

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 18 年 1 月 5 日 (2006.1.5)

【公表番号】特表 2005-525337 (P2005-525337A)

【公表日】平成 17 年 8 月 25 日 (2005.8.25)

【年通号数】公開・登録公報 2005-033

【出願番号】特願 2003-567399 (P2003-567399)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/277 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 P 5/28 (2006.01)

A 6 1 P 13/08 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 P 17/08 (2006.01)

A 6 1 P 17/14 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 C 255/50 (2006.01)

C 0 7 C 255/57 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/277

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 45/06

A 6 1 P 5/28

A 6 1 P 13/08

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 17/08

A 6 1 P 17/14

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 C 255/50

C 0 7 C 255/57

【手続補正書】

【提出日】平成 16 年 11 月 15 日 (2004.11.15)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 4 3

【補正方法】変更

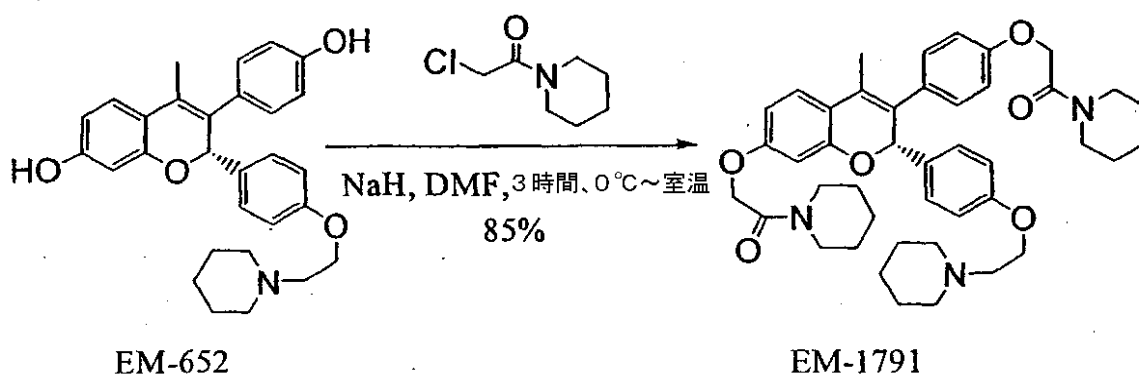
【補正の内容】

【0 0 4 3】

本発明のいくつかの態様では、本発明の抗アンドロゲンは併用療法の一部としてその他の活性成分と組み合わせて用いられる。例えば、新規な抗アンドロゲンは別の 5 - レダクターゼ阻害剤、5 型 17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害剤、あるいは

前立腺短鎖デヒドロゲナーゼレダクターゼ1阻害剤とともに用いてもよく、これらの他の成分は抗アンドロゲンと同じ医薬組成物の組み込まれてもよいし、別々に投与されてもよい。併用療法はしたがってジヒドロテストステロンまたはその前駆体の産生を阻害する1または複数の化合物による治療を含む。本発明の好ましい態様において、局所用医薬組成物はさらにステロイド5 - レダクターゼ活性の阻害剤を含む。1つのそのような阻害剤（「プロペシア（Propecia）またはプロスカル（Proscar）」）はMerck Sharp and Dohmeから市販されている。5型17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害剤（より具体的には化合物EM - 1404）は、国際特許出願第WO 99 / 46279号に開示されている。前立腺短鎖デヒドロゲナーゼレダクターゼ1（PSDR1）の阻害剤の1つであるEM - 1791は米国特許第6060503号に開示されているベンゾピラン化合物から以下のスキームにしたがって容易に合成できる。

【化35】



【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0046

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0046】

PSDR-1阻害剤を本明細書に記載する本発明にしたがって併用療法に用いる場合、経口用量は好ましくは10mg～2000mg/日/50kg体重、より好ましくは100mg/日～1000mg/日、例えばEM-1791、500mg/日である。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

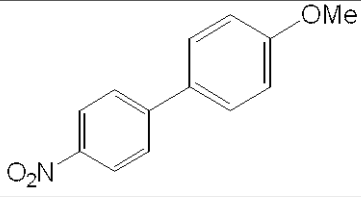
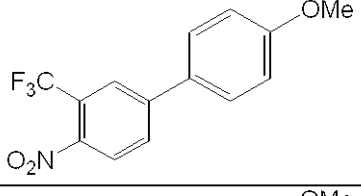
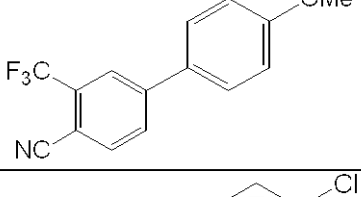
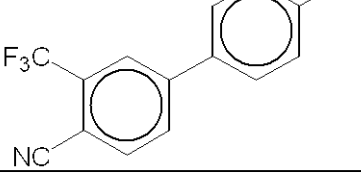
【補正対象項目名】0054

【補正方法】変更

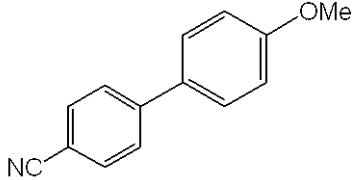
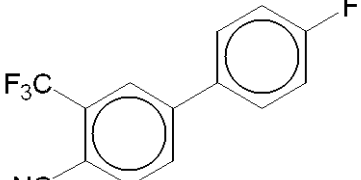
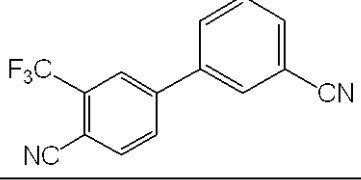
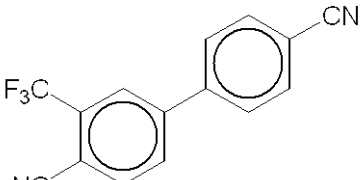
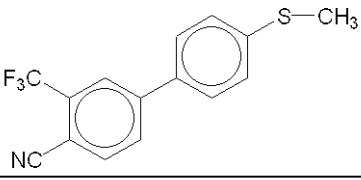
【補正の内容】

【0054】

【表 1 - 1】

名称	構造	インビトロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒドロキシ フルタミド/ Ki 被験 化合物	抗アンドロゲン 活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
1	2	3	4	5	6
EM-3234		<0.2	>500	ND	ND
EM-3393		0.4	129	0	0
EM-3394		1.1	49.5	0	0
EM-3703		0.3	97	15	18

【表 1 - 2】

名称	構造	インビトロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒドロキシ フルタミド/ Ki 被験 化合物	抗アンドロゲン 活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-3704		<0.2	>500	0	13
EM-3705		0.7	129	71 84	101 99
EM-3729		<0.2	>500	4	0
EM-3730		0.2 0.6	190 152	154 113	99 102
EM-3732		<0.2	>500	54	55

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

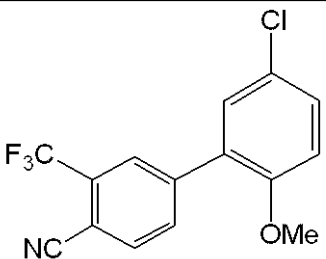
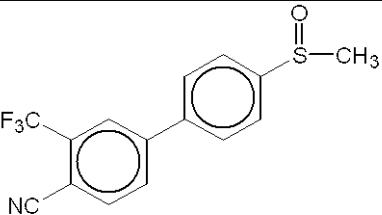
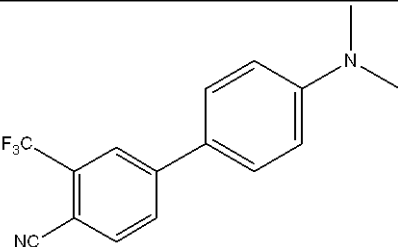
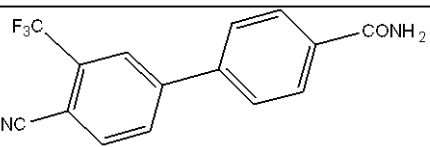
【補正対象項目名】0055

【補正方法】変更

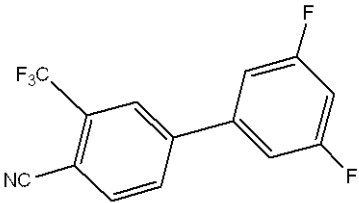
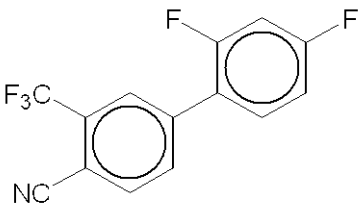
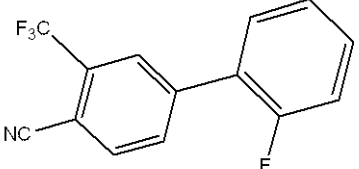
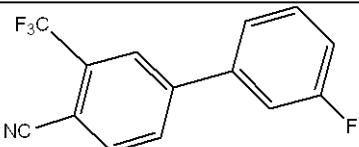
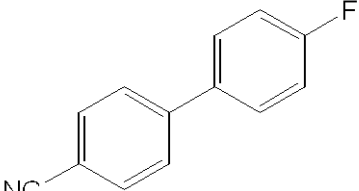
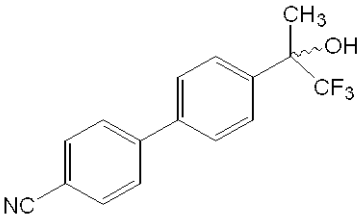
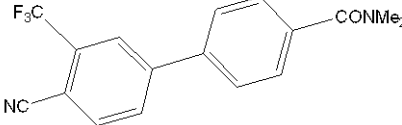
【補正の内容】

【0055】

【表 1 - 3】

名称	構造	インビトロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒドロキシ フルタミド/ Ki 被験 化合物	抗アンドロ ゲン活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-3747		<0.2	>500	13	0
EM-3812		<0.2	>500	50	54
EM-3814		0.9	150	41	0
EM-3971		<0.2	>500	11	0

【表 1 - 4】

名称	構造	インビトロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒドロキシフルタミト / Ki 被験化合物	抗アンドロゲン活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-3974		<0.2	>500	13	0
EM-3975		0.77	131	102	98
EM-3976		<0.2	>500	30	35
EM-3977		<0.2	>500	27	0
EM-3978		<0.2	>500	41	24
EM-3979		<0.2	>500	52	40
EM-3986		<0.2	>500	29	9

【補正対象書類名】明細書

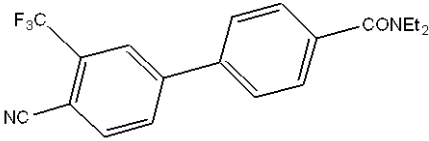
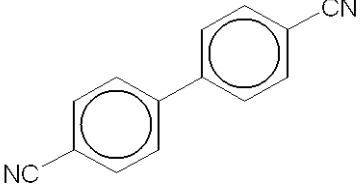
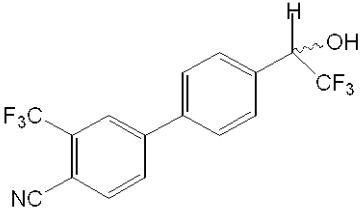
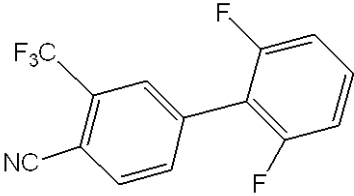
【補正対象項目名】0056

【補正方法】変更

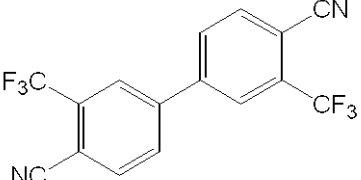
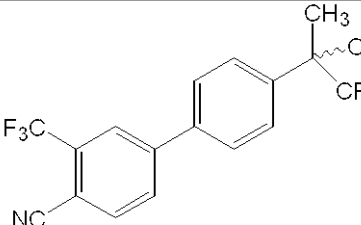
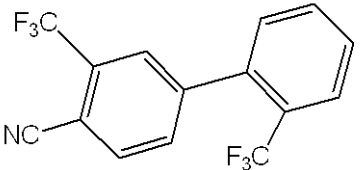
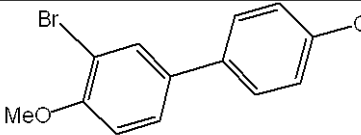
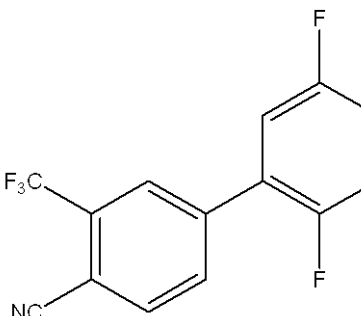
【補正の内容】

【0056】

【表1-5】

名称	構造	インビトロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒドロキシフルタミド / Ki 被験化合物	抗アンドロゲン活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-3987		<0.2	>500	0	0
EM-3993		<0.2	>500	57	61
EM-3998		<0.2	>500	47	71
EM-4004		<0.2	>500	14	32

【表 1 - 6】

名称	構造	インビトロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒトプロキシ フルタミド/ Ki 被験 化合物	抗アンドロ ゲン 活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-4012		<0.2	>500	28	58
EM-4026		<0.2	>500	37	52
EM-4034		<0.2	>500	0	0
EM-4036		<0.2	>500	0	0
EM-4046		<0.2	>500	0	13

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

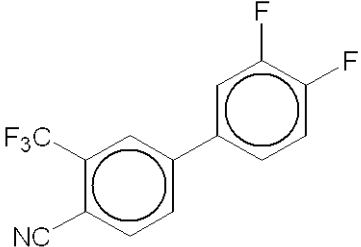
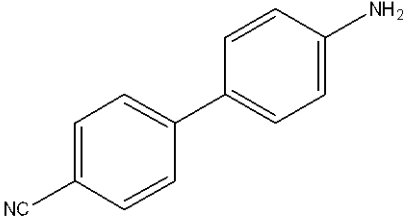
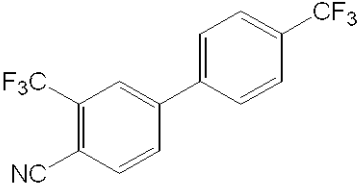
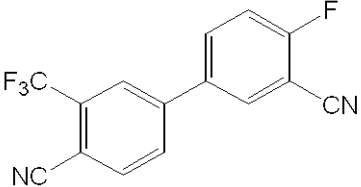
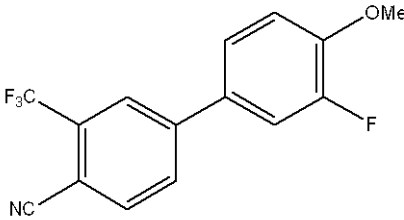
【補正対象項目名】0057

【補正方法】変更

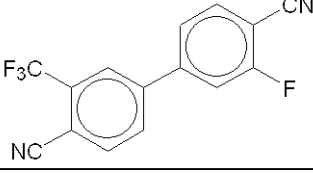
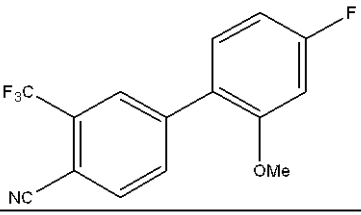
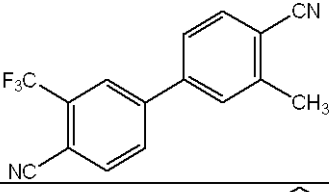
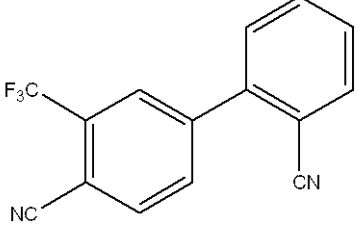
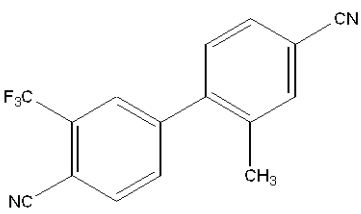
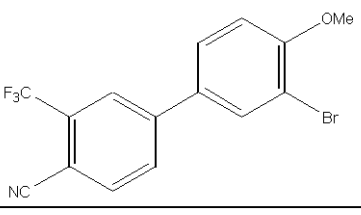
【補正の内容】

【0057】

【表 1 - 7】

名称	構造	インビトロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒドロキシフルタミド / Ki 被験化合物	抗アンドロゲン 活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-4047		<1	>100	68	59
EM-4049		<0.2	>500	0	21
EM-4051		<0.2	>500	19	59
EM-4056		<0.2	>500	21	18
EM-4057		1.2	84	0	15

【表 1 - 8】

名称	構造	インビトロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒドロキシ フルタミド/ Ki 被験 化合物	抗アンドロゲン 活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-4065		<0.2	>500	60	85
EM-4068		0.9	96	0	0
EM-4069		0.7	110	0	0
EM-4071		2.5	33	24	41
EM-4079		0.8	78	43	25
EM-4080		0.6	102	4	0

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

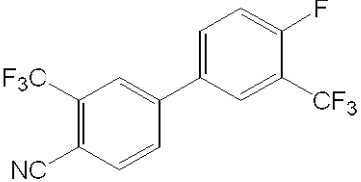
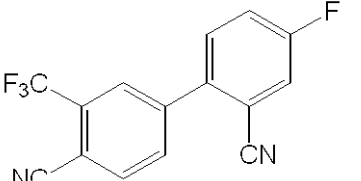
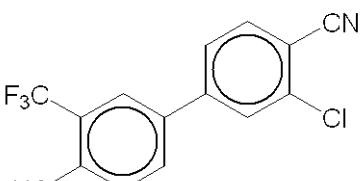
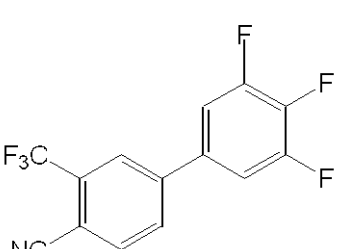
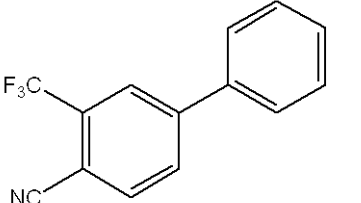
【補正対象項目名】 0 0 5 8

【補正方法】 変更

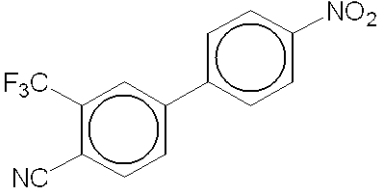
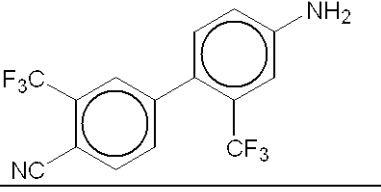
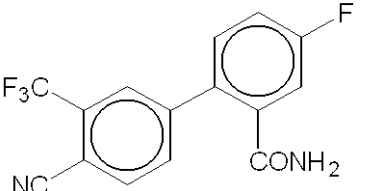
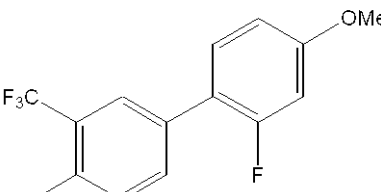
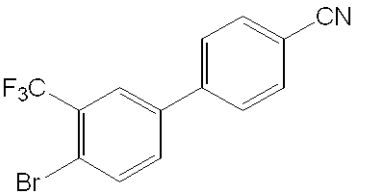
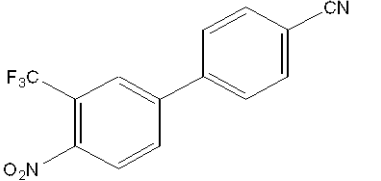
【補正の内容】

【 0 0 5 8 】

【表 1 - 9】

名称	構造	インビトロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒドロキシ フルタミド/ Ki 被験 化合物	抗アンドロゲン 活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-4093		<0.2	>500	18	45
EM-4096		<0.2	>500	33	0
EM-4108		0.6	112	73	95
EM-4116		<0.2	>500	38	49
EM-4118		<0.2	>500	0	10

【表 1 - 10】

名称	構造	インビトロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒト・ロキ フルタミド / Ki 被験 化合物	抗アンドロ ゲン 活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-4149		<0.2	>500	65	104
EM-4154		0.7	145	60	86
EM-4171		0.2	943	188	112
EM-4174		2.1	77	38	53
EM-4177		<0.2	>500	10	34
EM-4180		<0.2	>500	10	27

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

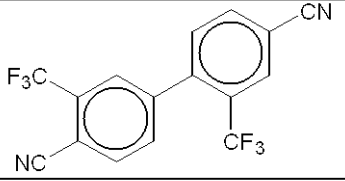
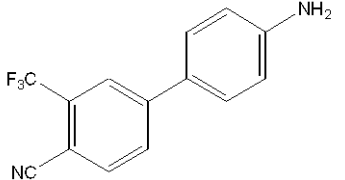
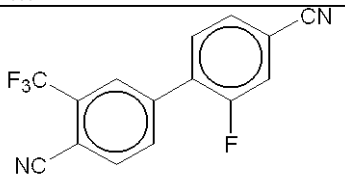
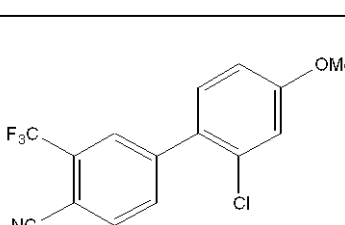
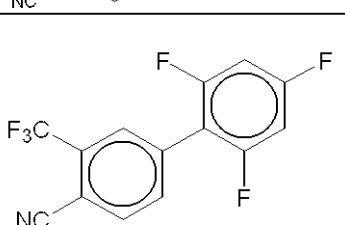
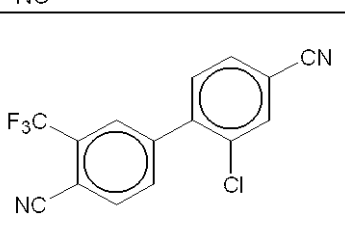
【補正対象項目名】0059

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 5 9 】

【 表 1 - 1 1 】

名称	構造	インビトロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒト α キシ フルタミド / Ki 被験 化合物	抗アンド ロゲン 活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効 性 対 flu 経口 DHT
EM-4185		0.7	193	127	102
EM-4186		1.2	118	13	19
EM-4189		1.1	132	154	106
EM-4190		0.9	162	35	27
EM-4203		0.6	280	102	91
EM-4205		3.0	52	152	106

【 手続補正 9 】

【 補正対象書類名 】 明細書

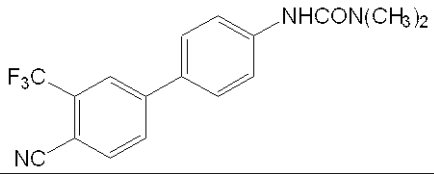
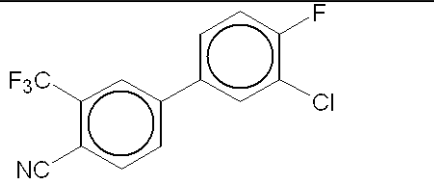
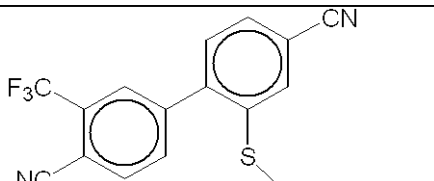
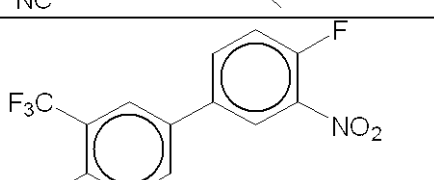
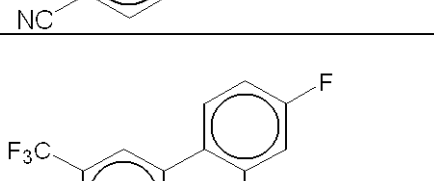
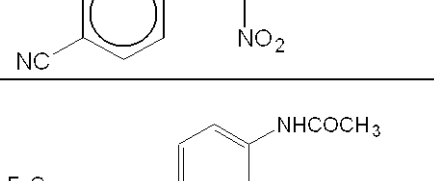
【 補正対象項目名 】 0 0 6 0

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 0 0 6 0 】

【表 1 - 1 2】

名称	構造	インビトロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒト ^α キシフルタミド/ Ki 被験化合物	抗アンドロゲン 活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-4206		<0.2	>500	48	29
EM-4216		<0.2	>500	0	68
EM-4227		1.2	121	56	91
EM-4230		<0.2	>500	26	49
EM-4234		3.2	43.2	122	101
EM-4243		<0.2	>500	51	42

【手続補正 1 0】

【補正対象書類名】明細書

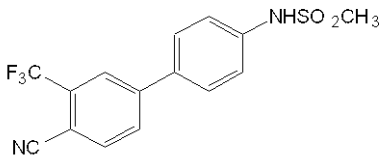
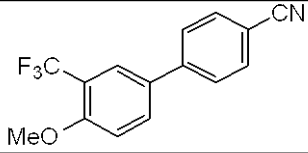
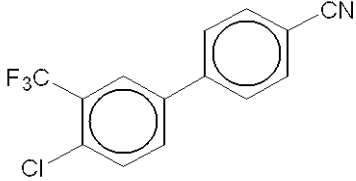
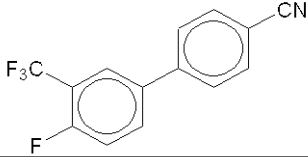
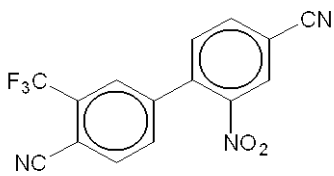
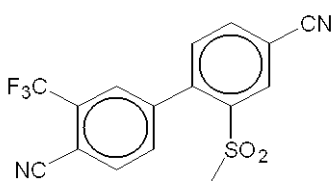
【補正対象項目名】0 0 6 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 6 1】

【表 1 - 1 3】

名称	構造	インビトロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒト ^α キシフルタミド/ Ki 被験化合物	抗アンドロゲン 活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-4244		<0.2	>500	53	19
EM-4246		<0.2	>500	42	0
EM-4248		<0.2	>500	31	23
EM-4249		<0.2	>500	18	28
EM-4253		<0.2	>500	53	62
EM-4255		<0.2	>500	76	77

【手続補正 1 1】

【補正対象書類名】明細書

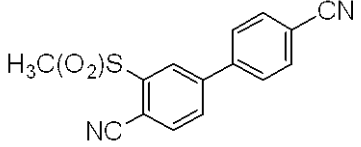
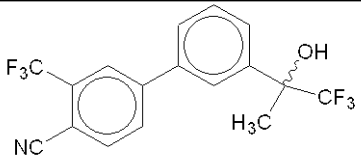
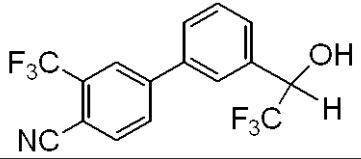
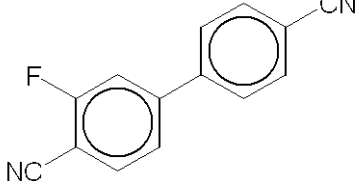
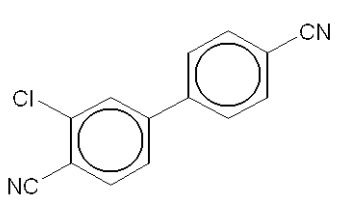
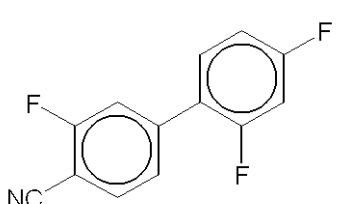
【補正対象項目名】0 0 6 2

【補正方法】変更

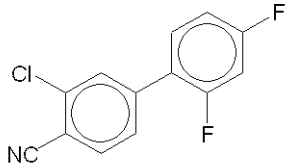
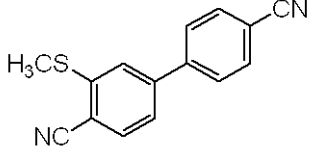
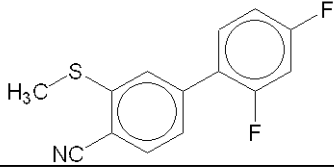
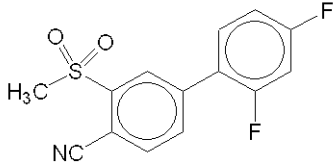
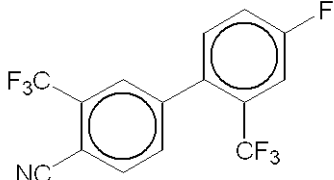
【補正の内容】

【0 0 6 2】

【表 1 - 1 4】

名称	構造	インビトロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒト [*] ロキ シ フルタミト [*] / Ki 被験 化合物	抗アンド ロゲン 活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-4263		<0.2	>500	20	6
EM-4264		1.6	54	98	90
EM-4265		0.7	116	0	24
EM-4280		<0.2	>500	76	81
EM-4281		0.6	145	137	100
EM-4282		<0.2	>500	89	87

【表 1 - 1 5】

名称	構造	インビトロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒトマシフルタミド/ Ki 被験化合物	抗アンドロゲン 活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-4283		2.3	37	120	99
EM-4285		<0.2	>500	7	0
EM-4288		4.4	28	73	64
EM-4292		<0.2	>500	56	60
EM-4296		<0.2	>500	60	87

【手続補正 1 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0063

【補正方法】変更

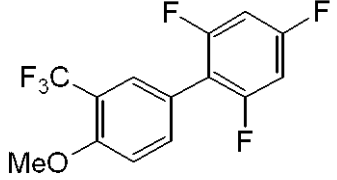
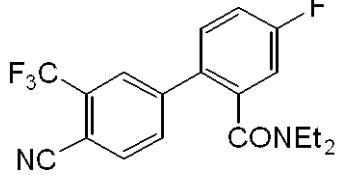
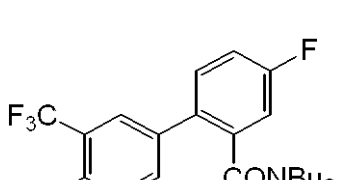
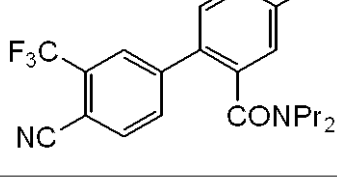
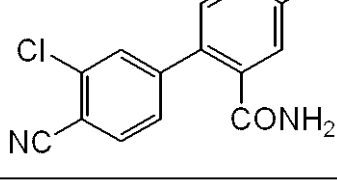
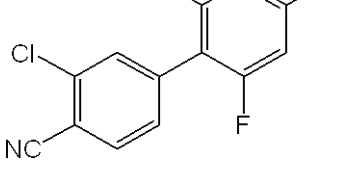
【補正の内容】

【0063】

【表 1 - 1 6】

名称	構造	インビドロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒドロキ シ フルタミド/ Ki 被験 化合物	抗アンド ロゲン 活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-4320		<0.2	>500	87	101
EM-4338		<0.2	>500	28	43
EM-4344		<0.2	>500	2	19
EM-4633		0.8	96	0	16
EM-4792		<0.2	>500	49	76

【表 1 - 17】

名称	構造	インビドロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒト [*] ロキ シ フルタミト [*] / Ki 被験 化合物	抗アンド ロゲン 活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-4833		<0.2	>500	4	20
EM-4841		<0.2	>500	140	99
EM-4844		<0.2	>500	111	96
EM-4845		<0.2	>500	163	110
EM-4849		<0.2	>500	121	102
EM-4851		<0.2	>500	75	86

【手続補正 13】

【補正対象書類名】明細書

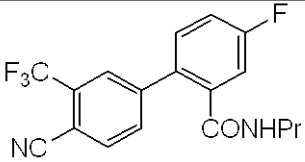
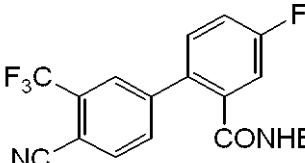
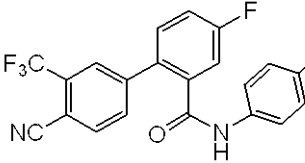
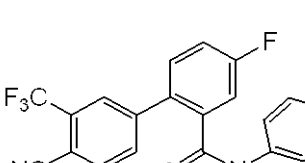
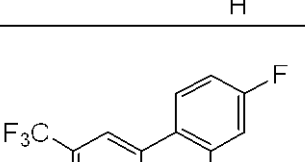
【補正対象項目名】0064

【補正方法】変更

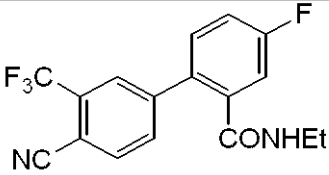
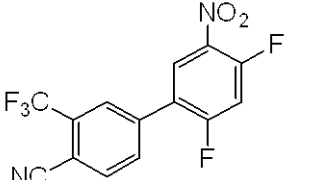
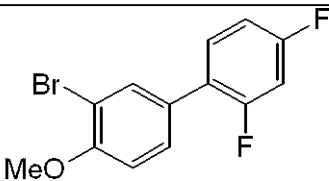
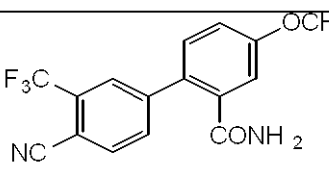
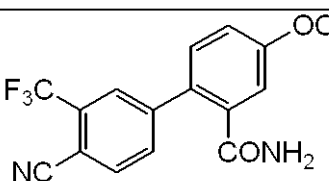
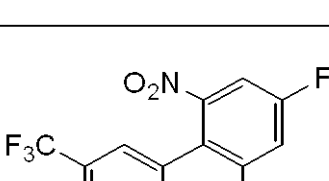
【補正の内容】

【0064】

【表1-18】

名称	構造	インビドロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒドロキシ フルタミド/ Ki 被験 化合物	抗アンドロゲ ン 活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有 効性 対 flu 経口 DHT
EM-4855		<0.2	>500	194	103
EM-4856		<0.2	>500	123	96
EM-4863		0.3	161	0	19
EM-4864		<0.2	>500	ND	ND
EM-4865		<0.2	>500	189	100

【表 1 - 19】

名称	構造	インビドロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒトロキソ フルミド/ Ki 被験 化合物	抗アンドロゲ ン 活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効 性 対 flu 経口 DHT
EM-4866		<0.2	>500	191	106
EM-4867		<0.2	>500	0	0
EM-4871		<0.2	>500	29	29
EM-4905		<0.2	>500	ND	ND
EM-4925		<0.2	>500	0	0
EM-4947		<0.2	>500	0	3

【手続補正 14】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0065

【補正方法】変更

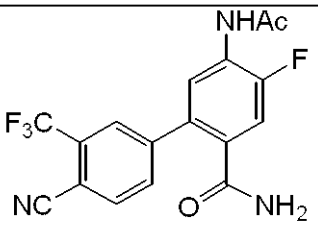
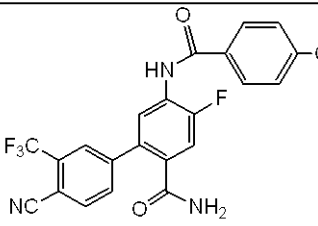
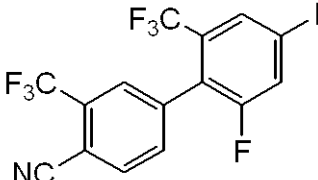
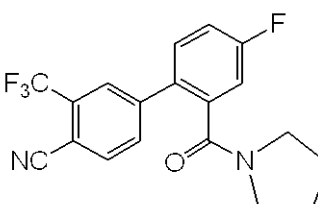
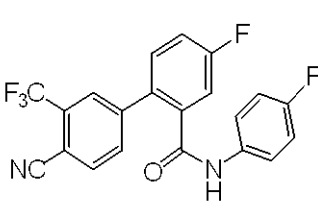
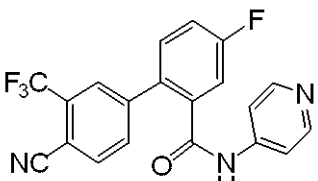
【補正の内容】

【0065】

【表 1 - 2 0】

名称	構造	インビトロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒト ^α ロキシ フルミド/ Ki 被験 化合物	抗アンドロゲ ン 活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効 性 対 flu 経口 DHT	SV %有効性 対 flu 経口 DHT
EM-4948		<0.2	>500	76	71
EM-4961		<0.2	>500	151	114
EM-4977		12	12.8	0	11
EM-4979		<0.2	>500	151	104
EM-4980		<0.2	>500	60	55

【表 1 - 2 1】

名称	構造	インビトロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒト ^α PKシ フルタミド/ Ki 被験 化合物	抗アンド ロゲン 活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-5002		<0.2	>500	0	0
EM-5003		<0.2	>500	16	0
EM-5004		<0.2	>500	62	0
EM-5014		<0.2	>500	ND	ND
EM-5018		<0.2	>500	ND	ND
EM-5019		<0.2	>500	ND	ND

【手続補正 1 5】

【補正対象書類名】明細書

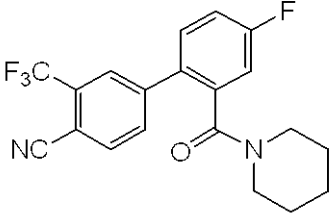
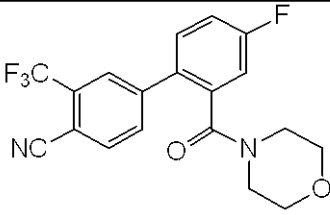
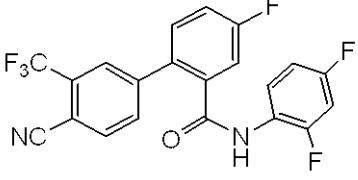
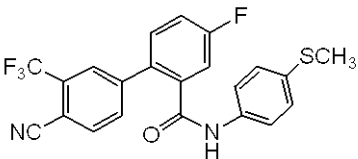
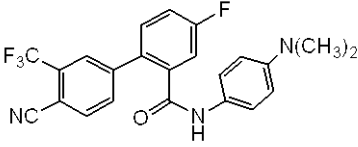
【補正対象項目名】0 0 6 6

【補正方法】変更

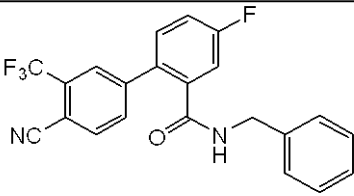
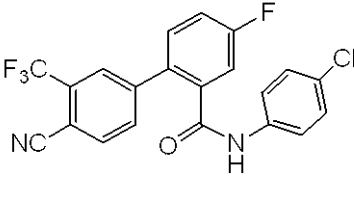
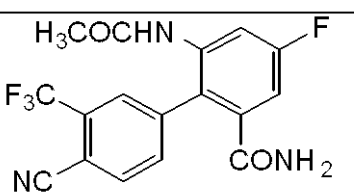
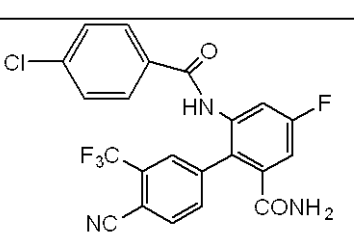
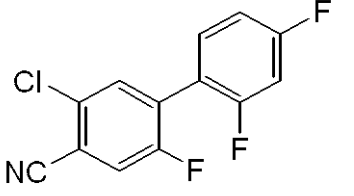
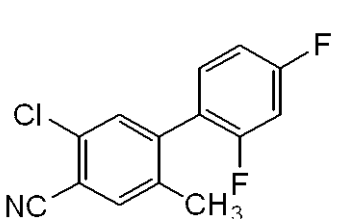
【補正の内容】

【 0 0 6 6 】

【表 1 - 2 2】

名称	構造	インビドロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒドキシフルタミド / Ki 被験化合物	抗アンドロゲン活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-5020		<0.2	>500	ND	ND
EM-5021		<0.2	>500	31	76
EM-5038		<0.2	>500	33	22
EM-5082		<0.2	>500	0	12
EM-5083		<0.2	>500	0	27

【表 1 - 2 3】

名称	構造	インビドロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒト ^a ロシ フルタミド ^b / Ki 被験 化合物	抗アンドロ ゲン 活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-5085		<0.2	>500	138	107
EM-5086		<0.2	>500	44	44
EM-5093		<0.2	>500	0	15
EM-5094		<0.2	>500	23	34
EM-5111		<0.2	>500	60	36
EM-5112		1.1	97	92	72

【手続補正 1 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0068

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 6 8 】

【表 2】

名称	ハムスターにおける抗アンドロゲン活性	
	耳領域	
	用量 (μg)	対象に対する阻害 (%)
1	<u>2</u>	<u>3</u>
EM-4004	10	60
EM-4046	30	5
EM-4057	10	64
EM-4068	30	15
EM-4080	30	5
EM-4174	10	86
EM-4186	30	0
EM-4265	30	0
EM-4863	30	21
EM-4977	10 1 3 10	73 25.9 48.0 62.9

【手続補正 1 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 8 1

【補正方法】削除

【補正の内容】

【手続補正 1 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 8 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 8 7 】

調べた各フィールドの皮脂腺の総面積 (μm^2) を画像分析機によって計算した。また長さが 0.953 mm で高さが顆粒層と軟骨の間である総面積を測定した。さらに腺が占める面積のパーセンテージを得た。したがって各耳について、2つの切片を切り出し、各切片からの2つのフィールドを分析した。4つの読みの総計の平均を求め、平均値の平均標準誤差を画像分析機によって計算した。結果はフィールドあたりの腺総表面として μm^2 にて表し、また、組織において腺の占める面積のパーセンテージとしても表した。

好ましい活性の化合物のいくつかの非限定的な例を好ましい合成技術とともに後述する

○

【手続補正 1 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 9 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0093】

スズキカップリングの一般方法：

4'-フルオロ-2'-メトキシ-3-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-カルボニトリル：

アルゴン下の丸底フラスコ中で、4-ブロモ-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル (1 g、4 mmol) をトルエン (55 mL) と EtOH (20 mL) の混合物に可溶化した。NaHCO₃ 水溶液 (20 mL、5 等量、0.8 M 溶液) および 4-フルオロ-2-メトキシフェニルボロン酸 (816 mg、4.8 mmol) を添加した。混合物をアルゴン流下で 10 分間脱気した。次いで Pd(PPh₃)₄ (462 mg、0.4 mmol) を添加し、混合物を 95 で 2 時間加熱した。冷却後、混合物を塩水に注ぎ、CH₂Cl₂ で抽出した。この有機層を乾燥し (MgSO₄)、ろ過して蒸発させた。シリカゲルでのクロマトグラフィー (250 mL、EtOAc：ヘキサン、1：9) により、白色固体 (951 mg、81%) を得た。¹H NMR (300 MHz、アセトン-d₆)：8.02-8.14 (m、3H、C₂、₅、₆-H)、7.53 (dd、1H、J=8、7 Hz、C₆'-H)、7.03 (dd、1H、J=11、2 Hz、C₃'-H)、6.89 (td、1H、J=8、2 Hz、C₅'-H)

【手続補正20】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0097

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0097】

4'-シアノ-4-フルオロ-3'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸アミド (EM-4171)：

マグネティックスターラーを備えたシュレンク管 (Schlenk tube) にて、アンモニア (60 mL) を -78 で凝縮した。次いで NaCN (8.6 g、176 mmol) を添加し、次いで 80 mL の無水 MeOH 中のビフェニル-2-カルボキシエステル (1.5 g、4.64 mmol) を添加した。シュレンク管を 70 で 16 時間加熱した。冷却後、管をドライアイス/CH₃CN 浴 (-45) 中で注意深く開け、アンモニアをゆっくり攪拌しながら蒸発させた。混合物を塩水に注ぎ、CH₂Cl₂ で抽出し乾燥させた (MgSO₄)。ろ過と蒸発後、残渣を 200 mL のシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ (EtOAc：ヘキサン 1：1.5) 白色結晶固体を得た (999 mg、76%)。IR (KBr、cm⁻¹) 3431、3299、3181、2237、1668、1326、1179、1130、823、0。¹H NMR (400 MHz、アセトン-d₆)：8.14 (d、1H、J=8 Hz、C₅'-H)、8.00 (s、1H、C₂'-H)、7.93 (d、1H、J=8 Hz、C₆'-H)、7.62 (d、1H、J=8 Hz、C₆-H)、7.44 (t、1H、J=8 Hz、C₅-H)、7.39 (d、1H、J=8 Hz、C₃-H)。¹³C NMR (アセトン-d₆)：108.93、115.75、116.06、116.17 (CN)、117.51、117.79、121.86、125.47、127.97、128.03、129.09、131.64、132.07、132.49、132.91、133.35、133.47、133.94、134.18、135.86、139.97、146.35、161.65、164.95、169.57 (CO)。