

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6258508号
(P6258508)

(45) 発行日 平成30年1月10日 (2018. 1. 10)

(24) 登録日 平成29年12月15日 (2017. 12. 15)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 403/06 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4178 (2006. 01)

C O 7 D 401/14 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4439 (2006. 01)

C O 7 D 417/06 (2006. 01)

C O 7 D 403/06 C S P

A 6 1 K 31/4178

C O 7 D 401/14

A 6 1 K 31/4439

C O 7 D 417/06

請求項の数 19 (全 60 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-543726 (P2016-543726)
 (86) (22) 出願日 平成25年12月31日 (2013. 12. 31)
 (65) 公表番号 特表2017-501193 (P2017-501193A)
 (43) 公表日 平成29年1月12日 (2017. 1. 12)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2013/091118
 (87) 国際公開番号 W02015/100617
 (87) 国際公開日 平成27年7月9日 (2015. 7. 9)
 審査請求日 平成28年11月18日 (2016. 11. 18)

(73) 特許権者 509120469
 イプセン ファルマ ソシエテ パール
 アクション サンプリフィエ
 I P S E N P H A R M A S . A . S .
 フランス, エフ-92100 ブローニュ
 ビランクール, ケ ジョルジュ ゴース
 65
 65 Quai Georges Gor
 se, F-92100 Boulogne
 Billancourt FRANCE

(74) 代理人 110000523

アクシス国際特許業務法人

(72) 発明者 セルジュ・オーヴァン
 フランス国エフ91120パレゾー、マイ
 ル・デュ・マノワール、6

最終頁に続く

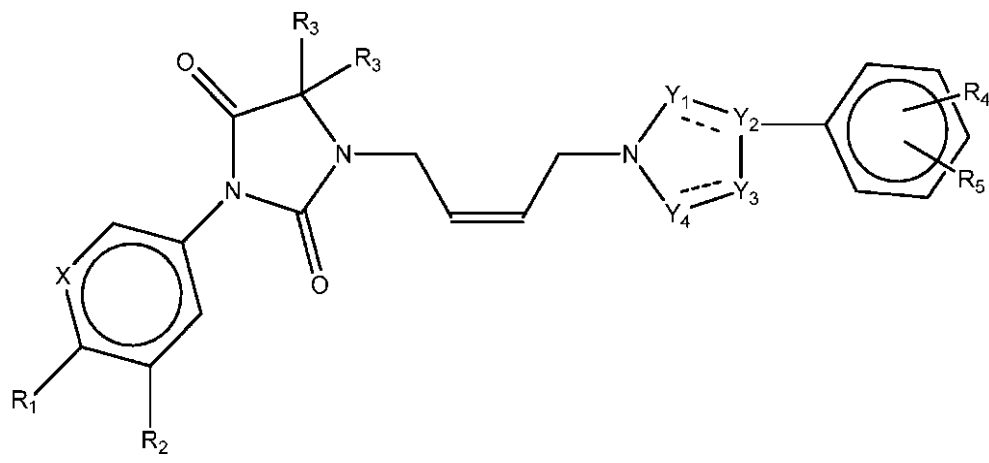
(54) 【発明の名称】 新規のイミダゾリジン-2, 4-ジオン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) の化合物又はそれらの製薬上許容できる塩。

【化 1】



10

(ここで、

R¹は - C N、- S O₂ (C₁ - C₆) アルキル又は - S O₂ (C₁ - C₆) シクロアルキルであ

20

り；

R^2 は $-CF_3$ 又はハロゲン原子であり；

R^3 は $(C_1 - C_6)$ アルキルであり、又は2個の R^3 が一緒になって $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルを形成し；

XはCH又はNであり；

Y^1 は炭素原子、スルホニル又はカルボニル基であり、この炭素原子は随意に1個以上の $(C_1 - C_6)$ アルキル基で置換されていてもよく；

Y^2 は炭素原子又は窒素原子であり、この炭素は随意に $-OH$ 基で置換されていてもよく；

Y^3 は炭素原子又は窒素原子であり、この炭素原子及び窒素原子は随意に1個以上の $(C_1 - C_6)$ アルキル基で置換されていてもよく；

Y^4 は炭素原子、窒素原子又はカルボニル基であり、この炭素原子及び窒素原子は随意に1個以上の $(C_1 - C_6)$ アルキル基で置換されていてもよく；

R^4 はH、アルキル、ハロゲン、 $-CN$ 又は $-SO_2(C_1 - C_6)$ アルキル基であり；

R^5 はH、 $-CF_3$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル基又はハロゲン原子であり；

【化2】

はそれぞれ独立して単結合又は二重結合である。)

【請求項2】

R^1 が $-SO_2(C_1 - C_6)$ アルキル基である、請求項1に記載の化合物。 20

【請求項3】

R^1 が $-CN$ 基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R^2 が $-CF_3$ である、請求項1～3のいずれかに記載の化合物。

【請求項5】

XがCHである、請求項1～4のいずれかに記載の化合物。

【請求項6】

R^3 が $(C_1 - C_6)$ アルキル基である、請求項1～5のいずれかに記載の化合物。

【請求項7】

R^3 がメチル基である、請求項6に記載の化合物。 30

【請求項8】

R^4 が $-SO_2(C_1 - C_6)$ アルキル基である、請求項1～7のいずれかに記載の化合物。

【請求項9】

R^5 が $-CF_3$ 基である、請求項1～8のいずれかに記載の化合物。

【請求項10】

Y^1 が炭素原子である、請求項1～9のいずれかに記載の化合物。

【請求項11】

Y^3 が炭素原子である、請求項1～10のいずれかに記載の化合物。

【請求項12】

Y^2 が炭素原子である、請求項1～11のいずれかに記載の化合物。 40

【請求項13】

以下のものである、請求項1～12のいずれかに記載の化合物：

(Z)-4-(3-(4-(4-(シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-ブテン-1-イル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル
(Z)-4-(1-(4-(5,5-ジメチル-3-(4-(メチルスルホニル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-ブテン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

(Z)-5,5-ジメチル-3-(4-(メチルスルホニル)-3-(トリフルオロメチル) 50

(Z) - 4 - (1 - (4 - (3 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - プテン - 1 - イ

50

ル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

(Z) - 4 - (3 - (4 - (5 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 1, 1 - ジオキシド - 1, 2, 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - 2 - プテン - 1 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

(Z) - 4 - (3 - (4 - (5 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 1, 1 - ジオキシド - 1, 2, 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - 2 - プテン - 1 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル;

(Z) - 4 - (4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (4 - (4 - フェニル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - プテン - 1 - イル)イミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル;

(Z) - 4 - (3 - (4 - (4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - プテン - 1 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル;

(Z) - 4 - (3 - (4 - (4 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - プテン - 1 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル;

若しくは

(Z) - 4 - (3 - (4 - (4 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - プテン - 1 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル;

又はこの化合物の製薬上許容できる塩。

【請求項 1 4】

以下のものである、請求項 1 3 に記載の化合物:

(Z) - 5 - (3 - (4 - (4 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - プテン - 1 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル)ピコリノニトリル;

(Z) - 4 - (3 - (4 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - プテン - 1 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル;

(Z) - 5, 5 - ジメチル - 3 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 - (4 - (4 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 2 - プテン - 1 - イル)イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン;

又はそれらの製薬上許容できる塩。

【請求項 1 5】

活性成分としての請求項 1 ~ 1 4 のいずれかに記載の少なくとも 1 種の化合物を製薬上許容できる担体との組合せとして含有する製薬組成物。

【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 1 4 のいずれかに記載の式 (I) の化合物から成る、癌を処置するための医薬。

【請求項 1 7】

前記癌がホルモン依存性の癌である、請求項 1 6 に記載の医薬。

【請求項 1 8】

前記癌がアンドロゲン受容体を発現する癌である、請求項 1 6 に記載の医薬。

【請求項 1 9】

前記癌が乳癌又は前立腺癌である、請求項 1 6 ~ 1 8 のいずれかに記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の主題は、新規のイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン誘導体にある。これらの物質は、抗増殖活性を有する。これらは特に癌のような異常細胞増殖に関連した病理学的状態又は疾患を処置するために有用である。本発明はまた、前記の物質を含有する製薬組成物、及び医薬の調製のためのそれらの使用にも関する。

【背景技術】

【0002】

今日、市場に多数の分子があるにもかかわらず、癌はなお主要な死因の1つである。

【0003】

従って、特に腫瘍細胞コロニーの増殖に対する良好な阻害活性によって、より良い抗腫瘍応答を可能とするより強力な新規分子を同定する必要がある。

【0004】

よって、このような分子は、異常な細胞増殖に関連する病状の治療に特に有用である。従って、それらは、腫瘍または癌、例えば、食道、胃、腸、直腸、口腔、咽頭、喉頭、肺、結腸、乳房、子宮頸部、子宮内膜、卵巣、前立腺、精巣、膀胱、腎臓、肝臓、脾臓、骨、結合組織、皮膚、例えばメラノーマ、眼、脳および中枢神経系の腫瘍または癌、ならびに甲状腺の癌、白血病、ホジキン病、非ホジキン性リンパ腫、多発性骨髄腫およびその他の癌の治療に使用することができる。

【0005】

ホルモン依存性癌、アンドロゲン受容体を発現する腫瘍、乳癌および前立腺癌の治療法を見出すことが特に注目される。

【0006】

前立腺癌における抗アンドロゲン作用薬の使用は、それらのアンドロゲン受容体の天然アゴニストと競争する特性に基づいている。しかしながら、これらの抗アンドロゲンの効力は時間的に限られ、患者は治療に対して急速にエスケープ現象を示す。この不都合に関して、これらの分子がアンタゴニスト活性の代わりにアゴニスト活性を示すといういくつかの仮説が立てられている (Veldscholte J, Berrevoets CA, Brinkmann AO, Grootegoed JA, Mulder E. Biochemistry 1992 Mar 3;31(8):2393-9)。例えば、ニルタミドは、ヒトの培養前立腺癌細胞の増殖を刺激することができる。これらの実験的示唆に加え、臨床データも、この抗アンドロゲンの有害な役割を支持している (Akimoto S.; Antiandrogen withdrawal syndrome Nippon Rinsho. 1998 Aug; 56(8): 2135-9. Paul R, Breul J. Antiandrogen withdrawal syndrome associated with prostate cancer therapies: incidence and clinical significance Drug Saf. 2000 Nov; 23(5): 381-90)。抗アンドロゲン療法に対する耐性はまた、アンドロゲン受容体の過剰発現によっても生じる場合があり、その後、低レベルのアンドロゲンに対して高感受性となる。前立腺癌細胞が耐性となる別の経路として、アンドロゲンよりも他種のステロイドに応答するようになるアンドロゲン受容体における突然変異の出現、または構成的に活性化されるようになるアンドロゲン受容体の一部の欠失によるものがある。

【0007】

国際公開WO 2010 / 119194号で、本出願人は、ニルタミドがアゴニストとして振る舞う濃度ではアゴニスト活性を示さない、前立腺腫瘍に対して抗増殖活性を示す化合物を同定している。これらの化合物の増殖に対する挙動の、ニルタミドと比べた場合のこの違いは、それらのタンパク質形態におけるアンドロゲン受容体の消失を誘導するそれらの能力により裏づけられる。ニルタミドにはこの受容体レベルに対する効果はない。これらの分子の特性は、現行の抗アンドロゲン作用薬の不都合を避けつつ、前立腺癌のより良い管理を可能とする。

【0008】

10

20

30

40

50

しかしながら、これらの分子の水溶解度は低く、このことがそれらを有効な薬剤として調剤することを困難にしている。実際に、動物における薬物動態試験では、製剤における限定された溶解度のために、血漿暴露は用量に応じて増大しなかった。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】国際公開WO2010/119194号

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】Veldscholte J, Berrevoets CA, Brinkmann AO, Grootegoed JA, Mulder E. Biochemistry 1992 Mar 3; 31(8): 2393-9 10

【非特許文献2】Akimoto S.; Antiandrogen withdrawal syndrome Nippon Rinsho. 1998 Aug; 56(8): 2135-9

【非特許文献3】Paul R, Breul J. Antiandrogen withdrawal syndrome associated with prostate cancer therapies: incidence and clinical significance Drug Saf. 2000 Nov; 23(5): 381-90

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

よって、良好な水溶解度を持つことにより、前立腺腫瘍に対して良好な抗増殖活性を示し、治療に対するエスケープ現象が無く、調剤も容易にできる化合物を同定することが必要である。 20

【0012】

本出願者は、驚くことに良好な水溶解度を示し、治療に対するエスケープ現象が無い、前立腺腫瘍に対して抗増殖活性を示す新規な化合物を同定した。

【0013】

これらの新規な分子の特性により、同じ生物学的プロフィールを維持しつつ、薬学上許容される製剤中に本化合物を容易に調剤することができなければならない。

【0014】

さらに、本発明の化合物はまた、例えば、良性の前立腺過形成、前立腺肥大、座瘡、アンドロゲン性脱毛症、多毛症などのようなアンドロゲン受容体の存在に関連した病態の治療にも使用可能である。 30

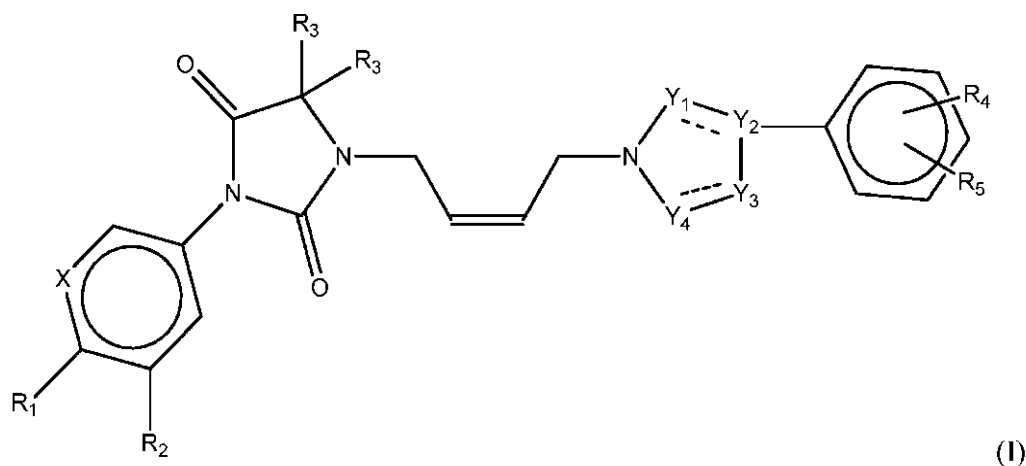
【課題を解決するための手段】

【0015】

発明の概要

従って、本発明の主題は、一般式(I)の化合物又はそれらの製薬上許容できる塩にある。

【化 1】



10

(ここで、

R^1 は $-CN$ 、 $-SO_2(C_1 - C_6)$ アルキル又は $-SO_2(C_1 - C_6)$ シクロアルキルであり；

R^2 は $-CF_3$ 又はハロゲン原子であり；

R^3 は $(C_1 - C_6)$ アルキルであり、又は2個の R^3 が一緒になって $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルを形成し；

20

X は CH 又は N であり；

Y^1 は炭素原子、スルホニル又はカルボニル基であり、この炭素原子は随意に1個以上の $(C_1 - C_6)$ アルキル基で置換されていてもよく；

Y^2 は炭素原子又は窒素原子であり、この炭素は随意に $-OH$ 基で置換されていてもよく；

Y^3 は炭素原子又は窒素原子であり、この炭素原子及び窒素原子は随意に1個以上の $(C_1 - C_6)$ アルキル基で置換されていてもよく；

Y^4 は炭素原子、窒素原子又はカルボニル基であり、この炭素原子及び窒素原子は随意に1個以上の $(C_1 - C_6)$ アルキル基で置換されていてもよく；

30

R^4 は H 、アルキル、ハロゲン、 $-CN$ 又は $-SO_2(C_1 - C_6)$ アルキル基であり；

R^5 は H 、 $-CF_3$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル基又はハロゲン原子であり；

【化 2】

はそれぞれ独立して単結合又は二重結合である。)

【0016】

好ましくは、 R^1 は $-SO_2(C_1 - C_6)$ アルキル又は $-SO_2(C_1 - C_6)$ シクロアルキル基である。より一層好ましくは、 R^1 は $-SO_2(C_1 - C_2)$ アルキル基である。さらにより一層好ましくは、 R^1 は $-SO_2$ メチル基である。

別態様において、 R^1 は $-CN$ 基である。

40

好ましくは、 R^2 は $-CF_3$ である。

好ましくは、 X は CH である。

好ましくは、 R^3 は $(C_1 - C_6)$ アルキル基である。より一層好ましくは、 R^3 はメチル基である。

好ましくは、 R^4 は $-SO_2(C_1 - C_6)$ アルキル基であり、より一層好ましくは、 R^4 は $-SO_2$ メチル基である。

別態様において、 R^4 は $-CN$ 基である。

好ましくは、 R^5 は $-CF_3$ 基である。

好ましくは、 Y^4 は窒素原子である。

別態様において、 Y^4 は炭素原子である。

50

好ましくは、 Y^1 は炭素原子である。

別態様において、 Y^1 はカルボニル基である。

好ましくは、 Y^3 は炭素原子である。

好ましくは、 Y^2 は炭素原子である。

別態様において、 Y^2 は窒素原子である。

好ましくは、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及び Y^4 の内の1つだけが窒素原子であり、その他は炭素原子である。

好ましくは、 Y^4 が窒素原子であり、 Y^1 、 Y^2 及び Y^3 が炭素原子である。

別態様においては、 Y^2 が窒素原子であり、 Y^1 、 Y^3 及び Y^4 が炭素原子である。

好ましくは、2つの

10

【化3】

が共に二重結合である。

別態様においては、2つの

【化4】

が共に単結合である。

好ましくは、 R^4 はフェニル環上のパラ位にある。

好ましくは、 R^5 はフェニル環上のメタ位にある。

【0017】

20

好ましい実施形態において、式Iの化合物は、以下のものから選択される：

(Z) - 4 - (3 - (4 - (4 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；
(Z) - 4 - (1 - (4 - (5, 5 - ジメチル - 3 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；

(Z) - 5, 5 - ジメチル - 3 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 - (4 - (4 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル)イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン；

30

(Z) - 5 - (4, 4 - ジメチル - 3 - (4 - (4 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル)ピコリノニトリル；

(Z) - 5 - (3 - (4 - (4 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル)ピコリノニトリル；

(Z) - 4 - (3 - (4 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；

40

(Z) - 4 - (3 - (4 - (5, 5 - ジメチル - 3 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；

(Z) - 3 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 1 - (4 - (5, 5 - ジメチル - 3 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 5, 5 - ジメチル

50

イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ;

(Z) - 4 - (3 - (4 - (5 , 5 - ジメチル - 3 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;

(Z) - 4 - (4 , 4 - ジメチル - 3 - (4 - (3 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;

(Z) - 4 - (3 - (4 - (3 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;

(Z) - 4 - (1 - (4 - (3 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;

(Z) - 4 - (4 , 4 - ジメチル - 3 - (4 - (4 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;

(Z) - 4 - (3 - (4 - (4 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;

(Z) - 5 , 5 - ジメチル - 3 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 - (4 - (4 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ;

(Z) - 4 - (1 - (4 - (3 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;

(Z) - 4 - (3 - (4 - (5 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 1 , 1 - ジオキシド - 1 , 2 , 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;

(Z) - 4 - (3 - (4 - (5 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 1 , 1 - ジオキシド - 1 , 2 , 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;

(Z) - 4 - (4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - (4 - (4 - フェニル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) イミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;

(Z) - 4 - (3 - (4 - (4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;

(Z) - 4 - (3 - (4 - (4 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;

若しくは

10

20

30

40

50

(Z) - 4 - (3 - (4 - (4 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル;

又はこの化合物の製薬上許容できる塩。

【0018】

好ましくは、式 I の化合物は、以下のものである：

(Z) - 5, 5 - ジメチル - 3 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 - (4 - (4 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン;

10

(Z) - 5 - (4, 4 - ジメチル - 3 - (4 - (4 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) ピコリノニトリル;

(Z) - 5 - (3 - (4 - (4 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) ピコリノニトリル;

(Z) - 4 - (3 - (4 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル;

20

(Z) - 4 - (3 - (4 - (3 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル;

(Z) - 4 - (3 - (4 - (4 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル;

30

(Z) - 5, 5 - ジメチル - 3 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 - (4 - (4 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン;

(Z) - 4 - (3 - (4 - (5 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 1, 1 - ジオキシド - 1, 2, 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル;

(Z) - 4 - (3 - (4 - (5 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 1, 1 - ジオキシド - 1, 2, 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル;

40

又はそれらの製薬上許容できる塩。

【0019】

より一層好ましくは、式 I の化合物は以下のものである：

(Z) - 5 - (3 - (4 - (4 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) ピコリノニトリル;

(Z) - 4 - (3 - (4 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 -

50

イル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル;

(Z) - 5, 5 - ジメチル - 3 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 - (4 - (4 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 2 - プテン - 1 - イル)イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン;

又はそれらの製薬上許容できる塩。

【0020】

本発明の別の主題は、医薬としての上で定義した式(I)の化合物にある。

【0021】

本発明の別の主題は、活性成分としての上で定義した式(I)の少なくとも1種の化合物を製薬上許容できる担体との組合せとして含有する製薬組成物にある。

【0022】

本発明の別の主題は、癌を処置することを意図される医薬の調製するために、上で定義した式(I)の化合物を使用することにある。

好ましくは、この医薬は、ホルモン依存性の癌を処置することを意図される。

より一層好ましくは、この医薬は、アンドロゲン受容体を発現する癌を処置することを意図される。

より一層好ましくは、この医薬は、乳癌又は前立腺癌、好ましくは前立腺癌を処置することを意図される。

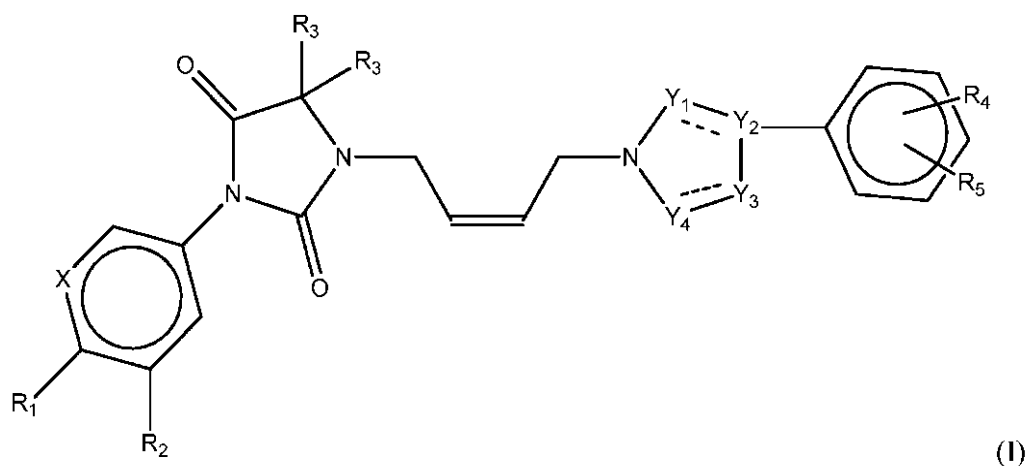
【発明を実施するための形態】

【0023】

本発明の実施形態の詳しい説明

従って、本発明の主題は、一般式(I)の化合物又はそれらの製薬上許容できる塩にある。

【化5】



ここで、

R^1 は - CN、- $SO_2(C_1 - C_6)$ アルキル又は - $SO_2(C_1 - C_6)$ シクロアルキルであり;

R^2 は - CF_3 又はハロゲン原子であり;

R^3 は $(C_1 - C_6)$ アルキルであり、又は2個の R^3 が一緒になって $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルを形成し;

XはCH又はNであり;

Y^1 は炭素原子、スルホニル又はカルボニル基であり、この炭素原子は随意に1個以上の $(C_1 - C_6)$ アルキル基で置換されていてもよく;

Y^2 は炭素原子又は窒素原子であり、この炭素は随意に - OH基で置換されていてもよ

く；

Y^3 は炭素原子又は窒素原子であり、この炭素原子及び窒素原子は随意に1個以上の($C_1 - C_6$)アルキル基で置換されていてもよく；

Y^4 は炭素原子、窒素原子又はカルボニル基であり、この炭素原子及び窒素原子は随意に1個以上の($C_1 - C_6$)アルキル基で置換されていてもよく；

R^4 はH、アルキル、ハロゲン、 $-CN$ 又は $-SO_2(C_1 - C_6)$ アルキル基であり；

R^5 はH、 $-CF_3$ 、($C_1 - C_6$)アルキル基又はハロゲン原子であり；

【化6】

はそれぞれ独立して単結合又は二重結合である。

10

【0024】

製薬上許容できる塩とは特に、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、二リン酸塩及び硝酸塩のような無機酸付加塩、又は酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、パモ酸塩及びステアリン酸塩のような有機酸付加塩を意味する。また、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムのような塩基から形成される塩も、用いることができるのであれば、本発明の範囲内に含まれる。製薬上許容できる塩の他の例については、"Salt selection for basic drugs", Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217を参照することができる。

【0025】

20

上に示した定義において、用語ハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨード基、好ましくはクロロ、フルオロ又はブロモを表す。より一層好ましくは、ハロゲンはクロロ基を表す。

【0026】

別段特定されていなければ、本発明の意味内の用語アルキルは、1～6個の炭素原子を有する直鎖状又は分岐鎖状アルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル及びt-ブチル、ペンチル即ちアミル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル又はイソヘキシル基を表す。このアルキル基は、($C_1 - C_6$)アルキル基であり、即ち上で定義したような1～6個の炭素原子を有するアルキル基を表し、又は好ましくは1～4個の炭素原子を有するアルキル基を表す($C_1 - C_4$)アルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル及びt-ブチル基である。特に好ましくは、アルキル基はメチル基である。

30

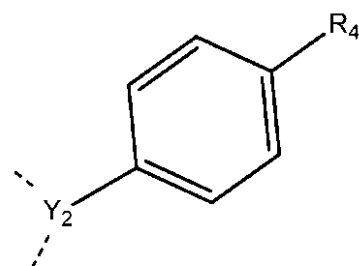
【0027】

シクロアルキルとは、別段特定されていなければ、3～6員を含む飽和環状炭素基、例えばシクロプロピル又はシクロブチルを意味する。

【0028】

R^4 がフェニル環上のパラ位にあると言った場合、 R^4 が次のように結合することを意味する。

【化7】



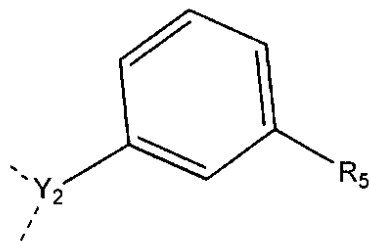
40

【0029】

R^5 がフェニル環上のメタ位にあると言った場合、 R^5 が次のように結合することを意味する。

50

【化 8】



【 0 0 3 0 】

10

調製方法の詳しい説明

【 0 0 3 1 】

A) 一般式 I の化合物の調製

【 0 0 3 2 】

一般式 I の化合物は、様々な合成ルートによって調製することができる。例えば、非限定的ではあるが、それらは下記のルートの内の 1 つに従って調製することができる。

【 0 0 3 3 】

A . 1) ルート 1

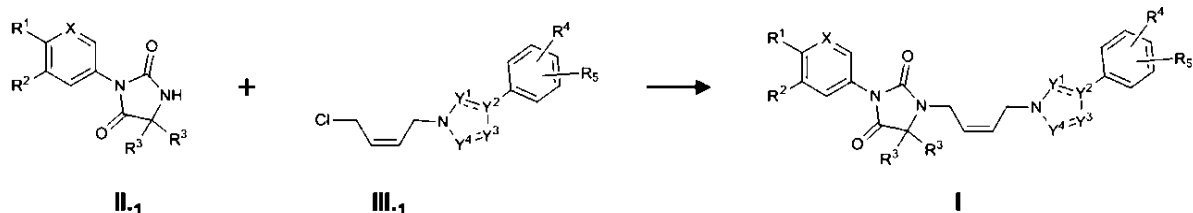
【 0 0 3 4 】

上記の一般式 I の化合物は、下記の反応式 A . 1 に示したように調製することができる。式 I において R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及び Y^4 が上で定義した通りである化合物は、一般式 II.1 において R^1 、 R^2 、 R^3 及び X が上で定義した通りである化合物を一般式 III.1 において Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 R^4 及び R^5 が上で定義した通りである化合物によって N - アルキル化することによって調製することができる。この反応は、15 ~ 35 の範囲の温度、特に室温において、実施することができる。この反応は、例えばアセトニトリル、ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフラン等の非プロトン性溶媒中で実施することができる。この反応は、 K_2CO_3 や Na_2CO_3 、 NaH 、 KH 等の無機塩基又は例えばトリエチルアミンのような第 3 アミン等の有機塩基の存在下で実施することができる。

20

【化 9】

30



反応式 A. 1

【 0 0 3 5 】

A . 2) ルート 2

40

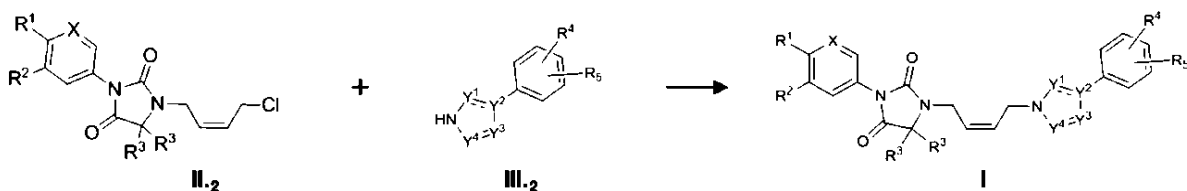
【 0 0 3 6 】

上記の一般式 I の化合物は、下記の反応式 A . 2 に示したように調製することができる。式 I において R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及び Y^4 が上で定義した通りである化合物は、一般式 III.2 において Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 R^4 及び R^5 が上で定義した通りである化合物を一般式 II.2 において R^1 、 R^2 、 R^3 及び X が上で定義した通りである化合物によって N - アルキル化することによって調製することができる。この反応は、15 ~ 35 の範囲の温度において実施することができる。例えば、この反応は室温において実施することができる。この反応は、例えばアセトニトリル、ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフラン等の非プロトン性溶媒中で実施することができる。この反応は、 K_2CO_3 や Na_2CO_3 、 NaH 、 KH 等の無機塩基又は例えばトリエチルアミンのような

50

第3アミン等の有機塩基の存在下で実施することができる。

【化10】



反応式A. 2

【0037】

A. 3) ルート3

【0038】

(式IにおいてY²が窒素である化合物又はY¹及びY²が炭素原子である化合物)

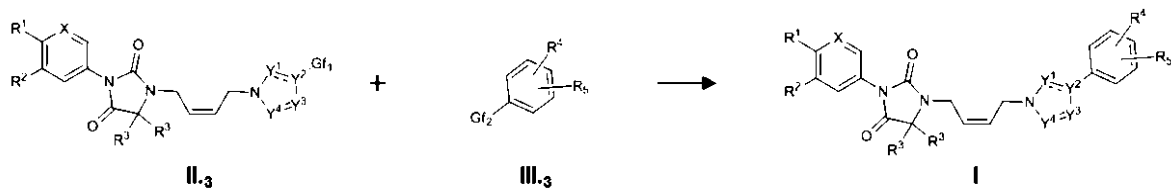
【0039】

上記の一般式Iの化合物は、下記の反応式A. 3に示したように調製することができる。式IにおいてR²、R³、R⁴、R⁵、X、Y¹、Y²、Y³及びY⁴が上で定義した通りである化合物は、以下によって調製することができる：

i. 一般式II.3においてR¹、R²、R³、X、Y¹、Y³及びY⁴が上で定義した通りであり、Y²が窒素原子であり且つGf₁が水素原子である化合物と、一般式III.3においてR⁴及びR⁵が上で定義した通りであり且つGf₂が例えばハロゲン原子のような脱離基である化合物との縮合。この反応は、例えばトルエン等の非プロトン性溶媒中で、例えばPd₂(dba)₃等のパラジウム錯体のような触媒の存在下で、70～120の範囲の温度において実施することができる。

ii. 一般式II.3においてR¹、R²、R³、X、Y³及びY⁴が上で定義した通りであり、Y¹及びY²が炭素原子であり且つGf₁がハロゲン原子である化合物と、一般式III.3においてR⁴及びR⁵が上で定義した通りであり且つGf₂がボロン酸エステルである化合物との間の反応。この反応は、例えばジオキサン等の非プロトン性溶媒中で、例えばPd(dppf)₂Cl₂等のパラジウム錯体のような触媒及び例えば酢酸カリウム等の無機塩基の存在下で、70～120の範囲の温度において実施することができる。

【化11】



反応式A. 3

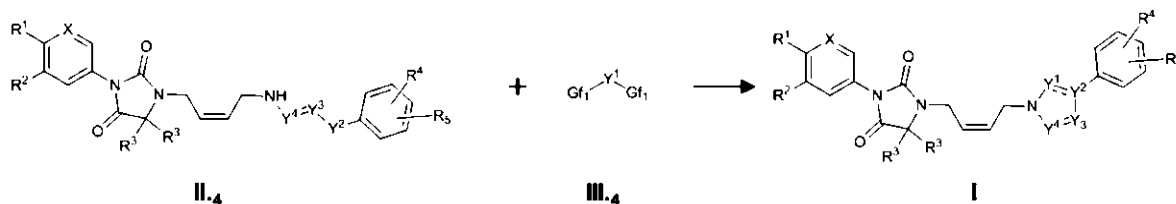
【0040】

A. 4) ルート4

【0041】

上記の一般式Iの化合物は、下記の反応式A. 4に示したように調製することができる。式IにおいてR¹、R²、R³、R⁴、R⁵、X、Y¹、Y²、Y³及びY⁴が上で定義した通りである化合物は、一般式II.4においてR¹、R²、R³、R⁴、R⁵、X、Y³及びY⁴が上で定義した通りであり且つY²が窒素原子である化合物と、一般式III.4においてY¹がカルボニル又はスルホニル基であり且つGf₁が例えば塩素原子、イミダゾリル基又はNH₂等の脱離基である化合物との反応によって調製することができる。この反応は、例えばジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン又はアセトニトリル等の非プロトン性溶媒中で、0～100の範囲の温度、例えば室温等において実施することができる。この反応は、K₂CO₃、Na₂CO₃、NaH若しくはKH等の無機塩基又は例えばトリエチルアミン若しくはピリジンのような第3アミン等の有機塩基の存在下で、実施することができる。

【化 1 2】

反応式A. 4

【 0 0 4 2】

A . 5) ルート 5

【 0 0 4 3】

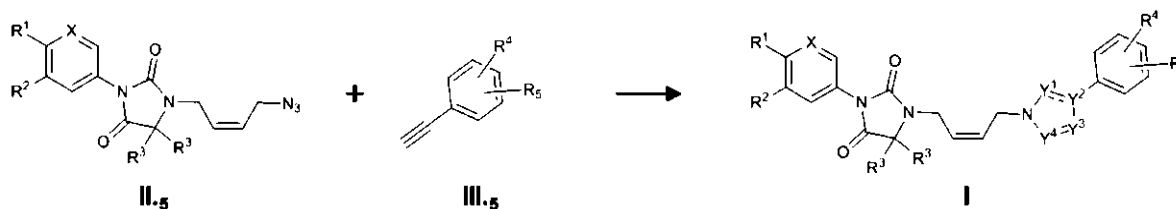
式 I において Y¹ 及び Y² が炭素原子であり且つ Y³ 及び Y⁴ が窒素原子である化合物)

【 0 0 4 4】

上記の一般式 I の化合物は、下記の反応式 A . 5 に示したように調製することができる。式 I において R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 及び X が上で定義した通りであり、Y¹ 及び Y² が炭素原子であり且つ Y³ 及び Y⁴ が窒素原子である化合物は、式 II.5 において R¹、R²、R³ 及び X が上で定義した通りである化合物と式 III.5 において R⁴ 及び R⁵ が上で定義した通りである化合物との間の反応によって調製することができる。この反応は、0 ~ 100

の範囲の温度、例えば室温において、実施することができる。この反応は、非プロトン性溶媒中、例えばトルエン中で、例えばヨウ化銅等の銅触媒及び例えばジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基の存在下において、実施することができる。

【化 1 3】

反応式A. 5

【 0 0 4 5】

B) 一般式 II の化合物の調製

【 0 0 4 6】

B . 1) 一般式 II.1 の化合物の調製

【 0 0 4 7】

上記の一般式 II.1 の化合物は、i) 又は ii) に従って、下記の反応式 B . 1 に示したように調製することができる。

【 0 0 4 8】

i . 一般式 II.1 において R¹、R² 及び X が上で定義した通りである化合物は、一般式 II.1.2 において R³ が上で定義した通りであるヒダントインと、一般式 II.1.1 において R¹、R² 及び X が上で定義した通りであり且つ Gf がヨウ素又は臭素原子である化合物との反応によって調製することができる。この反応は、例えばジメチルホルムアミドのような極性非プロトン性溶媒中で、80 ~ 150 の範囲の温度において実施することができる。この反応は、例えば酸化銅等の銅誘導体の存在下において実施される。

【 0 0 4 9】

ii . 一般式 II.1 において R¹、R² 及び X が上で定義した通りである化合物は、一般式 II.1.2 において R³ が上で定義した通りであるヒダントインと、一般式 II.1.1 において R¹、R² 及び X が上で定義した通りであり且つ Gf がフッ素原子である化合物との反応によって調製することができる。この反応は、例えばアセトニトリル、ジメチルホルムアミド又は

10

20

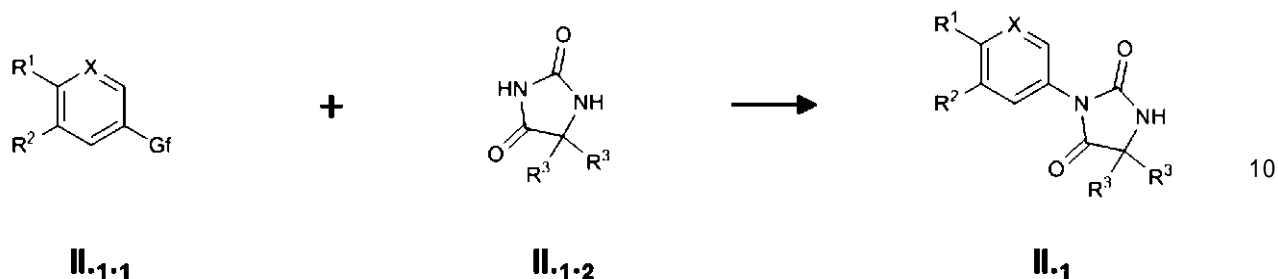
30

40

50

テトラヒドロフラン等の非プロトン性溶媒中で実施することができる。この反応は、無機又は有機塩基の存在下で実施される。手頃な無機塩基は、例えば K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 NaH 又は KH である。手頃な有機塩基は、例えばトリエチルアミン又は N,N,N -ジイソプロピルエチルアミンのような第3アミンであることができる。

【化14】



反応式B. 1

【0050】

B. 1. 1) 一般式II.1.1の化合物の調製

【0051】

一般式II.1.1の化合物は、例えば4-ヨード-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルのように商品として入手できる。一般式II.1.1のその他の化合物は、下記のように調製することができる。

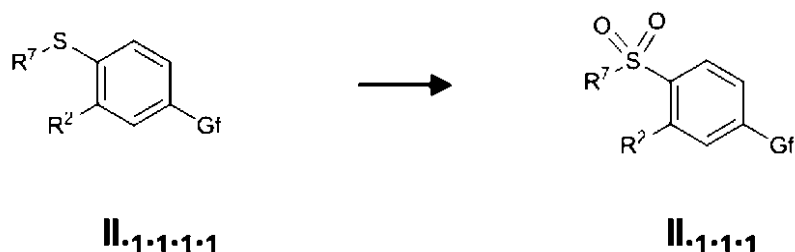
【0052】

B. 1. 1. 1) 一般式II.1.1.1の化合物の調製

【0053】

一般式II.1.1.1の化合物は、上記の一般式II.1.1の化合物の下位分類である。一般式II.1.1.1の化合物は、下記の反応式B. 1. 1. 1に示したように調製することができる。式II.1.1.1において R^2 が上で定義した通りであり、 R^7 が $(C_1 - C_6)$ アルキル基であり且つ Gf がハロゲン原子である化合物は、一般式II.1.1.1.1において R^2 が上で定義した通りであり、 R^7 が $(C_1 - C_6)$ アルキル基であり且つ Gf がハロゲン原子である化合物を例えばオキソンの酸化剤で処理することによって調製することができる。この反応は、例えばメタノール又は水等のプロトン性溶媒中で50～100の範囲の温度において実施することができる。

【化15】



反応式B. 1. 1. 1

【0054】

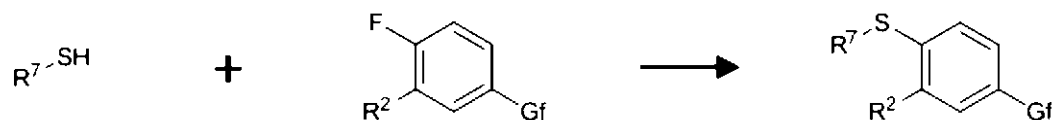
B. 1. 1. 1. 1) 一般式II.1.1.1.1の化合物の調製

【0055】

上記の一般式II.1.1.1.1の化合物は、下記の反応式B. 1. 1. 1. 1に示したように調製することができる。一般式II.1.1.1.1において R^2 が上で定義した通りであり、 R^7 が $(C_1 - C_6)$ アルキル基であり且つ Gf がハロゲン原子である化合物は、一般式II.1.1.1.1.1において R^2 が上で定義した通りであり且つ Gf がハロゲン原子である化合物を一般式I.1.1.1.1.1.2において R^7 が $(C_1 - C_6)$ アルキル基である化合物で処理することによって調

製することができる。この反応は、例えばジメチルホルムアミド又はアセトニトリルのような極性非プロトン性溶媒中で実施することができる。この反応は、20～100の範囲の温度において実施することができる。

【化16】



II.1.1.1.1.2

II.1.1.1.1.1

II.1.1.1.1

10

反応式B. 1. 1. 1. 1

【0056】

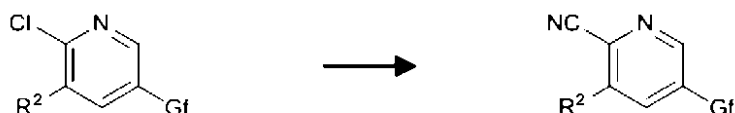
B. 1. 1. 2) 一般式II.1.1.2の化合物の調製

【0057】

一般式II.1.1.2の化合物は、上記の一般式II.1.1.1の化合物の下位分類である。一般式II.1.1.2の化合物は、下記の反応式B. 1. 1. 2に示したように調製することができる。一般式II.1.1.2においてR²が上で定義した通りであり且つGfがヨウ素又は臭素原子である化合物は、一般式II.1.1.2.1においてR²が上で定義した通りであり且つGfがヨウ素又は臭素原子である化合物を例えばZn(CN)₂のようなシアン化物塩で処理することによって調製することができる。この反応は、例えばジメチルホルムアミドのような極性非プロトン性溶媒中で80～150の範囲の温度において実施することができる。この反応は、例えばPd₂(dba)₃のようなパラジウム錯体誘導体の存在下において実施することができる。

20

【化17】



II.1.1.2.1

II.1.1.2

30

反応式B. 1. 1. 2

【0058】

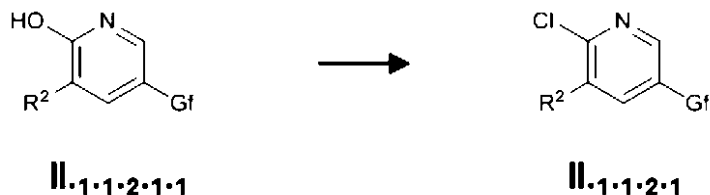
B. 1. 1. 2. 1) 一般式II.1.1.2.1の化合物の調製

【0059】

一般式II.1.1.2.1の化合物は、下記の反応式B. 1. 1. 2. 1に示したように調製することができる。一般式II.1.1.2.1においてR²が上で定義した通りであり且つGfがヨウ素又は臭素原子である化合物は、一般式II.1.1.2.1.1においてR²が上で定義した通りであり且つGfがヨウ素又は臭素原子である化合物を例えばPOCl₃等の塩素化剤で処理することによって調製することができる。この反応は、100～150の範囲の温度において実施することができる。

40

【化 18】

反応式B. 1. 1. 2. 1

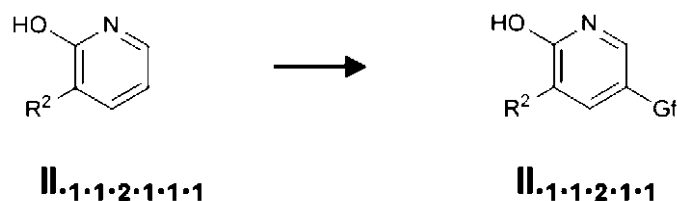
【0060】

B. 1. 1. 2. 1. 1) 一般式II.1.1.2.1.1の化合物の調製

【0061】

一般式II.1.1.2.1.1の化合物は、下記の反応式B. 1. 1. 2. 1. 1に示したように調製することができる。一般式II.1.1.2.1.1において R^2 が上で定義した通りであり且つGfがヨウ素又は臭素原子である化合物は、商品として入手できる3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-オールのような一般式II.1.1.2.1.1.1において R^2 が上で定義した通りである化合物を例えばN-ヨードスクシンイミドのようなハロゲン化剤で処理することによって調製することができる。この反応は、例えばジメチルホルムアミド又はアセトニトリルのような非プロトン性極性中で50～130の範囲の温度において実施することができる。

【化 19】

反応式B. 1. 1. 2. 1. 1

【0062】

B. 1. 2) 一般式II.1.2のヒダントインの調製

【0063】

一般式I.1.2において R^3 が上で定義した通りである商品として入手できないヒダントインは、文献(例えばJ. Med. Chem. 1984, 27 (12), 1663-8)に記載された方法に従って調製することができる。

【0064】

B. 2) 一般式II.2の化合物の調製

【0065】

上記の一般式II.2の化合物は、下記の反応式B. 2に示したように調製することができる。式II.2において R^1 、 R^2 、 R^3 及びXが上で定義した通りである化合物は、一般式II.1において R^1 、 R^2 、 R^3 及びXが上で定義した通りである化合物を過剰量の(Z)-1,4-ジクロロ-2-ブテンによってN-アルキル化することによって調製することができる。この反応は、15～35の範囲の温度において実施することができる。例えば、この反応は室温において実施することができる。この反応は、例えばアセトニトリル、ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフランのような非プロトン性溶媒中で実施することができる。この反応は、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 NaH 若しくは KH 等の無機塩基又は例えばトリエチルアミンのような第3アミン等の有機塩基の存在下で実施することができる。

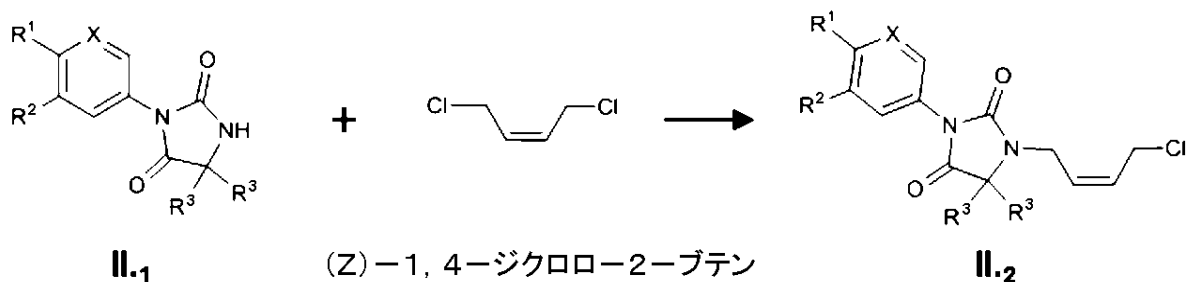
10

20

30

40

【化20】



反応式B. 2

10

【0066】

B. 3) 一般式II.3の化合物の調製

【0067】

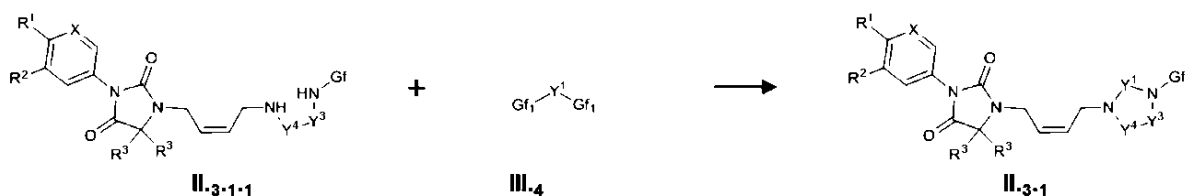
B. 3.1) 一般式II.3.1の化合物の調製

【0068】

一般式II.3.1の化合物は、前記の一般式II.3の化合物の下位分類である。一般式II.3.1の化合物は、下記の反応式B. 3.1に示したように調製することができる。式II.3.1において R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 Y^3 及び Y^4 が上で定義した通りであり且つ Gf が例えばt-ブチルオキシカルボニル基のような保護基又は水素原子である化合物は、一般式II.3.1.1において R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 Y^3 、 Y^4 及び Gf が上で定義した通りである化合物と一般式III.4において Y^1 がカルボニル又はスルホニル基であり且つ Gf_1 が脱離基、例えば塩素原子、イミダゾリル基又は NH_2 である化合物との間の反応によって調製することができる。この反応は、例えばジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン又はアセトニトリル等の非プロトン性溶媒中で、0～100の範囲の温度、例えば室温において、実施することができる。この反応は、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 NaH 若しくは KH 等の無機塩基又は例えばトリエチルアミン若しくはピリジンのような第3アミン等の有機塩基の存在下において実施することができる。

20

【化21】



反応式B. 3. 1

30

【0069】

B. 3.1.1) 一般式II.3.1.1の化合物の調製

【0070】

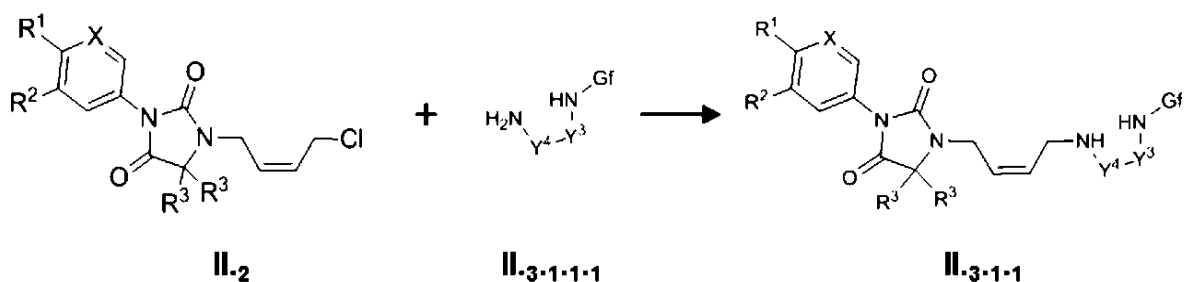
一般式II.3.1.1の化合物は、下記の反応式B. 3.1.1に示したように調製することができる。一般式II.3.1.1において R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 Y^3 及び Y^4 が上で定義した通りであり且つ Gf がt-ブチルオキシカルボニル基又は水素原子である化合物は、一般式II.3.1.1.1において Y^3 及び Y^4 が上で定義した通りであり且つ Gf がt-ブチルオキシカルボニル基又は水素原子である化合物を一般式II.2において R^1 、 R^2 、 R^3 及び X が上で定義した通りである化合物によってアルキル化することによって調製することができる。この反応は、15～35の範囲の温度において実施することができる。例えば、この反応は室温において実施することができる。この反応は、例えばアセトニトリル、ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフラン等の非プロトン性溶媒中で実施することができる。この反応は、 K_2CO_3 や Na_2CO_3 、 NaH 、 KH 等の無機塩基又は例えばトリエチルアミ

40

50

ンのような第3アミン等の有機塩基の存在下で実施することができる。

【化22】



10

反応式B. 3. 1. 1

【0071】

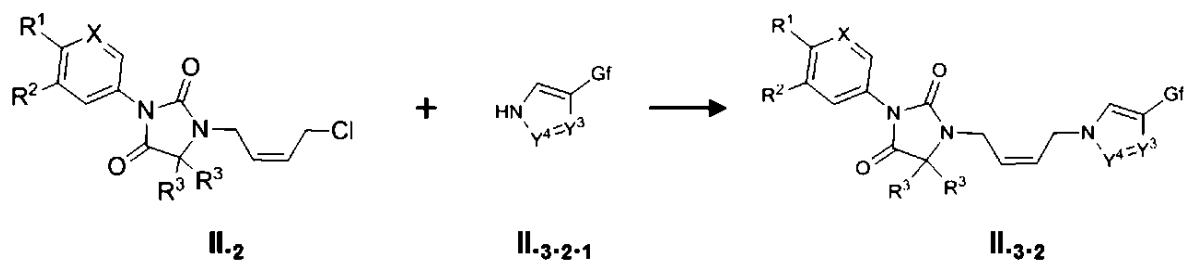
B. 3. 2) 一般式II.3.2の化合物の調製

【0072】

一般式II.3.2の化合物は、上記の一般式II.3の化合物の下位分類である。一般式II.3.2の化合物は、下記の反応式B. 3. 2に示したように調製することができる。一般式II.3.2において R^1 、 R^2 、 R^3 、 X が上で定義した通りであり且つ Y^3 及び Y^4 が炭素原子又は窒素原子である化合物は、一般式II.3.2.1において Y^3 及び Y^4 が炭素原子又は窒素原子であり且つ Gf が例えばハロゲン原子等の脱離基である化合物を一般式II.2において R^1 、 R^2 、 R^3 及び X が上で定義した通りである化合物によってアルキル化することによって調製することができる。この反応は、15～35の範囲の温度において実施することができる。この反応は、例えばアセトニトリル、ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフラン等の非プロトン性溶媒中で実施することができる。この反応は、 K_2CO_3 や Na_2CO_3 、 NaH 、 KH 等の無機塩基又は例えばトリエチルアミンのような第3アミン等の有機塩基の存在下で実施することができる。

20

【化23】



30

反応式B. 3. 2

【0073】

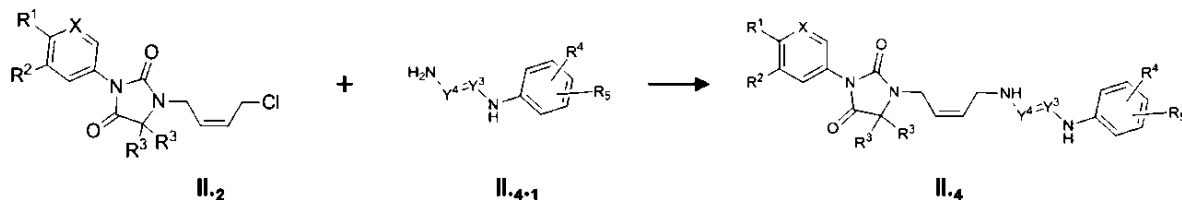
B. 4) 一般式II.4の化合物の調製

【0074】

一般式II.4の化合物は、下記の反応式B. 4に示したように調製することができる。一般式II.4において R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 Y^3 及び Y^4 が上で定義した通りである化合物は、一般式II.4.1において Y^3 及び Y^4 が上で定義した通りである化合物を一般式II.2において R^1 、 R^2 、 R^3 及び X が上で定義した通りである化合物によってアルキル化することによって調製することができる。この反応は、15～35の範囲の温度において実施することができる。この反応は、例えばアセトニトリル、ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフラン等の非プロトン性溶媒中で実施することができる。この反応は、 K_2CO_3 や Na_2CO_3 、 NaH 、 KH 等の無機塩基又は例えばトリエチルアミンのような第3アミン等の有機塩基の存在下で実施することができる。

40

【化 2 4】

反応式B. 4

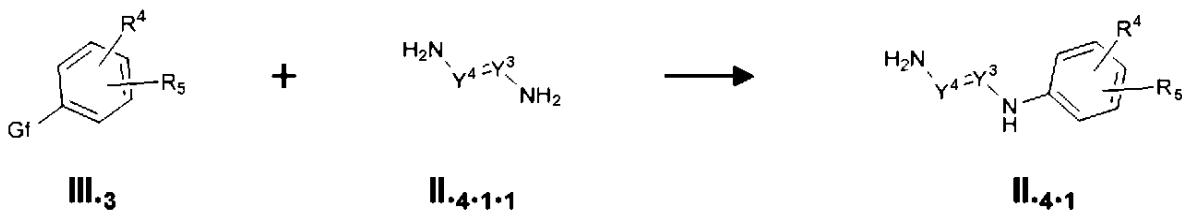
【 0 0 7 5 】

B . 4 . 1) 一般式II.4.1の化合物の調製

【 0 0 7 6 】

一般式II.4.1の化合物は、下記の反応式B . 4 . 1 に示したように調製することができる。一般式II.4.1において R^4 、 R^5 、 Y^3 及び Y^4 が上で定義した通りである化合物は、一般式II.4.1.1において Y^3 及び Y^4 が上で定義した通りである化合物と一般式III.3において R^4 及び R^5 が上で定義した通りであり且つGfが例えばハロゲン原子等の脱離基である化合物とを反応させることによって調製することができる。この反応は、15～35の範囲の温度において実施することができる。この反応は、例えばアセトニトリル、ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフラン等の非プロトン性溶媒中で実施することができる。この反応は、 K_2CO_3 や Na_2CO_3 、 NaH 、 KH 等の無機塩基又は例えばトリエチルアミンのような第3アミン等の有機塩基の存在下で実施することができる。

【化 2 5】

反応式B. 4. 1

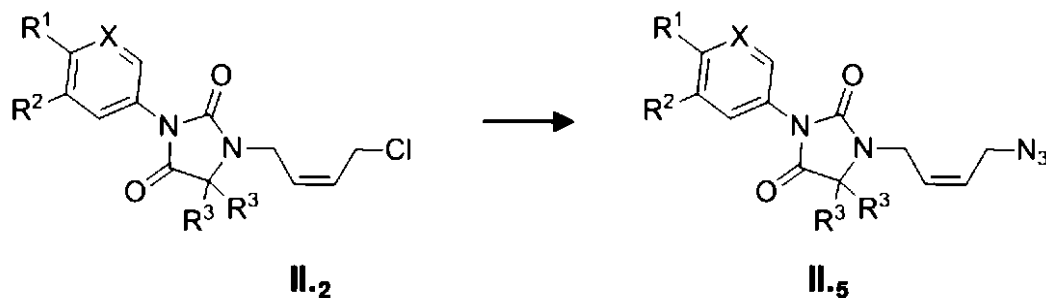
【 0 0 7 7 】

B . 5) 一般式II.5の化合物の調製

【 0 0 7 8 】

一般式II.5の化合物は、下記の反応式B . 5 に示したように調製することができる。一般式II.5において R^1 、 R^2 、 R^3 及びXが上で定義した通りである化合物は、一般式II.2において R^1 、 R^2 、 R^3 及びXが上で定義した通りである化合物と例えばナトリウムアジド塩等のアジド塩とを反応させることによって調製することができる。この反応は、0～50の範囲の温度、例えば室温において、実施することができる。この反応は、例えばアセトニトリル、ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフラン等の非プロトン性極性溶媒中で実施することができる。

【化 2 6】

反応式B. 5

【 0 0 7 9】

C) 一般式IIIの化合物の調製

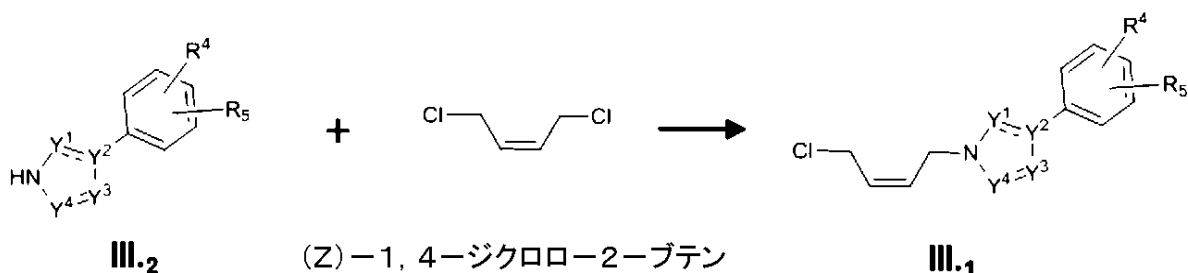
【 0 0 8 0】

C. 1) 一般式III.1の化合物の調製

【 0 0 8 1】

一般式III.1の化合物は、下記の反応式C. 1に示したように調製することができる。一般式III.1において R^4 、 R^5 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及び Y^4 が上で定義した通りである化合物は、一般式III.2において R^4 、 R^5 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及び Y^4 が上で定義した通りである化合物を過剰量の(Z)-1,4-ジクロロ-2-ブテンによってN-アルキル化することによって調製することができる。この反応は、15～35の範囲の温度において実施することができる。例えば、この反応は室温において実施することができる。この反応は、例えばアセトニトリル、ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフランのような非プロトン性溶媒中で実施することができる。この反応は、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 NaH 若しくは KH 等の無機塩基又は例えばトリエチルアミンのような第3アミン等の有機塩基の存在下で実施することができる。

【化 2 7】

反応式C. 1

【 0 0 8 2】

C. 2) 一般式III.2の化合物の調製

【 0 0 8 3】

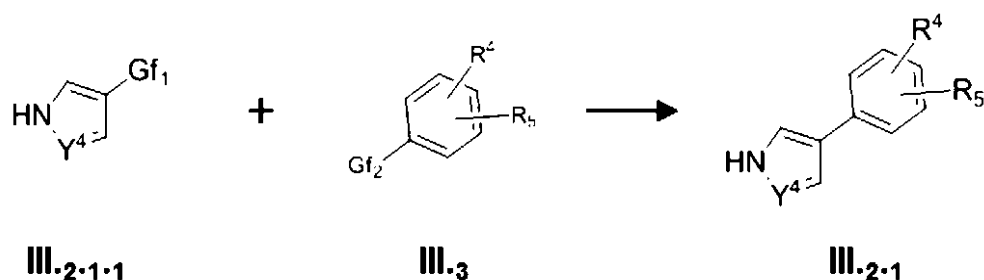
C. 2. 1) 一般式III.2.1の化合物の調製

【 0 0 8 4】

iii. 一般式III.2.1の化合物は、上記の一般式III.2の化合物の下位分類である。一般式III.2.1の化合物は、下記の反応式C. 2. 1に示したように調製することができる。一般式III.2.1において R^4 、 R^5 及び Y^4 が上で定義した通りである化合物は、一般式III.2.1.1において Y^4 が上で定義した通りであり且つ Gf_1 がボロン酸エステルである化合物と一般式III.3において R^4 及び R^5 が上で定義した通りであり且つ Gf_2 がハロゲン原子である化合物との間の反応によって調製することができる。この反応は、例えばジオキサン等の非プロトン性溶媒中で、例えば $Pd(PPh_3)_4$ 等のパラジウム錯体のような触媒及び例えば K_2CO_3 のような無機塩基の存在下で、70～120の範囲の温度において実施する

ことができる。

【化 2 8】



10

反応式C. 2. 1

【0085】

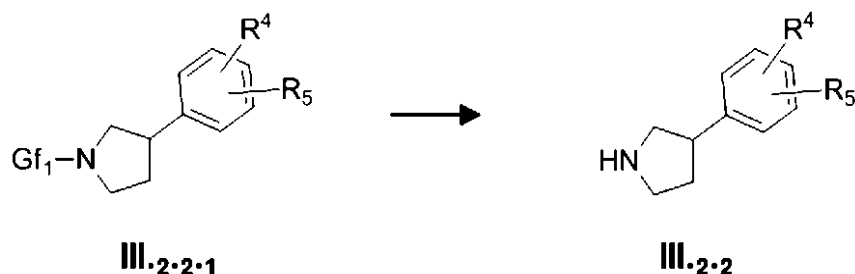
C. 2. 2) 一般式III.2.2の化合物の調製

【0086】

一般式III.2.2の化合物は、上記の一般式III.2の化合物の下位分類である。一般式III.2.2の化合物は、下記の反応式C. 2. 2に示したように調製することができる。一般式III.2.2においてR⁴及びR⁵が上記の通りである化合物は、一般式III.2.2.1においてR⁴及びR⁵が上記の通りであり且つGf₁が例えばt-ブチルオキシカルボニル基のような保護基である化合物を脱保護することによって調製することができる。可能な保護基及び方法のさらなる例については、Greene's Protective Groups in Organic Synthesisを参照されたい。

20

【化 2 9】



30

反応式C. 2. 2

【0087】

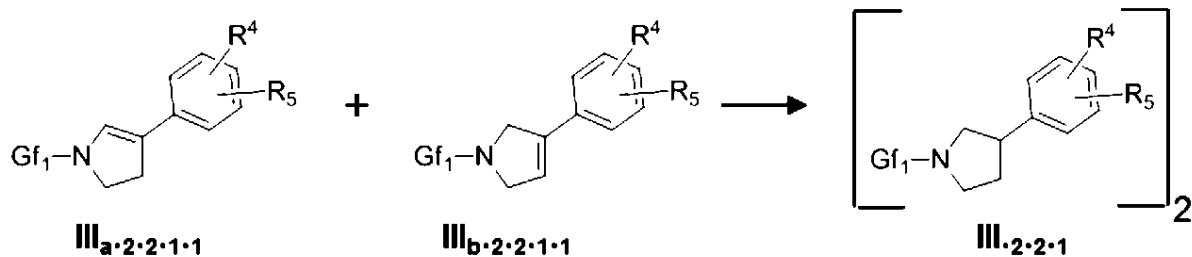
C. 2. 2. 1) 一般式III.2.2.1の化合物の調製

【0088】

一般式III.2.2.1の化合物は、下記の反応式C. 2. 2. 1に示したように調製することができる。一般式III.2.2.1においてR⁴及びR⁵が上で定義した通りであり且つGf₁が例えばt-ブチルオキシカルボニル基のような保護基である化合物は、一般式III.a.2.2.1.1及びIII.b.2.2.1.1においてR⁴及びR⁵が上で定義した通りであり且つGf₁がt-ブチルオキシカルボニル基のような保護基である化合物の混合物を還元することによって調製することができる。この反応は、例えばTHFのような溶媒中で、水素雰囲気下で且つ例えばパラジウム炭素のような触媒の存在下で実施することができる。

40

【化 3 0】



反応式C. 2. 2. 1

10

【0089】

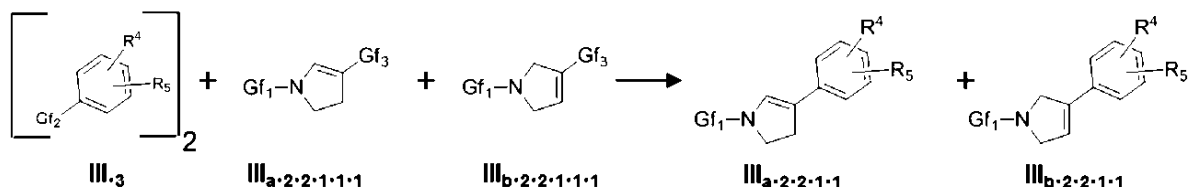
C. 2. 2. 1. 1) 一般式III_{a.2.2.1.1}及びIII_{b.2.2.1.1}の化合物の調製

【0090】

一般式III_{a.2.2.1.1}及びIII_{b.2.2.1.1}の化合物は、下記の反応式C. 2. 2. 1. 1に示したように調製することができる。一般式III_{a.2.2.1.1}及びIII_{b.2.2.1.1}においてR⁴及びR⁵が上で定義した通りであり且つGf₁がt-ブチルオキシカルボニル基のような保護基である化合物は、2当量の一般式III₃においてR⁴及びR⁵が上で定義した通りであり且つGf₂がハロゲン原子である化合物と一般式III_{a.2.2.1.1}及びIII_{b.2.2.1.1}においてGf₁がt-ブチルオキシカルボニル基のような保護基であり且つGf₃がボロン酸エステルである化合物の混合物とを反応させることによって調製することができる。この反応は、例えばジオキサン等の非プロトン性溶媒中で、例えばPd(PPh₃)₄等のパラジウム錯体のような触媒及び例えばK₂CO₃のような無機塩基の存在下で、70～120の範囲の温度において実施することができる。

20

【化 3 1】



反応式C. 2. 2. 1. 1

30

【0091】

C. 2. 2. 1. 1. 1) 一般式III_{a.2.2.1.1.1}及びIII_{b.2.2.1.1.1}の化合物の調製

【0092】

一般式III_{a.2.2.1.1.1}及びIII_{b.2.2.1.1.1}の化合物は、下記の反応式C. 2. 2. 1. 1. 1に示したように調製することができる。一般式III_{a.2.2.1.1.1}及びIII_{b.2.2.1.1.1}においてGf₁がt-ブチルオキシカルボニル基のような保護基であり且つGf₃がボロン酸エステルである化合物は、一般式III_{a.2.2.1.1.1}及びIII_{b.2.2.1.1.1}においてGf₁がt-ブチルオキシカルボニル基のような保護基であり且つGf₂例えばトリフルオロメチルスルホニルオキシ基のような脱離基である化合物と、例えば4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビス(1, 3, 2-ジオキサボロラン)のようなボリル化剤とを反応させることによって調製することができる。この反応は、1, 4-ジオキサンのような非プロトン性溶媒中で50～120の範囲の温度において実施することができる。この反応は、例えばPd(dppf)₂Cl₂のような触媒及び例えば酢酸カリウムのような無機塩基の存在下で実施される。

40

【化 3 2】

反応式C. 2. 2. 1. 1. 1

【0093】

C. 2. 2. 1. 1. 1. 1) 一般式 $\text{III}_{a \cdot 2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1}$ 及び $\text{III}_{b \cdot 2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1}$ の化合物の調製

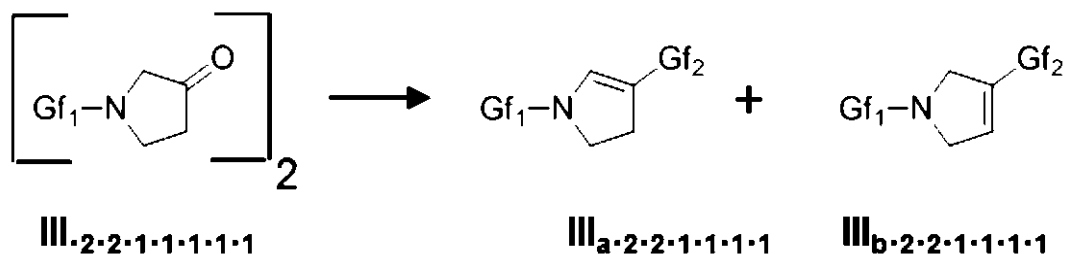
10

【0094】

一般式 $\text{III}_{a \cdot 2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1}$ 及び $\text{III}_{b \cdot 2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1}$ の化合物は、下記の反応式 C. 2. 2. 1. 1. 1. 1 に示したように調製することができる。一般式 $\text{III}_{a \cdot 2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1}$ 及び $\text{III}_{b \cdot 2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1}$ において Gf_1 が t -ブチルオキシカルボニル基のような保護基であり且つ Gf_2 が例えばトリフルオロメチルスルホニルオキシ基のような脱離基である化合物は、一般式 $\text{III}_{a \cdot 2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1}$ において Gf_1 が保護基である化合物から、脱離基中のケトンを変化させることができるすべての方法によって、例えば N -フェニルビス(トリフルオロメタンスルホニイミド)と反応させることによって、調製することができる。この反応は、例えば THF のような非プロトン性溶媒中で、 $-78 \sim$ 室温の範囲の温度において実施することができる。この反応は、例えばリチウムビス(トリメチルシリル)アミドのような塩基の存在下で実施することができる。

20

【化 3 3】



30

反応式C. 2. 2. 1. 1. 1. 1

【0095】

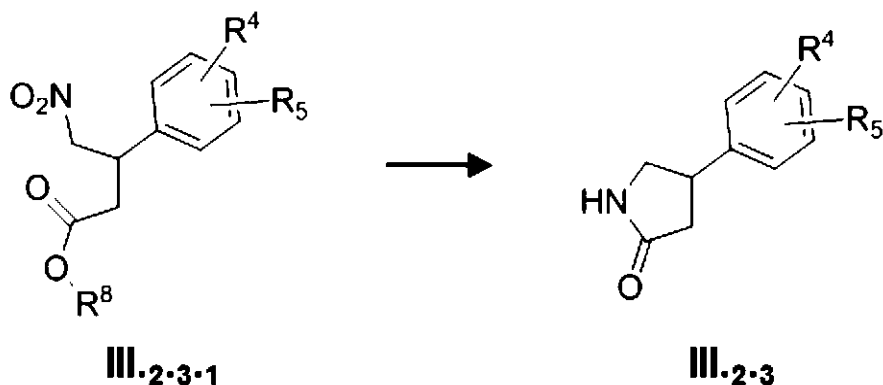
C. 2. 3) 一般式 $\text{III}_{2 \cdot 3}$ の化合物の調製

【0096】

一般式 $\text{III}_{2 \cdot 3}$ の化合物は、上記の一般式 $\text{III}_{2 \cdot 2}$ の化合物の下位分類である。一般式 $\text{III}_{2 \cdot 3}$ の化合物は、下記の反応式 C. 2. 3 に示したように調製することができる。一般式 $\text{III}_{2 \cdot 3}$ において R^4 及び R^5 が上で定義した通りである化合物は、一般式 $\text{III}_{2 \cdot 3 \cdot 1}$ において R^4 及び R^5 が上で定義した通りであり且つ R^8 が例えばメチル又はエチル基のようなアルキル基である化合物を、例えば酢酸のような溶媒中で例えば水素又は鉄のような還元剤によって還元し且つ環化させることによって調製することができる。

40

【化 3 4】



10

反応式C. 2. 3

【0097】

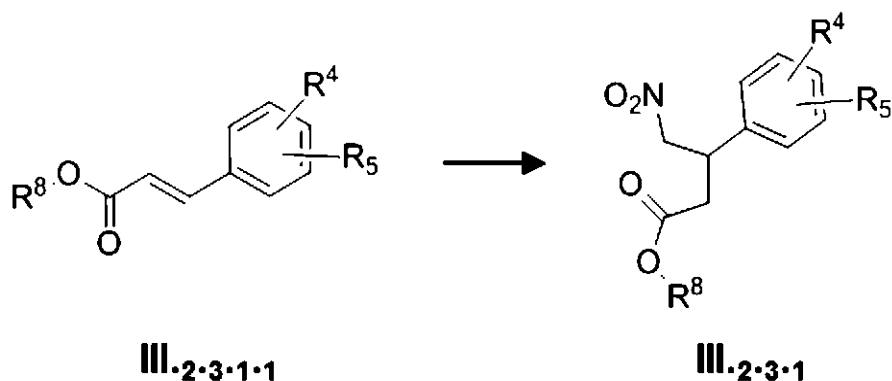
C. 2. 3. 1) 一般式III.2.3.1の化合物の調製

【0098】

一般式III.2.3.1の化合物は、下記の反応式C. 2. 3. 1に示したように調製することができる。一般式III.2.3.1においてR⁴及びR⁵が上で定義した通りであり且つR⁸が例えばメチル又はエチル基のようなアルキル基である化合物は、一般式III.2.3.1.1においてR⁴及びR⁵が上で定義した通りであり且つR⁸が例えばメチル又はエチル基のようなアルキル基である化合物をニトロメタンによってアルキル化することによって調製することができる。この反応は、非プロトン性溶媒中で又は直接的にニトロメタン中で、例えば1, 8 - ジアザビシクロ[5.4.0]-7 - ウンデセンのような塩基の存在下で実施することができる。

20

【化 3 5】



30

反応式C. 2. 3. 1

【0099】

C. 2. 3. 1. 1) 一般式III.2.3.1.1の化合物の調製

【0100】

一般式III.2.3.1.1の化合物は、下記の反応式C. 2. 3. 1. 1に示したように調製することができる。一般式III.2.3.1.1においてR⁴及びR⁵が上で定義した通りであり且つR⁸が例えばメチル又はエチル基のようなアルキル基である化合物は、一般式III.2.3.1.1.1においてR⁸が例えばメチル又はエチル基のようなアルキル基である化合物と一般式III.2.3.1.1.1においてR⁴及びR⁵が上で定義した通りであり且つGf₁がハロゲン原子である化合物とを反応させることによって調製することができる。この反応は、例えばジメチルホルムアミドのような非プロトン性極性溶媒中で、例えば酢酸カリウムのような塩基の存在下で、例えば酢酸パラジウムのようなパラジウム触媒の存在下で実施することができる。

40

50

$$\text{III.2.3.1.1.1} + \text{III.3} \rightarrow \text{III.2.3.1.1}$$

反応式C. 2. 3. 1. 1

10

C . 2 . 4) 一般式III.2.4の化合物の調製

一般式III.2.4の化合物は、上記の一般式III.2の化合物の下位分類である。一般式III.2.4の化合物は、下記の反応式C.2.4に示したように調製することができる。一般式III.2.4においてR⁴及びR⁵が上で定義した通りである化合物は、一般式III.2.4.1においてR⁴及びR⁵が上で定義した通りであり且つGf₁がt-ブチルオキシカルボニル基のような保護基である化合物を脱保護することによって調製することができる。可能な保護基及び方法のさらなる例については、Greene's Protective Groups in Organic Synthesisを参照されたい。

20

III.2.4.1

III.2.4

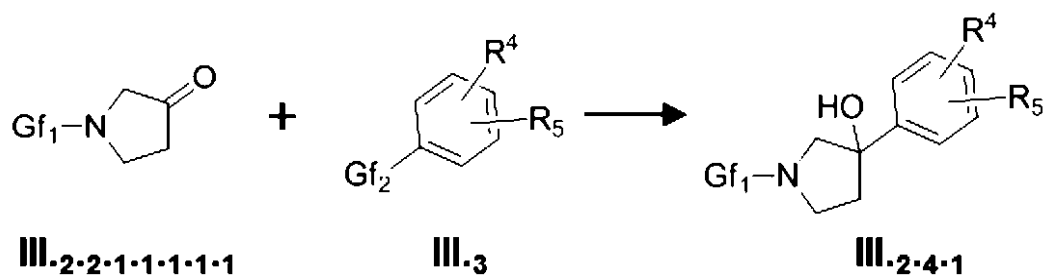
反応式C. 2. 4

C . 2 . 4 . 1) 一般式III_{2.4.1}の化合物の調製

一般式III.2.4.1の化合物は、下記の反応式C.2.4.1に示したように調製することができる。一般式III.2.4.1においてR⁴及びR⁵が上で定義した通りである化合物は、一般式III.2.2.1.1.1.1.1.1においてGf₁がt-ブチルオキシカルボニル基のような保護基である化合物を、一般式III.3においてR⁴及びR⁵が上で定義した通りであり且つGf₁がt-ブチルオキシカルボニル基のような保護基であり且つGf₂がハロゲン原子である化合物によって-ヒドロキシアルキル化することによって調製することができる。この反応は、例えばTHFのような非プロトン性溶媒中で、-50～室温の範囲の温度において実施することができる。この反応は、例えばブチルリチウムのような強塩基の存在下で実施することができる。

40

【化 3 8】



反応式C. 2. 4. 1

10

【0105】

C. 3) 一般式III.3の化合物の調製

【0106】

一般式III.3の化合物は、4 - ヨード - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリルのように商品として入手可能であり、又はB. 1. 1. 1の一般式II.1.1.1の化合物の合成について記載した手順に従って調製することができる。

【0107】

C. 4) 一般式III.4の化合物の調製

【0108】

一般式III.4の化合物は、例えばジ - (1H - イミダゾール - 1 - イル) メタノン、ホスゲン又は硫酸ジアミドのように商品として入手可能である。

20

【0109】

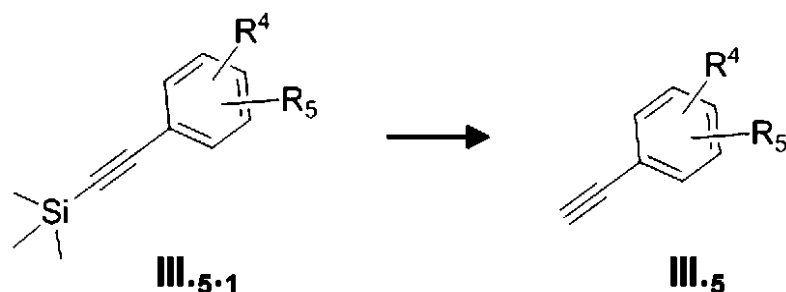
C. 5) 一般式III.5の化合物の調製

【0110】

一般式III.5の化合物は、下記の反応式C. 5に示したように調製することができる。一般式III.5においてR⁴及びR⁵が上で定義した通りである化合物は、一般式III.5.1の化合物を脱保護することによって調製することができる。この反応は、例えばメタノールのような極性プロトン性溶媒中で炭酸カリウムのような無機塩基の存在下で実施することができる。この反応は、0 ~ 50 の範囲の温度、例えば室温において、実施することができる。

30

【化 3 9】



反応式C. 5

40

【0111】

C. 5. 1) 一般式III.5.1の化合物の調製

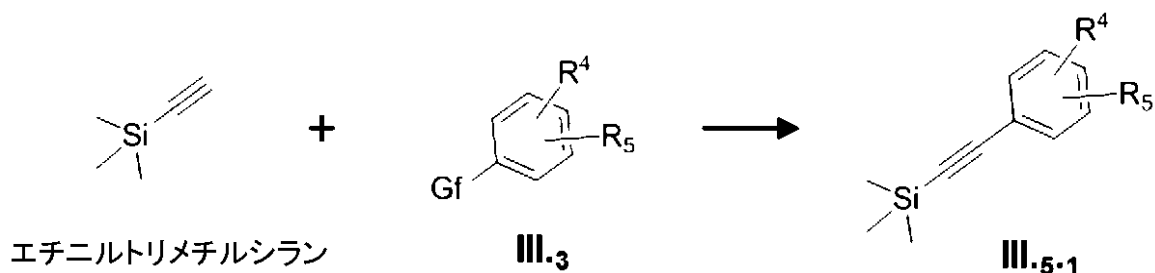
【0112】

一般式III.5.1の化合物は、下記の反応式C. 5. 1に示したように調製することができる。一般式III.5.1においてR⁴及びR⁵が上で定義した通りである化合物は、一般式III.3においてR⁴及びR⁵が上で定義した通りであり且つGfがハロゲン原子である化合物をエチルトリメチルシランによってアルキル化することによって調製することができる。この反応は、例えばPdCl₂(Ph₃)₂のようなパラジウム触媒及び例えばヨウ化銅のよ

50

うな銅塩及び例えばトリエチルアミンのような塩基の存在下で実施することができる。この反応は、例えばテトラヒドロフランのような非プロトン性極性溶媒中で実施することができる。

【化 4 0】



10

反応式C. 5. 1

【0113】

本発明の主題はまた、増殖性疾患、特に癌、特にホルモン依存性の癌又はアンドロゲン受容体を発現する癌、又は前立腺癌及び乳癌、特に前立腺癌を処置することが意図される医薬を調製するために、本発明に従う式 (I) の化合物を使用することにもある。

【0114】

製薬組成物は、固体の形、例えば粉剤、顆粒、錠剤、ゼラチンカプセルの形にあることができる。好適な固体状担体としては、例えばリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖類、ラクトース、デキストリン、デンプン、ゼラチン、セルロース、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリジン及びワックスが挙げられる。

20

【0115】

本発明の化合物を含有させた製薬組成物はまた、液体の形、例えば溶液、乳剤、懸濁液又はシロップの形にあることもできる。好適な液状担体としては、例えば水、グリセロール若しくはグリコールのような有機溶剤、並びにそれらの様々な割合の混合物、製薬上許容できる油や脂肪に加えた水を挙げることができる。無菌液体組成物を筋肉内、腹腔内又は皮下注射用に用いることができ、また、静脈内ルートによって無菌組成物を投与すること

30

【0116】

本明細書において用いられるすべての技術用語及び科学用語は、当業者に周知の意味を持つ。さらに、すべての特許 (又は特許出願) 及びその他の文献は、参考としてここに取り入れられる。

【実施例】

【0117】

実験の部

【0118】

変数 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 及び X の定義に従って、本発明に従う化合物を上記の様々な方法に従って調製することができる。

40

【0119】

例 1 ~ 22 の NMR 分析は、400 MHz Bruker-Avance II 分光計で実施した。

【0120】

実施例は、上記の手順を例示するために示されたものであり、いかなる場合にも本発明の範囲の限定とみなすべきではない。

【0121】

下記の化合物及び実施例の命名法について用いた用語は、IUPAC 技術用語である。

【0122】

実施例 1 : (Z) - 4 - (3 - (4 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)

50

フェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

【0123】

工程 A . 4 - (4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

D M F (5 0 0 m L) 中、4 - ヨード - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (5 1 g 、 1 7 1 . 7 m m o l) および Cu_2O (2 4 . 5 g 、 1 7 2 m m o l) の混合物に、5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン (3 3 g 、 2 5 5 m m o l) を加えた。この混合物を 1 5 0 で 1 2 時間加熱し、室温まで冷却した。この反応混合物をセライトパッドで濾過した。濾液を減圧下で約 5 0 m L に濃縮した。残渣を氷水 (8 0 0 m L) に注ぎ、室温で 3 0 分間攪拌した。この混合物に 2 8 % アンモニア水溶液 (6 0 m L) を加え、得られた青色の懸濁液を 0 . 5 時間攪拌した。沈澱固体を濾取し、T H F (5 0 m L) で洗浄し、4 - (4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリルをパールホワイトの固体として得た (5 0 g 、 9 8 %) 。 L C M S (E S I) m / z : 2 9 8 [M + H] ⁺。

10

【0124】

工程 B . (Z) - 4 - (3 - (4 - クロロ - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

20

2 5 にて、 CH_3CN (5 0 0 m L) 中、4 - (4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (5 0 g 、 1 6 8 . 4 m m o l) および CS_2CO_3 (1 1 0 g 、 3 3 6 . 7 m m o l) の混合物に、 CH_3CN (2 0 0 m L) 中、(Z) - 1 , 4 - ジクロロ - 2 - ブテン (1 0 4 g 、 8 4 2 m m o l) の溶液を滴下し、7 5 で 2 時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、濾過した。このケーキを CH_3CN (5 0 m L) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、溶離溶媒として E t O A c / 石油エーテル (1 : 1 0) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、(Z) - 4 - (3 - (4 - クロロ - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリルを白色固体として得た (3 9 g 、 6 0 %) 。 L C M S (E S I) m / z : 3 8 6 [M + H] ⁺。

30

【0125】

工程 C . 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

窒素下、1 , 4 - ジオキサン (1 0 m L) 中、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) - 1 H - ピラゾール (C A S : 2 6 9 4 1 0 - 0 8 - 4 , S i g m a - A l d r i c h) (3 0 0 m g 、 1 . 5 5 m m o l) 、4 - ヨード - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (3 0 0 m g 、 1 . 0 1 m m o l) 、 $Pd(PPh_3)_4$ (1 8 . 6 m g 、 0 . 0 1 6 m m o l) 、 K_2CO_3 (8 9 1 m g 、 6 . 4 6 m m o l) 、および水 (2 m L) の混合物を 9 0 で一晩加熱した。この反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、溶離溶媒として石油エーテル : E t O A c (1 : 1) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリルを白色固体として得た (2 0 3 m g 、 8 4 %) 。 L C M S (E S I) m / z : 2 3 8 . 1 [M + H] ⁺。

40

【0126】

工程 D . (Z) - 4 - (3 - (4 - (4 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

D M F (3 m L) 中、4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)

50

ル)ベンゾニトリル(110mg、0.46mmol)、(Z)-4-(3-(4-クロロ-2-ブテン-1-イル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(177mg、0.46mmol)、および K_2CO_3 (127mg、0.92mmol)の混合物を60 で一晩撹拌した。この反応混合物をEtOAc(20mL)で希釈し、 H_2O (20mL×3)で洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離溶媒として石油エーテル:EtOAc(2:1)を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、(Z)-4-(3-(4-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-ブテン-1-イル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルを白色固体として得た(54.6mg、20.3%)。 1H NMR(500MHz, $CDCl_3$) (ppm) 8.15(d, J = 2.0Hz, 1H)、8.01(dd, J = 8.0および2.0Hz, 1H)、7.94-7.92(m, 2H)、7.88(s, 1H)、7.81-7.79(m, 2H)、7.72(dd, J = 8.5および1.5Hz, 1H)、5.96-5.91(m, 1H)、5.80-5.75(m, 1H)、5.04(d, J = 6.5Hz, 2H)、4.19(d, J = 6.5Hz, 2H)、1.59(s, 6H); LCMS(ESI) m/z: 587.2 [M+H]⁺。

【0127】

実施例2: (Z)-4-(1-(4-(5,5-ジメチル-3-(4-(メチルスルホニル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-ブテン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

【0128】

工程A. (4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)(メチル)スルファン DMF(20mL)中、4-ブロモ-1-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(5.81g、23.9mmol)およびナトリウムメタンチオラート(25%水溶液、9.7mL、31.1mmol)の混合物を50 で2時間撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、水(120mL)を加え、得られた混合物をEtOAc(50mL×3)で抽出した。抽出液を合わせ、ブライン(50mL×2)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、(4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)(メチル)スルファンを黄色オイルとして得(6.09g、94%)、これをそれ以上精製せずに次の工程で使用した。

【0129】

工程B. 4-ブロモ-1-(メチルスルホニル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン MeOH/ H_2O (50mL/50mL)中、(4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)(メチル)スルファン(5g、18.4mmol)およびオキソン(33.7g、55.2mmol)の混合物を40 で一晩撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮してMeOHを除去した。得られた水性混合物をEtOAc(40mL×3)で抽出した。抽出液を合わせ、ブライン(50mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離溶媒として石油エーテル:EtOAc(3:2)を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、4-ブロモ-1-(メチルスルホニル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンを白色固体として得(4.35g、78%)、これをそれ以上精製せずに次の工程に使用した。LCMS(ESI) m/z: 303.0 [M+H]⁺。

【0130】

工程C. 5,5-ジメチル-3-(4-(メチルスルホニル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

DMF(8mL)中、4-ブロモ-1-(メチルスルホニル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(3.03g、10mmol)、5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(1.41g、11mmol)、および Cu_2O (1.76g、12.3mmol)

o 1) の混合物を 145 で一晩加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾液を水 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (25 mL × 3) で抽出した。抽出液を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、5, 5 - ジメチル - 3 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾリジン - 2, 4 - ジオンをパールホワイトの固体として得 (2.92 g、83%)、これをそれ以上精製せずに次の工程に使用した。LCMS (ESI) m/z : 351.1 [M + H]⁺。

【0131】

工程 D : (Z) - 1 - (4 - クロロ - 2 - ブテン - 1 - イル) - 5, 5 - ジメチル - 3 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

10

MeCN (10 mL) 中、5, 5 - ジメチル - 3 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (2.1 g、6.0 mmol)、(Z) - 1, 4 - ジクロロ - 2 - ブテン (3.72 g、30 mmol)、および Cs₂CO₃ (2.93 g、9.0 mmol) の混合物を 80 で 3 時間加熱した。この混合物を室温まで冷却した後、水 (30 mL) を加え、得られた混合物を EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。抽出液を合わせ、ブライン (50 mL × 2) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離溶媒として石油エーテル : EtOAc (1 : 1) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、(Z) - 1 - (4 - クロロ - 2 - ブテン - 1 - イル) - 5, 5 - ジメチル - 3 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾリジン - 2, 4 - ジオンを黄色固体として得た (1.87 g、71%)。LCMS (ESI) m/z : 439.1 [M + H]⁺。

20

【0132】

工程 E : (Z) - 4 - (1 - (4 - (5, 5 - ジメチル - 3 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル

DMF (2 mL) 中、(Z) - 1 - (4 - クロロ - 2 - ブテン - 1 - イル) - 5, 5 - ジメチル - 3 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (370 mg、0.86 mmol)、4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル [実施例 1、工程 C] (200 mg、0.86 mmol)、および K₂CO₃ (360 mg、2.58 mmol) の混合物を 60 で一晩加熱した。この反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製し、(Z) - 4 - (1 - (4 - (5, 5 - ジメチル - 3 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリルを白色固体として得た (100 mg、19%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) (ppm) 8.62 (s, 1H)、8.37 (d, J = 9 Hz, 1H)、8.23 (m, 2H)、8.16 (s, 1H)、8.12 (m, 3H)、5.78 (m, 2H)、5.03 (d, J = 6 Hz, 2H)、4.24 (d, J = 5.5 Hz, 2H)、3.35 (s, 3H)、1.51 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z : 640.2 [M + H]⁺。

30

40

【0133】

実施例 3 : (Z) - 5, 5 - ジメチル - 3 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 - (4 - (4 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

【0134】

工程 A : 4 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1

50

H - ピラゾール

1, 4 - ジオキサン (10 mL) 中、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) - 1 H - ピラゾール (300 mg、1.55 mmol)、4 - ブロモ - 1 - (メチルスルホニル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (300 mg、0.99 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (18.6 mg、0.016 mmol)、K₂CO₃ (891 g、6.46 mmol)、および水 (2 mL) の混合物を窒素下、90 で一晩加熱した。この反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、溶離溶媒として石油エーテル：EtOAc (1：1) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、4 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - ピラゾールを白色粉末として得た (190 mg、66%)。LCMS (ESI) m/z：291.1 [M + H]⁺。

10

【0135】

工程 B. (Z) - 5, 5 - ジメチル - 3 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 - (4 - (4 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

DMF (2 mL) 中、4 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - ピラゾール (190 mg、0.66 mmol)、(Z) - 1 - (4 - クロロ - 2 - ブテン - 1 - イル) - 5, 5 - ジメチル - 3 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - フェニル) イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (289 mg、0.66 mmol)、および K₂CO₃ (360 mg、2.58 mmol) の混合物を 60 で一晩加熱した。この反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製し、(Z) - 5, 5 - ジメチル - 3 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 - (4 - (4 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2, 4 - ジオンを白色固体として得た (60 mg、13%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) (ppm) 8.62 (d, J = 3.5 Hz, 1H)、8.38 - 8.35 (m, 1H)、8.23 - 8.10 (m, 6H)、5.81 - 5.75 (m, 2H)、5.02 (br, 2H)、4.24 (br, 2H)、3.35 (s, 3H)、3.29 (s, 3H)、1.52 (s, 6H)；LCMS (ESI) m/z：693.1 [M + H]⁺。

20

30

【0136】

実施例 4：(Z) - 5 - (4, 4 - ジメチル - 3 - (4 - (4 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) ピコリノニトリル

【0137】

工程 A. 5 - ヨード - 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - オール

CH₃CN (25 mL) および DMF (25 mL) 中、3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - オール (3.0 g、18.5 mmol) および N - ヨードスクシンイミド (4.2 g、18.5 mmol) の混合物を 80 で 2 時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、得られた混合物を EtOAc (70 mL × 2) で抽出した。抽出液を合わせ、ブライン (120 mL × 3) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、5 - ヨード - 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - オールを黄色固体として得た (4.0 g、74%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (ppm) 13.37 (bs, 1H)、7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H)；LCMS (ESI) m/z：290 [M + H]⁺。

40

【0138】

工程 B. 2 - クロロ - 5 - ヨード - 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン

50

POCl₃ (8 mL) 中、5 - ヨード - 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - オール (3.0 g、10.4 mmol) の懸濁液を 100 で一晩加熱した。室温まで冷却した後、混合物を氷 (50 g) に注いだ。得られた水層を Na₂CO₃ により中和し、EtOAc (70 mL × 2) で抽出した。抽出液を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離溶媒として石油エーテル : EtOAc (100 : 1 ~ 4 : 1) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、2 - クロロ - 5 - ヨード - 3 - (トリフルオロメチル) ピリジンを白色固体として得た (2.0 g、63%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H)。

【0139】

工程 C. 3 - (6 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

DMF (10 mL) 中、2 - クロロ - 5 - ヨード - 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン (1.4 g、4.5 mmol) の混合物に、5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (637 mg、5.0 mmol) および Cu₂O (1.6 g、11.4 mmol) を加え、150 で一晩加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾液を水 (70 mL) に注ぎ、28% アンモニア水溶液 (6 mL) を加え、得られた混合物を EtOAc (70 mL × 2) で抽出した。抽出液を合わせ、ブライン (100 mL × 3) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離溶媒として石油エーテル : EtOAc (10 : 1 ~ 1 : 1) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、3 - (6 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオンを白色固体として得た (955 mg、68%)。LCMS (ESI) m/z : 308 [M + H]⁺。

【0140】

工程 D. 5 - (4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) ピコリノニトリル

DMF (15 mL) 中、3 - (6 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (950 mg、3.1 mmol) の溶液に、Zn(CN)₂ (434 mg、3.7 mmol)、Pd₂(dba)₃ (283 mg、0.31 mmol)、および dppf (343 mg、0.62 mmol) を加えた。この混合物を N₂ 雰囲気下、140 で一晩加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、濾過した後、濾液を EtOAc (70 mL × 2) で抽出した。抽出液を合わせ、ブライン (100 mL × 3) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離溶媒として石油エーテル : EtOAc (4 : 1 ~ 1 : 1) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、5 - (4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) ピコリノニトリルを褐色固体として得た (910 mg、99%)。LCMS (ESI) m/z : 299 [M + H]⁺。

【0141】

工程 E. (Z) - 5 - (3 - (4 - クロロ - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) ピコリノニトリル

25 にて、CH₃CN (20 mL) 中、5 - (4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) ピコリノニトリル (1.1 g、3.65 mmol) および Cs₂CO₃ (2.4 g、7.3 mmol) の混合物に、CH₃CN (2 mL) 中、(Z) - 1, 4 - ジクロロ - 2 - ブテン (2.28 g、18.3 mmol) の溶液を滴下し、75 で 2 時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、濾過し、CH₃CN で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、溶離溶媒として石油エーテル : EtOAc (10 : 1 ~ 4 : 1) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、(Z) - 5 - (3 - (4 - クロロ - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4, 4 - ジメ

10

20

30

40

50

チル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル)ピコ
リノニトリルを淡黄色固体として得た (7 8 0 m g 、 5 6 %) 。 L C M S (E S I) m /
z : 3 8 7 [M + H] ⁺。

【 0 1 4 2 】

工程 F . (Z) - 5 - (4 , 4 - ジメチル - 3 - (4 - (4 - (4 - (メチルスルホニル)
)- 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - ブテ
ン - 1 - イル) - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメ
チル)ピコリノニトリル

D M F (5 m L) 中、(Z) - 5 - (3 - (4 - クロロ - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4
, 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメ
チル)ピコリノニトリル (1 0 0 m g 、 0 . 3 4 m m o l) 、 4 - (4 - (メチルスルホ
ニル) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 H - ピラゾール (1 6 0 m g 、 0 .
4 1 m m o l) 、 および K₂C O₃ (1 4 0 m g 、 0 . 9 0 m m o l) の混合物を 6 0 °C で
2 時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取 H P L
C により精製し、(Z) - 5 - (4 , 4 - ジメチル - 3 - (4 - (4 - (4 - (メチルス
ルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) -
2 - ブテニル) - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメ
チル)ピコリノニトリルを白色固体として得た (1 6 0 m g 、 2 0 %) 。 ¹H N M R (
5 0 0 M H z , D M S O - d₆) (p p m) 9 . 2 2 (s , 1 H) 、 8 . 6 5 (s , 1
H) 、 8 . 6 2 (s , 1 H) 、 8 . 2 3 (s , 1 H) 、 8 . 1 4 - 8 . 1 8 (m , 3 H)
、 5 . 7 3 - 5 . 8 3 (m , 2 H) 、 5 . 0 3 (d , J = 6 . 5 H z , 2 H) 、 4 . 2 6
(d , J = 6 . 5 H z , 2 H) 、 3 . 2 9 (s , 3 H) 、 1 . 5 2 (s , 6 H) ; L C M
S (E S I) m / z : 6 4 1 . 2 [M + H] ⁺。

【 0 1 4 3 】

実施例 5 : (Z) - 5 - (3 - (4 - (4 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)フェ
ニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4 , 4 - ジメチル
- 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル)ピコリノ
ニトリル

【 0 1 4 4 】

工程 A . (4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) (メチル)スルファン

D M F (2 0 m L) 中、4 - ブロモ - 2 - クロロ - 1 - フルオロベンゼン (5 g 、 2 3
. 9 m m o l) およびナトリウムメタンチオラート (2 5 % 水溶液、9 . 7 m L 、 3 1 .
1 m m o l) の混合物を 5 0 °C で 2 時間撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、水
(1 2 0 m L) を加え、得られた混合物を E t O A c (5 0 m L × 3) で抽出した。抽出
液を合わせ、ブライン (5 0 m L × 2) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し
、減圧下で濃縮し、(4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) (メチル)スルファンを黄色オ
イルとして得 (5 . 2 g 、 9 2 %) 、これをそれ以上精製せずに次の工程で使用した。

【 0 1 4 5 】

工程 B . 4 - ブロモ - 2 - クロロ - 1 - (メチルスルホニル)ベンゼン

M e O H / H₂O (5 0 m L / 5 0 m L) 中、(4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) (
メチル)スルファン (5 g 、 2 1 . 3 m m o l) およびオキソン (3 9 g 、 6 3 . 8 m m
o l) の混合物を 4 0 °C で一晩撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して M e O H を
除去した。得られた水性混合物を E t O A c (4 0 m L × 3) で抽出した。抽出液を合わ
せ、ブライン (5 0 m L) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃
縮した。残渣を、溶離溶媒として石油エーテル : E t O A c (3 : 1) を用いるシリカゲ
ルクロマトグラフィーにより精製し、4 - ブロモ - 2 - クロロ - 1 - (メチルスルホニル)
)ベンゼンを白色固体として得 (3 g 、 5 2 . 6 %) 、これをそれ以上精製せずに次の工
程に使用した。L C M S (E S I) m / z : 2 7 0 . 0 [M + H] ⁺。

【 0 1 4 6 】

工程 C . 4 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 1 H - ピラゾール

トルエン (8 m L)、E t O H (8 m L)、および H₂O (4 m L) 中、4 - ブロモ - 2 - クロロ - 1 - (メチルスルホニル)ベンゼン (1 . 5 g、5 . 6 0 m m o l)、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) - 1 H - ピラゾール (1 . 6 g、8 . 4 0 m m o l)、P d (d p p f)₂Cl₂ (1 0 0 m g、0 . 1 4 m m o l)、および K₂CO₃ (2 . 3 0 g、1 6 . 7 9 m m o l) の混合物を、窒素下、1 0 0 ° で 1 2 時間加熱した。この反応混合物を水でクエンチし、E t O A c (1 5 0 m L × 2) により抽出した。抽出液を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離溶媒として石油エーテル (p e t r o l e u m n e t h e r) : E t O A c (1 : 1 ~ 3 : 1) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、4 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 1 H - ピラゾールを黄色固体として得た (7 0 0 m g、4 9 %)。L C M S (E S I) m / z : 2 5 7 . 1 [M + H]⁺。

10

【 0 1 4 7 】

工程 D . (Z) - 5 - (3 - (4 - (4 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル)ピコリノニトリル

D M F (5 m L) 中、(Z) - 5 - (3 - (4 - クロロ - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル)ピコリノニトリル (1 8 0 m g、0 . 4 7 m m o l)、K₂CO₃ (1 6 0 m g、0 . 1 2 m m o l)、および 4 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 1 H - ピラゾール (1 0 0 m g、0 . 3 9 m m o l) の混合物を、6 0 ° で 2 時間加熱した。この反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 H P L C により精製し、(Z) - 5 - (3 - (4 - (4 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル)ピコリノニトリルを白色固体として得た (7 0 m g、7 5 %)。¹H NMR (5 0 0 M H z , D M S O - d₆) (p p m) 9 . 2 2 (s , 1 H)、8 . 6 5 (s , 1 H)、8 . 5 2 (s , 1 H)、8 . 1 6 (s , 1 H)、7 . 9 8 (d , J = 9 . 0 H z , 2 H)、7 . 8 1 (d , J = 1 0 . 0 H z , 1 H)、5 . 8 2 - 5 . 7 3 (m , 2 H)、5 . 0 2 (d , J = 6 . 5 H z , 2 H)、4 . 2 5 (d , J = 6 . 5 H z , 2 H)、3 . 3 6 (s , 3 H)、1 . 5 2 (s , 6 H) ; M S (E S I) m / z : 6 0 7 . 2 [M + H]⁺。

20

30

【 0 1 4 8 】

実施例 6 : (Z) - 4 - (3 - (4 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

【 0 1 4 9 】

工程 A . 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン

40

1 , 4 - ジオキサン (1 5 m L) 中、4 - ブロモ - 1 - (メチルスルホニル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゼン (2 g、6 . 6 m m o l)、4 , 4 , 4 ' , 4 ' , 5 , 5 , 5 ' , 5 ' - オクタメチル - 2 , 2 ' - ビ (1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン) (1 . 6 8 g、6 . 6 m m o l)、酢酸カリウム (1 . 9 4 g、1 9 . 8 m m o l)、および P d (d p p f)₂Cl₂ (5 0 m g) の混合物を 9 5 ° で 3 時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、溶離溶媒として E t O A c : 石油エーテル (1 : 4) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロランを白色固体として得た (1 . 6 g、6 9 %)。L C M S (E S I) m / z : 2 9 1 . 0 [M - 8 2 + N a]⁺。

50

【0150】

工程B．(Z)-4-(3-(4-(4-ブromo-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル))-2-ブテン-1-イル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

0にて、DMF(6mL)中、4-ブromo-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール(CAS:3398-16-1、Sigma-Aldrich)(300mg、1.71mmol)の溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中60%、89mg)を加えた。30分間撹拌した後、DMF(2mL)中、(Z)-4-(3-(4-クロロ-2-ブテニル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(660mg、1.71mmol)の溶液を加え、この混合物を室温で一晩撹拌した。この反応混合物を水(20mL)でクエンチし、EtOAc(20mL×3)で抽出した。抽出液を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取TLC(EtOAc:石油エーテル、1:1)により精製し、(Z)-4-(3-(4-(4-ブromo-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル))-2-ブテン-1-イル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルを白色固体として得た(500mg、56%)。LCMS(ESI)m/z:524.2[M+H]⁺。

10

【0151】

工程C．(Z)-4-(3-(4-(3,5-ジメチル-4-(4-(メチルスルホニル))-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-ブテン-1-イル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

20

DMF(4mL)中、(Z)-4-(3-(4-(4-ブromo-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-ブテン-1-イル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(100mg、0.19mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4-(メチルスルホニル))-3-(トリフルオロメチル)フェニル-1,3,2-ジオキサボロラン(67mg、0.19mmol)、リン酸カリウム(121mg、0.57mmol)、およびPd(PPh₃)₄(15mg)の混合物を110で40時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製し、(Z)-4-(3-(4-(3,5-ジメチル-4-(4-(メチルスルホニル))-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-ブテン-1-イル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルを白色固体として得た(20mg、16%)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃)(ppm)8.33(d,J=8.0Hz,1H)、8.15(d,J=1.5Hz,1H)、8.00(dd,J=8.5および1.5Hz,1H)、7.92(d,J=8.5Hz,1H)、7.76(s,1H)、7.61(dd,J=8.0および1.5Hz,1H)、5.82(m,1H)、5.72(m,1H)、4.90(d,J=6.5Hz,2H)、4.20(d,J=7.0Hz,2H)、3.23(s,3H)、2.33(s,3H)、2.28(s,3H)、1.59(s,6H); LCMS(ESI)m/z:668.1[M+H]⁺。

30

40

【0152】

実施例7:(Z)-4-(3-(4-(5,5-ジメチル-3-(4-(メチルスルホニル))-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-2-ブテン-1-イル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

【0153】

工程A.2-メチル-N1-(4-(メチルスルホニル))-3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン-1,2-ジアミン

DMF(5mL)中、4-ブromo-1-(メチルスルホニル)-2-(トリフルオロメ

50

チル)ベンゼン(600mg、2.0mmol)、2-メチルプロパン-1,2-ジアミン(262mg、3.0mmol)、および炭酸カリウム(552mg、4.0mmol)の混合物を60で一晩加熱した。この反応混合物を水(20mL)でクエンチし、EtOAc(10mL×3)で抽出した。抽出液を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、2-メチル-N1-(4-(メチルスルホニル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン-1,2-ジアミンを褐色オイルとして得た(400mg、65%)。LCMS(ESI)m/z:311.1[M+H]⁺。

【0154】

工程B.(Z)-4-(4,4-ジメチル-3-(4-(2-メチル-1-(4-(メチルスルホニル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)プロパン-2-イル)アミノ)-2-ブテン-1-イル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

DMF(5mL)中、2-メチル-N1-(4-(メチルスルホニル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン-1,2-ジアミン(400mg、1.3mmol)、(Z)-4-(3-(4-クロロ-2-ブテン-1-イル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(500mg、1.3mmol)、および炭酸カリウム(538mg、3.9mmol)の混合物を室温で12時間撹拌した。この反応混合物を、溶離溶媒としてMeOH:DCM(1:10)を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、(Z)-4-(4,4-ジメチル-3-(4-(2-メチル-1-(4-(メチルスルホニル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)プロパン-2-イル)アミノ)-2-ブテン-1-イル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルを黄色固体として得た(150mg、18%)。LCMS(ESI)m/z:660.2[M+H]⁺。

【0155】

工程C.(Z)-4-(3-(4-(5,5-ジメチル-3-(4-(メチルスルホニル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-2-ブテン-1-イル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

DMF(5mL)中、(Z)-4-(4,4-ジメチル-3-(4-(2-メチル-1-(4-(メチルスルホニル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)プロパン-2-イル)アミノ)-2-ブテン-1-イル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(150mg、0.23mmol)、CDI(50mg、0.30mmol)、および炭酸カリウム(83mg、0.60mmol)の混合物を50で一晩加熱した。この反応混合物を水(10mL)でクエンチし、EtOAc(10mL×3)で抽出した。抽出液を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離溶媒としてEtOAc:石油エーテル(2:1)を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、(Z)-4-(3-(4-(5,5-ジメチル-3-(4-(メチルスルホニル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-2-ブテン-1-イル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルを白色固体として得た(45mg、29%)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆)(ppm)8.50(d,J=2Hz,1H)、8.34(d,J=8.5Hz,1H)、8.21(d,J=2Hz,1H)、8.15(d,J=8.5Hz,1H)、8.06(dd,J=1.5および8Hz,1H)、7.77(dd,J=2および9.5Hz,1H)、5.54(m,2H)、4.23(d,J=4.5Hz,2H)、4.01(d,J=4.5Hz,2H)、3.75(s,2H)、3.34(s,3H)、1.50(s,6H)、1.35(s,6H);LCMS(ESI)m/z:686.2[M+H]⁺。

【 0 1 5 6 】

実施例 8 : (Z) - 3 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 1 - (4 - (5 , 5 - ジメチル - 3 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

【 0 1 5 7 】

工程 A . 3 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

D M F (8 m L) 中、4 - ブロモ - 2 - クロロ - 1 - (メチルスルホニル) ベンゼン (3 g、11.2 mmol)、5,5 - ジメチルイミダゾリジン - 2,4 - ジオン (1.72 g、13.4 mmol)、および Cu_2O (1.76 g、12.3 mmol) の混合物を 145 で一晩加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾液を水 (50 mL) に注ぎ、E t O A c (25 mL × 3) で抽出した。抽出液を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、3 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5,5 - ジメチルイミダゾリジン - 2,4 - ジオンを白色固体として得た (2.65 g、75%)、これをそれ以上精製せずに次の工程に使用した。L C M S (E S I) m / z : 317.0 [M + H]⁺。

【 0 1 5 8 】

工程 B . (Z) - 3 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 1 - (4 - クロロ - 2 - ブテン - 1 - イル) - 5,5 - ジメチルイミダゾリジン - 2,4 - ジオン

M e C N (10 mL) 中、3 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5,5 - ジメチルイミダゾリジン - 2,4 - ジオン (2 g、6.33 mmol)、(Z) - 1,4 - ジクロロ - 2 - ブテン (3.92 g、31.6 mmol)、および炭酸セシウム (3.09 g、9.49 mmol) の混合物を 80 で 3 時間加熱した。この混合物を室温まで冷却した後、水 (30 mL) を加え、得られた混合物を E t O A c (30 mL × 3) で抽出した。抽出液を合わせ、ブライン (50 mL × 2) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離溶媒として石油エーテル : E t O A c (1 : 1) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、(Z) - 3 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 1 - (4 - クロロ - 2 - ブテン - 1 - イル) - 5,5 - ジメチルイミダゾリジン - 2,4 - ジオンを白色固体として得た (1.66 g、65%)。L C M S (E S I) m / z : 405.0 [M + H]⁺。

【 0 1 5 9 】

工程 C . (Z) - 3 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5,5 - ジメチル - 1 - (4 - ((2 - メチル - 1 - ((4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) アミノ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - ブテン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2,4 - ジオン

D M F (3 mL) 中、2 - メチル - N1 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) プロパン - 1,2 - ジアミン (200 mg、0.65 mmol)、(Z) - 3 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 1 - (4 - クロロ - 2 - ブテン - 1 - イル) - 5,5 - ジメチルイミダゾリジン - 2,4 - ジオン (261 mg、0.65 mmol)、および K_2CO_3 (178 mg、1.29 mmol) の混合物を 60 で一晩撹拌した。この反応混合物を水 (15 mL) に注ぎ、酢酸エチル (15 mL × 2) で抽出した。抽出液を合わせ、ブライン (15 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離溶媒として酢酸エチルを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、(Z) - 3 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5,5 - ジメチル - 1 - (4 - ((2 - メチル - 1 - ((4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) アミノ) プロパン - 2 - イル) - アミノ) - 2 - ブテン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2,4 - ジオンを黄色固体として得た (270 mg、62%)。L C M S (E S I) m / z : 679.1 [M + H]⁺。

10

20

30

40

50

【0160】

工程D：(Z)-3-(3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル)-1-(4-(5,5-ジメチル-3-(4-(メチルスルホニル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-2-ブテン-1-イル)-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

室温にて、THF(5 mL)中、(Z)-3-(3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル)-5,5-ジメチル-1-(4-(2-メチル-1-(4-(メチルスルホニル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)プロパン-2-イル)-アミノ)-2-ブテン-1-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン(200 mg、0.29 mmol)およびトリエチルアミン(88 mg、0.87 mmol)の混合物に、ビス(トリクロロメチル)カーボネート(173 mg、0.59 mmol)を加えた。混合物を室温で5時間撹拌した。この反応混合物を水(15 mL)に注ぎ、酢酸エチル(15 mL×2)で抽出した。抽出液を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製し、(Z)-3-(3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル)-1-(4-(5,5-ジメチル-3-(4-(メチルスルホニル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-2-ブテン-1-イル)-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオンを褐色固体として得た(24 mg、11%)。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.27(s, 1H)、8.23(s, 1H)、8.21(s, 1H)、7.89(s, 1H)、7.75(d, J=2.0 Hz, 1H)、7.74(d, J=2.0 Hz, 1H)、5.60-5.61(m, 2H)、4.28(d, J=4.9 Hz, 2H)、4.05(d, J=5.2 Hz, 2H)、3.66(s, 2H)、3.27(s, 3H)、3.16(s, 3H)、1.58(s, 6H)、1.45(s, 6H); LCMS(ESI)m/z: 705.0 [M+H]⁺。

【0161】

実施例9：(Z)-4-(3-(4-(5,5-ジメチル-3-(4-(メチルスルホニル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-ブテン-1-イル)-4,4-ジメチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

【0162】

工程A：4-(2-アミノ-2-メチルプロピル)アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

DMF(30 mL)中、4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(3.0 g、15.87 mmol)、2-メチルプロパン-1,2-ジアミン(2.1 g、23.85 mmol)、およびK₂CO₃(4.5 g、29.61 mmol)の混合物を80℃で3時間撹拌した。この反応混合物を水(90 mL)に注ぎ、酢酸エチル(60 mL×4)で抽出した。抽出液を合わせ、ブライン(50 mL×2)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、4-(2-アミノ-2-メチルプロピル)アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルを白色固体として得た(2.94 g、72%)。LCMS(ESI)m/z: 258.0 [M+H]⁺。

【0163】

工程B：(Z)-4-(2-(4-(5,5-ジメチル-3-(4-(メチルスルホニル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-ブテン-1-イル)アミノ)-2-メチルプロピル)アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

DMF(10 mL)中、4-(2-アミノ-2-メチルプロピル)アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(1.0 g、3.89 mmol)、(Z)-1-(4-クロロ-2-ブテン-1-イル)-5,5-ジメチル-3-(4-(メチルスルホニル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン(1.7 g、3.89 mmol)、およびK₂CO₃(1070 mg、7.78 mmol)の混合物を6

0 で一晩撹拌した。混合物を水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。抽出液を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、(Z) - 4 - ((2 - ((4 - (5, 5 - ジメチル - 3 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - プテン - 1 - イル) アミノ) - 2 - メチルプロピル) アミノ) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル) を褐色固体 (1.5 g, 59%) として得、これをそれ以上精製せずに次の工程に使用した。MS (ESI) m/z : 660.1 [M + H]⁺。

【0164】

工程 C . (Z) - 4 - (3 - (4 - (5, 5 - ジメチル - 3 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - プテン - 1 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル

ジクロロメタン (10 mL) 中、(Z) - 4 - ((2 - ((4 - (5, 5 - ジメチル - 3 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - プテン - 1 - イル) アミノ) - 2 - メチルプロピル) アミノ) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル (500 mg, 0.76 mmol)、二炭酸ジ - tert - ブチル (5 mL)、および DMA P (50 mg) の混合物を室温で一晩撹拌した。この反応混合物を水 (20 mL) に注ぎ、ジクロロメタン (20 mL × 2) で抽出した。抽出液を合わせ、ブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製し、(Z) - 4 - (3 - (4 - (5, 5 - ジメチル - 3 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - プテン - 1 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル) を白色固体として得た (40 mg, 8%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) (ppm) 8.38 (s, 1H)、8.36 (s, 1H)、8.23 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、8.08 - 8.12 (m, 2H)、7.79 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、5.50 - 5.59 (m, 2H)、4.22 (d, J = 5.2 Hz, 2H)、4.02 (d, J = 5.2 Hz, 2H)、3.76 (s, 2H)、3.36 (s, 3H)、1.50 (s, 6H)、1.36 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z : 686.1 [M + H]⁺。

【0165】

実施例 10 : (Z) - 4 - (4, 4 - ジメチル - 3 - (4 - (3 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - プテン - 1 - イル) - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル

【0166】

工程 A . N1 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エタン - 1, 2 - ジアミン

DMF (5 mL) 中、4 - ブロモ - 1 - (メチルスルホニル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (1 g, 3.3 mmol)、エタン - 1, 2 - ジアミン (993 mg, 16.6 mmol) および炭酸カリウム (1.37 g, 9.9 mmol) の混合物を 100 で一晩撹拌した。この反応混合物を水 (40 mL) でクエンチし、EtOAc (40 mL × 3) で抽出した。抽出液を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、N1 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エタン - 1, 2 - ジアミンを白色固体として得た (700 mg, 75%)。LCMS (ESI) m/z : 283.1 [M + H]⁺。

【0167】

工程 B . (Z) - 4 - (4, 4 - ジメチル - 3 - (4 - ((2 - ((4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) アミノ) エチル) アミノ) - 2 - プテン

- 1 - イル) - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

D M F (5 m L) 中、N 1 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)エタン - 1, 2 - ジアミン (7 0 0 m g、2 . 5 m m o l)、(Z) - 4 - (3 - (4 - クロロ - 2 - プテン - 1 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (9 5 5 m g、2 . 5 m m o l)、および炭酸カリウム (5 1 4 m g、3 . 7 m m o l) の混合物を室温で2時間撹拌した。この反応混合物を水 (2 0 m L) でクエンチし、E t O A c (3 0 m L × 3) で抽出した。抽出液を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離溶媒として石油エーテル : E t O A c (1 0 %) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、(Z) - 4 - (4, 4 - ジメチル - 3 - (4 - ((2 - ((4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)エチル)アミノ) - 2 - プテン - 1 - イル) - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリルを白色固体として得た (2 5 0 m g、1 6 %)。L C M S (E S I) m / z : 6 3 2 . 2 [M + H] ⁺。

【 0 1 6 8 】

工程 C . (Z) - 4 - (4, 4 - ジメチル - 3 - (4 - (3 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - プテン - 1 - イル) - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

T H F (3 m L) 中、(Z) - 4 - (4, 4 - ジメチル - 3 - (4 - ((2 - ((4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)エチル)アミノ) - 2 - プテン - 1 - イル) - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (8 0 m g、0 . 1 3 m m o l) およびトリホスゲン (4 9 m g、0 . 1 7 m m o l) の混合物に、トリエチルアミン (2 滴) を加えた。この混合物を室温で2時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取 H P L C により精製し、(Z) - 4 - (4, 4 - ジメチル - 3 - (4 - (3 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - プテン - 1 - イル) - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリルを白色固体として得た (9 m g、1 1 %)。¹H N M R (5 0 0 M H z、D M S O - d₆) (p p m) 8 . 5 5 (d、J = 2 . 5 H z、1 H)、8 . 3 2 (d、J = 1 0 . 5 H z、1 H)、8 . 2 0 (d、J = 2 . 0 H z、1 H)、8 . 1 5 (d、J = 1 1 . 5 H z、1 H)、8 . 0 5 (d d、J = 1 2 . 5 および 2 . 0 H z、1 H)、7 . 7 6 (d、J = 1 1 . 5 および 2 . 5 H z、1 H)、5 . 6 0 - 5 . 6 9 (m、2 H)、4 . 1 8 (d、J = 7 . 5 H z、2 H)、4 . 0 5 (d、J = 8 . 5 H z、2 H)、3 . 9 5 (t、J = 1 0 . 0 H z、2 H)、3 . 5 6 (t、J = 1 0 . 0 H z、2 H)、3 . 2 4 (s、3 H)、1 . 4 9 (s、6 H) ; L C M S (E S I) m / z : 6 5 8 . 1 [M + H] ⁺。

【 0 1 6 9 】

実施例 1 1 : (Z) - 4 - (3 - (4 - (3 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - プテン - 1 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

【 0 1 7 0 】

工程 A . (2 - ((4 - (3 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - プテン - 1 - イル)アミノ)エチル)カルバミン酸 (Z) - t e r t - ブチル

D M F (7 m L) 中、2 - アミノエチルカルバミン酸 t e r t - ブチル (7 4 8 m g、4 . 7 m m o l)、(Z) - 4 - (3 - (4 - クロロ - 2 - プテニル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾ

10

20

30

40

50

ニトリル (1.2 g、3.1 mmol)、および炭酸カリウム (1.3 g、9.35 mmol) の混合物を室温で一晩撹拌した。この反応混合物を水 (40 mL) でクエンチし、EtOAc (40 mL × 3) で抽出した。抽出液を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離溶媒として EtOAc : MeOH (20 : 1) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、(2 - ((4 - (3 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - プテン - 1 - イル) アミノ) エチル) カルバミン酸 (Z) - tert - ブチル) を白色固体として得た (800 mg、50%)。LCMS (ESI) m/z : 510.2 [M + H]⁺。

【0171】

工程 B. 3 - (4 - (3 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - プテン - 1 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - カルボン酸 (Z) - tert - ブチル

DMF (5 mL) 中、(2 - ((4 - (3 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - プテン - 1 - イル) アミノ) エチル) カルバミン酸 (Z) - tert - ブチル (500 mg、0.98 mmol)、CDI (198 mg、1.18 mmol)、および炭酸カリウム (406 mg、2.95 mmol) の混合物を 50 で一晩撹拌した。この反応混合物を水 (30 mL) でクエンチし、EtOAc (25 mL × 3) で抽出した。抽出液を合わせ、水 (15 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離溶媒として EtOAc : 石油エーテル (1 : 1) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、3 - (4 - (3 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - プテン - 1 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - カルボン酸 (Z) - tert - ブチル) を白色固体として得た (420 mg、80%)。LCMS (ESI) m/z : 480.1 [M - 56 + 1]⁺。

【0172】

工程 C. (Z) - 4 - (4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (4 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - プテン - 1 - イル) イミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル

ジクロロメタン (4 mL) 中、3 - (4 - (3 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - プテン - 1 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - カルボン酸 (Z) - tert - ブチル (400 mg、0.75 mmol) および TFA (1 mL) の溶液を室温で 2 時間撹拌した。この反応混合物にジクロロメタンを加え、NaHCO₃ 水溶液 (15 mL) および水 (15 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、(Z) - 4 - (4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (4 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - プテン - 1 - イル) イミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル) を白色固体として得た (250 mg、76%)。LCMS (ESI) m/z : 436.1 [M + H]⁺。

【0173】

工程 D. (Z) - 4 - (3 - (4 - (3 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - プテン - 1 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル

トルエン (5 mL) 中、(Z) - 4 - (4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (4 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - プテン - 1 - イル) イミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル (150 mg、0.34 mmol)、4 - ブロモ - 2 - クロロ - 1 - (メチルスルホニル) ベンゼン (93 mg、0.34 mmol)、炭酸セシウム (337 mg、1.03 mmol)、Pd₂(dba)₃ (

10

20

30

40

50

20 mg)、およびキサントホス(40 mg)の混合物を95 で一晩撹拌した。この反応混合物を水(20 mL)に注ぎ、EtOAc(20 mL×3)で抽出した。抽出液を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製し、(Z)-4-(3-(4-(3-(3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-2-ブテン-1-イル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルを白色固体として得た(21 mg、10%)。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) (ppm) 8.33(d, J=8.5 Hz, 1H)、8.20(d, J=1.5 Hz, 1H)、8.04-8.06(m, 2H)、7.95(d, J=9.0 Hz, 1H)、7.65(d, J=9.0および2.0 Hz, 1H)、5.68-5.70(m, 1H)、5.58-5.59(m, 1H)、4.17(d, J=6.0 Hz, 2H)、4.04(d, J=7.0 Hz, 2H)、3.90(t, J=8.0 Hz, 2H)、3.53(t, J=8.0 Hz, 2H)、3.31(s, 3H)、1.49(s, 6H)。LCMS(ESI)m/z: 624.1[M+H]⁺。

【0174】

実施例12: (Z)-4-(1-(4-(3-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-ブテン-1-イル)ピロリジン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

【0175】

工程A: 4-(4-(トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチルおよび3-(4-(トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチル

THF(50 mL)中、3-オキソピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(5 g、27 mmol)の溶液に、-78 で、THF中、LiHMDSの溶液(1.0 M、29 mL、29 mmol)を加えた。20分間撹拌した後、THF(20 mL)中、Tf₂NPh(11.5 g、32 mmol)の溶液を滴下した。この混合物を室温で1時間撹拌し、水(100 mL)でクエンチした。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離溶媒として石油エーテルを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、4-(4-(トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチルと3-(4-(トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチルの混合物を白色固体として得た(3 g、36%)。LCMS(ESI)m/z: 262.0[M-56+H]⁺。

【0176】

工程B: 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)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチルおよび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)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチル

1,4-ジオキササン(10 mL)中、4-(4-(トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチルおよび3-(4-(トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチル(1 g、3.15 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(880 mg、3.47 mmol)、酢酸カリウム(927 mg、9.46 mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂(100 mg)、およびdppf(75 mg)の混合物を80で一晩撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水(10 mL)とEtOAc(20 mL)とで分配した。有機層を分離し、ブライン(10 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離溶媒として石油エーテ

10

20

30

40

50

ルを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、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) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルと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) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルの混合物を白色固体として得た (800 mg、86%)。LCMS (ESI) m/z : 240.2 [M - 56 + H]⁺。

【0177】

工程C. 4 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルおよび3 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル

10

1, 4 - ジオキサン (5 mL) 中、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) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルおよび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) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (770 mg、2.61 mmol)、4 - ヨード - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (775 mg、2.61 mmol)、炭酸カリウム (1.08 g、7.83 mmol)、およびPd (PPh₃)₄ (100 mg、0.09 mmol) の混合物を90で一晚撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、溶離溶媒としてEtOAc : 石油エーテル (1 : 10) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、4 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルと3 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルの混合物を白色固体として得 (400 mg、45%)、これをそれ以上精製せずに次の工程で使用した。LCMS (ESI) m/z : 283.1 [M - 56 + H]⁺。

20

【0178】

工程D. 3 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル

THF (8 mL) 中、4 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルおよび3 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (370 mg、1.10 mmol) およびPd/C (100 mg) の懸濁液を水素下、室温で2時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、3 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルを白色粉末として得 (350 mg、94%)、これをそれ以上精製せずに次の工程に使用した。LCMS (ESI) m/z : 285.1 [M - 56 + H]⁺。

30

【0179】

工程E. 4 - (ピロリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

1, 4 - ジオキサン (2 mL) 中、3 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (340 mg、1.0 mmol) の溶液に、1, 4 - ジオキサン中HClの溶液 (4.0 M、2 mL) を加え、室温で2時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、4 - (ピロリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル塩酸塩を白色固体として得 (350 mg、94%)、これをそれ以上精製せずに次の工程に使用した。LCMS (ESI) m/z : 241.0 [M + H]⁺。

40

【0180】

工程F. (Z) - 4 - (1 - (4 - (3 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - プテン - 1 - イル)ピロリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

50

DMF (3 mL) 中、4 - (ピロリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル塩酸塩 (160 mg、0.67 mmol)、(Z) - 4 - (3 - (4 - クロロ - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) - ベンゾニトリル (256 mg、0.67 mmol)、および炭酸カリウム (138 mg、1 mmol) の混合物を 60 で 4 時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製し、(Z) - 4 - (1 - (4 - (3 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリルを白色固体として得た (31 mg、7.9%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) (ppm) 8.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、8.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、8.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、8.04 (dd, J = 8.5 および 1.5 Hz, 1H)、7.92 (s, 1H)、7.84 (d, J = 8 Hz, 1H)、5.68 (m, 1H)、5.56 (m, 1H)、4.10 (d, J = 6 Hz, 2H)、3.55 (m, 1H)、3.28 (d, J = 6.5 Hz, 2H)、2.85 - 2.87 (m, 2H)、2.59 - 2.66 (m, 2H)、2.32 - 2.34 (m, 1H)、1.75 (m, 1H)、1.47 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z: 590.3 [M + H]⁺。

10

【0181】

実施例 13: (Z) - 4 - (4, 4 - ジメチル - 3 - (4 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル

20

【0182】

工程 A. 3 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) アクリル酸 (E) - エチル

DMF (30 mL) 中、4 - ブロモ - 1 - (メチルスルホニル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (3 g、9.9 mmol) およびアクリル酸エチル (1.29 g、12.87 mmol)、KOAc (1.457 g、14.85 mmol)、および Pd(OAc)₂ (50 mg) の溶液を窒素下、120 で 5 時間撹拌した。この反応混合物を水 (50 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。抽出液を合わせ、水 (15 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離溶媒として EtOAc: 石油エーテル (1: 1) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、3 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) アクリル酸 (E) - エチルを白色固体として得た (3.1 g、97.2%)。LCMS (ESI) m/z: 323.0 [M + H]⁺。

30

【0183】

工程 B. 3 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - ニトロブタン酸エチル

0 にて、CH₃NO₂ (10 mL) 中、3 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) アクリル酸 (E) - エチル (2 g、6.21 mmol) の溶液に、DBU (0.78 g、6.21 mmol) を滴下し、室温で 3 時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、溶離溶媒として石油エーテル: EtOAc (1: 2) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、3 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - ニトロブタン酸エチルを黄色固体として得た (1.5 g、63%)。LCMS (ESI) m/z: 406.0 [M + Na]⁺。

40

【0184】

工程 C. 4 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン - 2 - オン

50

8 にて、AcOH (20 mL) 中、3 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - ニトロブタン酸エチル (1.3 g、3.391 mmol) の溶液に、Fe 粉末 (1.89 g、33.9 mmol) を加えた。この混合物を 120 で 3 時間撹拌した。この反応混合物を HCl の 1 N 溶液 (20 mL) でクエンチし、酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出した。抽出液を合わせ、水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離溶媒として DCM : メタノール (20 : 1) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、4 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン - 2 - オンを白色固体として得た (1 g、95.9%)。LCMS (ESI) m/z : 308.0 [M + H]⁺。

10

【0185】

工程 D : (Z) - 1 - (4 - クロロ - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン - 2 - オン

0 にて、THF (20 mL) 中、4 - (4 - メタンスルホニル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン - 2 - オン (2 g、6.51 mmol) の溶液に、NaH (鉱油中 60%、1.04 g、26 mmol) を加えた。この混合物を 0 で 40 分間撹拌した後、(Z) - 1, 4 - ジクロロ - 2 - ブテン (4.07 g、32.54 mmol) を加えた。この混合物を室温で 16 時間撹拌し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離溶媒として石油エーテル : EtOAc (1 : 1) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、(Z) - 1 - (4 - クロロ - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン - 2 - オンを白色固体として得た (1.7 g、66%)。LCMS (ESI) m/z : 396.0 [M + H]⁺。

20

【0186】

工程 E : (Z) - 4 - (4, 4 - ジメチル - 3 - (4 - (4 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル

DMF (1 mL) 中、(Z) - 1 - (4 - クロロ - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン - 2 - オン (40 mg、0.10 mmol)、4 - (4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル (30 mg、0.10 mmol)、および Cs₂CO₃ (66 mg、0.20 mmol) の混合物を 70 で 1.5 時間加熱した。この反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製し、(Z) - 4 - (4, 4 - ジメチル - 3 - (4 - (4 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリルを白色固体として得た (20 mg、30.1%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、8.00 (s, 1H)、7.99 (dd, J = 1.7 および 8.44 Hz, 1H)、7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.74 (s, 1H)、7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、5.60 - 5.74 (m, 2H)、4.07 - 4.24 (m, 4H)、3.91 (t, J = 9.6 Hz, 1H)、3.72 - 3.80 (m, 1H)、3.49 (dd, J = 6.3 および 9.9 Hz, 1H)、3.19 (s, 3H)、2.96 (dd, J = 17.0 および 7.5 Hz, 1H)、2.57 (dd, J = 17.0 および 7.5 Hz, 1H)、1.57 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z : 657.1 [M + H]⁺。

30

40

【0187】

実施例 14 : (Z) - 4 - (3 - (4 - (4 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベ

50

ンゾニトリル

【0188】

工程A．3 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル)アクリル酸(E) - エチル

窒素下、DMF (50 mL) 中、4 - ブロモ - 2 - クロロ - 1 - (メチルスルホニル)ベンゼン (3 g、11.1 mmol)、アクリル酸エチル (1.45 g、14.47 mmol)、KOAc (1.64 g、16.70 mmol)、およびPd(OAc)₂ (125 mg、0.556 mmol) の溶液を120 °Cで5時間撹拌した。この反応混合物を水 (150 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。抽出液を合わせ、水 (15 mL × 2) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離溶媒としてEtOAc : 石油エーテル (1 : 2) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、3 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル)アクリル酸(E) - エチルを白色固体として得た (3.2 g、99.6%)。LCMS (ESI) m/z : 289.0 [M + H]⁺。

10

【0189】

工程B．3 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 4 - ニトロブタン酸エチル

0 °Cにて、CH₃NO₂ (15 mL) 中、3 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル)アクリル酸(E) - エチル (3 g、10.39 mmol) の溶液に、DBU (1.58 g、10.39 mmol) を滴下し、室温で3時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、溶離溶媒として石油エーテル : EtOAc (1 : 2) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、3 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 4 - ニトロブタン酸エチルを黄色固体として得た (2.2 g、60.53%)。LCMS (ESI) m/z : 350.1 [M + H]⁺。

20

【0190】

工程C．4 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル)ピロリジン - 2 - オン

8 °Cにて、AcOH (20 mL) 中、3 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 4 - ニトロブタン酸エチル (2 g、5.717 mmol) の溶液に、Fe粉末 (3.2 g、57.17 mmol) を加えた。この混合物を120 °Cで3時間撹拌した。この反応混合物をHClの1N溶液 (20 mL) でクエンチし、酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出した。抽出液を合わせ、水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離溶媒としてDCM : メタノール (20 : 1) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、4 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル)ピロリジン - 2 - オンを白色固体として得た (1.3 g、83.06%)。LCMS (ESI) m/z : 274.1 [M + H]⁺。

30

【0191】

工程D．(Z) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 1 - (4 - クロロ - 2 - ブテン - 1 - イル)ピロリジン - 2 - オン

0 °Cにて、THF (20 mL) 中、4 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル)ピロリジン - 2 - オン (1.2 g、2.75 mmol) の溶液に、NaH (鉱油中60%、0.703 g、17.58 mmol) を加えた。この混合物を0 °Cで40分間撹拌した後、(Z) - 1, 4 - ジクロロ - 2 - ブテン (2.75 g、21.98 mmol) を加えた。この混合物を室温で16時間撹拌し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離溶媒として石油エーテル : EtOAc (3 : 1) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、(Z) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 1 - (4 - クロロ - 2 - ブテン - 1 - イル)ピロリジン - 2 - オンを無色のオイルとして得た (0.6 g、45.33%)。LCMS (ESI) m/z : 362.0 [M + H]⁺。

40

【0192】

工程E．(Z) - 4 - (3 - (4 - (4 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4, 4 - ジメチ

50

ル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾ
ニトリル

DMF (1 mL) 中、(Z) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル)
- 1 - (4 - クロロ - 2 - ブテン - 1 - イル)ピロリジン - 2 - オン (120 mg、0
.33 mmol)、4 - (4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イ
ル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (98.5 mg、0.331 mmol)
、および Cs_2CO_3 (216 mg、0.66 mmol) の溶液を 70 で 1.5 時間加
熱した。この反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC により
精製し、(Z) - 4 - (3 - (4 - (4 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)フェ
ニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4, 4 - ジメチ
ル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾ
ニトリルを白色固体として得た (107 mg、51.84%)。 ^1H NMR (500 M
Hz, CDCl_3) (ppm) 8.13 (s, 1H)、8.11 (d, $J = 8.2$ Hz
, 1H)、7.99 (dd, $J = 1.6$ および 8.4 Hz, 1H)、7.92 (d, $J =$
8.4 Hz, 1H)、7.73 (s, 1H)、7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H)、
5.60 - 5.74 (m, 2H)、4.08 - 4.24 (m, 4H)、3.86 (t, $J =$
9.5 Hz, 1H)、3.62 - 3.70 (m, 1H)、3.46 (dd, $J = 6.3$
および 9.8 Hz, 1H)、3.27 (s, 3H)、2.92 (dd, $J = 9.2$ および
16.9 Hz, 1H)、2.56 (dd, $J = 7.4$ および 16.9 Hz, 1H)、1.
57 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z : 623.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0193】

実施例 15: (Z) - 5, 5 - ジメチル - 3 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリ
フルオロメチル)フェニル) - 1 - (4 - (4 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリ
フルオロメチル)フェニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 -
イル)イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

【0194】

工程 A: (Z) - 5, 5 - ジメチル - 3 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフル
オロメチル)フェニル) - 1 - (4 - (4 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフル
オロメチル)フェニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル
)イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

DMF (2 mL) 中、5, 5 - ジメチル - 3 - (4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリ
フルオロメチル)フェニル)イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (153 mg、0.43
5 mmol)、(Z) - 1 - (4 - クロロ - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4 - (4 - (メチ
ルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン - 2 - オン (172
mg、0.435 mmol)、および Cs_2CO_3 (284 mg、0.871 mmol) の
混合物を 70 で 1.5 時間撹拌した。この混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。
残渣を分取 HPLC により精製し、(Z) - 5, 5 - ジメチル - 3 - (4 - (メチルスル
ホニル) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 - (4 - (4 - (4 - (メチルス
ルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル
) - 2 - ブテン - 1 - イル)イミダゾリジン - 2, 4 - ジオンを白色固体として得た (5
mg、2%)。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) (ppm) 8.39 (d, $J =$
8.7 Hz, 1H)、8.26 - 8.28 (m, 2H)、8.12 (d, $J = 8.6$ Hz
, 1H)、7.93 (s, 1H)、7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)、5.77
- 5.82 (m, 1H)、5.65 - 5.70 (m, 1H)、4.21 - 4.25 (m,
4H)、3.96 - 4.00 (m, 2H)、3.59 - 3.63 (m, 1H)、3.26
(s, 3H)、3.22 (s, 3H)、2.92 - 2.97 (m, 1H)、2.2.61
- 2.66 (m, 1H)、1.59 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z : 710.
2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0195】

実施例 16: (Z) - 4 - (1 - (4 - (3 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)

フェニル) - 5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

【0196】

工程A. 3 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル

0 にて、THF (5 mL) 中、4 - ヨード - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (946 mg、2.702 mmol) の混合物に、ヘキサン中 BuLi の溶液 (1.29 mL、3.25 mmol) を加え、窒素下で1時間撹拌した。0 でこの混合物に、THF (5 mL) 中、3 - オキソピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (500 mg、2.702 mmol) の溶液を加え、室温で4時間撹拌した。この反応混合物を H₂O (20 mL) でクエンチし、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。抽出液を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、3 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルを白色固体として得た (368 mg、38%)。LCMS (ESI) *m/z*: 301.0 [M - 56 + H]⁺。

【0197】

工程B. 4 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

- 20 にて、ジクロロメタン (4 mL) 中、3 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (368 mg、1.03 mmol) の溶液に、TFA (4 mL) を加え、室温で一晩撹拌した。この反応混合物をジクロロメタン (20 mL) で希釈し、NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) および水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、4 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリルを白色固体として得た (258 mg、97%)。LCMS (ESI) *m/z*: 257.0 [M + H]⁺。

【0198】

工程C. (Z) - 4 - (1 - (4 - (3 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

DMF (4.0 mL) 中、4 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (150 mg、0.586 mmol)、3 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 1 - ((Z) - 4 - クロロ - 2 - ブテン - 1 - イル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (260 mg、0.644 mmol)、および K₂CO₃ (162 mg、1.172 mmol) の混合物を室温で一晩撹拌した。この反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製し、(Z) - 4 - (1 - (4 - (3 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリルを白色固体として得た (14 mg、4%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (ppm) 8.29 (s, 1H)、8.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H)、8.08 (s, 1H)、8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H)、7.90 (s, 1H)、7.75 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H)、5.58 - 5.65 (m, 2H)、4.09 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H)、3.41 (s, 3H)、3.30 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H)、2.96 - 3.02 (m, 2H)、2.69 - 2.76 (m, 2H)、2.10 - 2.11 (m, 2H)、1.46 (s, 6H); LCMS (ESI) *m/z*: 625.1 [M + H]⁺。

【0199】

10

20

30

40

50

実施例 17 : (Z) - 4 - (3 - (4 - (5 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 1 , 1 - ジオキシド - 1 , 2 , 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル

【 0 2 0 0 】

工程 A . (Z) - 4 - (3 - (4 - ((2 - アミノエチル) アミノ) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル

ジクロロメタン (8 m L) 中、 2 - ((4 - (3 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) アミノ) エチルカルバミン酸 (Z) - t e r t - ブチル (7 0 0 m g 、 1 . 3 7 m m o l) および T F A (2 m L) の溶液を室温で 2 時間撹拌した。この反応混合物を飽和 N a H C O ₃ 溶液 (3 0 m L) でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、(Z) - 4 - (3 - (4 - ((2 - アミノエチル) アミノ) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリルを白色固体として得た (4 0 0 m g 、 7 1 %) 。 L C M S (E S I) m / z : 4 1 0 . 2 [M + H] ⁺。

【 0 2 0 1 】

工程 B . (Z) - 4 - (3 - (4 - (1 , 1 - ジオキシド - 1 , 2 , 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル

ピリジン (5 m L) 中、(Z) - 4 - (3 - (4 - ((2 - アミノエチル) アミノ) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル (3 0 0 m g 、 0 . 7 3 m m o l) および硫酸ジアミド (1 4 1 m g 、 1 . 4 7 m m o l) の混合物を 1 0 0 で一晩撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取 T L C (E t O A c) により精製し、(Z) - 4 - (3 - (4 - (1 , 1 - ジオキシド - 1 , 2 , 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリルを白色固体として得た (6 0 m g 、 1 7 %) 。 L C M S (E S I) m / z : 4 7 2 . 1 [M + H] ⁺。

【 0 2 0 2 】

工程 C . (Z) - 4 - (3 - (4 - (5 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 1 , 1 - ジオキシド - 1 , 2 , 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル

トルエン (3 m L) 中、(Z) - 4 - (3 - (4 - (1 , 1 - ジオキシド - 1 , 2 , 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル (6 0 m g 、 0 . 1 3 m m o l) 、 4 - ブロモ - 2 - クロロ - 1 - (メチルスルホニル) ベンゼン (3 5 m g 、 0 . 1 4 m m o l) 、 炭酸セシウム (1 2 4 m g 、 0 . 3 8 m m o l) 、 P d ₂ (d b a) ₃ (1 0 m g) 、 およびキサントホス (2 0 m g) の混合物を 9 5 で一晩撹拌した。この反応混合物を水 (1 5 m L) でクエンチし、E t O A c (1 5 m L × 3) で抽出した。抽出液を合わせ、ブライン (3 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 H P L C により精製し、(Z) - 4 - (3 - (4 - (5 - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 1 , 1 - ジオキシド - 1 , 2 , 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリルを白色固体として得た (9 m g 、 1 1 %) 。 ¹H N M R (5 0 0 M H z , C D C l ₃) (p p m) 8 . 1 2 - 8 . 1 4 (m , 2 H) , 7 . 9 8 (d d , J =

10

20

30

40

50

8.5 および 2.0 Hz, 1H)、7.92 (d, J = 9 Hz, 1H)、7.34 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、7.21 (ds, J = 9.0 および 2.5 Hz, 1H)、5.76 - 5.80 (m, 2H)、4.13 (d, J = 6.5 Hz, 2H)、3.98 (d, J = 6.5 Hz, 2H)、3.90 (t, J = 6.5 Hz, 2H)、3.65 (t, J = 6.5 Hz, 2H)、3.25 (s, 3H)、1.57 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z: 660.0 [M+H]⁺。

【0203】

実施例 18: (Z)-4-(4,4-ジメチル-3-(4-(4-(4-(メチルスルホニル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾール-1-イル)-2-ブテン-1-イル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

10

【0204】

工程 A: (Z)-4-(3-(4-(4-ブromo-1H-イミダゾール-1-イル)-2-ブテン-1-イル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

DMF (5 mL) 中、(Z)-4-(3-(4-クロロ-2-ブテン-1-イル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (500 mg、1.3 mmol)、4-ブromo-1H-イミダゾール (191 mg、1.3 mmol)、および K₂CO₃ (359 mg、2.6 mmol) の混合物を室温で 5 時間攪拌した。この反応混合物を水 (20 mL) に注ぎ、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。抽出液を合わせ、ブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、(Z)-4-(3-(4-(4-ブromo-1H-イミダゾール-1-イル)-2-ブテン-1-イル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルを白色固体として得た (600 mg、93%)。LCMS (ESI) m/z: 496.1 [M+H]⁺。

20

【0205】

工程 B: (Z)-4-(4,4-ジメチル-3-(4-(4-(4-(メチルスルホニル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾール-1-イル)-2-ブテン-1-イル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

30

窒素雰囲気下、1,4-ジオキサン (6 mL) および水 (1 mL) 中、(Z)-4-(3-(4-(4-ブromo-1H-イミダゾール-1-イル)-2-ブテン-1-イル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (500 mg、1 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4-(メチルスルホニル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3,2-ジオキサボロラン (350 mg、1 mmol)、K₂CO₃ (276 mg、2 mmol)、および Pd(PPh₃)₄ (55 mg、0.046 mmol) の混合物を 90 °C で 1 晩攪拌した。この反応混合物を水 (10 mL) に注ぎ、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。抽出液を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離溶媒として石油エーテル: 酢酸エチル (1:1) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、(Z)-4-(4,4-ジメチル-3-(4-(4-(4-(メチルスルホニル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾール-1-イル)-2-ブテン-1-イル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルを白色固体として得た (82 mg、13%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) (ppm) 8.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、8.28 (s, 1H)、8.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、8.22 (s, 1H)、8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、8.17 (s, 1H)、8.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.89 (s, 1H)、5.76 (m, 2H)、4.90 (d, J = 6.1 Hz, 2H)、4.24 (d, J = 5.6 Hz, 2H)。

40

50

z, 2H)、3.29 (s, 3H)、1.51 (s, 6H); NOESY: 4.90 ppm (2H) と 8.17 および 7.89 ppm (イミダゾールの2つのCH)の間には相関がある; LCMS (ESI) m/z: 640.1 [M+H]⁺。

【0206】

実施例19: (Z)-4-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-3-(4-(4-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-ブテン-1-イル)イミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

【0207】

工程A: (Z)-4-(3-(4-アジド-2-ブテン-1-イル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

10

乾燥DMF (35 mL) 中、アジ化ナトリウム (505 mg、7.77 mmol)、(Z)-4-(3-(4-クロロ-2-ブテン-1-イル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)-ベンゾニトリル (1.00 g、2.59 mmol) の混合物を室温で10分 (10 min) 間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、水 (30 mL × 2) およびブライン (30 mL) により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、(Z)-4-(3-(4-アジド-2-ブテン-1-イル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルを黄橙色オイルとして得た (790 mg、78%)。LCMS (ESI) m/z: 505, 11 [M+TFA]⁺。

20

【0208】

工程B: (Z)-4-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-3-(4-(4-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-ブテン-1-イル)イミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

ガラス管内で、トルエン (1 mL) 中、新しく合成された (Z)-4-(3-(4-アジド-2-ブテン-1-イル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (108 mg、0.275 mmol) の混合物に、フェニルアセチレン (31 μL、0.275 mmol) および DiPEA (50 μL、0.275 mmol) を加えた。この混合物を室温で5分間攪拌し、ヨウ化銅 (10 mg、0.052 mmol) を加えた。このガラス管を密閉し、一晩攪拌した。この反応物をジクロロメタン (5 mL) で希釈し、シリカに吸着させ、溶媒を減圧下で除去した。吸着した残渣を、溶離溶媒としてヘプタン: 酢酸エチル (酢酸エチル中0%から80%へ) の勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、(Z)-4-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-3-(4-(4-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-ブテン-1-イル)イミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルを無色の樹脂として得た (57 mg、42%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm) 8.58 (s, 1H)、8.32 (d, J = 8 Hz, 1H)、8.22 (s, 1H)、8.06 (d, J = 8 Hz, 1H)、7.33 - 7.85 (m, 5H)、5.82 (m, 2H)、5.28 (d, 2H)、4.26 (d, 2H)、1.50 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z: 494, 48 [M+H]⁺。

30

40

【0209】

実施例20: (Z)-4-(3-(4-(4-(3,4-ジクロロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-ブテン-1-イル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

【0210】

工程A: (Z)-4-(3-(4-(4-(3,4-ジクロロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-ブテン-1-イル)-4,4-ジメチル-2,5

50

- ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル
 ガラス管内で、トルエン (1 mL) 中、新しく合成された (Z) - 4 - (3 - (4 - アジド - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (108 mg、0.275 mmol) の混合物に、3, 4 - ジクロロフェニルアセチレン (49 mg、0.275 mmol) および DiPEA (50 μ L、0.275 mmol) を加えた。この混合物を室温で5分間攪拌し、この混合物にヨウ化銅 (10 mg、0.052 mmol) を加えた。このガラス管を密閉し、一晩攪拌した。この反応物をジクロロメタン (5 mL) で希釈し、シリカゲルに吸着させ、溶媒を減圧下で除去した。吸着された残渣を、溶離溶媒としてヘプタン：酢酸エチル (酢酸エチル中0%から100%へ) の勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、(Z) - 4 - (3 - (4 - (4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリルを白色泡沫として得た (92 mg、59%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) (ppm) 8.73 (s, 1H)、8.32 (d, J = 8 Hz, 1H)、8.21 (s, 1H)、8.06 (m, J = 8 Hz, 2H)、7.70 - 7.86 (2d, 2H)、5.82 (m, 2H)、5.29 (d, J = 5.4 Hz, 2H)、4.26 (d, J = 4.8 Hz, 2H)、1.50 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z: 563 [(M + H)⁺

10

【0211】

20

実施例 21: ((Z) - 4 - (3 - (4 - (4 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

【0212】

工程 A: ((Z) - 4 - (3 - (4 - (4 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

ガラス管内で、トルエン (1 mL) 中、新しく合成された (Z) - 4 - (3 - (4 - アジド - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (108 mg、0.275 mmol) の混合物に、1 - フルオロ - 2 - メチルフェニルアセチレン (38 μ L、0.275 mmol) および DiPEA (50 μ L、0.275 mmol) を加えた。この混合物を室温で5分間攪拌し、この混合物にヨウ化銅 (10 mg、0.052 mmol) を加えた。このガラス管を密閉し、一晩攪拌した。この反応物をジクロロメタン (5 mL) で希釈し、シリカに吸着させ、溶媒を減圧下で除去した。吸着された残渣を、溶離溶媒としてヘプタン：酢酸エチル (酢酸エチル中0%から80%へ) の勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、((Z) - 4 - (3 - (4 - (4 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリルを白色固体として得た (86 mg、55%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) (ppm) 8.54 (s, 1H)、8.32 (d, J = 8 Hz, 1H)、8.21 (s, 1H)、8.06 (d, J = 8 Hz, 1H)、7.18 - 7.77 (3m, 3H)、5.82 (m, 2H)、5.27 (d, J = 5.2 Hz, 2H)、4.25 (d, J = 4.8 Hz, 2H)、2.27 (s, 3H)、1.50 (s, 6H)。LCMS (ESI) m/z: 527.1 [(M + H)⁺

30

40

【0213】

実施例 22: (Z) - 4 - (3 - (4 - (4 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - ブテン - 1 - イル)

50

- 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

【0214】

工程A. 2 - (トリフルオロメチル) - 4 - ((トリメチルシリル)エチニル)ベンゾニトリル

窒素下、テトラヒドロフラン(8 mL)中、4 - ヨード - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(380 mg、1.25 mmol)の混合物に、エチニルトリメチルシラン(256 μ L、2.5 mmol)、ヨウ化銅(50 mg、0.25 mmol)、トリエチルアミン(530 μ L、3.75 mmol)およびPdCl₂(Ph₃)₂(42 mg、0.06 mmol)を加え、この混合物を室温で一晩撹拌した。この反応混合物を水(30 mL)に注ぎ、酢酸エチル(20 mL \times 3)で抽出した。抽出液を合わせ、飽和Na₂CO₃水溶液(20 mL)、およびブライン(20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して褐色残渣を得た。残渣を、溶離溶媒としてヘプタン：酢酸エチル(酢酸エチル中0%から25%へ)の勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、(2 - (トリフルオロメチル) - 4 - ((トリメチルシリル)エチニル)ベンゾニトリルを無色のオイルとして得た(300 mg、90%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO - d₆) (ppm) 8.16(d, J = 8 Hz, 1H)、8.03(s, 1H)、7.94(d, J = 8 Hz, 1H)、0.26(s, 9H)、LCMS(ESI) m/z: イオン化なし、ESIシグナルなし。

【0215】

工程B. 4 - エチニル - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

メタノール(25 mL)中、2 - (トリフルオロメチル) - 4 - ((トリメチルシリル)エチニル)ベンゾニトリル(1.3 g、4.86 mmol)の混合物に、K₂CO₃(1.18 g、8.51 mmol)を加え、この懸濁液を室温で3時間撹拌した。溶媒を中等度の減圧下で除去し(予想される生成物は揮発性である)、残渣をジクロロメタン(10 mL)で希釈し、飽和Na₂CO₃水溶液(10 mL)、次いで、ブライン(10 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、4 - エチニル - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリルを白色固体として得(880 mg、93%)、これをそれ以上精製せずに次の工程に使用した。¹H NMR(400 MHz, DMSO - d₆)

(ppm) 8.19(d, J = 8 Hz, 1H)、8.08(s, 1H)、7.99(d, J = 8 Hz, 1H)、4.80(s, 1H)、LCMS(ESI) m/z: イオン化なし、ESIシグナルなし。

【0216】

工程C. (Z) - 4 - (3 - (4 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - プテン - 1 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

ガラス管内で、トルエン(5 mL)中、新しく合成された(Z) - 4 - (3 - (4 - アジド - 2 - プテン - 1 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(400 mg、1.02 mmol)の混合物に、4 - エチニル - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(200 mg、1.02 mmol)およびDiPEA(180 μ L、1.02 mmol)を加えた。この混合物を室温で5分間撹拌し、この混合物にヨウ化銅(20 mg、0.102 mmol)を加えた。このガラス管を密閉し、一晩撹拌した。この反応物をジクロロメタン(20 mL)で希釈し、シリカに吸着させ、溶媒を減圧下で除去した。吸着された残渣を、溶離溶媒としてヘプタン：酢酸エチル(酢酸エチル中30%から75%へ)の勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、(Z) - 4 - (3 - (4 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - プテン - 1 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリルを白色泡沫として得た(24

6 mg、41%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm) 8.99 (s, 1H)、8.04 - 8.39 (m, 6H)、5.83 - 5.85 (m, 2H)、5.33 (d, J = 5.2 Hz, 2H)、4.26 (d, J = 4.4 Hz, 2H)、1.51 (s, 6H)。LCMS (ESI) m/z: 588 [(M+H)]⁺

【0217】

本発明による化合物の薬理学的研究

【0218】

抗増殖活性の測定

【0219】

1. 完全培地中でのLNCaPに対する抗増殖活性

10

【0220】

本発明の化合物の抗増殖活性を、下記の実験手順を適用することにより、完全培地中のLNCaPに対して測定する：

【0221】

LNCaP細胞型(ATCC、1740)は前立腺癌起源である。この株はアンドロゲン受容体を発現し、ホルモン依存性である。

【0222】

LNCaP株の維持は、完全培養培地：RPMI、10%のウシ胎仔血清、2mMグルタミン、100U/mlペニシリン、0.1mg/mlのストレプトマイシンおよび0.01M HEPES、1mMピルビン酸ナトリウム、40%D-グルコース上で行う。

20

【0223】

プレートへの播種：LNCaP株を、ポリ-D-リジンでコートされた96ウェルプレート(Bioccoat, Costar)中の90μlの完全培地に20,000細胞/ウェルで播種する。

【0224】

細胞の処理：播種24時間後、これらの細胞を、培養培地で希釈した10μl/ウェルの化合物で処理する。使用濃度は、次の通りである：1nM/10/30/100/300/1000/3000/10,000nM。細胞を37、5%CO₂で144時間インキュベートする。

【0225】

30

読み取り：6日間のインキュベーションの後、細胞増殖をCell-Titer-Glow(CTG) Luminescent Cell Viability アッセイで決定した。

【0226】

結果：実験は二反復で行い、最良の化合物を2回試験する。細胞増殖を50%阻害する濃度値(IC₅₀)を計算する。

【0227】

前述の実施例1~22の化合物は全て、培養LNCaP細胞に対して5000nM以下のIC₅₀を有する。

【0228】

40

これらのうち、次の実施例の化合物は、培養LNCaP細胞に対して1500nM未満のIC₅₀を有する：1、2、3、4、5、6、7、8、9、11、12、13、15、16、17、18、19、21および22。

【0229】

次の実施例の化合物は、培養LNCaP細胞に対して500nM未満のIC₅₀を有する：1、2、4、5、6および8。

【0230】

2. 完全培地中でのDU145に対する抗増殖活性

【0231】

DU145は、アンドロゲン受容体を発現しない前立腺癌細胞株である。これをアンド

50

ロゲン受容体発現細胞に対する本化合物の選択性を評価するために使用する。本化合物の活性はないものと予想される。

【0232】

D U 1 4 5 株 (A T C C H T B - 8 1) の細胞を、ポリ - D - リシンでコートされた 9 6 ウェルプレート (B i o c o a t 、 C o s t a r) 中の 9 0 μ l の完全培地に 8 0 0 細胞 / ウェルで播種する。

【0233】

細胞の処理：播種 2 4 時間後、細胞を、培養培地で希釈した 1 0 μ l / ウェルの化合物で処理する。使用濃度は、次の通りである：1 n M / 1 0 / 3 0 / 1 0 0 / 3 0 0 / 1 0 0 0 / 3 0 0 0 / 1 0 , 0 0 0 n M。細胞を 3 7 、 5 % C O ₂ で 1 4 4 時間インキュベートする。

10

【0234】

読み取り：6 日間のインキュベーションの後、細胞増殖を C e l l - T i t e r - G l o w (C T G) L u m i n e s c e n t C e l l V i a b i l i t y アッセイで決定した。

【0235】

結果：実験は二反復で行い、最良の化合物を 2 回試験する。細胞増殖を 5 0 % 阻害する濃度値 (I C ₅₀) を計算する。

【0236】

次の実施例の化合物は D U 1 4 5 細胞に対して測定可能な I C ₅₀ を持たず、抗増殖効果がないことを意味した：1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17。

20

【0237】

3 . 完全培地中での V C a P に対する抗増殖活性

【0238】

V C a P 株 (A T C C C R L - 2 8 7 6) の細胞を、ポリ - D - リシンでコートされた 9 6 ウェルプレート (B i o c o a t 、 C o s t a r) 中の 9 0 μ l の完全培地に 2 0 0 0 0 細胞 / ウェルで播種する。

【0239】

細胞の処理：播種 2 4 時間後、細胞を、培養培地で希釈した 1 0 μ l / ウェルの化合物で処理する。使用濃度は、次の通りである：1 n M / 1 0 / 3 0 / 1 0 0 / 3 0 0 / 1 0 0 0 / 3 0 0 0 / 1 0 , 0 0 0 n M。細胞を 3 7 、 5 % C O ₂ で 1 4 4 時間インキュベートする。

30

【0240】

読み取り：9 日間のインキュベーションの後、細胞増殖を C e l l - T i t e r - G l o w (C T G) L u m i n e s c e n t C e l l V i a b i l i t y アッセイで決定した。

【0241】

結果：実験は二反復で行い、最良の化合物を 2 回試験する。細胞増殖を 5 0 % 阻害する濃度値 (I C ₅₀) を計算する。

40

【0242】

前述の実施例 1、3、4、5、6、10、11、12、13、14、15 および 16 の化合物は、培養 V C a P 細胞に対して 5 0 0 0 n M 以下の I C ₅₀ を有する。

【0243】

これらのうち、次の実施例の化合物は、培養 V C a P 細胞に対して 1 5 0 0 n M 未満の I C ₅₀ を有する：1、4、5、6、11、15 および 16。

【0244】

実施例 5 の化合物は、培養 V C a P 細胞に対して 5 0 0 n M 未満の I C ₅₀ を有する。

【0245】

アンドロゲン受容体のタンパク質発現の測定

50

【 0 2 4 6 】

LNCaP株の細胞を、10cmペトリ皿当たり250万の割合で播種し、8ml RPMI - 1640中で4日間維持する。インキュベーション4日後、4mlの培地をペトリ皿から除去し、5mlの新鮮培地を注意深く加えた。完全培地で10倍希釈した3×10⁻⁶M～10⁻⁸M濃度の1mlの化合物。細胞をこれらの化合物でさらに3日間処理した。全細胞タンパク質を核抽出キットにより抽出し、ブラッドフォードタンパク質アッセイによって定量した。次に、LNCaP細胞中のARレベルに対する化合物の効果をAR ELISAキットにより測定した。実施例のIC₅₀を以下に示す。

【 0 2 4 7 】

【表 1】

10

実施例番号	LNCaPにおけるIC ₅₀ AR破壊(nM)
1	248
2	329
4	262
5	85
6	103
8	166
9	957
10	2014
11	195
14	988
15	297

20

30

【 0 2 4 8 】

前述の実施例1、2、4、5、6、8、9、10、11、14および15の化合物は、培養LNCaP細胞のAR破壊に対して5000nM以下のIC₅₀を有する。

【 0 2 4 9 】

これらのうち、次の実施例の化合物は、培養LNCaP細胞のAR破壊に対して1500nM未満のIC₅₀を有する：1、2、4、5、6、8、9、11、14および15。

40

【 0 2 5 0 】

実施例5の化合物は、培養LNCaP細胞のAR破壊に対して500nM未満のIC₅₀を有する：1、2、4、5、6、8、11および15。

【 0 2 5 1 】

溶解度の評価：

【 0 2 5 2 】

試験化合物をDMSO中100mMの保存溶液として調製した。これらの保存溶液を二反復で、100mMリン酸カリウムバッファ（pH7.4）中、100μMの対象濃度となるように希釈し、DMSOの終濃度を0.1%とした。これらの溶液を室温で1時間、1000rpmで振盪した後、1200rpmで10分間遠心分離を行い、不溶粒子を

50

沈降させた。上清を新しい試験管に移し、次のようにサンプルをさらに調製した：

- ・無希釈：95 μ LのACN含有内部標準（IS）に対して5 μ Lの上清。
- ・1：10希釈：90 μ L K - バッファーに10 μ Lの上清、混合した後に5 μ Lの1：10希釈サンプルを95 μ L ACN含有ISに移す。
- ・1：100希釈：990 μ L K - バッファーに10 μ Lの上清、混合した後、5 μ Lの1：100希釈サンプルを95 μ LのACN含有ISに移す。

【0253】

サンプル（無希釈、1：10希釈、および1：100希釈）を標品とともにLC - MS / MSにより分析した。

【0254】

実施例の溶解度を以下に示す。

【0255】

【表2】

実施例番号	溶解度(μ m)
3	0.2
4	1.7
5	0.65
6	4.38
11	0.34
14	24.1
15	1.895
17	1.97

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/433 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4192 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/433
 A 6 1 K 31/4192
 A 6 1 P 35/00

(72)発明者 クリストフ・ランコ

フランス国エフ 9 1 4 1 0 ドゥルダン、リュ・ルブラン、 4 4

(72)発明者 オリバー・デュトルエル

フランス国エフ 9 4 2 4 0 ライ・レ・ローズ、リュ・デュ・ドクター・カルメット、 2 2

(72)発明者 チー・チャオ

アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州サン・ディエゴ、マーカー・ロード 7 6 9 6

(72)発明者 カイチュン・グー

中華人民共和国 2 0 0 2 4 0 シャンハイ、ミンハン・ディストリクト、ジンピン・ロード、レーン
7 8 8、ナンバー 2 0 1、ルーム 1 5 0 3

審査官 奥谷 暢子

(56)参考文献 特表 2 0 1 2 - 5 2 4 0 5 1 (J P , A)

特表 2 0 1 2 - 5 2 4 0 5 0 (J P , A)

特表 2 0 0 9 - 5 3 1 4 3 9 (J P , A)

特表 2 0 0 6 - 5 2 5 2 5 5 (J P , A)

特表平 1 0 - 5 1 0 8 4 5 (J P , A)

特表 2 0 0 3 - 5 2 2 7 5 2 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D 4 0 3 / 0 6

A 6 1 K 3 1 / 4 1 7 8

A 6 1 K 3 1 / 4 1 9 2

A 6 1 K 3 1 / 4 3 3

A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 9

A 6 1 P 3 5 / 0 0

C 0 7 D 4 0 1 / 1 4

C 0 7 D 4 1 7 / 0 6

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)