

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5865519号

(P5865519)

(45) 発行日 平成28年2月17日 (2016. 2. 17)

(24) 登録日 平成28年1月8日 (2016. 1. 8)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 3 8

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 C S P

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 31/4188 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 45/00 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4188

請求項の数 40 (全 418 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-553845 (P2014-553845)
 (86) (22) 出願日 平成25年1月25日 (2013. 1. 25)
 (65) 公表番号 特表2015-509103 (P2015-509103A)
 (43) 公表日 平成27年3月26日 (2015. 3. 26)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2013/050655
 (87) 国際公開番号 W02013/111105
 (87) 国際公開日 平成25年8月1日 (2013. 8. 1)
 審査請求日 平成26年9月25日 (2014. 9. 25)
 (31) 優先権主張番号 61/591, 001
 (32) 優先日 平成24年1月26日 (2012. 1. 26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/669, 902
 (32) 優先日 平成24年7月10日 (2012. 7. 10)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504389991
 ノバルティス アーゲー
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ
 3 5
 (74) 代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74) 代理人 100120134
 弁理士 大森 規雄
 (74) 代理人 100104282
 弁理士 鈴木 康仁
 (72) 発明者 フュレット, パスカル
 スイス国 シーエイチー 4 0 0 2 バーゼ
 ル, ポストファッハ, ベルク クライベッ
 ク, ノバルティス ファーマ アーゲー

最終頁に続く

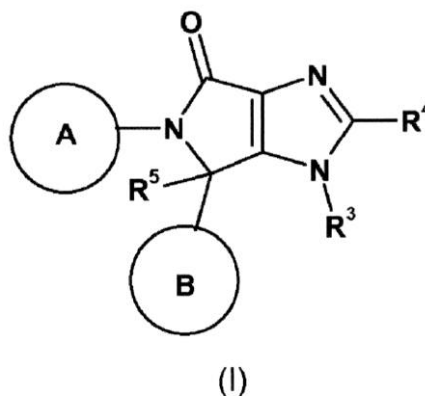
(54) 【発明の名称】 イミダゾピロリジノン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

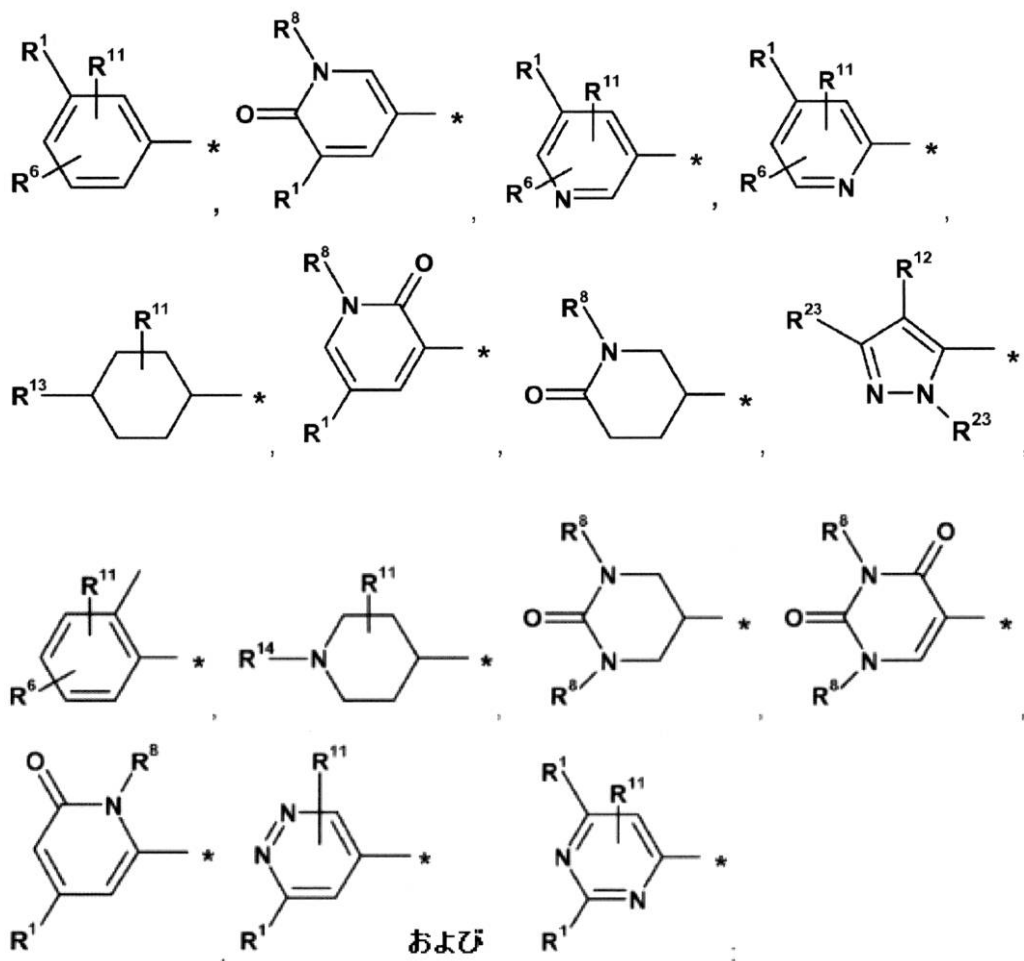
式 (I) の化合物またはその塩：

【化 1】



[式中、
 A は

【化 2】



10

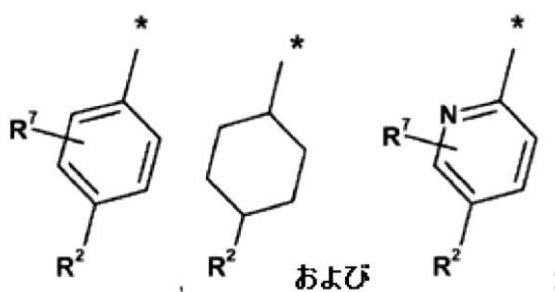
20

から選択され、

30

Bは

【化 3】

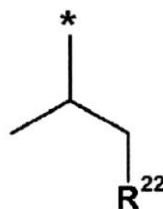


40

から選択され、

 R^1 の各々は、ハロおよびメチルから独立して選択され、 R^2 は、クロロ、フルオロ、トリフルオロメチル、メチル、およびシアノから選択され、 R^3 は、イソプロピル、シクロプロピル、イソブチル、シクロブチルおよびシクロペンチルから選択されるか、または、 R^3 は、

【化 4】

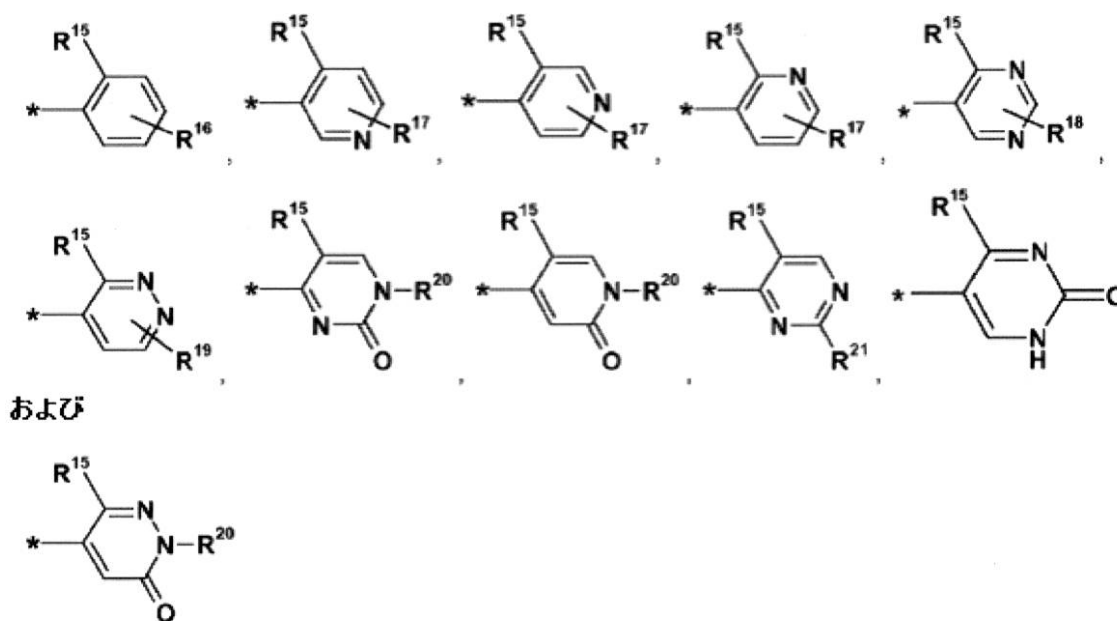


(式中、 R^{22} は、OH、 OCH_3 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 NMe_2 、 $NHCOMe$ 、および $NHCOH$ から選択される)

であり、

R^4 は

【化 5】



(式中、

R^{15} は、 OCH_3 、 CH_2CH_3 、OH、 OCF_3 、および H から独立して選択され、
 R^{16} は、H、 $-O-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ハロ、 OCF_3 、CN、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)-$ モルホリニル-4-イル、ヒドロキシアゼチジン-1-イル-カルボニル、 $-CH_2NR^9R^{10}$ 、 $-CH_2NR^9-C(O)R^{10}$ 、 CH_2CN 、メチル-イミダゾリル-、 $-CH_2C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-CH_2C(O)O-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-N(R^9)-C(O)-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-NR^9R^{10}$ 、および $(C_1 \sim C_4)$ アルキル (1 つまたは 2 つの OH により任意に置換されている) から選択され、

R^{17} は、H、 $O(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-CH_2C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-CH_2C(O)O-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-CH_2NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、および $-CH_2CN$ から選択され、

R^{18} は、H、 $O(C_1 \sim C_4)$ アルキル、OH、 $CH_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ および アゼチジン-1-イル から選択され、前記 アゼチジン-1-イル は、OH、または CH_3 と OH の両方により置換されており、

R^{19} は、H、 $O(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)-C(O)-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、および $-C(O)NR^9R^{10}$ から

10

20

30

40

50

選択され、

R^{20} は、H、 CH_3 、および $-CH_2CH_3$ から選択され、

R^{21} は、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-CH_2NR^9R^{10}$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、および CN から選択される)

から選択され、

R^5 は

- ・ H、
- ・ ヘテロシクリル¹ $-C(O)-(CH_2)_n-$ 、
- ・ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル- (前記 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル- は、OH、=O から独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基により任意に置換されている)、
- ・ ヘテロシクリル¹ $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル- (ここで、前記ヘテロシクリル¹ $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル- のアルキルは、1 つまたは 2 つの OH により任意に置換されており、前記ヘテロシクリル¹ は、メチルまたはエチルにより任意に置換され得る)、
- ・ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル- $O-C(O)-(CH_2)_m-$ 、および
- ・ シアノ

から選択され、

R^6 は

- ・ H、
- ・ $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシにより任意に置換されている $(C_1 \sim C_4)$ アルキル-、
- ・ $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシにより任意に置換されている $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ-
- ・ $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル-、
- ・ ハロ、
- ・ $R^9(R^{10})N-C(O)-(CH_2)_m-$ 、
- ・ シアノ、
- ・ $R^9(R^{10})N-(CH_2)_m-$ 、
- ・ $R^9(R^{10})N-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-$ 、
- ・ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル- $C(O)-(R^{10})N-(CH_2)_m-$ 、
- ・ $-O-(CH_2)_p$ -ヘテロアリール²

から選択され、

R^7 は

- ・ H、
- ・ ハロ、および
- ・ $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシにより任意に置換されている $(C_1 \sim C_4)$ アルキル-

から選択され、

R^8 の各々は、H、メチル、エチル、ヒドロキシエチル、およびメトキシエチル- から独立して選択され、前記メチルまたはエチルは、1 つ、2 つまたは 3 つのフルオロ置換基により任意に置換されており、

R^9 の各々は、H、メチルまたはエチルから独立して選択され、

R^{10} の各々は、H および $(C_1 \sim C_4)$ アルキルから独立して選択され、前記 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルは、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシおよびハロから独立して選択される、1 つまたは 2 つの置換基により任意に置換されているか、

または、 R^9 と R^{10} はそれらが結合している N 原子と一緒に連結して、環炭素原子、ならびに任意に N、O および S から独立して選択される 1 個の環ヘテロ原子をさらに含む 5 員または 6 員の飽和複素環式環を形成することができ、この環が S 原子を含有している場合、前記 S は、1 つまたは 2 つのオキソ置換基により任意に置換されており、

R^{11} は、H、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、またはハロであり、

R^{12} は、H またはハロであり、

R^{13} は、 NH_2 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH(C(O)-CH_3)$ 、および $-C(O)-$

10

20

30

40

50

NH(CH₃)から選択され、

R¹⁻⁴は、-C(O)-NR⁹(R¹⁰)、(C₁~C₄)アルキル、-C(O)(C₁~C₄)アルキル、-C(O)O(C₁~C₄)アルキルから選択され、

R²⁻³の各々は、H、ハロ、シクロプロピル、および(C₁~C₄)アルキルから独立して選択され、

nは、1、2または3であり、

pは、0、1、2または3であり、

ヘテロシクリル¹は、環炭素原子、ならびにN、OおよびSから独立して選択される1個もしくは2個の環ヘテロ原子を含む、3、4、5員または6員の完全飽和または部分不飽和の単環式基であり、

ヘテロアリール²は、環炭素原子、ならびにN、OおよびSから独立して選択される1個、2個、3個もしくは4個の環ヘテロ原子（ここで、環S原子の総数は1を超えず、環O原子の総数は1を超えない）を含む、5員または6員の完全不飽和の単環式基であり、

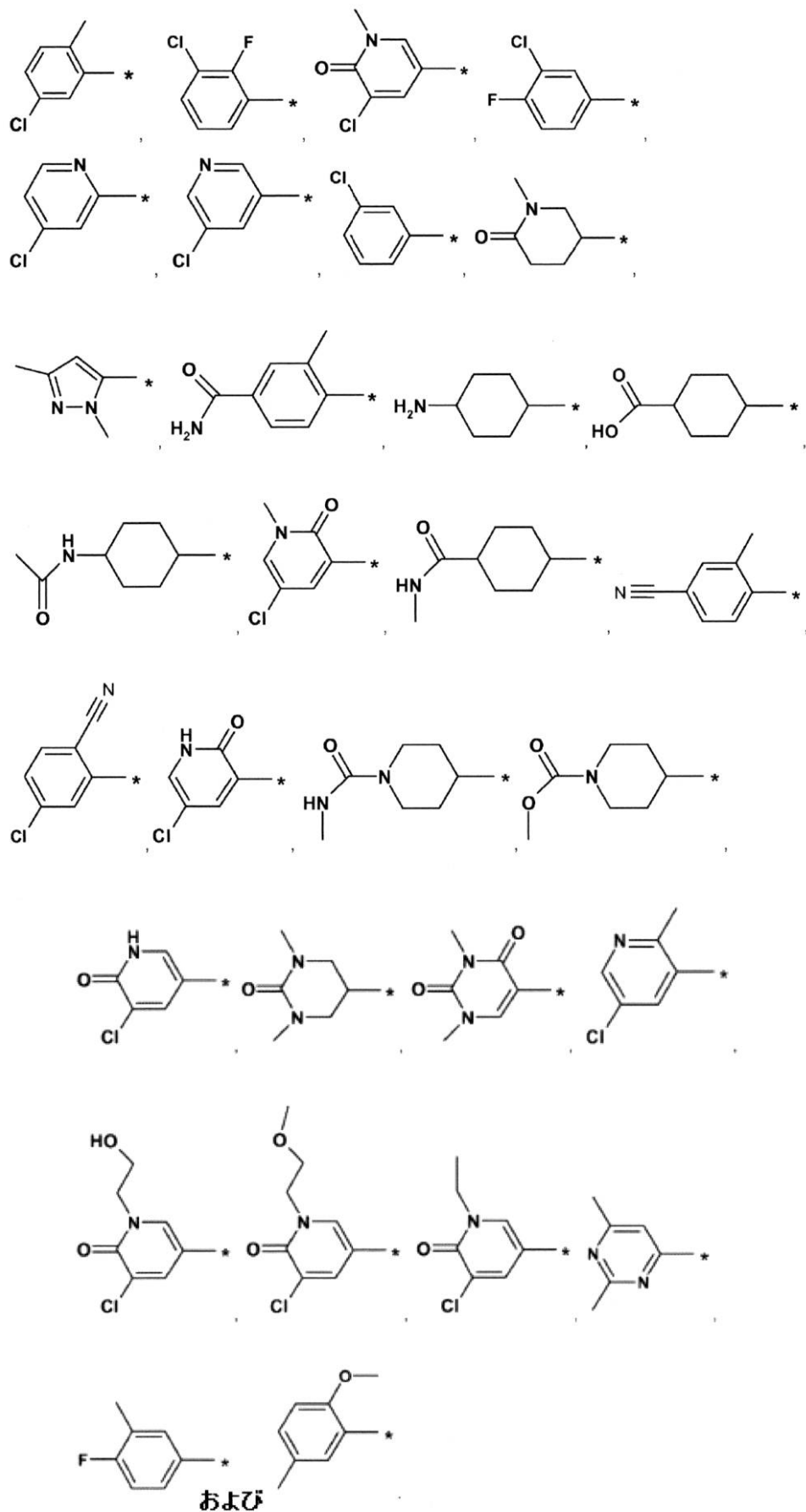
mは、0、1または2であり、

*は、その分子の残部への結合点を示す]。

【請求項2】

Aが

【化 6】

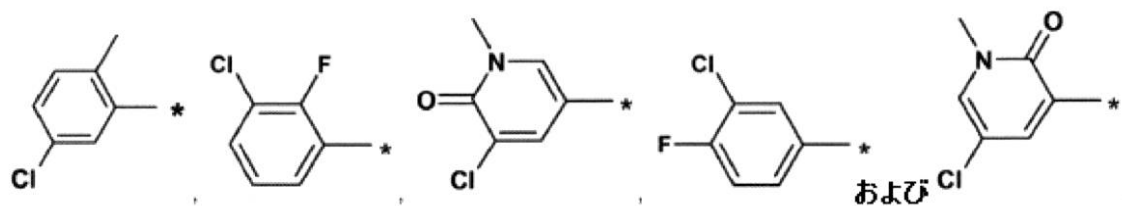


から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 3】

A が

【化 7】



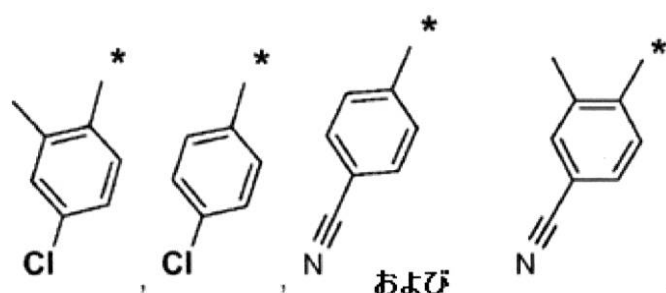
10

から選択される、請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 4】

B が

【化 8】



20

から選択される、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【請求項 5】

R^1 の各々が、クロロ、フルオロおよびメチルから独立して選択される、請求項 1 または請求項 4 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 6】

R^2 が、クロロおよびシアノから選択される、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【請求項 7】

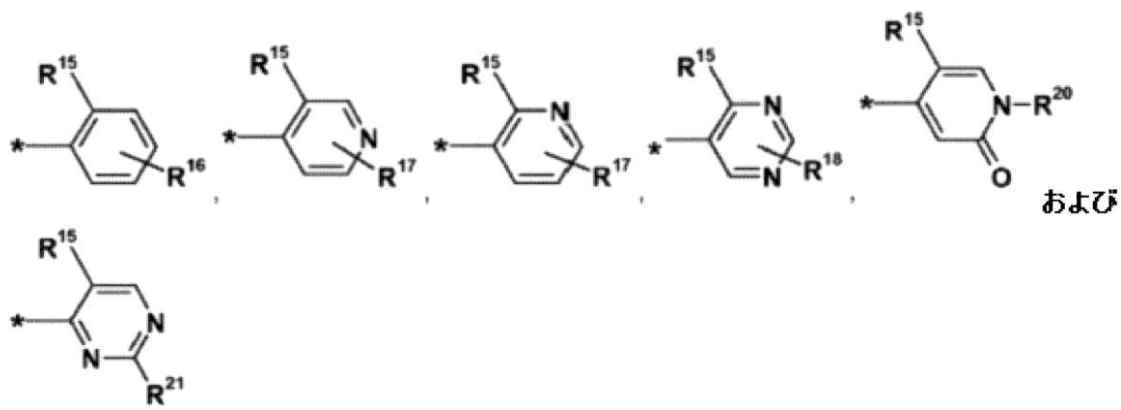
R^3 がイソプロピル、シクロブチル、シクロプロピル、2-メトキシ-1-メチル-エチル、および2-ヒドロキシ-1-メチル-エチルから選択される、請求項 1 から 6 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【請求項 8】

 R^4 が、

30

【化 9】



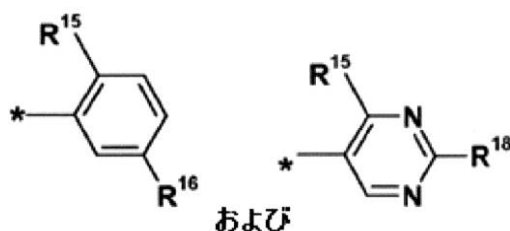
10

から選択される、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【請求項 9】

R⁴ が、

【化 10】



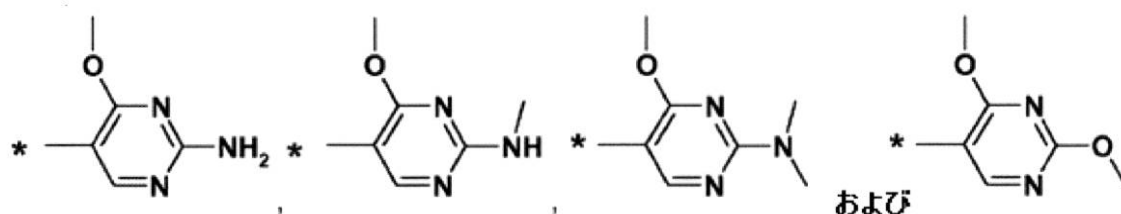
20

から選択される、請求項 1 から 8 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【請求項 10】

R⁴ が、

【化 11】



40

から選択される、請求項 1 から 9 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【請求項 11】

R⁵ が、

- ・ H、
- ・ (C₁ ~ C₄) アルキル- (前記 (C₁ ~ C₄) アルキル- は、OH、=O から独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基により任意に置換されている)、
- ・ (C₁ ~ C₄) アルキル-O-C(O)-(CH₂)_m-、および
- ・ シアノ

から選択される、請求項 1 から 10 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【請求項 12】

50

R^5 が H である、請求項 1 から 11 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【請求項 13】

R^6 が、

- ・ H、
- ・ メチル、
- ・ メトキシ
- ・ フルオロ
- ・ クロロ
- ・ シアノおよび
- ・ $-C(O)NH_2$

10

から選択される、請求項 1 および 4 から 12 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

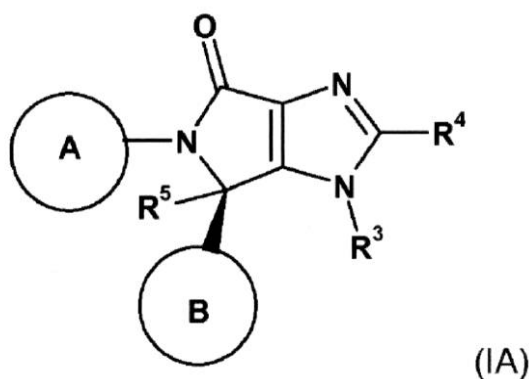
【請求項 14】

R^7 が、H および $(C_1 \sim C_4)$ アルキルから選択される、請求項 1 から 3、および 5 から 13 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【請求項 15】

式 (I) の化合物が、式 (IA)

【化 12】



20

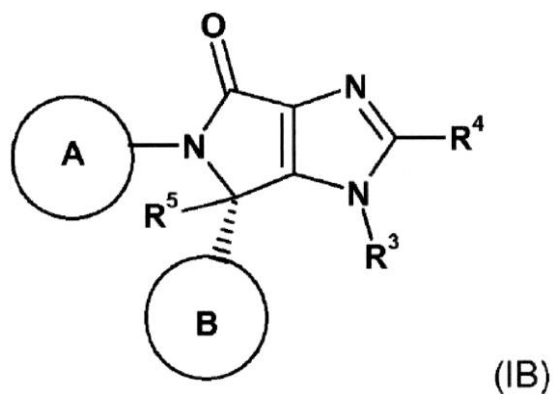
に示される立体化学を有する、請求項 1 から 14 のいずれかに記載の化合物またはその塩

30

【請求項 16】

式 (I) の化合物が、式 (IB)

【化 13】



40

に示される立体化学を有する、請求項 1 から 14 のいずれかに記載の化合物またはその塩

【請求項 17】

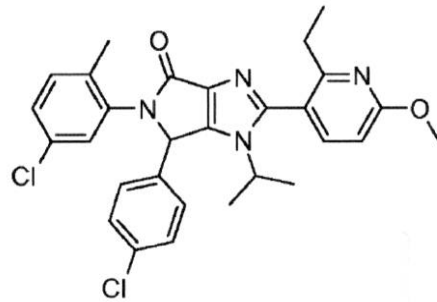
1 : 5 - (5-クロロ-2-メチルフェニル) - 6 - (4-クロロ-2-メチルフェ

50

- エニル) - 2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オ
 キソ - 5, 6, - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン
 2 : 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェ
 ニル) - 2 - (6 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキ
 ソ - 5, 6, - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン
 3 : 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェ
 ニル) - 1 - イソプロピル - 2 - (2 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 5, 6, -
 ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン
 4 : 3 - [5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル
 - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ
 [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メトキシ - ベンゾニトリル 10
 5 : 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェ
 ニル) - 1 - イソプロピル - 2 - (2 - メトキシ - フェニル) - 5, 6, - ジヒドロ - 1
 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン
 6 : 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェ
 ニル) - 2 - (4 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6, - ジ
 ヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン
 7 : 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェ
 ニル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 5,
 6, - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン 20
 8 : 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェ
 ニル) - 2 - (2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6, - ジ
 ヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン
 9 : 3 - [5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル
 - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ
 [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メトキシ - N, N - ジメチルベンズアミ
 ド
 10 : 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェ
 ニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3
 , 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メトキシ - N - メチルベンズアミド 30
 11 : 3 - [5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチ
 ル - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロ
 ロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - メト
 キシ - ベンズアミド
 12 : 3 - [5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチ
 ル - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロ
 ロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - N - イソプロピル - 4 - メトキシ - ベンズ
 アミド
 13 : 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェ
 ニル) - 1 - イソプロピル - 2 - [2 - メトキシ - 5 - (モルホリン - 4 - カルボニル
) - フェニル] - 5, 6 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン 40
 14 : 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェ
 ニル) - 2 - [5 - (3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - カルボニル) - 2 - メトキシ
 - フェニル] 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダ
 ザール - 4 - オン
 15 : 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェ
 ニル) - 1 - イソプロピル - 2 - (3 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - 5, 6, -
 ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン
 16 : 2 - (5 - アミノメチル - 2 - メトキシ - フェニル - 5 - (5 - クロロ - 2 - メチ

- ル-フェニル) - 6 - (4-クロロ-2-メチル-フェニル) - 1 - イソプロピル-5,
6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 17: N - {3 - [5 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 6 - (4-クロロ-2-
メチル-フェニル) - 1 - イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-
ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル] - 4-メトキシ-ベンジル} - アセト
アミド
- 18: 5 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 6 - (4-クロロ-2-メチル-フ
ェニル) - 2 - (5-ヒドロキシメチル-2-メトキシ-フェニル) - 1 - イソプロピル
-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 19: 5 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 6 - (4-クロロ-フェニル) - 2 10
- (5-ヒドロキシメチル-2-メトキシ-フェニル) - 1 - イソプロピル-5, 6-ジ
ヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 20: 5 - (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) - 6 - (4-クロロ-フェニル) -
2 - (5-ヒドロキシメチル-2-メトキシ-フェニル) - 1 - イソプロピル-5, 6-
ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 21: 5 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 6 - (4-クロロ-フェニル) - 2
- (4-ヒドロキシメチル-2-メトキシ-フェニル) - 1 - イソプロピル-5, 6-ジ
ヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 22: 5 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 6 - (4-クロロ-2-メチル-フ
ェニル) - 2 - (4-ヒドロキシメチル-2-メトキシ-フェニル) - 1 - イソプロピル 20
-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 23: 3 - [5 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 6 - (4-クロロ-フェニル
) - 1 - イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-
d] イミダゾール-2-イル] - 4-メトキシ-N, N-ジメチルベンズアミド
- 24: 3 - [5 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 6 - (4-クロロ-フェニル
) - 1 - イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-
d] イミダゾール-2-イル] - 4-メトキシ-ベンゾニトリル
- 25: 5 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 6 - (4-クロロ-フェニル) - 1
- イソプロピル-2 - [2-メトキシ-5 - (モルホリン-4-カルボニル) - フェニル
] - 5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン 30
- 26: 4 - [5 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 6 - (4-クロロ-フェニル
) - 1 - イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-
d] イミダゾール-2-イル] - 3-メトキシ-ベンゾニトリル
- 27: 5 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 6 - (4-クロロ-フェニル) - 2
- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) - 1 - イソプロピル-5, 6-ジヒド
ロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 28: 5 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 6 - (4-クロロ-フェニル) - 2
- (3, 6-ピリダジン-4-イル) - 1 - イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピ
ロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 29: 5 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 6 - (4-クロロ-2-メチル-フ
ェニル) - 2 - (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) - 1 - イソプロピル-5, 40
6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 30: 5 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 6 - (4-クロロ-2-メチル-フ
ェニル) - 1 - イソプロピル-2 - (4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) - 5, 6-
ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 31: 5 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 6 - (4-クロロ-フェニル) - 1
- イソプロピル-2 - (4-メトキシ-2-メチルアミノ-ピリミジン-5-イル) - 5
, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 32: 5 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 6 - (4-クロロ-フェニル) - 2
- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) - 1 - イソプロピル-5, 6-ジヒドロ 50

－1H－ピロロ[3, 4-d]イミダゾール－4－オン
 33：
 【化14】



10

34：3－[5－（5－クロロ－2－メチル－フェニル）－6－（4－クロロ－フェニル）－1－イソプロピル－4－オキソ－1, 4, 5, 6－テトラヒドロ－ピロロ[3, 4-d]イミダゾール－2－イル]－4－エチル－ベンゾニトリル

35：5－（5－クロロ－2－メチル－フェニル）－6－（4－クロロ－2－メチル－フェニル）－2－（2－ジメチルアミノ－4－メトキシ－ピリミジン－5－イル）－1－イソプロピル－5, 6－ジヒドロ－1H－ピロロ[3, 4-d]イミダゾール－4－オン

36：5－（5－クロロ－2－メチル－フェニル）－6－（4－クロロ－フェニル）－2－（2－ジメチルアミノ－4－メトキシ－ピリミジン－5－イル）－1－イソプロピル－5, 6－ジヒドロ－1H－ピロロ[3, 4-d]イミダゾール－4－オン

20

37：2－（2－アミノ－4－メトキシ－ピリミジン－5－イル）－5－（5－クロロ－2－メチル－フェニル）－6－（4－クロロ－フェニル）－1－イソプロピル－5, 6－ジヒドロ－1H－ピロロ[3, 4-d]イミダゾール－4－オン

38：5－（5－クロロ－2－メチル－フェニル）－6－（4－クロロ－フェニル）－2－{2－[(2－ヒドロキシ－エチル)－メチル－アミノ]－4－メトキシ－ピリミジン－5－イル}－1－イソプロピル－5, 6－ジヒドロ－1H－ピロロ[3, 4-d]イミダゾール－4－オン

39：5－（5－クロロ－2－メチル－フェニル）－6－（4－クロロ－フェニル）－2－[2－（2－ヒドロキシ－エチルアミノ）－4－メトキシ－ピリミジン－5－イル]－1－イソプロピル－5, 6－ジヒドロ－1H－ピロロ[3, 4-d]イミダゾール－4－オン

30

40：4－[2－（2－アミノ－4－メトキシ－ピリミジン－5－イル）－5－（5－クロロ－2－メチル－フェニル）－3－イソプロピル－6－オキソ－3, 4, 5, 6－テトラヒドロ－ピロロ[3, 4-d]イミダゾール－4－イル]－ベンゾニトリル

41：4－[5－（5－クロロ－2－メチル－フェニル）－3－イソプロピル－2－（4－メトキシ－2－メチルアミノ－ピリミジン－5－イル）－6－オキソ－3, 4, 5, 6－テトラヒドロ－ピロロ[3, 4-d]イミダゾール－4－イル]－ベンゾニトリル

42：4－[5－（5－クロロ－2－メチル－フェニル）－2－（2－ジメチルアミノ－4－メトキシ－ピリミジン－5－イル）－3－イソプロピル－6－オキソ－3, 4, 5, 6－テトラヒドロ－ピロロ[3, 4-d]イミダゾール－4－イル]－ベンゾニトリル

40

43：4－[5－（5－クロロ－1－メチル－6－オキソ－1, 6－ジヒドロ－ピリジン－3－イル）－2－（2－ジメチルアミノ－4－メトキシ－ピリミジン－5－イル）－3－イソプロピル－6－オキソ－3, 4, 5, 6－テトラヒドロ－ピロロ[3, 4-d]イミダゾール－4－イル]－ベンゾニトリル

44：4－[5－（5－クロロ－1－メチル－6－オキソ－1, 6－ジヒドロ－ピリジン－3－イル）－3－イソプロピル－2－（4－メトキシ－2－メチルアミノ－ピリミジン－5－イル）－6－オキソ－3, 4, 5, 6－テトラヒドロ－ピロロ[3, 4-d]イミダゾール－4－イル]－ベンゾニトリル

50

45: 4- [2- (2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -5- (5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル) -3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] -ベンゾニトリル

46: 5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-2-メチル-フェニル) -1-イソプロピル-2- (4-メトキシ-2-メチルアミノ-ピリミジン-5-イル) -5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

47: 5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-2-メチル-フェニル) -2- (2-エチル-6-メトキシ-ピリジン-3-イル) -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

10

48: 2- (2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-2-メチル-フェニル) -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

49: 3- [5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-2-メチル-フェニル) -1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル] -4-エチル-ベンゾニトリル

50: 5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-フェニル) -1-イソプロピル-2- (4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

51: 5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-2-メチル-フェニル) -2- {2- [(2-ヒドロキシ-エチル) -メチル-アミノ] -4-メトキシ-ピリミジン-5-イル} -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

20

52: 5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-2-メチル-フェニル) -2- [2- (2-ヒドロキシ-エチルアミノ) -4-メトキシ-ピリミジン-5-イル] -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

53: 4- [2- (2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) -3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] -ベンゾニトリル

30

54: 4- [5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) -3-イソプロピル-2- (4-メトキシ-2-メチルアミノ-ピリミジン-5-イル) -6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] -ベンゾニトリル

55: 4- [5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) -2- (2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] -ベンゾニトリル

56: 4- [2- (2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -5- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] -ベンゾニトリル

57: 4- [5- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -3-イソプロピル-2- (4-メトキシ-2-メチルアミノ-ピリミジン-5-イル) -6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] -ベンゾニトリル

40

58: 4- [5- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -2- (2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] -ベンゾニトリル

59: 5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-フェニル) -2- [2- (3-ヒドロキシ-3-メチル-アゼチジン-1-イル) -4-メトキシ-ピリミジン-5-イル] -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

60: 5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-2-メチル-フ

50

- エニル) - 2 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - アゼチジン - 1 - イル) - 4 - メ
 トキシ - ピリミジン - 5 - イル] - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ
 [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン
 61: 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 2
 - [2 - (3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - イル) - 4 - メトキシ - ピリミジン - 5 -
 イル] - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン
 62: 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェ
 ニル) - 2 - [2 - (3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - イル) - 4 - メトキシ - ピリ
 ミジン - 5 - イル] - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] 10
] イミダゾール - 4 - オン
 63: 2 - (4 - アミノメチル - 2 - メトキシ - フェニル - 5 - (5 - クロロ - 2 - メチ
 ル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ
 - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン
 64: 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル -
 フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 - (2 - メトキシ - フェニル) - 5, 6 - ジヒドロ -
 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン
 65: 5 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 -
 イル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 -
 イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール 20
 - 4 - オン
 66: 5 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 -
 イル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 - ジメチルアミノ - 4 - メトキシ - ピ
 リミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 -
 d] イミダゾール - 4 - オン
 67: 2 - (2 - アミノ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - (5 - クロロ -
 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - クロロ
 - フェニル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミ
 ダゾール - 4 - オン
 68: 3 - [5 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン 30
 - 3 - イル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4
 , 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メトキシ
 - N, N - ジメチル - ベンズアミド
 69: 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) -
 1 - イソプロピル - 2 - [2 - メトキシ - 5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニル
] - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン
 70: 3 - [5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニ
 ル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピロロ [3, 4 -
 d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メトキシ - N, N - ジメチルベンズアミド
 71: 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 5 - (4 - クロロ - ピリミジン - 2 40
 - イル) - 1 - イソプロピル - 2 - (2 - メトキシ - フェニル) - 5, 6, - ジヒドロ -
 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン
 72: 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 2 -
 (2, 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ
 - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン
 73: 3 - [5 - (3 - クロロ - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - イソ
 プロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール
 - 2 - イル] - 4 - メトキシ - N, N - ジメチルベンズアミド
 74: 4 - [5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチ
 ル - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロ 50

ロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル] -4-メトキシ-N, N-ジメチルベンズアミド

75: (S) -5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-2-メチル-フェニル) -2- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) -1-イソプロピル-5, 6, -ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

76: (R) -5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-2-メチル-フェニル) -2- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) -1-イソプロピル-5, 6, -ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

77: 4- [5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -3-イソプロピル-2- (2-メトキシ-フェニル) -6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] -ベンゾニトリル

10

78: 4- [5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -2- (2-ヒドロキシ-フェニル) -3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] -ベンゾニトリル

79: 4- [5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) -2- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) -3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] -ベンゾニトリル

80: 4- [5- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -3-イソプロピル-2- (2-メトキシ-フェニル) -6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] -ベンゾニトリル

20

81: 3- [5- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -6- (4-シアノ-フェニル) -1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル] -4-メトキシ-N, N-ジメチル-ベンズアミド

82: 4- [5- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -2- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) -3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] -ベンゾニトリル

83: 6- (4-クロロ-フェニル) -1-イソプロピル-2- (2-メトキシ-フェニル) -5- (1-メチル-6-オキソ-ピペリジン-3-イル) -5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

84: 6- (4-クロロ-フェニル) -2- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) -1-イソプロピル-5- (1-メチル-6-オキソ-ピペリジン-3-イル) -5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

30

85: 5- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -6- (4-クロロ-フェニル) -1-シクロブチル-2- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) -5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

86: 5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-フェニル) -1-シクロブチル-2- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) -5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

87: 4- [5- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -3-シクロブチル-2- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) -6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] -ベンゾニトリル

40

88: 5- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -6- (4-クロロ-フェニル) -1-シクロプロピル-2- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) -5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

89: (S) -5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-2-メチル-フェニル) -2- (5-ヒドロキシメチル-2-メトキシ-フェニル) -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

90: (R) -5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-2-メチル-フェニル) -2- (5-ヒドロキシメチル-2-メトキシ-フェニル) -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

50

- 91: 6-(4-クロロフェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-5-(2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン
- 92: 6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-5-(2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン
- 93: {4-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-2-イル]-5-メトキシピリミジン-2-イル}-アセトニトリル
- 94: 4-[6-(4-クロロフェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-4-オキソ-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-5-イル]-3-メチルベンズアミド
- 95: 4-[6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-4-オキソ-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-5-イル]-3-メチルベンズアミド
- 96: 5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-2-(5-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリミジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン
- 97: 5-(4-アミノシクロヘキシル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン
- 98: 4-[6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-4-オキソ-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-5-イル]-シクロヘキサカルボン酸
- 99: N-{4-[6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-4-オキソ-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-5-イル]-シクロヘキシル}-アセトアミド
- 100: 4-[5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル
- 101: 5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン
- 102: (S)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン
- 103: (R)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン
- 104: 4-[6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-4-オキソ-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-5-イル]-シクロヘキサカルボン酸メチルアミド
- 105: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-2-(5-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール

10

20

30

40

50

－４－オン

106: {4-[5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-5-メトキシ-ピリジン-2-イル}-アセトニトリル

107: {4-[5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-5-メトキシ-ピリジン-2-イル}-アセトニトリル

108: {4-[5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-5-メトキシ-ピリジン-2-イル}-アセトニトリル

10

109: 5-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-2-(5-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

110: 5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-2-(5-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

20

111: 5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-((R)-2-メトキシ-1-メチル-エチル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

112: 5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-{2-[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミノ]-5-メトキシ-ピリミジン-4-イル}-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

113: 5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-((R)-2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

30

114: 5-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-{2-[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミノ]-5-メトキシ-ピリミジン-4-イル}-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

115: 5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-6-(4-メチル-シクロヘキシル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

40

116: 4-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

117: 5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-((R)-2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

118: 4-[2-(2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ

50

- [3, 4-d] イミダゾール-5-イル] - 3-メチル-ベンゾニトリル
- 119: 4- [6- (4-クロロフェニル) - 2- (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) - 1-イソプロピル-4-オキソ-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-5-イル] - 3-メチル-ベンゾニトリル
- 120: 4-クロロ-2- [6- (4-クロロフェニル) - 2- (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) - 1-イソプロピル-4-オキソ-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-5-イル] - ベンゾニトリル
- 121: 5- (5-クロロ-2-メチルフェニル) - 6- (4-クロロフェニル) - 2- {2- [(2-ヒドロキシエチル) - メチルアミノ] - 5-メトキシピリミジン-4-イル} - 1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン 10
- 122: 5- (5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) - 6- (4-クロロフェニル) - 2- (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) - 1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 123: 4- [6- (4-クロロフェニル) - 2- (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) - 1-イソプロピル-4-オキソ-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-5-イル] - ピペリジン-1-カルボン酸メチルアミド
- 124: 4- [5- (5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) - 2- (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) - 3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] - ベンゾニトリル 20
- 125: 4- [6- (4-クロロフェニル) - 2- (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) - 1-イソプロピル-4-オキソ-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-5-イル] - ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル
- 126: 2- {4- [5- (3-クロロ-2-フルオロフェニル) - 6- (4-クロロフェニル) - 1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル] - 5-メトキシピリジン-2-イル} - N-メチルアセトアミド
- 127: 5- (5-クロロ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) - 6- (4-クロロフェニル) - 2- (2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル) - 1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン 30
- 128: 2- (2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル) - 6- (4-クロロフェニル) - 5- (1, 3-ジメチル-2-オキソヘキサヒドロピリミジン-5-イル) - 1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 129: 6- (4-クロロフェニル) - 2- (2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル) - 5- (1, 3-ジメチル-2-オキソヘキサヒドロピリミジン-5-イル) - 1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン 40
- 130: 4- [5- (3-クロロ-2-フルオロフェニル) - 2- (5-シアノメチル-2-メトキシフェニル) - 3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] - ベンゾニトリル
- 131: 4- [5- (5-クロロ-2-メチルフェニル) - 2- (5-シアノメチル-2-メトキシピリジン-3-イル) - 3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] - ベンゾニトリル
- 132: 4- [5- (3-クロロ-2-フルオロフェニル) - 2- (5-シアノメチル-2-メトキシピリジン-3-イル) - 3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] - ベンゾニトリル 50

133: {5-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-2-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル}-アセトニトリル

134: 4-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(2-シアノメチル-5-メトキシピリジン-4-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

135: 4-[5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(2-シアノメチル-5-メトキシピリジン-4-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

10

136: {4-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-2-イル]-5-メトキシピリジン-2-イル}-アセトニトリル

137: {5-[5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-シアノフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-2-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル}-酢酸エチルエステル

138: {5-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-シアノフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-2-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル}-酢酸

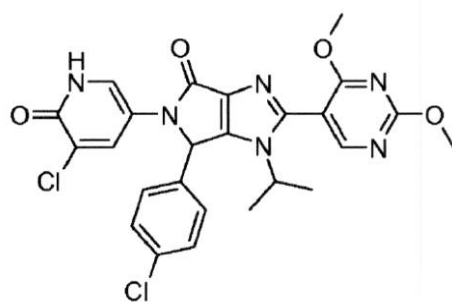
20

139: 4-[5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-2-イル]-5-メトキシピリミジン-2-カルボン酸アミド

140: {5-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-2-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル}-酢酸

141:

【化15】



30

142: 4-[(S)-2-(2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

40

143: 4-[(R)-2-(2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

144: 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-2-[3-(2-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

50

145: 6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-5-(1,3-ジメチル-2-オキソヘキサヒドロピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

146: {5-[5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-シアノフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル}-酢酸

147: 2-{5-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル}-N-メチルアセトアミド

10

148: 2-{5-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-シアノフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル}-N-メチルアセトアミド

149: 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-((S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

150: {5-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-シアノフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル}-酢酸エチルエステル

20

151: 2-{5-[5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-シアノフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル}-N-メチルアセトアミド

152: {5-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル}-酢酸エチルエステル

30

153: 6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-6-メチル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

154: 2-{3-[5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-4-メトキシフェニル}-N-メチルアセトアミド

155: 2-{3-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-4-メトキシフェニル}-N,N-ジメチルアセトアミド

40

156: 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-((S)-2-メトキシ-1-メチルエチル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

157: 2-{3-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-4-メトキシフェニル}-N-メチルアセトアミド

50

- 158: 5- (5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6- (4-クロロ-フェニル)-2- (2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 159: 2- (2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-5- (5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6- (4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 160: 4- [(S)-5- (5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-2- (2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル 10
- 161: 4- [(R)-5- (5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-2- (2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル
- 162: {3- [5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6- (4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-フェニル}-酢酸
- 163: (R)-5- (5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6- (4-クロロ-フェニル)-2- (2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン 20
- 164: (S)-5- (5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6- (4-クロロ-フェニル)-2- (2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 165: {3- [5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6- (4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-フェニル}-酢酸メチルエステル 30
- 166: 4- [(R)-5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル
- 167: 4- [5- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-2-フルオロ-ベンゾニトリル
- 168: (R)-5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6- (4-クロロ-フェニル)-2- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン 40
- 169: (S)-5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6- (4-クロロ-フェニル)-2- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 170: 4- [5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6- (4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-5-メトキシ-ピリミジン-2-カルボニトリル
- 171: 5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6- (4-クロロ-フェニル)-2- (2-ジメチルアミノ-5-メトキシ-ピリミジン-4-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 172: 5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6- (4-クロロ-フェニル)- 50

- 2- (2-ジメチルアミノ-5-メトキシ-ピリミジン-4-イル) -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 173: 3- [5- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -6- (4-クロロ-フェニル) -1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル] -4-メトキシ-ベンズアミド
- 174: 3- [5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) -6- (4-クロロ-フェニル) -1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル] -4-メトキシ-ベンズアミド
- 175: 3- [5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-フェニル) -1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル] -4-メトキシ-ベンズアミド 10
- 176: 3- [5- (5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル) -6- (4-クロロ-フェニル) -1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル] -4-メトキシ-ベンズアミド
- 177: 5- (5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル) -6- (4-クロロ-フェニル) -1-イソプロピル-2- (4-メトキシ-2-メチルアミノ-ピリミジン-5-イル) -5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 178: 5- [6- (4-クロロ-フェニル) -2- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) -1-イソプロピル-4-オキソ-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-5-イル] -1, 3-ジメチル-1H-ピリミジン-2, 4-ジオン 20
- 179: 5- [6- (4-クロロ-フェニル) -2- (2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -1-イソプロピル-4-オキソ-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-5-イル] -1, 3-ジメチル-1H-ピリミジン-2, 4-ジオン
- 180: 5- [2- (2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -6- (4-クロロ-フェニル) -1-イソプロピル-4-オキソ-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-5-イル] -1, 3-ジメチル-1H-ピリミジン-2, 4-ジオン 30
- 181: 5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-フェニル) -1-シクロプロピル-2- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) -5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 182: 4- [5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) -2- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) -3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] -3-メチル-ベンゾニトリル
- 183: 4- [5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) -3-イソプロピル-2- (2-メトキシ-フェニル) -6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] -3-メチル-ベンゾニトリル 40
- 184: 5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) -6- (4-クロロ-フェニル) -2- (2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 185: 5- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -6- (4-クロロ-フェニル) -2- (2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 186: 3- [5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-シアノ-2-メチル-フェニル) -1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル] -4-メトキシ-N, N-ジメチル-ベンズアミド 50

- 187: 4- [5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2- (1-エチル-5-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル
- 188: 4- [5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-3-メチル-ベンゾニトリル
- 189: 3- [(R)-5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6- (4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-N, N-ジメチル-ベンズアミド 10
- 190: 3- [(S)-5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6- (4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-N, N-ジメチル-ベンズアミド
- 191: 4- [5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-イソプロピル-2- (2-メトキシ-フェニル)-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-3-メチル-ベンゾニトリル
- 192: 2- (2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6- (4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン 20
- 193: 2- (2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-5- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-6- (4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 194: 3- [5- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-6- (4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-ベンゾニトリル
- 195: 5- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-6- (4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-2- [2-メトキシ-5- (モルホリン-4-カルボニル)-フェニル]-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン 30
- 196: 5- (5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6- (4-クロロ-フェニル)-2- (2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 197: 3- [5- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-6- (4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-N, N-ジメチル-ベンズアミド
- 198: 5- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-6- (4-クロロ-フェニル)-2- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン 40
- 199: 4- [(S)-5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル
- 200: 3- [5- (5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6- (4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-N, N-ジメチル-ベンズアミド
- 201: 5- (5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6- (4-クロロ-フェニル)-2- [2- (3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-イル)-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル]-1-イソプロピル-5, 6-ジヒ
- 50

- ドロー1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 202: 5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-2-(4-メトキシ-2-メチルアミノ-ピリミジン-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 203: (S)-2-(2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 204: (R)-2-(2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン 10
- 205: (S)-2-(2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 206: (R)-2-(2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 207: 3-[6-(4-クロロ-フェニル)-5-(5-クロロ-ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-N, N-ジメチル-ベンズアミド 20
- 208: 5-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 209: 3-[5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-N-イソプロピル-4-メトキシ-ベンズアミド
- 210: 5-(3-クロロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン 30
- 211: 3-[5-(3-クロロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-ベンゾニトリル
- 212: 4-[5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-3-メトキシ-安息香酸
- 213: 6-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-5-(3-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-2-[2-メトキシ-5-(モルホリン-4-カルボニル)-フェニル]-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン 40
- 214: 6-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-5-(3-クロロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 215: 3-[6-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-5-(3-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-ベンゾニトリル
- 216: 4-[5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-3-メトキシ-ベンゾニトリル
- 217: 3-[(R)-6-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-5-(5-クロロ 50

ー2-メチルーフェニル)ー1-イソプロピルー4-オキソー1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾールー2-イル]ーN-(2-ヒドロキシエチル)ー4-メトキシベンズアミド

218:3-[(S)ー6-(4-クロロー2-メチルーフェニル)ー5-(5-クロロー2-メチルーフェニル)ー1-イソプロピルー4-オキソー1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾールー2-イル]ーN-(2-ヒドロキシエチル)ー4-メトキシベンズアミド

219:4-[6-(4-クロロー2-メチルーフェニル)ー5-(5-クロロー2-メチルーフェニル)ー1-イソプロピルー4-オキソー1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾールー2-イル]ーN-(2-ヒドロキシエチル)ー3-メトキシベンズアミド

10

220:4-[6-(4-クロロー2-メチルーフェニル)ー5-(5-クロロー2-メチルーフェニル)ー1-イソプロピルー4-オキソー1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾールー2-イル]ーN-イソプロピルー3-メトキシベンズアミド

221:5-(5-クロロー2-メチルーフェニル)ー6-(4-クロロー2-メチルーフェニル)ー2-(2-エチルーフェニル)ー1-イソプロピルー5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾールー4-オン

222:3-[(R)ー6-(4-クロロー2-メチルーフェニル)ー5-(5-クロロー2-メチルーフェニル)ー1-イソプロピルー4-オキソー1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾールー2-イル]ー4-メトキシ-N, N-ジメチルーベンズアミド

20

223:3-[(S)ー6-(4-クロロー2-メチルーフェニル)ー5-(5-クロロー2-メチルーフェニル)ー1-イソプロピルー4-オキソー1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾールー2-イル]ー4-メトキシ-N, N-ジメチルーベンズアミド

224:6-(4-クロロー2-メチルーフェニル)ー5-(4-クロロピリジン-2-イル)ー2-(5-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェニル)ー1-イソプロピルー5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾールー4-オン

225:3-[(R)ー6-(4-クロロー2-メチルーフェニル)ー5-(5-クロロー2-メチルーフェニル)ー1-イソプロピルー4-オキソー1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾールー2-イル]ーN-イソプロピルー4-メトキシベンズアミド

30

226:3-[(S)ー6-(4-クロロー2-メチルーフェニル)ー5-(5-クロロー2-メチルーフェニル)ー1-イソプロピルー4-オキソー1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾールー2-イル]ーN-イソプロピルー4-メトキシベンズアミド

227:6-(4-クロロー2-メチルーフェニル)ー5-(5-クロロー2-メチルーピリジン-3-イル)ー1-イソプロピルー2-(2-メトキシフェニル)ー5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾールー4-オン

40

228:N-{3-[6-(4-クロロー2-メチルーフェニル)ー5-(5-クロロー2-メチルーフェニル)ー1-イソプロピルー4-オキソー1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾールー2-イル]ー4-メトキシベンジル}ー2-ヒドロキシアセトアミド

229:5-[5-クロロ-1-(2-ヒドロキシエチル)ー6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル]ー6-(4-クロロー2-メチルーフェニル)ー1-イソプロピルー2-(2-メトキシフェニル)ー5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾールー4-オン

230:5-[5-クロロ-1-(2-メトキシエチル)ー6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル]ー6-(4-クロロー2-メチルーフェニル)ー1-イソ

50

- ロピル-2-(2-メトキシフェニル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 231: 5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-2-(2-メトキシフェニル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 232: 5-(5-クロロ-1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-2-(2-メトキシフェニル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 233: 2-(2-アミノピリジン-4-イル)-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 234: 5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-[5-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-メトキシフェニル]-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 235: 5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-[5-(1-ヒドロキシエチル)-2-メトキシフェニル]-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 236: 5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-2-(4-メトキシピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 237: 5-(5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル)-6-メトキシ-N, N-ジメチルピリダジン-3-カルボキサミド
- 238: 2-(4-(5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル)-5-メトキシピリジン-2-イル)アセトニトリル
- 239: 4-(5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(2-(シアノメチル)-5-メトキシピリジン-4-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル)-3-メチルベンゾニトリル
- 240: 4-(5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(2-(シアノメチル)-5-メトキシピリジン-4-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル)ベンゾニトリル
- 241: {4-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-5-メトキシピリジン-2-イル}-アセトニトリル
- 242: 4-[5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(2-(シアノメチル)-5-メトキシピリジン-4-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-3-メチルベンゾニトリル
- 243: 6-(4-クロロフェニル)-5-(2, 6-ジメチルピリミジン-4-イル)-1-イソプロピル-2-(5-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

10

20

30

40

50

- 244: 5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6- (4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-2- (3-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリダジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 245: 5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6- (5-クロロ-ピリジン-2-イル)-2- (2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 246: 4- [5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-イソプロピル-2- (4-メトキシ-2-メチルアミノ-ピリミジン-5-イル)-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-2-フルオロ-ベンゾニトリル 10
- 247: 4- [5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2- (2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-2-フルオロ-ベンゾニトリル
- 248: 4- [5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-2-フルオロ-ベンゾニトリル
- 249: 4- [5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6- (4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-5-メトキシ-ピリミジン-2-カルボン酸ジメチルアミド 20
- 250: {4- [(S)-5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6- (4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-5-メトキシ-ピリジン-2-イル}-アセトニトリル
- 251: {4- [(R)-5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6- (4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-5-メトキシ-ピリジン-2-イル}-アセトニトリル 30
- 252: 4- [(S)-5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2- (2-シアノメチル-5-メトキシ-ピリジン-4-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル
- 253: 4- [(R)-5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2- (2-シアノメチル-5-メトキシ-ピリジン-4-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル
- 254: 4- [(S)-5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2- (2-シアノメチル-5-メトキシ-ピリジン-4-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル 40
- 255: 4- [(R)-5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2- (2-シアノメチル-5-メトキシ-ピリジン-4-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル
- 256: 4- [5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-3- ((R)-2-メトキシ-1-メチル-エチル)-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イ 50

ル] -ベンゾニトリル

257: 4- [5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -2- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) -3- ((R) -2-メトキシ-1-メチル-エチル) -6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] -ベンゾニトリル

258: 5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) -6- (4-クロロ-フェニル) -2- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) -1- ((R) -2-メトキシ-1-メチル-エチル) -5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

259: 5- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -6- (4-クロロ-フェニル) -2- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) -1- ((R) -2-メトキシ-1-メチル-エチル) -5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

10

260: 6- (4-クロロ-フェニル) -2- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) -5- (4-フルオロ-3-メチル-フェニル) -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

261: 6- (4-クロロ-フェニル) -2- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) -1-イソプロピル-5- (2-メトキシ-5-メチル-フェニル) -5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

262: 6- (4-クロロ-フェニル) -2- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) -5- (2, 6-ジメチル-ピリミジン-4-イル) -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

20

263: (S) -2- (2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -5- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -6- (4-クロロ-フェニル) -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

264: (R) -2- (2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -5- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -6- (4-クロロ-フェニル) -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

265: (S) -2- (2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) -6- (4-クロロ-フェニル) -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

30

266: (R) -2- (2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) -6- (4-クロロ-フェニル) -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

267: 6- (4-クロロ-フェニル) -5- (4-フルオロ-3-メチル-フェニル) -1-イソプロピル-2- (5-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル) -5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン、および

268: 6- (4-クロロ-フェニル) -1-イソプロピル-2- (5-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル) -5- (2-メトキシ-5-メチル-フェニル) -5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン。

40

269: 5- (5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル) -6- (4-クロロ-フェニル) -1-イソプロピル-2- (2-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

270: 5- (5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル) -6- (4-クロロ-2-メチル-フェニル) -1-イソプロピル-2- (2-メトキシ-ピリジン-3-イル) -5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

50

- 271: 6-(4-クロロ-2-フェニル)-5-(1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-2-(2-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン
- 272: 6-(4-クロロ-フェニル)-5-(1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-2-(2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン
- 273: 6-(4-クロロ-2-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-5-(1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン 10
- 274: 6-(4-クロロ-2-フェニル)-1-シクロブチル-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-5-(1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン
- 275: 5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン
- 276: 5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン 20
- 277: 4-[5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
- 278: 4-[5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
- 279: (S)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2, 4-ジヒドロキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン 30
- 280: (R)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン
- 281: (S)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン 40
- 282: (S)-5-(5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン
- 283: (R)-5-(5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン
- 284: 6-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-5-(5-クロロ-1-メチル 50

ー2ーオキソー1, 2ージヒドローピリジンー3ーイル)ー2ー(2, 4ージメトキシー
ピリミジンー5ーイル)ー1ーイソプロピルー5, 6ージヒドロー1Hーピロロ [3, 4
ーd] イミダゾールー4ーオン

285: 6ー(4ークロロー3ーフルオロフェニル)ー5ー(5ークロロー1ーメチル
ー2ーオキソー1, 2ージヒドローピリジンー3ーイル)ー2ー(2ージメチルアミノ
ー4ーメトキシーピリミジンー5ーイル)ー1ーイソプロピルー5, 6ージヒドロー1H
ーピロロ [3, 4ーd] イミダゾールー4ーオン

286: 5ー(5ークロロー1ーメチルー2ーオキソー1, 2ージヒドローピリジンー3
ーイル)ー6ー(4ークロロフェニル)ー2ー(2, 4ージメトキシーピリミジンー5
ーイル)ー1ーイソプロピルー6ーメチルー5, 6ージヒドロー1Hーピロロ [3, 4
ーd] イミダゾールー4ーオン

10

287: 6ー(4ークロロー3ーフルオロフェニル)ー5ー(5ークロロー1ーメチル
ー6ーオキソー1, 6ージヒドローピリジンー3ーイル)ー2ー(2ージメチルアミノ
ー4ーメトキシーピリミジンー5ーイル)ー1ーイソプロピルー5, 6ージヒドロー1H
ーピロロ [3, 4ーd] イミダゾールー4ーオン

288: 4ー[(R)ー5ー(5ークロロー1ーメチルー2ーオキソー1, 2ージヒドロ
ーピリジンー3ーイル)ー2ー(2ージメチルアミノー4ーメトキシーピリミジンー5
ーイル)ー3ーイソプロピルー6ーオキソー3, 4, 5, 6ーテトラヒドローピロロ [3,
4ーd] イミダゾールー4ーイル]ー2ーフルオロベンゾニトリル

289: 4ー[(S)ー5ー(5ークロロー1ーメチルー2ーオキソー1, 2ージヒドロ
ーピリジンー3ーイル)ー2ー(2ージメチルアミノー4ーメトキシーピリミジンー5
ーイル)ー3ーイソプロピルー6ーオキソー3, 4, 5, 6ーテトラヒドローピロロ [3,
4ーd] イミダゾールー4ーイル]ー2ーフルオロベンゾニトリル

20

290: 6ー(4ークロロー3ーフルオロフェニル)ー5ー(5ークロロー1ーメチル
ー6ーオキソー1, 6ージヒドローピリジンー3ーイル)ー2ー(2, 4ージメトキシ
ーピリミジンー5ーイル)ー1ーイソプロピルー5, 6ージヒドロー1Hーピロロ [3, 4
ーd] イミダゾールー4ーオン

291: 6ー(4ークロロフェニル)ー2ー(2, 4ージメトキシーピリミジンー5
ーイル)ー5ー(1, 4ージメチルー6ーオキソー1, 6ージヒドローピリジンー2ーイル
ー1ーイソプロピルー5, 6ージヒドロー1Hーピロロ [3, 4ーd] イミダゾール
ー4ーオン

30

292: 6ー(4ークロロフェニル)ー2ー(2, 4ージメトキシーピリミジンー5
ーイル)ー5ー(1, 5ージメチルー2ーオキソー1, 2ージヒドローピリジンー3ーイル
ー1ーイソプロピルー5, 6ージヒドロー1Hーピロロ [3, 4ーd] イミダゾール
ー4ーオン

293: 6ー(4ークロロフェニル)ー2ー(2ージメチルアミノー4ーメトキシーピ
リミジンー5ーイル)ー5ー(1, 5ージメチルー2ーオキソー1, 2ージヒドローピリ
ジンー3ーイル)ー1ーイソプロピルー5, 6ージヒドロー1Hーピロロ [3, 4ーd]
イミダゾールー4ーオン

294: 5ー(5ークロロー1ージフルオロメチルー6ーオキソー1, 6ージヒドロ
ーピリジンー3ーイル)ー6ー(4ークロロフェニル)ー2ー(2, 4ージメトキシーピリ
ミジンー5ーイル)ー1ーイソプロピルー5, 6ージヒドロー1Hーピロロ [3, 4ーd]
イミダゾールー4ーオン

40

295: 5ー(5ークロロー1ーメチルーd3ー2ーオキソー1, 2ージヒドローピリジ
ンー3ーイル)ー6ー(4ークロロフェニル)ー2ー(2, 4ージメトキシーピリミジ
ンー5ーイル)ー1ーイソプロピルー5, 6ージヒドロー1Hーピロロ [3, 4ーd] イ
ミダゾールー4ーオン

296: 5ー(5ークロロー1ーエチルー2ーオキソー1, 2ージヒドローピリジンー3
ーイル)ー6ー(4ークロロフェニル)ー2ー(2, 4ージメトキシーピリミジンー5
ーイル)ー1ーイソプロピルー5, 6ージヒドロー1Hーピロロ [3, 4ーd] イミダゾ

50

ールー4ーオン

297: 5ー(5ークロロー1ーメチルー2ーオキソー1, 2ージヒドローピリジンー3ーイル)ー6ー(4ークロロー2ーメチルーフェニル)ー2ー(2, 4ージメトキシーピリミジンー5ーイル)ー1ーイソプロピルー5, 6ージヒドロー1Hーピロロ[3, 4ーd]イミダゾールー4ーオン

298: 5ー(5ークロロー1ーメチルー2ーオキソー1, 2ージヒドローピリジンー3ーイル)ー6ー(4ークロローフェニル)ー1ーイソプロピルー2ー(4ーメトキシー2ーオキソー1, 2ージヒドローピリミジンー5ーイル)ー5, 6ージヒドロー1Hーピロロ[3, 4ーd]イミダゾールー4ーオン

299: 6ー(4ークロローフェニル)ー5ー(2, 6ージメチルーピリミジンー4ーイル)ー1ーイソプロピルー2ー(5ーメトキシー1ーメチルー2ーオキソー1, 2ージヒドローピリジンー4ーイル)ー5, 6ージヒドロー1Hーピロロ[3, 4ーd]イミダゾールー4ーオン

10

300: 6ー(4ークロローフェニル)ー2ー(2, 4ージメトキシーピリミジンー5ーイル)ー1ーイソプロピルー5ー(3ーメトキシー6ーメチルーピリダジンー4ーイル)ー5, 6ージヒドロー1Hーピロロ[3, 4ーd]イミダゾールー4ーオン

301: 5ー(5ークロロー2ーメトキシーピリジンー3ーイル)ー6ー(4ークロローフェニル)ー2ー(2, 4ージメトキシーピリミジンー5ーイル)ー1ーイソプロピルー5, 6ージヒドロー1Hーピロロ[3, 4ーd]イミダゾールー4ーオン

302: 6ー(4ークロローフェニル)ー2ー(2ージメチルアミノー4ーメトキシーピリミジンー5ーイル)ー1ーイソプロピルー5ー(3ーメトキシー6ーメチルーピリダジンー4ーイル)ー5, 6ージヒドロー1Hーピロロ[3, 4ーd]イミダゾールー4ーオン

20

303: 6ー(4ークロロー2ーフルオローフェニル)ー5ー(3ークロロー2ーフルオローフェニル)ー2ー(2ージメチルアミノー4ーメトキシーピリミジンー5ーイル)ー1ーイソプロピルー5, 6ージヒドロー1Hーピロロ[3, 4ーd]イミダゾールー4ーオン

304: 6ー(4ークロロー2ーフルオローフェニル)ー5ー(5ークロロー1ーメチルー2ーオキソー1, 2ージヒドローピリジンー3ーイル)ー2ー(2, 4ージメトキシーピリミジンー5ーイル)ー1ーイソプロピルー5, 6ージヒドロー1Hーピロロ[3, 4ーd]イミダゾールー4ーオン

30

305: 6ー(4ークロロー2ーフルオローフェニル)ー5ー(5ークロロー1ーメチルー2ーオキソー1, 2ージヒドローピリジンー3ーイル)ー2ー(2ージメチルアミノー4ーメトキシーピリミジンー5ーイル)ー1ーイソプロピルー5, 6ージヒドロー1Hーピロロ[3, 4ーd]イミダゾールー4ーオン

306: 6ー(4ークロローフェニル)ー2ー(2ージメチルアミノー4ーメトキシーピリミジンー5ーイル)ー5ー(4ーフルオロー2, 5ージメチルー2Hーピラゾールー3ーイル)ー1ーイソプロピルー5, 6ージヒドロー1Hーピロロ[3, 4ーd]イミダゾールー4ーオン

307: (S)ー5ー(5ークロロー1ーメチルー6ーオキソー1, 6ージヒドローピリジンー3ーイル)ー6ー(4ークロローフェニル)ー2ー(2, 4ージメトキシーピリミジンー5ーイル)ー1ーイソプロピルー5, 6ージヒドロー1Hーピロロ[3, 4ーd]イミダゾールー4ーオン

40

308: (R)ー5ー(5ークロロー1ーメチルー6ーオキソー1, 6ージヒドローピリジンー3ーイル)ー6ー(4ークロローフェニル)ー2ー(2, 4ージメトキシーピリミジンー5ーイル)ー1ーイソプロピルー5, 6ージヒドロー1Hーピロロ[3, 4ーd]イミダゾールー4ーオン

309: 6ー(4ークロローフェニル)ー5ー(5ーシクロプロピルー4ーフルオロー2ーメチルー2Hーピラゾールー3ーイル)ー2ー(2, 4ージメトキシーピリミジンー5ーイル)ー1ーイソプロピルー5, 6ージヒドロー1Hーピロロ[3, 4ーd]イミダゾールー4ーオン

50

ールー４－オン

310: 6－(4－クロロフェニル)－5－(5－シクロプロピル－4－フルオロ－2－メチル－2H－ピラゾール－3－イル)－1－イソプロピル－2－(5－メトキシ－1－メチル－2－オキソ－1, 2－ジヒドロピリジン－4－イル)－5, 6－ジヒドロ－1H－ピロロ [3, 4－d] イミダゾール－4－オン

311: 4－{5－(3－クロロ－2－フルオロフェニル)－2－[2－(1, 1－ジオキソ－1－チオモルホリン－4－イル)－4－メトキシピリミジン－5－イル]}－3－イソプロピル－6－オキソ－3, 4, 5, 6－テトラヒドロピロロ [3, 4－d] イミダゾール－4－イル}－ベンゾニトリル

312: 4－{5－(3－クロロ－2－フルオロフェニル)－2－[2－((S)－3－ヒドロキシピペリジン－1－イル)－4－メトキシピリミジン－5－イル]}－3－イソプロピル－6－オキソ－3, 4, 5, 6－テトラヒドロピロロ [3, 4－d] イミダゾール－4－イル}－ベンゾニトリル

10

313: 2－(2－アミノ－4－メトキシピリミジン－5－イル)－5－(3－クロロ－4－フルオロフェニル)－6－(4－クロロフェニル)－1－((R)－1－メトキシプロパン－2－イル)－5, 6－ジヒドロピロロ [3, 4－d] イミダゾール－4 (1H)－オン

314: 2－(2－アミノ－4－メトキシピリミジン－5－イル)－5－(5－クロロ－2－メチルフェニル)－6－(4－クロロフェニル)－1－((R)－1－メトキシプロパン－2－イル)－5, 6－ジヒドロピロロ [3, 4－d] イミダゾール－4 (1H)－オン

20

315: (R)－5－(3－クロロ－2－フルオロフェニル)－6－(4－クロロフェニル)－2－(2, 4－ジメトキシピリミジン－5－イル)－1－((R)－1－ヒドロキシプロパン－2－イル)－5, 6－ジヒドロピロロ [3, 4－d] イミダゾール－4 (1H)－オン

316: (S)－5－(3－クロロ－2－フルオロフェニル)－6－(4－クロロフェニル)－2－(2, 4－ジメトキシピリミジン－5－イル)－1－((R)－1－ヒドロキシプロパン－2－イル)－5, 6－ジヒドロピロロ [3, 4－d] イミダゾール－4 (1H)－オン

317: (S)－5－(3－クロロ－4－フルオロフェニル)－6－(4－クロロフェニル)－2－(2, 4－ジメトキシピリミジン－5－イル)－1－((R)－1－メトキシプロパン－2－イル)－5, 6－ジヒドロピロロ [3, 4－d] イミダゾール－4 (1H)－オン

30

318: (R)－5－(3－クロロ－4－フルオロフェニル)－6－(4－クロロフェニル)－2－(2, 4－ジメトキシピリミジン－5－イル)－1－((R)－1－メトキシプロパン－2－イル)－5, 6－ジヒドロピロロ [3, 4－d] イミダゾール－4 (1H)－オン

319: 5－(5－クロロ－1－メチル－6－オキソ－1, 6－ジヒドロピリジン－3－イル)－6－(4－クロロフェニル)－2－(2, 4－ジメトキシピリミジン－5－イル)－1－((R)－1－メトキシプロパン－2－イル)－5, 6－ジヒドロピロロ [3, 4－d] イミダゾール－4 (1H)－オン

40

320: 5－(5－クロロ－1－メチル－2－オキソ－1, 2－ジヒドロピリジン－3－イル)－6－(4－クロロフェニル)－2－(2, 4－ジメトキシピリミジン－5－イル)－1－((R)－1－メトキシプロパン－2－イル)－5, 6－ジヒドロピロロ [3, 4－d] イミダゾール－4 (1H)－オン

321: 5－(5－クロロ－1－メチル－6－オキソ－1, 6－ジヒドロピリジン－3－イル)－6－(4－クロロフェニル)－2－(2－(ジメチルアミノ)－4－メトキシピリミジン－5－イル)－1－((R)－1－メトキシプロパン－2－イル)－5, 6－ジヒドロピロロ [3, 4－d] イミダゾール－4 (1H)－オン

322: (S)－5－(5－クロロ－1－メチル－2－オキソ－1, 2－ジヒドロピリジ

50

ン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシ-6-ピリミジン-5-イル)-1-((R)-1-メトキシプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4(1H)-オン

323: (S)-5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-((R)-1-メトキシプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4(1H)-オン

324: (R)-5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-((R)-1-メトキシプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4(1H)-オン

10

325: (S)-5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピリミジン-5-イル)-1-((R)-1-メトキシプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4(1H)-オンおよび

326: (R)-5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピリミジン-5-イル)-1-((R)-1-メトキシプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4(1H)-オン

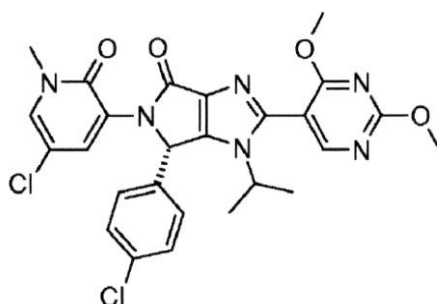
から選択される、式(I)の化合物またはその塩。

20

【請求項18】

(S)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オンである、請求項1に記載の式(I)の化合物またはその塩。

【化16】



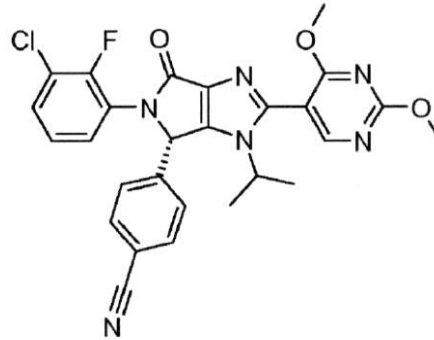
30

【請求項19】

4-[(S)-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンズニトリルである、請求項1に記載の式(I)の化合物またはその塩。

40

【化 1 7】

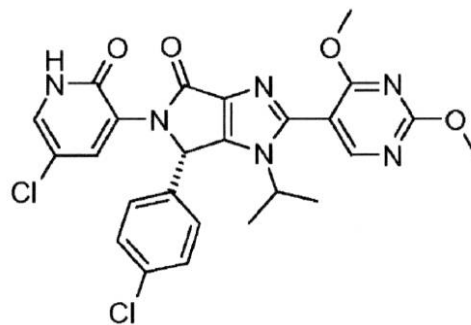


10

【請求項 2 0】

(S) - 5 - (5 - クロロ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オンである、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物またはその塩。

【化 1 8】



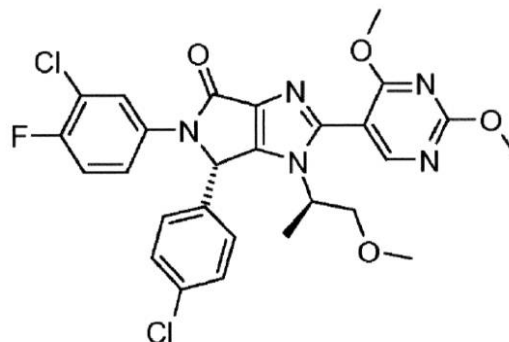
20

【請求項 2 1】

(S) - 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - ((R) - 1 - メトキシプロパン - 2 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 (1H) - オンである、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物またはその塩。

30

【化 1 9】



40

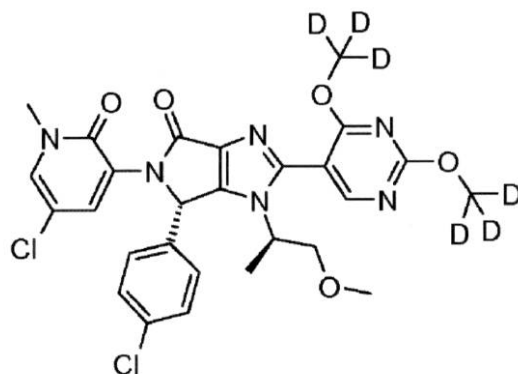
【請求項 2 2】

(S) - 5 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシ - d 6 - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - ((R) - 1 - メトキシプロパン - 2 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ -

50

ロロ [3, 4-d] イミダゾール-4 (1H) -オンである、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物またはその塩。

【化 20】



10

【請求項 23】

約 22℃の温度において、6.54±0.2、14.29±0.2、15.72±0.2、16.78±0.2、17.82±0.2、19.41±0.2、20.10±0.2、20.67±0.2、23.65±0.2 および 25.82±0.2° からなる群から選択される、4つ以上の 2 シータ値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴づけられる、4-〔5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル〕-ベンゾニトリルの結晶形態 A。

20

【請求項 24】

約 22℃の温度において、6.25±0.2、10.34±0.2、14.83±0.2、15.33±0.2、15.84±0.2、19.16±0.2、19.50±0.2°、20.94±0.2、22.32±0.2、25.05±0.2 および 25.74±0.2° からなる群から選択される、4つ以上の 2 シータ値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴づけられる、4-〔(S)-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル〕-ベンゾニトリルの結晶形態 A。

30

【請求項 25】

約 22℃の温度において、9.89±0.2、12.33±0.2、14.61±0.2、16.21±0.2、16.66±0.2、17.50±0.2、17.78±0.2、19.83±0.2、20.56±0.2、22.35±0.2、22.98±0.2° からなる群から選択される、4つ以上の 2 シータ値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴づけられる、(S)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オンの エタノール溶媒和物の結晶形態 A。

40

【請求項 26】

約 22℃の温度において、9.04±0.2、17.27±0.2、19.52±0.2、20.85±0.2、21.14±0.2、23.42±0.2、23.67±0.2、24.54±0.2、26.95±0.2° からなる群から選択される、4つ以上の 2 シータ値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴づけられる、(S)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オンの コハ

50

ク酸共結晶の結晶形態 B。

【請求項 27】

約 22℃ の温度において、 10.09 ± 0.2 、 14.52 ± 0.2 、 14.88 ± 0.2 、 16.93 ± 0.2 、 17.56 ± 0.2 、 19.18 ± 0.2 、 20.46 ± 0.2 、 20.87 ± 0.2 、 21.86 ± 0.2 、 25.00 ± 0.2 、 25.68 ± 0.2 、 28.57 ± 0.2 、 32.17 ± 0.2 ° からなる群から選択される、4 つ以上の 2 シータ値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴づけられる、(S) - 5 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オンの水和物の結晶形態 C。

10

【請求項 28】

約 22℃ の温度において、 9.98 ± 0.2 、 12.56 ± 0.2 、 14.58 ± 0.2 、 14.95 ± 0.2 、 15.55 ± 0.2 、 17.08 ± 0.2 、 17.44 ± 0.2 、 19.72 ± 0.2 、 23.83 ± 0.2 、 25.78 ± 0.2 、 26.26 ± 0.2 ° からなる群から選択される、4 つ以上の 2 シータ値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴づけられる、(S) - 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - ((R) - 1 - メトキシ - プロパン - 2 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 (1 H) - オンの結晶形態 A。

20

【請求項 29】

医薬品としての使用のための、請求項 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその塩。

【請求項 30】

医薬品としての使用のための、請求項 23 ~ 28 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 31】

MDM2 および／または MDM4 の活性によって媒介された障害または疾患の治療における使用のための、請求項 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその塩。

【請求項 32】

30

MDM2 および／または MDM4 の活性によって媒介された障害または疾患の治療における使用のための、請求項 23 ~ 28 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 33】

請求項 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその塩、および 1 種以上の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 34】

請求項 23 ~ 28 のいずれか一項に記載の結晶形態、および 1 種以上の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 35】

前記 MDM2 および／または MDM4 の活性により媒介される障害または疾患が、がんである、請求項 31 に記載の、化合物またはその塩。

40

【請求項 36】

前記 MDM2 および／または MDM4 の活性により媒介される障害または疾患が、がんである、請求項 32 に記載の、結晶形態。

【請求項 37】

請求項 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその塩と、1 種以上の治療的活性剤とを組み合わせるなる医薬。

【請求項 38】

請求項 23 ~ 28 のいずれか一項に記載の結晶形態と、1 種以上の治療的活性剤とを組み合わせるなる医薬。

50

【請求項 39】

前記MDM2および／またはMDM4の活性によって媒介された障害または疾患が、良性または悪性腫瘍、軟部組織肉腫、癌腫、中皮腫、多発性骨髄腫、胃腸癌、頭頸部の腫瘍、黒色腫、前立腺肥大、新形成、上皮性新形成、白血病、リンパ腫、および他の器官における腫瘍転移からなる群より選択される、請求項31に記載の化合物またはその塩。

【請求項 40】

前記MDM2および／またはMDM4の活性によって媒介された障害または疾患が、良性または悪性腫瘍、軟部組織肉腫、癌腫、中皮腫、多発性骨髄腫、胃腸癌、頭頸部の腫瘍、黒色腫、前立腺肥大、新形成、上皮性新形成、白血病、リンパ腫、および他の器官における腫瘍転移からなる群より選択される、請求項32に記載の結晶形態。

10

【発明の詳細な説明】

【発明の概要】

【0001】

本発明は、とりわけ、MDM2および／もしくはMDM4、またはそれらの変異体に結合して、それぞれ、p53、またはその変異体と、MDM2および／もしくはMDM4、またはそれらの変異体との間の相互作用を阻害することができる、新規なイミダゾピロリジノン化合物、このような化合物の調製方法、このような化合物を含む医薬調製物、治療（療法および／または予防を含む）におけるこのような化合物についての使用および使用方法、ならびに／あるいは以下に具体化されるとおりの関連主題に関する。p53は、TP53、p53、TP73、p73、TP63、TP73L、p63という名称を有する遺伝子のすべておよび／またはそのコード化されたタンパク質を指す。MDM2は、MDM2、Mdm2、HDM2、Hdm2という名称を有する遺伝子のすべておよび／またはそれらのコード化されたタンパク質を指す。MDM4は、MDM4、Mdm4、HDM4、Hdm4、MDMX、MdmX、HDMX、HdmXという名称を有する遺伝子のすべておよび／またはそれらのコード化されたタンパク質を指す。

20

【0002】

タンパク質p53は、応答の中でも、増殖停止またはアポトーシス（制御された細胞死）を開始することによって、細胞完全性を制御するのを助け、かつ回復不能に損傷した細胞の増殖を阻止する腫瘍抑制タンパク質として公知である。p53は、それが、例えば、細胞周期およびアポトーシスを調節する多数の遺伝子を調節することができる転写因子であることにおいてその作用を媒介する。したがって、p53は、重要な細胞周期阻害剤である。これらの活性は、p53腫瘍サプレッサの重要な負のレギュレータであるMDM2によって嚴重に制御されている。「MDM2」（元来は「マウスダブルミニューテ2（murine double minute 2）」というオンコジーンに由来するものである）は、遺伝子およびその遺伝子によりコード化されたタンパク質の名称の両方を指す。MDM2タンパク質は、p53腫瘍サプレッサのN-末端トランス活性化領域（TAD）を認識し、したがって、p53のユビキチン依存性分解を媒介するE3ユビキチンリガーゼ、およびp53転写活性化の阻害剤の両方として機能する。

30

【0003】

MDM2タンパク質をコードする元来のマウスオンコジーンは、元来は形質転換されたマウス細胞株からクローン化されたものである。このタンパク質のヒトホモログは、その後同定され、HDM2（「ヒトダブルミニューテ2」について）と呼ばれることもある。オンコジーンとしてのMDM2の役割をさらに支持するものとして、いくつかのヒト腫瘍および増殖性疾患タイプが、とりわけ、軟組織肉腫、骨癌、例えば、骨肉腫、乳房腫瘍、膀胱腫瘍、リーフラウメニ症候群（Li-Fraumeni syndrome）、脳腫瘍、横紋筋肉腫および副腎皮質癌などを含めて、MDM2のレベルを増加させたことが示されている。MDM2ファミリーに属する別のタンパク質は、MDMXとしても知られるMDM4である。

40

【0004】

したがって、例えば、病的細胞における突然変異、多型または分子欠損による、MDM

50

2 / p 5 3 比の異常調節は、多くの増殖性疾患で見出すことができる。その言及した作用を考慮すると、MDM 2 は、腫瘍サプレッサタンパク質 p 5 3 の活性を阻害し、したがって、p 5 3 の腫瘍サプレッサ活性の喪失をもたらし、細胞の無制御増殖を妨げる調節機構を阻害する。結果として、無制御増殖が、起こり、腫瘍、白血病などの癌または他の増殖性疾患をもたらし得る。

【0005】

p 5 3 と MDM 2 またはとりわけその腫瘍形成性変異体との相互作用に干渉することができ、したがって、p 5 3 を無制御腫瘍増殖に対してその有益な作用を発揮させ、それを、例えば、蓄積させ、細胞周期を停止させ、および／または病的細胞のアポトーシスを生じさせる新たな薬物に対する必要性がある。

10

【0006】

今や、イミダゾピロリジノン化合物の新規なクラスが、MDM 2 / p 5 3 および／または MDM 4 / p 5 3 相互作用（この用語は、特に H d m 2 / p 5 3 および H d m 4 / p 5 3 相互作用を含む）の阻害、特に MDM 2 / p 5 3 相互作用の強力な阻害を示すことが見出された。特に、本明細書における本発明の化合物は、MDM 2 に結合することにより、p 5 3 と MDM 2 との相互作用の阻害剤として作用し、かつ／または MDM 4 に結合することにより、p 5 3 と MDM 4 との相互作用の阻害剤として作用する。

【0007】

したがって、対応する化合物は、多くの障害、例えば、増殖性疾患、とりわけ癌の治療に有用である新規なタイプの化合物に相当する。したがって、本発明は、薬物としてのこれらの化合物、および本明細書で示される他の発明実施形態に関する。

20

【0008】

本明細書における本発明の特に興味深い化合物は、本明細書で記載される p 5 3 - H d m 2 阻害（T R - F R E T）アッセイにおいて非常に強力である。特定の重要な化合物は、有利な薬物動態学的特性を有する。それらは、非毒性であり、副作用をあまり示さないべきである。さらに、理想的な薬物候補は、安定で、非吸湿性であり、かつ容易に製剤化される物理的形態で存在する。

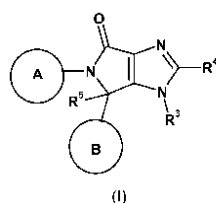
【0009】

本発明の第 1 の態様によれば、式（I）

【0010】

30

【化 1】



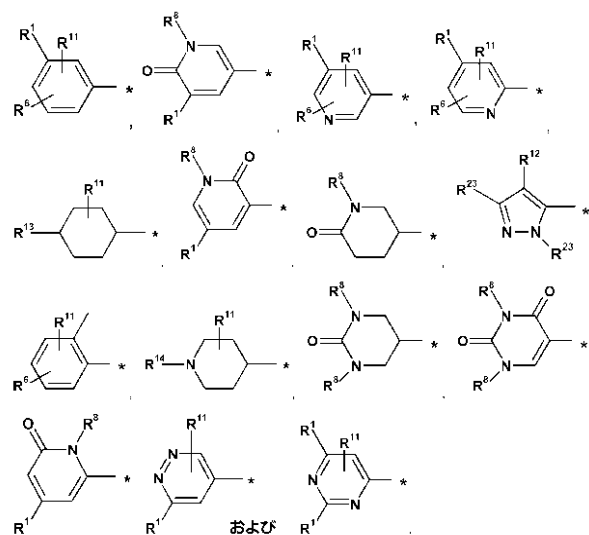
[式中、

A は

40

【0011】

【化 2】



10

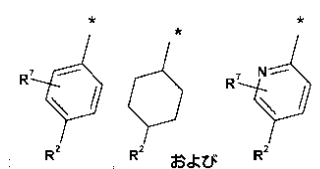
から選択され、

B は

【 0 0 1 2 】

20

【化 3】



から選択され、

R^1 の各々は、ハロおよびメチルから独立して選択され、

30

R² は、クロロ、フルオロ、トリフルオロメチル、メチル、およびシアノから選択され、

R³ は、イソプロピル、シクロプロピル、イソブチル、シクロブチルおよびシクロペンチルから選択されるか、または、R³ は、

【 0 0 1 3 】

【化 4】



(式中、R^{2,2}は、OH、OCH₃、NH₂、NHMe、NMe₂、NHCOMe、およびNHCOHから選択される)

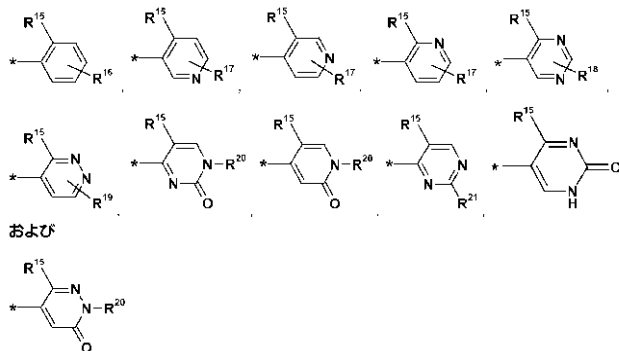
40

であり、

 $\mathbb{R}^4$ は

【 0 0 1 4 】

【化 5】



10

(式中、

R^{15} は、 OCH_3 、 CH_2CH_3 、 OH 、 OCF_3 、および H から独立して選択され、
 R^{16} は、 H 、 $-O-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ハロ、 OCF_3 、 CN 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)-$ モルホリニル-4-イル、ヒドロキシアゼチジン-1-イル-カルボニル、 $-CH_2NR^9R^{10}$ 、 $-CH_2NR^9-C(O)R^{10}$ 、 CH_2CN 、メチル-イミダゾリル-、 $-CH_2C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-CH_2C(O)O-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-N(R^9)-C(O)-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-NR^9R^{10}$ 、および $(C_1 \sim C_4)$ アルキル (1 つまたは 2

20

つの OH により任意に置換されている) から選択され、
 R^{17} は、 H 、 $O(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-CH_2C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-CH_2C(O)O-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-CH_2NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、および $-CH_2CN$ から選択され、

R^{18} は、 H 、 $O(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 OH 、 $CH_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ および アゼチジン-1-イル から選択され、前記 アゼチジン-1-イル は、 OH 、または CH_3 と OH の両方により置換されており、

R^{19} は、 H 、 $O(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)-C(O)-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、および $-C(O)NR^9R^{10}$ から

30

選択され、
 R^{20} は、 H 、 CH_3 、および $-CH_2CH_3$ から選択され、

R^{21} は、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-CH_2NR^9R^{10}$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、および CN から選択される)

から選択され、

R^5 は

- ・ H 、
- ・ ヘテロシクリル¹- $C(O)-(CH_2)_n-$ 、
- ・ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル- (前記 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル- は、 OH 、 $=O$ から独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基により任意に置換されている)、
- ・ ヘテロシクリル¹- $(C_1 \sim C_4)$ アルキル- (ここで、前記 ヘテロシクリル¹- $(C_1 \sim C_4)$ アルキル- のアルキルは、1 つまたは 2 つの OH により任意に置換されており、前記 ヘテロシクリル¹ は、メチルまたはエチルにより任意に置換され得る)、
- ・ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル- $O-C(O)-(CH_2)_m-$ 、および
- ・ シアノ

40

から選択され、

R^6 は

- ・ H 、
- ・ $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシにより任意に置換されている $(C_1 \sim C_4)$ アルキル-、
- ・ $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシにより任意に置換されている $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、

50

- ・ $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、
- ・ ハロ、
- ・ $R^9 (R^{10}) N - C(O) - (CH_2)_m -$ 、
- ・ シアノ、
- ・ $R^9 (R^{10}) N - (CH_2)_m -$ 、
- ・ $R^9 (R^{10}) N - (CH_2)_n - O - (CH_2)_m -$ 、
- ・ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル $- C(O) - (R^{10}) N - (CH_2)_m -$ 、
- ・ $- O - (CH_2)_p -$ ヘテロアリール²

から選択され、

R^7 は

- ・ H、
- ・ ハロ、および
- ・ $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシにより任意に置換されている $(C_1 \sim C_4)$ アルキル

から選択され、

R^8 の各々は、H、メチル、エチル、ヒドロキシエチル、およびメトキシエチルから独立して選択され、前記メチルまたはエチルは、1つ、2つまたは3つのフルオロ置換基により任意に置換されており、

R^9 の各々は、H、メチルまたはエチルから独立して選択され、

R^{10} の各々は、Hおよび $(C_1 \sim C_4)$ アルキルから独立して選択され、前記 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルは、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシおよびハロから独立して選択される、1つまたは2つの置換基により任意に置換されているか、

または、 R^9 と R^{10} はそれらが結合しているN原子と一緒に連結して、環炭素原子、ならびに任意にN、OおよびSから独立して選択される1個の環ヘテロ原子をさらに含む5員または6員の飽和複素環式環を形成することができ、この環がS原子を含有している場合、前記Sは、1つまたは2つのオキソ置換基により任意に置換されており、

R^{11} は、H、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、またはハロであり、

R^{12} は、Hまたはハロであり、

R^{13} は、 NH_2 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH(C(O)-CH_3)$ 、および $-C(O)-NH(CH_3)$ から選択され、

R^{14} は、 $-C(O)-NR^9(R^{10})$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(O)(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(O)O(C_1 \sim C_4)$ アルキルから選択され、

R^{23} の各々は、H、ハロ、シクロプロピル、および $(C_1 \sim C_4)$ アルキルから独立して選択され、

nは、1、2または3であり、

pは、0、1、2または3であり、

ヘテロシクリル¹ は、環炭素原子、ならびにN、OおよびSから独立して選択される1個もしくは2個の環ヘテロ原子を含む、3、4、5員または6員の完全飽和または部分不飽和の単環式基であり、

ヘテロアリール² は、環炭素原子、ならびにN、OおよびSから独立して選択される1個、2個、3個もしくは4個の環ヘテロ原子（ここで、環S原子の総数は1を超えず、環O原子の総数は1を超えない）を含む、5員または6員の完全不飽和の単環式基であり、

mは、0、1または2であり、

*は、その分子の残部への結合点を示す]

の化合物またはその塩が提供される。

【0015】

特に断りのない限り、「本発明の化合物」または「式(I)の化合物」という用語は、式(I)の化合物およびその下位の式、その塩、その化合物または塩の水和物または溶媒和物、ならびにすべての立体異性体（ジアステレオアイソマーおよびエナンチオマーを含む）、互変異性体および同位体標識化合物（重水素置換を含む）、ならびに本質的に形成

10

20

30

40

50

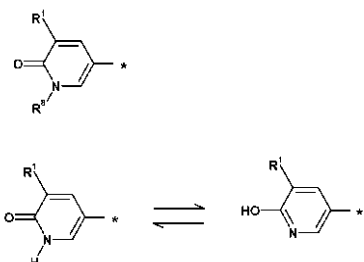
された部分（例えば、多形体、溶媒和物および／または水和物）を指す。

【0016】

例えば、「本発明の化合物」または「式（I）の化合物」は、 R^8 がHである、互変異性型で存在し得る。実施形態が互変異性体の1つを対象とする場合、その実施形態は、可能な互変異性型のすべてを含む。

【0017】

【化6】



10

【0018】

本発明の様々な実施形態が本明細書で記載される。それぞれの実施形態で具体化される特徴は、他の具体化された特徴と組み合わせられて、さらなる実施形態を与えてもよいことが理解される。本明細書を理解するため、単数で使用される用語には複数も含まれ、またその逆もある。

20

【0019】

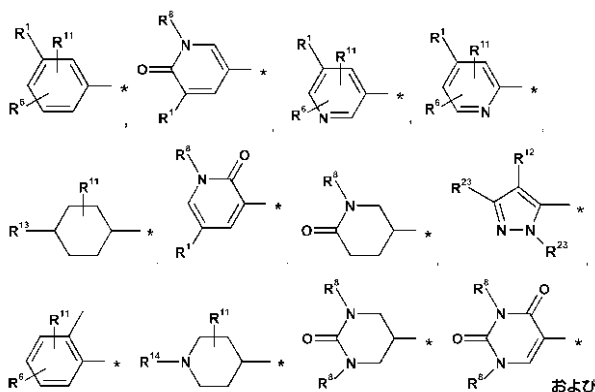
本発明の別の実施形態では、

[式中、

Aは

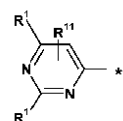
【0020】

【化7-1】



30

【化7-2】



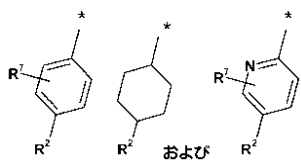
40

から選択され、

Bは

【0021】

【化 8】



から選択され、

R^1 の各々は、ハロおよびメチルから独立して選択され、

R^2 は、クロロ、フルオロ、トリフルオロメチル、メチル、およびシアノから選択され、

10

R^3 は、イソプロピル、シクロプロピル、イソブチル、シクロブチルおよびシクロペンチルから選択されるか、または、 R^3 は、

【0022】

【化 9】



(式中、 R^{22} は、OH、 OCH_3 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 NMe_2 、 $NHCOMe$ 、および $NHCOH$ から選択される)

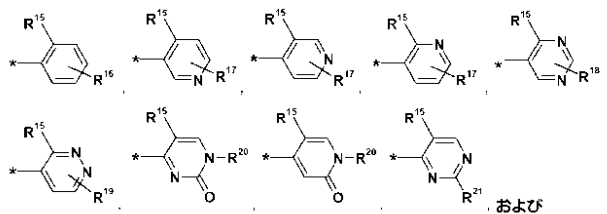
20

であり、

R^4 は

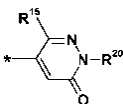
【0023】

【化 10-1】



30

【化 10-2】



(式中、

R^{15} は、 OCH_3 、 CH_2CH_3 、OH、 OCF_3 、および H から独立して選択され、

R^{16} は、H、 $-O-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ハロ、 OCF_3 、CN、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、

$-C(O)-$ モルホリニル-4-イル、ヒドロキシアゼチジン-1-イル-カルボニル、 $-CH_2NR^9R^{10}$ 、 $-CH_2NR^9-C(O)R^{10}$ 、 CH_2CN 、メ

40

チル-イミダゾリル-、 $-CH_2C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-CH_2C(O)O-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-N(R^9)-C(O)-$

$(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-NR^9R^{10}$ 、および $(C_1 \sim C_4)$ アルキル (1 つまたは 2

つの OH により任意に置換されている) から選択され、

R^{17} は、H、 $O(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-CH_2C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-CH_2C(O)O-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-CH_2NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、および $-CH_2CN$ から

選択され、

R^{18} は、H、 $O(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $CH_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ および

50

アゼチジン-1-イルから選択され、前記アゼチジン-1-イルは、OH、またはCH₃とOHの両方により置換されており、

R¹⁹は、H、O(C₁~C₄)アルキル、(C₁~C₄)アルキル、-NR⁹R¹⁰、-N(R⁹)-C(O)-(C₁~C₄)アルキル、および-C(O)NR⁹R¹⁰から選択され、

R²⁰は、H、CH₃、および-CH₂CH₃から選択され、

R²¹は、-NR⁹R¹⁰、-CH₂NR⁹R¹⁰、C(O)NR⁹R¹⁰、およびCNから選択される)

から選択され、

R⁵は

- ・ H、
- ・ ヘテロシクリル¹-C(O)-(CH₂)_n-、
- ・ (C₁~C₄)アルキル- (前記(C₁~C₄)アルキル-は、OH、=Oから独立して選択される1つまたは2つの置換基により任意に置換されている)、
- ・ ヘテロシクリル¹-(C₁~C₄)アルキル- (ここで、前記ヘテロシクリル¹-(C₁~C₄)アルキル-のアルキルは、1つまたは2つのOHにより任意に置換されており、前記ヘテロシクリル¹は、メチルまたはエチルにより任意に置換され得る)、
- ・ (C₁~C₄)アルキル-O-C(O)-(CH₂)_m-、および
- ・ シアノ

から選択され、

R⁶は

- ・ H、
- ・ (C₁~C₄)アルコキシにより任意に置換されている(C₁~C₄)アルキル-、
- ・ (C₁~C₄)アルコキシにより任意に置換されている(C₁~C₄)アルコキシ、
- ・ (C₁~C₄)アルコキシ(C₁~C₄)アルコキシ(C₁~C₄)アルキル-、
- ・ ハロ、
- ・ R⁹(R¹⁰)N-C(O)-(CH₂)_m-、
- ・ シアノ、
- ・ R⁹(R¹⁰)N-(CH₂)_m-、
- ・ R⁹(R¹⁰)N-(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-、
- ・ (C₁~C₄)アルキル-C(O)-(R¹⁰)N-(CH₂)_m-、
- ・ -O-(CH₂)_p-ヘテロアリール²

から選択され、

R⁷は

- ・ H、
- ・ ハロ、および
- ・ (C₁~C₄)アルコキシにより任意に置換されている(C₁~C₄)アルキル-

から選択され、

R⁸の各々は、H、メチル、エチル、ヒドロキシエチル、およびメトキシエチル-から独立して選択され、

R⁹の各々は、H、メチルまたはエチルから独立して選択され、

R¹⁰の各々は、Hおよび(C₁~C₄)アルキルから独立して選択され、前記(C₁~C₄)アルキルは、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシおよびハロから独立して選択される、1つまたは2つの置換基により任意に置換されているか、

または、R⁹とR¹⁰はそれらが結合しているN原子と一緒に連結して、環炭素原子、ならびに任意に、N、OおよびSから独立して選択される1個の環ヘテロ原子をさらに含む5員または6員の飽和複素環式環を形成することができ、

R¹¹は、H、(C₁~C₄)アルキル、(C₁~C₄)アルコキシ、またはハロであり、

R¹²は、Hまたはハロであり、

10

20

30

40

50

R^{13} は、 NH_2 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH(C(O)-CH_3)$ 、および $-C(O)-NH(CH_3)$ から選択され、

R^{14} は、 $-C(O)-NR^9$ (R^{10})、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(O)(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(O)O(C_1 \sim C_4)$ アルキルから選択され、

R^{23} の各々は、H、ハロ、および $(C_1 \sim C_4)$ アルキルから独立して選択され、

n は、1、2 または 3 であり、

p は、0、1、2 または 3 であり、

ヘテロシクリル¹ は、環炭素原子、ならびに N、O および S から独立して選択される 1 個もしくは 2 個の環ヘテロ原子を含む、3、4、5 員または 6 員の完全飽和または部分不飽和の単環式基であり、

ヘテロアリール² は、環炭素原子、ならびに N、O および S から独立して選択される 1 個、2 個、3 個もしくは 4 個の環ヘテロ原子（ここで、環 S 原子の総数は 1 を超えず、環 O 原子の総数は 1 を超えない）を含む、5 員または 6 員の完全不飽和の単環式基であり、

m は、0、1 または 2 であり、

* は、その分子の残部への結合点を示す]

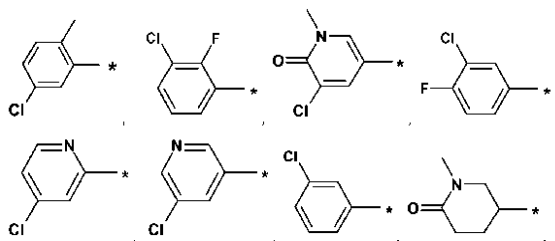
である式 (I) の化合物またはその塩が提供される。

【0024】

別の実施形態では、A は

【0025】

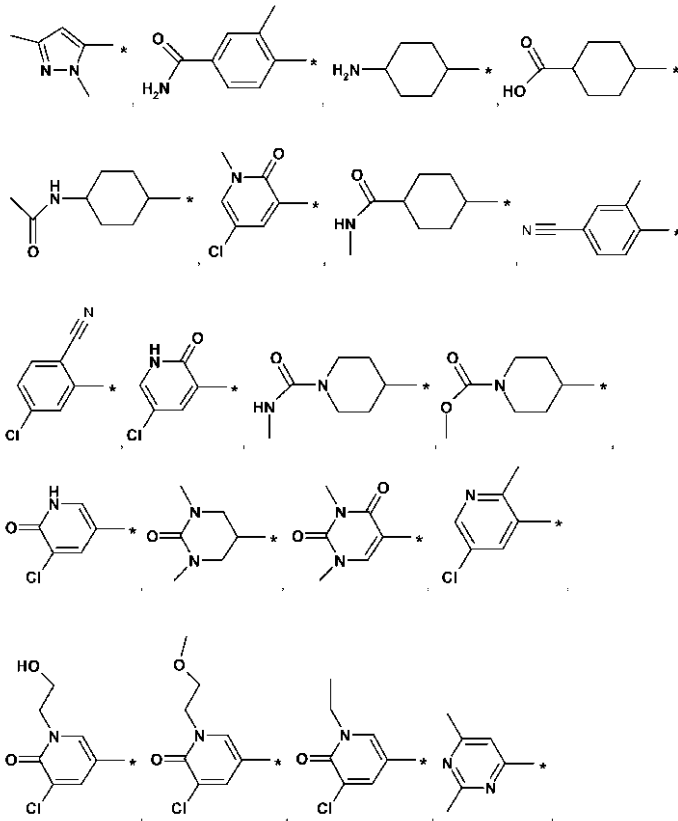
【化11-1】



10

20

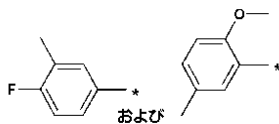
【化 1 1 - 2】



10

20

【化 1 1 - 3】



30

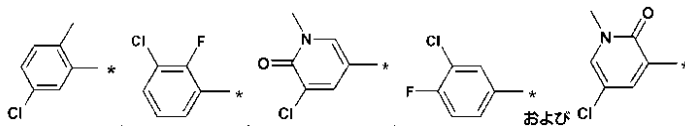
から選択される。

【0 0 2 6】

さらなる実施形態では、Aは

【0 0 2 7】

【化 1 2】



40

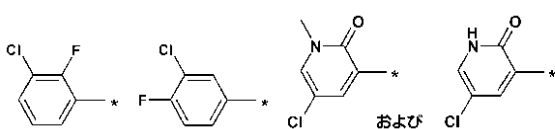
から選択される。

【0 0 2 8】

なおさらなる実施形態では、Aは

【0 0 2 9】

【化 1 3】



50

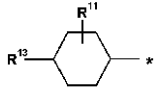
から選択される。

【0030】

別の実施形態では、Aが

【0031】

【化14】

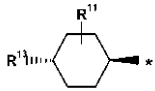


10

である場合、その立体化学は以下となる。

【0032】

【化15】

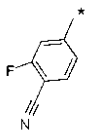
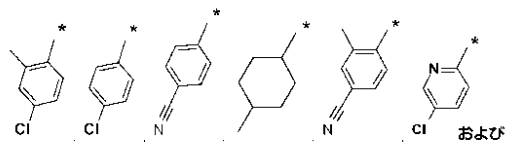


【0033】

別の実施形態では、Bは

【0034】

【化16】



30

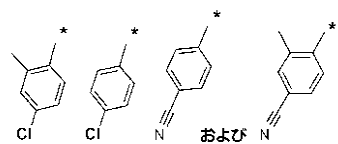
から選択される。

【0035】

さらなる実施形態では、Bは

【0036】

【化17】



40

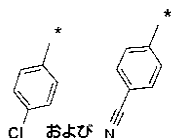
から選択される。

【0037】

なおさらなる実施形態では、Bは

【0038】

【化 1 8】



から選択される。

【0 0 3 9】

別の実施形態では、 R^1 の各々は、クロロ、フルオロ、およびメチルから独立して選択される。 10

【0 0 4 0】

別の実施形態では、 R^2 は、クロロおよびシアノから選択される。

【0 0 4 1】

別の実施形態では、 R^3 は、イソプロピル、シクロブチル、シクロプロピル、2-メトキシ-1-メチル-エチル、および2-ヒドロキシ-1-メチル-エチルから選択される。

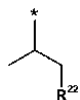
【0 0 4 2】

別の実施形態では、 R^3 は、イソプロピルおよび

【0 0 4 3】

20

【化 1 9】



から選択される。

【0 0 4 4】

特定の実施形態では、 R^3 が

【0 0 4 5】

【化 2 0】

30



である場合、その立体化学は

【0 0 4 6】

【化 2 1】



40

である。

【0 0 4 7】

別の特定の実施形態では、 R^3 が

【0 0 4 8】

【化 2 2】



50

である場合、その立体化学は

【0049】

【化23】



である。

【0050】

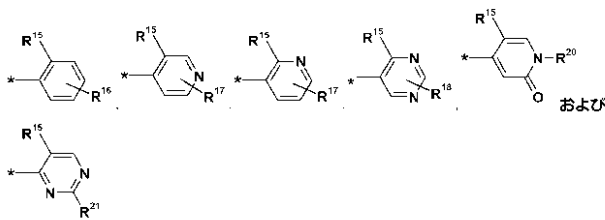
なおさらなる実施形態では、 R^3 はイソプロピルまたは1-メトキシプロパン-2-イル、特にイソプロピルである。 10

【0051】

別の実施形態では、 R^4 は

【0052】

【化24】



20

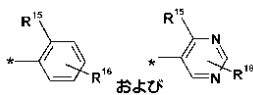
から選択される。

【0053】

さらなる実施形態では、 R^4 は

【0054】

【化25】



30

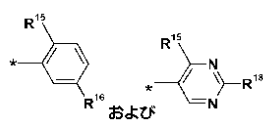
から選択される。

【0055】

さらなる実施形態では、 R^4 は

【0056】

【化26】



40

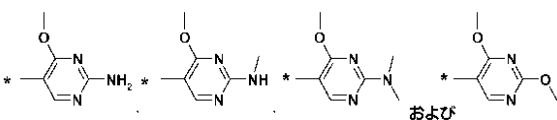
から選択される。

【0057】

なおさらなる実施形態では、 R^4 は

【0058】

【化27】

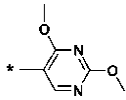


50

特に

【 0 0 5 9 】

【 化 2 8 】



から選択される。

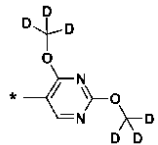
10

【 0 0 6 0 】

本明細書で議論されるとおり、「本発明の化合物」または「式（I）の化合物」という用語には、重水素置換などの同位体標識されている化合物が含まれる。こうして、本発明には、 R^4 が

【 0 0 6 1 】

【 化 2 9 】



20

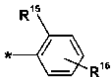
である式（I）の化合物が含まれる。

【 0 0 6 2 】

別の実施形態では、 R^4 が

【 0 0 6 3 】

【 化 3 0 】

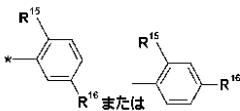


30

であるか、またはそれを含む基から選択される場合、 R^{16} は、以下の位置

【 0 0 6 4 】

【 化 3 1 】

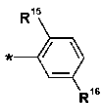


特に、

40

【 0 0 6 5 】

【 化 3 2 】



で置換されている。

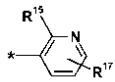
【 0 0 6 6 】

別の実施形態では、 R^4 が

50

【 0 0 6 7 】

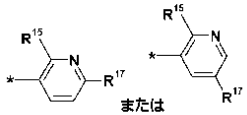
【化 3 3】



であるか、またはそれを含む基から選択される場合、 R^{17} は、以下の位置

【 0 0 6 8 】

【化 3 4】



10

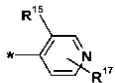
で置換されている。

【 0 0 6 9 】

別の実施形態では、 R^4 が

【 0 0 7 0 】

【化 3 5】

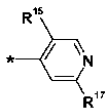


20

であるか、またはそれを含む基から選択される場合、 R^{17} は、以下の位置

【 0 0 7 1 】

【化 3 6】



30

で置換されている。

【 0 0 7 2 】

別の実施形態では、 R^4 が

【 0 0 7 3 】

【化 3 7】

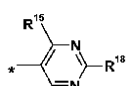


40

であるか、またはそれを含む基から選択される場合、 R^{18} は、以下の位置

【 0 0 7 4 】

【化 3 8】



で置換されている。

【 0 0 7 5 】

別の実施形態では、 R^5 は、

50

- ・ H、
 - ・ (C₁ ~ C₄) アルキル- (前記 (C₁ ~ C₄) アルキル- は、OH、=O から独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基により任意に置換されている)、
 - ・ (C₁ ~ C₄) アルキル-O-C(O)-(CH₂)_m-、および
 - ・ シアノ
- から選択される。

【0076】

別の実施形態では、R⁵ は、

- ・ H、
 - ・ (C₁ ~ C₄) アルキル- (前記 (C₁ ~ C₄) アルキル- は、OH および =O から独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基により任意に置換されている)、および
 - ・ (C₁ ~ C₄) アルキル-O-C(O)-(CH₂)_m-
- から選択される。

【0077】

さらなる実施形態では R⁵ は、H、メチル、および (C₁ ~ C₂) アルキル-O-C(O)- から選択される。

【0078】

なおさらなる実施形態では、R⁵ は、H、-C(O)-O-エチル、およびメチルから選択される。

【0079】

特定の実施形態では、R⁵ は H である。

【0080】

別の実施形態では、R⁶ は、

- ・ H、
 - ・ (C₁ ~ C₄) アルコキシにより任意に置換されている (C₁ ~ C₄) アルキル-
 - ・ (C₁ ~ C₄) アルコキシにより任意に置換されている (C₁ ~ C₄) アルコキシ、
 - ・ (C₁ ~ C₄) アルコキシ (C₁ ~ C₄) アルコキシ (C₁ ~ C₄) アルキル-
 - ・ ハロ、
 - ・ R⁹ (R¹⁰) N-C(O)-(CH₂)_m-、
 - ・ シアノ、
 - ・ R⁹ (R¹⁰) N-(CH₂)_m-、および
 - ・ (C₁ ~ C₄) アルキル-C(O)-(R¹⁰) N-(CH₂)_m-
- から選択される。

【0081】

別の実施形態では、R⁶ は、

- ・ H、
- ・ メチル、
- ・ メトキシ
- ・ ハロ、
- ・ R⁹ (R¹⁰) N-C(O)-、および
- ・ シアノ

から選択される。

【0082】

さらなる実施形態では、R⁶ は、

- ・ H、
- ・ メチル、
- ・ メトキシ
- ・ フルオロ
- ・ クロロ、
- ・ シアノおよび

【 0 0 8 3 】

【 0 0 8 4 】

【 0 0 8 5 】

10

【 0 0 8 6 】

【 0 0 8 7 】

【 0 0 8 8 】

【 0 0 8 9 】

20

【 0 0 9 0 】

30

【 0 0 9 1 】

40

【 0 0 9 2 】

【 0 0 9 3 】

50

CH₂CH₂OH)、アゼチジン-1-イルから選択され、前記アゼチジン-1-イルは、OH、またはCH₃とOHの両方により置換されている。

【0094】

さらなる実施形態では、R¹⁸は、H、OCH₃、-CH₂NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、NH₂、-NCH₃(CH₂CH₂OH)、-NH(CH₂CH₂OH)、アゼチジン-1-イルから選択され、前記アゼチジン-1-イルは、OH、またはCH₃とOHの両方により置換されている。

【0095】

別の実施形態では、R¹⁹は、H、OCH₃および-C(O)N(CH₃)₂から選択される。

10

【0096】

別の実施形態では、R²¹は、-NCH₃(CH₂CH₂OH)、C(O)NH₂、CN、N(CH₃)₂、および-C(O)N(CH₃)₂から選択される。

【0097】

別の実施形態では、R²³の各々は、H、フルオロ、メチル、およびエチルから独立して選択される。

【0098】

別の実施形態では、Aが

【0099】

【化39】

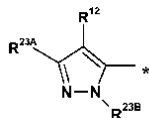
20



である場合、R²³は特に、

【0100】

【化40】



30

(式中、R^{23A}は、H、ハロ、および(C₁~C₄)アルキルから選択され、またR^{23B}は、Hおよび(C₁~C₄)アルキルから選択される)に示される、R^{23A}およびR^{23B}である。

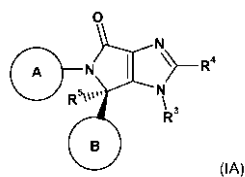
【0101】

別の実施形態では、式(I)の化合物は、式(IA)

【0102】

【化41】

40



に示される立体化学を有する。

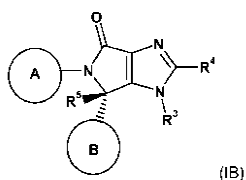
【0103】

別の実施形態では、式(I)の化合物は、式(IB)

50

【0104】

【化42】



に示される立体化学を有する。

【0105】

10

別の実施形態では、ヘテロシクリル¹は、環炭素原子、ならびにN、OおよびSから独立して選択される1個もしくは2個の環ヘテロ原子を含む、5員または6員の完全飽和の単環式基である。特に、ヘテロシクリル¹は、ピロリジニルまたはモルホリニルである。

【0106】

別の実施形態では、ヘテロアリール²は、環炭素原子、および1個、2個、3個または4個の環Nヘテロ原子を含む、5員または6員の完全不飽和の単環式基である。特に、ヘテロアリール²は、テトラゾールまたはイミダゾールである。

【0107】

便宜上、E1がそれと同一である、本発明の第1の態様の多数の実施形態(E)が以下に記載される。

20

【0108】

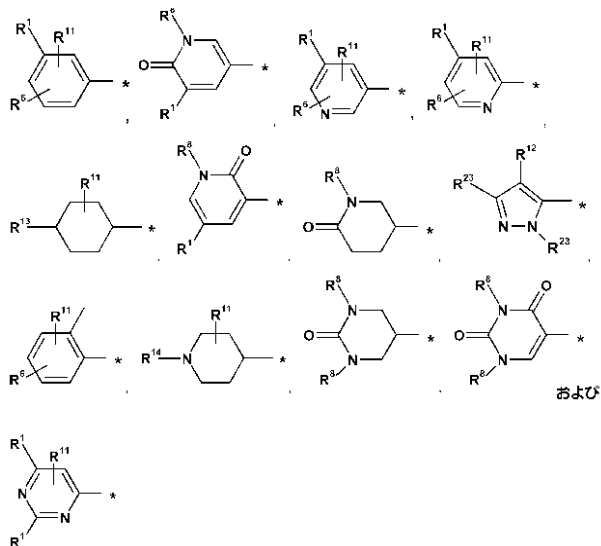
E1 上に定義されたとおりの式(I)の化合物またはその塩。

【0109】

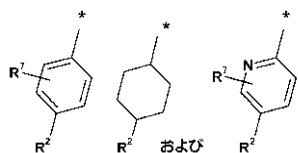
E2 Aが、

【0110】

【化43】



【化 4 4】



から選択され、

R^1 の各々が、ハロおよびメチルから独立して選択され、

R^2 が、クロロ、フルオロ、トリフルオロメチル、メチル、およびシアノから選択され、

R^3 が、イソプロピル、シクロプロピル、イソブチル、シクロブチルおよびシクロペンチルから選択されるか、または、 R^3 が、

【0 1 1 2】

【化 4 5】



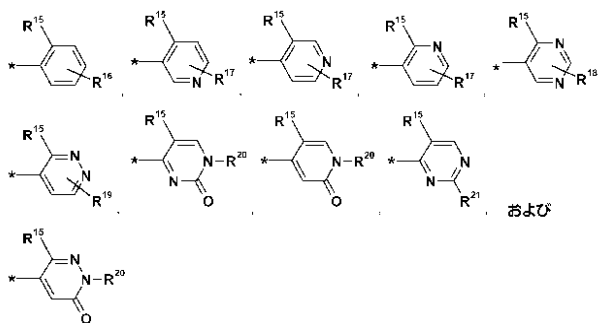
(式中、 R^{22} は、OH、 OCH_3 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 NMe_2 、 $NHCOMe$ 、および $NHCOH$ から選択される)

であり、

R^4 が

【0 1 1 3】

【化 4 6】



(式中、

R^{15} は、 OCH_3 、 CH_2CH_3 、OH、 OCF_3 、および H から独立して選択され、

R^{16} は、H、 $-O-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ハロ、 OCF_3 、CN、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)-$ モルホリニル-4-イル、ヒドロキシアゼチジン-1-イル-カルボニル、 $-CH_2NR^9R^{10}$ 、 $-CH_2NR^9-C(O)R^{10}$ 、 CH_2CN 、メチル-イミダゾリル-、 $-CH_2C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-CH_2C(O)O-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-N(R^9)-C(O)-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-NR^9R^{10}$ 、および $(C_1 \sim C_4)$ アルキル (1 つまたは 2 つの OH により任意に置換されている) から選択され、

R^{17} が、H、 $O(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-CH_2C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-CH_2C(O)O-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-CH_2NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、および $-CH_2CN$ から選択され、

R^{18} が、H、 $O(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $CH_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ および アゼチジン-1-イル から選択され、前記アゼチジン-1-イルは、OH、または CH_3 と OH の両方により置換されており、

R^{19} が、H、O ($C_1 \sim C_4$) アルキル、($C_1 \sim C_4$) アルキル、 $-NR^9 R^{10}$ 、 $-N(R^9)-C(O)-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、および $-C(O)NR^9 R^{10}$ から選択され、

R^{20} が、H、 CH_3 、および $-CH_2CH_3$ から選択され、

R^{21} が、 $-NR^9 R^{10}$ 、 $-CH_2NR^9 R^{10}$ 、 $C(O)NR^9 R^{10}$ 、および CN から選択される)

から選択され、

R^5 が

- ・ H、
- ・ ヘテロシクリル¹ $-C(O)-(CH_2)_n-$ 、
- ・ ($C_1 \sim C_4$) アルキル- (前記 ($C_1 \sim C_4$) アルキル- は、OH、=O から独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基により任意に置換されている)、
- ・ ヘテロシクリル¹ $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル- (ここで、前記ヘテロシクリル¹ $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル- のアルキルは、1 つまたは 2 つの OH により任意に置換されており、前記ヘテロシクリル¹ は、メチルまたはエチルにより任意に置換され得る)、
- ・ ($C_1 \sim C_4$) アルキル- $O-C(O)-(CH_2)_m-$ 、および
- ・ シアノ

から選択され、

R^6 が

- ・ H、
- ・ ($C_1 \sim C_4$) アルコキシにより任意に置換されている ($C_1 \sim C_4$) アルキル-、
- ・ ($C_1 \sim C_4$) アルコキシにより任意に置換されている ($C_1 \sim C_4$) アルコキシ、
- ・ ($C_1 \sim C_4$) アルコキシ ($C_1 \sim C_4$) アルコキシ ($C_1 \sim C_4$) アルキル-、
- ・ ハロ、
- ・ $R^9(R^{10})N-C(O)-(CH_2)_m-$ 、
- ・ シアノ、
- ・ $R^9(R^{10})N-(CH_2)_m-$ 、
- ・ $R^9(R^{10})N-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-$ 、
- ・ ($C_1 \sim C_4$) アルキル- $C(O)-(R^{10})N-(CH_2)_m-$ 、
- ・ $-O-(CH_2)_p$ -ヘテロアリール²

から選択され、

R^7 が

- ・ H、
- ・ ハロ、および
- ・ ($C_1 \sim C_4$) アルコキシにより任意に置換されている ($C_1 \sim C_4$) アルキル-

から選択され、

R^8 の各々が、H、メチル、エチル、ヒドロキシエチル、およびメトキシエチル- から独立して選択され、

R^9 の各々が、H、メチルまたはエチルから独立して選択され、

R^{10} の各々が、H および ($C_1 \sim C_4$) アルキルから独立して選択され、前記 ($C_1 \sim C_4$) アルキルは、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシおよびハロから独立して選択される、1 つまたは 2 つの置換基により任意に置換されているか、

または、 R^9 と R^{10} がそれらが結合している N 原子と一緒に連結して、環炭素原子、ならびに任意に N、O および S から独立して選択される 1 個の環ヘテロ原子をさらに含む 5 員または 6 員の飽和複素環式環を形成することができ、

R^{11} が、H、($C_1 \sim C_4$) アルキル、($C_1 \sim C_4$) アルコキシ、またはハロであり、

R^{12} が、H またはハロであり、

R^{13} が、 NH_2 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH(C(O)-CH_3)$ 、および $-C(O)-NH(CH_3)$ から選択され、

10

20

30

40

50

R^{14} が、 $-C(O)-NR^9$ (R^{10})、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(O)(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(O)O(C_1 \sim C_4)$ アルキルから選択され、

R^{23} の各々が、H、ハロ、および $(C_1 \sim C_4)$ アルキルから独立して選択され、

n が、1、2 または 3 であり、

p が、0、1、2 または 3 であり、

ヘテロシクリル¹ が、環炭素原子、ならびに N、O および S から独立して選択される 1 個もしくは 2 個の環ヘテロ原子を含む、3、4、5 員または 6 員の完全飽和または部分不飽和の単環式基であり、

ヘテロアリール² が、環炭素原子、ならびに N、O および S から独立して選択される 1 個、2 個、3 個もしくは 4 個の環ヘテロ原子（ここで、環 S 原子の総数は 1 を超えず、環 O 原子の総数は 1 を超えない）を含む、5 員または 6 員の完全不飽和の単環式基であり、

m が、0、1 または 2 であり、また、

* が、その分子の残部への結合点を示す、

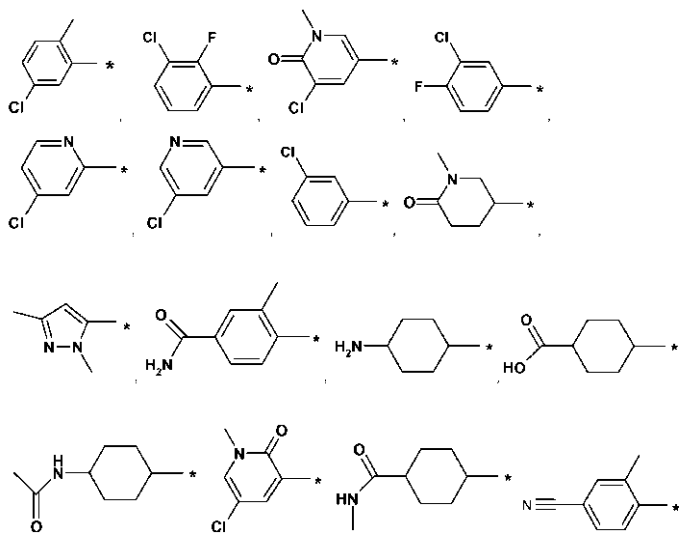
E 1 に記載の式 (I) の化合物、その塩。

【0114】

E 3 A が

【0115】

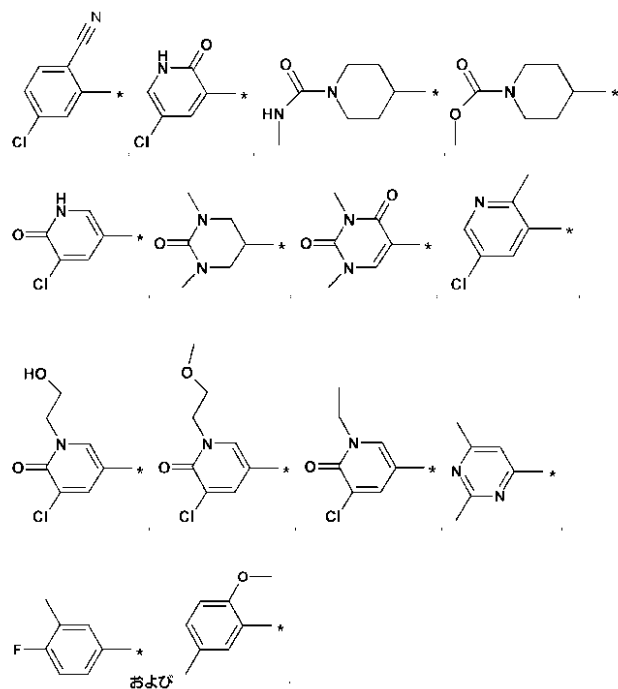
【化 47-1】



20

30

【化 4 7 - 2】



10

20

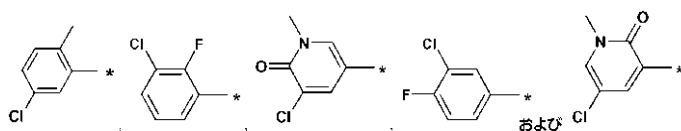
から選択される、E 1 もしくは E 2 に記載の化合物またはその塩。

【0 1 1 6】

E 4 A が

【0 1 1 7】

【化 4 8】



30

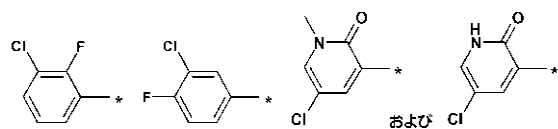
から選択される、E 1 ～ E 3 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【0 1 1 8】

E 5 A が

【0 1 1 9】

【化 4 9】



40

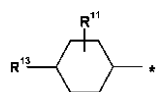
から選択される、E 1 ～ E 3 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【0 1 2 0】

E 6 A が

【0 1 2 1】

【化 5 0】

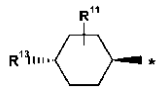


である場合、その立体化学が

50

【0122】

【化51】



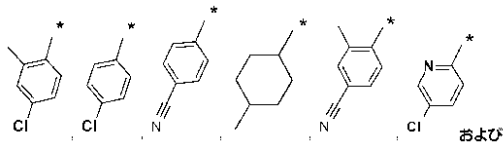
である、E1～E3のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【0123】

E7 Bが

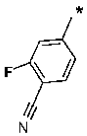
【0124】

【化52-1】



10

【化52-2】



20

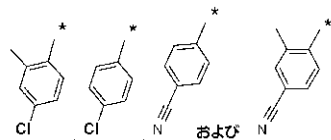
から選択される、E1～E6のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【0125】

E8 Bが

【0126】

【化53】



30

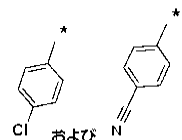
から選択される、E1～E7のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【0127】

E9 Bが

【0128】

【化54】



40

から選択される、E1～E8のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【0129】

E10 R¹の各々が、クロロ、フルオロおよびメチルから独立して選択される、E1、E2、およびE7～E9のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【0130】

E11 R²がクロロおよびシアノから選択される、E1～E6、およびE10のいずれかに記載の化合物またはその塩。

50

【0131】

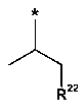
E12 R^3 がイソプロピル、シクロブチル、シクロプロピル、2-メトキシ-1-メチル-エチル、および2-ヒドロキシ-1-メチル-エチルから選択される、E1～E11のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【0132】

E13 R^3 がイソプロピルおよび

【0133】

【化55】



10

から選択される、E1～E12のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【0134】

E14 R^3 がイソプロピルまたは1-メトキシプロパン-2-イル、特にイソプロピルである、E1～E13のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【0135】

E15 R^3 が

【0136】

【化56】

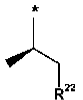


20

である場合、その立体化学が

【0137】

【化57】



30

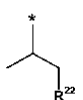
である、E1～E14のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【0138】

E16 R^3 が

【0139】

【化58】

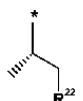


40

である場合、その立体化学が

【0140】

【化59】



である、E1～E14のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【0141】

E17 R^3 がイソプロピルである、E1～E14のいずれかに記載の化合物またはそ

50

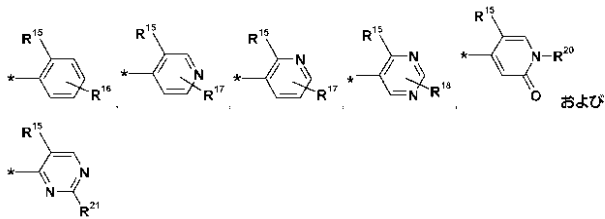
の塩。

【0142】

E18 R⁴ が

【0143】

【化60】



10

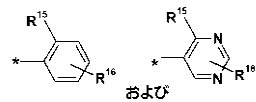
から選択される、E1～E17のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【0144】

E19 R⁴ が

【0145】

【化61】



20

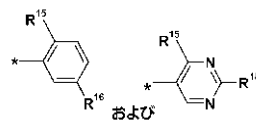
から選択される、E1～E18のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【0146】

E20 R⁴ が

【0147】

【化62】



30

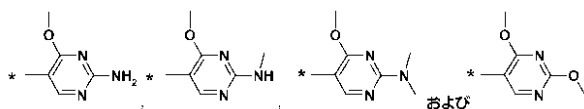
から選択される、E1～E19のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【0148】

E21 R⁴ が

【0149】

【化63】

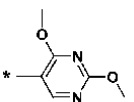


40

特に

【0150】

【化64】



50

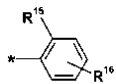
から選択される、E 1 ～ E 2 0 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【0151】

E 2 2 R⁴ が

【0152】

【化65】

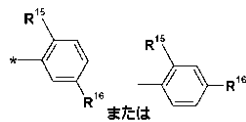


であるか、またはそれを含む基から選択される場合、R¹⁶ が、以下の位置

10

【0153】

【化66】

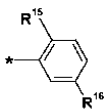


特に

【0154】

【化67】

20



で置換されている、E 1 ～ E 1 9 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

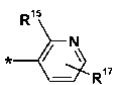
【0155】

E 2 3 R⁴ が

【0156】

【化68】

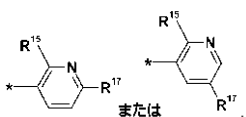
30



であるか、またはそれを含む基から選択される場合、R¹⁷ が、以下の位置

【0157】

【化69】



40

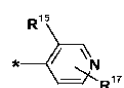
で置換されている、E 1 ～ E 1 8 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【0158】

E 2 4 R⁴ が

【0159】

【化70】

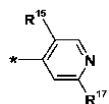


50

であるか、またはそれを含む基から選択される場合、 R^{1-7} が、以下の位置

【0160】

【化71】



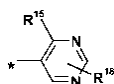
で置換されている、E1～E18のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【0161】

E25 R^4 が

【0162】

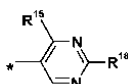
【化72】



であるか、またはそれを含む基から選択される場合、 R^{1-8} が、以下の位置

【0163】

【化73】



で置換されている、E1～E19のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【0164】

E26 R^5 が

- ・ H、
- ・ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル- (前記 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル-は、OH、=Oから独立して選択される1つまたは2つの置換基により任意に置換されている)、
- ・ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル-O-C(O)-(CH₂)_m-、および
- ・ シアノ

から選択される、E1～E25のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【0165】

E27 R^5 が

- ・ H、
- ・ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル- (前記 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル-は、OHおよび=Oから独立して選択される1つまたは2つの置換基により任意に置換されている)、および
- ・ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル-O-C(O)-(CH₂)_m-

から選択される、E1～E26のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【0166】

E28 R^5 がH、メチル、および $(C_1 \sim C_2)$ アルキル-O-C(O)-から選択される、E1～E27のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【0167】

E29 R^5 がH、-C(O)-O-エチル、およびメチルから選択される、E1～E28のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【0168】

E30 R^5 がHである、E1～E29のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【0169】

E31 R^6 が

10

20

30

40

50

- ・ H、
 - ・ $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシにより任意に置換されている $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、
 - ・ $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシにより任意に置換されている $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、
 - ・ $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、
 - ・ ハロ、
 - ・ $R^9 (R^{10}) N-C(O)-(CH_2)_m-$ 、
 - ・ シアノ、
 - ・ $R^9 (R^{10}) N-(CH_2)_m-$ 、および
 - ・ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル- $C(O)-(R^{10}) N-(CH_2)_m-$
- から選択される、E 1、E 2 および E 7 ~ E 3 0 のいずれかに記載の化合物またはその塩 10

【0170】

E 3 2 R^6 が

- ・ H、
 - ・ メチル、
 - ・ メトキシ
 - ・ ハロ、
 - ・ $R^9 (R^{10}) N-C(O)-$ 、および
 - ・ シアノ
- から選択される、E 1、E 2 および E 7 ~ E 3 1 のいずれかに記載の化合物またはその塩 20

【0171】

E 3 3 R^6 が

- ・ H、
 - ・ メチル、
 - ・ メトキシ、
 - ・ フルオロ、
 - ・ クロロ、
 - ・ シアノおよび
 - ・ $-C(O)NH_2$
- から選択される、E 1、E 2 および E 7 ~ E 3 2 のいずれかに記載の化合物またはその塩 30

【0172】

E 3 4 R^7 が H および $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、特に H および メチルから選択される、E 1 ~ E 6、および E 1 0 ~ E 3 3 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【0173】

E 3 5 R^9 の各々が、H、メチル、およびエチルから独立してから選択される、E 1 ~ E 3 4 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【0174】

E 3 6 R^{10} の各々が、H および $(C_1 \sim C_4)$ アルキルから独立して選択され、前記 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルが、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシおよびハロから独立して選択される、1 つまたは 2 つの置換基により任意に置換されている、E 1 ~ E 3 4 のいずれかに記載の化合物またはその塩。 40

【0175】

E 3 7 R^{11} が H である、E 1、E 2、および E 6 ~ E 3 6 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【0176】

E 3 8 R^{12} が H または フルオロである、E 1、E 2、および E 6 ~ E 3 6 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【0177】

E 3 9 R^{1 4} が $-C(O)-NH(CH_3)$ および $-C(O)OCH_3$ から選択される、E 1、E 2、E 7～E 9、E 1 1～E 3 0、および E 3 4～E 3 7 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【0 1 7 8】

E 4 0 R^{1 6} が H、O(C₁～C₄) アルキル、ハロ、OCF₃、CN、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH(CH_3)$ 、 $-C(O)NH(CH_2CH_2OH)$ 、 $-C(O)NH[CH(CH_3)_2]$ 、 $-C(O)-$ モルホリニル-4-イル、ヒドロキシアゼチジン-1-イル-カルボニル-、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NH-C(O)CH_3$ 、 CH_2OH 、 CH_2CN 、メチル-イミダゾリル-、 $-CH_2C(O)NH(CH_3)$ 、 $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-CH_2C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CH_2NH-C(O)CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-N(CH_3)-C(O)CH_3$ 、 $-NH-C(O)CH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)-C(O)CH_3$ および NH_2 から選択される、E 1～E 2 0、E 2 2、および E 2 6～E 3 9 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

10

【0 1 7 9】

E 4 1 R^{1 6} が H、OCH₃、ハロ、OCF₃、CN、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH(CH_3)$ 、 $-C(O)NH(CH_2CH_2OH)$ 、 $-C(O)NH[CH(CH_3)_2]$ 、 $-C(O)-$ モルホリニル-4-イル、ヒドロキシアゼチジン-1-イル-カルボニル-、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NH-C(O)CH_3$ 、 CH_2OH 、 CH_2CN 、メチル-イミダゾリル-、 $-CH_2C(O)NH(CH_3)$ 、 $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$ 、 $CH_2C(O)OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-CH_2C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CH_2NH-C(O)CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH(CH_3)_2$ および $-CH(OH)CH_3$ から選択される、E 1～E 2 0、E 2 2、および E 2 6～E 4 0 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

20

【0 1 8 0】

E 4 2 R^{1 7} が H、O(C₁～C₄) アルキル、 CH_2CN 、 $-CH_2C(O)NH(CH_3)$ 、 $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NH(CH_3)$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、および $-CH_2CN$ から選択される、E 1～E 1 8、E 2 3、E 2 4、および E 2 6～E 3 9 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

30

【0 1 8 1】

E 4 3 R^{1 7} が H、OCH₃、 CH_2CN 、 $-CH_2C(O)NH(CH_3)$ 、 $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 NH_2 、および $-CH_2CN$ から選択される、E 1～E 1 8、E 2 3、E 2 4、E 2 6～E 3 9、および E 4 2 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【0 1 8 2】

E 4 4 R^{1 8} が H、O(C₁～C₄) アルキル、 $-CH_2NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 NH_2 、 $-NCH_3(CH_2CH_2OH)$ 、 $-NH(CH_2CH_2OH)$ 、アゼチジン-1-イルから選択され、前記アゼチジン-1-イルは、OH、または CH_3 と OH の両方により置換されている、E 1～E 2 0、および E 2 5～E 3 9 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

40

【0 1 8 3】

E 4 5 R^{1 8} が H、OCH₃、 $-CH_2NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 NH_2 、 $-NCH_3(CH_2CH_2OH)$ 、 $-NH(CH_2CH_2OH)$ 、アゼチジン-1-イルから選択され、前記アゼチジン-1-イルは、OH、または CH_3 と OH の両方により置換されている、E 1～E 2 0、E 2 5～E 3 9、および E 4 4 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【0 1 8 4】

E 4 6 R^{1 9} が H、OCH₃、および $-C(O)N(CH_3)_2$ から選択される、

50

E 1 ～ E 1 7、および E 2 6 ～ E 3 9 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【0185】

E 4 7 R^{21} が、 $-NCH_3$ (CH_2CH_2OH)、 $C(O)NH_2$ 、 CN 、 $N(CH_3)_2$ 、および $-C(O)N(CH_3)_2$ から選択される、E 1 ～ E 1 8、および E 2 6 ～ E 3 9 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【0186】

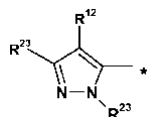
E 4 8 R^{23} の各々が、H、フルオロ、メチル、およびエチルから独立して選択される、E 1、E 2、E 7 ～ E 9、E 1 1 ～ E 3 0、E 3 4 ～ E 3 6、E 3 8、および E 4 0 ～ E 4 7 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【0187】

E 4 9 A が、

【0188】

【化74】

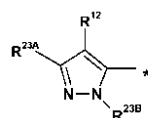


である場合、

R^{23} が、特に

【0189】

【化75】



(式中、 R^{23A} は、H、ハロおよび ($C_1 \sim C_4$) アルキルから選択され、また R^{23B} は、Hおよび ($C_1 \sim C_4$) アルキルから選択される)

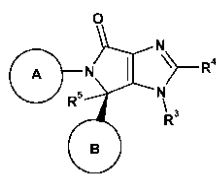
に示される R^{23A} および R^{23B} である、E 1、E 2、E 7 ～ E 9、E 1 1 ～ E 3 0、E 3 4 ～ E 3 6、E 3 8、および E 4 0 ～ E 4 8 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【0190】

E 5 0 式 (I) の化合物が、式 (IA)

【0191】

【化76】



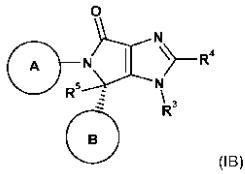
に示される立体化学を有する、E 1 ～ E 4 9 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【0192】

E 5 1 式 (I) の化合物が、式 (IB)

【0193】

【化 7 7】



に示される立体化学を有する、E 1 ～ E 4 9 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

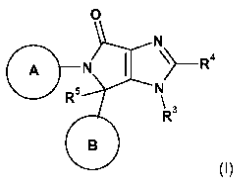
【0 1 9 4】

E 5 2 式 (I)

10

【0 1 9 5】

【化 7 8】



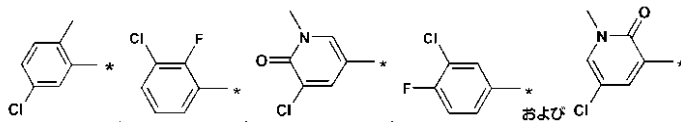
(式中、

A は

20

【0 1 9 6】

【化 7 9】



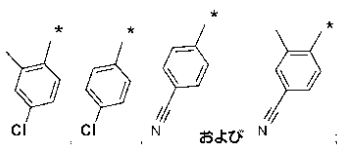
から選択され、

B は

【0 1 9 7】

30

【化 8 0】



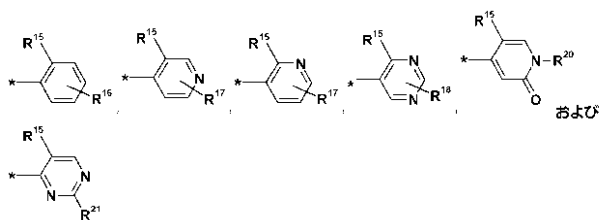
から選択され、

R³ はイソプロピルであり、R⁴ は

【0 1 9 8】

40

【化 8 1】



から選択され、

R⁵ はHであり、

50

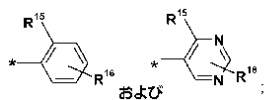
また、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{20} および R^{21} は、E 1、E 2、E 40～E 45、および E 47 のいずれかにおいて記載されているとおりである）
の化合物またはその塩。

【0199】

E 53 R^4 が、

【0200】

【化82】



10

から選択される、

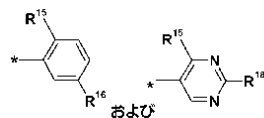
E 52 に記載の式 (I) の化合物またはその塩。

【0201】

E 54 R^4 が、

【0202】

【化83】



20

から選択される、

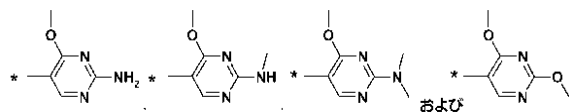
E 52 または E 53 に記載の式 (I) の化合物またはその塩。

【0203】

E 55 R^4 が、

【0204】

【化84】



30

から選択される、

E 52～E 54 のいずれかに記載の式 (I) の化合物またはその塩。

【0205】

E 56 ヘテロシクリル¹ が、環炭素原子、ならびに N、O および S から独立して選択される 1 個もしくは 2 個の環ヘテロ原子を含む、5 員または 6 員の完全飽和の単環式基である、E 1～E 25、および E 31～E 51 のいずれかに記載の式 (I) の化合物またはその塩。

【0206】

E 57 ヘテロシクリル¹ が、ピロリジニルまたはモルホリニルである、E 1～E 25、および E 31～E 51、E 56 のいずれかに記載の式 (I) の化合物またはその塩。

【0207】

E 58 ヘテロアリール² が、環炭素原子、および 1 個、2 個、3 個または 4 個の環 N ヘテロ原子を含む、5 員または 6 員の完全不飽和の単環式基である、E 1、E 2、E 7～E 30、E 34～E 37、E 40～E 47、E 50 および E 51 のいずれかに記載の式 (I) の化合物またはその塩。

【0208】

E 59 ヘテロアリール² がテトラゾールまたはイミダゾールである、E 1、E 2、E 7～E 30、E 34～E 37、E 40～E 47、E 50、E 51 および E 58 のいずれか

50

に記載の式（I）の化合物またはその塩。

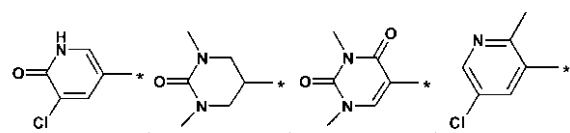
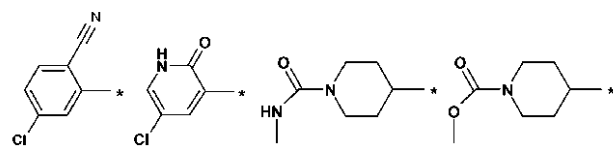
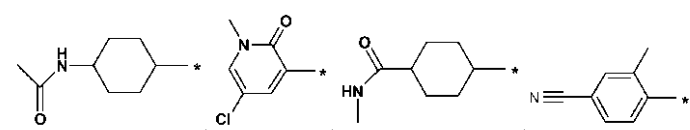
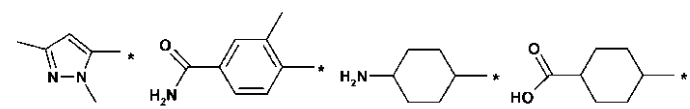
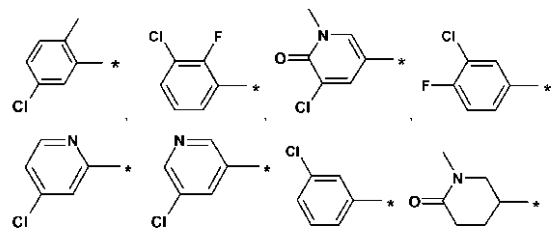
【 0 2 0 9 】

E 6 0

A は

【 0 2 1 0 】

【化 8 5 - 1】

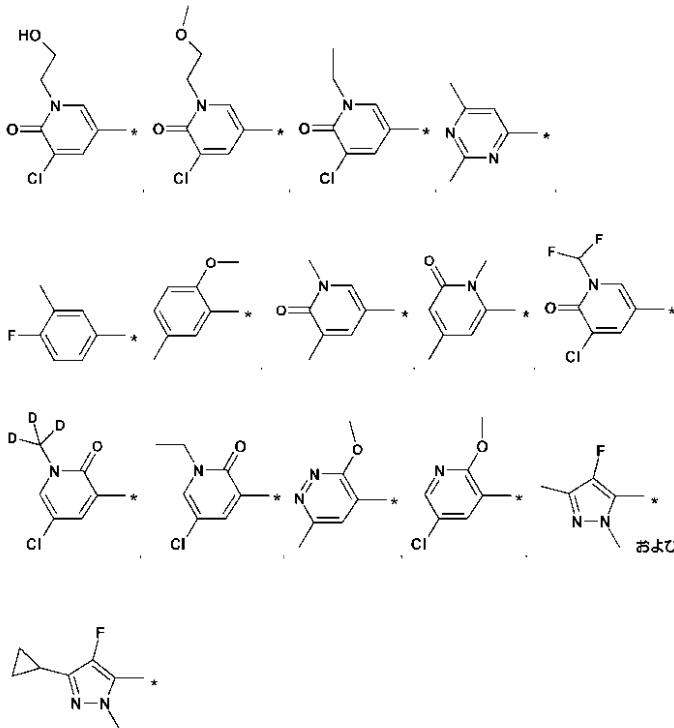


10

20

30

【化 8 5 - 2】



10

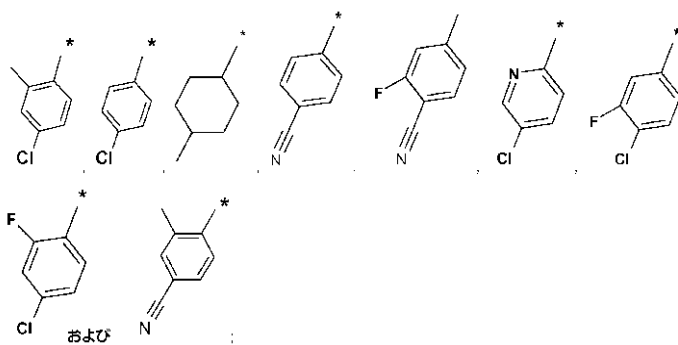
20

から選択され、

Bは

【 0 2 1 1】

【化 8 6】



30

から選択され、

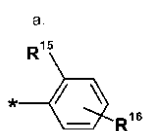
R³ は、イソプロピル、シクロブチル、シクロプロピル、2-メトキシ-1-メチル-エチル、2-ヒドロキシ-1-メチル-エチルから選択され、

40

R⁴ は

【 0 2 1 2】

【化 8 7】



(式中、R¹⁵ は、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エチル、ヒドロキシ、またはHであり、また

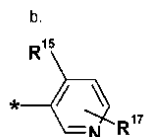
50

R^{16} は、フルオロ、H、CN、ジメチルアミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、アミノカルボニル、ヒドロキシエチルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、モルホリン-4-イルカルボニル、3-ヒドロキシアゼチジン-1-イルカルボニル、アミノメチル、メチルカルボニルアミノメチル、ヒドロキシメチル、シアノメチル、2-メチルイミダゾール-4-イル、メチルアミノカルボニルメチル、ジメチルアミノカルボニルメチル、メトキシカルボニルメチル、ヒドロキシカルボニルメチル、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシメチルカルボニルアミノメチル、1-ヒドロキシ-2-メチル-プロピルまたは1-ヒドロキシエチル；である）、

【0213】

【化88】

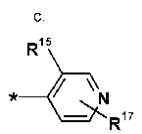
10



(式中、 R^{15} はメトキシであり、また R^{17} はHである)、

【0214】

【化89】

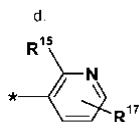


20

(式中、 R^{15} はメトキシであり、また R^{17} はH、シアノメチル、またはメチルアミノカルボニルメチルである)、

【0215】

【化90】

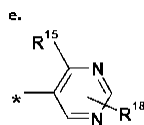


30

(式中、 R^{15} はメトキシまたはエチルであり、また R^{17} は、H、メトキシ、シアノメチルまたはエトキシカルボニルメチル、ヒドロキシカルボニルメチルまたはメチルアミノカルボニルメチルである)、

【0216】

【化91】

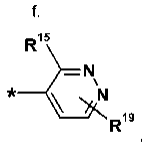


40

(式中、 R^{15} は、メトキシ、HまたはOHであり、また R^{18} は、メトキシ、H、メチルアミノ、ジメチルアミノ、アミノ、ヒドロキシエチル(メチル)アミノ、ヒドロキシエチルアミノ、3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル、3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル、OH、1,1-ジオキソ-1-チオモルホリン-4-イル、または3-ヒドロキシピペリジン-1-イルである)、

【0217】

【化 9 2】

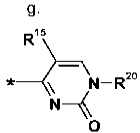


(式中、 R^{15} はメトキシであり、また R^{19} はメトキシまたはジメチルアミノカルボニルである)、

【0 2 1 8】

10

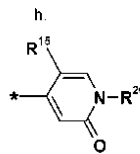
【化 9 3】



(式中、 R^{15} はメトキシであり、また R^{20} はHである)、

【0 2 1 9】

【化 9 4】

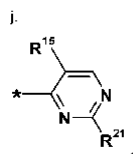


20

(式中、 R^{15} はメトキシであり、また R^{20} はメチルまたはエチルである)、

【0 2 2 0】

【化 9 5】

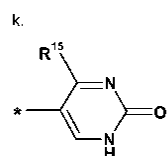


30

(式中、 R^{15} はメトキシであり、また R^{21} はメトキシ、ヒドロキシエチル (メチル) アミノ、アミノカルボニルまたはシアノ、ジメチルアミノ、ジメチルアミノカルボニルである)、

【0 2 2 1】

【化 9 6】

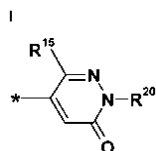


40

(式中、 R^{15} はメトキシである)、
および

【0 2 2 2】

【化 9 7】



(式中、R¹⁵ はメトキシであり、また R²⁰ はメチルである)

から選択され、

また、式中、

R⁵ は、H、エトキシカルボニル、およびメチルから選択される、

式 (I) の化合物またはその塩。

【0 2 2 3】

E 6 1

1 : 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 5, 6, - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

2 : 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - (6 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 5, 6, - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

3 : 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 - (2 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 5, 6, - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

4 : 3 - [5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メトキシ - ベンゾニトリル

5 : 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 - (2 - メトキシ - フェニル) - 5, 6, - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

6 : 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - (4 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6, - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

7 : 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6, - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

8 : 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - (2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6, - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

9 : 3 - [5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メトキシ - N, N - ジメチルベンズアミド

10 : 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メトキシ - N - メチルベンズアミド

11 : 3 - [5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - メトキシ - ベンズアミド

12 : 3 - [5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチ

10

20

30

40

50

ルーフェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - N - イソプロピル - 4 - メトキシ - ベンズアミド

13: 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 - [2 - メトキシ - 5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - フェニル] - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

14: 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - [5 - (3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - カルボニル) - 2 - メトキシ - フェニル] 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

10

15: 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 - (3 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - 5, 6, - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

16: 2 - (5 - アミノメチル - 2 - メトキシ - フェニル - 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

17: N - {3 - [5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メトキシ - ベンジル} - アセトアミド

20

18: 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - (5 - ヒドロキシメチル - 2 - メトキシ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

19: 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (5 - ヒドロキシメチル - 2 - メトキシ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

20: 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (5 - ヒドロキシメチル - 2 - メトキシ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

30

21: 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (4 - ヒドロキシメチル - 2 - メトキシ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

22: 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - (4 - ヒドロキシメチル - 2 - メトキシ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

23: 3 - [5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メトキシ - N, N - ジメチルベンズアミド

24: 3 - [5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メトキシ - ベンゾニトリル

40

25: 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 - [2 - メトキシ - 5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - フェニル] - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

26: 4 - [5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 3 - メトキシ - ベンゾニトリル

27: 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒド

50

- ロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 28: 5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-フェニル) -2- (3, 6-ピリダジン-4-イル) -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 29: 5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-2-メチル-フェニル) -2- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 30: 5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-2-メチル-フェニル) -1-イソプロピル-2- (4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン 10
- 31: 5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-フェニル) -1-イソプロピル-2- (4-メトキシ-2-メチルアミノ-ピリミジン-5-イル) -5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 32: 5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-フェニル) -2- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 33: 5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-フェニル) -2- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 34: 3- [5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-フェニル) -1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル] -4-エチル-ベンゾニトリル 20
- 35: 5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-2-メチル-フェニル) -2- (2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 36: 5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-フェニル) -2- (2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 37: 2- (2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-フェニル) -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン 30
- 38: 5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-フェニル) -2- {2- [(2-ヒドロキシ-エチル) -メチル-アミノ] -4-メトキシ-ピリミジン-5-イル} -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 39: 5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-フェニル) -2- [2- (2-ヒドロキシ-エチルアミノ) -4-メトキシ-ピリミジン-5-イル] -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 40: 4- [2- (2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] -ベンゾニトリル 40
- 41: 4- [5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -3-イソプロピル-2- (4-メトキシ-2-メチルアミノ-ピリミジン-5-イル) -6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] -ベンゾニトリル
- 42: 4- [5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -2- (2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] -ベンゾニトリル
- 43: 4- [5- (5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル) -2- (2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -3 50

ーイソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] -ベンゾニトリル

44: 4- [5- (5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル) -3-イソプロピル-2- (4-メトキシ-2-メチルアミノ-ピリミジン-5-イル) -6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] -ベンゾニトリル

45: 4- [2- (2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -5- (5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル) -3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] -ベンゾニトリル

10

46: 5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-2-メチル-フェニル) -1-イソプロピル-2- (4-メトキシ-2-メチルアミノ-ピリミジン-5-イル) -5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

47: 5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-2-メチル-フェニル) -2- (2-エチル-6-メトキシ-ピリジン-3-イル) -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

48: 2- (2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-2-メチル-フェニル) -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

49: 3- [5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-2-メチル-フェニル) -1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル] -4-エチル-ベンゾニトリル

20

50: 5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-フェニル) -1-イソプロピル-2- (4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

51: 5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-2-メチル-フェニル) -2- {2- [(2-ヒドロキシ-エチル) -メチル-アミノ] -4-メトキシ-ピリミジン-5-イル} -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

52: 5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-2-メチル-フェニル) -2- [2- (2-ヒドロキシ-エチルアミノ) -4-メトキシ-ピリミジン-5-イル] -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

30

53: 4- [2- (2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) -3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] -ベンゾニトリル

54: 4- [5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) -3-イソプロピル-2- (4-メトキシ-2-メチルアミノ-ピリミジン-5-イル) -6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] -ベンゾニトリル

55: 4- [5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) -2- (2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] -ベンゾニトリル

40

56: 4- [2- (2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -5- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] -ベンゾニトリル

57: 4- [5- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -3-イソプロピル-2- (4-メトキシ-2-メチルアミノ-ピリミジン-5-イル) -6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] -ベンゾニトリル

58: 4- [5- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -2- (2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5

50

, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] -ベンゾニトリル
59: 5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-フェニル) -2
- [2- (3-ヒドロキシ-3-メチル-アゼチジン-1-イル) -4-メトキシ-ピリ
ミジン-5-イル] -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d
] イミダゾール-4-オン

60: 5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-2-メチル-フェ
ニル) -2- [2- (3-ヒドロキシ-3-メチル-アゼチジン-1-イル) -4-メ
トキシ-ピリミジン-5-イル] -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ
[3, 4-d] イミダゾール-4-オン

61: 5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-フェニル) -2
- [2- (3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-イル) -4-メトキシ-ピリミジン-5-
イル] -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾー
ル-4-オン

10

62: 5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-2-メチル-フェ
ニル) -2- [2- (3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-イル) -4-メトキシ-ピリ
ミジン-5-イル] -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d
] イミダゾール-4-オン

63: 2- (4-アミノメチル-2-メトキシ-フェニル-5- (5-クロロ-2-メチ
ル-フェニル) -6- (4-クロロ-フェニル) -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ
-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

20

64: 5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) -6- (4-クロロ-2-メチル-
フェニル) -1-イソプロピル-2- (2-メトキシ-フェニル) -5, 6-ジヒドロ-
1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

65: 5- (5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-
イル) -6- (4-クロロ-フェニル) -2- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-
イル) -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾー
ル-4-オン

66: 5- (5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-
イル) -6- (4-クロロ-フェニル) -2- (2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピ
リミジン-5-イル) -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-
d] イミダゾール-4-オン

30

67: 2- (2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -5- (5-クロロ-
1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル) -6- (4-クロロ
-フェニル) -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミ
ダゾール-4-オン

68: 3- [5- (5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン
-3-イル) -6- (4-クロロ-フェニル) -1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4
, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル] -4-メトキ
シ-N, N-ジメチル-ベンズアミド

69: 5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) -6- (4-クロロ-フェニル) -
1-イソプロピル-2- [2-メトキシ-5- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル
] -5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

40

70: 3- [5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) -6- (4-クロロ-フェニ
ル) -1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-
d] イミダゾール-2-イル] -4-メトキシ-N, N-ジメチルベンズアミド

71: 6- (4-クロロ-2-メチル-フェニル) -5- (4-クロロ-ピリミジン-2-
イル) -1-イソプロピル-2- (2-メトキシ-フェニル) -5, 6, -ジヒドロ-
1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

72: 6- (4-クロロ-フェニル) -5- (5-クロロ-ピリジン-3-イル) -2-
(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ

50

- 1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
 73: 3- [5- (3-クロロフェニル) - 6- (4-クロロフェニル) - 1-イソ
 プロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾ
 ール-2-イル] - 4-メトキシ-N, N-ジメチルベンズアミド
 74: 4- [5- (5-クロロ-2-メチルフェニル) - 6- (4-クロロ-2-メ
 チルフェニル) - 1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロ
 ロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル] - 4-メトキシ-N, N-ジメチルベンズア
 ミド
 75: (S) - 5- (5-クロロ-2-メチルフェニル) - 6- (4-クロロ-2-メ
 チルフェニル) - 2- (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) - 1-イソプロ 10
 ピル-5, 6, -ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
 76: (R) - 5- (5-クロロ-2-メチルフェニル) - 6- (4-クロロ-2-メ
 チルフェニル) - 2- (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) - 1-イソプロ
 ピル-5, 6, -ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
 77: 4- [5- (5-クロロ-2-メチルフェニル) - 3-イソプロピル-2- (2
 -メトキシフェニル) - 6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4
 -d] イミダゾール-4-イル] - ベンゾニトリル
 78: 4- [5- (5-クロロ-2-メチルフェニル) - 2- (2-ヒドロキシフェ
 ニル) - 3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3,
 4-d] イミダゾール-4-イル] - ベンゾニトリル 20
 79: 4- [5- (3-クロロ-2-フルオロフェニル) - 2- (2, 4-ジメトキシ
 -ピリミジン-5-イル) - 3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒ
 ドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] - ベンゾニトリル
 80: 4- [5- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3-イソプロピル-2- (2
 -メトキシフェニル) - 6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3,
 4-d] イミダゾール-4-イル] - ベンゾニトリル
 81: 3- [5- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 6- (4-シアノフェ
 ニル) - 1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4
 -d] イミダゾール-2-イル] - 4-メトキシ-N, N-ジメチルベンズアミド
 82: 4- [5- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 2- (2, 4-ジメトキシ 30
 -ピリミジン-5-イル) - 3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒ
 ドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] - ベンゾニトリル
 83: 6- (4-クロロフェニル) - 1-イソプロピル-2- (2-メトキシフェ
 ニル) - 5- (1-メチル-6-オキソピペリジン-3-イル) - 5, 6-ジヒドロ-1
 H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
 84: 6- (4-クロロフェニル) - 2- (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イ
 ル) - 1-イソプロピル-5- (1-メチル-6-オキソピペリジン-3-イル) - 5
 , 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
 85: 5- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 6- (4-クロロフェニル) - 1 40
 -シクロブチル-2- (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) - 5, 6-ジヒ
 ドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
 86: 5- (5-クロロ-2-メチルフェニル) - 6- (4-クロロフェニル) - 1
 -シクロブチル-2- (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) - 5, 6-ジヒ
 ドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
 87: 4- [5- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3-シクロブチル-2- (2,
 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) - 6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒ
 ドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] - ベンゾニトリル
 88: 5- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 6- (4-クロロフェニル) - 1
 -シクロプロピル-2- (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) - 5, 6-ジヒ 50
 ドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

- 89: (S) - 5 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 6 - (4-クロロ-2-メチル-フェニル) - 2 - (5-ヒドロキシメチル-2-メトキシ-フェニル) - 1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 90: (R) - 5 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 6 - (4-クロロ-2-メチル-フェニル) - 2 - (5-ヒドロキシメチル-2-メトキシ-フェニル) - 1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 91: 6 - (4-クロロ-フェニル) - 2 - (2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) - 5 - (2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル) - 1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 92: 6 - (4-クロロ-フェニル) - 2 - (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) - 5 - (2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル) - 1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 93: {4 - [5 - (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) - 6 - (4-クロロ-2-メチル-フェニル) - 1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル] - 5-メトキシ-ピリミジン-2-イル} - アセトニトリル
- 94: 4 - [6 - (4-クロロ-フェニル) - 2 - (2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) - 1-イソプロピル-4-オキソ-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-5-イル] - 3-メチル-ベンズアミド
- 95: 4 - [6 - (4-クロロ-フェニル) - 2 - (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) - 1-イソプロピル-4-オキソ-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-5-イル] - 3-メチル-ベンズアミド
- 96: 5 - (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) - 6 - (4-クロロ-フェニル) - 1-イソプロピル-2 - (5-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリミジン-4-イル) - 5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 97: 5 - (4-アミノ-シクロヘキシル) - 6 - (4-クロロ-フェニル) - 2 - (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) - 1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 98: 4 - [6 - (4-クロロ-フェニル) - 2 - (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) - 1-イソプロピル-4-オキソ-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-5-イル] - シクロヘキサカルボン酸
- 99: N - {4 - [6 - (4-クロロ-フェニル) - 2 - (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) - 1-イソプロピル-4-オキソ-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-5-イル] - シクロヘキシル} - アセトアミド
- 100: 4 - [5 - (5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリミジン-3-イル) - 2 - (2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) - 3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] - ベンゾニトリル
- 101: 5 - (5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリミジン-3-イル) - 6 - (4-クロロ-フェニル) - 2 - (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) - 1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 102: (S) - 5 - (5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリミジン-3-イル) - 6 - (4-クロロ-フェニル) - 2 - (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) - 1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 103: (R) - 5 - (5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリミジン-3-イル) - 6 - (4-クロロ-フェニル) - 2 - (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) - 1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

10

20

30

40

50

- 104: 4- [6- (4-クロロフェニル)-2- (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-4-オキソ-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-5-イル]-シクロヘキサカルボン酸メチルアミド
- 105: 5- (3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6- (4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-2- (5-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 106: {4- [5- (5-クロロ-2-メチルフェニル)-6- (4-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-5-メトキシピリジン-2-イル}-アセトニトリル 10
- 107: {4- [5- (5-クロロ-2-メチルフェニル)-6- (4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-5-メトキシピリジン-2-イル}-アセトニトリル
- 108: {4- [5- (5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6- (4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-5-メトキシピリジン-2-イル}-アセトニトリル
- 109: 5- (3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6- (4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-2- (5-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン 20
- 110: 5- (5-クロロ-2-メチルフェニル)-6- (4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-2- (5-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 111: 5- (5-クロロ-2-メチルフェニル)-6- (4-クロロフェニル)-2- (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1- ((R)-2-メトキシ-1-メチルエチル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン 30
- 112: 5- (3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6- (4-クロロフェニル)-2- {2- [(2-ヒドロキシエチル)-メチルアミノ]-5-メトキシピリミジン-4-イル}-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 113: 5- (5-クロロ-2-メチルフェニル)-6- (4-クロロフェニル)-2- (2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-1- ((R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 114: 5- (3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6- (4-クロロフェニル)-2- {2- [(2-ヒドロキシエチル)-メチルアミノ]-5-メトキシピリミジン-4-イル}-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン 40
- 115: 5- (5-クロロ-2-メチルフェニル)-2- (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-6- (4-メチルシクロヘキシル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 116: 4- (4-クロロ-2-メチルフェニル)-5- (5-クロロ-2-メチルフェニル)-2- (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル 50

117: 5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6- (4-クロロ-フェニル)-2- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1- ((R)-2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

118: 4- [2- (2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-6- (4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-5-イル]-3-メチル-ベンゾニトリル

119: 4- [6- (4-クロロ-フェニル)-2- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-4-オキソ-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-5-イル]-3-メチル-ベンゾニトリル

10

120: 4-クロロ-2- [6- (4-クロロ-フェニル)-2- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-4-オキソ-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-5-イル]-ベンゾニトリル

121: 5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6- (4-クロロ-フェニル)-2- {2- [(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミノ]-5-メトキシ-ピリミジン-4-イル}-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

122: 5- (5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6- (4-クロロ-フェニル)-2- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

20

123: 4- [6- (4-クロロ-フェニル)-2- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-4-オキソ-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸メチルアミド

124: 4- [5- (5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-2- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

125: 4- [6- (4-クロロ-フェニル)-2- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-4-オキソ-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル

30

126: 2- {4- [5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6- (4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-5-メトキシ-ピリジン-2-イル}-N-メチル-アセトアミド

127: 5- (5-クロロ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6- (4-クロロ-フェニル)-2- (2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

128: 2- (2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-6- (4-クロロ-フェニル)-5- (1, 3-ジメチル-2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

40

129: 6- (4-クロロ-フェニル)-2- (2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-5- (1, 3-ジメチル-2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

130: 4- [5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2- (5-シアノメチル-2-メトキシ-フェニル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

50

- 1 3 1 : 4 - [5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - (5 - シアノメチル - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - 6 - オキソ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3 , 4 - d] イミダゾール - 4 - イル] - ベンゾニトリル
- 1 3 2 : 4 - [5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - (5 - シアノメチル - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - 6 - オキソ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3 , 4 - d] イミダゾール - 4 - イル] - ベンゾニトリル
- 1 3 3 : { 5 - [5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3 , 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル } - アセトニトリル
- 1 3 4 : 4 - [5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2 - シアノメチル - 5 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 6 - オキソ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3 , 4 - d] イミダゾール - 4 - イル] - ベンゾニトリル
- 1 3 5 : 4 - [5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - (2 - シアノメチル - 5 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 6 - オキソ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3 , 4 - d] イミダゾール - 4 - イル] - ベンゾニトリル
- 1 3 6 : { 4 - [5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3 , 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 5 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル } - アセトニトリル
- 1 3 7 : { 5 - [5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - シアノ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3 , 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル } - 酢酸エチルエステル
- 1 3 8 : { 5 - [5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 6 - (4 - シアノ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3 , 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル } - 酢酸
- 1 3 9 : 4 - [5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3 , 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 5 - メトキシ - ピリジン - 2 - カルボン酸アミド
- 1 4 0 : { 5 - [5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3 , 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル } - 酢酸
- 1 4 1 : { 5 - [5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 6 - (4 - シアノ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3 , 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル } - 酢酸
- 1 4 2 : 4 - [(S) - 2 - (2 - アミノ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - イソプロピル - 6 - オキソ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3 , 4 - d] イミダゾール - 4 - イル] - ベンゾニトリル
- 1 4 3 : 4 - [(R) - 2 - (2 - アミノ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - イソプロピル - 6 - オキソ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3 , 4 - d] イミダゾール - 4 - イル] - ベンゾニトリル
- 1 4 4 : 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 - [3 - (2 - メチル - 3 H - イミダゾール - 4 - イル) - フェニル] - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - d] イミダゾール - 4 - オン
- 1 4 5 : 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 , 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - d] イミダゾール - 4

10

20

30

40

50

－オン

146: {5-[5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(4-シアノ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-6-メトキシ-ピリジン-3-イル}-酢酸

147: 2-{5-[5-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-6-メトキシ-ピリジン-3-イル}-N-メチル-アセトアミド

148: 2-{5-[5-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6-(4-シアノ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-6-メトキシ-ピリジン-3-イル}-N-メチル-アセトアミド

10

149: 5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-((S)-2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

150: {5-[5-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6-(4-シアノ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-6-メトキシ-ピリジン-3-イル}-酢酸エチルエステル

20

151: 2-{5-[5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(4-シアノ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-6-メトキシ-ピリジン-3-イル}-N-メチル-アセトアミド

152: {5-[5-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-6-メトキシ-ピリジン-3-イル}-酢酸エチルエステル

153: 6-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

30

154: 2-{3-[5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-フェニル}-N-メチル-アセトアミド

155: 2-{3-[5-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-フェニル}-N, N-ジメチル-アセトアミド

156: 5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-((S)-2-メトキシ-1-メチル-エチル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

40

157: 2-{3-[5-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-フェニル}-N-メチル-アセトアミド

158: 5-(5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダ

50

ゾール-4-オン

159: 2- (2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-5- (5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6- (4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

160: 4- [(S)-5- (5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-2- (2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

161: 4- [(R)-5- (5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-2- (2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

162: {3- [5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6- (4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-フェニル}-酢酸

163: (R)-5- (5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6- (4-クロロ-フェニル)-2- (2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

164: (S)-5- (5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6- (4-クロロ-フェニル)-2- (2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

165: {3- [5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6- (4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-フェニル}-酢酸メチルエステル

166: 4- [(R)-5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

167: 4- [5- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-2-フルオロ-ベンゾニトリル

168: (R)-5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6- (4-クロロ-フェニル)-2- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

169: (S)-5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6- (4-クロロ-フェニル)-2- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

170: 4- [5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6- (4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-5-メトキシ-ピリミジン-2-カルボニトリル

171: 5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6- (4-クロロ-フェニル)-2- (2-ジメチルアミノ-5-メトキシ-ピリミジン-4-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

172: 5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6- (4-クロロ-フェニル)-2- (2-ジメチルアミノ-5-メトキシ-ピリミジン-4-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

173: 3- [5- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-6- (4-クロロ-フェ

10

20

30

40

50

ニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メトキシ - ベンズアミド
 174: 3 - [5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メトキシ - ベンズアミド
 175: 3 - [5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メトキシ - ベンズアミド
 176: 3 - [5 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メトキシ - ベンズアミド
 177: 5 - (5 - クロロ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 - (4 - メトキシ - 2 - メチルアミノ - ピリミジン - 5 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン
 178: 5 - [6 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 5 - イル] - 1, 3 - ジメチル - 1H - ピリミジン - 2, 4 - ジオン
 179: 5 - [6 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 - ジメチルアミノ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 5 - イル] - 1, 3 - ジメチル - 1H - ピリミジン - 2, 4 - ジオン
 180: 5 - [2 - (2 - アミノ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 5 - イル] - 1, 3 - ジメチル - 1H - ピリミジン - 2, 4 - ジオン
 181: 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - シクロプロピル - 2 - (2, 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン
 182: 4 - [5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 3 - イソプロピル - 6 - オキソ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - イル] - 3 - メチル - ベンゾニトリル
 183: 4 - [5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - イソプロピル - 2 - (2 - メトキシ - フェニル) - 6 - オキソ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - イル] - 3 - メチル - ベンゾニトリル
 184: 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 - ジメチルアミノ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン
 185: 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 - ジメチルアミノ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン
 186: 3 - [5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - シアノ - 2 - メチル - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メトキシ - N, N - ジメチル - ベンズアミド
 187: 4 - [5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - (1 - エチル - 5 - メトキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 6 - オキソ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - イ

10

20

30

40

50

ル] -ベンゾニトリル

188: 4 - [5 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 2 - (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) - 3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] - 3-メチル-ベンゾニトリル

189: 3 - [(R) - 5 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 6 - (4-クロロ-フェニル) - 1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル] - 4-メトキシ-N, N-ジメチル-ベンズアミド

190: 3 - [(S) - 5 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 6 - (4-クロロ-フェニル) - 1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル] - 4-メトキシ-N, N-ジメチル-ベンズアミド

10

191: 4 - [5 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 3-イソプロピル-2 - (2-メトキシ-フェニル) - 6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] - 3-メチル-ベンゾニトリル

192: 2 - (2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) - 5 - (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) - 6 - (4-クロロ-フェニル) - 1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

193: 2 - (2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) - 5 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 6 - (4-クロロ-フェニル) - 1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

20

194: 3 - [5 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 6 - (4-クロロ-フェニル) - 1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル] - 4-メトキシ-ベンゾニトリル

195: 5 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 6 - (4-クロロ-フェニル) - 1-イソプロピル-2 - [2-メトキシ-5 - (モルホリン-4-カルボニル) - フェニル] - 5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

196: 5 - (5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル) - 6 - (4-クロロ-フェニル) - 2 - (2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) - 1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

30

197: 3 - [5 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 6 - (4-クロロ-フェニル) - 1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル] - 4-メトキシ-N, N-ジメチル-ベンズアミド

198: 5 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 6 - (4-クロロ-フェニル) - 2 - (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) - 1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

199: 4 - [(S) - 5 - (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) - 2 - (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) - 3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] - ベンゾニトリル

40

200: 3 - [5 - (5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル) - 6 - (4-クロロ-フェニル) - 1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル] - 4-メトキシ-N, N-ジメチル-ベンズアミド

201: 5 - (5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル) - 6 - (4-クロロ-フェニル) - 2 - [2 - (3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-イル) - 4-メトキシ-ピリミジン-5-イル] - 1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

202: 5 - (5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル) - 6 - (4-クロロ-フェニル) - 1-イソプロピル-2 - (4-メトキシ-2

50

-メチルアミノ-ピリミジン-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
 203: (S)-2-(2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
 204: (R)-2-(2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
 205: (S)-2-(2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
 206: (R)-2-(2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
 207: 3-[6-(4-クロロ-フェニル)-5-(5-クロロ-ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-N, N-ジメチル-ベンズアミド
 208: 5-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
 209: 3-[5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-N-イソプロピル-4-メトキシ-ベンズアミド
 210: 5-(3-クロロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
 211: 3-[5-(3-クロロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-ベンゾニトリル
 212: 4-[5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-3-メトキシ-安息香酸
 213: 6-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-5-(3-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-2-[2-メトキシ-5-(モルホリン-4-カルボニル)-フェニル]-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
 214: 6-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-5-(3-クロロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
 215: 3-[6-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-5-(3-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-ベンゾニトリル
 216: 4-[5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-3-メトキシ-ベンゾニトリル
 217: 3-[(R)-6-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-4-メトキシ-ベンズアミド

10

20

30

40

50

- 218: 3-[(S)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-2-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシベンズアミド
- 219: 4-[6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-2-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-3-メトキシベンズアミド
- 220: 4-[6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-2-イル]-N-イソプロピル-3-メトキシベンズアミド 10
- 221: 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(2-エチルフェニル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン
- 222: 3-[(R)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-N, N-ジメチルベンズアミド
- 223: 3-[(S)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-N, N-ジメチルベンズアミド 20
- 224: 6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(4-クロロピリジン-2-イル)-2-(5-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェニル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン
- 225: 3-[(R)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-2-イル]-N-イソプロピル-4-メトキシベンズアミド 30
- 226: 3-[(S)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-2-イル]-N-イソプロピル-4-メトキシベンズアミド
- 227: 6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(5-クロロ-2-メチルピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-2-(2-メトキシフェニル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン
- 228: N-{3-[6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-2-イル]-4-メトキシベンジル}-2-ヒドロキシアセトアミド 40
- 229: 5-[5-クロロ-1-(2-ヒドロキシエチル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル]-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-2-(2-メトキシフェニル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン
- 230: 5-[5-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル]-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-2-(2-メトキシフェニル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン
- 231: 5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3 50

－イル)－6－(4－クロロ－2－メチル－フェニル)－1－イソプロピル－2－(2－メトキシ－フェニル)－5, 6－ジヒドロ－1H－ピロロ [3, 4－d] イミダゾール－4－オン

232: 5－(5－クロロ－1－エチル－6－オキソ－1, 6－ジヒドロ－ピリジン－3－イル)－6－(4－クロロ－2－メチル－フェニル)－1－イソプロピル－2－(2－メトキシ－フェニル)－5, 6－ジヒドロ－1H－ピロロ [3, 4－d] イミダゾール－4－オン

233: 2－(2－アミノ－ピリジン－4－イル)－5－(3－クロロ－2－フルオロ－フェニル)－6－(4－クロロ－フェニル)－1－イソプロピル－5, 6－ジヒドロ－1H－ピロロ [3, 4－d] イミダゾール－4－オン

234: 5－(3－クロロ－2－フルオロ－フェニル)－6－(4－クロロ－フェニル)－2－[5－(1－ヒドロキシ－2－メチル－プロピル)－2－メトキシ－フェニル]－1－イソプロピル－5, 6－ジヒドロ－1H－ピロロ [3, 4－d] イミダゾール－4－オン

235: 5－(3－クロロ－2－フルオロ－フェニル)－6－(4－クロロ－フェニル)－2－[5－(1－ヒドロキシ－エチル)－2－メトキシ－フェニル]－1－イソプロピル－5, 6－ジヒドロ－1H－ピロロ [3, 4－d] イミダゾール－4－オン

236: 5－(3－クロロ－2－フルオロ－フェニル)－6－(4－クロロ－フェニル)－1－イソプロピル－2－(4－メトキシ－ピリジン－3－イル)－5, 6－ジヒドロ－1H－ピロロ [3, 4－d] イミダゾール－4－オン

237: 5－(5－(3－クロロ－2－フルオロフェニル)－6－(4－クロロフェニル)－1－イソプロピル－4－オキソ－1, 4, 5, 6－テトラヒドロピロロ [3, 4－d] イミダゾール－2－イル)－6－メトキシ－N, N－ジメチルピリダジン－3－カルボキサミド

238: 2－(4－(5－(5－クロロ－1－メチル－2－オキソ－1, 2－ジヒドロピリジン－3－イル)－6－(4－クロロ－2－メチルフェニル)－1－イソプロピル－4－オキソ－1, 4, 5, 6－テトラヒドロピロロ [3, 4－d] イミダゾール－2－イル)－5－メトキシピリジン－2－イル)アセトニトリル

239: 4－(5－(3－クロロ－2－フルオロフェニル)－2－(2－(シアノメチル)－5－メトキシピリジン－4－イル)－3－イソプロピル－6－オキソ－3, 4, 5, 6－テトラヒドロピロロ [3, 4－d] イミダゾール－4－イル)－3－メチルベンゾニトリル

240: 4－(5－(3－クロロ－4－フルオロフェニル)－2－(2－(シアノメチル)－5－メトキシピリジン－4－イル)－3－イソプロピル－6－オキソ－3, 4, 5, 6－テトラヒドロピロロ [3, 4－d] イミダゾール－4－イル)ベンゾニトリル

241: {4－[5－(3－クロロ－4－フルオロ－フェニル)－6－(4－クロロ－フェニル)－1－イソプロピル－4－オキソ－1, 4, 5, 6－テトラヒドロ－ピロロ [3, 4－d] イミダゾール－2－イル]－5－メトキシ－ピリジン－2－イル}－アセトニトリル

242: 4－[5－(5－クロロ－2－メチル－フェニル)－2－(2－シアノメチル－5－メトキシ－ピリジン－4－イル)－3－イソプロピル－6－オキソ－3, 4, 5, 6－テトラヒドロ－ピロロ [3, 4－d] イミダゾール－4－イル]－3－メチル－ベンゾニトリル

243: 6－(4－クロロ－フェニル)－5－(2, 6－ジメチル－ピリミジン－4－イル)－1－イソプロピル－2－(5－メトキシ－1－メチル－2－オキソ－1, 2－ジヒドロ－ピリジン－4－イル)－5, 6－ジヒドロ－1H－ピロロ [3, 4－d] イミダゾール－4－オン

244: 5－(3－クロロ－2－フルオロ－フェニル)－6－(4－クロロ－フェニル)－1－イソプロピル－2－(3－メトキシ－1－メチル－6－オキソ－1, 6－ジヒドロ－ピリダジン－4－イル)－5, 6－ジヒドロ－1H－ピロロ [3, 4－d] イミダゾール

10

20

30

40

50

ル-4-オン

245: 5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

246: 4-[5-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-イソプロピル-2-(4-メトキシ-2-メチルアミノ-ピリミジン-5-イル)-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル]-2-フルオロ-ベンゾニトリル

247: 4-[5-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル]-2-フルオロ-ベンゾニトリル

248: 4-[5-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル]-2-フルオロ-ベンゾニトリル

249: 4-[5-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-2-イル]-5-メトキシ-ピリミジン-2-カルボン酸ジメチルアミド

250: {4-[(S)-5-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-2-イル]-5-メトキシ-ピリミジン-2-イル}-アセトニトリル

251: {4-[(R)-5-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-2-イル]-5-メトキシ-ピリミジン-2-イル}-アセトニトリル

252: 4-[(S)-5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-(2-シアノメチル-5-メトキシ-ピリジン-4-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

253: 4-[(R)-5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-(2-シアノメチル-5-メトキシ-ピリジン-4-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

254: 4-[(S)-5-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(2-シアノメチル-5-メトキシ-ピリジン-4-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

255: 4-[(R)-5-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(2-シアノメチル-5-メトキシ-ピリジン-4-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

256: 4-[5-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-3-((R)-2-メトキシ-1-メチル-エチル)-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

257: 4-[5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-3-((R)-2-メトキシ-1-メチル-エチル)-6-

10

20

30

40

50

オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル
]-ベンゾニトリル

258: 5-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)
-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-((R)-2-メトキシ-
1-メチル-エチル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-
4-オン

259: 5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)
-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-((R)-2-メトキシ-
1-メチル-エチル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-
4-オン

10

260: 6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-
イル)-5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-1-イソプロピル-5, 6-ジ
ヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

261: 6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-
イル)-1-イソプロピル-5-(2-メトキシ-5-メチル-フェニル)-5, 6-ジ
ヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

262: 6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-
イル)-5-(2, 6-ジメチル-ピリミジン-4-イル)-1-イソプロピル-5, 6-
ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

263: (S)-2-(2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-5-(3-
クロロ-4-フルオロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピ
ル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

20

264: (R)-2-(2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-5-(3-
クロロ-4-フルオロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピ
ル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

265: (S)-2-(2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-5-(3-
クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピ
ル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

266: (R)-2-(2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-5-(3-
クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピ
ル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

30

267: 6-(4-クロロ-フェニル)-5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)
-1-イソプロピル-2-(5-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-
ピリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-
4-オン、および

268: 6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-2-(5-メトキシ-1-
メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-5-(2-メトキシ-
5-メチル-フェニル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-
4-オン。

269: 5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-
イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-2-(2-メトキシ-ピ
リミジン-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-
4-オン

40

270: 5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-
イル)-6-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-1-イソプロピル-2-(2-
メトキシ-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミ
ダゾール-4-オン

271: 6-(4-クロロ-2-フェニル)-5-(1, 5-ジメチル-6-オキソ-1,
6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-2-(2-メトキシ-ピリ
ミジン-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4

50

ーオン

272: 6-(4-クロロフェニル)-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

273: 6-(4-クロロ-2-フェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

274: 6-(4-クロロ-2-フェニル)-1-シクロブチル-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

10

275: 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

276: 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

277: 4-[5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル

20

278: 4-[5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル

279: (S)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジヒドロキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

30

280: (R)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

281: (S)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

282: (S)-5-(5-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

40

283: (R)-5-(5-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

284: 6-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

50

285: 6-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

286: 5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

287: 6-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

10

288: 4-[(R)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル

289: 4-[(S)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル

20

290: 6-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

291: 6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-5-(1, 4-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-2-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

292: 6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-5-(1, 5-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

30

293: 6-(4-クロロフェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-5-(1, 5-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

294: 5-(5-クロロ-1-ジフルオロメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

40

295: 5-(5-クロロ-1-メチル-d3-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

296: 5-(5-クロロ-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

297: 5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピ

50

リミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

298: 5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-2-(4-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリミジン-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

299: 6-(4-クロロ-フェニル)-5-(2, 6-ジメチル-ピリミジン-4-イル)-1-イソプロピル-2-(5-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

10

300: 6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5-(3-メトキシ-6-メチル-ピリダジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

301: 5-(5-クロロ-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

302: 6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5-(3-メトキシ-6-メチル-ピリダジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

20

303: 6-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

304: 6-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

305: 6-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

30

306: 6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-5-(4-フルオロ-2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

307: (S)-5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

40

308: (R)-5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

309: 6-(4-クロロ-フェニル)-5-(5-シクロプロピル-4-フルオロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

310: 6-(4-クロロ-フェニル)-5-(5-シクロプロピル-4-フルオロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-1-イソプロピル-2-(5-メトキシ-1

50

－メチル－2－オキソ－1，2－ジヒドロ－ピリジン－4－イル）－5，6－ジヒドロ－1H－ピロロ [3，4-d] イミダゾール－4－オン

311：4－ {5－ (3－クロロ－2－フルオロフェニル)－2－ [2－ (1，1－ジオキソ－1－チオモルホリン－4－イル)－4－メトキシ－ピリミジン－5－イル]－3－イソプロピル－6－オキソ－3，4，5，6－テトラヒドロ－ピロロ [3，4-d] イミダゾール－4－イル}－ベンゾニトリル

312：4－ {5－ (3－クロロ－2－フルオロフェニル)－2－ [2－ ((S)－3－ヒドロキシ－ピペリジン－1－イル)－4－メトキシ－ピリミジン－5－イル]－3－イソプロピル－6－オキソ－3，4，5，6－テトラヒドロ－ピロロ [3，4-d] イミダゾール－4－イル}－ベンゾニトリル

313：2－ (2－アミノ－4－メトキシピリミジン－5－イル)－5－ (3－クロロ－4－フルオロフェニル)－6－ (4－クロロフェニル)－1－ ((R)－1－メトキシプロパン－2－イル)－5，6－ジヒドロピロロ [3，4-d] イミダゾール－4 (1H)－オン

314：2－ (2－アミノ－4－メトキシピリミジン－5－イル)－5－ (5－クロロ－2－メチルフェニル)－6－ (4－クロロフェニル)－1－ ((R)－1－メトキシプロパン－2－イル)－5，6－ジヒドロピロロ [3，4-d] イミダゾール－4 (1H)－オン

315：(R)－5－ (3－クロロ－2－フルオロフェニル)－6－ (4－クロロフェニル)－2－ (2，4－ジメトキシピリミジン－5－イル)－1－ ((R)－1－ヒドロキシプロパン－2－イル)－5，6－ジヒドロピロロ [3，4-d] イミダゾール－4 (1H)－オン

316：(S)－5－ (3－クロロ－2－フルオロフェニル)－6－ (4－クロロフェニル)－2－ (2，4－ジメトキシピリミジン－5－イル)－1－ ((R)－1－ヒドロキシプロパン－2－イル)－5，6－ジヒドロピロロ [3，4-d] イミダゾール－4 (1H)－オン

317：(S)－5－ (3－クロロ－4－フルオロフェニル)－6－ (4－クロロフェニル)－2－ (2，4－ジメトキシピリミジン－5－イル)－1－ ((R)－1－メトキシプロパン－2－イル)－5，6－ジヒドロピロロ [3，4-d] イミダゾール－4 (1H)－オン

318：(R)－5－ (3－クロロ－4－フルオロフェニル)－6－ (4－クロロフェニル)－2－ (2，4－ジメトキシピリミジン－5－イル)－1－ ((R)－1－メトキシプロパン－2－イル)－5，6－ジヒドロピロロ [3，4-d] イミダゾール－4 (1H)－オン

319：5－ (5－クロロ－1－メチル－6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－3－イル)－6－ (4－クロロフェニル)－2－ (2，4－ジメトキシピリミジン－5－イル)－1－ ((R)－1－メトキシプロパン－2－イル)－5，6－ジヒドロピロロ [3，4-d] イミダゾール－4 (1H)－オン

320：5－ (5－クロロ－1－メチル－2－オキソ－1，2－ジヒドロピリジン－3－イル)－6－ (4－クロロフェニル)－2－ (2，4－ジメトキシピリミジン－5－イル)－1－ ((R)－1－メトキシプロパン－2－イル)－5，6－ジヒドロピロロ [3，4-d] イミダゾール－4 (1H)－オン

321：5－ (5－クロロ－1－メチル－6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－3－イル)－6－ (4－クロロフェニル)－2－ (2－ (ジメチルアミノ)－4－メトキシピリミジン－5－イル)－1－ ((R)－1－メトキシプロパン－2－イル)－5，6－ジヒドロピロロ [3，4-d] イミダゾール－4 (1H)－オン

322：(S)－5－ (5－クロロ－1－メチル－2－オキソ－1，2－ジヒドロピリジン－3－イル)－6－ (4－クロロフェニル)－2－ (2，4－ジメトキシ－d6－ピリミジン－5－イル)－1－ ((R)－1－メトキシプロパン－2－イル)－5，6－ジヒドロピロロ [3，4-d] イミダゾール－4 (1H)－オン

10

20

30

40

50

3 2 3 : (S) - 5 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシピリミジン - 5 - イル) - 1 - ((R) - 1 - メトキシプロパン - 2 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 (1H) - オン

3 2 4 : (R) - 5 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシピリミジン - 5 - イル) - 1 - ((R) - 1 - メトキシプロパン - 2 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 (1H) - オン

3 2 5 : (S) - 5 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2 - (ジメチルアミノ) - 4 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1 - ((R) - 1 - メトキシプロパン - 2 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 (1H) - オンおよび

3 2 6 : (R) - 5 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2 - (ジメチルアミノ) - 4 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1 - ((R) - 1 - メトキシプロパン - 2 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 (1H) - オン

から選択される式 (I) の化合物またはその塩。

【0 2 2 4】

E 6 2 :

6 6 : 5 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 - ジメチルアミノ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

7 5 : (S) - 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6, - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

7 9 : 4 - [5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 3 - イソプロピル - 6 - オキソ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - イル] - ベンゾニトリル

1 0 1 : 5 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

1 0 2 : (S) - 5 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

1 2 2 : 5 - (5 - クロロ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

1 6 0 : 4 - [(S) - 5 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - ジメチルアミノ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 3 - イソプロピル - 6 - オキソ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - イル] - ベンゾニトリル

1 6 4 : (S) - 5 - (5 - クロロ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 - ジメチルアミノ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

1 9 9 : 4 - [(S) - 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2, 4 -

10

20

30

40

50

ジメトキシーピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

205: (S)-2-(2-アミノ-4-メトキシーピリミジン-5-イル)-5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

281: (S)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシーピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

282: (S)-5-(5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシーピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

10

286: 5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシーピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

289: 4-[(S)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシーピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-2-フルオロ-ベンゾニトリル

20

295: 5-(5-クロロ-1-メチル-d3-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシーピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

296: 5-(5-クロロ-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシーピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

297: 5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシーピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

30

304: 6-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-2-(2, 4-ジメトキシーピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

317: (S)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-((R)-1-メトキシプロパン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4 (1H) -オンおよび

40

322: (S)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-d6-ピリミジン-5-イル)-1-((R)-1-メトキシプロパン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4 (1H) -オン

から選択される式 (I) の化合物またはその塩。

【0225】

E63:

102: (S)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシーピリミ

50

ジーン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

199: 4-[(S)-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

282: (S)-5-(5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

317: (S)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-((R)-1-メトキシプロパン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-(1H)-オンおよび

322: (S)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-d6-ピリミジン-5-イル)-1-((R)-1-メトキシプロパン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-(1H)-オン

から選択される式 (I) の化合物またはその塩。

【0226】

上記定義において、ハロは、フルオロ、クロロまたはブロモ、特にフルオロまたはクロロを意味する。

【0227】

必要数の炭素原子を含有する、アルキル、およびアルコキシ基は、非分岐または分岐であり得る。アルキルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、sec-ブチルおよびt-ブチルが挙げられるが、これらに限定されない。アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、sec-ブトキシおよびt-ブトキシが挙げられる。

【0228】

「=O」は、オキソ置換基を意味する。

【0229】

本発明による具体的な好ましい化合物は、以下の実施例項に列挙されるものである。

【0230】

式 (I) の化合物中に、同じタイプのR基が2つ以上存在する場合、それらの各々は、互いに独立して選択されてもよい。すなわち、それらは同一の基または原子である必要はない。

【0231】

本明細書で使用される場合、「異性体」という用語は、同じ分子式を有するが、原子の配列および配置が異なる、異なる化合物を指す。また、本明細書で使用される場合、「光学異性体」または「立体異性体」という用語は、本発明の所与の化合物について存在し得る様々な立体異性配置のいずれかを指し、幾何異性体を含む。置換基は、炭素原子のキラル中心で結合していてもよいことが理解される。「キラル」という用語は、それらの鏡像パートナーに重ね合わせることができない特性 (property of non-superimposability) を有する分子を指し、「アキラル」という用語は、それらの鏡像パートナーに重ね合わせることができる分子を指す。したがって、本発明は、化合物のエナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体を含む。「エナンチオマー」は、互いに重ね合わせることができない鏡像である立体異性体の対である。エナンチオマーの対の1:1混合物は、「ラセミ」混合物である。この用語は、適切な場合にラセミ混合物を示すために使用される。「ジアステレオアイソマー」は、少なくとも2個の不斉原子を有するが、互いに鏡像でない立体異性体である。絶対立体化学は、Cahn-Ingold-Prelog R-S系によって特定される。化合物が純粋なエナンチオマーである場合、それぞれのキラル炭素での

10

20

30

40

50

立体化学は、RまたはSのいずれかによって特定され得る。その絶対配置が知られていない分割化合物は、ナトリウムD線の波長で平面偏光を回転させる方向（右旋性または左旋性）に依存して（+）または（-）と指定され得る。本明細書で記載されるある種の化合物は、1個以上の不斉中心または軸を含有し、したがって、エナンチオマー、ジアステレオマー、および絶対立体化学の用語で、（R）-または（S）-と定義され得る他の立体異性形態を生じさせ得る。

【0232】

出発材料および手順の選択に依存して、化合物は、可能な異性体の1つの形態で、またはその混合物として、例えば、純粋光学異性体として、または不斉炭素原子の数に依存してラセミ体混合物およびジアステレオアイソマー混合物などの異性体混合物として存在し得る。本発明は、ラセミ混合物、ジアステレオマー混合物および光学的に純粋な形態を含めて、このような可能な異性体のすべてを含むことが意味される。光学活性（R）-および（S）-異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を用いて調製されてもよい、または慣用技術を用いて分割されてもよい。化合物が二重結合を含有する場合、置換基は、EまたはZ配置であり得る。化合物が二置換シクロアルキルを含有する場合、シクロアルキル置換基は、シス-またはトランス-配置を有し得る。互変異性型のすべても、含まれることが意図される。

10

【0233】

本明細書で使用される場合、「塩（単数）」または「塩（複数）」という用語は、本発明の化合物の酸付加塩または塩基付加塩を指す。「塩」は、特に「薬学的に許容される塩」を含む。「薬学的に許容される塩」という用語は、本発明の化合物の生物学的有効性および特性を保持し、典型的には生物学的にもその他の点でも望ましくないことはない塩を指す。多くの場合、本発明の化合物は、アミノ基および／もしくはカルボキシル基またはそれらに類似の基の存在によって酸性塩および／または塩基性塩を形成することができる。

20

【0234】

薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸および有機酸と共に形成され得、例えば、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物／臭化水素酸塩、重炭酸塩／炭酸塩、重硫酸塩／硫酸塩、カンファースルホン酸塩、塩化物／塩酸塩、クロルテオフィリン酸塩、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、馬尿酸塩、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフトエ酸塩、ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモン酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、ポリガラクトツロ酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩およびトリフルオロ酢酸塩があり得る。

30

【0235】

塩が誘導され得る無機酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが挙げられる。

40

【0236】

塩が誘導され得る有機酸としては、例えば、酢酸、プロピロン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルホサリチル酸などが挙げられる。薬学的に許容される塩基付加塩は、無機および有機塩基と共に形成され得る。

【0237】

塩が誘導され得る無機塩基としては、例えば、アンモニウム塩、および周期表の第I～XI列からの金属が挙げられる。ある種の実施形態において、塩は、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛、および銅から誘導され

50

；特に適切な塩としては、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩が挙げられる。

【0238】

塩が誘導され得る有機塩基としては、例えば、第一級、第二級および第三級アミン、天然由来の置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂などが挙げられる。ある種の有機アミンとしては、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート (choline)、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リジン、メグルミン、ピペラジンおよびトロメタアミンが挙げられる。

【0239】

本発明の薬学的に許容される塩は、慣用の化学的方法によって、塩基性または酸性部分から合成され得る。一般に、このような塩は、これらの化合物の遊離酸形態を、化学量論的量の適当な塩基（例えば、Na、Ca、Mg、またはKの水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩など）と反応させることによって、またはこれらの化合物の遊離塩基形態を、化学量論的量の適当な酸と反応させることによって調製され得る。このような反応は、典型的には、水中もしくは有機溶媒中で、またはこれら2つの混合物中で行われる。一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水性媒体の使用が、実用的な場合に望ましい。さらなる適切な塩のリストは、例えば、“Remington's Pharmaceutical Sciences”, 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985)；およびStahl and Wermuthによる“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)に見出すことができる。

【0240】

本明細書で示されるいずれの式もまた、化合物の同位体標識された形態に加えて、標識されていない形態を表すことが意図される。同位体標識化合物は、1個以上の原子が、選択された原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられていること以外は、本明細書で示される式によって示される構造を有する。本発明の化合物中に組み込まれ得る同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、および塩素の同位体、例えば、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I が挙げられる。本発明は、本明細書で定義されるとおりの様々な同位体標識化合物、例えば、その中に ^3H および ^{14}C などの放射性同位体が存在するもの、または ^2H および ^{13}C などのその中に非放射性同位体が存在するものを含む。このような同位体標識化合物は、薬物または基質組織分布アッセイを含めて、代謝試験（ ^{14}C による）、反応動態試験（例えば、 ^2H または ^3H による）、検出またはイメージング技術、例えば、ポジトロン放出断層撮影 (PET) または単光子放出コンピュータ断層撮影 (SPECT) に、または患者の放射線治療に有用である。特に、 ^{18}F または標識化合物は、PETまたはSPECT試験に特に望ましいことがある。式 (I) の同位体標識化合物は、一般に当業者に知られた慣用技術によって、または付随する実施例および調製に記載されるものと類似の方法によって、前に用いた非標識試薬に代えて、適当な同位体標識試薬を用いて調製され得る。

【0241】

さらに、より重い同位体、特に重水素（すなわち、 ^2H またはD）での置換は、より大きな代謝安定性、例えば、インビボ半減期の増加または投与量要件の減少または治療指数の改善によってもたらされるある種の治療上の利点を与え得る。この文脈における重水素は、式 (I) の化合物の置換基とみなされることが理解される。このようなより重い同位体、具体的には重水素の濃度は、同位体濃縮係数で定義され得る。本明細書で使用される場合の「同位体濃縮係数」という用語は、特定の同位体の存在度と天然の存在度との比を意味する。本発明の化合物中の置換基が重水素と指定される場合、このような化合物は、各指定重水素原子について少なくとも3500（各指定重水素原子で52.5%重水素取込み）、少なくとも4000（60%重水素取込み）、少なくとも4500（67.5%重水素取込み）、少なくとも5000（75%重水素取込み）、少なくとも5500（8

2. 5 %重水素取込み)、少なくとも6000 (90 %重水素取込み)、少なくとも6333. 3 (95 %重水素取込み)、少なくとも6466. 7 (97 %重水素取込み)、少なくとも6600 (99 %重水素取込み)、または少なくとも6633. 3 (99. 5 %重水素取込み) の同位体濃縮係数を有する。

【0242】

本発明による薬学的に許容される溶媒和物としては、結晶化の溶媒が、同位体的に置換されている、例えば、D₂O、d₆-アセトン、d₆-DMOであり得るものが挙げられる。

【0243】

本発明の化合物、すなわち、水素結合のためのドナーおよび／またはアクセプターとして作用することができる基を含有する式 (I) の化合物は、適切な共結晶形成剤 (co-crystal formers) と共結晶を形成することができる。これらの共結晶は、公知の共結晶形成手順によって式 (I) の化合物から調製され得る。このような手順は、結晶化条件下で式 (I) の化合物を共結晶形成剤と、溶液中で粉碎、加熱、共昇華、共融、または接触させ、それにより形成された共結晶を単離することを含む。適切な共結晶形成剤としては、国際公開第2004/078163号に記載されたものが挙げられる。したがって、本発明はさらに、式 (I) の化合物を含む共結晶を提供する。

【0244】

p53は、Matlashewski et al., in EMBO J.3, 3257-62(1984)より記載されたとおりのヒトタンパク質それ自体、もしくは関連ファミリーメンバー (例えば、Kaghad et al. in Cell 90, 809-19 (1997)に記載されたとおりのp73およびYang et al in Mol Cell 2, 305-16 (1998)に記載されたとおりのp63) (本明細書でp53野性型とも称される)、または任意のその変異体 (例えば、1個以上、例えば、1~200個のアミノ酸の欠失、挿入および／または交換による、スプライス変異体、突然変異体、フラグメントまたはアイソフォーム) であって、例えば、Pietenpol et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA 91, 1998-2002 (1994)に記載された増殖抑制アッセイにおいて、好ましくは増殖抑制におけるp53活性の少なくとも1%、より好ましくは少なくとも5%、さらにより好ましくは少なくとも10%、20%、30%、40%、50%または50%超をなお維持することができ、p53野性型の対応する配列と比較する場合、その全配列と少なくとも20%、より好ましくは少なくとも25%の同一性、例えば、その部分配列と少なくとも90%の同一性を示すものを指す。別に言及されない場合、p53は、一般にTP53、p53、TP73、p73、TP63、TP73L、p63、またはまさに定義されたとおりの、それぞれ、その変異体に関する。

【0245】

上に既に示されたとおりに、MDM2 (とりわけ、MDM2またはその変異体として言及される場合) は、一般にMDM2、Mdm2、HDM2、Hdm2の名称を有する遺伝子のすべておよび／またはそのコード化されたタンパク質、またはそれらの変異体を指す。MDM4 (とりわけ、MDM4またはその変異体として言及される場合) は、MDM4、Mdm4、HDM4、Hdm4、MDMX、MdmX、HDMX、HdmXの名称を有する遺伝子のすべておよび／またはそれらのコード化されたタンパク質、またはそれらの変異体を指す。

【0246】

MDM2は、とりわけ、EMBO J. 10, 1565-9, Fakharzadeh et al., 1991に記載されたMDM2に関し、その変異体は、以下に記載されるアッセイ系においてp53に依然として結合するその変異体 (例えば、1個以上、例えば、1~430個のアミノ酸の欠失、挿入および／または交換による、スプライス変異体、アイソフォーム、フラグメント、突然変異体またはオンコジーン) であって、最初に記載されたとおりの全長タンパク質に対応し、MDM2のp53への親和性の好ましくは少なくとも0. 5%、より好ましくは少なくとも5%、10%、20%、30%、40%またはとりわけ50%以上を有し、最初に記載されたまたは具体的に以下に言及されるとおりのMDM2またはHDM2への少なく

とも20%、より好ましくは少なくとも25%の配列同一性を有するものを指す。別に言及されない場合、MDM2は、一般にMDM2、Mdm2、HDM2もしくはHdm2、またはまさに定義されたとおりの、それぞれ、その変異体に関する。

【0247】

MDM4は、具体的にはGenomics 43, 34-42, Shvarts et al., 1997に記載されたとおりのMDM4に関し、その変異体は、以下に記載されるアッセイ系においてp53に依然として結合するその変異体（例えば、1個以上、例えば、1～430個のアミノ酸の欠失、挿入および／または交換による、スプライス変異体、アイソフォーム、フラグメント、突然変異体またはオンコジーン）であって、最初に記載されたとおりの全長タンパク質に対応し、MDM4のp53への親和性の好ましくは少なくとも0.5%、より好ましくは少なくとも5%、10%、20%、30%、40%またはとりわけ50%以上を有し、最初に記載されたまたは具体的に以下に言及されるとおりのMDM4、MDMX、HDM4またはHDM2への少なくとも20%、より好ましくは少なくとも25%の配列同一性を有するものを指す。別に言及されない場合、MDM4は、一般にMDM4、Mdm4、HDM4、Hdm4、MDMX、MdmX、HDMXもしくはHdmX、またはまさに定義されたとおりの、それぞれ、その変異体に関する。

10

【0248】

タンパク質とその変異体の配列同一性（しばしば相同性とも呼ばれる）のパーセントは、このために一般的に用いられるコンピュータプログラム、例えば、Gapプログラム（Wisconsin Sequence Analysis Package, Version 8 for Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, Madison Wisconsin, USA（これは、Smith and Waterman (Adv. Appl. Math. 2: 482-489 (1981)のアルゴリズムを使用し、とりわけ、ギャップ開始ペナルティ12およびギャップ伸長ペナルティ1でアフィンギャップ検索を使用する）によって好ましくは求められる。

20

【0249】

言及される場合の「その変異体」は、1個以上の変異体（複数可）を意味する。

【0250】

プロトオンコジーンは、突然変異または発現増加のいずれかの後に、オンコジーンになり得る正常遺伝子である。プロトオンコジーンは、細胞増殖または分化を調節するのを助けるタンパク質をコードする。プロトオンコジーンは、通常はそれらのタンパク質産物を介して、シグナル伝達および分裂促進シグナルの実行にしばしば関与する。活性化後、プロトオンコジーン（またはその産物）は、オンコジーンである腫瘍誘発剤になる。

30

【0251】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」という用語は、当業者に知られているとおりに（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp.1289-1329を参照されたい）、任意およびすべての、溶媒、分散媒体、コーティング剤、界面活性剤、酸化防止剤、保存剤（例えば、抗菌剤、抗真菌剤）、等張剤、吸収遅延剤、塩、保存剤、薬物安定剤、結合剤、賦形剤、崩壊剤、潤沢剤、甘味剤、芳香剤、染料など、およびそれらの組合せを含む。何らかの従来の担体が活性成分と不適合である場合以外は、治療または医薬組成物におけるその使用が企図される。

40

【0252】

「治療有効量」の本発明の化合物という用語は、対象の生物学的または医学的応答を引き起こす、例えば、酵素もしくはタンパク質活性を低減もしくは阻害する、または症状を改善する、状態を軽減する、疾患の進行を遅くもしくは遅延する、または疾患を予防するなどする、本発明の化合物の量を指す。1つの非限定的な実施形態において、「治療有効量」という用語は、対象に投与される場合、(1) (i) MDM2および／もしくはMDM4によって媒介された、または(ii) MDM2および／もしくはMDM4活性に関連する、または(iii) MDM2および／もしくはMDM4の活性（正常または異常な）により特徴付けられた状態、または障害もしくは疾患の少なくとも部分的な軽減、阻害、予防および／または改善、あるいは(2) MDM2および／またはMDM4の活性の低減

50

または阻害、あるいは（３）MDM 2 および／またはMDM 4 の発現の低減または阻害に対して有効である、本発明の化合物の量を指す。別の非限定的な実施形態において、「治療有効量」という用語は、細胞、または組織、または非細胞生物材料、または媒体に投与される場合、MDM 2 および／もしくはMDM 4 の活性の少なくとも部分的な低減もしくは阻害；またはMDM 2 および／もしくはMDM 4 の発現の少なくとも部分的な低減もしくは阻害に対して有効である、本発明の化合物の量を指す。

【0253】

さらなる実施形態において、式（I）の化合物は、特にMDM 2 の活性と関連する障害または疾患の治療に有用である。

【0254】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、動物を指す。典型的には、動物は哺乳動物である。対象は、例えば、霊長類（例えば、ヒト、男性または女性）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、魚類、鳥類なども指す。ある種の実施形態において、対象は霊長類である。さらに他の実施形態において、対象はヒトである。

【0255】

本明細書で使用される場合、「阻害する（inhibit）」、「阻害（inhibition）」または「阻害している（inhibiting）」という用語は、所与の状態、症状、または障害、もしくは疾患の低減または抑制、あるいは生物学的活性または過程のベースライン活性のかなりの低下を指す。

【0256】

本明細書で使用される場合、任意の疾患または障害についての「治療する（treat）」、「治療している（treating）」または「治療（treatment）」という用語は、一実施形態において、疾患または障害の改善（すなわち、疾患またはその臨床症状の少なくとも1つの発症の減速または停止または低減）を指す。別の実施形態において、「治療する」、「治療している」または「治療」は、患者によって認識できないことがあるものを含めて、少なくとも1つの物理的パラメータの軽減または改善を指す。さらに別の実施形態において、「治療する」、「治療している」または「治療」は、疾患または障害の、物理的な（例えば、認識できる症状の安定化）、生理学的な（例えば、物理的パラメータの安定化）のいずれかの、または両方のモジュレートを指す。さらに別の実施形態において、「治療する」、「治療している」または「治療」は、疾患または障害の発現または発症または進行の予防または遅延を指す。

【0257】

本明細書で使用される場合、対象が治療「を必要としている」は、このような対象が、このような治療から生物学的に、医学的にまたは生活の質において利益を得る場合である。

【0258】

本明細書で使用される場合、本発明の文脈において（とりわけ、特許請求の範囲の文脈において）使用される「1つの（a）」、「1つの（an）」、「その（the）」という用語および同様の用語は、本明細書で特に断りのないか、または文脈により明らかに矛盾しない限り、単数形および複数形の両方に及ぶと解釈されるべきである。

【0259】

本明細書で記載される方法のすべては、特に断りのないか、またはそうでなければ文脈により明らかに矛盾しない限り、任意の適切な順序で行われ得る。実施例のいずれかおよびすべての例の使用、または本明細書で与えられる例示的な言語（例えば、「例えば～など（such as）」は、単に本発明をよりよく明らかにすることが意図され、別に特許請求される本発明の範囲に限定を課すものではない。

【0260】

本発明の化合物（複数可）の任意の不斉原子（例えば、炭素など）は、ラセミ体またはエナンチオマー濃縮の、例えば、（R）－、（S）－または（R，S）－配置で存在し得

10

20

30

40

50

る。ある種の実施形態において、それぞれの不斉原子は、(R)－または(S)－配置において少なくとも50%エナンチオマー過剰、少なくとも60%エナンチオマー過剰、少なくとも70%エナンチオマー過剰、少なくとも80%エナンチオマー過剰、少なくとも90%エナンチオマー過剰、少なくとも95%エナンチオマー過剰、または少なくとも99%エナンチオマー過剰を有する。不飽和二重結合と一緒に原子での置換基は、存在する場合、シス－(Z)－またはトランス－(E)－型で存在してもよい。

【0261】

したがって、本明細書で使用される場合、本発明の化合物は、可能な異性体、回転体、アトロプ異性体、互変異性体またはそれらの混合物、例えば、実質的に純粋な幾何(シスまたはトランス)異性体、ジアステレオマー、光学異性体(対掌体)、ラセミ体またはそれらの混合物のうちの1つの形態であり得る。

10

【0262】

得られた異性体の混合物のいずれも、成分の物理化学的差に基づいて、純粋なまたは実質的に純粋な幾何または光学異性体、ジアステレオマー、ラセミ体に、例えば、クロマトグラフィーおよび/または分別結晶によって分離され得る。

【0263】

得られた最終生成物または中間体のラセミ体のいずれも、公知の方法、例えば、光学活性酸または塩基で得られた、そのジアステレオマー塩の分離、および光学活性酸性または塩基性化合物の遊離によって、光学対掌体に分割され得る。したがって、特に、塩基性部分は、例えば、光学活性酸、例えば、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジ-O, O'-p-トルオイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸またはカンファー-10-スルホン酸と形成された塩の分別結晶によって、本発明の化合物をそれらの光学対掌体に分割するために用いられてもよい。ラセミ体生成物も、キラルクロマトグラフィー、例えば、キラル吸着剤を用いて高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)によって分割され得る。

20

【0264】

さらに、本発明の化合物(それらの塩を含む)はまた、それらの水和物の形態で得られるか、またはそれらの結晶化のために用いられる他の溶媒を含み得る。本発明の化合物は、本質的にまたは設計によって、薬学的に許容される溶媒(水を含む)との溶媒和物を形成してもよく;したがって、本発明は、溶媒和および非溶媒和形態の両方を包含することが意図される。「溶媒和物」という用語は、1種以上の溶媒分子と一緒に本発明の化合物(その薬学的に許容される塩を含む)の分子複合体を指す。このような溶媒分子は、医薬技術分野で一般的に用いられるものであり、受容者に無害であることが知られており、例えば、水、エタノールなどである。「水和物」という用語は、溶媒分子が水である複合体を指す。本発明の化合物は、その塩、水和物および溶媒和物を含めて、本質的にまたは設計により多形を形成する。溶媒和物または水和物は、式(I)の化合物の結晶形態の生成において有用となることがある。

30

【0265】

別の態様では、本発明は、本明細書で定義する式(I)の化合物またはその塩、および1種以上の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。別の態様では、本発明は、治療有効量の本明細書で定義する式(I)の化合物またはその塩、および1種以上の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

40

【0266】

医薬組成物は、特定の経路の投与、例えば、経口投与、非経口投与、および直腸投与などのために製剤化され得る。さらに、本発明の医薬組成物は、固体形態(限定することなく、カプセル剤、錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤または坐剤を含む)、または液体形態(限定することなく、溶液剤、懸濁剤または乳濁剤を含む)で調合され得る。医薬組成物は、従来の医薬操作、例えば、滅菌にかけることができ、および/または従来の不活性な、希釈剤、滑沢剤、または緩衝化剤(buffering agent)、ならびにアジュバント、例えば、保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤および緩衝剤(buffer)などを含有することができる。

50

【0267】

典型的には、医薬組成物は、

a) 希釈剤、例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロースおよび／またはグリシン；

b) 滑沢剤、例えば、シリカ、タルカム、ステアリン酸、そのマグネシウムもしくはカルシウム塩および／またはポリエチレングリコール；また錠剤のための、

c) 結合剤、例えば、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび／またはポリビニルピロリドン；必要に応じて、

d) 崩壊剤、例えば、デンプン、寒天、アルギン酸もしくはそのナトリウム塩、または発泡混合物 (effervescent mixture)；ならびに／あるいは

e) 吸収剤、着色剤、香料および甘味料

と一緒に、活性成分を含む錠剤またはゼラチンカプセル剤である。

【0268】

錠剤は、当技術分野で知られた方法によって、フィルムコーティングされているか、腸溶コーティングされているかのいずれであってもよい。

【0269】

経口投与のための適切な組成物としては、錠剤、ロゼンジ剤、水性または油性懸濁剤、分散性散剤または顆粒剤、乳剤、硬質または軟質カプセル剤、またはシロップ剤もしくはエリキシル剤の形態で有効量の本発明の化合物を含む。経口使用が意図された組成物は、医薬組成物の製造のための当技術分野で知られたいずれの方法によっても調製され、このような組成物は、薬学的にエレガントで口当たりがよい調製物を与えるために、甘味剤、芳香剤、着色剤および保存剤からなる群から選択される1種以上の薬剤を含有し得る。錠剤は、錠剤の製造に適する非毒性の薬学的に許容される賦形剤と混合して活性成分を含有してもよい。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム；造粒剤および崩壊剤、例えば、トウモロコシデンプン、またはアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチンまたはアカシア；および滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクである。錠剤は、胃腸管における崩壊および吸収を遅延させ、それにより、長期間にわたって持続作用を与えるために公知技術によってコーティングされていなくても、コーティングされていてもよく、例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料を用いることができる。経口使用のための製剤は、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはカオリンと混合される硬質ゼラチンカプセル剤として、または活性成分が、水もしくは油媒体、例えば、ラッカセイ油、液体パラフィンもしくはオリーブ油と混合される軟質ゼラチンカプセル剤として提示され得る。

【0270】

ある種の注射可能な組成物は、水性等張性溶液または懸濁液であり、坐剤は、有利には脂肪乳剤または懸濁剤から調製される。前記組成物は、滅菌されていてもよく、ならびに／またはアジュバント、例えば、保存剤、安定剤、湿潤剤もしくは乳化剤、溶解促進剤、浸透圧を調節する塩、および／または緩衝剤を含有してもよい。さらに、それらは、他の治療上価値のある物質を含有してもよい。前記組成物は、それぞれ、従来の混合、造粒またはコーティング方法によって調製され、約0.1～75%、または約1～50%の活性成分を含有する。

【0271】

経皮適用のための適切な組成物は、適切な担体と一緒に有効量の本発明の化合物を含む。経皮送達に適した担体は、ホストの皮膚の通過を補助するために吸収可能な薬理学的に許容される溶媒を含む。例えば、経皮装置は、裏当て部材を含む包帯、任意に担体と一緒に化合物を含有する容器 (reservoir)、任意に長期間にわたって制御されかつあらかじめ定められた流量でホストの皮膚の化合物を送達するための流量制御バリアー、および皮

膚に装置を固定する手段の形態である。

【0272】

例えば、皮膚および目への局所適用のための適切な組成物としては、水溶液剤、懸濁液剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、または例えば、エアゾール剤による送達のための噴霧可能製剤などが挙げられる。このような局所送達系は、特に皮膚適用、例えば、皮膚癌の治療のための、例えば、日焼け止めクリーム剤、ローション剤、スプレー剤における予防的使用などに適当である。したがって、それらは、特に、当技術分野で周知の、化粧品を含めて、局所製剤での使用に適する。このようなものは、可溶化剤、安定剤、張度向上剤、緩衝剤および保存剤を含有してもよい。

【0273】

本明細書で使用される場合、局所適用はまた、吸入または鼻腔内適用に関係し得る。それらは、ドライパウダー吸入器から乾燥散剤（単独で、または混合物、例えば、ラクトースと乾燥ブレンド、または例えば、リン脂質と一緒に混合成分粒子）の形態で、または適切な噴射剤の使用の有無にかかわらず、加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザーもしくはネブライザーからのエアゾールスプレー提示の形態で都合よく送達され得る。

【0274】

本発明の化合物の局所または経皮投与のための剤形としては、散剤、スプレー剤、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、溶液剤、パッチ剤および吸入剤が挙げられる。活性化合物は、薬学的に許容される担体と、および望ましいことがある任意の保存剤、緩衝剤、または噴射剤と滅菌条件下で混合されてもよい。

【0275】

軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤およびゲル剤は、本発明の活性化合物に加えて、賦形剤、例えば、動物性および植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛、またはそれらの混合物を含有してもよい。

【0276】

散剤およびスプレー剤は、本発明の化合物に加えて、賦形剤、例えば、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉、またはこれらの物質の混合物を含有し得る。スプレー剤は、通例の噴射剤、例えば、クロロフルオロ炭化水素、および揮発性非置換炭化水素、例えば、ブタンおよびプロパンをさらに含有し得る。

【0277】

経皮パッチ剤は、身体への本発明の化合物の制御された送達を与える追加の利点を有する。このような剤形は、化合物を適当な媒体に溶解または分散させることによって製造され得る。吸収向上剤も、皮膚を透過する化合物の流動を増加させるために使用され得る。このような流動速度は、速度制御膜を与えることによってか、ポリマーマトリックスまたはゲルに活性化合物を分散させることによって制御され得る。

【0278】

眼科用製剤、眼軟膏剤、散剤、溶液剤なども、本発明の範囲であると企図される。

【0279】

本発明はさらに、水がある種の化合物の分解を容易にすることがあるので、活性成分として本発明の化合物を含む無水医薬組成物および剤形を提供する。

【0280】

本発明の無水医薬組成物および剤形は、無水または低水分含有成分、および低水分もしくは低湿度条件を用いて調製され得る。無水医薬組成物は、その無水の性質が維持されるように調製および貯蔵されてもよい。したがって、無水組成物は、適切な処方キットに同封され得るように、水への曝露を防止することが知られている材料を用いて包装される。適切な包装の例としては、限定されるものではないが、密封ホイル、プラスチック、単位用量容器（例えば、バイアル）、プリスター包装、およびストリップ包装が挙げられる。

【0281】

本発明はさらに、活性成分としての本発明の化合物が分解する速度を低減させる１種以上の薬剤を含む医薬組成物および剤形を提供する。本明細書で「安定剤」と称される、このような薬剤としては、限定されるものではないが、アスコルビン酸などの酸化防止剤、pH緩衝剤、または塩緩衝剤などが挙げられる。

【０２８２】

本発明の医薬組成物または組合せは、約５０～７０ｋｇの対象について約１～１０００ｍｇの活性成分（複数可）、または約１～５００ｍｇ、または約１～２５０ｍｇまたは約１～１５０ｍｇ、または約０．５～１００ｍｇ、または約１～５０ｍｇの活性成分の単位投与量であり得る。化合物、その医薬組成物、またはそれらの組合せの治療有効投与量は、対象の種、体重、年齢および個人状態、治療される障害もしくは疾患またはそれらの重症度に依存する。当業者の医師、臨床医または獣医師は、障害または疾患の進行を予防、治療または阻害するのに必要な活性成分のそれぞれの有効量を容易に決定し得る。

10

【０２８３】

上に引用した投与量特性は、有利には哺乳動物、例えば、マウス、ラット、イヌ、サルまたはそれらの摘出された臓器、組織および調製物を用いて、インビトロおよびインビボ試験で実証可能である。本発明の化合物は、溶液、例えば、水溶液の形態でインビトロで、および例えば、懸濁剤としてまたは水溶液で、経腸的に、非経口的に、有利には静脈内的にいずれかでインビボで適用され得る。インビトロでの投与量は、約 10^{-3} モル濃度～ 10^{-9} モル濃度の範囲であってもよい。インビボでの治療有効量は、投与の経路に依存して、約０．１～５００ｍｇ／ｋｇ、または約１～１０００ｍｇ／ｋｇの範囲であってもよい。

20

【０２８４】

本発明による化合物の活性は、以下のインビトロおよびインビボ方法によって評価され得る。

【０２８５】

遊離形態または塩形態における式Ⅰの化合物は、例えば、次の項で提供される試験で示されるとおりに、貴重な薬理学的特性、例えば、MDM２および／またはMDM４モジュレート特性を示し、したがって、療法に適用される。

【０２８６】

p５３／MDM２および／またはp５３／MDM４相互作用に対するそれらの阻害作用を考慮して、遊離または薬学的に許容される塩形態の式（Ⅰ）の化合物は、記載されたとおりの、それぞれ、MDM２および／またはMDM４、またはそれらの変異体の活性（正常活性またはとりわけ、過活性を含む）によって、例えば、p５３／MDM２相互作用の活性化によって、媒介される状態、例えば、増殖状態および／または炎症状態、ならびに／またはp５３／MDM２相互作用の阻害に対して応答性（特に治療的に有益な様式であることを意味する）である状態、非常に詳しくは以下に言及されるとおりの疾患または障害の治療に有用である。

30

【０２８７】

本発明の化合物は、細胞周期の調節異常に基づく疾患、例えば、増殖性障害または疾患、例えば、癌または腫瘍疾患の治療に有用であると考えられる。特に、このような疾患または障害としては、良性または悪性腫瘍、軟組織肉腫または脂肪肉腫などの肉腫、横紋筋肉腫または骨癌、例えば、骨肉腫、癌腫、例えば、脳、腎臓、肝臓、副腎、膀胱、胸部、胃、卵巣、結腸、直腸、前立腺癌、脾臓、肺、膣または甲状腺、グリア芽腫、髄膜腫、グリオーマ、中皮腫、多発性骨髄腫、胃腸癌、とりわけ結腸癌または結腸直腸腺腫、頭頸部の腫瘍、黒色腫、前立腺肥大、新形成、上皮性の新形成、急性骨髄性白血病またはＢ細胞慢性リンパ性白血病などの白血病、リンパ腫（Ｂ－またはＴ－細胞起源）、および他の臓器における転移、ウイルス感染（例えば、ヘルペス、乳頭腫、HIV、カポジ、ウイルス性肝炎）が挙げられる。

40

【０２８８】

特定の使用とは、良性または悪性腫瘍、すなわち、脂肪肉腫、横紋筋肉腫もしくは骨が

50

ん（例えば、骨肉腫）などの軟部組織肉腫または肉腫、腎臓、肝臓、副腎、膀胱、乳房、胃、卵巣、結腸、直腸、前立腺、膵臓、肺、膣または甲状腺などの癌腫、中皮腫、多発性骨髄腫、胃腸がん（とりわけ結腸癌または結腸直腸腺腫）、頭部および首の腫瘍、黒色腫、前立腺肥大、新形成、上皮性新形成、急性骨髄白血病またはB細胞慢性リンパ球性白血病などの白血病、BまたはT細胞由来のものなどのリンパ腫、および他の器官における腫瘍転移の処置向けのものである。

【0289】

本発明の化合物はまた、免疫系に関わる障害または疾患、特に自己免疫疾患または移植によって生じる免疫疾患（例えば、関節リウマチ、移植片対宿主病、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、多発性硬化症、橋本甲状腺炎、多発性筋炎）、慢性炎症状態、例えば、喘息、骨関節炎、アテローム性動脈硬化症、皮膚のクローン病または炎症状態またはアレルギー状態、例えば、乾癬、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症、多発性紅斑、疱疹状皮膚炎、強皮症、白斑、過敏性血管炎、じんま疹、水疱性類天疱瘡、天疱瘡、後天性表皮水疱症、または他の皮膚の炎症性もしくはアレルギー性状態もしくは過剰増殖性疾患（例えば、リーフラウメニ症候群）の治療に有用であると考えられる。

10

【0290】

別の実施形態において、医薬品としての使用のための、本明細書で定義されたとおりの式（I）の化合物またはその塩が提供される。

【0291】

さらなる実施形態では、MDM2および／またはMDM4の活性によって媒介された障害または疾患の治療における使用のための、本明細書で定義されたとおりの式（I）の化合物またはその塩が提供される。

20

【0292】

なおさらなる実施形態では、MDM2および／またはMDM4の活性によって媒介された、対象における障害または疾患の治療のための医薬の製造のための、本明細書で定義されたとおりの式（I）の化合物またはその塩の使用が提供される。

【0293】

さらなる実施形態として、本発明は、療法における式（I）の化合物の使用を提供する。さらなる実施形態において、療法は、MDM2／p53および／またはMDM4／p53相互作用の阻害によって治療され得る疾患、特に本明細書で列挙される疾患または障害から選択される。一実施形態では、疾患または障害は、増殖性疾患、特にがんである。より詳細には、がんは、本明細書で開示されているがんの種類の1つである。

30

【0294】

別の実施形態において、本発明は、治療上許容される量の式（I）の化合物またはその塩を投与する工程を含む、MDM2／p53および／またはMDM4／p53相互作用の阻害によって治療される疾患または障害を治療する方法、特に本明細書で列挙される疾患または障害を治療する方法を提供する。

【0295】

別の実施形態では、本発明は、治療上許容可能な量の式（I）の化合物またはその塩を対象に投与するステップを含む、MDM2および／もしくはMDM4の活性により媒介される障害または疾患の処置方法、特に、本明細書で列挙されている疾患または障害を処置する方法を提供する。

40

【0296】

さらなる実施形態では、対象に、治療有効量の式（I）の化合物またはその塩を投与する工程を含む、対象におけるMDM2および／またはMDM4活性をモジュレートする方法が提供される。

【0297】

式（I）の化合物は、有利な薬理学的特性を有し、一方でp53と、他方でp53に依然として結合することができるMDM2および／もしくはMDM4、またはそれらの（とりわけ発癌性）変異体との間の結合性相互作用（本明細書でp53／MDM2およびp53

50

3 / MDM 4 相互作用、または単に p 5 3 / MDM 2 相互作用とも称される) を妨げる。p 5 3 - MDM 2 または p 5 3 - MDM 4 複合体形成の妨害は、阻害剤分子が、MDM 2 またはMDM 4 の p 5 3 結合部位に結合することによるものである。

【0298】

本発明はまた、疾患（複数可）が、MDM 2 / p 5 3 および / またはMDM 4 / p 5 3 相互作用の阻害に応答する（有益な仕方で、例えば、1 種以上のその症状の完全治癒または寛解までの部分的または完全除去によって）、とりわけ、関与MDM 2 もしくはMDM 4 および / または変異体が、不適切に高いまたは正常よりもさらに高い活性を示す（例えば、過剰発現、突然変異などによる、他の調節機構の文脈において）、上記および下記される 1 種以上の疾患の治療における式（I）の化合物（または式（I）の化合物を含む医薬製剤）の使用に関する。

10

【0299】

本発明はまた、細胞を 1 種以上の追加の医薬活性剤、例えば、アポトーシスおよび / または細胞周期減速もしくは停止の誘導因子に対して、ならびに 1 種以上の他の化学療法剤による治療前の細胞周期減速または停止の誘導による正常細胞の化学防御に対して感作させるための、依然として機能性である p 5 3 またはその変異体を含有する細胞において細胞周期減速または好ましくは停止および / もしくはアポトーシスを誘導する、式（I）の化合物の使用、正常細胞を化学療法剤および / または治療に耐性にさせる際の使用、ならびに / あるいは細胞を化学療法剤または治療の毒性副作用、例えば、粘膜炎、口内炎、口内乾燥、胃腸障害および / または脱毛をもたらす副作用から保護する際の使用に関することができる。

20

【0300】

式（I）の化合物はまた、他の抗増殖性化合物と組み合わせて利益を得るために使用され得る。このような抗増殖性化合物としては、限定されるものではないが、アロマターゼ阻害剤；抗エストロゲン；トポイソメラーゼ I 阻害剤；トポイソメラーゼ II 阻害剤；微小管活性化化合物；アルキル化化合物；ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤；細胞分化過程を誘導する化合物；シクロオキシゲナーゼ阻害剤；MMP 阻害剤；mTOR 阻害剤、例えば、RAD001；抗新生物抗代謝拮抗物質；白金化合物；タンパク質または脂質キナーゼ活性を標的とする / 低下させる化合物およびさらなる抗血管新生化合物；タンパク質または脂質ホスファターゼの活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物；ゴナドレリンアゴニスト；抗アンドロゲン；メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤；ビスホスホネート；生物反応修飾物質；抗増殖抗体、例えば、HCD122；ヘパラナーゼ阻害剤；RAS 発癌性アイソフォームの阻害剤；テロメラーゼ阻害剤；プロテアソーム阻害剤；血液悪性腫瘍の治療に使用される化合物、例えば、フルダラビン；FLT-3 の活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物、例えば、PKC412；Hsp90 阻害剤、例えば、17-AAG（17-アルキルアミノゲルダナマイシン、NSC330507）、17-DMAG（17-ジメチルアミノエチルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン、NSC707545）、IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010（Conforma Therapeutics からの）およびAUY922；テモゾロマイド（TEMODAL（商標））；キネシンスピンドルタンパク質阻害剤、例えば、SB715992またはSB743921（GlaxoSmithKline からの）、またはペンタミジン / クロルプロマジン（CombinaToRx からの）；PI3K 阻害剤、例えば、BEZ235；RAF 阻害剤、例えば、RAF265；MEK 阻害剤、例えば、ARRY142886（Array BioPharma からの）、AZD6244（AstraZeneca からの）、PD181461（Pfizer からの）、ロイコボリン、EDG 結合剤、抗白血病化合物、リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤、S-アデノシルメチオニン脱炭酸酵素阻害剤、アポトーシスの調節剤、抗増殖性抗体または他の化学療法化合物が挙げられる。さらに、代替としてまたは加えて、それらは、他の腫瘍治療手法（手術、電離放射線、光線力学療法、インプラントを含む）と、例えば、コルチコステロイド、ホルモンと組み合わせて使用されてもよいが、またはそれらは、放射

30

40

50

線感受性増強物質として使用されてもよい。また、抗炎症および／または抗増殖治療において、抗炎症薬との組合せも含まれる。抗ヒスタミン薬物質、気管支拡張薬、NSAIDまたはケモカイン受容体のアンタゴニストとの組合せも可能である。

【0301】

本明細書で使用される場合の「アロマターゼ阻害剤」という用語は、エストロゲン産生、すなわち、それぞれ基質アンドロステネジオンおよびテストステロンのエストロンおよびエストラジオールへの変換を阻害する化合物に関する。この用語は、ステロイド、とりわけアタメスタン、エキセメスタンおよびフォルメスタン、特に、非ステロイド、とりわけ、アミノグルテチミド、ログレチミド、ピリドグルテチミド、トリロスタン、テストラクトン、ケトコナゾール、ボロゾール、ファドロゾール、アナストロゾールおよびレトロゾールを含むが、これらに限定されない。エキセメスタンは、例えば、AROMASINという商標の下で、例えば、市販されているままの形態で投与され得る。フォルメスタンは、例えば、LENTARONの商標の下で、例えば、市販されているままの形態で投与され得る。ファドロゾールは、例えば、AFEMAという商標の下で、例えば、市販されているままの形態で投与され得る。アナストロゾールは、例えば、ARIMIDEXという商標の下で、例えば、市販されているままの形態で投与され得る。レトロゾールは、例えば、FEMARAまたはFEMARの商標の下で、例えば、市販されているままの形態で投与され得る。アミノグルテチミドは、例えば、ORIMETENの商標の下で、例えば、市販されているままの形態で投与され得る。アロマターゼ阻害剤である化学療法剤を含む本発明の組合せは、ホルモン受容体陽性腫瘍、例えば、乳房腫瘍の治療に特に有用である。

10

20

【0302】

本明細書で使用される場合の「抗エストロゲン」という用語は、エストロゲンの作用をエストロゲン受容体レベルで拮抗させる化合物に関する。この用語は、タモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェンおよびラロキシフェン塩酸塩を含むが、これらに限定されない。タモキシフェンは、例えば、NOLVADEXという商標の下で、例えば、市販されているままの形態で投与され得る。ラロキシフェン塩酸塩は、例えば、EVISTAという商標の下で、例えば、市販されているままの形態で投与され得る。フルベストラントは、米国特許第4,659,516号に開示されているとおりに製剤化され得るか、またはそれは、例えば、FASLODEXという商標の下で、例えば、市販されているままの形態で投与され得る。抗エストロゲンである化学療法剤を含む本発明の組合せは、特にエストロゲン受容体陽性腫瘍、例えば、乳房腫瘍の治療に有用である。

30

【0303】

本明細書で使用される場合の「抗アンドロゲン」という用語は、アンドロゲンホルモンの生物作用を阻害することができる任意の物質に関し、例えば、米国特許第4,636,505号に開示されているとおりに製剤化され得るビカルタミド(CASODEX(商標))を含むが、これに限定されない。

【0304】

本明細書で使用される場合の「ゴナドレリンアゴニスト」という用語は、アバレリックス、ゴセレリンおよびゴセレリンアセテートを含むが、これらに限定されない。ゴセレリンは、米国特許第4,100,274号に開示されており、例えば、ZOLADEXという商標の下で、例えば、市販されているままの形態で投与され得る。アバレリックスは、例えば、米国特許第5,843,901号に開示されているとおりに製剤化され得る。

40

【0305】

本明細書で使用される場合の「トポイソメラーゼI阻害剤」という用語は、トポテカン、ギマテカン、イリノテカン、カンプトテシンおよびその類似体、9-ニトロカンプトテシンおよびその巨大分子カンプトテシン共役体PNU-166148(国際公開第99/17804号中化合物A1)を含むが、これらに限定されない。イリノテカンは、例えば、CAMPTOSARという商標の下で、例えば、市販されているままの形態で投与され得る。トポテカンは、例えば、HYCAMTINという商標の下で、例えば、市販されて

50

いるままの形態で投与され得る。

【0306】

本明細書で使用される場合の「トポイソメラーゼⅡ阻害剤」という用語は、アントラサイクリン、例えば、ドキソルビシン（リポソマル製剤、例えば、CAELYXを含む）、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシンおよびネモルビシン、アントラキノンミトキサントロンおよびロソキサントロン、ならびにポドフィロトキシニンエトポシドおよびテニポシドを含むが、これらに限定されない。エトポシドは、例えば、ETOPOPHOSの商標の下で、例えば、市販されているままの形態で投与され得る。テニポシドは、例えば、VM26-BRISTOLの商標の下で、例えば、市販されているままの形態で投与され得る。ドキソルビシンは、例えば、ADRIBLASTINまたはADRIAMYCINという商標の下で、例えば、市販されているままの形態で投与され得る。エピルビシンは、例えば、FARMORUBICINという商標の下で、例えば、市販されているままの形態で投与され得る。イダルビシンは、例えば、ZAVEDOSという商標の下で、例えば、市販されているままの形態で投与され得る。ミトキサントロンは、例えば、NOVANTRONという商標の下で、例えば、市販されているままの形態で投与され得る。

10

【0307】

「微小管活性化化合物」という用語は、タキサン、例えば、パクリタキセルおよびドセタキセル、ビンカルカロイド、例えば、ビンブラスチン、とりわけビンブラスチン硫酸塩、ビンクリスチン、とりわけビンクリスチン硫酸塩、およびビノレルビン、ディスコデルモライド、コチシンおよびエポチロンならびにそれらの誘導体、例えば、エポチロンBもしくはDまたはそれらの誘導体を含むが、これらに限定されない、微小管安定化化合物、微小管不安定化化合物、およびマイクロチューブリン重合阻害剤に関する。パクリタキセルは、例えば、TAXOLの商標の下で、例えば、市販されているままの形態で投与され得る。ドセタキセルは、例えば、TAXOTEREの商標の下で、例えば、市販されているままの形態で投与され得る。ビンブラスチン硫酸塩は、例えば、VINBLASTIN R. P. という商標の下で、例えば、市販されているままの形態で投与され得る。ビンクリスチン硫酸塩は、FARMISTINという商標の下で、例えば、市販されているままの形態で投与され得る。ディスコデルモライドは、例えば、米国特許第5,010,099号に開示されているとおりに、得ることができる。国際公開第98/10121号、米国特許第6,194,181号、国際公開第98/25929号、国際公開第98/08849号、国際公開第99/43653号、国際公開第98/22461号および国際公開第00/31247号に開示されているエポチロン誘導体もまた含まれる。エポチロンAおよび／またはBが、とりわけ好ましい。

20

30

【0308】

本明細書で使用される場合の「アルキル化化合物」という用語は、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファランまたはニトロソ尿素（BCNUまたはGliadel）を含むが、これらに限定されない。シクロホスファミドは、例えば、CYCLOSTINという商標の下で、例えば、市販されているままの形態で投与され得る。イホスファミドは、例えば、HOLOXANという商標の下で、例えば、市販されているままの形態で投与され得る。

40

【0309】

「抗新生物抗代謝拮抗物質」という用語は、5-フルオロウラシルまたは5-FU、カペシタビン、ゲムシタビン、DNA脱メチル化化合物、例えば、5-アザシチジンおよびデシタビン、メトトレキサートおよびエダトレキサート、および葉酸アンタゴニスト、例えば、ペメトレキセドを含むが、これらに限定されない。カペシタビンは、例えば、XELODAの商標の下で、例えば、市販のままの形態で投与され得る。ゲムシタビンは、例えば、GEMZARの商標の下で、例えば、市販されているままの形態で投与され得る。

【0310】

本明細書で使用される場合の「白金化合物」という用語は、カルボプラチン、シスプラ

50

チン、シスプラチナムおよびオキサリプラチンを含むが、これらに限定されない。カルボプラチンは、例えば、CARBOPLATという商標の下で、例えば、市販されているままの形態で投与され得る。オキサリプラチンは、例えば、ELOXATINという商標の下で、例えば、市販されているままの形態で、投与され得る。

【0311】

本明細書で使用される場合の「タンパク質または脂質キナーゼ活性を標的とする／低下させる化合物」または「タンパク質または脂質ホスファターゼ活性」；または「さらなる抗血管新生化合物」という用語は、タンパク質チロシンキナーゼならびに／またはセリンおよび／もしくはスレオニンキナーゼ阻害剤または脂質キナーゼ阻害剤、例えば、

a) 血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) の活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物、例えば、PDGFRの活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物、とりわけ、PDGF受容体を阻害する化合物、例えば、N-フェニル-2-ピリミジン-アミン誘導体、例えば、イマチニブ、SU101、SU6668およびGFB-111；

10

b) 線維芽増殖因子受容体 (FGFR) の活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物；

c) インシュリン様増殖因子受容体 I (IGF-IR) の活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物、例えば、IGF-IRの活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物、とりわけ、IGF-I受容体のキナーゼ活性を阻害する化合物、例えば、国際公開第02/092599号に開示されている化合物、またはIGF-I受容体の細胞外ドメインを標的とする抗体もしくはその増殖因子；

20

d) Trk受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物、またはエフリンB4阻害剤；

e) Axl受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物；

f) Ret受容体チロシンキナーゼの活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物；

g) Kit／SCFR受容体チロシンキナーゼ、すなわち、C-kit受容体チロシンキナーゼ (PDGFRファミリーの一部) の活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物、例えば、c-Kit受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物、とりわけ、c-Kit受容体を阻害する化合物、例えば、イマチニブ；

30

h) c-Ab1ファミリーのメンバー、それらの遺伝子融合産物 (例えば、BCR-Ablキナーゼ) および突然変異体の活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物、例えば、c-Ab1ファミリーメンバーおよびそれらの遺伝子融合産物の活性を標的にし、低下させ、または阻害する化合物、例えば、N-フェニル-2-ピリミジン-アミン誘導体、例えば、イマチニブまたはニロチニブ (AMN107)；PD180970；AG957；NCC680410；PD173955 (Parkedavisからの)；ダサチニブ (BMS-354825)；

i) タンパク質キナーゼC (PKC) のメンバーおよびセリン／スレオニンキナーゼのRafファミリー、MEK、SRC、JAK、FAK、PDK1、PKB／Aktのメンバー、およびRas／MAPKファミリーメンバー、ならびに／またはサイクリン依存性キナーゼファミリー (CDK) のメンバーの活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物、とりわけ、米国特許第5,093,330号に開示されているスタウロスポリン誘導体、例えば、ミドスタウリン；さらなる化合物の例としては、例えば、UCN-01、サフィンゴール、BAY43-9006、Bryostatine 1、Perifosine；Iloprofosine；RO318220およびRO320432；GO6976；Istis3521；LY333531／LY379196；イソチノリン化合物、例えば、国際公開第00/09495号に開示されているもの；FTI；BEZ235 (P13K阻害剤) またはAT7519 (CDK阻害剤) が挙げられる；

40

50

j) タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤の活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物、例えば、タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤の活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物としては、イマチニブメシレート (GLEEVEC (商標)) またはチルホスチン (tyrphostin) が挙げられる。チルホスチンは、好ましくは、低分子量 ($M_r < 1500$) 化合物、またはその薬学的に許容される塩、とりわけ、ベンジリデンマロニトリルクラス、またはS-アリアルベンゼンマロニトリルもしくは二基質キノリンクラスの化合物から選択される化合物、さらにとりわけ、チルホスチンAG23/RG-50810; AG99; チルホスチンAG213; チルホスチンAG1748; チルホスチンAG490; チルホスチンB44; チルホスチンB44 (+) エナンチオマー; チルホスチンAG555、AG494; チルホスチンAG556、AG957およびアダホスチン (4- { [(2, 5-ジヒドロキシフェニル) メチル] アミノ } -安息香酸アダマンチルエステル; NSC680410、アダホスチン) からなる群から選択される任意の化合物である;

10

k) 受容体チロシンキナーゼ (ホモまたはヘテロダイマーとしてEGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4) の上皮増殖因子ファミリーの活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物およびその突然変異体、例えば、上皮増殖因子受容体ファミリーの活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物、とりわけ、EGF受容体チロシンキナーゼファミリー、例えば、EGF受容体、ErbB2、ErbB3およびErbB4のメンバーを阻害し、EGFまたはEGF関連リガンドに結合する化合物、タンパク質または抗体、および特に、国際公開第97/02266号に (例えば、実施例39の化合物)、または欧州特許第0564409号、国際公開第99/03854、欧州特許第0520722号、欧州特許第0566226号、欧州特許第0787722号、欧州特許第0837063号、米国特許第5,747,498号、国際公開第98/10767号、国際公開第97/30034号、国際公開第97/49688号、国際公開第97/38983号、およびとりわけ、国際公開第96/30347号 (例えば、CP358774として知られた化合物)、国際公開第96/33980号 (例えば、化合物ZD1839) ならびに国際公開第95/03283号 (例えば、化合物ZM105180) に一般的および具体的に開示されている化合物、タンパク質またはモノクローナル抗体; また、例えば、トラスツマブ (Herceptin (商標))、セツキシマブ (Erbix (商標))、イレッサ、タルセバ (Tarceva)、OSI-774、CI-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3またはE7.63、および国際公開第03/013541号に開示されている7H-ピロロー [2, 3-d] ピリミジン誘導体; および

20

30

l) c-Met受容体の活性を標的にし、低下させ、もしくは阻害する化合物、例えば、c-Metの活性を標的にし、低下させ、もしくは阻害する化合物、とりわけ、c-Met受容体のキナーゼ活性を阻害する化合物、またはc-Metの細胞外ドメインを標的とし、もしくはHGFに結合する抗体;

m) PI3Kの活性を標的にし、低下させ、または阻害する化合物、例えば、BEZ235またはBKM120;

n) サイクリン依存性キナーゼファミリーの活性を標的にし、低下させ、または阻害する化合物、例えば、PD0332991を含むが、これらに限定されない。

40

【0312】

さらなる抗血管形成化合物は、例えば、タンパク質または脂質キナーゼ阻害に無関係な、それらの活性についての別の機構を有する化合物、例えば、サリドマイド (THALOMID) およびTNP-470を含む。

【0313】

タンパク質または脂質ホスファターゼの活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物は、例えば、ホスファターゼ1、ホスファターゼ2A、またはCDC25の阻害剤、例えば、オカダ酸またはその誘導体である。

50

【0314】

細胞分化過程を誘導する化合物は、例えば、レチノイン酸、 α - γ もしくは δ -トコフェノールまたは α - γ もしくは δ -トコトリエノールである。

【0315】

本明細書で使用される場合のシクロオキシゲナーゼ阻害剤という用語は、例えば、Cox-2阻害剤、5-アルキル置換2-アリールアミノフェニル酢酸および誘導体、例えば、セレコキシブ（CELEBREX（商標））、ロフェコキシブ（VIOXX（商標））、エトリコキシブ、バルデコキシブまたは5-アルキル-2-アリールアミノフェニル酢酸、例えば、5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロアニリノ)フェニル酢酸、ルミラコキシブを含むが、これらに限定されない。

10

【0316】

本明細書で使用される場合の「ビスホスホネート」という用語は、エトリドン酸、クロドロン酸、チルドロン酸、パミドロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、リセドロン酸およびゾールドロン酸を含むが、これらに限定されない。「エトリドン酸」は、例えば、DIDRONE Lという商標の下で、例えば、市販されているままの形態で投与され得る。「クロドロン酸」は、例えば、BONFOSという商標の下で、例えば、市販されているままの形態で投与され得る。「チルドロン酸」は、例えば、SKELIDという商標の下で、例えば、市販されているままの形態で投与され得る。「パミドロン酸」は、例えば、AREDIAという商標の下で、例えば、市販されているままの形態で投与され得る。「アレンドロン酸」は、FOSAMAXという商標の下で、例えば、市販されているままの形態で投与され得る。「イバンドロン酸」は、例えば、BONDRANATという商標の下で、例えば、市販されているままの状態で投与され得る。「リセドロン酸」は、例えば、ACTONELという商標の下で、例えば、市販されているままの形態で投与され得る。「ゾールドロン酸」は、例えば、ZOMETAという商標の下で、例えば、市販されているままの形態で投与され得る。

20

【0317】

「mTOR阻害剤」という用語は、ラパマイシン（mTOR）の哺乳動物標的を阻害し、かつ抗増殖活性を有する化合物、例えば、シロリムス（Rapamune（商標））、エベロリムス（Certican（商標）またはAfinitor（商標））、CCI-779およびABT578に関する。

30

【0318】

本明細書で使用される場合の「ヘパラーゼ阻害剤」という用語は、ヘパリン硫酸塩分解を標的とし、低下させ、または阻害する化合物を指す。この用語は、PI-88を含むが、これに限定されない。

【0319】

本明細書で使用される場合の「生物反応修飾物質」という用語は、リンホカインまたはインターフェロン、例えば、インターフェロン γ を指す。

【0320】

本明細書で使用される場合の、「Ras発癌イソ型、例えば、H-Ras、K-Ras、またはN-Rasの阻害剤」という用語は、Rasの発癌活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物、例えば、「ファメシルトランスフェラーゼ阻害剤」、例えば、L-744832、DK8G557またはR115777（Zarnestra）を指す。

40

【0321】

本明細書で使用される場合の「テロメラーゼ阻害剤」という用語は、テロメラーゼの活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物を指す。テロメラーゼの活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物は、とりわけ、テロメラーゼ受容体を阻害する化合物、例えば、テロメスタチンである。

【0322】

本明細書で使用される場合の「メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤」という用語は、メチオニンアミノペプチダーゼの活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物を指

50

す。メチオニンアミノペプチダーゼの活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物は、例えば、ベンズアミドまたはその誘導体である。

【0323】

本明細書で使用される場合の「プロテアソーム阻害剤」という用語は、プロテアソームの活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物を指す。プロテアソームの活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物は、例えば、Bortezomid (Velcade (商標)) およびMLN341を含む。

【0324】

本明細書で使用される場合の「マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤」または(「MMP」阻害剤)という用語は、コラーゲンペプチド模倣および非ペプチド模倣阻害剤、テトラゾリル誘導体、例えば、ヒドロキサメートペプチド模倣阻害剤、パチマスタットおよびその経口的に生物利用可能な類似体、マリマスタット(BB-2516)、プリノマスタット(AG3340)、メタスタット(NSC683551)、BMS-279251、BAY12-9566、TAA211、MMI270BまたはAAJ996を含むが、これらに限定されない。

【0325】

本明細書で使用される場合の「血液悪性疾患の治療において使用される化合物」という用語は、FMS様チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、FMS様チロシンキナーゼ受容体(Flt-3R)の活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物；インターフェロン、1-b-D-アラビノフランシルシトシン(arac)およびビスルファン；およびALK阻害剤、例えば、未分化リンパ腫キナーゼを標的とし、低下させ、または阻害する化合物を含むが、これらに限定されない。

【0326】

FMS様チロシンキナーゼ受容体(Flt-3R)の活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物は、とりわけ、Flt-3R受容体キナーゼファミリーのメンバーを阻害する化合物、タンパク質または抗体、例えば、PKC412、TKI258、ミドスタウリン、スタウロスポリン誘導体、SU11248およびMLN518である。

【0327】

本明細書で使用される場合の「HSP90阻害剤」という用語は、HSP90の内因性ATPアーゼ活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物；ユビキチンプロテオソーム経路を介してHSP90クライアントタンパク質を分解し、標的とし、低下させ、または阻害する化合物を含むが、これらに限定されない。HSP90の内因性ATPアーゼ活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物は、とりわけ、HSP90のATPアーゼ活性を阻害する化合物、タンパク質または抗体、例えば、17-アリルアミノ、17-デメトキシゲルダナマイシン(17AAG)、ゲルダナマイシン誘導体；他のゲルダナマイシン関連化合物；ラジシコールおよびHDAC阻害剤である。例えば、HSP90阻害剤は、AUY922である。

【0328】

本明細書で使用される場合の「アポトーシスの調節剤」という用語は、Bcl2ファミリーメンバー(例えば、ABT-263)およびIAPファミリーメンバー(例えば、AEG40826)の活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物；または作用の知られたもしくは知られていない機構(複数可)によるアポトーシスを誘導する化合物(例えば、TRAIL抗体、DR5抗体)を含むが、これらに限定されない。

【0329】

本明細書で使用される場合の「抗増殖性抗体」という用語は、トラスツマブ(Herceptin (商標))、トラスツマブ-DM1、エルビタックス、ベパシズマブ(Avastin (商標))、リツキシマブ(Rituxan (商標))、PRO64553(抗-CD40)、2C4抗体およびHCD122抗体(抗-CD40)を含むが、これらに限定されない。抗体とは、例えば、完全なモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、少なくとも2個の完全な抗体から形成される多特異的抗体、およびそれらが所望の生物学的活

10

20

30

40

50

性を示す限り、抗体フラグメントを意味する。

【0330】

急性骨髄性白血病（AML）の治療のために、式（I）の化合物は、標準的な白血病療法と組み合わせて、とりわけ、AMLの治療のために使用される療法と組み合わせて使用され得る。特に、式（I）の化合物は、例えば、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤および／またはAMLの治療に有用な他の薬物、例えば、ダウノルビシン、アドリアマイシン、Ara-C、VP-16、テニポシド、ミトキサントロン、イダルビシン、カルボプラチンおよびPKC412と組み合わせて投与され得る。

【0331】

「抗白血病化合物」という用語は、例えば、Ara-C、ピリミジン類似体を含み、これは、デオキシシチジンの2'-アルファーヒドロキシリボース（アラビノシド）誘導体である。また、ヒポキサチンのプリン類似体、6-メルカプトプリン（6-MP）およびフルダラビンホスフェートも含まれる。

10

【0332】

ヒストンデアセチラーゼ（HDAC）阻害剤、例えば、酪酸ナトリウムおよびヒドロキサミン酸サブエロイルアニリド（SAHA）の活性を標的とし、低下させ、または阻害する化合物は、ヒストンデアセチラーゼとして知られる酵素の活性を阻害する。具体的なHDAC阻害剤としては、MS275、SAHA、FK228（以前はFR901228）、トリコスタチンA、国際公開第02/22577号に開示されているLDH589および米国特許第6,552,065号に開示されている化合物、特にN-ヒドロキシ-3-[4-[[[2-(2-メチル-1H-インドール-3-イル)-エチル]-アミノ]-メチル]フェニル]-2E-2-プロペンアミド、またはその薬学的に許容される塩およびN-ヒドロキシ-3-[4-[(2-ヒドロキシエチル){2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ]メチル]フェニル]-2E-2-プロペンアミドまたはその薬学的に許容される塩、とりわけ乳酸塩が挙げられる。

20

【0333】

本明細書で使用される場合のソマトスタチン受容体アンタゴニストは、ソマトスタチン受容体を標的とし、処理し、または阻害する化合物、例えば、オクトレオチド、およびSOM230（パシレオチド）を指す。

【0334】

腫瘍細胞損傷手法は、電離放射線などの手法を指す。「電離放射線」という用語は、上記および下記で、電磁放射線（例えば、X線およびガンマ線）または粒子（例えば、アルファおよびベータ粒子）のいずれかで生じる電離放射線を意味する。電離放射線は、放射線療法で提供されるが、これに限定されず、当技術分野で公知である。Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition Vol.1, pp.248-275 (1993)を参照されたい。

30

【0335】

本明細書で使用される場合の「EDG結合剤」という用語は、リンパ球再循環をモジュレートする1つのクラスの免疫抑制剤、例えば、FTY720を指す。

【0336】

「リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤」という用語は、フルダラビンおよび／またはシトシンアラビノシド（ara-C）、6-チオグアニン、5-フルオロウラシル、クラドリビン、6-メルカプトプリン（とりわけ、ALLに対してara-Cと組み合わせて）、および／またはペントスタチンを含むが、これらに限定されない、ピリミジンまたはプリンヌクレオシド類似体を指す。リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤は、とりわけ、ヒドロキシ尿素または2-ヒドロキシ-1H-イソインドール-1,3-ジオン誘導体、例えば、Nandy et al., Acta Oncologica, Vol.33, No.8, pp.953-961(1994)に言及されているPL-1、PL-2、PL-3、PL-4、PL-5、PL-6、PL-7またはPL-8である。

40

【0337】

50

本明細書で使用される場合の「S-アデノシルメチオニンデカルボキシラーゼ阻害剤」という用語は、米国特許第5,461,076号に開示されている化合物を含むが、これに限定されない。

【0338】

特に、WO98/35958（例えば、1-（4-クロロアニリノ）-4-（4-ピリジルメチル）フタラジンまたは薬学的に許容されるその塩（例えば、コハク酸塩））、またはWO00/09495、WO00/27820、WO00/59509、WO98/11223、WO00/27819およびEP0769947に開示されているVEGFのこうした化合物、タンパク質またはモノクローナル抗体、PrewettらのCancer Res, 59巻, 5209~5218頁（1999年）、YuanらのProc Natl Acad Sci USA, 93巻, 14765~14770頁（1996年）、ZhuらのCancer Res, 58巻, 3209~3214頁（1998年）、およびMordentiらのToxicol Pathol, 27巻, 1号, 14~21頁（1999年）によって記載されているもの、WO00/37502およびWO94/10202におけるもの、O'ReillyらのCell, 79巻, 315~328頁（1994年）によって記載されているアンジオスタチン、O'ReillyらのCell, 88巻, 277~285頁（1997年）によって記載されているエンドスタチン、アントラニル酸アミド、ZD4190、ZD6474、SU5416、SU6668、ベバシズマブ、または抗VEGF抗体または抗VEGF受容体抗体（例えば、rhUMA bおよびRHUF a b）、VEGFアプタマー（例えば、Macugon）、FLT-4阻害剤、FLT-3阻害剤、VEGFR-2 IgG1抗体、アンジオザイム（RPI4610）およびベバシズマブ（Avastin（商標））、アキシチニブ（AG013736としても公知であり、またPCT公開番号WO01/002369において記載されているN-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンズアミド）、プリバニブアラニネート（BMS-582664としても公知である（S）-（（R）-1-（4-（4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ）-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ）プロパン-2-イル）2-アミノプロパノエート）、モテサニブ（N-（2,3-ジヒドロ-3,3-ジメチル-1H-インドール-6-イル）-2-[[（4-ピリジニルメチル）アミノ]-3-ピリジンカルボキサミド、およびPCT公開番号WO02/066470において記載されている）、パシレオチド（SOM230としても公知であり、またPCT公開番号WO02/010192において記載されている）、ソラフェニブ（Nexavar（登録商標）という商標名で販売されている）も含まれる。

【0339】

本明細書で使用される場合の光線力学療法は、癌を治療または予防するために光増感化合物として知られるある種の化学物質を用いる療法を指す。光線力学療法の例としては、例えば、VISUDYNE（商標）およびポルフィマーナトリウムなどの化合物による治療が挙げられる。

【0340】

本明細書で使用される場合の血管形成抑制性ステロイドは、血管形成を遮断または阻害する化合物、例えば、アネコルタブ、トリアムシノロン、ヒドロコルチゾン、11- α -エピヒドロコチゾール、コルテキソロン、17 α -ヒドロキシprogesteron、コルチコステロン、デスオキシコルチコステロン、テストステロン、エストロンおよびデキサメタゾンを指す。

【0341】

インプラント含有コルチコステロイドは、化合物、例えば、フルオシノロン、デキサメタゾンなどを指す。

【0342】

「他の化学療法化合物」としては、植物性アルカロイド、ホルモン化合物およびアンタゴニスト；生物反応修飾物質、好ましくはリンホカインもしくはインターフェロン；アンチセンスオリゴヌクレオチドもしくはオリゴヌクレオチド誘導体；shRNAもしくはsiRNA；あるいは混ざり合った化合物または他のもしくは未知の作用機構を有する化合

10

20

30

40

50

物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0343】

コード番号、一般名または商品名により特定される活性化合物の構造は、標準概論“*The Merck Index*”の現版またはデータベース、例えば、*Patents International*（例えば、*IMS World Publication*）から取得することができる。

【0344】

本開示内でなされる参考文献の引用はいずれも、引用された参考文献が本発明の特許性にマイナスの影響を与える従来技術であることの是認と理解されるべきでない。

【0345】

式（I）の化合物と組み合わせて用いることができる上述の化合物は当技術分野、例えば、上に引用された文書において記載されたとおりに調製および投与され得る。

【0346】

式（I）の化合物は、単独でまたは1種もしくは複数の他の治療化合物と組み合わせて投与することができ、可能な組合せ療法は、固定組合せ、または交互交代して、もしくは互いに独立して与えられている本発明の化合物および1種もしくは複数の他の治療（予防を含む）化合物の投与、あるいは固定組合せと、1種以上の他の治療化合物との組合せ投与の形態を取る。式（I）の化合物は、そのほかにまたは加えて、とりわけ、化学療法、放射線療法、免疫療法、光線療法、外科的介入、またはこれらの組合せと組み合わせて腫瘍治療法のために投与され得る。長期療法は、上に記載されたとおりに、他の治療戦略の文脈でアジュバント療法と等しく可能である。他の可能な治療は、例えば、腫瘍の緩解後の、または例えば、危険がある患者において化学的予防療法後でさえも、患者の状態を維持する療法である。

【0347】

別の実施形態において、本発明は、1種以上の治療活性剤と組み合わせて、本明細書で定義されるとおりの式（I）の化合物またはその塩を提供する。特に、他の治療剤は、本明細書で開示されている、1つ以上の組合せパートナーから選択される。

【0348】

本発明の化合物は、1種以上の他の治療剤と、同時に、または前もしくは後に投与されてもよい。本発明の化合物は、投与の同じもしくは異なる経路によって、別個に、または他の薬剤と同じ医薬組成物中で一緒に投与されてもよい。

【0349】

一実施形態において、本発明は、療法における同時、別個または連続的使用のための組合せ調製物として、式（I）の化合物および少なくとも1種の他の治療剤を含む製品を提供する。一実施形態において、療法は、MDM2／p53および／またはMDM4／p53相互作用の阻害によって媒介される疾患または状態の治療である。組合せ調製物として提供される製品としては、式（I）の化合物および他の治療剤（複数可）を同じ医薬組成物中に一緒に含む組成物、または別個の形態、例えば、キットの形態の式（I）の化合物および他の治療剤（複数可）が挙げられる。

【0350】

一実施形態において、本発明は、式（I）の化合物および別の治療剤（複数可）を含む医薬組成物を提供する。任意に、医薬組成物は、上に記載されたとおりの、薬学的に許容される賦形剤を含んでもよい。

【0351】

一実施形態において、本発明は、その少なくとも1つは式（I）の化合物を含有する、2つ以上の別個の医薬組成物を含むキットを提供する。一実施形態において、キットは、前記組成物を別個に保持するための手段、例えば、容器、分けられた瓶、または分けられたホイルパッケージを備える。このようなキットの例は、典型的には錠剤、カプセル剤などの包装に使用されるブリスター包装である。

【0352】

本発明のキットは、異なる剤形（例えば、経口および非経口の）を投与するために、別

10

20

30

40

50

個の組成物を異なる投与間隔で投与するために、または別個の組成物を互いに対して漸増するために使用されてもよい。服薬遵守を補助するために、本発明のキットは、典型的には投与のための指示書を含む。

【0353】

本発明の組合せ療法において、本発明の化合物および他の治療剤は、同じまたは異なる製造者によって製造および／または製剤化されてもよい。さらに、本発明の化合物および他の治療剤は、組合せ療法と一緒にされてもよく、すなわち、(i) 医師への組合せ製品の発売前に（例えば、本発明の化合物および他の治療剤を含むキットの場合）；(ii) 投与直前に医師自身によって（または医師の指導下に）；(iii) 患者自身において（例えば、本発明の化合物および他の治療剤の連続投与の間に）一緒にされてもよい。

10

【0354】

したがって、本発明は、MDM2/p53および／またはMDM4/p53相互作用の阻害によって媒介される疾患または状態を治療するための式(I)の化合物の使用であって、医薬が別の治療剤との投与のために調製される使用を提供する。本発明はまた、MDM2/p53および／またはMDM4/p53相互作用の阻害によって媒介される疾患または状態を治療するための別の治療剤の使用であって、医薬が式(I)の化合物と投与される使用を提供する。

【0355】

本発明はまた、MDM2/p53および／またはMDM4/p53相互作用の阻害によって媒介される疾患または状態を治療する方法における使用のための式(I)の化合物であって、式(I)の化合物は別の治療剤との投与のために調製される、式(I)の化合物を提供する。本発明はまた、MDM2/p53および／またはMDM4/p53相互作用の阻害によって媒介される疾患または状態を治療する方法における使用のための別の治療剤であって、その他の治療剤は式(I)の化合物との投与のために調製される、別の治療剤を提供する。本発明はまた、MDM2/p53および／またはMDM4/p53相互作用の阻害によって媒介される疾患または状態を治療する方法における使用のための式(I)の化合物であって、式(I)の化合物は別の治療剤と投与される、式(I)の化合物を提供する。本発明は、MDM2/p53および／またはMDM4/p53相互作用の阻害によって媒介される疾患または状態を治療する方法における使用のための別の治療剤であって、その他の治療剤は式(I)の化合物と投与される、別の治療剤を提供する。特に、MDM2/p53および／またはMDM4/p53相互作用の阻害により媒介される疾患または状態は、増殖性疾患、好ましくはがん、より好ましくは本明細書に記載されているがんの種類の1つである。

20

30

【0356】

本発明は、MDM2/p53および／またはMDM4/p53相互作用の阻害によって媒介される疾患または状態を治療するための、式(I)の化合物の使用であって、患者は別の治療剤で前に（例えば、24時間以内に）治療されている、使用を提供する。本発明はまた、MDM2/p53および／またはMDM4/p53相互作用の阻害によって媒介される疾患または状態を治療するための、別の治療剤の使用であって、患者は式(I)の化合物で前に（例えば、24時間以内に）治療されている、使用を提供する。

40

【0357】

合成法

通常、式(I)の化合物は、以下で提示されているスキーム、中間体工程、および実施例に従って調製することができる。当業者は、こうした方法が、当技術分野で公知の方法を使用して修正することができることを承知している。例えば、キラル分離は、経路の前または後で行うことができる。試薬またはそれらの量は変更することができるか、または最適化することができ、また反応は、ワンポット(one-pot)反応を可能にするよう修正することができる。

【0358】

略語

50

A c	アセチル	
A c O H	酢酸	
A l C l ₃	三塩化アルミニウム	
a q .	水性	
A P I	大気圧イオン化	
B o c	tert-ブトキシカルボニル	
b r i n e	(室温で) 飽和塩化ナトリウム溶液	
b s	幅広いシングレット	
ⁿ B u O H	n-ブタノール	
^t B u	tert-ブチル	10
C D I	カルボニルジイミダゾール	
C e l i t e	珪藻土に基づくろ過助剤の Celite Corp. (World Minerals Inc.) (Santa Barbara, CA, 米国) の商標	
C H ₃ C N	アセトニトリル	
c o n c .	濃度の高い	
d	ダブレット	
D C M	ジクロロメタン	
D E A	ジエチルアミン	
D I E I A	N, N-ジエチル-イソプロピルアミン	
D M A P	4-ジメチルアミノピリジン	20
D M F	N, N-ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
E S - M S	エレクトロスプレー質量分析法	
E t	エチル	
E t ₃ N	トリエチルアミン	
E t ₂ O	ジエチルエーテル	
E t O A c	酢酸エチル	
E t O H	エタノール	
e q u i v	当量	
h	時間 (複数可)	30
H A T U	O- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) -N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム-ヘキサフルオロホスフェート	
H B r	臭化水素	
H C l	塩化水素	
H O A t	1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール	
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
I P A m	イソプロピルアミン	
i P r	イソプロピル	
K ₂ C O ₃	炭酸カリウム	
K H M D S	カリウムヘキサメチルジシラジド	40
K O ^t B u	カリウム tert-ブトキシレート	
K O H	水酸化カリウム	
K ₃ P O ₄	リン酸カリウム	
L A H	水素化アルミニウムリチウム	
L C	液体クロマトグラフィー	
L D A	リチウムジイソプロピルアミド	
L i O H	水酸化リチウム	
M e	メチル	
M e l	ヨウ化メチル	
M e O H	メタノール	50

MgSO ₄	硫酸マグネシウム	
M	マルチプレット	
min	分 (複数可)	
mL	ミリリットル (複数可)	
MS	質量分析法	
MsCl	塩化メタンスルホニル	
Ms ₂ O	メタンスルホン酸無水物	
NaH	水素化ナトリウム	
NaHCO ₃	炭酸水素ナトリウム	
Na ₂ CO ₃	炭酸ナトリウム	10
NaOH	水酸化ナトリウム	
NaOMe	ナトリウムメトキシド	
NaOEt	ナトリウムエトキシド	
NaO ^t Bu	ナトリウムtert-ブトキシド	
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム	
NBS	N-ブロモスクシンイミド	
NCS	N-クロロスクシンイミド	
n. d.	未測定	
NH ₄ Cl	塩化アンモニウム	
NH ₄ OH	水酸化アンモニウム	20
NIS	N-ヨードスクシンイミド	
NMM	4-N-メチルモルホリン	
NMR	核磁気共鳴	
Ph	フェニル	
POCl ₃	オキシ塩化リン (III)	
rt (またはRT)	室温	
R _f	TLC保持係数	
s	シングレット	
scCO ₂	超臨界CO ₂	
sep	セプテット	30
t	トリプレット	
TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム	
TBAHS	硫酸水素テトラブチルアンモニウム	
TBME	tert-ブチルメチルエーテル	
TBTU	O- (ベンゾトリアゾール-1-イル) -N, N, N', N'-テトラメチルアンモニウムテトラフルオロボレート	
TEA	トリエチルアミン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
TFAA	トリフルオロ酢酸無水物	
THF	テトラヒドロフラン	40
TLC	薄層クロマトグラフィー	
TMS	トリメチルシリル	
TMSCl	塩化トリメチルシリル	
t _R	保持時間	
TsCl	塩化p-トルエンスルホニル	
TsOH	p-トルエンスルホン酸	
UV	紫外線	
【0359】		

1H-NMR測定は、内部標準としてトリメチルシランを使用して、または使用しないで、Bruker Ultrashield (商標) 400 (400MHz)、Bruker 50

er Ultrashield (商標) 600 (600 MHz)、または500 MHz DRX Bruker CryoProbe (500 MHz) 分光器で行った。ケミカルシフト (d-値) (ppm) は、テトラメチルシランからのダウンフィールドで報告され、カップリング定数 (J) はHzで与えられており、スペクトルの分裂パターンは、シングレット (s)、ダブルット (d)、ダブルットダブルット (dd)、トリプレット (t)、クワドルプレット (q)、マルチプレットまたはそれ以上の重複シグナル (m)、幅広いシグナル (br) として表される。溶媒は、括弧内に与えられている。

【0360】

TLCは、指定されているそれぞれの溶媒システムを使用し、あらかじめ被覆されているシリカゲル60 F₂₅₄ ガラスプレート (Merck, Darmstadt、ドイツ) で行った。視覚化は、UV光 (254 nm) によって一般に行った。

10

【0361】

HPLC条件:

LC-MS1:

カラム: Ascenis Express C18 2.1×30 mm、2.7 μm、流速: 1.2 mL/分、カラム温度: 50℃、グラジエント: 1.4分間でB2%から98%まで、0.75分間B98%、0.04分間でB98%から2%まで、0.01分間B98%; A=水+0.05%ギ酸+0.05%酢酸アンモニウム、B=アセトニトリル+0.04%ギ酸

検出はフルスキャン: 215~350 nM

20

【0362】

LC-MS2:

カラム: Acquity HSS T3 2.1×50 mm、1.8 μm、流速: 1.2 mL/分、カラム温度: 50℃、グラジエント: 1.4分間でB2%から98%まで、0.75分間B98%、0.04分間でB98%から2%まで; 0.01分間B2%; A=水+0.05%ギ酸+3.75 mM酢酸アンモニウム、B=アセトニトリル+0.04%ギ酸

検出はフルスキャン: 215~350 nM

【0363】

LC-MS3:

カラム: Acquity HSS T3 2.1×50 mm、1.8 μm、流速: 1.2 mL/分、カラム温度: 50℃、グラジエント: 1.4分間でB2%から98%まで、0.75分間B98%、0.04分間でB98%から2%まで; 0.01分間B2%; A=水+0.05%ギ酸+0.05%酢酸アンモニウム、B=アセトニトリル+0.04%ギ酸

検出はフルスキャン: 215~350 nM

30

【0364】

LC-MS4:

カラム: Acquity HSS T3 2.1×50 mm、1.8 μm、流速: 1.0 mL/分、カラム温度: 60℃、グラジエント: 1.4分間でB5%から98%まで、0.75分間でB98%、0.04分間でB98%から2%まで、0.01分間でB2%; A=水+0.05%ギ酸+3.75 mM酢酸アンモニウム、B=アセトニトリル+0.04%ギ酸

検出はフルスキャン: 215~350 nM

40

【0365】

HPLC法:

HPLC1:

カラム: Waters社、Chromolith Performance RP-18e 100-4, 6、流速: 2 mL/分、カラム温度: 室温、グラジエント: 1分間B2%、8分間でB2%から100%まで、2分間B100%、A=水中0.1% HCOOH

50

、B = 0. 1 % HCOOHのアセトニトリル

HPLC 2 :

カラム : Nucleosil 100-3 C18 HD、4.0 × 70 mm、流速 : 1 mL/分、カラム温度 : 30 °C、グラジエント : 5 分間で B 2 % から 100 % まで、1.5 分間 B 100 %、0.5 分間で B 100 % から 2 % まで、A = 水中 0.01 % TFA、B = アセトニトリル中 0.01 % TFA

【0366】

MS 法 :

MS 1 :

エレクトロスプレーイオン化質量スペクトル、ポジティブとネガティブの交互

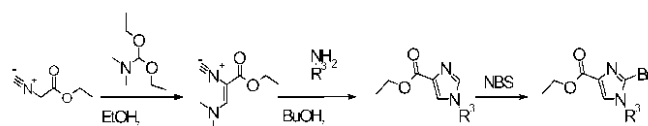
DAD-UV 210 ~ 400 nm

スキャン範囲 0.4 秒で 100 ~ 1600 Da

【0367】

【化98】

反応スキーム1 :



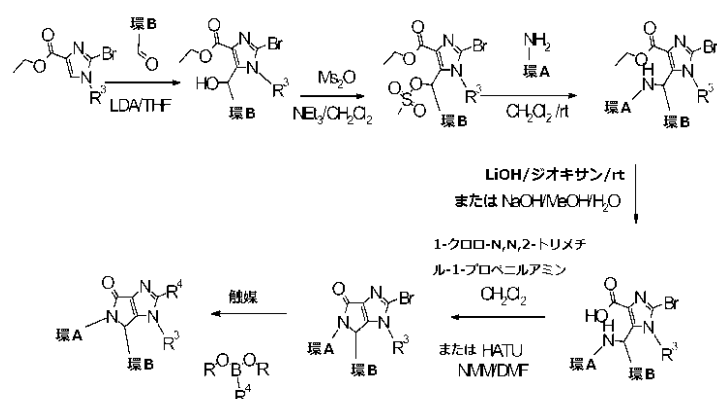
【0368】

スキーム1は、2-ブロモ-N-アルキル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エステル中間体（例えば、中間体A）を調製する代表的な方法の1つを例示している。例示されている方法は、(Z)-3-ジメチルアミノ-2-イソシアノアクリル酸エチルエステル [CAS 72130-97-3] を調製するための公知の文献手順 (Org.Lett.2002年, 4巻(23号), 4133頁)、およびn-ブタノール中で還流して通常行う、その後の一級アミンとの環化反応に従い、イミダゾール骨格を構築する。次の臭素化工程は、溶媒系として、THF、アセトニトリル、酢酸またはそれらの混合物中で、N-ブロモスクシンイミドを使用し、通常室温で行われる。

【0369】

【化99】

反応スキーム2 :



【0370】

スキーム2は、本発明（例えば、実施例1）の化合物の調製法の1つを例示している。2-ブロモイミダゾール4-カルボン酸エステルを低温（通常、-70 °Cから-80 °CでLDA、THF）でメタル化し、代表的なベンズアルデヒドを添加することによりクエン

10

20

30

40

50

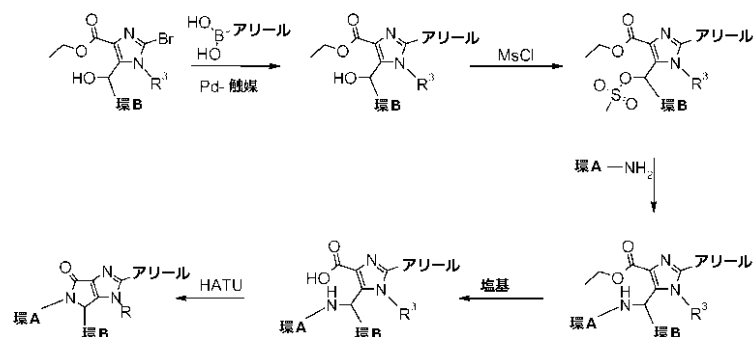
チする。得られたアルコール生成物は、 $0^{\circ}\text{C} \sim 10^{\circ}\text{C}$ の温度範囲において、ジクロロメタンなどの溶媒中、トリエチルアミンなどの塩基の存在下で、メシル無水物により処理することにより、対応するメシレート誘導体に変換される。メシレートは、インサイチュー（*in situ*）で適切な一級アミンまたはアニリンの添加による求核置換が施され、この場合、反応は通常、周囲温度で完結される。カルボン酸エステルの加水分解は、周囲温度またはわずかに高い温度で、THF／メタノール／水の溶媒混合物中、水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウムなどのアルカリ塩基による処理により達成される。二環式核を構築する閉環は、有機塩基（例えばNMM；ヒューニッヒ（Hünig's）塩基）の存在下、溶媒としてDMFを通常使用し、HATUもしくはTBTUなどの試薬を使用するか、または CH_2Cl_2 中、1-クロロ-N,N,2-トリメチル-1-プロペニルアミンを使用する分子内アミドカップリングにより行われるか、または POCl_3 もしくは POBr_3 を使用して酸塩化物または酸臭化物をそれぞれ形成させて、これが環化を受けることができる。得られた2-ブロモイミダゾピロリジノン中間体とアリールまたはヘテロアリールホウ酸エステルまたはホウ酸との最終的なクロスカップリング反応は、ジオキサン／水などの溶媒系中、 $80^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ の温度範囲で、過剰の無機塩基（例えば、 K_3PO_4 またはKF）の存在下、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ または $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 錯体などの触媒を利用する、Suzuki型条件下で行われる。

10

【0371】

【化100】

反応スキーム3：



20

30

【0372】

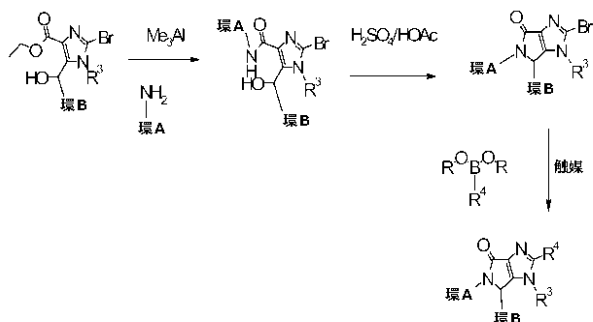
スキーム3は、反対の順序の工程による本発明（例えば、実施例64）の化合物の調製法の代替法を例示している。上で記載されているのと同じ方法によって得られたアルコール中間体に、アリールボロン酸エステルまたはボロン酸とのパラジウム触媒によるクロスカップリング反応が施される。次に、得られた生成物のアルコール官能基をメシル化し、上で記載されているものと類似条件または同一条件（ MsCl または Ms_2O ）を使用する、適切なアミンとの求核置換反応に供する。最後に、二環式イミダゾピロリジノン骨格は、エステル加水分解、および、やはりDMFなどの溶媒中、わずかに高い温度（ $60 \sim 80^{\circ}\text{C}$ ）で、カップリング試薬としてHATUを使用する分子内アミドカップリングにより構築される。

40

【0373】

【化 1 0 1】

反応スキーム 4 :



10

【 0 3 7 4】

スキーム 4 は、本発明（例えば、実施例 8 5 / 8 6）の化合物を調製するための別の代替経路を例示している。これと共に、イミダゾエステル中間体の直接アミド化は、トリメチルアルミニウム、その後に酸性条件（例えば、 H_2SO_4 ）下、ベンジル型アルコールの分子内置換による 5 / 5 二環の構築により行われる。アリールボロン酸またはエステルとの最終的なカップリング工程は、上で記載されているプロトコルに従って行われる。

【 0 3 7 5】

20

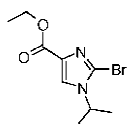
特に明記しない限り、反応はすべて、不活性雰囲気（アルゴン）下で行われる。

【 0 3 7 6】

中間体 A : 2-ブロモ-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【 0 3 7 7】

【化 1 0 2】



30

1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル（工程 A 1 ; 30.6 g、168 mmol）の THF（500 ml）溶液に NBS（38.9 g、218 mmol）を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc により希釈し、30% aq. $Na_2S_2O_3$ および水で 2 回洗浄し、EtOAc により再抽出した。合わせた有機層を乾燥して蒸発させた。残留粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘプタン/EtOAc、100:0→25:75）により精製した。 t_R : 0.81 分（LC-MS2）; ESI-MS: 261.3 / 263.3 $[M+H]^+$ （LC-MS2）; ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ (ppm) 8.20 (s, 1H), 4.46 (七重線, 1H), 4.23 (q, 2H), 1.42 (d, 6H), 1.26 (t, 3H).

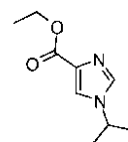
40

【 0 3 7 8】

工程 A 1 : 1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【 0 3 7 9】

【化 1 0 3】



50

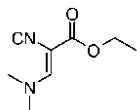
((Z) - 2 - N , N - ジメチルアミノ - 1 - エトキシカルボニル - ビニル) - メチリジン - アンモニウム (工程 A 2 ; 32 g、189 mmol) の n - BuOH (250 ml) 溶液に、プロパン - 2 - アミン (161 ml、189 mmol) を加え、130℃で15時間攪拌した。この溶媒を減圧下で蒸発させ、残留粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン / EtOAc、100 : 0 → 20 : 80) により精製した。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm) 7.96 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.44 (七重線, 1H), 4.19 (q, 2H), 1.40 (d, 6H), 1.23 (t, 3H)。

【0380】

工程 A 2 : (Z) - 3 - ジメチルアミノ - 2 - イソシアノアクリル酸エチルエステル

【0381】

【化104】



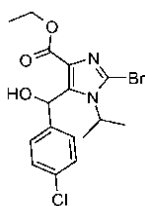
エチル - 2 - イソシアネート (575 g、5083 mmol) の EtOH (6.5 L) 溶液に、0℃で1, 1 - ジエトキシ - N , N - ジメタンアミン (1.2 L、6608 mmol) を滴下して加えた。この混合物を室温で30時間攪拌した。この反応混合物を TBME (1.5 L) により希釈し、シリカゲルに担持 (fixed) してろ過した。母液を濃縮した。残さを MPLC (カラム、880 × 150 mm、シリカゲル 7 kg、流速 1000 mL / 分、ヘプタン / EtOAc、85 : 15 → 0 : 100) により精製した。t_R : 0.74 分 (LC - MS 2) ; ESI - MS : 169.1 [M + H] ⁺ (LC - MS 2) ; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 7.15 (s, 2H), 4.18 (q, 2H), 3.20 (bs, 6H), 1.26 (t, 3H)。

【0382】

中間体 B : 2 - ブロモ - 5 - [(4 - クロロフェニル) - ヒドロキシ - メチル] - 1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

【0383】

【化105】



2 - ブロモ - 1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル (中間体 A ; 11.0 g、42.1 mmol) の THF (200 mL) 溶液に、-78℃で LDA (63 mL、THF 中の 2 M 溶液、126 mmol) をゆっくり (30 分かけて) と加えた。-78℃で2時間後、4 - クロロベンズアルデヒド (8.9 g、63.2 mmol) の THF (10 mL) 溶液をゆっくりと加え、この反応混合物を30分かけて-20℃に温めた。この反応混合物を-20℃で酢酸 6 mL によりクエンチして濃縮し、EtOAc / 水中に溶解して EtOAc により2回抽出した。合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) して濃縮した。粗製物質をクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc、60 : 40) により精製するとオレンジ色の発泡体が得られた。これを 10 % Et₂O / ヘキサン 100 mL により一晩処理し、得られた固体をろ過してヘキサンによりすすぐと表題化合物が白色固体として得られた。ESI - MS : 403.1 [M + H] ⁺ (LC - MS 2) ; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 0.90 (d, J=7.04 Hz, 3 H) 1.26 (t, J=7.04 Hz, 3 H) 1.45 (d, J=7.04 Hz, 3 H) 4.25 (qd, J=7.04, 3.13 Hz, 2 H) 4.69 (五重線, J=7.04 Hz, 1 H) 6.73 (d, J=4.30 Hz, 1 H) 6.83 (d,

10

20

30

40

50

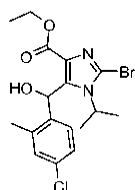
J=4.30 Hz, 1 H) 7.27 (m, J=8.60 Hz, 2 H) 7.41 (m, J=8.60 Hz, 2 H); R_f = 0.15 (ヘキサン/EtOAc, 60:40)

【0384】

中間体C：2-ブロモ-5-[(4-クロロ-2-メチルフェニル)-ヒドロキシメチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0385】

【化106】



10

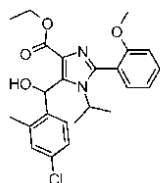
表題化合物は、4-クロロ-2-メチルベンズアルデヒドを使用し、中間体Bに関して記載した手順と同様に得た。ESI-MS：417.2 $[M+H]^+$ (LC-MS1)； ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 7.46 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.77 (七重線, 1H), 4.25 (q, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.47 (d, 3H), 1.26 (t, 3H), 1.02 (d, 3H).

【0386】

中間体D：5-[(4-クロロ-2-メチルフェニル)ヒドロキシメチル]-1-イソプロピル-2-(2-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0387】

【化107】



30

2-ブロモ-5-[(4-クロロ-2-メチルフェニル)-ヒドロキシメチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル (中間体C；3.5 g、8.4 mmol) のジオキサン (80 ml) / H_2O (20 ml) 溶液に、2-メトキシフェニルボロン酸 (2.0 g、13.2 mmol)、 K_2CO_3 (3 g、21.7 mmol) を加えた。この混合物を5分間脱気し、次に $Pd(PPh_3)_4$ (1.7 g、1.5 mmol) を加えた。この混合物を100℃で2時間攪拌すると、完全に転化した。ジオキサンを減圧下で除去した。残留物質をEtOAcに溶解し、ブラインにより抽出した。水層をEtOAcにより洗浄した。合わせた有機層を乾燥 (Na_2SO_4) し、ろ過して減圧下で濃縮した。生成物をシリカゲルに保持し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶媒： CH_2Cl_2 / EtOAc、100:0→80:20) により精製すると、表題化合物が黄色発泡体として得られた。 t_R ：1.27分 (LC-MS2)；ESI-MS：433.3 $[M+H]^+$ (LC-MS2)； ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 7.56-7.48(m, 2H), 7.29-7.05 (m, 3H), 7.34-7.29(m, 1H), 7.10-7.96 (m, 1H), 6.94-6.91 (m, 1H), 6.52 (d, 1H), 4.58-4.52 (m, 1H), 4.24 (q, 2H), 3.73/3.68 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.27 (t, 3H), 1.05 (d, 3H), 0.58 (d, 3H).

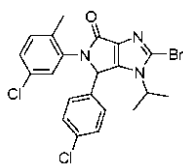
【0388】

中間体E：2-ブロモ-5-[(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

50

【0389】

【化108】



2-ブロモ-5-[(4-クロロフェニル)-5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(工程E1; 4.7g、9.4mmol)、TBTU(3.6g、11.3mmol)、DIEA(3.6g、28.2mmol)をDMF(50mL)に溶解し、80℃で7時間攪拌した。この反応混合物をEtOAc/水により希釈してEtOAcにより2回抽出し、合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄して乾燥(Na_2SO_4)し、濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/EtOAc、100:0→40:60)により精製すると、表題化合物が白色固体として得られた;ESI-MS:479.2[M+H]⁺(LC-MS2);¹H-NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 0.74(d, J=6.65 Hz, 3H) 1.25(d, J=6.65 Hz, 1H) 1.30-1.46(m, 3H) 1.84(br. s., 2H) 4.52(dt, J=13.39, 6.79 Hz, 1H) 6.55(br. s., 1H) 7.03-7.30(m, 4H) 7.36(d, J=7.82 Hz, 2H) 7.72(d, J=1.56 Hz, 1H).

10

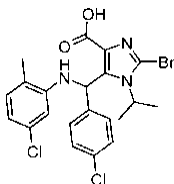
20

【0390】

工程E1: 2-ブロモ-5-[(4-クロロフェニル)-5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【0391】

【化109】



30

2-ブロモ-5-[(4-クロロフェニル)-5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル(工程E2、5.0g、9.6mmol)のTHF(100mL)とMeOH(100mL)の溶液に、NaOH(100mL、2Mの水溶液、200mmol)を室温で加え、反応物を室温で2時間攪拌した。THFおよびMeOHを蒸発させて、次に、この混合物をEtOAc/H₂O中に希釈し、pHを希HClにより5に調節した。水層をEtOAcにより1回抽出した。有機抽出物を乾燥(Na_2SO_4)して濃縮すると、オフホワイトの発泡体を得られた;ESI-MS:598.2[M+H]⁺(LC-MS2);¹H-NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 1.20(d, J=18.38 Hz, 3H) 1.44(d, J=6.65 Hz, 3H) 2.16(s, 3H) 4.97(d, J=7.04 Hz, 1H) 6.62(dd, J=7.82, 1.95 Hz, 2H) 6.78(d, J=2.35 Hz, 1H) 7.03(d, J=7.82 Hz, 1H) 7.27(m, 2H) 7.42(m, J=8.60 Hz, 2H).

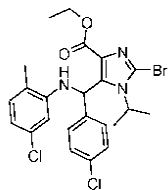
40

【0392】

工程E2: 2-ブロモ-5-[(4-クロロフェニル)-5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0393】

【化 1 1 0】



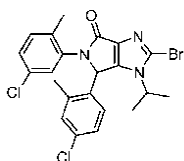
2-ブロモ-5-[(4-クロロフェニル)-ヒドロキシメチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル(中間体B; 4.2 g、20.9 mmol)およびTEA(5.3 g、52.0 mmol)のDCM(80 mL)攪拌溶液に Ms_2O (3.6 g、20.9 mmol)を5℃で加え、この反応混合物を5℃で15分間攪拌した。次に、5-クロロ-2-メチルアニリン(2.2 g、15.7 mmol)を加えた。反応混合物を45分で室温に到達させて、室温で2時間攪拌した。この反応混合物をDCM/水中に希釈してDCMにより2回抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄して乾燥(Na_2SO_4)し、濃縮した。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc/ヘキサン、2:8)により精製すると、表題化合物が白色発泡体として得られた;ESI-MS: 526.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2); ^1H -NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 1.15(dd, $J=9.97$, 4.11 Hz, 2 H) 1.15(s, 1 H) 1.24(t, $J=7.23$ Hz, 3 H) 1.45(d, $J=7.04$ Hz, 3 H) 2.17(s, 3 H) 4.24(五重線, $J=6.74$ Hz, 2 H) 4.83 - 5.04(m, 1 H) 5.92(d, $J=5.47$ Hz, 1 H) 6.47(bs, 1 H) 6.63(dd, $J=7.82$, 1.95 Hz, 1 H) 6.79(bs, 1 H) 7.04(d, $J=8.21$ Hz, 1 H) 7.26(m, $J=8.60$ Hz, 2 H) 7.43(m, $J=8.60$ Hz, 2 H).

【0394】

中間体F: 2-ブロモ-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0395】

【化 1 1 1】



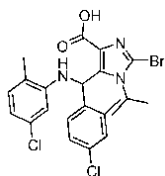
工程F1からの生成物(4.6 g、7.1 mmol)をDMF(100 mL)に溶解し、NMM(2.2 g、2.3 mL、21.3 mmol)およびHATU(2.8 g、7.5 mmol)を加え、この反応混合物を室温で18時間攪拌した。完結後、温度を80℃まで上昇させて、3時間攪拌を継続した。DMFを減圧下で除去し、残留物質をEtOAcに溶解した。有機溶液を、クエン酸水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液、およびブラインにより洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)して濃縮した。粗製物質をヘキサン/EtOAc中で結晶化させると、表題化合物が白色固体として得られた。 t_R : 1.27分(LC-MS1);ESI-MS: 491.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS1)。

【0396】

工程F1: 2-ブロモ-5-[(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【0397】

【化 1 1 2】



表題化合物は、出発原料として工程 F 2 からの生成物を使用して、工程 E 1 に関して記載した手順と同様に調製した。ESI-MS: 512.1 [M+H]⁺ (LC-MS 1); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 7.28 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.95-6.88 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.84-4.79 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.03 (3H), 1.50 (bs, 3H), 1.29 (bs, 3H).

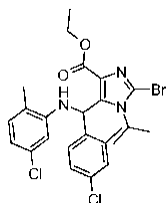
10

【0 3 9 8】

工程 F 2: 2-ブロモ-5-[(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0 3 9 9】

【化 1 1 3】



20

表題化合物は、出発原料として2-ブロモ-5-[(4-クロロ-2-メチルフェニル)-ヒドロキシメチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル(中間体C)および2-メチル-5-クロロアニリンを使用して、工程 E 2 に関して記載されている手順と同様に調製した。t_r: 1.46 分 (LC-MS 1); ESI-MS: 540.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 7.36 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.97 (dd, 2H), 6.73 (bs, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.91 (d, 1H), 5.02 (七重線, 1H), 4.21 (q, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.38 (d, 3H), 1.31 (d, 3H), 1.22 (t, 3H).

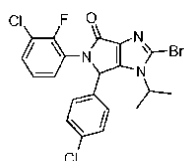
30

【0 4 0 0】

中間体 G: 2-ブロモ-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0 4 0 1】

【化 1 1 4】



40

表題化合物は、出発原料として工程 G 1 からの生成物を使用して、中間体 F に関して記載した手順と同様に調製した。t_R: 1.19 分 (LC-MS 1); ESI-MS: 484.0 [M+H]⁺ (LC-MS 1)。

【0 4 0 2】

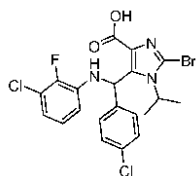
工程 G 1: 2-ブロモ-5-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-クロロ-

50

フェニルアミノ] - 1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

【0403】

【化115】



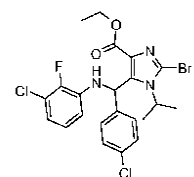
表題化合物は、出発原料として工程 G 2 からの生成物を使用して、工程 E 1 に関して記載した手順と同様に調製した。ESI-MS: 502.2 [M+H]⁺ (LC-MS1); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 7.46 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 6.99 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.73-6.69 (m, 2H), 4.82 (七重線, 1H), 1.45 (d, 3H), 1.18 (d, 3H).

【0404】

工程 G 2: 2-ブロモ-5-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-クロロフェニルアミノ]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0405】

【化116】



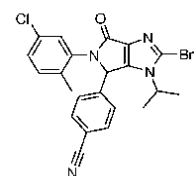
表題化合物は、出発原料として 2-ブロモ-5-[(4-クロロフェニル)-ヒドロキシメチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル (中間体 B) および 2-フルオロ-3-クロロアニリンを使用して、工程 E 2 に関して記載した手順と同様に調製した; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 7.46 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 6.98 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.73-6.69 (m, 2H), 4.82 (七重線, 1H), 4.26 (q, 2H), 1.45 (d, 3H), 1.24 (t, 3H), 1.17 (d, 3H).

【0406】

中間体 H: 4-[2-ブロモ-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンズニトリル

【0407】

【化117】



表題化合物は、出発原料として工程 H 1 からの生成物を使用して、中間体 E に関して記載した手順と同様に調製した。t_R: 1.09 分 (LC-MS2); ESI-MS: 469.3 [M+H]⁺ (LC-MS2).

【0408】

工程 H 1: 2-ブロモ-5-[(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-(4-シアノフェニル)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

10

20

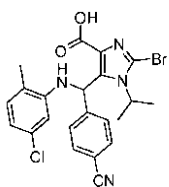
30

40

50

【0409】

【化118】



表題化合物は、出発原料として工程H2からの生成物を使用して、工程E1に関して記載した手順と同様に調製した。 t_R : 1.13分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 486.9 $[M-H]^+$ (LC-MS2)。

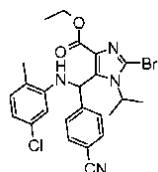
10

【0410】

工程H2 : 2-ブロモ-5-[(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-(4-シアノフェニル)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0411】

【化119】



20

表題化合物は、出発原料として2-ブロモ-5-[(4-シアノフェニル)-ヒドロキシメチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル(工程H3)および5-クロロ-2-メチルアニリンを使用して、工程E2に関して記載されている手順と同様に調製した。 t_R : 1.35分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 515.2 $[M-H]^+$ (LC-MS2) ; R_f = 0.16 (ヘキサン/EtOAc、3:1)。

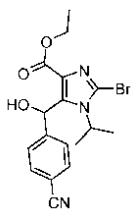
【0412】

30

工程H3 : 2-ブロモ-5-[(4-シアノフェニル)-ヒドロキシメチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0413】

【化120】



40

中間体A(20g、77mmol)の冷(-78℃)THF(400mL)溶液にLDA(THF中の2M、53.6mL、107mmol)をゆっくり(30分かけて)と加えた(添加中、温度は-70℃まで上昇した)。この混合物を-78℃で1時間攪拌した。4-シアノベンズアルデヒド(14g、107mmol)のTHF(100mL)溶液をゆっくりと加えた。反応混合物を-78℃で30分間攪拌し、1時間かけて-20℃まで温め、酢酸(10mL)を添加することによりクエンチし、EtOAc/水により希釈して、EtOAcにより抽出した。有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)、ろ過して濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc、1:1)により精製し、次いでEtOAc中で粉末にすると表題化合物が20.

50

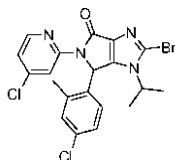
1 g 得られた。t_R : 0.99 分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 392.2 / 394.1 [M+H]⁺ (LC-MS2) ; R_f = 0.29 (ヘキサン/EtOAc、1:1)。

【0414】

中間体 I : 2-ブロモ-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(4-クロロピリジニル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0415】

【化121】



10

表題化合物は、出発原料として工程 I 1 からの生成物を使用して、中間体 F に関して記載した手順と同様に調製した。t_R : 1.38 分 (LC-MS1) ; ESI-MS : 481.0 [M+H]⁺ (LC-MS1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 8.27 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.49 (七重線, 1H), 2.80 (s, 3H); 1.36 (d, 3H), 0.69 (d, 3H).

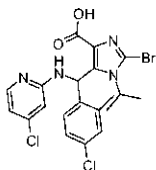
20

【0416】

工程 I 1 : 2-ブロモ-5-[(4-クロロ-2-メチルフェニル)-(4-クロロピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【0417】

【化122】



30

表題化合物は、出発原料として工程 I 2 からの生成物を使用して、工程 E 1 に関して記載した手順と同様に調製した。t_R : 1.24 分 (LC-MS1) ; ESI-MS : 499.2 [M+H]⁺ (LC-MS1) ; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 7.91 (d, 1H), 7.57 (bs, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.11 (bs, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.72 (七重線, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.43 (d, 3H), 0.99 (d, 3H).

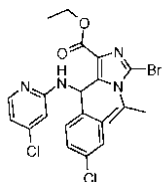
【0418】

工程 I 2 : 2-ブロモ-5-[(4-クロロ-2-メチルフェニル)-(4-クロロピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0419】

40

【化 1 2 3】



表題化合物は、出発原料として 2-ブロモ-5-[(4-クロロ-2-メチルフェニル)-ヒドロキシメチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル(中間体 C) および 2-アミノ-4-クロロピリジンを使用して、工程 E 2 に関して記載した手順と同様に調製した。t_R: 1.42 分(LC-MS 1); ESI-MS: 527.2 [M+H]⁺(LC-MS 1)。

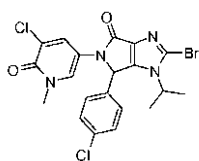
10

【0 4 2 0】

中間体 J: 2-ブロモ-5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0 4 2 1】

【化 1 2 4】



20

表題化合物は、出発原料として工程 J 1 からの生成物を使用して、中間体 F に関して記載した手順と同様に調製した。t_R: 0.97 分(LC-MS 2); ESI-MS: 497.1 [M+H]⁺(LC-MS 2); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 7.88 (s, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 6.43 (s, 1H), 4.55 (七重線, 1H), 3.45 (s, 3H), 1.42 (d, 3H), 0.68 (d, 3H)。

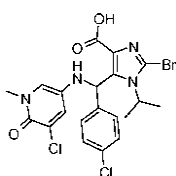
30

【0 4 2 2】

工程 J 1: 2-ブロモ-5-[(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-4-クロロフェニル]-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【0 4 2 3】

【化 1 2 5】



40

表題化合物は、工程 J 2 からの生成物を使用し、工程 E 1 に関して記載した手順と同様に調製した。t_R: 0.94 分(LC-MS 2); ESI-MS: 515.1 [M+H]⁺(LC-MS 2)。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 7.64 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (d, 2H), 6.47 (bs, 1H), 4.61 (七重線, 1H), 3.47 (s, 3H), 1.34 (d, 3H), 1.27 (d, 3H)。

【0 4 2 4】

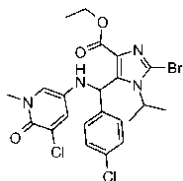
工程 J 2: 2-ブロモ-5-[(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-4-クロロフェニル]-メチル]-1-イソプロピル

50

ルー 1 H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0425】

【化126】



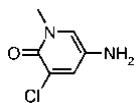
表題化合物は、出発原料として2-ブロモ-5-[(4-クロロフェニル)-ヒドロキシ-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル（中間体B）および工程J3からの生成物を使用して、工程E2に関して記載した手順と同様に調製した。 t_R : 1.09分（LC-MS2）；ESI-MS: 543.2 [M+H]⁺（LC-MS2）。

【0426】

工程J3: 5-アミノ-3-クロロ-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン

【0427】

【化127】



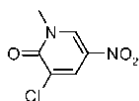
工程J4において調製した化合物（3.4g、18.1mmol）、鉄粉（3g、54.3mmol）、EtOH（68mL）、および飽和NH₄Cl水溶液（17mL）の混合物を1時間還流して攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、セライトパッドを通してろ過して濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー（CH₂Cl₂/MeOH、97:3）により精製すると、表題化合物が2.7g得られた；ESI-MS: 159 [M+H]⁺（LC-MS2）； R_f =0.06（CH₂Cl₂/MeOH、95:5）。¹H-NMR（DMSO-d₆, 400 MHz） δ ppm 7.36（s, 1H），6.88（s, 1H），4.42（bs, 2H），3.36（s, 3H）。

【0428】

工程J4: 3-クロロ-1-メチル-5-ニトロ-1H-ピリジン-2-オン

【0429】

【化128】



DMF（5mL）中、3-クロロ-2-ヒドロキシ-5-ニトロピリジン（0.2g、1.15mmol）およびK₂CO₃（0.32g、2.23mmol）の冷（0℃）混合物に、ヨウ化メチル（0.12mL、1.73mmol）を加えた。この反応混合物を室温まで温め2時間攪拌し、水を添加することによりクエンチしてEtOAcにより抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥（Na₂SO₄）してろ過し、濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン/EtOAc、9:1）により精製すると、表題化合物が0.136g得られた。 t_R : 0.64分（LC-MS2）；ESI-MS: 189 [M+H]⁺（LC-MS2）； R_f =0.50（ヘキサン/EtOAc、1:1）。

【0430】

中間体K: 5-N-メチル-カルボキサミド-2-メトキシフェニルboron酸

【0431】

10

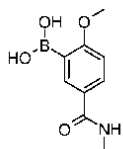
20

30

40

50

【化 1 2 9】



5-カルボキシ-2-メトキシフェニルボロン酸 (200 mg、1.0 mmol) を DMF (6 mL) に溶解し、メチルアミン (THF 中 2 M 溶液、2.0 mmol)、次いで HATU (430 mg、1.1 mmol) および NMM (450 μ L、4.0 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で2日間攪拌し濃縮した。残さを EtOAc に希釈し、有機相をブラインにより洗浄して乾燥し、濃縮すると粗生成物が得られ、これを DCM 中で再結晶すると表題化合物が白色固体として得られた。ESI-MS: 210.1 [M+H]⁺ (LC-MS2); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 8.23 (bs, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.73 (s, 3H).

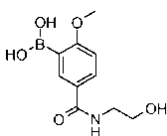
10

【0 4 3 2】

中間体 L: 5-N-(2-ヒドロキシエチル)-カルボキサミド-2-メトキシフェニルボロン酸

【0 4 3 3】

【化 1 3 0】



表題化合物は、5-カルボキシ-2-メトキシフェニルボロン酸およびエタノールアミンを使用し、中間体 K に関して記載した手順と同様に調製した。ESI-MS: 240.2 [M+H]⁺ (LC-MS2); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 8.60 (bs, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.55-3.48 (m, 2H), 3.35-3.30 (m, 2H).

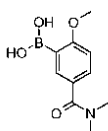
30

【0 4 3 4】

中間体 M: 5-N, N-ジメチル-カルボキサミド-2-メトキシフェニルボロン酸

【0 4 3 5】

【化 1 3 1】



表題化合物は、5-カルボキシ-2-メトキシフェニルボロン酸およびジメチルアミン (THF 中 2 M 溶液) を使用し、中間体 K に関して記載した手順と同様に調製した。ESI-MS: 223.2 [M+H]⁺ (LC-MS2); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 7.83 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.51 (s, 6H).

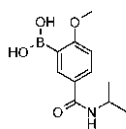
40

【0 4 3 6】

中間体 N: 5-N-イソプロピル-カルボキサミド-2-メトキシフェニルボロン酸

【0 4 3 7】

【化 1 3 2】



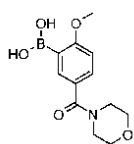
表題化合物は、5-カルボキシ-2-メトキシフェニルボロン酸およびイソプロピルアミンを使用し、中間体Kに関して記載した手順と同様に調製した。ESI-MS: 238.2 [M+H]⁺ (LC-MS2); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.08 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.21 (七重線, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.15 (d, 6H).

【0 4 3 8】

中間体O: 5-モルホリナーカルボニル-2-メトキシフェニルボロン酸

【0 4 3 9】

【化 1 3 3】



20

表題化合物は、5-カルボキシ-2-メトキシフェニルボロン酸およびモルホリンを使用し、中間体Kに関して記載した手順と同様に調製した。ESI-MS: 266.5 [M+H]⁺ (LC-MS2); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.84 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.62-3.60 (m, 4H), 3.49-3.42 (m, 4H).

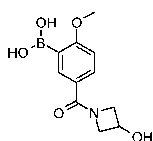
【0 4 4 0】

中間体P: 5-(3-ヒドロキシアゼチジン)-カルボニル-2-メトキシフェニルボロン酸

【0 4 4 1】

【化 1 3 4】

30



表題化合物は、5-カルボキシ-2-メトキシフェニルボロン酸および2-ヒドロキシアゼチジンを使用し、中間体Kに関して記載した手順と同様に調製した。t_R: 0.45分 (LC-MS2); ESI-MS: 254.4 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

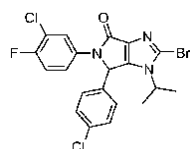
【0 4 4 2】

40

中間体Q: 2-ブromo-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0 4 4 3】

【化 1 3 5】



50

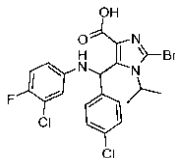
表題化合物は、工程 Q 1 からの生成物を使用して、中間体 F に関して記載した手順と同様に調製した。t_R : 1. 21 分 (LC-MS 2) ; ESI-MS : 484. 1 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

【0444】

工程 Q 1 : 2-ブロモ-5-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-クロロフェニルアミノ]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【0445】

【化136】



10

表題化合物は、工程 E 1 に関して記載した手順と同様に調製した。t_R : 1. 20 分 (LC-MS 2) ; ESI-MS : 502. 0 [M+H]⁺ (LC-MS 2) ; ¹H-NMR (DM SO-d₆, 400 MHz) δ ppm 7.46 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.09 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.57 (bs, 1H), 4.01 (七重線, 1H), 1.36 (d, 3H), 1.17 (d, 3H)。

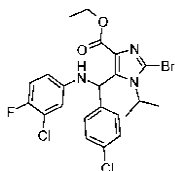
【0446】

工程 Q 2 : 2-ブロモ-5-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-クロロフェニルアミノ]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

20

【0447】

【化137】



30

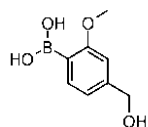
表題化合物は、出発原料として2-ブロモ-5-[(4-クロロフェニル)-ヒドロキシメチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル(中間体B)および3-クロロ-4-フルオロアニリンを使用して、工程 E 2 に関して記載した手順と同様に調製した。t_R : 1. 38 分 (LC-MS 2) ; ESI-MS : 530. 1 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

【0448】

中間体 R : 4-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシフェニルボロン酸

【0449】

【化138】



40

4-カルボキシ-2-メトキシフェニルボロン酸(500mg、2. 5mmol)をTHF(25mL)に溶解し、0℃に冷却した。この温度で、LAH(THF中2M溶液; 3. 3mL、6. 6mmol)を滴下して加え、この反応混合物を0℃で1時間攪拌し、次に室温まで温めて16時間攪拌した。反応混合物を0℃まで再冷却し、MeOHを添加することによりクエンチした。セライトおよびNa₂SO₄を加え、15分間攪拌し、次にろ過した。ろ液を濃縮し、残さを高真空下で乾燥すると、表題化合物が得られ、これを

50

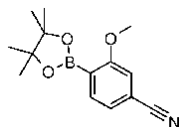
さらに精製することなく使用した。t_R : 0.46分 (LC-MS2)。

【0450】

中間体S : 3-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)ベンズニトリル

【0451】

【化139】



10

4-ブロモ-3-メトキシベンズニトリル (300mg、1.4mmol) をジオキサン (2.5mL) に溶解し、この溶液にアルゴンを通じた。ビス(ピナコレート)ジボロン (719mg、2.8mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (58mg、0.07mmol) および KOAc (417mg、4.2mmol) を加え、この反応混合物を 100℃ まで加熱し、この温度で 19 時間攪拌した。次に、室温まで冷却し、EtOAc により希釈した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) して濃縮した。残留粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (25g のシリカゲルカートリッジ、ヘキサン/EtOAc、100:0 → 60:40) により精製すると、表題化合物が白色固体として得られた。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 7.68 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.32 (s, 12H)。

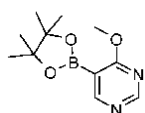
20

【0452】

中間体T : 4-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリミジン

【0453】

【化140】



30

工程T1において調製した化合物 (3g、15.9mmol)、ビス(ピナコレート)ジボロン (4.43g、17.5mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 錯体 (0.648g、0.794mmol) および KOAc (4.67g、47.6mmol) の DMSO (2mL) 中の混合物をアルゴン下、100℃ に加熱して 2 時間攪拌し、室温に冷却して EtOAc/水により希釈して、EtOAc により抽出した。有機層を水およびブラインにより洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、ろ過して濃縮した。残さを Et₂O 中で沸騰させてろ過した。ろ液を濃縮し、ヘキサン中で粉末にしてろ過すると、表題化合物が 1.19g 得られた。対応するボロン酸について。t_R : 0.36分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 155.1 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

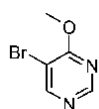
40

【0454】

工程T1 : 5-ブロモ-4-メトキシピリミジン

【0455】

【化141】



工程T2において調製した化合物 (3.13g、17.9mmol) と POCl₃ (16.7mL、179mmol) との混合物を 80℃ で 1 時間攪拌して濃縮した。残さを C

50

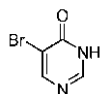
H_2Cl_2 (30 mL) に溶解し、5℃に冷却した。 MeOH (20 mL) を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮した。残さを CH_2Cl_2 中で粉末にすると、表題化合物が3.2 g 得られた。API-MS: 189.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0456】

工程T2: 5-ブロモ-3H-ピリミジン-4-オン

【0457】

【化142】



10

AcOH (100 mL) 中の3H-ピリミジン-4-オン (11 g、114 mmol)、臭素 (6.5 mL、126 mmol)、およびKOAc (33.7 g、343 mmol) の混合物を室温で30分間攪拌した。得られた沈殿物をろ過により集め、30 gの白色固体を得た。この固体を CH_2Cl_2 /水に溶解し、 CH_2Cl_2 / MeOH (9:1) で抽出した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) し、ろ過して濃縮すると、表題化合物が3.1 g 得られた (化合物は水に溶解し、繰り返し抽出にもかかわらず水層に留まった)。 t_R : 0.35分 (LC-MS2); ESI-MS: 175.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2)。

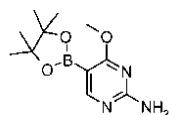
【0458】

20

中間体U: 4-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリミジン-2-イルアミン

【0459】

【化143】



ジオキサン (60 mL) 中の、5-ブロモ-4-メトキシピリミジン-2-アミン (2.27 g、11.1 mmol)、ビス(ピナコレート)ジボロン (3.1 g、12.2 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 錯体 (0.453 g、0.555 mmol)、およびKOAc (3.27 g、33.3 mmol) の混合物をアルゴン下、115℃で20時間攪拌し、室温まで冷却してトルエン (60 mL) により希釈し、超音波処理して、セライトパッドによりろ過した。ろ過ケーキを熱トルエンですすいだ。このろ液を濃縮すると3.9 gの表題化合物 (純度30%) が得られ、これを精製することなく使用した。対応するボロン酸について。 t_R : 0.22分 (LC-MS2); ESI-MS: 170.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2)。

30

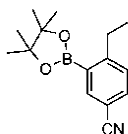
【0460】

中間体V: 4-エチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ベンゾニトリル

40

【0461】

【化144】



表題化合物を、2当量の3-ブロモ-4-エチルベンゾニトリル (Wagner, P. J.; Wang, L. Organic Letters, 2006年, 8巻, 645~647頁) を使用し、かつこの反応混合物を1

50

00℃で4時間攪拌した以外、中間体Tに関して記載した手順と同様に調製した。この反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液を添加することによりクエンチし、セライトパッドによりろ過した。ろ液をEtOAcにより抽出した。有機層を飽和NaHCO₃水溶液により洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、ろ過して濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc、1:0→92:8)により精製すると、表題化合物が得られた(純度75%)。t_R:1.39分(LC-MS2);ESI-MS:275.4[M+18]⁺(LC-MS2)。

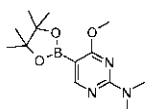
【0462】

中間体W:[4-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリミジン-2-イル]-ジメチルアミン

10

【0463】

【化145】



表題化合物は、工程W1において調製した化合物、0.1当量のPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂錯体を使用し、かつこの反応混合物を105℃で10時間攪拌した以外、中間体Uに関して記載した手順と同様に調製した。この反応混合物を室温まで冷却してトルエンにより希釈し、超音波処理してろ過した。ろ過ケーキを熱トルエンですすいだ。このろ液を濃縮すると表題化合物(純度50%)が得られ、これを精製することなく使用した。対応するボロン酸について。t_R:0.40分(LC-MS2);ESI-MS:198.1[M+H]⁺(LC-MS2)。

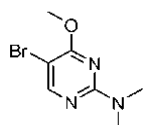
20

【0464】

工程W1:(5-ブロモ-4-メトキシピリミジン-2-イル)-ジメチルアミン

【0465】

【化146】



30

5-ブロモ-2-クロロ-4-メトキシピリミジン(3g、13.4mmol)およびジメチルアミン(THF中2M、33.6mL、67.1mmol)の混合物を、THF(20mL)中、室温で18時間攪拌して濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc、9:1)により精製すると、表題化合物が2.95g得られた。t_R:1.04分(LC-MS2);ESI-MS:232.0/234.0[M+H]⁺(LC-MS2);R_f:0.34(ヘキサン/EtOAc、9:1)。

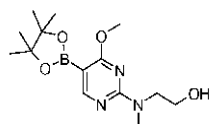
【0466】

40

中間体X:2-{[4-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリミジン-2-イル]-メチルアミノ}-エタノール

【0467】

【化147】



50

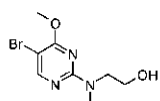
表題化合物は、工程 X 1 において調製した化合物、0.15 当量の $\text{PdCl}_2(\text{dppf})-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 錯体を使用し、かつこの反応混合物を 110°C で 8 時間攪拌した以外、中間体 U に関して記載した手順と同様に調製した。この反応混合物を室温まで冷却してトルエンにより希釈し、超音波処理してろ過した。ろ過ケーキを熱トルエンですすいだ。このろ液を濃縮すると表題化合物（純度 50%）が得られ、これを精製することなく使用した。対応するボロン酸について。 t_R : 0.38 分 (LC-MS 2); ESI-MS: 228.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2)。

【0468】

工程 X 1: 2-[(5-ブロモ-4-メトキシ-ピリミジン-2-イル)-メチル-アミノ]-エタノール

【0469】

【化148】



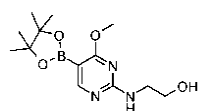
5-ブロモ-2-クロロ-4-メトキシピリミジン (5 g, 22.4 mmol) および 2-(メチルアミノ)エタノール (2.19 g, 29.1 mmol) の混合物を、THF (40 mL) 中、室温で 18 時間攪拌して濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc、3:2) により精製すると、表題化合物が 5.38 g 得られた。 t_R : 0.84 分 (LC-MS 2); ESI-MS: 262.1/264.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.15 (ヘキサン/EtOAc、3:2)。

【0470】

中間体 Y: 2-[4-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-エタノール

【0471】

【化149】



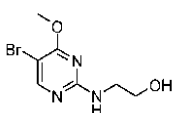
表題化合物は、工程 Y 1 において調製した化合物、0.15 当量の $\text{PdCl}_2(\text{dppf})-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 錯体を使用し、かつこの反応混合物を 110°C で 4 時間攪拌した以外、中間体 U に関して記載した手順と同様に調製した。この反応混合物を室温まで冷却してトルエンにより希釈し、超音波処理してろ過した。ろ過ケーキを熱トルエンですすいだ。このろ液を濃縮すると表題化合物（純度 30%）が得られ、これを精製することなく使用した。 t_R : 0.38 分 (LC-MS 2); API-MS: 296.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2)。

【0472】

工程 Y 1: 2-(5-ブロモ-4-メトキシ-ピリミジン-2-イルアミノ)-エタノール

【0473】

【化150】



5-ブロモ-2-クロロ-4-メトキシピリミジン (5 g, 22.4 mmol) および 2-アミノエタノール (1.76 mL, 29.1 mmol) の混合物を、THF (50 mL)

10

20

30

40

50

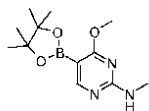
L) 中、室温で18時間攪拌した。2-アミノエタノール(2 mL)を加えた。この反応混合物を室温で18時間攪拌し、濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc、3:2)により精製すると、表題化合物が4.08 g得られた。 t_R : 0.70分(LC-MS2); ESI-MS: 248.2 [M+H]⁺(LC-MS2); R_f : 0.06(ヘキサン/EtOAc、3:2)。

【0474】

中間体Z: [4-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリミジン-2-イル]-メチルアミン

【0475】

【化151】



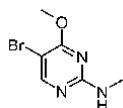
表題化合物は、工程Z1において調製した化合物、0.1当量のPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂錯体を使用し、かつこの反応混合物を105℃で16時間攪拌した以外、中間体Uに関して記載した手順と同様に調製した。この反応混合物を室温まで冷却してトルエンにより希釈し、30分間超音波処理してろ過した。ろ過ケーキを熱トルエンですすいだ。ろ液を濃縮した。残さをヘキサン中に希釈し、30分間超音波処理してろ過し、濃縮すると表題化合物(純度50%)が得られ、これを精製することなく使用した。対応するボロン酸について。 t_R : 0.35分(LC-MS2); ESI-MS: 184.2 [M+H]⁺(LC-MS2)。

【0476】

工程Z1: (5-ブロモ-4-メトキシピリミジン-2-イル)-メチルアミン

【0477】

【化152】



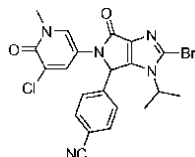
5-ブロモ-2-クロロ-4-メトキシピリミジン(3 g、13.4 mmol)およびメチルアミン(THF中2 M、50 mL、100 mmol)の混合物を、THF(20 mL)中、室温で40時間攪拌し、濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc、1:1)により精製すると、表題化合物が2.5 g得られた。 t_R : 0.81分(LC-MS2); ESI-MS: 218/220.1 [M+H]⁺(LC-MS2); R_f : 0.39(ヘキサン/EtOAc、1:1)。

【0478】

中間体AA: 4-[2-ブロモ-5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンズニトリル

【0479】

【化153】



10

20

30

40

50

工程A A 1において調製した化合物（541mg、1.1mmol）、TBTU（482mg、1.5mmol）、DIEA（0.562mL、3.2mmol）の混合物を、DMF（6mL）中、80℃で1時間撹拌した。この反応混合物をEtOAc／水中に希釈してEtOAcにより2回抽出し、合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄して乾燥（ Na_2SO_4 ）し、濃縮した。残さをEtOAc中で粉末にすることにより精製し、表題化合物が385mg得られた。 t_R ：0.83分（LC-MS2）；ESI-MS：486.1／488.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ （LC-MS2）。

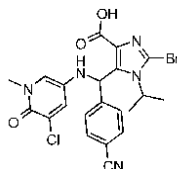
【0480】

工程A A 1：2-ブロモ-5-〔（5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ）-（4-シアノフェニル）-メチル〕-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

10

【0481】

【化154】



工程A A 2において調製した化合物（675mg、1.27mmol）およびNaOH（水中2M、5mL、10mmol）の混合物を、THF（5mL）とMeOH（5mL）中、室温で30分間撹拌した。THFおよびMeOHを蒸発させた。得られた混合物をEtOAc／水中に希釈し、希HClによりpHを5に調節した。水層を分離し、EtOAcにより抽出した。合わせた有機層を乾燥（ Na_2SO_4 ）して濃縮すると、表題化合物が545mg得られた。 t_R ：0.81分（LC-MS2）；ESI-MS：504.2／506.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ （LC-MS2）。

20

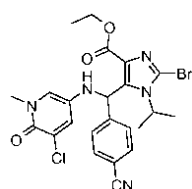
【0482】

工程A A 2：2-ブロモ-5-〔（5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ）-（4-シアノフェニル）-メチル〕-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

30

【0483】

【化155】



工程H 3において調製した化合物（1.19g、3.02mmol）と Et_3N （2.1mL、15.1mmol）の冷（5℃） CH_2Cl_2 （25mL）溶液に、アルゴン下、 Ms_2O （1.05g、6.05mmol）を加えた。この混合物を5℃で15分間撹拌した。工程J 3において調製した化合物（719mg、4.54mmol）を加えた。この反応混合物を室温まで温め、48時間撹拌し、 CH_2Cl_2 ／水により希釈し、 CH_2Cl_2 により抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥（ Na_2SO_4 ）、ろ過して濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー（ CH_2Cl_2 ／EtOAc、1：1）により精製し、次いで Et_2O 中で粉末にすると表題化合物が681mg得られた。 t_R ：0.96分（LC-MS2）；ESI-MS：532.2／534.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ （LC-MS2）； R_f = 0.14（ CH_2Cl_2 ／EtOAc、1：1）。

40

【0484】

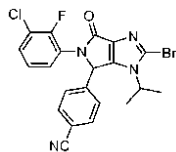
中間体A B：4-〔2-ブロモ-5-（3-クロロ-2-フルオロフェニル）-3-イ

50

ソプロピル-6-オキソ-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

【0485】

【化156】



10

工程AB1において調製した化合物 (2 g、4.07 mmol)、TBTU (1.83 g、5.69 mmol)、DIEA (2.1 mL、12.2 mmol) の混合物を、DMF (20 mL) 中、80℃で10時間撹拌した。この反応混合物をEtOAc/水中に希釈してEtOAcにより2回抽出し、合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄して乾燥 (Na₂SO₄) し、ろ過して濃縮した。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/EtOAc、85:15→30:70) により2回精製すると、表題化合物が350 mg得られた。t_R: 1.07分 (LC-MS2); ESI-MS: 473.2/475.2 [M+H]⁺ (LC-MS2); R_f=0.23 (CH₂Cl₂/EtOAc、85:15)。

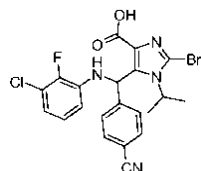
【0486】

20

工程AB1: 2-ブromo-5-[(3-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-(4-シアノフェニル)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【0487】

【化157】



30

工程AB2において調製した化合物 (4.92 g、9.47 mmol) およびNaOH (水中2M、30 mL、60 mmol) の混合物を、THF (30 mL) とMeOH (30 mL) 中、室温で30時間撹拌した。THFおよびMeOHを蒸発させた。得られた混合物をEtOAc/水中に希釈し、希HClによりpHを5に調節した。水層を分離し、EtOAcにより抽出した。合わせた有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、ろ過して濃縮した。残さをEt₂O中で粉末にすると、表題化合物が4.02 g得られた。t_R: 1.10分 (LC-MS2); ESI-MS: 491.2/493.1 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

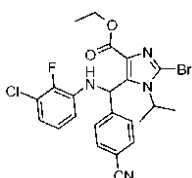
【0488】

40

工程AB2: 2-ブromo-5-[(3-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-(4-シアノフェニル)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0489】

【化158】



50

工程H3において調製した化合物（4 g、10.2 mmol）とEt₃N（7.1 mL、51 mmol）の冷（5℃）CH₂Cl₂（80 mL）溶液に、アルゴン下、Ms₂O（3.55 g、20.4 mmol）を加えた。この混合物を5℃で30分間攪拌した。3-クロロ-2-フルオロアニリン（2.23 g、15.3 mmol）を加えた。この反応混合物を室温まで温め、40時間攪拌し、CH₂Cl₂/水で希釈し、CH₂Cl₂により抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥（Na₂SO₄）、ろ過して濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン/EtOAc、7:3）により精製し、次いでEt₂O中で粉末にすると表題化合物が4.93 g得られた。t_R: 1.28分（LC-MS2）；ESI-MS: 519.2/521.0 [M+H]⁺（LC-MS2）；R_f=0.20（ヘキサン/EtOAc、7:3）。

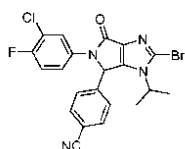
10

【0490】

中間体AC: 4-[2-ブromo-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-イソプロピル-6-オキソ-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

【0491】

【化159】



20

工程AC1において調製した化合物（3.3 g、6.71 mmol）、TBTU（3.02 g、9.40 mmol）、DIEA（3.5 mL、20.1 mmol）の混合物を、DMF（33 mL）中、80℃で5時間攪拌した。この反応混合物をEtOAc/水中に希釈してEtOAcにより2回抽出し、合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄して乾燥（Na₂SO₄）し、ろ過して濃縮した。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー（CH₂Cl₂/EtOAc、30:70）により2回精製し、次いでEtOAc中で粉末にすると表題化合物が1.46 g得られた。t_R: 1.09分（LC-MS2）；ESI-MS: 473.1/475.1 [M+H]⁺（LC-MS2）；R_f=0.22（CH₂Cl₂/EtOAc、30:70）。

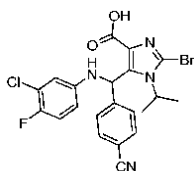
30

【0492】

工程AC1: 2-ブromo-5-[(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-(4-シアノフェニル)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【0493】

【化160】



40

工程AC2において調製した化合物（4.54 g、8.73 mmol）およびNaOH（水中2 M、30 mL、60 mmol）の混合物を、THF（30 mL）およびMeOH（30 mL）中、室温で30分間攪拌した。THFおよびMeOHを蒸発させた。得られた混合物をEtOAc/水中に希釈し、希HClによりpHを5に調節した。水層を分離し、EtOAcにより抽出した。合わせた有機層を乾燥（Na₂SO₄）し、ろ過して濃縮した。残さをEt₂O中で粉末にすると、表題化合物が3.3 g得られた。t_R: 1.11分（LC-MS2）；ESI-MS: 491.2/493.2 [M+H]⁺（LC-

50

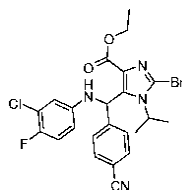
MS 2)。

【0494】

工程AC2：2-ブロモ-5-[(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-(4-シアノフェニル)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0495】

【化161】



10

工程H3において調製した化合物(4g、10.2mmol)およびEt₃N(7.1mL、51mmol)のCH₂Cl₂(80mL)溶液に、アルゴン下、室温でMs₂O(3.55g、20.4mmol)を加えた。この混合物を室温で30分間攪拌した。3-クロロ-4-フルオロアニリン(2.23g、15.3mmol)を加えた。反応混合物を室温で40時間攪拌し、CH₂Cl₂/水により希釈してCH₂Cl₂により抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、ろ過して濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc、7:3)により精製すると、表題化合物が4.60g得られた。t_R:1.25分(LC-MS2);ESI-MS:519.2/521.2[M+H]⁺(LC-MS2);R_f:0.16(ヘキサン/EtOAc、7:3)。

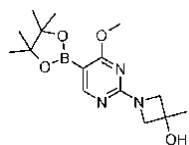
20

【0496】

中間体AD:1-[4-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリミジン-2-イル]-3-メチルアゼチジン-3-オール

【0497】

【化162】



30

表題化合物は、工程AD1において調製した化合物、0.15当量のPdCl₂(dpfp)-CH₂Cl₂錯体を使用し、かつこの反応混合物を110℃で4時間攪拌した以外、中間体Uに関して記載した手順と同様に調製した。この反応混合物を室温まで冷却してトルエンで希釈し、超音波処理してろ過した。ろ過ケーキを熱トルエンですすいだ。このろ液を濃縮すると表題化合物(純度30%)が得られ、これを精製することなく使用した。ボロン酸について。t_R:0.40分(LC-MS2);ESI-MS:240.2[M+H]⁺(LC-MS2)。

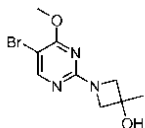
40

【0498】

工程AD1:1-(5-ブロモ-4-メトキシピリミジン-2-イル)-3-メチルアゼチジン-3-オール

【0499】

【化 1 6 3】



5-ブロモ-2-クロロ-4-メトキシピリミジン (3.5 g、15.7 mmol)、3-メチルアゼチジン-3-オール塩酸塩 (2.90 g、23.5 mmol)、および Et₃N (4.4 mL、31.3 mmol) の混合物を、THF (50 mL) 中、室温で 18 時間撹拌した。3-メチルアゼチジン-3-オール塩酸塩 (1 g) を加えた。この反応混合物を室温で 72 時間撹拌し、濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc、1:1) により精製すると、表題化合物が 2.5 g 得られた。t_R: 0.81 分 (LC-MS2); ESI-MS: 274.2 [M+H]⁺ (LC-MS2); R_f: 0.25 (ヘキサン/EtOAc、1:1)。

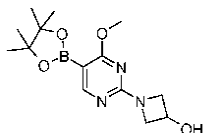
10

【0500】

中間体 AE: 1-[4-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリミジン-2-イル]-アゼチジン-3-オール

【0501】

【化 1 6 4】



20

表題化合物は、工程 AE1 において調製した化合物、0.15 当量の PdCl₂(dppe)-CH₂Cl₂ 錯体を使用し、かつこの反応混合物を 110 °C で 4 時間撹拌した以外、中間体 U に関して記載した手順と同様に調製した。この反応混合物を室温まで冷却してトルエンにより希釈し、超音波処理してろ過した。ろ過ケーキを熱トルエンですすいだ。このろ液を濃縮すると表題化合物 (純度 30%) が得られ、これを精製することなく使用した。ボロン酸について。t_R: 0.36 分 (LC-MS2); ESI-MS: 226.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

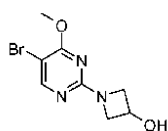
30

【0502】

工程 AE1: 1-(5-ブロモ-4-メトキシ-ピリミジン-2-イル)-アゼチジン-3-オール

【0503】

【化 1 6 5】



40

5-ブロモ-2-クロロ-4-メトキシピリミジン (3.3 g、14.8 mmol)、3-ヒドロキシアゼチジン塩酸塩 (3.2 g、29.5 mmol)、および Et₃N (4.3 mL、31.0 mmol) の混合物を、THF (50 mL) 中、室温で 18 時間撹拌した。3-ヒドロキシアゼチジン塩酸塩 (1 g) を加えた。この反応混合物を室温で 24 時間撹拌し、濃縮した。残さを CH₂Cl₂/水中に希釈し、CH₂Cl₂ により抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、ろ過して濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc、1:1) により精製すると、表題化合物が 3 g 得られた。t_R: 0.73 分 (LC-MS2); ESI-MS: 260.1/262.1 [M+H]⁺ (LC-MS2); R_f = 0.18 (ヘキサン

50

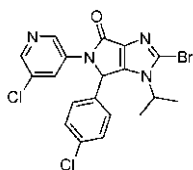
／EtOAc、1：1）。

【0504】

中間体AF：2-ブロモ-6-（4-クロロフェニル）-5-（5-クロロピリジン-3-イル）-1-イソプロピル-5，6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3，4-d]イミダゾール-4-オン

【0505】

【化166】



10

表題化合物は、出発原料として工程AF1からの生成物を使用して、中間体Fに関して記載した手順と同様に調製した。 t_R ：1.14分（LC-MS2）；ESI-MS：465.1/467.1 $[M+H]^+$ （LC-MS2）； ^1H -NMR（DMSO- d_6 ，400 MHz） δ ppm 8.76（s，1H），8.33（s，1H），8.23（s，1H），7.49-7.44（m，4H），6.87（s，1H），4.56（七重線，1H），1.47（d，3H），0.66（d，3H）。

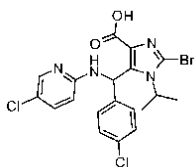
【0506】

工程AF1：2-ブロモ-5-〔（4-クロロ-2-メチルフェニル）-（5-クロロピリジン-3-イルアミノ）-メチル〕-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

20

【0507】

【化167】



30

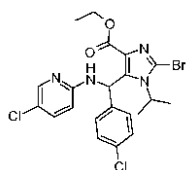
表題化合物は、出発原料として工程AF2からの生成物を使用して、工程AA1に関して記載した手順と同様に調製した。 t_R ：1.03分（LC-MS2）；ESI-MS：483.0/485.0 $[M+H]^+$ （LC-MS2）； ^1H -NMR（DMSO- d_6 ，400 MHz） δ ppm 8.19（s，1H），7.89（s，1H），7.59（bs，1H），7.48（d，2H），7.26（d，2H），7.23（s，2H），6.95（bs，1H），4.47（七重線，1H），1.37（d，3H），1.17（d，3H）。

【0508】

工程AF2：2-ブロモ-5-〔（4-クロロフェニル）-（5-クロロピリジン-3-イルアミノ）-メチル〕-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0509】

【化168】



40

表題化合物は、出発原料として2-ブロモ-5-〔（4-クロロフェニル）-ヒドロキシ-メチル〕-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル（中間体B）および3-アミノ-5-クロロピリジンを使用して、工程E2に関して

50

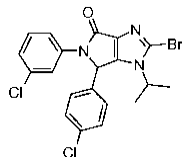
記載した手順と同様に調製した。t_R : 1.31分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 511.1 / 513.1 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【0510】

中間体AG : 2-ブロモ-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0511】

【化169】



10

表題化合物は、出発原料として工程AG1からの生成物を使用して、中間体Fに関して記載した手順と同様に調製した。t_R : 1.27分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 464.0 / 466.1 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

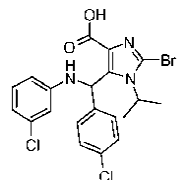
【0512】

工程AG1 : 2-ブロモ-5-[(4-クロロフェニル)-(3-クロロ-2-フェニルアミノ)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

20

【0513】

【化170】



表題化合物は、出発原料として工程AG2からの生成物を使用して、工程AA1に関して記載した手順と同様に調製した。t_R : 1.19分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 481.8 / 484.0 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

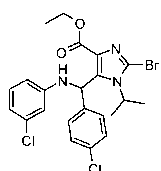
30

【0514】

工程AG2 : 2-ブロモ-5-[(4-クロロフェニル)-(3-クロロフェニルアミノ)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0515】

【化171】



40

表題化合物は、出発原料として2-ブロモ-5-[(4-クロロフェニル)-ヒドロキシ-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル(中間体B)および3-クロロアニリンを使用して、工程E2に関して記載されている手順と同様に調製した。t_R : 1.45分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 510.1 / 512.1 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

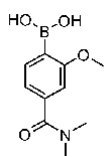
【0516】

中間体AH : 4-N, N-ジメチル-カルボキサミド-2-メトキシフェニルボロン酸

50

【0517】

【化172】



表題化合物は、4-カルボキシ-2-メトキシフェニルボロン酸およびジメチルアミン (THF中2M溶液) を使用し、中間体Kに関して記載した手順と同様に調製した。t_R : 0.53分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 223.2 [M+H]⁺ (LC-MS2) 。

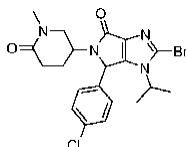
10

【0518】

中間体A I : 2-ブロモ-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-5-(1-メチル-6-オキソ-ピペリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0519】

【化173】



20

表題化合物は、出発原料として工程A I 1からの生成物を使用して、中間体Eに関して記載した手順と同様に調製した。t_R : 0.88分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 467.0 [M+H]⁺ (LC-MS2) 。

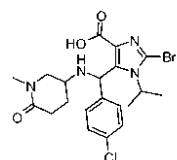
【0520】

工程A I 1 : 2-ブロモ-5-[(4-クロロフェニル)-(1-メチル-6-オキソ-ピペリジン-3-イルアミノ)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

30

【0521】

【化174】



表題化合物は、出発原料として工程A I 2からの生成物を使用して、工程E 1に関して記載した手順と同様に調製した。t_R : 0.73分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 483.1 [M-H]⁺ (LC-MS2) 。

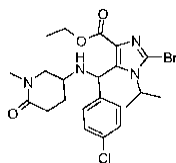
40

【0522】

工程A I 2 : 2-ブロモ-5-[(4-クロロフェニル)-(1-メチル-6-オキソ-ピペリジン-3-イルアミノ)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0523】

【化 1 7 5】



表題化合物は、出発原料として 2-ブロモ-5-[(4-クロロフェニル)-ヒドロキシ-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル (中間体 B) および 5-アミノ-1-メチルピペリジン-2-オン (ChemBridge 社、遊離塩基は購入した HCl 塩から作製した) を使用して、工程 E2 に関して記載した手順と同様に調製した。粗製反応混合物を EtOAc により希釈し、NaHCO₃ 水溶液およびブラインにより洗浄した。t_r: 1.07 分 (LC-MS2); ESI-MS: 511.1 [M+H]⁺ (LC-MS2); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 7.42 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 6.28 (NH, br, 1H), 4.85 - 5.00 (m, 1H), 4.25 (五重線, 2H), 3.15-3.05 (m, 2H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.72 (d, 3H), 2.38-1.85 (m, 4H), 1.75-1.58 (m, 1H), 1.45 (d, 3H), 1.24 (t, 3H), 0.83 (t, 3H).

10

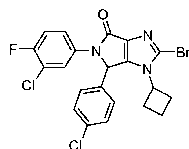
【0 5 2 4】

中間体 AK: 2-ブロモ-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-シクロブチル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

20

【0 5 2 5】

【化 1 7 6】



2-ブロモ-5-[(4-クロロフェニル)-ヒドロキシ-メチル]-1-シクロブチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アミド (工程 AK1; 0.470 g、0.907 mmol) および AcOH (4.53 ml) の攪拌溶液に、98% H₂SO₄ (0.592 ml、10.88 mmol) を加えた。この溶液を 110℃ で 7 時間攪拌した。この反応混合物を真空で濃縮した。残さを 1 M NaHCO₃ により中和し、EtOAc (2×) により抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、ろ過して濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc、1:1) により精製し、次にジイソプロピルエーテル/ヘキサン中で粉末にすると表題化合物が得られた。t_R: 1.29 分 (LC-MS2); ESI-MS: 496.0 [M+H]⁺ (LC-MS2); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 7.79 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.38 (s, 4H), 7.35 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.73 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.42 (m, 2H).

30

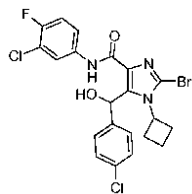
40

【0 5 2 6】

工程 AK1: 2-ブロモ-5-[(4-クロロフェニル)-ヒドロキシ-メチル]-1-シクロブチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アミド

【0 5 2 7】

【化 1 7 7】



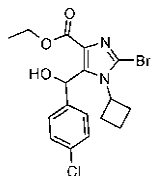
トリメチルアルミニウム（トルエン中 2 M）（0.87 ml、1.74 mmol）の攪拌溶液に、3-クロロ-4-フルオロアニリン（0.267 g、1.80 mmol）およびトルエン（2.0 ml）の溶液を 0℃ で滴下して加え、次に温度を室温まで上げた。混合物を濃縮した。トルエン（6.0 ml）中の 2-ブロモ-5-[(4-クロロフェニル)-ヒドロキシメチル]-1-シクロブチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル（工程 AK 2；0.502 g、1.20 mmol）を加え、この混合物を 80℃ で 3 時間攪拌し、次に室温まで冷却した。この反応混合物を Teac（40 ml）に溶解し、「ロッシェル塩-溶液」（水中 1 M）に注ぎ入れ、室温で 15 分間攪拌した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥（Na₂SO₄）、ろ過して濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー（EtOAc／ヘキサン、1：4）により精製し、次にヘキサン中で粉末にすると表題化合物が得られた。t_R：1.46 分（LC-MS 2）；ESI-MS：514.1 [M+H]⁺（LC-MS 2）。 10

【0 5 2 8】

工程 AK 2：2-ブロモ-5-[(4-クロロフェニル)-ヒドロキシメチル]-1-シクロブチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0 5 2 9】

【化 1 7 8】



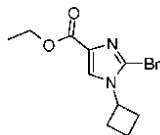
表題化合物は、2-ブロモ-1-シクロブチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル（工程 AK 3）および 4-クロロベンズアルデヒドを使用し、中間体 B に関して記載した手順と同様に得た。t_R：1.21 分（LC-MS 2）；ESI-MS：415.1 [M+H]⁺（LC-MS 2）。 30

【0 5 3 0】

工程 AK 3：2-ブロモ-1-シクロブチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0 5 3 1】

【化 1 7 9】



表題化合物は、1-シクロブチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル（工程 AK 4）を使用し、中間体 A に関して記載した手順と同様に得た。t_R：0.89 分（LC-MS 2）；ESI-MS：273.1 / 275.2 [M+H]⁺（LC-MS 2）；TLC（EtOAc／n-ヘプタン、1：5）R_f = 0.49；¹H-NMR（DMSO-d₆, 400 MHz）δ ppm 8.25（s, 1H），4.68（m, 1H），4.20（q, 2H），2.40（m, 4H），1.77 40

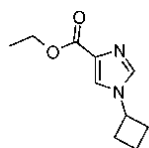
(m, 2H), 1.25 (t, 3H).

【0532】

工程AK4：1-シクロブチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0533】

【化180】



10

(Z)-3-ジメチルアミノ-2-イソシアノ-アクリル酸エチルエステル (17.0 g、100 mmol) およびシクロブタンアミン (21.79 g、300 mmol) の攪拌混合物を 70℃ で 2.5 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン、5:1) により精製すると表題化合物がオレンジ色オイルとして得られた。t_R: 0.70 分 (LC-MS2); ESI-MS: 195.2 [M+H]⁺ (LC-MS2); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 8.03 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.18 (q, 2H), 2.36 (m, 4H), 1.74 (m, 2H), 1.24 (t, 3H).

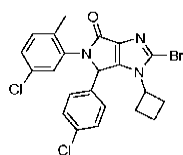
【0534】

中間体AL：2-ブロモ-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-シクロブチル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

20

【0535】

【化181】



30

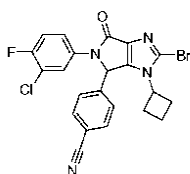
表題化合物は、2-ブロモ-5-[(4-クロロフェニル)-ヒドロキシメチル]-1-シクロブチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル (工程AK2) および 3-クロロ-4-フルオロアニリンを使用して、中間体AKおよび工程AK1 に関して記載されている手順と同様に得た。t_R: 1.28 分 (LC-MS2); ESI-MS: 492.0 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【0536】

中間体AM：4-[2-ブロモ-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-シクロブチル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

【0537】

【化182】



40

表題化合物は、2-ブロモ-5-[(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-(4-シアノフェニル)-メチル]-1-シクロブチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (工程AM1) を使用して、中間体F に関して記載されている手順と同様に得た

50

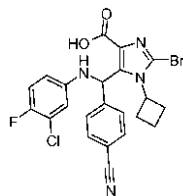
。 t_R : 1. 12 分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 487. 0 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

【0538】

工程AM1 : 2-ブロモ-5- [(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ) - (4-シアノフェニル) -メチル] -1-シクロブチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【0539】

【化183】



10

表題化合物は、2-ブロモ-5- [(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ) - (4-シアノフェニル) -メチル] -1-シクロブチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル (工程AM2) を使用して、工程AB1に関して記載されている手順と同様に得た。 t_R : 1. 15 分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 503. 1 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

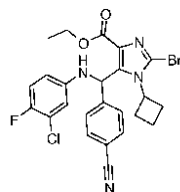
20

【0540】

工程AM2 : 2-ブロモ-5- [(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ) - (4-シアノフェニル) -メチル] -1-シクロブチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0541】

【化184】



30

表題化合物は、2-ブロモ-5- [(4-クロロフェニル) -ヒドロキシメチル] -1-シクロブチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル (工程AK2) を使用して、工程AB2に関して記載されている手順と同様に得た。 t_R : 1. 33 分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 533. 1 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

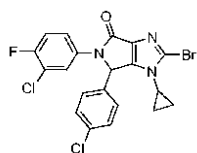
【0542】

中間体AN : 2-ブロモ-5- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -6- (4-クロロフェニル) -1-シクロプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

40

【0543】

【化185】



表題化合物は、2-ブロモ-5- [(4-クロロフェニル) -ヒドロキシメチル]

50

－1－シクロプロピル－1H－イミダゾール－4－カルボン酸（3－クロロ－4－フルオロフェニル）－アミド（工程AN1）を使用して、中間体AKに関して記載されている手順と同様に得た。t_R：1.24分（LC-MS2）；ESI-MS：482.0 [M+H]⁺（LC-MS2）。

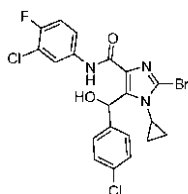
【0544】

工程AN1：2－ブロモ－5－〔（4－クロロフェニル）－ヒドロキシメチル〕－1－シクロプロピル－1H－イミダゾール－4－カルボン酸（3－クロロ－4－フルオロフェニル）－アミド

【0545】

【化186】

10



表題化合物は、2－ブロモ－5－〔（4－クロロフェニル）－ヒドロキシメチル〕－1－シクロプロピル－1H－イミダゾール－4－カルボン酸エチルエステル（工程AN2）および3－クロロ－4－フルオロフェニルアミンを使用して、工程AK1に関して記載されている手順と同様に得た。t_R：1.40分（LC-MS2）；ESI-MS：500.0 [M+H]⁺（LC-MS2）。

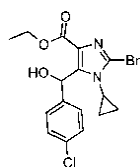
20

【0546】

工程AN2：2－ブロモ－5－〔（4－クロロフェニル）－ヒドロキシメチル〕－1－シクロプロピル－1H－イミダゾール－4－カルボン酸（3－クロロ－4－フルオロフェニル）－アミド

【0547】

【化187】



30

表題化合物は、2－ブロモ－1－シクロプロピル－1H－イミダゾール－4－カルボン酸エチルエステル（工程AN3）および4－クロロベンズアルデヒドを使用して、中間体Bに関して記載されている手順と同様に得た。t_R：1.09分（LC-MS2）；ESI-MS：401.1 [M+H]⁺（LC-MS2）。

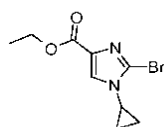
【0548】

工程AN3：2－ブロモ－1－シクロプロピル－1H－イミダゾール－4－カルボン酸エチルエステル

40

【0549】

【化188】



表題化合物は、1－シクロプロピル－1H－イミダゾール－4－カルボン酸エチルエステル（工程AN4）を使用し、中間体Aに関して記載した手順と同様に得た。t_R：0.

50

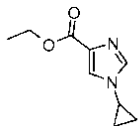
7.9分 (LC-MS2); ESI-MS: 259.1/261.2 [M+H]⁺ (LC-MS2); TLC (EtOAc/n-ヘプタン、1:5)、R_f = 0.49; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 7.95 (s, 1H), 4.19 (q, 2H), 3.37 (m, 1H), 1.23 (t, 3H), 1.03 (d, 4H).

【0550】

工程AN4: 1-シクロプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0551】

【化189】



10

(Z)-3-ジメチルアミノ-2-イソシアノアクリル酸エチルエステル (17.0 g、100 mmol) およびシクロプロピルアミン (17.21 g、300 mmol) の攪拌混合物を75℃で5時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン、5:1) により残さを精製すると、表題化合物がオレンジ色オイルとして得られた。t_R: 0.61分 (LC-MS2); ESI-MS: 181.2 [M+H]⁺ (LC-MS2); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 7.85 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.18 (q, 2H), 3.55 (m, 1H), 1.23 (t, 3H), 0.91 - 1.02 (m, 4H).

20

【0552】

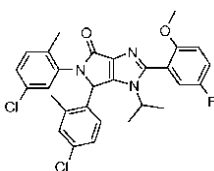
本発明の別の実施形態は、本明細書において、命名されているかまたは構造により記載されている新規な中間体化合物を提供する。こうした化合物は、「中間体」または「工程」化合物として開示される。

【0553】

実施例1: 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0554】

【化190】



30

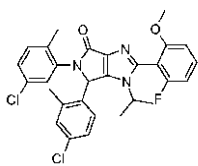
中間体F (60 mg、0.12 mmol) のジオキサン (2 ml) / H₂O (1 ml) 溶液に、5-フルオロ-2-メトキシフェニルボロン酸 (41 mg、0.24 mmol) およびK₃PO₄ (103 mg、0.48 mmol) を加えた。この混合物を5分間脱気し、次にPd(PPh₃)₄ (28 mg、0.02 mmol) を加えた。完全に転化するまでこの混合物を100℃で1.5時間攪拌した。ジオキサンを減圧下で除去した。残留懸濁物をEtOAcにより希釈し、ブラインにより抽出した。水層にEtOAcによる逆抽出を繰り返した。合わせた有機抽出物を乾燥 (Na₂SO₄) し、ろ過して濃縮した。残留粗製物質を分取HPLC (Waters社、Sun Fire C18、30×100 mm、5 μm; 0.1% TFA-水/アセトニトリル; 16分間でアセトニトリル50~70%のグラジエント) により精製すると、表題化合物が発泡体として得られた。t_R: 1.33分 (LC-MS2); ESI-MS: 538.2/540.3 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

40

【0555】

50

実施例 2：5-（5-クロロ-2-メチルフェニル）-6-（4-クロロ-2-メチルフェニル）-2-（6-フルオロ-2-メトキシフェニル）-1-イソプロピル-4-オキソ-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン
【0556】
【化191】



10

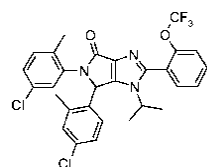
表題化合物は、中間体 F および 6-フルオロ-2-メトキシフェニルボロン酸を使用し、実施例 1 に関して記載した手順と同様に調製した。t_R：1.32 分（LC-MS2）；ESI-MS：538.3/540.2 [M+H]⁺（LC-MS2）。

【0557】

実施例 3：5-（5-クロロ-2-メチルフェニル）-6-（4-クロロ-2-メチルフェニル）-1-イソプロピル-2-（2-トリフルオロメトキシフェニル）-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0558】

【化192】



20

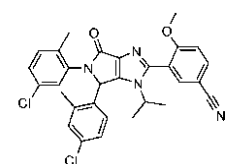
表題化合物は、中間体 F および 2-トリフルオロメトキシフェニルボロン酸を使用し、実施例 1 に関して記載した手順と同様に調製した。t_R：1.38 分（LC-MS2）；ESI-MS：574.3/576.3 [M+H]⁺（LC-MS2）。

【0559】

実施例 4：3-〔5-（5-クロロ-2-メチルフェニル）-6-（4-クロロ-2-メチルフェニル）-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール（imidaol）-2-イル〕-4-メトキシベンゾニトリル

【0560】

【化193】



40

表題化合物は、中間体 F および 2-メトキシ-5-シアノフェニルボロン酸を使用し、実施例 1 に関して記載した手順と同様に調製した。t_R：1.27 分（LC-MS2）；ESI-MS：545.3/547.3 [M+H]⁺（LC-MS2）。

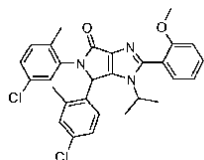
【0561】

実施例 5：5-（5-クロロ-2-メチルフェニル）-6-（4-クロロ-2-メチルフェニル）-1-イソプロピル-2-（2-メトキシフェニル）-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0562】

50

【化 1 9 4】



表題化合物は、中間体 F および 2-メトキシフェニルボロン酸を使用し、実施例 1 に関して記載した手順と同様に調製した。t_R : 1.29 / 1.32 分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 520.2 / 522.3 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

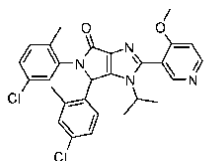
10

【0 5 6 3】

実施例 6 : 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(4-メトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-5,6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0 5 6 4】

【化 1 9 5】



20

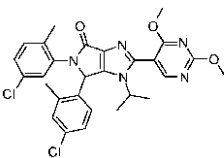
表題化合物は、中間体 F および 2-メトキシピリジン-4-イルボロン酸を使用し、実施例 1 に関して記載した手順と同様に調製した。t_R : 1.25 / 1.28 分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 521.2 / 523.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【0 5 6 5】

実施例 7 : 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0 5 6 6】

【化 1 9 6】



30

表題化合物は、中間体 F および 2,4-ジメトキシピリミジン-5-イルボロン酸を使用し、実施例 1 に関して記載した手順と同様に調製した。t_R : 1.23 / 1.26 分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 552.3 / 554.3 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

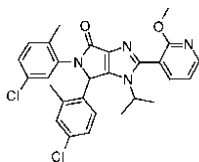
40

【0 5 6 7】

実施例 8 : 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-5,6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0 5 6 8】

【化 1 9 7】



表題化合物は、中間体 F および 2-メトキシ-ピリジン-3-イルボロン酸を使用し、実施例 1 に関して記載した手順と同様に調製した。t_R : 1.28 分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 521.4 / 523.1 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

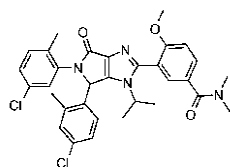
10

【0569】

実施例 9 : 3-[5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-N,N-ジメチルベンズアミド

【0570】

【化 1 9 8】



20

表題化合物は、中間体 F および中間体 M を使用し、実施例 1 に関して記載した手順と同様に調製した。t_R : 1.20 分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 591.3 / 593.3 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

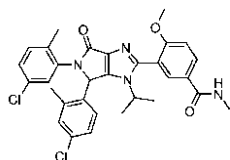
【0571】

実施例 10 : 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-N-メチルベンズアミド

30

【0572】

【化 1 9 9】



表題化合物は、中間体 F および中間体 K を使用し、実施例 1 に関して記載した手順と同様に調製した。t_R : 1.18 分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 577.3 / 579.3 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

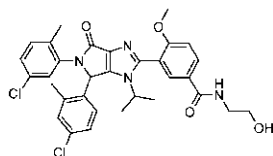
40

【0573】

実施例 11 : 3-[5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシベンズアミド

【0574】

【化 200】



表題化合物は、中間体 F および中間体 L を使用し、実施例 1 に関して記載した手順と同様に調製した。t_R : 1.10 / 1.13 分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 607.3 / 609.3 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

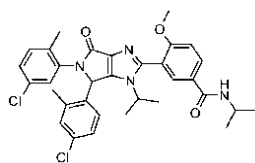
10

【0575】

実施例 12 : 3-[5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-N-イソプロピル-4-メトキシベンズアミド

【0576】

【化 201】



20

表題化合物は、中間体 F および中間体 N を使用し、実施例 1 に関して記載した手順と同様に調製した。t_R : 1.23 / 1.26 分 (LC-MS) ; (LC-MS2) ; ESI-MS : 605.3 / 607.3 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

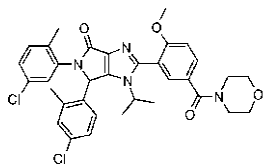
【0577】

実施例 13 : 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-2-[2-メトキシ-5-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

30

【0578】

【化 202】



表題化合物は、中間体 F および中間体 O を使用し、実施例 1 に関して記載した手順と同様に調製した。t_R : 1.16 / 1.19 分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 633.3 / 635.3 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

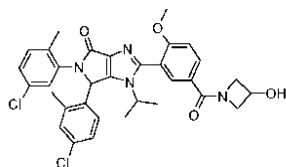
40

【0579】

実施例 14 : 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[5-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボニル)-2-メトキシフェニル]-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0580】

【化 203】



表題化合物は、中間体 F および中間体 P を使用し、実施例 1 に関して記載した手順と同様に調製した。t_R : 1.09 / 1.11 分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 619.3 / 621.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

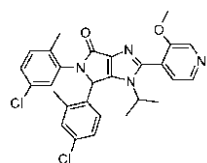
10

【0581】

実施例 15 : 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-2-(3-メトキシピリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0582】

【化 204】



20

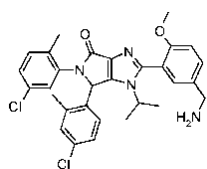
表題化合物は、中間体 F および 2-メトキシピリジン-4-イルボロン酸を使用し、実施例 1 に関して記載した手順と同様に調製した。t_R : 1.16 / 1.19 分 (LC-MS) ; ESI-MS : 521.3 / 523.3 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【0583】

実施例 16 : 2-(5-アミノメチル-2-メトキシフェニル)-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0584】

【化 205】



30

実施例 4 からの生成物 (135 mg、0.25 mmol) を THF (3.5 mL) に溶解し、Raney ニッケル (27 mg、0.31 mmol) および NH₄OH 水溶液 (30 重量%; 0.81 mL) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で 20 時間攪拌した。次に、セライトパッド上でろ過し、減圧下で濃縮した。分取 HPLC (Waters 社、SunFire C18、30×100 mm; 0.1% TFA/アセトニトリル、アセトニトリル 40~60% のグラジエント) により、残留粗生成物を精製した。t_R : 1.00 / 1.02 分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 549.3 / 551.3 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

40

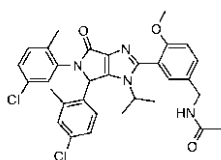
【0585】

実施例 17 : N-{3-[5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-4-メトキシベンジル}-アセトアミド

50

【0586】

【化206】



実施例16からの生成物(30mg、0.05mmol)をTHF(0.7mL)に溶解し、TEA(10mL、0.07mmol)を加えた。この反応混合物を氷浴中で冷却し、塩化アセチル(5mL、0.06mmol)を加えた。冷却浴を除き、反応混合物を室温で0.5時間攪拌した。次に、EtOAcおよびブラインにより希釈し、水相をEtOAcにより抽出した。合わせた抽出物を乾燥(Na_2SO_4)し、濃縮した。残留粗生成物をアセトニトリルで粉末にすると表題化合物が白色固体として得られ、これをろ過により単離し、減圧下で乾燥した。 t_R : 1.18/1.21分(LC-MS2); ESI-MS: 591.2/593.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2)。

10

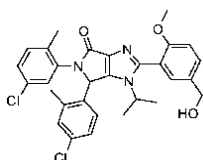
【0587】

実施例18: 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(5-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェニル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

20

【0588】

【化207】



工程18.1からの生成物(100mg、0.18mmol)をMeOH(3mL)に室温で溶解し、 NaBH_4 (11mg、0.27mmol)を加えた。この反応混合物を室温で0.5時間攪拌し、次にEtOAcにより希釈し、ブラインで洗浄した。水層をEtOAcにより抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水して濃縮した。分取HPLC(Waters社、SunFire C18、30×100mm、5 μm ; 0.1% TFA-水/アセトニトリル、アセトニトリル50~70%のグラジエント、16分間)により、残留粗製物質を精製した。 t_R : 1.18/1.20分(LC-MS2); ESI-MS: 550.3/552.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2)。

30

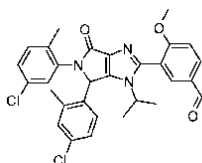
【0589】

工程18.1: 3-[5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-5,6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-4-メトキシベンズアルデヒド

40

【0590】

【化208】



表題化合物は、中間体Fおよび5-ホルミル-2-メトキシフェニルボロン酸を使用し、実施例1に関して記載した手順と同様に調製した。 t_R : 1.22/1.25分(LC-MS2)

50

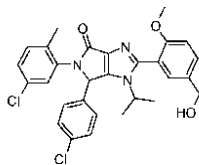
C-MS 2) ; ESI-MS : 548.3 / 550.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

【0591】

実施例 19 : 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(5-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェニル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0592】

【化209】



10

表題化合物は、中間体 E および 5-ホルミル-2-メトキシフェニルボロン酸を使用し、実施例 18 に関して記載した手順と同様に、2 工程で調製した。t_R : 1.15 分 (LC-MS 2) ; ESI-MS : 536.2 / 538.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

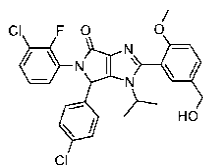
【0593】

実施例 20 : 5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(5-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェニル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

20

【0594】

【化210】



表題化合物は、中間体 G および 5-ホルミル-2-メトキシフェニルボロン酸を使用し、実施例 18 に関して記載した 2 工程の手順と同様に調製した。t_R : 1.12 分 (LC-MS 2) ; ESI-MS : 540.3 / 542.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

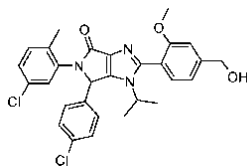
30

【0595】

実施例 21 : 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(4-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェニル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0596】

【化211】



40

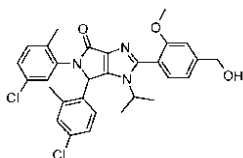
表題化合物は、中間体 E および中間体 R を使用し、実施例 1 に関して記載した手順と同様に調製した。t_R : 1.14 分 (LC-MS 2) ; ESI-MS : 536.2 / 538.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

【0597】

実施例 22 : 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(4-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェニル)-1-イソプ

50

ロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン
 【0598】
 【化212】



表題化合物は、中間体Fおよび中間体Rを使用し、実施例18に関して記載した2工程
 の手順と同様に調製した。t_R : 1.17 / 1.20分 (LC-MS) ; ESI-MS :
 550.2 / 552.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

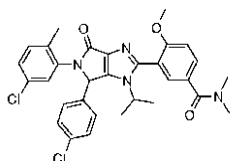
10

【0599】

実施例23 : 3-[5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-N, N-ジメチルベンズアミド

【0600】

【化213】



20

表題化合物は、中間体Eおよび中間体Mを使用して始め、実施例1に関して記載した手
 順と同様に調製した。t_R : 1.14分 (LC-MS) ; ESI-MS : 577.2 / 5
 79.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.79 (s, 1H),
 7.63 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.18 (d,
 1H), 7.12 (d, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.04 (七重線, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.97 (s, 6H),
 1.94 (s, 3H), 1.31 (d, 3H), 0.52 (bs, 3H)。

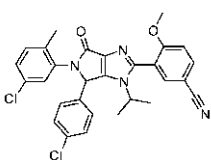
30

【0601】

実施例24 : 3-[5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダオール(imidaol)-2-イル]-4-メトキシベンズニトリル

【0602】

【化214】



40

表題化合物は、中間体Eおよび5-シアノ-2-メトキシフェニルboron酸を使用
 して始め、実施例1に関して記載した手順と同様に調製した。t_R : 1.22分 (LC-
 MS2) ; ESI-MS : 531.2 / 533.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。¹H-N
 MR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.06 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.42-7.38 (m,
 3H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.01 (七重線,
 1H), 3.88 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.31 (d, 3H), 0.53 (bs, 3H)。

【0603】

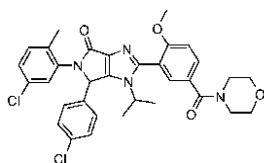
実施例25 : 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)

50

)-1-イソプロピル-2-[2-メトキシ-5-(モルホリン-4-カルボニル)-フェニル]-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0604】

【化215】



10

表題化合物は、中間体Eおよび中間体Oを使用して始め、実施例1に関して記載した手順と同様に調製した。t_R: 1.13分(LC-MS2); ESI-MS: 619.2/621.2 [M+H]⁺(LC-MS2); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.06 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.42-7.38 (m, 3H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.01 (七重線, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.31 (d, 3H), 0.53 (bs, 3H).

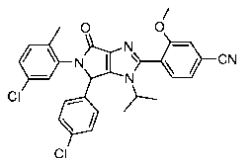
【0605】

実施例26: 4-[5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-3-メトキシベンズニトリル

20

【0606】

【化216】



表題化合物は、中間体Eおよび中間体Sを使用して始め、実施例1に関して記載した手順と同様に調製した。t_R: 1.23分(LC-MS2); ESI-MS: 531.1/533.2 [M+H]⁺(LC-MS2)。

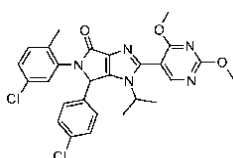
30

【0607】

実施例27: 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0608】

【化217】



40

表題化合物は、中間体Eおよび2,4-ジメトキシピリミジン-5-イルボロン酸を使用して始め、実施例1に関して記載した手順と同様に調製した。t_R: 1.20分(LC-MS2); ESI-MS: 538.2/540.2 [M+H]⁺(LC-MS2); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.51 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.41-7.29 (m, 4H), 7.19-7.09 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.15 (七重線, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.42 (d, 3H), 0.49 (d, 3H).

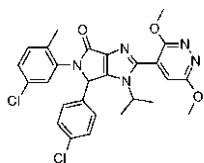
【0609】

50

実施例 28 : 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(3,6-ピリダジン-4-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0610】

【化218】



10

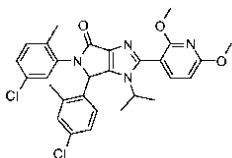
表題化合物は、中間体 E および 3,6-ジメトキシピリダジン-4-イルボロン酸を使用して、実施例 1 に関して記載した手順と同様に調製した。t_R : 1.20 分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 538.2 / 540.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【0611】

実施例 29 : 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(2,6-ジメトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0612】

【化219】



20

アルゴン下、ジオキサン (3 mL) および水 (1 mL) 中の中間体 F (200 mg、0.405 mmol) および K₃PO₄ (344 mg、1.62 mmol) の加熱 (80 °C) 混合物に、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 錯体 (33.1 mg、0.041 mmol) を加えた。温度を 100 °C に上げて、2,6-ジメトキシピリジン-3-イルボロン酸 (89 mg、0.487 mmol) を加えた。この反応混合物を 100 °C で 15 分間攪拌して室温まで冷却し、EtOAc/水により希釈して EtOAc により抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、ろ過して濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc、3:1) により精製し、次いで Et₂O/ヘキサン (4:1) 中で粉末にすると表題化合物が 85 mg 得られた。t_R : 1.40 分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 551.3 / 553.3 [M+H]⁺ (LC-MS2) ; R_f ; 0.31 (ヘキサン/EtOAc、3:1)。

30

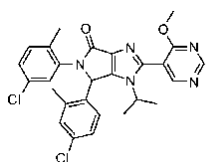
【0613】

実施例 30 : 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-2-(4-メトキシピリミジン-5-イル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

40

【0614】

【化220】



表題化合物は、中間体 T (2.3 当量) を使用し、かつこの反応混合物を 100 °C で 7

50

時間攪拌した以外、実施例 29 に関して記載した手順と同様に調製した。粗生成物のフラッシュクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、95:5)、およびその後の Et_2O 中で粉末化後、得られた物質を分取 HPLC (カラム: Sunfire C18、 $30 \times 100\text{mm}$ 、 $5\mu\text{m}$ 、流速: $30\text{mL}/\text{分}$ 、30 分間で B30~70% のグラジエント; A=水中 0.1% TFA、B= CH_3CN) によりさらに精製した。 t_R : 1.20 分 (LC-MS2); ESI-MS: 522.2/524.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2); R_f : 0.12 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、95:5)。

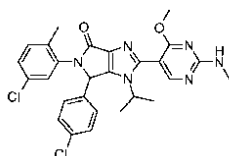
【0615】

実施例 31: 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-2-(4-メトキシ-2-メチルアミノピリジン-5-イル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

10

【0616】

【化221】



表題化合物は、中間体 E、中間体 Z (2 当量)、0.15 当量の $\text{PdCl}_2(\text{dppf})-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 錯体を使用し、かつこの反応混合物を 100°C で 30 分間攪拌した以外、実施例 29 に関して記載した手順と同様に調製した。粗生成物のフラッシュクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、95:5)、およびその後の Et_2O 中で粉末化後、得られた物質を分取 HPLC (カラム: Sunfire C18、 $30 \times 100\text{mm}$ 、 $5\mu\text{m}$ 、流速: $30\text{mL}/\text{分}$ 、30 分間で B30~60% のグラジエント; A=水中 0.1% TFA、B= CH_3CN) によりさらに精製した。 t_R : 1.22 分 (LC-MS2); ESI-MS: 537.2/539.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2); R_f : 0.24 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、95:5)。

20

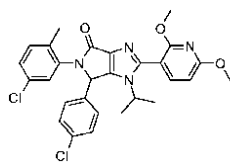
【0617】

実施例 32: 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,6-ジメトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

30

【0618】

【化222】



40

表題化合物は、中間体 E、1.5 当量の 2,6-ジメトキシピリジン-3-イルボロン酸、0.15 当量の $\text{PdCl}_2(\text{dppf})-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 錯体を使用し、かつこの反応混合物を 100°C で 30 分間攪拌した以外、実施例 29 に関して記載した手順と同様に調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/ EtOAc 、1:3)、およびその後に Et_2O 中で粉末にすることにより精製した。 t_R : 1.35 分 (LC-MS2); ESI-MS: 537.2/539.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2); R_f : 0.32 (ヘキサン/ EtOAc 、1:3)。

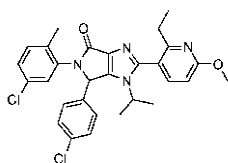
【0619】

実施例 33: 以下の構造を有する化合物

50

【0620】

【化223】



表題化合物は、中間体E、1.5当量の2-エチル-6-メトキシピリジン-3-イル
ボロン酸、0.15当量のPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂錯体を使用し、かつこ
の反応混合物を100℃で30分間攪拌した以外、実施例29に関して記載した手順と同
様に調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン／EtOAc、1：
3）、およびその後Et₂O／ヘキサン（1：4）中で粉末にすることにより精製した。
t_R：1.38分（LC-MS2）；ESI-MS：535.3／537.2[M+H]⁺（LC-MS2）；R_f：0.44（ヘキサン／EtOAc、1：3）。

10

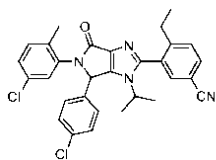
【0621】

実施例34：3-[5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェ
ニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,
4-d]イミダゾール-2-イル]-4-エチルベンゾニトリル

【0622】

【化224】

20



表題化合物は、中間体E、1.8当量の中間体V、0.15当量のPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂錯体を使用し、かつこの反応混合物を100℃で30分間攪拌した以
外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。粗生成物をフラッシュクロマト
グラフィー（ヘキサン／EtOAc、1：1）、およびその後Et₂O中で粉末にする
ことにより精製した。t_R：1.34分（LC-MS2）；ESI-MS：529.2／
531.2[M+H]⁺（LC-MS2）；R_f：0.14（ヘキサン／EtOAc、1
：1）。

30

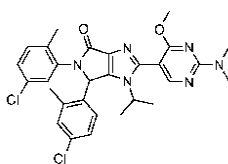
【0623】

実施例35：5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロ-2-メ
チルフェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリジン-5-イル)-
1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-
オン

【0624】

【化225】

40



表題化合物は、2当量の中間体W、0.15当量のPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂錯体を使用し、かつこの反応混合物を100℃で1時間攪拌した以外、実施例29に
関して記載した手順と同様に調製した。粗生成物のフラッシュクロマトグラフィー（CH

50

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、95:5)、およびその後の Et_2O 中での粉末化後、得られた物質を分取HPLC(カラム:Sunfire C18、 $30\times 100\text{mm}$ 、 $5\mu\text{m}$ 、流速: $30\text{mL}/\text{分}$ 、30分間でB30~60%のグラジエント;A=水中0.1%TFA、B= CH_3CN)によりさらに精製した。 t_{R} :1.35/1.38分(LC-MS2);ESI-MS:565.2/567.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2); R_{f} :0.25($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、95:5)。

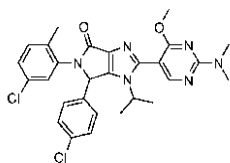
【0625】

実施例36:5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

10

【0626】

【化226】



表題化合物は、中間体E、2当量の中間体W、0.15当量の $\text{PdCl}_2(\text{dppf})-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 錯体を使用し、かつこの反応混合物を 100°C で1時間攪拌した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。フラッシュクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、95:5)、およびその後の Et_2O 中での粉末化後、得られた物質を分取HPLC(カラム:Sunfire C18、 $30\times 100\text{mm}$ 、 $5\mu\text{m}$ 、流速: $30\text{mL}/\text{分}$ 、30分間でB30~60%のグラジエント;A=水中0.1%TFA、B= CH_3CN)によりさらに精製した。 t_{R} :1.33分(LC-MS2);ESI-MS:551.2/553.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2); R_{f} :0.28($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、95:5); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 0.54(d, $J=6.3\text{ Hz}$, 3H), 1.30(d, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H), [1.94(br. s)および2.24(br. s), 3H, 回転異性体], 3.17(s, 6H), 3.88(s, 3H), 4.00-4.18(m, 1H), [6.11(br. s)および6.58(br. s), 1H, 回転異性体], 7.10-7.40(m, 6H), 7.75(br. s, 1H), 8.21(s, 1H).

20

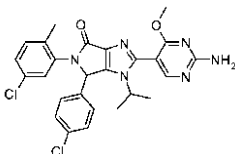
30

【0627】

実施例37:2-(2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0628】

【化227】



40

表題化合物は、中間体E、2当量の中間体U、0.15当量の $\text{PdCl}_2(\text{dppf})-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 錯体を使用し、かつこの反応混合物を 100°C で1時間攪拌した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、95:5)、およびその後に Et_2O 中で粉末にすることにより精製した。 t_{R} :1.13分(LC-MS2);ESI-MS:523.2/525.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2); R_{f} :0.13($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、95:5); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 0.55(d, $J=6.26\text{ Hz}$, 3H), 1.30(d,

50

$J = 6.65$ Hz, 3 H), [1.94 (br. s) および 2.24 (br. s), 3 H, 回転異性体], 3.83 (s, 3 H), 4.10 (qd, $J = 6.71, 6.5$ Hz, 1 H), [6.10 (br. s) および 6.58 (br. s), 1 H, 回転異性体], 7.00-7.45 (m, 8 H), 7.76 (br. s, 1 H), 8.10 (s, 1 H).

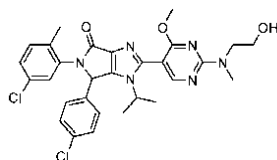
【0629】

実施例 38: 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-{2-[(2-ヒドロキシエチル)-メチルアミノ]-4-メトキシピリミジン-5-イル}-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0630】

【化228】

10



表題化合物は、中間体 E、1.5 当量の中間体 X、0.15 当量の $\text{PdCl}_2(\text{dppf})-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 錯体を使用し、かつこの反応混合物を 110°C で 2 時間攪拌した以外、実施例 29 に関して記載した手順と同様に調製した。粗生成物を VARIAN カラム PL-チオール MP-樹脂（微量金属の除去）上に担持し、MeOH により溶出した。ろ液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5) により 2 回精製した。得られた物質の $\text{Et}_2\text{O}/\text{ヘキサン}$ (1:1) 中での粉末化により、表題化合物が得られた。 t_R : 1.19 分 (LC-MS2); ESI-MS: 581.3/583.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2); R_f : 0.12 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5)。

20

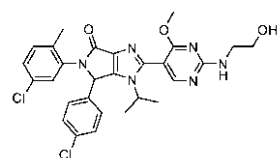
【0631】

実施例 39: 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-[2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-4-メトキシピリミジン-5-イル]-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

30

【0632】

【化229】



表題化合物は、中間体 E、1.5 当量の中間体 Y、0.15 当量の $\text{PdCl}_2(\text{dppf})-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 錯体を使用し、かつこの反応混合物を 110°C で 1.5 時間攪拌した以外、実施例 29 に関して記載した手順と同様に調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92.5:7.5)、続いて分取 HPLC (カラム: Sunfire C18, 30×100 mm, $5 \mu\text{m}$, 流速: $30 \text{ mL}/\text{分}$, 30 分間で B30~60% のグラジエント; A=水中 0.1% TFA, B= CH_3CN) により精製した。 t_R : 1.12 分 (LC-MS2); ESI-MS: 567.2/569.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2); R_f : 0.14 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92.5:7.5)。

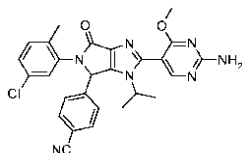
40

【0633】

実施例 40: 4-[2-(2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6

50

ーテトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] -ベンゾニトリル
 【0634】
 【化230】



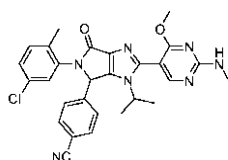
表題化合物は、中間体H、2当量の中間体U、0.15当量のPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂錯体を使用し、かつこの反応混合物を110℃で2時間攪拌した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH、92.5:7.5)、続いて分取HPLC(カラム:Sunfire C18、30×100mm、5μm、流速:30mL/分、20分間でB30~60%のグラジエント; A=水中0.1%TFA、B=CH₃CN)、およびEt₂O中において粉末にすることにより精製した。t_R:0.98分(LC-MS2); ESI-MS:514.3/516.2[M+H]⁺(LC-MS2); R_f:0.29(CH₂Cl₂/MeOH、92.5:7.5)。

【0635】

実施例41: 4-[5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-3-イソプロピル-2-(4-メトキシ-2-メチルアミノピリミジン-5-イル)-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

【0636】

【化231】



表題化合物は、中間体H、2当量の中間体Z、0.15当量のPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂錯体を使用し、かつこの反応混合物を110℃で30分間攪拌した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH、92.5:7.5)、続いて分取HPLC(カラム:Sunfire C18、30×100mm、5μm、流速:30mL/分、20分間でB30~60%のグラジエント; A=水中0.1%TFA、B=CH₃CN)、およびEt₂O中において粉末にすることにより精製した。t_R:1.06分(LC-MS2); ESI-MS:528.3/530.3[M+H]⁺(LC-MS2); R_f:0.33(CH₂Cl₂/MeOH、92.5:7.5)。

【0637】

実施例42: 4-[5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

【0638】

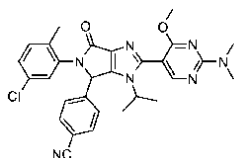
10

20

30

40

【化 2 3 2】



表題化合物は、中間体H、2当量の中間体W、0.15当量のPdCl₂(dppf) - CH₂Cl₂ 錯体を使用し、かつこの反応混合物を110℃で30分間攪拌した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH、95:5)、続いて分取HPLC(カラム:Sunfire C18、30×100mm、5μm、流速:30mL/分、20分間でB30~60%のグラジエント; A=水中0.1%TFA、B=CH₃CN)、およびEt₂O/ヘキサン(1:1)中において粉末にすることにより精製した。t_R:1.16分(LC-MS2); ESI-MS:542.3/544.3 [M+H]⁺(LC-MS2); R_f:0.25(CH₂Cl₂/MeOH、95:5)。

10

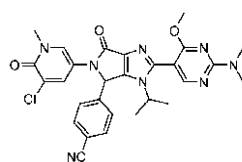
【0639】

実施例43:4-[5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

20

【0640】

【化 2 3 3】



表題化合物は、中間体AA、2当量の中間体W、0.15当量のPdCl₂(dppf) - CH₂Cl₂ 錯体を使用し、かつこの反応混合物を110℃で30分間攪拌した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH、92.5:7.5)、続いて分取HPLC(カラム:Sunfire C18、30×100mm、5μm、流速:30mL/分、20分間でB30~60%のグラジエント; A=水中0.1%TFA、B=CH₃CN)により精製した。t_R:0.94分(LC-MS2); ESI-MS:559.3/561.3 [M+H]⁺(LC-MS2); R_f:0.24(CH₂Cl₂/MeOH、92.5:7.5)。

30

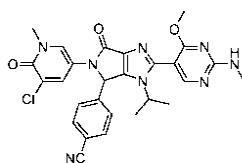
【0641】

実施例44:4-[5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-2-(4-メトキシ-2-メチルアミノピリミジン-5-イル)-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

40

【0642】

【化 2 3 4】



50

表題化合物は、中間体AA、2当量の中間体Z、0.15当量のPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂錯体を使用し、かつこの反応混合物を110℃で15分間攪拌した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH、92.5:7.5)、続いて分取HPLC(カラム:Sunfire C18、30×100mm、5μm、流速:30mL/分、18分間でB5~50%のグラジエント;A=水中0.1%TFA、B=CH₃CN)、およびEt₂O中において粉末にすることにより精製した。t_R:0.82分(LC-MS2);ESI-MS:545.3/547.3[M+H]⁺(LC-MS2);R_f:0.13(CH₂Cl₂/MeOH、92.5:7.5)。

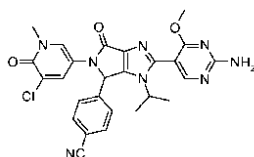
10

【0643】

実施例45:4-[2-(2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

【0644】

【化235】



20

表題化合物は、中間体AA、2当量の中間体U、0.15当量のPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂錯体を使用し、かつこの反応混合物を110℃で15分間攪拌した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH、92.5:7.5)、続いて分取HPLC(カラム:Sunfire C18、30×100mm、5μm、流速:30mL/分、18分間でB5~50%のグラジエント;A=水中0.1%TFA、B=CH₃CN)、およびEt₂O中において粉末にすることにより精製した。t_R:0.73分(LC-MS2);ESI-MS:531.3/533.3[M+H]⁺(LC-MS2);R_f:0.09(CH₂Cl₂/MeOH、92.5:7.5)。

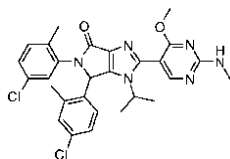
30

【0645】

実施例46:5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-2-(4-メトキシ-2-メチルアミノピリミジン-5-イル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0646】

【化236】



40

表題化合物は、2当量の中間体U、0.15当量のPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂錯体を使用し、かつこの反応混合物を100℃で30分間攪拌した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH、95:5)、続いて分取HPLC(カラム:Sunfire C18、30×100mm、5μm、流速:30mL/分、30分間でB30~60%のグ

50

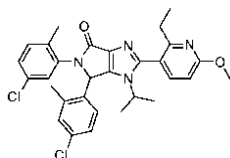
ラジエント；A＝水中0.1% TFA、B＝CH₃CN）、およびEt₂O中において粉末にすることにより精製した。t_R：1.25/1.27分（LC-MS2）；ESI-MS：551.2/553.2 [M+H]⁺（LC-MS2）；R_f：0.24（CH₂Cl₂/MeOH、95：5）。

【0647】

実施例47：5-（5-クロロ-2-メチルフェニル）-6-（4-クロロ-2-メチルフェニル）-2-（2-エチル-6-メトキシピリジン-3-イル）-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0648】

【化237】



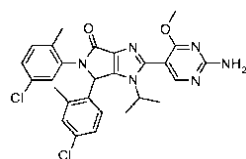
表題化合物は、2-エチル-6-メトキシピリジン-3-イルボロン酸を使用し、かつこの反応混合物を100℃で1時間攪拌した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン/EtOAc、1：3）、およびその後Et₂O/ヘキサン（1：4）中で粉末にすることにより精製した。t_R：1.43分（LC-MS2）；ESI-MS：549.3/551.3 [M+H]⁺（LC-MS2）；R_f：0.40（ヘキサン/EtOAc、1：3）。

【0649】

実施例48：2-（2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル）-5-（5-クロロ-2-メチルフェニル）-6-（4-クロロ-2-メチルフェニル）-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0650】

【化238】



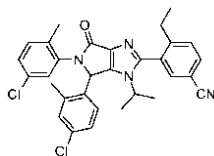
表題化合物は、2当量の間体U、0.15当量のPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂錯体を使用し、かつこの反応混合物を100℃で30分間攪拌した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（CH₂Cl₂/MeOH、95：5）、およびその後Et₂O中で粉末にすることにより精製した。t_R：1.15分（LC-MS2）；ESI-MS：537.3/539.3 [M+H]⁺（LC-MS2）；R_f：0.12（CH₂Cl₂/MeOH、95：5）。

【0651】

実施例49：3-[5-（5-クロロ-2-メチルフェニル）-6-（4-クロロ-2-メチルフェニル）-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-4-エチルベンズニトリル

【0652】

【化 2 3 9】



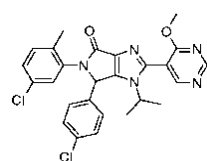
表題化合物は、1.8当量の中間体V、および0.15当量のPdCl₂(dppf)－CH₂Cl₂錯体を使用した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン／EtOAc、1：1）、および
10
その後Et₂O中で粉末にすることにより精製した。t_R：1.30／1.33分（LC－MS2）；ESI－MS：543.3／545.2 [M+H]⁺（LC－MS2）；R_f：0.13（ヘキサン／EtOAc、1：1）。

【0653】

実施例50：5－（5－クロロ－2－メチルフェニル）－6－（4－クロロフェニル）－1－イソプロピル－2－（4－メトキシピリミジン－5－イル）－5,6－ジヒドロ－1H－ピロロ[3,4-d]イミダゾール－4－オン

【0654】

【化 2 4 0】



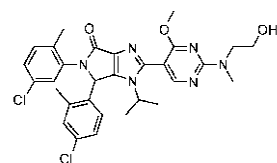
表題化合物は、中間体E、2当量の中間体T、0.15当量のPdCl₂(dppf)－CH₂Cl₂錯体を使用し、かつこの反応混合物を100℃で3時間攪拌した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。粗生成物のフラッシュクロマトグラフィー（CH₂Cl₂／MeOH、95：5）、およびその後のEt₂O中での粉末化後、
30
得られた物質を分取HPLC（カラム：Sunfire C18、30×100mm、5μm、流速：3.0mL／分、30分間でB30～60％のグラジエント；A＝水中0.1％TFA、B＝CH₃CN）、およびEt₂O中で粉末にすることによりさらに精製した。t_R：1.19分（LC－MS2）；ESI－MS：508.2／510.2 [M+H]⁺（LC－MS2）；R_f：0.26（CH₂Cl₂／MeOH、95：5）。

【0655】

実施例51：5－（5－クロロ－2－メチルフェニル）－6－（4－クロロ－2－メチルフェニル）－2－{2－[(2－ヒドロキシエチル)－メチルアミノ]－4－メトキシピリミジン－5－イル}－1－イソプロピル－5,6－ジヒドロ－1H－ピロロ[3,4-d]イミダゾール－4－オン

【0656】

【化 2 4 1】



表題化合物は、1.5当量の中間体X、0.15当量のPdCl₂(dppf)－CH₂Cl₂錯体を使用し、かつこの反応混合物を110℃で2時間攪拌した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（
50

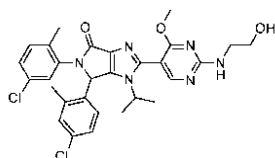
$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、95 : 5)、続いて分取HPLC (カラム: Sunfire C18、 $30 \times 100 \text{ mm}$ 、 $5 \mu\text{m}$ 、流速: $30 \text{ mL}/\text{分}$ 、20分間でB30~60%のグラジエント; A=水中0.1% TFA、B= CH_3CN)、および得られた物質を $\text{Et}_2\text{O}/\text{ヘキサン}$ (1 : 1) 中において粉末にすることにより精製した。 t_R : 1.22 / 1.25分 (LC-MS2); ESI-MS: 595.3 / 597.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2); R_f : 0.14 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、95 : 5)。

【0657】

実施例52: 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-4-メトキシピリミジン-5-イル]-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0658】

【化242】



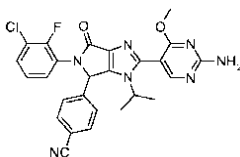
表題化合物は、1.5当量の間体Y、0.15当量の $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 錯体を使用し、かつこの反応混合物を 110°C で1時間攪拌した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、92.5 : 7.5)、続いて分取HPLC (カラム: Sunfire C18、 $30 \times 100 \text{ mm}$ 、 $5 \mu\text{m}$ 、流速: $30 \text{ mL}/\text{分}$ 、30分間でB30~60%のグラジエント; A=水中0.1% TFA、B= CH_3CN)、および得られた物質を $\text{Et}_2\text{O}/\text{ヘキサン}$ (1 : 1) 中において粉末にすることにより精製した。 t_R : 1.15 / 1.18分 (LC-MS2); ESI-MS: 581.3 / 583.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2); R_f : 0.15 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、92.5 : 7.5)。

【0659】

実施例53: 4-[2-(2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンズニトリル

【0660】

【化243】



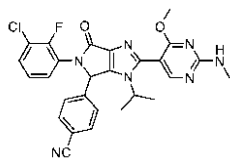
表題化合物は、中間体AB、2当量の間体U、0.15当量の $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 錯体を使用し、かつこの反応混合物を 110°C で30分間攪拌した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、92.5 : 7.5)、続いて分取HPLC (カラム: Sunfire C18、 $30 \times 100 \text{ mm}$ 、 $5 \mu\text{m}$ 、流速: $30 \text{ mL}/\text{分}$ 、20分間でB30~60%のグラジエント; A=水中0.1% TFA、B= CH_3CN)、および Et_2O 中において粉末にすることにより精製した。 t_R : 0.96分 (LC-MS2); ESI-MS: 518.2 / 520.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2); R_f : 0.28 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、92.5 : 7.5)。

【0661】

実施例54：4-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-イソプロピル-2-(4-メトキシ-2-メチルアミノピリミジン-5-イル)-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

【0662】

【化244】



10

表題化合物は、中間体AB、2当量の中間体Z、0.15当量のPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂錯体を使用し、かつこの反応混合物を110℃で30分間攪拌した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH、95:5)、続いて分取HPLC(カラム:Sunfire C18、30×100mm、5μm、流速:20mL/分、20分間でB30~60%のグラジエント;A=水中0.1%TFA、B=CH₃CN)、およびEt₂O中において粉末にすることにより精製した。t_R:1.03分(LC-MS2);ESI-MS:532.3/534.3[M+H]⁺(LC-MS2);R_f:0.23(CH₂Cl₂/MeOH、95:5)。

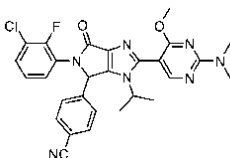
20

【0663】

実施例55：4-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

【0664】

【化245】



30

表題化合物は、中間体AB、2当量の中間体W、0.15当量のPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂錯体を使用し、かつこの反応混合物を110℃で30分間攪拌した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH、95:5)、続いて分取HPLC(カラム:Sunfire C18、30×100mm、5μm、流速:30mL/分、20分間でB30~60%のグラジエント;A=水中0.1%TFA、B=CH₃CN)、およびEt₂O中において粉末にすることにより精製した。t_R:1.14分(LC-MS2);ESI-MS:546.3/548.3[M+H]⁺(LC-MS2);R_f:0.39(CH₂Cl₂/MeOH、95:5)。

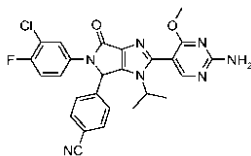
40

【0665】

実施例56：4-[2-(2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

【0666】

【化 2 4 6】



表題化合物は、中間体 A C、2 当量の中間体 U、0.15 当量の $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) - \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 錯体を使用し、かつこの反応混合物を 110°C で 30 分間攪拌した以外、実施例 29 に関して記載した手順と同様に調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、92.5 : 7.5)、続いて分取 HPLC (カラム : Sunfire C18、 $30 \times 100\text{mm}$ 、 $5\mu\text{m}$ 、流速 : $30\text{mL}/\text{分}$ 、20 分間で B30 ~ 60% のグラジエント ; A = 水中 0.1% TFA、B = CH_3CN) により精製した。 t_R : 0.99 分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 518.3 / 520.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2) ; R_f : 0.24 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、92.5 : 7.5)。

10

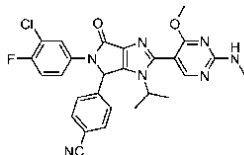
【0667】

実施例 57 : 4 - [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - イソプロピル - 2 - (4 - メトキシ - 2 - メチルアミノピリミジン - 5 - イル) - 6 - オキソ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - イル] - ベンゾニトリル

20

【0668】

【化 2 4 7】



表題化合物は、中間体 A C、2 当量の中間体 Z、0.15 当量の $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) - \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 錯体を使用し、かつこの反応混合物を 110°C で 30 分間攪拌した以外、実施例 29 に関して記載した手順と同様に調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、92.5 : 7.5)、続いて分取 HPLC (カラム : Sunfire C18、 $30 \times 100\text{mm}$ 、 $5\mu\text{m}$ 、流速 : $20\text{mL}/\text{分}$ 、20 分間で B30 ~ 60% のグラジエント ; A = 水中 0.1% TFA、B = CH_3CN)、および Et_2O 中において粉末にすることにより精製した。 t_R : 1.06 分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 532.3 / 534.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2) ; R_f : 0.31 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、92.5 : 7.5)。

30

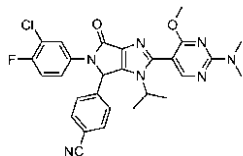
【0669】

実施例 58 : 4 - [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - ジメチルアミノ - 4 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3 - イソプロピル - 6 - オキソ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - イル] - ベンゾニトリル

40

【0670】

【化 2 4 8】



50

表題化合物は、中間体A C、2当量の中間体W、0.15当量のPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂錯体を使用し、かつこの反応混合物を110℃で30分間攪拌した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH、95:5)、続いて分取HPLC(カラム:Sunfire C18、30×100mm、5μm、流速:30mL/分、20分間でB30~70%のグラジエント;A=水中0.1%TFA、B=CH₃CN)、およびEt₂O中において粉末にすることにより精製した。t_R:1.16分(LC-MS2);ESI-MS:546.3/548.3[M+H]⁺(LC-MS2);R_f:0.30(CH₂Cl₂/MeOH、95:5)。

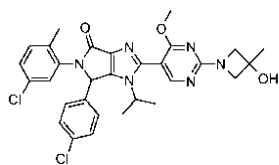
10

【0671】

実施例59:5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-[2-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-4-メトキシピリミジン-5-イル]-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0672】

【化249】



20

表題化合物は、中間体E、1.5当量の中間体AD、0.15当量のPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂錯体を使用し、かつこの反応混合物を110℃で30分間攪拌した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH、95:5)、続いて分取HPLC(カラム:Sunfire C18、30×100mm、5μm、流速:30mL/分、20分間でB30~60%のグラジエント;A=水中0.1%TFA、B=CH₃CN)、およびEt₂O中において粉末にすることにより精製した。t_R:1.15分(LC-MS2);ESI-MS:593.3/595.3[M+H]⁺(LC-MS2);R_f:0.11(CH₂Cl₂/MeOH、95:5)。

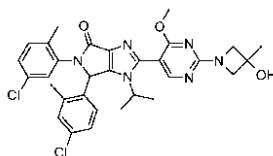
30

【0673】

実施例60:5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[2-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-4-メトキシピリミジン-5-イル]-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0674】

【化250】



40

表題化合物は、1.5当量の中間体AD、0.15当量のPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂錯体を使用し、かつこの反応混合物を110℃で30分間攪拌した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH、95:5)、続いて分取HPLC(カラム:Sunfire C18、30×100mm、5μm、流速:30mL/分、20分間でB30~60

50

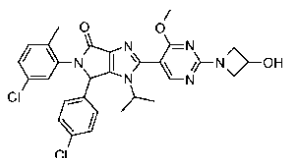
%のグラジエント；A＝水中0.1% TFA、B＝CH₃CN）により精製した。t_R：1.17/1.19分（LC-MS2）；ESI-MS：607.3/609.3 [M+H]⁺（LC-MS2）；R_f：0.09（CH₂Cl₂/MeOH、95：5）。

【0675】

実施例61：5-（5-クロロ-2-メチルフェニル）-6-（4-クロロフェニル）-2-〔2-（3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル）-4-メトキシピリミジン-5-イル〕-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ〔3,4-d〕イミダゾール-4-オン

【0676】

【化251】



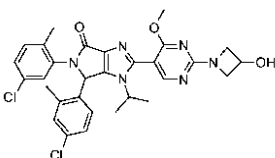
表題化合物は、中間体E、1.5当量の中間体AE、0.15当量のPdCl₂（dppf）-CH₂Cl₂錯体を使用し、かつこの反応混合物を110℃で30分間攪拌した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（CH₂Cl₂/MeOH、92.5：7.5）、続いて分取HPLC（カラム：Sunfire C18、30×100mm、5μm、流速：30mL/分、20分間でB30～60%のグラジエント；A＝水中0.1% TFA、B＝CH₃CN）、およびEt₂O中において粉末にすることにより精製した。t_R：1.10分（LC-MS2）；ESI-MS：579.2/581.2 [M+H]⁺（LC-MS2）；R_f：0.14（CH₂Cl₂/MeOH、92.5：7.5）。

【0677】

実施例62：5-（5-クロロ-2-メチルフェニル）-6-（4-クロロ-2-メチルフェニル）-2-〔2-（3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル）-4-メトキシピリミジン-5-イル〕-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ〔3,4-d〕イミダゾール-4-オン

【0678】

【化252】



表題化合物は、1.5当量の中間体AE、0.15当量のPdCl₂（dppf）-CH₂Cl₂錯体を使用し、かつこの反応混合物を110℃で30分間攪拌した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（CH₂Cl₂/MeOH、92.5：7.5）、続いて分取HPLC（カラム：Sunfire C18、30×100mm、5μm、流速：30mL/分、20分間でB20～60%のグラジエント；A＝水中0.1% TFA、B＝CH₃CN）により精製した。t_R：1.14～1.16分（LC-MS2）；ESI-MS：593.3/595.3 [M+H]⁺（LC-MS2）；R_f：0.17（CH₂Cl₂/MeOH、92.5：7.5）。

【0679】

実施例63：2-（4-アミノメチル-2-メトキシアニソール-5-（5-クロロ-2-メチルフェニル）-6-（4-クロロフェニル）-1-イソプロピル-5,6-ジ

10

20

30

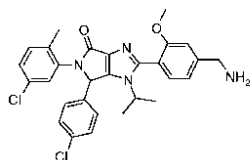
40

50

ヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0680】

【化253】



表題化合物は、出発原料として実施例26からの生成物を使用して、実施例16の調製
 に関して記載した手順と同様に得た。t_R: 0.97分(LC-MS2); ESI-MS
 : 535.2/537.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

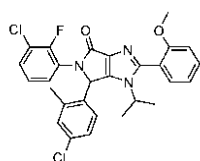
10

【0681】

実施例64: 5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロ-2-メ
 チルフェニル)-1-イソプロピル-2-(2-メトキシフェニル)-5,6-ジヒ
 ドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0682】

【化254】



20

工程64.1からの生成物(160mg、0.23mmol)をDMF(5mL)に溶
 解し、HATU(98mg、0.26mmol)およびNMM(77μL、0.70mm
 ol)を加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌し、次に80℃で2時間加熱した。こ
 の混合物を冷却し、濃縮した。分取HPLC(カラム、xBridge、30×100m
 m; 0.08%TFA-水/アセトニトリル; アセトニトリル5~100%のグラジエン
 ト)により、残留粗製物質を精製した。t_R: 1.29分(LC-MS2); ESI-M
 S: 524.2/526.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

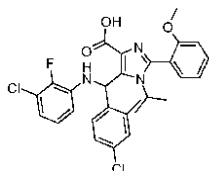
30

【0683】

工程64.1: 5-[(3-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-(4-クロロ-
 2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-2-(2-メトキシフェニル)-1H-
 イミダゾール-4-カルボン酸

【0684】

【化255】



40

工程64.2からの生成物(280mg、0.50mmol)をジオキサン(4mL)
 およびH₂O(1mL)に溶解した。LiOH-水和物(32mg、0.75mmol)を
 加え、この反応混合物を60℃で3時間攪拌した。揮発物のすべてを真空で除去し、残留
 粗製物質を次の工程に直接供した。

【0685】

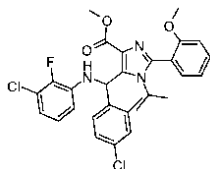
工程64.2: 5-[(3-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-(4-クロロ-
 2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-2-(2-メトキシフェニル)-1H-

50

イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

【0686】

【化256】



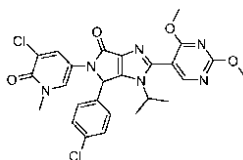
中間体D（620mg、1.45mmol）をDCM（15mL）に溶解した。TEA（366mg、0.5mL、3.61mmol）およびMsCl（331mg、2.90mmol）を加え、この反応混合物を室温で6時間攪拌した。揮発物のすべてを減圧下で除去し、残留粗製メシレートDCM（10mL）に再溶解した。3-クロロ-2-フルオロアニリン（310mg、2.13mmol）を加え、攪拌を室温で16時間継続した。溶媒を減圧下で蒸発させた。EtOAc（10mL）およびTEA（0.5mL）を加え、この混合物を室温で5分間攪拌した。白色沈殿物をろ別し、ろ液を濃縮すると粗生成物を得られ、これをフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン/EtOAc、100:0→1:1）により精製すると表題化合物が得られた。 t_R : 1.42分（LC-MS2）；ESI-MS: 556.3/558.3 [M+H]⁺（LC-MS2）。

【0687】

実施例65: 5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0688】

【化257】



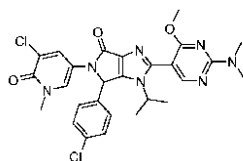
表題化合物は、中間体Jおよび2,4-ジメトキシピリミジン-5-イルボロン酸を使用し、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。 t_R : 0.95分（LC-MS2）；ESI-MS: 555.4/557.3 [M+H]⁺（LC-MS2）。

【0689】

実施例66: 5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0690】

【化258】



表題化合物は、中間体Jおよび中間体Wを使用し、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。 t_R : 1.05分（LC-MS2）；ESI-MS: 568.3/57

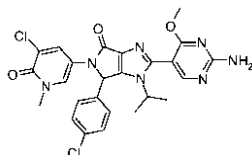
0.4 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【0691】

実施例67：2-（2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル）-5-（5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル）-6-（4-クロロフェニル）-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0692】

【化259】



10

表題化合物は、中間体Jおよび中間体Uを使用し、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。t_R：0.84分(LC-MS2)；ESI-MS：540.3/542.3 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

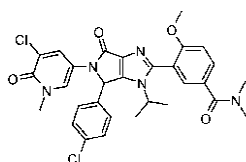
【0693】

実施例68：3-[5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロ-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-N,N-ジメチルベンズアミド

20

【0694】

【化260】



30

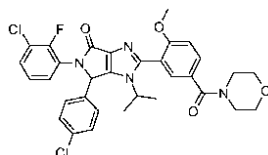
表題化合物は、中間体Jおよび中間体Mを使用し、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。t_R：0.92分(LC-MS2)；ESI-MS：594.2/596.4 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【0695】

実施例69：5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-2-[2-メトキシ-5-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0696】

【化261】



40

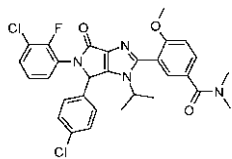
表題化合物は、中間体Gおよび中間体Oを使用し、実施例1に関して記載した手順と同様に調製した。t_R：1.11分(LC-MS2)；ESI-MS：623.2/625.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【0697】

実施例70：3-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロ-

50

フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メトキシ - N, N - ジメチルベンズアミド
【0698】
【化262】



10

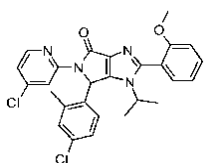
表題化合物は、中間体Gおよび中間体Mを使用し、実施例1に関して記載した手順と同様に調製した。t_R: 1.12分(LC-MS2); ESI-MS: 581.2/583.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【0699】

実施例71: 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 5 - (4 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 1 - イソプロピル - 2 - (2 - メトキシ - フェニル) - 5, 6, - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

【0700】

【化263】



20

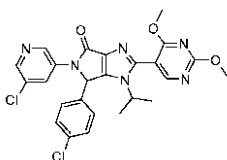
表題化合物は、中間体Iおよび2 - メトキシ - フェニルボロン酸を使用し、実施例1に関して記載した手順と同様に調製した。t_R: 1.37/1.40分(LC-MS2); ESI-MS: 507.2/509.3 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【0701】

実施例72: 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

【0702】

【化264】



30

40

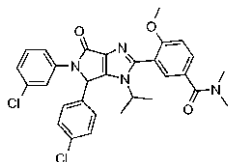
表題化合物は、中間体AFおよび2, 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イルボロン酸を使用し、実施例1に関して記載した手順と同様に調製した。t_R: 1.11分(LC-MS2); ESI-MS: 525.2/527.3 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【0703】

実施例73: 3 - [5 - (3 - クロロ - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メトキシ - N, N - ジメチルベンズアミド

【0704】

【化 2 6 5】



表題化合物は、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.1 当量)、および K_3PO_4 の代わりに Na_2CO_3 (3.0 当量) を使用すること以外、中間体 A G および中間体 M を使用し、実施例 29 に関して記載した手順と同様に調製した。 t_R : 1.16 分 (LC-MS2) ; ESI-MS: 563.2 / 565.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2)。

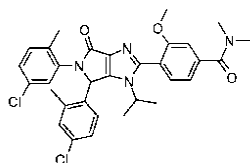
10

【0705】

実施例 74: 4-[5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-N,N-ジメチルベンズアミド

【0706】

【化 2 6 6】



20

表題化合物は、中間体 F および中間体 A H を使用し、実施例 1 に関して記載した手順と同様に調製した。 t_R : 1.17 / 1.19 分 (LC-MS2) ; ESI-MS: 591.3 / 593.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2)。

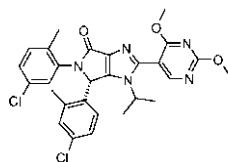
【0707】

実施例 75: (S)-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

30

【0708】

【化 2 6 7】



表題化合物は、実施例 7 のラセミ生成物の分取キラル HPLC 分離 (カラム: Chiralcel OD 20 μM , $5 \times 50 \text{ cm}$ 、流速 80 mL / 分、ヘプタン / EtOH、65 : 35) 後に得られた。 t_R : 5.80 分; >99% ee (カラム: Chiralcel OD H 5 μM , $4.6 \times 250 \text{ mm}$ (DIACEL)。流速 1.0 mL / 分、ヘプタン / EtOH、65 : 35。検出: UV 210 nm)。 t_R : 1.22 / 1.26 分 (LC-MS2) ; ESI-MS: 552.3 / 554.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2) ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 8.54/8.52 (s, 1H; 回転異性体), 7.95/7.88 (d, 1H; 回転異性体), 7.26-7.23 (m, 3H), 7.16 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.87/6.67 (s, 1H; 回転異性体), 4.16 (七重線, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.34/2.30 (s, 3H; 回転異性体); 1.92/1.90 (s, 3H; 回転異性体), 1.30-12.6 (m, 3H; 回転異性体), 0.68/0.59 (d, 3H; 回転異性体)。

40

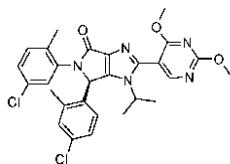
50

【0709】

実施例76：(R)-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0710】

【化268】



10

表題化合物は、実施例7のラセミ生成物の分取キラルHPLC分離（カラム：Chiralcel OD 208M、5×50cm、流速80mL/分、ヘプタン/EtOH、65：35）後に得られた。 t_R ：12.46分（カラム：Chiralcel OD H 58M、4.6×250mm、(DIACEL)。流速1.0mL/分、ヘプタン/EtOH、65：35。検出：UV210nm）；>99% ee（カラム：Chiralcel OD H 58M、4.6×250mm (DIACEL)。流速1.0mL/分、ヘプタン/EtOH、65：35。検出：UV210nm）。 t_R ：1.22/1.26分（LC-MS2）；ESI-MS：552.3/554.3 [M+H]⁺（LC-MS2）；¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 8.54/8.52 (s, 1H; 回転異性体), 7.95/7.88 (d, 1H; 回転異性体), 7.26-7.23 (m, 3H), 7.16 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.87/6.67 (s, 1H; 回転異性体), 4.16 (七重線, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.34/2.30 (s, 3H; 回転異性体); 1.92/1.90 (s, 3H; 回転異性体), 1.30-12.6 (m, 3H; 回転異性体), 0.68/0.59 (d, 3H; 回転異性体)。

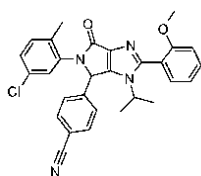
20

【0711】

実施例77：4-[5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-3-イソプロピル-2-(2-メトキシフェニル)-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンズニトリル

【0712】

【化269】



30

表題化合物は、中間体Hおよび2-メトキシフェニルボロン酸を使用し、実施例1に関して記載した手順と同様に調製した。 t_R ：1.12分（LC-MS2）；ESI-MS：497.3/499.3 [M+H]⁺（LC-MS2）。

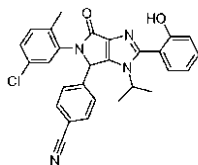
40

【0713】

実施例78：4-[5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(2-ヒドロキシフェニル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンズニトリル

【0714】

【化 270】



表題化合物は、中間体Hおよび2-ヒドロキシフェニルボロン酸ピナコールエステルを使用し、実施例1に関して記載した手順と同様に調製した。 t_R : 1.06分(LC-MS2); ESI-MS: 483.3/485.3 $[M+H]^+$ (LC-MS2); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 10.05 (s, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.16 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.16 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 3.77 (m, 3H), 0.51 (m, 3H).

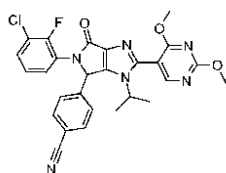
10

【0715】

実施例79: 4-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

【0716】

【化 271】



20

表題化合物は、中間体ABおよび2,4-ジメトキシピリミジン-5-イルボロン酸を使用し、実施例1に関して記載した手順と同様に調製した。 t_R : 1.03分(LC-MS2); ESI-MS: 533.2 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

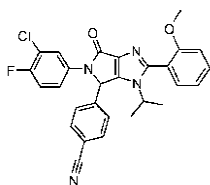
【0717】

実施例80: 4-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-イソプロピル-2-(2-メトキシフェニル)-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

30

【0718】

【化 272】



40

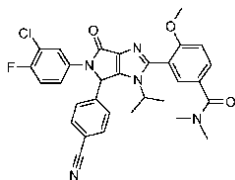
表題化合物は、中間体ACおよび2-メトキシフェニルボロン酸を使用し、実施例1に関して記載した手順と同様に調製した。 t_R : 1.11分(LC-MS2); ESI-MS: 501.3/503.5 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

【0719】

実施例81: 3-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(4-シアノフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-N,N-ジメチルベンズアミド

【0720】

【化 2 7 3】



表題化合物は、中間体 A C および中間体 M を使用し、実施例 1 に関して記載した手順と同様に調製した。 t_R : 1.00 分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 572.3 / 574.3 $[M+H]^+$ (LC-MS2) ; ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 7.83 (m, 3H), 7.62 (m, 3H), 7.53 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.95 (s, 6H), 1.37 (m, 3H), 0.42 (m, 3H).

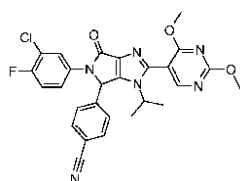
10

【0 7 2 1】

実施例 82 : 4- [5- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -2- (2,4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) -3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-ピロロ [3,4-d] イミダゾール-4-イル] -ベンゾニトリル

【0 7 2 2】

【化 2 7 4】



20

表題化合物は、中間体 A C および 2,4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イルボロン酸を使用し、実施例 1 に関して記載した手順と同様に調製した。 t_R : 1.04 分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 533.3 / 535.3 $[M+H]^+$ (LC-MS2) ; ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 8.46 (s, 1H), 7.83 (m, 3H), 7.63 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 1.36 (m, 3H), 0.45 (m, 3H).

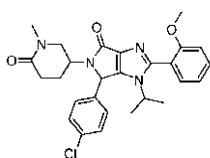
30

【0 7 2 3】

実施例 83 : 6- (4-クロロフェニル) -1-イソプロピル-2- (2-メトキシフェニル) -5- (1-メチル-6-オキソ-ピペリジン-3-イル) -5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3,4-d] イミダゾール-4-オン

【0 7 2 4】

【化 2 7 5】



40

表題化合物は、中間体 A I および 2-メトキシフェニルボロン酸を使用し、実施例 1 に関して記載した手順と同様に調製した。 t_R : 0.98 分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 493.3 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

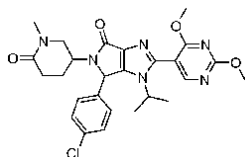
【0 7 2 5】

実施例 84 : 6- (4-クロロフェニル) -2- (2,4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) -1-イソプロピル-5- (1-メチル-6-オキソ-ピペリジン-3-イル) -5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3,4-d] イミダゾール-4-オン

【0 7 2 6】

50

【化 276】



表題化合物は、中間体 A I および 2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イルボロン酸を使用し、実施例 1 に関して記載した手順と同様に調製した。t_R: 0.89 分 (LC-MS 2); ESI-MS: 525.4 / 527.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

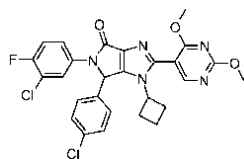
10

【0727】

実施例 85: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-シクロブチル-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

【0728】

【化 277】



20

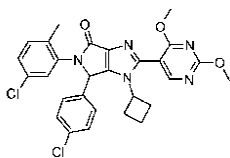
表題化合物は、中間体 A K および 2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イルボロン酸を使用し、実施例 29 に関して記載した手順と同様に調製した。t_R: 1.24 分 (LC-MS 2); ESI-MS: 554.2 / 556.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

【0729】

実施例 86: 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-シクロブチル-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

【0730】

【化 278】



30

表題化合物は、中間体 A L および 2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イルボロン酸を使用し、実施例 29 に関して記載した手順と同様に調製した。t_R: 1.27 分 (LC-MS 2); ESI-MS: 550.0 / 552.0 / 552.7 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

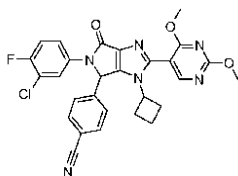
40

【0731】

実施例 87: 4-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-シクロブチル-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンズニトリル

【0732】

【化 2 7 9】



表題化合物は、中間体AMおよび2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イルボロン酸を使用し、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。 t_R : 1. 07分(LC-MS2); ESI-MS: 545. 3/547. 4 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

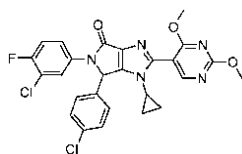
10

【0733】

実施例88: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-シクロプロピル-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

【0734】

【化 2 8 0】



20

表題化合物は、中間体ANおよび2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イルボロン酸を使用し、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。 t_R : 1. 21分(LC-MS2); ESI-MS: 540. 2/542. 2 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

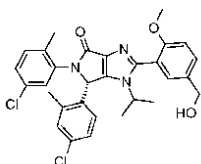
【0735】

実施例89: (S)-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(5-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェニル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

30

【0736】

【化 2 8 1】



表題化合物は、実施例18のラセミ生成物の分取キラルHPLC分離(カラム: Chiralpak IA 250mm×30mm×5μM、流速80mL/分、定組成、10% EtOH)後に得た。 t_R : 1. 75分(カラム: Chiralpak IC 4. 6×250mm×20μM。流速: 1mL/分。移動相: EtOH/MeOH: 50: 50)。

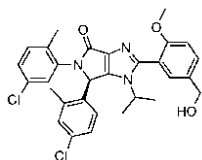
40

【0737】

実施例90: (R)-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(5-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェニル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

【0738】

【化 2 8 2】



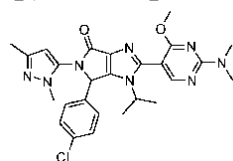
表題化合物は、実施例 18 のラセミ生成物の分取キラル HPLC 分離（カラム：Chiralpak IA 250mm×30mm×5μM、流速 80mL/分、定組成、100% EtOH）後に得た。t_R：2.65 分（カラム：Chiralpak IC 4.6×250mm×20μM。流速：1mL/分。移動相：EtOH/MeOH：50：50）。

【0739】

実施例 91：6-（4-クロロフェニル）-2-（2-ジメチルアミノ-4-メトキシーピリミジン-5-イル）-5-（2,5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル）-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0740】

【化 2 8 3】



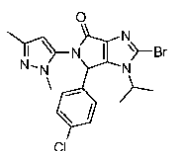
表題化合物は、工程 91.1 からの生成物および中間体 W を使用した以外、実施例 1 に関して記載した手順と同様に調製した。完結後、水相をピペットにより除去した。反応混合物を MeOH 中に希釈し、Stratosphere SPE カートリッジ（PL-T h i o l M P S P E）によりろ過して、MeOH により洗浄した。残さをフラッシュクロマトグラフィー（CH₂Cl₂/MeOH、100：0→90：10）により精製した。次に、残さを分取 HPLC（カラム：Sunfire C18、30×100mm、5μm、流速：30mL/分、20 分間で B5% から 100% までのグラジエント；A = 水中 0.1% TFA、B = CH₃CN）により精製した。t_R：1.07 分（LC-MS2）；ESI-MS：521.2/523.2 [M+H]⁺（LC-MS2）；¹H-NMR（DMSO-d₆, 400 MHz）δ ppm 8.20 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.16 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 1.29 (m, 3H), 0.51 (m, 3H)。

【0741】

工程 91.1：2-ブロモ-6-（4-クロロフェニル）-5-（2,5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル）-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0742】

【化 2 8 4】



工程 91.2（315mg、0.675mmol）からの生成物の CH₂Cl₂（3.3mL）溶液に、1-クロロ-N,N,2-トリメチル-1-プロペニルアミン（107

μl 、 0.810mmol)を加え、この混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をEtOAcにより抽出した。有機層を水、次にブラインで洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)、ろ過して濃縮した。この生成物をさらに精製することなく使用した。 t_R : 0.97分 (LC-MS2);ESI-MS: $448.1/450.1/452.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2)。

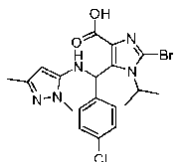
【0743】

工程91.2: 2-ブromo-5-[(4-クロロフェニル)-(2,5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【0744】

10

【化285】



表題化合物は、工程91.3からの生成物を使用した以外、工程E1に関して記載した手順と同様に調製した。 t_R : 0.90分 (LC-MS3);ESI-MS: $446.1/468.1/470.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS3)。

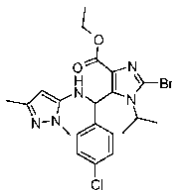
20

【0745】

工程91.3: 2-ブromo-5-[(4-クロロフェニル)-(2,5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0746】

【化286】



30

表題化合物は、5-アミノ-1,3-ジメチルピラゾールを使用した以外、工程E2に関して記載した手順と同様に調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 、 $100:0 \rightarrow 80:20$)により精製した。 t_R : 1.10分 (LC-MS2);ESI-MS: $494.1/496.1/498.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2); R_f : 0.17 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 、 $3:2$)。

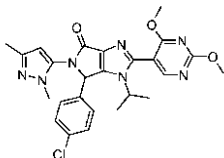
【0747】

実施例92: 6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-5-(2,5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

40

【0748】

【化287】



50

表題化合物は、2, 4-ジメチルピリミジン-5-ボロン酸を使用した以外、実施例 9 1 に関して記載した手順と同様に調製した。t_R: 0. 97 分 (LC-MS 2); ESI-MS: 508. 2/510. 3 [M+H]⁺ (LC-MS 2); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 8.48 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.30 (m, 3H), 0.52 (m, 3H).

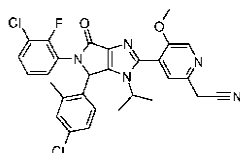
【0749】

実施例 9 3: {4-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-2-イル]-5-メトキシピリジン-2-イル}-アセトニトリル

10

【0750】

【化288】



表題化合物は、工程 9 3. 1 および 9 3. 4 からの生成物を使用した以外、工程 9 1. 1 に関して記載した手順と同様に調製した。反応を 80 °C で 1. 5 時間攪拌した。この反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液中に注ぎ入れ、EtOAc により抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、ろ過して濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/CH₂Cl₂/EtOAc, 90:9:1→0:95:5) により精製すると、表題化合物がベージュ色の発泡体として得られた。t_R: 1. 16 分 (LC-MS 2); ESI-MS: 564. 1/566. 1 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

20

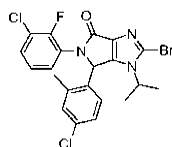
【0751】

工程 9 3. 1: 2-ブロモ-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

30

【0752】

【化289】



表題化合物は、工程 9 3. 2 からの生成物を使用した以外、工程 9 1. 1 に関して記載した手順と同様に調製した。反応は 30 分で行った。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液中に注ぎ入れ、EtOAc により抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブラインにより洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、ろ過して濃縮した。残さをジイソプロピルエーテル中で粉末にすると、表題化合物が白色固体として得られた。t_R: 1. 23 分 (LC-MS 2); ESI-MS: 496. 0/498. 0/500. 0 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

40

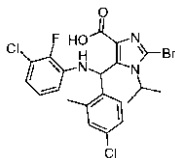
【0753】

工程 9 3. 2: 2-ブロモ-5-[(3-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【0754】

50

【化 2 9 0】



表題化合物は、生成物が工程 9 3. 3 であることを使用した以外、工程 E 1 に関して記載した手順と同様に調製した。この混合物を室温で 30 分間攪拌した。pH = 4 になるまでクエン酸水溶液 (1 M) を加え、この混合物を CH_2Cl_2 により抽出した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) してろ過し、濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95 : 5) により精製すると表題化合物が白色固体として得られた。t_R : 1.26 分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 514.0 / 516.0 / 518.0 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

10

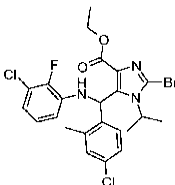
【0755】

工程 9 3. 3 : 2-ブロモ-5-[(3-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0756】

【化 2 9 1】

20



表題化合物は、中間体 C および 3-クロロ-2-フルオロアニリンを使用した以外、工程 E 2 に関して記載した手順と同様に調製した。この反応を室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を H_2O により希釈し抽出した。有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液により洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4)、ろ過して濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc, 90 : 1 → 65 : 35) により精製した。次に、残さを CH_2Cl_2 中で粉末にすると、表題化合物が白色発泡体として得られた。t_R : 1.45 分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 542.0 / 544.0 / 546.0 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

30

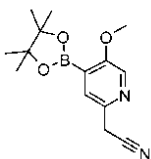
【0757】

工程 9 3. 4 : [5-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アセトニトリル

【0758】

【化 2 9 2】

40



表題化合物は、工程 9 3. 5 からの生成物を使用した以外、中間体 S に関して記載した手順と同様に調製した。反応混合物をトルエンに溶解して H_2O 上でろ過し、母液を濃縮すると表題化合物が得られた (純度 60%)。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8.33 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.27 (s, 6H), 1.14 (s, 6H)。

50

【0759】

工程93.5: (4-ブロモ-5-メトキシ-ピリジン-2-イル)-アセトニトリル

【0760】

【化293】



10

工程93.6からの生成物(1.2g、4.3mmol)、KCN(417mg、6.4mmol)、およびaliquat 336(35mg、0.085mmol)のH₂O中の懸濁液を50℃で2時間撹拌した。反応混合物をCH₂Cl₂に溶解して飽和NaHCO₃水溶液で抽出し、ブラインで洗浄して乾燥(Na₂SO₄)し、ろ過して濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc、100:0→1:1)により精製した。t_R: 3.83分(HPLC1)。

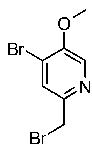
【0761】

工程93.6: 4-ブロモ-2-ブロモメチル-5-メトキシ-ピリジン

【0762】

【化294】

20



工程93.7からの生成物(1.9g、9.4mmol)、NBS(1.8g、9.9mmol)、AIBN(15mg、0.094mmol)および過酸化ベンゾイル(23mg、0.094mmol)のCCl₄(2mL)溶液を室温で18時間撹拌した。反応混合物をEtOAcに溶解して飽和NaHCO₃水溶液により抽出し、ブラインで洗浄して乾燥(Na₂SO₄)し、ろ過して濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc、100:0→70:30)により精製した。t_R: 0.90分(LC-MS2); ESI-MS: 279.9/281.9/283.9 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

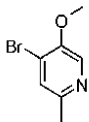
30

【0763】

工程93.7: 4-ブロモ-5-メトキシ-2-メチル-ピリジン

【0764】

【化295】



40

工程93.8からの生成物(150mg、0.7mmol)のCHCl₃(2mL)溶液に、PBr₃(78μL、0.826mmol)を、10℃で滴下して加えた。この混合物を室温で4時間、次に50℃で1時間撹拌した。反応混合物をCH₂Cl₂に溶解して飽和NaHCO₃水溶液で抽出し、ブラインで洗浄して乾燥(Na₂SO₄)し、ろ過して濃縮した。生成物は結晶化した(CH₂Cl₂/TBME)。t_R: 0.69分(LC-MS2); ESI-MS: 202.0/204.0 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

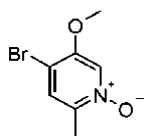
【0765】

工程93.8: 4-ブロモ-5-メトキシ-2-メチル-ピリジン1-オキシド

50

【0766】

【化296】



工程93. 9からの生成物(1.9g、10.3mmol)および臭化アセチル(22.9mL、310mmol)をAcOH(40mL)に加え、この反応を80℃で1時間撹拌した。この混合物を濃縮(1/3)し、NaOH溶液を加えた。得られた混合物をEtOAcにより抽出し、ブラインで洗浄して乾燥(Na₂SO₄)、ろ過して濃縮した。生成物は結晶化した(EtOAc/TBME)。t_R: 0.54分(LC-MS2); ESI-MS: 218.1/220.1 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

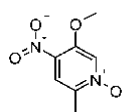
10

【0767】

工程93. 9: 5-メトキシ-2-メチル-4-ニトロピリジン-1-オキシド

【0768】

【化297】



20

5-メトキシ-2-メチルピリジン-1-オキシド(6g、43.1mmol)および硝酸(18.4mL、431mmol、1.48g/mL)をAcOH(50mL)に加え、この反応を90℃で6時間撹拌した。この混合物を濃縮(1/4)し、0℃で水酸化アンモニウムを添加することにより中和した。混合物をEtOAcにより抽出し、ブラインおよび水で洗浄して乾燥(Na₂SO₄)、ろ過して濃縮した。生成物は濃縮中に結晶化した。t_R: 0.50分(LC-MS2); ESI-MS: 185.1 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

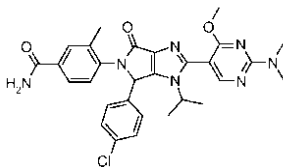
【0769】

30

実施例94: 4-[6-(4-クロロフェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-4-オキソ-4,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-5-イル]-3-メチルベンズアミド

【0770】

【化298】



40

表題化合物は、工程94.1からの生成物および中間体Wを使用した以外、実施例1に関して記載した手順と同様に調製した。残さを分取HPLC(Waters社、Sun Fire C18、30×100mm、5μm; 0.1%TFA-水/アセトニトリル; 16分間でアセトニトリル20~40%のグラジエント)により精製すると、表題化合物が得られた。t_R: 1.01分(LC-MS2); ESI-MS: 560.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【0771】

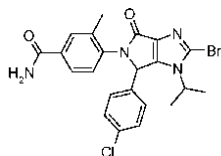
工程94.1: 4-[2-ブromo-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-4,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-5-イル]

50

－ 3－メチルーベンズアミド

【 0 7 7 2 】

【 化 2 9 9 】



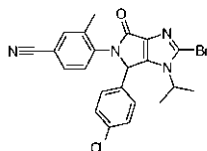
工程 9 4 . 2 からの生成物 (1 . 4 g 、 3 . 0 m m o l) の濃 H_2SO_4 (3 1 . 8 m L 、 5 9 6 m m o l) 溶液を室温で 2 0 時間攪拌した。反応混合物を E t O A c および H_2O に溶解し、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液により中和し、相を分離した。水相を E t O A c により洗浄した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) してろ過し、濃縮した。 t_R : 0 . 9 3 分 (L C - M S 2) ; E S I - M S : 4 8 7 . 0 / 4 8 9 . 1 $[M+H]^+$ (L C - M S 2) 。

【 0 7 7 3 】

工程 9 4 . 2 : 4 - [2 - ブロモ - 6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 , 6 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - d] イミダゾール - 5 - イル] - 3 - メチルーベンズニトリル

【 0 7 7 4 】

【 化 3 0 0 】



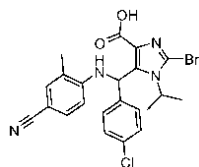
表題化合物は、工程 9 4 . 3 からの生成物を使用した以外、工程 9 1 . 1 に関して記載した手順と同様に調製した。生成物を E t O A c 中で粉末にし、得られた懸濁液をろ過すると表題化合物が得られた。 t_R : 1 . 1 2 分 (L C - M S 2) ; E S I - M S : 4 6 9 . 2 / 4 7 1 . 2 $[M+H]^+$ (L C - M S 2) 。

【 0 7 7 5 】

工程 9 4 . 3 : 2 - ブロモ - 5 - [(4 - クロロフェニル) - (4 - シアノ - 2 - メチルーフェニルアミノ) - メチル] - 1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

【 0 7 7 6 】

【 化 3 0 1 】



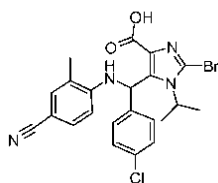
表題化合物は、工程 9 4 . 4 からの生成物を使用した以外、工程 E 1 に関して記載した手順と同様に調製した。 t_R : 1 . 1 3 分 (L C - M S 2) ; E S I - M S : 4 8 7 . 2 / 4 8 9 . 2 $[M+H]^+$ (L C - M S 2) 。

【 0 7 7 7 】

工程 9 4 . 4 : 2 - ブロモ - 5 - [(4 - クロロフェニル) - (4 - シアノ - 2 - メチルーフェニルアミノ) - メチル] - 1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

【0778】

【化302】



表題化合物は、中間体Bおよび4-アミノ-3-メチルベンズニトリルを使用した以外、工程E2に関して記載した手順と同様に調製した。この反応混合物を室温で20時間攪拌した。混合物を1M HClおよび飽和NaHCO₃水溶液により抽出した。有機層を乾燥(Na₂SO₄)してろ過し、濃縮した。生成物をEt₂O中で粉末にし、懸濁液をろ過して固体をHV中で乾燥した。t_R: 1.30分(LC-MS2); ESI-MS: 515.2/517.1 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

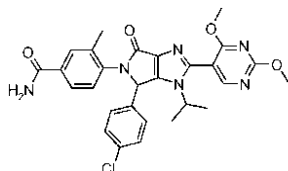
10

【0779】

実施例95: 4-[6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-4-オキソ-4,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-5-イル]-3-メチルベンズアミド

【0780】

【化303】



20

表題化合物は、工程94.1からの生成物および2,4-ジメチルピリミジン-5-ボロン酸を使用した以外、実施例1に関して記載した手順と同様に調製した。残さをSFCクロマトグラフィー(カラム、2-EP、250×30mm、5μm、流速100mL/分、6分かけて25~30%のグラジエント)により精製すると表題化合物が得られた。t_R: 0.92分(LC-MS2); ESI-MS: 547.2/549.3 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

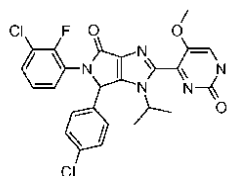
30

【0781】

実施例96: 5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-2-(5-メトキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0782】

【化304】



40

工程96.1からの生成物(20mg、0.04mmol)のジオキサン/H₂O(800μl、1:1)溶液にK₂CO₃(9.1mg、0.07mmol)およびDABCO(2.0mg、0.02mmol)を加え、この混合物を70℃で16時間攪拌した。EtOAcおよびH₂Oを加え、相を分離した。有機層を乾燥(Na₂SO₄)してろ過

50

し、濃縮した。残さをSFCクロマトグラフィー（カラム、2-EP、250×30mm、5μm、流速100mL/分、6分かけて18～23%のグラジエント）によって精製すると表題化合物が得られた。 t_R : 0.98分(LC-MS2); ESI-MS: 528.2/530.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

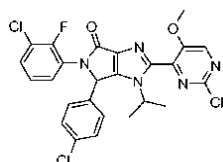
【0783】

工程96.1: 5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(2-クロロ-5-メトキシピリミジン-4-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0784】

【化305】

10



中間体G(300mg、0.6mmol)のジオキサン(6.4mL)溶液にPd(PPh₃)₄(144mg、0.1mmol)、次に工程96.2からの生成物(487mg、1.9mmol)を加え、この反応混合物を70℃で1時間、および80℃でさらに1時間攪拌した。混合物をEtOAcにより希釈し、H₂Oにより抽出した。有機層を乾燥(Na₂SO₄)してろ過し、濃縮した。残さを分取HPLC(Waters社、SunFire C18、30×100mm、5μm; 0.1% TFA-水/アセトニトリル; 16分間でアセトニトリル50～70%のグラジエント)により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R : 1.22分(LC-MS2); ESI-MS: 546.1 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

20

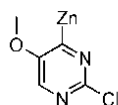
【0785】

工程96.2: (2-クロロ-5-メトキシピリミジン-4-イル) 亜鉛

【0786】

【化306】

30



乾燥ZnCl₂(400mg、2.9mmol)および塩化2,2,6,6-テトラメチルピペリジニルマグネシウム塩化リチウム錯体の1MのTHF溶液(5.5mL、5.53mmol)を室温で16時間攪拌した。次に、2-クロロ-5-メトキシピリミジン(800mg、5.53mmol)を滴下して加え、この混合物を室温で1時間攪拌した。生成物をストック溶液として、次の工程に使用した。

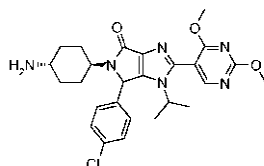
【0787】

40

実施例97: 5-(4-アミノシクロヘキシル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0788】

【化307】



50

工程 97. 1 からの生成物 (158 mg、0.2 mmol) および TFA (359 μ l、4.65 mmol) の溶液を室温で 1 時間攪拌した。0℃で飽和 NaHCO₃ 水溶液により pH を 8 に調節した。この混合物を EtOAc により抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄)、ろ過して濃縮した。生成物を分取 HPLC (カラム、Atlantis、流速：23 mL/分、7 分間で B5~100% のグラジエント；A=水中 0.1% TFA、B=アセトニトリル) により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R ：0.76 分 (LC-MS2)；ESI-MS：511.3/513.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

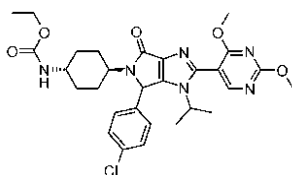
【0789】

10

工程 97. 1：{4-[6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-4-オキソ-4,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-5-イル]-シクロヘキシル}-カルバミン酸エチルエステル

【0790】

【化 308】



20

表題化合物は、工程 97. 2 からの生成物および 2,4-ジメトキシピリミジン-5-イルボロン酸を使用した以外、実施例 29 に関して記載した手順と同様に調製した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で希釈し、EtOAc により抽出した。有機層をブラインにより洗浄し、乾燥 (MgSO₄)、ろ過して濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc、75:25→0:100) により精製した。 t_R ：1.17 分 (LC-MS2)；ESI-MS：611.5/613.5 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

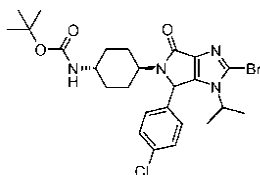
【0791】

30

工程 97. 2：{4-[2-ブロモ-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-4,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-5-イル]-シクロヘキシル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

【0792】

【化 309】



40

表題化合物は、生成物が工程 97. 3 であることを使用した以外、工程 93. 1 に関して記載した手順と同様に調製した。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc、70:30→0:100) により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R ：1.19 分 (LC-MS2)；ESI-MS：551.2/553.3 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

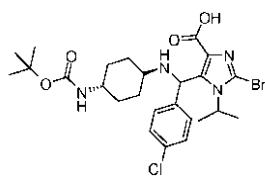
【0793】

工程 97. 3：2-ブロモ-5-[(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-シクロヘキシルアミノ)-(4-クロロフェニル)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

50

【0794】

【化310】



表題化合物は、工程97.4からの生成物を使用した以外、工程E1に関して記載した手順と同様に調製した。 t_R : 0.91分(LC-MS2); ESI-MS: 569.3 / 571.3 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

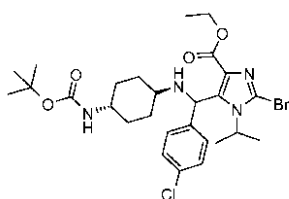
10

【0795】

工程97.4: 2-ブロモ-5-[(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-シクロヘキシルアミノ)-(4-クロロフェニル)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0796】

【化311】



20

表題化合物は、中間体Bおよびtrans-1-Boc-アミノ-1,4-シクロヘキサジアミンを使用した以外、工程E2に関して記載した手順と同様に調製した。この反応混合物を50℃で19時間攪拌した。反応混合物をEtOAc/水中に希釈し、相を分離した。有機抽出物を乾燥(Na_2SO_4)し、濃縮した。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc、80:20→0:100)により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R : 1.33分(LC-MS2); ESI-MS: 597.3 / 599.5 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

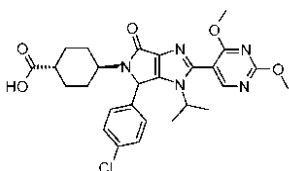
30

【0797】

実施例98: 4-[6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-4-オキソ-4,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-5-イル]-シクロヘキサンカルボン酸

【0798】

【化312】



40

表題化合物は、工程98.1からの生成物を使用した以外、工程97.1に関して記載した手順と同様に調製した。残さをフラッシュクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 /MeOH、97:3→8:2)により精製した。 t_R : 0.96分(LC-MS2); ESI-MS: 540.3 / 542.3 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

【0799】

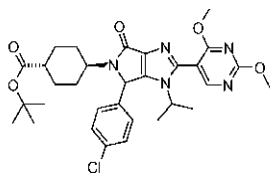
工程98.1: 4-[6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-4-オキソ-4,6-ジヒドロ-1H-ピロロ

50

[3, 4-d] イミダゾール-5-イル]-シクロヘキサンカルボン酸 *tert*-ブチルエステル

【0800】

【化313】



10

表題化合物は、工程98.2からの生成物および2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イルボロン酸を使用した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液で希釈し、EtOAcにより抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)、ろ過して濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc、80:20→0:100)により精製した。*t*_R: 1.28分(LC-MS2); ESI-MS: 596.4 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

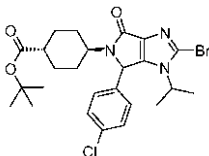
【0801】

工程98.2: 4-[2-ブromo-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-5-イル]-シクロヘキサンカルボン酸 *tert*-ブチルエステル

20

【0802】

【化314】



表題化合物は、生成物が工程98.3であることを使用した以外、工程93.1に関して記載した手順と同様に調製した。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc、70:30→0:100)により精製すると、表題化合物が得られた。*t*_R: 1.30分(LC-MS2); ESI-MS: 536.3/538.3 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

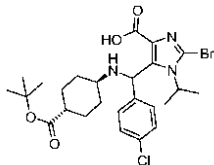
30

【0803】

工程98.3: 2-ブromo-5-[(4-tert-ブトキシカルボニル-シクロヘキシルアミノ)-(4-クロロフェニル)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【0804】

【化315】



40

表題化合物は、生成物が工程98.4であることを使用した以外、工程E1に関して記載した手順と同様に調製した。この混合物を室温で3時間攪拌した。*t*_R: 0.98分(LC-MS2); ESI-MS: 554.3/556.3 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

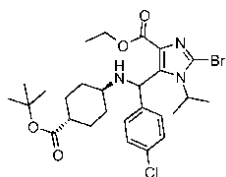
【0805】

50

工程 98. 4: 2-ブロモ-5-[(4-tert-ブトキシカルボニル-シクロヘキシルアミノ)-(4-クロロフェニル)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0806】

【化316】



10

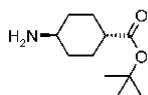
表題化合物は、工程 98. 5からの生成物を使用した以外、工程 E2 に関して記載した手順と同様に調製した。反応は 45℃で行った。得られた混合物を H₂O および飽和 NaHCO₃ 水溶液中に希釈し、CH₂Cl₂ により抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄)、ろ過して濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/EtOAc、80:20→0:100) により精製した。t_R: 1.48 分 (LC-MS2); ESI-MS: 584.3/584.3 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【0807】

工程 98. 5: 4-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸 tert-ブチルエステル

【0808】

【化317】



20

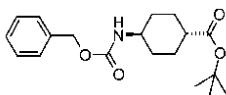
MeOH (25 mL) 中、工程 98. 6において調製した化合物 (1.3 g、3.4 mmol) および 10% Pd/C (113 mg) の混合物を、水素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドによりろ過し、THF および MeOH により洗浄して濃縮した。t_R: 0.14 分 (LC-MS2); ESI-MS: 200.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【0809】

工程 98. 6: 4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-シクロヘキサンカルボン酸 tert-ブチルエステル

【0810】

【化318】



30

トルエン (20 mL) 中の (1R, 4R)-4-ベンゾイルカルボニルアミノ-シクロヘキサンカルボン酸 (1 g、3.6 mmol) の懸濁液に、ジ-tert-ブトキシメチル-ジメチルアミン (8.0 mL、33.5 mmol) を 40℃で加え、この混合物を 95℃で 10 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液と H₂O (1:1) の混合物により抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブラインにより洗浄し、乾燥 (MgSO₄)、ろ過して濃縮した。水層を EtOAc により洗浄した。得られた有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄)、ろ過して濃縮した。生成物をさらに精製することなく、次の工程に使用した。t_R: 5.46 分 (HPLC2); ESI-MS: 332.1 [M-H]⁻ (MS1)。

【0811】

実施例 99: N-{4-[6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシ-

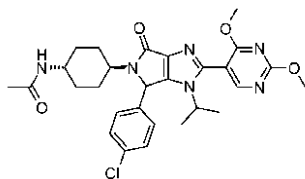
40

50

ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-4-オキソ-4,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-5-イル]-シクロヘキシル}-アセトアミド

【0812】

【化319】



10

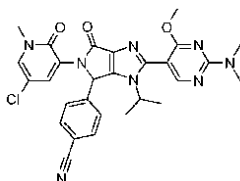
実施例97からの生成物(60mg、0.2mmol)およびTEA(33μL、0.2mmol)の溶液に、無水酢酸(13μL、0.1mmol)を加え、この混合物を室温で30分間撹拌した。この混合物をH₂OおよびEtOAc中に希釈した。相を分離し、有機層を乾燥(MgSO₄)、ろ過して濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH、97:3→80:20)により精製すると、表題化合物が得られた。t_R:0.91分(LC-MS2);ESI-MS:553.3[M+H]⁺(LC-MS2)。

【0813】

実施例100:4-[5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

【0814】

【化320】



30

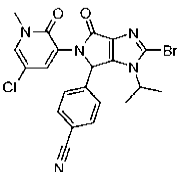
表題化合物は、工程100.1からの生成物および中間体Wを使用した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。反応は110℃で行った。生成物をフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH、95:5)により精製し、次に残さをEt₂O中で粉末にすると表題化合物が得られた。t_R:0.97分(LC-MS2);ESI-MS:559.4/561.4[M+H]⁺(LC-MS2);¹H-NMR(DMSO-d₆,400MHz)δ ppm 8.19(s,1H),7.90(d,1H),7.86-7.78(m,2H),7.58-7.47(m,3H),6.76(s,1H),4.18-4.00(m,1H),3.86(s,3H),3.45-3.36(m,3H),3.16(s,6H),1.31(d,3H),0.46(d,3H)。

【0815】

工程100.1:4-[2-ブromo-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

【0816】

【化321】



50

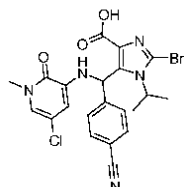
表題化合物は、工程100.2からの生成物を使用した以外、中間体Eに関して記載した手順と同様に調製した。 t_R : 0.87分(LC-MS2); ESI-MS: 486.1/488.1 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

【0817】

工程100.2: 2-ブロモ-5-[(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-(4-シアノフェニル)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【0818】

【化322】



10

表題化合物は、工程100.3からの生成物を使用した以外、工程E1に関して記載した手順と同様に調製した。抽出後、残さをEtOAc中で粉末にすると、表題化合物が得られた。 t_R : 0.89分(LC-MS2); ESI-MS: 504.2/506.2 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

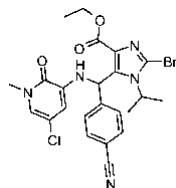
20

【0819】

工程100.3: 2-ブロモ-5-[(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-(4-シアノフェニル)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0820】

【化323】



30

表題化合物は、中間体H3および工程100.4からの生成物を使用した以外、工程E2に関して記載した手順と同様に調製した。この反応混合物を室温で72時間攪拌した。フラッシュクロマトグラフィー後、生成物をEt₂O中で粉末にすると、表題化合物が得られた。 t_R : 1.09分(LC-MS2); ESI-MS: 532.3/534.3 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

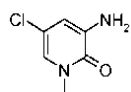
【0821】

工程100.4: 3-アミノ-5-クロロ-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン

40

【0822】

【化324】



MeOH(100mL)およびTHF(30mL)中、工程100.5において調製した化合物(1.7g, 9mmol)およびRaneyニッケル(300Mg)の混合物を、水素雰囲気下、室温で16.5時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドによりろ過し、濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc、30:7

50

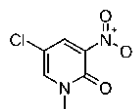
0)により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R : 0.52分(LC-MS2); ESI-MS: 159.1/161.1 $[M+H]^+$ (LC-MS2); R_f = 0.22 (ヘキサン/EtOAc、3:7)。

【0823】

工程100. 5: 5-クロロ-1-メチル-3-ニトロ-1H-ピリジン-2-オン

【0824】

【化325】



10

DMF (21 mL) 中、NaH (577 mg、14.4 mmol) と 5-クロロ-2-ヒドロキシ-3-ニトロピリジン (2.1 g、12.0 mmol) との混合物を 5℃ で 1 時間攪拌した。ヨウ化メチル (1.1 mL、18.0 mmol) を加えた。得られた混合物を室温まで温め、一晩攪拌し、0℃ に冷却して水を添加することによりクエンチし、EtOAc により抽出した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) してろ過し、濃縮した。残さをさらに精製することなく使用した。 t_R : 0.61分(LC-MS2); ESI-MS: 189.1/191.1 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

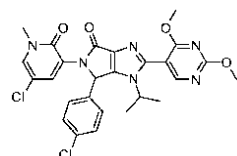
【0825】

実施例101: 5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

20

【0826】

【化326】



30

表題化合物は、工程101.1からの生成物および2,4-ジメトキシピリミジン、5-イルボロン酸を使用した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。反応は110℃で行った。残さをフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH、95:5)により精製し、次に分取HPLC(カラム:Sunfire C18、30×100mm、5μm、流速:30mL/分、20分間でB30~80%のグラジエント; A=水中0.1% TFA、B=CH₃CN)により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R : 1.05分(LC-MS2); ESI-MS: 555.3/557.2 $[M+H]^+$ (LC-MS2); R_f = 0.19 (CH₂Cl₂/MeOH、95:5)。

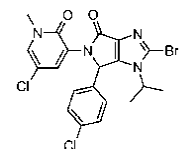
【0827】

40

工程101.1: 2-ブromo-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0828】

【化327】



50

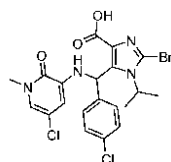
表題化合物は、工程 101. 2 からの生成物を使用した以外、中間体 E に関して記載した手順と同様に調製した。抽出後、残さを EtOAc 中で粉末にすると、表題化合物が得られた。t_R : 1.07 分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 495.0 / 497.1 / 499.0 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【0829】

工程 101. 2 : 2-ブromo-5-[(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-(4-クロロフェニル)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【0830】

【化328】



10

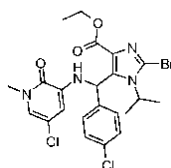
表題化合物は、工程 101. 3 からの生成物を使用した以外、工程 E1 に関して記載した手順と同様に調製した。残さを Et₂O 中で粉末にすると、表題化合物が得られた。t_R : 1.05 分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 513.2 / 515.1 / 517.1 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【0831】

工程 101. 3 : 2-ブromo-5-[(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-(4-クロロフェニル)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0832】

【化329】



30

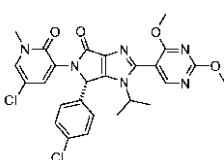
表題化合物は、工程 100. 4 からの生成物を使用した以外、中間体 E2 に関して記載した手順と同様に調製した。抽出後、残さを EtOAc 中で粉末にすると、表題化合物が得られた。t_R : 1.27 分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 541.1 / 543.1 / 545.1 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【0833】

実施例 102 : (S)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0834】

【化330】



40

50

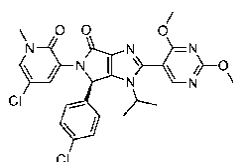
表題化合物は、実施例 101 のラセミ生成物の分取キラル HPLC 分離後に得た。(カラム: Chiralpak AD、76.5×390mm、流速 120mL/分、ヘキサン/EtOH/MeOH、50:25:25)。 t_R : 5.5分(カラム: Chiralpak AD、4.6×250mm、流速 1mL/分、ヘキサン/EtOH/MeOH、50:25:25); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 8.49 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 1.33 (d, 3H), 0.51 (d, 3H).

【0835】

実施例 103: (R)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0836】

【化331】



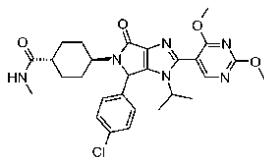
表題化合物は、実施例 101 のラセミ生成物の分取キラル HPLC 分離後に得た。(カラム: Chiralpak AD、76.5×390mm、流速 120mL/分、ヘキサン/EtOH/MeOH、50:25:25)。 t_R : 10.9分(カラム: Chiralpak AD、4.6×250mm、流速 1mL/分、ヘキサン/EtOH/MeOH、50:25:25); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 8.49 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 1.33 (d, 3H), 0.51 (d, 3H).

【0837】

実施例 104: 4-[6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-4-オキソ-4,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-5-イル]-シクロヘキサンカルボン酸メチルアミド

【0838】

【化332】



表題化合物は、実施例 98 からの生成物および N-メチルアミン塩酸塩を使用した以外、中間体 K に関して記載した手順と同様に調製した。反応は 50℃で行った。抽出後、残さをフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH、97:3→80:20) により精製した。残さをイソプロピルエーテル中で粉末にすると、表題化合物が得られた。 t_R : 0.92分(LC-MS2); ESI-MS: 553.4/555.4 [M+H]⁺ (LC-MS2); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 8.42 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 5.90 (s, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.29 (m, 3H), 1.07-2.47 (m, 10H), 0.40 (m, 3H).

【0839】

実施例 105: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-2-(5-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジ

10

20

30

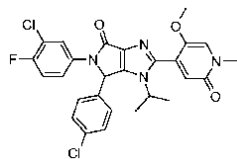
40

50

ヒドロピリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0840】

【化333】



10

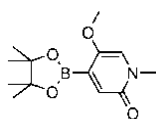
表題化合物は、工程105.1からの生成物および中間体Qを使用した以外、実施例1に関して記載した手順と同様に調製した。 t_R : 1.06分(LC-MS2); ESI-MS: 541.2/543.3 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

【0841】

工程105.1: 5-メトキシ-1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2)ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン

【0842】

【化334】



20

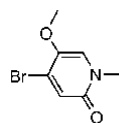
表題化合物は、工程105.2からの生成物を使用した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。反応は110℃で行った。反応が完結した後、この反応混合物をトルエン中で懸濁し、ろ過した。得られた固体を乾燥すると表題化合物が得られた。

【0843】

工程105.2: 4-ブロモ-5-メトキシ-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン

【0844】

【化335】



30

4-ブロモ-2-クロロ-5-メトキシピリジン(1g、4.5mmol)の硫酸ジメチル(1.9mL、19.5mmol)溶液を、封管中、120℃で16時間攪拌した。冷却後、アセトニトリルおよび飽和NaHCO₃水溶液を加え、この混合物を室温で週末をかけて攪拌した。DCMを加えて抽出した。有機層を乾燥(Na₂SO₄)してろ過し、濃縮すると表題化合物が得られた。 t_R : 0.57分(LC-MS2); ESI-MS: 218.0/220.0 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

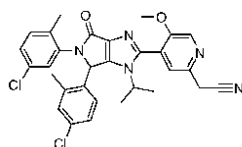
【0845】

実施例106: {4-[5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-5-メトキシピリジン-2-イル}-アセトニトリル

【0846】

40

【化 3 3 6】



表題化合物は、工程 9 3. 4 からの生成物および中間体 F を使用した以外、実施例 2 9 に関して記載した手順と同様に調製した。残さをフラッシュクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、99.5 : 0.5 $\rightarrow$ 95 : 5) により精製した。 t_R : 1.17 ~ 1.20 分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 560.2 / 562.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2)。

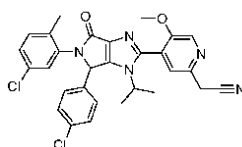
10

【0 8 4 7】

実施例 1 0 7 : { 4 - [5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 5 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル } - アセトニトリル

【0 8 4 8】

【化 3 3 7】



20

表題化合物は、工程 9 3. 4 からの生成物および中間体 E を使用した以外、実施例 2 9 に関して記載した手順と同様に調製した。残さをフラッシュクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、99.5 : 0.5 $\rightarrow$ 95 : 5) により精製した。 t_R : 1.15 分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 546.2 / 548.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2)。

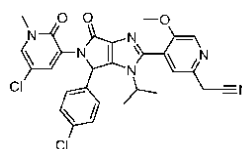
【0 8 4 9】

実施例 1 0 8 : { 4 - [5 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 5 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル } - アセトニトリル

30

【0 8 5 0】

【化 3 3 8】



40

表題化合物は、工程 9 3. 4 および工程 1 0 1. 1 からの生成物を使用した以外、実施例 2 9 に関して記載した手順と同様に調製した。残さをフラッシュクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、99.5 : 0.5 $\rightarrow$ 90 : 10) により精製した。 t_R : 0.97 分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 563.2 / 565.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2)。

【0 8 5 1】

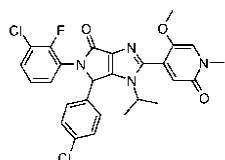
実施例 1 0 9 : 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 - (5 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダ

50

ゾール-4-オン

【0852】

【化339】



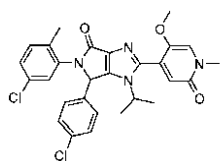
表題化合物は、工程105.1からの生成物および中間体Gを使用した以外、実施例1
 に関して記載した手順と同様に調製した。t_R:1.04分(LC-MS2);ESI-
 MS:541.3/543.2[M+H]⁺(LC-MS2)。

【0853】

実施例110:5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-2-(5-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒ
 ドロピリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾ
 ール-4-オン

【0854】

【化340】



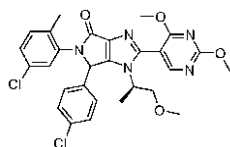
表題化合物は、工程105.1からの生成物および中間体Eを使用した以外、実施例1
 に関して記載した手順と同様に調製した。分取HPLC上での最初の精製後、生成物をS
 FCクロマトグラフィー(カラム、DEAP、250×30mm、5μm、流速100m
 L/分、6分かけて15~20%のグラジエント)により精製すると表題化合物が得られ
 た。t_R:1.07分(LC-MS2);ESI-MS:537.3/539.3[M+
 H]⁺(LC-MS2)。

【0855】

実施例111:5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシ
 ピリミジン-5-イル)-1-((R)-2-メトキ
 シ-1-メチルエチル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾ
 ール-4-オン

【0856】

【化341】



表題化合物は、工程111.1からの生成物を使用した以外、実施例97.1に関して
 記載した手順と同様に調製した。残さをフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/Et
 OAc、100:0→0:100)により精製した。t_R:1.17分(LC-MS2)
 ;ESI-MS:568.2/570.2[M+H]⁺(LC-MS2);R_f=0.33(ヘプタン/EtOAc、1:4);¹H-NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 8.45-8.42(
 m, 1H), 7.75(m, 1H), 7.42-7.13(m, 6H), 6.63-6.50(m, 1H), 4.16(m, 1H), 3.98-3
 .93(m, 6H), 3.54-3.50(m, 2H), 3.20(s, 3H), 1.98-1.90(m, 3H), 0.56(m, 3H)。

10

20

30

40

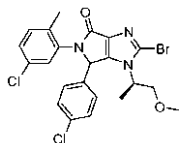
50

【0857】

工程111. 1: 2-ブロモ-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-((R)-2-メトキシ-1-メチルエチル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0858】

【化342】



10

工程111. 2からの生成物(122mg、0.2mmol)のDME(2.4mL)溶液に酸化銀(141mg、0.6mmol)およびヨウ化メチル(305μl、4.9mmol)を加え、この混合物を40℃で40時間攪拌した。MeOHを加え、反応混合物を濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc、100:0→0:100)により精製した。 t_R : 1.20分(LC-MS2); ESI-MS: 508.0/510.0/512.0 [M+H]⁺(LC-MS2); R_f = 0.33(CH₂Cl₂/MeOH、20:1)。

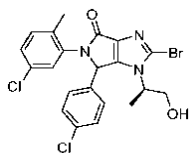
【0859】

工程111. 2: 2-ブロモ-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-((R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

20

【0860】

【化343】



30

工程111. 3からの生成物(417mg、0.6mmol)のTHF(6mL)溶液に、0℃でTBFA(1.2mL、1.2mmol)を加え、この混合物を0℃で15分間攪拌した。この反応混合物をEtOAc中に希釈し、1M NaHCO₃溶液により抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、ろ過して濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc、40:60→0:100)により精製した。 t_R : 1.05分(LC-MS2); ESI-MS: 494.0/496.1/498.1 [M+H]⁺(LC-MS2)。

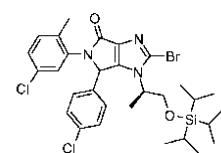
【0861】

工程111. 3: 2-ブロモ-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-((R)-1-メチル-2-トリイソプロピルシラニルオキシエチル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

40

【0862】

【化344】



表題化合物は、工程111. 4からの生成物を使用した以外、工程93. 2に関して記

50

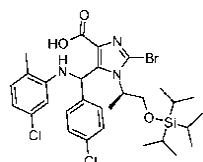
載した手順と同様に調製した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン／EtOAc、100：0→1：1）により精製した。次に、残さをジイソプロピルエーテル中で粉末にし、ろ過して濃縮した。 t_R ：1.63分（LC-MS2）；ESI-MS：650.3/652.3/654.3 $[M+H]^+$ （LC-MS2）。

【0863】

工程111.4：2-ブロモ-5-〔（5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ）-（4-クロロフェニル）-メチル〕-1-（（R）-1-メチル-2-トリイソプロピルシラニルオキシエチル）-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【0864】

【化345】



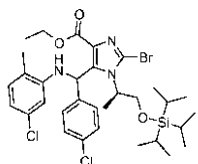
表題化合物は、工程111.5からの生成物を使用した以外、工程93.2に関して記載した手順と同様に調製した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー（CH₂Cl₂/MeOH、20：1）により精製した。 t_R ：1.67分（LC-MS2）；ESI-MS：668.4/670.4/672.4 $[M+H]^+$ （LC-MS2）。

【0865】

工程111.5：2-ブロモ-5-〔（5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ）-（4-クロロフェニル）-メチル〕-1-（（R）-1-メチル-2-トリイソプロピルシラニルオキシエチル）-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0866】

【化346】



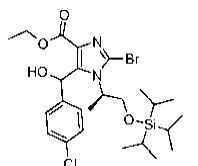
表題化合物は、工程111.6からの生成物および5-クロロ-2-メチルアニリンを使用した以外、工程93.3に関して記載した手順と同様に調製した。 t_R ：1.80分（LC-MS2）；ESI-MS：696.4/698.4/700.4 $[M+H]^+$ （LC-MS2）； R_f = 0.33（ヘプタン／EtOAc、4：1）。

【0867】

工程111.6：2-ブロモ-5-〔（4-クロロフェニル）-ヒドロキシメチル〕-1-（（R）-1-メチル-2-トリイソプロピルシラニルオキシエチル）-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0868】

【化347】



表題化合物は、工程111.7からの生成物を使用した以外、中間体Bに関して記載した手順と同様に調製した。この反応を1M NH₄Cl水溶液によりクエンチし、EtO

10

20

30

40

50

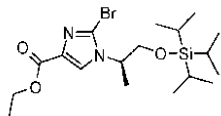
Acにより抽出した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) してろ過し、濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/EtOAc、100:0→60:40) により精製した。t_R: 1.63分 (LC-MS2); ESI-MS: 573.3/575.3 [M+H]⁺ (LC-MS2); R_f=0.18 (ヘプタン/EtOAc、3:1)。

【0869】

工程111. 7: 2-ブロモ-1-((R)-1-メチル-2-トリイソプロピルシラニルオキシ-エチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0870】

【化348】



10

工程111. 8からの生成物 (1.5g、5.5mmol) のCH₂Cl₂溶液にTIPS-Cl (1.8mL、8.3mmol) およびイミダゾール (622mg、9.1mmol) を加え、この反応混合物を室温で2時間攪拌した。この混合物を1Mクエン酸溶液に注ぎ入れ、CH₂Cl₂により抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4)、ろ過して濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/EtOAc、4:1) により精製した。t_R: 1.50分 (LC-MS2); ESI-MS: 433.4/435.3 [M+H]⁺ (LC-MS2); R_f=0.17 (ヘプタン/MeOH、3:1)。

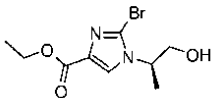
20

【0871】

工程111. 8: 2-ブロモ-1-((R)-2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0872】

【化349】



30

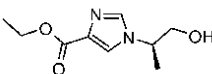
表題化合物は、工程111. 9からの生成物を使用した以外、中間体Aに関して記載した手順と同様に調製した。この反応を室温で70時間行った。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH、95:5) により精製した。t_R: 0.61分 (LC-MS2); ESI-MS: 277.0/279.1 [M+H]⁺ (LC-MS2); R_f=0.27 (CH₂Cl₂/MeOH、95:5)。

【0873】

工程111. 9: 1-((R)-2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0874】

【化350】



40

工程A2からの生成物 (18.1g、100mmol) およびD-アラニノール (17.3g、230mmol) の溶液を封管中、70℃で6時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH、95:5) により精製した。t_R: 0.49分 (LC-MS2); ESI-MS: 199.1 [M+H]⁺ (LC-MS2); R_f=0.11 (CH₂Cl₂/MeOH、95:5)。

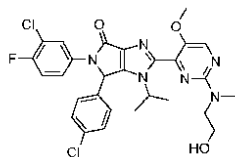
50

【0875】

実施例112：5-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-6-（4-クロロフェニル）-2-〔2-〔（2-ヒドロキシエチル）-メチルアミノ〕-5-メトキシピリミジン-4-イル〕-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ〔3, 4-d〕イミダゾール-4-オン

【0876】

【化351】



10

工程112. 1からの生成物（50mg、0.05mmol）のNMP（0.6mL）溶液に、N-メチルエタノールアミン（0.5mL、0.05mmol）を加え、この混合物を封管中、90℃で4時間撹拌した。この反応混合物をトルエンおよびH₂Oに溶解し、相を分離した。有機層を乾燥（Na₂SO₄）してろ過し、濃縮した。生成物をSFCクロマトグラフィー（カラム、Diol、250×30mm、5μm、流速100mL/分、6分かけて18～23%のグラジエント）により精製すると、表題化合物が得られた。t_R：1.14分（LC-MS2）；ESI-MS：585.3/587.3 [M+H]⁺（LC-MS2）。

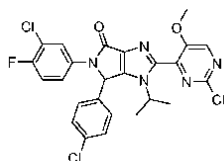
20

【0877】

工程112. 1：5-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-2-（2-クロロ-5-メトキシピリミジン-4-イル）-6-（4-クロロフェニル）-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ〔3, 4-d〕イミダゾール-4-オン

【0878】

【化352】



30

表題化合物は、中間体Qを使用した以外、工程96. 1に関して記載した手順と同様に調製した。この反応を85℃で1時間行った。生成物をフラッシュクロマトグラフィー（CH₂Cl₂/MeOH、100：0→90：10）により精製した。t_R：1.24分（LC-MS2）；ESI-MS：546.4/548.4 [M+H]⁺（LC-MS2）。

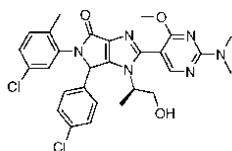
【0879】

実施例113：5-（5-クロロ-2-メチルフェニル）-6-（4-クロロフェニル）-2-（2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル）-1-（（R）-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル）-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ〔3, 4-d〕イミダゾール-4-オン

40

【0880】

【化353】



50

表題化合物は、工程 113. 1 からの生成物を使用した以外、工程 111. 2 に関して記載した手順と同様に調製した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / MeOH 、99 : 1 $\rightarrow$ 80 : 20) により精製した。 t_R : 1. 13 分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 567. 1 / 569. 2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2) ; $R_f = 0. 12$ (CH_2Cl_2 / MeOH 、20 : 1)。

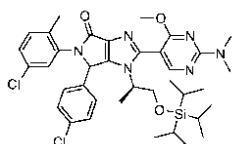
【0881】

工程 113. 1 : 5 - (5-クロロ-2-メチルフェニル) - 6 - (4-クロロフェニル) - 2 - (2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル) - 1 - ((R) - 1-メチル-2-トリイソプロピルシラニルオキシエチル) - 5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

10

【0882】

【化354】



表題化合物は、工程 111. 3 からの生成物および中間体 W を使用した以外、実施例 29 に関して記載した手順と同様に調製した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン / EtOAc 、100 : 0 $\rightarrow$ 0 : 100) により精製した。 t_R : 1. 65 分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 725. 3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2) ; $R_f = 0. 12$ (ヘプタン / EtOAc 、1 : 2)。

20

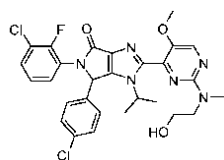
【0883】

実施例 114 : 5 - (3-クロロ-2-フルオロフェニル) - 6 - (4-クロロフェニル) - 2 - { 2 - [(2-ヒドロキシエチル) - メチルアミノ] - 5-メトキシピリミジン-4-イル } - 1 - イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

【0884】

30

【化355】



表題化合物は、工程 96. 1 からの生成物を使用した以外、実施例 112 に関して記載した手順と同様に調製した。生成物を SFC クロマトグラフィー (カラム、Diol、250 $\times$ 30 mm、5 μm 、流速 100 mL / 分、6 分かけて 17 ~ 22 % のグラジエント) により精製すると表題化合物が得られた。 t_R : 1. 12 分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 585. 3 / 587. 3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2)。

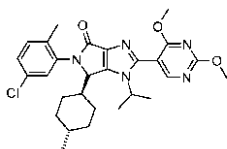
40

【0885】

実施例 115 : 5 - (5-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) - 1 - イソプロピル-6 - (4-メチルシクロヘキシル) - 5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

【0886】

【化 3 5 6】



表題化合物は、工程 115. 1 からの生成物および 2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イルボロン酸を使用した以外、実施例 29 に関して記載した手順と同様に調製した。残さを分取 HPLC (カラム: Sunfire C18、30×100 mm、5 μm、流速: 30 mL/分、20 分間で B 5% から 100% までのグラジエント; A = 水中 0.1% TFA、B = CH₃CN) により精製した。t_R: 1.31 分 (LC-MS2); ESI-MS: 524.4/526.4 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

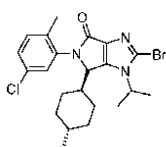
10

【0887】

工程 115. 1: 2-ブロモ-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-6-(4-メチルシクロヘキシル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

【0888】

【化 3 5 7】



20

表題化合物は、工程 115. 2 からの生成物を使用した以外、工程 91. 1 に関して記載した手順と同様に調製した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液中に注ぎ入れ、EtOAc により抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブラインにより洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、ろ過して濃縮した。残さを凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体として得られた。t_R: 1.35 分 (LC-MS2); ESI-MS: 464.3/466.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

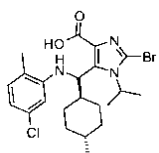
30

【0889】

工程 115. 2: 2-ブロモ-5-[(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-(4-メチルシクロヘキシル)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【0890】

【化 3 5 8】



40

表題化合物は、工程 115. 3 からの生成物を使用した以外、工程 E1 に関して記載した手順と同様に調製した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/EtOAc、100:0→70:30) により精製すると、表題化合物が得られた。t_R: 1.34 分 (LC-MS2); ESI-MS: 482.2/484.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【0891】

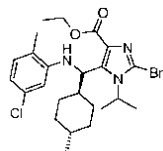
工程 115. 3: 2-ブロモ-5-[(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-(4-メチルシクロヘキシル)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4

50

ーカルボン酸エチルエステル

【0892】

【化359】



表題化合物は、工程115.4からの生成物および5-クロロ-2-メチルアニリンを使用した以外、工程93.3に関して記載した手順と同様に調製した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン／EtOAc、100：0→70：30）により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R ：1.55分（LC-MS2）；ESI-MS：510.3／512.3 $[M+H]^+$ （LC-MS2）。

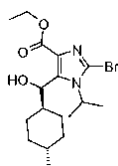
10

【0893】

工程115.4：2-ブromo-5-[ヒドロキシ（4-メチルシクロヘキシル）-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0894】

【化360】



20

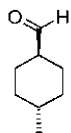
表題化合物は、工程115.5からの生成物を使用した以外、中間体Bに関して記載した手順と同様に調製した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン／EtOAc、100：0→70：30）により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R ：1.22分（LC-MS2）；ESI-MS：387.2／389.2 $[M+H]^+$ （LC-MS2）。

【0895】

工程115.5：4-メチルシクロヘキサンカルボアルデヒド

【0896】

【化361】



30

THF（150mL）中、工程115.6において調製した化合物（8.8g、54.7mmol）および10%Pd/C（5.8g、54.7mmol）、ならびに2,6-ルチジン（11.7g、109mmol）の混合物を、水素雰囲気下、室温で15.5時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドによりろ過した。粗製物をCH₂Cl₂に溶解し、1N HCl、次に飽和NaHCO₃水溶液により抽出した。有機層を乾燥（Na₂SO₄）してろ過し、濃縮した。

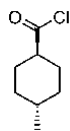
40

【0897】

工程115.6：塩化4-メチルシクロヘキサンカルボニル

【0898】

【化 3 6 2】



trans-4-メチル-1-シクロヘキサンカルボン酸 (8.2 g、56.5 mmol) の CH_2Cl_2 (350 mL) 溶液に、 0°C で DMF (44 μL 、0.6 mmol) および塩化オキサリル (11.5 g、90.0 mmol) を滴下して加えた。この反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。この反応混合物を濃縮した。この生成物をさらに精製することなく使用した。

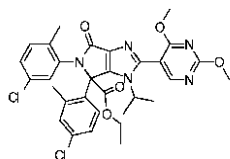
10

【0 8 9 9】

実施例 116: 4-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0 9 0 0】

【化 3 6 3】



20

実施例 76 からの生成物 (100 mg、0.2 mmol) の THF (3 mL) 溶液に、 -78°C で NaHMDs (181 μL 、0.2 mmol) を加え、この混合物を -78°C で 15 分間攪拌した。エチルカルボノクロリデート (ethyl carbonochloridate) (86 μL 、0.9 mmol) を -78°C で加え、この混合物を室温まで温め、1 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液によりクエンチし、次に EtOAc 中に希釈してブラインにより抽出した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) してろ過し、濃縮した。残さを分取 HPLC (カラム: Sunfire C18、 $30 \times 100 \text{ mm}$ 、5 μm 、流速: 30 mL/分、20 分間で B5%~100% までのグラジエント; A=水中 0.1% TFA、B= CH_3CN) により精製した。 t_R : 1.39 分 (LC-MS2); ESI-MS: 624.4/626.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2)。

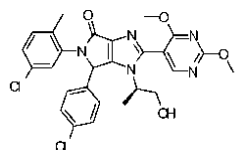
30

【0 9 0 1】

実施例 117: 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-((R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0 9 0 2】

【化 3 6 4】



40

表題化合物は、工程 117.1 からの生成物を使用した以外、工程 111.2 に関して記載した手順と同様に調製した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/MeOH、80:19:1→8:88:4) により精製した。 t_R : 1.06 分 (LC-MS2); ESI-MS: 554.3/556.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2); R_f =

50

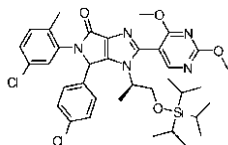
0.05 (CH₂Cl₂/MeOH、20:1)。

【0903】

工程117. 1:5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-((R)-1-メチル-2-トリイソプロピルシラニルオキシエチル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0904】

【化365】



10

表題化合物は、工程111.3からの生成物および2,4-ジメトキシピリミジン-5-イルボロン酸を使用した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc、70:30→0:100)により精製した。 t_R :1.58分(LC-MS2);ESI-MS:710.5/712.5[M+H]⁺(LC-MS2); R_f =0.33(ヘプタン/EtOAc、1:4)。

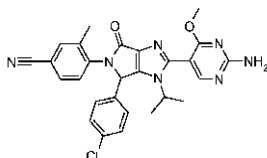
20

【0905】

実施例118:4-[2-(2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-4,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-5-イル]-3-メチルベンズニトリル

【0906】

【化366】



30

表題化合物は、工程94.2からの生成物および中間体Uを使用した以外、実施例1に関して記載した手順と同様に調製した。残さを分取HPLC(Waters社、SunFire C18、30×100mm、5μm;0.1%TFA-水/アセトニトリル;16分間でアセトニトリル20~40%のグラジエント)により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R :1.01分(LC-MS2);ESI-MS:514.3/516.3[M+H]⁺(LC-MS2)。

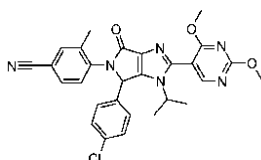
【0907】

実施例119:4-[6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-4-オキソ-4,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-5-イル]-3-メチルベンズニトリル

40

【0908】

【化367】



50

表題化合物は、工程 94.2 からの生成物および 2,4-ジメトキシピリミジン-5-イルボロン酸を使用した以外、実施例 1 に関して記載した手順と同様に調製した。残さを分取 HPLC (Waters 社、Sun Fire C18、30×100mm、5 μ m; 0.1% TFA-水/アセトニトリル; 16 分間でアセトニトリル 40~60% のグラジエント) により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R : 1.12 分 (LC-MS3); ESI-MS: 529.2/531.3 [M+H]⁺ (LC-MS3)。

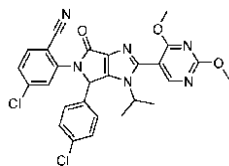
【0909】

実施例 120: 4-クロロ-2-[6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-4-オキソ-4,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-5-イル]-ベンゾニトリル

10

【0910】

【化368】



表題化合物は、工程 120.1 からの生成物および 2,4-ジメトキシピリミジン-5-イルボロン酸を使用した以外、実施例 1 に関して記載した手順と同様に調製した。残さを SFC クロマトグラフィー (カラム、Diol、250×30mm、5 μ m、流速 100 mL/分、グラジエント、6 分かけて 15~20%) によって精製すると表題化合物が得られた。 t_R : 1.15 分 (LC-MS2); ESI-MS: 549.2/551.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

20

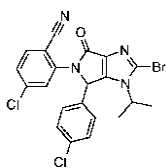
【0911】

工程 120.1: 2-[2-ブromo-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-4,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-5-イル]-4-クロロベンゾニトリル

【0912】

【化369】

30



表題化合物は、工程 120.2 からの生成物を使用した以外、工程 91.1 に関して記載した手順と同様に調製した。生成物を Et₂O 中で粉末にし、得られた懸濁液をろ過すると表題化合物が黄色固体として得られた。 t_R : 1.17 分 (LC-MS2); ESI-MS: 489.1/491.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

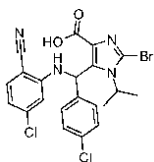
40

【0913】

工程 120.2: 2-ブromo-5-[(5-クロロ-2-シアノフェニルアミノ)-(4-クロロフェニル)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【0914】

【化 370】



表題化合物は、工程 120. 3 からの生成物を使用した以外、工程 E 1 に関して記載した手順と同様に調製した。t_R : 1. 17 分 (LC-MS 2) ; ESI-MS : 507. 2 / 509. 1 / 511. 1 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

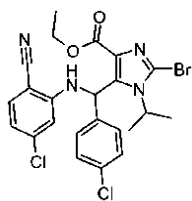
10

【0915】

工程 120. 3 : 2-ブromo-5- [(5-クロロ-2-シアノフェニルアミノ) - (4-クロロフェニル) -メチル] -1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0916】

【化 371】



20

表題化合物は、中間体 B および 2-アミノ-4-クロロベンズニトリルを使用した以外、工程 E 2 に関して記載した手順と同様に調製した。この反応混合物を室温で 20 時間攪拌した。この混合物を 1M HCl および飽和 NaHCO₃ 水溶液により抽出した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) してろ過し、濃縮した。生成物を Et₂O 中で粉末にし、懸濁液をろ過して固体を HV 中で乾燥した。t_R : 1. 36 分 (LC-MS 2) ; ESI-MS : 535. 2 / 537. 2 / 539. 1 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

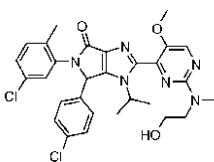
【0917】

30

実施例 121 : 5- (5-クロロ-2-メチルフェニル) -6- (4-クロロフェニル) -2- {2- [(2-ヒドロキシーエチル) -メチルアミノ] -5-メトキシピリミジン-4-イル} -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

【0918】

【化 372】



40

表題化合物は、工程 121. 1 からの生成物を使用した以外、実施例 112 に関して記載した手順と同様に調製した。生成物を SFC クロマトグラフィー (カラム、2-EP & 4-EP、250 × 30 mm、5 μm、流速 100 mL / 分、グラジエント、6 分かけて 17 ~ 22 %) によって精製すると表題化合物が得られた。t_R : 1. 15 分 (LC-MS 2) ; ESI-MS : 581. 3 / 583. 3 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

【0919】

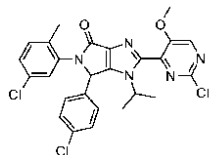
工程 121. 1 : 2- (2-クロロ-5-メトキシピリミジン-4-イル) -5- (5-クロロ-2-メチルフェニル) -6- (4-クロロフェニル) -1-イソプロピル

50

－ 5, 6－ジヒドロ－1H－ピロロ [3, 4－d] イミダゾール－4－オン

【0920】

【化373】



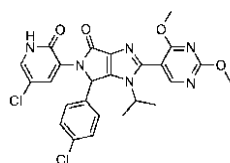
表題化合物は、中間体Eを使用した以外、工程96.1に関して記載した手順と同様に調製した。 t_R : 1.25分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 542.2 / 544.2 / 546.3 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

【0921】

実施例122 : 5－(5－クロロ－2－オキソ－1, 2－ジヒドロピリジン－3－イル)－6－(4－クロロフェニル)－2－(2, 4－ジメトキシピリミジン－5－イル)－1－イソプロピル－5, 6－ジヒドロ－1H－ピロロ [3, 4－d] イミダゾール－4－オン

【0922】

【化374】



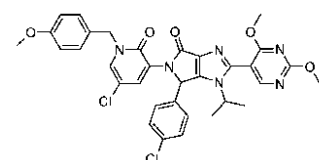
表題化合物は、工程122.1からの生成物を使用した以外、実施例97に関して記載した手順と同様に調製した。混合物を CH_2Cl_2 により抽出した。有機層を H_2O およびブラインにより洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4)、ろ過して濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / MeOH, 95 : 5) により精製した。残さを Et_2O 中で粉末にすると、表題化合物が得られた。 t_R : 0.94分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 541.3 / 543.3 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

【0923】

工程122.1 : 5－[5－クロロ－1－(4－メトキシベンジル)－2－オキソ－1, 2－ジヒドロピリジン－3－イル]－6－(4－クロロフェニル)－2－(2, 4－ジメトキシピリミジン－5－イル)－1－イソプロピル－5, 6－ジヒドロ－1H－ピロロ [3, 4－d] イミダゾール－4－オン

【0924】

【化375】



表題化合物は、工程122.2からの生成物および2, 4－ジメトキシピリミジン－5－イルボロン酸を使用した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。反応は110℃で30分間行った。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / $EtOAc$, 1 : 1、および CH_2Cl_2 / MeOH, 95 : 5により洗浄した) により精製した。残さをSFCクロマトグラフィー (カラム、2－エチルピリジン、250 × 30 mm、5 μm 、流速100 mL / 分、13～18%のグラジエント) によって精製す

10

20

30

40

50

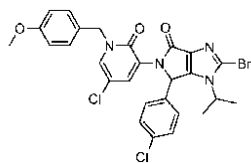
ると表題化合物が得られた。t_R：1.16分(LC-MS2)；ESI-MS：661.4/663.3[M+H]⁺(LC-MS2)。

【0925】

工程122.2：2-ブromo-5-[5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0926】

【化376】



10

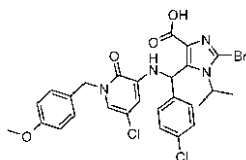
表題化合物は、工程122.3からの生成物を使用した以外、工程91.1に関して記載した手順と同様に調製した。残さをEt₂O中で粉末にすると、表題化合物が得られた。t_R：1.20分(LC-MS2)；ESI-MS：601.2/603.3/605.3[M+H]⁺(LC-MS2)。

【0927】

工程122.3：2-ブromo-5-[5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ]-(4-クロロフェニル)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【0928】

【化377】



30

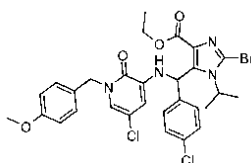
表題化合物は、工程122.4からの生成物を使用した以外、工程E1に関して記載した手順と同様に調製した。残さをEt₂O中で粉末にすると、表題化合物が得られた。t_R：1.20分(LC-MS2)；ESI-MS：619.3/621.3/623.3[M+H]⁺(LC-MS2)。

【0929】

工程122.4：2-ブromo-5-[5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ]-(4-クロロフェニル)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0930】

【化378】



40

表題化合物は、工程122.5からの生成物を使用した以外、工程E2に関して記載した手順と同様に調製した。後処理後、残さをEtOAc中で粉末にすると、表題化合物が得られた。t_R：1.39分(LC-MS2)；ESI-MS：647.2/649.3

50

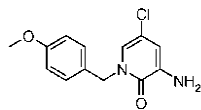
／651.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【0931】

工程122.5: 3-アミノ-5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピリジン-2-オン

【0932】

【化379】



10

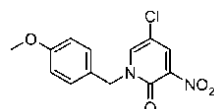
表題化合物は、工程122.6からの生成物を使用した以外、工程100.4に関して記載した手順と同様に調製した。残さをフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン／EtOAc、1:1）により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R : 0.86分 (LC-MS2); ESI-MS: 265.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【0933】

工程122.6: 5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-3-ニトロ-1H-ピリジン-2-オン

【0934】

【化380】



20

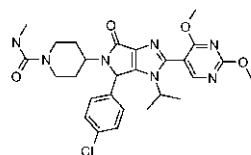
表題化合物は、塩化4-メトキシベンジルを使用した以外、工程100.5に関して記載した手順と同様に調製した。残さをEt₂O中で粉末にすると、表題化合物が得られた。 t_R : 0.92分 (LC-MS2); ESI-MS: 295.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【0935】

実施例123: 4-[6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-4-オキソ-4,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸メチルアミド

【0936】

【化381】



30

マイクロ波反応用バイアル中の工程123.1からの生成物のCH₂Cl₂ (1.2 mL) 溶液に、Et₃N (88 μL、0.6 mmol) およびメチルイソシアネート (18 mg、0.3 mmol) を加え、この混合物を室温で1.5時間攪拌した。クロロギ酸4-ニトロフェニル (59 mg、0.3 mmol) を加え、この混合物を室温で30分間攪拌した。THF中のメチルアミン2M (837 μL、1.7 mmol) を加え、この混合物を室温で18時間、および50℃で1.5時間攪拌した。この反応混合物をEtOAcにより希釈し、飽和NaHCO₃水溶液により抽出した。有機層を乾燥 (MgSO₄) してろ過し、濃縮した。生成物を分取HPLC (Waters社、Sun Fire C18、30×100 mm、5 μm; 0.1% TFA-水/アセトニトリル; 20分間でアセトニトリル5~100%のグラジエント) により精製した。残さをフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH、100:0→90:10) により精製すると、表題

40

50

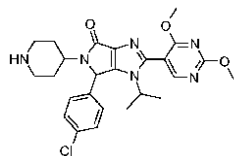
化合物が白色固体として得られた。 t_R : 0.90分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 554.6 / 556.3 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

【0937】

工程123. 1 : 6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5-ペリジン-4-イル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0938】

【化382】



10

工程123. 2からの生成物(500mg、0.8mmol)の溶液に、ジオキサン(2mL)中の4M HCl溶液を加え、この混合物を室温で4.5時間攪拌した。0℃で飽和NaHCO₃水溶液によりpHを7~8に調節した。水層をNaClにより飽和させ、THF/AcOEt(1:3)により抽出した。有機層を乾燥(MgSO₄)してろ過し、濃縮すると表題化合物が得られた。 t_R : 0.76分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 497.3 / 499.4 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

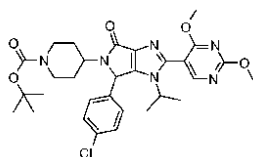
20

【0939】

工程123. 2 : 4-[6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-4-オキソ-4,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【0940】

【化383】



30

表題化合物は、工程123. 3からの生成物を使用した以外、工程97. 1に関して記載した手順と同様に調製した。残さをフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/EtOAc、80:20→0:100)により精製した。第2のフラッシュクロマトグラフィーを行った(CH₂Cl₂/MeOH、100:0→90:10)。残さを分取クロマトグラフィー(C18)により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R : 1.18分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 597.4 / 599.3 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

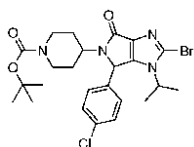
40

【0941】

工程123. 3 : 4-[2-ブromo-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-4,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【0942】

【化384】



50

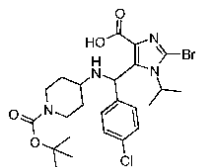
表題化合物は、生成物が工程 1 2 3. 4 であることを使用した以外、工程 9 3. 1 に関して記載した手順と同様に調製した。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 、80:20 $\rightarrow$ 0:100) により精製した。 t_R : 1. 20 分 (LC-MS2); ESI-MS: 537. 3/539. 3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2)。

【0943】

工程 1 2 3. 4: 4- { [(2-ブロモ-5-カルボキシ-3-イソプロピル-3H-イミダゾール-4-イル) - (4-クロロフェニル) -メチル] -アミノ} -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0944】

【化385】



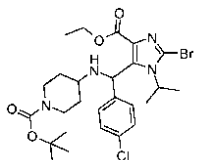
表題化合物は、工程 1 2 3. 5 からの生成物を使用した以外、工程 E 1 に関して記載した手順と同様に調製した。 t_R : 0. 94 分 (LC-MS2); ESI-MS: 555. 3/557. 4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2)。

【0945】

工程 1 2 3. 5: 4- { [(2-ブロモ-5-エトキシカルボニル-3-イソプロピル-3H-イミダゾール-4-イル) - (4-クロロフェニル) -メチル] -アミノ} -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0946】

【化386】



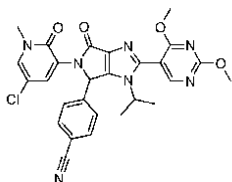
表題化合物は、中間体 B および N-(4-アミノシクロヘキシル) ピバルアミドを使用した以外、工程 9 3. 3 に関して記載した手順と同様に調製した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/EtOAc、80:20 $\rightarrow$ 0:100) により精製した。 t_R : 1. 41 分 (LC-MS2); ESI-MS: 583. 3/585. 3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2)。

【0947】

実施例 1 2 4: 4- [5- (5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) - 2- (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) - 3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] -ベンズニトリル

【0948】

【化387】



10

20

30

40

50

表題化合物は、工程100.1からの生成物および2,4-ジメトキシピリミジン-5-イルボロン酸を使用した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、95:5) により精製した。得られた発泡体を分取HPLC (Waters社、Sun Fire C18、 $30 \times 100\text{mm}$ 、 $5\mu\text{m}$; 0.1% TFA-水/アセトニトリル; 20分間でアセトニトリル20~60%のグラジエント) により精製した。得られた固体をSFCクロマトグラフィー (カラム、Hilic silica、 100mm 、25~30%のグラジエント) により精製した。残さを Et_2O 中で粉末にすると、表題化合物が得られた。 t_R : 0.86分 (LC-MS2); ESI-MS: 546.3/548.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2)。

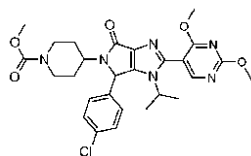
10

【0949】

実施例125: 4-[6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-4-オキソ-4,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-5-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル

【0950】

【化388】



20

工程123.1からの生成物 (118mg、0.2mmol) の CH_2Cl_2 溶液に、 Et_3N (168 μL 、1.2mmol) およびメチルカルボノクロリデート (methyl carbonylchloridate) (37 μL 、0.5mmol) を加え、この混合物を室温で15分間攪拌した。混合物を H_2O によりクエンチし、相を分離した。水層を CH_2Cl_2 により洗浄した。有機層を乾燥 (MgSO_4) してろ過し、濃縮した。残さを分取HPLC (C18) により精製した。 t_R : 1.02分 (LC-MS2); ESI-MS: 555.3/557.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2)。

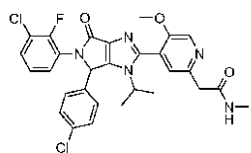
【0951】

30

実施例126: 2-{4-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-5-メトキシピリジン-2-イル}-N-メチルアセトアミド

【0952】

【化389】



40

表題化合物は、工程126.1からの生成物および中間体Gを使用した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。反応混合物をブラインで希釈し、 EtOAc により抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4)、ろ過して濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3\text{ aq.}$ 、200:10:1) により精製した。 t_R : 1.02分 (LC-MS2); ESI-MS: 582.4/584.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2)。

【0953】

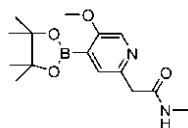
工程126.1: 2-[5-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-N-メチルアセトアミド

50

ド

【0954】

【化390】



表題化合物は、工程126.2からの生成物を使用した以外、中間体Fに関して記載した手順と同様に調製した。反応を90℃で行った。この生成物をさらに精製することなく使用した。

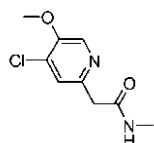
10

【0955】

工程126.2：2-(4-クロロ-5-メトキシピリジン-2-イル)-N-メチルアセトアミド

【0956】

【化391】



20

表題化合物は、工程126.3からの生成物およびメタンアミンを使用した以外、中間体Fに関して記載した手順と同様に調製した。反応を室温で行った。この反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液により抽出した。有機層を飽和NaHCO₃水溶液により洗浄し、乾燥(MgSO₄)、ろ過して濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH、100:0→90:10)により精製した。残さをEt₂OおよびCH₂Cl₂中で粉末にすると、表題化合物が得られた。t_R:0.58分(LC-MS2);ESI-MS:215.1[M+H]⁺(LC-MS2)。

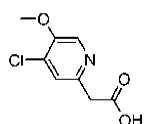
【0957】

工程126.3：(4-クロロ-5-メトキシピリジン-2-イル)-酢酸

30

【0958】

【化392】



EtOH(2mL)中の、2-(4-クロロ-5-メトキシピリジン-2-イル)アセトニトリル(150mg、0.8mmol)の懸濁液に、KOH(184mg、3.3mmol)のH₂O溶液(2mL)を加え、この混合物を80℃で1.5時間攪拌した。0℃で、1MHClによりpHを3~4に調節した。塩化ナトリウム、THF、およびEtOAcを加え、相を分離した。有機層を乾燥(MgSO₄)してろ過し、濃縮すると表題化合物が得られた。t_R:0.59分(LC-MS2);ESI-MS:202.1[M+H]⁺(LC-MS2)。

40

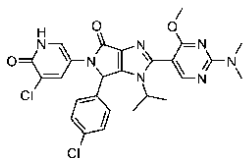
【0959】

実施例127：5-(5-クロロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0960】

50

【化 3 9 3】



表題化合物は、工程 1 2 7. 1 からの生成物を使用した以外、実施例 9 7 に関して記載した手順と同様に調製した。混合物を CH_2Cl_2 および飽和 NaHCO_3 水溶液により抽出した。有機層を H_2O およびブラインにより洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4)、ろ過して濃縮した。残さを CH_2Cl_2 中で粉末にすると、表題化合物が得られた。 t_R : 0.98 分 (LC-MS 2); ESI-MS: 554.3 / 556.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2)。

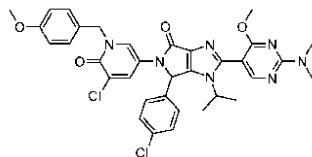
10

【0 9 6 1】

工程 1 2 7. 1: 5-[5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]-6-(4-クロロフェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0 9 6 2】

【化 3 9 4】



20

表題化合物は、工程 1 2 7. 2 からの生成物および中間体 W を使用した以外、実施例 2 9 に関して記載した手順と同様に調製した。反応を 110°C で行った。生成物を分取 HPLC (カラム: Sunfire C18、 $30 \times 100\text{mm}$ 、 $5\mu\text{m}$ 、流速: $30\text{mL}/\text{分}$ 、20 分間で B30~70% のグラジエント; A=水中 0.1% TFA、B= CH_3CN) により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R : 1.17 分 (LC-MS 2); ESI-MS: 674.4 / 676.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2)。

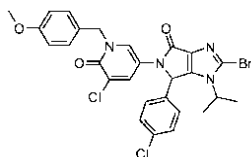
30

【0 9 6 3】

工程 1 2 7. 2: 2-ブロモ-5-[5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0 9 6 4】

【化 3 9 5】



40

表題化合物は、工程 1 2 7. 3 からの生成物を使用した以外、中間体 E に関して記載した手順と同様に調製した。抽出後、残さを EtOAc 中で粉末にすると、表題化合物が得られた。 t_R : 1.10 分 (LC-MS 2); ESI-MS: 601.3 / 603.3 / 605.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2)。

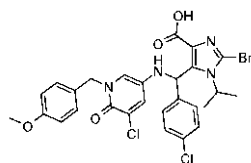
【0 9 6 5】

50

工程 127. 3: 2-ブロモ-5-[[5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ]-(4-クロロフェニル)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【0966】

【化396】



10

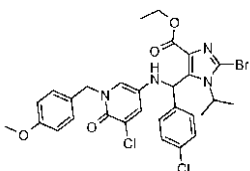
表題化合物は、工程 127. 4からの生成物を使用した以外、工程 E1 に関して記載した手順と同様に調製した。抽出後、残さを Et₂O 中で粉末にすると、表題化合物が得られた。t_R: 1.06 分 (LC-MS2); ESI-MS: 619.3/621.3/623.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【0967】

工程 127. 4: 2-ブロモ-5-[[5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ]-(4-クロロフェニル)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0968】

【化397】



20

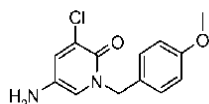
表題化合物は、中間体 B および工程 127. 5からの生成物を使用した以外、工程 E2 に関して記載した手順と同様に調製した。この反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。残さをフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/EtOAc、1:1) により精製した。次に、生成物を Et₂O 中で粉末にすると、表題化合物が得られた。t_R: 1.23 分 (LC-MS2); ESI-MS: 647.3/649.4/651.3 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【0969】

工程 127. 5: 5-アミノ-3-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピリジン-2-オン

【0970】

【化398】



30

40

工程 127. 6 において調製した中間体 (6.8 g、23.0 mmol) の EtOH (300 mL) 溶液に、飽和 NH₄Cl 水溶液 (99 mL) を加えた。15 分間の攪拌後、鉄粉 (6.4 g、115 mmol) を加え、得られた混合物を加熱還流して 1 時間攪拌し、濃縮して EtOH で希釈し、セライトパッドに通してろ過した。ろ液を濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH、100:0→96.5:3.5) により精製した。t_R: 0.61 分 (LC-MS2); ESI-MS: 265.2 [M+H]⁺ (LC-MS2); R_f = 0.53 (CH₂Cl₂/MeOH、9:1)。

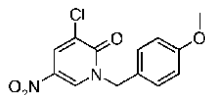
【0971】

50

工程 127. 6 : 3-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-5-ニトロ-1H-ピリジン-2-オン

【0972】

【化399】



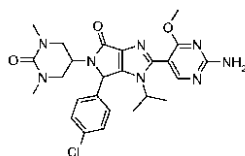
DMF (25 mL) 中の、3-クロロ-2-ヒドロキシ-5-ニトロピリジン (5 g、28.6 mmol) および K_2CO_3 (7.9 g、57.3 mmol) の冷 (0°C) 混合物に臭化4-メトキシベンジル (5.0 mL、34.4 mmol) を加えた。反応混合物を室温まで温め、2時間攪拌し、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液を添加することによりクエンチし、EtOAc により抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4)、ろ過して濃縮した。EtOAc 中で粉末にすることにより残さを精製した。t_R : 0.98 分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 295.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【0973】

実施例 128 : 2-(2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-6-(4-クロロフェニル)-5-(1,3-ジメチル-2-オキソヘキサヒドロピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0974】

【化400】



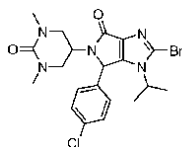
表題化合物は、工程 128. 1 からの生成物および中間体 U を使用した以外、実施例 29 に関して記載した手順と同様に調製した。抽出後、残さを分取 HPLC により精製すると、表題化合物が得られた。t_R : 0.80 分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 525.4 / 527.3 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【0975】

工程 128. 1 : 2-ブロモ-6-(4-クロロフェニル)-5-(1,3-ジメチル-2-オキソヘキサヒドロピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【0976】

【化401】



表題化合物は、工程 128. 2 からの生成物を使用した以外、中間体 E に関して記載した手順と同様に調製した。この反応混合物をトルエンで希釈し、 H_2O により抽出してブラインで洗浄した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) してろ過し、濃縮した。残さをジイソプロピルエーテル / EtOAc (10 : 1) 中で粉末にすると、表題化合物が得られた。t_R : 0.91 分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 480.1 / 482.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【0977】

10

20

30

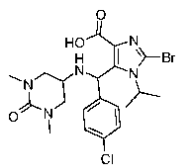
40

50

工程 128. 2: 2-ブロモ-5-[(4-クロロフェニル)-(1,3-ジメチル-2-オキソヘキサヒドロピリミジン-5-イルアミノ)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【0978】

【化402】



10

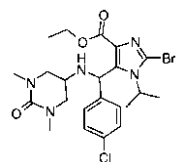
表題化合物は、工程 128. 3からの生成物を使用した以外、工程 E1 に関して記載した手順と同様に調製した。t_R: 0.79分 (LC-MS2); ESI-MS: 498.2/500.3/502.4 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【0979】

工程 128. 3: 2-ブロモ-5-[(4-クロロフェニル)-(1,3-ジメチル-2-オキソヘキサヒドロピリミジン-5-イルアミノ)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0980】

【化403】



20

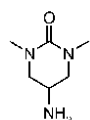
表題化合物は、中間体 B および工程 128. 4からの生成物を使用した以外、工程 E2 に関して記載した手順と同様に調製した。この反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液により抽出した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) してろ過し、濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/EtOAc/Et₃N, 100:0:1→0:100:1) により精製すると、表題化合物が得られた。t_R: 1.11分 (LC-MS2); ESI-MS: 526.3/528.3/530.4 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【0981】

工程 128. 4: 5-アミノ-1,3-ジメチル-テトラヒドロピリミジン-2-オン

【0982】

【化404】



30

40

EtOH (70 mL) 中、工程 128. 5において調製した化合物 (2.5 g, 11.1 mmol) および 10% Pd/C (500 mg) の混合物を、水素雰囲気下、室温で 13.5 時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドによりろ過し、THF および MeOH により洗浄して濃縮した。残さを EtOAc に溶解し、冷 1N HCl により抽出した。水相を飽和 NaHCO₃ 水溶液により塩基性にした。得られた水相を CH₂Cl₂/イソプロパノール (3:1) により抽出した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) してろ過し、濃縮した。ESI-MS: 144.1 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

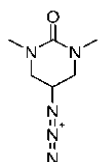
【0983】

工程 128. 5: 5-アジド-1,3-ジメチル-テトラヒドロピリミジン-2-オン

50

【0984】

【化405】



工程128.6からの生成物(3.2g、14.3mmol)のDMF(75mL)溶液に、室温でナトリウムアジド(1.9g、28.7mmol)を加え、この混合物を70℃で13時間攪拌した。混合物をCH₂Cl₂/イソプロパノール(3:1)により希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で抽出した。有機相を乾燥(Na₂SO₄)してろ過し、濃縮した。ESI-MS: 170.1 [M+H]⁺ (MS1)。

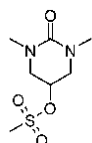
10

【0985】

工程128.6:メタンスルホン酸1,3-ジメチル-2-オキソヘキサヒドロピリミジン-5-イルエステル

【0986】

【化406】



20

表題化合物は、工程128.7からの生成物を使用した以外、工程E2に関して記載した手順と同様に調製した。反応混合物をH₂Oおよび飽和NaHCO₃水溶液により希釈し、CH₂Cl₂/イソプロパノール(3:1)により抽出した。有機層を乾燥(Na₂SO₄)してろ過し、濃縮した。ESI-MS: 223.1 [M+H]⁺ (MS1)。

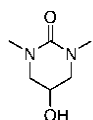
【0987】

工程128.7:5-ヒドロキシ-1,3-ジメチル-テトラヒドロピリミジン-2-オン

30

【0988】

【化407】



工程128.8からの生成物(9.1g、28mmol)のEtOH(70mL)溶液に、1M HCl(140mL、140mmol)を加え、この混合物を室温で3時間、70℃で攪拌した。この混合物を濃縮し、得られた水相のpHを飽和NaHCO₃水溶液により5に調節した。水層をNaClにより飽和させ、CH₂Cl₂/イソプロパノール(3:1)により抽出した。有機層を乾燥(Na₂SO₄)してろ過し、濃縮すると表題化合物が得られた。t_R: 0.33分(LC-MS2); ESI-MS: 145.1 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

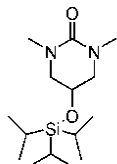
40

【0989】

工程128.8:1,3-ジメチル-5-トリイソプロピルシラニルオキシーテトラヒドロピリミジン-2-オン

【0990】

【化 4 0 8】



表題化合物は、工程 1 2 8 . 9 からの生成物を使用した以外、工程 1 0 0 . 5 に関して記載した手順と同様に調製した。水を添加することにより反応混合物をクエンチし、トルエンにより抽出した。水層を E t O A c により洗浄した。合わせた有機層を飽和 N a H C O ₃ 水溶液により洗浄し、乾燥 (N a ₂ S O ₄)、ろ過して濃縮した。この残さをさらに精製することなく使用した。t_R : 1 . 3 3 分 (L C - M S 2) ; E S I - M S : 3 0 1 . 3 [M+H]⁺ (L C - M S 2)。

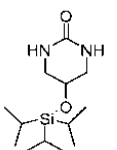
10

【0 9 9 1】

工程 1 2 8 . 9 : 5 - トリイソプロピルシラニルオキシテトラヒドロピリミジン - 2 - オン

【0 9 9 2】

【化 4 0 9】



20

工程 1 2 8 . 1 0 において調製した生成物 (2 7 . 8 g、1 1 3 m m o l) の M e O H (4 5 0 m L) 溶液に、S, S - ジメチルカルボノジチオエート (dimethyl carbonodithioate) (1 7 . 7 m L、1 6 9 m m o l) を加え、この混合物を 6 0 °C で 2 0 時間攪拌した。この反応混合物を濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー (C H ₂ C l ₂ / M e O H、1 0 0 : 0 → 5 : 1) により精製すると、表題化合物が得られた。E S I - M S : 2 7 3 . 3 [M+H]⁺ (L C - M S 2 - フローインジェクション)。

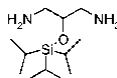
30

【0 9 9 3】

工程 1 2 8 . 1 0 : 2 - トリイソプロピルシラニルオキシプロパン - 1 , 3 - ジアミン

【0 9 9 4】

【化 4 1 0】



1, 3 - ジアミノプロパン - 2 - o l (1 9 . 4 g、2 1 5 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (2 5 0 m L) 溶液に、T I P S - C l (5 0 . 2 m L、2 3 7 m m o l) および E t ₃ N (9 0 m L、6 4 6 m m o l) を 0 °C で加え、反応混合物を室温で 2 0 時間攪拌した。混合物を C H ₂ C l ₂ により希釈した。有機層を飽和 N a H C O ₃ 水溶液により洗浄し、乾燥 (N a ₂ S O ₄)、ろ過して濃縮した。この生成物をさらに精製することなく使用した。E S I - M S : 2 4 7 . 3 [M+H]⁺ (L C - M S、2 - フローインジェクション)。

40

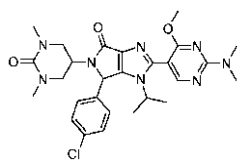
【0 9 9 5】

実施例 1 2 9 : 6 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2 - ジメチルアミノ - 4 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 5 - (1, 3 - ジメチル - 2 - オキソヘキサヒドロピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

50

【0996】

【化411】



表題化合物は、工程128.1からの生成物および中間体Wを使用した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。抽出後、残さを分取HPLCにより精製した。残さをジイソプロピルエーテル中で粉末にすると、表題化合物が得られた。 t_R : 1.00分(LC-MS2); ESI-MS: 553.4/555.4 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

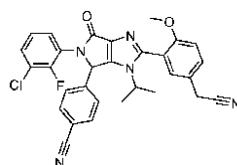
10

【0997】

実施例130: 4-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(5-シアノメチル-2-メトキシフェニル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

【0998】

【化412】



20

表題化合物は、工程130.1からの生成物および中間体ABを使用した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。反応を80℃で行った。抽出後、残さをフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/EtOAc、80:20→0:100)により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R : 1.07分(LC-MS2); ESI-MS: 540.4/542.2 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

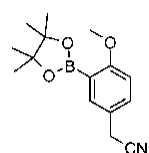
30

【0999】

工程130.1: [4-メトキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-アセトニトリル

【1000】

【化413】



40

表題化合物は、(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)-アセトニトリルを使用した以外、中間体Sに関して記載した手順と同様に調製した。この反応混合物をEtOAcに溶解し、ブラインにより抽出し、次にH₂Oで洗浄した。有機層を乾燥(MgSO₄)、ろ過して濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/EtOAc、95:5→0:100)により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R : 1.03分(LC-MS2)。

【1001】

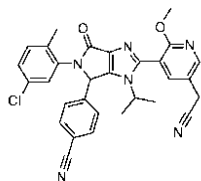
実施例131: 4-[5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(5-シアノメチル-2-メトキシピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,

50

5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

【1002】

【化414】



10

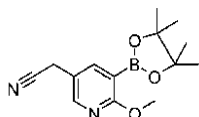
表題化合物は、中間体Hおよび工程131. 1からの生成物を使用した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。この反応混合物をEtOAcに溶解し、飽和NaHCO₃水溶液により抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、ろ過して濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc、100:0→0:100)により精製した。t_R: 1.04分(LC-MS2); ESI-MS: 537.4/539.4 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【1003】

工程131. 1: [6-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリジン-3-イル]-アセトニトリル

【1004】

【化415】



20

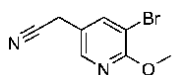
表題化合物は、工程131. 2からの生成物を使用した以外、中間体Sに関して記載した手順と同様に調製した。この反応混合物をEtOAcにより希釈し、ブラインにより抽出して、次に、H₂Oにより洗浄した。有機層を乾燥(MgSO₄)してろ過し、濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc、70:30→0:100)により精製すると、表題化合物が得られた。t_R: 0.98分(LC-MS2); ESI-MS: 275.1 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【1005】

工程131. 2: (5-ブロモ-6-メトキシピリジン-3-イル)-アセトニトリル

【1006】

【化416】



30

40

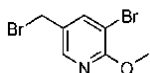
H₂O中の、工程131. 3からの生成物(3.9g、14.0mmol)の懸濁液に、NaCN(750mg、15.3mmol)を加え、この混合物を50℃で1.5時間攪拌した。CH₂Cl₂および飽和NaHCO₃水溶液を加え、相を分離した。有機層をH₂Oおよびブラインにより洗浄し、乾燥(MgSO₄)、ろ過して濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc、80:20→0:100)により精製した。t_R: 0.88分(LC-MS2)。

【1007】

工程131. 3: 3-ブロモ-5-ブロモメチル-2-メトキシピリジン

【1008】

【化 4 1 7】



工程 131.4 からの生成物 (3.0 g、14.7 mmol) の溶液に NBS (3.1 g、17.6 mmol) および AIBN (121 mg、0.7 mmol) を加え、この混合物を 80℃ で 1 時間攪拌した。H₂O および CH₂Cl₂ を加え、相を分離した。有機層を乾燥 (MgSO₄) してろ過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/EtOAc、95:5→0:100) により精製した。t_R: 1.10 分 (LC-MS2)。

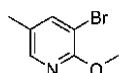
10

【1009】

工程 131.4: 3-ブロモ-2-メトキシ-5-メチルピリジン

【1010】

【化 4 1 8】



3-ブロモ-2-クロロ-5-メチルピリジン (5 g、24.2 mmol) の MeOH (80 mL) 溶液に、MeOH 中 5.4 M のナトリウムメトキシド (25 mL、135 mmol) を加え、この混合物を 65℃ で 32 時間攪拌した。得られた懸濁液をろ過し、母液を濃縮した。Et₂O および H₂O を加え、相を分離した。有機層を H₂O およびブラインにより洗浄し、乾燥 (MgSO₄)、ろ過して濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/EtOAc: 90:10→0:100) により精製すると、表題化合物が得られた。t_R: 1.03 分 (LC-MS2)。

20

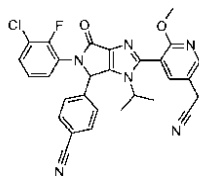
【1011】

実施例 132: 4-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(5-シアノメチル-2-メトキシピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

30

【1012】

【化 4 1 9】



表題化合物は、中間体 AB および工程 131.1 からの生成物を使用した以外、実施例 29 に関して記載した手順と同様に調製した。この反応混合物を EtOAc に溶解し、飽和 NaHCO₃ 水溶液により抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、ろ過して濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc、100:0→0:100) により精製した。t_R: 1.03 分 (LC-MS2); ESI-MS: 541.3/543.3 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

40

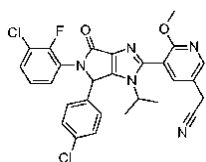
【1013】

実施例 133: {5-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル}-アセトニトリル

50

【1014】

【化420】



表題化合物は、中間体Gおよび工程131.1からの生成物を使用した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。この反応混合物をEtOAcに溶解し、飽和NaHCO₃水溶液により抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、ろ過して濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc、100:0→0:100)により精製した。t_R:1.17分(LC-MS2);ESI-MS:550.3/552.3[M+H]⁺(LC-MS2)。

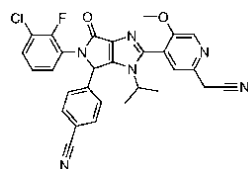
10

【1015】

実施例134:4-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(2-シアノメチル-5-メトキシピリジン-4-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

【1016】

【化421】



20

表題化合物は、中間体ABおよび工程93.4からの生成物を使用した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。反応混合物をブラインに注ぎ入れ、EtOAcにより抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、ろ過して濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc/MeOH、10:88:2→0:98:2)により精製した。t_R:0.98分(LC-MS2);ESI-MS:541.4/543.4[M+H]⁺(LC-MS2)。

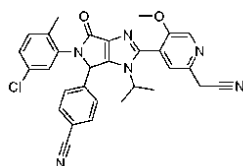
30

【1017】

実施例135:4-[5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(2-シアノメチル-5-メトキシピリジン-4-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

【1018】

【化422】



40

表題化合物は、中間体Hおよび工程93.4からの生成物を使用した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。反応混合物をブラインに注ぎ入れ、EtOAcにより抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、ろ過して濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc/MeOH、10:88

50

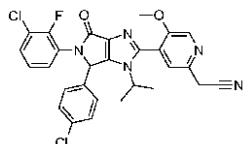
: 2 → 0 : 98 : 2) により精製した。t_R: 1.00分 (LC-MS2); ESI-MS: 537.4 / 539.3 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【1019】

実施例136: {4-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-5-メトキシピリジン-2-イル}-アセトニトリル

【1020】

【化423】



10

表題化合物は、中間体Gおよび工程93.4からの生成物を使用した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。反応混合物をブラインに注ぎ入れ、EtOAcにより抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、ろ過して濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/EtOAc/MeOH、10:88:2 → 0:98:2) により精製した。t_R: 1.12分 (LC-MS2); ESI-MS: 550.2 / 552.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

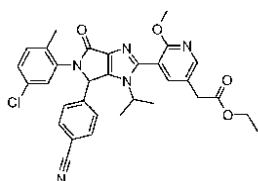
20

【1021】

実施例137: {5-[5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-シアノフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル}-酢酸エチルエステル

【1022】

【化424】



30

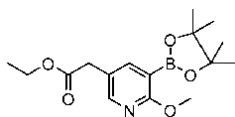
表題化合物は、中間体Hおよび工程137.1からの生成物を使用した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。反応を80℃で行った。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液に注ぎ入れ、EtOAcにより抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、ろ過して濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/EtOAc、1:4) により精製した。t_R: 1.13分 (LC-MS2); ESI-MS: 584.3 / 586.4 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【1023】

工程137.1: [6-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリジン-3-イル]-酢酸エチルエステル

【1024】

【化425】



表題化合物は、工程137.2からの生成物およびPdCl₂(PPh₂)フェロセン

50

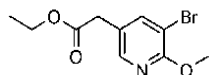
・ CH_2Cl_2 を使用した以外、中間体 S に関して記載した手順と同様に調製した。反応は 90°C で行った。抽出後、残さをフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン／ EtOAc 、 $80:20 \rightarrow 0:100$ ）により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R ：1.11 分（ LC-MS2 ）； ESI-MS ：322.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ （ LC-MS2 ）。

【1025】

工程 137.2：（5-ブロモ-6-メトキシ-ピリジン-3-イル）-酢酸エチルエステル

【1026】

【化426】



10

工程 137.3 からの生成物（400 mg、1.6 mmol）の CH_2Cl_2 （0.8 mL）溶液に、 EtOH （285 L、4.8 mmol）、 DCC （18 mg、0.09 mmol）、および DMA P （スパチュラ 1 杯分）を加え、この混合物を室温で 15 時間攪拌した。 H_2O および EtOAc を加え、相を分離した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥（ MgSO_4 ）、ろ過して濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン／ EtOAc 、 $85:15 \rightarrow 0:100$ ）により精製した。 t_R ：1.05 分（ LC-MS2 ）； ESI-MS ：274.1 / 276.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ （ LC-MS2 ）。

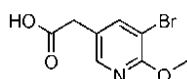
20

【1027】

工程 137.3：（5-ブロモ-6-メトキシ-ピリジン-3-イル）-酢酸

【1028】

【化427】



表題化合物は、工程 131.2 からの生成物を使用した以外、工程 126.3 に関して記載した手順と同様に調製した。1 M HCl により pH を 3 に調節した後、 CH_2Cl_2 を加え、相を分離した。有機層を乾燥（ MgSO_4 ）してろ過し、濃縮すると表題化合物が得られた。 t_R ：0.75 分（ LC-MS2 ）； ESI-MS ：243.9 / 245.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ （ LC-MS2 ）。

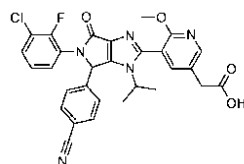
30

【1029】

実施例 138：{5-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-シアノフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-6-メトキシ-ピリジン-3-イル}-酢酸

【1030】

【化428】



40

表題化合物は、実施例 138.1 からの生成物を使用した以外、実施例 140 に関して記載した手順と同様に調製した。 t_R ：0.96 分（ LC-MS2 ）； ESI-MS ：560.4 / 562.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ （ LC-MS2 ）。

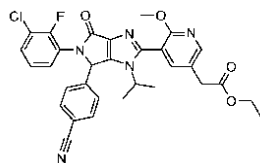
【1031】

50

工程 138. 1: {5-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-シアノフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル}-酢酸エチルエステル

【1032】

【化429】



10

表題化合物は、中間体 A B および工程 137. 1 からの生成物を使用した以外、実施例 29 に関して記載した手順と同様に調製した。反応を 70℃で行った。反応混合物をブラインに注ぎ入れ、EtOAcにより抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液により洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、ろ過して濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/EtOAc、80:20→0:100) により精製した。t_R: 1.12 分 (LC-MS2); ESI-MS: 588.4 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

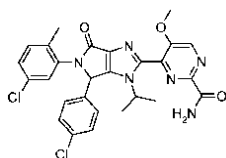
【1033】

実施例 139: 4-[5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-5-メトキシピリミジン-2-カルボン酸アミド

20

【1034】

【化430】



30

表題化合物は、実施例 170 からの生成物を使用した以外、工程 94. 1 に関して記載した手順と同様に調製した。残さを分取 HPLC (Waters 社、Sun Fire C18、30×100mm、5μm; 0.1% TFA-水/アセトニトリル; 16 分間でアセトニトリル 50~90% のグラジエント) により精製すると、表題化合物が得られた。t_R: 1.04 分 (LC-MS2); ESI-MS: 551.3/553.3 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

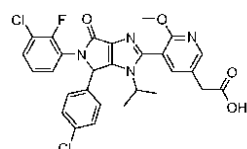
【1035】

実施例 140: {5-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル}-酢酸

40

【1036】

【化431】



工程 140. 1 からの生成物 (119mg、0.2mmol) の THF/MeOH (0

50

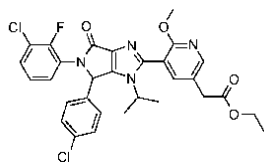
. 8 mL、1 : 1) 溶液に、LiOH (394 μ L、0.8 mmol、2 M) を加え、この混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を1 Mクエン酸溶液に注ぎ入れ、H₂Oを加え、この混合物をEtOAcにより抽出した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) してろ過し、濃縮すると表題化合物が得られた。t_R : 1.09分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 569.3 / 571.3 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【1037】

工程140. 1 : {5-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル}-酢酸エチルエステル

【1038】

【化432】



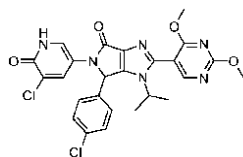
表題化合物は、工程137. 1からの生成物および中間体Gを使用した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液で希釈し、EtOAcにより抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、ろ過して濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc、4 : 1) により精製した。t_R : 1.26分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 597.3 / 599.3 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【1039】

実施例141 : 以下の構造を有する化合物

【1040】

【化433】



工程141. 1からの生成物 (115 mg、0.17 mmol) のTFA (1 mL) 溶液をマイクロ波オーブン中、100℃で30分間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、CH₂Cl₂で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液により抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、ろ過して濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH、95 : 5) により精製し、次にEt₂O中で粉末にすると表題化合物が得られた。t_R : 0.88分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 541.3 / 543.3 [M+H]⁺ (LC-MS2) ; R_f = 0.21 (CH₂Cl₂/MeOH、92.5 : 7.5)。

【1041】

工程141. 1 : 5-[5-(3-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1042】

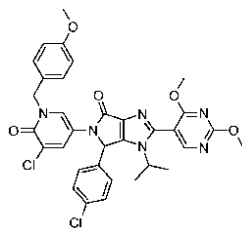
10

20

30

40

【化 4 3 4】



表題化合物は、工程 127. 2 からの生成物および 2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イルボロン酸を使用した以外、実施例 29 に関して記載した手順と同様に調製した。抽出後、残さをフラッシュクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、95:5) により精製した。次に、残さを分取 HPLC (カラム: Sunfire C18、 $30 \times 100 \text{ mm}$ 、 $5 \mu\text{m}$ 、流速: $30 \text{ mL}/\text{分}$ 、20 分間で B 25%~70% のグラジエント; A = 水中 0.1% TFA、B = CH_3CN) により精製した。 t_R : 1.08 分 (LC-MS2); ESI-MS: 661.5/663.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2); R_f = 0.10 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、92.5:7.5)。

10

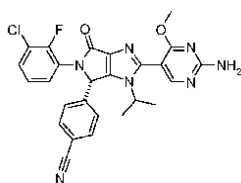
【1043】

実施例 142: 4-[(S)-2-(2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

20

【1044】

【化 4 3 5】



表題化合物は、実施例 53 のラセミ生成物の分取キラル HPLC 分離後に得た。 t_R : 12.90 分 (カラム: Chiralpak AD-H、流速 $2.0 \text{ mL}/\text{分}$ 、ヘプタン/EtOH、1:1。検出: UV 210 nm)。 t_R : 0.92 分 (LC-MS2); ESI-MS: 518.4/520.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ ppm 8.10 (s, 1H), 4.83 (d, 2H), 7.52-7.44 (m, 4H), 7.19 (m, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.33 (d, 3H), 0.49 (d, 3H)。

30

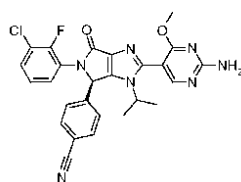
【1045】

実施例 143: 4-[(R)-2-(2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

40

【1046】

【化 4 3 6】



表題化合物は、実施例 53 のラセミ生成物の分取キラル HPLC 分離後に得た。 t_R :

50

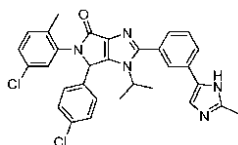
8.92分（カラム：Chiralpak AD-H、流速2.0mL/分、ヘプタン/EtOH、1:1。検出：UV210nm）。 t_R : 0.92分（LC-MS2）；ESI-MS: 518.4/520.3 $[M+H]^+$ （LC-MS2）； ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 8.10 (s, 1H), 4.83 (d, 2H), 7.52-7.44 (m, 4H), 7.19 (m, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.33 (d, 3H), 0.49 (d, 3H).

【1047】

実施例144: 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-2-[3-(2-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)フェニル]-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1048】

【化437】



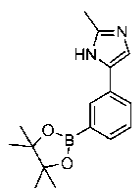
表題化合物は、工程144.1からの生成物および中間体Eを使用した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。残さを分取HPLC（カラム：Sunfire C18、30×100mm、5 μ m、流速：30mL/分、20分間でB5%~100%のグラジエント；A=水中0.1% TFA、B=CH₃CN）により精製した。残さをジイソプロピルエーテル中で粉末にすると、表題化合物が得られた。 t_R : 1.02分（LC-MS2）；ESI-MS: 556.3/558.3 $[M+H]^+$ （LC-MS2）。

【1049】

工程144.1: 2-メチル-5-[3-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-1H-イミダゾール

【1050】

【化438】



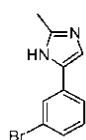
表題化合物は、工程144.2からの生成物を使用した以外、中間体Sに関して記載した手順と同様に調製した。反応を115℃で行った。反応混合物をトルエンに溶解してセライト上でろ過し、母液を濃縮すると表題化合物が得られた（純度50%）。 t_R : 0.76分（LC-MS2）；ESI-MS: 285.3 $[M+H]^+$ （LC-MS2）。

【1051】

工程144.2: 5-(3-ブロモフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール

【1052】

【化439】



工程144.3からの生成物（2.3g、8.7mmol）のキシレン（45mL）溶液に、酢酸アンモニウム（3.4g、463.6mmol）を加え、この混合物を140

10

20

30

40

50

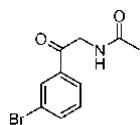
℃で3時間撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、濃縮した。残さをEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液により抽出した。有機層を乾燥(Na₂SO₄)してろ過し、濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc、100:0→0:100)により精製すると、表題化合物が得られた。t_R: 0.61分(LC-MS2); ESI-MS: 234.9/237.0 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【1053】

工程144.3: N-[2-(3-ブロモフェニル)-2-オキソエチル]-アセトアミド

【1054】

【化440】



10

工程144.4からの生成物(4g、13.6mmol)、AcOH(854μl、14.9mmol)、およびHATU(6.2g、16.3mmol)の、DMF(45mL)溶液に、DIEA(9.5mL、54.2mmol)を加え、この混合物を室温で1時間撹拌した。この反応混合物を濃縮した。残さをEtOAcにより希釈し、H₂Oおよびブラインにより抽出した。有機層を乾燥(Na₂SO₄)してろ過し、濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc、30:70→0:100)により精製すると、表題化合物が得られた。t_R: 0.73分(LC-MS2); ESI-MS: 256.0 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

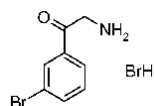
20

【1055】

工程144.4: 2-アミノ-1-(3-ブロモフェニル)-エタノン臭化水素酸塩

【1056】

【化441】



30

HBr(18.2mL、161mmol)のMeOH(100mL)溶液に、工程144.5(22.5g、53.7mmol)からの生成物を加え、この混合物を室温で4日間にわたり撹拌した。この反応混合物を濃縮し、0℃に冷却した。得られた懸濁液をろ過して固体を乾燥すると、表題化合物が得られた。t_R: 0.49分(LC-MS2); ESI-MS: 213.9/216.1 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

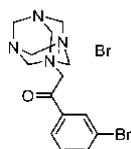
【1057】

工程144.5: 1-[2-(3-ブロモフェニル)-2-オキソエチル]-3,5,7-トリアザ-1-アゾニートリシクロ[3.3.1.1*3,7*]デカン臭化水素酸塩

40

【1058】

【化442】



ヘキサメチレンテトラミン(8.2g、58.4mmol)のCHCl₃(150mL)溶液に、2,3'-ジブロモアセトフェノン(15.2g、53mmol)を加え、こ

50

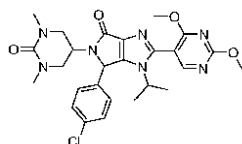
の混合物を室温で20時間攪拌した。TNMEを加え、得られた固体をろ過してHV中で乾燥すると、表題化合物が得られた。 t_R : 0.55分(LC-MS2); ESI-MS: 337.1/339.1 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

【1059】

実施例145: 6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-5-(1,3-ジメチル-2-オキソヘキサヒドロピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1060】

【化443】



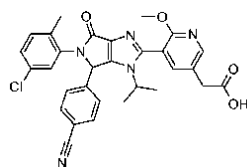
表題化合物は、工程128.1からの生成物および2,4-ジメトキシピリミジン-5-イルボロン酸を使用した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。抽出後、残さを分取HPLCにより精製した。残さをジオキサン中で凍結乾燥すると、表題化合物が得られた。 t_R : 0.91分(LC-MS2); ESI-MS: 540.4/542.3 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

【1061】

実施例146: {5-[5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-シアノフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル}-酢酸

【1062】

【化444】



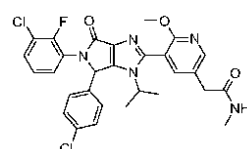
表題化合物は、実施例137からの生成物を使用した以外、実施例140に関して記載した手順と同様に調製した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 /MeOH、100:0→0:100)により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R : 0.98分(LC-MS2); ESI-MS: 556.3/558.3 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

【1063】

実施例147: 2-{5-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル}-N-メチルアセトアミド

【1064】

【化445】



DMF (1.8 mL) 中の、工程140からの生成物 (105 mg、0.18 mmol)

10

20

30

40

50

)、EDC (44 mg、0.23 mmol)、およびHOBt (21 mg、0.14 mmol)の懸濁液に、Et₃N (89 μL、0.64 mmol)を加え、この混合物を室温で5分間攪拌した。メチルアミン塩酸塩 (18 mg、0.27 mmol)を加え、この混合物を室温で20時間攪拌した。反応混合物を1M NaHCO₃水溶液中に注ぎ入れ、EtOAcにより抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、ろ過して濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH、96:4→95:5)により精製すると、表題化合物が得られた。t_R: 1.07分 (LC-MS2); ESI-MS: 582.4/584.3 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

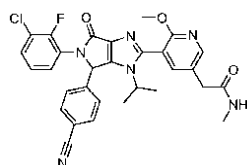
【1065】

実施例148: 2-{5-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-シアノフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル}-N-メチルアセトアミド

10

【1066】

【化446】



20

表題化合物は、実施例138からの生成物を使用した以外、実施例147に関して記載した手順と同様に調製した。t_R: 0.94分 (LC-MS2); ESI-MS: 573.3/575.3 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

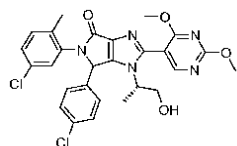
【1067】

実施例149: 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-((S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1068】

30

【化447】



表題化合物は、工程149.1からの生成物を使用した以外、工程111.2に関して記載した手順と同様に調製した。残さをフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH、100:0→95:5)により精製した。t_R: 1.06分 (LC-MS2); ESI-MS: 554.3/556.4 [M+H]⁺ (LC-MS2); R_f=0.24 (CH₂Cl₂/MeOH、95:5)。

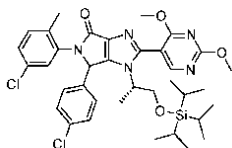
40

【1069】

工程149.1: 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-((S)-1-メチル-2-トリイソプロピルシラニルオキシーエチル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1070】

【化 4 4 8】



表題化合物は、工程 1 4 9 . 2 からの生成物および 2 , 4 -ジメトキシピリミジン-5-イルボロン酸を使用した以外、実施例 2 9 に関して記載した手順と同様に調製した。残さをフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン/EtOAc、60:40→0:100）により精製した。 t_R : 1.59 分 (LC-MS2); ESI-MS: 710.5/712.5 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

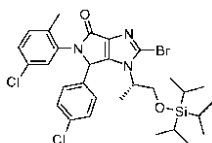
10

【1 0 7 1】

工程 1 4 9 . 2 : 2-ブロモ-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-((S)-1-メチル-2-トリイソプロピルシラニルオキシエチル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1 0 7 2】

【化 4 4 9】



20

表題化合物は、工程 1 4 9 . 3 からの生成物を使用した以外、工程 9 3 . 2 に関して記載した手順と同様に調製した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン/EtOAc、2:1）により精製した。次に、残さをジイソプロピルエーテル中で粉末にし、ろ過して濃縮した。 t_R : 1.65 分 (LC-MS2); ESI-MS: 650.3/652.3/654.4 $[M+H]^+$ (LC-MS2); R_f = 0.25 (ヘプタン/EtOAc、2:1)。

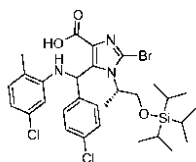
30

【1 0 7 3】

工程 1 4 9 . 3 : 2-ブロモ-5-[(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-(4-クロロフェニル)-メチル]-1-((S)-1-メチル-2-トリイソプロピルシラニルオキシエチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【1 0 7 4】

【化 4 5 0】



40

表題化合物は、工程 1 4 9 . 4 からの生成物を使用した以外、工程 9 3 . 2 に関して記載した手順と同様に調製した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー（CH₂Cl₂/MeOH、20:1）により精製した。 t_R : 1.66 分 (LC-MS2); ESI-MS: 668.3/670.4/672.4 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

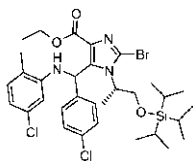
【1 0 7 5】

工程 1 4 9 . 4 : 2-ブロモ-5-[(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-(4-クロロフェニル)-メチル]-1-((S)-1-メチル-2-トリイソプロピルシラニルオキシエチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

50

【1076】

【化451】



表題化合物は、工程149.5からの生成物および5-クロロ-2-メチルアニリンを使用した以外、工程93.3に関して記載した手順と同様に調製した。 t_R : 1.81分 (LC-MS2); ESI-MS: 696.4/698.4/700.4 $[M+H]^+$ (LC-MS2); R_f = 0.33 (ヘプタン/EtOAc、4:1)。

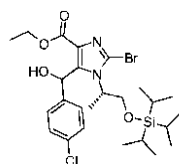
10

【1077】

工程149.5: 2-ブロモ-5-[(4-クロロフェニル)-ヒドロキシ-メチル]-1-((S)-1-メチル-2-トリイソプロピルシラニルオキシ-エチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【1078】

【化452】



20

表題化合物は、工程149.6からの生成物および4-クロロベンズアルデヒドを使用した以外、中間体Bに関して記載した手順と同様に調製した。この反応を1M NH_4Cl 水溶液によりクエンチし、EtOAcにより抽出した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) してろ過し、濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/EtOAc、4:1) により精製した。 t_R : 1.65分 (LC-MS2); ESI-MS: 573.3/575.3 $[M+H]^+$ (LC-MS2); R_f = 0.18 (ヘプタン/EtOAc、3:1)。

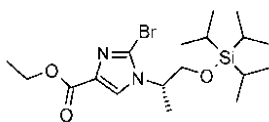
30

【1079】

工程149.6: 2-ブロモ-1-((S)-1-メチル-2-トリイソプロピルシラニルオキシ-エチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【1080】

【化453】



40

表題化合物は、工程149.7からの生成物を使用した以外、工程111.7に関して記載した手順と同様に調製した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/EtOAc、5:1→3:1) により精製した。 t_R : 1.49分 (LC-MS2); ESI-MS: 433.3/435.3 $[M+H]^+$ (LC-MS2); R_f = 0.17 (ヘプタン/EtOAc、3:1)。

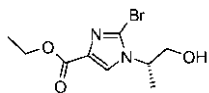
【1081】

工程149.7: 2-ブロモ-1-((S)-2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【1082】

50

【化 4 5 4】



表題化合物は、工程 1 4 9 . 8 からの生成物を使用した以外、中間体 A に関して記載した手順と同様に調製した。この反応を室温で 4 日間行った。生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン／E t O A c／M e O H、1 : 5 : 0 → 0 : 9 8 : 2）により精製した。残さを T B M E 中で粉末にし、次にフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン／E t O A c、1 : 5）により精製した。t_R : 0 . 6 1 分（L C - M S 2）；E S I - M S : 2 7 7 . 1 / 2 7 9 . 2 [M + H]⁺（L C - M S 2）；R_f = 0 . 2 7（C H₂ C l₂／M e O H、9 5 : 5）。

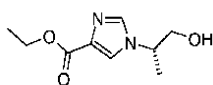
10

【1 0 8 3】

工程 1 4 9 . 8 : 1 - ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

【1 0 8 4】

【化 4 5 5】



20

表題化合物は、L - アラニノールを使用した以外、工程 1 1 1 . 9 に関して記載した手順と同様に調製した。t_R : 0 . 4 8 分（L C - M S 2）；E S I - M S : 1 9 9 . 1 [M + H]⁺（L C - M S 2）。

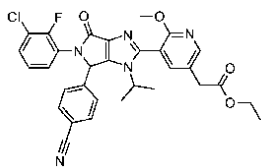
【1 0 8 5】

実施例 1 5 0 : { 5 - [5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - (4 - シアノフェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピロロ [3 , 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル } - 酢酸エチルエステル

【1 0 8 6】

30

【化 4 5 6】



中間体 A B（8 0 m g、0 . 1 7 m m o l）および工程 1 3 7 . 1 からの生成物（8 2 m g、0 . 2 5 m m o l）の D M E（1 . 7 m L）溶液に、K₃ P O₄（7 1 m g、0 . 3 3 m m o l）、P d（O A c）₂（3 m g、0 . 0 1 m m o l）、および S - P h o s（1 0 m g、0 . 0 2 m m o l）を加え、この混合物を 7 0 ° C で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、E t O A c に注ぎ入れ、ブラインにより抽出した。有機層を乾燥（N a₂ S O₄）してろ過し、濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン／E t O A c : 8 0 : 2 0 → 0 : 1 0 0）により精製すると、表題化合物が得られた。t_R : 1 . 1 2 分（L C - M S 2）；E S I - M S : 5 8 8 . 4 / 5 9 0 . 3 [M + H]⁺（L C - M S 2）；R_f : 0 . 2 1（C H₂ C l₂／E t O A c、1 : 4）。

40

【1 0 8 7】

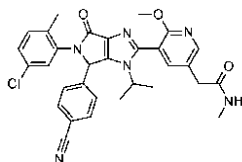
実施例 1 5 1 : 2 - { 5 - [5 - (5 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 6 - (4 - シアノフェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピロロ [3 , 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル } -

50

N-メチルーアセトアミド

【1088】

【化457】



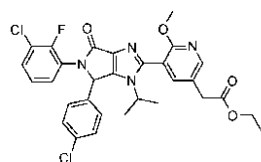
表題化合物は、実施例146からの生成物およびメチルアミン塩酸塩を使用した以外、実施例147に関して記載した手順と同様に調製した。 t_R : 0.97分(LC-MS2); ESI-MS: 569.3/571.3 $[M+H]^+$ (LC-MS2); R_f = 0.15 (CH_2Cl_2 /MeOH、20:1)。

【1089】

実施例152: {5-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル}-酢酸エチルエステル

【1090】

【化458】



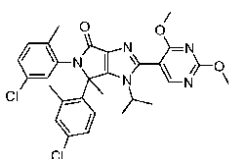
表題化合物は、中間体Gおよび工程137.1からの生成物を使用した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。反応を80℃で行った。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液に注ぎ入れ、EtOAcにより抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、ろ過して濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc、1:4)により精製した。 t_R : 1.26分(LC-MS2); ESI-MS: 597.3/599.3 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

【1091】

実施例153: 6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-6-メチル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1092】

【化459】



実施例76からの生成物(100mg、0.18mmol)のTHF(2mL)溶液に、-78℃でKHMDs(217μL、0.22mmol、THF中1M)を加え、この混合物を-78℃で15分間攪拌した。ヨウ化メチル(34μL、0.54mmol)を加え、この混合物を室温まで温め、この混合物を室温で20時間攪拌した。この反応混合物をEtOAcで希釈し、5%クエン酸溶液により抽出した。有機層をブラインで洗浄し

10

20

30

40

50

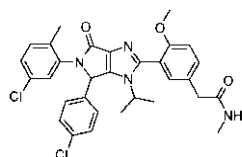
、乾燥 (Na_2SO_4)、ろ過して濃縮した。分取HPLCにより残さを精製し、次に残さをジオキサン中で凍結乾燥した。 t_R : 1.25分 (LC-MS2); ESI-MS: 566.3/568.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2)。

【1093】

実施例154: 2- {3- [5- (5-クロロ-2-メチルフェニル)-6- (4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ [3,4-d] イミダゾール-2-イル]-4-メトキシフェニル}-N-メチル-アセトアミド

【1094】

【化460】



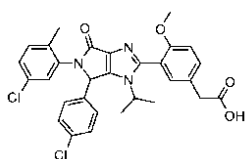
表題化合物は、工程154.1からの生成物およびメチルアミン (THF中2M) を使用した以外、中間体Fに関して記載した手順と同様に調製した。反応を室温で行った。反応混合物をEtOAcにより希釈し、 H_2O により抽出した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) してろ過し、濃縮した。残さを分取HPLC (Waters社、Sun Fire C18、 $30 \times 100\text{mm}$ 、 $5\mu\text{m}$; 0.1% TFA-水/アセトニトリル; 16分間でアセトニトリル50~70%のグラジエント) により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R : 1.13分 (LC-MS2); ESI-MS: 577.4/579.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2)。

【1095】

工程154.1: {3- [5- (5-クロロ-2-メチルフェニル)-6- (4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ [3,4-d] イミダゾール-2-イル]-4-メトキシフェニル}-酢酸

【1096】

【化461】



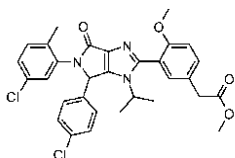
表題化合物は、工程154.2からの生成物を使用した以外、工程64.1に関して記載した手順と同様に調製した。反応を室温で行った。この反応混合物をEtOAcで希釈し、5%クエン酸により抽出した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) してろ過し、濃縮した。 t_R : 1.16分 (LC-MS2); ESI-MS: 564.4/566.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2)。

【1097】

工程154.2: {3- [5- (5-クロロ-2-メチルフェニル)-6- (4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ [3,4-d] イミダゾール-2-イル]-4-メトキシフェニル}-酢酸メチルエステル

【1098】

【化 4 6 2】



表題化合物は、中間体 E および工程 154. 3 からの生成物を使用した以外、実施例 1 に関して記載した手順と同様に調製した。t_R : 1. 26 分 (LC-MS 2) ; ESI-MS : 578. 3 / 580. 3 [M+H]⁺ (LC-MS 2)。

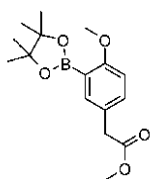
10

【1099】

工程 154. 3 : [4-メトキシ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-酢酸メチルエステル

【1100】

【化 4 6 3】



20

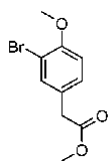
表題化合物は、工程 154. 4 からの生成物を使用した以外、中間体 S に関して記載した手順と同様に調製した。残さをフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc) により精製した。t_R : 1. 07 分 (LC-MS 2) ; R_f : 0. 47 (ヘキサン/EtOAc, 2 : 1)。

【1101】

工程 154. 3 : (3-ブロモ-4-メトキシフェニル)-酢酸メチルエステル

【1102】

【化 4 6 4】



30

3-ブロモ-4-メトキシフェニル酢酸 (7. 5 g、30. 6 mmol)、MeOH (24 mL) および H₂SO₄ (0. 8 mL) の溶液を 75 °C で 17 時間攪拌した。この反応混合物を濃縮した。残さを H₂O に注ぎ入れ、CH₂Cl₂ により抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (NaSO₄) してろ過し、濃縮すると表題化合物が得られた。t_R : 0. 99 分 (LC-MS 2)。

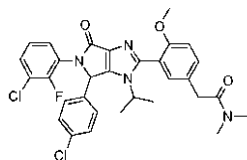
40

【1103】

実施例 155 : 2- {3- [5- (3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6- (4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-4-メトキシフェニル} -N, N-ジメチルアセトアミド

【1104】

【化 4 6 5】



表題化合物は、実施例 1 6 2 からの生成物およびジメチルアミン（T H F 中 2 M）を使用した以外、中間体 F に関して記載した手順と同様に調製した。反応を室温で行った。反応混合物を E t O A c により希釈し、H₂O により抽出した。有機層を乾燥（N a₂ S O₄）してろ過し、濃縮した。残さを分取 H P L C（W a t e r s 社、S u n F i r e C 1 8、3 0 × 1 0 0 m m、5 μ m；0. 1 % T F A - 水 / アセトニトリル；1 6 分間でアセトニトリル 5 0 ~ 7 0 % のグラジエント）により精製すると、表題化合物が得られた。t_R：1. 1 6 分（L C - M S 2）；E S I - M S：5 9 5. 4 / 5 9 7. 3 [M + H]⁺（L C - M S 2）。

10

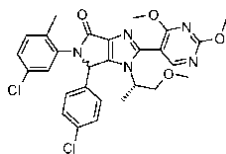
【1 1 0 5】

実施例 1 5 6：5 - （5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル） - 6 - （4 - クロロ - フェニル） - 2 - （2, 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル） - 1 - （（S） - 2 - メトキシ - 1 - メチル - エチル） - 5, 6 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

20

【1 1 0 6】

【化 4 6 6】



表題化合物は、工程 1 5 6. 1 からの生成物を使用した以外、工程 9 7. 1 に関して記載した手順と同様に調製した。残さをフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン / E t O A c、1 0 0：0 → 0：1 0 0）により精製した。t_R：1. 1 8 分（L C - M S 2）；E S I - M S：5 6 8. 5 / 5 7 0. 5 [M + H]⁺（L C - M S 2）。

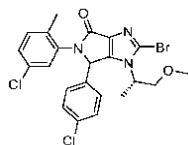
30

【1 1 0 7】

工程 1 5 6. 1：2 - ブロモ - 5 - （5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル） - 6 - （4 - クロロ - フェニル） - 1 - （（S） - 2 - メトキシ - 1 - メチル - エチル） - 5, 6 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

【1 1 0 8】

【化 4 6 7】



40

工程 1 5 6. 2 からの生成物（8 5 0 m g、1. 3 m m o l）の D M F（5 m L）溶液を 1 0 0 °C で 1 時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、E t O A c で希釈して飽和 N a H C O₃ 水溶液により抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥（N a₂ S O₄）、ろ過して濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン / E t O A c、1 0 0：0 → 6 0：4 0）により精製すると、表題化合物が得られた。t_R：1. 1 9 / 1. 2 1 分（L C - M S 2）；E S I - M S：5 0 8. 2 / 5 1 0. 2 / 5 2 1. 3 [M + H]⁺（L C - M S 2）。

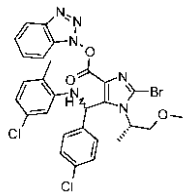
50

【1109】

工程156. 2: 2-ブロモ-5-[(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-(4-クロロフェニル)-メチル]-1-((S)-2-メトキシ-1-メチルエチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸ベンゾトリアゾール-1-イルエステル

【1110】

【化468】



10

表題化合物は、工程156. 3からの生成物を使用した以外、中間体Eに関して記載した手順と同様に調製した。この反応を室温で1時間行った。この反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液により抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、ろ過して濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc、100:0→60:40)により精製した。t_R: 1.45分(LC-MS2); ESI-MS: 643.3/645.1/647.2 [M+H]⁺(LC-MS2)。

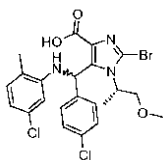
20

【1111】

工程156. 3: 2-ブロモ-5-[(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-(4-クロロフェニル)-メチル]-1-((S)-2-メトキシ-1-メチルエチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【1112】

【化469】



30

表題化合物は、工程156. 4からの生成物を使用した以外、工程E1に関して記載した手順と同様に調製した。この反応をEtOH中、室温で20時間行った。EtOHを除去し、0℃でクエン酸溶液を添加し、CH₂Cl₂により抽出し、乾燥(Na₂SO₄)、ろ過して、濃縮した。t_R: 1.25分(LC-MS2); ESI-MS: 526.1/528.1/530.2 [M+H]⁺(LC-MS2)。

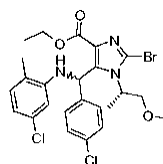
【1113】

工程156. 4: 2-ブロモ-5-[(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-(4-クロロフェニル)-メチル]-1-((S)-2-メトキシ-1-メチルエチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

40

【1114】

【化470】



表題化合物は、工程156. 5からの生成物および5-クロロ-2-メチルアニリンを

50

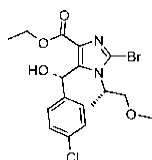
使用した以外、工程 E 2 に関して記載した手順と同様に調製した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン／EtOAc、100：0→70：30）により精製した。 t_R ：1.44／1.47分（LC-MS2）；ESI-MS：554.2／556.3／558.3 $[M+H]^+$ （LC-MS2）。

【1115】

工程156.5：2-ブロモ-5-[(S)-(4-クロロフェニル)-ヒドロキシメチル]-1-((S)-2-メトキシ-1-メチルエチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【1116】

【化471】



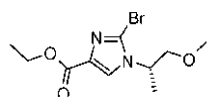
表題化合物は、工程156.6からの生成物を使用した以外、中間体Bに関して記載した手順と同様に調製した。この反応を1M NH_4Cl 水溶液によりクエンチし、EtOAcにより抽出した。有機層を乾燥（ Na_2SO_4 ）してろ過し、濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン／EtOAc、100：0→60：40）により精製した。 t_R ：1.11分（LC-MS2）；ESI-MS：431.2／433.2 $[M+H]^+$ （LC-MS2）。

【1117】

工程156.6：2-ブロモ-1-((S)-2-メトキシ-1-メチルエチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【1118】

【化472】



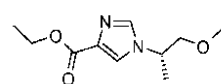
表題化合物は、工程156.7からの生成物を使用した以外、中間体Aに関して記載した手順と同様に調製した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン／EtOAc、100：0→1：1）により精製した。 t_R ：0.76分（LC-MS2）；ESI-MS：291.2／293.2 $[M+H]^+$ （LC-MS2）。

【1119】

工程156.7：1-((S)-2-メトキシ-1-メチルエチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【1120】

【化473】



表題化合物は、(S)-1-メトキシ-2-プロピルアミンを使用した以外、工程111.9に関して記載した手順と同様に調製した。反応混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン／EtOAc、100：0→0：100）により精製した。 t_R ：0.59分（LC-MS2）；ESI-MS：213.2 $[M+H]^+$ （LC-MS2）。

【1121】

10

20

30

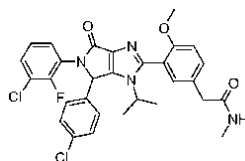
40

50

実施例 157: 2- {3- [5- (3-クロロ-2-フルオロフェニル) -6- (4-クロロフェニル) -1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル] -4-メトキシフェニル} -N-メチル-アセトアミド

【1122】

【化474】



10

表題化合物は、実施例 162 からの生成物およびメチルアミン (THF 中 2 M) を使用した以外、中間体 F に関して記載した手順と同様に調製した。反応を室温で行った。反応混合物を EtOAc により希釈し、H₂O により抽出した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) してろ過し、濃縮した。残さを分取 HPLC (Waters 社、Sun Fire C18、30×100 mm、5 μm; 0.1% TFA-水/アセトニトリル; 16 分間でアセトニトリル 50~70% のグラジエント) により精製すると、表題化合物が得られた。t_R: 1.11 分 (LC-MS2); ESI-MS: 581.3/583.3 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

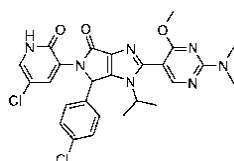
20

【1123】

実施例 158: 5- (5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) -6- (4-クロロフェニル) -2- (2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリジン-5-イル) -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

【1124】

【化475】



30

表題化合物は、工程 158.1 からの生成物および中間体 W を使用した以外、実施例 29 に関して記載した手順と同様に調製した。反応混合物を濃縮し、飽和 NH₄Cl 水溶液により希釈し、EtOAc により抽出した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) してろ過し、濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH、99:1 → 94:6) により精製した。残さを分取クロマトグラフィー (Waters 社、Sun Fire C18、30×100 mm、5 μm; 0.1% TFA-水/アセトニトリル; 20 分間でアセトニトリル 5~100% のグラジエント) により精製すると、表題化合物が得られた。t_R: 1.06 分 (LC-MS2); ESI-MS: 554.2/556.2 [M+H]⁺ (LC-MS2); R_f: 0.42 (CH₂Cl₂/MeOH、9:1)。

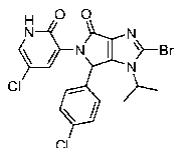
40

【1125】

工程 158.1: 2-ブromo-5- (5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) -6- (4-クロロフェニル) -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

【1126】

【化 4 7 6】



表題化合物は、工程 158. 2 からの生成物を使用した以外、中間体 E に関して記載した手順と同様に調製した。反応混合物を濃縮し、飽和 NH_4Cl 水溶液により希釈し、 EtOAc により抽出した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) してろ過し、濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、99:1 $\rightarrow$ 96:4) により精製した。残さを分取クロマトグラフィー (Waters 社、Sun Fire C18、 $30\times 100\text{mm}$ 、 $5\mu\text{m}$; 0.1% TFA-水/アセトニトリル; 20 分間でアセトニトリル 5~100% のグラジエント) により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R : 0.95 分 (LC-MS2); ESI-MS: 481.1/483.1/485.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2); R_f : 0.33 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、9:1)。

10

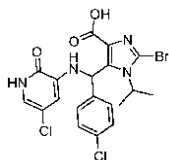
【1127】

工程 158. 2: 2-ブロモ-5-[(5-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-(4-クロロフェニル)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【1128】

20

【化 4 7 7】



表題化合物は、工程 158. 3 からの生成物を使用した以外、工程 E1 に関して記載した手順と同様に調製した。反応を濃縮し、飽和 NH_4Cl 水溶液により希釈し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1) により抽出した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) してろ過し、濃縮した。この生成物をさらに精製することなく使用した。 t_R : 0.97 分 (LC-MS2); ESI-MS: 499.1/501.1/503.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2)。

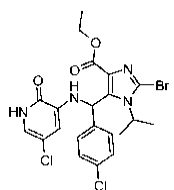
30

【1129】

工程 158. 3: 2-ブロモ-5-[(5-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-(4-クロロフェニル)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【1130】

【化 4 7 8】



40

表題化合物は、中間体 B および 3-アミノ-5-クロロピリジン-2-オールを使用した以外、工程 E2 に関して記載した手順と同様に調製した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液によりクエンチし、 EtOAc により抽出した。有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液により洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4)、ろ過して濃縮した。生成物をフラッシュクロマ

50

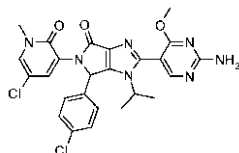
トグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH、99:1→97:3) により精製した。t_R: 1.15~1.18分 (LC-MS2); ESI-MS: 527.1/529.1/531.1 [M+H]⁺ (LC-MS2); R_f: 0.41 (CH₂Cl₂/MeOH、9:1)。

【1131】

実施例159: 2-(2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1132】

【化479】



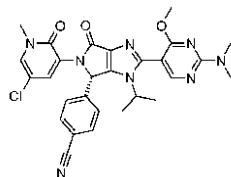
表題化合物は、工程101.1からの生成物および中間体Uを使用した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。反応を110℃で30分間行った。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH、92.7:7.2) により精製した。残さを分取クロマトグラフィー (Waters社、Sun Fire C18、30×100mm、5μm; 0.1% TFA-水/アセトニトリル; 20分間でアセトニトリル20~60%のグラジエント) により精製すると、表題化合物が得られた。t_R: 0.94分 (LC-MS2); ESI-MS: 540.2/542.2 [M+H]⁺ (LC-MS2); R_f: 0.10 (CH₂Cl₂/MeOH、92.7:7.5); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 8.08 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.06 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.10-4.04 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 1.31 (d, 3H), 0.50 (d, 3H).

【1133】

実施例160: 4-[(S)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンズニトリル

【1134】

【化480】



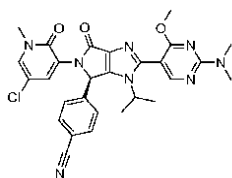
表題化合物は、実施例100のラセミ生成物の分取キラルHPLC分離 (カラム: Chiralpak iA、20×250mm、流速13mL/分、ヘキサン/EtOH、50:50) 後に得られた。t_R: 29.2分 (カラム: Chiralpak iA、4.6×250mm、流速1mL/分、ヘキサン/EtOH、50:50)。

【1135】

実施例161: 4-[(R)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンズニトリル

【1136】

【化481】



表題化合物は、実施例100のラセミ生成物の分取キラルHPLC分離（カラム：Chiralpak iA、20×250mm、流速13mL/分、ヘキサン/EtOH、50：50）後に得られた。 t_R ：6.4分（カラム：Chiralpak iA、4.6×250mm、流速1mL/分、ヘキサン/EtOH、50：50）。

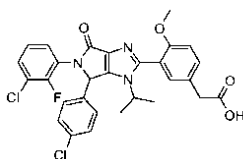
10

【1137】

実施例162：{3-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-4-メトキシフェニル}-酢酸

【1138】

【化482】



20

表題化合物は、実施例165からの生成物を使用した以外、工程64.1に関して記載した手順と同様に調製した。反応を室温で行った。この反応混合物をEtOAcで希釈し、5%クエン酸により抽出した。有機層を乾燥(Na_2SO_4)してろ過し、濃縮した。 t_R ：1.12分(LC-MS2)；ESI-MS：568.2/570.3[M+H]⁺(LC-MS2)。

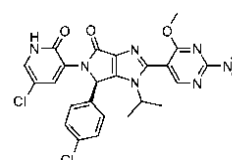
【1139】

30

実施例163：(R)-5-(5-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1140】

【化483】



40

表題化合物は、実施例158のラセミ生成物の分取キラルHPLC分離（カラム：Chiralpak AS-H、30×250mm、流速80mL/分、 scCO_2 /MeOH、70：30）後に得られた。 t_R ：5.11分（カラム：Chiralpak AS-H、4.6×250mm、流速3mL/分、 scCO_2 /MeOH、70：30）。

【1141】

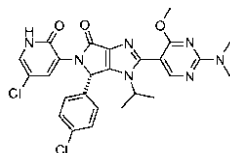
実施例164：(S)-5-(5-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,

50

4-d] イミダゾール-4-オン

【1142】

【化484】



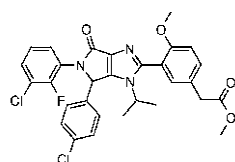
表題化合物は、実施例158のラセミ生成物の分取キラルSFC分離（カラム：Chiralpak AS-H、30×250mm、流速80mL/分、scCO₂/MeOH、70：30）後に得られた。t_R：1.69分（カラム：Chiralpak AS-H、4.6×250mm、流速3mL/分、scCO₂/MeOH、70：30）。

【1143】

実施例165：{3-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-4-メトキシフェニル}-酢酸メチルエステル

【1144】

【化485】



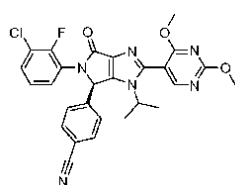
表題化合物は、中間体Gおよび工程154.3からの生成物を使用した以外、実施例1に関して記載した手順と同様に調製した。t_R：1.21分（LC-MS2）；ESI-MS：582.3/584.3 [M+H]⁺（LC-MS2）。

【1145】

実施例166：4-[(R)-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

【1146】

【化486】



表題化合物は、実施例79のラセミ生成物の分取キラルSFC分離（カラム：Chiralpak AD-H、30×250mm、流速100mL/分、scCO₂/EtOH、70：30）後に得られた。t_R：3.50分（カラム：Chiralpak AD-H、4.6×250mm、流速3mL/分、scCO₂/EtOH、70：30）。

【1147】

実施例167：4-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-2-フルオロベンゾ

10

20

30

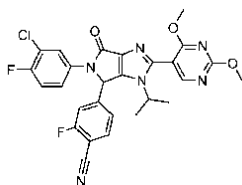
40

50

ニトリル

【1148】

【化487】



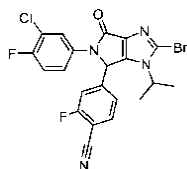
表題化合物は、工程167. 1からの生成物および2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イルボロン酸を使用した以外、実施例1に関して記載した手順と同様に調製した。分取HPLCによる精製後、残さを分取TLC (EtOAc) により精製すると、表題化合物が得られた。t_R : 1.08分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 551.3 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【1149】

工程167. 1 : 4-[2-ブromo-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル]-2-フルオロベンズニトリル

【1150】

【化488】



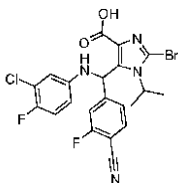
表題化合物は、工程167. 2からの生成物を使用した以外、工程144. 3に関して記載した手順と同様に調製した。この反応を80℃で5時間行った。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/EtOAc、1:1→0:100) により精製すると、表題化合物が得られた。t_R : 1.09分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 491.1 / 493.1 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【1151】

工程167. 2 : 2-ブromo-5-[(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【1152】

【化489】



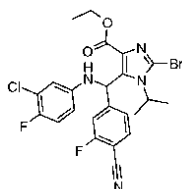
表題化合物は、工程167. 3からの生成物を使用した以外、工程E1に関して記載した手順と同様に調製した。t_R : 1.09分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 509.0 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【1153】

工程167. 3 : 2-ブromo-5-[(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【1154】

【化490】



表題化合物は、工程167.4からの生成物および3-クロロ-4-フルオロアニリン
を使用した以外、工程E2に関して記載した手順と同様に調製した。この混合物を飽和NaHCO₃水溶液により抽出した。有機層を乾燥(Na₂SO₄)してろ過し、濃縮した。
生成物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc、100:0→60:40)により精製した。t_R:1.27分(LC-MS2);ESI-MS:537.2/539.2[M+H]⁺(LC-MS2)。

10

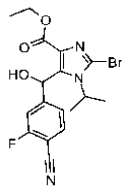
【1155】

工程167.4:2-ブロモ-5-[(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【1156】

20

【化491】



表題化合物は、中間体Aおよび4-シアノ-3-フルオロベンズアルデヒドを使用した
以外、中間体Bに関して記載した手順と同様に調製した。生成物をフラッシュクロマトグ
ラフィー(ヘキサン/EtOAc、100:0→0:100)により精製した。次に、残
さをEt₂O中で粉末にすると、表題化合物が白色発泡体として得られた。t_R:1.0
3分(LC-MS2);ESI-MS:410.1/412.1[M+H]⁺(LC-MS2)。

30

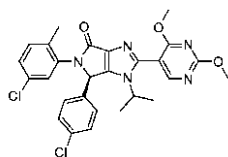
【1157】

実施例168:(R)-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロ
フェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリジン-5-イル)-1-イソプロピル
-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1158】

【化492】

40



表題化合物は、実施例27のラセミ生成物の分取キラルSFC分離(カラム:Chiralpak
OD-H、30×250mm、流速100mL/分、scCO₂/EtOH、65:35)後に得られた。t_R:2.39分(カラム:Chiralpak
OD-H、4.6×250mm、流速3mL/分、scCO₂/EtOH、60:40)。

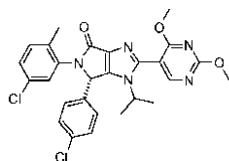
50

【1159】

実施例169：(S)-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1160】

【化493】



10

表題化合物は、実施例27のラセミ生成物の分取キラルSFC分離（カラム：Chiralpak OD-H、30×250mm、流速100mL/分、scCO₂/EtOH、65：35）後に得られた。t_R：1.77分（カラム：Chiralpak OD-H、4.6×250mm、流速3mL/分、scCO₂/EtOH、60：40）。

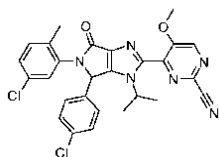
【1161】

実施例170：4-[5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-5-メトキシピリミジン-2-カルボニトリル

20

【1162】

【化494】



工程121. 1からの生成物（115mg、0.2mmol）のDMF（2mL）溶液にPd(PPh₃)₂（73mg、0.06mmol）およびZn(CN)₂（17mg、0.15mmol）を加え、この混合物を100℃で16時間撹拌した。反応混合物をEtOAcにより希釈し、H₂Oにより抽出した。有機層を乾燥（Na₂SO₄）してろ過し、濃縮した。残さをアセトニトリルおよびMeOH中で粉末にし、ろ過した。母液を濃縮した。残さを分取HPLC（Waters社、Sun Fire C18、30×100mm、5μm；0.1%TFA-水/アセトニトリル；16分間でアセトニトリル50～90%のグラジエント）により精製すると、表題化合物が得られた。t_R：1.21分（LC-MS2）；ESI-MS：533.2/535.2[M+H]⁺（LC-MS2）。

30

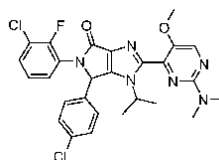
【1163】

実施例171：5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-5-メトキシピリミジン-4-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

40

【1164】

【化495】



50

表題化合物は、工程 96. 1 からの生成物を使用した以外、工程 W1 に関して記載した手順と同様に調製した。この反応を 70℃ で 24 時間行った。反応混合物を EtOAc により希釈し、H₂O により抽出した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) してろ過し、濃縮した。生成物を SFC クロマトグラフィー、次いで分取 HPLC (Waters 社、Sun Fire C18、30×100mm、5 μm; 0.1% TFA-水/アセトニトリル; 16 分間でアセトニトリル 25~45% のグラジエント) により精製すると、表題化合物が得られた。t_R: 1.25 分 (LC-MS2); ESI-MS: 555.3/557.3 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

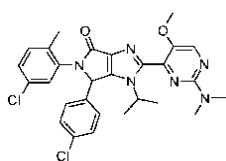
【1165】

10

実施例 172: 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-5-メトキシピリミジン-4-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1166】

【化496】



20

表題化合物は、工程 121. 1 からの生成物を使用した以外、工程 171 に関して記載した手順と同様に調製した。t_R: 1.28 分 (LC-MS2); ESI-MS: 551.3/553.3 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

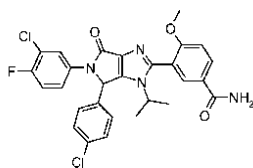
【1167】

実施例 173: 3-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-4-メトキシベンズアミド

【1168】

【化497】

30



表題化合物は、工程 173. 1 からの生成物および中間体 Q を使用した以外、実施例 1 に関して記載した手順と同様に調製した。生成物を SFC クロマトグラフィー (カラム、DEAP、250×30mm、5 μm、流速 100 mL/分、6 分かけて 23~28% のグラジエント) により精製すると表題化合物が得られた。t_R: 1.08 分 (LC-MS2); ESI-MS: 553.3/555.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

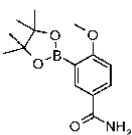
40

【1169】

工程 173. 1: 4-メトキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ベンズアミド

【1170】

【化498】



50

表題化合物は、3-ブロモ-4-メトキシベンズアミドを使用した以外、中間体Uに関して記載した手順と同様に調製した。この反応を100℃で17時間行った。ESI-MS: 278.1 [M+H]⁺ (MS1)。

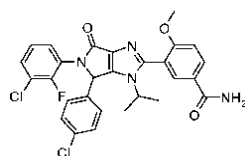
【1171】

実施例174: 3-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-4-メトキシベンズアミド

【1172】

【化499】

10



表題化合物は、工程173.1からの生成物および中間体Gを使用した以外、実施例1に関して記載した手順と同様に調製した。この反応を80℃で3時間行った。水による後処理後、生成物をSFCクロマトグラフィー（カラム、2-EP、250×30mm、5μm、流速100mL/分、6分かけて18~23%のグラジエント）により精製すると表題化合物が得られた。t_R: 1.06分 (LC-MS2); ESI-MS: 553.3 / 555.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

20

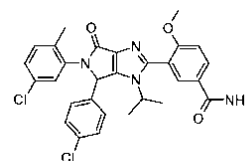
【1173】

実施例175: 3-[5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-4-メトキシベンズアミド

【1174】

【化500】

30



表題化合物は、工程173.1からの生成物および中間体Eを使用した以外、実施例1に関して記載した手順と同様に調製した。この反応を80℃で3時間行った。水による後処理後、生成物をSFCクロマトグラフィー（カラム、2-EP、250×30mm、5μm、流速100mL/分、6分かけて18~23%のグラジエント）により精製すると表題化合物が得られた。t_R: 1.06分 (LC-MS2); ESI-MS: 553.3 / 555.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

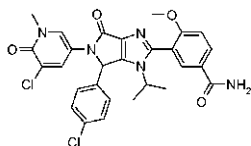
40

【1175】

実施例176: 3-[5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-4-メトキシベンズアミド

【1176】

【化 5 0 1】



表題化合物は、工程 1 7 3 . 1 からの生成物および中間体 J を使用した以外、実施例 2 0 7 に関して記載した手順と同様に調製した。反応は、マイクロ波照射下、1 1 0 °C で 1 0 分間行った。残さを分取クロマトグラフィー（W a t e r s 社、S u n F i r e C 1 8、3 0 × 1 0 0 mm、5 μ m ; 0 . 1 % T F A - 水 / アセトニトリル ; 2 0 分間でアセトニトリル 5 ~ 1 0 0 % のグラジエント）により精製すると、表題化合物が得られた。
 t_R : 1 . 1 6 分 (L C - M S 2) ; E S I - M S : 5 6 3 . 2 / 5 6 5 . 2 [M + H] ^ + (L C - M S 2) 。

10

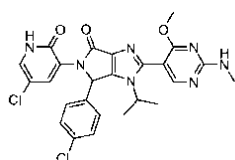
【 1 1 7 7】

実施例 1 7 7 : 5 - (5 - クロロ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 - (4 - メトキシ - 2 - メチルアミノ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

【 1 1 7 8】

【化 5 0 2】

20



表題化合物は、工程 1 5 8 . 1 からの生成物および中間体 Z を使用した以外、実施例 2 9 に関して記載した手順と同様に調製した。残さをフラッシュクロマトグラフィー（C H ₂ C l ₂ / M e O H、9 2 . 5 : 7 . 5）、次いで分取 H P L C（カラム：S u n f i r e C 1 8、3 0 × 1 0 0 mm、5 μ m、流速：3 0 m L / 分、2 0 分間で B 5 ~ 1 0 0 % のグラジエント ; A = 水中 0 . 1 % T F A、B = C H ₃ C N）により精製した。 t_R : 0 . 9 2 分 (L C - M S 2) ; E S I - M S : 5 4 0 . 3 / 5 4 2 . 3 [M + H] ^ + (L C - M S 2) ; R_f = 0 . 1 3 (C H ₂ C l ₂ / M e O H、9 2 . 5 : 7 . 5) ; ¹H-NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) δ ppm 12.21 (s, 1H), 8.25-8.03 (m, 1H), 7.60-7.20 (m, 7H), 6.70 (s, 1H), 4.13-4.03 (m, 1H), 3.95-3.72 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.31 (d, 3H), 0.50 (d, 3H) .

30

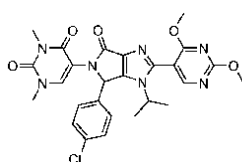
【 1 1 7 9】

実施例 1 7 8 : 5 - [6 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 , 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 , 6 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - d] イミダゾール - 5 - イル] - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリミジン - 2 , 4 - ジオン

40

【 1 1 8 0】

【化 5 0 3】



表題化合物は、工程 1 7 8 . 1 からの生成物および 2 , 4 - ジメトキシピリミジン - 5

50

ーイルボロン酸を使用した以外、実施例 29 に関して記載した手順と同様に調製した。反応は 110℃で 30 分間行った。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH、95:5) により精製した。残さを分取 HPLC (カラム: Sunfire C18、30×100mm、5μm、流速: 30mL/分、20 分間で B30%~60% のグラジエント; A=水中 0.1% TFA、B=CH₃CN) により精製すると、表題化合物が得られた。t_R: 0.93 分 (LC-MS2); ESI-MS: 552.3/554.3 [M+H]⁺ (LC-MS2); R_f=0.17 (CH₂Cl₂/MeOH、95:5); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 8.48 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.35-7.20 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 1.29 (d, 3H), 0.51 (d, 3H).

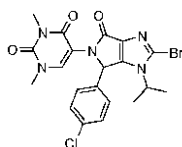
10

【1181】

工程 178. 1: 5-[2-ブロモ-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-4,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-5-イル]-1,3-ジメチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン

【1182】

【化504】



20

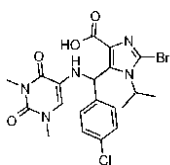
表題化合物は、工程 178. 2 からの生成物を使用した以外、実施例 E に関して記載した手順と同様に調製した。抽出後、残さを EtOAc 中で粉末にすると、表題化合物が得られた。t_R: 0.92/0.95 分 (LC-MS2); ESI-MS: 492.2/494.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【1183】

工程 178. 2: 2-ブロモ-5-[(4-クロロフェニル)-(1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-イルアミノ)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【1184】

【化505】



30

表題化合物は、工程 178. 3 からの生成物を使用した以外、工程 E1 に関して記載した手順と同様に調製した。抽出後、残さを Et₂O 中で粉末にすると、表題化合物が得られた。t_R: 0.94 分 (LC-MS2); ESI-MS: 510.2/512.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

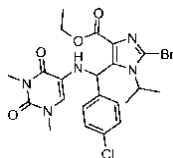
40

【1185】

工程 178. 3: 2-ブロモ-5-[(4-クロロフェニル)-(1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-イルアミノ)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【1186】

【化 506】



表題化合物は、中間体Bおよび工程178.4からの生成物を使用した以外、工程E2に関して記載した手順と同様に調製した。この反応混合物を -10°C で18時間攪拌した。抽出後、残さをフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン／EtOAc、60：40）により精製した。 t_{R} ：1.13分（LC-MS2）；ESI-MS：538.2／540.2 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ （LC-MS2）； R_{f} =0.22（ヘキサン／EtOAc、4：6）。

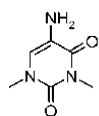
10

【1187】

工程178.4：5-アミノ-1,3-ジメチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン

【1188】

【化 507】



20

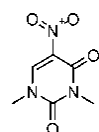
表題化合物は、工程178.5からの生成物を使用した以外、工程100.4に関して記載した手順と同様に調製した。この反応を室温で67.5時間行った。残さをフラッシュクロマトグラフィー（ CH_2Cl_2 ／MeOH／ NH_3 、99：1：1→97：3：1）により精製した。 t_{R} ：0.31分（LC-MS2）；ESI-MS：156.2 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ （LC-MS2）； R_{f} =0.47（ CH_2Cl_2 ／MeOH、9：1）。

【1189】

工程178.5：1,3-ジメチル-5-ニトロ-1H-ピリミジン-2,4-ジオン

【1190】

【化 508】



30

表題化合物は、5-ニトロウラシルを使用した以外、工程100.5に関して記載した手順と同様に調製した。この反応を室温で20時間行った。この反応混合物を濃縮し、 CH_2Cl_2 中で粉末にした。得られた懸濁液をろ過し、固体をフラッシュクロマトグラフィー（ CH_2Cl_2 ／MeOH、94：6）により精製した。 t_{R} ：0.41分（LC-MS2）；ESI-MS：186.1 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ （LC-MS2）； R_{f} =0.55（ CH_2Cl_2 ／MeOH、9：1）。

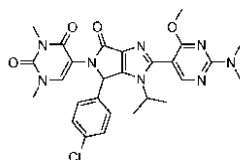
40

【1191】

実施例179：5-[6-(4-クロロフェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-4-オキソ-4,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-5-イル]-1,3-ジメチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン

【1192】

【化 5 0 9】



表題化合物は、工程 178. 1 からの生成物および中間体 W を使用した以外、実施例 29 に関して記載した手順と同様に調製した。反応は 110℃で 30 分間行った。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH、95:5) により精製した。残さを分取 HPLC (カラム: Sunfire C18、30×100mm、5 μm、流速: 30 mL/分、20 分間で B 30%~70% のグラジエント; A=水中 0.1% TFA、B=CH₃CN) により精製すると、表題化合物が得られた。t_R: 1.01 分 (LC-MS2); ESI-MS: 565.4/567.3 [M+H]⁺ (LC-MS2); R_f=0.19 (CH₂Cl₂/MeOH、95:5)。

10

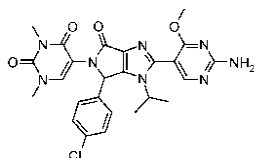
【1193】

実施例 180: 5-[2-(2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-4,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-5-イル]-1,3-ジメチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン

20

【1194】

【化 5 1 0】



表題化合物は、工程 178. 1 からの生成物および中間体 U を使用した以外、実施例 29 に関して記載した手順と同様に調製した。反応は 110℃で 30 分間行った。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH、92.5:7.5) により精製した。残さを分取 HPLC (カラム: Sunfire C18、30×100mm、5 μm、流速: 30 mL/分、20 分間で B 5%~100% のグラジエント; A=水中 0.1% TFA、B=CH₃CN) により精製し、次にこの残さを Et₂O 中で粉末にすると表題化合物が得られた。t_R: 0.81 分 (LC-MS2); ESI-MS: 537.3/538.3 [M+H]⁺ (LC-MS2); R_f=0.28 (CH₂Cl₂/MeOH、92.5:7.5)。

30

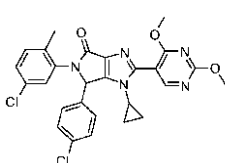
【1195】

実施例 181: 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-シクロプロピル-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

40

【1196】

【化 5 1 1】



表題化合物は、工程 181. 1 からの生成物を使用した以外、工程 97. 1 に関して記

50

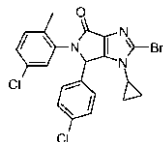
載した手順と同様に調製した。残さをフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン／EtOAc、100：0→20：80）により精製した。 t_R ：1.19分（LC-MS2）；ESI-MS：536.4/538.2 $[M+H]^+$ （LC-MS2）； ^1H -NMR（DMSO- d_6 ，400 MHz） δ ppm 8.52（s，1H），7.41-7.21（m，6H），6.36（s，1H），4.04（s，3H），4.01（s，3H），2.05（s，3H），1.28（m，3H），0.59（m，3H）。

【1197】

工程181.1：2-ブロモ-5-（5-クロロ-2-メチルフェニル）-6-（4-クロロフェニル）-1-シクロプロピル-5，6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3，4-d]イミダゾール-4-オン

【1198】

【化512】



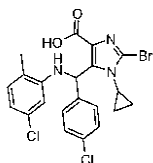
表題化合物は、工程181.2からの生成物を使用した以外、中間体Eに関して記載した手順と同様に調製した。この反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液により抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥（Na₂SO₄）、ろ過して濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン／EtOAc、100：0→1：1）により精製した。 t_R ：1.23分（LC-MS2）；ESI-MS：576.2/478.1 $[M+H]^+$ （LC-MS2）。

【1199】

工程181.2：2-ブロモ-5-〔（5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ）-（4-クロロフェニル）-メチル〕-1-シクロプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【1200】

【化513】



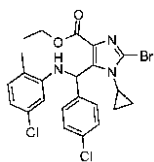
表題化合物は、工程181.3からの生成物を使用した以外、工程156.3に関して記載した手順と同様に調製した。 t_R ：1.27分（LC-MS2）；ESI-MS：494.2/496.2 $[M+H]^+$ （LC-MS2）。

【1201】

工程181.3：2-ブロモ-5-〔（5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ）-（4-クロロフェニル）-メチル〕-1-シクロプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【1202】

【化514】



表題化合物は、工程AN2からの生成物および5-クロロ-1-メチルアニリンを使用

10

20

30

40

50

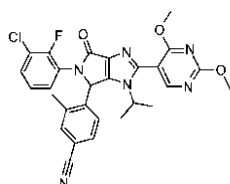
した以外、工程 E 2 に関して記載した手順と同様に調製した。反応を飽和 NaHCO_3 水溶液により抽出し、ブラインで洗浄して乾燥 (Na_2SO_4) し、ろ過して濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/ EtOAc 、100:0 $\rightarrow$ 1:1) により精製した。t_R: 1.48 分 (LC-MS2); ESI-MS: 522.1/524.1/526.0 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【1203】

実施例 182: 4-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-3-メチルベンゾニトリル

【1204】

【化515】



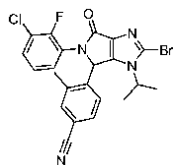
表題化合物は、工程 182.1 からの生成物および 2,4-ジメトキシピリミジン-5-イルボロン酸を使用した以外、実施例 1 に関して記載した手順と同様に調製した。この反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液により抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4)、ろ過して濃縮した。生成物を分取 HPLC (Waters 社、Sun Fire C18、30 $\times$ 100mm、5 μ m; 0.1% TFA-水/アセトニトリル; 25 分間でアセトニトリル 50~75% のグラジエント) により精製した。残さを分取 TLC (CH_2Cl_2 / MeOH 、9:1) により精製した。この残さをジオキサン中で凍結乾燥した。残さをジイソプロピルエーテル中で粉末にすると、表題化合物が得られた。t_R: 1.07 分 (LC-MS2); ESI-MS: 547.3/549.3 [M+H]⁺ (LC-MS2); R_f=0.52 (CH_2Cl_2 / MeOH 、9:1)。

【1205】

工程 182.1: 4-[2-ブromo-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-3-メチルベンゾニトリル

【1206】

【化516】



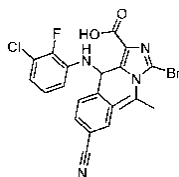
表題化合物は、工程 182.2 からの生成物を使用した以外、工程 144.3 に関して記載した手順と同様に調製した。この反応を 80 $^{\circ}\text{C}$ で 3 時間行った。この残さを EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液/ H_2O により抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4)、ろ過して濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/ EtOAc 、1:1 $\rightarrow$ 10:90) により精製した。残さをジオキサン中で凍結乾燥すると、表題化合物が得られた。t_R: 1.11 分 (LC-MS2); ESI-MS: 487.1/489.1 [M+H]⁺ (LC-MS2); R_f=0.22 (ヘキサン/ EtOAc 、1:2)。

【1207】

工程 182. 2: 2-ブロモ-5-[(3-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【1208】

【化517】



10

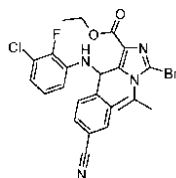
表題化合物は、工程 182. 3からの生成物を使用した以外、工程 E1 に関して記載した手順と同様に調製した。 t_R : 1.13 分 (LC-MS2); ESI-MS: 505.0/507.2/509.0 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

【1209】

工程 182. 3: 2-ブロモ-5-[(3-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【1210】

【化518】



20

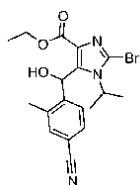
表題化合物は、工程 182. 4からの生成物を使用した以外、工程 E2 に関して記載した手順と同様に調製した。得られた混合物を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液により抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$)、ろ過して濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/EtOAc、95:5→80:20) により精製した。 t_R : 1.30 分 (LC-MS2); ESI-MS: 533.1/535.2 $[M+H]^+$ (LC-MS2); R_f = 0.42 (ヘキサン/EtOAc、1:1)。

【1211】

工程 182. 4: 2-ブロモ-5-[(4-シアノ-2-メチルフェニル)-ヒドロキシメチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【1212】

【化519】



40

表題化合物は、工程 182. 5からの生成物を使用した以外、中間体 B に関して記載した手順と同様に得た。得られた固体をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/EtOAc、80:20→60:40) により精製した。 t_R : 1.01 分 (LC-MS2); ESI-MS: 406.1/408.0 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

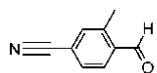
【1213】

工程 182. 5: 4-ホルミル-3-メチルベンズニトリル

50

【1214】

【化520】



4-ブロモ-3-メチルベンゾニトリル (20 g、102 mmol) の THF (500 mL) 溶液に、 -100°C で $n\text{-BuLi}$ (ヘキサン中 1.6 M) (70 mL、112 mmol) をゆっくりと加えた。次に、DMF (11 mL、143 mmol) を加え、この混合物を 30 分かけて -50°C まで温めた。この反応混合物をブラインによりクエンチした。この反応混合物を EtOAc により希釈し、ブラインにより抽出した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) してろ過し、濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc、80:20) により精製し、残さを Et₂O/ヘキサン (90:10) 中で粉末にすると表題化合物が得られた。 t_R : 0.86 分 (LC-MS2); R_f : = 0.40 (ヘキサン/EtOAc、8:2)。

10

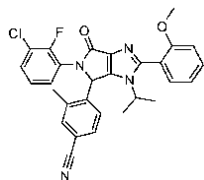
【1215】

実施例 183: 4-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-イソプロピル-2-(2-メトキシフェニル)-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-3-メチルベンゾニトリル

【1216】

20

【化521】



表題化合物は、工程 182.1 からの生成物および 2-メトキシフェニルボロン酸を使用した以外、実施例 1 に関して記載した手順と同様に調製した。この反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液により抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4)、ろ過して濃縮した。生成物を分取 HPLC (Waters 社、Sun Fire C18、 $30 \times 100\text{ mm}$ 、 $5\text{ }\mu\text{m}$; 0.1% TFA-水/アセトニトリル; 25 分間でアセトニトリル 50~75% のグラジエント) により精製した。 t_R : 1.13 分 (LC-MS2); ESI-MS: 515.3/516.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2)。

30

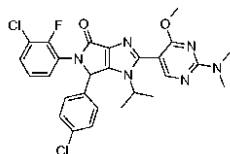
【1217】

実施例 184: 5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1218】

40

【化522】



表題化合物は、中間体 G および 中間体 W を使用した以外、実施例 29 に関して記載した手順と同様に調製した。生成物を分取 HPLC (Waters 社、Sun Fire C18、 $30 \times 100\text{ mm}$ 、 $5\text{ }\mu\text{m}$; 0.1% TFA-水/アセトニトリル; 16 分間でア

50

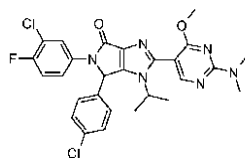
セトニトリル 50～70%のグラジエント)により精製すると、表題化合物が得られた。
 t_R : 1.26分(LC-MS2); ESI-MS: 555.3/557.1 [M+H]⁺(LC-MS2)。

【1219】

実施例185: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1220】

【化523】



10

表題化合物は、中間体Qおよび中間体Wを使用した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。生成物を分取HPLC(Waters社、Sun Fire C18、30×100mm、5μm; 0.1% TFA-水/アセトニトリル; 16分間でアセトニトリル 50～70%のグラジエント)により精製すると、表題化合物が得られた。
 t_R : 1.25分(LC-MS2); ESI-MS: 555.3/557.1 [M+H]⁺(LC-MS2)。

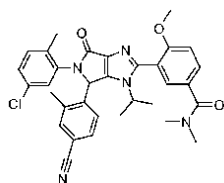
20

【1221】

実施例186: 3-[5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-N,N-ジメチルベンズアミド

【1222】

【化524】



30

表題化合物は、工程186.1からの生成物および中間体Mを使用した以外、実施例1に関して記載した手順と同様に調製した。この混合物をEtOAc中に希釈し、飽和NaHCO₃水溶液により抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、ろ過して濃縮した。残さを分取HPLC(Waters社、Sun Fire C18、30×100mm、5μm; 0.1% TFA-水/アセトニトリル; 25分間でアセトニトリル 50～75%のグラジエント)により精製すると、表題化合物が得られた。
 t_R : 1.05分(LC-MS2); ESI-MS: 582.2/584.2 [M+H]⁺(LC-MS2)。

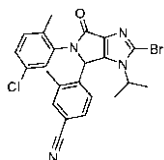
40

【1223】

工程186.1: 4-[2-ブromo-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-3-メチルベンズニトリル

【1224】

【化 5 2 5】



表題化合物は、工程 186. 2 からの生成物を使用した以外、工程 182. 1 に関して記載した手順と同様に調製した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン／EtOAc：7：3→3：7）により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R ：1. 10 分（LC-MS2）；ESI-MS：483. 1 / 485. 0 $[M+H]^+$ （LC-MS2）； R_f = 0. 69（EtOAc）。

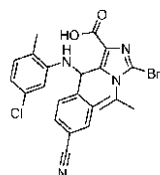
10

【1 2 2 5】

工程 186. 2：2-ブromo-5-[(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【1 2 2 6】

【化 5 2 6】



20

表題化合物は、工程 186. 3 からの生成物を使用した以外、工程 E1 に関して記載した手順と同様に調製した。 t_R ：1. 16 分（LC-MS2）；ESI-MS：501. 2 / 503. 3 $[M+H]^+$ （LC-MS2）。

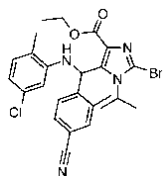
【1 2 2 7】

工程 186. 3：2-ブromo-5-[(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

30

【1 2 2 8】

【化 5 2 7】



表題化合物は、工程 182. 4 からの生成物を使用した以外、工程 E2 に関して記載した手順と同様に調製した。この反応混合物を室温で 4 日間攪拌した。この混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液により抽出した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) してろ過し、濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン／EtOAc、95：5→80：20）により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R ：1. 33 分（LC-MS2）；ESI-MS：529. 2 / 531. 1 $[M+H]^+$ （LC-MS2）。

40

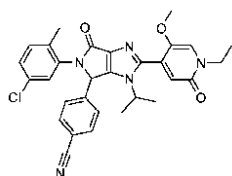
【1 2 2 9】

実施例 187：4-[5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(1-エチル-5-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

50

【 1 2 3 0 】

【化 5 2 8】



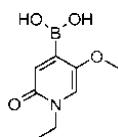
表題化合物は、中間体Hおよび工程187. 1からの生成物を使用した以外、実施例29
 に関して記載した手順と同様に調製した。この反応を110℃で1時間行った。この反応
 混合物をEtOAcに溶解し、飽和NaHCO₃水溶液により抽出した。有機層をブライ
 ンで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、ろ過して濃縮した。残さを分取HPLC(Waters社、Sun Fire C18、30×100mm、5μm; 0.1%TFA-水/
 アセトニトリル; 20分間でアセトニトリル5~100%のグラジエント)により精製す
 ると、表題化合物が得られた。t_R: 0.99分(LC-MS2); ESI-MS: 544.3 [M+H]⁺(LC-MS2); R_f=0.23(CH₂Cl₂/MeOH、9:1); ¹H-NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) ppm 7.88-7.74 (m, 3H), 7.58-7.41 (m, 3H), 7.28-7.03 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.19-4.05 (m, 1H), 4.00-3.86 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 1.97-1.83 (m, 3H), 1.36-1.21 (m, 6H), 0.60-0.40 (m, 3H).

【 1 2 3 1 】

工程187. 1: (1-エチル-5-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) ボロン酸

【 1 2 3 2 】

【化 5 2 9】



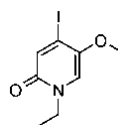
表題化合物は、工程187. 2からの生成物を使用した以外、中間体Sに関して記載した手順と同様に調製した。この反応を80℃で2時間行った。反応混合物をセライト上でろ過し、濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH、90:10)により精製すると、表題化合物が得られた。t_R: 0.40分(LC-MS2); ESI-MS: 198.1 [M+H]⁺(LC-MS2)。

【 1 2 3 3 】

工程187. 2: 1-エチル-4-ヨード-5-メトキシ-1H-ピリジン-2-オン

【 1 2 3 4 】

【化 5 3 0】



表題化合物は、工程187. 3からの生成物およびヨウ化エチルを使用した以外、工程100. 5に関して記載した手順と同様に調製した。この反応混合物を室温で30分間攪拌した。飽和NaHCO₃水溶液中を加えることにより、この反応混合物をクエンチし、EtOAcにより抽出した。有機層を乾燥(Na₂SO₄)してろ過し、濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH、99:1→97:3)により精製すると、表題化合物が得られた。t_R: 0.69分(LC-MS2); ESI-M

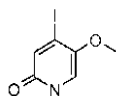
S : 280.0 [M+H]⁺ (LC-MS2) ; R_f = 0.60 (CH₂Cl₂/MeOH、9:1)。

【1235】

工程187.3: 4-ヨード-5-メトキシ-1H-ピリジン-2-オン

【1236】

【化531】



10

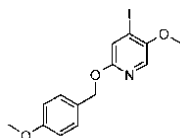
工程187.4からの生成物(440mg、1.2mmol)およびTFA(457μl、5.9mmol)のCH₂Cl₂(5mL)溶液を室温で10分間攪拌した。この反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液によりクエンチした。得られた懸濁液をろ過して固体を乾燥すると、表題化合物が得られた。t_R: 0.55分(LC-MS2) ; ESI-MS : 252.0 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【1237】

工程187.4: 4-ヨード-5-メトキシ-2-(4-メトキシベンジルオキシ)-ピリジン

【1238】

【化532】



20

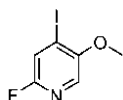
4-メトキシベンジルアルコール(342mg、2.1mmol)のDMF(5mL)溶液に、0℃でNaH(108mg、2.5mmol)を小分けにして加え、この混合物を30分間攪拌した。工程187.5からの生成物(545mg、2.1mmol)を滴下して加え、この混合物を80℃で5分間攪拌した。飽和NaHCO₃水溶液を加えることにより、この反応混合物をクエンチし、EtOAcにより抽出した。有機層を乾燥(Na₂SO₄)してろ過し、濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc、98:2→95:5)により精製すると、表題化合物が得られた。t_R: 1.28分(LC-MS2) ; ESI-MS : 372.1 [M+H]⁺ (LC-MS2) ; R_f = 0.28 (ヘプタン/EtOAc、9:1)。

【1239】

工程187.5: 2-フルオロ-4-ヨード-5-メトキシピリジン

【1240】

【化533】



40

工程187.6からの生成物(730mg、3.0mmol)、K₂CO₃(1.3g、9.2mmol)、およびヨウ化メチル(573μL、9.2mmol)のDMF(3mL)溶液を60℃で1時間攪拌した。飽和NaHCO₃水溶液によりこの反応混合物をクエンチし、EtOAcにより抽出した。有機層を乾燥(Na₂SO₄)してろ過し、濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc、97.5:2.5→95:5)により精製すると、表題化合物が得られた。t_R: 0.94分(LC-MS2) ; R_f = 0.32 (ヘプタン/EtOAc、9:1)。

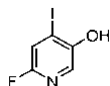
【1241】

50

工程 187. 6: 6-フルオロ-4-ヨード-ピリジン-3-オール

【1242】

【化534】



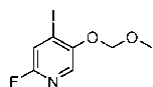
工程 187. 7からの生成物 (886 mg、3.1 mmol)、および 6 M HCl (3.1 mL、18.8 mmol) の THF (5 mL) 溶液を 60 °C で 1 時間撹拌した。飽和 NaHCO₃ 水溶液により反応混合物をクエンチし、EtOAc により抽出した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) してろ過し、濃縮した。この生成物をさらに精製することなく使用した。t_R: 0.75 分 (LC-MS2); ESI-MS: 240.1 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【1243】

工程 187. 7: 2-フルオロ-4-ヨード-5-メトキシメトキシ-ピリジン

【1244】

【化535】



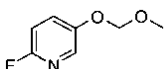
工程 187. 8からの生成物 (1 g、6.4 mmol) の THF (20 mL) 溶液に、-78 °C で t-BuLi (ヘキサン中 1.7 M、7.5 mL、12.7 mmol) を滴下して加え、この混合物を 30 分間撹拌した。次に、THF (10 mL) 中のヨウ素 (4.2 g、9.5 mmol) を加えた。混合物を温め、室温で 1 時間撹拌した。反応混合物を H₂O によりクエンチし、EtOAc により抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、ろ過して濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/EtOAc、100:0→95:5) により精製すると、表題化合物が得られた。t_R: 0.97 分 (LC-MS2); ESI-MS: 284.0 [M+H]⁺ (LC-MS2); R_f=0.31 (ヘプタン/EtOAc、9:1)。

【1245】

工程 187. 8: 2-フルオロ-5-メトキシメトキシ-ピリジン

【1246】

【化536】



5-フルオロ-2-ヒドロキシピリジン (4.9 g、43.2 mmol) の DMF (50 mL) 溶液に、0 °C で NaH (2.3 g、52.2 mmol) を小分けにして加え、この混合物を 0 °C で 10 分間撹拌した。クロロメチルメチルエーテル (3.6 mL、47.5 mmol) を滴下して加え、この混合物を室温で 30 分間撹拌した。水を添加することにより反応混合物をクエンチし、EtOAc により抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、ろ過して濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/EtOAc、97.5:2.5→92.5:7.5) により精製すると、表題化合物が得られた。t_R: 0.71 分 (LC-MS2); ESI-MS: 158.1 [M+H]⁺ (LC-MS2); R_f=0.33 (ヘプタン/EtOAc、9:1)。

【1247】

実施例 188: 4-[5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(2,4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-3-メチルベンゾニト

10

20

30

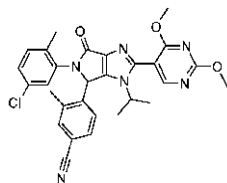
40

50

リル

【1248】

【化537】



10

表題化合物は、工程186. 1からの生成物および2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イルボロン酸を使用した以外、実施例1に関して記載した手順と同様に調製した。この反応混合物をEtOAc中に希釈し、飽和NaHCO₃水溶液により抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、ろ過して濃縮した。生成物を分取TLC(EtOAc)により、次に分取TLC(CH₂Cl₂/MeOH、9:1)により精製した。残さを分取HPLC(Waters社、Sun Fire C18、30×100mm、5μm; 0.1%TFA-水/アセトニトリル; 13分間でアセトニトリル50~75%のグラジエント)により精製すると、表題化合物が得られた。t_R: 1.09分(LC-MS2); ESI-MS: 543.4/545.2 [M+H]⁺ (LC-MS2); R_f: 0.24 (EtOAc)。

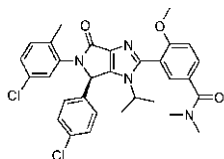
20

【1249】

実施例189: 3-[(R)-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-N, N-ジメチルベンズアミド

【1250】

【化538】



30

表題化合物は、実施例23のラセミ生成物の分取キラルHPLC分離(カラム: AD-H、20×200mm、流速7mL/分、n-ヘプタン/EtOH、50:50)後に得られた。t_R: 9.1分(カラム: AD-H、4.6×250mm、流速1mL/分、n-ヘプタン/EtOH、50:50)。

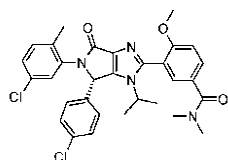
【1251】

実施例190: 3-[(S)-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-N, N-ジメチルベンズアミド

40

【1252】

【化539】



50

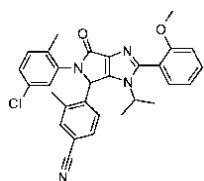
表題化合物は、実施例 23 のラセミ生成物の分取キラル HPLC 分離（カラム：AD-H、 20×200 mm、流速 7 mL/分 、*n*-ヘプタン/*E*tOH、50：50）後に得られた。 t_R ：4.3 分（カラム：AD-H、 4.6×250 mm、流速 1 mL/分 、*n*-ヘプタン/*E*tOH、50：50）。

【1253】

実施例 191：4-〔5-（5-クロロ-2-メチルフェニル）-3-イソプロピル-2-（2-メトキシフェニル）-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ〔3,4-d〕イミダゾール-4-イル〕-3-メチルベンゾニトリル

【1254】

【化540】



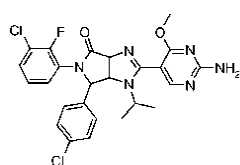
表題化合物は、工程 186.1 からの生成物および 2-メトキシフェニルボロン酸を使用した以外、実施例 1 に関して記載した手順と同様に調製した。この反応混合物を *E*tOAc 中に希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液により抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥（ Na_2SO_4 ）、ろ過して濃縮した。残さを分取 HPLC（Waters 社、Sun Fire C18、 30×100 mm、 $5 \mu\text{m}$ ；0.1% TFA-水/*アセトニトリル*；*アセトニトリル* 40～85% のグラジエント）により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R ：1.13/1.16 分（LC-MS2）；ESI-MS：511.3/513.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ （LC-MS2）； R_f ：0.57（*E*tOAc）。

【1255】

実施例 192：2-（2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル）-5-（3-クロロ-2-フルオロフェニル）-6-（4-クロロフェニル）-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1*H*-ピロロ〔3,4-d〕イミダゾール-4-オン

【1256】

【化541】



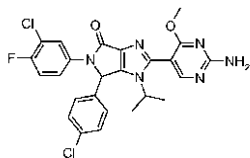
表題化合物は、中間体 G および 中間体 U を使用した以外、実施例 29 に関して記載した手順と同様に調製した。反応を 110°C で行った。残さを分取 HPLC（Waters 社、Sun Fire C18、 30×100 mm、 $5 \mu\text{m}$ ；0.1% TFA-水/*アセトニトリル*；16 分間で *アセトニトリル* 25～45% のグラジエント）により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R ：1.07 分（LC-MS2）；ESI-MS：527.2/529.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ （LC-MS2）。

【1257】

実施例 193：2-（2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル）-5-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-6-（4-クロロフェニル）-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1*H*-ピロロ〔3,4-d〕イミダゾール-4-オン

【1258】

【化 5 4 2】



表題化合物は、中間体Qおよび中間体Uを使用した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。反応を110℃で行った。残さを分取HPLC（Waters社、Sun Fire C18、30×100mm、5μm；0.1% TFA-水/アセトニトリル；16分間でアセトニトリル25～45%のグラジエント）により精製すると、表題化合物が得られた。t_R：1.10分（LC-MS2）；ESI-MS：527.2/529.3 [M+H]⁺（LC-MS2）。

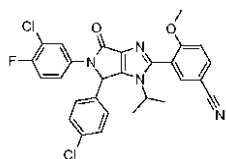
10

【1259】

実施例194：3-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-4-メトキシベンズニトリル

【1260】

【化 5 4 3】



20

表題化合物は、中間体Qおよび5-シアノ-2-メトキシフェニルボロン酸を使用し、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。反応を110℃で行った。残さをSFCクロマトグラフィー（カラム、2-EP、250×30mm、5μm、流速100mL/分、6分かけて20～25%のグラジエント）によって精製すると表題化合物が得られた。t_R：1.24分（LC-MS2）；ESI-MS：535.2/537.2 [M+H]⁺（LC-MS2）。

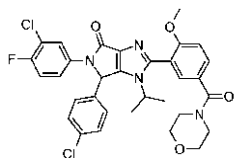
30

【1261】

実施例195：5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-2-[2-メトキシ-5-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1262】

【化 5 4 4】



40

表題化合物は、中間体Qおよび中間体Oを使用した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。反応を110℃で行った。残さをSFCクロマトグラフィー（カラム、2-EP、250×30mm、5μm、流速100mL/分、6分かけて17～22%のグラジエント）によって精製した。残さを分取HPLC（カラム：Sun Fire C18、30×100mm、5μm、流速：30mL/分、16分間でB50～70%のグラジエント；A=水中0.1% TFA、B=CH₃CN）により精製した。t_R：1.13分（LC-MS2）；ESI-MS：623.3/625.3 [M+H]⁺（LC

50

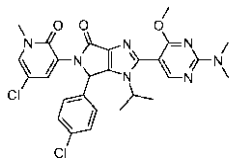
—MS 2)。

【1263】

実施例196：5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1264】

【化545】



10

表題化合物は、中間体Wおよび工程101.1からの生成物を使用した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。反応を110℃で行った。残さをフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH、95:5)により精製した。残さを分取HPLC(カラム:Sunfire C18、30×100mm、5μm、流速:30mL/分、20分間でB30%~70%のグラジエント;A=水中0.1%TFA、B=CH₃CN)により精製した。残さをSFCクロマトグラフィー(カラム、2-EP、250×30mm、5μm、流速100mL/分、11分かけて13~18%のグラジエント)によって精製した。t_R:1.13分(LC-MS2);ESI-MS:568.3/570.3[M+H]⁺(LC-MS2);R_f=0.15(CH₂Cl₂/MeOH、95:5);¹H-NMR(DMSO-d₆,400MHz)δ ppm 8.19(s,1H),7.89(d,1H),7.47(d,1H),7.45-7.35(m,2H),7.30-7.20(m,2H),6.68(s,1H),4.13-4.03(m,1H),3.87(s,3H),3.42(s,3H),3.16(s,6H),1.31(d,3H),0.50(d,3H).

20

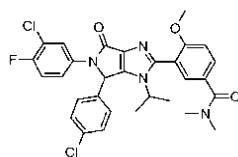
【1265】

実施例197:3-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-N,N-ジメチルベンズアミド

30

【1266】

【化546】



表題化合物は、中間体Qおよび中間体Mを使用した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。反応を110℃で行った。残さを分取HPLC(カラム:Sunfire C18、30×100mm、5μm、流速:30mL/分、16分間でB30~70%のグラジエント;A=水中0.1%TFA、B=CH₃CN)により精製した。t_R:1.14分(LC-MS3);ESI-MS:581.3/583.3[M+H]⁺(LC-MS3)。

40

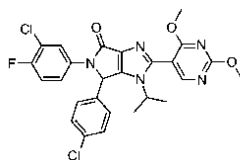
【1267】

実施例198:5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1268】

50

【化 5 4 7】



表題化合物は、中間体Qおよび2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イルボロン酸を使用し、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。反応を110℃で行った。残さをSFCクロマトグラフィー（カラム、D i o l、250×30mm、5μm、流速100mL/分、7分かけて22%のグラジエント）によりて精製した。t_R: 1.22分（LC-MS2）；ESI-MS: 542.2/544.2 [M+H]⁺（LC-MS2）。

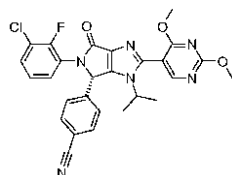
10

【1269】

実施例199: 4-[(S)-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

【1270】

【化 5 4 8】



20

表題化合物は、実施例79のラセミ生成物の分取キラルSFC分離（カラム: Chiralpak AD-H、30×250mm、流速100mL/分、s c C O₂/E t O H、70:30）後に得られた。t_R: 4.73分（カラム: Chiralpak AD-H、4.6×250mm、流速3mL/分、s c C O₂/E t O H、70:30）。

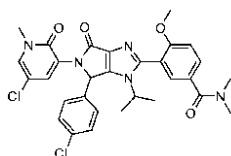
30

【1271】

実施例200: 3-[5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-N, N-ジメチルベンズアミド

【1272】

【化 5 4 9】



40

表題化合物は、工程101.1からの生成物および中間体Mを使用した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。反応混合物をE t O A c/水中に希釈し、E t O A cにより2回抽出した。合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、次に乾燥（Na₂SO₄）して濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー（CH₂Cl₂/MeOH、92.5:7.5）により精製した。残さを分取クロマトグラフィー（Waters社、Sun Fire C18、30×100mm、5μm；0.1% TFA-水/アセトニトリル；20分間でアセトニトリル5~100%のグラジエント）により

50

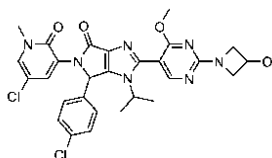
精製すると、表題化合物が得られた。 t_R : 0.99分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 594.3 / 596.3 $[M+H]^+$ (LC-MS2) ; R_f : 0.15 (CH_2Cl_2 / MeOH、92.5 : 7.5)。

【1273】

実施例201 : 5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-[2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-4-メトキシピリミジン-5-イル]-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1274】

【化550】



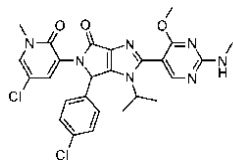
表題化合物は、工程101.1からの生成物および中間体AEを使用した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。反応混合物をEtOAc / 水中に希釈し、EtOAcにより2回抽出した。合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、次に乾燥 (Na_2SO_4) して濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / MeOH、92.5 : 7.5) により精製した。残さを分取クロマトグラフィー (Waters社、Sun Fire C18、30×100mm、5 μm ; 0.1% TFA-水 / アセトニトリル ; 20分間でアセトニトリル20~60%のグラジエント) により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R : 0.96分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 596.3 / 598.3 $[M+H]^+$ (LC-MS2) ; R_f : 0.14 (CH_2Cl_2 / MeOH、92.5 : 7.5)。

【1275】

実施例202 : 5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-2-(4-メトキシ-2-メチルアミノピリミジン-5-イル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1276】

【化551】



表題化合物は、工程101.1からの生成物および中間体Zを使用した以外、実施例29に関して記載した手順と同様に調製した。反応混合物をEtOAc / 水中に希釈し、EtOAcにより2回抽出した。合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、次に乾燥 (Na_2SO_4) して濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / MeOH、92.5 : 7.5) により精製した。残さを分取クロマトグラフィー (Waters社、Sun Fire C18、30×100mm、5 μm ; 0.1% TFA-水 / アセトニトリル ; 20分間でアセトニトリル30~60%のグラジエント) により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R : 1.02分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 554.2 / 556.2 $[M+H]^+$ (LC-MS2) ; R_f : 0.15 (CH_2Cl_2 / MeOH、92.5 : 7.5)。

【1277】

10

20

30

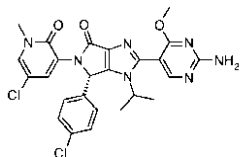
40

50

実施例 203: (S)-2-(2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1278】

【化552】



10

表題化合物は、実施例 159 のラセミ生成物の分取キラル SFC 分離後に得られた (カラム: Chiralpak IA、30×250mm、流速 140g/分、scCO₂/(MeOH/DCM、9:1+0.1%IPAm)、60:40)。t_R: 4.3 分 (カラム: Chiralpak IA、4.6×250mm、流速 3mL/分、scCO₂/(MeOH/DCM、9:1+1%IPAm)、65:35)。

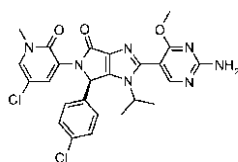
【1279】

実施例 204: (R)-2-(2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

20

【1280】

【化553】



30

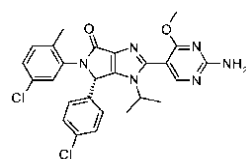
表題化合物は、実施例 159 のラセミ生成物の分取キラル SFC 分離後に得られた (カラム: Chiralpak IA、30×250mm、流速 140g/分、scCO₂/(MeOH/DCM、9:1+0.1%IPAm)、60:40)。t_R: 3.1 分 (カラム: Chiralpak IA、4.6×250mm、流速 3mL/分、scCO₂/(MeOH/DCM、9:1+1%IPAm)、65:35)。

【1281】

実施例 205: (S)-2-(2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1282】

【化554】



40

表題化合物は、実施例 37 のラセミ生成物の分取キラル SFC 分離後に得られた (カラム: Chiralpak IA、30×250mm、流速 140g/分、scCO₂/MeOH、72:28)。t_R: 4.35 分 (カラム: Chiralpak IA、4.6

50

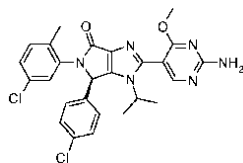
× 250 mm、流速 3 mL/分、s c C O 2 / M e O H、70 : 30)。

【1283】

実施例 206 : (R) - 2 - (2 - アミノ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

【1284】

【化 555】



10

表題化合物は、実施例 37 のラセミ生成物の分取キラル S F C 分離後に得られた (カラム : Chiralpak IA、30 × 250 mm、流速 140 g/分、s c C O 2 / M e O H、72 : 28)。t_R : 3.22 分 (カラム : Chiralpak IA、4.6 × 250 mm、流速 3 mL/分、s c C O 2 / M e O H、70 : 30)。

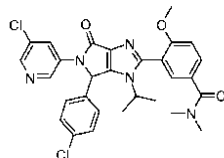
【1285】

実施例 207 : 3 - [6 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メトキシ - N, N - ジメチル - ベンズアミド

20

【1286】

【化 556】



中間体 A F (75 mg、0.16 mmol) の D M E / 水 / E t O H (1 mL、286 μL、143 μL) 溶液に、中間体 M (72 mg、0.32 mmol) および N a₂ C O₃ (52 mg、0.49 mmol) を加えた。この混合物を 5 分間脱気し、次に P d (P h₃)₂ C l₂ (12 mg、0.02 mmol) を加えた。この反応混合物をマイクロ波照射下、120 °C で 20 分間攪拌した。E t O A c および水を加え、相を分離した。有機相を乾燥 (N a₂ S O₄) してろ過し、濃縮した。残さを分取クロマトグラフィー (W a t e r s 社、S u n F i r e C 18、30 × 100 mm、5 μm ; 0.1 % T F A - 水 / アセトニトリル ; 20 分間でアセトニトリル 35 ~ 100 % のグラジエント) により精製すると、表題化合物が得られた。t_R : 1.05 分 (L C - M S 2) ; E S I - M S : 564.2 / 566.2 [M + H]⁺ (L C - M S 2)。

30

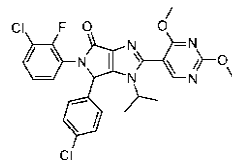
【1287】

実施例 208 : 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

40

【1288】

【化 557】



50

表題化合物は、中間体Gおよび2, 4-ジメトキシピリミジン-5-ボロン酸を使用した以外、実施例1に関して記載した手順と同様に調製した。反応混合物をEtOAc/水中に希釈し、EtOAcにより2回抽出した。合わせた有機抽出物を合わせ、乾燥(Na_2SO_4)して濃縮した。残さを分取クロマトグラフィー(Waters社、Sun Fire C18、 $30 \times 100 \text{ mm}$ 、 $5 \mu\text{m}$; 0.1% TFA-水/アセトニトリル; 16分間でアセトニトリル30~70%のグラジエント)により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R : 1.17分(LC-MS2); ESI-MS: 542.2/544.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2)。

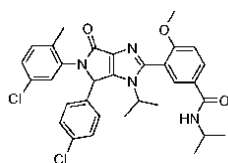
【1289】

10

実施例209: 3-[5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-2-イル]-N-イソプロピル-4-メトキシベンズアミド

【1290】

【化558】



20

表題化合物は、工程209.1からの生成物および中間体Mを使用した以外、実施例1に関して記載した手順と同様に調製した。反応混合物をEtOAc/水中に希釈し、EtOAcにより2回抽出した。合わせた有機抽出物を合わせ、乾燥(Na_2SO_4)して濃縮した。残さを実施例37のラセミ生成物の分取キラルSFC分離(カラム: Diol、 $30 \times 250 \text{ mm}$ 、流速 $100 \text{ mL}/\text{分}$ 、 $\text{scCO}_2/\text{MeOH}$ 、6分間でMeOH23~28%のグラジエント)により精製し、表題化合物を得た。 t_R : 1.20分(LC-MS2); ESI-MS: 591.1/593.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2)。

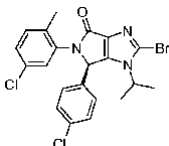
【1291】

30

工程209.1: (R)-2-ブromo-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

【1292】

【化559】



40

表題化合物は、ラセミ中間体Eの分取キラルSFC分離後に得られた(カラム: Chiralcel OD-H、 $30 \times 250 \text{ mm}$ 、流速 $140 \text{ g}/\text{分}$ 、 $\text{scCO}_2/\text{MeOH}$ 、70:30)、 t_R : 5.1分(カラム: Chiralcel OD-H、 $4.6 \times 250 \text{ mm}$ 、流速 $3 \text{ mL}/\text{分}$ 、 $\text{scCO}_2/\text{MeOH}$ 、70:30)。

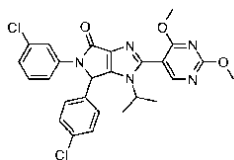
【1293】

実施例210: 5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

【1294】

50

【化 5 6 0】



表題化合物は、中間体 A G および 2, 4-ジメトキシピリミジン-5-ボロン酸を使用した以外、実施例 207 に関して記載した手順と同様に調製した。反応混合物を EtOAc / 水中に希釈し、EtOAc により 2 回抽出した。合わせた有機抽出物を合わせ、乾燥 (Na₂SO₄) して濃縮した。残さを分取クロマトグラフィー (Waters 社、Sun Fire C18、30×100mm、5 μm; 0.1% TFA-水 / アセトニトリル; 20 分間でアセトニトリル 35~100% のグラジエント) により精製すると、表題化合物が得られた。t_R: 1.21 分 (LC-MS2); ESI-MS: 524.2 / 526.1 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

10

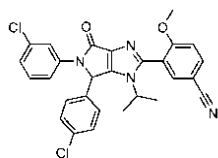
【1295】

実施例 211: 3-[5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-2-イル]-4-メトキシベンズニトリル

【1296】

20

【化 5 6 1】



表題化合物は、中間体 A G および 5-シアノ-2-メトキシ (methoxy) フェニルボロン酸を使用し、実施例 207 に関して記載した手順と同様に調製した。反応混合物を EtOAc / 水中に希釈し、EtOAc により 2 回抽出した。合わせた有機抽出物を合わせ、乾燥 (Na₂SO₄) して濃縮した。残さを分取クロマトグラフィー (Waters 社、Sun Fire C18、30×100mm、5 μm; 0.1% TFA-水 / アセトニトリル; 20 分間でアセトニトリル 35~100% のグラジエント) により精製すると、表題化合物が得られた。t_R: 1.24 分 (LC-MS2); ESI-MS: 517.2 / 519.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

30

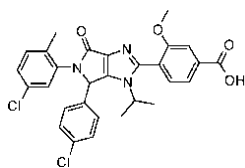
【1297】

実施例 212: 4-[5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-2-イル]-3-メトキシ安息香酸

【1298】

40

【化 5 6 2】



表題化合物は、中間体 E および 4-カルボキシ-2-メトキシフェニルボロン酸を使用した以外、実施例 1 に関して記載した手順と同様に調製した。反応混合物を EtOAc / 水中に希釈し、EtOAc により 2 回抽出した。合わせた有機抽出物を合わせ、乾燥 (N

50

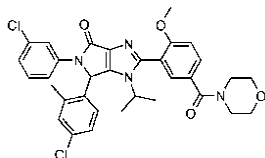
a₂SO₄)して濃縮した。残さを分取クロマトグラフィー(Waters社、Sun Fire C18、30×100mm、5μm; 0.1%TFA-水/アセトニトリル; 16分間でアセトニトリル50~100%のグラジエント)により精製すると、表題化合物が得られた。t_R: 1.14分(LC-MS2); ESI-MS: 550.2/552.2 [M+H]⁺(LC-MS2)。

【1299】

実施例213: 6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-1-イソプロピル-2-[2-メトキシ-5-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1300】

【化563】



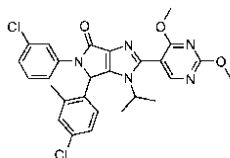
表題化合物は、中間体Oおよび工程214.1からの生成物を使用した以外、実施例207に関して記載した手順と同様に調製した。反応混合物をEtOAc/水中に希釈し、EtOAcにより2回抽出した。合わせた有機抽出物を合わせ、乾燥(Na₂SO₄)して濃縮した。残さを分取クロマトグラフィー(Waters社、Sun Fire C18、30×100mm、5μm; 0.1%TFA-水/アセトニトリル; 20分間でアセトニトリル35~100%のグラジエント)により精製すると、表題化合物が得られた。t_R: 1.21分(LC-MS2); ESI-MS: 619.3/621.4 [M+H]⁺(LC-MS2)。

【1301】

実施例214: 6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1302】

【化564】



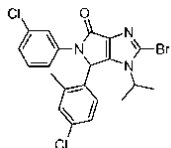
表題化合物は、工程214.1からの生成物および2,4-ジメトキシピリミジン-5-ボロン酸を使用した以外、実施例207に関して記載した手順と同様に調製した。反応混合物をEtOAc/水中に希釈し、EtOAcにより2回抽出した。合わせた有機抽出物を合わせ、乾燥(Na₂SO₄)して濃縮した。残さを分取クロマトグラフィー(Waters社、Sun Fire C18、30×100mm、5μm; 0.1%TFA-水/アセトニトリル; 20分間でアセトニトリル35~100%のグラジエント)により精製すると、表題化合物が得られた。t_R: 1.29分(LC-MS2); ESI-MS: 538.2/540.2 [M+H]⁺(LC-MS2)。

【1303】

工程214.1: 2-ブロモ-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1304】

【化 5 6 5】



表題化合物は、工程 2 1 4 . 2 からの生成物を使用した以外、実施例 6 4 に関して記載した手順と同様に調製した。この反応混合物を飽和 NaHCO_3 によりクエンチし、次に EtOAc により 2 回抽出した。合わせた有機抽出物を合わせ、乾燥 (Na_2SO_4) して濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/ EtOAc 、9 : 1) により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R : 1 . 2 8 分 (LC-MS 2) ; ESI-MS : 4 7 8 . 2 / 4 8 0 . 1 / 4 8 2 . 1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2)。

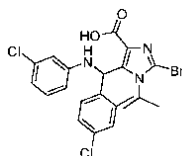
10

【1 3 0 5】

工程 2 1 4 . 2 : 2-ブロモ-5-[(4-クロロ-2-メチルフェニル)-(3-クロロフェニルアミノ)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【1 3 0 6】

【化 5 6 6】



20

表題化合物は、工程 2 1 4 . 3 からの生成物を使用した以外、工程 E 1 に関して記載した手順と同様に調製した。反応混合物を EtOAc / 水中に希釈し、 EtOAc により 2 回抽出した。合わせた有機抽出物を合わせ、乾燥 (Na_2SO_4) して濃縮すると、表題化合物が得られた。 t_R : 1 . 2 8 分 (LC-MS 2) ; ESI-MS : 4 9 6 . 1 / 4 9 8 . 1 / 5 0 0 . 2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2)。

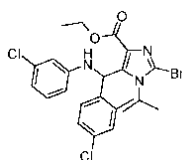
30

【1 3 0 7】

工程 2 1 4 . 3 : 2-ブロモ-5-[(4-クロロ-2-メチルフェニル)-(3-クロロフェニルアミノ)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【1 3 0 8】

【化 5 6 7】



40

表題化合物は、中間体 C および 3-クロロアニリンを使用し、工程 E 2 に関して記載した手順と同様に調製した。反応混合物を DCM / 水中に希釈し、相を分離した。有機相を乾燥 (Na_2SO_4) して濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/ EtOAc 、9 : 1) により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R : 1 . 4 7 分 (LC-MS 2) ; ESI-MS : 5 2 4 . 0 / 5 2 6 . 0 / 5 2 8 . 2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2)。

【1 3 0 9】

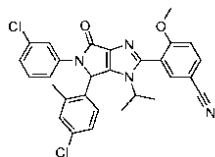
実施例 2 1 5 : 3-[(6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(3-クロロ

50

フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メトキシベンゾニトリル

【1310】

【化568】



10

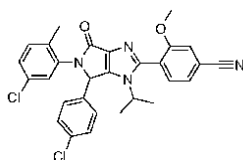
表題化合物は、工程214.1からの生成物および5-シアノ-2-メトキシフェニルボロン酸を使用した以外、実施例207に関して記載した手順と同様に調製した。反応混合物をEtOAc/水中に希釈し、EtOAcにより2回抽出した。合わせた有機抽出物を合わせ、乾燥(Na_2SO_4)して濃縮した。残さを分取クロマトグラフィー(Waters社、Sun Fire C18、 $30 \times 100 \text{ mm}$ 、 $5 \mu\text{m}$; 0.1% TFA-水/アセトニトリル; 20分間でアセトニトリル35~100%のグラジエント)により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R : 1.29分(LC-MS2); ESI-MS: 531.3/533.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2)。

【1311】

実施例216: 4-[5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 3 - メトキシベンゾニトリル

【1312】

【化569】



30

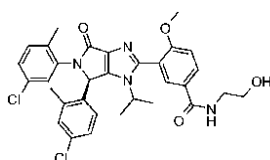
表題化合物は、中間体Eおよび中間体Sを使用した以外、実施例1に関して記載した手順と同様に調製した。反応混合物をEtOAc/水中に希釈し、EtOAcにより2回抽出した。合わせた有機抽出物を合わせ、乾燥(Na_2SO_4)して濃縮した。残さを分取クロマトグラフィー(Waters社、Sun Fire C18、 $30 \times 100 \text{ mm}$ 、 $5 \mu\text{m}$; 0.1% TFA-水/アセトニトリル; 16分間でアセトニトリル50~100%のグラジエント)により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R : 1.23分(LC-MS2); ESI-MS: 531.2/533.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2)。

【1313】

実施例217: 3-[(R)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - N-(2-ヒドロキシアチル) - 4 - メトキシベンズアミド

【1314】

【化570】



50

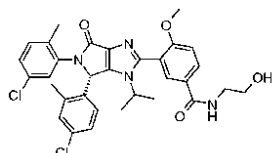
表題化合物は、ラセミ体の実施例 11 の分取キラルクロマトグラフィー分離後に得られた。(カラム: Chiralcel OD、30×250mm、ヘプタン/EtOH、85:15+0.1%DEA)。 t_R : 1.10/1.12分(LC-MS2);ESI-MS: 607.3/609.3 [M+H]⁺(LC-MS2)。

【1315】

実施例 218: 3-[(S)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシベンズアミド

【1316】

【化571】



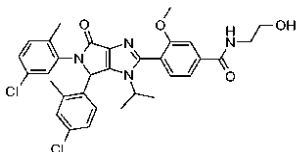
表題化合物は、ラセミ体の実施例 11 の分取キラルクロマトグラフィー分離後に得られた。(カラム: Chiralcel OD、30×250mm、ヘプタン/EtOH、85:15+0.1%DEA)。 t_R : 1.10/1.12分(LC-MS2);ESI-MS: 607.3/609.3 [M+H]⁺(LC-MS2)。

【1317】

実施例 219: 4-[6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-3-メトキシベンズアミド

【1318】

【化572】



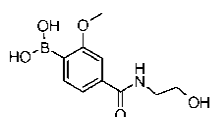
表題化合物は、中間体 F および工程 219.1 からの生成物を使用した以外、実施例 1 に関して記載した手順と同様に調製した。反応混合物を EtOAc/水中に希釈し、EtOAc により 2 回抽出した。合わせた有機抽出物を合わせ、乾燥 (Na₂SO₄) して濃縮した。残さを SFC (カラム: DEAP、30×250mm、流速 100mL/分、scCO₂/MeOH、6 分間で MeOH 20~25% のグラジエント) により精製した。 t_R : 1.09/1.12分(LC-MS2);ESI-MS: 607.4/609.2 [M+H]⁺(LC-MS2)。

【1319】

工程 219.1: (4-((2-ヒドロキシエチル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル) ボロン酸

【1320】

【化573】



10

20

30

40

50

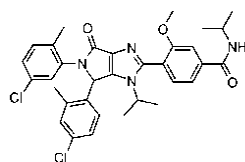
表題化合物は、4-カルボキシ-2-メトキシフェニルボロン酸およびエタノールアミンから、中間体Kに関して記載した手順と同様に調製した。溶媒を除去し、次に水およびEtOAcを加えた。相を分離し、水相をEtOAcにより2回抽出した。有機抽出物を合わせ、乾燥(Na_2SO_4)して濃縮した。残さをアセトニトリル中で粉末にすると、表題化合物が得られた。 t_R : 0.42分(LC-MS2); ESI-MS: 240.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2)。

【1321】

実施例220: 4-[6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-N-イソプロピル-3-メトキシベンズアミド

【1322】

【化574】



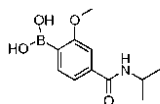
表題化合物は、中間体Fおよび工程220.1からの生成物を使用した以外、実施例1に関して記載した手順と同様に調製した。反応混合物をEtOAc/水中に希釈し、EtOAcにより2回抽出した。合わせた有機抽出物を合わせ、乾燥(Na_2SO_4)して濃縮した。残さを分取クロマトグラフィー(Waters社、Sun Fire C18、 $30 \times 100\text{mm}$ 、 $5\mu\text{m}$; 0.1% TFA-水/アセトニトリル; 16分間でアセトニトリル50~100%のグラジエント)により精製した。残さをSFC(カラム: DEAP、 $30 \times 250\text{mm}$ 、流速 $100\text{mL}/\text{分}$ 、 $\text{scCO}_2/\text{MeOH}$ 、MeOHのグラジエント: 6分間で15~20%)により精製し、表題化合物が得られた。 t_R : 1.25分(LC-MS2); ESI-MS: 605.4/607.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2)。

【1323】

工程220.1: (4-(イソプロピルカルバモイル)-2-メトキシフェニル)ボロン酸

【1324】

【化575】



表題化合物は、4-カルボキシ-2-メトキシフェニルボロン酸およびイソプロピルアミンから、中間体Kに関して記載した手順と同様に調製した。溶媒を除去し、次に水およびEtOAcを加えた。相を分離し、水相をEtOAcにより2回抽出した。有機抽出物を合わせ、乾燥(Na_2SO_4)して濃縮した。残さをアセトニトリル中で粉末にすると、表題化合物が得られた。 t_R : 0.63分(LC-MS2); ESI-MS: 238.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2)。

【1325】

実施例221: 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(2-エチルフェニル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1326】

10

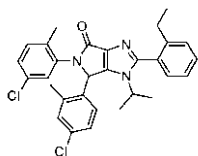
20

30

40

50

【化 5 7 6】



表題化合物は、中間体 F および 2-エチルフェニルボロン酸を使用した以外、実施例 1 に関して記載した手順と同様に調製した。反応混合物を EtOAc/水中に希釈し、EtOAc により 2 回抽出した。合わせた有機抽出物を合わせ、乾燥 (Na₂SO₄) して濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc、95:5→1:1) により精製した。残さを SFC (カラム: NH2 Reprosil 70、30×250mm、流速 100mL/分、scCO₂/MeOH、6 分間で MeOH 15~20% のグラジエント) により精製し、表題化合物が得られた。t_R: 1.42/1.47 分 (LC-MS2); ESI-MS: 518.2/520.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

10

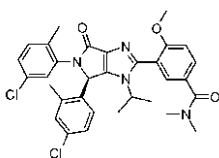
【1327】

実施例 222: 3-[(R)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-N,N-ジメチルベンズアミド

20

【1328】

【化 5 7 7】



表題化合物は、ラセミ体の実施例 9 の分取キラルクロマトグラフィー分離後に得られた。(カラム: Chiralcel OD、30×250mm、ヘプタン/EtOH、65:35)。t_R: 1.17/1.21 分 (LC-MS2); ESI-MS: 591.3/593.3 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

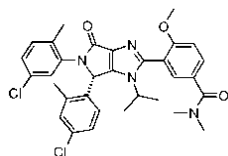
30

【1329】

実施例 223: 3-[(S)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-N,N-ジメチルベンズアミド

【1330】

【化 5 7 8】



表題化合物は、ラセミ体の実施例 9 の分取キラルクロマトグラフィー分離後に得られた。(カラム: Chiralcel OD、30×250mm、ヘプタン/EtOH、65:35)。t_R: 1.17/1.21 分 (LC-MS2); ESI-MS: 591.3/593.3 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

40

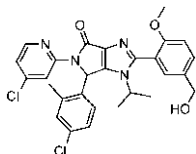
50

【1331】

実施例224：6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(4-クロロピリジン-2-イル)-2-(5-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェニル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1332】

【化579】



10

表題化合物は、中間体Iおよび工程224.1からの生成物を使用した以外、実施例1に関して記載した手順と同様に調製した。反応混合物をEtOAc/水中に希釈し、EtOAcにより2回抽出した。合わせた有機抽出物を合わせ、乾燥(Na_2SO_4)して濃縮した。残さを分取クロマトグラフィー(Waters社、Sun Fire C18、 $30 \times 100 \text{ mm}$ 、 $5 \mu\text{m}$ ；0.1% TFA-水/アセトニトリル；16分間でアセトニトリル50~90%のグラジエント)により精製した。残さをSFC(カラム：2-EP、 $30 \times 250 \text{ mm}$ 、流速100 mL/分、scCO₂/MeOH、MeOHのグラジエント：6分間で20~25%)により精製し、表題化合物が得られた。 t_R ：1.25分(LC-MS2)；ESI-MS：537.2/539.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2)。

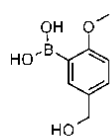
20

【1333】

工程224.1：(4-(イソプロピルカルバモイル)-2-メトキシフェニル)ボロン酸

【1334】

【化580】



30

表題化合物は、5-ホルミル-2-メトキシフェニルボロン酸から、実施例18に関して記載した手順と同様に調製した。反応混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAcにより2回抽出した。有機抽出物を合わせ、乾燥(Na_2SO_4)して濃縮すると、表題化合物が得られた。 t_R ：0.49分(LC-MS2)；ESI-MS：364.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2)。

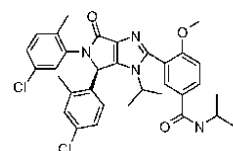
【1335】

実施例225：3-[(R)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-N-イソプロピル-4-メトキシベンズアミド

40

【1336】

【化581】



表題化合物は、ラセミ体の実施例12の分取キラルSFC分離後に得られた(カラム：

50

Chiralcel OD-H、 30×250 mm、流速 80 mL/分 、 $\text{scCO}_2/\text{EtOH}/2$ -プロピルアミン、 $75:25:0.25$ 。 t_R : 8.06 分 (カラム: Chiralpak IA、 4.6×250 mm、流速 3 mL/分 、 $\text{scCO}_2/\text{EtOH}/2$ -プロピルアミン、 $80:20:0.2$)。ESI-MS: $605.3/607.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2)。

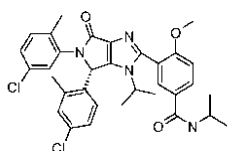
【1337】

実施例 226: 3-[(S)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-N-イソプロピル-4-メトキシベンズアミド

10

【1338】

【化582】



表題化合物は、ラセミ体の実施例 12 の分取キラル SFC 分離後に得られた (カラム: Chiralcel OD-H、 30×250 mm、流速 80 mL/分 、 $\text{scCO}_2/\text{EtOH}/2$ -プロピルアミン、 $75:25:0.25$)。 t_R : 4.67 分 (カラム: Chiralpak IA、 4.6×250 mm、流速 3 mL/分 、 $\text{scCO}_2/\text{EtOH}/2$ -プロピルアミン、 $80:20:0.2$)。ESI-MS: $605.3/607.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2)。

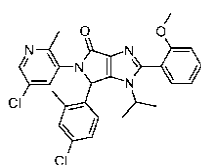
20

【1339】

実施例 227: 6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(5-クロロ-2-メチルピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-2-(2-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1340】

【化583】



30

工程 227. 1 からの生成物 (100 mg 、 0.18 mmol) および HATU (106 mg 、 0.28 mmol) の DMF (1.5 mL) 溶液に、DIPEA ($66 \mu\text{L}$ 、 0.38 mmol) を加え、この混合物をマイクロ波照射下、 105°C で 30 分間攪拌した。粗製物を分取 HPLC (Waters 社、Sun Fire C18、 $30 \times 100 \text{ mm}$ 、 $5 \mu\text{m}$; 0.1% TFA-水/アセトニトリル; 20 分間でアセトニトリル $5 \sim 100\%$ のグラジエント) により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R : 1.25 分 (LC-MS2); ESI-MS: $521.2/523.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2)。

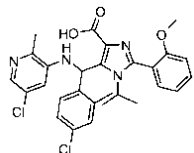
40

【1341】

工程 227. 1: 5-[(4-クロロ-2-メチルフェニル)-(5-クロロ-2-メチルピリジン-3-イルアミノ)-メチル]-1-イソプロピル-2-(2-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【1342】

【化 5 8 4】



工程 2 2 7. 2 からの生成物 (2 2 0 m g、0. 3 9 m m o l) のジオキサン／H₂O (3. 7 m L、4 : 1) 溶液に、L i O H. H₂O (2 5 m g、0. 6 0 m m o l) を加え、この混合物を 6 0 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物を 1 0 % クエン酸溶液に注ぎ入れ、1 0 分間攪拌した。混合物を E t O A c により抽出した。有機層を乾燥 (N a₂ S O₄) してろ過し、濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン／E t O A c) により精製した。t_R : 1. 1 6 分 (L C - M S 2) ; E S I - M S : 5 3 9. 2 / 5 4 1. 2 [M+H]⁺ (L C - M S 2)。

10

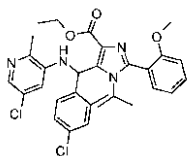
【1 3 4 3】

工程 2 2 7. 2 : 5 - [(4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - (5 - クロロ - 2 - メチル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - メチル] - 1 - イソプロピル - 2 - (2 - メトキシ - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

【1 3 4 4】

【化 5 8 5】

20



工程 2 2 7. 6 からの生成物 (3 0 0 m g、0. 5 7 6 m m o l) の C H₂ C l₂ (5 m l) 溶液に、工程 2 2 7. 3 からの生成物 (2 0 0 m g、1. 4 0 3 m m o l) を加え、この混合物を 4 0 °C で 2 0 時間攪拌した。この反応混合物を E t O A c 中に希釈し、クエン酸 (1 0 %) により抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥 (N a₂ S O₄)、ろ過して濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン／E t O A c) により精製した。t_R : 1. 4 0 分 (L C - M S 2) ; E S I - M S : 5 6 7. 2 / 5 6 9. 2 [M+H]⁺ (L C - M S 2)。

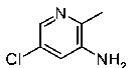
30

【1 3 4 5】

工程 2 2 7. 3 : 5 - クロロ - 2 - メチル - ピリジン - 3 - イルアミン

【1 3 4 6】

【化 5 8 6】



40

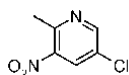
表題化合物は、工程 2 2 7. 4 からの生成物を使用し、実施例 1 0 0. 4 に関して記載した手順と同様に調製した。この反応を E t O H 中、室温で 2 0 時間行った。抽出後、生成物は精製することなく使用した。t_R : 0. 4 2 分 (L C - M S 2) ; E S I - M S : 1 4 3. 0 / 1 4 5. 0 [M+H]⁺ (L C - M S 2)。

【1 3 4 7】

工程 2 2 7. 4 : 5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ニトロ - ピリジン

【1 3 4 8】

【化 5 8 7】



H₂O (25 mL) 中の工程 227.5 からの生成物 (9.9 g、23.4 mmol) の懸濁液に濃 HCl (25 mL、304 mmol) を加え、この混合物を 100℃ で 20 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、Et₂O により抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、ろ過して濃縮した。生成物をさらに精製することなく、次の工程に使用した。t_R: 0.80 分 (LC-MS2)。

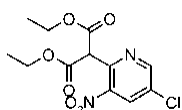
10

【1349】

工程 227.5: 2-(5-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル)-マロン酸ジエチルエステル

【1350】

【化 5 8 8】



NaH (2 g、50 mmol) の DMF (30 mL) 溶液に、ジエチルマロネート (7.9 mL、52 mmol) を加え、この混合物を室温で 10 分間攪拌した。2,5-ジクロロ-3-ニトロピリジン (5 g、25.9 mmol) の DMF (10 mL) 溶液を加え、この混合物を 40℃ で 2 時間攪拌した。この反応混合物を濃縮した。残さを H₂O に溶解し、2M HCl により pH を 7 に調節した。この水溶液を Et₂O により抽出した。有機層を H₂O で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、ろ過して濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/EtOAc) により精製した。t_R: 1.07 分 (LC-MS2); ESI-MS: 317.2/319.1 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

20

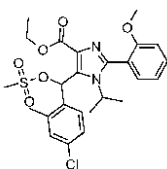
【1351】

工程 227.6: 5-[(4-クロロ-2-メチルフェニル)-メタンスルホニルオキシ-メチル]-1-イソプロピル-2-(2-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

30

【1352】

【化 5 8 9】



中間体 D (3.3 g、7.6 mmol) および Et₃N (2.6 mL、18.7 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液に、0℃ で MsCl (1.2 mL、15.4 mmol) を加え、この混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を冷水に注ぎ入れ、CH₂Cl₂ により抽出した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) してろ過し、濃縮した。この生成物をさらに精製することなく使用した。t_R: 1.44 分 (LC-MS2); ESI-MS: 457 (MeOH を使用した反応) [M+H]⁺ (LC-MS2)。

40

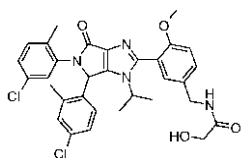
【1353】

実施例 228: N-{3-[6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-4-メトキシベンジル}-2-ヒドロキシアセトアミド

50

【1354】

【化590】



K₂CO₃ (56 mg、0.41 mmol) を含む MeOH (2.7 mL) に、工程 228.1 からの生成物 (106 mg、0.16 mmol) を溶解した。この反応混合物を室温で3時間攪拌した。この混合物を EtOAc / 水中に希釈し、EtOAc により2回抽出した。有機抽出物を合わせ、乾燥 (Na₂SO₄) して濃縮した。残さを EtOAc 中で粉末にすると、表題化合物が得られた。t_R: 1.15 分 (LC-MS2); ESI-MS: 607.3 / 609.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

10

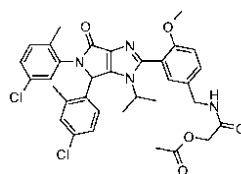
【1355】

工程 228.1: 酢酸 {3-[6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-4-メトキシベンジルカルバモイル}-メチルエステル

【1356】

【化591】

20



TEA (27 μL、0.20 mmol) を含む THF (1.6 mL) に、実施例 16 からの生成物 (90 mg、0.16 mmol) を溶解し、次に塩化アセトキシアセチル (19 μL、0.18 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で30分間攪拌した。次に、この混合物を濃縮すると、表題化合物が得られた。t_R: 1.24 分 (LC-MS2); ESI-MS: 649.3 / 651.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

30

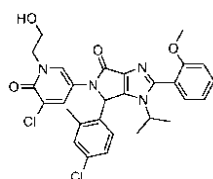
【1357】

実施例 229: 5-[5-クロロ-1-(2-ヒドロキシーエチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-2-(2-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1358】

【化592】

40



表題化合物は、工程 229.1 からの生成物を使用し、実施例 227 に関して記載した手順と同様に調製した。反応は 110 °C で 45 分間行った。t_R: 1.04 分 (LC-MS2); ESI-MS: 567.2 / 569.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【1359】

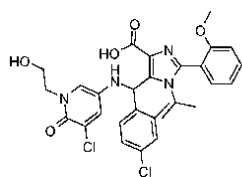
工程 229.1: 5-[5-クロロ-1-(2-ヒドロキシーエチル)-6-オキソ-

50

1, 6-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ] - (4-クロロ-2-メチルフェニル) - メチル] - 1-イソプロピル-2-(2-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【1360】

【化593】



10

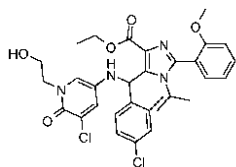
表題化合物は、工程229.2からの生成物を使用し、工程227.1に関して記載した手順と同様に調製した。 t_R : 0.93分(LC-MS2); ESI-MS: 585.2/587.2 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

【1361】

工程229.2: 5-[[5-クロロ-1-(2-ヒドロキシーエチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ] - (4-クロロ-2-メチルフェニル) - メチル] - 1-イソプロピル-2-(2-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【1362】

【化594】



20

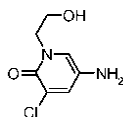
表題化合物は、工程227.6および229.3からの生成物を使用し、工程227.2に関して記載した手順と同様に調製した。 t_R : 1.18分(LC-MS2); ESI-MS: 613.2/615.2 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

【1363】

工程229.3: 5-アミノ-3-クロロ-1-(2-ヒドロキシーエチル)-1H-ピリジン-2-オン

【1364】

【化595】



30

40

工程229.4において調製した化合物(3.4g、18.1mmol)、鉄粉(3g、54.3mmol)、EtOH(68mL)、および飽和NH₄Cl(17mL)水溶液の混合物を1時間還流して攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、セライトパッドによりろ過して濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH、99:1)により精製すると、表題化合物が得られた。ESI-MS: 189 $[M+H]^+$ (LC-MS2); R_f = 0.17 (CH₂Cl₂/MeOH、99:1)。

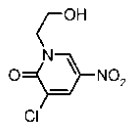
【1365】

工程229.4: 3-クロロ-1-(2-ヒドロキシーエチル)-5-ニトロ-1H-ピリジン-2-オン

【1366】

50

【化 5 9 6】



DMF (60 mL) 中、工程 229. 5 において調製した化合物 (12 g、69 mmol) および K_2CO_3 (19 g、138 mmol) の冷 (0℃) 混合物に、2-ブロモエタノール (17.2 g、138 mmol) を滴下して加えた。この反応混合物を室温まで温め、48 時間攪拌し、0℃に冷却して、氷冷水をゆっくり添加することによりクエンチし、2 時間攪拌した。得られた沈殿物を真空ろ過により集めると、11 g の表題化合物が得られた。ESI-MS: 217 [M-H]⁻ (LC-MS2); $R_f = 0.27$ (CH₂Cl₂/MeOH、95:5)。

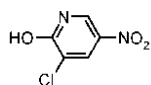
10

【1367】

工程 229. 5: 3-クロロ-5-ニトロピリジン-2-オール

【1368】

【化 5 9 7】



20

内部温度を 60℃未満に維持して、2-ヒドロキシ-5-ニトロピリジン (17 g、121 mmol) の温 (50℃) 濃 HCl 溶液 (80 mL) に、水 (70 mL) 中の NaClO₃ (4.5 g、42.5 mmol) を滴下して加えた。反応混合物を 15 分間攪拌し、次に 0℃に冷却した。得られた沈殿物を吸引ろ過により集めて乾燥すると、表題化合物が 19.7 g 得られた。ESI-MS: 173 [M-H]⁻ (LC-MS2); $R_f = 0.55$ (ヘキサン/EtOAc、1:1)。

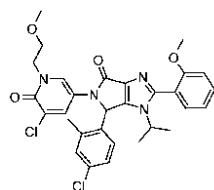
【1369】

実施例 230: 5-[5-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-2-(2-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

30

【1370】

【化 5 9 8】



40

表題化合物は、工程 230. 1 からの生成物を使用し、実施例 227 に関して記載した手順と同様に調製した。粗製物を分取 HPLC (Waters 社、Sun Fire C18、30×100 mm、5 μm; 0.1% TFA-水/アセトニトリル; 20 分間でアセトニトリル 5~100% のグラジエント) により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R : 1.14 分 (LC-MS2); ESI-MS: 581.2/583.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【1371】

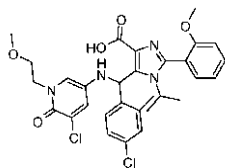
工程 230. 1: 5-[5-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ]-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)

50

ーメチル]ー1ーイソプロピルー2ー(2ーメトキシフェニル)ー1Hーイミダゾール
ー4ーカルボン酸

【1372】

【化599】



10

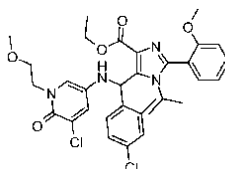
表題化合物は、工程230.2からの生成物を使用し、工程227.1に関して記載した手順と同様に調製した。反応混合物を CH_2Cl_2 に溶解し、ジメチルアミン塩酸塩(1当量)および MeOH を1滴添加した。この混合物を室温で1時間攪拌し、次に濃縮した。残さを CH_2Cl_2 中に懸濁させて、ろ過した。母液を濃縮した。粗製物を分取HPLC(Waters社、Sun Fire C18、 $30 \times 100\text{mm}$ 、 $5\mu\text{m}$; 0.1% TFA-水/アセトニトリル; 20 分間でアセトニトリル $5 \sim 100\%$ のグラジエント)により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R : 1.00 分(LC-MS2);ESI-MS: $599.3/601.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2)。

【1373】

工程230.2:5ー[[5ークロロー1ー(2ーメトキシエチル)ー6ーオキソー1,6ージヒドロピリジンー3ーイルアミノ]ー(4ークロロー2ーメチルフェニル)ーメチル]ー1ーイソプロピルー2ー(2ーメトキシフェニル)ー1Hーイミダゾールー4ーカルボン酸エチルエステル

【1374】

【化600】



30

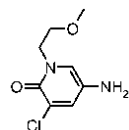
表題化合物は、工程227.6および工程230.3からの生成物を使用して、工程227.2に関して記載した手順と同様に調整した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc、 $1:1 \rightarrow 0:100$)により精製した。 t_R : 1.28 分(LC-MS2);ESI-MS: $627.3/629.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2)。

【1375】

工程230.3:5ーアミノー3ークロロー1ー(2ーメトキシエチル)ー1Hーピリジンー2ーオン

【1376】

【化601】



40

表題化合物は工程230.4において調製した化合物を使用した以外、工程229.4において記載した手順と同様に調製した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、 $95:5$)により精製すると、表題化合物が得られた。ESI-MS: 203 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2); $R_f=0.28$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)

50

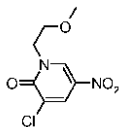
、 99.75 : 0.25)。

【1377】

工程230.4: 3-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-5-ニトロ-1H-ピリジン-2-オン

【1378】

【化602】



10

表題化合物は、1-ブロモ-2-メトキシエタンを使用した以外、工程229.5において記載した手順と同様に調製した。この反応混合物を室温まで温めて4時間攪拌し、70℃に加熱して4時間攪拌し、氷冷水を添加することによりクエンチした。得られた沈殿物を吸引ろ過により集めると、表題化合物が得られた。ESI-MS: 233 [M-H]⁻ (LC-MS2); R_f = 0.33 (CH₂Cl₂/MeOH、95:5)。

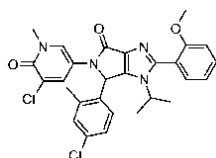
【1379】

実施例231: 5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-2-(2-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

20

【1380】

【化603】



表題化合物は、工程231.1からの生成物を使用し、実施例227に関して記載した手順と同様に調製した。反応は110℃で45分間行った。粗製物を分取HPLC (Waters社、Sun Fire C18、30×100mm、5μm; 0.1% TFA-水/アセトニトリル; 20分間でアセトニトリル5~100%のグラジエント) により精製すると、表題化合物が得られた。t_R: 1.10分 (LC-MS2); ESI-MS: 537.2/539.1 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

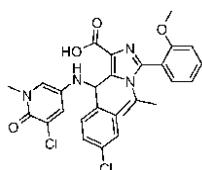
30

【1381】

工程231.1: 5-[(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-メチル]-1-イソプロピル-2-(2-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【1382】

【化604】



40

表題化合物は、工程231.2からの生成物を使用し、工程230.1に関して記載した手順と同様に調製した。t_R: 0.97分 (LC-MS2); ESI-MS: 555.2/557.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

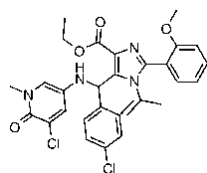
50

【1383】

工程231. 2: 5-[(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-イルアミノ)-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-メチル]-1-イソプロピル-2-(2-メトキシ-フェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【1384】

【化605】



10

表題化合物は、工程227. 6およびJ3からの生成物を使用し、工程227. 2に関して記載した手順と同様に調製した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン／EtOAc、1:1→0:100）により精製した。 t_R : 1.26分（LC-MS2）；ESI-MS: 583.2/585.2 $[M+H]^+$ （LC-MS2）。

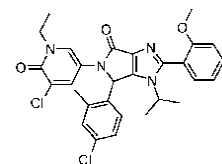
【1385】

実施例232: 5-(5-クロロ-1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-1-イソプロピル-2-(2-メトキシ-フェニル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

20

【1386】

【化606】



30

表題化合物は、工程232. 1からの生成物を使用し、実施例227に関して記載した手順と同様に調製した。この反応をマイクロ波照射下、100℃で5.5時間、および110℃で4時間行った。反応混合物を10%クエン酸溶液に注ぎ入れ、10分間攪拌した。この混合物をCH₂Cl₂により抽出した。有機層を乾燥（Na₂SO₄）してろ過し、濃縮した。粗製物を分取HPLC（Waters社、Sun Fire C18、30×100mm、5μm；0.1%TFA-水／アセトニトリル；20分間でアセトニトリル5～100%のグラジエント）により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R : 1.12分（LC-MS2）；ESI-MS: 551.2/553.2 $[M+H]^+$ （LC-MS2）。

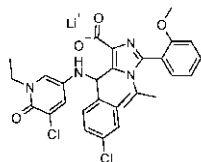
【1387】

工程232. 1: 5-[(5-クロロ-1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-イルアミノ)-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-メチル]-1-イソプロピル-2-(2-メトキシ-フェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸アニオン

40

【1388】

【化 6 0 7】



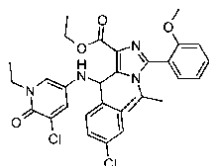
表題化合物は、工程 2 3 2. 2 からの生成物を使用し、工程 2 2 7. 1 に関して記載した手順と同様に調製した。完結後、この反応混合物を濃縮した。得られたリチウム塩をさらに精製することなく使用した。 t_R : 1. 0 4 分 (LC-MS 2); ESI-MS: 5 6 9. 2 / 5 7 1. 2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)。

【1 3 8 9】

工程 2 3 2. 2: 5-[(5-クロロ-1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-メチル]-1-イソプロピル-2-(2-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【1 3 9 0】

【化 6 0 8】



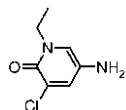
表題化合物は、工程 2 2 7. 6 および 2 3 2. 3 からの生成物を使用し、工程 2 2 7. 2 に関して記載した手順と同様に調製した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/EtOAc、7:3→0:100) により精製した。 t_R : 1. 3 0 分 (LC-MS 2); ESI-MS: 5 9 7. 3 / 5 9 9. 3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)。

【1 3 9 1】

工程 2 3 2. 3: 5-アミノ-3-クロロ-1-エチル-1H-ピリジン-2-オン

【1 3 9 2】

【化 6 0 9】



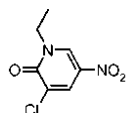
表題化合物は、工程 2 3 2. 4 において調製した化合物を使用した以外、工程 2 2 9. 4 において記載した手順と同様に調製した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH、95:5) により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R : 2. 3 9 分 (HPLC 3); R_f = 0. 1 4 (CH₂Cl₂/MeOH、9:1)。

【1 3 9 3】

工程 2 3 2. 4: 3-クロロ-1-エチル-5-ニトロ-1H-ピリジン-2-オン

【1 3 9 4】

【化 6 1 0】



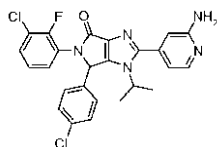
表題化合物は、ヨウ化エチルを使用した以外、工程 229.5 において記載した手順と同様に調製した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン／EtOAc、92：8）により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R ：3.49 分（HPLC2）；ESI-MS：203 [M+H]⁺（LC-MS2）； R_f = 0.49（ヘキサン／EtOAc、1：1）。

【1395】

実施例 233：2-（2-アミノピリジン-4-イル）-5-（3-クロロ-2-フルオロフェニル）-6-（4-クロロフェニル）-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1396】

【化 611】



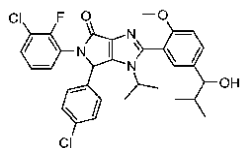
表題化合物は、中間体 G および 4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン-2-アミンを使用した以外、実施例 1 に関して記載した手順と同様に調製した。後処理後、残さを Et₂O およびヘキサン中で粉末にすると、表題化合物が得られた。 t_R ：0.96 分（LC-MS2）；ESI-MS：496.2/498.2 [M+H]⁺（LC-MS2）。

【1397】

実施例 234：5-（3-クロロ-2-フルオロフェニル）-6-（4-クロロフェニル）-2-〔5-（1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）-2-メトキシフェニル〕-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1398】

【化 612】



工程 234.1（90 mg、0.17 mmol）からの生成物の THF（3 mL）溶液に、0℃で臭化イソプロピルマグネシウム（1M）（1.1 mL、1.1 mmol）を加え、この混合物を 0℃で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を H₂O によりクエンチし、EtOAc により抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥（Na₂SO₄）、ろ過して濃縮した。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン／EtOAc、100：0→20：80）により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R ：1.26 分（LC-MS2）；ESI-MS：582.3/584.3 [M+H]⁺（LC-MS2）。

【1399】

工程 234.1：3-〔5-（3-クロロ-2-フルオロフェニル）-6-（4-クロロフェニル）-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル〕-4-メトキシベンズアルデヒド

【1400】

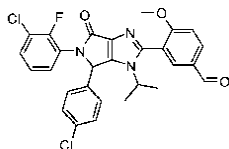
10

20

30

40

【化 6 1 3】



表題化合物は、中間体Gおよび5-ホルミル-2-メトキシフェニルボロン酸を使用し、実施例1に関して記載した手順と同様に調製した。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー（ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、100:0→90:10）により精製し、次にMPLC（カラム：x Bridge C18、 $30 \times 100\text{mm}$ 、流速：30 mL/分、4分間でB5～60%；A=水中0.1% TFA、B= CH_3CN 中0.1% TFA）により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R ：1.17分（LC-MS2）；ESI-MS：538.3/540.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ （LC-MS2）。

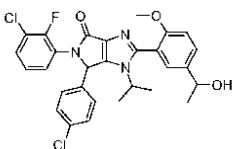
10

【1401】

実施例235：5-（3-クロロ-2-フルオロフェニル）-6-（4-クロロフェニル）-2-〔5-（1-ヒドロキシエチル）-2-メトキシフェニル〕-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1402】

【化 6 1 4】



20

表題化合物は、臭化メチルマグネシウムを使用し、実施例234に関して記載した手順と同様に調製した。抽出後、残さをMPLC（カラム：x Bridge C18、 $30 \times 100\text{mm}$ 、流速：30 mL/分、4分間でB5～60%から3分間でB100%；A=水中0.1% TFA、B= CH_3CN 中0.1% TFA）により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R ：1.16分（LC-MS2）；ESI-MS：554.3/556.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ （LC-MS2）。

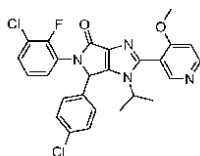
30

【1403】

実施例236：5-（3-クロロ-2-フルオロフェニル）-6-（4-クロロフェニル）-1-イソプロピル-2-（4-メトキシピリジン-3-イル）-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1404】

【化 6 1 5】



40

表題化合物は、中間体Gおよび2-メトキシ-5-ピリジンボロン酸を使用し、実施例1に関して記載した手順と同様に調製した。生成物を分取HPLC（Waters社、Sun Fire C18、 $30 \times 100\text{mm}$ 、 $5\mu\text{m}$ ；0.1% TFA-水/アセトニトリル；16分間でアセトニトリル40～80%のグラジエント）により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R ：1.20分（LC-MS2）；ESI-MS：511.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ （LC-MS2）。

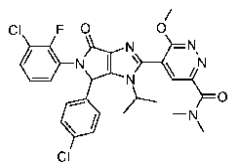
50

【1405】

実施例237：5-（5-（3-クロロ-2-フルオロフェニル）-6-（4-クロロフェニル）-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル）-6-メトキシ-N,N-ジメチルピリダジン-3-カルボキサミド

【1406】

【化616】



10

表題化合物は、中間体Gおよび工程237.1からの生成物を使用し、実施例1に関して記載した手順と同様に調製した。反応を90℃で行った。抽出後、生成物を分取MPLC（Waters社、Sun Fire C18、30×100mm、5μm；0.1% TFA-水/アセトニトリル；16分間でアセトニトリル40～80%のグラジエント）により精製すると、表題化合物が得られた。t_R：1.10分（LC-MS2）；ESI-MS：583.1/585.1 [M+H]⁺（LC-MS2）。

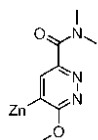
【1407】

工程237.1：（6-（ジメチルカルバモイル）-3-メトキシピリダジン-4-イル）亜鉛

20

【1408】

【化617】



表題化合物は、工程237.2からの生成物を使用し、工程96.2に関して記載した手順と同様に調製した。

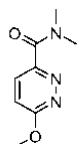
30

【1409】

工程237.2：6-メトキシ-N,N-ジメチルピリダジン-3-カルボキサミド

【1410】

【化618】



40

6-メトキシピリダジン（mehoxyppyridazine）-3-カルボン酸（carboxylic acid）（1.56g、10.12mmol）のTHF（21mL）溶液に1-クロロ-N,N,2-トリメチル-1-プロペニルアミン（1.87mL、14.17mmol）を5℃で加え、この混合物を室温で1時間攪拌した。THF中2Mのジメチルアミン（20.2mL、40.5mmol）を加え、この混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をEtOAcにより希釈し、H₂Oにより抽出した。有機層を乾燥（Na₂SO₄）してろ過し、濃縮すると表題化合物が得られた。t_R：0.46分（LC-MS2）；ESI-MS：182.1 [M+H]⁺（LC-MS2）。

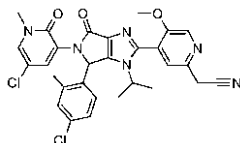
【1411】

50

実施例 238: 2-(4-(5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-2-イル)-5-メトキシピリジン-2-イル)アセトニトリル

【1412】

【化619】



10

表題化合物は、工程 238. 1 および 238. 4 からの生成物を使用した以外、実施例 29 に関して記載した手順と同様に得た。この反応混合物を EtOAc 中に希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液により抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、ろ過して濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH、100:0→40:60) により精製した。t_R: 1.00 分 (LC-MS2); ESI-MS: 577.1/579.1 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

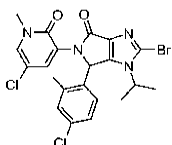
【1413】

工程 238. 1: 2-ブromo-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4(1H)-オン

20

【1414】

【化620】



表題化合物は、工程 238. 2 からの生成物を使用した以外、工程 91. 1 に関して記載した手順と同様に得た。この反応混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液により抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、ろ過して濃縮した。この生成物をさらに精製することなく使用した。t_R: 1.06 分 (LC-MS2); ESI-MS: 509.0/511.0/513.0 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

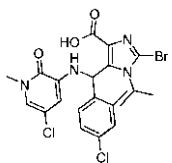
30

【1415】

工程 238. 2: 2-ブromo-5-[(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イルアミノ)-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【1416】

【化621】



40

表題化合物は、工程 238. 3 からの生成物を使用した以外、工程 227. 1 に関して記載した手順と同様に得た。反応を室温で行った。t_R: 1.06 分 (LC-MS2); ESI-MS: 527.0/529.0 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【1417】

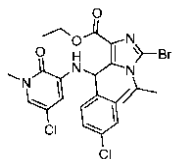
工程 238. 3: 2-ブromo-5-[(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-

50

ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)- (4-クロロ-2-メチルフェニル)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【1418】

【化622】



10

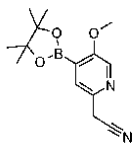
表題化合物は、工程100.4からの生成物および中間体Cを使用した以外、工程E2に関して記載した手順と同様に得た。反応混合物をH₂Oにより抽出した。有機層を飽和NaHCO₃溶液により洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、ろ過して濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc、1:1→0:100)により精製した。t_R:1.26分(LC-MS2);ESI-MS:555.0/557/0.559.0[M+H]⁺(LC-MS2)。

【1419】

工程238.4:2-(5-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)アセトニトリル

【1420】

【化623】



20

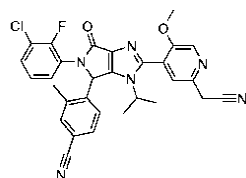
表題化合物は、2-(4-クロロ-5-メトキシピリジン-2-イル)アセトニトリルを使用し、中間体Sに関して記載した手順と同様に得た。反応を90℃で行った。反応混合物をトルエンで希釈し、H₂O上でろ過すると表題化合物が得られた。

【1421】

実施例239:4-(5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(2-(シアノメチル)-5-メトキシピリジン-4-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)-3-メチルベンゾニトリル

【1422】

【化624】



30

40

表題化合物は、工程239.1および238.4からの生成物を使用した以外、工程97.1に関して記載した手順と同様に得た。残さをフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/CH₂Cl₂/MeOH、90:9.5:0.5→15:81:4)により精製した。残さを分取HPLC(Waters社、Sun Fire C18、30×100mm、5μm;0.1%TFA-水/アセトニトリル;グラジエント、20分間でアセトニトリル5~100%)により精製した。残さをフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH、100:0→90:10)により精製すると、表題化合物が得られた。t_R:1.01分(LC-MS2);ESI-MS:555.2/557.1[M+H]⁺

50

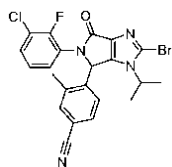
$^+$ (LC-MS2)。

【1423】

工程239. 1: 4-(2-ブロモ-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル)-3-メチルベンズニトリル

【1424】

【化625】



10

表題化合物は、工程239. 2からの生成物を使用した以外、工程93. 2に関して記載した手順と同様に得た。完結後、この反応混合物を飽和NaHCO₃溶液により抽出した。有機層を水、次にブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、ろ過して濃縮した。残さをヘキサン中で粉末にすると、表題化合物が得られた。t_R: 1.06分(LC-MS2); ESI-MS: 487.0/489.0 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

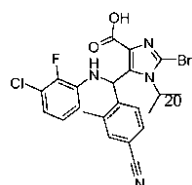
【1425】

工程239. 2: 2-ブロモ-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)(4-シアノ-2-メチルフェニル)メチル)-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

20

【1426】

【化626】



30

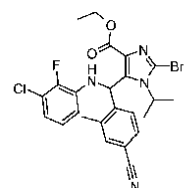
表題化合物は、工程239. 3からの生成物を使用した以外、工程93. 2に関して記載した手順と同様に得た。t_R: 1.13分(LC-MS2); ESI-MS: 505.0/507.0 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【1427】

工程239. 3: エチル2-ブロモ-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)(4-シアノ-2-メチルフェニル)メチル)-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

【1428】

【化627】



40

表題化合物は、工程182. 4からの生成物および3-クロロ-2-フルオロアニリンを使用した以外、工程E2に関して記載した手順と同様に得た。抽出後、残さをフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc、90:10→0:100)により精製した。t_R: 1.30分(LC-MS2); ESI-MS: 533.0/535.1 [M+

50

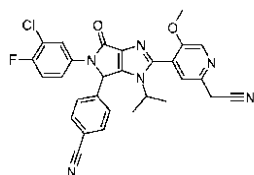
H] ⁺ (LC-MS 2)。

【1429】

実施例240：4-(5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(2-(シアノメチル)-5-メトキシピリジン-4-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)ベンゾニトリル

【1430】

【化628】



10

表題化合物は、工程238.4からの生成物および中間体ACを使用した以外、工程97.1に関して記載した手順と同様に得た。残さをフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン/CH₂Cl₂/MeOH、90：9.5：0.5→15：81：4）により精製した。残さを分取HPLC（Waters社、Sunfire C18、30×100mm、5μm；0.1%TFA-水/アセトニトリル；20分間でアセトニトリル5～100%のグラジエント）により精製した。t_R：1.00分（LC-MS 2）；ESI-MS：541.1/543.2 [M+H]⁺（LC-MS 2）。

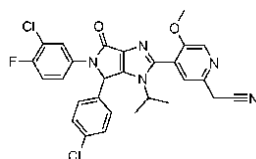
20

【1431】

実施例241：{4-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-5-メトキシピリジン-2-イル}-アセトニトリル

【1432】

【化629】



30

表題化合物は、工程241.1および238.4からの生成物を使用した以外、工程97.1に関して記載した手順と同様に得た。反応を80℃で行った。抽出後、残さをフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン/CH₂Cl₂/MeOH、90：9.5：0.5→15：81：4）により精製した。残さを分取HPLC（Waters社、Sunfire C18、30×100mm、5μm；0.1%TFA-水/アセトニトリル；20分間でアセトニトリル5～100%のグラジエント）により精製した。t_R：1.14分（LC-MS 2）；ESI-MS：550.2/552.1 [M+H]⁺（LC-MS 2）；R_f = 0.21（CH₂Cl₂/MeOH、20：1）。

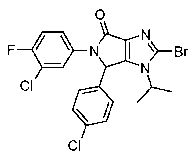
40

【1433】

工程241.1：2-ブロモ-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1434】

【化 6 3 0】



表題化合物は、工程 2 4 1. 2 からの生成物を使用した以外、実施例 A K に関して記載した手順と同様に得た。残さをフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン／E t O A c、2：1）により精製した。 t_R ：1. 2 1 分（L C－M S 2）；E S I－M S：4 8 2. 1／4 8 4. 1／4 8 6. 1 $[M+H]^+$ （L C－M S 2）。

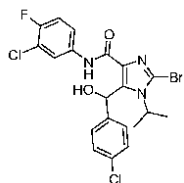
10

【1 4 3 5】

工程 2 4 1. 2：2－ブロモ－N－（3－クロロ－4－フルオロフェニル）－5－（（4－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－1－イソプロピル－1 H－イミダゾール－4－カルボキサミド

【1 4 3 6】

【化 6 3 1】



20

表題化合物は、中間体 B および 3－クロロ－4－フルオロアニリンを使用した以外、工程 A K 1 に関して記載した手順と同様に得た。完結後、この反応混合物を E t O A c 中に希釈し、1 M クエン酸溶液により抽出した。有機層を飽和 N a H C O₃ およびブラインにより洗浄し、乾燥（N a₂ S O₄）、ろ過して濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー（C H₂ C l₂）により精製した。 t_R ：1. 4 3 分（L C－M S 2）；E S I－M S：5 0 0. 0 $[M+H]^+$ （L C－M S 2）。

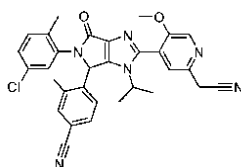
【1 4 3 7】

30

実施例 2 4 2：4－〔5－（5－クロロ－2－メチルフェニル）－2－（2－シアノメチル－5－メトキシピリジン－4－イル）－3－イソプロピル－6－オキソ－3，4，5，6－テトラヒドロピロロ〔3，4－d〕イミダゾール－4－イル〕－3－メチルベンゾニトリル

【1 4 3 8】

【化 6 3 2】



40

表題化合物は、工程 1 8 6. 1 および 2 3 8. 4 からの生成物を使用した以外、工程 9 7. 1 に関して記載した手順と同様に得た。反応を 8 0℃で行った。抽出後、残さをフラッシュクロマトグラフィー（C H₂ C l₂／M e O H、1 0 0：0→9 7：3）により精製した。残さを C H₂ C l₂／T B M E 中で粉末にすると、表題化合物が得られた。 t_R ：1. 0 5 分（L C－M S 2）；E S I－M S：5 5 1. 2／5 5 3. 1 $[M+H]^+$ （L C－M S 2）。

【1 4 3 9】

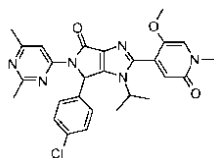
実施例 2 4 3：6－（4－クロロフェニル）－5－（2，6－ジメチルピリミジン－

50

4-イル) - 1-イソプロピル-2-(5-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) - 5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

【1440】

【化633】



10

表題化合物は、工程262.1および105.1からの生成物を使用した以外、実施例1に関して記載した手順と同様に調製した。抽出後、生成物を分取HPLC (Waters社、Sun Fire C18、30×100mm、5μm; 0.1% TFA-水/アセトニトリル; 16分間でアセトニトリル20~40%のグラジエント) により精製した。次に、残さをSFCクロマトグラフィー (カラム、DEAP、250×30mm、5μm、流速100mL/分、6分かけて10~15%のグラジエント) によって精製すると表題化合物が得られた。t_R: 0.89分 (LC-MS2); ESI-MS: 519.2/521.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

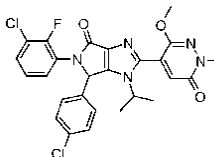
【1441】

20

実施例244: 5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-2-(3-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

【1442】

【化634】



30

表題化合物は、中間体Gおよび工程244.1からの生成物を使用した以外、実施例1に関して記載した手順と同様に得た。この反応を90℃で1.5時間行った。分取HPLCによる精製後、残さをSFCクロマトグラフィー (カラム、Reprosil 70 NH₂、250×30mm、5μm、流速100mL/分、5~50%のグラジエント) によって精製すると表題化合物が得られた。t_R: 1.14分 (LC-MS2); ESI-MS: 542.1/544.1 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

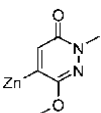
【1443】

工程244.1: (3-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル) 亜鉛

40

【1444】

【化635】



表題化合物は、工程244.2からの生成物を使用し、工程96.2に関して記載した手順と同様に調製した。

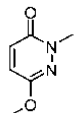
50

【1445】

工程244. 2: 6-メトキシ-2-メチル-2H-ピリダジン-3-オン

【1446】

【化636】



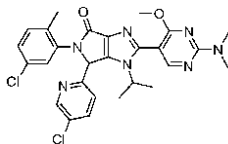
表題化合物は、3-クロロ-6-メトキシピリダジンを使用した以外、工程105. 2 10
 に関して記載した手順と同様に得た。この反応を50℃で2時間行った。1M NaOH
 溶液を加え、この混合物を室温で20時間攪拌した。反応混合物をCH₂Cl₂により希
 釈し、H₂Oにより抽出した。有機層を乾燥(Na₂SO₄)してろ過し、濃縮すると表
 題化合物が得られた。t_R: 0.48分(LC-MS2); ESI-MS: 141.1 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【1447】

実施例245: 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-
 1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン 20

【1448】

【化637】



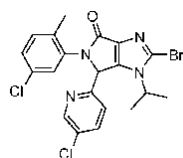
表題化合物は、工程245. 1からの生成物および中間体Wを使用した以外、実施例2 30
 9に関して記載した手順と同様に調製した。抽出後、粗製物を分取HPLCにより精製し
 た。残さをジイソプロピルエーテル中で粉末にすると、表題化合物が得られた。t_R: 1
 .19分(LC-MS2); ESI-MS: 552.3 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【1449】

工程245. 1: 2-ブromo-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(5-クロロピリジン-2-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

【1450】

【化638】



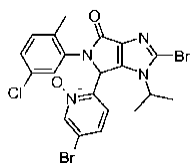
工程245. 2からの生成物(440mg、638mmol)のEtOH(15mL)
 溶液に、Mo(CO)₆(253mg、958mmol)を加え、この混合物を80℃で
 5時間攪拌した。この混合物を濃縮し、次にフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/
 EtOAc、100:0→0:100)により精製すると、表題化合物が得られた。t_R
 : 1.13分(LC-MS2); ESI-MS: 479.0/481.1/483.1 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【1451】

工程 245. 2: 2-ブロモ-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(5-クロロ-1-オキシピリジン-2-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1452】

【化639】



10

表題化合物は、工程 245. 3からの生成物を使用した以外、工程 91. 1に関して記載した手順と同様に調製した。完結後、この反応混合物をMeOHによりクエンチし、濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン/EtOAc、100:0→0:100）により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R : 0.96分(LC-MS2); ESI-MS: 494.9/497.0/499.0 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

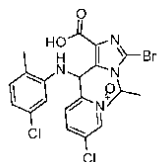
【1453】

工程 245. 3: 2-ブロモ-5-[(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-(5-クロロ-1-オキシピリジン-2-イル)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

20

【1454】

【化640】



表題化合物は、工程 245. 4からの生成物を使用した以外、工程 E1に関して記載した手順と同様に調製した。pHを5に調節した後、この混合物を濃縮し、得られた懸濁液をろ過した。得られた固体を乾燥すると表題化合物が得られた。 t_R : 1.04分(LC-MS2); ESI-MS: 513.0/515.0/517.2 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

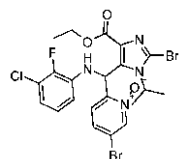
30

【1455】

工程 245. 4: 2-ブロモ-5-[(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-(5-クロロ-1-オキシピリジン-2-イル)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【1456】

【化641】



40

表題化合物は、工程 245. 5からの生成物および5-クロロ-2-メチルアニリンを使用した以外、工程 E2に関して記載した手順と同様に調製した。この反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液により抽出した。有機層を乾燥(Na₂SO₄)してろ過し、濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン/EtOAc、100:0→0:100）により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R : 1.04分(LC-MS2); ESI-MS: 513.0/515.0/517.2 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

50

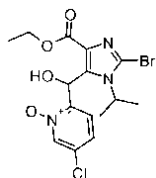
100) により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R : 1.24分 (LC-MS2) ; ESI-MS: 541.0 / 543.1 / 545.0 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

【1457】

工程245. 5: 2-ブロモ-5-[(5-クロロ-1-オキシ-ピリジン-2-イル)-ヒドロキシ-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【1458】

【化642】



10

工程245. 6からの生成物 (12.7g、31.5mmol) のCHCl₃溶液に、0℃でm-CPA (17.7g、103mmol) を加え、この混合物を室温で5時間攪拌した。この反応混合物をCH₂Cl₂で希釈し、飽和Na₂CO₃溶液により抽出した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) してろ過し、濃縮した。生成物をさらに精製することなく、次の工程に使用した。 t_R : 0.78分 (LC-MS2) ; ESI-MS: 418.0 / 420.0 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

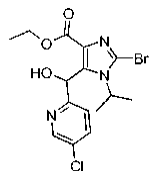
20

【1459】

工程245. 6: 2-ブロモ-5-[(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-ヒドロキシ-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【1460】

【化643】



30

表題化合物は、5-クロロ-2-ホルミルピリジンを使用した以外、中間体Bに関して記載した手順と同様に得た。完結後、この反応混合物をEtOAcにより希釈し、飽和NaHCO₃溶液により抽出した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) してろ過し、濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/EtOAc、100:0→0:100) により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R : 1.00分 (LC-MS2) ; ESI-MS: 402.0 / 404.0 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

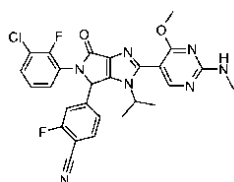
【1461】

実施例246: 4-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-イソプロピル-2-(4-メトキシ-2-メチルアミノ-ピリミジン-5-イル)-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル

40

【1462】

【化644】



50

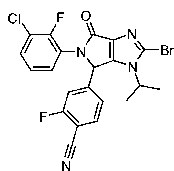
表題化合物は、工程 246. 1 からの生成物および中間体 Z を使用した以外、工程 91. 1 に関して記載した手順と同様に得た。反応を 100℃で行った。残さを分取 HPLC (Waters 社、Sun Fire C18、30×100mm、5μm; 0.1% TFA-水/アセトニトリル; 20分間でアセトニトリル 15~65% のグラジエント) により、次に分取 TLC (EtOAc/MeOH、85:15) により精製すると、表題化合物が得られた。t_R: 1.03 分 (LC-MS2); ESI-MS: 550.1/552.1 [M+H]⁺ (LC-MS2); R_f=0.32 (EtOAc/MeOH、85:15)。

【1463】

工程 246. 1: 4-[2-ブロモ-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-2-フルオロベンズニトリル

【1464】

【化645】



20

表題化合物は、工程 246. 2 からの生成物を使用した以外、工程 93. 1 に関して記載した手順と同様に得た。抽出後、残さを MeOH 中で粉末にしてろ過すると表題化合物が得られた。母液の残りを分取 HPLC (Waters 社、Sun Fire C18、30×100mm、5μm; 0.1% TFA-水/アセトニトリル; 20分間でアセトニトリル 30~80% のグラジエント) により精製すると、表題化合物が得られた。t_R: 1.07 (LC-MS2); ESI-MS: 491.1/493.1 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

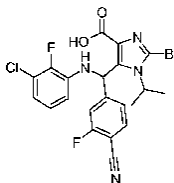
【1465】

工程 246. 2: 2-ブロモ-5-[(3-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

30

【1466】

【化646】



表題化合物は、工程 246. 3 からの生成物を使用した以外、工程 E1 に関して記載した手順と同様に得た。t_R: 1.13 分 (LC-MS2); ESI-MS: 509.3/511.1/513.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

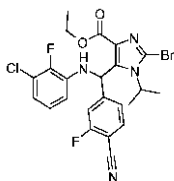
40

【1467】

工程 246. 3: 2-ブロモ-5-[(3-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【1468】

【化 6 4 7】



表題化合物は、工程 1 6 7 . 4 からの生成物および 3-クロロ-2-フルオロアニリンを使用した以外、工程 E 2 に関して記載した手順と同様に調製した。この混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液により抽出した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) してろ過し、濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/ EtOAc 、100:0→0:100) により精製した。 t_R : 1.31 分 (LC-MS2); ESI-MS: 537.2 / 539.2 / 541.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2)。

10

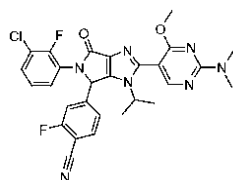
【1 4 6 9】

実施例 2 4 7: 4-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル

【1 4 7 0】

【化 6 4 8】

20



表題化合物は、工程 2 4 6 . 1 からの生成物および中間体 W を使用した以外、工程 9 1 . 1 に関して記載した手順と同様に得た。反応を 100℃で行った。抽出後、残さを分取 HPLC (Waters 社、Sun Fire C18、30×100mm、5 μm ; 0.1% TFA-水/アセトニトリル; 20 分間でアセトニトリル 38~60% のグラジエント) により精製し、次いでジイソプロピルエーテル中で粉末にすると、表題化合物が得られた。 t_R : 1.13 分 (LC-MS2); ESI-MS: 564.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2)。

30

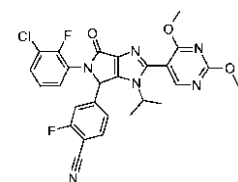
【1 4 7 1】

実施例 2 4 8: 4-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル

【1 4 7 2】

【化 6 4 9】

40



表題化合物は、工程 2 4 6 . 1 からの生成物および 2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イルボロン酸を使用した以外、工程 9 1 . 1 に関して記載した手順と同様に得た。反応を 100℃で行った。抽出後、残さを分取 HPLC (Waters 社、Sun Fire C18、30×100mm、5 μm ; 0.1% TFA-水/アセトニトリル; 20 分間

50

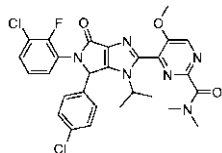
でアセトニトリル 40～65%のグラジエント)により精製し、次に分取TLC (EtOAc/EtOH、85:15)により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R : 1.06分 (LC-MS2); ESI-MS: 551.1/553.1 $[M+H]^+$ (LC-MS2); R_f = 0.41 (EtOAc/EtOH、85:15)。

【1473】

実施例249: 4-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-5-メトキシピリミジン-2-カルボン酸ジメチルアミド

【1474】

【化650】



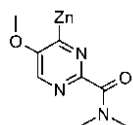
表題化合物は、中間体G、および工程からの生成物、ならびに工程249.1からの生成物を使用した以外、工程96.1に関して記載した手順と同様に得た。反応は90℃で行った。抽出後、残さを分取HPLC (Waters社、Sun Fire C18、300×100mm、5μm; 0.1% TFA-水/アセトニトリル; 16分間でアセトニトリル40～60%のグラジエント)により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R : 1.06分 (LC-MS2); ESI-MS: 583.1/585.1 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

【1475】

工程249.1: (2-(ジメチルカルバモイル)-5-メトキシピリミジン-4-イル)亜鉛

【1476】

【化651】



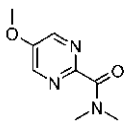
表題化合物は、工程249.2からの生成物を使用した以外、工程96.2に関して記載した手順と同様に得た。この反応を室温で16時間攪拌した。

【1477】

工程249.2: 5-メトキシピリミジン-2-カルボン酸ジメチルアミド

【1478】

【化652】



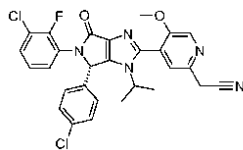
表題化合物は、5-メトキシ-2-ピリミジンカルボン酸を使用した以外、工程237.2に関して記載した手順と同様に得た。完結後、反応混合物をEtOAcにより希釈し、H₂Oにより抽出した。NaClを水層に加え、EtOAcにより抽出した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) してろ過し、濃縮すると表題化合物が得られた。 t_R : 0.44分 (LC-MS2); ESI-MS: 182.1 $[M+H]^+$ (LC-MS2)。

【1479】

実施例250：{4-[(S)-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-5-メトキシピリジン-2-イル}-アセトニトリル

【1480】

【化653】



10

表題化合物は、実施例136のラセミ生成物の分取キラルSFC分離（カラム：Chiralpak AD-H、30×250mm、流速140g/分、CO₂/EtOH、75：25、検出：UV210nm、周期時間12分）の後に得た。t_R：4.25分（カラム：Chiralpak AD-H、4.6×250mm、流速3mL/分、CO₂/EtOH、7：3。検出：UV210nm）。t_R：1.12分（LC-MS2）；ESI-MS：550.1/552.1 [M+H]⁺（LC-MS2）；¹H-NMR（DMSO-d₆, 400 MHz）ppm 8.57 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.49-7.20 (m, 7H), 6.58 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.14-4.06 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.34 (d, 3H), 0.50 (d, 3H).

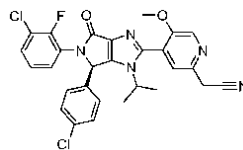
20

【1481】

実施例251：{4-[(R)-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-5-メトキシピリジン-2-イル}-アセトニトリル

【1482】

【化654】



30

表題化合物は、実施例136のラセミ生成物の分取キラルSFC分離（カラム：Chiralpak AD-H、30×250mm、流速140g/分、CO₂/EtOH、75：25、検出：UV210nm、周期時間12分）の後に得た。t_R：5.27分（カラム：Chiralpak AD-H、4.6×250mm、流速3mL/分。CO₂/EtOH、7：3。検出：UV210nm）。t_R：1.12分（LC-MS2）；ESI-MS：550.1/552.1 [M+H]⁺（LC-MS2）；¹H-NMR（DMSO-d₆, 400 MHz）ppm 8.57 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.49-7.20 (m, 7H), 6.58 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.14-4.06 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.34 (d, 3H), 0.50 (d, 3H).

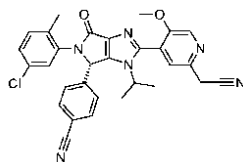
40

【1483】

実施例252：4-[(S)-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(2-シアノメチル-5-メトキシピリジン-4-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

【1484】

【化 6 5 5】



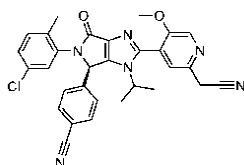
表題化合物は、実施例 1 3 5 のラセミ生成物の分取キラル H P L C 分離（カラム：I A
、20 μ m、30 $\times$ 500 mm、流速 60 mL/分、ヘプタン/EtOH/MeOH、6
6 : 17 : 17、検出：UV 210 nm）の後に得た。t_R : 13.01 分（カラム：C
h i r a l p a k A S-H、4.6 $\times$ 250 mm、流速 1 mL/分、ヘプタン/EtO
H/MeOH、70 : 15 : 15、検出：UV 220 nm）。t_R : 1.01 分（LC-
MS 2）；ESI-MS : 537.2 / 538.2 [M+H]⁺（LC-MS 2）；¹H-N
MR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 8.58 (s, 1H), 7.88-7.76 (m, 3H), 7.57-7.49 (m, 3H),
7.21-7.12 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.14-4.06 (m, 1H), 3.94 (s, 3H),
1.93 (s, 3H), 1.33 (d, 3H), 0.55-0.43 (m, 3H).

【1 4 8 5】

実施例 2 5 3 : 4-[(R)-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(2-
シアノメチル-5-メトキシピリジン-4-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-
3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル]-ベン
ゾニトリル

【1 4 8 6】

【化 6 5 6】



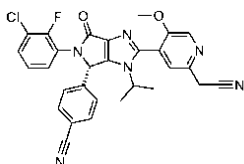
表題化合物は、実施例 1 3 5 のラセミ生成物の分取キラル H P L C 分離（カラム：I A
、20 μ m、30 $\times$ 500 mm、流速 60 mL/分、ヘプタン/EtOH/MeOH、6
6 : 17 : 17、検出：UV 210 nm）の後に得た。t_R : 25.19 分（カラム：C
h i r a l p a k A S-H、4.6 $\times$ 250 mm、流速 1 mL/分、ヘプタン/EtO
H/MeOH、70 : 15 : 15、検出：UV 220 nm）。t_R : 1.01 分（LC-
MS 2）；ESI-MS : 537.2 / 538.2 [M+H]⁺（LC-MS 2）；¹H-N
MR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 8.58 (s, 1H), 7.88-7.76 (m, 3H), 7.57-7.49 (m, 3H),
7.21-7.12 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.14-4.06 (m, 1H), 3.94 (s, 3H),
1.93 (s, 3H), 1.33 (d, 3H), 0.55-0.43 (m, 3H).

【1 4 8 7】

実施例 2 5 4 : 4-[(S)-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(2-
シアノメチル-5-メトキシピリジン-4-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-
3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル]-ベン
ゾニトリル

【1 4 8 8】

【化 6 5 7】



10

20

30

40

50

表題化合物は、実施例 134 のラセミ生成物の分取キラル HPLC 分離（カラム：Chiralpak AS-H、5 μ m、20 $\times$ 250 mm、流速 15 mL/分、ヘプタン/EtOH/MeOH、80 : 10 : 10、検出：UV 210/254 nm）の後に得た。
 t_R : 17.82 分（カラム：Chiralpak AS-H、4.6 $\times$ 250 mm、流速 1 mL/分、ヘプタン/EtOH/MeOH、80 : 10 : 10、検出：UV 210 nm）。
 t_R : 0.98 分（LC-MS2）；ESI-MS : 541.1/543.2 [M+H]⁺（LC-MS2）；¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 8.35 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 4H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.21 (t, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.35 (d, 3H), 0.52 (d, 3H).

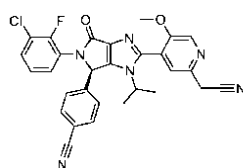
10

【1489】

実施例 255 : 4-[(R)-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(2-シアノメチル-5-メトキシピリジン-4-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

【1490】

【化 658】



20

表題化合物は、実施例 134 のラセミ生成物の分取キラル HPLC 分離（カラム：Chiralpak AS-H、5 μ m、20 $\times$ 250 mm、流速 15 mL/分、ヘプタン/EtOH/MeOH、80 : 10 : 10、検出：UV 210/254 nm）の後に得た。
 t_R : 23.77 分（カラム：Chiralpak AS-H、4.6 $\times$ 250 mm、流速 1 mL/分、ヘプタン/EtOH/MeOH、80 : 10 : 10、検出：UV 210 nm）。
 t_R : 0.98 分（LC-MS2）；ESI-MS : 541.1/543.2 [M+H]⁺（LC-MS2）；¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 8.35 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 4H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.21 (t, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.35 (d, 3H), 0.52 (d, 3H).

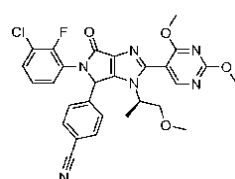
30

【1491】

実施例 256 : 4-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-3-((R)-2-メトキシ-1-メチルエチル)-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

【1492】

【化 659】



40

表題化合物は、工程 256.1 からの生成物を使用した以外、工程 97.1 に関して記載した手順と同様に調製した。抽出後、生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン/EtOAc、1 : 1 $\rightarrow$ 0 : 100）により精製した。 t_R : 1.00/1.02 分（LC-MS2）；ESI-MS : 563.2/565.1 [M+H]⁺（LC-MS2）； R_f = 0.07（ヘプタン/EtOAc、1 : 4）。

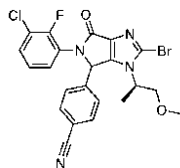
50

【1493】

工程256. 1: 4-[2-ブromo-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-((R)-2-メトキシ-1-メチルエチル)-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-ベンズニトリル

【1494】

【化660】



10

表題化合物は、工程256. 2からの生成物を使用した以外、工程93. 1に関して記載した手順と同様に調製した。抽出後、生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン/EtOAc、80:20→0:100）により精製した。 t_R : 1.00/1.03分（LC-MS2）；ESI-MS: 503.0/505.0 [M+H]⁺（LC-MS2）； R_f =0.14（ヘプタン/EtOAc、1:2）。

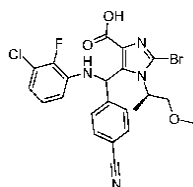
【1495】

工程256. 2: 2-ブromo-5-[(3-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-(4-シアノフェニル)-メチル]-1-((R)-2-メトキシ-1-メチルエチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

20

【1496】

【化661】



30

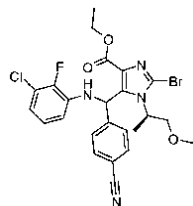
表題化合物は、工程256. 3からの生成物を使用した以外、工程93. 2に関して記載した手順と同様に調製した。抽出後、生成物をさらに精製することなく使用した。 t_R : 1.08分（LC-MS2）；ESI-MS: 519.0/521.0 [M+H]⁺（LC-MS2）。

【1497】

工程256. 3: 2-ブromo-5-[(3-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-(4-シアノフェニル)-メチル]-1-((R)-2-メトキシ-1-メチルエチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【1498】

【化662】



40

表題化合物は、工程256. 4からの生成物および3-クロロ-2-フルオロアニリンを使用した以外、工程E2に関して記載した手順と同様に調製した。完結後、この反応混合物をH₂Oにより抽出し、飽和NaHCO₃溶液により洗浄した。有機物を乾燥（Na

50

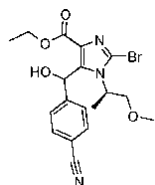
$_2\text{SO}_4$) してろ過し、濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン／EtOAc、80：20→52：48）により精製した。 t_R ：1.27分（LC-MS2）；ESI-MS：549.1／551.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ （LC-MS2）； R_f = 0.31（ヘプタン／EtOAc、1：1）。

【1499】

工程256.4：2-ブロモ-5-[(4-シアノフェニル)-ヒドロキシメチル]-1-((R)-2-メトキシ-1-メチルエチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【1500】

【化663】



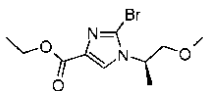
表題化合物は、工程256.5からの生成物を使用した以外、工程111.6に関して記載した手順と同様に調製した。抽出後、生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン／EtOAc、80：20→20：80）により精製した。 t_R ：0.92分（LC-MS2）；ESI-MS：422.0／424.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ （LC-MS2）； R_f = 0.33（ヘプタン／EtOAc、1：2）。

【1501】

工程256.5：2-ブロモ-1-((R)-2-メトキシ-1-メチルエチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【1502】

【化664】



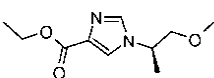
表題化合物は、工程256.6からの生成物を使用した以外、中間体Aに関して記載した手順と同様に調製した。この反応を室温で6日間行った。生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン／EtOAc、100：0→40：60）により精製した。 t_R ：0.76分（LC-MS2）；ESI-MS：291.0／293.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ （LC-MS2）； R_f = 0.041（CH₂Cl₂／MeOH、20：1）。

【1503】

工程256.6：1-((R)-2-メトキシ-1-メチルエチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【1504】

【化665】



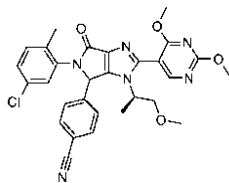
表題化合物は、工程111.9からの生成物を使用した以外、工程100.5に関して記載した手順と同様に得た。抽出後、残さをフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン／CH₂Cl₂／MeOH、100：0：0→85：14：1）により精製すると、表題化合物が得られた。 t_R ：0.60（LC-MS2）；ESI-MS：213.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ （LC-MS2）。

【1505】

実施例 257: 4-[5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-3-((R)-2-メトキシ-1-メチルエチル)-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

【1506】

【化666】



10

表題化合物は、工程 257. 1 からの生成物および 2,4-ジメトキシピリミジン-5-イルボロン酸を使用した以外、工程 97. 1 に関して記載した手順と同様に調製した。抽出後、生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン/EtOAc、1:1→0:100）により精製した。 t_R : 1.02/1.04 分 (LC-MS2); ESI-MS: 559.1/561.2 [M+H]⁺ (LC-MS2); R_f = 0.09 (ヘプタン/EtOAc、1:4)。

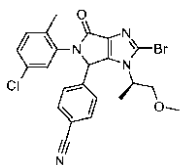
【1507】

工程 257. 1: 4-[2-ブromo-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-3-((R)-2-メトキシ-1-メチルエチル)-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

20

【1508】

【化667】



30

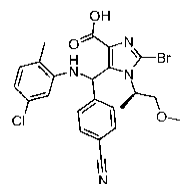
表題化合物は、工程 257. 2 からの生成物を使用した以外、工程 93. 1 に関して記載した手順と同様に調製した。抽出後、生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン/EtOAc、80:20→0:100）により精製した。 t_R : 1.03/1.04 分 (LC-MS2); ESI-MS: 499.0/501.0 [M+H]⁺ (LC-MS2); R_f = 0.18 (ヘプタン/EtOAc、1:2)。

【1509】

工程 257. 2: 2-ブromo-5-[(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-(4-シアノフェニル)-メチル]-1-((R)-2-メトキシ-1-メチルエチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【1510】

【化668】



40

表題化合物は、工程 257. 3 からの生成物を使用した以外、工程 93. 2 に関して記載した手順と同様に調製した。抽出後、生成物をさらに精製することなく使用した。 t_R : 1.12 分 (LC-MS2); ESI-MS: 517.0/519.0 [M+H]⁺ (

50

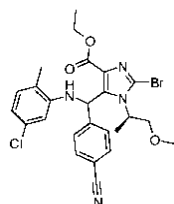
LC-MS 2)。

【1511】

工程257. 3: 2-ブロモ-5-[(5-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-(4-シアノフェニル)-メチル]-1-((R)-2-メトキシ-1-メチルエチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【1512】

【化669】



10

表題化合物は、工程256. 4からの生成物および5-クロロ-2-メチルアニリンを使用した以外、工程E2に関して記載した手順と同様に調製した。完結後、この反応混合物をH₂Oにより抽出し、飽和NaHCO₃溶液により洗浄した。有機物を乾燥(Na₂SO₄)してろ過し、濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc、80:20→1:1)により精製した。t_R: 1.30/1.32分(LC-MS 2); ESI-MS: 545.1/547.1 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0.30 (ヘプタン/EtOAc、1:1)。

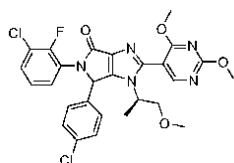
20

【1513】

実施例258: 5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-((R)-2-メトキシ-1-メチルエチル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1514】

【化670】



30

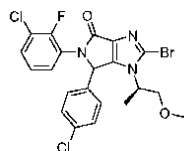
表題化合物は、工程258. 1からの生成物を使用した以外、工程97. 1に関して記載した手順と同様に調製した。抽出後、生成物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc、1:1→5:95)により精製した。t_R: 1.14/1.16分(LC-MS 2); ESI-MS: 572.1/574.1 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0.09 (ヘプタン/EtOAc、1:4)。

【1515】

工程258. 1: 2-ブロモ-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-((R)-2-メトキシ-1-メチルエチル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1516】

【化671】



50

表題化合物は、工程 258. 2 からの生成物を使用した以外、工程 93. 1 に関して記載した手順と同様に調製した。抽出後、生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン／EtOAc、80：20→25：75）により精製した。 t_R ：1.15／1.17 分（LC-MS2）；ESI-MS：512.0／514.0／516.0 $[M+H]^+$ （LC-MS2）； R_f ＝0.09（ヘプタン／EtOAc、1：1）。

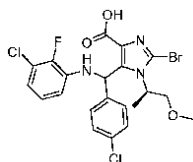
【1517】

工程 258. 2：2-ブロモ-5-〔（3-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ）-（4-クロロフェニル）-メチル〕-1-（（R）-2-メトキシ-1-メチル-エチル）-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

10

【1518】

【化672】



表題化合物は、工程 258. 3 からの生成物を使用した以外、工程 93. 2 に関して記載した手順と同様に調製した。抽出後、生成物をさらに精製することなく使用した。 t_R ：1.21 分（LC-MS2）；ESI-MS：530.1／531.9／534.0 $[M+H]^+$ （LC-MS2）。

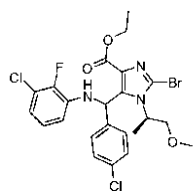
20

【1519】

工程 258. 3：2-ブロモ-5-〔（3-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ）-（4-クロロフェニル）-メチル〕-1-（（R）-2-メトキシ-1-メチル-エチル）-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【1520】

【化673】



30

表題化合物は、工程 258. 4 からの生成物および 3-クロロ-2-フルオロアニリンを使用した以外、工程 E2 に関して記載した手順と同様に調製した。完結後、この反応混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液により抽出し、H₂O により洗浄した。有機物を乾燥（Na₂SO₄）してろ過し、濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン／EtOAc、90：10→0：100）により精製した。 t_R ：1.40／1.46 分（LC-MS2）；ESI-MS：558.0／560.0／562.0 $[M+H]^+$ （LC-MS2）； R_f ＝0.37（ヘプタン／EtOAc、1：1）。

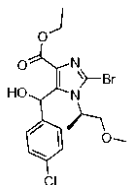
40

【1521】

工程 258. 4：2-ブロモ-5-〔（4-クロロフェニル）-ヒドロキシ-メチル〕-1-（（R）-2-メトキシ-1-メチル-エチル）-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【1522】

【化 6 7 4】



表題化合物は、4-クロロベンズアルデヒドおよび工程 2 5 6 . 5 からの生成物を使用した以外、中間体 B に関して記載した手順と同様に得た。完結後、この反応混合物を 1 M NH_4Cl 溶液によりクエンチし、EtOAc により抽出した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) してろ過し、濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/EtOAc、80:20→20:80) により精製すると、表題化合物が得られた。t_R: 1.08 分 (LC-MS2); ESI-MS: 431.1/433.0 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

10

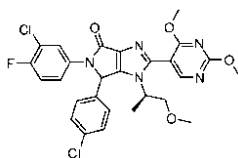
【1 5 2 3】

実施例 2 5 9 : 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリジン-5-イル)-1-((R)-2-メトキシ-1-メチルエチル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1 5 2 4】

20

【化 6 7 5】



表題化合物は、工程 2 5 9 . 1 からの生成物を使用した以外、工程 9 7 . 1 に関して記載した手順と同様に調製した。抽出後、生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/EtOAc、1:1→0:100) により精製した。t_R: 1.16/1.18 分 (LC-MS2); ESI-MS: 572.1/574.1 [M+H]⁺ (LC-MS2); R_f=0.10 (ヘプタン/EtOAc、1:4)。

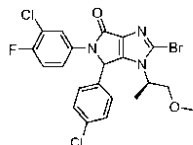
30

【1 5 2 5】

工程 2 5 9 . 1 : 2-ブロモ-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-((R)-2-メトキシ-1-メチルエチル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1 5 2 6】

【化 6 7 6】



40

表題化合物は、工程 2 5 9 . 2 からの生成物を使用した以外、工程 9 3 . 1 に関して記載した手順と同様に調製した。抽出後、生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/EtOAc、80:20→25:75) により精製した。t_R: 1.17/1.20 分 (LC-MS2); ESI-MS: 511.9/514.0/516.0 [M+H]⁺ (LC-MS2); R_f=0.11 (ヘプタン/EtOAc、1:1)。

【1 5 2 7】

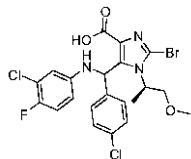
工程 2 5 9 . 2 : 2-ブロモ-5-[(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-

50

(4-クロロフェニル)-メチル]-1-((R)-2-メトキシ-1-メチル-エチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【1528】

【化677】



10

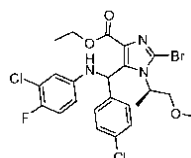
表題化合物は、工程259.3からの生成物を使用した以外、工程93.2に関して記載した手順と同様に調製した。抽出後、生成物をさらに精製することなく使用した。 t_R : 1.18分(LC-MS2); ESI-MS: 530.0/532.0/534.0 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【1529】

工程259.3: 2-ブromo-5-[(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-(4-クロロフェニル)-メチル]-1-((R)-2-メトキシ-1-メチル-エチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【1530】

【化678】



20

表題化合物は、工程258.4からの生成物および3-クロロ-2-フルオロアニリンを使用した以外、工程E2に関して記載した手順と同様に調製した。完結後、この反応混合物を飽和NaHCO₃溶液により抽出し、H₂Oにより洗浄した。有機物を乾燥(Na₂SO₄)してろ過し、濃縮した。残さをフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc、90:10→0:100)により精製した。 t_R : 1.37/1.41分(LC-MS2); ESI-MS: 558.0/560.0/562.0 [M+H]⁺ (LC-MS2); R_f = 0.37 (ヘプタン/EtOAc、1:1)。

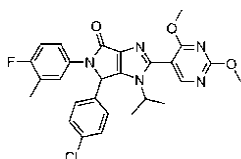
30

【1531】

実施例260: 6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1532】

【化679】



40

表題化合物は、工程260.1からの生成物および2,4-ジメトキシピリミジン-5-イルボロン酸を使用した以外、実施例1に関して記載した手順と同様に調製した。抽出後、生成物を分取HPLC(Waters社、Sun Fire C18、30×100 mm、5 μm; 0.1% TFA-水/アセトニトリル; 16分間でアセトニトリル40~60%のグラジエント)により精製した。 t_R : 1.16分(LC-MS2); ESI-

50

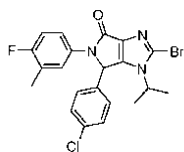
MS : 522.2 / 524.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【1533】

工程260.1 : 2-ブロモ-6-(4-クロロフェニル)-5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1534】

【化680】



10

表題化合物は、工程260.2からの生成物を使用した以外、工程91.1に関して記載した手順と同様に調製した。抽出はCH₂Cl₂中で行った。生成物をEt₂O中で粉末にすると、表題化合物が得られた。t_R : 1.18分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 462.1 / 464.1 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

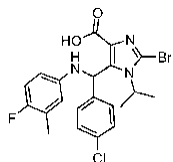
【1535】

工程260.2 : 2-ブロモ-5-[(4-クロロフェニル)-(4-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

20

【1536】

【化681】



表題化合物は、工程260.3からの生成物を使用した以外、工程E1に関して記載した手順と同様に調製した。t_R : 1.19分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 480.0 / 482.0 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

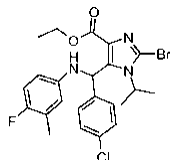
30

【1537】

工程260.3 : 2-ブロモ-5-[(4-クロロフェニル)-(4-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【1538】

【化682】



40

表題化合物は、中間体Bおよび4-フルオロ-3-メチルアニリンを使用した以外、工程E2に関して記載した手順と同様に調製した。完結後、この反応混合物をHClにより抽出し、飽和NaHCO₃溶液により洗浄した。有機物を乾燥(Na₂SO₄)してろ過し、濃縮した。この生成物をさらに精製することなく使用した。t_R : 1.37分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 508.1 / 510.1 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

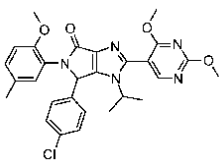
【1539】

50

実施例 261: 6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1540】

【化683】



10

表題化合物は、工程 261.1 からの生成物および 2,4-ジメトキシピリミジン-5-イルボロン酸を使用した以外、実施例 1 に関して記載した手順と同様に調製した。抽出後、生成物を分取 HPLC (Waters 社、Sun Fire C18、30×100 mm、5 μm; 0.1% TFA-水/アセトニトリル; 16 分間でアセトニトリル 40~60% のグラジエント) により精製した。t_R: 1.14 分 (LC-MS2); ESI-MS: 534.2 / 536.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

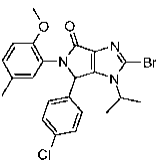
【1541】

工程 261.1: 2-ブロモ-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-5-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

20

【1542】

【化684】



表題化合物は、工程 261.2 からの生成物を使用した以外、工程 91.1 に関して記載した手順と同様に調製した。抽出は CH₂Cl₂ 中で行った。生成物を Et₂O 中で粉末にすると、表題化合物が得られた。t_R: 1.16 分 (LC-MS2); ESI-MS: 474.0 / 476.0 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

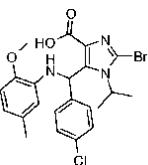
30

【1543】

工程 261.2: 2-ブロモ-5-[(4-クロロフェニル)-(2-メトキシ-5-メチルフェニルアミノ)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【1544】

【化685】



40

表題化合物は、工程 261.3 からの生成物を使用した以外、工程 E1 に関して記載した手順と同様に調製した。t_R: 1.21 分 (LC-MS2); ESI-MS: 492.0 / 494.1 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【1545】

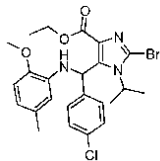
工程 261.3: 2-ブロモ-5-[(4-クロロフェニル)-(2-メトキシ-5-

50

メチルーフェニルアミノ)ーメチル]ー1ーイソプロピルー1Hーイミダゾールー4ーカルボン酸エチルエステル

【1546】

【化686】



10

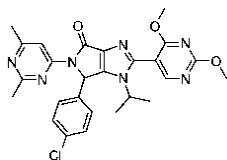
表題化合物は、中間体Bおよび2ーメトキシー5ーメチルアニリンを使用した以外、工程E2に関して記載した手順と同様に調製した。完結後、この反応混合物をHClにより抽出し、飽和NaHCO₃溶液により洗浄した。有機物を乾燥(Na₂SO₄)してろ過し、濃縮した。この生成物をさらに精製することなく使用した。t_R: 1.40分(LC-MS2); ESI-MS: 520.1/522.1 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【1547】

実施例262: 6ー(4ークロロフェニル)ー2ー(2, 4ージメトキシピリミジンー5ーイル)ー5ー(2, 6ージメチルーピリミジンー4ーイル)ー1ーイソプロピルー5, 6ージヒドロー1Hーピロロ[3, 4-d]イミダゾールー4ーオン

【1548】

【化687】



20

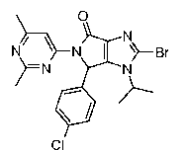
表題化合物は、工程262.1からの生成物および2, 4ージメトキシピリミジンー5ーイルボロン酸を使用した以外、実施例1に関して記載した手順と同様に調製した。抽出後、生成物を分取HPLC(Waters社、Sun Fire C18、30×100 mm、5 μm; 0.1% TFAー水/アセトニトリル; 16分間でアセトニトリル20~40%のグラジエント)により精製した。t_R: 1.07分(LC-MS2); ESI-MS: 520.2/522.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【1549】

工程262.1: 2ーブロモー6ー(4ークロロフェニル)ー5ー(2, 6ージメチルーピリミジンー4ーイル)ー1ーイソプロピルー5, 6ージヒドロー1Hーピロロ[3, 4-d]イミダゾールー4ーオン

【1550】

【化688】



40

表題化合物は、工程262.2からの生成物を使用した以外、工程91.1に関して記載した手順と同様に調製した。抽出はCH₂Cl₂中で行った。生成物をEt₂O中で粉末にすると、表題化合物が得られた。t_R: 1.10分(LC-MS2); ESI-MS: 460.0/462.0/464.1 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【1551】

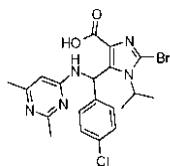
工程262.2: 2ーブロモー5ー[(4ークロロフェニル)ー(2, 6ージメチルー

50

ピリミジン-4-イルアミノ)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【1552】

【化689】



10

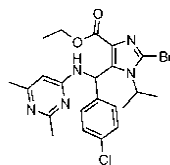
表題化合物は、工程262.3からの生成物を使用した以外、工程E1に関して記載した手順と同様に調製した。酸性での後処理後、生成物は水層に存在した。飽和NaHCO₃溶液をこの水層に加え、EtOAcにより抽出した。有機層を乾燥(Na₂SO₄)してろ過し、濃縮すると表題化合物が得られた。t_R: 0.76分(LC-MS2); ESI-MS: 478.1/480.1 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【1553】

工程262.3: 2-ブロモ-5-[(4-クロロフェニル)-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イルアミノ)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【1554】

【化690】



20

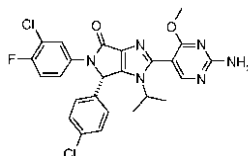
表題化合物は、中間体Bおよび4-アミノ-2,6-ジメチルピリミジンを使用した以外、工程E2に関して記載した手順と同様に調製した。完結後、この反応混合物を1M HClにより抽出し、飽和NaHCO₃溶液により洗浄した。有機物を乾燥(Na₂SO₄)してろ過し、濃縮した。この生成物をさらに精製することなく使用した。t_R: 0.82分(LC-MS2); ESI-MS: 506.0/508.1 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

【1555】

実施例263: (S)-2-(2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1556】

【化691】



40

表題化合物は、実施例193のラセミ生成物の分取キラルSFC分離後に得られた(カラム: IC 20 μm, 50×106 mm, 流速50 mL/分、ヘプタン/EtOH/MeOH, 60:20:20、UV検出210 nm)。t_R: 7.15分(カラム: Chiralpak IC, 20 μm, 4.6×250 mm, 流速2 mL/分、ヘプタン/EtOH/MeOH, 75:15:15、UV検出: 220 nm)。

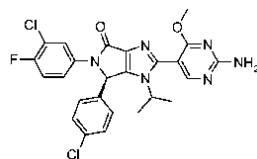
50

【1557】

実施例264：(R)-2-(2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1558】

【化692】



10

表題化合物は、実施例193のラセミ生成物の分取キラルSFC分離後に得られた(カラム：IC 20 μm、50×106 mm、流速50 mL/分、ヘプタン/EtOH/MeOH、60:20:20、UV検出210 nm)。t_R: 18.22分(カラム：Chiralpak IC、20 μm、4.6×250 mm、流速2 mL/分、ヘプタン/EtOH/MeOH、75:15:15、UV検出220 nm)。

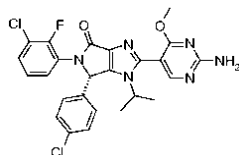
【1559】

実施例265：(S)-2-(2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

20

【1560】

【化693】



表題化合物は、実施例192のラセミ生成物の分取キラルSFC分離後に得られた(カラム：IC 20 μm、50×106 mm、流速30 mL/分、ヘプタン/EtOH/MeOH、50:25:25、UV検出210 nm)。t_R: 5.67分(カラム：Chiralpak IC、20 μm、4.6×250 mm、流速2 mL/分、ヘプタン/EtOH/MeOH、50:25:25、UV検出220 nm)。

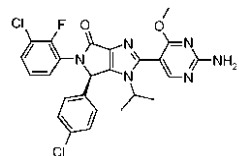
30

【1561】

実施例266：(R)-2-(2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1562】

【化694】



40

表題化合物は、実施例192のラセミ生成物の分取キラルSFC分離後に得られた(カラム：IC 20 μm、50×106 mm、流速30 mL/分、ヘプタン/EtOH/MeOH、50:25:25、UV検出210 nm)。t_R: 15.35分(カラム：Chiralpak IC、20 μm、4.6×250 mm、流速2 mL/分、ヘプタン/E

50

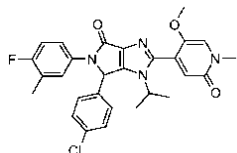
t OH/Me OH、50 : 25 : 25、UV検出220 nm)。

【1563】

実施例267：6-(4-クロロフェニル)-5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1-イソプロピル-2-(5-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1564】

【化695】



10

表題化合物は、工程260.1および工程105.1からの生成物を使用した以外、実施例1に関して記載した手順と同様に調製した。抽出後、生成物を分取HPLC (Waters社、Sun Fire C18、30×100mm、5 μm; 0.1% TFA-水/アセトニトリル; グラジエント、16分間でアセトニトリル40~60%)により精製した。t_R: 1.03分 (LC-MS2); ESI-MS: 521.2/523.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

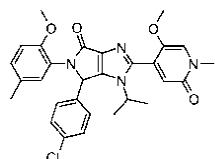
20

【1565】

実施例268：6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-2-(5-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-5-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1566】

【化696】



30

表題化合物は、工程261.1および105.1からの生成物を使用した以外、実施例1に関して記載した手順と同様に調製した。抽出後、生成物を分取HPLC (Waters社、Sun Fire C18、30×100mm、5 μm; 0.1% TFA-水/アセトニトリル; グラジエント、16分間でアセトニトリル40~60%)により精製した。残さをMe OHに希釈し、Stratosphere SPEカートリッジ (PL-チオールMP SPE) 上でろ過をして、パラジウムを除去した。t_R: 1.01分 (LC-MS2); ESI-MS: 533.2/535.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

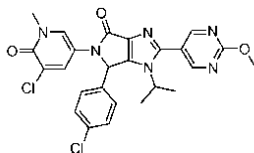
40

【1567】

実施例269：5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-2-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1568】

【化 6 9 7】



表題化合物は、出発原料として中間体 J からの生成物および（2-メトキシ-ピリミジン-5-イル）ボロン酸を使用し、実施例 1 に関して記載した手順と同様に調製した。反応は触媒として $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ （15mol%）の存在下で行った。 t_R : 0.90 分（LC-MS4）；ESI-MS: 527.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ （LC-MS4）。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ ppm 8.85 (s, 2H), 7.93 (d, $J = 6.60$ Hz, 2H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 7.09$ Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.42 (五重線, $J = 6.66$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 1.40 (d, $J = 6.72$ Hz, 3H), 0.67 (d, $J = 6.72$ Hz, 3H).

10

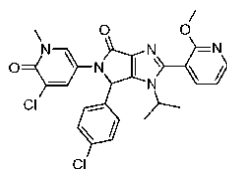
【1569】

実施例 270: 5-（5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル）-6-（4-クロロ-2-メチル-フェニル）-1-イソプロピル-2-（2-メトキシ-ピリミジン-3-イル）-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

20

【1570】

【化 6 9 8】



表題化合物は、出発原料として中間体 J からの生成物および（2-メトキシ-ピリミジン-3-イル）ボロン酸を使用し、実施例 1 に関して記載した手順と同様に調製した。反応は触媒として $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ （20mol%）の存在下で行った。 t_R : 0.98 分（LC-MS4）；ESI-MS: 526.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ （LC-MS4）。

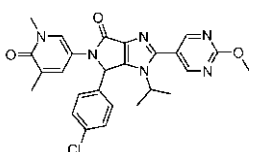
30

【1571】

実施例 271: 6-（4-クロロ-2-フェニル）-5-（1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル）-1-イソプロピル-2-（2-メトキシ-ピリミジン-5-イル）-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

【1572】

【化 6 9 9】



40

表題化合物は、出発原料として工程 271. 1 からの生成物および（2-メトキシ-ピリミジン-5-イル）ボロン酸を使用し、実施例 1 に関して記載した手順と同様に調製した。反応は触媒として $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ （15mol%）の存在下で行った。 t_R : 0.87 分（LC-MS4）；ESI-MS: 505.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ （LC-MS4）。

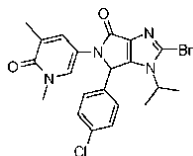
50

【1573】

工程271. 1: 2-ブロモ-6-(4-クロロフェニル)-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1574】

【化700】



10

表題化合物は、出発原料として工程271. 2からの生成物を使用し、中間体Fに関して記載した手順と同様に調製した。t_R: 0.92分(LC-MS4); ESI-MS: 477.2 [M+H]⁺(LC-MS4); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 7.35 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 2.34 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 2.73 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.58 (五重線, J = 6.83 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H); 2.05 (s, 3H), 1.45 (d, J = 7.03 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 7.03 Hz, 3H).

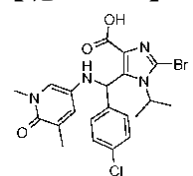
【1575】

工程271. 2: 2-ブロモ-5-[(4-クロロフェニル)-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

20

【1576】

【化701】



30

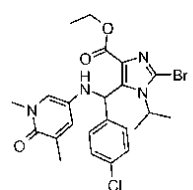
表題化合物は、工程271. 3からの生成物を使用し、工程E1に関して記載した手順と同様に調製した。t_R: 0.91分(LC-MS4); ESI-MS: 495.2 [M+H]⁺(LC-MS4)。

【1577】

工程271. 3: 2-ブロモ-5-[(4-クロロフェニル)-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-メチル]-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【1578】

【化702】



40

表題化合物は、出発原料として2-ブロモ-5-[(4-クロロフェニル)-ヒドロキシ-メチル]-1-シクロブチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル(工程AK2の生成物)および工程271. 4からの生成物を使用して、工程E2に関して記載した手順と同様に調製した。t_R: 1.09分(LC-MS4); ESI-MS: 523.2 [M+H]⁺(LC-MS4)。

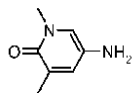
50

【1579】

工程271. 4: 5-アミノ-1, 3-ジメチル-1H-ピリジン-2-オン

【1580】

【化703】



工程271. 5において調製した化合物(15.6g、93mmol)をTHF/MeOH(1:1、400mL)に溶解し、Pd-C(10%、BASF4505D/R; 2.0g、18mmol)上、室温で4.5時間水素化した。セライトおよびシリカゲルパッド上での2回連続ろ過により、触媒を除去した。ろ液を濃縮して乾燥すると、表題化合物が茶色固体として得られた。 t_R : 0.23分(LC-MS4); ESI-MS: 139.1 [M+H]⁺(LC-MS4)。¹H-NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 6.94 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.14 (bs, 2H), 3.29 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).

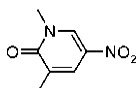
10

【1581】

工程271. 5: 1, 3-ジメチル-5-ニトロ-1H-ピリジン-2-オン

【1582】

【化704】



20

DMF(100mL)中の、3-クロロ-2-ヒドロキシ-5-ニトロピリジン(15g、97mmol)およびK₂CO₃(26.9g、195mmol)の冷(0℃)混合物にヨウ化メチル(9.1mL、146mmol)を加えた。反応混合物を室温まで温め、12時間攪拌し、水を添加することによりクエンチし、EtOAcにより抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)してろ過し、濃縮して乾燥すると表題化合物が白色固体として得られた。 t_R : 0.58分(LC-MS4); ¹H-NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 9.05 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.09-7.98 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

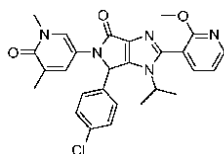
30

【1583】

実施例272: 6-(4-クロロフェニル)-5-(1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

【1584】

【化705】



40

表題化合物は、出発原料として工程271. 1からの生成物および(2-メトキシピリジン-3-イル)ボロン酸を使用し、実施例1に関して記載した手順と同様に調製した。反応は触媒としてPdCl₂(dppf)(15mol%)の存在下で行った。 t_R : 0.95分(LC-MS4); ESI-MS: 504.3 [M+H]⁺(LC-MS4)。

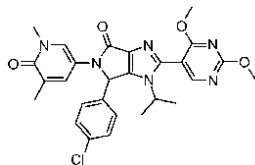
【1585】

50

実施例 273: 6-(4-クロロ-2-フェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1586】

【化706】



10

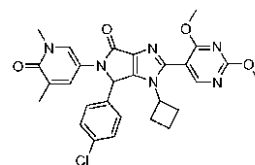
表題化合物は、出発原料として工程 271.1 からの生成物および (2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル) ボロン酸を使用し、実施例 1 に関して記載した手順と同様に調製した。t_R: 0.92 分 (LC-MS4); ESI-MS: 535.3 [M+H]⁺ (LC-MS4)。

【1587】

実施例 274: 6-(4-クロロ-2-フェニル)-1-シクロブチル-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1588】

【化707】



20

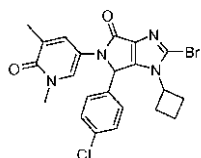
表題化合物は、出発原料として工程 274.1 からの生成物および (2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル) ボロン酸を使用し、実施例 1 に関して記載した手順と同様に調製した。t_R: 0.96 分 (LC-MS4); ESI-MS: 547.3 [M+H]⁺ (LC-MS4)。

【1589】

工程 274.1: 2-ブromo-6-(4-クロロフェニル)-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-シクロブチル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

【1590】

【化708】



30

40

表題化合物は、出発原料として工程 274.2 からの生成物を使用して、中間体 F に関して記載した手順と同様に調製した。t_R: 0.96 分 (LC-MS4); ESI-MS: 489.2 [M+H]⁺ (LC-MS4)。

【1591】

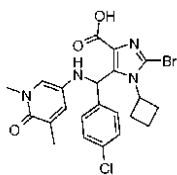
工程 274.2: 2-ブromo-5-[(4-クロロフェニル)-(1,5-ジメチル

50

－6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－3－イルアミノ）－メチル］－1－シクロブチル－1H－イミダゾール－4－カルボン酸

【1592】

【化709】



10

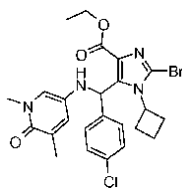
表題化合物は、工程274.3からの生成物を使用し、工程E1に関して記載した手順と同様に調製した。 t_R : 0.94分(LC-MS4); ESI-MS: 507.0 $[M+H]^+$ (LC-MS4)。

【1593】

工程274.3: 2-ブロモ-5-[(4-クロロフェニル)-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-メチル]-1-シクロブチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【1594】

【化710】



20

表題化合物は、出発原料として2-ブロモ-5-[(4-クロロフェニル)-ヒドロキシ-メチル]-1-シクロブチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル(工程AK2からの生成物)および工程271.4からの生成物を使用して、工程E2に関して記載した手順と同様に調製した。 t_R : 1.13分(LC-MS4); ESI-MS: 535.3 $[M+H]^+$ (LC-MS4)。

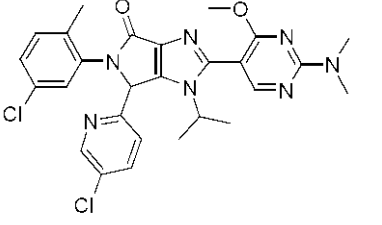
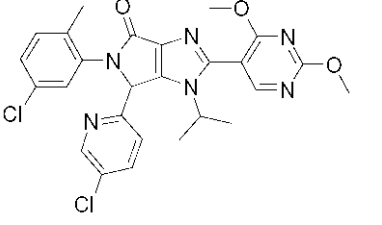
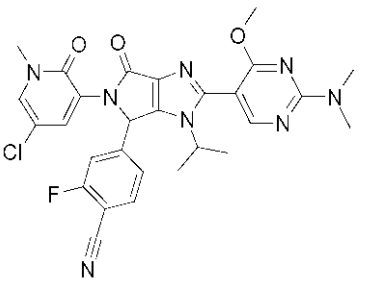
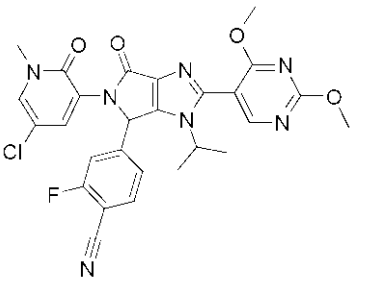
【1595】

以下の実施例は、本明細書に記載されている手順、または適切な出発原料を使用する文献公知の方法、および当業者に公知の方法に従って合成することができた。

【1596】

30

【表 1 - 1】

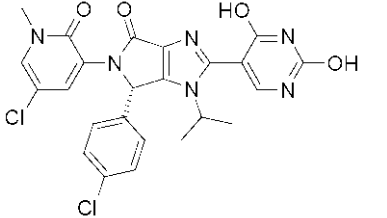
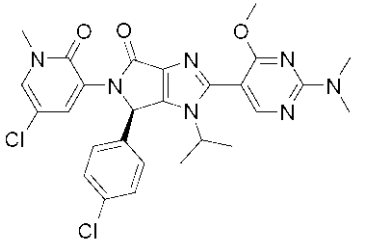
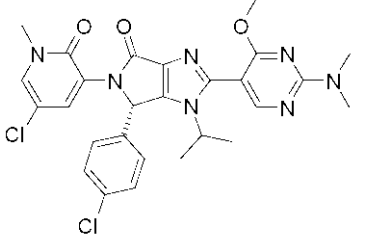
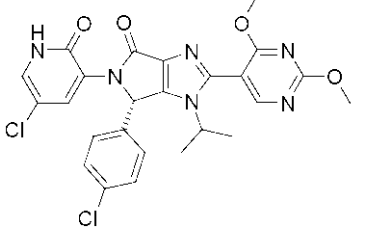
実施例275: 5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン		t_R: 1.19分(LC-MS 4); E SI-MS: 552.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 4)
実施例276: 5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-2-(2,4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン		t_R: 1.11分(LC-MS 4); E SI-MS: 539.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 4); ^1H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.60 (br, 1H), 8.50 (br, 1H), 7.95 (br, 1H), 7.80 (br, 1H), 7.56-7.45 (m, 1H), 7.25-7.12 (m, 2H), 6.75-6.64 (m, 1H), 4.6-4.2 (m, 1H), 4.10-4.05 (2s, 6H), 2.00 (s, 3H), 0.75-0.50 (m, 6H)
実施例277: 4-[5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-2-フルオロ-ベンゾニトリル		t_R: 0.99分(LC-MS 4); E SI-MS: 577.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 4); ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.55 (d, $J=6.65$ Hz, 3 H) 1.34 (d, $J=6.78$ Hz, 3 H) 3.19 (s, 6 H) 3.44 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 4.04 - 4.19 (m, 1 H) 6.77 (s, 1 H) 7.40 - 7.47 (m, 1 H) 7.61 (d, $J=2.89$ Hz, 2 H) 7.95 (m, $J=2.80$ Hz, 2 H) 8.22 (s, 1 H)
実施例278: 4-[5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-2-(2,4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-2-フルオロ-ベンゾニトリル		t_R: 0.90分(LC-MS 4); E SI-MS: 564.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 4); ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.55 (d, $J=6.78$ Hz, 3 H) 1.34 (d, $J=6.78$ Hz, 3 H) 3.45 (s, 3 H) 3.94 (s, 3 H) 3.99 (s, 3 H) 4.09 - 4.20 (m, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 7.38 - 7.49 (m, 1 H) 7.62 (s, 2 H) 7.96 (s, 2 H) 8.50 (s, 1 H)

10

20

30

【表 1 - 2】

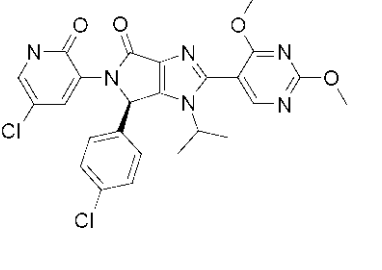
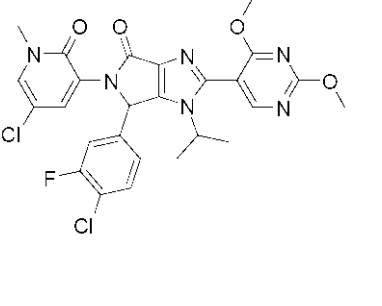
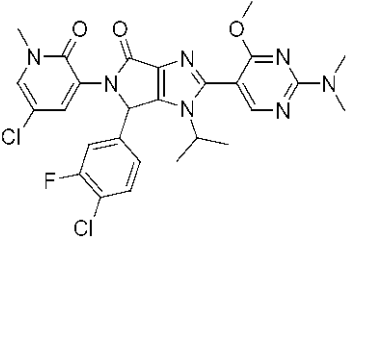
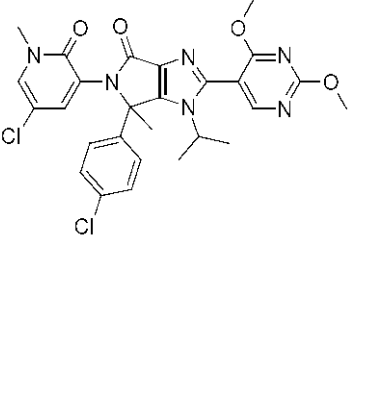
実施例279: (S)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2,4-ジヒドロキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン		t_R: 0.80分(LC-MS 4); E SI-MS: 527.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 4)
実施例280: (R)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン		実施例196のキラル分離: t_R: 1.10分(LC-MS 4); E SI-MS: 568.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 4)
実施例281: (S)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン		実施例196のキラル分離: t_R: 1.10分(LC-MS 4); E SI-MS: 568.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 4)
実施例282: (S)-5-(5-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2,4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン		実施例122のキラル分離: t_R: 0.94分(LC-MS 4); E SI-MS: 541.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 4)

10

20

30

【表 1 - 3】

実施例283: (R)-5-(5-(5-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2,4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン		実施例122のキラル分離: t_R: 0.94分(LC-MS 4); ESI-MS: 541.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 4)
実施例284: 6-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-2-(2,4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン		t_R: 1.02分(LC-MS 4); ESI-MS: 573.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 4)
実施例285: 6-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン		t_R: 1.12分(LC-MS 4); ESI-MS: 586.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 4)
実施例286: 5-(5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2,4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-6-メチル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン		実施例103をTHF(2mL)に溶解し、ドライアイス浴中に浸漬した。次に、1.2当量のKHMDs(THF中1M、Aldrich社)を加え、この反応混合物を-78℃で15分間攪拌し、3当量のMeI(Aldrich社)を-78℃で加えた。ドライアイス浴を取り除き、反応混合物を室温まで温めた。t_R:1.00分(LC-MS4);ESI-MS:569.2$[M+H]^+$(LC-MS4)

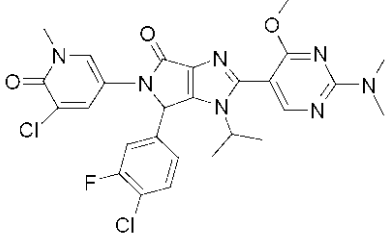
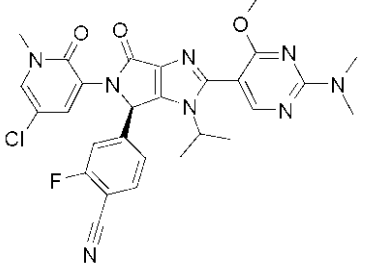
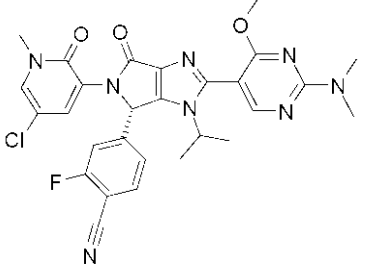
10

20

30

40

【表 1 - 4】

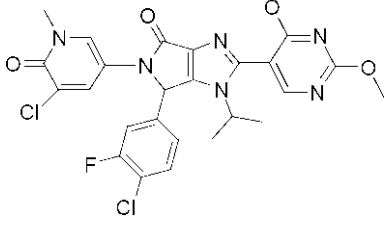
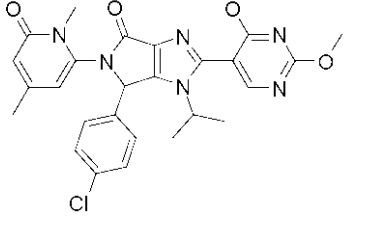
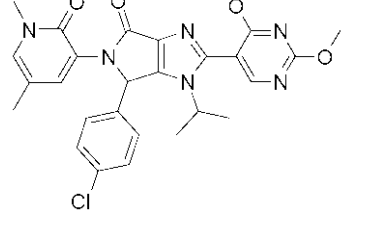
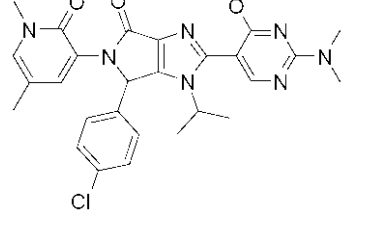
実施例287: 6-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン		t_R: 1.06分(LC-MS 4); ESI-MS: 586.1 / 588.2 [M+H]⁺ (LC-MS 4); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.57 (d, J=6.53 Hz, 3 H) 1.35 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 3.19 (s, 6 H) 3.46 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 4.03 - 4.19 (m, 1 H) 6.44 (s, 1 H) 7.22 - 7.35 (m, 1 H) 7.40 - 7.53 (m, 1 H) 7.58 - 7.69 (m, 1 H) 7.85 - 8.01 (m, 2 H) 8.21 (s, 1 H)
実施例288: 4-[(R)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-2-フルオロ-ベンズニトリル		実施例277のキラル分離: t_R: 0.99分(LC-MS 4); ESI-MS: 577.2 [M+H]⁺ (LC-MS 4); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.48 - 0.60 (m, 3 H) 1.29 - 1.38 (m, 3 H) 3.19 (s, 6 H) 3.44 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 4.05 - 4.16 (m, 1 H) 6.73 - 6.80 (m, 1 H) 7.38 - 7.48 (m, 1 H) 7.55 - 7.64 (m, 2 H) 7.90 - 7.99 (m, 2 H) 8.22 (s, 1 H)
実施例289: 4-[(S)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-2-フルオロ-ベンズニトリル		実施例277のキラル分離: t_R: 0.99分(LC-MS 4); ESI-MS: 577.1 [M+H]⁺ (LC-MS 4); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.48 - 0.60 (m, 3 H) 1.29 - 1.38 (m, 3 H) 3.19 (s, 6 H) 3.44 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 4.05 - 4.16 (m, 1 H) 6.73 - 6.80 (m, 1 H) 7.38 - 7.48 (m, 1 H) 7.55 - 7.64 (m, 2 H) 7.90 - 7.99 (m, 2 H) 8.22 (s, 1 H)

10

20

30

【表 1 - 5】

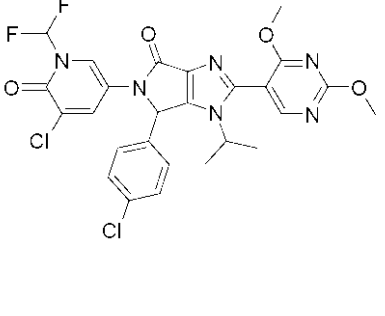
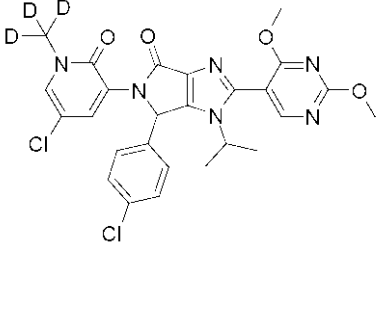
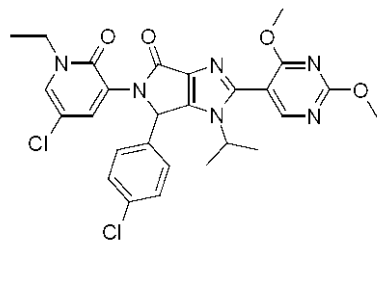
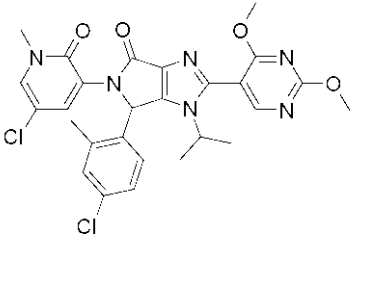
実施例290: 6-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-2-(2,4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン		t_R: 0.96分(LC-MS 4); ESI-MS: 573.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 4); ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.57 (d, $J=6.78$ Hz, 3 H) 1.36 (d, $J=6.78$ Hz, 3 H) 3.46 (s, 3 H) 3.95 (s, 3 H) 3.99 (s, 3 H) 4.08 - 4.21 (m, 1 H) 6.47 (s, 1 H) 7.24 - 7.34 (m, 1 H) 7.41 - 7.53 (m, 1 H) 7.60 - 7.70 (m, 1 H) 7.87 - 7.92 (m, 1 H) 7.93 - 7.99 (m, 1 H) 8.49 (s, 1 H)
実施例291: 6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2,4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-5-(1,4-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-2-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン		t_R: 0.95分(LC-MS 4); ESI-MS: 535.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 4)
実施例292: 6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2,4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-5-(1,5-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン		t_R: 0.97分(LC-MS 4); ESI-MS: 535.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 4); ^1H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.50 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 3H), 7.30 (d, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 6H), 3.41 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.36-0.49 (m, 6H)
実施例293: 6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-5-(1,5-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン		t_R: 1.06分(LC-MS 4); ESI-MS: 548.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 4)

10

20

30

【表 1 - 6】

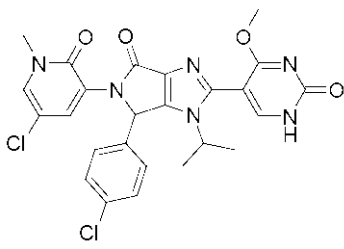
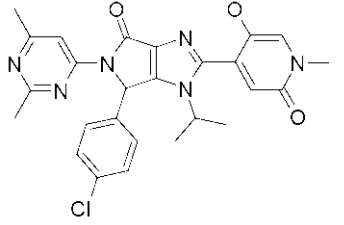
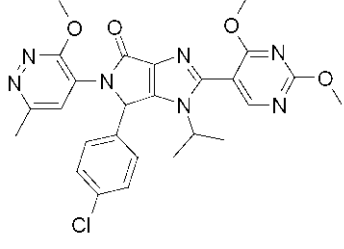
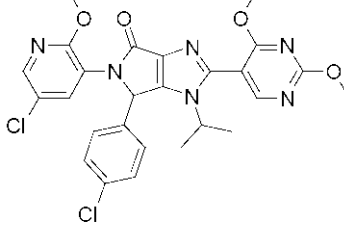
実施例294: 5-(5-クロロ-1-ジフル オロメチル-6-オキシ ン-3-イル)-6-(4-クロ ロ-フェニル)-2-(2,4-ジ メトキシ-ピリミジン- 5-イル)-1-イソプロピ ル-5,6-ジヒドロ-1H- ピロロ[3,4-d]イミダゾ ール-4-オン		t_R: 1.07分(LC-MS 4); E SI-MS: 591.1 / 593.2 [$M+H$]⁺ (LC-MS 4)
実施例295: 5-(5-クロロ-1-メチル- d3-2-オキシ-1,2-ジヒ ドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-フェニ ル)-2-(2,4-ジメトキシ -ピリミジン-5-イル)-1- イソプロピル-5,6-ジ ヒドロ-1H-ピロロ[3,4 -d]イミダゾール-4-オ ン		t_R: 1.03分(LC-MS 4); E SI-MS: 558.2 / 560.2 [$M+H$]⁺ (LC-MS 4)
実施例296: 5-(5-クロロ-1-エチル- 2-オキシ-1,2-ジヒドロ -ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2- (2,4-ジメトキシ-ピリ ミジン-5-イル)-1-イソ プロピル-5,6-ジヒドロ -1H-ピロロ[3,4-d]イ ミダゾール-4-オン		t_R: 1.09分(LC-MS 4); E SI-MS: 569.2 / 571.2 [$M+H$]⁺ (LC-MS 4)
実施例297: 5-(5-クロロ-1-メチル- 2-オキシ-1,2-ジヒドロ -ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-2-メチル-フェ ニル)-2-(2,4-ジメトキ シ-ピリミジン-5-イル)- 1-イソプロピル-5,6- ジヒドロ-1H-ピロロ [3,4-d]イミダゾール-4 -オン		t_R: 1.08分(LC-MS 4); E SI-MS: 569.2 / 571.3 [$M+H$]⁺ (LC-MS 4)

10

20

30

【表 1 - 7】

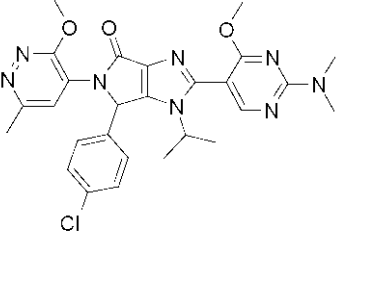
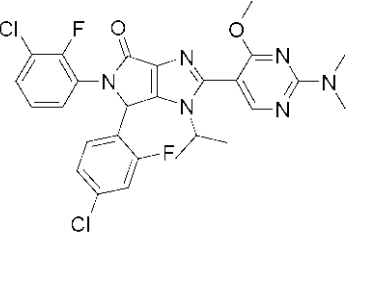
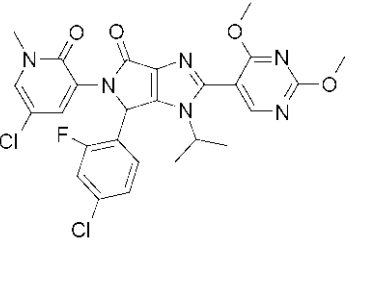
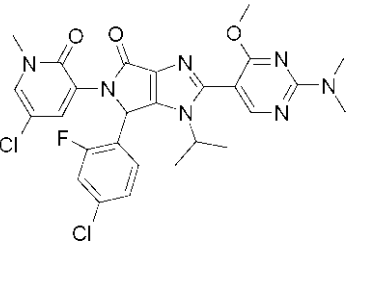
実施例298: 5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-2-(4-メトキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリミジン-5-イル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン		t_R : 0.84分(LC-MS 4); ESI-MS: 541.4.2 / 543.2 $[M-H]^+$ (LC-MS 4); ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.87 (s, NH, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.42-7.30 (m, 4H), 6.69 (s, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 1.34 / 0.53 (2d, 6H)
実施例299: 6-(4-クロロ-フェニル)-5-(2,6-ジメチル-ピリミジン-4-イル)-1-イソプロピル-2-(5-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン		t_R : 0.89分(LC-MS 2); ESI-MS: 519.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)
実施例300: 6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2,4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5-(3-メトキシ-6-メチル-ピリダジン-4-イル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン		t_R : 0.94分(LC-MS 2); ESI-MS: 536.3/538.1 $[M-H]^-$ (LC-MS 2)
実施例301: 5-(5-クロロ-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2,4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン		t_R : 1.15分(LC-MS 2); ESI-MS: 555.1/557.2 $[M-H]^-$ (LC-MS 2)

10

20

30

【表 1 - 8】

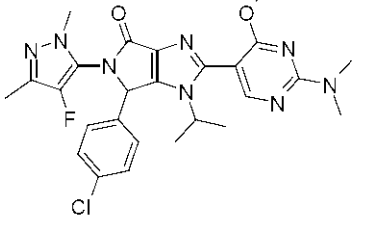
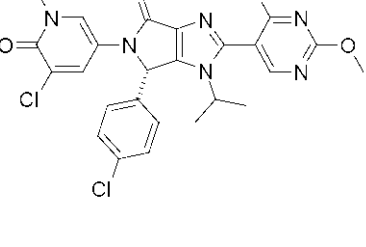
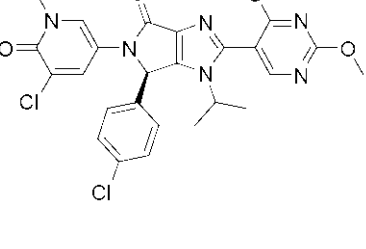
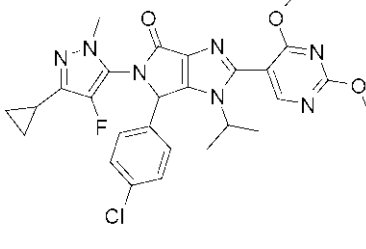
実施例302: 6-(4-クロロ-フェニル)- 2-(2-ジメチルアミノ-4- -メトキシ-ピリミジン- 5-イル)-1-イソプロピ ル-5-(3-メトキシ-6-メ チル-ピリダジン-4-イ ル)-5,6-ジヒドロ-1H- ピロロ[3,4-d]イミダゾ ール-4-オン		t_R: 1.06分(LC-MS 2); ES I-MS: 549.2 $[M-H]^+$ (LC -MS 2)
実施例303: 6-(4-クロロ-2-フルオ ロ-フェニル)-5-(3-クロ ロ-2-フルオロ-フェニ ル)-2-(2-ジメチルアミ ノ-4-メトキシ-ピリミ ジン-5-イル)-1-イソプ ロピル-5,6-ジヒドロ-1 H-ピロロ[3,4-d]イミダ ゾール-4-オン		t_R: 1.27分(LC-MS 2); ES I-MS: 573.3/575.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)
実施例304: 6-(4-クロロ-2-フルオ ロ-フェニル)-5-(5-クロ ロ-1-メチル-2-オキソ- 1,2-ジヒドロ-ピリジン -3-イル)-2-(2,4-ジメト キシ-ピリミジン-5-イ ル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3,4-d]イミダゾール-4- オン		t_R: 1.02分(LC-MS 2); ES I-MS: 573.1/575.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)
実施例305: 6-(4-クロロ-2-フルオ ロ-フェニル)-5-(5-クロ ロ-1-メチル-2-オキソ- 1,2-ジヒドロ-ピリジン -3-イル)-2-(2-ジメチル アミノ-4-メトキシ-ピ リミジン-5-イル)-1-イ ソプロピル-5,6-ジヒド ロ-1H-ピロロ[3,4-d]イ ミダゾール-4-オン		t_R: 1.12分(LC-MS 2); ES I-MS: 586.1/588.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)

10

20

30

【表 1 - 9】

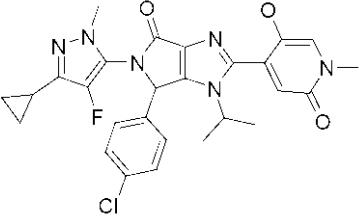
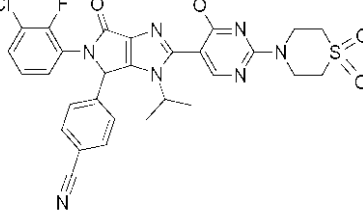
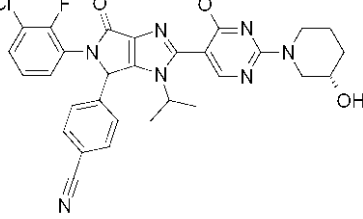
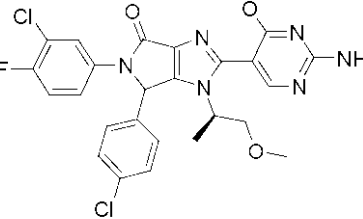
実施例306: 6-(4-クロロ-フェニル)- 2-(2-ジメチルアミノ-4- -メトキシ-ピリミジン- 5-イル)-5-(4-フルオロ- 2,5-ジメチル-2H-ピラ ゾール-3-イル)-1-イソ プロピル-5,6-ジヒドロ -1H-ピロロ[3,4-d]イミ ダゾール-4-オン		t_R: 1.14分(LC-MS 2); ES I-MS: 539.3 $[M-H]^+$ (LC- -MS 2)
実施例307: (S)-5-(5-クロロ-1-メチ ル-6-オキソ-1,6-ジヒ ドロ-ピリジン-3-イル)- 6-(4-クロロ-フェニル)- 2-(2,4-ジメトキシ-ピ リミジン-5-イル)-1-イ ソプロピル-5,6-ジヒド ロ-1H-ピロロ[3,4-d]イ ミダゾール-4-オン		t_R: 0.95分(LC-MS 2); ES I-MS: 555.2/557.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); t_R: 2.32分(カラム: Chiralcel OD H 4.6 x 250 mm. 流速3.0 mL/分. scCO₂/MeOH 65: 35. 検出: UV 210 nm). > 99 % ee
実施例308: (R)-5-(5-クロロ-1-メチ ル-6-オキソ-1,6-ジヒ ドロ-ピリジン-3-イル)- 6-(4-クロロ-フェニル)- 2-(2,4-ジメトキシ-ピ リミジン-5-イル)-1-イ ソプロピル-5,6-ジヒド ロ-1H-ピロロ[3,4-d]イ ミダゾール-4-オン		t_R: 0.95分(LC-MS 2); ES I-MS: 555.1/557.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); t_R: 5.13分(カラム: Chiralcel OD H 4.6 x 250 mm. 流速3.0 mL/分. scCO₂/MeOH 65: 35. 検出: UV 210 nm). > 99 % ee
実施例309: 6-(4-クロロ-フェニル)- 5-(5-シクロプロピル-4- -フルオロ-2-メチル-2 H-ピラゾール-3-イル)- 2-(2,4-ジメトキシ-ピ リミジン-5-イル)-1-イ ソプロピル-5,6-ジヒド ロ-1H-ピロロ[3,4-d]イ ミダゾール-4-オン		t_R: 1.13分(LC-MS 4); ES I-MS: 552.2 $[M-H]^+$ (LC- -MS 4)

10

20

30

【表 1 - 1 0】

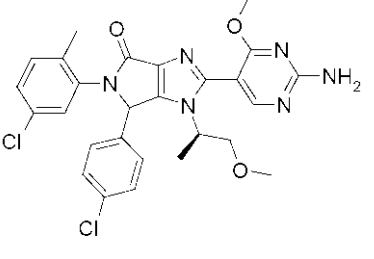
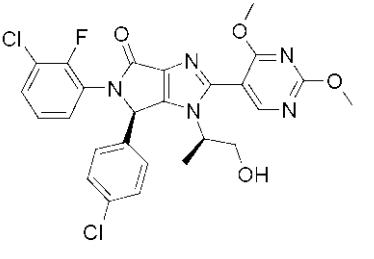
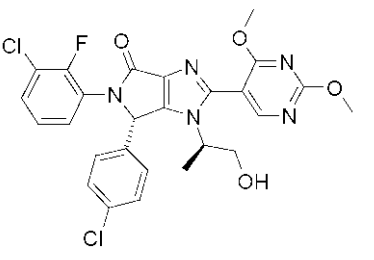
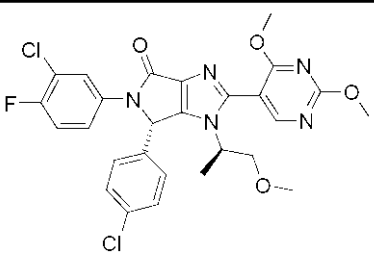
実施例310: 6-(4-クロロ-フェニル)- 5-(5-シクロプロピル-4- -フルオロ-2-メチル-2- H-ピラゾール-3-イル)- 1-イソプロピル-2-(5- メトキシ-1-メチル-2- オキソ-1,2-ジヒドロ- ピリジン-4-イル)-5,6- ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4- オン		t_R: 0.98分(LC-MS 4); ES I-MS: 551.2 $[M-H]^+$ (LC- MS 4)
実施例311: 4-{5-(3-クロロ-2-フル オロ-フェニル)-2-[2-(1 ,1-ジオキソ-1-チオモ ルホリン-4-イル)-4-メ トキシ-ピリミジン-5- イル]-3-イソプロピル- 6-オキソ-3,4,5,6-テト ラヒドロ-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル} -ベンゾニトリル		t_R: 1.00分(LC-MS 4); ES I-MS: 636.2, 638.2 <math>[M- H]^+</math> (LC-MS 4)
実施例312: 4-{5-(3-クロロ-2-フル オロ-フェニル)-2-[2-((S)-3-ヒドロキシ-ピペ リジン-1-イル)-4-メト キシ-ピリミジン-5-イ ル]-3-イソプロピル-6- オキソ-3,4,5,6-テトラ ヒドロ-ピロロ[3,4-d] イミダゾール-4-イル}- ベンゾニトリル		t_R: 1.02分(LC-MS 4); ES I-MS: 602.2, 604.3 <math>[M- H]^+</math> (LC-MS 4)
実施例313: 2-(2-アミノ-4-メトキ シピリミジン-5-イル)- 5-(3-クロロ-4-フルオ ロフェニル)-6-(4-クロ ロフェニル)-1-((R)-1- メトキシプロパン-2- イル)-5,6-ジヒドロピ ロロ[3,4-d]イミダゾー ル-4(1H)-オン		t_R: 1.06/1.08分(LC-MS 2) ; ESI-MS: 557.1 / 559.1 $[M-H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.19 (EtOAc-MeOH, 2 0:1).

10

20

30

【表 1 - 1 1】

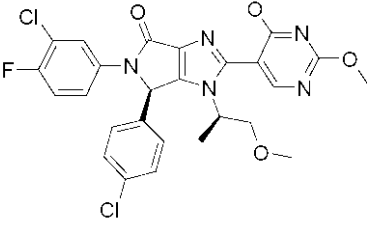
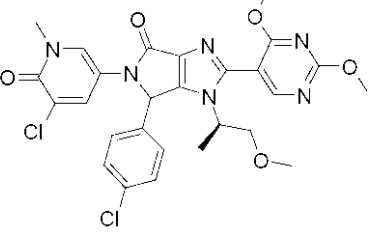
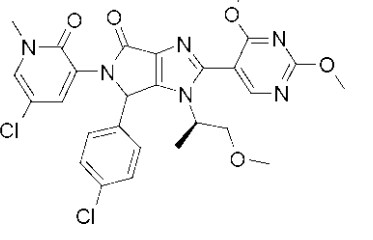
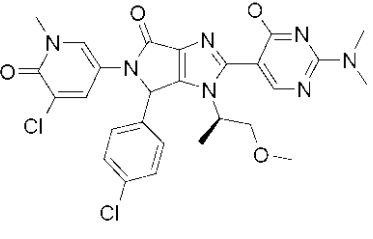
実施例314: 2-(2-アミノ-4-メトキシ シビリミジン-5-イル)- 5-(5-クロロ-2-メチル フェニル)-6-(4-クロロ フェニル)-1-((R)-1-メ トキシプロパン-2-イル)- 5,6-ジヒドロピロ ロ[3,4-d]イミダゾール -4(1H)-オン		t_R: 1.07/1.09分(LC-MS 2) ; ESI-MS: 553.1 / 555.1 [M-H]⁺ (LC-MS 2); Rf = 0.09 (EtOAc-MeOH. 9 8.2).
実施例315: (R)-5-(3-クロロ-2-フル オロフェニル)-6-(4-ク ロロフェニル)-2-(2,4- ジメトキシビリミジン -5-イル)-1-((R)-1-ヒド ロキシプロパン-2-イル)- 5,6-ジヒドロピロ ロ[3,4-d]イミダゾール -4(1H)-オン		t_R: 1.01分(LC-MS 2); ES I-MS: 558.1 / 560.0 [M- H]⁺ (LC-MS 2)
実施例316: (S)-5-(3-クロロ-2-フル オロフェニル)-6-(4-ク ロロフェニル)-2-(2,4- ジメトキシビリミジン -5-イル)-1-((R)-1-ヒド ロキシプロパン-2-イル)- 5,6-ジヒドロピロ ロ[3,4-d]イミダゾール -4(1H)-オン		t_R: 1.04分(LC-MS 2); ES I-MS: 558.1 / 560.0 [M- H]⁺ (LC-MS 2)
実施例317: (S)-5-(3-クロロ-4-フル オロフェニル)-6-(4-ク ロロフェニル)-2-(2,4- ジメトキシビリミジン -5-イル)-1-((R)-1-メト キシプロパン-2-イル)- 5,6-ジヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4(1 H)-オン		t_R: 1.19分(LC-MS 2); ES I-MS: 572.0 / 574.0 [M- H]⁺ (LC-MS 2); Rf = 0.1 0 (ヘプタン- EtOAc. 1:4) ; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ ppm 8.43 (s , 1H), 7.84 (d, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.42 - 7.32 (m , 5H), 6.64 (s, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3 .91 (s, 3H), 3.62 (m, 1H) , 3.41 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 0.52 (d, 3H).

10

20

30

【表 1 - 1 2】

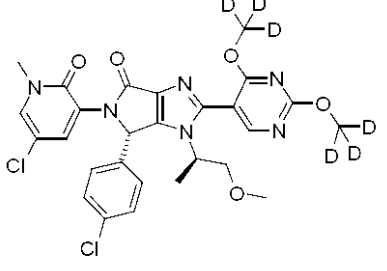
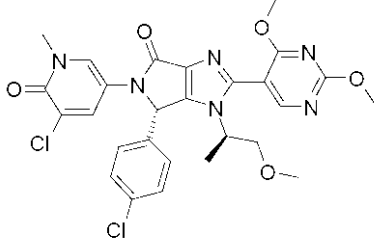
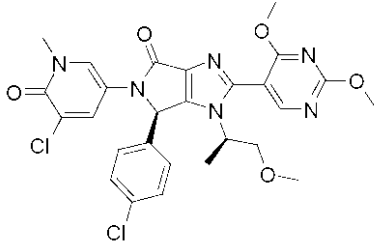
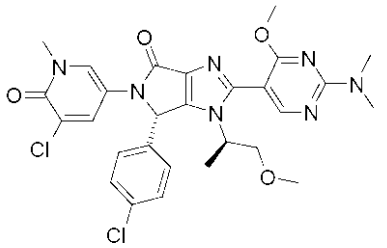
実施例318: (R)-5-(3-クロロ-4-フル オロフェニル)-6-(4-ク ロロフェニル)-2-(2,4- ジメトキシピリミジン -5-イル)-1-((R)-1-メト キシプロパン-2-イル)- 5,6-ジヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4(1 H)-オン		t_R: 1.17分(LC-MS 2); ES I-MS: 572.0 / 574.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.1 0 (ヘプタン- EtOAc. 1:4).
実施例319: 5-(5-クロロ-1-メチル-6 -オキソ-1,6-ジヒドロ ピリジン-3-イル)-6-(4- クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジ ン-5-イル)-1-((R)-1-メ トキシプロパン-2-イル)- 5,6-ジヒドロピロ ロ[3,4-d]イミダゾール -4(1H)-オン		t_R: 0.91 / 0.93分(LC-MS 2); ESI-MS: 585.0 / 587. 0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.07 / 0.10 (DCM - MeOH. 20:1).
実施例320: 5-(5-クロロ-1-メチル-2 -オキソ-1,2-ジヒドロ ピリジン-3-イル)-6-(4- クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジ ン-5-イル)-1-((R)-1-メ トキシプロパン-2-イル)- 5,6-ジヒドロピロ ロ[3,4-d]イミダゾール -4(1H)-オン		t_R: 0.99 / 1.01分(LC-MS 2); ESI-MS: 585.0 / 587. 0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.07 / 0.10 (DCM - MeOH. 20:1).
実施例321: 5-(5-クロロ-1-メチル-6 -オキソ-1,6-ジヒドロ ピリジン-3-イル)-6-(4- クロロフェニル)-2-(2-(ジメチルアミノ)-4-メ トキシピリミジン-5- イル)-1-((R)-1-メトキ シプロパン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ[3,4- d]イミダゾール-4(1H)- オン		t_R: 0.99 / 1.02分(LC-MS 2); ESI-MS: 598.1 / 600. 1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.18 / 0.23 (EtOAc - MeOH. 10:1).

10

20

30

【表 1 - 1 3】

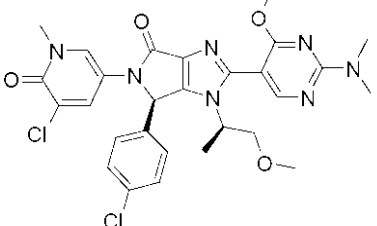
実施例322: (S)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-((R)-1-メトキシプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4(1H)-オン		t_R: 1.01分(LC-MS 2); ES I-MS: 561.2 / 563.2 $[M-H]^+$ (LC-MS 2); ^1H-NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ ppm 8.49 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 1.34 (d, 3H), 0.52 (d, 3H).
実施例323: (S)-5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-((R)-1-メトキシプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4(1H)-オン		t_R: 0.94分(LC-MS 2); ES I-MS: 585.1 / 587.1 $[M-H]^+$ (LC-MS 2); ^1H-NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ ppm 8.44 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.35 (bs, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.53 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 0.55 (d, 3H).
実施例324: (R)-5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-((R)-1-メトキシプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4(1H)-オン		t_R: 0.91分(LC-MS 2); ES I-MS: 585.1 / 587.1 $[M-H]^+$ (LC-MS 2)
実施例325: (S)-5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピリミジン-5-イル)-1-((R)-1-メトキシプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4(1H)-オン		t_R: 1.03分(LC-MS 2); ES I-MS: 598.0 / 600.0 $[M-H]^+$ (LC-MS 2); ^1H-NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ ppm 8.17 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.34 (bs, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.18 (6H, s), 0.55 (d, 3H).

10

20

30

【表 1 - 1 4】

実施例326: (R)-5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピリミジン-5-イル)-1-((R)-1-メトキシプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4(1H)-オン		t _R : 0.91分(LC-MS 2); ES I-MS: 598.0 / 600.0 [M-H] ⁺ (LC-MS 2)

10

【1597】

選択された化合物を結晶化し、さらに特徴づけを行った。実験手順、および機器、ならびに方法の説明を以下に概略する。

機器名：X線回折計

モデル：D 8 Advance

製造社：Bruker AXS GmbH社

波長：1.5406 Å (Cu)

発生部設定：30 kV ; 40 mA

モノクロメータ

検出器：PSD-Lynx Eye

実験方法：

2シータ開始：2.0度

2シータ終点：40.0度

積分ステップサイズ：0.0157度

走査時間：13.02分

温度：室温

20

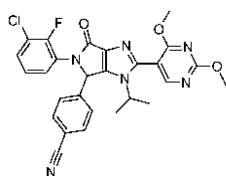
【1598】

以下の方法A～Gは、本明細書に記載されている実施例化合物のある結晶形態を得るための方法を以下に開示している。

A. 4-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンズニトリル(実施例79)の結晶形態A

【1599】

【化711】



40

【1600】

実施例79の化合物はジイソプロピルエーテル中で粉末にし、室温で一晩攪拌した。この懸濁液をろ過し、無色固体を高真空下、室温で一晩乾燥すると結晶性物質の形態Aが得られた。

【1601】

【表 2】

角度、 2-シータ°	d値、 オングスト ローム	強度
6.54	13.50	中値
10.00	8.83	低値
10.88	8.13	低値
14.29	6.19	中値
15.72	5.63	中値
16.78	5.28	高値
17.82	4.97	中値
19.41	4.57	高値
20.10	4.41	中値
20.67	4.29	中値
23.65	3.76	高値
25.82	3.44	高値

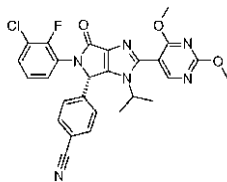
10

B. 4-[(S)-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンズニトリル(実施例199)の結晶形態A

【1602】

20

【化712】



【1603】

実施例199(2.20g)の化合物を攪拌下で酢酸エチル25mlに溶解した。無色固体が再び形成し、懸濁液をさらに1時間攪拌した。攪拌下、ジイソプロピルエーテル25mlを添加して、この混合物を5分間攪拌した。懸濁液をろ過し、残さをジイソプロピルエーテルにより洗浄した(2回、10ml)。無色固体を50℃、高真空ポンプで一晩乾燥すると、無色の結晶形態Aが2.03g得られた。

30

【1604】

【表 3】

角度、 2-シータ°	d値、 オングスト ローム	強度
6.25	14.13	中値
9.44	9.36	低値
10.34	8.55	中値
14.02	6.31	低値
14.83	5.97	中値
15.33	5.77	中値
15.84	5.59	中値
16.96	5.22	高値
19.16	4.63	中値
19.50	4.55	中値
20.94	4.24	中値
22.32	3.98	中値
25.05	3.55	中値
25.74	3.46	中値
27.33	3.26	低値

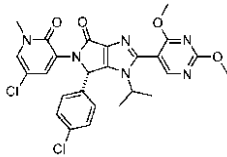
10

C. (S)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン(実施例102)の結晶形態A(エタノール溶媒和物)

20

【1605】

【化713】



【1606】

30

実施例102の化合物(2.02g、99.8% ee)をエタノールに溶解し、この混合物を攪拌下で加熱還流すると透明な溶液が得られた(使用エタノールの総量: 48ml)。透明な黄色を帯びた溶液を、一晩攪拌しながら周囲温度まで冷却した。沈殿物をろ別し、高真空下で乾燥すると、無色の固体形態Aのエタノール溶媒和物が1.78g得られた。この固体は7.5%のエタノール(1当量)を含有しており、¹H-NMRにより観察される。

【1607】

【表 4】

角度、 2-シータ°	d値、 オングスト ローム	強度
9.44	9.36	低値
9.89	8.94	高値
10.69	8.27	低値
12.33	7.17	中値
14.61	6.06	中値
16.21	5.46	中値
16.66	5.32	中値
17.50	5.07	中値
17.78	4.98	中値
19.83	4.47	中値
20.56	4.32	中値
22.35	3.97	中値
22.98	3.87	中値
25.81	3.44897	中値

10

D. (S) - 5 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン (実施例 102) の結晶形態 B (コハク酸共結晶)

20

【1608】

実施例 102 (100 mg) の化合物を酢酸エチル 2 ml に溶解し、55℃に温めた。25.5 mg (1.2 当量) のコハク酸をこの溶液に加え、この混合物に、5℃への冷却と 55℃への再加熱を 1 日に 4 回行った。形成した沈殿物をろ別し、真空下 40℃で 4 時間乾燥すると、生成物がコハク酸形態である、無色粉末形態 B として生じた (NMR により、1 遊離形態に対し 1.04 のコハク酸という化学量論)。

【1609】

【表 5】

角度、 2-シータ°	d値、 オングスト ローム	強度
9.037	9.78	高値
11.64	7.60	低値
14.55	6.08	低値
15.14	5.85	低値
15.60	5.68	低値
16.55	5.35	低値
17.27	5.13	高値
19.52	4.54	中値
19.87	4.46	低値
20.85	4.26	中値
21.14	4.20	中値
23.42	3.80	中値
23.67	3.76	中値
24.54	3.62	中値
26.95	3.31	中値

30

40

E. (S) - 5 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン (実施例 102) の結晶形態 C (水和物)

【1610】

実施例 102 の化合物 (10 mg) を震とうまたは 50℃での加熱下、IPA (イソブ

50

ロピルアルコール) 0.1 ml に溶解した。5 秒間の超音波処理後に白色固体が形成し、この懸濁液を室温で 2 日間攪拌した。固体を遠心分離により分離し、真空、40℃で 2 日間乾燥すると、IPA 溶媒和物が得られた。前記 IPA 溶媒和物 (8 mg) を、攪拌下、MeOH:H₂O (1:9、v/v) 0.2 ml に室温で 2 日間懸濁させた。得られた固体を遠心分離により分離し、空气中で 2 日間乾燥すると、形態 C の水和物が白色粉末として生じた。

【1611】

あるいは、上記の方法 C 由来のエタノール溶媒和物をメタノールに溶解し、室温で連続的に攪拌した 10 分後、透明な溶液が得られた。水を加えると、室温で 10 分後に沈殿が観察され、次に最大 24 時間攪拌しながら、さらなる水を加えた。得られた固体を遠心分離により分離し、次に室温で乾燥すると形態 C の水和物が生じた。

10

【1612】

【表 6】

角度、 2-シータ°	d値、 オングスト ローム	強度
8.14	10.86	低値
10.09	8.76	中値
11.92	7.42	低値
14.52	6.10	中値
14.88	5.95	中値
16.93	5.23	中値
17.56	5.05	中値
17.98	4.93	低値
19.18	4.62	中値
20.46	4.34	高値
20.87	4.25	中値
21.86	4.06	中値
25.00	3.56	高値
25.68	3.47	中値
25.95	3.43	低値
28.57	3.12	中値
32.17	2.78	中値

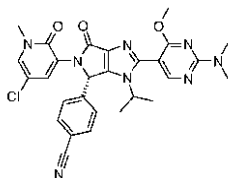
20

30

F. 4-[(S)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンズニトリル (実施例 160) 結晶形態 A

【1613】

【化 714】



40

実施例 160 の化合物 (473 mg) をジエチルエーテル中で粉末にし、攪拌した。1 時間後、固体をろ別し、乾燥すると結晶性の無色物質である形態 A が得られた。

【1614】

【表 7】

角度、 2-シータ°	d値、 オングスト ローム	強度
7.57	11.67	中値
9.11	9.70	中値
10.25	8.62	高値
11.16	7.92	高値
12.18	7.26	中値
14.47	6.12	中値
17.38	5.10	高値
18.37	4.83	高値
19.03	4.66	中値
20.78	4.27	高値
21.94	4.05	中値
23.53	3.78	中値
24.09	3.69	中値

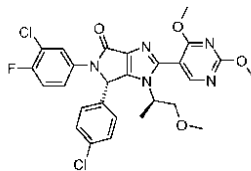
10

G. (S)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-((R)-1-メトキシプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4(1H)-オン(実施例317)結晶形態A

20

【1615】

【化715】



実施例317の化合物(486mg、0.849mmol)を、水/エタノール(95/5)の混合物24ml中で2時間、粉末にし、次に超音波処理し、その後室温で4日間攪拌した。固体をろ別して水で洗浄し、50℃、高真空下で24時間乾燥すると、無色固体形態Aが416mg生じた。

30

【1616】

【表 8】

角度、 2-シータ°	d値、 オングスト ローム	強度
6.76	13.07	低値
8.48	10.42	低値
9.98	8.85	中値
12.56	7.04	中値
14.58	6.07	高値
14.95	5.92	中値
15.55	5.70	中値
16.62	5.33	低値
17.08	5.19	高値
17.44	5.08	高値
19.72	4.50	中値
23.83	3.73	中値
25.78	3.45	中値
26.26	3.39	中値

40

【図面の簡単な説明】

50

【1617】

【図1】本明細書において方法Aを使用して実施例79から得られた固体形態のX線粉末回折データを開示している図である。

【図2】本明細書において方法Bを使用して実施例199から得られた固体形態のX線粉末回折データを開示している図である。

【図3】本明細書において方法Cを使用して実施例102から得られた固体形態のX線粉末回折データを開示している図である。

【図4】本明細書において方法Dを使用して実施例102から得られた固体形態のX線粉末回折データを開示している図である。

【図5】本明細書において方法Eを使用して実施例102から得られた固体形態のX線粉末回折データを開示している図である。

10

【図6】本明細書において方法Fを使用して実施例160から得られた固体形態のX線粉末回折データを開示している図である。

【図7】本明細書において方法Gを使用して実施例317から得られた固体形態のX線粉末回折データを開示している図である。

【1618】

本発明の第1の態様のいくつかの実施形態（EX）を以下に記載する。

【1619】

実施形態1 本発明の一実施形態では、以下のいずれかの結晶形態が提供される。

4-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

20

4-[(S)-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

(S)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン

4-[(S)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

30

(S)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-((R)-1-メトキシプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-(1H)-オン

【1620】

実施形態2 本明細書に記載されている前記形態から本質的になる、実施形態1による結晶形態。

【1621】

40

実施形態3 本明細書に記載されている前記形態が、実質的に純粋な形態にある、実施形態1による結晶形態。

【1622】

実施形態4 約22℃の温度において、6.54±0.2、14.29±0.2、15.72±0.2、16.78±0.2、17.82±0.2、19.41±0.2、20.10±0.2°、20.67±0.2、23.65±0.2および25.82±0.2、特に16.78±0.2、19.41±0.2、23.65±0.2および25.82±0.2からなる群から選択される、4つ以上の2シータ値を含むX線粉末回折パターンによって特徴づけられる、実施形態1～実施形態3のいずれか1つによる、4-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-

50

イル) - 3 - イソプロピル - 6 - オキソ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - イル] - ベンゾニトリルの結晶形態 A。

【1623】

実施形態 5 約 22℃の温度において、6.25±0.2、10.34±0.2、14.83±0.2、15.33±0.2、15.84±0.2、19.16±0.2、19.50±0.2°、20.94±0.2、22.32±0.2、25.05±0.2 および 25.74±0.2 からなる群から選択される、4つ以上の 2 シータ値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴づけられる、実施形態 1 ~ 実施形態 3 のいずれか 1 つによる、4 - [(S) - 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 3 - イソプロピル - 6 - オキソ - 3, 4, 5, 6 - テトラ

10

【1624】

実施形態 6 約 22℃の温度において、9.89±0.2、12.33±0.2、14.61±0.2、16.21±0.2、16.66±0.2、17.50±0.2、17.78±0.2、19.83±0.2、20.56±0.2、22.35±0.2、22.98±0.2° からなる群から選択される、4つ以上の 2 シータ値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴づけられる、実施形態 1 ~ 実施形態 3 のいずれか 1 つによる、(S) - 5 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オンの結晶形態 A。

20

【1625】

実施形態 7 約 22℃の温度において、9.04±0.2、17.27±0.2、19.52±0.2、20.85±0.2、21.14±0.2、23.42±0.2、23.67±0.2、24.54±0.2、26.95±0.2° からなる群から選択される、4つ以上の 2 シータ値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴づけられる、実施形態 1 ~ 実施形態 3 のいずれか 1 つによる、(S) - 5 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オンの結晶形態 B。

30

【1626】

実施形態 8 約 22℃の温度において、10.09±0.2、14.52±0.2、14.88±0.2、16.93±0.2、17.56±0.2、19.18±0.2、20.46±0.2、20.87±0.2、21.86±0.2、25.00±0.2、25.68±0.2、28.57±0.2、32.17±0.2° からなる群から選択される、4つ以上の 2 シータ値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴づけられる、実施形態 1 ~ 実施形態 3 のいずれか 1 つによる、(S) - 5 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オンの結晶形態 C。

40

【1627】

実施形態 9 約 22℃の温度において、7.57±0.2、9.11±0.2、10.25±0.2、11.16±0.2、12.18±0.2、14.47±0.2、17.38±0.2、18.37±0.2、19.03±0.2、20.78±0.2、21.94±0.2、23.53±0.2 および 24.09±0.2° からなる群から選択される、4つ以上の 2 シータ値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴づけられる、実施形態 1 ~ 実施形態 3 のいずれか 1 つによる、4 - [(S) - 5 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - ジメチルアミノ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 3 - イソプロピル - 6 - オキソ - 3, 4, 5,

50

6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリルの結晶形態A。

【1628】

実施形態10 約22℃の温度において、 9.98 ± 0.2 、 12.56 ± 0.2 、 14.58 ± 0.2 、 14.95 ± 0.2 、 15.55 ± 0.2 、 17.08 ± 0.2 、 17.44 ± 0.2 、 19.72 ± 0.2 、 23.83 ± 0.2 、 25.78 ± 0.2 、 26.26 ± 0.2 °、特に 14.58 ± 0.2 、 17.08 ± 0.2 および 17.44 ± 0.2 からなる群から選択される、4つ以上の2シータ値を含むX線粉末回折パターンによって特徴づけられる、実施形態1～実施形態3のいずれか1つによる、(S)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-((R)-1-メトキシプロパン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4(1H)-オンの結晶形態A。

【1629】

本発明の別の態様では、本明細書で定義する、任意の化合物、その塩また固体形態を提供する。

【1630】

生物データ：

時間分解蛍光エネルギー移動 (TR-FRET) アッセイ

時間分解蛍光エネルギー移動 (TR-FRET) により、p53-MDM2およびp53-MDM4の相互作用の阻害を測定する。蛍光エネルギー移動 (または、Förster共鳴エネルギー移動) は、供与体蛍光分子と受容体蛍光分子の間のエネルギー移動について説明したものである。このアッセイのため、C末端ビオチン部分でタグ付けしたヒトMDM2タンパク質 (アミノ酸2-188) およびヒトMDM4タンパク質 (アミノ酸2-185) を、供与体フルオロフォアとして働くユーロピウム標識ストレプトアビジン (Perkin Elmer, Inc. 社、Waltham, MA、米国) と組み合わせて使用する。p53由来の、Cy5標識ペプチドであるCy5-TFSDLWKLL (p53aa18-26) が、エネルギー受容体である。340nmで供与体分子が励起されると、MDM2またはMDM4とp53ペプチドとの間の結合性相互作用は、エネルギー移動、および、665nmにおける受容体発光波長での応答増大を誘発する。MDM2またはMDM4のp53結合部位に結合する阻害剤分子による、p53-MDM2複合体またはp53-MDM4複合体形成の破壊により、620nmにおける供与体の発光が増大する。レシオメトリックFRETアッセイの読取値は、時間分解モードで測定した2つの異なる蛍光シグナルの生データから計算する (665nmの蛍光/620nmの蛍光×1000)。

【1631】

試験は、384白色ウェル (Greiner Bio-one社、参照781207) 中、総体積60μLで、反応緩衝液 (PBS、125mM NaCl、0.001% Novexin (炭水化物ポリマーからなるもの) であり、タンパク質の溶解性および安定性を高めるように設計されている) (Expedeon Ltd. 社、Cambridge shire、英国)、ゼラチン0.01%、0.01% 0.2% Pluronic F-127 (エチレンオキシドおよびプロピレンオキシド由来のブロックコポリマー)、1mM DTTに100%DMSO (DMSO最終濃度1.7%) に希釈した様々な濃度の試験化合物1μLを加えることにより実施する。0.1nMのビオチン化MDM2または2.5nMのビオチン化MDM4 (内部調製、MDM2とMDM4の両方が、ペプチド構造体 (peptide construct) のC末端においてビオチン化されている)、および0.1nM (p53-MDM2アッセイ) または0.625nM (p53-MDM4アッセイ) のユーロピウム標識ストレプトアビジン (Perkin Elmer社) をそれぞれ添加した後、この溶液を室温で15分間予備インキュベートし、次いで、10nMのCy5-p53ペプチド (内部調製、Cy5色素がp53ペプチド構造体のN末端部分に直接結合している) を加えた後、プレート読み取りを行う前に15分間室温でインキュベートする。

試料の測定に關すると、Victor II マイクロプレートリーダー (Perkin Elmer) を、p53-MDM4 アッセイにおける以下の設定、すなわち励起 340 nm、発光供与体 620 nm、および発光受容体 665 nm で使用する。Tecan genios Pro を、p53-MDM2 アッセイにおける蛍光測定用のマイクロプレートリーダーとして使用する。IC₅₀ 値は、XLFit を使用する曲線当てはめにより計算する。指定がない限り、試薬は、Sigma-Aldrich Chemie (GmbH 社、Buchs、スイス) から購入する。

【1632】

【表 9-1】

実施例	IC ₅₀	
	p53-MDM2 (nM)	p53-MDM4 (μM)
1	0.17	0.468
2	0.17	0.411
3	0.65	0.703
4	0.14	0.175
5	0.25	0.534
6	n.d.	7.09
7	0.17	0.530
8	2.27	n.d.
9	0.07	0.229
10	0.20	0.179
11	0.15	0.120
12	0.15	0.217
13	0.18	n.d.
14	0.18	n.d.
15	0.22	0.79
16	0.09	n.d.
17	0.07	n.d.
18	0.14	0.34
19	0.15	n.d.
20	0.17	0.76
21	0.12	n.d.
22	0.13	n.d.
23	0.13	n.d.
24	0.20	n.d.
25	0.16	n.d.
26	0.23	n.d.
27	0.137	n.d.
28	0.62	n.d.
29	0.22	n.d.
30	0.37	n.d.
31	0.19	n.d.
32	0.19	n.d.
33	0.47	n.d.
34	0.65	n.d.
35	0.16	n.d.
36	0.13	n.d.
37	0.27	n.d.
38	0.19	n.d.
39	0.17	n.d.
40	0.74	n.d.
41	0.15	n.d.
42	0.11	n.d.

10

20

30

40

【表 9 - 2】

43	0.27	3.38
44	0.60	7.8
45	2.95	31.5
46	0.16	n.d.
47	0.40	n.d.
48	0.34	n.d.
49	0.42	n.d.
50	0.39	n.d.
51	0.16	n.d.
52	0.17	n.d.
53	1.03	n.d.
54	0.31	n.d.
55	0.19	n.d.
56	1.21	n.d.
57	0.28	n.d.
58	0.20	n.d.
59	0.20	n.d.
60	0.18	n.d.
61	0.13	n.d.
62	0.21	n.d.
63	0.17	n.d.
64	0.41	0.71
65	3.58	n.d.
66	0.23	n.d.
67	1.15	n.d.
68	0.71	n.d.
69	0.18	0.49
70	0.14	n.d.
71	n.d.	11.42
72	1.02	n.d.
73	0.42	n.d.
74	0.34	n.d.
75	0.07	n.d.
76	14.7	n.d.
77	0.19	n.d.
78	2.07	n.d.
79	0.36	n.d.
80	0.27	n.d.
81	0.35	n.d.
82	0.4	n.d.
83	1.47	n.d.
84	1.54	n.d.
85	11.8	n.d.
86	4.6	n.d.
87	31.7	n.d.
88	3.6	n.d.
89	0.04	n.d.
90	1.10	n.d.

10

20

30

【表 9 - 3】

91	0.45	n.d.
92	1.64	n.d.
93	0.36	n.d.
94	0.32	n.d.
95	1.31	n.d.
96	0.62	n.d.
97	n.d.	n.d.
98	15.1	n.d.
99	11.8	n.d.
100	0.64	n.d.
101	0.34	n.d.
102	0.23	n.d.
103	299.7	n.d.
104	5.61	n.d.
105	0.31	n.d.
106	0.28	n.d.
107	0.32	n.d.
108	1.10	n.d.
109	0.35	n.d.
110	0.23	n.d.
111	0.25	n.d.
112	0.56	n.d.
113	0.11	n.d.
114	0.70	n.d.
115	0.62	n.d.
116	2.3	n.d.
117	0.09	n.d.
118	4.29	n.d.
119	4.97	n.d.
120	0.57	n.d.
121	0.26	n.d.
122	0.25	n.d.
123	3.44	n.d.
124	2.33	n.d.
125	4.99	n.d.
126	0.24	n.d.
127	0.14	n.d.
128	3.79	n.d.
129	0.41	n.d.
130	0.18	n.d.
131	1.65	n.d.
132	1.93	n.d.
133	0.65	n.d.
134	0.69	n.d.
135	0.27	n.d.
136	0.20	n.d.
137	1.62	n.d.
138	4.74	n.d.

10

20

30

【表 9 - 4】

139	0.66	n.d.
140	1.32	n.d.
141	0.20	n.d.
142	0.36	n.d.
143	105.6	n.d.
144	1.70	n.d.
145	2.80	n.d.
146	2.4	n.d.
147	0.66	n.d.
148	1.83	n.d.
149	1.74	n.d.
150	2.18	n.d.
151	1.95	n.d.
152	1.01	n.d.
153	0.38	n.d.
154	0.17	n.d.
155	0.17	n.d.
156	1.27	n.d.
157	0.27	n.d.
158	0.14	n.d.
159	1.35	n.d.
160	0.33	n.d.
161	153.2	n.d.
162	0.32	n.d.
163	39.6	n.d.
164	0.10	n.d.
165	0.32	n.d.
166	214.3	n.d.
167	0.44	n.d.
168	15.8	n.d.
169	0.11	n.d.
170	0.16	n.d.
171	0.52	n.d.
172	0.29	n.d.
173	0.08	n.d.
174	0.11	n.d.
175	0.10	n.d.
176	0.68	n.d.
177	0.19	n.d.
178	43.4	n.d.
179	6.83	n.d.
180	102.7	n.d.
181	1.32	n.d.
182	0.18	n.d.
183	0.38	n.d.
184	0.31	n.d.

10

20

30

【表 9 - 5】

185	0.36	n.d.
186	0.27	n.d.
187	0.57	n.d.
188	0.33	n.d.
189	70.5	n.d.
190	0.13	n.d.
191	0.27	n.d.
192	0.42	n.d.
193	0.49	n.d.
194	0.17	n.d.
195	0.15	n.d.
196	0.16	n.d.
197	0.11	n.d.
198	0.20	n.d.
199	0.16	n.d.
200	0.29	n.d.
201	0.26	n.d.
202	0.19	n.d.
203	0.68	n.d.
204	68.6	n.d.
205	0.11	n.d.
206	82.5	n.d.
207	1.05	n.d.
208	0.15	n.d.
209	0.09	n.d.
210	0.63	n.d.
211	0.39	n.d.
212	n.d.	n.d.
213	0.54	n.d.
214	0.50	n.d.
215	0.43	n.d.
216	0.29	n.d.
217	13.4	n.d.
218	0.05	n.d.
219	0.25	n.d.
220	0.24	n.d.
221	0.24	n.d.
222	36.8	n.d.
223	0.09	n.d.
224	5.81	n.d.
225	5.39	n.d.
226	0.08	n.d.
227	0.37	n.d.
228	0.08	n.d.
229	0.77	n.d.
230	0.56	n.d.

10

20

30

【表 9 - 6】

231	0.77	n.d.
232	0.97	n.d.
233	6.60	n.d.
234	0.29	n.d.
235	0.21	n.d.
236	n.d.	n.d.
237	2.22	n.d.
238	1.09	n.d.
239	0.54	n.d.
240	1.2	n.d.
241	0.41	n.d.
242	0.27	n.d.
243	142.6	n.d.
244	21.5	n.d.
245	0.12	n.d.
246	0.15	n.d.
247	0.08	n.d.
248	n.d.	n.d.
249	n.d.	n.d.
250	0.13	n.d.
251	4.4	n.d.
252	0.20	n.d.
253	57.7	n.d.
254	0.27	n.d.
255	60.4	n.d.
256	0.28	n.d.
257	0.17	n.d.
258	0.15	n.d.
259	0.15	n.d.
260	0.85	n.d.
261	0.63	n.d.
262	92.7	n.d.
263	0.2	n.d.
264	284.2	n.d.
265	0.18	n.d.
266	505.7	n.d.
267	1.18	n.d.
268	1.16	n.d.
269	n.d.	n.d.
270	n.d.	n.d.
271	n.d.	n.d.
272	n.d.	n.d.
273	n.d.	n.d.
274	n.d.	n.d.
275	0.122	n.d.
276	2.813	n.d.
277	0.35	n.d.

10

20

30

【表 9 - 7】

278	0.99	n.d.
279	17.244	n.d.
280	417.076	n.d.
281	0.081	n.d.
282	0.1015	n.d.
283	76.542	n.d.
284	0.525	n.d.
285	0.19	n.d.
286	0.71	n.d.
287	0.117	n.d.
288	51.102	n.d.
289	0.152	n.d.
290	0.252	n.d.
291	2.406	n.d.
292	1.16	n.d.
293	0.253	n.d.
294	0.396	n.d.
295	0.318	n.d.
296	0.32	n.d.
297	0.417	n.d.
298	10.194	n.d.
299	142.5	n.d.
300	5.926	n.d.
301	0.243	n.d.
302	1.268	n.d.
303	0.352	n.d.
304	1.065	n.d.
305	0.313	n.d.
306	0.204	n.d.
307	0.124	n.d.
308	125.333	n.d.
309	1.77	n.d.
310	3.224	n.d.
311	0.631	n.d.
312	0.319	n.d.
313	0.371	n.d.
314	0.213	n.d.
315	40.946	n.d.
316	0.107	n.d.
317	0.089	0.95
318	43.728	n.d.
319	0.414	n.d.
320	0.81	n.d.
321	0.144	n.d.
322	0.161	n.d.
323	0.135	n.d.
324	21.715	n.d.
325	0.059	n.d.
326	6.133	n.d.

n.d.=未測定

【1 6 3 3】

細胞状況における本発明の化合物の効果を実証するために使用することができるアッセイも存在する。

【1 6 3 4】

Y O - P R O（登録商標）- 1 ヨウ素染色に基づく S J S A - 1 および S A O S - 2 細胞における細胞増殖アッセイ

p 5 3 野生型または突然変異体の細胞の細胞増殖に対する P P I（タンパク質-タンパク質相互作用）阻害剤の効果は、Y O - P R O（登録商標）- 1 ヨウ素染色に基づく増殖アッセイで評価される（J Immunol Methods.1995年、185巻（2号）、249～58頁）。この

10

20

30

40

50

アッセイの原理は、DNAに結合した際に強い蛍光シグナルを発する、DNAインターカレート色素である、YO-PRO（登録商標）-1ヨウ素の使用である。さらに、この色素は膜非浸透性であり、したがって、アポトーシス細胞は、同一アッセイの間、生存細胞集団と区別することができる。細胞浸透性のない場合、この色素は、アポトーシスを受け始める細胞にしか入り込まない。この細胞を細胞溶解緩衝液と処理した後、細胞の総数を見積もることができる。

【1635】

細胞増殖に対するPPI阻害剤を試験するために、SJS A-1細胞（p53野生型細胞）およびSAOS-2細胞（p53ヌル細胞）を、96ウェルマイクロタイタープレートに培養し、本化合物の濃度を低下させながら処理する。72時間のインキュベーション後、2.5 μMのYO-PRO（登録商標）-1ヨウ素が細胞に直接付加し、標準蛍光プレートリーダーを使用して最初の読み取り（フィルター設定485/530 nm）を行い、アポトーシス細胞の相対数が明らかになる。続いて、洗剤のNP40、EDTA、およびEGTAを含有している細胞溶解緩衝液を直接添加することにより細胞を浸透化させて、0.01%および5 mMの最終濃度をそれぞれ得る。浸透が完了した後、同じ設定の蛍光プレートリーダーを使用する第2の読み取りの間に、細胞総数を計数する。

10

【1636】

本発明はさらに、その任意の段階で得られる中間体生成物が出発材料として使用され、かつその残りの工程が行われる、またはその出発材料がその反応条件下にインサイチューで形成される、またはその反応成分がそれらの塩もしくは任意に純粋材料の形態で使

20

【1637】

本発明の化合物および中間体は、当業者に一般に知られた方法によって互いに変換することもできる。

【1638】

以下の実施例は、本発明を例証することが意図され、それに対する限定であると解釈されるべきでない。温度は、摂氏度で示される。別に断りのない限り、蒸発のすべては、減圧下、典型的には約15 mmHg～100 mmHg（＝20～133 ミリバール）で行われる。最終生成物、中間体および出発材料の構造は、標準的な分析方法、例えば、微量分析および分光分析特性、例えば、MS、IR、NMRによって確認される。使用される略語は、当技術分野で慣用のものである。

30

【1639】

本発明の化合物を合成するために用いられる出発材料、ビルディングブロック、試薬、酸、塩基、脱水剤、溶媒、および触媒は、市販されているか、または当業者に知られた有機合成方法（Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21）によって製造することができるかのいずれかである。さらに、本発明の化合物は、以下の実施例で示されるとおりに当業者に知られた有機合成方法によって製造することができる。

【1640】

インビボ実験

40

式（I）の化合物の、インビボ抗腫瘍活性を実証することができる実験も存在している。

【1641】

例えば、ヒト骨肉腫SJS A-1腫瘍を皮下移植した雌のHarlan（Indianapolis, Indiana、米国）無胸腺nu/nuマウスを使用して、p53/MDM2相互作用阻害剤の抗腫瘍活性を決定することができる。0日目に、経口Forene（登録商標）（1-クロロ-2,2,2-トリフルオロエチルジフルオロメチルエーテル（1-chloro-2,2,2-trifluoroethyldifluoromethylether）、Abbott社、Wiesbaden、ドイツ）麻酔下の動物により、 3×10^6 個の細胞を、動物の左脇腹の皮膚下に注射する。腫瘍が体積100 mm³に到達したら、マウスを無作為に6～8匹の群に分

50

け、処置を開始する。処置は、2～3週間の間、適切なビヒクル中の式(I)の化合物を規定用量で1日2回（または、それより少ない頻度で）経口投与、静脈内投与、または腹腔内投与することにより行う。腫瘍を週に2回ノギスで測定し、腫瘍の体積を計算する。

【1642】

細胞系SJS A-1の代替として、他の細胞株、例えば、

HCT116結腸癌細胞株(ATCC No. CCL-247)、

LNCaPクロンFGC前立腺癌細胞株(ATCC No. CRL-1740)、

RKO結腸癌細胞株(ATCC No. CRL-2577)、

HT1080線維肉腫細胞株(ATCC No. CCL-121)、

A375悪性黒色腫細胞株(ATCC No. CRL-1619)、

NCI-H460大細胞肺癌細胞株(ATCC No. HTB-177)、

JEG-3絨毛癌(ATCC No. HTB-36)、

ZR-75-1乳管癌(ATCC No. CRL-1500)

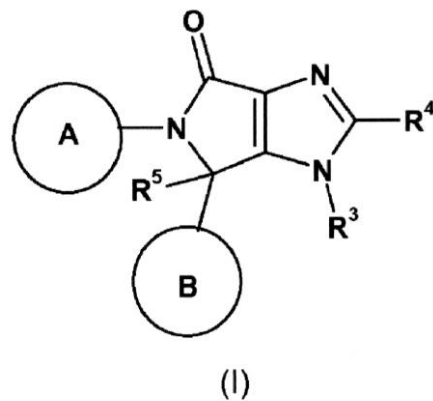
を同じ方法で使用することもできる。

10

以下に、本願の当初の特許請求の範囲に記載された発明を付記する。

[1] 式(I)の化合物またはその塩：

【化716】



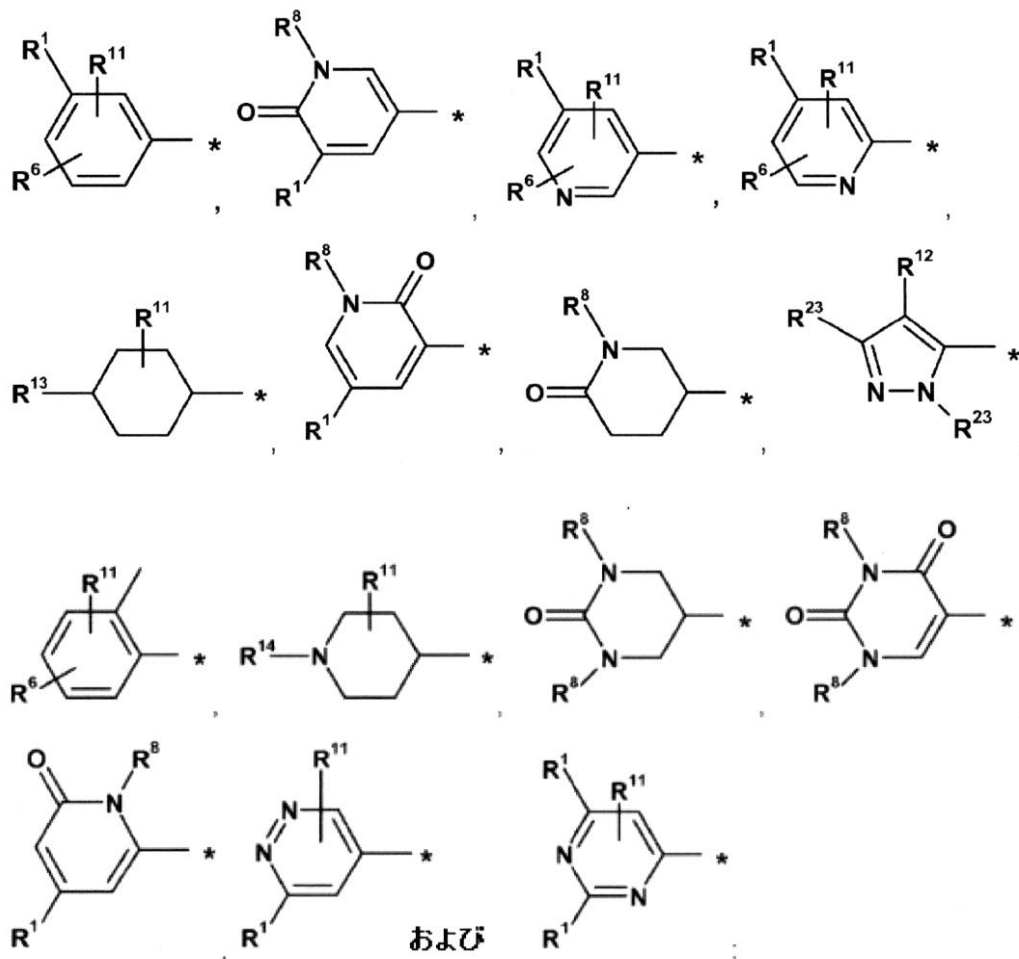
20

[式中、

Aは

30

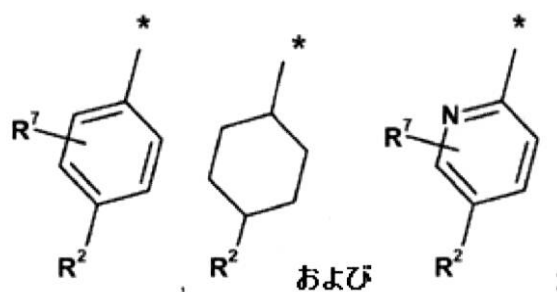
【化 7 1 7】



から選択され、

Bは

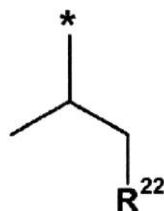
【化 7 1 8】



から選択され、

R¹の各々は、ハロおよびメチルから独立して選択され、R²は、クロロ、フルオロ、トリフルオロメチル、メチル、およびシアノから選択され、R³は、イソプロピル、シクロプロピル、イソブチル、シクロブチルおよびシクロペンチルから選択されるか、または、R³は、

【化 7 1 9】

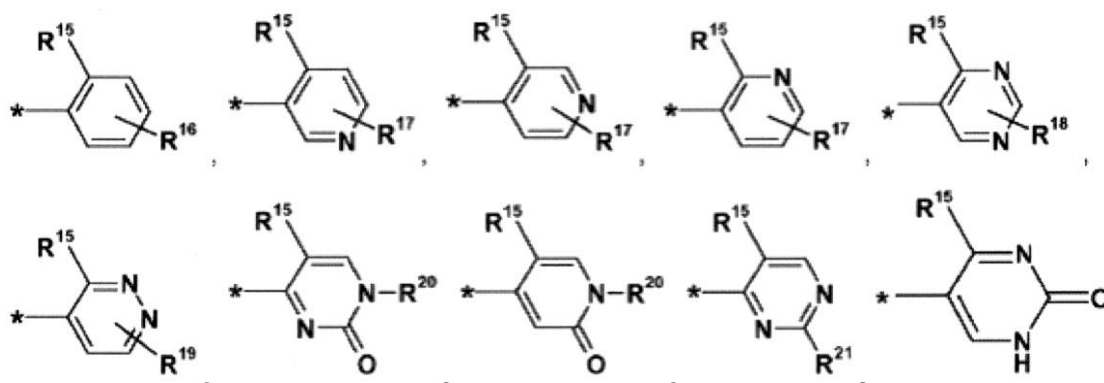


(式中、 R^{22} は、OH、 OCH_3 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 NMe_2 、 $NHCOMe$ 、および $NHCOH$ から選択される)

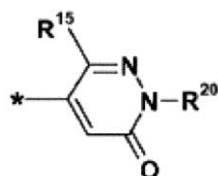
であり、

R^4 は

【化 7 2 0】



および



(式中、

R^{15} は、 OCH_3 、 CH_2CH_3 、OH、 OCF_3 、および H から独立して選択され、
 R^{16} は、H、 $-O-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ハロ、 OCF_3 、CN、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)-$ モルホリニル-4-イル、ヒドロキシ-アゼチジン-1-イル-カルボニル、 $-CH_2NR^9R^{10}$ 、 $-CH_2NR^9-C(O)R^{10}$ 、 CH_2CN 、メチル-イミダゾリル-、 $-CH_2C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-CH_2C(O)O-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-N(R^9)-C(O)-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-NR^9R^{10}$ 、および $(C_1 \sim C_4)$ アルキル (1 つまたは 2 つの OH により任意に置換されている) から選択され、

R^{17} は、H、 $O(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-CH_2C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-CH_2C(O)O-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-CH_2NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、および $-CH_2CN$ から選択され、

R^{18} は、H、 $O(C_1 \sim C_4)$ アルキル、OH、 $CH_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ および アゼチジン-1-イル から選択され、前記 アゼチジン-1-イル は、OH、または CH_3 と OH の両方により置換されており、

R^{19} は、H、 $O(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-NR^9R^{10}$ 、

10

20

30

40

50

$-N(R^9)-C(O)-(C_1\sim C_4)$ アルキル、および $-C(O)NR^9R^{10}$ から
選択され、

R^{20} は、 H 、 CH_3 、および $-CH_2CH_3$ から選択され、

R^{21} は、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-CH_2NR^9R^{10}$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、および CN
から選択される)

から選択され、

R^5 は

・ H 、

・ ヘテロシクリル¹ $-C(O)-(CH_2)_n-$ 、

・ $(C_1\sim C_4)$ アルキル- (前記 $(C_1\sim C_4)$ アルキル- は、 OH 、 $=O$ から独立
して選択される 1 つまたは 2 つの置換基により任意に置換されている)、

・ ヘテロシクリル¹ $-(C_1\sim C_4)$ アルキル- (ここで、前記ヘテロシクリル¹ $-(C_1\sim C_4)$ アルキル- のアルキルは、1 つまたは 2 つの OH により任意に置換されてお
り、前記ヘテロシクリル¹ は、メチルまたはエチルにより任意に置換され得る)、

・ $(C_1\sim C_4)$ アルキル- $O-C(O)-(CH_2)_m-$ 、および

・ シアノ

から選択され、

R^6 は

・ H 、

・ $(C_1\sim C_4)$ アルコキシにより任意に置換されている $(C_1\sim C_4)$ アルキル-、

・ $(C_1\sim C_4)$ アルコキシにより任意に置換されている $(C_1\sim C_4)$ アルコキシ-

、

・ $(C_1\sim C_4)$ アルコキシ $(C_1\sim C_4)$ アルコキシ $(C_1\sim C_4)$ アルキル-、

・ ハロ、

・ $R^9(R^{10})N-C(O)-(CH_2)_m-$ 、

・ シアノ、

・ $R^9(R^{10})N-(CH_2)_m-$ 、

・ $R^9(R^{10})N-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-$ 、

・ $(C_1\sim C_4)$ アルキル- $C(O)-(R^{10})N-(CH_2)_m-$ 、

・ $-O-(CH_2)_p$ -ヘテロアリール²

から選択され、

R^7 は

・ H 、

・ ハロ、および

・ $(C_1\sim C_4)$ アルコキシにより任意に置換されている $(C_1\sim C_4)$ アルキル-
から選択され、

R^8 の各々は、 H 、メチル、エチル、ヒドロキシエチル、およびメトキシエチル- から独
立して選択され、前記メチルまたはエチルは、1 つ、2 つまたは 3 つのフルオロ置換基に
より任意に置換されており、

R^9 の各々は、 H 、メチルまたはエチルから独立して選択され、

R^{10} の各々は、 H および $(C_1\sim C_4)$ アルキルから独立して選択され、前記 $(C_1\sim C_4)$ アルキルは、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシおよびハロから独立して選択される
、1 つまたは 2 つの置換基により任意に置換されているか、

または、 R^9 と R^{10} はそれらが結合している N 原子と一緒に連結して、環炭素原子、な
らびに任意に N 、 O および S から独立して選択される 1 個の環ヘテロ原子をさらに含む 5
員または 6 員の飽和複素環式環を形成することができ、この環が S 原子を含有している場
合、前記 S は、1 つまたは 2 つのオキソ置換基により任意に置換されており、

R^{11} は、 H 、 $(C_1\sim C_4)$ アルキル、 $(C_1\sim C_4)$ アルコキシ、またはハロであり、

、

R^{12} は、 H またはハロであり、

10

20

30

40

50

R¹³は、NH₂、-C(O)OH、-NH(C(O)-CH₃)、および-C(O)-NH(CH₃)から選択され、

R¹⁴は、-C(O)-NR⁹(R¹⁰)、(C₁~C₄)アルキル、-C(O)(C₁~C₄)アルキル、-C(O)O(C₁~C₄)アルキルから選択され、

R²³の各々は、H、ハロ、シクロプロピル、および(C₁~C₄)アルキルから独立して選択され、

nは、1、2または3であり、

pは、0、1、2または3であり、

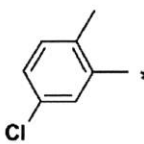
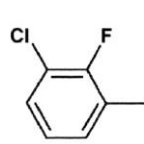
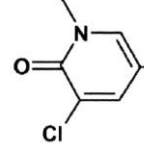
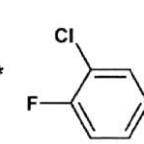
ヘテロシクリル¹は、環炭素原子、ならびにN、OおよびSから独立して選択される1個もしくは2個の環ヘテロ原子を含む、3、4、5員または6員の完全飽和または部分不飽和の単環式基であり、

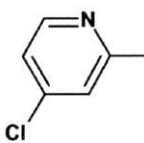
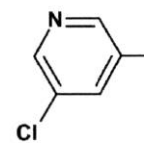
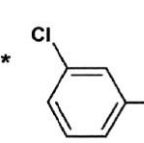
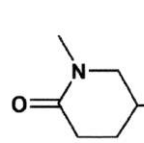
ヘテロアリール²は、環炭素原子、ならびにN、OおよびSから独立して選択される1個、2個、3個もしくは4個の環ヘテロ原子（ここで、環S原子の総数は1を超えず、環O原子の総数は1を超えない）を含む、5員または6員の完全不飽和の単環式基であり、

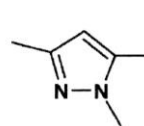
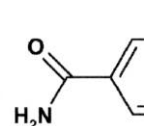
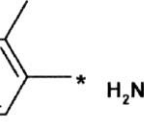
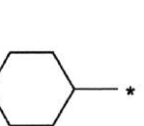
mは、0、1または2であり、

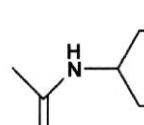
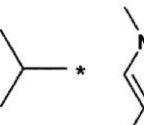
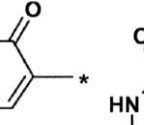
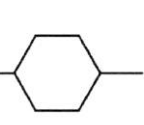
*は、その分子の残部への結合点を示す】。

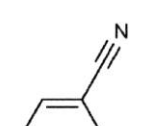
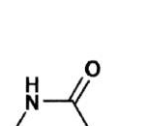
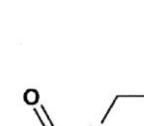
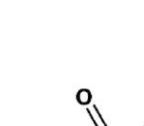
[2] Aが

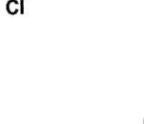





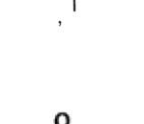





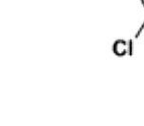
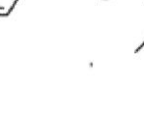
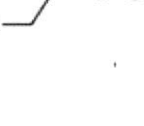
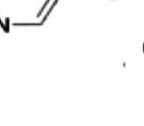





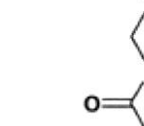
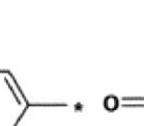
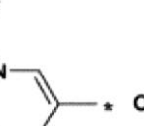
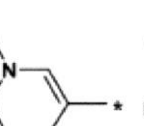







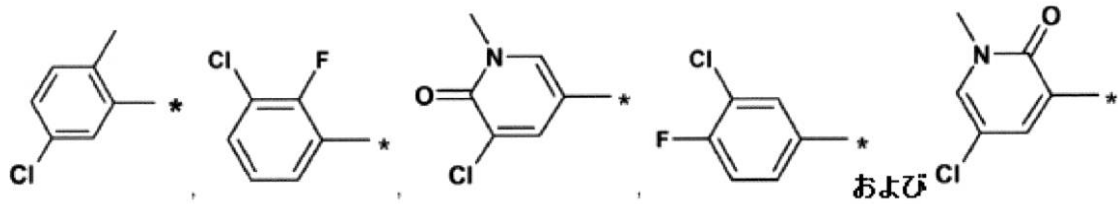








および

50

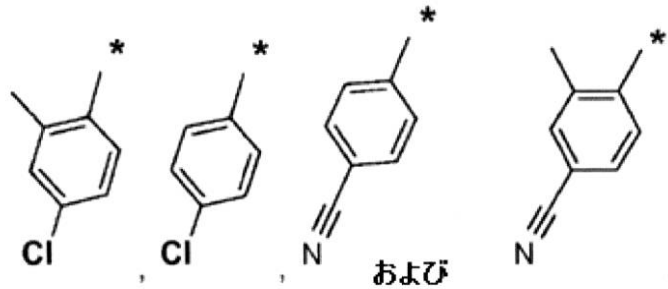
[3] A が
【化 7 2 2】



10

から選択される、[1] または [2] に記載の化合物またはその塩。

[4] B が
【化 7 2 3】



20

から選択される、[1] から [3] のいずれかに記載の化合物またはその塩。

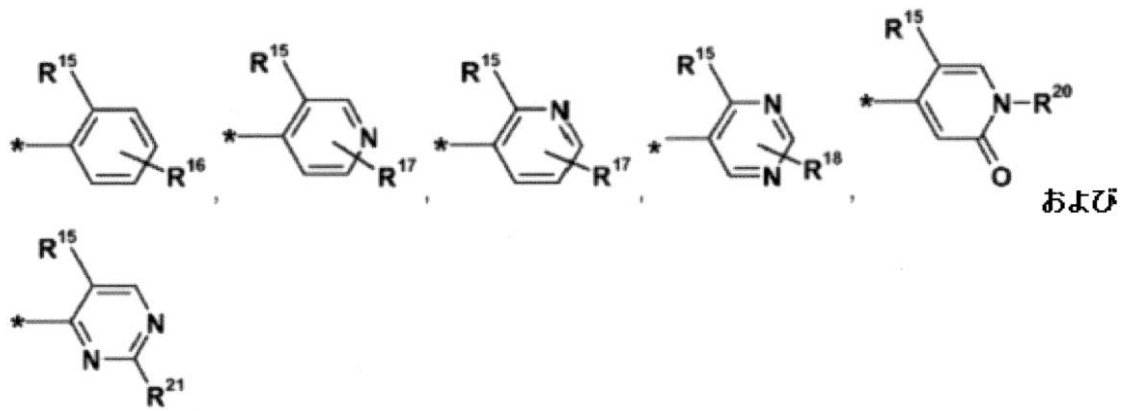
[5] R^1 の各々が、クロロ、フルオロおよびメチルから独立して選択される、[1] または [4] に記載の化合物またはその塩。

[6] R^2 が、クロロおよびシアノから選択される、[1] から [3] のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[7] R^3 がイソプロピル、シクロブチル、シクロプロピル、2-メトキシ-1-メチル-エチル、および2-ヒドロキシ-1-メチル-エチルから選択される、[1] から [6] のいずれかに記載の化合物またはその塩。

30

[8] R^4 が、
【化 7 2 4】

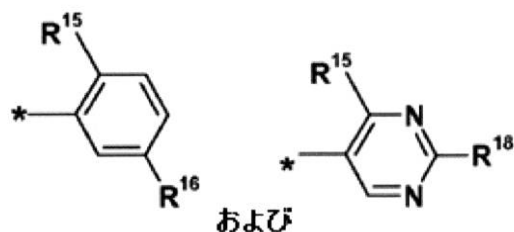


40

から選択される、[1] から [7] のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[9] R^4 が、

【化 7 2 5】

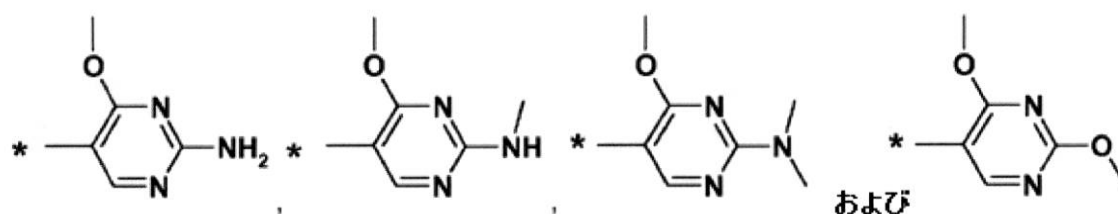


10

から選択される、[1] から [8] のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[10] R⁴ が、

【化 7 2 6】



20

から選択される、[1] から [9] のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[11] R⁵ が、

- ・ H、
- ・ (C₁ ~ C₄) アルキル- (前記 (C₁ ~ C₄) アルキル-は、OH、=O から独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基により任意に置換されている)、
- ・ (C₁ ~ C₄) アルキル-O-C(O)-(CH₂)_m-、および
- ・ シアノ

から選択される、[1] から [10] のいずれかに記載の化合物またはその塩。

30

[12] R⁵ が H である、[1] から [11] のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[13] R⁶ が、

- ・ H、
- ・ メチル、
- ・ メトキシ
- ・ フルオロ
- ・ クロロ
- ・ シアノおよび
- ・ -C(O)NH₂

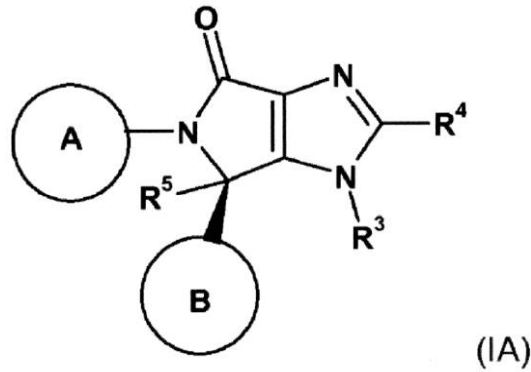
40

から選択される、[1] および [4] から [12] のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[14] R⁷ が、H および (C₁ ~ C₄) アルキル-、特に H および メチル から選択される、[1] から [3]、および [5] から [13] のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[15] 式 (I) の化合物が、式 (IA)

【化 7 2 7】

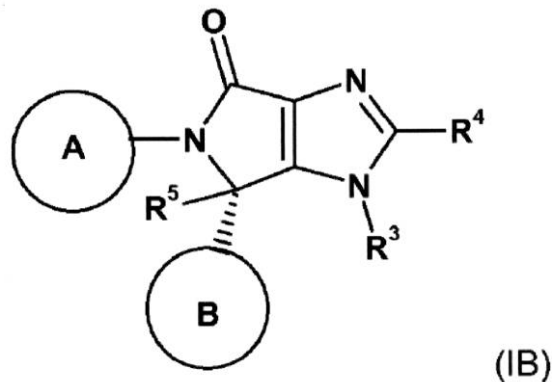


10

に示される立体化学を有する、[1] から [1 4] のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[1 6] 式 (I) の化合物が、式 (I B)

【化 7 2 8】



20

に示される立体化学を有する、[1] から [1 4] のいずれかに記載の化合物またはその塩。

30

[1 7] 1 : 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 5, 6, - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

2 : 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - (6 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 5, 6, - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

3 : 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 - (2 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 5, 6, - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

40

4 : 3 - [5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メトキシ - ベンゾニトリル

5 : 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 - (2 - メトキシ - フェニル) - 5, 6, - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

6 : 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - (4 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6, - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

50

- 7 : 5 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 6 - (4-クロロ-2-メチル-フェニル) - 2 - (2, 4-ジメトキシ-ピリジン-5-イル) - 1-イソプロピル-5, 6, -ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 8 : 5 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 6 - (4-クロロ-2-メチル-フェニル) - 2 - (2-メトキシ-ピリジン-3-イル) - 1-イソプロピル-5, 6, -ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 9 : 3 - [5 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 6 - (4-クロロ-2-メチル-フェニル) - 1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル] - 4-メトキシ-N, N-ジメチルベンズアミド
- 10 : 5 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 6 - (4-クロロ-2-メチル-フェニル) - 1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル] - 4-メトキシ-N-メチルベンズアミド
- 11 : 3 - [5 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 6 - (4-クロロ-2-メチル-フェニル) - 1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル] - N - (2-ヒドロキシエチル) - 4-メトキシ-ベンズアミド
- 12 : 3 - [5 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 6 - (4-クロロ-2-メチル-フェニル) - 1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル] - N-イソプロピル-4-メトキシ-ベンズアミド
- 13 : 5 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 6 - (4-クロロ-2-メチル-フェニル) - 1-イソプロピル-2 - [2-メトキシ-5 - (モルホリン-4-カルボニル) - フェニル] - 5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 14 : 5 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 6 - (4-クロロ-2-メチル-フェニル) - 2 - [5 - (3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-カルボニル) - 2-メトキシ-フェニル] 1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 15 : 5 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 6 - (4-クロロ-2-メチル-フェニル) - 1-イソプロピル-2 - (3-メトキシ-ピリジン-4-イル) - 5, 6, -ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 16 : 2 - (5-アミノメチル-2-メトキシ-フェニル-5 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 6 - (4-クロロ-2-メチル-フェニル) - 1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 17 : N - {3 - [5 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 6 - (4-クロロ-2-メチル-フェニル) - 1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル] - 4-メトキシ-ベンジル} - アセトアミド
- 18 : 5 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 6 - (4-クロロ-2-メチル-フェニル) - 2 - (5-ヒドロキシメチル-2-メトキシ-フェニル) - 1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 19 : 5 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 6 - (4-クロロ-フェニル) - 2 - (5-ヒドロキシメチル-2-メトキシ-フェニル) - 1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 20 : 5 - (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) - 6 - (4-クロロ-フェニル) - 2 - (5-ヒドロキシメチル-2-メトキシ-フェニル) - 1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 21 : 5 - (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 6 - (4-クロロ-フェニル) - 2 - (4-ヒドロキシメチル-2-メトキシ-フェニル) - 1-イソプロピル-5, 6-ジ

10

20

30

40

50

<u>ヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン</u>	
<u>22: 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(4-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェニル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン</u>	
<u>23: 3-[5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-N, N-ジメチルベンズアミド</u>	
<u>24: 3-[5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-4-メトキシベンゾニトリル</u>	
<u>25: 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-2-[2-メトキシ-5-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン</u>	
<u>26: 4-[5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-3-メトキシベンゾニトリル</u>	
<u>27: 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン</u>	
<u>28: 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(3, 6-ピリダジン-4-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン</u>	
<u>29: 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(2, 6-ジメトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン</u>	
<u>30: 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-2-(4-メトキシピリミジン-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン</u>	
<u>31: 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-2-(4-メトキシ-2-メチルアミノピリミジン-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン</u>	
<u>32: 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 6-ジメトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン</u>	
<u>33: 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 6-ジメトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン</u>	
<u>34: 3-[5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-4-エチルベンゾニトリル</u>	
<u>35: 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン</u>	
<u>36: 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン</u>	
<u>37: 2-(2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン</u>	
<u>38: 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2</u>	

10

20

30

40

50

- {2 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - アミノ] - 4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル} - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン
 39 : 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [(2 - (2 - ヒドロキシ - エチル - アミノ) - 4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル)] - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン
 40 : 4 - [2 - (2 - アミノ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 3 - イソプロピル - 6 - オキソ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - イル] - ベンゾニトリル
 41 : 4 - [5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 3 - イソプロピル - 2 - (4 - メトキシ - 2 - メチル - アミノ - ピリミジン - 5 - イル) - 6 - オキソ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - イル] - ベンゾニトリル
 42 : 4 - [5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - (2 - ジメチル - アミノ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 3 - イソプロピル - 6 - オキソ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - イル] - ベンゾニトリル
 43 : 4 - [5 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - ジメチル - アミノ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 3 - イソプロピル - 6 - オキソ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - イル] - ベンゾニトリル
 44 : 4 - [5 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - 2 - (4 - メトキシ - 2 - メチル - アミノ - ピリミジン - 5 - イル) - 6 - オキソ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - イル] - ベンゾニトリル
 45 : 4 - [2 - (2 - アミノ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - 6 - オキソ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - イル] - ベンゾニトリル
 46 : 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 - (4 - メトキシ - 2 - メチル - アミノ - ピリミジン - 5 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン
 47 : 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - (2 - エチル - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン
 48 : 2 - (2 - アミノ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン
 49 : 3 - [5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - エチル - ベンゾニトリル
 50 : 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 - (4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン
 51 : 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - {2 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - アミノ] - 4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル} - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン
 52 : 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エチル - アミノ) - 4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル] - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダ

10

20

30

40

50

ゾール-4-オン

53: 4- [2- (2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) -3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] -ベンゾニトリル

54: 4- [5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) -3-イソプロピル-2- (4-メトキシ-2-メチルアミノ-ピリミジン-5-イル) -6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] -ベンゾニトリル

55: 4- [5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) -2- (2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] -ベンゾニトリル

56: 4- [2- (2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -5- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] -ベンゾニトリル

57: 4- [5- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -3-イソプロピル-2- (4-メトキシ-2-メチルアミノ-ピリミジン-5-イル) -6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] -ベンゾニトリル

58: 4- [5- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -2- (2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] -ベンゾニトリル

59: 5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-フェニル) -2- [2- (3-ヒドロキシ-3-メチル-アゼチジン-1-イル) -4-メトキシ-ピリミジン-5-イル] -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

60: 5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-2-メチル-フェニル) -2- [2- (3-ヒドロキシ-3-メチル-アゼチジン-1-イル) -4-メトキシ-ピリミジン-5-イル] -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

61: 5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-フェニル) -2- [2- (3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-イル) -4-メトキシ-ピリミジン-5-イル] -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

62: 5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-2-メチル-フェニル) -2- [2- (3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-イル) -4-メトキシ-ピリミジン-5-イル] -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

63: 2- (4-アミノメチル-2-メトキシ-フェニル-5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) -6- (4-クロロ-フェニル) -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

64: 5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) -6- (4-クロロ-2-メチル-フェニル) -1-イソプロピル-2- (2-メトキシ-フェニル) -5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

65: 5- (5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル) -6- (4-クロロ-フェニル) -2- (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

66: 5- (5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル) -6- (4-クロロ-フェニル) -2- (2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

67: 2- (2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -5- (5-クロロ-

10

20

30

40

50

1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

68: 3-[5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-N, N-ジメチル-ベンズアミド

69: 5-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-2-[2-メトキシ-5-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

70: 3-[5-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-N, N-ジメチル-ベンズアミド

71: 6-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-5-(4-クロロ-ピリミジン-2-イル)-1-イソプロピル-2-(2-メトキシ-フェニル)-5, 6, -ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

72: 6-(4-クロロ-フェニル)-5-(5-クロロ-ピリジン-3-イル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

73: 3-[5-(3-クロロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-N, N-ジメチル-ベンズアミド

74: 4-[5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-N, N-ジメチル-ベンズアミド

75: (S)-5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6, -ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

76: (R)-5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6, -ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

77: 4-[5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-イソプロピル-2-(2-メトキシ-フェニル)-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

78: 4-[5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-(2-ヒドロキシ-フェニル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

79: 4-[5-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

80: 4-[5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-3-イソプロピル-2-(2-メトキシ-フェニル)-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

81: 3-[5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-6-(4-シアノ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-N, N-ジメチル-ベンズアミド

82: 4-[5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

10

20

30

40

50

- 83: 6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-2-(2-メトキシフェニル)-5-(1-メチル-6-オキソピペリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン
- 84: 6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5-(1-メチル-6-オキソピペリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン
- 85: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-シクロブチル-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン
- 86: 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-シクロブチル-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン
- 87: 4-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-シクロブチル-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル
- 88: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-シクロプロピル-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン
- 89: (S)-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(5-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェニル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン
- 90: (R)-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(5-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェニル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン
- 91: 6-(4-クロロフェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-5-(2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン
- 92: 6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-5-(2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン
- 93: {4-[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-2-イル]-5-メトキシピリジン-2-イル}-アセトニトリル
- 94: 4-[6-(4-クロロフェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-4-オキソ-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-5-イル]-3-メチルベンズアミド
- 95: 4-[6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-4-オキソ-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-5-イル]-3-メチルベンズアミド
- 96: 5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-2-(5-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリミジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン
- 97: 5-(4-アミノシクロヘキシル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン
- 98: 4-[6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-4-オキソ-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-5-イル]-シクロヘキサカルボン酸
- 99: N-{4-[6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミ

10

20

30

40

50

ジン-5-イル)-1-イソプロピル-4-オキソ-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-5-イル]-シクロヘキシル}-アセトアミド
 100: 4-[5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル
 101: 5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
 102: (S)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
 103: (R)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
 104: 4-[6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-4-オキソ-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-5-イル]-シクロヘキサノールカルボン酸メチルアミド
 105: 5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-2-(5-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
 106: {4-[5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-5-メトキシ-ピリジン-2-イル}-アセトニトリル
 107: {4-[5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-5-メトキシ-ピリジン-2-イル}-アセトニトリル
 108: {4-[5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-5-メトキシ-ピリジン-2-イル}-アセトニトリル
 109: 5-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-2-(5-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
 110: 5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-2-(5-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
 111: 5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-(R)-2-メトキシ-1-メチル-エチル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
 112: 5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)

10

20

30

40

50

- 2 - { 2 - [(2 - ヒドロキシ-エチル) - メチル-アミノ] - 5 - メトキシ-ピリミジン-4-イル } - 1 - イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d]
 イミダゾール-4-オン
 1 1 3 : 5 - (5 - クロロ-2-メチル-フェニル) - 6 - (4 - クロロ-フェニル) - 2 - (2 - ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) - 1 - ((R) - 2 - ヒドロキシ-1-メチル-エチル) - 5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d]
 イミダゾール-4-オン
 1 1 4 : 5 - (3 - クロロ-2-フルオロ-フェニル) - 6 - (4 - クロロ-フェニル) - 2 - { 2 - [(2 - ヒドロキシ-エチル) - メチル-アミノ] - 5 - メトキシ-ピリミジン-4-イル } - 1 - イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d]
 イミダゾール-4-オン
 1 1 5 : 5 - (5 - クロロ-2-メチル-フェニル) - 2 - (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) - 1 - イソプロピル-6 - (4 - メチル-シクロヘキシル) - 5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
 1 1 6 : 4 - (4 - クロロ-2-メチル-フェニル) - 5 - (5 - クロロ-2-メチル-フェニル) - 2 - (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) - 3 - イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル
 1 1 7 : 5 - (5 - クロロ-2-メチル-フェニル) - 6 - (4 - クロロ-フェニル) - 2 - (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) - 1 - ((R) - 2 - ヒドロキシ-1-メチル-エチル) - 5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
 1 1 8 : 4 - [2 - (2 - アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) - 6 - (4 - クロロ-フェニル) - 1 - イソプロピル-4-オキソ-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-5-イル] - 3 - メチル-ベンゾニトリル
 1 1 9 : 4 - [6 - (4 - クロロ-フェニル) - 2 - (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) - 1 - イソプロピル-4-オキソ-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-5-イル] - 3 - メチル-ベンゾニトリル
 1 2 0 : 4 - クロロ-2 - [6 - (4 - クロロ-フェニル) - 2 - (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) - 1 - イソプロピル-4-オキソ-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-5-イル] - ベンゾニトリル
 1 2 1 : 5 - (5 - クロロ-2-メチル-フェニル) - 6 - (4 - クロロ-フェニル) - 2 - { 2 - [(2 - ヒドロキシ-エチル) - メチル-アミノ] - 5 - メトキシ-ピリミジン-4-イル } - 1 - イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
 1 2 2 : 5 - (5 - クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル) - 6 - (4 - クロロ-フェニル) - 2 - (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) - 1 - イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
 1 2 3 : 4 - [6 - (4 - クロロ-フェニル) - 2 - (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) - 1 - イソプロピル-4-オキソ-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-5-イル] - ピペリジン-1-カルボン酸メチルアミド
 1 2 4 : 4 - [5 - (5 - クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル) - 2 - (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) - 3 - イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] - ベンゾニトリル
 1 2 5 : 4 - [6 - (4 - クロロ-フェニル) - 2 - (2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) - 1 - イソプロピル-4-オキソ-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-5-イル] - ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル
 1 2 6 : 2 - { 4 - [5 - (3 - クロロ-2-フルオロ-フェニル) - 6 - (4 - クロロ

10

20

30

40

50

ーフェニル) - 1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ
[3, 4-d] イミダゾール-2-イル] - 5-メトキシ-ピリジン-2-イル} - N-
メチル-アセトアミド

127: 5- (5-クロロ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル) - 6-
- (4-クロロ-フェニル) - 2- (2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-
5-イル) - 1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダ
ゾール-4-オン

128: 2- (2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル) - 6- (4-クロロ
-フェニル) - 5- (1, 3-ジメチル-2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-5-
イル) - 1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾー
ル-4-オン

129: 6- (4-クロロ-フェニル) - 2- (2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピ
リミジン-5-イル) - 5- (1, 3-ジメチル-2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジ
ン-5-イル) - 1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イ
ミダゾール-4-オン

130: 4- [5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) - 2- (5-シアノメチル
-2-メトキシ-フェニル) - 3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラ
ヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] - ベンゾニトリル

131: 4- [5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 2- (5-シアノメチル-
2-メトキシ-ピリジン-3-イル) - 3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6
-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] - ベンゾニトリル

132: 4- [5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) - 2- (5-シアノメチル
-2-メトキシ-ピリジン-3-イル) - 3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5,
6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] - ベンゾニトリル

133: {5- [5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) - 6- (4-クロロ-フ
ェニル) - 1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3
, 4-d] イミダゾール-2-イル] - 6-メトキシ-ピリジン-3-イル} - アセトニ
トリル

134: 4- [5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) - 2- (2-シアノメチル
-5-メトキシ-ピリジン-4-イル) - 3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5,
6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] - ベンゾニトリル

135: 4- [5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 2- (2-シアノメチル-
5-メトキシ-ピリジン-4-イル) - 3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6
-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] - ベンゾニトリル

136: {4- [5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) - 6- (4-クロロ-フ
ェニル) - 1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3
, 4-d] イミダゾール-2-イル] - 5-メトキシ-ピリジン-2-イル} - アセトニ
トリル

137: {5- [5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 6- (4-シアノ-フェ
ニル) - 1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3,
4-d] イミダゾール-2-イル] - 6-メトキシ-ピリジン-3-イル} - 酢酸エチル
エステル

138: {5- [5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) - 6- (4-シアノ-フ
ェニル) - 1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3
, 4-d] イミダゾール-2-イル] - 6-メトキシ-ピリジン-3-イル} - 酢酸

139: 4- [5- (5-クロロ-2-メチル-フェニル) - 6- (4-クロロ-フェ
ニル) - 1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4
-d] イミダゾール-2-イル] - 5-メトキシ-ピリミジン-2-カルボン酸アミド

140: {5- [5- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニル) - 6- (4-クロロ-フ
ェニル) - 1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3

10

20

30

40

50

- , 4-d] イミダゾール-2-イル] - 6-メトキシ-ピリジン-3-イル} - 酢酸
- 141: {5-[5-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6-(4-シアノ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル] - 6-メトキシ-ピリジン-3-イル} - 酢酸
- 142: 4-[(S) - 2-(2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-5-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] - ベンゾニトリル
- 143: 4-[(R) - 2-(2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-5-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] - ベンゾニトリル
- 144: 5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-2-[3-(2-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 145: 6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-5-(1, 3-ジメチル-2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 146: {5-[5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(4-シアノ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル] - 6-メトキシ-ピリジン-3-イル} - 酢酸
- 147: 2-{5-[5-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル] - 6-メトキシ-ピリジン-3-イル} - N-メチル-アセトアミド
- 148: 2-{5-[5-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6-(4-シアノ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル] - 6-メトキシ-ピリジン-3-イル} - N-メチル-アセトアミド
- 149: 5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-((S)-2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 150: {5-[5-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6-(4-シアノ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル] - 6-メトキシ-ピリジン-3-イル} - 酢酸エチルエステル
- 151: 2-{5-[5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(4-シアノ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル] - 6-メトキシ-ピリジン-3-イル} - N-メチル-アセトアミド
- 152: {5-[5-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル] - 6-メトキシ-ピリジン-3-イル} - 酢酸エチルエステル
- 153: 6-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 154: 2-{3-[5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(4-クロロ-

10

20

30

40

50

フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メトキシ - フェニル} - N - メチル - アセトアミド

155: 2 - {3 - [5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メトキシ - フェニル} - N, N - ジメチル - アセトアミド

156: 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - ((S) - 2 - メトキシ - 1 - メチル - エチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

157: 2 - {3 - [5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メトキシ - フェニル} - N - メチル - アセトアミド

158: 5 - (5 - クロロ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 - ジメチルアミノ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

159: 2 - (2 - アミノ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

160: 4 - [(S) - 5 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - ジメチルアミノ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 3 - イソプロピル - 6 - オキソ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - イル] - ベンゾニトリル

161: 4 - [(R) - 5 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - ジメチルアミノ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 3 - イソプロピル - 6 - オキソ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - イル] - ベンゾニトリル

162: {3 - [5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メトキシ - フェニル} - 酢酸

163: (R) - 5 - (5 - クロロ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 - ジメチルアミノ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

164: (S) - 5 - (5 - クロロ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 - ジメチルアミノ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

165: {3 - [5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メトキシ - フェニル} - 酢酸メチルエステル

166: 4 - [(R) - 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 3 - イソプロピル - 6 - オキソ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - イル] - ベンゾニトリル

167: 4 - [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 3 - イソプロピル - 6 - オキソ - 3, 4, 5, 6 - テトラ

10

20

30

40

50

ヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル] - 2-フルオロベンゾニトリル

168: (R) - 5 - (5-クロロ-2-メチルフェニル) - 6 - (4-クロロフェニル) - 2 - (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) - 1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

169: (S) - 5 - (5-クロロ-2-メチルフェニル) - 6 - (4-クロロフェニル) - 2 - (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) - 1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

170: 4 - [5 - (5-クロロ-2-メチルフェニル) - 6 - (4-クロロフェニル) - 1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル] - 5-メトキシピリミジン-2-カルボニトリル

171: 5 - (3-クロロ-2-フルオロフェニル) - 6 - (4-クロロフェニル) - 2 - (2-ジメチルアミノ-5-メトキシピリミジン-4-イル) - 1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

172: 5 - (5-クロロ-2-メチルフェニル) - 6 - (4-クロロフェニル) - 2 - (2-ジメチルアミノ-5-メトキシピリミジン-4-イル) - 1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

173: 3 - [5 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 6 - (4-クロロフェニル) - 1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル] - 4-メトキシベンズアミド

174: 3 - [5 - (3-クロロ-2-フルオロフェニル) - 6 - (4-クロロフェニル) - 1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル] - 4-メトキシベンズアミド

175: 3 - [5 - (5-クロロ-2-メチルフェニル) - 6 - (4-クロロフェニル) - 1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル] - 4-メトキシベンズアミド

176: 3 - [5 - (5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) - 6 - (4-クロロフェニル) - 1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル] - 4-メトキシベンズアミド

177: 5 - (5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) - 6 - (4-クロロフェニル) - 1-イソプロピル-2 - (4-メトキシ-2-メチルアミノピリミジン-5-イル) - 5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

178: 5 - [6 - (4-クロロフェニル) - 2 - (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) - 1-イソプロピル-4-オキソ-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-5-イル] - 1, 3-ジメチル-1H-ピリミジン-2, 4-ジオン

179: 5 - [6 - (4-クロロフェニル) - 2 - (2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル) - 1-イソプロピル-4-オキソ-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-5-イル] - 1, 3-ジメチル-1H-ピリミジン-2, 4-ジオン

180: 5 - [2 - (2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル) - 6 - (4-クロロフェニル) - 1-イソプロピル-4-オキソ-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-5-イル] - 1, 3-ジメチル-1H-ピリミジン-2, 4-ジオン

181: 5 - (5-クロロ-2-メチルフェニル) - 6 - (4-クロロフェニル) - 1-シクロプロピル-2 - (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) - 5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

182: 4 - [5 - (3-クロロ-2-フルオロフェニル) - 2 - (2, 4-ジメトキシ

10

20

30

40

50

シーピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラ
 ヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-3-メチル-ベンゾニトリル
 183: 4-[5-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-イソプロピル-2-
 (2-メトキシ-フェニル)-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3
 , 4-d] イミダゾール-4-イル]-3-メチル-ベンゾニトリル
 184: 5-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)
 -2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピ
 ル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
 185: 5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)
 -2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピ
 ル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
 186: 3-[5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(4-シアノ-2-メ
 チル-フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピ
 ロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-N, N-ジメチル-ベン
 ズアミド
 187: 4-[5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-(1-エチル-5-メ
 トキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-3-イソプロピル-6
 -オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イ
 ル]-ベンゾニトリル
 188: 4-[5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ
 -ピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒ
 ドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-3-メチル-ベンゾニトリル
 189: 3-[(R)-5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(4-クロロ
 -フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ
 [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-N, N-ジメチル-ベンズア
 ミド
 190: 3-[(S)-5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-(4-クロロ
 -フェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ
 [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-N, N-ジメチル-ベンズア
 ミド
 191: 4-[5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-イソプロピル-2-(
 2-メトキシ-フェニル)-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3,
 4-d] イミダゾール-4-イル]-3-メチル-ベンゾニトリル
 192: 2-(2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-5-(3-クロロ
 -2-フルオロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-5,
 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
 193: 2-(2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-5-(3-クロロ
 -4-フルオロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピル-5,
 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
 194: 3-[5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェ
 ニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3,
 4-d] イミダゾール-2-イル]-4-メトキシ-ベンゾニトリル
 195: 5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)
 -1-イソプロピル-2-[2-メトキシ-5-(モルホリン-4-カルボニル)-フェ
 ニル]-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
 196: 5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3
 -イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシ
 -ピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4
 -d] イミダゾール-4-オン
 197: 3-[5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェ

10

20

30

40

50

ニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メトキシ - N, N - ジメチル - ベンズアミド
 198 : 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジ
 ヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン
 199 : 4 - [(S) - 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2, 4 -
 ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 3 - イソプロピル - 6 - オキソ - 3, 4, 5, 6
 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - イル] - ベンゾニトリル
 200 : 3 - [5 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジ
 ン - 3 - イル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メト
 キシ - N, N - ジメチル - ベンズアミド
 201 : 5 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3
 - イル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [2 - (3 - ヒドロキシ - アゼチジン -
 1 - イル) - 4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル] - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒ
 ドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン
 202 : 5 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3
 - イル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 - (4 - メトキシ - 2
 - メチルアミノ - ピリミジン - 5 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 -
 d] イミダゾール - 4 - オン
 203 : (S) - 2 - (2 - アミノ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - (5
 - クロロ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 6 - (4
 - クロロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4
 - d] イミダゾール - 4 - オン
 204 : (R) - 2 - (2 - アミノ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - (5
 - クロロ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 6 - (4
 - クロロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4
 - d] イミダゾール - 4 - オン
 205 : (S) - 2 - (2 - アミノ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - (5
 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - イソプロピル
 - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン
 206 : (R) - 2 - (2 - アミノ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - (5
 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - イソプロピル
 - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン
 207 : 3 - [6 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル)
) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 -
 d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メトキシ - N, N - ジメチル - ベンズアミド
 208 : 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル)
 - 2 - (2, 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジ
 ヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン
 209 : 3 - [5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニ
 ル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4
 - d] イミダゾール - 2 - イル] - N - イソプロピル - 4 - メトキシ - ベンズアミド
 210 : 5 - (3 - クロロ - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2, 4
 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1H -
 ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン
 211 : 3 - [5 - (3 - クロロ - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - イ
 ソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダ
 ザール - 2 - イル] - 4 - メトキシ - ベンゾニトリル
 212 : 4 - [5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニ

10

20

30

40

50

ル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 3 - メトキシ - 安息香酸

2 1 3 : 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 5 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 - [2 - メトキシ - 5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - フェニル] - 5, 6 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

2 1 4 : 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 5 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

2 1 5 : 3 - [6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 5 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メトキシ - ベンゾニトリル

2 1 6 : 4 - [5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 3 - メトキシ - ベンゾニトリル

2 1 7 : 3 - [(R) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 4 - メトキシ - ベンズアミド

2 1 8 : 3 - [(S) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 4 - メトキシ - ベンズアミド

2 1 9 : 4 - [6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - メトキシ - ベンズアミド

2 2 0 : 4 - [6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - N - イソプロピル - 3 - メトキシ - ベンズアミド

2 2 1 : 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - (2 - エチル - フェニル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

2 2 2 : 3 - [(R) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メトキシ - N, N - ジメチル - ベンズアミド

2 2 3 : 3 - [(S) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メトキシ - N, N - ジメチル - ベンズアミド

2 2 4 : 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 5 - (4 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 2 - (5 - ヒドロキシメチル - 2 - メトキシ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オン

2 2 5 : 3 - [(R) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - N - イソプロピル - 4 - メトキシ - ベンズアミド

2 2 6 : 3 - [(S) - 6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 5 - (5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒ

10

20

30

40

50

ドローピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル] -N-イソプロピル-4-メトキシベンズアミド

227: 6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(5-クロロ-2-メチルピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-2-(2-メトキシフェニル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

228: N-{3-[6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-4-メトキシベンジル}-2-ヒドロキシアセトアミド

229: 5-[5-クロロ-1-(2-ヒドロキシアチル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル]-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-2-(2-メトキシフェニル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

230: 5-[5-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル]-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-2-(2-メトキシフェニル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

231: 5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-2-(2-メトキシフェニル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

232: 5-(5-クロロ-1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-2-(2-メトキシフェニル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

233: 2-(2-アミノピリジン-4-イル)-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

234: 5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-[5-(1-ヒドロキシアチル)-2-メチルプロピル]-2-メトキシフェニル]-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

235: 5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-[5-(1-ヒドロキシアチル)-2-メトキシフェニル]-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

236: 5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-2-(4-メトキシピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

237: 5-(5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル)-6-メトキシ-N, N-ジメチルピリダジン-3-カルボキサミド

238: 2-(4-(5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル)-5-メトキシピリジン-2-イル)アセトニトリル

239: 4-(5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(2-(シアノメチル)-5-メトキシピリジン-4-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル)-3-メチルベンゾニトリル

10

20

30

40

50

- 240: 4- (5- (3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2- (2- (シアノメチル)-5-メトキシピリジン-4-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル) ベンゾニトリル
- 241: {4- [5- (3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6- (4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-5-メトキシピリジン-2-イル}-アセトニトリル
- 242: 4- [5- (5-クロロ-2-メチルフェニル)-2- (2-シアノメチル-5-メトキシピリジン-4-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-3-メチルベンゾニトリル
- 243: 6- (4-クロロフェニル)-5- (2, 6-ジメチルピリミジン-4-イル)-1-イソプロピル-2- (5-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 244: 5- (3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6- (4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-2- (3-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 245: 5- (5-クロロ-2-メチルフェニル)-6- (5-クロロピリジン-2-イル)-2- (2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン
- 246: 4- [5- (3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-イソプロピル-2- (4-メトキシ-2-メチルアミノピリミジン-5-イル)-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
- 247: 4- [5- (3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2- (2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
- 248: 4- [5- (3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2- (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
- 249: 4- [5- (3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6- (4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-5-メトキシピリミジン-2-カルボン酸ジメチルアミド
- 250: {4- [(S)-5- (3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6- (4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-5-メトキシピリジン-2-イル}-アセトニトリル
- 251: {4- [(R)-5- (3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6- (4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-5-メトキシピリジン-2-イル}-アセトニトリル
- 252: 4- [(S)-5- (5-クロロ-2-メチルフェニル)-2- (2-シアノメチル-5-メトキシピリジン-4-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

10

20

30

40

50

253: 4-[(R)-5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-(2-シアノ
メチル-5-メトキシ-ピリジン-4-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4,
5, 6-テトラヒドロ-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニ
トリル

254: 4-[(S)-5-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(2-シア
ノメチル-5-メトキシ-ピリジン-4-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,
4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニ
トリル

255: 4-[(R)-5-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(2-シア
ノメチル-5-メトキシ-ピリジン-4-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3,
4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル]-ベンゾニ
トリル

10

256: 4-[5-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ
-ピリミジン-5-イル)-3-((R)-2-メトキシ-1-メチル-エチル)-6
-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル]
-ベンゾニトリル

257: 4-[5-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ
-ピリミジン-5-イル)-3-((R)-2-メトキシ-1-メチル-エチル)-6-
オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル]
-ベンゾニトリル

20

258: 5-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)
-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-((R)-2-メトキシ-
1-メチル-エチル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-
4-オン

259: 5-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)
-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-((R)-2-メトキシ-
1-メチル-エチル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-
4-オン

260: 6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-
イル)-5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-1-イソプロピル-5, 6-ジ
ヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

30

261: 6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-
イル)-1-イソプロピル-5-(2-メトキシ-5-メチル-フェニル)-5, 6-ジ
ヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

262: 6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-ピリミジン-5-
イル)-5-(2, 6-ジメチル-ピリミジン-4-イル)-1-イソプロピル-5, 6-
ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

263: (S)-2-(2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-5-(3-
クロロ-4-フルオロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピ
ル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

40

264: (R)-2-(2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-5-(3-
クロロ-4-フルオロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピ
ル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

265: (S)-2-(2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-5-(3-
クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピ
ル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

266: (R)-2-(2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-5-(3-
クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6-(4-クロロ-フェニル)-1-イソプロピ
ル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

267: 6-(4-クロロ-フェニル)-5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)

50

ー1ーイソプロピルー2ー(5ーメトキシー1ーメチルー2ーオキソー1, 2ージヒドロ
ーピリジンー4ーイル)ー5, 6ージヒドロー1Hーピロロ [3, 4ーd] イミダゾール
ー4ーオン、および

268: 6ー(4ークロロフェニル)ー1ーイソプロピルー2ー(5ーメトキシー1ー
メチルー2ーオキソー1, 2ージヒドローピリジンー4ーイル)ー5ー(2ーメトキシー
5ーメチルーフェニル)ー5, 6ージヒドロー1Hーピロロ [3, 4ーd] イミダゾール
ー4ーオン。

269: 5ー(5ークロロー1ーメチルー6ーオキソー1, 6ージヒドローピリジンー3
ーイル)ー6ー(4ークロロフェニル)ー1ーイソプロピルー2ー(2ーメトキシーピ
リミジンー5ーイル)ー5, 6ージヒドロー1Hーピロロ [3, 4ーd] イミダゾールー
4ーオン

10

270: 5ー(5ークロロー1ーメチルー6ーオキソー1, 6ージヒドローピリジンー3
ーイル)ー6ー(4ークロロー2ーメチルーフェニル)ー1ーイソプロピルー2ー(2ー
メトキシーピリジンー3ーイル)ー5, 6ージヒドロー1Hーピロロ [3, 4ーd] イミ
ダゾールー4ーオン

271: 6ー(4ークロロー2ーフェニル)ー5ー(1, 5ージメチルー6ーオキソー1
, 6ージヒドローピリジンー3ーイル)ー1ーイソプロピルー2ー(2ーメトキシーピ
リミジンー5ーイル)ー5, 6ージヒドロー1Hーピロロ [3, 4ーd] イミダゾールー4
ーオン

272: 6ー(4ークロロフェニル)ー5ー(1, 5ージメチルー6ーオキソー1, 6
ージヒドローピリジンー3ーイル)ー1ーイソプロピルー2ー(2ーメトキシーピリジ
ンー3ーイル)ー5, 6ージヒドロー1Hーピロロ [3, 4ーd] イミダゾールー4ーオン

20

273: 6ー(4ークロロー2ーフェニル)ー2ー(2, 4ージメトキシーピリミジン
ー5ーイル)ー5ー(1, 5ージメチルー6ーオキソー1, 6ージヒドローピリジンー3
ーイル)ー1ーイソプロピルー5, 6ージヒドロー1Hーピロロ [3, 4ーd] イミダゾ
ールー4ーオン

274: 6ー(4ークロロー2ーフェニル)ー1ーシクロブチルー2ー(2, 4ージメ
トキシーピリミジンー5ーイル)ー5ー(1, 5ージメチルー6ーオキソー1, 6ージヒ
ドローピリジンー3ーイル)ー5, 6ージヒドロー1Hーピロロ [3, 4ーd] イミダゾ
ールー4ーオン

30

275: 5ー(5ークロロー2ーメチルーフェニル)ー6ー(5ークロローピリジンー2
ーイル)ー2ー(2ージメチルアミノー4ーメトキシーピリミジンー5ーイル)ー1ーイ
ソプロピルー5, 6ージヒドロー1Hーピロロ [3, 4ーd] イミダゾールー4ーオン

276: 5ー(5ークロロー2ーメチルーフェニル)ー6ー(5ークロローピリジンー2
ーイル)ー2ー(2, 4ージメトキシーピリミジンー5ーイル)ー1ーイソプロピルー5
, 6ージヒドロー1Hーピロロ [3, 4ーd] イミダゾールー4ーオン

277: 4ー[5ー(5ークロロー1ーメチルー2ーオキソー1, 2ージヒドローピリ
ジンー3ーイル)ー2ー(2ージメチルアミノー4ーメトキシーピリミジンー5ーイル)ー
3ーイソプロピルー6ーオキソー3, 4, 5, 6ーテトラヒドローピロロ [3, 4ーd]
イミダゾールー4ーイル]ー2ーフルオロベンゾニトリル

40

278: 4ー[5ー(5ークロロー1ーメチルー2ーオキソー1, 2ージヒドローピリ
ジンー3ーイル)ー2ー(2, 4ージメトキシーピリミジンー5ーイル)ー3ーイソプロ
ピルー6ーオキソー3, 4, 5, 6ーテトラヒドローピロロ [3, 4ーd] イミダゾール
ー4ーイル]ー2ーフルオロベンゾニトリル

279: (S)ー5ー(5ークロロー1ーメチルー2ーオキソー1, 2ージヒドローピ
リジンー3ーイル)ー6ー(4ークロロフェニル)ー2ー(2, 4ージヒドロキシーピ
リミジンー5ーイル)ー1ーイソプロピルー5, 6ージヒドロー1Hーピロロ [3, 4ーd]
イミダゾールー4ーオン

280: (R)ー5ー(5ークロロー1ーメチルー2ーオキソー1, 2ージヒドローピ
リジンー3ーイル)ー6ー(4ークロロフェニル)ー2ー(2ージメチルアミノー4ーメ

50

トキシーピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ
[3, 4-d] イミダゾール-4-オン

281: (S)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリ
ジン-3-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メ
トキシーピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ
[3, 4-d] イミダゾール-4-オン

282: (S)-5-(5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イ
ル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシーピリミジン-5-イ
ル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール
-4-オン

10

283: (R)-5-(5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イ
ル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシーピリミジン-5-イ
ル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール
-4-オン

284: 6-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-5-(5-クロロ-1-メチル
-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-2-(2, 4-ジメトキシ
ーピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4
-d] イミダゾール-4-オン

285: 6-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-5-(5-クロロ-1-メチル
-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-2-(2-ジメチルアミノ
-4-メトキシーピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H
-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

20

286: 5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3
-イル)-6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシーピリミジン-5
-イル)-1-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-
d] イミダゾール-4-オン

287: 6-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-5-(5-クロロ-1-メチル
-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-2-(2-ジメチルアミノ
-4-メトキシーピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H
-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

30

288: 4-[(R)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ
-ピリジン-3-イル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシーピリミジン-5
-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3,
4-d] イミダゾール-4-イル]-2-フルオロ-ベンゾニトリル

289: 4-[(S)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ
-ピリジン-3-イル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシーピリミジン-5
-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3,
4-d] イミダゾール-4-イル]-2-フルオロ-ベンゾニトリル

290: 6-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-5-(5-クロロ-1-メチル
-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-2-(2, 4-ジメトキシ
ーピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4
-d] イミダゾール-4-オン

40

291: 6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシーピリミジン-5
-イル)-5-(1, 4-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-2-イル
)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール
-4-オン

292: 6-(4-クロロ-フェニル)-2-(2, 4-ジメトキシーピリミジン-5
-イル)-5-(1, 5-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル
)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール
-4-オン

50

293: 6-(4-クロロフェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-5-(1, 5-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

294: 5-(5-クロロ-1-ジフルオロメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

295: 5-(5-クロロ-1-メチル-d3-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

10

296: 5-(5-クロロ-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

297: 5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

20

298: 5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-2-(4-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリミジン-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

299: 6-(4-クロロフェニル)-5-(2, 6-ジメチルピリミジン-4-イル)-1-イソプロピル-2-(5-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

300: 6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5-(3-メトキシ-6-メチルピリダジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

30

301: 5-(5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

302: 6-(4-クロロフェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5-(3-メトキシ-6-メチルピリダジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

303: 6-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

40

304: 6-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

305: 6-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

50

306: 6-(4-クロロフェニル)-2-(2-ジメチルアミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-5-(4-フルオロ-2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

307: (S)-5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

308: (R)-5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

10

309: 6-(4-クロロフェニル)-5-(5-シクロプロピル-4-フルオロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

310: 6-(4-クロロフェニル)-5-(5-シクロプロピル-4-フルオロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-1-イソプロピル-2-(5-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン

20

311: 4-{5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-[2-(1, 1-ジオキソ-1-チオモルホリン-4-イル)-4-メトキシピリミジン-5-イル]-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル}-ベンゾニトリル

312: 4-{5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-[2-(S)-3-ヒドロキシペリジン-1-イル)-4-メトキシピリミジン-5-イル]-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル}-ベンゾニトリル

313: 2-(2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-(R)-1-メトキシプロパン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4(1H)-オン

30

314: 2-(2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-(R)-1-メトキシプロパン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4(1H)-オン

315: (R)-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-(R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4(1H)-オン

40

316: (S)-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-(R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4(1H)-オン

317: (S)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-(R)-1-メトキシプロパン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4(1H)-オン

318: (R)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-(R)-1-メトキシ

50

プロパン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4 (1H)
) -オン

319: 5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-(R)-1-メトキシプロパン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4 (1H) -オン

320: 5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-(R)-1-メトキシプロパン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4 (1H) -オン

321: 5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピリミジン-5-イル)-1-(R)-1-メトキシプロパン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4 (1H) -オン

322: (S)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシ-d6-ピリミジン-5-イル)-1-(R)-1-メトキシプロパン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4 (1H) -オン

323: (S)-5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-(R)-1-メトキシプロパン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4 (1H) -オン

324: (R)-5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-(R)-1-メトキシプロパン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4 (1H) -オン

325: (S)-5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピリミジン-5-イル)-1-(R)-1-メトキシプロパン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4 (1H) -オンおよび

326: (R)-5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピリミジン-5-イル)-1-(R)-1-メトキシプロパン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4 (1H) -オン

から選択される、式 (I) の化合物またはその塩。

[18] 102: (S)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

199: 4-[(S)-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-3-イソプロピル-6-オキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル]-ベンゾニトリル

282: (S)-5-(5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4-オン

317: (S)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-(R)-1-メトキシプロパン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-4 (1H) -オン、および

10

20

30

40

50

3 2 2 : (S) - 5 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシ - d 6 - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - ((R) - 1 - メトキシプロパン - 2 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 (1H) - オン

から選択される、式 (I) の化合物またはその塩。

[19] 約 22 °C の温度において、6. 54 ± 0. 2、14. 29 ± 0. 2、15. 72 ± 0. 2、16. 78 ± 0. 2、17. 82 ± 0. 2、19. 41 ± 0. 2、20. 10 ± 0. 2 °、20. 67 ± 0. 2、23. 65 ± 0. 2 および 25. 82 ± 0. 2、特に 16. 78 ± 0. 2、19. 41 ± 0. 2、23. 65 ± 0. 2 および 25. 82 ± 0. 2 からなる群から選択される、4 つ以上の 2 シータ値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴づけられる、4 - [5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 3 - イソプロピル - 6 - オキソ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - イル] - ベンゾニトリルの結晶形態 A。

[20] 約 22 °C の温度において、6. 25 ± 0. 2、10. 34 ± 0. 2、14. 83 ± 0. 2、15. 33 ± 0. 2、15. 84 ± 0. 2、19. 16 ± 0. 2、19. 50 ± 0. 2 °、20. 94 ± 0. 2、22. 32 ± 0. 2、25. 05 ± 0. 2 および 25. 74 ± 0. 2 からなる群から選択される、4 つ以上の 2 シータ値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴づけられる、4 - [(S) - 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 3 - イソプロピル - 6 - オキソ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - イル] - ベンゾニトリルの結晶形態 A。

[21] 約 22 °C の温度において、9. 89 ± 0. 2、12. 33 ± 0. 2、14. 61 ± 0. 2、16. 21 ± 0. 2、16. 66 ± 0. 2、17. 50 ± 0. 2、17. 78 ± 0. 2、19. 83 ± 0. 2、20. 56 ± 0. 2、22. 35 ± 0. 2、22. 98 ± 0. 2 ° からなる群から選択される、4 つ以上の 2 シータ値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴づけられる、(S) - 5 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オンの結晶形態 A (エタノール溶媒和物)。

[22] 約 22 °C の温度において、9. 04 ± 0. 2、17. 27 ± 0. 2、19. 52 ± 0. 2、20. 85 ± 0. 2、21. 14 ± 0. 2、23. 42 ± 0. 2、23. 67 ± 0. 2、24. 54 ± 0. 2、26. 95 ± 0. 2 ° からなる群から選択される、4 つ以上の 2 シータ値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴づけられる、(S) - 5 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オンの結晶形態 B (コハク酸共結晶)。

[23] 約 22 °C の温度において、10. 09 ± 0. 2、14. 52 ± 0. 2、14. 88 ± 0. 2、16. 93 ± 0. 2、17. 56 ± 0. 2、19. 18 ± 0. 2、20. 46 ± 0. 2、20. 87 ± 0. 2、21. 86 ± 0. 2、25. 00 ± 0. 2、25. 68 ± 0. 2、28. 57 ± 0. 2、32. 17 ± 0. 2 ° からなる群から選択される、4 つ以上の 2 シータ値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴づけられる、(S) - 5 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - オンの結晶形態 C (水和物)。

[24] 約 22 °C の温度において、9. 98 ± 0. 2、12. 56 ± 0. 2、14. 58 ± 0. 2、14. 95 ± 0. 2、15. 55 ± 0. 2、17. 08 ± 0. 2、17. 44 ± 0. 2、19. 72 ± 0. 2、23. 83 ± 0. 2、25. 78 ± 0. 2、26. 2

10

20

30

40

50

6 ± 0.2 °、特に 14.58 ± 0.2、17.08 ± 0.2 および 17.44 ± 0.2 からなる群から選択される、4 つ以上の 2 シータ値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴づけられる、(S) - 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシピリミジン - 5 - イル) - 1 - ((R) - 1 - メトキシプロパン - 2 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 (1H) - オンの結晶形態 A。

[25] 医薬品としての使用のための、[1] ~ [24] のいずれかに記載の式 (I) の化合物またはその塩。

[26] MDM2 および / または MDM4 の活性によって媒介された障害または疾患の治療における使用のための、[1] ~ [24] のいずれかに記載の式 (I) の化合物またはその塩。

10

[27] MDM2 および / または MDM4 の活性によって仲介された、対象における障害または疾患の治療のための医薬の製造のための、[1] ~ [24] のいずれかに記載の式 (I) の化合物またはその塩の使用。

[28] [1] ~ [24] のいずれかに記載の式 (I) の化合物またはその塩、および 1 種以上の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

[29] 対象に、治療有効量の [1] ~ [24] のいずれかに記載の式 (I) の化合物またはその塩を投与する工程を含む、対象における MDM2 および / または MDM4 活性をモジュレートする方法。

[30] 対象に、治療有効量の [1] ~ [24] のいずれかに記載の式 (I) の化合物またはその塩を投与する工程を含む、MDM2 および / または MDM4 の活性によって媒介された障害または疾患の治療のための方法。

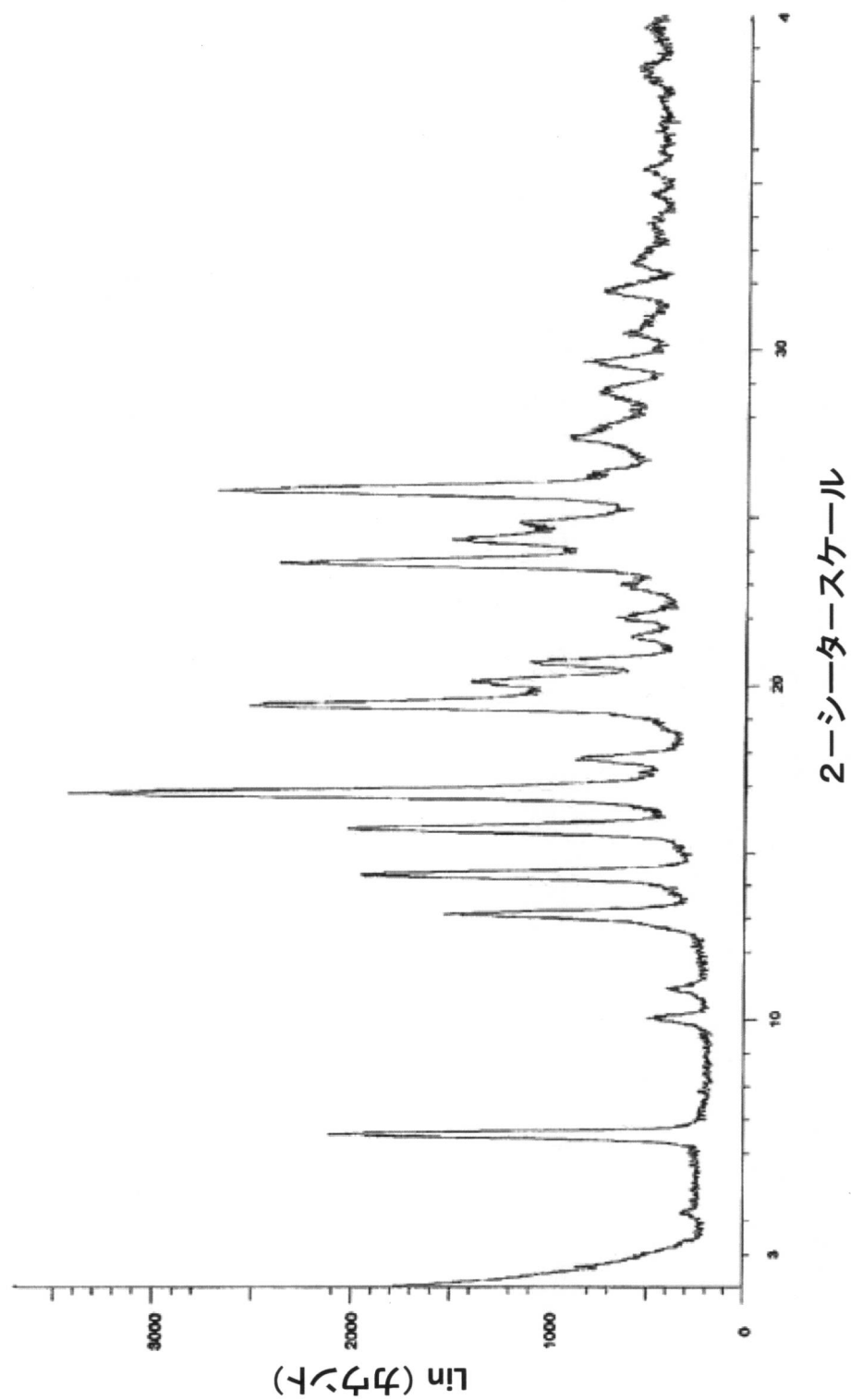
20

[31] 前記 MDM2 および / または MDM4 の活性により媒介される障害または疾患が、がんである、[26]、[27] または [30] のいずれかに記載の、使用のための化合物、使用または方法。

[32] 1 種以上の治療的活性剤と組み合わせた、[1] ~ [24] のいずれかに記載の式 (I) の化合物またはその塩。

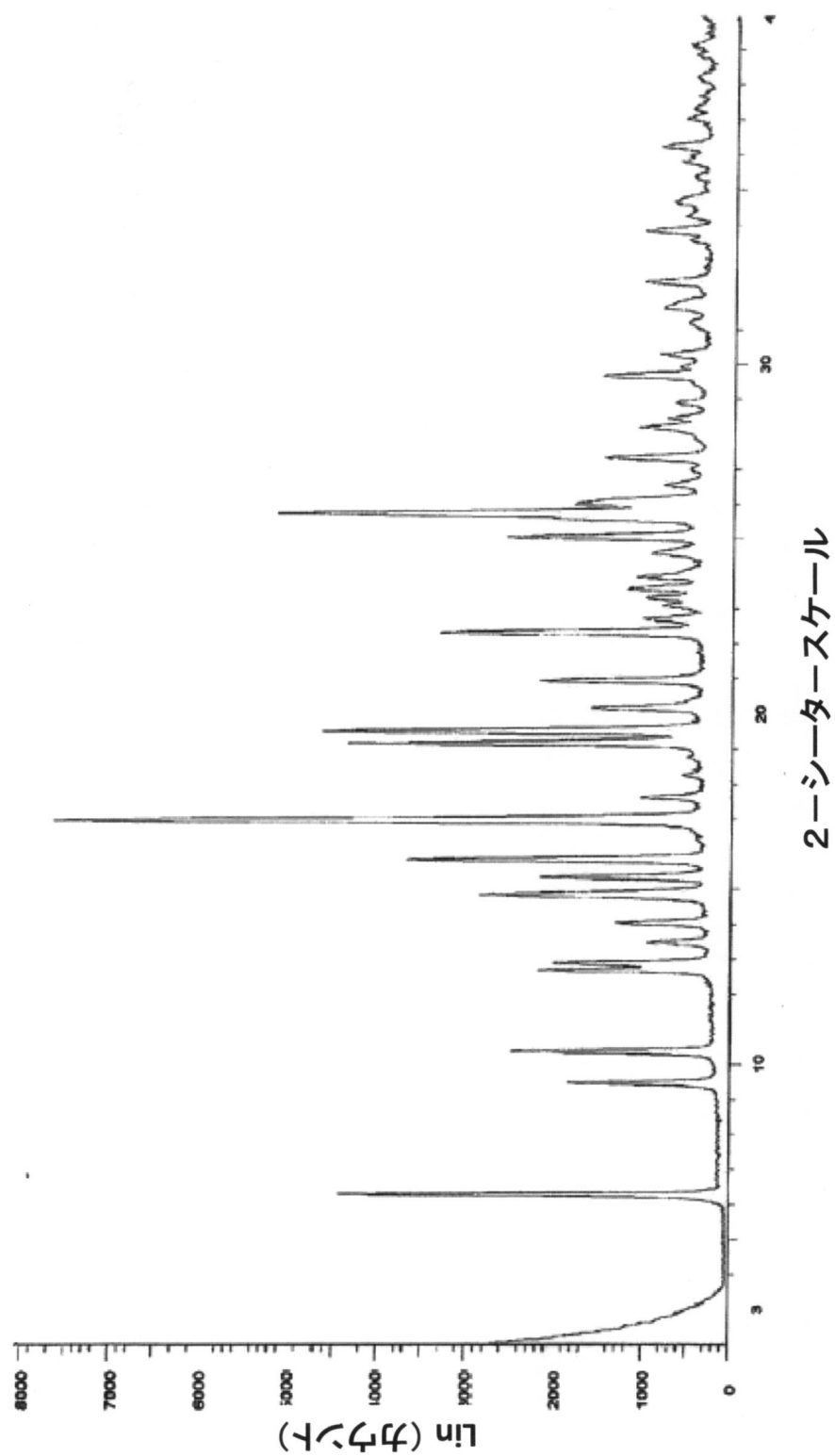
【図 1】

FIGURE 1



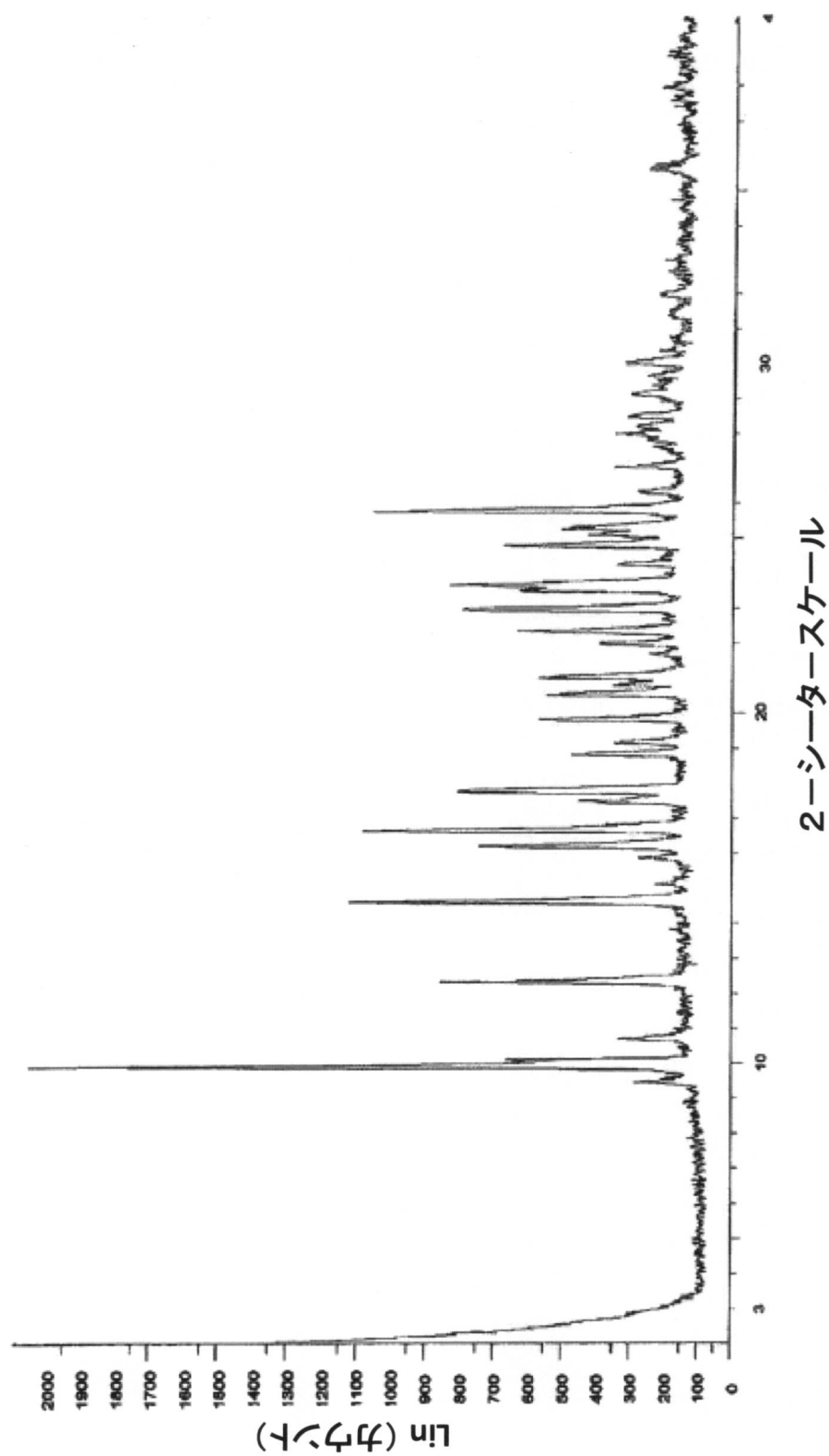
【図 2】

FIGURE 2



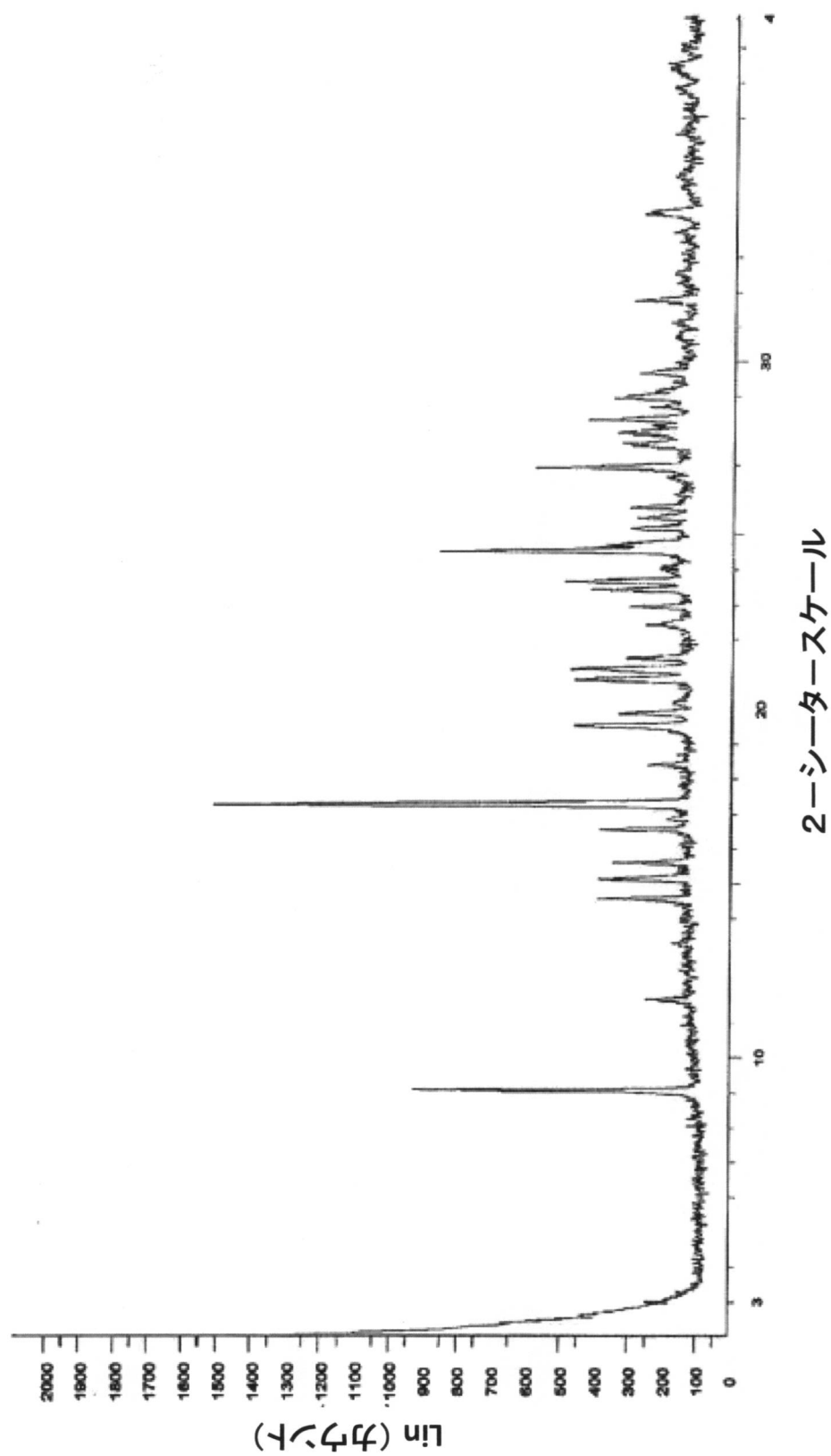
【図 3】

FIGURE 3



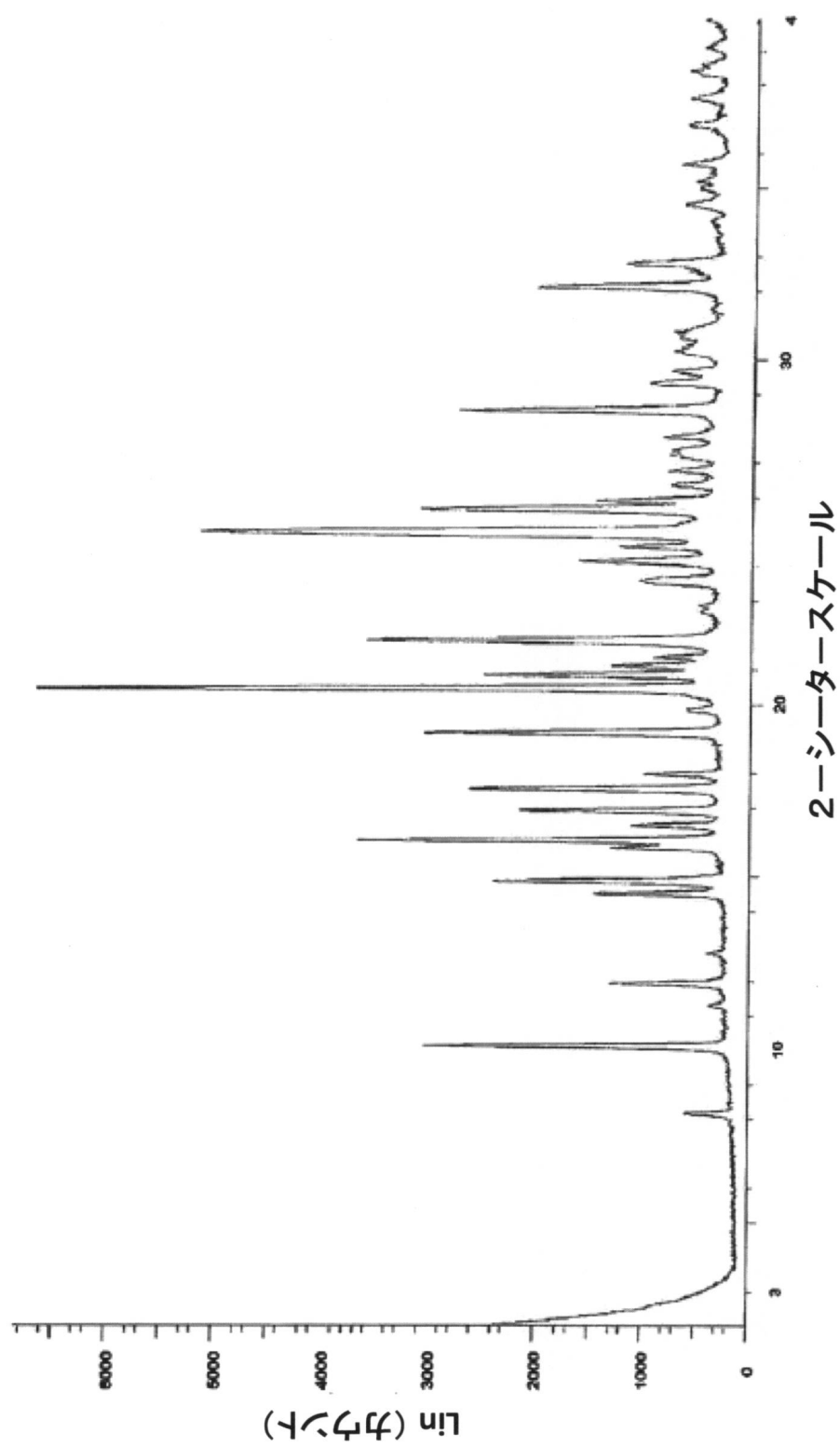
【図 4】

FIGURE 4



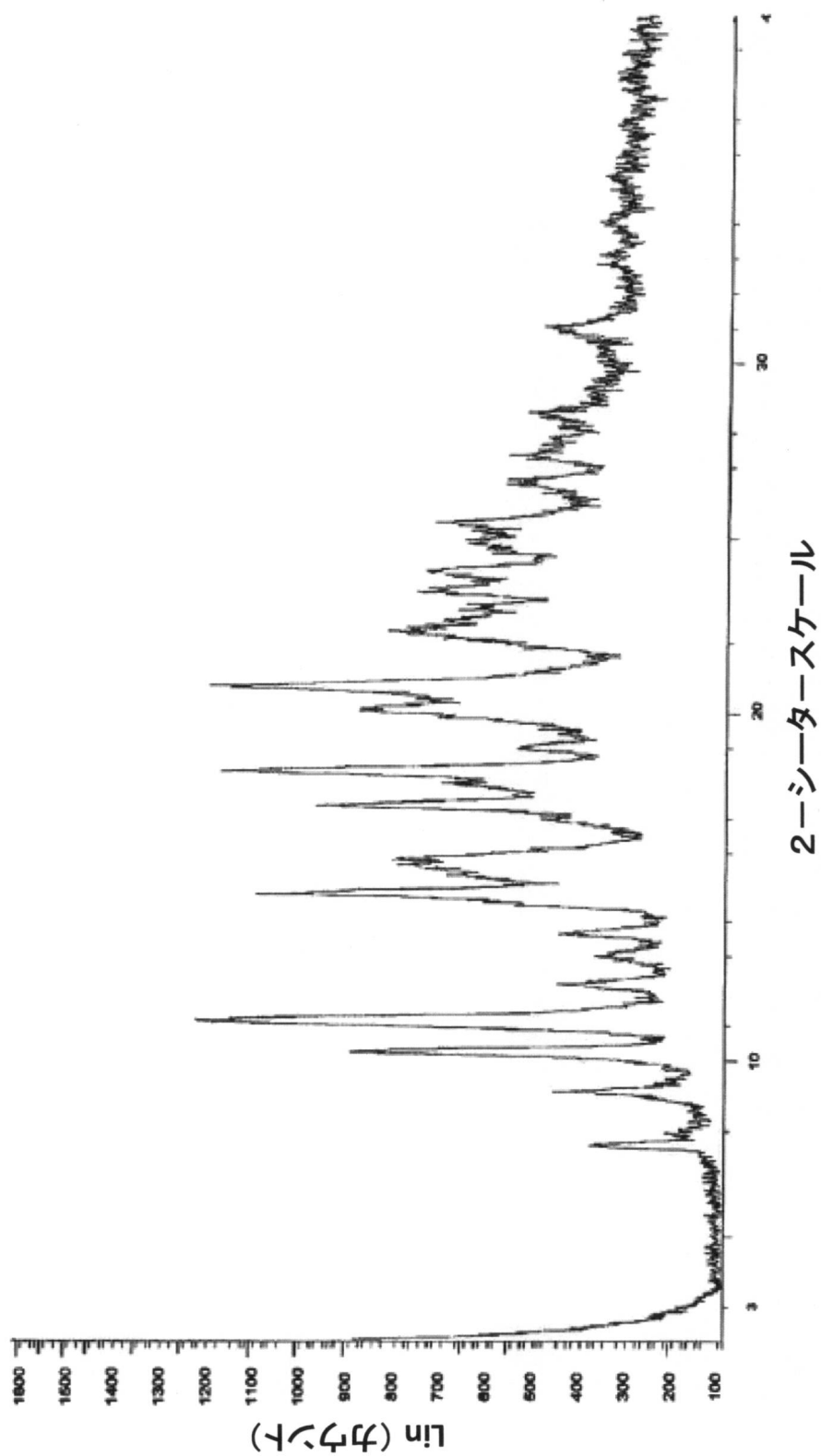
【図 5】

FIGURE 5



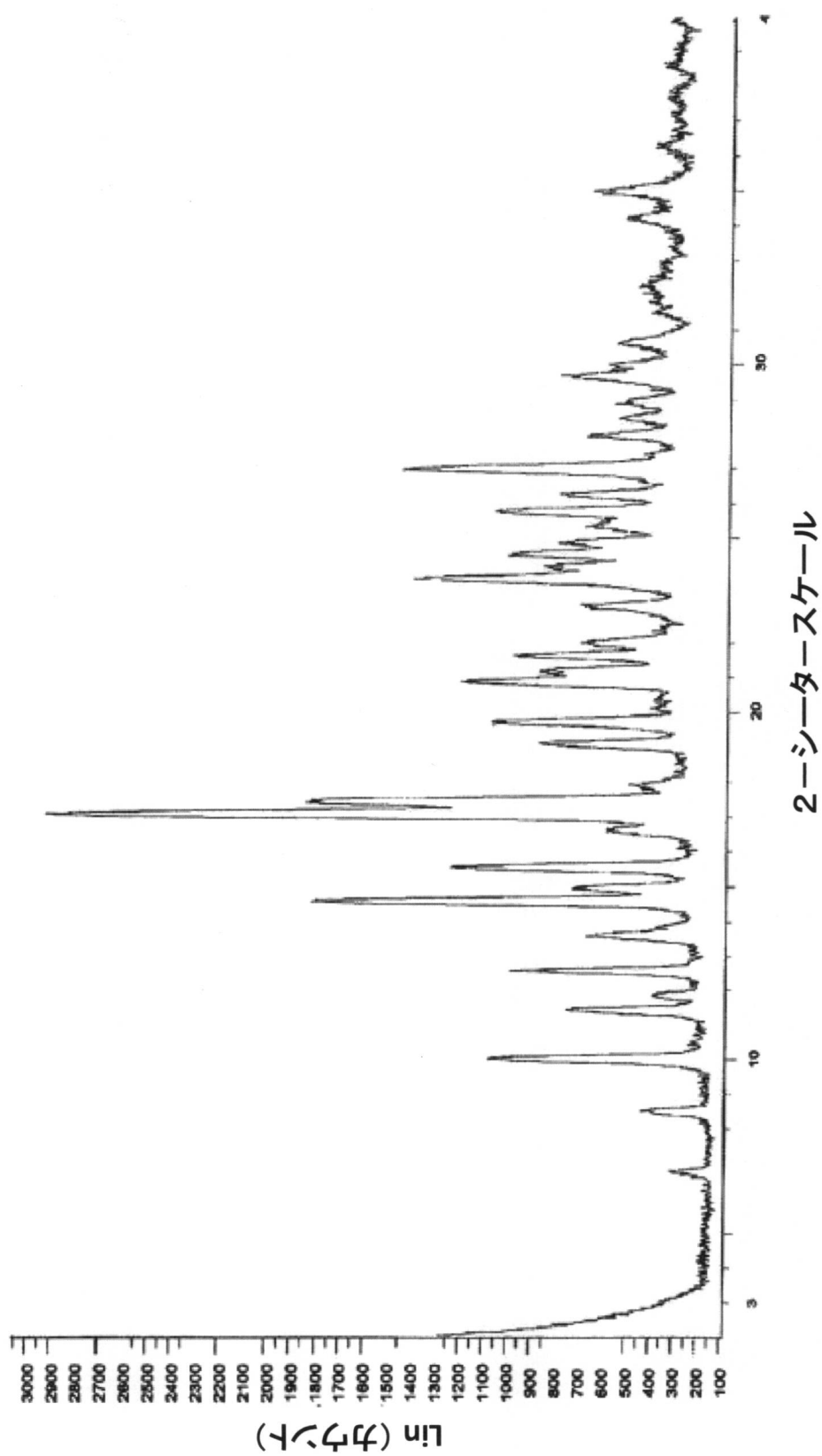
【図 6】

FIGURE 6



【図 7】

FIGURE 7



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/541	
	A 6 1 K 31/444	

(31)優先権主張番号 PCT/CN2012/086703

(32)優先日 平成24年12月14日(2012.12.14)

(33)優先権主張国 中国(CN)

- (72)発明者 グアンナノ, ビト
スイス国 シーエイチー４００２ バーゼル, ポストファッハ, ベルク クライベック, ノバルティス ファーマ アーゲー
- (72)発明者 ホルツァー, フィリップ
スイス国 シーエイチー４００２ バーゼル, ポストファッハ, ベルク クライベック, ノバルティス ファーマ アーゲー
- (72)発明者 カレン, ヨルグ
スイス国 シーエイチー４００２ バーゼル, ポストファッハ, ノバルティス ファーマ アーゲー
- (72)発明者 リャオ, エルブイ
中華人民共和国 シャンハイ ２０１２０３, ボユン ロード ナンバー２, プ ルエン ビルディング, ルーム ４０２, 베이ジン ノバルティス ファーマ カンパニー リミテッド
- (72)発明者 マ, ロバート
スイス国 シーエイチー４００２ バーゼル, ポストファッハ, ベルク クライベック, ノバルティス ファーマ アーゲー
- (72)発明者 マオ, リャン
中華人民共和国 シャンハイ ２０１２０３, ボユン ロード ナンバー２, プ ルエン ビルディング, ルーム ４０２, 베이ジン ノバルティス ファーマ カンパニー リミテッド
- (72)発明者 舩屋 圭一
スイス国 シーエイチー４００２ バーゼル, ポストファッハ, ベルク クライベック, ノバルティス ファーマ アーゲー
- (72)発明者 シュラップバッハ, アヒム
スイス国 シーエイチー４００２ バーゼル, ポストファッハ, ノバルティス ファーマ アーゲー
- (72)発明者 スタッツ, ステファン
スイス国 シーエイチー４００２ バーゼル, ポストファッハ, ベルク クライベック, ノバルティス ファーマ アーゲー
- (72)発明者 バウベル, アンドレア
スイス国 シーエイチー４００２ バーゼル, ポストファッハ, ベルク クライベック, ノバルティス ファーマ アーゲー

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献 国際公開第２０１０／１４１７３８ (WO, A 2)

特表２００６－５２４２２８ (JP, A)

特表2014-533745 (JP, A)

特表2005-511766 (JP, A)

国際公開第2011/076786 (WO, A1)

SHENG, R. et al, Pharmacophore model construction of p53-MDM2 binding inhibitors, ACTA
PHYSICO-CHIMICA SINICA, 2007年 8月 6日, Vol.23, No.11, p.1815-1820

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 487/04

A61K 31/4188

A61K 31/4439

A61K 31/444

A61K 31/501

A61K 31/506

A61K 31/5377

A61K 31/541

CAplus/REGISTRY (STN)