級付けするために使用したプロトコールのより詳細な説明は以下に提示される。

20

【0060】

(定義)

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、好ましくは約 1 個 ~ 約 8 個の炭素を有する、分枝または非分枝炭化水素鎖、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソ-ブチル、tert-ブチル、2-メチルペンチル、ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、4,4-ジメチルペンチル、オクチル、2,2,4-トリメチルペンチルなどを示す。置換アルキルには、このような鎖に結合され得る 1 つ以上の官能基、例えば、ヒドロキシル、プロモ、フルオロ、クロロ、ヨード、メルカプトまたはチオ、シアノ、アルキルチオ、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、カルバルコイル、アルキル、アルケニル、ニトロ、アミノ、アルコキシル、アミドなどで選択的に置換されて、トリフルオロメチル、3-ヒドロキシヘキシル、2-カルボキシプロピル、2-フルオロエチル、カルボキシメチル、シアノブチルなどを形成するアルキル基が含まれる。

30

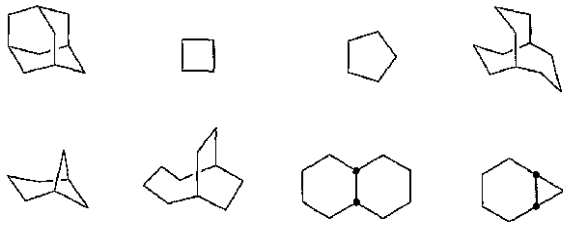
【0061】

他に示されない限り、「シクロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは別の基の一部としての、飽和したまたは部分的に不飽和した (1 個以上の二重結合を含む) 1 ~ 3 個の環を含む環状炭化水素基を含み、これは、環を形成する全体で 3 ~ 20 個の炭素、好ましくは、環を形成する 3 ~ 10 個の炭素を含む単環式アルキル、二環式アルキルおよび三環式アルキルを含み、これは、アリールについて記載されたような 1 個または 2 個の芳香族環に縮合されてもよく、これには、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシルおよびシクロドデシル、シクロヘキセニルが含まれる。「置換シクロアルキル」には、1 個以上の置換基、例えば、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アリール、アリーロキシ、アリールアルキル、シクロアルキル、アルキルアミド、アルカノイルアミノ、オキソ、アシル、アリールカルボニルアミノ、アミノ、ニトロ、シアノ、チオールおよび/またはアルキルチオおよび/または「置換アルキル」の定義の中に含まれる任意の置換基で必要に応じて置換されたシクロアルキル基が含まれる。例えば、

40

【0062】

【化 3 9】



10

などである。

【 0 0 6 3 】

他に示されない限り、「アルケニル」という用語は、本明細書で使用される場合、それ自体でまたは別の基の一部としての、直鎖の中で1個以上の二重結合を含む、直鎖の中で2～20個の炭素、または2～12個の炭素、およびより好ましくは2～8個の炭素の直鎖または分枝鎖の基をいい、これは例えば、ビニル、2-プロペニル、3-ブテニル、2-ブテニル、4-ペンテニル、3-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、2-ヘプテニル、3-ヘプテニル、4-ヘプテニル、3-オクテニル、3-ノネニル、4-デセニル、3-ウンデセニル、4-ドデセニル、4, 8, 12-テトラデカトリエニルなど

20

【 0 0 6 4 】

他に示されない限り、「アルキニル」という用語は、本明細書で使用される場合、それ自体でまたは別の基の一部としての、直鎖の中で1個以上の三重結合を含む、直鎖の中で2～20個の炭素、または2～12個の炭素、およびより好ましくは2～8個の炭素の直鎖または分枝鎖の基をいい、これは例えば、2-プロピニル、3-ブチニル、2-ブチニル、4-ペンチニル、3-ペンチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、2-ヘプチニル、3-ヘプチニル、4-ヘプチニル、3-オクチニル、3-ノニニル、4-デシニル、3-ウンデシニル、4-ドデシニルなどである。「置換アルキニル」には、上記で「置換アルキル」および「置換シクロアルキル」の定義の中に含まれる置換基のような1つ以上の置換基で必要に応じて置換されたアルキニル基が含まれる。

30

【 0 0 6 5 】

「アリールアルキル」、「アリールアルケニル」および「アリールアルキニル」という用語は、単独でまたは別の基の一部としての、アリール置換基を有する、上記に記載されるようなアルキル基、アルケニル基、およびアルキニル基をいう。アリールアルキルの代表的な例には、ベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、フェネチル、ベンズヒドリルおよびナフチルメチルなどが含まれるがこれらに限定されない。「置換アリールアルキル」には、アリール部分が、「置換アルキル」および「置換シクロアルキル」の定義の中に含まれる置換基のような1つ以上の置換基で必要に応じて置換されたアリールアルキル基が含まれる。

40

【 0 0 6 6 】

「アリールアルキル」、「アリールアルケニル」および「アリールアルキニル」という用語は、単独でまたは別の基の一部としての、アリール置換基を有する、上記に記載されるようなアルキル基、アルケニル基、およびアルキニル基をいう。アリールアルキルの代表的な例には、ベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、フェネチル、ベンズヒドリルおよびナフチルメチルなどが含まれるがこれらに限定されない。「置換アリールアルキル」には、アリール部分が、「置換アルキル」および「置換シクロアルキル」の定義の中に含まれる置換基のような1つ以上の置換基で必要に応じて置換されたアリー

50

ルアルキル基が含まれる。

【0067】

「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは別の基の一部としての、塩素、臭素、フッ素、およびヨウ素をいう。

【0068】

「ハロゲンアルキル」、「ハロゲン化アルケニル」および「ハロゲン化アルキニル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは別の基の一部としての、塩素、臭素、フッ素、およびヨウ素から選択される1個以上の原子によって置換される「アルキル」、「アルケニル」および「アルケニル」をいう。

【0069】

他に示されない限り、「アリール」または「Ar」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは別の基の一部としての、環部分（例えば、フェニルまたは1-ナフチルおよび2-ナフチルを含むナフチル）に6~10個の炭素を含み、炭素環または複素環（例えば、アリール環、シクロアルキル環、ヘテロアリール環、またはシクロヘテロアルキル環）に縮合される1~3個のさらなる環を必要に応じて含んでもよい、単環式および多環式の芳香族基をいう。

【0070】

「置換アリール」には、1個以上の官能基で必要に応じて置換されたアリール基が含まれ、この官能基は、例えば、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキニル、シクロアルキル-アルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、アリールアルコキシ、アルコキシカルボニル、アリールカルボニル、アリールアルケニル、アミノカルボニルアリール、アリールチオ、アリールスルフィニル、アリールアゾ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、1個または2個の置換基（これらはアルキル、アリール、またはこの定義に言及される他のアリール化合物のいずれか）を含む置換アミノ、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、アリールチオアルキル、アルコキシアリールチオ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アリールスルフィニル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニルアミノまたはアリールスルホンアミノカルボニルおよび/または本明細書に示される任意のアルキル置換基である。

【0071】

他に示されない限り、「複素環式」または「複素環」という用語は、本明細書で使用される場合、飽和または不飽和であり得、炭素原子およびN、OまたはSから選択される1~4個のヘテロ原子からなり、窒素および硫黄のヘテロ原子が必要に応じて酸化されてもよく、窒素ヘテロ原子が必要に応じて四級化されてもよい、非置換または置換された安定な5~10員環単環式環系を表す。複素環は、安定な構造の創造を生じる任意のヘテロ原子または炭素原子において結合されてもよい。このような複素環基の例には以下が含まれるがこれらに限定されない：ピペリジニル、ペラジニル、オキソピペラジニル、オキソピペリジニル、オキソピロリジニル、オキソアゼピニル、アゼピニル、ピロリル、ピロリジニル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、テトラヒドロピラニル、チアモルホリニル、チアモルホリニル スルホキシド、チアモルホリニル スルホン、およびオキサジアゾリル。「複素環式芳香族」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは別の基の一部としての、窒素、酸素または硫黄などの1個、2個、3個また

10

20

30

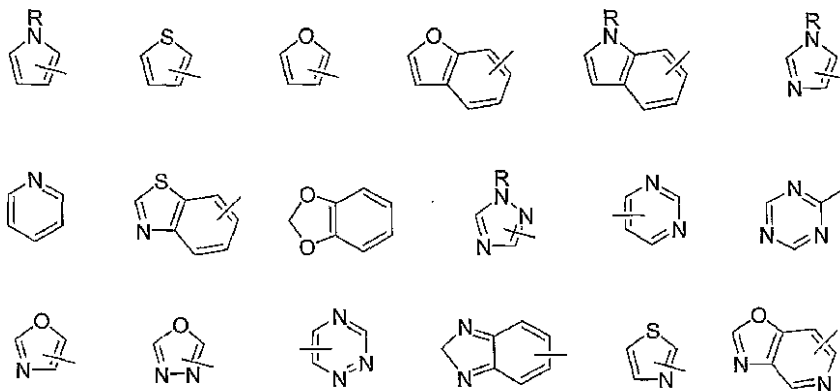
40

50

は4個のヘテロ原子を含む、5または7員環芳香族環をいい、このような環は、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル環に縮合され(例えば、ベンゾチオフェニル、インドリル)、可能なN-オキシドを含む。「置換ヘテロアリール」には、「置換アルキル」および「置換シクロアルキル」の定義の中に含まれる置換基のような1~4個の置換基で必要に応じて置換されたヘテロアリール基が含まれる。ヘテロアリール基の例には以下が含まれる:

【0072】

【化40】



10

20

など。

【実施例】

【0073】

(実施例1)

4-イソチオシアナト-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、(1a)

4-アミノ-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、(2.23g、12mmol)を、水(22ml)中のチオホスゲン(1ml、13mmol)の十分に攪拌した不均質な混合物に、室温で15分間にわたって少しずつ加えた。攪拌をさらに1時間継続した。反応媒体をクロロホルム(3×15ml)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、減圧下で乾燥するまでエバポレートし、所望の生成物、4-イソチオシアナト-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、(1a)を、茶色がかった固形物として生じ、そのまま次の段階のために使用した(2.72g、11.9mmol、99%)。

30

【0074】

(実施例2)

2-1)。(4-アミノフェニル)カルバミン酸tert-ブチルエステル、(2a)

炭酸カリウムの水溶液(5mlの水に1.52g、11mmol)を、THF(30ml)およびDMF(10ml)中の1,4-ジアミノベンゼン(3.24g、30mmol)の溶液に加えた。この混合物に、ピロ炭酸ジ-tert-ブチル、Boc₂O(2.18g、10mmol)を、0.5時間にわたって滴下して加えた。反応混合物を、室温でさらに4時間攪拌した。次いで、この混合物を冷水(40ml)に注ぎ、クロロホルム(3×50ml)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮して茶色の残渣を生じ、これをフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン/アセトン、4:1)に供し、(4-アミノフェニル)カルバミン酸tert-ブチルエステル、(2a)を黄色固形物として得た(1.98g、9.5mmol、95%)(Boc₂Oに基づく収率)。

40

【0075】

2-2)。(4-[(1-シアノ-1-メチルエチル)アミノ]フェニル)カルバミン酸tert-ブチルエステル、2b

2a(0.83g、4mmol)、アセトンシアノヒドリン(4ml)およびMgSO₄

50

4 (2 g) の混合物を 80 °C まで加熱し、2.5 時間にわたって攪拌した。室温まで冷却後、化合物 2 b は水 (30 ml) 中で結晶化した。固形物を濾過し、乾燥して、{ 4 - [(1 - シアノ - 1 - メチルエチル) アミノ] フェニル } カルバミン酸 tert - ブチルエステル、2 b を得た (1.08 g、3.9 mmol、98%)。

【0076】

2 - 3) . { 4 - [3 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 4 - イミノ - 5 , 5 - ジメチル - 2 - チオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] フェニル } カルバミン酸 tert - ブチルエステル、(2 c)

トリエチルアミン (0.202 g、2 mmol) を、乾燥 THF (5 ml) 中の 1 a (0.456 g、2 mmol) および 2 b (0.57 g、2 mmol) の溶液に加えた。この反応混合物を室温で 15 時間攪拌し、次いで、濃縮して暗色の残渣を生じ、これをフラッシュクロマトグラフィー (エチルエーテル / アセトン、97 : 3) に供して、{ 4 - [3 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 4 - イミノ - 5 , 5 - ジメチル - 2 - チオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] フェニル } カルバミン酸 tert - ブチルエステル、(2 c) を得た (0.15 g、0.3 mmol、15%)。

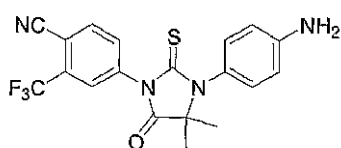
【0077】

2 - 4) . 4 - [3 - (4 - アミノフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - チ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、2 d、[RD9]

3 N HCl 水溶液 (1 ml) およびメタノール (4 ml) 中の 2 c (0.15 g、0.3 mmol) の混合物を 2 時間加熱して還流した。室温までの冷却後、この反応混合物を冷水 (5 ml) に注ぎ、ジクロロメタン (8 ml) で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン / アセトン、9 : 1) を行って、黄色固形物として、4 - [3 - (4 - アミノフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - チ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、2 d、[RD9] を得た (0.118 g、0.29 mmol、97%)。

【0078】

【化 4 1】



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.54 (s, 6H), 6.73-6.75 (m, 2H), 7.00-7.03 (m, 2H), 8.02 (dd, *J*₁ = 8.2 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 22.7, 66.2, 109.1, 114.3, 114.9, 120.4, 122.0 (q, *J* = 272.5 Hz), 127.0 (q, *J* = 4.9 Hz), 130.4, 132.5 (q, *J* = 33.0 Hz), 133.4, 135.6, 138.5, 149.2, 175.3, 180.4.

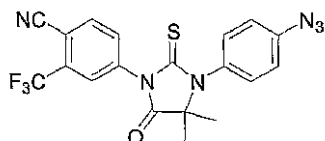
2 - 5) . 4 - [3 - (4 - アジドフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - チオキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル、2 e、[RD10]

硫酸の水溶液 (25 重量%、1 ml) を、-5 °C で、アセトン (1 ml) 中の 2 d (0.10 g、0.25 mmol) の溶液に加えた。NaNO₂ の水溶液 (0.5 ml の水中 0.024 g、0.35 mmol) を、0.1 時間にわたって、上記の混合物にゆっくりと加えた。この反応混合物を、-5 °C でさらに 1 時間攪拌させ、次いで、NaN₃ の水溶液 (0.3 ml の水中 0.02 g、0.3 mmol) を滴下して加えた。添加の完了の際に、反応媒体を室温まで温め、さらに 3 時間攪拌した。生成物をジクロロメタン (3 × 5 ml) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン) を行い、4 - [3 - (4 - アジドフェニル) - 4 , 4 - ジメチ

ル - 5 - オキソ - 2 - チ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、2 e、[RD 10] を黄色がかった固形物として得た (0 . 0 8 g、0 . 1 8 m m o l、7 2 %)。

【 0 0 7 9 】

【 化 4 2 】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.54 (s, 6H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.27-7.30 (m, 2H), 7.84 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 23.7, 66.4, 110.1, 114.8, 120.4, 122.1 (q, $J = 272.5$ Hz), 127.0 (q, $J = 4.7$ Hz), 131.1, 131.5, 132.3, 133.3 (q, $J = 33.0$ Hz), 135.3, 137.1, 141.7, 174.8, 180.1. $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_6\text{OS}$ についての MS, 計算値 430.4, 実測値 430.1.

10

(実施例 3)

3 - 1) . 2 - (4 - ヒドロキシフェニルアミノ) - 2 - メチルプロパンニトリル、3 a

4 - アミノフェノール (1 . 0 9 g、1 0 m m o l)、アセトンシアノヒドリン (1 0 m l) および MgSO_4 (2 g) 混合物を 8 0 まで加熱し、4 時間攪拌した。真空下での媒体の濃縮後、化合物 3 a は水 (2 0 m l) から結晶化した。固形物を濾過し、乾燥して、2 - (4 - ヒドロキシフェニルアミノ) - 2 - メチルプロパンニトリル、3 a を得た (1 . 6 9 g、9 . 6 m m o l、9 6 %)。

20

【 0 0 8 0 】

3 - 2) . 4 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 5 - イミノ - 4 , 4 - ジメチル - 2 - チ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、3 b

トリエチルアミン (0 . 1 0 1 g、1 m m o l) を、乾燥 THF (5 m l) 中の 1 a (0 . 4 5 6 g、2 m m o l) および 3 a (0 . 3 5 2 g、2 m m o l) の溶液に加えた。この混合物を 0 で 4 8 時間攪拌し、次いで、濃縮して暗色の残渣を生じ、これをフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン / アセトン、8 5 : 1 5) に供して、4 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 5 - イミノ - 4 , 4 - ジメチル 2 - チ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、3 b を得た (0 . 2 7 4 g、0 . 6 8 m m o l、3 4 %)。

30

【 0 0 8 1 】

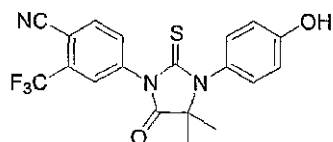
3 - 3) . 4 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - チオキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル、3 c、[RD 8]

2 N HCl 水溶液 (2 m l) およびメタノール (5 m l) 中の 3 b (0 . 2 0 2 g、0 . 5 m m o l) の混合物を、2 時間加熱して還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水 (1 0 m l) に注ぎ、酢酸エチル (1 0 m l) で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン / アセトン、9 : 1) を行って、4 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - チ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、3 c、[RD 8] を白色粉末として得た (0 . 1 9 8 g、0 . 4 9 m m o l、9 8 %)。

40

【 0 0 8 2 】

【化 4 3】



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.57 (s, 6H), 6.26 (s, OH), 6.90-6.93 (m, 2H), 7.11-7.14 (m, 2H), 7.84 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 7.95-7.98 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 23.6, 66.5, 109.9, 114.9, 115.7, 116.8, 121.9 (q, $J = 272.7$ Hz), 127.2 (q, $J = 4.7$ Hz), 130.6, 132.3, 133.5 (q, $J = 33.2$ Hz), 135.3, 137.2, 157.0, 175.3, 180.2.

10

(実施例 4)

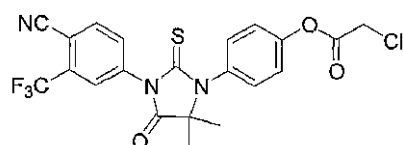
クロロ酢酸 4 - [3 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 2 - チオキソイミダゾリジン - 1 - イル] フェニルエステル、4 a、[RD 1 3]

塩化クロロアセチル (0 . 0 4 5 g、0 . 4 mmol) を、乾燥 THF (1 . 5 ml) 中の 3 c (0 . 1 0 1 g、0 . 2 5 mmol) およびトリエチルアミン (0 . 0 4 1 g、0 . 4 1 mmol) の混合物中に加えた。この混合物を室温で 4 時間攪拌した。トリエチルアミン塩酸塩を濾過して除いた。濾液を濃縮し、クロマトグラフィー (ジクロロメタン / アセトン、9 5 : 5) を行って、8 4 % のクロロ酢酸 4 - [3 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 2 - チオキソイミダゾリジン - 1 - イル] フェニルエステル、4 a、[RD 1 3] を白色粉末として得た (0 . 1 0 1 g、0 . 2 1 mmol)。

20

【 0 0 8 3 】

【化 4 4】



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.58 (s, 6H), 4.32 (s, 2H), 7.33 (s, 4H), 7.83 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 1.9$ Hz, 1H), 7.95-7.97 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 23.7, 40.8, 66.5, 110.1, 114.8, 121.9 (q, $J = 272.5$ Hz), 122.7, 127.1 (q, $J = 4.7$ Hz), 130.9, 132.3, 132.9, 133.5 (q, $J = 33.2$ Hz), 135.3, 137.1, 150.9, 165.5, 174.8, 180.0.

30

(実施例 5)

5 - 1 a) . 2 - メチル - 2 - (4 - メチルフェニル) アミノプロパンニトリル、5 a p - トルイジン (1 . 0 7 g、1 0 mmol) およびアセトンシアノヒドリン (1 0 ml) の混合物を 8 0 に加熱し、4 時間攪拌した。この媒体を濃縮し、真空下で乾燥して、2 - メチル - 2 - (4 - メチルフェニル) アミノプロパンニトリル、5 a を茶色固形物として得た (1 . 7 2 g、9 . 9 mmol、9 9 %)。

40

【 0 0 8 4 】

5 - 1 b) . 2 - メチル - 2 - (4 - メチルフェニル) アミノプロパンニトリル、5 a シアン化ナトリウム (0 . 7 3 5 g、1 5 mmol) を、9 0 % 酢酸 (1 0 ml) 中の p - トルイジン (1 . 0 7 g、1 0 mmol) およびアセトン (1 . 1 6 g、2 0 mmol) の混合物に加えた。この反応混合物を室温で 1 2 時間攪拌し、次いで、酢酸エチル (5 0 ml) を加えた。有機層を水 (4 x 3 0 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして乾燥するまで真空下で濃縮し、2 - メチル - 2 - (4 - メチルフェニル) アミノプロパンニトリル、5 a を茶色固形物として得た (1 . 6 5 g、9 . 5 mmol、9 5 %

50

)。

【0085】

5-2) . 4-[3-(4-メチルフェニル)-5-イミノ-4,4-ジメチル-2-チ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、5b
 トリエチルアミン(0.101g、1mmol)を、乾燥THF(3ml)中の1a(0.456g、2mmol)および5a(0.348g、2mmol)の溶液に加えた。この反応混合物を0で2日間攪拌し、次いで、濃縮して暗色の残渣を生じ、これをフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン/アセトン、95:5)に供して、4-[3-(4-メチルフェニル)-5-イミノ-4,4-ジメチル-2-チ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、5bを得た(0.136g、0.34mmol、17%)。

10

【0086】

5-3a) . 4-[3-(4-メチルフェニル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チ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、5c
 2N HCl水溶液(2ml)およびメタノール(5ml)中の5b(0.121g、0.3mmol)の混合物を2時間、加熱して還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水(10ml)に注ぎ、酢酸エチル(10ml)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー(ジクロロメタン)を行って、4-[3-(4-メチルフェニル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チ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、5cを白色粉末として得た(0.118g、0.294mmol、98%)。

20

【0087】

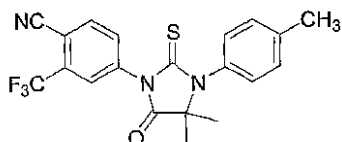
5-3b) . 4-[3-(4-メチルフェニル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル、5c、[RD7]

乾燥DMF(0.6ml)中の1a(0.547g、2.4mmol)および5a(0.348g、2mmol)の混合物を36時間攪拌した。この混合物に、メタノール(20ml)および2N HCl(5ml)を加えた。この第2の混合物を6時間還流した。室温まで冷却後、この混合物を冷水(30ml)に注ぎ、酢酸エチル(40ml)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー(ジクロロメタン)を行い、4-[3-(4-メチルフェニル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チ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、5c、[RD7]を白色粉末として得た(0.596g、1.48mmol、74%)。

30

【0088】

【化45】



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.61 (s, 6H), 2.44 (s, 3H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 2H), 7.86 (dd, J₁ = 8.3 Hz, J₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.96-7.98 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 21.3, 23.6, 66.4, 110.0, 114.9, 121.9 (q, J = 272.6 Hz), 127.1 (q, J = 4.7 Hz), 129.2, 130.6, 132.2, 132.3, 133.4 (q, J = 33.2 Hz), 135.2, 137.2, 140.1, 175.1, 179.9.

40

(実施例6)

6-1) . 2-メチル-2-フェニルアミノプロパンニトリル、6a
 アミノベンゼン(0.931g、10mmol)およびアセトンシアノヒドリン(2ml)の混合物を加熱して還流し、そして20時間攪拌した。室温まで冷却後、この反応混合物を酢酸エチル(40ml)に注ぎ、冷水で洗浄した(2×30ml)。有機層をMg

50

SO₄で乾燥し、真空下で乾燥するまで濃縮し、2-メチル-2-フェニルアミノプロパンニトリル、6aをスラリー状の茶色液体として得た(1.51g、9.4mmol、94%)。

【0089】

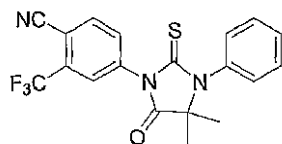
6-2). 4-[3-フェニル-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、6b, [RD10]

乾燥DMF(0.2ml)中の1a(0.274g、1.2mmol)および6a(0.160g、1mmol)の混合物を、48時間攪拌した。この混合物に、メタノール(10ml)および2NHCl(3ml)を加えた。この第2の混合物を6時間還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水(20ml)に注ぎ、酢酸エチル(20ml)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー(ジクロロメタン)を行い、4-[3-フェニル-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チ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、6b、[RD10]を白色粉末として得た(0.276g、0.71mmol、71%)。

10

【0090】

【化46】



20

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.60 (s, 6H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.50-7.58 (m, 3H), 7.85 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.96-7.99 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 23.7, 66.4, 110.2, 114.8, 121.9 (q, *J* = 272.6 Hz), 127.1 (q, *J* = 4.7 Hz), 129.5, 129.8, 129.9, 132.2, 133.4 (q, *J* = 33.2 Hz), 135.1, 135.2, 137.2, 175.0, 179.9.

(実施例7)

7-1a). 1-(4-メチルフェニル)アミノシクロブタンニトリル、7a

シアン化ナトリウム(0.147g、3mmol)を、90%酢酸(3ml)中のp-トルイジン(0.214g、2mmol)およびシクロブタン(0.21g、3mmol)に加えた。この反応混合物を室温で12時間攪拌し、次いで、20mlの酢酸エチルを加えた。有機層を水(3×10ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で乾燥するまで濃縮して、1-(4-メチルフェニル)アミノシクロブタンニトリル、7aを茶色固形物として得た(0.343g、1.84mmol、92%)。

30

【0091】

7-1b). 1-(4-メチルフェニル)アミノシクロブタンニトリル、7a

シアン化トリメチルシリル(0.93ml、7mmol)を、p-トルイジン(0.535g、5mmol)およびシクロブタン(0.42g、6mmol)の混合物に滴下して加えた。この反応混合物を室温で6時間攪拌し、次いで真空下で濃縮して茶色液体を得、これをクロマトグラフィー(ジクロロメタン)に供して、1-(4-メチルフェニル)アミノシクロブタンニトリル、7aを黄色がかった固形物として得た(0.912g、4.9mmol、98%)。

40

【0092】

7-2). 4-(8-イミノ-6-チオキソ-5-(4-メチルフェニル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-7-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、7b

乾燥DMF(3ml)中の1a(2.28g、10mmol)の溶液に、室温で、徐々に、20時間にわたって、乾燥DMF(3ml)中の7aの溶液(1.764g、9mmol)を加えた。媒体をさらに4時間攪拌した。DMFのエバポレーション後、残渣はク

50

ロマトグラフィー（ジクロロメタン/アセトン、95：5）を行って、4-（8-イミノ-6-チオキソ-5-（4-メチルフェニル）-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-7-イル）-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、7bを得た（1.937g、4.68mmol、52%）。

【0093】

7-3a) . 4-（8-オキソ-6-チオキソ-5-（4-メチルフェニル）-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-7-イル）-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、7c [RD37]

2N HCl水溶液（3ml）およびメタノール（1ml）中の7b（0.041g、0.1mmol）の混合物を、2時間加熱して還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水（5ml）に注ぎ、酢酸エチル（6ml）で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー（ジクロロメタン）を行い、4-（8-オキソ-6-チオキソ-5-（4-メチルフェニル）-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-7-イル）-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、4-（8-オキソ-6-チオキソ-5-（4-メチルフェニル）-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-7-イル）-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、7cを白色粉末として得た（0.04g、0.096mmol、96%）。

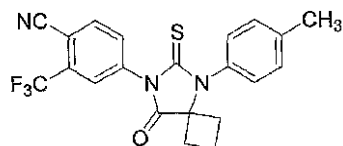
【0094】

7-3b) . 4-（8-オキソ-6-チオキソ-5-（4-メチルフェニル）-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-7-イル）-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、7c、[RD37]

乾燥DMF（0.5ml）中の1a（0.912g、4mmol）および7a（0.558g、3mmol）の混合物を、室温で24時間攪拌した。この混合物に、メタノール（30ml）および2N HCl水溶液（6ml）を加えた。この第2の混合物を6時間還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水（50ml）に注ぎ、酢酸エチル（60ml）で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー（ジクロロメタン）を行って、4-（8-オキソ-6-チオキソ-5-（4-メチルフェニル）-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-7-イル）-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、7cを白色粉末として得た（0.959g、2.31mmol、77%）。

【0095】

【化47】



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.62-1.69 (m, 1H), 2.16-2.22 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.55-2.66 (m, 4H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.86 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.7, 21.3, 31.4, 67.4, 109.9, 114.9, 121.9 (q, *J* = 272.6 Hz), 127.1 (q, *J* = 4.7 Hz), 129.5, 130.8, 132.2, 132.4, 133.3 (q, *J* = 33.2 Hz), 135.2, 137.3, 140.1, 175.0, 180.0.

（実施例8）

8-1) . 1-（4-メチルフェニル）アミノシクロペンタンニトリル、8a

シアン化トリメチルシリル（0.865ml、7mmol）を、p-トルイジン（0.535g、5mmol）およびシクロペンタノン（0.589g、7mmol）の混合物に滴下して加えた。この反応混合物を室温で6時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮して茶色液体を得、これをクロマトグラフィー（ジクロロメタン）に供して、1-（4-メチル

フェニル)アミノシクロペンタンニトリル、8 aを黄色がかった固形物として得た(0.981 g, 4.9 mmol, 98%)。

【0096】

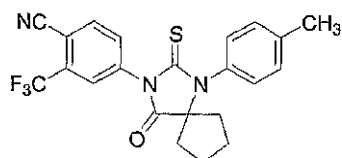
8-2). 4-(4-オキソ-2-チオキソ-1-(4-メチルフェニル)-1,3-ジアザスピロ[4.4]ノン-3-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、8 b、[RD35]

乾燥DMF(0.2 ml)中の1 a(0.296 g, 1.3 mmol)および8 a(0.2 g, 1 mmol)の混合物を、48時間攪拌した。この混合物に、メタノール(10 ml)および2 N HCl水溶液(3 ml)を加えた。この第2の混合物を6時間還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水(20 ml)に注ぎ、酢酸エチル(30 ml)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー(ジクロロメタン)を行って、4-(4-オキソ-2-チオキソ-1-(4-メチルフェニル)-1,3-ジアザスピロ[4.4]ノン-3-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、8 b、[RD35]を白色粉末として得た(0.3 g, 0.7 mmol, 70%)。

10

【0097】

【化48】



20

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.47-1.57 (m, 2H), 1.81-1.92 (m, 2H), 2.20-2.24 (m, 2H), 2.27-2.34 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 2H), 7.86 (dd, *J*₁ = 8.2 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 21.3, 25.2, 36.3, 75.1, 110.0, 114.9, 121.9 (q, *J* = 272.5 Hz), 127.1 (q, *J* = 4.7 Hz), 129.5, 130.7, 123.2, 133.0, 133.4 (q, *J* = 33.2 Hz), 135.1, 137.4, 140.0, 176.3, 180.2.

(実施例9)

30

9-1). 1-(4-メチルフェニル)アミノシクロヘキサニトリル、9 a
シアン化ナトリウム(0.147 g, 3 mmol)を、90%酢酸(3 ml)中のp-トルイジン(0.214 g, 2 mmol)およびシクロヘキサノン(0.294 g, 3 mmol)の混合物に加えた。この反応混合物を室温で12時間攪拌し、次いで、20 mlの酢酸エチルを加えた。有機層を水(3 × 10 ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で乾燥するまで濃縮して、茶色固形物として1-(4-メチルフェニル)アミノシクロヘキサニトリル、9 aを得た(0.398 g, 1.86 mmol, 93%)。

【0098】

9-2). 4-(4-イミノ-2-チオキソ-1-(4-メチルフェニル)-1,3-ジアザスピロ[4.5]デク-3-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、9 b

40

トリエチルアミン(0.05 g, 0.5 mmol)を、乾燥THF(2 ml)中の1 a(0.228 g, 1 mmol)および9 a(0.214 g, 1 mmol)の溶液に加えた。この反応混合物を室温で2日間攪拌し、次いで、濃縮して暗色の残渣を生じ、これをフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン/アセトン、95:5)に供して、4-(4-イミノ-2-チオキソ-1-(4-メチルフェニル)-1,3-ジアザスピロ[4.5]デク-3-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、9 bを得た(0.035 g, 0.08 mmol, 8%)。

【0099】

50

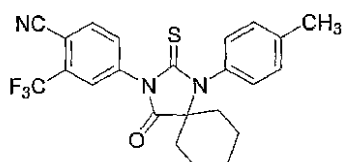
9-3). 4-(4-オキソ-2-チオキソ-1-(4-メチルフェニル)-1,3-ジアザスピロ[4.5]デク-3-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、9c、[RD48]

2N HCl水溶液(1ml)およびメタノール(3ml)中の9b(0.035g、0.08mmol)の混合物を、2時間、加熱して還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水(5ml)に注ぎ、酢酸エチル(6ml)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー(ジクロロメタン)を行い、4-(4-オキソ-2-チオキソ-1-(4-メチルフェニル)-1,3-ジアザスピロ[4.5]デク-3-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、9c、[RD48]を白色粉末として得た(0.034g、0.076mmol、95%)。

10

【0100】

【化49】



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.02-1.05 (m, 1H), 1.64-1.76 (m, 4H), 2.03-2.12 (m, 5H), 2.44 (s, 3H), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 2H), 7.85 (dd, *J*₁ = 8.2 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 20.7, 21.3, 24.0, 32.6, 67.4, 109.9, 114.9, 122.0 (q, *J* = 272.5 Hz), 127.3 (q, *J* = 4.6 Hz), 130.0, 130.5, 132.0, 132.5, 133.3 (q, *J* = 33.2 Hz), 135.2, 137.3, 140.1, 174.1, 180.1.

20

(実施例10)

10-1). 1-(4-メチルフェニル)アミノシクロヘキサンニトリル、10a
シアン化ナトリウム(0.147g、3mmol)を、90%酢酸(3ml)中のp-トルイジン(0.214g、2mmol)およびシクロヘプタノン(0.337g、3mmol)に加えた。この反応混合物を室温で12時間攪拌し、次いで、20mlの酢酸エチルを加えた。有機層を水(3×10ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして乾燥するまで真空下で濃縮して、1-(4-メチルフェニル)アミノシクロヘキサンニトリル、10aを茶色固形物として得た(0.438g、1.92mmol、96%)。

30

【0101】

10-2). 4-(4-イミノ-2-チオキソ-1-(4-メチルフェニル)-1,3-ジアザスピロ[4.5]ウンデク-3-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、10b

トリエチルアミン(0.05g、0.5mmol)を、乾燥THF(2ml)中の1a(0.228g、1mmol)および9a(0.228g、1mmol)の溶液に加えた。この反応混合物を、室温で2日間攪拌し、次いで、濃縮して暗色の残渣を生じ、これをフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン/アセトン、95:5)に供して、4-(4-イミノ-2-チオキソ-1-(4-メチルフェニル)-1,3-ジアザスピロ[4.5]ウンデク-3-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、10bを得た(0.036g、0.08mmol、8%)。

40

【0102】

10-3). 4-(4-オキソ-2-チオキソ-1-(4-メチルフェニル)-1,3-ジアザスピロ[4.5]ウンデク-3-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、10c、[RD49]

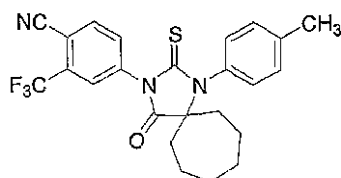
2N HCl水溶液(1ml)およびメタノール(3ml)中の9b(0.036g、0.08mmol)の混合物を、2時間、加熱して還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水(5ml)に注ぎ、酢酸エチル(6ml)で抽出した。有機層をMgSO₄

50

で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー（ジクロロメタン）を行い、10cを白色粉末として得た（0.034g、0.075mmol、94%）。

【0103】

【化50】



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.24-1.34 (m, 2H), 1.37-1.43 (m, 2H), 1.53-1.60 (m, 2H), 1.74-1.82 (m, 2H), 2.19-2.25 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 7.16-7.19 (m, 2H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.83 (dd, *J*₁ = 8.2 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.95-7.97 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 21.4, 22.2, 30.9, 36.3, 71.1, 110.0, 114.9, 121.9 (q, *J* = 272.5 Hz), 127.2 (q, *J* = 4.6 Hz), 129.6, 130.5, 132.3, 133.0, 133.2 (q, *J* = 33.2 Hz), 135.1, 137.4, 140.0, 175.9, 179.7.

10

（実施例11）

11-1) . 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) アミノシクロブタンニトリル、11aシアン化トリメチルシリル（0.93ml、7mmol）を、4 - ヒドロキシアニリン（0.545g、5mmol）およびシクロブタン（0.42g、6mmol）の混合物に滴下して加えた。この反応混合物を室温で6時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮して、茶色液体を得、これをクロマトグラフィー（ジクロロメタン：アセトン、98：2）に供して、黄色がかった固形物として11aを得た（0.903g、4.8mmol、96%）。

20

【0104】

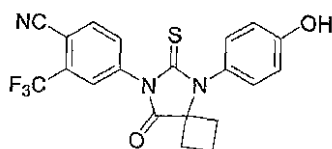
11-2) . 4 - (8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 5, 7 - ジアザスピロ[3.4]オクト - 7 - イル) - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル、11b、[RD58]

乾燥DMF（0.5ml）中の1a（0.57g、2.5mmol）および7a（0.376g、2mmol）の混合物を室温で40時間攪拌した。この混合物にメタノール（30ml）およびHCl水溶液（5ml）を加えた。この第2の混合物を6時間還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水（40ml）に注ぎ、酢酸エチル（50ml）で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー（ジクロロメタン：アセトン、98：2）を行って、11bを白色粉末として得た（0.659g、1.58mmol、79%）。

30

【0105】

【化51】



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.55-1.63 (m, 1H), 2.01-2.09 (m, 1H), 2.50-2.65 (m, 4H), 6.97-7.01 (m, 2H), 7.20-7.24 (m, 2H), 8.02 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (アセトン-*d*₆, 100 MHz) δ 13.4, 31.3, 67.5, 108.9, 114.8, 116.1, 123.5 (q, *J* = 271.5 Hz), 127.4 (q, *J* = 4.9 Hz), 131.3, 131.8 (q, *J* = 32.7 Hz), 133.3, 135.5, 136.2, 138.5, 158.1, 175.1, 180.7.

40

（実施例12）

50

12-1). 1-(4-ビフェニルアミノ)シクロブタンカルボニトリル、12aシアン化トリメチルシリル(0.2ml、1.5mmol)を、4-ビフェニルアミン(0.169g、1mmol)およびシクロブタノン(0.098g、1.4mmol)の混合物に滴下して加えた。この反応混合物を室温で6時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮して茶色液体を得、これをクロマトグラフィー(ジクロロメタン)に供して、12aを白色固形物として得た(0.24g、0.97mmol、97%)。

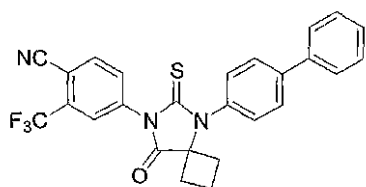
【0106】

12-2). 4-(8-オキソ-6-チオキソ-5-(4-ビフェニル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-7-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、12b[RD57]

乾燥DMF(0.2ml)中の1a(0.137g、0.6mmol)および12a(0.124g、0.5mmol)の混合物を室温で3日間攪拌した。この混合物に、メタノール(5ml)および2N HCl水溶液(1ml)を加えた。この第2の混合物を6時間還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水(10ml)に注ぎ、酢酸エチル(15ml)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー(ジクロロメタン)を行い、12bを白色粉末として得た(0.162g、0.34mmol、68%)。

【0107】

【化52】



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.67-1.76 (m, 1H), 2.19-2.31 (m, 1H), 2.59-2.74 (m, 4H), 7.40-7.44 (m, 3H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.64-7.67 (m, 2H), 7.79-7.82 (m, 2H), 7.88 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.7, 31.5, 67.5, 110.0, 114.9, 122.0 (q, *J* = 272.6 Hz), 127.1 (q, *J* = 4.7 Hz), 127.3, 128.1, 128.7, 129.0, 130.2, 132.3, 133.5 (q, *J* = 33.2 Hz), 134.2, 135.2, 137.2, 139.6, 142.8, 174.9, 179.9.

(実施例13)

13-1). 1-(2-ナフチルアミノ)シクロブタンカルボニトリル、13aシアン化トリメチルシリル(0.27ml、2mmol)を、2-アミノナフタレン(0.143g、1mmol)およびシクロブタノン(0.098g、1.4mmol)の混合物に滴下して加えた。この反応混合物を室温で12時間攪拌し、次いで真空下で濃縮して茶色液体を得、これをクロマトグラフィー(ジクロロメタン)に供して、13aを黄色固形物として得た(0.209g、0.94mmol、94%)。

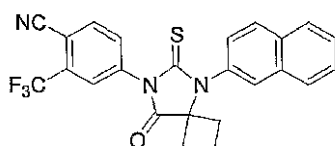
【0108】

13-2). 4-(8-オキソ-6-チオキソ-5-(4-ビフェニル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-7-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、12b、[RD85]

乾燥DMF(0.2ml)中の1a(0.137g、0.6mmol)および13a(0.111g、0.5mmol)を室温で3日間攪拌した。この混合物に、メタノール(5ml)およびHCl水溶液(1ml)を加えた。この第2の混合物を6時間還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水(10ml)に注ぎ、酢酸エチル(15ml)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー(ジクロロメタン)を行い、12bを白色粉末として得た(0.146g、0.325mmol、65%)。

【 0 1 0 9 】

【 化 5 3 】



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 158-1.68 (m, 1H), 2.17-2.29 (m, 1H), 2.61-2.75 (m, 4H), 7.40 (dd, $J_1 = 8.6$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.58-7.65 (m, 2H), 7.86-8.00 (m, 5H), 8.04 ($J = 1.8$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.7, 31.6, 67.7, 110.0, 114.9, 122.0 (q, $J = 272.6$ Hz), 126.8, 127.1 (q, $J = 4.8$ Hz), 127.2, 127.7, 128.0, 128.3, 129.1, 130.2, 132.2, 132.5, 133.4, 133.5 (q, $J = 33.1$ Hz), 133.6, 135.2, 137.2, 175.0, 180.1.

10

(実施例 1 4)

1 4 - 1) . 2 - (4 - メチル - 2 - ピリジンアミノ) - 2 - メチルプロパンニトリル、 1 4 a

シアン化トリメチルシリル (0 . 2 7 m l 、 2 m m o l) を、 2 - アミノ - 4 - メチルピリジン (0 . 1 0 8 g 、 1 m m o l) およびアセトン (0 . 5 8 g 、 1 0 m m o l) の混合物に滴下して加えた。この反応混合物を室温で 6 日間攪拌し、次いで、真空下で濃縮して茶色液体を得、これをクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、 6 0 : 4 0) に供して、 1 4 a を白色固形物として得た (0 . 1 3 3 g 、 0 . 7 6 m m o l 、 7 6 %) 。

20

【 0 1 1 0 】

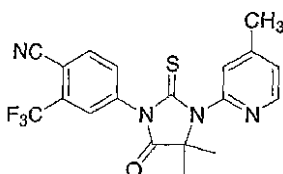
1 4 - 2) . 4 - [4 , 4 - ジメチル 3 - (4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 2 - チオキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル、 1 4 b、 [R D 8 3]

乾燥 DMF (0 . 2 m l) 中の 1 a (0 . 9 1 g 、 0 . 4 m m o l) および 1 4 a (0 . 0 5 3 g 、 0 . 3 m m o l) の混合物を室温で 6 日間攪拌した。この混合物に、メタノール (5 m l) および HCl 水溶液 (1 m l) を加えた。この第 2 の混合物を 5 時間還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水 (1 0 m l) に注ぎ、酢酸エチル (1 5 m l) で抽出した。有機層を Mg SO₄ で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン) を行い、 1 4 b を白色粉末として得た (0 . 0 7 g 、 0 . 1 7 4 m m o l 、 5 8 %) 。

30

【 0 1 1 1 】

【 化 5 4 】



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.70 (s, 6H), 2.44 (s, 3H), 7.19 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 21.1, 24.1, 67.1, 110.2, 114.8, 121.9 (q, $J = 272.6$ Hz), 124.4, 125.1, 127.3 (q, $J = 4.8$ Hz), 132.4, 133.5 (q, $J = 33.2$ Hz), 135.3, 137.1, 149.2, 149.5, 150.0, 175.2, 179.0.

40

(実施例 1 5)

50

15-1). 2-(2-ピリジンアミノ)-2-メチルプロパンニトリル、15a
シアン化トリメチルシリル(0.27ml、2mmol)を、2-アミノピリジン(0.094g、1mmol)およびアセトン(0.58g、10mmol)の混合物に滴下して加えた。この反応混合物を室温で6日間攪拌し、次いで、真空下で濃縮して茶色液体を得、これをクロマトグラフィー(ジクロロメタン:アセトン、60:40)に供して、15aを白色固形物として得た(0.131g、0.81mmol、81%)。

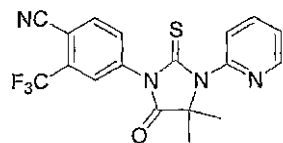
【0112】

15-2). 4-[4,4-ジメチル3-(4-ピリジン-2-イル)-5-オキソ-2-チ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、15b、[RD82]

乾燥DMF(0.3ml)中の1a(0.91g、0.4mmol)および15a(0.048g、0.3mmol)の混合物を室温で10日間攪拌した。この混合物に、メタノール(5ml)およびHCl水溶液(1ml)を加えた。この第2の混合物を5時間還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水(10ml)に注ぎ、酢酸エチル(15ml)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー(ジクロロメタン)を行い、15bを白色粉末として得た(0.059g、0.153mmol、51%)。

【0113】

【化55】



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.73 (s, 6H), 7.38 (dd, *J*₁ = 7.3 Hz, *J*₂ = 5.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J*₁ = 8.2 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (td, *J*₁ = 7.8 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.62 (dd, *J*₁ = 4.7 Hz, *J*₂ = 1.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 24.2, 67.1, 110.3, 114.8, 121.9 (q, *J* = 272.6 Hz), 123.7, 123.8, 127.3 (q, *J* = 4.8 Hz), 132.4, 133.6 (q, *J* = 33.2 Hz), 135.3, 137.1, 138.2, 149.5, 149.6, 175.1, 179.0.

(実施例16)

16-1). 1-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ)-シクロブタンカルボニトリル、16a

シアン化トリメチルシリル(0.532ml、4.0mmol)を、3-アミノ-5-メチルピラゾール(0.194g、2.0mmol)およびシクロブタノン(0.154g、2.2mmol)の混合物に滴下して加えた。この反応混合物を室温で40時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮して暗色液体を得、これをクロマトグラフィー(ジクロロメタン)に供して、16aをオフホワイト粉末として得た(0.267g、1.52mmol、76%)。

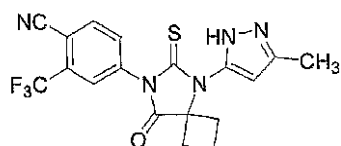
【0114】

16-2). 4-[5-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザ-スピロ[3.4]オクト-7-イル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル、16b、[RD84]

乾燥DMF(0.2ml)中の1a(0.0684g、0.3mmol)および16a(0.053g、0.3mmol)の混合物を室温で4日間攪拌した。この混合物に、メタノール(10ml)および2N HCl水溶液(2ml)を加えた。この第2の混合物を5時間還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水(30ml)に注ぎ、酢酸エチル(30ml)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー(ジクロロメタン:アセトン、97:3)を行い、16bを白色粉末として得た(0.0826g、0.2mmol、67%)。

【 0 1 1 5 】

【 化 5 6 】



$^1\text{H NMR}$ (アセトン d_6 , 400 MHz) δ 1.66-1.76 (m, 1H), 2.00-2.07 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.56-2.63 (m, 2H), 2.85-2.93 (m, 2H), 8.04 (dd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 11.99 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (アセトン d_6 , 100 MHz) δ 10.2, 13.1, 31.1, 67.4, 102.5, 109.1, 114.8, 122.5 (q, $J = 271.4$ Hz), 127.8 (q, $J = 4.8$ Hz), 131.9 (q, $J = 33.6$ Hz), 133.6, 135.6, 138.4, 139.9, 145.0, 175.0, 179.6.

10

(実施例 1 7)

4 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジチ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、17a、[RD59]

トルエン (3 ml) 中の 3c (0.081 g、0.2 mmol) および Lawesson 試薬 (0.097 g、0.24 mmol) の混合物を、15 時間、加熱して還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水 (10 ml) に注ぎ、酢酸エチル (10 ml) で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン : ペンタン、9 : 1) を行い、17a を白色粉末として得た (0.0185 g、0.044 mmol、22%)。

20

【 0 1 1 6 】

【 化 5 7 】



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.65 (s, 6H), 6.95-6.97 (m, 2H), 7.15-7.18 (m, 2H), 7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 27.9, 77.8, 110.9, 114.7, 116.7, 121.9 (q, $J = 272.6$ Hz), 128.1 (q, $J = 4.8$ Hz), 129.1, 130.7, 133.3, 133.5 (q, $J = 33.2$ Hz), 135.5, 140.3, 156.8, 179.9, 207.9.

30

(実施例 1 8)

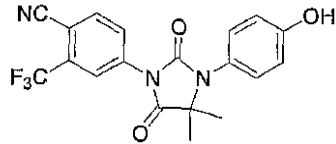
4 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジチオキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル、18a、[RD60]

過酸化水素、30% (3 ml、26 mmol) を、氷酢酸 (3 ml) 中の 3c (0.121 g、0.4 mmol) の溶液に滴下して加えた。この混合物を室温で12時間攪拌し、次いで、20 ml の酢酸エチルを加えた。有機層を水 (3×15 ml) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン) を行い、18a を白色粉末として得た (0.102 g、0.261 mmol、87%)。

40

【 0 1 1 7 】

【化58】



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.52 (s, 6H), 6.70-6.73 (m, 2H), 7.01-7.04 (m, 2H), 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 23.7, 63.7, 108.4, 115.0, 116.7, 121.9 (q, $J = 272.6$ Hz), 123.5 (q, $J = 4.8$ Hz), 124.0, 128.5, 130.5, 133.6 (q, $J = 33.2$ Hz), 135.5, 136.2, 153.4, 157.2, 174.5.

10

(実施例19)

19-1). 3-フルオロ-2-メチル-2-(4-メチルフェニル)アミノプロピオンニトリル、19a

シアン化トリメチルシリル (0.146 ml, 1.1 mmol) を、p-トルイジン (0.107 g, 1 mmol) およびフルオロアセトン (0.082 g, 1.1 mmol) の混合物に滴下して加えた。この反応混合物を室温で12時間攪拌し、次いで真空下で濃縮して茶色液体を得、これをクロマトグラフィー (ジクロロメタン) に供して、黄色がかった固形物として19aを得た (0.179 g, 0.93 mmol, 93%)。

【0118】

19-2). 4-(4-フルオロメチル-4-メチル-5-オキソ-2-チオキソ-3-(4-メチルフェニル)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、19b、[RD68]

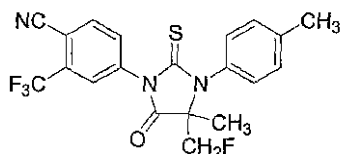
乾燥DMF (0.3 ml) 中の1a (0.16 g, 0.7 mmol) および19a (0.096 g, 0.5 mmol) の混合物を室温で48時間攪拌した。この混合物に、メタノール (10 ml) および2N HCl水溶液 (2 ml) を加えた。この第2の混合物を6時間還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水 (30 ml) に注ぎ、酢酸エチル (30 ml) で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン) を行い、19bを白色粉末として得た (0.168 g, 0.4 mmol, 80%)。

20

30

【0119】

【化59】



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.49 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 4.35 (dd, $J_1 = 47.2$ Hz, $J_2 = 10.0$ Hz, 1H), 4.71 (dd, $J_1 = 45.2$ Hz, $J_2 = 10$ Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.82 (dd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 17.0 (d, $J = 4.6$ Hz), 21.3, 69.3 (d, $J = 18.3$ Hz), 81.9 (d, $J = 179.5$ Hz), 109.9, 114.8, 121.8 (q, $J = 272.6$ Hz), 127.2 (q, $J = 4.7$ Hz), 129.3, 130.9, 131.6, 132.3, 133.3 (q, $J = 33.2$ Hz), 135.3, 137.0, 140.5, 174.1, 181.4; $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 376 MHz) δ -62.5, 110.9.

40

(実施例20)

20-1). 2-メチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)アミノプロパンニトリル、20a

4-トリフルオロメチルアニリン (1.61 g, 10 mmol)、アセトンシアノヒドリン (5 ml) および硫酸マグネシウム (2 g) の混合物を80 に加熱し、12時間攪

50

拌した。この媒体に、酢酸エチル (50 ml) を加え、次いで、水 (3 × 30 ml) で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、真空下で乾燥するまで濃縮して、20a を茶色固形物として得た (2.166 g、9.5 mmol、95%)。

【0120】

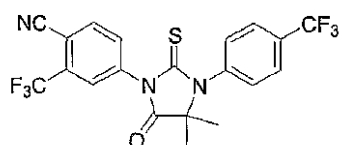
20-2). 4-(4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)イミダゾリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、20b、[RD66]

乾燥 DMF (0.3 ml) 中の 1a (0.114 g、0.5 mmol) および 20a (0.092 g、0.4 mmol) の混合物を室温で 48 時間攪拌した。この混合物に、メタノール (10 ml) および HCl 水溶液 (3 ml) を加えた。この第 2 の混合物を 6 時間還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水 (20 ml) に注ぎ、酢酸エチル (20 ml) で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン) を行い、20b を白色粉末として得た (0.117 g、0.256 mmol、64%)。

10

【0121】

【化60】



20

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.61 (s, 6H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.80-7.83 (m, 2H), 7.85 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 23.8, 66.6, 110.3, 114.8, 121.8 (q, *J* = 272.6 Hz), 123.5 (q, *J* = 271.1 Hz), 127.0 (q, *J* = 4.6 Hz), 127.1 (q, *J* = 4.7 Hz), 130.3, 131.9 (q, *J* = 32.9 Hz), 132.2, 133.5 (q, *J* = 33.3 Hz), 135.3, 136.9, 138.4, 174.6, 179.9.

(実施例 21)

21-1). 3-クロロ-2-クロロメチル-2-(4-メチルフェニル)アミノプロパンニトリル、21a

30

シアン化トリメチルシリル (0.27 ml、2 mmol) を、p-トルイジン (0.107 g、1 mmol) および 1,3-ジクロロアセトン (0.254 g、2 mmol) の混合物に滴下して加えた。この反応混合物を 80 に加熱し、6 時間攪拌した。この混合物に 20 ml の酢酸エチルを加え、次いで水 (2 × 20 ml) で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン) を行って、21a を茶色粉末として得た (0.192 g、0.79 mmol、79%)。

【0122】

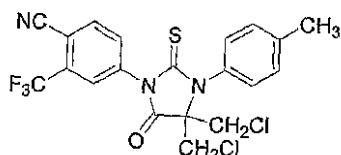
21-2). 4-(4,4-ビスクロロメチル-5-オキソ-2-チオキソ-3-(4-メチルフェニル)イミダゾリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、21b、[RD67]

40

乾燥 DMF (0.5 ml) 中の 1a (0.16 g、0.7 mmol) および 21a (0.122 g、0.5 mmol) の混合物を室温で 10 日間攪拌した。この混合物に、メタノール (10 ml) および 2N HCl 水溶液 (2 ml) を加えた。この第 2 の混合物を 6 時間還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水 (20 ml) に注ぎ、酢酸エチル (30 ml) で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン) を行い、21b を白色粉末として得た (0.09 g、0.19 mmol、38%)。

【0123】

【化 6 1】



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.44 (s, 3H), 3.54 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 3.93 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 7.37-7.40 (m, 2H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.79 (dd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 21.4, 42.8, 74.3, 110.7, 114.7, 121.7 (q, $J = 272.6$ Hz), 127.2 (q, $J = 4.7$ Hz), 128.8, 131.0, 131.1, 132.4, 133.8 (q, $J = 33.2$ Hz), 135.5, 136.9, 140.9, 169.5, 182.5.

10

(実施例 2 2)

22-1). 1-(4-メチルフェニル)アミノシクロヘキサンニトリル、22a シアン化ナトリウム (0.245 g、5 mmol) を、90% 酢酸 (3 ml) 中のアントラニル酸 (0.411 g、3 mmol) およびアセトン (1 ml、13.6 mmol) の混合物に加えた。この反応混合物を室温で12時間攪拌し、次いで50 ml の酢酸エチルを加えた。有機層をブライン (3 × 30 ml) で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、90 : 10) を行

20

【0124】

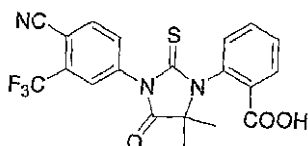
22-2). 2-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]安息香酸、22b、[RD65]

乾燥 DMF (0.5 ml) 中の 1a (0.114 g、0.5 mmol) および 22a (0.103 g、0.5 mmol) の混合物を室温で3日間攪拌した。この混合物に、メタノール (10 ml) および 2N HCl 水溶液 (3 ml) を加えた。この第2の混合物を6時間還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水 (20 ml) に注ぎ、酢酸エチル (30 ml) で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラ

30

【0125】

【化 6 2】



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.47 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 7.39 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H) 7.76-7.82 (m, 2H), 7.90-7.98 (m, 2H), 8.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.96 (bs, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 20.6, 26.2, 67.6, 110.1, 114.8, 121.9 (q, $J = 272.6$ Hz), 127.2 (q, $J = 4.7$ Hz), 128.9, 131.0, 130.2, 132.5, 133.2 (q, $J = 33.3$ Hz), 133.7, 134.7, 135.4, 135.8, 137.3, 169.8, 175.3, 180.7.

40

(実施例 2 3)

23-1). 1-(2-メチルフェニル)アミノシクロブタンニトリル、23a シアン化トリメチルシリル (0.66 ml、5 mmol) を、p-トルイジン (0.321 g、3 mmol) およびシクロブタン (0.28 g、4 mmol) の混合物に滴下して加えた。この反応混合物を室温で6時間攪拌し、次いで真空下で濃縮して茶色液体を

50

得、これをクロマトグラフィー（ジクロロメタン）に供して、23aを黄色がかった固形物として得た（0.541g、2.91mmol、97%）。

【0126】

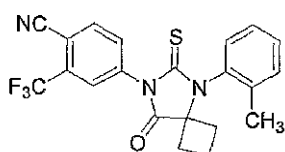
23-2）、4-（8-オキソ-6-チオキソ-5-（2-メチルフェニル）-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-7-イル）-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、23b、[RD71]

乾燥DMF（0.3ml）中の1a（0.114g、0.5mmol）および23a（0.093g、0.5mmol）の混合物を室温で3日間攪拌した。この混合物に、メタノール（10ml）および2N HCl水溶液（3ml）を加えた。この第2の混合物を6時間還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水（20ml）に注ぎ、酢酸エチル（30ml）で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー（ジクロロメタン）を行い、23bを白色粉末として得た（0.116g、0.28mmol、56%）。

10

【0127】

【化63】



20

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.63-1.69 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.28-2.41 (m, 2H), 2.58-2.76 (m, 3H), 7.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.39-7.49 (m, 3H), 7.89 (dd, *J*₁ = 8.2 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 14.2, 18.0, 30.7, 32.2, 67.6, 109.9, 114.9, 121.9 (q, *J* = 272.6 Hz), 127.0 (q, *J* = 4.7 Hz), 127.5, 129.8, 130.2, 131.9, 132.3, 133.4, 133.5 (q, *J* = 34.3 Hz), 135.2, 135.8, 137.1, 138.0, 175.3, 178.7.

（実施例24）

24-1）、1-アミノシクロペンタンカルボニトリル、24a

無水アンモニアを、シクロペンタノン（0.452g）およびシアン化トリメチルシリル（0.66ml、5mmol）の混合物にバブリングした。過剰のアンモニアはドライアイス-アセトン冷却器によって還流した。還流の1時間後、アンモニアは媒体から脱気され、次いで、残りの混合物は真空下で濃縮して、24aを無色液体として得た（0.522g、4.75mmol、95%）。

30

【0128】

24-2）、4-（4-イミノ-2-チオキソ-1,3-ジアザスピロ[4.4]ノン-3-イル）-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、24b

トリエチルアミン（0.101g、0.1mmol）を、乾燥THF（5ml）中の1a（0.684g、3mmol）および24a（0.33g、3mmol）の溶液に加えた。この反応混合物を室温で5時間攪拌し、次いで、濃縮して茶色の残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン/アセトン、93:7）に供して、24b（0.741g、2.19mmol、73%）を得た。

40

【0129】

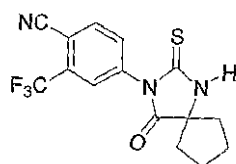
24-3）、4-（4-オキソ-2-チオキソ-1,3-ジアザスピロ[4.4]ノン-3-イル）-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、24c、[RD77]

2N HCl水溶液（4ml）およびメタノール（20ml）中の24b（0.741g、2.19mmol）の混合物を、1時間、加熱して還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水（20ml）に注ぎ、酢酸エチル（40ml）で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー（ジクロロメタン）を行い、24cを白色粉末として得た（0.72g、2.12mmol、97%）。

50

【 0 1 3 0 】

【 化 6 4 】



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.86-1.90 (m, 2H), 1.96-2.05 (m, 4H), 2.26-2.30 (m, 2H), 7.80 (dd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H) 8.20 (bs, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 25.3, 38.1, 71.0, 110.1, 114.8, 121.8 (q, $J = 272.7$ Hz), 126.8 (q, $J = 4.7$ Hz), 131.9, 133.6 (q, $J = 34.3$ Hz), 135.3, 136.7, 176.1, 179.8.

10

(実施例 2 5)

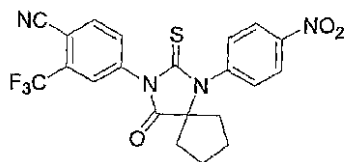
25) . 4 - [1 - (4 - ニトロフェニル) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 3 - ジアザスピロ [4 . 4] ノン - 3 - イル] - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル , 25 a、 [RD 5 5]

ジメチルホルムアミド (0 . 5 m l) 中の 25 c (0 . 0 6 7 8 g、 0 . 2 m m o l)、 1 , 8 - ジアザピシクロ [5 . 4 . 0] ウンデク - 7 - エン (0 . 0 5 g、 0 . 3 3 m m o l) および 4 - フルオロニトロベンゼン (0 . 0 5 6 g、 0 . 4 m m o l) の混合物を、シールしたチューブ中でアルゴン下に配置し、130 で40時間加熱した。この反応混合物を酢酸エチル (5 m l) に注ぎ、水 (2 x 1 0 m l) で洗浄した。有機層を Mg SO_4 で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン) を行い、25 a を白色粉末として得た (0 . 0 3 8 g、 0 . 0 8 4 m m o l、 4 2 %)。

20

【 0 1 3 1 】

【 化 6 5 】



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.53-1.56 (m, 2H), 1.90-1.93 (m, 2H), 2.14-2.18 (m, 2H), 2.37-2.40 (m, 2H), 7.54-7.57 (m, 2H), 7.85 (dd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.39-8.43 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 25.2, 36.5, 75.3, 110.3, 114.8, 121.8 (q, $J = 272.6$ Hz), 125.2, 127.0 (q, $J = 4.7$ Hz), 131.4, 132.1, 133.6 (q, $J = 34.3$ Hz), 135.3, 136.9, 141.7, 148.1, 175.6, 180.2.

30

(実施例 2 6)

26) . 4 - [1 - (4 - シアノフェニル) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 3 - ジアザスピロ [4 . 4] ノン - 3 - イル] - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル、26 a、 [RD 5 4]

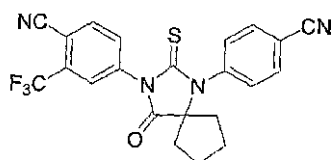
ジメチルホルムアミド (0 . 5 m l) 中の 24 c (0 . 0 6 7 8 g、 0 . 2 m m o l)、 1 , 8 - ジアザピシクロ [5 . 4 . 0] ウンデク - 7 - エン (0 . 0 6 1 g、 0 . 4 m m o l) および 4 - フルオロシアノベンゼン (0 . 0 4 8 g、 0 . 4 m m o l) の混合物を、シールしたチューブ中でアルゴン下に配置し、140 で5日間加熱した。この反応混合物を酢酸エチル (5 m l) に注ぎ、水 (2 x 1 0 m l) で洗浄した。有機層を Mg SO_4 で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン) を行い、26 a を白色粉末として得た (0 . 0 2 3 g、 0 . 0 5 2 m m o l、 2 6 %)。

40

50

【 0 1 3 2 】

【 化 6 6 】



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.51-1.55 (m, 2H), 1.90-1.93 (m, 2H), 2.12-2.16 (m, 2H), 2.33-2.38 (m, 2H), 7.47-7.50 (m, 2H), 7.81-7.87 (m, 3H), 7.95-7.99 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 25.2, 36.5, 75.3, 110.3, 113.9, 114.7, 117.5, 121.8 (q, $J=272.6$ Hz), 127.0 (q, $J=4.8$ Hz), 131.2, 132.1, 133.6 (q, $J=34.3$ Hz), 133.8, 135.3, 136.9, 140.0, 175.6, 180.1.

10

(実施例 2 7)

27-1) . 1 - メチル - 4 - (4 - メチルフェニルアミノ) ピペリジン - 4 - カルボニトリル、27a

シアン化ナトリウム (0 . 3 1 8 g、6 . 5 m m o l) を、90%酢酸 (5 m l) 中の *p*-トルイジン (0 . 5 3 5 g、5 m m o l) および 1 - メチル - 4 - ピペリジノン (0 . 6 7 8 g、6 m m o l) の混合物に加えた。この混合物を室温で6時間攪拌し、次いで、100mlのジクロロメタンを加えた。有機層を2N NaOH溶液 (2 × 5 0 m l) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (D C M および次いでアセトン) を行って、27aを得た (0 . 7 2 2 g、3 . 1 5 m m o l、63%)。

20

【 0 1 3 3 】

27.2) . 4 - (4 - イミノ - 8 - メチル - 2 - チオキソ - 1 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デク - 3 - イル) - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル、27b

トリエチルアミン (0 . 0 2、0 . 2 m m o l) を、乾燥THF (2 m l) 中の1a (0 . 2 2 8 g、1 m m o l) および27a (0 . 1 1 4 g、0 . 5 m m o l) の溶液に加えた。この混合物を室温で20時間攪拌し、次いで濃縮して、暗色の残渣を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン / アセトン、90 : 10、および次いでアセトン) に供して、27bを得た (0 . 0 5 9 g、0 . 1 3 m m o l、26%)。

30

【 0 1 3 4 】

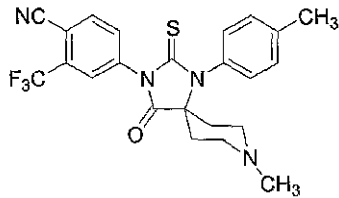
27-3) . 4 - (8 - メチル - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デク - 3 - イル) - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル、27c、[RD53]

2N HCl水溶液 (1 m l) およびメタノール (3 m l) 中の27b (0 . 0 5 9 g、0 . 1 3 m m o l) の混合物を2時間、加熱して還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水 (5 m l) に注ぎ、酢酸エチル (1 0 m l) で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、60 : 40) を行い、27cを白色粉末として得た (0 . 0 5 5 g、0 . 0 1 2 m m o l、92%)。

40

【 0 1 3 5 】

【化 6 7】



$^1\text{H NMR}$ (アセトン- d_6 , 400 MHz) δ 1.93-1.99 (m, 1H), 2.00-2.04 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.24-2.28 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.61-2.72 (m, 4H), 7.18-7.20 (m, 2H), 7.32-7.35 (m, 2H), 8.03 (dd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (アセトン- d_6 , 100 MHz) δ 20.3, 31.4, 45.1, 49.8, 65.1, 109.1, 114.8, 122.4 (q, $J = 275.1$ Hz), 127.7 (q, $J = 4.8$ Hz), 130.0, 130.5, 131.9 (q, $J = 32.6$ Hz), 132.6, 133.5, 135.6, 138.3, 139.4, 174.0, 180.6.

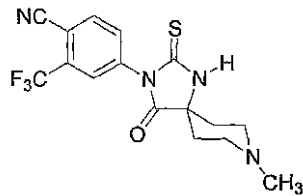
10

(実施例 28)

4 - (8 - メチル - 4 - オキシ - 2 - チオキソ - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4.5] デク - 3 - イル) - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル、28a、[RD52]
化合物 28a は、米国特許第 5958936 号に記載される手段に従って合成した。

【0136】

【化 6 8】



$^1\text{H NMR}$ (アセトン- d_6 , 400 MHz) δ 1.93-2.00 (m, 2H), 2.09-2.16 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.42-2.49 (m, 2H), 2.75-2.80 (m, 2H), 7.97 (dd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 9.80 (bs, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (アセトン- d_6 , 100 MHz) δ 32.9, 45.4, 50.1, 62.3, 109.1, 114.8, 122.4 (q, $J = 271.6$ Hz), 127.5 (q, $J = 4.8$ Hz), 131.8 (q, $J = 32.7$ Hz), 133.2, 135.6, 135.6, 138.0, 175.2, 180.4.

30

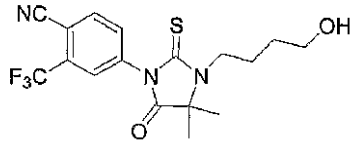
(実施例 29)

4 - [3 - (4 - ヒドロキシブチル) - 4, 4 - ジメチル - 5 - オキシ - 2 - チ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、RU59063
化合物 RU59063 は、Teutschら、[J. Steroid. Biochem. Molec. Biol. 1994、48 (1)、111 - 119] によって記載された手順に従って合成した。

【0137】

40

【化69】



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.55 (s, 6H), 1.58-1.62 (m, 2H), 1.86-1.89 (m, 2H), 2.25 (bs, OH), 3.65-3.71 (m, 4H), 7.74 (dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 23.1, 24.7, 29.6, 43.9, 61.7, 65.2, 109.7, 114.9, 121.9 (q, $J = 272.6$ Hz), 127.1 (q, $J = 4.8$ Hz), 132.2, 133.7 (q, $J = 34.3$ Hz), 135.2, 137.2, 175.3, 178.2.

10

(実施例30)

30-1). 1-メチルアミノシクロブタンカルボニトリル、30a

メチルアミンを、体積が倍になるまで、シクロブタン(0.21g、3mmol)およびシアン化トリメチルシリル(0.396g、4mmol)の冷蔵混合物にバブリングした。この混合物を3時間攪拌し、次いで、乾燥するまで濃縮して、30aを得た(0.33g、定量的)。

【0138】

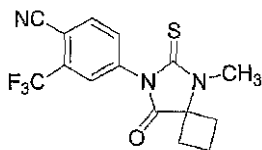
30-2). 4-(5-メチル-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-7-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、30b、[RD 20 73]

乾燥DMF(0.2ml)中の1a(0.114g、0.5mmol)および30a(0.055g、0.5mmol)の混合物を室温で0.5時間攪拌した。この混合物に、10mlのメタノールおよび2mlの2N HClを加えた。この第2の混合物を2時間還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水(20ml)に注ぎ、酢酸エチル(30ml)で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー(ジクロロメタン)を行い、30bを白色粉末として得た(0.148g、0.435mmol、87%)。

【0139】

【化70】

30



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.95-2.06 (m, 1H), 2.21-2.32 (m, 1H), 2.58-2.71 (m, 4H), 3.44 (s, 3H), 7.77 (dd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.7, 30.3, 30.4, 66.1, 109.7, 114.9, 121.9 (q, $J = 272.6$ Hz), 126.9 (q, $J = 4.8$ Hz), 132.1, 133.2 (q, $J = 34.3$ Hz), 135.2, 137.3, 175.1, 178.7.

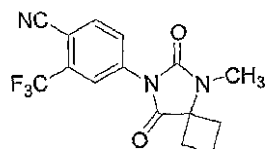
40

30-3). 4-(5-メチル-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-7-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、30c、[RD 74]

過酸化水素(2ml、30%)を、氷酢酸(3ml)中の30b(0.068g、0.2mmol)の混合物に加えた。室温で10時間の攪拌後、この反応混合物を酢酸エチル(20ml)に注ぎ、次いで、水(2x20ml)で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー(ジクロロメタン:アセトン)を行い、30cを白色粉末として得た(0.057g、0.176mmol、88%)。

【0140】

【化 7 1】



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.91-2.35 (m, 1H), 2.21-2.31 (m, 1H), 2.50-2.61 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 7.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.9, 25.4, 29.3, 63.4, 108.1, 115.1, 121.6 (q, $J = 272.6$ Hz), 122.9 (q, $J = 4.8$ Hz), 127.9, 133.5 (q, $J = 34.3$ Hz), 135.3, 136.5, 152.7, 174.4.

10

(実施例 3 1)

3 1 - 1) . 1 - メチルアミノシクロペンタンカルボニトリル、3 1 a

メチルアミンを、体積が倍になるまで、シクロペンタノン (0.252 g、3 mmol) およびシアン化トリメチルシリル (0.396 g、4 mmol) の冷蔵混合物にバブリングした。この混合物を 3 時間攪拌し、次いで、乾燥するまで濃縮して、3 1 a を得た (0.372 g、定量的)。

【0 1 4 1】

3 1 - 2) . 4 - (1 - メチル - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 3 - ジアザスピロ [4.4] ノン - 3 - イル) - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル、3 1 b、[RD 7 5]

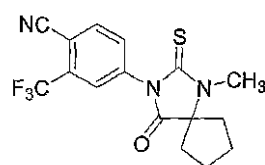
20

乾燥 DMF (0.2 ml) 中の 1 a (0.114 g、0.5 mmol) および 3 1 a (0.062 g、0.5 mmol) の混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。この混合物に、10 ml のメタノールおよび 2 ml の 2 N HCl を加えた。この第 2 の混合物を 2 時間還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水 (20 ml) に注ぎ、酢酸エチル (30 ml) で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン) を行い、3 1 b を白色粉末として得た (0.159 g、0.45 mmol、90%)。

【0 1 4 2】

30

【化 7 2】



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.91-2.05 (m, 6H), 2.16-2.21 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 7.77 (dd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 26.4, 30.3, 35.4, 73.2, 109.5, 114.9, 121.9 (q, $J = 272.6$ Hz), 126.9 (q, $J = 4.8$ Hz), 132.2, 133.2 (q, $J = 34.3$ Hz), 135.2, 137.5, 176.8, 178.5.

40

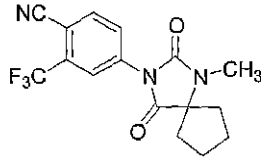
3 1 - 3) . 4 - (1 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 3 - ジアザ - スピロ [4.4] ノン - 3 - イル) - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル、3 1 c、[RD 7 6]

過酸化水素 (2 ml、30%) を、氷酢酸 (3 ml) 中の 3 1 b (0.07 g、0.2 mmol) の混合物に加えた。室温で 10 時間の攪拌後、この反応混合物を酢酸エチル (20 ml) に注ぎ、次いで、水 (2 x 20 ml) で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン) を行い、3 1 c を白色粉末として得た (0.057 g、0.168 mmol、84%)。

【0 1 4 3】

50

【化73】



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.88-1.99 (m, 6H), 2.12-2.17 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 7.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 25.2, 26.5, 34.8, 70.1, 108.0, 115.1, 122.0 (q, $J = 272.5$ Hz), 122.9 (q, $J = 4.9$ Hz), 127.9, 133.5 (q, $J = 32.9$ Hz), 135.3, 136.6, 152.7, 176.1.

10

(実施例32)

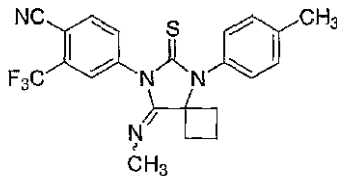
4 - (8 - メチルイミノ - 6 - チオキソ - 5 - p - トリル - 5, 7 - ジアザ - スピロ [3.4] オクト - 7 - イル) - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル、32a、[RD90]

DMF (0.3 ml) 中の 7b (0.042 g, 0.1 mmol)、DBU (0.023 g, 0.15 mmol) およびヨードメタン (0.073 g, 0.5 mmol) の混合物を、15 時間室温で攪拌した。DMF をエバポレートした後、媒体をクロマトグラフィー (ジクロロメタン) を行い、32a を白色粉末として得た (0.011 g, 0.026 mmol, 26%)。

20

【0144】

【化74】



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.58-1.65 (m, 1H), 2.04-2.13 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.70-2.77 (m, 2H), 3.06-3.10 (m, 2H), 3.58 (s, $\text{CH}_3\text{-N}$, 主な異性体) [2.70 (s, $\text{CH}_3\text{-N}$, 少ない方の異性体)], 7.20-7.34 (m, 4H), 7.75-7.91 (m, 3H); (CDCl_3 , 100 MHz) δ 12.6, 21.4, 30.2, 33.7 (残りの異性体は 35.3), 66.9, 109.1, 115.2, 122.1 (q, $J = 272.5$ Hz), 128.5 (q, $J = 4.9$ Hz), 129.8, 130.4, 130.6, 132.8, 133.2 (q, $J = 32.9$ Hz), 133.5, 134.9, 139.8, 157.0, 180.2.

30

(実施例33)

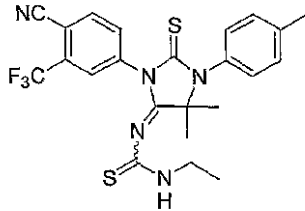
1 - [3 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 5, 5 - ジメチル - 2 - チオキソ - 1 - p - トリル - イミダゾリジン - 4 - イリデン] - 3 - エチル - チオウレア、33a、[RD91]

DMF (0.1 ml) 中の 5b (0.06 g, 0.149 mmol)、エチルチオイソシアネート (0.087 g, 1 mmol) および CuI (0.01 g, 0.05 mmol) の混合物を、マイクロ波下で 45 分間加熱した。次いで、媒体をブラインで洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (HPLC、アルミナカラム) を行い、33a を白色粉末として得た (0.054 g, 0.108 mmol, 72%)。

40

【0145】

【化 7 5】



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.15 (t, $J = 7.23$ Hz, 3H), 1.70 [1.75 少ない方の異性体] (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 3.28-3.39 (m, 2H) [3.15-3.22 (m, 2H), 少ない方の異性体], 6.50 (bs, 1H) [6.93 (bs, 1H), 少ない方の異性体], 7.14-7.18 (m, 2H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.77-7.94 (m, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.31 (13.83 少数), 21.3, 25.22 (24.89 少数), 40.31 (40.67 少数), 68.1, 109.9, 114.9, 122.3 (q, $J = 272.5$ Hz), 127.6 (q, $J = 4.9$ Hz), 129.1, 129.59 (129.55 少数), 130.52 (130.57 少数), 132.27 (132.15 少数), 132.9 (q, $J = 32.9$ Hz), 134.27 (134.15 少数), 134.9, 135.2, 156.33 (156.06 少数), 180.28 (180.06 少数), 187.24 (186.63 少数).

10

(実施例 3 4)

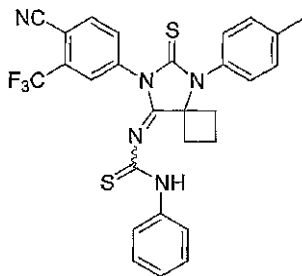
1 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 6 - チオキソ - 5 - p - トリル - 5 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 4] オクト - 8 - イリデン] - 3 - フェニル - チオウレア、3 4 a、[R D 9 2]

20

DMF (0 . 3 m l) 中の 7 b (0 . 0 2 1 g、0 . 0 5 m m o l) およびフェニルチオイソシアネート (c y a n t e) (0 . 0 2 7 g、0 . 2 m m o l) を、6 0 で 2 日間攪拌した。DMF をエバポレートした後、媒体をクロマトグラフィー (ジクロロメタン) を行い、3 4 a を白色粉末として得た (0 . 0 1 5 g、0 . 0 2 8 m m o l、5 7 %)

【 0 1 4 6 】

【化 7 6】



30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.59-1.67 (m, 1H), 2.12-2.22 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.61-2.71 (m, 2H), 2.81-2.87 (m, 2H), 7.18-7.27 (m, 6H), 7.33-7.41 (m, 5H), 7.60-7.62 (m, 1H), 8.40 (bs, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.6, 21.4, 32.3, 69.6, 110.7, 114.8, 121.6, 122.0 (q, $J = 272.5$ Hz), 126.3, 128.0 (q, $J = 4.9$ Hz), 128.9, 129.4, 130.7, 132.5, 133.2 (q, $J = 32.9$ Hz), 134.1, 134.9, 137.7, 139.2, 140.2, 154.8, 180.3, 185.5.

40

(実施例 3 5)

1 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 3 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 6 - チオキソ - 5 - p - トリル - 5 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 4] オクト - 8 - イリデン] - チオウレア、3 5 a、[R D 9 3]

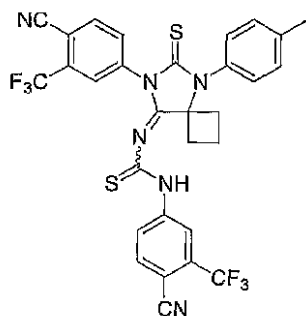
DMF (1 m l) 中の 1 a (0 . 5 . 0 2 g、2 . 2 m m o l) および 7 a (0 . 1 8 6 g、1 m m o l) を室温で攪拌した。2 0 時間の攪拌後、この混合物を減圧下で濃縮して橙色の粘性液体を生じ、これをクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、9 9

50

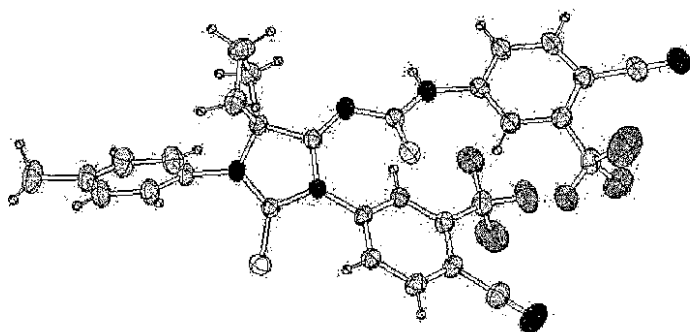
: 1) を行い、黄色粉末として 35 a を得た (0 . 2 6 9 g 、 0 . 4 2 m m o l 、 4 2 %) 。

【 0 1 4 7 】

【 化 7 7 】



10



20

35aのX線構造

(実施例 3 6)

36 - 1) . 1 - (4 - ヒドロキシメチルフェニルアミノ) - シクロブタンカルボニトリル、36 a

30

シアン化トリメチルシリル (0 . 6 6 m l 、 5 m m o l) を、ジクロロメタン (1 0 m l) 中の 4 - アミノ安息香酸 (0 . 4 9 2 g 、 4 m m o l) およびシクロブタノン (0 . 3 5 g 、 5 m m o l) の混合物に滴下して加えた。この反応混合物を室温で 6 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して茶色液体を得、これをクロマトグラフィー (ジクロロメタン) に供して、茶色固形物として 36 a を得た (0 . 6 7 7 g 、 3 . 3 6 m m o l 、 8 4 %) 。

【 0 1 4 8 】

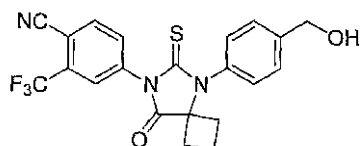
36 - 2) . 4 - [8 - (4 - ヒドロキシメチルフェニル) - 5 - オキソ - 7 - チオキソ - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクト - 6 - イル] - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル、36 b、[R D 1 1 0]

40

乾燥 DMF (0 . 5 m l) 中の 1 a (0 . 3 4 2 g 、 1 . 5 m m o l) および 36 a (0 . 2 1 g 、 1 m m o l) の混合物を、室温で 2 4 時間攪拌した。この混合物に、メタノール (2 0 m l) および 2 N HCl 水溶液 (5 m l) を加えた。この第 2 の混合物を 6 時間還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水 (4 0 m l) に注ぎ、酢酸エチル (6 0 m l) で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、90 : 10) を行い、36 b を白色粉末として得た (0 . 2 9 6 g 、 0 . 6 9 m m o l 、 6 9 %) 。

【 0 1 4 9 】

【化 7 8】



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.63-1.68 (m, 1H), 2.17-2.26 (m, 1H), 2.52-2.68 (m, 4H), 4.75 (s, 2H), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.88 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 7.95-7.98 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.7, 31.5, 64.4, 67.5, 109.9, 114.9, 121.9 (q, $J = 272.6$ Hz), 127.1 (q, $J = 4.7$ Hz), 128.3, 130.0, 132.2, 133.3, 133.4 (q, $J = 33.2$ Hz), 134.2, 137.2, 142.9, 174.9, 179.9.

10

(実施例 37)

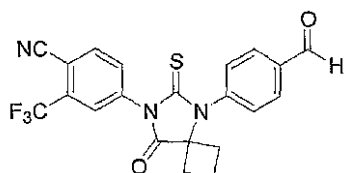
4 - [5 - (4 - ホルミルフェニル) - 8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクト - 7 - イル] - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル、37a、[RD 114]

ジクロロメタン (5 ml) 中の 36b (0.303 g、0.7 mmol) および Dess - Martin ペルヨージナン (0.417 g、1 mmol) の混合物に、ピリジン (1.01 g、1 mmol) を加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで、エチルエーテル (10 ml) を加えて、反応の副生成物を沈殿させた。濾過および減圧下での濃縮後、この混合物をクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、95 : 5) を行い、白色粉末として 37a を得た (0.24 g、0.56 mmol、80%)。

20

【 0 1 5 0 】

【化 7 9】



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.62-1.73 (m, 1H), 2.24-2.30 (m, 1H), 2.50-2.58 (m, 2H), 2.69-2.75 (m, 2H), 7.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.85 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 7.97-7.99 (m, 2H), 8.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 10.12 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.7, 31.7, 67.5, 110.2, 114.8, 121.9 (q, $J = 272.6$ Hz), 127.0 (q, $J = 4.7$ Hz), 129.1, 131.0, 131.2, 132.2, 133.3 (q, $J = 33.2$ Hz), 135.3, 136.9, 140.5, 174.5, 179.8, 190.8.

30

(実施例 38)

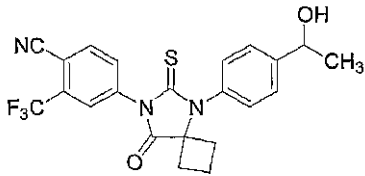
4 - { 5 - [4 - (1 - ヒドロキシエチル) - フェニル] - 8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクト - 7 - イル } - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル、38a [RD 116]

40

火力乾燥したフラスコ内の、37a (0.043 g、0.1 mmol) および乾燥 THF (1 ml) の混合物をアルゴン下に配置し、-78 に冷却した。次いで、ヨウ化メチルマグネシウム (1.1 ml、0.1 M) を加えた。この混合物を -78 で 30 分間攪拌し、ゆっくりと室温まで温めた。媒体を水 (3 ml) で洗浄し、酢酸エチル (10 ml) で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、95 : 5) を行い、38a を白色粉末として得た (0.037 g、0.082 mmol、82%)。

【 0 1 5 1 】

【化 8 0】



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.57 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.61-1.71 (m, 1H), 2.09 (d, $J = 3.2$ Hz, OH), 2.16-2.28 (m, 1H), 2.52-2.60 (m, 2H), 2.63-2.69 (m, 2H), 5.00 (dd, $J_1 = 6.5$ Hz, q, $J_2 = 3.1$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.85 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 7.95-7.98 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.7, 25.3, 31.5, 67.4, 69.8, 110.0, 114.9, 121.9 (q, $J = 272.6$ Hz), 127.0 (q, $J = 4.7$ Hz), 127.1, 129.9, 132.2, 133.4 (q, $J = 33.2$ Hz), 134.1, 135.2, 137.1, 147.6, 174.9, 179.9.

10

(実施例 3 9)

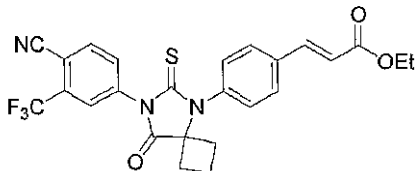
3 - { 4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] - フェニル } - アクリル酸エチルエステル、39a [RD 1 1 7]

ジクロロメタン (2 ml) 中の 37a (0 . 0 4 3 g 、 0 . 1 mmol) および (カルボエトキシエチリデン) トリフェニルホスホラン (0 . 0 3 9 g 、 0 . 1 2 mmol) の混合物を室温で 1 0 時間攪拌した。媒体を濃縮し、クロマトグラフィー (ジクロロメタン) を行って、39a を白色粉末として得た (0 . 0 4 8 g 、 0 . 0 9 6 mmol 、 9 6 %) 。

20

【 0 1 5 2 】

【化 8 1】



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.66-1.70 (m, 1H), 2.19-2.65 (m, 1H), 2.51-2.69 (m, 2H), 2.66-2.72 (m, 2H), 4.28 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.51 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 7.96-7.98 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.7, 14.3, 31.6, 60.8, 67.5, 110.0, 114.9, 120.5, 121.8 (q, $J = 272.6$ Hz), 127.0 (q, $J = 4.7$ Hz), 129.5, 130.5, 132.2, 133.4 (q, $J = 33.2$ Hz), 135.2, 136.0, 136.5, 137.0, 142.7, 166.5, 174.7, 179.8.

30

(実施例 4 0)

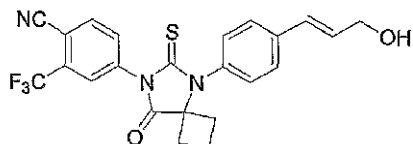
4 - { 5 - [4 - (3 - ヒドロキシプロペニル) - フェニル] - 8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクト - 7 - イル } - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル、40a [RD 1 2 0]

ジクロロメタン (2 ml) 中の 39a (0 . 0 5 g 、 0 . 1 mmol) の混合物に、- 7 8 で、THF 中の水素化ジイソブチルアルミニウム (0 . 1 1 ml 、 1 M 、 0 . 1 1 mmol) の溶液を加えた。この混合物を - 7 8 で 3 時間攪拌した。室温まで温めた後、この混合物をチオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、9 5 : 5) を行い、40a を白色粉末として得た (0 . 0 4 0 g 、 0 . 0 8 9 mmol 、 8 9 %) 。

40

【 0 1 5 3 】

【化 8 2】



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.57-1.68 (m, 1H), 2.17-2.39 (m, 1H), 2.55-2.61 (m, 2H), 2.61-2.67 (m, 2H), 4.39 (d, $J=4.7$ Hz, 2H), 6.47 (dt, $J_1=16.0$ Hz, $J_2=5.3$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.85 (dd, $J_1=8.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H), 7.96-7.98 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.7, 31.5, 63.4, 67.4, 110.0, 114.8, 120.5, 121.8 (q, $J=272.6$ Hz), 127.0 (q, $J=4.7$ Hz), 127.9, 129.2, 130.1, 131.1, 132.1, 133.4 (q, $J=33.2$ Hz), 135.2, 137.1, 138.4, 174.8, 179.9.

10

(実施例 4 1)

4 1 - 1) 3 - [4 - (1 - シアノシクロブチルアミノ) - フェニル] - プロピオン酸、
4 1 a (4 1 - 1)

シアン化トリメチルシリル (0 . 4 g、4 mmol) を、1 , 4 - ジオキサン (5 ml) 中の 3 - (4 - アミノフェニル) - プロピオン酸 (0 . 3 3 g、2 mmol)、シクロブタノン (0 . 3 5 g、5 mmol) および硫酸ナトリウム (1 g) の混合物に滴下して加えた。この混合物を 1 5 時間攪拌した。硫酸ナトリウムを除去するための濾過後、媒体を真空下で濃縮して茶色液体を得、これをクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、5 0 : 5 0) に供して、4 1 a を黄色がかった固形物として得た (0 . 4 7 2 g、1 . 9 3 mmol、9 7 %)。

20

【 0 1 5 4 】

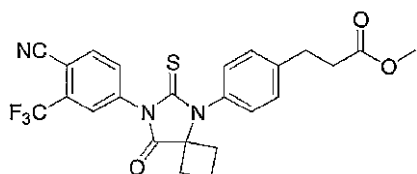
4 1 - 2) 3 - { 4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] - フェニル } - プロピオン酸メチルエステル、4 1 b (4 1 - 2) [R D 1 2 8]

乾燥 DMF (2 ml) 中の 1 a (0 . 6 6 1 g、2 . 9 mmol) および 4 1 a (0 . 4 7 2 g、1 . 9 3 mmol) の混合物を室温で 1 5 時間攪拌した。この混合物に、メタノール (1 0 ml) および HCl 水溶液 (5 ml、2 M) を加えた。この第 2 の混合物を 3 時間還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水 (1 0 ml) に注ぎ、酢酸エチル (3 x 3 0 ml) で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン) を行い、4 1 b を白色粉末として得た (0 . 5 8 2 g、1 . 1 9 mmol、6 2 %)。

30

【 0 1 5 5 】

【化 8 3】



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.60-1.70 (m, 1H), 2.14-2.26 (m, 1H), 2.51-2.56 (m, 2H), 2.58-2.67 (m, 2H), 2.71 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 3.05 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 7.23 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.85 (dd, $J_1=8.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=1.8$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.7, 30.5, 31.4, 35.1, 51.8, 67.5, 109.9, 114.9, 121.9 (q, $J=272.7$ Hz), 127.1 (q, $J=4.7$ Hz), 129.9, 130.0, 133.2, 132.3, 133.3 (q, $J=33.2$ Hz), 135.7, 137.2, 142.5, 173.1, 174.9, 179.9.

40

4 1 - 3) 3 - { 4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 -

50

オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] - フェニ
ル } - プロピオン酸、 4 1 c (4 1 - 3) [R D 1 3 2]

メタノール (1 0 m l) 中の 4 1 b (0 . 4 8 7 g 、 1 m m o l) および水酸化ナトリ
ウム溶液 (1 0 m l 、 2 M) の混合物を、室温で 5 時間攪拌した。メタノールをエバポレ
ートした。残渣を、 H C l 水溶液 (2 M) によって p H = 5 に調整し、次いで、酢酸エチ
ル (3 × 5 0 m l) で抽出した。有機層を M g S O ₄ で乾燥し、乾燥するまで濃縮して、
4 1 c を得た (0 . 4 7 2 g 、 0 . 9 9 m m o l 、 9 9 %) 。

【 0 1 5 6 】

4 1 - 4) 3 - { 4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 -
オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] - フェニ
ル } - プロピオンアミド、 4 1 d (4 1 - 4) [R D 1 3 3]

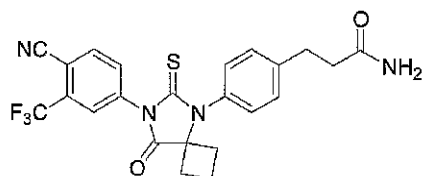
10

T H F (1 0 m l) 中の 4 1 c (0 . 0 9 4 g 、 0 . 2 m m o l) の懸濁液に、 - 5
で塩化チオニル (0 . 0 1 9 m l 、 0 . 2 6 m m o l) を加えた。媒体を - 5 で 1 時間
攪拌した。次いで、アンモニアをこの混合物にバブリングした。過剰のアンモニアは、 -
7 8 にて 3 0 分間、還流冷却器で液化し、次いで、エバポレートさせた。媒体を濾過し
た。濾液を濃縮し、クロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、 7 0 : 3 0) を行
って、 4 1 d (0 . 0 9 g 、 0 . 1 9 m m o l 、 9 5 %) をオフホワイト粉末として得た

【 0 1 5 7 】

【 化 8 4 】

20



¹H NMR (アセトン-*d*₆, 400 MHz) δ 1.52-1.60 (m, 1H), 2.01-2.09 (m, 1H), 2.49-2.58 (m, 4H), 2.61-2.67
(m, 2H), 2.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.20 (bs, 1H), 6.78 (bs, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.2
Hz, 2H), 8.03 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H); ¹³C
NMR (アセトン-*d*₆, 100 MHz) δ 13.4, 30.7, 31.2, 36.4, 67.5, 109.0, 114.8, 122.5 (q, *J* = 271.5 Hz), 127.5
(q, *J* = 4.7 Hz), 129.5, 130.0, 131.8 (q, *J* = 32.5 Hz), 133.3, 133.8, 135.6, 138.4, 143.2, 171.6, 174.9,
178.0.

30

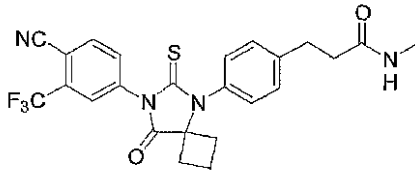
4 1 - 5) 3 - { 4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 -
オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] - フェニ
ル } - N - メチル - プロピオンアミド、 4 1 e (4 1 - 5) [R D 1 3 4]

T H F (1 0 m l) 中の 4 1 c (0 . 0 9 4 g 、 0 . 2 m m o l) の懸濁液に、 - 5
で塩化チオニル (0 . 0 1 9 m l 、 0 . 2 6 m m o l) を加えた。媒体を - 5 で 1 時間
攪拌した。メチルアミンを - 5 で 3 0 分間、この混合物にバブリングした。媒体を濾過
した。濾液を濃縮し、クロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、 7 5 : 2 5) を
行って、 4 1 e (0 . 0 9 2 g 、 0 . 1 9 m m o l 、 9 5 %) をオフホワイト粉末として
得た。

40

【 0 1 5 8 】

【化 8 5】



$^1\text{H NMR}$ (アセトン- d_6 , 400 MHz) δ 1.51-1.60 (m, 1H), 2.01-2.11 (m, 1H), 2.48-2.58 (m, 4H), 2.61-2.67 (m, 2H), 2.77 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 2.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.03 (bs, NH), 7.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.01 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (アセトン- d_6 , 100 MHz) δ 13.4, 25.3, 30.0, 31.2, 37.0, 67.6, 109.0, 114.8, 122.5 (q, $J = 271.5$ Hz), 127.4 (q, $J = 4.7$ Hz), 129.5, 130.0, 131.9 (q, $J = 32.5$ Hz), 133.3, 133.8, 135.6, 138.4, 143.1, 171.7, 175.0, 178.0.

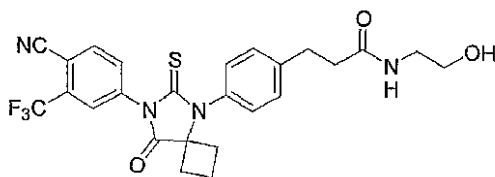
10

41-6) 3 - { 4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] - フェニル } - N - (2 - ヒドロキシエチル) - プロピオンアミド、41f (41-6) [RD 135]

THF (10 ml) 中の 41c (0.094 g、0.2 mmol) の懸濁液に、-5 で塩化チオニル (0.019 ml、0.26 mmol) を加えた。媒体を -5 で 1 時間 20 攪拌した。次いで、2-アミノエタノール (0.0183 g、0.03 mmol) を、-5 でこの混合物に加えた。さらなる 30 分間の攪拌後、媒体を濾過した。濾液を濃縮し、クロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、50 : 50) を行って、41f (0.093 g、0.18 mmol、90%) をオフホワイト粉末として得た。

【0159】

【化 8 6】



$^1\text{H NMR}$ (アセトン- d_6 , 400 MHz) δ 1.51-1.61 (m, 1H), 2.01-2.11 (m, 1H), 2.49-2.66 (m, 6H), 2.99 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.27 (dd, $J_1 = 11.2$ Hz, $J_2 = 5.6$ Hz, 3H), 3.51 (dd, $J_1 = 11.2$ Hz, $J_2 = 5.6$ Hz, 2H), 3.87 (bs, OH), 7.20 (bs, NH), 7.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.02 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (アセトン- d_6 , 100 MHz) δ 13.4, 31.0, 31.2, 37.1, 42.0, 61.2, 67.6, 109.0, 114.8, 122.5 (q, $J = 271.5$ Hz), 127.4 (q, $J = 4.7$ Hz), 129.6, 130.0, 131.9 (q, $J = 32.5$ Hz), 133.3, 133.8, 135.6, 138.4, 143.0, 171.9, 175.0, 178.1.

30

40

42-1) 4 - [4 - (1 - シアノシクロブチルアミノ) - フェニル] - 酪酸、42a シアン化トリメチルシリル (0.50 g、5 mmol) を、1, 4 - ジオキサン (10 ml) 中の 4 - (4 - アミノフェニル) - 酪酸 (0.537 g、3 mmol)、シクロブタノン (0.35 g、5 mmol) および硫酸ナトリウム (1 g) の混合物に滴下して加えた。この混合物を 15 時間攪拌した。硫酸ナトリウムを除去するための濾過後、媒体を真空下で濃縮して、茶色液体を得、これをクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、50 : 50) に供して、42a を黄色がかった固形物として得た (0.665 g、2.58 mmol、86%)。

50

【 0 1 6 0 】

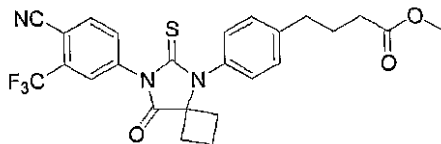
4 2 - 2) 4 - { 4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] - フェニル } - 酪酸メチルエステル、4 2 b [R D 1 2 9]

乾燥 DMF (2 m l) 中の 1 a (0 . 5 4 7 g 、 2 . 4 m m o l) および 4 2 a (0 . 3 4 2 g 、 1 . 5 m m o l) の混合物を、室温で 1 5 時間攪拌した。この混合物に、メタノール (1 0 m l) および H C l 水溶液 (5 m l 、 2 M) を加えた。この第 2 の混合物を 3 時間還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水 (1 0 m l) に注ぎ、酢酸エチル (3 × 3 0 m l) で抽出した。有機層を M g S O ₄ で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン) を行い、4 2 b を白色粉末として得た (0 . 5 9 4 g 、 1 . 1 8 m m o l 、 7 9 %) 。

10

【 0 1 6 1 】

【化 8 7】



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.60-1.70 (m, 1H), 1.98-2.07 (m, 2H), 2.14-2.26 (m, 1H), 2.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.52-2.60 (m, 2H), 2.62-2.68 (m, 2H), 2.74 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 7.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.86 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.7, 26.1, 31.4, 33.5, 34.8, 51.7, 67.5, 109.9, 114.9, 121.9 (q, *J* = 272.7 Hz), 127.1 (q, *J* = 4.7 Hz), 129.7, 130.1, 132.3, 133.0, 133.3 (q, *J* = 33.2 Hz), 135.2, 137.2, 143.5, 173.8, 175.0, 179.9.

20

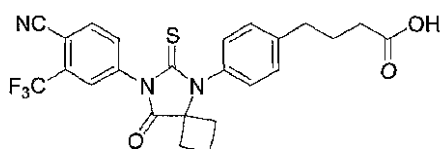
4 2 - 3) 4 - { 4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] - フェニル } - 酪酸、4 2 c [R D 1 4 1]

メタノール (1 0 m l) 中の 4 2 b (0 . 5 0 1 g 、 1 m m o l) および水酸化ナトリウム溶液 (1 0 m l 、 2 M) の混合物を、室温で 5 時間攪拌した。メタノールをエバポレートした。残渣を、H C l 水溶液 (2 M) によって pH = 5 に調整し、次いで、酢酸エチル (3 × 5 0 m l) で抽出した。有機層を M g S O ₄ で乾燥し、乾燥するまで濃縮して、4 2 c を得 (0 . 4 8 2 g 、 0 . 9 9 m m o l 、 9 9 %) 、その構造は化学式 5 に図示される。

30

【 0 1 6 2 】

【化 8 8】



化学式5

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.60-1.70 (m, 1H), 1.98-2.07 (m, 2H), 2.14-2.26 (m, 1H), 2.45 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.51-2.59 (m, 2H), 2.62-2.68 (m, 2H), 2.77 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.85 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.7, 25.9, 31.4, 33.4, 34.7, 67.5, 109.9, 114.9, 121.9 (q, *J* = 272.6 Hz), 127.1 (q, *J* = 4.7 Hz), 129.8, 130.1, 132.3, 133.0, 133.4 (q, *J* = 33.1 Hz), 135.2, 137.2, 143.3, 174.9, 178.9, 179.9.

40

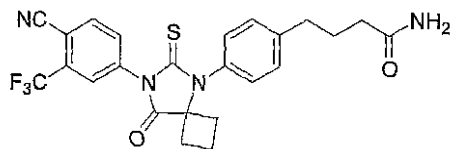
50

42-4) 4 - { 4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] - フェニル } - ブチルアミド、 42 d [RD 130]

THF (10 ml) 中の 42 c (0.097 g、 0.2 mmol) の懸濁液に、 - 5 で塩化チオニル (0.019 ml、 0.26 mmol) を加えた。媒体を - 5 で 1 時間攪拌した。次いで、アンモニアをこの混合物にバブリングした。過剰のアンモニアは、 - 78 にて 30 分間、還流冷却器で液化し、次いで、エバポレートさせた。媒体を濾過した。濾液を濃縮し、クロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、 70 : 30) を行って、 42 d (0.093 g、 0.19 mmol、 95%) をオフホワイト粉末として得た。

10

【 0163 】
【 化 89 】



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.57-1.70 (m, 1H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.16-2.25 (m, 1H), 2.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.51-2.59 (m, 2H), 2.62-2.68 (m, 2H), 2.77 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 5.56 (bs, 1H), 5.65 (bs, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.85 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.7, 26.5, 31.4, 34.8, 35.0, 67.5, 109.9, 114.9, 121.9 (q, *J* = 272.7 Hz), 127.1 (q, *J* = 4.7 Hz), 129.8, 130.1, 132.2, 133.0, 133.3 (q, *J* = 33.2 Hz), 135.2, 137.2, 143.5, 173.8, 174.9, 179.9.

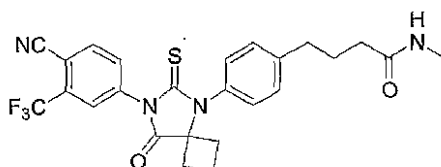
20

42-5) 4 - { 4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] - フェニル } - N - メチル - ブチルアミド、 42 e [RD 131]

THF (10 ml) 中の 42 c (0.097 g、 0.2 mmol) の懸濁液に、 - 5 で塩化チオニル (0.019 ml、 0.26 mmol) を加えた。媒体を - 5 で 1 時間攪拌した。メチルアミンを - 5 で 30 分間、この混合物にバブリングした。媒体を濾過した。濾液を濃縮し、クロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、 75 : 25) を行って、 42 e (0.095 g、 0.19 mmol、 95%) をオフホワイト粉末として得た。

30

【 0164 】
【 化 90 】



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.52-1.64 (m, 1H), 1.94-2.01 (m, 2H), 2.10-2.17 (m, 1H), 2.20 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.46-2.62 (m, 4H), 2.69 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.73 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 6.09 (bs, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.82 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.7, 26.2, 26.8, 31.4, 35.0, 35.7, 67.5, 109.7, 114.9, 121.9 (q, *J* = 272.7 Hz), 127.1 (q, *J* = 4.7 Hz), 129.7, 130.0, 132.3, 133.8, 133.3 (q, *J* = 33.2 Hz), 135.2, 137.3, 143.7, 173.3, 174.9, 179.8.

40

42-6) N - (4 - { 4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル)

50

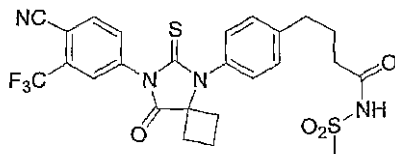
) - 8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル]
フェニル } - ブタノイル) - メタンスルホンアミド、 4 2 f [R D 1 5 7]

ジクロロメタン中の 4 - { 4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル]
フェニル } ブタン酸 (4 2 c) (0 . 0 4 9 g、 0 . 1 m m o l)、 2 , 4 , 6 - トリク
ロロベンゾイル塩化物 (0 . 2 4 4 g、 1 m m o l)、 4 - ジメチルアミノピリジン (0
. 1 2 2 g、 1 m m o l) およびメタンスルホンアミド (0 . 0 1 9 g、 0 . 2 m m o l
) の混合物を、室温で 2 0 時間攪拌した。この混合物を濃縮し、クロマトグラフィー (ジ
クロロメタン : アセトン、 8 0 : 2 0) を行って、N - (4 - { 4 - [7 - (4 - シアノ
- 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザ - ス
ピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] フェニル } - ブタノイル) - メタンスルホンアミド (4
2 f) [R D 1 5 7] (0 . 0 5 3 g、 0 . 0 9 4 m m o l、 9 4 %) を白色粉末とし
て得、この構造は化学式 8 に図示される。

10

【 0 1 6 5 】

【 化 9 1 】



20

化学式 8

$^1\text{H NMR}$ (アセトン- d_6 , 400 MHz) δ 1.51-1.60 (m, 1H), 1.96-2.11 (m, 3H), 2.49 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.51-
2.57 (m, 2H), 2.61-2.67 (m, 2H), 2.75 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.94 (bs, 1H), 3.24 (s, 3H), 7.33 (d, $J = 8.3$ Hz,
2H), 7.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.02 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.3$ Hz,
1H); $^{13}\text{C NMR}$ (アセトン- d_6 , 100 MHz) δ 13.4, 25.8, 31.2, 34.3, 35.2, 40.6, 67.6, 109.0, 114.8, 122.5 (q, J
= 271.5 Hz), 127.5 (q, $J = 4.9$ Hz), 129.6, 130.1, 131.9 (q, $J = 33.6$ Hz), 133.3, 133.9, 135.6, 138.4,
143.1, 171.9, 175.0, 180.5.

30

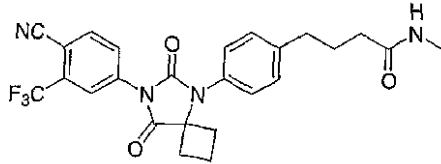
4 2 - 7) N - メチル - 4 - { 4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェ
ニル) - 6 , 8 - ジオキソ - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] - フェ
ニル } プチルアミド、 4 2 g [R D 1 5 8]

過酸化水素 (3 0 %、 0 . 4) を、氷酢酸 (0 . 5 m l) 中の N - メチル - 4 - { 4 -
[7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - オキソ - 6 - チオキソ -
5 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] フェニル } ブタンアミド (4 2 e
) (0 . 0 3 2 g、 0 . 0 6 4 m m o l) の溶液に滴下して加えた。この混合物を室温で
5 時間攪拌し、次いで水で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで
乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、 8 0 : 2 0)
を行い、N - メチル - 4 - { 4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル)
- 6 , 8 - ジオキソ - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] - フェニル }
プチルアミド (4 2 g) [R D 1 5 8] (0 . 0 2 9 g、 0 . 0 6 m m o l、 9 4 %)
を白色粉末として得、この構造を化学式 9 に図示した。

40

【 0 1 6 6 】

【化 9 2】



化学式9

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.63-1.71 (m, 1H), 1.93-2.04 (m, 2H), 2.18-2.27 (m, 3H), 2.44-2.53 (m, 2H), 2.57-2.65 (m, 2H), 2.70 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.79 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 5.79 (bs, 1H), 7.21 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J=8.3, 1.8$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=1.8$ Hz, 1H).

10

(実施例 4 3)

4 3 - 1) 4 - (4 - アミノフェニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル、4 3 a

2 - プロパノール (3 ml) 中の 4 - ヨードアニリン (0 . 6 5 4 g、3 mmol)、ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (0 . 6 7 g、3 . 6 mmol)、リン酸カリウム (1 . 2 7 2 g、6 mmol)、エチレングリコール (0 . 3 3 ml) およびヨウ化銅 (0 . 0 3 g、0 . 1 5 mmol) の混合物を、シールしたチューブ中でアルゴン下に配置し、80 で 3 0 時間加熱した。室温まで冷却後、媒体を水 (5 0 ml) で洗浄し、酢酸エチル (1 0 0 ml) で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、7 0 : 3 0) を行い、4 3 a を黄色粉末として得た (0 . 3 6 g、1 . 3 mmol、4 3 %)。

20

【 0 1 6 7 】

4 3 - 2) 4 - [4 - (1 - シアノシクロブチルアミノ) フェニル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル、4 3 b

シアン化トリメチルシリル (0 . 3 g、3 mmol) を、ジクロロメタン (5 ml) 中の 4 3 a (0 . 4 1 5 g、1 . 5 mmol)、シクロブタノン (0 . 2 1 g、3 mmol) および硫酸ナトリウム (1 g) の混合物に滴下して加えた。この混合物を 1 5 時間攪拌した。硫酸ナトリウムを除去するための濾過後、媒体を真空下で濃縮して茶色液体を得、それをクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、7 5 : 2 5) に供して、4 3 b を黄色固体として得た (0 . 4 4 8 g、1 . 2 6 mmol、8 4 %)。

30

【 0 1 6 8 】

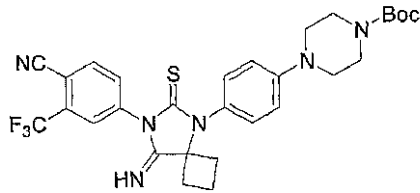
4 3 - 3) 4 - { 4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - イミノ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] - フェニル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル、4 3 c [RD 1 3 9] および 4 - { 4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチル - フェニルチオカルバモイルイミノ) - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] - フェニル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル、4 3 d [RD 1 4 0]

40

乾燥 DMF (1 ml) 中の 1 a (0 . 2 2 8 g、1 mmol) および 4 3 b (0 . 4 7 2 g、0 . 6 3 mmol) を室温で 2 0 時間攪拌した。この混合物を濃縮し、クロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、9 0 : 1 0) を行い、4 3 c をオフホワイト粉末として得 (0 . 1 7 3 g、0 . 2 9 6 mmol、4 7 %)、その構造は化学式 1 0 に図示され、4 3 d を黄色粉末として得 (0 . 1 6 9 g、0 . 2 1 mmol、3 3 %)、その構造は化学式 1 1 に図示される。

【 0 1 6 9 】

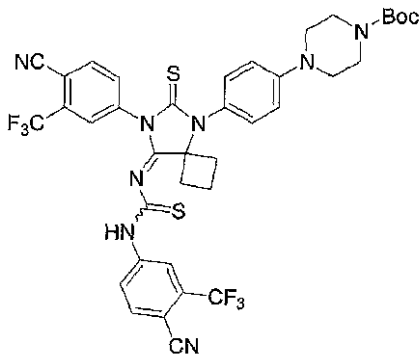
【化 9 3】



化学式10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.48, (s, 9H), 1.57-1.67 (m, 1H), 2.01-2.09 (m, 1H), 2.59-2.70 (m, 4H), 3.25 (t, $J=5.1$ Hz, 4H), 3.59 (t, $J=4.9$ Hz, 4H), 7.02 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.97 (d, $J=8.1$ Hz, 1H).

10



化学式11

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.48, (s, 9H), 1.57-1.64 (m, 1H), 2.01-2.10 (m, 1H), 2.60-2.89 (m, 4H), 3.24 (t, $J=5.1$ Hz, 4H), 3.57 (t, $J=4.9$ Hz, 4H), 7.02 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.54-7.98 (m, 4H), 7.97 (d, $J=8.1$ Hz, 1H).

20

30

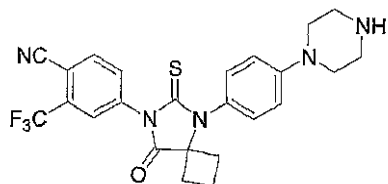
43-4) 4-[8-オキソ-5-(4-ピペラジン-1-イル-フェニル)-6-チオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-7-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、43e [RD137]

43c (0.117 g, 0.2 mmol)、メタノール (5 ml) および HCl 水溶液 (2 ml, 2 M) の混合物を 2 時間還流した。室温まで冷却後、この混合物を冷水 (10 ml) に注ぎ、酢酸エチル (3 × 30 ml) で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、50 : 50 および次いでメタノール : アセトン、50 : 50) を行って、43e を白色粉末として得た (0.089 g, 0.184 mmol, 92%)。

【0170】

40

【化94】



$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 1.51-1.61 (m, 1H), 2.01-2.11 (m, 1H), 2.48-2.59 (m, 4H), 2.90-2.97 (m, 4H), 3.25-3.30 (m, 4H), 7.03 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.86 (dd, $J_1=8.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=1.8$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD , 100 MHz) δ 13.2, 30.9, 45.1, 48.9, 67.5, 108.9, 114.8, 115.9, 122.3 (q, $J=271.7$ Hz), 126.4, 127.3 (q, $J=4.7$ Hz), 130.4, 132.2 (q, $J=33.2$ Hz), 133.0, 135.4, 138.1, 152.1, 175.4, 180.4.

10

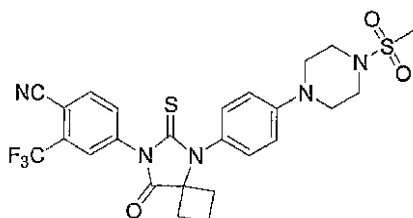
43-5) 4 - { 5 - [4 - (4 - メタンスルホニルピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - 8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクト - 7 - イル } - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル、43f [RD138]

ジクロロメタン中の43e (0 . 049 g、0 . 1 mmol)、塩化メタンスルホニル (0 . 012 ml、0 . 15 mmol) およびトリエチルアミン (0 . 15 ml) を室温で5時間攪拌した。媒体を濾過した。濾液を濃縮し、クロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、95 : 5) を行って、43fを白色粉末として得た (0 . 042 g、0 . 074 mmol、74%)。

20

【0171】

【化95】



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.62-1.70 (m, 1H), 2.14-2.23 (m, 1H), 2.51-2.58 (m, 2H), 2.61-2.67 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 3.39 (s, 8H), 7.05 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J_1=8.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=1.8$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.7, 31.4, 34.6, 45.7, 48.4, 67.5, 109.8, 114.9, 117.0, 121.9 (q, $J=272.7$ Hz), 126.8, 127.1 (q, $J=4.7$ Hz), 130.7, 132.3, 133.4 (q, $J=33.2$ Hz), 135.2, 137.3, 151.1, 175.0, 180.2.

30

(実施例 44)

44-1) 3 - { 4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] - フェニル } - アクリル酸、44a

40

メタノール (2 ml) 中の39a (0 . 025 g、0 . 05 mmol) および水酸化ナトリウムの溶液 (2 ml、2 M) を室温で5時間攪拌した。メタノールをエバポレートした。残渣をHCl水溶液 (2 M) によってpH = 5に調整し、次いで、酢酸エチル (3 x 50 ml) で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、乾燥するまで濃縮して、44aを得た (0 . 02 g、0 . 042 mmol、85%)。

【0172】

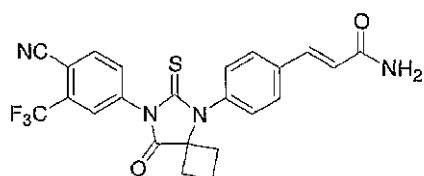
44-2) 3 - { 4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] - フェニル } - アクリルアミド、44b [RD119]

50

THF (1 ml) 中の 44b (0.02 g、0.042 mmol) の懸濁液に、-5 で、塩化チオニル (0.007 ml、0.1 mmol) を加えた。媒体を -5 で 1 時間攪拌した。次いで、アンモニアをこの混合物にバブリングした。過剰のアンモニアは、-78 にて 30 分間、還流冷却器によって液化し、次いで、エバポレートさせた。媒体を濾過した。濾液を濃縮し、クロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、70 : 30) を行って、44b をオフホワイト粉末として得た (0.014 g、0.03 mmol、71%)。

【0173】

【化96】



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.49-1.52 (m, 1H), 1.88-1.93 (m, 1H), 2.37-2.46 (m, 2H), 2.57-2.62 (m, 2H), 6.66 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.16 (bs, 1H), 7.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.58 (bs, 1H), 8.03 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H).

(実施例 45 [RD145])

シアン化トリメチルシリル (0.4 g、4 mmol) を、DMF (3 ml) 中の 4-メタンスルホニルフェニルアミン塩酸塩 (0.415 g、2 mmol)、シクロブタン (0.28 g、4 mmol) および硫酸ナトリウム (1 g) の混合物に滴下して加えた。この混合物を 120 で 15 時間攪拌した。硫酸ナトリウムを除去するための濾過後、濾液をブラインで洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、クロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、90 : 10) を行って、黄色がかった固形物として 1-(4-メタンスルホニルフェニルアミノ)シクロブタンカルボニトリル (45a) を得た (0.116 g、0.44 mmol、22%)。4-メタンスルホニルフェニルアミンもまた回収した (0.201 g、1.17 mmol、59%)。

【0174】

乾燥 DMF (2 ml) 中の 4-イソチオシアナト-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル (1a) (0.0141 g、0.62 mmol) および 1-(4-メタンスルホニルフェニルアミノ)シクロブタンカルボニトリル (45a) (0.11 g、0.42 mmol) を室温で 3 日間攪拌した。この混合物に、メタノール (10 ml) および 2 N HCl 水溶液 (5 ml) を加えた。この第 2 の混合物を 3 時間還流した。室温まで冷却後、この混合物を冷水 (10 ml) に注ぎ、酢酸エチル (3 x 30 ml) で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、97 : 3) を行い、4-[5-(4-メタンスルホニルフェニル)-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-7-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル (45b) [RD145] を白色粉末として得 (0.031 g、0.065 mmol、15%)、その構造を化学式 14 に図示する。

【0175】

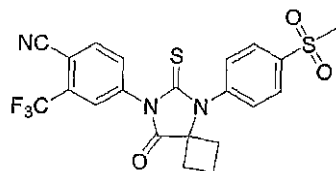
10

20

30

40

【化 9 7】



化学式 14

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.63-1.72 (m, 1H), 2.21-2.28 (m, 1H), 2.46-2.54 (m, 2H), 2.68, 2.74 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 7.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.85 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.6, 31.8, 44.4, 67.5, 110.2, 114.8, 122.4 (q, $J = 271.5$ Hz), 127.0 (q, $J = 4.9$ Hz), 129.4, 131.4, 132.1, 133.6 (q, $J = 33.3$ Hz), 135.3, 136.8, 140.3, 141.8, 174.4, 179.9.

10

(実施例 4 6)

シアン化トリメチルシリル (0 . 6 9 g 、 7 mmol) を、ジオキサソ (2 0 ml) 中の 4 - アミノフェニル酢酸 (0 . 7 5 5 g 、 5 mmol) およびシクロブタノン (0 . 4 9 g 、 7 mmol) の混合物に滴下して加えた。この混合物を 8 0 で 8 時間攪拌した。この混合物を濃縮し、クロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、6 0 : 4 0) を行って、白色粉末として [4 - (1 - シアノシクロブチルアミノ) フェニル] 酢酸 (4 6 a) を得た (1 . 1 3 8 g 、 4 . 9 5 mmol 、 9 9 %) 。

20

【 0 1 7 6 】

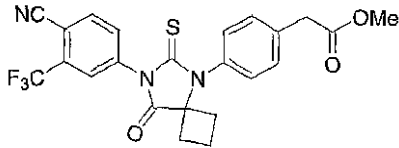
4 6 - 1) R D 1 4 6

DMF (5 ml) 中の 4 - イソチオシアナト - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル (1 a) (0 . 6 3 8 g 、 2 . 8 mmol) および [4 - (1 - シアノシクロブチルアミノ) フェニル] 酢酸 (4 6 a) (0 . 4 6 g 、 2 . 0 mmol) の混合物を室温で 1 5 時間攪拌した。この混合物にメタノール (2 0 ml) および 2 N HCl 水溶液 (1 0 ml) を加えた。この第 2 の混合物を 1 時間還流した。室温まで冷却後、この混合物を冷水 (1 0 ml) に注ぎ、酢酸エチル (3 x 5 0 ml) で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (純粋なジクロロメタン、次いで、ジクロロメタン : アセトン、9 5 : 5) を行い、{ 4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] フェニル } 酢酸メチルエステル (4 6 b) [R D 1 4 6] を白色粉末として得 (0 . 5 3 2 g 、 1 . 1 2 4 mmol 、 5 6 %) 、その構造を化学式 1 5 に図示する。

30

【 0 1 7 7 】

【化98】



化学式15

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.60-1.69 (m, 1H), 2.15-2.25 (m, 1H), 2.50-2.58 (m, 2H), 2.61-2.66 (m, 2H), 3.72 (bs, 5H), 7.27 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J=8.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=1.6$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.7, 31.4, 44.7, 52.3, 67.4, 109.9, 114.9, 122.0 (q, $J=272.5$ Hz), 127.0 (q, $J=4.9$ Hz), 130.0, 131.1, 132.3, 133.0 (q, $J=33.3$ Hz), 134.1, 135.2, 135.9, 137.2, 171.4, 174.9, 179.9.

10

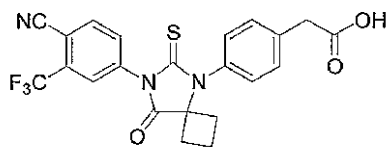
46-2) RD147

メタノール (2 ml) 中の { 4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] フェニル } 酢酸メチルエステル (46b) (0 . 095 g、0 . 2 mmol) および水酸化ナトリウム (1 ml、2 M) の溶液の混合物を室温で 2 時間攪拌した。メタノールをエバポレートした。残渣を 2 M HCl 水溶液によって pH 5 に調整し、次いで、この混合物を酢酸エチル (3 × 10 ml) で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、乾燥するまで濃縮して、{ 4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] フェニル } 酢酸 (46c) [RD147] を得 (0 . 087 g、0 . 19 mmol、95%)、その構造を化学式 16 に図示する。

20

【0178】

【化99】



化学式16

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.60-1.69 (m, 1H), 2.15-2.25 (m, 1H), 2.50-2.64 (m, 4H), 3.73 (s, 2H), 7.26 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J=8.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=1.6$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.7, 31.4, 40.2, 40.8, 67.4, 109.9, 114.9, 122.0 (q, $J=272.5$ Hz), 127.0 (q, $J=4.9$ Hz), 129.9, 131.2, 132.3, 133.3 (q, $J=33.3$ Hz), 133.9, 135.2, 136.1, 137.2, 174.1, 174.9, 179.9.

30

40

46-3) RD148

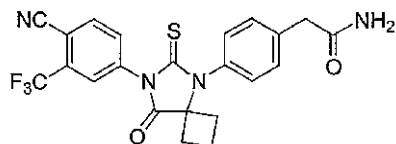
塩化チオニル (0 . 238 g、2 mmol) を、0 に冷却した THF (5 ml) 中の { 4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] フェニル } 酢酸 (46c) (0 . 357 g、0 . 777 mmol) の混合物に滴下して加えた。この混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、アンモニアをこの混合物にバブリングした。過剰のアンモニアは、-78 にて 30 分間、還流冷却器によって液化し、次いで、エバポレートさせた。媒体を濾過し、濾液を濃縮し、クロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、70 : 3

50

0) を行って、2 - { 4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] フェニル } アセトアミド (4 6 d) [R D 1 4 8] をオフホワイト粉末として得 (0 . 3 4 5 g 、 0 . 7 5 m m o l 、 9 7 %) 、 その構造を化学式 1 7 に図示する。

【 0 1 7 9 】

【 化 1 0 0 】



化学式17

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.62-1.66 (m, 1H), 2.18, 2.23 (m, 1H), 2.49-2.55 (m, 2H), 2.61-2.66 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 5.91 (bs, 1H), 6.10 (bs, 1H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.83 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.7, 31.5, 42.5, 67.4, 109.9, 114.9, 121.9 (q, $J = 272.4$ Hz), 127.1 (q, $J = 4.9$ Hz), 130.2, 131.1, 132.2, 133.3 (q, $J = 33.3$ Hz), 134.1, 135.2, 136.8, 137.2, 172.8, 174.8, 180.0.

4 6 - 4) R D 1 4 9

塩化チオニル (0 . 2 3 8 g 、 2 m m o l) を、0 に冷却した THF (5 m l) 中の { 4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] フェニル } 酢酸 (4 6 c) (0 . 3 5 7 g 、 0 . 7 7 7 m m o l) の混合物に滴下して加えた。この混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、メチルアミン (0 . 5 m l) をこの混合物に加えた。この混合物をさらに 2 時間攪拌した。媒体を濾過し、濾液を濃縮し、クロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、8 0 : 2 0) を行って、N - メチル - 2 - { 4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] フェニル } アセトアミド (4 6 e) [R D 1 4 9] をオフホワイト粉末として得 (0 . 3 4 8 g 、 0 . 7 3 8 m m o l 、 9 5 %) 、 その構造を化学式 1 8 に図示する。

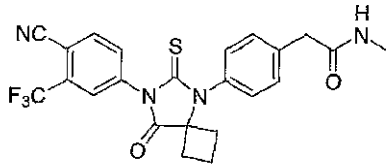
【 0 1 8 0 】

10

20

30

【化 1 0 1】



化学式 18

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.61-1.70 (m, 1H), 2.17-2.31 (m, 1H), 2.50-2.56 (m, 2H), 2.61-2.68 (m, 2H), 2.82 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 3.62 (s, 2H), 7.27 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J=8.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=1.6$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.7, 26.6, 31.5, 43.1, 67.4, 110.0, 114.9, 122.0 (q, $J=272.5$ Hz), 127.1 (q, $J=4.9$ Hz), 130.2, 131.0, 132.2, 133.3 (q, $J=33.3$ Hz), 134.1, 135.2, 137.0, 137.1, 170.1, 174.8, 179.9.

10

(実施例 4 7)

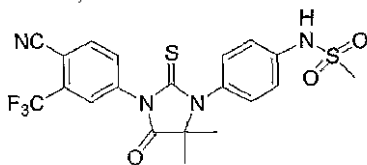
N - { 4 - [3 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] フェニル } メタンスルホンアミド (4 7 a) [R D 1 5 0]

ジクロロメタン (1 ml) 中の 4 - [3 - (4 - アミノフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - チ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 (2 d) (0 . 0 2 g 、 0 . 0 5 mmol) 、 塩化メタンスルホン (0 . 0 0 9 g 、 0 . 0 7 5 mmol) およびピリジン (0 . 0 0 6 g 、 0 . 0 7 5 mmol) の混合物を室温で 1 5 時間攪拌した。媒体を水 (2 ml) で洗浄し、酢酸エチル (5 ml) で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (HPLC 、 アルミナカラム) を行い、N - { 4 - [3 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] フェニル } メタンスルホンアミド (4 7 a) [R D 1 5 0] を白色粉末として得 (0 . 0 0 9 g 、 0 . 0 1 8 mmol 、 3 6 %) 、 その構造を化学式 2 に図示する。

20

【 0 1 8 1 】

【化 1 0 2】



化学式 2

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 1.46 (s, 6H), 3.07 (s, 3H), 7.32 (s, 4H), 8.05 (dd, $J=8.2, 1.2$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 10.08 (bs, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO-d_6 , 100 MHz) δ 23.3, 40.4, 66.7, 109.0, 115.5, 119.9, 122.6 (q, $J=272.2$ Hz), 128.5 (q, $J=4.7$ Hz), 130.8, 131.2, 131.5 (q, $J=32.3$ Hz), 134.5, 136.6, 138.6, 139.5, 175.4, 180.4.

40

(実施例 4 8)

N - { 4 - [3 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] フェニル } アセトアミド、 4 8 a 、 [R D 1 5 1]

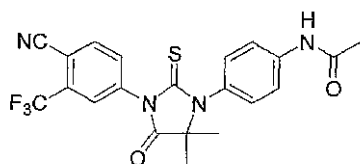
ジクロロメタン (1 ml) 中の 4 - [3 - (4 - アミノフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - チオキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 2 - トリフルオロメチルベン

50

ゾニトリル (2 d) [RD9] (0.008 g、0.02 mmol)、塩化アセチル (0.004 g、0.03 mmol) およびトリエチルアミン (0.003 g、0.03 mmol) の混合物を 0 で 2 時間攪拌した。この混合物を濃縮し、クロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、90 : 10) を行って、N - { 4 - [3 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] フェニル } アセトアミド、48 a、[RD151] を白色粉末として得 (0.007 g、0.016 mmol、80%)、その構造を化学式 3 に図示する。

【0182】

【化103】



化学式3

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.58 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 7.24 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.48 (bs, 1H), 7.69 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.83 (dd, $J=8.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=8.2$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 23.6, 53.4, 66.4, 110.0, 114.8, 120.7, 122.6 (q, $J=272.2$ Hz), 127.1 (q, $J=4.7$ Hz), 129.1, 130.2, 132.2, 133.5 (q, $J=32.3$ Hz), 135.2, 137.1, 139.2, 168.1, 175.0, 180.0.

(実施例 49)

濃硫酸を、0 に冷却したメタノール中の 4 - アミノ安息香酸 (4 g、29.2 mmol) の混合物にゆっくりと加えた。添加後、この混合物を室温で 5 時間攪拌した。この混合物を、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、真空下で濃縮して、4 - アミノ安息香酸メチルエステル (49 a) をオフホワイト固形物として得た (4.22 g、27.9 mmol、96%)。

【0183】

4 - アミノ安息香酸メチルエステル (0.32 g、2.12 mmol)、アセトンシアノヒドリン (3 ml) および硫酸ナトリウム (1 g) の混合物を 15 時間還流した。硫酸ナトリウムを除去するための濾過後、濾液をブラインで洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、クロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、60 : 40) を行って、4 - [(シアノジメチルメチル) - アミノ] - 安息香酸メチルエステル (49 b) を白色固形物として得た (0.398 g、1.95 mmol、92%)。

【0184】

49 - 1) RD152

DMF (2 ml) 中の 4 - イソチオシアナト - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル (1 a) (0.228 g、1 mmol) および 4 - [(シアノジメチルメチル) - アミノ] - 安息香酸メチルエステル (49 b) (0.14 g、0.64 mmol) を、マイクロ波照射下で、60 で 12 時間加熱した。この混合物に、メタノール (6 ml) および 2 N HCl 水溶液 (2 ml) を加えた。この第 2 の混合物を 4 時間還流した。室温まで冷却後、反応混合物を冷水 (10 ml) に注ぎ、酢酸エチル (3 x 30 ml) で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン ; ジクロロメタン : アセトン、75 : 25) を行い、4 - [3 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] 安息香酸メチルエステル (49 c) [RD152] を白色粉末として得 (0.18 g、0.4 mmol、63%)、その構造を化学式 19 に図示する。

【0185】

10

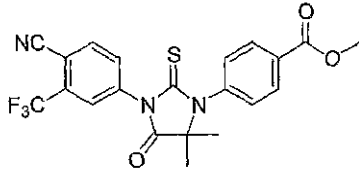
20

30

40

50

【化104】



化学式19

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.60 (s, 6H), 3.95 (s, 3H), 7.40 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 23.8, 52.6, 66.6, 110.3, 114.8, 121.9 (q, $J = 272.7$ Hz), 127.1 (q, $J = 4.7$ Hz), 129.8, 131.2, 131.4, 132.2, 133.5 (q, $J = 32.3$ Hz), 135.3, 137.0, 139.2, 165.9, 174.7, 179.7.

10

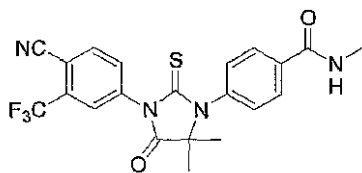
49-2) RD153

4-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル4-オキソ-2-チオキソ-イミダゾリジン-1-イル]安息香酸メチルエステル(49c)(0.02g、0.0435mmol)およびメチルアミン(2ml、その40%水溶液から蒸留)の混合物を、-20で15時間保持した。メチルアミンのエバポレーション後、この混合物はクロマトグラフィー(ジクロロメタン:アセトン、80:20)を行い、4-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-N-メチルベンズアミド(49d)[RD153]を得(0.01g、0.0224、51%)、その構造を化学式20に図示する。エステル4-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソ-イミダゾリジン-1-イル]安息香酸メチルエステル(49c)もまた回収した(0.08g、0.0179mmol、41%)。

20

【0186】

【化105】



化学式20

^1H NMR (アセトン- d_6 , 400 MHz) δ 1.60 (s, 6H), 2.90 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 7.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.80 (bs, 1H), 7.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.06 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (アセトン- d_6 , 100 MHz) δ 23.8, 54.0, 66.5, 110.3, 114.8, 121.9 (q, $J = 272.7$ Hz), 127.1 (q, $J = 4.7$ Hz), 128.2, 129.9, 133.5 (q, $J = 32.3$ Hz), 135.7, 135.8, 138.2, 138.3, 139.2, 166.0, 174.9, 179.7.

40

(実施例50)

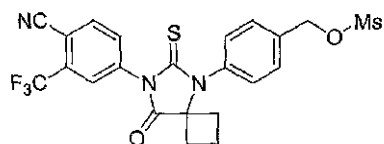
50-1) RD154

ジクロロメタン(1ml)中の4-[8-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-オキソ-7-チオキソ-6-アザスピロ[3.4]オクト-6-イル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル(36b)(0.086g、0.2mmol)および無水メタンスルホン(0.07g、0.4mmol)の混合物を室温で15時間攪拌した。この混

50

化合物を濃縮し、クロマトグラフィー（ジクロロメタン：アセトン、98：2）を行って、メタンスルホン酸 4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] フェニルメチルエステル (50 a) [R D 1 5 4] を白色粉末として得 (0 . 0 8 9 g 、 0 . 1 7 5 m m o l 、 8 8 %) 、 その構造を化学式 2 2 に図示する。

【 0 1 8 7 】
【 化 1 0 6 】



10

化学式22

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.63-1.70 (m, 1H), 2.17-2.31 (m, 1H), 2.48-2.57 (m, 2H), 2.64-2.70 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 7.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H).

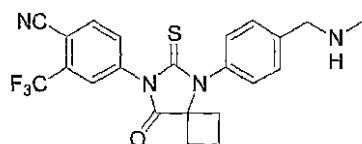
50 - 2) R D 1 5 5

20

メチルアミン (0 . 5 m l) を、 - 7 8 に冷却した THF (3 m l) 中のメタンスルホン酸 4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] フェニルメチルエステル (50 a) (0 . 0 5 9 g 、 0 . 1 1 5 m m o l) にバブリングした。 - 7 8 における 1 時間の反応後、この混合物を濃縮し、クロマトグラフィーを行い (ジクロロメタン : アセトン、95 : 5 ; メタノール) 、 4 - [5 - (4 - メチルアミノメチルフェニル) - 8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクト - 7 - イル] - 2 - トリフルオロメチルベンズニトリル (50 b) [R D 1 5 5] を白色粉末として得 (0 . 0 4 2 g 、 0 . 0 9 5 m m o l 、 8 2 %) 、 その構造を化学式 2 3 に図示する。

【 0 1 8 8 】
【 化 1 0 7 】

30



化学式23

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.57-1.70 (m, 1H), 2.16-2.24 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.53-2.57 (m, 2H), 2.60-2.68 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 7.27 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.7, 31.5, 36.4, 55.6, 67.4, 110.0, 114.9, 122.0 (q, $J = 272.5$ Hz), 127.0 (q, $J = 4.9$ Hz), 129.1, 129.6, 129.8, 132.2, 133.3 (q, $J = 33.3$ Hz), 133.7, 135.2, 142.4, 174.8, 179.9.

40

50 - 3) R D 1 5 6

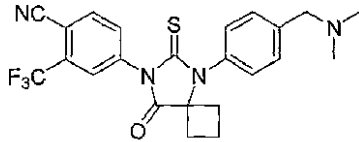
THF (1 m l) 中のメタンスルホン酸 4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] フェニルメチルエステル (50 a) (0 . 0 2 g 、 0 . 0 3 9 m m o l) お

50

よびジメチルアミン (0.5 ml; その40%水溶液から蒸留)の混合物を -78 で2時間攪拌した。この混合物を濃縮し、クロマトグラフィー(ジクロロメタン:アセトン、95:5;アセトン)を行って、4-[5-(4-ジメチルアミノメチルフェニル)-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-7-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル(50c)[RD156]を白色粉末として得(0.017g、0.037mmol、95%)、その構造を化学式24に図示する。

【0189】

【化108】



10

化学式24

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.57-1.70 (m, 1H), 2.16-2.24 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.55-2.60 (m, 2H), 2.63-2.69 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 7.27 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J=8.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=1.6$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.7, 31.5, 45.5, 63.7, 67.4, 110.0, 114.9, 122.0 (q, $J=272.5$ Hz), 127.0 (q, $J=4.9$ Hz), 129.1, 129.6, 129.8, 132.2, 133.3 (q, $J=33.3$ Hz), 133.7, 135.2, 142.4, 174.8, 179.9.

20

(実施例51)

シアン化ナトリウム(0.245g、5mmol)を、90%酢酸(4.5ml)中の4-アミノ安息香酸(0.274g、2mmol)およびシクロブタノン(0.21g、3mmol)に加えた。この反応混合物を室温で15時間攪拌した。この混合物をHCl水溶液(pH 2)で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、真空下で乾燥するまで濃縮して、4-(1-シアノシクロブチルアミノ)安息香酸(51a)を白色固形物として得た(0.426g、1.97mmol、99%)。

【0190】

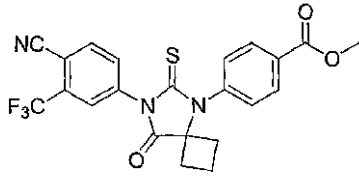
51-1) RD159およびRD160

DMF(2ml)中の4-イソチオシアナト-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル(1a)(0.51g、2.22mmol)および4-(1-シアノシクロブチルアミノ)安息香酸(51a)(0.343g、1.59mmol)の混合物を、マイクロ波照射下で60 に加熱し、16時間攪拌した。この混合物に、メタノール(10ml)および2M HCl水溶液(5ml)を加えた。この第2の混合物を12時間還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水(20ml)に注ぎ、酢酸エチル(3x30ml)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー(ジクロロメタン:アセトン、95:5)を行い、4-[7-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-5-イル]-安息香酸メチルエステル(51b)[RD159]を白色粉末として得(0.09g、0.196mmol、12%)、その構造を化学式25に図示し、およびN-(3-シアノ-4-トリフルオロメチルフェニル)-4-[7-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-5-イル]ベンズアミド(51b')[RD160]を白色粉末として得(0.28g、0.45mmol、29%)、その構造を化学式26に図示する。

40

【0191】

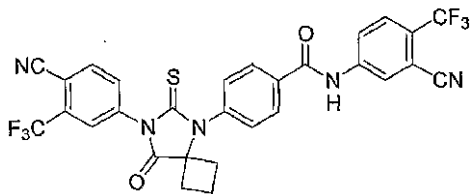
【化 1 0 9】



化学式25

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.67-1.71 (m, 1H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.49-2.57 (m, 2H), 2.66-2.73 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 7.42 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.85 (dd, $J=8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=8.3$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.7, 31.6, 52.6, 67.5, 110.1, 114.8, 121.8 (q, $J=272.7$ Hz), 127.0 (q, $J=4.7$ Hz), 130.2, 131.4, 131.5, 132.2, 133.4 (q, $J=33.2$ Hz), 135.2, 137.0, 139.2, 165.9, 174.6, 179.7.

10



化学式26

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.67-1.71 (m, 1H), 2.18-2.26 (m, 1H), 2.50-2.58 (m, 2H), 2.68-2.74 (m, 2H), 7.47 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J=8.3, 1.9$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 9.97 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.10-8.14 (m, 3H), 8.21 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.88 (s, 1H).

20

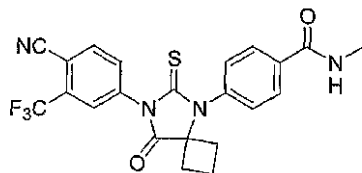
5 1 - 2) R D 1 6 1

4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] - 安息香酸メチルエステル (5 1 b) (0 . 0 4 6 g 、 0 . 1 m m o l) およびメチルアミン (その 4 0 % 水溶液から蒸留した 1 m l) の混合物を、 - 2 0 に 1 5 時間保持した。メチルアミンのエバポレーション後、この混合物はクロマトグラフィーを行い (ジクロロメタン : アセトン、 8 0 : 2 0) 、 N - メチル - 4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] ベンズアミド (5 1 c) [R D 1 6 1] を得 (0 . 0 4 1 g 、 0 . 0 8 5 、 8 4 %) 、 その構造を化学式 2 7 に図示する。

30

【 0 1 9 2】

【化 1 1 0】



化学式27

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.63-1.70 (m, 1H), 2.18-2.26 (m, 1H), 2.48-2.56 (m, 2H), 2.65-2.71 (m, 2H), 3.05 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 6.32 (bs, 1H), 7.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.95-7.98 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.6, 27.0, 31.6, 67.4, 110.3, 114.8, 121.8 (q, $J = 272.7$ Hz), 127.0 (q, $J = 4.7$ Hz), 128.7, 130.3, 132.1, 133.3 (q, $J = 33.2$ Hz), 135.2, 136.3, 137.0, 137.8, 167.2, 174.6, 179.8.

10

(実施例 5 2 [R D 1 6 2])

塩化チオニル (2 . 3 8 g、 2 0 m m o l) を、 - 5 に冷却した DMF (5 0 m l) 中の 2 - フルオロ - 4 - ニトロ安息香酸 (2 . 9 7 g、 1 6 m m o l) の溶液にゆっくりと加えた。この混合物を - 5 でさらに 1 時間攪拌した。メチルアミン (0 . 6 2 g、 2 0 m m o l ; その 4 0 % 水溶液から新鮮に蒸留した) を反応媒体に加えた。この第 2 の混合物をさらに 1 時間攪拌した。酢酸エチル (3 0 0 m l) をこの混合物に加え、これをブラインで洗浄した (3 \times 1 5 0 m l)。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濃縮して、N - メチル - 2 - フルオロ - 4 - ニトロベンズアミド (5 2 a) を黄色固形物として得た (2 . 8 9 g、 1 4 . 6 m m o l、 9 1 %)。

20

【 0 1 9 3 】

【化 1 1 1】

$^1\text{H NMR}$ (アセトン d_6 , 400 MHz) δ 3.05 (d, $J = 4.3$ Hz, 3H), 6.31 (dd, $J = 13.5, 2.1$ Hz, 1H), 6.40 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.6, 8.6$ Hz, 1H).

30

酢酸エチル (4 0 m l) 中の N - メチル - 2 - フルオロ - 4 - ニトロベンズアミド (5 2 a) (2 . 8 9 g、 1 4 . 6 m m o l) および鉄 (5 . 0 4 g、 9 0 m m o l) の混合物を 1 時間還流した。固体粒子を濾過して除いた。濾液を水で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、 9 5 : 5) を行い、N - メチル - 2 - フルオロ - 4 - アミノベンズアミド (5 2 b) をオフホワイト固形物として得た (2 . 3 g、 1 3 . 7 m m o l、 9 4 %)。

【 0 1 9 4 】

【化 1 1 2】

$^1\text{H NMR}$ (アセトン- d_6 , 400 MHz) δ 2.86 (d, $J = 4.3$ Hz, 3H), 5.50 (bs, 2H), 6.37 (dd, $J_1 = 14.7$ Hz, $J_2 = 2.1$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.06 (bs, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (アセトン- d_6 , 100 MHz) δ 25.8, 99.6 (d, $J = 13.8$ Hz), 109.2 (d, $J = 12.8$ Hz), 110.0 (d, $J = 1.6$ Hz), 132.5 (d, $J = 4.8$ Hz), 153.5 (d, $J = 12.6$ Hz), 162.2 (d, $J = 242.5$ Hz), 164.0 (d, $J = 3.1$ Hz).

40

シアン化ナトリウム (1 . 4 7 g、 3 0 m m o l) を、 9 0 % 酢酸 (2 0 m l) 中の N - メチル - 2 - フルオロ - 4 - アミノベンズアミド (5 2 b) (1 . 6 8 g、 1 0 m m o l) およびシクロブタノン (1 . 4 g、 2 0 m m o l) の混合物に加えた。この反応混合物を 8 0 で 2 4 時間攪拌した。この混合物を水で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、真空下で乾燥するまで濃縮した。固形物を、エチルエー

50

テルおよびヘキサンの50 : 50混合物(10ml)で洗浄してシクロブタンシアノヒドリンを除去し、濾過後にN-メチル-4-(1-シアノシクロブチルアミノ)-2-フルオロベンズアミド(52c)(2.19g、8.87mmol、89%)を与えた。

【0195】

【化113】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.87-1.95 (m, 1H), 2.16-2.27 (m, 1H), 2.35-2.41 (m, 2H), 2.76-2.83 (m, 2H), 2.97 (d, $J=4.4$ Hz, 3H), 4.68 (bs, 1H), 6.29 (dd, $J=14.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J=8.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.75 (q, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J=8.3, 8.3$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 15.7, 26.7, 33.9, 49.4, 100.2 (d, $J=29.5$ Hz), 110.6, 111.0 (d, $J=11.8$ Hz), 133.1 (d, $J=4.2$ Hz), 148.4 (d, $J=12.0$ Hz), 162.0 (d, $J=244.1$ Hz), 164.4 (d, $J=3.6$ Hz).

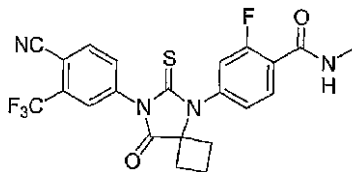
10

DMF(20ml)中の4-イソチオシアナト-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル(1a)(2.16g、9.47mmol)およびN-メチル-4-(1-シアノシクロブチルアミノ)-2-フルオロベンズアミド(52c)(1.303g、5.27mmol)の混合物を、マイクロ波照射下で、80で16時間加熱した。この混合物に、メタノール(50ml)および2N HCl水溶液(20ml)を加えた。この第2の混合物を3時間還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水(100ml)に注ぎ、酢酸エチル(150ml)で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー(ジクロロメタン:アセトン、95:5)を行い、N-メチル-4-[7-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザ-スピロ[3.4]オクト-5-イル]-2-フルオロベンズアミド(52d)[RD162]を黄色粉末として得(1.43g、3.0mmol、57%)、その構造を化学式28に図示する。

20

【0196】

【化114】



30

化学式28

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.65-1.75 (m, 1H), 2.18-2.30 (m, 1H), 2.49-2.57 (m, 2H), 2.67-2.73 (m, 2H), 3.07 (d, $J=4.4$ Hz, 3H), 6.75 (q, $J=4.6$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J=11.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J=8.3, 1.9$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J=8.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.30 (dd, $J=8.3, 8.3$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.6, 27.0, 31.7, 67.4, 110.3, 114.8, 118.2, 118.5, 121.9 (q, $J=272.7$ Hz), 126.6, 127.0 (q, $J=4.8$ Hz), 132.1, 133.3 (q, $J=33.2$ Hz), 133.8, 135.3, 136.8, 139.1 (d, $J=10.9$ Hz), 160.5 (d, $J=249.1$ Hz), 162.7 (d, $J=3.3$ Hz), 174.3, 179.8; $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ -111.13, -62.58.

40

(実施例53 [RD163])

酢酸エチル(4ml)および酢酸(2ml)中の4-ニトロ-3-フルオロフェノール(0.314g、2mmol)および鉄(0.56g、10mmol)を3時間還流した。固体粒子を濾過して除いた。濾液を水で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濃縮して、4-アミノ-3-フルオロフェノール(53a)を茶色固形物として得た(0.25g、19.6mmol、98%)。

【0197】

50

【化 1 1 5】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.48-6.58 (m, 2H), 6.61-6.70 (m, 1H), 7.87 (bs, 3H).

シアン化ナトリウム (0.194 g, 4 mmol) を、90% 酢酸 (3 ml) 中の 4-アミノ-3-フルオロフェノール (0.29 g, 2.28 mmol) およびシクロブタン (0.175 g, 2.5 mmol) の混合物に加えた。この反応混合物を室温で 15 時間攪拌した。媒体を水で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、90 : 10) を行って、1-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニルアミノ)-シクロブタンカルボニ

10

【0 1 9 8】

【化 1 1 6】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)

δ 2.13-2.20 (m, 2H), 2.36-2.41 (m, 2H), 2.70-2.75 (m, 2H), 4.00 (bs, 1H), 6.46 (bs, 1H), 6.52 (ddd, $J_1 = 2.2$ Hz, $J_2 = 0.65$ Hz, $J_3 = 0.22$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 2.3$ Hz), 6.62 (dd, $J_1 = 3.0$ Hz, $J_2 = 0.67$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 15.7, 34.1, 50.9, 104.0 (d, $J = 21.9$ Hz), 111.0 (d, $J = 3.4$ Hz), 115.8 (d, $J = 3.7$ Hz), 121.8, 125.3 (d, $J = 12.3$ Hz), 150.1 (d, $J = 10.4$ Hz), 152.8 (d, $J = 239.3$ Hz).

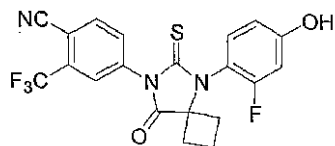
20

乾燥 DMF (2 ml) 中の 4-イソチオシアト-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル (1a) (0.228 g, 1.0 mmol) および 1-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニルアミノ)-シクロブタンカルボニトリル (53b) (0.145 g, 0.7 mmol) の混合物を室温で 24 時間攪拌した。この混合物に、メタノール (10 ml) および 2 M HCl 水溶液 (2 ml) を加えた。この第 2 の混合物を 1 時間還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水 (10 ml) に注ぎ、酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、クロマトグラフィー (純粋なジクロロメタン、および次いでジクロロメタン : アセトン、90 : 10) を行って、4-[5-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-7-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル (53c) [RD163] をオフホワイト粉末として得 (0.17 g, 0.39 mmol, 56%)、その構造を化学式 29 に図示する。

30

【0 1 9 9】

【化 1 1 7】



化学式 29

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.66-1.75 (m, 1H), 2.18-2.28 (m, 1H), 2.42-2.50 (m, 1H), 2.54-2.67 (m, 3H), 6.76 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 7.15 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.35 (bs, 1H), 7.87 (dd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.8, 31.0, 67.6, 104.8 (d, $J = 22.3$ Hz), 109.8, 112.6, 114.4 (d, $J = 13.1$ Hz), 114.9, 121.9 (q, $J = 272.8$ Hz), 127.1 (q, $J = 4.8$ Hz), 132.0, 132.3, 133.5 (q, $J = 33.3$ Hz), 135.3, 137.2, 159.3 (d, $J = 11.2$ Hz), 159.6 (d, $J = 249.7$ Hz), 175.2, 180.5; $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ -117.5, -62.49.

(実施例 5 4 [RD 1 6 8])

50

酢酸 (40 ml) および酢酸エチル (40 ml) の混合物中の 4 - ニトロ - 2 - フルオロベンゾニトリル (1.83 g、5 mmol) および鉄 (1.68 g、6 mmol) の混合物を 2 時間還流した。固体を濾過して除き、濾液を水で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、95 : 5) を行って、4 - アミノ - 2 - フルオロベンゾニトリル (54a) を得た (0.653 g、4.8 mmol、96%)。

【0200】

シアン化ナトリウム (0.74 g、15 mmol) を、90% 酢酸 (10 ml) 中の 4 - アミノ - 2 - フルオロベンゾニトリル (1.36 g、10 mmol) およびシクロペンタノン (1.26 g、15 mmol) の混合物に加えた。この反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで、媒体を 80 に加熱し、そしてさらに 5 時間攪拌した。媒体を水で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、97 : 3) を行って、4 - (1 - シアノシクロペンチルアミノ) - 2 - フルオロベンゾニトリル (54b) を黄色固形物として得た (2.07 g、9.03 mmol、90%)。

10

【0201】

【化118】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.69-1.91 (m, 4H), 2.13-2.18 (m, 2H), 2.37-2.42 (m, 2H), 5.08 (bs, 1H), 6.54-6.62 (m, 2H), 7.39 (t, $J=7.3$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 23.7, 39.8, 56.8, 89.6 (d, $J=15.8$ Hz), 101.2 (d, $J=23.8$ Hz), 110.9, 115.2, 120.8, 134.1 (d, $J=2.4$ Hz), 150.3 (d, $J=11.2$ Hz), 164.5 (d, $J=254.1$ Hz).

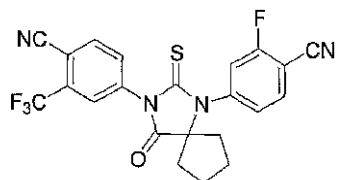
20

乾燥 DMF (1 ml) 中の 4 - イソチオシアナト - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル (1a) (0.171 g、0.75 mmol) および 4 - (1 - シアノシクロペンチルアミノ) - 2 - フルオロベンゾニトリル (54b) (0.115 g、0.5 mmol) を、マイクロ波照射下で、48 時間 60 に加熱した。この混合物に、メタノール (3 ml) および 2 M HCl 水溶液 (2 ml) を加えた。この第 2 の混合物を 1 時間還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水 (10 ml) に注ぎ、酢酸エチル (15 ml) で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、98 : 2) を行って、4 - [1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 3 - ジアザスピロ [4.4] ノン - 3 - イル] - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル (54c) [RD168] をオフホワイト粉末として得 (0.017 g、0.037 mmol、7%)、その構造を化学式 30 に図示する。

30

【0202】

【化 1 1 9】



化学式30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.53-1.63 (m, 2H), 1.89-2.00 (m, 2H), 2.09-2.16 (m, 2H), 2.35-2.42 (m, 2H), 7.27-7.37 (m, 2H), 7.78-7.90 (m, 3H), 7.95 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=8.3$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 25.2, 36.5, 75.3, 103.2 (d, $J=15.3$ Hz), 110.4, 112.8, 114.7, 119.2 (d, $J=20.7$ Hz), 121.9 (q, $J=272.8$ Hz), 127.0 (q, $J=4.8$ Hz), 132.1, 133.7 (q, $J=33.2$ Hz), 134.6, 135.3, 135.8, 136.8, 141.8 (d, $J=9.5$ Hz), 163.4 (d, $J=261.5$ Hz), 175.3, 180.1.

10

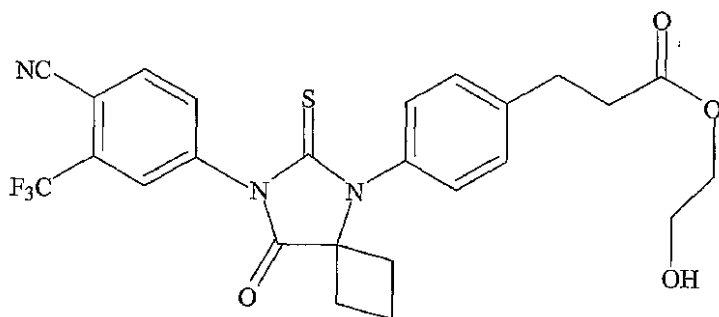
(実施例 5 5 [R D 1 3 6 および R D 1 4 2])

化学式 3 5 および 3 6 に図示される以下の化合物を含む、さらなるジアリールヒダントイン化合物を合成することができる。

【 0 2 0 3 】

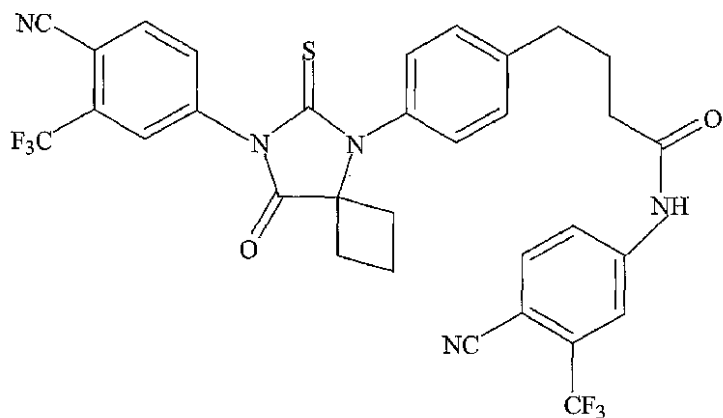
【 化 1 2 0 】

20



30

化学式35[RD136]



40

化学式36[RD142]

50

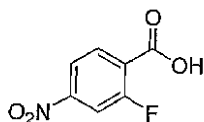
(実施例56 [RD162'])

以下において、空気または湿度感受性反応は、アルゴン雰囲気下で、オープン乾燥したガラス器具および標準的なシリンジ/セプタム技術を使用して実施した。反応は、UV光(254nm)の下でSiO₂ TLCプレートを用いてモニターし、続いてp-アニスアルデヒドまたはニンヒドリン染色溶液を用いる可視化を行った。カラムクロマトグラフィーは、シリカゲル60上で行った。¹H NMRは、他に言及しない限りは、CDCl₃中で400MHzにて測定し、データは内部標準(TMS, 0.0ppm)からのppm(): 化学シフト(多重度、積分、カップリング定数、Hz)に従って報告した。

【0204】

【化121】

10



化学式37

過ヨウ素酸(1.69g、7.41mmol)を、激しく攪拌することによってアセトニトリル(25mL)中に溶解し、次いで、三酸化クロム(0.16g、1.60mmol)をその溶液に溶解した。2-フルオロ-4-ニトロトルエン(0.33g、2.13mmol)を、攪拌しながら上記の溶液に加えた。白色の沈殿が、発熱反応を伴ってすぐに形成した。1時間の攪拌後、この反応混合物の上清液体をフラスコにデカントし、エバポレーションによって溶媒を除去した。残渣を塩化メチレン(2×30mL)および水(2×30mL)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、そして濃縮して、白色固形物として2-フルオロ-4-ニトロ安息香酸(化学式37)を得た(0.32mg、81%)。

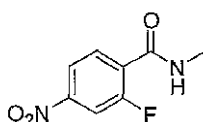
20

【0205】

【化122】

¹H NMR δ 8.06 (ddd, 1 H, J=9.9, 2.2 および 0.3), 8.13 (ddd, 1 H, J=8.6, 2.2 および 0.9), 8.25 (ddd, 1 H, J=8.6, 7.0 および 0.3).

30



化学式38

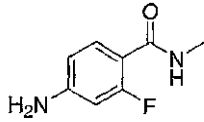
塩化チオニル(0.15g、1.30mmol)を、-5℃に冷却したDMF(5mL)中の2-フルオロ-4-ニトロ安息香酸(化学式37)(0.20g、1.10mmol)の溶液にゆっくりと加えた。この混合物を-5℃でさらに1時間攪拌した。過剰のメチルアミン(その40%水溶液から新鮮に蒸留)を反応媒体に加えた。この第2の混合物をさらに1時間攪拌した。酢酸エチル(50mL)をこの混合物に加え、これをラインで洗浄した(2×50mL)。有機層をMgSO₄で乾燥し、そして濃縮して、黄色がかった固形物としてN-メチル-2-フルオロ-4-ニトロベンズアミド(化学式38)を得た(0.18g、85%)。

40

【0206】

【化123】

$^1\text{H NMR}$ (アセトン- d_6) δ 3.05 (d, 3 H, $J=4.3$), 6.31 (dd, 1 H, $J=13.5$ および 2.1), 6.40 (dd, 1H, $J=8.6$ および 2.1), 7.64 (dd, 1H, $J=8.6$ および 8.6).



化学式39

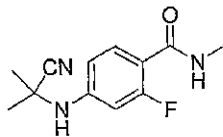
10

酢酸エチル (5 mL) および酢酸 (5 mL) 中の N - メチル - 2 - フルオロ - 4 - ニトロベンズアミド (化学式 38) (0.18 g、0.91 mmol) および鉄 (0.31 g、5.60 mmol) を 1 時間還流した。固体粒子を濾過して除いた。濾液を水で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、そして残渣を SiO_2 カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、95 : 5) によって精製して、オフホワイト固形物として N - メチル - 2 - フルオロ - 4 - アミノベンズアミド (化学式 39) を得た (0.14 g、92%)。

【0207】

【化124】

$^1\text{H NMR}$ (アセトン- d_6) δ 2.86 (d, 3 H, $J=4.3$), 5.50 (br s, 2 H), 6.37 (dd, 1 H, $J=14.7$ および 2.1), 6.50 (dd, 1H, $J=8.6$ および 2.1), 7.06 (br s, 1H), 7.68 (dd, 1H, $J=8.8$ および 8.8).



化学式40

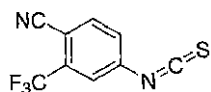
30

N - メチル - 2 - フルオロ - 4 - アミノベンズアミド (化学式 39) (96 mg、0.57 mmol)、アセトンシアノヒドリン (0.3 mL、3.14 mmol) および硫酸マグネシウム (50 mg) の混合物を、80 に加熱し、12 時間攪拌した。この媒体に、酢酸エチル (25 mL) を加え、次いで、水 (2 x 25 mL) で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、そして残渣を SiO_2 カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、95 : 5) を用いて精製して、白色固形物として N - メチル - 2 - フルオロ - 4 - (1,1 - ジメチル - シアノメチル) - アミノベンズアミド (化学式 40) を得た (101 mg、75%)。

【0208】

【化125】

$^1\text{H NMR}$ δ 1.74 (s, 6 H), 2.98 (dd, 3 H, $J=4.8$ および 1.1), 6.58 (dd, 1 H, $J=14.6$ および 2.3), 6.63 (dd, 1 H, $J=8.7$ および 2.3), 6.66 (br s, 1 H), 7.94 (dd, 1 H, $J=8.7$ および 8.7).



化学式41

50

4 - アミノ - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル (2 . 2 3 g、1 2 m m o l) を、室温で、水 (2 2 m L) 中のチオホスゲン (1 m L、1 3 m m o l) の十分に攪拌した不均一な混合物に、1 5 分間にわたって少しずつ加えた。攪拌をさらに1 時間継続した。この反応媒体をクロロホルム (3 × 1 5 m l) で抽出した。合わせた有機層を、M g S O₄ で乾燥し、減圧下で乾燥するまでエバポレートし、茶色がかった固形物として所望の生成物 4 - イソチオシアナト - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル (化学式 4 1) を得 (2 . 7 2 g、1 1 . 9 m m o l、9 9 %)、これを、そのまま次の段階のために使用した。

【 0 2 0 9 】

【 化 1 2 6 】

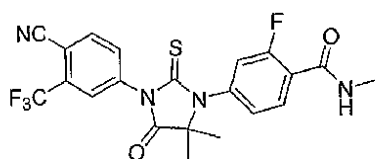
10

¹H NMR δ 7.49

(dd, 1 H, J=8.3および2.1), 7.59 (d, 1 H, J=2.1), 7.84 (d, 1 H, J=8.3).

【 0 2 1 0 】

【 化 1 2 7 】



RD162' (化学式42)

20

5 6 - 1) R D 1 6 2 ')

D M F (1 m L) 中の N - メチル - 2 - フルオロ - 4 - (1 , 1 - ジメチルシアノメチル) - アミノベンズアミド (化学式 4 0) (3 0 m g、0 . 1 3 m m o l) および 4 - イソチオシアナト - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル (化学式 4 1) (5 8 m g、0 . 2 6 m m o l) の混合物を、マイクロ波照射下で 1 0 0 ° で 1 1 時間加熱した。この混合液にメタノール (2 0 m L) および 1 N H C l 水溶液 (5 m L) を加えた。この第 2 の混合物を 1 . 5 時間還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水 (5 0 m L) に注ぎ、酢酸エチル (5 0 m L) で抽出した。有機層を M g S O₄ で乾燥し、濃縮し、そして残渣を S i O₂ カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、9 5 : 5) を用いて精製して、無色結晶として R D 1 6 2 ' (化学式 4 2) を得た (1 5 m g、2 5 %)。

30

【 0 2 1 1 】

【 化 1 2 8 】

¹H NMR δ 1.61 (s, 6 H), 3.07 (d, 3 H, J=4.1), 6.71 (m,

1 H), 7.15 (dd, 1 H, J=11.7および2.0), 7.24 (dd, 1 H, J=8.4および2.0), 7.83 (dd, 1 H, J=8.2および2.1), 7.95 (d,

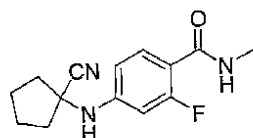
1 H, J=2.1), 7.99 (d, 1 H, J=8.2), 8.28 (dd, 1 H, J=8.4および8.4).

40

(実施例 5 7)

【 0 2 1 2 】

【 化 1 2 9 】



化学式43

50

N - メチル - 2 - フルオロ - 4 - アミノベンズアミド (化学式 39) (62 mg、0.37 mmol)、シクロペンタノン (0.07 mL、0.74 mmol) および TMS CN (0.1 mL、0.74 mmol) の混合物を 80 に加熱し、13 時間攪拌した。この媒体に酢酸エチル (2 × 20 mL) を加え、次いで、水 (2 × 20 mL) で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、そして残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、95 : 5) を用いて精製して、白色固形物として N - メチル 2 - フルオロ - 4 - (1 - シアノシクロペンチル) アミノベンズアミド (化学式 43) を得た (61 mg、63%)。

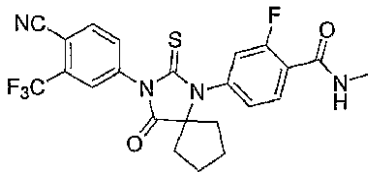
【 0 2 1 3 】

【 化 1 3 0 】

¹H NMR δ 7.95 (dd, 1H, J = 8.8, 8.8 Hz), 6.65 (br s, 1H), 6.59 (dd, 1H, J = 8.8, 2.3 Hz), 6.50 (dd, 1H, J = 14.6, 2.3 Hz), 4.60 (br s, 1H), 2.99 (dd, 3H, J = 4.8, 1.1 Hz), 2.36-2.45 (m, 2H), 2.10-2.18 (m, 2H), 1.82-1.95 (m, 4H).

【 0 2 1 4 】

【 化 1 3 1 】



RD162'' (化学式44)

57 - 1) RD162''

DMF (3 mL) 中の N - メチル 2 - フルオロ - 4 - (1 - シアノシクロペンチル) アミノベンズアミド (化学式 43) (57 mg、0.22 mmol) および 4 - イソチオシアナト - 2 - トリフルオロメチル ベンゾニトリル (0.15 g、0.65 mmol) の混合物を、マイクロ波照射下で (開放容器で) 130 で 12 時間加熱した。この混合物に、メタノール (20 mL) および 1 N HCl 水溶液 (5 mL) を加えた。この第 2 の混合物を 1.5 時間還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、そして残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、95 : 5) を用いて精製して、淡黄色がかった固形物として、4 - (3 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 3 - ジアザスピロ [4.4] ノナン - 1 - イル) - 2 - フルオロ - N - メチルベンズアミド、RD162'' (化学式 44) を得た (8 mg、7%)。

【 0 2 1 5 】

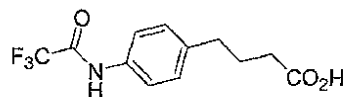
【 化 1 3 2 】

¹H NMR δ 8.28 (dd, 1H, J = 8.4, 8.4 Hz), 7.98 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.84 (dd, 1H, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.27 (dd, 1H, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.17 (dd, 1H, J = 11.7, 1.8 Hz), 6.67-6.77 (m, 1H), 3.07 (d, 3H, J = 4.3 Hz), 2.32-2.41 (m, 2H), 2.13-2.21 (m, 2H), 1.85-1.96 (m, 2H), 1.49-1.59 (m, 2H).

(実施例 58)

【 0 2 1 6 】

【化 1 3 3】



化学式45

無水トリフルオロ酢酸 (0.85 mL、6.14 mmol) を、0 でクロロホルム (10 mL) 中の 4 - (4 - アミノフェニル) 酪酸 (0.5 g、2.79 mmol) の溶液に加えた。この混合物を室温まで温め、3 時間攪拌した。この混合物をクロロホルム (20 mL) および水 (20 mL) で分配した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、そして残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、9 : 1) を用いて精製して、4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチルアミノ) フェニル] ブタン酸 (化学式 45) を得た (0.53 g、69%)。

10

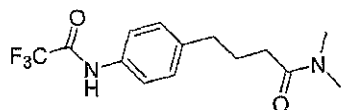
【0 2 1 7】

【化 1 3 4】

¹H NMR δ 7.81 (br s, 1H), 7.48

(d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.22 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 2.68 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 2.38 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 1.96 (p, 2H, *J* = 7.5 Hz).

20



化学式46

塩化チオニル (71 mg、0.60 mmol) を、-5 に冷却した DMF (5 mL) 中の 4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチルアミノ) フェニル] ブタン酸 (化学式 45) (0.15 g、0.55 mmol) の溶液にゆっくりと加えた。この混合物を -5 でさらに 1 時間攪拌した。過剰のジメチルアミン (その 40% 水溶液から新鮮に蒸留した) を反応媒体に加えた。この第 2 の混合物をさらに 1 時間攪拌した。酢酸エチル (50 mL) をこの混合物に加え、これをブライン (2 x 50 mL) で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、そして濃縮して、黄色がかった固形物として N, N - ジメチル 4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチルアミノ) フェニル] ブタンアミド (化学式 46) を得た (0.17 g、定量的)。

30

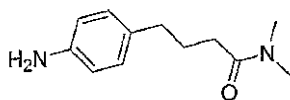
【0 2 1 8】

【化 1 3 5】

¹H NMR δ

9.70 (br s, 1H), 7.55 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 7.11 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 2.91 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.60 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz), 2.27 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz), 1.89 (p, 2H, *J* = 7.7 Hz).

40



化学式47

1 N NaOH 溶液 (3 mL) を、室温で、メタノール (2 mL) 中の N, N - ジメチル 4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチルアミノ) フェニル] ブタンアミド (

50

化学式 46) (0.17 g, 0.55 mmol) の溶液に加えた。この混合物を 14 時間攪拌した。この混合物をクロロホルム (25 mL) および水 (25 mL) で分配した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、濃縮し、そして残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、9 : 1) で精製して、白色固形物として N, N - ジメチル 4 - (4 - アミノフェニル) ブタンアミド (化学式 47) を得た (74 mg, 66%)

【 0 2 1 9 】

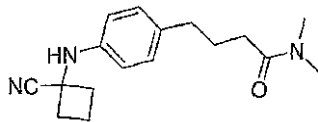
【 化 1 3 6 】

1H NMR δ 6.97 (d, 2H, $J=8.3$ Hz),

6.61 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 3.56 (br s, 2H), 2.92 (s, 6H), 2.56 (t, 2H, $J=7.7$ Hz), 2.28 (t, 2H, $J=7.7$

Hz), 1.91 (p, 2H, $J=7.7$ Hz).

10



化学式 48

N, N - ジメチル 4 - (4 - アミノフェニル) ブタンアミド (化学式 47) (74 mg, 0.36 mmol)、シクロブタノン (54 mg, 0.78 mmol) および TMS CN (77 mg, 0.78 mmol) の混合物を 80 に加熱し、15 時間攪拌した。この媒体に酢酸エチル (2 x 20 mL) を加え、次いで、水 (2 x 20 mL) で洗浄した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、濃縮し、そして残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、9 : 1) で精製して、白色固形物として N, N - ジメチル

20

4 - [4 - (1 - シアノシクロプロチルアミノ)フェニル]ブタンアミド (化学式 48) を得た (58 mg, 57%)。

【 0 2 2 0 】

【 化 1 3 7 】

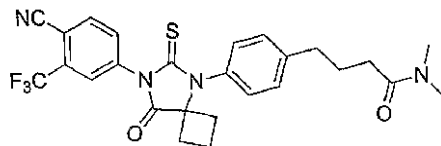
1H NMR δ 7.07

(d, 2H, $J=8.5$ Hz), 6.59 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 3.94 (br s, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.75-2.83 (m,

2H), 2.60 (t, 2H, $J=7.6$ Hz), 2.33-2.42 (m, 2H), 2.30 (t, 2H, $J=7.6$ Hz), 2.11-2.28 (m, 2H), 1.93 (p, 2H,

$J=7.6$ Hz).

30



RD169 化学式 49

40

DMF (3 mL) 中の N, N - ジメチル 4 - [4 - (1 - シアノシクロプロチルアミノ)フェニル]ブタンアミド (化学式 48) (58 mg, 0.20 mmol) および 4 - イソチオシアナト - 2 - トリフルオロメチル ベンゾニトリル (74 mg, 0.32 mmol) の混合物を、還流下で 2 時間加熱した。この混合物に、メタノール (20 mL) および 1 N HCl 水溶液 (5 mL) を加えた。この第 2 の混合物を 1.5 時間還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、濃縮し、そして残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、95 : 5) で精製して、淡黄色がかった固形物

50

として 4 - (4 - (7 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 5 - イル)フェニル) - N , N - ジメチルブタンアミド、RD 169 (化学式 49) を得た (44 mg、42%)。

【 0 2 2 1 】

【 化 1 3 8 】

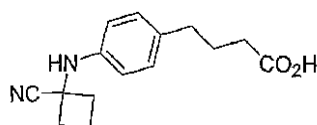
$^1\text{H NMR } \delta$ 7.98 (s, 1H), 7.97 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.86 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.42 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.22 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 2.99 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.78 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 2.62-2.70 (m, 2H), 2.52-2.63 (m, 2H), 2.40 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 2.15-2.30 (m, 1H), 2.04 (p, 2H, $J=7.5$ Hz), 1.62-1.73 (m, 1H).

10

(実施例 59)

【 0 2 2 2 】

【 化 1 3 9 】



化学式50

20

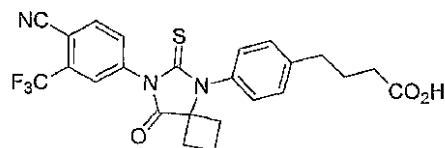
4 - (4 - アミノフェニル)酪酸 (0 . 20 g、1 . 12 mmol)、シクロブタンオン (0 . 17 mL、2 . 23 mmol) および TMSCN (0 . 30 mL、2 . 23 mmol) の混合物を 80 に加熱し、13 時間攪拌した。この媒体に酢酸エチル (2 x 30 mL) を加え、次いで、水 (2 x 30 mL) で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、そして残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、9 : 1) で精製して、黄色がかった固形物として 4 - [4 - (1 - シアノシクロブチルアミノ)フェニル]ブタン酸 (化学式 50) を得た (0 . 21 g、74%)。

30

【 0 2 2 3 】

【 化 1 4 0 】

$^1\text{H NMR } \delta$ 7.06 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 6.59 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 2.75-2.83 (m, 2H), 2.59 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 2.37 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 2.33-2.42 (m, 2H), 2.11-2.28 (m, 2H), 1.92 (p, 2H, $J=7.5$ Hz).



化学式51

40

トルエン (10 mL) 中の 4 - [4 - (1 - シアノシクロブチルアミノ)フェニル]ブタン酸 (化学式 50) (0 . 21 g、0 . 83 mmol) および 4 - イソチオシアナト - 2 - トリフルオロベンズニトリル (0 . 25 g、1 . 08 mmol) の混合物を還流下で 1 時間加熱した。この媒体に 1 N HCl 水溶液 (5 mL) を加えた。この第 2 の混合物を 1 . 5 時間還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、そして残渣

50

をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：アセトン、95：5）で精製して、4-（4-（7-（4-シアノ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-イル）フェニル）ブタン酸、RD141（化学式51）を得た（60mg、15%）。

【0224】

【化141】

¹H NMR δ 7.98

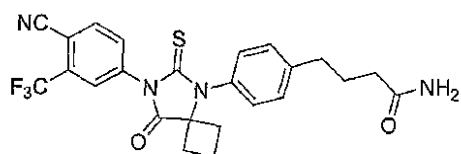
(d, 1H, *J*=1.8 Hz), 7.97 (d, 1H, *J*=8.3 Hz), 7.86 (dd, 1H, *J*=8.3, 1.8 Hz), 7.42 (d, 2H, *J*=8.5 Hz), 7.24 (d, 2H, *J*=8.5 Hz), 2.79 (t, 2H, *J*=7.5 Hz), 2.62-2.68 (m, 2H), 2.51-2.59 (m, 2H), 2.47 (t, 2H, *J*=7.5 Hz), 2.14-2.26 (m, 1H), 2.06 (p, 2H, *J*=7.5 Hz), 1.60-1.70 (m, 1H).

10

（実施例60）

【0225】

【化142】



20

RD130 化学式52

DMF（3mL）中の4-（4-（7-（4-シアノ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-イル）フェニル）ブタン酸、RD141（化学式51）（60mg、0.12mmol）の溶液に、0 で塩化チオニル（0.01mL、0.15mmol）を加えた。この混合物を0 で1時間攪拌した。次いで、アンモニアをこの混合物にバブリングした。この混合物を、酢酸エチル（25mL）および水（25mL）で分配した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー（ジクロロメタン：アセトン、70：30）を行い、白色粉末として、4-（4-（7-（4-シアノ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-イル）フェニル）ブタンアミド、RD130（化学式52）を得た（37mg、61%）。

30

【0226】

【化143】

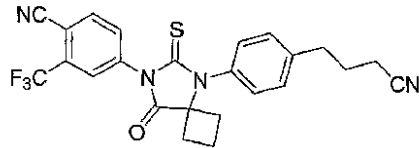
¹H NMR δ 7.97 (d, 1H, *J*=1.8 Hz), 7.95 (d, 1H, *J*=8.3 Hz), 7.85 (dd, 1H, *J*=8.3 Hz), 7.39 (d, 2H, *J*=8.3 Hz), 7.22 (d, 2H, *J*=8.3 Hz), 5.59 (br s, 2H), 2.77 (t, 2H, *J*=7.5 Hz), 2.62-2.68 (m, 2H), 2.51-2.59 (m, 2H), 2.31 (t, 2H, *J*=7.5 Hz), 2.16-2.25 (m, 1H), 2.05 (p, 2H, *J*=7.5 Hz), 1.57-1.70 (m, 1H).

40

（実施例61）

【0227】

【化 1 4 4】



RD170 化学式53

乾燥ジクロロメタン (1 mL) 中の DMSO (0.01 mL、0.12 mmol) の溶液を、 -78°C で、乾燥ジクロロメタン (2 mL) 中の塩化オキサリルの攪拌溶液 (0.01 mL、0.09 mmol) に加えた。15 分後、4-(4-(7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-イル)フェニル)ブタンアミド、RD130 (化学式52) (35 mg、0.07 mmol) のジクロロメタン溶液を反応混合物に加えた。攪拌を -78°C で 20 分間継続し、次いで、トリエチルアミン (0.03 mL、0.22 mmol) を加えた。 -78°C で 30 分後、この反応混合物を室温に温め、次いで、反応を飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチした。この反応混合物をジクロロメタンで希釈し、そしてジクロロメタンで抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィ- (ジクロロメタン : アセトン、95 : 5) を行い、粘性オイルとして、4-(5-(4-(3-シアノプロピル)フェニル)-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-7-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、RD170 (化学式53) を得た (29 mg、87%)。

【0 2 2 8】

【化 1 4 5】

$^1\text{H NMR}$ δ 7.98 (d, 1H, $J=1.8$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 7.86 (dd, 1H, $J=8.3, 1.8$ Hz), 7.43 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.27 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 2.90 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 2.63-2.73 (m, 2H), 2.52-2.62 (m, 2H), 2.42 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 2.18-2.30 (m, 1H), 2.07 (p, 2H, $J=7.3$ Hz), 1.63-1.73 (m, 1H).

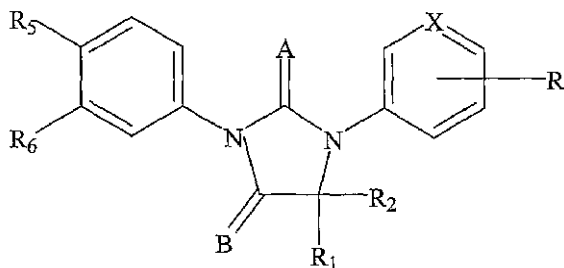
当業者は、他のジアリールヒダントイン化合物を作製するために、本明細書に記載される合成を修飾および/または組み合わせすることができる。

【0 2 2 9】

本発明の化合物はまた、以下の化学式を有するものを含む。

【0 2 3 0】

【化 1 4 6】



ここで、R は、水素、アリール、置換アリール、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニル、ハロゲン化アルキニル、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアル

キニル、複素環式芳香族または複素環式非芳香族、置換複素環式芳香族または置換複素環式非芳香族、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、 SO_2R_{11} 、 NR_{11} 、 R_{12} 、 $NR_{12}(CO)OR_{11}$ 、 $NH(CO)NR_{11}R_{12}$ 、 $NR_{12}(CO)R_{11}$ 、 $O(CO)R_{11}$ 、 $O(CO)OR_{11}$ 、 $O(CS)R_{11}$ 、 $NR_{12}(CS)R_{11}$ 、 $NH(CS)NR_{11}R_{12}$ 、 $NR_{12}(CS)OR_{11}$ から選択される。

【0231】

R_1 および R_2 は、独立して、水素、アリール、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニル、ハロゲン化アルキニル、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、複素環式芳香族または複素環式非芳香族、置換複素環式芳香族または置換複素環式非芳香族、シクロアルキル、置換シクロアルキルから選択される。

10

【0232】

R_1 および R_2 は、結合して、複素環、置換複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキルであり得る環を形成し得る。

【0233】

R_3 は、アリール、置換アリール、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、複素環式芳香族または複素環式非芳香族、置換複素環式芳香族または置換複素環式非芳香族、シクロアルキル、置換シクロアルキル、 SO_2R_{11} 、 $NR_{11}R_{12}$ 、 $(CO)OR_{11}$ 、 $(CO)NR_{11}R_{12}$ 、 $(CO)R_{11}$ 、 $(CS)R_{11}$ 、 $(CS)R_{11}$ 、 $(CS)NR_{11}R_{12}$ 、 $(CS)OR_{11}$ から選択される。

20

【0234】

R_5 は、 CN または NO_2 または SO_2R_{11} である。

【0235】

R_6 は、 CF_3 、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニル、ハロゲン化アルキニル、ハロゲンである。

【0236】

A は硫黄原子 (S) または酸素原子 (O) である。

【0237】

B は O または S または NR_3 である。

30

【0238】

X は炭素または窒素であり、環の任意の位置であり得る。

【0239】

R_{11} および R_{12} は、独立して、水素、アリール、アラルキル、置換アラルキル、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニル、ハロゲン化アルキニル、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、複素環式芳香族または複素環式非芳香族、置換複素環式芳香族または置換複素環式非芳香族、シクロアルキル、置換シクロアルキルから選択される。

40

【0240】

R_{11} および R_{12} は、結合して、複素環式芳香族または複素環式非芳香族、置換複素環式芳香族、シクロアルキル、置換シクロアルキルであり得る環を形成し得る。

【0241】

(化合物の薬理的試験)

合成経路が上記に記載されている化合物は、参照により本明細書に援用される PCT 出願 US 04 / 42221 および US 05 / 05529 における手順と類似のスクリーニング手順を利用して、AR に対するアンタゴニスト活性およびアゴニスト活性について、ホルモン抵抗性前立腺癌に対するスクリーニングを通して同定した。多数の化合物が、ホルモン抵抗性前立腺癌における過剰発現された AR について、最小限のアゴニスト活性を伴

50

って、強力なアンタゴニスト活性を示した。

【0242】

(インビトロ生物学的アッセイ)

(レポーターアッセイによる、ARに対する化合物の効果)

化合物は、ホルモン抵抗性前立腺癌細胞株における、人工のAR応答レポーター系を使用する試験に供した。この系において、前立腺癌LNCaP細胞は、内因性レベルよりも、約5倍高いレベルのARを安定に発現するように操作された。この外因性ARは、両方ともが合成アンドロゲンR1881によって安定化されるという点で、内因性ARと同様の特性を有する。AR過剰発現細胞はまた、AR応答レポーターを安定に取り込むように操作されており、これらの細胞のレポーター活性は、ホルモン抵抗性前立腺癌の特徴を示す。これは、低濃度の合成アンドロゲンR1881にตอบสนองし、高濃度のピカルタミドによってのみ阻害され、そしてピカルタミドそのアゴニスト活性を示す(図1および表2)。公開されたデータと一致して、ピカルタミドはAR応答レポーターを阻害し、かつホルモン感受性前立腺癌細胞におけるアゴニスト活性を有さなかった(図2)。

10

【0243】

本発明者らは、100pMのR1881の存在下で、合成が上記に記載される化合物のアンタゴニスト活性を調べた。操作したLNCaP細胞(LNCaP-AR、また、LN-ARと略す)は、10%ウシ胎仔血清(FBS)を含むIscove培地中で維持した。薬物処理の2日前に、細胞は、アンドロゲンを枯渇させるために、10%チャコールストリップドFBS(CS-FBS)を含むIscove培地中で増殖させた。細胞を分けて、100pMのR1881および増加濃度の試験化合物とともに、10%CS-FBSを含むIscove培地中で増殖させた。2日間のインキュベーション後、レポーター活性をアッセイした。

20

【0244】

表1は、ホルモン抵抗性前立腺癌におけるARを阻害するためのこれらの化合物のIC50のリストである。対照物質ピカルタミドは889nMのIC50を有する。同定した化合物(ジアリールチオヒダントイン)の大部分は、ホルモン抵抗性前立腺癌においてARを阻害する際に100から200nMの間のIC50を有する。対照的に、例えば、米国特許第5,705,654号、例えば、実施例30-2、30-3、31-2、31-3、および24-3に列挙される抗アンドロゲン性化合物(RD73-RD77)は、この系において、ARに対して阻害活性を有さなかった。

30

【0245】

【表 1 - 1】

表1

ホルモン抵抗性前立腺癌におけるARIに対するアンタゴニスト活性、
AR応答性レポーターおよび内因性PSA発現によって測定。

実施例	名称	IC50 (nM)	IC50 (nM)
		レポーター	PSA
ピカルタミド 比較例	N-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3- -[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-2-ヒドロキシ -2-メチルプロパンアミド	889	>1000
29 比較例	4-[3-(4-ヒドロキシブチル)-4, 4-ジメチル-5-オキ ソ-2-チ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	No(*)	No
6-2 (6b) [RD10]	4-[3-フェニル-4, 4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキ 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	149	n/a (**)
5-3b (5c) [RD7]	4-[3-(4-メチルフェニル)-4, 4-ジメチル-5-オ キソ-2-チ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	125	132
3-3 (3c) [RD8]	4-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-4, 4-ジメチル-5-オキ ソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオ メチルベンゾニトリル	137	122
2-4 (2d) [RD9]	4-[3-(4-アミノフェニル)-4, 4-ジメチル-5-オキソ -2-チ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	273	n/a
4 (4a) [RD13]	クロロ酢酸 4-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチル フェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミ ダゾリジン-1-イル]フェニルエステル	131	n/a
8-2 (8b) [RD35]	4-(4-オキソ-2-チオキソ-1-(4-メチルフェニル) -1, 3-ジアザスピロ[4. 4]ノン-3-イル)-2-トリフル オロメチルベンゾニトリル	147	n/a
7-3b (7c) [RD37]	4-(8-オキソ-6-チオキソ-5-(4-メチルフェニル)-5 , 7-ジアザスピロ[3. 4]オクト-7-イル)-2-トリフルオ メチルベンゾニトリル	124	128

【 0 2 4 6 】

10

20

30

【表 1 - 2】

9-3 (9c) [RD48]	4-(4-オキソ-2-チオキソ-1-(4-メチルフェニル)-1,3-ジアザスピロ[4.5]デク-3-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル	194	n/a
10-3 (10c) [RD49]	4-(4-オキソ-2-チオキソ-1-(4-メチルフェニル)-1,3-ジアザスピロ[4.5]ウンデク-3-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル	232	n/a
28 比較例 (28a) [RD52]	4-(8-メチル-4-オキソ-2-チオキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デク-3-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル	No	n/a
27-3 (27c) [RD53]	4-(8-メチル-4-オキソ-2-チオキソ-1-(4-メチルフェニル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デク-3-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル	638	n/a
26 (26a) [RD54]	4-[1-(4-シアノフェニル)-4-オキソ-2-チオキソ-1,3-ジアザスピロ[4.4]ノン-3-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル	469	n/a
25 (25a) [RD55]	4-[1-(4-ニトロフェニル)-4-オキソ-2-チオキソ-1,3-ジアザスピロ[4.4]ノン-3-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル	498	n/a
12-2 (12b) [RD57]	4-(8-オキソ-6-チオキソ-5-(4-ピフェニル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-7-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル	283	n/a
11-2 (11b) [RD58]	4-(8-オキソ-6-チオキソ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-7-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル	162	n/a
17 (17a) [RD59]	4-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-4,4-ジメチル-2,5-ジチ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	278	287
18 (18a) [RD60]	4-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-4,4-ジメチル-2,5-ジチ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	369	511
22-2 (22b) [RD65]	2-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]安息香酸	523	>500
20-2 (20b) [RD66]	4-(4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)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	143	144
21-2 (21b) [RD67]	4-(4,4-ビスクロロメチル-5-オキソ-2-チオキソ-3-(4-メチルフェニル)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	521	>500
19-2 (19b) [RD68]	4-(4-フルオロメチル-4-メチル-5-オキソ-2-チオキソ-3-(4-メチルフェニル)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	126	129

10

20

30

【 0 2 4 7 】

40

【表 1 - 3】

23-2 (23b) [RD71]	4-(8-オキソ-6-チオキソ-5-(2-メチルフェニル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-7-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル	258	232
30-2 比較例 (30b) [RD73]	4-(5-メチル-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-7-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル	No	No
30-3 比較例 (30c) [RD74]	4-(5-メチル-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-7-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル	No	No
31-2 比較例 (31b) [RD75]	4-(1-メチル-4-オキソ-2-チオキソ-1,3-ジアザスピロ[4.4]ノン-3-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル	No	No
31-3 比較例 (31c) [RD76]	4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,3-ジアザスピロ[4.4]ノン-3-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル	No	No
24-3 比較例 (24c) [RD77]	4-(4-オキソ-2-チオキソ-1,3-ジアザスピロ[4.4]ノン-3-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル	No	No
15-2 (15b) [RD82]	4-[4,4-ジメチル-3-(4-ピリジン-2-イル)-5-オキソ-2-チ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	723	n/a
14-2 (14b) [RD83]	4-[4,4-ジメチル-3-(4-メチルピリジン-2-イル)-5-オキソ-2-チ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	457	n/a
16-2 比較例 (16b) [RD84]	4-[5-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-7-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル	>1000	n/a
13-2 (12b) [RD85]	4-(8-オキソ-6-チオキソ-5-(4-ピフェニル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-7-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル	>1000	n/a
32 (32a) [RD90]	4-(8-メチルイミノ-6-チオキソ-5-p-トリル-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-7-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル	222	421
33 (33a) [RD91]	1-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-2-チオキソ-1-p-トリル-イミダゾリジン-4-イリデン]-3-エチルチオウレア	157	239
34 (34a) [RD92]	1-[7-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-6-チオキソ-5-p-トリル-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-8-イリデン]-3-フェニルチオウレア	176	276

【 0 2 4 8 】

10

20

30

40

【表 1 - 4】

35 (35a) [RD93]	1-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-3-[7-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-6-チオキソ-5-p-トリル-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-8-イリデン]-チオウレア	144	158
36-2 (36b) [RD110]	4-[8-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-オキソ-7-チオキソ-6-アザスピロ[3.4]オクト-6-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル	311	337
37 (37a) [RD114]	4-[5-(4-ホルミルフェニル)-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-7-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル	n/a	263
38 (38a) [RD116]	4-[5-[4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-7-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル	n/a	187
39 (39a) [RD117]	3-[4-[7-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-5-イル]フェニル]-アクリル酸エチルエステル	n/a	197
40 (40a) [RD120]	4-[5-[4-(3-ヒドロキシプロベニル)フェニル]-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-7-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル	n/a	114
41-2 (41b) [RD128]	3-[4-[7-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-5-イル]フェニル]-プロピオン酸メチルエステル	No	n/a
41-4 (41d) [RD133]	3-[4-[7-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-5-イル]フェニル]-プロピオンアミド	224	n/a
41-5 (41e) [RD134]	3-[4-[7-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-5-イル]フェニル]-N-メチルプロピオンアミド	234	n/a
41-6 (41f) [RD135]	3-[4-[7-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-5-イル]フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)プロピオンアミド	732	n/a
42-2 (42b) [RD129]	4-[4-[7-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-5-イル]フェニル]-酪酸メチルエステル	432	n/a
42-4		112	n/a

【 0 2 4 9 】

10

20

30

40

【表 1 - 5】

(42d) [RD130]	4-[4-[7-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-5-イル]-フェニル]-ブチルアミド		
42-5 (42e) [RD131]	4-[4-[7-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-5-イル]-フェニル]-N-メチル-ブチルアミド	92	n/a
43-4 (43e) [RD137]	4-[8-オキソ-5-(4-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-6-チオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-7-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル	718	n/a
43-5 (43f) [RD138]	4-[5-[4-(4-メタンスルホニルピペラジン-1-イル)-フェニル]-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-7-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル	138	n/a
44-2 (44b) [RD119]	44-2)3-[4-[7-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-5-イル]-フェニル]-アクリルアミド		113

(*) No: 化合物がAR応答レポーターを阻害しなかった; (**) n/a: 化合物がこのアッセイにおいて試験されなかった。

ホルモン抵抗性前立腺癌におけるAR過剰発現の1つの以前に認識されていなかった特性は、アンタゴニストからアゴニストに切り換えるその能力である。それゆえに、最小限のアゴニスト活性を有するか、またはアゴニスト活性を有さない化合物のみが、この疾患のための抗アンドロゲンとして認定されている。異なる化合物のアゴニスト活性を決定するために、本発明者らは、R1881の非存在下でのLN-AR系における尺度として、AR応答レポーターを使用して、ARに対するこれらの刺激活性を調べた。表2は、種々の化合物のアゴニスト活性を列挙する。以前の結果と一致して、ピカルタミドはホルモン抵抗性前立腺癌においてARを活性化した。実施例7-3b(RD37)、33(RD91)、34(RD92)、および35(RD93)などのジリアルチオヒダントイン誘導体は、アゴニスト活性を有さなかった。対照的に、RU59063、ならびに米国特許第5,705,654号における実施例として列挙された他の抗アンドロゲン化合物、例えば、実施例30-2、30-3、31-2、31-3、および24-3(RD73~RD77)は、ホルモン抵抗性前立腺癌においてARを強力に活性化した。

【0250】

【表 2 - 1】

表2
ホルモン抵抗性前立腺癌におけるAR応答レポーターに対する
選択的試験物質のアゴニスト活性

実施例	名称	化合物の濃度の増加による誘導倍率		
		0.1 μM	1 μM	10 μM
DMSO	ジメチルスルホキシド	1.00 (*)	1.00	1.00
R1881	メチルトリエノロン	44.33	n/a(**)	n/a
ピカルタミド	N-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド	1.66	3.04	10.40
29 比較例	4-[3-(4-ヒドロキシブチル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チ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	10.99	20.84	34.62
7-3b (7c) [RD37]	4-(8-オキソ-6-チオキソ-5-(4-メチルフェニル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-7-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル	0.87	1.19	0.89
33 (33a) [RD91]	1-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-2-チオキソ-1-p-トリル-イミダゾリジン-4-イリデン]-3-エチルチオウレア	1.30	1.18	1.28
34 (34a) [RD92]	1-[7-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-6-チオキソ-5-p-トリル-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-8-イリデン]-3-フェニルチオウレア	1.19	1.41	1.17
35 (35a) [RD93]	1-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-3-[7-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-6-チオキソ-5-p-トリル-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-8-イリデン]-チオウレア	1.26	1.10	1.30
30-2 比較例 (30b) [RD73]	4-(5-メチル-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-7-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル	14.88	19.41	35.22
30-3 比較例 (30c) [RD74]	4-(5-メチル-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-7-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル	11.39	14.26	30.63
31-2 比較例 (31b) [RD76]	4-(1-メチル-4-オキソ-2-チオキソ-1,3-ジアザスピロ[4.4]ノン-3-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル	17.03	16.63	33.77
31-3		11.99	19.77	38.95

10

20

30

40

【 0 2 5 1 】

【表 2 - 2】

比較例 (31c) [RD76]	4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,3-ジアザスピロ[4.4]ノン-3-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル			
24-3 比較例 (24c) [RD77]	4-(4-オキソ-2-チオキソ-1,3-ジアザスピロ[4.4]ノン-3-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル	14.88	22.48	37.09

(*)誘導倍率: DMSOピクルにおける活性を超えて、特定の試験物質によって誘導される活性; (**)
n/a: 化合物がこのアッセイにおいて試験されなかった。

10

A R 阻害剤の特異性を試験するために、各レセプターファミリーにおいてA Rの最も密接したメンバーである、糖質コルチコイドレセプター(G R)の過剰発現を有するL N C a P細胞において、選択的化合物を試験した。これらの細胞はG R応答レポーターもまた有し、レポーター活性は、G Rアゴニストであるデキサメタゾンによって誘導され、その誘導は、G R阻害剤であるR U 4 8 6によってブロックされた。実施例7-3b(R D 3 7)(4-(8-オキソ-6-チオキソ-5-(4-メチルフェニル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-7-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル)は、この系においてG Rに対して効果を有さなかった。

20

【0252】

(前立腺特異的抗原(P S A)の分泌レベルを測定することによる、A Rに対する化合物の効果)

P S Aレベルが、前立腺癌におけるA R活性の指標であることは十分に確立されている。化合物が、生理学的環境において、A R機能に影響を及ぼすか否かを調べるために、本発明者らは、A R-過剰発現L N C a P細胞(L N C a P-A R、L N-A Rとも略される)におけるR 1 8 8 1によって誘導された内因性P S Aの分泌レベルを決定した。L N C a P-A R細胞は、アンドロゲンレセプターを発現させるプラスミドで形質転換された前立腺細胞のリンパ節癌の系統である。L N C a P-A R細胞は、10% F B Sを含むI s c o v e培地中で維持した。薬物処理の2日前に、アンドロゲンを枯渇させるために、細胞を、10% C S-F B Sを含むI s c o v e培地中で増殖させた。細胞を分け、適切な濃度のR 1 8 8 1および試験化合物とともに、10% C S-F B Sを含むI s c o v e培地中で増殖させた。4日間のインキュベーション後、分泌されたP S Aレベルを、P S A E L I S Aキット(American Qual ex, San Clemente, CA)を使用してアッセイした。

30

【0253】

L N C a P-A R細胞の分泌されたP S Aレベルは、25 p MのR 1 8 8 1によって強力に誘導された。対照的に、P S Aは、R 1 8 8 1の濃度が100 p Mに達するまで、親のL N C a P細胞の中では誘導されなかった。このことは、ホルモン抵抗性前立腺癌におけるA Rがアンドロゲンに対して過敏であるという本発明者らの以前の報告と一致している。A R活性に対する用量依存性阻害は、P S A発現を阻害する際の種々の化合物のI C 5 0を決定するために実行した。結果を表1に列挙した。選択化合物のP S A発現に対するI C 5 0は、レポーターアッセイによって測定されたものと密接に類似しており、ジアリールヒダントイン誘導體がホルモン抵抗性前立腺癌におけるA Rの強力な阻害剤であることを確証する。

40

【0254】

本発明者らはまた、代理マーカーとして分泌されたP S Aを使用して、ホルモン抵抗性前立腺癌におけるA Rに対する選択化合物のアゴニスト活性を調べた。これを行うために、アンドロゲン枯渇したA R過剰発現L N C a P細胞を、R 1 8 8 1の非存在下で、上記

50

に合成が記載されている、増加濃度の化合物とともにインキュベートし、培養培地中に分泌されたPSAを4日後に測定した。

【0255】

表3は、選択化合物のアゴニスト活性を列挙する。レポーターアッセイから得られた結果と一貫して、ジアリールチオヒダントイン誘導体、例えば、実施例7-3b(RD37)、33(RD91)、34(RD92)、および35(RD93)はアゴニスト活性を有さない。対照的に、RU59063、ならびに米国特許第5,705,654号における実施例として列挙された他の抗アンドロゲン化合物、例えば、実施例30-2(RD73)、30-3(RD74)、および31-2(RD75)は、ホルモン抵抗性前立腺癌においてPSA発現を刺激した。

【0256】

【表3-1】

表3

ホルモン抵抗性前立腺癌における内因性PSAに対する選択試験物質のアゴニスト活性

化合物の濃度の増加による誘導倍率

実施例	名称	0.1 μM	1 μM	10 μM
DMSO	ジメチルスルホキシド	1.00 (*)	1.00	1.00
R1881	メチルトリエノロン	20.69	n/a(**)	n/a
ビカルタミド	N-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド	2.00	2.55	5.55
29 比較例	4-[3-(4-ヒドロキシブチル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チ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	6.88	11.50	21.50
7-3b (7c) [RD37]	4-(8-オキソ-6-チオキソ-5-(4-メチルフェニル)-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクト-7-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル	1.25	1.20	1.15
33		1.06	1.30	0.85

【0257】

10

20

30

【表 3 - 2】

(33a) [RD91]	1-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-5,5-ジメチル-2-チオキソ-1-p-トリル-イミダゾリジン-4-イリデン]-3-エチル-チオウレア			
34 (34a) [RD92]	1-[7-(4-シアノ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-6-チオキソ-5-p-トリル-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-8-イリデン]-3-フェニル-チオウレア	1.31	1.05	0.90
35 (35a) [RD93]	1-(4-シアノ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-3-[7-(4-シアノ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-6-チオキソ-5-p-トリル-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-8-イリデン]-チオウレア	1.44	1.30	1.05
30-2 比較例 (30b) [RD73]	4-(5-メチル-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-7-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル	6.25	17.95	25.65
30-3 比較例 (30c) [RD74]	4-(5-メチル-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-7-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル	7.50	15.20	23.75
31-2 比較例 (31b) [RD75]	4-(1-メチル-4-オキソ-2-チオキソ-1,3-ジアザスピロ[4.4]ノン-3-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル	8.13	18.20	17.50

(*) 誘導倍率: DMSOビヒクルにおける活性を超えて、特定の試験物質によって誘導される活性；(**)
n/a: 化合物がこのアッセイにおいて試験されなかった。

(M T S アッセイによる A R ミトコンドリア活性に対する化合物の効果)

L N C a P - A R 細胞は、10% F B S を含む I s c o v e 培地中で維持した。化合物は、ホルモン抵抗性前立腺癌の増殖に対するそれらの効果について調べた。過剰発現された L N C a P 細胞は、これらの細胞が、インビトロおよびインビボでホルモン抵抗性前立腺癌細胞として振る舞うために使用した(1)。本発明者らは、増殖の代理である、M T S アッセイによってミトコンドリア活性を測定した。過剰発現された A R を有する L N C a P 細胞 (L N - A R) は、10% F B S を含む I s c o v e 培地中で維持した。薬物処理の2日前に、アンドロゲンを枯渇させるために、細胞を、10% C S - F B S を含む I s c o v e 培地中で増殖させた。細胞を分け、適切な濃度の R 1 8 8 1 および増加濃度の試験化合物とともに、10% C S - F B S を含む I s c o v e 培地中で増殖させた。4日間のインキュベーション後、細胞増殖を M T S (P r o m e g a , M a d i s o n , W I) によってモニターした。

【 0 2 5 8 】

レポーターアッセイおよび P S A アッセイと一貫して、A R 過剰発現 L N C a P の増殖は、25マイクロMの R 1 8 8 1 によって刺激されたが、親の細胞は、R 1 8 8 1 濃度が100マイクロMに達するまで刺激されなかった。図2は、100pMの R 1 8 8 1 の存在下でのホルモン抵抗性前立腺癌の増殖に対する選択化合物の阻害効果を示す。現在の臨床薬物であるピカルタミドは、ホルモン抵抗性前立腺癌を阻害しなかった。対照的に、実施例5-3b (R D 7) (4 - [3 - (4 - メチルフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - チ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) および実施例7-3b (R D 3 7) (4 - (8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 - (4 - メチルフェニル) - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクト - 7 - イル) - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル) は、高い効力でホルモン抵抗性前立腺癌を阻害した。

【 0 2 5 9 】

本発明者らは、M T S アッセイにおける増殖阻害が A R を標的とすることによって起こ

10

20

30

40

50

るか否かを試験し、実施例 5 - 3 b (R D 7) (4 - [3 - (4 - メチルフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - チ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) および実施例 7 - 3 b (R D 3 7) (4 - (8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 - (4 - メチルフェニル) - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクト - 7 - イル) - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル) を、 A R 発現を欠く前立腺癌細胞株である D U - 1 4 5 細胞において試験した。これらの化合物は、 D U - 1 4 5 細胞に対する増殖阻害効果を有さなかった。これらの化合物は、 2 つの一般的に使用される乳癌細胞である M C F 7 および S k B r 3 に対しても正常マウス線維芽細胞株である 3 T 3 に対しても増殖効果を有さなかったため、 A R 発現前立腺癌細胞以外の細胞を阻害しなかった。

10

【 0 2 6 0 】

ジアリールチオヒダントイン誘導体のインビトロ生物学的活性の例は、図 3、4 および 5 に示される。例えば、相対的ルシフェラーゼ活性に基づいて、図 3 は、化合物が、 5 0 0 n M の濃度において、最も活性が高いものから最も活性が低いものまでの順番で以下のように順位付けされたことを示す： R D 1 5 2 > R D 1 5 3 > R D 1 4 5 > R D 1 6 3 > R D 1 6 1 = R D 1 6 2 > ビカルタミド。例えば、相対的 P S A レベルに基づいて、図 4 は、化合物が、 5 0 0 n M の濃度において、最も活性が高いものから最も活性が低いものまでの順番で以下のように順位付けされたことを示す： R D 1 3 8 > R D 1 3 1 > R D 3 7 > R D 1 3 3 > R D 1 3 4 > R D 1 3 7 > R D 1 3 8 > R D 1 3 5 > ビカルタミド。例えば、相対的 M T S 単位に基づいて、図 5 は、化合物が、 5 0 0 n M の濃度において、最も活性が高いものから最も活性が低いものまでの順番で以下のように順位付けされたことを示す： R D 1 6 8 > R D 3 7 > R D 1 4 1 > R D 1 6 2 > ビカルタミド。

20

【 0 2 6 1 】

(ホルモン抵抗性前立腺癌異種移植片腫瘍に対する阻害効果)

ジアリールチオヒダントイン誘導体が、ホルモン抵抗性前立腺癌に対してインビボ効果を有するか否かを調べるために、実施例 7 - 3 b (R D 3 7) (4 - (8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 - (4 - メチルフェニル) - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクト - 7 - イル) - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル) を使用して試験した。最初に、本発明者らは、 A R 過剰発現 L N C a P 細胞から樹立された異種移植片腫瘍に対してこの化合物を調べた。 M a t r i g e l (C o l l a b o r a t i v e B i o m e d i c a l) 中で操作された細胞を、去勢した雄 S C I D マウスの脇腹に皮下注射した。腫瘍サイズを、毎週、キャリパーを使用して三次元で測定した。異種移植片腫瘍が樹立された後 (腫瘍サイズが少なくとも 4 0 m m ³ に達した)、腫瘍を有するマウスをランダムに分け、種々の用量の化合物で毎日 1 回経口的に処理した。臨床的な観察と一致して、現在の臨床薬物であるビカルタミドは、ホルモン抵抗性前立腺癌の増殖を阻害しなかった (ビヒクルと同じであった) (図 7 a)。対照的に、実施例 7 - 3 b (R D 3 7) (4 - (8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 - (4 - メチルフェニル) - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクト - 7 - イル) - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル) は、これらの腫瘍の増殖を強力に阻害し (図 7 a)、この阻害は用量依存性であった (図 7 b)。さらに、実施例 7 - 3 b (R D 3 7) は、ホルモン抵抗性前立腺癌についての臨床マーカーである P S A 発現を阻害した (図 8)。

30

40

【 0 2 6 2 】

実施例 7 - 3 b (R D 3 7) (4 - (8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 - (4 - メチルフェニル) - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクト - 7 - イル) - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル) は、ホルモン抵抗性前立腺癌の別の異種移植片モデル、ホルモン抵抗性 L A P C 4 においてもまた試験した。このモデルは、去勢したマウスにおけるホルモン感受性前立腺癌の継代から樹立し、これは前立腺癌の臨床的進行を模倣する (2)。 A R 過剰発現 L N C a P 異種移植片モデルを使用する知見と同様に、現在の臨床薬物ビカルタミドは、ホルモン抵抗性 L A P C 4 異種移植片モデルにおいて増殖および P S A 発現を阻害しなかった (ビヒクルと同じであった) (図 9 a および 9 b)。対照的に、実施例 7 -

50

3 b (R D 3 7) は、これらの腫瘍の増殖および P S A 発現を強力に阻害した (図 9 a および 9 b)。

【 0 2 6 3 】

(ホルモン感受性前立腺癌細胞株の増殖に対する阻害効果)

ジアリールチオヒダントイン誘導体が、ホルモン感受性前立腺癌細胞もまた阻害するかどうかを決定するために、本発明者らは、ミトコンドリア活性の M T S を測定することによって、L N C a P 細胞の増殖に対していくつかの選択化合物を試験した。ホルモン抵抗性前立腺癌の増殖に対して効果を有さないことは対照的に、現在の臨床薬物であるピカルタミドは、ホルモン感受性 L N C a P 細胞を用量依存的な様式で穏やかに阻害した。実施例 5 - 3 b (R D 7) (4 - [3 - (4 - メチルフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - チ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) および実施例 7 - 3 b (R D 3 7) (4 - (8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 - (4 - メチルフェニル) - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクト - 7 - イル) - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル) は、ピカルタミドよりも 1 0 倍高い効力で、ホルモン感受性前立腺癌を阻害した (図 1 0)。

【 0 2 6 4 】

(インビボ生物学的アッセイ)

すべての動物実験は、the Animal Research Committee of the University of California at Los Angeles のガイドラインを遵守して実施した。動物は T a c o n i c から購入し、規定のフローラコロニーで、層流タワーの中で維持した。L N C a P - A R および L N C a P - ベクター細胞は、1 0 % F B S を補充した R P M I 培地中で維持した。1 : 1 M a t r i g e l : R P M I 培地中 (1 0 0 μ L) の 1 0 ⁶ 細胞を、インタクトなまたは去勢した S C I D マウスの脇腹に皮下注射した。腫瘍サイズは、毎週、キャリパーを使用して、三次元 (長さ × 幅 × 奥行き) で測定した。腫瘍サイズが約 1 0 0 m m ³ に達したときに、マウスは処理群にランダムに分けた。薬物は、毎日、経口的に 1 0 m g / k g および 5 0 m g / k g で与えた。薬力学的な読み取りを得るために、動物は、処理の最後の用量の 3 時間後に、光学 C C D カメラを介して画像化した。R O I を、光子 / 秒でのルシフェラーゼ活性測定値に関して腫瘍について描いた。右のパネルは R O I 測定値の表示であった。データを図 1 1 および 1 2 に示す。1 8 日間にわたる R D 1 6 2 は、腫瘍増殖を妨害するために、および腫瘍の縮小を引き起こすためにさえ有効であり、明確にピカルタミドよりも有効であった。

【 0 2 6 5 】

ピカルタミド、4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] - トルエン [R D 3 7]、N - メチル - 4 - { 4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] フェニル } ブタンアミド [R D 1 3 1]、および N - メチル - 4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] - 2 - フルオロベンズアミド (5 2 d) [R D 1 6 2] の薬物動態学は、Charles River Laboratories から購入した 8 週齢の F V B マウスを使用してインビボで評価した。マウスを各時点のための 3 つの群に分けた。2 匹のマウスは薬物で処理せず、他の 2 匹のマウスはビヒクル溶液で処理した。各群を体重 k g あたり 1 0 m g で処理した。

【 0 2 6 6 】

薬物は、1 : 5 : 1 4 の D M S O : P E G 4 0 0 : H ₂ O の混合物 (ビヒクル溶液) 中に溶解し、尾静脈を通してマウスに投与した。尾静脈を拡張するために、処理の前約 2 0 分間、動物をヒートランプの下で温めた。各マウスをマウスリストレイナー (F i s h e r S c i . カタログ番号 0 1 - 2 8 8 - 3 2 A) に配置し、拡張させた尾静脈に、ビヒクル溶液中の 2 0 0 μ L の薬物を注射した。薬物投与後、異なる時点 : 5 分、3 0 分、2

10

20

30

40

50

時間、6時間、16時間で動物をCO₂吸入を通して安楽死させた。動物を、CO₂への曝露後、すぐに心臓穿刺(1ml BDシリンジ+27G 5/8針)を通して出血させた。経口投与のために、薬物は、50:10:1:989のDMSO:カルボキシメチルセルロース:Tween80:H₂O混合液に溶解し、その後、供給用シリンジを通して経口投与を行った。

【0267】

血清サンプルを、Alltima C18 カラム(3μ、150mm×4.6mm)を備えたHPLC(Waters 600ポンプ、Waters 600コントローラーおよびWaters 2487検出器)によって分析して、薬物濃度を決定した。RD37、RD131、およびRD162化合物は254nm波長で検出し、ピカルタミドは270nm波長で検出した。

【0268】

HPLC分析のためのサンプルは、以下の手順に従って調製した：

- 血液細胞を遠心分離によって血清から分離した。
- 400μLの血清に、内部標準の10μM溶液を80μLおよびアセトニトリル520μLを加えた。沈殿が発生した。
- この混合物を3分間ボルテックスし、次いで超音波下に30分間配置した。
- 固体粒子を濾過して除くかまたは遠心分離によって分離した。
- 濾液を、アルゴン流下で乾燥させた。サンプルは、HPLCによる分析の前にアセトニトリルで80μLに再構築し、薬物濃度を決定した。
- 薬物の標準曲線を使用して、正確さを改善した。

【0269】

静脈内投与および経口投与から得られる、時間の関数としての血漿中のRD162の濃度を図13に示す。ピカルタミド、RD131、およびRD162の定常状態濃度(C_{ss})を表4に示す。RD162の定常状態における濃度は、本質的にピカルタミドのものと同等に良好であり、RD131よりも実質的に良好であった。

【0270】

【表4】

名称	IC50 [nM]	LogP	C _{ss} ,10 mg/kg [μM]	C _{ss} ,25 mg/kg [μM]	C _{ss} ,50 mg/kg [μM]
ピカルタミド	1000	2.91	10.0	11.4	11.9
RD131	92	3.44	0.39	0.43	0.40
RD162	122	3.20	9.9	10.7	10.2

表4. マウス血漿中におけるピカルタミド、RD131、およびRD162の定常状態濃度

(Tierにおける化合物の順位付け)

表5~10は、Tier1~6に分類したジアーレルヒダントイン化合物を提示する。表11は、tierに配置されなかったジアーレルヒダントイン化合物を提示する。tierへの化合物の配置は、分析的判断と関連する利用可能なデータに基づいた。考慮したデータには、インビトロアッセイ(LNCaP細胞株におけるAR応答レポーター系、PSAレベル測定、MTSミトコンドリアアッセイ)およびインビボ実験(直接的にまたはルシフェラーゼレポーター遺伝子によって誘導された発光によって測定された腫瘍サイズ、血液血漿レベルに基づく薬物動態学的アッセイ)が含まれた。すべての化合物が各々のアッセイに供されたわけではない。生成したすべてのデータを示すわけではない。判断は、前立腺癌を治療する際のそれらの有用性について、互いと比較して化合物を順位付けする際に、特に、同じ実験が実施されていない2つの化合物を順位付けするときに適用した。順位付けを確立する際に考慮した特徴には、ARアンタゴニスト活性、ホルモン抵抗性細胞におけるARアゴニスト作用の欠如、腫瘍増殖の妨害、腫瘍の縮小、および薬物動態学的挙動が含まれ、血液中でのより長い滞留時間が有利である。

【0271】

(Tier 1)

一般的に、Tier 1化合物は、右のヒダントイン炭素上で二置換されている二置換の左側のアリール環を有するジアリールチオヒダントインであり、左のヒダントイン炭素上に酸素またはN置換基のいずれかを有する。アミノ置換基は、生物学的系で、インビトロで、およびインビボで遭遇するような、水溶液中の酸素に加水分解することが予測される。RD100は、左側のアリール環上のCF₃置換基の代わりにヨウ素を有すると良好な活性を有する。

【0272】

Tier 1化合物(表5を参照のこと)は、前立腺癌を治療するために、ピカルタミドよりもはるかに良好であると判断された。しかし、RD37およびRD131は、速く代謝されることが見い出された。すなわち、これらは血中で短い滞留時間を有する。RD162は所望の薬物動態学を有した。

10

【0273】

図17は、ピカルタミドを用いる処理下では、LNCaP細胞についてのPSAレベルが、ピヒクル溶液を用いる処理と比較して同じかまたは増加したままであるのに対して、RD162を用いる処理下では、PSAレベルが減少したことを示す。図18は、ピヒクル溶液を用いる処理下では、腫瘍はサイズが増加し続けることを図示する。対照的に、1mg/kg体重/日の用量でRD162を用いる処理下では、腫瘍増加の速度が減少し、腫瘍のサイズが約17日後に安定しているように見える。10mg/kg体重/日の用量でRD162を用いる処理下では、腫瘍サイズが時間とともに減少した。図19は、10mg/kg体重/日の用量でRD162を用いる処理下では、ルシフェラーゼ活性に付随する光子放出が減少したことを図示する。図20は、この用量でのRD162を用いる処理が、腫瘍サイズの減少または安定化、およびルシフェラーゼ活性に付随する光子放出の減少を生じたことを示す。

20

【0274】

図21は、100、200、500、および1000nMの用量で、RD162、RD162'、RD162''、RD169、およびRD170を用いる処理下において、LN-AR細胞のPSAレベルが減少したことを示す。さらに、用量が高くなるほど、PSAレベルが低くなった。図23は、インタクトマウスおよび去勢したマウスについて、ピカルタミドまたはRD162を用いる処理の最初または14日後の、尿生殖路重量およびルシフェラーゼ活性に付随する光子放出の速度を提示する。インタクトマウスと去勢したマウスの両方について、重量および光子放出が増加した。RD162を用いての去勢したマウスの処理は、ピカルタミドを用いる処理と同様に、未処理の去勢したマウスに対して、重量および光子放出の減少を生じた。

30

【0275】

従って、Tier 1化合物は、ARアンタゴニストとして、およびホルモン抵抗性前立腺癌のための治療剤としての用途に、特に有利である。これらは、良性前立腺過形成、毛髪の喪失、およびざ瘡などの、他のAR関連疾患または状態を治療するために有用であり得る。これらおよび関連する化合物はまた、他の核内レセプター、例えば、糖質コルチコイドレセプター、エストロゲンレセプター、およびペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターの修飾因子として、ならびに核内レセプターが役割を果たす疾患、例えば、乳癌、卵巣癌、糖尿病、心臓病、および代謝関連疾患のための治療剤としてもまた有用であり得る。これらは、アッセイにおいて(例えば、標準として)、または中間体として、またはプロドラッグとして有用であり得る。

40

【0276】

【表 5 - 1】

表5

TIER1 化合物	
RD7	RD8
RD10	RD35
RD36	RD37
RD57	RD58
RD90	RD91
RD92	RD93

10

20

30

【 0 2 7 7 】

【表 5 - 2】

TIER1 化合物	
RD94	RD95
RD96	RD97
RD100	RD102
RD119	RD120
RD130	RD131
RD145	RD152
RD153	RD163

10

20

30

40

【 0 2 7 8 】

【表 5 - 3】

TIER1 化合物	
RD162	RD162'
RD162''	RD168
RD169	RD170

(Tier 2)

Tier 2 化合物 (表 6 を参照のこと) は、前立腺癌を治療するために、ピカルタミドよりも有意に良好であったが、RD 54 がアゴニストとして作用し得ることの徴候が存在した。図 3 は、125 nM ~ 1000 nM の範囲の濃度で投与された、Tier 1 における化合物 RD 145、RD 152、RD 153、RD 162、および RD 163、ならびに Tier 2 における RD 161 が、LNCaP-AR 細胞においてルシフェラーゼ活性を減少するように作用したのに対し、DMSO の対照溶液およびピカルタミドの溶液は、ほとんど効果がなかったか、または全く効果がなかったことを図示する。図 4 は、例えば、1000 nM の濃度において、Tier 1 における化合物 RD 37 および RD 131 が、Tier 2 における RD 133、RD 134、および RD 138 よりも、LNCaP-AR 細胞の PSA レベルのより大きな減少を引き起こしたことを図示する。図 11 は、時間に対する腫瘍体積を提示し、ピカルタミドまたはピヒクル溶液を用いる処理下では、腫瘍が増殖し続けるのに対して、Tier 1 における RD 162 を用いる処理下では、腫瘍はサイズが減少したことを提示する。図 12 は、ルシフェラーゼ活性に付随する光子放出が、ピヒクル溶液を用いる処理と比較して、ピカルタミドを用いる処理下ではほぼ同じであるままかまたは増加するのに対して、RD 162 を用いる処理下では減少することを図示する。図 14 は、ピカルタミドを用いる処理下では、PSA レベルの減少がほとんどなかったかまたは全くなかったのに対して、RD 131 および RD 162 を用いる処理下では、PSA レベルが減少したことを図示する。図 15 は、Tier 1 における RD 37、RD 131、および RD 162 についての IC_{50} が、ピカルタミドについての IC_{50} よりもはるかに低かったことを図示する。

【0279】

一般的に、Tier 2 化合物は、Tier 1 化合物に構造的に類似しているが、右側のアリール環上に異なる置換基を有する。Tier 2 化合物は、AR アンタゴニストとして、およびホルモン抵抗性前立腺癌のための治療剤としての使用のために有利である。これらは、良性前立腺過形成、毛髪の喪失、およびび瘡などの、他の AR 関連疾患または状態を治療するために有用であり得る。これらおよび関連する化合物はまた、他の核内レセプター、例えば、エストロゲンレセプターおよびペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターの修飾因子として、ならびに核内レセプターが役割を果たす疾患、例えば、乳癌、卵巣癌、糖尿病、心臓病、および代謝関連疾患のための治療剤としてもまた有用であり得る。これらは、アッセイにおいて (例えば、標準として)、または中間体として、またはプロドラッグとして有用であり得る。

【0280】

10

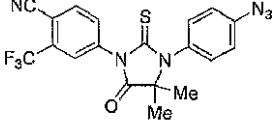
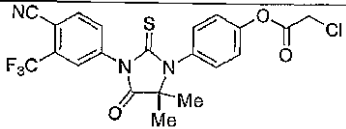
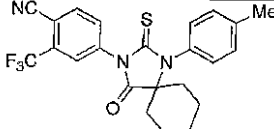
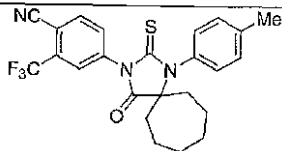
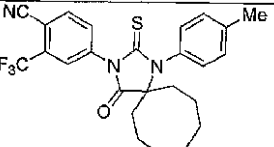
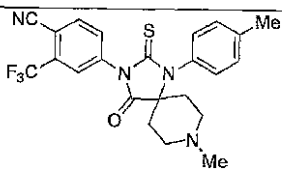
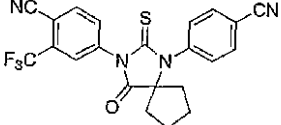
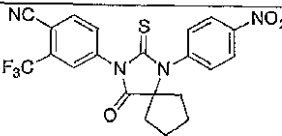
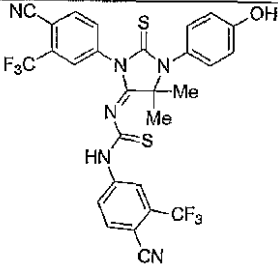
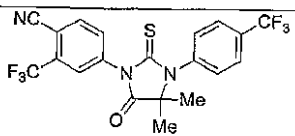
20

30

40

【表 6 - 1】

表6

TIER2化合物	
RD6  (比較例)	RD13 
RD48 	RD49 
RD51 	RD53 
RD54 	RD55 
RD63 	RD66 

10

20

30

【 0 2 8 1 】

【表 6 - 2】

TIER2化合物	
RD68	RD71
RD87	RD103
RD110	RD111
RD114	RD116
RD133	RD134
RD138	RD161

10

20

30

(Tier 3)

Tier 3 化合物 (表 7 を参照のこと) は、前立腺癌を治療するために、ピカルタミドよりもわずかに良好であると判断された。RD 133、RD 134、および RD 138 (Tier 2 における) は、Tier 3 における RD 135 および RD 137 よりも、LNCaP-AR 細胞の PSA レベルのより大きな減少を引き起こした。これらの化合物のすべては、ピカルタミドよりも大きな PSA レベルの減少を引き起こした。

【0282】

他の Tier 3 化合物 (示さず) はジアリールチオヒダントインではなく、先行技術のモノアリールヒダントイン化合物 RD 2、RD 4、および RD 5 と活性が匹敵した。

40

【0283】

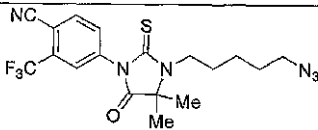
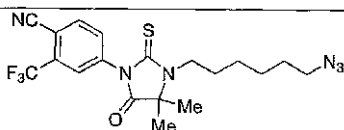
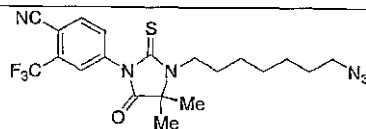
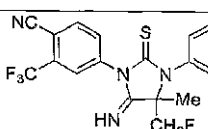
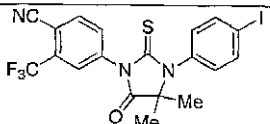
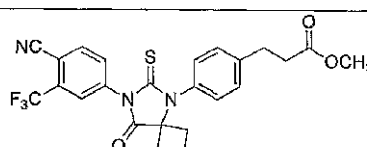
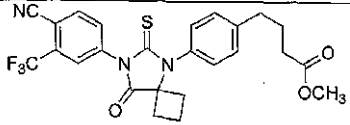
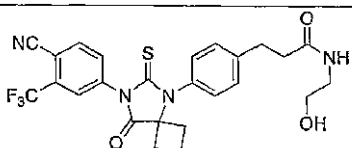
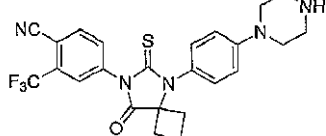
従って、Tier 3 化合物は、AR アンタゴニストとして、およびホルモン抵抗性前立腺癌のための治療剤として有用である。これらは、良性前立腺過形成、毛髪の喪失、およびざ瘡などの、他の AR 関連疾患または状態を治療するために有用であり得る。これらおよび関連する化合物はまた、他の核内レセプター、例えば、エストロゲンレセプターおよびペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターの修飾因子として、ならびに核内レセプターが役割を果たす疾患、例えば、乳癌、卵巣癌、糖尿病、心臓病、および代謝関連疾患のための治療剤としてもまた有用であり得る。これらは、アッセイにおいて (例えば、標準として)、または中間体として、またはプロドラッグとして有用であり得る。

【0284】

50

【表 7】

表 7

TIER3化合物	
RD3  (比較例)	RD4  (比較例)
RD5  (比較例)	RD69 
RD127 	RD128 
RD129 	RD135 
RD137 	

(Tier 4)

Tier 4 化合物 (表 8 を参照のこと) は、前立腺癌を治療するために、ピカルタミドと同様にすぎないと判断された。Tier 4 の RD 39 および RD 40 および Tier 1 の RD 37 は、例えば、ヒダントイン環の右の低級炭素上の置換基においてのみ異なる。右側のアリール環の上の置換基もまた活性に影響を与え得る。

【0285】

いくつかの Tier 4 化合物 (示すものおよび示さない他のものを含む) は、ジアリール化合物ではなく (右側のアリール環を欠く)、チオヒダントインではなく、ヒダントイン環の右の低級部分上の炭素上で二置換されておらず、および / またはヒダントイン環の左側の低級炭素上に酸素もしくはアミド以外の置換基を有した。このことは、ヒダントイン環の右側の低級炭素上で二置換されており、かつヒダントイン環の左側の低級炭素上に酸素またはアミドを有する、ジアリールチオヒダントインの驚くべき利点の証拠を提供する。

【0286】

従って、Tier 4 化合物は、AR アンタゴニストとして、およびホルモン抵抗性前立腺癌のための治療剤として、少なくともピカルタミドと匹敵し得る程度まで有用であり得る。これらは、良性前立腺過形成、毛髪の喪失、およびざ瘡などの、他の AR 関連疾患または状態を治療するために有用であり得る。これらおよび関連する化合物はまた、他の核内レセプター、例えば、エストロゲンレセプターおよびペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターの修飾因子として、ならびに核内レセプターが役割を果たす疾患、例えば、乳癌、卵巣癌、糖尿病、心臓病、および代謝関連疾患のための治療剤としてもまた有用であり得る。これらは、アッセイにおいて (例えば、標準として)、または中間体として、ま

10

20

30

40

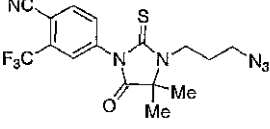
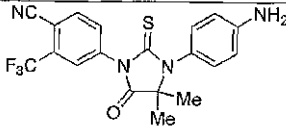
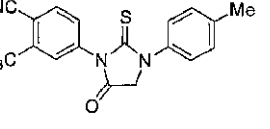
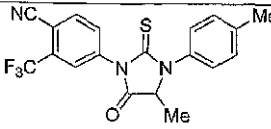
50

たはプロドラッグとして有用であり得る。

【 0 2 8 7 】

【 表 8 - 1 】

表8

TIER4化合物	
RD2  (比較例)	RD9 
RD21 	RD22 

【 0 2 8 8 】

【表 8 - 2】

TIER4化合物	
RD23	RD24
RD25	RD26
RD27	RD30
RD31	RD39
RD40	RD44
RD59	RD60
RD67	RD82
RD83	RD117
RD118	RD148

10

20

30

【 0 2 8 9 】

40

【表 8 - 3】

TIER4化合物	
RD149	RD150
RD151	

10

(Tier 5)

Tier 5 化合物 (表 9 を参照のこと) は、不活性またはほぼ不活性であり、従って、前立腺癌を治療するためにピカルタミドよりも悪かった。右側のアリール環上の置換基が活性を決定するために重要である。

【0290】

いくつかの Tier 5 化合物 (そのうちのいくつかを示し、そしていくつかを示さない) は、ジアリール化合物ではなく (右側のアリール環を欠く)、チオヒダントインではなく、ヒダントイン環の右の低級部分上の炭素上で二置換されておらず、および/またはヒダントイン環の左側の低級炭素上に酸素もしくはアミド以外の置換基を有した。このことは、ヒダントイン環の右側の低級炭素上で二置換されており、かつヒダントイン環の左側の低級炭素上に酸素またはアミドを有する、ジアリールチオヒダントインの驚くべき利点の証拠を提供する。特に、RD155、RD156、および158における末端置換基 ($\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_y$ 、ここで、 $\text{R}_x, \text{R}_y = \text{H}$ またはメチル) は、これらの化合物における活性に寄与しているとは見られない。

20

【0291】

Tier 5 化合物は、前立腺癌の治療のためまたはARアンタゴニストとして望ましくないが、これらおよび関連する化合物は、他の核内レセプター、例えば、エストロゲンレセプターおよびペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターの修飾因子として、ならびに核内レセプターが役割を果たす疾患、例えば、乳癌、卵巣癌、糖尿病、心臓病、および代謝関連疾患のための治療剤としてもまた有用であり得る。これらは、アッセイにおいて (例えば、標準として)、または中間体として、またはプロドラッグとして有用であり得る。

30

【0292】

【表 9】

表9

TIER5化合物	
RD32	RD33
RD65	RD84
RD85	RD155
RD156	RD157
RD158	

(Tier 6)

Tier 6 化合物 (表 10 を参照のこと) は、不活性またはほぼ不活性であり、およびさらに強力なアゴニストであり、従って、前立腺癌を治療するためにピカルタミドよりもはるかに悪かった。比較化合物は、本発明の化合物と比較して、非常に乏しく順位付けされた。顕著には、左側のアリール環に塩素置換基を有する RD 72 は非常に乏しい活性を有したのに対し、トリフルオロメタンを有する RD 7、ヨウ素を有する RD 100 は Tier 1 にランクされた。Tier 6 化合物についての結果は、ヒダントイン環の右側の低級炭素上で二置換されており、かつヒダントイン環の左側の低級炭素上に酸素またはアミドを有し、かつ左側のアリール環に特定の置換基を有する、ジアリールチオヒダントインの驚くべき利点の証拠を提供する。

【0293】

Tier 6 化合物は、前立腺癌の治療のため、または AR アンタゴニストとして望ましくない。

【0294】

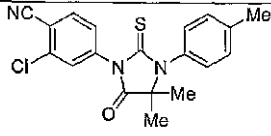
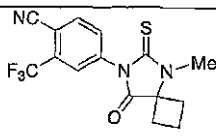
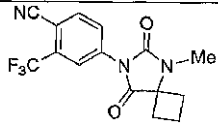
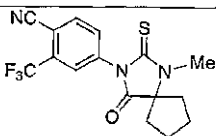
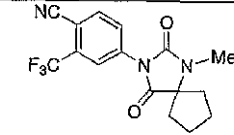
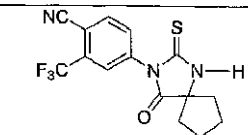
10

20

30

【表10】

表10

TIER6化合物	
RD72 	RD73  (比較例)
RD74  (比較例)	RD75 
RD76  (比較例)	RD77 

10

20

(tier以外の化合物)

いくつかの化合物については、それらを順位付けするための実験データが不十分であった。これらのtier以外の化合物を表11に提示する。

【0295】

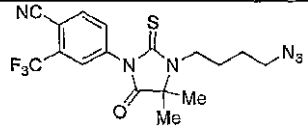
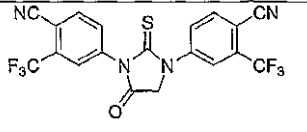
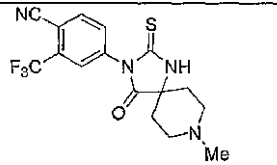
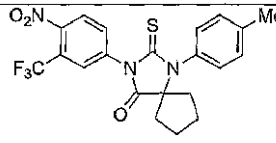
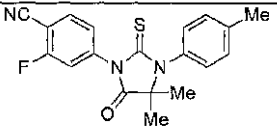
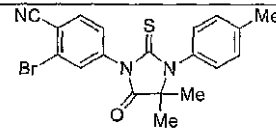
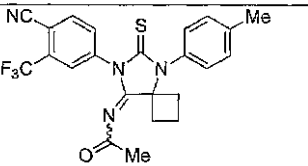
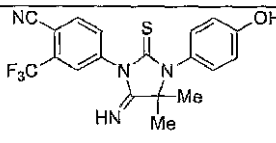
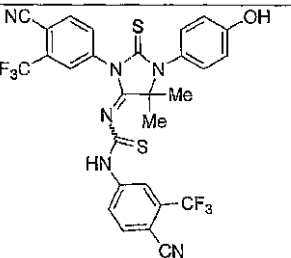
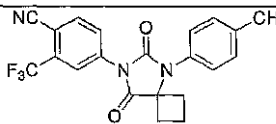
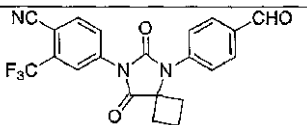
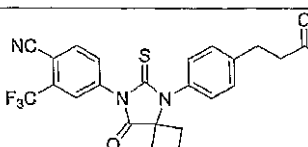
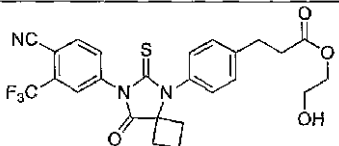
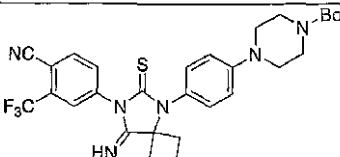
本発明のデータおよび方法に基づいて、本明細書に示されないいくつかを含む多くの化合物の概観に基づく判断を適用することによって、tier以外の化合物に関するいくつかの観察を行うことができる。比較例RD1は、比較例RD3~RD5を含むTier3にあることが予想される。RD89は、RD37(Tier1)に加水分解されることが予想され、それゆえに、匹敵し得る活性を有するはずである。RD104は、RD58(Tier1)に加水分解されることが予想され、それゆえに、匹敵し得る活性を有するはずである。RD105は、RD8(Tier1)に加水分解されることが予想され、RD139およびRD140はRD138(Tier2)に加水分解されることが予想され、それゆえに、これらは匹敵し得る活性を有するはずである。

30

【0296】

【表 11 - 1】

表 11

tier以外の化合物	
RD1  (比較例)	RD19 
RD52 	RD79 
RD80 	RD81 
RD89 	RD104 
RD105 	RD106 
RD115 	RD132 
RD136 	RD139 

10

20

30

40

【 0 2 9 7 】

【表 1 1 - 2】

tier以外の化合物	
RD140	RD141
RD142	RD146
RD147	RD154

10

20

要するに、前立腺癌を治療する際にピカルタミドよりもはるかに優れている証拠を示す新規な化合物が同定および製造された。

【 0 2 9 8 】

(構造の違いに対する化合物の抗癌活性の感受性)

本発明者らは、ヒダントイン化合物の構造の小さな変化として見られ得るものが、前立腺癌を治療する際の化合物の性能における大きな変化を生じ得ることを決定した。例えば、RD 1 6 1 および RD 1 6 2 は、アリール環における単一のフッ素置換基によってのみ異なり、RD 1 6 2 は Tier 1 であるのに対して、RD 1 6 1 は Tier 2 であり、両方とも、前立腺癌の治療のためにはピカルタミドよりも良好であるが、RD 1 6 2 の方が優れている。しかし、メチルカルバモイル基とアリール環の間のさらなる炭素原子を有することにおいてのみ、RD 1 6 1 とは異なる RD 1 4 9 は、前立腺癌の治療のためにピカルタミドと同然に過ぎず、Tier 4 にランクされる。ルシフェラーゼ活性に対する RD 1 6 1、RD 1 6 2、および RD 1 4 9 の効果は図 2 4 に見ることができる。所定の化合物濃度において、RD 1 6 1 および RD 1 6 2 への曝露の際のルシフェラーゼ活性は、RD 1 4 9 への曝露の際のルシフェラーゼ活性未満である。

30

【 0 2 9 9 】

RD 9 は、ヒドロキシル基がアミノ基に置き換わっているという点においてのみ、RD 8 と異なる。しかし、RD 8 は Tier 1 であり、前立腺癌の治療のためにピカルタミドよりもはるかに良好であるのに対して、RD 9 は Tier 4 であり、ピカルタミドと同然に過ぎない。1 A R 細胞株におけるルシフェラーゼ活性に対する RD 8 および RD 9 の効果は、図 2 7 において見ることができる。所定の用量について、RD 8 への曝露の際のルシフェラーゼ活性は、RD 9 への曝露の際のルシフェラーゼよりも低い。4 A R 細胞株におけるルシフェラーゼ活性に対する RD 8 および RD 9 の効果は、図 2 6 において見ることができる。所定の用量について、RD 8 への曝露の際のルシフェラーゼ活性は、RD 9 への曝露の際のルシフェラーゼよりも低い。LN / AN 細胞株における PSA レベルに対する RD 8 および RD 9 の効果は、図 2 5 において見ることができる。所定の用量について、RD 8 への曝露の際の PSA レベルは、RD 9 への曝露の際の PSA レベルよりも低い。

40

【 0 3 0 0 】

50

RD130およびRD131は、カルバモイル基の末端上のメチル置換基によってのみ互いに異なり、両方の化合物がTier1にランクされているが、RD131が特に有利であることが見い出されてきた。RD129は、アミノ基がメトキシ基に置き換わっていることを例外として、RD130と同じである。しかし、RD129はTier3にランクされている。RD128はRD129と類似しているが、アリール環にエステル基を連結する鎖の中の炭素が1つ少ない；RD128はTier3にランクされている。LN/AR細胞株におけるPSAレベルに対するRD130、RD131、RD128、およびRD129の効果は図28において見ることができる。所定の濃度について、RD130およびRD131への曝露の際のPSAレベルは、RD128およびRD129への曝露の際のPSAレベルよりも小さい。

10

【0301】

RD153およびRD155は、前者がアリール環に結合されたメチルカルバモイル基およびチオヒダントイン基に結合したジメチル置換基を有するのに対して、後者は右側のアリール環に結合したメチルアミノ基およびチオヒダントイン基に結合したシクロブチル置換基を有するという点で互いに異なる。RD153はTier1であり、前立腺癌の治療のためにピカルタミドよりもはるかに良好であるのに対して、RD155はTier5であり、前立腺癌の治療のために不活性またはほぼ不活性である。LN/AR細胞株におけるルシフェラーゼ活性に対するRD153およびRD155の効果は、図29において見ることができる。所定の濃度について、RD153への曝露の際のルシフェラーゼ活性は、RD155への曝露の際のルシフェラーゼ活性よりも低い。

20

【0302】

RD58およびRD60は、オキソ基の代わりにチオ、およびシクロブチル置換基の代わりにジメチル置換基の置換において互いに異なる。RD58はTier1であるのに対して、RD60はTier4である。

【0303】

(薬学的組成物および投与)

本発明の化合物は、本明細書に定義されるような、治療有効量の本発明の化合物、および薬学的に受容可能なキャリアまたは希釈剤を用いて調製される薬学的組成物として有用である。

【0304】

本発明のジアリールヒダントイン化合物は、薬学的組成物として製剤化され、治療の必要がある被験体、例えば、ヒト患者などの哺乳動物に、選択した投与の経路、例えば、経口、鼻、腹腔内、または非経口的、静脈内、筋肉内、局所的もしくは皮下経路、または組織への注射に適合した種々の形態で、投与することができる。

30

【0305】

従って、本発明のジアリールヒダントイン化合物は、全身的に、例えば、経口的に、不活性希釈剤などの薬学的に受容可能なビヒクル、もしくは吸収可能な可食性キャリアと合わせて、または吸入もしくは注入によって投与されてもよい。これらは、ハードまたはソフトシェルのゼラチンカプセル中に封入されてもよく、錠剤に圧縮されてもよく、または患者の食事の食物の中に直接的に組み入れてもよい。経口治療用投与のために、ジアリールヒダントイン化合物は、1種以上の賦形剤と合わせて、摂食可能な、錠剤、バツカル錠、トローチ、エリキシル、カプセル、懸濁液、シロップ、ウェハースなどの形態で使用されてもよい。ジアリールヒダントイン化合物は、微細な不活性粉末キャリアと合わせられ、そして被験体によって吸入または注入されてもよい。このような組成物および調製物は、少なくとも0.1%のジアリールヒダントイン化合物を含むべきである。組成物および調製物のパーセンテージは、当然、変化させてもよく、便利に、所定の単位剤形の重量の約2%から約60%までの間であり得る。このような治療的に有用な組成物におけるジアリールヒダントイン化合物の量は、有効投薬量レベルが得られるようなものである。

40

【0306】

錠剤、トローチ、丸薬、カプセルなどはまた、以下を含み得る：トラガカントガム、ア

50

カシア、コーンスターチまたはゼラチンなどの結合剤；リン酸二カルシウムなどの賦形剤；コーンスターチ、ポテトスターチ、アルギン酸などの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤；スクロース、フルクトース、ラクトースもしくはアスパルテームなどの甘味料、またはペパーミント、ウィンターグリーンのオイル、もしくはチェリー香料などの香料が加えられてもよい。単位剤形がカプセルである場合、これは、上記の型の物質に加えて、植物油またはポリエチレングリコールなどの液体キャリアを含んでもよい。種々の他の材料が、コーティングとして、または固体単位剤形の物理的形態を修飾するために存在してもよい。例えば、錠剤、丸薬、またはカプセルは、ゼラチン、ワックス、セラック、または糖などでコートされてもよい。シロップまたはエリキシルは、活性化化合物、甘味料としてのスクロースまたはフルクトース、保存剤としてのメチルおよびプロピルパラベン、色素、ならびにチェリー香料またはオレンジ香料などの香料を含み得る。当然、任意の単位剤形の調製において使用される任意の材料は、薬学的に受容可能であり、かつ利用される量において実質的に非毒性であるべきである。加えて、ジアリールヒダントイン化合物は、持続放出調製物およびデバイスに組み込まれてもよい。例えば、ジアリールヒダントイン化合物は、時限放出カプセル、時限放出錠剤、および時限放出丸薬に組み込まれてもよい。

10

【0307】

ジアリールヒダントイン化合物はまた、注入または注射によって、静脈内または腹腔内に投与されてもよい。ジアリールヒダントイン化合物の溶液は、水中で、必要に応じて非毒性界面活性剤とともに混合されて調製することができる。分散液もまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、トリアセチン、およびその混合物中で、ならびにオイル中で調製することができる。通常の保存および使用の条件下で、これらの調製物は、微生物の増殖を妨害するために保存剤を含み得る。

20

【0308】

注射または注入のために適切な薬学的投与形態には、ジアリールヒダントイン化合物を含む、滅菌水性溶液または分散液または滅菌粉末が含まれ得、これらは、滅菌注射用または注入用溶液または分散液の即時調製のために適合され、必要に応じてリポソームにカプセル化される。すべての場合において、最終的な投与形態は、製造および保存の条件下で、滅菌状態であり、液状であり、かつ安定であるべきである。液体キャリアまたはビヒクルは、溶媒または液体分散媒体であり得、これには、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど）、植物油、非毒性グリセリルエステル、および適切なその混合物が含まれる。適切な流動性は、例えば、リポソームの形成によって、分散液の場合には必要とされる粒子サイズの維持によって、または界面活性剤の使用によって維持することができる。微生物の作用の防止は、種々の抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどによってもたらすことができる。多くの場合において、等張剤、例えば、糖、緩衝剤、または塩化ナトリウムを含めることが好ましい。注射用組成物の吸収の延長は、組成物中での、吸収を遅延させる剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの使用によってもたらすことができる。

30

【0309】

滅菌注射用溶液は、必要とされる場合、上記に列挙された種々の他の成分とともに、適切な溶媒中に必要量でジアリールヒダントイン化合物を組み込むこと、次いで濾過滅菌によって調製する。滅菌注射用溶液の調製のための滅菌粉末の場合において、調製の好ましい方法は、真空乾燥および凍結乾燥技術であり、これは、以前に滅菌濾過した溶液中に存在する活性成分および任意のさらなる所望の成分の粉末を生じる。

40

【0310】

局所的投与のために、ジアリールヒダントイン化合物は、純粋な形態で適用され得る。しかし、一般的には、固体または液体であり得る、皮膚科学的に受容可能なキャリアと組み合わせ、組成物または処方物として皮膚にそれらを投与することが望ましい。

【0311】

50

有用な固体キャリアには、微細に分割した固体、例えば、タルク、クレイ、微結晶セルロース、シリカ、アルミナなどが含まれる。他の固体キャリアとしては、非毒性ポリマーナノ粒子または微粒子が挙げられる。有用な液体キャリアには、水、アルコール、またはグリコール、または水/アルコール/グリコールのブレンドが含まれ、ここで、ジアリールヒダントイン化合物は、必要に応じて、非毒性界面活性剤の補助を伴って、有効レベルで溶解または分散され得る。芳香剤およびさらなる抗微生物剤などのアジュバントは、所定の用途のために特性を最適化するために加えることができる。得られる液体組成物は、吸収パッドから適用し、含浸絆創膏および他の包帯に使用し、またはポンプ型もしくはエアロゾルスプレーを使用して罹患した部位に噴霧することができる。

【0312】

合成ポリマー、脂肪酸、脂肪酸塩およびエステル、脂肪アルコール、修飾セルロースまたは修飾ミネラル物質などの増粘剤もまた、ユーザーの皮膚への直接的な適用のために、液体キャリアとともに利用されて、広げることができるペースト、ゲル、軟膏、ソープなどを形成することができる。

【0313】

皮膚にジアリールヒダントイン化合物を送達するために使用することができる有用な皮膚科学的組成物の例は当該分野において公知である；例えば、J a c q u e tら（米国特許第4,608,392号）、G e r i a（米国特許第4,992,478号）、S m i t hら（米国特許第4,559,157号）およびW o r t z m a n（米国特許第4,820,508号）を参照のこと。これらのすべては、参照により本明細書に援用される。

【0314】

化学式Iの化合物の有用な投薬量は、それらのインビトロ活性、および動物モデルにおけるインビボ活性を比較することによって決定することができる。マウス、および他の動物における有効な投薬量をヒトに外挿するための方法は当該分野において公知である；例えば、米国特許第4,938,949号を参照のこと。これは、参照により本明細書に援用される。

【0315】

例えば、ローションなどの液体組成物中のジアリールヒダントイン化合物の濃度は、約0.1~25%重量、または約0.5~10%重量であり得る。ゲルまたは粉末などの半固体または固体組成物中の濃度は、約0.1~5%重量、または0.5~2.5%重量であり得る。

【0316】

治療における使用のために必要とされるジアリールヒダントイン化合物の量は、選択した特定の塩に伴って変化するだけでなく、投与の経路、治療される状態、ならびに患者の年齢および状態に伴って変化し、最終的には、医師または臨床医の裁量にある。

【0317】

本発明の薬剤の有効な投薬量および投与の経路は、従来的である。薬剤の正確な量（有効用量）は、被験体から被験体で、例えば、被験体の種、年齢、体重および全身（g e n e r a l）もしくは臨床的な状態、治療される任意の障害の重篤度またはメカニズム、使用される特定の薬剤またはビヒクル、投与の方法およびスケジュールなどに依存して変化

する。治療有効用量は、当業者に公知である従来的な手順によって経験的に決定することができる。例えば、The Pharmacological Basis of Therapeutics、GoodmanおよびGilman編、Macmillan Publishing Co., New Yorkを参照のこと。例えば、有効用量は、細胞培養アッセイまたは適切な動物モデルのいずれかで最初に見積もることができる。動物モデルはまた、適切な濃度範囲および投与の経路を決定するために使用されてもよい。このような情報は、ヒトにおける投与のための有用な用量および経路を決定するために使用することができる。治療用量はまた、匹敵し得る治療薬剤についての投薬量との類似性によって選択することもできる。

10

20

30

40

50

【0318】

特定の投与の様式および投薬レジメンは、担当の臨床医によって、その症例の詳細（例えば、被験体、疾患、含まれる疾患状態、および治療が予防的か否か）を考慮に入れて、選択される。治療は、数日間から数ヶ月間、または数年間さえの期間にわたって、毎日の、または一日複数回の用量の化合物を含んでもよい。

【0319】

しかし、一般的には、適切な用量は、1日あたり、約0.001～約100 mg/kg体重、例えば、約0.01～約100 mg/kg体重、例えば、約0.1 mg/kg体重より上の範囲、または1日あたりレシピエントのキログラム体重あたり、約1～約10 mg/kgの範囲である。例えば、適切な用量は、1日あたり体重kgあたり、約1 mg/kg、10 mg/kg、または50 mg/kgであり得る。

10

【0320】

ジアリールヒダントイン化合物は、単位剤形で便利に投与され、これは例えば、単位剤形あたり、0.05～10000 mg、0.5～10000 mg、5～10000 mg、または約100 mgの活性成分を含む。

【0321】

ジアリールヒダントイン化合物は、例えば、約0.5～約75 μM、約1～50 μM、約2～約30 μM、または約5～約25 μMのピーク血漿濃度を達成するように投与することができる。例示的な所望の血漿濃度には、少なくとも0.25、0.5、1、5、10、25、50、75、100または200 μMまたはそれ以下が含まれる。例えば、血漿レベルは、約1～100マイクロモル濃度または約10～約25マイクロモル濃度であり得る。これは、例えば、必要に応じて生理食塩水中での、ジアリールヒダントイン化合物の0.05～5%溶液の静脈内注射によって達成され得、または約1～100 mgのジアリールヒダントイン化合物を含むボラスとして経口投与され得る。所望の血液レベルは、約0.00005～5 mg/kg体重/時間、例えば、少なくとも0.00005、0.0005、0.005、0.05、0.5、または5 mg/kg/hr、またはそれ以下を提供するために連続注入によって維持されてもよい。代替として、このようなレベルは、約0.0002～20 mg/kg体重、例えば、少なくとも0.0002、0.002、0.02、0.2、2、20、または50 mg/kg体重、またはそれ以下のジアリールヒダントイン化合物/kg体重を含む間欠的注入によって得ることができる。

20

30

【0322】

ジアリールヒダントイン化合物は、単回用量で、または適切な間隔で、例えば、1日あたり2回、3回、4回もしくはそれ以上のサブ用量として投与される分割用量で便利に提供されてもよい。サブ用量それ自体は、例えば、吸入器からの複数吸入のような、多数の大まかに間隔のあいた投与にさらに分割されてもよい。

【0323】

多数の上記に同定された化合物が、ホルモン抵抗性前立腺癌細胞に関してはほとんど活性を示さないか、または全く活性を示さない。これらの化合物は強力なAR阻害剤であるため、これらは前立腺癌を治療する際に使用可能であるのみならず、良性前立腺過形成、毛髪の喪失、およびざ瘡などの、他のAR関連疾患または状態を治療するために使用可能である。ARは核内レセプターのファミリーに属しているため、これらの化合物は、他の核内レセプター、例えば、エストロゲンレセプターおよびペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターを標的とする薬物合成のための骨格として働き得る。それゆえに、これらは、核内レセプターが役割を果たす他の疾患（例えば、乳癌、卵巣癌、糖尿病、心臓病、および代謝関連疾患）のためにさらに開発される可能性がある。

40

【0324】

本明細書において例証されかつ議論された実施形態は、本発明を作製および使用するために本発明者らが知っている最良の方法を、当業者に教示することのみを意図している。本明細書中の何も、本発明の範囲を限定するものとして見なされるべきではない。提示したすべての実施例は、代表的かつ非限定的である。本発明の上記の実施形態は、上記の教

50

示に鑑みて、当業者によって認識されるように、本発明から逸脱することなく、修飾または変更され得る。それゆえに、本発明は、別に詳細に記載したものではなく、特許請求の範囲またはそれらの等価物の範囲内で実施され得ることが理解される。

【 図 1 】

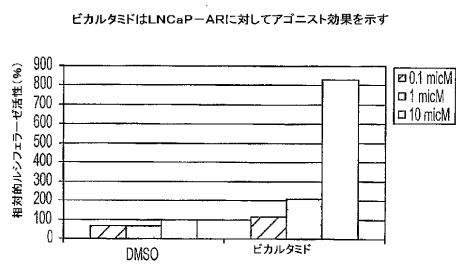


FIG. 1

【 図 3 】

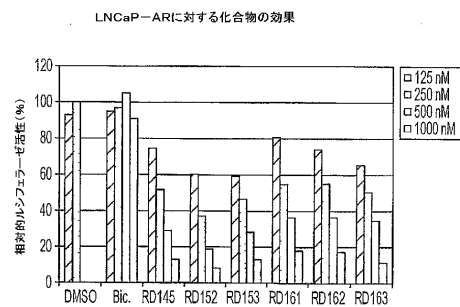


FIG. 3

【 図 2 】

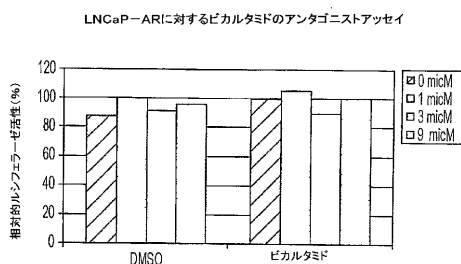


FIG. 2

【 図 4 】

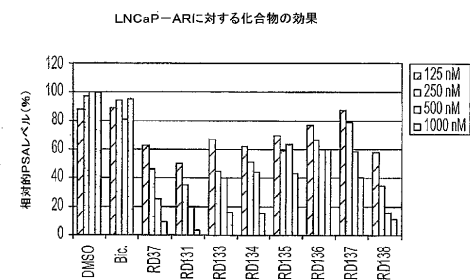


FIG. 4

【 図 5 】

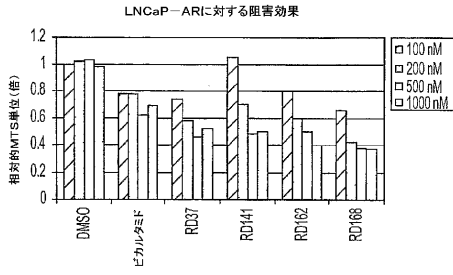


FIG. 5

【 図 7 】

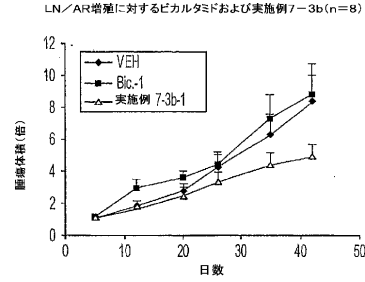


FIG. 7A

【 図 6 】

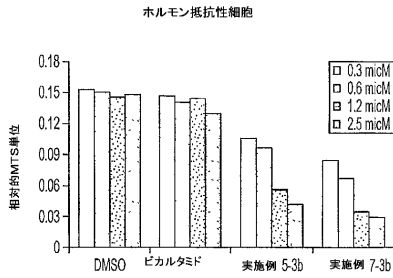


FIG. 6

LN/AR増殖に対する実施例7-3b (n=8)

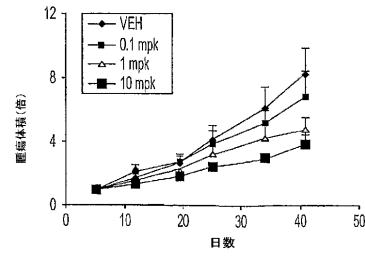


FIG. 7B

【 図 8 】

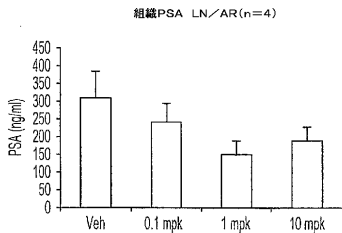


FIG. 8

【 図 9 】

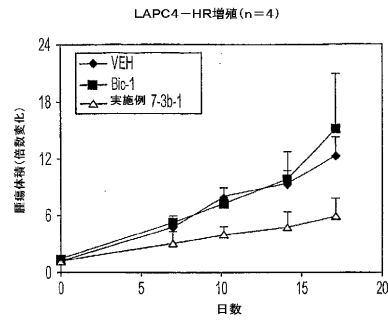


FIG. 9A

LAPC4-HR PSA (17日, n=4)

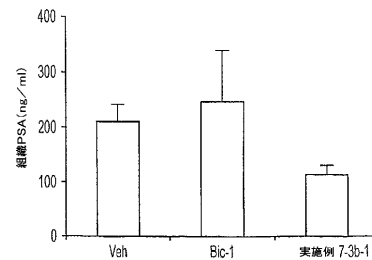


FIG. 9B

【 図 1 0 】

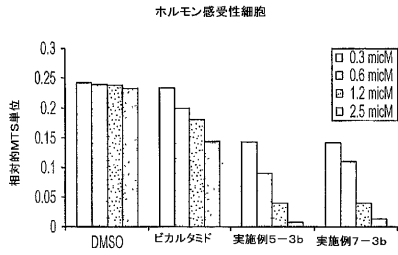


FIG. 10

【 図 1 1 】

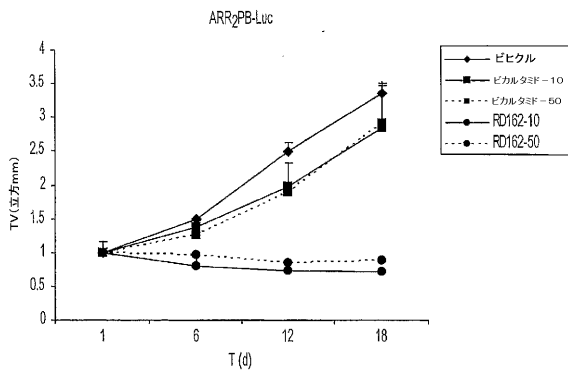


FIG. 11

【 図 1 3 】

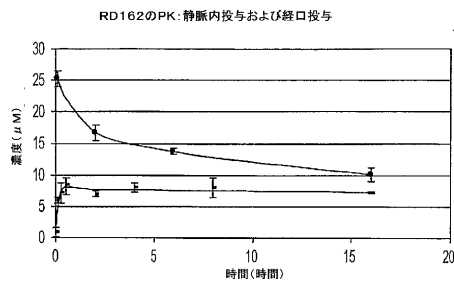


FIG. 13

【 図 1 4 】

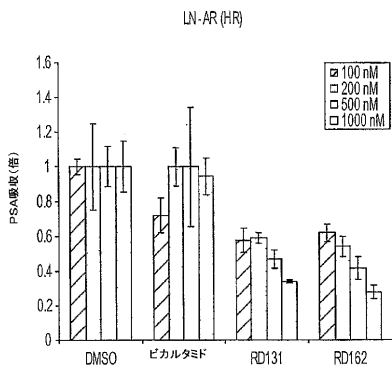
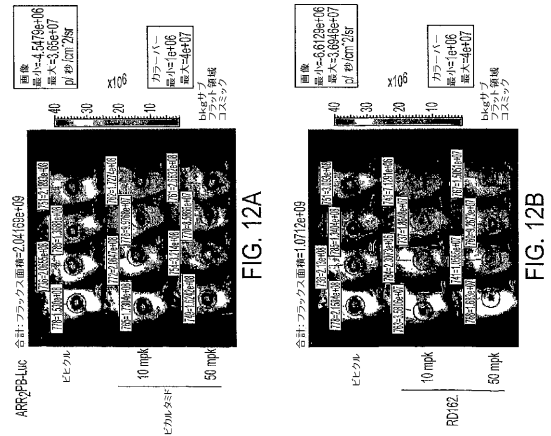
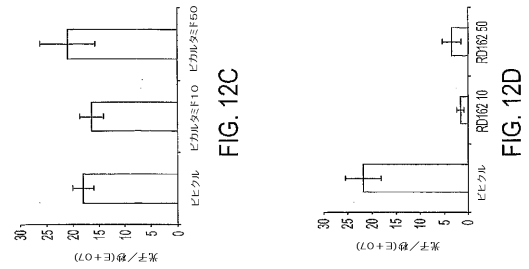


FIG. 14

【 図 1 2 】



【 図 1 5 】

ビカルタミド、RD37、RD131およびRD162の特徴

名称	構造	IC ₅₀ (nM)	LogP	C ₅₀ , 10mpk (μM)	C ₅₀ , 25mpk (μM)	C ₅₀ , 50mpk (μM)
Bic	<chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=O)C2=CC=C(C=C2)C(=O)C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F</chem>	1000	2.91	10.0	11.4	11.9
RD37	<chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=O)C2=CC=C(C=C2)C(=O)C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F</chem>	124	4.20	NA	NA	NA
RD131	<chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=O)C2=CC=C(C=C2)C(=O)C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F</chem>	92	3.44	0.39	0.43	0.40
RD162	<chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=O)C2=CC=C(C=C2)C(=O)C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F</chem>	122	3.20	9.9	10.7	10.2

FIG. 15A

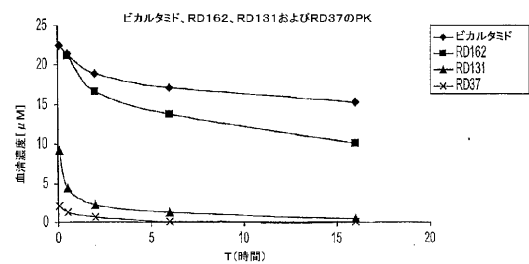


FIG. 15B

【 図 16 】

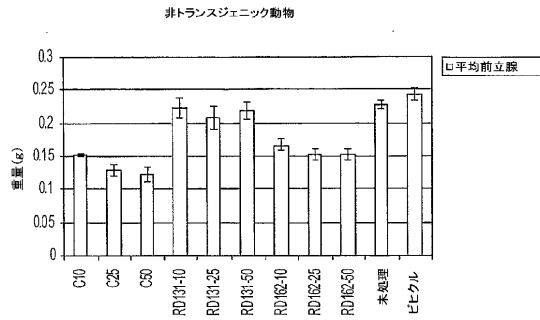


FIG. 16

【 図 18 】

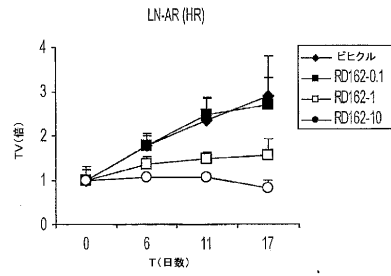


FIG. 18

【 図 17 】

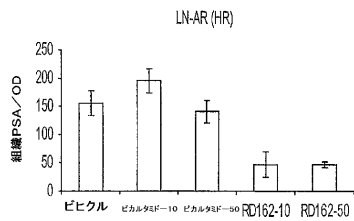


FIG. 17

【 図 19 】

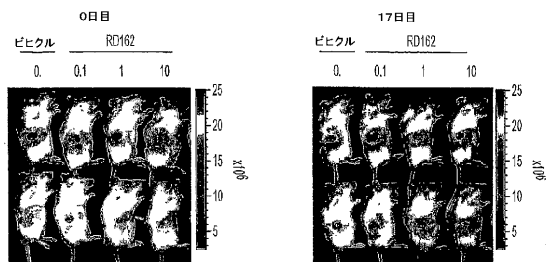


FIG. 19A

FIG. 19B

【 図 20 】

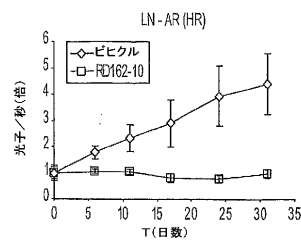


FIG. 20A

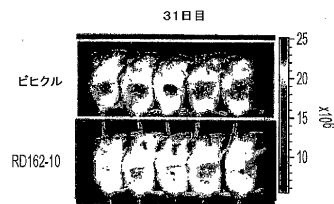


FIG. 20B

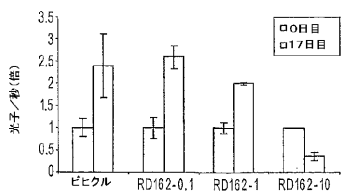


FIG. 19C

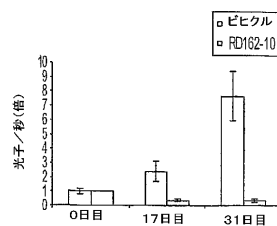


FIG. 20C

【 図 2 1 】

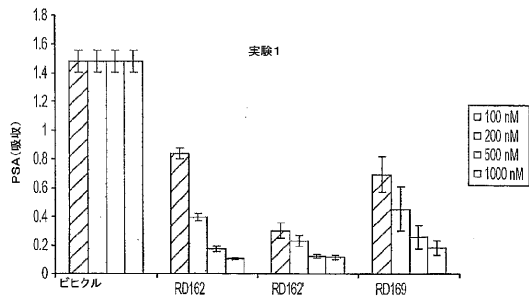


FIG. 21A

【 図 2 2 】

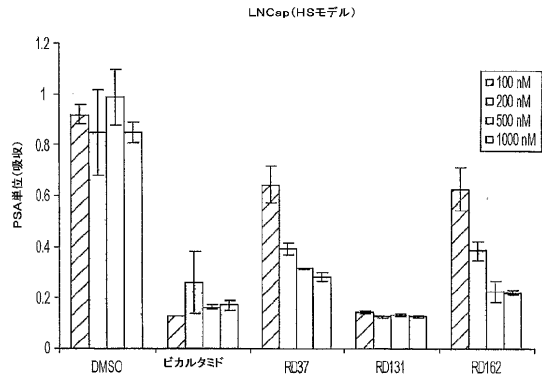


FIG. 22

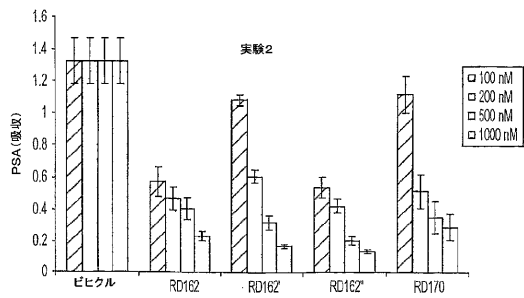


FIG. 21B

【 図 2 3 】

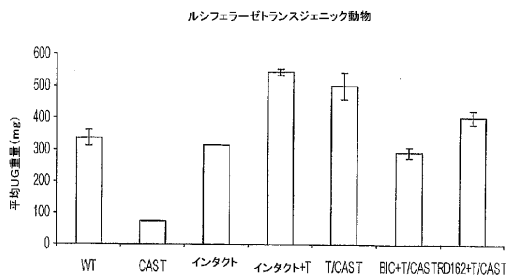


FIG. 23A

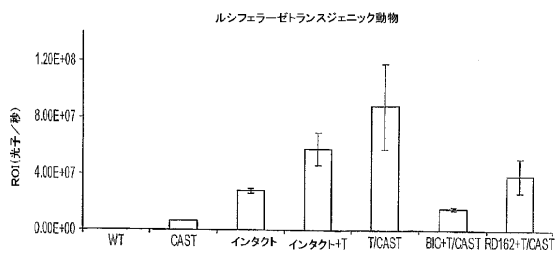


FIG. 23B

【 図 2 4 】

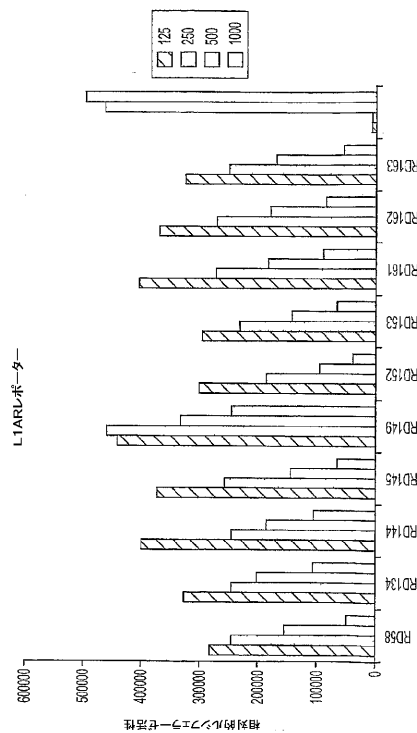


FIG. 24

【 25 】

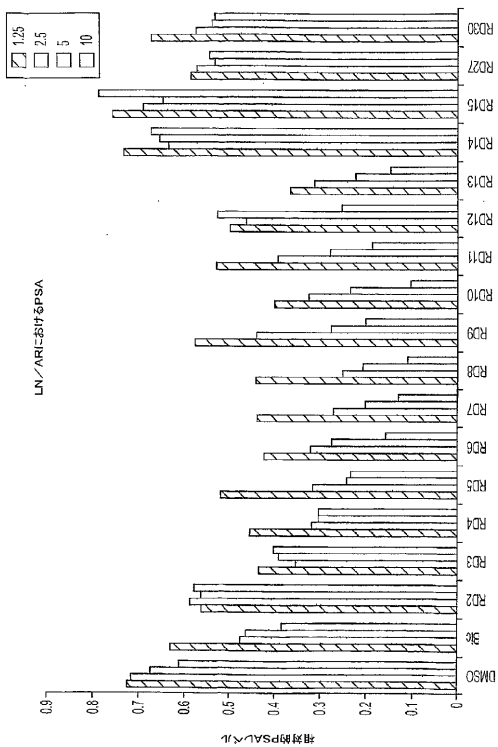


FIG. 25

【 26 】

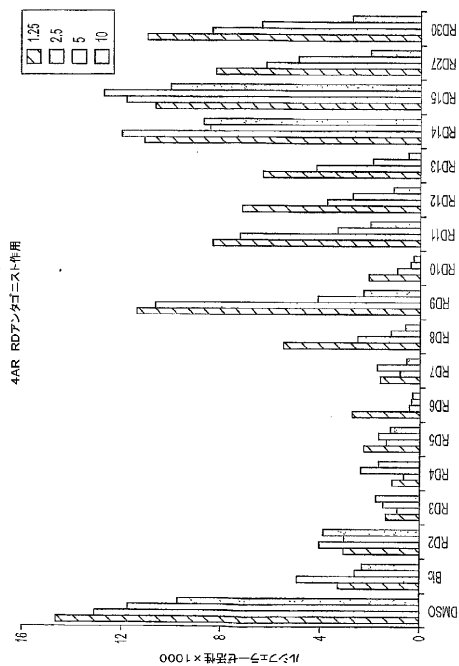


FIG. 26

【 27 】

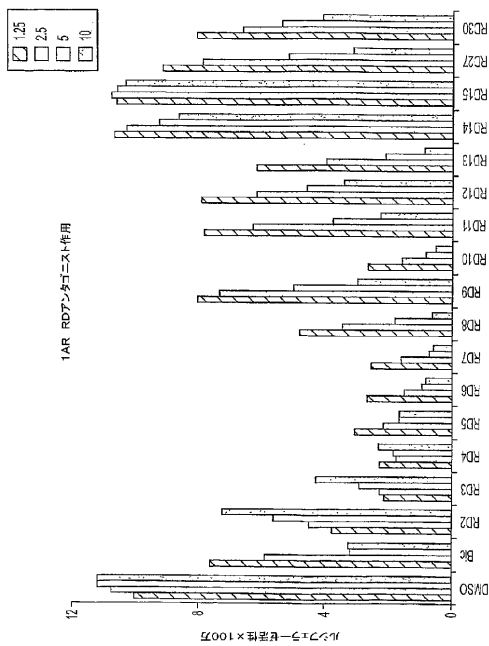


FIG. 27

【 28 】

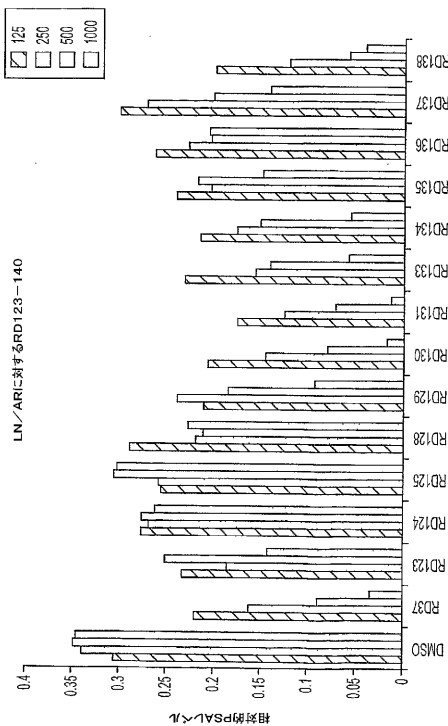


FIG. 28

【 29 】

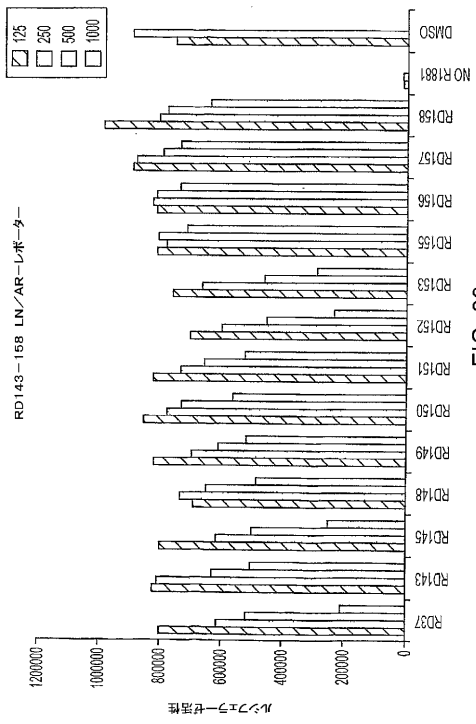


FIG. 29

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	9/14	(2006.01)	A 6 1 K 9/14
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K 9/48
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 K	9/22	(2006.01)	A 6 1 K 9/22
			A 6 1 P 43/00 1 1 1

- (31)優先権主張番号 60/756,552
 (32)優先日 平成18年1月6日(2006.1.6)
 (33)優先権主張国 米国(US)

早期審査対象出願

- (72)発明者 チャールズ エル. ソーヤーズ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 0 0 4 9 , ロサンゼルス, マンデビル キャニオン ロ
 ード 3 3 4 3
- (72)発明者 マイケル イー. ユング
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 0 0 6 4 , ロサンゼルス, マニング アベニュー 2 3
 3 5
- (72)発明者 チェン チャーリー ディー.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 0 0 6 6 , ロサンゼルス, ソーテル ブールバード 3
 3 0 0 , ナンバー 3 0 6
- (72)発明者 サメディー オーク
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 0 0 3 4 , ロサンゼルス, ローズ アベニュー 1 0 8
 0 1 , アpartment ナンバー 6
- (72)発明者 ディレック ウェルスビー
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 2 3 5 , ノースリッジ, ルマーシュ ストリート 1
 8 4 2 0 , アpartment ナンバー 1 2
- (72)発明者 クリス トラン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 7 7 0 , ローズミード, マスカテル アベニュー 4
 5 5 1
- (72)発明者 ジョン ウォンビパット
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 0 0 6 , アルカディア, イー. ジャカランダ サー
 クル 1 3 4 0
- (72)発明者 ヨー ドンウォン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 0 0 3 4 , ロサンゼルス, ローズ アベニュー 1 0 7
 6 7 , アpartment ナンバー 4 5

審査官 田村 聖子

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 A 6 1 K、C 0 7 D
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)