

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-527424
(P2024-527424A)

(43)公表日 令和6年7月24日(2024.7.24)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	401/04 (2006.01)	C 0 7 D	401/04	C S P	4 C 0 8 4
A 6 1 K	31/4725(2006.01)	A 6 1 K	31/4725	Z N A	4 C 0 8 6
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	C 0 7 D	401/14		
A 6 1 K	31/506(2006.01)	A 6 1 K	31/506		
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求
				(全360頁)	最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-503613(P2024-503613)	(71)出願人	504389991		
(86)(22)出願日	令和4年7月20日(2022.7.20)		ノバルティス アーゲー		
(85)翻訳文提出日	令和6年3月14日(2024.3.14)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ		
(86)国際出願番号	PCT/IB2022/056712		3 5		
(87)国際公開番号	WO2023/002409	(74)代理人	100092783		
(87)国際公開日	令和5年1月26日(2023.1.26)		弁理士 小林 浩		
(31)優先権主張番号	63/224,793	(74)代理人	100095360		
(32)優先日	令和3年7月22日(2021.7.22)		弁理士 片山 英二		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100120134		
(31)優先権主張番号	63/289,009		弁理士 大森 規雄		
(32)優先日	令和3年12月13日(2021.12.13)	(74)代理人	100196966		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 植田 渉		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(72)発明者	バオ, デンファイ		
	最終頁に続く		中華人民共和国, ジアンス 2 1 5 5 3		
			7, チャンシュ, トンリャン ロード リ		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 コロナウイルス関連疾患の治療のための化合物及び組成物

(57)【要約】

コロナウイルス関連疾患を治療、管理又は予防するための化合物及び組成物が本明細書で提供される。具体的には、SARS-CoV-2メインプロテアーゼ(Mpro)の阻害剤である化合物、かかる化合物を含む医薬組成物、かかる化合物を合成する方法並びにコロナウイルス関連疾患の治療、管理又は予防のためにかかる化合物及び組成物を使用する方法が本明細書で提供される。

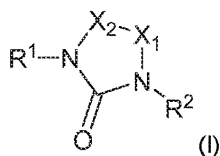
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



10

(式中、

 X_1 は、 $CR^{3a}R^{3b}$ 、 $C=O$ 又は NR^{3c} であり、 X_2 は、 $CR^{4a}R^{4b}$ 又は $C=O$ であり、 R^1 は、

i) 1、2、3 又は 4 個の環員が N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 5 又は 6 員のヘテロアリールであって、非置換であるか、又は 1～4 個の R^5 基で置換されている 5 又は 6 員のヘテロアリール、

ii) 非置換であるか、又は 1～4 個の R^5 基で置換されているフェニル、

iii) 1、2、3 又は 4 個の環員が N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 4、5 又は 6 員のヘテロシクロアルキルであって、非置換であるか、又は 1～4 個の R^5 基で置換されており、前記 5 又は 6 員のヘテロシクロアルキルは、任意選択的にオキソで置換されている、4、5 又は 6 員のヘテロシクロアルキル、

iv) 非置換であるか、又は 1～4 個の R^5 基で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、

v) 非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキル、

vi) 1、2 又は 3 個の環員が W、Y 及び Z からそれぞれ独立して選択される 5 又は 6 員のヘテロシクリルであって、W は、 NR^6 、O、S、 $S=O$ 又は $S(=O)_2$ であり、Y は、 NR^6 、O、S、 $S=O$ 又は $S(=O)_2$ であり、及び Z は、 NR^6 、O 又は S であり、前記 5 又は 6 員のヘテロシクリルは、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的にオキソで置換されている、5 又は 6 員のヘテロシクリル、

vii) 1、2、3、4 又は 5 個の環員が N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 9 又は 10 員の二環式ヘテロシクリルであって、非置換であるか、又は 1～4 個の R^5 基で置換されている 9 又は 10 員の二環式ヘテロシクリル、

viii) 非置換であるか、又は 1～4 個の R^5 基で置換されているスピロ結合 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、

ix) 非置換であるか、又は 1～4 個の R^5 基で置換されている二環式 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、

x) $C_5 \sim C_6$ シクロアルケニル、及び

xi) 1、2、3、4 又は 5 個の環員が N、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 9 又は 10 員の二環式ヘテロアリールであって、非置換であるか、又は 1～4 個の R^5 基で置換されている 9 又は 10 員の二環式ヘテロアリールからなる群から選択され、

 R^2 は、

i) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ前記結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として N ヘテロ原子を有する 10 員の二環式ヘテロアリールであって、環員として O、1、2 又は 3 個の追加の N ヘテロ原子を有し、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されている 10 員の二環式ヘテロアリール、

ii) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ前記結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として N ヘテロ原子を有する 10 員の二環式ヘテロアリールであって、N、O

40

50

及びSからそれぞれ独立して選択される0、1、2、3又は4個の環員を更に有し、非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^{12} 基で置換されている10員の二環式ヘテロアリール、

i i i) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ前記結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員としてNヘテロ原子を有する9員の二環式ヘテロアリールであって、環員として0、1、2、3又は4個の追加のNヘテロ原子を有し、非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^{12} 基で置換されている9員の二環式ヘテロアリール、

i v) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ前記結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員としてNヘテロ原子を有する9員の二環式ヘテロアリールであって、N、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される0、1、2、3又は4個の環員を更に有し、非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^{12} 基で置換されている9員の二環式ヘテロアリール、

v) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ前記結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として NR^6 を有する9又は10員の二環式ヘテロシクリルであって、N、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される0、1、2、3又は4個の環員を更に有し、1又は2個のオキソで置換されているか、或いは非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に1若しくは2個のオキソで置換されている9又は10員の二環式ヘテロシクリル、

v i) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ前記結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員としてOヘテロ原子を有する9又は10員の二環式ヘテロシクリルであって、N、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される0、1、2、3又は4個の環員を更に有し、1又は2個のオキソで置換されているか、或いは非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に1若しくは2個のオキソで置換されている9又は10員の二環式ヘテロシクリル、

v i i) 1、2、3、4又は5個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される9又は10員の二環式ヘテロアリールであって、非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^{12} 基で置換されている9又は10員の二環式ヘテロアリール、

v i i i) 1、2、3、4又は5個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される9又は10員の二環式ヘテロシクリルであって、1又は2個のオキソで置換されているか、或いは非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に1若しくは2個のオキソで置換されている9又は10員の二環式ヘテロシクリル、及び

i x) 炭素原子環員において結合点を有し、及びオキソで置換されており、且つ前記結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として炭素原子を有する10員の二環式ヘテロシクリルであって、N、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される1、2、3又は4個の環員を更に有し、非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に追加のオキソで置換されている10員の二環式ヘテロシクリル

からなる群から選択され、

R^{3a} は、 $-CN$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、1、2若しくは3個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される4～7員のヘテロシクロアルキル、非置換であるか、若しくは1個以上の R^{15} 基で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル又は非置換であるか、若しくは1個以上の R^{15} 基で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニルであり、前記シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、或いは前記シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、 CN 、 $-C(=O)OH$ 、 NH_2 、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル及び非置換であるか、又は $-C(=O)OH$ 、 $-OH$ 、 CN 若しくは NH_2 で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されており、

R^{3b} は、H、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、1、2若しくは3個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される4～7員のヘテロシクロアルキル、非置換である

10

20

30

40

50

か、若しくは1個以上の R^{15} 基で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル又は非置換であるか、若しくは1個以上の R^{15} 基で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニルであり、前記シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、或いは前記シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、 CN 、 $-C(=O)OH$ 、 NH_2 、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル及び非置換であるか、又は $-C(=O)OH$ 、 $-OH$ 、 CN 若しくは NH_2 で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されており、

R^{4a} は、 H 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、1、2若しくは3個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される4～7員のヘテロシクロアルキル、非置換であるか、若しくは1個以上の R^{15} 基で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル又は非置換であるか、若しくは1個以上の R^{15} 基で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニルであり、前記シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、或いは前記シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、 CN 、 $-C(=O)OH$ 、 NH_2 、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル及び非置換であるか、又は $-C(=O)OH$ 、 $-OH$ 、 CN 若しくは NH_2 で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されており、

R^{4b} は、 H 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、1、2若しくは3個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される4～7員のヘテロシクロアルキル、非置換であるか、若しくは1個以上の R^{15} 基で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル又は非置換であるか、若しくは1個以上の R^{15} 基で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニルであり、前記シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、或いは前記シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、 CN 、 $-C(=O)OH$ 、 NH_2 、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル及び非置換であるか、又は $-C(=O)OH$ 、 $-OH$ 、 CN 若しくは NH_2 で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されており、

R^{3c} は、 H 、 $-C(=O)C_2 \sim C_6$ アルケニル又は1個以上の R^{15} 基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

各 R^5 は、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $NR^6C(=O)C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-SF_5$ 、 $S(=O)_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、1、2、3又は4個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される4～6員のヘテロシクロアルキル、1、2又は3個の環員が N 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される5又は6員のヘテロアリアル並びに非置換であるか、又は CN 、 NH_2 若しくは OH で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、前記シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^9 基で置換されており、

各 R^6 は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-S(=O)_2N(R^7)_2$ 、 $S(=O)_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(=O)_2C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-S(=O)_2C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び非置換であるか、又は $-OH$ 、 CN 若しくは $-C(=O)OH$ で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、

各 R^7 は、 H 及び非置換であるか、又は OH 若しくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、

R^8 は、 H 、非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル又は1、2、3若しくは4個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される4～6員のヘテロシクロアルキルであり、前記シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^9 基で置換されており、

各 R^9 は、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 及び $-OH$ 又は $-N(R^7)_2$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、

R^{10} は、 H 又は非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

10

20

30

40

50

R^{11} は、H、非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $-S(=O)_2 C_1 \sim C_6$ アルキルであり、
 各 R^{12} は、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-S(=O)_2 R^7$ 、 $-S(=O)_2 N(R^7)_2$ 、
 【化2】



10

、ハロ、フェニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、1、2、3又は4個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される4～6員のヘテロシクロアルキル、1、2又は3個の環員がN、O及びSからそれぞれ独立して選択される5又は6員のヘテロアリール並びに置換されているか、又は NH_2 、CN若しくはOHで置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、前記フェニル、ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールは、非置換であるか、又は1若しくは2個のOH基で置換されており、及び各 R^{15} は、CN、 NH_2 、 $-OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-C(=O)C(=O)OH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、1、2、3又は4個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される5又は6員のヘテロアリール並びに1、2又は3個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される3～6員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択され、前記シクロアルキル、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はCN、 $-C(=O)OH$ 、 NH_2 、OH及び非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される1、2若しくは3個の置換基で置換されている)

20

の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

X_1 は、 $CR^{3a}R^{3b}$ であり、
 X_2 は、 $CR^{4a}R^{4b}$ であり、
 R^1 は、

30

i) 1、2、3又は4個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される5又は6員のヘテロアリールであって、非置換であるか、又は1～4個の R^5 基で置換されている5又は6員のヘテロアリール、

ii) 非置換であるか、又は1～4個の R^5 基で置換されているフェニル、

iii) 1、2、3又は4個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される4、5又は6員のヘテロシクロアルキルであって、前記5又は6員のヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又は1～4個の R^5 基で置換されている、4、5又は6員のヘテロシクロアルキル、

iv) 非置換であるか、又は1～4個の R^5 基で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、

40

v) 非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキル、

vi) 1、2又は3個の環員がW、Y及びZからそれぞれ独立して選択される5又は6員のヘテロシクリルであって、Wは、 NR^6 、O、S、 $S=O$ 又は $S(=O)_2$ であり、Yは、 NR^6 、O、S、 $S=O$ 又は $S(=O)_2$ であり、及びZは、 NR^6 、O又はSであり、前記5又は6員のヘテロシクリルは、非置換であるか、又は1若しくは2個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的にオキソで置換されている、5又は6員のヘテロシクリル、

vii) 1又は2個の環員がN及び NR^6 からそれぞれ独立して選択される9又は10員の二環式ヘテロシクリルであって、非置換であるか、又は1～2個の R^5 基で置換されている9又は10員の二環式ヘテロシクリル、及び

50

v i i i) 非置換であるか、又は1～4個の R^5 基で置換されている二環式 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル

からなる群から選択され、

R^2 は、

i) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ前記結合点に対してベータ(β)位に位置する環員としてNヘテロ原子を有する10員の二環式ヘテロアリールであって、環員として0、1、2又は3個の追加のNヘテロ原子を有し、非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^{12} 基で置換されている10員の二環式ヘテロアリール、及び

ii) 1、2、3、4又は5個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される9又は10員の二環式ヘテロアリールであって、非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^{12} 基で置換されている9又は10員の二環式ヘテロアリール

10

からなる群から選択され、

R^{3a} は、 $-CN$ であり、

R^{3b} は、H又は非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^{4a} は、H又は非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^{4b} は、H又は非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

各 R^5 は、 CN 、 $-OH$ 、 $S(=O)_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び非置換であるか、又はOHで置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、

20

各 R^6 は、H、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $S(=O)_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(=O)_2C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-S(=O)_2C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-C(=O)R^7$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び非置換であるか、又は $-OH$ で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、

各 R^7 は、H及び非置換であるか、又はOH若しくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、及び

各 R^{12} は、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-CN$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 及びOHで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される、請求項1に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項3】

R^2 は、非置換であるか、又は1若しくは2個の R^{12} 基で置換されている3-(イソキノリン-4-イル)である、請求項1若しくは2に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

R^2 は、非置換である3-(イソキノリン-4-イル)である、請求項1若しくは2に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

各 R^{12} は、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-CN$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 及びOHで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項6】

各 R^{12} は、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-CN$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 及び $-C(CH_3)_2OH$ からなる群から独立して選択される、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項7】

R^1 は、フェニル又は1若しくは2個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される5若しくは6員のヘテロアリールであり、前記フェニル又はヘテロアリールは、非置換であるか、又は1～2個の R^5 基で置換されている、請求項1～6のいずれ

50

か一項に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

R^1 は、それぞれ非置換であるか、又は Cl 、 F 、 CF_3 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 CN 、 $-SO_2CH_3$ 及び $-C(CH_3)_2OH$ から独立して選択される 1～2 個の R^5 基で置換されているフェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル又はピラジニルである、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

R^1 は、それぞれ非置換であるか、又は Cl 、 F 、 CF_3 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 CN 、 $-SO_2CH_3$ 及び $-C(CH_3)_2OH$ から独立して選択される 1～2 個の R^5 基で置換されているフェニル又はピリジルである、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 10】

R^1 は、非置換であるか、又は Cl 、 F 、 CF_3 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 CN 、 $-SO_2CH_3$ 及び $-C(CH_3)_2OH$ から独立して選択される 1～2 個の R^5 基で置換されているピリジルである、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

20

R^1 は、非置換であるか、又は CF_3 で置換されているピリジルである、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

R^1 は、 CF_3 で置換されているピリジルである、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

R^1 は、それぞれ非置換であるか、又は Cl 、 F 、 CF_3 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 CN 、 $-SO_2CH_3$ 及び $-C(CH_3)_2OH$ から独立して選択される 1～2 個の R^5 基で置換されているピラゾリル又はイミダゾリルである、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 14】

R^1 は、それぞれ非置換であるか、又は 1～2 個の R^5 基で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル又は二環式 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

R^1 は、それぞれ非置換であるか、又は 1～2 個の R^5 基で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル又は二環式 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、各 R^5 は、ハロ、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキル及び非置換である $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルからなる群から独立して選択される、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 16】

R^1 は、それぞれ非置換であるか、又は 1～2 個の R^5 基で置換されているシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル)、(スピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル) 又は (スピロ [2. 3] ヘキサン-5-イル) であり、各 R^5 は、 F 、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 及びシクロプロピルからなる群から独立して選択される、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 17】

R^1 は、1、2 又は 3 個の環員が W 、 Y 及び Z からそれぞれ独立して選択される 5 又は

50

6 員のヘテロシクリルであり、Wは、 NR^6 、O、S、 $\text{S}=\text{O}$ 又は $\text{S}(\text{=O})_2$ であり、Yは、 NR^6 、O、S、 $\text{S}=\text{O}$ 又は $\text{S}(\text{=O})_2$ であり、及びZは、 NR^6 、O又はSであり、前記5又は6員のヘテロシクリルは、オキソで置換されており、且つ R^5 基で置換されている、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項18】

R^1 は、1、2又は3個の環員がW、Y及びZからそれぞれ独立して選択される5又は6員のヘテロシクリルであり、Wは、 NR^6 、O、S、 $\text{S}=\text{O}$ 又は $\text{S}(\text{=O})_2$ であり、Yは、 NR^6 、O、S、 $\text{S}=\text{O}$ 又は $\text{S}(\text{=O})_2$ であり、及びZは、 NR^6 、O又はSであり、前記5又は6員のヘテロシクリルは、オキソで置換されており、 R^6 は、H又は $-\text{CH}_3$ であり、 R^5 は、 $-\text{CF}_3$ である、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項19】

R^1 は、1又は2個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される4、5又は6員のヘテロシクロアルキルであり、前記4、5又は6員のヘテロシクロアルキルは、非置換である、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項20】

R^1 は、1個の環員がN、 NR^6 、O及びSから選択される4又は5員のヘテロシクロアルキルであり、 R^6 は、 $-\text{C}(\text{=O})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{SO}_2$ -シクロプロピル又はシクロプロピルである、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項21】

R^1 は、それぞれ $-\text{C}(\text{=O})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{SO}_2$ -シクロプロピル及びシクロプロピルから選択される基で置換されているアゼチジニル又はピロリジニルである、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項22】

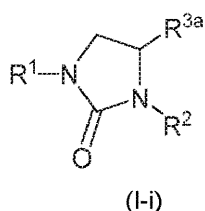
30

R^{3a} は、 $-\text{CN}$ であり、
 R^{3b} は、H又は非置換である $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルであり、
 R^{4a} は、H又は非置換である $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルであり、及び
 R^{4b} は、H又は非置換である $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルである、請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項23】

式(I-i)

【化3】



40

(式中、

R^1 は、 $-\text{CF}_3$ で置換されたピリジン-3-イルであり、
 R^2 は、非置換である3-(イソキノリン-4-イル)であり、及び
 R^{3a} は、 $-\text{CN}$ である)

の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは立体異性体の構造を有する、請求項1に

50

記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは立体異性体。

【請求項 24】

3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - フェニルイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - フェニルイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

1 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (5 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (5 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

1 - (5 - シアノ - 2 - メトキシフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 1 - (5 - シアノ - 2 - メトキシフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

1 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 1 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

10

20

30

40

50

(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

5 - (4 - シアノ - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) イソニコチノニトリル、

(R) - 5 - (4 - シアノ - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) イソニコチノニトリル、

1 - (4 - シアノ - 2 - メトキシフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 1 - (4 - シアノ - 2 - メトキシフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

1 - (5 - クロロ - 2 - シアノフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - シアノフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

1 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

1 - (3 - (ジフルオロメチル) フェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) フェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (2 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (2 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

1 - ((R) - 1 - (2 - ヒドロキシアセチル) ピロリジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 1 - ((R) - 1 - (2 - ヒドロキシアセチル) ピロリジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - ((R) - 1 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) ピロリジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - ((R) - 1 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) ピロリジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

1 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

1 - (3, 3 - ジフルオロシクロヘキシル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (5 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメチル) ピ

10

20

30

40

50

- リミジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 4-(3-(3-クロロフェニル)-5-シアノ-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソキノリン-6-カルボン酸、
 (R)-4-(3-(3-クロロフェニル)-5-シアノ-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソキノリン-6-カルボン酸、
 1-(3-クロロフェニル)-3-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 4-(3-(3-クロロフェニル)-5-シアノ-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソキノリン-6-カルボキサミド、
 4-(3-(3-クロロフェニル)-5-シアノ-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(2-メトキシエチル)イソキノリン-6-カルボキサミド、
 1-(3-クロロフェニル)-3-(6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(3-クロロフェニル)-3-(6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 4-(3-(3-クロロフェニル)-5-シアノ-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソキノリン-6-カルボニトリル、
 (R)-4-(3-(3-クロロフェニル)-5-シアノ-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソキノリン-6-カルボニトリル、
 1-(3-クロロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-4-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(3-クロロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-4-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (5S)-1-(3-クロロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-5-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (4R, 5S)-1-(3-クロロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-5-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メチルピリジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メチルピリジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-((1r, 3R)-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - ((1s, 3S) - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 1 - ((R) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピロリジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - ((R) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピロリジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (3 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (3 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 1 - (4 - シアノフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (4 - シアノフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 1 - (5 - クロロピリダジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (5 - クロロピリダジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 1 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 1 - (2 - フルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

10

20

30

40

50

1 - (5 - クロロ - 3 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル)
) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (5 - クロロ - 3 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 3 - (イソキノリン -
 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 1 - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4
 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (イソキノ
 リン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 1 - (4 - クロロ - 2 - シアノフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキ
 ソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (4 - クロロ - 2 - シアノフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) -
 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 1 - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキ
 ソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) -
 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (5 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ピリ
 ミジン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (5 - メチル - 2 - (トリフルオロメチ
 ル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 1 - (1H - インダゾール - 7 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ
 イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (1H - インダゾール - 7 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2
 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 1 - (1 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イ
 ル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (1 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (イソキノリン
 - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) -
 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 -
 イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイ
 ミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 -
 オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピ
 リジン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジ
 ヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1
 H - イミダゾール - 2 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (5 - (トリフルオロメチ
 ル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 1 - (3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル) - 3 - (イソキノリン - 4
 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル) - 3 - (イソキノ
 リン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 1 - (5 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 3 - (イソキノ
 リン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

10

20

30

40

50

3 - (イソキノリン-4-イル) - 1 - (5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 1 - (5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1 - (4-(ジフルオロメトキシ)フェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 1 - (4-(ジフルオロメトキシ)フェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1 - (3,4-ジフルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 1 - (3,4-ジフルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1 - (4-シアノ-3-フルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 1 - (4-シアノ-3-フルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3 - (イソキノリン-4-イル) - 1 - (2-メチルピリジン-3-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 1 - (2-メチルピリジン-3-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1 - (6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 1 - (6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 1 - (3-フルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1 - (5-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 1 - (5-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1 - (5-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 1 - (5-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3 - (イソキノリン-4-イル) - 1 - (2-メチルピリミジン-5-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 1 - (2-メチルピリミジン-5-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1 - (5-クロロ-3-メチルピリジン-2-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 1 - (5-クロロ-3-メチルピリジン-2-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3 - (イソキノリン-4-イル) - 1 - (3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 1 - (3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

10

20

30

40

50

3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

50

1 - (4 - (ジフルオロメチル) フェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

50

(R) - 1 - (4 - (ジフルオロメチル) フェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
1 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
(R) - 1 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
(R) - 1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
1 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
(R) - 1 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
1 - (5 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
(R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
(R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
1 - (2 - シアノ - 5 - メチルフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
(R) - 1 - (2 - シアノ - 5 - メチルフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
4 - (4 - シアノ - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチノニトリル、
(R) - 4 - (4 - シアノ - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチノニトリル、
3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
1 - (4 - クロロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
(R) - 1 - (4 - クロロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (3 - メチルシクロブチル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - ((1 s, 3 S) - 3 - メチルシクロブチル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - ((1 r, 3 R) - 3 - メチルシクロブチル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

10

20

30

40

50

1 - (4 - フルオロシクロヘキシル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 1 - ((1r, 4R) - 4 - フルオロシクロヘキシル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 1 - ((1s, 4S) - 4 - フルオロシクロヘキシル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (スピロ [3.3] ヘプタン - 2 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (スピロ [3.3] ヘプタン - 2 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

1 - (3 - イソプロピルシクロブチル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 1 - ((1s, 3S) - 3 - イソプロピルシクロブチル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 1 - ((1r, 3R) - 3 - イソプロピルシクロブチル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

1 - (3 - シクロプロピルシクロブチル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 1 - ((1s, 3S) - 3 - シクロプロピルシクロブチル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 1 - ((1r, 3R) - 3 - シクロプロピルシクロブチル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (スピロ [2.3] ヘキサン - 5 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (スピロ [2.3] ヘキサン - 5 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

1 - (3, 3 - ジメチルシクロブチル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 1 - (3, 3 - ジメチルシクロブチル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

1 - (6, 6 - ジフルオロスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 1 - (6, 6 - ジフルオロスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - ((1r, 4r) - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - ((1r, 4R) - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (1 - ((トリフルオロメチル) スルホニル) アゼチジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (1 - ((トリフルオロメチル) スルホニル) アゼチジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (1 - (メチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (1 - (メチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

1 - (1 - (シクロプロピルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 1 - (1 - (シクロプロピルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

10

20

30

40

50

3 - (イソキノリン-4-イル) - 1 - (1-メチルアゼチジン-3-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソ-1 - (1 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) アゼチジン-3-イル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソ-1 - (1 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) アゼチジン-3-イル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1 - (1-アセチルアゼチジン-3-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R) - 1 - (1-アセチルアゼチジン-3-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1 - (1-シクロプロピルアゼチジン-3-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R) - 1 - (1-シクロプロピルアゼチジン-3-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソ-1 - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソ-1 - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1 - (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R) - 1 - (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1 - (3-フルオロビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R) - 1 - (3-フルオロビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

3 - (イソキノリン-4-イル) - 1-ネオペンチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 1-ネオペンチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1 - (3, 3-ジフルオロシクロペンチル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R) - 1 - ((R又はS) - 3, 3-ジフルオロシクロペンチル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、及び

(R) - 1 - ((R又はS) - 3, 3-ジフルオロシクロペンチル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル

から選択される、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは立体異性体。

【請求項25】

請求項1～24のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩及び1つ以上の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項26】

1つ以上の追加の治療薬を含む、請求項25に記載の医薬組成物。

【請求項27】

コロナウイルス関連疾患の治療、管理及び／又は予防を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、請求項1～24のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することを含む方法。

【請求項28】

コロナウイルス関連疾患の治療、管理及び／又は予防のための薬剤の製造における、請

10

20

30

40

50

求項 1～24 のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 29】

コロナウイルス関連疾患の治療、管理及び／又は予防における、請求項 1～24 のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 30】

コロナウイルス関連疾患の治療、管理及び／又は予防において使用するための、請求項 1～24 のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

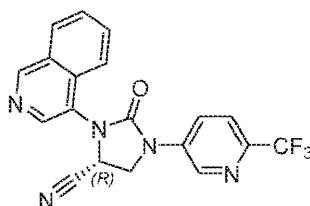
【請求項 31】

前記コロナウイルス関連疾患は、COVID-19 である、請求項 27 に記載の方法、請求項 28 に記載の使用又は請求項 30 に記載の使用のための化合物。

【請求項 32】

(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリルであり、且つ

【化 4】



の構造を有する、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 33】

結晶質の (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリルである、請求項 32 に記載の化合物。

【請求項 34】

0.15418 nm の波長を有する Cu-K α 線を用いて 20～40℃ の範囲の温度で測定されたとき、(6.85 $\pm$ 0.2)°、(8.52 $\pm$ 0.2)°、(10.41 $\pm$ 0.2)°、(13.71 $\pm$ 0.2)°、(16.90 $\pm$ 0.2)°、(17.06 $\pm$ 0.2)°、(18.40 $\pm$ 0.2)°、(19.05 $\pm$ 0.2)°、(21.76 $\pm$ 0.2)°、(22.55 $\pm$ 0.2)°、(23.50 $\pm$ 0.2)°、(24.82 $\pm$ 0.2)°、(26.89 $\pm$ 0.2)° 及び (28.17 $\pm$ 0.2)° からなる群から選択される 2 θ 角における少なくとも 4 つの反射を含む粉末 X 線ディフракトグラムを有することによって特徴付けられる、請求項 33 に記載の化合物。

【請求項 35】

0.15418 nm の波長を有する Cu-K α 線を用いて 20～40℃ の範囲の温度で測定されたとき、(10.41 $\pm$ 0.2)°、(16.90 $\pm$ 0.2)°、(17.06 $\pm$ 0.2)° 及び (21.76 $\pm$ 0.2)° の 2 θ 角における反射を含む粉末 X 線ディフракトグラムを有することによって特徴付けられる、請求項 34 に記載の化合物。

【請求項 36】

10 K/分の加熱速度で測定されたとき、(235.2 $\pm$ 0.5)°C のピーク温度を有する吸熱ピークを含む示差走査熱分析曲線を有することによって特徴付けられる、請求項 34 又は 35 に記載の化合物。

【請求項 37】

10 K/分の速度で 30℃ から 210℃ まで加熱されたとき、結晶形態の重量を基準にして 0.51 重量% 以下の質量損失を示す熱重量分析曲線を有することによって特徴付けられる、請求項 34～36 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 38】

(R)－3－(イソキノリン－4－イル)－2－オキソ－1－(6－(トリフルオロメチル)ピリジン－3－イル)イミダゾリジン－4－カルボニトリルの変形 A である、請求項 33 に記載の化合物。

【請求項 39】

0.15418 nm の波長を有する Cu－K α 線を用いて 20～40℃ の範囲の温度で測定されたとき、(6.99±0.2)°、(9.11±0.2)°、(13.99±0.2)°、(15.96±0.2)°、(18.26±0.2)°、(19.82±0.2)°、(20.63±0.2)°、(22.03±0.2)°、(23.80±0.2)°、(25.29±0.2)°、(27.30±0.2)°、(30.57±0.2)° 及び (33.47±0.2)° からなる群から選択される 2 θ 角における少なくとも 4 つの反射を含む粉末 X 線ディフラクトグラムを有することによって特徴付けられる、請求項 33 に記載の化合物。

10

【請求項 40】

0.15418 nm の波長を有する Cu－K α 線を用いて 20～40℃ の範囲の温度で測定されたとき、(15.96±0.2)°、(18.26±0.2)°、(19.82±0.2)° 及び (23.80±0.2)° の 2 θ 角における反射を含む粉末 X 線ディフラクトグラムを有することによって特徴付けられる、請求項 39 に記載の化合物。

【請求項 41】

10 K／分の加熱速度で測定されたとき、(161.3℃±0.5)℃ のピーク温度を有する吸熱ピークを含む示差走査熱分析曲線を有することによって特徴付けられる、請求項 39 又は 40 に記載の化合物。

20

【請求項 42】

10 K／分の速度で 30℃ から 150℃ まで加熱されたとき、結晶形態の重量を基準にして 0.21 重量% 以下の質量損失を示す熱重量分析曲線を有することによって特徴付けられる、請求項 39～41 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 43】

(R)－3－(イソキノリン－4－イル)－2－オキソ－1－(6－(トリフルオロメチル)ピリジン－3－イル)イミダゾリジン－4－カルボニトリルの変形 B である、請求項 33 に記載の化合物。

30

【請求項 44】

非晶質の (R)－3－(イソキノリン－4－イル)－2－オキソ－1－(6－(トリフルオロメチル)ピリジン－3－イル)イミダゾリジン－4－カルボニトリルである、請求項 32 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本願は、参照によりそれぞれの内容が全体として本明細書に組み込まれる、2021 年 7 月 22 日出願の米国仮特許出願第 63／224793 号明細書及び 2021 年 12 月 13 日出願の米国仮特許出願第 63／289009 号明細書に対する優先権及びその利益を主張する。

40

【0002】

配列表

本願は、XML 形式で電子的に提出されており、且つその全体が参照により本明細書に組み込まれる配列表を含む。2022 年 6 月 30 日作成の前記 XML コピーは、名称が PAT059164-WO-PCT Sequence listing.xml であり、且つサイズが 3930 バイトである。

【0003】

本発明は、コロナウイルス関連疾患の治療、管理及び／又は予防のための化合物及び組

50

成物に関する。具体的には、本発明は、SARS-CoV-2メインプロテアーゼ（MP^r）の阻害剤である化合物、かかる化合物を含む医薬組成物、かかる化合物を合成する方法並びにコロナウイルス関連疾患の治療、管理又は予防のためにかかる化合物及び組成物を使用する方法に関する。

【背景技術】

【0004】

SARS-CoV-2は、ベータコロナウイルス属（genus *Coronavirus* β）に属する一本鎖プラス鎖RNAウイルスである。SARS-CoV-2ゲノムは、長さが約30kbであり、両末端の非翻訳領域（UTR）及び少なくとも6つの完全なオープンリーディングフレーム遺伝子（ORF）を有する。これらのORFのうち、ORF 1a/bは、ポリタンパク質1a（pp1a）及びポリタンパク質1ab（pp1ab）の2つのポリタンパク質を直接コードする。これらのポリペプチドは、メインプロテアーゼ（MP^r）、別名3C様プロテアーゼ（3CL^p）及びパイン様プロテアーゼ（PL^p）によって16個の非構造タンパク質（nsp）に切断される。これらのnspは、4つの主要な構造タンパク質、すなわち表面スパイク糖タンパク質（S）、エンベロープタンパク質（E）、膜タンパク質（M）及びヌクレオカプシドタンパク質（N）をコードするサブゲノムRNAの生成において重要な役割を果たす。そのため、MP^rは、SARS-CoV-2の複製サイクルにおいて極めて重要な役割を果たす。従って、MP^rの活性の阻害は、ウイルスの複製をブロックし、SARS-CoV-2によって引き起こされる疾患であるCOVID-19又は他のベータコロナウイルスによって引き起こされる疾患を治療するための効果的な治療的アプローチを提供し得る。

【0005】

MP^r阻害剤の同定は、いくつかの報告書の主題となってきた。これらの阻害剤の大半は、ペプチド模倣薬であり、一般的には過去に研究されたプロテアーゼ阻害剤に由来する（Dai, W. et al. (2020) Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. *Science*, 368 (6497), 1331-1335; Zhang, L., et al. (2020) Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α-ketoamide inhibitors. *Science*, 368 (6489), 409-412; Ma, C. et al. (2020) Boceprevir, GC-376, and calpain inhibitors II, XII inhibit SARS-CoV-2 viral replication by targeting the viral main protease. *Cell Research*, 30 (8), 678-692; Jin, Z. et al. (2020) Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*, 582 (7811), 289-293）。

【0006】

当初、SARS-CoVウイルス向けに開発されたペプチド模倣薬は、現在ではCOVID-19の静脈内治療薬として診療所に置かれている（Hoffman, R. L. et al. (2020). Discovery of Ketone-Based Covalent Inhibitors of Coronavirus 3CL Proteases for the Potential Therapeutic Treatment of COVID-19. *Journal of Medicinal Chemistry*, 63 (21), 12725-12747）。

【0007】

少数の刊行物が非ペプチド小分子阻害剤について記載している（Riva, L. et al. (2020). Discovery of SARS-CoV-2 antivi

ral drugs through large-scale compound repurposing. Nature, 586 (7827), 113–119; Ghahremanpour, M. M. et al. (2020). Identification of 14 Known Drugs as Inhibitors of the Main Protease of SARS-CoV-2. ACS Med Chem Lett, 11, 2526; Guenther, S. et al. (2021) X-ray screening identifies active site and allosteric inhibitors of SARS-CoV-2 main protease. Science. <https://doi.org/10.1126/science.abf7945>; Douangamath, A. et al. (2020). Crystallographic and electrophilic fragment screening of the SARS-CoV-2 main protease. Nature Communications, 11 (1): 5047) が、ベータコロナウイルス、特に COVID-19 によって引き起こされる疾患の効果的な治療法に対する必要性が引き続き存在する。

10

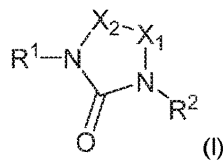
【発明の概要】

【0008】

従って、一態様では、本発明は、式 (I)

【化1】

20



(式中、 X_1 、 X_2 、 R^1 及び R^2 は、本明細書で定義されたとおりである) の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0009】

本発明の別の態様は、治療有効量の、本発明の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩及び1つ以上の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物である。

30

【0010】

本発明の別の態様は、本発明の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩及び1つ以上の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物である。

【0011】

別の態様では、本発明は、コロナウイルス関連疾患又は障害を治療、予防及び／又は管理する方法を提供し、この方法は、かかる治療、予防又は管理を必要とする対象に、治療又は予防有効量の、本発明の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。特定の実施形態では、コロナウイルス関連疾患は、COVID-19、他の急性呼吸器症候群、非呼吸器系コロナウイルス症候群及び感染後コロナウイルス症候群である。

40

【0012】

別の態様では、本発明は、コロナウイルス関連疾患又は障害を治療、予防及び／又は管理する方法を提供し、方法は、かかる治療、予防又は管理を必要とする対象に、本発明の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。特定の実施形態では、コロナウイルス関連疾患は、COVID-19である。

【0013】

別の態様では、本発明は、コロナウイルス関連疾患又は障害を治療、予防及び／又は管理するための薬剤の製造における、本発明の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0014】

50

別の態様では、本発明は、COVID-19を治療、予防及び／又は管理するための薬剤の製造における、本発明の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0015】

別の態様では、本発明は、コロナウイルス関連疾患又は障害の治療、予防及び／又は管理における、本発明の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0016】

別の態様では、本発明は、COVID-19の治療、予防及び／又は管理における、本発明の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

10

【0017】

別の態様では、本発明は、コロナウイルス関連疾患又は障害の治療、予防及び／又は管理に使用するための、本発明の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0018】

別の態様では、本発明は、COVID-19の治療、予防及び／又は管理に使用するための、本発明の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0019】

別の態様では、本発明は、コロナウイルス関連疾患を治療、予防及び／又は管理するための、本発明の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩を含むキットを提供する。

20

【0020】

別の態様では、本発明は、COVID-19を治療、予防及び／又は管理するための、本発明の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩を含むキットを提供する。

【0021】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩が1つ以上の他の活性剤と組み合わせて使用される、コロナウイルス関連疾患を治療、予防及び／又は管理するための組み合わせを提供する。特定の実施形態では、活性剤は、中和抗体及び抗ウイルス剤から選択される。特定の実施形態では、活性剤は、アルベレスタット、Lenzilumab、Octagam、Remestemcel-L、RPH-104+オロキズマブ、ブシラミン、CD24FC(MK-7110)、トラジピタント、イフェンプロジル、トシリズマブ、レオンリマブ、フェンレチニド、ATYR-1923、CYTO-205、APN-01及びAmpionから選択される中和抗体、抗ウイルス剤及び他の薬剤から選択される。特定の実施形態では、中和抗体は、バムラニビマブ、バムラニビマブ+エテセビマブ、バムラニビマブ+VIR-7831、REGN-COV2、VIR-7831、AZD7442、レグダンビマブ/CT-P59、ABP300、COVI-AM/STI-2020、VIR-7832、SAB-185、JS016/エテセビマブ、C-135LS/C-144LS、BRII-196、BRII-198、SCTA-01、MW-33、DXP593、HFB-30132A、ADG20、COVI-GUARD(STI-1499)及び回復期血漿から選択され、抗ウイルス剤は、レムデシビル、Avigan/ファビピラビル、EIDD-2801/モルヌピラビル、AT-527、PF-00835231、PF-07321332、Ensovibep/DARPin、ガリデシビル、ロピナビル-リトナビル、Virazole(リバビリン)、levovir、エルサルファビル、チメロサル、UNI91103、シルミタセルチブ/CX-4945、RBT-9、AT-301、Traneurocin/Neurosivir、オパガニブ、ABX-464、SNG001、アリスポリビル、ナファモスタットメシレート、ヴィドフルディムス/IMU-838、エムボドスタット/PTC299、ブレキナル、ATR-002、マラビロクから選択される。

30

40

50

【0022】

別の態様では、本発明は、コロナウイルス関連疾患を治療、予防及び／又は管理するための組み合わせを提供し、本発明の化合物は、レムデシビル（別名：2-エチルブチル（（（2R, 3S, 4R, 5R）-5-（4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル）-5-シアノ-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）（フェノキシ）ホスホリル）-L-アラニネート）と組み合わせて用いられる。

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】（R）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）イミダゾリジン-4-カルボニトリル変形Aの代表的な粉末X線ディフラクトグラム（PXRD）曲線を示す。x軸は、2θにおける散乱角を示し、y軸は、検出された光子の計数における散乱X線ビームの強度を示す。

10

【図2】（R）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）イミダゾリジン-4-カルボニトリル変形Aの代表的な示差走査熱分析（DSC）曲線を示す。x軸は、摂氏（℃）単位の温度を示し、y軸は、吸熱ピークの上昇に伴う1グラムあたりワット（W/g）単位の熱流量を示す。

【図3】（R）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）イミダゾリジン-4-カルボニトリル変形Aの代表的な熱重量分析（TGA）曲線を示す。x軸は、摂氏（℃）単位の温度を示し、y軸は、重量パーセント（重量%）単位の試料の質量（損失）を示す。

20

【図4】（R）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）イミダゾリジン-4-カルボニトリル変形Bの代表的な粉末X線ディフラクトグラム（PXRD）曲線を示す。x軸は、2θにおける散乱角を示し、y軸は、検出された光子の計数における散乱X線ビームの強度を示す。

【図5】（R）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）イミダゾリジン-4-カルボニトリル変形Bの代表的な示差走査熱分析（DSC）曲線を示す。x軸は、摂氏（℃）単位の温度を示し、y軸は、吸熱ピークの上昇に伴う1グラムあたりワット（W/g）単位の熱流量を示す。

【図6】（R）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）イミダゾリジン-4-カルボニトリル変形Bの代表的な熱重量分析（TGA）曲線を示す。x軸は、摂氏（℃）単位の温度を示し、y軸は、重量パーセント（重量%）単位の試料の質量（損失）を示す。

30

【発明を実施するための形態】

【0024】

定義

本明細書で使用する時、用語「アルキル」は、完全飽和の分枝鎖又は直鎖状炭化水素鎖を指す。特定の実施形態では、アルキル基は、「C₁~C₂アルキル」、「C₁~C₃アルキル」、「C₁~C₄アルキル」、「C₁~C₅アルキル」、「C₁~C₆アルキル」、「C₁~C₇アルキル」、「C₁~C₈アルキル」、「C₁~C₉アルキル」又は「C₁~C₁₀アルキル」であり、用語「C₁~C₂アルキル」、「C₁~C₃アルキル」、「C₁~C₄アルキル」、「C₁~C₅アルキル」、「C₁~C₆アルキル」、「C₁~C₇アルキル」、「C₁~C₈アルキル」、「C₁~C₉アルキル」及び「C₁~C₁₀アルキル」は、本明細書で使用する時、少なくとも1個、最大で2、3、4、5、6、7、8、9又は10個の炭素原子をそれぞれ含有するアルキル基を指す。アルキル基の非限定例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、3-メチルヘキシル、2,2-ジメチルペンチル、2,3-ジメチルペンチル、n-ヘブチル、n-オクチル、n-ノニル及びn-デシルが挙げられる。

40

【0025】

50

本明細書で使用する時、用語「アルケニル」は、1つ以上の二重結合を有する部分飽和の分枝鎖又は直鎖状炭化水素鎖を指す。特定の実施形態では、アルケニル基は、「C₂～C₃アルケニル」、「C₂～C₄アルケニル」、「C₂～C₅アルケニル」、「C₂～C₆アルケニル」、「C₂～C₇アルケニル」、「C₂～C₈アルケニル」、「C₂～C₉アルケニル」又は「C₂～C₁₀アルケニル」であり、用語「C₂～C₃アルケニル」、「C₂～C₄アルケニル」、「C₂～C₅アルケニル」、「C₂～C₆アルケニル」、「C₂～C₇アルケニル」、「C₂～C₈アルケニル」、「C₂～C₉アルケニル」及び「C₂～C₁₀アルケニル」は、本明細書で使用する時、少なくとも2個、最大で3、4、5、6、7、8、9又は10個の炭素原子をそれぞれ含有するアルケニル基を指す。アルケニル基の非限定例としては、エテニル、n-プロペニル、イソプロペニル、n-ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニル、tert-ブテニル、n-ペンテニル、イソペンテニル、n-ヘキセニル、n-ヘプテニル、n-オクテニル、n-ノネニル及びn-デセニルが挙げられる。

10

【0026】

本明細書で使用する時、用語「アルコキシ」は、-O-アルキル又は-アルキル-O-を指し、「アルキル」は、本明細書で定義されるとおりである。特定の実施形態では、アルコキシ基は、「C₁～C₂アルコキシ」、「C₁～C₃アルコキシ」、「C₁～C₄アルコキシ」、「C₁～C₅アルコキシ」、「C₁～C₆アルコキシ」、「C₁～C₇アルコキシ」、「C₁～C₈アルコキシ」、「C₁～C₉アルコキシ」又は「C₁～C₁₀アルコキシ」であり、用語「C₁～C₃アルコキシ」、「C₁～C₄アルコキシ」、「C₁～C₅アルコキシ」、「C₁～C₆アルコキシ」、「C₁～C₇アルコキシ」、「C₁～C₈アルコキシ」、「C₁～C₉アルコキシ」及び「C₁～C₁₀アルコキシ」は、本明細書で使用する時、それぞれ-O-C₁～C₂アルキル、-O-C₁～C₃アルキル、-O-C₁～C₄アルキル、-O-C₁～C₅アルキル、-O-C₁～C₆アルキル、-O-C₁～C₇アルキル、-O-C₁～C₈アルキル、-O-C₁～C₉アルキル又は-O-C₁～C₁₀アルキルを指す。「アルコキシ」基の非限定的な例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペントキシ、イソペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ、ノノキシ及びデコキシが挙げられる。

20

【0027】

本明細書で使用する時、用語「C₃～C₈シクロアルキル」は、環員として3～8個の炭素原子を有する完全飽和の単環式炭化水素環系を指す。こうした「C₃～C₈シクロアルキル」基の非限定的な例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチルが挙げられる。

30

【0028】

本明細書で使用する時、用語「二環式C₃～C₈シクロアルキル」は、環員として3～8個の炭素原子を有する完全飽和の縮合二環式炭化水素環系を指すか、又は本明細書で使用する時、用語「二環式C₃～C₈シクロアルキル」は、環員として3～8個の炭素原子を有する完全飽和の架橋二環式炭化水素環系を指すか、又は本明細書で使用する時、用語「二環式C₃～C₈シクロアルキル」は、環員として3～8個の炭素原子を有する完全飽和のスピロ二環式炭化水素環系を指す。こうした「二環式C₃～C₈シクロアルキル」基の非限定的な例としては、ビスシクロ[1.1.1]ペンタニル、スピロ[3.3]ヘプタニル、スピロ[2.3]ヘキサニルなどが挙げられる。

40

【0029】

本明細書で使用する時、用語「C₅～C₆シクロアルケニル」は、環員として5～6個の炭素原子を有する部分飽和（しかし、芳香族ではない）の単環式炭化水素環系を指す。本明細書で使用する時、「C₅～C₆シクロアルケニル」の非限定的な例としては、シクロペンタ-1-エニル、シクロペンタ-1,3-ジエニル、シクロヘキサ-1-エニル及びシクロヘキサ-1,3-ジエニルが挙げられる。

【0030】

50

本明細書で使用する時、用語「 $C_1 \sim C_6$ アルキルフェニル」は、フェニル基で置換されている、上記で定義される $C_1 \sim C_6$ アルキルを指す。 $C_1 \sim C_6$ アルキルフェニルの非限定的な例はベンジルである。

【0031】

本明細書で使用する時、用語「ハロアルキル」は、本明細書で定義されるアルキル基を指し、アルキルの水素原子の少なくとも1個がハロ基（本明細書で定義される）によって置き換えられている。ハロアルキルは、モノハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル又はパーハロアルキルを含むポリハロアルキルであり得る。モノハロアルキルは、アルキル基内に1個のヨード、ブロモ、クロロ又はフルオロを有し得る。ジハロアルキル及びポリハロアルキル基は、アルキル内に2個以上の同じハロ原子又は異なるハロ基の組み合わせを有することができる。通常、ポリハロアルキルは、最大で6個、又は4個、又は3個、又は2個のハロ基を含有する。ハロアルキルの非限定的な例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチル及びジクロロプロピルが挙げられる。パーハロアルキルは、全ての水素原子がハロ原子で置き換えられたアルキル、例えば、トリフルオロメチルを指す。特に指定されない限り、好ましいハロアルキル基としては、モノフルオロ、ジフルオロ及びトリフルオロ置換メチル及びエチル基、例えば、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CH_2CHF_2 及び CH_2CF_3 が挙げられる。

10

20

【0032】

本明細書で使用する時、用語「 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル」は、本明細書で定義されるそれぞれの「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」を指し、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」の水素原子の少なくとも1つがハロ基（本明細書で定義される）によって置き換えられている。 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル基は、モノ $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり得、こうした $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル基は、1個のヨード、1個のブロモ、1個のクロロ又は1個のフルオロを有する。更に、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル基は、ジ $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり得、こうした $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル基は、ヨード、ブロモ、クロロ又はフルオロから独立して選択される2個のハロ原子を有し得る。更に、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル基は、ポリ $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり得、こうした $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル基は、2個以上の同じハロ原子又は2個以上の異なるハロ原子の組み合わせを有し得る。こうしたポリ $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルは、パーハロ $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり得、それぞれの $C_1 \sim C_6$ アルキルの全ての水素原子は、ハロ原子で置き換えられており、且つハロ原子は、同じであるか又は異なるハロ原子の組み合わせであり得る。「 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル」基の非限定的な例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチル及びジクロロプロピルが挙げられる。

30

【0033】

本明細書で使用する時、用語「ハロアルコキシ」は、基 $-O-$ ハロアルキルを指し、用語「ハロアルキル」は、本明細書で定義されるとおりである。ハロアルコキシの非限定的な例としては、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、トリクロロメトキシ、ペンタフルオロエトキシ、ヘプタフルオロプロボキシ、ジフルオロクロロメトキシ、ジクロロフルオロメトキシ、ジフルオロエトキシ、ジフルオロプロボキシ、ジクロロエトキシ及びジクロロプロボキシが挙げられる。パーハロアルコキシは、全ての水素原子がハロ原子で置き換えられたアルコキシ、例えば、トリフルオロメトキシを指す。特に指定されない限り、好ましいハロアルコキシ基としては、モノフルオロ、ジフルオロ及びトリフルオロ置換メトキシ及びエトキシ基、例えば $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 及び $-OCH_2CF_3$ が挙げられる。

40

50

【0034】

本明細書で使用する時、用語「 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ」は、基 $-O-C_1 \sim C_6$ ハロアルキルを指し、用語 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルは、本明細書で定義されるとおりである。「 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ」基の非限定的な例としては、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、トリクロロメトキシ、ペンタフルオロエトキシ、ヘプタフルオロプロポキシ、ジフルオロクロロメトキシ、ジクロロフルオロメトキシ、フルオロエトキシ、ジフルオロエトキシ、トリフルオロエトキシ、ジフルオロプロポキシ、ジクロロエトキシ及びジクロロプロポキシが挙げられる。

【0035】

本明細書で使用する時、用語「ハロゲン」又は「ハロ」は、フルオロ(F)、クロロ(Cl)、ブロモ(Br)及びヨード(I)を指す。

【0036】

本明細書で使用する時、用語「ヘテロ原子」は、窒素(N)、酸素(O)又は硫黄(S)原子を指す。

【0037】

本明細書で使用する時、用語「ヘテロアリアル」は、同じであるか又は異なり得る1個以上のヘテロ原子を含有する芳香族環系を指す。本明細書で使用する時、用語「ヘテロアリアル」は、N、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される1つ以上の環員を有する芳香族環系も指し、 R^6 は、本明細書で定義されるとおりである。ヘテロアリアル基は、単環式環系又は縮合二環式環系であり得る。単環式ヘテロアリアル環は、5～6個の環原子を有する。二環式ヘテロアリアル環は、7～12個の環員原子を有する。二環式ヘテロアリアル環は、ヘテロアリアル環がフェニル環に縮合されている環系を含む。本明細書で使用する時、ヘテロアリアル基の非限定的な例としては、ベンゾフラニル、ベンゾ[c]チオフェニル、ベンゾチオフェニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、シンノリニル、フラザニル、フリル、イミダゾリル、インドリル、インドリジニル、インダゾリル、イソインドリル、イソキノリニル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、オキサインドリル、オキサジアゾリル(1, 3, 4-オキサジアゾリル及び1, 2, 4-オキサジアゾリルを含む)、プリニル、ピラゾリル、ピロリル、フタラジニル、ピリジル(2-, 3-及び4-ピリジルを含む)、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、キノキサリニル、キノリニル、キナゾリニル、テトラジニル、テトラゾリル、テトラゾロ[1, 5-a]ピリジニル、チアゾリル、チアジアゾリル(1, 3, 4-チアジアゾリルを含む)、チエニル、トリアジニル及びトリアゾリルが挙げられる。

【0038】

本明細書で使用する時、用語「5又は6員のヘテロアリアル」は、芳香族の5又は6員の単環式環系を指し、1, 2, 3又は4個の環員は、N、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択され、 R^6 は、本明細書で定義されるとおりである。本明細書で使用する時、こうした5又は6員のヘテロアリアル基の非限定的な例としては、フリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、ピロリル、ピラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル(2-, 3-及び4-ピリジルを含む)、ピリダジニル、ピラジニル及びピリミジニルが挙げられる。特定の実施形態では、本明細書で使用する時、用語「5又は6員のヘテロアリアル」は、1, 2又は3個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択され、 R^6 が本明細書で定義されるとおりである、芳香族の5又は6員の単環式環系も指す。本明細書で使用する時、こうした5又は6員のヘテロアリアル基の非限定的な例としては、フリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、ピロリル、ピラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、ピリジル(2-, 3-及び4-ピリジルを含む)、ピリダジニル、ピラジニル及びピリミジニルが挙げられる。

【0039】

本明細書で使用する時、用語「6員のヘテロアリアル」は、1、2又は3個の環員がN、O及びSからそれぞれ独立して選択される、芳香族の6員の単環式環系を指す。本明細書で使用する時、こうした6員のヘテロアリアル基の非限定的な例としては、ピリジル(2-、3-及び4-ピリジルを含む)、ピリダジニル、ピラジニル及びピリミジニルが挙げられる。

【0040】

本明細書で使用する時、用語「5員のヘテロアリアル」は、芳香族の5員の単環式環系を指し、1、2、3又は4個の環員は、N、NR⁶、O及びSからそれぞれ独立して選択され、R⁶は、本明細書で定義されるとおりである。本明細書で使用する時、こうした5員のヘテロアリアル基の非限定的な例としては、フリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、ピロリル、ピラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル及びテトラゾリルが挙げられる。特定の実施形態では、本明細書で使用する時、用語「5員のヘテロアリアル」は、1、2又は3個の環員がN、NR⁶、O及びSからそれぞれ独立して選択され、R⁶が本明細書で定義されるとおりである、芳香族の5員の単環式環系も指す。本明細書で使用する時、こうした5員のヘテロアリアル基の非限定的な例としては、フリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、ピロリル、ピラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル及びトリアゾリルが挙げられる。

【0041】

本明細書で使用する時、用語「9又は10員の二環式ヘテロアリアル」は、9又は10員の縮合二環式芳香族環系を指し、1、2、3、4又は5個の環員がN、NR⁶、O及びSからそれぞれ独立して選択され、R⁶は、本明細書で定義されるとおりである。本明細書で使用する時、こうした二環式ヘテロアリアル基の非限定的な例としては、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、インダゾリル、プリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キナゾリニル、シンノリニル、チエノ[2, 3-b]フラニル、1H-ピラゾロ[4, 3-d]-オキサゾリル、イミダゾ[2, 1-b]チアゾリル、イミダゾ[1, 2-c]ピリミジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピラジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピラジニル、ピラジノ[2, 3-d]ピリダジニル、イミダゾ[1, 2-b][1, 2, 4]トリアジニル、ベンズオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、イミダゾピリジニル、ベンゾ[c]イソオキサゾリル及びベンゾチアゾリルが挙げられる。

【0042】

本明細書で使用する時、用語「4~7員のヘテロシクロアルキル」とは、4~7員の飽和炭化水素環を指し、1、2、3又は4個の環員は、N、NR⁶、O又はSからそれぞれ独立して選択され、R⁶は、本明細書で定義されるとおりである。ヘテロシクロアルキル基は、窒素又は炭素原子において別の基に結合され得る。本明細書で使用する時、4~6員のヘテロシクロアルキル基の非限定的な例としては、アゼタジニル(アゼタジン-1-イル、アゼタジン-2-イル及びアゼタジン-3-イルを含む)、オキセタニル(オキセタン-2-イル、オキセタン-3-イル及びオキセタン-4-イルを含む)、チエタニル(チエタン-2-イル、チエタン-3-イル及びチエタン-4-イルを含む)、ピロリジニル(ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イル、ピロリジン-4-イル及びピロリジン-5-イルを含む)、テトラヒドロフランニル(テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロフラン-4-イル及びテトラヒドロフラン-5-イルを含む)、テトラヒドロチエニル(テトラヒドロチエン-2-イル、テトラヒドロチエン-3-イル、テトラヒドロチエン-4-イル及びテトラヒドロチエン-5-イルを含む)、ピペリジニル(ピペリジン-1-イル、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、ピペリジン-5-イル及びピペリジン-6-イルを含む)、テトラヒドロピラニル(テトラヒドロピラン-2-イル、テトラヒドロピラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロピラン-5-イル及びテトラヒドロピラン-6-イルを含む)、テトラヒドロチオピラニル(テ

トラヒドロチオピラン-2-イル、テトラヒドロチオピラン-3-イル、テトラヒドロチオピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-5-イル及びテトラヒドロチオピラン-6-イルを含む)、ピペラジニル(ピペラジン-1-イル、ピペラジン-2-イル、ピペラジン-3-イル、ピペラジン-4-イル、ピペラジン-5-イル及びピペラジン-6-イルを含む)、モルホリニル(モルホリン-2-イル、モルホリン-3-イル、モルホリン-4-イル、モルホリン-5-イル及びモルホリン-6-イルを含む)、チオモルホリニル(チオモルホリン-2-イル、チオモルホリン-3-イル、チオモルホリン-4-イル、チオモルホリン-5-イル及びチオモルホリン-6-イルを含む)、オキサチアニル(オキサチアン-2-イル、オキサチアン-3-イル、オキサチアン-5-イル及びオキサチアン-6-イルを含む)、ジチアニル(ジチアン-2-イル、ジチアン-3-イル、ジチアン-5-イル及びジチアン-6-イルを含む)、ジオキサニル(ジオキサラン-2-イル、ジオキサラン-4-イル及びジオキサラン-5-イルを含む)、チオキサニル(チオキサン-2-イル、チオキサン-3-イル、チオキサン-4-イル及びチオキサン-5-イルを含む)、ジチオラニル(ジチオラン-2-イル、ジチオラン-4-イル及びジチオラン-5-イルを含む)及びピラゾリジニル(ピラゾリジン-1-イル、ピラゾリジン-2-イル、ピラゾリジン-3-イル、ピラゾリジン-4-イル及びピラゾリジン-5-イルを含む)、アゼパニル、ジアゼパニル、トリアゼパニル、オザゼパニル、オキサジアゼパニル、オキセパニル、チエパニル、チアゼパニル並びにチアジアゼパニルが挙げられる。

10

20

【0043】

本明細書で使用する時、用語「3～6員のヘテロシクロアルキル」とは、3～6員の飽和炭化水素環を指し、1、2又は3個の環員は、N、NR⁶、O又はSからそれぞれ独立して選択され、R⁶は、本明細書で定義されるとおりである。ヘテロシクロアルキル基は、窒素又は炭素原子において別の基に結合され得る。本明細書で使用する時、3～6員のヘテロシクロアルキル基の非限定的な例としては、オキシラニル、アジリジニル、チイラニル、アゼタジニル(アゼタジン-1-イル、アゼタジン-2-イル及びアゼタジン-3-イルを含む)、オキセタニル(オキセタン-2-イル、オキセタン-3-イル及びオキセタン-4-イルを含む)、チエタニル(チエタン-2-イル、チエタン-3-イル及びチエタン-4-イルを含む)、ピロリジニル(ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イル、ピロリジン-4-イル及びピロリジン-5-イルを含む)、テトラヒドロフラニル(テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロフラン-4-イル及びテトラヒドロフラン-5-イルを含む)、テトラヒドロチエニル(テトラヒドロチエン-2-イル、テトラヒドロチエン-3-イル、テトラヒドロチエン-4-イル及びテトラヒドロチエン-5-イルを含む)、ピペリジニル(ピペリジン-1-イル、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、ピペリジン-5-イル及びピペリジン-6-イルを含む)、テトラヒドロピラニル(テトラヒドロピラン-2-イル、テトラヒドロピラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロピラン-5-イル及びテトラヒドロピラン-6-イルを含む)、テトラヒドロチオピラニル(テトラヒドロチオピラン-2-イル、テトラヒドロチオピラン-3-イル、テトラヒドロチオピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-5-イル及びテトラヒドロチオピラン-6-イルを含む)、ピペラジニル(ピペラジン-1-イル、ピペラジン-2-イル、ピペラジン-3-イル、ピペラジン-4-イル、ピペラジン-5-イル及びピペラジン-6-イルを含む)、モルホリニル(モルホリン-2-イル、モルホリン-3-イル、モルホリン-4-イル、モルホリン-5-イル及びモルホリン-6-イルを含む)、チオモルホリニル(チオモルホリン-2-イル、チオモルホリン-3-イル、チオモルホリン-4-イル、チオモルホリン-5-イル及びチオモルホリン-6-イルを含む)、オキサチアニル(オキサチアン-2-イル、オキサチアン-3-イル、オキサチアン-5-イル及びオキサチアン-6-イルを含む)、ジチアニル(ジチアン-2-イル、ジチアン-3-イル、ジチアン-5-イル及びジチアン-6-イルを含む)、ジオキサニル(ジオキサラン-2-イル、ジオキサラン-4-イル及びジオキサ

30

40

50

ラン-5-イルを含む)、チオキサニル(チオキサン-2-イル、チオキサン-3-イル、チオキサン-4-イル及びチオキサン-5-イルを含む)、ジチオラニル(ジチオラン-2-イル、ジチオラン-4-イル及びジチオラン-5-イルを含む)、ピラゾリジニル(ピラゾリジン-1-イル、ピラゾリジン-2-イル、ピラゾリジン-3-イル、ピラゾリジン-4-イル及びピラゾリジン-5-イルを含む)、ヘキサヒドロピリダジニル及びヘキサヒドロピリミジニルが挙げられる。

【0044】

本明細書で使用する時、用語「4～6員のヘテロシクロアルキル」とは、4～6員の飽和炭化水素環を指し、1、2、3又は4個の環員は、N、NR⁶、O又はSからそれぞれ独立して選択され、R⁶は、本明細書で定義されるとおりである。ヘテロシクロアルキル基は、窒素又は炭素原子において別の基に結合され得る。本明細書で使用する時、4～6員のヘテロシクロアルキル基の非限定的な例としては、アゼタジニル(アゼタジン-1-イル、アゼタジン-2-イル及びアゼタジン-3-イルを含む)、オキセタニル(オキセタン-2-イル、オキセタン-3-イル及びオキセタン-4-イルを含む)、チエタニル(チエタン-2-イル、チエタン-3-イル及びチエタン-4-イルを含む)、ピロリジニル(ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イル、ピロリジン-4-イル及びピロリジン-5-イルを含む)、テトラヒドロフランニル(テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロフラン-4-イル及びテトラヒドロフラン-5-イルを含む)、テトラヒドロチエニル(テトラヒドロチエン-2-イル、テトラヒドロチエン-3-イル、テトラヒドロチエン-4-イル及びテトラヒドロチエン-5-イルを含む)、ピペリジニル(ピペリジン-1-イル、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、ピペリジン-5-イル及びピペリジン-6-イルを含む)、テトラヒドロピラニル(テトラヒドロピラン-2-イル、テトラヒドロピラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロピラン-5-イル及びテトラヒドロピラン-6-イルを含む)、テトラヒドロチオピラニル(テトラヒドロチオピラン-2-イル、テトラヒドロチオピラン-3-イル、テトラヒドロチオピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-5-イル及びテトラヒドロチオピラン-6-イルを含む)、ピペラジニル(ピペラジン-1-イル、ピペラジン-2-イル、ピペラジン-3-イル、ピペラジン-4-イル、ピペラジン-5-イル及びピペラジン-6-イルを含む)、モルホリニル(モルホリン-2-イル、モルホリン-3-イル、モルホリン-4-イル、モルホリン-5-イル及びモルホリン-6-イルを含む)、チオモルホリニル(チオモルホリン-2-イル、チオモルホリン-3-イル、チオモルホリン-4-イル、チオモルホリン-5-イル及びチオモルホリン-6-イルを含む)、オキサチアニル(オキサチアン-2-イル、オキサチアン-3-イル、オキサチアン-5-イル及びオキサチアン-6-イルを含む)、ジチアニル(ジチアン-2-イル、ジチアン-3-イル、ジチアン-5-イル及びジチアン-6-イルを含む)、ジオキサソラニル(ジオキサソラン-2-イル、ジオキサソラン-4-イル及びジオキサソラン-5-イルを含む)、チオキサニル(チオキサン-2-イル、チオキサン-3-イル、チオキサン-4-イル及びチオキサン-5-イルを含む)、ジチオラニル(ジチオラン-2-イル、ジチオラン-4-イル及びジチオラン-5-イルを含む)、ピラゾリジニル(ピラゾリジン-1-イル、ピラゾリジン-2-イル、ピラゾリジン-3-イル、ピラゾリジン-4-イル及びピラゾリジン-5-イルを含む)、ヘキサヒドロピリダジニル及びヘキサヒドロピリミジニルが挙げられる。

【0045】

本明細書で使用する時、用語「5又は6員のヘテロシクロアルキル」とは、5又は6員の飽和炭化水素環を指し、1、2、3又は4個の環員は、N、NR⁶、O又はSからそれぞれ独立して選択され、R⁶は、本明細書で定義されるとおりである。ヘテロシクロアルキル基は、窒素又は炭素原子において別の基に結合され得る。本明細書で使用する時、5又は6員のヘテロシクロアルキル基の非限定的な例としては、ピロリジニル(ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イル、ピロリジン-4-イル

10

20

30

40

50

及びピロリジン-5-イルを含む)、テトラヒドロフランニル(テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロフラン-4-イル及びテトラヒドロフラン-5-イルを含む)、テトラヒドロチエニル(テトラヒドロチエン-2-イル、テトラヒドロチエン-3-イル、テトラヒドロチエン-4-イル及びテトラヒドロチエン-5-イルを含む)、ピペリジニル(ピペリジン-1-イル、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、ピペリジン-5-イル及びピペリジン-6-イルを含む)、テトラヒドロピラニル(テトラヒドロピラン-2-イル、テトラヒドロピラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロピラン-5-イル及びテトラヒドロピラン-6-イルを含む)、テトラヒドロチオピラニル(テトラヒドロチオピラン-2-イル、テトラヒドロチオピラン-3-イル、テトラヒドロチオピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-5-イル及びテトラヒドロチオピラン-6-イルを含む)、ピペラジニル(ピペラジン-1-イル、ピペラジン-2-イル、ピペラジン-3-イル、ピペラジン-4-イル、ピペラジン-5-イル及びピペラジン-6-イルを含む)、モルホリニル(モルホリン-2-イル、モルホリン-3-イル、モルホリン-4-イル、モルホリン-5-イル及びモルホリン-6-イルを含む)、チオモルホリニル(チオモルホリン-2-イル、チオモルホリン-3-イル、チオモルホリン-4-イル、チオモルホリン-5-イル及びチオモルホリン-6-イルを含む)、オキサチアニル(オキサチアン-2-イル、オキサチアン-3-イル、オキサチアン-5-イル及びオキサチアン-6-イルを含む)、ジチアニル(ジチアン-2-イル、ジチアン-3-イル、ジチアン-5-イル及びジチアン-6-イルを含む)、ジオキサソラニル(ジオキサソラン-2-イル、ジオキサソラン-4-イル及びジオキサソラン-5-イルを含む)、チオキサニル(チオキサン-2-イル、チオキサン-3-イル、チオキサン-4-イル及びチオキサン-5-イルを含む)、ジチオラニル(ジチオラン-2-イル、ジチオラン-4-イル及びジチオラン-5-イルを含む)、ピラゾリジニル(ピラゾリジン-1-イル、ピラゾリジン-2-イル、ピラゾリジン-3-イル、ピラゾリジン-4-イル及びピラゾリジン-5-イルを含む)、ヘキサヒドロピリダジニル及びヘキサヒドロピリミジニルが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0046】

本明細書で使用する時、用語「6員のヘテロシクロアルキル」とは、6員の飽和炭化水素環を指し、1、2、3又は4個の環員は、N、NR⁶、O又はSからそれぞれ独立して選択され、R⁶は、本明細書で定義されるとおりである。ヘテロシクロアルキル基は、窒素又は炭素原子において別の基に結合され得る。本明細書で使用する時、6員のヘテロシクロアルキル基の非限定的な例としては、ピペリジニル(ピペリジン-1-イル、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、ピペリジン-5-イル及びピペリジン-6-イルを含む)、テトラヒドロピラニル(テトラヒドロピラン-2-イル、テトラヒドロピラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロピラン-5-イル及びテトラヒドロピラン-6-イルを含む)、テトラヒドロチオピラニル(テトラヒドロチオピラン-2-イル、テトラヒドロチオピラン-3-イル、テトラヒドロチオピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-5-イル及びテトラヒドロチオピラン-6-イルを含む)、ピペラジニル(ピペラジン-1-イル、ピペラジン-2-イル、ピペラジン-3-イル、ピペラジン-4-イル、ピペラジン-5-イル及びピペラジン-6-イルを含む)、モルホリニル(モルホリン-2-イル、モルホリン-3-イル、モルホリン-4-イル、モルホリン-5-イル及びモルホリン-6-イルを含む)、チオモルホリニル(チオモルホリン-2-イル、チオモルホリン-3-イル、チオモルホリン-4-イル、チオモルホリン-5-イル及びチオモルホリン-6-イルを含む)、オキサチアニル(オキサチアン-2-イル、オキサチアン-3-イル、オキサチアン-5-イル及びオキサチアン-6-イルを含む)、ジチアニル(ジチアン-2-イル、ジチアン-3-イル、ジチアン-5-イル及びジチアン-6-イルを含む)、オキサニル(チオキサン-2-イル、チオキサン-3-イル、チオキサン-4-イル及びチオキサン-5-イルを含む)、ヘキサヒドロピリダジニル及びヘキサヒドロピリミジニルが挙げられる。

【0047】

本明細書で使用する時、用語「3員のヘテロシクロアルキル」とは、3員の飽和炭化水素環を指し、1又は2個の環員は、N、NR⁶、O又はSからそれぞれ独立して選択され、R⁶は、本明細書で定義されるとおりである。ヘテロシクロアルキル基は、窒素又は炭素原子において別の基に結合され得る。本明細書で使用する時、3員のヘテロシクロアルキル基の非限定的な例としては、オキシラニル、アジリジニル及びチイラニルが挙げられる。

【0048】

本明細書で使用する時、用語「5又は6員のヘテロシクリル」とは、部分飽和（しかし、芳香族ではない）の5又は6員の単環式環系を指し、1、2又は3個の環員は、N、NR⁶、O又はSからそれぞれ独立して選択され、R⁶は、本明細書で定義されるとおりである。特定の実施形態では、本明細書で使用する時、用語「5又は6員のヘテロシクリル」は、1、2又は3個の環員がW、Y及びZからそれぞれ独立して選択され、Wが、NR⁶、O、S、S=O又はS(=O)₂であり、Yが、NR⁶、O、S、S=O又はS(=O)₂であり、及びZが、NR⁶、O又はSであり、5又は6員のヘテロシクリルが任意選択的にオキソで置換されている、部分飽和の5又は6員の単環式環系も指す。5又は6員のヘテロシクリル基は、窒素又は炭素原子において別の基に結合され得る。本明細書で使用する時、5又は6員のヘテロシクリル基の非限定的な例としては、1,2-ジヒドロピリジニル及び2,3-ジヒドロ-1H-ピロリルが挙げられる。

10

【0049】

本明細書で使用する時、用語「6員のヘテロシクリル」とは、部分飽和（しかし、芳香族ではない）の6員の単環式環系を指し、1、2又は3個の環員は、N、NR⁶、O又はSからそれぞれ独立して選択され、R⁶は、本明細書で定義されるとおりである。特定の実施形態では、本明細書で使用する時、用語「6員のヘテロシクリル」は、1、2又は3個の環員がW、Y及びZからそれぞれ独立して選択され、Wが、NR⁶、O、S、S=O又はS(=O)₂であり、Yが、NR⁶、O、S、S=O又はS(=O)₂であり、及びZが、NR⁶、O又はSであり、6員のヘテロシクリルが任意選択的にオキソで置換されている、部分飽和の6員の単環式環系も指す。6員のヘテロシクリル基は、窒素又は炭素原子において別の基に結合され得る。本明細書で使用する時、員のヘテロシクリル基の非限定的な例としては、1,2-ジヒドロピリジニルが挙げられる。

20

【0050】

本明細書で使用する時、用語「5員のヘテロシクリル」とは、部分飽和（しかし、芳香族ではない）の5員の単環式環系を指し、1、2又は3個の環員は、N、NR⁶、O又はSからそれぞれ独立して選択され、R⁶は、本明細書で定義されるとおりである。特定の実施形態では、本明細書で使用する時、用語「5員のヘテロシクリル」は、1、2又は3個の環員がW、Y及びZからそれぞれ独立して選択され、Wが、NR⁶、O、S、S=O又はS(=O)₂であり、Yが、NR⁶、O、S、S=O又はS(=O)₂であり、及びZが、NR⁶、O又はSであり、5員のヘテロシクリルが任意選択的にオキソで置換されている、部分飽和の5員の単環式環系も指す。5員のヘテロシクリル基は、窒素又は炭素原子において別の基に結合され得る。本明細書で使用する時、5員のヘテロシクリル基の非限定的な例としては、2,3-ジヒドロ-1H-ピロリルが挙げられる。

30

40

【0051】

本明細書で使用する時、用語「9又は10員の二環式ヘテロシクリル」とは、部分飽和（しかし、芳香族ではない）の9又は10員の二環式環系を指し、1、2、3、4又は5個の環員は、N、NR⁶、O又はSからそれぞれ独立して選択され、R⁶は、本明細書で定義されるとおりである。C₅~C₆ヘテロシクロアルケニル基は、窒素又は炭素原子において別の基に結合され得る。本明細書で使用する時、9又は10員の二環式ヘテロシクリル基の非限定的な例としては、イソクロマニル、1,2-ジヒドロキノリニル、3a,7a-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジニル及び3a,7a-ジヒドロ-1H-インダゾリルが挙げられる。

【0052】

50

本明細書で使用する時、用語「オキソ」は、基＝Oを指す。

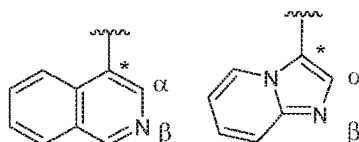
【0053】

本明細書で使用する時、用語「スピロ結合」とは、一方の環系が他方の環系に、両方の環に共通する1つの炭素原子を介して結合することを指す。

【0054】

本明細書で使用する時、「結合点に対してベータ（ β ）位に位置する」という用語は、分子の残部への R^2 の結合点に対するヘテロ原子又は置換基の位置を指す。例えば、下記の構造では、Nヘテロ原子は、アステリクス（*）によって示される結合点に対してベータ（ β ）位に位置する。

【化2】

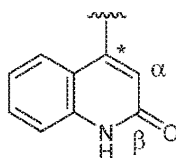


10

【0055】

同様に、下記の構造では、オキソで置換された環員である炭素原子は、アステリクス（*）によって示される結合点に対してベータ（ β ）位に位置する。

【化3】



20

【0056】

本明細書で使用する時、用語「異性体」は、同じ分子式を有するが、原子の配列及び立体配置が異なる種々の化合物を指す。また、本明細書で使用する時、用語「光学異性体」又は「立体異性体」は、本発明の所与の化合物に関して存在する可能性があり、且つ幾何異性体を含む様々な立体異性体配置のいずれかを指す。置換基は、炭素原子のキラル中心で結合され得ることが理解される。用語「キラル」は、その鏡像パートナーに重ね合わせることができない特性を有する分子を指すが、用語「アキラル」は、その鏡像パートナーに重ね合わせることができる分子を指す。従って、本発明は、化合物のエナンチオマー、ジアステレオマー又はラセミ体を含む。「エナンチオマー」は、重ね合わせることができない互いの鏡像である一对の立体異性体である。一对のエナンチオマーの1：1の混合物は「ラセミ」混合物である。この用語は、必要に応じて、ラセミ混合物を示すために用いられる。「ジアステレオマー」は、少なくとも2個の不斉原子を有するが、互いの鏡像ではない立体異性体である。絶対立体化学は、Cahn-Ingold-Prelog R-Sシステムに従って指定される。化合物が純粋なエナンチオマーであるとき、各キラル炭素における立体化学はR又はSのいずれかによって指定され得る。絶対配置が未知である分割された化合物は、ナトリウムD線の波長で平面偏光を回転させる方向（右旋性又は左旋性）により（+）又は（-）で示すことができる。本明細書に記載される特定の化合物は、1つ以上の不斉中心又は軸を含有し、従ってエナンチオマー、ジアステレオマー及び絶対立体化学に関して（R）-又は（S）-として定義され得る他の立体異性形態を生じ得る。

30

40

【0057】

本明細書で使用する時、用語「薬学的に許容される担体」は、当業者に既知であるように、あらゆる溶媒、分散媒体、コーティング、界面活性剤、抗酸化剤、保存剤（例えば、抗細菌剤、抗真菌剤）、等張化剤、吸収遅延剤、塩類、保存剤、薬剤安定化剤、結合剤

50

、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、風味剤、色素など、及びこれらの組み合わせを含む（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329を参照されたい）。任意の従来の担体が活性成分に不適合である場合を除いて、その治療用組成物又は医薬組成物での使用が考慮される。

【0058】

本明細書で使用する時、用語「任意選択的に置換された」とは、非置換であるか、又は続いて列挙される置換基で置換されていることを意味する。

【0059】

用語「コロナウイルス関連疾患」とは、コロナウイルス科のメンバー（すなわちコロナウイルス科（Coronaviridae family）に属し得る）によって引き起こされる疾患を意味する。コロナウイルス（CoV）は、エンベロープ上にスパイク糖タンパク質が存在するために電子顕微鏡下で王冠様の外観を有する、プラス鎖のRNAウイルスである。呼吸器系成分を有するコロナウイルス科のあらゆるメンバー（例えば、アルファコロナウイルス属、ベータコロナウイルス属、デルタコロナウイルス属又はガンマコロナウイルス属に属するもの）が、本明細書に記載される方法及び使用で検討される。非限定的な一連の例として、呼吸器系ウイルスは、重症急性呼吸器症候群関連コロナウイルス（SARS-CoV）、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2（SARS-CoV-2）、中東呼吸器症候群関連コロナウイルス（MERS-CoV）、OC43及びHKU1などのベータコロナウイルス又は229E及びNL63などのアルファコロナウイルスであり得る。呼吸器系ウイルスは、SARS-CoV、SARS-CoV-2、MERS-CoV、OC43、HKU1、229E又はNL63以外のコロナウイルスでもあり得る。SARS-CoV-2に感染した患者は、間質性肺炎の無症候型から重症型まで変化する多様な臨床的重症度を呈し、これは、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、重症型の急性肺障害（ALI）、びまん性肺胞障害の一形態に進行する場合があります、且つ血中酸素化の低下並びに呼吸不全及び／又は多臓器不全（MOF）に関連する症状及び死の原因となる重篤な肺疾患である。COVID-19患者の臨床症状としては、曝露から2～14日後以内の発熱、咳、倦怠、嗅覚喪失及び息切れが挙げられる。SARS-CoV-2は、SARS-CoVと同じ受容体のアンギオテンシン転換酵素2（ACE2）を使用し、主に気道を介して蔓延する。重度のCOVID-19を患う患者のサイトカインプロファイルは、インターロイキン（IL）-2、IL-7、IL-6、IL-1、顆粒球コロニー刺激因子、インターフェロン γ 誘導タンパク質10、単球走化性タンパク質1、マクロファージ炎症タンパク質1- α 及び腫瘍壊死因子- α のレベルの上昇を示す。

【0060】

本明細書で使用する時、「阻害する」、「阻害」又は「阻害すること」という用語は、所与の状態、症状若しくは障害若しくは疾患の軽減若しくは抑制又は生物活性若しくはプロセスのベースライン活性の著しい減少を指す。

【0061】

本明細書で使用する時、用語「対象」は、動物を指し得る。この動物は、哺乳類であり得る。対象は、例えば、霊長類（例えば、男性又は女性のヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、魚類、トリなども指す。特定の実施形態では、対象は霊長類である。更に他の実施形態では、対象はヒトである。注記されない限り、用語「患者」又は「対象」は、本明細書で互換的に使用される。

【0062】

本明細書で使用する時、任意の疾患又は障害についての用語「治療する」、「治療すること」又は「治療」は、一実施形態において、疾患又は障害を改善すること（すなわち疾患又はその臨床症状の少なくとも1つの発達を遅らせるか又は阻止するか又は低減すること）を指す。別の実施形態では、「治療する」、「治療すること」又は「治療」は、患者により識別可能でない可能性のあるものを含む少なくとも1つの身体的パラメーターを軽減又は改善することを指す。更に別の実施形態では、「治療する」、「治療すること」

又は「治療」は、物理的に（例えば、識別可能な症状の安定化）、生理学的に（例えば、身体的パラメーターの安定化）のいずれか又は両方で疾患又は障害を調節することを指す。

【0063】

本明細書で使用する時、任意の疾患又は障害についての用語「予防する」、「予防すること」又は「予防」は、疾患若しくは障害の予防的治療又は疾患若しくは障害の発症若しくは進行を遅らせることを指す。

【0064】

本明細書で使用する時且つ別段指摘されない限り、用語「管理する」、「管理すること」及び「管理」は、既に疾患若しくは障害に罹っている患者の特定の疾患若しくは障害の再発を防止すること及び／又は疾患若しくは障害に罹った患者が緩解状態を維持する時間を延長させることを包含する。本用語は、疾患若しくは障害の開始、進行及び／若しくは持続期間を調節すること又は疾患若しくは障害に対する患者の応答の仕方を変えることを包含する。

10

【0065】

本発明の化合物の「治療有効量」という用語は、対象の生物学的又は医学的応答、例えば酵素又はタンパク質活性の低減又は阻害を誘発するか、或いは症状を寛解させるか、状態を管理するか、状態を緩和するか、疾患の進行を遅らせるか若しくは遅延させるか又は疾患を予防する、本発明の化合物の量を指す。非限定的な一実施形態では、用語「治療有効量」は、対象に投与したとき、(1) (i) SARS-CoV-2メインプロテアーゼ (MP^r) によって媒介されるか、又は (ii) SARS-CoV-2メインプロテアーゼ (MP^r) 活性に付随するか若しくはこれによって媒介されるか、又は (iii) SARS-CoV-2メインプロテアーゼ (MP^r) の活性（正常又は異常な）を特徴とする、状態又は障害若しくは疾患を少なくとも部分的に緩和し、阻害し、予防管理し、且つ／又は寛解させるか、或いは (2) SARS-CoV-2メインプロテアーゼ (MP^r) の活性を低減又は阻害するのに有効である、本発明の化合物の量を指す。別の非限定的な実施形態では、用語「治療有効量」は、細胞、又は組織、又は非細胞性生物材料、又は培地に投与されると、SARS-CoV-2メインプロテアーゼ (MP^r) の活性を少なくとも部分的に低減又は阻害するのに有効な、本発明の化合物の量を指す。

20

【0066】

用語「共投与」は、個体の血中に2種類の活性剤が存在することを指す。共投与された活性剤は、同時送達又は順次送達され得る。

30

【0067】

本明細書において使用される用語「1つの(a)」、「1つの(an)」及び「その」並びに本発明に関連して（特に特許請求の範囲に関連して）使用される類似の用語は、本明細書において特に指示がない限り又は明らかに文脈と矛盾しない限り、単数及び複数の両方を包含するように解釈するべきである。

【0068】

特に指定されない限り、用語「発明の化合物」、「発明の複数の化合物」、「本発明の化合物」又は「本発明の複数の化合物」は、式(I)又はその部分式、例えば式(I-a)、式(I-b)、式(I-c)、式(I-d)、式(I-e)、式(I-f)、式(I-g)、式(I-h)及び式(I-i)の化合物並びに例示される化合物並びにその塩、並びにその全ての立体異性体（ジアステレオマー及びエナンチオマーを含む）を指す。

40

【0069】

様々な列挙される本発明の実施形態が本明細書に記載される。各実施形態で明記される特徴を他の明記される特徴と組み合わせて、本発明の更なる実施形態を提供できることが認識されるであろう。

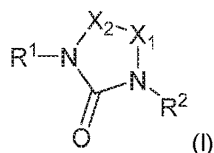
【0070】

本発明の化合物

本発明は、式(I)

50

【化 4】



(式中、

X_1 は、 $CR^{3a}R^{3b}$ 、 $C=O$ 又は NR^{3c} であり、

X_2 は、 $CR^{4a}R^{4b}$ 又は $C=O$ であり、

R^1 は、

i) 1、2、3 又は 4 個の環員が N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 5 又は 6 員のヘテロアリールであって、非置換であるか、又は 1～4 個の R^5 基で置換されている 5 又は 6 員のヘテロアリール、

ii) 非置換であるか、又は 1～4 個の R^5 基で置換されているフェニル、

iii) 1、2、3 又は 4 個の環員が N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 4、5 又は 6 員のヘテロシクロアルキルであって、非置換であるか、又は 1～4 個の R^5 基で置換されており、5 又は 6 員のヘテロシクロアルキルは、任意選択的にオキソで置換されている、4、5 又は 6 員のヘテロシクロアルキル、

iv) 非置換であるか、又は 1～4 個の R^5 基で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、

v) 非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキル、

vi) 1、2 又は 3 個の環員が W、Y 及び Z からそれぞれ独立して選択される 5 又は 6 員のヘテロシクリルであって、W は、 NR^6 、O、S、 $S=O$ 又は $S(=O)_2$ であり、Y は、 NR^6 、O、S、 $S=O$ 又は $S(=O)_2$ であり、及び Z は、 NR^6 、O 又は S であり、5 又は 6 員のヘテロシクリルは、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的にオキソで置換されている、5 又は 6 員のヘテロシクリル、

vii) 1、2、3、4 又は 5 個の環員が N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 9 又は 10 員の二環式ヘテロシクリルであって、非置換であるか、又は 1～4 個の R^5 基で置換されている 9 又は 10 員の二環式ヘテロシクリル、

viii) 非置換であるか、又は 1～4 個の R^5 基で置換されているスピロ結合 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、

ix) 非置換であるか、又は 1～4 個の R^5 基で置換されている二環式 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、

x) $C_5 \sim C_6$ シクロアルケニル、及び

xi) 1、2、3、4 又は 5 個の環員が N、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 9 又は 10 員の二環式ヘテロアリールであって、非置換であるか、又は 1～4 個の R^5 基で置換されている 9 又は 10 員の二環式ヘテロアリールからなる群から選択され、

R^2 は、

i) $-(CH_2)_{0-6}CHR^{13}R^{14}$ 、

ii) 非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されたベンジル、

iii) 1、2 又は 3 個の環員が N、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 6 員のヘテロアリールであって、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されている 6 員のヘテロアリール、

iv) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として N ヘテロ原子を有する 10 員の二環式ヘテロアリールであって、環員として 0、1、2 又は 3 個の追加の N ヘテロ原子を有し、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されている 10 員の二環式ヘテロアリール、

v) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として N ヘテロ原子を有する 10 員の二環式ヘテロアリールであって、N、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 0、1、2、3 又は 4 個の環員を更に有し、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されている 10 員の二環式ヘテロアリール、

v i) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として N ヘテロ原子を有する 9 員の二環式ヘテロアリールであって、環員として 0、1、2、3 又は 4 個の追加の N ヘテロ原子を有し、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されている 9 員の二環式ヘテロアリール、

v i i) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として N ヘテロ原子を有する 9 員の二環式ヘテロアリールであって、N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 0、1、2、3 又は 4 個の環員を更に有し、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されている 9 員の二環式ヘテロアリール、

v i i i) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として NR^6 を有する 5 又は 6 員のヘテロシクロアルキルであって、N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 0、1 又は 2 個の環員を更に有し、1 又は 2 個のオキソで置換されているか、或いは非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に 1 若しくは 2 個のオキソで置換されている 5 又は 6 員のヘテロシクロアルキル、

i x) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として NR^6 を有する 5 又は 6 員のヘテロシクリルであって、N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 0、1 又は 2 個の環員を更に有し、1 又は 2 個のオキソで置換されているか、或いは非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に 1 若しくは 2 個のオキソで置換されている 5 又は 6 員のヘテロシクリル、

x) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として NR^6 を有する 9 又は 10 員の二環式ヘテロシクリルであって、N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 0、1、2、3 又は 4 個の環員を更に有し、1 又は 2 個のオキソで置換されているか、或いは非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に 1 若しくは 2 個のオキソで置換されている 9 又は 10 員の二環式ヘテロシクリル、

x i) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として O ヘテロ原子を有する 9 又は 10 員の二環式ヘテロシクリルであって、N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 0、1、2、3 又は 4 個の環員を更に有し、1 又は 2 個のオキソで置換されているか、或いは非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に 1 若しくは 2 個のオキソで置換されている 9 又は 10 員の二環式ヘテロシクリル、

x i i) 1、2、3、4 又は 5 個の環員が N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 9 又は 10 員の二環式ヘテロアリールであって、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されている 9 又は 10 員の二環式ヘテロアリール、

x i i i) 1、2 又は 3 個の環員が N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 5 又は 6 員のヘテロシクロアルキルであって、1 又は 2 個のオキソで置換されているか、或いは非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に 1 若しくは 2 個のオキソで置換されている 5 又は 6 員のヘテロシクロアルキル、

x i v) 1、2 又は 3 個の環員が N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 5 又は 6 員のヘテロシクリルであって、1 又は 2 個のオキソで置換されているか、或いは非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に 1 若しくは 2 個のオキソで置換されている 5 又は 6 員のヘテロシクリル、

x v) 炭素原子環員において結合点を有し、及びオキソで置換されており、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として炭素原子を有する 6 員のヘテロシクリルであって、N、NR⁶、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 1 又は 2 個の環員を更に有し、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{1 2} 基で置換されており、且つ任意選択的にオキソで置換されている 6 員のヘテロシクリル、

x v i) 1、2、3、4 又は 5 個の環員が N、NR⁶、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 9 又は 10 員の二環式ヘテロシクリルであって、1 又は 2 個のオキソで置換されているか、或いは非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{1 2} 基で置換されており、且つ任意選択的に 1 若しくは 2 個のオキソで置換されている 9 又は 10 員の二環式ヘテロシクリル、

x v i i) 1 個の環員が NR⁶ から選択される 6 員のヘテロシクリルであって、オキソで置換されている 6 員のヘテロシクリル、

x v i i i) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として N ヘテロ原子を有する 6 員のヘテロアリールであって、環員として O、1 又は 2 個の追加の N ヘテロ原子を有し、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{1 2} 基で置換されている 6 員のヘテロアリール、及び

x i x) 炭素原子環員において結合点を有し、及びオキソで置換されており、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として炭素原子を有する 10 員の二環式ヘテロシクリルであって、N、NR⁶、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 1、2、3 又は 4 個の環員を更に有し、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{1 2} 基で置換されており、且つ任意選択的に追加のオキソで置換されている 10 員の二環式ヘテロシクリル

からなる群から選択され、

R^{3 a} は、H、-CN、C₃~C₈ シクロアルキル、1、2 若しくは 3 個の環員が N、NR⁶、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 4~7 員のヘテロシクロアルキル、非置換であるか、若しくは 1 個以上の R^{1 5} 基で置換されている C₁~C₆ アルキル又は非置換であるか、若しくは 1 個以上の R^{1 5} 基で置換されている C₂~C₆ アルケニルであり、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はシクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、CN、-C(=O)OH、NH₂、OH、C₁~C₆ ハロアルキル及び非置換であるか、若しくは -C(=O)OH、-OH、CN 若しくは NH₂ で置換されている C₁~C₆ アルキルからなる群から独立して選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換されており、

R^{3 b} は、H、-CN、C₃~C₈ シクロアルキル、1、2 若しくは 3 個の環員が N、NR⁶、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 4~7 員のヘテロシクロアルキル、非置換であるか、若しくは 1 個以上の R^{1 5} 基で置換されている C₁~C₆ アルキル又は非置換であるか、若しくは 1 個以上の R^{1 5} 基で置換されている C₂~C₆ アルケニルであり、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はシクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、CN、-C(=O)OH、NH₂、OH、C₁~C₆ ハロアルキル及び非置換であるか、若しくは -C(=O)OH、-OH、CN 若しくは NH₂ で置換されている C₁~C₆ アルキルからなる群から独立して選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換されており、

R^{4 a} は、H、-CN、C₃~C₈ シクロアルキル、1、2 若しくは 3 個の環員が N、NR⁶、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 4~7 員のヘテロシクロアルキル、非置換であるか、若しくは 1 個以上の R^{1 5} 基で置換されている C₁~C₆ アルキル又は非置換であるか、若しくは 1 個以上の R^{1 5} 基で置換されている C₂~C₆ アルケニルであり、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はシクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、CN、-C(=O)OH、NH₂、OH、C₁~C₆ ハロアルキル及び非置換であるか、若しくは -C(=O)OH、-OH、CN 若しくは NH₂ で置換されている C₁~C₆ アルキルからなる群から独立して選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換されており、

10

20

30

40

50

R^{4b} は、H、 $-CN$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、1、2 若しくは 3 個の環員が N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 4～7 員のヘテロシクロアルキル、非置換であるか、若しくは 1 個以上の R^{15} 基で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル又は非置換であるか、若しくは 1 個以上の R^{15} 基で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニルであり、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はシクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、 CN 、 $-C(=O)OH$ 、 NH_2 、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル及び非置換であるか、若しくは $-C(=O)OH$ 、 $-OH$ 、 CN 若しくは NH_2 で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換されており、

R^{3c} は、H、 $-C(=O)C_2 \sim C_6$ アルケニル又は 1 個以上の R^{15} 基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

各 R^5 は、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $NR^6C(=O)C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-SF_5$ 、 $S(=O)_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、1、2、3 又は 4 個の環員が N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 4～6 員のヘテロシクロアルキル、1、2 又は 3 個の環員が N、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 5 又は 6 員のヘテロアリアル並びに非置換であるか、又は CN 、 NH_2 若しくは OH で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^9 基で置換されており、

各 R^6 は、H、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-S(=O)_2N(R^7)_2$ 、 $S(=O)_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(=O)_2C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-S(=O)_2C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び非置換であるか、又は $-OH$ 、 CN 若しくは $-C(=O)OH$ で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、

各 R^7 は、H 及び非置換であるか、又は OH 若しくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、

R^8 は、H、非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル又は 1、2、3 若しくは 4 個の環員が N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 4～6 員のヘテロシクロアルキルであり、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^9 基で置換されており、

各 R^9 は、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 及び $-OH$ 又は $-N(R^7)_2$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、

R^{10} は、H 又は非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^{11} は、H、非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $-S(=O)_2C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

各 R^{12} は、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)_2$ 、

【化 5】



、ハロ、フェニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、1、2、3 又は 4 個の環員が N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 4～6 員のヘテロシクロアルキル、1、2 又は 3 個の環員が N、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 5 又は 6 員のヘテロアリアル並びに非置換であるか、又は NH_2 、 CN 若しくは OH で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、フェニル、ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリアルは、非置換であるか、又は OH からなる群から独立して選択される 1 若しくは 2 個

の置換基で置換されており、

R^{13} は、 H 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 又は 1、2、3 若しくは 4 個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される 5 若しくは 6 員のヘテロアリールであり、 R^{14} は、

i) 1、2、3 又は 4 個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される 5 又は 6 員のヘテロシクリルであって、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に 1 若しくは 2 個のオキソで置換されている 5 又は 6 員のヘテロシクリル、及び

ii) 1、2、3 又は 4 個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される 5 又は 6 員のヘテロアリールであって、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されている 5 又は 6 員のヘテロアリール

10

からなる群から選択され、及び

各 R^{15} は、 CN 、 NH_2 、 $-OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-C(=O)C(=O)OH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、1、2、3 又は 4 個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される 5 又は 6 員のヘテロアリール並びに 1、2 又は 3 個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される 3 ～ 6 員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択され、シクロアルキル、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又は CN 、 $-C(=O)OH$ 、 NH_2 、 OH 及び非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換されており、

20

但し、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 又は R^{4b} の少なくとも 1 つが水素ではないことを条件とする)

の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0071】

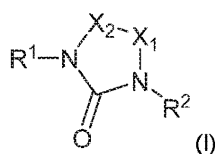
本発明の化合物の様々な実施形態が本明細書に記載される。各実施形態で指定される特徴は、他の指定された特徴と組み合わせられて、更なる実施形態が提供され得ることは認識されるであろう。以下で列挙される実施形態は、本発明の式 (I) の化合物を代表する。

【0072】

実施形態 1. 式 (I)

30

【化 6】



(式中、

X_1 は、 $CR^{3a}R^{3b}$ 、 $C=O$ 又は NR^{3c} であり、

X_2 は、 $CR^{4a}R^{4b}$ 又は $C=O$ であり、

40

R^1 は、

i) 1、2、3 又は 4 個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される 5 又は 6 員のヘテロアリールであって、非置換であるか、又は 1 ～ 4 個の R^5 基で置換されている 5 又は 6 員のヘテロアリール、

ii) 非置換であるか、又は 1 ～ 4 個の R^5 基で置換されているフェニル、

iii) 1、2、3 又は 4 個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される 4、5 又は 6 員のヘテロシクロアルキルであって、非置換であるか、又は 1 ～ 4 個の R^5 基で置換されており、5 又は 6 員のヘテロシクロアルキルは、任意選択的にオキソで置換されている、4、5 又は 6 員のヘテロシクロアルキル、

iv) 非置換であるか、又は 1 ～ 4 個の R^5 基で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキ

50

ル、

v) 非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキル、

vi) 1、2 又は 3 個の環員が W、Y 及び Z からそれぞれ独立して選択される 5 又は 6 員のヘテロシクリルであって、W は、 NR^6 、O、S、 $S=O$ 又は $S(=O)_2$ であり、Y は、 NR^6 、O、S、 $S=O$ 又は $S(=O)_2$ であり、及び Z は、 NR^6 、O 又は S であり、5 又は 6 員のヘテロシクリルは、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的にオキソで置換されている、5 又は 6 員のヘテロシクリル、

vii) 1、2、3、4 又は 5 個の環員が N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 9 又は 10 員の二環式ヘテロシクリルであって、非置換であるか、又は 1～4 個の R^5 基で置換されている 9 又は 10 員の二環式ヘテロシクリル、

viii) 非置換であるか、又は 1～4 個の R^5 基で置換されているスピロ結合 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、

ix) 非置換であるか、又は 1～4 個の R^5 基で置換されている二環式 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、

x) $C_5 \sim C_6$ シクロアルケニル、及び

xi) 1、2、3、4 又は 5 個の環員が N、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 9 又は 10 員の二環式ヘテロアリアルであって、非置換であるか、又は 1～4 個の R^5 基で置換されている 9 又は 10 員の二環式ヘテロアリアル

からなる群から選択され、

R^2 は、

i) $-(CH_2)_{0-6}CH(R^{13})R^{14}$ 、

ii) 非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されたベンジル、

iii) 1、2 又は 3 個の環員が N、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 6 員のヘテロアリアルであって、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されている 6 員のヘテロアリアル、

iv) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として N ヘテロ原子を有する 10 員の二環式ヘテロアリアルであって、環員として 0、1、2 又は 3 個の追加の N ヘテロ原子を有し、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されている 10 員の二環式ヘテロアリアル、

v) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として N ヘテロ原子を有する 10 員の二環式ヘテロアリアルであって、N、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 0、1、2、3 又は 4 個の環員を更に有し、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されている 10 員の二環式ヘテロアリアル、

vi) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として N ヘテロ原子を有する 9 員の二環式ヘテロアリアルであって、環員として 0、1、2、3 又は 4 個の追加の N ヘテロ原子を有し、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されている 9 員の二環式ヘテロアリアル、

vii) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として N ヘテロ原子を有する 9 員の二環式ヘテロアリアルであって、N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 0、1、2、3 又は 4 個の環員を更に有し、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されている 9 員の二環式ヘテロアリアル、

viii) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として NR^6 を有する 5 又は 6 員のヘテロシクロアルキルであって、N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 0、1 又は 2 個の環員を更に有し、1 又は 2 個のオキソで置換されているか、或いは非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に 1 若しくは 2 個のオキソで置換されている 5 又は 6 員のヘテロシクロアルキル、

10

20

30

40

50

i x) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として NR^6 を有する 5 又は 6 員のヘテロシクリルであって、N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 0、1 又は 2 個の環員を更に有し、1 又は 2 個のオキソで置換されているか、或いは非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に 1 若しくは 2 個のオキソで置換されている 5 又は 6 員のヘテロシクリル、

x) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として NR^6 を有する 9 又は 10 員の二環式ヘテロシクリルであって、N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 0、1、2、3 又は 4 個の環員を更に有し、1 又は 2 個のオキソで置換されているか、或いは非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に 1 若しくは 2 個のオキソで置換されている 9 又は 10 員の二環式ヘテロシクリル、

10

x i) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として O ヘテロ原子を有する 9 又は 10 員の二環式ヘテロシクリルであって、N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 0、1、2、3 又は 4 個の環員を更に有し、1 又は 2 個のオキソで置換されているか、或いは非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に 1 若しくは 2 個のオキソで置換されている 9 又は 10 員の二環式ヘテロシクリル、

x i i) 1、2、3、4 又は 5 個の環員が N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 9 又は 10 員の二環式ヘテロアリールであって、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されている 9 又は 10 員の二環式ヘテロアリール、

20

x i i i) 1、2 又は 3 個の環員が N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 5 又は 6 員のヘテロシクロアルキルであって、1 又は 2 個のオキソで置換されているか、或いは非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に 1 若しくは 2 個のオキソで置換されている 5 又は 6 員のヘテロシクロアルキル、

x i v) 1、2 又は 3 個の環員が N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 5 又は 6 員のヘテロシクリルであって、1 又は 2 個のオキソで置換されているか、或いは非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に 1 若しくは 2 個のオキソで置換されている 5 又は 6 員のヘテロシクリル、

30

x v) 炭素原子環員において結合点を有し、及びオキソで置換されており、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として炭素原子を有する 6 員のヘテロシクリルであって、N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 1 又は 2 個の環員を更に有し、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的にオキソで置換されている 6 員のヘテロシクリル、

x v i) 1、2、3、4 又は 5 個の環員が N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 9 又は 10 員の二環式ヘテロシクリルであって、1 又は 2 個のオキソで置換されているか、或いは非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に 1 若しくは 2 個のオキソで置換されている 9 又は 10 員の二環式ヘテロシクリル、

40

x v i i) 1 個の環員が NR^6 から選択される 6 員のヘテロシクリルであって、オキソで置換されている 6 員のヘテロシクリル、

x v i i i) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として N ヘテロ原子を有する 6 員のヘテロアリールであって、環員として 0、1 又は 2 個の追加の N ヘテロ原子を有し、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されている 6 員のヘテロアリール、及び

x i x) 炭素原子環員において結合点を有し、及びオキソで置換されており、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として炭素原子を有する 10 員の二環式ヘテロシクリルであって、N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 1、2、3 又は 4 個の環員を更に有し、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換

50

されており、且つ任意選択的に追加のオキソで置換されている 10 員の二環式ヘテロシクリル

からなる群から選択され、

R^{3a} は、H、 $-CN$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、1、2 若しくは 3 個の環員が N、N R^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 4～7 員のヘテロシクロアルキル、非置換であるか、若しくは 1 個以上の R^{15} 基で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル又は非置換であるか、若しくは 1 個以上の R^{15} 基で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニルであり、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はシクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、 CN 、 $-C(=O)OH$ 、 NH_2 、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル若しくは $-C(=O)OH$ 、 $-OH$ 、 CN 若しくは NH_2 で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換されており、

10

R^{3b} は、H、 $-CN$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、1、2 若しくは 3 個の環員が N、N R^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 4～7 員のヘテロシクロアルキル、非置換であるか、若しくは 1 個以上の R^{15} 基で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル又は非置換であるか、若しくは 1 個以上の R^{15} 基で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニルであり、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はシクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、 CN 、 $-C(=O)OH$ 、 NH_2 、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル若しくは $-C(=O)OH$ 、 $-OH$ 、 CN 若しくは NH_2 で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換されており、

20

R^{4a} は、H、 $-CN$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、1、2 若しくは 3 個の環員が N、N R^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 4～7 員のヘテロシクロアルキル、非置換であるか、若しくは 1 個以上の R^{15} 基で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル又は非置換であるか、若しくは 1 個以上の R^{15} 基で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニルであり、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はシクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、 CN 、 $-C(=O)OH$ 、 NH_2 、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル若しくは $-C(=O)OH$ 、 $-OH$ 、 CN 若しくは NH_2 で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換されており、

30

R^{4b} は、H、 $-CN$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、1、2 若しくは 3 個の環員が N、N R^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 4～7 員のヘテロシクロアルキル、非置換であるか、若しくは 1 個以上の R^{15} 基で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル又は非置換であるか、若しくは 1 個以上の R^{15} 基で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニルであり、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はシクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、 CN 、 $-C(=O)OH$ 、 NH_2 、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル若しくは $-C(=O)OH$ 、 $-OH$ 、 CN 若しくは NH_2 で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換されており、

R^{3c} は、H、 $-C(=O)C_2 \sim C_6$ アルケニル又は 1 個以上の R^{15} 基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

40

各 R^5 は、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $NR^6C(=O)C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-SF_5$ 、 $S(=O)_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、1、2、3 又は 4 個の環員が N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 4～6 員のヘテロシクロアルキル、1、2 又は 3 個の環員が N、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 5 又は 6 員のヘテロアリール並びに非置換であるか、又は CN 、 NH_2 若しくは OH で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^9 基で置換されており、

50

各 R^6 は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-S(=O)_2N(R^7)_2$ 、 $S(=O)_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(=O)_2C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-S(=O)_2C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び非置換であるか、又は $-OH$ 、 CN 若しくは $-C(=O)OH$ で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、

各 R^7 は、 H 及び非置換であるか、又は OH 若しくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、

R^8 は、 H 、非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル又は 1、2、3 若しくは 4 個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される 4～6 員のヘテロシクロアルキルであり、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^9 基で置換されており、

各 R^9 は、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 及び $-OH$ 又は $-N(R^7)_2$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、

R^{10} は、 H 又は非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^{11} は、 H 、非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $-S(=O)_2C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

各 R^{12} は、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)_2$ 、

【化 7】



、ハロ、フェニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、1、2、3 又は 4 個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される 4～6 員のヘテロシクロアルキル、1、2 又は 3 個の環員が N 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される 5 又は 6 員のヘテロアリール並びに非置換であるか、又は NH_2 、 CN 若しくは OH で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、フェニル、ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールは、非置換であるか、又は OH からなる群から独立して選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換されており、

R^{13} は、 H 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 又は 1、2、3 若しくは 4 個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される 5 若しくは 6 員のヘテロアリールであり、 R^{14} は、

i) 1、2、3 又は 4 個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される 5 又は 6 員のヘテロシクリルであって、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に 1 若しくは 2 個のオキソで置換されている 5 又は 6 員のヘテロシクリル、及び

ii) 1、2、3 又は 4 個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される 5 又は 6 員のヘテロアリールであって、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されている 5 又は 6 員のヘテロアリール

からなる群から選択され、及び

各 R^{15} は、 CN 、 NH_2 、 $-OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-C(=O)C(=O)OH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、1、2、3 又は 4 個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される 5 又は 6 員のヘテロアリール並びに 1、2 又は 3 個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される 3～6 員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択され、シクロアルキル、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又は CN 、 $-C(=O)OH$ 、 NH_2 、 OH 及び非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換されて

おり、

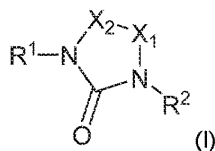
但し、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 又は R^{4b} の少なくとも1つが水素ではないことを条件とする)

の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0073】

実施形態2.

【化8】



10

(式中、

X_1 は、 $CR^{3a}R^{3b}$ 、 $C=O$ 又は NR^{3c} であり、

X_2 は、 $CR^{4a}R^{4b}$ 又は $C=O$ であり、

R^1 は、

i) 非置換であるか、又は1～4個の R^5 基で置換されているフェニル、

ii) 非置換であるか、又は1～4個の R^5 基で置換されているスピロ結合 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、

20

iii) 非置換であるか、又は1～4個の R^5 基で置換されている二環式 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、

iv) 非置換であるか、又は1～4個の R^5 基で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、

v) 1、2、3又は4個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される5又は6員のヘテロアリールであって、非置換であるか、又は1～4個の R^5 基で置換されている5又は6員のヘテロアリール、

vi) 非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキル、

vii) $C_5 \sim C_6$ シクロアルケニル、

viii) 1、2又は3個の環員がW、Y及びZからそれぞれ独立して選択される5又は6員のヘテロシクリルであって、Wは、 NR^6 、O、S、 $S=O$ 又は $S(=O)_2$ であり、Yは、 NR^6 、O、S、 $S=O$ 又は $S(=O)_2$ であり、及びZは、 NR^6 、O又はSであり、5又は6員のヘテロシクリルは、任意選択的にオキソで置換されている、5又は6員のヘテロシクリル、

30

ix) 1、2、3、4又は5個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される9又は10員の二環式ヘテロシクリルであって、非置換であるか、又は1～4個の R^5 基で置換されている9又は10員の二環式ヘテロシクリル、

x) 1、2、3又は4個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される5又は6員のヘテロシクロアルキルであって、非置換であるか、又は1～4個の R^5 基で置換されており、任意選択的にオキソで置換されている5又は6員のヘテロシクロアルキル、及び

40

xi) 1、2、3、4又は5個の環員がN、O及びSからそれぞれ独立して選択される9又は10員の二環式ヘテロアリールであって、非置換であるか、又は1～4個の R^5 基で置換されている9又は10員の二環式ヘテロアリール

からなる群から選択され、

R^2 は、

i) $-(CH_2)_{0-6}CHR^{13}R^{14}$ 、

ii) 非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^{12} 基で置換されたベンジル、

iii) 1、2又は3個の環員がN、O及びSからそれぞれ独立して選択される6員のヘテロアリールであって、非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^{12} 基で置換

50

されている 6 員のヘテロアリール、

i v) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として N ヘテロ原子を有する 10 員の二環式ヘテロアリールであって、環員として 0、1、2 又は 3 個の追加の N ヘテロ原子を有し、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されている 10 員の二環式ヘテロアリール、

v) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として N ヘテロ原子を有する 10 員の二環式ヘテロアリールであって、N、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 0、1、2、3 又は 4 個の環員を更に有し、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されている 10 員の二環式ヘテロアリール、

10

v i) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として N ヘテロ原子を有する 9 員の二環式ヘテロアリールであって、環員として 0、1、2、3 又は 4 個の追加の N ヘテロ原子を有し、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されている 9 員の二環式ヘテロアリール、

v i i) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として N ヘテロ原子を有する 9 員の二環式ヘテロアリールであって、N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 0、1、2、3 又は 4 個の環員を更に有し、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されている 9 員の二環式ヘテロアリール、

v i i i) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として NR^6 を有する 5 又は 6 員のヘテロシクロアルキルであって、N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 0、1 又は 2 個の環員を更に有し、1 又は 2 個のオキソで置換されているか、或いは非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に 1 若しくは 2 個のオキソで置換されている 5 又は 6 員のヘテロシクロアルキル、

20

i x) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として NR^6 を有する 5 又は 6 員のヘテロシクリルであって、N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 0、1 又は 2 個の環員を更に有し、1 又は 2 個のオキソで置換されているか、或いは非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に 1 若しくは 2 個のオキソで置換されている 5 又は 6 員のヘテロシクリル、

30

x) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として NR^6 を有する 9 又は 10 員の二環式ヘテロシクリルであって、N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 0、1、2、3 又は 4 個の環員を更に有し、1 又は 2 個のオキソで置換されているか、或いは非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に 1 若しくは 2 個のオキソで置換されている 9 又は 10 員の二環式ヘテロシクリル、

x i) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として O ヘテロ原子を有する 9 又は 10 員の二環式ヘテロシクリルであって、N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 0、1、2、3 又は 4 個の環員を更に有し、1 又は 2 個のオキソで置換されているか、或いは非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に 1 若しくは 2 個のオキソで置換されている 9 又は 10 員の二環式ヘテロシクリル、

40

x i i) 1、2、3、4 又は 5 個の環員が N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 9 又は 10 員の二環式ヘテロアリールであって、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されている 9 又は 10 員の二環式ヘテロアリール、

x i i i) 1、2 又は 3 個の環員が N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 5 又は 6 員のヘテロシクロアルキルであって、1 又は 2 個のオキソで置換されているか、或いは非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に 1 若しくは 2 個のオキソで置換されている 5 又は 6 員のヘテロシクロアル

50

キル、

x i v) 1、2又は3個の環員がN、NR⁶、O及びSからそれぞれ独立して選択される5又は6員のヘテロシクリルであって、1又は2個のオキソで置換されているか、或いは非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個のR^{1 2}基で置換されており、且つ任意選択的に1若しくは2個のオキソで置換されている5又は6員のヘテロシクリル、

x v) 炭素原子環員において結合点を有し、及びオキソで置換されており、且つ結合点に対してベータ(β)位に位置する環員として炭素原子を有する6員のヘテロシクリルであって、N、NR⁶、O及びSからそれぞれ独立して選択される1又は2個の環員を更に有し、非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個のR^{1 2}基で置換されており、且つ任意選択的にオキソで置換されている6員のヘテロシクリル、

10

x v i) 1、2、3、4又は5個の環員がN、NR⁶、O及びSからそれぞれ独立して選択される9又は10員の二環式ヘテロシクリルであって、1又は2個のオキソで置換されているか、或いは非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個のR^{1 2}基で置換されており、且つ任意選択的に1若しくは2個のオキソで置換されている9又は10員の二環式ヘテロシクリル、

x v i i) 1個の環員がNR⁶から選択される6員のヘテロシクリルであって、オキソで置換されている6員のヘテロシクリル、

x v i i i) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ(β)位に位置する環員としてNヘテロ原子を有する6員のヘテロアリールであって、環員としてO、1又は2個の追加のNヘテロ原子を有し、非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個のR^{1 2}基で置換されている6員のヘテロアリール、及び

20

x i x) 炭素原子環員において結合点を有し、及びオキソで置換されており、且つ結合点に対してベータ(β)位に位置する環員として炭素原子を有する10員の二環式ヘテロシクリルであって、N、NR⁶、O及びSからそれぞれ独立して選択される1、2、3又は4個の環員を更に有し、非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個のR^{1 2}基で置換されており、且つ任意選択的に追加のオキソで置換されている10員の二環式ヘテロシクリル

からなる群から選択され、

R^{3 a}は、H、-CN、C₃~C₈シクロアルキル、1、2若しくは3個の環員がN、NR⁶、O及びSからそれぞれ独立して選択される4~7員のヘテロシクロアルキル、非置換であるか、若しくは1個以上のR^{1 5}基で置換されているC₁~C₆アルキル又は非置換であるか、若しくは1個以上のR^{1 5}基で置換されているC₂~C₆アルケニルであり、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はシクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、CN、-C(=O)OH、NH₂、OH、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルキル若しくは-C(=O)OH、-OH、CN若しくはNH₂で置換されたC₁~C₆アルキルからなる群から独立して選択される1若しくは2個の置換基で置換されており、

30

R^{3 b}は、H、-CN、C₃~C₈シクロアルキル、1、2若しくは3個の環員がN、NR⁶、O及びSからそれぞれ独立して選択される4~7員のヘテロシクロアルキル、非置換であるか、若しくは1個以上のR^{1 5}基で置換されているC₁~C₆アルキル又は非置換であるか、若しくは1個以上のR^{1 5}基で置換されているC₂~C₆アルケニルであり、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はシクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、CN、-C(=O)OH、NH₂、OH、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルキル若しくは-C(=O)OH、-OH、CN若しくはNH₂で置換されたC₁~C₆アルキルからなる群から独立して選択される1若しくは2個の置換基で置換されており、

40

R^{4 a}は、H、-CN、C₃~C₈シクロアルキル、1、2若しくは3個の環員がN、NR⁶、O及びSからそれぞれ独立して選択される4~7員のヘテロシクロアルキル、非置換であるか、若しくは1個以上のR^{1 5}基で置換されているC₁~C₆アルキル又は非置換であるか、若しくは1個以上のR^{1 5}基で置換されているC₂~C₆アルケニルであり

50

、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はシクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、 CN 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 NH_2 、 OH 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル若しくは $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{OH}$ 、 CN 若しくは NH_2 で置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルからなる群から独立して選択される1若しくは2個の置換基で置換されており、

R^{4b} は、 H 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、1、2若しくは3個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される4～7員のヘテロシクロアルキル、非置換であるか、若しくは1個以上の R^{15} 基で置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル又は非置換であるか、若しくは1個以上の R^{15} 基で置換されている $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニルであり、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はシクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、 CN 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 NH_2 、 OH 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル若しくは $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{OH}$ 、 CN 若しくは NH_2 で置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルからなる群から独立して選択される1若しくは2個の置換基で置換されており、

R^{3c} は、 H 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル又は1個以上の R^{15} 基で置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり、

各 R^5 は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^6\text{C}(=\text{O})\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、1、2、3又は4個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される4～6員のヘテロシクロアルキル、1、2又は3個の環員が N 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される5又は6員のヘテロアリール並びに非置換であるか、又は CN 、 NH_2 若しくは OH で置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^9 基で置換されており、

各 R^6 は、 H 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 及び非置換であるか、又は $-\text{OH}$ 、 CN 若しくは $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ で置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、

各 R^7 は、 H 及び非置換である $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、

R^8 は、 H 、非置換である $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル又は1、2、3若しくは4個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される4～6員のヘテロシクロアルキルであり、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^9 基で置換されており、

各 R^9 は、 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 及び $-\text{OH}$ 又は $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ で置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、

R^{10} は、 H 又は非置換である $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり、

R^{11} は、 H 、非置換である $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル又は $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり、

各 R^{12} は、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、

【化9】



、ハロ、フェニル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、1、2、3又は4個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される4～6員のヘテロシクロアルキル、1、2又は3個の環員が N 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される5又は6員のヘテロアリール並びに非置換であるか、又は NH_2 、 CN 若しくは OH で置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、フェニル、ヘテロシクロアルキル及びヘテロア

リールは、非置換であるか、又はOHからなる群から独立して選択される1若しくは2個の置換基で置換されており、

R^{13} は、H、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 又は1、2、3若しくは4個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される5若しくは6員のヘテロアリールであり、 R^{14} は、

i) 1、2、3又は4個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される5又は6員のヘテロシクリルであって、非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に1若しくは2個のオキソで置換されている5又は6員のヘテロシクリル、及び

ii) 1、2、3又は4個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される5又は6員のヘテロアリールであって、非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^{12} 基で置換されている5又は6員のヘテロアリール

からなる群から選択され、及び

各 R^{15} は、CN、 NH_2 、 $-OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-C(=O)C(=O)OH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、1、2、3又は4個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される5又は6員のヘテロアリール並びに1、2又は3個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される3～6員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択され、シクロアルキル、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はCN、 $-C(=O)OH$ 、 NH_2 、OH及び非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される1、2又は3個の置換基で置換されており、

但し、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 又は R^{4b} の少なくとも1つが水素ではないことを条件とする)

である、実施形態1に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0074】

実施形態3. X_1 は、 $CR^{3a}R^{3b}$ 、 $C=O$ 又は NR^{3c} であり、

X_2 は、 $CR^{4a}R^{4b}$ 又は $C=O$ であり、

R^1 は、

i) 1、2、3又は4個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される5又は6員のヘテロアリールであって、非置換であるか、又は1～4個の R^5 基で置換されている5又は6員のヘテロアリール、

ii) 非置換であるか、又は1～4個の R^5 基で置換されているフェニル、

iii) 1、2、3又は4個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される4、5又は6員のヘテロシクロアルキルであって、非置換であるか、又は1～4個の R^5 基で置換されており、5又は6員のヘテロシクロアルキルは、任意選択的にオキソで置換されている、4、5又は6員のヘテロシクロアルキル、

iv) 非置換であるか、又は1～4個の R^5 基で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、

v) 非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキル、

vi) 1、2又は3個の環員がW、Y及びZからそれぞれ独立して選択される5又は6員のヘテロシクリルであって、Wは、 NR^6 、O、S、 $S=O$ 又は $S(=O)_2$ であり、Yは、 NR^6 、O、S、 $S=O$ 又は $S(=O)_2$ であり、及びZは、 NR^6 、O又はSであり、5又は6員のヘテロシクリルは、非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的にオキソで置換されている、5又は6員のヘテロシクリル、

vii) 1、2、3、4又は5個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される9又は10員の二環式ヘテロシクリルであって、非置換であるか、又は1～4個の R^5 基で置換されている9又は10員の二環式ヘテロシクリル、

viii) 非置換であるか、又は1～4個の R^5 基で置換されているスピロ結合 $C_3 \sim C$

8 シクロアルキル、

i x) 非置換であるか、又は 1 ~ 4 個の R^5 基で置換されている二環式 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、

x) $C_5 \sim C_6$ シクロアルケニル、及び

x i) 1、2、3、4 又は 5 個の環員が N、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 9 又は 10 員の二環式ヘテロアリールであって、非置換であるか、又は 1 ~ 4 個の R^5 基で置換されている 9 又は 10 員の二環式ヘテロアリール

からなる群から選択され、

R^2 は、

i) $-(CH_2)_{0-6}CHR^{13}R^{14}$ 、

i i) 非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されたベンジル、

i i i) 1、2 又は 3 個の環員が N、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 6 員のヘテロアリールであって、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されている 6 員のヘテロアリール、

i v) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として N ヘテロ原子を有する 10 員の二環式ヘテロアリールであって、環員として 0、1、2 又は 3 個の追加の N ヘテロ原子を有し、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されている 10 員の二環式ヘテロアリール、

v) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として N ヘテロ原子を有する 10 員の二環式ヘテロアリールであって、N、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 0、1、2、3 又は 4 個の環員を更に有し、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されている 10 員の二環式ヘテロアリール、

v i) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として N ヘテロ原子を有する 9 員の二環式ヘテロアリールであって、環員として 0、1、2、3 又は 4 個の追加の N ヘテロ原子を有し、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されている 9 員の二環式ヘテロアリール、

v i i) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として N ヘテロ原子を有する 9 員の二環式ヘテロアリールであって、N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 0、1、2、3 又は 4 個の環員を更に有し、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されている 9 員の二環式ヘテロアリール、

v i i i) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として NR^6 を有する 5 又は 6 員のヘテロシクロアルキルであって、N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 0、1 又は 2 個の環員を更に有し、1 又は 2 個のオキソで置換されているか、或いは非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に 1 若しくは 2 個のオキソで置換されている 5 又は 6 員のヘテロシクロアルキル、

i x) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として NR^6 を有する 5 又は 6 員のヘテロシクリルであって、N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 0、1 又は 2 個の環員を更に有し、1 又は 2 個のオキソで置換されているか、或いは非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に 1 若しくは 2 個のオキソで置換されている 5 又は 6 員のヘテロシクリル、

x) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として NR^6 を有する 9 又は 10 員の二環式ヘテロシクリルであって、N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 0、1、2、3 又は 4 個の環員を更に有し、1 又は 2 個のオキソで置換されているか、或いは非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に 1 若しくは 2 個のオキソで置換されている 9 又は 10 員の二環式ヘテロシクリル、

10

20

30

40

50

x i) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として O ヘテロ原子を有する 9 又は 10 員の二環式ヘテロシクリルであって、N、NR⁶、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 0、1、2、3 又は 4 個の環員を更に有し、1 又は 2 個のオキソで置換されているか、或いは非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R¹² 基で置換されており、且つ任意選択的に 1 若しくは 2 個のオキソで置換されている 9 又は 10 員の二環式ヘテロシクリル、

x i i) 1、2、3、4 又は 5 個の環員が N、NR⁶、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 9 又は 10 員の二環式ヘテロアリールであって、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R¹² 基で置換されている 9 又は 10 員の二環式ヘテロアリール、

x i i i) 1、2 又は 3 個の環員が N、NR⁶、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 5 又は 6 員のヘテロシクロアルキルであって、1 又は 2 個のオキソで置換されているか、或いは非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R¹² 基で置換されており、且つ任意選択的に 1 若しくは 2 個のオキソで置換されている 5 又は 6 員のヘテロシクロアルキル、

x i v) 1、2 又は 3 個の環員が N、NR⁶、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 5 又は 6 員のヘテロシクリルであって、1 又は 2 個のオキソで置換されているか、或いは非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R¹² 基で置換されており、且つ任意選択的に 1 若しくは 2 個のオキソで置換されている 5 又は 6 員のヘテロシクリル、

x v) 炭素原子環員において結合点を有し、及びオキソで置換されており、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として炭素原子を有する 6 員のヘテロシクリルであって、N、NR⁶、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 1 又は 2 個の環員を更に有し、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R¹² 基で置換されており、且つ任意選択的にオキソで置換されている 6 員のヘテロシクリル、

x v i) 1、2、3、4 又は 5 個の環員が N、NR⁶、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 9 又は 10 員の二環式ヘテロシクリルであって、1 又は 2 個のオキソで置換されているか、或いは非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R¹² 基で置換されており、且つ任意選択的に 1 若しくは 2 個のオキソで置換されている 9 又は 10 員の二環式ヘテロシクリル、

x v i i) 1 個の環員が NR⁶ から選択される 6 員のヘテロシクリルであって、オキソで置換されている 6 員のヘテロシクリル、

x v i i i) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として N ヘテロ原子を有する 6 員のヘテロアリールであって、環員として 0、1 又は 2 個の追加の N ヘテロ原子を有し、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R¹² 基で置換されている 6 員のヘテロアリール、及び

x i x) 炭素原子環員において結合点を有し、及びオキソで置換されており、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として炭素原子を有する 10 員の二環式ヘテロシクリルであって、N、NR⁶、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 1、2、3 又は 4 個の環員を更に有し、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R¹² 基で置換されており、且つ任意選択的に追加のオキソで置換されている 10 員の二環式ヘテロシクリル

からなる群から選択され、

R^{3a} は、-CN、C₃~C₈ シクロアルキル、1、2 若しくは 3 個の環員が N、NR⁶、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 4~7 員のヘテロシクロアルキル、非置換であるか、若しくは 1 個以上の R¹⁵ 基で置換されている C₁~C₆ アルキル又は非置換であるか、若しくは 1 個以上の R¹⁵ 基で置換されている C₂~C₆ アルケニルであり、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はシクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、CN、-C(=O)OH、NH₂、OH、C₁~C₆ ハロアルキル、C₁~C₆ アルキル若しくは -C(=O)OH、-OH、CN 若しくは NH₂ で置換された C₁~C₆ アルキルからなる群から独立して選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換されており、

R^{3b} は、H、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、1、2 若しくは 3 個の環員が N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 4～7 員のヘテロシクロアルキル、非置換であるか、若しくは 1 個以上の R^{15} 基で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル又は非置換であるか、若しくは 1 個以上の R^{15} 基で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニルであり、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はシクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、CN、 $-C(=O)OH$ 、 NH_2 、OH、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル若しくは $-C(=O)OH$ 、 $-OH$ 、CN 若しくは NH_2 で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換されており、

R^{4a} は、H、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、1、2 若しくは 3 個の環員が N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 4～7 員のヘテロシクロアルキル、非置換であるか、若しくは 1 個以上の R^{15} 基で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル又は非置換であるか、若しくは 1 個以上の R^{15} 基で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニルであり、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はシクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、CN、 $-C(=O)OH$ 、 NH_2 、OH、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル若しくは $-C(=O)OH$ 、 $-OH$ 、CN 若しくは NH_2 で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換されており、

R^{4b} は、H、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、1、2 若しくは 3 個の環員が N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 4～7 員のヘテロシクロアルキル、非置換であるか、若しくは 1 個以上の R^{15} 基で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル又は非置換であるか、若しくは 1 個以上の R^{15} 基で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニルであり、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はシクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、CN、 $-C(=O)OH$ 、 NH_2 、OH、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル若しくは $-C(=O)OH$ 、 $-OH$ 、CN 若しくは NH_2 で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換されており、

R^{3c} は、H、 $-C(=O)C_2 \sim C_6$ アルケニル又は 1 個以上の R^{15} 基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

各 R^5 は、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $NR^6C(=O)C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-SF_5$ 、 $S(=O)_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、1、2、3 又は 4 個の環員が N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 4～6 員のヘテロシクロアルキル、1、2 又は 3 個の環員が N、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 5 又は 6 員のヘテロアリール並びに非置換であるか、又は CN、 NH_2 若しくは OH で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^9 基で置換されており、

各 R^6 は、H、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-S(=O)_2N(R^7)_2$ 、 $S(=O)_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(=O)_2C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-S(=O)_2C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び非置換であるか、又は $-OH$ 、CN 若しくは $-C(=O)OH$ で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、

各 R^7 は、H 及び非置換であるか、又は OH 若しくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、

R^8 は、H、非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル又は 1、2、3 若しくは 4 個の環員が N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 4～6 員のヘテロシクロアルキルであり、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^9 基で置換されており、

各 R^9 は、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 及び $-OH$ 又は $-N(R^7)_2$ で置

10

20

30

40

50

換された $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、
 R^{10} は、H 又は非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、
 R^{11} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $-S(=O)_2 C_1 \sim C_6$ アルキルであり、
 各 R^{12} は、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-CN$ 、
 $-OH$ 、 $-S(=O)_2 R^7$ 、 $-S(=O)_2 N(R^7)_2$ 、
 【化 10】



10

、ハロ、フェニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、1、2、3 又は 4 個の環員が N 、 NR^6 、
 O 及び S からそれぞれ独立して選択される 4～6 員のヘテロシクロアルキル、1、2 又は 3 個の環員が N 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される 5 又は 6 員のヘテロアリー
 ル並びに非置換であるか、又は NH_2 、 CN 若しくは OH で置換されている $C_1 \sim C_6$ アル
 キルからなる群から独立して選択され、フェニル、ヘテロシクロアルキル及びヘテロア
 リールは、非置換であるか、又は OH からなる群から独立して選択される 1 若しくは 2 個
 の置換基で置換されており、

R^{13} は、H、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 又は 1、2、3 若しくは 4 個の環員が N 、 NR^6 、
 O 及び S からそれぞれ独立して選択される 5 若しくは 6 員のヘテロアリールであり、
 R^{14} は、

20

i) 1、2、3 又は 4 個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される
 5 又は 6 員のヘテロシクリルであって、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の
 R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に 1 若しくは 2 個のオキソで置換されている
 5 又は 6 員のヘテロシクリル、及び

ii) 1、2、3 又は 4 個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択され
 る 5 又は 6 員のヘテロアリールであって、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個
 の R^{12} 基で置換されている 5 又は 6 員のヘテロアリール

からなる群から選択され、及び

各 R^{15} は、 CN 、 NH_2 、 $-OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-$
 $C(=O)C(=O)OH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$
 シクロアルキル、1、2、3 又は 4 個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ
 独立して選択される 5 又は 6 員のヘテロアリール並びに 1、2 又は 3 個の環員が N 、 N
 R^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される 3～6 員のヘテロシクロアルキルからな
 る群から独立して選択され、シクロアルキル、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキル
 は、非置換であるか、又は CN 、 $-C(=O)OH$ 、 NH_2 、 OH 及び非置換である C_1
 $\sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換されて
 いる、実施形態 1 に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

30

【0075】

実施形態 4. X_1 は、 $CR^{3a}R^{3b}$ 、 $C=O$ 又は NR^{3c} であり、

40

X_2 は、 $CR^{4a}R^{4b}$ 又は $C=O$ であり、

R^1 は、

i) 1、2、3 又は 4 個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される
 5 又は 6 員のヘテロアリールであって、非置換であるか、又は 1～4 個の R^5 基で置換さ
 れている 5 又は 6 員のヘテロアリール、

ii) 非置換であるか、又は 1～4 個の R^5 基で置換されているフェニル、

iii) 1、2、3 又は 4 個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択さ
 れる 4、5 又は 6 員のヘテロシクロアルキルであって、非置換であるか、又は 1～4 個の
 R^5 基で置換されており、5 又は 6 員のヘテロシクロアルキルは、任意選択的にオキソで
 置換されている、4、5 又は 6 員のヘテロシクロアルキル、

50

i v) 非置換であるか、又は 1～4 個の R^5 基で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、

v) 非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキル、

v i) 1、2 又は 3 個の環員が W、Y 及び Z からそれぞれ独立して選択される 5 又は 6 員のヘテロシクリルであって、W は、 NR^6 、O、S、 $S=O$ 又は $S(=O)_2$ であり、Y は、 NR^6 、O、S、 $S=O$ 又は $S(=O)_2$ であり、及び Z は、 NR^6 、O 又は S であり、5 又は 6 員のヘテロシクリルは、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的にオキソで置換されている、5 又は 6 員のヘテロシクリル、

v i i) 1、2、3、4 又は 5 個の環員が N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 9 又は 10 員の二環式ヘテロシクリルであって、非置換であるか、又は 1～4 個の R^5 基で置換されている 9 又は 10 員の二環式ヘテロシクリル、

v i i i) 非置換であるか、又は 1～4 個の R^5 基で置換されているスピロ結合 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、

i x) 非置換であるか、又は 1～4 個の R^5 基で置換されている二環式 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、

x) $C_5 \sim C_6$ シクロアルケニル、及び

x i) 1、2、3、4 又は 5 個の環員が N、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 9 又は 10 員の二環式ヘテロアリールであって、非置換であるか、又は 1～4 個の R^5 基で置換されている 9 又は 10 員の二環式ヘテロアリール

からなる群から選択され、

R^2 は、

i) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として N ヘテロ原子を有する 10 員の二環式ヘテロアリールであって、環員として O、1、2 又は 3 個の追加の N ヘテロ原子を有し、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されている 10 員の二環式ヘテロアリール、

i i) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として N ヘテロ原子を有する 10 員の二環式ヘテロアリールであって、N、O 及び S からそれぞれ独立して選択される O、1、2、3 又は 4 個の環員を更に有し、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されている 10 員の二環式ヘテロアリール、

i i i) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として N ヘテロ原子を有する 9 員の二環式ヘテロアリールであって、環員として O、1、2、3 又は 4 個の追加の N ヘテロ原子を有し、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されている 9 員の二環式ヘテロアリール、

i v) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として N ヘテロ原子を有する 9 員の二環式ヘテロアリールであって、N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される O、1、2、3 又は 4 個の環員を更に有し、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されている 9 員の二環式ヘテロアリール、

v) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として NR^6 を有する 9 又は 10 員の二環式ヘテロシクリルであって、N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される O、1、2、3 又は 4 個の環員を更に有し、1 又は 2 個のオキソで置換されているか、或いは非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に 1 若しくは 2 個のオキソで置換されている 9 又は 10 員の二環式ヘテロシクリル、

v i) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として O ヘテロ原子を有する 9 又は 10 員の二環式ヘテロシクリルであって、N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される O、1、2、3 又は 4 個の環員を更に有し、1 又は 2 個のオキソで置換されているか、或いは非置換であるか、又は 1、2、3

10

20

30

40

50

若しくは4個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に1若しくは2個のオキソで置換されている9又は10員の二環式ヘテロシクリル、

v i i) 1、2、3、4又は5個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される9又は10員の二環式ヘテロアリールであって、非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^{12} 基で置換されている9又は10員の二環式ヘテロアリール、

v i i i) 1、2、3、4又は5個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される9又は10員の二環式ヘテロシクリルであって、1又は2個のオキソで置換されているか、或いは非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に1若しくは2個のオキソで置換されている9又は10員の二環式ヘテロシクリル、及び

i x) 炭素原子環員において結合点を有し、及びオキソで置換されており、且つ結合点に対してベータ(β)位に位置する環員として炭素原子を有する10員の二環式ヘテロシクリルであって、N、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される1、2、3又は4個の環員を更に有し、非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に追加のオキソで置換されている10員の二環式ヘテロシクリル

からなる群から選択され、

R^{3a} は、 $-CN$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、1、2若しくは3個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される4～7員のヘテロシクロアルキル、非置換であるか、若しくは1個以上の R^{15} 基で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル又は非置換であるか、若しくは1個以上の R^{15} 基で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニルであり、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はシクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、 CN 、 $-C(=O)OH$ 、 NH_2 、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル若しくは $-C(=O)OH$ 、 $-OH$ 、 CN 若しくは NH_2 で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される1若しくは2個の置換基で置換されており、

R^{3b} は、H、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、1、2若しくは3個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される4～7員のヘテロシクロアルキル、非置換であるか、若しくは1個以上の R^{15} 基で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル又は非置換であるか、若しくは1個以上の R^{15} 基で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニルであり、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はシクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、 CN 、 $-C(=O)OH$ 、 NH_2 、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル若しくは $-C(=O)OH$ 、 $-OH$ 、 CN 若しくは NH_2 で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される1若しくは2個の置換基で置換されており、

R^{4a} は、H、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、1、2若しくは3個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される4～7員のヘテロシクロアルキル、非置換であるか、若しくは1個以上の R^{15} 基で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル又は非置換であるか、若しくは1個以上の R^{15} 基で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニルであり、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はシクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、 CN 、 $-C(=O)OH$ 、 NH_2 、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル若しくは $-C(=O)OH$ 、 $-OH$ 、 CN 若しくは NH_2 で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される1若しくは2個の置換基で置換されており、

R^{4b} は、H、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、1、2若しくは3個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される4～7員のヘテロシクロアルキル、非置換であるか、若しくは1個以上の R^{15} 基で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル又は非置換であるか、若しくは1個以上の R^{15} 基で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニルであり、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はシクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、 CN 、 $-C(=O)OH$ 、 NH_2 、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、

10

20

30

40

50

$C_1 \sim C_6$ アルキル若しくは $-C(=O)OH$ 、 $-OH$ 、 CN 若しくは NH_2 で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換されており、

R^{3c} は、 H 、 $-C(=O)C_2 \sim C_6$ アルケニル又は 1 個以上の R^{15} 基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

各 R^5 は、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $NR^6C(=O)C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-SF_5$ 、 $S(=O)_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、1、2、3 又は 4 個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される 4～6 員のヘテロシクロアルキル、1、2 又は 3 個の環員が N 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される 5 又は 6 員のヘテロアリール並びに非置換であるか、又は CN 、 NH_2 若しくは OH で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^9 基で置換されており、

10

各 R^6 は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-S(=O)_2N(R^7)_2$ 、 $S(=O)_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(=O)_2C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-S(=O)_2C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び非置換であるか、又は $-OH$ 、 CN 若しくは $-C(=O)OH$ で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、

各 R^7 は、 H 及び非置換であるか、又は OH 若しくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、

20

R^8 は、 H 、非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル又は 1、2、3 若しくは 4 個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される 4～6 員のヘテロシクロアルキルであり、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^9 基で置換されており、

各 R^9 は、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 及び $-OH$ 又は $-N(R^7)_2$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、

R^{10} は、 H 又は非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^{11} は、 H 、非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $-S(=O)_2C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

30

各 R^{12} は、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)_2$ 、

【化 11】



、ハロ、フェニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、1、2、3 又は 4 個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される 4～6 員のヘテロシクロアルキル、1、2 又は 3 個の環員が N 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される 5 又は 6 員のヘテロアリール並びに非置換であるか、又は NH_2 、 CN 若しくは OH で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、フェニル、ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールは、非置換であるか、又は OH からなる群から独立して選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換されており、及び

40

各 R^{15} は、 CN 、 NH_2 、 $-OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-C(=O)C(=O)OH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、1、2、3 又は 4 個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される 5 又は 6 員のヘテロアリール並びに 1、2 又は 3 個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される 3～6 員のヘテロシクロアルキルからな

50

る群から独立して選択され、シクロアルキル、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又は CN 、 $-C(=O)OH$ 、 NH_2 、 OH 及び非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される1、2又は3個の置換基で置換されている、実施形態1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは立体異性体。

【0076】

実施形態5. X_1 は、 $CR^{3a}R^{3b}$ であり、

X_2 は、 $CR^{4a}R^{4b}$ であり、

R^1 は、

i) 1、2、3又は4個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される5又は6員のヘテロアリールであって、非置換であるか、又は1～4個の R^5 基で置換されている5又は6員のヘテロアリール、

10

ii) 非置換であるか、又は1～4個の R^5 基で置換されているフェニル、

iii) 1、2、3又は4個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される4、5又は6員のヘテロシクロアルキルであって、5又は6員のヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又は1～4個の R^5 基で置換されている、4、5又は6員のヘテロシクロアルキル、

iv) 非置換であるか、又は1～4個の R^5 基で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、

v) 非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキル、

vi) 1、2又は3個の環員が W 、 Y 及び Z からそれぞれ独立して選択される5又は6員のヘテロシクリルであって、 W は、 NR^6 、 O 、 S 、 $S=O$ 又は $S(=O)_2$ であり、 Y は、 NR^6 、 O 、 S 、 $S=O$ 又は $S(=O)_2$ であり、及び Z は、 NR^6 、 O 又は S であり、5又は6員のヘテロシクリルは、非置換であるか、又は1若しくは2個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的にオキソで置換されている、5又は6員のヘテロシクリル、

20

vii) 1又は2個の環員が N 及び NR^6 からそれぞれ独立して選択される9又は10員の二環式ヘテロシクリルであって、非置換であるか、又は1～2個の R^5 基で置換されている9又は10員の二環式ヘテロシクリル、及び

viii) 非置換であるか、又は1～4個の R^5 基で置換されている二環式 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル

30

からなる群から選択され、

R^2 は、

i) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ(β)位に位置する環員として N ヘテロ原子を有する10員の二環式ヘテロアリールであって、環員として O 、1、2又は3個の追加の N ヘテロ原子を有し、非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^{12} 基で置換されている10員の二環式ヘテロアリール、及び

ii) 1、2、3、4又は5個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される9又は10員の二環式ヘテロアリールであって、非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^{12} 基で置換されている9又は10員の二環式ヘテロアリール

からなる群から選択され、

40

R^{3a} は、 CN であり、

R^{3b} は、 H 又は非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^{4a} は、 H 又は非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^{4b} は、 H 又は非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

各 R^5 は、 CN 、 $-OH$ 、 $S(=O)_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、非置換である $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び非置換であるか、又は OH で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、

各 R^6 は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $S(=O)_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $S(=O)_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-S(=O)_2$ 、 $C_3 \sim C_6$ シク

50

ロアルキル、 $-C(=O)R^7$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び非置換であるか、又は $-OH$ で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、各 R^7 は、 H 及び非置換であるか、又は $-OH$ 若しくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、及び各 R^{12} は、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-CN$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 及び $-OH$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される、実施形態4に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0077】

実施形態6. X_1 は、 $CR^{3a}R^{3b}$ 、 $C=O$ 又は NR^{3c} である、実施形態1～5のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

10

【0078】

実施形態7. X_1 は、 $CR^{3a}R^{3b}$ である、実施形態1～5のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0079】

実施形態8. X_1 は、 $C=O$ である、実施形態1～5のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0080】

実施形態9. X_1 は、 NR^{3c} である、実施形態1～5のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

20

【0081】

実施形態10. X_2 は、 $CR^{4a}R^{4b}$ 又は $C=O$ である、実施形態1～9のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0082】

実施形態11. X_2 は、 $CR^{4a}R^{4b}$ である、実施形態1～10のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0083】

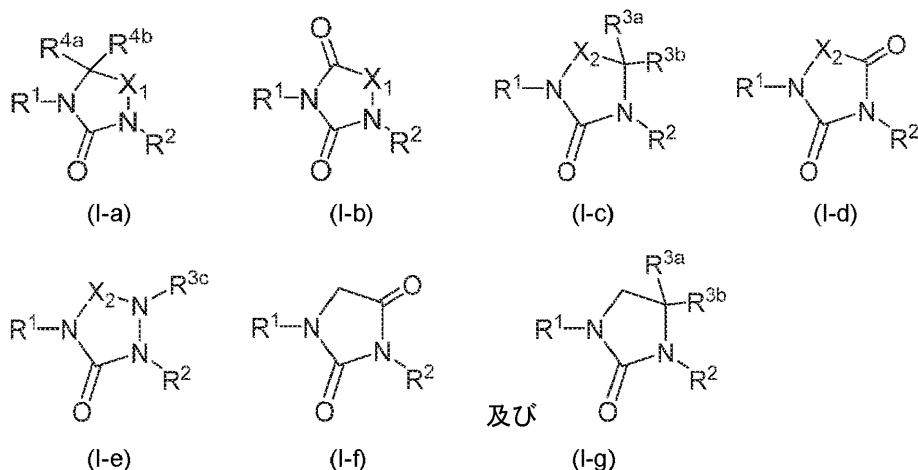
実施形態12. X_2 は、 $C=O$ である、実施形態1～10のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0084】

実施形態13. 以下の部分式(式(I-a)、式(I-b)、式(I-c)、式(I-d)、式(I-e)、式(I-f)及び式(I-g))の構造を有する化合物から選択される、実施形態1～5のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

30

【化12】



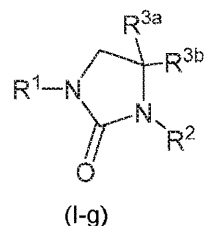
40

【0085】

50

実施形態 14. 式 (I-g) の構造を有する化合物から選択される、実施形態 1～5 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【化 13】

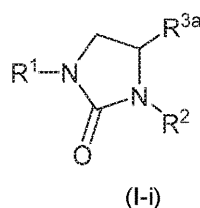
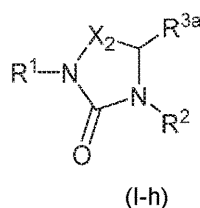


10

【0086】

実施形態 15. 式 (I-h) 又は式 (I-i) の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは立体異性体から選択される、実施形態 1～5 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【化 14】

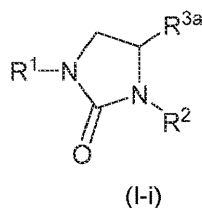


20

【0087】

実施形態 16. 式 (I-i) の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは立体異性体から選択される、実施形態 1～5 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【化 15】



30

【0088】

実施形態 17. R^2 は、 $-(CH_2)_{0-6}CH(R^{13})R^{14}$ である、実施形態 1～16 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0089】

実施形態 18. R^2 は、 $-CH(R^{13})R^{14}$ である、実施形態 1～16 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

40

【0090】

実施形態 19. R^2 は、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されたベンジルである、実施形態 1～16 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0091】

実施形態 20. R^2 は、非置換であるか、又は 1 個の R^{12} 基で置換されたベンジルである、実施形態 1～16 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0092】

実施形態 21. R^2 は、1、2 又は 3 個の環員が N、O 及び S からそれぞれ独立して選

50

択される6員のヘテロアリアルであり、6員のヘテロアリアルは、非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^{12} 基で置換されている、実施形態1～16のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0093】

実施形態22. R^2 は、1個の環員がNから選択される6員のヘテロアリアルであり、6員のヘテロアリアルは、非置換であるか、又は1若しくは2個の R^{12} 基で置換されている、実施形態1～16のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0094】

実施形態23. R^2 は、非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^{12} 基で置換されたピリジルである、実施形態1～16のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

10

【0095】

実施形態24. R^2 は、非置換であるか、又は1若しくは2個の R^{12} 基で置換されたピリド-3-イルである、実施形態1～16のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0096】

実施形態25. R^2 は、1、2、3、4又は5個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される9又は10員の二環式ヘテロアリアルであり、9又は10員の二環式ヘテロアリアルは、非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^{12} 基で置換されている、実施形態1～16のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

20

【0097】

実施形態26. R^2 は、1、2又は3個の環員がN、 NR^6 及びO及びSからそれぞれ独立して選択される9又は10員の二環式ヘテロアリアルであり、9又は10員の二環式ヘテロアリアルは、非置換であるか、又は1若しくは2個の R^{12} 基で置換されている、実施形態1～16のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0098】

実施形態27. R^2 は、それぞれ非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^{12} 基で置換されたイソキノリニル、フタラジニル、シンノリニル、イミダゾ[1, 2-c]ピリミジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピラジニル、ベンゾ[c]イソオキサゾリル、イミダゾ[1, 2-a]ピラジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル又はナフチリジニルである、実施形態1～16のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

30

【0099】

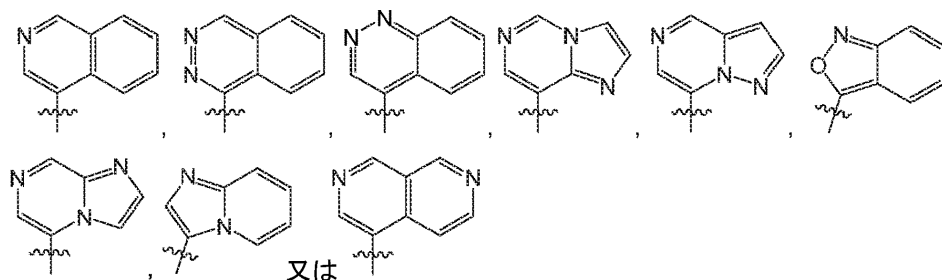
実施形態28. R^2 は、それぞれ非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^{12} 基で置換されたイソキノリン-4-イル、フタラジン-4-イル、シンノリン-4-イル、イミダゾ[1, 2-c]ピリミジン-8-イル、ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-7-イル、ベンゾ[c]イソオキサゾール-3-イル、イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-5-イル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル又はナフチリジン-4-イルである、実施形態1～16のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

40

【0100】

実施形態29. R^2 は、それぞれ非置換であるか、又は1若しくは2個の R^{12} 基で置換されている

【化 1 6】



10

である、実施形態 1～16 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0101】

実施形態 30. R^2 は、非置換であるか、又は 1 若しくは 2 個の R^{12} 基で置換されたイソキノリニルである、実施形態 1～16 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0102】

実施形態 31. R^2 は、非置換であるか、又は 1 若しくは 2 個の R^{12} 基で置換されたイソキノリン-4-イルである、実施形態 1～16 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

20

【0103】

実施形態 32. R^2 は、非置換であるか、又は 1 若しくは 2 個の R^{12} 基で置換されている 3- (イソキノリン-4-イル) である、実施形態 1～16 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0104】

実施形態 33. R^2 は、非置換であるイソキノリン-4-イルである、実施形態 1～16 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0105】

実施形態 34. R^2 は、非置換である 3- (イソキノリン-4-イル) である、実施形態 1～16 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

30

【0106】

実施形態 35. R^2 は、非置換であるか、又は 1 若しくは 2 個の R^{12} 基で置換されたフタラジニルである、実施形態 1～16 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0107】

実施形態 36. R^2 は、非置換であるか、又は 1 若しくは 2 個の R^{12} 基で置換されたフタラジニ-4-イルである、実施形態 1～16 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

40

【0108】

実施形態 37. R^2 は、非置換であるフタラジニ-4-イルである、実施形態 1～16 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0109】

実施形態 38. R^2 は、1、2 又は 3 個の環員が N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 5 又は 6 員のヘテロシクロアルキルであり、5 又は 6 員のヘテロシクロアルキルは、1 又は 2 個のオキソで置換されているか、或いは 5 又は 6 員のヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に 1 若しくは 2 個のオキソで置換されている、実施形態 1～16 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

50

【0110】

実施形態39. R^2 は、1、2又は3個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される5又は6員のヘテロシクリルであり、5又は6員のヘテロシクリルは、1又は2個のオキソで置換されているか、或いは5又は6員のヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に1若しくは2個のオキソで置換されている、実施形態1～16のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0111】

実施形態40. R^2 は、1個の環員が NR^6 から選択される6員のヘテロシクリルであり、6員のヘテロシクリルは、オキソで置換されている、実施形態1～16のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

10

【0112】

実施形態41. R^2 は、非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^{12} 基で置換されたピリジニル-2(1H)-オンである、実施形態1～16のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0113】

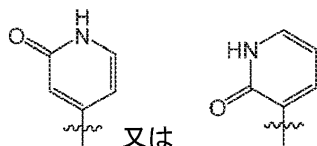
実施形態42. R^2 は、それぞれ非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^{12} 基で置換されたピリジン-3-イル-2(1H)-オン又はピリジン-4-イル-2(1H)-オンである、実施形態1～16のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

20

【0114】

実施形態43. R^2 は、それぞれ非置換であるか、又は1若しくは2個の R^{12} 基で置換されている

【化17】



30

である、実施形態1～16のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0115】

実施形態44. R^2 は、1、2、3、4又は5個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される9又は10員の二環式ヘテロシクリルであり、9又は10員の二環式ヘテロシクリルは、1又は2個のオキソで置換されているか、或いは9又は10員の二環式ヘテロシクリルは、非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に1若しくは2個のオキソで置換されている、実施形態1～16のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

40

【0116】

実施形態45. R^2 は、1個の環員がN、 NR^6 及びOから選択される9又は10員の二環式ヘテロシクリルであり、9又は10員の二環式ヘテロシクリルは、非置換であるか、又はオキソで置換されている、実施形態1～16のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0117】

実施形態46. R^2 は、それぞれ非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^{12} 基で置換されたイソクロマニル、キノリニル-2(1H)-オン、3a, 7a-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジニル又は3a, 7a-ジヒドロ-1H-インダゾリルである、実施形態1～16のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその

50

薬学的に許容される塩。

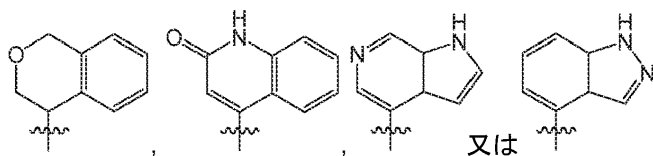
【0118】

実施形態47. R^2 は、それぞれ非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^{12} 基で置換されたイソクロマン-4-イル、キノリン-4-イル-2(1H)-オン、3a, 7a-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル又は3a, 7a-ジヒドロ-1H-インダゾール-4-イルである、実施形態1～16のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0119】

実施形態48. R^2 は、それぞれ非置換であるか、又は1若しくは2個の R^{12} 基で置換されている

【化18】



である、実施形態1～16のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

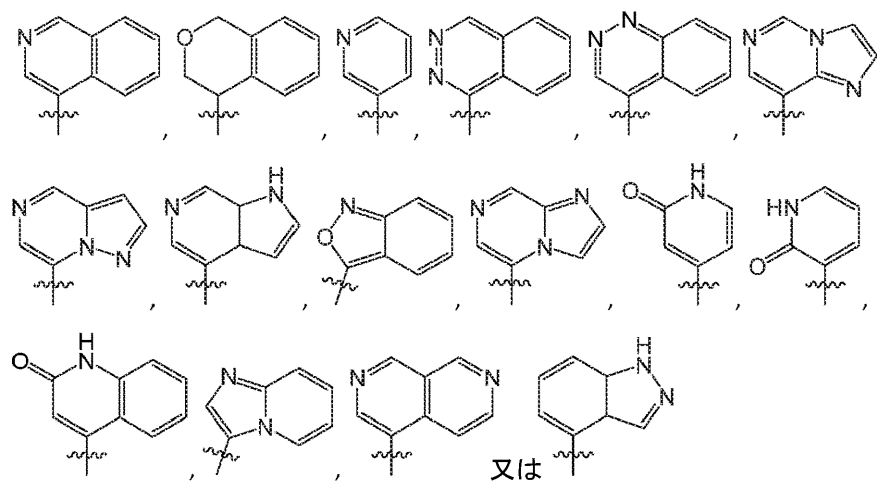
【0120】

実施形態49. R^2 は、それぞれ非置換であるか、又は1若しくは2個の R^{12} 基で置換されたイソキノリニル、イソクロマニル、ピリジル、フタラジニル、シンノリニル、イミダゾ[1,2-c]ピリミジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピラジニル、3a, 7a-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジニル、ベンゾ[c]イソオキサゾリル、イミダゾ[1,2-a]ピラジニル、ピリジニル-2(1H)-オン、キノリニル-2(1H)-オン、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、ナフチリジニル又は3a, 7a-ジヒドロ-1H-インダゾリルである、実施形態1～16のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0121】

実施形態50. R^2 は、それぞれ非置換であるか、又は1若しくは2個の R^{12} 基で置換されている

【化19】



である、実施形態1～16のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0122】

10

20

30

40

50

実施形態 5 1. R^2 は、炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として N ヘテロ原子を有する 6 員のヘテロアリールであり、6 員のヘテロアリールは、環員として 0、1 又は 2 個の追加の N ヘテロ原子を有し、6 員のヘテロアリールは、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されている、実施形態 1 ~ 16 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0123】

実施形態 5 2. R^2 は、炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として N ヘテロ原子を有する 10 員の二環式ヘテロアリールであり、10 員の二環式ヘテロアリールは、環員として 0、1、2 又は 3 個の追加の N ヘテロ原子を有し、10 員の二環式ヘテロアリールは、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されている、実施形態 1 ~ 16 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

10

【0124】

実施形態 5 3. R^2 は、炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として N ヘテロ原子を有する 10 員の二環式ヘテロアリールであり、10 員の二環式ヘテロアリールは、N、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 0、1、2、3 又は 4 個の環員を更に有し、10 員の二環式ヘテロアリールは、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されている、実施形態 1 ~ 16 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

20

【0125】

実施形態 5 4. R^2 は、炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として N ヘテロ原子を有する 9 員の二環式ヘテロアリールであり、9 員の二環式ヘテロアリールは、環員として 0、1、2、3 又は 4 個の追加の N ヘテロ原子を有し、9 員の二環式ヘテロアリールは、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されている、実施形態 1 ~ 16 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0126】

実施形態 5 5. R^2 は、炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として N ヘテロ原子を有する 9 員の二環式ヘテロアリールであり、9 員の二環式ヘテロアリールは、N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 0、1、2、3 又は 4 個の環員を更に有し、9 員の二環式ヘテロアリールは、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されている、実施形態 1 ~ 16 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

30

【0127】

実施形態 5 6. R^2 は、炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として NR^6 を有する 5 又は 6 員のヘテロシクロアルキルであり、5 又は 6 員のヘテロシクロアルキルは、N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 0、1 又は 2 個の環員を更に有し、5 又は 6 員のヘテロシクロアルキルは、1 又は 2 個のオキソで置換されているか、或いは 5 又は 6 員のヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に 1 若しくは 2 個のオキソで置換されている、実施形態 1 ~ 16 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

40

【0128】

実施形態 5 7. R^2 は、炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として NR^6 を有する 5 又は 6 員のヘテロシクリルであり、5 又は 6 員のヘテロシクリルは、N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 0、1 又は 2 個の環員を更に有し、5 又は 6 員のヘテロシクリルは、1 又は 2 個のオキソで置換されているか、或いは 5 又は 6 員のヘテロシクリルは、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に 1 若しくは 2 個のオキ

50

ソで置換されている、実施形態 1～16 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0129】

実施形態 58. R^2 は、炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として NR^6 を有する 9 又は 10 員の二環式ヘテロシクリルであり、9 又は 10 員のヘテロシクリルは、N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 0、1、2、3 又は 4 個の環員を更に有し、9 又は 10 員のヘテロシクリルは、1 又は 2 個のオキソで置換されているか、或いは 9 又は 10 員のヘテロシクリルは、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に 1 若しくは 2 個のオキソで置換されている、実施形態 1～16 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

10

【0130】

実施形態 59. R^2 は、炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として O ヘテロ原子を有する 9 又は 10 員の二環式ヘテロシクリルであり、9 又は 10 員のヘテロシクリルは、N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 0、1、2、3 又は 4 個の環員を更に有し、9 又は 10 員のヘテロシクリルは、1 又は 2 個のオキソで置換されているか、或いは 9 又は 10 員のヘテロシクリルは、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に 1 若しくは 2 個のオキソで置換されている、実施形態 1～16 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

20

【0131】

実施形態 60. R^2 は、炭素原子環員において結合点を有し、及びオキソで置換されており、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として炭素原子を有する 6 員のヘテロシクリルであり、6 員のヘテロシクリルは、N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 1 又は 2 個の環員を更に有し、6 員のヘテロシクリルは、非置換であるか、又は 1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的にオキソで置換されている、実施形態 1～16 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0132】

実施形態 61. R^2 は、炭素原子環員において結合点を有し、及びオキソで置換されており、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員として炭素原子を有する 10 員の二環式ヘテロシクリルであり、10 員のヘテロシクリルは、N、 NR^6 、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 1、2、3 又は 4 個の環員を更に有し、10 員のヘテロシクリルは、非置換であるか、又は 10 員のヘテロシクリルは、1、2、3 若しくは 4 個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的に追加のオキソで置換されている、実施形態 1～16 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

30

【0133】

実施形態 62. 各 R^{12} は、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、

【化 20】

40



、ハロ及び 1、2、3 又は 4 つの環員が N、 NR^6 、O 及び非置換であるか、又は NH_2 、CN 若しくは OH で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからそれぞれ独立して選択される 4～6 員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択され、ヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又は OH からなる群から独立して選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換されている、実施形態 1～61 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異

50

性体又はその薬学的に許容される塩。

【0134】

実施形態63. 各 R^{12} は、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、

【化21】



10

、非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキル及びハロからなる群から独立して選択される、実施形態1～61のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0135】

実施形態64. 各 R^{12} は、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-CN$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 及び OH で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される、実施形態1～61のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0136】

実施形態65. 各 R^{12} は、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-CN$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 及び $-C(CH_3)_2OH$ からなる群から独立して選択される、実施形態1～61のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

20

【0137】

実施形態66. 各 R^{12} は、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)_2$ 、フェニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、1、2、3又は4個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される4～6員のヘテロシクロアルキル並びに1、2又は3個の環員が N 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される5又は6員のヘテロアリアルから独立して選択され、フェニル、ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリアルは、非置換であるか、又は OH からなる群から独立して選択される1若しくは2個の置換基で置換される、実施形態1～61のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

30

【0138】

実施形態67. R^1 は、それぞれ非置換であるか、又は1～4個の R^5 基で置換されているフェニル又はピリジルである、実施形態1～66のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0139】

実施形態68. R^1 は、フェニル又は1若しくは2個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される5若しくは6員のヘテロアリアルであり、フェニル又はヘテロアリアルは、非置換であるか、又は1～2個の R^5 基で置換されている、実施形態1～66のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

40

【0140】

実施形態69. R^1 は、それぞれ非置換であるか、又は Cl 、 F 、 CF_3 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 CN 、 $-SO_2CH_3$ 及び $-C(CH_3)_2OH$ から独立して選択される1～2個の R^5 基で置換されているフェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル又はピラジニルである、実施形態1～66のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0141】

実施形態70. R^1 は、それぞれ非置換であるか、又は Cl 、 F 、 CF_3 、 $-CHF_2$

50

、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 CN 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 及び $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ から独立して選択される 1～2 個の R^5 基で置換されているフェニル又はピリジルである、実施形態 1～66 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0142】

実施形態 71. R^1 は、非置換であるか、又は Cl 、 F 、 CF_3 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 CN 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 及び $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ から独立して選択される 1～2 個の R^5 基で置換されているピリジルである、実施形態 1～66 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

10

【0143】

実施形態 72. R^1 は、非置換であるか、又は CF_3 で置換されているピリジルである、実施形態 1～66 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0144】

実施形態 73. R^1 は、 CF_3 で置換されているピリジルである、実施形態 1～66 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0145】

実施形態 74. R^1 は、それぞれ非置換であるか、又は Cl 、 F 、 CF_3 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 CN 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 及び $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ から独立して選択される 1～2 個の R^5 基で置換されているピラゾリル又はイミダゾリルである、実施形態 1～66 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

20

【0146】

実施形態 75. R^1 は、それぞれ非置換であるか、又は Cl 、 $-\text{CH}$ 及び $-\text{CH}_3$ (CH_3)₂ からなる群から独立して選択される 1～2 個の R^5 基で置換されているピラゾリル又はイミダゾリルである、実施形態 1～66 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0147】

実施形態 76. R^1 は、非置換であるか、又は 1～4 個の R^5 基で置換されているフェニルである、実施形態 1～66 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

30

【0148】

実施形態 77. R^1 は、非置換であるか、又は 1～2 個の R^5 基で置換されているフェニルである、実施形態 1～66 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0149】

実施形態 78. R^1 は、それぞれ非置換であるか、又は $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、ハロ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルコキシ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル及び OH で置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルから独立して選択される 1～2 個の R^5 基で置換されているフェニルである、実施形態 1～66 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

40

【0150】

実施形態 79. R^1 は、それぞれ非置換であるか、又は Cl 、 F 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 及び $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ から独立して選択される 1～2 個の R^5 基で置換されているフェニルである、実施形態 1～66 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0151】

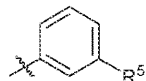
50

実施形態 80. R^1 は、それぞれ非置換であるか、又は Cl 、 F 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-SO_2CH_3$ 及び $-C(CH_3)_2OH$ から独立して選択される 1～2 個の R^5 基で置換されているフェニルである、実施形態 1～66 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0152】

実施形態 81. R^1 は、

【化 22】



10

である、実施形態 1～66 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0153】

実施形態 82. R^1 は、非置換であるか、又は 1～4 個の R^5 基で置換されているスピロ結合 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである、実施形態 1～66 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0154】

実施形態 83. R^1 は、非置換であるか、又は 1～4 個の R^5 基で置換されている二環式 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである、実施形態 1～66 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0155】

実施形態 84. R^1 は、非置換であるか、又は 1～2 個の R^5 基で置換されている二環式 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである、実施形態 1～66 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0156】

実施形態 85. R^1 は、非置換であるか、又は 1～2 個の R^5 基で置換されている二環式 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、各 R^5 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル及び非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される、実施形態 1～66 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0157】

実施形態 86. R^1 は、それぞれ非置換であるか、又は 1～2 個の R^5 基で置換されたビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)、(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)又は(スピロ[2.3]ヘキサン-5-イル)であり、各 R^5 は、 F 、 $-CF_3$ 及び $-CH_3$ からなる群から独立して選択される、実施形態 1～66 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0158】

実施形態 87. R^1 は、非置換であるか、又は 1～4 個の R^5 基で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである、実施形態 1～66 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0159】

実施形態 88. R^1 は、非置換であるか、又は 1～2 個の R^5 基で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである、実施形態 1～66 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0160】

実施形態 89. R^1 は、非置換であるか、又は 1～2 個の R^5 基で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、各 R^5 は、ハロ、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキル及び非置換である $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルからなる群から独

20

30

40

50

立して選択される、実施形態 1～66 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0161】

実施形態 90. R^1 は、それぞれ非置換であるか、又は 1～2 個の R^5 基で置換されているシクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルであり、各 R^5 は、 F 、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 及びシクロプロピルからなる群から独立して選択される、実施形態 1～66 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0162】

実施形態 91. R^1 は、それぞれ非置換であるか、又は 1～2 個の R^5 基で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル又は二環式 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである、実施形態 1～66 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

10

【0163】

実施形態 92. R^1 は、それぞれ非置換であるか、又は 1～2 個の R^5 基で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル又は二環式 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、各 R^5 は、ハロ、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキル及び非置換である $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルからなる群から独立して選択される、実施形態 1～66 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0164】

実施形態 93. R^1 は、それぞれ非置換であるか、又は 1～2 個の R^5 基で置換されているシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビスクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル)、(スピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル) 若しくは (スピロ [2. 3] ヘキサン-5-イル) であり、各 R^5 は、 F 、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 及びシクロプロピルからなる群から独立して選択される、実施形態 1～66 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

20

【0165】

実施形態 94. R^1 は、1、2、3 又は 4 個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される 5 又は 6 員のヘテロアリールであり、5 又は 6 員のヘテロアリールは、非置換であるか、又は 1～4 個の R^5 基で置換されている、実施形態 1～66 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

30

【0166】

実施形態 95. R^1 は、1 又は 2 個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される 5 又は 6 員のヘテロアリールであり、5 又は 6 員のヘテロアリールは、非置換であるか、又は 1～4 個の R^5 基で置換されている、実施形態 1～66 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0167】

実施形態 96. R^1 は、1 又は 2 個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される 5 又は 6 員のヘテロアリールであり、5 又は 6 員のヘテロアリールは、非置換であるか、又は 1～2 個の R^5 基で置換されている、実施形態 1～66 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

40

【0168】

実施形態 97. R^1 は、1 個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S から選択される 5 又は 6 員のヘテロアリールであり、5 又は 6 員のヘテロアリールは、非置換であるか、又は 1～4 個の R^5 基で置換されている、実施形態 1～66 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0169】

実施形態 98. R^1 は、それぞれ非置換であるか、又は 1～4 個の R^5 基で置換されているピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、チエニル、フリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル又はトリアゾリルである、実施形態 1～66 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はそ

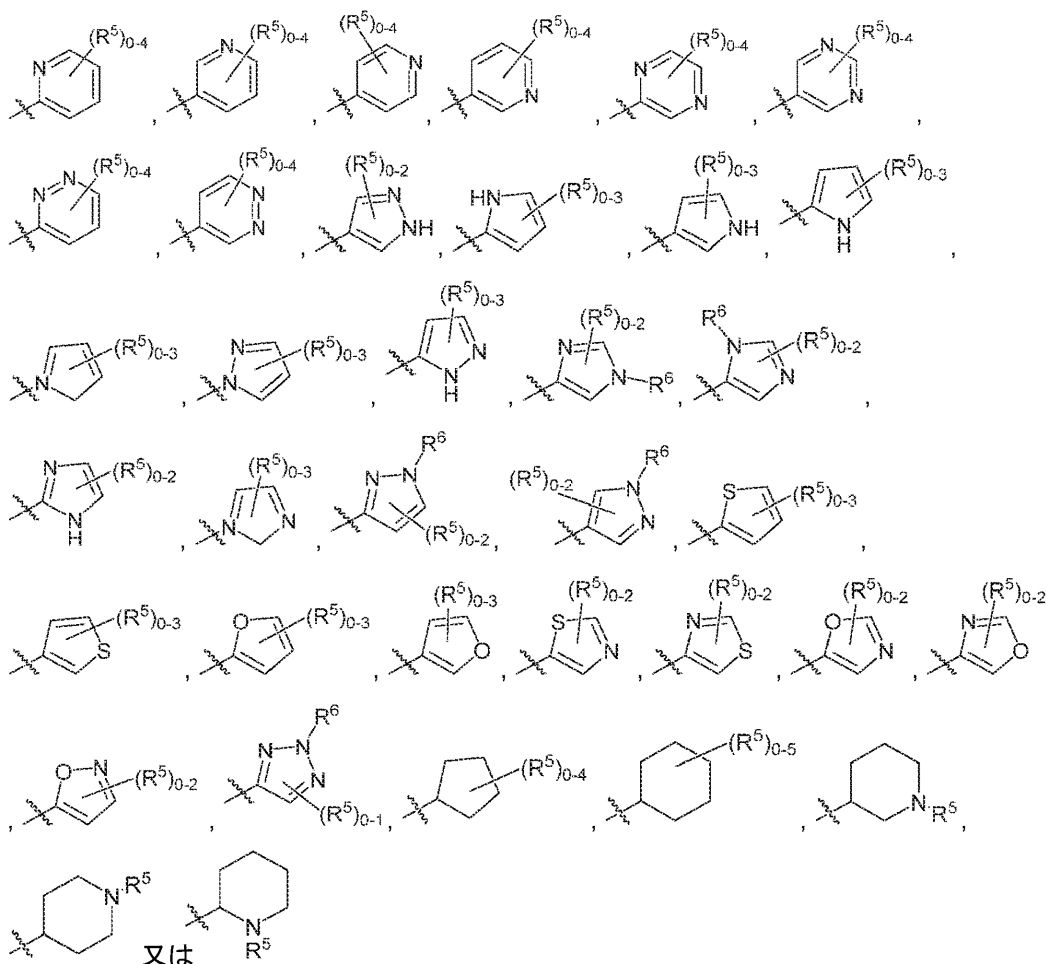
50

の薬学的に許容される塩。

【0170】

実施形態99. R^1 は、

【化23】



10

20

30

である、実施形態1～66のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

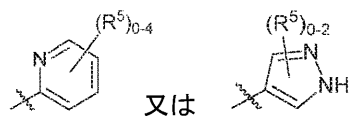
【0171】

実施形態100. R^1 は、それぞれ非置換であるか、又は1～4個の R^5 基で置換されているピリジル又はピラゾリルである、実施形態1～66のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0172】

実施形態101. R^1 は、

【化24】



40

である、実施形態1～66のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0173】

実施形態102. R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである、実施形態1～66のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

50

【0174】

実施形態103. R^1 は、ネオペンチルである、実施形態1～66のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0175】

実施形態104. R^1 は、 $C_5 \sim C_6$ シクロアルケニルである、実施形態1～66のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0176】

実施形態105. R^1 は、 C_5 シクロアルケニルである、実施形態1～66のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0177】

実施形態106. R^1 は、シクロペンター-1-エニル又はシクロペンター-1, 3-ジエニルである、実施形態1～66のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0178】

実施形態107. R^1 は、 C_6 シクロアルケニルである、実施形態1～66のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0179】

実施形態108. R^1 は、シクロヘキサー-1-エニル又はシクロヘキサー-1, 3-ジエニルである、実施形態1～66のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0180】

実施形態109. R^1 は、1、2又は3個の環員がW、Y及びZからそれぞれ独立して選択される5又は6員のヘテロシクリルであり、Wは、 NR^6 、O、S、 $S=O$ 又は $S(=O)_2$ であり、Yは、 NR^6 、O、S、 $S=O$ 又は $S(=O)_2$ であり、及びZは、 NR^6 、O又はSであり、5又は6員のヘテロシクリルは、非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^{12} 基で置換されており、且つ任意選択的にオキソで置換されている、実施形態1～66のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0181】

実施形態110. R^1 は、5又は6員のヘテロシクリルであり、1、2又は3個の環員がW、Y及びZからそれぞれ独立して選択され、Wは、 NR^6 、O、S、 $S=O$ 又は $S(=O)_2$ であり、Yは、 NR^6 、O、S、 $S=O$ 又は $S(=O)_2$ であり、及びZは、 NR^6 、O又はSであり、5又は6員のヘテロシクリルは、オキソで置換されており、且つ R^5 基で置換されている、実施形態1～66のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0182】

実施形態111. R^1 は、5又は6員のヘテロシクリルであり、1、2又は3個の環員がW、Y及びZからそれぞれ独立して選択され、Wは、 NR^6 、O、S、 $S=O$ 又は $S(=O)_2$ であり、Yは、 NR^6 、O、S、 $S=O$ 又は $S(=O)_2$ であり、及びZは、 NR^6 、O又はSであり、5又は6員のヘテロシクリルは、オキソで置換されており、 R^6 は、H又は $-CH_3$ であり、 R^5 は、 $-CF_3$ である、実施形態1～66のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0183】

実施形態112. R^1 は、オキソ、 $-CH_3$ 及び $-CF_3$ で置換された1, 2-ジヒドロピリジニルである、実施形態1～66のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0184】

実施形態113. R^1 は、1, 2-ジヒドロピリジニル、ピリジニル-2(1H)-オン、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロリル又は1, 3-ジヒドロ-2H-ピロリル-2-オンである、実施形態1～66のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬

10

20

30

40

50

学的に許容される塩。

【0185】

実施形態114. R^1 は、1、2、3、4又は5個の環員がN、O及びSからそれぞれ独立して選択される9又は10員の二環式ヘテロアリアルであり、9又は10員の二環式ヘテロアリアルは、非置換であるか、又は1～4個の R^5 基で置換されている、実施形態1～66のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0186】

実施形態115. R^1 は、1、2、3、4又は5個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される9又は10員の二環式ヘテロシクリルであり、9又は10員の二環式ヘテロシクリルは、非置換であるか、又は1～4個の R^5 基で置換されている、実施形態1～66のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

10

【0187】

実施形態116. R^1 は、1、2、3、4又は5個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される9又は10員の二環式ヘテロシクリルであり、9又は10員の二環式ヘテロシクリルは、非置換であるか、又は1～2個の R^5 基で置換されている、実施形態1～66のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

20

【0188】

実施形態117. R^1 は、1又は2個の環員がN及び NR^6 からそれぞれ独立して選択される9又は10員の二環式ヘテロシクリルであり、9又は10員の二環式ヘテロシクリルは、非置換であるか、又は1～2個の R^5 基で置換されている、実施形態1～66のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0189】

実施形態118. R^1 は、1H-インダゾリル)又はインダゾリルである、実施形態1～66のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0190】

実施形態119. R^1 は、1個の環員がN、 NR^6 、O及びSから選択される9又は10員の二環式ヘテロシクリルであり、9又は10員の二環式ヘテロシクリルは、非置換であるか、又は1～2個の R^5 基で置換されている、実施形態1～66のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

30

【0191】

実施形態120. R^1 は、1個の環員が NR^6 から選択される9又は10員の二環式ヘテロシクリルであり、9又は10員の二環式ヘテロシクリルは、非置換であるか、又は1～2個の R^5 基で置換されている、実施形態1～66のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0192】

実施形態121. R^1 は、1、2、3又は4個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される5又は6員のヘテロシクロアルキルであり、5又は6員のヘテロシクロアルキルは、任意選択的にオキソで置換されている、実施形態1～66のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

40

【0193】

実施形態122. R^1 は、1、2、3又は4個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される4、5又は6員のヘテロシクロアルキルであり、4、5又は6員のヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又は1～4個の R^5 基で置換されている、実施形態1～66のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0194】

実施形態123. R^1 は、1又は2個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立

50

して選択される4、5又は6員のヘテロシクロアルキルであり、4、5又は6員のヘテロシクロアルキルは、非置換である、実施形態1～66のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0195】

実施形態124. R^1 は、1個の環員がN、 NR^6 、O及びSから選択される4又は5員のヘテロシクロアルキルであり、 R^6 は、 $-C(=O)CH_2OH$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2CF_3$ 、 $-SO_2$ -シクロプロピル又はシクロプロピルである、実施形態1～66のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0196】

実施形態125. R^1 は、それぞれ $-C(=O)CH_2OH$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2CF_3$ 、 $-SO_2$ -シクロプロピル及びシクロプロピルから選択される基で置換されているアゼチジニル又はピロリジニルである、実施形態1～66のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0197】

実施形態126. R^1 は、ピロリジニル-2-オンである、実施形態1～66のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0198】

実施形態127. R^1 は、1、2、3、4又は5個の環員がN、O及びSからそれぞれ独立して選択される9又は10員の二環式ヘテロアリールであり、9又は10員の二環式ヘテロアリールは、非置換であるか、又は1～4個の R^5 基で置換されている、実施形態1～66のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0199】

実施形態128. 各 R^5 は、 $NR^6C(=O)C_2\sim C_6$ アルケニル、 $-SF_5$ 、非置換である $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、ハロ、 $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキルからなる群から独立して選択され、シクロアルキルは、非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^9 で置換される、実施形態1～127のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0200】

実施形態129. 各 R^5 は、 $NR^6C(=O)C_2\sim C_6$ アルケニル、 $-SF_5$ 、非置換である $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、ハロ、 $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキルからなる群から独立して選択され、シクロアルキルは、非置換であるか、又は1個の R^9 で置換される、実施形態1～127のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0201】

実施形態130. 各 R^5 は、 $NR^6C(=O)C_2\sim C_6$ アルケニル、 $-SF_5$ 、非置換である $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、ハロ、 $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキルからなる群から独立して選択され、シクロアルキルは、非置換であるか、又は1若しくは2個の R^9 で置換される、実施形態1～127のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0202】

実施形態131. 各 R^5 は、 $-OH$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、1、2、3又は4個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される4～6員のヘテロシクロアルキル、1、2又は3個の環員がN、O及びSからそれぞれ独立して選択される5又は6員のヘテロアリール並びにCN、 NH_2 又はOHで置換された $C_1\sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、ヘテロシクロアルキルは、非置換であるか

10

20

30

40

50

、又は1、2、3若しくは4個の R^9 基で置換されている、実施形態1～127のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0203】

実施形態132. 各 R^5 は、 $-OH$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、1、2、3又は4個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される4～6員のヘテロシクロアルキル、1、2又は3個の環員がN、O及びSからそれぞれ独立して選択される5又は6員のヘテロアリール並びにCN、 NH_2 又はOHで置換された $C_1\sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、ヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又は1若しくは2個の R^9 基で置換されている、実施形態1～127のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

10

【0204】

実施形態133. 各 R^5 は、CN、 $-OH$ 、 $S(=O)_2C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、ハロ、 $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル及び非置換であるか、又はOHで置換されている $C_1\sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される、実施形態1～127のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0205】

実施形態134. 各 R^5 基は、Cl、F、 CF_3 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、CN、 $-SO_2CH_3$ 及び $-C(CH_3)_2OH$ から独立して選択される、実施形態1～127のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

20

【0206】

実施形態135. R^5 は、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、ハロ又は $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシである、実施形態1～127のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0207】

実施形態136. R^5 は、 $-CF_3$ 、F、Cl、 $-OCHF_2$ 又は $-OCF_3$ である、実施形態1～127のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0208】

実施形態137. 各 R^5 は、ハロ、OH、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、非置換である $C_1\sim C_6$ アルキル及び非置換である $C_3\sim C_8$ シクロアルキルからなる群から独立して選択される、実施形態1～127のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

30

【0209】

実施形態138. 各 R^5 は、F、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 及びシクロプロピルからなる群から独立して選択される、実施形態1～127のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0210】

実施形態139. 各 R^6 は、H及び非置換である $C_1\sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される、実施形態1～138のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

40

【0211】

実施形態140. 各 R^6 は、H、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシ、 $S(=O)_2C_1\sim C_6$ アルキル、 $S(=O)_2C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $-S(=O)_2C_3\sim C_6$ シクロアルキル、 $-C(=O)R^7$ 、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル及び非置換であるか、又は $-OH$ 若しくは $C_1\sim C_6$ ハロアルキルで置換された $C_1\sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される、実施形態1～138のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0212】

50

実施形態 141. 各 R^6 は、 H 、 $-CH_3$ 、 $-C(=O)CH_2OH$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2CF_3$ 、 $-SO_2$ -シクロプロピル又はシクロプロピルからなる群から独立して選択される、実施形態 1～138 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0213】

実施形態 142. R^{3a} は、 H 、 $-CN$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、1、2 若しくは 3 個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される 4～7 員のヘテロシクロアルキル、非置換であるか、若しくは 1 個以上の R^{15} 基で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル又は非置換であるか、若しくは 1 個以上の R^{15} 基で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニルであり、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はシクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、 CN 、 $-C(=O)OH$ 、 NH_2 、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル若しくは $-C(=O)OH$ 、 $-OH$ 、 CN 若しくは NH_2 で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換される、実施形態 1～141 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

10

【0214】

実施形態 143. R^{3a} は、 H 、 $-CN$ 、1、2 若しくは 3 個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される 4～7 員のヘテロシクロアルキル又は 1 個以上の R^{15} 基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、実施形態 1～141 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

20

【0215】

実施形態 144. R^{3a} は、 $-CN$ 又は 1 個以上の R^{15} 基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、実施形態 1～141 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0216】

実施形態 145. R^{3a} は、 $-CN$ 又は $-CH_3$ である、実施形態 1～141 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0217】

実施形態 146. R^{3a} は、 $-CN$ である、実施形態 1～141 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

30

【0218】

実施形態 147. R^{3b} は、 H 、 $-CN$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、1、2 若しくは 3 個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される 4～7 員のヘテロシクロアルキル、非置換であるか、若しくは 1 個以上の R^{15} 基で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル又は非置換であるか、若しくは 1 個以上の R^{15} 基で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニルであり、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はシクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、 CN 、 $-C(=O)OH$ 、 NH_2 、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル若しくは $-C(=O)OH$ 、 $-OH$ 、 CN 若しくは NH_2 で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換される、実施形態 1～146 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

40

【0219】

実施形態 148. R^{3b} は、 H 、 $-CN$ 、1、2 若しくは 3 個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される 4～7 員のヘテロシクロアルキル又は非置換であるか、若しくは 1 個以上の R^{15} 基で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである、実施形態 1～146 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0220】

実施形態 149. R^{3b} は、 H 、 $-CN$ 又は非置換であるか、若しくは 1 個以上の R^{15}

50

⁵ 基で置換されている C₁ ~ C₆ アルキルである、実施形態 1 ~ 146 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0221】

実施形態 150. R^{3b} は、H 又は非置換である C₁ ~ C₆ アルキルである、実施形態 1 ~ 146 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0222】

実施形態 151. R^{3b} は、H 又は -CH₃ である、実施形態 1 ~ 146 のいずれか 1 つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはその立体異性体。

【0223】

実施形態 152. R^{4a} は、H、-CN、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、1、2 若しくは 3 個の環員が N、NR⁶、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 4 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、非置換であるか、若しくは 1 個以上の R¹⁵ 基で置換されている C₁ ~ C₆ アルキル又は非置換であるか、若しくは 1 個以上の R¹⁵ 基で置換されている C₂ ~ C₆ アルケニルであり、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はシクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、CN、-C(=O)OH、NH₂、OH、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ アルキル若しくは -C(=O)OH、-OH、CN 若しくは NH₂ で置換された C₁ ~ C₆ アルキルからなる群から独立して選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換される、実施形態 1 ~ 151 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

10

20

【0224】

実施形態 153. R^{4a} は、H、-CN、1、2 若しくは 3 個の環員が N、NR⁶、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 4 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル又は非置換であるか、若しくは 1 個以上の R¹⁵ 基で置換されている C₁ ~ C₆ アルキルである、実施形態 1 ~ 151 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0225】

実施形態 154. R^{4a} は、H、-CN 又は非置換であるか、若しくは 1 個以上の R¹⁵ 基で置換されている C₁ ~ C₆ アルキルである、実施形態 1 ~ 151 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

30

【0226】

実施形態 155. R^{4a} は、H 又は非置換である C₁ ~ C₆ アルキルである、実施形態 1 ~ 151 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0227】

実施形態 156. R^{4a} は、H 又は -CH₃ である、実施形態 1 ~ 151 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0228】

実施形態 157. R^{4b} は、H、-CN、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、1、2 若しくは 3 個の環員が N、NR⁶、O 及び S からそれぞれ独立して選択される 4 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、非置換であるか、若しくは 1 個以上の R¹⁵ 基で置換されている C₁ ~ C₆ アルキル又は非置換であるか、若しくは 1 個以上の R¹⁵ 基で置換されている C₂ ~ C₆ アルケニルであり、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はシクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、CN、-C(=O)OH、NH₂、OH、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ アルキル若しくは -C(=O)OH、-OH、CN 若しくは NH₂ で置換された C₁ ~ C₆ アルキルからなる群から独立して選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換される、実施形態 1 ~ 156 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

40

【0229】

実施形態 158. R^{4b} は、H、-CN、1、2 若しくは 3 個の環員が N、NR⁶、O

50

及び S からそれぞれ独立して選択される 4～7 員のヘテロシクロアルキル又は非置換であるか、若しくは 1 個以上の R^{15} 基で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである、実施形態 1～156 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0230】

実施形態 159. R^{4b} は、H、 $-CN$ 又は非置換であるか、若しくは 1 個以上の R^{15} 基で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである、実施形態 1～156 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0231】

実施形態 160. R^{4b} は、H 又は非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキルである、実施形態 1～156 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

10

【0232】

実施形態 161. R^{4b} は、H 又は $-CH_3$ である、実施形態 1～156 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0233】

実施形態 162. R^{3c} は、H、 $-C(=O)C_2 \sim C_6$ アルケニル又は 1 個以上の R^{15} 基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、実施形態 1～161 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

20

【0234】

実施形態 163. R^{3c} は、 $-C(=O)C_2 \sim C_6$ アルケニル又は 1 個以上の R^{15} 基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、実施形態 1～161 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0235】

実施形態 164. R^{3c} は、 $-C(=O)C_2 \sim C_6$ アルケニルである、実施形態 1～161 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0236】

実施形態 165. R^{3c} は、1 個以上の R^{15} 基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、実施形態 1～161 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

30

【0237】

実施形態 166. 各 R^6 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-S(=O)_2N(R^7)_2$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、及び $-OH$ 、 CN 若しくは $-C(=O)OH$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される、実施形態 1～165 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0238】

実施形態 167. 各 R^6 は、H 及び非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される、実施形態 1～165 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0239】

40

実施形態 168. 各 R^6 は、 $-S(=O)_2N(R^7)_2$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、及び $-OH$ 、 CN 若しくは $-C(=O)OH$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される、実施形態 1～165 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0240】

実施形態 169. 各 R^7 は、H である、実施形態 1～168 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0241】

実施形態 170. 各 R^7 は、非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキルである、実施形態 1～168 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

50

【0242】

実施形態171. 各 R^7 は、H及び非置換であるか、又はOH若しくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される、実施形態1～168のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0243】

実施形態172. 各 R^7 は、H、 $-CH_3$ 及び $-(CH_2)_2OCH_3$ からなる群から独立して選択される、実施形態1～168のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0244】

実施形態173. R^8 は、Hである、実施形態1～172のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0245】

実施形態174. R^8 は、非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキルである、実施形態1～172のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0246】

実施形態175. R^8 は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、シクロアルキルは、非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^9 基で置換されている、実施形態1～172のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0247】

実施形態176. R^8 は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、シクロアルキルは、非置換であるか、又は1若しくは2個の R^9 基で置換されている、実施形態1～172のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0248】

実施形態177. R^8 は、1、2、3又は4個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される4～6員のヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^9 基で置換されている、実施形態1～172のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0249】

実施形態178. R^8 は、1、2、3又は4個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される4～6員のヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又は1若しくは2個の R^9 基で置換されている、実施形態1～172のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0250】

実施形態179. R^9 は、 $NR^{10}R^{11}$ である、実施形態1～178のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0251】

実施形態180. R^9 は、 $-C(=O)N(R^7)_2$ である、実施形態1～178のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0252】

実施形態181. R^9 は、 $-OH$ 又は $-N(R^7)_2$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、実施形態1～178のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0253】

実施形態182. R^{10} は、Hである、実施形態1～181のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0254】

実施形態183. R^{10} は、非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキルである、実施形態1～181のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

【0255】

実施形態184. R^{11} は、Hである、実施形態1～183のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0256】

実施形態185. R^{11} は、非置換である $C_1 \sim C_6$ アルキルである、実施形態1～183のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0257】

実施形態186. R^{11} は、 $-S(=O)_2C_1 \sim C_6$ アルキルである、実施形態1～183のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0258】

実施形態187. R^{13} は、Hである、実施形態1～186のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0259】

実施形態188. R^{13} は、 $-C(=O)N(R^7)_2$ である、実施形態1～186のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0260】

実施形態189. R^{13} は、1、2、3又は4個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される5又は6員のヘテロアリアルである、実施形態1～186のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0261】

実施形態190. R^{14} は、1、2、3又は4個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される5又は6員のヘテロシクリルであり、5又は6員のヘテロシクリルは、非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^4 で置換されており、且つ任意選択的に1若しくは2個のオキソで置換されている、実施形態1～189のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0262】

実施形態191. R^{14} は、1、2、3又は4個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される6員のヘテロシクリルであり、6員のヘテロシクリルは、非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^4 で置換されており、且つ任意選択的に1若しくは2個のオキソで置換されている、実施形態1～189のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0263】

実施形態192. R^{14} は、1個の環員がN、 NR^6 、O及びSから選択される6員のヘテロシクリルであり、6員のヘテロシクリルは、オキソで置換されている、実施形態1～189のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0264】

実施形態193. R^{14} は、1個の環員が NR^6 から選択される6員のヘテロシクリルであり、6員のヘテロシクリルは、オキソで置換されている、実施形態1～189のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0265】

実施形態194. R^{14} は、1、2、3又は4個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される5又は6員のヘテロアリアルであり、5又は6員のヘテロアリアルは、非置換であるか、又は1、2、3若しくは4個の R^4 で置換されている、実施形態1～189のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0266】

実施形態195. R^{14} は、1、2、3又は4個の環員がN、 NR^6 、O及びSからそれぞれ独立して選択される5又は6員のヘテロアリアルであり、5又は6員のヘテロアリアルは、非置換であるか、又は1若しくは2個の R^4 で置換されている、実施形態1～1

10

20

30

40

50

89のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0267】

実施形態196. 各 R^{15} は、 CN 、 NH_2 、 $-OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-C(=O)C(=O)OH$ 、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、1、2、3又は4個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される5又は6員のヘテロアリアル並びに1、2又は3個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される3～6員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択され、シクロアルキル、ヘテロアリアル及びヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又は CN 、 $-C(=O)OH$ 、 NH_2 、 OH 及び非置換である $C_1\sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される1、2又は3個の置換基で置換されている、実施形態1～195のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

10

【0268】

実施形態197. 各 R^{15} は、 CN 、1、2、3又は4個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される5又は6員のヘテロアリアル並びに1、2又は3個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される3～6員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される、実施形態1～195のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0269】

実施形態198. 各 R^{15} は、 CN 並びに1、2又は3個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される3～6員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される、実施形態1～195のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

20

【0270】

実施形態199. 各 R^{15} は、 CN 並びに1、2又は3個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される3～6員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される、実施形態1～195のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0271】

実施形態200. 各 R^{15} は、 CN 及びオキシラニルからなる群から独立して選択される、実施形態1～195のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

30

【0272】

実施形態201. X_1 は、 $CR^{3a}R^{3b}$ 、 $C=O$ 又は NR^{3c} であり、 X_2 は、 $CR^{4a}R^{4b}$ 又は $C=O$ であり、 R^1 は、

- i) 非置換であるか、又は1～4個の R^5 基で置換されているフェニル、
- i i) 非置換であるか、又は1～4個の R^5 基で置換されているスピロ結合 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、
- i i i) 非置換であるか、又は1～4個の R^5 基で置換されている二環式 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、
- i v) 非置換であるか、又は1～4個の R^5 基で置換されている $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、
- v) 1、2、3又は4個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される5又は6員のヘテロアリアルであって、非置換であるか、又は1～4個の R^5 基で置換されている5又は6員のヘテロアリアル、
- v i) 非置換である $C_1\sim C_6$ アルキル、
- v i i) 1、2、3、4又は5個の環員が N 、 NR^6 、 O 及び S からそれぞれ独立して選択される9又は10員の二環式ヘテロシクリルであって、非置換であるか、又は1～4個の R^5 基で置換されている9又は10員の二環式ヘテロシクリル、及び

40

50

v i i i) 1、2、3又は4個の環員がN、NR⁶、O及びSからそれぞれ独立して選択される5又は6員のヘテロシクロアルキルであって、非置換であるか、又は1～4個のR⁵基で置換されており、任意選択的にオキソで置換されている5又は6員のヘテロシクロアルキル

からなる群から選択され、

R²は、

i) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ(β)位に位置する環員としてNヘテロ原子を有する10員の二環式ヘテロアリールであって、環員として0、1、2又は3個の追加のNヘテロ原子を有し、非置換であるか、又は1若しくは2個のR^{1 2}基で置換されている10員の二環式ヘテロアリール、

i i) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ(β)位に位置する環員としてNヘテロ原子を有する10員の二環式ヘテロアリールであって、N、O及びSからそれぞれ独立して選択される0、1、2、3又は4個の環員を更に有し、非置換であるか、又は1若しくは2個のR^{1 2}基で置換されている10員の二環式ヘテロアリール、及び

i i i) 1、2、3、4又は5個の環員がN、NR⁶、O及びSからそれぞれ独立して選択される9又は10員の二環式ヘテロアリールであって、非置換であるか、又は1若しくは2個のR^{1 2}基で置換されている9又は10員の二環式ヘテロアリール

からなる群から選択され、

R^{3 a}は、-CN又は1個以上のR^{1 5}基で置換されたC₁～C₆アルキルであり、

R^{3 b}は、H又は非置換であるC₁～C₆アルキルであり、

R^{4 a}は、H又は非置換であるC₁～C₆アルキルであり、

R^{4 b}は、Hであり、

R^{3 c}は、H、-C(=O)C₂～C₆アルケニル又は1個以上のR^{1 5}基で置換されたC₁～C₆アルキルであり、

各R⁵は、非置換であるC₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル及びハロからなる群から独立して選択され、及び

各R⁶は、H及び非置換であるC₁～C₆アルキルからなる群から独立して選択される、実施形態1の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0273】

実施形態202. X₁は、CR^{3 a}R^{3 b}、C=O又はNR^{3 c}であり、

X₂は、CR^{4 a}R^{4 b}又はC=Oであり、

R¹は、それぞれ非置換であるか、又は1～4個のR⁵基で置換されているフェニル又はピリジルであり、

R²は、

i) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ(β)位に位置する環員としてNヘテロ原子を有する10員の二環式ヘテロアリールであって、環員として0、1、2又は3個の追加のNヘテロ原子を有し、非置換であるか、又は1個のR^{1 2}基で置換されている10員の二環式ヘテロアリール、及び

i i) 1、2、3、4又は5個の環員がNからそれぞれ独立して選択される9又は10員の二環式ヘテロアリールであって、非置換であるか、又は1個のR^{1 2}基で置換されている9又は10員の二環式ヘテロアリール

からなる群から選択され、

R^{3 a}は、-CNであり、

R^{3 b}は、Hであり、

R^{4 a}は、Hであり、及び

R^{4 b}は、Hである、実施形態1の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0274】

実施形態203. R¹は、それぞれ非置換であるか、又は1～4個のR⁵基で置換され

ているフェニル又はピリジルであり、

R²は、

i) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員としてNヘテロ原子を有する10員の二環式ヘテロアリールであって、環員として0、1、2又は3個の追加のNヘテロ原子を有し、非置換であるか、又は1個のR^{1 2}基で置換されている10員の二環式ヘテロアリール、及び

ii) 1、2、3、4又は5個の環員がNからそれぞれ独立して選択される9又は10員の二環式ヘテロアリールであって、非置換であるか、又は1個のR^{1 2}基で置換されている9又は10員の二環式ヘテロアリール

からなる群から選択され、

R^{3 a}は、-CNであり、

R^{3 b}は、Hであり、

R^{4 a}は、Hであり、及び

R^{4 b}は、Hである、実施形態16の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0275】

実施形態204. R¹は、それぞれ非置換であるか、又は1個のR⁵基で置換されているフェニル又はピリジルであり、

R²は、

i) 炭素原子環員において結合点を有し、且つ結合点に対してベータ (β) 位に位置する環員としてNヘテロ原子を有する10員の二環式ヘテロアリールであって、環員として0、1、2又は3個の追加のNヘテロ原子を有し、非置換であるか、又は1個のR^{1 2}基で置換されている10員の二環式ヘテロアリール、及び

ii) 1、2、3、4又は5個の環員がNからそれぞれ独立して選択される9又は10員の二環式ヘテロアリールであって、非置換であるか、又は1個のR^{1 2}基で置換されている9又は10員の二環式ヘテロアリール

からなる群から選択され、

R^{3 a}は、-CNであり、

R^{3 b}は、Hであり、

R^{4 a}は、Hであり、

R^{4 b}は、Hであり、及び

R⁵は、C₁~C₆ハロアルキル、ハロ又はC₁~C₆ハロアルコキシである、実施形態16の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0276】

実施形態205. R¹は、-CF₃で置換されたピリジン-3-イルであり、

R²は、非置換である3-(イソキノリン-4-イル)であり、及び

R^{3 a}は、-CNである、実施形態16の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0277】

実施形態206. 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-フェニルイミダゾリジン-4-カルボニトリル、1-(3-クロロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、1-(4-クロロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、1-(4-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、1-(3-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、1-(5-フルオロピリジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダ

10

20

30

40

50

ゾリジン-4-カルボニトリル、3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル及び1-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリルから選択される、実施形態1の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0278】

実施形態207. 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-フェニルイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-フェニルイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-フェニルイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1-(3-クロロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-1-(3-クロロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(S)-1-(3-クロロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、

3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1-(4-クロロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-1-(4-クロロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(S)-1-(4-クロロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1-(4-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-1-(4-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(S)-1-(4-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1-(3-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-1-(3-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(S)-1-(3-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1-(5-フルオロピリジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

10

20

30

40

50

(R) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(S) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、及び

(S) - 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル

から選択される、実施形態 1 の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0279】

実施形態 208. 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - フェニルイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - フェニルイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(S) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - フェニルイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

1 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(S) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

10

20

30

40

50

1 - (5 - クロロ - 2 - シアノフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキシ
ソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

50

3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリ
ダジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、

50

(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(S) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (5 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (5 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(S) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (5 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(S) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

4 - (3 - (3 - クロロフェニル) - 5 - シアノ - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) イソキノリン - 6 - カルボン酸、

(R) - 4 - (3 - (3 - クロロフェニル) - 5 - シアノ - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) イソキノリン - 6 - カルボン酸、

(S) - 4 - (3 - (3 - クロロフェニル) - 5 - シアノ - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) イソキノリン - 6 - カルボン酸、

1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

4 - (3 - (3 - クロロフェニル) - 5 - シアノ - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) イソキノリン - 6 - カルボキサミド、

4 - (3 - (3 - クロロフェニル) - 5 - シアノ - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - N - (2 - メトキシエチル) イソキノリン - 6 - カルボキサミド、

1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - (6 - (メチルスルホニル) イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - (6 - (メチルスルホニル) イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - (6 - (メチルスルホニル) イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

1 - (2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (6 - (メチルスルホニル) イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 1 - (2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (6 - (メチルスルホニル) イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(S) - 1 - (2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (6 - (メチルスルホニル) イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

4 - (3 - (3 - クロロフェニル) - 5 - シアノ - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) イソキノリン - 6 - カルボニトリル、

(R) - 4 - (3 - (3 - クロロフェニル) - 5 - シアノ - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) イソキノリン - 6 - カルボニトリル、

(S) - 4 - (3 - (3 - クロロフェニル) - 5 - シアノ - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) イソキノリン - 6 - カルボニトリル、

1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 4 - メチル - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

10

20

30

40

50

(S) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) - 2 - オキシイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

50

3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、

50

(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

50

(R) - 1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキシミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

50

50

(R) - 1 - (2 - シアノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキシイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

50

50

[illegible]

- チル) ピリジン-3-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (S) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 1 - (4-メトキシ-6-(トリフルオロメ
 チル) ピリジン-3-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1 - (4-(ジフルオロメチル) フェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オ
 キソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 1 - (4-(ジフルオロメチル) フェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル)
 - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (S) - 1 - (4-(ジフルオロメチル) フェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル)
 - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1 - (2, 5-ジフルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイ
 ミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 1 - (2, 5-ジフルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-
 オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (S) - 1 - (2, 5-ジフルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-
 オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイ
 ミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-
 オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (S) - 1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-
 オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1 - (6-クロロピリジン-2-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソ
 イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 1 - (6-クロロピリジン-2-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-
 オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (S) - 1 - (6-クロロピリジン-2-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-
 オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3 - (イソキノリン-4-イル) - 1 - (6-メトキシピリジン-3-イル) - 2-オキ
 ソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 1 - (6-メトキシピリジン-3-イル) -
 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (S) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 1 - (6-メトキシピリジン-3-イル) -
 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソ-1 - (6-オキソ-1, 6-ジヒドロピ
 リジン-3-イル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1 - (5-クロロ-2-メチルフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキ
 ソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 1 - (5-クロロ-2-メチルフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) -
 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (S) - 1 - (5-クロロ-2-メチルフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) -
 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1 - (5-クロロ-2-メトキシフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オ
 キソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 1 - (5-クロロ-2-メトキシフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル)
 - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (S) - 1 - (5-クロロ-2-メトキシフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル)
 - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1 - (2-シアノ-5-メチルフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキ
 ソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 1 - (2-シアノ-5-メチルフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) -

- 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (S)-1-(2-シアノ-5-メチルフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-
 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 4-(4-シアノ-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-
 イル)-6-(トリフルオロメチル)ニコチノニトリル、
 (R)-4-(4-シアノ-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジ
 ン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ニコチノニトリル、
 (S)-4-(4-シアノ-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジ
 ン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ニコチノニトリル、
 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) 10
 -2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(4-メチル-1H-イミダゾール-2
 -イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(4-メチル-1H-イミダゾール-2
 -イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(4-クロロ-1H-イミダゾール-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)
 -2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(4-クロロ-1H-イミダゾール-2-イル)-3-(イソキノリン-4
 -イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (S)-1-(4-クロロ-1H-イミダゾール-2-イル)-3-(イソキノリン-4 20
 -イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(3-メチルシクロブチル)-2-オキソイミ
 ダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-((1s, 3S)-3-メチルシクロブ
 チル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-((1r, 3R)-3-メチルシクロブ
 チル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-((1s, 3R)-3-メチルシクロブ
 チル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-((1r, 3S)-3-メチルシクロブ 30
 チル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(4-フルオロシクロヘキシル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ
 イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-((1r, 4R)-4-フルオロシクロヘキシル)-3-(イソキノリン-
 4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-((1s, 4S)-4-フルオロシクロヘキシル)-3-(イソキノリン-
 4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (S)-1-((1r, 4S)-4-フルオロシクロヘキシル)-3-(イソキノリン-
 4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (S)-1-((1s, 4R)-4-フルオロシクロヘキシル)-3-(イソキノリン- 40
 4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-
 イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(スピロ[3.3]ヘプタ
 ン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (S)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(スピロ[3.3]ヘプタ
 ン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(3-イソプロピルシクロブチル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ
 イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-((1s, 3S)-3-イソプロピルシクロブチル)-3-(イソキノリン 50

- 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - ((1r, 3R) - 3 - イソプロピルシクロブチル) - 3 - (イソキノリン
 - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (S) - 1 - ((1s, 3R) - 3 - イソプロピルシクロブチル) - 3 - (イソキノリン
 - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (S) - 1 - ((1r, 3S) - 3 - イソプロピルシクロブチル) - 3 - (イソキノリン
 - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 1 - (3 - シクロプロピルシクロブチル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキ
 ソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - ((1s, 3S) - 3 - シクロプロピルシクロブチル) - 3 - (イソキノリン
 - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - ((1r, 3R) - 3 - シクロプロピルシクロブチル) - 3 - (イソキノリン
 - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (S) - 1 - ((1r, 3S) - 3 - シクロプロピルシクロブチル) - 3 - (イソキノリン
 - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (S) - 1 - ((1s, 3R) - 3 - シクロプロピルシクロブチル) - 3 - (イソキノリン
 - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (スピロ [2.3] ヘキサン - 5 -
 イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (スピロ [2.3] ヘキサ
 ン - 5 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (S) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (スピロ [2.3] ヘキサ
 ン - 5 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 1 - (3, 3 - ジメチルシクロブチル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ
 イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (3, 3 - ジメチルシクロブチル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2
 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (S) - 1 - (3, 3 - ジメチルシクロブチル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2
 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 1 - (6, 6 - ジフルオロスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - イル) - 3 - (イソキノリン
 - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (6, 6 - ジフルオロスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - イル) - 3 - (イソ
 キノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (S) - 1 - (6, 6 - ジフルオロスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - イル) - 3 - (イソ
 キノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - ((1r, 4r) - 4 - (トリフル
 オロメチル) シクロヘキシル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - ((1r, 4R) - 4 - (ト
 リフルオロメチル) シクロヘキシル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (S) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - ((1r, 4S) - 4 - (ト
 リフルオロメチル) シクロヘキシル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (1 - ((トリフルオロメチル) ス
 ルホニル) アゼチジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (1 - ((トリフルオロメ
 チル) スルホニル) アゼチジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (S) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (1 - ((トリフルオロメ
 チル) スルホニル) アゼチジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (1 - (メチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イ
 ル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (1 - (メチルスルホニル) アゼチジン

- 3 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (S) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (1 - (メチルスルホニル) アゼチジン
 - 3 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 1 - (1 - (シクロプロピルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン
 - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (1 - (シクロプロピルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 3 - (イソ
 キノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (S) - 1 - (1 - (シクロプロピルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 3 - (イソ
 キノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - オキ
 ソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロ
 エチル) アゼチジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (2, 2, 2 - トリ
 フルオロエチル) アゼチジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (S) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (2, 2, 2 - トリ
 フルオロエチル) アゼチジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 1 - (1 - アセチルアゼチジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オ
 キソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (1 - アセチルアゼチジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) 10
 - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (S) - 1 - (1 - アセチルアゼチジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル)
 - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 1 - (1 - シクロプロピルアゼチジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) -
 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (1 - シクロプロピルアゼチジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 -
 イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (S) - 1 - (1 - シクロプロピルアゼチジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 -
 イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) ビシ
 クロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチ
 ル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル
 、
 (S) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチ
 ル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル
 、
 1 - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オ
 キソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) 40
 - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (S) - 1 - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル)
 - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 1 - (3 - フルオロビシクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - イル) - 3 - (イソキノリン
 - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (3 - フルオロビシクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - イル) - 3 - (イソ
 キノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (S) - 1 - (3 - フルオロビシクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - イル) - 3 - (イソ
 キノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - ネオペンチル - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - 50

カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - ネオペンチル - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(S) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - ネオペンチル - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

1 - (3, 3 - ジフルオロシクロペンチル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 1 - ((R 又は S) - 3, 3 - ジフルオロシクロペンチル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(S) - 1 - ((R 又は S) - 3, 3 - ジフルオロシクロペンチル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(S) - 1 - ((R 又は S) - 3, 3 - ジフルオロシクロペンチル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、及び

(R) - 1 - ((R 又は S) - 3, 3 - ジフルオロシクロペンチル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル

から選択される、実施形態 1 の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0280】

実施形態 209. 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - フェニルイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - フェニルイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

1 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) 50

- ル) ピリダジン-4-イル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピ
 リジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(5-メトキシ-2-(トリフルオロメ
 チル)ピリジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(5-シアノ-2-メトキシフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オ
 キソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(5-シアノ-2-メトキシフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)
 -2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(5-クロロピリミジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキ
 ソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(5-クロロピリミジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-
 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フ
 エニル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメ
 チル)フェニル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 5-(4-シアノ-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-
 イル)-2-(トリフルオロメチル)イソニコチノニトリル、
 (R)-5-(4-シアノ-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジ
 ン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)イソニコチノニトリル、
 1-(4-シアノ-2-メトキシフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オ
 キソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(4-シアノ-2-メトキシフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)
 -2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(5-クロロ-2-シアノフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキ
 ソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(5-クロロ-2-シアノフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-
 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オ
 キソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)
 -2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オ
 キソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)
 -2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メトキシピリジン-4-イル)-2-オキ
 ソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メトキシピリジン-4-イル)-
 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェ
 ニル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メチル-5-(トリフルオロメチ
 ル)フェニル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-((R)-1-(2-ヒドロキシアセチル)ピロリジン-3-イル)-3-(イソキ
 ノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-((R)-1-(2-ヒドロキシアセチル)ピロリジン-3-イル)-3-
 (イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-((R)-1-(3,3,3-トリ

フルオロプロピル) ピロリジン-3-イル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-((R)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピロリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1-(3,3-ジフルオロシクロヘキシル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、

3-(イソキノリン-4-イル)-1-(5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、

4-(3-(3-クロロフェニル)-5-シアノ-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソキノリン-6-カルボン酸、

(R)-4-(3-(3-クロロフェニル)-5-シアノ-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソキノリン-6-カルボン酸、

1-(3-クロロフェニル)-3-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

4-(3-(3-クロロフェニル)-5-シアノ-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソキノリン-6-カルボキサミド、

4-(3-(3-クロロフェニル)-5-シアノ-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(2-メトキシエチル)イソキノリン-6-カルボキサミド、

1-(3-クロロフェニル)-3-(6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-1-(3-クロロフェニル)-3-(6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-1-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

4-(3-(3-クロロフェニル)-5-シアノ-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソキノリン-6-カルボニトリル、

(R)-4-(3-(3-クロロフェニル)-5-シアノ-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソキノリン-6-カルボニトリル、

1-(3-クロロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-4-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-1-(3-クロロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-4-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-1-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2

10

20

30

40

50

- オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (5S)-1-(3-クロロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-5-メチル-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (4R, 5S)-1-(3-クロロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-5-メチル-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メチルピリジン-4-イル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メチルピリジン-4-イル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-((1r, 3R)-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-((1s, 3S)-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-((R)-1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-((R)-1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(3-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(3-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(4-シアノフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(4-シアノフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(3-シアノフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(3-シアノフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(4-メチルピリミジン-2-イル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(4-メチルピリミジン-2-イル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(5-クロロピリダジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキ

ソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-1-(5-クロロピリダジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキシソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1-(6-フルオロピリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキシソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-1-(6-フルオロピリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキシソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1-(2-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキシソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-1-(2-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキシソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1-(5-クロロ-3-メトキシピリジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキシソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-1-(5-クロロ-3-メトキシピリジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキシソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1-(5-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキシソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-1-(5-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキシソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキシソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-1-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキシソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1-(6-フルオロピリジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキシソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-1-(6-フルオロピリジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキシソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

3-(イソキノリン-4-イル)-1-(5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2-オキシソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2-オキシソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1-(1H-インダゾール-7-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキシソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-1-(1H-インダゾール-7-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキシソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキシソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-1-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキシソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

3-(イソキノリン-4-イル)-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-オキシソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-オキシソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキシソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-

10

20

30

40

50

オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

3-(イソキノリン-4-イル)-1-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-1-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1-(5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

3-(イソキノリン-4-イル)-1-(5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1-(3,4-ジフルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-1-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メチルピリジン-3-イル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メチルピリジン-3-イル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1-(6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-1-(6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-1-(3-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1-(5-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-1-(5-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1-(5-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-1-(5-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メチルピリミジン-5-イル)-2-オキ

10

20

30

40

50

ソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メチルピリミジン-5-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1-(5-クロロ-3-メチルピリジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-1-(5-クロロ-3-メチルピリジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、

3-(イソキノリン-4-イル)-1-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1-(4-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-1-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1-(3,4-ジフルオロフェニル)-3-(6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-3-(6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-1-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1-(2-シアノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-1-(2-シアノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメト

10

20

30

40

50

- キシ) フェニル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(3-(トリフルオロメトキシ) フェニル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(3-(トリフルオロメトキシ) フェニル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(6-イソプロピルピリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(6-イソプロピルピリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(1-メチル-2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(1-メチル-2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(5,6-ジメチルピリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(5,6-ジメチルピリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(5-(ジフルオロメトキシ)-2-メチルフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(5-(ジフルオロメトキシ)-2-メチルフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)

- ル) ピリジン-3-イル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-
 オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)
)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェ
 ニル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(3-(トリフルオロメチ
 ル)フェニル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピ
 リジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(4-メトキシ-6-(トリフルオロメ
 チル)ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(4-(ジフルオロメチル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オ
 キソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(4-(ジフルオロメチル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)
 -2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(2,5-ジフルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイ
 ミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-
 オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイ
 ミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-
 オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(6-クロロピリジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ
 イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(6-クロロピリジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-
 オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-オキ
 ソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(6-メトキシピリジン-3-イル)-
 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピ
 リジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキ
 ソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-
 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オ
 キソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)
 -2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(2-シアノ-5-メチルフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキ
 ソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(2-シアノ-5-メチルフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-
 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 4-(4-シアノ-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-
 イル)-6-(トリフルオロメチル)ニコチノニトリル、
 (R)-4-(4-シアノ-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジ

- ン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ニコチノニトリル、
 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-
 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-
 イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(4-クロロ-1H-イミダゾール-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-
 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(4-クロロ-1H-イミダゾール-2-イル)-3-(イソキノリン-4-
 イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(3-メチルシクロブチル)-2-オキソイミダ
 ザゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-((1s, 3S)-3-メチルシクロブ
 チル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-((1r, 3R)-3-メチルシクロブ
 チル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(4-フルオロシクロヘキシル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイ
 ミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-((1r, 4R)-4-フルオロシクロヘキシル)-3-(イソキノリン-
 4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-((1s, 4S)-4-フルオロシクロヘキシル)-3-(イソキノリン-
 4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-
 イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(スピロ[3.3]ヘプタ
 ン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(3-イソプロピルシクロブチル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ
 イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-((1s, 3S)-3-イソプロピルシクロブチル)-3-(イソキノリン
 -4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-((1r, 3R)-3-イソプロピルシクロブチル)-3-(イソキノリン
 -4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(3-シクロプロピルシクロブチル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキ
 ソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-((1s, 3S)-3-シクロプロピルシクロブチル)-3-(イソキノリ
 ン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-((1r, 3R)-3-シクロプロピルシクロブチル)-3-(イソキノリ
 ン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(スピロ[2.3]ヘキサン-5-
 イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(スピロ[2.3]ヘキサ
 ン-5-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(3,3-ジメチルシクロブチル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ
 イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(3,3-ジメチルシクロブチル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-
 オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-3-(イソキノリン
 -4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-3-(イソ
 キノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-((1r, 4r)-4-(トリフル

オロメチル) シクロヘキシル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-((1r, 4R)-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(1-(トリフルオロメチル) スルホニル) アゼチジン-3-イル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(1-(トリフルオロメチル) スルホニル) アゼチジン-3-イル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル) アゼチジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル) アゼチジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(1-(シクロプロピルスルホニル) アゼチジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(1-(シクロプロピルスルホニル) アゼチジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) アゼチジン-3-イル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) アゼチジン-3-イル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(1-アセチルアゼチジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(1-アセチルアゼチジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(1-シクロプロピルアゼチジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(1-シクロプロピルアゼチジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(3-(トリフルオロメチル) ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(3-(トリフルオロメチル) ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3-(イソキノリン-4-イル)-1-ネオペンチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-ネオペンチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(3, 3-ジフルオロシクロペンチル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-((R又はS)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、及び

(R) - 1 - ((R又はS) - 3, 3-ジフルオロシクロペンチル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル

から選択される、実施形態1の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0281】

実施形態210. 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソ-1-フェニルイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソ-1-フェニルイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1 - (3-クロロフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R) - 1 - (3-クロロフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソ-1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル、

3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソ-1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1 - (4-クロロフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1 - (3-フルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソ-1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1 - (5-クロロピリジン-2-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソ-1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル、

3 - (イソキノリン-4-イル) - 1 - (2-メトキシ-4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 1 - (2-メトキシ-4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソ-1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 1 - (5-メトキシ-2 - (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

1 - (5-シアノ-2-メトキシフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R) - 1 - (5-シアノ-2-メトキシフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R) - 1 - (5-クロロピリミジン-2-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 1 - (2-メトキシ-5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R) - 5 - (4-シアノ-3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-1-イル) - 2 - (トリフルオロメチル) イソニコチノニトリル、

1 - (4-シアノ-2-メトキシフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

- (R) - 1 - (4 - シアノ - 2 - メトキシフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 1 - (5 - クロロ - 2 - シアノフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - シアノフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) フェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (2 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - ((R) - 1 - (2 - ヒドロキシアセチル) ピロリジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - ((R) - 1 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) ピロリジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 1 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 1 - (3, 3 - ジフルオロシクロヘキシル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (5 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 4 - (3 - (3 - クロロフェニル) - 5 - シアノ - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) イソキノリン - 6 - カルボン酸、
 (R) - 4 - (3 - (3 - クロロフェニル) - 5 - シアノ - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) イソキノリン - 6 - カルボン酸、
 1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 4 - (3 - (3 - クロロフェニル) - 5 - シアノ - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) イソキノリン - 6 - カルボキサミド、
 4 - (3 - (3 - クロロフェニル) - 5 - シアノ - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - N - (2 - メトキシエチル) イソキノリン - 6 - カルボキサミド、
 1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - (6 - (メチルスルホニル) イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - (6 - (メチルスルホニル) イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (6 - (メチルスルホニル) イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 4 - (3 - (3 - クロロフェニル) - 5 - シアノ - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) イソキノリン - 6 - カルボニトリル、

(R) - 1 - (3-クロロフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 4-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 1 - (5-クロロピリジン-2-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソ-1 - (5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (4R, 5S) - 1 - (3-クロロフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 5-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 1 - (2-メチルピリジン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソ-1 - ((1r, 3R) - 3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソ-1 - ((1s, 3S) - 3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 1 - ((R) - 1 - (2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-3-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 1 - (3-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 1 - (3-(メチルスルホニル)フェニル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソ-1 - (4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 1 - (4-シアノフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソ-1 - (6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 1 - (3-シアノフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 1 - (4-メチルピリミジン-2-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 1 - (5-クロロピリダジン-3-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 1 - (6-フルオロピリジン-3-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 1 - (2-フルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソ-1 - (2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソ-1 - (2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1 - (5-クロロ-3-メトキシピリジン-2-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 1 - (5-クロロ-3-メトキシピリジン-2-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 1 - (5-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1 - (4-クロロ-2-シアノフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R) - 1 - (4-クロロ-2-シアノフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

10

20

30

40

50

(R) - 1 - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (5 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 1 - (1H - インダゾール - 7 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

1 - (1 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 1 - (1 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル)イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 1 - (3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)フェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

1 - (5 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (5 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 1 - (4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

1 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 1 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 1 - (6 - (ジフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 1 - (5 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 1 - (5 - (ジフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

10

20

30

40

50

1 - (5 - クロロ - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル)
 - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (5 - クロロ - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4
 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (6 - (トリフルオロメチ
 ル)ピリダジン - 3 - イル)イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (3 - メチル - 6 - (トリフルオロメチ
 ル)ピリジン - 2 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (4 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (イソキノ
 リン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)フェニル) - 3 - (イソキノ
 リン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (6 - (メチルスルホニル)イソキ
 ノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - (6 - (メチルスルホニル)イソキ
 ノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オ
 キソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル)
 - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (2 - メチル - 5 - (トリフルオロメチ
 ル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 -
 オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル)
) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 1 - (2 - シアノ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 -
 イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (2 - シアノ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 3 - (イソキノリ
 ン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (4 - (トリフルオロメト
 キシ)フェニル)イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメトキシ)フ
 エニル)イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメト
 キシ)フェニル)イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (2 - (トリフルオロメチ
 ル)ピリミジン - 5 - イル)イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (6 - イソプロピルピリジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル)
) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメ
 チル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - (トリ
 フルオロメチル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジ
 ン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (5 - (トリフルオロメチ
 ル)ピリジン - 2 - イル)イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (5, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル)
) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (4 - (トリフルオロメチ

10

20

30

40

50

- ル) フェニル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(5-(ジフルオロメトキシ)-2-メチルフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(4-(ジフルオロメチル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(6-クロロピリジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(2-シアノ-5-メチルフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(2-シアノ-5-メチルフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-4-(4-シアノ-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ニコチノニトリル、
 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 1-(4-クロロ-1H-イミダゾール-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(4-クロロ-1H-イミダゾール-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-((1s,3S)-3-メチルシクロブ

- チル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - ((1r, 3R) - 3 - メチルシクロブ
 チル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - ((1r, 4R) - 4 - フルオロシクロヘキシル) - 3 - (イソキノリン -
 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - ((1s, 4S) - 4 - フルオロシクロヘキシル) - 3 - (イソキノリン -
 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (スピロ [3.3] ヘプタ
 ン - 2 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - ((1s, 3S) - 3 - イソプロピルシクロブチル) - 3 - (イソキノリン 10
 - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - ((1r, 3R) - 3 - イソプロピルシクロブチル) - 3 - (イソキノリン
 - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - ((1s, 3S) - 3 - シクロプロピルシクロブチル) - 3 - (イソキノリ
 ン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - ((1r, 3R) - 3 - シクロプロピルシクロブチル) - 3 - (イソキノリ
 ン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (スピロ [2.3] ヘキサ
 ン - 5 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (3, 3 - ジメチルシクロブチル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 20
 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 1 - (6, 6 - ジフルオロスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - イル) - 3 - (イソキノリン
 - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (6, 6 - ジフルオロスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - イル) - 3 - (イソ
 キノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - ((1r, 4r) - 4 - (トリフル
 オロメチル) シクロヘキシル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - ((1r, 4R) - 4 - (ト
 リフルオロメチル) シクロヘキシル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (1 - ((トリフルオロメ 30
 チル) スルホニル) アゼチジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (1 - (メチルスルホニル) アゼチジン
 - 3 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (1 - (シクロプロピルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 3 - (イソ
 キノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロ
 エチル) アゼチジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (2, 2, 2 - トリ
 フルオロエチル) アゼチジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (1 - アセチルアゼチジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) 40
 - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 1 - (1 - シクロプロピルアゼチジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) -
 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (1 - シクロプロピルアゼチジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 -
 イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチ
 ル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル
 、
 (R) - 1 - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル)
 - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

1 - (3-フルオロピシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R) - 1 - (3-フルオロピシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 1-ネオペンチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R) - 1 - ((R又はS) - 3, 3-ジフルオロシクロペンチル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、及び

(R) - 1 - ((R又はS) - 3, 3-ジフルオロシクロペンチル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル

から選択される、実施形態1の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0282】

実施形態211. (R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソ-1-フェニルイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R) - 1 - (3-クロロフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 1-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-4-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 1-(5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R) - 1 - (5-シアノ-2-メトキシフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R) - 1 - (5-クロロピリミジン-2-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 1-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R) - 5 - (4-シアノ-3-(イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-1-イル) - 2-(トリフルオロメチル)イソニコチノニトリル、

(R) - 1 - (4-シアノ-2-メトキシフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R) - 1 - (5-クロロ-2-シアノフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R) - 1 - (5-フルオロ-2-メチルフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R) - 1 - (3-(ジフルオロメチル)フェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 1-(2-メトキシピリジン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 1-(2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R) - 1 - ((R) - 1 - (2-ヒドロキシアセチル)ピロリジン-3-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソ-1-((R) - 1 - (3, 3, 3-トリフルオロプロピル)ピロリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、

(R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)フェニル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

10

20

30

40

50

ル) ピリダジン-3-イル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-4-(3-(3-クロロフェニル)-5-シアノ-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソキノリン-6-カルボン酸、
 (R)-1-(3-クロロフェニル)-3-(6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-4-(3-(3-クロロフェニル)-5-シアノ-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソキノリン-6-カルボニトリル、
 (R)-1-(3-クロロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-4-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (4R, 5S)-1-(3-クロロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-5-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メチルピリジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-((1r, 3R)-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-((1s, 3S)-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-((R)-1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(3-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(4-シアノフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(3-シアノフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(4-メチルピリミジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(5-クロロピリダジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(6-フルオロピリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(2-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、

10

20

30

40

50

(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (5 - クロロ - 3 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (4 - クロロ - 2 - シアノフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (5 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (1 H - インダゾール - 7 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (5 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (6 - (ジフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (5 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (5 - (ジフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (5 - クロロ - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

10

20

30

40

50

(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (3 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (4 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (6 - (メチルスルホニル) イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - (6 - (メチルスルホニル) イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (2 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (2 - シアノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (6 - イソプロピルピリジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - (トリフルオロメチル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (5, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - メチルフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、
 (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル、

10

20

30

40

50

- ル) フェニル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(4-(ジフルオロメチル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(6-クロロピリジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(2-シアノ-5-メチルフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-4-(4-シアノ-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ニコチノニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(4-クロロ-1H-イミダゾール-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(1s,3S)-3-メチルシクロブチル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(1r,3R)-3-メチルシクロブチル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(1r,4R)-4-フルオロシクロヘキシル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(1s,4S)-4-フルオロシクロヘキシル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(1s,3S)-3-イソプロピルシクロブチル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(1r,3R)-3-イソプロピルシクロブチル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(1s,3S)-3-シクロプロピルシクロブチル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(1r,3R)-3-シクロプロピルシクロブチル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(スピロ[2.3]ヘキサン-5-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(3,3-ジメチルシクロブチル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(1r,4R)-4-(

トリフルオロメチル)シクロヘキシル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(1-(トリフルオロメチル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(1-(シクロプロピルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)アゼチジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(1-アセチルアゼチジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(1-シクロプロピルアゼチジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル、

10

(R)-1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-ネオペンチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、
 (R)-1-(R又はS)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル、及び
 (R)-1-(R又はS)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル

20

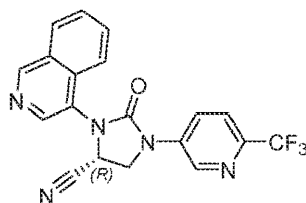
から選択される、実施形態1の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0283】

実施形態212. 化合物は、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリルであり、

30

【化25】



の構造を有する、実施形態1～5又は16のいずれか1つに記載の式(I)の化合物。

40

【0284】

実施形態213. 結晶質の(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリルである、実施形態212に記載の化合物。

【0285】

実施形態214. 0.15418 nmの波長を有するCu-K α 線を用いて20～40℃の範囲の温度で測定されたとき、(6.85 $\pm$ 0.2)°、(8.52 $\pm$ 0.2)°、(10.41 $\pm$ 0.2)°、(13.71 $\pm$ 0.2)°、(16.90 $\pm$ 0.2)°、(17.06 $\pm$ 0.2)°、(18.40 $\pm$ 0.2)°、(19.05 $\pm$ 0.2)°、(21.76 $\pm$ 0.2)°、(22.55 $\pm$ 0.2)°、(23.50 $\pm$ 0.2)°、(24

50

・ 82 ± 0.2 °、 (26.89 ± 0.2) °及び (28.17 ± 0.2) °からなる群から選択される 2θ 角における少なくとも4つの反射を含む粉末X線ディフラクトグラムを有することによって特徴付けられる、実施形態213に記載の化合物。

【0286】

実施形態215. 0.15418 nmの波長を有するCu-K α 線を用いて $20 \sim 40$ °Cの範囲の温度で測定されたとき、 (10.41 ± 0.2) °、 (16.90 ± 0.2) °、 (17.06 ± 0.2) °及び (21.76 ± 0.2) °の 2θ 角における反射を含む粉末X線ディフラクトグラムを有することによって特徴付けられる、実施形態213に記載の化合物。

【0287】

実施形態216. 10 K/分の加熱速度で測定されたとき、 (235.2 ± 0.5) °Cのピーク温度を有する吸熱ピークを含む示差走査熱分析曲線を有することによって特徴付けられる、実施形態213～215のいずれか1つに記載の化合物。

【0288】

実施形態217. 10 K/分の速度で 30 °Cから 210 °Cまで加熱されたとき、結晶形態の重量を基準にして 0.51 重量%以下の質量損失を示す熱重量分析曲線を有することによって特徴付けられる、実施形態213～216のいずれか1つに記載の化合物。

【0289】

実施形態218. (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリルの変形Aである、実施形態213に記載の化合物。

【0290】

実施形態219. 0.15418 nmの波長を有するCu-K α 線を用いて $20 \sim 40$ °Cの範囲の温度で測定されたとき、 (6.99 ± 0.2) °、 (9.11 ± 0.2) °、 (13.99 ± 0.2) °、 (15.96 ± 0.2) °、 (18.26 ± 0.2) °、 (19.82 ± 0.2) °、 (20.63 ± 0.2) °、 (22.03 ± 0.2) °、 (23.80 ± 0.2) °、 (25.29 ± 0.2) °、 (27.30 ± 0.2) °、 (30.57 ± 0.2) °及び (33.47 ± 0.2) °からなる群から選択される 2θ 角における少なくとも4つの反射を含む粉末X線ディフラクトグラムを有することによって特徴付けられる、実施形態213に記載の化合物。

【0291】

実施形態220. 0.15418 nmの波長を有するCu-K α 線を用いて $20 \sim 40$ °Cの範囲の温度で測定されたとき、 (15.96 ± 0.2) °、 (18.26 ± 0.2) °、 (19.82 ± 0.2) °及び (23.80 ± 0.2) °の 2θ 角における反射を含む粉末X線ディフラクトグラムを有することによって特徴付けられる、実施形態219に記載の化合物。

【0292】

実施形態221. 10 K/分の加熱速度で測定されたとき、 (161.3 ± 0.5) °Cのピーク温度を有する吸熱ピークを含む示差走査熱分析曲線を有することによって特徴付けられる、実施形態219又は220に記載の化合物。

【0293】

実施形態222. 10 K/分の速度で 30 °Cから 150 °Cまで加熱されたとき、結晶形態の重量を基準にして 0.21 重量%以下の質量損失を示す熱重量分析曲線を有することによって特徴付けられる、実施形態219～221のいずれか1つに記載の化合物。

【0294】

実施形態223. (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリルの変形Bである、実施形態213に記載の化合物。

【0295】

実施形態224. 非晶質の(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1

10

20

30

40

50

ー（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）イミダゾリジン－４－カルボニトリルである、実施形態２１２に記載の化合物。

【０２９６】

出発物質及び手順の選択に応じて、化合物は、可能な異性体の１つの形態で又はその混合物として、例えば、不斉炭素原子の数に応じて、純粋な光学異性体又はラセミ体及びジアステレオマー混合物などの異性体混合物として存在し得る。本発明は、ラセミ混合物、ジアステレオマー混合物及び光学的に純粋な形態を含む全てのこうした可能な異性体を含むものとする。光学的に活性な（Ｒ）－及び（Ｓ）－異性体は、キラルシントン又はキラル試薬を使用して調製され得るか、又は従来技術を用いて分割され得る。化合物が二重結合を含有する場合、置換基はＥ配置又はＺ配置であり得る。化合物が二置換シクロアルキルを含有する場合、シクロアルキル置換基は、*c i s*又は*t r a n s*配置を有し得る。全ての互変異性形態も含まれるものとする。

10

【０２９７】

本明細書で使用する時、用語「塩」は、本発明の化合物の酸付加塩又は塩基付加塩を指す。「塩」は、特に、「薬学的に許容される塩」を含む。本明細書で使用する時、用語「薬学的に許容される塩」は、本発明の化合物の生物学的有効性及び特性を保持し、一般に生物学的又は他の様式で望ましくないものではない塩を指す。多くの場合、本発明の化合物は、アミノ及び／若しくはカルボキシル基又はそれと同様の基の存在により、酸及び／又は塩基の塩を形成することができる。

【０２９８】

薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸及び有機酸と共に形成され得る。本発明の化合物の薬学的に許容される酸付加塩を形成するために用いられる有機酸又は無機酸としては、酢酸、アジピン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、炭酸、カンファースルホン酸、カプリン酸、クロロテオフィリネート、クエン酸、エタンジスルホン酸塩、フマル酸、Ｄ－グリセロール－Ｄ－グロ－ヘプトン酸、ガラクトール酸、ガラクトール酸／ムチン酸、グルセプト酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリル硫酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、マンデル酸、メシル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、ナフトエ酸、１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸、ナフタレンスルホン酸、２－ナフタレンスルホン酸、ニコチン酸、硝酸、オクタデカン酸、オレイン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモン酸、リン酸、ポリガラクトツロン酸、プロピオン酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、スルホサリチル酸、硫酸、酒石酸、ｐ－トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸及びトリフェニル酢酸が挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

【０２９９】

本発明の化合物の塩形態は、好適な塩基性剤で処理することによって遊離化合物に変換可能である。

【０３００】

本発明の化合物の薬学的に許容される酸付加塩としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重炭酸塩／炭酸塩、重硫酸塩／硫酸塩、臭化物／臭化水素酸塩、カンファースルホン酸塩、カプリン酸塩、カプリン酸塩、塩化物／塩酸塩、クロロテオフィリネート、クエン酸塩、エジシル酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコヘプトン酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、グルタル酸塩、グリコール酸塩、馬尿酸塩、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メタンスルホン酸塩、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナフトエ酸塩、ナプシル酸塩、２－ナプシル酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルチミン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／水素リン酸塩／二水素リン酸塩、ポリガラクトツロ酸塩、プロピオン酸塩、セバシン酸

40

50

塩、ステアリン酸塩コハク酸塩、スルホサリチル酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、
p-トルエンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、トリフェニル酢酸塩 (trifenate)、トリフェニル酢酸塩 (triphenylacetate) 及びキシナホ酸
塩形態が挙げられるが、これらに限定されない。

【0301】

薬学的に許容される塩基付加塩は、無機塩基及び有機塩基と共に形成され得る。本発明
の化合物の薬学的に許容される塩基付加塩を形成するために用いられる有機塩基としては
、一級、二級及び三級アミン、天然の置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基性
イオン交換樹脂などが挙げられるが、これらに限定されない。特定の有機アミンとしては
、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート、ジエタノールアミン、ジエチルアミン
、リジン、メグルミン、ピペラジン及びトロメタミンが挙げられる。本発明の化合物の薬
学的に許容される塩基付加塩を形成するために用いられる無機塩基としては、水酸化ナト
リウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、アンモニウム塩及び周期表のⅠ～ⅩⅠⅠ
列の金属が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の化合物の薬学的に許容される
塩基付加塩としては、非限定的に、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、
マグネシウム、鉄、銀、亜鉛及び銅塩が挙げられ、特に好適な塩としては、アンモニウム
、カリウム、ナトリウム、カルシウム及びマグネシウム塩が挙げられる。

10

【0302】

本発明の薬学的に許容される塩は、従来の化学的方法により、塩基性部分又は酸性部分
から合成され得る。一般に、そのような塩は、これらの化合物の遊離酸形態を化学量論量
の適切な塩基（水酸化、炭酸、重炭酸 Na、Ca、Mg 又は K など）と反応させることに
よるか、又はこれらの化合物の遊離塩基形態を化学量論量の適切な酸と反応させることに
より調製され得る。そのような反応は、通常、水中若しくは有機溶媒中又はこれら 2 つの
混合物中で行われる。一般に、実施可能である場合、エーテル、酢酸エチル、エタノール
、イソプロパノール又はアセトニトリルのような非水性媒体の使用が望ましい。

20

【0303】

本明細書に付与するあらゆる式は、化合物の非標識形態並びに同位体標識した形態を表
すことも意図される。同位体標識化合物は、1 個以上の原子が、選択される原子質量又は
質量数を有する原子によって置換されたものを除いて、本明細書に付与する式によって描
かれる構造を有する。本発明の化合物に組み込むことのできる同位体としては、例えば、
水素の同位体が挙げられる。

30

【0304】

更に、ある種の同位体、特に重水素（すなわち ^2H 又は D）の組み込みは、より高い代
謝安定性、例えば、インビボ半減期の増加、又は必要投与量の低減、又は治療指数若しく
は認容性の改善から得られる特定の治療上の利点をもたらす得る。この文脈において重水
素は、本発明の化合物の置換基とみなされることが理解される。重水素の濃度は、同位体
濃縮係数により定義することができる。本明細書で使用する場合、「同位体濃縮係数」と
いう用語は、特定の同位体の同位体存在量と天然存在量との比を意味する。本発明の化合
物における置換基が重水素であると示されている場合、こうした化合物は、指定された各
重水素原子の同位体濃縮係数が、少なくとも 3500（示された各重水素原子における 5
2.5% の重水素組み込み）、少なくとも 4000（60% の重水素組み込み）、少なく
とも 4500（67.5% の重水素組み込み）、少なくとも 5000（75% の重水素組
み込み）、少なくとも 5500（82.5% の重水素組み込み）、少なくとも 6000（
90% の重水素組み込み）、少なくとも 6333.3（95% の重水素組み込み）、少な
くとも 6466.7（97% の重水素組み込み）、少なくとも 6600（99% の重水素
組み込み）又は少なくとも 6633.3（99.5% の重水素組み込み）である。「同位
体濃縮係数」という用語は、重水素についての記載と同じ方法で任意の同位体に適用す
ることができることを理解されたい。

40

【0305】

本発明の化合物に組み込まれ得る同位体の他の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、

50

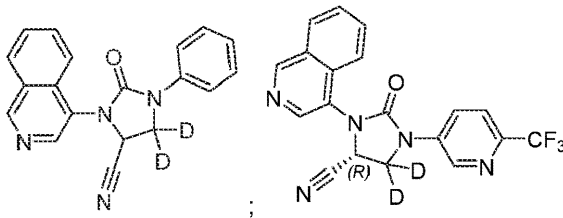
リン、フッ素及び塩素の同位体、例えば³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸F、³¹P、³²P、³⁵S、³⁶Cl、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵Iがそれぞれ挙げられる。従って、本発明は、例えば、³H及び¹⁴Cなどの放射性同位体又は²H及び¹³Cなどの非放射性同位体が存在するものを含む、前述の同位体のいずれかの1つ以上を組み込んだ化合物を含むことを理解すべきである。このような同位体標識化合物は、代謝試験（¹⁴Cによる）、反応速度試験（例えば²H又は³Hによる）、薬物若しくは基質組織分布アッセイを含むポジトロン放出断層撮影（PET）若しくは単光子放射型コンピュータ断層撮影（SPECT）などの検出若しくはイメージング技術又は患者の放射線治療において有用である。特に、¹⁸F又は標識化合物は、PET又はSPECT試験のために特に望ましい場合がある。本発明の同位体標識化合物は、一般に、当業者に知られた従来技術により又は過去に使用された非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して、付帯の実施例及び調製に記載されているものと類似の方法によって調製することができる。

10

【0306】

例えば、本発明の化合物は、下記に示す重水素化形態で存在することができる。

【化26】



20

【0307】

本発明の化合物の任意の不斉原子（例えば、炭素など）は、ラセミ体で又はエナンチオマー的に濃縮されて、例えば、（R）－、（S）－又は（R，S）－配置で存在することができる。ある特定の実施形態では、各不斉原子は、（R）－又は（S）－配置において、少なくとも50％のエナンチオマー過剰率、少なくとも60％のエナンチオマー過剰率、少なくとも70％のエナンチオマー過剰率、少なくとも80％のエナンチオマー過剰率、少なくとも90％のエナンチオマー過剰率、少なくとも95％のエナンチオマー過剰率又は少なくとも99％のエナンチオマー過剰率を有する。不飽和二重結合を有する原子における置換基は、可能であれば、cis－（Z）－又はtrans－（E）－型で存在し得る。

30

【0308】

従って、本明細書で使用する場合、本発明の化合物は、例えば、実質的に純粋な幾何（cis又はtrans）異性体、ジアステレオマー、光学異性体（対掌体）、ラセミ体又はその混合物として、可能な異性体、回転異性体、アトロプ異性体、互変異性体又はその混合物の1つの形態であり得る。

【0309】

得られる異性体の混合物はいずれも、例えば、クロマトグラフィー及び／又は分別結晶化により、構成成分の物理化学的な差異に基づいて、純粋又は実質的に純粋な幾何又は光学異性体、ジアステレオマー、ラセミ体に分離され得る。

40

【0310】

最終生成物又は中間体の得られるラセミ体はいずれも、既知の方法により、例えば、光学的に活性な酸又は塩基により得たそれらのジアステレオマー塩を分離し、光学的に活性な酸性又は塩基性化合物を遊離させることにより、光学的対掌体に分割され得る。特に、このように塩基性部分を用いて、光学的に活性な酸、例えば、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジ－O，O'－p－トルオイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸又はカンファー－10－スルホン酸により形成された塩の例えば分別結晶化により、本発明の化合物をそれらの光学的対掌体に分割することができる。ラセミ生成物は、キラルクロ

50

マトグラフィー、例えばキラル吸着剤を使用する高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）によって分割することもできる。

【0311】

本発明の化合物を作製する方法

本発明の化合物を調製するための一般的手順を下記に説明する。記載された反応において、反応性官能基、例えば、ヒドロキシ、アミノ、イミノ又はカルボキシ基は、これらが最終生成物で所望される場合、保護して反応中の不所望な関与を回避することができる。本文の範囲内では、文脈によって別段指定されない限り、本発明の化合物の特に所望される最終生成物の構成要素ではない容易に除去可能な基のみを「保護基」と称する。このような保護基による官能基の保護、保護基自体及びそれらの開裂反応は、例えば、J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999などの標準的な参照研究に記載されている。

10

【0312】

本明細書で別段の指示がない限り又は文脈と明確に矛盾しない限り、本明細書に記載される全ての方法は、任意の好適な順序で実施され得る。本明細書で提供されるあらゆる例又は例示的な語（例えば、「など」）の使用は、単に本発明を更に明らかにすることを意図したものであり、他で請求される本発明の範囲を限定するものではない。

20

【0313】

本発明の化合物を合成する方法

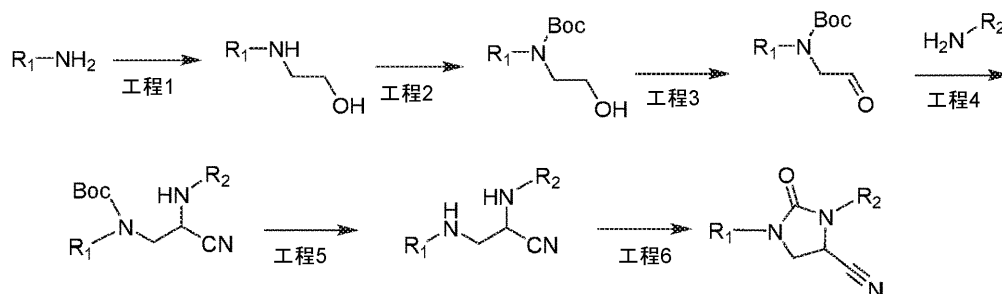
本発明の化合物は、本明細書に記載され、実施例で例示されたとおりのプロセスによって製造された。本明細書に記載の様々な構成要素と中間体との組み合わせが、本発明の化合物を得るために適用可能である。本発明の化合物を製造するのに用いられる合成スキームの非限定的な例は、下記のスキーム1～8に例示されている。より詳細な案内は、実施例の項で見ることができる。

【0314】

【化27】

30

スキーム1



40

一級アルキル、アリール又はヘテロアリールアミンのアルキル化は、DMFなどの有機溶媒中のジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下で2-ブロモエタノールなどの好適な求電子試薬を用いて達成可能である。カルバミン酸tert-ブチル（Boc）などの好適な保護基を用いたアミンの保護は、 CH_2Cl_2 などの溶媒中で、塩基として Et_3N を用いる、 Boc_2O を用いた処理などの標準の条件を用いて達成可能である。一級アルコールから対応するアルデヒドへの酸化は、 CH_2Cl_2 などの溶媒中で、デスマーチン試薬などの酸化剤による標準の条件を用いて達成可能である。アルデヒドは、ストレッカー反応を用いて α -アミノニトリルに変換することができ、これは、典型的には

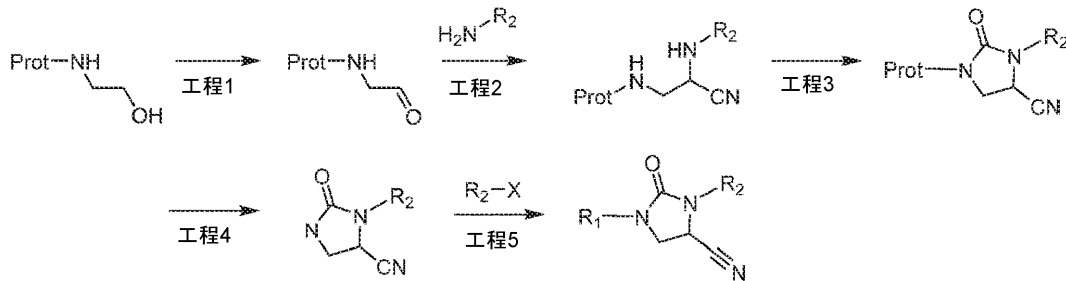
50

、ジクロロエタンなどの非極性有機溶媒中、 $Ti(OEt)_4$ などのルイス酸の存在下で所望のアミンである R_1NH_2 を用い、続いて形成されたイミンを $TMSCN$ などのシアン化物源で処理することで達成される。脱保護は、標準の条件を用いて達成可能であり、これは、 Boc カルバメートの場合、 DCM などの溶媒中の TFA を含み得る。ジアミンの環化は、 THF などの有機溶媒中で Et_3N などの有機塩基を用いたトリホスゲンなどの条件を用いて達成可能である。

【0315】

【化28】

スキーム2



10

一級アルコールから対応するアルデヒドへの酸化は、 CH_2Cl_2 などの溶媒中で、デス・マーチン試薬などの酸化剤による標準の条件を用いて達成可能である。アルデヒドは、ストレッカー反応を用いて α -アミノニトリルに変換することができ、これは、典型的には、ジクロロエタンなどの非極性有機溶媒中、 $Ti(OEt)_4$ などのルイス酸の存在下で所望のアミンである R_1NH_2 を用い、続いて形成されたイミンを $TMSCN$ などのシアン化物源で処理することで達成される。ジアミンの環化は、 THF などの有機溶媒中でジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基を用いたカルボニルジイミダゾールなどの条件を用いて達成可能である。脱保護は、標準の条件を用いて達成可能であり、これは、 Boc カルバメートの場合、 $EtOAc$ などの溶媒中の HCl を含み得る。 $R_1 = Ar$ 又は $Het-Ar$ である場合、アリール化は、典型的な条件下でブッフバルト・ハートウィッグカップリングを用いて達成可能であり、これは、1,4-ジオキサンなどの有機溶媒中、 Cs_2CO_3 などの無機塩基の存在下において、必要なハロゲン化アリール又はヘテロアリールである R_1-X 、 $(Bu_4NI CuI)_2$ などの $Cu(I)$ 源、 $DMBACH$ などのジアミンリガンドを用いることを含み、典型的には加熱を必要とする場合がある。

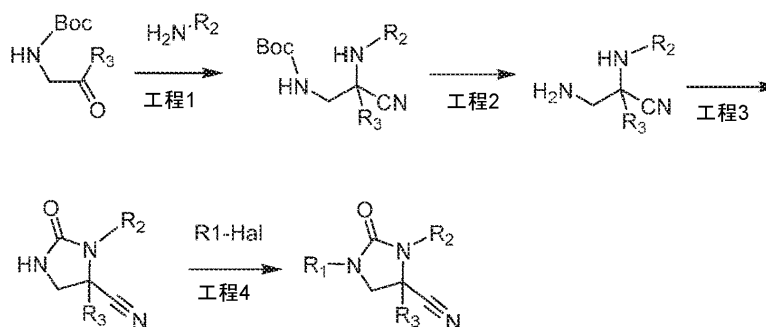
20

30

【0316】

【化29】

スキーム3



40

式中、 $R_3 = H$ 又はアルキルである。ストレッカー反応を用いた α -アミノニトリルの形成は、典型的には、ジクロロエタンなどの非極性有機溶媒中、 $Ti(OEt)_4$ などのルイス酸の存在下において、所望のアミンである R_1NH_2 及びカルボニル化合物を処理し、続いて中間体を $TMSCN$ などのシアン化物源で処理することによって実施され得る

50

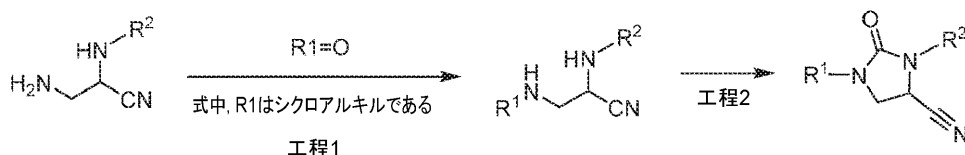
。脱保護は、標準の条件を用いて達成可能であり、これは、Bocカルバメートの場合、DCMなどの溶媒中のTFAを含み得る。ジアミンの環化は、THFなどの有機溶媒中でEt₃Nなどの有機塩基を用いたトリホスゲンなどの条件を用いて達成可能である。環状尿素のアルキル化は、DMFなどの極性非プロトン性溶媒中、Cs₂CO₃などの無機塩基の存在下において、所望のハロアルカンであるR₁-Halを用いて達成可能である。R₁=Ar又はHet-Arである場合、アリール化は、1,4-ジオキサンなどの有機溶媒中、Cs₂CO₃などの無機塩基の存在下において、必要なハロゲン化アリール又はヘテロアリールであるR₁-X、(Bu₄NICuI)₂などのCu(I)源、DMBA CHなどのジアミンリガンドを用いることを含み、典型的には加熱を必要とする、典型的な条件でウルマン・ゴルトベルクカップリングを用いて達成可能である。

10

【0317】

【化30】

スキーム4



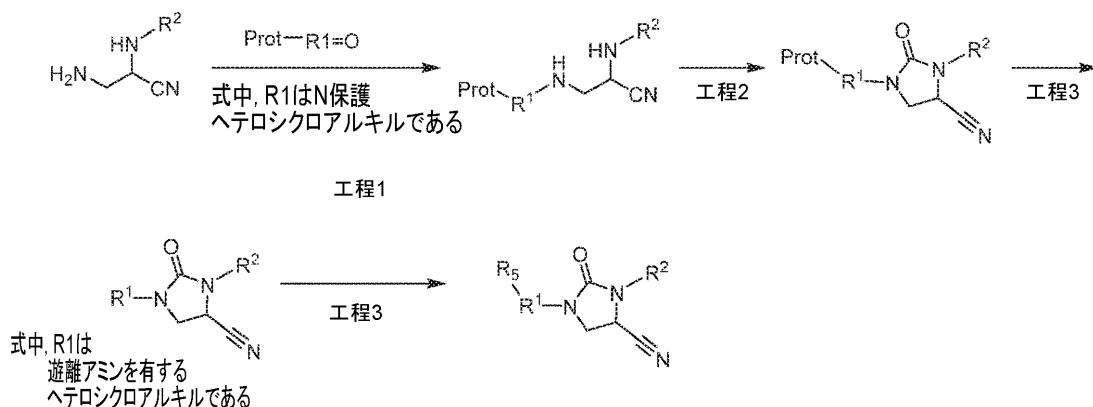
一級アミンのアルキル化は、CH₂Cl₂などの有機溶媒中、AcOHなどの任意選択的な酸触媒を用い、NaBH(OAc)₃などの好適な還元剤の存在下において、好適なカルボニルであるR¹=O化合物を用いた還元的アミノ化によって達成可能である。ジアミンの環化は、THFなどの有機溶媒中でEt₃Nなどの有機塩基を用いたトリホスゲンなどの条件を用いて達成可能である。

20

【0318】

【化31】

スキーム5



30

一級アミンのアルキル化は、CH₂Cl₂などの有機溶媒中、AcOHなどの任意選択的な酸触媒を用い、NaBH(OAc)₃などの好適な還元剤の存在下において、好適なカルボニルであるR¹=O化合物を用いた還元的アミノ化によって達成可能である。ジアミンの環化は、THFなどの有機溶媒中でEt₃Nなどの有機塩基を用いたトリホスゲンなどの条件を用いて達成可能である。脱保護は、標準の条件を用いて達成可能であり、これは、Bocカルバメートの場合、DCMなどの溶媒中のTFAを含み得る。続いて、脱保護されたアミンの官能化は、標準の条件を用いて達成可能である。

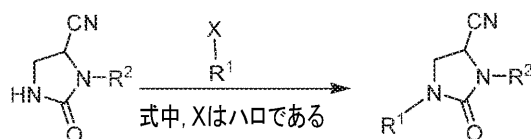
40

【0319】

50

【化 3 2】

スキーム6



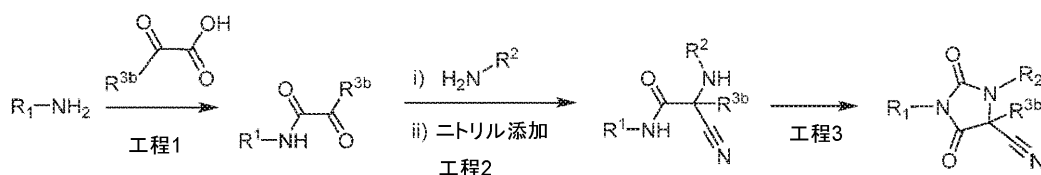
環状尿素のアリール化は、典型的には加熱下において、DMFなどの極性非プロトン性溶媒中、 Cs_2CO_3 などの塩基の存在下で $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ アリール化条件を用いて達成可能であり、式中、 R^1-X は、安定して求電子性のハロゲン化アリール又はヘテロアリールである R^1-X である。

10

【0320】

【化 3 3】

スキーム7



20

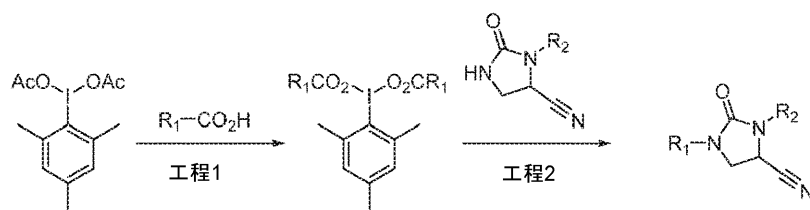
アミド形成は、MeCNなどの有機溶媒中、N-メチルイミダゾールなどの塩基の存在下での、N, N, N', N'-テトラメチルククロホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェートなどのアミドカップリング試薬の使用によるものなどの標準の条件を用いて達成可能である。ストレッカー反応を用いた α -アミノニトリルの形成は、典型的には、ジクロロエタンなどの非極性有機溶媒中、 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ などのルイス酸の存在下において、所望のアミンである R^2NH_2 及びカルボニル化合物を処理し、続いて中間体をTMS-CNなどのシアン化物源で処理することによって実施され得る。ジアミンの環化は、THFなどの有機溶媒中で Et_3N などの有機塩基を用いたトリホスゲンなどの条件を用いて達成可能である。

30

【0321】

【化 3 4】

スキーム8



40

環状尿素のアルキル化は、光酸化還元条件下において、最初に減圧下において所望のカルボン酸をトルエン中のジアセトキシ(メシチル)- λ^3 -ヨードンで加熱することにより、必要な活性化された超原子価ヨウ素試薬を形成することによって達成可能である。続いて、典型的には34W青色LEDランプなどの供給源によって提供される青色光照射下の、1,4-ジオキサンなどの有機溶媒中、Cu(I)チオフェン-2-カルボキシレート(CuTC)などのCu(I)塩、バソフェナントロリンなどのリガンド、2-tert-ブチル-1,1,3,3-テトラメチルグアニジン(BTMG)などの塩基を用いて、 $\text{Ir}(\text{f-Meppy})_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ などの光酸化還元活性触媒を用いる、脱炭酸性光酸化還元触媒条件下でアルキル化を実施することができる。

50

【0322】

投与及び医薬組成物

本発明の化合物の治療上の使用のために、こうした化合物は、単独で又は医薬組成物の一部として投与される。従って、本発明の別の態様では、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは立体異性体及び1つ以上の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が提供される。更なる実施形態では、組成物は、本明細書に記載されるものなどの少なくとも2つの薬学的に許容される担体を含む。本医薬組成物は、経口投与、非経口投与（例えば注射、点滴、経皮又は局所投与による）及び直腸投与などの特定の投与経路のために製剤化され得る。局所投与は吸入又は経鼻投与用途にも適し得る。特定の実施形態では、本発明の化合物を含む医薬組成物は、筋肉内、静脈内、皮下、経口、経肺、くも膜下腔内、局所又は経鼻投与用に製剤化され得る。

10

【0323】

本発明の医薬組成物は、固形（非限定的に、カプセル剤、錠剤、丸薬、顆粒、粉剤又は坐剤を含む）で又は液状（非限定的に、溶剤、懸濁剤又は乳剤を含む）で製造され得る。錠剤は、当技術分野で既知の方法に従い、フィルムコーティング又は腸溶コーティングのいずれかがなされ得る。

【0324】

典型的には、本医薬組成物は、以下のものと共に活性成分を含む錠剤又はゼラチンカプセル剤である。

- a) 希釈剤、例えばラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース及び／又はグリシン、
- b) 滑沢剤、例えばシリカ、滑石、ステアリン酸、そのマグネシウム若しくはカルシウム塩及び／又はポリエチレングリコール、錠剤の場合、更に、
- c) 結合剤、例えばケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプン糊、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム及び／又はポリビニルピロリドン、必要に応じて、
- d) 崩壊剤、例えばデンプン、寒天、アルギン酸若しくはそのナトリウム塩又は発泡性混合物、並びに／或いは
- e) 吸収剤、着色剤、香料及び甘味料。

20

【0325】

経口投与に好適な組成物は、本発明の化合物を、錠剤、ロゼンジ剤、水性若しくは油性懸濁剤、分散性の粉剤若しくは顆粒剤、乳剤、硬若しくは軟カプセル剤又はシロップ剤若しくはエリキシル剤の形態で含む。経口使用を意図した組成物は、医薬組成物を製造するために当技術分野で知られる任意の方法に従って調製され、こうした組成物は、薬学的に簡潔で口当たりのよい調製物を提供するために、甘味料、香味料、着色剤及び防腐剤からなる群から選択される1種以上の薬剤を含有することができる。錠剤は、活性成分を、錠剤の製造に好適な非毒性の薬学的に許容される担体／賦形剤との混合物中で含有し得る。これらの担体／賦形剤は、例えば、不活性な希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウム；顆粒剤及び崩壊剤、例えば、トウモロコシデンプン又はアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン又はアカシア；並びに滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクである。錠剤は、コーティングされていないか、又は消化管における崩壊及び吸収を遅延させ、それによってより長期間にわたる持続作用をもたらすように、既知の技術によってコーティングされる。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延物質が使用され得る。経口使用のための製剤は、活性成分が不活性な固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム若しくはカオリンと混合されている硬ゼラチンカプセル剤又は活性成分が水又は油性媒体、例えばピーナッツ油、流動パラフィン若しくはオリーブと混合されている軟ゼラチンカプセル剤としても提供され得る。

30

40

【0326】

非経口組成物（例えば、静脈内（IV）製剤）は、水性の等張溶液又は懸濁液である。

50

非経口組成物は、滅菌処理され得、且つ／又は防腐剤、安定剤、湿潤剤若しくは乳化剤、溶解促進剤、浸透圧を調節するための塩及び／又は緩衝液などのアジュバントを含有し得る。加えて、それらは、他の治療上価値のある物質も含有し得る。一般に、組成物は、それぞれ従来の混合法、造粒法又はコーティング法に従って調製され、約 0.1 ～ 75 % 又は約 1 ～ 50 % の活性成分を含有する。

【0327】

対象（例えばヒト）に使用するための本発明の化合物又はその医薬組成物は、典型的には、約 100 mg / kg 以下の治療用量で経口投与又は非経口投与される。注入により静脈内投与される場合、投与量は、iv 製剤が投与される注入速度に応じて変化し得る。一般に、化合物、医薬組成物又はその組み合わせの治療有効投与量は、対象の種、体重、年齢及び個々の状態、治療される障害若しくは疾患又はそれらの重症度に応じて変化する。

10

【0328】

上記に引用された投与量特性は、有利には哺乳動物、例えば、マウス、ラット、イヌ、サル又はそれらの単離された臓器、組織及び調製物を使用して、インビトロ及びインビボ試験によって実証可能である。本発明の化合物は、インビトロで溶液、例えば水溶液の形態において且つインビボで経腸的に、非経口的に、有利には静脈内で、例えば懸濁剤として又は水溶液中で適用され得る。

【0329】

本発明の医薬組成物の特定の態様及び例は、以下に列挙される実施形態の一覧で提供される。各実施形態で明記される特徴を他の明記される特徴と組み合わせて、本発明の更なる実施形態を提供できることが認識されるであろう。

20

【0330】

実施形態 225. 実施形態 1 ～ 224 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩及び 1 つ以上の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【0331】

実施形態 226. 実施形態 225 に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩及び 1 つ以上の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【0332】

実施形態 227. 1 つ以上の追加の治療薬を含む、実施形態 225 又は 226 に記載の医薬組成物。

30

【0333】

薬理学及び有用性

遊離形態又は薬学的に許容される塩形態の本発明の化合物は、有益な薬理学的特性、例えば本明細書で提供されるインビトロ試験によって示される SARS-CoV-2 メインプロテアーゼ (MP^{ro}) の阻害を示すため、療法又は研究用化学物質、例えばツール化合物としての使用に適応される。従って、本発明の化合物は、コロナウイルス関連疾患の治療、管理及び／又は予防に概ね有用であり得る。

【0334】

本発明の化合物及び本発明の医薬組成物の使用の特定の態様及び実施例を、以下に列挙される実施形態の一覧で提供する。各実施形態で明記される特徴を他の明記される特徴と組み合わせて、本発明の更なる実施形態を提供できることが認識されるであろう。

40

【0335】

実施形態 228. SARS-CoV-2 メインプロテアーゼ (MP^{ro}) の活性に関連する疾患又は障害を治療する方法であって、こうした治療を必要とする対象に、治療有効量の、実施形態 1 ～ 224 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法。

【0336】

実施形態 229. SARS-CoV-2 メインプロテアーゼ (MP^{ro}) の活性に関連する疾患又は障害を治療する方法であって、こうした治療を必要とする対象に、実施形態

50

1～224のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法。

【0337】

実施形態230. SARS-CoV-2メインプロテアーゼ(M^{Pr})の活性に関連する疾患又は障害の治療のための薬剤の製造における、実施形態1～224のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩の使用。

【0338】

実施形態231. SARS-CoV-2メインプロテアーゼ(M^{Pr})の活性に関連する疾患又は障害の治療における、実施形態1～224のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩の使用。

【0339】

実施形態232. SARS-CoV-2メインプロテアーゼ(M^{Pr})の活性に関連する疾患又は障害の治療で使用するための、実施形態1～224のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0340】

実施形態233. コロナウイルス関連疾患の治療、管理及び／又は予防を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、実施形態1～224のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む方法。

【0341】

実施形態234. コロナウイルス関連疾患の治療、管理及び／又は予防を、それを必要とする対象において行う方法であって、実施形態1～224のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む方法。

【0342】

実施形態235. コロナウイルス関連疾患の治療、管理及び／又は予防のための薬剤の製造における、実施形態1～224のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩の使用。

【0343】

実施形態236. コロナウイルス関連疾患の治療、管理及び／又は予防における、実施形態1～224のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩の使用。

【0344】

実施形態237. コロナウイルス関連疾患の治療、管理及び／又は予防において使用するための、実施形態1～224のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0345】

実施形態238. コロナウイルス関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、実施形態1～224のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む方法。

【0346】

実施形態239. コロナウイルス関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、実施形態1～224のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む方法。

【0347】

実施形態240. コロナウイルス関連疾患の治療のための薬剤の製造における、実施形態1～224のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩の使用。

【0348】

実施形態241. コロナウイルス関連疾患の治療における、実施形態1～224のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩の使用。

10

20

30

40

50

【0349】

実施形態242．コロナウイルス関連疾患の治療において使用するための、実施形態1～224のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0350】

実施形態243．COVID-19疾患の治療、管理及び／又は予防を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、実施形態1～224のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む方法。

【0351】

実施形態244．COVID-19疾患の治療、管理及び／又は予防を、それを必要とする対象において行う方法であって、実施形態1～224のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む方法。

【0352】

実施形態245．COVID-19疾患の治療、管理及び／又は予防のための薬剤の製造における、実施形態1～224のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩の使用。

【0353】

実施形態246．COVID-19疾患の治療、管理及び／又は予防における、実施形態1～224のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩の使用。

【0354】

実施形態247．COVID-19疾患の治療、管理及び／又は予防において使用するための、実施形態1～224のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0355】

実施形態248．COVID-19疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、実施形態1～224のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む方法。

【0356】

実施形態249．COVID-19疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、実施形態1～224のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む方法。

【0357】

実施形態250．COVID-19疾患の治療のための薬剤の製造における、実施形態1～224のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩の使用。

【0358】

実施形態251．COVID-19疾患の治療における、実施形態1～224のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩の使用。

【0359】

実施形態252．COVID-19疾患の治療において使用するための、実施形態1～224のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0360】

実施形態253．コロナウイルス関連疾患は、COVID-19である、実施形態233、234、238及び239のいずれか1つに記載の方法。

【0361】

実施形態254．コロナウイルス関連疾患は、COVID-19である、実施形態235、236、240及び241のいずれか1つに記載の化合物の使用。

【0362】

10

20

30

40

50

実施形態 255. コロナウイルス関連疾患は、COVID-19 である、実施形態 237 及び 242 のいずれか 1 つに記載の治療に使用するための化合物。

【0363】

実施形態 256. SARS-CoV-2 メインプロテアーゼ (M^{Pr}) の活性を阻害する方法であって、こうした治療を必要とする対象に、治療有効量の、実施形態 1~224 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法。

【0364】

実施形態 257. SARS-CoV-2 メインプロテアーゼ (M^{Pr}) の活性を阻害する方法であって、こうした治療を必要とする対象に、実施形態 1~224 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法。

【0365】

実施形態 258. SARS-CoV-2 メインプロテアーゼ (M^{Pr}) の活性の阻害における、実施形態 1~224 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩の使用。

【0366】

実施形態 259. SARS-CoV-2 メインプロテアーゼ (M^{Pr}) の活性の阻害における使用のための、実施形態 1~224 のいずれか 1 つに記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0367】

組み合わせ療法

場合により、本発明の化合物を、1 つ以上の追加の治療薬と組み合わせて投与することが有利となる場合がある。治療薬は、本発明の化合物と組み合わせて患者に投与されると、治療的な活性があるか又は治療活性を促進する、例えば、化学的化合物、ペプチド、抗体、抗体断片又は核酸である。

【0368】

本発明の化合物は、唯一の活性成分として投与され得るか、又はコロナウイルス関連疾患に対して有用な他の活性剤と共に投与され得る。従って、本発明の別の態様は、本発明の化合物が 1 つ以上の他の活性剤と組み合わせて用いられる、コロナウイルス関連疾患の治療、予防及び／又は管理に使用するための組み合わせである。特定の実施形態では、活性剤は、中和抗体及び抗ウイルス剤から選択される。特定の実施形態では、活性剤は、アルベレスタット、Lenzilumab、Octagam、Remestemcel-L、RPH-104+オロキズマブ、ブシラミン、CD24FC (MK-7110)、トラジピタント、イフェンプロジル、トシリズマブ、レオンリマブ、フェンレチニド、ATYR-1923、CYTO-205、APN-01 及び Ampion から選択される中和抗体、抗ウイルス剤及び他の薬剤から選択される。特定の実施形態では、中和抗体は、バムラニビマブ、バムラニビマブ+エテセビマブ、バムラニビマブ+VIR-7831、REGN-COV2、VIR-7831、AZD7442、レグダンビマブ/CT-P59、ABP 300、COVI-AM/STI-2020、VIR-7832、SAB-185、JS016/エテセビマブ、C-135LS/C-144LS、BRII-196、BRII-198、SCTA-01、MW-33、DXP593、HFB-30132A、ADG20、COVI-GUARD (STI-1499) 及び回復期血漿から選択され、抗ウイルス剤は、レムデシビル、Avigan/ファビピラビル、EIDD-2801/モルヌピラビル、AT-527、PF-00835231、PF-07321332、Ensovibep/DARPin、ガリデシビル、ロピナビル-リトナビル、Vira-zole (リバビリン)、Levovir、エルサルファビル、チメロサル、UNI91103、シルミタセルチブ/CX-4945、RBT-9、AT-301、Transurocin/Neurosvir、オパガニブ、ABX-464、SNG001、アリスポリビル、ナファモスタットメシレート、ヴィドフルディムス/IMU-838、

10

20

30

40

50

エムボドスタット／PTC299、ブレキナル、ATR-002、マラビロクから選択される。

【0369】

別の態様では、本発明は、コロナウイルス関連疾患を治療、予防及び／又は管理するための組み合わせを提供し、本発明の化合物は、レムデシビル（別名：2-エチルブチル（（（2R, 3S, 4R, 5R）-5-（4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル）-5-シアノ-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）（フェノキシ）ホスホリル）-L-アラニネート）と組み合わせで用いられる。

【実施例】

【0370】

本発明の化合物は、以下の実施例で示すとおりに生成することができる。以下の実施例は、本発明を例示することが意図され、本発明を限定するものと解釈されるべきではない。温度は、摂氏温度で示される。特段の記載がない場合、全ての蒸発は、減圧下において通常約15mmHg～100mmHg（＝20～133mbar）で実施される。最終生成物、中間体及び出発物質の構造は、標準的分析法、例えば、微量分析又は分光的特性、例えば、MS、IR、NMRにより確認される。使用される略語は、当技術分野で慣例的なものであるか又は下記で列挙される。

【0371】

本発明の化合物を合成するために利用される全ての出発物質、構成要素、試薬、酸、塩基、脱水剤、溶媒及び触媒は、商業的に入手することができるか、又は当業者に既知の有機合成法によって生成することができるか、又は本明細書に記載される有機合成法によって生成することができる。

【0372】

例示の目的のため、本明細書で示される一般的反応スキームは、本発明の化合物及び重要な中間体を合成するための有望な経路を提供する。個別の反応工程の更に詳細な説明は、下記の実施例の項を参照されたい。具体的な出発物質及び試薬を下記のスキーム中に示し、且つ説明するが、容易に他の出発物質及び試薬と置き換えて、多様な誘導体及び／又は反応条件を提供することができる。更に、下記で説明する方法により調製される化合物の多くは、本開示を考慮すれば、当業者に周知される従来の化学作用を用いて更に修飾することもできる。

【0373】

略語：

ACN アセトニトリル
abs 絶対
AcOH 酢酸
aq. 水性
br.s 広幅一重項
BuLi n-ブチルリチウム
CDI カルボニルジイミダゾール（CDI）
Cs₂CO₃ 炭酸セシウム
CO 一酸化炭素
CuBr 臭化銅（I）
d 二重項
DCE ジクロロエタン
DMBNH₂ 2, 2, 4-ジメトキシベンジルアミン
DMEA N, N'-ジメチルエチレンジアミン
DMF ジメチルホルムアミド
DMSO ジメチルスルホキシド
Et₃N トリエチルアミン

10

20

30

40

50

E t O A c	酢酸エチル	
E t O H	エタノール	
h	時間	
H A T U	O-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N，N，N'，N'-テトラ	
メチルウロニウムヘキサフルオロホスホネート		
H C L	塩酸	
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
L	リットル	
L C M S	液体クロマトグラフィー／質量分析	10
L i O H	水酸化リチウム	
M	モル（m o l／L）	
M e	メチル	
M e I	ヨウ化メチル	
M e O H	メタノール	
m i n	分	
m L	ミリリットル	
m m	ミリメートル	
M H z	メガヘルツ	
M S	質量分析	20
μ m	マイクロメートル	
N a C L	塩化ナトリウム	
N a H C O ₃	炭酸水素ナトリウム	
N a O H	水酸化ナトリウム	
N a ₂ S O ₄	硫酸ナトリウム	
N H ₄ C L	塩化アンモニウム	
N M M	4-メチルモルホリン	
N M R	核磁気共鳴	
P d／C	パラジウム炭	
P r e p	分取	
q	四重項	30
r t	室温	
t _R	保持時間	
s	一重項	
s a t.	飽和	
t	三重項	
T E A	トリエチルアミン	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T H F	テトラヒドロフラン	
【0374】		
L C M S 法：		40
L C M S 法1：機器：A g i l e n t 1200&6110、E S I；カラム：K i n e t e x C18 50mm×2.1mm、5 μm；勾配：移動相A：水中0.04%トリフルオロ酢酸、B：アセトニトリル中0.02%トリフルオロ酢酸；5% Bで0.4分間、2.6分間かけて5～95% B、95% Bで1.0分間、0.01分間かけて95～5% B；流量：1.0mL／分；UV検出215nm及び254nm；質量検出M S範囲100～1000Da（E S I）；カラム温度：40℃。		
【0375】		
L C M S 法2：機器：A g i l e n t 1260&6120、E S I；カラム：X b r i d g e S h i e l d R P18 50mm×2.1mm、5 μm；勾配：移動相A：水中10mMのN H ₄ H C O ₃ 、B：アセトニトリル；15% Bで0.4分間、3分間か		
		50

けて15～90%B、0.45分間かけて90～100%B、0.01分間かけて100～15%B；流量：0.8mL／分；UV検出215nm及び254nm；質量検出MS範囲100～1000Da（ESI）；カラム温度：40℃

【0376】

LCMS法3：機器：Agilent 1260&6120、ESI；カラム：Luna LC-C18 50mm×2mm、5μm；勾配：移動相A：水中0.05%トリフルオロ酢酸、B：アセトニトリル中0.05%トリフルオロ酢酸；10%Bで0.4分間、3.0分間かけて10～100%B、100%Bで0.45分間、0.01分間かけて100～10%B；流量：0.8mL／分；UV検出215nm及び254nm；質量検出MS範囲100～1000Da（ESI）；カラム温度：40℃。

10

【0377】

LCMS法4：機器：Agilent 1260&6120、ESI；カラム：Luna LC-C18 50mm×2mm、5μm；勾配：移動相A：水中0.05%トリフルオロ酢酸、B：アセトニトリル中0.05%トリフルオロ酢酸；1%Bで0.4分間、3.0分間かけて1～90%、0.45分間かけて90～100%、0.01分間かけて100～1%B；流量：0.8mL／分；UV検出215nm及び254nm；質量検出MS範囲100～1000Da（ESI）；カラム温度：40℃。

【0378】

LCMS法5：機器：Agilent 1260&6125B、ESI；カラム：Agilent Poroshell SB-C18 30mm×3.0mm、2.7μm；勾配：移動相A：水中0.04%トリフルオロ酢酸、B：アセトニトリル中0.02%トリフルオロ酢酸；0.8分間かけて5～95%B、95%Bで0.41分間、0.01分間かけて95～5%B；流量：2.0mL／分；UV検出220nm；質量検出MS範囲100～1000Da（ESI）；カラム温度：40℃。

20

【0379】

LCMS法6：機器：Agilent 1260&6125B、ESI；カラム：Agilent Poroshell SB-C18 30mm×3.0mm、2.7μm；勾配：移動相A：水中0.04%トリフルオロ酢酸、B：アセトニトリル中0.02%トリフルオロ酢酸；3分間かけて5～95%B、95%Bで0.5分間、0.01分間かけて95～5%B；流量：1.5mL／分；UV検出220nm；質量検出MS範囲100～1000Da（ESI）；カラム温度：40℃。

30

【0380】

LCMS法7：機器：Agilent 1200&G6120B、ESI；カラム：Kinetex EVO C18 100A 30mm×2.1mm、5μm；勾配：移動相A：水中0.04%トリフルオロ酢酸、B：アセトニトリル中0.02%トリフルオロ酢酸；0.69分間かけて5～95%B、95%Bで0.45分間、0.01分間かけて95～5%B；流量：1.5mL／分；UV検出220nm及び254nm；質量検出MS範囲100～1000Da（ESI）；カラム温度：40℃。

【0381】

LCMS法8：機器：Agilent 1260&6125B、ESI；カラム：Kinetex EVO C18 30mm×2.1mm、5μm；勾配：移動相A：水中0.04%トリフルオロ酢酸、B：アセトニトリル中0.02%トリフルオロ酢酸；0.8分間かけて5～95%B、95%Bで0.4分間、0.01分間かけて95～5%B；流量：2.0mL／分；UV検出220nm；質量検出MS範囲100～1000Da（ESI）；カラム温度：40℃。

40

【0382】

LCMS法9：機器：Agilent 1200&6110、ESI；カラム：Kinetex EVO C18 30mm×2.1mm、5μm；勾配：移動相A：水中0.04%トリフルオロ酢酸、B：アセトニトリル中0.02%トリフルオロ酢酸；1.0分間かけて5～95%B、0.8分間かけて95～100%B、0.01分間かけて100

50

～5%；流量：1.0 mL／分；UV検出220及び254 nm；質量検出MS範囲100～1000 Da（ESI）；カラム温度：40℃。

【0383】

LCMS法10：機器：Shimadzu LC-20AD&MS 2020、ESI；カラム：Kinetex EVO C18 30mm×2.1mm、5 μm；勾配：移動相A：水中0.04%トリフルオロ酢酸、B：アセトニトリル中0.02%トリフルオロ酢酸；5%Bで0.01分間、0.69分間かけて5～95%B、95%Bで0.46分間、0.34分間かけて95～5%；流量：1.5 mL／分；UV検出220及び254 nm；質量検出MS範囲100～1000 Da（ESI）；カラム温度：40℃。

【0384】

LCMS法11：機器：Shimadzu LC-20AD&MS 2020、ESI；カラム：Halo C18 30mm×3.0mm、2.7 μm；勾配：移動相A：水中0.04%トリフルオロ酢酸、B：アセトニトリル中0.02%トリフルオロ酢酸；5%Bで0.01分間、0.69分間かけて5～95%B、95%Bで0.46分間、0.34分間かけて95～5%；流量：1.5 mL／分；UV検出220及び254 nm；質量検出MS範囲100～1000 Da（ESI）；カラム温度：40℃。

【0385】

LCMS法12：機器：Shimadzu LC-20AB&MS 2010、ESI；カラム：Xbridge C18 50mm×2.1mm、5 μm；勾配：移動相A：水中10mMのNH₄HCO₃、B：アセトニトリル；5%Bで0.01分間、0.69分間かけて5～95%B、95%Bで0.46分間、0.34分間かけて95～5%；流量：1.5 mL／分；UV検出220及び254 nm；質量検出MS範囲100～1000 Da（ESI）；カラム温度：40℃。

【0386】

LCMS法13：機器：Agilent 1260&6120、ESI；カラム：Luna LC-C18 50mm×2mm、5 μm；勾配：移動相A：水中0.04%トリフルオロ酢酸、B：アセトニトリル中0.02%トリフルオロ酢酸；5%Bで0.4分間、2.6分間かけて5～95%B、95%Bで1.0分間、0.01分間かけて95～5%B、5%Bで0.49分間；流量：1.0 mL／分；UV検出215 nm及び254 nm；質量検出MS範囲100～1000 Da（ESI）；カラム温度：40℃。

【0387】

LCMS法14：機器：Shimadzu LC-20AD&MS 2020、ESI；カラム：InfinityLab Poroshell SB-C18 30mm×3.0mm、2.7 μm；勾配：移動相A：水中0.04%トリフルオロ酢酸、B：アセトニトリル中0.02%トリフルオロ酢酸；0.89分間かけて5～95%B、95%Bで0.26分間、0.44分間かけて95～5%；流量：1.5 mL／分；UV検出220及び254 nm；質量検出MS範囲100～1000 Da（ESI）；カラム温度：40℃。

【0388】

LCMS法15：機器：Shimadzu LC-20ADX&MS 2020、ESI；カラム：Shim-pack Velox SP-C18 30mm×2.1mm、2.7 μm；勾配：移動相A：水中0.04%トリフルオロ酢酸、B：アセトニトリル中0.02%トリフルオロ酢酸；5%Bで0.01分間、0.69分間かけて5～95%B、95%Bで0.46分間、0.34分間かけて95～5%；流量：1.5 mL／分；UV検出220及び254 nm；質量検出MS範囲100～1000 Da（ESI）；カラム温度：40℃。

【0389】

LCMS法16：機器：Agilent 1260&6120、ESI；カラム：Kinetex LC-C18 50mm×2.1mm、5 μm；勾配：移動相A：水中0.04%トリフルオロ酢酸、B：アセトニトリル中0.02%トリフルオロ酢酸；5%Bで

10

20

30

40

50

0.4分間、3.0分間かけて5～95%B、95%Bで1.0分間、0.5分間かけて95～5%B；流量：1.0mL／分；UV検出215nm及び254nm；質量検出MS範囲100～1000Da（ESI）；カラム温度：40℃。

【0390】

LCMS法17：機器：Agilent 1200&6120、ESI；カラム：XBridge C18 50mm×2.1mm、5μm；勾配：移動相A：水中10mMのNH₄HCO₃、B：アセトニトリル；3.4分間かけて5～95%B、95%Bで0.45分間、0.01分間かけて95～5%B、5%Bで0.64分間；流量：0.8mL／分；UV検出215nm及び254nm；質量検出MS範囲100～1000Da（ESI）；カラム温度：40℃。

10

【0391】

LCMS法18：機器：Shimadzu LC-20AB&MS 2010、ESI；カラム：Xbridge C18 50mm×2.1mm、5μm；勾配：移動相A：水中10mMのNH₄HCO₃、B：アセトニトリル；5%Bで0.01分間、2.99分間かけて5～95%B、95%Bで0.50分間、0.01分間かけて95～5%B；5%Bで0.79分間、流量：1.0mL／分；UV検出220及び254nm；質量検出MS範囲100～1000Da（ESI）；カラム温度：40℃。

【0392】

LCMS法19：機器：Agilent 1200&6130、MSD；カラム：XBridge C18 50mm×2.1mm、5μm；勾配：移動相A：水中10mMのNH₄HCO₃、B：アセトニトリル；5%Bで0.4分間、3.0分間かけて5～95%B、95%Bで0.45分間、0.01分間かけて95～5%B、5%Bで0.64分間；流量：0.8mL／分；UV検出215nm及び254nm；質量検出MS範囲100～1000Da（ESI）；カラム温度：40℃。

20

【0393】

LCMS法20：機器：Shimadzu LC-20AB&MS 2010、ESI；カラム：Kinetex C18 50mm×2.1mm、5μm；勾配：移動相A：水中10mMのNH₄HCO₃、B：アセトニトリル；5%Bで0.01分間、0.69分間かけて5～95%B、95%Bで0.46分間、0.34分間かけて95～5%B；流量：1.5mL／分；UV検出220及び254nm；質量検出MS範囲100～1000Da（ESI）；カラム温度：40℃。

30

【0394】

LCMS法21：機器：Shimadzu LC-20AD&MS 2020、ESI；カラム：Kinetex EVO C18 30mm×2.1mm、5μm；勾配：移動相A：水中0.04%トリフルオロ酢酸、B：アセトニトリル中0.02%トリフルオロ酢酸；5%Bで0.01分間、0.69分間かけて5～95%B、95%Bで0.50分間、0.01分間かけて95～5%B、5%Bで0.29分間；流量：1.5mL／分；UV検出220及び254nm；質量検出MS範囲100～1000Da（ESI）；カラム温度：40℃。

【0395】

LCMS法22：機器：Shimadzu LC-20AD&MS 2020、ESI；カラム：Xbridge C18 50mm×2.1mm、5μm；勾配：移動相A：水中10mMのNH₄HCO₃、B：アセトニトリル；10%Bで0.01分間、3.49分間かけて10～80%B、80%Bで0.30分間、0.01分間かけて80～10%B；10%Bで0.49分間、流量：0.8mL／分；UV検出220及び254nm；質量検出MS範囲100～1000Da（ESI）；カラム温度：40℃。

40

【0396】

LCMS法23：機器：Shimadzu LC-20AD&MS 2020、ESI；カラム：Xbridge Shield RPC18 50mm×2.1, 5μm；勾配：移動相A：水中10mMのNH₄HCO₃、B：アセトニトリル；5%Bで0.01

50

分間、0.99分間かけて5～95%B、0.80分間かけて95～100%B、0.01分間かけて100～5%；5%Bで0.39分間、流量：1.0mL／分（0.01～1.8分）及び1.2mL／分（1.81～2.20分）；ダイオードアレイ検出；質量検出MS範囲100～1000Da（ESI）；カラム温度：40℃。

【0397】

LCMS法24：機器：Agilent 1200&1956A、ESI；カラム：Xbridge Shield RPC18 50mm×2.1, 5μm；勾配：移動相A：水中10mMのNH₄HCO₃、B：アセトニトリル；2.00分間かけて10～80%、80%Bで0.48分間、0.02分間かけて80～10%B、10%Bで1.50分間；流量：1.0mL／分（0.00～2.48分）及び1.2mL／分（2.50～3.00分）；ダイオードアレイ検出；質量検出MS範囲100～1000Da（ESI）；カラム温度：40℃。

10

【0398】

LCMS法25：機器：Agilent 1200&6120、ESI；カラム：Kinetex C18 30mm×2.1mm、5μm；勾配：移動相A：水中0.04%トリフルオロ酢酸、B：アセトニトリル中0.02%トリフルオロ酢酸；1.00分間かけて5～95%B、0.8分間かけて95～100%B、0.01分間かけて100～5%B、5%Bで0.19分間；流量：1.0mL／分（0～1.80分）及び1.2mL／分（1.81～2.00分）；ダイオードアレイ検出；質量検出MS範囲100～1000Da（ESI）；カラム温度：40℃。

20

【0399】

LCMS法26：機器：Shimadzu LC-20AD&MS 2020、ESI；カラム：Kinetex EVO C18 30mm×2.1mm、5μm；勾配：移動相A：水中0.04%トリフルオロ酢酸、B：アセトニトリル中0.02%トリフルオロ酢酸；5%Bで0.01分間、2.99分間かけて5～95%B、95%Bで0.50分間、0.50分間かけて95～5%、5%Bで0.30分間；流量：1.0mL／分；ダイオードアレイ検出；質量検出MS範囲100～1000Da（ESI）；カラム温度：40℃。

【0400】

LCMS法27：機器：Shimadzu LC-20AB MSD：LCMS-2010、ESI；カラム：Shim-pack Scepter C18 33mm×3.0mm 3μm；勾配：移動相A：水中10mMのNH₄HCO₃、B：ACN；3.5分間かけて0～60%B、60%Bで0.30分間、0.50分間かけて60～0%B；流量：0.8mL／分で0.01～3.8分間及び1.0mL／分で3.81～4.3分間；UV検出220及び254nm；質量検出MS範囲100～1000Da（ESI）；カラム温度：40℃。

30

【0401】

LCMS法28：機器：Agilent 1200、MSD 6150；カラム：Kinetex EVO C18 30mm×2.1mm、5μm；勾配：移動相A：水中0.04%トリフルオロ酢酸、B：アセトニトリル中0.02%トリフルオロ酢酸；5%Bで0.01分間、3.49分間かけて5～95%B、95%Bで0.30分間、0.01分間かけて95～5%B、5%Bで0.49分間；流量：1.0mL／分；UV検出220及び254nm；質量検出MS範囲100～1000Da（ESI）；カラム温度：40℃。

40

【0402】

LCMS法29：機器：Shimadzu LC-20AD&MS 2020、ESI；カラム：Kinetex EVO 5μm C18 30×2.1mm；勾配：移動相A－水中0.04%トリフルオロ酢酸、B－アセトニトリル中0.02%トリフルオロ酢酸；0.79分間かけて0～60%B、60%Bで0.4分間保持、0.01分間かけて0%B、0%Bで0.29分間保持；流量：1.5mL／分；UV検出220及び254

50

nm；質量検出MS範囲100～1000Da（ESI）；カラム温度：40℃。

【0403】

LCMS法30：機器：Shimadzu LC-20AD&MS 2020、ESI；カラム：Poroshell SB-C18 30mm×3.0mm、2.7μm；勾配：移動相A：水中0.04%トリフルオロ酢酸、B：アセトニトリル中0.02%トリフルオロ酢酸；0.69分間かけて5～95%B、95%Bで0.5分間、0.01分間かけて95～5%B、5%Bで0.29分間；流量：1.0mL/分；UV検出220及び254nm；質量検出MS範囲100～1000Da（ESI）；カラム温度：40℃。

【0404】

LCMS法31：機器：Agilent 1200&6120B、ESI；カラム：X Bridge RP18 50mm×2.1mm、5μm；勾配：移動相A：水中10mMのNH₄HCO₃、B：アセトニトリル；5%Bで0.4分間、3.0分間かけて5～95%B、95%Bで0.45分間、0.01分間かけて95～5%B、5%Bで0.64分間；流量：0.8mL/分；UV検出215nm及び254nm；質量検出MS範囲100～1000Da（ESI）；カラム温度：40℃。

【0405】

LCMS法32：機器：Shimadzu LC-20AB&MS 2010、ESI；カラム：Shim-Pack Scepter C18 33mm×3.0mm、3μm；勾配：移動相A：水中10mMのNH₄HCO₃、B：アセトニトリル；0%Bで0.01分間、0.79分間かけて0～60%B、60%Bで0.4分間、0.01分間かけて60～0%B、0%Bで0.29分間；流量：1.5mL/分；ダイオードアレイ検出；質量検出MS範囲100～1000Da（ESI）；カラム温度：40℃。

【0406】

LCMS法33：機器：Shimadzu LC-20AB&MS 2010、ESI；カラム：Shim-Pack Scepter C18 33mm×3.0mm、3μm；勾配：移動相A：水中10mMのNH₄HCO₃、B：アセトニトリル；5%Bで0.01分間、0.69分間かけて5～95%B、95%Bで0.46分間、0.34分間かけて95～5%B、5%Bで0.29分間；流量：1.5mL/分；ダイオードアレイ検出；質量検出MS範囲100～1000Da（ESI）；カラム温度：40℃。

【0407】

LCMS法34：機器：Shimadzu LC-20AB&MS 2010、ESI；カラム：Luna-C18 50mm×2.0mm、5μm；勾配：移動相A：水中0.04%トリフルオロ酢酸、B：アセトニトリル中0.02%トリフルオロ酢酸；5%Bで0.01分間、2.99分間かけて5～95%B、95%Bで0.50分間、0.01分間かけて95～5%B、5%Bで0.79分間；流量：1.0mL/分；ダイオードアレイ検出；質量検出MS範囲100～1000Da（ESI）；カラム温度：40℃。

【0408】

LCMS法35：機器：Shimadzu LC-20AD&MS 2020、ESI；カラム：X Bridge C18 50mm×2.1mm、5μm；勾配：移動相A：水中10mMのNH₄COOCH₃、B：アセトニトリル；5%Bで0.01分間、0.69分間かけて5～95%B、95%Bで0.45分間、0.01分間かけて95～5%B、5%Bで0.34分間；流量：1.5mL/分；UV検出220及び254nm；質量検出MS範囲100～1000Da（ESI）；カラム温度：40℃。

【0409】

LCMS法36：機器：Agilent 1200&G6110A、ESI；カラム：X bridge Shield RPC18 50mm×2.1, 5μm；勾配：移動相A：水中10mMのNH₄HCO₃、B：アセトニトリル；3.00分間かけて5～95%B、95%Bで0.50分間、0.01分間かけて95～5%B、5%Bで0.80分間；流量：1.0mL/分；ダイオードアレイ検出；質量検出MS範囲100～1000

Da (ESI) ; カラム温度 : 40 °C。

【0410】

LCMS法37: 機器: Agilent 1260 & 6120、ESI; カラム: Xbridge Shield RP18 50mm×2.1mm、5 μm; 勾配: 移動相A: 水中10mMのNH₄HCO₃、B: アセトニトリル; 5% Bで0.4分間、3分間かけて5~90% B、0.45分間かけて90~95% B、0.01分間かけて95~5% B、5% Bで0.64分間; 流量: 0.8mL/分; UV検出215nm及び254nm; 質量検出MS範囲100~1000Da (ESI) ; カラム温度: 40 °C。

【0411】

LCMS法38: 機器: Shimadzu LC-20AD&MS 2020、ESI; カラム: XBridge C18 50mm×2.1mm、5 μm; 勾配: 移動相A: 水中10mMのNH₄HCO₃、B: アセトニトリル; 2.49分間かけて0~60% B、60% Bで0.50分間、0.01分間かけて60~0% B、0% Bで0.49分間; 流量: 1.0mL/分で0.01~3.00分間及び1.2mL/分で3.01~3.50分間; UV検出220及び254nm; 質量検出MS範囲50~2000Da (ESI) ; カラム温度: 40 °C。

10

【0412】

SFC法

SFC法1: 機器: PDAを備えたWaters UPCC; Chiralpak AD-3、50×4.6mm I.D.、3 μm; 勾配: 移動相A-CO₂、B-IPA (0.1% IPA m、v/v) ; 5% Bで0.2分間; 1.0分間かけて5~50% B、50% Bで1.0分間、0.4分間かけて50~5% B、5% Bで0.4分間; 流量: 3.4mL/分; カラム温度: 35 °C

20

【0413】

SFC法2: 機器: PDAを備えたWaters UPCC; Chiralcel OJ-3、50×4.6mm I.D.、3 μm; 勾配: 移動相A-CO₂、B-ACN (0.1% IPA m、v/v) ; 5% Bで0.2分間; 1.0分間かけて5~50% B、50% Bで1.0分間、0.4分間かけて50~5% B、5% Bで0.4分間; 流量: 3.4mL/分; カラム温度: 35 °C

【0414】

SFC法3: 機器: PDAを備えたWaters UPCC; Chiralpak OD-3、150×4.6mm I.D.、3 μm; 勾配: 移動相A-CO₂、B-EtOH (0.1% IPA m、v/v) ; 10% Bで0.5分間; 3.0分間かけて10~50% B、50% Bで1.0分間、0.5分間かけて50~10% B、流量: 2.5mL/分; カラム温度: 35 °C

30

【0415】

SFC法4: 機器: SQ Detector 2を備えたWaters UPCC; Chiralpak AD-3、50×4.6mm I.D.、3 μm; 勾配: 移動相A-CO₂、B-EtOH (0.1% IPA m、v/v) ; 5% Bで0.2分間; 1.0分間かけて5~50% B、50% Bで1.0分間、0.4分間かけて50~5% B、5% Bで0.4分間; 流量: 3.4mL/分; カラム温度: 35 °C

40

【0416】

SFC法5: 機器: PDAを備えたWaters UPCC; Lux Cellulose-2、100×4.6mm I.D.、3 μm; 勾配: 移動相A-CO₂、B-ACN (0.1% IPA m、v/v) ; 5% Bで0.2分間; 1.0分間かけて5~50% B、50% Bで1.0分間、0.4分間かけて50~5% B、5% Bで0.4分間; 流量: 4mL/分; カラム温度: 35 °C

【0417】

SFC法6: 機器: PDAを備えたWaters UPCC; Chiralpak IH、50×4.6mm I.D.、3 μm; 勾配: 移動相A-CO₂、B-ACN (0.

50

1% IPAm、v/v) ; 10% Bで0.2分間 ; 2.2分間かけて10~50% B、1.6分間かけて50~10% B、流量 : 3.4 mL / 分 ; カラム温度 : 35℃

【0418】

SFC法7 : 機器 : PDAを備えたWaters UPCC ; (S, S)-WHELK-O1、50×4.6mm I.D.、3.5μm ; 勾配 : 移動相A-CO₂、B-ACN (0.1% IPAm、v/v) ; 5% Bで0.2分間 ; 1.0分間かけて5~50% B、50% Bで1.0分間、0.4分間かけて50~5% B、流量 : 3.4 mL / 分 ; カラム温度 : 35℃

【0419】

SFC法8 : 機器 : PDAを備えたWaters UPCC ; Chiralpak IG-3、100×4.6mm I.D.、3μm ; 勾配 : 移動相A-CO₂、B-IPA (0.1% IPAm、v/v) ; 5% Bで0.2分間 ; 1.0分間かけて5~50% B、50% Bで1.0分間、0.4分間かけて50~5% B、流量 : 3.4 mL / 分 ; カラム温度 : 35℃

【0420】

SFC法9 : 機器 : PDAを備えたWaters UPCC ; Chiralpak IH-3、100×4.6mm I.D.、3μm ; 勾配 : 移動相A-CO₂、B-IPA (0.1% IPAm、v/v) ; 10% Bで0.2分間 ; 2.2分間かけて10~50% B、1.6分間かけて50~10% B、流量 : 3.4 mL / 分 ; カラム温度 : 35℃

【0421】

SFC法10 : 機器 : PDAを備えたWaters UPCC ; Lux Cellulose-2、50×4.6mm I.D.、3μm ; 勾配 : 移動相A-CO₂、B-EtOH (0.1% IPAm、v/v) ; 5% Bで0.2分間 ; 1.0分間かけて5~50% B、50% Bで1.0分間、0.4分間かけて50~5% B、5% Bで0.4分間 ; 流量 : 4 mL / 分 ; カラム温度 : 35℃

【0422】

SFC法11 : 機器 : PDAを備えたWaters UPCC ; Chiralcel OD-3、150×4.6mm I.D.、3μm ; 勾配 : 移動相A-CO₂、B-IPA (0.1% IPAm、v/v) ; 10% Bで0.5分間 ; 3.0分間かけて10~50% B、50% Bで1.0分間、0.5分間かけて50~10% B、流量 : 2.5 mL / 分 ; カラム温度 : 35℃。

【0423】

SFC法12 : 機器 : PDAを備えたWaters UPCC ; Chiralcel IG-3、100×4.6mm I.D.、3μm ; 勾配 : 移動相A-CO₂、B-EtOH (0.1% IPAm、v/v) ; 10% Bで0.2分間 ; 2.2分間かけて10~50% B、50% Bで1.0分間、0.6分間かけて50~10% B、流量 : 3.4 mL / 分 ; カラム温度 : 35℃。

【0424】

SFC法13 : 機器 : PDAを備えたWaters UPCC ; Chiralpak IH-3、100×4.6mm I.D.、3μm ; 勾配 : 移動相A-CO₂、B-ACN (0.1% IPAm、v/v) ; 10% Bで0.2分間 ; 2.2分間かけて10~50% B、50% Bで1.0分間、0.6分間かけて50~10% B、流量 : 3.4 mL / 分 ; カラム温度 : 35℃

【0425】

SFC法14 : 機器 : PDAを備えたWaters UPCC ; Chiralpak AD-3、150×4.6mm I.D.、3μm ; 勾配 : 移動相A-CO₂、B-EtOH (0.1% IPAm、v/v) ; 10% Bで0.2分間 ; 2.2分間かけて10~50% B、1.6分間かけて50~10% B ; 流量 : 2.5 mL / 分 ; カラム温度 : 35℃

【0426】

SFC法15 : 機器 : PDAを備えたWaters UPCC ; Chiralpak

10

20

30

40

50

AD-3、50×4.6mm I.D.、3μm；勾配：移動相A-CO₂、B-EtOH（0.1%IPAm、v/v）；5%Bで0.2分間；1.0分間かけて5～50%B、50%Bで1.0分間、0.4分間かけて50～5%B、5%Bで0.4分間；流量：3.4mL/分；カラム温度：35℃

【0427】

SFC法16：機器：QDAを備えたWaters UPCC；Chiralpak OD-3、150×4.6mm I.D.、3μm；勾配：移動相A-CO₂、B-EtOH（0.1%IPAm、v/v）；10%Bで0.5分間；3.0分間かけて10～50%B、50%Bで1.0分間、0.5分間かけて50～10%B、流量：2.5mL/分；カラム温度：35℃

10

【0428】

SFC法17：機器：PDAを備えたWaters UPCC；(S,S)-WHEELK-O1、50×4.6mm I.D.、3.5μm；勾配：移動相A-CO₂、B-IPA（0.1%IPAm、v/v）；5%Bで0.2分間；1.0分間かけて5～50%B、50%Bで1.0分間、0.4分間かけて50～5%B、5%Bで0.4分間；流量：3.4mL/分；カラム温度：35℃

【0429】

SFC法18：機器：PDAを備えたWaters UPCC；Chiralpak IG-3、100×4.6mm I.D.、3μm；勾配：移動相A-CO₂、B-IPA（0.1%IPAm、v/v）；10%Bで0.2分間；2.2分間かけて10～50%B、50%Bで1.0分間、0.6分間かけて50～10%B；流量：3.4mL/分；カラム温度：35℃

20

【0430】

SFC法19：機器：PDAを備えたWaters UPCC；Chiralpak IG-3、100×4.6mm I.D.、3μm；勾配：移動相A-CO₂、B-IPA（0.1%IPAm、v/v）；5%Bで3.2分間；3.0分間かけて5～40%B、40%Bで3.0分間、0.4分間かけて40～5%B、5%Bで0.40分間；流量：3.4mL/分；カラム温度：35℃

【0431】

SFC法20：機器：SQ Detectorを備えたWaters UPCC；Lux Cellulose-2、50×4.6mm I.D.、3μm；勾配：移動相A-CO₂、B-MeOH（0.1%IPAm、v/v）；5%Bで3.2分間；3.0分間かけて5～40%B、40%Bで3.0分間、0.4分間かけて40～5%B、5%Bで0.4分間；流量：4mL/分；カラム温度：35℃

30

【0432】

SFC法21：機器：PDAを備えたWaters UPCC；Chiralpak IG-3、50×4.6mm I.D.、3μm；勾配：移動相A-CO₂、B-EtOH（0.1%IPAm、v/v）；5%Bで0.2分間；1.0分間かけて5～50%B、50%Bで1.0分間、0.4分間かけて50～5%B、5%Bで0.4分間；流量：3.4mL/分；カラム温度：35℃

40

【0433】

SFC法22：機器：PDAを備えたWaters UPCC；カラム：Chiralpak AD-3、150×4.6mm、I.D.、3μm；移動相A：CO₂、移動相B：IPA（0.1%IPAm）；40%B：定組成溶離；流量：2.5mL/分；カラム温度：35℃。

【0434】

SFC法23：機器：PDAを備えたWaters UPCC；カラム：Chiralpak AD-3、50×4.6mm I.D.、3μm；移動相A：CO₂、移動相B：MeOH（0.1%IPAm、v/v）；勾配：5%Bで0.2分間、1.0分間かけて5～50%B、50%Bで2.2分間、0.40分間かけて50～5%B、5%Bで3

50

． 00 分間；流量：3．4 mL／分；カラム温度：35℃。

【0435】

SFC法24：機器：SQ Detectorを備えたWaters UPCC；カラム：(S，S)－WHEELK－O1、50×4．6mm I．D．、3．5μm；移動相A：CO₂、移動相B：EtOH (0．1% IPAm、v／v)；勾配：5% Bで0．2分間、1．0分間かけて5～50% B、50% Bで2．20分間、0．40分間で50～5% B、5% Bで3．0分間；流量：3．4 mL／分；カラム温度：35℃。

【0436】

SFC法25：機器：QDa Detectorを備えたWaters UPCC；カラム：Chiralpak IG－3、50×4．6mm I．D．、3μm；移動相A：CO₂、移動相B：IPA (0．1% IPAm、v／v)；勾配 5% Bで0．20分間、1．00分間かけて5～50% B、50% Bで2．20分間、0．40分間かけて50～5% B、5% Bで3．00分間；流量：3．4 mL／分；カラム温度：35℃。

10

【0437】

SFC法26：機器：QDAを備えたWaters UPCC；カラム：(S，S)－WHEELK－O1，50×4．6mm I．D．、3．5μm；移動相A：CO₂、移動相B：IPA (0．1% IPAm、v／v)；勾配：5% Bで0．20分間、1．00分間かけて5～50% B、50% Bで2．20分間、0．40分間かけて50～5% B、5% Bで3．00分間；流量：4．0 mL／分；カラム温度：35℃。

20

【0438】

SFC法27：機器：PDAを備えたWaters UPCC；カラム：Chiralpak AD－3、50×4．6mm I．D．、3μm；移動相A：CO₂、移動相B：IPA (0．1% IPAm、v／v)；勾配：5% Bで0．20分間、1．00分間かけて5～50% B、50% Bで2．20分間、0．40分間かけて50～5% B、5% Bで3．00分間；流量：3．4 mL／分、カラム温度：35℃。

【0439】

SFC法28：機器：PDAを備えたWaters UPCC；カラム：Chiralpak AD－3、150×4．6mm、I．D．、3μm；移動相A：CO₂、移動相B：IPA (0．1% IPAm)；定組成溶離、50% B；流量：2．5 mL／分；カラム温度：35℃。

30

【0440】

SFC法29：機器：SQ Detectorを備えたWaters UPCC；カラム：Lux Cellulose－2、50×4．6mm I．D．、3μm；移動相A：CO₂、移動相B：MeOH (0．1% IPAm、v／v)；勾配：5% Bで0．20分間、1．00分間かけて5～50% B、50% Bで2．20分間、0．40分間かけて50～5% B、5% Bで3．00分間；流量：3．4 mL／分；カラム温度：35℃。

【0441】

SFC法30：機器：PDAを備えたWaters UPCC カラム：Chiralcel OJ－3、50×4．6mm I．D．、3μm；移動相A：CO₂、移動相B：EtOH (0．1% IPAm、v／v)；勾配：5% Bで0．20分間、1．00分間かけて5～50% B、50% Bで2．20分間、0．40分間かけて50～5% B、5% Bで3．00分間；流量：3．4 mL／分；カラム温度：35℃。

40

【0442】

SFC法31：機器：PDAを備えたWaters UPCC；カラム：Chiralcel OD－3、50×4．6mm I．D．、3μm；移動相A：CO₂、移動相B：IPA (0．1% IPAm、v／v)；50% Bで定組成溶離；流量：4．0 mL／分；カラム温度：35℃。

【0443】

SFC法32：機器：PDAを備えたWaters UPCC；カラム：Chiralpak OJ－3、150×4．6mm、I．D．、3μm；移動相A：CO₂、移動相

50

B : EtOH (0.1% IPAm) ; 勾配 : 5% Bで0.20分間、1.00分間かけて5~40% B、1.00分間かけて40~60% B、0.40分間かけて60~5% B、5% Bで3.00分間 ; 流量 : 2.5 mL / 分 ; カラム温度 : 35℃。

【0444】

SFC法33 : 機器 : PDAを備えたWaters UPCC ; カラム : Chiralpak OJ-3、150×4.6mm I.D.、3μm ; 移動相A : CO₂、移動相B : IPA (0.1% IPAm、v/v) ; 勾配 10% Bで0.50分間、3.00分間かけて10~50% B、50% Bで1.00分間、0.50分間かけて50~10% B ; 流量 : 2.5 mL / 分 ; カラム温度 : 35℃。

【0445】

SFC法34 : 機器 : PDAを備えたWaters UPCC ; カラム : Chiralpak OJ-3、150×4.6mm I.D.、3μm ; 移動相A : CO₂、移動相B : MeOH (0.1% IPAm、v/v) ; 勾配 10% Bで0.50分間、3.00分間かけて10~50% B、50% Bで1.00分間、0.50分間かけて50~10% B ; 流量 : 2.5 mL / 分 ; カラム温度 : 35℃。

【0446】

SFC法35 : PDAを備えたWaters UPCC ; カラム : Chiralpak AD-3、150×4.6mm I.D.、3μm ; 移動相A : CO₂、移動相B : IPA (0.1% IPAm、v/v) ; 勾配 10% Bで0.50分間、3.00分間かけて10~50% B、50% Bで1.00分間、0.50分間かけて50~10% B ; 流量 : 2.5 mL / 分 ; カラム温度 : 35℃。

【0447】

SFC法36 : 機器 : PDAを備えたWaters UPCC ; カラム : Chiralpak IC-3、50×4.6mm I.D.、3μm ; 移動相A : CO₂、移動相B : MeOH (0.1% IPAm、v/v) ; 勾配 : 5% Bで0.20分間、1.00分間かけて5~50% B、50% Bで1.00分間、0.40分間かけて50~5% B、5% Bで0.40分間 ; 流量 : 3.4 mL / 分 ; カラム温度 : 35℃。

【0448】

SFC法37 : 機器 : SQ Detector 2を備えたWaters UPCC ; カラム : Chiralcel OJ-3、50×4.6mm I.D.、3μm ; 移動相A : CO₂、移動相B : ACN (0.1% IPAm、v/v) ; 5% Bで0.20分間、1.00分間かけて5~50% B、50% Bで2.20分間、0.40分間かけて50~5% B、5% Bで3.00分間 ; 流量 : 3.4 mL / 分 ; カラム温度 : 35℃。

【0449】

SFC法38 : 機器 : PDAを備えたWaters UPCC ; カラム : Chiralpak IC-3、50×4.6mm I.D.、3μm ; 移動相A : CO₂、移動相B : IPA (0.1% IPAm、v/v) ; 5% Bで0.20分間、1.00分間かけて5~50% B、50% Bで1.00分間、0.40分間かけて50~5% B、5% Bで0.4分間 ; 流量 : 3.4 mL / 分 ; カラム温度 : 35℃。

【0450】

SFC法39 : 機器 : QDAを備えたWaters UPCC ; カラム : WK、100×4.6mm I.D.、3μm ; 移動相A : CO₂、移動相B : EtOH (0.1% IPAm、v/v) ; 10% Bで0.20分間、2.20分間かけて10~50% B、50% Bで1.00分間、0.60分間かけて50~10% B ; 流量 : 3.4 mL / 分 ; カラム温度 : 35℃。

【0451】

SFC法40 : 機器 : PDAを備えたWaters UPCC ; カラム : (S, S)-WHELK-O1、50×4.6mm I.D.、3.5μm ; 移動相A : CO₂、移動相B : EtOH (0.1% IPAm、v/v) ; 5% Bで0.20分間、1.00分間かけて5~50% B、50% Bで1.00分間、0.40分間かけて50~5% B、5% B

10

20

30

40

50

で 0.4 分間；流量：3.4 mL / 分；カラム温度：35℃。

【0452】

SFC 法 41：機器：PDA を備えた Waters UPCC；カラム：Chiralpak IF-3、50×4.6 mm I.D.、3 μm；移動相 A：CO₂、移動相 B：EtOH (0.1% IPAm、v/v)；5% B で 0.20 分間、1.00 分間かけて 5~50% B、50% B で 1.00 分間、0.40 分間かけて 50~5% B、5% B で 0.4 分間；流量：3.4 mL / 分；カラム温度：35℃。

【0453】

SFC 法 42：機器：PDA を備えた Waters UPCC；カラム：Chiralpak AS-3、50×4.6 mm I.D.、3 μm；移動相 A：CO₂、移動相 B：EtOH (0.1% IPAm、v/v)；5% B で 0.20 分間、1.00 分間かけて 5~50% B、50% B で 1.00 分間、0.40 分間かけて 50~5% B、5% B で 0.4 分間；流量：3.4 mL / 分；カラム温度：35℃。

【0454】

SFC 法 43：機器：PDA を備えた Waters UPCC；カラム：Chiralpak IG-3、100×4.6 mm I.D.、3 μm；移動相 A：CO₂、移動相 B：EtOH (0.1% IPAm、v/v)；10% B で 0.20 分間、2.20 分間かけて 10~50% B、50% B で 1.00 分間、0.60 分間かけて 50~10% B；流量：3.4 mL / 分；カラム温度：35℃。

【0455】

SFC 法 44：機器：SQ Detector 2 を備えた Waters UPCC；カラム：Chiralpak AS-3、50×4.6 mm I.D.、3 μm；移動相 A：CO₂、移動相 B：MeOH (0.1% IPAm、v/v)；5% B で 0.20 分間、1.00 分間かけて 5~50% B、50% B で 1.00 分間、0.40 分間かけて 50~5% B、5% B で 0.4 分間；流量：3.4 mL / 分；カラム温度：35℃。

【0456】

SFC 法 45：機器：PDA を備えた Waters UPCC；Chiralpak OD-3、150×4.6 mm I.D.、3 μm；勾配：移動相 A-CO₂、B-IPAm (0.1% IPAm、v/v)；定組成溶離；50% B で 4.0 分間；流量：2.5 mL / 分；カラム温度：35℃。

【0457】

SFC 法 46：機器：PDA を備えた Waters UPCC；カラム：Chiralcel OD-3、150×4.6 mm I.D.、3 μm；移動相 A：CO₂、移動相 B：ACN (0.1% IPAm、v/v)；勾配 10% B で 0.50 分間、3.00 分間かけて 10~50% B、50% B で 1.00 分間、0.50 分間かけて 50~10% B；流量：2.5 mL / 分；カラム温度：35℃。

【0458】

SFC 法 47：機器：PDA を備えた Waters UPCC；カラム：Chiralcel OD-3、150×4.6 mm I.D.、3 μm；勾配：移動相 A-CO₂、B-ACN (0.1% IPAm、v/v)；10% B で 0.2 分間；2.2 分間かけて 10~50% B、50% B で 1.0 分間、0.6 分間かけて 50~10% B、流量：3.4 mL / 分；カラム温度：35℃。

【0459】

XRPD 法

粉末 X 線回折 (XRPD) パターンは、反射配置で Bruker Advance D8 を使用して得た。粉末は、ゼロバックグラウンド Si フラット試料ホルダーを用いて分析した。放射線は、Cu Kα (λ = 1.5418 Å) であった。パターンは、2° ~ 40° 2θ で測定した。

試料の量：5 ~ 10 mg

試料ホルダー：ゼロバックグラウンド Si フラット試料ホルダー

10

20

30

40

50

【 0 4 6 0 】

【 表 1 】

XRPD パラメーター

機器	Bruker D8 Advance
検出器	LYNXEYE(1D モード)、開放角: 2.948°、走査モード: 連続走査
放射線	CuK α (0.15418 nm)
モノクロメータ	ニッケルフィルター
X 線発生器出力	40 kV, 40 mA
ゴニオメーター半径	280mm
ステップサイズ	0.0164°(2 θ 値)
ステップあたり時間	ステップあたり 0.3 秒
走査範囲	2°~40°(2 θ 値)
走査時間	約 768 秒
スリット	一次:固定照射試料サイズ 10mm; 二次:開放角 2.2°、 軸方向ソーラー: 2.5°

10

【 0 4 6 1 】

20

立体化学の割り当て

R-異性体の検証は、下記の SARS-CoV-2 メインプロテアーゼタンパク質を用いた結晶化によって得た。R-異性体は、より活性の高い異性体であることが観察された（実施例 11 を参照）。従って、別段の指示がない限り、下記の実施例のより活性の高い異性体が、(R) として割り当てられた。更に、cis/trans 配置が起こり得る実施例の場合、cis 及び trans の確認は 2D NMR によって得た。

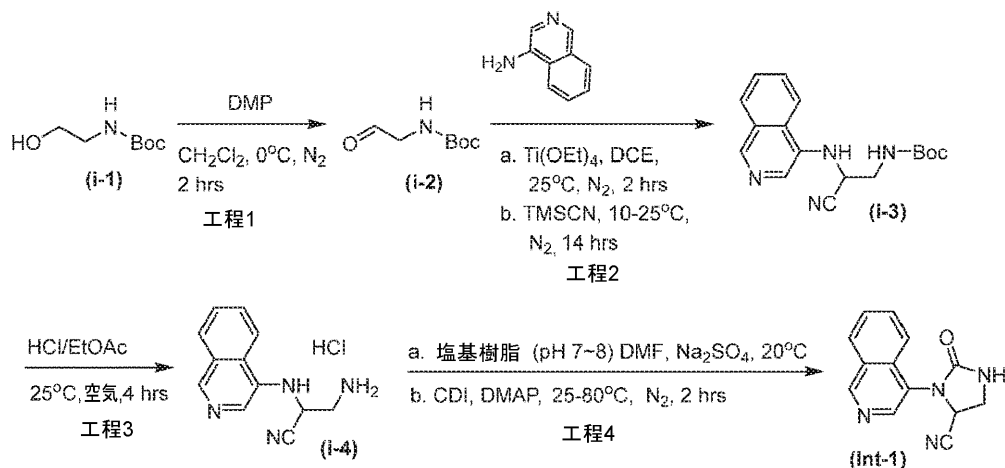
【 0 4 6 2 】

中間体の合成

3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（Int-1）の合成

30

【 化 3 5 】



40

工程 1 : N₂ 流下及び 0℃ で、CH₂Cl₂ (680 mL) 中の tert-ブチル (2-ヒドロキシエチル) カルバメート (i-1) (50.0 g、310 mmol、1.0 当量) の溶液に DMP (138.2 g、325 mmol、1.05 当量) を一度に添加した。反応混合物を 0℃ で 2 時間攪拌した。飽和 NaHCO₃/Na₂S₂O₃ 水溶液 (1 :

50

1、3 L) で混合物をクエンチし、25℃で30分間攪拌した。水層を有機物質から分離し、TBME (1 L×3) で抽出した。合わせた有機溶液を、H₂O (1 L) 及びブライン (500 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル／EtOAc = 5／1～1／1) によって精製してtert-ブチル (2-オキソエチル) カルバメート (i-2) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.65 (s, 1H), 4.10–4.04 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

【0463】

工程2: 25℃のN₂下において、DCE (1 L) 中のtert-ブチル (2-オキソエチル) カルバメート (i-2) (55.0 g、345 mmol、1.0 当量) の混合物に、イソキノリン-4-アミン (40.0 g、277 mmol、0.8 当量) 及びTi(OEt)₄ (209.2 g、918 mmol、2.0 当量) を添加した。溶液を、25℃のN₂下で2時間攪拌した。TMSCN (136.5 g、1375 mmol、3.0 当量) を、10℃で反応物に添加した。続いて溶液を、25℃のN₂下で14時間攪拌し、それから反応物をH₂O (2 L) でクエンチして濾過した。濾過ケーキをCH₂Cl₂ (500 mL×5) で洗浄した。続いて、濾液をCH₂Cl₂ (500 mL×2) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル／酢酸エチル = 5／1～1／1) によって精製して、tert-ブチル (2-シアノ-2-(イソキノリン-4-イルアミノ) エチル) カルバメート (i-3) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.81 (s, 1H), 7.97–7.92 (m, 2H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (ddd, J = 1.3, 7.0, 8.3 Hz, 1H), 7.65–7.59 (m, 1H), 6.16–6.07 (m, 1H), 6.12 (br d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.48 (br s, 1H), 4.52 (dt, J = 3.5, 6.2 Hz, 1H), 3.94 (ddd, J = 3.2, 6.5, 14.9 Hz, 1H), 3.85–3.75 (m, 1H), 1.51 (s, 9H)。

【0464】

工程3: tert-ブチル (2-シアノ-2-(イソキノリン-4-イルアミノ) エチル) カルバメート (i-3) (50.0 g、160 mmol、1.0 当量) の混合物に、25℃でHCl/EtOAc (4 M、500 mL) を添加し、混合物を4時間攪拌した。混合物を濃縮して、3-アミノ-2-(イソキノリン-4-イルアミノ) プロパンニトリル塩酸塩 (i-4) を得た。LCMS (方法35): t_R = 0.53分、[M+1]⁺ 213.2。

【0465】

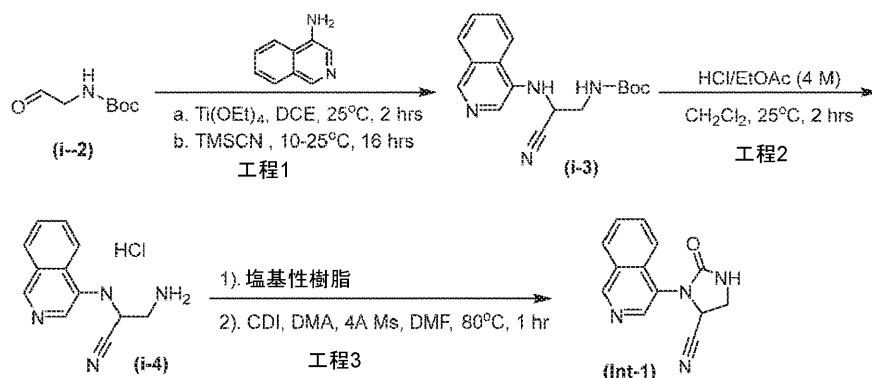
工程4: 3-アミノ-2-(イソキノリン-4-イルアミノ) プロパンニトリル塩酸塩 (i-4) (45.0 g、212 mmol、1.0 当量) をDMF (200 mL) に溶解し、塩基性樹脂 (Amberlyst (登録商標) A-21) でpH = 7～8に塩基性化した。Na₂SO₄ (50 g) を混合物に添加した。混合物を濾過し、濾過ケーキをDMF (100 mL×2) で洗浄した。合わせた濾液を乾燥させ、濾過して、溶液を得た。この溶液に、25℃でCDI (68.7 g、424 mmol、2.0 当量)、DMAP (2.5 g、21.2 mmol、0.1 当量) 及び4 Å分子篩 (25 g) を添加した。混合物を、80℃のN₂下で2時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル／酢酸エチル = 5／1～1／1) によって精製して、粗生成物を得た。粗生成物をMeOH (50 mL) によって粉碎して、3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (Int-1) を得た。LCMS (方法1): t_R = 0.76、[M+1]⁺ 239.1。¹H NMR: (400 MHz, CD₃OD) δ = 9.31 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.91 (ddd, J = 1.1, 7.0, 8.4 Hz, 1H), 7.82–7.75 (m, 1H), 5.39 (dd, J = 4.2, 9.1 Hz, 1H), 4.13 (t,

$J = 9.4 \text{ Hz}$, 1 H), 3.90 (dd , $J = 4.3, 9.8 \text{ Hz}$, 1 H).

【0466】

3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (Int-1) の代替的合成

【化36】



10

工程1：25℃の N_2 下において、DCE (300 mL) 中のtert-ブチル(2-オキソエチル)カルバメート (i-2) (20.0 g、125.64 mmol、1.0当量) の溶液に、イソキノリン-4-アミン (18.1 g、125.64 mmol、1.0当量) 及び $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (57.32 g、251.28 mmol、2.0当量) を添加した。溶液を、25℃の N_2 下で2時間攪拌した。TMSCN (37.40 g、376.92 mmol、3.0当量) を、10℃で反応物に添加した。続いて溶液を、25℃の N_2 下で16時間攪拌し、それから反応物を H_2O (800 mL) でクエンチして濾過した。濾過ケーキを CH_2Cl_2 (500 mL $\times$ 5) で洗浄した。続いて水層を CH_2Cl_2 で抽出し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (330 g、溶出液：60%酢酸エチル／石油エーテル、200 mL／分) によって精製して、tert-ブチル(2-シアノー-2-(イソキノリン-4-イルアミノ)エチル)カルバメート (i-3) を得た。 ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3 , 296 K) $\delta = 8.81$ (s, 1H), 7.98–7.93 (m, 2H), 7.89 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.71 (dt, $J = 1.1, 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.62 (dt, $J = 1.1, 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.13 (br d, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 1H), 5.40 (br t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.53 (dt, $J = 3.2, 6.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.01–3.90 (m, 1H), 3.85–3.76 (m, 1H), 1.51 (s, 9H).

20

30

【0467】

工程2： CH_2Cl_2 (30 mL) 中のtert-ブチル(2-シアノー-2-(イソキノリン-4-イルアミノ)エチル)カルバメート (i-3) (23.0 g、73.72 mmol、1.0当量) の混合物に、25℃でHCl/EtOAc (4 M、150 mL) を添加した。混合物を、25℃の N_2 下で2時間攪拌した。混合物を濃縮して、3-アミノ-2-(イソキノリン-4-イルアミノ)プロパンニトリル塩酸塩 (i-4) を得、これは更に精製することなく使用される。

40

【0468】

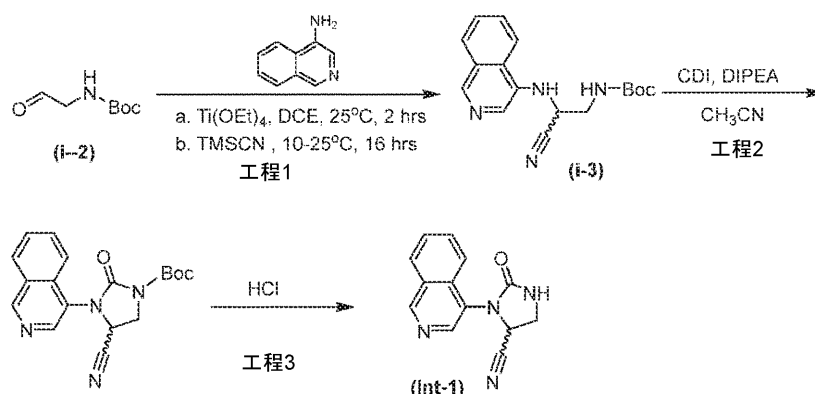
工程3：3-アミノ-2-(イソキノリン-4-イルアミノ)プロパンニトリル塩酸塩 (i-4) (37.0 g、粗製、149.19 mmol、1.0当量) をDMF (200 mL) に溶解し、塩基性樹脂で $\text{pH} = 7 \sim 8$ に塩基性化した。混合物を濾過し、濾過ケーキをDMF (30 mL $\times$ 4) で洗浄した。合わせた濾液を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して溶液を得た。この溶液に、25℃でCDI (48.3 g、298.38 mmol、2.0当量)、DMAP (1.8 g、14.92 mmol、0.1当量) 及び4 Å分子篩 (15 g) を添加した。混合物を、80℃の N_2 下で1時間攪拌し、続いて濾過した。濾液

50

を減圧下で濃縮して残渣を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（220 g、溶出液50～60% MeOH／酢酸エチル、200 mL／分）で精製して、粗生成物を得た。粗生成物をRP-MPLC（FA-MeOH）によって更に精製して、3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（Int-1）を得た。LCMS（方法29）： $t_R=0.51$ 分、 $[M+1]^+=239.1$ ^1H NMR（400 MHz, CD_3OD , 298 K） $\delta=9.31$ （s, 1H）, 8.54（s, 1H）, 8.23（d, $J=8.3$ Hz, 1H）, 8.04（d, $J=8.4$ Hz, 1H）, 7.91（dt, $J=1.0$, 7.7 Hz, 1H）, 7.78（dt, $J=1.0$, 7.7 Hz, 1H）, 5.38（dd, $J=4.2$, 9.1 Hz, 1H）, 4.12（t, $J=9.4$ Hz, 1H）, 3.90（dd, $J=4.1$, 9.8 Hz, 1H）。
【0469】

10

3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（Int-1）の代替的合成
【化37】



20

工程1：25℃の N_2 下において、DCE（300 mL）中のtert-ブチル（2-オキソエチル）カルバメート（i-2）（20.0 g、125.64 mmol、1.0当量）の溶液に、イソキノリン-4-アミン（18.1 g、125.64 mmol、1.0当量）及び $Ti(OEt)_4$ （57.32 g、251.28 mmol、2.0当量）を添加した。溶液を、25℃の N_2 下で2時間攪拌した。 $TMSCN$ （37.40 g、376.92 mmol、3.0当量）を、10℃で反応物に添加した。続いて溶液を、25℃の N_2 下で16時間攪拌し、それから反応物を H_2O （800 mL）でクエンチして濾過した。濾過ケーキを CH_2Cl_2 （500 mL×5）で洗浄した。続いて水層を CH_2Cl_2 で抽出し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（330 g、溶出液：60% 酢酸エチル／石油エーテル、200 mL／分）によって精製して、tert-ブチル（2-シアノ-2-（イソキノリン-4-イルアミノ）エチル）カルバメート（i-3）を得た。 ^1H NMR：（400 MHz, $CDCl_3$, 296 K） $\delta=8.81$ （s, 1H）, 7.98-7.93（m, 2H）, 7.89（d, $J=8.4$ Hz, 1H）, 7.71（dt, $J=1.1$, 7.6 Hz, 1H）, 7.62（dt, $J=1.1$, 7.6 Hz, 1H）, 6.13（br d, $J=5.7$ Hz, 1H）, 5.40（br t, $J=6.1$ Hz, 1H）, 4.53（dt, $J=3.2$, 6.1 Hz, 1H）, 4.01-3.90（m, 1H）, 3.85-3.76（m, 1H）, 1.51（s, 9H）。
【0470】

30

40

工程2：MeCN（173 mL）中のtert-ブチル（2-シアノ-2-（イソキノリン-4-イルアミノ）エチル）カルバメート（i-3）（23.0 g、73.6 mmol、1.0当量）の溶液に、25℃でDIPEA（25.4 g、196.5 mmol、2.67当量）及びCDI（31.9 g、196.5 mmol、2.67当量）を添加し、固形分が沈殿する間、混合物を25℃で16時間攪拌した。混合物を H_2O （200 mL

50

）に注ぎ込むと同時に固形分が沈殿し、15分間攪拌して濾過した。湿潤ケーキを減圧下で乾燥させて、tert-ブチル4-シアノ-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-1-カルボキシレートを得た。

【0471】

工程3：THF（100mL）中tert-ブチル4-シアノ-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-1-カルボキシレート（20.2g、59.7mmol、1.0当量）の溶液に、0～5℃で4.5N HCl水溶液（100mL）を滴下し、混合物を25℃に加温し、16時間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、1N NaOH水溶液を滴下してpHを8～9に調整すると同時に固形分が沈殿した。混合物を15分間攪拌し、濾過した。濾過ケーキをH₂O（100mL）で洗浄し、回収し、減圧下で乾燥させて3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（Int-1）とした。LCMS（方法29）：t_R=0.51分、[M+1]⁺=239.1。¹H NMR（400MHz, CD₃OD, 298K）δ=9.31（s, 1H）, 8.54（s, 1H）, 8.23（d, J=8.3Hz, 1H）, 8.04（d, J=8.4Hz, 1H）, 7.91（dt, J=1.0, 7.7Hz, 1H）, 7.78（dt, J=1.0, 7.7Hz, 1H）, 5.38（dd, J=4.2, 9.1Hz, 1H）, 4.12（t, J=9.4Hz, 1H）, 3.90（dd, J=4.1, 9.8Hz, 1H）。

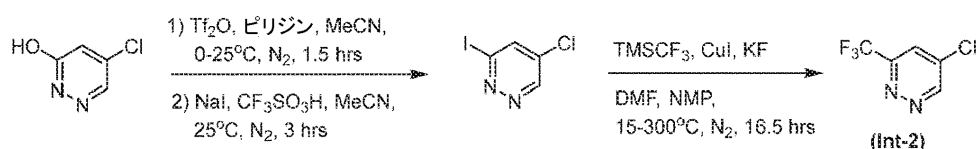
10

【0472】

5-クロロ-3-（トリフルオロメチル）ピリダジン（Int-2）の合成。

20

【化38】



工程1. MeCN（17mL）中の5-クロロピリダジン-3-オール（2.5g、19.23mmol、1.0当量）及びピリジン（1.8g、23.08mmol、1.2当量）の溶液に、0℃のN₂下でTf₂O（7.6g、26.92mmol、1.4当量）を添加した。溶液を、25℃で1.5時間攪拌した。続いてNaI（3.5g、23.08mmol、1.2当量）及びCF₃SO₃H（3.2g、21.15mmol、1.1当量）を25℃で混合物に添加し、溶液を、25℃で3時間攪拌した。反応混合物をH₂O（50mL）でクエンチし、1M NaOH水溶液でpH=10.0に調整した。Na₂CO₃飽和水溶液（50mL）及びNa₂S₂O₃飽和水溶液（150mL）を混合物に添加した。続いて混合物をEtOAc（250mL×2）で抽出した。合わせた有機層をブライン（250mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得た。粗製物をMPLC（石油エーテル／EtOAc=100%～0%）によって精製し、5-クロロ-3-ヨードピリダジンを得た。LCMS（方法15）：t_R=0.64分、[M+1]⁺=240.9。

30

【0473】

工程2. CuI（874mg、4.59mmol、1.1当量）及びKF（267mg、4.59mmol、1.1当量）を十分に混合し、混合物を減圧下において30分間300℃で加熱すると、緑がかった色が現れた。続いて混合物を15℃に冷却した。5-クロロ-3-ヨードピリダジン（1.0g、4.17mmol、1.0当量）、無水DMF（5mL）、NMP（5mL）及びTMSCF₃（3.0g、20.5mmol、5.0当量）を添加し、混合物を25℃で16時間激しく攪拌した。反応混合物を水（10mL）にゆっくりと注ぎ込み、CH₂Cl₂（10mL×2）で抽出した。合わせた有機層をブライン（10mL×2）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して5-クロロ-3-（トリフルオロメチル）ピリダジン（Int-2）を得た。LCMS（方法3

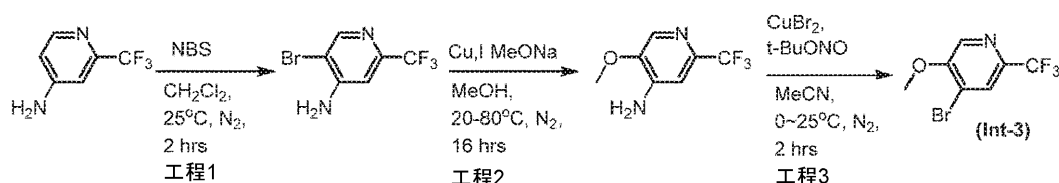
40

50

0) : $t_R = 1.39$ 分、 $[M+1]^+ 182.9$ 。

【0474】

4-ブロモ-5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (Int-3) の合成
【化39】



10

工程1. CH_2Cl_2 (25 mL) 中の2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-アミン (1.0 g、6.17 mmol、1.0 当量) の混合物に、25°Cの N_2 下でNBS (1.1 g、11.28 mmol、2.0 当量) を添加した。混合物を、25°Cの N_2 下で2時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) でクエンチし、 CH_2Cl_2 (25 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗製物をカラム (石油エーテル/ $\text{EtOAc} = 10/1 \sim 5/1$) によって精製して、5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-アミンを得た。

【0475】

工程2. MeOH (25 mL) 中の5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-アミン (2.5 g、15.32 mmol、1.0 当量) 及び CuI (2.1 g、15.32 mmol、1.0 当量) の混合物に20°Cで (2.2 g、15.32 mmol、1.0 当量) を添加した。混合物を80°Cの N_2 下で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、 EtOAc (30 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラム (石油エーテル/ $\text{EtOAc} = 4/1 \sim 3/1$) によって精製して、5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-アミンを得た。

【0476】

工程3. MeCN (10 mL) 中の5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-アミン (500 mg、2.60 mmol、1.0 当量) の混合物に、0°Cで CuBr_2 (1.2 g、5.20 mmol、2.0 当量) を添加した。混合物を、0°Cの N_2 下で0.5時間攪拌した。混合物に、0°Cの N_2 下で $t\text{-BuONO}$ (335 mg、2.86 mmol、1.1 当量) を添加した。混合物を、25°Cの N_2 下で2時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) 中でクエンチし、 EtOAc (15 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラム (石油エーテル/ $\text{EtOAc} = 10/1$) によって精製して、4-ブロモ-5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (Int-3) を得た。

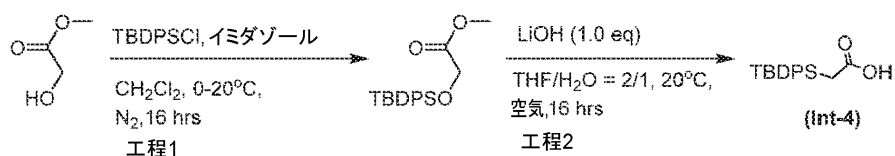
30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム- d) $\delta = 8.30$ (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 4.08 (s, 3H)。

40

【0477】

2-(tert-ブチルジフェニルシリル)酢酸 (Int-4) の合成
【化40】



50

工程1: CH_2Cl_2 (50 mL) 中のメチル 2-ヒドロキシアセテート (5.0 g、55.51 mmol、1.0 当量) の混合物に、20℃でイミダゾール (7.6 g、111.01 mmol、2.0 当量) を添加した。TBDPSCl (18.3 g、66.61 mmol、1.2 当量) を0℃で反応物に添加した。続いて反応物を、20℃の N_2 下で16時間攪拌した。反応物を H_2O (100 mL) でクエンチし、 CH_2Cl_2 (50 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をMPLC (溶出液: 酢酸エチル/石油エーテル = 4/1 ~ 7/3、80 mL/分) によって精製して、メチル 2-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)アセテートを得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.76–7.66 (m, 4 H), 7.49–7.35 (m, 6 H), 4.26 (s, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 1.11 (s, 9 H)

10

【0478】

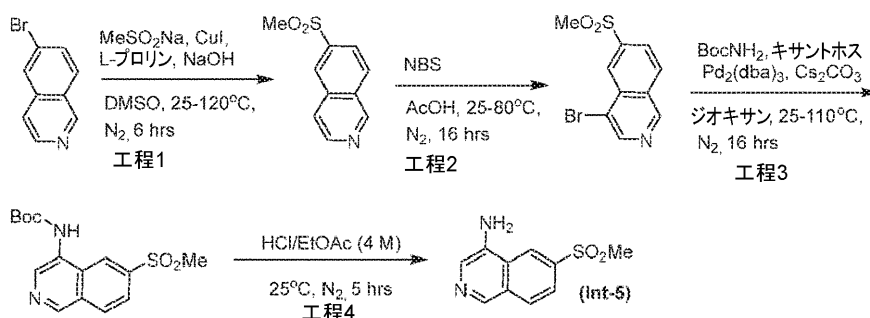
工程2: THF/ H_2O (60 mL) 中のメチル 2-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)アセテート (5.8 g、17.66 mmol、1.0 当量) の溶液に、20℃でLiOH. H_2O (737 mg、17.66 mmol、1.0 当量) を添加した。反応物を20℃で16時間攪拌した。反応物を濃縮し、 H_2O (20 mL) でクエンチし、HCl水溶液 (0.5 M) でpH 3~4に酸性化した。混合物をEtOAc (20 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をMPLC (溶出液: 酢酸エチル/石油エーテル = 3/17 ~ 1/4、80 mL/分) によって精製して、2-((tert-ブチルジフェニルシリル)酢酸 (Int-4) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.66 (dd, J = 1.3, 7.9 Hz, 4 H), 7.52–7.39 (m, 6 H), 4.24 (s, 2 H), 1.12 (s, 9 H)

20

【0479】

6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-アミン (Int-5) の合成

【化41】



30

工程1: DMSO (60 mL) 中の6-ブロモイソキノリン (5.0 g、24.03 mmol、1.0 当量) の混合物に、25℃で、 MeSO_2Na (6.1 g、60.08 mmol、2.5 当量)、CuI (915 mg、4.81 mmol、0.2 当量)、L-プロリン (830 mg、7.21 mmol、0.3 当量) 及びNaOH (288 mg、7.21 mmol、0.3 当量) を添加した。混合物を120℃で6時間攪拌した。混合物を100 mLの水でクエンチし、EtOAc (80 mL $\times$ 2) で抽出した。有機層をNaCl水溶液 (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗製物をカラム (石油エーテル/酢酸エチル = 100/1 ~ 1/1) で精製して、6-(メチルスルホニル)イソキノリンを得た。 ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 9.41 (s, 1 H), 8.72 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.19 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 8.06 (dd, J = 1.6, 8.7 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 3.15 (s, 3 H).

40

【0480】

50

工程2: AcOH (50 mL) 中の6-(メチルスルホニル)イソキノリン (3.5 g、16.89 mmol、1.0 当量) の混合物に、25℃でNBS (4.5 g、25.34 mmol、1.5 当量) を添加し、混合物を80℃で16時間攪拌した。混合物を氷水 (50 mL) で希釈し、0℃でNaHCO₃ 飽和水溶液によってpH=7に調整し、EtOAc (60 mL×2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (120 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗製物をカラム (石油エーテル/酢酸エチル=100/1~3/1) で精製して、4-ブロモ-6-(メチルスルホニル)イソキノリンを得た。

【0481】

工程3: ジオキサン (50 mL) 中の4-ブロモ-6-(メチルスルホニル)イソキノリン (4.0 g、13.94 mmol、1.0 当量) 及びBocNH₂ (3.3 g、27.88 mmol、2.0 当量) の混合物に、25℃のN₂下でPd₂(dba)₃ (570 mg、0.70 mmol、0.05 当量)、キサントホス (804 mg、1.39 mmol、0.1 当量) 及びCs₂CO₃ (13.6 g、41.82 mmol、3.0 当量) を添加し、混合物を120℃で16時間攪拌した。反応物をH₂O (50 mL) でクエンチし、EtOAc (80 mL×2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL×2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=100/1~1/1) によって精製して、tert-ブチル (6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イル) カルバメートを得た。

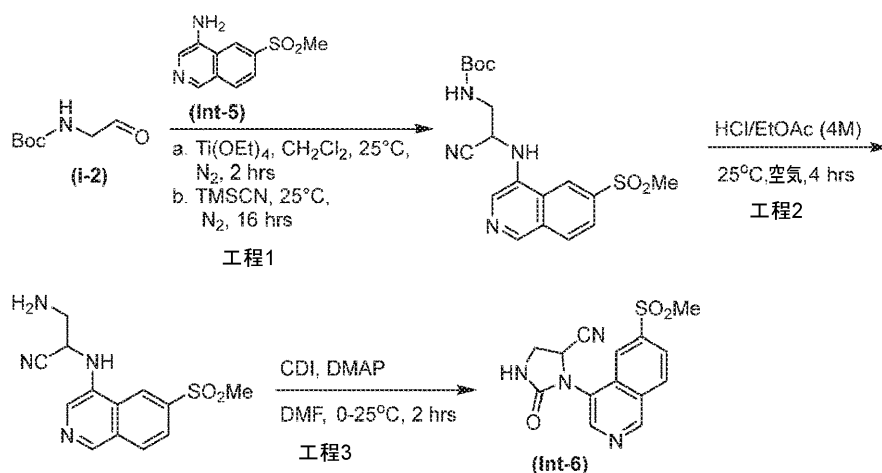
【0482】

工程4: HCl/EtOAc (50 mL、4 M) 中のtert-ブチル (6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イル) カルバメート (3.0 g、9.31 mmol、1.0 当量) の混合物を、25℃のN₂下で5時間攪拌した。混合物を氷水 (30 mL) で希釈し、0℃でNaHCO₃ 飽和水溶液によってpH=7に調整し、EtOAc (60 mL×2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=10/1~1/1) により精製して、6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-アミン (Int-5) を得た。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.79 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 1.6, 8.6 Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 3.31 (s, 3H)。

【0483】

3-(6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (Int-6) の合成

【化42】



10

20

30

40

50

工程 1: CH_2Cl_2 (90 mL) 中の *tert*-ブチル (2-オキソエチル) カルバメート (Int-2) (10.7 g、56.24 mmol、2.5 当量) の溶液に、25℃の N_2 下において、6-(メチルスルホニル) イソキノリン-4-アミン (Int-5)、(5.0 g、22.49 mmol、1.0 当量) 及び $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (10.3 g、44.98 mmol、2.0 当量) を添加し、混合物を 25℃で 2 時間攪拌した。続いて、25℃の N_2 下で TMSCN (6.7 g、67.47 mmol、3.0 当量) を添加し、混合物を 25℃で 14 時間攪拌した。反応物を H_2O (150 mL) でクエンチして濾過した。濾液を EtOAc (80 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL $\times$ 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 100/1 ~ 0/1) によって精製して、*tert*-ブチル (2-シアノ-2-((6-(メチルスルホニル) イソキノリン-4-イル) アミノ) エチル) カルバメートを得た。LCMS (方法 5): $t_R = 0.759$ 分、 $[\text{M}+1]^+ 391.1$ [0484]

10

工程 2: HCl/EtOAc (70 mL、4 M) 中の *tert*-ブチル (2-シアノ-2-((6-(メチルスルホニル) イソキノリン-4-イル) アミノ) エチル) カルバメート (5.8 g、14.85 mmol、1.0 当量) の溶液を、25℃で 4 時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を DMF (10 mL) で希釈し、アルカリ樹脂を用いて pH を 8 に調整した。溶液を濃縮して、3-アミノ-2-((6-(メチルスルホニル) イソキノリン-4-イル) アミノ) プロパンニトリルを得、これを更に精製することなしに使用した。

20

[0485]

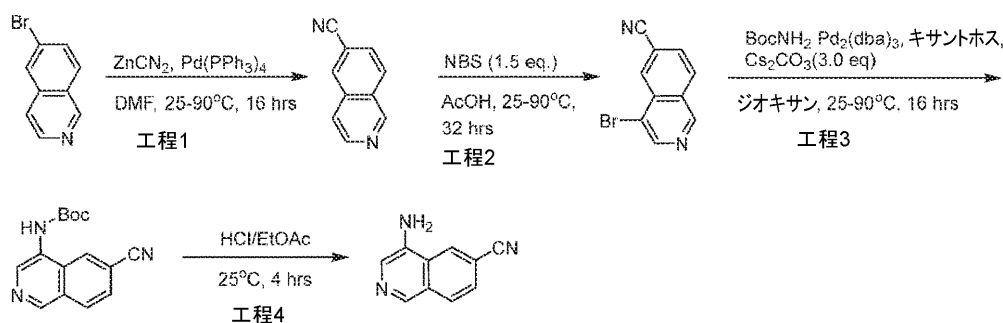
工程 3: 25℃の N_2 下において、DMF (30 mL) 中の 3-アミノ-2-((6-(メチルスルホニル) イソキノリン-4-イル) アミノ) プロパンニトリル (4.0 g、13.79 mmol、1.0 当量) の溶液に、CDI (4.5 g、27.58 mmol、2.0 当量) 及び DMAP (169 mg、1.38 mmol、0.1 当量) を添加し、混合物を 80℃で 1 時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 100/1 ~ 0/1) によって精製して、3-((6-(メチルスルホニル) イソキノリン-4-イル) -2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (Int-6) を得た。 ^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 9.54$ (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.22 (dd, $J = 1.6, 8.6$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 5.62 (dd, $J = 4.8, 8.9$ Hz, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.86 (dd, $J = 4.8, 9.6$ Hz, 1H), 3.35 (s, 3H)。

30

[0486]

4-アミノイソキノリン-6-カルボニトリル (Int-7) の合成

[化 4 3]



40

工程 1: DMF (50 mL) 中 6-ブロモイソキノリン (5.0 g、24.03 mmol、1.0 当量) の溶液に、25℃の N_2 下で ZnCN_2 (1.7 g、14.40 mmol

50

l、0.6当量)を、且つ25℃でPd(PPh₃)₄(1.4g、1.20mmol、0.05当量)を添加した。反応物を90℃で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液をH₂O(100mL)でクエンチし、酢酸エチル(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得、これをカラム(石油エーテル/EtOAc=100/1~1/1)によって精製して、イソキノリン-6-カルボニトリルを得た。¹H NMR:(400MHz, クロロホルム-d) δ=9.37(s, 1H), 8.69(d, J=5.6Hz, 1H), 8.24(s, 1H), 8.10(d, J=8.5Hz, 1H), 7.77(d, J=8.4Hz, 1H), 7.73(d, J=5.8Hz, 1H)。

【0487】

工程2: AcOH(50mL)中イソキノリン-6-カルボニトリル(4.7g、30.49mmol、1.0当量)の溶液に、25℃のN₂下でNBS(6.5g、36.58mmol、1.5当量)を添加し、反応物を90℃で32時間攪拌した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得、これをカラム(石油エーテル/EtOAc=100/1~1/1)によって精製して、4-ブロモイソキノリン-6-カルボニトリルを得た。¹H NMR:(400MHz, クロロホルム-d) δ=9.26(s, 1H), 8.85(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.11(d, J=8.4Hz, 1H), 7.83(dd, J=1.3, 8.4Hz, 1H)。

【0488】

工程3: ジオキサン(40mL)中の4-ブロモイソキノリン-6-カルボニトリル(4.0g、17.16mmol、1.0当量)及びBocNH₂(3.6g、34.32mmol、2.0当量)の溶液に、25℃のN₂下でPd₂(dba)₃(450mg、0.85mmol、0.05当量)、XantPhos(640mg、1.70mmol、0.1当量)及びCs₂CO₃(15.3g、51.48mmol、3.0当量)を添加し、混合物を90℃で16時間攪拌した。反応物をH₂O(50mL)でクエンチし、EtOAc(80mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー(SiO₂, 石油エーテル/酢酸エチル=100/1~3/1)によって精製して、生成物tert-ブチル(6-シアノイソキノリン-4-イル)カルバメートを得た。¹H NMR:(400MHz, クロロホルム-d) δ=9.19-9.08(m, 1H), 8.96(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.09(d, J=8.5Hz, 1H), 7.76(dd, J=1.3, 8.4Hz, 1H), 1.57(s, 9H)。

【0489】

工程4: HCl/EtOAc(5mL、4N)中のtert-ブチル(6-シアノイソキノリン-4-イル)カルバメート(500mg、1.86mmol、1.0当量)の混合物を、25℃で16時間攪拌した。混合物を氷水(1mL)で希釈し、0℃でNaHCO₃飽和水溶液によってpH=7に調整し、EtOAc(5mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し(5mL)、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、4-アミノイソキノリン-6-カルボニトリル(Int-7)を得た。LCMS(方法5): t_R=0.512分、[M+]⁺170.1。

【0490】

3-ヨード-2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン(Int-8)及び3-ヨード-1-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2(1H)-オン(Int-9)の合成

10

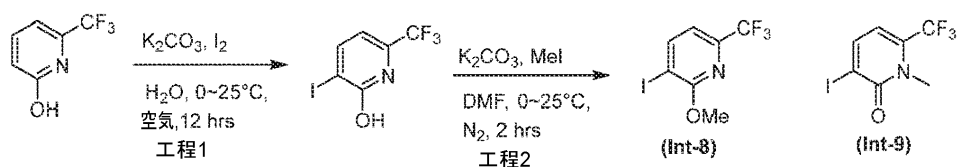
20

30

40

50

【化 4 4】



工程 1：H₂O（50 mL）中の K₂CO₃（5.1 g、36.79 mmol、3.0 当量）の混合物に、0℃で 6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-オール（2.0 g、12.26 mmol、1.0 当量）及び I₂（4.7 g、18.39 mmol、1.5 当量）を添加し、混合物を、25℃の N₂ 下で 12 時間攪拌した。反応混合物を H₂O（40 mL）でクエンチし、濾過し、濾液を EtOAc（50 mL×2）で抽出した。合わせた有機層をブライン（80 mL）で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc＝100／1～0／1）によって精製して、3-ヨード-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-オールを得た。¹H NMR：（400 MHz，クロロホルム-d）δ＝11.39（br s，1H），8.20（d，J＝7.4 Hz，1H），6.59（d，J＝7.4 Hz，1H）。

【0491】

工程 2：DMF（15 mL）中の 3-ヨード-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-オール（1.7 g、5.88 mmol、1.0 当量）の混合物に、K₂CO₃（1.6 g、11.76 mmol、2.0 当量）を 0℃で添加し、DMF（4 mL）中の MeI（1.3 g、8.82 mmol、1.5 当量）を 0℃で滴下し、混合物を 25℃の N₂ 下で 2 時間攪拌した。反応混合物を H₂O（50 mL）でクエンチし、濾過し、濾液を EtOAc（50 mL×2）で抽出した。合わせた有機層をブライン（80 mL）で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を MPLC（SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル＝10／1～0／1）によって精製して、3-ヨード-2-メトキシ-6-（トリフルオロメチル）ピリジン（Int-8）及び 3-ヨード-1-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2（1H）-オン（Int-9）を得た。

3-ヨード-2-メトキシ-6-（トリフルオロメチル）ピリジン（Int-8）：¹H NMR：（400 MHz，クロロホルム-d）δ＝8.18（d，J＝7.6 Hz，1H），7.02（d，J＝7.6 Hz，1H），4.05（d，J＝0.8 Hz，3H）。3-ヨード-1-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2（1H）-オン（Int-9）：¹H NMR：（400 MHz，クロロホルム-d）δ＝8.05（d，J＝7.5 Hz，1H），6.42（d，J＝7.5 Hz，1H），3.70（s，3H）。

【0492】

1-（アゼチジン-3-イル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル（Int-10）の合成

10

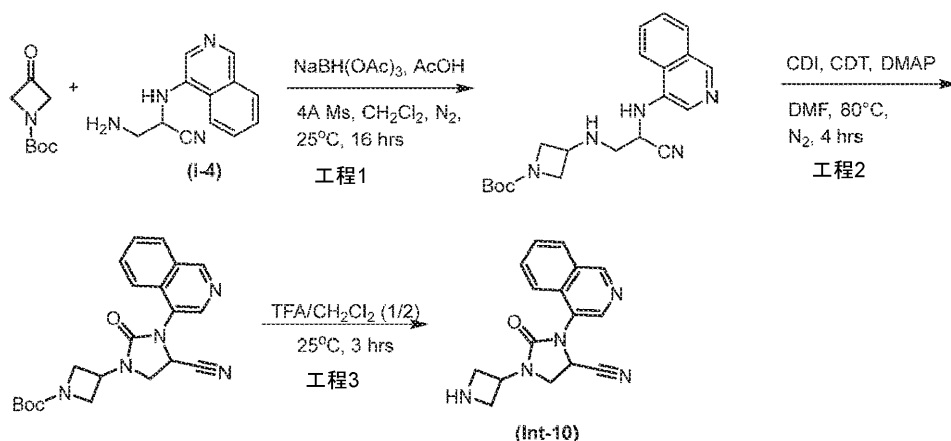
20

30

40

50

【化 4 5】



10

工程 1～2：tert-ブチル 3-（4-シアノ-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-1-イル）アゼチジン-1-カルボキシレートと、3-メチルシクロブタン-1-オンの代わりに tert-ブチル 3-オキソアゼチジン-1-カルボキシレートを使用して、実施例 120 と類似の方法で調製した。

20

【0493】

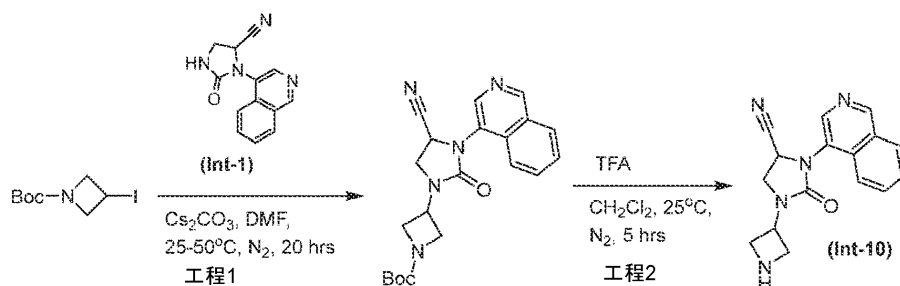
工程 3：CH₂Cl₂（24 mL）中の tert-ブチル 3-（4-シアノ-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-1-イル）アゼチジン-1-カルボキシレート（1.6 g、4.07 mmol、1.0 当量）の混合物に、25℃で TFA（12 mL）を添加した。続いて反応物を 25℃で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して残渣を得た。残渣を H₂O（10 mL）に溶解させ、凍結乾燥して、1-（アゼチジン-3-イル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（Int-10）を得た。LCMS（方法 18）：t_R=0.431 分、[M+1]⁺ 293.9。

【0494】

1-（アゼチジン-3-イル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（Int-10）の代替的合成

30

【化 4 6】



40

工程 1：DMF（5 mL）中の tert-ブチル 3-ヨードアゼチジン-1-カルボキシレート（1.2 g、4.15 mmol、3.0 当量）及び 3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（Int-1）（330 mg、1.39 mmol、1.0 当量）の混合物に、Cs₂CO₃（903 mg、2.77 mmol、2.0 当量）を 25℃で添加した。反応物を、50℃の N₂ 下で 20 時間攪拌した。反応混合物を水（30 mL）に注ぎ込み、EtOAc（10 mL×3）で抽出した。合わせた有機相をブライン（30 mL）で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／T

50

H F = 100 / 0 ~ 60 / 40) によって精製して、tert-ブチル 3-(4-シアノ-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートを得た。

【0495】

工程2: CH₂Cl₂ (2.5 mL) 中の tert-ブチル 3-(4-シアノ-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (260 mg、0.66 mmol、1.0 当量) の混合物に、25℃で TFA (1 mL) を添加した。続いて反応物を、25℃の N₂ 下で5時間攪拌した。反応混合物を濃縮して残渣を得、これを H₂O (5 mL)、ACN (2 mL) で溶解し、凍結乾燥して粗生成物を得た。粗生成物を分取 HPLC によって精製して (カラム: Waters Xbridge BEH C18 100 mm × 25 mm、5 μm; 液相: [A-H₂O 中 10 mM の NH₄HCO₃; B-ACN] B%: 5%-35%、10 分)、1-(アゼチジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (Int-10) を得た。LCMS (方法36): t_R = 1.150 分、[M+1]⁺ 294.2。¹H NMR: (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 9.32 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93-7.88 (m, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 5.39 (dd, J = 4.3, 9.0 Hz, 1H), 4.91-4.86 (m, 1H), 4.27 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.16-4.10 (m, 3H), 3.94-3.82 (m, 2H)。

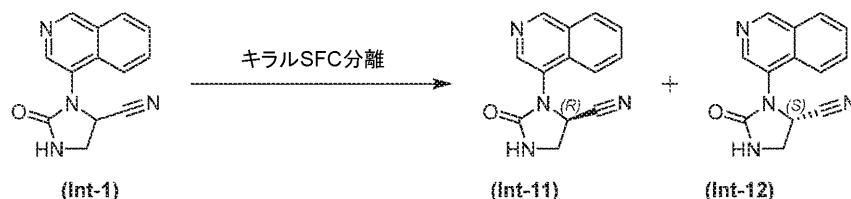
10

20

【0496】

(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (Int-11) 及び (S)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (Int-12) の合成

【化47】



30

3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (Int-1) (20 g、83.65 mmol、1.0 当量) をキラル SFC によって分離し (カラム: Chiralpak IH、250 mm × 50 mm、10 μm; 液相: [A-CO₂; B-ACN] B%: 60%-60%、20 分) t_{R1} = 1.333 分; t_{R2} = 2.762 分の2つのピークを得た。

ピーク1: (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (Int-11)。LCMS (方法32): t_R = 0.603 分、[M+1]⁺ 239.0。¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 9.32 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.91 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.83 (br t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.77-7.66 (m, 1H), 6.57 (br s, 1H), 5.00 (dd, J = 4.9, 9.0 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 4.8, 9.4 Hz, 1H)。SFC: 機器: PDA を備えた Waters UPC C; Chiralpak IH-3、100 mm × 4.6 mm, 3 μm; 勾配: 移動相 A-CO₂、B-IPA (0.1% IPA m、v/v); 60% A で 4.0 分間; 流量: 3.4 mL/分; カラム温度: 35℃: t_R = 1.323 分、99.9%。

40

ピーク2: (S)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (Int-12)。LCMS (方法32): t_R = 0.606 分、[M+

50

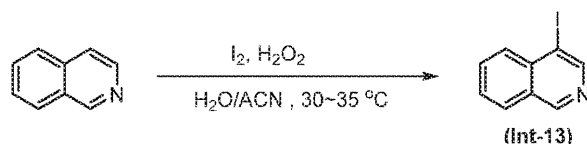
1] + 239.0. ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 9.33 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.97–7.88 (m, 1H), 7.87–7.80 (m, 1H), 7.75–7.68 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.00 (dd, J = 4.9, 9.0 Hz, 1H), 4.06 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 4.9, 9.5 Hz, 1H). SFC: 機器: PDAを備えた Waters UPCC; Chiralpak IH-3、100 mm × 4.6 mm, 3 μm ; 勾配: 移動相 A-CO₂、B-IPA (0.1% IPA m、v/v); 60% Aで4.0分間; 流量: 3.4 mL/分; カラム温度: 35°C: t_R = 2.658分、99.7%。

【0497】

10

4-ヨードイソキノリン (Int-13) の合成

【化48】



1 Lの反応容器にN₂雰囲気下で水 (100 mL)、アセトニトリル (50 mL)、イソキノリン (25 g、1.0当量) 及びヨウ素 (29.5 g、0.6当量) を添加した。H₂O₂ (65.8 g、3.0当量、水中30%) を、30~35°Cで2時間にわたり滴下した。反応混合物を30~35°Cで4~6時間攪拌した。続いて反応物を20~25°Cに冷却した。40%のNa₂SO₃水溶液 (160 mL) を添加して反応をクエンチし、続いて酢酸エチル (375 mL) を添加した。有機相を分離し、水 (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ (5 g) で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た (48.1 g)。粗生成物にn-ヘプタン (125 mL) を添加した。70~75°Cに加熱し、30分間攪拌した。60~65°Cに冷却し、この温度で1時間攪拌した。ゆっくりと0~5°Cに冷却し、0~5°Cで更に1時間攪拌した。濾過し、湿潤ケーキをn-ヘプタンですすぎ洗いした。湿潤ケーキを50°Cで16時間減圧下において乾燥させて、4-ヨードイソキノリン (Int-13) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.79 (ddd, 1H), 7.94 (m, 2H), 8.13 (d, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.28 (s, 1H). HRMS: C₉H₆IN [M+H]⁺ の計算値 255.9623、実測値 255.9605。

20

30

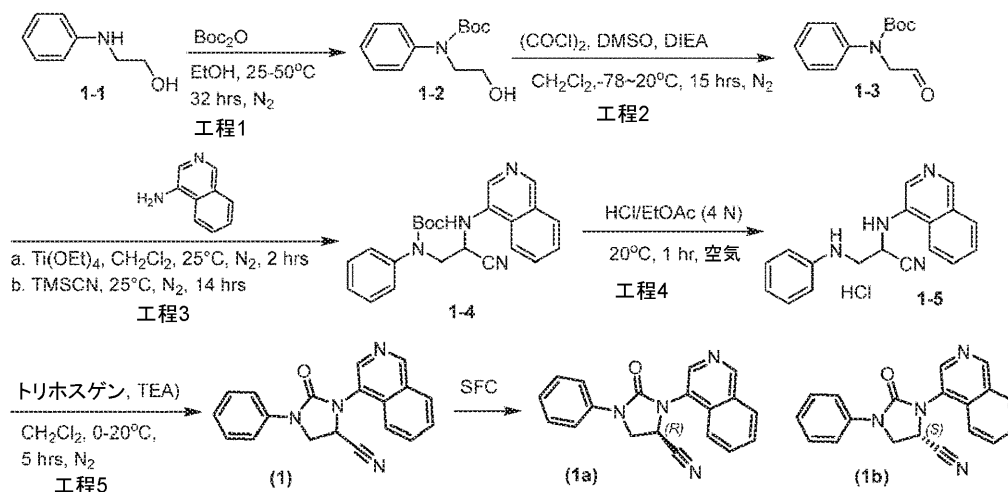
【0498】

実施例化合物の合成

実施例1: 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-フェニルイミダゾリジン-4-カルボニトリル (1)、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-フェニルイミダゾリジン-4-カルボニトリル (1a) 及び (S)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-フェニルイミダゾリジン-4-カルボニトリル (1b) の合成

40

【化 4 9】



10

20

30

40

50

工程 1 : EtOH (150 mL) 中の 2- (フェニルアミノ) エタン-1-オール (1-1) (12.5 g、91.12 mmol、1.0 当量) の混合物に、 25°C で Boc_2O (20.0 g、91.12 mmol、1.0 当量) を添加した。混合物を 50°C で 32 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これをカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 10/1 ~ 0/1) によって精製して、tert-ブチル (2-ヒドロキシエチル) (フェニル) カルバメート (1-2) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 7.37-7.30$ (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 3H), 3.82-3.74 (m, 4H), 2.84 (br s, 1H), 1.41 (s, 9H)。

【0499】

工程 2 : CH_2Cl_2 (540 mL) 中の $(\text{COCl})_2$ (12.0 g、63.21 mmol、1.0 当量) の溶液に、 -78°C の N_2 下で CH_2Cl_2 (30 mL) 中の DMSO (14.8 g、189.64 mmol、3.0 当量) の溶液を滴下した。反応溶液を -78°C で 0.5 時間攪拌した。 CH_2Cl_2 (30 mL) 中の tert-ブチル (2-ヒドロキシエチル) (フェニル) カルバメート (1-2) (3.1 g、13.1 mmol、1.0 当量) の溶液を、 -78°C の N_2 下で滴下した。溶液を -78°C で 0.5 時間攪拌した。 DIEA (52.2 mL) を -78°C の N_2 下で滴下した。続いて混合物を $-78 \sim -20^\circ\text{C}$ で 15 時間攪拌した。混合物を H_2O (400 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (300 mL $\times$ 2) で抽出した。有機層をブライン (300 mL) で洗浄し、濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/ EtOAc = 10/1 ~ 5/1) によって精製して、tert-ブチル (2-オキシエチル) (フェニル) カルバメート (1-3) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 9.79$ (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 3H), 4.40 (s, 2H), 1.51 (s, 9H)。

【0500】

工程 3 : CH_2Cl_2 (100 mL) 中の tert-ブチル (2-オキシエチル) (フェニル) カルバメート (1-3) (4.7 g、19.98 mmol、1.0 当量) の混合物に、 25°C で $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (9.1 g、39.96 mmol、2.0 当量) 及びイソキノリン-4-アミン (2.8 g、19.98 mmol、1.0 当量) を順に添加し、続いて混合物を 25°C で 2 時間攪拌した。 TMSCN (5.9 g、59.94 mmol、3.0 当量) を反応物に添加した。混合物を 25°C で 14 時間攪拌した。反応混合物を H_2O (500 mL) でクエンチし、 CH_2Cl_2 (300 mL $\times$ 2) で抽出し、合わせた有機層をブライン (300 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸

エチル＝10／1～0／1）によって精製して、tert-ブチル（2-シアノ-2-（イソキノリン-4-イルアミノ）エチル）（フェニル）カルバメート（1-4）を得た。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ ＝8.77（s，1H），7.90（d，J＝7.7 Hz，1H），7.86（s，1H），7.80（br s，1H），7.64（dt，J＝1.3，7.6 Hz，1H），7.60-7.54（m，1H），7.32-7.26（m，2H），7.25-7.19（m，1H），7.06（br d，J＝7.1 Hz，2H），5.93（br s，1H），4.76-4.58（m，1H），4.54-4.45（m，1H），3.94（br d，J＝13.7 Hz，1H），1.33（br s，9H）。

【0501】

工程4：EtOAc（300 mL）中4M HCl中のtert-ブチル（2-シアノ-2-（イソキノリン-4-イルアミノ）エチル）（フェニル）カルバメート（1-4）（7.0 g、18.02 mmol、1.0当量）の混合物を、20℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、70℃において5分間EtOH（50 mL）で粉碎した。得られた固形分を濾過し、EtOHですすぎ洗いし、回収して、2-（イソキノリン-4-イルアミノ）-3-（フェニルアミノ）プロパンニトリル塩酸塩（1-5）を得た。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆） δ ＝9.25（s，1H），8.83（br d，J＝8.6 Hz，1H），8.44（br d，J＝8.2 Hz，1H），8.21-8.07（m，3H），7.99（br t，J＝7.5 Hz，1H），7.55-7.39（m，1H），7.15-7.05（m，2H），6.76（br d，J＝7.8 Hz，2H），6.62（br t，J＝7.2 Hz，1H），5.19（br d，J＝6.7 Hz，1H），4.01-3.79（m，2H）。

【0502】

工程5：CH₂Cl₂（50 mL）中の2-（イソキノリン-4-イルアミノ）-3-（フェニルアミノ）プロパンニトリル塩酸塩（1-5）（3.5 g、10.78 mmol、1.0当量）の混合物に、0℃でTEA（5.4 g、53.90 mmol、5.0当量）及びトリホスゲン（3.2 g、10.78 mmol、1.0当量）を順に添加した。混合物を20℃で5時間攪拌した。反応混合物をH₂O（30 mL）でクエンチし、CH₂Cl₂（30 mL×2）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取HPLCによって精製し（カラム：Phenomenex Luna C18（250 mm×70 mm、15 μ m）；液相：[A-H₂O（0.1% FA）；B-ACN] B%：20%～50%、20分）、ラセミ体3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-フェニルイミダゾリジン-4-カルボニトリル（1）を得た。LCMS（方法1）：t_R＝2.08分、[M+1]⁺315.1。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ ＝9.35（s，1H），8.71（s，1H），8.13（d，J＝8.3 Hz，1H），7.95（br d，J＝8.4 Hz，1H），7.84（t，J＝7.6 Hz，1H），7.77-7.70（m，1H），7.60（d，J＝7.8 Hz，2H），7.44（t，J＝8.0 Hz，2H），7.23-7.17（m，1H），5.12（dd，J＝4.7，9.1 Hz，1H），4.54（t，J＝9.4 Hz，1H），4.41（dd，J＝4.8，9.6 Hz，1H）。

【0503】

ラセミ体をSFCにより分離して（カラム：DAICEL CHIRALPAK AD（250 mm×30 mm、10 μ m）；移動相：[Neu-IP]；B%：55%～55%、12分）、2つのピークを得た。

ピーク1：（R）-3-（ナフタレン-1-イル）-2-オキソ-1-フェニルイミダゾリジン-4-カルボニトリル（47a）

LCMS（方法3）：t_R＝2.67分、[M+1]⁺315.1。SFC（方法1）：t_R＝1.43分、ee%＝99.3%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ ＝9.34（s，1H），8.70（s，1H），8.11（d，J＝8.1 Hz

10

20

30

40

50

, 1 H), 7.93 (br d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.82 (dt, $J=1.1$, 7.7 Hz, 1 H), 7.75–7.67 (m, 1 H), 7.63–7.56 (m, 2 H), 7.47–7.40 (m, 2 H), 7.23–7.17 (m, 1 H), 5.09 (dd, $J=4.8$, 9.1 Hz, 1 H), 4.51 (t, $J=9.4$ Hz, 1 H), 4.37 (dd, $J=4.7$, 9.7 Hz, 1 H).

ピーク2: (S)-3-(ナフタレン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルイミダゾリジン-4-カルボニトリル (47b)

LCMS (方法3): $t_R=2.67$ 分、 $[M+1]^+ 315.1$ 。SFC (方法1): $t_R=1.73$ 分、 $ee\%=99.5\%$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta=9.34$ (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.11 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.94 (br d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.82 (dt, $J=1.1$, 7.7 Hz, 1 H), 7.76–7.67 (m, 1 H), 7.59 (d, $J=7.9$ Hz, 2 H), 7.47–7.38 (m, 2 H), 7.24–7.16 (m, 1 H), 5.10 (dd, $J=4.8$, 9.1 Hz, 1 H), 4.52 (t, $J=9.4$ Hz, 1 H), 4.38 (dd, $J=4.7$, 9.7 Hz, 1 H).

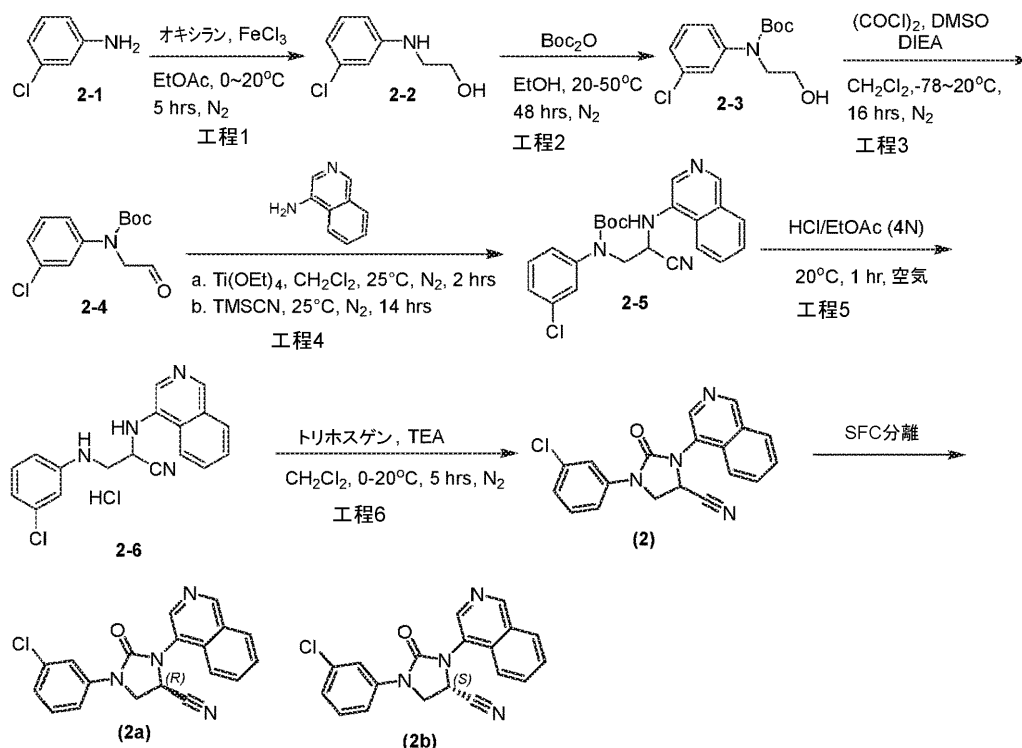
10

【0504】

実施例2: 1-(3-クロロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (2)、(R)-1-(3-クロロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (2a) 及び (R)-1-(3-クロロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (2b) の合成

20

【化50】



30

40

工程1: EtOAc (500 mL) 中の3-クロロアニリン (2-1) (12.5 g、91.12 mmol、1.0 当量) の混合物に、0°CでFeCl₃ (625 mg、3.88 mmol、0.04 当量) を添加した。オキシラン (10.8 g、244.96 mmol、2.5 当量) を0°Cで滴下し、混合物を20°Cで5時間攪拌した。反応混合物をH₂O (500 mL) でクエンチし、EtOAc (300 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (300 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃

50

縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル＝10／1～0／1) により精製して、2-((3-クロロフェニル) アミノ) エタン-1-オール (2-2) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ = 7.08 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.72–6.67 (m, 1H), 6.63 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.55–6.49 (m, 1H), 3.86–3.80 (m, 2H), 3.32–3.24 (m, 2H), 2.97 (br s, 1H).

【0505】

工程2: EtOH (200 mL) 中の2-((3-クロロフェニル) アミノ) エタン-1-オール (2-2) (15.5 g、90.31 mmol、1.0 当量) の混合物に、20℃で Boc_2O (19.7 g、90.31 mmol、1.0 当量) を添加した。混合物を50℃で48時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これをカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル＝10／1～0／1) によって精製して、tert-ブチル (3-クロロフェニル) (2-ヒドロキシエチル) カルバメート (2-3) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ = 7.34–7.29 (m, 2H), 7.28–7.23 (m, 1H), 7.18 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.88–3.79 (m, 4H), 1.49 (s, 9H).

【0506】

工程3: CH_2Cl_2 (540 mL) 中の $(\text{COCl})_2$ (10.5 g、82.80 mmol、1.5 当量) の溶液に、-78℃で CH_2Cl_2 (30 mL) 中の DMSO (13.0 g、165.60 mmol、3.0 当量) を滴下した。反応溶液を-78℃で0.5時間攪拌した。 CH_2Cl_2 (30 mL) 中の tert-ブチル (3-クロロフェニル) (2-ヒドロキシエチル) カルバメート (2-3) (15.0 g、55.20 mmol、1.0 当量) を-78℃で滴下した。溶液を-78℃で0.5時間攪拌した。続いて DIEA (45.5 mL) を-78℃で添加し、混合物を20℃まで加温し、20℃で15時間攪拌した。混合物を H_2O (150 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (200 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して (石油エーテル／EtOAc＝10／1～5／1)、tert-ブチル (3-クロロフェニル) (2-オキシエチル) カルバメート (2-4) を得た。 ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム- d) δ = 9.70 (s, 1H), 7.30–7.24 (m, 2H), 7.22–7.18 (m, 1H), 7.14 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.38–4.28 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

【0507】

工程4: CH_2Cl_2 (100 mL) 中の tert-ブチル (3-クロロフェニル) (2-オキシエチル) カルバメート (2-4) (6.0 g、22.24 mmol、1.0 当量) の混合物に25℃でイソキノリン-4-アミン (3.2 g、22.24 mmol、1.0 当量) 及び $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (10.1 g、44.48 mmol、2.0 当量) を順に添加した。混合物を25℃で2時間攪拌した。TMSCN (6.6 g、66.72 mmol、3.0 当量) を添加し、混合物を25℃で14時間攪拌した。反応混合物を H_2O (500 mL) でクエンチし、 CH_2Cl_2 (300 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (300 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル＝10／1～0／1) によって精製して、tert-ブチル (3-クロロフェニル) (2-シアノ-2-(イソキノリン-4-イルアミノ) エチル) カルバメート (2-5) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ = 8.85 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.83 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.74–7.68 (m, 1H), 7.67–7.61 (m, 1H), 7.29–7.27 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.03 (br d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.78 (br s, 1H), 4.71–4.62 (m, 1H), 4.60–4.52 (m, 1H), 4.04 (br d, J = 11.4 Hz, 1H).

), 1.42 (s, 9H).

【0508】

工程5: EtOAc (100mL) 中4M HCl中のtert-ブチル(3-クロロフェニル)(2-シアノ-2-(イソキノリン-4-イルアミノ)エチル)カルバメート(2-5)(8.0g、18.90mmol、1.0当量)の混合物を、20℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これを70℃において5分間EtOH(60mL)で粉碎した。得られた固形分を濾過し、EtOHですすぎ洗いし、回収し、乾燥させて、3-((3-クロロフェニル)アミノ)-2-(イソキノリン-4-イルアミノ)プロパンニトリル塩酸塩(2-6)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ=9.25 (s, 1H), 8.77 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.45 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.19-8.07 (m, 3H), 8.03-7.97 (m, 1H), 7.08 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.77 (t, J=2.0Hz, 1H), 6.67 (dd, J=1.5, 8.3Hz, 1H), 6.57 (dd, J=1.3, 7.9Hz, 1H), 5.17 (q, J=7.1Hz, 1H), 3.98-3.80 (m, 2H).

10

【0509】

工程6: CH₂Cl₂ (40mL) 中の3-((3-クロロフェニル)アミノ)-2-(イソキノリン-4-イルアミノ)プロパンニトリル塩酸塩(2-6)(4.0g、12.39mmol、1.0当量)の混合物に0℃でTEA(6.3g、61.96mmol、5.0当量)及びトリホスゲン(3.6g、12.39mmol、1.0当量)を順に添加した。混合物を20℃で5時間攪拌した。反応混合物をH₂O(30mL)でクエンチし、CH₂Cl₂(30mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取HPLCによって精製し(カラム: Phenomenex Luna C18(250×70mm、15μm); 液相: [A-H₂O(0.1%FA); B-ACN] B%: 30%~60%、20分)、ラセミ体1-(3-クロロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(2)を得た。ラセミ体をSFCにより分割して(カラム: DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm、10μm); 移動相: 0.1%NH₃H₂O IPA; B%: 55%~55%、13分)、エナンチオマー1及びエナンチオマー2を得た。

20

30

ラセミ体1-(3-クロロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(2)

LCMS(方法1): t_R=2.32分、[M+1]⁺349.0。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ=9.35 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.13 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.95 (br d, J=8.4Hz, 1H), 7.84 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.60 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.44 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.23-7.17 (m, 1H), 5.12 (dd, J=4.7, 9.1Hz, 1H), 4.54 (t, J=9.4Hz, 1H), 4.41 (dd, J=4.8, 9.6Hz, 1H).

エナンチオマー1: (R)-1-(3-クロロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(2a)

40

LCMS(方法3): t_R=2.50分、[M+1]⁺349.0。SFC(方法1): t_R=1.42分、ee%=99.5%。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ=9.37 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.17 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.02-7.94 (m, 1H), 7.90 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.66 (t, J=2.0Hz, 1H), 7.49 (dd, J=1.6, 8.3Hz, 1H), 7.36 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.17 (dd, J=1.0, 7.9Hz, 1H), 5.28 (br d, J=4.4Hz, 1H), 4.56 (t, J=9.4Hz, 1H), 4.38 (dd, J=4.6, 9.6Hz, 1H).

50

エナンチオマー 2 : (S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (2b)

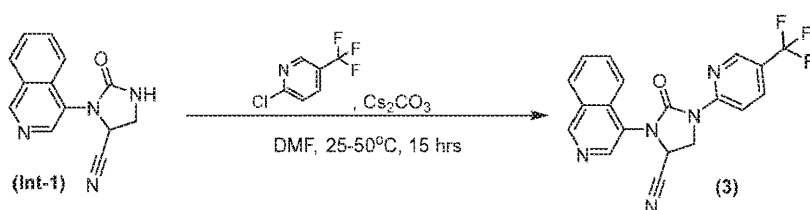
LCMS (方法 3) : $t_R = 2.54$ 分、 $[M+1]^+ 349.0$ 。SFC (方法 1) : $t_R = 1.65$ 分、 $ee\% = 99.8\%$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) $\delta = 9.36$ (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 1H), 7.66 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 1.5, 8.3$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.17 (dd, $J = 1.1, 7.9$ Hz, 1H), 5.23 (br dd, $J = 4.4, 8.9$ Hz, 1H), 4.55 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 4.6, 9.6$ Hz, 1H)。

10

【0510】

実施例 3 : 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (3) の合成

【化 5 1】



20

DMF (2 mL) 中の 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (Int-1) (100 mg、0.42 mmol、1.0 当量) の溶液に、25°C で 2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン (92 mg、0.50 mmol、1.2 当量) 及び Cs_2CO_3 (205 mg、4.24 mmol、3.0 当量) を添加した。溶液を 50°C の N_2 下で 15 時間攪拌した。続いて混合物を濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取 HPLC によって精製して (カラム : Waters Xbridge BEH C18 100 × 30 mm × 10 μ m ; 液相 : [A - H_2O 中 10 mM の NH_4HCO_3 ; B - ACN] B% : 35% ~ 55%、8 分) 、3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (3) を得た。LCMS (方法 3) : $t_R = 3.1$ 分、 $[M+1]^+ 384.1$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) $\delta = 9.38$ (s, 1H), 8.77 - 8.61 (m, 2H), 8.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 2.3, 8.9$ Hz, 1H), 7.92 - 7.80 (m, 2H), 7.78 - 7.71 (m, 1H), 5.12 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H)。

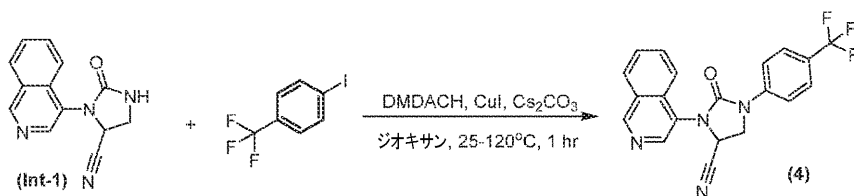
30

【0511】

実施例 4 : 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (4) の合成

40

【化 5 2】



ジオキサン (3 mL) 中の 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジ

50

ン-4-カルボニトリル (Int-1) (250mg、1.05mmol、1.0当量)、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼン (285mg、1.05mmol、1.0当量)、トランス-N, N'-ジメチル-1, 2-ジアミノシクロヘキサン (DMDACH、60mg、0.40mmol、0.4当量)、CuI (40mg、0.20mmol、0.2当量) 及び Cs₂CO₃ (585mg、2.10mmol、2.0当量) の混合物を、120℃の N₂ 下で1時間攪拌した。チオ尿素樹脂 (LS-2000、500mg) を添加し、反応混合物を20℃で2時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLCによって精製して (カラム: Phenomenex Luna C18 75mm×30mm×3μm; 液相: [A-FA/H₂O = 0.1% v/v; B-ACN] B%: 40%~70%、8分) 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (4) を得た。LCMS (方法1): t_R=2.47分、[M+1]⁺383.2。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=9.44 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.29 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.93-7.89 (m, 1H), 7.87-7.83 (m, 2H), 7.82-7.76 (m, 3H), 5.71 (dd, J=4.8, 9.4Hz, 1H), 4.68-4.59 (m, 1H), 4.53 (dd, J=4.8, 9.7Hz, 1H)。

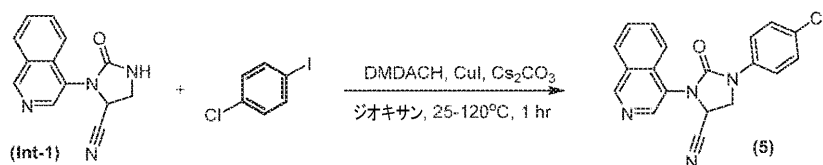
10

【0512】

実施例5: 1-(4-クロロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (5) の合成

20

【化53】



1-(4-クロロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (5) を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに4-ヨードクロロベンゼンを用いて、実施例4と類似の方法で調製した。得られた粗生成物を分取HPLCによって精製して (カラム: Phenomenex Luna C18 75mm×30mm×3μm; 液相: [A-FA/H₂O = 0.1% v/v; B-ACN] B%: 30%~60%、8分)、1-(4-クロロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (5) を得た。LCMS (方法1): t_R=2.32分、[M+1]⁺349.2。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=9.42 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.28 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.92-7.87 (m, 1H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.67 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.9Hz, 2H), 5.68 (dd, J=4.6, 9.3Hz, 1H), 4.60-4.53 (m, 1H), 4.46 (dd, J=4.7, 9.7Hz, 1H)。

30

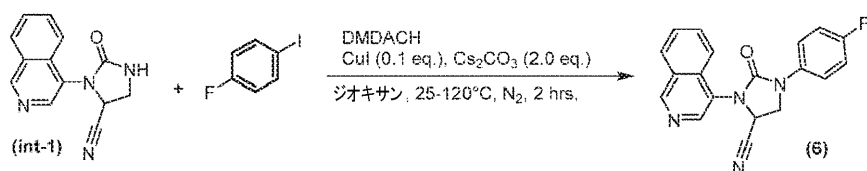
40

【0513】

実施例6: 1-(4-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (6) の合成

50

【化 5 4】

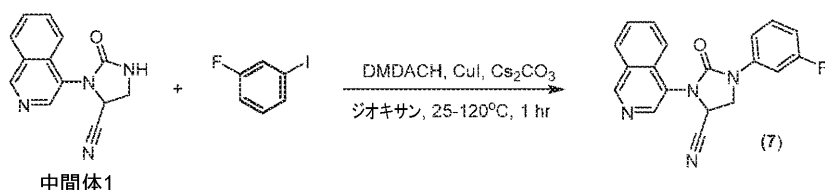


ラセミ体 1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (6) を、4-トリフルオロメチル - ヨードベンゼンの代わりに 4-ヨード - フルオロベンゼンを用いて、実施例 4 と類似の方法で調製した。得られた粗生成物を分取 HPLC によって精製して (カラム: Phenomenex Luna C18 75 mm × 30 mm × 3 μm; 液相: [A - FA / H₂O = 0.1 % v / v; B - ACN] B% : 15 % ~ 45 %、8 分)、1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (6) を得た。LCMS (方法 1) : t_R = 2.15 分、[M + 1]⁺ 384.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ = 9.42 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 5.67 (dd, J = 4.6, 9.2 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 4.7, 9.7 Hz, 1H)。

【0514】

実施例 7 : 1 - (3-フルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (7) の合成

【化 5 5】

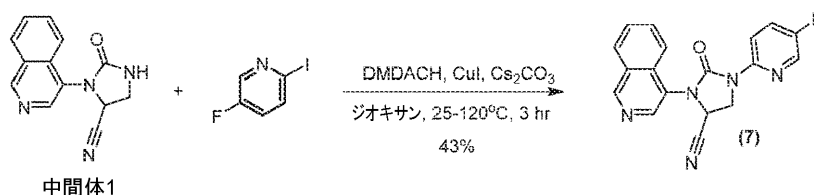


1 - (3-フルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (7) を、4-トリフルオロメチル - ヨードベンゼンの代わりに 3-ヨード - フルオロベンゼンを用いて、実施例 4 と類似の方法で調製した。得られた粗生成物を分取 HPLC によって精製して (カラム: Phenomenex Luna C18 200 mm × 40 mm × 10 μm; 液相: [A - H₂O (0.1 % HCOOH); B - ACN] B% : 10 % ~ 50 %、20 分)、1 - (3-フルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (7) を得た。LCMS (方法 2) : t_R = 2.82 分、[M + 1]⁺ 333.1。¹H NMR : (400 MHz, クロロホルム - d) δ = 9.35 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.95 - 7.86 (m, 1H), 7.83 (dt, J = 1.1, 7.6 Hz, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.50 (td, J = 2.3, 11.2 Hz, 1H), 7.39 (dt, J = 6.5, 8.3 Hz, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 1H), 5.11 (dd, J = 4.6, 9.3 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 4.7, 9.7 Hz, 1H)。

【0515】

実施例 8 : 1 - (5-フルオロピリジン - 2 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル)

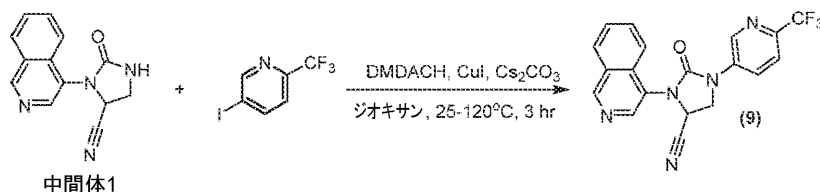
－ 2 － オキソイミダゾリジン－ 4 － カルボニトリル（ 8 ） の 合 成
【 化 5 6 】



1－（ 5－フルオロピリジン－ 2－イル）－ 3－（イソキノリン－ 4－イル）－ 2－オキソイミダゾリジン－ 4－カルボニトリル（ 8 ）を、 4－トリフルオロメチル－ヨードベンゼンの代わりに 5－フルオロ－ 2－ヨードピリジンを用いて、実施例 4 と類似の方法で調製した。得られた粗生成物を分取 HPLC によって精製して（カラム： Phenomenex C18 75 mm× 30 mm× 3 μm；液相： [A－H₂O（ 0.1 % HCOOH ）； B－ACN] B%： 20 %～ 50 %、 8 分））、 1－（ 5－フルオロピリジン－ 2－イル）－ 3－（イソキノリン－ 4－イル）－ 2－オキソイミダゾリジン－ 4－カルボニトリル（ 8 ）を得た。LCMS（方法 3）： t_R＝ 2.73 分、 [M+1]⁺ 334.0。 ¹H NMR：（ 400 MHz， クロロホルム－ d ） δ＝ 9.36（ s， 1 H）， 8.71（ s， 1 H）， 8.27（ dd， J＝ 3.9， 9.3 Hz， 1 H）， 8.23（ d， J＝ 3.0 Hz， 1 H）， 8.13（ d， J＝ 8.3 Hz， 1 H）， 7.95－ 7.87（ m， 1 H）， 7.87－ 7.80（ m， 1 H）， 7.76－ 7.70（ m， 1 H）， 7.49（ ddd， J＝ 3.0， 7.6， 9.3 Hz， 1 H）， 5.08（ dd， J＝ 5.1， 8.8 Hz， 1 H）， 4.73－ 4.62（ m， 2 H）。

【 0 5 1 6 】

実施例 9： 3－（イソキノリン－ 4－イル）－ 2－オキソ－ 1－（ 6－（トリフルオロメチル）ピリジン－ 3－イル）イミダゾリジン－ 4－カルボニトリル（ 9 ）の合成
【 化 5 7 】

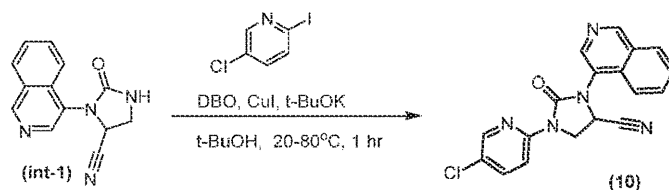


3－（イソキノリン－ 4－イル）－ 2－オキソ－ 1－（ 6－（トリフルオロメチル）ピリジン－ 3－イル）イミダゾリジン－ 4－カルボニトリル（ 9 ）を、 4－トリフルオロメチル－ヨードベンゼンの代わりに 5－ヨード－ 2－（トリフルオロメチル）ピリジンを用いて、実施例 4 と類似の方法で調製した。得られた粗生成物を分取 HPLC によって精製して（カラム： Phenomenex C18 75 mm× 30 mm× 3 μm；液相： [A－H₂O（ 0.1 % HCOOH ）； B－ACN] B%： 15 %～ 45 %、 8 分））、 3－（イソキノリン－ 4－イル）－ 2－オキソ－ 1－（ 6－（トリフルオロメチル）ピリジン－ 3－イル）イミダゾリジン－ 4－カルボニトリル（ 9 ）を得た。LCMS（方法 3）： t_R＝ 2.86 分、 [M+1]⁺ 384.1。 ¹H NMR：（ 400 MHz， クロロホルム－ d ） δ＝ 9.38（ s， 1 H）， 8.79（ d， J＝ 2.6 Hz， 1 H）， 8.71（ s， 1 H）， 8.42（ dd， J＝ 2.4， 8.7 Hz， 1 H）， 8.14（ d， J＝ 8.1 Hz， 1 H）， 7.92－ 7.82（ m， 2 H）， 7.81－ 7.69（ m， 2 H）， 5.18（ dd， J＝ 4.4， 9.1 Hz， 1 H）， 4.62（ t， J＝ 9.4 Hz， 1 H）， 4.49（ dd， J＝ 4.4， 9.6 Hz， 1 H）。

【 0 5 1 7 】

実施例 10： 1－（ 5－クロロピリジン－ 2－イル）－ 3－（イソキノリン－ 4－イル）

－２－オキソイミダゾリジン－４－カルボニトリル（１０）の合成
【化５８】



t-BuOH（２ｍＬ）中の３－（イソキノリン－４－イル）－２－オキソイミダゾリジン－４－カルボニトリル（Int-1）（１００ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、２０℃のN₂下で５－クロロ－２－ヨードピリジン（１００ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ、１．０当量）、DBO（４５ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ、０．４当量）、CuI（１ｍｇ、０．００４ｍｍｏｌ、０．０１当量）及びt-BuOK（９４ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加した。続いて、溶液を８０℃のN₂下で１時間攪拌した。チオ尿素樹脂（LS-2000、３００ｍｇ）を添加し、混合物を２５℃で２時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得、これを分取HPLCによって精製して（カラム：Phenomenex Luna C18 100mm×30mm×5μm；液相：[A-FA/H₂O=0.1%v/v；B-ACN] B%：25%～60%、8分）、１－（５－クロロピリジン－２－イル）－３－（イソキノリン－４－イル）－２－オキソイミダゾリジン－４－カルボニトリル（１０）を得た。LCMS（方法３）：t_R=2.93分、[M+1]⁺350.1。¹H NMR（４００MHz，クロロホルム-d）δ=9.36（s，1H），8.70（s，1H），8.33（dd，J=0.6，2.6Hz，1H），8.24（dd，J=0.6，8.9Hz，1H），8.13（d，J=8.2Hz，1H），7.95-7.88（m，1H），7.84（dt，J=1.2，7.6Hz，1H），7.76-7.72（m，1H），7.70（dd，J=2.6，9.0Hz，1H），5.09（dd，J=5.5，8.3Hz，1H），4.71-4.65（m，2H）。

10

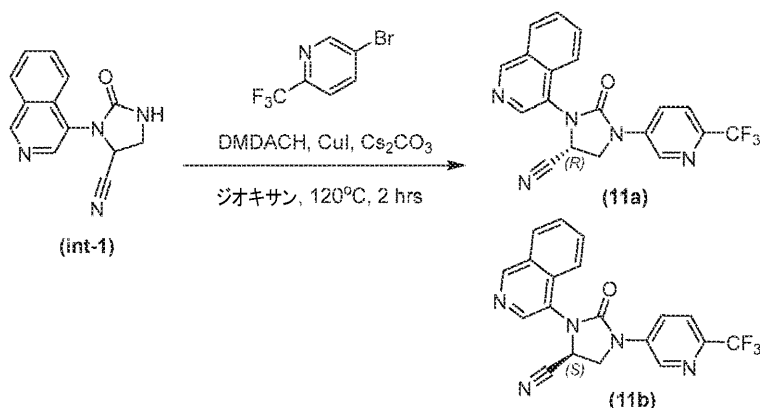
20

【０５１８】

実施例１１－１：（R）－３－（イソキノリン－４－イル）－２－オキソ－１－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）イミダゾリジン－４－カルボニトリル（１１a）及び（S）－３－（イソキノリン－４－イル）－２－オキソ－１－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）イミダゾリジン－４－カルボニトリル（１１b）の合成

30

【化５９】



40

ジオキサン（５０ｍＬ）中の３－（イソキノリン－４－イル）－２－オキソイミダゾリジン－４－カルボニトリル（Int-1）（３．５ｇ、１４．６９ｍｍｏｌ、１．０当量）、５－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（５．０ｇ、２２．０３ｍｍｏｌ

50

、1.5当量)、DMDACH(840mg、5.87mmol、0.4当量)、CuI(560mg、2.94mmol、0.2当量)、Cs₂CO₃(9.6g、29.38mmol、2.0当量)及び4 Å分子篩(1.0g)の混合物を、120℃のN₂下で2時間攪拌した。チオ尿素樹脂(LS-2000、4g)を添加し、混合物を25℃で2時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮して粗生成物を得、これに水(200mL)を添加し、続いて混合物をCH₂Cl₂(150mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをカラム(石油エーテル/EtOAc=1/2~1/3)によって精製して、ラセミ3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(9)を得た。ラセミ体をキラルSFCによって分割して(DAICEL CHIRALCEL OJ(250mm×50mm、10μm);液相:[0.1%NH₃H₂O EtOH]B%:35%~35%、20分)、2つのピークを得た。

10

ピーク1:ピーク1から得られた化合物を分取HPLCによって更に精製して(カラム:Agela DuraShell C18 250×70mm×10μm;液相:[A-H₂O(10mMのNH₄HCO₃);B-ACN]B%:30%~60%、20分);B-ACN]B%:10%~40%、20分)、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(11a)を得た。R-異性体の検証は、下記のSARSCoV-2メインプロテアーゼタンパク質を用いた結晶化によって得た。

20

LCMS(方法13):t_R=2.19分、[M+1]⁺384.0。SFC(方法2):t_R=1.17分、ee%=100.0%。¹H NMR:(400MHz,CDCl₃)δ=9.38(s,1H),8.80(d,J=2.4Hz,1H),8.74(s,1H),8.42(dd,J=2.4,8.8Hz,1H),8.16(d,J=8.2Hz,1H),7.95-7.82(m,2H),7.80-7.73(m,2H),5.23(br dd,J=4.2,9.0Hz,1H),4.64(t,J=9.5Hz,1H),4.50(dd,J=4.3,9.7Hz,1H)。

ピーク2:ピーク2から得られた化合物を分取HPLCによって更に精製して(カラム:Agela DuraShell C18 250×70mm×10μm;液相:[A-H₂O(10mMのNH₄HCO₃);B-ACN]B%:30%~60%、20分);B-ACN]B%:10%~40%、20分)、(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(11b)を得た。

30

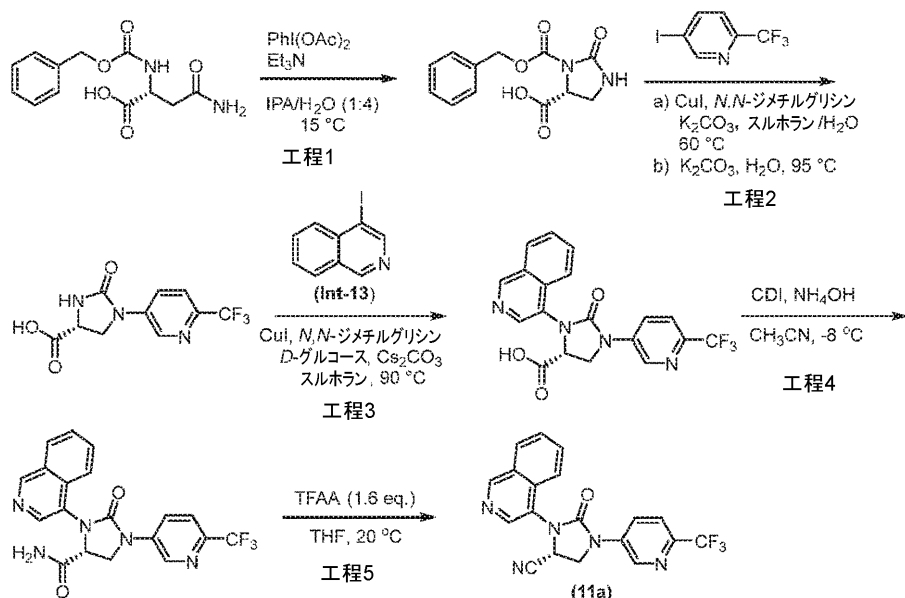
LCMS(方法13):t_R=2.19分、[M+1]⁺384.0。SFC(方法2):t_R=1.29分、ee%=96.5%。¹H NMR:(400MHz,CDCl₃)δ=9.38(br s,1H),8.80(d,J=2.4Hz,1H),8.78-8.71(m,1H),8.42(br dd,J=1.7,8.6Hz,1H),8.16(br d,J=7.9Hz,1H),7.98-7.84(m,2H),7.82-7.70(m,2H),5.23(br d,J=5.1Hz,1H),4.64(br t,J=9.4Hz,1H),4.50(br dd,J=4.3,9.5Hz,1H)。

40

【0519】

実施例11-2:(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(11a)の代替的合成

【化 6 0】



10

工程 1、1000 mL の反応容器に、（（ベンジルオキシ）カルボニル）-D-アスパラギン（102 g、1.0 当量）、水（654 mL）、イソプロパノール（163 mL）及びトリエチルアミン（136 g、3.6 当量）を添加した。得られた混合物を 20～25 °C で攪拌して透明な溶液を形成させ、続いて 15 °C に冷却した。（ジアセトキシヨード）ベンゼン（102 g、1.2 当量）を、15 °C で 80 分間にわたり 5 回に分けて反応容器に添加した。混合物を 15 °C で更に 2 時間攪拌し、続いて 25 °C に加温して終夜攪拌した。混合物を MTBE（400 mL）で洗浄し（2×）、水相を回収し、31% HCl 溶液を投入して pH を 1 に調整した。混合物を 15 °C で 2 時間攪拌し、続いて -5 °C に冷却した。 -5 °C で更に 16 時間攪拌した後で懸濁液を濾過した。湿潤ケーキを水（200 mL）で洗浄し、24 時間 60 °C の減圧下で乾燥させて、（R）-3-（（ベンジルオキシ）カルボニル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボン酸を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 13.26（s, 1H）, 7.57（s, 1H）, 7.36（m, 5H）, 5.17（s, 2H）, 4.68（dd, 1H）, 3.65（t, 1H）, 3.22（dd, 1H）。HRMS：C₁₂H₁₂N₂O₅ [M+H]⁺ の計算値 265.0819、実測値 265.0811。キラル HPLC 条件：CHIRALPAK AY-3（150 mm×4. mm、3 μm）；ヘプタン/EtOH=70/30、40 °C；流量=0.8 mL/分；214 nm UV 検出器；t_R（主）=5.15 分及び t_R（副）=8.56 分。

20

30

【0520】

工程 2：500 mL の反応容器にスルホラン（180 mL）及び水（23 mL）を添加し、混合物を N₂ で脱気した。（R）-3-（（ベンジルオキシ）カルボニル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボン酸（20 g、1.0 当量）、5-ヨード-2-（トリフルオロメチル）ピリジン（22.72 g、1.15 当量）、ジメチルグリシン（3.12 g、0.4 当量）及び炭酸カリウム（41.84 g、4.0 当量）を、20～25 °C で順次添加した。反応混合物を 30～38 °C に加熱し、CuI（2.16 g、0.2 当量）を、それぞれ 2 時間間隔で 4 回に分けて投入した。得られた混合物を 38 °C の窒素下で 12 時間攪拌した。水（160 mL）及びトルエン（200 mL）を添加した。得られた混合物を 50 °C で 30 分間攪拌して、2 つの層を形成した。続いて、最上層を分離して廃棄した。続いて炭酸カリウム（31 g、3.0 当量）を添加した。混合物を窒素で脱気し、90 °C に加熱し、90 °C の窒素下で 12 時間攪拌した。60 °C に冷却した後、EDTA-4Na（20 g）を投入した。得られた混合物を 60 °C で 30 分間攪拌して 2 つの層を形成した。底層（塩）を分離して廃棄した。続いて上部層に 25 °C で MIBK（200 mL

40

50

）及び10%ブライン（100g）を投入した。混合物を攪拌して分離し、最上層を除去した。続いて25℃でMIBK（200mL）を投入した。混合物を攪拌して分離し、最上層を除去した。続いて混合物にEDTA-4Na（10g）を投入し、25℃で30分間攪拌した。MeTHF（200mL）を投入し、続いて31%HClをpHが3.5に調整されるまで滴下した。続いて混合物にNaHSO₃（8g）を投入し、25℃で5分間攪拌した後で、底層を分離して除去した。有機層を10%ブライン（200g）で2回洗浄し、続いて減圧下で蒸留した（JT≤45℃、エンドポイント：残渣=100g）。トルエン（100mL）を滴下投入した。得られた有機層を、続いて減圧下で蒸留した（JT≤45℃、エンドポイント：残渣=120g）。トルエン（100mL）を滴下投入した。得られた有機層を、続いて減圧下で蒸留した（JT≤45℃、エンドポイント：残渣=140g）。蒸留後に混合物を20℃まで冷却し、30分間攪拌した。トルエン（100mL）を20℃で1時間滴下投入した。添加完了後、混合物を20℃で更に1時間攪拌した。濾過された湿潤ケーキをトルエン（40mL）及び水（2×40mL）で順次洗浄し、続いて50℃の減圧下で乾燥させて、（R）-2-オキソ-1-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）イミダゾリジン-4-カルボン酸を得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）：δ 13.23（s, 1H）, 8.91（d, 1H）, 8.25（dd, 1H）, 7.97（s, 1H）, 7.82（d, 1H）, 4.39（d, 1H）, 4.23（t, 1H）, 4.02（dd, 1H）。HRMS：C₁₀H₉F₃N₃O₃ [M+H]⁺の計算値276.0591、実測値276.0584。キラルHPLC条件：Chiralpak IG-3（150mm×4.6mm、3μm）；水/ACN、40℃；流量=0.8mL/分；254nm UV検出器；t_R（主）=8.42分及びt_R（副）=6.58分。

10

20

【0521】

工程3：100mLの反応容器に、N₂雰囲気下で（R）-2-オキソ-1-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）イミダゾリジン-4-カルボン酸（10.0g、1.0当量）、4-ヨードイソキノリン（Int-13）（12.05g、1.3当量）、ジメチルグリシン（0.75g、0.2当量）、D-グルコース-水和物（0.33g、0.05当量）及びスルホラン（100mL）を添加し、得られた混合物を35℃で半時間攪拌した。次に、Cs₂CO₃（47.4g、4.0当量）、続いてCuI（0.7g、0.1当量）を反応混合物に添加し、混合物を90℃まで加熱し、この温度で18時間攪拌した。その後、混合物を40℃まで冷却した。水（100mL）及びトルエン（100mL）を添加し、相を分離した。水相にN-アセチル-L-システイン（5.9g）を添加し、20～25℃で攪拌して透明な溶液を得た。36%HCl溶液を添加してpHを5.0に調整し、続いて5mgのB6シードを添加した。混合物を20℃で1時間攪拌して褐色の懸濁液を得た。pHを4.0に調整し、更に1時間攪拌を続ける。続いて100mLの水を添加し、更に1時間攪拌を続ける。濾過し、湿潤ケーキを水（100mL）で2回順次に洗浄し、続いて70℃の減圧下で乾燥させて、（R）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）イミダゾリジン-4-カルボン酸を得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）：δ 13.47（s, 1H）, 9.34（s, 1H）, 9.03（d, J=2.6Hz, 2H）, 8.67（s, 1H）, 8.34（dd, J=8.8, 2.6Hz, 1H）, 8.23（d, J=8.2Hz, 2H）, 8.10（d, J=8.4Hz, 2H）, 7.92（d, J=8.8Hz, 2H）, 7.84（t, J=7.6Hz, 2H）, 7.75（t, J=7.6Hz, 2H）, 5.19（dd, J=9.9, 5.2Hz, 1H）, 4.62（t, J=9.9Hz, 1H）, 4.30（dd, J=9.9, 5.2Hz, 2H）。HRMS：C₁₉H₁₄F₃N₄O₃ [M+1]⁺の計算値403.1018、実測値403.1003。キラルHPLC条件：Chiralpak IG-3（150mm×4.6mm、3μm）；水/ACN、40℃；流量=0.5mL/分；230nm UV検出器；t_R（主）=5.81分及びt_R（副）=6.25分。

30

40

【0522】

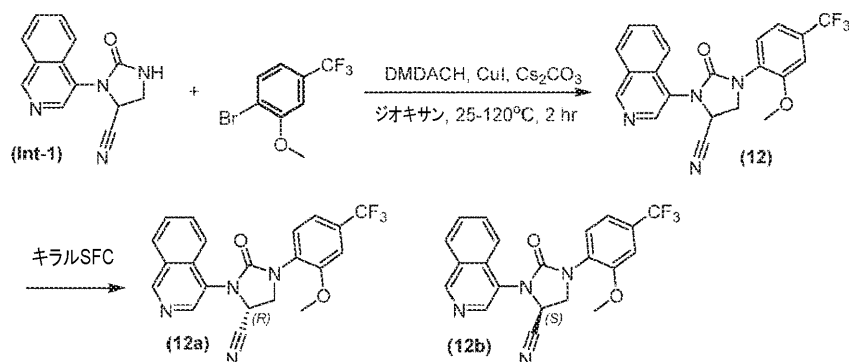
50

工程 4 : 400 mL の反応容器に、CDI (20.6 g、1.7 当量) 及びアセトニトリル (240 mL) を添加し、得られた懸濁液を -10°C に冷却した。続いて、(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボン酸 (30 g、1.0 当量) を、 -10°C で、40 分間間隔で 3 回に分けて添加した。混合物をこの温度で 18 時間攪拌した。続いて、反応混合物を、25 ~ 28 重量% のアンモニア水溶液 (97.6 g、20 当量)、アセトニトリル (60 mL) 及び水 (60 mL) を含有する別の 1000 mL の Red lay 反応容器に、内部温度を -5°C に維持しながら添加した。混合物を同じ温度で 1 時間攪拌し、続いて 40°C に加温した。この温度で水 (480 mL) を滴下し、2 時間攪拌した。1 時間かけてゆっくりと -5°C まで冷却し、更に 2 時間エージングさせた。懸濁液を濾過し、湿潤ケーキを冷水で洗浄し ($90 \times 2 \text{ mL}$)、続いて 20 時間 55°C の減圧下で乾燥させて、(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボキサミドを得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 9.35 (s, 1H), 9.04 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.86 (ddd, 1H), 7.77 (dd, 2H), 7.35 (s, 1d), 4.95 (dd, 1H), 4.54 (t, 1H), 4.13 (dd, 1H). HRMS : $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値 402.1172、実測値 402.1159。キラル HPLC 条件 : Chiralpak IG-3 ($150 \text{ mm} \times 4.6 \text{ mm}$, $3 \mu\text{m}$) ; 水 / ACN、 40°C ; 流量 = $1.0 \text{ mL} / \text{分}$; 260 nm UV 検出器 ; t_R (主) = 7.53 分及び t_R (副) = 6.73 分。
【0523】

工程 5 : 100 mL の反応容器に、 15°C で (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボキサミド (5 g、1.0 当量) 及び THF (50 mL) を添加した。この懸濁液にトリフルオロ酢酸無水物 (TFAA) (4.2 g、1.6 当量) を 15 ~ 20 分間にわたって添加した (発熱した)。添加後、懸濁液を 15°C で更に 2 時間攪拌して、ほぼ透明な溶液を得た。水 (50 mL) 中 NaHCO_3 (3.66 g、3.5 当量) の溶液を 10 分間にわたって反応混合物に添加して (ガスを放出し、発熱した)、ほぼ透明な溶液 ($\text{pH} = 8 \sim 9$) を得た。 15°C で 30 分間攪拌し、シード (2 ~ 3 mg) を添加した。 15°C で 2 時間攪拌して、懸濁液を得た。追加の水 (50 mL) を 30 分間にわたって添加した (発熱した)。 15°C で更に 2 時間攪拌してから、2 時間にわたって 5°C まで冷却した。 5°C で更に 4 時間攪拌し、続いて濾過した ($8 \mu\text{m}$ の PTFE)。THF / H_2O (1 / 2 V / V、5 mL) 及び水 (10 mL) で洗浄した。湿潤ケーキを回収し、 55°C の減圧下で 20 時間乾燥させて、(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (11a) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 9.46 (s, 1H), δ 9.02 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), δ 8.73 (s, 1H), δ 8.29 - 8.33 (m, 2H), δ 8.17 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), δ 7.97 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), δ 7.92 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), δ 7.82 (t, $J =$, 1H), δ 5.77 (dd, $J = 4 \text{ Hz}$, 8 Hz , 1H), δ 4.69 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), δ 4.61 (dd, $J = 4 \text{ Hz}$, 8 Hz , 1H). HRMS : $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+1]^+$ の計算値 384.1067、実測値 384.1052。キラル HPLC 条件 : Chiralpak IG-3 ($150 \text{ mm} \times 4.6 \text{ mm}$, $3 \mu\text{m}$) ; 水 / ACN、 40°C ; 流量 = $1.0 \text{ mL} / \text{分}$; 254 nm UV 検出器 ; t_R (主) = 12.56 分及び t_R (副) = 11.77 分。
【0524】

実施例 12 : 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (12)、(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル)

フェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (12a) 及び (S) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (12b) の合成
【化61】



3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (12) を、4 - トリフルオロメチル - ヨードベンゼンの代わりに 1 - ブロモ - 2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゼンを用いて、実施例 4 と類似の方法で調製した。粗生成物を分取 HPLC によって精製して (カラム: Waters Xbridge BEH C18 100 × 25 mm、5 μm; 液相: 水 (NH₄HCO₃) - ACN B%: 35% ~ 55%、10 分)、ラセミ生成物を得た。LCMS (方法 1): t_R = 2.34 分、[M+1]⁺ 413.1。¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 9.35 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.99 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.10 (dd, J = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H)。

【0525】

ラセミ体 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (12) を分取 SFC によって精製して (カラム: DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm × 30 mm、10 μm); 液相: 0.1% NH₃H₂O IPA B%: 55% ~ 55%、10 分)、2 つのピークを得た。

ピーク 1: (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (12a)。LCMS (方法 1): t_R = 2.33 分、[M+1]⁺ 413.1。SFC (方法 1): t_R = 1.49 分、100%。¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 9.34 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.08 (dd, J = 4.5, 8.9 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 4.5, 9.7 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H)

ピーク 2: (S) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (12b)。LCMS (方法 1): t_R = 2.37 分、[M+1]⁺ 413.0。SFC (方法 1): t_R = 1.78 分、99.9%。¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 9.34 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.1 Hz,

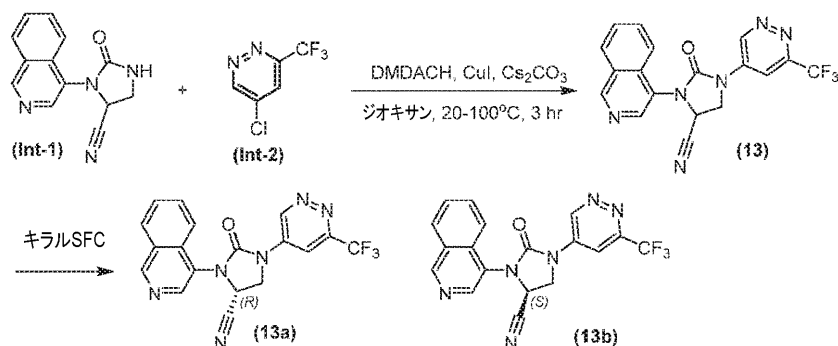
1 H), 7.97 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.84 (dt, $J=1.0$, 7.7 Hz, 1 H), 7.75–7.69 (m, 1 H), 7.64 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 5.08 (dd, $J=4.5$, 8.9 Hz, 1 H), 4.50 (t, $J=9.3$ Hz, 1 H), 4.37 (dd, $J=4.5$, 9.7 Hz, 1 H), 4.03 (s, 3 H)

【0526】

実施例 13：3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（6-（トリフルオロメチル）ピリダジン-4-イル）イミダゾリジン-4-カルボニトリル（13）、（R）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（6-（トリフルオロメチル）ピリダジン-4-イル）イミダゾリジン-4-カルボニトリル（13a）及び（S）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（6-（トリフルオロメチル）ピリダジン-4-イル）イミダゾリジン-4-カルボニトリル（13b）の合成

10

【化62】



20

3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（6-（トリフルオロメチル）ピリダジン-4-イル）イミダゾリジン-4-カルボニトリル（13）を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに5-クロロ-3-（トリフルオロメチル）ピリダジン（Int-2）を用いて、実施例4と類似の方法で調製した。粗生成物を分取HPLCによって精製して（カラム：Phenomenex Luna C18 75mm×30mm、3μm；液相：[A-H₂O（0.1%FA）；B-ACN] B%：10%～40%、8分）、ラセミ生成物を得た。ラセミ生成物を分取SFCによって精製して（カラム：Phenomenex-Cellulose-2（250mm×30mm、10μm）；移動相：AはH₂O（10mMのNH₄HCO₃）、BはACN；勾配：B%=50%定組成溶離モード；流量：80g/分；波長：220nm；カラム温度：35℃；システム背圧：120バール）、2つのピークを得た。

30

ピーク1：（R）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（6-（トリフルオロメチル）ピリダジン-4-イル）イミダゾリジン-4-カルボニトリル（13a）。LCMS（方法17）： $t_R=2.50$ 分、 $[M+1]^+=385.1$ 。SFC（方法5）： $t_R=0.90$ 分、100%。¹H NMR：（400MHz，クロロホルム-d） $\delta=9.66$ （d, $J=2.6$ Hz, 1 H），9.41（s, 1 H），8.73（s, 1 H），8.32–8.10（m, 2 H），7.98–7.82（m, 2 H），7.82–7.75（m, 1 H），5.37–5.17（m, 1 H），4.72–4.62（m, 1 H），4.60–4.51（m, 1 H）。

40

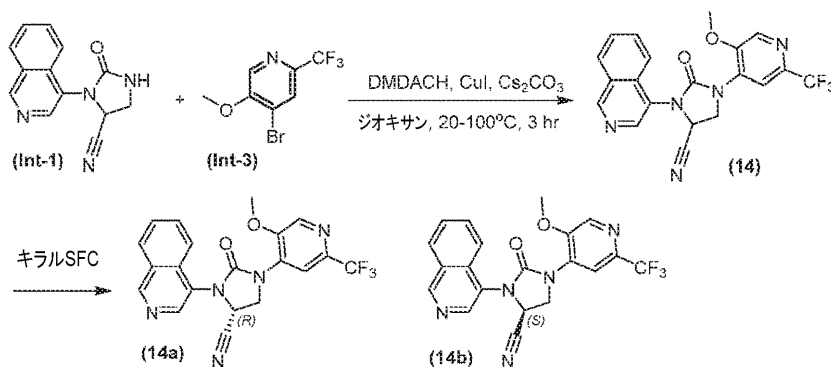
ピーク2：（S）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（6-（トリフルオロメチル）ピリダジン-4-イル）イミダゾリジン-4-カルボニトリル（13b）。LCMS（方法17）： $t_R=2.50$ 分、 $[M+1]^+=413.0$ 。SFC（方法5）： $t_R=1.34$ 分、99.7%。¹H NMR：（400MHz，クロロホルム-d） $\delta=9.66$ （d, $J=2.5$ Hz, 1 H），9.42（s, 1 H），8.73（s, 1 H），8.29–8.12（m, 2 H），7.93–7.82（m, 2 H），7.82–7.75（m, 1 H），5.28（br dd, $J=4.1$, 9.2 Hz, 1 H），4

50

. 72-4.62 (m, 1H), 4.56 (dd, J=4.4, 9.9 Hz, 1H).
【0527】

実施例14：3-(イソキノリン-4-イル)-1-(5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(14)、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(14a)及び(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(14b)の合成

【化63】



3-(イソキノリン-4-イル)-1-(5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(14)を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに4-ブromo-5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(Int-3)を用いて、実施例4と類似の方法で調製した。粗生成物をカラム(石油エーテル/EtOAc=1/2~1/3)によって精製して、ラセミ生成物を得た。ラセミ生成物をキラルSFCによって精製して(DAICEL CHIRALCEL OJ(250mm×50mm、10μm)；液相：[0.1% NH₃ H₂O EtOH] B%：35%~35%、20分)、2つのピークを得た。

ピーク1：(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(14a)。LCMS(方法17)：t_R=2.17分、[M+1]⁺414.2。SFC(方法2)：t_R=1.16分、96.2%。¹H NMR：(400MHz, クロロホルム-d) δ=9.37(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.15(d, J=8.2 Hz, 1H), 8.09(s, 1H), 7.97-7.84(m, 2H), 7.78-7.72(m, 1H), 5.12(dd, J=4.7, 8.6 Hz, 1H), 4.71-4.55(m, 2H), 4.15(s, 3H)

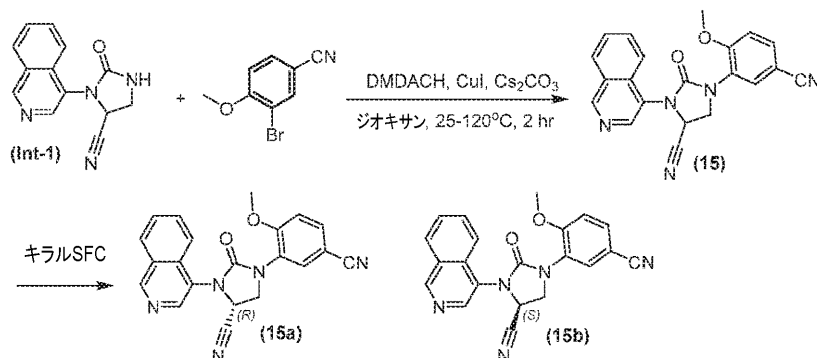
ピーク2：(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(14b)。LCMS(方法17)：t_R=2.16分、[M+1]⁺414.2。SFC(方法2)：t_R=1.26分、99.7%。¹H NMR：(400MHz, クロロホルム-d) δ=9.38(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.16(d, J=8.2 Hz, 1H), 8.09(s, 1H), 7.97-7.86(m, 2H), 7.80-7.74(m, 1H), 5.15(dd, J=4.7, 8.6 Hz, 1H), 4.70-4.57(m, 2H), 4.15(s, 3H)

【0528】

実施例15：1-(5-シアノ-2-メトキシフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(15)、(R)-1-(5-シアノ-2-メトキシフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(15a)、(S)-1-(5-シアノ-2-メトキシフェ

ニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (15b) の合成

【化 6 4】



10

1 - (5 - シアノ - 2 - メトキシフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (15) を、4 - トリフルオロメチル - ヨードベンゼンの代わりに 3 - ブロモ - 4 - メトキシベンズニトリル (1.5 当量) を用いて、実施例 4 と類似の方法で調製した。粗生成物を MPLC (酢酸エチル / 石油エーテル = 7 / 3 ~ 0 / 1、50 mL / 分) によって精製してラセミ生成物を得、これを分取 HPLC によって更に精製して (カラム: Waters Xbridge BEH C18 100 mm x 30 mm x 10 μm; 液相: [A - H₂O 中 10 mM の NH₄HCO₃; B - ACN] B% : 30% ~ 50%、8 分) 。LCMS (方法 2) : t_R = 2.58 分、[M + 1]⁺ 370.1。¹H NMR : (400 MHz, DMSO - d₆) δ = 9.41 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.94 (ddd, J = 1.2, 7.0, 8.3 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 2.2, 8.7 Hz, 1H), 7.83 - 7.79 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 4.3, 9.1 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 4.4, 9.5 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H) .

20

30

【0529】

ラセミ生成物をキラル SFC によって精製して (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 30 mm、10 μm) ; 液相: [A は CO₂、B は EtOH (0.1% NH₃ H₂O)] B% : 50% ~ 50%、6 分) 、2 つのピークを得た。

ピーク 1 : (S) - 1 - (5 - シアノ - 2 - メトキシフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (15b) 。LCMS (方法 2) : t_R = 2.58 分、[M + 1]⁺ 370.1。SFC (方法 1) : t_R = 1.63 分、100%。¹H NMR : (400 MHz, DMSO - d₆) δ = 9.41 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 0.7, 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.94 (ddd, J = 1.2, 7.0, 8.3 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 2.2, 8.7 Hz, 1H), 7.81 (dt, J = 0.9, 7.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 4.4, 9.1 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 4.4, 9.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H)

40

ピーク 2 : (R) - 1 - (5 - シアノ - 2 - メトキシフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (15a) 。LCMS (方法 2) : t_R = 2.58 分、[M + 1]⁺ 370.1。SFC (方法 1) : t_R = 1.99 分、98.8%。¹H NMR : (400 MHz, DMSO - d₆) δ = 9.41 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.06 (

50

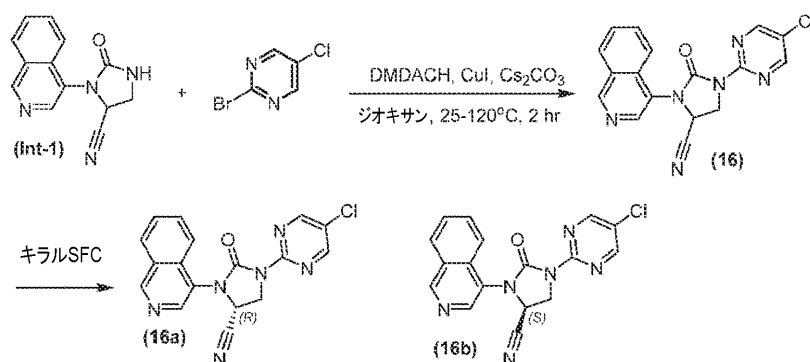
d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J=2.1\text{ Hz}$, 1H), 7.94 (dd, $J=1.2, 7.0, 8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.86 (dd, $J=2.1, 8.7\text{ Hz}$, 1H), 7.81 (dt, $J=0.9, 7.5\text{ Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 5.68 (dd, $J=4.4, 9.0\text{ Hz}$, 1H), 4.45 (t, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 4.23 (dd, $J=4.4, 9.5\text{ Hz}$, 1H), 4.01 (s, 3H)

【0530】

実施例16：1-(5-クロロピリミジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(16)、(R)-1-(5-クロロピリミジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(16a)及び(S)-1-(5-クロロピリミジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(16b)の合成

10

【化65】



20

1-(5-クロロピリミジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(16)を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに2-ブロモ-5-クロロピリミジン(1.2当量)を用いて、実施例4と類似の方法で調製した。粗生成物をMPLC(石油エーテル/EtOAc=100%~0%)によって精製してラセミ生成物を得、これを分取HPLCによって更に精製した(カラム:Welch Xtimate C18 250mm×70mm、10μm;移動相:[水(NH₄HCO₃)-ACN];B%:20%~50%、5分)。ラセミ生成物をキラルSFCによって精製して(カラム:DAICEL CHIRALPAK IG(250mm×50mm、10μm);移動相:AはCO₂、BはEtOH(0.1%NH₃H₂O);勾配:B%=60%定組成溶離モード;流量:70g/分;波長:220nm;カラム温度:35°C;システム背圧:120バール)、2つのピークを得た。

30

ピーク1:(R)-1-(5-クロロピリミジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(16a)。LCMS(方法31): $t_R=2.19$ 分、 $[M+1]^+=351.2$ 。SFC(方法6): $t_R=2.76$ 分、100%。¹H NMR:(400MHz,クロロホルム-d) $\delta=9.35$ (s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.65(s, 2H), 8.12(d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.91(br d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 7.81(t, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 7.76-7.63(m, 1H), 5.07(dd, $J=4.1, 8.9\text{ Hz}$, 1H), 4.73-4.58(m, 2H)

40

ピーク2:(S)-1-(5-クロロピリミジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(16b)。LCMS(方法31): $t_R=2.18$ 分、 $[M+1]^+=351.2$ 。SFC(方法6): $t_R=3.31$ 分、100%。¹H NMR:(400MHz,クロロホルム-d) $\delta=9.35$ (s, 1H), 8.71(br s, 1H), 8.66(s, 2H), 8.13(d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.92(br d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.82(t, $J=$

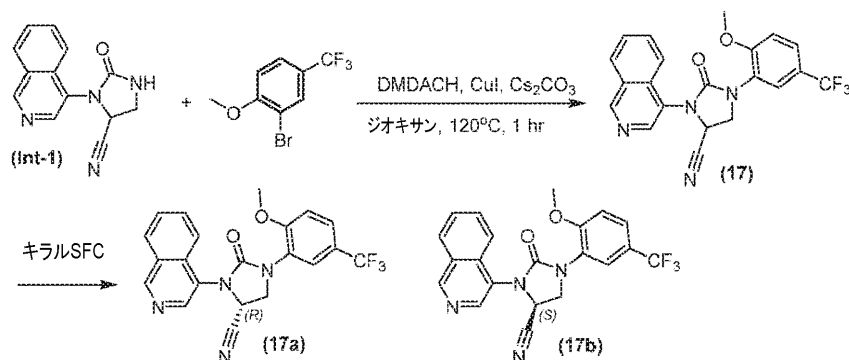
50

7.4 Hz, 1H), 7.76–7.68 (m, 1H), 5.08 (br dd, J = 3.5, 8.6 Hz, 1H), 4.75–4.56 (m, 2H)

【0531】

実施例17：3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(17)、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(17a)及び(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(17b)の合成

【化66】



3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(17)を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに2-ブロモ-1-メトキシ-4-トリフルオロメチルベンゼンを用いて、実施例4と類似の方法で調製した。粗生成物をMPLC(石油エーテル/EtOAc=100%~0%)によって精製してラセミ生成物を得、これを分取HPLCによって更に精製した(カラム:Phenomenex Luna C18 75mm×30mm、3μm;液相:[A=FA/H₂O=0.1%v/v;B=ACN]B%:35%~65%、8分)。ラセミ生成物をキラルSFCによって精製して(カラム:REGIS(S,S)WHEELK-O1(250mm×25mm、10μm;移動相:0.1%NH₃H₂O IPA;B% 45%~45%、15分)、2つのピークを得た。

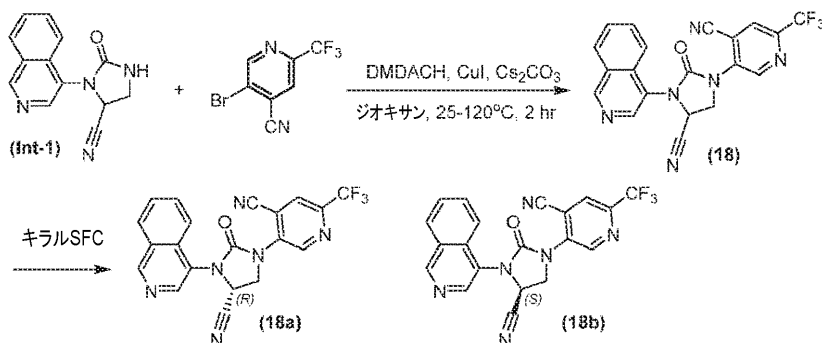
ピーク1:(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(17b)。LCMS(方法1):t_R=2.34分、[M+1]⁺412.1。SFC(方法7):t_R=1.57分、99.9%。¹H NMR:(400MHz,メタノール-d₄)δ=9.35(s,1H),8.65(s,1H),8.27(d,J=8.4Hz,1H),8.14(d,J=7.9Hz,1H),7.97(t,J=7.7Hz,1H),7.85–7.78(m,2H),7.71(dd,J=1.7,8.8Hz,1H),7.35(d,J=8.8Hz,1H),5.52(dd,J=4.3,9.1Hz,1H),4.51(t,J=9.4Hz,1H),4.32(dd,J=4.3,9.6Hz,1H),4.07(s,3H)。

ピーク2:(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(17a)。LCMS(方法1):t_R=2.34分、[M+1]⁺412.1。SFC(方法7):t_R=1.73分、99.6%。¹H NMR:(400MHz,メタノール-d₄)δ=9.35(s,1H),8.65(s,1H),8.27(d,J=8.3Hz,1H),8.14(d,J=8.5Hz,1H),7.97(dt,J=1.2,7.7Hz,1H),7.86–7.78(m,2H),7.71(dd,J=1.9,8.8Hz,1H),7.35(d,J=8.8Hz,1H),5.52(dd,J=4.4,

9.1 Hz, 1H), 4.51 (t, J=9.4 Hz, 1H), 4.32 (dd, J=4.4, 9.6 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H).

【0532】

実施例18：5-(4-シアノ-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)イソニコチノニトリル(18)、(R)-5-(4-シアノ-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)イソニコチノニトリル(18a)及び(S)-5-(4-シアノ-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)イソニコチノニトリル(18b)の合成
【化67】



5-(4-シアノ-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)イソニコチノニトリル(18)を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに5-ブromo-2-(トリフルオロメチル)イソニコチノニトリルを用いて、実施例4と類似の方法で調製した。粗生成物をMPLC(石油エーテル/EtOAc=100%~0%)によって精製してラセミ生成物を得、これを分取HPLCによって更に精製した(カラム:Phenomenex Luna C18 75mm×30mm、3μm;液相:水(HCOOH)-ACN B%:25%~65%、8分)。ラセミ生成物をキラルSFCによって精製して(カラム:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm、10μm);移動相:AはCO₂、Bはi-PrOH(0.1%NH₃H₂O);勾配:B%=44、10分)、2つのピークを得た。

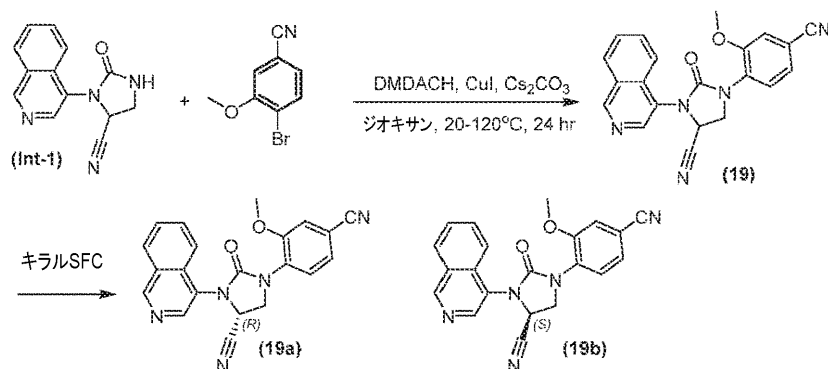
ピーク1:(R)-5-(4-シアノ-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)イソニコチノニトリル(18a)。LCMS(方法1):t_R=2.23分、[M+1]⁺409.1。SFC(方法7):t_R=1.23分、99.6%。¹H NMR:(400MHz,クロロホルム-d)
δ=9.39(s,1H),9.18(s,1H),8.74(s,1H),8.15(d,J=8.1Hz,1H),8.01(s,1H),7.94(s,1H),7.92-7.86(m,1H),7.80-7.73(m,1H),5.21(dd,J=4.2,8.7Hz,1H),4.91(t,J=9.1Hz,1H),4.61(dd,J=4.1,9.5Hz,1H)

ピーク2:(S)-5-(4-シアノ-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)イソニコチノニトリル(18b)。LCMS(方法1):t_R=2.24分、[M+1]⁺409.0。SFC(方法7):t_R=1.42分、99.7%。¹H NMR:(400MHz,クロロホルム-d)
δ=9.39(s,1H),9.18(s,1H),8.74(s,1H),8.15(d,J=8.1Hz,1H),8.01(s,1H),7.94(s,1H),7.92-7.86(m,1H),7.80-7.73(m,1H),5.21(dd,J=4.2,8.7Hz,1H),4.91(t,J=9.1Hz,1H),4.61(dd,J=4.1,9.5Hz,1H)

【0533】

実施例19：1-(4-シアノ-2-メトキシフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(19)、(R)-1-(4-シアノ-2-メトキシフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル及び(S)-1-(4-シアノ-2-メトキシフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリルの合成

【化68】



1-(4-シアノ-2-メトキシフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(19)を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに4-ブロモ-3-メトキシベンゾニトリルを用いて、実施例4と類似の方法で調製した。粗生成物をMPLC(石油エーテル/EtOAc=100%~0%)によって精製してラセミ生成物を得、これを分取HPLCによって更に精製した(カラム:Phenomenex Luna C18 75mm×30mm、3µm;液相:水(HCOOH)-ACN B%:25%~65%、8分)。LCMS(方法1): t_R =2.05分、 $[M+1]^+$ 370.0。¹H NMR:(400MHz,クロロホルム-d) δ =9.37(br s, 1H), 8.75(br s, 1H), 8.12(d, J=8.1Hz, 1H), 7.96-7.92(m, 1H), 7.84(dt, J=1.1, 7.7Hz, 1H), 7.76-7.70(m, 1H), 7.67(d, J=8.1Hz, 1H), 7.37(dd, J=1.8, 8.1Hz, 1H), 7.28-7.27(m, 1H), 5.09(dd, J=4.4, 8.9Hz, 1H), 4.57-4.50(m, 1H), 4.41(dd, J=4.5, 9.8Hz, 1H), 4.02(s, 3H)。

【0534】

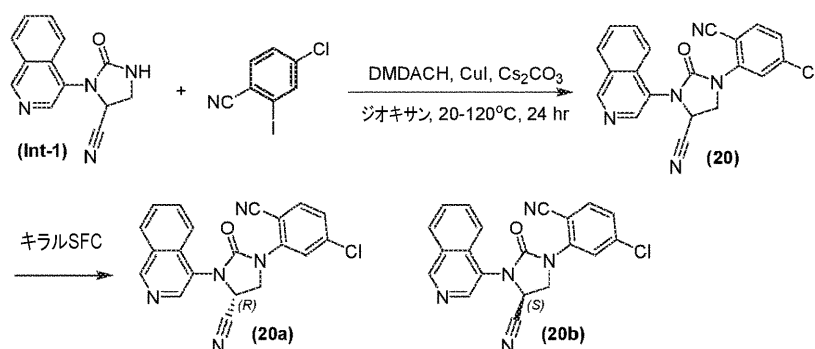
ラセミ生成物をキラルSFCによって精製して(カラム:DAICEL CHIRAL PAK AD(250mm×30mm、10µm);移動相:AはCO₂、Bはi-PrOH(0.1%NH₃H₂O);勾配:B%=44%、10分)、2つのピークを得た。ピーク1:(S)-1-(4-シアノ-2-メトキシフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(19b)。LCMS(方法1): t_R =2.05分、 $[M+1]^+$ 370.0。SFC(方法1): t_R =1.53分、98.9%。¹H NMR:(400MHz,クロロホルム-d) δ =9.37(br s, 1H), 8.75(br s, 1H), 8.15(br d, J=8.1Hz, 1H), 7.98(br d, J=8.4Hz, 1H), 7.88(br t, J=7.5Hz, 1H), 7.81-7.72(m, 1H), 7.67(d, J=8.3Hz, 1H), 7.38(dd, J=1.6, 8.1Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 5.14(br dd, J=4.1, 8.0Hz, 1H), 4.60-4.49(m, 1H), 4.42(br dd, J=4.3, 9.8Hz, 1H), 4.02(s, 3H)。ピーク2:(R)-1-(4-シアノ-2-メトキシフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(19a)。LCMS(方

法 17) : $t_R = 2.52$ 分、 $[M+1]^+ 370.2$ 。SFC (方法 1) : $t_R = 1.65$ 分、99.5%。 ^1H NMR : (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 9.35$ (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.88–7.81 (m, 1H), 7.76–7.72 (m, 1H), 7.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 1.8, 8.1$ Hz, 1H), 7.28–7.27 (m, 1H), 5.10 (dd, $J = 4.4, 8.9$ Hz, 1H), 4.54 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J = 4.4, 9.8$ Hz, 1H), 4.02 (s, 3H)

【0535】

実施例 20 : 1-(5-クロロ-2-シアノフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (20)、(R)-1-(5-クロロ-2-シアノフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (20a) 及び (S)-1-(5-クロロ-2-シアノフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (20b) の合成

【化 69】



1-(5-クロロ-2-シアノフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (20) を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに 4-クロロ-2-ヨードベンゾニトリル (1.5 当量) を用いて、実施例 4 と類似の方法で調製した。粗生成物を MPLC (石油エーテル/EtOAc = 100%~0%) によって精製してラセミ生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 10:1~0:1) によって更に精製して、ラセミ体 (20) を得た。 ^1H NMR : (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 9.36$ (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.98 (br d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.88 (dt, $J = 1.1, 7.7$ Hz, 1H), 7.80–7.65 (m, 3H), 7.43 (dd, $J = 1.9, 8.4$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 4.8, 8.8$ Hz, 1H), 4.76 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J = 4.8, 9.5$ Hz, 1H)

【0536】

ラセミ生成物をキラル SFC によって精製して (カラム : DAICEL CHIRAL PAK IG (250 mm × 30 mm, 10 μ m) ; 移動相 : 0.1% NH₃H₂O IPA ; B% : 60%~60%、7 分)、2 つのピークを得た。

ピーク 1 : (R)-1-(5-クロロ-2-シアノフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (20a)。LCMS (方法 13) : $t_R = 2.18$ 分、 $[M+1]^+ 374.1$ 。SFC (方法 8) : $t_R = 1.76$ 分、100%。 ^1H NMR : (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 9.36$ (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.99 (br d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.88 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.79–7.66 (m, 3H), 7.46–7.38 (m, 1H), 5.15 (dd, $J = 4.$

6, 8.7 Hz, 1H), 4.76 (t, $J=9.1$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J=4.6, 9.4$ Hz, 1H).

ピーク2: (S)-1-(5-クロロ-2-シアノフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(20b)。LCMS(方法13): $t_R=2.18$ 分、 $[M+1]^+ 374.1$ 。SFC(方法8): $t_R=2.17$ 分、99.9%。 ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta=9.35$ (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.12 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.98 (br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.87 (br t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.79-7.63 (m, 3H), 7.41 (br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.15 (br dd, $J=4.3, 8.2$ Hz, 1H), 4.74 (br t, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.44 (br dd, $J=4.5, 9.2$ Hz, 1H).

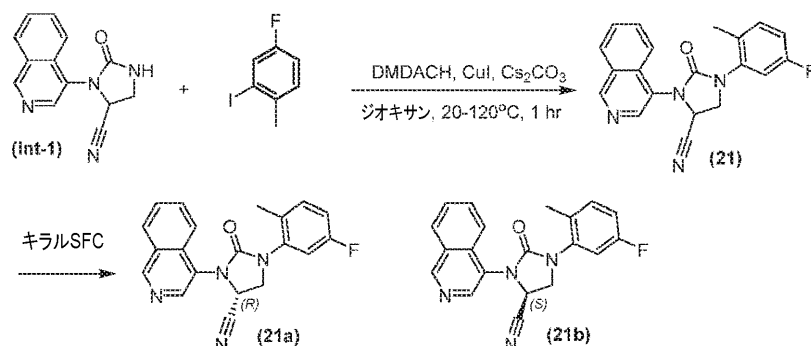
10

【0537】

実施例21: 1-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(21)、(R)-1-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(21a)及び(S)-1-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(21b)の合成

【化70】

20



30

1-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(21)を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに4-フルオロ-2-ヨード-1-メチルベンゼンを用いて、実施例4と類似の方法で調製した。粗生成物を分取HPLCによって精製して(カラム: Phenomenex Luna C18 200mm×40mm、10 μ m; 液相: [A-H₂O (0.1% FA); B-ACN] B%: 15%~55%、20分)、ラセミ生成物を得た。ラセミ生成物をキラルSFCによって精製して(カラム: Phenomenex Luna C18 200mm×40mm、10 μ m; 液相: 水(FA)-ACN B%: 15%~55%、8分); 移動相: AはCO₂、Bはi-PrOH (0.1% NH₃H₂O); 勾配: B%=44%、10分)、2つのピークを得た。

40

ピーク1: (S)-1-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(21b)。LCMS(方法3): $t_R=0.65$ 分、 $[M+1]^+ 347.3$ 。SFC(方法15): $t_R=1.67$ 分、100%。 ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta=9.34$ (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.12 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.85 (ddd, $J=8.3, 7.0, 1.19$ Hz, 1H), 7.70-7.75 (ddd, $J=8.3, 7.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J=8.3, 6.3$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J=9.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.03 (td, $J=8.3, 2.7$ Hz, 1H), 5.08 (dd, $J=8.6, 3.8$ Hz, 1H), 4.41 (t, $J=9.1$ Hz, 1H), 4.21 (d

50

d, J = 9.6, 3.8 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H)

ピーク2: (R)-1-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(21a)。LCMS(方法3): $t_R = 0.65$ 分、 $[M+1]^+ 347.3$ 。SFC(方法15): $t_R = 1.88$ 分、96.9%。 ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 9.32$ (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 8.3, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.70-7.75 (ddd, J = 8.3, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.6, 6.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 8.3, 2.8 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 8.5, 3.9 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 9.6, 3.8 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H)

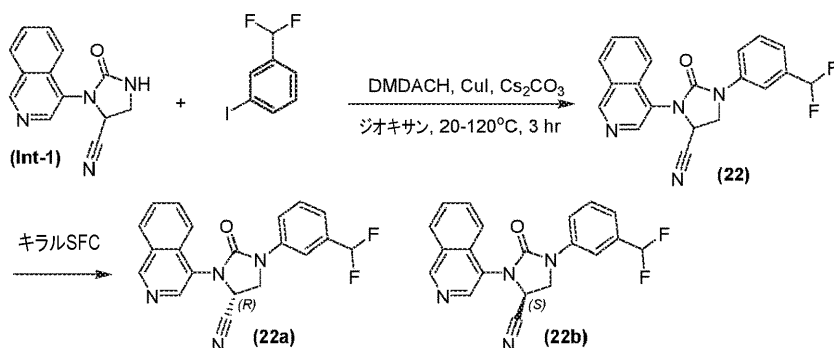
10

【0538】

実施例22: 1-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(22)、(R)-1-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(22a)及び(S)-1-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(22b)の合成

20

【化71】



30

1-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(22)を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに1-(ジフルオロメチル)-3-ヨードベンゼン(1.5当量)を用いて、実施例4と類似の方法で調製した。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して(4gのSepaFlash(登録商標)Silica Flash Column、溶出液: 50~100%酢酸エチル/石油エーテル 勾配: 75 mL/分)、ラセミ生成物を得た。ラセミ生成物をキラルSFCによって精製して(カラム: DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm、10μm); 移動相: [EtOH中0.1% NH₃H₂O] B%: 50%~50%、12分); 移動相: AはCO₂、Bはi-PrOH(0.1% NH₃H₂O); 勾配: B% = 44%、10分)、2つのピークを得た。

40

ピーク1: (R)-1-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(22a)。LCMS(方法31): $t_R = 2.71$ 分、 $[M+1]^+ 365.1$ 。SFC(方法15): $t_R = 1.49$ 分、99.5%。 ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) 9.36 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79-7.71 (m, 3H), 7.53 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 56.3 Hz, 1H), 5.14 (d

50

d, $J=4.7, 9.1\text{ Hz}$, 1H), 4.58 (t, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 4.44 (dd, $J=4.6, 9.6\text{ Hz}$, 1H).

ピーク2: (S)-1-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(22b)。LCMS(方法31): $t_R=2.79$ 分、 $[M+1]^+ 365.1$ 。SFC(方法15): $t_R=1.86$ 分、99.8%。 $^1\text{H NMR}$: (400MHz, クロロホルム-d) 9.36 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.14 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 7.97-7.89 (m, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 7.79-7.71 (m, 3H), 7.54 (t, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 6.83-6.52 (m, 1H), 5.14 (dd, $J=4.5, 9.1\text{ Hz}$, 1H), 4.58 (t, $J=9.4\text{ Hz}$, 1H), 4.44 (dd, $J=4.6, 9.6\text{ Hz}$, 1H)。

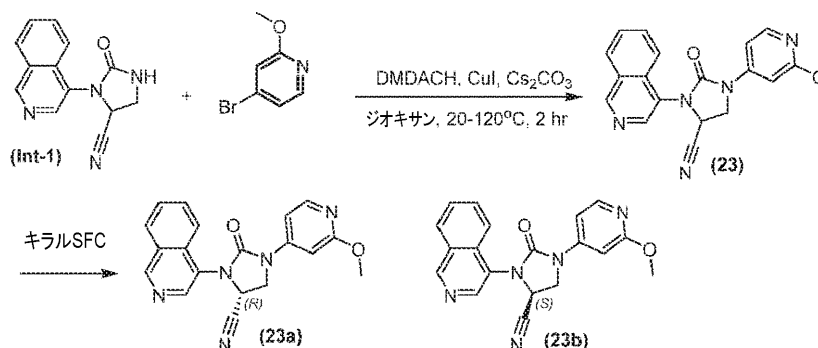
10

【0539】

実施例23: 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メトキシピリジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(23)、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メトキシピリジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(23a)及び(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メトキシピリジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(23b)の合成

20

【化72】



30

3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メトキシピリジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(23)を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに4-ブromo-2-メトキシピリジン(1.2当量)を用いて、実施例4と類似の方法で調製した。粗生成物をMPLC(石油エーテル/EtOAc、50%~70%)によって精製してラセミ生成物を得た。ラセミ生成物をキラルSFCによって精製して(カラム: Chiralpak AD-3、150mm×4.6mm、3μm); 移動相: AはCO₂、BはIPA(0.1%IPA m); 勾配: B%=40%定組成溶離モード; 流量: 2.5mL/分; 波長: 220nm; カラム温度: 35°C; システム背圧: 138バール)、2つのピークを得た。

40

ピーク1: (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メトキシピリジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(23a)。

LCMS(方法1): $t_R=1.65$ 分、 $[M+1]^+ 346.1$ 。SFC(方法22): $t_R=2.18$ 分、100%。 $^1\text{H NMR}$: (400MHz, クロロホルム-d) 9.37 (s, 1H), 8.69 (br s, 1H), 8.20-8.10 (m, 2H), 7.93-7.80 (m, 2H), 7.78-7.71 (m, 1H), 7.39 (br dd, $J=1.8, 5.9\text{ Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J=1.5\text{ Hz}$, 1H), 5.12 (br dd, $J=4.4, 9.1\text{ Hz}$, 1H), 4.49 (br t, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 4.38 (dd, $J=4.6, 9.8\text{ Hz}$, 1H), 3.97 (s, 3H)。

50

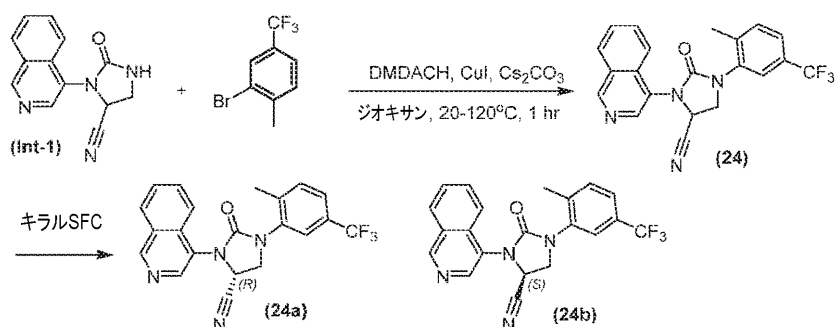
ピーク2：(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メトキシピリジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(23b)

LCMS(方法1): $t_R = 1.68$ 分、 $[M+1]^+ 346.1$ 。SFC(方法22): $t_R = 3.65$ 分、99.7%。 ^1H NMR:(400MHz, クロロホルム-d)
9.35(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.17-8.09(m, 2H), 7.91-7.79(m, 2H), 7.77-7.69(m, 1H), 7.37(dd, $J = 1.9, 5.9$ Hz, 1H), 6.77(d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.11(dd, $J = 4.6, 9.3$ Hz, 1H), 4.48(t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.36(dd, $J = 4.6, 9.9$ Hz, 1H), 3.97(s, 3H)

【0540】

実施例24: 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(24)、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(24a)及び(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(24b)の合成

【化73】



3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(24)を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに2-ブromo-1-メチル-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン(1.5当量)を用いて、実施例4と類似の方法で調製した。粗生成物を分取HPLCによって精製して(カラム: Phenomenex Luna C18 200mm×40mm、10μm; 液相: [A-H₂O(0.1%FA); B-ACN] B%: 30%~70%、20分)、ラセミ生成物を得た。ラセミ生成物をキラルSFCによって精製して(DAICEL CHIRALPAK IG(250mm×30mm、10μm); 移動相: AはCO₂、Bは0.1%NH₃H₂O ETOH; 勾配: B%=45% 定組成溶離モード; 流量: 70mL/分; 波長: 220nm; カラム温度: 35°C; システム背圧: 120バール)、2つのピークを得た。

ピーク1: (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(24a)。LCMS(方法1): $t_R = 2.63$ 分、 $[M+1]^+ 397.1$ 。SFC(方法21): $t_R = 1.37$ 分、100%。 ^1H NMR:(400MHz, クロロホルム-d) $\delta = 9.35$ (s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.13(d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.95(d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.86(dt, $J = 1.1, 7.7$ Hz, 1H), 7.78-7.70(m, 1H), 7.61(s, 1H), 7.58-7.53(m, 1H), 7.51-7.46(m, 1H), 5.11(dd, $J = 3.8, 8.5$ Hz, 1H), 4.48(t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.25(dd, $J = 3.8, 9.5$ Hz, 1H), 2.54(s, 3H)

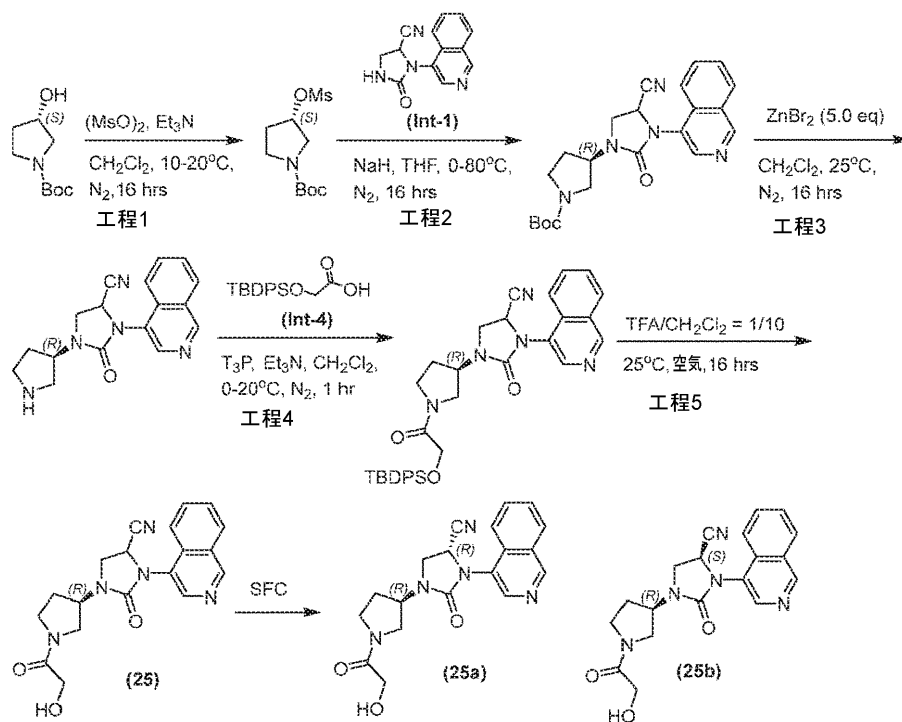
ピーク2: (S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メチル-5-(トリフ

ルオロメチル) フェニル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (24b)。LCMS (方法): $t_R = 2.63$ 分、 $[M+1]^+ 397.1$ 。SFC (方法21): $t_R = 1.61$ 分、100%。 ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.37 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.01-7.96 (m, 1H), 7.88 (dt, $J = 0.9, 7.7$ Hz, 1H), 7.76 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 5.14 (dd, $J = 3.7, 8.6$ Hz, 1H), 4.51 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 3.7, 9.6$ Hz, 1H), 2.56 (s, 3H)

【0541】

実施例25: 1-((R)-1-(2-ヒドロキシアセチル)ピロリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (25)、(R)-1-((R)-1-(2-ヒドロキシアセチル)ピロリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (25a) 及び (S)-1-((R)-1-(2-ヒドロキシアセチル)ピロリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (25b) の合成

【化74】



工程1: CH_2Cl_2 (200 mL) 中の *tert*-ブチル (S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート (30.0 g、160.23 mmol、1.0 当量) の混合物に、10°C で Et_3N (62 mL、480.69 mmol、3.0 当量) 及び Ms_2O (41.8 g、240.34 mmol、1.5 当量) を添加した。反応物を、20°C の N_2 下で16時間攪拌した。反応物を H_2O (500 mL) でクエンチし、 CH_2Cl_2 (150 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を HCl (300 mL $\times$ 2、0.5 M) 及びブライン (300 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をMPLC (溶出液: 酢酸エチル/石油エーテル = 1/1~3/2、200 mL/分) によって精製して、*tert*-ブチル (S)-3-((メチルスルホニル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレートを得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 5.27 (br s, 1H), 3.80-3.40 (m, 4

H), 3.06 (s, 3H), 2.38–2.22 (m, 1H), 2.20–2.08 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

【0542】

工程2: THF (50 mL) 中の3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (Int-1) (5.0 g、20.99 mmol、1.0 当量) の混合物に、0℃のN₂下でNaH (1.3 g、31.48 mmol、1.5 当量) を添加した。反応物を0℃で1時間攪拌した。THF (50 mL) 中のtert-ブチル (S)-3-((メチルスルホニル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート (8.4 g、31.48 mmol、1.5 当量) の溶液を反応物に添加した。反応物を、80℃のN₂下で16時間攪拌した。反応をAcOH (1.9 mL) でクエンチし、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をMPLC (溶出液: THF/石油エーテル=3/2~7/3、120 mL/分) によって精製して、tert-ブチル (3R)-3-(4-シアノ-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートを得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ=9.31 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.82 (br d, J=5.6 Hz, 2H), 7.74–7.67 (m, 1H), 5.00–4.89 (m, 1H), 4.71 (br d, J=6.3 Hz, 1H), 4.05 (t, J=9.1 Hz, 1H), 3.89 (br s, 1H), 3.71–3.57 (m, 2H), 3.54–3.34 (m, 2H), 2.38–2.26 (m, 1H), 2.24–2.09 (m, 1H), 1.50 (s, 9H).

10

20

【0543】

工程3: CH₂Cl₂ (5 mL) 中のtert-ブチル (3R)-3-(4-シアノ-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (200 mg、0.49 mmol、1.0 当量) の混合物に、25℃でZnBr₂ (553 mg、2.45 mmol、5.0 当量) を添加した。反応物を、25℃のN₂下で16時間攪拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキを真空乾燥させて、3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-((R)-ピロリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリルを得、これを更に精製することなく使用した。

【0544】

工程4: CH₂Cl₂ (15 mL) 中の3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-((R)-ピロリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (1.6 g、粗製、1.01 mmol、1.0 当量) の溶液に、0℃のN₂下で2-(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)酢酸 (Int-4) (317 mg、1.01 mmol、1.0 当量)、Et₃N (0.42 mL、3.03 mmol、3.0 当量) 及びT₃P (960 mg、1.51 mmol、1.5 当量) を順に添加し、反応物を20℃で1時間攪拌した。反応物をH₂O (20 mL) でクエンチし、CH₂Cl₂ (10 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をMPLC (溶出液: THF/石油エーテル=7/3~1/0、50 mL/分) によって精製して、1-((R)-1-(2-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)アセチル)ピロリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリルを得た。LCMS (方法33): t_R=0.900分、[M+1]⁺604.1。

30

40

【0545】

工程5: TFA/CH₂Cl₂ (4 mL) 中の1-((R)-1-(2-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)アセチル)ピロリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (160 mg、0.26 mmol、1.0 当量) の溶液を、25℃で16時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取HPLCによって精製して(カラム: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 mm×40 mm、10 μm; 液相: [A-H₂O中10 mMのNH₄HCO₃; B-ACN] B%: 1%~30%、8分)、

50

1-((R)-1-(2-ヒドロキシアセチル)ピロリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(25)をジアステレオマー混合物として得、これをSFCによって分離して(カラム:DAICEL CHIRALPAK IC(250mm×30mm、10μm);液相:ACN/EtOH(0.1%NH₃H₂O)B%:60%~60%、15分)、2つのピークを得た。

ピーク1:(S)-1-((R)-1-(2-ヒドロキシアセチル)ピロリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(25b)。LCMS(方法31): $t_R=1.886$ 分、 $[M+1]^+=366.2$ 。

SFC(方法12) $t_R=0.825$ 分、100.0% ¹H NMR:(400MHz,DMSO-d₆) $\delta=9.38$ (s,1H),8.55(s,1H),8.26(d,J=8.1Hz,1H),7.99(d,J=8.4Hz,1H),7.89(t,J=7.6Hz,1H),7.77(t,J=7.6Hz,1H),5.60-5.45(m,1H),4.54-4.40(m,1H),4.11-4.01(m,3H),3.98-3.89(m,1H),3.69(dd,J=7.4,11.1Hz,1H),3.62-3.52(m,2H),3.45-3.35(m,1H),2.17(q,J=7.0Hz,1H),2.10-2.02(m,1H)。

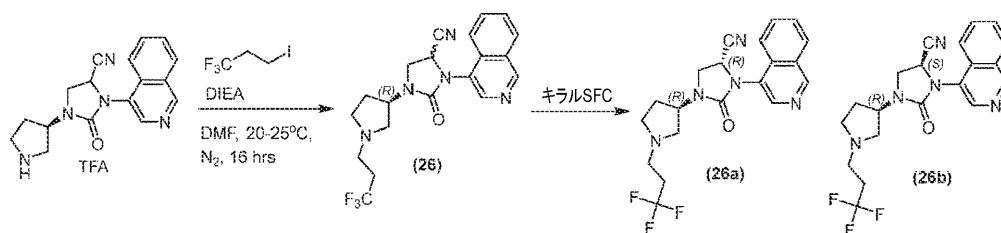
ピーク2:(R)-1-((R)-1-(2-ヒドロキシアセチル)ピロリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(25b)。LCMS(方法31): $t_R=1.930$ 分、 $[M+1]^+=366.2$ 。

SFC(方法12) $t_R=1.105$ 分、100.0% ¹H NMR:(400MHz,DMSO-d₆) $\delta=9.38$ (s,1H),8.55(s,1H),8.26(d,J=8.3Hz,1H),7.99(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.89(t,J=7.6Hz,1H),7.77(t,J=7.6Hz,1H),5.50(dd,J=4.5,8.9Hz,1H),4.65-4.57(m,1H),4.56-4.40(m,1H),4.13-3.99(m,3H),3.93(dd,J=4.3,9.2Hz,1H),3.66-3.55(m,2H),3.53-3.47(m,1H),3.46-3.35(m,1H),2.29-2.18(m,1H),2.17-2.06(m,1H)。

【0546】

実施例26:3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-((R)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピロリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(26)、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-((R)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピロリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(26a)及び(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-((R)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピロリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(26b)の合成

【化75】



DMF(6mL)中のtert-ブチル(3R)-3-(4-シアノ-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(実施例25を参照)(500mg、1.63mmol、1.0当量)の混合物に、20°CでDIEA(1.6mL、9.78mmol、6.0当量)及び1,1,1-トリフルオロ-3-ヨードプロパン(911mg、4.07mmol、2.5当量)を添加

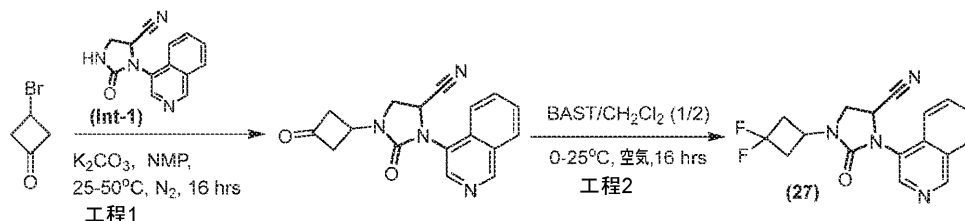
した。反応物を、25℃のN₂下で16時間攪拌した。混合物を濃縮して残渣を得た。残渣を分取HPLCによって精製して（カラム：Waters Xbridge BEH C18 250mm×50mm×10μm；液相：[A-H₂O（10mm NH₄HCO₃）；B-ACN] B%：25%～45%、20分）、3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（（R）-1-（3,3,3-トリフルオロプロピル）ピロリジン-3-イル）イミダゾリジン-4-カルボニトリル（26）を得た。ジアステレオマーの混合物をSFCによって分離して（カラム：Chiralpak IH、250mm×30mm、10μm；液相：Neu-ACN B%：35%～35%、10分）、2つのピークを得た。

ピーク1：（R）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（（R）-1-（3,3,3-トリフルオロプロピル）ピロリジン-3-イル）イミダゾリジン-4-カルボニトリル（26a）。LCMS（方法31）：t_R=2.640分、[M+1]⁺=404.2 SFC（方法13）：t_R=1.622分、100.0% ¹H NMR：¹H NMR（400MHz，クロロホルム-d）δ=9.30（br s，1H），8.61（s，1H），8.09（d，J=8.1Hz，1H），7.90-7.76（m，2H），7.74-7.64（m，1H），4.90（dd，J=4.5，8.8Hz，1H），4.75（br m，1H），4.13（t，J=9.5Hz，1H），3.95（dd，J=4.5，10.1Hz，1H），3.20-3.09（m，1H），2.95（br d，J=9.9Hz，1H），2.74（br t，J=7.3Hz，2H），2.48（br dd，J=6.9，9.7Hz，1H），2.43-2.31（m，3H），2.23（q，J=8.6Hz，1H），2.04-1.91（m，1H）。
ピーク2：（S）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（（R）-1-（3,3,3-トリフルオロプロピル）ピロリジン-3-イル）イミダゾリジン-4-カルボニトリル（26b）。LCMS（方法31）：t_R=2.638分、[M+1]⁺=404.2 SFC（方法13）：t_R=2.434分、100.0% ¹H NMR：¹H NMR（400MHz，クロロホルム-d）δ=9.30（s，1H），8.61（s，1H），8.09（d，J=8.1Hz，1H），7.89-7.76（m，2H），7.73-7.66（m，1H），4.90（dd，J=4.8，8.5Hz，1H），4.75（br m，1H），4.12-3.96（m，2H），3.10（br t，J=7.6Hz，1H），3.02（br d，J=9.9Hz，1H），2.82-2.69（m，2H），2.56（br dd，J=7.3，9.5Hz，1H），2.44-2.27（m，3H），2.27-2.19（m，1H），1.95-1.80（m，1H）。

【0547】

実施例27：1-（3,3-ジフルオロシクロブチル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（27）の合成

【化76】



工程1：NMP（2mL）中の3-ブロモシクロブタン-1-オン（250mg、1.68mmol、2.0当量）及び3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（Int-1）（200mg、0.84mmol、1.0当量）の混合物に、25℃でK₂CO₃（232mg、1.68mmol、2.0当量）を添加し、反応物を、50℃のN₂下で16時間攪拌した。反応混合物を水（5mL）に注ぎ込み、EtOAc（3mL×3）で抽出した。合わせた有機相をブライン（10mL）

で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／THF＝100／0～60／40）によって精製して、3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（3-オキソシクロブチル）イミダゾリジン-4-カルボニトリルを得、これを更に精製することなく使用した。

【0548】

工程2： CH_2Cl_2 （1 mL）中の3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（3-オキソシクロブチル）イミダゾリジン-4-カルボニトリル（90 mg、粗製の混合物に、0℃の N_2 下でビス（2-メトキシエチル）アミノ硫黄トリフルオリド（BAST）（0.5 mL）を添加し、反応物を、25℃の N_2 下で16時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 （5 mL）でクエンチし、 CH_2Cl_2 （3 mL×3）で抽出した。合わせた有機相をブライン（50 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLCによって精製して（カラム：Phenomenex C18 75 mm×30 mm、3 μm；液相：[A- H_2O 中10 mMの NH_4HCO_3 ；B-ACN] B%：5%～35%、8分）、ラセミ体1-（3-ジフルオロシクロブチル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（27）を得た。LCMS（方法19）： t_R ＝2.302分、 $[\text{M}+1]^+ 329.1$ ^1H NMR：（400 MHz，クロロホルム-d） δ ＝9.32（s，1H），8.60（s，1H），8.10（d， J ＝8.1 Hz，1H），7.87－7.78（m，2H），7.75－7.68（m，1H），4.98（dd， J ＝4.5，8.8 Hz，1H），4.56－4.44（m，1H），4.11－4.04（m，1H），3.96（dd， J ＝4.5，9.3 Hz，1H），3.13－2.83（m，4H）。

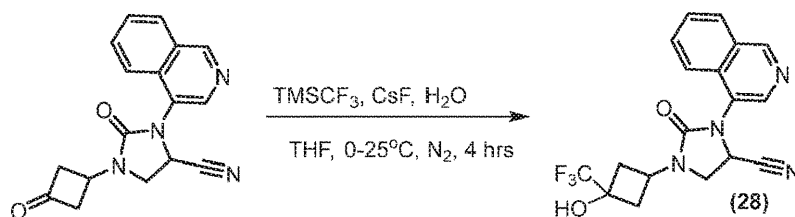
10

20

【0549】

実施例28：1-（3-ヒドロキシ-3-（トリフルオロメチル）シクロブチル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（28）の合成

【化77】



30

THF（3 mL）中の3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（3-オキソシクロブチル）イミダゾリジン-4-カルボニトリル（実施例32、工程1からのもの）（300 mg、0.98 mmol、1.0当量）及びCsF（223 mg、1.47 mmol、1.5当量）の混合物に、0℃で TMSCF_3 （182 mg、1.96 mmol、2.0当量）を滴下し、反応物を、25℃の N_2 下で2時間攪拌した。混合物に H_2O （35 mg、1.96 mmol、2.0当量）を25℃で添加し、混合物を25℃の N_2 下で2時間攪拌した。反応混合物を水（10 mL）に注ぎ込み、EtOAc（3 mL×3）で抽出した。合わせた有機相をブライン（10 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗製物を分取HPLCによって精製して（カラム：Phenomenex C18 75 mm×30 mm、3 μm；液相：[A- H_2O 中10 mMの NH_4HCO_3 ；B-ACN] B%：20%～50%、8分）、ラセミ体1-（3-ヒドロキシ-3-（トリフルオロメチル）シクロブチル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（28）を得た。LCMS（方法1）： t_R ＝1.808分、 $[\text{M}+1]^+ 377.1$ ^1H NMR：（400 MHz，クロロホルム-d） δ ＝9.32（s，1H），8.64－8.59（m，1H）

40

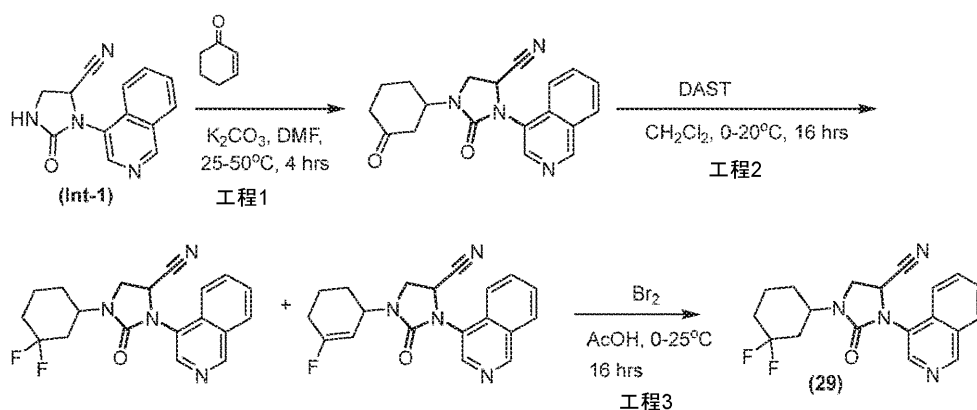
50

, 8.11 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.88–7.80 (m, 2H), 7.73 (ddd, $J=2.0, 6.1, 8.1$ Hz, 1H), 4.98 (dd, $J=4.5, 8.8$ Hz, 1H), 4.20 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.15–4.08 (m, 1H), 4.00 (dd, $J=4.5, 9.4$ Hz, 1H), 3.08–2.95 (m, 2H), 2.66 (dt, $J=7.5, 13.2$ Hz, 2H).

【0550】

実施例 29：1-（3，3-ジフルオロシクロヘキシル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（29）の合成

【化78】



工程 1：DMF（4 mL）中の 3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（Int-1）（200 mg、0.84 mmol、1.0 当量）及びシクロヘキサ-2-エン-1-オン（161 mg、1.68 mmol、2.0 当量）の溶液に、25℃の N_2 下で K_2CO_3 （460 mg、3.36 mmol、4.0 当量）を添加し、混合物を 50℃で 4 時間攪拌した。反応混合物を H_2O （10 mL）でクエンチし、EtOAc（20 mL×2）で抽出した。合わせた有機層をブライン（10 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムによって精製して（石油エーテル／EtOAc＝100／1～1／1）、3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（3-オキソシクロヘキシル）イミダゾリジン-4-カルボニトリルを得た。 ^1H NMR：（400 MHz，クロロホルム-d） δ ＝9.31（s，1H），8.61（d， $J=4.0$ Hz，1H），8.09（d， $J=8.1$ Hz，1H），7.86–7.77（m，2H），7.74–7.65（m，1H），4.96（td， $J=4.5, 8.8$ Hz，1H），4.33–4.14（m，1H），4.04（td， $J=9.0, 18.2$ Hz，1H），3.95–3.85（m，1H），2.79–2.57（m，2H），2.53–2.46（m，1H），2.37–2.26（m，1H），2.25–2.12（m，2H），2.03–1.91（m，1H），1.83–1.68（m，1H）。

【0551】

工程 2： CH_2Cl_2 （2 mL）中の 3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（3-オキソシクロヘキシル）イミダゾリジン-4-カルボニトリル（200 mg、0.60 mmol、1.0 当量）の溶液に、0℃の N_2 下で DAST（529 mg、2.40 mmol、4.0 当量）を添加した。混合物を、20℃で 16 時間攪拌した。反応混合物を $NaHCO_3$ 飽和水溶液（5 mL）でクエンチし、 CH_2Cl_2 （10 mL×2）で抽出した。合わせた有機層をブライン（5 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル＝100／1、50／1～0／1）によって精製して、1-（3，3-ジフルオロシクロヘキシル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリルと 1-（3-フルオロシクロヘキサ-2-エン-1-イル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリルとの

混合物を得た。

【0552】

工程3: AcOH (2 mL) 中の工程2からの混合物 (190 mg、0.53 mmol、1.0 当量) の溶液に、0 °C の N₂ 下で Br₂ (126 mg、0.80 mmol、1.5 当量) を添加した。混合物を、25 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得、これを分取 HPLC によって精製して (カラム: Phenomenex Luna C18 75 mm × 30 mm、3 μm; 液相: [A-F A / H₂O = 0.1 % v / v; B-ACN] B % : 10 % ~ 40 %、8 分)、1-(3,3-ジフルオロシクロヘキシル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (29) を得た。LCMS (方法1): t_R = 2.098 分、[M+1]⁺ 357.1¹H NMR: (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 9.32 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.06-7.98 (m, 1H), 7.91 (dt, J = 0.8, 7.7 Hz, 1H), 7.79 (dt, J = 1.0, 7.6 Hz, 1H), 5.35 (ddd, J = 3.1, 4.3, 9.0 Hz, 1H), 4.12 (dt, J = 6.7, 9.3 Hz, 1H), 4.08-3.99 (m, 1H), 3.95 (dd, J = 4.3, 9.6 Hz, 1H), 2.40-2.25 (m, 1H), 2.25-2.11 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 2.01-1.87 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.71-1.58 (m, 2H)。

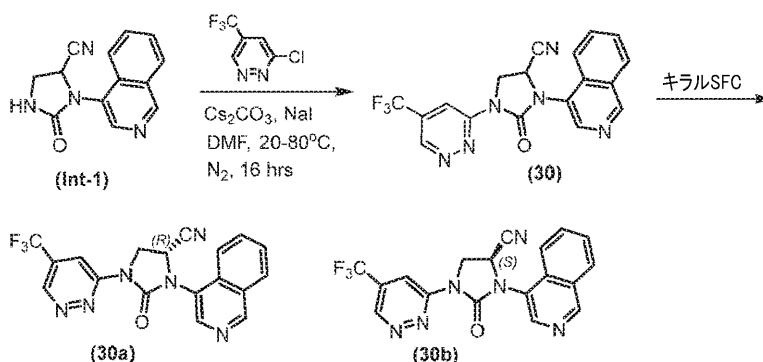
10

【0553】

実施例30: 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (30)、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (30a) 及び (S)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (30b) の合成

20

【化79】



30

DMF (5 mL) 中の 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (Int-1) (200 mg、0.84 mmol、1.0 当量) 及び 3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリダジン (200 mg、1.09 mmol、1.3 当量) の溶液に、20 °C で NaI (13 mg、0.08 mmol、0.1 当量) 及び Cs₂CO₃ (547 mg、1.68 mmol、2.0 当量) を添加した。溶液を、80 °C の N₂ 下で 16 時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) にゆっくりと注ぎ込み、CH₂Cl₂ (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を MPLC によって精製して (石油エーテル / EtOAc = 1 / 1、R_f = 0.10、石油エーテル / EtOAc = 100 % ~ 0 %)、ラセミ体 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)イミダゾリジン-4-

40

50

ーカルボニトリル (30) を得た。ラセミ体を SFC により分離して (カラム: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm × 30 mm, 10 μm); 移動相: A は CO₂、B は EtOH (0.1% NH₃ H₂O); 勾配: B% = 45% 定組成溶離モード; 流量: 80 g/分; 波長: 220 nm; カラム温度: 35 °C; システム背圧: 120 バール)、2つのピークを得た。

ピーク1: (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (30a)

。LCMS (方法1): t_R = 2.214 分、[M+1]⁺ 385.0 LCMS (方法14): t_R = 1.542 分、99.9% ¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 9.41 (s, 1H), 9.22 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.93-7.84 (m, 2H), 7.81-7.73 (m, 1H), 5.21 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 7.1 Hz, 2H)。

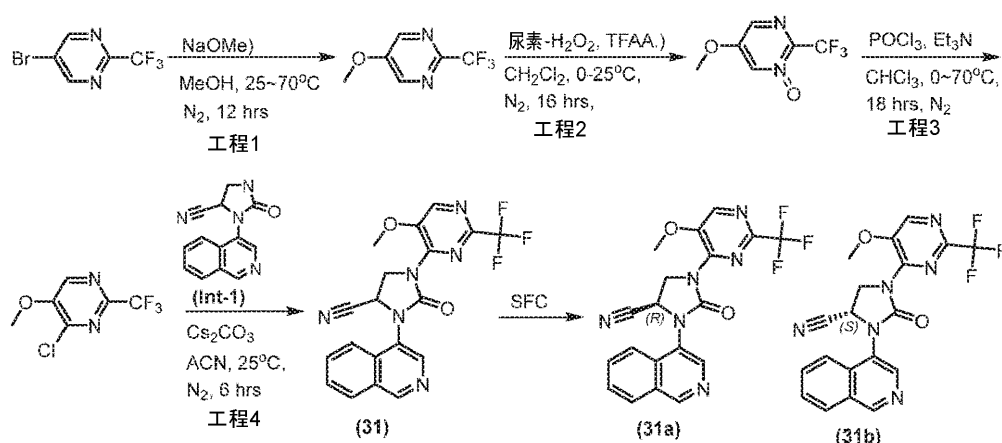
ピーク2: (S)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (30b)

。LCMS (方法1): t_R = 2.211 分、[M+1]⁺ 385.1 LCMS (方法14): t_R = 2.167 分、98.7% ¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 9.41 (br s, 1H), 9.22 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.73 (br s, 1H), 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.94-7.84 (m, 2H), 7.81-7.72 (m, 1H), 5.21 (br t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 6.6 Hz, 2H)。

【0554】

実施例31: 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (31)、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (31a) 及び (S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (31b) の合成

【化80】



工程1: MeOH (50 mL) 中の5-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン (5.0 g、22.03 mmol、1.0 当量) の溶液に、25 °C の N₂ 下で NaOMe (1.4 g、26.43 mmol、1.2 当量) を添加し、混合物を 70 °C で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮し、H₂O (100 mL) で希釈し、MTBE (60 mL × 2) で抽出した。有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣をカラム (石油エーテル/THF = 20/1) によって精

製して、5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジンを得た。 ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 8.52$ (s, 2H), 4.02 (s, 3H).

【0555】

工程2: CH_2Cl_2 (25 mL) 中の5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン (1.5 g、8.42 mmol、1.0 当量) 及び尿素- H_2O_2 (1.2 g、12.63 mmol、1.5 当量) の混合物に0℃の N_2 下で CH_2Cl_2 (5 mL) 中のTFAA (3.5 g、16.84 mmol、2.0 当量) の溶液を滴下した。混合物を25℃の N_2 下で16時間攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 (50 mL) で希釈し、 Na_2SO_3 水溶液 (100 mL)、 NaHCO_3 水溶液 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣をカラム (石油エーテル/THF = 5/1 ~ 3/1) によって精製して、5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン1-オキシドを得た。 ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 8.21$ (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).

10

【0556】

工程3: CHCl_3 (15 mL) 中の Et_3N (886 mg、8.76 mmol、2.0 当量) の混合物に0℃の N_2 下で POCl_3 (1.34 g、8.76 mmol、2.0 当量) を添加した。続いて、 CHCl_3 (5 mL) 中の5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン1-オキシド (850 mg、4.38 mmol、1.0 当量) の溶液を、0℃の N_2 下で滴下し、混合物を70℃で18時間攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 (30 mL) で希釈し、 NaHCO_3 水溶液 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、4-クロロ-5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジンを得、これを精製せずにそのまま使用した。 ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 8.40$ (s, 1H), 4.11 (s, 3H).

20

【0557】

工程4: ACN (6 mL) 中の4-クロロ-5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン (400 mg、1.88 mmol、1.0 当量) の混合物に、25℃で3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (Int-1) (373 mg、1.57 mmol、0.8 当量) 及び Cs_2CO_3 (995 mg、3.06 mmol、1.6 当量) を添加し、混合物を25℃で6時間攪拌した。混合物を H_2O (20 mL) で希釈し、 EtOAc (10 mL $\times$ 2) で抽出した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣をカラムによって精製して (石油エーテル/THF = 4/1 ~ 3/1)、ラセミ体3-(イソキノリン-4-イル)-1-(5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (38) を得た。ラセミ体をSFCにより分離して (カラム: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm $\times$ 30 mm, 10 μm); IPA (0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$); 27%、10分)、2つのピークを得た。

30

ピーク1: (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (31a)。LCMS (方法17): $t_R = 2.674$ 分、 $[\text{M}+1]^+ = 415$. 1 LCMS (方法1): $t_R = 1.104$ 分、100.0% ^1H NMR: ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 9.36$ (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.93-7.89 (m, 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 5.11 (dd, $J = 3.4, 8.5$ Hz, 1H), 4.88 (dd, $J = 8.6, 10.6$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J = 3.4, 10.6$ Hz, 1H), 4.09 (s, 3H).

40

50

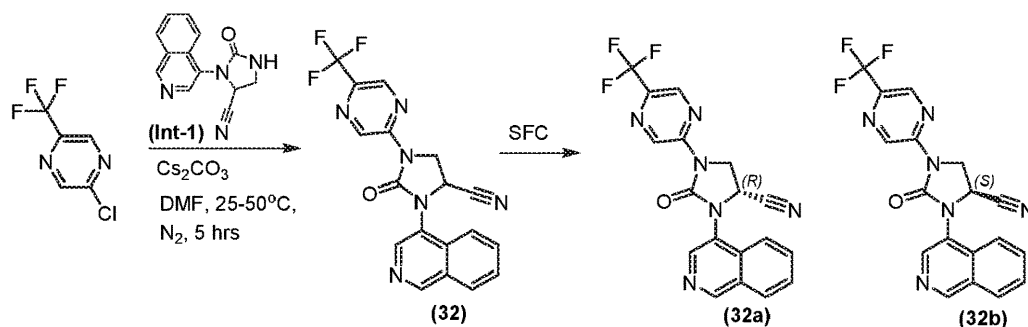
ピーク2：(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(31b)。LCMS(方法17)： $t_R=2.665$ 分、 $[M+1]^+=415$ 。
 1 LCMS(方法1)： $t_R=1.216$ 分、99.7% ^1H NMR： ^1H NMR(400MHz, クロロホルム-d) $\delta=9.36$ (s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.13(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.93-7.89(m, 1H), 7.88-7.83(m, 1H), 7.77-7.71(m, 1H), 5.11(dd, $J=3.4, 8.4$ Hz, 1H), 4.87(dd, $J=8.6, 10.6$ Hz, 1H), 4.44(dd, $J=3.4, 10.6$ Hz, 1H), 4.09(s, 3H)。

10

【0558】

実施例32：3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(32)、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(32a)及び(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(32b)の合成

【化81】



20

DMF(5mL)中の2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピラジン(200mg、0.8mmol、1.0当量)の混合物に、25℃で3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(Int-1)(150mg、0.8mmol、1.0当量)及び Cs_2CO_3 (550mg、1.6mmol、2.0当量)を添加し、混合物を50℃の N_2 下で5時間攪拌した。反応混合物を H_2O (20mL)でクエンチした。反応混合物を酢酸エチル(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL×3)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をMPLC(溶出液：酢酸エチル/石油エーテル=3/1~2/1、40mL/分)によって精製して、3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(39)を得た。ラセミ体をSFCにより分離して(カラム：DAICEL CHIRALCEL OJ(250mm×30mm、10 μ m)；液相：[0.1% NH_3H_2O IPA] B%：46%~46%、12分)、2つのピークを得た。

30

ピーク1：(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(32b) LCMS(方法13)： $t_R=2.372$ 分、 $[M+1]^+=385.0$ SFC(方法45)： $t_R=1.446$ 分、100.0% ^1H NMR： ^1H NMR(400MHz, クロロホルム-d) $\delta=9.73$ (s, 1H), 9.40(s, 1H), 8.79-8.62(m, 2H), 8.17(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.89(br d, $J=5.7$ Hz, 2H), 7.78(br d, $J=8.1$ Hz, 1H), 5.31-5.09(m, 1H), 4.84-4.65(m, 2H)。

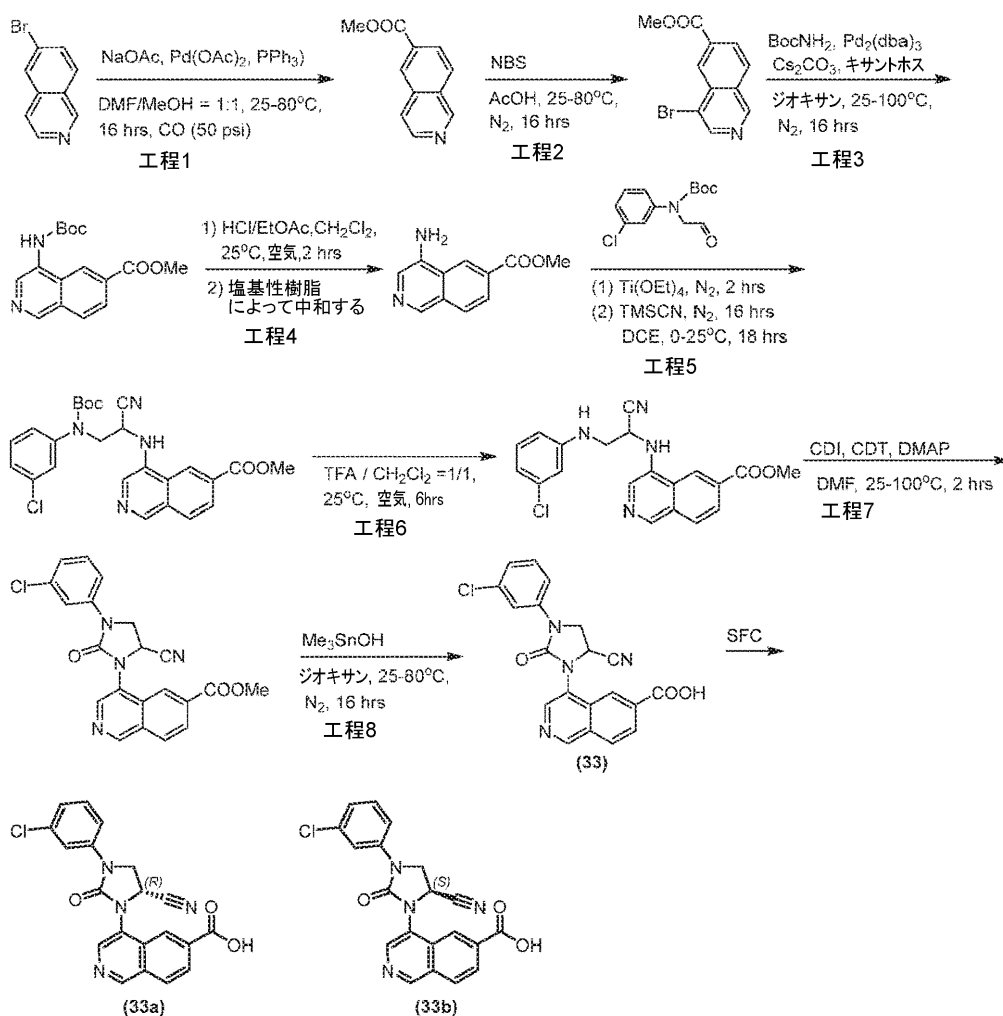
40

50

ピーク2：(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(32a) LCMS(方法13)： $t_R=2.372$ 分、 $[M+1]^+385.0$ SFC(方法45)： $t_R=2.791$ 分、100.0% ^1H NMR：(400MHz, クロロホルム-d) $\delta=9.73$ (s, 1H), 9.40(s, 1H), 8.79-8.63(m, 2H), 8.16(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.88(br d, $J=5.5$ Hz, 2H), 7.83-7.67(m, 1H), 5.18(dd, $J=5.6, 8.0$ Hz, 1H), 4.84-4.59(m, 2H).

【0559】

実施例33：4-(3-(3-クロロフェニル)-5-シアノ-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソキノリン-6-カルボン酸(33)、(R)-4-(3-(3-クロロフェニル)-5-シアノ-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソキノリン-6-カルボン酸(33a)及び(S)-4-(3-(3-クロロフェニル)-5-シアノ-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソキノリン-6-カルボン酸(33b)の合成【化82】



工程1：DMF/MeOH(1.5L、V/V=1/1)中の6-ブロモイソキノリン(35.0g、168.23mmol、1.0当量)及びNaOAc(18.0g、218.69mmol、1.3当量)の混合物に25°CのN₂下でPPh₃(7.6g、33.65mmol、0.2当量)及びPd(OAc)₂(8.8g、33.65mmol、0.2当量)を添加した。反応混合物を、80°CのCO(50Psi)下で16時間攪拌した。混合物を濾過し、濾過されたものを濃縮した。混合物を水(1.0L)に添加し、EtOAc(300mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(1.0L)で洗

浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラム（石油エーテル／ $\text{EtOAc}=1/0\sim0/1$ ）によって精製して、イソキノリン-6-カルボン酸メチルを得た。

【0560】

工程2： AcOH （200mL）中のイソキノリン-6-カルボン酸メチル（10.0g、53.42mmol、1.0当量）の混合物に、25℃の N_2 下で NBS （12.4g、69.45mmol、1.3当量）を添加した。反応混合物を、80℃で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、水（500mL）を添加し、 EtOAc （200mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（500mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラム（石油エーテル／ $\text{EtOAc}=1/0\sim0/1$ ）によって精製して、4-ブロモイソキノリン-6-カルボン酸メチルを得た。LCMS（方法15）： $t_R=0.826$ 分、 $[\text{M}+1]^+266.0$ 。

10

【0561】

工程3：ジオキサン（1.5L）中の4-ブロモイソキノリン-6-カルボン酸メチル（25.0g、93.95mmol、1.0当量）及び BocNH_2 （14.3g、122.14mmol、1.3当量）の混合物に25℃の N_2 下で Cs_2CO_3 （60.0g、187.90mmol、2.0当量）、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （2.5g、触媒）及びキサントホス（2.5g、触媒）を添加した。反応混合物を、100℃で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、水（500mL）に添加し、 EtOAc （200mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（500mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラム（石油エーテル／ $\text{EtOAc}=1/0\sim0/1$ ）によって精製して、4-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）イソキノリン-6-カルボン酸メチルを得た。 $^1\text{H NMR}$ ：（400MHz，クロロホルム-d） $\delta=9.11$ （s，1H）9.03（br s，1H）8.67（s，1H）8.19（dd， $J=8.50$ ，1.25Hz，1H）8.05（d， $J=8.50$ Hz，1H）7.00（br s，1H）4.02（s，3H）1.58（s，9H）

20

【0562】

工程4： CH_2Cl_2 （300mL）中の4-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）イソキノリン-6-カルボン酸メチル（25.0g、82.75mmol、1.0当量）の混合物に、25℃で HCl/EtOAc （300mL、4N）を添加し、反応混合物を25℃で2時間攪拌した。混合物を濃縮して粗生成物を得た。 MeOH （20mL）を粗生成物に添加し、塩基性樹脂を用いて混合物を $\text{pH}=7$ に中和した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、4-アミノイソキノリン-6-カルボン酸メチルを得た。LCMS（方法35）： $t_R=0.578$ 分、 $[\text{M}+1]^+203.1$ 。

30

【0563】

工程5： DCE （30mL）中の4-アミノイソキノリン-6-カルボン酸メチル（3.0g、14.84mmol、1.0当量）の溶液に、25℃の N_2 下でtert-ブチル（3-クロロフェニル）（2-オキソエチル）カルバメート（2-4）（6.0g、22.25mmol、1.5当量）及び $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ （6.8g、29.67mmol、2.0当量）を添加し、反応混合物を25℃の N_2 下で2時間攪拌した。 TMSCN （4.4g、44.51mmol、3.0当量）を0℃で滴下し、反応混合物を25℃の N_2 下で14時間攪拌した。反応混合物を水（50mL）中に注ぎ込んで濾過した。濾過ケーキを EtOAc （50mL×5）で洗浄した。水相を EtOAc で抽出した（40mL×2）。合わせた有機層をブライン（40mL×2）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラム（石油エーテル／ $\text{EtOAc}=100/0\sim70/30$ ）によって精製して、4-（（2-（（tert-ブトキシカルボニル）（3-クロロフェニル）アミノ）-1-シアノエチル）アミノ）イソキノリン-6-カルボン酸メチルを得た。 $^1\text{H NMR}$ ：（400MHz，クロロホルム-d

40

50

) $\delta = 8.88$ (s, 1H) 8.64 (br s, 1H) 8.24 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H) 7.99–8.05 (m, 2H) 7.28–7.31 (m, 2H) 7.20 (s, 1H) 7.05–7.10 (m, 1H) 6.18–6.46 (m, 1H) 4.62 (br d, $J = 6.11$ Hz, 2H) 4.12–4.18 (m, 1H) 4.02 (s, 3H) 1.44 (s, 9H).

【0564】

工程6：THF/CH₂Cl₂ (V/V=1/1、30mL) 中の4-((2-((tert-ブトキシカルボニル)(3-クロロフェニル)アミノ)-1-シアノエチル)アミノ)イソキノリン-6-カルボン酸メチル(3.4g、9.15mmol、1.0当量)の溶液を、25℃で6時間攪拌した。反応物をNaHCO₃(50mL)に注ぎ込み、CH₂Cl₂(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、4-((2-((3-クロロフェニル)アミノ)-1-シアノエチル)アミノ)イソキノリン-6-カルボン酸メチルを得た。LCMS(方法35)： $t_R = 0.777$ 分、 $[M+1]^+ 381.1$ 。

10

【0565】

工程7：DMF(30mL)中の4-((2-((3-クロロフェニル)アミノ)-1-シアノエチル)アミノ)イソキノリン-6-カルボン酸メチル(2.6g、6.84mmol、1.0当量)の混合物に、25℃でCDI(2.2g、13.68mmol、2.0当量)、CDT(2.2g、13.68mmol、2.0当量)及びDMAP(835mg、6.84mmol、1.0当量)を添加した。混合物を、100℃で2時間攪拌した。混合物を水(150mL)に注ぎ込み、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(150mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラム(石油エーテル/EtOAc=1/0~0/1)によって精製して、4-(3-(3-クロロフェニル)-5-シアノ-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソキノリン-6-カルボン酸メチルを得た。

20

【0566】

工程8：ジオキサン(20mL)中の4-(3-(3-クロロフェニル)-5-シアノ-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソキノリン-6-カルボン酸メチル(1.0g、2.46mmol、1.0当量)の溶液に、25℃でMe₃SnOH(886mg、4.90mmol、2.0当量)を添加し、反応混合物を80℃のN₂下で16時間攪拌した。混合物を水(100mL)に注ぎ込み、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLCによって精製して(カラム：Phenomenex Luna C18(250mm×70mm、15 μ m)；液相：[A-NH₄HCO₃；B-ACN] B%：2%~45%、20分)、ラセミ体4-(3-(3-クロロフェニル)-5-シアノ-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソキノリン-6-カルボン酸(33)を得た。LCMS(方法17)： $t_R = 2.716$ 分、 $[M-1]^- 391.1$ ¹H NMR：(400MHz, DMSO-d₆) $\delta = 9.47$ – 9.49 (m, 1H), 8.73 – 8.79 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 – 8.35 (m, 1H), 8.20 – 8.25 (m, 1H), 7.80 (t, $J = 2.02$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.31, 1.34$ Hz, 1H), 7.42 – 7.48 (m, 1H), 7.18 – 7.22 (m, 1H), 5.71 – 5.80 (m, 1H), 4.53 – 4.62 (m, 2H)。

30

40

【0567】

ラセミ体(40)を分取SFCにより分離して(カラム：DAICEL CHIRALCEL OJ(250mm×30mm、10 μ m)；液相：[A-EtOH；B-ACN] B%：15%、12分)、2つのピークを得た。

ピーク1：(R)-4-(3-(3-クロロフェニル)-5-シアノ-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソキノリン-6-カルボン酸(33a)。LCMS(方法17)

50

: $t_R = 2.155$ 分、 $[M+1]^+ = 393.1$ SFC (方法 14): $t_R = 1.328$ 分、 100.0% ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13.69$ (br d, $J = 16.14$ Hz, 1H) 9.52 (s, 1H) 8.81 (s, 1H) 8.60 (s, 1H) $8.35-8.40$ (m, 1H) 8.23 (d, $J = 8.44$ Hz, 1H) 7.79 (t, $J = 1.96$ Hz, 1H) 7.56 (dd, $J = 8.56, 1.83$ Hz, 1H) $7.43-7.48$ (m, 1H) $7.19-7.23$ (m, 1H) $5.75-5.80$ (m, 1H) $4.55-4.60$ (m, 2H).

ピーク 2: (S)-4-(3-(3-クロロフェニル)-5-シアノ-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソキノリン-6-カルボン酸 (33b)。LCMS (方法 17): $t_R = 2.156$ 分、 $[M+1]^+ = 393.1$ SFC (方法 14): $t_R = 3.406$ 分、 100.0% ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13.69$ (br d, $J = 16.14$ Hz, 1H) 9.52 (s, 1H) 8.81 (s, 1H) 8.60 (s, 1H) $8.35-8.40$ (m, 1H) 8.23 (d, $J = 8.44$ Hz, 1H) 7.79 (t, $J = 1.96$ Hz, 1H) 7.56 (dd, $J = 8.56, 1.83$ Hz, 1H) $7.43-7.48$ (m, 1H) $7.19-7.23$ (m, 1H) $5.75-5.80$ (m, 1H) $4.55-4.60$ (m, 2H).

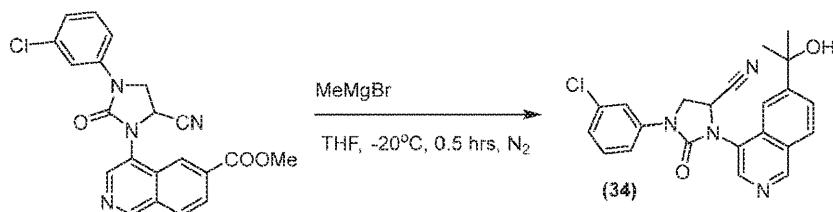
10

【0568】

実施例 34: 1-(3-クロロフェニル)-3-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (34) の合成

20

【化 83】



THF (2 mL) 中の 4-(3-(3-クロロフェニル)-5-シアノ-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソキノリン-6-カルボン酸メチル (実施例 40、工程 7 からの)、(400 mg、0.98 mmol、1.0 当量) の溶液に、 -20°C で MeMgBr (0.7 mL、3 M、1.97 mmol、2.0 当量) を滴下し、混合物を -20°C で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) でクエンチし、EtOAc (5 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL $\times$ 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取 HPLC によって 2 回精製して (カラム: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 mm $\times$ 40 mm、 $10\mu\text{m}$; 液相: [A- H_2O (10 mM の NH_4HCO_3); B-ACN] B%: 35%~65%、20 分)、生成物 1-(3-クロロフェニル)-3-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (34) を得た。LCMS (方法 17): $t_R = 2.716$ 分、 $[M+1]^+ = 407.2$ ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム- d) $\delta = 9.31$ (s, 1H), 8.67 (s, 1H), $8.05-8.15$ (m, 2H), $7.74-7.81$ (m, 1H), $7.63-7.67$ (m, 1H), $7.47-7.52$ (m, 1H), $7.33-7.39$ (m, 1H), $7.15-7.19$ (m, 1H), $5.08-5.14$ (m, 1H), $4.50-4.58$ (m, 1H), $4.35-4.41$ (m, 1H), 1.62 (br s, 6H).

30

40

【0569】

実施例 35: 4-(3-(3-クロロフェニル)-5-シアノ-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソキノリン-6-カルボキサミドの合成

50

【化 8 4】

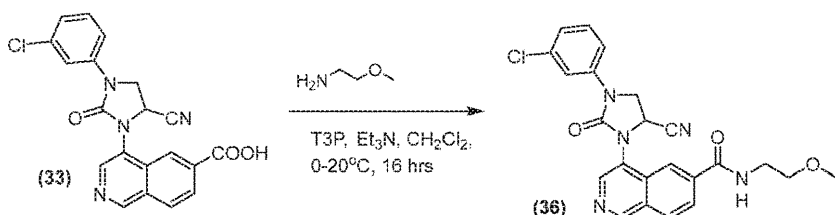


DMF (2 mL) 中の 4-(3-(3-クロロフェニル)-5-シアノ-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソキノリン-6-カルボン酸 (33) (100 mg、0.25 mmol、1.0 当量) の溶液に、HATU (145 mg、0.38 mmol、1.5 当量)、DIEA (100 mg、0.75 mmol、3.0 当量) NH₄Cl (40 mg、0.75 mmol、3.0 当量) を 25°C で添加し、混合物を 25°C で 16 時間攪拌した。混合物を分取 HPLC によって精製して (カラム: Phenomenex Luna C18 75 mm×30 mm、3 μm; 液相: [A-H₂O (10 mM の FA); B-ACN] B%: 20%~50%、8 分)、4-(3-(3-クロロフェニル)-5-シアノ-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソキノリン-6-カルボキサミド (35) を得た。LCMS (方法 17): t_R=2.472 分、[M+1]⁺ 392.1¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ=9.41 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.21 (d, J=8.46 Hz, 1H), 8.04-8.08 (m, 1H), 7.65 (t, J=1.91 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=8.34, 1.43 Hz, 1H), 7.37 (t, J=8.17 Hz, 1H), 7.19 (br d, J=8.94 Hz, 1H), 6.31 (br s, 1H), 5.75 (br s, 1H), 5.13 (dd, J=9.12, 4.59 Hz, 1H), 4.56 (t, J=9.42 Hz, 1H), 4.38-4.45 (m, 1H).

【0570】

実施例 36: 4-(3-(3-クロロフェニル)-5-シアノ-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(2-メトキシエチル)イソキノリン-6-カルボキサミド (36) の合成

【化 8 5】



CH₂Cl₂ (1 mL) 中の 4-(3-(3-クロロフェニル)-5-シアノ-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソキノリン-6-カルボン酸 (33) (100 mg、0.26 mmol、1.0 当量)、2-メトキシエトキシ-1-アミン (23 mg、0.31 mmol、1.2 当量) 及び Et₃N (105 mg、1.04 mmol、4.0 当量) の混合物に、0°C で T3P (248 mg、0.39 mmol、1.5 当量) を添加した。混合物を、20°C で 16 時間攪拌した。混合物を分取 HPLC によって精製して (カラム: Waters Xbridge BEH C18 100 mm×30 mm、10 μm; 液相: [A-H₂O (10 mM の NH₄HCO₃); B-ACN] B%: 25%~55%、10 分)、4-(3-(3-クロロフェニル)-5-シアノ-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(2-メトキシエチル)イソキノリン-6-カルボキサミド (36) を得た。LCMS (方法 26): t_R=1.515 分、[M+1]⁺ 450.2¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ=9.38 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.18 (d, J=8.56 Hz, 1H), 8.

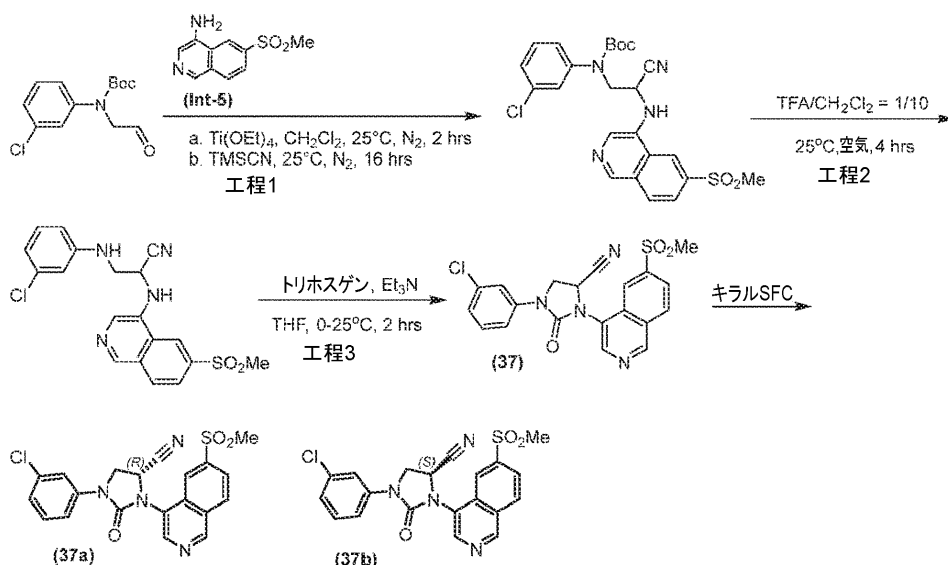
0.2 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.25, 1.16$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 8.13$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 7.82$ Hz, 1H), 6.81–6.87 (m, 1H), 5.14–5.21 (m, 1H), 4.56 (t, $J = 9.35$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 9.78, 4.28$ Hz, 1H), 3.68–3.73 (m, 2H), 3.57–3.62 (m, 2H), 3.38 (s, 3H).

【0571】

実施例37：1-(3-クロロフェニル)-3-(6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(37)、(R)-1-(3-クロロフェニル)-3-(6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(37a)及び(S)-1-(3-クロロフェニル)-3-(6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(37b)の合成

10

【化86】



20

工程1: CH_2Cl_2 (20 mL) 中のtert-ブチル(3-クロロフェニル)(2-オキソエチル)カルバメート(2-4) (1.8 g、6.75 mmol、1.0当量)の溶液に、 25°C の N_2 下で6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-アミン(Int-5) (1.2 g、5.40 mmol、0.8当量)及び Ti(OEt)_4 (3.1 g、13.50 mmol、2.0当量)を添加し、混合物を 25°C で2時間攪拌した。 25°C の N_2 下で TMSCN (2.0 g、20.25 mmol、3.0当量)を添加し、混合物を 25°C で16時間攪拌した。反応物を H_2O (50 mL)でクエンチし、 EtOAc (40 mL $\times$ 2)で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL $\times$ 2)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=100/1~1/1)によって精製して、tert-ブチル(3-クロロフェニル)(2-シアノ-2-((6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イル)アミノ)エチル)カルバメートを得た。 $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 8.91$ (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 8.18–8.13 (m, 1H), 8.11–8.05 (m, 1H), 7.32–7.25 (m, 2H), 7.22–7.20 (m, 2H), 7.12–7.09 (m, 1H), 4.34–4.28 (m, 1H), 4.04–3.99 (m, 2H), 3.20–3.11 (m, 3H), 1.41 (s, 9H).

30

40

【0572】

工程2: $\text{TFA/CH}_2\text{Cl}_2$ (15 mL、1:10) 中のtert-ブチル(3-クロロフェニル)(2-シアノ-2-((6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イ

50

ル) アミノ) エチル) カルバメート (1.4 g、2.79 mmol、1.0 当量) の溶液を、25℃で4時間攪拌した。反応物を、飽和 NaHCO₃ 溶液 (50 mL) でクエンチし、EtOAc (80 mL×2) で更に抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL×2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、3-((3-クロロフェニル) アミノ)-2-((6-(メチルスルホニル) イソキノリン-4-イル) アミノ) プロパンニトリルを得た。

【0573】

工程3: THF (20 mL) 中の3-((3-クロロフェニル) アミノ)-2-((6-(メチルスルホニル) イソキノリン-4-イル) アミノ) プロパンニトリル (1.4 g、3.49 mmol、1.0 当量) の溶液に、25℃で Et₃N (1.1 g、10.47 mmol、3.0 当量) を添加し、上記の溶液に0℃の N₂ 下で THF (10 mL) 中のトリホスゲン (1.1 g、3.49 mmol、1.0 当量) を滴下し、混合物を25℃で16時間攪拌した。反応物を、飽和 NH₄Cl (50 mL) でクエンチし、EtOAc (40 mL×2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (80 mL×2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを分取 HPLC によって精製して (カラム: Phenomenex Luna C18 150 mm×30 mm×5 μm; 液相: [A-NaHCO₃/H₂O=0.075% v/v; B-ACN] B%: 25%~55%、8分)、ラセミ体 1-((3-クロロフェニル)-3-((6-(メチルスルホニル) イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (37) を得た。LCMS (方法17): t_R=2.690分、[M+1]⁺ 427.1¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ=9.50 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.35 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.18 (dd, J=1.6, 8.6 Hz, 1H), 7.64 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=2.2, 8.3 Hz, 1H), 7.38 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=1.0, 8.0 Hz, 1H), 5.16 (dd, J=4.9, 9.0 Hz, 1H), 4.57 (t, J=9.3 Hz, 1H), 4.43 (dd, J=4.9, 9.6 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H).

【0574】

ラセミ体を分取 SFC により分離して (カラム: REGIS (S, S) WHEELK-O (250 mm×25 mm, 10 μm; 移動相: 0.1% NH₃H₂O EtOH; B% 35%~35%、20分)、2つのピークを得た。

ピーク1: (R)-1-((3-クロロフェニル)-3-((6-(メチルスルホニル) イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (37a)。LCMS (方法31): t_R=2.690分、[M+1]⁺ 427.1 SFC 方法15): t_R=1.399分、100.0%¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ=9.50 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.35 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.19 (dd, J=1.6, 8.6 Hz, 1H), 7.64 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=1.8, 8.1 Hz, 1H), 7.38 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.20 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 5.17 (dd, J=4.9, 9.0 Hz, 1H), 4.61-4.54 (m, 1H), 4.44 (dd, J=4.9, 9.6 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H)

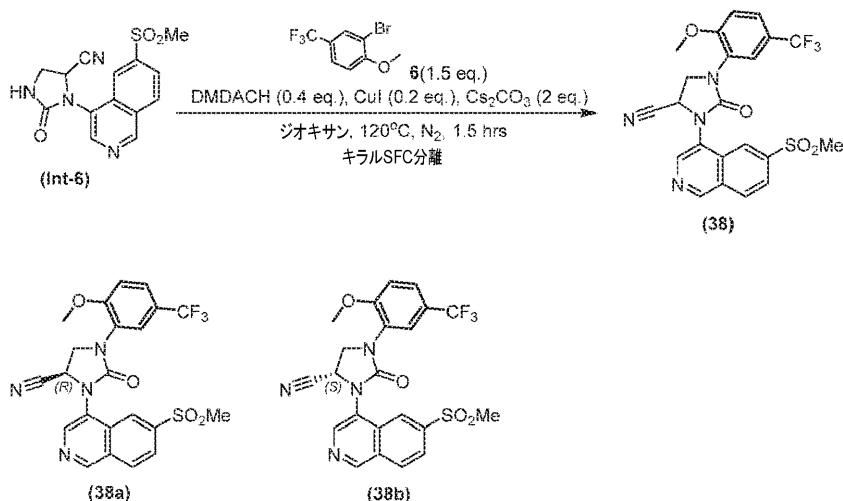
ピーク2: (S)-1-((3-クロロフェニル)-3-((6-(メチルスルホニル) イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (37b)。LCMS (方法31): t_R=2.684分、[M+1]⁺ 427.1 SFC 方法15): t_R=1.914分、98.5%¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ=9.50 (br s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.36 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.48 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.20 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 5.18 (dd, J=4.8, 9.3 Hz, 1H), 4.61-4.54 (m, 1

H), 4.44 (dd, J = 4.6, 9.8 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 1.3 Hz, 3H)

【0575】

実施例38：1-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(38)、(R)-1-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(38a)及び(S)-1-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(38b)の合成
【化87】

10



20

ジオキサン(4mL)中の3-(6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(Int-6)(250mg、0.79mmol、1.0当量)、2-ブロモ-1-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン(302mg、1.19mmol、1.5当量)、DMDACH(46mg、0.32mmol、0.4当量)、CuI(30mg、0.16mmol、0.2当量)及びCs₂CO₃(470mg、1.58mmol、2.0当量)の混合物を、120°CのN₂下で1時間攪拌した。25°Cで混合物をLS-2000チオ尿素樹脂(1.0g)と共に2時間攪拌し、Cu触媒を除去し、続いて濾過した。濾液を濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=100/1~0/1)によって精製して、ラセミ体1-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(45)を得た。ラセミ体を分取SFCにより分離して(カラム：DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×25mm、10μm)；移動相：0.1%NH₃H₂O IPA；B% 32%~32%、14分)、2つのピークを得た。

30

40

ピーク1：(R)-1-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(38a)。LCMS(方法17)：t_R=2.733分、[M+1]⁺=491.1 SFC法33)：t_R=3.611分、99.9% ¹H NMR：(400MHz、クロロホルム-d) δ=9.47(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.33(d, J=8.6Hz, 1H), 8.17(dd, J=1.4, 8.6Hz, 1H), 7.75(d, J=1.9Hz, 1H), 7.65(dd, J=1.7, 8.7Hz, 1H), 7.14(d, J=8.8Hz, 1H), 5.14(dd, J=5.1, 8.7Hz, 1H), 4.49(t, J=9.1Hz, 1H), 4

50

． 3 4 (d d , J = 5 . 1 , 9 . 4 H z , 1 H) , 4 . 0 9 (s , 3 H) , 3 . 1 5 (s , 3 H) .

ピーク 2 : (S) - 1 - (2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (6 - (メチルスルホニル) イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキシイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (3 8 b) 。 L C M S (方法 1 7) : $t_R = 2 . 7 3 3$ 分、 $[M + 1]^+ = 4 9 1 . 1$ S F C 法 3 3) : $t_R = 4 . 1 7 2$ 分、99 . 8 % ^1H N M R : (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) $\delta = 9 . 4 7$ (b r s , 1 H) , 8 . 8 9 (b r s , 1 H) , 8 . 6 5 (s , 1 H) , 8 . 3 3 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) , 8 . 1 7 (d d , J = 1 . 4 , 8 . 6 H z , 1 H) , 7 . 7 5 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 6 5 (d d , J = 1 . 9 , 8 . 8 H z , 1 H) , 7 . 1 4 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) , 5 . 1 4 (d d , J = 5 . 1 , 8 . 8 H z , 1 H) , 4 . 4 9 (t , J = 9 . 1 H z , 1 H) , 4 . 3 4 (d d , J = 5 . 1 , 9 . 6 H z , 1 H) , 4 . 0 9 (s , 3 H) , 3 . 1 5 (s , 3 H) .

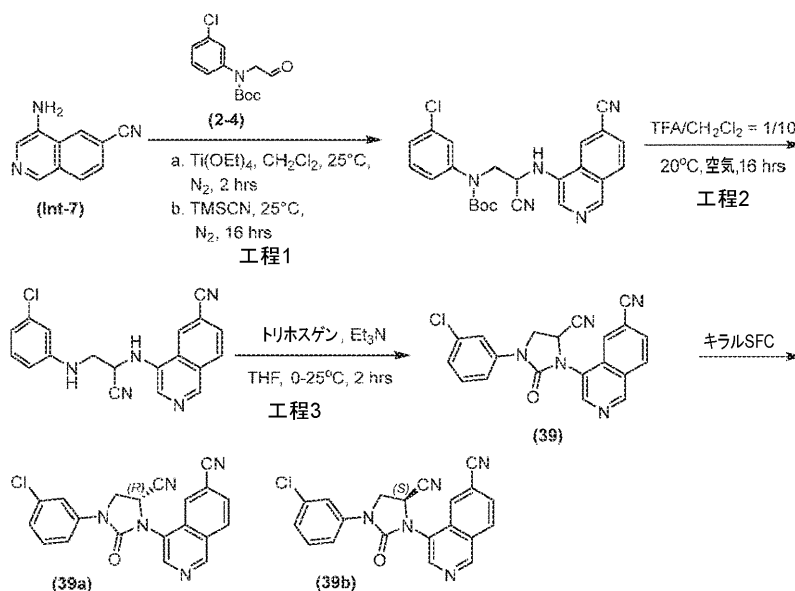
10

【 0 5 7 6 】

実施例 3 9 : 4 - (3 - (3 - クロロフェニル) - 5 - シアノ - 2 - オキシイミダゾリジン - 1 - イル) イソキノリン - 6 - カルボニトリル (3 9) 、 (R) - 4 - (3 - (3 - クロロフェニル) - 5 - シアノ - 2 - オキシイミダゾリジン - 1 - イル) イソキノリン - 6 - カルボニトリル (3 9 a) 及び (S) - 4 - (3 - (3 - クロロフェニル) - 5 - シアノ - 2 - オキシイミダゾリジン - 1 - イル) イソキノリン - 6 - カルボニトリル (3 9 b) の合成

20

【 化 8 8 】



30

工程 1 : CH_2Cl_2 (1 5 m L) 中の *tert*-ブチル (3 - クロロフェニル) (2 - オキシエチル) カルバメート (2 - 4) (1 . 2 g 、 4 . 3 3 m m o l 、 1 . 0 当量) の溶液に、25℃の N_2 下で 4 - アミノイソキノリン - 6 - カルボニトリル (I n t - 7) (6 0 0 m g 、 3 . 5 5 m m o l 、 0 . 8 当量) 及び $Ti(OEt)_4$ (3 . 6 g 、 8 . 8 6 m m o l 、 2 . 0 当量) を添加し、混合物を 25℃で 2 時間攪拌した。続いて、 $TMSCN$ (1 . 3 g 、 1 3 . 2 9 m m o l 、 3 . 0 当量) を、25℃の N_2 下で上記の混合物に添加し、混合物を 25℃で 1 6 時間攪拌した。反応物を H_2O (1 5 m L) でクエンチし、 $EtOAc$ (3 0 m L $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1 0 m L $\times$ 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 0 / 1 ~ 3 / 1) によって精製して、*tert*-ブチル (3 - クロロフェニル) (2 - シアノ - 2 - ((6 - シアノイソキノリン - 4 - イル) アミノ) エチル) カルバメートを得た。

40

50

【0577】

工程2：TFA/CH₂Cl₂（5 mL）中のtert-ブチル（3-クロロフェニル）（2-シアノ-2-（（6-シアノイソキノリン-4-イル）アミノ）エチル）カルバメート（400 mg、1.86 mmol、1.0当量）の混合物を、20℃で16時間攪拌した。混合物を氷水（2 mL）で希釈し、0℃でNaHCO₃飽和水溶液によってpH=7に調整し、EtOAc（15 mL×2）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し（15 mL）、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、4-（（2-（（3-クロロフェニル）アミノ）-1-シアノエチル）アミノ）イソキノリン-6-カルボニトリル（760 mg、粗製）を得た。LCMS（方法15）：t_R=0.644分、[M+1]⁺348.1。

10

【0578】

工程3：THF（6 mL）中の4-（（2-（（3-クロロフェニル）アミノ）-1-シアノエチル）アミノ）イソキノリン-6-カルボニトリル（760 mg、2.19 mmol、1.0当量）の溶液に、0℃のN₂下でEt₃N（880 mg、8.74 mmol、4.0当量）及びTHF（1 mL）中のトリホスゲン（518 mg、1.75 mmol、0.8当量）の溶液を添加し、混合物を25℃で2時間攪拌した。反応混合物をH₂O（10 mL）でクエンチし、EtOAc（10 mL×2）で抽出した。合わせた有機層をブライン（10 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLCによって精製して（カラム：Waters Xbridge BEH C18 100 mm×30 mm×10 μm；液相：[A-H₂O中10 mMのNH₄HCO₃；B-ACN] B%：30%～60%、8分）、ラセミ体4-（（3-（3-クロロフェニル）-5-シアノ-2-オキソイミダゾリジン-1-イル）イソキノリン-6-カルボニトリル（39））を得た。

20

【0579】

ラセミ体を分取SFCにより分離して（カラム：DAICEL CHIRALPAK AD（250 mm×30 mm、10 μm）；移動相A：CO₂、移動相B：0.1% NH₃H₂O IPA；B% 42%～42%、20分）、2つのピークを得た。

ピーク1：（R）-4-（（3-（3-クロロフェニル）-5-シアノ-2-オキソイミダゾリジン-1-イル）イソキノリン-6-カルボニトリル（39a）。LCMS（方法1）：t_R=2.552分、[M+1]⁺=374.0 SFC（方法1）：t_R=1.270分、99.6% ¹H NMR：（400 MHz，クロロホルム-d）δ=9.44（s，1H），8.83（s，1H），8.32（s，1H），8.27-8.21（m，1H），7.87（dd，J=1.3，8.4 Hz，1H），7.64（t，J=1.9 Hz，1H），7.50（dd，J=1.5，8.3 Hz，1H），7.38（t，J=8.1 Hz，1H），7.23-7.18（m，1H），5.21-5.11（m，1H），4.56（t，J=9.4 Hz，1H），4.44（dd，J=4.9，9.7 Hz，1H）。

30

ピーク2：（S）-4-（（3-（3-クロロフェニル）-5-シアノ-2-オキソイミダゾリジン-1-イル）イソキノリン-6-カルボニトリル（39b）。LCMS（方法1）：t_R=2.551分、[M+1]⁺=374.0 SFC（方法1）：t_R=1.421分、99.4% ¹H NMR：（400 MHz，クロロホルム-d）δ=9.45（bs，1H），8.84（bs，1H），8.32（s，1H），8.24（d，J=8.5 Hz，1H），7.88（d，J=8.9 Hz，1H），7.65（s，1H），7.50（dd，J=1.7，8.2 Hz，1H），7.38（t，J=8.1 Hz，1H），7.21（d，J=7.9 Hz，1H），5.18-5.12（m，1H），4.60-4.53（m，1H），4.47-4.42（m，1H）。

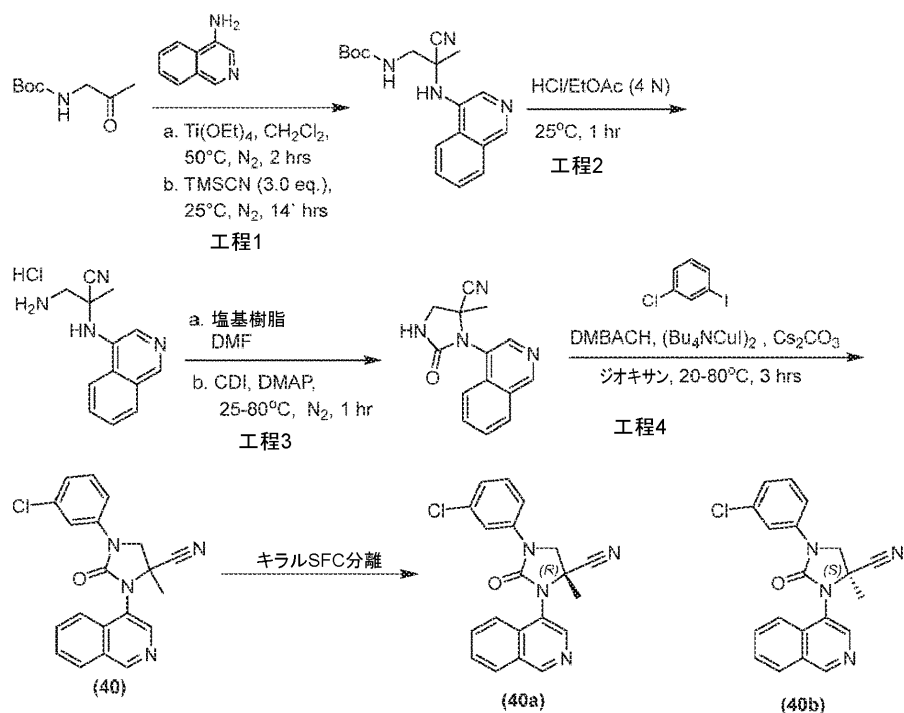
40

【0580】

実施例40：1-（3-クロロフェニル）-3-（イソキノリン-4-イル）-4-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（40）、（R）-1-（3-クロロフェニル）-3-（イソキノリン-4-イル）-4-メチル-2-オキソイミダゾリジ

50

ン-4-カルボニトリル (40a) 及び (S)-1-(3-クロロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-4-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (40b) の合成
【化89】



10

20

30

40

工程1：CH₂Cl₂ (100 mL) 中のtert-ブチル (2-オキソプロピル) カルバメート (1.5 g、8.66 mmol、1.0 当量) の混合物に、50°CのN₂下でイソキノリン-4-アミン (1.2 g、8.66 mmol、1.0 当量) 及びTi(OEt)₄ (3.9 g、17.32 mmol、2.0 当量) を順に添加した。混合物を50°Cで2時間攪拌した。TMS-CN (2.5 g、25.98 mmol、3.0 当量) を反応物に添加し、混合物を25°Cで14時間攪拌した。反応混合物をH₂O (100 mL) でクエンチし、CH₂Cl₂ (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=10/1~0/1) によって精製して、tert-ブチル (2-シアノ-2-(イソキノリン-4-イルアミノ) プロピル) カルバメートを得た。¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 8.80 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 8.3, 16.5 Hz, 2H), 7.68 (dt, J = 1.3, 7.7 Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.66 (br t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 7.9, 14.8 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 5.9, 14.8 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H)。

【0581】

工程2：HCl/EtOAc (4N) (30 mL) 中のtert-ブチル (2-シアノ-2-(イソキノリン-4-イルアミノ) プロピル) カルバメート (1.8 g、5.52 mmol、1.0 当量) の混合物を、25°Cで1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、3-アミノ-2-(イソキノリン-4-イルアミノ)-2-メチルプロパンニトリル塩酸塩を得た。

【0582】

工程3：3-アミノ-2-(イソキノリン-4-イルアミノ)-2-メチルプロパンニトリル塩酸塩 (1.4 g、5.32 mmol、1.0 当量) をDMF (10 mL) に溶解し、塩基性樹脂を用いてpHをpH 7~8に調整した。混合物を攪拌し、濾過し、濾過ケ

50

ークをDMF (5 mL × 4) で洗浄した。合わせた濾液をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過して溶液を得た。この溶液に、25℃でCDI (1.7 g、10.64 mmol、1.0当量) 及びDMAP (65 mg、0.53 mmol、0.1当量) を添加した。混合物を80℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これをRP-MPLCによって精製して、3-(イソキノリン-4-イル)-4-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリルを得た。LCMS (方法27) : t_R = 2.34分、[M+1]⁺ 253.1。¹H NMR : (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 9.34 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 8.86 (s, 0.5H), 8.41 (s, 0.5H), 8.14-8.03 (m, 1.5H), 7.92-7.84 (m, 1H), 7.81 (dt, J = 1.1, 7.7 Hz, 0.5H), 7.74-7.67 (m, 1H), 6.65-6.41 (m, 1H), 4.18-4.01 (m, 1H), 3.75-3.61 (m, 1H), 1.82 (s, 1.5H), 1.58 (s, 1.5H)。

10

【0583】

工程4 : ジオキサン (10 mL) 中の3-(イソキノリン-4-イル)-4-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (300 mg、1.19 mmol、1.0当量) の混合物に20℃のN₂下で1-クロロ-3-ヨードベンゼン (285 mg、1.19 mmol、1.0当量)、DMBACH (68 mg、0.48 mmol、0.4当量)、(Bu₄N Cu I)₂ (134 mg、0.12 mmol、0.1当量) 及びCs₂CO₃ (773 mg、2.38 mmol、2.0当量) を添加した。反応物を80℃で3時間攪拌した。続いて混合物を25℃でLS-2000チオ尿素樹脂 (500 mg) と共に2時間攪拌し、Cu触媒を除去した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得、これを分取HPLCによって精製して (カラム : Phenomenex Luna C18 75 mm × 30 mm、3 μm ; 液相 : 水 (HCOOH) - ACN] B% : 40% ~ 65%、8分) 、ラセミ体1-(3-クロロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-4-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (47) を得た。

20

【0584】

ラセミ体をSFCにより分離して (カラム : DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm × 30 mm、10 μm) ; 移動相 : 0.1% NH₃H₂O IPA ; B% : 40% ~ 40%、15分)、2つのピークを得た。

ピーク1 : (R)-1-(3-クロロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-4-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (40a)。LCMS (方法1) : t_R = 2.426分、[M+1]⁺ = 363.0 SFC (方法1) : t_R = 1.306分、100.0% ¹H NMR : (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.51-9.44 (m, 1H), 8.67 (s, 0.5H), 8.57 (s, 0.5H), 8.29 (br d, J = 8.1 Hz, 0.5H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93-7.86 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.20 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.81-4.69 (m, 1H), 4.43-4.28 (m, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.63 (s, 2H)。

30

ピーク2 : (S)-1-(3-クロロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-4-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (40b)。LCMS (方法1) : t_R = 2.428分、[M+1]⁺ = 363.0 SFC (方法1) : t_R = 1.515分、99.9% ¹H NMR : (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.48 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 0.5H), 8.57 (s, 0.5H), 8.29 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.20 (br d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 8.09 (br d, J = 8.5 Hz, 0.5H), 7.93-7.85 (m, 1H), 7.79 (br dd, J = 7.0, 16.1 Hz, 2H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.45 (dt, J = 2.1, 8.1 Hz, 1H), 7.20 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.84-4.66 (m, 1H), 4.46-4.

40

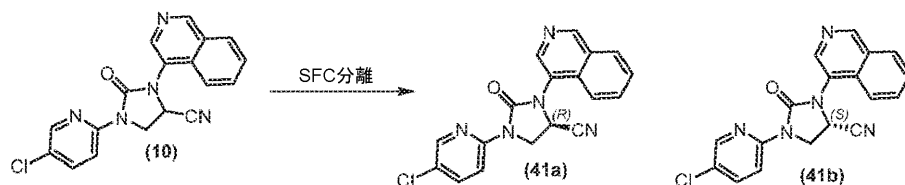
50

2.3 (m, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.63 (s, 2H).

【0585】

実施例41: (R)-1-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(41a)及び(S)-1-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(41b)の合成

【化90】



10

ラセミ体1-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(10)をSFCによって分離して(DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm、10μm);移動相:AはCO₂、Bは0.1%NH₃H₂O i-PrOH;勾配:B%=46%定組成溶離モード;流量:77mL/分;波長:220nm;カラム温度:35℃;システム背圧:120バール)、2つのピークを得た。

20

ピーク1:(R)-1-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(41a)。LCMS(方法1):t_R=2.830分、[M+1]⁺=350.1 SFC(方法1):t_R=1.599分、100.0% ¹H NMR:(400MHz,クロロホルム-d)δ=9.37(s,1H),8.70(s,1H),8.33(d,J=2.5Hz,1H),8.24(d,J=9.0Hz,1H),8.14(d,J=8.1Hz,1H),7.95-7.88(m,1H),7.87-7.81(m,1H),7.78-7.67(m,2H),5.09(dd,J=5.4,8.4Hz,1H),4.73-4.64(m,2H)。

30

ピーク2:(S)-1-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(41b)。LCMS(方法1):t_R=2.840分、[M+1]⁺=350.1 SFC(方法1):t_R=1.882分、99.8% ¹H NMR:(400MHz,クロロホルム-d)δ=9.36(s,1H),8.70(s,1H),8.33(d,J=2.0Hz,1H),8.24(d,J=9.0Hz,1H),8.14(d,J=8.1Hz,1H),7.94-7.87(m,1H),7.84(t,J=7.6Hz,1H),7.76-7.68(m,2H),5.09(dd,J=5.4,8.4Hz,1H),4.73-4.64(m,2H)。

【0586】

実施例42:3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(42)、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(42a)及び(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(42b)の合成

40

50

(Int-1)

 $\xrightarrow[\text{ジオキサン, 25}^\circ\text{C, N}_2, 6 \text{ hrs}]{\text{F}_3\text{C}-\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_2-\text{Cl, Cs}_2\text{CO}_3, \text{NaI}}$
 (42)

 (42)

 $\xrightarrow{\text{SFC 分離}}$
 (42a) (42b)

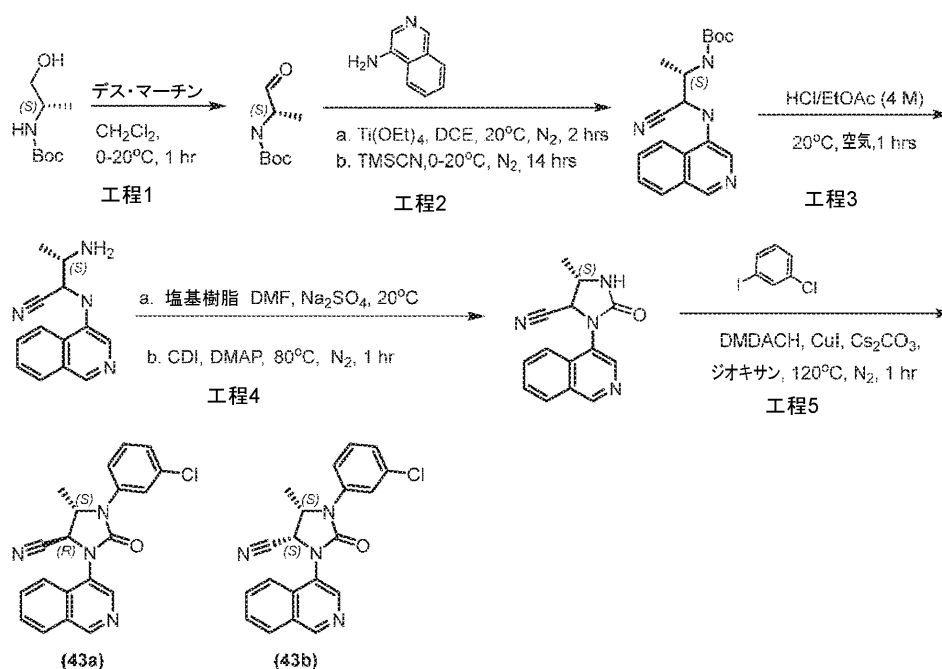
ラセミ体を、続いてキラルSFCによって分離して（REGIS (s, s) DAICEL CHIRALPAK IG (250mm×30mm、10μm)；移動相：0.1% NH₃H₂O IPA；B%：45%～45%、7分]）、2つのピークを得た。
ピーク1：(R)−3−(イソキノリン−4−イル)−2−オキソ−1−(5−(トリフルオロメチル)ピリミジン−2−イル)イミダゾリジン−4−カルボニトリル(42a)。
LCMS(方法17)：t_R=2.545分、[M+1]⁺=385.1 SFC(方法8)：t_R=1.328分、100% ¹H NMR：(400MHz, クロロホルム-d), δ=9.36(s, 1H), 8.93(s, 2H), 8.71(s, 1H), 8.12(d, J=8.13Hz, 1H), 7.90(br d, J=8.13Hz, 1H), 7.82(br t, J=7.63Hz, 1H), 7.69−7.76(m, 1H), 5.10(m, 1H), 4.67−4.78(m, 2H)。

ピーク2：(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(42b)。LCMS(方法17)： $t_R=2.545$ 分、 $[M+1]^+=385.1$ SFC(方法8)： $t_R=1.734$ 分、100% ^1H NMR(400MHz, クロロホルム-d), $\delta=9.37$ (br s, 1H), 8.94(br s, 2H), 8.65-8.78(m, 1H), 8.13(br d, $J=7.38$ Hz, 1H), 7.90(br s, 1H), 7.83(br t, $J=6.82$ Hz, 1H), 7.70-7.77(m, 1H), 5.01-5.18(m, 1H), 4.67-4.79(m, 2H)。

【0589】

実施例43：(5S)-1-(3-クロロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-5-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(43)、(4R, 5S)-1-(3-クロロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-5-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(43a)及び(4S, 5S)-1-(3-クロロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-5-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(43b)の合成

【化92】



工程1： CH_2Cl_2 (150mL)中のtert-ブチル(S)-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバメート(25.0g、142.65mmol、1.0当量)の混合物に、0℃で CH_2Cl_2 (100mL)中のデス・マーチン(60.3g、142.65mmol、1.0当量)の溶液を滴下し、混合物を20℃で1時間攪拌した。10%チオ硫酸ナトリウム溶液(100mL)を添加し、混合物を30分間攪拌した。有機層を分離し、飽和NaHCO₃(100mL)溶液で洗浄し、相分離器カートリッジで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、tert-ブチル(S)-(1-オキソプロパン-2-イル)カルバメートを得た。 ^1H NMR(400MHz, クロロホルム-d) $\delta=9.57$ (s, 1H), 5.12(br s, 1H), 4.33-4.14(m, 1H), 1.47-1.44(m, 12H)。

【0590】

工程2： DCE (200mL)中のtert-ブチル(S)-(1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート(25.0g、144.41mmol、1.0当量)及びイソキノリン-4-アミン(17.7g、123.00mmol、0.9当量)の溶液に、20

℃で $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (66.0 g、288.82 mmol、2.0 当量) を添加した。混合物を、20℃で2時間攪拌した。 TMSCN (43.0 g、433.23 mmol、3.0 当量) を0℃で反応物に滴下し、混合物を、20℃の N_2 下で14時間攪拌した。反応物を H_2O (200 mL) でクエンチして濾過した。濾過ケーキを CH_2Cl_2 (100 mL $\times$ 5) で洗浄し、濾液を CH_2Cl_2 (100 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得、これをカラム (石油エーテル/ EtOAc = 3/2 ~ 1/1) によって精製して、tert-ブチル ((2S)-1-シアノ-1-(イソキノリン-4-イルアミノ)プロパン-2-イル)カルバメートを得た。 ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 8.83–8.79 (m, 1H), 8.00–7.87 (m, 3H), 7.72–7.59 (m, 2H), 5.76 (br s, 1H), 4.83 (br d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.53–4.41 (m, 1H), 4.32–4.25 (m, 1H), 1.56–1.54 (m, 3H), 1.45 (s, 9H).

10

【0591】

工程3: HCl/EtOAc (200 mL、4 M) 中の tert-ブチル ((2S)-1-シアノ-1-(イソキノリン-4-イルアミノ)プロパン-2-イル)カルバメート (32.1 g、98.34 mmol、1.0 当量) の混合物を、20℃で1時間攪拌した。続いて混合物を濃縮して、(3S)-3-アミノ-2-(イソキノリン-4-イルアミノ)ブタンニトリル塩酸塩を得、これを精製することなくそのまま使用した。

【0592】

20

工程4: (3S)-3-アミノ-2-(イソキノリン-4-イルアミノ)ブタンニトリル塩酸塩 (22.0 g、粗製、97.22 mmol、1.0 当量) を、DMF (120 mL) に溶解し、塩基性樹脂を用いて pH を pH 7 ~ 8 に調整した。混合物を攪拌し、濾過し、濾過ケーキを DMF (20 mL $\times$ 4) で洗浄した。合わせた濾液を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して溶液を得た。この溶液に、25℃で CDI (31.5 g、194.44 mmol、2.0 当量)、 DMAP (2.0 g、触媒) 及び 4A Ms (10 g) を添加した。混合物を80℃の N_2 下で1時間攪拌し、続いて濾過した。濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを RP-MPLC (HCOOH-MeOH) によって精製して、(5S)-3-(イソキノリン-4-イル)-5-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリルを得た。 LCMS (方法31): t_R = 0.539 分、 $[\text{M}+1]^+ 253.1$.

30

【0593】

工程5: ジオキサン (5 mL) 中 (5S)-3-(イソキノリン-4-イル)-5-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (300 mg、1.20 mmol、1.0 当量)、1-クロロ-3-ヨードベンゼン (314 mg、1.32 mmol、1.32 当量)、 DMDACH (70 mg、0.48 mmol、0.4 当量)、 CuI (45 mg、0.24 mmol、0.2 当量)、 Cs_2CO_3 (780 mg、2.40 mmol、2.0 当量) 及び 4A Ms (200 mg) の混合物を、120℃の N_2 下で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して粗残渣を得た。残渣をカラムによって精製して (石油エーテル/ EtOAc = 3/7 ~ 2/8)、ラセミ体 (5S)-1-(3-クロロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-5-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (43) を得た。ラセミ体を SFC によって精製し (分取 HPLC (カラム: Chiralpak AD-3 , 50 mm $\times$ 4.6 mm, 3 μm ; A: CO_2 B: EtOH (0.1% IPAm , v/v), 3.0 分)、2つのピークを得た。ピーク1: (4R, 5S)-1-(3-クロロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-5-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (43a)。 LCMS (方法17): t_R = 2.366 分、 $[\text{M}+1]^+ = 363.2$ SFC (方法33): t_R = 3.153 分、99.4% ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.43 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.04–7.97 (m, 1H), 7.94–7.89 (m, 1H), 7.85–

40

50

7.78 (m, 2H), 7.59 (dd, $J=1.4, 8.3$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.26–7.23 (m, 1H), 5.43 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 5.20–5.13 (m, 1H), 1.54 (d, $J=6.3$ Hz, 3H).

ピーク2: (4S, 5S)–1–(3-クロロフェニル)–3–(イソキノリン–4–イル)–5–メチル–2–オキソイミダゾリジン–4–カルボニトリル (43b)。LCMS (方法17): $t_R=2.331$ 分、 $[M+1]^+=363.2$ SFC (方法33): $t_R=3.394$ 分、100% ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta=9.41$ (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.27 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.91 (dt, $J=1.1, 7.7$ Hz, 1H), 7.83–7.77 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.48–7.45 (m, 2H), 7.30–7.25 (m, 1H), 5.85 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.15–5.07 (m, 1H), 1.51 (d, $J=6.3$ Hz, 3H).

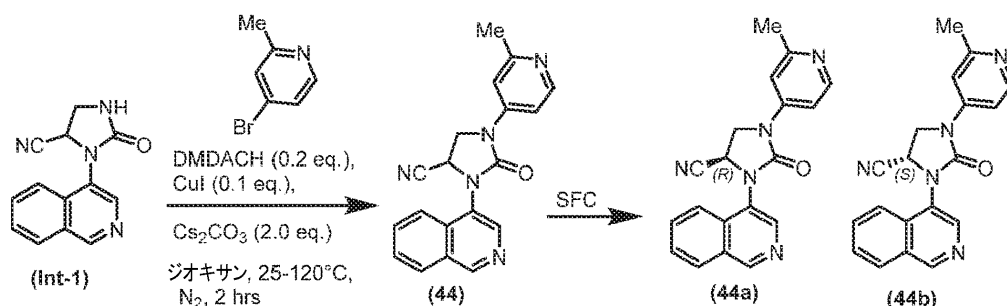
10

【0594】

実施例44: 3–(イソキノリン–4–イル)–1–(2–メチルピリジン–4–イル)–2–オキソイミダゾリジン–4–カルボニトリル (44)、(R)–3–(イソキノリン–4–イル)–1–(2–メチルピリジン–4–イル)–2–オキソイミダゾリジン–4–カルボニトリル (44a) 及び (S)–3–(イソキノリン–4–イル)–1–(2–メチルピリジン–4–イル)–2–オキソイミダゾリジン–4–カルボニトリル (44b) の合成

20

【化93】



30

ラセミ体 3–(イソキノリン–4–イル)–1–(2–メチルピリジン–4–イル)–2–オキソイミダゾリジン–4–カルボニトリル (44) を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに 4-ブromo-2-メチルピリジンを用いて、実施例4と類似の方法で合成した。粗生成物のラセミ体のアキラル精製は、MPLC (石油エーテル/EtOAc = 50%~70%) を使用して達成した。SFCによるラセミ体のキラル精製 (機器: PDAを備えた Waters UPCC; カラム: Chiralpak AD-3、150×4.6 mm、3 μ m; 移動相: AはCO₂、BはIPA (0.1% IPA m); 勾配: B% = 40% 定組成溶離モード; 流量: 2.5 mL/分; 波長: 220 nm; カラム温度: 35°C; システム背圧: 138 バール) により、2つのピークを得た。ピーク1は、(R)–3–(イソキノリン–4–イル)–1–(2–メチルピリジン–4–イル)–2–オキソイミダゾリジン–4–カルボニトリル (44a) として割り当てられた。LCMS (方法13): $t_R=1.49$ 分、 $M+1$ (330.1); SFC (22): $t_R=1.63$ 分、99.8%; ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム- d) $\delta=9.36$ (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.47 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.92–7.81 (m, 2H), 7.78–7.69 (m, 1H), 7.45 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J=5.7, 2.1$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J=9.3, 4.5$ Hz, 1H), 4.56–4.47 (m, 1H), 4.40 (dd, $J=9.9, 4.6$ Hz, 1H), 2.59 (s, 3H).

40

50

【0595】

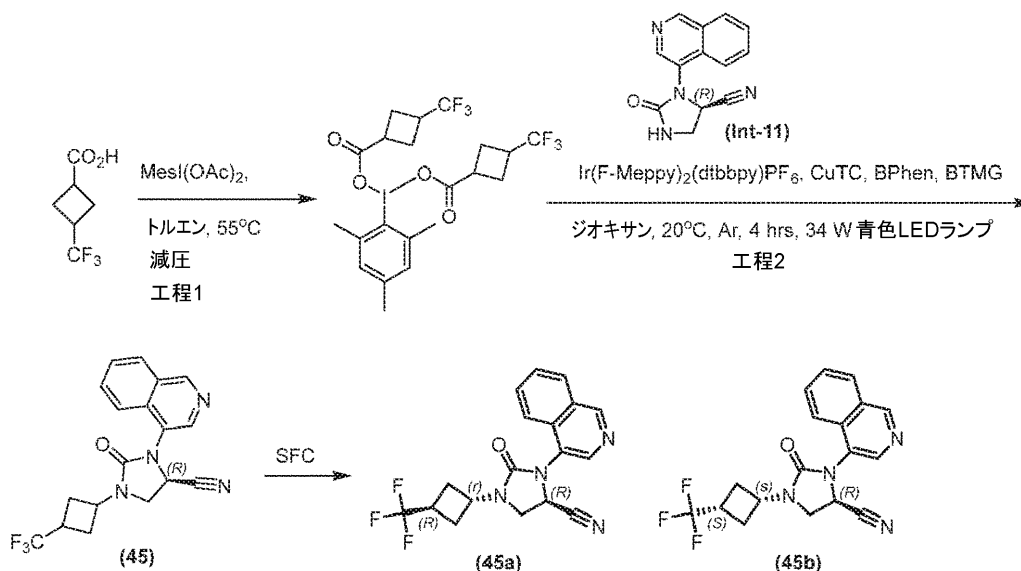
ピーク2は、(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メチルピリジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(44b)として割り当てられた。LCMS(方法13): $t_R=1.49$ 分、 $M+1(330.1)$; SFC(22): $t_R=2.33$ 分、99.4%; ^1H NMR: (400MHz, クロロホルム-d) $\delta=9.36$ (s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.47(d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.13(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.92-7.81(m, 2H), 7.78-7.69(m, 1H), 7.45(d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.34(dd, $J=5.7, 2.1$ Hz, 1H), 5.14(dd, $J=9.3, 4.5$ Hz, 1H), 4.56-4.47(m, 1H), 4.40(dd, $J=9.9, 4.6$ Hz, 1H), 2.59(s, 3H).

10

【0596】

実施例45: (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(45)、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-((1*r*, 3*R*)-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(45a)及び(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-((1*s*, 3*S*)-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(45b)の合成【化94】

20



30

工程1: フラスコに、 $MesI(OAc)_2$ (21.1g、58.03mmol、1.0当量)、3-(トリフルオロメチル)シクロブタン-1-カルボン酸 (20.0g、118.97mmol、2.05当量) 及びトルエン (500mL) を投入した。フラスコを、55°Cに加熱された水浴を備えた回転式蒸発器に取り付け、溶媒(及び生成された酢酸)を約10分間の期間にわたって除去した。トルエンの第2の400mLアリコートをつラスコに添加し、蒸発工程を繰り返した。これを、更に2回繰り返し、各回で300mLのトルエンを用いた。高真空下で残留トルエンを更に除去した後で、メシチル- λ^3 -ヨウダンジイルビス(3-(トリフルオロメチル)シクロブタン-1-カルボキシレート)を得、これを精製せずに使用した。 ^1H NMR: (400MHz, クロロホルム-d) $\delta=7.11$ (s, 2H), 3.18-3.03(m, 1H), 3.03-2.86(m, 2H), 2.85-2.65(m, 7H), 2.54-2.24(m, 11H).

40

【0597】

工程2: 20°Cの(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(Int-11) (500mg、2.10mmol、1.0当量

50

)、メシチル- λ^3 -ヨージルビス(3-(トリフルオロメチル)シクロブタン-1-カルボキシレート)(2.4 g、4.20 mmol、2.0当量)、Ir(F-Meppy)₂(dtbbpy)PF₆(41 mg、0.04 mmol、0.02当量)、銅(I)チオフェン-2-カルボキシレート(CuTC)(80 mg、0.42 mmol、0.5当量)、BPhen(209 mg、0.63 mmol、0.3当量)、ジオキサン(34 mL)及びBTMG(1.1 g、6.30 mmol、3.0当量)の溶液を、窒素を5分間散布することによって脱気し、攪拌しながら34 W青色LEDランプ(距離3 cm、反応を20℃に維持するために冷却ファンを備える)を使用して4時間照射した。反応物を、H₂O(800 mL)でクエンチしてから分離させた。水層をEtOAc(200 mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(200 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をEtOAc(200 mL)に溶解し、チオール樹脂LS-2000(5 g)及びNa₂SO₄(10 g)を添加した。混合物を、25℃で2時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固させて粗生成物を得た。粗生成物をカラム(石油エーテル/EtOAc=10/1~0/1)によって精製して、ラセミ体(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(45)を得た。LCMS(方法32): t_R=0.639分、[M+1]⁺361.1。[0598]

10

ラセミ体をキラルSFCにより分離して(カラム:Phenomenex-Cellulose-2(250 mm×50 mm、10 μm);液相:[A-CO₂;B-ACN] B%:55%~55%、20分)、2つのピークを得た。t_{R1}=0.731分、t_{R2}=1.165分。

20

ピーク1:(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(1*r*,3*R*)-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(45a)。LCMS(方法13): t_{R2}=2.145分、[M+1]⁺361.1。¹H NMR:(400 MHz,クロロホルム-*d*) δ=9.32(*br s*,1H),8.61(*br s*,1H),8.09(*br d*,J=8.3 Hz,1H),7.97-7.76(*m*,2H),7.75-7.64(*m*,1H),4.96(*dd*,J=4.4,8.7 Hz,1H),4.67(*quin*,J=8.4 Hz,1H),4.21-4.01(*m*,1H),3.95(*dd*,J=4.5,9.1 Hz,1H),3.04-2.83(*m*,1H),2.82-2.65(*m*,2H),2.65-2.48(*m*,2H)。SFC:機器:PDAを備えたWaters UPCC;カラム:Lux-Cellulose-2(100 mm×4.6 mm、3 μm);勾配:移動相A-CO₂、B-ACN(0.1%IPAm、v/v);B%:50%~50%、4分;流量:4 mL/分;カラム温度:35℃: t_R=0.722分、100%。SFC(方法13): t_R=1.846分、99.4%。

30

[0599]

ピーク2をヘキサン/EtOAc(5/1、20 mL)で粉碎して、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(1*s*,3*S*)-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(45b)を得た。

40

LCMS(方法13):2.158分、[M+1]⁺361.1、99.8%。¹H NMR:(400 MHz,クロロホルム-*d*) δ=9.31(*br s*,1H),8.60(*br s*,1H),8.09(*d*,J=8.2 Hz,1H),7.89-7.76(*m*,2H),7.74-7.66(*m*,1H),4.97(*dd*,J=4.6,8.9 Hz,1H),4.64(*quin*,J=8.9 Hz,1H),4.15-4.04(*m*,1H),3.98(*dd*,J=4.6,9.3 Hz,1H),2.87-2.66(*m*,1H),2.63-2.54(*m*,1H),2.53(*br s*,3H)。

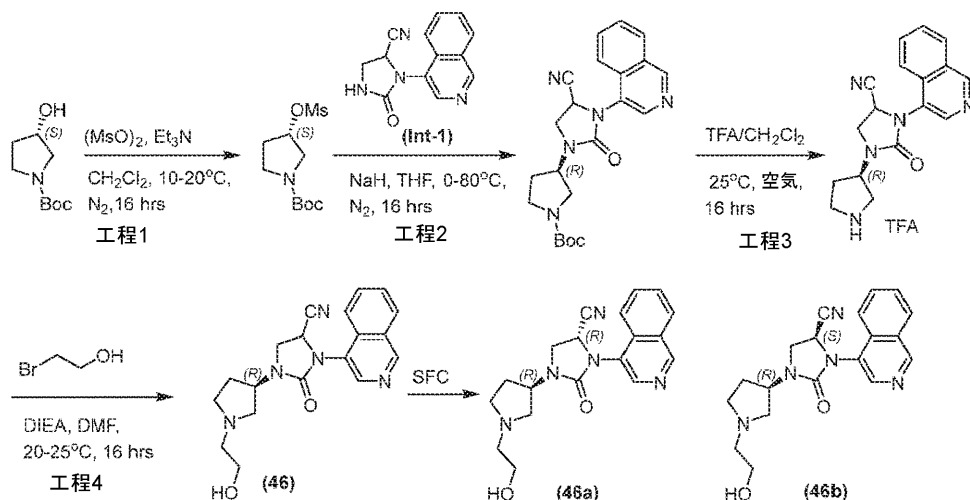
SFC:機器:PDAを備えたWaters UPCC;カラム:Lux-Cellulose-2(100 mm×4.6 mm、3 μm);勾配:移動相A-CO₂、B-ACN(0.1%IPAm、v/v);B%:50%~50%、4分;流量:4 mL/分;

50

カラム温度：35℃： $t_R = 1.166$ 分、99.2%。SFC（方法13）： $t_R = 1.686$ 分、99.7%。

【0600】

実施例46：1-((R)-1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(46)、(R)-1-((R)-1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(46a)及び(S)-1-((R)-1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(46b)の合成
【化95】



工程1. CH_2Cl_2 (200 mL) 中の *tert*-ブチル (S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート (30.0 g、160.23 mmol、1.0 当量) の混合物に、10℃で Et_3N (62 mL、480.69 mmol、3.0 当量) 及び Ms_2O (41.8 g、240.34 mmol、1.5 当量) を添加した。反応物を、20℃の N_2 下で16時間攪拌した。反応物を H_2O でクエンチし、 CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機層を0.5 Mの HCl 水溶液及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をMPLC（溶出液：酢酸エチル／石油エーテル＝1／1～3／2、200 mL／分）によって精製して、*tert*-ブチル (S)-3-((メチルスルホニル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレートを得た。 ^1H NMR：(400 MHz, クロロホルム- d) $\delta = 5.27$ (br s, 1H), 3.80–3.40 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.38–2.22 (m, 1H), 2.20–2.08 (m, 1H), 1.48 (s, 9H)

【0601】

工程2. THF (50 mL) 中の3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (Int-1) (5.0 g、20.99 mmol、1.0 当量) の混合物に、0℃の N_2 下で NaH (1.3 g、31.48 mmol、1.5 当量) を添加した。反応物を0℃で1時間攪拌した。THF (50 mL) 中の *tert*-ブチル (S)-3-((メチルスルホニル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート (8.4 g、31.48 mmol、1.5 当量) の溶液を反応物に添加した。反応物を、80℃の N_2 下で16時間攪拌した。次に、反応を AcOH (1.9 mL) でクエンチしてから濾過した。濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をMPLC（溶出液：THF／石油エーテル＝3／2～7／3、120 mL／分）によって精製して、*tert*-ブチル (3R)-3-(4-シアノ-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートを得た。 ^1H NMR：(400 MHz

z, クロロホルム-d) $\delta = 9.31$ (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.82 (br d, $J = 5.6$ Hz, 2H), $7.74 - 7.67$ (m, 1H), $5.00 - 4.89$ (m, 1H), $4.62 - 4.73$ (m, 1H), 4.05 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), $3.93 - 3.80$ (m, 1H), $3.71 - 3.57$ (m, 2H), $3.54 - 3.34$ (m, 2H), $2.38 - 2.26$ (m, 1H), $2.24 - 2.09$ (m, 1H), 1.50 (s, 9H)

【0602】

工程3. TFA/CH₂Cl₂ = 1/10 (20 mL) 中のtert-ブチル (3R) - 3 - (4 - シアノ - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (800 mg、1.96 mmol、1.0 当量) の溶液を25℃で16時間攪拌し、続いて濃縮して凍結乾燥させて、TFA塩として3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - ((R) - ピロリジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリルを得、これを更に精製することなく使用した。

10

【0603】

工程4. DMF (6 mL) 中の3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - ((R) - ピロリジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (400 mg、1.30 mmol、1.0 当量) の混合物に、20℃でDIEA (1.28 mL、7.80 mmol、6.0 当量) 及び2-ブロモエタノール (406 mg、3.25 mmol、2.5 当量) を添加した。反応物を、25℃のN₂下で16時間攪拌した。混合物を濃縮して残渣を得、これを分取HPLCによって精製して(カラム: Waters Xbridge BEH C18 250 mm × 50 mm、10 μ m; 液相: [A - H₂O (10 mMのNH₄HCO₃); B - ACN] B%: 5% ~ 25%、20分)、1 - ((R) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピロリジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (46) を得た。1 - ((R) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピロリジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリルを、キラルSFCによって分割して(カラム: Chiral Pak IH、250 mm × 30 mm、10 μ m; 液相: Neu-ACN B%: 50% ~ 50%、10分)、2つのピークを得た。

20

ピーク1: (R) - 1 - ((R) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピロリジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (46a)。LCMS (方法31): $t_R = 1.96$ 分、 $[M+1]^+ 352.2$ 。SFC (方法13): $t_R = 2.56$ 分、100%。¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 9.30$ (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), $7.89 - 7.75$ (m, 2H), $7.74 - 7.63$ (m, 1H), 4.91 (dd, $J = 4.4, 8.8$ Hz, 1H), $4.82 - 4.71$ (m, 1H), 4.10 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 4.4, 9.8$ Hz, 1H), $3.77 - 3.66$ (m, 2H), 3.10 (dd, $J = 6.6, 7.9$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J = 2.6, 10.3$ Hz, 1H), $2.77 - 2.65$ (m, 2H), 2.61 (dd, $J = 7.2, 10.3$ Hz, 1H), $2.44 - 2.27$ (m, 3H), $2.03 - 1.90$ (m, 1H)。

30

40

ピーク2: (S) - 1 - ((R) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピロリジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (46b)。LCMS (方法31): $t_R = 1.93$ 分、 $[M+1]^+ 352.2$ 。SFC (方法13): $t_R = 3.26$ 分、99.8%。¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 9.29$ (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), $7.91 - 7.75$ (m, 2H), $7.72 - 7.63$ (m, 1H), 4.91 (dd, $J = 4.5, 8.8$ Hz, 1H), $4.79 - 4.67$ (m, 1H), $4.11 - 4.04$ (m, 1H), $4.00 - 3.94$ (m, 1H), 3.72 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), $3.09 - 2.97$ (m, 2H), $2.76 - 2.67$ (m, 3H), $2.43 - 2.25$ (m, 3H), 1.87 (dtd, $J = 4.8, 8.2,$

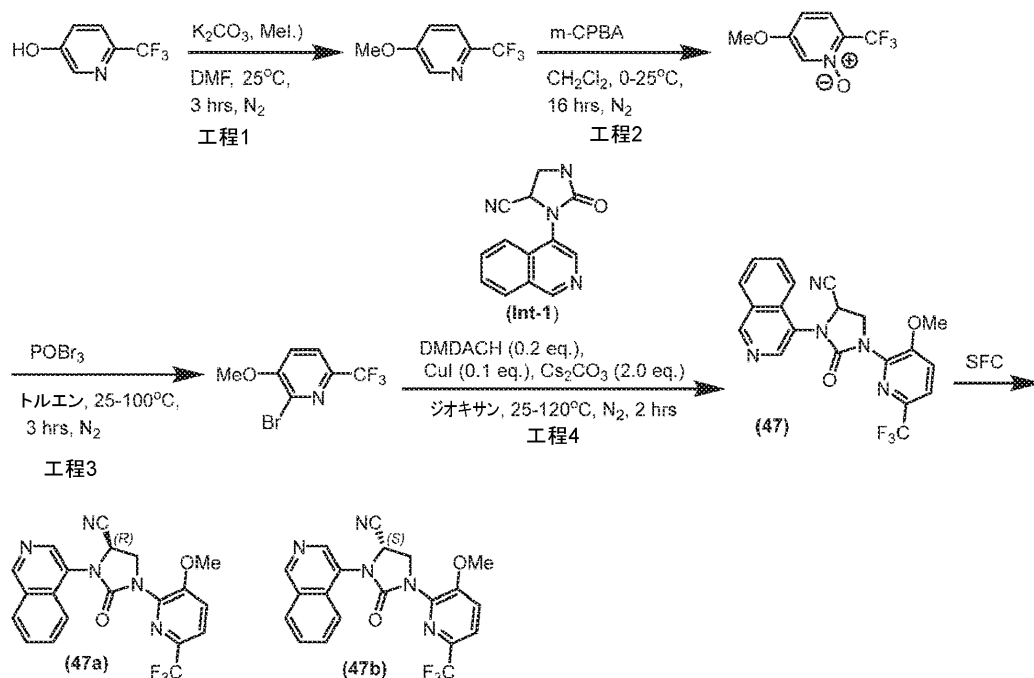
50

13.3 Hz, 1H).

【0604】

実施例47：3-(イソキノリン-4-イル)-1-(3-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(47)、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(3-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(47a)及び(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(3-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(47b)の合成

【化96】



工程1：DMF(20mL)中の6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-オール(2.0g、12.28mmol、1.0当量)の混合物に、25℃のN₂下でK₂CO₃(1.7g、12.28mmol、1.0当量)及びCH₃I(1.7g、12.28mmol、1.0当量)を順に添加し、混合物を25℃のN₂下で3時間攪拌した。反応物をH₂O(100mL)でクエンチし、EtOAc(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL×5)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をMPLC(溶出液：酢酸エチル／石油エーテル＝2／23～1／9、36mL／分)によって精製して、5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリジンを得た。

【0605】

工程2：CH₂Cl₂(20mL)中の5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(1.0g、5.65mmol、1.0当量)の混合物に、0℃のN₂下でm-CPBA(1.7g、8.47mmol、1.5当量)を添加した。混合物を、25℃のN₂下で16時間攪拌した。反応物をH₂O(100mL)でクエンチし、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₃(100mL)及びNaHCO₃(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をMPLC(溶出液：酢酸エチル／石油エーテル＝1／2～1／1、50mL／分)によって精製して、5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン1-オキシドを得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ=8.06(d, J=2.0Hz, 1H), 7.58(d, J=9.0Hz, 1H), 6.91(dd, J=

2.0, 9.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).

【0606】

工程3: トルエン (10 mL) 中の5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン1-オキシド (1.0 g、5.18 mmol、1.0 当量) の溶液に、25℃でPOBr₃ (1.5 g、5.18 mmol、1.0 当量) を添加した。反応物を、100℃のN₂下で3時間攪拌した。反応物をH₂O (50 mL) でクエンチし、EtOAc (20 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をMPLC (溶出液: 酢酸エチル/石油エーテル=1/5~3/7、50 mL/分) によって精製して、2-ブロモ-3-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジンを得た。

10

【0607】

工程4: ラセミ体3-(イソキノリン-4-イル)-1-(3-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(47)を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに2-ブロモ-3-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジンを用いて、実施例4と類似の方法で合成した。ラセミ体のラセミ体のアキラル精製を、MPLCを用いて達成した (溶出液: 酢酸エチル/石油エーテル=1/1~7/3、50 mL/分)。SFCを用いたラセミ体のキラル分離 (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm×30 mm、10 μm); 液相: [EtOH中0.1% NH₃H₂O] B%: 20%~20%、16分) により、2つのピークを得た。

20

【0608】

ピーク1は、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(3-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(47a)として割り当てられた。LCMS (方法2): t_R=2.84分、M+1 (414.1); SFC (方法23): t_R=1.05分、100.0%; ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ=9.42 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.29 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.95 (ddd, J=1.2, 7.0, 8.3 Hz, 1H), 7.92-7.87 (m, 1H), 7.85-7.78 (m, 2H), 5.70 (dd, J=3.3, 8.7 Hz, 1H), 4.70 (dd, J=9.9, 8.7 Hz, 1H), 4.31 (dd, J=3.4, 9.9 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).

30

【0609】

ピーク2は、(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(3-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(47b)として割り当てられた。LCMS (方法2): t_R=2.84分、M+1 (414.1); SFC (方法23): t_R=1.14分、99.7%; ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ=9.42 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.29 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.95 (ddd, J=1.2, 7.0, 8.3 Hz, 1H), 7.92-7.88 (m, 1H), 7.85-7.78 (m, 2H), 5.70 (dd, J=3.4, 8.8 Hz, 1H), 4.70 (dd, J=8.8, 9.8 Hz, 1H), 4.31 (dd, J=3.5, 9.9 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).

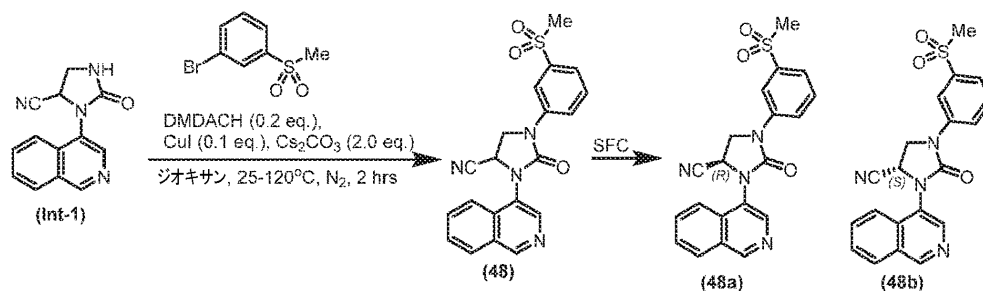
40

【0610】

実施例48: 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(48)、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(48a)及び(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(48b)の合成

50

【化 9 7】



10

ラセミ体 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (48) を、4 - トリフルオロメチル - ヨードベンゼンの代わりに 1 - ブロモ - 3 - (メチルスルホニル) ベンゼンを用いて、実施例 4 と類似の方法で合成した。ラセミ体のラセミ体のアキラル精製は、分取 HPLC を用いて達成した (カラム: Phenomenex Luna C18 75 mm × 30 mm、3 μm; 液相: [A - NH₄HCO₃ / H₂O = 0.1 % v / v; B - ACN] B % : 25 % ~ 55 %、8 分)。SFC によるラセミ体のキラル分離 (機器: SQ Detector 2 を備えた Waters UPC C; カラム: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 mm × 30 mm、10 μm); 移動相: 0.1 % NH₃ H₂O IPA; B % 20 ~ 50 %、流量: 3.4 mL / 分、カラム温度: 35 °C、25 分) によって 2 つのピークを得た。

20

【0611】

ピーク 1 は、(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (48a) として割り当てられた。LCMS (方法 1): t_R = 2.40 分、M + 1 (393.2); SFC (方法 2): t_R = 1.55 分、99.8%; ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.44 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 2H), 7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 5.72 (dd, J = 4.7, 9.2 Hz, 1H), 4.69 - 4.62 (m, 1H), 4.59 - 4.54 (m, 1H), 3.24 (s, 3H)。ピーク 2 は、(S) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (48b) として割り当てられた。LCMS (方法 1) t_R = 2.40 分、M + 1 (393.2); SFC (方法 2): t_R = 1.71 分、99.8%; ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.44 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 2H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 5.72 (dd, J = 4.8, 9.3 Hz, 1H), 4.69 - 4.62 (m, 1H), 4.59 - 4.54 (m, 1H), 3.24 (s, 3H)。

30

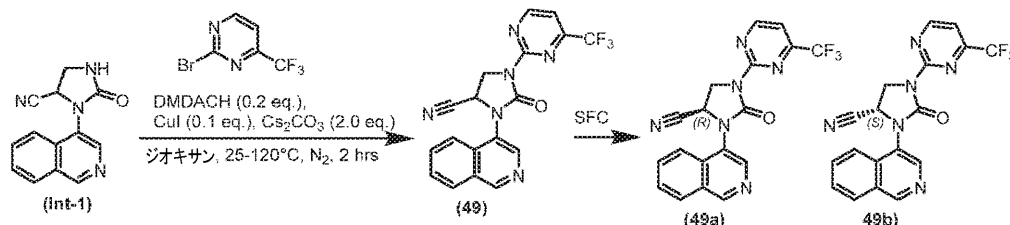
40

【0612】

実施例 49: 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (49)、(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (49a) 及び (S) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (49b) の合成

50

【化 9 8】



ラセミ体 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (49) を、4 - トリフルオロメチル - ヨードベンゼンの代わりに 2 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリミジンを用いて、実施例 4 と類似の方法で合成した。ラセミ体のラセミ体のアキラル精製は、分取 HPLC によって達成した (カラム: Phenomenex Luna C18 200 mm × 40 mm、10 μm; 移動相: [水 (HCOOH) - CAN]; B%: 15% ~ 45%、8 分)。SFC によるラセミ体のキラル分離 (機器: SQ Detector 2 を備えた Waters UPC C; カラム: WHELK-O1 (250 mm × 30 mm、5 μm); 移動相: 0.1% NH₃ H₂O MeOH; B%: 50% 13 分) により、2 つのピークを得た。エナンチオピュアな材料を分取 HPLC によって再精製した (カラム: Waters Xbridge BEH C18 100 × 30 mm × 10 μm); 移動相: 水 (NH₄HCO₃) - ACN; B%: 30% ~ 60%、8 分)。

【0613】

ピーク 1 は、(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (49a) として割り当てられた。LCMS (方法 13): t_R = 2.13 分、M+1 (385.1); SFC (方法 24): t_R = 1.75 分、99.9%; ¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 9.37 (s, 1H), 9.01 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.91 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.42 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.14 - 5.06 (m, 1H), 4.80 - 4.69 (m, 2H)。

【0614】

ピーク 2 は、(S) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (49b) として割り当てられた。LCMS (方法 13): t_R = 2.13 分、M+1 (385.1); SFC (方法 24): t_R = 1.91 分、98.6%。¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 9.37 (s, 1H), 9.01 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.91 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 4.3, 8.8 Hz, 1H), 4.82 - 4.67 (m, 2H)。

【0615】

実施例 50: 1 - (4 - シアノフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (50)、(R) - 1 - (4 - シアノフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (50a) 及び (S) - 1 - (4 - シアノフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (50b) の合成

10

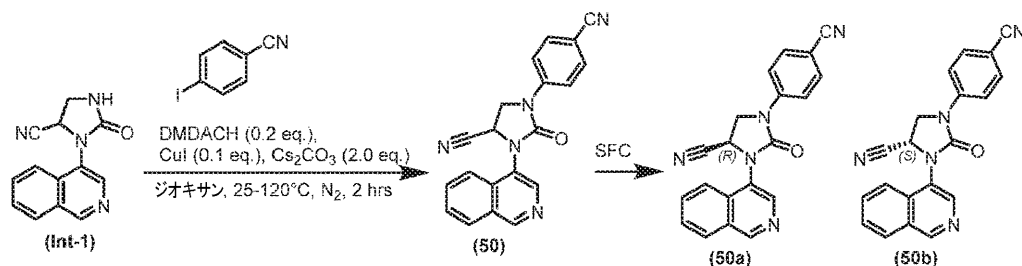
20

30

40

50

【化 9 9】



10

ラセミ体 1 - (4-シアノフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (50) を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに 4-ヨードベンゾニトリルを用いて、実施例 4 と類似の方法で合成した。ラセミ体のラセミ体のアキラル精製は、分取 HPLC によって達成した (カラム: Phenomenex Luna C18 75mm×30mm、3 μm; 液相: 水 (HCOOH) - ACN] B%: 25%~50%、8 分)。SFC によるラセミ体のキラル分離 (機器: SQ Detector を備えた Waters UPC C; カラム: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm×30mm、10 μm); 移動相: 0.1% NH₃ H₂O EtOH; B%: 55%~55%、7 分)。

20

【0616】

ピーク 1 は、(R) - 1 - (4-シアノフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (50a) として割り当てられた。LCMS (方法 1): $t_R = 2.09$ 分、 $M+1$ (340.1); SFC (方法 15): $t_R = 1.69$ 分、100.0%; ¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 9.37$ (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.93-7.81 (m, 2H), 7.77-7.68 (m, 5H), 5.14 (dd, $J = 4.4, 9.2$ Hz, 1H), 4.55 (dd, $J = 9.2, 9.8$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 4.5, 9.8$ Hz, 1H)。

【0617】

ピーク 2 は、(S) - 1 - (4-シアノフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (50b) として割り当てられた。LCMS (方法 1): $t_R = 2.09$ 分、 $M+1$ (340.1); SFC (方法 15): $t_R = 1.97$ 分、99.2%; ¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 9.37$ (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.93-7.83 (m, 2H), 7.77-7.70 (m, 5H), 5.15 (dd, $J = 4.4, 9.2$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J = 9.8, 9.2$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 4.5, 9.8$ Hz, 1H)。

30

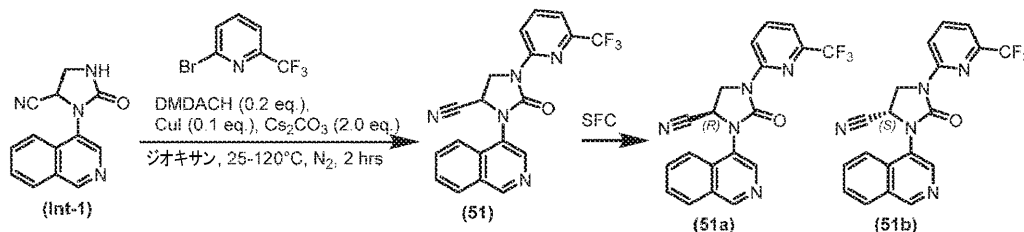
【0618】

実施例 51: 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソ-1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル (51)、(R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソ-1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル (51a) 及び (S) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソ-1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル (51b) の合成

40

50

【化 1 0 0】



10

ラセミ体 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (51) を、4 - トリフルオロメチル - ヨードベンゼンの代わりに 2 - ブロモ - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジンを用いて、実施例 4 と類似の方法で合成した。ラセミ体のラセミ体のアキラル精製は、分取 HPLC によって達成した (カラム: Phenomenex C18 75 mm × 30 mm、3 μm; 液相: [A - H₂O (0.1% FA); B - ACN] B%: 5% ~ 50%、20 分)。SFC によるラセミ体のキラル分離 (カラム: DAICEL CHIRALPAK IG [250 mm × 30 mm、10 μm; 0.1% NH₃ H₂O IPA; B% 45% ~ 45%、8 分]) により、2 つのピークを得た。

20

【0619】

ピーク 1 は、(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (51a) として割り当てられた。LCMS (方法 3): t_R = 3.13 分、M + 1 (384.1); SFC (方法 25): t_R = 1.35 分、100.0%; ¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム - d) δ = 9.37 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.93 - 7.82 (m, 3H), 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.11 (br dd, J = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 4.81 - 4.71 (m, 2H)。

30

【0620】

ピーク 2 は、(S) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (51b) として割り当てられた。LCMS (方法 3): t_R = 3.13 分、M + 1 (384.1); SFC (方法 25): t_R = 1.59 分、100.0%; ¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム - d) δ = 9.37 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.93 - 7.82 (m, 3H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 4.81 - 4.71 (m, 2H)。

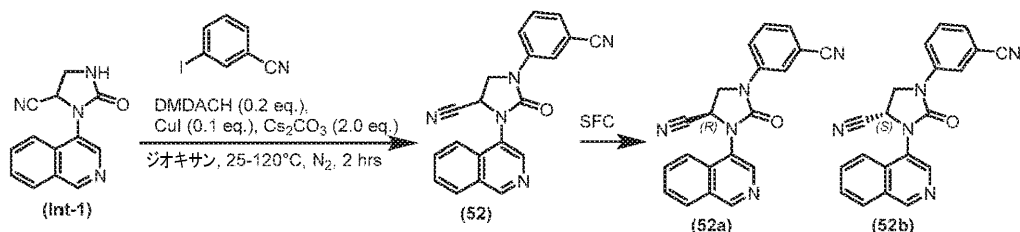
40

【0621】

実施例 52: 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (52)、(R) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (52a) 及び (S) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (52b) の合成

50

【化 1 0 1】



ラセミ体 1 - (3-シアノフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (52) を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに 3-ヨードベンゾニトリルを用いて、実施例 4 と類似の方法で合成した。ラセミ体のアキラル精製は、分取 HPLC によって達成した (カラム: Phenomenex Luna C18 75 mm × 30 mm、3 μm; 液相: [A = FA / H₂O = 0.1 % v / v; B = ACN] B % : 20 % ~ 50 %、8 分)。SFC によるラセミ体のキラル分離 (DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm × 30 mm、10 μm); 移動相: A は CO₂、B は 0.1 % NH₃ H₂O EtOH; 勾配: B % = 50 % 定組成溶離モード; 流量: 70 mL / 分; 波長: 220 nm; カラム温度: 35 °C; システム背圧: 120 バール) により、2 つのピークを得た。

【0622】

ピーク 1 は、(R) - 1 - (3-シアノフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (52a) として割り当てられた。LCMS (方法 32): t_R = 2.59 分、M + 1 (340.1); SFC (方法 15): t_R = 1.71 分、100.0 %; ¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 9.37 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 3H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 5.15 (dd, J = 4.5, 9.1 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 9.6, 9.1 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 4.4, 9.6 Hz, 1H)。

【0623】

ピーク 2 は、(S) - 1 - (3-シアノフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (52b) として割り当てられた。LCMS (方法 32): t_R = 2.59 分、M + 1 (340.1); SFC (方法 15): t_R = 2.16 分、99.1 %; ¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 9.37 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 3H), 7.87 - 7.83 (m, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 5.15 (dd, J = 4.4, 9.2 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 9.6, 9.2 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 4.4, 9.6 Hz, 1H)。

【0624】

実施例 53: 3 - (イソキノリン-4-イル) - 1 - (4-メチルピリミジン-2-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (53)、(R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 1 - (4-メチルピリミジン-2-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (53a) 及び (S) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 1 - (4-メチルピリミジン-2-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (53b) の合成

10

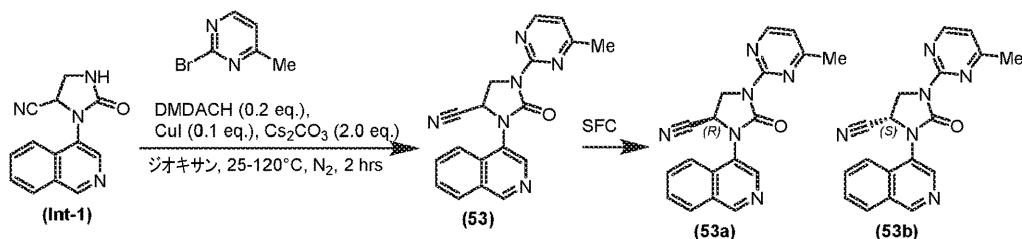
20

30

40

50

【化 1 0 2】



10

ラセミ体 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (53) を、4 - トリフルオロメチル - ヨードベンゼンの代わりに 2 - ブロモ - 4 - メチルピリミジンを用いて、実施例 4 と類似の方法で合成した。ラセミ体のアキラル精製は、分取 HPLC によって達成した (カラム: Waters Xbridge BEH C18 100mm×30mm、10 μm; 液相: [A - H₂O 中 10 mM の NH₄HCO₃; B - ACN] B%: 20% ~ 50%、8 分)。SFC によるラセミ体のキラル分離 (カラム: REGIS (S, S) WHELK-O1 (250mm×25mm、10 μm); 移動相: 0.1% NH₃ · H₂O IPA; B% 70% ~ 70%、15 分) により、2 つのピークを得た。

20

【0625】

ピーク 1 は、(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (53a) として割り当てられた。LCMS (方法 31): t_R = 2.24 分、M+1 (331.2); SFC (方法 26): t_R = 2.22 分、100.0%; ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.43 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.90 (dt, J = 1.1, 7.7 Hz, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.14 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.58 (dd, J = 4.2, 9.1 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 9.1, 10.8 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 4.3, 10.8 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H)。

30

【0626】

ピーク 2 は、(S) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (53b) として割り当てられた。LCMS (方法 31): t_R = 2.23 分、M+1 (331.2); SFC (方法 26): t_R = 3.37 分、99.7%; ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.43 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 1H), 7.14 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.58 (dd, J = 4.2, 9.2 Hz, 1H), 4.74 - 4.67 (m, 1H), 4.47 (dd, J = 4.3, 11.0 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H)。

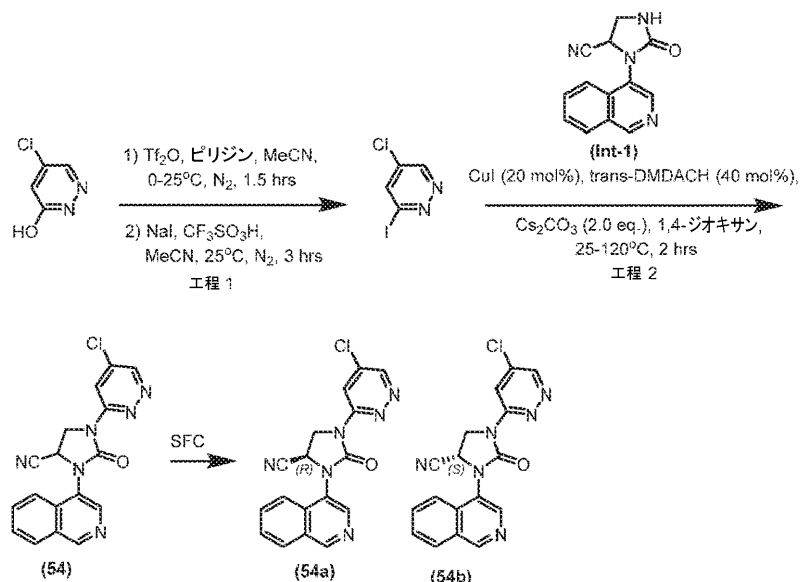
40

【0627】

実施例 54: 1 - (5 - クロロピリダジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (54)、(R) - 1 - (5 - クロロピリダジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (54a) 及び (S) - 1 - (5 - クロロピリダジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (54b) の合成

50

【化 1 0 3】



工程 1：MeCN (7 mL) 中の 5-クロロピリダジン-3-オール (1.0 g、7.69 mmol、1.0 当量) 及びピリジン (730 mg、9.23 mmol、1.2 当量) の溶液に、0°C の N_2 下で Tf_2O (3.0 g、10.77 mmol、1.4 当量) を添加した。溶液を、25°C で 1.5 時間攪拌した。続いて NaI (1.4 g、9.23 mmol、1.2 当量) 及び CF_3SO_3H (1.3 g、8.46 mmol、1.1 当量) を 25°C で混合物に添加し、溶液を、25°C で 3 時間攪拌した。反応混合物を H_2O (10 mL) でクエンチし、1 M $NaOH$ (aq) で $pH=10.0$ に調整した。 Na_2CO_3 水溶液 (10 mL) 及び $Na_2S_2O_3$ 飽和水溶液 (30 mL) を混合物に添加し、混合物を $EtOAc$ で抽出した (50 mL $\times$ 2)。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を MPLC によって精製して (石油エーテル/ $EtOAc$ = 3/1、 $R_f=0.70$ 、石油エーテル/ $EtOAc$ = 100% ~ 0%)、5-クロロ-3-ヨードピリダジンを得た。 ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 9.15 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)。

【0628】

工程 2：ラセミ体 1-(5-クロロピリダジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (54) を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに 5-クロロ-3-ヨードピリダジンを用いて、実施例 4 と類似の方法で合成した。ラセミ体のアキラル精製は、MPLC によって達成した ($EtOAc$ 、 $R_f=0.40$ 、石油エーテル/ $EtOAc$ = 100% ~ 0%)。SFC によるラセミ体のキラル分離 (カラム: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm $\times$ 30 mm、10 μ m)；移動相: A は CO_2 、B は IPA (0.1% NH_3H_2O)；勾配: B% = 45% 定組成溶離モード；流量: 70 g/分；波長: 220 nm；カラム温度: 35°C；システム背圧: 120 バール) により、2 つのピークを得た。

【0629】

ピーク 1 は、(R)-1-(5-クロロピリダジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (54a) として割り当てられた。LCMS (方法 31): $t_R=2.51$ 分、 $M+1$ (351.1)；SFC (方法 27): $t_R=2.53$ 分、100%； ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 9.39 (s, 1H), 8.97 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.65 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.98-7.79 (m, 2H), 7.79-7.69 (m, 1H), 5.1

7 (dd, $J = 5.6, 7.9$ Hz, 1H), 5.01–4.69 (m, 2H).

【0630】

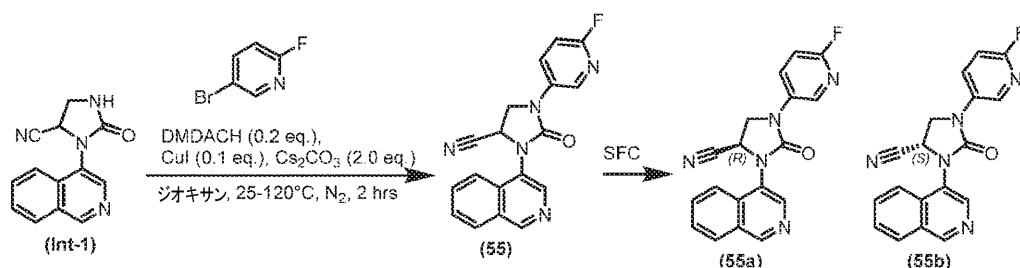
ピーク2は、(S)–1–(5–クロロピリダジン–3–イル)–3–(イソキノリン–4–イル)–2–オキソイミダゾリジン–4–カルボニトリル (54b) として割り当てられた。LCMS (方法31) : $t_R = 2.506$ 分、 $M+1$ (351.1) ; SFC (方法27) : $t_R = 3.53$ 分、98.6% ; ^1H NMR : (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 9.39$ (s, 1H), 8.97 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.96–7.80 (m, 2H), 7.80–7.72 (m, 1H), 5.24–5.09 (m, 1H), 4.96–4.78 (m, 2H).

10

【0631】

実施例55 : 1–(6–フルオロピリジン–3–イル)–3–(イソキノリン–4–イル)–2–オキソイミダゾリジン–4–カルボニトリル (55)、(R)–1–(6–フルオロピリジン–3–イル)–3–(イソキノリン–4–イル)–2–オキソイミダゾリジン–4–カルボニトリル (55a) 及び (S)–1–(6–フルオロピリジン–3–イル)–3–(イソキノリン–4–イル)–2–オキソイミダゾリジン–4–カルボニトリル (55b) の合成

【化104】



20

ラセミ体 1–(6–フルオロピリジン–3–イル)–3–(イソキノリン–4–イル)–2–オキソイミダゾリジン–4–カルボニトリル (55) を、4–トリフルオロメチル–ヨードベンゼンの代わりに 5–ブロモ–2–フルオロピリジンを用いて、実施例4と類似の方法で合成した。ラセミ体のアキラル精製は、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって達成した (石油エーテル/EtOAc = 1/1 ~ 1/3)。SFCによるラセミ体のキラル分離 (カラム : DAICEL CHIRALCEL OJ (250 mm × 3.0 mm, 10 μ m) ; 液相 : 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$ IPA B% : 55% ~ 55%、15分) により、2つのピークを得た。

30

【0632】

ピーク1は、(R)–1–(6–フルオロピリジン–3–イル)–3–(イソキノリン–4–イル)–2–オキソイミダゾリジン–4–カルボニトリル (55a) として割り当てられた。LCMS (方法1) : $t_R = 1.88$ 分、 $M+1$ (334.1) ; SFC (方法28) : $t_R = 1.69$ 分、99.9% ; ^1H NMR : (400 MHz, メタノール-d₄) $\delta = 9.37$ (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.33 (ddd, $J = 2.9, 6.7, 9.1$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.97–7.91 (m, 1H), 7.85–7.79 (m, 1H), 7.14 (dd, $J = 3.0, 8.9$ Hz, 1H), 5.56 (dd, $J = 4.6, 9.4$ Hz, 1H), 4.67–4.61 (m, 1H), 4.50 (dd, $J = 4.5, 9.6$ Hz, 1H).

40

【0633】

ピーク2は、(S)–1–(6–フルオロピリジン–3–イル)–3–(イソキノリン–4–イル)–2–オキソイミダゾリジン–4–カルボニトリル (55b) として割り当てられた。LCMS (方法1) : $t_R = 1.89$ 分、 $M+1$ (334.1) ; SFC (方

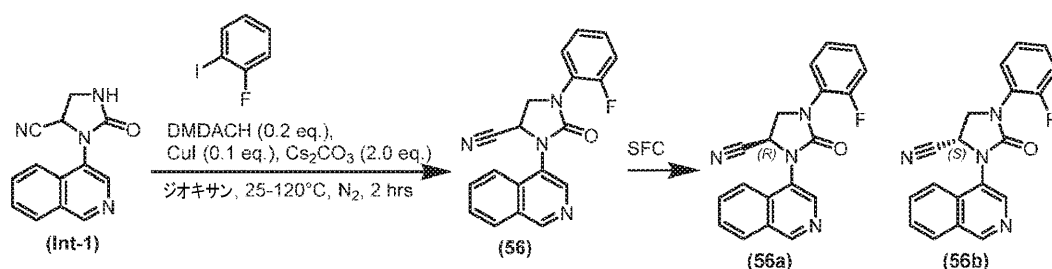
50

法 28) : $t_R = 2.13$ 分、98.9% ; ^1H NMR : (400 MHz, メタノール- d_4) $\delta = 9.37$ (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.33 (ddd, $J = 2.9, 6.6, 9.1$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.96–7.91 (m, 1H), 7.85–7.79 (m, 1H), 7.14 (dd, $J = 3.0, 8.9$ Hz, 1H), 5.56 (dd, $J = 4.6, 9.4$ Hz, 1H), 4.64 (dd, $J = 9.7, 9.4$ Hz, 1H), 4.50 (dd, $J = 4.6, 9.7$ Hz, 1H) .

【0634】

実施例 56 : 1-(2-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (56)、(R)-1-(2-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (56a) 及び (S)-1-(2-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (56b) の合成

【化105】



ラセミ体 1-(2-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (56) を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに 1-フルオロ-2-ヨードベンゼンを用いて、実施例 4 と類似の方法で合成した。ラセミ体のアキラル精製は、分取 HPLC を用いて達成した (カラム : Phenomenex Luna C18 200mm×40mm、10 μm ; 液相 : [A-H₂O (0.1% HCOOH) ; B-ACN] B% : 20%~50%、20 分) 。LCMS (方法 2) : $t_R = 2.05$ 、 $M+1$ (333.0) ; SFC (方法 29) : ピーク 1 $R_t = 1.39$ 分、ピーク 2 $R_t = 1.54$ 分、 ^1H NMR : (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9.41$ (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.96–7.88 (m, 1H), 7.84–7.76 (m, 1H), 7.65 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.41–7.34 (m, 2H), 7.32–7.23 (m, 1H), 5.69 (dd, $J = 4.2, 8.9$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J = 9.6, 8.9$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 4.2, 9.6$ Hz, 1H) .

【0635】

SFC によるラセミ体のキラル分離 (DAICEL CHIRALPAK IC (250mm×30mm、10 μm) ; 移動相 : A : CO₂ B : IPA ; B% 45%~45%、15 分) により、2つのピークを得た。

【0636】

ピーク 1 は、(R)-1-(2-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (56a) として割り当てられた。LCMS (方法 2) : $t_R = 2.05$ 分、 $M+1$ (333.0) ; SFC (方法 29) : $t_R = 1.40$ 分、100.0% ; ^1H NMR : (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9.41$ (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.10–8.06 (m, 1H), 7.92 (ddd, $J = 8.4, 7.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.80 (ddd, $J = 8.1, 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.68–7.62 (m, 1H), 7.40–7.35 (m, 2H), 7.32–7.27 (

m, 1H), 5.69 (dd, J=8.9, 4.2 Hz, 1H), 4.57 (dd, J=9.5, 8.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, J=9.5, 4.1, 1H).

【0637】

ピーク2は、(S)-1-(2-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(56b)として割り当てられた。LCMS(方法2): t_R =2.05分、 $M+1$ (333.0); SFC(方法29): t_R =1.86分、98.1%; ^1H NMR:(400 MHz, DMSO- d_6) δ =9.43(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.29(d, J=8.1 Hz, 1H), 8.10(dd, J=0.7, 8.4 Hz, 1H), 7.94(ddd, J=8.4, 7.0, 1.1, Hz, 1H), 7.82(ddd, J=8.1, 7.0, 1.0, Hz, 1H), 7.67(dd, J=8.4, 7.5 Hz, 1H), 7.42-7.36(m, 2H), 7.34-7.28(m, 1H), 5.71(dd, J=8.9, 4.2 Hz, 1H), 4.58(dd, J=9.5, 8.9 Hz, 1H), 4.35(dd, J=9.5, 4.1, 1H).

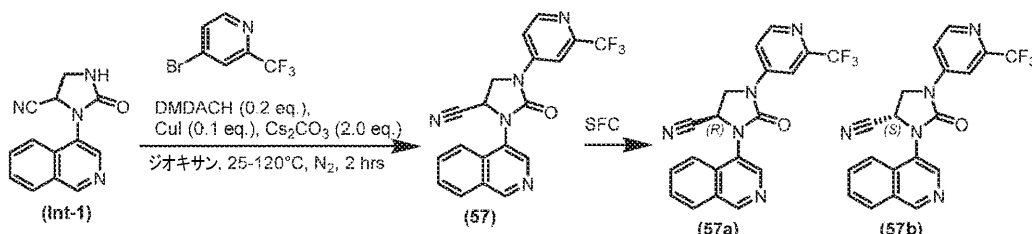
10

【0638】

実施例57: 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(57)、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(57a)及び(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(57b)の合成

20

【化106】



30

ラセミ体 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(57)を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリジンを用いて、実施例4と類似の方法で合成した。ラセミ体のアキラル精製は、分取HPLCを用いて達成した(カラム: Phenomenex Luna C18 75 mm $\times$ 30 mm、3 μ m; 液相: [A-FA/H₂O=0.1% v/v; B-ACN] B%: 25%~65%、8分)。LCMS(方法31): t_R =2.67分、 $M+1$ (384.1); SFC(方法15): ピーク1 R_t =1.28分、ピーク2 R_t =1.42分; ^1H NMR:(400 MHz, クロロホルム- d) δ =9.39(s, 1H), 8.76-8.65(m, 2H), 8.16(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.98(d, J=2.1 Hz, 1H), 7.87(br d, J=4.1 Hz, 2H), 7.79-7.73(m, 2H), 5.19(dd, J=4.4, 9.3 Hz, 1H), 4.61-4.56(dd, J=9.9, 9.3 Hz, 1H), 4.48(dd, J=4.5, 9.9 Hz, 1H).

40

【0639】

SFCによるラセミ体のキラル分離(DAICEL CHIRALPAK AD(250 mm $\times$ 30 mm、10 μ m); 移動相: AはCO₂、Bは0.1% NH₃H₂O EtOH; 勾配: B%=50%定組成溶離モード; 流量: 60 mL/分; 波長: 220 nm; カラム温度: 35°C; システム背圧: 120バール)により、2つのピークを得た。

50

【0640】

ピーク1は、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(57a)として割り当てられた。LCMS(方法1): $t_R=2.18$ 分、 $M+1(384.1)$; SFC(方法15): $t_R=1.25$ 分、99.8%; ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 9.39(1H, s) 8.64-8.77(2H, m) 8.16(1H, d, $J=8.2$ Hz) 7.98(1H, d, $J=2.0$ Hz) 7.83-7.91(2H, m) 7.73-7.79(2H, m) 5.19(1H, dd, $J=9.4, 4.5$ Hz) 4.55-4.63(dd, $J=9.9, 9.4$ Hz, 1H) 4.45-4.51(dd, $J=9.9, 4.5$ Hz, 1H)。

10

【0641】

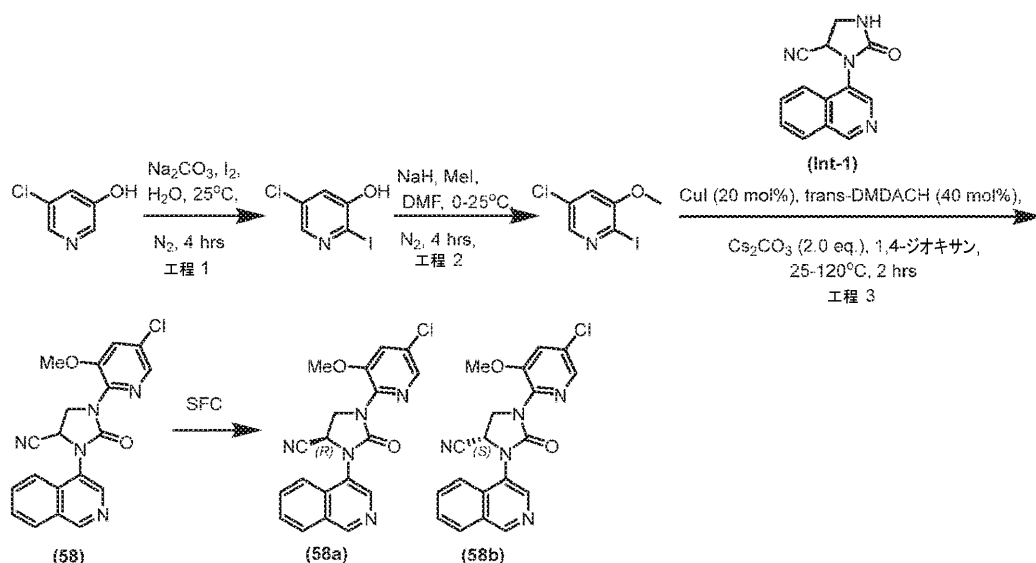
ピーク2は、(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(57b)として割り当てられた。LCMS(方法1): $t_R=2.18$ 分、 $M+1(384.1)$; SFC(方法15): $t_R=1.41$ 分、99.1%; ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 9.39(1H, s) 8.63-8.78(2H, m) 8.16(1H, d, $J=8.2$ Hz) 7.98(1H, d, $J=1.9$ Hz) 7.87(2H, br d, $J=4.1$ Hz) 7.72-7.79(2H, m) 5.19(1H, dd, $J=9.3, 4.5$ Hz) 4.55-4.64(dd, $J=9.9, 9.3$ Hz, 1H) 4.45-4.51(dd, $J=9.9, 4.5$ Hz, 1H)。

20

【0642】

実施例58: 1-(5-クロロ-3-メトキシピリジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(58)、(R)-1-(5-クロロ-3-メトキシピリジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(58a)及び(S)-1-(5-クロロ-3-メトキシピリジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(58b)の合成

【化107】



30

40

工程1: H_2O (20 mL) 中の5-クロロピリジン-3-オール (2.0 g、15.50 mmol、1.0当量) の混合物に、25°Cで Na_2CO_3 (3.3 g、31.01 mmol、2.0当量) 及び I_2 (3.9 g、15.50 mmol、1.0当量) を添加した。続いて混合物を25°Cで4時間攪拌した。混合物を氷水 (5 mL) で希釈し、0°Cで1M HCl により $pH=7$ に調整した。混合物を $EtOAc$ (20 mL $\times$ 3) で抽出

50

した。合わせた有機層をブライン（10 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をMPLC（石油エーテル／EtOAc＝100%～75%）によって精製し、5-クロロ-2-ヨードピリジン-3-オールを得た。 ^1H NMR：（400 MHz，DMSO- d_6 ） δ ＝7.92（d， J ＝2.3 Hz，1H），7.15（d， J ＝2.3 Hz，1H）。

【0643】

工程2：DMF（5 mL）中の5-クロロ-2-ヨードピリジン-3-オール（500 mg、1.96 mmol、1.0当量）の溶液に0℃でNaH（126 mg、3.14 mmol、1.6当量）を添加し、混合物を25℃で30分間攪拌した。混合物にMeI（557 mg、3.92 mmol、2.0当量）を0℃で添加し、混合物を25℃で4時間攪拌した。反応物を氷 H_2O （5 mL）でクエンチし、EtOAc（10 mL×2）で抽出した。合わせた有機相をブライン（25 mL×2）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をMPLC（石油エーテル／EtOAc＝100%～0%）によって精製し、5-クロロ-2-ヨード-3-メトキシピリジンを得た。 ^1H NMR：（400 MHz，クロロホルム- d ） δ ＝8.02（d， J ＝2.1 Hz，1H），7.00（d， J ＝2.1 Hz，1H），3.92（s，3H）。

【0644】

工程3：ラセミ体1-（5-クロロ-3-メトキシピリジン-2-イル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（58）を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに5-クロロ-2-ヨード-3-メトキシピリジンを用いて、実施例4と類似の方法で合成した。ラセミ体のアキラル精製は、分取HPLCを用いて達成した（カラム：Phenomenex C18 75 mm×30 mm、3 μm ；液相：水（ NH_4HCO_3 ）-ACN B%：10%～40%、8分）。LCMS（方法31）： t_R ＝2.51分、 $M+1$ （380.1）；SFC（方法1）：ピーク1 R_t ＝1.54分、ピーク2 R_t ＝2.00分； ^1H NMR：（400 MHz，クロロホルム- d ） δ ＝9.33（s，1H），8.71（s，1H），8.10（d， J ＝8.1 Hz，1H），8.06（d， J ＝2.0 Hz，1H），7.97（d， J ＝8.5 Hz，1H），7.83（dt， J ＝7.7，1.0 Hz，1H），7.74-7.68（m，1H），7.34（d， J ＝2.0 Hz，1H），5.10（dd， J ＝8.8，4.5 Hz，1H），4.66（dd， J ＝9.8，8.8 Hz，1H），4.37（dd， J ＝9.8，4.5 Hz，1H），3.96（s，3H）。SFCによるラセミ体のキラル分離（カラム：DAICEL CHIRALPAK AD（250 mm×30 mm、10 μm ）；液相：0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ IPA B%：50%～50%、10分）により、2つのピークを得た。

【0645】

ピーク1は、（R）-1-（5-クロロ-3-メトキシピリジン-2-イル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（58a）として割り当てられた。LCMS（方法31）： t_R ＝2.507分、 $M+1$ （380.1）；SFC（方法1）： t_R ＝1.51分、100.0%； ^1H NMR：（400 MHz，クロロホルム- d ） δ ＝9.32（s，1H），8.71（s，1H），8.10（d， J ＝8.2 Hz，1H），8.06（d， J ＝2.0 Hz，1H），7.97（d， J ＝8.5 Hz，1H），7.83（dt， J ＝7.7，1.0 Hz，1H），7.74-7.68（m，1H），7.34（d， J ＝2.0 Hz，1H），5.10（dd， J ＝8.8，4.5 Hz，1H），4.66（dd， J ＝9.8，8.8 Hz，1H），4.37（dd， J ＝9.8，4.5 Hz，1H），3.96（s，3H）。

【0646】

ピーク2は、（S）-1-（5-クロロ-3-メトキシピリジン-2-イル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（58b）として割り当てられた。LCMS（方法31）： t_R ＝2.51分、 $M+1$ （380.1）；SFC（方法1）： t_R ＝1.82分、99.9%； ^1H NMR：（400 MHz

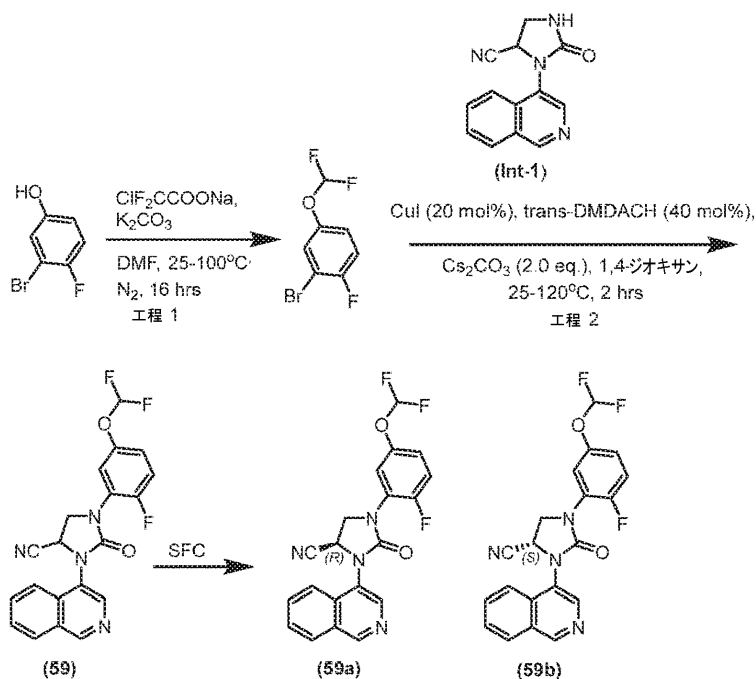
、クロロホルム-d) $\delta = 9.32$ (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.83 (dt, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.74–7.68 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 8.8, 4.5$ Hz, 1H), 4.66 (dd, $J = 9.8, 8.8$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J = 9.8, 4.5$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H)。

【0647】

実施例59：1-(5-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(59)、(R)-1-(5-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(59a)及び(S)-1-(5-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(59b)の合成

10

【化108】



20

30

工程1：DMF(40mL)中の3-ブロモ-4-フルオロフェノール(4.0g、20.94mmol、1.0当量)の溶液に、25℃のN₂下でClF₂CCOONa(4.8g、31.42mmol、1.5当量)及びK₂CO₃(3.2g、23.04mmol、1.1当量)を添加し、反応物を100℃のN₂下で16時間攪拌した。溶液を、0℃で1M HClを用いてpH=6に調整した。反応をH₂O(120mL)でクエンチし、n-ペンタン(60mL×3)で抽出した。合わせた有機層をNaHCO₃(60mL×3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して(石油エーテル/EtOAc=100/1~1/1)、80mL/分)、2-ブロモ-4-(ジフルオロメトキシ)-1-フルオロベンゼンを得た。¹H NMR:(400MHz, クロロホルム-d) $\delta = 7.38$ (dd, $J = 2.6, 5.6$ Hz, 1H), 7.16–7.06 (m, 2H), 6.47 (t, $J = 73.0$ Hz, 1H)。

40

【0648】

工程2：ラセミ体1-(5-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(59)を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに2-ブロモ-4-(ジフルオロ

50

メトキシ) - 1 - フルオロベンゼンを用いて、実施例 4 と類似の方法で合成した。ラセミ体のアキラル精製は、分取 HPLC を用いて達成した (カラム: Waters Xbridge BEH C18 100mm×30mm、10 μm; 液相: [A-H₂O 中 10 mM の NH₄HCO₃; B-ACN] B%: 40%~60%、8 分)。SFC によるラセミ体のキラル分離 (カラム: DAICEL CHIRALCEL OJ (250mm×30mm、10 μm); 移動相: A: CO₂ B: EtOH (0.1% IPA)) により、2 つのピークを得た。

【0649】

ピーク 1 は、(R) - 1 - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (59a) として割り当てられた。LCMS (方法 31): t_R = 2.77 分、M+1 (399.1); SFC (方法 30): t_R = 1.01 分、99.8%; ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.43 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.93 (ddd, J = 8.3, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.85-7.78 (m, 1H), 7.63-7.54 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.42-7.05 (m, 2H), 5.71 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 9.5, 9.0 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 9.5, 4.3 Hz, 1H)。

10

【0650】

ピーク 2 は、(S) - 1 - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (59b) として割り当てられた。LCMS (方法 31): t_R = 2.77 分、M+1 (399.1); SFC (方法 30): t_R = 1.10 分、99.6%; ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.43 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.93 (ddd, J = 8.3, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.85-7.78 (m, 1H), 7.63-7.54 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.42-7.05 (m, 2H), 5.71 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 9.5, 9.0 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 9.5, 4.3 Hz, 1H)。

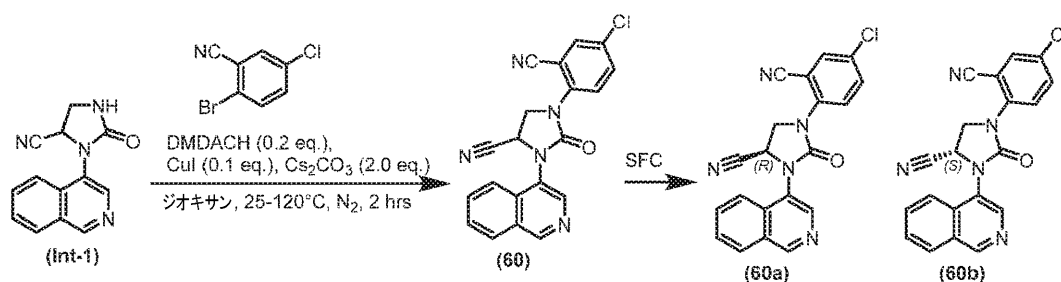
20

30

【0651】

実施例 60: 1 - (4 - クロロ - 2 - シアノフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (60)、(R) - 1 - (4 - クロロ - 2 - シアノフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (60a) 及び (S) - 1 - (4 - クロロ - 2 - シアノフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (60b) の合成

【化109】



40

ラセミ体 1 - (4 - クロロ - 2 - シアノフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (60) を、4 - トリフルオロメチル - ヨードベンゼンの代わりに 2 - ブロモ - 5 - クロロベンゾニトリルを用いて、実施例 4

50

と類似の方法で合成した。ラセミ体のアキラル精製は、フラッシュカラムクロマトグラフィーを用いて達成した（ SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル＝10／1～0／1）。LCMS（方法13）： $t_R=2.20$ 分、 $M+1$ （374.1）；SFC（方法15）：ピーク1 $R_t=1.88$ 分、ピーク2 $R_t=2.09$ 分； ^1H NMR：（400 MHz，クロロホルム- d ） $\delta=9.35$ （s，1H），8.71（s，1H），8.12（d， $J=8.1$ Hz，1H），7.98（br d， $J=8.6$ Hz，1H），7.87（t， $J=7.6$ Hz，1H），7.77–7.71（m，2H），7.70–7.65（m，1H），7.63–7.59（m，1H），5.14（dd， $J=8.8$ ，4.8 Hz，1H），4.72（dd， $J=9.4$ ，8.8 Hz，1H），4.42（dd， $J=9.4$ ，8.8 Hz，1H）。

10

【0652】

SFCによるラセミ体のキラル分離（カラム：DAICEL CHIRALPAK AD（250 mm×30 mm、10 μm ）；移動相：0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ IPA；B%：55%～55%、13分）により、2つのピークを得た。

【0653】

ピーク1は、（R）-1-（4-クロロ-2-シアノフェニル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（60a）として割り当てられた。LCMS（方法13）： $t_R=2.20$ 分、 $M+1$ （374.1）；SFC（方法15）： $t_R=1.86$ 分、99.7%； ^1H NMR：（400 MHz，クロロホルム- d ） $\delta=9.35$ （s，1H），8.71（s，1H），8.12（d， $J=8.1$ Hz，1H），7.98（br d， $J=8.6$ Hz，1H），7.87（t， $J=7.6$ Hz，1H），7.77–7.71（m，2H），7.70–7.65（m，1H），7.63–7.59（m，1H），5.14（dd， $J=8.8$ ，4.8 Hz，1H），4.72（dd， $J=9.4$ ，8.8 Hz，1H），4.42（dd， $J=9.4$ ，8.8 Hz，1H）。

20

【0654】

ピーク2は、（S）-1-（4-クロロ-2-シアノフェニル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（60b）として割り当てられた。LCMS（方法13）： $t_R=2.20$ 分、 $M+1$ （374.1）；SFC（方法15）： $t_R=2.08$ 分、96.4%； ^1H NMR：（400 MHz，クロロホルム- d ） $\delta=9.35$ （s，1H），8.71（s，1H），8.12（d， $J=8.1$ Hz，1H），7.98（br d， $J=8.6$ Hz，1H），7.87（t， $J=7.6$ Hz，1H），7.77–7.71（m，2H），7.70–7.65（m，1H），7.63–7.59（m，1H），5.14（dd， $J=8.8$ ，4.8 Hz，1H），4.72（dd， $J=9.4$ ，8.8 Hz，1H），4.42（dd， $J=9.4$ ，8.8 Hz，1H）。

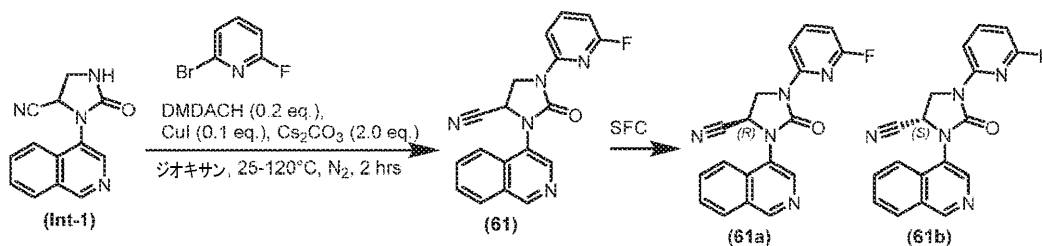
30

【0655】

実施例61：1-（6-フルオロピリジン-3-イル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（61）、（R）-1-（6-フルオロピリジン-2-イル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（61a）及び（S）-1-（6-フルオロピリジン-3-イル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（61b）の合成

40

【化 1 1 0】



ラセミ体 1 - (6-フルオロピリジン-3-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (61) を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに 3-ブロモ-5-フルオロピリジンを用いて、実施例 4 と類似の方法で合成した。ラセミ体のアキラル精製は、分取 HPLC を用いて達成した (カラム: Phenomenex Luna C18 75mm×30mm、3 μm; 液相: [A-H₂O (0.1% FA); B-ACN] B%: 20%~60%、8分)。SFC によるラセミ体のキラル分離 (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm×30mm、10 μm); 液相: 0.1% NH₃H₂O IPA B%: 35%~35%、12分) により、2つのピークを得た。

【0656】

ピーク 1 は、(R) - 1 - (6-フルオロピリジン-2-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (61a) として割り当てられた。LCMS (方法 4): t_R = 2.45 分、M+1 (334.1); SFC (方法 1): t_R = 1.32 分、99.7%; ¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 9.37 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.21-8.16 (m, 1H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.92-7.82 (m, 2H), 7.78-7.71 (m, 1H), 5.16 (dd, J = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 9.6, 9.2 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 9.6, 4.4 Hz, 1H)。

【0657】

ピーク 2 は、(S) - 1 - (6-フルオロピリジン-2-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (61b) として割り当てられた。LCMS (方法 4): t_R = 2.45 分、M+1 (334.1); SFC (方法 1): t_R = 1.44 分、97.6%; ¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 9.37 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.21-8.16 (m, 1H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.92-7.82 (m, 2H), 7.78-7.71 (m, 1H), 5.16 (dd, J = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 9.6, 9.2 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 9.6, 4.4 Hz, 1H)。

【0658】

実施例 62: 3 - (イソキノリン-4-イル) - 1 - (5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (62)、(R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 1 - (5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (62a) 及び (S) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 1 - (5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (62b) の合成

10

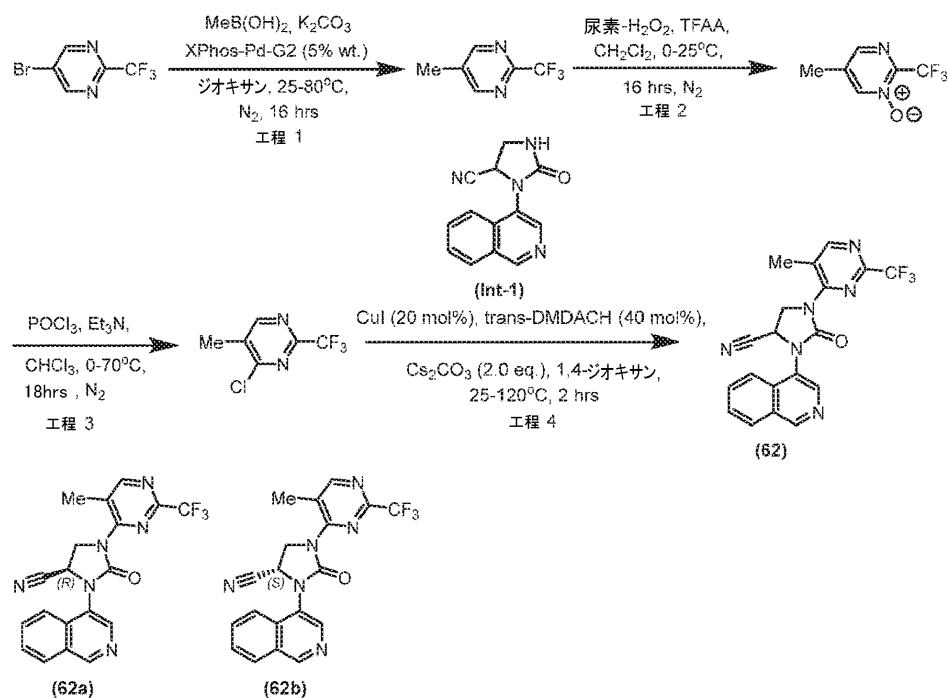
20

30

40

50

【化 1 1 1】



10

20

30

40

50

工程 1：ジオキサン（100 mL）中の 5-ブロモ-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン（8.0 g、35.24 mmol、1.0 当量）、メチルボロン酸（4.2 g、70.48 mmol、2.0 当量）及び K_2CO_3 （9.7 g、70.48 mmol、2.0 当量）の溶液に、25°C の N_2 下で XPhos-Pd-G2（400 mg、5 重量%）を添加した。混合物を 80°C の N_2 下で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮し、 H_2O （100 mL）で希釈し、MTBE（60 mL × 2）で抽出した。有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／THF = 20／1）によって精製して、5-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジンを得た。 ^1H NMR：（400 MHz，クロロホルム-d） δ = 8.74（s，2H），2.45（s，3H）。

【0659】

工程 2： CH_2Cl_2 （15 mL）中の 5-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン（1.0 g、6.17 mmol、1.0 当量）及び尿素- H_2O_2 （870 mg、9.25 mmol、1.5 当量）の混合物に 0°C の N_2 下で CH_2Cl_2 （5 mL）中の TFAA（2.6 g、12.34 mmol、2.0 当量）の溶液を滴下した。混合物を、25°C で 16 時間攪拌した。合わせた混合物を CH_2Cl_2 （50 mL）で希釈し、 Na_2SO_3 水溶液（50 mL）、 NaHCO_3 水溶液（50 mL）、ブライン（30 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／THF = 5／1～3／1）によって精製して、5-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン 1-オキシドを得た。 ^1H NMR：（400 MHz，クロロホルム-d） δ = 8.34（s，1H），8.15（s，1H），2.41（s，3H）。

【0660】

工程 3： CHCl_3 （8 mL）中の Et_3N （451 mg、4.50 mmol、2.0 当量）の溶液に 0°C の N_2 下で POCl_3 （689 mg、4.50 mmol、2.0 当量）を滴下した。続いて混合物を 0°C に冷却し、0°C の N_2 下で CHCl_3 （2 mL）中の 5-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン 1-オキシド（400 mg、2.25 mmol、1.0 当量）の溶液に滴下した。混合物を 70°C で 18 時間攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 （30 mL）で希釈し、 NaHCO_3 水溶液（50 mL）、ブライン（

50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/THF = 5/1) によって精製して、4-クロロ-5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジンを得た。 ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 8.40 (s, 1H), 4.11 (s, 3H)。

【0661】

工程4: ラセミ体 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(62)を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに4-クロロ-5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジンを用いて、実施例4と類似の方法で合成した。ラセミ体のアキラル精製は、フラッシュクロマトグラフィーカラムを用いて達成した (石油エーテル/THF = 4/1 ~ 3/1)。SFCによるラセミ体のキラル分離 カラム: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm × 30 mm, 10 μm); IPA (0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$); 50%、8分) により、2つのピークを得た。

10

【0662】

ピーク1は、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(62a)として割り当てられた。LCMS (方法31): t_R = 2.81分、 $M+1$ (399.1); SFC (方法25): t_R = 1.18分、100.0%; ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 9.37 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.80-7.72 (m, 1H), 5.11 (dd, J = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 10.6, 8.4 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 10.6, 2.4 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H)。

20

【0663】

ピーク2は、(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(62b)として割り当てられた。LCMS (方法31): t_R = 2.81分、 $M+1$ (399.1); SFC (方法25): t_R = 1.49分、100.0%; ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 9.37 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.80-7.72 (m, 1H), 5.11 (dd, J = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 10.6, 8.4 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 10.6, 2.4 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H)。

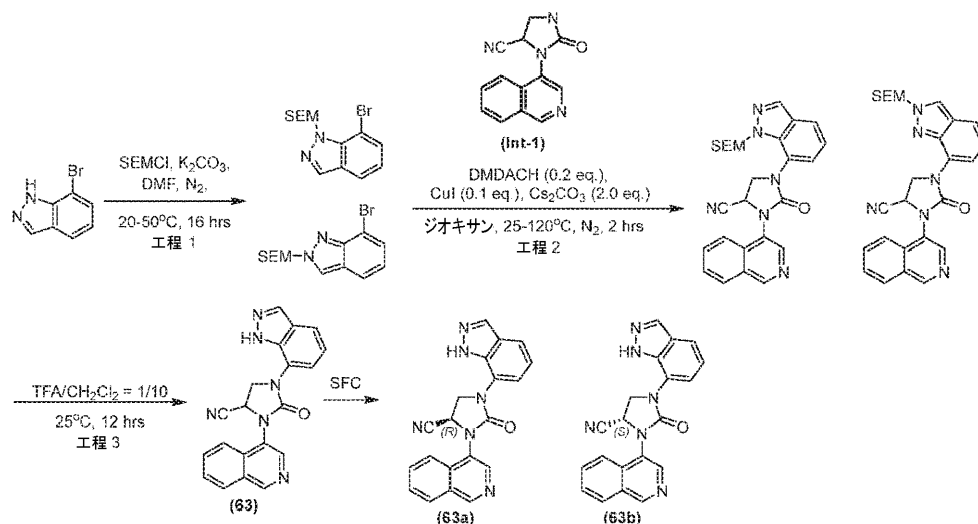
30

【0664】

実施例63: 1-(1H-インダゾール-7-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(63)、(R)-1-(1H-インダゾール-7-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(63a)及び(S)-1-(1H-インダゾール-7-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(63b)の合成

40

【化 1 1 2】



10

工程 1：DMF（60 mL）中の 7-ブロモ-1H-インダゾール（3.0 g、15.23 mmol、1.0 当量）及び K_2CO_3 （3.2 g、22.84 mmol、1.5 当量）の混合物に、20℃で SEMCl（3.1 g、18.27 mmol、1.2 当量）を添加し、反応混合物を 50℃の N_2 下で 16 時間攪拌した。反応混合物を H_2O でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を MPLC（石油エーテル／EtOAc = 10%～15%）によって精製して、7-ブロモ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-インダゾールと 7-ブロモ-2-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-2H-インダゾールとの混合物を得た。LCMS（方法 15）： $t_R = 0.97$ 分、 $M+1$ （329.1）。

20

【0665】

工程 2：rac-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-インダゾール-7-イル）イミダゾリジン-4-カルボニトリルと rac-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（2-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-2H-インダゾール-7-イル）イミダゾリジン-4-カルボニトリルとの混合物を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに 7-ブロモ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-インダゾールと 7-ブロモ-2-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-2H-インダゾールとの混合物を用いて、実施例 4 と類似の方法で合成した。ラセミ体のアキラル精製は、MPLC（石油エーテル／EtOAc = 50%～70%）を使用して達成した。LCMS（方法 15）： $t_R = 0.84$ 分、 $M+1$ （485.2）。

30

【0666】

工程 3：TFA 及び CH_2Cl_2 （2.0 mL、1/10）中の rac-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-インダゾール-7-イル）イミダゾリジン-4-カルボニトリルと rac-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（2-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-2H-インダゾール-7-イル）イミダゾリジン-4-カルボニトリルとの混合物（500 mg、0.41 mmol）を、25℃の N_2 下で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮して粗生成物を得た。分取 HPLC による粗生成物のアキラル精製（機器：Gilson 281 半分取 HPLC システム、移動相：A： H_2O 中 10 mM の NH_4HCO_3 ；B：ACN、カラム：Waters Xbridge BEH C18 100 mm×30 mm×10 μm ；流量：25 mL/分；モニタ波長：220 & 254 nm）により、ラセミ体 1-（1H-インダゾール-7-イル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（63）を得た。SF

40

50

Cによるラセミ体のキラル分離（カラム：Chiralcel OD-3、50mm×4.6mm、3μm；移動相：AはCO₂、BはIPA（0.1%IPAm、V/V）；勾配：B%=50%定組成溶離モード；流量：4.0mL/分；波長：220nm；カラム温度：35℃；システム背圧：125バール）により、2つのピークを得た。

【0667】

ピーク1は、(R)-1-(1H-インダゾール-7-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(63a)として割り当てられた。LCMS（方法1）：t_R=1.93分、M+1(355.1)；SFC（方法31）：t_R=0.64分、100.0%；¹H NMR：(400MHz, クロロホルム-d) δ=9.37(s, 1H), 8.77(s, 1H), 8.17-8.07(m, 2H), 7.97(br d, J=8.1Hz, 1H), 7.89-7.84(m, 1H), 7.80-7.70(m, 1H), 7.65(d, J=8.0Hz, 1H), 7.19(t, J=7.8Hz, 1H), 6.95(d, J=7.6Hz, 1H), 5.26(br dd, J=9.0, 4.9Hz, 1H), 4.68(dd, J=9.7, 9.0Hz, 1H), 4.53(dd, J=9.7, 4.9Hz, 1H)。

10

【0668】

ピーク2は、(S)-1-(1H-インダゾール-7-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(63b)として割り当てられた。LCMS（方法1）：t_R=1.93分、M+1(355.1)；SFC（方法31）：t_R=1.79分、99.8%；¹H NMR：(400MHz, クロロホルム-d) δ=9.37(s, 1H), 8.77(s, 1H), 8.17-8.07(m, 2H), 7.97(br d, J=8.1Hz, 1H), 7.89-7.84(m, 1H), 7.80-7.70(m, 1H), 7.65(d, J=8.0Hz, 1H), 7.19(t, J=7.8Hz, 1H), 6.95(d, J=7.6Hz, 1H), 5.26(br dd, J=9.0, 4.9Hz, 1H), 4.68(dd, J=9.7, 9.0Hz, 1H), 4.53(dd, J=9.7, 4.9Hz, 1H)。

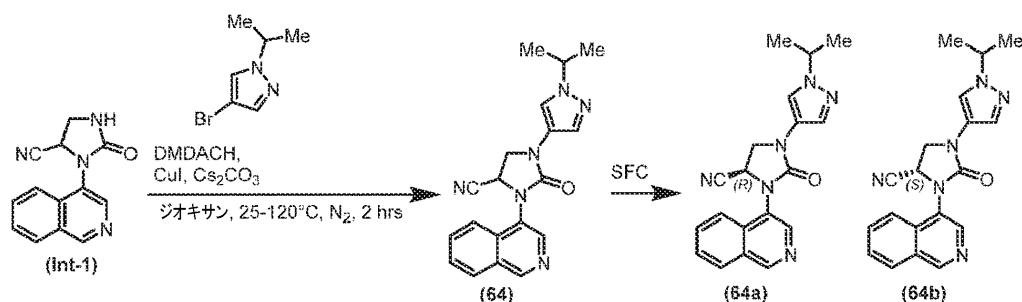
20

【0669】

実施例64：1-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(64)、(R)-1-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(64a)及び(S)-1-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(64b)の合成

30

【化113】



40

ラセミ体1-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(64)を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに4-ブromo-1-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて、実施例4と類似の方法で合成した。ラセミ体のアキラル精製は、フラッシュカラムクロマトグラフィーを用いて達成した(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=100/1~0/1)。LCMS（方法31）：t_R=2.39分、M+1(347.1)。

50

2) ; SFC (方法1) : ピーク1 $R_t = 1.29$ 分、ピーク2 $R_t = 1.40$ 分 ;
 $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9.41$ (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.89 (dt, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.67 (dd, $J = 9.2, 4.4$ Hz, 1H), 4.49 (hept, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.43-4.35 (m, 1H), 4.29 (dd, $J = 4.4, 9.7$ Hz, 1H), 1.41 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H) .

【0670】

SFCによるラセミ体のキラル分離 (カラム: REGIS (S, S) WHEELK-O1 (250 mm $\times$ 25 mm, 10 μm) ; 移動相: 0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ IPA ; B% 35% ~ 35%、20分) により、2つのピークを得た。

【0671】

ピーク1は、(R)-1-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (64a) として割り当てられた。LCMS (方法31) : $t_R = 2.38$ 分、 $M+1$ (347.2)、SFC (方法1) : $t_R = 1.30$ 分、99.8% ; $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9.41$ (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.89 (dt, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.67 (dd, $J = 9.2, 4.4$ Hz, 1H), 4.49 (hept, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.43-4.35 (m, 1H), 4.29 (dd, $J = 4.4, 9.7$ Hz, 1H), 1.41 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H) .

【0672】

ピーク2は、(S)-1-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (64b) として割り当てられた。LCMS (方法31) : $t_R = 2.38$ 分、 $M+1$ (347.2)、SFC (方法1) : $t_R = 1.40$ 分、99.3% ; $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9.41$ (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.89 (dt, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.67 (dd, $J = 9.2, 4.4$ Hz, 1H), 4.49 (hept, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.43-4.35 (m, 1H), 4.29 (dd, $J = 4.4, 9.7$ Hz, 1H), 1.41 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H) .

【0673】

実施例65 : 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (65)、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (65a) 及び (S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (65b) の合成

10

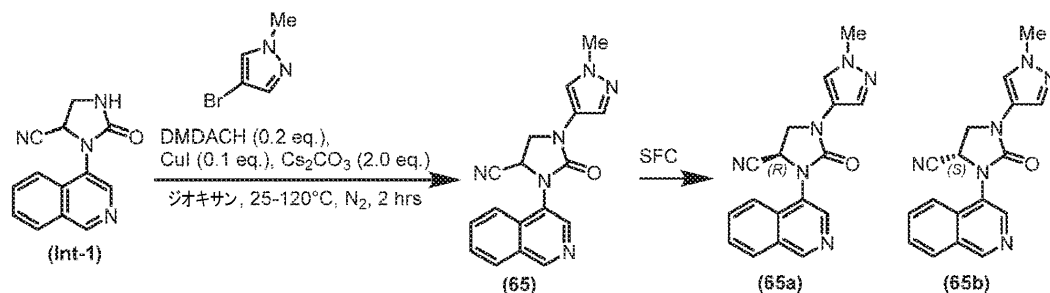
20

30

40

50

【化 1 1 4】



10

ラセミ体 3-（イソキノリン-4-イル）-1-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（65）を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに 4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、実施例 4 と類似の方法で合成した。ラセミ体のアキラル精製は、分取 HPLC を用いて達成した（カラム：Phenomenex C18 75 mm×30 mm、3 μm；液相：[A-FA/H₂O=0.1% v/v；B-ACN] B%：1%～40%、8 分）。LCMS（方法 31）：t_R=2.14 分、M+1（319.1）；SFC（方法 15）：ピーク 1 R_t=1.61 分、ピーク 2 R_t=2.22 分；¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d）δ=9.33（s，1H），8.65（s，1H），8.11（d，J=8.2 Hz，1H），7.94-7.86（m，1H），7.85-7.78（m，2H），7.75-7.68（m，1H），7.47（s，1H），5.12（dd，J=9.2，4.8 Hz，1H），4.41-4.34（m，1H），4.26（dd，J=9.4，4.8 Hz，1H），3.92（s，3H）。

20

【0674】

SFC を用いたラセミ体のキラル分離（DAICEL CHIRALPAK AD（250 mm×30 mm、10 μm）；移動相：A は CO₂、B は EtOH（0.1% NH₃ H₂O）；勾配：B%=50% 定組成溶離モード；流量：70 g/分；波長：220 nm；カラム温度：35°C；システム背圧：120 バール）により、2 つのピークを得た。

【0675】

ピーク 1 は、（R）-3-（イソキノリン-4-イル）-1-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（65a）として割り当てられた。LCMS（方法 1）：t_R=1.64 分、M+1（319.1）；SFC（方法 15）：t_R=1.61 分、100.0%；¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d）δ=9.33（s，1H），8.65（s，1H），8.11（d，J=8.2 Hz，1H），7.94-7.86（m，1H），7.85-7.78（m，2H），7.75-7.68（m，1H），7.47（s，1H），5.12（dd，J=9.2，4.8 Hz，1H），4.41-4.34（m，1H），4.26（dd，J=9.4，4.8 Hz，1H），3.92（s，3H）

30

【0676】

ピーク 2 は、（S）-3-（イソキノリン-4-イル）-1-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（65b）として割り当てられた。LCMS（方法 1）：t_R=1.64 分、M+1（319.1）；SFC（方法 15）：t_R=2.25 分、99.7%；¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d）δ=9.33（s，1H），8.65（s，1H），8.11（d，J=8.2 Hz，1H），7.94-7.86（m，1H），7.85-7.78（m，2H），7.75-7.68（m，1H），7.47（s，1H），5.12（dd，J=9.2，4.8 Hz，1H），4.41-4.34（m，1H），4.26（dd，J=9.4，4.8 Hz，1H），3.92（s，3H）。

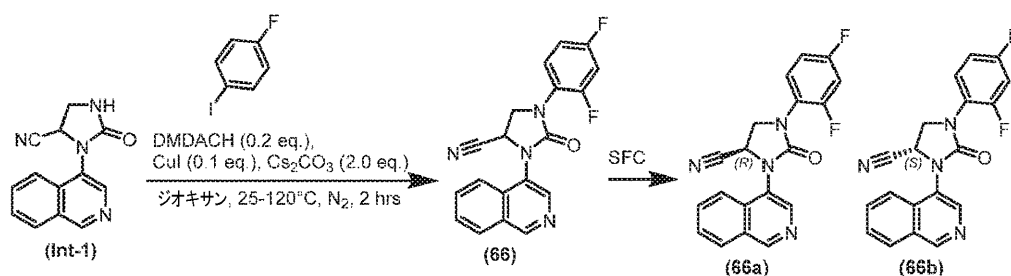
40

【0677】

50

実施例 66：1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(66)、(R)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(66a)及び(S)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(66b)の合成

【化115】



ラセミ体1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(66)を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに2,4-ジフルオロ-1-ヨードベンゼンを用いて、実施例4と類似の方法で合成した。ラセミ体のアキラル精製は、分取HPLCを用いて達成した(カラム：Phenomenex Luna C18 75mm×30mm、3µm；液相：[A-FA/H₂O=0.1%v/v；B-ACN] B%：20%~60%、8分)。LCMS(方法31)：t_R=2.62分、M+1(351.1)；SFC(方法21)：ピーク1 R_t=1.69分、ピーク2 R_t=2.10分；¹H NMR：(400MHz, クロロホルム-d) δ=9.34(s, 1H), 8.71(s, 1H), 8.12(d, J=8.3Hz, 1H), 7.98-7.91(m, 1H), 7.85(td, J=7.7, 1.1Hz, 1H), 7.76-7.70(m, 1H), 7.64-7.57(m, 1H), 7.04-6.93(m, 2H), 5.10(dd, J=9.0, 4.5, Hz, 1H), 4.52(dd, J=9.6, 9.0Hz, 1H), 4.33(dd, J=9.6, 4.5Hz, 1H)。

【0678】

SFCを用いたラセミ体のキラル精製(カラム：DAICEL CHIRALPAK IG(250mm×30mm、10µm)；移動相：AはCO₂、BはEtOH(0.1% NH₃ H₂O)；勾配：B%=50%定組成溶離モード；流量：70mL/分；波長：220nm；カラム温度：35°C；システム背圧：120バール)により、2つのピークを得た。

【0679】

ピーク1は、(R)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(66a)として割り当てられた。LCMS(方法1)：t_R=2.07分、M+1(351.1)、SFC(方法21)：t_R=1.70分、99.8%；¹H NMR：(400MHz, クロロホルム-d) δ=9.34(s, 1H), 8.71(s, 1H), 8.12(d, J=8.3Hz, 1H), 7.98-7.91(m, 1H), 7.85(td, J=7.7, 1.1Hz, 1H), 7.76-7.70(m, 1H), 7.64-7.57(m, 1H), 7.04-6.93(m, 2H), 5.10(dd, J=9.0, 4.5, Hz, 1H), 4.52(dd, J=9.6, 9.0Hz, 1H), 4.33(dd, J=9.6, 4.5Hz, 1H)。

【0680】

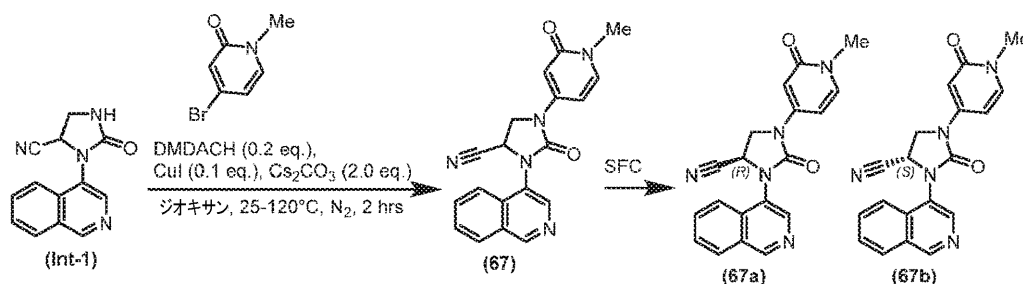
ピーク2は、(S)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(66b)として割り当てら

れた。LCMS (方法1) : $t_R = 2.02$ 分、 $M+1$ (351.1) ; SFC (方法21) : $t_R = 2.12$ 分、99.9% ; ^1H NMR : (400 MHz, クロロホルム- d) $\delta = 9.34$ (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.98–7.91 (m, 1H), 7.85 (td, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.76–7.70 (m, 1H), 7.64–7.57 (m, 1H), 7.04–6.93 (m, 2H), 5.10 (dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz, 1H), 4.52 (dd, $J = 9.6, 9.0$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 9.6, 4.5$ Hz, 1H) .

【0681】

実施例67 : 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (67)、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (67a) 及び (S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (67b) の合成 (KNA551 DAM569、ラセミ体 (rac.) はチェックせず)

【化116】



ラセミ体 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (67) を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに 4-ブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オンを用いて、実施例4と類似の方法で合成した。ラセミ体のアキラル精製は、MPLCによって達成した (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 10/1 ~ 0/1) 。SFCを用いたラセミ体のキラル分離 (カラム : DAICEL CHIRALCEL OJ (250 mm × 30 mm, 10 μ m) ; 移動相 : 0.1% NH₃ H₂O EtOH : 50% ~ 50%、7分) によって2つのピークを得、これらを分取HPLC (カラム : Phenomenex Luna C18 75 mm × 30 mm, 3 μ m ; 移動相 : 水 (FA) - ACN : 1% ~ 35%、8分) 及びキラルSFC (カラム : DAICEL CHIRALCEL OJ (250 mm × 30 mm, 10 μ m) ; 移動相 : Neut EtOH : 50% ~ 50%、15分) によって個別に再精製した。

【0682】

ピーク1は、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (67a) として割り当てられた。LCMS (方法1) : $t_R = 1.64$ 分、 $M+1$ (346.1) ; SFC (方法32) : $t_R = 1.66$ 分、100% ; ^1H NMR : (400 MHz, クロロホルム- d) $\delta = 9.37$ (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.10–8.19 (m, 1H), 7.82–7.90 (m, 2H), 7.70–7.79 (m, 1H), 7.40 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.02 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 9.2, 4.4$ Hz, 1H), 4.41–4.49 (m, 1H), 4.30 (dd, $J = 10.1, 4.4$ Hz, 1H), 3.56 (s, 3H)

【0683】

ピーク2は、(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(67b)として割り当てられた。LCMS(方法1): $t_R=1.63$ 分、 $M+1(346.1)$; SFC(方法32): $t_R=2.08$ 分、95.7%; ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta=9.37$ (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.10-8.19 (m, 1H), 7.82-7.90 (m, 2H), 7.70-7.79 (m, 1H), 7.40 (dd, $J=7.7, 2.6$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.02 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J=9.2, 4.4$ Hz, 1H), 4.41-4.49 (m, 1H), 4.30 (dd, $J=10.1, 4.4$ Hz, 1H), 3.56 (s, 3H)。

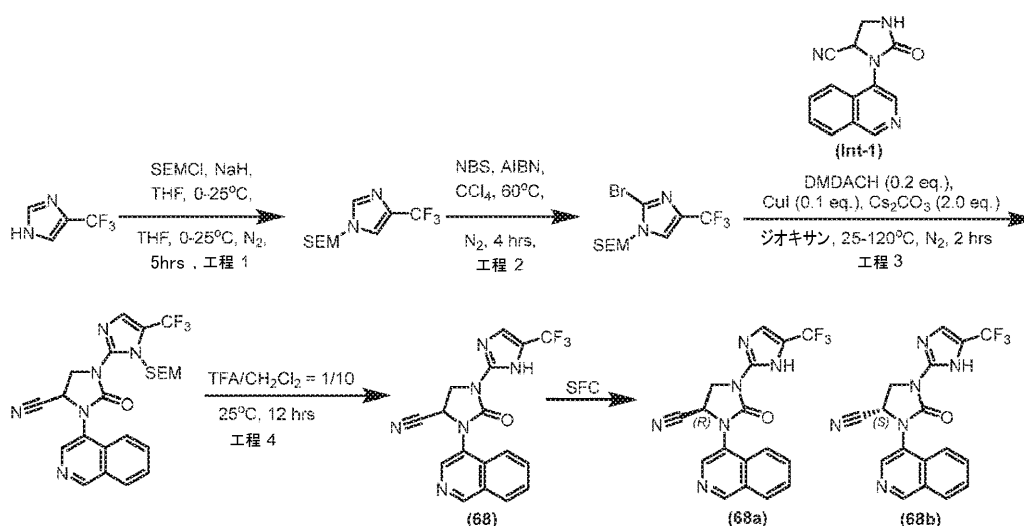
10

【0684】

実施例68: 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(68)、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(68a)及び(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(68b)の合成

20

【化117】



30

工程1: THF (40 mL) 中の NaH (647 mg、16.17 mmol、1.1 当量) の混合物を、0°C の N_2 下で攪拌した。THF (9 mL) 中の 4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール (2.0 g、14.70 mmol、1.0 当量) の溶液を滴下した。溶液を 25°C で 1.5 時間攪拌し、SEMCl (3.2 g、19.11 mmol、1.3 当量) を添加した。混合物を 25°C で 3.5 時間攪拌した。反応物を $NaHCO_3$ (50 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL $\times$ 3) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を MPLC (石油エーテル/酢酸エチル = 100/0 ~ 0/100) によって精製して、4-(トリフルオロメチル)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾールを得た。 ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta=7.64$ (s, 1H), 7.39 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.54-3.49 (m, 2H), 0.97-0.90 (m, 2H), 0.01-0.01 (m, 9H)。

40

【0685】

工程2: CCl_4 (60 mL) 中の 4-(トリフルオロメチル)-1-(2-(トリ

50

メチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H-イミダゾール (2.9 g、10.89 mmol、1.0 当量) の溶液に、N₂ 下で NBS (2.5 g、14.16 mmol、1.3 当量) 及び AIBN (358 mg、2.18 mmol、0.2 当量) を添加した。混合物を 60 °C で 4 時間攪拌した。反応物を NaHCO₃ (60 mL) でクエンチし、CH₂Cl₂ (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL × 3) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を MPLC (石油エーテル/酢酸エチル = 100/0 ~ 0/100) によって精製して、2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)-1-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル)-1H-イミダゾールを得た。¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.45 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.60-3.55 (m, 2H), 0.97-0.92 (m, 2H), 0.03-0.00 (m, 9H).

10

【0686】

工程 3: ラセミ体 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)-1-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル)-1H-イミダゾール-2-イル) イミダゾリジン-4-カルボニトリルを、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに 2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)-1-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル)-1H-イミダゾールを用いて、実施例 4 と類似の方法で合成した。ラセミ体のアキラル精製は、分取 HPLC を用いて達成した (カラム: Phenomenex Luna C18 200 mm × 40 mm、10 μm; 液相: [A-H₂O (0.1% FA); B-ACN] B%: 50% ~ 90%、20 分)。

20

¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 9.36 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.52-5.48 (m, 1H), 5.41-5.37 (m, 1H), 5.10 (dd, J = 8.7, 3.5 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 10.1, 3.4 Hz, 1H), 3.69-3.57 (m, 2H), 1.04-0.98 (m, 2H), 0.05 (s, 9H).

【0687】

工程 4: CH₂Cl₂/TFA = 10/1 (2 mL) 中の rac-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)-1-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル)-1H-イミダゾール-2-イル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル (100 mg、198.98 μmol、1.0 当量) の混合物を、25 °C で 16 時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取 TLC によって精製して (石油エーテル/酢酸エチル = 1/1)、ラセミ体 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル (68) を得た。分取 SFC によるラセミ体 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル (75) の分離 (カラム: DAICEL CHIRALPAK IG [250 mm × 30 mm、10 μm; 0.1% NH₃H₂O IPA; B% 40% ~ 40%、20 分]) により、2つのピークを得た。

30

40

【0688】

ピーク 1 は、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル (68a) として割り当てられた。LCMS (方法 2): t_R = 2.66 分、M+1 (373.0); SFC (方法 25): t_R = 1.19 分、100%; ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.20 (br s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.69 (dd, J = 4.7, 9.6 Hz, 1H), 4

50

. 62 (dd, $J=10.1, 9.6$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J=4.7, 10.1$ Hz, 1H).

【0689】

ピーク2は、(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(68b)として割り当てられた。LCMS(方法2): $t_R=2.57$ 分、 $M+1(373.1)$; SFC(方法25): $t_R=1.41$ 分、100.0%; ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta=12.20$ (br s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.29 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.69 (dd, $J=4.7, 9.6$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J=10.1, 9.6$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J=4.7, 10.1$ Hz, 1H).

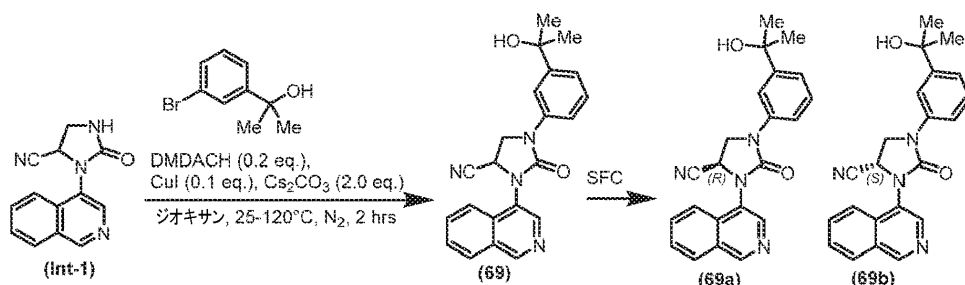
10

【0690】

実施例69: 1-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(69)、(R)-1-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(69a)及び(S)-1-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(69b)の合成

20

【化118】



30

ラセミ体1-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(69)を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに2-(3-ブロモフェニル)プロパン-2-オールを用いて、実施例4と類似の方法で合成した。ラセミ体のアキラル精製は、分取HPLCを用いて達成した(カラム: Phenomenex Luna C18 75 mm×30 mm、3 μ m; 液相: [A-NH₄HCO₃/H₂O=0.1% v/v; B-ACN] B%: 20%~40%、8分)。SFCによるラセミ体のキラル分離(カラム: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm×30 mm、10 μ m; 移動相: 0.1% NH₃·H₂O MeOH; B% 55%~55%、10分)により、2つのピークを得た。

40

【0691】

ピーク1は、(R)-1-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(69a)として割り当てられた。LCMS(方法1): $t_R=2.50$ 分、 $M+1(373.2)$; SFC(方法23): $t_R=1.58$ 分、100.0%; ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta=9.42$ (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.28 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.93-7.87 (m, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.44 (br d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.23

50

(b r d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.66 (b r d d, J = 4.6, 9.1 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.62–4.54 (m, 1H), 4.45 (b r d d, J = 4.6, 9.6 Hz, 1H), 1.44 (s, 6H).

【0692】

ピーク2は、(S)–1–(3–(2–ヒドロキシプロパン–2–イル)フェニル)–3–(イソキノリン–4–イル)–2–オキソイミダゾリジン–4–カルボニトリル (69b) として割り当てられた。LCMS (方法1) : t_R = 2.50分、 $M+1$ (373.2) ; SFC (方法23) : t_R = 1.81分、98.7% ; ^1H NMR : (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.42 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93–7.87 (m, 1H), 7.82–7.78 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.44 (b r d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36–7.30 (m, 1H), 7.23 (b r d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.66 (b r d d, J = 4.6, 9.1 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.62–4.54 (m, 1H), 4.45 (b r d d, J = 4.6, 9.6 Hz, 1H), 1.44 (s, 6H).

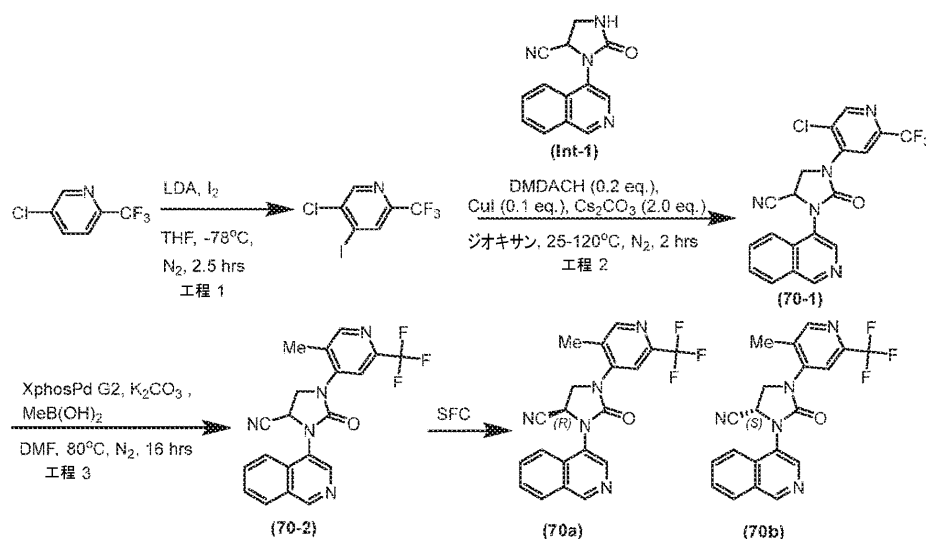
10

【0693】

実施例70 : 1–(5–クロロ–2–(トリフルオロメチル)ピリジン–4–イル)–3–(イソキノリン–4–イル)–2–オキソイミダゾリジン–4–カルボニトリル (70–1)、3–(イソキノリン–4–イル)–1–(5–メチル–2–(トリフルオロメチル)ピリジン–4–イル)–2–オキソイミダゾリジン–4–カルボニトリル (70–2) 、(R)–3–(イソキノリン–4–イル)–1–(5–メチル–2–(トリフルオロメチル)ピリジン–4–イル)–2–オキソイミダゾリジン–4–カルボニトリル (70a) 及び (S)–3–(イソキノリン–4–イル)–1–(5–メチル–2–(トリフルオロメチル)ピリジン–4–イル)–2–オキソイミダゾリジン–4–カルボニトリル (70b) の合成

20

【化119】



30

40

工程1 : THF (20 mL) 中の5–クロロ–2–(トリフルオロメチル)ピリジン (2.0 g、11.0 mmol、1.0 当量) の混合物に–78°Cの N_2 下でLDA (5.5 mL、11.01 mmol、1.0 当量) を滴下した。混合物を、–78°Cの N_2 下で0.5時間攪拌した。混合物に、–78°CでTHF (5 mL) 中の I_2 (3.0 g、11.82 mmol、1.1 当量) の溶液を添加した。混合物を、–78°Cの N_2 で2時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) でクエンチし、EtOAc (20 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL $\times$ 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (

50

石油エーテル)によって精製して、5-クロロ-4-ヨード-2-(トリフルオロメチル)ピリジンを得た。¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 8.64 (s, 1H), 8.16 (s, 1H).

【0694】

工程2: ラセミ体 1-(5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(70-1)を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに5-クロロ-4-ヨード-2-(トリフルオロメチル)ピリジンを用いて、実施例4と類似の方法で合成した。1-(5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(70-1)の
10
アキラル精製は、フラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc = 1/1~1/2)を用いて達成した。LCMS(方法31): t_R = 2.28分、M+1(418.2); ¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 9.38 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95-7.85 (m, 2H), 7.80-7.73 (m, 1H), 5.15 (dd, J = 4.1, 8.5 Hz, 1H), 4.72-4.66 (m, 1H), 4.63-4.57 (m, 1H).

【0695】

工程3: DMF(4 mL)中の1-(5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(70-1)(200 mg、0.48 mmol、1.0当量)、K₂CO₃(200 mg、1.44 mmol、3.0当量)、MeB(OH)₂(86 mg、1.44 mmol、3.0当量)及びXphos Pd G2(20 mg、触媒(Cat.))の混合物を、80℃のN₂下で16時間攪拌した。反応混合物を水(10 mL)でクエンチし、EtOAc(5 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20 mL)で洗淨し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラム(石油エーテル/EtOAc = 1/2~1/3)、続いて分取HPLC(カラム: Chiralcel OJ-3、50 mm×4.6 mm、3 μ m; 液相: [A-Fa/H₂O = 0.1% v/v; B-ACN] B%: 20%~60%、8分)によって精製して、ラセミ3-(イソキノリン-4-イル)-1-(5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(70-2)を得、これをキラルSFCにより分離して(カラム: DAICEL CHIRALCEL OJ(250 mm×30 mm、10 μ m); 液相: [A-H₂O (0.1% NH₃H₂O IPA); B-ACN] B%: 5%~30%、20分)、2つのピークを得た。
20
30

【0696】

ピーク1は、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(70a)として割り当てられた。LCMS(方法31): t_R = 2.16分、M+1(398.1); SFC(方法2): t_R = 1.01分、99.3%; ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.43 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.84-7.79 (m, 1H), 5.74 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 9.4, 8.8 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 9.4, 4.4 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H).

【0697】

ピーク2は、(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(70b)として割り当てられた。LCMS(方法31): t_R = 2.16分、M+
40
50

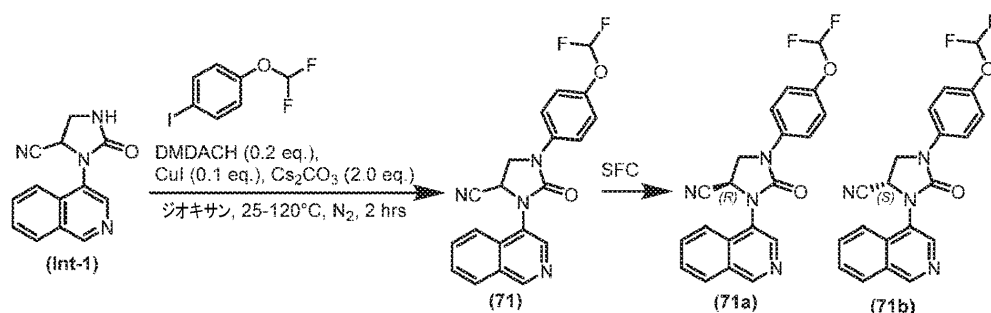
1 (398.1); SFC (方法2): $t_R = 1.19$ 分、99.5%; ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9.43$ (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94 (td, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.84–7.79 (m, 1H), 5.74 (dd, $J = 8.8, 4.4$ Hz, 1H), 4.72 (dd, $J = 9.4, 8.8$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 9.4, 4.4$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H).

【0698】

実施例 71: 1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (71)、(R)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (71a) 及び (S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (71b) の合成

10

【化120】



20

ラセミ体 1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (71) を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに 1-(ジフルオロメトキシ)-4-ヨードベンゼンを用いて、実施例 4 と類似の方法で合成した。ラセミ体のアキラル精製は、フラッシュカラムクロマトグラフィーを用いて達成した (SiO₂、石油エーテル/EtOAc = 100% ~ 35%)。SFC によるラセミ体のキラル精製 (カラム: DAICEL CHIRAL CELL OJ (250 mm × 30 mm, 10 μm); 液相: 0.1% NH₃H₂O IPA B%: 35% ~ 35%、15 分) によって 2 つのピークを得た。

30

【0699】

ピーク 1 は、(R)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (71a) として割り当てられた。LCMS (方法 1): $t_R = 2.26$ 分、 $M+1$ (381.1); SFC (方法 33): $t_R = 3.64$ 分、100.0%; ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム- d) $\delta = 9.34$ (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.91 (br d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.82 (td, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.75–7.69 (m, 1H), 7.61–7.59 (m, 1H), 7.58–7.56 (m, 1H), 7.23–7.20 (m, 1H), 7.20–7.17 (m, 1H), 6.71–6.31 (m, 1H), 5.09 (dd, $J = 9.1, 4.6$ Hz, 1H), 4.50 (dd, $J = 9.6, 9.1$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 9.6, 4.6$ Hz, 1H)

40

【0700】

ピーク 2 は、(S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (71b) として割り当てられた。LCMS (方法 1): $t_R = 2.26$ 分、 $M+1$ (381.1); SFC (方法 33): $t_R = 4.08$ 分、99.5%; ^1H NMR: (400 MHz, クロロ

50

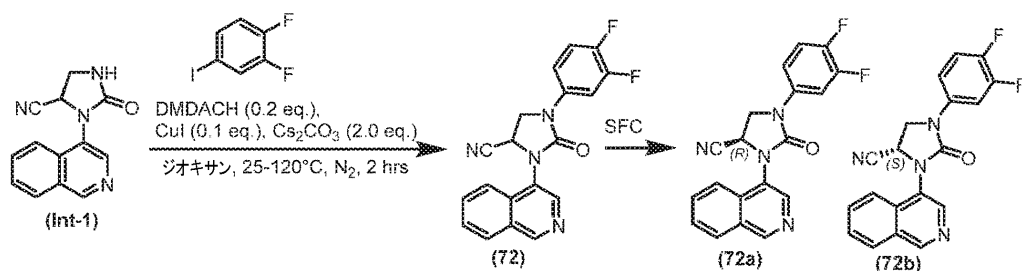
ホルム-d) $\delta = 9.34$ (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.91 (br d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.82 (td, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 6.71-6.31 (m, 1H), 5.09 (dd, $J = 9.1, 4.6$ Hz, 1H), 4.50 (dd, $J = 9.6, 9.1$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 9.6, 4.6$ Hz, 1H).

【0701】

実施例 72: 1-(3,4-ジフルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (72)、(R)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (72a) 及び (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (72b) の合成

10

【化121】



20

ラセミ体 1-(3,4-ジフルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (72) を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに 1,2-ジフルオロ-4-ヨードベンゼンを用いて、実施例 4 と類似の方法で合成した。ラセミ体のアキラル精製は、MLPC (石油エーテル/酢酸エチル = 1/0~0/1) を使用して達成した。LCMS (方法 15): $t_R = 0.65$ 分、 $M+1$ (351.1); ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 9.35$ (br s, 1H), 8.68 (br s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.95-7.86 (m, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.65 (ddd, $J = 12.4, 6.9, 2.3$ Hz, 1H), 7.26-7.15 (m, 2H), 5.10 (dd, $J = 9.2, 4.6$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J = 9.6, 9.2$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 9.6, 4.6$ Hz, 1H). SFC によるラセミ体のキラル分離 (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD [250 mm $\times$ 30 mm, 10 μ m; 0.1% NH_3H_2O IPA; B% 38%~38%、6分]) により、2つのピークを得た。

30

【0702】

ピーク 1 は、(R)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (72a) として割り当てられた。LCMS (方法 31): $t_R = 2.77$ 分、 $M+1$ (351.2); SFC (方法 1): $t_R = 1.37$ 分、99.7%; ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 9.35$ (br s, 1H), 8.68 (br s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.95-7.86 (m, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.65 (ddd, $J = 12.4, 6.9, 2.3$ Hz, 1H), 7.26-7.15 (m, 2H), 5.10 (dd, $J = 9.2, 4.6$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J = 9.6, 9.2$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 9.6, 4.6$ Hz, 1H).

40

50

【0703】

ピーク2は、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(72b)として割り当てられた。LCMS(方法31): t_R =2.77分、 $M+1$ (351.2); SFC(方法1): t_R =1.46分、98.8%; ^1H NMR:(400MHz, クロロホルム-d) δ =9.35(br s, 1H), 8.68(br s, 1H), 8.12(d, J =8.1Hz, 1H), 7.95-7.86(m, 1H), 7.86-7.80(m, 1H), 7.76-7.70(m, 1H), 7.65(ddd, J =12.4, 6.9, 2.3Hz, 1H), 7.26-7.15(m, 2H), 5.10(dd, J =9.2, 4.6Hz, 1H), 4.47(dd, J =9.6, 9.2Hz, 1H), 4.34(dd, J =9.6, 4.6Hz, 1H).

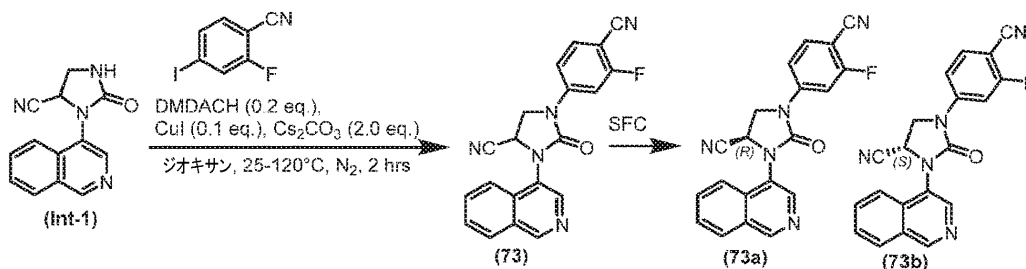
10

【0704】

実施例73: 1-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(73)、(R)-1-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(73a)及び(S)-1-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(73b)の合成

【化122】

20



ラセミ体1-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(73)を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに2-フルオロ-4-ヨードベンゾニトリルを用いて、実施例4と類似の方法で合成した。ラセミ体のアキラル精製は、分取HPLCを用いて達成した(カラム: Phenomenex Luna C18 75mm×30mm、3 μ m; 液相: [A=FA/H₂O=0.1% v/v; B=ACN] B%: 25%~55%、8分)。SFCによるラセミ体のキラル精製(DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm、10 μ m); 移動相: AはCO₂、Bは0.1% NH₃ H₂O EtOH; 勾配: B%=45%定組成溶離モード; 流量: 70mL/分; 波長: 220nm; カラム温度: 35°C; システム背圧: 120バール)により、2つのピークを得た。

30

【0705】

ピーク1は、(R)-1-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(73a)として割り当てられた。LCMS(方法31): t_R =2.70分、 $M+1$ (358.1); SFC(方法15): t_R =1.53分、99.1%; ^1H NMR:(400MHz, クロロホルム-d) δ =9.38(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.15(d, J =8.1Hz, 1H), 7.90-7.82(m, 2H), 7.78-7.71(m, 2H), 7.68(dd, J =8.6, 7.3Hz, 1H), 7.41(dd, J =8.8, 2.1Hz, 1H), 5.16(dd, J =9.3, 4.4Hz, 1H), 4.59-4.52(m, 1H), 4.43(dd, J =4.4, 9.8Hz, 1H).

40

【0706】

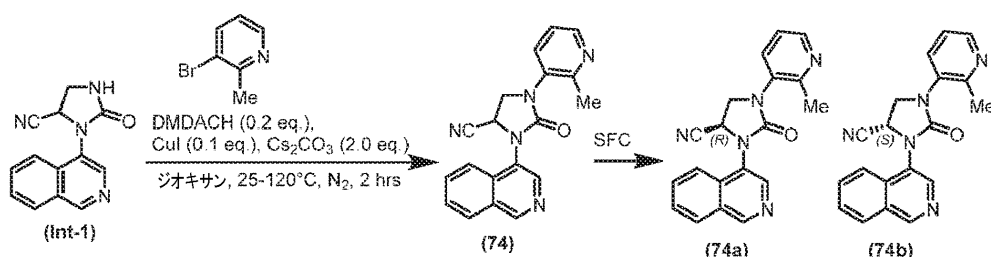
50

ピーク2は、(S)-1-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(73b)として割り当てられた。LCMS(方法31): t_R =2.70分、 $M+1$ (358.1); SFC(方法15): t_R =1.78分、97.5%; ^1H NMR:(400MHz, クロロホルム-d) δ =9.38(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.15(d, J =8.1Hz, 1H), 7.90-7.82(m, 2H), 7.78-7.71(m, 2H), 7.68(dd, J =8.6, 7.3Hz, 1H), 7.41(dd, J =8.8, 2.1Hz, 1H), 5.16(dd, J =9.3, 4.4Hz, 1H), 4.59-4.52(m, 1H), 4.43(dd, J =4.4, 9.8Hz, 1H)。

【0707】

実施例74: 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(74)、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(74a)及び(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(74b)の合成

【化123】



ラセミ体3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(74)を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに3-ブロモ-2-メチルピリジンを用いて、実施例4と類似の方法で合成した。ラセミ体のアキラル精製は、MPLC(石油エーテル/EtOAc=100%~0%)を使用して達成した。SFCによるラセミ体のキラル分離((DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm, 10 μ m); 移動相:AはCO₂、BはEtOH(0.1% NH₃H₂O)により、2つのピークを得た。

【0708】

ピーク1は、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(74a)として割り当てられた。LCMS(方法1): t_R =1.36分、 $M+1$ (330.1); SFC(方法15): t_R =1.53分、99.8%; ^1H NMR:(400MHz, クロロホルム-d) δ ppm 9.35(s, 1H) 8.72(s, 1H) 8.56(dd, J =4.8, 1.4Hz, 1H) 8.13(d, J =8.2Hz, 1H) 7.90-8.01(m, 1H) 7.86(td, J =7.7, 1.1Hz, 1H) 7.66-7.77(m, 2H) 7.27-7.31(m, 1H) 5.11(dd, J =8.5, 3.9Hz, 1H) 4.42(dd, J =9.5, 8.5Hz, 1H) 4.25(dd, J =9.5, 3.9Hz, 1H) 2.71(s, 3H)。

【0709】

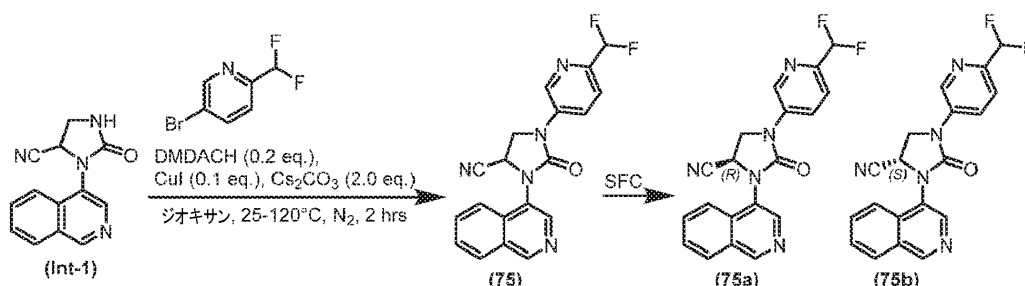
ピーク2は、(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(74b)として割り当てられた。LCMS(方法1): t_R =1.35分、 $M+1$ (330.1); SFC(方法15): t_R =1.73分、99.3%; ^1H NMR:(400MHz, クロロホルム

—d) δ ppm 9.35 (s, 1H) 8.72 (s, 1H) 8.56 (dd, $J=4.8, 1.4$ Hz, 1H) 8.13 (d, $J=8.2$ Hz, 1H) 7.90–8.01 (m, 1H) 7.86 (td, $J=7.7, 1.1$ Hz, 1H) 7.66–7.77 (m, 2H) 7.27–7.31 (m, 1H) 5.11 (dd, $J=8.5, 3.9$ Hz, 1H) 4.42 (dd, $J=9.5, 8.5$ Hz, 1H) 4.25 (dd, $J=9.5, 3.9$ Hz, 1H) 2.71 (s, 3H).

【0710】

実施例75：1-(6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(75)、(R)-1-(6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(75a)及び(S)-1-(6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(75b)の合成

【化124】



ラセミ体1-(6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(75)を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに5-ブロモ-2-(ジフルオロメチル)ピリジンを用いて、実施例4と類似の方法で合成した。ラセミ体のアキラル精製は、MPLC(石油エーテル/EtOAc=100%~0%)を使用して達成した。SFCを用いたラセミ体のキラル分離((DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm、10 μ m)；移動相：AはCO₂、BはEtOH(0.1%NH₃H₂O)により、2つのピークを得た。

【0711】

ピーク1は、(R)-1-(6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(75a)として割り当てられた。LCMS(方法1)： $t_R=2.05$ 分、 $M+1(366.0)$ ；SFC(方法34)： $t_R=3.24$ 分、99.8%；¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) $\delta=9.38$ (s, 1H), 8.77 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.35 (dd, $J=8.7, 2.6$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.93–7.82 (m, 2H), 7.78–7.69 (m, 2H), 6.82–6.51 (m, 1H), 5.18 (dd, $J=9.1, 4.5$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J=9.7, 9.1$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J=9.7, 4.4$ Hz, 1H)。

【0712】

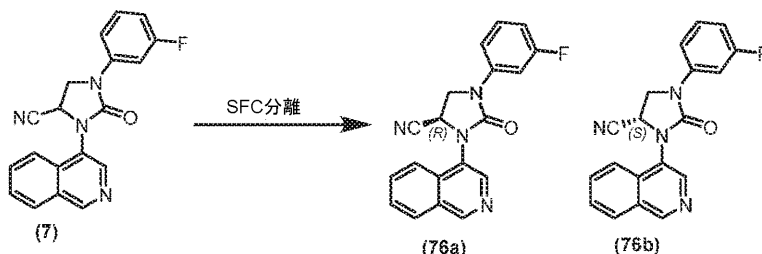
ピーク2は、(S)-1-(6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(75b)として割り当てられた。LCMS(方法1)： $t_R=2.06$ 分、 $M+1(366.0)$ ；SFC(方法34)： $t_R=3.73$ 分、99.9%；¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) $\delta=9.38$ (s, 1H), 8.77 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.35 (dd, $J=8.7, 2.6$ Hz, 1H), 8.1

4 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.93–7.82 (m, 2H), 7.78–7.69 (m, 2H), 6.82–6.51 (m, 1H), 5.18 (dd, $J=9.1, 4.5$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J=9.7, 9.1$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J=9.7, 4.4$ Hz, 1H).

【0713】

実施例76：(R)-1-(3-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(76a)及び(S)-1-(3-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(76b)の合成

【化125】



ラセミ1-(3-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(7)のキラル分離。SFC(カラム：DAICEL CHIRALPAK AD [250mm×30mm、10μm; 0.1% NH₃H₂O IPA; B% 42%~42%、8分])により、2つのピークを得た。

【0714】

ピーク1は、(R)-1-(3-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(76a)として割り当てられた。LCMS(方法3): $t_R=2.83$ 分、 $M+1(333.1)$; SFC(方法35): $t_R=3.95$ 分、99.8%; ¹H NMR: (400MHz, クロロホルム-d) $\delta=9.35$ (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.12 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.95–7.86 (m, 1H), 7.83 (td, $J=7.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.75–7.70 (m, 1H), 7.50 (dt, $J=11.2, 2.3$ Hz, 1H), 7.39 (td, $J=8.3, 6.5$ Hz, 1H), 7.30–7.27 (m, 1H), 6.93–6.86 (m, 1H), 5.11 (dd, $J=9.3, 4.6$ Hz, 1H), 4.51 (dd, $J=9.7, 9.3$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J=9.7, 4.7$ Hz, 1H).

【0715】

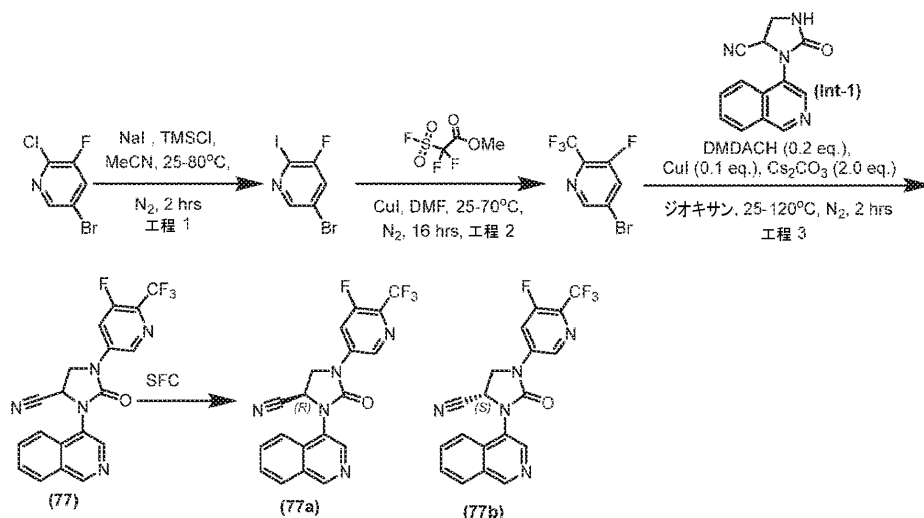
ピーク2は、(S)-1-(3-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(76b)として割り当てられた。LCMS(方法3): $t_R=2.83$ 分、 $M+1(333.1)$; SFC(方法35): $t_R=4.69$ 分、100.0%; ¹H NMR: (400MHz, クロロホルム-d) $\delta=9.35$ (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.12 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.95–7.86 (m, 1H), 7.83 (td, $J=7.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.75–7.70 (m, 1H), 7.50 (dt, $J=11.2, 2.3$ Hz, 1H), 7.39 (td, $J=8.3, 6.5$ Hz, 1H), 7.30–7.27 (m, 1H), 6.93–6.86 (m, 1H), 5.11 (dd, $J=9.3, 4.6$ Hz, 1H), 4.51 (dd, $J=9.7, 9.3$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J=9.7, 4.7$ Hz, 1H).

【0716】

実施例77：1-(5-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(7

7)、(R)-1-(5-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(77a)及び(S)-1-(5-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(77b)の合成

【化126】



10

20

工程1: MeCN (50 mL) 中の5-ブロモ-2-クロロ-3-フルオロピリジン (5.0 g、23.76 mmol、1.0当量) 及びTMSCl (2.6 g、23.76 mmol、1.0当量) の溶液に、25℃でNaI (10.7 g、71.28 mmol、3.0当量) を添加した。反応物を80℃で2時間攪拌した。反応混合物をH₂O (300 mL) でクエンチし、酢酸エチルで抽出した (300 mL × 3)。合わせた有機層をブライン (600 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラム (石油エーテル/EtOAc = 1/0 ~ 50/1) によって精製して、5-ブロモ-3-フルオロ-2-ヨードピリジンを得た。LCMS (方法2) : t_R = 0.74分、M+1 (303.9)。

30

【0717】

工程2: DMF (10 mL) 中の5-ブロモ-3-フルオロ-2-ヨードピリジン (500 mg、1.66 mmol、1.0当量) 及びメチル2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)アセテート (2.2 g、11.59 mmol、7.0当量) の溶液に、25℃でCuI (2.2 g、11.59 mmol、7.0当量) を添加した。反応物を、70℃のN₂下で16時間攪拌した。反応混合物をH₂O (30 mL) でクエンチしてから濾過した。濾液をCH₂Cl₂ (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL × 3) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、5-ブロモ-3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジンを得た。LCMS (方法26) : t_R = 1.65分、M+1 (246.1)。

40

【0718】

工程3: ラセミ体1-(5-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(77)を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに5-ブロモ-3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジンを用いて、実施例4と類似の方法で合成した。ラセミ体のアキラル精製は、分取HPLCを用いて達成した (カラム: Waters Xbridge BEH C18 100 mm × 30 mm、10 µm; 液相: [A-H₂O中10 mMのNH₄HCO₃; B-ACN] B% : 30% ~ 50%、8分)。SFCによるラセミ体のキラル分離 (カラム: DAICEL CHIRALCEL OJ (25

50

0 mm×30 mm、10 μm) ; 液相 : 0.1% NH₃H₂O IPA B% : 40% ~ 40%、10分) により、2つのピークを得た。

【0719】

ピーク1は、(R)-1-(5-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(77a)として割り当てられた。LCMS(方法1): t_R=2.41分、M+1(402.0); SFC(方法18): t_R=2.36分、99.9%; ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ=9.46(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.36-8.24(m, 2H), 8.16(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.91(td, J=7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.84-7.78(m, 1H), 5.79(dd, J=9.4, 5.0 Hz, 1H), 4.70-4.57(m, 2H)

10

【0720】

ピーク2は、(S)-1-(5-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(77b)として割り当てられた。LCMS(方法1): t_R=2.41分、M+1(402.0); SFC(方法18): t_R=2.621分、97.8%; ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ=9.46(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.36-8.24(m, 2H), 8.16(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.91(td, J=7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.84-7.78(m, 1H), 5.79(dd, J=9.4, 5.0 Hz, 1H), 4.70-4.57(m, 2H)

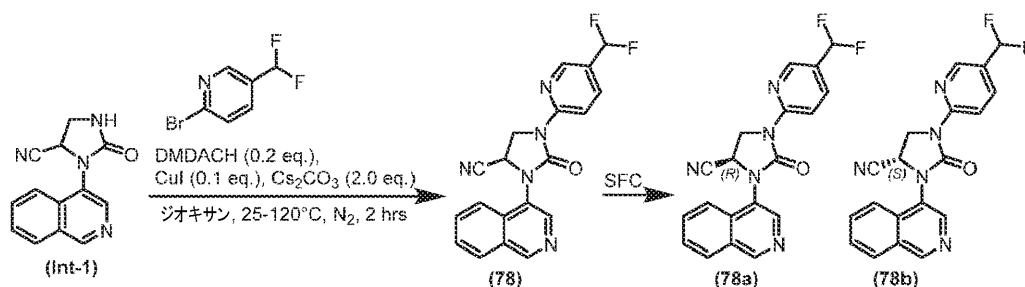
20

【0721】

実施例78: 1-(5-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(78)、(R)-1-(5-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(78a)及び(S)-1-(5-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(78b)の合成

【化127】

30



ラセミ体1-(5-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(78)を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに2-ブロモ-5-(ジフルオロメチル)ピリジンを用いて、実施例4と類似の方法で合成した。ラセミ体のアキラル精製は、フラッシュカラムクロマトグラフィーを用いて達成した(石油エーテル/EtOAc=100/0~10/90)。SFCによるラセミ体のキラル分離(カラム: DAICEL CHIRALPAK AD(250 mm×30 mm、10 μm); 移動相: 0.1% NH₃H₂O IPA; B%: 50%~50%、12分)により、2つのピークを得た。

40

【0722】

ピーク1は、(R)-1-(5-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(78a)として割り当てられた。LCMS(方法31): t_R=2.74分、M+1(366.2

50

); SFC (方法1): $t_R = 1.44$ 分、99.9%; ^1H NMR: (400 MHz, メタノール- d_4) $\delta = 9.37$ (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.97–7.91 (m, 2H), 7.85–7.79 (m, 1H), 6.87 (t, $J = 55.5$ Hz, 1H), 5.52 (dd, $J = 4.6, 9.5$ Hz, 1H), 4.81–4.75 (m, 1H), 4.69–4.64 (m, 1H).

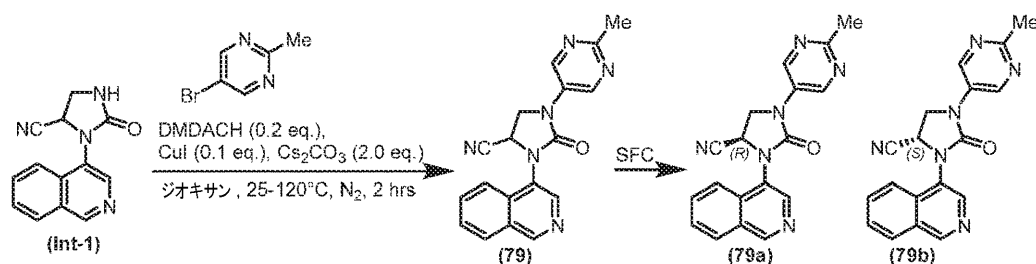
【0723】

ピーク2は、(S)-1-(5-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (78b) として割り当てられた。LCMS (方法31): $t_R = 2.74$ 分、 $M+1$ (366.1); SFC (方法1): $t_R = 1.68$ 分、99.7%; ^1H NMR: (400 MHz, メタノール- d_4) $\delta = 9.37$ (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.97–7.91 (m, 2H), 7.85–7.79 (m, 1H), 6.87 (t, $J = 55.5$ Hz, 1H), 5.52 (dd, $J = 4.6, 9.5$ Hz, 1H), 4.81–4.75 (m, 1H), 4.69–4.64 (m, 1H).

【0724】

実施例79: 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メチルピリミジン-5-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (79)、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メチルピリミジン-5-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (79a) 及び (S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メチルピリミジン-5-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (79b) の合成

【化128】



ラセミ体 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メチルピリミジン-5-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (79) を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに 5-ブromo-2-メチルピリミジンを用いて、実施例4と類似の方法で合成した。ラセミ体のアキラル精製は、分取HPLCを用いて達成した (カラム: Waters Xbridge Prep OBD C18 150mm×40mm、10 μ m; 移動相: [水 (NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 5%~35%、8分)。SFCによるラセミ体のキラル分離 (カラム: DAICEL CHIRALPAK IG (250mm×30mm、10 μ m); 移動相: AはCO₂、BはEtOH (0.1% NH₃H₂O); 勾配: B% = 25%) により、2つのピークを得た。続いて、ピーク1を、分取HPLCを用いて再精製した (カラム: Phenomenex C18 75mm×30mm、3 μ m; 液相: [A-H₂O (0.1% NH₄HCO₃); B-ACN] B%: 10%~30%、8分)。

【0725】

ピーク1は、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メチルピリミジン-5-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (79a) として割り当

てられた。LCMS：LCMS（方法31）： $t_R=2.12$ 分、 $M+1$ （331.2）；SFC（方法30）： $t_R=1.14$ 分、99.2%； ^1H NMR：（400MHz，DMSO- d_6 ） $\delta=9.43$ （s，1H），8.96（s，2H），8.69（s，1H），8.29（d， $J=8.1$ Hz，1H），8.14（d， $J=8.4$ Hz，1H），7.94–7.87（m，1H），7.83–7.75（m，1H），5.75（dd， $J=9.3$ ，4.9Hz，1H），4.65–4.57（m，1H），4.56–4.50（m，1H），2.61（s，3H）

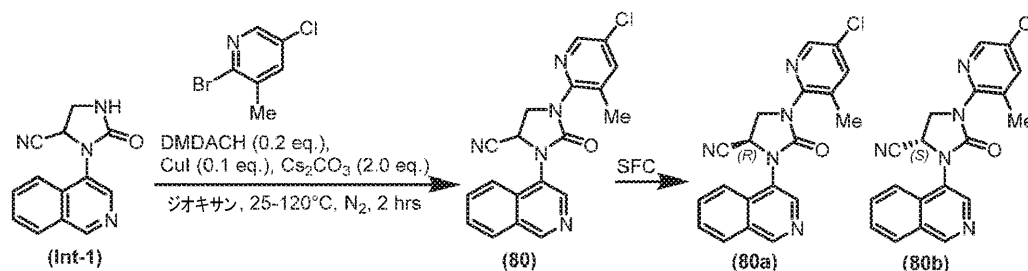
【0726】

ピーク2は、（S）-3-（イソキノリン-4-イル）-1-（2-メチルピリジン-5-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（79b）として割り当てられた。LCMS（方法31）： $t_R=2.13$ 分、 $M+1$ （331.1）；SFC（方法30）： $t_R=1.20$ 分、97.4%； ^1H NMR：（400MHz，DMSO- d_6 ） $\delta=9.43$ （s，1H），8.96（s，2H），8.69（s，1H），8.29（d， $J=8.1$ Hz，1H），8.14（d， $J=8.4$ Hz，1H），7.94–7.87（m，1H），7.83–7.75（m，1H），5.75（dd， $J=9.3$ ，4.9Hz，1H），4.65–4.57（m，1H），4.56–4.50（m，1H），2.61（s，3H）。

【0727】

実施例80：1-（5-クロロ-3-メチルピリジン-2-イル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（80）、（R）-1-（5-クロロ-3-メチルピリジン-2-イル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（80a）及び（S）-1-（5-クロロ-3-メチルピリジン-2-イル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（80b）の合成

【化129】



1-（5-クロロ-3-メチルピリジン-2-イル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（80）を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに2-ブロモ-5-クロロ-3-メチルピリジンを用いて、実施例4と類似の方法で合成した。ラセミ体のアキラル精製は、分取HPLCを用いて達成した（カラム：Waters Xbridge Prep OBD C18 150mm×40mm、10 μ m；移動相：[水（NH₄HCO₃）-ACN]；B%：5%～35%、8分）。LCMS（方法1）： $t_R=2.19$ 分、 $M+1$ （364.0）；SFC（方法15）：ピーク1 $R_t=1.62$ 分、ピーク2 $R_t=1.83$ 分； ^1H NMR：（400MHz，クロロホルム- d ） $\delta=9.34$ （s，1H），8.70（s，1H），8.27（d， $J=2.4$ Hz，1H），8.11（d， $J=8.1$ Hz，1H），7.94–7.89（m，1H），7.87–7.80（m，1H），7.75–7.69（m，1H），7.65（dd， $J=2.4$ ，0.6Hz，1H），5.07（dd， $J=8.5$ ，3.5Hz，1H），4.86（dd， $J=10.2$ ，8.5Hz，1H），4.33（dd， $J=10.1$ ，3.5Hz，1H），2.48（s，3H）。

【0728】

SFCによるラセミ体のキラル分離（カラム：DAICEL CHIRALPAK I

G (250 mm×30 mm、10 μm) ; 移動相 : AはCO₂、BはEtOH (0.1% NH₃H₂O) ; 勾配 : B% = 25%) により、2つのピークを得た。

【0729】

ピーク1は、(R)-1-(5-クロロ-3-メチルピリジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(80a)として割り当てられた。LCMS(方法1): t_R=2.18分、M+1(364.1); SFC(方法15): t_R=1.58分、100.0%; ¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ=9.34(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.27(d, J=2.4 Hz, 1H), 8.11(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.94-7.89(m, 1H), 7.87-7.80(m, 1H), 7.75-7.69(m, 1H), 7.65(dd, J=2.4, 0.6 Hz, 1H), 5.07(dd, J=8.5, 3.5 Hz, 1H), 4.86(dd, J=10.2, 8.5 Hz, 1H), 4.33(dd, J=10.1, 3.5 Hz, 1H), 2.48(s, 3H).

10

【0730】

ピーク2は、(S)-1-(5-クロロ-3-メチルピリジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(80b)として割り当てられた。LCMS(方法1): t_R=2.18分、M+1(364.1); SFC(方法15): t_R=1.79分、97.7%; ¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ=9.34(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.27(d, J=2.4 Hz, 1H), 8.11(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.94-7.89(m, 1H), 7.87-7.80(m, 1H), 7.75-7.69(m, 1H), 7.65(dd, J=2.4, 0.6 Hz, 1H), 5.07(dd, J=8.5, 3.5 Hz, 1H), 4.86(dd, J=10.2, 8.5 Hz, 1H), 4.33(dd, J=10.1, 3.5 Hz, 1H), 2.48(s, 3H).

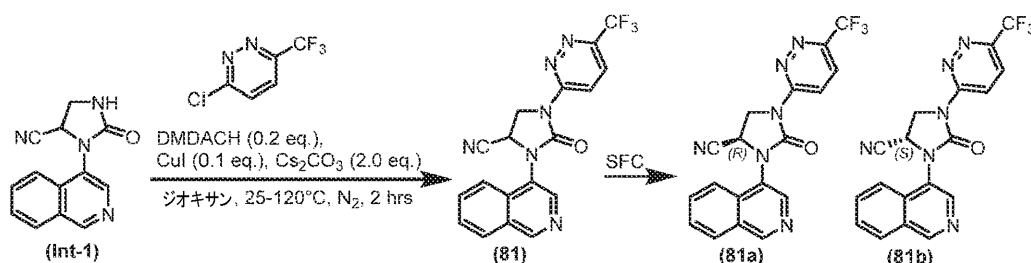
20

【0731】

実施例81: 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(81)、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(81a)及び(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(81b)の合成

30

【化130】



40

ラセミ体3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(81)を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに3-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリダジンを用いて、実施例4と類似の方法で合成した。ラセミ体のアキラル精製を、MPLCを用いて達成した(溶出液: 酢酸エチル/石油エーテル=1/90~90/1、40 mL/分)。SFCによるラセミ体のキラル分離(DAICEL CHIRALPAK IG(250 mm×30 mm、10 μm); 液相: [0.1% NH₃H₂O IPA] B%: 50%~50%、11分)により、2つのピークを得た。

【0732】

ピーク1は、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(ト

50

リフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(81a)として割り当てられた。LCMS(方法1): $t_R = 2.31$ 分、 $M+1$ (385.0); SFC(方法18): $t_R = 2.47$ 分、100.0%; ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9.47$ (s, 1H), 8.76(s, 1H), 8.65(d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.30(d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.25-8.21(m, 2H), 7.93-7.88(m, 1H), 7.84-7.79(m, 1H), 5.75(dd, $J = 9.7, 4.8$ Hz, 1H), 4.87(dd, $J = 11.1, 9.7$, Hz, 1H), 4.70(dd, $J = 11.1, 4.9$, Hz, 1H)。

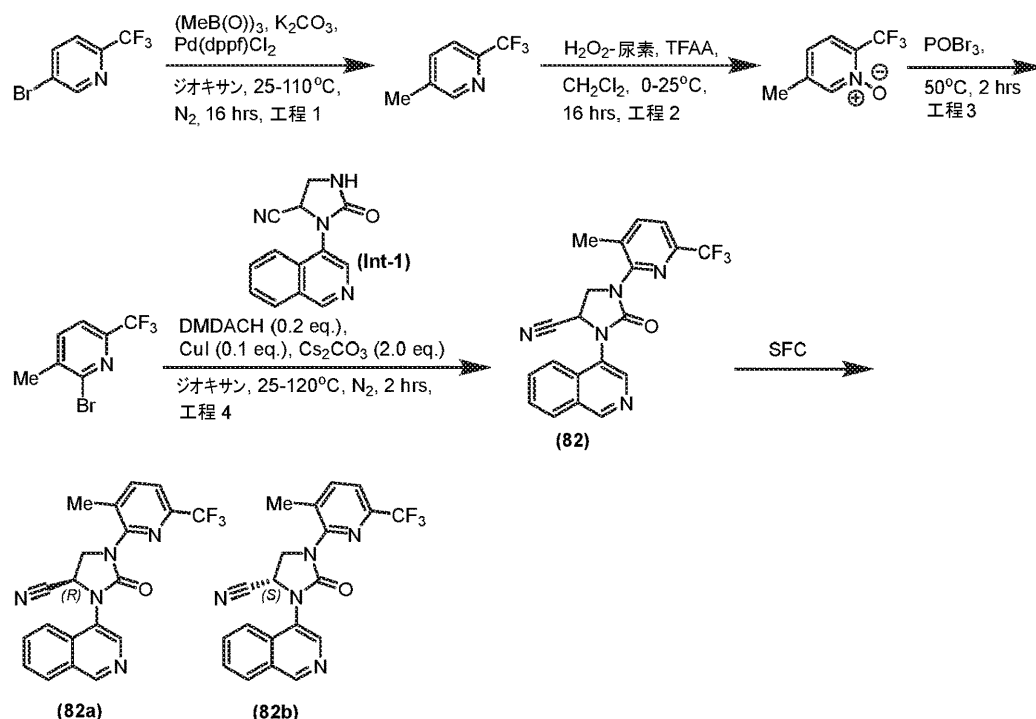
【0733】

ピーク2は、(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(81b)として割り当てられた。LCMS(方法1): $t_R = 2.30$ 分、 $M+1$ (385.0); SFC(方法18): $t_R = 3.14$ 分、99.9%; ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9.47$ (s, 1H), 8.76(s, 1H), 8.65(d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.30(d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.25-8.21(m, 2H), 7.93-7.88(m, 1H), 7.84-7.79(m, 1H), 5.75(dd, $J = 9.7, 4.8$ Hz, 1H), 4.87(dd, $J = 11.1, 9.7$, Hz, 1H), 4.70(dd, $J = 11.1, 4.9$, Hz, 1H)。

【0734】

実施例82: 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(82)、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(82a)及び(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(82b)の合成

【化131】



工程1: ジオキサン(55 mL)中の5-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(5.0 g、22.20 mmol、1.0当量)の溶液に25°Cの N_2 下でトリメチル

ボロキシム (6.6 g、111.10 mmol、5.0 当量)、 K_3CO_3 (21.0 g、66.60 mmol、2.0 当量) 及び $Pd(dppf)Cl_2$ (1.4 g、2.20 mmol、0.1 当量) を添加した。混合物を、110℃で16時間攪拌した。反応物を水 (100 mL) に注ぎ込み、*n*-ヘプタン (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリジンを得た。LCMS (方法15) : $t_R = 0.65$ 分、 $M+1$ (162.4)。

【0735】

工程2 : CH_2Cl_2 (50 mL) 中の5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (3.0 g、18.6 mmol、1.0 当量) の溶液を0℃に冷却した。続いて、 H_2O_2 -尿素 (3.5 g、37.3 mmol、2.0 当量) 及び TFAA (9.7 g、46.6 mmol、2.5 当量) を、0℃で混合物に添加した。混合物を、25℃で16時間攪拌した。反応物を飽和 Na_2SO_3 水溶液 (50 mL) でクエンチし、15分間攪拌した。続いて、溶液をジクロロメタン (50 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を慎重に添加することにより塩基性にした。有機層を分離し、水層をジクロロメタン (50 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮して、5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン1-オキシドを得、これを次の工程でそのまま使用した。LCMS (方法15) : $t_R = 0.44$ 分、 $M+1$ (178.1)。

10

【0736】

工程3 : $POBr_3$ (6 mL) 中の5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン1-オキシド (500 mg、3.10 mmol、1.0 当量) の溶液を、50℃で2時間攪拌した。反応を氷水 (10 mL) でクエンチし、15分間攪拌した。続いて、溶液をジクロロメタン (10 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2-ブロモ-3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジンを得、これを次の工程でそのまま使用した。 ^1H NMR : (400 MHz, クロロホルム-*d*) $\delta = 7.69$ (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H)。

20

【0737】

工程4 : ラセミ体 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル (82) を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに2-ブロモ-3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジンを用いて、実施例4と類似の方法で合成した。ラセミ体のアキラル精製を、MPLCを用いて達成した (溶出液 : 酢酸エチル/石油エーテル = 3/2 ~ 4/1, 50 mL/分)。SFCによるラセミ体のキラル分離 (カラム : DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm×30 mm, 10 μ m) ; 液相 : [0.1% NH_3H_2O EtOH] B% : 38% ~ 38%, 5分) により、2つのピークを得た。

30

【0738】

ピーク1は、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル (82a) として割り当てられた。LCMS (方法2) : $t_R = 3.05$ 分、 $M+1$ (398.1) ; SFC (方法15) : $t_R = 1.16$ 分、99.7% ; ^1H NMR : (400 MHz, DMSO-*d*₆) $\delta = 9.43$ (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.14-8.03 (m, 2H), 7.94 (td, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.84-7.78 (m, 2H), 5.70 (dd, $J = 8.6, 3.2$ Hz, 1H), 4.86 (dd, $J = 10.0, 8.6$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 10.0, 3.3$ Hz, 1H), 2.48 (br s, 3H)。

40

【0739】

ピーク2は、(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(3-メチル-6-(ト

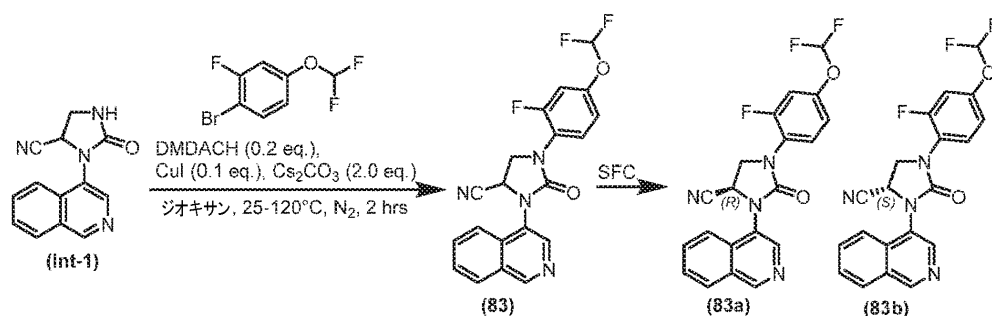
50

リフルオロメチル) ピリジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (82b) として割り当てられた。LCMS (方法2): $t_R = 3.05$ 分、 $M+1$ (398.1); SFC (方法15): $t_R = 1.29$ 分、98.7%; ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9.43$ (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.14–8.03 (m, 2H), 7.94 (td, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.84–7.78 (m, 2H), 5.70 (dd, $J = 8.6, 3.2$ Hz, 1H), 4.86 (dd, $J = 10.0, 8.6$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 10.0, 3.3$ Hz, 1H), 2.48 (br s, 3H)。

【0740】

実施例 83: 1-(4-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (83)、(R)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (83a) 及び (S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (83b) の合成

【化132】



ラセミ体 1-(4-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (83) を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに 1-ブromo-4-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロベンゼンを用いて、実施例 4 と類似の方法で合成した。ラセミ体のアキラル精製は、MPLC (石油エーテル/EtOAc = 50%~70%) を使用して達成した。SFC によるラセミ体のキラル分離 (カラム: Chiralpak AD-3、I.D. (50 mm × 4.6 mm, 3 μ m); 移動相: A は CO_2 、B は EtOH (0.1% IPA); 勾配: B% = 50% 定組成溶離モード; 流量: 3.4 mL/分; 波長: 220 nm; カラム温度: 35°C; システム背圧: 124 バール) により、2つのピークを得た。

【0741】

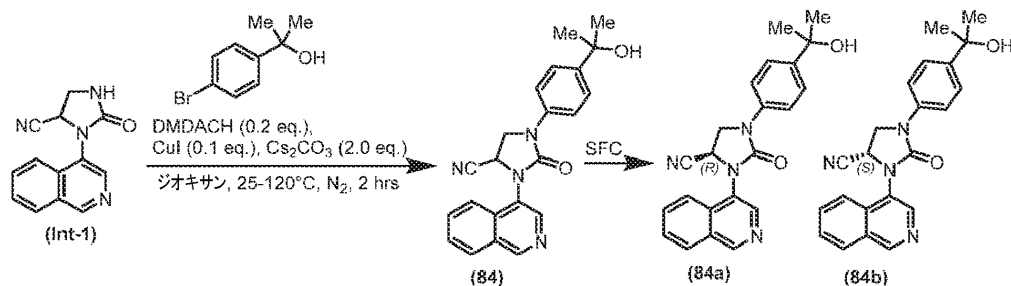
ピーク 1 は、(R)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (83a) として割り当てられた。LCMS (方法1): $t_R = 2.22$ 分、 $M+1$ (399.1); SFC (方法15): $t_R = 1.44$ 分、100.0%; ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム- d) $\delta = 9.34$ (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.93 (br d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.84 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.75–7.70 (m, 1H), 7.64 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.08–7.01 (m, 2H), 6.54 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 8.9, 4.5$ Hz, 1H), 4.53 (dd, $J = 9.6, 8.9$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 9.6, 4.5$ Hz, 1H)。

【0742】

ピーク2は、(S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(83b)として割り当てられた。LCMS(方法1): $t_R=2.22$ 分、 $M+1(399.1)$; SFC(方法15): $t_R=1.59$ 分、98.9%; ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta=9.34$ (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.12 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.93 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.84 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.64 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 2H), 6.54 (t, $J=72.8$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J=8.9, 4.5$ Hz, 1H), 4.53 (dd, $J=9.6, 8.9$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J=9.6, 4.5$ Hz, 1H)。【0743】

10

実施例84: 1-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(84)、(R)-1-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(84a)及び(S)-1-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(84b)の合成【化133】



20

ラセミ体1-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(84)を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに2-(4-ブromoフェニル)プロパン-2-オールを用いて、実施例4と類似の方法で合成した。ラセミ体のアキラル精製は、分取HPLCを用いて達成した(カラム: Phenomenex Luna C18 75 mm×30 mm, 3 μ m; 液相: [A-NH₄HCO₃/H₂O=0.1% v/v; B-ACN] B%: 20%~40%、8分)。SFCによるラセミ体のキラル分離(カラム: DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm×30 mm, 10 μ m; 移動相: 0.1% NH₃·H₂O MeOH; B% 60%~60%、10分)により、2つのピークを得た。

30

【0744】

ピーク1は、(R)-1-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(84a)として割り当てられた。LCMS(方法1): $t_R=3.50$ 分、 $M+1(373.2)$; SFC(方法36): $t_R=1.72$ 分、99.8%; ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) $\delta=9.42$ (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.28 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.90 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.84-7.77 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.51-7.46 (m, 2H), 5.67 (dd, $J=9/0, 4.4$ Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.57 (dd, $J=9.9, 9.0$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J=9.9, 4.6$ Hz, 1H), 1.43 (s, 6H)。

40

【0745】

50

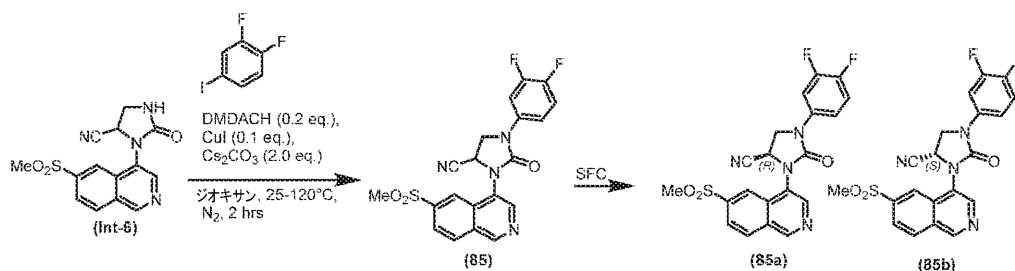
ピーク2は、(S)-1-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(84b)として割り当てられた。LCMS(方法1): $t_R=2.46$ 分、 $M+1(373.2)$; SFC(方法36): $t_R=1.99$ 分、99.8%; ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta=9.42$ (s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.28(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.09(d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.90(t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.84-7.77(m, 1H), 7.56-7.52(m, 2H), 7.51-7.46(m, 2H), 5.67(dd, $J=9.0, 4.4$ Hz, 1H), 5.00(s, 1H), 4.57(dd, $J=9.9, 9.0$ Hz, 1H), 4.43(dd, $J=9.9, 4.6$ Hz, 1H), 1.43(s, 6H).

10

【0746】

実施例85: 1-(3,4-ジフルオロフェニル)-3-(6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(85)、(R)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-3-(6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(85a)及び(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-3-(6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(85b)の合成

【化134】



20

ラセミ体1-(3,4-ジフルオロフェニル)-3-(6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(85)を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに1,2-ジフルオロ-4-ヨードベンゼンを用いて、且つ3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(Int-1)の代わりに3-(6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(Int-6)を用いて、実施例4と類似の方法で合成した。ラセミ体のアキラル精製は、フラッシュカラムクロマトグラフィーを用いて達成した(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=100/1~0/1)。SFCによるラセミ体のキラル分離(カラム: DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×25mm、10 μ m; 移動相: 0.1% IPAm ACN; B% 32%~32%、14分)により、2つのピークを得た。

30

【0747】

ピーク1は、(R)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-3-(6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(85a)として割り当てられた。LCMS(方法31): $t_R=2.63$ 分、 $M+1(429.1)$; SFC(方法37): $t_R=.00$ 分、100.0%; ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム- d) $\delta=9.50$ (br s, 1H), 8.86(br s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.35(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.18(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.62(ddd, $J=12.2, 6.9, 2.7$ Hz, 1H), 7.26-7.17(m, 2H), 5.15(dd, $J=8.9, 4.8$ Hz, 1H), 4.58-4.48(m, 1H), 4.40(dd, $J=9.6, 4.9$ Hz, 1H), 3.14(s, 3H)

40

【0748】

50

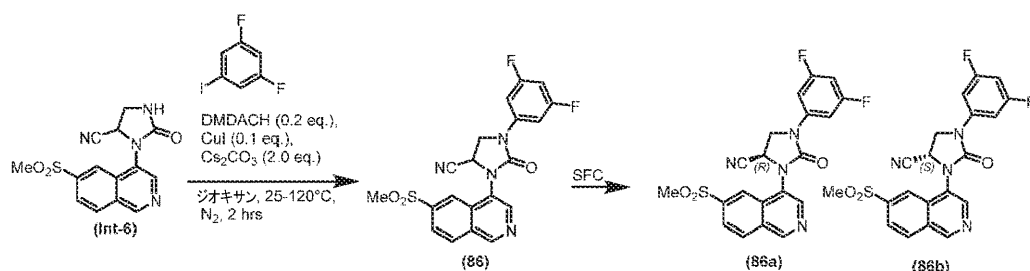
ピーク2は、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-3-(6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(85b)として割り当てられた。LCMS(方法31): t_R =2.62分、 $M+1$ (429.1); SFC(方法37): t_R =1.09分、100.0%; ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ =9.50 (br s, 1H), 8.86 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.35 (d, J =8.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J =8.5 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J =12.2, 6.9, 2.7 Hz, 1H), 7.26-7.17 (m, 2H), 5.15 (dd, J =8.9, 4.8 Hz, 1H), 4.58-4.48 (m, 1H), 4.40 (dd, J =9.6, 4.9 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H).

10

【0749】

実施例86: 1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(86)、(R)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(86a)及び(S)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(86b)の合成

【化135】



20

1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(86)を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに1,3-ジフルオロ-5-ヨードベンゼンを用いて、且つ3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(Int-1)の代わりに3-(6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(Int-6)を用いて、実施例4と類似の方法で合成した。ラセミ体のアキラル精製は、フラッシュカラムクロマトグラフィーを用いて達成した(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=100/1~0/1)。SFCによるラセミ体のキラル分離(カラム: REGIS(S,S) WHEELK-O(250 mm×25 mm, 10 μm; 移動相: 0.1% NH₃H₂O EtOH; B% 35%~35%, 20分])により、2つのピークを得た。

30

【0750】

ピーク1は、(R)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(6-(メチルスルホニル)イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(86a)として割り当てられた。LCMS(方法2): t_R =0.90分、 $M+1$ (429.2); SFC(方法15): t_R =1.19分、99.5%; ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ =9.50 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.35 (d, J =8.5 Hz, 1H), 8.21-8.16 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.70-6.62 (m, 1H), 5.16 (dd, J =9.1, 4.8 Hz, 1H), 4.57-4.49 (m, 1H), 4.40 (dd, J =9.6, 4.9 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H).

40

【0751】

ピーク2は、(S)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(6-(メチルスル

50

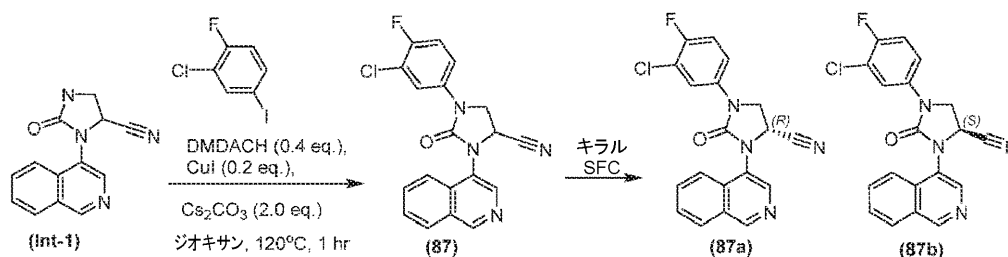
ホニル) イソキノリン-4-イル) -2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (86b) として割り当てられた。LCMS (方法2) : $t_R = 0.90$ 分、 $M+1$ (429.2) ; SFC (方法15) : $t_R = 1.43$ 分、98.9% ; ^1H NMR : (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 9.50$ (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.21-8.16 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.70-6.62 (m, 1H), 5.16 (dd, $J = 9.1, 4.8$ Hz, 1H), 4.57-4.49 (m, 1H), 4.40 (dd, $J = 9.6, 4.9$ Hz, 1H), 3.15 (s, 3H) .

【0752】

実施例 87 : 1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (87)、(R)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (87a) 及び (S)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (87b) の合成

10

【化136】



20

ラセミ体 1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (87) を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに 2-クロロ-1-フルオロ-4-ヨードベンゼン (1.2 当量) を用いて、実施例 4 と類似の方法で調製した。粗生成物を分取 HPLC によって精製した (カラム : Phenomenex Luna C18 75 mm × 30 mm、3 μ m ; 液相 : [A-HCOOH/H₂O = 0.1% v/v ; B-ACN] B% : 35% ~ 65%、8 分) 。LCMS (方法31) : $t_R = 2.88$ 分、 $[M+1]^+ 367.2$ 。 ^1H NMR : (400 MHz, DMSO-d₆) $\delta = 9.43$ (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.93-7.87 (m, 2H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.54-7.45 (m, 1H), 5.69 (dd, $J = 9.1, 4.9$ Hz, 1H), 4.60-4.54 (m, 1H), 4.51-4.45 (m, 1H) .

30

【0753】

ラセミ生成物を分取 SFC によって分割して (カラム : REGIS (S, S) WHEEL K-O1 (250 mm × 25 mm、10 μ m) ; 移動相 : 0.1% NH₃ · H₂O IPA ; B% 35% ~ 35%、20 分) 、2つのピークを得た。

40

ピーク1 : (R)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (87a) 。LCMS (方法31) : $t_R = 2.87$ 分、 $[M+1]^+ 367.2$; SFC (方法1) : $t_R = 1.41$ 分、99.9% ; ^1H NMR : (400 MHz, DMSO-d₆) $\delta = 9.43$ (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.94-7.86 (m, 2H), 7.84-7.77 (m, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 5.69 (dd, $J = 9.2, 4.8$ Hz, 1H), 4.60-4.53 (m, 1H), 4

50

． 51-4.46 (m, 1H) ．

ピーク2：(S)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(87b)。LCMS(方法2)： t_R =2.33分；SFC(方法1)： t_R =1.53分、99.4%； ^1H NMR：(400MHz, DMSO- d_6) δ =9.43(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.28(d, J =8.2Hz, 1H), 8.11(d, J =8.4Hz, 1H), 7.94-7.86(m, 2H), 7.84-7.77(m, 1H), 7.63-7.57(m, 1H), 7.53-7.45(m, 1H), 5.69(dd, J =9.2, 4.8Hz, 1H), 4.60-4.53(m, 1H), 4.51-4.46(m, 1H) ．

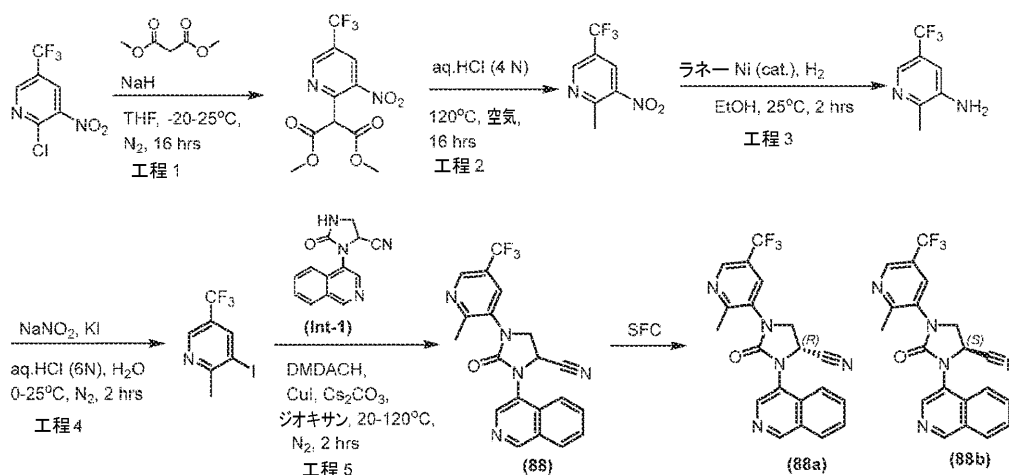
10

【0754】

実施例88：3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(88)、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(88a)及び(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(88b)の合成

【化137】

20



30

工程1：THF(50mL)中の2-クロロ-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(5.0g、22.13mmol、1.0当量)及びマロン酸ジメチル(5.2g、39.83mmol、1.8当量)の混合物に-20°Cの N_2 下でNaH(1.6g、39.83mmol、1.8当量)を添加した。反応混合物を25°Cの N_2 下で16時間攪拌した。反応物を、飽和 NH_4Cl (150mL)でクエンチし、酢酸エチル(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、2-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)マロン酸ジメチルを得た。LCMS(方法35)： t_R =0.75分、 $[M+1]^+$ 323.1。

40

【0755】

工程2：HCl水溶液(4N、100mL)中の2-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)マロン酸ジメチル(10.0g、粗製)の溶液を、120°Cで16時間攪拌した。反応物を酢酸エチル(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、2-メチル3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジンを得た。LCMS(方法10)： t_R =0.68分、 $[M+1]^+$ 386.2。 ^1H NMR：(400MHz

50

z, クロロホルム-d) $\delta = 8.99$ (s, 1H) 8.53 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H) 2.96 (s, 3H) .

【0756】

工程3: EtOH (100 mL) 中の2-メチル3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (4.2 g、20.4 mmol、1.0当量) の混合物に、25℃のH₂下 (15 Psi) でラネーNi (10.0 g、触媒) を添加した。混合物を25℃で2時間攪拌した。反応物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、2-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミンを得た。LCMS (方法15): $t_R = 0.31$ 分、 $[M+1]^+ 177.1$ 。¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 8.19$ (s, 1H) 7.09 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H) 3.86 (br s, 2H) 2.47 (s, 3H) .

10

【0757】

工程4: HCl (6N、50 mL) 中の2-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン (3.8 g、21.6 mmol、1.0当量) の混合物に0℃のN₂下でH₂O (10 mL) 中のNaNO₂ (2.2 g、32.4 mmol、1.5当量) の溶液を添加した。混合物を0℃で0.5時間攪拌した。続いてKI (7.2 g、43.2 mmol、2.0当量) を0℃で添加した。混合物を、20℃で1.5時間攪拌した。混合物をNa₂S₂O₃水溶液 (30 mL) 注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した (10 mL × 3) 。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラム (石油エーテル/EtOAc = 1/0 ~ 3/1) によって精製して、3-ヨード-2-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジンを得た。¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 8.71$ (s, 1H) 8.27 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H) 2.81 (s, 3H) .

20

【0758】

工程5: ラセミ体3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (88) を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに3-ヨード-2-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジンを用いて、実施例4と類似の方法で調製した。粗生成物をシリカゲルカラムによって精製した (石油エーテル/EtOAc = 1/0 ~ 1/2) 。ラセミ生成物を分取SFCによって分割して (カラム: REGIS (S, S) WHELK-O (250 mm × 30 mm、10 μ m; 移動相: 0.1% NH₃H₂O IPA; B% 15% ~ 15%、12分))、2つのピークを得た。

30

ピーク1: (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (88a) 。LCMS (方法31): $t_R = 2.61$ 分、 $[M+1]^+ 398.2$ 。SFC (方法33): $t_R = 2.42$ 分、100.0%。¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 9.37$ (s, 1H) 8.81 (s, 1H) 8.75 (s, 1H) 8.15 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H) 7.93 (s, 3H) 7.76 (s, 1H) 5.17 (dd, $J = 8.4, 3.7$ Hz, 1H) $4.55 - 4.42$ (m, 1H) $4.33 - 4.21$ (m, 1H) 2.79 (s, 3H) .

40

ピーク2: (S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (88b) 。LCMS (方法31): $t_R = 2.60$ 分、 $[M+1]^+ 398.2$ 。SFC (方法33): $t_R = 2.70$ 分、99.7%。¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 9.37$ (s, 1H) 8.81 (s, 1H) 8.75 (s, 1H) 8.15 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H) 7.93 (s, 3H) 7.76 (s, 1H) 5.17 (dd, $J = 8.4, 3.7$ Hz, 1H) $4.55 - 4.42$ (m, 1H) $4.33 - 4.21$ (m, 1H) 2.79 (s, 3H) .

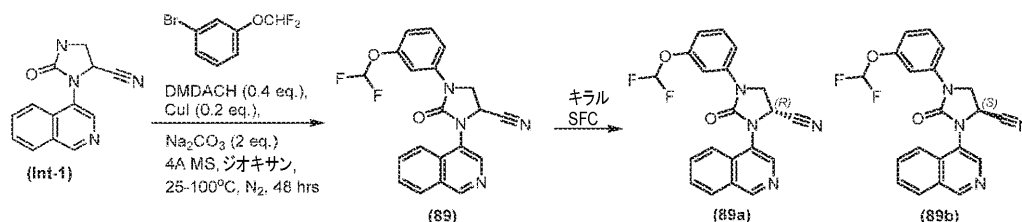
【0759】

実施例89: 1-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-3-(イソキノリン-4-

50

イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (89)、(R) - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (89a) 及び (S) - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (89b) の合成

【化138】



ラセミ体 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (89) を、4 - トリフルオロメチル - ヨードベンゼンの代わりに 1 - ブロモ - 3 - (ジフルオロメトキシ) ベンゼン (2.0 当量) を用いて、実施例 4 と類似の方法で調製した。粗生成物を分取 HPLC によって精製した (カラム: Waters Xbridge BEH C18 100mm×30mm、10µm; 液相: [A-H₂O 中 10mM の NH₄HCO₃; B-ACN] B% : 15% ~ 55%、8分)。LCMS (方法 13): t_R = 2.32 分、[M+1]⁺ 381.0。¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.44 (br s, 1H), 8.70 (br s, 1H), 8.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.98 - 6.92 (m, 1H), 5.69 (dd, J = 9.3, 4.8 Hz, 1H), 4.62 - 4.54 (m, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 1H)。

【0760】

ラセミ生成物を分取 SFC によって分割して (DAICEL CHIRALPAK IC (250mm×30mm、10µm); 移動相: 0.1% NH₃H₂O MeOH; B% 45% ~ 45%、8分)、2つのピークを得た。

ピーク 1: (R) - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (89a)。LCMS (方法 13): t_R = 2.28 分、[M+1]⁺ 381.1。SFC (方法 15): t_R = 1.52 分、100.0%。¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.44 (br s, 1H), 8.70 (br s, 1H), 8.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.98 - 6.92 (m, 1H), 5.69 (dd, J = 9.3, 4.8 Hz, 1H), 4.62 - 4.54 (m, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 1H)。

ピーク 2: (S) - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (89b)。LCMS (方法 13): t_R = 2.28 分、[M+1]⁺ 381.1。SFC (方法 15): t_R = 1.86 分、99.7%。¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.44 (br s, 1H), 8.70 (br s, 1H), 8.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.98 - 6.92 (m, 1H), 5.69 (dd, J = 9.3, 4.8 Hz, 1H), 4.62 - 4.54 (m, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 1H)。

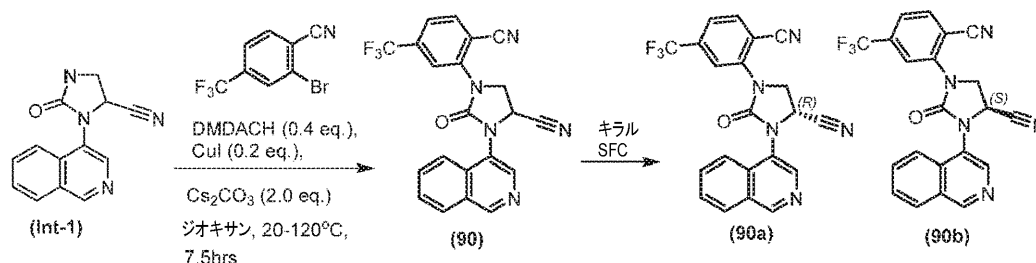
. 51-7.44 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 5.69 (dd, J=9.3, 4.8 Hz, 1H), 4.62-4.54 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H).

【0761】

実施例90：1-(2-シアノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(90)、(R)-1-(2-シアノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(90a)及び(S)-1-(2-シアノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(90b)の合成

10

【化139】



20

ラセミ体1-(2-シアノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(90)を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに2-ブromo-4-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルを用いて、実施例4と類似の方法で調製した。粗生成物をMPLC(石油エーテル/EtOAc=100%~0%)によって精製した。LCMS(方法31): t_R =2.78分、 $[M+1]^+$ 408.2。SFC(方法4): ピーク1 t_R =1.25分、ピーク2 t_R =1.35分; ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ =9.38 (br s, 1H), 8.74 (br s, 1H), 8.14 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.00 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.93 (br d, J=10.4 Hz, 2H), 7.89 (dt, J=1.1, 7.7 Hz, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.70 (dd, J=0.9, 8.1 Hz, 1H), 5.19 (dd, J=4.6, 8.8 Hz, 1H), 4.80 (t, J=9.1 Hz, 1H), 4.52 (dd, J=4.6, 9.4 Hz, 1H).

30

【0762】

ラセミ生成物を分取SFCによって分割して(カラム: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm x 30 mm, 10 μ m)); 移動相: AはCO₂、BはEtOH (0.1% NH₃H₂O); 勾配: B%=15%~15%、10分)、2つのピークを得た。

ピーク1: (R)-1-(2-シアノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(90a)。LCMS(方法31): t_R =2.78分、 $[M+1]^+$ 408.1。SFC(方法21): t_R =1.24分、100.0%。 ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ =9.37 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.00 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 7.97-7.85 (m, 3H), 7.78-7.65 (m, 2H), 5.18 (dd, J=8.8, 4.6 Hz, 1H), 4.80 (dd, J=9.4, 8.8 Hz, 1H), 4.53 (dd, J=9.4, 4.6 Hz, 1H).

40

ピーク2: (S)-1-(2-シアノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(90b)。LCMS(方法31): t_R =2.78分、 $[M+1]^+$ 408.1。SFC(方法2

50

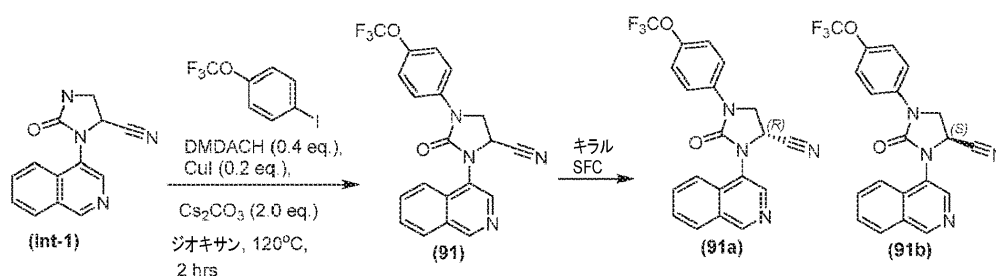
1) : $t_R = 1.34$ 分、99.5%。 ^1H NMR : (400 MHz, クロロホルム- d) $\delta = 9.37$ (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.00 (br d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.97–7.85 (m, 3H), 7.78–7.65 (m, 2H), 5.18 (dd, $J = 8.8, 4.6$ Hz, 1H), 4.80 (dd, $J = 9.4, 8.8$ Hz, 1H), 4.53 (dd, $J = 9.4, 4.6$ Hz, 1H)。

【0763】

実施例 91 : 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (91)、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (91a) 及び (S)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (91b) の合成

10

【化140】



20

ラセミ体 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (91) を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに 1-ヨード-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンを用いて、実施例 4 と類似の方法で調製した。粗生成物をカラムによって精製した (SiO_2 、石油エーテル/ $EtOAc = 100\% \sim 30\%$)。ラセミ生成物を SFC によって分割して (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm $\times$ 3.0 mm, 10 μm); 液相: 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$ $EtOH$ B% : 50% $\sim$ 50%、10 分)、2つのピークを得た。

30

ピーク 1 : (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (91a)。LCMS (方法 13) : $t_R = 2.46$ 分、 $[M+1]^+ 399.0$ 。SFC (方法 15) : $t_R = 1.34$ 分、99.9%。 ^1H NMR : (400 MHz, クロロホルム- d) $\delta = 9.31$ (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.91–7.84 (m, 1H), 7.83–7.76 (m, 1H), 7.73–7.66 (m, 1H), 7.63–7.59 (m, 1H), 7.59–7.57 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 5.07 (dd, $J = 9.1, 4.6$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J = 9.6, 9.1$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 9.6, 4.6$ Hz, 1H)。

40

ピーク 2 : (S)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (91b)。LCMS (方法 13) : $t_R = 2.45$ 分、 $[M+1]^+ 399.1$ 。SFC (方法 15) : $t_R = 1.59$ 分、99.9%。 ^1H NMR : (400 MHz, クロロホルム- d) $\delta = 9.31$ (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.91–7.84 (m, 1H), 7.83–7.76 (m, 1H), 7.73–7.66 (m, 1H), 7.63–7.59 (m, 1H), 7.59–7.57 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 5.07 (dd, $J = 9.1, 4.6$ Hz, 1H), 4.47 (

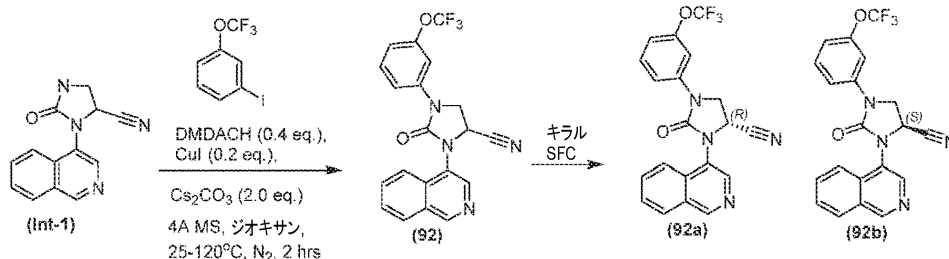
50

dd, $J = 9.6, 9.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.34 (dd, $J = 9.6, 4.6 \text{ Hz}$, 1H).

【0764】

実施例92：3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（3-（トリフルオロメトキシ）フェニル）イミダゾリジン-4-カルボニトリル（92）、（R）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（3-（トリフルオロメトキシ）フェニル）イミダゾリジン-4-カルボニトリル（92a）及び（S）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（3-（トリフルオロメトキシ）フェニル）イミダゾリジン-4-カルボニトリル（92b）の合成

【化141】



ラセミ体3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（3-（トリフルオロメトキシ）フェニル）イミダゾリジン-4-カルボニトリル（92）を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに1-ヨード-3-（トリフルオロメトキシ）ベンゼンを用いて、実施例4と類似の方法で調製した。粗生成物を分取HPLCによって精製した（カラム：Phenomenex Luna C18 200mm×40mm、10μm；液相：[A-H₂O（0.1%FA）；B-ACN] B%：20%～50%、20分）。LCMS（方法31）： $t_R = 3.02$ 分、 $[M+1]^+ 399.1$ ；¹H NMR：（400MHz, DMSO-d₆） $\delta = 9.45$ （s, 1H），8.71（s, 1H），8.30（d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H），8.15（d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H），7.93-7.86（m, 1H），7.84-7.79（m, 2H），7.58-7.52（m, 2H），7.19-7.09（m, 1H），5.71（dd, $J = 9.4, 9.4 \text{ Hz}$, 1H），4.64-4.57（m, 1H），4.55-4.50（m, 1H）。

【0765】

ラセミ生成物を分取SFCによって分割して（DAICEL CHIRALPAK IC（250mm×30mm、10μm）；移動相：0.1%NH₃H₂O EtOH；B% 45%～45%、15分）、2つのピークを得た。

ピーク1：（R）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（3-（トリフルオロメトキシ）フェニル）イミダゾリジン-4-カルボニトリル（92a）。LCMS（方法13）： $t_R = 2.45$ 分、 $[M+1]^+ 399.1$ 。SFC（方法15）： $t_R = 1.25$ 分、100.0%。¹H NMR：（400MHz, DMSO-d₆） $\delta = 9.45$ （s, 1H），8.71（s, 1H），8.30（d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H），8.15（d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H），7.93-7.86（m, 1H），7.84-7.79（m, 2H），7.58-7.52（m, 2H），7.19-7.09（m, 1H），5.71（dd, $J = 9.4, 9.4 \text{ Hz}$, 1H），4.64-4.57（m, 1H），4.55-4.50（m, 1H）。

ピーク2：（S）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（3-（トリフルオロメトキシ）フェニル）イミダゾリジン-4-カルボニトリル（92b）。LCMS（方法13）： $t_R = 2.45$ 分、 $[M+1]^+ 399.1$ 。SFC（方法15）： $t_R = 1.46$ 分、98.73%。¹H NMR：（400MHz, DMSO-d₆） $\delta = 9.45$ （s, 1H），8.71（s, 1H），8.30（d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H），

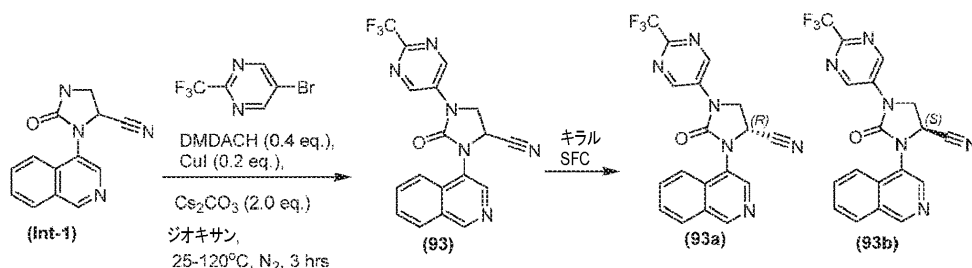
8.15 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.93–7.86 (m, 1H), 7.84–7.79 (m, 2H), 7.58–7.52 (m, 2H), 7.19–7.09 (m, 1H), 5.71 (dd, $J=9.4, 9.4$ Hz, 1H), 4.64–4.57 (m, 1H), 4.55–4.50 (m, 1H).

【0766】

実施例93：3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(93)、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(93a)及び(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(93b)の合成

10

【化142】



20

ラセミ体3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(93)を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジンを用いて、実施例4と類似の方法で調製した。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した(4gのSepaFlash(登録商標)SilicaFlashColumn、溶出液：50～100%酢酸エチル/石油エーテル 勾配：75mL/分)。ラセミ生成物をSFCによって分割して(カラム：DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm、10μm)；液相：[EtOH中0.1%NH₄HCO₃]；B%：50%～50%、13分)、2つのピークを得た。

30

ピーク1：(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(93a)。LCMS(方法31)： $t_R=2.67$ 分、 $[M+1]^+385.1$ 。SFC(方法15)： $t_R=1.51$ 分、100.0%。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) $\delta=9.40$ (s, 1H), 9.24 (s, 2H), 8.72 (br s, 1H), 8.17 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.94–7.83 (m, 2H), 7.82–7.68 (m, 1H), 5.24 (dd, $J=9.1, 4.1$ Hz, 1H), 4.64 (dd, $J=9.5, 9.1$ Hz, 1H), 4.51 (dd, $J=9.5, 4.5$ Hz, 1H)

40

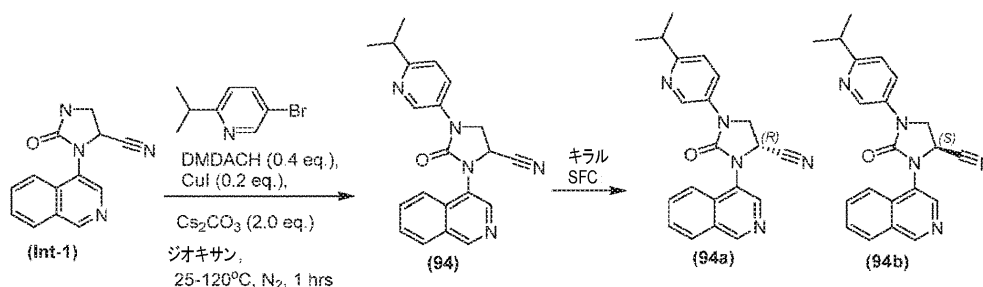
ピーク2：(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(93b)。LCMS(方法31)： $t_R=2.67$ 分、 $[M+1]^+385.1$ 。SFC(方法15)： $t_R=2.10$ 分、100.0%。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) $\delta=9.40$ (s, 1H), 9.24 (s, 2H), 8.72 (br s, 1H), 8.17 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.94–7.83 (m, 2H), 7.82–7.68 (m, 1H), 5.24 (dd, $J=9.1, 4.1$ Hz, 1H), 4.64 (dd, $J=9.5, 9.1$ Hz, 1H), 4.51 (dd, $J=9.5, 4.5$ Hz, 1H)

【0767】

50

実施例 94：1-(6-イソプロピルピリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(94)、(R)-1-(6-イソプロピルピリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(94a)及び(S)-1-(6-イソプロピルピリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(94b)の合成

【化143】



ラセミ体 1-(6-イソプロピルピリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(94)を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに5-ブロモ-2-イソプロピルピリジンを用いて、実施例4と類似の方法で調製した。粗生成物をカラム(石油エーテル/EtOAc=1/2~1/3)によって精製した。ラセミ生成物をキラルSFCによって分割して(分取HPLC(カラム:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm、10μm);液相:[0.1%NH₃H₂O IPA:44%~44%、20分])、2つのピークを得た。

ピーク1:(R)-1-(6-イソプロピルピリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(94a)。LCMS(方法13):t_R=1.67分、[M+1]⁺358.1。SFC(方法22):t_R=2.05分、100.0%。¹H NMR:(400MHz, DMSO-d₆)δ=9.43(s, 1H), 8.71(d, J=2.8Hz, 1H), 8.69(s, 1H), 8.28(d, J=8.1Hz, 1H), 8.11(d, J=8.4Hz, 1H), 7.99(dd, J=8.5, 2.8Hz, 1H), 7.90(td, J=7.7, 1.1Hz, 1H), 7.82-7.77(m, 1H), 7.33(d, J=8.5Hz, 1H), 5.71(dd, J=9.3, 4.8Hz, 1H), 4.64-4.55(m, 1H), 4.50(dd, J=9.7, 4.8Hz, 1H), 3.02(sept, J=6.9Hz, 1H), 1.24(d, J=6.9Hz, 6H)。

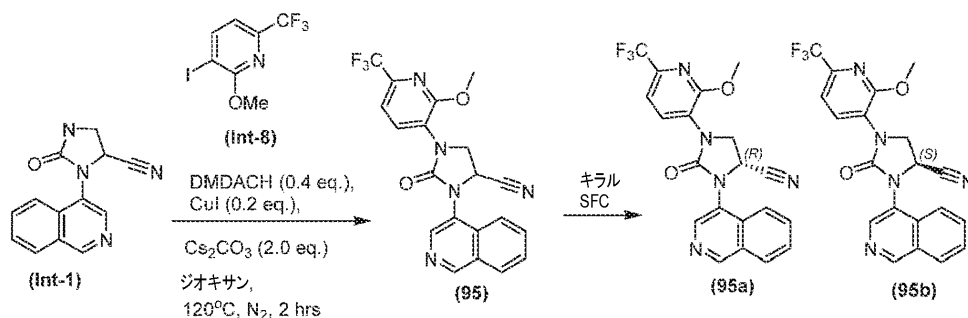
ピーク2:(S)-1-(6-イソプロピルピリジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(94b)。LCMS(LCMS法13):t_R=1.67分、[M+1]⁺358.1。SFC(方法22):t_R=3.41分、99.6%。¹H NMR:(400MHz, DMSO-d₆)δ=9.43(s, 1H), 8.71(d, J=2.8Hz, 1H), 8.69(s, 1H), 8.28(d, J=8.1Hz, 1H), 8.11(d, J=8.4Hz, 1H), 7.99(dd, J=8.5, 2.8Hz, 1H), 7.90(td, J=7.7, 1.1Hz, 1H), 7.82-7.77(m, 1H), 7.33(d, J=8.5Hz, 1H), 5.71(dd, J=9.3, 4.8Hz, 1H), 4.64-4.55(m, 1H), 4.50(dd, J=9.7, 4.8Hz, 1H), 3.02(sept, J=6.9Hz, 1H), 1.24(d, J=6.9Hz, 6H)。

【0768】

実施例95. 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(9

5)、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(95a)及び(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(95b)の合成

【化144】



10

ラセミ体3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(95)を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに3-ヨード-2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン(Int-8)を用いて、実施例4と類似の方法で調製した。粗生成物をMPLCによって精製して(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=10/1~0/1)、ラセミ生成物を得た。ラセミ生成物を、分取SFCを用いて分割して(カラム:DAICEL CHIRALPAK IC(250mm×30mm、10μm);移動相:IPA;B%:50%~50%、9分)、2つのピークを得た。

20

ピーク1:(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(95b)。LCMS(方法13):t_R=2.38分、[M+1]⁺414.1。SFC(方法38):t_R=1.33分、100.0%。¹H NMR:(400MHz,クロロホルム-d) δ =9.35(s,1H),8.71(s,1H),8.13(d,J=8.1Hz,1H),8.05(d,J=7.9Hz,1H),7.93(br d,J=8.4Hz,1H),7.81-7.89(m,1H),7.70-7.77(m,1H),7.39(d,J=7.9Hz,1H),5.09(dd,J=8.9,4.5Hz,1H),4.62(dd,J=9.9,8.9Hz,1H),4.46(dd,J=9.9,4.5Hz,1H),4.16(s,3H)。

30

ピーク2:(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(95a)。LCMS(方法13):t_R=2.38分、[M+1]⁺414.1。SFC(方法38):t_R=1.48分、99.9%。¹H NMR:(400MHz,クロロホルム-d) δ =9.35(s,1H),8.71(s,1H),8.13(d,J=8.1Hz,1H),8.05(d,J=7.9Hz,1H),7.93(br d,J=8.4Hz,1H),7.81-7.89(m,1H),7.70-7.77(m,1H),7.39(d,J=7.9Hz,1H),5.09(dd,J=8.9,4.5Hz,1H),4.62(dd,J=9.9,8.9Hz,1H),4.46(dd,J=9.9,4.5Hz,1H),4.16(s,3H)。

40

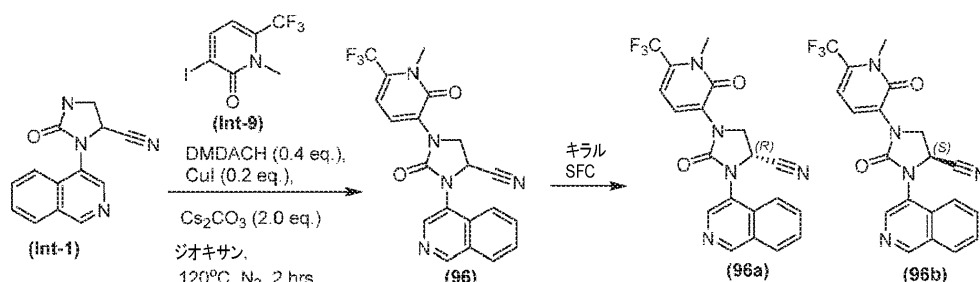
【0769】

実施例96:3-(イソキノリン-4-イル)-1-(1-メチル-2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(96)、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(1-メチル-2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(96a)及び(S)-3-

50

(イソキノリン-4-イル)-1-(1-メチル-2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(96b)の合成

【化145】



ラセミ体3-(イソキノリン-4-イル)-1-(1-メチル-2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(96)を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに3-ヨード-1-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2(1H)-オン(Int-9)を用いて、実施例4と類似の方法で調製した。粗生成物をMPLCによって精製した(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=10/1~0/1)。ラセミ生成物をSFCによって分離して(カラム:REGIS(s,s)WHEELK-O1(250mm×50mm、10μm);移動相:0.1%NH₃H₂O EtOH;B%:50%~50%、16分)、2つのピークを得た。

ピーク1:(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(1-メチル-2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(96a)。LCMS(方法13):t_R=1.95分、[M+1]⁺414.0。SFC(方法40):t_R=1.73分、100.0%。¹H NMR:(400MHz,クロロホルム-d)δ=9.34(s,1H),8.70(s,1H),8.11(d,J=8.2Hz,1H),7.90-7.96(m,1H),7.79-7.88(m,2H),7.67-7.76(m,1H),6.81(d,J=7.9Hz,1H),5.03-5.09(m,1H),4.95-5.03(m,1H),4.53(dd,J=9.9,4.1Hz,1H),3.72(s,3H)。

ピーク2:(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(1-メチル-2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(96b)。LCMS(方法13):t_R=1.94分、[M+1]⁺414.0。SFC(方法40):t_R=1.978分、99.3%。¹H NMR:(400MHz,クロロホルム-d)δ=9.34(s,1H),8.70(s,1H),8.11(d,J=8.2Hz,1H),7.90-7.96(m,1H),7.79-7.88(m,2H),7.67-7.76(m,1H),6.81(d,J=7.9Hz,1H),5.03-5.09(m,1H),4.95-5.03(m,1H),4.53(dd,J=9.9,4.1Hz,1H),3.72(s,3H)。

【0770】

実施例97:3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(3)、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(97a)及び(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(79b)の合成

10

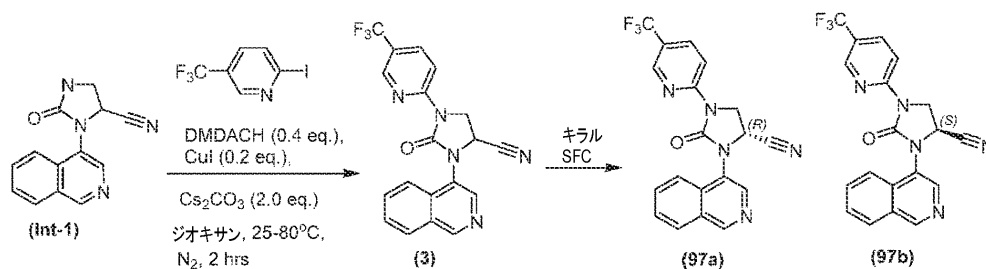
20

30

40

50

【化 1 4 6】



10

ラセミ体 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (3) を、4 - トリフルオロメチル - ヨードベンゼンの代わりに 2 - ヨード - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジンを用いて、実施例 4 と類似の方法で調製した。粗生成物を M L P C によって精製した (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 0 ~ 0 / 1)。LCMS (方法 15) : $t_R = 0.70$ 分、 $[M+1]^+ 384.2$ 。 ^1H NMR : (400 MHz, クロロホルム - d) $\delta = 9.39$ (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.69 - 8.60 (m, 1H), 8.41 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.97 - 7.84 (m, 3H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 5.14 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.79 - 4.71 (m, 2H)。

20

【0771】

ラセミ体 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (3) を分取 SFC によって分割して (カラム : DAICEL CHIRALPAK IG [250 mm x 3.0 mm, 10 μ m; 0.1% NH_3H_2O EtOH; B% 50% ~ 50%, 15 分])、2 つのピークを得た。

ピーク 1 : (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (97a)。LCMS (方法 13) : $t_R = 2.41$ 分、 $[M+1]^+ 384.0$ 。SFC (方法 43) : $t_R = 2.57$ 分、100.0%。 ^1H NMR : (400 MHz, クロロホルム - d) $\delta = 9.39$ (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.69 - 8.60 (m, 1H), 8.41 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.97 - 7.84 (m, 3H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 5.14 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.79 - 4.71 (m, 2H)。

30

ピーク 2 : (S) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (97b)。LCMS (方法 13) : $t_R = 2.41$ 分、 $[M+1]^+ 384.1$ 。SFC (方法 43) : $t_R = 3.37$ 分、99.9%。 ^1H NMR : (400 MHz, クロロホルム - d) $\delta = 9.39$ (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.69 - 8.60 (m, 1H), 8.41 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.97 - 7.84 (m, 3H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 5.14 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.79 - 4.71 (m, 2H)。

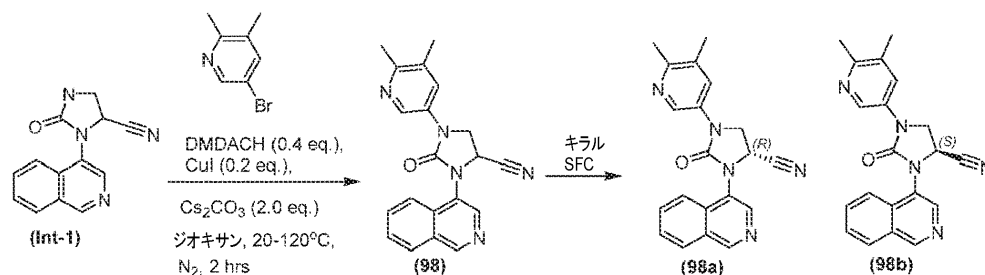
40

【0772】

実施例 98 : 1 - (5, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (98)、(R) - 1 - (5, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (98a) 及び (S) - 1 - (5, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (98b) の合成

50

【化 1 4 7】



10

ラセミ体 1 - (5, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (98) を、4 - トリフルオロメチル - ヨードベンゼンの代わりに 5 - ブロモ - 2, 3 - ジメチルピリジンを用いて、実施例 4 と類似の方法で調製した。粗生成物を M L P C (石油エーテル / E t O A c = 1 0 0 % ~ 0 %) によって精製した。ラセミ生成物を S F C によって分割して (カラム: D A I C E L C H I R A L P A K A D (2 5 0 m m × 3 0 m m, 1 0 μ m) ; 移動相: A は C O ₂、B は I P A (0 . 1 % N H ₃ H ₂ O) ; B % = 4 5 %、1 0 分)、2 つのピークを得た。

ピーク 1 : (R) - 1 - (5, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (98 a) 。 L C M S (方法 3 1) : t_R = 2 . 4 0 分、[M + 1]⁺ 3 4 4 . 2 。 S F C (方法 1) : t_R = 1 . 3 7 分、1 0 0 . 0 % 。 ¹ H N M R : (4 0 0 M H z, クロロホルム - d) δ = 9 . 3 5 (s, 1 H), 8 . 7 0 (s, 1 H), 8 . 3 4 (d, J = 2 . 5 H z, 1 H), 8 . 1 3 (d, J = 8 . 3 H z, 1 H), 8 . 0 0 (d, J = 2 . 4 H z, 1 H), 7 . 9 5 - 7 . 8 9 (m, 1 H), 7 . 8 6 - 7 . 8 1 (m, 1 H), 7 . 7 6 - 7 . 7 0 (m, 1 H), 5 . 1 3 (dd, J = 9 . 1, 4 . 6 H z, 1 H), 4 . 5 5 (dd, J = 9 . 6, 9 . 1 H z, 1 H), 4 . 4 0 (dd, J = 9 . 6, 4 . 6 H z, 1 H), 2 . 5 2 (s, 3 H), 2 . 3 3 (s, 3 H) .

20

ピーク 2 : (S) - 1 - (5, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (98 b) 。 L C M S (方法 3 1) : t_R = 2 . 4 0 分、[M + 1]⁺ 3 4 4 . 2 。 S F C (方法 1) : t_R = 1 . 5 8 分、9 9 . 7 % 。 ¹ H N M R : (4 0 0 M H z, クロロホルム - d) δ = 9 . 3 5 (s, 1 H), 8 . 7 0 (s, 1 H), 8 . 3 4 (d, J = 2 . 5 H z, 1 H), 8 . 1 3 (d, J = 8 . 3 H z, 1 H), 8 . 0 0 (d, J = 2 . 4 H z, 1 H), 7 . 9 5 - 7 . 8 9 (m, 1 H), 7 . 8 6 - 7 . 8 1 (m, 1 H), 7 . 7 6 - 7 . 7 0 (m, 1 H), 5 . 1 3 (dd, J = 9 . 1, 4 . 6 H z, 1 H), 4 . 5 5 (dd, J = 9 . 6, 9 . 1 H z, 1 H), 4 . 4 0 (dd, J = 9 . 6, 4 . 6 H z, 1 H), 2 . 5 2 (s, 3 H), 2 . 3 3 (s, 3 H) .

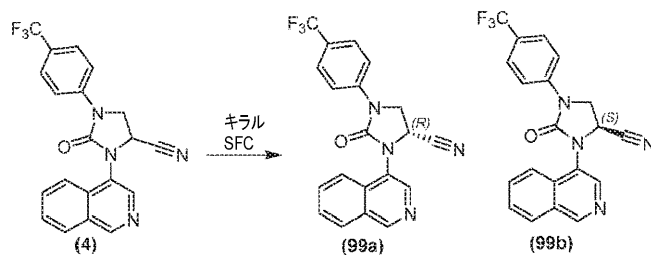
30

【0 7 7 3】

実施例 9 9 : (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (99 a) 及び (S) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (99 b) の合成

40

【化 1 4 8】



10

ラセミ体 3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）イミダゾリジン-4-カルボニトリル（4）を分取 SFC によって分割して（カラム：REGIS（S，S）WHEELK-O（250mm×25mm、10μm；移動相：0.1% NH₃H₂O EtOH；B% 35%～55%、16分））、2つのピークを得た。

ピーク1：（R）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）イミダゾリジン-4-カルボニトリル（99a）。LCMS（方法31）：t_R=2.974分、[M+1]⁺383.2。SFC（方法15）：t_R=1.452分、100.0%。¹H NMR：（400MHz，DMSO-d₆）δ=9.44（s，1H），8.70（s，1H），8.29（d，J=8.3Hz，1H），8.13（d，J=8.4Hz，1H），7.90（t，J=7.6Hz，1H），7.86-7.75（m，5H），5.70（dd，J=4.7，9.3Hz，1H），4.66-4.61（m，1H），4.53（dd，J=4.8，9.8Hz，1H）。

20

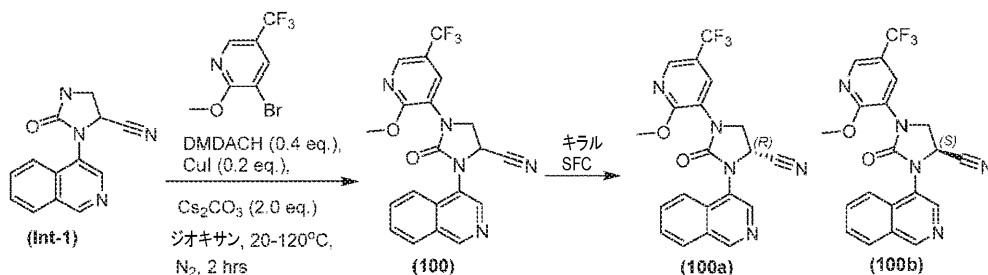
ピーク2：（S）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）イミダゾリジン-4-カルボニトリル（99b）。LCMS（方法31）：t_R=2.973分、[M+1]⁺383.2。SFC（方法15）：t_R=1.791分、99.2%。¹H NMR：（400MHz，DMSO-d₆）δ=9.44（s，1H），8.71（s，1H），8.29（d，J=8.1Hz，1H），8.14（d，J=8.3Hz，1H），7.91（t，J=7.7Hz，1H），7.87-7.76（m，5H），5.71（dd，J=4.8，9.3Hz，1H），4.67-4.61（m，1H），4.53（dd，J=4.8，9.8Hz，1H）。

30

【0774】

実施例100：3-（イソキノリン-4-イル）-1-（2-メトキシ-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（100）、（R）-3-（イソキノリン-4-イル）-1-（2-メトキシ-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（100a）及び（S）-3-（イソキノリン-4-イル）-1-（2-メトキシ-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（100b）の合成

【化 1 4 9】



40

ラセミ体 3-（イソキノリン-4-イル）-1-（2-メトキシ-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（10

50

0) を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに3-ブロモ-2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(1.5当量)を用いて、実施例4と類似の方法で調製した。粗生成物を分取HPLCによって精製した(カラム: Phenomenex Luna C18 75mm×30mm、3μm; 移動相: [水(HCOOH)-ACN]; B%: 20%~60%、8分)。ラセミ生成物をSFCによって分割して(カラム: DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm、10μm); 移動相: 0.1% NH₃ H₂O EtOH; B%: 28%~28%、8分)、2つのピークを得た。

ピーク1: (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(100a)。LCMS(方法13): t_R=2.33分、[M+1]⁺414.0。SFC(方法41): t_R=1.12分、99.6%。¹H NMR:(400MHz, クロロホルム-d) δ=9.36(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.42(d, J=1.0Hz, 1H), 8.14(d, J=8.2Hz, 1H), 8.11(d, J=2.2Hz, 1H), 7.99-7.93(m, 1H), 7.87(t, J=7.6Hz, 1H), 7.78-7.71(m, 1H), 5.12(dd, J=9.0, 4.6Hz, 1H), 4.58-4.52(m, 1H), 4.44(dd, J=9.7, 4.5Hz, 1H), 4.17(s, 3H)。

ピーク2: (S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(100b)。LCMS(方法13): t_R=2.33分、[M+1]⁺414.0。SFC(方法41): t_R=1.20分、99.0%。¹H NMR:(400MHz, クロロホルム-d) δ=9.36(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.42(d, J=1.0Hz, 1H), 8.14(d, J=8.2Hz, 1H), 8.11(d, J=2.2Hz, 1H), 7.99-7.93(m, 1H), 7.87(t, J=7.6Hz, 1H), 7.78-7.71(m, 1H), 5.12(dd, J=9.0, 4.6Hz, 1H), 4.58-4.52(m, 1H), 4.44(dd, J=9.7, 4.5Hz, 1H), 4.17(s, 3H)。

【0775】

実施例101: 1-(5-(ジフルオロメトキシ)-2-メチルフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(101)、(R)-1-(5-(ジフルオロメトキシ)-2-メチルフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(101a)及び(S)-1-(5-(ジフルオロメトキシ)-2-メチルフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(101b)の合成

10

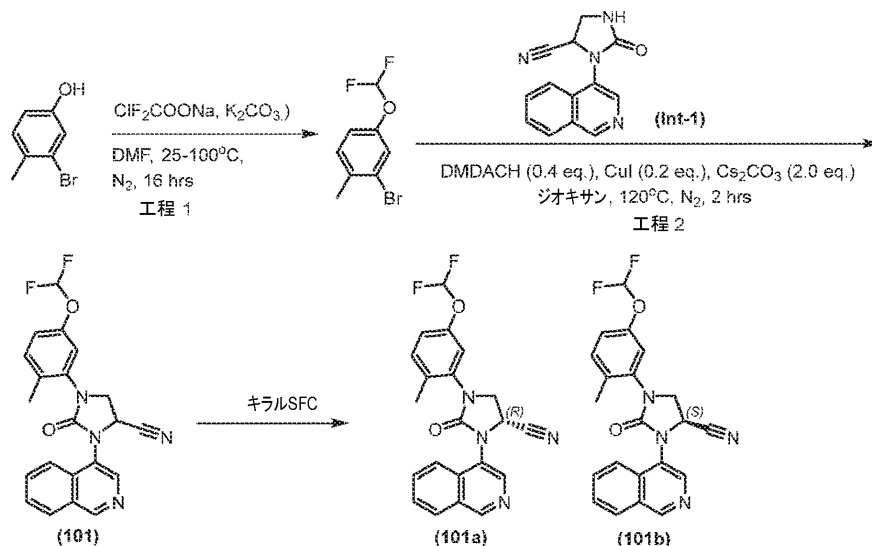
20

30

40

50

【化 1 5 0】



10

工程 1：DMF（20 mL）中の 3-ブロモ-4-メチルフェノール（2.0 g、10.75 mmol、1.0 当量）の溶液に、25℃で ClF₂COONa（3.9 g、16.13 mmol、1.5 当量）及び K₂CO₃（2.3 g、16.13 mmol、1.5 当量）を添加した。混合物を 100℃に加熱し、100℃の N₂ 下で 16 時間攪拌した。反応混合物を 25℃に冷却した。混合物を水（50 mL）に注ぎ込み、EtOAc（20 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（20 mL×3）で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して（20 g の SepaFlash（登録商標）Silica Flash Column、溶出液：0～20% 酢酸エチル／石油エーテル 勾配 60 mL／分）、2-ブロモ-4-（ジフルオロメトキシ）-1-メチルベンゼンを得た。¹H NMR：（400 MHz，クロロホルム-d）δ=7.27（s，1H），7.14（d，J=8.4 Hz，1H），6.93（dd，J=8.3，2.4 Hz，1H），6.38（t，J=73.6，1H），2.31（s，3H）。

20

30

【0776】

工程 2：ラセミ体 1-（5-（ジフルオロメトキシ）-2-メチルフェニル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（101）を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに 2-ブロモ-4-（ジフルオロメトキシ）-1-メチルベンゼンを用いて、実施例 4 と類似の方法で調製した。ラセミ体をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した（12 g の SepaFlash（登録商標）Silica Flash Column、溶出液：0～80% 酢酸エチル／石油エーテル 勾配：100 mL／分）。ラセミ生成物を分取 SFC によって分離して（カラム：DAICEL CHIRALPAK AD（250 mm×30 mm、10 μm）；移動相：0.1% NH₃H₂O EtOH；B%：44%～44%、5 分）、2 つのピークを得た。ピーク 1 を、分取 SFC によって再精製した（カラム：DAICEL CHIRALPAK AD（250 mm×30 mm、10 μm）；移動相：0.1% NH₃H₂O EtOH；B%：40%～40%、10 分）。

40

ピーク 1：（S）-1-（5-（ジフルオロメトキシ）-2-メチルフェニル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（101b）。LCMS（方法 13）：t_R=2.29 分、[M+1]⁺ 395.0。SFC（方法 15）：t_R=1.47 分、100.0%。¹H NMR：（400 MHz，クロロホルム-d）δ=9.33（s，1H），8.71（s，1H），8.12（d，J=8.3 Hz，1H），7.95（d，J=8.4 Hz，1H），7.84（td，J=7.6，1.1 Hz，1H），7.76-7.70（m，1H），7.34（d，J=8.4 Hz

50

, 1 H), 7.15–7.07 (m, 2 H), 6.52 (t, $J=73.6$ Hz, 1 H), 5.08 (dd, $J=8.5, 3.8$ Hz, 1 H), 4.41 (dd, $J=9.6, 8.5$ Hz, 1 H), 4.21 (dd, $J=9.6, 3.8$ Hz, 1 H), 2.44 (s, 3 H).

ピーク2: (R)-1-(5-(ジフルオロメトキシ)-2-メチルフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (101a)。LCMS (方法13): $t_R=2.30$ 分、 $[M+1]^+ 395.0$ 。SFC (方法15): $t_R=1.58$ 分、98.8%。 ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta=9.33$ (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 8.12 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.95 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.84 (td, $J=7.6, 1.1$ Hz, 1 H), 7.76–7.70 (m, 1 H), 7.34 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.15–7.07 (m, 2 H), 6.52 (t, $J=73.6$ Hz, 1 H), 5.08 (dd, $J=8.5, 3.8$ Hz, 1 H), 4.41 (dd, $J=9.6, 8.5$ Hz, 1 H), 4.21 (dd, $J=9.6, 3.8$ Hz, 1 H), 2.44 (s, 3 H)。

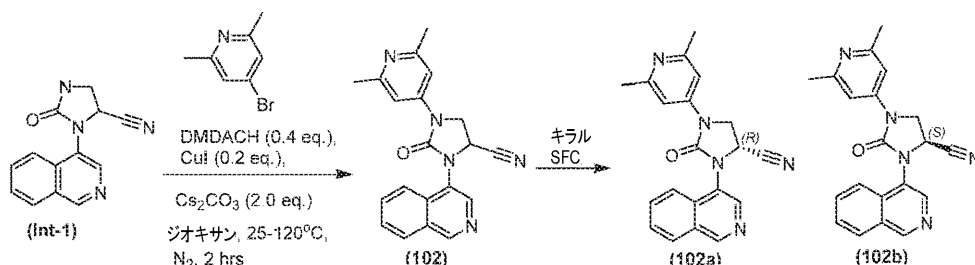
10

【0777】

実施例102: 1-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (102)、(R)-1-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (102a) 及び (S)-1-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (102b) の合成

20

【化151】



30

ラセミ体 1-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (102) を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに 4-ブromo-2,6-ジメチルピリジン (1.2 当量) を用いて、実施例4と類似の方法で調製した。粗生成物を MPLC (石油エーテル/EtOAc = 50%~70%) によって精製した。ラセミ生成物を SFC によって分割して (カラム: Chiralcel OJ-3, 50 mm × 4.6 mm, 3 μ m); 移動相: A は CO₂, B は IPA (0.1% IPA m); 勾配: B% = 50% 定組成溶離モード; 流量: 3.4 mL/分; 波長: 220 nm; カラム温度: 35 °C; システム背圧: 124 バール)、2つのピークを得た。

40

ピーク1: (R)-1-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (102a)。LCMS (方法13): $t_R=1.56$ 分、 $[M+1]^+ 344.1$ 。SFC (方法2): $t_R=1.20$ 分、97.5%。 ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta=9.36$ (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.13 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 7.91–7.81 (m, 2 H), 7.78–7.69 (m, 1 H), 7.32 (s, 2 H), 5.17 (br dd, $J=9.2, 4.3$ Hz, 1 H), 4.55 (dd, $J=9.9, 9.2$ Hz, 1 H), 4.41 (dd, $J=9.9, 4.4$ Hz, 1 H), 2.58 (s, 6 H)。

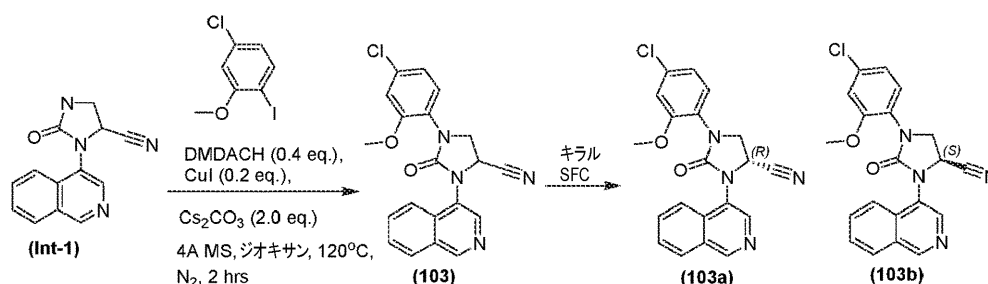
50

ピーク2：(S)-1-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(102b)。LCMS(方法13)： $t_R=1.56$ 分、 $[M+1]^+=344.1$ 。SFC(方法2)： $t_R=1.27$ 分、97.6%。 ^1H NMR：(400 MHz, クロロホルム-d) $\delta=9.36$ (s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.13(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.91-7.81(m, 2H), 7.78-7.69(m, 1H), 7.32(s, 2H), 5.17(br dd, $J=9.2, 4.3$ Hz, 1H), 4.55(dd, $J=9.9, 9.2$ Hz, 1H), 4.41(dd, $J=9.9, 4.4$ Hz, 1H), 2.58(s, 6H)。

【0778】

実施例103：1-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(103)、(R)-1-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(103a)及び(S)-1-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(103b)の合成

【化152】



ラセミ体1-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(103)を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに4-クロロ-1-ヨード-2-メトキシベンゼンを用いて、実施例4と類似の方法で調製した。粗生成物を分取HPLCによって精製した(カラム：Phenomenex Luna C18 200mm×40mm、10 μ m；液相：[A-H₂O(0.1%FA)；B-ACN] B%：20%~50%、20分)。LCMS(方法13)： $t_R=2.23$ 分、 $[M+1]^+=379.0$ 。SFC(方法15)：ピーク1 $t_R=1.68$ 分、ピーク2 $t_R=2.07$ 分； ^1H NMR：(400 MHz, DMSO-d₆) $\delta=9.40$ (br s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.27(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.05(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.93(t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.84-7.75(m, 1H), 7.47(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.27(d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.09(dd, $J=8.4, 2.2$ Hz, 1H), 5.65(dd, $J=9.0, 4.3$ Hz, 1H), 4.39(dd, $J=9.6, 9.0$ Hz, 1H), 4.18(dd, $J=9.6, 4.3$ Hz, 1H), 3.94(s, 3H)。

【0779】

ラセミ生成物を分取SFCによって分割して(DAICEL CHIRALPAK IC(250mm×30mm、10 μ m)；移動相：0.1% NH₃H₂O IPA；B% 45%~45%、8分)、2つのピークを得た。

ピーク1：(S)-1-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(103b)。LCMS(方法13)： $t_R=2.24$ 分、 $[M+1]^+=379.0$ 。SFC(方法15)： $t_R=1.68$ 分、100.0%。 ^1H NMR：(400 MHz, DMSO-d₆) $\delta=9.40$ (br s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.27(d, $J=8.1$ Hz, 1H)

), 8.05 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.93 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.84–7.75 (m, 1H), 7.47 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J=8.4, 2.2$ Hz, 1H), 5.65 (dd, $J=9.0, 4.3$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J=9.6, 9.0$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J=9.6, 4.3$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).

ピーク2: (R)-1-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (103a)。LCMS (方法13): $t_R=2.24$ 分、 $[M+1]^+ 379.0$ 。SFC (方法15): $t_R=2.16$ 分、99.7%。 ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta=9.40$ (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.27 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.93 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.84–7.75 (m, 1H), 7.47 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J=8.4, 2.2$ Hz, 1H), 5.65 (dd, $J=9.0, 4.3$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J=9.6, 9.0$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J=9.6, 4.3$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).

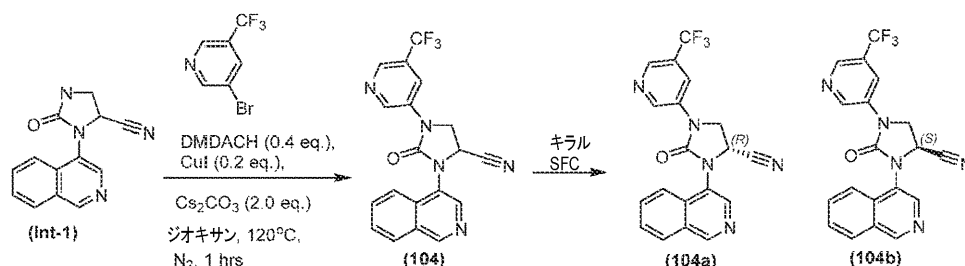
10

【0780】

実施例104: 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (104)、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (104a) 及び (S)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (104b) の合成

20

【化153】



30

ラセミ体 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (104) を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに 3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジンを用いて、実施例4と類似の方法で調製した。粗生成物を分取HPLCによって精製した (カラム: Phenomenex C18 75 mm×30 mm、3 μ m; 液相: [A-H₂O (0.1% FA); B-ACN] B%: 5%~45%、20分)。ラセミ生成物を分取SFCによって分割して (カラム: DAICEL CHIRALPAK IC [250 mm×30 mm、10 μ m; 0.1% NH₃H₂O IPA; B% 55%~55%、6分)、2つのピークを得た。

40

ピーク1: (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (104a)。LCMS (方法3): $t_R=2.81$ 分、 $[M+1]^+ 384.1$ 。SFC (方法38): $t_R=1.45$ 分、100.0%。 ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム- d) $\delta=9.38$ (s, 1H), 8.91 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.71 (br s, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.15 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.92–7.83 (m, 2H), 7.78–7.72 (m, 1H), 5.19 (dd, $J=9.2, 4.4$ Hz, 1H), 4.66–4.58 (m, 1H), 4.49 (dd, $J=$

50

9.6, 4.5 Hz, 1H).

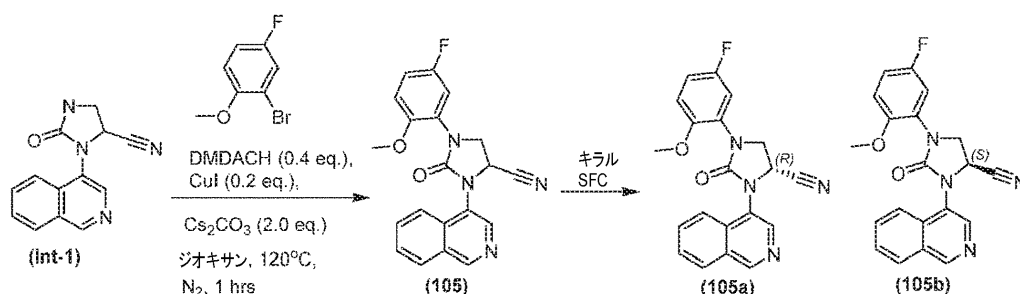
ピーク2: (S)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(104b)。LCMS(方法3): $t_R=2.81$ 分、 $[M+1]^+384.1$ 。SFC(方法38): $t_R=1.59$ 分、100.0%。 ^1H NMR:(400 MHz, クロロホルム-d) $\delta=9.38$ (s, 1H), 8.91 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.71 (br s, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.15 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.92-7.83 (m, 2H), 7.78-7.72 (m, 1H), 5.19 (dd, $J=9.2, 4.4$ Hz, 1H), 4.66-4.58 (m, 1H), 4.49 (dd, $J=9.6, 4.5$ Hz, 1H)。

10

【0781】

実施例105: 1-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(105)、(R)-1-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(105a)及び(S)-1-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(105b)の合成

【化154】



20

ラセミ体1-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(105)を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに2-ブロモ-4-フルオロ-1-メトキシベンゼンを用いて、実施例4と類似の方法で調製した。粗生成物を分取HPLCによって精製して(カラム: Phenomenex Luna C18 75mm×30mm、3 μ m; 液相: [A-FA/H₂O=0.1% v/v; B-ACN] B%: 35%~65%、8分)、ラセミ生成物を得た。ラセミ生成物を分取SFCによって分割して(カラム: REGIS (S, S) WHEELK-O1 (250mm×25mm、10 μ m); 移動相: 0.1% N H₃·H₂O EtOH; B%: 35%~35%、20分)、2つのピークを得た。

30

ピーク1: (S)-1-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(105b)。LCMS(方法13): $t_R=2.10$ 分、 $[M+1]^+363.1$ 。SFC(方法39): $t_R=2.68$ 分、100.0%。 ^1H NMR:(400 MHz, メタノール-d₄) $\delta=9.35$ (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.96 (ddd, $J=8.4, 7.1, 1.1$ Hz, 1H), 7.86-7.78 (m, 1H), 7.29 (dd, $J=8.8, 2.6$ Hz, 1H), 7.19-7.10 (m, 2H), 5.49 (dd, $J=9.1, 4.3$ Hz, 1H), 4.49 (dd, $J=9.6, 9.1$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J=9.6, 4.3$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H)。

40

ピーク2: (R)-1-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(105a)。LCMS(方法13): $t_R=2.10$ 分、 $[M+1]^+363.1$ 。SFC(方法39): t_R

50

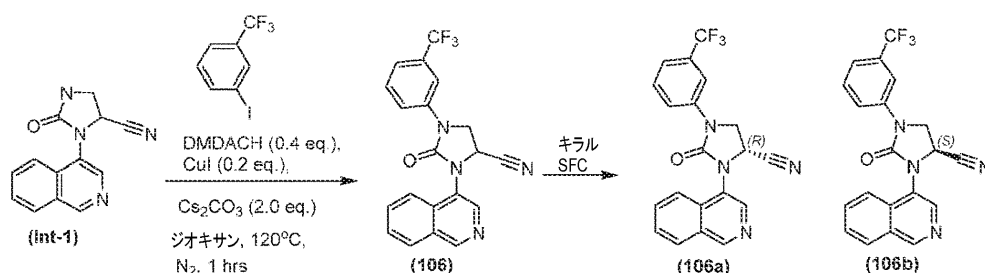
= 2.91分、99.8%。¹H NMR: (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ = 9.35 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.96 (ddd, *J* = 8.4, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.86–7.78 (m, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.19–7.10 (m, 2H), 5.49 (dd, *J* = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 4.49 (dd, *J* = 9.6, 9.1 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 9.6, 4.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H)。

【0782】

実施例106: 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(106)、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(106a)及び(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(106b)の合成

10

【化155】



20

ラセミ体 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(106)を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに1-ヨード-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンを用いて、実施例4と類似の方法で調製した。粗生成物を分取HPLCによって精製した(カラム: Phenomenex Luna C18 200mm×40mm、10μm; 液相: [A-H₂O (0.1% FA); B-ACN] B%: 40%~90%、20分)。ラセミ生成物を分取SFCによって分割して(カラム: DAICEL CHIRALPAK AD [250mm×30mm、10μm; 0.1% NH₃H₂O EtOH; B% 42%~42%、7分)、2つのピークを得た。

30

ピーク1: (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(106a)。LCMS (方法3): *t*_R = 2.67分、[*M*+1]⁺ 383.1。SFC (方法16): *t*_R = 3.57分、98.8%。¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ = 9.36 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.95–7.88 (m, 1H), 7.88–7.82 (m, 3H), 7.77–7.71 (m, 1H), 7.56 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 9.1, 4.6 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* = 9.6, 9.1 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 9.6, 4.6 Hz, 1H)。

40

ピーク2: (S)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(106b)。LCMS (方法3): *t*_R = 2.67分、[*M*+1]⁺ 383.1。SFC (方法16): *t*_R = 4.44分、99.9%。¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ = 9.36 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.95–7.88 (m, 1H), 7.88–7.82 (m, 3H), 7.77–7.71 (m, 1H), 7.56 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.8 Hz

50

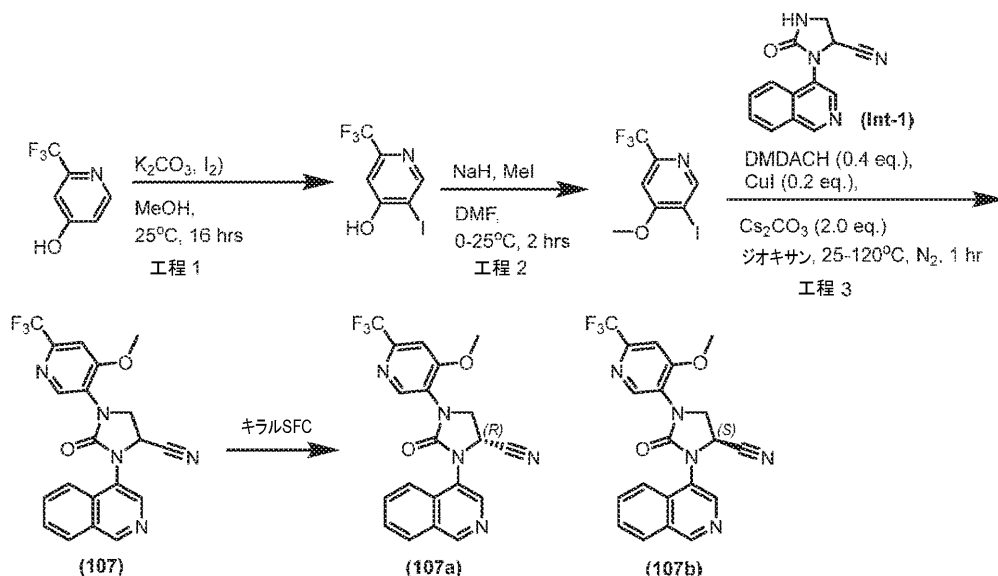
, 1 H), 5.14 (dd, J = 9.1, 4.6 Hz, 1 H), 4.57 (dd, J = 9.6, 9.1 Hz, 1 H), 4.44 (dd, J = 9.6, 4.6 Hz, 1 H).

【0783】

実施例107: 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(107)、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(107a)及び(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(107b)の合成

10

【化156】



20

工程1: MeOH (5 mL) 中の2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-オール (1.0 g、6.13 mmol、1.0 当量) 及び K₂CO₃ (930 mg、6.74 mmol、1.1 当量) の混合物に、0°C で I₂ (1.7 g、6.74 mmol、1.0 当量) を3回に分けて添加した。反応物を、25°C の N₂ 下で16時間攪拌した。反応混合物を Na₂SO₃ (20 mL) でクエンチした。反応混合物を酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL × 3) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をMPLCによって精製して(石油エーテル/酢酸エチル = 4/1 ~ 5/2)、5-ヨード-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-オールを得た。

30

【0784】

工程2: DMF (5 mL) 中の5-ヨード-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-オール (280 mg、0.96 mmol、1.0 当量) の混合物に、0°C で NaH (46 mg、1.91 mmol、2.0 当量) を添加した。混合物を0°C の N₂ 下で0.5時間攪拌した。MeI (272 mg、1.91 mmol、2.0 当量) を0°C で滴下した。続いて、混合物を25°C の N₂ 下で16時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (20 mL) でクエンチし、酢酸エチルで抽出した (20 mL × 2)。合わせた有機層をブライン (30 mL × 5) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これをMPLCによって精製して(石油エーテル/酢酸エチル = 5/1 ~ 3/1)、5-ヨード-4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリジンを得た。

40

【0785】

工程3: 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(10

50

7) を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに5-ヨード-4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリジンを用いて、実施例4と類似の方法で調製した。粗生成物をMPLCによって精製した(溶出液:石油エーテル/酢酸エチル=10/1~5/1、40mL/分)。ラセミ生成物をSFCによって分割して(カラム:DAICEL CHIRALCEL OJ (250mm×30mm、10μm);液相:[0.1% NH₃H₂O EtOH] B%:45%~45%、6分)、2つのピークを得た。

ピーク1:(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(107b)。LCMS(方法37): $t_R=2.73$ 分、 $[M+1]^+414.1$ 。

SFC(方法44): $t_R=0.86$ 分、100.0%。¹H NMR:(400MHz, DMSO-d₆) $\delta=9.42$ (s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.28(d, J=8.1Hz, 1H), 8.13-8.04(m, 1H), 7.94(t, J=7.7Hz, 1H), 7.84-7.76(m, 1H), 7.70(s, 1H), 5.71(dd, J=9.1, 4.4Hz, 1H), 4.55-4.45(m, 1H), 4.32(dd, J=9.7, 4.3Hz, 1H), 4.11(s, 3H)。

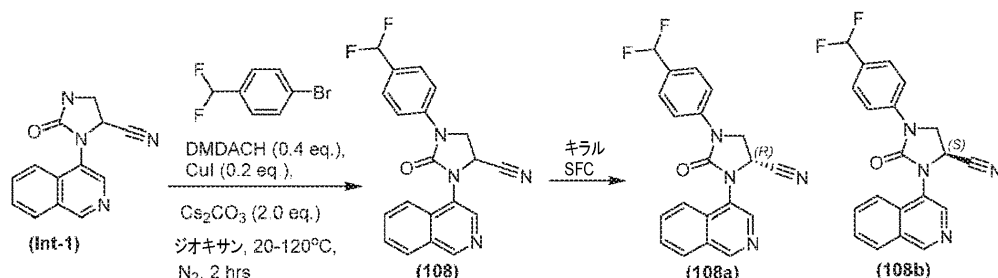
ピーク2:(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(107a)。LCMS(方法37): $t_R=2.73$ 分、 $[M+1]^+414.1$ 。

SFC(方法44): $t_R=0.93$ 分、99.6%。¹H NMR:(400MHz, DMSO-d₆) $\delta=9.42$ (s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.28(d, J=8.1Hz, 1H), 8.13-8.04(m, 1H), 7.94(t, J=7.7Hz, 1H), 7.84-7.76(m, 1H), 7.70(s, 1H), 5.71(dd, J=9.1, 4.4Hz, 1H), 4.55-4.45(m, 1H), 4.32(dd, J=9.7, 4.3Hz, 1H), 4.11(s, 3H)。

【0786】

実施例108:1-(4-(ジフルオロメチル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(108)、(R)-1-(4-(ジフルオロメチル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(108a)及び(S)-1-(4-(ジフルオロメチル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(108b)の合成

【化157】



ラセミ体1-(4-(ジフルオロメチル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(108)を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに1-ブロモ-4-(ジフルオロメチル)ベンゼンを用いて、実施例4と類似の方法で調製した。粗生成物をカラム(石油エーテル/EtOAc=100%~0%)によって精製した。ラセミ生成物をSFCによって分割して(カラム:DAICEL CHIRALPAK IG (250mm×30mm、10μm);移動相:A CO₂, B EtOH (0.1% NH₃H₂O);勾配:B%=46%、10分)、2つのピークを得た。

ピーク1：(R)-1-(4-(ジフルオロメチル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(108a)。LCMS(方法31)： $t_R=2.76$ 分、 $[M+1]^+=365.1$ ；SFC(方法15)： $t_R=1.68$ 分、100.0%； ^1H NMR：(400MHz，クロロホルム-d) $\delta=9.36$ (s, 1H)，8.70(s, 1H)，8.13(d, $J=8.3$ Hz, 1H)，7.92(br d, $J=8.4$ Hz, 1H)，7.86-7.80(m, 1H)，7.77-7.68(m, 3H)，7.58(d, $J=8.8$ Hz, 2H)，6.67(t, $J=56.6$, 1H)，5.13(dd, $J=9.1, 4.6$ Hz, 1H)，4.56(dd, $J=9.7, 9.1$ Hz, 1H)，4.43(dd, $J=9.7, 4.6$ Hz, 1H)。

10

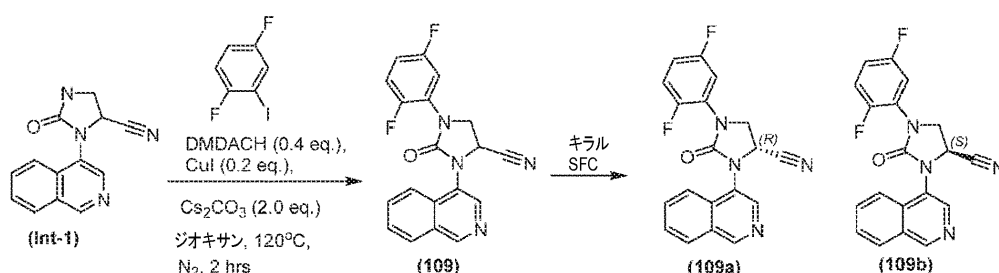
ピーク2：(S)-1-(4-(ジフルオロメチル)フェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(108b)。LCMS(方法31)： $t_R=2.76$ 分、 $[M+1]^+=365.1$ 。SFC(方法15)： $t_R=2.07$ 分、99.9%； ^1H NMR：(400MHz，クロロホルム-d) $\delta=9.36$ (s, 1H)，8.70(s, 1H)，8.13(d, $J=8.3$ Hz, 1H)，7.92(br d, $J=8.4$ Hz, 1H)，7.86-7.80(m, 1H)，7.77-7.68(m, 3H)，7.58(d, $J=8.8$ Hz, 2H)，6.67(t, $J=56.6$, 1H)，5.13(dd, $J=9.1, 4.6$ Hz, 1H)，4.56(dd, $J=9.7, 9.1$ Hz, 1H)，4.43(dd, $J=9.7, 4.6$ Hz, 1H)。

20

【0787】

実施例109：1-(2,5-ジフルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(109)、(R)-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(109a)及び(S)-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(109b)の合成

【化158】



30

ラセミ体1-(2,5-ジフルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(116)を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに1,4-ジフルオロ-2-ヨードベンゼンを用いて、実施例4と類似の方法で調製した。粗生成物をカラムによって精製した(SiO₂、石油エーテル/EtOAc=100%~45%)。ラセミ生成物をSFCによって分割して(カラム：DAICEL CHIRALCEL OJ(250mm×30mm、10μm)；液相：0.1% NH₃H₂O IPA B%：18%~18%、15分)、2つのピークを得た。

40

ピーク1：(R)-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(109a)。LCMS(方法4)： $t_R=2.75$ 分、 $[M+1]^+=351.1$ 。SFC(方法2)： $t_R=1.10$ 分、100.0%。 ^1H NMR：(400MHz，クロロホルム-d) $\delta=9.35$ (s

50

, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.12 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.95–7.89 (m, 1 H), 7.88–7.81 (m, 1 H), 7.77–7.69 (m, 1 H), 7.48 (ddd, J=9.2, 6.2, 3.1 Hz, 1 H), 7.18 (ddd, J=10.7, 9.3, 4.9 Hz, 1 H), 7.02–6.95 (m, 1 H), 5.09 (dd, J=8.9, 4.5 Hz, 1 H), 4.59 (dd, J=9.8, 8.9 Hz, 1 H), 4.42 (dd, J=9.8, 4.5, Hz, 1 H).

ピーク2: (S)-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (109b)。LCMS (LCMS法4): t_R = 2.75分、 $[M+1]^+$ 351.1。SFC (方法2): t_R = 1.18分、99.5%。 ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 9.35 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.12 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.95–7.89 (m, 1 H), 7.88–7.81 (m, 1 H), 7.77–7.69 (m, 1 H), 7.48 (ddd, J=9.2, 6.2, 3.1 Hz, 1 H), 7.18 (ddd, J=10.7, 9.3, 4.9 Hz, 1 H), 7.02–6.95 (m, 1 H), 5.09 (dd, J=8.9, 4.5 Hz, 1 H), 4.59 (dd, J=9.8, 8.9 Hz, 1 H), 4.42 (dd, J=9.8, 4.5, Hz, 1 H).

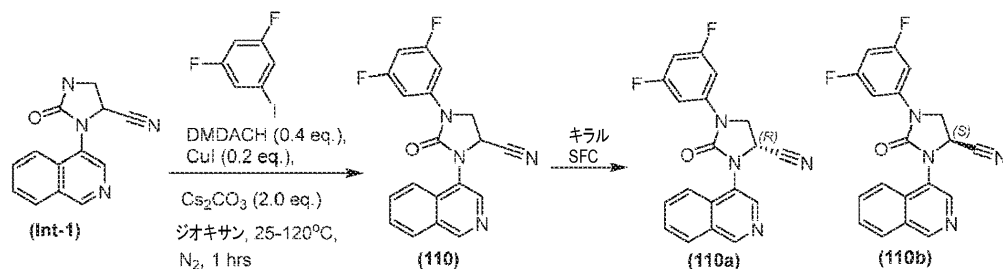
10

【0788】

実施例110: 1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (110)、(R)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (110a) 及び (S)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (110b) の合成

20

【化159】



30

ラセミ体 1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (110) を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに 1,3-ジフルオロ-5-ヨードベンゼンを用いて、実施例4と類似の方法で調製した。粗生成物を分取 HPLC によって精製した (カラム: Phenomenex Luna C18 75 mm × 30 mm、3 μ m; 液相: [A-FA/H₂O = 0.1% v/v; B-ACN] B%: 35%~65%、8分)。LCMS (方法31): t_R = 2.83分、 $[M+1]^+$ 351.1。 ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.44 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.29 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.90 (t, J=7.7 Hz, 1 H), 7.83–7.78 (m, 1 H), 7.42 (dd, J=9.9, 1.9 Hz, 2 H), 7.03–6.96 (m, 1 H), 5.71 (dd, J=9.3, 4.9 Hz, 1 H), 4.59–4.53 (m, 1 H), 4.51–4.46 (m, 1 H).

40

【0789】

ラセミ生成物を分取 SFC によって分割して (カラム: REGIS (S, S) WHEEL K-O1 (250 mm × 25 mm、10 μ m); 移動相: 0.1% NH₃ · H₂O IP

50

A ; B % 35 % ~ 35 %、20分])、2つのピークを得た。

ピーク1 : (R) - 1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (110a)。LCMS (方法31) : $t_R = 2.83$ 分、 $[M+1]^+ 351.1$ 。SFC (方法1) : $t_R = 1.28$ 分、100.0%。 ^1H NMR : (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9.44$ (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.90 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.42 (dd, $J = 9.9, 1.9$ Hz, 2H), 7.03-6.96 (m, 1H), 5.71 (dd, $J = 9.3, 4.9$ Hz, 1H), 4.59-4.53 (m, 1H), 4.51-4.46 (m, 1H)。

10

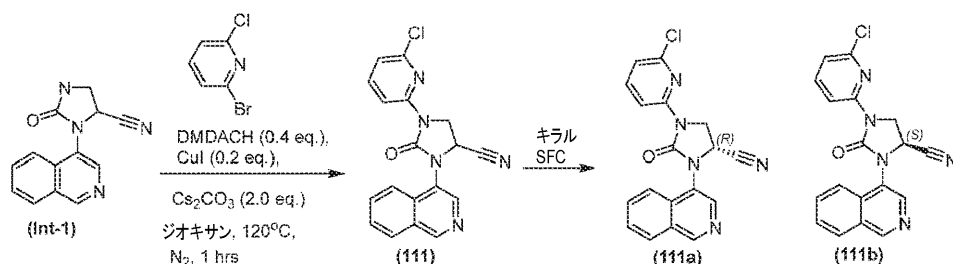
ピーク2 : (S) - 1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (110b)。LCMS (方法31) : $t_R = 2.82$ 分、 $[M+1]^+ 351.1$ 。SFC (方法1) : $t_R = 1.39$ 分、99.6%。 ^1H NMR : (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9.44$ (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.90 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.42 (dd, $J = 9.9, 1.9$ Hz, 2H), 7.03-6.96 (m, 1H), 5.71 (dd, $J = 9.3, 4.9$ Hz, 1H), 4.59-4.53 (m, 1H), 4.51-4.46 (m, 1H)。

20

[0790]

実施例111 : 1 - (6-クロロピリジン-2-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (111)、(R) - 1 - (6-クロロピリジン-2-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (111a) 及び (S) - 1 - (6-クロロピリジン-2-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (111b) の合成

[化160]



30

ラセミ体 1 - (6-クロロピリジン-2-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (111) を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに 2-ブロモ-6-クロロピリジンを用いて、実施例4と類似の方法で調製した。粗生成物を分取HPLCによって精製した (カラム : Phenomenex C18 75 mm $\times$ 30 mm、3 μ m ; 液相 : [A-H₂O (0.1% FA) ; B-ACN] B% : 30% ~ 60%、8分])。ラセミ生成物をSFCによって分割して (カラム : DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm $\times$ 30 mm、10 μ m) ; 液相 : 0.1% NH₃ H₂O IPA B% : 30% ~ 30%、15分])、2つのピークを得た。

40

ピーク1 : (R) - 1 - (6-クロロピリジン-2-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (111a)。LCMS (方法4) : $t_R = 2.61$ 分、 $[M+1]^+ 350.1$ 。SFC (方法1) : $t_R = 1.41$ 分、99.9%。 ^1H NMR : (400 MHz, クロロホルム- d) $\delta = 9.37$ (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.41 (

50

d, $J=1.9\text{ Hz}$, 1H), 8.31 (t, $J=2.1\text{ Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.95–7.81 (m, 2H), 7.78–7.71 (m, 1H), 5.16 (dd, $J=9.2, 4.4\text{ Hz}$, 1H), 4.56 (dd, $J=9.7, 9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.43 (dd, $J=9.7, 4.4\text{ Hz}$, 1H).

ピーク2: (S)-1-(6-クロロピリジン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (111b)。LCMS (方法4): $t_R=2.61$ 分、 $[M+1]^+ 350.1$ 。SFC (方法1): $t_R=1.52$ 分、97.7%。 $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta=9.37$ (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.56 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 8.41 (d, $J=1.9\text{ Hz}$, 1H), 8.31 (t, $J=2.1\text{ Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.95–7.81 (m, 2H), 7.78–7.71 (m, 1H), 5.16 (dd, $J=9.2, 4.4\text{ Hz}$, 1H), 4.56 (dd, $J=9.7, 9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.43 (dd, $J=9.7, 4.4\text{ Hz}$, 1H).

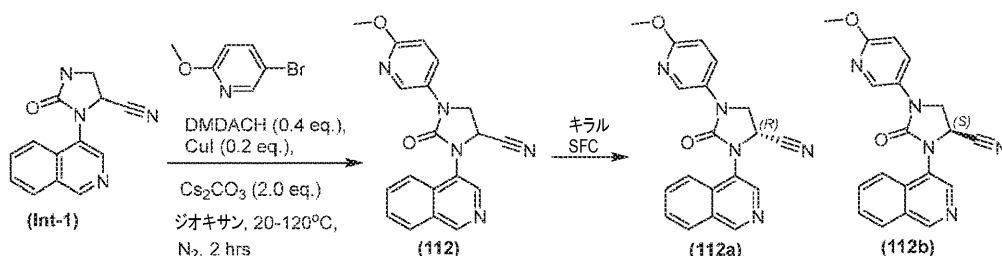
10

[0791]

実施例112: 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (112)、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (112a) 及び (S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (112b) の合成

20

[化161]



30

ラセミ体 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (112) を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに 5-ブロモ-2-メトキシピリジンを用いて、実施例4と類似の方法で調製した。粗生成物を分取 HPLC によって精製した (カラム: Phenomenex C18 80 mm×40 mm、3 μm ; 移動相: [水 (NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 15%~35%, 8分)。ラセミ生成物を SFC によって分割して (カラム: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm×30 mm、10 μm); 移動相: A は CO_2 、B は IPA (0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$); 勾配: B% = 40% 定組成溶離モード; 流量: 70 g/分; 波長: 220 nm; カラム温度: 35°C; システム背圧: 120 バール)、2つのピークを得た。

40

ピーク1: (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (112a)。LCMS (方法31): $t_R=2.43$ 分、 $[M+1]^+ 346.1$ 。SFC (方法2): $t_R=1.34$ 分、100.0%。 $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta=9.35$ (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.17 (d, $J=2.6\text{ Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 8.10 (dd, $J=9.1, 2.8\text{ Hz}$, 1H), 7.97–7.91 (m, 1H), 7.85 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 1H), 7.77–7.71 (m, 1H), 6.84 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 5.19–5.10 (m, 1H), 4.52 (br t, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 4.37 (dd, $J=9.3, 3.8\text{ Hz}$, 1H), 3.96 (s, 3H).

50

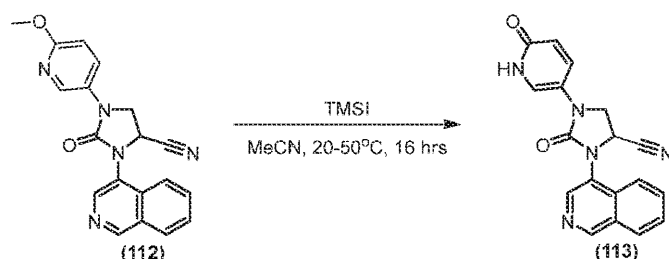
ピーク 2 : (S) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (112b)。LCMS (方法 31) : $t_R = 2.42$ 分、 $[M+1]^+ 346.2$ 。SFC (方法 2) : $t_R = 1.44$ 分、99.5%。 ^1H NMR : (400 MHz, クロロホルム - d) $\delta = 9.35$ (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 9.1, 2.8$ Hz, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.19 - 5.10 (m, 1H), 4.52 (br t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J = 9.3, 3.8$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H)。

10

【0792】

実施例 113 : 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (113) の合成

【化 162】



20

MeCN (5 mL) 中の 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (112) (370 mg) の溶液に、20°C で TMSI (642 mg、3.21 mmol、3.0 当量) を添加した。混合物を 50°C で 16 時間攪拌した。反応混合物を 10% 飽和 Na_2SO_3 水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した (5 mL $\times$ 3)。合わせた有機層を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (5 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これを分取 HPLC によって精製し (カラム : Phenomenex C18 75 mm $\times$ 30 mm、3 μ m ; 移動相 : [水 (NH_4HCO_3) - ACN] ; B% : 5% ~ 40%、8 分)、ラセミ体 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (113) を得た。LCMS (方法 31) : $t_R = 1.90$ 分、 $[M+1]^+ 332.1$ 。 ^1H NMR : (400 MHz, DMSO - d₆) $\delta = 11.88 - 11.30$ (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.90 (td, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 2H), 7.62 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.63 (dd, $J = 9.1, 4.6$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 9.4, 9.1$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J = 9.4, 4.7$ Hz, 1H)。

30

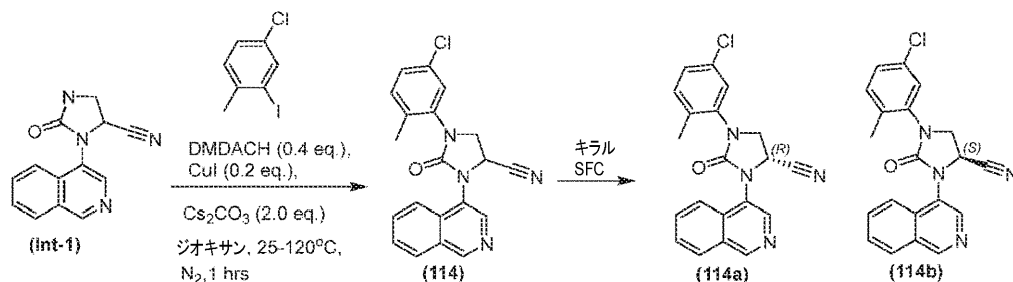
40

【0793】

実施例 114 : 1 - (5 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (114) (R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (114a) 及び (S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (114b) の合成

50

【化 1 6 3】



10

ラセミ体 1 - (5-クロロ-2-メチルフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (114) を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに 4-クロロ-2-ヨード-1-メチルベンゼンを用いて、実施例 4 と類似の方法で調製した。粗生成物を分取 HPLC によって精製して (カラム: Phenomenex Luna C18 200mm×40mm、10 μm; 液相: [A-H₂O (0.1% FA); B-ACN] B%: 20%~60%、20分)、ラセミ生成物を得た。ラセミ生成物を SFC によって分割して (カラム: Phenomenex Luna C18 200mm×40mm、10 μm; 移動相: 水 (FA) - ACN; B% 20%~60%、8分)、2つのピークを得た。

ピーク 1: (S) - 1 - (5-クロロ-2-メチルフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (114b)。LCMS (方法 3): t_R = 2.52 分、[M+1]⁺ 347.3。SFC (方法 42): t_R = 1.08 分、100.0%。¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 9.34 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.94 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 5.08 (dd, J = 8.6, 3.8 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 9.6, 8.6 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 9.6, 3.8 Hz, 1H), 2.4 (s, 3H)。

20

ピーク 2: (R) - 1 - (5-クロロ-2-メチルフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (114a)。LCMS (方法 3): t_R = 2.52 分、[M+1]⁺ 347.3。SFC (方法 42): t_R = 1.16 分、99.4%。¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 9.34 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.94 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 5.08 (dd, J = 8.6, 3.8 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 9.6, 8.6 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 9.6, 3.8 Hz, 1H), 2.4 (s, 3H)。

30

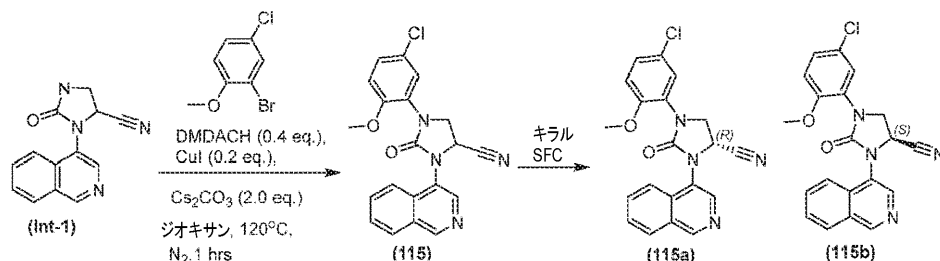
【0794】

実施例 115: 1 - (5-クロロ-2-メトキシフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (115)、(R) - 1 - (5-クロロ-2-メトキシフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (115a) 及び (S) - 1 - (5-クロロ-2-メトキシフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (115b) の合成

40

50

【化 1 6 4】



10

ラセミ体 1 - (5-クロロ-2-メトキシフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (115) を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに 2-ブロモ-4-クロロ-1-メトキシベンゼンを用いて、実施例 4 と類似の方法で調製した。粗生成物を分取 HPLC によって精製した (カラム: Phenomenex Luna C18 75 mm × 30 mm、3 μm; 液相: [A-HCOOH/H₂O = 0.1% v/v; B-ACN] B%: 35% ~ 65%、8 分)。ラセミ生成物を分取 SFC によって分割して (カラム: REGIS (S, S) WHELK-O1 (250 mm × 25 mm、10 μm); 移動相: 0.1% NH₃ · H₂O EtOH; B% 45% ~ 45%、16 分)、2 つのピークを得た。

20

ピーク 1: (S) - 1 - (5-クロロ-2-メトキシフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (115b)。LCMS (方法 13): t_R = 2.23 分、[M+1]⁺ 379.1。SFC (方法 39): t_R = 2.99 分、100.0%。¹H NMR: (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 9.35 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.50 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.49 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 9.6, 9.1 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 9.6, 4.3 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H)。

30

ピーク 2: (R) - 1 - (5-クロロ-2-メトキシフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (115a)。LCMS (方法 13): t_R = 2.20 分、[M+1]⁺ 379.1。SFC (方法 39): t_R = 3.47 分、99.9%。¹H NMR: (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 9.35 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.50 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.49 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 9.6, 9.1 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 9.6, 4.3 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H)。

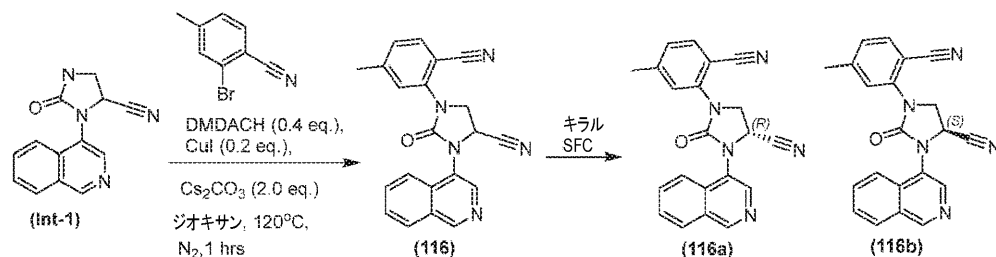
40

【0795】

実施例 116: 1 - (2-シアノ-5-メチルフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (116)、(R) - 1 - (2-シアノ-5-メチルフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (116a) 及び (S) - 1 - (2-シアノ-5-メチルフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (116b) の合成

50

【化 1 6 5】



10

ラセミ体 1 - (2-シアノ-5-メチルフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (116) を、4-トリフルオロメチル-ヨードベンゼンの代わりに 2-ブロモ-4-メチルベンゾニトリルを用いて、実施例 4 と類似の方法で調製した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル = 100 / 1 ~ 0 / 1)。LCMS (方法 1) : t_R = 2.55 分、[M+1]⁺ 354.2。¹H NMR : (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.43 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.95-7.85 (m, 1H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 8.7, 3.7 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 9.4, 8.7 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 9.4, 3.7 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H)。

20

【0796】

ラセミ生成物を分取 SFC によって分割して (カラム : REGIS (S, S) WHEEL K-O1 (250 mm × 25 mm, 10 μm) ; 移動相 : 0.1% NH₃ · H₂O EtOH ; B% 35% ~ 35%、20 分) 、2つのピークを得た。

ピーク 1 : (R) - 1 - (2-シアノ-5-メチルフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (116a)。LCMS (方法 31) : t_R = 2.55 分、[M+1]⁺ 354.2。SFC (方法 15) : t_R = 1.54 分、99.5%。¹H NMR : (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.43 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.95-7.85 (m, 1H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 8.7, 3.7 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 9.4, 8.7 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 9.4, 3.7 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H)。

30

ピーク 2 : (S) - 1 - (2-シアノ-5-メチルフェニル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (116b)。LCMS (方法 31) : t_R = 2.56 分、[M+1]⁺ 354.2。SFC (方法 15) : t_R = 1.65 分、99.26%。¹H NMR : (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.43 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.95-7.85 (m, 1H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 8.7, 3.7 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 9.4, 8.7 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 9.4, 3.7 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H)。

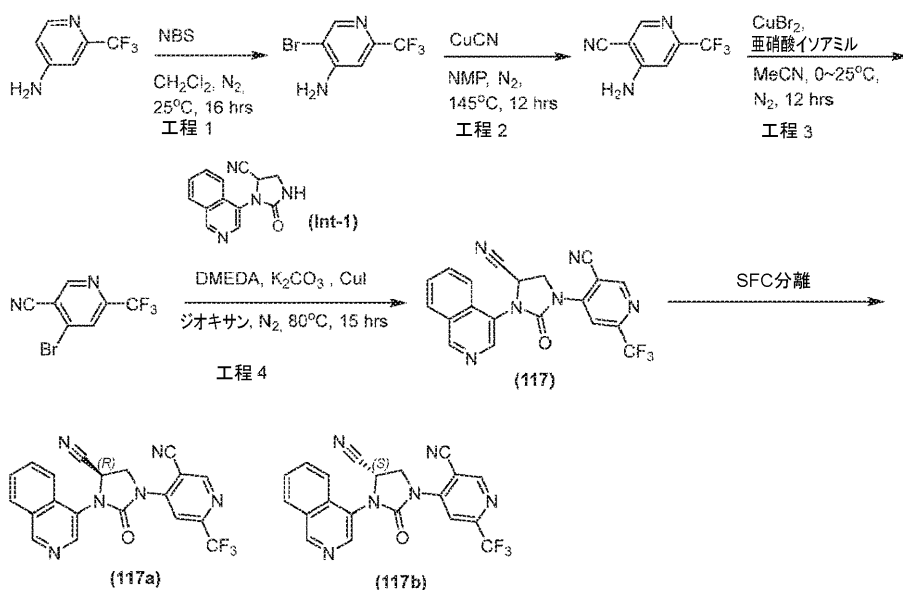
40

【0797】

実施例 117 : 4 - (4-シアノ-3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-1-イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチノニトリル (117)、(R) - 4 - (4-シアノ-3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-

50

1-イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチノニトリル (117a) 及び (S) - 4 - (4-シアノ-3-(イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-1-イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチノニトリル (117b) の合成
【化166】



10

20

工程 1: CH₂Cl₂ (25 mL) 中の 2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-アミン (3.0 g、18.50 mmol、1.0 当量) の混合物に 25°C の N₂ 下で NBS (3.3 g、18.50 mmol、1.0 当量) を少しずつ添加した。混合物を、25°C の N₂ 下で 16 時間撹拌した。続いて反応混合物を水中 (50 mL) でクエンチし、CH₂Cl₂ (25 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して (25 g の SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、溶出液: 10~20% 酢酸エチル/石油エーテル 勾配: 100 mL/分)、5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-アミンを得た。

30

【0798】

工程 2: NMP (50 mL) 中の 5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-アミン (3.3 g、13.69 mmol、1.0 当量) の溶液に、145°C で CuCN (1.8 g、20.54 mmol、1.5 当量) を添加した。反応物を 145°C の N₂ 下で 12 時間撹拌した。混合物を 25°C で LS-2000 チオ尿素樹脂 (10.0 g) と共に 2 時間撹拌し、Cu 触媒を除去した。続いて反応混合物を H₂O (150 mL) でクエンチし、酢酸エチルで抽出した (50 mL × 3)。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して (25 g の SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、溶出液: 20~30% 酢酸エチル/石油エーテル 勾配: 100 mL/分)、4-アミノ-6-(トリフルオロメチル)ニコチノニトリルを得た。

40

【0799】

工程 3: MeCN (5 mL) 中の 4-アミノ-6-(トリフルオロメチル)ニコチノニトリル (187 mg、1.00 mmol、1.0 当量) 及び CuBr₂ (447 mg、2.00 mmol、2.0 当量) の混合物に 0°C の N₂ 下で亜硝酸イソアミル (293 mg、2.50 mmol、2.5 当量) を滴下した。反応物を 0°C の N₂ 下で 5 時間撹拌した。続いて混合物を 25°C で 7 時間撹拌した。混合物を 25°C で LS-2000 チオ尿素樹脂 (3.0 g) と共に 2 時間撹拌し、Cu 触媒を除去した。続いて反応混合物を H₂O (

50

15 mL) でクエンチし、酢酸エチルで抽出した (5 mL × 3)。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して (4 g の SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、溶出液: 10 ~ 20% 酢酸エチル/石油エーテル 勾配: 50 mL/分)、4-ブromo-6-(トリフルオロメチル) ニコチノニトリルを得た。

【0800】

工程 4: ジオキサン (3 mL) 中の 4-ブromo-6-(トリフルオロメチル) ニコチノニトリル (190 mg、0.76 mmol、1.2 当量)、3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (Int-1) (150 mg、0.63 mmol、1.0 当量)、DMEDA (5 mg、0.06 mmol、0.1 当量)、CuI (11 mg、0.06 mmol、0.1 当量) 及び K₂CO₃ (348 mg、2.52 mmol、4.0 当量) の混合物を、80 °C の N₂ 下で 15 時間攪拌した。反応物を H₂O (20 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して (10 g の SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、溶出液: 50 ~ 100% 酢酸エチル/石油エーテル 勾配: 50 mL/分)、ラセミ体 4-(4-シアノ-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル) ニコチノニトリル (117) を得た。LCMS (方法 22): t_R = 1.827 分、[M+1]⁺ 409.1。

【0801】

ラセミ体 4-(4-シアノ-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル) ニコチノニトリル (117) をキラル SFC によって分離して (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm × 30 mm、10 μm); 移動相: [EtOH 中 0.1% NH₃H₂O] B%: 40% ~ 40%、12 分)、2 つのピークを得た。

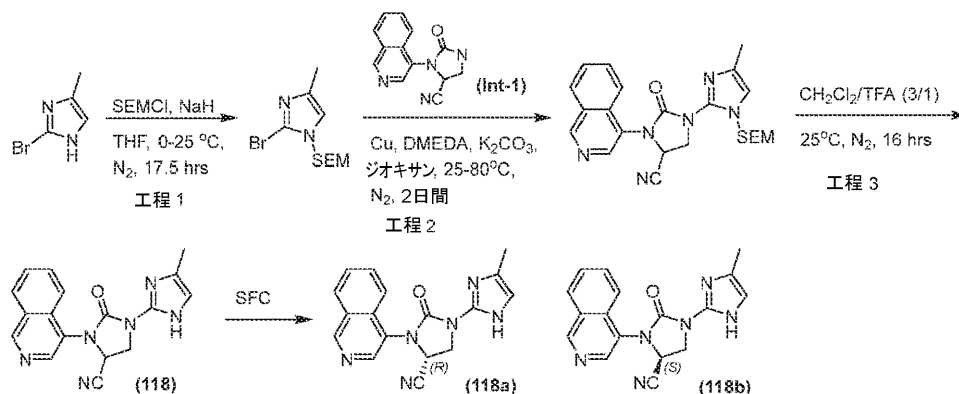
ピーク 1: (R)-4-(4-シアノ-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル) ニコチノニトリル (117a)。LCMS (方法 17): t_R = 2.735 分、[M+1]⁺ 409.1。SFC (方法 3): t_R = 3.461 分、98.07%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 9.41 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.94-7.84 (m, 2H), 7.81-7.76 (m, 1H), 5.21-5.15 (m, 1H), 5.13-5.06 (m, 1H), 4.80 (dd, J = 3.5, 9.9 Hz, 1H)。

ピーク 2: (S)-4-(4-シアノ-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル) ニコチノニトリル (117b)。LCMS (方法 17): t_R = 2.734 分、[M+1]⁺ 409.1。SFC (方法 3): t_R = 4.177 分、98.42%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 9.41 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.94-7.85 (m, 2H), 7.81-7.75 (m, 1H), 5.21-5.15 (m, 1H), 5.13-5.06 (m, 1H), 4.80 (dd, J = 3.7, 9.9 Hz, 1H)。

【0802】

実施例 118: 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (118)、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (118a) 及び (S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (118b) の合成

【化 1 6 7】



10

工程 1 : THF (30 mL) 中の NaH (1.1 g、27.33 mmol、1.1 当量) の混合物に 0 °C の N₂ 下で THF (10 mL) 中の 2-ブロモ-4-メチル-1H-イミダゾール (4.0 g、24.84 mmol、1.0 当量) の溶液を添加した。混合物を、25 °C の N₂ 下で 1.5 時間攪拌した。THF (10 mL) 中の SEMCi (5.4 g、32.30 mmol、1.3 当量) の溶液を、0 °C で反応混合物に添加した。次に、混合物を、25 °C の N₂ 下で 16 時間攪拌した。反応物を H₂O (200 mL) でクエンチし、EtOAc (80 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を MPLC (溶出液：酢酸エチル／石油エーテル = 1 / 4 ~ 3 / 7、40 mL / 分) によって精製して、2-ブロモ-4-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾールを得た。¹H NMR : (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 6.84-6.69 (m, 1H), 5.25-5.23 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.58-3.49 (m, 2H), 2.30-2.24 (m, 1H), 2.23-2.17 (m, 2H), 0.95-0.89 (m, 2H), 0.03-0.01 (m, 9H)。

20

【0803】

工程 2 : ジオキサン (8 mL) 中の 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (Int-1) (500 mg、2.10 mmol、1.0 当量) の混合物に、25 °C で、2-ブロモ-4-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール (1.9 g、6.30 mmol、3.0 当量)、K₂CO₃ (1.2 g、8.40 mmol、4.0 当量)、4 Å MS (300 mg)、DMEDA (50 mg、触媒、0.3 当量) 及び CuI (40 mg、触媒、0.1 当量) を添加した。次に、溶液を、80 °C の N₂ 下で 2 日間攪拌した。反応物を H₂O (50 mL) でクエンチし、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を MPLC (溶出液：酢酸エチル／石油エーテル = 1 / 1 ~ 7 / 3、50 mL / 分) によって精製して、3-(イソキノリン-4-イル)-1-((4-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリルを得た。LCMS (方法 12) : t_R = 0.724 分、[M+1]⁺ 449.2。

30

40

【0804】

工程 3 : CH₂Cl₂ / TFA = 3 / 1 (10 mL) 中の 3-(イソキノリン-4-イル)-1-((4-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (650 mg、粗製、1.0 当量) の混合物を、25 °C の N₂ 下で 16 時間攪拌した。反応物を濃縮して残渣を得た。残渣を分取 HPLC によって精製して (カラム : Waters Xbridge BEH C18 250 mm × 50 mm、10 μm ; 液相 : [A-H₂O (

50

10 mMの NH_4HCO_3) ; B-ACN] B% : 15%~40%、20分])、ラセミ体3-(イソキノリン-4-イル)-1-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(118)を得た。LCMS(方法37) : $t_R=2.270$ 分、 $[M+1]^+319.1$ 。 ^1H NMR : (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta=11.45$ (br s, 0.5H), 11.20 (br s, 0.5H), 9.43 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.28 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.93-7.87 (m, 1H), 7.83-7.78 (m, 1H), 6.58 (s, 0.5H), 6.40 (s, 0.5H), 5.66 (dd, $J=4.5$, 9.4 Hz, 1H), 4.60-4.53 (m, 1H), 4.39-4.30 (m, 1H), 2.13 (s, 1H), 2.08 (s, 2H)

10

【0805】

ラセミ体をSFCにより分離して(カラム: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm×30mm、10 μ m) ; 液相: [0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH] B% : 55%~55%、25分)、2つのピークを得た。

ピーク1 : (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(118a)。LCMS(方法2) : $t_R=2.266$ 分、 $[M+1]^+319.1$ 。SFC(方法4) : $t_R=0.711$ 分、100%。 ^1H NMR : (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta=11.45$ (br s, 0.36H), 11.20 (br s, 0.53H), 9.43 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.28 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.90 (dt, $J=1.1$, 7.7 Hz, 1H), 7.79 (dt, $J=1.1$, 7.7 Hz, 1H), 6.58 (s, 0.54H), 6.40 (s, 0.36H), 5.66 (dd, $J=4.5$, 9.4 Hz, 1H), 4.57 (dt, $J=4.2$, 9.8 Hz, 1H), 4.39-4.29 (m, 1H), 2.13 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 2.08 (d, $J=0.8$ Hz, 2H)。

20

ピーク2 : (S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(118b)。LCMS(方法2) : $t_R=2.267$ 分、 $[M+1]^+319.1$ 。SFC(方法4) : $t_R=1.846$ 分、99.93%。 ^1H NMR : (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta=11.45$ (br s, 0.36H), 11.20 (br s, 0.55H), 9.43 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.28 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.93-7.86 (m, 1H), 7.84-7.77 (m, 1H), 6.58 (s, 0.55H), 6.40 (s, 0.37H), 5.66 (dd, $J=4.5$, 9.4 Hz, 1H), 4.57 (dt, $J=4.2$, 9.8 Hz, 1H), 4.40-4.29 (m, 1H), 2.13 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 2.08 (d, $J=0.8$ Hz, 2H)。

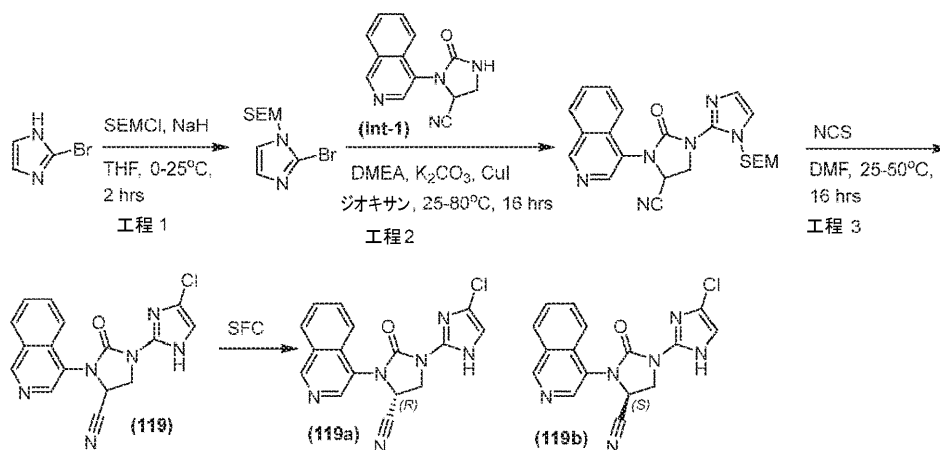
30

【0806】

実施例126 : 1-(4-クロロ-1H-イミダゾール-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(119)、(R)-1-(4-クロロ-1H-イミダゾール-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(119a)及び(R)-1-(4-クロロ-1H-イミダゾール-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(119b)の合成

40

【化 1 6 8】



工程 1：THF（3 mL）中の NaH（150 mg、3.77 mmol、1.1 当量）の混合物に 0℃の N₂ 下で THF（10 mL）中の 2-ブロモ-1H-イミダゾール（500 mg、3.43 mmol、1.0 当量）の溶液を添加した。溶液を 25℃で 30 分間攪拌し、25℃で SEMCl（743 mg、4.45 mmol、1.3 当量）を添加した。混合物を 25℃で 1.5 時間攪拌した。反応物を NH₄Cl 水溶液（15 mL）でクエンチし、EtOAc（30 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30 mL×3）で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを MPLC（石油エーテル／EtOAc＝100%～0%）によって精製して、2-ブロモ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-イミダゾールを得た。

【0807】

工程 2：25℃のジオキサン（1 mL）中の 3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（Int-1）（100 mg、0.42 mmol、1.0 当量）、2-ブロモ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-イミダゾール（320 mg、1.26 mmol、3.0 当量）、N,N'-ジメチルエチレンジアミン（4 mg、0.04 mmol、0.1 当量）、CuI（8 mg、0.04 mmol、0.1 当量）及び K₂CO₃（232 mg、1.68 mmol、4.0 当量）の溶液を、80℃の N₂ 下で 16 時間攪拌した。混合物を 25℃で LS-2000 チオ尿素樹脂（1.0 g）と共に 2 時間攪拌し、Cu 触媒を除去した。続いて混合物を濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムによって精製して（SiO₂、石油エーテル／EtOAc＝100%～30%）、3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-イミダゾール-2-イル）イミダゾリジン-4-カルボニトリルを得た。LCMS（方法 28）：t_R＝0.629 分、[M+1]⁺ 435.2。

【0808】

工程 3：DMF（2 mL）中の 3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-イミダゾール-2-イル）イミダゾリジン-4-カルボニトリル（177 mg、0.41 mmol、1.0 当量）の混合物に、NCS（65 mg、0.49 mmol、1.2 当量）を添加し、混合物を 50℃で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得、これを分取 HPLC によって精製して（カラム：Phenomenex Luna C18 75 mm×30 mm、3 μm；液相：水（HCOOH）-ACN B%：1%～35%、8 分）、ラセミ体 1-（4-クロロ-1H-イミダゾール-2-イル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（119）を得た。LCMS（方法 13）：t_R＝1.839 分、M+1（339.1）。¹H NMR：（400 MHz，ク

10

20

30

40

50

クロロホルム-d) $\delta = 10.16$ (br s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.90–7.83 (m, 2H), 7.79–7.73 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.14 (dd, $J = 5.6, 8.2$ Hz, 1H), 4.67–4.59 (m, 2H).

【0809】

ラセミ体をSFCにより分離して(カラム:DAICEL CHIRALPAK AD (250mm×30mm、10 μ m);液相:0.1%NH₃H₂O IPA B%:50%~50%、8分)、2つのピークを得た。

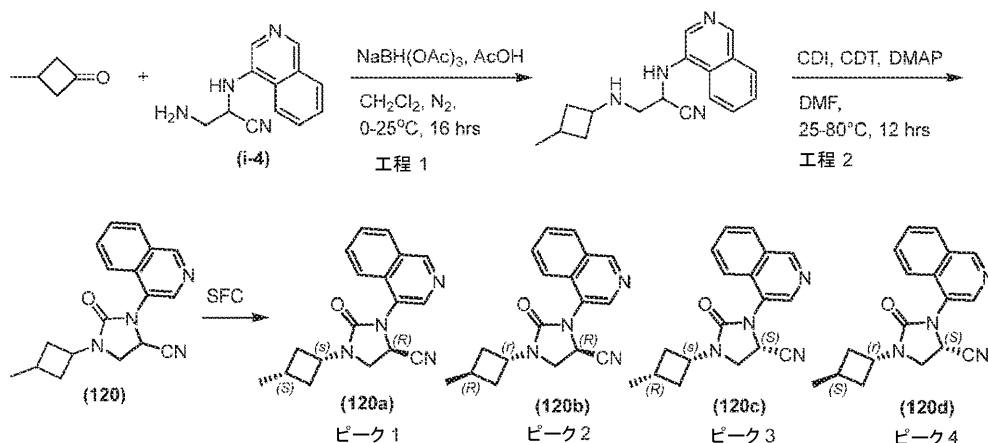
ピーク1:(R)-1-(4-クロロ-1H-イミダゾール-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(119a)。LCMS(方法13): $t_R = 1.836$ 分、 $[M+1]^+ 339.0$ 。SFC(方法1): $t_R = 1.346$ 分、100%。¹H NMR:(400MHz,クロロホルム-d) $\delta = 10.17$ (br s, 1H), 9.50–9.30 (m, 1H), 8.69 (br s, 1H), 8.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.90–7.82 (m, 2H), 7.76 (ddd, $J = 2.7, 5.4, 8.1$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.14 (dd, $J = 5.6, 8.1$ Hz, 1H), 4.67–4.60 (m, 2H)。

ピーク2:(S)-1-(4-クロロ-1H-イミダゾール-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(119b)。LCMS(方法13): $t_R = 1.835$ 分、 $[M+1]^+ 339.0$ 。SFC(方法1): $t_R = 1.589$ 分、99.73%。¹H NMR:(400MHz,クロロホルム-d) $\delta = 10.17$ (br s, 1H), 9.39 (br s, 1H), 8.68 (br s, 1H), 8.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.89–7.83 (m, 2H), 7.79–7.72 (m, 1H), 6.77 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 5.6, 8.3$ Hz, 1H), 4.67–4.62 (m, 2H)。

【0810】

実施例120:3-(イソキノリン-4-イル)-1-(3-メチルシクロブチル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(120)、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(1s,3S)-3-メチルシクロブチル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(120a)、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(1r,3R)-3-メチルシクロブチル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(120b)、(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(1s,3R)-3-メチルシクロブチル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(120c)及び(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(1r,3S)-3-メチルシクロブチル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(120d)の合成

【化169】



10

20

30

40

50

工程 1: CH_2Cl_2 (3 mL) 中の 3-メチルシクロブタン-1-オン (200 mg、2.38 mmol、1.0 当量) の溶液に 0℃ の N_2 下で 3-アミノ-2-(イソキノリン-4-イルアミノ)プロパンニトリル (i-4) (606 mg、2.85 mmol、1.0 当量)、 AcOH (10 mg、0.17 mmol、触媒) 及び $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1008 mg、4.76 mmol、2.0 当量) を順次添加した。反応物を、25℃ の N_2 下で 16 時間攪拌した。反応物を H_2O (5 mL) でクエンチし、 EtOAc (5 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (5 mL $\times$ 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して (4 g の *SepaFlash* (登録商標) *Silica Flash Column*、溶出液: 0~100% 酢酸エチル/石油エーテル 10 勾配: 80 mL/分)、2-(イソキノリン-4-イルアミノ)-3-((3-メチルシクロブチル)アミノ)プロパンニトリルを得た。LCMS (方法 34): $t_R = 0.735$ 分、 $[\text{M}+1]^+ 281.2$ 。

【0811】

工程 2: DMF (5 mL) 中の 2-(イソキノリン-4-イルアミノ)-3-((3-メチルシクロブチル)アミノ)プロパンニトリル (170 mg、0.61 mmol、1.0 当量) の溶液に 25℃ の N_2 下で CDI (198 mg、1.22 mmol、2.0 当量)、 CDT (200 mg、1.22 mmol、2.0 当量) 及び DMAP (7 mg、0.06 mmol、0.1 当量) を順次添加した。反応物を、80℃ の N_2 下で 12 時間攪拌した。反応物を濾過し、 H_2O (10 mL) でクエンチし、 EtOAc (10 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (5 mL $\times$ 3) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して (4 g の *SepaFlash* (登録商標) *Silica Flash Column*、溶出液: 0~100% 酢酸エチル/石油エーテル 60 mL/分)、3-(イソキノリン-4-イル)-1-(3-メチルシクロブチル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル (120) を得た。LCMS (方法 35): $t_R = 0.688$ 分、 $[\text{M}+1]^+ 307.1$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) , $\delta = 1.11$ (d, $J = 6.50$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 6.88$ Hz, 2H), 1.69–2.17 (m, 3H), 2.28–2.50 (m, 3H), 3.88–3.98 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.68–4.81 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 7.62–7.70 (m, 1H), 7.76 (t, $J = 7.44$ Hz, 1H), 7.81–7.88 (m, 1H), 8.05 (d, $J = 8.13$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.26 (s, 1H)。

【0812】

工程 3: 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(3-メチルシクロブチル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル (120) を、キラル SFC によって分離して (*REGIS* (s, s) *DAICEL CHIRALCEL OJ* (250 mm $\times$ 30 mm、10 μm); 移動相: 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ *IPA*; B%: 10%~30%、17 分)、4つのピークを得た。

注記: *cis* 及び *trans* 構成は 2D NMR により確認し、R 及び S 構成は活性により確認した。

ピーク 1: (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-((1s, 3S)-3-メチルシクロブチル)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボニトリル (120a)。LCMS (方法 17): $t_R = 2.618$ 分、 $[\text{M}+1]^+ 307.2$ 。SFC (方法 2): $t_R = 2.485$ 分、99.47%。 ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム- d) , $\delta = 1.14$ –1.22 (m, 3H), 1.82–1.99 (m, 2H), 2.21–2.32 (m, 1H), 2.32–2.46 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.97–4.07 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 7.57–7.65 (m, 1H), 7.68–7.75 (m, 1H), 7.76–7.82 (m, 1H), 8.00 (d, $J = 8.00$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.22

(s, 1H) .

ピーク2 : (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - ((1r, 3R) - 3 - メチルシクロブチル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (120b) . LCMS (方法35) : $t_R = 2.620$ 分、 $[M+1]^+ 307.2$. SFC (方法2) : $t_R = 2.608$ 分、95.73% . ^1H NMR : (400MHz, クロロホルム-d), $\delta = 1.07$ (d, $J = 6.50$ Hz, 3H), 1.65 - 1.82 (m, 2H), 1.99 - 2.11 (m, 1H), 2.27 - 2.45 (m, 2H), 3.84 - 3.89 (m, 1H), 3.92 - 4.02 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.75 - 7.81 (m, 1H), 8.00 (d, $J = 8.13$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.21 (s, 1H) .

10

ピーク3 : (S) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - ((1s, 3R) - 3 - メチルシクロブチル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (120c) . LCMS (方法35) : $t_R = 2.625$ 分、 $[M+1]^+ 307.2$. SFC (方法2) : $t_R = 2.657$ 分、97.77% . ^1H NMR : (400MHz, クロロホルム-d), $\delta = 1.06$ (br t, $J = 6.88$ Hz, 3H), 1.64 - 1.81 (m, 2H), 1.97 - 2.11 (m, 1H), 2.26 - 2.46 (m, 2H), 3.82 - 3.91 (m, 1H), 3.92 - 4.02 (m, 1H), 4.24 - 4.37 (m, 1H), 4.80 - 4.89 (m, 1H), 7.57 - 7.64 (m, 1H), 7.67 - 7.74 (m, 1H), 7.75 - 7.82 (m, 1H), 8.00 (br t, $J = 7.50$ Hz, 1H), 8.48 - 8.54 (m, 1H), 9.19 - 9.24 (m, 1H) .

20

ピーク4 : (S) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 - ((1r, 3S) - 3 - メチルシクロブチル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (120d) . LCMS (方法35) : $t_R = 2.614$ 分、 $[M+1]^+ 307.2$. SFC (方法2) : $t_R = 2.808$ 分、95.58% . ^1H NMR : (400MHz, クロロホルム-d), $\delta = 1.26$ (d, $J = 6.88$ Hz, 3H), 1.74 - 1.89 (m, 1H), 1.93 - 2.07 (m, 2H), 2.29 - 2.41 (m, 1H), 2.41 - 2.54 (m, 2H), 3.96 - 4.04 (m, 1H), 4.06 - 4.16 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 7.67 - 7.76 (m, 1H), 7.78 - 7.85 (m, 1H), 7.86 - 7.93 (m, 1H), 8.11 (d, $J = 8.13$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.32 (s, 1H) .

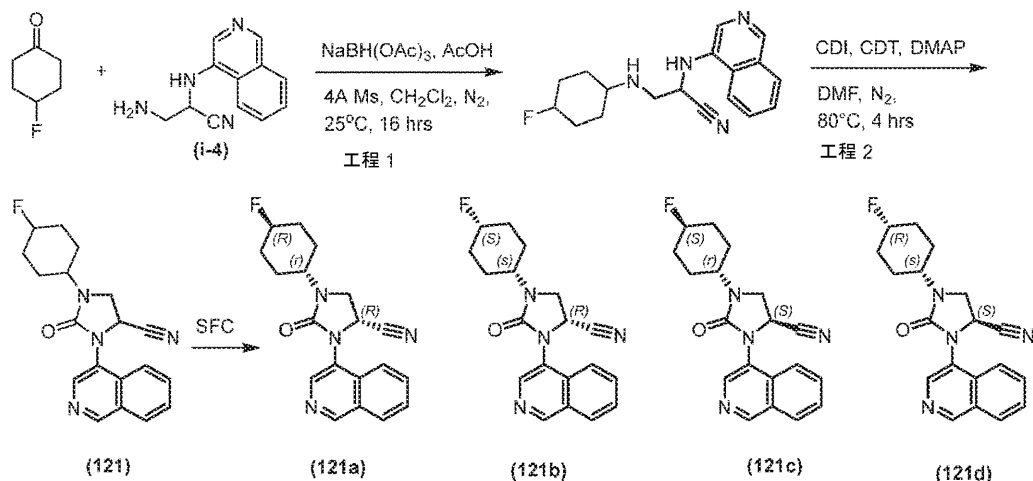
30

【0813】

実施例121 : 1 - (4 - フルオロシクロヘキシル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (121)、(R) - 1 - ((1r, 4R) - 4 - フルオロシクロヘキシル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (121a)、(R) - 1 - ((1s, 4S) - 4 - フルオロシクロヘキシル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (121b)、(S) - 1 - ((1r, 4S) - 4 - フルオロシクロヘキシル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (121c) 及び (S) - 1 - ((1s, 4R) - 4 - フルオロシクロヘキシル) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (121d) の合成

40

【化 170】



10

20

30

40

50

ラセミ体 1 - (4-フルオロシクロヘキシル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (121) を、3-メチルシクロブタン-1-オンの代わりに 4-フルオロシクロヘキサン-1-オンを用いて、実施例 120 と類似の方法で調製した。ラセミ体をキラル SFC により分離して (カラム: Chiralpak IH、250 mm × 30 mm、10 μm; 移動相: 0.1% NH₃H₂O IPA; B%: 50% ~ 50%、21 分)、4 つのピークを得た。

注記: cis 及び trans 構成は 2D NMR により確認し、R 及び S 構成は活性により確認した。

ピーク 1: (R) - 1 - ((1r, 4R) - 4-フルオロシクロヘキシル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (121a)。LCMS (方法 31): $t_R = 2.497$ 分、 $[M+1]^+ 339.2$ 。SFC (方法 9): $t_R = 0.741$ 分、100%。¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 9.30$ (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.86-7.76 (m, 2H), 7.73-7.66 (m, 1H), 4.92 (dd, $J = 4.6, 8.8$ Hz, 1H), 4.64-4.41 (m, 1H), 4.01-3.90 (m, 2H), 3.83 (dd, $J = 4.7, 9.2$ Hz, 1H), 2.33-2.21 (m, 2H), 2.07 (td, $J = 3.5, 12.0$ Hz, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.78-1.54 (m, 4H)。

ピーク 2: (R) - 1 - ((1s, 4S) - 4-フルオロシクロヘキシル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (121b)。LCMS (方法 31): $t_R = 2.496$ 分、 $[M+1]^+ 339.2$ 。SFC (方法 9): $t_R = 0.865$ 分、99.14%。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) $\delta = 9.37$ (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.97-7.93 (m, 1H), 7.91-7.85 (m, 1H), 7.78 (ddd, $J = 1.1, 6.9, 8.1$ Hz, 1H), 5.49 (dd, $J = 4.2, 8.8$ Hz, 1H), 4.93-4.76 (m, 1H), 4.04 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 4.2, 9.6$ Hz, 1H), 3.82-3.72 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.90-1.74 (m, 3H), 1.72-1.67 (m, 1H), 1.62 (br t, $J = 11.9$ Hz, 2H)。

ピーク 3: (S) - 1 - ((1r, 4S) - 4-フルオロシクロヘキシル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (121c)。LCMS (方法 31): $t_R = 2.497$ 分、 $[M+1]^+ 339.2$ 。SFC (方法 9): $t_R = 1.270$ 分、99.33%。¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 9.30$ (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.2$ Hz

z, 1H), 7.86–7.76 (m, 2H), 7.73–7.65 (m, 1H), 4.92 (dd, J=4.6, 8.8 Hz, 1H), 4.64–4.41 (m, 1H), 4.00–3.89 (m, 2H), 3.82 (dd, J=4.6, 9.3 Hz, 1H), 2.31–2.18 (m, 2H), 2.11–2.03 (m, 1H), 2.01–1.94 (m, 1H), 1.77–1.52 (m, 4H).

ピーク4: (S)-1-((1s, 4R)-4-フルオロシクロヘキシル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (121d)。

LCMS (方法31): t_R = 2.496分、 $[M+1]^+ 339.2$ 。SFC (方法9): t_R = 3.342分、100%。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆)

δ = 9.37 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.98–7.92 (m, 1H), 7.88 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.81–7.74 (m, 1H), 5.49 (dd, J=4.1, 8.8 Hz, 1H), 4.93–4.74 (m, 1H), 4.04 (t, J=9.2 Hz, 1H), 3.88 (dd, J=4.3, 9.5 Hz, 1H), 3.82–3.72 (m, 1H), 2.11–1.98 (m, 2H), 1.90–1.72 (m, 3H), 1.72–1.67 (m, 1H), 1.66–1.54 (m, 2H)。

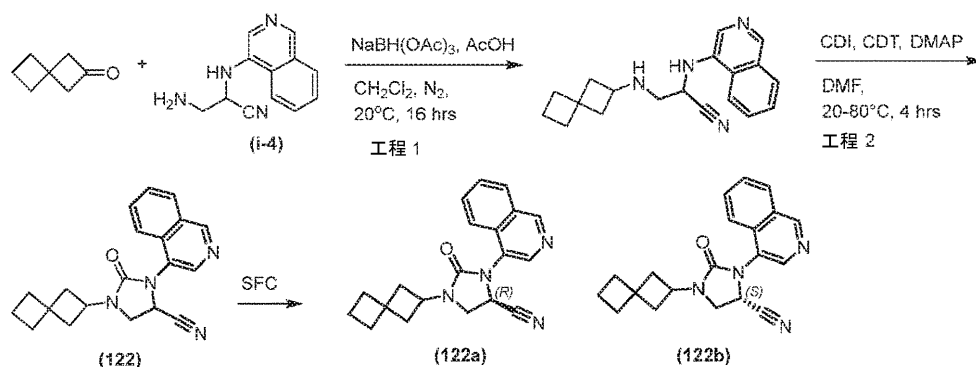
10

【0814】

実施例122: 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (122)、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (122a) 及び (S)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (122b) の合成

20

【化171】



30

ラセミ体 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (122) を、3-メチルシクロブタン-1-オンの代わりにスピロ[3.3]ヘプタン-2-オンを用いて、実施例120と類似の方法で調製した。ラセミ体を分取SFCにより分離して(カラム: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 mm × 30 mm, 10 μ m); 液相: [A-EtOH; B-ACN] B%: 15%、12分)、2つのピークを得た。

40

ピーク1: (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (122a)。

LCMS (方法31): t_R = 2.854分、 $[M+1]^+ 333.2$ 。SFC (方法10): t_R = 1.282分、100%。¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d)

δ = 9.29 (s, 1H) 8.59 (br s, 1H) 8.08 (br d, J=8.07 Hz, 1H) 7.83–7.89 (m, 1H) 7.79 (br t, J=7.40 Hz, 1H) 7.65–7.72 (m, 1H) 4.93 (br dd, J=7.52, 4.58 Hz, 1H) 4.41–4.52 (m, 1H) 3.98–4.06 (m, 1H) 3.91 (br dd, J=8.68, 4.52 Hz, 1H) 2.27–2.42 (m, 2H) 2.

50

1.4-2.25 (m, 2H) 2.11 (br t, $J=7.21$ Hz, 2H) 1.95-2.03 (m, 2H) 1.89 (q, $J=7.46$ Hz, 2H).

ピーク2: (S)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(122b)。LCMS(方法31): $t_R=2.852$ 分、 $[M+1]^+333.2$ 。SFC(方法10): $t_R=1.398$ 分、99.3%。 ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta=9.29$ (s, 1H) 8.59 (s, 1H) 8.08 (d, $J=8.19$ Hz, 1H) 7.83-7.89 (m, 1H) 7.79 (t, $J=7.52$ Hz, 1H) 7.66-7.72 (m, 1H) 4.93 (dd, $J=8.86, 4.83$ Hz, 1H) 4.40-4.52 (m, 1H) 3.98-4.06 (m, 1H) 3.91 (dd, $J=9.29, 4.89$ Hz, 1H) 2.35-2.43 (m, 1H) 2.28-2.35 (m, 1H) 2.15-2.24 (m, 2H) 2.12 (br t, $J=7.27$ Hz, 2H) 1.97-2.04 (m, 2H) 1.84-1.92 (m, 2H).

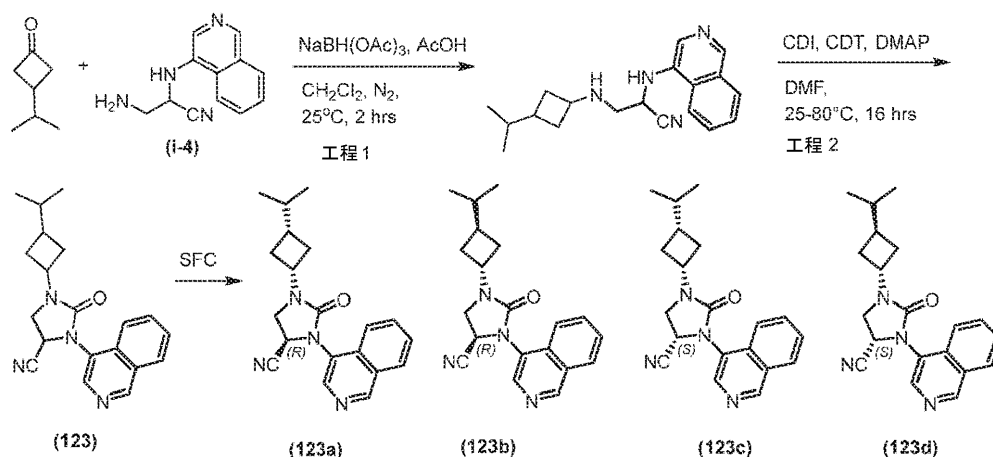
10

【0815】

実施例123: 1-(3-イソプロピルシクロブチル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(123)、(R)-1-((1s, 3S)-3-イソプロピルシクロブチル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(123a)、(R)-1-((1r, 3R)-3-イソプロピルシクロブチル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(123b)、(S)-1-((1s, 3R)-3-イソプロピルシクロブチル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(123c)及び(S)-1-((1r, 3S)-3-イソプロピルシクロブチル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(123d)の合成

20

【化172】



30

ラセミ体1-(3-イソプロピルシクロブチル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(123)を、3-メチルシクロブタン-1-オンの代わりに3-イソプロピルシクロブタン-1-オンを用いて、実施例120と類似の方法で調製した。LCMS(方法26): $t_R=1.541$ 分、 $[M+1]^+335.3$ 、 ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta=9.29$ (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.89-7.84 (m, 1H), 7.79 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.72-7.66 (m, 1H), 4.94 (dt, $J=4.9, 8.9$ Hz, 1H), 4.62 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.12-3.88 (m, 2H), 2.45-2.29 (m, 2H), 2.24-2.07 (m, 2H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.73-1.64 (m, 1H), 0.92-0.86 (m, 6H).

40

50

【0816】

ラセミ体を、SFCによって分離して（カラム：ChiralPak IH、250 mm×30 mm、10 μm）；移動相：0.1% NH₃H₂O IPA；B%：55%～55%、7分）、2つの部分を得た（部分1及び部分2）。部分1をSFCによって分離して（カラム：DAICEL CHIRALCEL OD（250 mm×30 mm、10 μm）；移動相：0.1% NH₃H₂O IPA；B%：40%～40%、8分）、2つのピークを得た（ピーク1及びピーク2）。部分2をSFCによって分離して（カラム：カラムDAICEL CHIRALPAK IG（250 mm×30 mm、10 μm）；移動相：0.1% NH₃H₂O IPA；B%：50%～50%、8分）、2つのピークを得た（ピーク3及びピーク4）。注記：cis及びtrans構成は2D NMRにより確認し、R及びS構成は活性により確認した。

10

ピーク1：（R）-1-（（1s, 3S）-3-イソプロピルシクロブチル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（123a）。LCMS（方法1）：t_R=2.358分、[M+1]⁺335.1。SFC（方法1）：t_R=3.033分、99.7%。¹H NMR：（400 MHz, クロロホルム-d）δ=9.33（br s, 1H）, 8.63（br s, 1H）, 8.11（d, J=8.2 Hz, 1H）, 7.91-7.87（m, 1H）, 7.85-7.80（m, 1H）, 7.74-7.69（m, 1H）, 4.96（br dd, J=4.8, 8.7 Hz, 1H）, 4.46-4.37（m, 1H）, 4.10-4.04（m, 1H）, 3.96（dd, J=4.8, 9.4 Hz, 1H）, 2.48-2.31（m, 2H）, 1.93-1.81（m, 2H）, 1.76-1.67（m, 1H）, 1.57-1.46（m, 1H）, 0.90（dd, J=3.2, 6.6 Hz, 6H）。

20

ピーク2：（R）-1-（（1r, 3R）-3-イソプロピルシクロブチル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（123b）。LCMS（方法1）：t_R=2.347分、[M+1]⁺335.1。SFC（方法1）：t_R=3.402分、99.8%。¹H NMR：（400 MHz, クロロホルム-d）δ=9.32（s, 1H）, 8.62（s, 1H）, 8.11（d, J=8.2 Hz, 1H）, 7.91-7.86（m, 1H）, 7.84-7.79（m, 1H）, 7.74-7.69（m, 1H）, 4.98（dd, J=4.8, 8.9 Hz, 1H）, 4.64（quin, J=8.0 Hz, 1H）, 4.17-4.11（m, 1H）, 4.03（dd, J=4.9, 9.3 Hz, 1H）, 2.47-2.32（m, 2H）, 2.25-2.10（m, 2H）, 1.98-1.88（m, 1H）, 1.72（tdd, J=6.6, 10.0, 13.1 Hz, 1H）, 0.93（dd, J=3.5, 6.5 Hz, 6H）。

30

ピーク3：（S）-1-（（1s, 3R）-3-イソプロピルシクロブチル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（123c）。LCMS（方法1）：t_R=2.358分、[M+1]⁺335.1。SFC（方法1）：t_R=2.664分、100%。¹H NMR：（400 MHz, クロロホルム-d）δ=9.30（s, 1H）, 8.60（s, 1H）, 8.08（d, J=8.2 Hz, 1H）, 7.89-7.84（m, 1H）, 7.82-7.77（m, 1H）, 7.71-7.66（m, 1H）, 4.93（dd, J=4.8, 8.9 Hz, 1H）, 4.43-4.33（m, 1H）, 4.08-3.99（m, 1H）, 3.93（dd, J=4.8, 9.3 Hz, 1H）, 2.44-2.28（m, 2H）, 1.91-1.77（m, 2H）, 1.74-1.63（m, 1H）, 1.53-1.43（m, 1H）, 0.87（dd, J=3.2, 6.5 Hz, 6H）。

40

ピーク4：（S）-1-（（1r, 3S）-3-イソプロピルシクロブチル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（123d）。LCMS（方法1）：t_R=2.346分、[M+1]⁺335.1。SFC（方法1）：t_R=2.767分、99.84%。¹H NMR：（400 MHz, クロロホルム-d）δ=9.29（s, 1H）, 8.59（s, 1H）, 8.08（d, J=8.2

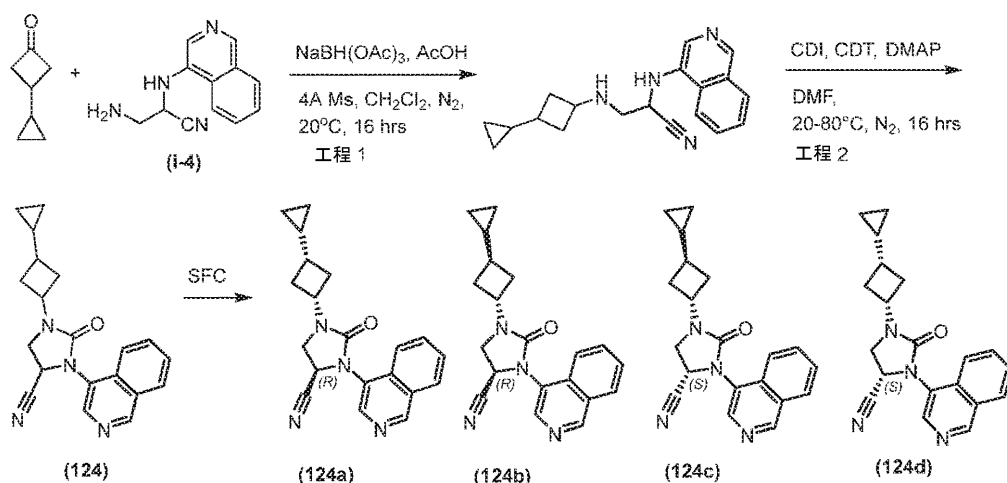
50

H z, 1 H), 7.88–7.84 (m, 1 H), 7.81–7.76 (m, 1 H), 7.71–7.66 (m, 1 H), 4.95 (dd, J=4.8, 8.9 Hz, 1 H), 4.61 (quin, J=8.1 Hz, 1 H), 4.14–4.08 (m, 1 H), 4.00 (dd, J=4.8, 9.4 Hz, 1 H), 2.43–2.29 (m, 2 H), 2.22–2.06 (m, 2 H), 1.96–1.84 (m, 1 H), 1.71 (br s, 1 H), 1.71–1.64 (m, 1 H), 0.90 (dd, J=3.5, 6.6 Hz, 6 H).

【0817】

実施例124：1-(3-シクロプロピルシクロブチル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(124)、(R)-1-(1s, 3S)-3-シクロプロピルシクロブチル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(124a)、(R)-1-(1r, 3R)-3-シクロプロピルシクロブチル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(124b)、(S)-1-(1r, 3S)-3-シクロプロピルシクロブチル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(124c)及び(S)-1-(1s, 3R)-3-シクロプロピルシクロブチル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(124d)の合成

【化173】



ラセミ体1-(3-シクロプロピルシクロブチル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(124)を、3-メチルシクロブタン-1-オンの代わりに3-シクロプロピルシクロブタン-1-オンを用いて、実施例120と類似の方法で調製した。2回のSFCによるラセミ体の分離(カラム：DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm、10μm)；液相：0.1% NH₃H₂O EtOH；B%：45%～45%、8分)により、ピーク2を得た。3回目のSFCによる更なる分離(カラム：DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm、10μm)；液相：0.1% NH₃H₂O EtOH；B%：40%～40%、18分)により、ピーク1を得た。SFCによるラセミ体の分離(カラム：Chiralpak IH、250mm×30mm、10μm；液相：0.1% NH₃H₂O IPA B%：55%～55%、10分)により、ピーク3及びピーク4を得た。

注記：cis及びtrans構成は2D NMRにより確認し、R及びS構成は活性により確認した。

ピーク1：(R)-1-(1s, 3S)-3-シクロプロピルシクロブチル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(124a)。LCMS(方法17)：t_R=2.779分、[M+1]⁺333.2。SFC(方法9)：t_R=2.297分、100%。¹H NMR：(400MHz, クロロホルム

—d) $\delta = 9.29$ (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.90–7.83 (m, 1H), 7.82–7.76 (m, 1H), 7.72–7.65 (m, 1H), 4.93 (dd, $J = 4.9, 8.9$ Hz, 1H), 4.36 (tt, $J = 7.6, 9.7$ Hz, 1H), 4.11–4.01 (m, 1H), 3.95 (dd, $J = 4.9, 9.4$ Hz, 1H), 2.44–2.22 (m, 2H), 1.90 (qd, $J = 10.0, 15.2$ Hz, 2H), 1.82–1.68 (m, 1H), 0.81 (tq, $J = 5.0, 7.8$ Hz, 1H), 0.50–0.41 (m, 2H), 0.17–0.10 (m, 2H).

ピーク2: (R)–1–((1r, 3R)–3–シクロプロピルシクロブチル)–3–(イソキノリン–4–イル)–2–オキソイミダゾリジン–4–カルボニトリル (124b)。LCMS (方法17): $t_R = 2.808$ 分、 $[M+1]^+ 333.2$ 。SFC (方法9): $t_R = 2.371$ 分、99.9%。 ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 9.30$ (br s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.89–7.83 (m, 1H), 7.79 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.73–7.65 (m, 1H), 4.94 (dd, $J = 4.8, 8.8$ Hz, 1H), 4.73 (quin, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.12–4.05 (m, 1H), 3.98 (dd, $J = 4.8, 9.3$ Hz, 1H), 2.49–2.34 (m, 2H), 2.21–2.05 (m, 2H), 1.91–1.79 (m, 1H), 1.06–0.94 (m, 1H), 0.50 (br d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 0.13 (br d, $J = 4.8$ Hz, 2H)。

ピーク3: (S)–1–((1r, 3S)–3–シクロプロピルシクロブチル)–3–(イソキノリン–4–イル)–2–オキソイミダゾリジン–4–カルボニトリル (124c)。LCMS (方法17): $t_R = 2.803$ 分、 $[M+1]^+ 333.2$ 。SFC (方法9): $t_R = 2.939$ 分、99.9%。 ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 9.30$ (br s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.89–7.83 (m, 1H), 7.83–7.76 (m, 1H), 7.73–7.66 (m, 1H), 4.94 (dd, $J = 4.9, 8.9$ Hz, 1H), 4.73 (quin, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.17–4.03 (m, 1H), 3.98 (dd, $J = 4.9, 9.3$ Hz, 1H), 2.49–2.35 (m, 2H), 2.20–2.06 (m, 2H), 1.90–1.80 (m, 1H), 1.06–0.95 (m, 1H), 0.55–0.46 (m, 2H), 0.13 (br d, $J = 4.4$ Hz, 2H)。

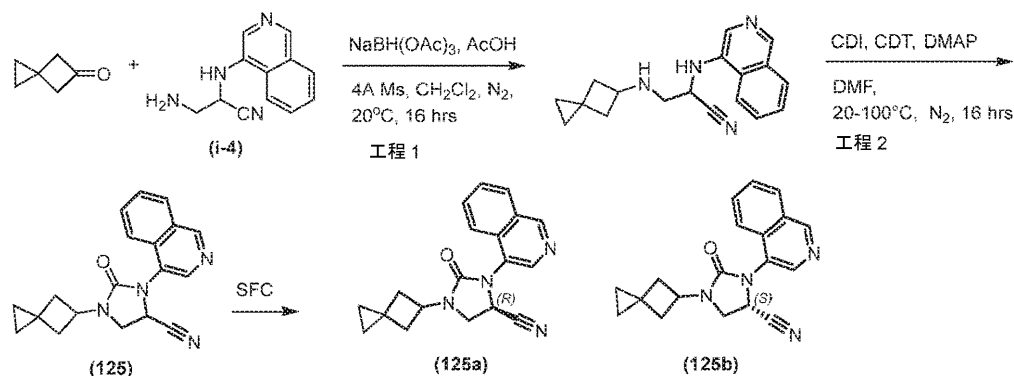
ピーク4: (S)–1–((1s, 3R)–3–シクロプロピルシクロブチル)–3–(イソキノリン–4–イル)–2–オキソイミダゾリジン–4–カルボニトリル (124d)。LCMS (方法17): $t_R = 2.801$ 分、 $[M+1]^+ 333.2$ 。SFC (方法9): $t_R = 3.375$ 分、100%。 ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 9.30$ (br s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.90–7.83 (m, 1H), 7.82–7.76 (m, 1H), 7.73–7.65 (m, 1H), 4.94 (dd, $J = 4.9, 8.9$ Hz, 1H), 4.42–4.30 (m, 1H), 4.09–4.03 (m, 1H), 3.95 (dd, $J = 4.9, 9.3$ Hz, 1H), 2.44–2.25 (m, 2H), 1.90 (qd, $J = 10.0, 15.2$ Hz, 2H), 1.81–1.69 (m, 1H), 0.86–0.75 (m, 1H), 0.51–0.38 (m, 2H), 0.14 (q, $J = 5.0$ Hz, 2H)。

【0818】

実施例125: 3–(イソキノリン–4–イル)–2–オキソ–1–(スピロ[2.3]ヘキサン–5–イル)イミダゾリジン–4–カルボニトリル (125)、(R)–3–(イソキノリン–4–イル)–2–オキソ–1–(スピロ[2.3]ヘキサン–5–イル)イミダゾリジン–4–カルボニトリル (125a) 及び (S)–3–(イソキノリン–4–イル)–2–オキソ–1–(スピロ[2.3]ヘキサン–5–イル)イミダゾリジン–

4-カルボニトリル (125b) の合成

【化174】



10

ラセミ体 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(スピロ[2.3]ヘキサン-5-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (125) を、3-メチルシクロブタン-1-オンの代わりにスピロ[2.3]ヘキサン-5-オンを用いて、実施例 120 と類似の方法で調製した。ラセミ体を SFC により分離して (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm × 30 mm, 10 μm); 液相: [0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ EtOH] B%: 40% ~ 40%、6 分)、2 つのピークを得た。

20

ピーク 1: (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(スピロ[2.3]ヘキサン-5-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (125a)。LCMS (方法 17): $t_R = 2.669$ 分、 $[\text{M}+1]^+ 319.2$ 。SFC (方法 14): $t_R = 1.829$ 分、99.9%。 ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 9.30$ (br s, 1H), 8.61 (br s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.91-7.84 (m, 1H), 7.80 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.74-7.66 (m, 1H), 4.97 (dd, $J = 4.8, 8.7$ Hz, 1H), 4.87 (quin, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.21-4.10 (m, 1H), 4.09-4.01 (m, 1H), 2.56 (ddd, $J = 8.4, 11.1, 19.6$ Hz, 2H), 2.41-2.18 (m, 2H), 0.63-0.55 (m, 2H), 0.54-0.46 (m, 2H)。

30

ピーク 2: (S)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(スピロ[2.3]ヘキサン-5-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (125b)。LCMS (方法 17): $t_R = 2.666$ 分、 $[\text{M}+1]^+ 319.2$ 。SFC (方法 14): $t_R = 1.681$ 分、100%。 ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 9.30$ (br d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.87-8.39 (m, 1H), 8.08 (br d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.89-7.83 (m, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.73-7.62 (m, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.86 (quin, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.19-4.11 (m, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 2.55 (ddd, $J = 8.1, 11.3, 19.7$ Hz, 2H), 2.38-2.22 (m, 2H), 0.62-0.55 (m, 2H), 0.54-0.45 (m, 2H)。

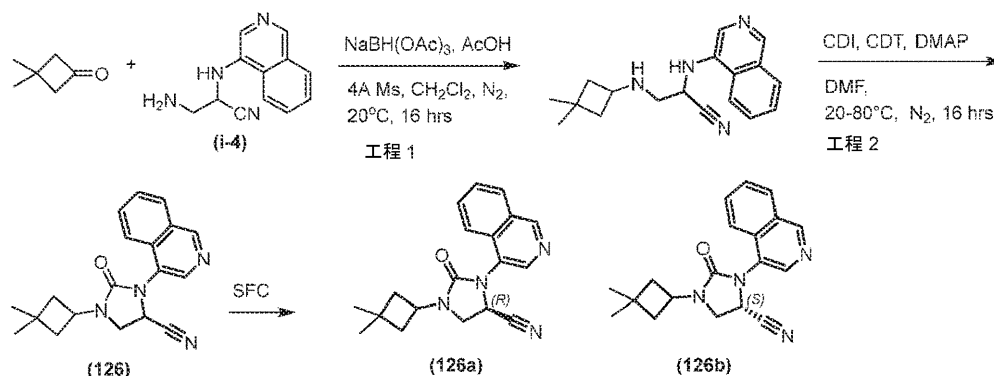
40

【0819】

実施例 126: (3,3-ジメチルシクロブチル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (126)、(R)-1-(3,3-ジメチルシクロブチル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (126a) 及び (S)-1-(3,3-ジメチルシクロブチル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (126b) の合成

50

【化 1 7 5】



10

ラセミ体（3，3－ジメチルシクロブチル）－3－（イソキノリン－4－イル）－2－オキソイミダゾリジン－4－カルボニトリル（133）を、3－メチルシクロブタン－1－オンの代わりに3，3－ジメチルシクロブタン－1－オンを用いて、実施例120と類似の方法で調製した。ラセミ体を、SFCによって分離して（カラム：Chiralpak IH、250mm×30mm、10μm；液相：Neu-ACN B%：40%～40%、7分）、2つのピークを得た。

ピーク1：（R）－1－（3，3－ジメチルシクロブチル）－3－（イソキノリン－4－イル）－2－オキソイミダゾリジン－4－カルボニトリル（126a）。LCMS（方法2）： $t_R=2.750$ 分、 $[M+1]^+321.2$ 。SFC（方法13）： $t_R=1.824$ 分、100%。 $^1\text{H NMR}$ ：（400MHz，クロロホルム-d） $\delta=9.30$ （s，1H），8.60（s，1H），8.08（d， $J=8.1\text{ Hz}$ ，1H），7.90－7.83（m，1H），7.79（t， $J=7.3\text{ Hz}$ ，1H），7.73－7.66（m，1H），4.94（dd， $J=4.9, 8.9\text{ Hz}$ ，1H），4.60（quin， $J=8.8\text{ Hz}$ ，1H），4.11－4.02（m，1H），3.95（dd， $J=4.9, 9.3\text{ Hz}$ ，1H），2.20－2.13（m，1H），2.12－2.00（m，3H），1.24（s，3H），1.19（s，3H）。

20

ピーク2：（S）－1－（3，3－ジメチルシクロブチル）－3－（イソキノリン－4－イル）－2－オキソイミダゾリジン－4－カルボニトリル（126b）。LCMS（方法2）： $t_R=2.745$ 分、 $[M+1]^+321.2$ 。SFC（方法13）： $t_R=2.351$ 分、100%。 $^1\text{H NMR}$ ：（400MHz，クロロホルム-d） $\delta=9.30$ （br s，1H），8.60（s，1H），8.09（d， $J=8.1\text{ Hz}$ ，1H），7.91－7.83（m，1H），7.80（dt， $J=0.8, 7.6\text{ Hz}$ ，1H），7.74－7.65（m，1H），4.94（dd， $J=4.9, 8.9\text{ Hz}$ ，1H），4.60（quin， $J=8.8\text{ Hz}$ ，1H），4.10－4.02（m，1H），3.95（dd， $J=4.9, 9.3\text{ Hz}$ ，1H），2.21－2.13（m，1H），2.12－1.99（m，3H），1.24（s，3H），1.19（s，3H）。

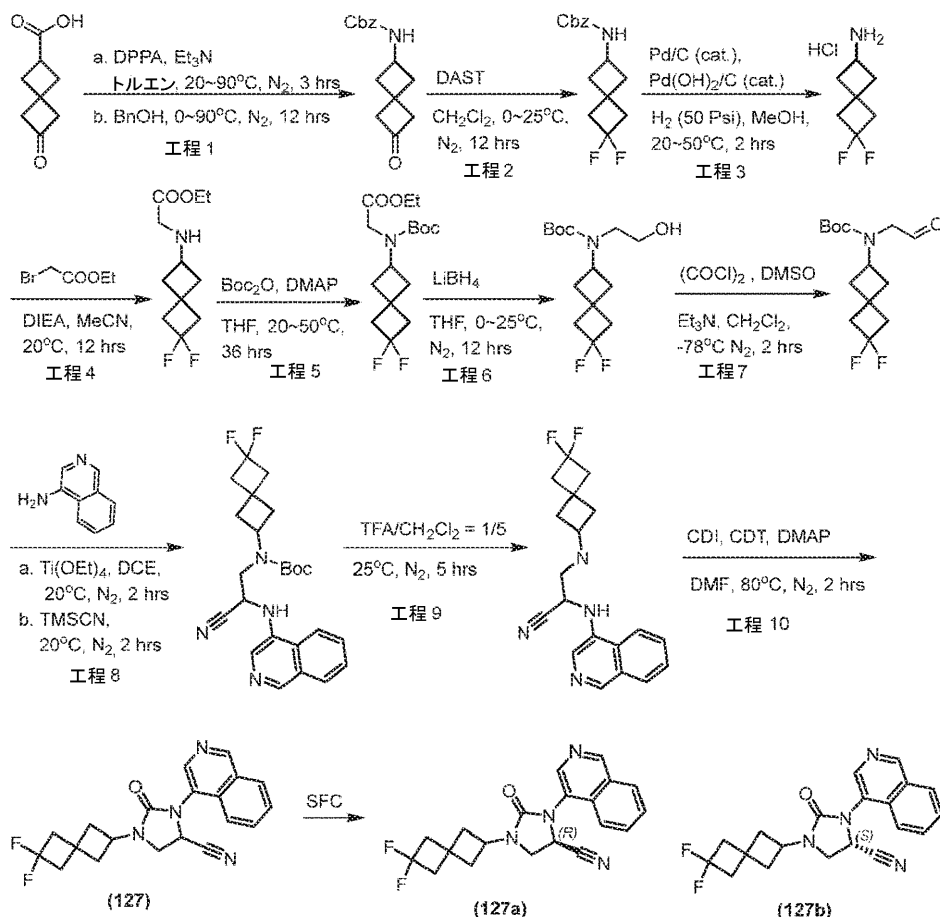
30

【0820】

実施例127：1－（6，6－ジフルオロスピロ〔3.3〕ヘプタン－2－イル）－3－（イソキノリン－4－イル）－2－オキソイミダゾリジン－4－カルボニトリル（127）、（R）－1－（6，6－ジフルオロスピロ〔3.3〕ヘプタン－2－イル）－3－（イソキノリン－4－イル）－2－オキソイミダゾリジン－4－カルボニトリル（127a）及び（S）－1－（6，6－ジフルオロスピロ〔3.3〕ヘプタン－2－イル）－3－（イソキノリン－4－イル）－2－オキソイミダゾリジン－4－カルボニトリル（127b）の合成

40

【化 1 7 6】



工程 1：トルエン（250 mL）中の 6-オキソスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸（10.0 g、64.87 mmol、1.0 当量）、 Et_3N （7.9 g、77.84 mmol、1.2 当量）の溶液に、20℃でジフェニルホスホリルアジド（21.4 g、77.84 mmol、1.2 当量）を滴下した。溶液を 20℃の N_2 下で 0.5 時間攪拌し、続いて 90℃の N_2 下で 2.5 時間攪拌した。この溶液に、0℃で BnOH （8.4 g、77.84 mmol、1.2 当量）を滴下した。溶液を 25℃の N_2 下で 0.5 時間攪拌し、続いて 90℃の N_2 下で 12 時間攪拌した。反応物をクエン酸溶液（200 mL）、 NaHCO_3 （200 mL）及びブライン（200 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して（100 g の SepaFlash（登録商標）Silica Flash Column、溶出液：20～30% 酢酸エチル／石油エーテル 勾配：200 mL／分）、ベンジル（6-オキソスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル）カルバメートを得た。 ^1H NMR：（400 MHz，クロロホルム-d） δ = 7.42–7.29（m，5H），5.09（s，2H），4.36–4.15（m，1H），3.18–3.12（m，2H），3.09–3.04（m，2H），2.65–2.52（m，2H），2.28–2.13（m，2H）。

【0821】

工程 2： CH_2Cl_2 （100 mL）中のベンジル（6-オキソスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル）カルバメート（10.0 g、38.57 mmol、1.0 当量）の混合物に 0℃の N_2 下で DAST（18.6 g、115.69 mmol、3.0 当量）を滴下した。混合物を、25℃の N_2 下で 12 時間攪拌した。反応混合物を NaHCO_3 （200 mL）でクエンチし、 EtOAc （100 mL × 2）で抽出した。合わせた有機層をブライン（200 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗

製物を得た。粗生成物をカラム（石油エーテル／EtOAc＝82／18～4／1）によって精製して、ベンジル（6，6－ジフルオロスピロ〔3．3〕ヘプタン－2－イル）カルバメートを得た。

【0822】

工程3：MeOH（100mL）中のPd（OH）₂／C（2．0g、触媒）及びPd／C（2．0g、触媒）の混合物に、20℃でMeOH（100mL）中のベンジル（6，6－ジフルオロスピロ〔3．3〕ヘプタン－2－イル）カルバメート（16．0g、56．87mmol、1．0当量）の溶液を添加した。混合物をH₂（50Psi）下、50℃で4時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液にHCl／MeOH（4．0N、3mL）を添加し、混合物を濃縮して、6，6－ジフルオロスピロ〔3．3〕ヘプタン－2－アミン塩酸塩を得た。

10

【0823】

工程4：MeCN（100mL）中の6，6－ジフルオロスピロ〔3．3〕ヘプタン－2－アミン塩酸塩（6．0g、32．67mmol、1．0当量）及びDIEA（12．7g、98．01mmol、3．0当量）の混合物に、20℃で2－ブロモ酢酸エチル（3．8g、22．87mmol、0．8当量）を添加した。混合物を、20℃で16時間攪拌した。混合物を濃縮して残渣を得、残渣をシリカカラムによって精製して（液相：〔A－石油エーテル；B－EtOH／EtOAc＝1／3、0．5％NH₃H₂O〕B％：20％～40％）、（6，6－ジフルオロスピロ〔3．3〕ヘプタン－2－イル）グリシン酸エチルを得た。¹H NMR：（400MHz，クロロホルム－d）δ＝4．23－4．15（m，2H），3．32（s，1H），2．63－2．44（m，4H），2．35（ddd，J＝2．8，7．0，9．6Hz，2H），1．97－1．85（m，2H），1．79－1．56（m，2H），1．31－1．25（m，3H）。

20

【0824】

工程5：THF（50mL）中の6，6－ジフルオロスピロ〔3．3〕ヘプタン－2－イル）グリシン酸エチル（4．5g、19．29mmol、1．0当量）及びBoc₂O（8．5g、38．58mmol、2．0当量）の混合物に、20℃でDMAP（500mg、触媒）を添加した。混合物を50℃で36時間攪拌した。混合物を濃縮して残渣を得、残渣をカラムによって精製して（石油エーテル／EtOAc＝10／1～5／1）、N－（tert－ブトキシカルボニル）－N－（6，6－ジフルオロスピロ〔3．3〕ヘプタン－2－イル）グリシン酸エチルを得た。¹H NMR：（400MHz，クロロホルム－d）δ＝4．63－4．43（m，1H），4．19（q，J＝7．1Hz，2H），3．93（br s，1H），3．84（br s，1H），2．62（br t，J＝12．1Hz，2H），2．51（br t，J＝12．3Hz，2H），2．41－2．28（m，2H），2．14（br s，2H），1．48－1．38（m，9H），1．30－1．25（m，3H）。

30

【0825】

工程6：THF（50mL）中N－（tert－ブトキシカルボニル）－N－（6，6－ジフルオロスピロ〔3．3〕ヘプタン－2－イル）グリシン酸エチル（2．0g、6．00mmol、1．0当量）の混合物に0℃のN₂下でLiBH₄（392mg、18．0mmol、3．0当量）を分割添加した。混合物を、25℃で12時間攪拌した。混合物を0℃でアセトン（1mL）によってクエンチし、H₂O（40mL）で希釈し、クエン酸（2．0g）を添加した。続いて混合物をEtOAc（20mL×2）で抽出し、合わせた有機層をブライン（40mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣をカラム（石油エーテル／EtOAc＝3／1～2／1）によって精製して、tert－ブチル（6，6－ジフルオロスピロ〔3．3〕ヘプタン－2－イル）（2－ヒドロキシエチル）カルバメートを得た。¹H NMR：（400MHz，クロロホルム－d）δ＝4．31－4．06（m，1H），3．69（br t，J＝5．3Hz，2H），3．44－3．30（m，2H），2．62（br t，J＝12．1Hz，2H），2．53（br t，J＝12．2Hz，2H），2．41－2．30（m

40

50

, 2 H), 2.27–2.17 (m, 2 H), 1.47 (s, 9 H).

【0826】

工程7: CH_2Cl_2 (40 mL) 中の $(\text{COCl})_2$ (914 mg, 7.20 mmol, 1.5 当量) の混合物に、 -78°C の N_2 下で DMSO (1.1 g, 14.40 mmol, 3.0 当量) を添加した。混合物を -78°C の N_2 下で30分間攪拌した。この混合物に -78°C の N_2 下で CH_2Cl_2 (10 mL) 中の *tert*-ブチル (6, 6-ジフルオロスピロ [3.3] ヘプタン-2-イル) (2-ヒドロキシエチル) カルバメート (1.6 g, 4.80 mmol, 1.0 当量) の溶液を添加した。混合物を -78°C の N_2 下で30分間攪拌した。この混合物に -78°C の N_2 下で Et_3N (2.4 g, 24.00 mmol, 5.0 当量) を添加した。混合物を -78°C の N_2 下で1時間攪拌した。混合物を 0°C で HCl 0.5 M (50 mL) によってクエンチし、 CH_2Cl_2 (20 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (40 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、*tert*-ブチル (6, 6-ジフルオロスピロ [3.3] ヘプタン-2-イル) (2-オキソエチル) カルバメートを得、これを更に精製することなく使用した。

10

【0827】

工程8: DCE (20 mL) 中の *tert*-ブチル (6, 6-ジフルオロスピロ [3.3] ヘプタン-2-イル) (2-オキソエチル) カルバメート (1.5 g, 5.18 mmol, 1.0 当量) 及びイソキノリン-4-アミン (746 mg, 5.18 mmol, 1.0 当量) の混合物に 20°C の N_2 下で $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (2.4 g, 10.36 mmol, 2.0 当量) を添加した。混合物を、 20°C で2時間攪拌した。 TMSCN (1.5 g, 15.54 mmol, 3.0 当量) を 20°C で反応物に滴下し、混合物を、 20°C の N_2 下で2時間攪拌した。反応物を H_2O (20 mL) でクエンチして濾過した。濾過ケーキを、 CH_2Cl_2 (10 mL $\times$ 5) ですすいだ。続いて、濾液を CH_2Cl_2 (20 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをカラム (石油エーテル/ EtOAc = 3/2 ~ 2/3) によって精製して、*tert*-ブチル (2-シアノ-2-(イソキノリン-4-イルアミノ)エチル) (6, 6-ジフルオロスピロ [3.3] ヘプタン-2-イル) カルバメートを得た。 ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ = 8.82 (s, 1 H), 7.99–7.87 (m, 3 H), 7.72 (dt, J = 1.3, 7.7 Hz, 1 H), 7.68–7.62 (m, 1 H), 6.67–6.31 (m, 1 H), 4.50 (br s, 1 H), 4.08 (br s, 1 H), 3.81 (dd, J = 3.6, 15.0 Hz, 1 H), 2.68–2.53 (m, 4 H), 2.47–2.41 (m, 2 H), 2.37–2.30 (m, 2 H), 1.52 (s, 9 H).

20

30

【0828】

工程9: CH_2Cl_2 (10 mL) 及び TFA (2 mL) 中の *tert*-ブチル (2-シアノ-2-(イソキノリン-4-イルアミノ)エチル) (6, 6-ジフルオロスピロ [3.3] ヘプタン-2-イル) カルバメート (1.5 g, 3.38 mmol, 1.0 当量) の混合物を、 20°C で2時間攪拌した。10% NaHCO_3 溶液 (20 mL) を添加して pH を 8 に調整し、混合物を30分間攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 (10 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して3-(6, 6-ジフルオロスピロ [3.3] ヘプタン-2-イル) アミノ)-2-(イソキノリン-4-イルアミノ) プロパンニトリルを得、これを更に精製することなく使用した。LCMS (方法31): t_R = 0.720 分、 $[M+1]^+ 343.2$.

40

【0829】

工程10: 3-(6, 6-ジフルオロスピロ [3.3] ヘプタン-2-イル) アミノ)-2-(イソキノリン-4-イルアミノ) プロパンニトリル (150 mg, 0.44 mmol, 1.0 当量)、 CDI (142 mg, 0.88 mmol, 2.0 当量) の混合物 DMF (5 mL) 中の CDT (142 mg, 0.88 mmol, 2.0 当量) 及び DMA P (20 mg、触媒) を 80°C の N_2 下で2時間攪拌した。反応混合物を水 (5 mL) で

50

クエンチし、EtOAc (5 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (5 mL × 3) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを分取HPLCによって精製して (カラム: Phenomenex C18 75 mm × 30 mm、3 μm; 液相: [A-H₂O中10 mMのNH₄HCO₃; B-ACN] B%: 30%~50%、8分)、ラセミ1-(6, 6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (127) を得た。LCMS (方法2): t_R=2.716分、[M+1]⁺ 369.1。¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ=9.31 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.86-7.78 (m, 2H), 7.73-7.67 (m, 1H), 4.95 (dd, J=4.8, 8.9 Hz, 1H), 4.52 (quin, J=8.6 Hz, 1H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.92 (dd, J=4.8, 9.3 Hz, 1H), 2.71 (br t, J=12.2 Hz, 2H), 2.66-2.58 (m, 2H), 2.50-2.41 (m, 4H)。

10

【0830】

ラセミ体1-(6, 6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリルを分取SFCによって分離して (カラム: Chiralpak IH-3、100 mm × 4.6 mm、3 μm; 移動相: A: CO₂ B: IPA (0.1% IPA m、v/v)、0~2.4分: 10-50%、2.4-3.4分: 50%~50%、3.4-4分: 50%~10%)、2つのピークを得た。

20

ピーク1: (R)-1-(6, 6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (127a)。LCMS (方法13): t_R=2.159分、[M+1]⁺ 369.1。SFC (方法9): t_R=1.973分、99.93%。¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ=9.30 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.87-7.76 (m, 2H), 7.73-7.66 (m, 1H), 4.94 (dd, J=4.8, 8.9 Hz, 1H), 4.52 (quin, J=8.7 Hz, 1H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.92 (dd, J=4.8, 9.3 Hz, 1H), 3.65-3.24 (m, 1H), 2.71 (br t, J=12.1 Hz, 2H), 2.61 (br t, J=12.2 Hz, 2H), 2.51-2.39 (m, 4H)。

30

ピーク2: (S)-1-(6, 6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (127b)。LCMS (方法13): t_R=2.158分、[M+1]⁺ 369.1。SFC (方法9): t_R=2.549分、99.90%。¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ=9.30 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.87-7.76 (m, 2H), 7.73-7.66 (m, 1H), 4.94 (dd, J=4.8, 8.9 Hz, 1H), 4.52 (quin, J=8.7 Hz, 1H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.92 (dd, J=4.8, 9.3 Hz, 1H), 3.65-3.24 (m, 1H), 2.71 (br t, J=12.1 Hz, 2H), 2.61 (br t, J=12.2 Hz, 2H), 2.51-2.39 (m, 4H)。

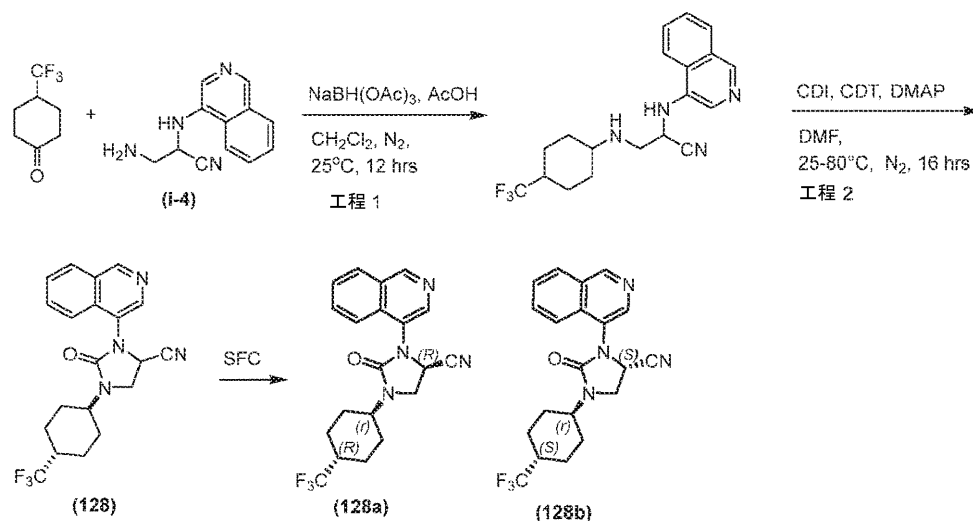
40

【0831】

実施例128: 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-((1r, 4r)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (128)、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-((1r, 4R)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (128a) 及び (S)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-((1r, 4R)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)イミダゾリジン-4-カルボニ

50

リル (128b) の合成
【化177】



10

ラセミ体 *trans*-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (128) を、3-メチルシクロブタン-1-オンの代わりに4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサ-1-オンを用いて、実施例120と類似の方法で調製した。ラセミ体をSFCにより分離して(カラム:DAICEL CHIRALPAK AD (250mm×30mm、10μm);液相:0.1% NH₃H₂O EtOH B%:33%~33%、4分)、2つのピークを得た。

20

ピーク1:(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (128a)。LCMS(方法13):*t_R*=2.230分、[M+1]⁺389.1。SFC(方法16):*t_R*=3.536分、100%。¹H NMR:(400MHz,メタノール-*d*₄)δ=9.33(s,1H),8.55(s,1H),8.26(d,J=8.1Hz,1H),8.03(d,J=8.5Hz,1H),7.96-7.89(m,1H),7.84-7.77(m,1H),5.34(dd,J=4.1,8.9Hz,1H),4.16(t,J=9.3Hz,1H),3.97(dd,J=4.2,9.6Hz,1H),3.93-3.85(m,1H),2.44(td,J=5.1,10.5Hz,1H),2.16-2.02(m,3H),2.01-1.74(m,6H)。

30

ピーク2:(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (128b)。LCMS(方法13):*t_R*=2.230分、[M+1]⁺389.1。SFC(方法16):*t_R*=3.833分、99.72%。¹H NMR:(400MHz,メタノール-*d*₄)δ=9.31(s,1H),8.53(s,1H),8.24(d,J=8.3Hz,1H),8.04-7.98(m,1H),7.91(t,J=7.6Hz,1H),7.79(t,J=7.6Hz,1H),5.32(dd,J=4.1,8.9Hz,1H),4.17-4.10(m,1H),3.95(dd,J=4.2,9.6Hz,1H),3.92-3.84(m,1H),2.41(dt,J=4.8,10.3Hz,1H),2.14-2.00(m,3H),2.00-1.73(m,5H)。

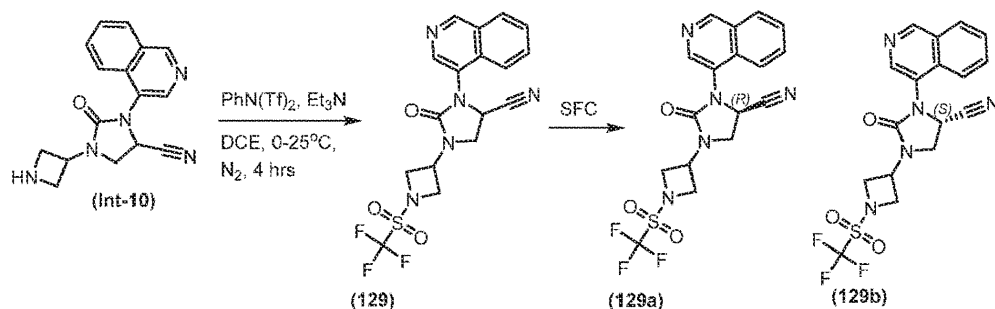
40

【0832】

実施例129:3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(1-(トリフルオロメチル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (129)、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(1-(トリ

50

リフルオロメチル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(129a)及び(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(1-(トリフルオロメチル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(129b)の合成
【化178】



10

DCE (25 mL) 中の 1-(アゼチジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(Int-10) (2.0 g、6.82 mmol、1.0 当量) 及び Et_3N (3.4 g、34.09 mmol、5.0 当量) の混合物に、0°C で DCE (5 mL) 中の N-フェニル-ビス(トリフルオロメチル)スルホニイミド (Tf_2NPh) (2.7 g、7.50 mmol、1.1 当量) の溶液を添加し、反応物を、0~25°C の N_2 下で 4 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) に注ぎ込み、 CH_2Cl_2 (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、最初にシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し(石油エーテル/EtOAc = 100/0~10/90)、続いて分取 HPLC によって更に精製し(カラム: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 mm × 4.0 mm、10 μm ; 液相: [A-H₂O 中 10 mM の NH_4HCO_3 ; B-ACN] B%: 30%~50%、8 分)、ラセミ体 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(1-(トリフルオロメチル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(129)を得た。ラセミ体を、キラル SFC によって分離して(REGIS(s,s) WHEELK-O1 (250 mm × 25 mm、10 μm); 移動相: 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ IPA; B%: 50%~50%、6 分)、2つのピークを得た。

20

ピーク 1: (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(1-(トリフルオロメチル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(129a)。LCMS (方法 31): $t_R = 2.742$ 分、 $[\text{M}+1]^+ 426.1$ 。SFC (方法 17): $t_R = 1.489$ 分、100%。¹H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9.39$ (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.82-7.74 (m, 1H), 5.56 (dd, J = 4.5, 9.0 Hz, 1H), 4.96-4.85 (m, 1H), 4.71-4.61 (m, 2H), 4.54-4.43 (m, 2H), 4.29-4.23 (m, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H)。

30

40

ピーク 2: (S)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(1-(トリフルオロメチル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(129b)。LCMS (方法 31): $t_R = 2.736$ 分、 $[\text{M}+1]^+ 426.1$ 。SFC (方法 17): $t_R = 1.645$ 分、99.73%。¹H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9.40$ (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.05-7.98 (m, 1H), 7.89 (ddd, J = 1.2, 7.0, 8.3 Hz, 1H), 7.79 (dt, J = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 5.56 (dd, J = 4.5, 8.9 Hz, 1H), 4.91 (ddd, J = 2

50

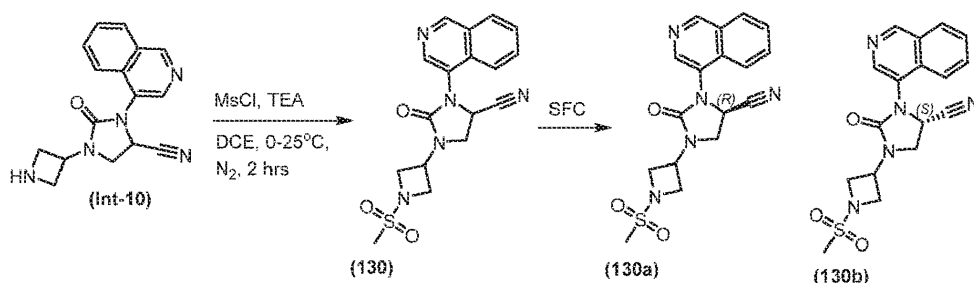
. 3, 6. 1, 8. 3 Hz, 1 H), 4. 72-4. 61 (m, 2 H), 4. 55-4. 43 (m, 2 H), 4. 29-4. 23 (m, 1 H), 4. 22-4. 16 (m, 1 H).

【0833】

実施例 130: 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(130)、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(130a)及び(S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(130b)の合成

10

【化179】



20

ラセミ体 3-(イソキノリン-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(130)を、N-フェニルピス(トリフルオロメタンスルホンイミド)の代わりに塩化メタンスルホニルを用いて、実施例 129 と類似の方法で調製した。ラセミ体をキラル SFC により分離して(カラム: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm×30 mm、10 μm); 移動相: [0. 1% NH₃H₂O IPA; B%: 35%~35%、25 分)、2つのピークを得た。ピーク 1 及びピーク 2 を分取 HPLC によって更に精製した(カラム: Waters Xbridge BEH C18 100 mm×30 mm、10 μm; 液相: [A-H₂O 中 10 mM の NH₄HCO₃; B-ACN] B%: 20%~50%、8 分)。

30

ピーク 1: (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(130a)。LCMS (方法 31): t_R=2. 111 分、[M+1]⁺ 372. 1。SFC (方法 18): t_R=3. 133 分、99. 92%。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ=9. 39 (s, 1 H), 8. 56 (s, 1 H), 8. 26 (d, J=8. 1 Hz, 1 H), 8. 02-7. 95 (m, 1 H), 7. 89 (dt, J=1. 1, 7. 7 Hz, 1 H), 7. 81-7. 75 (m, 1 H), 5. 57 (dd, J=4. 4, 8. 9 Hz, 1 H), 4. 83-4. 72 (m, 1 H), 4. 30-4. 23 (m, 2 H), 4. 23-4. 16 (m, 2 H), 4. 15-4. 09 (m, 1 H), 4. 09-4. 03 (m, 1 H), 3. 10 (s, 3 H)。

40

ピーク 2: (S)-3-(イソキノリン-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(130b)。LCMS (方法 31): t_R=2. 109 分、[M+1]⁺ 372. 1。SFC (方法 18): t_R=3. 569 分、99. 29%。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ=9. 38 (s, 1 H), 8. 55 (s, 1 H), 8. 26 (d, J=8. 1 Hz, 1 H), 8. 01-7. 95 (m, 1 H), 7. 89 (t, J=7. 2 Hz, 1 H), 7. 81-7. 74 (m, 1 H), 5. 56 (dd, J=4. 5, 9. 0 Hz, 1 H), 4. 82-4. 71 (m, 1 H), 4. 30-4. 23 (m, 2 H), 4. 23-4. 15 (m, 2 H), 4. 12 (t, J=8. 6 Hz, 1 H), 4. 08-4. 02 (m

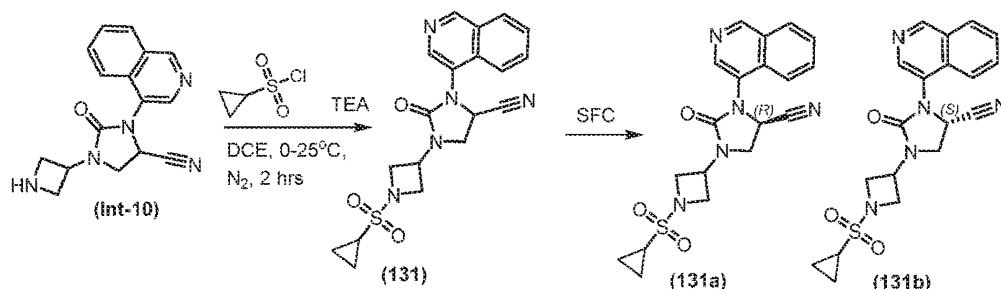
50

, 1 H), 3.10 (s, 3 H).

【0834】

実施例131: 1-(1-(シクロプロピルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(131)、(R)-1-(1-(シクロプロピルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(131a)及び(S)-1-(1-(シクロプロピルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(131b)の合成

【化180】



ラセミ体 1-(1-(シクロプロピルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(131)を、N-フェニル-ビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)の代わりに塩化シクロプロパンスルホニルを用いて、実施例129と類似の方法で調製した。ラセミ体を、最初に分取HPLCによって精製し(カラム: Waters Xbridge BEH C18 100mm×30mm、10µm; 液相: [A-H₂O中10mMのNH₄HCO₃; B-ACN] B%: 20%~50%、10分)、続いてキラルSFCによって分離し(カラム: DAICEL CHIRALPAK IG (250mm×30mm、10µm); 移動相: 0.1% NH₃H₂O IPA; B%: 50%~50%、10分)、2つのピークを得た。

ピーク1: (R)-1-(1-(シクロプロピルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(131a)。LCMS(方法31): t_R=2.282分、[M+1]⁺398.2。SFC(方法19): t_R=2.200分、100%。¹H NMR:(400MHz, DMSO-d₆) δ=9.38(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.26(d, J=8.3Hz, 1H), 7.99(d, J=8.3Hz, 1H), 7.88(t, J=7.6Hz, 1H), 7.82-7.75(m, 1H), 5.55(br dd, J=4.2, 8.8Hz, 1H), 4.83-4.74(m, 1H), 4.35(br t, J=7.6Hz, 1H), 4.31-4.23(m, 2H), 4.20-4.10(m, 2H), 4.05(br t, J=8.4Hz, 1H), 2.87(br dd, J=3.2, 7.9Hz, 1H), 1.13-1.04(m, 2H), 1.03-0.94(m, 2H)

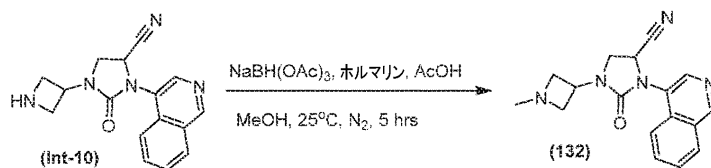
ピーク2: (S)-1-(1-(シクロプロピルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(131b)。LCMS(方法31): t_R=2.286分、[M+1]⁺398.2。SFC(方法19): t_R=2.813分、99.52%。¹H NMR:(400MHz, DMSO-d₆) δ=9.38(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.26(d, J=8.1Hz, 1H), 7.99(d, J=8.3Hz, 1H), 7.89(dt, J=1.1, 7.7Hz, 1H), 7.82-7.75(m, 1H), 5.55(dd, J=4.4, 9.1Hz, 1H), 4.79(quin, J=7.4Hz, 1H), 4.35(dd, J=6.8, 8.6Hz, 1H), 4.31-4.22(m, 2H), 4.2

0.4.10 (m, 2H), 4.05 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.88 (tt, J = 4.8, 7.9 Hz, 1H), 1.16–1.05 (m, 2H), 1.04–0.94 (m, 2H).

【0835】

実施例132：3-（イソキノリン-4-イル）-1-（1-メチルアゼチジン-3-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（132）の合成

【化181】



10

MeOH (1 mL) 中の1-（アゼチジン-3-イル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（Int-10）（100 mg、粗製、0.34 mmol、1.0 当量）の混合物に、25°Cでホルマリン（276 mg、37%、3.41 mmol、10.0 当量）、NaBH(OAc)₃（289 mg、1.36 mmol、4.0 当量）及びAcOH（0.2 mL）を添加した。続いて、反応物を25°CのN₂下で5時間攪拌した。反応混合物をそのまま分取HPLCによって精製して（カラム：Waters Xbridge BEH C18 100 mm×25 mm、5 μm；液相：[A-H₂O中10 mMのNH₄HCO₃；B-ACN] B%：5% = 35%、10分）、3-（イソキノリン-4-イル）-1-（1-メチルアゼチジン-3-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（132）を得た。LCMS（方法36）：t_R = 1.370分、[M+1]⁺ 308.2。¹H NMR：（400 MHz, DMSO-d₆）δ = 9.37 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.99–7.95 (m, 1H), 7.87 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.80–7.75 (m, 1H), 5.52 (dd, J = 4.3, 8.9 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 4.3, 9.5 Hz, 1H), 3.48 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.43–3.40 (m, 1H), 3.28–3.23 (m, 1H), 3.20 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H).

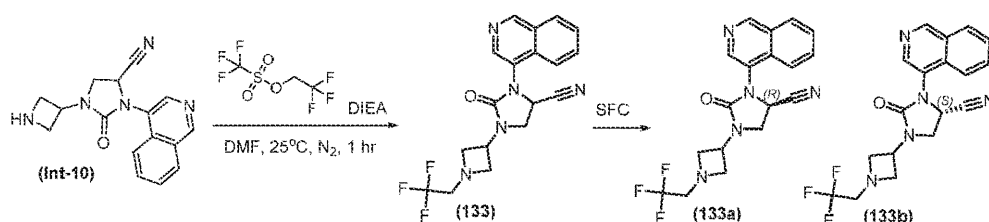
20

30

【0836】

実施例133：3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（1-（2,2,2-トリフルオロエチル）アゼチジン-3-イル）イミダゾリジン-4-カルボニトリル（133）、（R）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（1-（2,2,2-トリフルオロエチル）アゼチジン-3-イル）イミダゾリジン-4-カルボニトリル（133a）及び（S）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（1-（2,2,2-トリフルオロエチル）アゼチジン-3-イル）イミダゾリジン-4-カルボニトリル（133b）の合成

【化182】



40

DMF（4 mL）中の1-（アゼチジン-3-イル）-3-（イソキノリン-4-イル）

50

)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (Int-10) (340 mg、1.16 mmol、1.0 当量) の混合物に、25℃で、2, 2, 2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (404 mg、1.74 mmol、1.5 当量) 及び DIEA (449 mg、3.48 mmol、3.0 当量) を添加し、反応物を、25℃の N₂ 下で1時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) に注ぎ込み、EtOAc (3 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を濃縮して残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し (石油エーテル/EtOAc = 100/0 ~ 10/90)、分取 TLC (EtOAc) によって更に精製してラセミ体をもたらして、ラセミ体 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アゼチジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (133) を得た。ラ

10

セミ生成物を SFC によって精製して (カラム: (s, s) WHEELK-O1 (250 mm × 30 mm、5 μm); 移動相: 0.1% NH₃H₂O IPA; B%: 50% ~ 50%、12 分)、2つのピークを得た。
ピーク1: (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アゼチジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (133a)。LCMS (方法31): t_R = 2.474 分、[M+1]⁺ 376.2。SFC (方法1): t_R = 1.484 分、100%。¹H NMR: (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 9.32 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.83-7.74 (m, 1H), 5.38 (dd, J = 4.4, 9.0 Hz, 1H), 4.69-4.63 (m, 1H), 4.29 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 4.3, 9.6 Hz, 1H), 3.80 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.74 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.64 (td, J = 7.2, 11.7 Hz, 2H), 3.22 (q, J = 9.6 Hz, 2H)。

20

ピーク2: (S)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アゼチジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (133b)。LCMS (方法31): t_R = 2.458 分、[M+1]⁺ 376.2。SFC (方法1): t_R = 1.649 分、99.78%。¹H NMR: (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 9.32 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.07-8.00 (m, 1H), 7.93-7.87 (m, 1H), 7.79 (dt, J = 1.0, 7.6 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 4.3, 9.1 Hz, 1H), 4.65 (quin, J = 6.9 Hz, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 4.15 (dd, J = 4.4, 9.6 Hz, 1H), 3.80 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.64 (td, J = 7.2, 11.8 Hz, 2H), 3.22 (q, J = 9.7 Hz, 2H)。

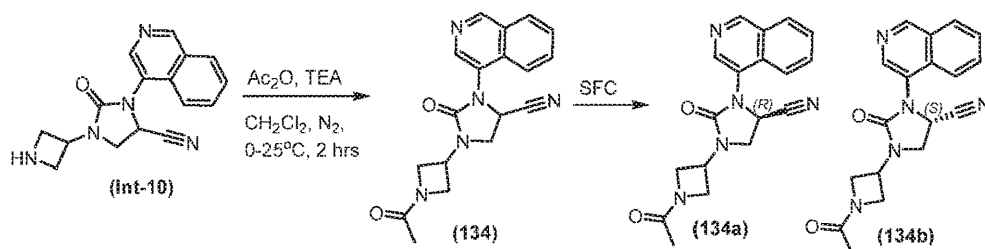
30

【0837】

実施例134: 1-(1-アセチルアゼチジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (134)、(R)-1-(1-アセチルアゼチジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (134a) 及び (S)-1-(1-アセチルアゼチジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (134b) の合成

40

【化 1 8 3】



CH₂Cl₂ (3.5 mL) 中の 1- (アゼチジン-3-イル) -3- (イソキノリン-4-イル) -2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (Int-10) (400 mg、1.36 mmol、1.0 当量) 及び TEA (552 mg、5.45 mmol、4.0 当量) の混合物に、0°C で CH₂Cl₂ (0.5 mL) 中の Ac₂O (139 mg、1.36 mmol、1.0 当量) の溶液を添加し、反応物を、0~25°C の N₂ 下で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) に注ぎ込み、CH₂Cl₂ (5 mL×3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc=100/0~30/70) によって精製して、ラセミ体 1- (1-アセチルアゼチジン-3-イル) -3- (イソキノリン-4-イル) -2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (134) を得た。ラセミ体をキラル SFC により精製して (カラム: Phenomenex-Cellulose-2 (250 mm×30 mm、10 μm) ; 移動相: [0.1% NH₃H₂O MeOH; B%: 60%~60%、15 分])、2 つのピークを得た。ピーク 1 及びピーク 2 を分取 HPLC によって更に精製した (カラム: Waters Xbridge BEH C18 100 mm×30 mm、10 μm; 液相: [A-H₂O 中 10 mM の NH₄HCO₃; B-ACN] B%: 20%~40%、8 分)。

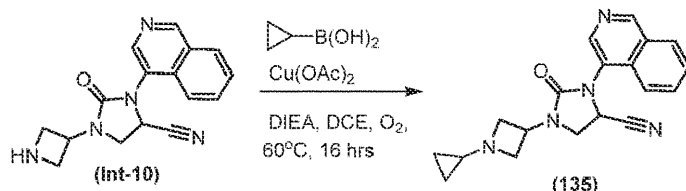
ピーク 1: (R)-1- (1-アセチルアゼチジン-3-イル) -3- (イソキノリン-4-イル) -2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (134a)。LCMS (方法 31): t_R=1.954 分、[M+1]⁺ 336.2。SFC (方法 20): t_R=2.351 分、99.96%。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ=9.38 (s, 1H), 8.55 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.91-7.85 (m, 1H), 7.78 (dt, J=1.0, 7.6 Hz, 1H), 5.55 (td, J=4.2, 8.1 Hz, 1H), 4.78-4.69 (m, 1H), 4.47-4.28 (m, 2H), 4.21 (q, J=8.9 Hz, 1H), 4.17-4.00 (m, 3H), 1.80 (d, J=3.1 Hz, 3H)。

ピーク 2: (S)-1- (1-アセチルアゼチジン-3-イル) -3- (イソキノリン-4-イル) -2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (134b)。LCMS (方法 31): t_R=1.957 分、[M+1]⁺ 336.2。SFC (方法 20): t_R=3.868 分、99.95%。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ=9.38 (s, 1H), 8.55 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.88 (dt, J=1.1, 7.6 Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 5.55 (td, J=4.1, 8.2 Hz, 1H), 4.78-4.69 (m, 1H), 4.46-4.28 (m, 2H), 4.21 (q, J=8.9 Hz, 1H), 4.17-4.00 (m, 3H), 1.80 (d, J=3.1 Hz, 3H)。

【0838】

実施例 135: 1- (1-シクロプロピルアゼチジン-3-イル) -3- (イソキノリン-4-イル) -2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (135) の合成

【化 1 8 4】

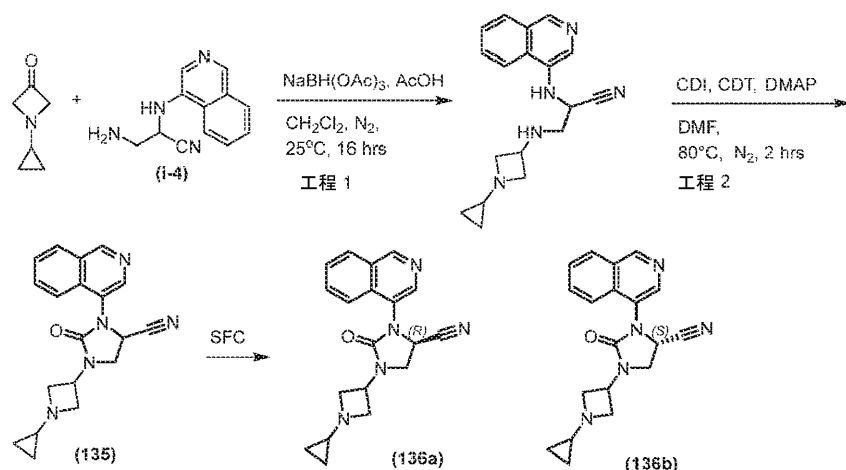


DCE (5 mL) 中の 1-(アゼチジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (Int-10) (200 mg、0.68 mmol、1.0 当量)、シクロプロピル硼酸 (117 mg、1.36 mmol、2.0 当量)、Cu(OAc)₂ (248 mg、1.36 mmol、2.0 当量) 及び DIEA (176 mg、1.36 mmol、2.0 当量) の混合物を、60°C の O₂ (15 Psi) 下で 16 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得た。粗製物を非水溶液系によって精製して (カラム: NP-2; 液相: [A-ヘプタン; B-EtOH] B%: 20%~95%、15 分)、ラセミ体 1-(1-シクロプロピルアゼチジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (135) を得、これを分取 HPLC によって更に精製した (カラム: Waters Xbridge BEH C18 100 mm×30 mm、10 μm; 液相: [A-H₂O 中 10 mM の NH₄HCO₃; B-ACN] B%: 15%~45%、10 分)。LCMS (方法 17): t_R=2.305 分、[M+1]⁺ 334.2。 ¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ=9.31 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.73-7.67 (m, 1H), 4.97 (dd, J=4.7, 8.8 Hz, 1H), 4.67 (td, J=6.3, 12.7 Hz, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 4.14-4.08 (m, 1H), 3.76-3.60 (m, 2H), 3.51 (td, 2H), 1.99-1.86 (m, 1H), 0.45 (br d, 4H)。

【0839】

実施例 136: 1-(1-シクロプロピルアゼチジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (135)、(R)-1-(1-シクロプロピルアゼチジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (136a) 及び (S)-1-(1-シクロプロピルアゼチジン-3-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (136b) の合成

【化 1 8 5】



10

20

30

40

50

ラセミ体 1 - (1-シクロプロピルアゼチジン-3-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (135) を、3-メチルシクロブタン-1-オンの代わりに 1-シクロプロピルアゼチジン-3-オンを用いて、実施例 120 と類似の方法で調製した。ラセミ体を SFC により分離して (カラム: (DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm × 30 mm、10 μm) ; 液相: [N_eu-EtOH] ; B% : 40% ~ 40%、5 分))、2 つのピークを得た。

ピーク 1 : (R) - 1 - (1-シクロプロピルアゼチジン-3-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (136a) 。LCMS (方法 31) : t_R = 2.220 分、[M+1]⁺ 334.1、SFC (方法 1) : t_R = 1.298 分、100.0%、H NMR : (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 9.32 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94-7.86 (m, 1H), 7.83-7.75 (m, 1H), 5.37 (dd, J = 4.4, 9.0 Hz, 1H), 4.56 (quin, J = 7.3 Hz, 1H), 4.30-4.19 (m, 1H), 4.12 (dd, J = 4.4, 9.5 Hz, 1H), 3.75-3.51 (m, 4H), 2.05 (tt, J = 3.5, 6.8 Hz, 1H), 0.51-0.43 (m, 2H), 0.43-0.33 (m, 2H) .

ピーク 2 : (S) - 1 - (1-シクロプロピルアゼチジン-3-イル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (136b) 。LCMS (方法 31) : t_R = 2.217 分、[M+1]⁺ 334.1、SFC (方法 1) : t_R = 1.429 分、98.9%、H NMR : (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 9.33 (br s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (dt, J = 0.9, 7.7 Hz, 1H), 7.83-7.73 (m, 1H), 5.37 (dd, J = 4.4, 9.0 Hz, 1H), 4.56 (quin, J = 7.3 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 4.4, 9.6 Hz, 1H), 3.76-3.47 (m, 4H), 2.04 (tt, J = 3.5, 6.7 Hz, 1H), 0.55-0.44 (m, 2H), 0.43 (br s, 1H), 0.43-0.33 (m, 1H) .

【0840】

実施例 137 : 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソ-1 - (3 - (トリフルオロメチル) ピシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル (137)、(R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソ-1 - (3 - (トリフルオロメチル) ピシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル (137a) 及び (S) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソ-1 - (3 - (トリフルオロメチル) ピシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル (137b) の合成

10

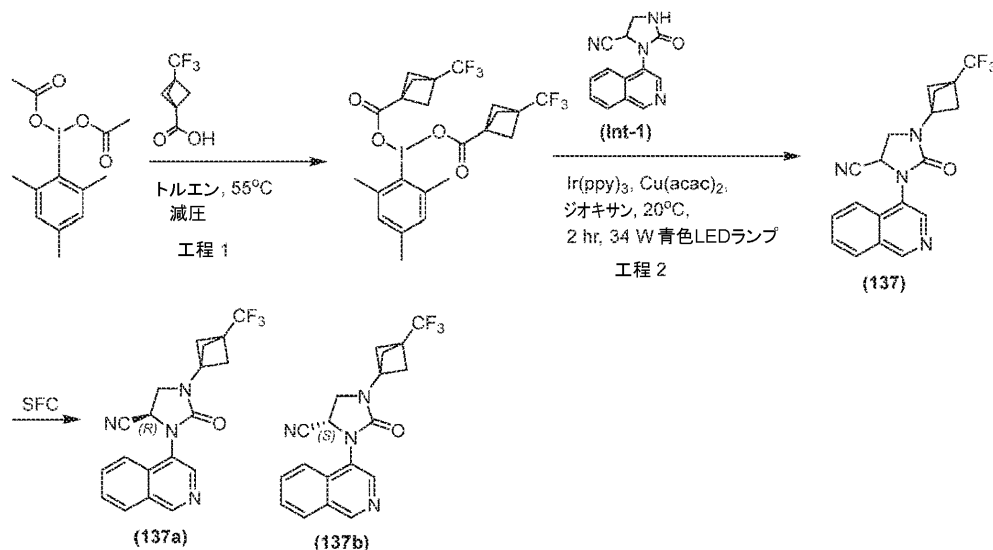
20

30

40

50

【化 1 8 6】



10

20

30

40

50

工程 1. フラスコに、3-(トリフルオロメチル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸 (913 mg、5.07 mmol、2.05 当量)、メチル-λ³-ヨードンジイルジアセテート (900 mg、2.47 mmol、1.00 当量) 及びトルエン (135 mL) を投入した。フラスコを、55°C に加熱された水浴を備えた回転式蒸発器に取り付け、約 10 分の時間をかけて揮発物を除去した。トルエンの第 2 の 90 mL アリコートをつラスコに添加し、蒸発工程を繰り返した。蒸発工程を更に 2 回繰り返した。各回で 75 mL のトルエンを用いた。高真空下で残留トルエンを更に除去した後で、メチル-λ³-ヨードンジイルビス (3-(トリフルオロメチル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレート) を得た。¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.10 (s, 2H), 2.70 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.12 (s, 12H)。

【0841】

工程 2. 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (Int-1) (200 mg、0.84 mmol、1.0 当量)、メチル-λ³-ヨードンジイルビス (3-(トリフルオロメチル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレート) (507 mg、0.84 mmol、1.0 当量)、Ir(ppy)₃ (13 mg、0.02 mmol、0.02 当量)、Cu(acac)₂ (110 mg、0.42 mmol、0.5 当量) 及びジオキサン (12 mL) の溶液を、窒素を 5 分間散布することによって脱気し、攪拌しながら 34 W 青色 LED ランプ (距離 3 cm、反応を 20°C に維持するために冷却ファンを備える) を使用して 6 時間照射した。溶液を水に注ぎ込み、EtOAc で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。次に、混合物を 25°C で LS-2000 チオ尿素樹脂 (10.0 g) と共に 2 時間攪拌した。続いて混合物を濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を MPLC (石油エーテル/EtOAc = 100% ~ 0%) によって精製して、ラセミ体 3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (137) を得た。ラセミ生成物を、キラル SFC によって精製して (カラム: Chiral Pak IH, 250 mm × 30 mm, 10 μm); 移動相: A は CO₂、B は ACN (0.1% IPA m); 勾配: B% = 15% 定組成溶離モード; 流量: 70 g/分; 波長: 220 nm; カラム温度: 35°C; システム背圧: 120 バール)、2 つのピークを得た。ピーク 1: (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (137a)。LCMS (方法 1): t_R = 2.25 分、[M+1]⁺ 373

． 1。 SFC（方法 13）： $t_R = 1.28$ 分、 99.9%。 ^1H NMR：（400 MHz， DMSO- d_6 ） $\delta = 9.38$ （s， 1H）， 8.55（s， 1H）， 8.26（d， $J = 8.1$ Hz， 1H）， 7.99-7.94（m， 1H）， 7.89（t， $J = 7.6$ Hz， 1H）， 7.82-7.75（m， 1H）， 5.51（dd， $J = 4.2$ ， 8.9 Hz， 1H）， 4.06（t， $J = 9.3$ Hz， 1H）， 3.92（dd， $J = 4.1$ ， 9.5 Hz， 1H）， 2.43-2.32（m， 6H）。

ピーク 2：（S）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（3-（トリフルオロメチル）ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）イミダゾリジン-4-カルボニトリル（137b）。 LCMS（方法 1）： $t_R = 2.25$ 分、 $[M+1]^+ 373$ 。

． 1。 SFC（方法 13）： $t_R = 1.46$ 分、 99.6%。 ^1H NMR：（400 MHz， DMSO- d_6 ） $\delta = 9.38$ （s， 1H）， 8.55（s， 1H）， 8.26（d， $J = 8.1$ Hz， 1H）， 8.01-7.93（m， 1H）， 7.90（dt， $J = 1.1$ ， 7.6 Hz， 1H）， 7.82-7.76（m， 1H）， 5.50（dd， $J = 4.1$ ， 9.0 Hz， 1H）， 4.06（t， $J = 9.3$ Hz， 1H）， 3.92（dd， $J = 4.1$ ， 9.5 Hz， 1H）， 2.43-2.33（m， 6H）。

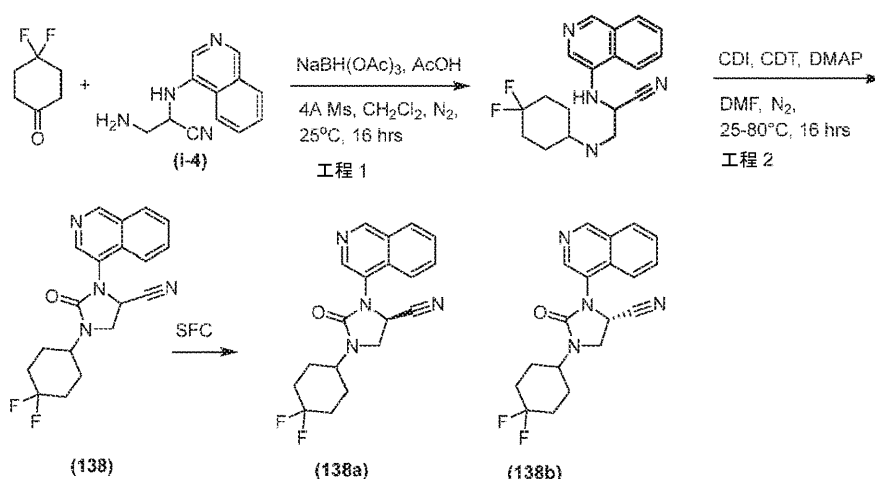
10

【0842】

実施例 138． 1-（4， 4-ジフルオロシクロヘキシル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（138）、（R）-1-（4， 4-ジフルオロシクロヘキシル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（138a）及び（S）-1-（4， 4-ジフルオロシクロヘキシル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（138b）

20

【化 187】



30

ラセミ体 1-（4， 4-ジフルオロシクロヘキシル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（138）を、3-メチルシクロブタン-1-オンの代わりに 4， 4-ジフルオロシクロヘキサン-1-オンを用いて、実施例 120 と類似の方法で調製した。ラセミ体をキラル SFC により分離して（カラム：Chiral Pak IH、250 mm×30 mm、10 μ m；液相：[Neu-ACN] B%：[45%～45%、5分]）、2つのピークを得た。ピーク 1 を分取 HPLC によって更に精製して（カラム：Phenomenex Luna C18 200 mm×40 mm、10 μ m；液相：[水（FA）-ACN] B%：15%～45%、8分間）、（R）-1-（4， 4-ジフルオロシクロヘキシル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（145a）を得、ピーク 2 を分取 HPLC によって更に精製して（カラム：Phenomenex Luna C18 200 * 40 mm * 10 μ m；液相：[水（FA）-ACN] B%：25%～50%、8分）

40

50

、(S)-1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(145b)を得た。

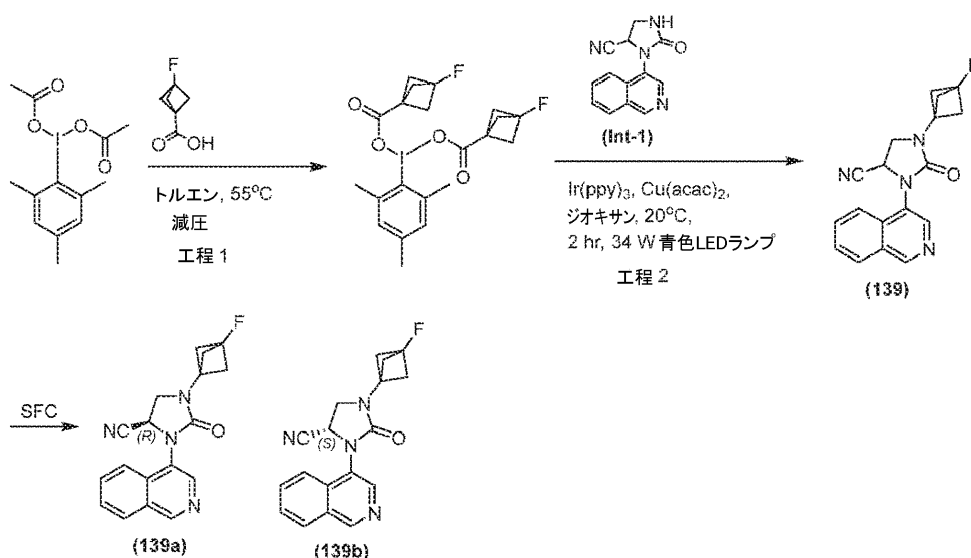
ピーク1：(R)-1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(138a)。LCMS(方法1)： $t_R=2.06$ 分、 $[M+1]^+357.1$ 。SFC(方法13)： $t_R=0.52$ 分、100%。 ^1H NMR：(400MHz, DMSO- d_6) $\delta=9.37$ (s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.25(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.96-7.92(m, 1H), 7.90-7.85(m, 1H), 7.78(dt, $J=1.1, 7.5$ Hz, 1H), 5.49(dd, $J=4.3, 8.8$ Hz, 1H), 4.03(t, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.88(dd, $J=4.3, 9.5$ Hz, 2H), 2.15-1.77(m, 8H)

ピーク2：(S)-1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(138b)。LCMS(方法1)： $t_R=2.06$ 分、 $[M+1]^+357.1$ 。SFC(方法13)： $t_R=0.80$ 分、100%。 ^1H NMR：(400MHz, DMSO- d_6) $\delta=9.37$ (s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.25(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.96-7.92(m, 1H), 7.90-7.85(m, 1H), 7.78(dt, $J=1.1, 7.5$ Hz, 1H), 5.49(dd, $J=4.3, 8.8$ Hz, 1H), 4.03(t, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.89(dd, $J=4.3, 9.5$ Hz, 2H), 2.16-1.77(m, 8H)

【0843】

実施例139：1-(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(139a)、(R)-1-(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(139a)及び(S)-1-(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(139b)

【化188】



ラセミ体 1-(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル(139)を、3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸の代わりに3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸を用いて、実施例144と類似の方法で調製した。アキラル精製は、フラッシュカラムクロマトグラフィー(

石油エーテル／EtOAc＝10／1～0／1）によって達成し、続いて粉碎（石油エーテル／EtOAc＝10／1）を実施した。SFCによるラセミ体のキラル分離（カラム：ChiralPak IH、250×30mm、10μm；液相：[A：CO₂ B：ACN：.25%～.25%、20分]）によって2つのピークを得た。

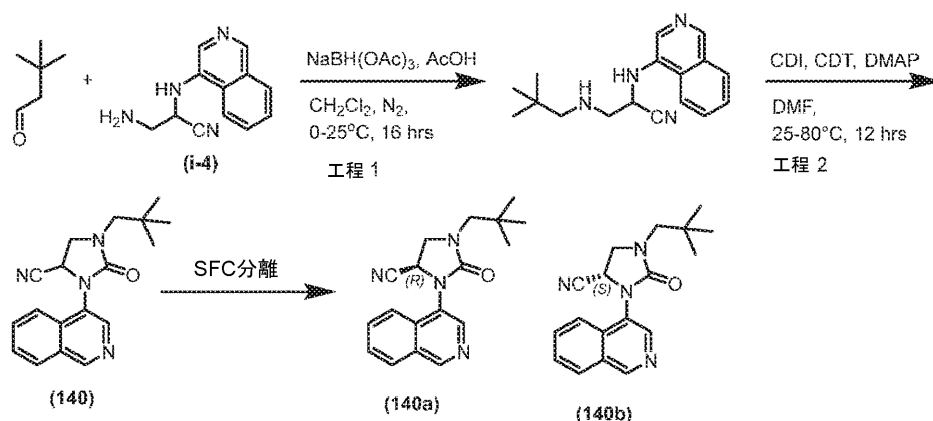
ピーク1：(R)－1－(3－フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン－1－イル)－3－(イソキノリン－4－イル)－2－オキソイミダゾリジン－4－カルボニトリル(139a)。LCMS（方法31）：*t_R*＝2.51分、*M*＋1(323.2)；SFC（方法13）：*t_R*＝1.55分、100.0%；¹H NMR：(400MHz, DMSO-*d*₆) δ＝9.38(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.26(d, *J*＝8.1Hz, 1H), 7.99－7.93(m, 1H), 7.93－7.85(m, 1H), 7.78(td, *J*＝7.5, 1.0Hz, 1H), 5.50(dd, *J*＝8.9, 4.1Hz, 1H), 4.03(dd, *J*＝9.5, 8.9Hz, 1H), 3.89(dd, *J*＝4.1, 9.5Hz, 1H), 2.49－2.43(m, 6H)。

ピーク2：(S)－1－(3－フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン－1－イル)－3－(イソキノリン－4－イル)－2－オキソイミダゾリジン－4－カルボニトリル(139b)。LCMS（方法31）：*t_R*＝2.51分、*M*＋1(323.2)；SFC（方法13）：*t_R*＝1.74分、100.0%；¹H NMR：(400MHz, DMSO-*d*₆) δ＝9.38(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.26(d, *J*＝8.1Hz, 1H), 7.99－7.93(m, 1H), 7.93－7.85(m, 1H), 7.78(td, *J*＝7.5, 1.0Hz, 1H), 5.50(dd, *J*＝8.9, 4.1Hz, 1H), 4.03(dd, *J*＝9.5, 8.9Hz, 1H), 3.89(dd, *J*＝4.1, 9.5Hz, 1H), 2.49－2.43(m, 6H)。

【0844】

実施例140：3－(イソキノリン－4－イル)－1－ネオペンチル－2－オキソイミダゾリジン－4－カルボニトリル(140)、(R)－3－(イソキノリン－4－イル)－1－ネオペンチル－2－オキソイミダゾリジン－4－カルボニトリル(140a)及び(S)－3－(イソキノリン－4－イル)－1－ネオペンチル－2－オキソイミダゾリジン－4－カルボニトリル(140b)

【化189】



ラセミ体3－(イソキノリン－4－イル)－1－ネオペンチル－2－オキソイミダゾリジン－4－カルボニトリル(140)を、3－メチルシクロブタン－1－オンの代わりに3,3－ジメチルブタナールを用いて、実施例127と類似の方法で調製した。アキラル精製は、MPLC（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0～0／1、40mL／分）を使用して達成した。SFCによるラセミ体のキラル分離（カラム：DAICEL CHIRALCEL OD(250mm×30mm、10μm)；液相：[Neu-ACN] B%：27%～27%、6分間）により、2つのピークを得た。

ピーク1：(S)－3－(イソキノリン－4－イル)－1－ネオペンチル－2－オキソイミダゾリジン－4－カルボニトリル(140b)。LCMS（方法13）：*t_R*＝2.1

2分、M+1 (309.1) ; SFC (方法46) : t_R = 3.24分、99.8% ; $^1\text{H NMR}$: (400MHz, クロロホルム-d) δ = 9.30 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.88–7.83 (m, 1H), 7.83–7.77 (m, 1H), 7.73–7.66 (m, 1H), 4.92 (dd, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 4.12–4.05 (m, 1H), 4.04–4.00 (m, 1H), 3.33 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 1.08 (s, 9H)

ピーク2 : (R) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 1 - ネオペンチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (140a) 。 LCMS (方法13) : t_R = 2.12分、M+1 (309.1) ; SFC (方法46) : t_R = 3.50分、99.5% ; $^1\text{H NMR}$: (400MHz, クロロホルム-d) δ = 9.30 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.88–7.83 (m, 1H), 7.83–7.77 (m, 1H), 7.73–7.66 (m, 1H), 4.92 (dd, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 4.12–4.05 (m, 1H), 4.04–4.00 (m, 1H), 3.33 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 1.08 (s, 9H) .

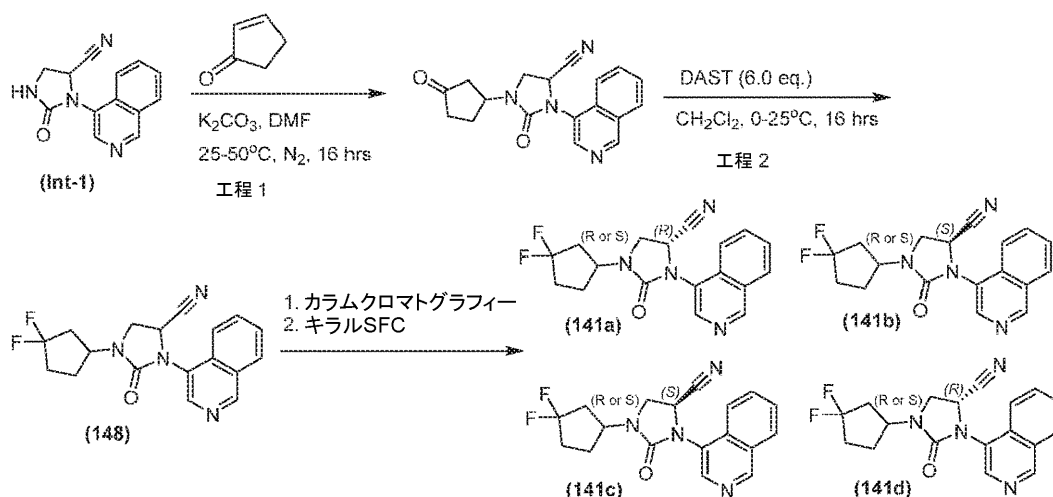
10

【0845】

実施例141 : 1 - (3, 3-ジフルオロシクロペンチル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (141)、(R) - 1 - ((R又はS) - 3, 3-ジフルオロシクロペンチル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (141a)、(R) - 1 - ((R又はS) - 3, 3-ジフルオロシクロペンチル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (141b)、(S) - 1 - ((R又はS) - 3, 3-ジフルオロシクロペンチル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (141c)、(S) - 1 - ((R又はS) - 3, 3-ジフルオロシクロペンチル) - 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (141d) 。

20

【化190】



30

40

工程1. DMF (40 mL) 中の 3 - (イソキノリン-4-イル) - 2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル (Int-1) (3.5 g、14.69 mmol、1.0 当量) の混合物に、25°C でシクロペンタ-2-エン-1-オン (2.4 g、29.38 mmol、2.0 当量)、 K_2CO_3 (4.1 g、29.38 mmol、2.0 当量) を添加した。混合物を、50°C の N_2 下で16時間攪拌した。反応物を H_2O (100 mL) でクエンチし、酢酸エチルで抽出した (100 mL $\times$ 2)。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、こ

50

れをカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）によって精製して残渣を得、これを分取 HPLC によって更に精製して（カラム：Xtimate C18 250mm×80mm、10μm）；液相：[A-H₂O（10mMのNH₄HCO₃）；B-ACN] B%：5%～35%、20分]）、3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（3-オキソシクロペンチル）イミダゾリジン-4-カルボニトリルを得た。¹H NMR：（400MHz，クロロホルム-d）δ=9.31（s，1H），8.61（s，1H），8.09（d，J=8.3Hz，1H），7.87-7.77（m，2H），7.74-7.67（m，1H），4.97（ddd，J=2.8，4.5，8.7Hz，1H），4.73-4.56（m，1H），4.02（td，J=8.9，14.1Hz，1H），3.89（td，J=4.8，9.3Hz，1H），2.76-2.58（m，1H），2.52-2.26（m，4H），2.22-2.07（m，1H）。

10

【0846】

工程2. CH₂Cl₂（30mL）中の3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（3-オキソシクロペンチル）イミダゾリジン-4-カルボニトリル（1.0g、3.12mmol、1.0当量）の混合物に、0℃でDAST（3.0g、18.72mmol、6.0当量）を添加した。混合物を、25℃のN₂下で16時間攪拌した。反応混合物をNaHCO₃飽和水溶液（30mL）でクエンチし、CH₂Cl₂（30mL×2）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）によって精製して、1-（3，3-ジフルオロシクロペンチル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル（141）を2つのラセミ体のジアステレオマーとして得た。

20

ジアステレオマー1：LCMS（方法38）：t_R=1.966分、[M+1]⁺343.1。SFC（方法13）：t_R=1.67分、49.6%及び1.95分、50.4%
ジアステレオマー2：LCMS（方法38）：t_R=1.947分、[M+1]⁺343.1。SFC（方法47）：t_R=3.30分、50.5%及び3.88分、49.5%
【0847】

ジアステレオマー1を、キラルSFCによって分割して（カラム：Chiralpak IH、250mm×30mm、10μm；移動相：Neu-ACN；B% 40%～40%、12分]）、2つのピークを得た。

30

ピーク1（141a）：（R）-1-（（S）-3，3-ジフルオロシクロペンチル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル又は（R）-1-（（R）-3，3-ジフルオロシクロペンチル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル。LCMS（方法32）：t_R=2.51分、[M+1]⁺343.2。SFC（方法13）：t_R=1.69分、100%。¹H NMR：（400MHz，クロロホルム-d）δ=9.31（s，1H），8.61（s，1H），8.10（d，J=8.1Hz，1H），7.86-7.78（m，2H），7.74-7.68（m，1H），4.96（dd，J=4.5，8.8Hz，1H），4.69-4.75（m，1H），4.07-3.98（m，1H），3.90（dd，J=4.5，9.4Hz，1H），2.50-2.56（m，1H），2.08-2.36（m，4H），2.08-1.96（m，1H）。

40

ピーク2（141b）：（S）-1-（（S）-3，3-ジフルオロシクロペンチル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル又は（S）-1-（（R）-3，3-ジフルオロシクロペンチル）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル。LCMS（方法32）：t_R=2.51分、[M+1]⁺343.2。SFC（方法13）：t_R=1.96分、99.9%。¹H NMR：（400MHz，クロロホルム-d）δ=9.32（s，1H），8.62（s，1H），8.10（d，J=8.1Hz，1H），7.86-7.79（m，2H），7.74-7.68（m，1H），4.96（dd，J=4.5，8.8Hz，1H），4.76-4.66（m，1H），4.06-3.99（m，1H），

50

3.90 (dd, $J=4.5, 9.4$ Hz, 1H), 2.50–2.56 (m, 1H), 2.07–2.42 (m, 4H), 2.07–1.96 (m, 1H).

【0848】

ジアステレオマー2を、キラルSFCによって分割して(DAICEL CHIRAL CELL OD (250mm×30mm、10 μ m); 移動相: Neu-ACN; B% 35%~35%、9分)、2つのピークを得た。

ピーク1 (141c): (S)-1-((S)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル又は(S)-1-((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル。LCMS (方法32): $t_R=2.51$ 分、 $[M+1]^+343.2$ 。SFC (方法47): $t_R=3.26$ 分、100%。¹H NMR: (400MHz, クロロホルム-d) δ 9.31 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.86–7.78 (m, 2H), 7.74–7.67 (m, 1H), 4.95 (dd, $J=4.5, 8.8$ Hz, 1H), 4.66–4.70 (m, 1H), 4.03 (t, $J=9.1$ Hz, 1H), 3.86–3.90 (m, 1H), 2.58–2.62 (m, 1H), 2.39–2.24 (m, 2H), 2.23–2.07 (m, 2H), 2.03–1.93 (m, 1H)。

10

ピーク2 (141d): (R)-1-((S)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル又は(R)-1-((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボニトリル。LCMS (方法32): $t_R=2.51$ 分、 $[M+1]^+343.2$ 。SFC (方法47): $t_R=3.83$ 分、100%。¹H NMR: (400MHz, クロロホルム-d) δ 9.32 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.87–7.78 (m, 2H), 7.75–7.68 (m, 1H), 4.96 (dd, $J=4.5, 8.9$ Hz, 1H), 4.64–4.71 (m, 1H), 4.04 (t, $J=9.1$ Hz, 1H), 3.87–3.91 (m, 1H), 2.58–2.62 (m, 1H), 2.40–2.25 (m, 2H), 2.24–2.06 (m, 2H), 2.03–1.94 (m, 1H)。

20

30

【0849】

実施例142: (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(11a)の変形A(タイプIV)の結晶形態の調製方法及び特性決定

(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(11a)の変形A(タイプIV)結晶形態の調製方法

(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(11a)の変形A(タイプIV)の結晶形態を、下記の方法のいずれか1つを用いて得た。

40

【0850】

方法142-1: アセトン(0.5mL)中の(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(11a)(50mg)を、35℃に加熱して透明な溶液を得た。逆溶媒(0.5mL)を25℃でゆっくりと添加し(5分間にわたって3回)、混合物を5℃で終夜攪拌した(100~200rpmで攪拌しながら)。固形分を遠心濾過によって回収し、45℃で24時間乾燥させた。MTBE、水及びヘプタンから選択される逆溶媒のそれぞれで、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル(11a)の変形A(タイプIV)結晶形態が得られた。

50

【0851】

方法142-2: THF (0.5 mL) 中の (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (11a) (40 mg) を、35℃に加熱して透明な溶液を得た。逆溶媒 (0.5 mL) を25℃でゆっくりと添加し (5分間にわたって3回)、混合物を5℃で終夜攪拌した (100~200 rpmで攪拌しながら)。固形分を遠心濾過によって回収し、45℃で24時間乾燥させた。MTBE、水及びヘプタンから選択される逆溶媒のそれぞれで、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (11a) の変形A (タイプIV) 結晶形態が得られた。

10

【0852】

方法142-3: MEK (0.5 mL) 中の (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (11a) (40 mg) を、35℃に加熱して透明な溶液を得た。逆溶媒 (0.5 mL) を25℃でゆっくりと添加し (5分間にわたって3回)、混合物を5℃で終夜攪拌した (100~200 rpmで攪拌しながら)。固形分を遠心濾過によって回収し、45℃で24時間乾燥させた。MTBE及びヘプタンから選択される逆溶媒のそれぞれで、(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (11a) の変形A (タイプIV) 結晶形態が得られた。

20

【0853】

方法142-4: アセトン (1.2 mL) 及び水 (0.12 mL) 中の (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (11a) (175 mg) を、40℃に加熱して透明な溶液を得た。透明な溶液を維持しながら、水 (0.12 mL) を30分間にわたってゆっくりと添加した。次に、この混合物に、0.85 mgの (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (11a) の変形A (タイプIV) の結晶形態を播種し、続いて1時間エージングした。水 (1.56 mL) を、3~5時間にわたってゆっくりと添加し、一方でスラリーを40℃で30分間維持した。スラリーを5時間かけて5℃まで冷却し、続いて5℃で終夜攪拌した。固形分を遠心濾過によって回収し、50℃で24時間乾燥させた。

30

【0854】

実施例142-5: アセトン/水 (95/5 v/v) (15 mL) 中の (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (11a) (2.1 g) を、35℃に加熱して透明な溶液を得た。水 (0.83 mL) をゆっくりと添加し、混合物を1時間かけて25℃に冷却した。次に、この混合物に、0.01 gの (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (11a) の変形A (タイプIV) の結晶形態を播種し、続いて1時間エージングした。水 (19.8 mL) を、5時間にわたってゆっくりと添加し、一方でスラリーを25℃で3時間維持した。固形分を遠心濾過によって回収し、50℃で24時間乾燥させた。

40

【0855】

実施例142-6: アセトン/水 (95/5 v/v) (43 mL) 中の (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (11a) (6.0 g) を、30℃に加熱して透明な溶液を得た。続いて混合物を1時間かけて25℃に冷却した。水 (2.4 mL) を1時間かけてゆっくりと添加し、次に、この混合物に、30 mgの (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-

50

3-イル) イミダゾリジン-4-カルボニトリル (11a) の変形 A (タイプ IV) の結晶形態を播種し、続いて1時間エージングした。水 (57 mL) を5時間にわたってゆっくりと添加し、一方でスラリーを25℃で終夜維持した。固形分を遠心濾過によって回収し、50℃で24時間乾燥させた。

【0856】

実施例 142-7: EtOH (6 mL) 中の (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (11a) (1.0 g) を、20~25℃で1時間攪拌して懸濁液を得た。水 (12 mL) を添加し、懸濁液を20~25℃で18時間攪拌した。懸濁液を濾過し、湿潤ケーキを EtOH/H₂O (1/3、v/v) (4 mL) で洗浄した。湿潤ケーキを50℃で18時間乾燥させた。

10

【0857】

実施例 142-8: CH₃CN (7 mL) 中の (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (11a) (1.0 g) を、50~55℃に加熱し、1時間攪拌して透明な溶液を得た。水 (7 mL) を添加すると沈殿物が形成された。更に水 (7 mL) を添加し、懸濁液を20~25℃に冷却し、20~25℃で1時間攪拌した。懸濁液を濾過し、湿潤ケーキを CH₃CN/H₂O (1/3、v/v) (10 mL) で洗浄した。湿潤ケーキを50℃で18時間乾燥させた。

20

【0858】

実施例 142-9: CH₃CN (7 mL) 中の (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (11a) (1.0 g) を、50~55℃に加熱し、1時間攪拌して透明な溶液を得た。水 (7 mL) を添加すると沈殿物が形成された。更に水 (7 mL) を添加し、懸濁液を20~25℃に冷却し、20~25℃で3日間攪拌した。懸濁液を濾過し、湿潤ケーキを CH₃CN/H₂O (1/3、v/v) (10 mL) で洗浄した。湿潤ケーキを50℃で18時間乾燥させた。

30

【0859】

実施例 142-10: EtOH (30 mL) 中の (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (11a) (5.0 g) を、20~25℃で3時間攪拌して懸濁液を得た。水 (60 mL) を添加し、懸濁液を20~25℃で18時間攪拌した。懸濁液を濾過し、湿潤ケーキを EtOH/H₂O (1/3、v/v) (40 mL) で洗浄した。湿潤ケーキを50℃で18時間乾燥させた。

40

【0860】

実施例 142-11: イソプロパノール (700 mL) 中の (R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (11a) (177 g) を、50~55℃に加熱し、1時間攪拌して懸濁液を得た。水 (1 L) を添加し、懸濁液を20~25℃に冷却し、続いて20~25℃で12時間攪拌した。懸濁液を濾過し、湿潤ケーキをイソプロパノール/H₂O (1/2、v/v) (100 mL) で洗浄した。湿潤ケーキを50℃で18時間乾燥させた。

50

【0861】

(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (11a) の変形 A (タイプ IV) の結晶形態の特性決定

A: XRPD 分析

(R)-3-(イソキノリン-4-イル)-2-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-4-カルボニトリル (11a) の変形 A (タイプ IV) の代表的な XRPD ディフракトグラムを図1に示し、対応する 6~30°

50

の 2θ の反射リスト（ピークリスト）及び相対ピーク強度を下記の表 2 で提供する。

【0862】

【表 2】

表 2

ピーク	角度 ($^{\circ}2\theta$)	d 値	相対強度
1	6.85	12.90	22.7%
2	8.52	10.37	31.9%
3	10.41	8.49	43.3%
4	13.71	6.46	26.5%
5	16.90	5.24	100.0%
6	17.06	5.19	74.4%
7	18.40	4.82	54.0%
8	19.05	4.65	26.9%
9	21.76	4.08	45.2%
10	22.55	3.94	24.7%
11	23.50	3.78	21.6%
12	24.82	3.58	26.3%
13	26.89	3.31	32.5%
14	28.17	3.17	26.6%

10

20

【0863】

表 2：6～30°の 2θ の範囲内における（R）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）イミダゾリジン-4-カルボニトリル（11a）の変形 A（タイプ IV）の反射（ピーク）位置。 2θ 値の典型的な精度は、 $\pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、好ましくは $\pm 0.1^{\circ}2\theta$ の範囲内である。最も特徴的な XRPD ピークは太字の斜字体である。

【0864】

B：示差走査熱（DSC）分析

（R）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）イミダゾリジン-4-カルボニトリル（11a）の変形 A（タイプ IV）を、TA Discovery 機器を用いた DSC によって調査した。約 2～4 mg の試料を、穴をあけた蓋を備えるアルミニウム製の鍋の中で、10 K/分の速度で 0℃から 300℃に加熱した。窒素（50 mL/分）をパージガスとして用いた。（R）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）イミダゾリジン-4-カルボニトリル（11a）の変形 A（タイプ IV）の DSC 曲線を図 2 に示し、開始温度が約 233.5℃の単一の吸熱ピーク及び約 235.2℃のピーク温度が得られる。

30

【0865】

C：熱重量分析（TGA）分析

（R）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）イミダゾリジン-4-カルボニトリル（11a）の変形 A（タイプ IV）を、TA Discovery 機器を用いた TGA によって調査した。約 2～10 mg の試料を、アルミニウム製の蓋で密封した 100 マイクロリットルのアルミニウム製の鍋の中で加熱した。測定の開始時に、手で蓋に穴を開けた。試料を、10 K/分の速度で室温から 300℃に加熱した。窒素（20 mL/分）をパージガスとして用いた。TGA 曲線を図 3 に示し、試料が融解する前に 0.51%の質量損失が観測される。

40

【0866】

実施例 143：（R）-3-（イソキノリン-4-イル）-2-オキソ-1-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）イミダゾリジン-4-カルボニトリル（11a

50

) の変形 B (タイプ I I I) の結晶形態の調製方法及び特性決定

(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (1 1 a) の変形 B (タイプ I I I) 結晶形態の調製方法

(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (1 1 a) の変形 B (タイプ I I I) の結晶形態を、下記の方法のいずれか 1 つを用いて得た。

【0 8 6 7】

方法 1 4 3 - 1 : (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (1 1 a) (2.5 g) を、室温で EtOH (12 mL) に溶解し、水 (18 mL) をゆっくりと添加して懸濁液を得た。懸濁液に、50 mg の (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (1 1 a) の変形 B (タイプ I I I) の結晶形態を播種した。更に水 (18 mL) を添加し、懸濁液を 1 日間かけてスラリー化させた。続いてエタノール / 水 (1 / 3、v / v) (12 mL) を添加し、懸濁液を更に 2 日間かけてスラリー化させた。固体を遠心濾過により回収した。

10

【0 8 6 8】

方法 1 4 3 - 2 : (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (1 1 a) (2.5 g) を、室温で EtOH (15 mL) に溶解し、水 (20 mL) をゆっくりと添加して懸濁液を得た。懸濁液に、50 mg の (R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (1 1 a) の変形 B (タイプ I I I) の結晶形態を播種すると、懸濁液はゲル状になり、それから 1 時間平衡化した後で再度懸濁液になった。更に水 (25 mL) を添加し、懸濁液を 1 日間かけてスラリー化させた。固体を遠心濾過により回収した。

20

【0 8 6 9】

(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (1 1 a) の変形 B (タイプ I I I) の結晶形態の特性決定

30

A : XRPD 分析

(R) - 3 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 4 - カルボニトリル (1 1 a) の変形 B (タイプ I I I) の代表的な XRPD ディフракクトグラムを図 4 に示し、対応する 6 ~ 34 ° の 2 θ の反射リスト (ピークリスト) 及び相対ピーク強度を下記の表 3 で提供する。

【0 8 7 0】

40

50

【表 3】

表 3

インデックス	角度	d 値	相対強度
1	6.99	12.64	9.8%
2	9.11	9.70	9.6%
3	13.99	6.33	13.9%
4	15.96	5.55	16.8%
5	18.26	4.85	100.0%
6	19.82	4.48	25.8%
7	20.63	4.30	9.3%
8	22.03	4.03	8.5%
9	23.80	3.74	35.3%
10	25.29	3.52	12.8%
11	27.30	3.26	11.3%
12	30.57	2.92	9.0%
13	33.47	2.67	16.1%

【0871】

表 3：6～34°の2θの範囲内における(R)－3－(イソキノリン－4－イル)－2－オキソ－1－(6－(トリフルオロメチル)ピリジン－3－イル)イミダゾリジン－4－カルボニトリル(11a)の変形B(タイプIII)の反射(ピーク)位置。2θ値の典型的な精度は、±0.2°2θ、好ましくは±0.1°2θの範囲内である。最も特徴的なXRPDピークは太字の斜字体である。

【0872】

B：示差走査熱(DSC)分析

(R)－3－(イソキノリン－4－イル)－2－オキソ－1－(6－(トリフルオロメチル)ピリジン－3－イル)イミダゾリジン－4－カルボニトリル(11a)の変形B(タイプIII)を、TA Discovery機器を用いたDSCによって調査した。約2～4mgの試料を、穴をあけた蓋を備えるアルミニウム製の鍋の中で、10K／分の速度で0℃から300℃に加熱した。窒素(50mL／分)をパージガスとして用いた。(R)－3－(イソキノリン－4－イル)－2－オキソ－1－(6－(トリフルオロメチル)ピリジン－3－イル)イミダゾリジン－4－カルボニトリル(11a)の変形B(タイプIII)のDSC曲線を図5に示し、開始温度が約158.6℃の単一の吸熱ピーク及び約161.3℃のピーク温度が得られる。

【0873】

C：熱重量分析(TGA)分析

(R)－3－(イソキノリン－4－イル)－2－オキソ－1－(6－(トリフルオロメチル)ピリジン－3－イル)イミダゾリジン－4－カルボニトリル(11a)の変形B(タイプIII)を、TA Discovery機器を用いたTGAによって調査した。約2～10mgの試料を、アルミニウム製の蓋で密封した100マイクロリットルのアルミニウム製の鍋の中で加熱した。測定の開始時に、手動で蓋に穴を開けた。試料を、10K／分の速度で室温から300℃に加熱した。窒素(20mL／分)をパージガスとして用いた。TGA曲線を図6に示し、試料が融解する前に0.21%の質量損失が観測される。

【0874】

生物学的アッセイ：

SARS-CoV-2メインプロテアーゼ発現プラスミドの生成

SARS-CoV-2メインプロテアーゼのコード配列を大腸菌(E. coli)のためにコドン最適化し、Integrated DNA Technologiesによって合成した。配列をPCRによって増幅し、Gibson Assembly Mast

er Mixキット (New England BioLabs, Inc) を用いて、pGEX 6P-1 ベクター中の GST 及び HRV 3C プロテアーゼ切断部位の下流にクローニングした。真正の終端を確実にするため、アミノ酸 AVLQ を、そのコード配列を遺伝子産物の 5' 末端に追加することにより、メインプロテアーゼの N-末端に添加した。この配列は、NSP 4/5 切断部位を再構成し、その結果、メインプロテアーゼタンパク質産物が自己切断する。同様に、gly-pro-(his)₆ 標識を C 末端に付加した (GP は、メインプロテアーゼの C 末端と共に非コンセンサス 3C 切断部位を完成させ、これは、HRV-3C プロテアーゼによる精製後にポリヒスチジン標識の切断を可能にして、真正の C 末端をもたらす)。発現したタンパク質配列 (配列番号 1) を以下に示す (切断が起こる自己切断部位はスラッシュを含む下線で示し、Mpro 配列は太字で示す)

10

【化 191】

MSPILGYWKIKGLVQPTRLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYIDGDVK
LTQSMAIIRYIADKHNLGGCPKERAISMLEGAVLDIRYGVSRISYKDFETLKVDFLSKLPEML
KMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIQIDKYLK
SSKYIAWPLQGWQATFGGGDHPPKSDLEVLFGGPLGSAVLQ/SGFRKMAFPSGKVEGCMVQ
VTCGTTTLNGLWLDDVVYCPRHVICTSEDMLNPNYEDLLIRKSNHNFLVQAGNVQLRVIGHSM
QNCVLKLVDTANPKTPKYKFVRIQPGQTFSVLACYNGSPSGVYQCAMRPNFTIKGSFLNGS
CGSVGFNIDYDCVSFCYMHMELPTGVHAGTDLEGNFYGPFVDRQTAQAAGTDTTITVNVLA
WLYAAVINGDRWFLNRFTTTLNDFNLVAMKYNIEPLTQDHVDILGPLSAQTGIAVLDMCASL
KELLQNGMNGRTILGSALLEDEFTPFDVVRQCSGVTFQGPHHHHHH*

20

【0875】

SARS-CoV-2 メインプロテアーゼタンパク質の生成

Hi Control BL21 (DE3) 細胞 (Lucigen Corporation) を、42℃の熱ショックを与え、続いて LB 培地中で 37℃において 1 時間回復させることにより、発現プラスミドで形質転換した。形質転換した細胞を、100 μg/mL のカルベニシリンを含有する LB 寒天プレート上で増殖させることにより選択した。メインプロテアーゼの発現が、他の標準的大腸菌 (E. coli) 細胞株中では毒性であったことが観察されたため、本発明者らは Hi Control 細胞を使用した。LB + カルベニシリン培地中での終夜培養は、単一のコロニーを用いて開始された。この培養液を用いて、50 mM のリン酸ナトリウム (pH 7.0) 及び 100 μg/mL のカルベニシリンを補充した Terrific Broth に 1 L の培養液を播種した。これらの培養液を、OD 600 が約 2.0 に達するまで 225 rpm で振盪しながら 37℃のフェルンバッハフラスコ中で成長させ、この時点で温度を 20℃に下げ、0.5 mM の IPTG (最終) を各培養液に添加した。細胞を終夜成長させた。

30

【0876】

翌日、培養液を、4℃で 20 分間、6,000 × g で遠心分離し、得られた細胞ペレットを、IMAC__A 緩衝液 (50 mM の Tris pH 8.0、400 mM の NaCl、1 mM の Tris (2-カルボキシエチル) ホスフィン (TCEP)) 中に再懸濁させた。細胞を、18,000 psi の細胞ホモジナイザー (Microfluidics model M-110P) に 2~3 回通すことによって溶解させた。溶解液を、42,000 × g で 30 分間の遠心分離で透明化し、透明化した溶解液を、AKTA Pure FPLC を用いて、IMAC__A 緩衝液で予め平衡化した 3 × 5 mL の HiTrap Ni-NTA シリカゲルクロマトグラフィー (GE) に充填した。充填した後に、A280 レベルが持続したベースラインに達するまでシリカゲルクロマトグラフィーを IMAC__A 緩衝液で洗浄した。次に、タンパク質を、25 種類のシリカゲルクロマトグラフィー量にわたって、IMAC__B 緩衝液 (50 mM の Tris pH 8.0、400 mM の NaCl、500 mM のイミダゾール、1 mM の TCEP) を用いて直線勾配で溶出し、同時

40

50

に2 mLの画分を自動的に収集した。ピーク画分をSDS-PAGEによって分析し、SARS-CoV-2メインプロテアーゼを含有する画分をプールした。重要なことには、ESI-LC/MSによって決定して、N末端のGST標識の自己切断が観察され、溶出したタンパク質は、C末端のGP-6xHis標識と共にSARS-CoV-2メインプロテアーゼと一致する質量を有した。

【0877】

プールした画分を、HRV 3Cプロテアーゼ（別名「PreScission」プロテアーゼ）で処理し、同時に室温でIMAC__A緩衝液に対して透析した（それぞれ1時間で2×2 Lの透析）。4℃の温度に対する長時間の曝露ではメインプロテアーゼタンパク質が沈殿する傾向が観察されたため、室温の透析は重要であった。C末端のGP-6xHis標識の切断は、エレクトロスプレーイオン化液体クロマトグラフィー／質量分析（ESI-LC/MS）によって2時間後に確認された。続いて、透析及び切断されたタンパク質を、IMAC__A緩衝液で予め平衡化された5 mLのHiTrap Ni-NTAシリカゲルクロマトグラフィーに再度流した。予想されたとおり、メインプロテアーゼはフロースルー中に溶出した。

【0878】

次に、タンパク質を約5 mLまで濃縮し、SEC緩衝液（25 mMのHEPES pH 7.5、150 mMのNaCl、1 mMのTCEP）で予め平衡化させたSuperdex 75 16/60シリカゲルクロマトグラフィーに充填した。タンパク質を、1 mL／分でシリカゲルクロマトグラフィーに流し、内包ボリューム（約75 mLでの）中で1つのピークとして十分に溶出させた。このピークからの画分をSDS-PAGEによって分析し、純粋な画分をプールし、10 mg／mLに濃縮し、アリコートして、-80℃で貯蔵した。

【0879】

MPr^o活性を測定するRapid-Fire MS生化学アッセイ

アッセイ緩衝液の調製：50 mMのHEPES pH 7.3、150 mMのNaCl、1 mMのEDTA、0.01%のpluronic f-127（カタログ番号59005、Biotium）を、UltraPure Distilled Water（カタログ番号10977015、Thermo Scientific）を用いて調製した。MPr^o酵素原料は、緩衝液中で製作された25 nMのMPr^o溶液で構成されていた。基質溶液原料は、緩衝液中で作製された10 μMのMPr^oペプチド（AVLSGFRKK（配列番号2）；Vivitideから購入）の溶液で構成されていた。クエンチ溶液は、200 nMの内部標準ペプチド（¹³C AVLQ；Vivitideから購入）でスパイクした2%酢酸の200 nM溶液で構成されていた。

【0880】

The Rapidfire Mass Spectrometry装置は、Sciex 6500 QQQ Mass Spectrometer（Sciex）と連結したRapidfireオートサンプラープラットフォーム（Agilent）で構成されていた。C18 RapidfireカートリッジタイプC（カタログ番号G9205A）を分析に使用し、充填溶媒は、1.5 mL／分で流動する0.1%のギ酸で構成され、溶出溶媒は、75%のアセトニトリル、5%のイソプロパルアルコール、20%の超高純度蒸留水及び0.1%のギ酸で構成されていた。MS遷移を、基質ペプチドAVLSGFRKK（配列番号3）（378.6 Da～482.6 Da）、生成物ペプチドAVLQ（430.3 Da～260.4 Da）及び内部標準ペプチド¹³C AVLQ（434.3 Da～288.3 Da）のために生成した。

【0881】

化合物プレートを、384 Echoプレート（カタログ番号LPL0200、Labcyte）中で調製し、化合物の開始濃度は10 mMであり、続いて100%のDMSO中で1～3回の連続希釈（8 μL／ウェル）を実施した。アッセイレディプレート調製するため、50 nLの化合物を、Echo（登録商標）555 Liquid Handl

er (Labcyte) を用いて 384 ウェル透明アッセイプレートに移した。5 μ L の MPr^o 酵素溶液を、緩衝液分配器 (Thermo Scientific 製 Multidrop Combi) を用いてプレート全体にわたって各ウェルに分配し (Col 1 ~ 24)、5 μ L のアッセイ緩衝液は、Col 24 の酵素なし対照にのみ分配した。5 μ L の基質ペプチド溶液をプレートの全てのウェル (Col 1 ~ 24) に添加することにより、反応開始前に室温 (25 $^{\circ}$ C) で 15 分の間化合物で酵素をプレインキュベートさせた。10 μ L / ウェルの緩衝液の最終容量を用いてプレートを室温で 30 分間インキュベートし、その結果、化合物濃度が最終濃度の 200 倍となった。最終アッセイ濃度は、12.5 nM の MPr^o 及び 5 μ M の基質ペプチドであった。インキュベーション後、40 μ L のクエンチ溶液を添加することにより反応をクエンチし、プレートを Rapidfire / Sciex MS プラットフォームによって分析した。

10

【0882】

質量スペクトルデータを、各試料に関して、生成物ペプチド及び標識化内部標準ペプチドのピークの積分面積間のレシオメトリック測定値として分析した (Multiquant, Sciex)。パーセント活性測定値を計算して、化合物処理由来の生成物 / 内部標準の各比率と酵素有り無し (それぞれ中性対照及び活性対照) の両方の DMSO のみのウェルに関して計算された比率とを比較した。MPr^o 阻害剤の適格な絶対 IC₅₀ 値 (MPr^o 活性を少なくとも 50 % 阻害する阻害剤の濃度) を決定し、各阻害剤に関して 8 つの阻害剤濃度を 2 重に測定した。HELIOS (PROD 2) システムによる S 字形ロジスティック曲線に対する非線形回帰分析により、適格な絶対 IC₅₀ を計算した。

20

【0883】

MPr^o 活性 (5 nM Mpro) を測定する Rapid-Fire MS 生化学アッセイ
アッセイ緩衝液の調製: 50 mM の HEPES pH 7.3、150 mM の NaCl、1 mM の EDTA、0.01 % の pluronic f-127 (カタログ番号 59005、Biotium) を、UltraPure Distilled Water (カタログ番号 10977015、Thermo Scientific) を用いて調製した。Mpro 酵素原料は、緩衝液中で製作された 10 nM の Mpro 溶液で構成されていた。基質溶液原料は、緩衝液中で作製された 10 μ M の Mpro ペプチド (AVLSGFRKK (配列番号 2); Vivitide から購入) の溶液で構成されていた。クエンチ溶液は、200 nM の内部標準ペプチド (13C AVLQ; Vivitide から購入) でスパイクした 2 % 酢酸溶液で構成されていた。

30

【0884】

The Rapidfire Mass Spectrometry 装置は、Sciex 6500 QQQ Mass Spectrometer (Sciex) と連結した Rapidfire オートサンプラープラットフォーム (Agilent) で構成されていた。C18 Rapidfire カートリッジタイプ C (カタログ番号 G9205A) を分析に使用し、充填溶媒は、1.5 mL / 分で流動する 0.1 % のギ酸で構成され、溶出溶媒は、75 % のアセトニトリル、5 % のイソプロパルアルコール、20 % の超高純度蒸留水及び 0.1 % のギ酸で構成されていた。MS 遷移を、基質ペプチド AVLQSGFRKK (配列番号 3) (378.6 Da ~ 482.6 Da)、生成物ペプチド AVLQ (430.3 Da ~ 260.4 Da) 及び内部標準ペプチド 13C AVLQ (434.3 Da ~ 288.3 Da) のために生成した。

40

【0885】

化合物プレートを、384 Echo プレート (カタログ番号 LPL0200、Labcyte) 中で調製し、化合物の開始濃度は 10 mM であり、続いて 100 % の DMSO 中で 1 ~ 3 回の連続希釈 (8 μ L / ウェル) を実施した。アッセイレディプレートを調製するため、10 nL の化合物を、Echo (登録商標) 555 Liquid Handler (Labcyte) を用いて 384 ウェル透明アッセイプレートに移した。5 μ L の Mpro 酵素溶液を、緩衝液分配器 (Thermo Scientific 製 Multidrop Combi) を用いてプレート全体にわたって各ウェルに分配し (Col 1 ~

50

24)、5 μ Lのアッセイ緩衝液は、C o l 2 4の酵素なし対照にのみ分配した。5 μ Lの基質ペプチド溶液をプレートの全てのウェル(C o l 1 ~ 2 4)に添加することにより、反応開始前に室温(25℃)で15分の間化合物で酵素をプレインキュベートさせた。10 μ L/ウェルの緩衝液の最終容量を用いてプレートを室温で120分間インキュベートし、その結果、化合物濃度が最終濃度の1000倍に希釈された。最終アッセイ濃度は、5 nMのM p r o及び5 μ Mの基質ペプチドであった。インキュベーション後、40 μ Lのクエンチ溶液を添加することにより反応をクエンチし、プレートをR a p i d f i r e / S c i e x M Sプラットフォームによって分析した。

【0886】

質量スペクトルデータを、各試料に関する生成物ペプチドと標識化内部標準ペプチドとのピークの積分面積間のレシオメトリック測定値として分析した(M u l t i q u a n t、S c i e x)。化合物処理由来の生成物/内部標準の各比率と酵素有り無し(それぞれ中性対照及び活性対照)の両方のD M S Oのみのウェルに関して計算された比率とを比較してパーセント活性測定値を計算した。各阻害剤に関して2重に測定した8つの阻害剤濃度を用いて、M P r o阻害剤の適格な絶対I C 5 0値(M P r o活性を少なくとも50%阻害する阻害剤の濃度)を決定した。H E L I O S (P R O D 2)システムによるS字形ロジスティック曲線に対する非線形回帰分析により、適格な絶対I C 5 0を計算した。

【0887】

生物学的データ：

本明細書に記載の化合物は、上述のアッセイを用いて評価した。表1Aは、上述の実施例化合物のそれぞれに関して得られた対応するI C 5 0 (μ M) 値を列挙する。

【0888】

【表4】

表 1A

実施例番号	IC ₅₀ (μ M)
1 -ラセミ体	0.037
1 -エナンチオマー1	0.009
1 - エナンチオマー 2	6.4
2 -ラセミ体	0.005
2 - エナンチオマー1	<0.005
2 - エナンチオマー2	3.0
3	0.007
4	<0.005
5	<0.005
6	0.027
7	0.006
8	0.077
9	0.010
10	0.005
11a	<0.005
11b	1.7

【0889】

表1Bは、上述のM P r o活性(5 nM M p r o)を測定するR a p i d - F i r e M S生化学アッセイを用いて得られた対応するI C 5 0 (μ M) 値を列挙する。

【0890】

10

20

30

40

50

【表 5】

表 1B

化合物番号	Rapid-Fire アッセイ IC ₅₀	化合物番号	Rapid-Fire アッセイ IC ₅₀
1	B	77	n.d.
1a	A	77a	A
1b	D	77b	B
2	A	78	n.d.
2a	A	78a	A
2b	D	78b	D
3	A	79	n.d.
4	A	79a	B
5	A	79b	D
6	B	80	B
7	A	80a	B
8	B	80b	D
9	A	81	n.d.
10	A	81a	A
11a	A	81b	D
11b	D	82	n.d.
12	B	82a	B
12a	A	82b	D
12b	D	83	n.d.
13	n.d.	83a	B
13a	A	83b	D
13b	D	84	n.d.
14	n.d.	84a	B
14a	A	84b	D
14b	D	85	n.d.
15	A	85a	A
15a	A	85b	D
15b	D	86	n.d.
16	n.d.	86a	B
16a	A	86b	D
16b	C	87	A

10

20

30

40

【 0 8 9 1 】

50

【表 6】

17	n.d.	87a	A
17a	A	87b	D
17b	D	88	n.d.
18	n.d.	88a	A
18a	A	88b	D
18b	D	89	C
19	C	89a	A
19a	A	89b	D
19b	D	90	A
20	A	90a	A
20a	A	90b	D
20b	D	91	n.d.
21	n.d.	91a	A
21a	A	91b	D
21b	D	92	A
22	n.d.	92a	A
22a	A	92b	C
22b	D	93	n.d.
23	n.d.	93a	A
23a	A	93b	D
23b	D	94	n.d.
24	n.d.	94a	A
24a	A	94b	D
24b	D	95	n.d.
25	n.d.	95a	A
25a	C	95b	D
25b	D	96	n.d.
26	n.d.	96a	B
26a	C	96b	D
26b	D	97a	A
27	B	97b	D
28	B	98	n.d.
29	B	98a	A
30	n.d.	98b	D

10

20

30

【0892】

40

50

【表 7】

30a	A	99a	A
30b	D	99b	C
31	n.d.	100	n.d.
31a	B	100a	A
31b	D	100b	C
32	n.d.	101	n.d.
32a	A	101a	A
32b	D	101b	D
33	A	102	n.d.
33a	A	102a	A
33b	D	102b	C
34	A	103	B
35	A	103a	A
36	B	103b	D
37	A	104	n.d.
37a	A	104a	A
37b	D	104b	D
38	n.d.	105	n.d.
38a	A	105a	A
38b	D	105b	D
39	n.d.	106	n.d.
39a	A	106a	A
39b	D	106	D
40	n.d.	107	n.d.
40a	C	107a	B
40b	D	107b	D
41a	A	108	n.d.
41b	C	108a	A
42	n.d.	108b	D
42a	A	109	n.d.
42b	D	109a	A
43	n.d.	109b	D

10

20

30

40

50

【 0 8 9 3 】

【表 8】

43a	A	110	A
43b	C	110a	A
44	n.d.	110b	C
44a	B	111	n.d.
44b	D	111a	A
45	D	111b	C
45a	A	112	n.d.
45b	C	112a	A
46	n.d.	112b	D
46a	D	113	D
46b	D	114	n.d.
47	n.d.	114a	A
47a	B	114b	D
47b	D	115	n.d.
48	n.d.	115a	A
48a	A	115b	D
48b	D	116	A
49	n.d.	116a	A
49a	B	116b	C
49b	D	117	n.d.
50	n.d.	117a	A
50a	A	117b	C
50b	D	118	C
51	n.d.	118a	C
51a	B	118b	D
51b	D	119	B
52	n.d.	119a	B
52a	A	119b	D
52b	C	120	n.d.
53	n.d.	120a	A
53a	C	120b	B
53b	D	120c	D
54	n.d.	120d	D
54a	B	121	n.d.
54b	C	121a	A
55	n.d.	121b	A
55a	B	121c	D
55b	D	121d	D

10

20

30

40

【 0 8 9 4 】

50

【表 9】

56	n.d.	122	n.d.
56a	B	122a	A
56b	D	122b	D
57	A	123	n.d.
57a	A	123a	A
57b	D	123b	A
58	C	123c	D
58a	B	123d	D
58b	D	124	n.d.
59	n.d.	124a	A
59a	B	124b	A
59b	D	124c	D
60	B	124d	D
60a	A	125	n.d.
60b	C	125a	A
61	n.d.	125b	D
61a	B	126	n.d.
61b	D	126a	A
62	n.d.	126b	D
62a	C	127	A
62b	D	127a	A
63	n.d.	127b	D
63a	A	128	A
63b	D	128a	A
64	B	128b	D
64a	A	129	n.d.
64b	D	129a	B
65	C	129b	D
65a	B	130	n.d.
65b	D	130a	C
66	B	130b	D

10

20

30

40

50

【 0 8 9 5 】

【表 10】

66a	A	131	n.d.
66b	D	131a	B
67	n.d.	131b	D
67a	B	132	D
67b	D	133	A
68	n.d.	133a	A
68a	B	133b	B
68b	D	134	n.d.
69	n.d.	134a	C
69a	B	134b	D
69b	D	135	B
70-1	B	136a	A
70-2	n.d.	136b	D
70a	A	137	n.d.
70b	D	137a	A
71	n.d.	137b	D
71a	A	138	n.d.
71b	D	138a	A
72	A	138b	D
72a	A	139	B
72b	C	139a	A
73	n.d.	139b	D
73a	A	140	n.d.
73b	C	140a	B
74	C	140b	D
74a	C	141	n.d.
74b	D	141a	B
75	n.d.	141b	D
75a	A	141c	D
75b	D	141d	B
76a	A		
76b	D		

10

20

30

【0896】

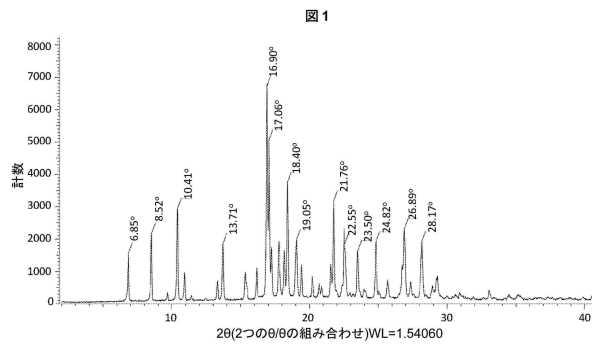
注記：Aは、 $<20\text{ nM}$ の IC_{50} 値を意味する。
 Bは、 $20\text{ nM} \sim 200\text{ nM}$ の IC_{50} 値を意味する。
 Cは、 $>200\text{ nM} \sim 1000\text{ nM}$ の IC_{50} 値を意味する。
 Dは、 $>1000\text{ nM}$ の IC_{50} 値を意味する。
 n. dは、未測定を意味する。

40

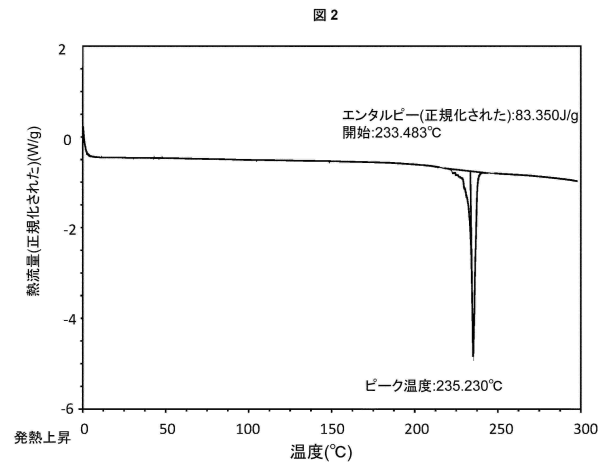
50

【図面】

【図 1】

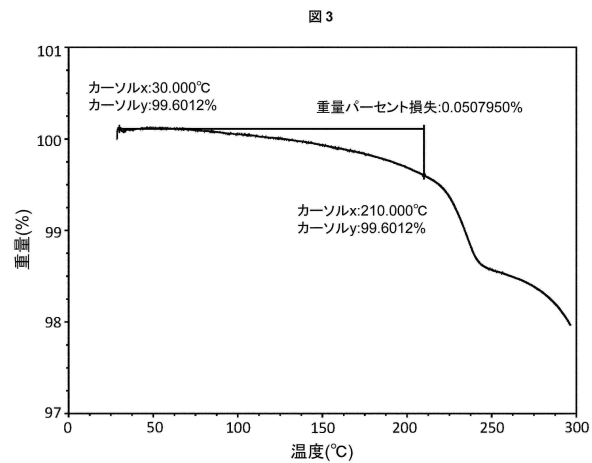


【図 2】

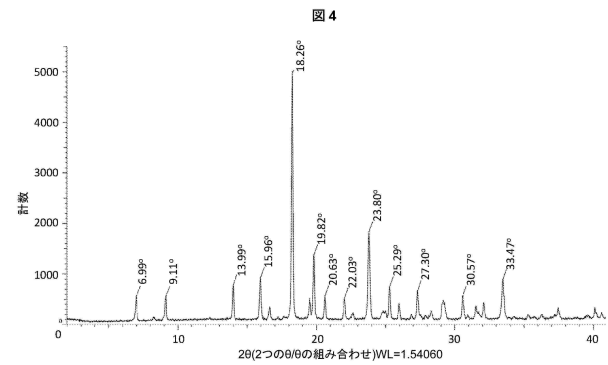


10

【図 3】



【図 4】



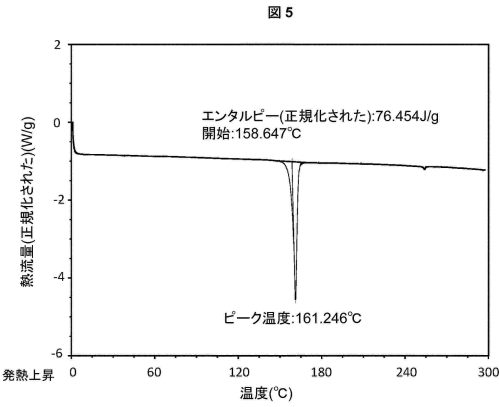
20

30

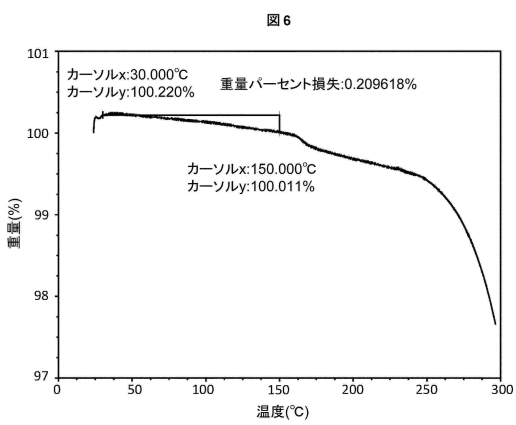
40

50

【図 5】



【図 6】



10

【配列表】

2024527424000001.xml

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2022/056712

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/04 C07D401/14 A61K31/4725 A61P31/14
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2010/149755 A1 (NOVARTIS AG [CH]; BOCK MARK G [US] ET AL.) 29 December 2010 (2010-12-29) examples; claim 1 ----- -/--	1-24



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 September 2022

Date of mailing of the international search report

20/09/2022

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2

NL - 2280 HV Rijswijk

Tel. (+31-70) 340-2040.

Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schuemaker, Anne

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2022/056712

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HOFFMAN ROBERT L. ET AL: "Discovery of Ketone-Based Covalent Inhibitors of Coronavirus 3CL Proteases for the Potential Therapeutic Treatment of COVID-19", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 63, no. 21, 15 October 2020 (2020-10-15), pages 12725-12747, XP055803394, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c01063 cited in the application the whole document -----	1-44

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2022/056712

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed.
- b. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)).
- ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2022/056712

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010149755 A1	29-12-2010	AR 078228 A1	26-10-2011
		AU 2010264698 A1	08-12-2011
		BR PI1015568 A2	16-08-2016
		CA 2765983 A1	29-12-2010
		CL 2011003266 A1	06-07-2012
		CN 102803250 A	28-11-2012
		CO 6480927 A2	16-07-2012
		CR 20110684 A	15-02-2012
		CU 20110235 A7	21-06-2012
		CY 1115426 T1	04-01-2017
		DK 2445903 T3	23-06-2014
		DO P2011000399 A	15-01-2012
		EA 201200049 A1	30-08-2012
		EC SP12011625 A	29-02-2012
		EP 2445903 A1	02-05-2012
		ES 2475945 T3	11-07-2014
		GE P20156250 B	25-02-2015
		HK 1164876 A1	28-09-2012
		HN 2011003371 A	10-08-2015
		HR P20140593 T1	01-08-2014
		IL 216741 A	31-08-2015
		JO 2892 B1	15-09-2015
		JP 5456891 B2	02-04-2014
		JP 2012530763 A	06-12-2012
		KR 20120035195 A	13-04-2012
		MA 33451 B1	03-07-2012
		ME 01886 B	20-12-2014
		MY 155570 A	30-10-2015
		NI 201100223 A	03-08-2012
		NZ 596488 A	30-11-2012
		PE 20121048 A1	25-08-2012
		PL 2445903 T3	29-08-2014
		PT 2445903 E	08-07-2014
		RS 53384 B	31-10-2014
		SG 176105 A1	29-12-2011
		SI 2445903 T1	31-07-2014
		SM T201400091 B	08-09-2014
		TN 2011000611 A1	24-05-2013
		TW 201103915 A	01-02-2011
		UA 105794 C2	25-06-2014
		US RE45173 E	30-09-2014
		US 2010331326 A1	30-12-2010
		US 2014228394 A1	14-08-2014
		UY 32730 A	31-01-2011
		WO 2010149755 A1	29-12-2010
		ZA 201108373 B	25-07-2012

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	31/14 (2006.01)	A 6 1 P	31/14
A 6 1 K	31/501 (2006.01)	A 6 1 K	31/501
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	31/497 (2006.01)	A 6 1 K	31/497

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,D
K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O
A(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,B
B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB
,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,
LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,
QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,W
S,ZA,ZM,ZW

バーサイド インダストリアル パーク チャンシュ エコノミック デベロップメント ゾーン ナン
バー 18, スジョウ ノバルティス テクニカル デベロップメント カンパニー リミテッド内

(72)発明者

グオ, フェンフェン

中華人民共和国, ジアンス 215537, チャンシュ, トンリャン ロード リバーサイド イン
ダストリアル パーク チャンシュ エコノミック デベロップメント ゾーン ナンバー 18, スジ
ョウ ノバルティス テクニカル デベロップメント カンパニー リミテッド内

(72)発明者

ヘッセ, マシュー ジェイムス

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 94608, エメリービル, ナインス フロア, ホートン ス
トリート 5959, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, イン
コーポレイティド内

(72)発明者

ホーナック, ヴィクター

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アヴェニュー
250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポ
レイティド内

(72)発明者

ジョセフ, サジャン

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アヴェニュー
250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポ
レイティド内

(72)発明者

キレイン ジュニア, トーマス マーチン

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 94608, エメリービル, ナインス フロア, ホートン ス
トリート 5959, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, イン
コーポレイティド内

(72)発明者

リュウ, ボ

中華人民共和国, シャンハイ 201203, プドン ニュー エリア, ジャンジアン ハイテク
パーク, ジンケ ロード 4218, チャイナ ノバルティス インスティテューツ フォー バイオ
メディカル リサーチ カンパニー リミテッド内

(72)発明者

リン, ハイヤオ

中華人民共和国, ジアンス 215537, チャンシュ, トンリャン ロード リバーサイド イン
ダストリアル パーク チャンシュ エコノミック デベロップメント ゾーン ナンバー 18, スジ
ョウ ノバルティス テクニカル デベロップメント カンパニー リミテッド内

(72)発明者

ミャオ, イエンアン

中華人民共和国, ジアンス 215537, チャンシュ, トンリャン ロード リバーサイド イン
ダストリアル パーク チャンシュ エコノミック デベロップメント ゾーン ナンバー 18, スジ
ョウ ノバルティス テクニカル デベロップメント カンパニー リミテッド内

(72)発明者

モーザー, ヘインズ アーネスト

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 94608, エメリービル, ナインス フロア, ホートン ス
トリート 5959, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, イン

-
- ンコーポレイティド内
- (72)発明者 バピロン, ジュリアン
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アヴェニュー 250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレイティド内
- (72)発明者 チュー, ヤン
中華人民共和国, ジアンス 215537, チャンシュ, トンリャン ロード リバーサイド インダストリアル パーク チャンシュ エコノミック デベロップメント ゾーン ナンバー18, スジヨウ ノバルティス テクニカル デベロップメント カンパニー リミテッド内
- (72)発明者 シ, レイ
中華人民共和国, ジアンス 215537, チャンシュ, トンリャン ロード リバーサイド インダストリアル パーク チャンシュ エコノミック デベロップメント ゾーン ナンバー18, スジヨウ ノバルティス テクニカル デベロップメント カンパニー リミテッド内
- (72)発明者 ユアン, ジュン
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アヴェニュー 250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレイティド内
- (72)発明者 ジャン, テン
中華人民共和国, シャンハイ 201203, プドン ニュー エリア, ジャンジアン ハイテクパーク, ジンケ ロード 4218, チャイナ ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ カンパニー リミテッド内
- F ターム (参考) 4C084 AA19 NA05 ZB331 ZB332 ZC201 ZC752
4C086 AA01 AA02 AA03 BC38 BC41 BC42 BC48 GA07 GA08 GA15
MA01 MA04 NA14 ZB33 ZC20