(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2016-183200
(P2016-183200A)
(43)公開日　平成28年10月20日(2016.10.20)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07D 233/86	***(2006.01)***	C07D	233/86	CSP	4C063
A61K 31/4166	***(2006.01)***	A61K	31/4166		4C086
A61K 31/4184	***(2006.01)***	A61K	31/4184		
A61K 31/4439	***(2006.01)***	A61K	31/4439		
A61P 35/00	***(2006.01)***	A61P	35/00		

審査請求 有　請求項の数 1　ＯＬ　（全 130 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2016-148183 (P2016-148183)
(22)出願日　平成28年7月28日 (2016.7.28)
(62)分割の表示　特願2015-39980 (P2015-39980)の分割
原出願日　平成18年3月29日 (2006.3.29)
(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)
(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)

(71)出願人　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　９４６０７　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　100113413
弁理士　森下　夏樹
(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　９００４９，　ロサンゼルス，　マンデビル　キャニオン　ロード　３３４３

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ジアリールヒダントイン化合物

(57)【要約】
【課題】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治療においてこれらを使用するための方法を提供すること。
【解決手段】過剰増殖性障害を治療するための方法であって、本発明の組成物を、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。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。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
明細書中に記載の発明。
【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）
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証されてきた。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、薬理学的データは、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規な特性は、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
【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

【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。

【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）

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。

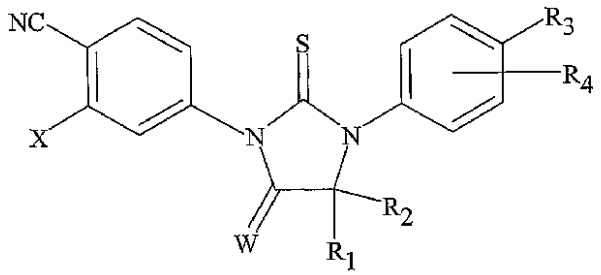
【００１３】

本発明は、例えば、以下を提供する。

（項目１）

化学式：

【化１】



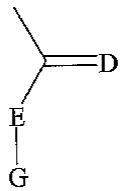
を有する化合物であって、

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】



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、

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、

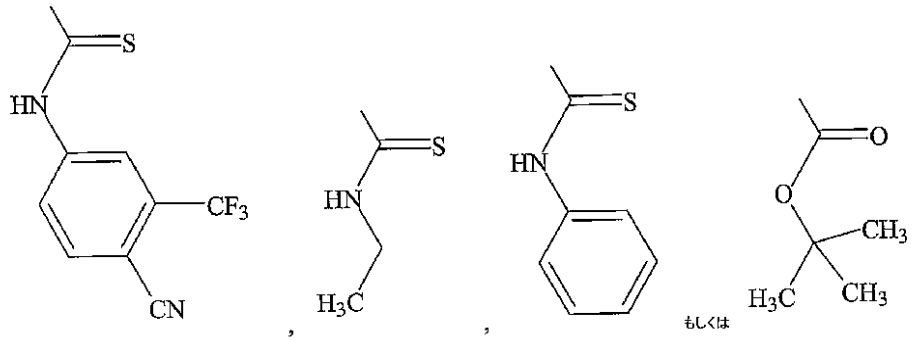
Ｒ４は水素、ハロゲン、アルキル、およびハロアルキルからなる群より選択され、

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。

（項目２）

Ｒ５が

【化３】

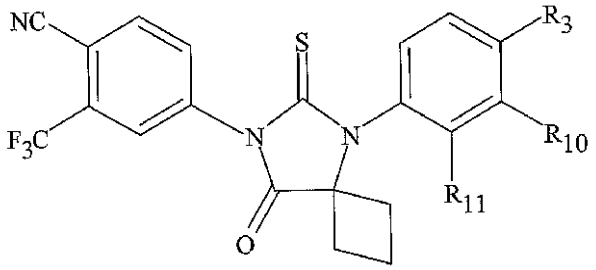


である、項目１に記載の化合物。

（項目３）

項目１に記載の化合物であって、化学式

【化４】



を有し、

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、そして

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、化合物。

（項目４）

Ｒ１０およびＲ１１が両方ともＨである、項目３に記載の化合物。

（項目５）

Ｒ１０およびＲ１１がそれぞれＦおよびＨである、項目３に記載の化合物。

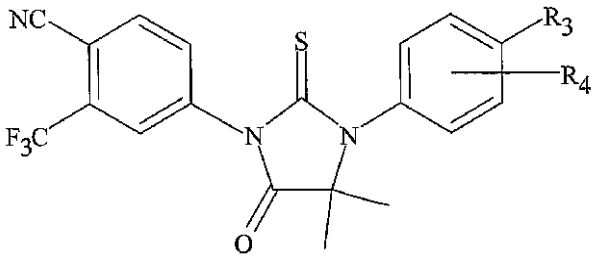
（項目６）

Ｒ３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）

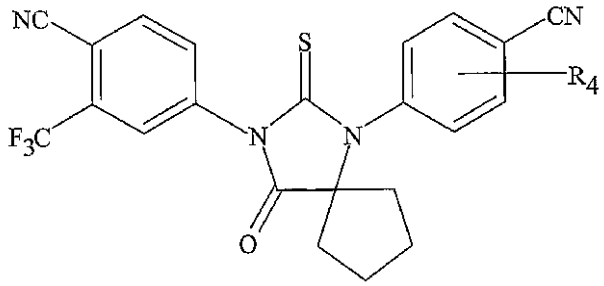
Ｒ３がメチルカルバモイルであり、Ｒ１０およびＲ１１がそれぞれＦおよびＨである、項目３に記載の化合物。

（項目８）
項目１に記載の化合物であって、
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なって、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、化合物。
（項目９）
Ｒ４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、
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なって、４～５個の炭素原子のシクロアルキル基であり、ならびに
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Ｒ４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】

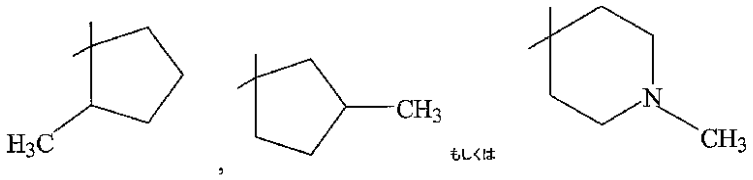


を有し、
ここで、Ｒ３は、メチルカルボニル、メトキシカルボニル、アセトアミド、およびメタンスルホンアミドからなる群より選択され、そしてＲ４はＦおよびＨからなる群より選択される、
化合物。
（項目１２）
項目１に記載の化合物であって、化学式：

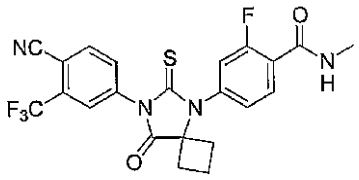
【化６】



を有し、
ここで、Ｒ４はＦおよびＨからなる群より選択される、
化合物。
（項目１３）
項目１に記載の化合物であって、Ｒ１およびＲ２が、それらが結合している炭素と一緒になって、
【化７】



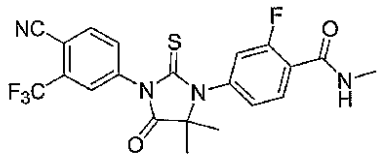
である、
化合物。
（項目１４）
Ｔｉｅｒ１およびＴｉｅｒ２の化合物から選択される化合物。
（項目１５）
化学式：
【化８】



[RD162]

を有する、項目１に記載の化合物。
（項目１６）
化学式：

【化９】



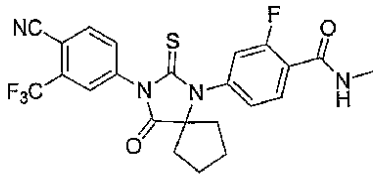
[RD162']

を有する、項目１に記載の化合物。

（項目１７）

化学式：

【化１０】



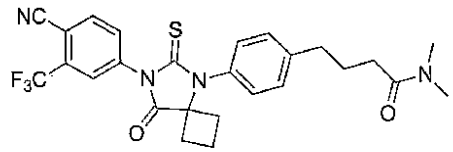
[RD162"]

を有する、項目１に記載の化合物。

（項目１８）

化学式：

【化１１】



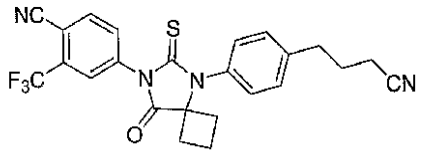
[RD169]

を有する、項目１に記載の化合物。

（項目１９）

化学式：

【化１２】



[RD170]

を有する、項目１に記載の化合物。

（項目２０）

項目１～１９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２１）

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

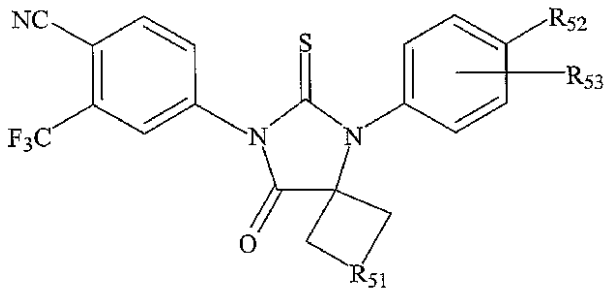
容可能なキャリアまたは希釈剤を含む、薬学的組成物。
（項目２２）
項目９に従う治療有効量の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なキャリアまたは希釈剤を含む、薬学的組成物。
（項目２３）
過剰増殖性障害を治療するための方法であって、項目２０に記載の薬学的組成物を、そのような治療の必要がある被験体に投与し、それによって該過剰増殖性障害を治療する工程を包含する、方法。
（項目２４）
前記組成物が、約０．００１ｍｇ／ｋｇ体重／日～約１００ｍｇ／ｋｇ体重／日の範囲の前記化合物の投薬量で投与される、項目２３に記載の方法。
（項目２５）
前記組成物が、約０．０１ｍｇ／ｋｇ体重／日～約１００ｍｇ／ｋｇ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０．１ｍｇ／ｋｇ体重／日～約１０ｍｇ／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１ｍｇ／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。
（項目２９）
前記組成物が、約０．１ｍｇ／ｋｇ体重／日～約１０ｍｇ／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１ｍｇ／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。
（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）
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。

（項目３８）

化学式：

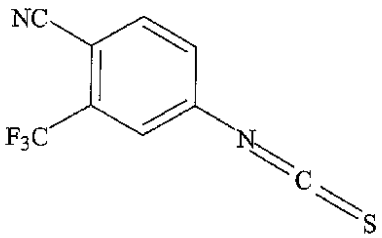
【化１３】



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

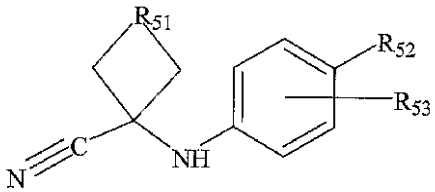
【化１４】



化合物Ｉ

を、化合物ＩＩ

【化１５】



化合物II

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、

ここで、Ｒ５１は、１～４個の炭素原子のアルキル鎖を含み、Ｒ５２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、そしてＲ５３は、ＦおよびＨからなる群より選択される、方法。

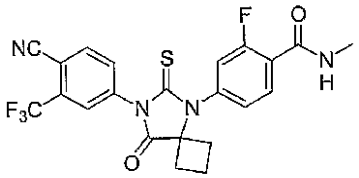
（項目３９）

Ｒ５１が１～２個の炭素原子のアルキル鎖を含み、Ｒ５２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Ｒ５３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［ＲＤ１６２’］を合成する方法であって、

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；

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。

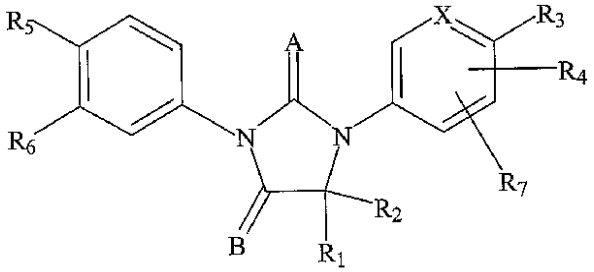
（項目４２）

項目１７に記載の化合物［ＲＤ１６２’’］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：

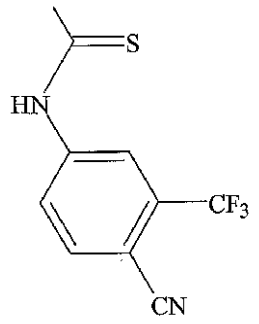
該第２の混合物を還流する工程；
該第２の混合物を冷却する工程；
該第２の混合物を水と合わせ、そして有機層を抽出する工程；
該有機層から該化合物を単離する工程
を包含する、方法。
（項目４３）
項目１８に記載の化合物［ＲＤ１６９］を合成する方法であって、
Ｎ，Ｎ－ジメチル　４－［４－（１－シアノシクロブチルアミノ）フェニル］ブタンアミド、４－イソチオシアナト－２－トリフルオロメチルベンゾニトリル、およびＤＭＦを混合し、そして還流下で加熱して、第１の混合物を形成する工程；
アルコールおよび酸を該第１の混合物に加えて、第２の混合物を形成する工程：
該第２の混合物を還流する工程；
該第２の混合物を冷却する工程；
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。
（項目４４）
項目１９に記載の化合物［ＲＤ１７０］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ＮＨ$_4$Ｃｌ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。
（項目４５）
化学式：
【化１７】

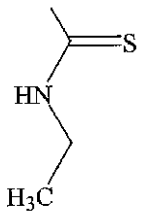


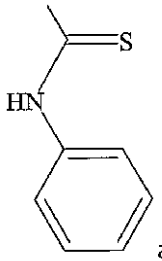
を有する化合物であって、
Ｒ$_5$はＣＮまたはＮＯ$_2$またはＳＯ$_2$Ｒ$_{11}$であり、
Ｒ$_6$は、ＣＦ$_3$、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニル、ハロゲン化アルキニル、ハロゲンであり、
Ａは硫黄（Ｓ）または酸素（Ｏ）であり、
ＢはＯまたはＳまたはＮＲ$_8$であり、
Ｒ$_8$は、Ｈ、メチル、アリール、置換アリール、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリールアルキル、アリールアルケニ

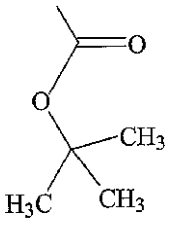
ル、アリールアルキニル、複素環式芳香族または複素環式非芳香族、置換複素環式芳香族または置換複素環式非芳香族、シクロアルキル、置換シクロアルキル、SO_2R_{11}、$NR_{11}R_{12}$、$(CO)OR_{11}$、$(CO)NR_{11}R_{12}$、$(CO)R_{11}$、$(CS)R_{11}$、$(CS)NR_{11}R_{12}$、$(CS)OR_{11}$、

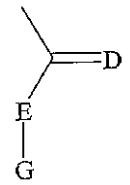
【化１８】



,


,


および


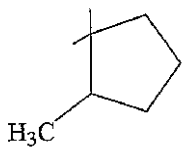
および


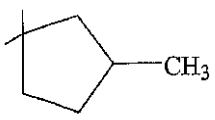
からなる群より選択され、

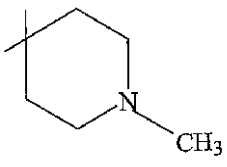
ＤはＳもしくはＯであり、ＥはＮもしくはＯであり、そしてＧはアルキル、アリール、置換アルキル、もしくは置換アリールであるか；またはＤはＳもしくはＯであり、そしてＥ－Ｇは一緒になって、Ｃ１－Ｃ４低級アルキルであり、

R_1およびR_2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R_1およびR_2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】



,


もしくは


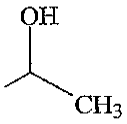
,

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、

【化２０】



、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_{11}、$NR_{11}R_{12}$、$NR_{12}(CO)OR_{11}$、$NH(CO)NR_{11}R_{12}$、$NR_{12}(CO)R_{11}$、$O(CO)R_{11}$、$O(CO)OR_{11}$、$O(CS)R_{11}$、$NR_{12}(CS)R_{11}$、$NH(CS)NR_{11}R_{12}$、$NR_{12}(CS)OR_{11}$、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、

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、R_{11}およびR_{12}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。

（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：

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ビカルタミドのレベルである、項目４７に記載の方法。

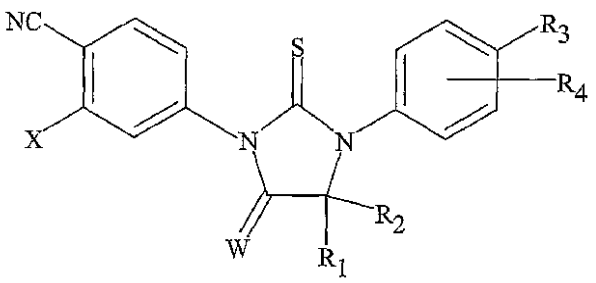
（項目４９）

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。

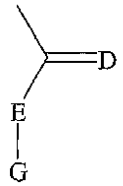
（項目５０）

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】
本発明は、化学式：
【００１５】
【化２１】

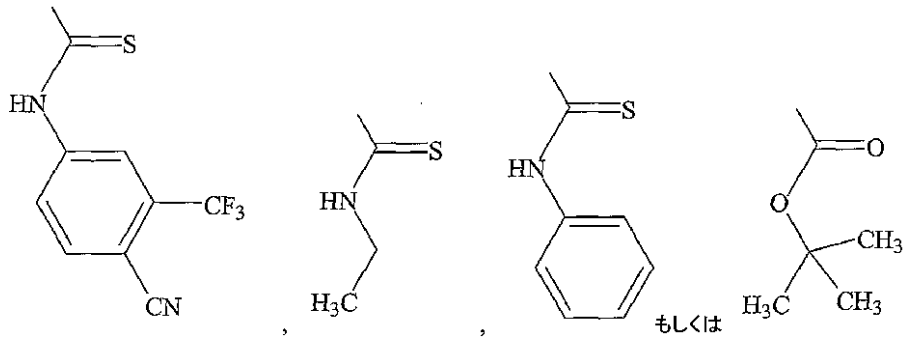


を有する化合物を含み、
ここで、Ｘはトリフルオロメチルおよびヨードからなる群より選択され、ＷはＯおよびＮＲ５からなる群より選択され、Ｒ５はＨ、メチル、および
【００１６】
【化２２】



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、
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。
【００１７】
Ｒ５は
【００１８】

【化２３】



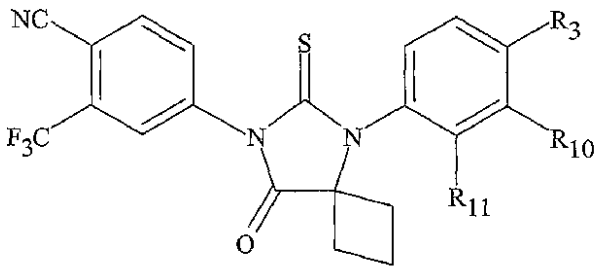
であり得る。

【００１９】

この化合物は、化学式

【００２０】

【化２４】



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

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なって、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。

【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なって、４～５個の炭素原子のシクロアルキル基であり、Ｒ３

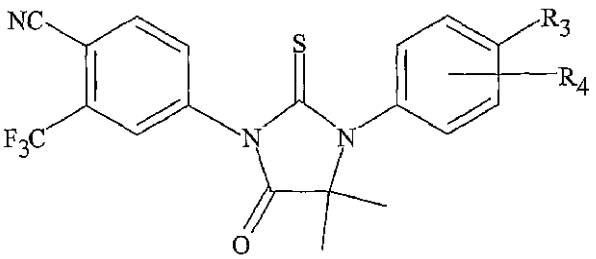
は、シアノ、ヒドロキシ、メチルカルバモイル、メチルカルバモイル置換アルキル、メチルスルホンカルバモイル置換アルキル、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、メチルスルホニルオキシメチル、メトキシカルボニル、アセトアミド、メタンスルホンアミド、カルバモイル置換アルキル、カルボキシメチル、メトキシカルボニルメチル、メタンスルホニル、４－シアノ－３－トリフルオロメチルフェニルカルバモイル置換アルキル、カルボキシ置換アルキル、４－（１，１－ジメチルエトキシ）カルボニル）－１－ピペラジニル、４－メタンスルホニル－１－ピペラジニル、ピペラジニル、ヒドロキシエチルカルバモイル置換アルキル、ヒドロキシエトキ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Ｒ４はＦである。

【００２３】

本発明の化合物は、化学式：

【００２４】

【化２５】



を有し得、

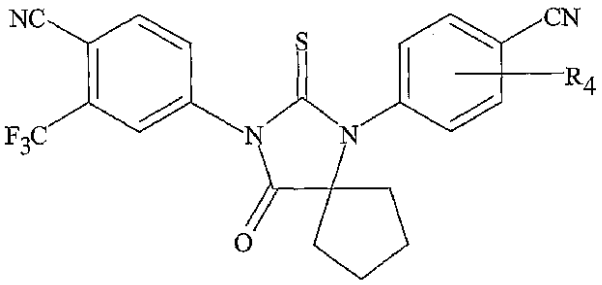
ここで、Ｒ３は、メチルカルボニル、メトキシカルボニル、アセトアミド、およびメタンスルホンアミドからなる群より選択され、ならびにＲ４はＦおよびＨからなる群より選択される。

【００２５】

本発明の化合物は、化学式：

【００２６】

【化２６】



を有し得、

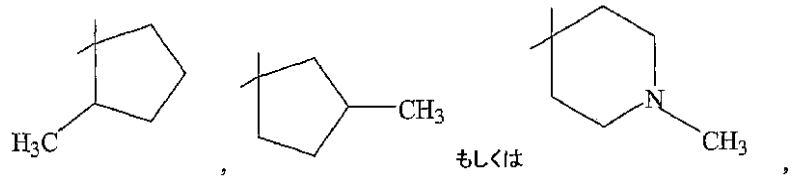
ここで、Ｒ４はＦおよびＨからなる群より選択される。

【００２７】

本発明の実施形態において、Ｒ１およびＲ２は、それらが結合している炭素と一緒になって、以下である：

【００２８】

【化２７】



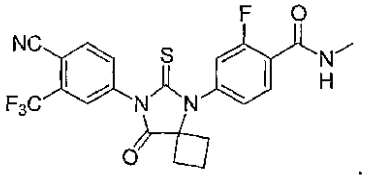
。

【００２９】

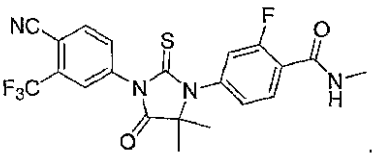
本発明の化合物は、以下のＴｉｅｒ１、Ｔｉｅｒ２、Ｔｉｅｒ３、および／またはＴｉｅｒ４に列挙されるものであり得る。本発明の特定の化合物には以下が含まれる：

【００３０】

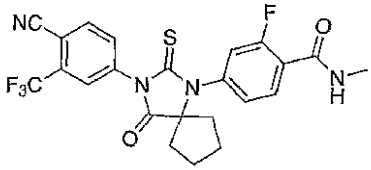
【化２８】



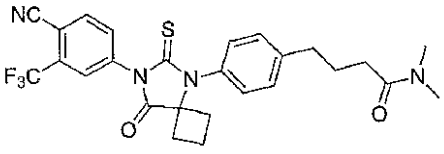
[RD162]



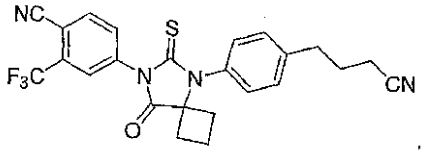
[RD162']



[RD162"]



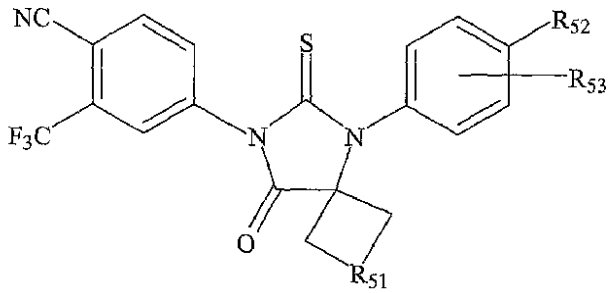
[RD169]



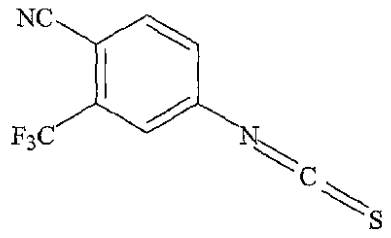
[RD170]

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】
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。
【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】



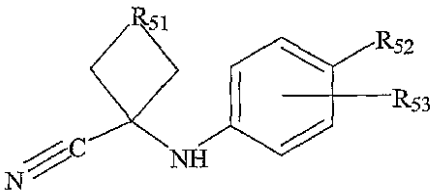
のジアリール化合物を合成する方法を提供し、この方法は、
第１の極性溶媒中で、化合物Ｉ
【００３６】
【化３０】



化合物I

を、化合物ＩＩ
【００３７】

【化３１】



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、Ｒ５１は、１～４個の炭素原子のアルキル鎖を含み、Ｒ５２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Ｒ５３は、ＦおよびＨからなる群より選択される。

【００３８】

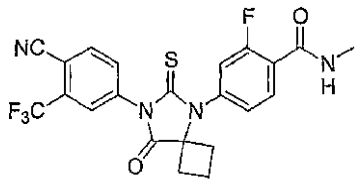
Ｒ５１は１～２個の炭素原子のアルキル鎖を含み得、Ｒ５２はカルバモイルおよびメチルカルバモイルからなる群より選択され得、ならびにＲ５３はＦであり得る。

【００３９】

本発明は、化学式：

【００４０】

【化３２】



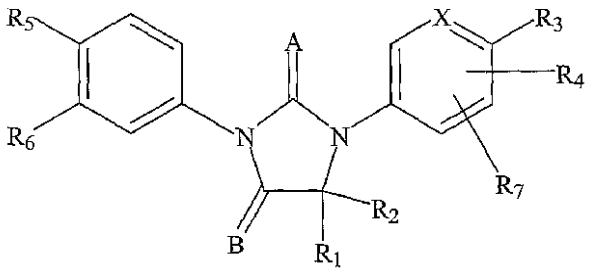
[RD162]

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。

【００４１】

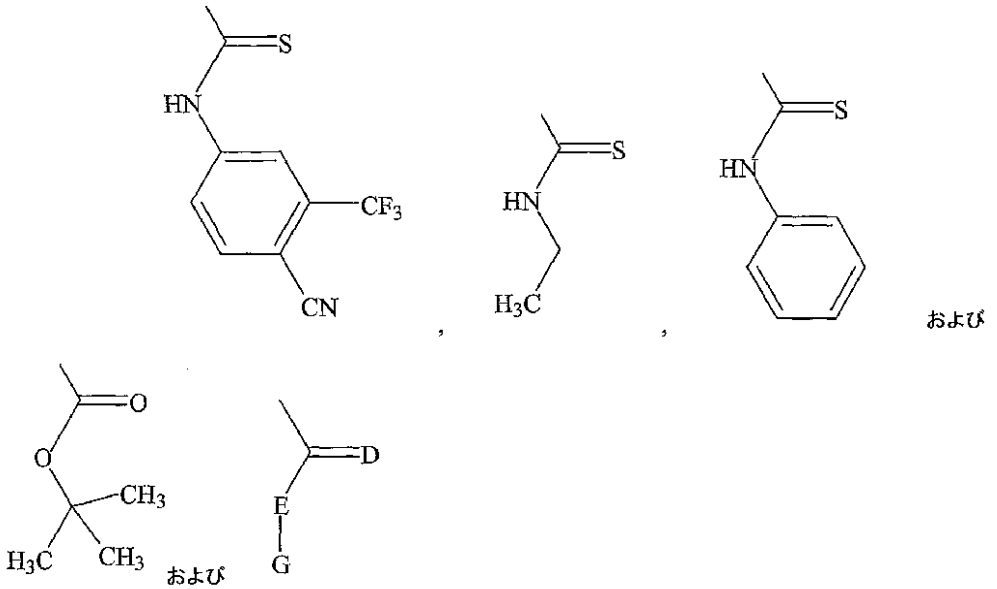
同様に、本発明は、ＲＤ１６２’を合成する方法を提供し、この方法は、ＤＭＦ中でＮ－メチル－２－フルオロ－４－（１，１－ジメチル－シアノメチル）－アミノベンズアミドおよび４－イソチオシアナト－２－トリフルオロメチルベンゾニトリルを混合し、そして加熱して第１の混合物を形成する工程；ならびに上記のように処理する工程を包含する

。
【００４２】
本発明はまた、ＲＤ１６２’’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。
【００４３】
本発明はさらに、ＲＤ１６９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。
【００４４】
本発明は、ＲＤ１７０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NH_4Cl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。
【００４５】
本発明に従うさらなる化合物は、化学式：
【００４６】
【化３３】



を有し、ここで、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、ＮＲ１１Ｒ１２、（ＣＯ）ＯＲ１１、（ＣＯ）ＮＲ１１Ｒ１２、（ＣＯ）Ｒ１１、（ＣＳ）Ｒ１１、（ＣＳ）ＮＲ１１Ｒ１２、（ＣＳ）ＯＲ１１、
【００４７】

【化３４】



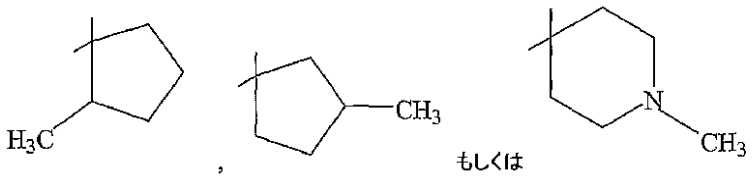
からなる群より選択され、

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、

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】



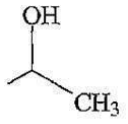
であり得る環を形成し、

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、

【００４９】

【化３６】



、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、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、

Ｒ１１およびＲ１２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、Ｒ１１およびＲ１２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。

【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。所定のレベルはビ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。

【００５２】

以下の図面は、特定の化合物の薬理学的試験の結果を提示する。

【図面の簡単な説明】

【００５３】

【図１】ビカルタミドが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ビカルタミドのアゴニスト活性。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の非存在下でのビ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に対するビ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ビ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の非存在下でのビ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。

【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のビカルタミド、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、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のビカルタミド、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、ビカルタミドまたは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。

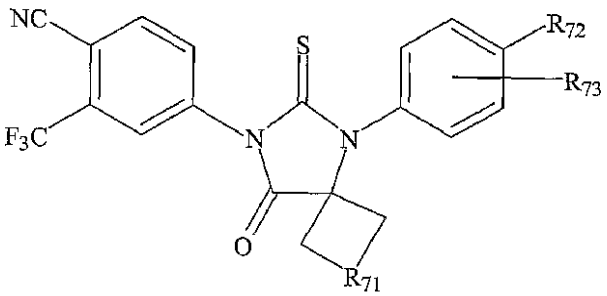
【図１２】腫瘍サイズの実験結果を示す。１８日目において、動物は、最後の治療の投薬３時間後に光学ＣＣＤカメラを介して画像化した。ＲＯＩは、光子／秒でのルシフェラーゼ活性測定値について腫瘍に対して描いた。右のパネルは、ＲＯＩ測定値の表示である。

【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

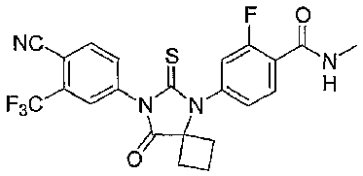
されたＰＳＡ吸収を示すグラフである。
【図１５】化合物のいくつかの特徴を提供する表を提示する。図１５はまた、時間の関数としての化合物の血清濃度によるいくつかの化合物の薬物動態学的特徴を提供するグラフを提示する。
【図１６】種々の化合物を用いる処理後に前立腺の重量を示すチャートである。バーのラベルによって示されるように、キログラム体重あたり１０、２５、または５０ｍｇの化合物を１日あたりに投与した。化合物は健常ＦＶＢマウスに投与した。１４日間の化合物での処理後、尿生殖路重量を、精嚢（ｓｅｍｉ－ｖｅｓｉｃｌｅｓ）、前立腺、および膀胱を取り出しおよび秤量することによって決定した。３匹のマウスに所定の化合物を投与し、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、ビヒクル溶液でのみ処理した：データは「ビヒクル」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、ビ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。
【図２１】種々の濃度のＲＤ１６２、ＲＤ１６２’、ＲＤ１６２’’、およびＲＤ１７０、ならびにビ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、ビカルタミド、およびＤＭＳＯ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。
【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、およびビカルタミド（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。
【図２４】１２５ｎｍｏｌ～１０００ｎｍｏｌの範囲の濃度で投与される種々の化合物を投薬した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１

ＡＲ細胞株のＰＳＡレベルのグラフである。
【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。
【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】



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）ＮＨ$_2$、またはメチルカルバモイル、例えば、－（ＣＯ）ＮＨＣＨ$_3$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。
【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
【００５８】

【化３８】



[RD162]

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、Ｔｉｅｒ１からＴｉｅｒ３の化合物は、前立腺癌の治療のためにビカルタミドよりも優れていることが予想され、Ｔｉｅｒ４化合物は有効性においてビカルタミドに匹敵し、そしてＴｉｅｒ５およびＴｉｅｒ６化合物は、前立腺癌の治療のためにビ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。

【００６０】

（定義）

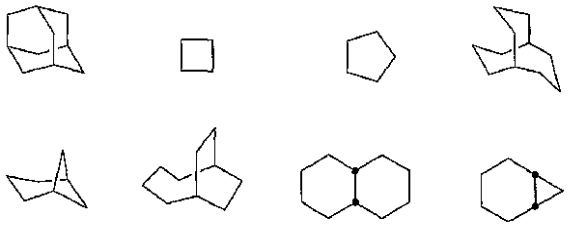
本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、好ましくは約１個～約８個の炭素を有する、分枝または非分枝炭化水素鎖、例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、２－メチルペンチル　ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、４，４－ジメチルペンチル、オクチル，２，２，４－トリメチルペンチルなどを示す。置換アルキルには、このような鎖に結合され得る１つ以上の官能基、例えば、ヒドロキシル、ブロモ、フルオロ、クロロ、ヨード、メルカプトまたはチオ、シアノ、アルキルチオ、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、カルバ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

【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、アリールオキシ、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、

【００６２】

【化３９】



などである。

【００６３】

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である。「置換アルケニル」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ケニル基が含まれる。

【００６４】

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。

【００６５】

「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。

【００６６】

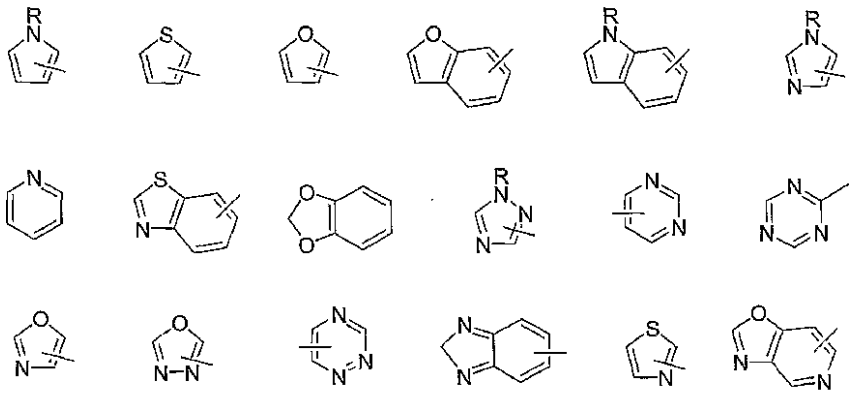
「アリールアルキル」、「アリールアルケニル」および「アリールアルキニル」という用語は、単独でまたは別の基の一部としての、アリール置換基を有する、上記に記載されるようなアルキル基、アルケニル基、およびアルキニル基をいう。アリールアルキルの代表的な例には、ベンジル、２－フェニルエチル、３－フェニルプロピル、フェネチル、ベンズヒドリルおよびナフチルメチルなどが含まれるがこれらに限定されない。「置換アリールアルキル」には、アリール部分が、「置換アルキル」および「置換シクロアルキル」の定義の中に含まれる置換基のような１つ以上の置換基で必要に応じて置換されたアリー

ルアルキル基が含まれる。
【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、ピペラジニル、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

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】



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$MgSO_4$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％）。

【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の水中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、Boc_2O（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$MgSO_4$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％）（Boc_2Oに基づく収率）。

【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$MgSO$

$_4$（２ｇ）の混合物を８０℃まで加熱し、２．５時間にわたって撹拌した。室温まで冷却後、化合物２ｂは水（３０ｍｌ）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、２ｂを得た（１．０８ｇ、３．９ｍｍｏｌ、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、（２ｃ）

トリエチルアミン（０．２０２ｇ、２ｍｍｏｌ）を、乾燥ＴＨＦ（５ｍｌ）中の１ａ（０．４５６ｇ、２ｍｍｏｌ）および２ｂ（０．５７ｇ、２ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。この反応混合物を室温で１５時間撹拌し、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、（２ｃ）を得た（０．１５ｇ、０．３ｍｍｏｌ、１５％）。

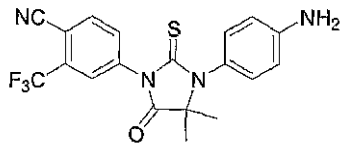
【００７７】

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、２ｄ、［ＲＤ９］

３Ｎ　ＨＣｌ水溶液（１ｍｌ）およびメタノール（４ｍｌ）中の２ｃ（０．１５ｇ、０．３ｍｍｏｌ）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（５ｍｌ）に注ぎ、ジクロロメタン（８ｍｌ）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、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、２ｄ、［ＲＤ９］を得た（０．１１８ｇ、０．２９ｍｍｏｌ、９７％）。

【００７８】

【化４１】



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 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.

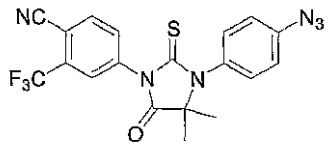
２－５）．４－［３－（４－アジドフェニル）－４，４－ジメチル－５－オキソ－２－チオキソイミダゾリジン－１－イル］－２－トリフルオロメチルベンゾニトリル、２ｅ、［ＲＤ１０］

硫酸の水溶液（２５重量％、１ｍｌ）を、－５℃で、アセトン（１ｍｌ）中の２ｄ（０．１０ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。$NaNO_2$の水溶液（０．５ｍｌの水中０．０２４ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）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℃でさらに１時間撹拌させ、次いで、NaN_3の水溶液（０．３ｍｌの水中０．０２ｇ、０．３ｍｍｏｌ）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時間撹拌した。生成物をジクロロメタン（３×５ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$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－［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、２ｅ、［ＲＤ１０］を黄色がかった固形物として得た（０．０８ｇ、０．１８ｍｍｏｌ、７２％）。

【００７９】

【化４２】



^{1}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}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. $C_{19}H_{13}F_3N_6OS$ についてのMS，計算値430.4, 実測値 430.1.

（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、３ａ

４－アミノフェノール（１．０９ｇ、１０ｍｍｏｌ）、アセトンシアノヒドリン（１０ｍｌ）およびＭｇＳＯ４（２ｇ）混合物を８０℃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３ａは水（２０ｍｌ）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、３ａを得た（１．６９ｇ、９．６ｍｍｏｌ、９６％）。

【００８０】

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、３ｂ　トリエチルアミン（０．１０１ｇ、１ｍｍｏｌ）を、乾燥ＴＨＦ（５ｍｌ）中の１ａ（０．４５６ｇ、２ｍｍｏｌ）および３ａ（０．３５２ｇ、２ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。この混合物を０℃で４８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、８５：１５）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、３ｂを得た（０．２７４ｇ、０．６８ｍｍｏｌ、３４％）。

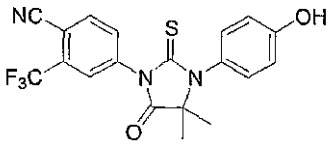
【００８１】

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、３ｃ、［ＲＤ８］

２Ｎ　ＨＣｌ水溶液（２ｍｌ）およびメタノール（５ｍｌ）中の３ｂ（０．２０２ｇ、０．５ｍｍｏｌ）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$MgSO_4$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、３ｃ、［ＲＤ８］を白色粉末として得た（０．１９８ｇ、０．４９ｍｍｏｌ、９８％）。

【００８２】

【化４３】



^{1}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}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.

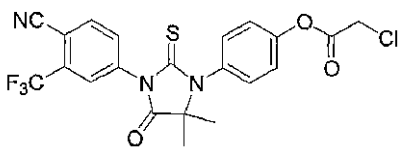
（実施例４）

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、４ａ、［ＲＤ１３］

塩化クロロアセチル（０．０４５ｇ、０．４ｍｍｏｌ）を、乾燥ＴＨＦ（１．５ｍｌ）中の３ｃ（０．１０１ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．０４１ｇ、０．４１ｍｍｏｌ）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、９５：５）を行って、８４％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、４ａ、［ＲＤ１３］を白色粉末として得た（０．１０１ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）。

【００８３】

【化４４】



^{1}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}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.

（実施例５）

５－１ａ）．２－メチル－２－（４－メチルフェニル）アミノプロパンニトリル、５ａ

ｐ－トルイジン（１．０７ｇ、１０ｍｍｏｌ）およびアセトンシアノヒドリン（１０ｍｌ）の混合物を８０℃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、５ａを茶色固形物として得た（１．７２ｇ、９．９ｍｍｏｌ、９９％）。

【００８４】

５－１ｂ）．２－メチル－２－（４－メチルフェニル）アミノプロパンニトリル、５ａ

シアン化ナトリウム（０．７３５ｇ、１５ｍｍｏｌ）を、９０％酢酸（１０ｍｌ）中のｐ－トルイジン（１．０７ｇ、１０ｍｍｏｌ）およびアセトン（１．１６ｇ、２０ｍｍｏｌ）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、酢酸エチル（５０ｍｌ）を加えた。有機層を水（４×３０ｍｌ）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、５ａを茶色固形物として得た（１．６５ｇ、９．５ｍｍｏｌ、９５％

）。

【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日間撹拌し、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％）。

【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$MgSO_4$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％）。

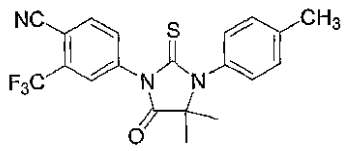
【００８７】

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時間撹拌した。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$MgSO_4$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－［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％）。

【００８８】

【化４５】



^{1}H NMR ($CDCl_3$, 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, J_1 = 8.3 Hz, J_2 = 1.8 Hz, 1H), 7.96-7.98 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 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.

（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時間撹拌した。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

SO_4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％）。

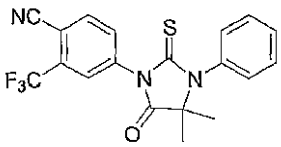
【００８９】

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２Ｎ　ＨＣｌ（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$MgSO_4$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－［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％）。

【００９０】

【化４６】



^{1}H NMR ($CDCl_3$, 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); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 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）およびシクロブタノン（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％）。

【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）およびシクロブタノン（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％）。

【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

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$MgSO_4$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－（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％）。

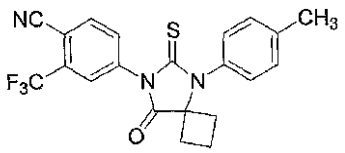
【００９４】

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$MgSO_4$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】



^{1}H NMR ($CDCl_3$, 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); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 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、８ａを黄色がかった固形物として得た（０．９８１ｇ，４．９ｍｍｏｌ、９８％）。

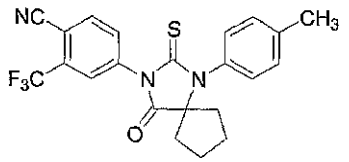
【００９６】

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、８ｂ、［ＲＤ３５］

乾燥ＤＭＦ（０．２ｍｌ）中の１ａ（０．２９６ｇ、１．３ｍｍｏｌ）および８ａ（０．２ｇ、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$MgSO_4$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、８ｂ、［ＲＤ３５］を白色粉末として得た（０．３ｇ、０．７ｍｍｏｌ、７０％）。

【００９７】

【化４８】



^{1}H NMR ($CDCl_3$, 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); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 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）

９－１）．１－（４－メチルフェニル）アミノシクロヘキサンニトリル、９ａ

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）およびシクロヘキサノン（０．２９４ｇ、３ｍｍｏｌ）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、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、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ンニトリル、９ａを得た（０．３９８ｇ、１．８６ｍｍｏｌ、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、９ｂ

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（０．２１４ｇ、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］デク－３－イル）－２－トリフルオロメチルベンゾニトリル、９ｂを得た（０．０３５ｇ、０．０８ｍｍｏｌ、８％）。

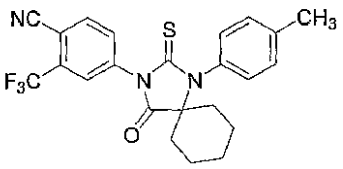
【００９９】

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$MgSO_4$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－（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％）。

【０１００】

【化４９】



^{1}H NMR ($CDCl_3$, 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); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 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.

（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％）。

【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％）。

【０１０２】

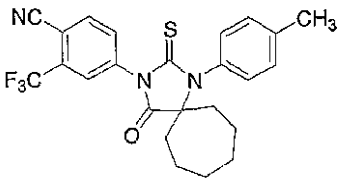
１０－３）．４－（４－オキソ－２－チオキソ－１－（４－メチルフェニル）－１，３－ジアザスピロ［４．５］ウンデク－３－イル）－２－トリフルオロメチルベンゾニトリル、１０ｃ、［ＲＤ４９］

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$MgSO_4$

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、１０ｃを白色粉末として得た（０．０３４ｇ、０．０７５ｍｍｏｌ、９４％）。

【０１０３】

【化５０】



^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.24-134 (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); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 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.

（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）およびシクロブタノン（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％）。

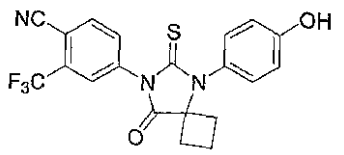
【０１０４】

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$MgSO_4$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、１１ｂを白色粉末として得た（０．６５９ｇ、１．５８ｍｍｏｌ、７９％）。

【０１０５】

【化５１】



^{1}H NMR ($CDCl_3$, 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); ^{13}C 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.

（実施例１２）

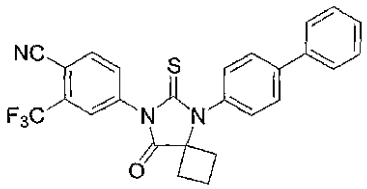
１２－１）．　１－（４－ビフェニルアミノ）シクロブタンカルボニトリル、１２ａ
シアン化トリメチルシリル（０．２ｍｌ、１．５ｍｍｏｌ）を、４－ビフェニルアミン（０．１６９ｇ、１ｍｍｏｌ）およびシクロブタノン（０．０９８ｇ、１．４ｍｍｏｌ）の混合物に滴下して加えた。この反応混合物を室温で６時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮して茶色液体を得、これをクロマトグラフィー（ジクロロメタン）に供して、１２ａを白色固形物として得た（０．２４ｇ、０．９７ｍｍｏｌ、９７％）。

【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$MgSO_4$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）行い、１２ｂを白色粉末として得た（０．１６２ｇ、０．３４ｍｍｏｌ、６８％）。

【０１０７】

【化５２】



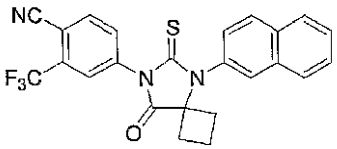
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.67-1.76 (m, 1H), 2.19-2.31 (m, 1H), 2.59-2.74 (m, 4H), 7.40-7.44 (m, 3H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.64-7.67 (m, 2H), 7.79-7.82 (m, 2H), 7.88 (dd, J_1 = 8.3 Hz, J_2 = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 13.7, 31.5, 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、２　ｍｍｏｌ）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$MgSO_4$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、１２ｂを白色粉末として得た（０．１４６ｇ、０．３２５ｍｍｏｌ、６５％）。

【０１０９】
【化５３】



^{1}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}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.

（実施例１４）

１４－１）．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、１４ａ

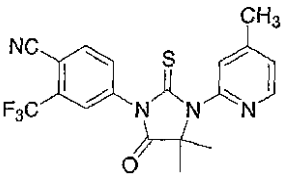
シアン化トリメチルシリル（０．２７ｍｌ、２ｍｍｏｌ）を、２－アミノ－４－メチルピリジン（０．１０８ｇ、１ｍｍｏｌ）およびアセトン（０．５８ｇ、１０ｍｍｏｌ）の混合物に滴下して加えた。この反応混合物を室温で６日間攪拌し、次いで、真空下で濃縮して茶色液体を得、これをクロマトグラフィー（ジクロロメタン：アセトン、６０：４０）に供して、１４ａを白色固形物として得た（０．１３３ｇ、０．７６ｍｍｏｌ、７６％）。

【０１１０】

１４－２）．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、１４ｂ、［ＲＤ８３］

乾燥ＤＭＦ（０．２ｍｌ）中の１ａ（０．９１ｇ、０．４ｍｍｏｌ）および１４ａ（０．０５３ｇ、０．３ｍｍｏｌ）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（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$MgSO_4$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、１４ｂを白色粉末として得た（０．０７ｇ、０．１７４ｍｍｏｌ、５８％）。

【０１１１】
【化５４】



^{1}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}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.

（実施例１５）

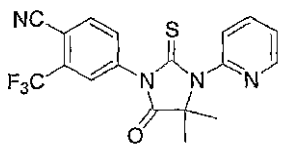
１５－１）．２－（２－ピリジンアミノ）－２－メチルプロパンニトリル、１５ａ
シアン化トリメチルシリル（０．２７ｍｌ、２ｍｍｏｌ）を、２－アミノピリジン（０．０９４ｇ、１ｍｍｏｌ）およびアセトン（０．５８ｇ、１０ｍｍｏｌ）の混合物に滴下して加えた。この反応混合物を室温で６日間攪拌し、次いで、真空下で濃縮して茶色液体を得、これをクロマトグラフィー（ジクロロメタン：アセトン、６０：４０）に供して、１５ａを白色固形物として得た（０．１３１ｇ、０．８１ｍｍｏｌ、８１％）。

【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$MgSO_4$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、１５ｂを白色粉末として得た（０．０５９ｇ、０．１５３ｍｍｏｌ、５１％）。

【０１１３】

【化５５】



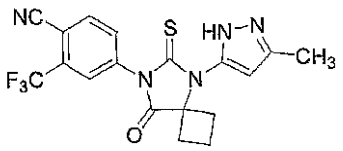
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.73 (s, 6H), 7.38 (dd, J_1 = 7.3 Hz, J_2 = 5.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, J_1 = 8.2 Hz, J_2 = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (td, J_1 = 7.8 Hz, J_2 = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.62 (dd, J_1 = 4.7 Hz, J_2 = 1.3 Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 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】

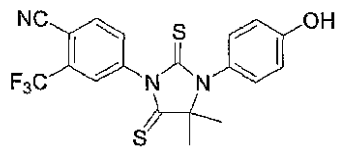
１６－２）．４－［５－（５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－イル）－８－オキソ－６－チオキソ－５，７－ジアザ－スピロ［３．４］オクト－７－イル］－２－トリフルオロメチル－ベンゾニトリル、１６ｂ、［ＲＤ８４］
乾燥ＤＭＦ（０．２ｍｌ）中の１ａ（０．０６８４ｇ、０．３ｍｍｏｌ）および１６ａ（０．０５３ｇ、０．３ｍｍｏｌ）の混合物を室温で４日間攪拌した。この混合物に、メタノール（１０ｍｌ）および２Ｎ　ＨＣｌ水溶液（２ｍｌ）を加えた。この第２の混合物を５時間還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水（３０ｍｌ）に注ぎ、酢酸エチル（３０ｍｌ）で抽出した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濃縮し、そして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、１６ｂを白色粉末として得た（０．０８２６ｇ、０．２ｍｍｏｌ、６７％）。

【０１１５】
【化５６】



^{1}H NMR (アセトン d_6, 400 MHz) δ 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}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.

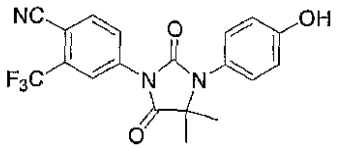
（実施例１７）
４－［３－（４－ヒドロキシフェニル）－４，４－ジメチル－２，５－ジチオキソイミダゾリジン－１－イル］－２－トリフルオロメチルベンゾニトリル、１７ａ、［ＲＤ５９］
トルエン（３ｍｌ）中の３ｃ（０．０８１ｇ、０．２ｍｍｏｌ）およびＬａｗｅｓｓｏｎ試薬（０．０９７ｇ、０．２４ｍｍｏｌ）の混合物を、１５時間、加熱して還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水（１０ｍｌ）に注ぎ、酢酸エチル（１０ｍｌ）で抽出した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー（ジクロロメタン：ペンタン、９：１）を行い、１７ａを白色粉末として得た（０．０１８５ｇ、０．０４４ｍｍｏｌ、２２％）。
【０１１６】
【化５７】



^{1}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}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.

（実施例１８）
４－［３－（４－ヒドロキシフェニル）－４，４－ジメチル－２，５－ジ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％（３ｍｌ、２６ｍｍｏｌ）を、氷酢酸（３ｍｌ）中の３ｃ（０．１２１ｇ、０．４ｍｍｏｌ）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、２０ｍｌの酢酸エチルを加えた。有機層を水（３×１５ｍｌ）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（０．１０２ｇ、０．２６１ｍｍｏｌ、８７％）。
【０１１７】

【化５８】



^{1}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}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.

（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（０．１４６ｍｌ、１．１ｍｍｏｌ）を、ｐ－トルイジン（０．１０７ｇ、１ｍｍｏｌ）およびフルオロアセトン（０．０８２ｇ、１．１ｍｍｏｌ）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（０．１７９ｇ、０．９３ｍｍｏｌ、９３％）。

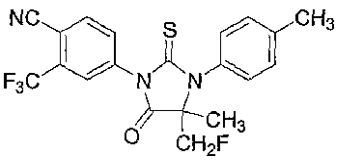
【０１１８】

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（０．３ｍｌ）中の１ａ（０．１６ｇ、０．７ｍｍｏｌ）および１９ａ（０．０９６ｇ、０．５ｍｍｏｌ）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（１０ｍｌ）および２Ｎ　ＨＣｌ水溶液（２ｍｌ）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（３０ｍｌ）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、１９ｂを白色粉末として得た（０．１６８ｇ、０．４ｍｍｏｌ、８０％）。

【０１１９】

【化５９】



^{1}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}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}F NMR ($CDCl_3$, 376 MHz) δ -62.5, 110.9.

（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（１．６１ｇ、１０ｍｍｏｌ）、アセトンシアノヒドリン（５ｍｌ）および硫酸マグネシウム（２ｇ）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（５０ｍｌ）を加え、次いで、水（３×３０ｍｌ）で洗浄した。有機層を$MgSO_4$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（２．１６６ｇ、９．５ｍｍｏｌ、９５％）。

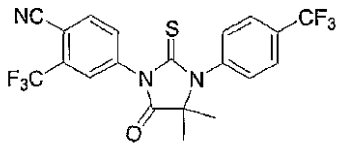
【０１２０】

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（０．３ｍｌ）中の１ａ（０．１１４ｇ、０．５ｍｍｏｌ）および２０ａ（０．０９２ｇ、０．４ｍｍｏｌ）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（１０ｍｌ）および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（２０ｍｌ）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、２０ｂを白色粉末として得た（０．１１７ｇ、０．２５６ｍｍｏｌ、６４％）。

【０１２１】

【化６０】



^{1}H NMR ($CDCl_3$, 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); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 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

シアン化トリメチルシリル（０．２７ｍｌ、２ｍｍｏｌ）を、ｐ－トルイジン（０．１０７ｇ、１ｍｍｏｌ）および１，３－ジクロロアセトン（０．２５４ｇ、２ｍｍｏｌ）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２０ｍｌの酢酸エチルを加え、次いで水（２×２０ｍｌ）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）を行って、２１ａを茶色粉末として得た（０．１９２ｇ、０．７９ｍｍｏｌ、７９％）。

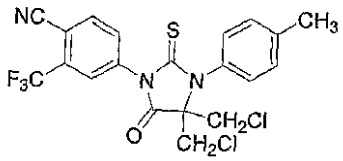
【０１２２】

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］

乾燥ＤＭＦ（０．５ｍｌ）中の１ａ（０．１６ｇ、０．７ｍｍｏｌ）および２１ａ（０．１２２ｇ、０．５ｍｍｏｌ）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（１０ｍｌ）および２Ｎ　ＨＣｌ水溶液（２ｍｌ）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$MgSO_4$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、２１ｂを白色粉末として得た（０．０９ｇ、０．１９ｍｍｏｌ、３８％）。

【０１２３】

【化６１】



^{1}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}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.

（実施例２２）

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（０．２４５ｇ、５ｍｍｏｌ）を、９０％酢酸（３ｍｌ）中のアントラニル酸（０．４１１ｇ、３ｍｍｏｌ）およびアセトン（１ｍｌ、１３．６ｍｍｏｌ）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５０ｍｌの酢酸エチルを加えた。有機層をブライン（３×３０ｍｌ）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）を行って、２２ａを茶色固形物として得た（０．５５１ｇ、２．７ｍｍｏｌ、９０％）。

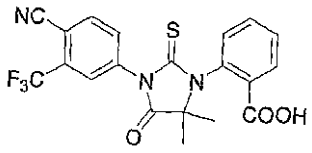
【０１２４】

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（０．５ｍｌ）中の１ａ（０．１１４ｇ、０．ｍｍｏｌ）および２２ａ（０．１０３ｇ、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$MgSO_4$で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー（酢酸エチル：ペンタン、２：１）を行い、２２ｂを白色粉末として得た（０．１４３ｇ、０．３３ｍｍｏｌ、６６％）。

【０１２５】

【化６２】



^{1}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}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.

（実施例２３）

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（０．６６ｍｌ、５ｍｍｏｌ）を、ｐ－トルイジン（０．３２１ｇ、３ｍｍｏｌ）およびシクロブタノン（０．２８ｇ、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、２３ａを黄色がかった固形物として得た（０．５４１ｇ、２．９１ｍｍｏｌ、９７％）。

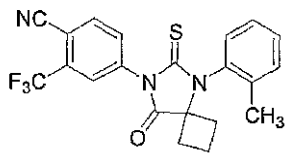
【０１２６】

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$MgSO_4$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、２３ｂを白色粉末として得た（０．１１６ｇ、０．２８ｍｍｏｌ、５６％）。

【０１２７】

【化６３】



^{1}H NMR ($CDCl_3$, 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); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 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％）。

【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

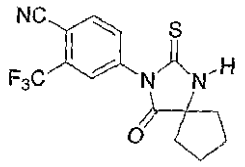
トリエチルアミン（０．１０１ｇ、０．１ｍｍｏｌ）を、乾燥ＴＨＦ（５ｍｌ）中の１ａ（０．６８４ｇ、３ｍｍｏｌ）および２４ａ（０．３３ｇ、３ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。この反応混合物を室温で５時間攪拌し、次いで、濃縮して茶色の残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン／アセトン、９３：７）に供して、２４ｂ（０．７４１ｇ、２．１９ｍｍｏｌ、７３％）を得た。

【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$MgSO_4$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、２４ｃを白色粉末として得た（０．７２ｇ、２．１２ｍｍｏｌ、９７％）。

【０１３０】
【化６４】



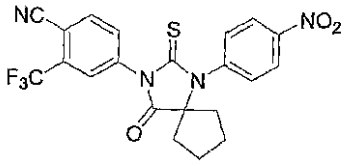
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.86-190 (m, 2H), 1.96-2.05 (m, 4H), 2.26-2.30 (m, 2H), 7.80 (dd, J_1 = 8.2 Hz, J_2 = 1.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H) 8.20 (bs, NH); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 25.3, 38.1, 71.0, 110.1, 114.8, 121.8 (q, J = 272.7 Hz), 126.8 (q, J = 4.7 Hz), 131.9, 133.6 (q, J = 34.3 Hz), 135.3, 136.7, 176.1, 179.8.

（実施例２５）

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，２５ａ、［ＲＤ５５］

ジメチルホルムアミド（０．５ｍｌ）中の２５ｃ（０．０６７８ｇ、０．２ｍｍｏｌ）、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデク－７－エン（０．０５ｇ、０．３３ｍｍｏｌ）および４－フルオロニトロベンゼン（０．０５６ｇ、０．４ｍｍｏｌ）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（５ｍｌ）に注ぎ、水（２×１０ｍｌ）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）を行い、２５ａを白色粉末として得た（０．０３８ｇ、０．０８４ｍｍｏｌ、４２％）。

【０１３１】
【化６５】



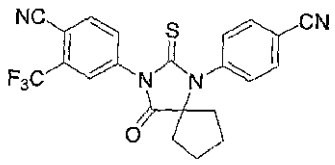
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.53-1.56 (m, 2H), 1.90-1.93 (m, 2H), 2.14-2.18 (m, 2H), 2.37-2.40 (m, 2H), 7.54-7.57 (m, 2H), 7.85 (dd, J_1 = 8.2 Hz, J_2 = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.39-8.43 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 25.2, 36.5, 75.3, 110.3, 114.8, 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.

（実施例２６）

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、２６ａ、［ＲＤ５４］

ジメチルホルムアミド（０．５ｍｌ）中の２４ｃ（０．０６７８ｇ、０．２ｍｍｏｌ）、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデク－７－エン（０．０６１ｇ、０．４ｍｍｏｌ）および４－フルオロシアノベンゼン（０．０４８ｇ、０．４ｍｍｏｌ）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（５ｍｌ）に注ぎ、水（２×１０ｍｌ）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）を行い、２６ａを白色粉末として得た（０．０２３ｇ、０．０５２ｍｍｏｌ、２６％）。

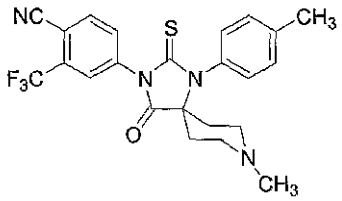
【０１３２】
【化６６】



^{1}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}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.

（実施例２７）
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（０．３１８ｇ、６．５ｍｍｏｌ）を、９０％酢酸（５ｍｌ）中のｐ－トルイジン（０．５３５ｇ、５ｍｍｏｌ）および１－メチル－４－ピペリジノン（０．６７８ｇ、６ｍｍｏｌ）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（２×５０ｍｌ）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（ＤＣＭおよび次いでアセトン）を行って、２７ａを得た（０．７２２ｇ、３．１５ｍｍｏｌ、６３％）。
【０１３３】
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（０．０２、０．２ｍｍｏｌ）を、乾燥ＴＨＦ（２ｍｌ）中の１ａ（０．２２８ｇ、１ｍｍｏｌ）および２７ａ（０．１１４ｇ、０．５ｍｍｏｌ）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（０．０５９ｇ、０．１３ｍｍｏｌ、２６％）。
【０１３４】
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（１ｍｌ）およびメタノール（３ｍｌ）中の２７ｂ（０．０５９ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）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（１０ｍｌ）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、６０：４０）を行い、２７ｃを白色粉末として得た（０．０５５ｇ、０．０１２ｍｍｏｌ、９２％）。
【０１３５】

【化６７】



^{1}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}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.

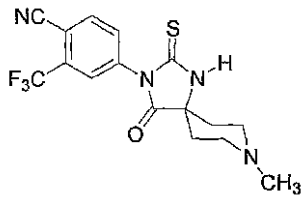
（実施例２８）

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、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６８】



^{1}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}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.

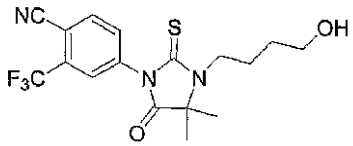
（実施例２９）

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、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】

【化６９】



^{1}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}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.

（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、シクロブタノン（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）。

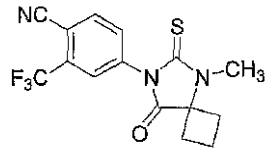
【０１３８】

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、［ＲＤ７３］

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】



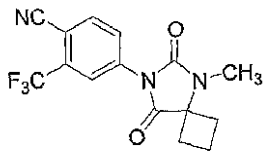
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.95-2.06 (m, 1H), 2.21-2.32 (m, 1H), 2.58-2.71 (m, 4H), 3.44 (s, 3H), 7.77 (dd, J_1 = 8.2 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 13.7, 30.3, 30.4, 66.1, 109.7, 114.9, 121.9 (q, J = 272.6 Hz), 126.9 (q,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

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、［ＲＤ７４］

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（２×２０ｍｌ）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７１】



^{1}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}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.

（実施例３１）

３１－１）．１－メチルアミノシクロペンタンカルボニトリル、３１ａ　メチルアミンを、体積が倍になるまで、シクロペンタノン（０．２５２ｇ、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、３１ａを得た（０．３７２ｇ、定量的）。

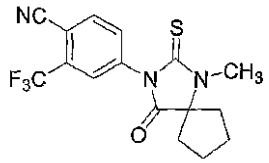
【０１４１】

３１－２）．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、３１ｂ、［ＲＤ７５］

乾燥ＤＭＦ（０．２ｍｌ）中の１ａ（０．１１４ｇ、０．５ｍｍｏｌ）および３１ａ（０．０６２ｇ、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、３１ｂを白色粉末として得た（０．１５９ｇ、０．４５ｍｍｏｌ、９０％）。

【０１４２】

【化７２】



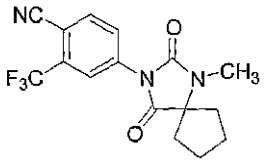
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.91-2.05 (m, 6H), 2.16-2.21 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 7.77 (dd, J_1 = 8.2 Hz, J_2 = 1.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 26.4, 30.3, 35.4, 73.2, 109.5, 114.9, 121.9 (q, J = 272.6 Hz), 126.9 (q, J = 4.8 Hz), 132.2,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

３１－３）．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、３１ｃ、［ＲＤ７６］

過酸化水素（２ｍｌ、３０％）を、氷酢酸（３ｍｌ）中の３１ｂ（０．０７ｇ、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（２×２０ｍｌ）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、３１ｃを白色粉末として得た（０．０５７ｇ、０．１６８ｍｍｏｌ、８４％）。

【０１４３】

【化７３】



^{1}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}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.

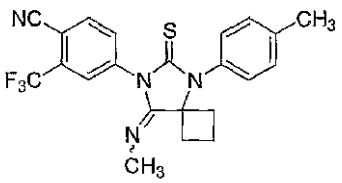
（実施例３２）

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（０．３ｍｌ）中の７ｂ（０．０４２ｇ、０．１ｍｍｏｌ）、ＤＢＵ（０．０２３ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）およびヨードメタン（０．０７３ｇ、０．５ｍｍｏｌ）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（０．０１１ｇ、０．０２６ｍｍｏｌ、２６％）。

【０１４４】

【化７４】



^{1}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, CH_3-N, 主な異性体) [2.70 (s, CH_3-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.

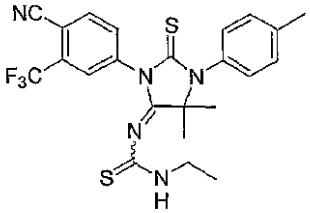
（実施例３３）

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（０．１ｍｌ）中の５ｂ（０．０６ｇ、０．１４９ｍｍｏｌ）、エチルチオイソシアネート（０．０８７ｇ、１ｍｍｏｌ）およびＣｕＩ（０．０１ｇ、０．０５ｍｍｏｌ）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（０．０５４ｇ、０．１０８ｍｍｏｌ、７２％）。

【０１４５】

【化７５】



^{1}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}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).

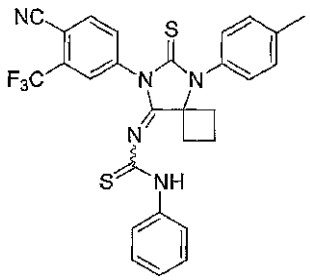
（実施例３４）

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、３４ａ、［ＲＤ９２］

ＤＭＦ（０．３ｍｌ）中の７ｂ（０．０２１ｇ、０．０５ｍｍｏｌ）およびフェニルチオイソシアネート（ｃｙａｎｔｅ）（０．０２７ｇ、０．２ｍｍｏｌ）を、６０℃で２日間撹拌した。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、３４ａを白色粉末として得た（０．０１５ｇ、０．０２８ｍｍｏｌ、５７％）。

【０１４６】

【化７６】



^{1}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}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.

（実施例３５）

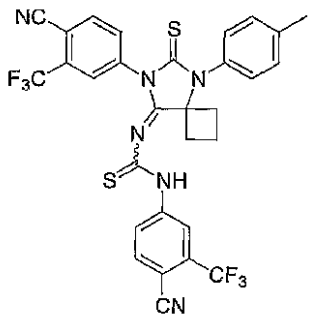
１－（４－シアノ－３－トリフルオロメチル－フェニル）－３－［７－（４－シアノ－３－トリフルオロメチル－フェニル）－６－チオキソ－５－ｐ－トリル－５，７－ジアザ－スピロ［３．４］オクト－８－イリデン］－チオウレア、３５ａ、［ＲＤ９３］

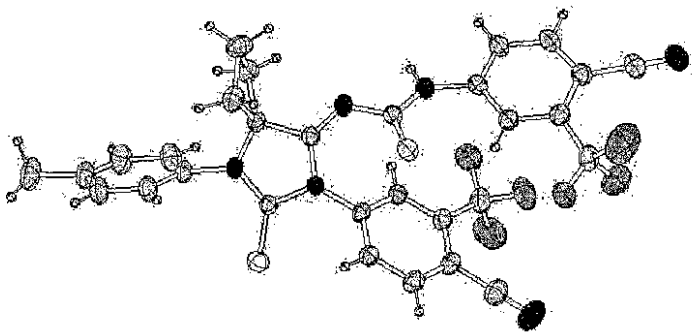
ＤＭＦ（１ｍｌ）中の１ａ（０．５．０２ｇ、２．２ｍｍｏｌ）および７ａ（０．１８６ｇ、１ｍｍｏｌ）を室温で撹拌した。２０時間の撹拌後、この混合物を減圧下で濃縮して橙色の粘性液体を生じ、これをクロマトグラフィー（ジクロロメタン：アセトン、９９

：１）を行い、黄色粉末として３５ａを得た（０．２６９ｇ、０．４２ｍｍｏｌ、４２％）。

【０１４７】

【化７７】





35aのX線構造

（実施例３６）

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、３６ａ

シアン化トリメチルシリル（０．６６ｍｌ、５ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン（１０ｍｌ）中の４－アミノ安息香酸（０．４９２ｇ、４ｍｍｏｌ）およびシクロブタノン（０．３５ｇ、５ｍｍｏｌ）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３６ａを得た（０．６７７ｇ、３．３６ｍｍｏｌ、８４％）。

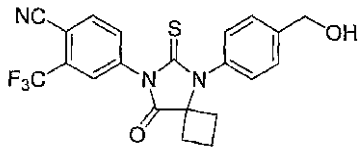
【０１４８】

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、３６ｂ、［ＲＤ１１０］

乾燥ＤＭＦ（０．５ｍｌ）中の１ａ（０．３４２ｇ、１．５ｍｍｏｌ）および３６ａ（０．２１ｇ、１ｍｍｏｌ）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（２０ｍｌ）および２Ｎ　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（６０ｍｌ）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、９０：１０）を行い、３６ｂを白色粉末として得た（０．２９６ｇ、０．６９ｍｍｏｌ、６９％）。

【０１４９】

【化７８】



^{1}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}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.

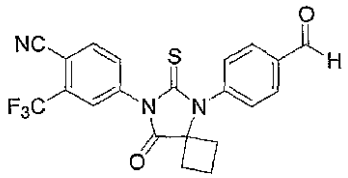
（実施例３７）

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、［ＲＤ１１４］

ジクロロメタン（５ｍｌ）中の３６ｂ（０．３０３ｇ、０．７ｍｍｏｌ）およびＤｅｓ－Ｍａｒｔｉｎペルヨージナン（０．４１７ｇ、１ｍｍｏｌ）の混合物に、ピリジン（１．０１ｇ、１ｍｍｏｌ）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（１０ｍｌ）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（０．２４ｇ、０．５６ｍｍｏｌ、８０％）。

【０１５０】

【化７９】



^{1}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}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.

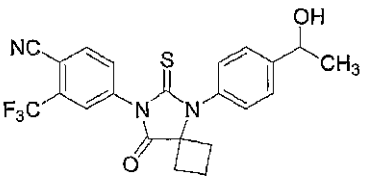
（実施例３８）

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［ＲＤ１１６］

火力乾燥したフラスコ内の、３７ａ（０．０４３ｇ、０．１ｍｍｏｌ）および乾燥ＴＨＦ（１ｍｌ）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（１．１ｍｌ、０．１Ｍ）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（３ｍｌ）で洗浄し、酢酸エチル（１０ｍｌ）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（０．０３７ｇ、０．０８２ｍｍｏｌ、８２％）。

【０１５１】

【化８０】



^{1}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}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.

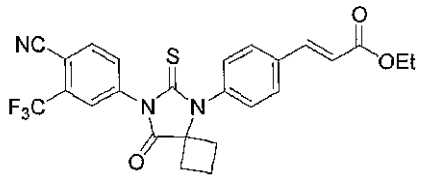
（実施例３９）

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　［ＲＤ１１７］

ジクロロメタン（２ｍｌ）中の３７ａ（０．０４３ｇ、０．１ｍｍｏｌ）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（０．０３９ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の混合物を室温で１０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（０．０４８ｇ、０．０９６ｍｍｏｌ、９６％）。

【０１５２】

【化８１】



^{1}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}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.

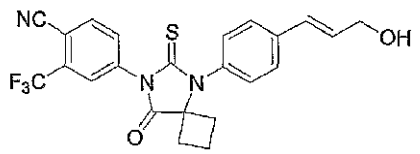
（実施例４０）

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　［ＲＤ１２０］

ジクロロメタン（２ｍｌ）中の３９ａ（０．０５ｇ、０．１ｍｍｏｌ）の混合物に、－７８℃で、ＴＨＦ中の水素化ジイソブチルアルミニウム（０．１１ｍｌ、１Ｍ、０．１１ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。この混合物を－７８℃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、９５：５）を行い、４０ａを白色粉末として得た（０．０４０ｇ、０．０８９ｍｍｏｌ、８９％）。

【０１５３】

【化８２】



^{1}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}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.

（実施例４１）

４１－１）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、４１ａ（４１－１）

シアン化トリメチルシリル（０．４ｇ、４ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（５ｍｌ）中の３－（４－アミノフェニル）－プロピオン酸（０．３３ｇ、２ｍｍｏｌ）、シクロブタノン（０．３５ｇ、５ｍｍｏｌ）および硫酸ナトリウム（１ｇ）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、４１ａを黄色がかった固形物として得た（０．４７２ｇ、１．９３ｍｍｏｌ、９７％）。

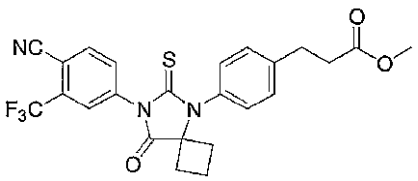
【０１５４】

４１－２）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、４１ｂ（４１－２）［ＲＤ１２８］

乾燥ＤＭＦ（２ｍｌ）中の１ａ（０．６６１ｇ、２．９ｍｍｏｌ）および４１ａ（０．４７２ｇ、１．９３ｍｍｏｌ）の混合物を室温で１５時間攪拌した。この混合物に、メタノール（１０ｍｌ）およびＨＣｌ水溶液（５ｍｌ、２Ｍ）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（１０ｍｌ）に注ぎ、酢酸エチル（３×３０ｍｌ）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、４１ｂを白色粉末として得た（０．５８２ｇ、１．１９ｍｍｏｌ、６２％）。

【０１５５】

【化８３】



^{1}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}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.

４１－３）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、４１ｃ（４１－３）［ＲＤ１３２］

メタノール（１０ｍｌ）中の４１ｂ（０．４８７ｇ、１ｍｍｏｌ）および水酸化ナトリウム溶液（１０ｍｌ、２Ｍ）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、ＨＣｌ水溶液（２Ｍ）によってｐＨ＝５に調整し、次いで、酢酸エチル（３×５０ｍｌ）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、４１ｃを得た（０．４７２ｇ、０．９９ｍｍｏｌ、９９％）。

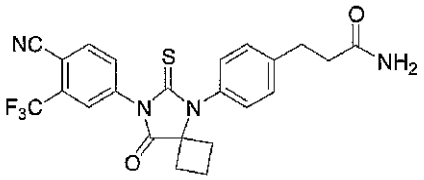
【０１５６】

４１－４）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、４１ｄ（４１－４）［ＲＤ１３３］

ＴＨＦ（１０ｍｌ）中の４１ｃ（０．０９４ｇ、０．２ｍｍｏｌ）の懸濁液に、－５℃で塩化チオニル（０．０１９ｍｌ、０．２６ｍｍｏｌ）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、４１ｄ（０．０９ｇ、０．１９ｍｍｏｌ、９５％）をオフホワイト粉末として得た。

【０１５７】

【化８４】



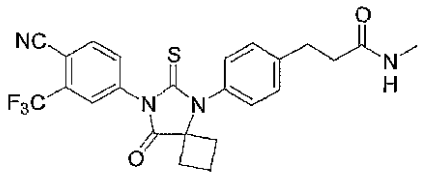
^{1}H NMR (アセトン-d_6, 400 MHz) δ 1.52-160 (m, 1H), 2.01-2.09 (m, 1H), 2.49-2.58 (m, 4H), 2.61-2.67 (m, 2H), 2.98 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.20 (bs, 1H), 6.78 (bs, 1H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.03 (dd, J_1 = 8.3 Hz, J_2 = 1.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H); ^{13}C 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.

４１－５）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、４１ｅ（４１－５）［ＲＤ１３４］

ＴＨＦ（１０ｍｌ）中の４１ｃ（０．０９４ｇ、０．２ｍｍｏｌ）の懸濁液に、－５℃で塩化チオニル（０．０１９ｍｌ、０．２６ｍｍｏｌ）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、４１ｅ（０．０９２ｇ、０．１９ｍｍｏｌ、９５％）をオフホワイト粉末として得た。

【０１５８】

【化８５】



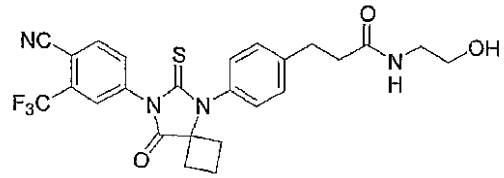
^{1}H NMR (アセトン-d_6, 400 MHz) δ 1.51-1.60 (m, 1H), 2.01-2.11 (m, 1H), 2.48-2.58 (m, 4H), 2.61-2.67 (m, 2H), 2.77 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.98 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.03 (bs, NH), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.01 (dd, J_1 = 8.3 Hz, J_2 = 1.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H); ^{13}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.

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）［ＲＤ１３５］

ＴＨＦ（１０ｍｌ）中の４１ｃ（０．０９４ｇ、０．２ｍｍｏｌ）の懸濁液に、－５℃で塩化チオニル（０．０１９ｍｌ、０．２６ｍｍｏｌ）を加えた。媒体を－５℃で１時間攪拌した。次いで、２－アミノエタノール（０．０１８３ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）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（０．０９３ｇ、０．１８ｍｍｏｌ、９０％）をオフホワイト粉末として得た。

【０１５９】

【化８６】

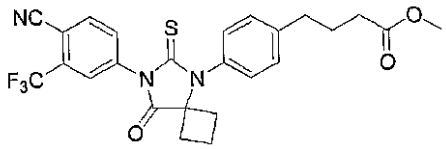


^{1}H NMR (アセトン-d_6, 400 MHz) δ 1.51-161 (m, 1H), 2.01-2.11 (m, 1H), 2.49-2.66 (m, 6H), 2.99 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.27 (dd, J_1 = 11.2 Hz, J_2 = 5.6 Hz, 3H), 3.51 (dd, J_1 = 11.2 Hz, J_2 = 5.6 Hz, 2H), 3.87 (bs, OH), 7.20 (bs, NH), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.02 (dd, J_1 = 8.3 Hz, J_2 = 1.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H); ^{13}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.

４２－１）４－［４－（１－シアノシクロブチルアミノ）－フェニル］－酪酸、４２ａ

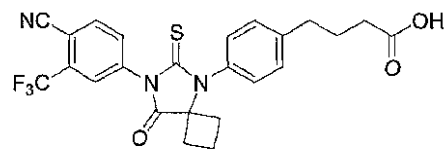
シアン化トリメチルシリル（０．５０ｇ、５ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１０ｍｌ）中の４－（４－アミノフェニル）－酪酸（０．５３７ｇ、３ｍｍｏｌ）、シクロブタノン（０．３５ｇ、５ｍｍｏｌ）および硫酸ナトリウム（１ｇ）の混合物に滴下して加えた。この混合物を１５時間攪拌した。硫酸ナトリウムを除去するための濾過後、媒体を真空下で濃縮して、茶色液体を得、これをクロマトグラフィー（ジクロロメタン：アセトン、５０：５０）に供して、４２ａを黄色がかった固形物として得た（０．６６５ｇ、２．５８ｍｍｏｌ、８６％）。

【０１６０】
４２－２）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、４２ｂ［ＲＤ１２９］
乾燥ＤＭＦ（２ｍｌ）中の１ａ（０．５４７ｇ、２．４ｍｍｏｌ）および４２ａ（０．３４２ｇ、１．５ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１５時間攪拌した。この混合物に、メタノール（１０ｍｌ）およびＨＣｌ水溶液（５ｍｌ、２Ｍ）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（１０ｍｌ）に注ぎ、酢酸エチル（３×３０ｍｌ）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、４２ｂを白色粉末として得た（０．５９４ｇ、１．１８ｍｍｏｌ、７９％）。
【０１６１】
【化８７】



^{1}H NMR ($CDCl_3$, 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); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 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.

４２－３）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、４２ｃ［ＲＤ１４１］
メタノール（１０ｍｌ）中の４２ｂ（０．５０１ｇ、１ｍｍｏｌ）および水酸化ナトリウム溶液（１０ｍｌ、２Ｍ）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、ＨＣｌ水溶液（２Ｍ）によってｐＨ＝５に調整し、次いで、酢酸エチル（３×５０ｍｌ）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、４２ｃを得（０．４８２ｇ、０．９９ｍｍｏｌ、９９％）、その構造は化学式５に図示される。
【０１６２】
【化８８】



化学式５

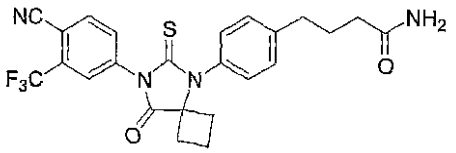
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.60-1.70 (m, 1H), 1.98-2.07 (m, 2H), 2.14-2.26 (m, 1H), 2.45 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.51-2.59 (m, 2H), 2.62-2.68 (m, 2H), 2.77 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.85 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 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.

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、４２ｄ［ＲＤ１３０］

ＴＨＦ（１０ｍｌ）中の４２ｃ（０．０９７ｇ、０．２ｍｍｏｌ）の懸濁液に、－５℃で塩化チオニル（０．０１９ｍｌ、０．２６ｍｍｏｌ）を加えた。媒体を－５℃で１時間撹拌した。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、４２ｄ（０．０９３ｇ、０．１９ｍｍｏｌ、９５％）をオフホワイト粉末として得た。

【０１６３】

【化８９】



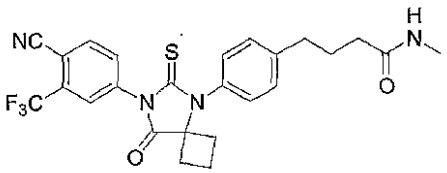
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.57-1.70 (m, 1H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.16-2.25 (m, 1H), 2.31 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.51-2.59 (m, 2H), 2.62-2.68 (m, 2H), 2.77 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 5.56 (bs, 1H), 5.65 (bs, 1H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.85 (dd, J_1 = 8.3 Hz, J_2 = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 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.

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、４２ｅ［ＲＤ１３１］

ＴＨＦ（１０ｍｌ）中の４２ｃ（０．０９７ｇ、０．２ｍｍｏｌ）の懸濁液に、－５℃で塩化チオニル（０．０１９ｍｌ、０．２６ｍｍｏｌ）を加えた。媒体を－５℃で１時間撹拌した。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、４２ｅ（０．０９５ｇ、０．１９ｍｍｏｌ、９５％）をオフホワイト粉末として得た。

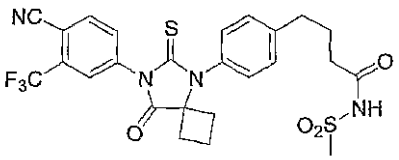
【０１６４】

【化９０】



^{1}H NMR ($CDCl_3$, 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); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 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.

４２－６）　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、４２ｆ［ＲＤ１５７］
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（４２ｃ）（０．０４９ｇ、０．１ｍｍｏｌ）、２，４，６－トリクロロベンゾイル塩化物（０．２４４ｇ、１ｍｍｏｌ）、４－ジメチルアミノピリジン（０．１２２ｇ、１ｍｍｏｌ）およびメタンスルホンアミド（０．０１９ｇ、０．２ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で２０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、８０：２０）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（４２ｆ）［ＲＤ１５７］（０．０５３ｇ、０．０９４ｍｍｏｌ、９４％）を白色粉末として得、この構造は化学式８に図示される。
【０１６５】
【化９１】

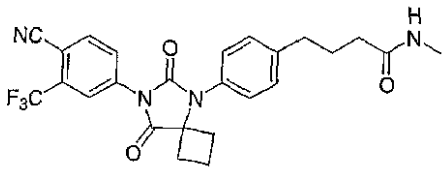


化学式8

^{1}H NMR (アセトン-d_6, 400 MHz) δ 1.51-160 (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}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.

４２－７）　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｝ブチルアミド、４２ｇ［ＲＤ１５８］
過酸化水素（３０％、０．４）を、氷酢酸（０．５ｍｌ）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（４２ｅ）（０．０３２ｇ、０．０６４ｍｍｏｌ）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、８０：２０）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｝ブチルアミド（４２ｇ）［ＲＤ１５８］（０．０２９ｇ、０．０６ｍｍｏｌ、９４％）を白色粉末として得、この構造を化学式９に図示した。
【０１６６】

【化９２】



化学式9

^{1}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).

（実施例４３）

４３－１）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、４３ａ

２－プロパノール（３ｍｌ）中の４－ヨードアニリン（０．６５４ｇ、３ｍｍｏｌ）、ピペラジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．６７ｇ、３．６ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（１．２７２ｇ、６ｍｍｏｌ）、エチレングリコール（０．３３ｍｌ）およびヨウ化銅（０．０３ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）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３０時間加熱した。室温まで冷却後、媒体を水（５０ｍｌ）で洗浄し、酢酸エチル（１００ｍｌ）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、７０：３０）を行い、４３ａを黄色粉末として得た（０．３６ｇ、１．３ｍｍｏｌ、４３％）。

【０１６７】

４３－２）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、４３ｂ

シアン化トリメチルシリル（０．３ｇ、３ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン（５ｍｌ）中の４３ａ（０．４１５ｇ、１．５ｍｍｏｌ）、シクロブタノン（０．２１ｇ、３ｍｍｏｌ）および硫酸ナトリウム（１ｇ）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、それをクロマトグラフィー（ジクロロメタン：アセトン、７５：２５）に供して、４３ｂを黄色固体として得た（０．４４８ｇ、１．２６ｍｍｏｌ、８４％）。

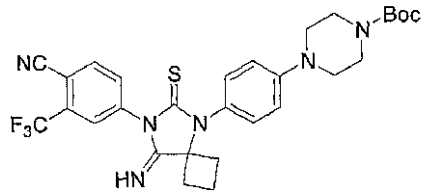
【０１６８】

４３－３）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、４３ｃ［ＲＤ１３９］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、４３ｄ　［ＲＤ１４０］

乾燥ＤＭＦ（１ｍｌ）中の１ａ（０．２２８ｇ、１ｍｍｏｌ）および４３ｂ（０．４７２ｇ、０．６３ｍｍｏｌ）を室温で２０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）を行い、４３ｃをオフホワイト粉末として得（０．１７３ｇ、０．２９６ｍｍｏｌ、４７％）、その構造は化学式１０に図示され、４３ｄを黄色粉末として得（０．１６９ｇ、０．２１ｍｍｏｌ、３３％）、その構造は化学式１１に図示される。

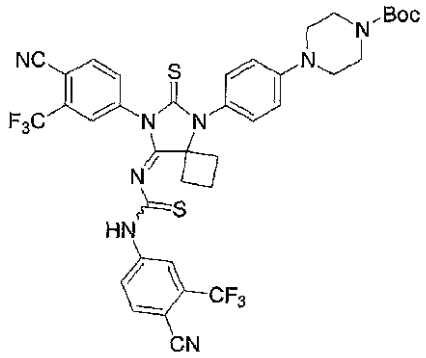
【０１６９】

【化９３】



化学式10

^{1}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).



化学式11

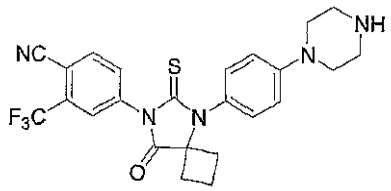
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.48, (s, 9H), 1.57-1.64 (m, 1H), 2.01-2.10 (m, 1H), 2.60-2.89 (m, 4H), 3.24 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 3.57 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 7.02 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.54-7.98 (m, 4H), 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

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（０．１１７ｇ、０．２ｍｍｏｌ）、メタノール（５ｍｌ）およびＨＣｌ水溶液（２ｍｌ、２Ｍ）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（１０ｍｌ）に注ぎ、酢酸エチル（３×３０ｍｌ）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：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（０．０８９ｇ、０．１８４ｍｍｏｌ、９２％）。

【０１７０】

【化９４】



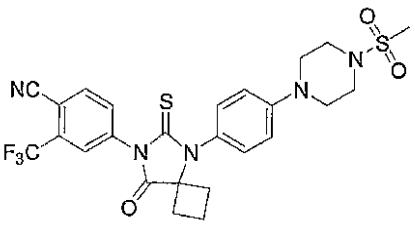
^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 1.51-1.61 (m, 1H), 2.01-2.11 (m, 1H), 2.48-2.59 (m, 4H), 2.90-2.97 (m, 4H), 3.25-3.30 (m, 4H), 7.03 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.86 (dd, J_1 = 8.3 Hz, J_2 = 1.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz) 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.

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（０．０４９ｇ、０．１ｍｍｏｌ）、塩化メタンスルホニル（０．０１２ｍｌ、０．１５ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．１５ｍｌ）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（０．０４２ｇ、０．０７４ｍｍｏｌ、７４％）。

【０１７１】

【化９５】



^{1}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}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.

（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

メタノール（２ｍｌ）中の３９ａ（０．０２５ｇ、０．０５ｍｍｏｌ）および水酸化ナトリウムの溶液（２ｍｌ、２Ｍ）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（２Ｍ）によってｐＨ＝５に調整し、次いで、酢酸エチル（３×５０ｍｌ）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、４４ａを得た（０．０２ｇ、０．０４２ｍｍｏｌ、８５％）。

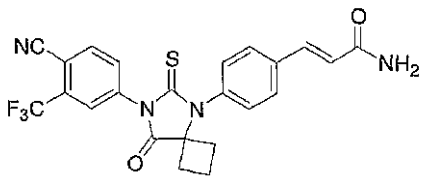
【０１７２】

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］

ＴＨＦ（１ｍｌ）中の４４ｂ（０．０２ｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）の懸濁液に、－５℃で、塩化チオニル（０．００７ｍｌ、０．１ｍｍｏｌ）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（０．０１４ｇ、０．０３ｍｍｏｌ、７１％）。

【０１７３】

【化９６】



^{1}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］）

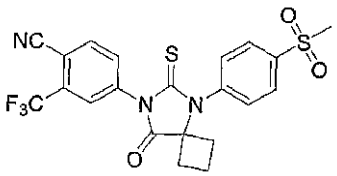
シアン化トリメチルシリル（０．４ｇ、４ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（３ｍｌ）中の４－メタンスルホニルフェニルアミン塩酸塩（０．４１５ｇ、２ｍｍｏｌ）、シクロブタノン（０．２８ｇ、４ｍｍｏｌ）および硫酸ナトリウム（１ｇ）の混合物に滴下して加えた。この混合物を１２０℃で１５時間攪拌した。硫酸ナトリウムを除去するための濾過後、濾液をブラインで洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、クロマトグラフィー（ジクロロメタン：アセトン、９０：１０）を行って、黄色がかった固形物として１－（４－メタンスルホニルフェニルアミノ）シクロブタンカルボニトリル（４５ａ）を得た（０．１１６ｇ、０．４４ｍｍｏｌ、２２％）。４－メタンスルホニルフェニルアミンもまた回収した（０．２０１ｇ、１．１７ｍｍｏｌ、５９％）。

【０１７４】

乾燥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）（０．０．１４１ｇ、０．６２ｍｍｏｌ）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）（０．１１ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）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（５ｍｌ）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（１０ｍｌ）に注ぎ、酢酸エチル（３×３０ｍｌ）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：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（０．０３１ｇ、０．０６５ｍｍｏｌ、１５％）、その構造を化学式１４に図示する。

【０１７５】

【化９７】



化学式14

^{1}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}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.

（実施例４６）

シアン化トリメチルシリル（０．６９ｇ、７ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（２０ｍｌ）中の４－アミノフェニル酢酸（０．７５５ｇ、５ｍｍｏｌ）およびシクロブタノン（０．４９ｇ、７ｍｍｏｌ）の混合物に滴下して加えた。この混合物を８０℃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、６０：４０）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（４６ａ）を得た（１．１３８ｇ、４．９５ｍｍｏｌ、９９％）。

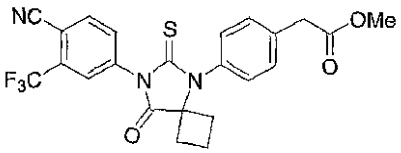
【０１７６】

４６－１）ＲＤ１４６

ＤＭＦ（５ｍｌ）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）（０．６３８ｇ、２．８ｍｍｏｌ）および［４－（１－シアノシクロブチルアミノ）フェニル］酢酸（４６ａ）（０．４６ｇ、２．０ｍｍｏｌ）の混合物を室温で１５時間攪拌した。この混合物にメタノール（２０ｍｌ）および２Ｎ　ＨＣｌ水溶液（１０ｍｌ）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（１０ｍｌ）に注ぎ、酢酸エチル（３×５０ｍｌ）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、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］フェニル｝酢酸メチルエステル（４６ｂ）［ＲＤ１４６］を白色粉末として得（０．５３２ｇ、１．１２４ｍｍｏｌ、５６％）、その構造を化学式１５に図示する。

【０１７７】

【化９８】



化学式15

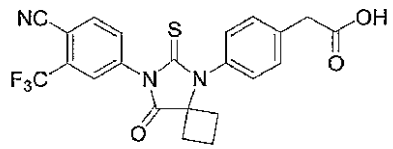
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.60-1.69 (m, 1H), 2.15-2.25 (m, 1H), 2.50-2.58 (m, 2H), 2.61-2.66 (m, 2H), 3.72 (bs, 5H), 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.84 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 13.7, 31.4, 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.

４６－２）ＲＤ１４７

メタノール（２ｍｌ）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）（０．０９５ｇ、０．２ｍｍｏｌ）および水酸化ナトリウム（１ｍｌ、２Ｍ）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２Ｍ　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（３×１０ｍｌ）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（０．０８７ｇ、０．１９ｍｍｏｌ、９５％）、その構造を化学式１６に図示する。

【０１７８】

【化９９】



化学式16

^{1}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}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.

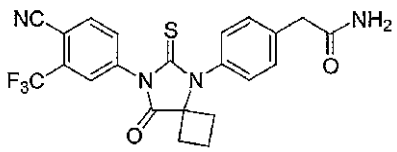
４６－３）ＲＤ１４８

塩化チオニル（０．２３８ｇ、２ｍｍｏｌ）を、０℃に冷却したＴＨＦ（５ｍｌ）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）（０．３５７ｇ、０．７７７ｍｍｏｌ）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

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（４６ｄ）［ＲＤ１４８］をオフホワイト粉末として得（０．３４５ｇ、０．７５ｍｍｏｌ、９７％）、その構造を化学式１７に図示する。

【０１７９】

【化１００】



化学式17

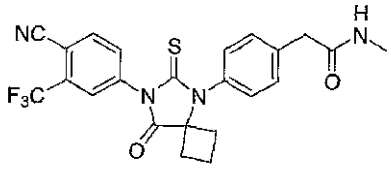
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.62-1.66 (m, 1H), 2.18.2.23 (m, 1H), 2.49-2.55 (m, 2H), 2.61-2.66 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 5.91 (bs, 1H), 6.10 (bs, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 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.

４６－４）ＲＤ１４９

塩化チオニル（０．２３８ｇ、２ｍｍｏｌ）を、０℃に冷却したＴＨＦ（５ｍｌ）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）（０．３５７ｇ、０．７７７ｍｍｏｌ）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（０．５ｍｌ）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、８０：２０）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（４６ｅ）［ＲＤ１４９］をオフホワイト粉末として得（０．３４８ｇ、０．７３８ｍｍｏｌ、９５％）、その構造を化学式１８に図示する。

【０１８０】

【化１０１】



化学式18

^{1}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}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.

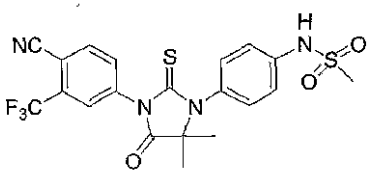
（実施例４７）

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（４７ａ）［ＲＤ１５０］

ジクロロメタン（１ｍｌ）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（２ｄ）（０．０２ｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、塩化メタンスルホニル（０．００９ｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）およびピリジン（０．００６ｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）の混合物を室温で１５時間攪拌した。媒体を水（２ｍｌ）で洗浄し、酢酸エチル（５ｍｌ）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（４７ａ）［ＲＤ１５０］を白色粉末として得（０．００９ｇ、０．０１８ｍｍｏｌ、３６％）、その構造を化学式２に図示する。

【０１８１】

【化１０２】



化学式2

^{1}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}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.

（実施例４８）

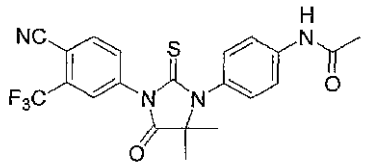
Ｎ－｛４－［３－（４－シアノ－３－トリフルオロメチルフェニル）－５，５－ジメチル－４－オキソ－２－チオキソ－イミダゾリジン－１－イル］フェニル｝アセトアミド、４８ａ、［ＲＤ１５１］

ジクロロメタン（１ｍｌ）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（２ｄ）［ＲＤ９］（０．００８ｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、塩化アセチル（０．００４ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．００３ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）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、４８ａ、［ＲＤ１５１］を白色粉末として得（０．００７ｇ、０．０１６ｍｍｏｌ、８０％）、その構造を化学式３に図示する。

【０１８２】

【化１０３】



化学式3

^{1}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}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（４ｇ、２９．２ｍｍｏｌ）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（４９ａ）をオフホワイト固形物として得た（４．２２ｇ、２７．９ｍｍｏｌ、９６％）。

【０１８３】

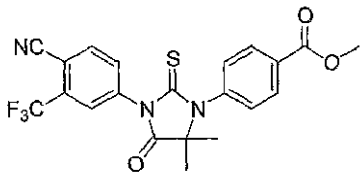
４－アミノ安息香酸メチルエステル（０．３２ｇ、２．１２ｍｍｏｌ）、アセトンシアノヒドリン（３ｍｌ）および硫酸ナトリウム（１ｇ）の混合物を１５時間還流した。硫酸ナトリウムを除去するための濾過後、濾液をブラインで洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、クロマトグラフィー（ジクロロメタン：アセトン、６０：４０）を行って、４－［（シアノジメチルメチル）－アミノ］－安息香酸メチルエステル（４９ｂ）を白色固形物として得た（０．３９８ｇ、１．９５ｍｍｏｌ、９２％）。

【０１８４】

４９－１）ＲＤ１５２

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）（０．２２８ｇ、１ｍｍｏｌ）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（４９ｂ）（０．１４ｇ、０．６４ｍｍｏｌ）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（６ｍｌ）および２Ｎ　ＨＣｌ水溶液（２ｍｌ）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（１０ｍｌ）に注ぎ、酢酸エチル（３×３０ｍｌ）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；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（４９ｃ）［ＲＤ１５２］を白色粉末として得（０．１８ｇ、０．４ｍｍｏｌ、６３％）、その構造を化学式１９に図示する。

【０１８５】
【化１０４】

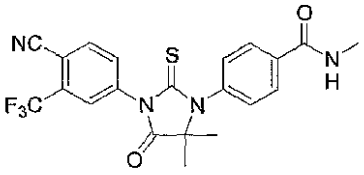


化学式19

^{1}H 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.

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％）。

【０１８６】
【化１０５】



化学式20

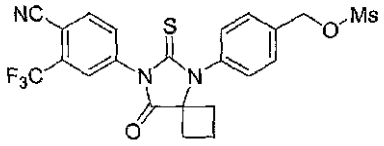
^{1}H NMR (アセトン-d_6, 400 MHz) δ 1.60 (s, 6H), 2.90 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.80 (bs, 1H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.06 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (アセトン-d_6, 100 MHz) δ 23.8, 54.0, 66.5, 110.3, 114.8, 121.9 (q, J = 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.

（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

スルホニル（０．０７ｇ、０．４ｍｍｏｌ）の混合物を室温で１５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、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（５０ａ）［ＲＤ１５４］を白色粉末として得（０．０８９ｇ、０．１７５ｍｍｏｌ、８８％）、その構造を化学式２２に図示する。

【０１８７】

【化１０６】



化学式22

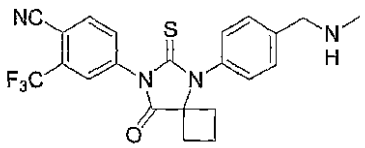
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.63-1.70 (m, 1H), 2.17-2.31 (m, 1H), 2.48-2.57 (m, 2H), 2.64-2.70 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.84 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H).

５０－２）　ＲＤ１５５

メチルアミン（０．５ｍｌ）を、－７８℃に冷却したＴＨＦ（３ｍｌ）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（５０ａ）（０．０５９ｇ、０．１１５ｍｍｏｌ）にバブリングした。－７８℃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ゾニトリル（５０ｂ）［ＲＤ１５５］を白色粉末として得（０．０４２ｇ、０．０９５ｍｍｏｌ、８２％）、その構造を化学式２３に図示する。

【０１８８】

【化１０７】



化学式23

^{1}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}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.

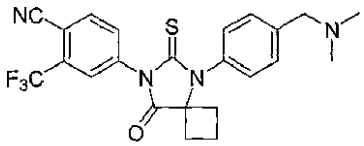
５０－３）ＲＤ１５６

ＴＨＦ（１ｍｌ）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（５０ａ）（０．０２ｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）およびジメチルアミン（０．５ｍｌ；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】



化学式24

^{1}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}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.

（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％）。

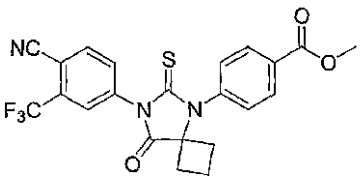
【０１９０】

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（３×３０ｍｌ）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：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。

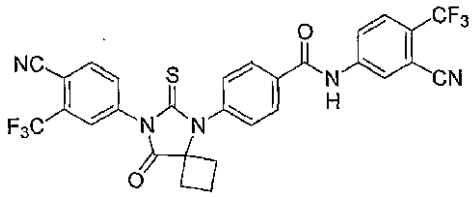
【０１９１】

【化１０９】



化学式25

^{1}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}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.



化学式26

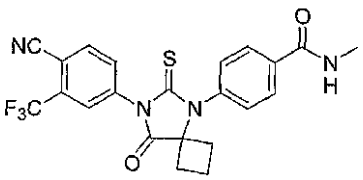
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.67-1.71 (m, 1H), 2.18-2.26 (m, 1H), 2.50-2.58 (m, 2H), 2.68-2.74 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.97 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.10-8.14 (m, 3H), 8.21 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.88, (s, 1H).

５１－２）ＲＤ１６１

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）（０．０４６ｇ、０．１ｍｍｏｌ）およびメチルアミン（その４０％水溶液から蒸留した１ｍｌ）の混合物を、－２０℃に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を行い（ジクロロメタン：アセトン、８０：２０）、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（５１ｃ）［ＲＤ１６１］を得（０．０４１ｇ、０．０８５、８４％）、その構造を化学式２７に図示する。

【０１９２】

【化１１０】



化学式27

^{1}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}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.

（実施例５２［ＲＤ１６２］）

塩化チオニル（２．３８ｇ、２０ｍｍｏｌ）を、－５℃に冷却したＤＭＦ（５０ｍｌ）中の２－フルオロ－４－ニトロ安息香酸（２．９７ｇ、１６ｍｍｏｌ）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（０．６２ｇ、２０ｍｍｏｌ；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（３００ｍｌ）をこの混合物に加え、これをブラインで洗浄した（３×１５０ｍｌ）。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（５２ａ）を黄色固形物として得た（２．８９ｇ、１４．６ｍｍｏｌ、９１％）。

【０１９３】

【化１１１】

^{1}H NMR (アセトン d6, 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).

酢酸エチル（４０ｍｌ）中のＮ－メチル－２－フルオロ－４－ニトロベンズアミド（５２ａ）（２．８９ｇ、１４．６ｍｍｏｌ）および鉄（５．０４ｇ、９０ｍｍｏｌ）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、９５：５）を行い、Ｎ－メチル－２－フルオロ－４－アミノベンズアミド（５２ｂ）をオフホワイト固形物として得た（２．３ｇ、１３．７ｍｍｏｌ、９４％）。

【０１９４】

【化１１２】

^{1}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}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).

シアン化ナトリウム（１．４７ｇ、３０ｍｍｏｌ）を、９０％酢酸（２０ｍｌ）中のＮ－メチル－２－フルオロ－４－アミノベンズアミド（５２ｂ）（１．６８ｇ、１０ｍｍｏｌ）およびシクロブタノン（１．４ｇ、２０ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。この反応混合物を８０℃で２４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

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ノ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】

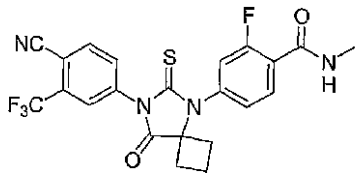
【化１１３】

^{1}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}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).

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。

【０１９６】

【化１１４】



化学式28

^{1}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}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}F NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ -111.13, -62.58.

（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】

【化１１５】

^{1}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（０．１９４ｇ、４ｍｍｏｌ）を、９０％酢酸（３ｍｌ）中の４－アミノ－３－フルオロフェノール（０．２９ｇ、２．２８ｍｍｏｌ）およびシクロブタノン（０．１７５ｇ、２．５ｍｍｏｌ）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トリル（５３ｂ）をオフホワイト固形物として得た（０．２７１ｇ、１．３１ｍｍｏｌ、５８％）。

【０１９８】

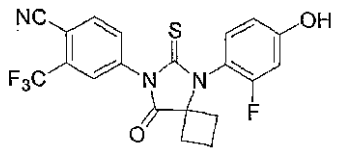
【化１１６】

^{1}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}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).

乾燥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）（０．２２８ｇ、１．０ｍｍｏｌ）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）（０．１４５ｇ、０．７ｍｍｏｌ）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（１０ｍｌ）および２Ｍ　ＨＣｌ水溶液（２ｍｌ）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（１０ｍｌ）に注ぎ、酢酸エチル（５０ｍｌ）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（０．１７ｇ、０．３９ｍｍｏｌ、５６％）、その構造を化学式２９に図示する。

【０１９９】

【化１１７】



化学式29

^{1}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}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}F NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ -117.5, -62.49.

（実施例５４［ＲＤ１６８］）

酢酸（４０ｍｌ）および酢酸エチル（４０ｍｌ）の混合物中の４－ニトロ－２－フルオロベンゾニトリル（１．８３ｇ、５ｍｍｏｌ）および鉄（１．６８ｇ、６ｍｍｏｌ）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（０．６５３ｇ、４．８ｍｍｏｌ、９６％）。

【０２００】

シアン化ナトリウム（０．７４ｇ、１５ｍｍｏｌ）を、９０％酢酸（１０ｍｌ）中の４－アミノ－２－フルオロベンゾニトリル（１．３６ｇ、１０ｍｍｏｌ）およびシクロペンタノン（１．２６ｇ、１５ｍｍｏｌ）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（２．０７ｇ、９．０３ｍｍｏｌ、９０％）。

【０２０１】

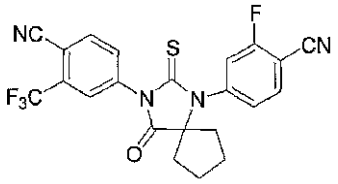
【化１１８】

^{1}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}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).

乾燥ＤＭＦ（１ｍｌ）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）（０．１７１ｇ、０．７５ｍｍｏｌ）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）（０．１１５ｇ、０．５ｍｍｏｌ）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（３ｍｌ）および２Ｍ　ＨＣｌ水溶液（２ｍｌ）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（１０ｍｌ）に注ぎ、酢酸エチル（１５ｍｌ）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（０．０１７ｇ、０．０３７ｍｍｏｌ、７％）、その構造を化学式３０に図示する。

【０２０２】

【化１１９】



化学式30

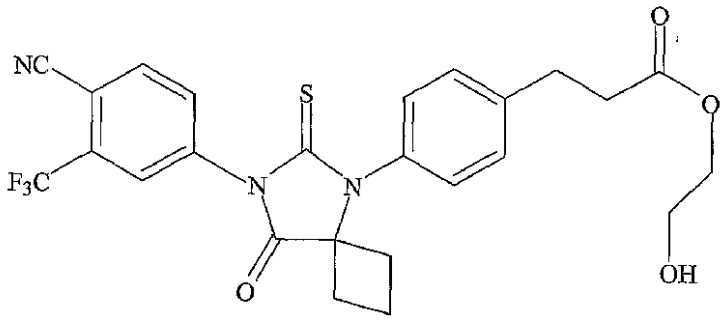
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.53-1.63 (m, 2H), 1.89-2.00 (m, 2H), 2.09-2.16 (m, 2H), 2.35-2.42 (m, 2H), 7.27-7.37 (m, 2H), 7.78-7.90 (m, 3H), 7.95 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 25.2, 36.5, 75.3, 103.2 (d, J = 15.3 Hz), 110.4, 112.8, 114.7, 119.2 (d, 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.

（実施例５５［ＲＤ１３６およびＲＤ１４２］）

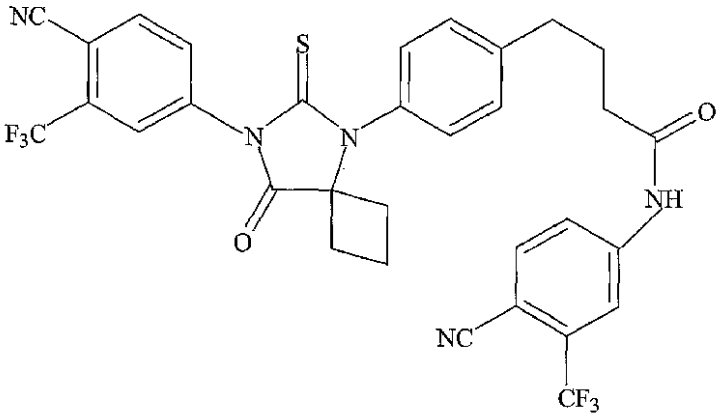
化学式３５および３６に図示される以下の化合物を含む、さらなるジアリールヒダントイン化合物を合成することができる。

【０２０３】

【化１２０】



化学式35[RD136]



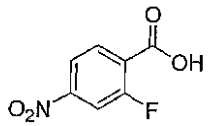
化学式36[RD142]

（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、オーブ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SiO_2　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。^{1}Ｈ　ＮＭＲは、他に言及しない限りは、$CDCl_3$中で４００ＭＨｚにて測定し、データは内部標準（ＴＭＳ、０．０ｐｐｍ）からのｐｐｍ（δ）：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】



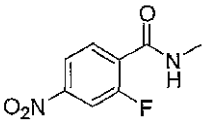
化学式37

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$MgSO_4$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％）。

【０２０５】

【化１２２】

^{1}H 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).



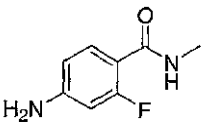
化学式38

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、これをブラインで洗浄した（２×５０ｍｌ）。有機層を$MgSO_4$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％）。

【０２０６】

【化１２３】

^{1}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).



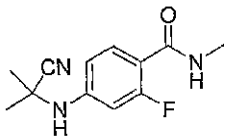
化学式39

酢酸エチル（５ｍＬ）および酢酸（５ｍＬ）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）（０．１８ｇ、０．９１ｍｍｏｌ）および鉄（０．３１ｇ、５．６０ｍｍｏｌ）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（０．１４ｇ、９２％）。

【０２０７】

【化１２４】

^{1}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).



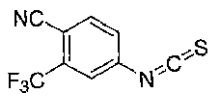
化学式40

Ｎ－メチル－２－フルオロ－４－アミノベンズアミド（化学式３９）（９６ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）、アセトンシアノヒドリン（０．３ｍＬ、３．１４ｍｍｏｌ）および硫酸マグネシウム（５０ｍｇ）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（２５ｍＬ）を加え、次いで、水（２×２５ｍＬ）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（１０１ｍｇ、７５％）。

【０２０８】

【化１２５】

^{1}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

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、室温で、水（２２ｍＬ）中のチオホスゲン（１ｍＬ、１３ｍｍｏｌ）の十分に撹拌した不均一な混合物に、１５分間にわたって少しずつ加えた。撹拌をさらに１時間継続した。この反応媒体をクロロホルム（３×１５ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を、$MgSO_4$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４１）を得（２．７２ｇ、１１．９ｍｍｏｌ、９９％）、これを、そのまま次の段階のために使用した。

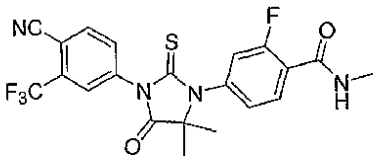
【０２０９】

【化１２６】

^{1}H 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).

【０２１０】

【化１２７】



RD162'（化学式42）

５６－１）ＲＤ１６２’

ＤＭＦ（１ｍＬ）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４０）（３０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）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４１）（５８ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の混合物を、マイクロ波照射下で１００℃で１１時間加熱した。この混合液にメタノール（２０ｍＬ）および１Ｎ　ＨＣｌ水溶液（５ｍＬ）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（５０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（５０ｍＬ）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）を用いて精製して、無色結晶としてＲＤ１６２’（化学式４２）を得た（１５ｍｇ、２５％）。

【０２１１】

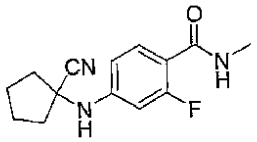
【化１２８】

^{1}H NMR δ 1.61 (s, 6 H), 3.07 (d, 3 H, *J*=4.1), 6.71 (m, 1 H), 7.15 (dd, 1H, *J*=11.7および2.0), 7.24 (dd, 1H, *J*=8.4および2.0), 7.83 (dd, 1H, *J*=8.2および2.1), 7.95 (d, 1H, *J*=2.1), 7.99 (d, 1H, *J*=8.2), 8.28 (dd, 1H, *J*=8.4および8.4).

（実施例５７）

【０２１２】

【化１２９】



化学式43

Ｎ－メチル－２－フルオロ－４－アミノベンズアミド（化学式３９）（６２ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）、シクロペンタノン（０．０７ｍＬ、０．７４ｍｍｏｌ）およびＴＭＳＣＮ（０．１ｍＬ、０．７４ｍｍｏｌ）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（２×２０ｍＬ）を加え、次いで、水（２×２０ｍＬ）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、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（６１ｍｇ、６３％）。

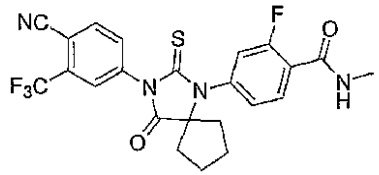
【０２１３】

【化１３０】

^{1}H 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).

【０２１４】

【化１３１】



RD162''（化学式44）

５７－１）ＲＤ１６２’’

ＤＭＦ（３ｍＬ）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）（５７ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）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（０．１５ｇ、０．６５ｍｍｏｌ）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（２０ｍＬ）および１Ｎ　ＨＣｌ水溶液（５ｍＬ）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（５０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（５０ｍＬ）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）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（８ｍｇ、７％）。

【０２１５】

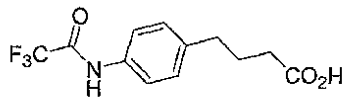
【化１３２】

^{1}H 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）

【０２１６】

【化１３３】



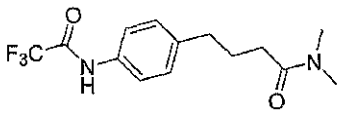
化学式45

無水トリフルオロ酢酸（０．８５ｍＬ、６．１４ｍｍｏｌ）を、０℃でクロロホルム（１０ｍＬ）中の４－（４－アミノフェニル）酪酸（０．５ｇ、２．７９ｍｍｏｌ）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（２０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）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）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（０．５３ｇ、６９％）。

【０２１７】

【化１３４】

^{1}H 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).



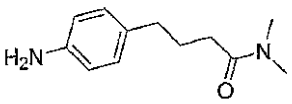
化学式46

塩化チオニル（７１ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）を、－５℃に冷却したＤＭＦ（５ｍＬ）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）（０．１５ｇ、０．５５ｍｍｏｌ）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（５０ｍＬ）をこの混合物に加え、これをブライン（２×５０ｍｌ）で洗浄した。有機層を$MgSO_4$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（０．１７ｇ、定量的）。

【０２１８】

【化１３５】

^{1}H 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).



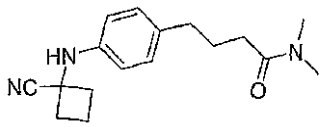
化学式47

１Ｎ　ＮａＯＨ溶液（３ｍＬ）を、室温で、メタノール（２ｍＬ）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（化学式４６）（０．１７ｇ、０．５５ｍｍｏｌ）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（２５ｍＬ）および水（２５ｍＬ）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（７４ｍｇ、６６％）。

【０２１９】

【化１３６】

^{1}H 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, 6 H), 2.56 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz), 2.28 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz), 1.91 (p, 2H, *J* = 7.7 Hz).



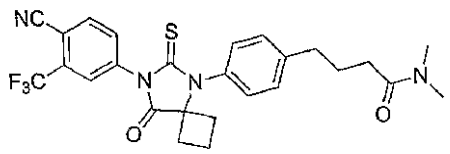
化学式48

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）（７４ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、シクロブタノン（５４ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）およびＴＭＳＣＮ（７７ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）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（２×２０ｍＬ）を加え、次いで、水（２×２０ｍＬ）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
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（化学式４８）を得た（５８ｍｇ、５７％）。

【０２２０】

【化１３７】

^{1}H 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).



RD169 化学式49

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の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（化学式４８）（５８ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）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（７４ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）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（２０ｍＬ）および１Ｎ　ＨＣｌ水溶液（５ｍＬ）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（５０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（５０ｍＬ）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、ＲＤ１６９（化学式４９）を得た（４４ｍｇ、４２％）。

【０２２１】

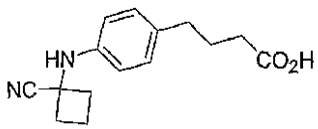
【化１３８】

^{1}H NMR δ 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).

（実施例５９）

【０２２２】

【化１３９】



化学式50

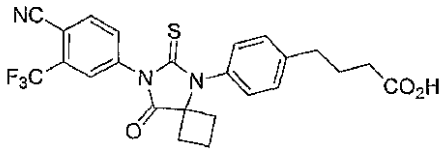
４－（４－アミノフェニル）酪酸（０．２０ｇ、１．１２ｍｍｏｌ）、シクロブタノン（０．１７ｍＬ、２．２３ｍｍｏｌ）およびＴＭＳＣＮ（０．３０ｍＬ、２．２３ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃に加熱し、１３時間攪拌した。この媒体に酢酸エチル（２×３０ｍＬ）を加え、次いで、水（２×３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濃縮し、そして残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：アセトン、

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（０．２１ｇ、７４％）。

【０２２３】

【化１４０】

^{1}H NMR δ 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

トルエン（１０ｍＬ）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）（０．２１ｇ，０．８３ｍｍｏｌ）および４－イソチオシアナト－２－トリフルオロ　ベンゾニトリル（０．２５ｇ、１．０８ｍｍｏｌ）の混合物を還流下で１時間加熱した。この媒体に１Ｎ　ＨＣｌ水溶液（５ｍＬ）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（５０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（５０ｍＬ）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、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】

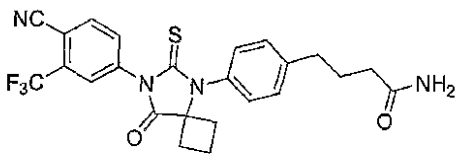
【化１４１】

^{1}H 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).

（実施例６０）

【０２２５】

【化１４２】



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$MgSO_4$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、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％）。

【０２２６】

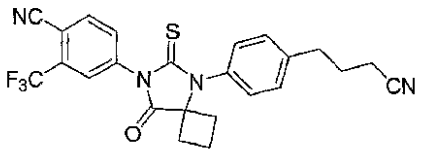
【化１４３】

^{1}H 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).

（実施例６１）

【０２２７】

【化１４４】



RD170 化学式53

乾燥ジクロロメタン（１ｍＬ）中のＤＭＳＯ（０．０１ｍＬ、０．１２ｍｍｏｌ）の溶液を、－７８℃で、乾燥ジクロロメタン（２ｍＬ）中の塩化オキサリルの攪拌溶液（０．０１ｍＬ、０．０９ｍｍｏｌ）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）（３５ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液を反応混合物に加えた。攪拌を－７８℃で２０分間継続し、次いで、トリエチルアミン（０．０３ｍｌ、０．２２ｍｍｏｌ）を加えた。－７８℃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ー（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（２９ｍｇ、８７％）。

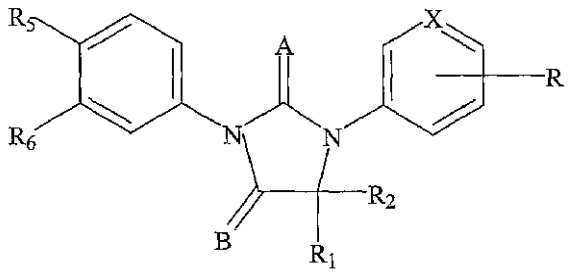
【０２２８】

【化１４５】

^{1}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。

【０２２９】
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。
【０２３０】
【化１４６】



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。
【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。
【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。
【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。
【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】
（化合物の薬理学的試験）
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ＵＳ０４／４２２２１およびＵＳ０５／０５５２９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に応答し、高濃度のビカルタミドによってのみ阻害され、そしてビ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、ビカルタミドは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）。
【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。
【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。対照物質ビカルタミドは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。
【０２４５】

【表１－１】

表1

ホルモン抵抗性前立腺癌におけるAR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。

		IC50 (nM)	IC50 (nM)
実施例	名称	レポーター	PSA
ビカルタミド 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－トリフルオロ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－トリフルオロメチルベンゾニトリル	124	128

【０２４６】

【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－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	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

【０２４７】

【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

【０２４８】

【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	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

【０２４９】

【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、ビ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）などのジアリー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

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	44.33	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	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－ジアザースピロ[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－ジアザースピロ[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

【０２５１】

【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。

ＡＲ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ＡＲ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（ＧＲ）の過剰発現を有するＬＮＣａＰ細胞において、選択的化合物を試験した。これらの細胞はＧＲ応答レポーターもまた有し、レポーター活性は、ＧＲ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、ＧＲ阻害剤であるＲＵ４８６によってブロックされた。実施例７－３ｂ（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）は、この系においてＧＲに対して効果を有さなかった。

【０２５２】

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

ＰＳＡレベルが、前立腺癌におけるＡＲ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、ＡＲ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、ＡＲ－過剰発現ＬＮＣａＰ細胞（ＬＮＣａＰ－ＡＲ、ＬＮ－ＡＲとも略される）におけるＲ１８８１によって誘導された内因性ＰＳＡの分泌レベルを決定した。ＬＮＣａＰ－ＡＲ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。ＬＮＣａＰ－ＡＲ細胞は、１０％　ＦＢＳを含むＩｓｃｏｖｅ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％　ＣＳ－ＦＢＳを含むＩｓｃｏｖｅ培地中で増殖させた。細胞を分け、適切な濃度のＲ１８８１および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。４日間のインキュベーション後、分泌されたＰＳＡレベルを、ＰＳＡ　ＥＬＩＳＡキット（Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｑｕａｌｅｘ，Ｓａｎ　Ｃｌｅｍｅｎｔｅ，ＣＡ）を使用してアッセイした。

【０２５３】

ＬＮＣａＰ－ＡＲ細胞の分泌されたＰＳＡレベルは、２５ｐＭのＲ１８８１によって強力に誘導された。対照的に、ＰＳＡは、Ｒ１８８１の濃度が１００ｐＭに達するまで、親のＬＮＣａＰ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ＡＲ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。ＡＲ活性に対する用量依存性阻害は、ＰＳＡ発現を阻害する際の種々の化合物のＩＣ５０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ＰＳＡ発現に対するＩＣ５０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体がホルモン抵抗性前立腺癌におけるＡＲの強力な阻害剤であることを確証する。

【０２５４】

本発明者らはまた、代理マーカーとして分泌されたＰＳＡを使用して、ホルモン抵抗性前立腺癌におけるＡＲ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ＡＲ過剰発現ＬＮＣａＰ細胞を、Ｒ１８８１の非存在下で、上記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】

【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。

（ＭＴＳアッセイによるＡＲミトコンドリア活性に対する化合物の効果）

ＬＮＣａＰ－ＡＲ細胞は、１０％　ＦＢＳを含むＩｓｃｏｖｅ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ＬＮＣａＰ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、ＭＴＳ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ＡＲを有するＬＮＣａＰ細胞（ＬＮ－ＡＲ）は、１０％　ＦＢＳを含むＩｓｃｏｖｅ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％　ＣＳ－ＦＢＳを含むＩｓｃｏｖｅ培地中で増殖させた。細胞を分け、適切な濃度の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。４日間のインキュベーション後、細胞増殖をＭＴＳ（Ｐｒｏｍｅｇａ，Ｍａｄｉｓｏｎ，ＷＩ）によってモニターした。

【０２５８】

レポーターアッセイおよびＰＳＡアッセイと一貫して、ＡＲ過剰発現ＬＮＣａＰの増殖は、２５マイクロＭのＲ１８８１によって刺激されたが、親の細胞は、Ｒ１８８１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Ｒ１８８１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ビカルタミドは、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（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）および実施例７－３ｂ（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）は、高い効力でホルモン抵抗性前立腺癌を阻害した。

【０２５９】

本発明者らは，ＭＴＳアッセイにおける増殖阻害がＡＲを標的とすることによって起こるか否かを試験し、実施例５－３ｂ（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）および実施例７－３ｂ（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）を、ＡＲ発現を欠く前立腺癌細胞株であるＤＵ－１４５細胞において試験した。これらの化合物は、ＤＵ－１４５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ＭＣＦ７およびＳｋＢｒ３に対しても正常マウス線維芽細胞株である３Ｔ３に対しても増殖効果を有さなかったため、ＡＲ発現前立腺癌細胞以外の細胞を阻害しなかった。

【０２６０】

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、５００ｎＭ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：ＲＤ１５２＞ＲＤ１５３＞ＲＤ１４５＞ＲＤ１６３＞ＲＤ１６１＝ＲＤ１６２＞ビカルタミド。例えば、相対的ＰＳＡレベルに基づいて、図４は、化合物が、５００ｎＭ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：ＲＤ１３８＞ＲＤ１３１＞ＲＤ３７＞ＲＤ１３３＞ＲＤ１３４＞ＲＤ１３７＞ＲＤ１３８＞ＲＤ１３５＞ビカルタミド。例えば、相対的ＭＴＳ単位に基づいて、図５は、化合物が、５００ｎＭ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：ＲＤ１６８＞ＲＤ３７＞ＲＤ１４１＞ＲＤ１６２＞ビカルタミド。

【０２６１】

（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７－３ｂ（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）を使用して試験した。最初に、本発明者らは、ＡＲ過剰発現ＬＮＣａＰ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。Ｍａｔｒｉｇｅｌ（Ｃｏｌｌａｂｏｒａｔｉｖｅ　Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌ）中で操作された細胞を、去勢した雄ＳＣＩＤ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４０ｍｍ^{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７ａ）。対照的に、実施例７－３ｂ（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）は、これらの腫瘍の増殖を強力に阻害し（図７ａ）、この阻害は用量依存性であった（図７ｂ）。さらに、実施例７－３ｂ（ＲＤ３７）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ＰＳＡ発現を阻害した（図８）。

【０２６２】

実施例７－３ｂ（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）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ＬＡＰＣ４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）。ＡＲ過剰発現ＬＮＣａＰ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ＬＡＰＣ４異種移植片モデルにおいて増殖およびＰＳＡ発現を阻

害しなかった（ビヒクルと同じであった）（図９ａおよび９ｂ）。対照的に、実施例７－３ｂ（ＲＤ３７）は、これらの腫瘍の増殖およびＰＳＡ発現を強力に阻害した（図９ａおよび９ｂ）。

【０２６３】

（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否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ＭＴＳを測定することによって、ＬＮＣａＰ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とは対照的に、現在の臨床薬物であるビカルタミドは、ホルモン感受性ＬＮＣａＰ細胞を用量依存的な様式で穏やかに阻害した。実施例５－３ｂ（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）および実施例７－３ｂ（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）は、ビカルタミドよりも１０倍高い効力で、ホルモン感受性前立腺癌を阻害した（図１０）。

【０２６４】

（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Ｔａｃｏｎｉｃ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。ＬＮＣａＰ－ＡＲおよびＬＮＣａＰ－ベクター細胞は、１０％ ＦＢＳを補充したＲＰＭＩ培地中で維持した。１：１ Ｍａｔｒｉｇｅｌ：ＲＰＭＩ培地中（１００μＬ）の10^6細胞を、インタクトなまたは去勢したＳＣＩＤ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１００mm^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１０ｍｇ／ｋｇおよび５０ｍｇ／ｋｇ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ＣＣＤカメラを介して画像化した。ＲＯＩ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ＲＯＩ測定値の表示であった。データを図１１および１２に示す。１８日間にわたるＲＤ１６２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、明確にビカルタミドよりも有効であった。

【０２６５】

ビカルタミド、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［ＲＤ３７］、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［ＲＤ１３１］、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（５２ｄ）［ＲＤ１６２］の薬物動態学は、Ｃｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓから購入した８週齢のＦＶＢ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ｋｇあたり１０ｍｇで処理した。

【０２６６】

薬物は、１：５：１４のＤＭＳＯ：ＰＥＧ４００：H_2O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２０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（Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉ．カタログ番号０１－２８８－３２Ａ）に配置し、拡張させた尾静脈に、ビヒ

クル溶液中の２００μＬの薬物を注射した。薬物投与後、異なる時点：５分、３０分、２時間、６時間、１６時間で動物をCO_2吸入を通して安楽死させた。動物を、CO_2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：H_2O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、ビカルタミドは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。ビカルタミド、ＲＤ１３１、およびＲＤ１６２の定常状態濃度（Ｃｓｓ）を表４に示す。ＲＤ１６２の定常状態における濃度は、本質的にビカルタミドのものと同様に良好であり、ＲＤ１３１よりも実質的に良好であった。

【０２７０】

【表４】

名称	IC50 [nM]	LogP	Css,10 mg/kg [μM]	Css,25 mg/kg [μM]	Css,50 mg/kg [μM]
ビカルタミド	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ビカルタミド、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に分類したジアリー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リー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、分析的判断と連関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】

（Ｔｉｅｒ１）

一般的に、Ｔｉｅｒ１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CF_3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】

Ｔｉｅｒ１化合物（表５を参照のこと）は、前立腺癌を治療するために、ビ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。

【０２７３】

図１７は、ビ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、ビ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、ビ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。

【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、ビカルタミドまたは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、ビ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。

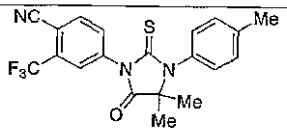
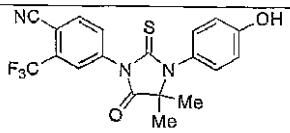
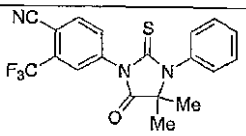
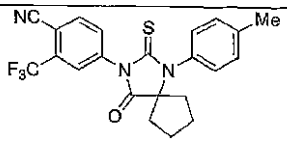
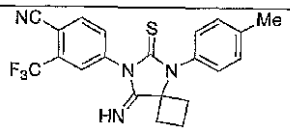
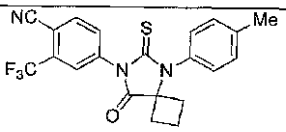
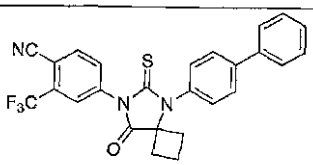
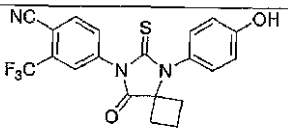
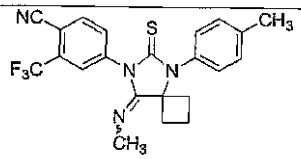
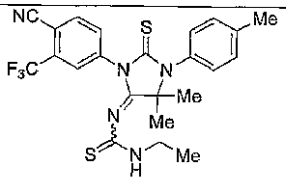
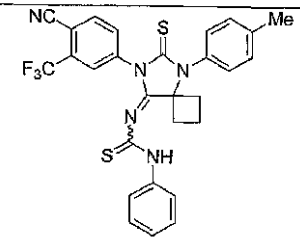
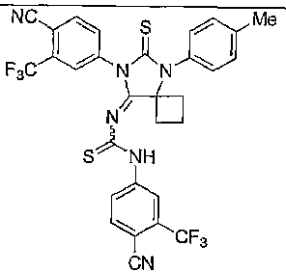
【０２７５】

従って、Ｔｉｅｒ１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。

【０２７６】

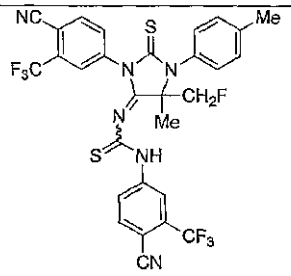
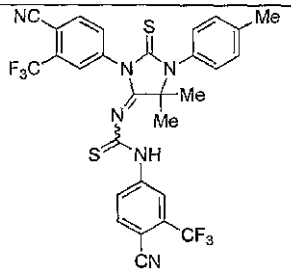
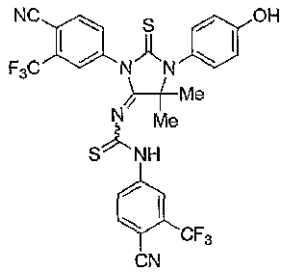
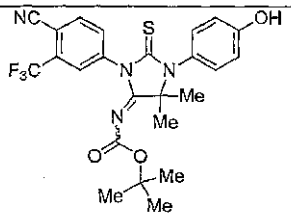
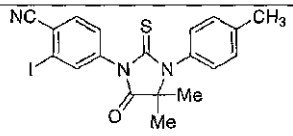
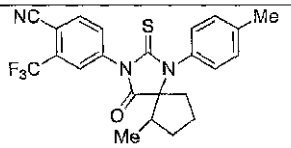
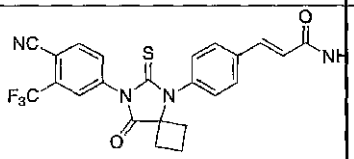
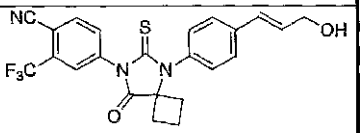
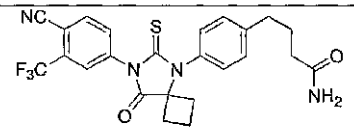
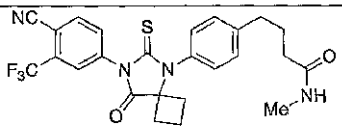
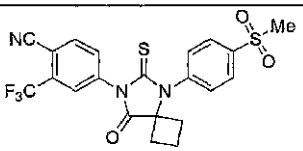
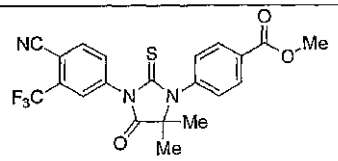
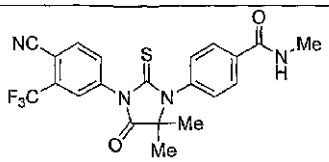
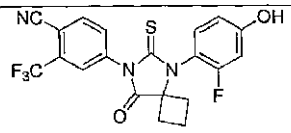
【表５－１】

表5

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

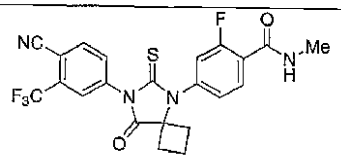
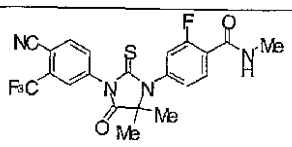
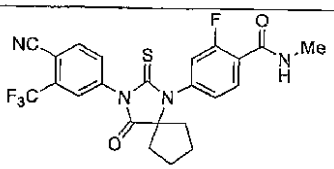
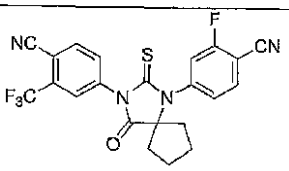
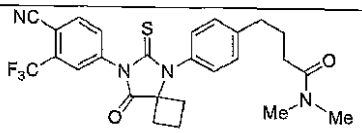
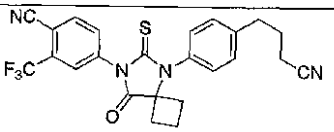
【０２７７】

【表５－２】

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

【０２７８】

【表５－３】

TIER1化合物	
RD162 	RD162' 
RD162" 	RD168 
RD169 	RD170 

（Ｔｉｅｒ２）

Ｔｉｅｒ２化合物（表６を参照のこと）は、前立腺癌を治療するために、ビカルタミドよりも有意に良好であったが、ＲＤ５４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、１２５ｎＭ～１０００ｎＭの範囲の濃度で投与された、Ｔｉｅｒ１における化合物ＲＤ１４５、ＲＤ１５２、ＲＤ１５３、ＲＤ１６２、およびＲＤ１６３、ならびにＴｉｅｒ２におけるＲＤ１６１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の対照溶液およびビ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、１０００ｎＭの濃度において、Ｔｉｅｒ１における化合物ＲＤ３７およびＲＤ１３１が、Ｔｉｅｒ２におけるＲＤ１３３、ＲＤ１３４、およびＲＤ１３８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、ビカルタミドまたはビ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、Ｔｉｅｒ１におけるＲＤ１６２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、ビヒクル溶液を用いる処理と比較して、ビ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、ＲＤ１６２を用いる処理下では減少することを図示する。図１４は、ビ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、ＲＤ１３１およびＲＤ１６２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、Ｔｉｅｒ１におけるＲＤ３７、ＲＤ１３１、およびＲＤ１６２についてのＩＣ$_{50}$が、ビ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。

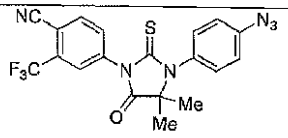
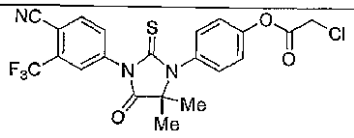
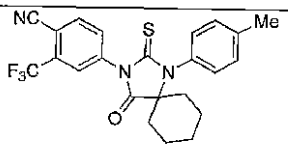
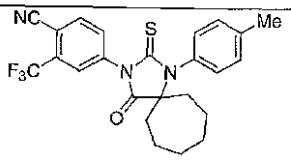
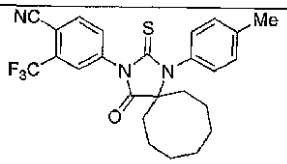
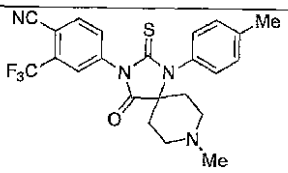
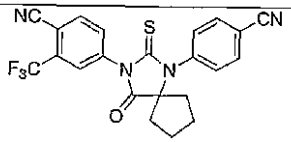
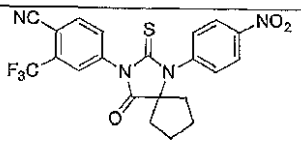
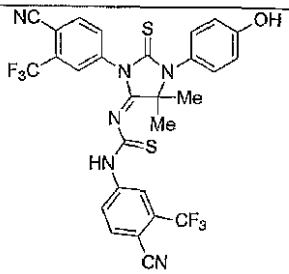
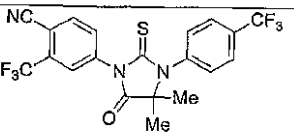
【０２７９】

一般的に、Ｔｉｅｒ２化合物は、Ｔｉｅｒ１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。Ｔｉｅｒ２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。

【０２８０】

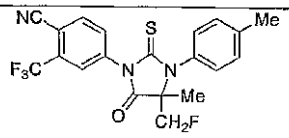
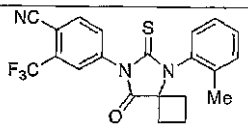
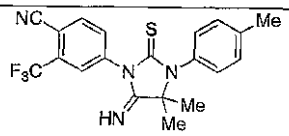
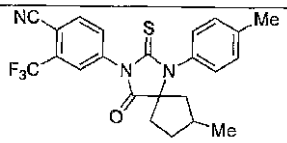
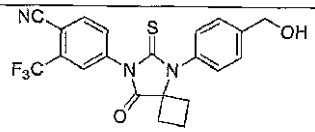
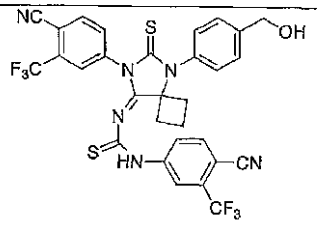
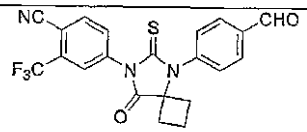
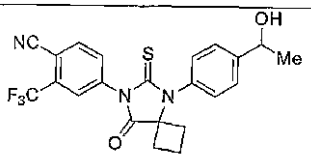
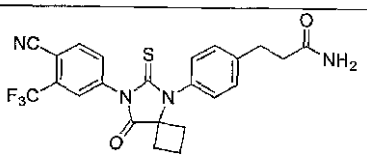
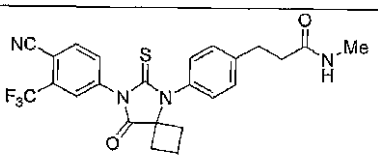
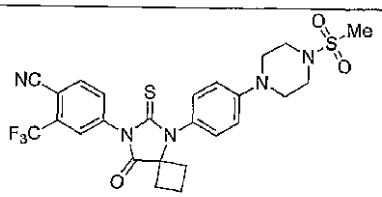
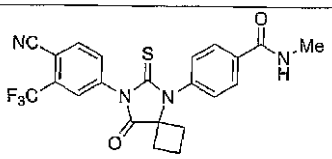
【表６－１】

表6

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

【０２８１】

【表６－２】

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

（Ｔｉｅｒ３）

Ｔｉｅｒ３化合物（表７を参照のこと）は、前立腺癌を治療するために、ビカルタミドよりもわずかに良好であると判断された。ＲＤ１３３、ＲＤ１３４、およびＲＤ１３８（Ｔｉｅｒ２における）は、Ｔｉｅｒ３におけるＲＤ１３５およびＲＤ１３７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、ビ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Ｔｉｅｒ３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ＲＤ２、ＲＤ４、およびＲＤ５と活性が匹敵し得た。

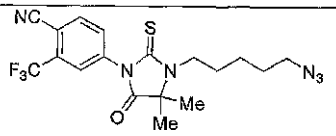
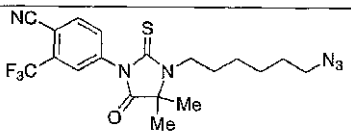
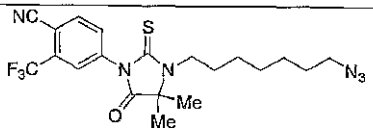
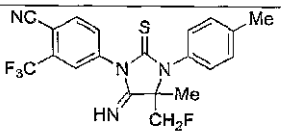
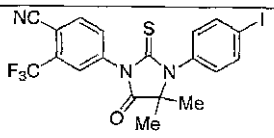
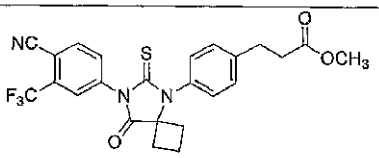
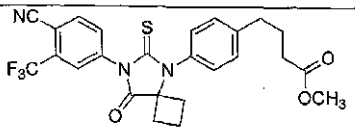
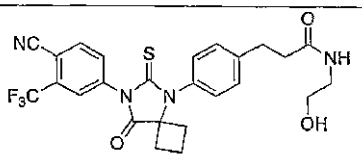
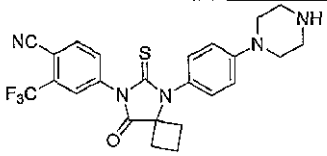
【０２８３】

従って、Ｔｉｅｒ３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】
【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 	

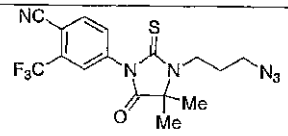
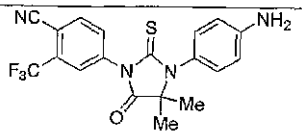
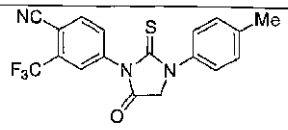
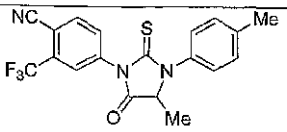
（Ｔｉｅｒ４）
Ｔｉｅｒ４化合物（表８を参照のこと）は、前立腺癌を治療するために、ビカルタミドと同様にすぎないと判断された。Ｔｉｅｒ４のＲＤ３９およびＲＤ４０およびＴｉｅｒ１のＲＤ３７は、例えば、ヒダントイン環の右の低級炭素上の置換基においてのみ異なる。右側のアリール環の上の置換基もまた活性に影響を与え得る。
【０２８５】
いくつかのＴｉｅｒ４化合物（示すものおよび示さない他のものを含む）は、ジアリール化合物ではなく（右側のアリール環を欠く）、チオヒダントインではなく、ヒダントイン環の右の低級部分上の炭素上で二置換されておらす、および／またはヒダントイン環の左側の低級炭素上に酸素もしくはアミド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、Ｔｉｅｒ４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、少なくともビ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、またはプロドラッグとして有用であり得る。

【０２８７】

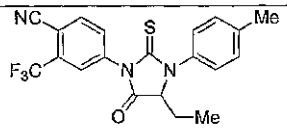
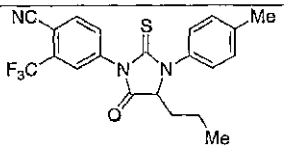
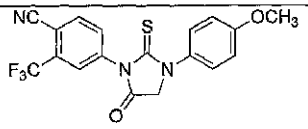
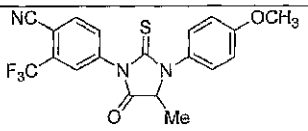
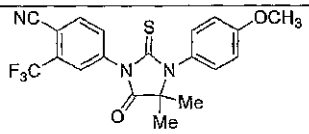
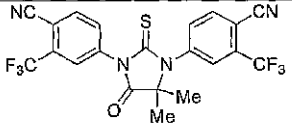
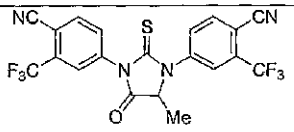
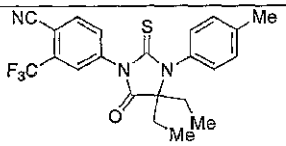
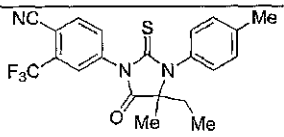
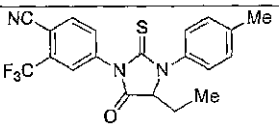
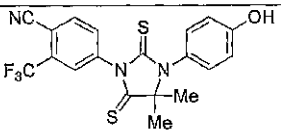
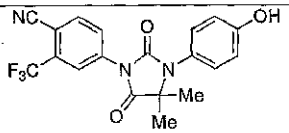
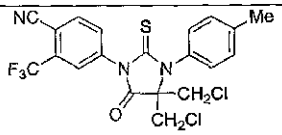
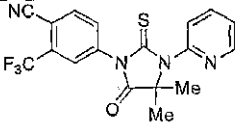
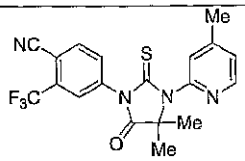
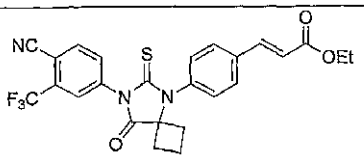
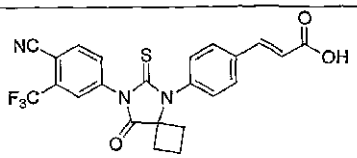
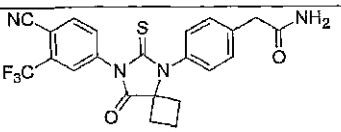
【表８－１】

表8

TIER4化合物	
RD2  （比較例）	RD9 
RD21 	RD22 

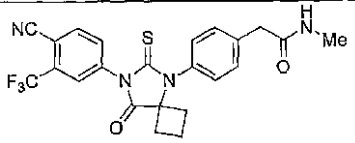
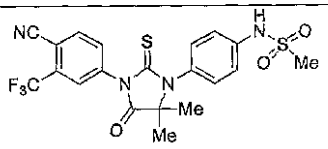
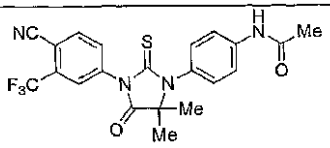
【０２８８】

【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 

【０２８９】

【表８－３】

TIER4化合物	
RD149 	RD150 
RD151 	

（Ｔｉｅｒ５）

Ｔｉｅｒ５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ビ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Ｔｉｅｒ５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す、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（$CH_2NR_xR_y$、ここで、$R_{x,y}$＝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。

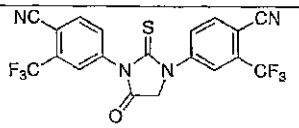
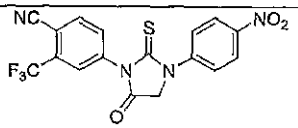
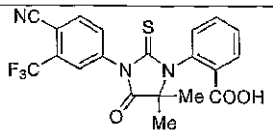
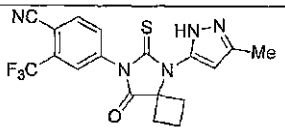
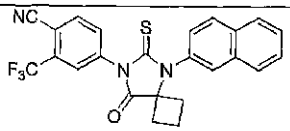
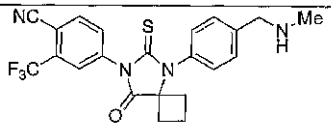
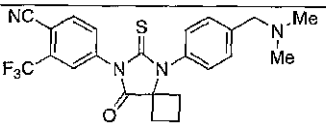
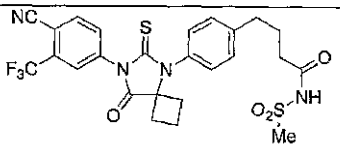
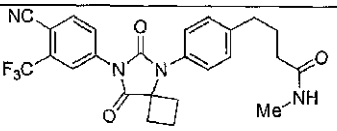
【０２９１】

Ｔｉｅｒ５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。

【０２９２】

【表９】

表9

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

（Ｔｉｅｒ６）

Ｔｉｅｒ６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ビ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ＲＤ７２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ＲＤ７、ヨウ素を有するＲＤ１００はＴｉｅｒ１にランクされた。Ｔｉｅｒ６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。

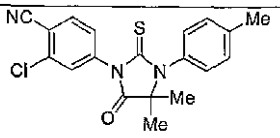
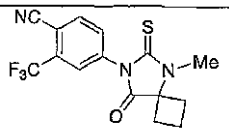
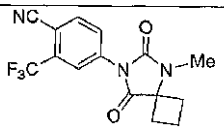
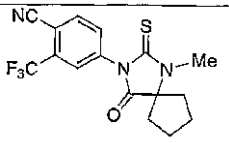
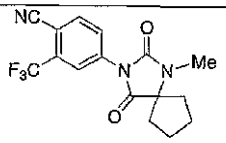
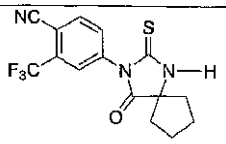
【０２９３】

Ｔｉｅｒ６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】

【表１０】

表10

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

（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。

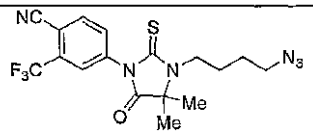
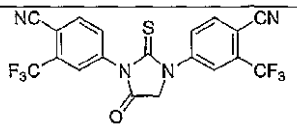
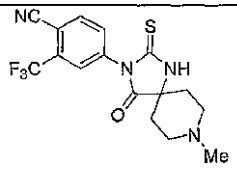
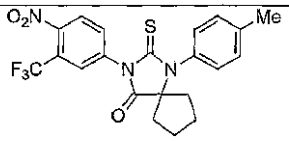
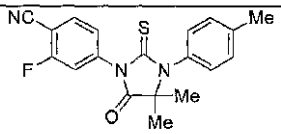
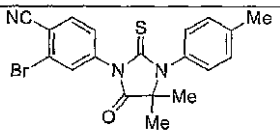
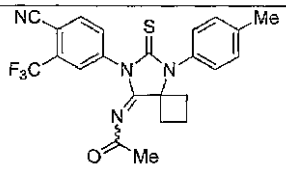
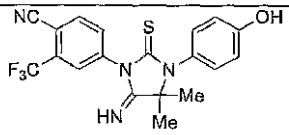
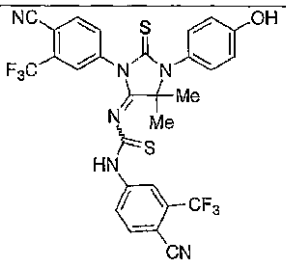
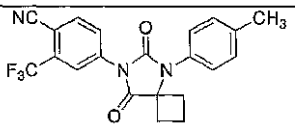
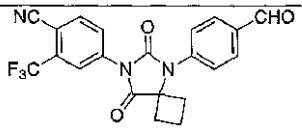
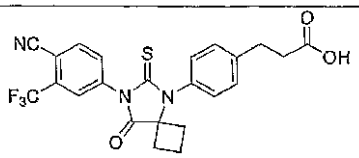
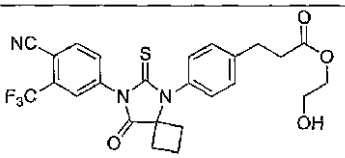
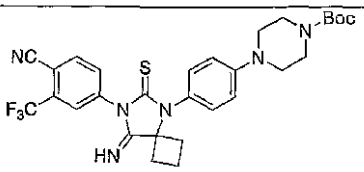
【０２９５】

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。

【０２９６】

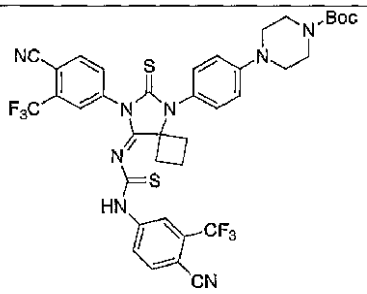
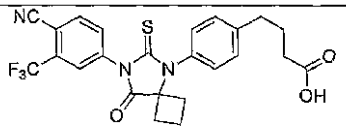
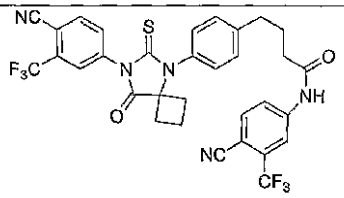
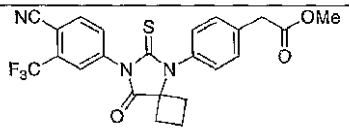
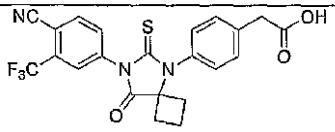
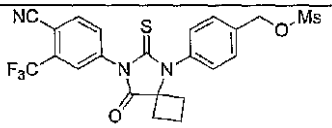
【表１１－１】

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 

【０２９７】

【表１１－２】

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

要するに、前立腺癌を治療する際にビ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。

【０２９８】

（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、ＲＤ１６１およびＲＤ１６２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、ＲＤ１６２はＴｉｅｒ１であるのに対して、ＲＤ１６１はＴｉｅｒ２であり、両方とも、前立腺癌の治療のためにはビカルタミドよりも良好であるが、ＲＤ１６２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、ＲＤ１６１とは異なるＲＤ１４９は、前立腺癌の治療のためにビカルタミドと同然に過ぎず、Ｔｉｅｒ４にランクされる。ルシフェラーゼ活性に対するＲＤ１６１、ＲＤ１６２，およびＲＤ１４９の効果は図２４に見ることができる。所定の化合物濃度において、ＲＤ１６１およびＲＤ１６２への曝露の際のルシフェラーゼ活性は、ＲＤ１４９への曝露の際のルシフェラーゼ活性未満である。

【０２９９】

ＲＤ９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、ＲＤ８と異なる。しかし、ＲＤ８はＴｉｅｒ１であり、前立腺癌の治療のためにビカルタミドよりもはるかに良好であるのに対して、ＲＤ９はＴｉｅｒ４であり、ビカルタミドと同然に過ぎない。１ＡＲ細胞株におけるルシフェラーゼ活性に対するＲＤ８およびＲＤ９の効果は、図２７において見ることができる。所定の用量について、ＲＤ８への曝露の際のルシフェラーゼ活性は、ＲＤ９への曝露の際のルシフェラーゼよりも低い。４ＡＲ細胞株におけるルシフェラーゼ活性に対するＲＤ８およびＲＤ９の効果は、図２６において見ることができる。所定の用量について、ＲＤ８への曝露の際のルシフェラーゼ活性は、ＲＤ９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ＲＤ８およびＲＤ９の効果は、図２５において見ることができる。所定の用量について、ＲＤ８への曝露の際のＰＳＡレベルは、ＲＤ９への曝露の際のＰＳＡレベルよりも低い。

【０３００】
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。

【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ビ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。

【０３０２】
ＲＤ５８およびＲＤ６０は、オキソ基の代わりのチオ、およびシクロブチル置換基の代わりの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。

【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、バッカル錠、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。

【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。

【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。

【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、チメロサー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。

【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。

【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て、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】
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、Ｊａｃｑｕｅｔら（米国特許第４，６０８，３９２号）、Ｇｅｒｉａ（米国特許第４，９９２，４７８号）、Ｓｍｉｔｈら（米国特許第４，５５９，１５７号）およびＷｏｒｔｚｍａｎ（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はなく、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（ｇｅｎｅｒａｌ）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。
【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１００ｍｇ／ｋｇ体重、例えば、約０．０１～約１００ｍｇ／ｋｇ体重、例えば、約０．１ｍｇ／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１０ｍｇ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１ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、または５０ｍｇ／ｋｇであり得る。
【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、０．０５～１００００ｍｇ、０．５～１００００ｍｇ、５～１０００ｍｇ、または約１００ｍｇ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７５μＭ、約１～５０μＭ、約２～約３０μＭ、または約５～約２５μＭ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２００μＭ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１～１００ｍｇのジアリールヒダントイン化合物を含むボーラスとして経口投与され得る。所望の血液レベルは、約０．００００５～５ｍｇ／ｋｇ体重／時間、例えば、少なくとも０．０００００５、０．０００５、０．００５、０．０５、０．５、または５ｍｇ／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０．０００２～２０ｍｇ／ｋｇ体重、例えば、少なくとも０．０００２、０．００２、０．０２、０．２、２、２０、または５０ｍｇ／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。
【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。
【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】

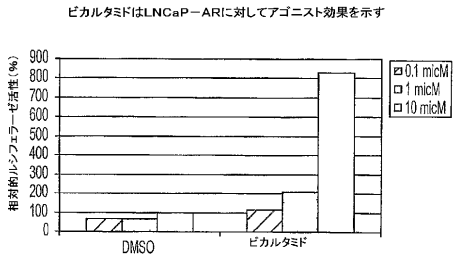


FIG. 1

【図２】

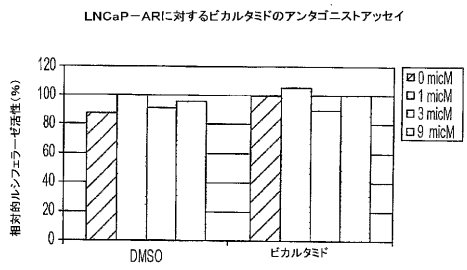


FIG. 2

【図３】

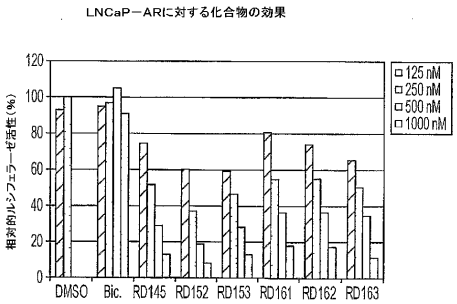


FIG. 3

【図４】

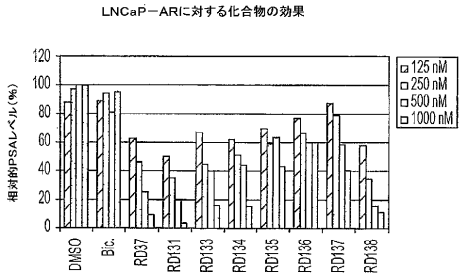


FIG. 4

【図５】

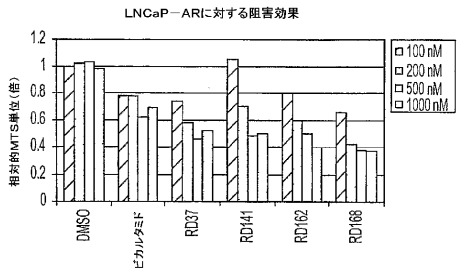


FIG. 5

【図６】

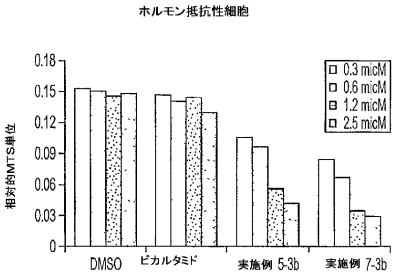


FIG. 6

【図７】

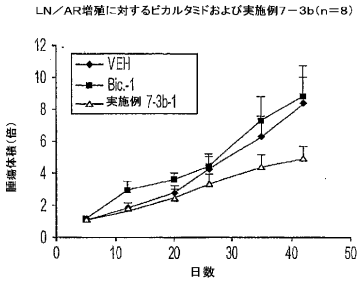


FIG. 7A

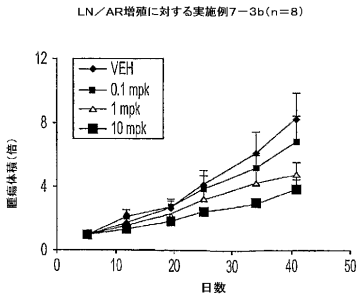


FIG. 7B

【図８】

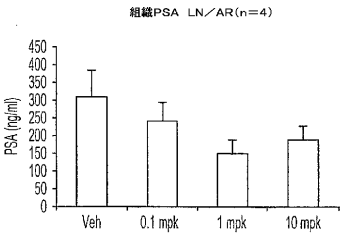


FIG. 8

【図９】

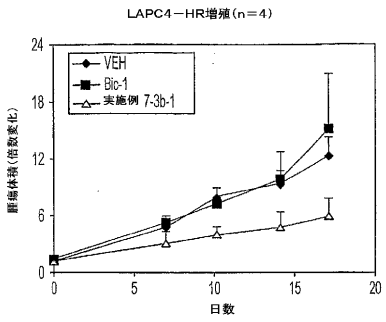


FIG. 9A

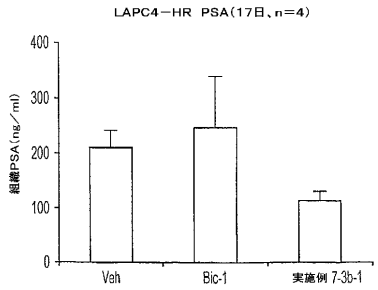


FIG. 9B

【図１０】

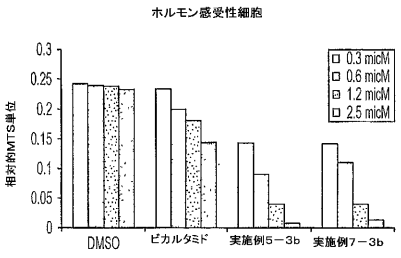


FIG. 10

【図１１】

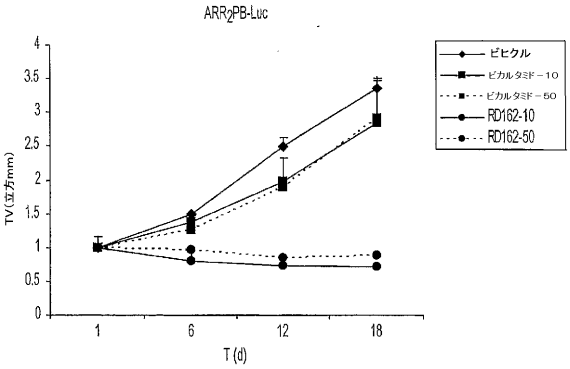


FIG. 11

【図１２】

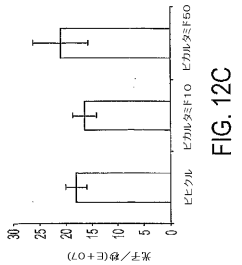


FIG. 12C

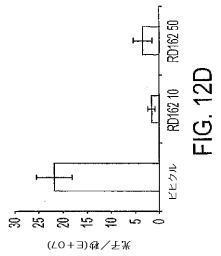


FIG. 12D

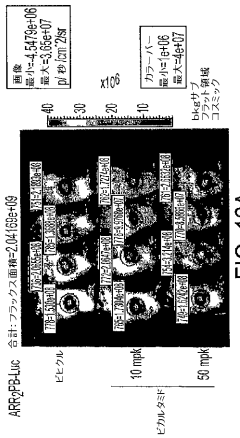


FIG. 12A

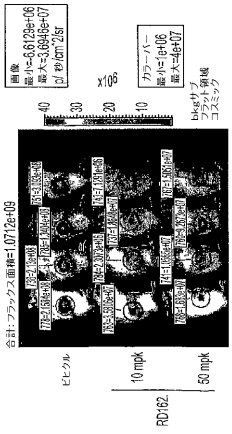


FIG. 12B

【図１３】

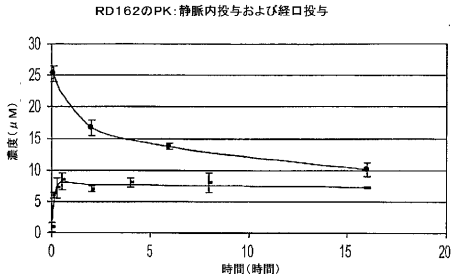


FIG. 13

【図１４】

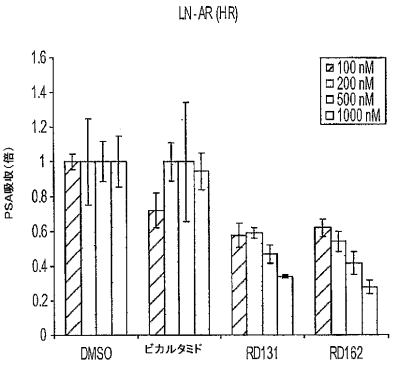


FIG. 14

【図１５】

ビカルタミド、RD37、RD131およびRD162の特徴

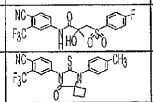
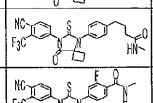
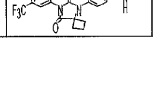
名称	構造	IC_{50} [nM]	LogP	C_{SS},10mpk [μM]	C_{SS},25mpk [μM]	C_{SS},50mpk [μM]
Bic.		1000	2.91	10.0	11.4	11.9
RD37		124	4.20	NA	NA	NA
RD131		92	3.44	0.39	0.43	0.40
RD162		122	3.20	9.9	10.7	10.2

FIG. 15A

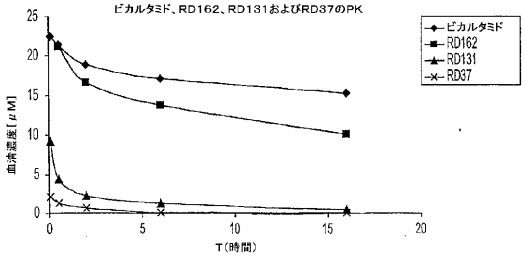


FIG. 15B

【図１６】

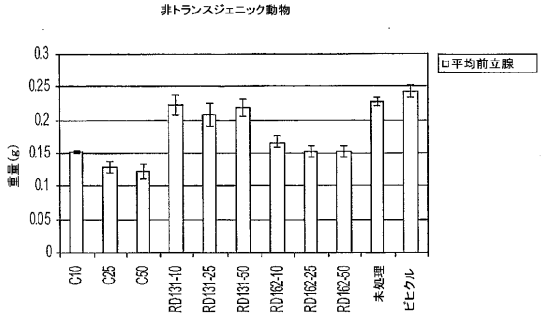


FIG. 16

【図１７】

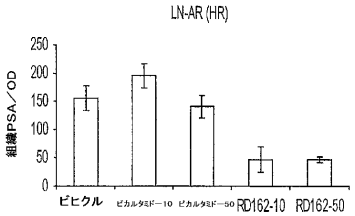


FIG. 17

【図１８】

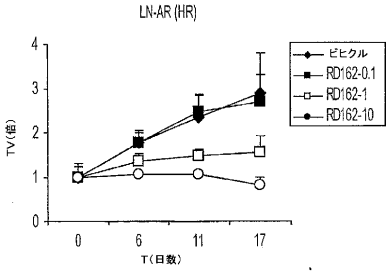


FIG. 18

【図１９】

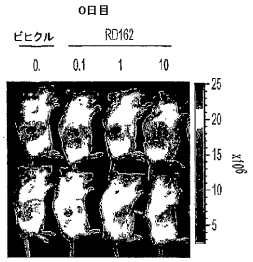


FIG. 19A

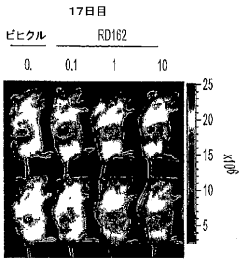


FIG. 19B

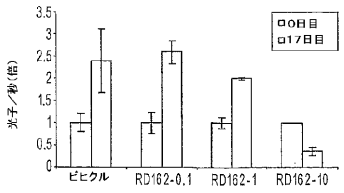


FIG. 19C

【図２０】

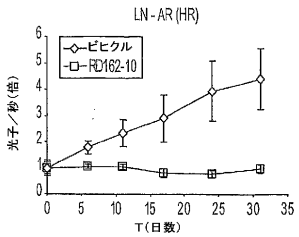


FIG. 20A

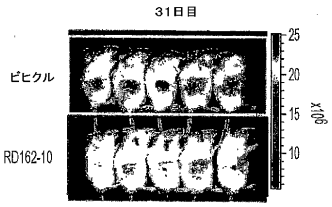


FIG. 20B

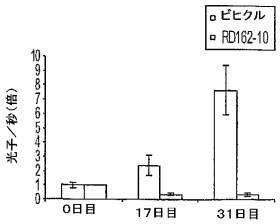


FIG. 20C

【図２１】

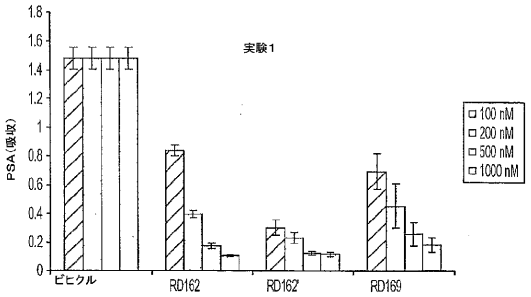


FIG. 21A

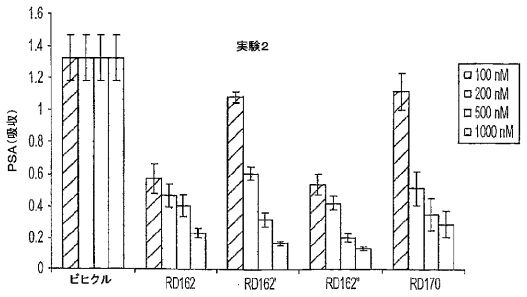


FIG. 21B

【図２２】

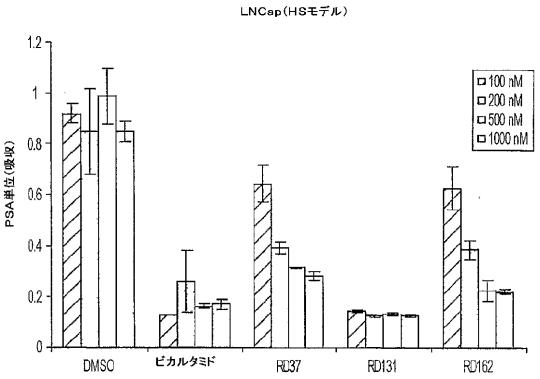


FIG. 22

【図２３】

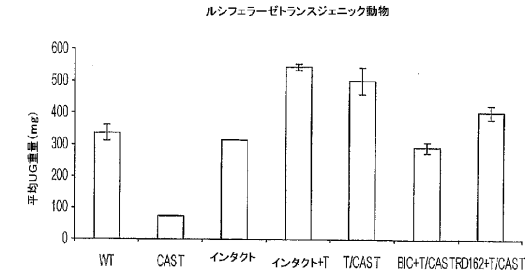


FIG. 23A

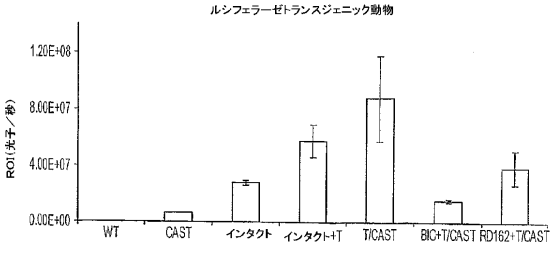


FIG. 23B

【図２４】

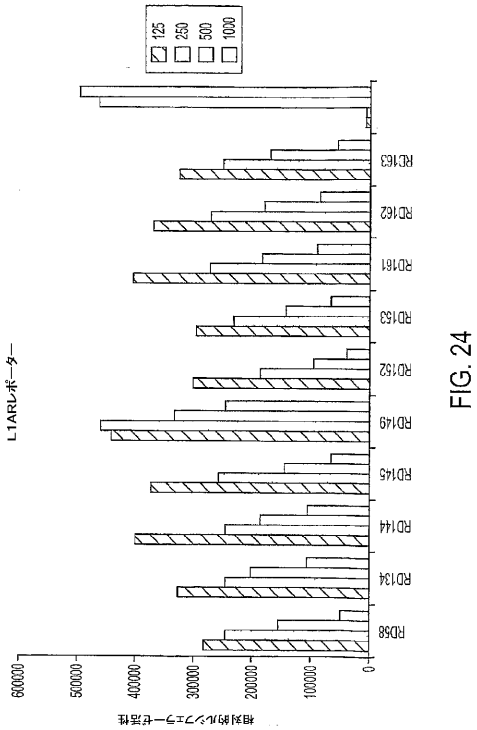


FIG. 24

【図２５】

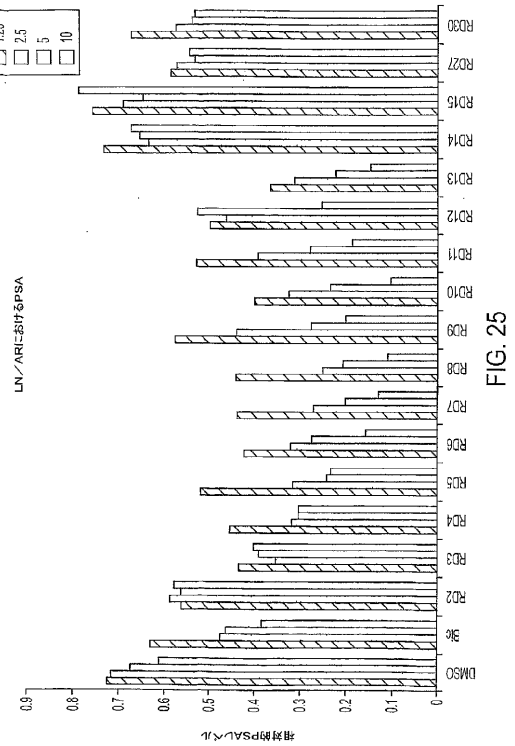


FIG. 25

【図２６】

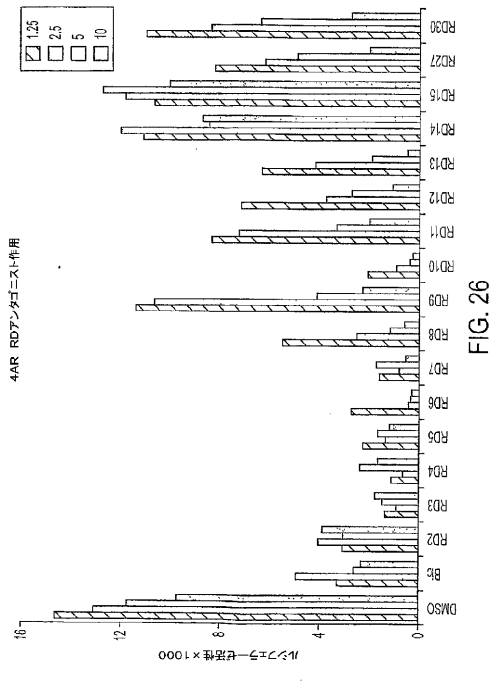


FIG. 26

【図２７】

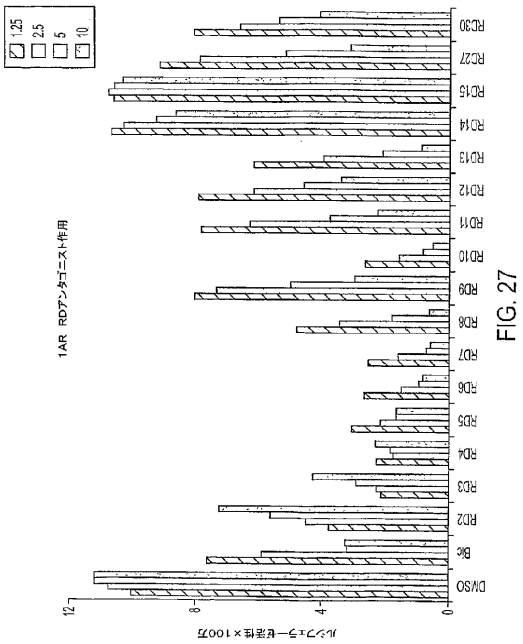


FIG. 27

【図２８】

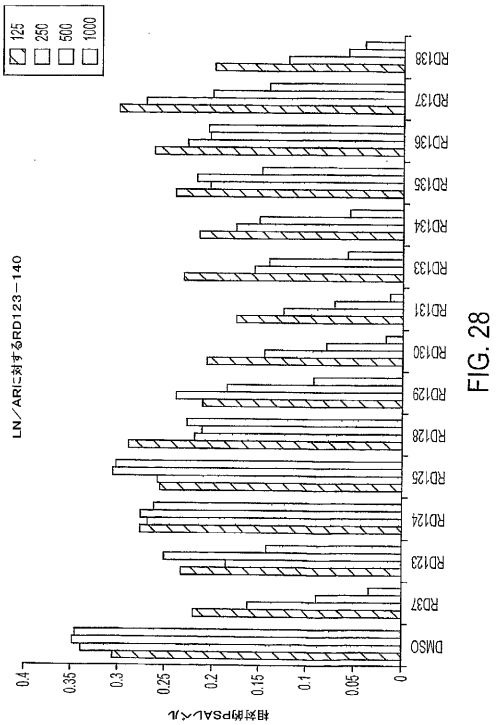


FIG. 28

【図２９】

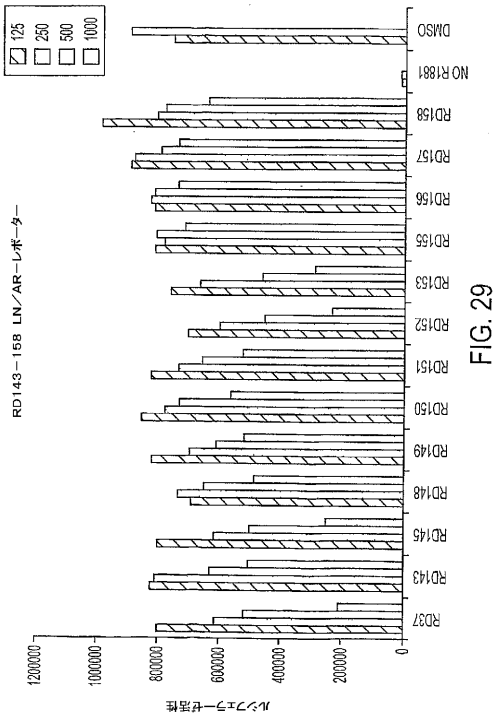

125
250
500
1000
DMSO
NO R1881
RD158
RD157
RD156
RD155
RD153
RD152
RD151
RD150
RD149
RD148
RD145
RD143
RD37
0
200000
400000
600000
800000
1000000
1200000
RD143-158 LN/AR-レポーター
ルシフェラーゼ活性

FIG. 29

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ 43/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
Ｃ０７Ｄ 235/02	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	235/02	Ｅ	
Ｃ０７Ｄ 401/04	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	401/04		
Ｃ０７Ｄ 403/04	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	403/04		

(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 ９００６４, ロサンゼルス, マニング アベニュー ２３３５
(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 ９００６６, ロサンゼルス, ソーテル ブールバード ３３００, ナンバー３０６
(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 ９００３４, ロサンゼルス, ローズ アベニュー １０８０１, アパートメント 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 ９１２３５, ノースリッジ, ルマーシュ ストリート １８４２０, アパートメント ナンバー１２
(72)発明者 クリス トラン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９１７７０, ローズミード, マスカテル アベニュー ４５５１
(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 ９１００６, アルカディア, イー. ジャカランダ サークル １３４０
(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 ９００３４, ロサンゼルス, ローズ アベニュー １０７６７, アパートメント ナンバー４５

Ｆターム(参考) 4C063 AA01 BB01 BB02 CC25 DD12 DD22 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC38 BC39 GA07 GA08 MA01 MA04
NA14 ZB21 ZB26 ZC10 ZC42