

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

**特許第4644737号
(P4644737)**

(45) 発行日 平成23年3月2日(2011.3.2)

(24) 登録日 平成22年12月10日(2010.12.10)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 233/86 (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

C07D 233/86 C S P
A61K 31/4166
A61P 43/00 1 1 1
A61P 35/00

請求項の数 13 (全 120 頁)

(21) 出願番号 特願2008-511114 (P2008-511114)
(86) (22) 出願日 平成18年3月29日 (2006.3.29)
(65) 公表番号 特表2008-540523 (P2008-540523A)
(43) 公表日 平成20年11月20日 (2008.11.20)
(86) 國際出願番号 PCT/US2006/011417
(87) 國際公開番号 WO2006/124118
(87) 國際公開日 平成18年11月23日 (2006.11.23)
審査請求日 平成21年3月30日 (2009.3.30)
(31) 優先権主張番号 60/680,835
(32) 優先日 平成17年5月13日 (2005.5.13)
(33) 優先権主張国 米国(US)
(31) 優先権主張番号 60/750,351
(32) 優先日 平成17年12月15日 (2005.12.15)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 592130699
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
The Regents of The University of California
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 プロア
(74) 代理人 100078282
弁理士 山本 秀策
(74) 代理人 100062409
弁理士 安村 高明

最終頁に続く

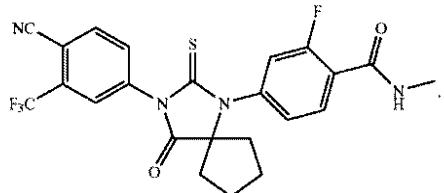
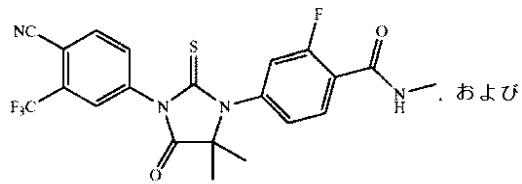
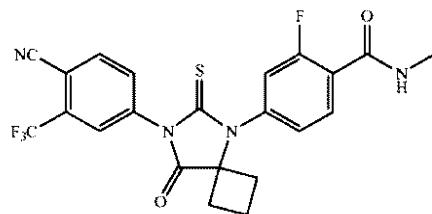
(54) 【発明の名称】ジアリールヒダントイン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下:

【化 1】



10

からなる群より選択される、化合物。

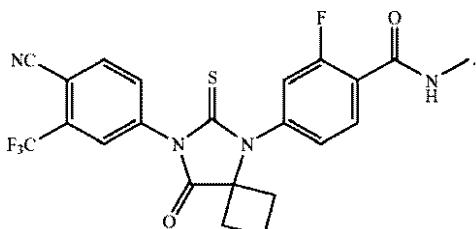
【請求項2】

以下の式：

【化 2】

20

[RD162]



30

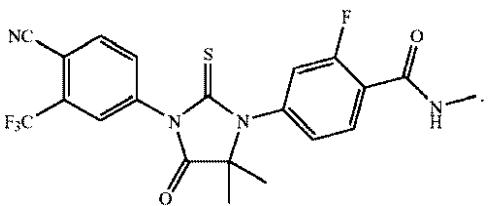
を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

以下の式：

【化 3】

[RD162]



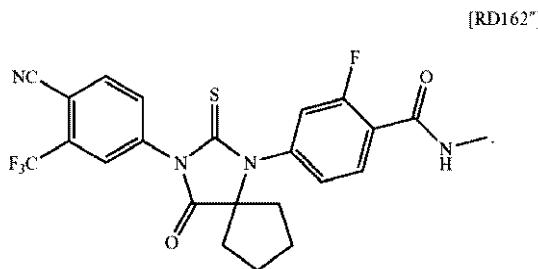
40

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項4】

以下の式：

【化4】



10

を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

治療有効量の請求項2に記載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。

【請求項6】

治療有効量の請求項3に記載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。

【請求項7】

治療有効量の請求項4に記載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。

20

【請求項8】

請求項1に記載の化合物の薬学的に受容可能な塩。

【請求項9】

治療有効量の請求項1に記載の化合物または請求項1に記載の化合物の薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なキャリアまたは希釈剤を含む、薬学的組成物。

【請求項10】

請求項9に記載の薬学的組成物であって、前記化合物が溶解している、薬学的組成物。

【請求項11】

請求項9に記載の薬学的組成物であって、溶媒を含む、薬学的組成物。

30

【請求項12】

請求項9に記載の薬学的組成物であって、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ポリエチレングリコール(PEG)、および水のうちの1つ以上を含む、薬学的組成物。

【請求項13】

請求項9に記載の薬学的組成物であって、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ポリエチレングリコール(PEG)、および水を含む、薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

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

40

【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、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

50

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（A R）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、A R活性を減少することによってA R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、A R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。A R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A R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。A R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、A Rがなおこの疾患のための標的であることを示した。A R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（A RアンタゴニストはA R活性を阻害し、A RアゴニストはA R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。

10

【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A Rに対して阻害的效果を有するが、癌がホルモン抵抗性前立腺癌になったときには、A R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A R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A R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。

20

【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考により本明細書に援用される。

30

【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。

40

【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A R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U S 0 4 / 4 2 2 2 1およびU S 0 5 / 0 5 5 2 9に報告されており、これらは、参考により本明細書に援用される。PCT国際出願U S 0 5 / 0 5 5 2 9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

50

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。

【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

10

【非特許文献 1】Chen, C., D., Welsbie, D. S., Tran, C., Baeck, 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

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

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。

20

【0009】

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 (H R P C) を克服し、かつホルモン感受性前立腺癌 (H S P C) 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 (m o d u l a t o r) 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】

30

【0010】

(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。

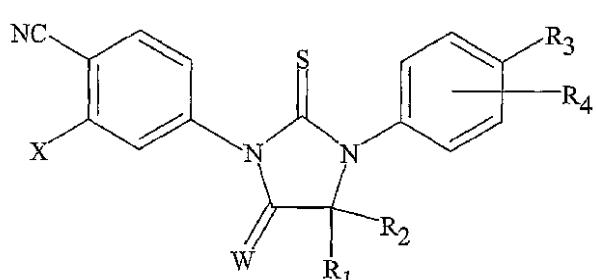
【0011】

本発明は、化学式：

【0012】

【化 21】

40

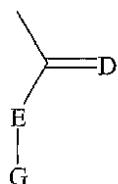


を有する化合物を含み、

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

50

N R 5 からなる群より選択され、R 5 はH、メチル、および
 【0013】
 【化22】



からなる群より選択され、

10

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、メタンスルホニアミド、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、

20

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。

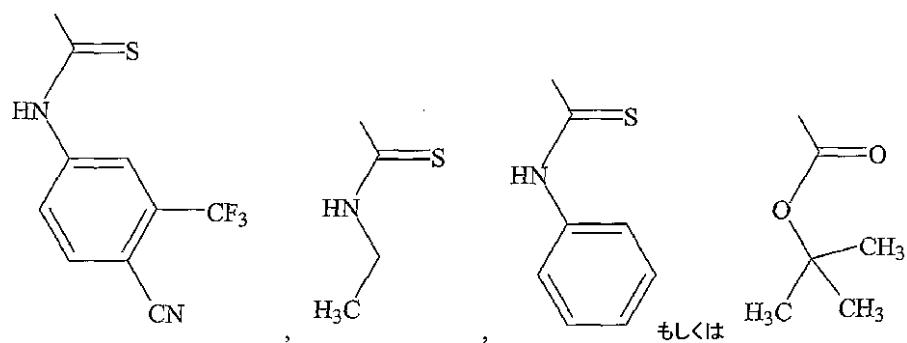
【0014】

R5は

【0015】

【化23】

30



40

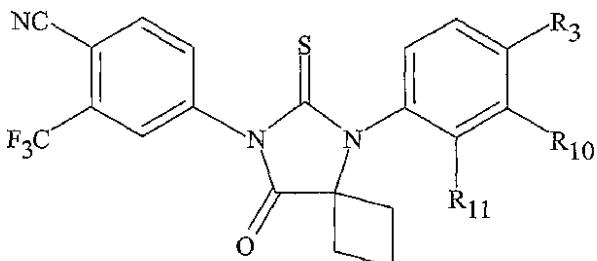
であり得る。

【0016】

この化合物は、化学式

【0017】

【化24】



を有し得、

10

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であってよい。R3はメチルカルバモイルであり得る。

20

【0018】

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。

【0019】

30

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、メタンスルホニアミド、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。

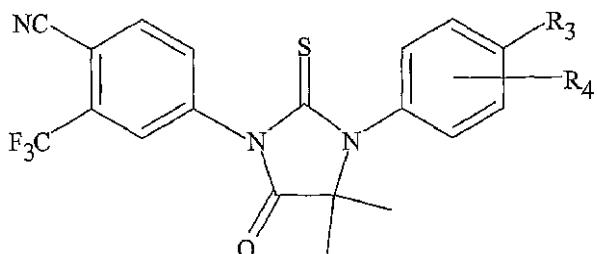
40

【0020】

本発明の化合物は、化学式：

【0021】

【化25】



を有し得、

10

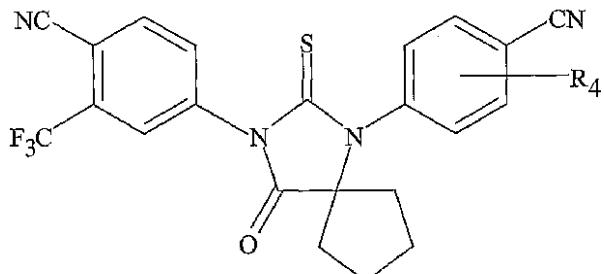
ここで、R3は、メチルカルボニル、メトキシカルボニル、アセトアミド、およびメタ
ンスルホンアミドからなる群より選択され、ならびにR4はFおよびHからなる群より選
択される。

【0022】

本発明の化合物は、化学式：

【0023】

【化26】



を有し得、

20

ここで、R4はFおよびHからなる群より選択される。

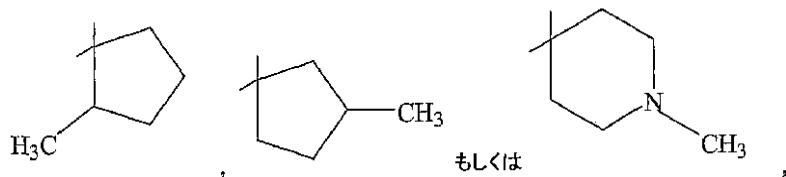
【0024】

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
つて、以下である：

30

【0025】

【化27】



もしくは

40

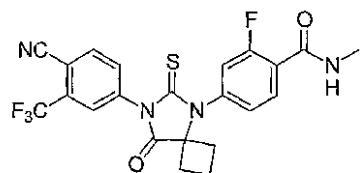
。

【0026】

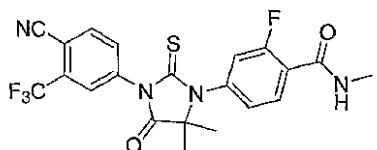
本発明の化合物は、以下のTier1、Tier2、Tier3、および/またはTier4に列挙されるものであり得る。本発明の特定の化合物には以下が含まれる：

【0027】

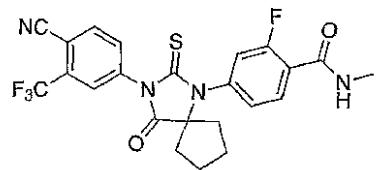
【化28】



[RD162]

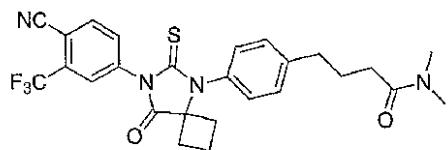


[RD162']

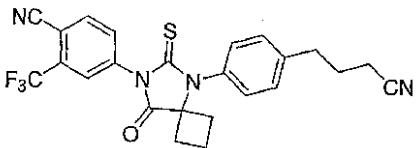


[RD162'']

10



[RD169]



[RD170]

20

30

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。

【0028】

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、または約1mg/kg体重/日であり得る。

40

【0029】

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。

【0030】

50

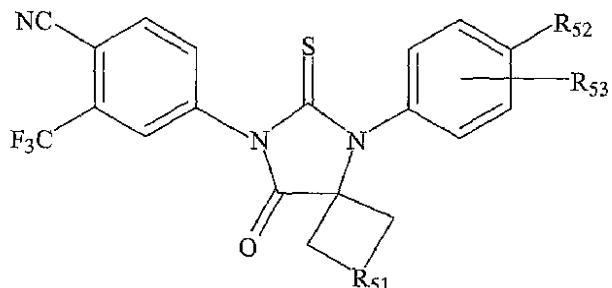
投与される化合物は、R D 1 6 2'、R D 1 6 2''、R D 1 6 9、またはR D 1 7 0、またはその薬学的に受容可能な塩からなる群より選択され得る。投与される化合物は、R D 1 6 2またはその薬学的に受容可能な塩であり得る。

【0031】

本発明は、化学式：

【0032】

【化29】



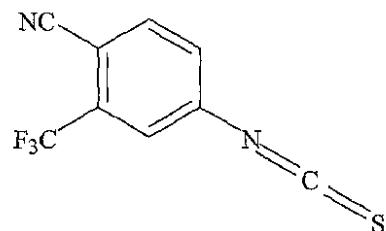
10

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

【0033】

【化30】



20

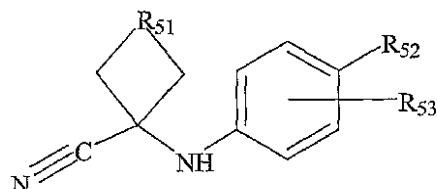
化合物I

を、化合物II

30

【0034】

【化31】



化合物II

40

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-

50

メタンスルホニル - 1 - ピペラジニル、ピペラジニル、ヒドロキシエチルカルバモイル置換アルキル、およびヒドロキシエトキシカルボニル置換アルキルからなる群より選択され、ならびに R 5 3 は、F および H からなる群より選択される。

【 0 0 3 5 】

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

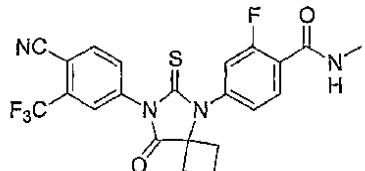
【 0 0 3 6 】

本発明は、化学式：

【 0 0 3 7 】

【 化 3 2 】

10



[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。

20

【 0 0 3 8 】

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

30

【 0 0 3 9 】

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

【 0 0 4 0 】

本発明はさらに、R D 1 6 9 を合成する方法を提供し、この方法は、N , N - ジメチル 4 - [4 - (1 - シアノシクロブチルアミノ) フェニル] プタンアミド、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 D M F を混合し、そして還流下で加熱して、第 1 の混合物を形成する工程；ならびに上記のように処理する工程を包含する。

40

【 0 0 4 1 】

本発明は、R D 1 7 0 を合成する方法を提供し、この方法は、D M S O 、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) プタンアミドを第 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 N H 4 C l 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

50

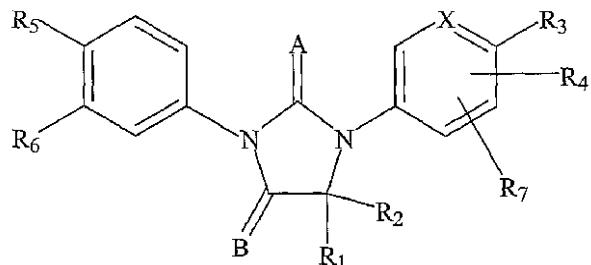
有機層から化合物を単離する工程を包含する。

【 0 0 4 2 】

本発明に従うさらなる化合物は、化学式：

【 0 0 4 3 】

【化 3 3】



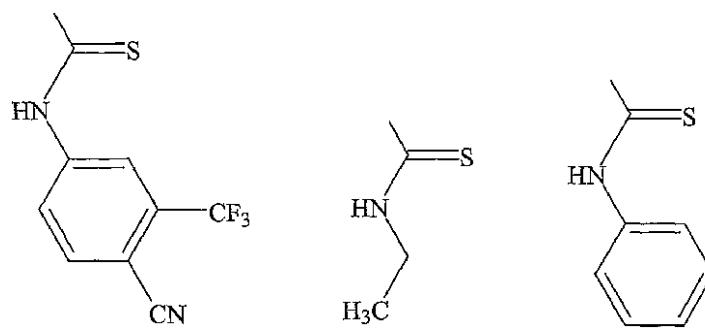
10

を有し、ここで、R 5 はCNまたはNO₂またはSO₂R₁1であり、R 6 は、CF₃、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニル、ハロゲン化アルキニル、ハロゲンであり、A は硫黄(S)または酸素(O)であり、B はOまたはSまたはNR₈であり、R 8 は、H、メチル、アリール、置換アリール、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、複素環式芳香族または複素環式非芳香族、置換複素環式芳香族または置換複素環式非芳香族、シクロアルキル、置換シクロアルキル、SO₂R₁1、NR₁R₁2、(CO)OR₁1、(CO)NR₁1R₁2、(CO)R₁1、(CS)R₁1、(CS)NR₁1R₁2、(CS)OR₁1、

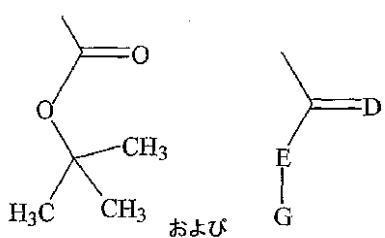
20

【 0 0 4 4 】

【化 3 4】



および



30

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は一緒にあって、C1-C4低級アルキルであり、

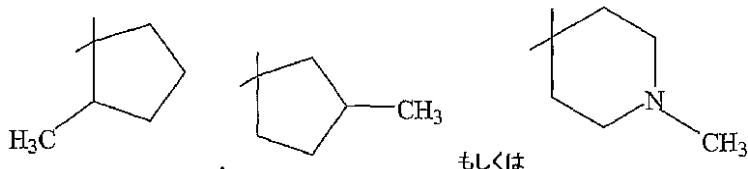
R₁ および R₂ は、独立して、アルキル、ハロアルキル、水素、アリール、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン化アルケニル、ハロゲン化アルキニル、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル

50

、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、

【0045】

【化35】



10

であり得る環を形成し、

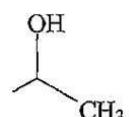
Xは炭素または窒素であり、かつ環の中の任意の位置にあり得、ならびに

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、メタンスルホニアミノ、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、

20

【0046】

【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、S O₂ R₁ 1、N R₁ 1 R₁ 2、N R₁ 2 (C O) O R₁ 1、N H (C O) N R₁ 1 R₁ 2、N R₁ 2 (C O) R₁ 1、O (C O) R₁ 1、O (C O) O R₁ 1、O (C S) R₁ 1、N R₁ 2 (C S) R₁ 1、N H (C S) N R₁ 1 R₁ 2、N R₁ 2 (C S) O R₁ 1、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、メタンスルホニアミド、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、

30

R₁ 1 および R₁ 2 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、R₁ 1 および R₁ 2 は結合されて、複素環式芳香族または複素環式非芳香族、置換複素環式芳香族、シクロアルキル、もしくは置換シクロアルキルであり得る環を形成し得る。

40

50

【0047】

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。

【0048】

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。10

【発明を実施するための最良の形態】

【0049】

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。

【0050】

(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。20

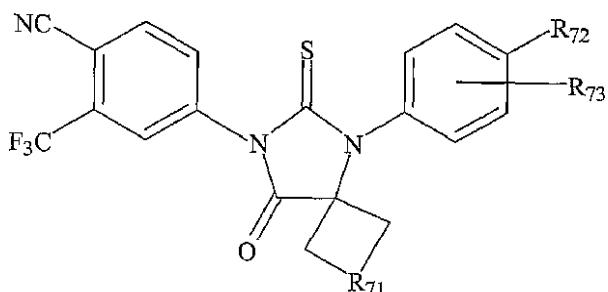
【0051】

(ジアリールヒダントイン化合物の合成)

本発明は、化学式

【0052】

【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)NH₂、またはメチルカルバモイル、例えば、-(CO)NHCH₃であり得る。カルボニルの炭素原子において別の構造に結合されるアミド基は、カルバモイル置換基と呼ばれる。例えば、R₇₃は、フッ素または水素原子であり得る。すなわち、フッ素原子は、R₇₂置換基または窒素原子に結合していない右側のアリール環の炭素の任意の1つに結合可能である。代替として、フッ素原子は、R₇₂置換基または窒素原子に結合していない右側のア40

50

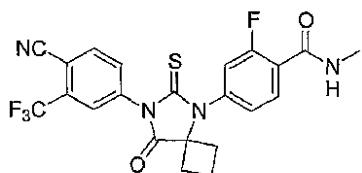
アリール環の炭素に結合可能でない。例えば、水素原子は、R 7 2 置換基または窒素原子に結合していない右側のアリール環の炭素の各々に結合可能である。

【0053】

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

【0054】

【化38】



10

[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。

【0055】

20

本発明に従ういくつかの化合物のリストを表5～11に提示する。これらの化合物は段階（tier）でグループ分けされ、Tier 1からTier 3の化合物は、前立腺癌の治療のためにビカルタミドよりも優れていることが予想され、Tier 4化合物は有効性においてビカルタミドに匹敵し、そしてTier 5およびTier 6化合物は、前立腺癌の治療のために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。

【0056】

（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、メルカブトまたはチオ、シアノ、アルキルチオ、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、カルバルコイル、アルキル、アルケニル、ニトロ、アミノ、アルコキシル、アミドなどで選択的に置換されて、トリフルオロメチル、3-ヒドロキシヘキシル、2-カルボキシプロピル、2-フルオロエチル、カルボキシメチル、シアノブチルなどを形成するアルキル基が含まれる。

30

【0057】

40

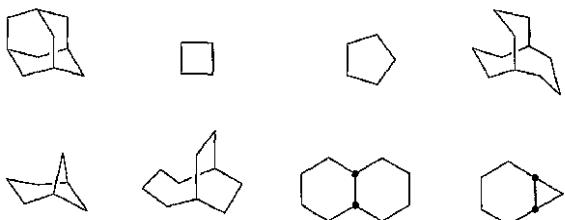
他に示されない限り、「シクロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは別の基の一部としての、飽和したまたは部分的に不飽和した（1個以上の二重結合を含む）1～3個の環を含む環状炭化水素基を含み、これは、環を形成する全体で3～20個の炭素、好ましくは、環を形成する3～10個の炭素を含む单環式アルキル、二環式アルキルおよび三環式アルキルを含み、これは、アリールについて記載されたような1個または2個の芳香族環に縮合されてもよく、これには、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシルおよびシクロドデシル、シクロヘキセニルが含まれる。「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

50

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、

【0058】

【化39】



10

などである。

【0059】

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。

【0060】

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。

【0061】

「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。

【0062】

「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

20

30

40

50

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。

【0063】

「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。

【0064】

「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「アルキニル」をいう。 10

【0065】

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。 20

【0066】

「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ニ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。 30

【0067】

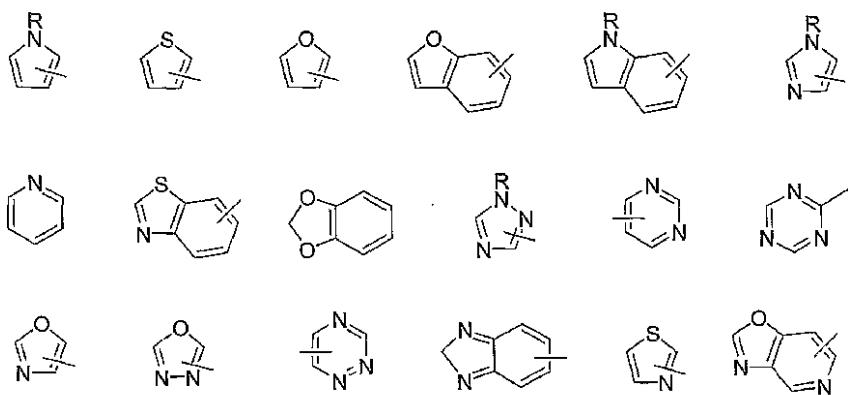
他に示されない限り、「複素環式」または「複素環」という用語は、本明細書で使用される場合、飽和または不飽和であり得、炭素原子およびN、OまたはSから選択される1～4個のヘテロ原子からなり、窒素および硫黄のヘテロ原子が必要に応じて酸化されてもよく、窒素ヘテロ原子が必要に応じて四級化されてもよい、非置換または置換された安定な5～10員環単環式環系を表す。複素環は、安定な構造の創造を生じる任意のヘテロ原子または炭素原子において結合されてもよい。このような複素環基の例には以下が含まれるがこれらに限定されない：ピペリジニル、ピペラジニル、オキソピペラジニル、オキソピペリジニル、オキソピロリジニル、オキソアゼビニル、アゼビニル、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 40

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（例えは、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：

10

【0068】

【化40】



20

など。

【実施例】

【0069】

(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)

30

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づつ加えた。攪拌をさらに1時間継続した。反応媒体をクロロホルム(3×15ml)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、減圧下で乾燥するまでエバボレートし、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%)。

【0070】

(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)

40

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

50

【0071】

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 *t e r t* - ブチルエステル、2 b

2 a (0 . 83 g、4 mmol)、アセトンシアノヒドリン(4 ml)およびMgSO₄(2 g)の混合物を80まで加熱し、2.5時間にわたって攪拌した。室温まで冷却後、化合物2 bは水(30 ml)中で結晶化した。固体を濾過し、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 *t e r t* - ブチルエステル、2 bを得た(1.08 g、3.9 mmol、98%)。

【0072】

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 *t e r t* - ブチルエステル、(2 c)

トリエチルアミン(0.202 g、2 mmol)を、乾燥THF(5 ml)中の1 a(0.456 g、2 mmol)および2 b(0.57 g、2 mmol)の溶液に加えた。この反応混合物を室温で1.5時間攪拌し、次いで、濃縮して暗色の残渣を生じ、これをフラッシュクロマトグラフィー(エチルエーテル/アセトン、97:3)に供して、{ 4 - [3 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 4 - イミノ - 5 , 5 - ジメチル - 2 - チオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] フェニル } カルバミン酸 *t e r t* - ブチルエステル、(2 c)を得た(0.15 g、0.3 mmol、15%)。

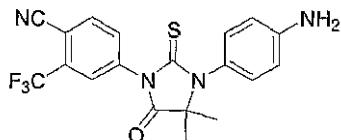
【0073】

2 - 4) . 4 - [3 - (4 - アミノフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - チオキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル、2 d、[RD9]

3N HCl水溶液(1 ml)およびメタノール(4 ml)中の2 c(0.15 g、0.3 mmol)の混合物を2時間加熱して還流した。室温までの冷却後、この反応混合物を冷水(5 ml)に注ぎ、ジクロロメタン(8 ml)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー(ジクロロメタン/アセトン、9:1)を行つて、黄色固体として、4 - [3 - (4 - アミノフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - チオキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル、2 d、[RD9]を得た(0.118 g、0.29 mmol、97%)。

【0074】

【化41】



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

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

硫酸の水溶液(25重量%、1 ml)を、-5で、アセトン(1 ml)中の2 d(0.10 g、0.25 mmol)の溶液に加えた。NaNO₂の水溶液(0.5 mlの水中0.024 g、0.35 mmol)を、0.1時間にわたって、上記の混合物にゆっくりと加えた。この反応混合物を、-5でさらに1時間攪拌させ、次いで、NaN₃の水溶

10

20

30

40

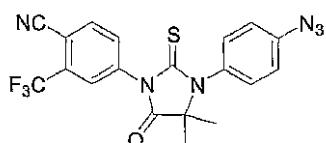
50

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時間攪拌した。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MgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー(ジクロロメタン)を行い、4-[3-(4-アジドフェニル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、2e、[RD10]を黄色がかった固体として得た(0.08g、0.18mmol、72%)。

【0075】

【化42】

10



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 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. C₁₉H₁₂F₃N₆OSについてのMS, 計算値430.4, 実測値430.1.

20

(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。固体を濾過し、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%)。

【0076】

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%)。

【0077】

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]

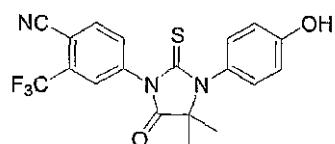
2N HCl水溶液(2ml)およびメタノール(5ml)中の3b(0.202g、0.5mmol)の混合物を、2時間加熱して還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水(10ml)に注ぎ、酢酸エチル(10ml)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー(ジクロロメタン/アセトン、9:1)を行って、4-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、3c、[RD8]を白色粉末として得た(0.198g、0.49mmol、98%)。

40

50

【0078】

【化43】



¹H NMR (CDCl₃, 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, J₁ = 8.3 Hz, J₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.95-7.98 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 23.6, 66.5, 109.9, 114.9, 115.7, 116.8, 121.9 (q, J = 272.7 Hz), 127.2 (q, J = 4.7 Hz), 130.6, 132.3, 133.5 (q, J = 33.2 Hz), 135.3, 137.2, 157.0, 175.3, 180.2.

10

(実施例4)

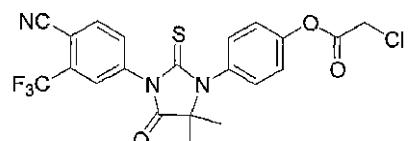
クロロ酢酸 4-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニルエステル、4a、[RD13]

塩化クロロアセチル(0.045 g、0.4 mmol)を、乾燥THF(1.5 ml)中の3c(0.101 g、0.25 mmol)およびトリエチルアミン(0.041 g、0.41 mmol)の混合物中に加えた。この混合物を室温で4時間攪拌した。トリエチルアミン塩酸塩を濾過して除いた。濾液を濃縮し、クロマトグラフィー(ジクロロメタン/アセトン、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(0.101 g、0.21 mmol)。

20

【0079】

【化44】



30

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.58 (s, 6H), 4.32 (s, 2H), 7.33 (s, 4H), 7.83 (dd, J₁ = 8.3 Hz, J₂ = 1.9 Hz, 1H), 7.95-7.97 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 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(1.07 g、10 mmol)およびアセトンシアノヒドリン(10 ml)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を茶色固体として得た(1.72 g、9.9 mmol、99%)。

40

【0080】

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(0.735 g、1.5 mmol)を、90%酢酸(10 ml)中のp-トルイジン(1.07 g、10 mmol)およびアセトン(1.16 g、2.0 mmol)の混合物に加えた。この反応混合物を室温で12時間攪拌し、次いで、酢酸エチル(50 ml)を加えた。有機層を水(4×30 ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして乾燥するまで真空下で濃縮し、2-メチル-2-(4-メチルフェニル)アミノ

50

プロパンニトリル、5 a を茶色固体として得た (1.65 g、9.5 mmol、95 %)。

【0081】

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、5 b
トリエチルアミン (0.101 g、1 mmol) を、乾燥 THF (3 ml) 中の 1 a (0.456 g、2 mmol) および 5 a (0.348 g、2 mmol) の溶液に加えた。この反応混合物を 0 度で 2 日間攪拌し、次いで、濃縮して暗色の残渣を生じ、これをフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン / アセトン、95 : 5) に供して、4 - [3 - (4 - メチルフェニル) - 5 - イミノ - 4 , 4 - ジメチル - 2 - チオキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル、5 b を得た (0.136 g、0.34 mmol、17 %)。
10

【0082】

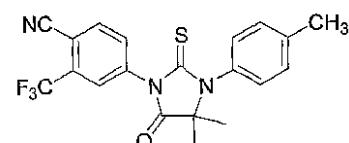
5 - 3 a) . 4 - [3 - (4 - メチルフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - チオキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル、5 c
2 N HCl 水溶液 (2 ml) およびメタノール (5 ml) 中の 5 b (0.121 g、0.3 mmol) の混合物を 2 時間、加熱して還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水 (10 ml) に注ぎ、酢酸エチル (10 ml) で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン) を行って、4 - [3 - (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、5 c を白色粉末として得た (0.118 g、0.294 mmol、98 %)。
20

【0083】

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

【0084】

【化45】



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.61 (s, 6H), 2.44 (s, 3H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 2H), 7.86 (dd, J₁ = 8.3 Hz, J₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.96-7.98 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 21.3, 23.6, 66.4, 110.0, 114.9, 121.9 (q, J = 272.6 Hz), 127.1 (q, J = 4.7 Hz), 129.2, 130.6, 132.2, 132.3, 133.4 (q, J = 33.2 Hz), 135.2, 137.2, 140.1, 175.1, 179.9.
40

(実施例 6)

6 - 1) . 2 - メチル - 2 - フェニルアミノプロパンニトリル、6 a

アミノベンゼン (0.931 g、10 mmol) およびアセトンシアノヒドリン (2 ml) の混合物を加熱して還流し、そして 20 時間攪拌した。室温まで冷却後、この反応混
50

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MgSO₄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%）。

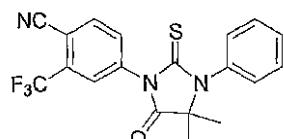
【0085】

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MgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー（ジクロロメタン）を行い、4-[3-フェニル-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、6b, [RD10]を白色粉末として得た（0.276g、0.71mmol、71%）。

【0086】

【化46】



20

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

（実施例7）

7-1a). 1-(4-メチルフェニル)アミノシクロブタンニトリル、7a
シアノ化ナトリウム（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を茶色固体として得た（0.343g、1.84mmol、92%）。

【0087】

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
シアノ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を黄色がかった固体として得た（0.912g、4.9mmol、98%）。

【0088】

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、9mm

50

o 1) を加えた。媒体をさらに 4 時間攪拌した。D M F のエバボレーション後、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、7 b を得た (1.937 g、4.68 mmol、52 %)。

【0089】

7 - 3 a) . 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、7 c [RD 37]

2 N HCl 水溶液 (3 ml) およびメタノール (1 ml) 中の 7 b (0.041 g、0.1 mmol) の混合物を、2 時間加熱して還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水 (5 ml) に注ぎ、酢酸エチル (6 ml) で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン) を行い、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、7 c を白色粉末として得た (0.04 g、0.096 mmol、96 %)。

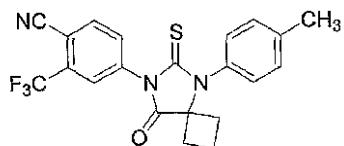
【0090】

7 - 3 b) . 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、7 c 、 [RD 37]

乾燥 D M F (0.5 ml) 中の 1 a (0.912 g、4 mmol) および 7 a (0.558 g、3 mmol) の混合物を、室温で 24 時間攪拌した。この混合物に、メタノール (30 ml) および 2 N HCl 水溶液 (6 ml) を加えた。この第 2 の混合物を 6 時間還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水 (50 ml) に注ぎ、酢酸エチル (60 ml) で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン) を行って、4 - (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、7 c を白色粉末として得た (0.959 g、2.31 mmol、77 %)。

【0091】

【化 47】



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.62-1.69 (m, 1H), 2.16-2.22 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.55-2.66 (m, 4H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.86 (dd, J₁ = 8.3 Hz, J₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.7, 21.3, 31.4, 67.4, 109.9, 114.9, 121.9 (q, J = 272.6 Hz), 127.1 (q, J = 4.7 Hz), 129.5, 130.8, 132.2, 132.4, 133.3 (q, J = 33.2 Hz), 135.2, 137.3, 140.1, 175.0, 180.0.

(実施例 8)

8 - 1) . 1 - (4 - メチルフェニル) アミノシクロペンタンニトリル、8 a シアン化トリメチルシリル (0.865 ml、7 mmol) を、p - トルイジン (0.535 g、5 mmol) およびシクロペンタノン (0.589 g、7 mmol) の混合物に滴下して加えた。この反応混合物を室温で 6 時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮して茶

10

20

30

40

50

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を黄色がかった固体として得た(0.981g, 4.9mmol, 98%)。

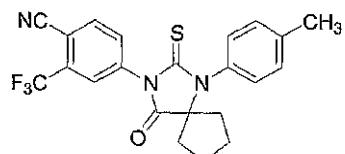
【0092】

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MgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー(ジクロロメタン)を行って、4-(4-オキソ-2-チオキソ-1-(4-メチルフェニル)-1,3-ジアザスピロ[4.4]ノン-3-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、8b、[RD35]を白色粉末として得た(0.3g, 0.7mmol, 70%)。

【0093】

【化48】



10

20

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

30

(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、茶色固体として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%)。

【0094】

40

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%)。

50

【0095】

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、 9 c 、 [RD 48]

2 N HCl 水溶液 (1 m l) およびメタノール (3 m l) 中の 9 b (0 . 0 3 5 g 、 0 . 0 8 mmol) の混合物を、 2 時間、加熱して還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水 (5 m l) に注ぎ、酢酸エチル (6 m l) で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン) 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、 9 c 、 [RD 48] を白色粉末として得た (0 . 0 3 4 g 、 0 . 0 7 6 mmol 、 95 %) 。 10

【0096】

【化49】



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.02-1.05 (m, 1H), 1.64-1.76 (m, 4H), 2.03-2.12 (m, 5H), 2.44 (s, 3H), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 2H), 7.85 (dd, J₁ = 8.2 Hz, J₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 20.7, 21.3, 24.0, 32.6, 67.4, 109.9, 114.9, 122.0 (q, J = 272.5 Hz), 127.3 (q, J = 4.6 Hz), 130.0, 130.5, 132.0, 132.5, 133.3 (q, J = 33.2 Hz), 135.2, 137.3, 140.1, 174.1, 180.1. 20

(実施例 10)

10 - 1) . 1 - (4 - メチルフェニル) アミノシクロヘキサンニトリル、 10 a シアン化ナトリウム (0 . 1 4 7 g 、 3 mmol) を、 90 % 酢酸 (3 m l) 中の p - トルイジン (0 . 2 1 4 g 、 2 mmol) およびシクロヘプタノン (0 . 3 3 7 g 、 3 m mol) に加えた。この反応混合物を室温で 12 時間攪拌し、次いで、 20 m l の酢酸エチルを加えた。有機層を水 (3 × 10 m l) 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、 10 a を茶色固体として得た (0 . 4 3 8 g 、 1 . 9 2 mmol 、 96 %) 。 30

【0097】

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、 10 b

トリエチルアミン (0 . 0 5 g 、 0 . 5 mmol) を、乾燥 THF (2 m l) 中の 1 a (0 . 2 2 8 g 、 1 mmol) および 9 a (0 . 2 2 8 g 、 1 mmol) の溶液に加えた。この反応混合物を、室温で 2 日間攪拌し、次いで、濃縮して暗色の残渣を生じ、これをフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン / アセトン、 95 : 5) に供して、 4 - (4 - イミノ - 2 - チオキソ - 1 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - ジアザスピロ [4 . 5] ウンデク - 3 - イル) - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル、 10 b を得た (0 . 0 3 6 g 、 0 . 0 8 mmol 、 8 %) 。 40

【0098】

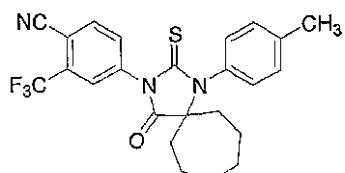
10 - 3) . 4 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - ジアザスピロ [4 . 5] ウンデク - 3 - イル) - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル、 10 c 、 [RD 49]

2 N HCl 水溶液 (1 m l) およびメタノール (3 m l) 中の 9 b (0 . 0 3 6 g 、 0 . 0 8 mmol) の混合物を、 2 時間、加熱して還流した。室温まで冷却後、この反応

混合物を冷水(5ml)に注ぎ、酢酸エチル(6ml)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー(ジクロロメタン)を行い、10cを白色粉末として得た(0.034g、0.075mmol、94%)。

【0099】

【化50】



10

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.24-1.34 (m, 2H), 1.37-1.43 (m, 2H), 1.53-1.60 (m, 2H), 1.74-1.82 (m, 2H), 2.19-2.25 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 7.16-7.19 (m, 2H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.83 (dd, J₁ = 8.2 Hz, J₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.95-7.97 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 21.4, 22.2, 30.9, 36.3, 71.1, 110.0, 114.9, 121.9 (q, J = 272.5 Hz), 127.2 (q, J = 4.6 Hz), 129.6, 130.5, 132.3, 133.0, 133.2 (q, J = 33.2 Hz), 135.1, 137.4, 140.0, 175.9, 179.7.

(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
シアノ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、真空中で濃縮して、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、黄色がかった固体として11aを得た(0.903g、4.8mmol、96%)。

20

【0100】

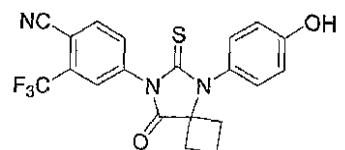
11-2 . 4 - (8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 5 , 7 - ジアザスピロ[3.4]オクト - 7 - イル) - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル、11b、[RD58]

30

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HC1水溶液(5ml)を加えた。この第2の混合物を6時間還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水(40ml)に注ぎ、酢酸エチル(50ml)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー(ジクロロメタン：アセトン、98:2)を行って、11bを白色粉末として得た(0.659g、1.58mmol、79%)。

【0101】

【化51】



40

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.55-1.63 (m, 1H), 2.01-2.09 (m, 1H), 2.50-2.65 (m, 4H), 6.97-7.01 (m, 2H), 7.20-7.24 (m, 2H), 8.02 (dd, J₁ = 8.3 Hz, J₂ = 1.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (アセトン-d₆, 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.

50

(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
シアノ化トリメチルシリル(0.2m1、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を白色固体として得た(0.24g、0.97mmol、97%)。

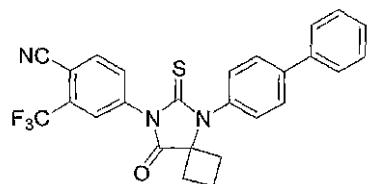
【0102】

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、1
2b [RD57]

乾燥DMF(0.2m1)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(5m1)および2N HCl水溶液(1m1)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(10m1)に注ぎ、酢酸エチル(15m1)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー(ジクロロメタン)を行い、12bを白色粉末として得た(0.162g、0.34mmol、68%)。

【0103】

【化52】



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.67-1.76 (m, 1H), 2.19-2.31 (m, 1H), 2.59-2.74 (m, 4H), 7.40-7.44 (m, 3H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.64-7.67 (m, 2H), 7.79-7.82 (m, 2H), 7.88 (dd, J₁ = 8.3 Hz, J₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.7, 31.5, 67.5, 110.0, 114.9, 122.0 (q, J = 272.6 Hz), 127.1 (q, J = 4.7 Hz), 127.3, 128.1, 128.7, 129.0, 130.2, 132.3, 133.5 (q, J = 33.2 Hz), 134.2, 135.2, 137.2, 139.6, 142.8, 174.9, 179.9.

10

20

30

40

(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
シアノ化トリメチルシリル(0.27m1、2mmol)を、2 - アミノナフタレン
(0.143g、1mmol)およびシクロブタノン(0.098g、1.4mmol)の混合物に滴下して加えた。この反応混合物を室温で12時間攪拌し、次いで真空下で濃縮して茶色液体を得、これをクロマトグラフィー(ジクロロメタン)に供して、13aを黄色固体として得た(0.209g、0.94mmol、94%)。

【0104】

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、1
2b、[RD85]

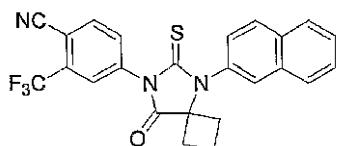
乾燥DMF(0.2m1)中の1a(0.137g、0.6mmol)および13a(0.111g、0.5mmol)を室温で3日間攪拌した。この混合物に、メタノール(5m1)およびHCl水溶液(1m1)を加えた。この第2の混合物を6時間還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水(10m1)に注ぎ、酢酸エチル(15m1)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー(ジクロロメタン)

50

メタン)を行い、12bを白色粉末として得た(0.146g、0.325mmol、65%)。

【0105】

【化53】



¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.7, 31.6, 67.7, 110.0, 114.9, 122.0 (q, *J* = 272.6 Hz), 126.8, 127.1 (q, *J* = 4.8 Hz), 127.2, 127.7, 128.0, 128.3, 129.1, 130.2, 132.2, 132.5, 133.4, 133.5 (q, *J* = 33.1 Hz), 133.6, 135.2, 137.2, 175.0, 180.1.

10

(実施例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

シアノ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を白色固体として得た(0.133g、0.76mmol、76%)。

20

【0106】

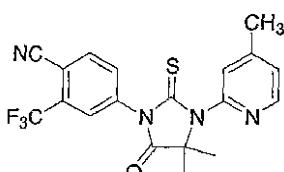
14-2) . 4 - [4, 4 - ジメチル3 - (4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 2 - チオキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル、14b、[RD83]

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MgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー(ジクロロメタン)を行い、14bを白色粉末として得た(0.07g、0.174mmol、58%)。

30

【0107】

【化54】



¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 21.1, 24.1, 67.1, 110.2, 114.8, 121.9 (q, *J* = 272.6 Hz), 124.4, 125.1, 127.3 (q, *J* = 4.8 Hz), 132.4, 133.5 (q, *J* = 33.2 Hz), 135.3, 137.1, 149.2, 149.5, 150.0, 175.2, 179.0.

40

50

(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、15 a
 シアン化トリメチルシリル(0.27 ml、2 mmol)を、2 - アミノピリジン(0.094 g、1 mmol)およびアセトン(0.58 g、10 mmol)の混合物に滴下して加えた。この反応混合物を室温で6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、15 aを白色固体として得た(0.131 g、0.81 mmol、81%)。

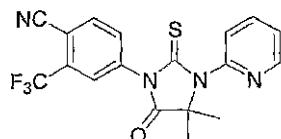
【0108】

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、1
 5 b、[RD82]

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

【0109】

【化55】



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.73 (s, 6H), 7.38 (dd, J₁ = 7.3 Hz, J₂ = 5.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz,
 1H), 7.87 (dd, J₁ = 8.2 Hz, J₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (td, J₁ = 7.8 Hz, J₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 1.3 Hz,
 1H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.62 (dd, J₁ = 4.7 Hz, J₂ = 1.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ

24.2, 67.1, 110.3, 114.8, 121.9 (q, J = 272.6 Hz), 123.7, 123.8, 127.3 (q, J = 4.8 Hz), 132.4, 133.6 (q, J =
 33.2 Hz), 135.3, 137.1, 138.2, 149.5, 149.6, 175.1, 179.0.

20

30

(実施例 16)

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

シアン化トリメチルシリル(0.532 ml、4.0 mmol)を、3 - アミノ - 5 -
 メチルピラゾール(0.194 g、2.0 mmol)およびシクロブタノン(0.154 g、2.2 mmol)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、16 aをオフホワイト粉末として得た(0.267 g、1.52 mmol、76%)。

40

【0110】

16 - 2) . 4 - [5 - (5 - メチル - 2 H - 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、16 b、[RD84]

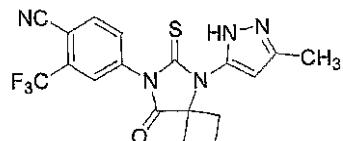
乾燥DMF(0.2 ml)中の1a(0.0684 g、0.3 mmol)および16 a(0.053 g、0.3 mmol)の混合物を室温で4日間攪拌した。この混合物に、メタノール(10 ml)および2N HCl水溶液(2 ml)を加えた。この第2の混合物を5時間還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水(30 ml)に注ぎ、酢酸エチル(30 ml)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグ

50

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%)。

【0111】

【化56】



¹H 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); ¹³C NMR (アセトン-*d*₆, 100 MHz) δ 10.2, 13.1, 31.1, 67.4, 102.5, 109.1, 114.8, 122.5 (q, *J* = 271.4 Hz), 127.8 (q, *J* = 4.8 Hz), 131.9 (q, *J* = 33.6 Hz), 133.6, 135.6, 138.4, 139.9, 145.0, 175.0, 179.6.

10

(実施例17)

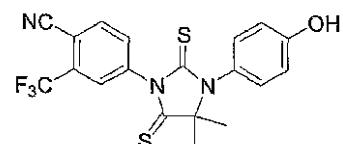
4-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、17a、[RD59]

20

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MgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー(ジクロロメタン: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%)。

【0112】

【化57】



30

¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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.

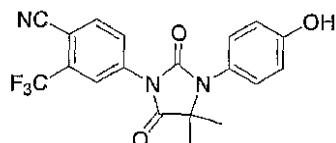
(実施例18)

40

4-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-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、冰酢酸(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、MgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー(ジクロロメタン)を行い、18aを白色粉末として得た(0.102g、0.261mmol、87%)。

【0113】

【化 5 8】



¹H NMR (CDCl₃, 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, J₁ = 8.4 Hz, J₂ = 1.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 23.7, 63.7, 108.4, 115.0, 116.7, 121.9 (q, J = 272.6 Hz), 123.5 (q, J = 4.8 Hz), 124.0, 128.5, 130.5, 133.6 (q, J = 33.2 Hz), 135.5, 136.2, 153.4, 157.2, 174.5.

10

(実施例 19)

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

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

【0114】

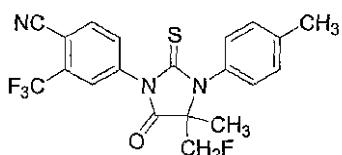
19 - 2). 4 - (4 - フルオロメチル - 4 - メチル - 5 - オキソ - 2 - チオキソ - 3 - (4 - メチルフェニル) イミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル、19b、[RD68]

乾燥 DMF (0.3 ml) 中の 1a (0.16 g, 0.7 mmol) および 19a (0.096 g, 0.5 mmol) の混合物を室温で 48 時間攪拌した。この混合物に、メタノール (10 ml) および 2N HCl 水溶液 (2 ml) を加えた。この第 2 の混合物を 6 時間還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水 (30 ml) に注ぎ、酢酸エチル (30 ml) で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン) を行い、19b を白色粉末として得た (0.168 g, 0.4 mmol, 80%)。

20

【0115】

【化 5 9】



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.49 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 4.35 (dd, J₁ = 47.2 Hz, J₂ = 10.0 Hz, 1H), 4.71 (dd, J₁ = 45.2 Hz, J₂ = 10 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.82 (dd, J₁ = 8.2 Hz, J₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 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; ¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -62.5, 110.9.

30

(実施例 20)

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

4 - トリフルオロメチルアニリン (1.61 g, 1.0 mmol)、アセトンシアノヒドリン (5 ml) および硫酸マグネシウム (2 g) の混合物を 80 に加熱し、12 時間攪

40

50

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MgSO₄で乾燥し、真空中で乾燥するまで濃縮して、20aを茶色固体として得た（2.166g、9.5mmol、95%）。

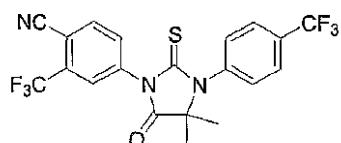
【0116】

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MgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー（ジクロロメタン）を行い、20bを白色粉末として得た（0.117g、0.256mmol、64%）。

【0117】

【化60】



10

20

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

（実施例21）

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

30

シアノ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MgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー（ジクロロメタン）を行って、21aを茶色粉末として得た（0.192g、0.79mmol、79%）。

【0118】

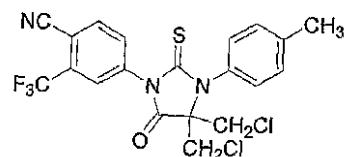
21-2) . 4-(4,4-ビスクロロメチル-5-オキソ-2-チオキソ-3-(4-メチルフェニル)イミダゾリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、21b、[RD67]

40

乾燥DMF（0.5ml）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MgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー（ジクロロメタン）を行い、21bを白色粉末として得た（0.09g、0.19mmol、38%）。

【0119】

【化 6 1】



¹H NMR (CDCl₃, 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, *J₁* = 8.2 Hz, *J₂* = 1.8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 21.4, 42.8, 74.3, 110.7, 114.7, 121.7 (q, *J* = 272.6 Hz), 127.2 (q, *J* = 4.7 Hz), 128.8, 131.0, 131.1, 132.4, 133.8 (q, *J* = 33.2 Hz), 135.5, 136.9, 140.9, 169.5, 182.5.

10

(実施例 2 2)

22-1) . 1 - (4 - メチルフェニル) アミノシクロヘキサンニトリル、22a シアン化ナトリウム (0.245 g、5 mmol) を、90% 酢酸 (3 ml) 中のアントラニル酸 (0.411 g、3 mmol) およびアセトン (1 ml、13.6 mmol) の混合物に加えた。この反応混合物を室温で 12 時間攪拌し、次いで 50 ml の酢酸エチルを加えた。有機層をブライン (3 × 30 ml) で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、90 : 10) を行って、22a を茶色固体として得た (0.551 g、2.7 mmol、90%)。

20

【0120】

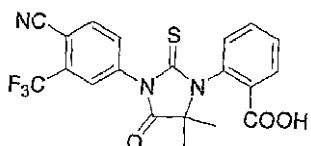
22-2) . 2 - [3 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 5 , 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 2 - チオキソイミダゾリジン - 1 - イル] 安息香酸、22b、[RD65]

乾燥 DMF (0.5 ml) 中の 1a (0.114 g、0.1 mmol) および 22a (0.103 g、0.1 mmol) の混合物を室温で 3 日間攪拌した。この混合物に、メタノール (10 ml) および 2N HCl 水溶液 (3 ml) を加えた。この第 2 の混合物を 6 時間還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水 (20 ml) に注ぎ、酢酸エチル (30 ml) で抽出した。有機層を MgSO₄ 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 (0.143 g、0.33 mmol、66%)。

30

【0121】

【化 6 2】



¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 20.6, 26.2, 67.6, 110.1, 114.8, 121.9 (q, *J* = 272.6 Hz), 127.2 (q, *J* = 4.7 Hz), 128.9, 131.0, 130.2, 132.5, 133.2 (q, *J* = 33.3 Hz), 133.7, 134.7, 135.4, 135.8, 137.3, 169.8, 175.3, 180.7.

40

(実施例 2 3)

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

50

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

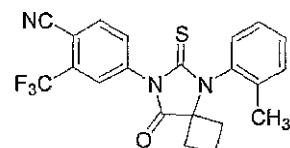
【0122】

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

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

【0123】

【化63】



10

20

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.63-1.69 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.28-2.41 (m, 2H), 2.58-2.76 (m, 3H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39-7.49 (m, 3H), 7.89 (dd, J₁ = 8.2 Hz, J₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 14.2, 18.0, 30.7, 32.2, 67.6, 109.9, 114.9, 121.9 (q, J = 272.6 Hz), 127.0 (q, J = 4.7 Hz), 127.5, 129.8, 130.2, 131.9, 132.3, 133.4, 133.5 (q, J = 34.3 Hz), 135.2, 135.8, 137.1, 138.0, 175.3, 178.7.

(実施例24)

24-1).1-アミノシクロペンタノンカルボニトリル、24a

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

30

【0124】

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、これをフランクシクロマトグラフィー(ジクロロメタン/アセトン、93:7)に供して、24b(0.741g、2.19mmol、73%)を得た。

40

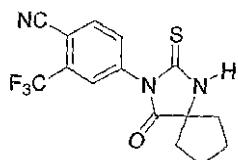
【0125】

24-3).4-(4-オキソ-2-チオキソ-1,3-ジアザスピロ[4.4]ノン-3-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、24c、[RD77]
2N HCl水溶液(4ml)およびメタノール(20ml)中の24b(0.741g、2.19mmol)の混合物を、1時間、加熱して還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水(20ml)に注ぎ、酢酸エチル(40ml)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー(ジクロロメタン)を行い、24cを白色粉末として得た(0.72g、2.12mmol、97%)。

50

【0126】

【化64】



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.86-1.90 (m, 2H), 1.96-2.05 (m, 4H), 2.26-2.30 (m, 2H), 7.80 (dd, *J*₁ = 8.2 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H) 8.20 (bs, NH); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 25.3, 38.1, 71.0, 110.1, 114.8, 121.8 (q, *J* = 272.7 Hz), 126.8 (q, *J* = 4.7 Hz), 131.9, 133.6 (q, *J* = 34.3 Hz), 135.3, 136.7, 176.1, 179.8.

10

(実施例25)

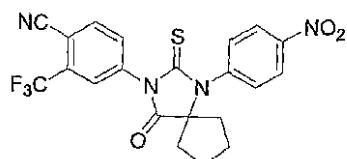
25). 4 - [1 - (4 - ニトロフェニル) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 3 - ジアザスピロ [4 . 4] ノン - 3 - イル] - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル , 25 a , [RD55]

ジメチルホルムアミド (0 . 5 m l) 中の 25c (0 . 0 6 7 8 g , 0 . 2 m m o l) 、 1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデク - 7 - エン (0 . 0 5 g , 0 . 3 3 m m o l) および 4 - フルオロニトロベンゼン (0 . 0 5 6 g , 0 . 4 m m o l) の混合物を、シールしたチューブ中でアルゴン下に配置し、 130 °C で 40 時間加熱した。この反応混合物を酢酸エチル (5 m l) に注ぎ、水 (2 × 1 0 m l) で洗浄した。有機層を Mg S O₄ 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 . 0 3 8 g , 0 . 0 8 4 m m o l , 42 %) 。

20

【0127】

【化65】



30

¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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.

40

(実施例26)

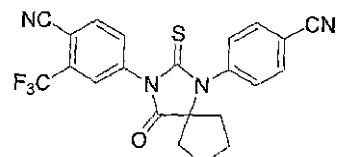
26). 4 - [1 - (4 - シアノフェニル) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 3 - ジアザスピロ [4 . 4] ノン - 3 - イル] - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル , 26 a , [RD54]

ジメチルホルムアミド (0 . 5 m l) 中の 24c (0 . 0 6 7 8 g , 0 . 2 m m o l) 、 1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデク - 7 - エン (0 . 0 6 1 g , 0 . 4 m m o l) および 4 - フルオロシアノベンゼン (0 . 0 4 8 g , 0 . 4 m m o l) の混合物を、シールしたチューブ中でアルゴン下に配置し、 140 °C で 5 日間加熱した。この反応混合物を酢酸エチル (5 m l) に注ぎ、水 (2 × 1 0 m l) で洗浄した。有機層を Mg S O₄ 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 . 0 2 3 g , 0 . 0 5 2 m m o l , 26 %) 。

50

【0128】

【化66】



¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 25.2, 36.5, 75.3, 110.3, 113.9, 114.7, 117.5, 121.8 (q, *J* = 272.6 Hz), 127.0 (q, *J* = 4.8 Hz), 131.2, 132.1, 133.6 (q, *J* = 34.3 Hz), 133.8, 135.3, 136.9, 140.0, 175.6, 180.1.

10

（実施例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

シアノ化ナトリウム (0.318 g、6.5 mmol) を、90% 酢酸 (5 ml) 中の p - トルイジン (0.535 g、5 mmol) および 1 - メチル - 4 - ピペリジノン (0.678 g、6 mmol) 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、100 ml のジクロロメタンを加えた。有機層を 2 N NaOH 溶液 (2 × 50 ml) 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 (0.722 g、3.15 mmol、63%)。

20

【0129】

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、0.2 mmol) を、乾燥 THF (2 ml) 中の 1a (0.228 g、1 mmol) および 27a (0.114 g、0.5 mmol) 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 (0.059 g、0.13 mmol、26%)。

30

【0130】

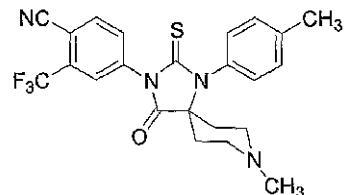
27-3) 4 - (8 - メチル - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4.5] デク - 3 - イル) - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル、27c、[RD53]

2 N HCl 水溶液 (1 ml) およびメタノール (3 ml) 中の 27b (0.059 g、0.13 mmol) の混合物を 2 時間、加熱して還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水 (5 ml) に注ぎ、酢酸エチル (10 ml) で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、60 : 40) を行い、27cを白色粉末として得た (0.055 g、0.012 mmol、92%)。

40

【0131】

【化67】



¹H 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); ¹³C NMR (アセトン-*d*₆, 100 MHz) δ 20.3, 31.4, 45.1, 49.8, 65.1, 109.1, 114.8, 122.4 (q, *J* = 275.1 Hz), 127.7 (q, *J* = 4.8 Hz), 130.0, 130.5, 131.9 (q, *J* = 32.6 Hz), 132.6, 133.5, 135.6, 138.3, 139.4, 174.0, 180.6.

10

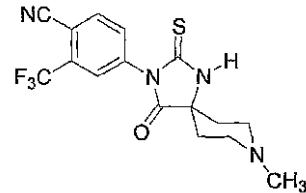
(実施例28)

4 - (8 - メチル - 4 - オキソ - 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。

【0132】

【化68】



¹H 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); ¹³C 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, 138.0, 175.2, 180.4.

30

(実施例29)

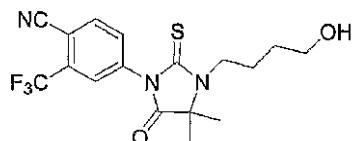
4 - [3 - (4 - ヒドロキシブチル) - 4 , 4 -ジメチル - 5 - オキソ - 2 - チオキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル、RU59063

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。

【0133】

40

【化69】



¹H NMR (CDCl₃, 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, J₁ = 8.0 Hz, J₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 23.1, 24.7, 29.6, 43.9, 61.7, 65.2, 109.7, 114.9, 121.9 (q, J = 272.6 Hz), 127.1 (q, J = 4.8 Hz), 132.2, 133.7 (q, J = 34.3 Hz), 135.2, 137.2, 175.3, 178.2.

10

(実施例30)

30-1) . 1 - メチルアミノシクロブタンカルボニトリル、30a

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

【0134】

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]

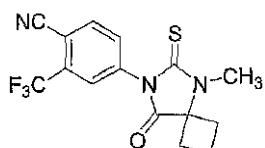
20

乾燥DMF (0.2 ml) 中の1a (0.114 g、0.5 mmol) および30a (0.055 g、0.5 mmol) の混合物を室温で0.5時間攪拌した。この混合物に、10 mlのメタノールおよび2 mlの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 (20 ml) に注ぎ、酢酸エチル (30 ml) で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン) を行い、30bを白色粉末として得た (0.148 g、0.435 mmol、87%)。

【0135】

30

【化70】



¹H NMR (CDCl₃, 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, J₁ = 8.2 Hz, J₂ = 2.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.7, 30.3, 30.4, 66.1, 109.7, 114.9, 121.9 (q, J = 272.6 Hz), 126.9 (q, J = 4.8 Hz), 132.1, 133.2 (q, J = 34.3 Hz), 135.2, 137.3, 175.1, 178.7.

40

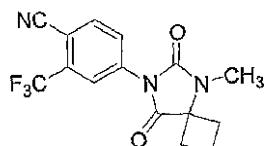
30-3) . 4 - (5 - メチル - 6 , 8 - ジオキソ - 5 , 7 - ジアザスピロ [3.4] オクト - 7 - イル) - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル、30c、[RD74]

過酸化水素 (2 ml、30%) を、冰酢酸 (3 ml) 中の30b (0.068 g、0.2 mmol) の混合物に加えた。室温で10時間の攪拌後、この反応混合物を酢酸エチル (20 ml) に注ぎ、次いで、水 (2 × 20 ml) で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン) を行い、30cを白色粉末として得た (0.057 g、0.176 mmol、88%)。

【0136】

50

【化71】



¹H NMR (CDCl₃, 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, J₁ = 8.2 Hz, J₂ = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.9, 25.4, 29.3, 63.4, 108.1, 115.1, 121.6 (q, J = 272.6 Hz), 122.9 (q, J = 4.8 Hz), 127.9, 133.5 (q, J = 34.3 Hz), 135.3, 136.5, 152.7, 174.4.

10

(実施例31)

31-1) . 1 - メチルアミノシクロヘ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、シクロペントナノン (0.252 g、3 mmol) およびシアノ化トリメチルシリル (0.396 g、4 mmol) の冷蔵混合物にバブリングした。この混合物を3時間攪拌し、次いで、乾燥するまで濃縮して、31aを得た (0.372 g、定量的)。

【0137】

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]

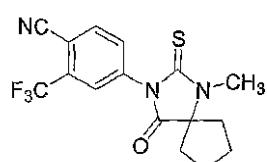
20

乾燥DMF (0.2 ml) 中の1a (0.114 g、0.5 mmol) および31a (0.062 g、0.5 mmol) の混合物を室温で0.5時間攪拌した。この混合物に、10 mlのメタノールおよび2 mlの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 (20 ml) に注ぎ、酢酸エチル (30 ml) で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン) を行い、31bを白色粉末として得た (0.159 g、0.45 mmol、90%)。

【0138】

30

【化72】



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.91-2.05 (m, 6H), 2.16-2.21 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 7.77 (dd, J₁ = 8.2 Hz, J₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 26.4, 30.3, 35.4, 73.2, 109.5, 114.9, 121.9 (q, J = 272.6 Hz), 126.9 (q, J = 4.8 Hz), 132.2, 133.2 (q, J = 34.3 Hz), 135.2, 137.5, 176.8, 178.5.

40

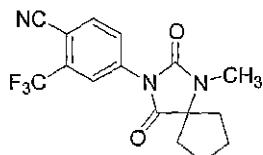
31-3) . 4 - (1 - メチル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 3 - ジアザ - スピロ [4.4] ノン - 3 - イル) - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル、31c、[RD76]

過酸化水素 (2 ml、30%) を、冰酢酸 (3 ml) 中の31b (0.07 g、0.2 mmol) の混合物に加えた。室温で10時間の攪拌後、この反応混合物を酢酸エチル (20 ml) に注ぎ、次いで、水 (2 × 20 ml) で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン) を行い、31cを白色粉末として得た (0.057 g、0.168 mmol、84%)。

【0139】

50

【化 7 3】



¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 25.2, 26.5, 34.8, 70.1, 108.0, 115.1, 122.0 (q, *J* = 272.5 Hz), 122.9 (q, *J* = 4.9 Hz), 127.9, 133.5 (q, *J* = 32.9 Hz), 135.3, 136.6, 152.7, 176.1.

10

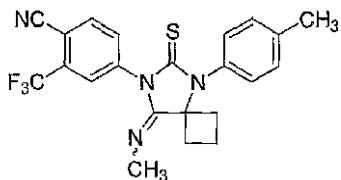
(实施例 3 2)

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 、 [R D 90]

D M F (0 . 3 m l) 中の 7 b (0 . 0 4 2 g , 0 . 1 m m o l) 、 D B U (0 . 0 2 3 g , 0 . 1 5 m m o l) およびヨードメタン (0 . 0 7 3 g , 0 . 5 m m o l) の混合物を、 1 5 時間室温で攪拌した。 D M F をエバボレートした後、媒体をクロマトグラフィー（ジクロロメタン）を行い、 3 2 a を白色粉末として得た (0 . 0 1 1 g , 0 . 0 2 6 m m o l , 2 6 %) 。 20

[0 1 4 0]

【化 7 4】



¹H NMR (CDCl₃, 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, CH₃-N, 主な異性体) [2.70 (s, CH₃-N, 少ない方の異性体)], 7.20-7.34 (m, 4H), 7.75-7.91 (m, 3H); (CDCl₃, 100 MHz) δ 12.6, 21.4, 30.2, 33.7 (残りの異性体は 35.3), 66.9, 109.1, 115.2, 122.1 (q, *J* = 272.5 Hz), 128.5 (q, *J* = 4.9 Hz), 129.8, 130.4, 130.6, 132.8, 133.2 (q, *J* = 32.9 Hz), 133.5, 134.9, 139.8, 157.0, 180.2.

30

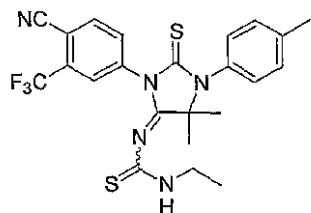
(实施例 3 3)

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、 [RD 91]

D M F (0 . 1 m l) 中の 5 b (0 . 0 6 g , 0 . 1 4 9 m m o l) 、エチルチオイソシアネート (0 . 0 8 7 g , 1 m m o l) および C u I (0 . 0 1 g , 0 . 0 5 m m o l) の混合物を、マイクロ波下で 4 5 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 M g S O ₄ で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (H P L C 、アルミナカラム) を行い、 3 3 a を白色粉末として得た (0 . 0 5 4 g , 0 . 1 0 8 m m o l , 7 2 %) 。

[0 1 4 1]

【化75】



¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.31 (13.83 少数), 21.3, 25.22 (24.89 少数), 40.31 (40.67 少数), 68.1, 109.9, 114.9, 122.3 (q, *J* = 272.5 Hz), 127.6 (q, *J* = 4.9 Hz), 129.1, 129.59 (129.55 少数), 130.52 (130.57 少数), 132.27 (132.15 少数), 132.9 (q, *J* = 32.9 Hz), 134.27 (134.15 少数), 134.9, 135.2, 156.33 (156.06 少数), 180.28 (180.06 少数), 187.24 (186.63 少数).

10

(実施例34)

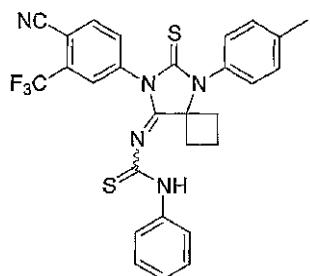
1-[7-((4-シアノ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-6-チオキソ-5-p-トリル-5,7-ジアザ-スピロ[3.4]オクト-8-イリデン]-3-フェニル-チオウレア、34a、[RD92]

20

D MF (0.3 ml) 中の 7b (0.021 g, 0.05 mmol) およびフェニルチオイソシアネート (cyanate) (0.027 g, 0.2 mmol) を、60 °C で 2 日間攪拌した。D MF 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 (0.015 g, 0.028 mmol, 57%)。

【0142】

【化76】



30

¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.6, 21.4, 32.3, 69.6, 110.7, 114.8, 121.6, 122.0 (q, *J* = 272.5 Hz), 126.3, 128.0 (q, *J* = 4.9 Hz), 128.9, 129.4, 130.7, 132.5, 133.2 (q, *J* = 32.9 Hz), 134.1, 134.9, 137.7, 139.2, 140.2, 154.8, 180.3, 185.5.

40

(実施例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]

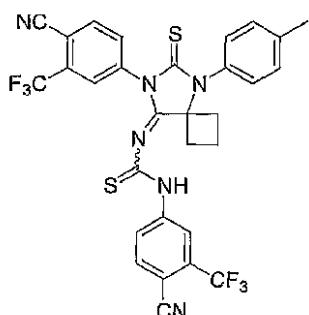
D MF (1 ml) 中の 1a (0.502 g, 2.2 mmol) および 7a (0.186 g, 1 mmol) を室温で攪拌した。20 時間の攪拌後、この混合物を減圧下で濃縮して橙色の粘性液体を生じ、これをクロマトグラフィー (ジクロロメタン:アセトン、9:9

50

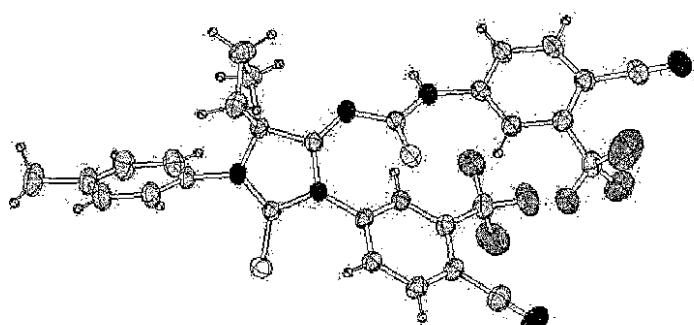
: 1)を行い、黄色粉末として 35 a を得た (0 . 2 6 9 g 、 0 . 4 2 m m o l 、 4 2 %)。

【 0 1 4 3 】

【 化 7 7 】



10



20

35aのX線構造

(実施例 3 6)

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

30

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

【 0 1 4 4 】

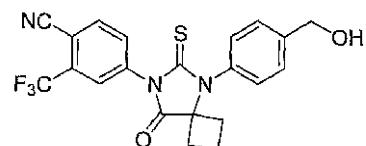
36 - 2) . 4 - [8 - (4 - ヒドロキシメチルフェニル) - 5 - オキソ - 7 - チオキソ - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクト - 6 - イル] - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル、 36 b 、 [R D 1 1 0]

40

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

【 0 1 4 5 】

【化78】



¹H NMR (CDCl₃, 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, J₁ = 8.3 Hz, J₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.95-7.98 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.7, 31.5, 64.4, 67.5, 109.9, 114.9, 121.9 (q, J = 272.6 Hz), 127.1 (q, J = 4.7 Hz), 128.3, 130.0, 132.2, 133.3, 133.4 (q, J = 33.2 Hz), 134.2, 137.2, 142.9, 174.9, 179.9.

10

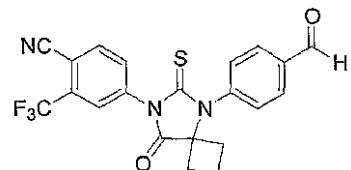
(実施例37)

4-[5-[4-(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%)。

【0146】

【化79】



20

¹H NMR (CDCl₃, 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, J₁ = 8.3 Hz, J₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.97-7.99 (m, 2H), 8.11 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 10.12 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.7, 31.7, 67.5, 110.2, 114.8, 121.9 (q, J = 272.6 Hz), 127.0 (q, J = 4.7 Hz), 129.1, 131.0, 131.2, 132.2, 133.3 (q, J = 33.2 Hz), 135.3, 136.9, 140.5, 174.5, 179.8, 190.8.

30

(実施例38)

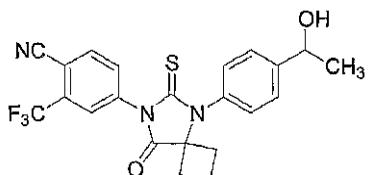
4-{5-[4-(1-ヒドロキシエチル)-フェニル]-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-7-イル}-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル、38a [RD116]

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MgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー(ジクロロメタン：アセトン、95:5)を行い、38aを白色粉末として得た(0.037g、0.082mmol、82%)。

【0147】

40

【化 8 0】



¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.7, 25.3, 31.5, 67.4, 69.8, 110.0, 114.9, 121.9 (q, *J* = 272.6 Hz), 127.0 (q, *J* = 4.7 Hz), 127.1, 129.9, 132.2, 133.4 (q, *J* = 33.2 Hz), 134.1, 135.2, 137.1, 147.6, 174.9, 179.9.

10

(実施例 3 9)

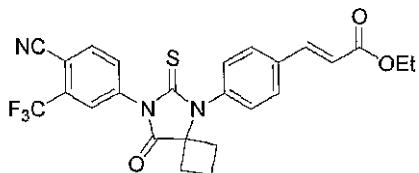
3 - { 4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] - フェニル } - アクリル酸エチルエステル、39a [RD 117]

ジクロロメタン (2 ml) 中の 37a (0.043 g, 0.1 mmol) および (カルボエトキシエチリデン) トリフェニルホスホラン (0.039 g, 0.12 mmol) 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 (0.048 g, 0.096 mmol, 96 %)。

20

【0148】

【化 8 1】



¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.7, 14.3, 31.6, 60.8, 67.5, 110.0, 114.9, 120.5, 121.8 (q, *J* = 272.6 Hz), 127.0 (q, *J* = 4.7 Hz), 129.5, 130.5, 132.2, 133.4 (q, *J* = 33.2 Hz), 135.2, 136.0, 136.5, 137.0, 142.7, 166.5, 174.7, 179.8.

30

(実施例 4 0)

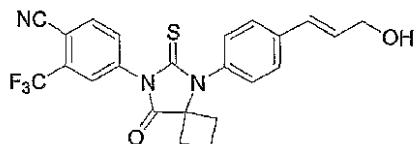
4 - { 5 - [4 - (3 - ヒドロキシプロペニル) - フェニル] - 8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクト - 7 - イル } - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル、40a [RD 120]

40

ジクロロメタン (2 ml) 中の 39a (0.05 g, 0.1 mmol) の混合物に、-78 で、T H F 中の水素化ジイソブチルアルミニウム (0.11 ml, 1 M, 0.11 mmol) 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 M g S O₄ 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 (0.040 g, 0.089 mmol, 89 %)。

【0149】

【化82】



¹H NMR (CDCl₃, 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, *J₁* = 16.0 Hz, *J₂* = 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, *J₁* = 8.3 Hz, *J₂* = 1.8 Hz, 1H), 7.96-7.98 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.7, 31.5, 63.4, 67.4, 110.0, 114.8, 120.5, 121.8 (q, *J* = 272.6 Hz), 127.0 (q, *J* = 4.7 Hz), 127.9, 129.2, 130.1, 131.1, 132.1, 133.4 (q, *J* = 33.2 Hz), 135.2, 137.1, 138.4, 174.8, 179.9.

10

(実施例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)

シアノ化トリメチルシリル(0.4 g、4 mmol)を、1,4-ジオキサン(5 ml)中の3-(4-アミノフェニル)-プロピオン酸(0.33 g、2 mmol)、シクロブタノン(0.35 g、5 mmol)および硫酸ナトリウム(1 g)の混合物に滴下して加えた。この混合物を15時間攪拌した。硫酸ナトリウムを除去するための濾過後、媒体を真空下で濃縮して茶色液体を得、これをクロマトグラフィー(ジクロロメタン：アセトン、50:50)に供して、41aを黄色がかった固体として得た(0.472 g、1.93 mmol、97%)。

20

【0150】

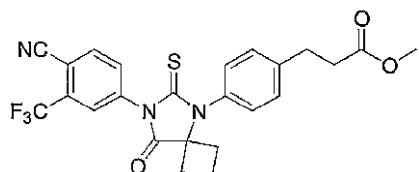
41-2) 3-[4-[7-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-5-イル]-フェニル]-プロピオン酸メチルエステル、41b(41-2)[RD128]

乾燥DMF(2 ml)中の1a(0.661 g、2.9 mmol)および41a(0.472 g、1.93 mmol)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(10 ml)およびHCl水溶液(5 ml、2 M)を加えた。この第2の混合物を3時間還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水(10 ml)に注ぎ、酢酸エチル(3×30 ml)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー(ジクロロメタン)を行い、41bを白色粉末として得た(0.582 g、1.19 mmol、62%)。

30

【0151】

【化83】



40

¹H NMR (CDCl₃, 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, *J₁* = 8.3 Hz, *J₂* = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.7, 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-

50

オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] - フェニル } - プロピオン酸、 41c (41 - 3) [RD132]

メタノール (10 ml) 中の 41b (0 . 487 g, 1 mmol) および水酸化ナトリウム溶液 (10 ml, 2 M) の混合物を、室温で 5 時間攪拌した。メタノールをエバポレートした。残渣を、HCl 水溶液 (2 M) によって pH = 5 に調整し、次いで、酢酸エチル (3 × 50 ml) で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、乾燥するまで濃縮して、41c を得た (0 . 472 g, 0 . 99 mmol, 99 %)。

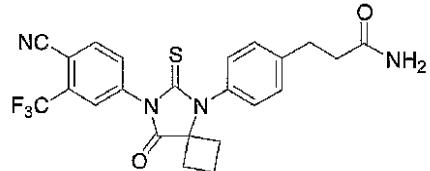
【 0152 】

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 (10 ml) 中の 41c (0 . 094 g, 0 . 2 mmol) の懸濁液に、-5 で塩化チオニル (0 . 019 ml, 0 . 26 mmol) を加えた。媒体を -5 で 1 時間攪拌した。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 . 09 g, 0 . 19 mmol, 95 %) をオフホワイト粉末として得た。

【 0153 】

【 化 84 】



¹H NMR (アセトン-d₆, 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, J₁ = 8.3 Hz, J₂ = 1.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (アセトン-d₆, 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 (10 ml) 中の 41c (0 . 094 g, 0 . 2 mmol) の懸濁液に、-5 で塩化チオニル (0 . 019 ml, 0 . 26 mmol) を加えた。媒体を -5 で 1 時間攪拌した。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 . 092 g, 0 . 19 mmol, 95 %) をオフホワイト粉末として得た。

【 0154 】

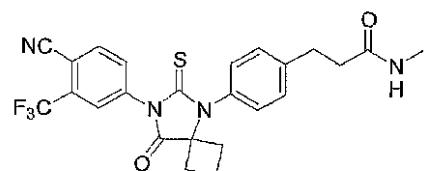
10

20

30

40

【化 8 5】



¹H 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); ¹³C NMR (アセトン-*d*₆, 100 MHz) δ 13.4, 25.3, 30.0, 31.2, 37.0, 67.6, 109.0, 114.8, 122.5 (q, *J* = 271.5 Hz), 127.4 (q, *J* = 4.7 Hz), 129.5, 130.0, 131.9 (q, *J* = 32.5 Hz), 133.3, 133.8, 135.6, 138.4, 143.1, 171.7, 175.0, 178.0.

10

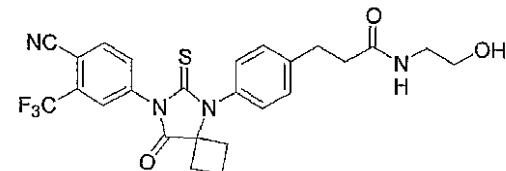
41 - 6) 3 - { 4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] - フェニル } - N - (2 - ヒドロキシエチル) - プロピオンアミド、 41 f (41 - 6) [R D 1 35]

T H F (1 0 m l) 中の 41 c (0 . 0 9 4 g, 0 . 2 m m o l) の懸濁液に、 - 5 で塩化チオニル (0 . 0 1 9 m l, 0 . 2 6 m m o l) を加えた。媒体を - 5 で 1 時間攪拌した。次いで、 2 - アミノエタノール (0 . 0 1 8 3 g, 0 . 0 3 m m o l) 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、 5 0 : 5 0) を行って、 41 f (0 . 0 9 3 g, 0 . 1 8 m m o l, 9 0 %) をオフホワイト粉末として得た。

20

【 0 1 5 5 】

【化 8 6】



30

¹H 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); ¹³C 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.

40

42 - 1) 4 - [4 - (1 - シアノシクロブチルアミノ) - フェニル] - 酪酸、 42 a シアン化トリメチルシリル (0 . 5 0 g, 5 m m o l) を、 1 , 4 - ジオキサン (1 0 m l) 中の 4 - (4 - アミノフェニル) - 酪酸 (0 . 5 3 7 g, 3 m m o l) 、シクロブタノン (0 . 3 5 g, 5 m m o l) および硫酸ナトリウム (1 g) の混合物に滴下して加えた。この混合物を 1 5 時間攪拌した。硫酸ナトリウムを除去するための濾過後、媒体を真空下で濃縮して、茶色液体を得、これをクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、 5 0 : 5 0) に供して、 42 a を黄色がかった固体物として得た (0 . 6 6 5 g, 2 . 5 8 m m o l, 8 6 %) 。

50

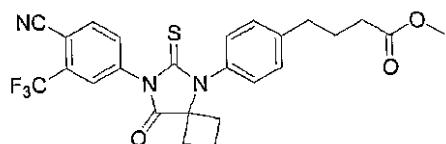
【0156】

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MgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー(ジクロロメタン)を行い、42bを白色粉末として得た(0.594g, 1.18mmol, 79%)。 10

【0157】

【化87】



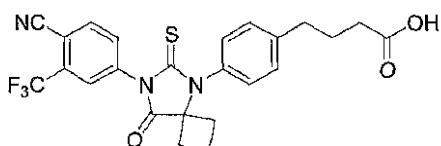
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.60-1.70 (m, 1H), 1.98-2.07 (m, 2H), 2.14-2.26 (m, 1H), 2.40 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.52-2.60 (m, 2H), 2.62-2.68 (m, 2H), 2.74 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.86 (dd, J₁ = 8.3 Hz, J₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.7, 26.1, 31.4, 33.5, 34.8, 51.7, 67.5, 109.9, 114.9, 121.9 (q, J = 272.7 Hz), 127.1 (q, J = 4.7 Hz), 129.7, 130.1, 132.3, 133.0, 133.3 (q, J = 33.2 Hz), 135.2, 137.2, 143.5, 173.8, 175.0, 179.9. 20

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。メタノールをエバボレートした。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MgSO₄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。 30

【0158】

【化88】



化学式5

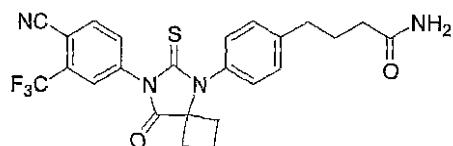
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.60-1.70 (m, 1H), 1.98-2.07 (m, 2H), 2.14-2.26 (m, 1H), 2.45 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.51-2.59 (m, 2H), 2.62-2.68 (m, 2H), 2.77 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.85 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.7, 25.9, 31.4, 33.4, 34.7, 67.5, 109.9, 114.9, 121.9 (q, J = 272.6 Hz), 127.1 (q, J = 4.7 Hz), 129.8, 130.1, 132.3, 133.0, 133.4 (q, J = 33.1 Hz), 135.2, 137.2, 143.3, 174.9, 178.9, 179.9. 40

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、エバボレートさせた。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。
10

【0159】

【化89】



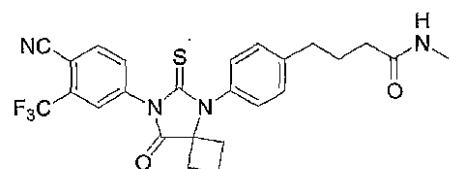
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.57-1.70 (m, 1H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.16-2.25 (m, 1H), 2.31 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.51-2.59 (m, 2H), 2.62-2.68 (m, 2H), 2.77 (t, J=7.3 Hz, 2H), 5.56 (bs, 1H), 5.65 (bs, 1H), 7.22 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.85 (dd, J₁=8.3 Hz, J₂=1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J=1.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.7, 26.5, 31.4, 34.8, 35.0, 67.5, 109.9, 114.9, 121.9 (q, J=272.7 Hz), 127.1 (q, J=4.7 Hz), 129.8, 130.1, 132.2, 133.0, 133.3 (q, J=33.2 Hz), 135.2, 137.2, 143.5, 173.8, 174.9, 179.9.
20

42-5) 4-[4-[7-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザ-スピロ[3.4]オクト-5-イル]-フェニル]-N-メチル-ブチルアミド、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、42e(0.095g, 0.19mmol, 95%)をオフホワイト粉末として得た。
30

【0160】

【化90】

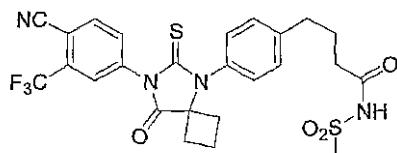


¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.52-1.64 (m, 1H), 1.94-2.01 (m, 2H), 2.10-2.17 (m, 1H), 2.20 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.46-2.62 (m, 4H), 2.69 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.73 (d, J=4.7 Hz, 3H), 6.09 (bs, 1H), 7.16 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.82 (dd, J₁=8.3 Hz, J₂=1.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.94 (d, J=1.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.7, 26.2, 26.8, 31.4, 35.0, 35.7, 67.5, 109.7, 114.9, 121.9 (q, J=272.7 Hz), 127.1 (q, J=4.7 Hz), 129.7, 130.0, 132.3, 133.8, 133.3 (q, J=33.2 Hz), 135.2, 137.3, 143.7, 173.3, 174.9, 179.8.
40

42-6) N-(4-[4-[7-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-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。
 10

【0161】

【化91】



20

化学式8

¹H NMR (アセトン-d₆, 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); ¹³C NMR (アセトン-d₆, 100 MHz) δ 13.4, 25.8, 31.2, 34.3, 35.2, 40.6, 67.6, 109.0, 114.8, 122.5 (q, J = 271.5 Hz), 127.5 (q, J = 4.9 Hz), 129.6, 130.1, 131.9 (q, J = 33.6 Hz), 133.3, 133.9, 135.6, 138.4, 143.1, 171.9, 175.0, 180.5.

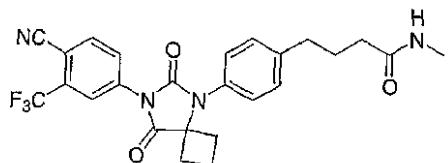
30

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、冰酢酸(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。
 40

【0162】

【化 9 2】



化学式9

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.63-1.71 (m, 1H), 1.93-2.04 (m, 2H), 2.18-2.27 (m, 3H), 2.44-2.53 (m, 2H), 2.57-2.65 (m, 2H), 2.70 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.79 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 5.79 (bs, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H).

10

(实施例 4 3)

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MgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー(ジクロロメタン：アセトン、70:30)を行い、43aを黄色粉末として得た(0.36g、1.3mmol、43%)。

(0 1 6 3)

-カルボン酸 tert-ブチルエステル、43b

シアノ化トリメチルシリル（0.3 g、3 mmol）を、ジクロロメタン（5 ml）中の43a（0.415 g、1.5 mmol）、シクロブタノン（0.21 g、3 mmol）および硫酸ナトリウム（1 g）の混合物に滴下して加えた。この混合物を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（0.448 g、1.26 mmol、84%）。

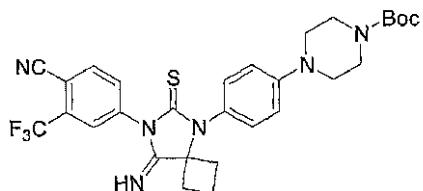
[0 1 6 4]

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

[0 1 6 5]

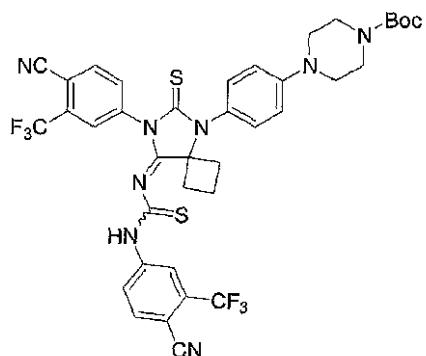
【化93】



化学式10

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.48, (s, 9H), 1.57-1.67 (m, 1H), 2.01-2.09 (m, 1H), 2.59-2.70 (m, 4H), 3.25 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 3.59 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 7.02 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

10



化学式11

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.48, (s, 9H), 1.57-1.64 (m, 1H), 2.01-2.10 (m, 1H), 2.60-2.89 (m, 4H), 3.24 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 3.57 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 7.02 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.54-7.98 (m, 4H), 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

20

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]

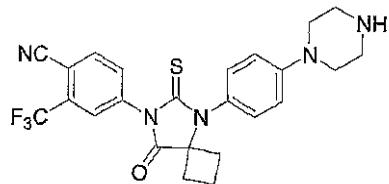
30

43c (0.117 g, 0.2 mmol)、メタノール (5 ml) および HCl 水溶液 (2 ml, 2 M) の混合物を 2 時間還流した。室温まで冷却後、この混合物を冷水 (10 ml) に注ぎ、酢酸エチル (3 × 30 ml) で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン, 50 : 50 および次いでメタノール : アセトン, 50 : 50) を行って、43e を白色粉末として得た (0.089 g, 0.184 mmol, 92%)。

【0166】

40

【化94】



¹H NMR (CD₃OD, 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); ¹³C NMR (CD₃OD, 100 MHz) δ 13.2, 30.9, 45.1, 48.9, 67.5, 108.9, 114.8, 115.9, 122.3 (q, *J* = 271.7 Hz), 126.4, 127.3 (q, *J* = 4.7 Hz), 130.4, 132.2 (q, *J* = 33.2 Hz), 133.0, 135.4, 138.1, 152.1, 175.4, 180.4.

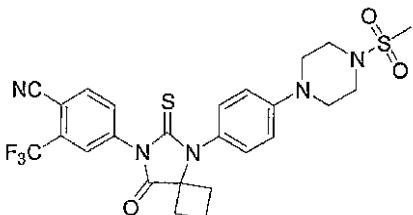
10

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

ジクロロメタン中の43e (0.049 g、0.1 mmol)、塩化メタンスルホニル (0.012 ml、0.15 mmol) およびトリエチルアミン (0.15 ml) を室温で5時間攪拌した。媒体を濾過した。濾液を濃縮し、クロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、95 : 5) を行って、43fを白色粉末として得た (0.042 g、0.074 mmol、74%)。

【0167】

【化95】



¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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.

20

30

(実施例44)

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

メタノール (2 ml) 中の39a (0.025 g、0.05 mmol) および水酸化ナトリウムの溶液 (2 ml、2 M) を室温で5時間攪拌した。メタノールをエバボレートした。残渣をHCl水溶液 (2 M) によってpH = 5に調整し、次いで、酢酸エチル (3 × 50 ml) で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、乾燥するまで濃縮して、44aを得た (0.02 g、0.042 mmol、85%)。

【0168】

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]

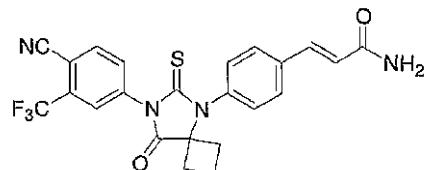
40

50

T H F (1 m l) 中の 4 4 b (0 . 0 2 g、 0 . 0 4 2 m m o l) の懸濁液に、 - 5 で、 塩化チオニル (0 . 0 0 7 m l、 0 . 1 m m o l) を加えた。媒体を - 5 で 1 時間攪拌した。次いで、 アンモニアをこの混合物にバブリングした。過剰のアンモニアは、 - 7 8 にて 3 0 分間、 還流冷却器によって液化し、 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、 7 0 : 3 0) を行って、 4 4 b をオフホワイト粉末として得た (0 . 0 1 4 g、 0 . 0 3 m m o l 、 7 1 %)。

【 0 1 6 9 】

【 化 9 6 】



¹H NMR (DMSO-d₆, 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, J₁ = 8.3 Hz, J₂ = 1.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H).

(実施例 4 5 [R D 1 4 5])

シアノ化トリメチルシリル (0 . 4 g、 4 m m o l) を、 D M F (3 m l) 中の 4 - メタンスルホニルフェニルアミン塩酸塩 (0 . 4 1 5 g、 2 m m o l) 、 シクロブタノン (0 . 2 8 g、 4 m m o l) および硫酸ナトリウム (1 g) の混合物に滴下して加えた。この混合物を 1 2 0 で 1 5 時間攪拌した。硫酸ナトリウムを除去するための濾過後、 濾液をブライインで洗浄し、 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、 9 0 : 1 0) 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 (4 5 a) を得た (0 . 1 1 6 g、 0 . 4 4 m m o l 、 2 2 %)。 4 - メタンスルホニルフェニルアミンもまた回収した (0 . 2 0 1 g、 1 . 1 7 m m o l 、 5 9 %)。

【 0 1 7 0 】

乾燥 D M F (2 m l) 中の 4 - イソチオシアナト - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル (1 a) (0 . 0 . 1 4 1 g、 0 . 6 2 m m o l) 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 (4 5 a) (0 . 1 1 g、 0 . 4 2 m m o l) を室温で 3 日間攪拌した。この混合物に、 メタノール (1 0 m l) および 2 N H C l 水溶液 (5 m l) 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 (1 0 m l) に注ぎ、 酢酸エチル (3 × 3 0 m l) で抽出した。有機層を M g S O ₄ で乾燥し、 濃縮し、 そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、 9 7 : 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 (4 5 b) [R D 1 4 5] を白色粉末として得 (0 . 0 3 1 g、 0 . 0 6 5 m m o l 、 1 5 %)、 その構造を化学式 1 4 に図示する。

【 0 1 7 1 】

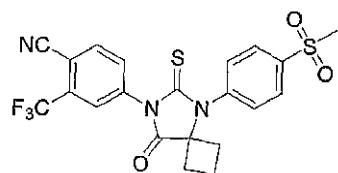
10

20

30

40

【化97】



化学式14

¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.6, 31.8, 44.4, 67.5, 110.2, 114.8, 122.4 (q, J = 271.5 Hz), 127.0 (q, J = 4.9 Hz), 129.4, 131.4, 132.1, 133.6 (q, J = 33.3 Hz), 135.3, 136.8, 140.3, 141.8, 174.4, 179.9.

10

(実施例46)

シアノ化トリメチルシリル (0.69 g、7 mmol) を、ジオキサン (20 ml) 中の 4 - アミノフェニル酢酸 (0.755 g、5 mmol) およびシクロブタノン (0.49 g、7 mmol) の混合物に滴下して加えた。この混合物を 80 °C 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 (4.6 a) を得た (1.138 g、4.95 mmol、99 %)。

20

【0172】

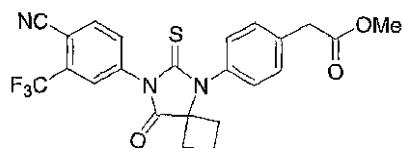
46-1 RD146

DMF (5 ml) 中の 4 - イソチオシアナト - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル (1 a) (0.638 g、2.8 mmol) および [4 - (1 - シアノシクロブチルアミノ) フェニル] 酢酸 (4.6 a) (0.46 g、2.0 mmol) 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 (20 ml) および 2N HCl 水溶液 (10 ml) を加えた。この第 2 の混合物を 1 時間還流した。室温まで冷却後、この混合物を冷水 (10 ml) に注ぎ、酢酸エチル (3 × 50 ml) で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (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 (4.6 b) [RD146] を白色粉末として得 (0.532 g、1.124 mmol、56 %)、その構造を化学式 15 に図示する。

30

【0173】

【化98】



化学式15

¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.7, 31.4, 44.7, 52.3, 67.4, 109.9, 114.9, 122.0 (q, J = 272.5 Hz), 127.0 (q, J = 4.9 Hz), 130.0, 131.1, 132.3, 133.0 (q, J = 33.3 Hz), 134.1, 135.2, 135.9, 137.2, 171.4, 174.9, 179.9.

10

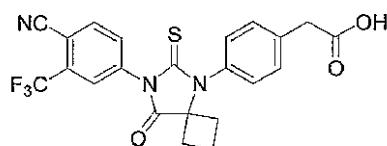
4 6 - 2) R D 1 4 7

メタノール (2 ml) 中の { 4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] フェニル } 酢酸メチルエステル (46b) (0.095 g、0.2 mmol) および水酸化ナトリウム (1 ml、2 M) の溶液の混合物を室温で 2 時間攪拌した。メタノールをエバポレートした。残渣を 2 M HCl 水溶液によって pH 5 に調整し、次いで、この混合物を酢酸エチル (3 × 10 ml) で抽出した。有機層を MgSO₄ 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) [R D 1 4 7] を得 (0.087 g、0.19 mmol、95%)、その構造を化学式 16 に図示する。

20

【0174】

【化99】



30

化学式16

¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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.

40

4 6 - 3) R D 1 4 8

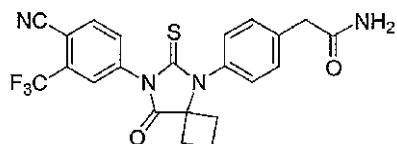
塩化チオニル (0.238 g、2 mmol) を、0 に冷却した THF (5 ml) 中の { 4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] フェニル } 酢酸 (46c) (0.357 g、0.777 mmol) の混合物に滴下して加えた。この混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、アンモニアをこの混合物にバブリングした。過剰のアンモニアは、-78 にて 30 分間、還流冷却器によって液化し、次いで、エバポレートさせた。媒休を濾過し、濾液を濃縮し、クロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、70 : 3

50

0) を行って、2-[4-[7-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザ-スピロ[3.4]オクト-5-イル]フェニル]アセトアミド(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。

【0175】

【化100】



10

化学式17

¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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.

20

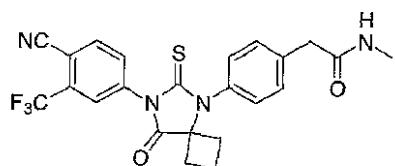
46-4 RD149

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。

【0176】

30

【化101】



化学式18

¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.7, 26.6, 31.5, 43.1, 67.4, 110.0, 114.9, 122.0 (q, *J* = 272.5 Hz), 127.1 (q, *J* = 4.9 Hz), 130.2, 131.0, 132.2, 133.3 (q, *J* = 33.3 Hz), 134.1, 135.2, 137.0, 137.1, 170.1, 174.8, 179.9.

10

(実施例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]

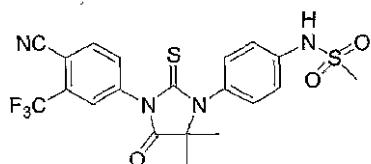
20

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 (0.09g、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MgSO₄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。

30

【0177】

【化102】



化学式2

¹H NMR (DMSO-d₆, 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); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 23.3, 40.4, 66.7, 109.0, 115.5, 119.9, 122.6 (q, *J* = 272.2 Hz), 128.5 (q, *J* = 4.7 Hz), 130.8, 131.2, 131.5 (q, *J* = 32.3 Hz), 134.5, 136.6, 138.6, 139.5, 175.4, 180.4,

40

(実施例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

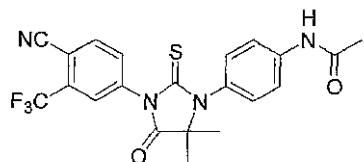
50

-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。

【0178】

【化103】

10



化学式3

¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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.

20

(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MgSO₄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)をオフホワイト固体として得た(4.22g、27.9mmol、96%)。

30

【0179】

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)を白色固体として得た(0.398g、1.95mmol、92%)。

【0180】

49-1) RD152

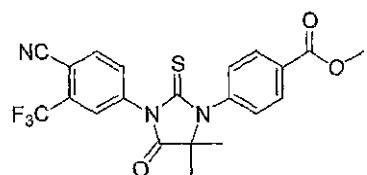
DMF(2ml)中の4-イソチオシアナト-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル(1a)(0.228g、1mmol)および4-[(シアノジメチルメチル)-アミノ]-安息香酸メチルエステル(49b)(0.14g、0.64mmol)を、マイクロ波照射下で、60で12時間加熱した。この混合物に、メタノール(6ml)および2N HCl水溶液(2ml)を加えた。この第2の混合物を4時間還流した。室温まで冷却後、反応混合物を冷水(10ml)に注ぎ、酢酸エチル(3×30ml)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー(ジクロロメタン:ジクロロメタン:アセトン、75:25)を行い、4-[(3-(4-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。

40

50

【0181】

【化104】



化学式19

¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 23.8, 52.6, 66.6, 110.3, 114.8, 121.9 (q, J = 272.7 Hz), 127.1 (q, J = 4.7 Hz), 129.8, 131.2, 131.4, 132.2, 133.5 (q, J = 32.3 Hz), 135.3, 137.0, 139.2, 165.9, 174.7, 179.7.

10

49 - 2) R D 1 5 3

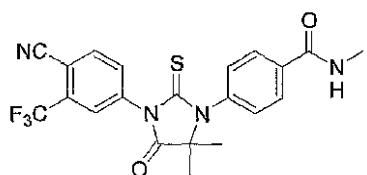
4 - [3 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 5 , 5 - ジメチル 4 - オキソ - 2 - チオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] 安息香酸メチルエステル (49c) (0 . 0 2 g、0 . 0 4 3 5 m m o l) およびメチルアミン (2 m l、その 4 0 % 水溶液から蒸留) の混合物を、 - 2 0 で 1 5 時間保持した。メチルアミンのエバボレーション後、この混合物はクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、 8 0 : 2 0) を行い、 4 - [3 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 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) [R D 1 5 3] を得 (0 . 0 1 g、0 . 0 2 2 4 、 5 1 %)、その構造を化学式 2 0 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 . 0 8 g、0 . 0 1 7 9 m m o l 、 4 1 %) 。

20

【0182】

【化105】

30



化学式20

¹H NMR (アセトン-d₆, 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); ¹³C NMR (アセトン-d₆, 100 MHz) δ 23.8, 54.0, 66.5, 110.3, 114.8, 121.9 (q, J = 272.7 Hz), 127.1 (q, J = 4.7 Hz), 128.2, 129.9, 133.5 (q, J = 32.3 Hz), 135.7, 135.8, 138.2, 138.3, 139.2, 166.0, 174.9, 179.7.

40

(実施例 5 0)

50 - 1) R D 1 5 4

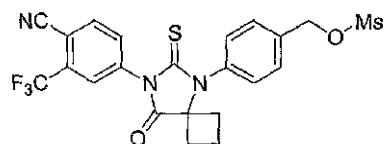
ジクロロメタン (1 m l) 中の 4 - [8 - (4 - ヒドロキシメチルフェニル) - 5 - オキソ - 7 - チオキソ - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクト - 6 - イル] - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル (36b) (0 . 0 8 6 g、0 . 2 m m o l) および無水メタン

50

スルホニル (0.07 g、0.4 mmol) 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) [RD 154] を白色粉末として得 (0.089 g、0.175 mmol、88%)、その構造を化学式 22 に図示する。

【0183】

【化106】



10

化学式22

¹H NMR (CDCl₃, 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).

20

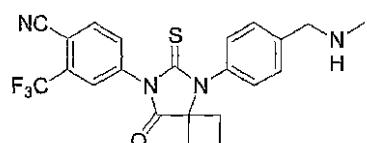
50-2) RD 155

メチルアミン (0.5 ml) を、-78 に冷却した THF (3 ml) 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) (0.059 g、0.115 mmol) 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) [RD 155] を白色粉末として得 (0.042 g、0.095 mmol、82%)、その構造を化学式 23 に図示する。

30

【0184】

【化107】



化学式23

¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.7, 31.5, 36.4, 55.6, 67.4, 110.0, 114.9, 122.0 (q, J = 272.5 Hz), 127.0 (q, J = 4.9 Hz), 129.1, 129.6, 129.8, 132.2, 133.3 (q, J = 33.3 Hz), 133.7, 135.2, 142.4, 174.8, 179.9.

40

50-3) RD 156

THF (1 ml) 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

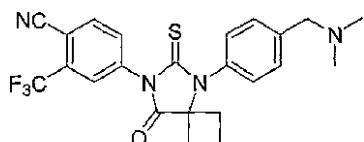
50

- 5 - イル] フェニルメチルエステル (50a) (0.02 g, 0.039 mmol) およびジメチルアミン (0.5 ml; その 40% 水溶液から蒸留) の混合物を -78 で 2 時間攪拌した。この混合物を濃縮し、クロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、95:5; アセトン) を行って、4-[5-(4-ジメチルアミノメチルフェニル)-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクト-7-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル (50c) [RD156] を白色粉末として得 (0.017 g, 0.037 mmol, 95%)、その構造を化学式 24 に図示する。

【0185】

【化108】

10



化学式24

¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.7, 31.5, 45.5, 63.7, 67.4, 110.0, 114.9, 122.0 (q, J = 272.5 Hz), 127.0 (q, J = 4.9 Hz), 129.1, 129.6, 129.8, 132.2, 133.3 (q, J = 33.3 Hz), 133.7, 135.2, 142.4, 174.8, 179.9.

20

(実施例 51)

シアノ化ナトリウム (0.245 g, 5 mmol) を、90% 酢酸 (4.5 ml) 中の 4-アミノ安息香酸 (0.274 g, 2 mmol) およびシクロブタノン (0.21 g, 3 mmol) 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) を白色固体物として得た (0.426 g, 1.97 mmol, 99%)。

30

【0186】

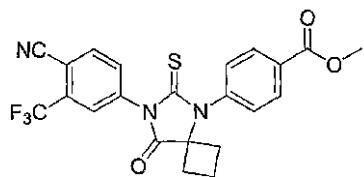
51-1) RD159 および RD160

DMF (2 ml) 中の 4-イソチオシアナト-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル (1a) (0.51 g, 2.22 mmol) および 4-(1-シアノシクロブチルアミノ) 安息香酸 (51a) (0.343 g, 1.59 mmol) 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 (10 ml) および 2M HCl 水溶液 (5 ml) 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 (20 ml) に注ぎ、酢酸エチル (3 × 30 ml) で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン : 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 (0.09 g, 0.196 mmol, 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 (0.28 g, 0.45 mmol, 29%)、その構造を化学式 26 に図示する。

40

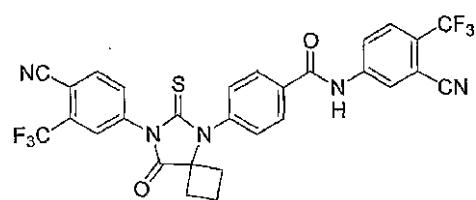
【0187】

【化109】



化学式25

¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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.



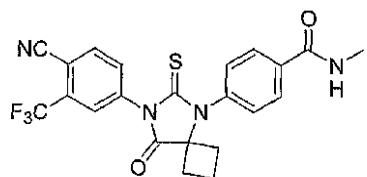
化学式26

¹H NMR (CDCl₃, 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).

5 1 - 2) R D 1 6 1
4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - オキソ - 6 - チオ
キソ - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] - 安息香酸メチルエステル (30
5 1 b) (0 . 0 4 6 g , 0 . 1 m m o l) およびメチルアミン (その 4 0 % 水溶液から
蒸留した 1 m l) の混合物を、 - 2 0 に 1 5 時間保持した。メチルアミンのエバボレー
ション後、この混合物はクロマトグラフィーを行い (ジクロロメタン : アセトン、 8 0 :
2 0) 、 N - メチル - 4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8
- オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] ベンズア
ミド (5 1 c) [R D 1 6 1] を得 (0 . 0 4 1 g , 0 . 0 8 5 , 8 4 %) 、その構造を
化学式 2 7 に図示する。

【0188】

【化110】



化学式27

¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.6, 27.0, 31.6, 67.4, 110.3, 114.8, 121.8 (q, *J* = 272.7 Hz), 127.0 (q, *J* = 4.7 Hz), 128.7, 130.3, 132.1, 133.3 (q, *J* = 33.2 Hz), 135.2, 136.3, 137.0, 137.8, 167.2, 174.6, 179.8.

10

(実施例52 [R D 1 6 2])

塩化チオニル (2.38 g、20 mmol) を、-5に冷却したDMF (50 ml) 中の2-フルオロ-4-ニトロ安息香酸 (2.97 g、16 mmol) の溶液にゆっくりと加えた。この混合物を-5でさらに1時間攪拌した。メチルアミン (0.62 g、20 mmol; 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 (300 ml) をこの混合物に加え、これをブラインで洗浄した (3 × 150 ml)。有機層をMgSO₄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) を黄色固体として得た (2.89 g、14.6 mmol、91%)。

【0189】

【化111】

¹H 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).

30

酢酸エチル (40 ml) 中のN-メチル-2-フルオロ-4-ニトロベンズアミド (52a) (2.89 g、14.6 mmol) および鉄 (5.04 g、90 mmol) 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MgSO₄で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン:アセトン、95:5) を行い、N-メチル-2-フルオロ-4-アミノベンズアミド (52b) をオフホワイト固体として得た (2.3 g、13.7 mmol、94%)。

【0190】

【化112】

¹H NMR (アセトン-d₆, 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); ¹³C NMR (アセトン-d₆, 100 MHz) δ 25.8, 99.6 (d, *J* = 13.8 Hz), 109.2 (d, *J* = 12.8 Hz), 110.0 (d, *J* = 1.6 Hz), 132.5 (d, *J* = 4.8 Hz), 153.5 (d, *J* = 12.6 Hz), 162.2 (d, *J* = 242.5 Hz), 164.0 (d, *J* = 3.1 Hz).

40

シアノ化ナトリウム (1.47 g、30 mmol) を、90%酢酸 (20 ml) 中のN-メチル-2-フルオロ-4-アミノベンズアミド (52b) (1.68 g、10 mmol) およびシクロブタノン (1.4 g、20 mmol) 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。固体物を、エチルエー

50

テルおよびヘキサンの 50 : 50 混合物 (10 ml) 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) (2.19 g, 8.87 mmol, 89%) を与えた。

【0191】

【化113】

¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 15.7, 26.7, 33.9, 49.4, 100.2 (d, J = 29.5 Hz), 110.6, 111.0 (d, J = 11.8 Hz), 133.1 (d, J = 4.2 Hz), 148.4 (d, J = 12.0 Hz), 162.0 (d, J = 244.1 Hz), 164.4 (d, J = 3.6 Hz).

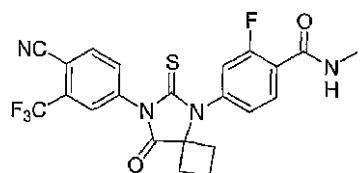
10

D M F (20 ml) 中の 4 - イソチオシアナト - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル (1a) (2.16 g, 9.47 mmol) 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) (1.303 g, 5.27 mmol) 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 (50 ml) および 2N HCl 水溶液 (20 ml) を加えた。この第 2 の混合物を 3 時間還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水 (100 ml) に注ぎ、酢酸エチル (150 ml) で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、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 (1.43 g, 3.0 mmol, 57%)、その構造を化学式 28 に図示する。

20

【0192】

【化114】



30

化学式28

¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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; ¹⁹F NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ -111.13, -62.58.

40

(実施例 53 [RD163])

酢酸エチル (4 ml) および酢酸 (2 ml) 中の 4 - ニトロ - 3 - フルオロフェノール (0.314 g, 2 mmol) および鉄 (0.56 g, 10 mmol) 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 MgSO₄ で乾燥し、濃縮して、4 - アミノ - 3 - フルオロフェノール (53a) を茶色固体として得た (0.25 g, 19.6 mmol, 98%)。

【0193】

50

【化115】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.48-6.58 (m, 2H), 6.61-6.70 (m, 1H), 7.87 (bs, 3H).

シアノ化ナトリウム (0.194 g、4 mmol) を、90% 酢酸 (3 ml) 中の 4 - アミノ - 3 - フルオロフェノール (0.29 g、2.28 mmol) およびシクロブタノン (0.175 g、2.5 mmol) の混合物に加えた。この反応混合物を室温で 15 時間攪拌した。媒体を水で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、90 : 10) を行って、1 - (2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニルアミノ) - シクロブantanカルボニトリル (53 b) をオフホワイト固体として得た (0.271 g、1.31 mmol、58%)。 10

【0194】

【化116】

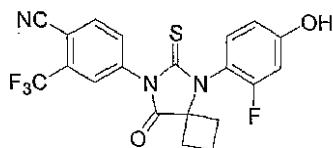
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

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, J₁ = 2.2 Hz, J₂ = 0.65 Hz, J₃ = 0.22 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 2.3 Hz), 6.62 (dd, J₁ = 3.0 Hz, J₂ = 0.67 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 15.7, 34.1, 50.9, 104.0 (d, J = 21.9 Hz), 111.0 (d, J = 3.4 Hz), 115.8 (d, J = 3.7 Hz), 121.8, 125.3 (d, J = 12.3 Hz), 150.1 (d, J = 10.4 Hz), 152.8 (d, J = 239.3 Hz). 20

乾燥 DMF (2 ml) 中の 4 - イソチオシアナト - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル (1 a) (0.228 g、1.0 mmol) および 1 - (2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニルアミノ) - シクロブantanカルボニトリル (53 b) (0.145 g、0.7 mmol) の混合物を室温で 24 時間攪拌した。この混合物に、メタノール (10 ml) および 2 M HCl 水溶液 (2 ml) を加えた。この第 2 の混合物を 1 時間還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水 (10 ml) に注ぎ、酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機層を MgSO₄ 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 (53 c) [RD163] をオフホワイト粉末として得 (0.17 g、0.39 mmol、56%)、その構造を化学式 29 に図示する。 30

【0195】

【化117】



化学式29

¹H NMR (CDCl₃, 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, J₁ = 8.2 Hz, J₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 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; ¹⁹F NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ -117.5, -62.49. 40

(実施例 54 [R D 1 6 8])

酢酸 (40m1) および酢酸エチル (40m1) 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%)。

【0196】

シアノ化ナトリウム (0.74g、15mmol) を、90% 酢酸 (10m1) 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) を黄色固体として得た (2.07g、9.03mmol、90%)。

【0197】

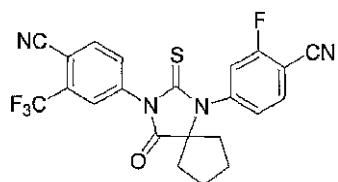
【化118】

¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 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 D M F (1m1) 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 (3m1) および 2M HCl 水溶液 (2m1) 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 (10m1) に注ぎ、酢酸エチル (15m1) で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、98 : 2) を行って、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) [R D 1 6 8] 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。

【0198】

【化119】



化学式30

¹H NMR (CDCl₃, 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); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 25.2, 36.5, 75.3, 103.2 (d, *J* = 15.3 Hz), 110.4, 112.8, 114.7, 119.2 (d, *J* = 20.7 Hz), 121.9 (q, *J* = 272.8 Hz), 127.0 (q, *J* = 4.8 Hz), 132.1, 133.7 (q, *J* = 33.2 Hz), 134.6, 135.3, 135.8, 136.8, 141.8 (d, *J* = 9.5 Hz), 163.4 (d, *J* = 261.5 Hz), 175.3, 180.1.

10

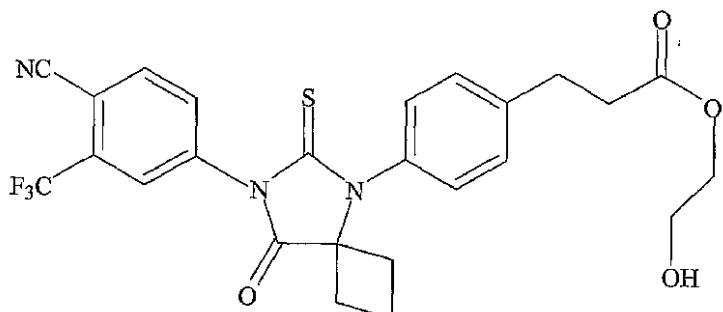
(実施例55 [RD136およびRD142])

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。

【0199】

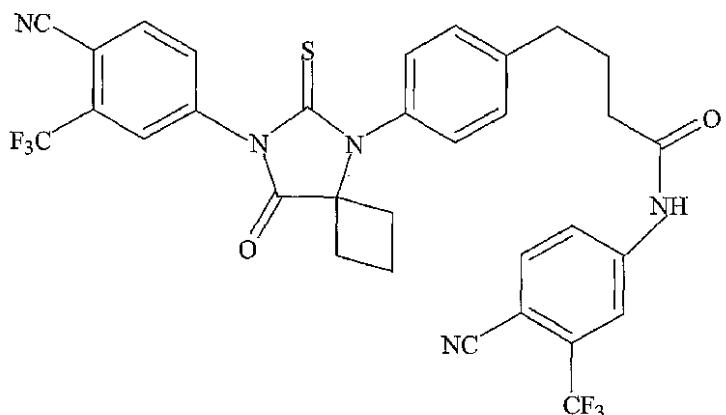
【化120】

20



30

化学式35[RD136]



40

化学式36[RD142]

50

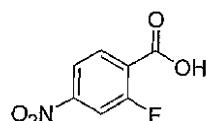
(実施例 56 [R D 1 6 2 '])

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グ／セプタム技術を使用して実施した。反応は、UV光(254 nm)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。 ^1H NMRは、他に言及しない限りは、CDCl₃中で 400 MHzにて測定し、データは内部標準(TMS、0.0 ppm)からのppm()：化学シフト(多重度、積分、カップリング定数、Hz)に従って報告した。

【0200】

【化121】

10



化学式37

過ヨウ素酸(1.69 g、7.41 mmol)を、激しく攪拌することによってアセトニトリル(25 mL)中に溶解し、次いで、三酸化クロム(0.16 g、1.60 mmol)をその溶液に溶解した。2-フルオロ-4-ニトロトルエン(0.33 g、2.13 mmol)を、攪拌しながら上記の溶液に加えた。白色の沈殿が、発熱反応を伴つてすぐに形成した。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、エバボ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(2×30 mL)および水(2×30 mL)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、そして濃縮して、白色固体として2-フルオロ-4-ニトロ安息香酸(化学式37)を得た(0.32 mg、81%)。

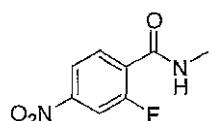
20

【0201】

【化122】

^1H NMR δ 8.06 (ddd, 1 H, $J=9.9, 2.2 \pm 0.3$), 8.13 (ddd, 1 H, $J=8.6, 2.2 \pm 0.9$), 8.25 (ddd, 1 H, $J=8.6, 7.0 \pm 0.3$).

30



化学式38

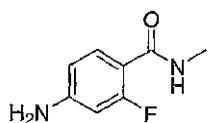
塩化チオニル(0.15 g、1.30 mmol)を、-5℃に冷却したDMF(5 mL)中の2-フルオロ-4-ニトロ安息香酸(化学式37)(0.20 g、1.10 mmol)の溶液にゆっくりと加えた。この混合物を-5℃でさらに1時間攪拌した。過剰のメチルアミン(その40%水溶液から新鮮に蒸留)を反応媒体に加えた。この第2の混合物をさらに1時間攪拌した。酢酸エチル(50 mL)をこの混合物に加え、これをブラインドで洗浄した(2×50 mL)。有機層をMgSO₄で乾燥し、そして濃縮して、黄色がかかった固体としてN-メチル-2-フルオロ-4-ニトロベンズアミド(化学式38)を得た(0.18 g、85%)。

40

【0202】

【化123】

¹H NMR (アセトン-d₆) 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, 1 H, J=8.6 および 2.1), 7.64 (dd, 1 H, J=8.6 および 8.6).



化学式39

10

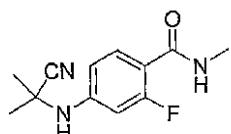
酢酸エチル (5 mL) および酢酸 (5 mL) 中の N - メチル - 2 - フルオロ - 4 - ニトロベンズアミド (化学式38) (0.18 g、0.91 mmol) および鉄 (0.31 g、5.60 mmol) を 1 時間還流した。固体粒子を濾過して除いた。濾液を水で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、そして残渣を SiO₂ カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、95 : 5) によって精製して、オフホワイト固体物として N - メチル - 2 - フルオロ - 4 - アミノベンズアミド (化学式39) を得た (0.14 g、92%).

【0203】

【化124】

20

¹H NMR (アセトン-d₆) 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, 1 H, J=8.6 および 2.1), 7.06 (br s, 1 H), 7.68 (dd, 1 H, J=8.8 および 8.8).



化学式40

30

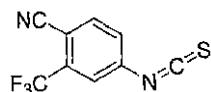
N - メチル - 2 - フルオロ - 4 - アミノベンズアミド (化学式39) (96 mg、0.57 mmol)、アセトンシアノヒドリン (0.3 mL、3.14 mmol) および硫酸マグネシウム (50 mg) の混合物を、80°に加熱し、12時間攪拌した。この媒体に、酢酸エチル (2.5 mL) を加え、次いで、水 (2 × 2.5 mL) で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、そして残渣を SiO₂ カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、95 : 5) を用いて精製して、白色固体物として N - メチル - 2 - フルオロ - 4 - (1,1 -ジメチル - シアノメチル) - アミノベンズアミド (化学式40) を得た (101 mg、75%).

【0204】

【化125】

40

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



化学式41

50

4 - アミノ - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル (2.23 g、1.2 mmol) を、室温で、水 (22 mL) 中のチオホスゲン (1 mL、1.3 mmol) の十分に攪拌した不均一な混合物に、15分間にわたって少しづつ加えた。攪拌をさらに1時間継続した。この反応媒体をクロロホルム (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機層を、MgSO₄ で乾燥し、減圧下で乾燥するまでエバボレートし、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 (2.72 g、11.9 mmol、99%)、これを、そのまま次の段階のために使用した。

【0205】

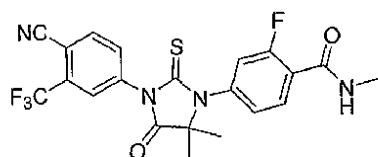
10

【化126】

¹H NMR δ 7.49
(dd, 1H, J=8.3 および 2.1), 7.59 (d, 1H, J=2.1), 7.84 (d, 1H, J=8.3).

【0206】

【化127】



20

RD162' (化学式42)

56 - 1) R D 1 6 2 '
D M F (1 mL) 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) (30 mg、0.13 mmol) および 4 - イソチオシアナト - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル (化学式 41) (58 mg、0.26 mmol) の混合物を、マイクロ波照射下で 100 °C で 11 時間加熱した。この混合液にメタノール (20 mL) および 1N HCl 水溶液 (5 mL) を加えた。この第 2 の混合物を 1.5 時間還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、そして残渣を SiO₂ 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 R D 1 6 2 ' (化学式 42) を得た (15 mg、25%)。

30

【0207】

【化128】

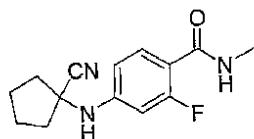
¹H NMR δ 1.61 (s, 6H), 3.07 (d, 3H, J=4.1), 6.71 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H, J=11.7 および 2.0), 7.24 (dd, 1H, J=8.4 および 2.0), 7.83 (dd, 1H, J=8.2 および 2.1), 7.95 (d, 1H, J=2.1), 7.99 (d, 1H, J=8.2), 8.28 (dd, 1H, J=8.4 および 8.4).

40

(実施例 57)

【0208】

【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TMS C N（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MgSO₄で乾燥し、濃縮し、そして残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：アセトン、95:5）を用いて精製して、白色固形物としてN - メチル - 2 - フルオロ - 4 - (1 - シアノシクロペンチル)アミノベンズアミド（化学式43）を得た（61mg、63%）。

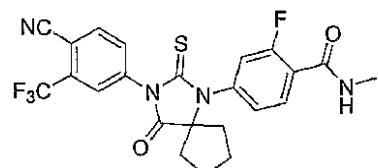
【0209】

【化130】

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

【0210】

【化131】



RD162'' (化学式44)

57-1) R D 1 6 2 ' ,
D M F (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MgSO₄で乾燥し、濃縮し、そして残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：アセトン、95:5）を用いて精製して、淡黄色がかった固形物として、4 - (3 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 3 - ジアザスピロ[4.4]ノナン - 1 - イル) - 2 - フルオロ - N - メチルベンズアミド、R D 1 6 2 ' , (化学式44)を得た（8mg、7%）。

【0211】

【化132】

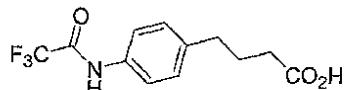
¹H NMR δ 8.28 (dd, 1H, *J* = 8.4, 8.4 Hz),
7.98 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 7.96 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 7.84 (dd, 1H, *J* = 8.3, 1.8 Hz), 7.27 (dd, 1H, *J* = 8.4, 1.8 Hz), 7.17 (dd, 1H, *J* = 11.7, 1.8 Hz), 6.67-6.77 (m, 1H), 3.07 (d, 3H, *J* = 4.3 Hz), 2.32-2.41 (m, 2H), 2.13-2.21 (m, 2H), 1.85-1.96 (m,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

(実施例58)

【0212】

10

【化133】



化学式45

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

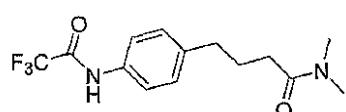
20

【0213】

【化134】

¹H NMR δ 7.81 (br s, 1H), 7.48 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.22 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 2.68 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 2.38 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 1.96 (p, 2H, *J* = 7.5 Hz).

30



化学式46

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

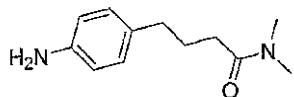
40

【0214】

【化135】

¹H NMR δ

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



化学式47

10

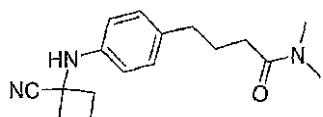
1N NaOH溶液(3mL)を、室温で、メタノール(2mL)中のN,N-ジメチル4-[4-(2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ)フェニル]ブタンアミド(化学式46)(0.17g、0.55mmol)の溶液に加えた。この混合物を14時間攪拌した。この混合物をクロロホルム(25mL)および水(25mL)で分配した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮し、そして残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：アセトン、9:1)で精製して、白色固体としてN,N-ジメチル4-(4-アミノフェニル)ブタンアミド(化学式47)を得た(74mg、66%)。

【0215】

20

【化136】

¹H NMR δ 6.97 (d, 2H, *J*=8.3 Hz), 6.61 (d, 2H, *J*=8.3 Hz), 3.56 (br s, 2H), 2.92 (s, 6H), 2.56 (t, 2H, *J*=7.7 Hz), 2.28 (t, 2H, *J*=7.7 Hz), 1.91 (p, 2H, *J*=7.7 Hz).



化学式48

30

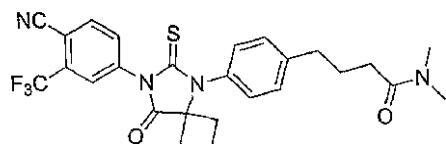
N,N-ジメチル4-(4-アミノフェニル)ブタンアミド(化学式47)(74mg、0.36mmol)、シクロブタノン(54mg、0.78mmol)およびTMS CN(77mg、0.78mmol)の混合物を80℃に加熱し、15時間攪拌した。この媒体に酢酸エチル(2×20mL)を加え、次いで、水(2×20mL)で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮し、そして残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：アセトン、9:1)で精製して、白色固体としてN,N-ジメチル4-[4-(1-シアノシクロブチルアミノ)フェニル]ブタンアミド(化学式48)を得た(58mg、57%)。

【0216】

40

【化137】

¹H NMR δ 7.07 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 6.59 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 3.94 (br s, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.75-2.83 (m, 2H), 2.60 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 2.33-2.42 (m, 2H), 2.30 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 2.11-2.28 (m, 2H), 1.93 (p, 2H, *J* = 7.6 Hz).



10

RD169 化学式49

D M F (3 mL) 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] プタンアミド (化学式 48) (58 mg, 0 . 20 mmol) および 4 - イソチオシアナト - 2 - トリフルオロメチル ベンゾニトリル (74 mg, 0 . 32 mmol) の混合物を、還流下で 2 時間加熱した。この混合物に、メタノール (20 mL) および 1N HCl 水溶液 (5 mL) を加えた。この第 2 の混合物を 1 . 5 時間還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、そして残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、95 : 5) で精製して、淡黄色がかった固体として 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、R D 169 (化学式 49) を得た (44 mg, 42 %)。

20

【0217】

【化138】

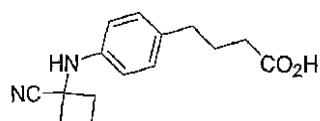
¹H NMR δ 7.98 (s, 1H), 7.97 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.86 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.42 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.22 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 2.99 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.78 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 2.62-2.70 (m, 2H), 2.52-2.63 (m, 2H), 2.40 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 2.15-2.30 (m, 1H), 2.04 (p, 2H, *J* = 7.5 Hz),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

30

(実施例59)

【0218】

【化139】



40

化学式50

4 - (4 - アミノフェニル) 酪酸 (0 . 20 g, 1 . 12 mmol) 、シクロブタノン (0 . 17 mL, 2 . 23 mmol) および T M S C N (0 . 30 mL, 2 . 23 mmol) の混合物を 80 ℃ に加熱し、13 時間攪拌した。この媒体に酢酸エチル (2 × 30 mL) を加え、次いで、水 (2 × 30 mL) で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、そして残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、

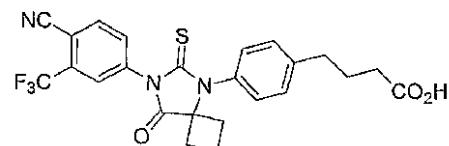
50

9 : 1) で精製して、黄色がかった固体として 4 - [4 - (1 - シアノシクロブチルアミノ) フェニル] ブタン酸 (化学式 50) を得た (0 . 21 g, 74 %) 。

【 0219 】

【 化 140 】

¹H 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 (10 mL) 中の 4 - [4 - (1 - シアノシクロブチルアミノ) フェニル] ブタン酸 (化学式 50) (0 . 21 g, 0 . 83 mmol) および 4 - イソチオシアナト - 2 - トリフルオロ - ベンゾニトリル (0 . 25 g, 1 . 08 mmol) の混合物を還流下で 1 時間加熱した。この媒体に 1N HCl 水溶液 (5 mL) を加えた。この第 2 の混合物を 1 . 5 時間還流した。室温まで冷却後、この反応混合物を冷水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、そして残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、 95 : 5) 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 (60 mg, 15 %) 。

【 0220 】

【 化 141 】

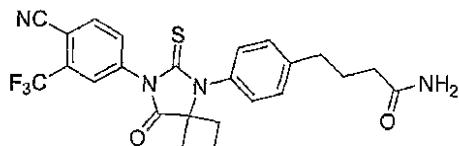
¹H NMR δ 7.98

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

(実施例 60)

【 0221 】

【 化 142 】



RD130 化学式 52

DMF (3 mL) 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) (60 mg, 0 . 12 mmol) の溶液に、 0 . 01 mL の塩化チオニル (0 . 15 mmol) を加えた。この混合

10

20

30

40

50

物を 0 $^{\circ}$ 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 (25 mL) および水 (25 mL) で分配した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、70 : 30) を行い、白色粉末として、4-(4-(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 (37 mg、61 %)。

【0222】

【化143】

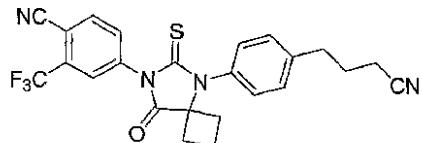
¹H NMR δ 7.97 (d, 1H, $J \approx 1.8$ Hz), 7.95 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.85 (dd, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.39 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.22 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 5.59 (br s, 2H), 2.77 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.62-2.68 (m, 2H), 2.51-2.59 (m, 2H), 2.31 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.16-2.25 (m, 1H), 2.05 (p, 2H, $J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

10

(実施例 61)

【0223】

【化144】



20

RD170 化学式53

乾燥ジクロロメタン (1 mL) 中の DMSO (0.01 mL、0.12 mmol) の溶液を、-78 $^{\circ}$ で、乾燥ジクロロメタン (2 mL) 中の塩化オキサリルの攪拌溶液 (0.01 mL、0.09 mmol) に加えた。15 分後、4-(4-(7-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-イル)フェニル)ブタンアミド、RD130 (化学式 52) (35 mg、0.07 mmol) のジクロロメタン溶液を反応混合物に加えた。攪拌を-78 $^{\circ}$ で 20 分間継続し、次いで、トリエチルアミン (0.03 mL、0.22 mmol) を加えた。-78 $^{\circ}$ 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 NH₄C1 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 MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン、95 : 5) を行い、粘性オイルとして、4-(5-(4-(3-シアノプロピル)フェニル)-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-7-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、RD170 (化学式 53) を得た (29 mg、87 %)。

30

【0224】

【化145】

¹H 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).

40

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。

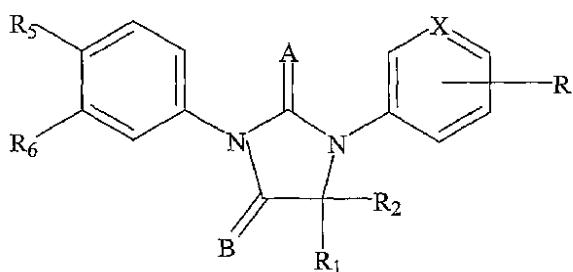
50

【0225】

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。

【0226】

【化146】



10

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} 、 $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $\text{NR}_{12}(\text{CO})\text{OR}_{11}$ 、 $\text{NH}(\text{CO})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $\text{NR}_{12}(\text{CO})\text{R}_{11}$ 、 $\text{O}(\text{CO})\text{R}_{11}$ 、 $\text{O}(\text{CO})\text{OR}_{11}$ 、 $\text{O}(\text{CS})\text{R}_{11}$ 、 $\text{NR}_{12}(\text{CS})\text{R}_{11}$ 、 $\text{NR}_{12}(\text{CS})\text{OR}_{11}$ から選択される。 20

【0227】

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。

【0228】

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。 30

【0229】

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} 、 $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $(\text{CO})\text{OR}_{11}$ 、 $(\text{CO})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $(\text{CO})\text{R}_{11}$ 、 $(\text{CS})\text{R}_{11}$ 、 $(\text{CS})\text{R}_{11}$ 、 $(\text{CS})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $(\text{CS})\text{OR}_{11}$ から選択される。

【0230】

R_5 は、 CN または NO_2 または SO_2R_{11} である。 40

【0231】

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。

【0232】

Aは硫黄原子(S)または酸素原子(O)である。

【0233】

BはOまたはSまたは NR_3 である。

【0234】

Xは炭素または窒素であり、環の任意の位置であり得る。 50

【0235】

$R_{1,1}$ および $R_{1,2}$ 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。

【0236】

$R_{1,1}$ および $R_{1,2}$ 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。 10

【0237】

(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 U S 0 4 / 4 2 2 2 1 および U S 0 5 / 0 5 5 2 9 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。

【0238】

(インビトロ生物学的アッセイ)

20

(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）。 30

【0239】

本発明者らは、100 pM 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% チャコールレストリップド FBS (CS - FBS) を含む Iscove 培地で増殖させた。細胞を分けて、100 pM 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。 40

【0240】

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 889 nM 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 200 nM 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。

【0241】

【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。

実施例	名称	IC50 (nM) レポーター	IC50 (nM) 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

10

20

30

【0 2 4 2】

【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

10

20

30

【 0 2 4 3 】

40

【表 1 - 3】

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

【 0 2 4 4 】

10

20

30

40

【表 1 - 4】

35 (35a) [RD93]	1-[4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル]-3-[7-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-6-チオキソ-5-p-トリル-5, 7-ジアザースピロ[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-アズスピロ[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-ジアザースピロ[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-ジアザースピロ[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-ジアザースピロ[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

10

20

30

【0 2 4 5】

40

【表 1 - 5】

(42d) [RD130]	4-[4-[7-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-8-オキソ-6-チオキソ-5, 7-ジアザースピロ[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-ジアザースピロ[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-ビペラジン-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ジニトリル	718	n/a
43-5 (43f) [RD138]	4-[5-[4-(4-メタンスルホニルビペラジン-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ジニトリル	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-ジアザースピロ[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、R 1 8 8 1 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。

【0246】

10

20

30

【表2 - 1】

表2

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

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

10

20

30

40

【0247】

【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

10

(*)誘導倍率:DMSOピ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。

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

20

【0248】

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

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

30

【0249】

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

40

【0250】

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

50

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

【 0 2 5 1 】

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 - 3 b (R D 3 7)、33 (R D 9 1)、34 (R D 9 2)、および 35 (R D 9 3) はアゴニスト活性を有さない。対照的に、R U 5 9 0 6 3、ならびに米国特許第 5 , 7 0 5 , 6 5 4 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 3 0 - 2 (R D 7 3)、30 - 3 (R D 7 4)、および 31 - 2 (R D 7 5) は、ホルモン抵抗性前立腺癌において PSA 発現を刺激した。

10

【 0 2 5 2 】

【 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

実施例	名称	化合物の濃度の増加による誘導倍率		
		0.1 μM	1 μM	10 μM
DMSO	ジメチルスルホキシド	1.00 (*)	1.00	1.00
R1881	メチルトリエノロン	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

20

30

【 0 2 5 3 】

【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。

【0254】

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。

【0255】

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

10

20

30

40

50

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

10

【 0 2 5 6 】

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、 500 nM の濃度において、最も活性が高いものから最も活性が低いものまでの順番で以下のように順位付けされたことを示す： R D 1 5 2 > R D 1 5 3 > R D 1 4 5 > R D 1 6 3 > R D 1 6 1 = R D 1 6 2 > ビカルタミド。例えば、相対的 P S A レベルに基づいて、図 4 は、化合物が、 500 nM の濃度において、最も活性が高いものから最も活性が低いものまでの順番で以下のように順位付けされたことを示す： R D 1 3 8 > R D 1 3 1 > R D 3 7 > R D 1 3 3 > R D 1 3 4 > R D 1 3 7 > R D 1 3 8 > R D 1 3 5 > ビカルタミド。例えば、相対的 M T S 単位に基づいて、図 5 は、化合物が、 500 nM の濃度において、最も活性が高いものから最も活性が低いものまでの順番で以下のように順位付けされたことを示す： R D 1 6 8 > R D 3 7 > R D 1 4 1 > R D 1 6 2 > ビカルタミド。

20

【 0 2 5 7 】

(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 - 3 b (R D 3 7) (4 - (8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 - (4 - メチルフェニル) - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクト - 7 - イル) - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル) を使用して試験した。最初に、本発明者らは、 A R 過剰発現 L N C a P 細胞から樹立された異種移植片腫瘍に対してこの化合物を調べた。 Matrigel (C o l l a b o r a t i v e B i o m e d i c a l) 中で操作された細胞を、去勢した雄 S C I D マウスの脇腹に皮下注射した。腫瘍サイズを、毎週、キャリバ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 40 mm³ に達した）、腫瘍を有するマウスをランダムに分け、種々の用量の化合物で毎日 1 回経口的に処理した。臨床的な観察と一致して、現在の臨床薬物であるビカルタミドは、ホルモン抵抗性前立腺癌の増殖を阻害しなかった（ビヒクルと同じであった）（図 7 a ）。対照的に、実施例 7 - 3 b (R D 3 7) (4 - (8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 - (4 - メチルフェニル) - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクト - 7 - イル) - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル) は、これらの腫瘍の増殖を強力に阻害し（図 7 b ）、この阻害は用量依存性であった（図 7 b ）。さらに、実施例 7 - 3 b (R D 3 7) は、ホルモン抵抗性前立腺癌についての臨床マーカーである P S A 発現を阻害した（図 8 ）。

30

【 0 2 5 8 】

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

40

50

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

【 0 2 5 9 】

(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 M T S を測定することによって、 L N C a P 細胞の増殖に対していくつかの選択化合物を試験した。ホルモン抵抗性前立腺癌の増殖に対して効果を有さないことは対照的に、現在の臨床薬物であるビカルタミドは、ホルモン感受性 L N C a P 細胞を用量依存的な様式で 穏やかに 阻害した。 実施例 5 - 3 b (R D 7) (4 - [3 - (4 - メチルフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - チオキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル) および 実施例 7 - 3 b (R D 3 7) (4 - (8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 - (4 - メチルフェニル) - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクト - 7 - イル) - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル) は、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)。

【 0 2 6 0 】

(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 Tacomic から購入し、規定のフローラコロニーで、層流タワーの中で維持した。 L N C a P - A R および L N C a P - ベクター細胞は、 10 % F B S を補充した RPMI 培地中で維持した。 1 : 1 Matrigel : RPMI 培地中 (100 μL) の 10⁶ 細胞を、 インタクトなまたは去勢した S C I D マウスの脇腹に皮下注射した。腫瘍サイズは、毎週、キャリパーを使用して、三次元 (長さ × 幅 × 奥行き) で測定した。腫瘍サイズが 約 100 mm³ 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 10 mg / kg および 50 mg / 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。 R O I を、光子 / 秒でのルシフェラーゼ活性測定値に関して腫瘍について描いた。右のパネルは R O I 測定値の表示であった。データを図 11 および 12 に示す。 18 日間にわたる R D 1 6 2 は、腫瘍増殖を妨害するために、および腫瘍の縮小を引き起こすために さえ 有効であり、明確にビカルタミドよりも有効であった。

【 0 2 6 1 】

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 [R D 3 7] 、 N - メチル - 4 - { 4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] フェニル } ブタンアミド [R D 1 3 1] 、および N - メチル - 4 - [7 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - オキソ - 6 - チオキソ - 5 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 4] オクト - 5 - イル] - 2 - フルオロベンズアミド (52d) [R D 1 6 2] の薬物動態学は、 Charles River Laboratories から購入した 8 週齢の F V B マウスを使用してインビボで評価した。マウスを各時点のための 3 つの群に分けた。 2 匹のマウスは 薬物で 处理せず、他の 2 匹のマウスはビヒクリル溶液で処理した。各群を体重 kgあたり 10 mg で処理した。

【 0 2 6 2 】

薬物は、 1 : 5 : 1 4 の D M S O : P E G 4 0 0 : H₂O の混合物 (ビヒクリル溶液) 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ライナー (Fisher Sci. カタログ番号 01 - 288 - 32A) に配置し、拡張させた尾静脈に、ビヒクリル溶液中の 200 μL 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CO₂吸入を通して安樂死させた。動物を、CO₂への曝露後、すぐに心臓穿刺(1ml BDシリンジ+27G 5/8針)を通して出血させた。経口投与のために、薬物は、50:10:1:989のDMSO:カルボキシメチルセルロース:Tween 80:H₂O混合液に溶解し、その後、供給用シリンジを通して経口投与を行った。

【0263】

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。
10

【0264】

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。
20
- 薬物の標準曲線を使用して、正確さを改善した。

【0265】

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。
20

【0266】

【表4】

名称	IC50 [nM]	LogP	C _{ss} ,10 mg/kg [μM]	C _{ss} ,25 mg/kg [μM]	C _{ss} ,50 mg/kg [μM]
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、Tier 1~6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、インピトロアッセイ(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)およびインピボ実験(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。
40
50

【0267】

(Tier 1)

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

【0268】

Tier 1 化合物（表5を参照のこと）は、前立腺癌を治療するために、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有する。RD162は所望の薬物動態学を有した。

10

【0269】

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隨する光子放出の減少を生じたことを示す。

20

【0270】

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-A R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隨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。

30

【0271】

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

40

【0272】

【表 5 - 1】

表5

TIER1化合物		
RD7		
RD8		10
RD10		
RD35		
RD36		
RD37		
RD57		
RD58		20
RD90		
RD91		
RD92		
RD93		30

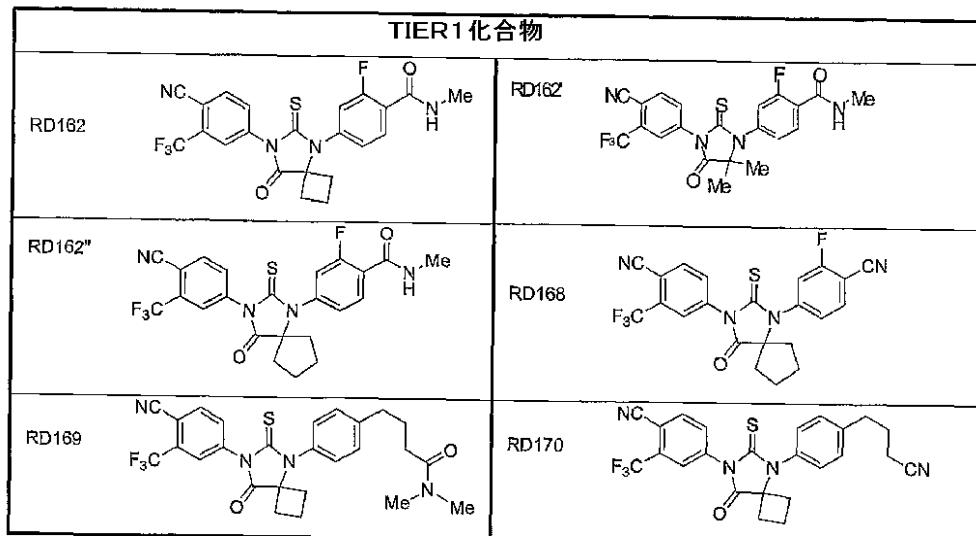
【0 2 7 3】

【表 5 - 2】

TIER1化合物				
RD94		RD95		10
RD96		RD97		
RD100		RD102		20
RD119		RD120		
RD130		RD131		30
RD145		RD152		
RD153		RD163		40

【0 2 7 4】

【表 5 - 3】



10

(Tier 2)

Tier 2 化合物（表 6 を参照のこと）は、前立腺癌を治療するために、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、125 nM ~ 1000 nM の範囲の濃度で投与された、Tier 1 における化合物 RD145、RD152、RD153、RD162、および RD163、ならびに Tier 2 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、1000 nM の濃度において、Tier 1 における化合物 RD37 および RD131 が、Tier 2 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、Tier 1 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、Tier 1 における RD37、RD131、および RD162 についての IC₅₀ が、ビカルタミドについての IC₅₀ よりもはるかに低かったことを図示する。

20

30

【0275】

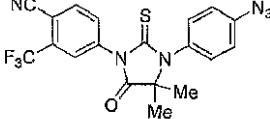
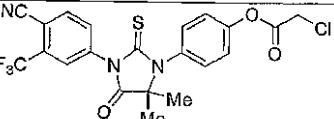
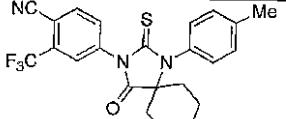
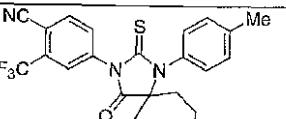
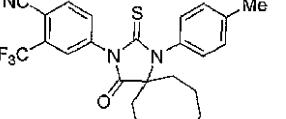
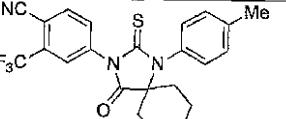
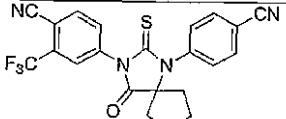
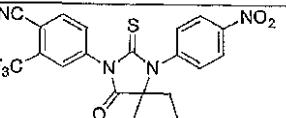
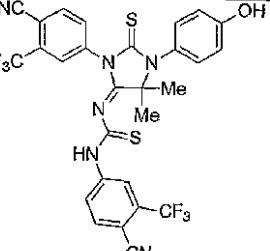
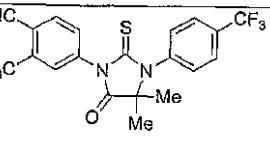
一般的に、Tier 2 化合物は、Tier 1 化合物に構造的に類似しているが、右側のアリール環上に異なる置換基を有する。Tier 2 化合物は、AR アンタゴニストとして、およびホルモン抵抗性前立腺癌のための治療剤としての使用のために有利である。これらは、良性前立腺過形成、毛髪の喪失、およびざ瘡などの、他の AR 関連疾患または状態を治療するために有用であり得る。これらおよび関連する化合物はまた、他の核内レセプター、例えば、エストロゲンレセプターおよびペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターの修飾因子として、ならびに核内レセプターが役割を果たす疾患、例えば、乳癌、卵巣癌、糖尿病、心臓病、およ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

40

【0276】

【表 6 - 1】

表6

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

10

20

30

【0277】

【表 6 - 2】

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

(T i e r 3)

Tier 3 化合物（表 7 を参照のこと）は、前立腺癌を治療するために、ピカルタミドよりもわずかに良好であると判断された。RD133、RD134、および RD138（Tier 2 における）は、Tier 3 における RD135 および RD137 よりも、LN-CaP - 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では、ピカルタミドよりも大きな PSA レベルの減少を引き起こした。

【 0 2 7 8 】

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

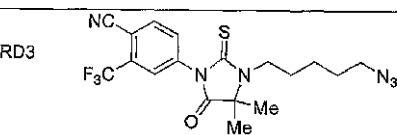
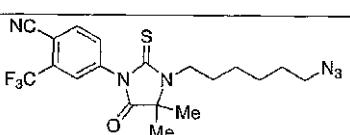
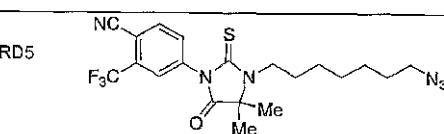
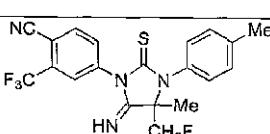
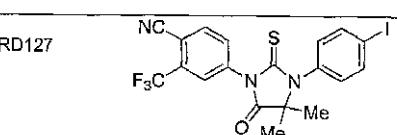
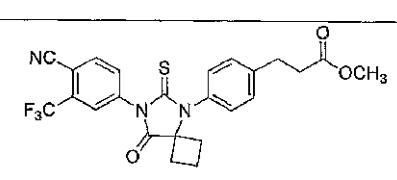
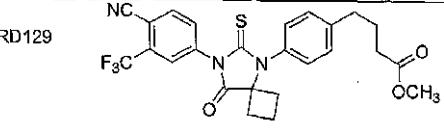
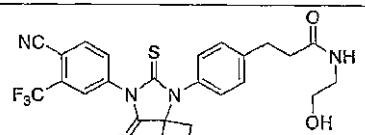
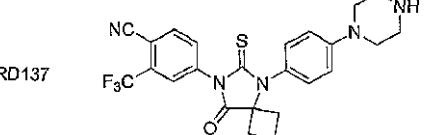
【 0 2 7 9 】

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

[0 2 8 0]

【表7】

表7

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

(Tier 4)

Tier 4 化合物（表8を参照のこと）は、前立腺癌を治療するために、ビカルタミドと同様にすぎないと判断された。Tier 4 の RD39 および RD40 および Tier 1 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る。

【0281】

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

【0282】

従って、Tier 4 化合物は、AR アンタゴニストとして、およびホルモン抵抗性前立腺癌のための治療剤として、少なくとも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

10

20

30

40

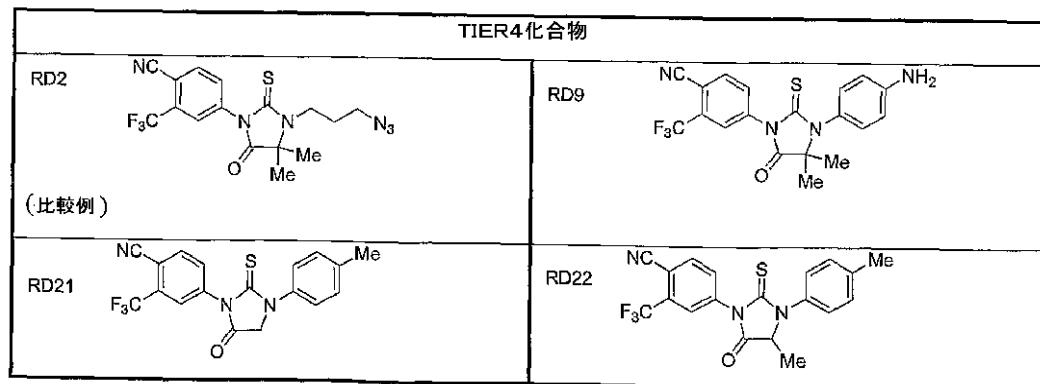
50

たはプロドラッグとして有用であり得る。

【0283】

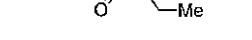
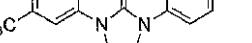
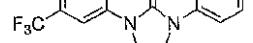
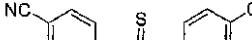
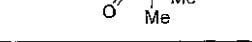
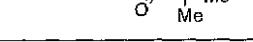
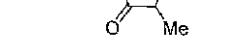
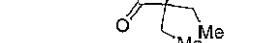
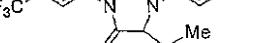
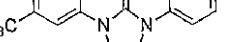
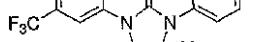
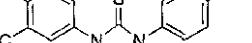
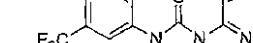
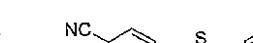
【表8-1】

表8



【0284】

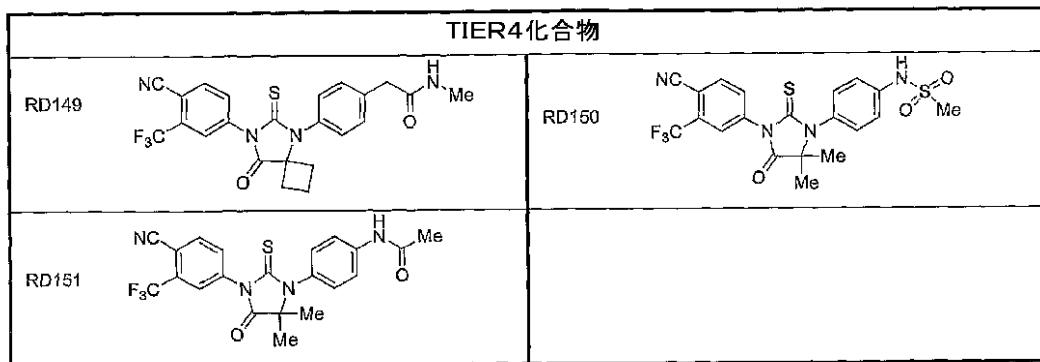
【表 8 - 2】

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

【 0 2 8 5 】

40

【表 8 - 3】



10

(T i e r 5)

Tier 5 化合物（表9を参照のこと）は、不活性またはほぼ不活性であり、従って、前立腺癌を治療するために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。

〔 0 2 8 6 〕

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

20

【 0 2 8 7 】

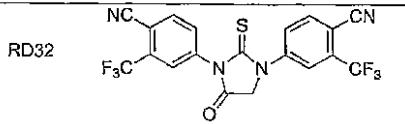
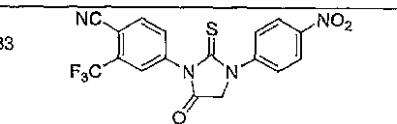
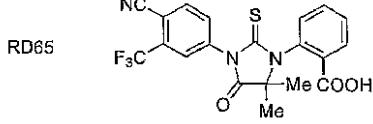
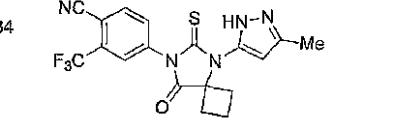
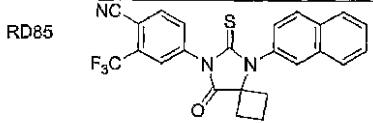
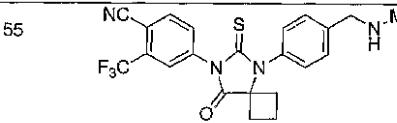
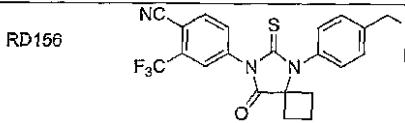
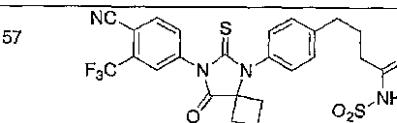
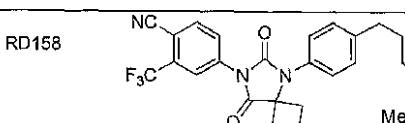
Tierr5 化合物は、前立腺癌の治療のためまたは A R アンタゴニストとして望ましくないが、これらおよび関連する化合物は、他の核内レセプター、例えば、エストロゲンレセプターおよびペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターの修飾因子として、ならびに核内レセプターが役割を果たす疾患、例えば、乳癌、卵巣癌、糖尿病、心臓病、および代謝関連疾患のための治療剤としてもまた有用であり得る。これらは、アッセイにおいて（例えば、標準として）、または中間体として、またはプロドラッグとして有用であり得る。

30

[0 2 8 8]

【表9】

表9

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

(Tier 6)

Tier 6 化合物（表10を参照のこと）は、不活性またはほぼ不活性であり、およびさらに強力なアゴニストであり、従って、前立腺癌を治療するために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 R D 7 2 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 R D 7 、ヨウ素を有する R D 1 0 0 は Tier 1 にランクされた。Tier 6 化合物についての結果は、ヒダントイン環の右側の低級炭素上で二置換されており、かつヒダントイン環の左側の低級炭素上に酸素またはアミドを有し、かつ左側のアリール環に特定の置換基を有する、ジアリールチオヒダントインの驚くべき利点の証拠を提供する。

【0289】

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

【0290】

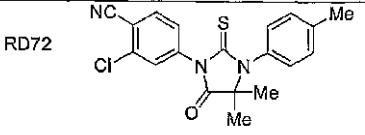
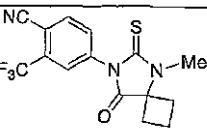
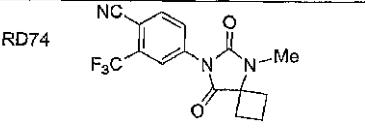
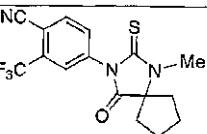
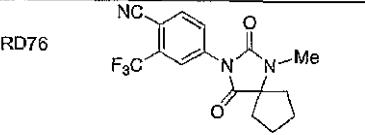
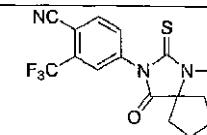
10

20

30

【表10】

表10

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

10

20

30

(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。

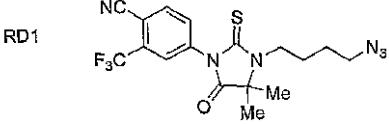
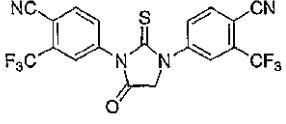
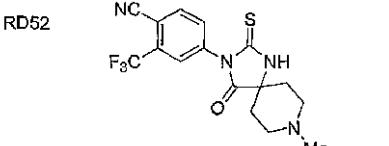
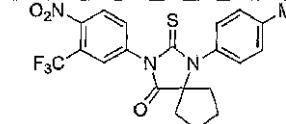
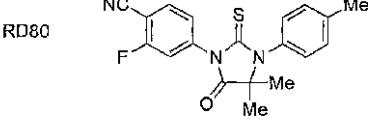
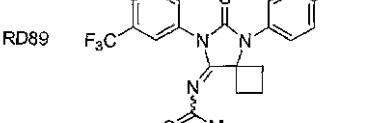
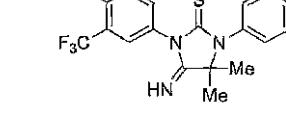
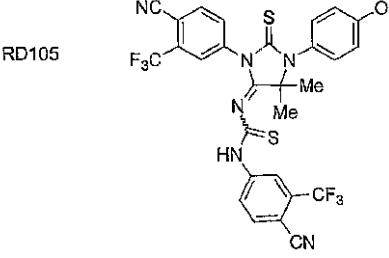
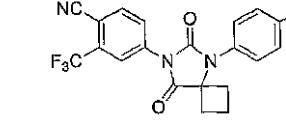
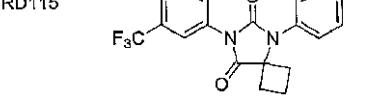
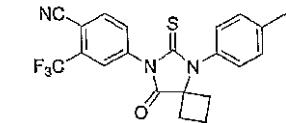
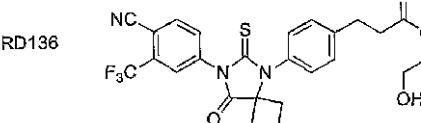
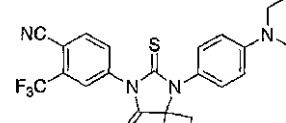
【0291】

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。

【0292】

【表 1 1 - 1】

表11

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

10

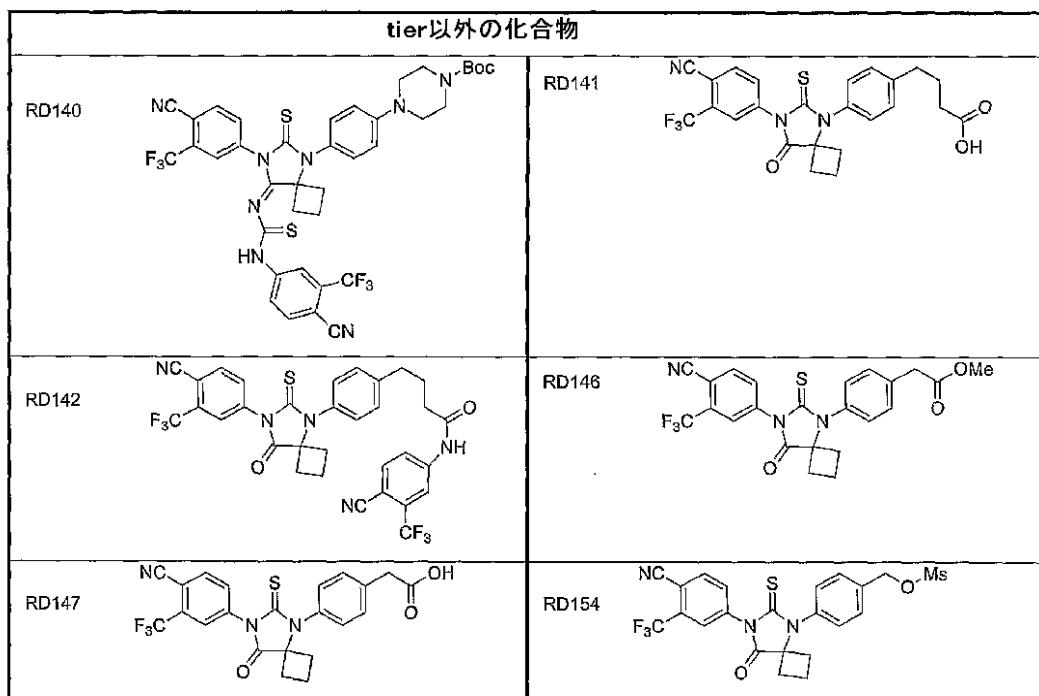
20

30

40

【 0 2 9 3 】

【表 1 1 - 2】



10

20

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。

【0294】

(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、R D 1 6 1 および R D 1 6 2 は、アリール環における単一のフッ素置換基によってのみ異なり、R D 1 6 2 は T i e r 1 であるのに対して、R D 1 6 1 は T i e r 2 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、R D 1 6 2 の方が優れている。しかし、メチルカルバモイル基とアリール環の間のさらなる炭素原子を有することにおいてのみ、R D 1 6 1 とは異なる R D 1 4 9 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、T i e r 4 にランクされる。ルシフェラーゼ活性に対する R D 1 6 1 、R D 1 6 2 、および R D 1 4 9 の効果は図 2 4 に見ることができる。所定の化合物濃度において、R D 1 6 1 および R D 1 6 2 への曝露の際のルシフェラーゼ活性は、R D 1 4 9 への曝露の際のルシフェラーゼ活性未満である。

30

【0295】

R D 9 は、ヒドロキシリ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、R D 8 と異なる。しかし、R D 8 は T i e r 1 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、R D 9 は T i e r 4 であり、ビカルタミドと同然に過ぎない。1 A R 細胞株におけるルシフェラーゼ活性に対する R D 8 および R D 9 の効果は、図 2 7 において見ることができる。所定の用量について、R D 8 への曝露の際のルシフェラーゼ活性は、R D 9 への曝露の際のルシフェラーゼよりも低い。4 A R 細胞株におけるルシフェラーゼ活性に対する R D 8 および R D 9 の効果は、図 2 6 において見ることができる。所定の用量について、R D 8 への曝露の際のルシフェラーゼ活性は、R D 9 への曝露の際のルシフェラーゼよりも低い。L N / A N 細胞株における P S A レベルに対する R D 8 および R D 9 の効果は、図 2 5 において見ることができる。所定の用量について、R D 8 への曝露の際の P S A レベルは、R D 9 への曝露の際の P S A レベルよりも低い。

40

【0296】

50

R D 130 および R D 131 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 Tier 1 にランクされているが、R D 131 が特に有利であることが見出されてきた。R D 129 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、R D 130 と同じである。しかし、R D 129 は Tier 3 にランクされている。R D 128 は R D 129 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；R D 128 は Tier 3 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 R D 130 、R D 131 、R D 128 、および R D 129 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、R D 130 および R D 131 への曝露の際の PSA レベルは、R D 128 および R D 129 への曝露の際の PSA レベルよりも小さい。

10

【0297】

R D 153 および R D 155 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。R D 153 は Tier 1 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、R D 155 は Tier 5 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 R D 153 および R D 155 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、R D 153 への曝露の際のルシフェラーゼ活性は、R D 155 への曝露の際のルシフェラーゼ活性よりも低い。

20

【0298】

R D 58 および R D 60 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。R D 58 は Tier 1 であるのに対して、R D 60 は Tier 4 である。

【0299】

(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。

【0300】

30

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。

【0301】

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。

40

【0302】

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

50

カシア、コーンスターク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；コーンスターク、ポテトスターク、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ジ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。

【0303】

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、液体ポリエチレンジリコール、トリアセチン、およびその混合物中で、ならびにオイル中に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。

【0304】

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、プロピレンジリコール、液体ポリエチレンジリコールなど）、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でき。注射用組成物の吸収の延長は、組成物中の、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。

【0305】

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。

【0306】

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。

【0307】

10

20

30

40

50

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

【0308】

10

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、広げることができペースト、ゲル、軟膏、ソープなどを形成することができる。

【0309】

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、参考により本明細書に援用される。

20

【0310】

化学式Iの化合物の有用な投薬量は、それらのインピトロ活性、および動物モデルにおけるインピ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、参考により本明細書に援用される。

【0311】

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。

30

【0312】

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。

【0313】

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 Pharmaceutical Basis of Therapeutics、GoodmanおよびGillman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ができる。

40

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ができる。

50

【0314】

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、または一日複数回の用量の化合物を含んでもよい。

【0315】

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/kg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。
10

【0316】

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。

【0317】

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0.00005、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、0.02、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。
20
30

【0318】

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。

【0319】

多数の上記に同定された化合物が、ホルモン抵抗性前立腺癌細胞に関してはほとんど活性を示さないか、または全く活性を示さない。これらの化合物は強力なAR阻害剤であるため、これらは前立腺癌を治療する際に使用可能であるのみならず、良性前立腺過形成、毛髪の喪失、およびざ瘡などの、他のAR関連疾患または状態を治療するために使用可能である。ARは核内レセプターのファミリーに属しているため、これらの化合物は、他の核内レセプター、例えば、エストロゲンレセプターおよびペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターを標的とする薬物合成のための骨格として働き得る。それゆえに、これらは、核内レセプターが役割を果たす他の疾患（例えば、乳癌、卵巣癌、糖尿病、心臓病、および代謝関連疾患）のためにさらに開発される可能性がある。
40

【0320】

本明細書において例証されかつ議論された実施形態は、本発明を作製および使用するために本発明者らが知っている最良の方法を、当業者に教示することのみを意図している。本明細書中の何も、本発明の範囲を限定するものとして見なされるべきではない。提示したすべての実施例は、代表的かつ非限定的である。本発明の上記の実施形態は、上記の教
50

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

【図面の簡単な説明】

【0321】

【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。

10

【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 - 3 bがRD7であり、実施例7 - 3 b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。

20

【図7】図7において、実施例5 - 3 bがRD7であり、実施例7 - 3 b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 - 3 b、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 - 3 bで44日間処理した。

【図8】図8において、実施例5 - 3 bがRD7であり、実施例7 - 3 b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 - 3 b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。

30

【図9】図9において、実施例5 - 3 bがRD7であり、実施例7 - 3 b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 - 3 b、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 - 3 bがRD7であり、実施例7 - 3 b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。

40

【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R D 1 6 2 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。

50

【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-A R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。
10

【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、精囊（semi-vesicles）、前立腺、および膀胱を取り出しあり且つ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。
20

【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-A R(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/kg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。
30

【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-A R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/kg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/kg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/kg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
50

投薬した LNCaP 細胞株のルシフェラーゼ活性のグラフである。

【図 25】 $1.25 \sim 10 \mu\text{mol}$ の範囲の濃度で投与される種々の化合物についての LNCaP 細胞株のルシフェラーゼ活性のグラフである。

【図 26】 $1.25 \sim 10 \mu\text{mol}$ 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】 $1.25 \sim 10 \mu\text{mol}$ の範囲の濃度で投与される種々の化合物についての 1AR 細胞株の PSA レベルのグラフである。

【図 28】 $125 \text{nM} \sim 1000 \text{nM}$ の範囲の濃度で投与される種々の化合物についての LNCaP 細胞株の PSA レベルのグラフである。

【図 29】 $125 \text{nM} \sim 1000 \text{nM}$ 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。 10

【図 1】

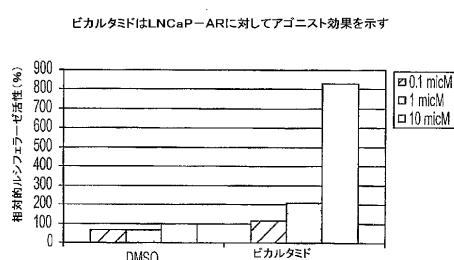


FIG. 1

【図 2】

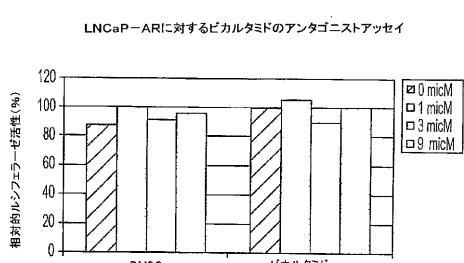


FIG. 2

【図 3】

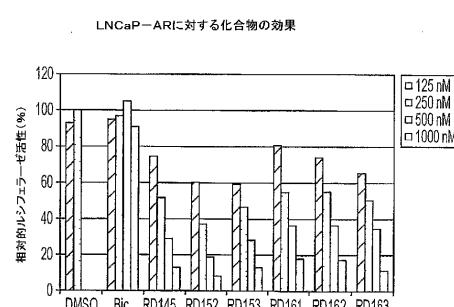


FIG. 3

【図 4】

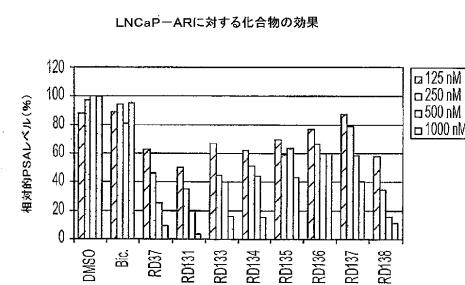


FIG. 4

【図5】

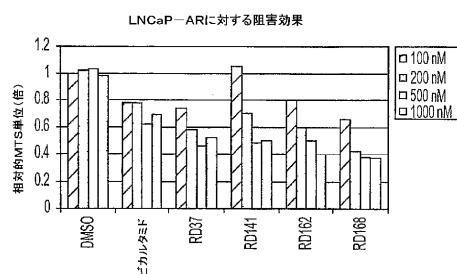


FIG. 5

【図6】

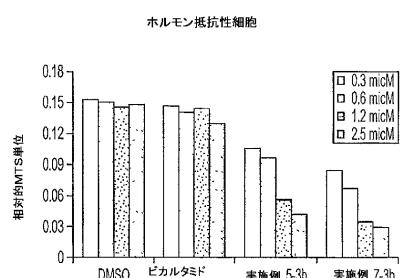


FIG. 6

【図7】

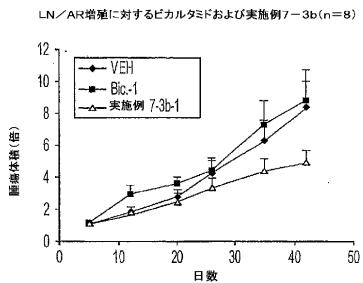


FIG. 7A

LN/AR増殖に対する実施例7-3b(n=8)

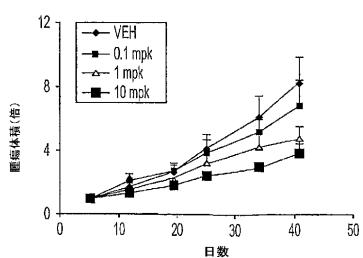


FIG. 7B

【図8】

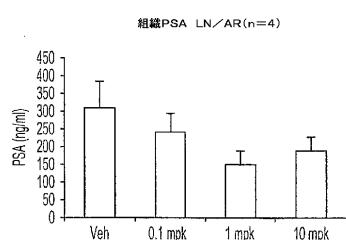


FIG. 8

【図9】

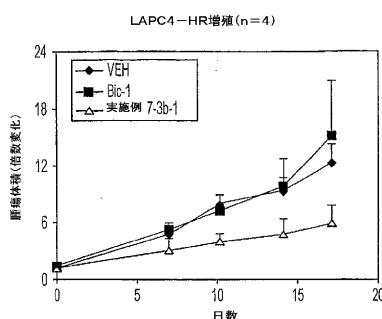


FIG. 9A

LAPC4-HR PSA(17日、n=4)

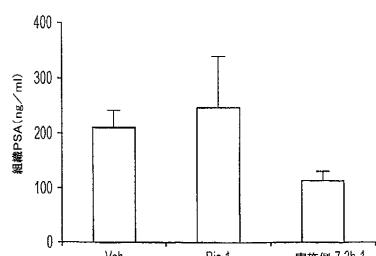


FIG. 9B

【図 10】

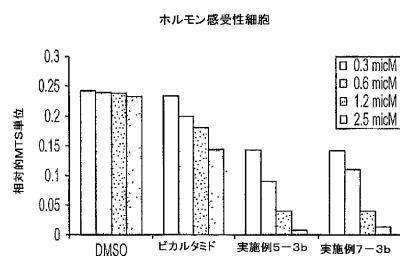


FIG. 10

【図 11】

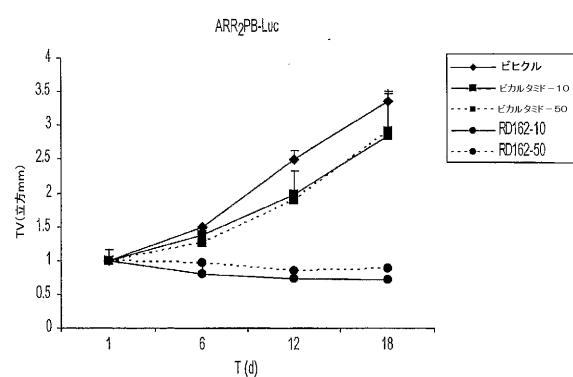


FIG. 11

【図 13】

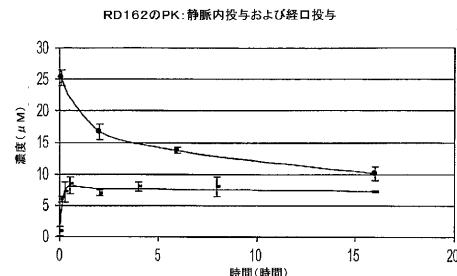


FIG. 13

【図 14】

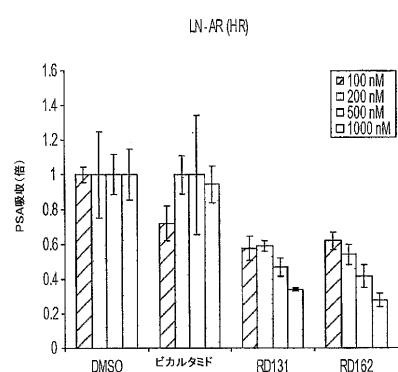


FIG. 14

【図 12】

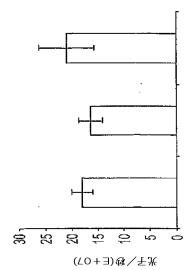


FIG. 12C

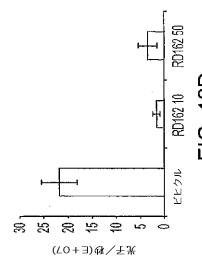


FIG. 12D

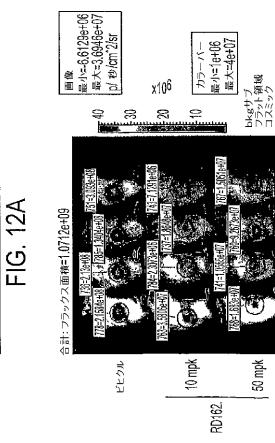
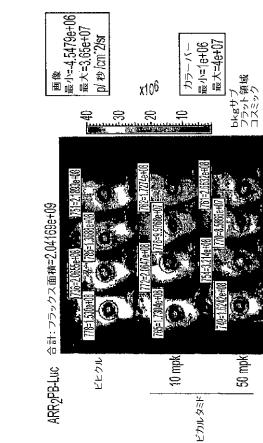


FIG. 12A

FIG. 12B

【図 15】

名称	構造	C_{50} [nM]	LogP	$C_{SS,10mpk}$ [μ M]	$C_{SS,25mpk}$ [μ M]	$C_{SS,50mpk}$ [μ M]
Bic.	<chem>CC(=O)c1ccc(cc1)N2[C@H](C[C@H]2C(=O)c3ccccc3)Cc4ccccc4</chem>	1000	2.91	10.0	11.4	11.9
RD37	<chem>CC(=O)c1ccc(cc1)N2[C@H](C[C@H]2C(=O)c3ccccc3)Cc4ccccc4</chem>	124	4.20	NA	NA	NA
RD131	<chem>CC(=O)c1ccc(cc1)N2[C@H](C[C@H]2C(=O)c3ccccc3)Cc4ccccc4</chem>	92	3.44	0.39	0.43	0.40
RD162	<chem>CC(=O)c1ccc(cc1)N2[C@H](C[C@H]2C(=O)c3ccccc3)Cc4ccccc4</chem>	122	3.20	9.9	10.7	10.2

FIG. 15A

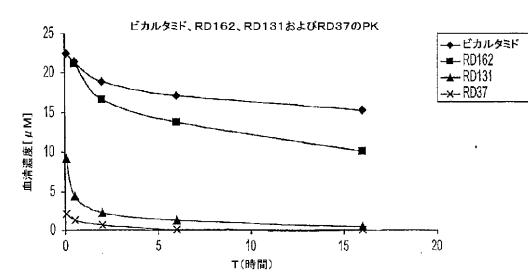


FIG. 15B

【図 16】

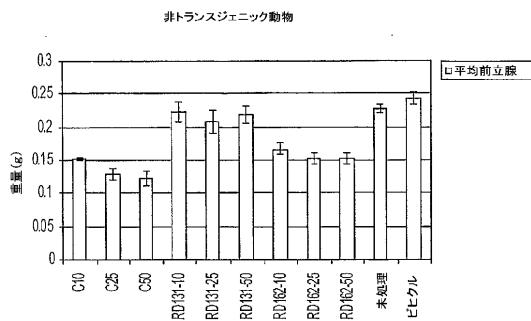


FIG. 16

【図 18】

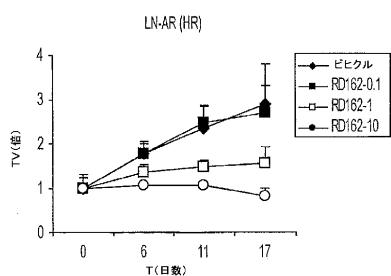


FIG. 18

【図 17】

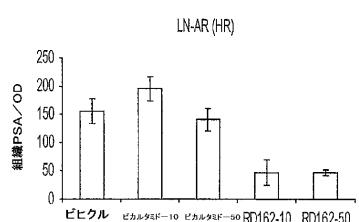


FIG. 17

【図 19】

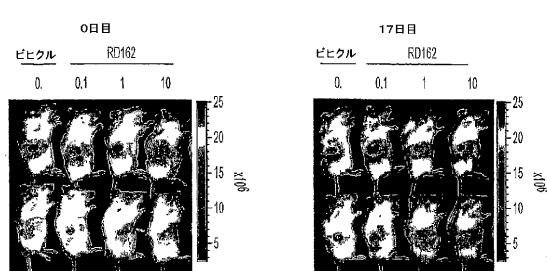


FIG. 19A

FIG. 19B

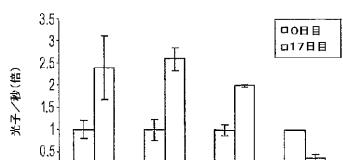


FIG. 19C

【図 20】

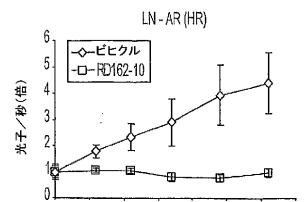


FIG. 20A

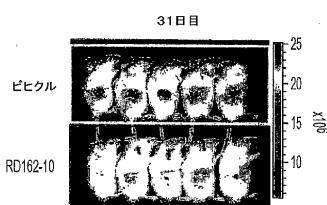


FIG. 20B

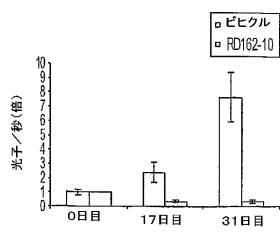


FIG. 20C

【図21】

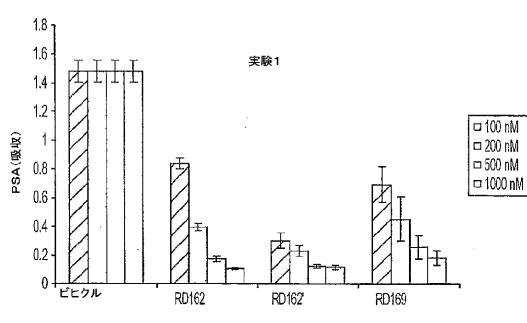


FIG. 21A

【図22】

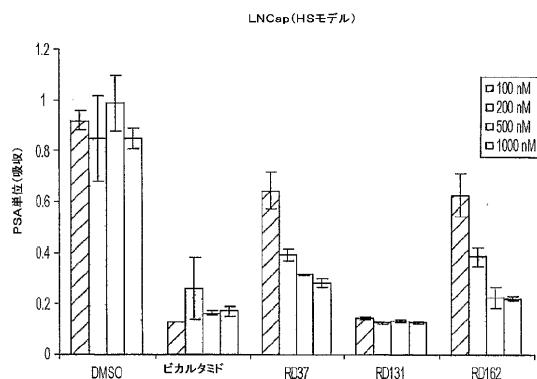


FIG. 22

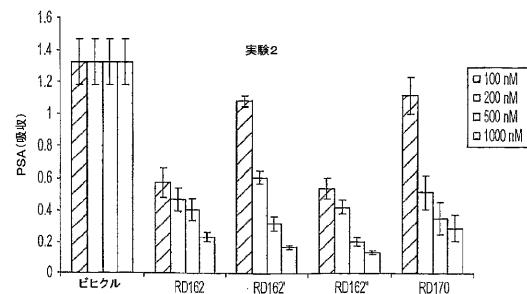


FIG. 21B

【図23】

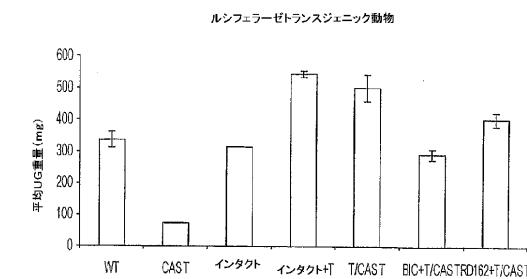


FIG. 23A

【図24】

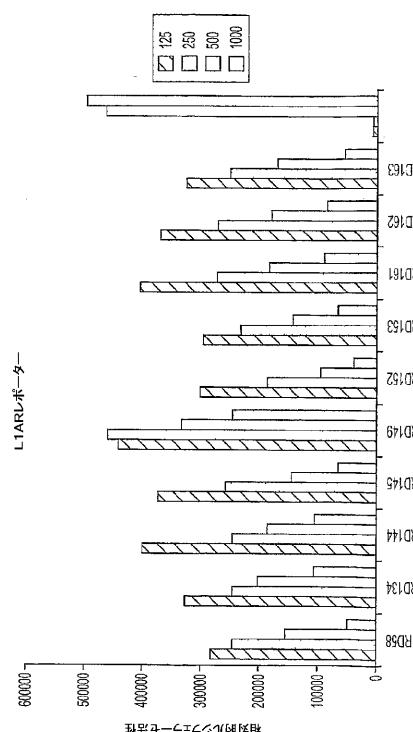


FIG. 24

ルシフェラーゼトランジェニック動物

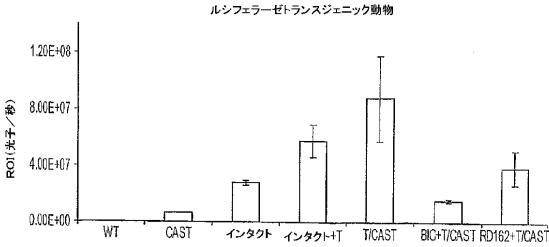
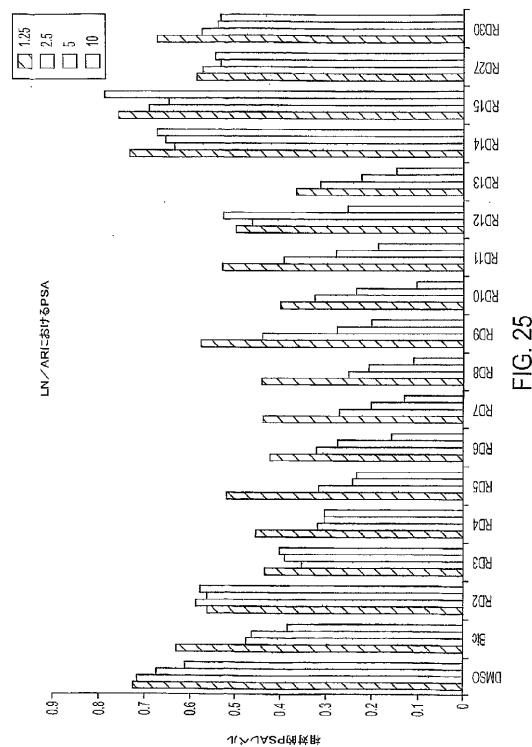
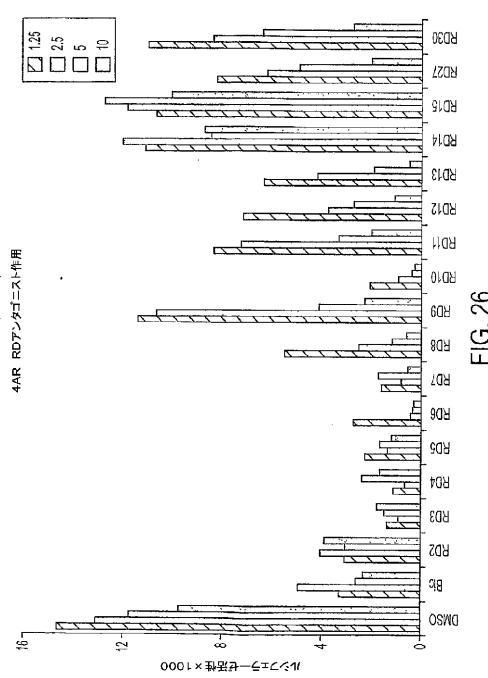


FIG. 23B

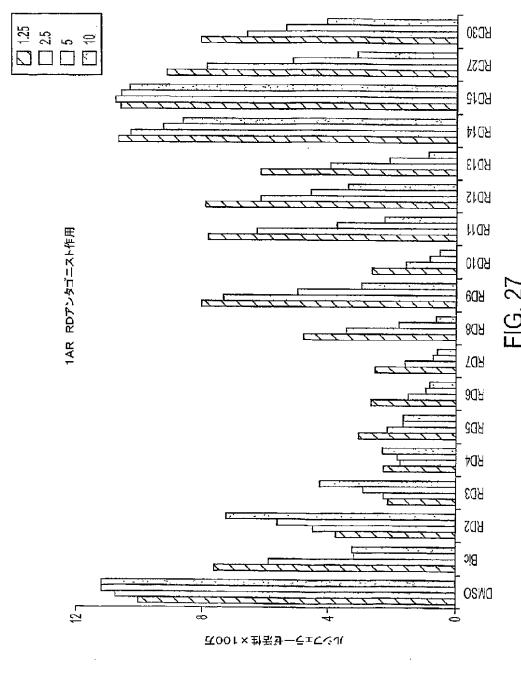
【図25】



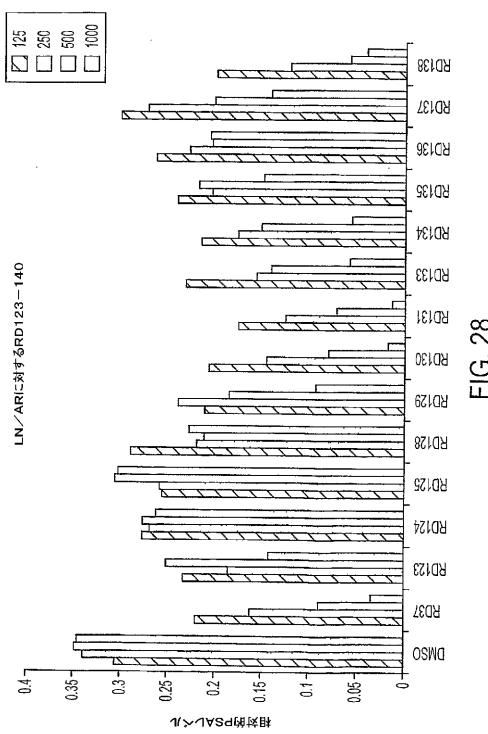
【図26】



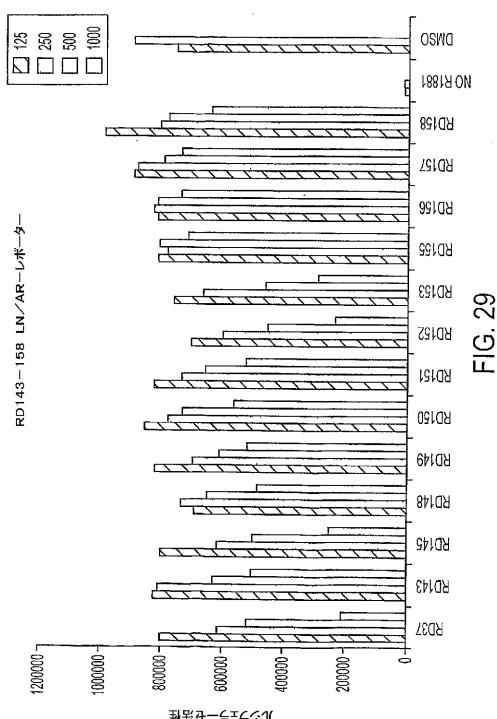
【図27】



【図28】



【図29】



フロントページの続き

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

早期審査対象出願

(74)代理人 100113413
弁理士 森下 夏樹
(72)発明者 ソーヤーズ, チャールズ エル.
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
(72)発明者 ユング,マイケル イー.
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 23
35
(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 3
300, ナンバー306
(72)発明者 オーク, サメディー¹
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 108
01, アパートメント ナンバー6
(72)発明者 ウエルスピー, ディレック
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 1
8420, アパートメント ナンバー12
(72)発明者 トラン, ク里斯
アメリカ合衆国 カリフォルニア 91770, ローズミード, マスカル ブルバード 4
551
(72)発明者 ウォンビパット, ジョン
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 107
67, アパートメント ナンバー45

審査官 田村 聖子

(56)参考文献 米国特許第6087509(US,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D,A61K
CAplus/REGISTRY(STN)