

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5456891号
(P5456891)

(45) 発行日 平成26年4月2日 (2014.4.2)

(24) 登録日 平成26年1月17日 (2014.1.17)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/04 (2006.01)

C O 7 D 401/04 C S P

C O 7 D 401/14 (2006.01)

C O 7 D 401/14

C O 7 D 417/14 (2006.01)

C O 7 D 417/14

C O 7 D 409/14 (2006.01)

C O 7 D 409/14

C O 7 D 405/14 (2006.01)

C O 7 D 405/14

請求項の数 25 (全 186 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-516752 (P2012-516752)
 (86) (22) 出願日 平成22年6月24日 (2010.6.24)
 (65) 公表番号 特表2012-530763 (P2012-530763A)
 (43) 公表日 平成24年12月6日 (2012.12.6)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2010/059029
 (87) 国際公開番号 W02010/149755
 (87) 国際公開日 平成22年12月29日 (2010.12.29)
 審査請求日 平成24年2月23日 (2012.2.23)
 (31) 優先権主張番号 1500/CHE/2009
 (32) 優先日 平成21年6月26日 (2009.6.26)
 (33) 優先権主張国 インド (IN)
 (31) 優先権主張番号 2181/DEL/2009
 (32) 優先日 平成21年10月21日 (2009.10.21)
 (33) 優先権主張国 インド (IN)

(73) 特許権者 504389991
 ノバルティス アーゲー
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ
 35
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100156144
 弁理士 落合 康

最終頁に続く

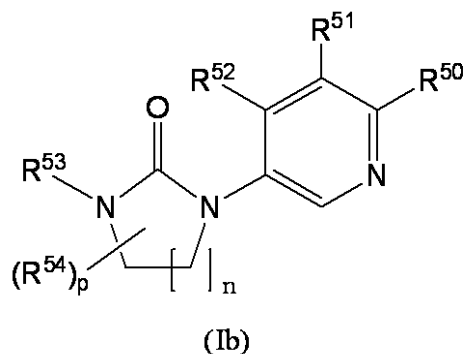
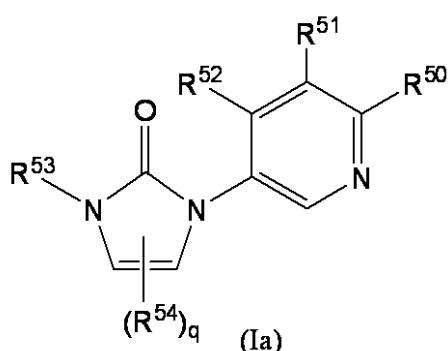
(54) 【発明の名称】 CYP17阻害剤としての1,3-二置換イミダゾリジン-2-オン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(Ia)または(Ib)

【化1】



〔式中、

n は 1、2、または 3 であり；

R⁵³ は

(i) 場合によりフルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、またはシアノから選択される 1～2 個の置換基で置換されていてよいフェニル

(ii) ビフェニル、
 (iii) ナフタレンー2-イル、キノリンー6-イル、3,4-ジヒドロ-2-オキソ-キノリンー6-イル、ベンゾ[b]チオフェン-5-イル、ベンゾ[d]イソキサゾール-5-イル、1H-インダゾール-6-イル、1H-インダゾール-5-イル、ベンゾチアゾール-6-イル、1,2-ジヒドロ-3-オキソ-インダゾール-6-イル、インダン-5-イル、1H-ベンゾトリアゾール-5-イル、ベンゾフラン-5-イル、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イル、またはベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルから選択される縮合したフェニル(該縮合フェニルは、場合により各々独立してクロロ、フルオロ、メチル、エチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シアノまたはアミノから選択される1~2

10

個の置換基で置換されていてよい)、
 (iv) イソチアゾール-4-イル、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、またはピリジン-4-イルから選択される5~6員ヘテロアリール(ここで、該イソチアゾール-4-イル、該チオフェン-2-イル、該チオフェン-3-イル、および該ピリジン-4-イルは場合によりフルオロ、クロロ、メチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、またはメトキシで置換されていてよい)、または

(v) チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル、チエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル、チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル、またはベンゾ[b]チオフェン-2-イルから選択される縮合ヘテロアリール(ここで、該縮合ヘテロアリールは場合によりフルオロ、クロロ、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、またはアミノから独立して選択される1~2個の置換基で置換されていてよい)

20

であり；

$R^{5,4}$ は $(C_1 - C_4)$ アルキル、ハロ置換 $(C_1 - C_4)$ アルキル、または $-CH_2OH$ であり；

p は 0、1、2、または 3 であり；

q は 0、1 または 2 であり；

$R^{5,0}$ 、 $R^{5,1}$ および $R^{5,2}$ は独立して H、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、ハロ置換 $(C_1 - C_4)$ アルキル、ヒドロキシ置換 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-(CH_2)_r - O(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-(CH_2)_r - CH(O(C_1 - C_4)アルキル)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4)アルキル$ 、 $-N((C_1 - C_4)アルキル)_2$ 、 $-NHC(O) - (C_1 - C_4)アルキル$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O) - NH(C_1 - C_4)アルキル$ 、 $-C(O) - N((C_1 - C_4)アルキル)_2$ 、または $-C(O) - O(C_1 - C_4)アルキル$ であり；

30

r は 0、1 または 2 である；

ただし、 $R^{5,0}$ 、 $R^{5,1}$ 、および $R^{5,2}$ が H であり、 $R^{5,3}$ がフェニルであるとき、 $R^{5,3}$ はメチル、メトキシ、ジフルオロメチルまたはシアノで置換されている。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

式 (I a) の化合物である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

q が 0 である、請求項 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 4】

式 (I b) の化合物である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

$R^{5,4}$ が $-CH_3$ または CF_3 である、請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

n が 1 である、請求項 4 または 5 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

$R^{5,0}$ が H またはメチルであり； $R^{5,1}$ が H、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、メ

50

トキシ、または $-C(O)OCH_3$ であり； $R^{5,2}$ がハロ、 $-CN$ 、メチル、エチル、メトキシ、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロパン-2-イル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジメトキシメチル、 $-NH_2$ 、または $-NH-C(O)CH_3$ である、請求項1、2、3、4、5または6のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

$R^{5,3}$ がフェニル、4-クロロ-3-フルオロ-フェニル、m-トリル、3-メトキシ-フェニル、3-クロロ-4-フルオロ-フェニル、4-フルオロ-3-メチル-フェニル、3-トリフルオロメチル-フェニル、3-クロロ-フェニル、4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル、3-ジフルオロメチル-4-フルオロ-フェニル、3-シアノ-4-フルオロ-フェニル、3-シアノ-フェニル、3-クロロ-4-シアノ-フェニル、3,4-ジフルオロ-フェニルまたは4-トリフルオロメチル-フェニルである、請求項1、2、3、4、5、6または7のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 9】

$R^{5,3}$ がナフタレン-2-イル、ベンゾ[b]チオフェン-5-イル、3-メチル-ベンゾ[d]イソキサゾール-5-イル、1H-インダゾール-5-イル、1-メチル-1H-インダゾール-5-イル、3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル、1H-インダゾール-6-イル、3-アミノ-1H-インダゾール-6-イル、3-メチル-1H-インダゾール-6-イル、3-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-6-イル、ベンゾチアゾール-6-イル、1,2-ジヒドロ-3-オキソ-インダゾール-6-イル、インダン-5-イル、1H-ベンゾトリアゾール-5-イル、3-メチル-ベンゾフラン-5-イル、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イル、または2,2-ジフルオロ-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルである、請求項1、2、3、4、5、6または7のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 10】

$R^{5,3}$ がベンゾチアゾール-6-イル、3-メチル-ベンゾフラン-5-イル、1H-インダゾール-6-イル、3-メチル-1H-インダゾール-6-イル、または3-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-6-イルである、請求項9に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 11】

$R^{5,3}$ が5-メチル-チオフェン-2-イル、5-クロロ-チオフェン-2-イル、5-トリフルオロメチル-チオフェン-2-イル、5-ジフルオロメチル-チオフェン-3-イル、5-メチル-チオフェン-3-イル、2-メチル-ピリジン-4-イル、2-トリフルオロメチル-ピリジン-4-イル、2-クロロ-ピリジン-4-イル、または2-メトキシ-ピリジン-4-イルである、請求項1、2、3、4、5、6または7のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

$R^{5,3}$ が4-クロロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル、4-クロロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル、チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル、3-クロロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル、ベンゾ[b]チオフェン-2-イル、または4-メチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イルである、請求項1、2、3、4、5、6または7のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 13】

次のものからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；

1-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；

50

1-(4-クロロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；
 1-(1H-インダゾール-6-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；
 1-(3-ジフルオロメチル-4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾール-2-オン；
 1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-(5-メチル-チオフエン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾール-2-オン；
 1-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；
 1-ベンゾチアゾール-6-イル-4-メチル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；
 1-ベンゾ[b]チオフエン-5-イル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾール-2-オン；および
 1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾール-2-オン；
 またはその薬学的に許容される塩。

【請求項14】

次のものからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物：

1-ナフタレン-2-イル-3-ピリジン-3-イル-イミダゾリジン-2-オン；
 1-ベンゾ[b]チオフエン-5-イル-3-ピリジン-3-イル-イミダゾリジン-2-オン；
 1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-ナフタレン-2-イル-イミダゾリジン-2-オン；
 1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-(5-メチル-チオフエン-2-イル)-イミダゾリジン-2-オン；
 1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；
1-ベンゾ[b]チオフエン-5-イル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；
 1-(1H-インダゾール-5-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；
 1-(3-メチル-ベンゾフラン-5-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；
 1-(5-クロロ-チオフエン-2-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；
 1-(3,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；
 1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；
 1-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシシ-6-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；
 1-(2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；
 1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；
 1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-m-トリル-イミダゾリジン-2-オン；
 1-(3-メトキシフェニル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；
 1-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミ

10

20

30

40

50

ダゾリジン-2-オン；

1-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；

1-(2,2-ジフルオロ-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；

1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-フェニル-イミダゾリジン-2-オン；

1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-イミダゾリジン-2-オン；

1-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；

1-(5-ジフルオロメチル-チオフエン-3-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；

1-(3-クロロ-フェニル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；

1-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；

1-(3-ジフルオロメチル-4-フルオロ-フェニル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；

1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-(5-メチル-チオフエン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；

1-(4-クロロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；

1-(4-クロロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；

1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-イミダゾリジン-2-オン；

1-(3-メチル-ベンゾ[d]イソキサゾール-5-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；

1-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；

2-フルオロ-5-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-ベンゾニトリル；

3-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-ベンゾニトリル；

2-クロロ-4-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-ベンゾニトリル；

1-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；

1-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；

1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル-イミダゾリジン-2-オン；

1-(1H-インダゾール-6-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；

1-(3-アミノ-1H-インダゾール-6-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-メトキシ-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-ジフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；

10

20

30

40

50

- 1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-ヒドロキシメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；
- 1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；
- 1-インダン-5-イル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；
- 1-(1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；
- 1-(3-クロロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；
- 1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-(2-トリフルオロメチル-ピリジン-4-イル)-イミダゾリジン-2-オン；
- 1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-ジメトキシメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；
- 1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(5-クロロ-4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；
- 1-(4-メチルピリジン-3-イル)-3-(5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル)イミダゾリジン-2-オン；
- 1-(4-メチルピリジン-3-イル)-3-(4-メチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)イミダゾリジン-2-オン；
- 1-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-3-(4-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-2-オン；
- 1-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-3-(4-エチルピリジン-3-イル)イミダゾリジン-2-オン；
- 1-(4-メチルピリジン-3-イル)-3-(3-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-6-イル)イミダゾリジン-2-オン；
- 1-ベンゾチアゾール-6-イル-4-メチル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；
- 1-ベンゾチアゾール-6-イル-4-エチル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾール-2-オン；
- 1-ベンゾチアゾール-6-イル-4-エチル-3-ピリジン-3-イル-1,3-ジヒドロ-イミダゾール-2-オン；
- 1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-ピリジン-3-イル-4-トリフルオロメチル-イミダゾリジン-2-オン；
- 1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；
- 1-ベンゾチアゾール-6-イル-4-メチル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；
- 3-ベンゾチアゾール-6-イル-1-ピリジン-3-イル-4-トリフルオロメチル-イミダゾリジン-2-オン；
- 1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-4-トリフルオロメチル-イミダゾリジン-2-オン；
- 1-ベンゾチアゾール-6-イル-4,5-ジメチル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；
- 1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(6-フルオロ-4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；
- 3-(3-ベンゾチアゾール-6-イル-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-イソニコチンアミド；
- 1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-メチル-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；

10

20

30

40

50

1-イソチアゾール-4-イル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；

1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-(5-トリフルオロメチル-チオフェン-2-イル)-イミダゾリジン-2-オン；

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-ピリジン-3-イル]-イミダゾリジン-2-オン；

1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-イミダゾリジン-2-オン；

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-[4-(1-ヒドロキシ-エチル)-ピリジン-3-イル]-イミダゾリジン-2-オン；

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-エチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；

1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-(3-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-6-イル)-イミダゾリジン-2-オン；

1-(3-シクロプロピル-1H-インダゾール-6-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；

3-ベンゾチアゾール-6-イル-4,4-ジメチル-1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；

1-ベンゾチアゾール-6-イル-4,4-ジメチル-3-ピリジン-3-イル-イミダゾリジン-2-オン；

1-ベンゾチアゾール-6-イル-4,4-ジメチル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；

3-ベンゾチアゾール-6-イル-4-メチル-1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；

1-ベンゾチアゾール-6-イル-4-メチル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；

1-ベンゾチアゾール-6-イル-4,5-ジメチル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；

1-ベンゾチアゾール-6-イル-4,4-ジメチル-3-ピリジン-3-イル-イミダゾリジン-2-オン； および

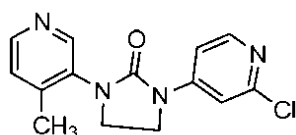
3-ベンゾチアゾール-6-イル-4-メチル-1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項15】

構造式

【化2】



を有する 1-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項16】

請求項1から15のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体または添加物を含む、医薬組成物。

【請求項17】

抗癌剤、化学療法剤、または抗増殖性化合物から選択される少なくとも1個のさらなる薬剤をさらに含む、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

Cyp17 阻害が仲介する疾患、障害、または症候群の処置用医薬の製造のための、請求項 1～15 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 19】

Cyp17 阻害が仲介する疾患、障害、または症候群が炎症または癌である、請求項 18 に記載の使用。

【請求項 20】

癌が前立腺癌である、請求項 19 に記載の使用。

【請求項 21】

医薬として使用するための請求項 1～15 のいずれかに記載の化合物。

10

【請求項 22】

Cyp17 阻害が仲介する疾患、障害、または症候群の処置に使用するための、請求項 1～15 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 23】

Cyp17 阻害が仲介する疾患、障害、または症候群が炎症または癌である、請求項 21 に記載の化合物。

【請求項 24】

癌が前立腺癌である、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 25】

癌を処置するために使用し、抗癌剤、化学療法剤、または抗増殖性化合物から選択されるさらなる薬剤を請求項 1～15 のいずれかに記載の化合物と同時に投与するか、抗癌剤、化学療法剤、または抗増殖性化合物から選択されるさらなる薬剤を請求項 1～15 のいずれかに記載の化合物を任意の順序で逐次的に投与する、請求項 17 に記載の医薬組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、環状ウレア誘導体および 17 α -ヒドロキシラーゼ/C_{17,20}-リアーゼの制御が仲介する種々の疾患状態の処置のためのその使用に関する。

30

【背景技術】

【0002】

背景

世界中で癌と診断された人の数は著しく増加しており、異常な速さで増え続けている。癌はある正常組織由来の異常細胞の数の増加、これらの異常細胞による隣接組織への侵襲、または局所的リンパ節および遠隔部位への悪性細胞のリンパ性または血液担持性拡散(すなわち、転移)により特徴付けられる。

【0003】

特に関心が持たれるのはアンドロゲン依存性疾病、例えば前立腺癌、およびエストロゲン依存性疾病、例えば乳癌、子宮癌、および卵巣癌と診断された患者である。

40

【0004】

前立腺癌は現在最も多い非皮膚癌であり、肺癌に次いで男性における癌関連の死亡原因の第二位である。臓器局限性の前立腺癌と診断された患者への第一選択処置は、通常前立腺切除術または放射線療法である。前立腺癌および乳癌へのこれら処置は、高度に侵襲的であり、望ましくない重篤な副作用が特徴である。さらに、局所処置、例えば手術または放射線療法を受けた人の多くが再発癌や広範な転移に苦しむ可能性がある。手術および放射線療法と同様、化学療法にもいくつかの欠点があり、その欠点には、ほとんど全ての化学療法剤が毒性であること、そして化学療法が顕著で、しばしば危険な副作用、例えば重篤な悪心、骨髄抑制、免疫抑制を引き起こすことが含まれる。さらに、多くの腫瘍細胞が多剤耐性により、化学療法剤に耐性であるか、耐性を獲得する。

50

【0005】

ホルモン療法のような処置はホルモン依存性、ホルモン応答性、またはホルモン感受性癌、例えば前立腺癌または乳癌と診断された患者のための別の選択肢である。しかしながら、現在のホルモン療法処置を受けている患者の一部はこのような処置に顕著に反応しないか、癌を再発する。

【0006】

化学療法抵抗性およびホルモン抵抗性癌患者に残された処置選択肢は極僅かであり、前立腺癌および乳癌のような、しかしこれらに限定されない癌を処置するより有効な方法に対する要求はまだ満たされないままである。

【0007】

Huggins and Hodges C.V., (Cancer Res., 1941, 1, 293)およびHuggins et al in Arch. Surg., 1941, 43, 209による知見により、アンドロゲン枯渇が、処置をするための可能性のある試みと考えられるようになった。テストステロンレベルが精巣摘除術またはGnRHアナログ(性腺刺激放出ホルモン)投与により低下させることが証明されている。GnRHアナログは、例えば心血管変性および骨粗鬆症を起こす副作用を有し、これらは二つはGnRHが継続して存在するときに誘発される最も重篤となる可能性のある状態である。さらにこれらの処置の選択は、精巣からのテストステロン産生を排除するのみであり、副腎による産生には影響しない。

【0008】

副腎において、生合成カスケードはまた糖質および鉱質コルチコイドの形成に係わる。

【0009】

アンドロゲンおよびエストロゲンが細胞の分化および増殖などの種々の生理学的活性を有するホルモンであるため、精巣、副腎および他の組織におけるアンドロゲン合成を阻害する強力で特異的な化合物がPCaの処置により有効であり得ると考えられた(Njar, V. C. O.; Brodie, A. M. H., "Inhibitors of 17 α -hydroxylase-C_{17,20}-lyase (CYP17): Potential agents for the treatment of prostate cancer", Current Pharm. Design, 1999, 5: 163-180)。

【0010】

望ましくない副作用を避けるため、アンドロゲン生合成阻害剤は、コルチコステロイド生合成に影響を与えない程度に十分特異的でなければならない。前立腺癌処置の将来有望な新戦略は、CYP 17の強力かつ選択的阻害剤の開発であり、これは、Current Medicinal Chemistry, 2005, 12, 1623-1629により示唆される、アンドロゲン生合成の完全かつ特異的排除をもたらす。

【0011】

ステロイド型化合物および非ステロイド型化合物は既にステロイドC_{17,20}-リアーゼ阻害剤として知られている。ステロイド型化合物は、例えば、WO 92/15404、WO 93/20097、EP-A 288053、EP-A 413270などに開示されている。例えば、WO 94/27989、WO 96/14090およびWO 97/00257における非ステロイド型化合物として、アゾール誘導体がWO 95/09157に記載され、1H-ベンゾイミダゾール誘導体がUS 5,491,161、ジヒドロナフタレン誘導体がWO 99/18075に記載され、そしてナフタレン誘導体がWO 99/54309に示されている。

【0012】

種々の強力なCYP 17のステロイド性および非ステロイド性阻害剤が報告され、そのいくつかは、齧歯類モデルでテストステロン産生の強力な阻害剤であることが示されている(Njar and Brodie、上記)。Jarmanおよび協力者は、最も強力なCYP 17阻害剤であるアビラテロンの、前立腺癌患者におけるホルモン性の影響を記載している(O'Donnell et al., "Hormonal impact of the 17 α -hydroxylase/C_{17,20}-lyase inhibitors abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer", Br. J. Cancer, 2004, 90: 2317-2325)。アビラテロンはWO 200900132、WO 2008024485、

10

20

30

40

50

WO 2006021776、WO 09509178、WO 09320097等の特許に記載されている。

【0013】

非ステロイド性小分子阻害剤が、例えばBMC 2004, 12, (4313)に記載され、YM 116、2-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-9H-カルバゾール、およびNCI-H 295ヒト副腎皮質癌細胞におけるC17-20リアーゼ活性阻害によるその副腎アンドロゲン合成低下が、Ideyama Y, Kudoh M, Tanimoto K, Susaki Y, Nanya T, Nakahara T, Ishikawa H, Fujikura T, Akaza H, Shikama H in “Jpn.J.Pharmacol., 1999, 79: No. 2 (213-20)”に記載されている。チトクロム P 450 (17アルファーヒドロキシラーゼ/C17-20リアーゼ)の新規非ステロイド性阻害剤、YM 116、および、ラットにおけるテストステロンおよび副腎アンドロゲンの血清濃度低下により前立腺重量を減少させるその役割が、Ideyama Y, Kudoh M, Tanimoto K, Susaki Y, Nanya T, Nakahara T, Ishikawa H, Yoden T, Okada M, Fujikura T, Shikama H Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 1998, 39: 89 Meet. (384)により記載されている。

10

【0014】

ステロイド17, 20リアーゼの新規非ステロイド性阻害剤の合成および生物学的評価が、Yoden T, Okada M, Kawaminami E, Kinoyama I, Ideyama Y, Isomura Y in Abstr. Pap. Am. Chem. Soc., 1997, 213 Meet.: Pt. 2(MEDI206)により記載されている。

【0015】

本発明の背景のさらなる説明は、US 20080280864 A1またはWO 2815 4382 A1のような特許出願にある。

20

【発明の概要】

【0016】

要約

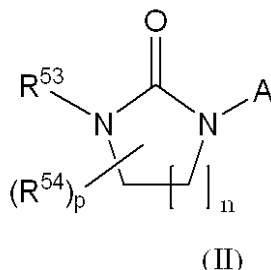
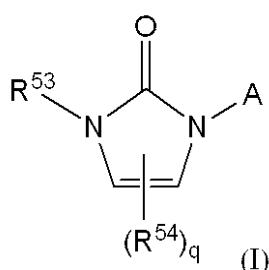
ここに記載する化合物は、17 α -ヒドロキシラーゼ/C_{17, 20}-リアーゼの阻害剤であることが示されている。

【0017】

本発明の一つの態様は、式(I)または(II)

【化1】

30



〔式中、

nは1、2、または3であり；

R⁵³は

40

(i) 場合によりハロ、-CN、-OH、(C₁-C₆)アルキル、ハロ置換(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、-NH₂、-NH(C₁-C₄)アルキル、-N((C₁-C₄)アルキル)₂、-NHC(O)-(C₁-C₄)アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄)アルキル、-C(O)-N((C₁-C₄)アルキル)₂、または5～6員ヘテロ環から選択される1～3個の置換基で置換されていてよいフェニル、

(ii) 場合により(C₁-C₄)アルキルまたはハロから選択される1～3個の置換基で置換されていてよいビフェニル、

(iii) 別のフェニル、5～6員ヘテロアリール、5～6員の一部または完全に飽和したシクロアルキル、または5～6員の一部または完全に飽和したヘテロ環と縮合したフェニル(該縮合フェニルは、場合により各々独立してハロ、-CN、(C₁-C₆)アルキル、(

50

C_1-C_6)アルコキシ、ヒドロキシ置換(C_1-C_4)アルキル、ハロ置換(C_1-C_4)アルキル、シクロプロピル、オキソ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4)$ アルキル、 $-N((C_1-C_4)$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)-(C_1-C_4)$ アルキル、または $=N-OH$ から選択される1~4個の置換基で置換されていてよい)、

(iv) 場合によりハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、(C_1-C_6)アルキル、ハロ置換(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4)$ アルキル、 $-N((C_1-C_4)$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)-(C_1-C_4)$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4)$ アルキル、 $-C(O)-N((C_1-C_4)$ アルキル) $_2$ 、または5~6員ヘテロ環から選択される1~3個の置換基で置換されていてよい5~6員ヘテロアリール、または

10

(v) 他の5~6員ヘテロアリール、フェニル、5~6員の一部または完全に飽和したシクロアルキル、または5~6員の一部または完全に飽和したヘテロ環に縮合した5~6員ヘテロアリール(該縮合ヘテロアリールは場合により各々独立してハロ、 $-CN$ 、(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、ヒドロキシ置換(C_1-C_4)アルキル、ハロ置換(C_1-C_4)アルキル、シクロプロピル、オキソ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4)$ アルキル、 $-N((C_1-C_4)$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)-(C_1-C_4)$ アルキル、または $=N-OH$ から選択される1~4個の置換基で置換されていてよい)

であり；

【0018】

R^{54} は(C_1-C_4)アルキル、ハロ置換(C_1-C_4)アルキル、または $-CH_2OH$ であるか、または、2個の R^{54} は、それらが結合している炭素原子と一体となって、3~6員の完全にまたは一部飽和した炭素環を形成するか、または隣接する炭素に結合した2個の R^{54} はそれらが結合している炭素と一体となって、縮合フェニルを形成し；

20

pは0、1、2、または3であり；

qは0、1または2であり；

Aは、1個以上の窒素原子を含む5~10員ヘテロアリールであり、ここで、該ヘテロアリールは、場合により、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、(C_1-C_4)アルキル、ハロ置換(C_1-C_4)アルキル、ヒドロキシ置換(C_1-C_4)アルキル、 $-(CH_2)_rO(C_1-C_4)$ アルキル、 $-(CH_2)_rCH(O(C_1-C_4)$ アルキル) $_2$ 、 $-NH(C_1-C_4)$ アルキル、 $-(CH_2)_sNH(C_1-C_4)$ アルキル、 $-(CH_2)_rN((C_1-C_4)$ アルキル) $_2$ 、 $-(CH_2)_rNH(C_3-C_6)$ シクロアルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NHC(O)-(C_1-C_4)$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4)$ アルキル、 $-C(O)-N((C_1-C_4)$ アルキル) $_2$ 、または $-C(O)-O(C_1-C_4)$ アルキルから独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてよく、ここで、該(C_1-C_4)アルキル、該 $-(CH_2)_rO(C_1-C_4)$ アルキル、および該 $-(CH_2)_sNH(C_1-C_4)$ アルキルは、場合により、各々O、SまたはNから独立して選択される1~3個のヘテロ原子を含む4~6員の一部または完全に飽和したヘテロ環またはヘテロアリールで置換されていてよく、ここで、該ヘテロ環および該ヘテロアリールは、場合により1~3個の(C_1-C_4)アルキル基で置換されていてよく；

30

rは0、1または2であり；

40

sは1または2である。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する；

ただし、(i) Aが非置換ピリジンであり、 R^{53} がフェニルであるとき、 R^{53} は非置換ではないか、またはハロゲン、 CH_3 、 NH_2 、 $-NHC(O)CH_3$ 、または CF_3 で一置換されておらず；(ii) Aおよび R^{53} は両方とも非置換ピリジン-2-イルではなく；そして(iii) 該化合物は1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-[6-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ピリジン-3-イル]イミダゾリジン-2-オン、1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-3-フェニルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン、1,3-ビス(6-クロロピリジン-2-イル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン、1,3-ビス(4-メチルピリジン-2-イル)イミダゾリジン-2-オン、1-(5-ク

50

ロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-フェニルイミダゾリジン-2-オン、または2-(2-オキソ-3-フェニルイミダゾリジン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニトリルではない。

【0019】

特定の態様において、Aは1～2個の窒素原子を含む5員ヘテロアリアルであり、ここで、該ヘテロアリアルは場合により(C₁-C₄)アルキルまたはハロ置換(C₁-C₄)アルキルで置換されていてよい；またはその薬学的に許容される塩である。

【0020】

他の特定の態様において、Aは1～2個の窒素原子を含む6員ヘテロアリアルであり、ここで、該ヘテロアリアルは場合により(C₁-C₄)アルキルまたはハロ置換(C₁-C₄)アルキルで置換されていてよい；またはその薬学的に許容される塩である。

10

【0021】

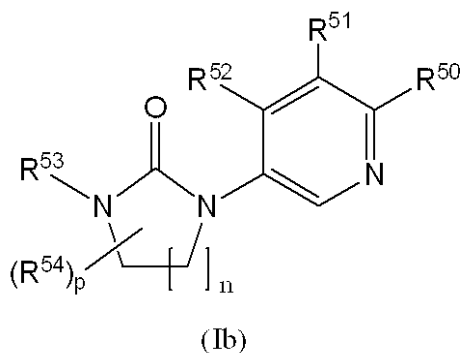
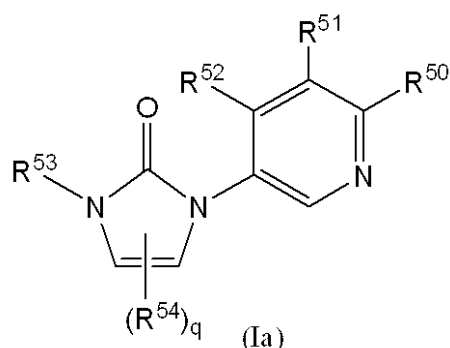
他の特定の態様において、Aはピリジンであり、ここで、該ピリジンは、場合により、ハロ、-CN、(C₁-C₄)アルキル、ハロ置換(C₁-C₄)アルキル、ヒドロキシ置換(C₁-C₄)アルキル、-(CH₂)_rO(C₁-C₄)アルキル、-(CH₂)_rCH(O(C₁-C₄)アルキル)₂、-(CH₂)_rNH(C₁-C₄)アルキル、-(CH₂)_rN((C₁-C₄)アルキル)₂、-(CH₂)_rNH(C₃-C₆)シクロアルキル、-NH₂、-NHC(O)-(C₁-C₄)アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄)アルキル、-C(O)-N((C₁-C₄)アルキル)₂、または-C(O)-O(C₁-C₄)アルキルから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてよく、ここで、該(C₁-C₄)アルキル、該-(CH₂)_rO(C₁-C₄)アルキル、および該-(CH₂)_rNH(C₁-C₄)アルキルは、場合により、各々O、SまたはNから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を含む5～6員の一部または完全に飽和したヘテロ環またはヘテロアリアルで置換されていてよく、ここで、該ヘテロ環および該ヘテロアリアルは、場合により1～3個の(C₁-C₄)アルキル基で置換されていてよく；rは1または2である；またはその薬学的に許容される塩である。好ましくは、Aは場合により置換されていてよいピリジン-3-イルである。特に、トリフルオロメチルで、または5～6員の一部または完全に飽和したヘテロ環(好ましくは、該ヘテロ環はアルキル基に窒素環原子を介して結合している、例えばピロリジン-1-イルメチルである)で置換された(C₁-C₄)アルキルで置換されたピリジン-3-イルである。

20

30

【0022】

さらに他の特定の態様において、式(I)または(II)の化合物は、式(Ia)または(Ib)【化2】



40

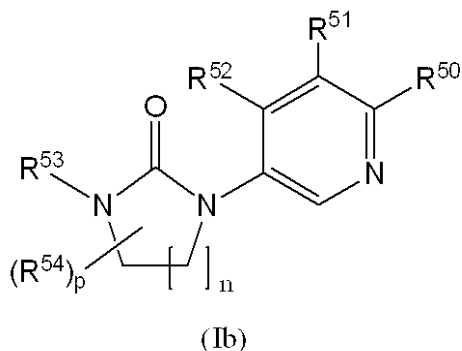
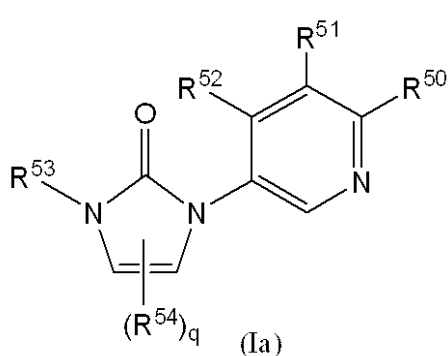
〔式中、n、R⁵⁰、R⁵¹、R⁵²、R⁵³、R⁵⁴およびqは上で定義した通りである。〕の化合物；またはその薬学的に許容される塩である。式(Ib)の化合物の特定の態様において、R⁵²はCF₃であるか、または5～6員の一部または完全に飽和したヘテロ環(好ましくは、該ヘテロ環はアルキル基に窒素環原子を介して結合している、例えばピロリジン-1-イルメチルである)で置換された(C₁-C₄)アルキルである。式(Ib)の化合物の他の特定の態様において、nは1であり、pは0である。

【0023】

50

本発明の他の態様は、式(I a)または(I b)

【化 3】



10

〔式中、

n は 1、2、または 3 であり；

R⁵³ は

(i) 場合によりハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、ハロ置換 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルコキシ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、 $-\text{N}((\text{C}_1 - \text{C}_4)\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}((\text{C}_1 - \text{C}_4)\text{アルキル})_2$ 、または 5～6 員ヘテロ環から選択される 1～3 個の置換基で置換されていてよいフェニル、
(ii) 場合により $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキルまたはハロから選択される 1～3 個の置換基で置換されていてよいビフェニル、

20

(iii) 別のフェニル、5～6 員ヘテロアリール、5～6 員の一部または完全に飽和したシクロアルキル、または 5～6 員の一部または完全に飽和したヘテロ環と縮合したフェニル(該縮合フェニルは、場合により各々独立してハロ、 $-\text{CN}$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルコキシ、ヒドロキシ置換 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、ハロ置換 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、シクロプロピル、オキソ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、 $-\text{N}((\text{C}_1 - \text{C}_4)\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、または $=\text{N}-\text{OH}$ から選択される 1～4 個の置換基で置換されていてよい)、

(iv) 場合によりハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、ハロ置換 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルコキシ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、 $-\text{N}((\text{C}_1 - \text{C}_4)\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}((\text{C}_1 - \text{C}_4)\text{アルキル})_2$ 、または 5～6 員ヘテロ環から選択される 1～3 個の置換基で置換されていてよい 5～6 員ヘテロアリール、または

30

(v) 他の 5～6 員ヘテロアリール、フェニル、5～6 員の一部または完全に飽和したシクロアルキル、または 5～6 員の一部または完全に飽和したヘテロ環に縮合した 5～6 員ヘテロアリール(該縮合ヘテロアリールは場合により各々独立してハロ、 $-\text{CN}$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルコキシ、ヒドロキシ置換 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、ハロ置換 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、シクロプロピル、オキソ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、 $-\text{N}((\text{C}_1 - \text{C}_4)\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、または $=\text{N}-\text{OH}$ から選択される 1～4 個の置換基で置換されていてよい)

40

であり；

【0024】

R⁵⁴ は $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル(例えば、 $-\text{CH}_3$)、ハロ置換 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル(例えば、 $-\text{CF}_3$)、または $-\text{CH}_2\text{OH}$ であるか、または 2 個の R⁵⁴ は、それらが結合している炭素原子と一体となって、3～6 員の完全にまたは一部飽和した炭素環を形成し(例えば、式(I a)の化合物について、q が 2 であるとき、隣接炭素上の 2 個の R⁵⁴ は縮合シクロアルケニル環を形成し得；式(I b)の化合物について、p が 2 または 3 であるとき、隣接炭素上の 2 個の R⁵⁴ は縮合し、完全にまたは一部飽和のシクロアルキル環を

50

形成でき、または同一炭素原子上の2個の R^5 はスピロ環を形成し得る)；

pは0、1、2、または3であり；

qは0、1または2であり；

R^{50} 、 R^{51} および R^{52} は独立してH、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 (C_1-C_4) アルキル、ハロ置換 (C_1-C_4) アルキル、ヒドロキシ置換 (C_1-C_4) アルキル、 $-(CH_2)_r-O(C_1-C_4)$ アルキル、 $-(CH_2)_r-CH(O(C_1-C_4)アルキル)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4)アルキル$ 、 $-N((C_1-C_4)アルキル)_2$ 、 $-NHC(O)-(C_1-C_4)アルキル$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4)アルキル$ 、 $-C(O)-N((C_1-C_4)アルキル)_2$ 、または $-C(O)-O(C_1-C_4)アルキル$ であり；

rは0、1または2である；

ただし、 R^{50} 、 R^{51} 、および R^{52} がHであり、 R^{53} がフェニルであるとき、 R^{53} は非置換ではなく、またはハロゲンまたは CF_3 で置換されていない。]

の化合物；またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0025】

一つの態様において、式(I a)の化合物は上の定義を有して提供される。

他の態様において、式(I b)の化合物は上の定義を有して提供される。

さらに他の態様において、nが1である式(I b)の化合物が提供される。

【0026】

好ましくは、 R^{50} はHまたはメチル(より好ましくは、 R^{50} はH)であり； R^{51} はH、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、または $-C(O)OCH_3$ であり； R^{52} はハロ、 $-CN$ 、メチル、エチル、メトキシ、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロパン-2-イル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジメトキシメチル、 $-NH_2$ 、または $-NHC(O)CH_3$ である。

【0027】

好ましくは(式(I)、(II)、(I a)および(I b)の化合物について)、 R^{53} は

(i) 場合によりフルオロ、クロロ、シアノ、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、または $-C(O)NHCH_3$ から独立して選択される1~2個の置換基で置換されていてよいフェニル；

(ii) 場合によりフルオロで置換されていてよいビフェニル；

(iii) ナフタレン-2-イル、ナフタレン-1-イル、1H-インドール-5-イル、1H-インドール-6-イル、ベンゾチアゾール-5-イル、ベンゾチアゾール-6-イル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル、ベンゾ[b]チオフェン-5-イル、キノリン-6-イル、キノリン-7-イル、インダン-5-イル、1,2-ジヒドロキノリン-6-イル、1H-インダゾール-5-イル、1H-インダゾール-6-イル、ベンゾフラン-5-イル、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル、ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル、キノキサリン-6-イル、ベンゾオキサゾール-5-イル、ベンゾ[d]イソキサゾール-5-イル、ベンゾ[d]イソキサゾール-6-イル、1H-ベンゾイミダゾール-5-イル、2,3-ジヒドロ-1H-インダゾール-5-イル、2,3-ジヒドロ-1H-インダゾール-6-イル、インドリン-5-イル、または1H-ベンゾトリアゾール-5-イルから選択される縮合フェニル(ここで、該縮合フェニルは、場合により、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、オキソ、 $-NH_2$ 、 $=N-OH$ またはシクロプロピルから独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてよい)；

(iv) チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、1H-ピラゾール-4-イル、チアゾール-2-イル、またはイソチアゾール-4-イルから選択される5~6員ヘテロアリアル、ここで、該5~6員ヘテロアリアルは、場合により、から独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてよくフルオロ、クロロ、メチル、エチル、イソプロピル、ヒドロキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、 $-NH_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-C($

10

20

30

40

50

O) NHCH_3 、またはピロリジン-1-イル；または

(v) ベンゾ[b]チオフェン-2-イル、ベンゾ[b]チオフェン-3-イル、キノリン-2-イル、キノリン-3-イル、ベンゾオキサゾール-2-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル、3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル、チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル、チエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル、または1H-インドール-3-イルから選択される縮合ヘテロアリアル(ここで、該縮合ヘテロアリアルは、場合によりフルオロ、クロロ、シアノ、メチル、またはメトキシから独立して選択される1~4個の置換基で置換されていてよい)である；またはその薬学的に許容される塩である。

10

【0028】

より好ましくは、 R^{53} は

(i) 場合によりフルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、またはシアノから独立して選択される1~2個の置換基で置換されていてよいフェニル；

(ii) ビフェニル；

(iii) ナフタレン-2-イル、キノリン-6-イル、3,4-ジヒドロ-2-オキソキノリン-6-イル、ベンゾ[b]チオフェン-5-イル、ベンゾ[d]イソキサゾール-5-イル、1H-インダゾール-6-イル、1H-インダゾール-5-イル、ベンゾチアゾール-6-イル、1,2-ジヒドロ-3-オキソインダゾール-6-イル、インダン-5-イル、1H-ベンゾトリアゾール-5-イル、ベンゾフラン-5-イル、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル、またはベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルから選択される縮合フェニル(ここで、該縮合フェニルは、場合によりクロロ、フルオロ、メチル、エチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シアノ、またはアミノから独立して選択される1~2個の置換基で置換されていてよい)；

20

(iv) イソチアゾール-4-イル、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、またはピリジン-4-イルから選択される5~6員ヘテロアリアル(ここで、該イソチアゾール-4-イル、該チオフェン-2-イル、該チオフェン-3-イル、および該ピリジン-4-イルは場合によりフルオロ、クロロ、メチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、またはメトキシで置換されていてよい)；または

30

(v) チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル、チエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル、チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル、またはベンゾ[b]チオフェン-2-イルから選択される縮合ヘテロアリアル(ここで、該縮合ヘテロアリアルは場合によりフルオロ、クロロ、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、またはアミノから独立して選択される1~2個の置換基で置換されていてよい)である；またはその薬学的に許容される塩である。

【0029】

一つの好ましい態様において、 R^{53} はフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、m-トリル、3-メトキシフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、4-フルオロ-3-メチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、3-クロロフェニル、4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル、3-ジフルオロメチル-4-フルオロフェニル、3-シアノ-4-フルオロフェニル、3-シアノフェニル、3-クロロ-4-シアノフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、4-トリフルオロメチルフェニルである；またはその薬学的に許容される塩である。

40

【0030】

他の好ましい態様において、 R^{53} はナフタレン-2-イル、ベンゾ[b]チオフェン-5-イル、3-メチルベンゾ[d]イソキサゾール-5-イル、1H-インダゾール-5-イル、1-メチル-1H-インダゾール-5-イル、3-アミノ-1H-インダゾール

50

ー5-イル、1H-インダゾール-6-イル、3-アミノ-1H-インダゾール-6-イル、3-メチル-1H-インダゾール-6-イル、3-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-6-イル、ベンゾチアゾール-6-イル、1,2-ジヒドロ-3-オキソ-インダゾール-6-イル、インダン-5-イル、1H-ベンゾトリアゾール-5-イル、3-メチル-ベンゾフラン-5-イル、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イル、または2,2-ジフルオロ-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルである；またはその薬学的に許容される塩である。より好ましくは、R⁵³はベンゾチアゾール-6-イル、3-メチル-ベンゾフラン-5-イル、1H-インダゾール-6-イル、3-メチル-1H-インダゾール-6-イル、または3-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-6-イルである；またはその薬学的に許容される塩である。

10

【0031】

さらに他の好ましい態様において、R⁵³は5-メチル-チオフェン-2-イル、5-クロロ-チオフェン-2-イル、5-トリフルオロメチル-チオフェン-2-イル、5-ジフルオロメチル-チオフェン-3-イル、5-メチル-チオフェン-3-イル、2-メチル-ピリジン-4-イル、2-トリフルオロメチル-ピリジン-4-イル、2-クロロ-ピリジン-4-イル、または2-メトキシ-ピリジン-4-イルである；またはその薬学的に許容される塩である。

【0032】

さらに他の好ましい態様において、R⁵³は4-クロロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル、4-クロロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル、チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル、3-クロロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル、ベンゾ[b]チオフェン-2-イル、または4-メチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イルである；またはその薬学的に許容される塩である。

20

【0033】

式(I)、(II)、(Ia)または(Ib)の化合物の他の態様において、R⁵⁴は-CH₃またはCF₃である。

【0034】

特定の化合物は：1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；1-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；1-(4-クロロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；1-(1H-インダゾール-6-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；1-(3-ジフルオロメチル-4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾール-2-オン；1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-(5-メチル-チオフェン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾール-2-オン；1-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；1-ベンゾチアゾール-6-イル-4-メチル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン；1-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾール-2-オン；および1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾール-2-オン；またはその薬学的に許容される塩である。

30

40

【0035】

他の化合物は以下の実施例部分に記載の化合物、特に、1 μM(または1,000 nM)未満、好ましくは、500 nM未満、より好ましくは、100 nM未満のIC₅₀を有する化合物である。

【0036】

本発明の他の面において、式(I)、(II)、(Ia)または(Ib)の化合物またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体または添加物を含む医薬組成物が提供

50

される。医薬組成物は、場合により少なくとも1種のさらなる薬剤を含んでよい(適当な薬剤は下に記載する)。

【0037】

本発明の他の面において、Cyp17阻害が仲介する疾患、障害、または症候群の処置方法が提供され、該方法は式(I)、(II)、(Ia)または(Ib)の化合物、または式(I)、(II)、(Ia)または(Ib)の化合物および薬学的に許容される添加物を含む医薬組成物をそれを必要とする対象に投与することを含む。

【0038】

本発明の他の面は、治療に使用するための式(I)、(II)、(Ia)または(Ib)の化合物(例えば、Cyp17阻害が仲介する疾患、障害、または症候群の処置のための式(Ia)または(Ib)の化合物の使用)を提供する。

10

【0039】

本発明のさらに他の面はCyp17阻害が仲介する疾患、障害または症候群を処置する方法であって、該方法は

(i)上記の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体または添加物を含む第一組成物；および

(ii)少なくとも1種のさらなる薬剤および薬学的に許容される担体または添加物を含む第二組成物；

を投与する過程を含み、該少なくとも1種のさらなる薬剤は抗癌剤、化学療法剤、または抗増殖性化合物である。第一および第二組成物は同時に投与しても、任意の順番で逐次投与してもよい。

20

【0040】

上記の方法および使用の特定の態様において、疾患、障害、または症候群は癌(特に、前立腺癌)および炎症から成る群から選択される。

【0041】

定義

ここで使用する用語“アルキル”は、一般式 C_nH_{2n+1} の炭化水素基を意味する。アルキル基は直鎖でも分枝鎖でもよい。例えば、用語“(C₁—C₆)アルキル”は、1～6個の炭素原子を含む、一価の、直鎖、または分枝鎖脂肪族基を意味する(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、ネオペンチル、3,3-ジメチルプロピル、ヘキシル、2-メチルペンチルなど)。同様に、アルコキシ基、アシル基(例えば、アルカノイル)、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、およびアルキルチオ基のアルキル部分(すなわち、アルキル原子団)は上に記載したのと同様の定義を有する。

30

【0042】

“ハロ置換アルキル”は、少なくとも1個のハロゲン原子で置換された、上に定義したアルキル基を意味する。例えば、ハロゲン原子がフルオロであるとき、一般的ハロアルキル基はフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2,2,1,1-ペンタフルオロエチルなどを含む。混合ハロゲン置換もまた含む(例えば、クロロフルオロメチル)。

40

【0043】

用語“アルケニル”は、少なくとも1個の炭素—炭素二重結合を有する炭化水素由来の一価基を意味する。用語“C₂—C₆—アルケニル”は、2～6個の炭素原子を有し、少なくとも1個の炭素—炭素二重結合を含む炭化水素由来の一価基を意味する。アルケニル基は分枝していなくても分枝していてもよい。アルケニルの代表例はビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチル-1-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニルなどを含む。

【0044】

50

用語“アルキニル”は、少なくとも1個の炭素-炭素3重結合を有する炭化水素由来の一価基を意味する。用語“ C_2-C_6 -アルキニル”は、2~6個の炭素原子を有し、少なくとも1個の炭素-炭素3重結合を含む炭化水素由来の一価基を意味する。アルキニル基は分枝していなくても分枝していてもよい。代表例はエチニル、プロピニル、ブチン-1-イル、ブチン-2-イルなどを含む。

【0045】

用語“ヒドロキシ置換アルキル”は、1個以上のヒドロキシル($-OH$)基で置換された上に定義したアルキル基を意味する(例えば、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)_2$ 、 $-CH(OH)-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)-CH_3$ など)。好ましくは、アルキル基は1~2個のヒドロキシル基、より好ましくは1個のヒドロキシル基で置換されている。

10

【0046】

“ハロゲン”または“ハロ”はフッ素、塩素、臭素またはヨウ素であり得る(置換基として好ましいハロゲンはフッ素および塩素である)。

【0047】

用語“オキシ”または $-C(O)-$ はカルボニル基を意味する。例えば、ケトン、アルデヒド、または酸、エステル、アミド、ラクトン、またはラクタム基の一部。

【0048】

用語“一部または完全に飽和された炭素環”(また“一部または完全に飽和されたシクロアルキル”とも言う)は、一部または完全に水素化されている非芳香環を意味し、単環、二環またはスピロ環として存在し得る。特に断らない限り、炭素環は一般に3~8員環である。例えば、一部または完全に飽和された炭素環(またはシクロアルキル)は、シクロプロピル、シクロプロペニル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、ノルボルニル(ビスクロ[2.2.1]ヘプチル)、ノルボレニル、ビスクロ[2.2.2]オクチルなどのような基を含む。

20

【0049】

用語“一部または完全に飽和されたヘテロ環式環”(また“一部または完全に飽和されたヘテロ環”とも言う)は、一部または完全に水素化されている非芳香環を言い、単環、二環またはスピロ環として存在し得る。特に断らない限り、ヘテロ環式環は一般に、各々独立して硫黄、酸素および/または窒素から選択される1~3個のヘテロ原子(好ましくは1個または2個のヘテロ原子)を含む3~6員環である。一部または完全に飽和されたヘテロ環式環はエポキシ、アジリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロピリジニル、ピロリジニル、N-メチルピロリジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラゾリジニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、2H-クロメニル、オキサジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチエニル1,1-ジオキシドなどのような基を含む。特に断らない限り、ヘテロ環式環は任意の環員を介して結合してよい。

30

【0050】

用語“縮合フェニル”は、他の環、例えば他のフェニル(すなわち、ナフタレン(例えば、ナフタレン-2-イル、ナフタレン-1-イル)、一部または完全に飽和したシクロアルキル(例えば、インダン-5-イル、2,3-ジヒドロ-1H-インデニル、またはテトラヒドロナフタレニルなど)、ヘテロアリール(例えば、1H-インドール-5-イル、1H-インドール-6-イル、ベンゾチアゾール-5-イル、ベンゾチアゾール-6-イル、ベンゾ[b]チオフェン-5-イル、キノリン-6-イル、キノリン-7-イル、イソキノリン-5-イル、イソキノリン-6-イル、イソキノリン-7-イル、イソキノリン-8-イル、インダゾール-4-イル、インダゾール-5-イル、インダゾール-6-イル、インダゾール-7-イル、ベンゾフラン-4-イル、ベンゾフラン-5-イル、ベンゾフラン-6-イル、ベンゾフラン-7-イル、ベンズイミダゾール-4-イル、またはキノキサリン-6-イル、ベンゾオキサゾール-5-イル、ベンゾ[d]イソキサゾール-5-イル、ベンゾ[d]イソキサゾール-6-イル、1H-ベンズイミダゾール-4-イル、1

40

50

H-ベンゾイミダゾール-5-イル、1H-ベンゾイミダゾール-6-イル、1H-ベンゾイミダゾール-7-イル、1H-ベンゾトリアゾール-5-イルなど)または一部または完全に飽和されたヘテロ環(例えば、インドリン-4-イル、インドリン-5-イル、インドリン-6-イル、インドリン-7-イル、1,2-ジヒドロキノリン-6-イル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル、2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾリル、2,3-ジヒドロ-1H-インダゾリル、2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾリル、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシシン-6-イル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル、ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル、2,3-ジヒドロ-1H-インダゾール-5-イル、2,3-ジヒドロ-1H-インダゾール-6-イルなど)に縮合したフェニル基を意味し、こ

10

【0051】

用語“ヘテロアリール”または“ヘテロ芳香環”は、5～6員芳香環系に少なくとも1個のヘテロ原子(例えば、酸素、硫黄、窒素またはそれらの組合せ)を含む芳香族基(例えば、ピロリル、ピリジル、ピラゾリル、チエニル、フラニル、オキサゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、ピリミジル、ピラジニル、チアゾリル、イソチアゾリルなど)を意味する。典型的単ヘテロアリール環は一般に酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～6員環である。

20

【0052】

用語“縮合ヘテロアリール”は、他の環、例えば他のヘテロアリール(例えばプリニル、チエノ[3,2-c]ピリジニル(例えば、チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イルおよびチエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル)、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル(例えば、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルおよび3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)、またはベンゾ[b]チオフェニルなど)、フェニル(例えば、ベンゾ[b]チオフェン-2-イル、ベンゾ[b]チオフェン-3-イル、キノリン-2-イル、キノリン-3-イル、ベンゾオキサゾール-2-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、1H-インドール-2-イル、1H-インドール-3-イル、イソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル、イソキノリン-4-イル、ベンゾフラン-2-イル、ベンゾフラン-3-イル、インダゾール-3-イル、ベンゾイミダゾール-2-イルなど)、一部または完全に飽和したシクロアルキル(例えば、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]オキサゾリル、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドリル、5,6,7,8-テトラヒドロキノリニル、5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリニル、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェニル、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾリル、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾリル、または4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]オキサゾリルなど)、または一部または完全に飽和されたヘテロ環(例えば、8,9-ジヒドロ-7H-プリニル、2,3-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジニル、4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル、4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジニル、または5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジニルなど)に縮合したヘテロアリール基を意味し、ここで、該ヘテロアリール基はヘテロアリール環原子の一つを介して置換されている。置換されているとき、該縮合ヘテロアリールは縮合系のどの原子上に置換されていてもよい。例えば、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル基は、縮合系のイミダゾール部分またはピリジン部分を置換され得る。

30

40

【0053】

句“治療的有效量”は、(i)ここに記載する特定の疾患、状態、または障害を処置または予防する、(ii)該特定の疾患、状態、または障害の1種以上の症状を減弱、改善、または除去する、または(iii)該特定の疾患、状態、または障害の1種以上の症状の発症を予

50

防または遅延する本発明の化合物の量を意味する。用語“動物”はヒト(男性または女性)、コンパニオン動物(例えば、イヌ、ネコおよびウマ)、動物園の動物、海洋の動物、鳥類および他の類似の動物種を意味する。

【0054】

句“薬学的に許容される”は、物質または組成物が、製剤に含まれる他の成分と化学的および／または毒物学に融和性かつ／またはそれで処置する哺乳動物に和合性でなければならないことを意味する。

【0055】

用語“処置”、“処置する”、または“処置し”は、防止的、すなわち、予防、および軽減的処置の両方を含む。

10

【0056】

用語“本発明の化合物”(他に特に同定していない限り)は、式(I)、(II)、(Ia)および(Ib)の化合物、そのプロドラッグ、該化合物および／またはプロドラッグの薬学的に許容される塩、および該化合物、塩および／またはプロドラッグの水和物または溶媒和物、ならびに、全立体異性体(ジアステレオ異性体およびエナンチオ異性体を含む)、互変異性体および同位体標識化合物を意味する。

【0057】

詳細な記載

本発明は、17 α -ヒドロキシラーゼ/C_{17,20}-リアーゼの阻害により調節される疾患、状態および／または障害の処置に有用な化合物およびその医薬製剤を提供する。

20

【0058】

本発明の化合物は、特にここに含まれる記載を鑑みて、化学技術において周知の方法に準じる方法を含む合成経路により合成できる。出発物質は一般に商業的供給源、例えばAldrich Chemicals (Milwaukee, Wis.)から入手可能であるか、または当業者に既知の方法を使用して容易に製造される(例えば、一般にLouis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.)または補遺を含むBeilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin(Beilsteinオンラインデータベースを介しても入手可能)に記載された方法により製造)。

【0059】

30

下に記載する反応スキームは、本発明の化合物ならびに重要中間体を合成するための可能な経路を、説明を目的として提供する。個々の反応工程のより詳細な記載については、下の実施例部分を参照すること。当業者は、他の合成経路を本発明化合物の合成に使用し得ることを認識している。特定の出発物質および反応材を下のスキームに記載し、説明しているが、他の出発物質および反応材で容易に置き換えて、多くの誘導体および／または反応条件を提供できる。加えて、下に記載する方法で製造される多くの化合物を、当業者に既知の慣用の化学を使用して、本明細書の記載を参考にしてさらに修飾することができる。

【0060】

下に詳述するスキームは、本発明の化合物(例えば、式(I)、(II)、(Ia)および(Ib)の化合物)を合成する一般的スキームを示す。

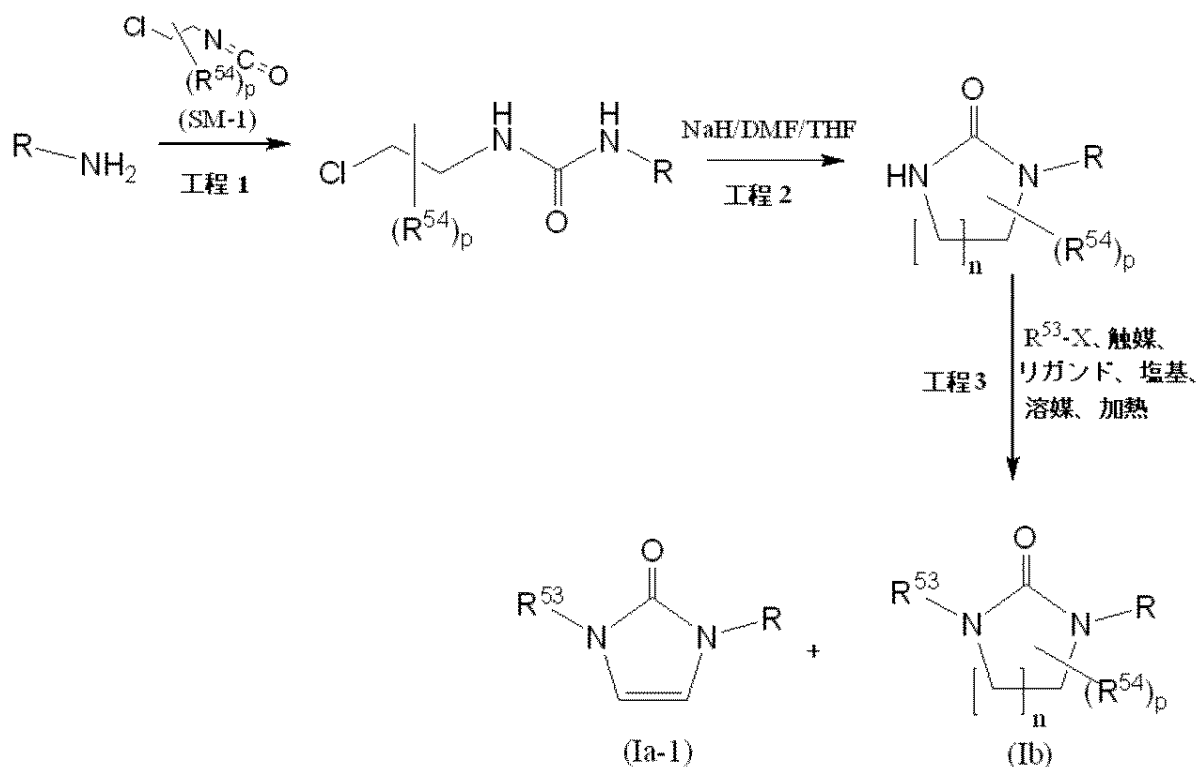
40

【0061】

一般的スキーム

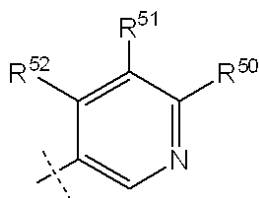
【化 4】

スキーム 1



上のスキーム I において、R は A または下に示す基：

【化 5】



を意味する。

【0062】

工程 1 および 2：

工程 1 および 2 の中間体は、Kak-Shan Shia, et al., in J. Med. Chem., 2002, 45, 1644-1655 の記載に準じる方法を使用して、市販されているか、文献に記載された既知方法を使用して合成される所望の出発物質を使用して合成し得る。例えば、種々の 2-クロロアルキルイソシアネート類を、C K Johnson in J Org Chem (1967), 32(5), 1508-10 に記載の方法を使用して製造できる。ある場合、反応時間を上の J Med Chem 引用文献に記載された収率と比較して、収率%を上げるために伸ばした。

【0063】

工程 3：

上記の通りに得た工程 2 の生成物を、所望の生成物に、適当なアルキルまたはアリールハライド類、好ましくはクロロ／ブromoアルキルまたはアリール誘導体と、例えば、ブッフバルト・ハートウィッグ C-N カップリング条件または NaH/DMF などを使用して反応させることにより変換し得る。好ましい条件は「ブッフバルト・ハートウィッグ」反応として既知のものであり、例えば、(a) 触媒、例えばヨウ化銅、(b) 塩基、例えばリン酸カリウムまたは炭酸セシウム；および(c) リガンド、例えば trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン存在下、適当な溶媒(例えば、1,4-ジオキサン)存在下、おおよそ室温から溶媒の還流温度の範囲の温度である。p が 0 であるとき、式(Ia-1)の化合物

も形成され得る。保護基を使用するとき、保護基を本発明の化合物を製造するために使用する特定の保護基に適する条件を使用して除去する。より詳細な記載については、下記実施例部分中実施例 1 および 14 を参照のこと。

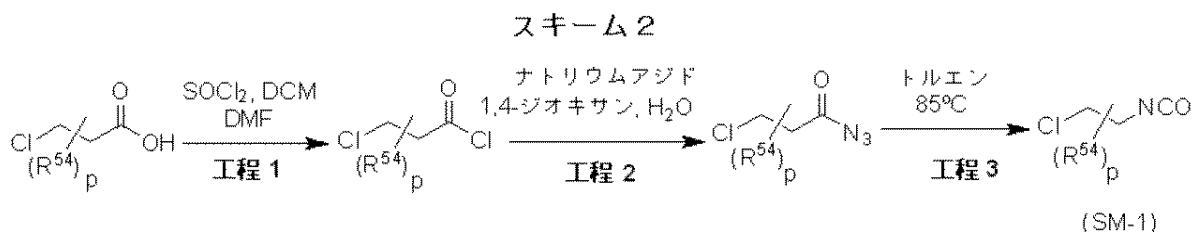
【0064】

あるいは、置換基 R^{53} および R を逆に導入してよい。例えば、 $R-NH_2$ から出発する代わりに、 $R^{53}-NH_2$ を出発物質として使用する。次いで、 R 基を、工程 3 において、 $R^{53}-X$ の代わりに $R-X$ を使用して導入する。例えば、より詳細な記載については下記実施例部分中実施例 79 参照。

【0065】

スキーム 2 は、 R^{54} が水素以外である出発物質 (SM-1) をどのように製造できるかを説明する。

【化 6】



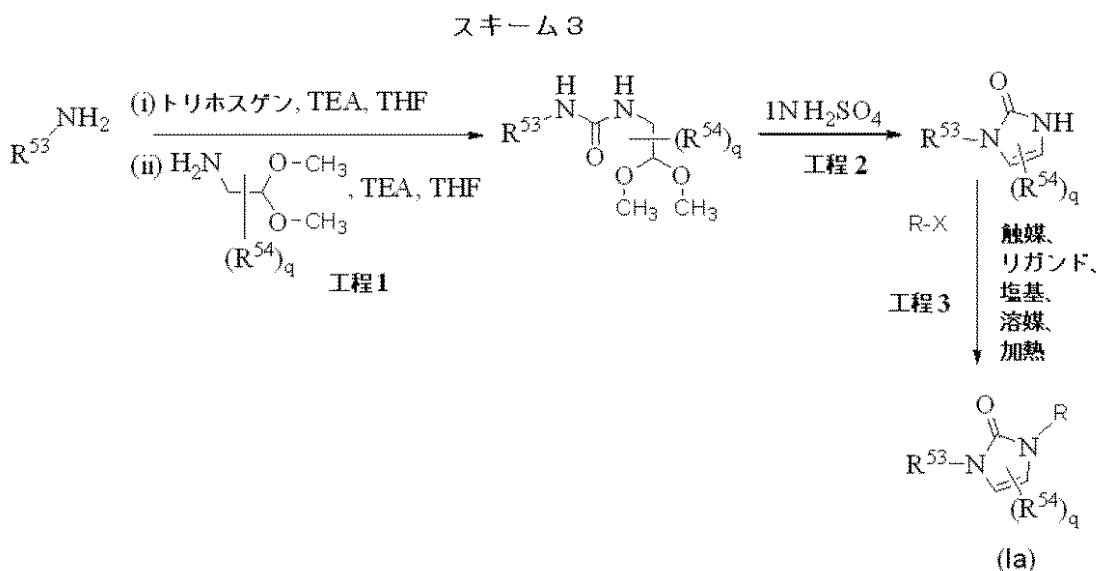
【0066】

所望のクロロカルボン酸を、当業者に既知の方法を使用して、最初にその対応する酸クロライド誘導体に変換する。例えば、カルボン酸誘導体を、塩化チオニルで、ジメチルホルムアミド (DMF) および溶媒 (例えば、ジクロロメタン (DCM)) の存在下処理し得る。他の塩素化剤、例えば、三塩化リンまたは五塩化リンを使用してよい。酸クロライドを、次いで、その対応するアジドにナトリウムアジドでの処理により変換できる。アジドを次いで所望のイソシアネート (SM-1) に、クルチウス転位を使用して、例えば、高温でアジドを加熱して変換できる。

【0067】

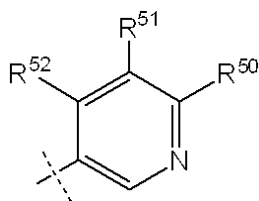
スキーム 3 は、1H-イミダゾール-2(3H)-オン・コアを有する本発明の化合物 (式 (I) または (Ia)) の化合物の合成を記載する。

【化 7】



上記スキーム 3 において、 R は A または以下の基：

【化 8】



を意味する。

【0068】

工程 1：

10

工程 1 において、ある種の芳香族またはヘテロ芳香族アミン類(特に、6-ベンゾチアゾリルアミン、5-ベンゾ[b]チオフェニルアミン、2-ジフルオロメチル-1-フルオロフェン-4-イルアミン、2-メチル-チオフェン-4-イルアミンなど)を、イソシアネート中間体を介して、例えばトリホスゲン、トリエチルアミン(TEA)および適当な溶媒(例えば、THF)のような反応材を使用する2,2-ジメトキシエチルアミンとのカップリングに、付して、対応する一置換3-(2,2-ジメトキシエチル)-ウレア中間体を得ることができる。

【0069】

工程 2：

20

工程 2 において、一置換-1H-イミダゾール-2(3H)-オン中間体を、当分野で既知の方法、例えばT. Hafner, et al., in Synthesis (2007) 9, 1403-1411により記載の方法に準じて製造できる。

【0070】

工程 3：

上記の通りに得た工程 2 の生成物を、所望の生成物に、所望のアリールハライド類、好ましくはヨードまたはブロモアリール誘導体と、例えば上記スキーム 1 で記載したブッフバルト・ハートウィッグ C-N カップリング条件で反応させることにより変換し得る。あるいは、生成物を、一置換-1H-イミダゾール-2(3H)-オン中間体の、通常の加熱を用いる銅触媒 N-アリール化を経て製造し得る(例えば、 $R^{53}-X$ 、 $(CuOTf)_2-C_6H_6$ 、Cu：リガンド：ジベンジリデンアセトン(dba)=1：5：1、ジオキサン中、約 150℃)。Hafner, et al., Synthesis (2007) 9, 1403-1411 参照。より詳細な記載については、下記実施例部分中実施例 142 参照。

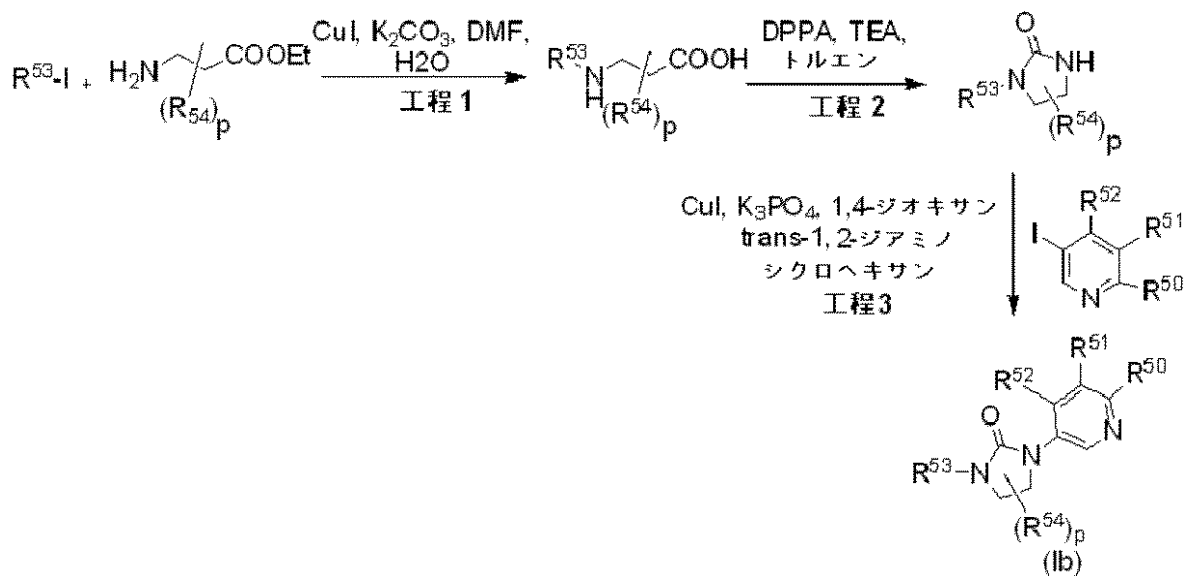
30

【0071】

スキーム 4 は、式(II)または(Ib)の化合物を製造するための別合成法を提供する。

【化 9】

スキーム 4



10

【0072】

所望の R^{53} 基を、ブッフバルト・ハートウィッグ C-Nカップリング条件または NaH/DMFなどを介して所望のアミノカルボキシレート化合物に結合できる。次いで、環状ウレアをKak-Shan Shia, et al., in J. Med. Chem., 2002, 45, 1644-1655に記載する方法に準じる方法を使用して形成させる。次いで、ピリジン誘導体を、先に記載したブッフバルト・ハートウィッグ C-Nカップリング反応を介してイミダゾリンにカップリングさせ得る。

20

【0073】

あるいは、不斉二置換-1H-イミダゾリン-2(3H)-オン類を、T. Hafner, et al., in Synthesis (2007) 9, 1403-1411 (例えば, Brazier, S.A, et al., J Chem Soc (1912), 101, 2352およびSchonherr, H.J., et al, Chem Ber (1970), 103, 1037)に記載された他の方法を使用して製造できる。

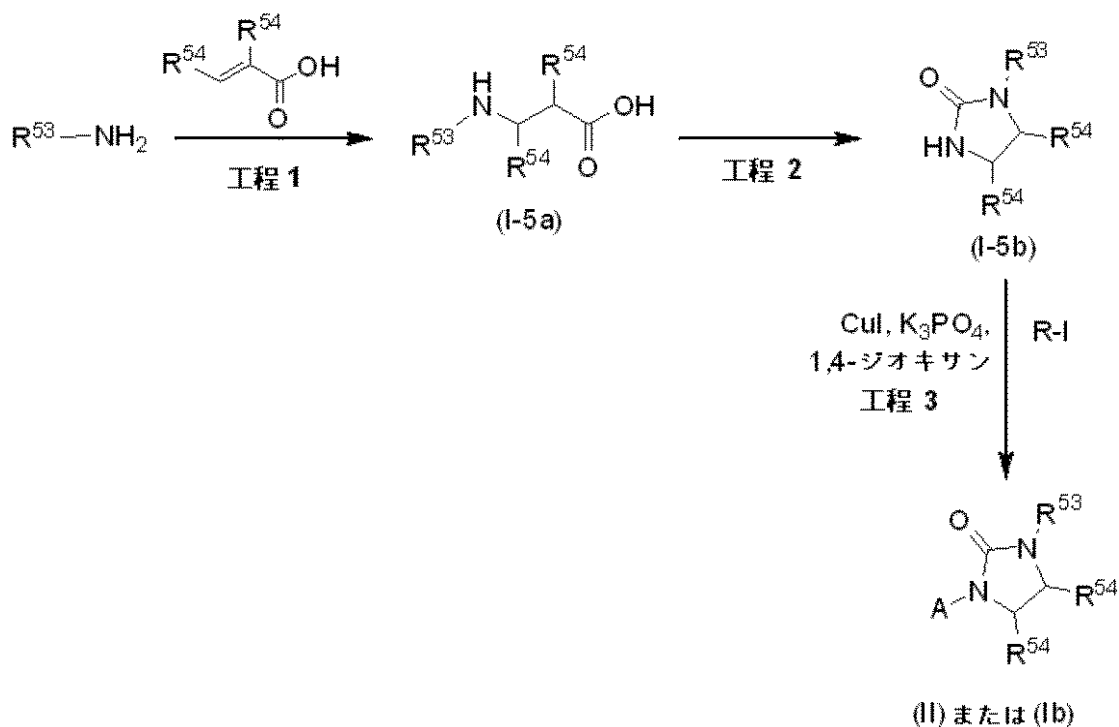
30

【0074】

スキーム 5 は、式(II)または(Ib)の化合物を製造するための別合成法を提供する。

【化 1 0】

スキーム 5

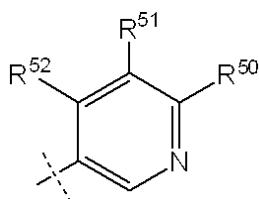


10

20

上のスキーム 5 において、 R は A または以下の基：

【化 1 1】



30

を意味する。

【0075】

中間体 (I-5a) を、当業者に既知の方法を使用し、所望のアクリル酸への所望のアミン ($R^{53}-NH_2$) のマイケル付加を介して形成し得る。例えば、適当な溶媒 (例えば、トルエン) 中のアミンおよびアクリル酸を高温 (例えば、約 $70^\circ C$ ~ 約 $100^\circ C$) で不活性雰囲気下に加熱する。次いで、アミノ酸中間体 (I-5a) を環化して、環状ウレア中間体 (I-5b) を形成させ得る。例えば、環状ウレア中間体 (I-5b) を、アミノ酸中間体 (I-5a) を活性化剤 (例えば、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA)) で、アミン (例えば、トリエチルアミン) および適当な溶媒 (例えば、トルエン) 中、高温で処理することにより形成させ得る。所望の A 基を環状ウレア中間体 (I-5b) に、上に記載した標準カップリング条件を使用してカップリングさせて、式 (II) または (Ib) の化合物を形成させ得る。

40

【0076】

以下の実施例部分は、合成スキームのさらに詳細な記載ならびに本発明の化合物を製造するための別方法を記載し、それは当業者により容易に修飾 (例えば、異なる出発物質に置き換え) される。

【0077】

ここに記載する化合物および中間体は、化合物自体またはその塩として単離され、使用され得る。式 (I)、(II)、(Ia)、および (Ib) により表される多くの化合物が、酸付加塩、特に薬学的に許容される酸付加塩を形成できる。式 (I)、(II)、(Ia) および (Ib)

50

の化合物の薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸類、例えば、ハロゲン化水素酸類、例えば塩酸、臭化水素酸またはヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸；および有機酸類、例えば脂肪族モノカルボン酸類、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸および酪酸、脂肪族ヒドロキシ酸類、例えば乳酸、クエン酸、酒石酸またはリンゴ酸、ジカルボン酸類、例えばマレイン酸またはコハク酸、芳香族カルボン酸類、例えば安息香酸、p-クロロ安息香酸、ジフェニル酢酸またはトリフェニル酢酸、芳香族ヒドロキシ酸類、例えばo-ヒドロキシ安息香酸、p-ヒドロキシ安息香酸、1-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸または3-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸、およびスルホン酸類、例えばメタンスルホン酸またはベンゼンスルホン酸との塩を含む。これらの塩は、式(I)、(II)、(I a)または(I b)の化合物から、既知塩形成法により製造し得る。

10

【0078】

酸性基、例えばカルボキシル基を含む本発明の化合物はまた、塩基、特に薬学的に許容される塩基、例えば当業者に既知の塩基とも塩を形成できる；適当なかかる塩は、金属塩、特にアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩またはカルシウム塩、またはアンモニアまたは薬学的に許容される有機類またはヘテロ環式塩基、例えばエタノール類、ベンジル類またはピリジンとの塩を含む。これらの塩は、式(I)、(II)、(I a)および(I b)の化合物から既知塩形成法により製造し得る。

【0079】

不斉炭素原子が存在するこのような化合物において、該化合物は個々の光学活性異性形態またはそれらの混合物、例えばラセミ体またはジアステレオマー混合物として存在し得る。本発明は個々の光学活性RおよびS異性体ならびにその混合物、例えばラセミ体またはジアステレオマー混合物の両方を包含する。

20

【0080】

本発明は、1個以上の原子が、同じ原子番号を有するが通常天然で見られる原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数である原子に置き換えられた、全ての薬学的に許容される同位体標識された本発明の化合物を含む。

【0081】

本発明の化合物に導入するのに適当な同位体の例は、水素の同位体、例えば ^2H および ^3H 、炭素の同位体、例えば ^{11}C 、 ^{13}C および ^{14}C 、塩素の同位体、例えば ^{36}Cl 、フッ素の同位体、例えば ^{18}F 、ヨウ素の同位体、例えば ^{123}I および ^{125}I 、窒素の同位体、例えば ^{13}N および ^{15}N 、酸素の同位体、例えば ^{15}O 、 ^{17}O および ^{18}O 、リンの同位体、例えば ^{32}P 、および硫黄の同位体、例えば ^{35}S を含む。

30

【0082】

重い同位体、例えば重水素、すなわち ^2H での置換は、大きな代謝安定性に起因するある種の治療利益、例えば、インビボ半減期延長または必要投与量減少をもたらす可能性があり、故にある状況下では好ましいことがある。

【0083】

同位体標識された本発明の化合物は、一般に当業者に既知の慣用技術により、または後記の実施例および製造部分に記載した方法に準じて、適当な同位体標識された反応材を先に用いた非標識反応材の代わりに使用して、製造できる。

40

【0084】

本発明の化合物は、溶媒和されていないならびに薬学的に許容される溶媒例えば水、エタノールなどで溶媒和された形態で存在でき、本発明は溶媒和されたおよび溶媒和されていない形態の両方を含むことを意図する。本発明の目的で、溶媒和物(水和物を含む)は、医薬組成物、例えば、溶媒である添加物と組み合わせられた式(I)、(II)、(I a)または(I b)の化合物(またはその薬学的に許容される塩)と見なされる。

【0085】

本発明の化合物は、17 α -ヒドロキシラーゼ/C_{17,20}-リアーゼが仲介する疾患、状態および障害(例えば、癌(特に、前立腺癌)または炎症)の処置に有用であり；その

50

結果、本発明の化合物(その中に使用される組成物および方法を含む)は、ここに記載する治療適応のための医薬の製造に使用し得る。それ故に、本発明の他の態様は、治療有効量の本発明の化合物および薬学的に許容される添加物、希釈剤または担体を含む医薬組成物である。

【0086】

典型的製剤は、本発明の化合物と担体、希釈剤または添加物の混合により製造し得る。適当な担体、希釈剤および添加物は当業者に既知であり、炭水化物、蠟、水可溶性および／または膨張性ポリマー、親水性または疎水性物質、ゼラチン、油、溶媒、水などの物質を含む。使用する特定の担体、希釈剤または添加物は、本発明の化合物が適用される手段および目的による。溶媒は、一般に哺乳動物に投与するのが安全であると当業者に認識されている(G R A S)溶媒に基づき、選択される。一般に、安全な溶媒は非毒性水性溶媒、例えば水および水に可溶性または混和性の他の非毒性溶媒である。適当な水性溶媒は水、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール類(例えば、P E G 4 0 0、P E G 3 0 0)などおよびそれらの混合物を含む。製剤はまた1種以上の緩衝剤、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、滑剤、乳化剤、懸濁化剤、防腐剤、抗酸化剤、不透過剤(opaque agents)、流動促進剤、処理助剤、着色剤、甘味剤、香料、風味剤および、医薬(すなわち、本発明の化合物またはその医薬組成物)の洗練された外観をもたらすかまたは医薬製品(すなわち、医薬品)の製造の助けとなる他の既知の添加物も含んでよい。

10

【0087】

製剤は慣用の溶解および混合法を使用して製造し得る。例えば、医薬原体(すなわち、本発明の化合物または化合物の安定化形態(例えば、シクロデキストリン誘導体または他の既知複合体形成剤との複合体))を、1種以上の添加物の存在下適当な溶媒に溶解させる。本発明の化合物を、典型的に医薬投薬形態に製剤して、医薬の投薬量の容易な制御を可能にし、そして患者に洗練され、かつ容易に取り扱える製品を提供する。

20

【0088】

適用のための医薬組成物(または製剤)は、医薬を投与するために使用方法によって、種々の方法で包装され得る。一般に、流通用製品は、その中に適当な形態の医薬製剤が収納された容器を含む。適当な容器は当業者に既知であり、ビン(プラスチックおよびガラス)、サシエット、アンプル、ビニール袋、金属シリンダーなどのような包装用品を含む。容器はまた包装容器への不注意接近を防止するための不正開封防止装置も含む。加えて、容器に、容器の中身を記載したラベルが添付されている。ラベルは適節な警告も含み得る。

30

【0089】

本発明のC y p 1 7阻害剤は、特に癌の処置において、少なくとも1種のさらなる薬理的活性化合物と有用に組合せ得る。例えば、上に定義した本発明の化合物を、化学療法剤、例えば有糸分裂阻害剤、例えばタキサン(例えば、パクリタキセルまたはドセタキセル)、ビンカアルカロイド(例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレリピンまたはビンフルニン)または他の抗癌剤、例えばシスプラチン、5-フルオロウラシルまたは5-フルオロ-2-4(1H, 3H)-ピリミジンジオン(5FU)、フルタミドまたはゲムシタピンから選択される1種以上の薬剤と同時に、逐次にまたは別々に投与してよい。かかる組合せは、治療において、相乗活性を含む相当な利益を提供し得る。

40

【0090】

本発明の化合物を他の抗増殖性化合物と組み合わせて使用してもよい。かかる抗増殖性化合物は、アロマターゼ阻害剤；抗エストロゲン；トポイソメラーゼI阻害剤；トポイソメラーゼII阻害剤；微小管活性化合物；アルキル化化合物；細胞分化過程を誘導する化合物；シクロオキシゲナーゼ阻害剤；MMP阻害剤；mTOR阻害剤；抗新生物代謝拮抗剤；プラチン化合物；タンパク質または脂質キナーゼ活性を標的し／低下させる化合物およびさらなる抗血管形成化合物；タンパク質または脂質ホスファターゼの活性を標的とし、これを低下させまたは阻害する化合物；ゴナドレリンアゴニスト；抗アンドロゲン；メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤；ビスホスホネート類；生物学的応答修飾剤；抗増殖性

50

抗体；ヘパラーゼ阻害剤；R a s 発癌性アイソフォームの阻害剤；テロメラゼ阻害剤；プロテアソーム阻害剤；血液学的悪性腫瘍の処置に使用する化合物；F l t - 3 の活性を標的し、低下させまたは阻害する化合物；H s p 9 0 阻害剤、例えば 1 7 - A A G (1 7 - アリルアミノゲルダナマイシン、N S C 3 3 0 5 0 7)、1 7 - D M A G (1 7 - ジメチルアミノエチルアミノ- 1 7 - デメトキシゲルダナマイシン、N S C 7 0 7 5 4 5)、I P I - 5 0 4、C N F 1 0 1 0、C N F 2 0 2 4、C N F 1 0 1 0 (Conforma Therapeutics)；テモゾロミド (TEMODAL)；カイネシン紡錘体タンパク質阻害剤、例えば GlaxoSmithKline の S B 7 1 5 9 9 2 または S B 7 4 3 9 2 1、または CombinatoRx のペンタミジン／クロルプロマジン；P I 3 K 阻害剤；R A F 阻害剤；E D G 結合剤、抗白血病化合物、リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤、S - アデノシルメチオニンデカルボキシラーゼ阻害剤、抗増殖性抗体または他の化学療法化合物を含むが、これらに限定されない。さらに、これらとは別にまたはこれらに加えて、それらは手術、電離放射線、光線力学的治療、例えばコルチコステロイドを含むインプラント、ホルモンを含む他の腫瘍処置方法と組み合わせて使用してよく、またはそれらは放射線増感剤として使用し得る。また、抗炎症および／または抗増殖処置において、抗炎症剤との組合せが包含される。抗ヒスタミン剤、気管支拡張剤、N S A I D またはケモカイン受容体アンタゴニストとの組合せも可能である。

10

【0091】

ここで使用する用語“アロマターゼ阻害剤”は、エストロゲン産生を阻害する、すなわちそれぞれ基質アンドロステンジオンおよびテストステロンからエストロンおよびエストラジオールへの変換を阻害する化合物に関する。本用語は、ステロイド、特にアタメスタン、エキセメスタンおよびフォルメスタンおよび、特に、非ステロイド、特にアミノグルテチミド、ログレチミド、ピリドグルテチミド、トリロスタン、テストラクトン、ケトコナゾール、ボロゾール、ファドロゾール、アナストロゾールおよびレトロゾールを含むが、これらに限定されない。エキセメスタンは、例えば、AROMASIN の商品名の下、例えば、市販されている形で投与できる。フォルメスタンは、例えば、LENTARON の商品名の下、例えば、市販されている形で投与できる。ファドロゾールは、例えば、AFEMA の商品名の下、例えば、市販されている形で投与できる。アナストロゾールは、例えば、ARIMIDEX の商品名の下、例えば、市販されている形で投与できる。レトロゾールは、例えば、フェマールまたは FEMAR の商品名の下、例えば、市販されている形で投与できる。アミノグルテチミドは、例えば、ORIMETEN の商品名の下、例えば、市販されている形で投与できる。アロマターゼ阻害剤である化学療法剤を含む本発明の組合せは、特にホルモン受容体陽性腫瘍、例えば、乳腫瘍の処置に有用である。

20

30

【0092】

ここで使用する用語“抗エストロゲン”は、エストロゲン受容体レベルでエストロゲンの作用に拮抗する化合物に関する。本用語は、タモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェンおよびラロキシフェンヒドロクロライドを含むが、これらに限定されない。タモキシフェンは、例えば、NOLVADEX の商品名の下、例えば、市販されている形で投与できる。ラロキシフェンヒドロクロライドは、例えば、EVISTA の商品名の下、例えば、市販されている形で投与できる。フルベストラントは U S 4, 6 5 9, 5 1 6 に記載の通り製剤でき、または、例えば、FASLODEX の商品名の下、例えば、市販されている形で投与できる。抗エストロゲンである化学療法剤を含む本発明の組合せは、特にエストロゲン受容体陽性腫瘍、例えば乳腫瘍の処置に有用である。

40

【0093】

ここで使用する用語“抗アンドロゲン”は、男性ホルモンの生物学的作用を阻害できる何らかの物質に関し、例えば U S 4, 6 3 6, 5 0 5 に記載の通り製剤できるビカルタミド (CASODEX) を含み、これに限定されない。

【0094】

ここで使用する用語“ゴナドレリンアゴニスト”は、アバレリクス、ゴセレリンおよびゴセレリンアセテートを含むが、これらに限定されない。ゴセレリンは U S 4, 1 0 0, 2

50

74に記載され、例えば、ZOLADEXの商品名の下、例えば、市販されている形で投与できる。アバレリクスは、例えばUS5,843,901に記載の通り製剤できる。

【0095】

ここで使用する用語“トポイソメラーゼI阻害剤”は、トポテカン、ギマテカン(gimat ecan)、イリノテカン、カンプトテシンおよびそのアナログ、9-ニトロカンプトテシンおよび巨大分子カンプトテシンコンジュゲートPNU-166148(WO99/17804の化合物A1)を含むが、これらに限定されない。イリノテカンは、例えば、CAMPTOSARの商品名の下、例えば、市販されている形で投与できる。トポテカンは、例えば、HYCAMTINの商品名の下、例えば、市販されている形で投与できる。

【0096】

ここで使用する用語“トポイソメラーゼII阻害剤”は、アントラサイクリン類、例えばドキソルビシン(リポソーム製剤、例えばCAELYXを含む)、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシンおよびネモルビシン(nemorubicin)、アントラキノン類ミトキサントロンおよびロソキサントロン、およびポドフィロトキシン類エトポシドおよびテニポシドを含むが、これらに限定されない。エトポシドは、例えば、ETOPOPHOSの商品名の下、例えば、市販されている形で投与できる。テニポシドは、例えば、VM 26-BRISTOLの商品名の下、例えば、市販されている形で投与できる。ドキソルビシンは、例えば、ADRIBLASTINまたはアドリアマイシンの商品名の下、例えば、市販されている形で投与できる。エピルビシンは、例えば、FARMORUBICINの商品名の下、例えば、市販されている形で投与できる。イダルビシンは、例えば、ZAVEDOSの商品名の下、例えば、市販されている形で投与できる。ミトキサントロンは、例えば、NOVANTRONの商品名の下、例えば、市販されている形で投与できる。

【0097】

用語“微小管活性化化合物”は、微小管安定化、微小管脱安定化化合物および微小管重合化阻害剤に関し、タキサン類、例えばパクリタキセルおよびドセタキセル、ビンカルカロイド、例えば、ビンブラスチン、特にビンブラスチンスルフェート、ビンクリスチン特にビンクリスチンスルフェート、およびビノレルビン、ディスコデルモライド類、コルヒチン(cochicine)およびエポチロン類およびその誘導体、例えばエポチロンBまたはDまたはその誘導体を含み、これらに限定されない。パクリタキセルは、例えば、タキソールの商品名の下、例えば、市販されている形で投与できる。ドセタキセルは、例えば、タキソテールの商品名の下、例えば、市販されている形で投与できる。ビンブラスチンスルフェートは、例えば、VINBLASTIN R.Pの商品名の下、例えば、市販されている形で投与できる。ビンクリスチンスルフェートは、例えば、FARMISTINの商品名の下、例えば、市販されている形で投与できる。ディスコデルモライドは、例えば、US5,010,099に記載の通り得ることができる。WO98/10121、US6,194,181、WO98/25929、WO98/08849、WO99/43653、WO98/22461およびWO00/31247に開示されるエポチロン誘導体も包含される。特に好ましいのはエポチロンAおよび／またはBである。

【0098】

ここで使用する用語“アルキル化化合物”は、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファランまたはニトロソウレア(BCNUまたはグリアデル)を含むが、これらに限定されない。シクロホスファミドは、例えば、CYCLOSTINの商品名の下、例えば、市販されている形で投与できる。イホスファミドは、例えば、HOLOXANの商品名の下、例えば、市販されている形で投与できる。

【0099】

用語“抗新生物代謝拮抗剤”は、5-フルオロウラシルまたは5-FU、カペシタビン、ゲムシタビン、DNAデメチル化化合物、例えば5-アザシチジンおよびデシタビン、メトトレキサートおよびエダトレキサート、および葉酸アンタゴニスト、例えばペメトレキセドを含むが、これらに限定されない。カペシタビンは、例えば、XELODAの商品名の下、例えば、市販されている形で投与できる。ゲムシタビンは、例えば、GEMZARの商品名の

下、例えば、市販されている形で投与できる。

【0100】

ここで使用する用語“プラチン化合物”は、カルボプラチン、シスプラチン、シスプラスチンおよびオキサリプラチンを含むが、これらに限定されない。カルボプラチンは、例えば、CARBOPLATの商品名の下、例えば、市販されている形で投与できる。オキサリプラチンは、例えば、ELOXATINの商品名の下、例えば、市販されている形で投与できる。

【0101】

ここで使用する用語“タンパク質または脂質キナーゼ活性を標的し／低下させる化合物”；または“タンパク質または脂質ホスファターゼ活性”；または“さらなる抗血管形成化合物”タンパク質チロシンキナーゼおよび／またはセリンおよび／またはスレオニンキナーゼ阻害剤または脂質キナーゼ阻害剤は、例えば、以下のものを含むが、これらに限定されない：a)血小板由来増殖因子受容体(PDGF R)の活性を標的し、低下させまたは阻害する化合物、例えばPDGF Rの活性を標的し、低下させまたは阻害する化合物、特にPDGF受容体を阻害する化合物、例えばN-フェニル-2-ピリミジン-アミン誘導体、例えばイマチニブ、SU101、SU6668およびGFB-111；b)線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)の活性を標的し、低下させまたは阻害する化合物；c)インシュリン様増殖因子受容体I(IGF-IR)の活性を標的し、低下させまたは阻害する化合物、例えばIGF-IRの活性を標的し、低下させまたは阻害する化合物、特にIGF-I受容体のキナーゼ活性を阻害する化合物、例えばWO02/092599に開示された化合物、またはIGF-I受容体の細胞外ドメインまたはその増殖因子を標的とする抗体；d)Trk受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的し、低下させまたは阻害する化合物、またはエフリンB4阻害剤；e)Ax1受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的し、低下させまたは阻害する化合物；f)Ret受容体チロシンキナーゼの活性を標的し、低下させまたは阻害する化合物；g)Kit/SCFR受容体チロシンキナーゼ、すなわちC-kit受容体チロシンキナーゼ類(PDGF Rファミリーの一部)の活性を標的し、低下させまたは阻害する化合物、例えばc-Kit受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的し、低下させまたは阻害する化合物、特にc-Kit受容体を阻害する化合物、例えばイマチニブ；h)c-Ab1ファミリーのメンバー、その遺伝子融合産物(例えばBCR-Ab1キナーゼ)および変異体の活性を標的し、低下させまたは阻害する化合物、例えばc-Ab1ファミリーメンバーおよびその遺伝子融合産物の活性を標的し、低下させまたは阻害する化合物、例えばN-フェニル-2-ピリミジン-アミン誘導体、例えばイマチニブまたはニロチニブ(AMN107)；PD180970；AG957；NSC 680410；ParkeDavisのPD173955；またはダサチニブ(BMS-354825)；i)セリン／スレオニンキナーゼのタンパク質キナーゼC(PKC)およびRafファミリーのメンバー、MEK、SRC、JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt、およびRas/MAPKファミリーメンバーのメンバー、および／またはサイクリン依存性キナーゼファミリー(CDK)のメンバーの活性を標的し、低下させまたは阻害する化合物および特にUS5,093,330に開示されたスタウロスポリン誘導体、例えばミドスタウリン；さらなる化合物の例は、例えばUCN-01、サフィングール、BAY 43-9006、ブリオスタチン1、ペリホシン；イルモホシン；RO 318220およびRO 320432；GO 6976；Isis 3521；LY333531/LY379196；イソキノリン(isochinoline)化合物、例えばWO00/09495に開示のもの；FTIs；BEZ235(P13K阻害剤)またはAT7519(CDK阻害剤)；j)タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤の活性を標的し、低下させるしまたは阻害する化合物、例えばタンパク質チロシンキナーゼ阻害剤の活性を標的し、低下させるしまたは阻害する化合物、イマチニブメシレート(GLEEVEC)またはチロホスチン。チロホスチンは好ましくは低分子量(mw<1500)化合物、またはその薬学的に許容される塩、特に化合物ベンジリデンマロニトリル群またはS-アリアルベンゼンマロニトリル(malonirile)または二基質キノリン群の化合物から選択される化合物、より具体的にチロホスチンA23/RG-50810；AG 99；チロホスチンAG 213；チ

10

20

30

40

50

ロホスチンAG 1748; チロホスチンAG 490; チロホスチンB44; チロホスチンB44(+)鏡像体; チロホスチンAG 555; AG 494; チロホスチンAG 556、AG957およびアダホスチン(4-{[(2,5-ジヒドロキシフェニル)メチル]アミノ}-安息香酸アダマンチルエステル; NSC 680410、アダホスチン)から成る群から選択される任意の化合物; k)受容体チロシンキナーゼの上皮細胞増殖因子ファミリーの活性を標的し、低下させまたは阻害する化合物(ホモおよびヘテロダイマーとしてのEGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4)およびそれらの変異体、例えば上皮細胞増殖因子受容体ファミリーの活性を標的し、低下させまたは阻害する化合物、特にEGF受容体チロシンキナーゼファミリーのメンバー、例えばEGF受容体、ErbB2、ErbB3およびErbB4を阻害するまたはEGFまたはEGF関連リガンドに結合する化合物、タンパク質または抗体、および特にWO97/02266(例えば実施例39の化合物)、またはEP0564409、WO99/03854、EP0520722、EP0566226、EP0787722、EP0837063、US5,747,498、WO98/10767、WO97/30034、WO97/49688、WO97/38983および、特に、WO96/30347(例えばCP 358774として既知の化合物)、WO96/33980(例えば化合物ZD 1839)およびWO95/03283(例えば化合物ZM105180)に一般的および具体的に開示されている化合物、タンパク質またはモノクローナル抗体; 例えばトラスツマブ(Herceptin)、セツキシマブ(Erbitux)、Iressa、Tarceva、OSI-774、CI-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3またはE7.6.3、およびWO03/013541に開示されている7H-ピロロ-[2,3-d]ピリミジン誘導体; およびl) c-Met受容体の活性を標的し、低下させまたは阻害する化合物、例えばc-Metの活性を標的し、低下させまたは阻害する化合物、特にc-Met受容体のキナーゼ活性を阻害する化合物、またはc-Metの細胞外ドメインを標的とするまたはHGFに結合する抗体。

10

20

【0102】

さらなる抗血管形成化合物は、その活性について他の機序、例えば、タンパク質または脂質キナーゼ阻害に無関係の機序を有する化合物、例えばサリドマイド(THALOMID)およびTNF-470を含む。

【0103】

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

30

【0104】

細胞分化過程を誘発する化合物は、例えばレチノイン酸、またはトコフェロールまたはトコトリエノールである。

【0105】

ここで使用する用語シクロオキシゲナーゼ阻害剤は、例えばCOX-2阻害剤、5-アルキル置換2-アリールアミノフェニル酢酸および誘導体、例えばセレコキシブ(CELEBREX)、ロフェコキシブ(VIOXX)、エトリコキシブ、バルデコキシブまたは5-アルキル-2-アリールアミノフェニル酢酸、例えば5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロアニリノ)フェニル酢酸、ルミラコキシブを含むが、これらに限定されない。

40

【0106】

ここで使用する用語“ビスホスホネート類”は、エチドロネ、クロドロネ、チルドロン、パミドロネ、アレンドロン、イバンドロン、リセドロネおよびゾレドロネ酸を含むが、これらに限定されない。“エチドロネ酸”は、例えば、DIDRONELの商品名の下、例えば、市販されている形で投与できる。“クロドロネ酸”は、例えば、BONEFOSの商品名の下、例えば、市販されている形で投与できる。“チルドロン酸”は、例えば、SKELIDの商品名の下、例えば、市販されている形で投与できる。“パミドロネ酸”は、例えば、AREDIAの商品名の下、例えば、市販されている形で投与できる。“アレンドロン酸”は、例えば、

50

FOSAMAXの商品名の下、例えば、市販されている形で投与できる。“イバンドロン酸”は、例えば、BONDRANATの商品名の下、例えば、市販されている形で投与できる。“リセドロン酸”は、例えば、ACTONELの商品名の下、例えば、市販されている形で投与できる。“ゾレドロン酸”は、例えば、ZOMETAの商品名の下、例えば、市販されている形で投与できる。

【0107】

用語“mTOR阻害剤”は、ラパマイシンの哺乳動物標的(mTOR)を阻害し、抗増殖性活性を有する化合物、例えばシロリムス(Rapamune)、エベロリムス(Certican0)、CCI-779およびABT578に関する。

【0108】

ここで使用する用語“ヘパラナーゼ阻害剤”は、ヘパリンスルフェート分解を標的し、低下させ、または阻害する化合物に関する。本用語は、PI-88を含むが、これに限定されない。

【0109】

ここで使用する用語“生物学的応答修飾剤”は、リンホカインまたはインターフェロン類、例えばインターフェロンを意味する。

【0110】

ここで使用する、H-Ras、K-Ras、またはN-Rasのような“Ras発癌性アイソフォームの阻害剤”なる用語は、Ras発癌性活性を標的し、低下させ、または阻害する化合物、例えば“ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤”、例えばL-744832、DK8G557またはR115777(Zarnestra)に関する。

【0111】

ここで使用する用語“テロメラーゼ阻害剤”は、テロメラーゼの活性を標的し、低下させるまたは阻害する化合物に関する。テロメラーゼの活性を標的し、低下させる、または阻害する化合物は、特にテロメラーゼ受容体を紫外する化合物、例えばテロメスタチンである。

【0112】

ここで使用する用語“メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤”は、メチオニンアミノペプチダーゼの活性を標的し、低下させ、または阻害する化合物を意味する。メチオニンアミノペプチダーゼの活性を標的し、低下させ、または阻害する化合物は、例えばベンガミドまたはその誘導体である。

【0113】

ここで使用する用語“プロテアソーム阻害剤”は、プロテアソームの活性を標的し、低下させるまたは阻害する化合物を意味する。プロテアソームの活性を標的し、低下させ、または阻害する化合物は、例えばBortezomid(ベルケイド)およびMLN 341を含む。

【0114】

ここで使用する用語“マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤”または(“MMP”阻害剤)は、コラーゲンペプチド模倣性および非ペプチド模倣性阻害剤、テトラサイクリン誘導体、例えばヒドロキサメートペプチド模倣性阻害剤バチマスタットおよびその経口生体利用可能アナログマリマスタット(BB-2516)、プリノマスタット(AG3340)、メタスタット(NSC 683551) BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270BまたはAAJ996を含むが、これらに限定されない。

【0115】

ここで使用する用語“血液学的悪性腫瘍の処置に使用する化合物”は、FMS様チロシンキナーゼ阻害剤、例えばFMS様チロシンキナーゼ受容体(Flt-3R)の活性を標的し、低下させ、または阻害する化合物；インターフェロン、1-b-D-アラビノフランシルシトシン(arac)およびビスルファン；およびALK阻害剤、例えば未分化リンパ腫キナーゼの活性を標的し、低下させ、または阻害する化合物を含むが、これらに限定

10

20

30

40

50

されない。

【0116】

FMS様チロシンキナーゼ受容体(F1t-3R)の活性を標的し、低下させ、または阻害する化合物は、特にF1t-3R受容体キナーゼファミリーのメンバーを阻害する化合物、タンパク質または抗体、例えばPKC412、TKI258、ミドスタウリン、スタウロスポリン誘導体、SU11248およびMLN518である。

【0117】

ここで使用する用語“HSP90阻害剤”は、HSP90の内因性ATPase活性の活性を標的し、低下させ、または阻害する化合物；ユビキチンプロテオソーム経路を介してHSP90クライアントタンパク質の活性を標的し、低下させ、または阻害する化合物を含むが、これらに限定されない。HSP90の内因性ATPase活性の活性を標的し、低下させ、または阻害する化合物は、特にHSP90のATPase活性を阻害する化合物、タンパク質または抗体、例えば、17-アリルアミノ、17-デメトキシゲルダナマイシン(17AAG)、ゲルダナマイシン誘導体；他のゲルダナマイシン関連化合物；ラジシコールおよびHDAC阻害剤である。HSP90阻害剤の例はAUY922である。

10

【0118】

ここで使用する用語“抗増殖性抗体”は、トラスツマブ(Herceptin)、トラスツマブーDM1、アービタックス、ベバシズマブ(Avastin)、リツキシマブ(リツキサン)、PRO64553(抗CD40)および2C4抗体を含むが、これらに限定されない。抗体は、例えば完全なモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、少なくとも2個の完全な抗体から形成される多特異的抗体、および所望の生物学的活性を示す限り抗体フラグメントを意味する。

20

【0119】

急性骨髄性白血病(AML)の処置のために、式(I)の化合物は標準白血病治療と組み合わせて、特にAMLの処置に使用される治療と組み合わせて使用できる。特に、式(I)の化合物は、例えば、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤および／または他のAMLの処置に有用な他の薬剤、例えばダウノルビシン、アドリアマイシン、Ara-C、VP-16、テニポシド、ミトキサントロン、イダルビシン、カルボプラチンおよびPKC412と組み合わせて投与できる。

【0120】

用語“抗白血病化合物”は、例えば、デオキシシチジンの2-アルファーヒドロキシリボース(アラビノシド)誘導体であるAra-C、ピリミジンアナログを含む。ヒポキサンチン、6-メルカプトプリン(6-MP)およびフルダラビンホスフェートのプリンアナログも包含される。

30

【0121】

ここで使用するソマトスタチン受容体アンタゴニストは、ソマトスタチン受容体を標的し、低下させ、または阻害する化合物、例えばオクトレオチド、およびSOM230(パシレオチド)を意味する。

【0122】

腫瘍細胞傷害性アプローチは、例えば電離放射線を意味する。上記および下記の用語“電離放射線”は、電磁波(例えばX線およびガンマ線)または粒子(例えばアルファおよびベータ粒子)のいずれかとして起こる電離放射線を意味する。電離放射線は放射線療法において、しかし、これに限定されず提供され、当分野で既知である。Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993)を参照のこと。

40

【0123】

ここで使用する用語“EDG結合剤”は、リンパ球再循環を調節する免疫抑制剤群、例えばFTY720を意味する。

【0124】

用語“リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤”はピリミジンまたはプリンヌクレオシド

50

アナログを意味し、フルダラビンおよび／またはシトシンアラビノシド(a r a - C)、6-チオグアニン、5-フルオロウラシル、クラドリビン、6-メルカプトプリン(特にA L Lに対してa r a - Cと組合せ)および／またはペントスタチンを含むが、これらに限定されない。リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤は特にヒドロキシウレアまたは2-ヒドロキシ-1 H-イソインドール-1,3-ジオン誘導体、例えばNandy et al., Acta Oncologica, Vol. 33, No. 8, pp. 953-961 (1994)に記載されているP L-1、P L-2、P L-3、P L-4、P L-5、P L-6、P L-7またはP L-8である。

【0125】

ここで使用する用語“S-アデノシルメチオニンデカルボキシラーゼ阻害剤”は、U S 5,461,076に開示されている化合物を含むが、これに限定されない。

10

【0126】

また包含されるのは、特にW O 9 8 / 3 5 9 5 8 (例えば1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンまたはその薬学的に許容される塩、例えばスクシネート)、またはW O 0 0 / 0 9 4 9 5、W O 0 0 / 2 7 8 2 0、W O 0 0 / 5 9 5 0 9、W O 9 8 / 1 1 2 2 3、W O 0 0 / 2 7 8 1 9 およびE P 0 7 6 9 9 4 7 に開示されている化合物、タンパク質またはV E G F のモノクローナル抗体; Prewett et al, Cancer Res, Vol. 59, pp. 5209-5218 (1999)に開示のもの; Yuan et al., Proc Natl Acad Sci U S A, Vol. 93, pp. 14765-14770 (1996)に開示のもの; Zhu et al., Cancer Res, Vol. 58, pp. 3209-3214 (1998); およびMordenti et al., Toxicol Pathol, Vol. 27, No. 1, pp. 14-21 (1999)に開示のもの; W O 0 0 / 3 7 5 0 2 およびW O 9 4 / 1 0 2 0 2 に開示のもの; O'Reilly et al., Cell, Vol. 88, pp. 277-285 (1997)により記載のアンジオスタチン; アントラニル酸アミド類; Z D 4 1 9 0; Z D 6 4 7 4; S U 5 4 1 6; S U 6 6 6 8; ベバシズマブ; または抗V E G F 抗体または抗V E G F 受容体抗体、例えばr h u M A b およびR H U F a b、V E G F アプタマー、例えばMacugon; F L T-4 阻害剤、F L T-3 阻害剤、V E G F R-2 I g G 1 抗体、Angiozyme(R P I 4 6 1 0) およびベバシズマブ(Avastin)である。

20

【0127】

ここで使用する光線力学的治療は、癌を処置または予防するための光増感化合物として知られるある種の化学物質を使用する治療を意味する。光線力学的治療の例は、例えばV I S U D Y N E およびポルフィマーナトリウムのような化合物での処置を含む。

30

【0128】

ここで使用する血管新生抑制ステロイドは、例えば、アネコルベート、トリウムシノロン、ヒドロコルチゾン、11-エピヒドロコルチゾール、コルテキソロン、17-ヒドロキシプロゲステロン、コルチコステロン、デスオキシコルチコステロン、テストステロン、エストロンおよびデキサメサゾンのような、血管形成を遮断または阻害する化合物を意味する。

【0129】

コルチコステロイドを含むインプラントは、例えばフルオシノロン、デキサメサゾンのような化合物を意味する。

【0130】

40

“他の化学療法化合物”は、植物アルカロイド、ホルモン化合物およびアンタゴニスト; 生物学的応答修飾剤、好ましくはリンホカインまたはインターフェロン; アンチセンスオリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド誘導体; s h R N A または s i R N A; または雑多な化合物または他のもしくは未知の作用機序の化合物を含み、これらに限定されない。

【0131】

コード番号、一般名または商品名により同定した活性化合物の構造は、標準概論“The Merck Index”の現行版またはデータベース、例えばPatents International(例えばIMS World Publications)から取り得る。

【実施例】

50

【0132】

下の実施例で使用する以下の略語は対応する意味を有する：

【表1】

DIPA：	ジイソプロピルアミン
DPPA：	ジフェニルホスホリルアジド
DCM：	ジクロロメタン
DCE：	ジクロロエタン
DMF：	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO：	ジメチルスルホキシド
TEA：	トリエチルアミン
THF：	テトラヒドロフラン
NaBH(OAc) ₃ ：	ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド
PTSA：	パラトルエンスルホン酸
TES：	トリエチルシラン
LiHMDS：	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド
TEA：	トリエチルアミン
Pd2(dba) ₃ ：	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)
TLC：	薄層クロマトグラフィー
NMR：	核磁気共鳴
LCMS：	液体クロマトグラフィー質量分析
HPLC：	高速液体クロマトグラフィー

10

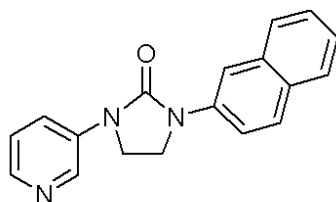
【0133】

実施例1

1-ナフタレン-2-イル-3-ピリジン-3-イル-イミダゾリジン-2-オン(1A)
の製造：

20

【化12】

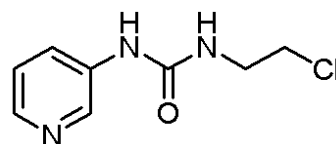


(1A)

30

工程1：中間体1-(2-クロロエチル)-3-ピリジン-3-イル-ウレア(I-1a)
の製造：

【化13】



(I-1a)

1-クロロ-2-イソシアナート-エタン(560mg、5.31mmol)を、攪拌している
ピリジン-3-イルアミン(500mg、5.31mmol)のトルエン(10mL)溶液に30分間
かけて、0℃で滴下した。反応温度を5時間室温に維持した。反応をTLCでモニターし
た(100%酢酸エチル)。反応混合物を濾過し、トルエンで洗浄し、減圧下乾燥させて、
1.0g(98%収率)の1-(2-クロロエチル)-3-ピリジン-3-イル-ウレアを
得た。

40

¹H NMR (DMSO-D₆, 300MHz): δ 8.9 (br s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 6.5 (t, 1H), 3.65 (t, 2H), 3.45 (q, 2H)

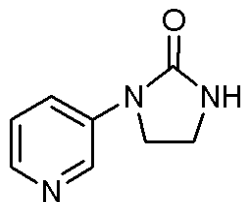
LCMS純度：99.75%, m/z = 200.2(M+1)

【0134】

工程2：中間体1-ピリジン-3-イル-イミダゾリジン-2-オン(I-1b)の製造：

50

【化 1 4】



(I-1b)

1-(2-クロロエチル)-3-ピリジン-3-イル-ウレア (I-1a: 1000 mg、5.0 mmol) の乾燥 DMF (10 mL) 溶液を、攪拌している水素化ナトリウム (216 mg、9.0 mmol) の THF (10 mL) 溶液に 0 °C で添加した。反応温度を 30 分間室温に維持した。反応を TLC でモニターした (100 % 酢酸エチル)。反応混合物を MeOH (5 mL) で 0 °C でクエンチした。反応混合物を減圧下濃縮し、氷水とクロロホルムに分配した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下濃縮して、800 mg (97 % 収率) の 1-ピリジン-3-イル-イミダゾリジン-2-オンを得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.75 (d, 1H), 8.2 (dd, 1H), 8.0 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.15 (br s, 1H), 3.9 (m, 2H), 3.45 (m, 2H)

LCMS 純度: m/z = 164.2 (M+1)

【0135】

最終工程: 1-ナフタレン-2-イル-3-ピリジン-3-イル-イミダゾリジン-2-オン (1A) の製造:

ヨウ化銅 (10.0 mg、0.113 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン (10.0 mg、0.091 mmol) および炭酸カリウム (169 mg、1.22 mmol) を予めアルゴン (10 分間) でパージした 1,4-ジオキサン (5 mL) の溶液に添加した。反応混合物をアルゴンで 10 分間パージし、1-ピリジン-3-イル-イミダゾリジン-2-オン (I-1b: 100 mg、0.61 mmol) および 2-ブロモナフタレン (126 mg、0.61 mmol) を添加した。反応混合物を 110 °C で 15 時間加熱還流した。反応を TLC でモニターした (10 % MeOH のクロロホルム溶液)。反応混合物をセライトベッドを通して濾過し、ベッドをクロロホルムで洗浄した。有機層を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (メッシュサイズ 60-120 のシリカゲルを使用、20 % 酢酸エチルのヘキサン溶液を溶離剤として使用) で精製して、48 mg (28 % 収率) の 1-ナフタレン-2-イル-3-ピリジン-3-イル-イミダゾリジン-2-オンを得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.9 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.15-8.05 (m, 2H), 7.95-7.85 (m, 4H), 7.55-7.4 (m, 3H), 4.2-4.0 (m, 4H)

LCMS 純度: 98.57%; m/z = 290.0 (M+1)

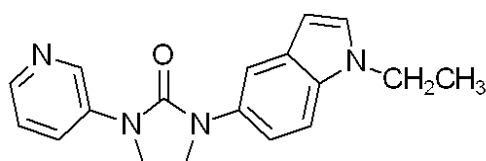
HPLC: 96.05%

【0136】

実施例 2

1-(1-エチル-1H-インドール-5-イル)-3-ピリジン-3-イル-イミダゾリジン-2-オン (2A) の製造:

【化 1 5】



(2A)

実施例 1 と同様の反応条件を使用して、1-ピリジン-3-イル-イミダゾリジン-2- 50

ーオン(I-1b: 200mg、1.226mmol)を5-ブロモ-1-エチル-1H-インドール(274mg、1.226mmol)、1,4-ジオキサン(10mL)、ヨウ化銅(23.3mg、0.1226mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(20.99mg、1.839mmol)および炭酸カリウム(338mg、2.452mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(30%酢酸エチルのヘキサン溶液)での精製により、185mgの生成物(49.33%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.85-8.8 (br s, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.1-8.05 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.5 (s, 2H), 7.4-7.35 (m, 2H), 6.4 (d, 1H), 4.5 (q, 2H), 4.1-4.0 (m, 4H), 1.4 (t, 3H)

LCMS純度: 96.97%, m/z = 307.0 (M+1)

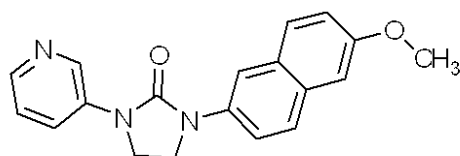
HPLC: 98.74%

【0137】

実施例3

1-(6-メトキシナフタレン-2-イル)-3-ピリジン-3-イル-イミダゾリジン-2-オン(3A)の製造:

【化16】



(3A)

実施例1と同様の反応条件を使用して、1-ピリジン-3-イル-イミダゾリジン-2-オン(I-1b: 68.7mg、0.4217mmol)を2-ブロモ-6-メトキシナフタレン(100mg、0.4217mmol)、1,4-ジオキサン(5mL)、ヨウ化銅(8.0mg、0.04217mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(7mg、0.0632mmol)および炭酸カリウム(116mg、0.8432mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(50%酢酸エチルのヘキサン溶液)での精製により、72mgの生成物(55.22%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.9 (d, 1H), 8.3 (dd, 1H), 8.0-8.1 (m, 2H), 7.8 (m, 3H), 7.4 (m, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 4.2-4.0 (m, 4H), 3.85 (s, 3H)

LCMS純度: 96.72%, m/z = 320.0 (M+1)

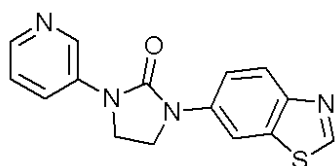
HPLC: 97.84%

【0138】

実施例4

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-ピリジン-3-イル-イミダゾリジン-2-オン(4A)の製造:

【化17】



(4A)

実施例1と同様の反応条件を使用して、1-ピリジン-3-イル-イミダゾリジン-2-オン(I-1b: 62mg、0.3831mmol)を6-ヨードベンゾチアゾール(100mg、0.3831mmol)、1,4-ジオキサン(10mL)、ヨウ化銅(7mg、0.03831mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(6mg、0.5747mmol)および炭酸カリ

10

20

30

40

50

ウム(105mg、0.7662mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%MeOHのクロロホルム溶液)での精製により、52mgの生成物(46.01%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 9.3 (s, 1H), 8.9 (d, 1H), 8.35-8.25 (m, 2H), 8.1-8.0 (m, 2H), 7.95 (dd, 1H), 7.45-7.4 (m, 1H), 4.2-4.0 (m, 4H)

LCMS純度: 93.45%, m/z = 297.3 (M+1)

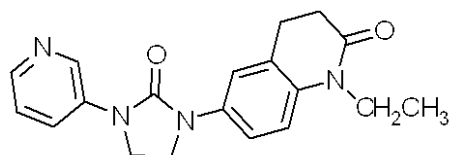
HPLC: 95.65%

【0139】

実施例 5

1-エチル-6-(2-オキソ-3-ピリジン-3-イル-イミダゾリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン(5A)の製造:

【化18】



(5A)

実施例 1 と同様の反応条件を使用して、1-ピリジン-3-イル-イミダゾリジン-2-オン(I-1b: 95mg、0.5882mmol)を6-ブロモ-1-エチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン(150mg、0.5882mmol)、1,4-ジオキサン(5mL)、ヨウ化銅(11mg、0.05882mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(10mg、0.08823mmol)および炭酸カリウム(162mg、1.1764mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%MeOHのクロロホルム溶液)での精製により、94mgの生成物(47.71%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.85 (d, 1H), 8.3 (dd, 1H), 8.1-8.0 (m, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 4.0 (s, 4H), 3.9 (q, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.55-2.5 (m, 2H), 1.1 (t, 3H)

LCMS純度: 99.16%, m/z = 337.3 (M+1)

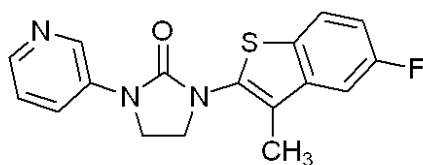
HPLC: 95.77%

【0140】

実施例 6

1-(5-フルオロ-3-メチル-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-3-ピリジン-3-イル-イミダゾリジン-2-オン(6A)の製造:

【化19】



(6A)

実施例 1 と同様の反応条件を使用して、1-ピリジン-3-イル-イミダゾリジン-2-オン(I-1b: 73mg、0.45mmol)を2-ブロモ-5-フルオロ-3-メチル-ベンゾ[b]チオフェン(110mg、0.45mmol)、1,4-ジオキサン(5mL)、ヨウ化銅(8mg、0.045mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(7mg、0.0675mmol)および炭酸カリウム(124mg、0.9mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%MeOHのクロロホルム溶液)での精製により、90mgの生成物(61.64%収率)を得た。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.9 (d, 1H), 8.3 (dd, 1H), 8.15-8.05 (m, 1H), 7.95-7.7 (m, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.45-7.4 (m, 1H), 7.3-7.2 (m, 1H), 4.15-4.0 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

LCMS純度: 98.04%, m/z = 327.9 (M+1)

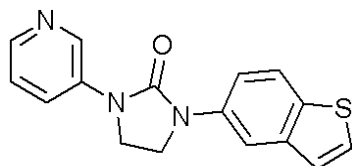
HPLC: 95.05%

【0141】

実施例 7

1-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-3-ピリジン-3-イル-イミダゾリジン-2-オン(7A)の製造:

【化20】



(7A)

実施例 1 と同様の反応条件を使用して、1-ピリジン-3-イル-イミダゾリジン-2-オン(I-1b: 93.6 mg、0.5747 mmol)を5-ヨードベンゾ[b]チオフェン(150 mg、0.5747 mmol)、1,4-ジオキサン(5 mL)、ヨウ化銅(10 mg、0.05747 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(9 mg、0.0862 mmol)および炭酸カリウム(158.9 mg、1.149 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1% MeOHのクロロホルム溶液)での精製により、70 mgの生成物(41.42%収率)を得た。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.9 (d, 1H), 8.3 (dd, 1H), 8.1-8.0 (m, 3H), 7.8-7.75 (m, 2H), 7.45-7.4 (m, 2H), 4.1-4.0 (m, 4H)

LCMS純度: 97.11%, m/z = 296.3 (M+1)

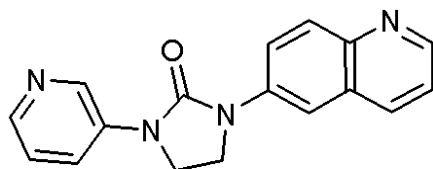
HPLC: 97.46%

【0142】

実施例 8

1-ピリジン-3-イル-3-キノリン-6-イル-イミダゾリジン-2-オン(8A)の製造:

【化21】



(8A)

実施例 1 と同様の反応条件を使用して、1-ピリジン-3-イル-イミダゾリジン-2-オン(I-1b: 117 mg、0.7215 mmol)を6-ブロモキノリン(150 mg、0.7215 mmol)、1,4-ジオキサン(5 mL)、ヨウ化銅(13 mg、0.07215 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(24.78 mg、0.21645 mmol)および炭酸カリウム(199.49 mg、1.1443 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1% MeOHのクロロホルム溶液)での精製により、125 mgの生成物(60.09%収率)を得た。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.9 (d, 1H), 8.8 (dd, 1H), 8.4-8.25 (m, 3H), 8.15-8.0 (m, 2H), 7.9 (d, 1H), 7.55-7.4 (m, 2H), 4.2-4.0 (m, 4H)

LCMS純度: 98.99%, m/z = 291.1 (M+1)

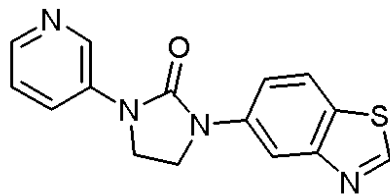
HPLC: 98.55%

【0143】

実施例 9

1-ベンゾチアゾール-5-イル-3-ピリジン-3-イル-イミダゾリジン-2-オン
(9A)の製造:

【化22】



(9A)

実施例 1 と同様の反応条件を使用して、1-ピリジン-3-イル-イミダゾリジン-2-オン(I-1b: 93.67 mg、0.5747 mmol)を5-ヨードベンゾチアゾール(150 mg、0.5747 mmol)、1,4-ジオキサン(5 mL)、ヨウ化銅(10.9 mg、0.05747 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(19.65 mg、0.1724 mmol)および炭酸カリウム(159 mg、1.1494 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1% MeOHのクロロホルム溶液)での精製により、105 mgの生成物(61.76%収率)を得た。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 9.4 (s, 1H), 8.9 (d, 1H), 8.35-8.25 (m, 2H), 8.2-8.05 (m, 2H), 8.0-7.9 (dd, 1H), 7.45-7.4 (m, 1H), 4.2-4.0 (m, 4H)

LCMS純度: 98.09%, m/z = 296.9 (M+1)

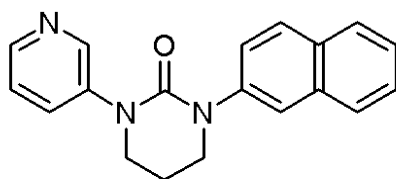
HPLC: 95.27%

【0144】

実施例 10

1-ナフタレン-2-イル-3-ピリジン-3-イル-テトラヒドロピリミジン-2-オン(10A)の製造:

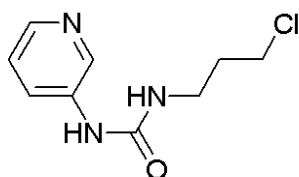
【化23】



(10A)

工程 1: 中間体 1-(3-クロロプロピル)-3-ピリジン-3-イル-ウレア(I-10a)の製造:

【化24】



(I-10a)

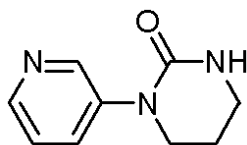
1-クロロ-3-イソシアナートプロパン(1.897 g、15.873 mmol)を攪拌しているピリジン-3-イルアミン(1 g、10.582 mmol)のトルエン(15 mL)溶液に30分間かけて、0℃で滴下した。反応温度を室温に6時間維持した。反応をTLCでモニターした(100%酢酸エチル)。反応混合物を濾過し、トルエンで洗浄し、減圧下乾燥さ

せて、2.1 g (95.45%収率)の1-(3-クロロプロピル)-3-ピリジン-3-イル-ウレアを得た。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ ; 8.65(brs, 1H), 8.5(d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.35(m, 1H), 6.4 (t, 1H), 3.65(t, 2H), 3.2 (q, 2H), 1.9(m, 2H)

【0145】

工程2: 1-ピリジン-3-イル-テトラヒドロ-ピリミジン-2-オン(I-10b):
【化25】



(I-10b)

1-(3-クロロプロピル)-3-ピリジン-3-イル-ウレア(I-10a: 2.1 g、9.859 mmol)の乾燥DMF(10 mL)を水素化ナトリウム(487 mg、10.154 mmol)のTHF(2 mL)溶液に0℃で添加した。反応温度を30分間室温に維持した。反応をTLCでモニターした(100%酢酸エチル)。反応混合物をMeOH(5 mL)で0℃でクエンチし、減圧下濃縮し、氷冷水とクロロホルムに分配した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下濃縮して、1.7 g (97.14%収率)の1-ピリジン-3-イル-テトラヒドロ-ピリミジン-2-オンを得た。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.59(d, 1H), 8.3(dd, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.35(m, 1H), 6.75(brs, 1H), 3.7 (t, 2H), 3.35(m, 2H), 1.9 (m, 2H)

【0146】

最終工程: 1-ナフタレン-2-イル-3-ピリジン-3-イル-テトラヒドロ-ピリミジン-2-オン(10A)の製造:

実施例1と同様の反応条件を使用して、1-ピリジン-3-イル-テトラヒドロ-ピリミジン-2-オン(I-10b: 118 mg、0.724 mmol)を2-ブロモナフタレン(150 mg、0.724 mmol)、1,4-ジオキサン(5 mL)、ヨウ化銅(13.79 mg、0.0724 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(24.865 mg、0.2172 mmol)および炭酸カリウム(200 mg、1.448 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1% MeOHのクロロホルム溶液)での精製により、75 mgの生成物(35.71%収率)を得た。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.65 (d, 1H), 8.35-8.3 (m, 1H), 7.95-7.75 (m, 5H), 7.6-7.4 (m, 4H), 3.95-3.8 (m, 4H), 2.3-2.2(m, 2H)

LCMS純度: 98.98%, m/z = 304.0 (M+1)

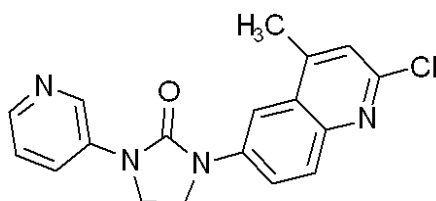
HPLC: 99.14%

【0147】

実施例11

1-(2-クロロ-4-メチルキノリン-6-イル)-3-ピリジン-3-イル-イミダゾリジン-2-オン(11A)の製造:

【化26】



(11A)

実施例1と同様の反応条件を使用して、1-ピリジン-3-イル-イミダゾリジン-2

10

20

30

40

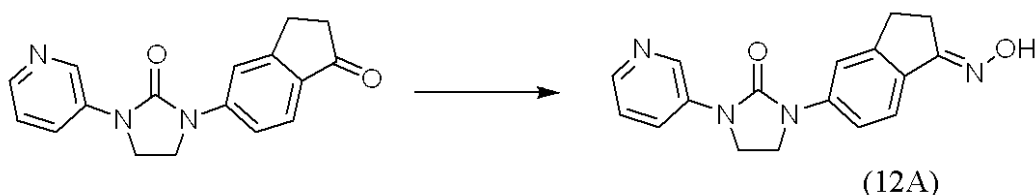
50

HPLC: 97.08%

10

实施例 12

【化 2 7】



20

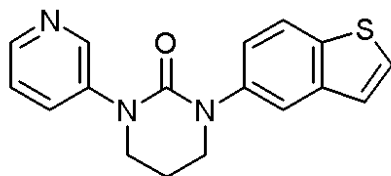
HPLC: 83.39%

30

实施例 13

40

【化 2 8】



(13A)

実施例 1 と同様の反応条件を使用して、1-ピリジン-3-イル-テトラヒドロ-ピリ
ミジン-2-オン(I-10b: 67.8mg、0.3831mmol)を5-ヨード-ベンゾ[b]
チオフェン(100mg、0.3831mmol)、1,4-ジオキサン(5mL)、ヨウ化銅(7.29
mg、0.03831mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(13.15mg、
0.1149mmol)および炭酸カリウム(106.1mg、0.7662mmol)と反応させて、1
5mgの生成物(17.5%収率)を得た。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.7-8.5 (br s, 1H), 8.4-8.3 (br s, 1H), 7.95 (d, 1
H), 7.85-7.75 (m, 3H), 7.45-7.35 (m, 3H), 3.9 (q, 4H), 2.35-2.25 (m, 2H)

LCMS純度: 99.84%, m/z = 309.9 (M+1)

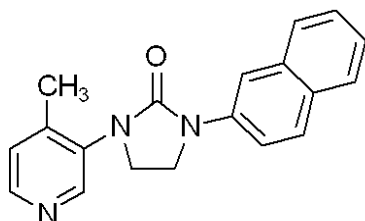
HPLC: 94.28%

【0150】

実施例 14

1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-ナフタレン-2-イル-イミダゾリジン-
2-オン(14A)の製造:

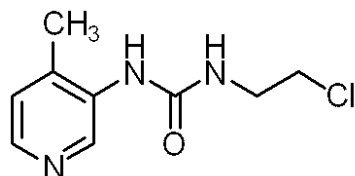
【化 2 9】



(14A)

工程 1: 中間体 1-(2-クロロ-エチル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-ウ
レア(I-14a)の製造:

【化 3 0】



(I-14a)

1-クロロ-2-イソシアナート-エタン(5.91ml、69.35mmol)を攪拌している
4-メチル-ピリジン-3-イルアミン(5g、46.23mmol)のトルエン(180mL)溶
液に0℃で滴下した。反応温度を5時間室温に維持した。反応をTLCでモニターした(
5%MeOHのクロロホルム溶液)。反応混合物を濾過し、トルエンで洗浄し、減圧下乾
燥させて、8.5g(86%収率)の1-(2-クロロ-エチル)-3-(4-メチル-ピリジ
ン-3-イル)-ウレアを得た。

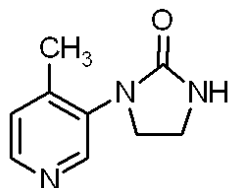
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300MHz): δ 8.95 (s, 1H), 8.1 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 6.95 (t, 1
H), 3.7 (t, 2H), 3.45 (q, 2H), 2.2 (s, 3H)

LCMS: m/z = 214.1 (M+1)

【0151】

工程2：中間体1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b)の製造：

【化31】



(I-14b)

10

1-(2-クロロエチル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-ウレア(I-14a)：8.5 g、39.96 mmol)の乾燥DMF(150 mL)溶液を、攪拌している水素化ナトリウム(2.87 g、59.94 mmol)のTHF(150 mL)中の混合物に0℃で添加した。反応温度を30分間室温に維持した。反応をTLCでモニターした。反応混合物をMeOHで0℃でクエンチし、減圧下濃縮し、氷水とクロロホルムに分配した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下濃縮して、6.5 g(91%収率)の1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オンを得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300MHz): δ 8.4 (s, 1H), 8.3 (m, 1H), 7.3 (d, 1H), 6.85 (br s, 1H), 3.8 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 2.25 (s, 3H)

LCMS純度：100%, m/z = 178.3 (M+1)

20

【0152】

最終工程：1-(4-メチルピリジン-3-イル)-3-ナフタレン-2-イルイミダゾリジン-2-オン(14A)の製造：

ヨウ化銅(21.5 mg、0.113 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(0.041 mL、0.339 mmol)および炭酸カリウム(313 mg、2.26 mmol)を、予めアルゴンでパージした(10分間)1,4-ジオキサン(15 mL)に添加した。反応混合物をアルゴンでさらに10分間パージし、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b)：200 mg、1.13 mmol)および2-ブロモナフタレン(234 mg、1.13 mmol)を添加した。得られた混合物を110℃で15時間加熱還流した。反応をTLCでモニターした(10% MeOHのクロロホルム溶液)。反応混合物をセライトを通して濾過し、ベッドをクロロホルムで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(メッシュサイズ60-120のシリカゲルを使用、溶離剤として1% MeOHのクロロホルム溶液)で精製して、250 mg(73%収率)の1-(4-メチルピリジン-3-イル)-3-ナフタレン-2-イルイミダゾリジン-2-オンを得た。

30

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.62 (s, 1H), 8.48-8.42 (m, 1H), 8.2 (dd, 1H), 8.0-7.85 (m, 4H), 7.55-7.4 (m, 3H), 4.4-4.25 (m, 2H), 3.95-4.1 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)

40

LCMS純度：98.31%, m/z = 304.1 (M+1)

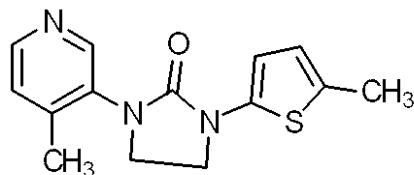
HPLC：97.55%

【0153】

実施例15

1-(4-メチルピリジン-3-イル)-3-(5-メチルチオフェン-2-イル)-イミダゾリジン-2-オン(15A)の製造：

【化 3 2】



(15A)

ヨウ化銅(16mg、0.084mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(28.8mg、0.25mmol)およびリン酸カリウム(445mg、2.1mmol)を、予めアルゴンで脱気した(10分間)1,4-ジオキサン(10mL)に添加した。反応混合物をアルゴンでさらに10分間パージし、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150mg、0.84mmol)および2-ブロモ-5-メチルチオフェン(150mg、0.84mmol)を添加した。得られた混合物を110℃で4時間加熱還流した。反応をTLCでモニターした(10%MeOHのクロロホルム溶液)。反応混合物をセライトを通して濾過し、セライトベッドをクロロホルムで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。濃縮物を水でクエンチし、形成した沈殿を回収し、乾燥させて、170mg(74%収率)の1-(4-メチルピリジン-3-イル)-3-(5-メチルチオフェン-2-イル)-イミダゾリジン-2-オンを得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.25 (d, 1H), 4.0 (s, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)

LCMS純度: 98.84%, m/z = 274.0 (M+1)

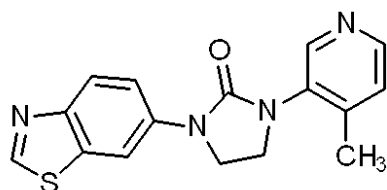
HPLC: 97.43%

【0154】

実施例 16

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(16A)の製造:

【化 3 3】



(16A)

実施例 14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150mg、0.847mmol)を6-ヨードベンゾチアゾール(200.93mg、0.847mmol)、1,4-ジオキサン(20mL)、ヨウ化銅(16.135mg、0.0847mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(0.03mL、0.254mmol)および炭酸カリウム(233.97mg、1.694mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%MeOHのクロロホルム溶液)での精製により、130mgの生成物(49.6%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 9.26 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.1-8.06 (m, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.0-3.92 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS純度: 97.79%, m/z = 310.9 (M+1)

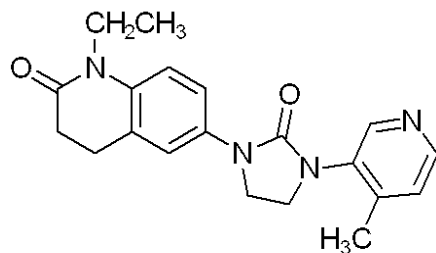
HPLC: 96.64%

【0155】

実施例 17

1-エチル-6-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン(17A)の製造：

【化34】



(17A)

10

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b：150mg、0.847mmol)を6-ブロモ-1-エチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン(215.15mg、0.847mmol)、1,4-ジオキサン(0.03mL、0.254mmol)、ヨウ化銅(16.13mg、0.0847mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(0.03mL、0.254mmol)および炭酸カリウム(233.97mg、1.694mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%MeOHのクロロホルム溶液)での精製により、95mgの生成物(31.99%)を得た。

20

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.56-8.5 (br s, 1H), 8.42-8.38 (br s, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.1-3.85 (m, 6H), 3.35-3.25 (m, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.1 (t, 3H)

LCMS純度：96.43%, m/z = 351.0 (M+1)

HPLC：96.26%

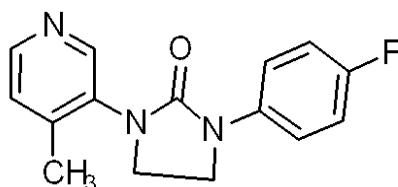
【0156】

実施例18

1-(4-フルオロ-フェニル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(18A)の製造：

30

【化35】



(18A)

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b：150mg、0.8465mmol)を1-ブロモ-4-フルオロ-ベンゼン(148.1mg、0.8465mmol)、1,4-ジオキサン(25mL)、ヨウ化銅(16mg、0.08465mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(29mg、0.2539mmol)および炭酸カリウム(468mg、3.3860mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%MeOHのクロロホルム溶液)での精製により、100mgの生成物(43%収率)を得た。

40

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.7-8.3 (m, 2H), 7.7-7.6 (m, 2H), 7.4-7.3 (br s, 1H), 7.2 (t, 2H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

LCMS純度：99.85%, m/z = 272.0 (M+1)

HPLC：96.49%

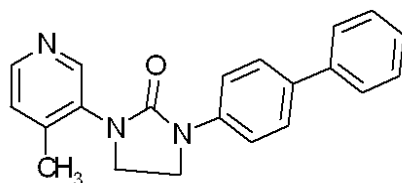
50

【0157】

実施例 19

1-ピフェニル-4-イル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-
2-オン(19A)の製造：

【化36】



(19A)

10

実施例 14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150mg、0.8465mmol)を4-ブロモ-ピフェニル(197.3mg、0.8465mmol)、1,4-ジオキサン(25mL)、ヨウ化銅(16mg、0.08465mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(29mg、0.2539mmol)および炭酸カリウム(468mg、3.3860mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%MeOHのクロロホルム溶液)での精製により、147mgの生成物(52%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.6 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.8-7.6 (m, 6H), 7.45 (t, 2H), 7.35 (t, 2H), 4.1 (t, 2H), 4.0 (t, 2H), 2.3 (s, 3H) 20

LCMS純度: 85.37%, m/z = 330.1 (M+1)

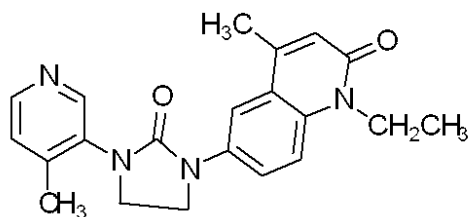
HPLC: 96.0%

【0158】

実施例 20

1-エチル-4-メチル-6-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソ-
イミダゾリジン-1-イル]-1H-キノリン-2-オン(20A)の製造：

【化37】



(20A)

30

実施例 14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 99mg、0.5597mmol)を6-ブロモ-1-エチル-4-メチル-1H-キノリン-2-オン(150mg、0.5597mmol)、1,4-ジオキサン(5mL)、ヨウ化銅(10.66mg、0.05597mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(19.22mg、0.1679mmol)および炭酸カリウム(77.37mg、1.1194mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%MeOHのクロロホルム溶液)での精製により、56mgの生成物(28.1%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.0-7.85 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.25 (q, 2H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 1.15 (t, 3H) 40

LCMS純度: 99.36%, m/z = 362.9 (M+1)

HPLC: 97.77%

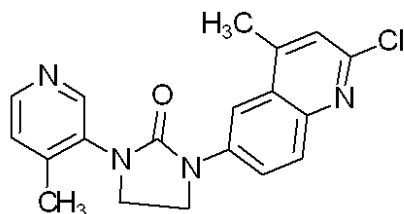
【0159】

50

実施例 2 1

1-(2-クロロ-4-メチルキノリン-6-イル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(21A)の製造:

【化 3 8】



(21A)

実施例 1 4 と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 275.4 mg、1.5564 mmol)を6-ブロモ-2-クロロ-4-メチルキノリン(400 mg、1.5564 mmol)、1,4-ジオキサン(10 mL)、ヨウ化銅(29.649 mg、0.15564 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(53.448 mg、0.4668 mmol)および炭酸カリウム(430 mg、3.112 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1% MeOHのクロロホルム溶液)での精製により、256 mgの生成物(46.54%収率)を得た。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.45-8.3 (m, 2H), 8.0-7.9 (m, 2H), 7.5-7.45 (br s, 1H), 7.35 (d, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)

LCMS純度: 96.22%, m/z = 352.9 (M+1)

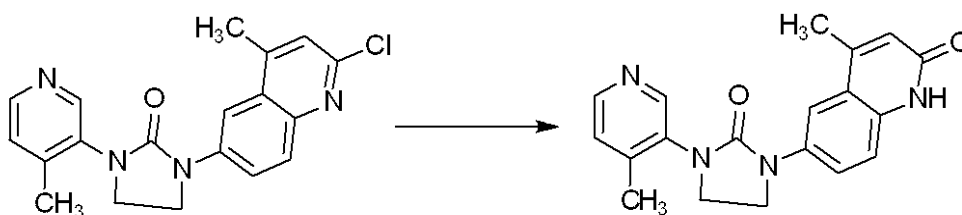
HPLC: 98.78%

【0160】

実施例 2 2

4-メチル-6-[3-(4-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-1H-キノリン-2-オン(22A)の製造:

【化 3 9】



(21A)

(22A)

1N HCl (5 mL)を1-(2-クロロ-4-メチルキノリン-6-イル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(21A: 50 mg、0.1418 mmol)に添加した。反応混合物を120℃で一夜攪拌した。反応塊を0℃に冷却し、水性NaHCO₃をpHが約8に達するまで添加した。反応混合物をクロロホルムで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、38 mgの生成物(80.85%収率)を得た。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 11.5 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.85-7.8 (m, 2H), 7.4-7.3 (m, 2H), 6.5-6.4 (br s, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)

LCMS純度: 98.45%, m/z = 334.9 (M+1)

HPLC: 93.73%

【0161】

実施例 2 3

10

20

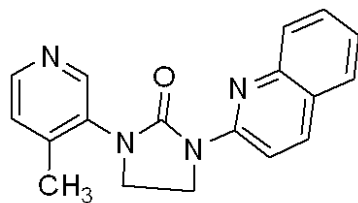
30

40

50

1-(4-メチルピリジン-3-イル)-3-キノリン-2-イルイミダゾリジン-2-オン(23A)の製造:

【化40】



(23A)

10

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150mg、0.84650mmol)を2-クロロキノリン(138.4mg、0.84650mmol)、1,4-ジオキサン(30mL)、ヨウ化銅(16mg、0.08465mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(29mg、0.2539mmol)および炭酸カリウム(468mg、3.3860mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%MeOHのDCM溶液)で精製して、105mgの生成物(40.8%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.6 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 7.9-7.8 (m, 2H), 7.75-7.65 (m, 1H), 7.5-7.45 (m, 1H), 7.4 (d, 1H), 4.3 (t, 2H), 4.0 (t, 2H), 2.3 (s, 3H)

20

LCMS純度: 97.22%, m/z = 305.1 (M+1)

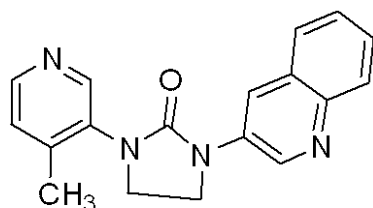
HPLC: 96.07%

【0162】

実施例24

1-(4-メチルピリジン-3-イル)-3-キノリン-3-イルイミダゾリジン-2-オン(24A)の製造:

【化41】



(24A)

30

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150mg、0.847mmol)を3-ブロモキノリン(176.13mg、0.847mmol)、1,4-ジオキサン(15mL)、ヨウ化銅(16.13mg、0.0847mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(0.03mL、0.254mmol)および炭酸カリウム(233.97mg、1.694mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%MeOHのクロロホルム溶液)での精製により、190mgの生成物(73.76%収率)を得た。

40

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 9.5 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.02-7.92 (m, 2H), 7.7-7.58 (m, 2H), 7.4 (d, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 4.05-3.9 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)

LCMS純度: 98.34%, m/z = 305.2 (M+1)

HPLC: 95.64%

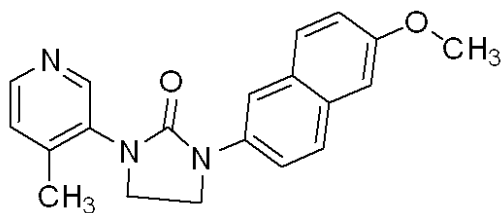
【0163】

実施例25

50

1-(6-メトキシナフタレン-2-イル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(25A)の製造:

【化42】



(25A)

10

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150mg、0.847mmol)を2-ブロモ-6-メトキシナフタレン(200.74mg、0.847mmol)、1,4-ジオキサン(15mL)、ヨウ化銅(16.13mg、0.0847mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(0.03mL、0.254mmol)および炭酸カリウム(233.97mg、1.694mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%MeOHのクロロホルム溶液)での精製により、85mgの生成物(30.08%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.62-8.58 (br s, 1H), 8.44-8.4 (br s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.86-7.76 (m, 3H), 7.4 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 4.18-4.1 (m, 2H), 4.02-3.96 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)

LCMS純度: 95.49%, m/z = 334.1 (M+1)

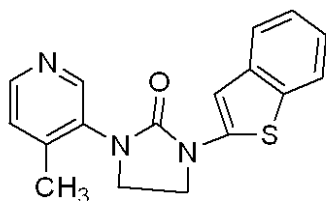
HPLC: 93.56%

【0164】

実施例26

1-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(26A)の製造:

【化43】



(26A)

30

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 109.25mg、0.6171mmol)を2-ブロモベンゾ[b]チオフェン(150mg、0.6171mmol)、1,4-ジオキサン(5mL)、ヨウ化銅(11.75mg、0.06171mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(21.19mg、0.1851mmol)および炭酸カリウム(170.62mg、1.2342mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%MeOHのクロロホルム溶液)での精製により、75mgの生成物(62.5%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.35-7.25 (m, 1H), 7.2 (t, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.25-4.1 (m, 2H), 4.1-4.0 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS純度: 97.09%, m/z = 310.1 (M+1)

HPLC: 92.27%

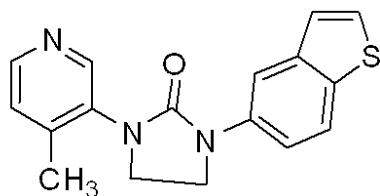
【0165】

実施例27

50

1-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(27A)の製造:

【化44】



(27A)

10

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150mg、0.847mmol)を5-ブロモ-ベンゾ[b]チオフェン(180.5mg、0.847mmol)、1,4-ジオキサン(15mL)、ヨウ化銅(16.13mg、0.0847mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(0.03mL、0.254mmol)および炭酸カリウム(233.97mg、1.694mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%MeOHのクロロホルム溶液)での精製により、28mgの生成物(10.69%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.75 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.04-7.98 (m, 2H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.4 (s, 3H)

LCMS純度: 91.88%, m/z = 309.9 (M+1)

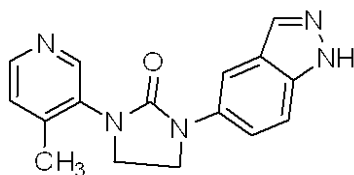
HPLC: 97.97%

【0166】

実施例28

1-(1H-インダゾール-5-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(28A)の製造:

【化45】



(28A)

30

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 0.095g、0.00058mol)を5-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(0.170g、0.00058mmol)、1,4-ジオキサン(10mL)、ヨウ化銅(0.011g、0.000051mol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(0.018g、0.00016mol)および炭酸カリウム(0.134g、0.00106mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%MeOHのクロロホルム溶液)での精製により、0.24gの1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-[1-(2-トリメチルシリル-エトキシメチル)-1H-インダゾール-5-イル]-イミダゾリジン-2-オン(97.5%収率)を得た。

TFA(0.096g、0.00084mol)を1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-[1-(2-トリメチルシリル-エトキシメチル)-1H-インダゾール-5-イル]-イミダゾリジン-2-オン(0.24g、0.00056mol)のDCM(10mL)溶液に0℃で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応をTLCでモニターした(10%

40

50

MeOHのCHCl₃溶液)。反応混合物を濃縮し、濃縮物を分取HPLCで精製して、42mgの生成物(19.47%収率)を得た。

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.06-8.0 (br s, 1H), 7.86-7.76 (m, 2H), 7.6-7.5 (m, 1H), 7.45-7.4 (m, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.4 (s, 3H)

LCMS純度: m/z = 294.1 (M+1)

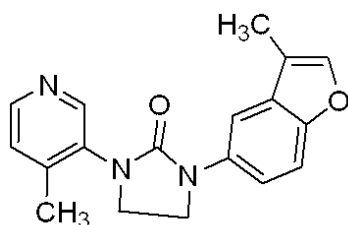
HPLC: 98.89%

【0167】

実施例29

1-(3-メチル-ベンゾフラン-5-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(29A)の製造:

【化46】



(29A)

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 105mg、0.8465mmol)を5-ブロモ-3-メチル-ベンゾフラン(197mg、0.9311mmol)、1,4-ジオキサン(10mL)、ヨウ化銅(20mg)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(40mg)および炭酸カリウム(359mg、1.6930mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%MeOHのクロロホルム溶液)での精製により、80mgの生成物(30.76%収率)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.54 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.46-7.39 (m, 3H), 7.22 (d, 1H), 4.19-4.1 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)

LCMS純度: 96.84%, m/z = 307.9 (M+1)

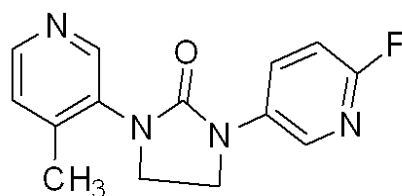
HPLC: 96.37%

【0168】

実施例30

1-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(30A)の製造:

【化47】



(30A)

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150mg、0.8474mmol)を5-ブロモ-2-フルオロ-ピリジン(87.7mL、0.8474mmol)、1,4-ジオキサン(10mL)、ヨウ化銅(16.13mg、0.084mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(30.5mL、0.254mmol)および炭酸カリウム(234mg、1.695mmol)と反応させて、粗

生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOHのクロロホルム溶液)、続いて分取HPLCで精製して、165mgの生成物(71.5%収率)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.6-8.4 (m, 3H), 8.2 (s, 1H), 7.3-7.2 (m, 1H), 7.0-6.9 (m, 1H), 4.2-4.0 (m, 4H), 2.4 (s, 3H)

LCMS純度: 97.96%, m/z = 273.1 (M+1)

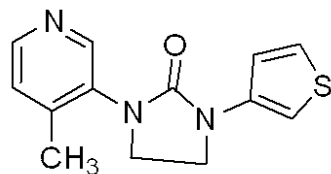
HPLC: 95.26%

【0169】

実施例31

1-(4-メチルピリジン-3-イル)-3-チオフエン-3-イルイミダゾリジン-2-オン(31A)の製造:

【化48】



(31A)

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150mg、0.8474mmol)を3-ブロモチオフエン(79.4mL、0.8474mmol)、1,4-ジオキサン(10mL)、ヨウ化銅(16.13mg、0.084mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(30.5mL、0.254mmol)および炭酸カリウム(234mg、1.695mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOHのクロロホルム溶液)、続いて分取HPLCで精製して、22mgの生成物(10%収率)を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.4 (d, 1H), 7.1 (t, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

LCMS純度: 97.96%, m/z = 260.0 (M+1)

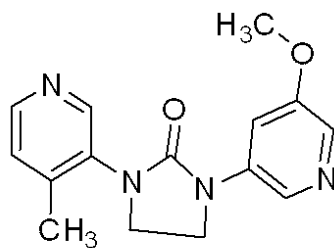
HPLC: 97.4%

【0170】

実施例32

1-(5-メトキシピリジン-3-イル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)イミダゾリジン-2-オン(32A)の製造:

【化49】



(32A)

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150mg、0.847mmol)を3-ブロモ-5-メトキシピリジン(159.24mg、0.847mmol)、1,4-ジオキサン(15mL)、ヨウ化銅(16.13mg、0.0847mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(0.03mL、0.254mmol)および炭酸カリウム(233.97mg、1.694mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1% MeOHのクロロホルム溶液)、続いて分取HPLCで精製して、23mgの生成物(9.55%収率)を得た。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.8 (s, 1H), 8.55 (d, 2H), 8.2 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 4.2-3.9 (m, 4H), 3.9 (s, 3H), 2.4 (s, 3H)

LCMS純度: 96.22%, m/z = 285.0 (M+1)

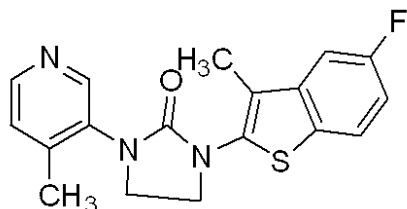
HPLC: 99.27%

【0171】

実施例 33

1-(5-フルオロ-3-メチル-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(33A)の製造:

【化50】



(33A)

実施例 14 と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 79.79mg, 0.4508mmol)を2-ブロモ-5-フルオロ-3-メチル-ベンゾ[b]チオフェン(110mg, 0.4508mmol)、1,4-ジオキサン(5mL)、ヨウ化銅(8.58mg, 0.04508mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(15.48mg, 0.1352mmol)および炭酸カリウム(124.6mg, 0.9016mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1% MeOHのクロロホルム溶液)での精製により、84mgの生成物(60.45%収率)を得た。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.95-7.85 (m, 1H), 7.62-7.55 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.3-7.2 (m, 1H), 4.15-3.95 (m, 4H), 2.25 (d, 6H)

LCMS純度: 97.84%, m/z = 342.0 (M+1)

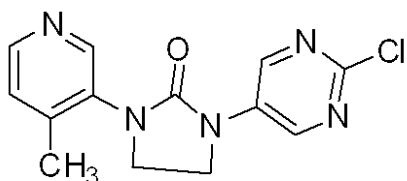
HPLC: 97.83%

【0172】

実施例 34

1-(2-クロロ-ピリミジン-5-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(34A)の製造:

【化51】



(34A)

実施例 14 と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150mg, 0.8465mmol)を5-ブロモ-2-クロロ-ピリミジン(163.7mg, 0.8465mmol)、1,4-ジオキサン(30mL)、ヨウ化銅(16mg, 0.08465mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(29mg, 0.2539mmol)および炭酸カリウム(468mg, 3.3860mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOHのクロロホルム溶液)、続いて分取HPLCで精製して、65mgの生成物(26.5%収率)を得た。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 9.0 (s, 2H), 8.6 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 4.15-3.95 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

LCMS純度：97.13%， $m/z = 290.0$ (M+1)

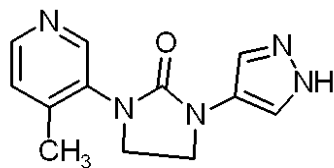
HPLC：96.83%

【0173】

実施例 35

1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-(1H-ピラゾール-4-イル)-イミダゾリジン-2-オン(35A)の製造：

【化52】



(35A)

実施例 14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b：150mg、0.8465mmol)を4-ブロモ-1-トリチル-1H-ピラゾール(369.3mg、0.8465mmol)、1,4-ジオキサン(50mL)、ヨウ化銅(16mg、0.08465mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(29mg、0.2539mmol)および炭酸カリウム(468mg、3.3860mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%MeOHのクロロホルム溶液)での精製により、250mgの1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)-イミダゾリジン-2-オン(60%収率)を得た。

ジオキサンヒドロクロライド(10mL)を攪拌している1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)-イミダゾリジン-2-オン(250mg、0.51484mmol)のジオキサン溶液に、窒素雰囲気下、0℃で添加した。反応混合物を室温で2時間、TLCモニタリングしながら攪拌した(10%MeOHのDCM溶液)。溶媒を反応混合物から留去し、エーテルで洗浄した。沈殿を回収し、減圧下乾燥させて、80mgの生成物(55%収率)を得た。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.95 (s, 1H), 8.7 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.8 (s, 2H), 4.1-4.0 (m, 2H), 4.0-3.95 (m, 2H), 2.5 (s, 3H)

LCMS純度：98.04%， $m/z = 244.1$ (M+1)

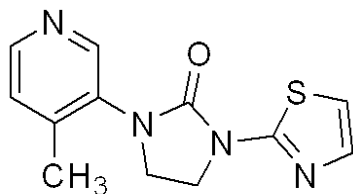
HPLC：94.48%

【0174】

実施例 36

1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-チアゾール-2-イル-イミダゾリジン-2-オン(36A)の製造：

【化53】



(36A)

実施例 14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b：150mg、0.8465mmol)を2-ブロモ-チアゾール(138.8mg、0.846mmol)、1,4-ジオキサン(50mL)、ヨウ化銅(16mg、

0.08465 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(29 mg、0.2539 mmol)および炭酸カリウム(468 mg、3.3860 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOHのクロロホルム溶液)での精製により、125 mgの生成物(56.8%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.6 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.2 (d, 1H), 4.4 (t, 2H), 4.2 (t, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS純度: 96.14%, m/z = 261.0 (M+1)

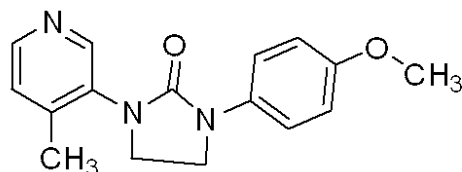
HPLC: 97.87%

【0175】

実施例 37

1-(4-メトキシフェニル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(37A)の製造:

【化54】



(37A)

実施例 14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150 mg、0.8474 mmol)を1-ブromo-4-メトキシベンゼン(158 mg、0.8474 mmol)、1,4-ジオキサン(5 mL)、ヨウ化銅(16.142 mg、0.08474 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(29.108 mg、0.2542 mmol)および炭酸カリウム(234.3 mg、1.6948 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1% MeOHのクロロホルム溶液)での精製により、172 mgの生成物(72.26%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.39-7.3 (d, 1H), 7.0-6.9 (m, 2H), 4.1-4.0 (m, 2H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)

LCMS純度: 95.51%, m/z = 284.1 (M+1)

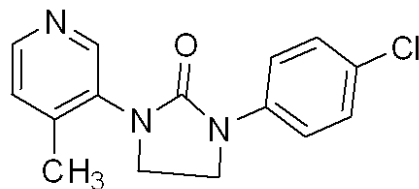
HPLC: 96.79%

【0176】

実施例 38

1-(4-クロロフェニル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(38A)の製造:

【化55】



(38A)

実施例 14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150 mg、0.8474 mmol)を1-ブromo-4-クロロベンゼン(162 mg、0.8474 mmol)、1,4-ジオキサン(5 mL)、ヨウ化銅(16.142 mg、0.08474 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(29.108 mg、0.2542 mmol)および炭酸カリウム(234.3 mg、1.6948 mmol)と

反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1% MeOHのクロロホルム溶液)での精製により、155mgの生成物(63.78%収率)を得た。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.7-7.6 (m, 2H), 7.5-7.3 (m, 3H), 4.05-3.9 (m, 2H), 3.9-3.8 (m, 2H), 2.25 (s, 3H)

LCMS純度: 98.81%, m/z = 287.9 (M+1)

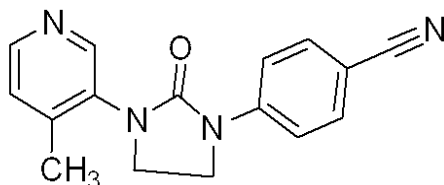
HPLC: 96.55%

【0177】

実施例39

4-[3-(4-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-ベンズニトリル(39A)の製造:

【化56】



(39A)

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150mg、0.8465mmol)を4-ブロモベンズニトリル(154mg、0.84650mmol)、1,4-ジオキサン(50mL)、ヨウ化銅(16mg、0.084650mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(29mg、0.2539mmol)および炭酸カリウム(468mg、3.3860mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(5% MeOHのDCM溶液)で精製して、151mgの生成物(64.2%収率)を得た。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.8 (s, 4H), 7.3 (d, 1H), 4.2-4.15 (m, 2H), 4.0-3.95 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS純度: 100.00%, m/z = 278.9 (M+1)

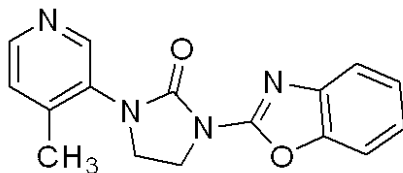
HPLC: 98.45%

【0178】

実施例40

1-ベンゾオキサゾール-2-イル-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(40A)の製造:

【化57】



(40A)

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150mg、0.84650mmol)を2-クロロベンゾオキサゾール(96mL、0.84650mmol)、1,4-ジオキサン(50mL)、ヨウ化銅(16mg、0.084650mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(29mg、0.2539mmol)および炭酸カリウム(468mg、3.3860mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOHのDCM溶液)で精製して、40mgの生成物(16%収率)を得た。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.7-8.6 (br s, 1H), 8.5-8.45 (br s, 1H), 7.75-7.6

(m, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.4-7.25 (m, 2H), 4.35-4.25 (m, 2H), 4.15-4.05 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS純度: 96.56%, m/z = 295.1 (M+1)

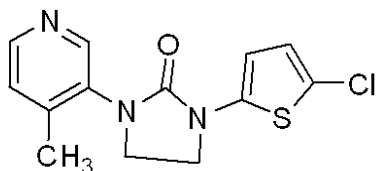
HPLC: 95.79%

【0179】

実施例 4 1

1-(5-クロロチオフエン-2-イル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリン-2-オン(41A)の製造:

【化58】



(41A)

実施例 1 4と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリン-2-オン(I-14b: 300 mg、1.6949 mmol)を2-ブロモ-5-クロロチオフエン(0.185 mL、1.6949 mmol)、1,4-ジオキサン(10 mL)、ヨウ化銅(32 mg、0.169 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(58 mg、0.5084 mmol)および炭酸カリウム(467 mg、3.3898 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1% MeOHのDCM溶液)で精製して、240 mgの生成物(48.4%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.59 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 4.05 (s, 4H), 2.3 (s, 3H)

LCMS純度: 93.37%, m/z = 293.8 (M+1)

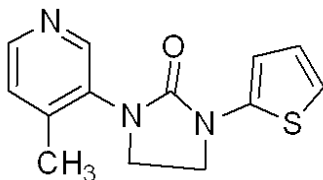
HPLC: 99.32%

【0180】

実施例 4 2

1-(4-メチルピリジン-3-イル)-3-チオフエン-2-イルイミダゾリン-2-オン(42A)の製造:

【化59】



(42A)

実施例 1 4と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリン-2-オン(I-14b: 150 mg、0.847 mmol)を2-ブロモチオフエン(0.08 mL、0.847 mmol)、1,4-ジオキサン(10 mL)、ヨウ化銅(16.13 mg、0.0847 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(0.03 mL)および炭酸カリウム(233 mg、1.694 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1% MeOHのDCM溶液)で精製して、240 mgの生成物(48.4%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.92-6.86 (m, 1H), 6.5 (dd, 1H), 4.1-3.96 (m, 4H), 2.26 (s, 3H)

LCMS純度: 96.18%, m/z = 260.0 (M+1)

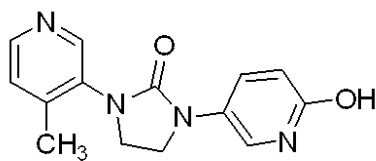
HPLC: 98.53%

【0181】

実施例43

1-(6-ヒドロキシ-ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(43A)の製造:

【化60】



(43A)

10

1-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(30A: 0.1 g、0.00036 mmol)の5% HCl (10 mL) 溶液を反応フラスコに仕込み、フラスコを100℃で一晩加熱還流した。反応をTLCでモニターした(10% MeOHのクロロホルム溶液)。反応混合物をNaHCO₃溶液で塩基性化し、クロロホルムで抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄し、乾燥させ、濃縮して、72 mgの生成物(98.96%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.6-7.5 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.3 (d, 1H), 3.85 (s, 4H), 2.25 (s, 3H)

LCMS純度: 96.74%, m/z = 270.9 (M+1)

HPLC: 98.42%

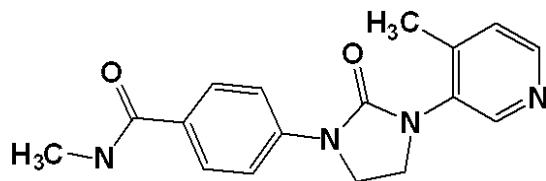
20

【0182】

実施例44

N-メチル-4-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-ベンズアミド(44A)の製造:

【化61】



(44A)

30

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150 mg、0.84650 mmol)を4-ブromo-安息香酸メチルエステル(182 mg、0.84650 mmol)、1,4-ジオキサン(50 mL)、ヨウ化銅(16 mg、0.084650 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(29 mg、0.2539 mmol)および炭酸カリウム(468 mg、3.3860 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(5% MeOHのDCM溶液)で精製して、230 mgの4-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-安息香酸メチルエステル(91.6%収率)。

40

LiOH(46.4 mg、3.782 mmol)を攪拌している4-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-安息香酸メチルエステル(230 mg、0.7387 mmol)の(3:2:1) THF(10 mL、水(6 mL)およびMeOH(3 mL)中の溶液に添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応をTLCでモニターした(10% MeOHのDCM溶液)。反応混合物を減圧下濃縮し、氷水を添加し、pHが約2になるまで1N HClで中和した。沈殿を回収し、減圧下乾燥させて、210 mgの4-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-安息香酸(95%収率)を得た。

50

EDCI (176.4 mg、0.9205 mmol)、HOBt (5.8 mg、0.2525 mmol)、DIPEA (0.3 mL、2.3006 mmol) およびメチルアミンヒドロクロライド (62 mg、0.9205 mmol) を攪拌している 4-[3-(4-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-安息香酸 (228 mg、0.7668 mmol) の乾燥 DMF (10 mL) 溶液に 0 °C で窒素雰囲気下添加した。反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチルに分配した。有機層を水、塩水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 % MeOH の DCM 溶液) で精製して、155 mg の生成物 (65.4 % 収率) を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.65-8.55 (br s, 1H), 8.45-8.4 (br s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.9 (d, 2H), 7.7 (d, 2H), 7.4 (d, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 4.0-3.85 (m, 2H), 2.8 (d, 3H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度: 87.61%, m/z = 311.1 (M+1)

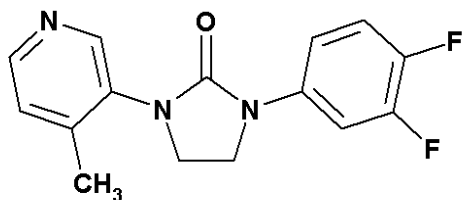
HPLC: 98.28%

【0183】

実施例 45

1-(3,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン (45A) の製造:

【化62】



(45A)

実施例 14 と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン (I-14b: 150 mg、0.8474 mmol) を 4-ブromo-1,2-ジフルオロベンゼン (163.5 mg、0.8474 mmol)、1,4-ジオキササン (5 mL)、ヨウ化銅 (16.14 mg、0.08474 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン (29.10 mg、0.253942 mmol) および炭酸カリウム (234.3 mg、1.6948 mmol) と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 % MeOH の CHCl₃ 溶液) で精製して、205 mg の生成物 (84.01 % 収率) を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.85-7.75 (m, 1H), 7.5-7.35 (m, 3H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.26 (s, 3H)

LCMS 純度: 98.17%, m/z = 290.0 (M+1)

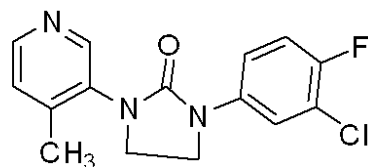
HPLC: 98.83%

【0184】

実施例 46

1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン (46A) の製造:

【化63】



(46A)

実施例 14 と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イ

ミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150 mg、0.8465 mmol)を4-ブロモ-2-クロロ-1-フルオロベンゼン(102 mL、0.8465 mmol)、1,4-ジオキサン(20 mL)、ヨウ化銅(16 mg、0.08465 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(29 mg、0.2539 mmol)および炭酸カリウム(468 mg、3.3860 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(5% MeOHのDCM溶液)で精製して、220 mgの生成物(84.2%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.6-7.55 (m, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 4.15-4.0 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS純度: 96.91%, m/z = 306.0 (M+1)

HPLC: 98.62%

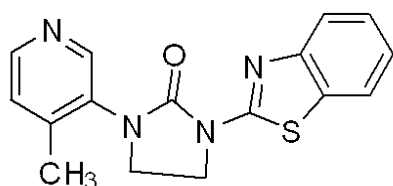
10

【0185】

実施例47

1-ベンゾチアゾール-2-イル-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(47A)の製造:

【化64】



(47A)

20

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150 mg、0.84 mmol)を2-ブロモベンゾチアゾール(179 mg、0.847 mmol)、1,4-ジオキサン(10 mL)、ヨウ化銅(16 mg、0.084 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(28.8 mg、0.25 mmol)および炭酸カリウム(231 mg、1.68 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1.5% MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、95 mgの生成物(36.5%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.6 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.3-7.25 (m, 1H), 4.35 (t, 2H), 4.05 (t, 2H), 2.3 (s, 3H)

30

LCMS純度: 98.81%, m/z = 310.9 (M+1)

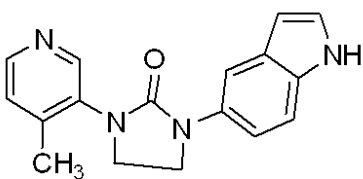
HPLC: 97.25%

【0186】

実施例48

1-(1H-インドール-5-イル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(48A)の製造:

【化65】



(48A)

40

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 250 mg、1.412 mmol)を5-ブロモインドール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.499 g、1.691 mmol)、1,4-ジオキサン(15 mL)、ヨウ化銅(0.0080 g)、trans-1,2-ジアミノシクロ

50

ヘキサン(0.0241 g、0.2110 mmol)および炭酸カリウム(0.389 g、2.818 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(10% MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、125 mgの5-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(24%収率)を得た。

2N HCl(6 mL)を5-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(120 mg、0.0306 mmol)のMeOH(3 mL)溶液に0℃で添加した。反応混合物を室温で19時間攪拌した。反応をTLCでモニターした(10% MeOHのCHCl₃溶液)。得られた混合物をNaHCO₃で中和し、濾過し、乾燥させて、粗生成物を得た。分取HPLCで精製して、17 mgの生成物(19.1%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 10.8 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45-8.4 (m, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 2H), 3.6-3.5 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

LCMS純度: 98.00%, m/z = 293.0 (M+1)

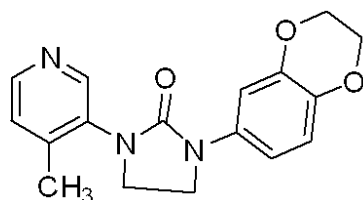
HPLC: 92.87%

【0187】

実施例49

1-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシシン-6-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(49A)の製造:

【化66】



(49A)

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150 mg、0.84 mmol)を6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシシン(180 mg、0.84 mmol)、1,4-ジオキサン(10 mL)、ヨウ化銅(16 mg、0.084 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(28.8 mg、0.25 mmol)および炭酸カリウム(231 mg、1.68 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1% MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、110 mgの生成物(42.1%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.0 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.3-4.2 (m, 4H), 4.0-3.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

LCMS純度: 99.67%, m/z = 311.9 (M+1)

HPLC: 98.00%

【0188】

実施例50

1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-イミダゾリジン-2-オン(50A)の製造:

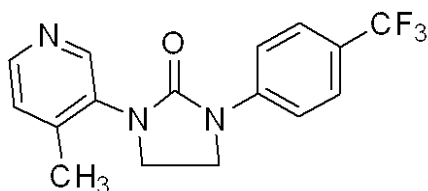
10

20

30

40

【化 6 7】



(50A)

実施例 14 と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150 mg、0.8474 mmol)を1-ブロモ-4-トリフルオロメチルベンゼン(92 mL、1.0168 mmol)、1,4-ジオキサン(20 mL)、ヨウ化銅(16 mg、0.08484 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(20 mL、0.254 mmol)およびリン酸カリウム(355 mg、212.27 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOH の CHCl₃ 溶液)で精製して、180 mg の生成物(66% 収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.6 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.9-7.5 (m, 4H), 7.4 (d, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度: 99.63%, m/z = 321.8 (M+1)

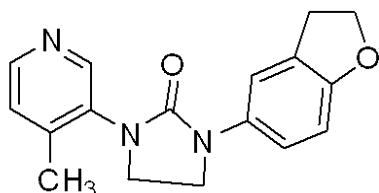
HPLC: 99.1%

【0189】

実施例 51

1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(51A)の製造:

【化 6 8】



(51A)

実施例 14 と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150 mg、0.84 mmol)を5-ブロモ-2,3-ジヒドロベンゾフラン(167 mg、0.84 mmol)、1,4-ジオキサン(10 mL)、ヨウ化銅(16 mg、0.084 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(28.8 mg、0.25 mmol)およびリン酸カリウム(445 mg、2.1 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1% MeOH の CHCl₃ 溶液)で精製して、200 mg の生成物(80.9% 収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 4.5 (t, 2H), 4.0-3.85 (m, 4H), 3.2 (t, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度: 90.40%, m/z = 296.1 (M+1)

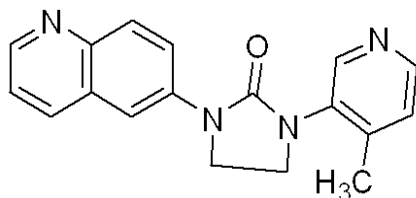
HPLC: 98.45%

【0190】

実施例 52

1-(4-メチルピリジン-3-イル)-3-キノリン-6-イル-イミダゾリジン-2-オン(52A)の製造:

【化 6 9】



(52A)

実施例 14 と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 200 mg、1.13 mmol)を6-ブロモキノリン(233.9 mg、1.13 mmol)、1,4-ジオキサン(15 mL)、ヨウ化銅(16.53 mg、0.113 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(0.04 mL、0.339 mmol)および炭酸カリウム(312 mg、2.26 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(0.5% MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、150 mgの生成物(43.668%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.8 (dd, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.45-8.35 (m, 2H), 8.3 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.24-4.16 (m, 2H), 4.02-3.98 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)

LCMS純度: 99.55%, m/z = 305.2 (M+1)

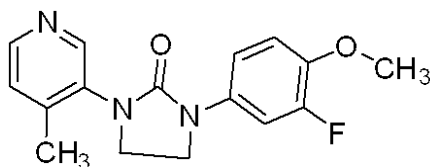
HPLC: 95.53%

【0191】

実施例 53

1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(53A)の製造:

【化 7 0】



(53A)

実施例 14 と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150 mg、0.8474 mmol)を4-ブロモ-2-フルオロ-1-メトキシベンゼン(191 mg、0.932 mmol)、1,4-ジオキサン(20 mL)、ヨウ化銅(16 mg、0.08474 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(29.4 mg、0.2542 mmol)およびリン酸カリウム(449 mg、2.11 mmol)と反応させて、220 mgの生成物(86%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.7-7.6 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.3-7.1 (m, 2H), 4.0-3.8 (m, 7H), 2.3 (s, 3H)

LCMS純度: 99.59%, m/z = 301.9 (M+1)

HPLC: 98.6%

【0192】

実施例 54

1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(54A)の製造:

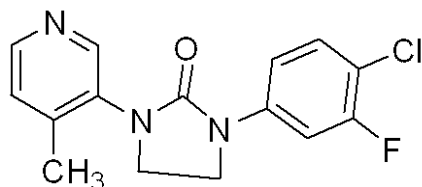
10

20

30

40

【化 7 1】



(54A)

実施例 14 と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150 mg、0.8474 mmol)を4-ブロモ-1-クロロ-2-フルオロベンゼン(213 mg、1.0168 mmol)、1,4-ジオキサン(20 mL)、ヨウ化銅(16 mg、0.08474 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(29.4 mg、0.2542 mmol)およびリン酸カリウム(449.7 mg、2.1185 mmol)と反応させて、190 mgの生成物(73%収率)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.4-7.3 (m, 2H), 7.25-7.2 (m, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

LCMS純度: 96.94%, m/z = 306.1 (M+1)

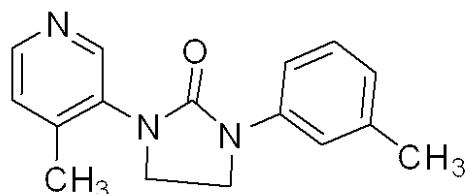
HPLC: 96.4%

【0193】

実施例 55

1-(4-メチルピリジン-3-イル)-3-m-トリル-イミダゾリジン-2-オン(55A)の製造:

【化 7 2】



(55A)

実施例 14 と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150 mg、0.847 mmol)を1-ブロモ-3-メチルベンゼン(172.8 mg、1.017 mmol)、1,4-ジオキサン(20 mL)、ヨウ化銅(16.13 mg、0.0847 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(0.03 mL、0.254 mmol)およびリン酸カリウム(539.3 mg、2.541 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1.2% MeOHの CHCl_3 溶液)で精製して、153 mgの生成物(67.69%収率)を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 8.54 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.48-7.38 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.08-3.98 (m, 2H), 3.96-3.88 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)

LCMS純度: 93.74%, m/z = 268.1 (M+1)

HPLC: 96.86%

【0194】

実施例 56

1-(3-メトキシフェニル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(56A)の製造:

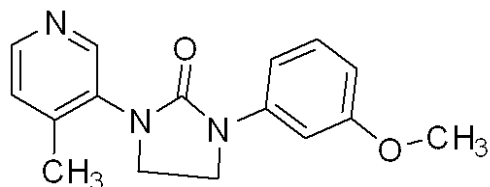
10

20

30

40

【化 7 3】



(56A)

実施例 14 と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150 mg、0.8465 mmol)を1-ブロモ-3-メトキシベンゼン(107 mg、0.8465 mmol)、1,4-ジオキサン(50 mL)、ヨウ化銅(16 mg、0.08465 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(0.03 mL、0.2539 mmol)およびリン酸カリウム(538 mg、2.539 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOH の CHCl₃ 溶液)で精製して、180 mg の生成物(75% 収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.2 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 4.15-4.0 (m, 2H), 4.0-3.95 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度: 95.82%, m/z = 283.9 (M+1)

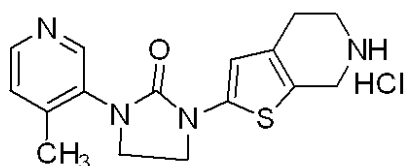
HPLC: 97.25%

【0195】

実施例 57

1-(4-メチルピリジン-3-イル)-3-(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)-イミダゾリジン-2-オン、ヒドロクロライド(57A)の製造:

【化 7 4】



(57A)

実施例 14 と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 50 mg、0.28216 mmol)を2-ブロモ-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-カルボン酸 tert-ブチルエステル(90 mg、0.28216 mmol)、1,4-ジオキサン(20 mL)、ヨウ化銅(5.3 mg、0.0282 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(9.69 mg、0.08464 mmol)およびリン酸カリウム(179.6 mg、0.8465 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOH の DCM 溶液)で精製して、70 mg の 2-[3-(4-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-カルボン酸 tert-ブチルエステル(60% 収率)を得た。

6N HCl (5 mL)を攪拌している2-[3-(4-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-カルボン酸 tert-ブチルエステル(70 mg、0.16887 mmol)のメタノール(2 mL)溶液に0℃で滴下した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応をTLCでモニターした(5% MeOH の DCM 溶液)。溶媒を反応混合物から減圧下留去し、ジエチルエーテルを添加した。沈殿をエーテルで洗浄し、減圧下乾燥させて、36 mg の生成

物(61%収率)を得た。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 9.55 (s, 2H), 8.8 (s, 1H), 8.7-8.5 (m, 2H), 7.8 (d, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.2 (s, 2H), 4.0 (s, 4H), 3.4 (t, 2H), 2.8 (t, 2H), 2.4 (s, 3H)

LCMS純度: 90.09%, m/z = 315.1 (M+1)

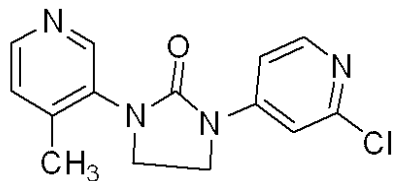
HPLC: 84.27%

【0196】

実施例 58

1-(2-クロロピリジン-4-イル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリン-2-オン(58A)の製造:

【化75】



(58A)

実施例 14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリン-2-オン(I-14b: 600mg、3.3898mmol)を2-クロロ-4-ヨードピリジン(974mg、4.067mmol)、1,4-ジオキサン(60mL)、ヨウ化銅(65mg、0.3398mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(0.12mL、1.0169mmol)およびリン酸カリウム(2.15g、10.1694mmol)と反応させて、810mgの生成物(83%収率)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.5-8.4 (m, 2H), 8.3 (d, 1H), 7.6-7.5 (m, 2H), 7.2 (s, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

LCMS純度: 90.8%, m/z = 289.1 (M+1)

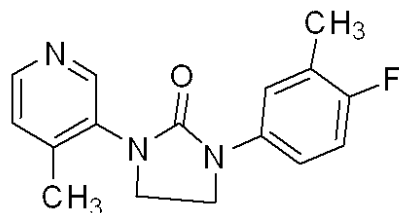
HPLC: 97.14%

【0197】

実施例 59

1-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリン-2-オン(59A)の製造:

【化76】



(59A)

実施例 14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリン-2-オン(I-14b: 160mg、0.9039mmol)を4-ブromo-1-フルオロ-2-メチルベンゼン(0.135mL、0.7142mmol)、1,4-ジオキサン(15mL)、ヨウ化銅(0.005g、0.0263mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(0.015g、0.1315mmol)およびリン酸カリウム(0.575g、2.7094mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1% MeOHのクロロホルム溶液)での精製により、26mgの生成物(30%収率)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.6-8.4 (m, 2H), 7.5-7.4 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.0(t, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.4 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)

LCMS純度：95.40%， $m/z = 286.0$ (M+1)

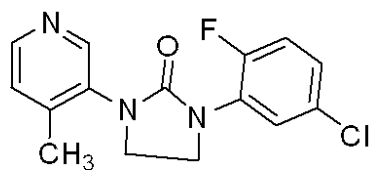
HPLC：94.03%

【0198】

実施例60

1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(60A)の製造：

【化77】



(60A)

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b：150mg、0.84650mmol)を2-ブロモ-4-クロロ-1-フルオロベンゼン(177mg、0.84650mmol)、1,4-ジオキサン(10mL)、ヨウ化銅(16mg、0.084650mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(29mg、0.2539mmol)およびリン酸カリウム(538mg、2.539mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%MeOHのDCM溶液)で精製して、180mgの生成物(69.7%収率)を得た。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.6-8.5 (br s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.4-7.3 (m, 3H), 4.1-3.85 (m, 4H), 2.15 (s, 3H)

LCMS純度：98.67%， $m/z = 305.8$ (M+1)

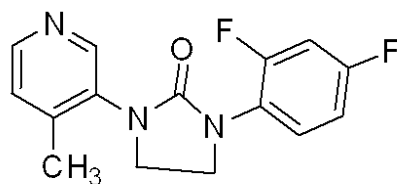
HPLC：92.0%

【0199】

実施例61

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(61A)の製造：

【化78】



(61A)

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b：150mg、0.8474mmol)を1-ブロモ-2,4-ジフルオロベンゼン(0.114mL、1.0169mmol)、1,4-ジオキサン(20mL)、ヨウ化銅(16mg、0.08474mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(29.4mg、0.254mmol)およびリン酸カリウム(449.7mg、2.118mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、150mgの生成物(61%収率)を得た。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.65-7.55 (m, 1H), 7.45-7.30 (m, 2H), 7.2-7.1 (m, 1H), 3.9 (s, 4H), 2.3 (s, 3H)

LCMS純度：99.49%， $m/z = 290.2$ (M+1)

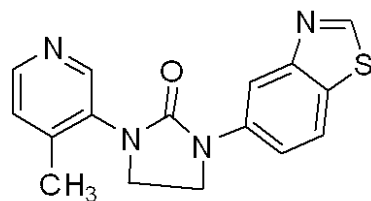
HPLC：95.04%

【0200】

実施例62

1-ベンゾチアゾール-5-イル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(62A)の製造：

【化79】



(62A)

10

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b：150mg、0.84650mmol)を5-ヨード-ベンゾチアゾール(221mg、0.84650mmol)、1,4-ジオキサン(25mL)、ヨウ化銅(16mg、0.084650mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(29mg、0.2539mmol)およびリン酸カリウム(538mg、2.539mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%MeOHのDCM溶液)で精製して、185mgの生成物(70.6%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 9.4 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.24-8.22 (m, 1H), 8.15-8.1 (m, 1H), 8.0-7.9 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

20

LCMS純度：93.36%, m/z = 311 (M+1)

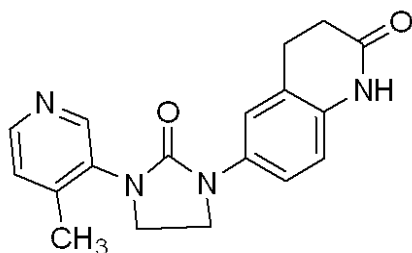
HPLC：95.21%

【0201】

実施例63

6-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン(63A)の製造：

【化80】



(63A)

30

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b：150mg、0.8474mmol)を6-ブロモ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(276mg、0.8474mmol)、1,4-ジオキサン(5mL)、ヨウ化銅(16.14mg、0.08474mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(29.1mg、0.2542mmol)および炭酸カリウム(234.3mg、1.6948mmol)と反応させて、粗生成物を得た。分取HPLCで精製して、86mgの生成物(31.5%収率)を得た。

40

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 10.0 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.5-7.3 (m, 3H), 6.9-6.75 (d, 1H), 4.0-3.85 (m, 4H), 2.85 (t, 2H), 2.45-2.4 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS純度：96.55%, m/z = 322.9 (M+1)

HPLC：97.13%

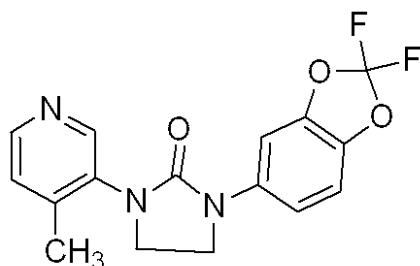
【0202】

50

実施例 6 4

1-(2,2-ジフルオロベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(64A)の製造:

【化 8 1】



(64A)

実施例 1 4 と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150mg、0.84650mmol)を5-ブロモ-2,2-ジフルオロベンゾ[1,3]ジオキソール(200.6mg、0.84650mmol)、1,4-ジオキサン(50mL)、ヨウ化銅(16mg、0.084650mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(29mg、0.2539mmol)およびリン酸カリウム(538mg、2.539mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOH の DCM 溶液)で精製して、260mg の生成物(92% 収率)を得た。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.6-8.4 (m, 2H), 7.7-7.69 (m, 1H), 7.25-7.2 (m, 1H), 7.06-6.9 (m, 2H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

LCMS 純度: 95.12%, m/z = 333.6 (M+1)

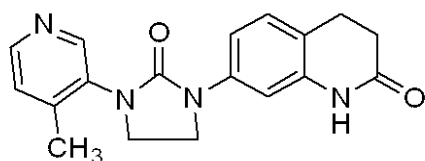
HPLC: 92.82%

【0203】

実施例 6 5

7-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン(65A)の製造:

【化 8 2】



(65A)

実施例 1 4 と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 0.15g、0.00084mol)を7-ブロモ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.276g、0.00084mol)、1,4-ジオキサン(20mL)、ヨウ化銅(0.0158g、0.00084mol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(0.28g、0.00025mol)およびリン酸カリウム(0.356g、0.00168mol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(5% MeOH の CHCl_3 溶液)で精製して、0.145g の 7-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(67.48% 収率)を得た。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.1-8.02 (br s, 1H), 7.15-7.0 (m, 2H), 6.99-6.92 (m, 1H), 2.95 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.1-2.0 (m, 2H), 1.8-1.7 (m, 1H), 1.45-1.40 (m, 5H), 1.25 (s, 11H)

ジオキサンヒドロクロライド(3mL)を7-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリ

ン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル(0.145 g、0.00034 mol)に0℃で添加した。得られた反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応をTLCでモニターした(40%酢酸エチルのヘキサン溶液)。分取HPLC、続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、48mgの生成物(35.47%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 10.09 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.3-7.22 (m, 1H), 7.19-7.0 (m, 2H), 4.0-3.84 (m, 4H), 2.82 (t, 2H), 2.45-2.40 (m, 2H), 2.27 (s, 3H)

LCMS純度: 99.47%, m/z = 322.8 (M+1)

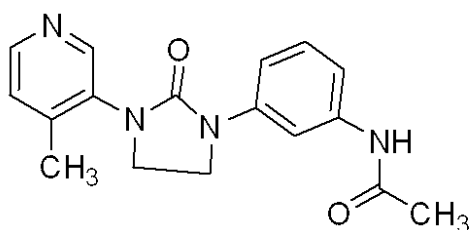
【0204】

10

実施例66

N-{3-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-フェニル}-アセトアミド(66A)の製造:

【化83】



(66A)

20

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(1-14b: 150mg、0.8474mmol)をN-(3-ブロモフェニル)-アセトアミド(217.6mg、1.0169mmol)、1,4-ジオキサン(20mL)、ヨウ化銅(16mg、0.08474mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(449.7mg、0.2542mmol)およびリン酸カリウム(29.4mg、2.1185mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%MeOHのCHCl₃溶液)、続いて分取HPLCで精製して、60mgの生成物(23%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 9.95 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.4-7.2 (m, 4H), 4.02-3.82 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)

LCMS純度: 99.02%, m/z = 310.9 (M+1)

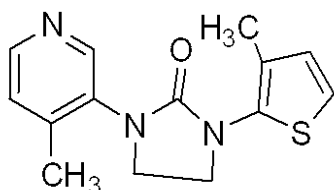
HPLC: 99.6%

【0205】

実施例67

1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-(3-メチル-チオフエン-2-イル)-イミダゾリジン-2-オン(67A)の製造:

【化84】



(67A)

40

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(1-14b: 150mg、0.84mmol)を2-ブロモ-3-メチルチオフエン(150mg、0.84mmol)、1,4-ジオキサン(10mL)、ヨウ化銅(16mg、0.084mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(28.8mg、0.25m

50

mol)およびリン酸カリウム(445mg、2.1mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%MeOHのDCM溶液)で精製して、130mgの生成物(56.7%収率)を得た。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.39-7.25 (dd, 2H), 6.85 (d, 1H), 4.0-3.82 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)

LCMS純度: 98.05%, m/z = 274.0 (M+1)

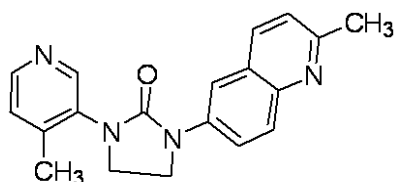
HPLC: 98.08%

【0206】

実施例68

1-(4-メチルピリジン-3-イル)-3-(2-メチルキノリン-6-イル)-イミダゾリジン-2-オン(68A)の製造:

【化85】



(68A)

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 0.150g、0.847mmol)を6-ブロモ-2-メチルキノリン(0.225g、1.016mmol)、1,4-ジオキサン(20mL)、ヨウ化銅(0.016g、0.084mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(0.029g、0.254mmol)およびリン酸カリウム(0.449g、2.1mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、115mgの生成物(43%収率)を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 8.05-8.0 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.3-7.2 (m, 2H), 4.24-4.15 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)

LCMS純度: 99.63%, m/z = 318.9 (M+1)

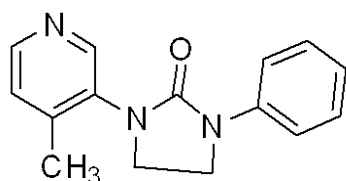
HPLC: 98.15%

【0207】

実施例69

1-(4-メチルピリジン-3-イル)-3-フェニルイミダゾリジン-2-オン(69A)の製造:

【化86】



(69A)

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 100mg、0.5643mmol)をブロモベンゼン(89mg、0.5643mmol)、1,4-ジオキサン(20mL)、ヨウ化銅(10mg)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(20mg)およびリン酸カリウム(359mg、1.693mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1.2-1.4%MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、132mgの生成物(92.30%収率)を得た。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.6-8.3 (m, 2H), 7.65-7.6 (m, 2H), 7.42-7.3 (m, 3H), 7.05 (t, 1H), 4.1-3.85 (m, 4H), 2.28 (s, 3H)

LCMS純度: 95.32%, m/z = 254.1 (M+1)

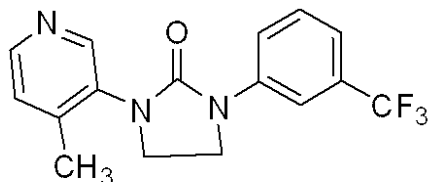
HPLC: 95.86%

【0208】

実施例70

1-(4-メチルピリジン-3-イル)-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-イミダゾリジン-2-オン(70A)の製造:

【化87】



(70A)

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150mg、0.847mmol)を1-ブロモ-3-トリフルオロメチルベンゼン(0.14mL、1.016mmol)、1,4-ジオキサン(10mL)、ヨウ化銅(16.13mg、0.0847mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(0.03mL、0.254mmol)およびリン酸カリウム(539mg、2.54mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1.2% MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、190mgの生成物(70.11%収率)を得た。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.18-8.12 (br s, 1H), 7.8-7.77 (d, 1H), 7.6 (t, 1H), 7.42-7.32 (m, 2H), 4.15-4.05 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.29 (s, 3H)

LCMS純度: 95.74%, m/z = 322.1 (M+1)

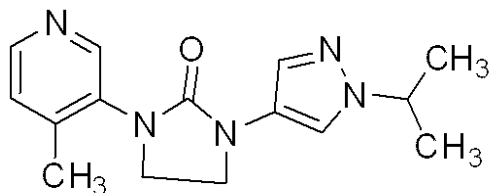
HPLC: 97.15%

【0209】

実施例71

1-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(71A)の製造:

【化88】



(71A)

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150mg、0.8465mmol)を4-ヨード-1-イソプロピル-1H-ピラゾール(199.8mg、0.8465mmol)、1,4-ジオキサン(50mL)、ヨウ化銅(16mg、0.08465mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(29mg、0.2539mmol)およびリン酸カリウム(538mg、2.539mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOHのDCM溶液)で精製して、175mgの生成物(72.6%収率)を得た。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.55-8.25 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.36-7.3 (m, 1H), 4.45 (quin, 1H), 4.0-3.8 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.4 (d, 6H)

LCMS純度: 99.86%, m/z = 286.1 (M+1)

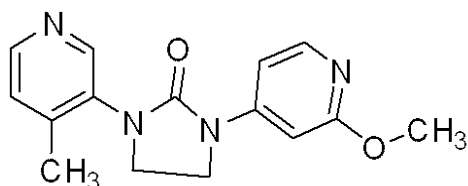
HPLC: 96.85%

【0210】

実施例 72

1-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(72A)の製造:

【化89】



(72A)

ナトリウムメトキシド(225mg、4.165mmol)を攪拌している1-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(58A:100mg、0.374mmol)の1,4-ジオキサン(20mL)溶液に10分間かけて滴下した。得られた混合物を110℃に加熱し、その温度に4日間維持した。反応をTLCでモニターした(10%MeOHのCHCl₃溶液)。溶媒を反応混合物から留去し、濃縮物を水と酢酸エチルに分配した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させて、粗生成物を得た。カラム分取HPLCで精製して、30mgの生成物(30.61%収率)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.25-7.2 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.09-3.9 (m, 7H), 2.35 (s, 3H)

LCMS純度: 96.29%, m/z = 285.1 (M+1)

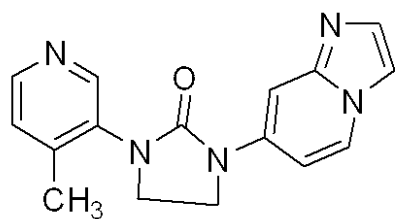
HPLC: 98.13%

【0211】

実施例 73

1-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(73A)の製造:

【化90】



(73A)

実施例 14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b:150mg、0.8474mmol)を7-ブロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(166.94mg、0.8474mmol)、1,4-ジオキサン(5mL)、ヨウ化銅(16.1mg、0.08474mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(29.1mg、0.2542mmol)およびリン酸カリウム(539.63mg、2.542mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(3%MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、69mgの生成物(29.15%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.8-8.7 (br s, 1H), 8.6-8.5 (br s, 1H), 8.45-8.35 (br s, 1H), 8.1-7.9 (br s, 1H), 7.85-7.7 (m, 1H), 7.65-7.5 (br s, 2H), 7.4-7.3 (d, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

LCMS純度: 98.45%, m/z = 294.1 (M+1)

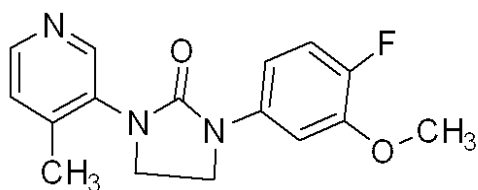
HPLC: 98.56%

【0212】

実施例74

1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(74A)の製造：

【化91】



(74A)

10

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150mg、0.8474mmol)を4-ブロモ-1-フルオロ-2-メトキシベンゼン(191mg、0.9315mmol)、1,4-ジオキサン(20mL)、ヨウ化銅(16mg、0.08474mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(29.4mg、0.254mmol)およびリン酸カリウム(449.7mg、2.118mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(5% MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、170mgの生成物(66.7%収率)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.8 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.1-7.0 (m, 1H), 6.7-6.6 (m, 1H), 4.1-3.85 (m, 7H), 2.35 (s, 3H)

LCMS純度: 98.3%, m/z = 301.8 (M+1)

HPLC: 96.74%

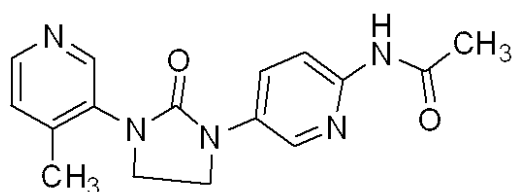
20

【0213】

実施例75

N-{5-[3-(4-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド(75A)の製造：

【化92】



(75A)

30

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150mg、0.8465mmol)をN-(5-ブロモピリジン-2-イル)-アセトアミド(217.4mg、1.016mmol)、1,4-ジオキサン(20mL)、ヨウ化銅(16mg、0.08474mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(29.4mg、0.254mmol)およびリン酸カリウム(449.7mg、2.118mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、105mgの生成物(40%収率)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.6-8.4 (m, 3H), 8.22 (d, 1H), 8.1-8.0 (br s, 1H), 8.0-7.9 (m, 1H), 7.25-7.2 (m, 1H), 4.15-3.95 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.2 (s, 3H)

LCMS純度: 97.86%, m/z = 311.9 (M+1)

HPLC: 90.08%

40

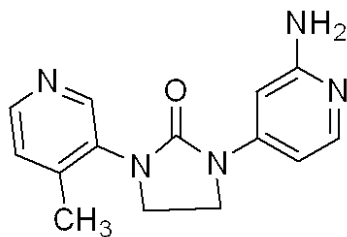
【0214】

実施例76

50

1-(2-アミノ-ピリジン-4-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリン-2-オン(76A)の製造：

【化93】



(76A)

10

6 N H C l (4 mL)をN-{3-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソ-イミダゾリン-1-イル]-フェニル}-アセトアミド(75A：100mg、0.3212mmol)のエタノール(4 mL)溶液に添加した。得られた反応混合物を65℃に加熱し、65℃で3時間維持した。反応をTLCでモニターした(5%MeOHのCHCl₃溶液)。反応混合物を濃縮し、氷、NaHCO₃を添加し、DCMで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。濃縮物をDCMに溶解し、ヘキサンを添加して沈殿を得て、それを回収し、減圧下乾燥させて、55mgの生成物(63.5%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.88-6.8 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.8 (s, 2H), 4.0-3.8 (m, 4H), 2.25 (s, 3H)
LCMS純度：99.73%, m/z = 270.0 (M+1)

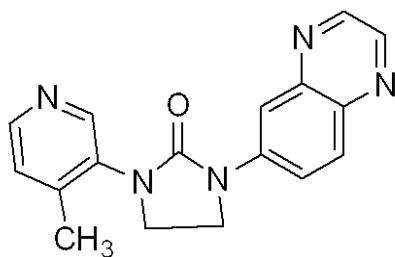
HPLC：95.60%

【0215】

実施例77

1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-キノキサリン-6-イル-イミダゾリン-2-オン(77A)の製造：

【化94】



(77A)

30

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリン-2-オン(I-14b：150mg、0.84650mmol)を6-ブロモキノキサリン(176.9mg、0.84650mmol)、1,4-ジオキサン(20mL)、ヨウ化銅(16mg、0.084650mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(29mg、0.2539mmol)およびリン酸カリウム(538mg、2.539mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%MeOHのDCM溶液)で精製して、175mgの生成物(67.8%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.9 (d, 1H), 8.8 (d, 1H), 8.55 (dd, 2H), 8.48-8.39 (brs, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 4.3-4.2 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS純度：91.95%, m/z = 306.1 (M+1)

HPLC：96.82%

【0216】

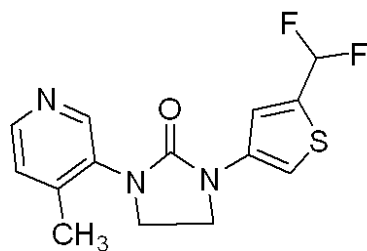
40

50

実施例 78

1-(5-ジフルオロメチルーチオフェン-3-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(78A)の製造:

【化95】



(78A)

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150mg、0.8474mmol)を4-ブロモ-2-ジフルオロメチルーチオフェン(179.6mg、0.8474mmol)、1,4-ジオキサン(5mL)、ヨウ化銅(16.14mg、0.08474mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(29.1mg、0.2542mmol)およびリン酸カリウム(539.59mg、2.542mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、22mgの生成物(8.5%収率)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.9 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.9-7.6(m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.5-7.0 (m, 1H), 4.1 (s, 4H), 2.68- (s, 3H)

LCMS純度: 95.24%, m/z = 309.8 (M+1)

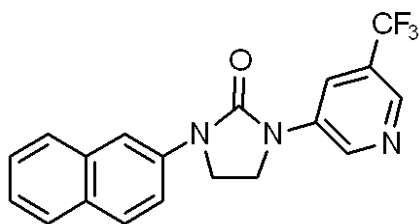
HPLC: 96.51%

【0217】

実施例 79

1-ナフタレン-2-イル-3-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(79A)の製造:

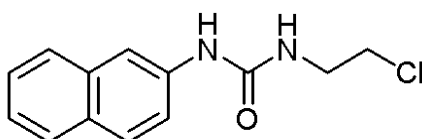
【化96】



(79A)

工程1: 中間体1-(2-クロロエチル)-3-ナフタレン-2-イル-ウレア(I-79a)の製造:

【化97】



(I-79a)

1-クロロ-2-イソシアナート-エタン(0.81mL、9.42mmol)を、攪拌しているナフタレン-2-イルアミン(900mg、6.28mmol)のトルエン(50mL)溶液に30分間かけて、0℃で滴下した。反応温度を5時間室温に維持した。反応をTLCでモニター

した(5% MeOHのクロロホルム溶液)。反応混合物を濾過し、トルエンで洗浄し、減圧下乾燥させて、1.3 g(83%収率)の1-(2-クロロエチル)-3-ナフタレン-2-イル-ウレアを得た。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300MHz): δ 8.85 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.4 (m, 3H), 6.5 (t, 1H), 3.7 (t, 2H), 3.5 (q, 2H)

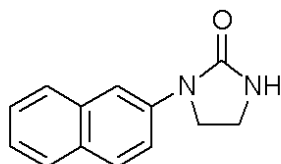
LCMS純度: 91.47%, m/z = 249.1(M+1)

【0218】

工程2: 中間体1-ナフタレン-2-イル-イミダゾリジン-2-オン(I-79b)の製造:

【化98】

10



(I-79b)

1-(2-クロロエチル)-3-ナフタレン-2-イル-ウレア(I-79a: 750 mg, 3.01 mmol)の乾燥DMF(10 mL)を攪拌している水素化ナトリウム(150 mg, 3.1 mmol)のTHF(10 mL)溶液に0℃で滴下した。反応温度を30分間室温に維持した。反応をTLCでモニターした(5% MeOHのクロロホルム溶液、ダブル・ラン)。反応混合物をMeOHで0℃でクエンチし、減圧下濃縮し、氷水とクロロホルムに分配した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下濃縮して、600 mg(94%収率)の1-ナフタレン-2-イル-イミダゾリジン-2-オンを得た。

20

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300MHz): δ 8.15 (dd, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.7 (d, 1H), 7.5-7.3 (m, 2H), 7.05 (br s, 1H), 3.95 (t, 2H), 3.45 (t, 2H)

LCMS純度: 100%, m/z = 213.1 (M+1)

【0219】

工程3: 1-ナフタレン-2-イル-3-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(79A)の製造:

30

ヨウ化銅(12.6 mg, 0.066 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(22.79 mg, 0.199 mmol)および炭酸カリウム(183.5 mg, 1.32 mmol)を、予めアルゴン(10分間)で脱気した1,4-ジオキサン(5 mL)および3-ブロモ-5-トリフルオロメチル-ピリジン(150 mg, 0.66 mmol)に添加した。反応をアルゴンでさらに10分間パージし、1-ナフタレン-2-イル-イミダゾリジン-2-オン(I-79b: 140 mg, 0.66 mmol)を添加し、得られた混合物を110℃で15時間加熱還流した。反応をTLCでモニターした(50% 酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物をセライトを通して濾過し、ベッドをクロロホルムで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(メッシュサイズ60-120のシリカゲルを使用、30% EtOAcのヘキサン溶液を溶離剤として使用)で精製して、120 mg(52%収率)の1-ナフタレン-2-イル-3-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オンを得た。

40

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 9.2 (d, 1H), 8.6 (d, 2H), 8.1 (dd, 1H), 8-7.86 (m, 4H), 7.56-7.4 (m, 2H), 4.1 (s, 4H)

LCMS純度: 94.5%, m/z = 357.9 (M+1)

HPLC: 97.34%

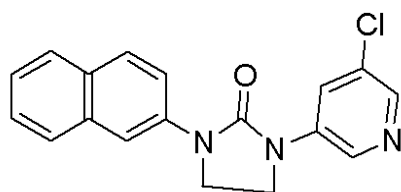
【0220】

実施例80

1-(5-クロロ-ピリジン-3-イル)-3-ナフタレン-2-イル-イミダゾリジン-2-オン(80A)の製造:

50

【化 9 9】



(80A)

実施例 79 と同様の反応条件を使用して、1-ナフタレン-2-イル-イミダゾリジン-2-オン(I-79b: 110mg、0.5196mmol)を3-ブロモ-5-クロロピリジン(100mg、0.5196mmol)、1,4-ジオキサン(5mL)、ヨウ化銅(9.89mg、0.05196mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(17.84mg、0.1558mmol)および炭酸カリウム(143.5mg、1.039mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(30% EtOAc のヘキサン溶液)での精製により、35mgの生成物(21.45%収率)を得た。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.83 (d, 1H), 8.35-8.25 (m, 2H), 8.15-8.05 (m, 1H), 7.95-7.85 (m, 4H), 7.55-7.4 (m, 2H), 4.25-4.1 (m, 2H), 4.05-4.0 (m, 2H)

LCMS純度: 97.21%, m/z = 323.9 (M+1)

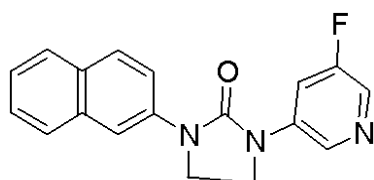
HPLC: 96.37%

【0221】

実施例 81

1-(5-フルオロピリジン-3-イル)-3-ナフタレン-2-イル-イミダゾリジン-2-オン(81A)の製造:

【化 100】



(81A)

実施例 79 と同様の反応条件を使用して、1-ナフタレン-2-イル-イミダゾリジン-2-オン(I-79b: 120mg、0.5681mmol)を3-ブロモ-5-フルオロピリジン(100mg、0.5681mmol)、1,4-ジオキサン(5mL)、ヨウ化銅(10.82mg、0.05681mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(19.51mg、0.1704mmol)および炭酸カリウム(157.07mg、1.1362mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(30% EtOAc のヘキサン溶液)での精製により、100mgの生成物(57.15%収率)を得た。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.76 (t, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.2-8.15 (m, 2H), 8.0-7.8 (m, 4H), 7.55-7.4 (m, 2H), 4.25-4.1 (m, 2H), 4.05-4.0 (m, 2H)

LCMS純度: 97.34%, m/z = 308.2 (M+1)

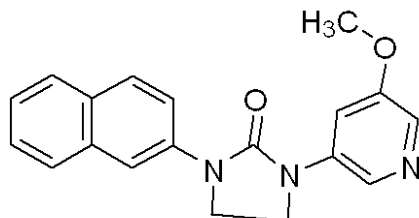
HPLC: 97.51%

【0222】

実施例 82

1-(5-メトキシピリジン-3-イル)-3-ナフタレン-2-イル-イミダゾリジン-2-オン(82A)の製造:

【化 1 0 1】



(82A)

実施例 79 と同様の反応条件を使用して、1-ナフタレン-2-イル-イミダゾリジン-2-オン (I-79b: 112.7mg、0.5319mmol) を 3-ブロモ-5-メトキシ-ピリジン (100mg、0.5319mmol)、1,4-ジオキサン (5mL)、ヨウ化銅 (10.13mg、0.05319mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン (18.27mg、0.1595mmol) および炭酸カリウム (147.07mg、1.0638mmol) と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (30% EtOAc のヘキサン溶液) での精製により、48mg の生成物 (30.3% 収率) を得た。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.5-8.45 (br s, 1H), 8.2-8.1 (m, 1H), 8.1-8.0 (d, 1H), 8.0-7.8 (m, 5H), 7.55-7.4 (m, 2H), 4.2-4.0 (m, 4H), 3.9 (s, 3H)

LCMS 純度: 95.38%, m/z = 320.2 (M+1)

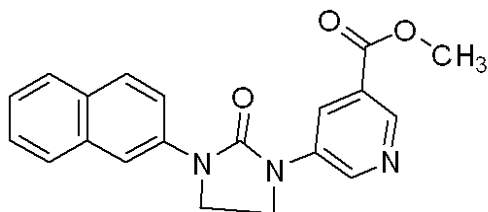
HPLC: 97.64%

【0 2 2 3】

実施例 83

5-(3-ナフタレン-2-イル-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-ニコチン酸メチルエステル (83A) の製造:

【化 1 0 2】



(83A)

実施例 79 と同様の反応条件を使用して、1-ナフタレン-2-イル-イミダゾリジン-2-オン (I-79b: 100mg、0.4711mmol) を 5-ブロモ-ニコチン酸メチルエステル (112mg、0.5182mmol)、1,4-ジオキサン (10mL)、ヨウ化銅 (11mg)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン (22mg) およびリン酸カリウム (200mg、0.9422mmol) と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (80% EtOAc のヘキサン溶液) での精製により、44mg の生成物 (26.99% 収率) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9.1 (d, 1H), 8.99-8.92 (m, 1H), 8.58 (t, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.9-7.7 (m, 4H), 7.5-7.4 (m, 2H), 4.22-4.14 (m, 2H), 4.12-4.04 (m, 2H), 3.98 (s, 3H)

LCMS 純度: 93.43%, m/z = 348.0 (M+1)

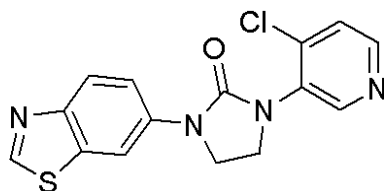
HPLC: 92.04%

【0 2 2 4】

実施例 84

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-クロロピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン (84A) の製造:

【化 103】



(84A)

工程 1：中間体 1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(2-クロロエチル)-ウレア(I-84a)の製造：

1-クロロ-2-イソシアナート-エタン(2.1 g、19.99 mmol)を攪拌しているベンゾチアゾール-6-イルアミン(2 g、13.33 mmol)のトルエン(80 mL)溶液に15分間かけて、0℃で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応をTLCでモニターした(50%酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物を濾過し、トルエンで洗浄し、減圧下乾燥させて、2.73 g(80.2%収率)の1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(2-クロロエチル)-ウレアを得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 9.19 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.4 (dd, 1H), 6.55 (t, 1H), 3.72-3.64(t, 2H), 3.5-3.42 (m, 2H)

LCMS純度: 85.64%, m/z = 256.0 (M+1)

【0225】

工程 2：1-ベンゾチアゾール-6-イル-イミダゾリジン-2-オン(I-84b)の製造：

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(2-クロロエチル)-ウレア(I-84a: 2.7 g、10.58 mmol)の乾燥DMF(80 mL)溶液を、攪拌している水素化ナトリウム(0.76 g、31.74 mmol)のTHF(100 mL)中の混合物に20分間かけて、0℃で窒素雰囲気下滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応をTLCでモニターした(100%酢酸エチル)。反応混合物をMeOH(6 mL)でクエンチし、減圧下濃縮し、水を添加した。沈殿を回収し、減圧下乾燥させて、2.3 g(85.18%収率)の1-ベンゾチアゾール-6-イル-イミダゾリジン-2-オンを所望の生成物として得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 9.24-9.2 (m, 1H), 8.24-8.19 (m, 1H), 8.04-7.84 (m, 2H), 7.1 (s, 1H), 3.95 (t, 2H), 3.45 (t, 2H)

CMS純度: 92.37%, m/z = 220.0 (M+1)

【0226】

最終工程：1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-クロロピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(84A)の製造：

実施例 14と同様の反応条件を使用して、1-ベンゾチアゾール-6-イル-イミダゾリジン-2-オン(I-84b: 0.150 g、0.684 mmol)を3-ブromo-4-クロロピリジン(0.157 g、0.820 mmol)、1,4-ジオキサン(20 mL)、ヨウ化銅(0.012 g、0.0684 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(0.022 g、0.20 mmol)およびリン酸カリウム(0.362 g、1.71 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、85 mgの生成物(37.7%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 9.23 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.02-3.94 (m, 2H)

LCMS純度: 95.81%, m/z = 331.0 (M+1)

HPLC: 95.36%

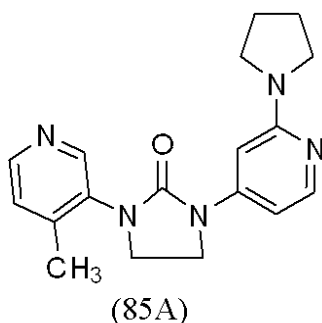
【0227】

実施例 85

1-(4-メチルピリジン-3-イル)-3-(2-ピロリジン-1-イル-ピリジン-

4-イル)-イミダゾリジン-2-オン(85A)の製造：

【化104】



10

1-(2-クロロピリジン-4-イル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(58A)：100mg、0.3463mmol)およびピロリジン(0.145mL、1.7317mmol)を、予め10分間脱気したトルエンに添加した。得られた混合物を5分間攪拌した。Pd(OAc)₂(4mg、0.01732mmol)、ジフェニルーホスフィノープロパン(14.3mg、0.03463mmol)およびカリウム第3級ブトキシド(66mg、0.6926mmol)を添加し、攪拌をさらに10分間続けた。反応混合物を16時間加熱還流した。反応をTLCでモニターした(10%MeOHのCHCl₃溶液)。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液を濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(8%MeOHのクロロホルム溶液)での精製により、45mgの生成物(40%収率)を得た。

20

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.25-7.2 (m, 1H), 6.98-6.94 (br s, 1H), 6.6 (dd, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 3.5 (t, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 4H)

LCMS純度：99.8%, m/z = 324.2 (M+1)

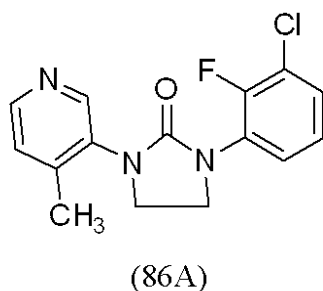
HPLC：84.5%

【0228】

実施例86

1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(86A)の製造：

【化105】



30

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b)：0.15g、0.847mmol)を1-ブromo-3-クロロ-2-フルオロベンゼン(0.211g、1.016mmol)、1,4-ジオキサン(20mL)、ヨウ化銅(0.015g、0.084mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(0.028g、0.254mmol)およびリン酸カリウム(0.445g、2.1mmol)と反応させて、8mgの生成物(0.03%収率)を得た。

40

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.68 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.6-7.45 (m, 3H), 7.3-7.22 (m, 1H), 4.09-3.95 (m, 4H), 2.36 (s, 3H)

LCMS純度：96.83%, m/z = 306.0 (M+1)

HPLC：98.93%

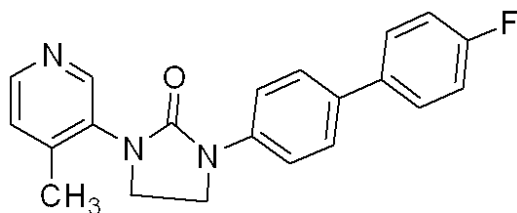
【0229】

実施例87

50

1-(4'-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(87A)の製造:

【化106】



(87A)

10

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 100mg、0.5649mmol)を4'-フルオロ-4-ヨード-ビフェニル(198mg、0.675mmol)、1,4-ジオキサン(15mL)、ヨウ化銅(0.0096g、0.0504mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(0.0032g、0.0280mmol)およびリン酸カリウム(0.359g、1.691mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1% MeOHのCHCl₃溶液)、続いて分取HPLCで精製して、12mgの生成物(12.35%収率)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.7-7.64 (m, 2H), 7.6-7.5 (m, 3H), 7.24-7.2 (m, 2H), 7.15-7.05 (m, 2H), 4.15-4.05 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.38 (s, 3H)

20

LCMS純度: 98.86%, m/z = 348.1 (M+1)

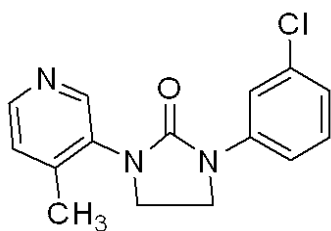
HPLC: 96.84%

【0230】

実施例88

1-(3-クロロ-フェニル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(88A)の製造:

【化107】



(88A)

30

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 200mg、1.129mmol)を1-ブロモ-3-クロロベンゼン(0.281g、1.471mmol)、1,4-ジオキサン(20mL)、ヨウ化銅(0.021g、0.110mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(0.038g、0.333mmol)およびリン酸カリウム(0.718g、3.386mmol)と反応させて、192mgの生成物(59.25%収率)を得た。

40

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.7-7.6 (m, 1H), 7.55-7.41 (m, 1H), 7.32-7.19 (m, 2H), 7.1-7.0 (m, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.38 (s, 3H)

LCMS純度: 99.41%, m/z = 288.1 (M+1)

HPLC: 91.65%

【0231】

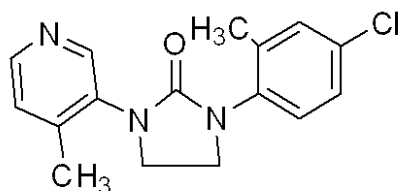
実施例89

1-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イ

50

ミダゾリジン-2-オン(89A)の製造：

【化108】



(89A)

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b：150mg、0.8474mmol)を1-ブromo-4-クロロ-2-メチル-ベンゼン(174mg、0.8474mmol)、1,4-ジオキサン(5mL)、ヨウ化銅(16.19mg、0.08474mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(29.1mg、0.2542mmol)およびリン酸カリウム(539.63g、2.542mmol)と反応させて、200mgの生成物(78.43%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.42-7.3 (m, 4H), 3.99-3.85 (m, 4H), 2.29 (d, 6H)

LCMS純度：99.27%, m/z = 301.8 (M+1)

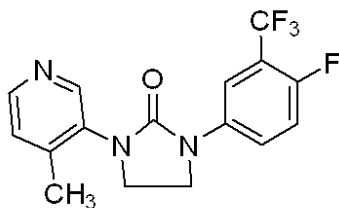
HPLC：96.77%

【0232】

実施例90

1-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(90A)の製造：

【化109】



(90A)

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b：150mg、0.847mmol)を4-ブromo-1-フルオロ-2-トリフルオロメチル-ベンゼン(247mg、1.016mmol)、1,4-ジオキサン(15mL)、ヨウ化銅(16mg、0.0842mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(0.0289g、0.2456mmol)およびリン酸カリウム(0.538g、2.537mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1% MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、173mgの生成物(60.27%収率)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.9-7.75 (m, 2H), 7.3-7.19 (m, 2H), 4.12-3.9 (m, 4H), 2.39 (s, 3H)

LCMS純度：92.1%, m/z = 340.1 (M+1)

HPLC：94.55%

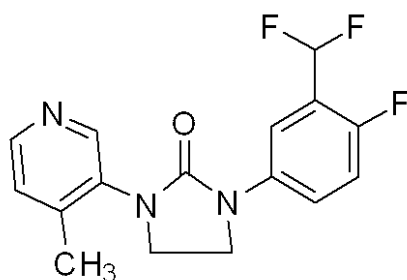
【0233】

実施例91

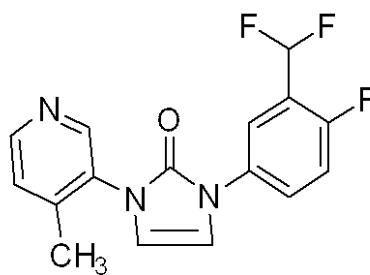
1-(3-ジフルオロメチル-4-フルオロ-フェニル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(91A)および1-(3-ジフルオロメチル-4-フルオロ-フェニル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロイミ

ダゾール-2-オン(91B)の製造：

【化110】



(91A)



(91B)

10

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b：150mg、0.847mmol)を4-ブロモ-2-ジフルオロメチル-1-フルオロベンゼン(228mg、1.016mmol)、1,4-ジオキサン(10mL)、ヨウ化銅(16.13mg、0.0847mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(0.030mL、0.254mmol)およびリン酸カリウム(539mg、2.54mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%MeOHのCHCl₃溶液)、続いて分取HPLCで精製して、23mgの化合物91A(8.45%収率)および8mgの化合物91B(2.94%収率)を得た。

20

化合物(91A)：

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.0-7.9 (m, 1H), 7.8-7.69 (m, 1H), 7.49-7.32 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.14-3.89 (m, 4H), 2.28 (s, 3H)

LCMS純度：95.56%, m/z = 322.1 (M+1)

HPLC：99.42%

化合物(91B)：

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.59-8.45 (br s, 2H), 8.15-7.9 (m, 2H), 7.59-7.36 (m, 3H), 7.3-7.22 (br s, 1H), 7.15-7.02 (br s, 1H), 2.3 (s, 3H)

LCMS純度：98.54%, m/z = 320.1 (M+1)

HPLC：98.02%

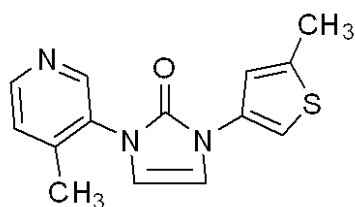
30

【0234】

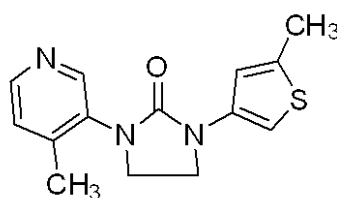
実施例92

1-(4-メチルピリジン-3-イル)-3-(5-メチルチオフェン-3-イル)-1H-イミダゾール-2(3H)-オン(92A)および1-(4-メチルピリジン-3-イル)-3-(5-メチルチオフェン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(92B)の製造：

【化111】



(92A)



(92B)

40

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b：0.150g、0.847mmol)を4-ブロモ-2-メチルチオフェン(0.179g、1.016mmol)、1,4-ジオキサン(20mL)、ヨウ化銅(0.015g、0.084mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(0.028g、0.254mmol)およびリン酸カリウム(0.445g、2.1mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%MeOHのCHCl₃溶

50

液)、続いて分取HPLCで精製して、10mgの化合物92A(4.3%収率)および17mgの化合物92B(7.3%収率)を得た。

化合物(92A)：

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.5 (m, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.1 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

LCMS純度: 98.71%, m/z = 271.9 (M+1)

HPLC: 99.56%

化合物(92B)：

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.35-7.19 (m, 2H), 6.6 (s, 1H), 4.05-3.89 (m, 4H), 2.5 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

LCMS純度: 99.44%, m/z = 273.8 (M+1)

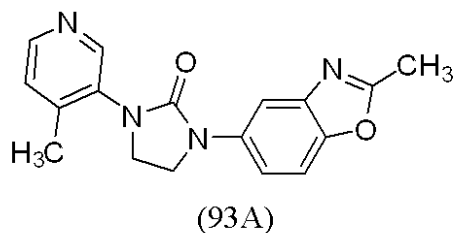
HPLC: 98.76%

【0235】

実施例93

1-(2-メチル-ベンゾオキサゾール-5-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(93A)の製造：

【化112】



実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 0.1g、0.00057mol)を5-ブromo-2-メチル-ベンゾオキサゾール(0.119g、0.000597mol)、1,4-ジオキサン(20mL)、ヨウ化銅(0.01g、0.000057mol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(0.019g、0.00017mol)およびリン酸カリウム(0.242g、0.00114mol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOHのCHCl₃溶液)、続いて分取HPLCで精製して、29mgの生成物(16%収率)を得た。

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.66-7.52 (m, 2H), 7.4 (d, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.4 (s, 3H)

LCMS純度: 93.74%, m/z = 309.1 (M+1)

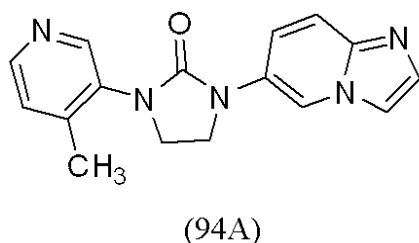
HPLC: 99.08%

【0236】

実施例94

1-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(94A)の製造：

【化113】



実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イ

ミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150 mg、0.847 mmol)を6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン(249.5 mg、1.27 mmol)、1,4-ジオキサン(10 mL)、ヨウ化銅(16.13 mg、0.0847 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(0.03 mL、0.254 mmol)およびリン酸カリウム(539 mg、2.54 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(5% MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、110 mgの生成物(44.35%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.75-8.7 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.8 (dd, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 4.12-3.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

LCMS純度: 94.08%, m/z = 294.1 (M+1)

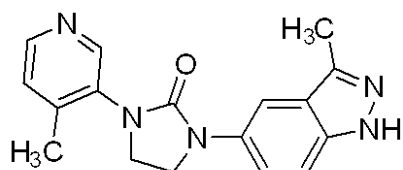
HPLC: 92.22%

【0237】

実施例 95

1-(3-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(95A)の製造:

【化114】



(95A)

実施例 14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 500 mg、2.8248 mmol)を1-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)-エタノン(610 mg、2.8248 mmol)、1,4-ジオキサン(15 mL)、ヨウ化銅(53.81 mg、0.28248 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(97.03 mg、0.8474 mmol)およびリン酸カリウム(1.798 g、8.474 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、170 mgの1-(3-アセチル-4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(19.31%収率)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.5 (d, 1H), 8.4-8.3 (m, 1H), 7.7-7.6 (m, 1H), 7.3-7.1 (m, 2H), 4.2-3.9 (m, 4H), 2.7 (d, 3H), 2.35 (s, 3H)

LCMS純度: 99.03%, m/z = 314.0 (M+1)

1-(3-アセチル-4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(160 mg、0.513 mmol)のヒドラジン水和物(5 mL)溶液を反応フラスコに取り、フラスコを還流まで加熱し、21時間維持した。反応をTLCでモニターした(10% MeOHのCHCl₃溶液)。反応混合物を酢酸エチルと水に分配した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(3% MeOHのCHCl₃溶液)、続いて分取HPLCで精製して、22 mgの生成物(14%収率)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.44-8.4 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.44-7.4 (d, 1H), 7.25-7.2 (m, 1H), 4.25-4.2 (m, 2H), 4.02-3.9 (m, 2H), 2.6 (s, 3H), 2.4 (s, 3H)

LCMS純度: 98.92%, m/z = 308.0 (M+1)

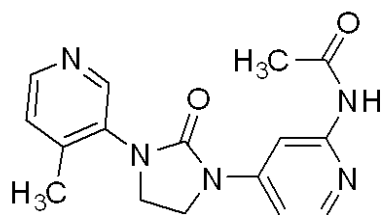
HPLC: 93.18%

【0238】

実施例 96

N-{4-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-]

イル}-ピリジン-2-イル}-アセトアミド(96A)の製造：
【化115】



(96A)

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150mg、0.8465mmol)をN-(4-ブロモ-ピリジン-2-イル)-アセトアミド(240mg、1.12mmol)、1,4-ジオキサン(25mL)、ヨウ化銅(16mg、0.084mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(29.4mg、0.254mmol)およびリン酸カリウム(449.7mg、2.118mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(5% MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、120mgの生成物(45.5%収率)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.19-8.05 (m, 2H), 8.02-7.9 (m, 2H), 7.25-7.2 (m, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)

LCMS純度: 98.96%, m/z = 312.2 (M+1)

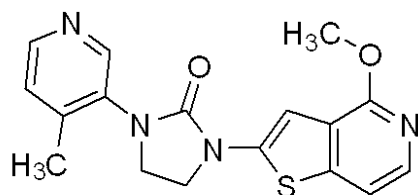
HPLC: 86.35%

【0239】

実施例97

1-(4-メトキシチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(97A)の製造：

【化116】



(97A)

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 62mg、0.3498mmol)を2-ブロモ-4-メトキシチエノ[3,2-c]ピリジン(85.4mg、0.3498mmol)、1,4-ジオキサン(50mL)、ヨウ化銅(6.6mg、0.03498mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(12mg、0.1049mmol)およびリン酸カリウム(185.6mg、0.8747mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1% MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、50mgの生成物(40%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8.59 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 4.1-4.04 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)

LCMS純度: 97.46%, m/z = 341.1 (M+1)

HPLC: 93.75%

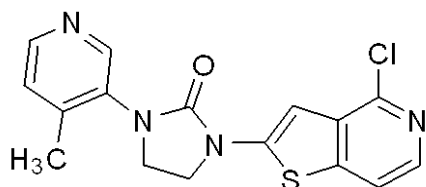
【0240】

実施例98

1-(4-クロロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-3-(4-メチル-ピリジン

－3－イル)－イミダゾリジン－2－オン(98A)の製造：

【化117】



(98A)

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)－イミダゾリジン－2－オン(I-14b：100mg、0.5643mmol)を2-ブロモ-4-クロロチエノ[3,2-c]ピリジン(141.3mg、0.5643mmol)、1,4-ジオキサン(20mL)、ヨウ化銅(10.75mg、0.05643mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(19.38mg、0.1693mmol)およびリン酸カリウム(299mg、1.4108mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、43mgの生成物(22.16%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.7 (s, 1H), 8.55-8.49 (m, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.3-4.2 (m, 4H), 2.38 (s, 3H)

LCMS純度: 91.81%, m/z = 345.0 (M+1)

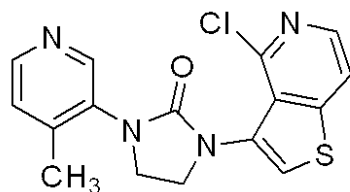
HPLC: 91.32%

【0241】

実施例99

1-(4-クロロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル)－3-(4-メチルピリジン-3-イル)－イミダゾリジン－2－オン(99A)の製造：

【化118】



(99A)

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)－イミダゾリジン－2－オン(I-14b：100mg、0.5643mmol)を3-ブロモ-4-クロロチエノ[3,2-c]ピリジン(141.3mg、0.5643mmol)、1,4-ジオキサン(20mL)、ヨウ化銅(10.75mg、0.05643mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(19.38mg、0.1693mmol)およびリン酸カリウム(299mg、1.4108mmol)と反応させて、粗生成物を得た。分取HPLCで精製して、10mgの生成物(10%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.68 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.3-4.2 (m, 2H), 4.12-4.05 (m, 2H), 2.36 (s, 3H)

LCMS純度: 98.12%, m/z = 345.0 (M+1)

HPLC: 99.28%

【0242】

実施例100

1-(4-メチルピリジン-3-イル)－3-(2-メチルピリジン-4-イル)－イミダゾリジン－2－オン(100A)の製造：

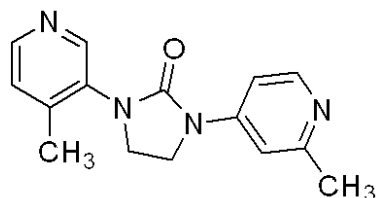
10

20

30

40

【化 1 1 9】



(100A)

実施例 1 4 と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 100 mg、0.5649 mmol)を4-ブロモ-2-メチルピリジン(97 mg、0.5649 mmol)、1,4-ジオキサン(5 mL)、ヨウ化銅(10.76 mg、0.05649 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(19.4 mg、0.1694 mmol)およびリン酸カリウム(359.58 mg、1.694 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、132 mgの生成物(88.0%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.5-8.3 (m, 3H), 7.5-7.3 (m, 3H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.2 (s, 3H)

LCMS純度: 92.28%, m/z = 269.0 (M+1)

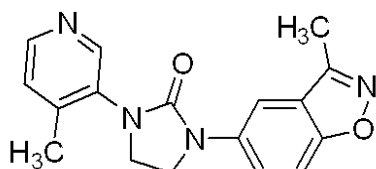
HPLC: 97.29%

【0 2 4 3】

実施例 1 0 1

1-(3-メチルベンゾ[d]イソキサゾール-5-イル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(101A)の製造:

【化 1 2 0】



(101A)

実施例 1 4 と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 0.500 g、2.82 mmol)を1-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)-エタノン(0.612 g、2.82 mmol)、1,4-ジオキサン(30 mL)、ヨウ化銅(53.81 mg、0.282 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(97.03 mg、0.846 mmol)およびリン酸カリウム(1.79 g、8.46 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、220 mgの1-(3-アセチル-4-フルオロフェニル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(24.9%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.0-7.84 (m, 2H), 7.4-7.32 (m, 2H), 4.1-4.0 (m, 2H), 3.95-3.9 (m, 2H), 2.6 (d, 3H), 2.29 (s, 3H)

LCMS純度: 99.03%, m/z = 314.0 (M+1)

ヒドロキシルアミンヒドロクロライド(145 mg、2.106 mmol)のピリジン(5 mL)溶液を1-(3-アセチル-4-フルオロフェニル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(220 mg、0.702 mmol)に窒素雰囲気下添加した。得られた混合物を室温で18時間攪拌した。反応をTLCでモニターした(10% MeOHのCHCl₃溶液)。反応混合物を酢酸エチルと水に分配した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、220 mgの1-[4-フルオロ-3-(1-ヒドロキシイミノエ

チル)－フェニル]－3－(4－メチル－ピリジン－3－イル)－イミダゾリジン－2－オン(90%収率)を得た。

LCMS純度: 98.93%, $m/z = 329.0$ (M+1)

1－[4－フルオロ－3－(1－ヒドロキシイミノ－エチル)－フェニル]－3－(4－メチル－ピリジン－3－イル)－イミダゾリジン－2－オン(220mg、0.670mmol)のDMF(5mL)混合物を、攪拌しているNaH(19mg、0.804mmol)のDMF(2mL)中の混合物に窒素雰囲気下、0℃で添加した。得られた混合物を室温で21時間攪拌した。反応をTLCでモニターした(10%MeOHのCHCl₃溶液)。反応混合物を酢酸エチルと氷水に分配した。有機層を塩水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、28mgの生成物(14.5%収率)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.6-8.5 (br s, 1H), 8.5-8.4 (br s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.26-7.24(m, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)

LCMS純度: 95.75%, $m/z = 309.0$ (M+1)

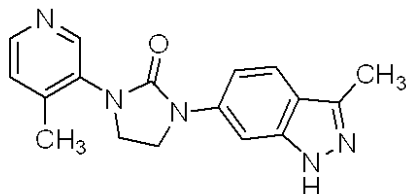
HPLC: 88.61%

【0244】

実施例102

1－(3－メチル－1H－インダゾール－6－イル)－3－(4－メチル－ピリジン－3－イル)－イミダゾリジン－2－オン(102A)の製造：

【化121】



(102A)

実施例14と同様の反応条件を使用して、1－(4－メチル－ピリジン－3－イル)－イミダゾリジン－2－オン(I-14b: 500mg、2.8216mmol)を1－(4－ブロモ－2－フルオロ－フェニル)－エタノン(679.9mg、3.1038mmol)、1,4－ジオキサン(50mL)、ヨウ化銅(53.6mg、0.28216mmol)、trans-1,2－ジアミノシクロヘキサン(97.09mg、0.84650mmol)およびリン酸カリウム(1.49g、7.0541mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、780mgの1－(4－アセチル－3－フルオロ－フェニル)－3－(4－メチル－ピリジン－3－イル)－イミダゾリジン－2－オン(88.2%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.15-3.9(m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)

ヒドラジン水和物(10mL)を1－(4－アセチル－3－フルオロ－フェニル)－3－(4－メチル－ピリジン－3－イル)－イミダゾリジン－2－オン(380mg、1.2128mmol)に窒素雰囲気下添加した。得られた混合物を120℃で12時間攪拌し、室温に冷却し、攪拌を12時間続けた。反応をTLCでモニターした(10%MeOHのCHCl₃溶液)。反応混合物を酢酸エチルと氷水に分配した。有機層を塩水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(4%MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、240mgの生成物(64.5%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.84 (s, 1H), 8.65-8.55 (m, 1H), 7.8-7.64 (m, 3H), 7.55-7.45 (d, 1H), 4.25-3.95 (m, 4H), 2.49(d, 6H)

LCMS純度: 94.698%, $m/z = 308.2$ (M+1)

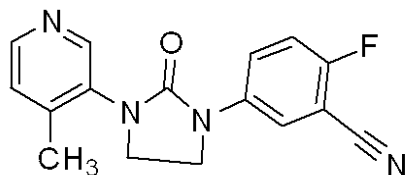
HPLC: 96.12%

【0245】

実施例103

2-フルオロ-5-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-ベンゾニトリル(103A)の製造:

【化122】



(103A)

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 100mg、0.5643mmol)を5-ブロモ-2-フルオロ-ベンゾニトリル(124mg、0.6199mmol)、1,4-ジオキサン(20mL)、ヨウ化銅(10.7mg、0.056mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(19.4mg、0.169mmol)およびリン酸カリウム(300mg、1.413mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、110mgの生成物(65.7%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.6-8.5 (br s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.1-8.0 (m, 2H), 7.6-7.5 (t, 1H), 7.4-7.3 (m, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

LCMS純度: 98.73%, m/z = 297.2 (M+1)

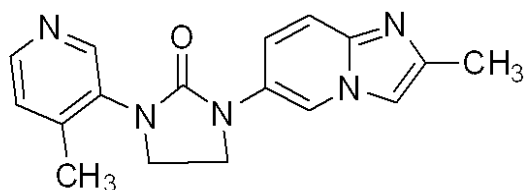
HPLC: 97.3%

【0246】

実施例104

1-(2-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(104A)の製造:

【化123】



(104A)

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 118mg、0.6633mmol)を6-ブロモ-2-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(140mg、0.6633mmol)、1,4-ジオキサン(10mL)、ヨウ化銅(14mg)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(28mg)およびリン酸カリウム(422mg、1.9899mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%MeOHのDCM溶液)、続いて分取HPLCで精製して、13mgの生成物(6.4%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.6 (d, 2H), 8.4 (d, 1H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.4-2.2 (d, 6H), LCMS純度: 99.71%, m/z = 308.1 (M+1)

HPLC: 98.04%

【0247】

実施例105

10

20

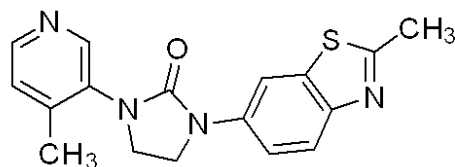
30

40

50

1-(2-メチル-ベンゾチアゾール-6-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(105A)の製造:

【化124】



(105A)

10

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 100mg、0.5643mmol)を6-ヨード-2-メチル-ベンゾチアゾール(154mg、0.5598mmol)、1,4-ジオキサン(20mL)、ヨウ化銅(10.7mg、0.056mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(19.4mg、0.169mmol)およびリン酸カリウム(300mg、1.413mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、115mgの生成物(62.8%収率)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.54 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.26-7.2(m, 1H), 4.2-3.9(m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

LCMS純度: 96.39%, m/z = 324.8 (M+1)

20

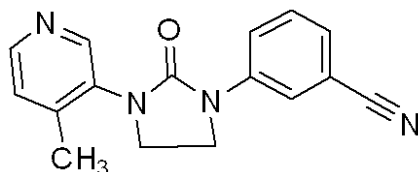
HPLC: 96.16%

【0248】

実施例106

3-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-ベンゾニトリル(106A)の製造:

【化125】



(106A)

30

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 100mg、0.5643mmol)を3-ブロモ-ベンゾニトリル(115mg、0.6317mmol)、1,4-ジオキサン(20mL)、ヨウ化銅(10.7mg、0.0564mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(19.4mg、0.169mmol)およびリン酸カリウム(300mg、1.413mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%MeOHのCHCl₃溶液)、続いて分取HPLCで精製して、80mgの生成物(49%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8.75 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.1-7.9 (m, 2H), 7.7-7.5 (m, 3H), 4.2-4.05 (m, 4H), 2.58 (s, 3H)

LCMS純度: 99.71%, m/z = 279.0 (M+1)

HPLC: 95.64%

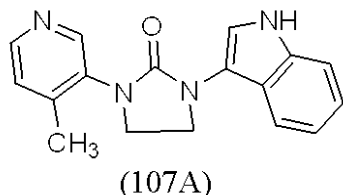
【0249】

実施例107

1-(1H-インドール-3-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(107A)の製造:

40

【化 1 2 6】



実施例 1 4 と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150mg、0.00084mol)を3-ブromo-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール(292mg、0.00084mol)、1,4-ジオキサン(20mL)、ヨウ化銅(0.015g、0.000084mol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(0.028g、0.00025mol)およびリン酸カリウム(356mg、0.00168mol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOH の CHCl₃ 溶液)、続いて分取 HPLC で精製して、110mg の 1-(4-メチルピリジン-3-イル)-3-[1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-3-イル]-イミダゾリジン-2-オン(33.66% 収率)を得た。

LCMS 純度: 92.68%, m/z = 446.9 (M+1)

10% NaOH 溶液(10mL)を 1-(4-メチルピリジン-3-イル)-3-[1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-3-イル]-イミダゾリジン-2-オン(110mg、0.0002mol)のエタノール(10mL)溶液に添加し、得られた混合物を 90℃ で 1 時間撹拌した。反応を TLC でモニターした(10% MeOH の CHCl₃ 溶液)。反応混合物を酢酸エチルと氷水に分配した。有機層を塩水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOH の CHCl₃ 溶液)で精製して、50mg の生成物(86.2% 収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 11.1 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.4-8.3 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.5-7.3 (m, 3H), 7.2-6.95 (m, 2H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

LCMS 純度: 96.36%, m/z = 292.8 (M+1)

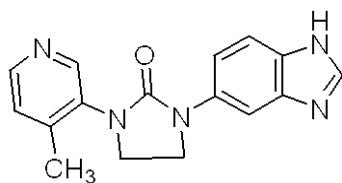
HPLC: 88.07%

【0 2 5 0】

実施例 1 0 8

1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(108A)の製造:

【化 1 2 7】



(108A)

実施例 1 4 と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150mg、0.8474mmol)を5-ブromo-1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1H-ベンゾイミダゾール(332mg、1.0152mmol)、1,4-ジオキサン(15mL)、ヨウ化銅(16mg、0.0842mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(28mg、0.2456mmol)およびリン酸カリウム(538mg、2.5377mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1% MeOH の CHCl₃ 溶液)で精製して、270mg の 1-(4-メチルピリジン-3-イル)-3-[1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-イミダゾリジン-2-オン(75.41% 収率)を得

た。

LCMS純度: 98.46%, $m/z = 424.1$ (M+1)

1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-[1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-イミダゾリジン-2-オン(260mg, 0.6138mmol)の1,4-ジオキサンヒドロクロライド(15mL)を反応フラスコに取り、フラスコを室温で12時間攪拌した。反応をTLCでモニターした(10%MeOHのCHCl₃溶液)。反応混合物を減圧下濃縮し、濃縮物をジエチルエーテルおよびヘキサンで洗浄して、26mgの生成物(46.8%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.6-8.55 (br s, 1H), 8.45-8.35 (m, 1H), 8.25-8.15 (br s, 1H), 7.85-7.8 (br s, 1H), 7.65-7.5 (m, 2H), 7.4-7.35 (m, 1H), 4.2-3.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

LCMS純度: 99.71%, $m/z = 294.0$ (M+1)

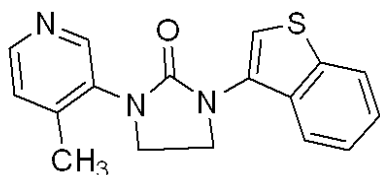
HPLC: 93.74%

【0251】

実施例109

1-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(109A)の製造:

【化128】



(109A)

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(1-14b: 150mg, 0.8465mmol)を3-プロモ-ベンゾ[b]チオフェン(216.3mg, 1.0158mmol)、1,4-ジオキサン(50mL)、ヨウ化銅(10.7mg, 0.0865mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(29mg, 0.2539mmol)およびリン酸カリウム(449.1mg, 2.1162mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、95mgの生成物(36.3%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8.65-8.55 (br s, 1H), 8.45-8.3 (br s, 1H), 8.05-7.8 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.5-7.3 (m, 3H), 4.15-3.9 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

LCMS純度: 93.71%, $m/z = 310.0$ (M+1)

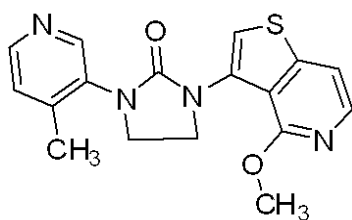
HPLC: 96.65%

【0252】

実施例110

1-(4-メトキシ-チエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(110A)の製造:

【化129】



(110A)

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イ

ミダゾリジン-2-オン(I-14b: 65 mg, 0.3668 mmol)を3-ブromo-4-メトキシチエノ[3,2-c]ピリジン(98.4 mg, 0.4034 mmol)、1,4-ジオキサン(20 mL)、ヨウ化銅(6.9 mg, 0.03668 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(12.6 mg, 0.1100 mmol)およびリン酸カリウム(194.6 mg, 0.91704 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、50 mgの生成物(40.3%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8.65-8.3 (m, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.45-7.4 (br s, 1H), 4.1-3.9 (m, 7H), 2.36 (s, 3H)

LCMS純度: 99.04%, m/z = 340.9 (M+1)

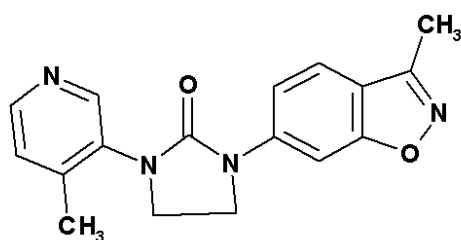
HPLC: 95.61

【0253】

実施例111

1-(3-メチルベンゾ[d]イソキサゾール-6-イル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(111A)の製造:

【化130】



(111A)

工程1: 中間体1-(4-アセチル-3-フルオロフェニル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-111a)の製造:

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 500 mg, 2.8216 mmol)を1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-エタノン(679.9 mg, 3.1038 mmol)、1,4-ジオキサン(50 mL)、ヨウ化銅(53.6 mg, 0.28216 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(97.09 mg, 0.84650 mmol)およびリン酸カリウム(1.49 g, 7.0541 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、780 mgの1-(4-アセチル-3-フルオロフェニル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-111a: 88.2%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.54 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.5 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 4.15-3.9 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)

【0254】

工程2: 中間体1-[3-フルオロ-4-(1-ヒドロキシイミノエチル)フェニル]-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-111b)の製造:

NaOH(72.7 mg, 1.8193 mmol)の水(5 mL)溶液を攪拌している1-(4-アセチル-3-フルオロフェニル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-111a: 380 mg, 1.2128 mmol)およびヒドロキシルアミンヒドロクロライドのエタノール(10 mL)溶液に5分間かけて滴下した。得られた混合物を室温で4時間攪拌した。反応をTLCでモニターした(10% MeOHのCHCl₃溶液)。水を反応混合物に添加して沈殿を得て、それを回収し、減圧下乾燥させて、350 mgの1-[3-フルオロ-4-(1-ヒドロキシイミノエチル)フェニル]-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-111b: 87.9%収率)を得た。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 11.3 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.54-7.3 (m, 3H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)

【0255】

最終工程：1-(3-メチル-ベンゾ[d]イソキサゾール-6-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(111A)の製造：

NaH (32.8 mg, 1.3705 mmol) および DMF (4 mL) を 1-[3-フルオロ-4-(1-ヒドロキシイミノ-エチル)-フェニル]-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-111b: 150 mg, 0.4568 mmol) に添加した。得られた混合物を 50 °C で 1 時間マイクロ波照射した。反応を TLC でモニターした (10 % MeOH の DCM 溶液)。反応混合物を氷水と酢酸エチルに分配した。有機層を水、塩水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 % MeOH の CHCl_3 溶液) で精製して、15 mg の生成物 (10.7 % 収率) を得た。

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 8.6-8.32 (m, 2H), 7.9-7.6 (m, 3H), 7.4 (s, 1H), 4.3-4.2 (m, 2H), 4.1-3.98 (m, 2H), 2.6 (s, 3H), 2.4 (s, 3H)

LCMS 純度: 97.90%, m/z = 309.0 (M+1)

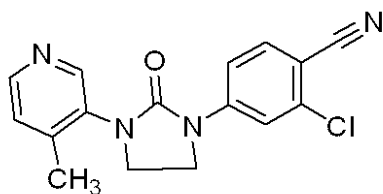
HPLC: 83.77%

【0256】

実施例 112

2-クロロ-4-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-ベンゾニトリル(112A)の製造：

【化131】



(112A)

実施例 14 と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150 mg, 0.8465 mmol) を 2-クロロ-4-ヨード-ベンゾニトリル(245.3 mg, 0.9311 mmol)、1,4-ジオキササン(20 mL)、ヨウ化銅(16.1 mg, 0.08465 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(12.6 mg, 0.1100 mmol) およびリン酸カリウム(30.6 mL, 0.254 mmol) と反応させて、粗生成物を得て、それをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 % MeOH の CHCl_3 溶液) で精製した。残留物をヘキサンで洗浄し、乾燥させて、85 mg の生成物 (32 % 収率) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.52-8.4 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.3-7.2 (m, 1H), 4.12-3.9 (m, 4H), 2.32 (s, 3H)

LCMS 純度: 99.54%, m/z = 312.8 (M+1)

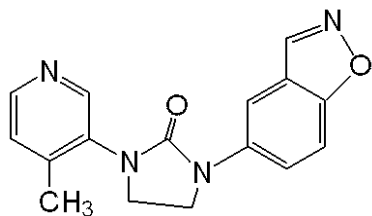
HPLC: 93.79%

【0257】

実施例 113

1-ベンゾ[d]イソキサゾール-5-イル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(113A)の製造：

【化 1 3 2】



(113A)

工程 1：中間体 2-フルオロ-5-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-ベンズアルデヒド (I-113a) の製造：

10

実施例 14 と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン (I-14b：200mg、1.12mmol) を 5-ブromo-2-フルオロ-ベンズアルデヒド (272mg、1.34mmol)、1,4-ジオキサン (20mL)、ヨウ化銅 (18mg、0.098mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン (0.05mL、0.294mmol) およびリン酸カリウム (520mg、2.54mmol) と反応させて、粗生成物を得て、それをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2-3% MeOH の CHCl₃ 溶液) で精製した。残留物を DMC およびヘキサンでドライアイス中洗浄して、乾燥させて、235mg の 2-フルオロ-5-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-ベンズアルデヒド (70.35% 収率) を得た。

20

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 10.38 (s, 1H), 8.6-8.3 (m, 3H), 7.6 (q, 1H), 7.3-7.25 (m, 2H), 4.12-3.9 (m, 4H), 2.32 (s, 3H)

LCMS 純度：98.49%, m/z = 299.9 (M+1)

【0258】

工程 2：中間体 2-フルオロ-5-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-ベンズアルデヒドオキシム (I-113b) の製造：

2-フルオロ-5-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-ベンズアルデヒド (I-113a：230mg、0.769mmol)、ヒドロキシルアミンヒドロクロライド (160mg、2.307mmol) およびピリジン (5mL) を反応フラスコに取り、フラスコを室温で 18 時間窒素雰囲気下攪拌した。反応を TLC でモニターした (10% MeOH の CHCl₃ 溶液)。反応混合物を氷水と酢酸エチルに分配した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。濃縮物をジエチルエーテルで洗浄し、デカントして、170mg の 2-フルオロ-5-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-ベンズアルデヒドオキシム (70.8% 収率) を得た。

30

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.88-8.32 (m, 4H), 7.9-7.72 (m, 2H), 7.32-7.02 (m, 2H), 4.1-3.89 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

LCMS 純度：99.53%, m/z = 314.9 (M+1)

【0259】

最終工程：1-ベンゾ[d]イソキサゾール-5-イル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン (113A) の製造：

40

2-フルオロ-5-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-ベンズアルデヒドオキシム (I-113b：160mg、0.509mmol) の乾燥 DMF (2mL) 溶液を、攪拌している NaH (72mg、1.52mmol) の DMF (1mL) 中の混合物に 0℃ で滴下した。得られた混合物を室温で 70 時間攪拌した。反応を TLC でモニターした (10% MeOH の CHCl₃ 溶液)。反応混合物を氷水と酢酸エチルに分配した。水性層を留去し、固体残留物を得て、それを 1:1 DCM:MeOH に溶解した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (4-5% MeOH の CHCl₃ 溶液) で精製した。残留物をヘキサンで洗浄し、乾燥させて、105mg の生成物 (70.4% 収率) を得た。

50

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 8.58 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.0-6.92 (m, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.41 (s, 3H)

LCMS純度: 97.14%, m/z = 295.1 (M+1)

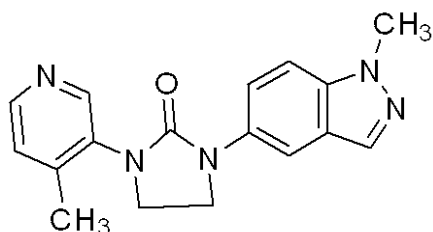
HPLC: 95.66%

【0260】

実施例 114

1-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(114A)の製造:

【化133】



(114A)

実施例 14 と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(114b: 100mg、0.5649mmol)を5-ブロモ-1-メチル-1H-インダゾール(142mg、0.6794mmol)、1,4-ジオキサン(15mL)、ヨウ化銅(10mg、0.0526mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(19mg、0.1666mmol)およびリン酸カリウム(36mg、1.698mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、57mgの生成物(32.94%収率)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.26-7.2 (d, 1H), 4.2-3.8(m, 7H), 2.4 (s, 3H)

LCMS純度: 96.62%, m/z = 308.1 (M+1)

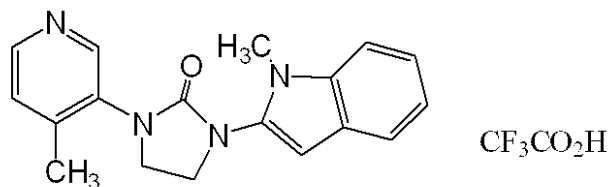
HPLC: 97.44%

【0261】

実施例 115

1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オントリフルオロ酢酸(115A)の製造:

【化134】



(115A)

実施例 14 と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(114b: 150mg、0.00084mol)を3-ブロモ-1-メチル-1H-インドール(174mg、0.00084mol)、1,4-ジオキサン(20mL)、ヨウ化銅(15mg、0.00084mol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(28mg、0.00025mol)およびリン酸カリウム(356mg、0.00168mol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2-3%MeOHのCHCl₃溶液)、続いて分取HPLCで精製して、23mgの生成物(9%収率)を得た。

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 8.9-8.8 (br s, 1H), 8.6-8.5 (br s, 1H), 7.9-7.82 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.44-7.3 (m, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.08 (t, 1H), 4.2-4.05 (m,

10

20

30

40

50

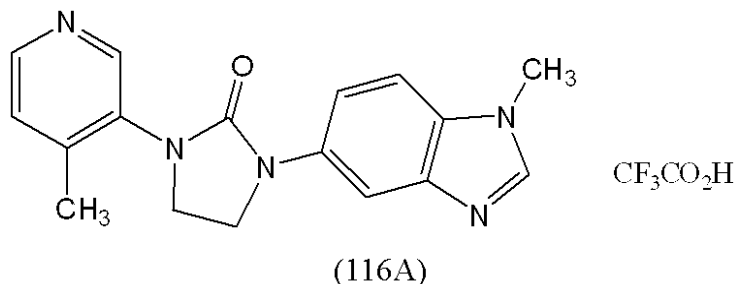
4H), 3.8 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)
 LCMS純度: 97.54%, m/z = 307.0 (M+1)
 HPLC: 97.65%

【0262】

実施例116

1-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オントリフルオロ酢酸(116A)の製造:

【化135】



10

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150mg、0.847mmol)を5-ブromo-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール(214mg、1.016mmol)、1,4-ジオキサン(25mL)、ヨウ化銅(14mg、0.071mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(24mg、0.213mmol)およびリン酸カリウム(375mg、1.77mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOHのCHCl₃溶液)、続いて分取HPLCで精製して、25mgの生成物(9.6%収率)を得た。

20

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.9-8.8 (m, 2H), 8.52-8.35 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.61 (m, 2H), 4.25-4.12 (m, 2H), 4.15 (s, 5H), 2.5 (s, 3H)

LCMS純度: 89.78%, m/z = 308.1 (M+1)

HPLC: 86.56%

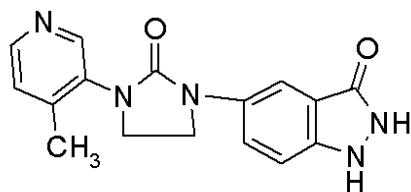
【0263】

実施例117

5-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-1,2-ジヒドロインドゾール-3-オン(117A)の製造:

30

【化136】



(117A)

40

工程1: 中間体2-フルオロ-5-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-安息香酸メチルエステル(I-117a)の製造:

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 315mg、1.78mmol)を5-ブromo-2-フルオロ-安息香酸メチルエステル(500mg、2.14mmol)、1,4-ジオキサン(30mL)、ヨウ化銅(34mg、0.178mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(0.08mL、0.534mmol)およびリン酸カリウム(935mg、4.45mmol)と反応させて、520mgの2-フルオロ-5-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-安息香酸メチルエステル(88.8%収率)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.55-8.4 (m, 2H), 8.1-7.82 (m, 2H), 7.3-7.1 (m, 2H),

50

4.1-3.9 (m, 7H), 2.35 (s, 3H)

【0264】

最終工程：5-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-1,2-ジヒドロ-インダゾール-3-オン(117A)の製造：

2-フルオロ-5-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-安息香酸メチルエステル(1-117a：510mg、1.55mmol)およびヒドラジン水和物を反応フラスコに取り、フラスコを120℃で18時間、攪拌しながら加熱した。反応をTLCでモニターした(10%MeOHのCHCl₃溶液)。反応混合物を氷水と酢酸エチルに分配した。水性層を濃縮して、固体残留物を得て、それを1：1DCM：MeOHに溶解し、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(10-15%MeOHのCHCl₃溶液)で精製した。残留物をDCMで洗浄し、乾燥させて、180mgの生成物(37.6%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 11.2 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.39-7.28 (m, 2H), 4.1-3.89 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

LCMS純度：86.23%, m/z = 310.1 (M+1)

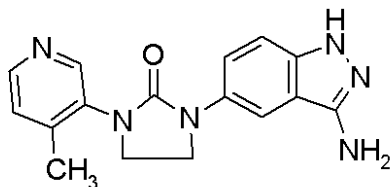
HPLC：93.9%

【0265】

実施例118

1-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(118A)の製造：

【化137】



(118A)

ヒドラジン水和物(5mL)を、2-フルオロ-5-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-ベンズニトリル(103A：265mg)の2-メトキシメタノール(5mL)溶液に添加した。得られた混合物を170℃に加熱し、20時間維持した。反応をTLCでモニターした(20%MeOHのCHCl₃溶液)。反応混合物を氷水とDCMに分配した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、125mgの生成物(45.3%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 11.28 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.4-8.32 (d, 1H), 7.75-7.62 (m, 2H), 7.4-7.2 (m, 2H), 5.5-5.2 (brs, 2H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.32 (s, 3H)

LCMS純度：97.92%, m/z = 308.8 (M+1)

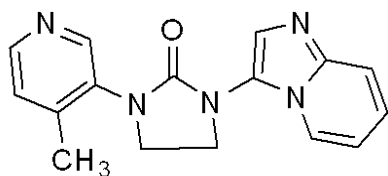
HPLC：94.4%

【0266】

実施例119

1-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(119A)の製造：

【化 1 3 8】



(119A)

実施例 1 4 と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(1-14b: 250 mg、1.4108 mmol)を 3-ヨード-イミ
 ダゾ[1,2-a]ピリジン(344 mg、1.4108 mmol)、1,4-ジオキサン(10 mL)、
 ヨウ化銅(34 mg)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(68 mg)およびリン酸
 カリウム(898 mg、4.2325 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカ
 ラムクロマトグラフィー(10% MeOH の CHCl₃ 溶液)で精製して、82 mg の生成物(
 19.81% 収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.62 (s, 1H), 8.42-8.3 (m, 2H), 7.66-7.58 (m, 2H),
 7.4-7.26 (m, 2H), 7.02 (t, 1H), 4.05 (s, 4H), 2.38 (s, 3H)

LCMS 純度: 98.51%, m/z = 294.1 (M+1)

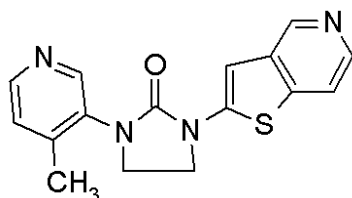
HPLC: 90.42%

【0 2 6 7】

実施例 1 2 0

1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル-
 イミダゾリジン-2-オン(120A)の製造:

【化 1 3 9】



(120A)

10% Pd-C(10 mg)を 1-(4-クロロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-
 3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(98A: 80 mg
 、0.232 mmol)のメタノール(10 mL)溶液に窒素雰囲気下添加した。得られた混合物を
 30 PSI(2.04 atm)で 12 時間、室温で水素化した。反応を TLC でモニターした(10
 % MeOH の CHCl₃ 溶液)。反応混合物をセライトベッドと通して濾過し、メタノー
 ルで洗浄し、濾液を減圧下濃縮して、粗生成物を得た。分取 TLC で精製して、10 mg の
 生成物(14% 収率)を得た。

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.85-8.75 (br s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.2
 -8.1 (m, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.8 (s, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 4.1-4.0
 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度: 97.15%, m/z = 311.0 (M+1)

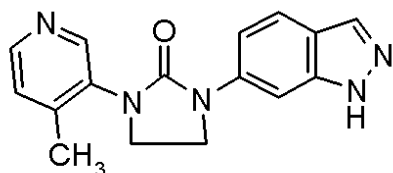
HPLC: 93.24%

【0 2 6 8】

実施例 1 2 1

1-(1H-インダゾール-6-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダ
 ゾリジン-2-オン(121A)の製造:

【化 1 4 0】



(121A)

工程 1：中間体 2-フルオロ-4-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-ベンズアルデヒド (I-121a) の製造：

実施例 14 と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン (I-14b：300 mg、1.694 mmol) を 4-ブロモ-2-フルオロ-ベンズアルデヒド (403 mg、2.118 mmol)、1,4-ジオキサン (25 mL)、ヨウ化銅 (32.186 mg、0.1694 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン (72.16 mg、0.5082 mmol) およびリン酸カリウム (1.077 g、5.082 mmol) と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1.5% MeOH の CHCl₃ 溶液) で精製して、300 mg の 2-フルオロ-4-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-ベンズアルデヒド (59.05% 収率) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 10.25 (s, 1H), 8.7-8.4 (m, 2H), 7.9 (t, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.4-7.2 (m, 2H), 4.2-3.9 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

【0269】

工程 2：中間体 2-フルオロ-4-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-ベンズアルデヒド O-メチル-オキシム (121b) の製造：

O-メチル-ヒドロキシルアミン (84 mg、1.003 mmol) および K₂CO₃ (207 mg、1.5 mmol) を 2-フルオロ-4-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-ベンズアルデヒド (I-121a：300 mg、1.003 mmol) のジメトキシエタン (10 mL) 溶液に添加した。得られた混合物を 40℃ で 2 時間加熱した。反応を TLC でモニターした (5% MeOH の CHCl₃ 溶液)。反応混合物を濾過し、CHCl₃ で洗浄し、濾液を減圧下濃縮して、30 mg の粗 2-フルオロ-4-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-ベンズアルデヒド O-メチル-オキシムを得て、それをさらに精製せずに次工程に使用した。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.5 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.8 (t, 1H), 7.6-7.5 (m, 1H), 7.3-7.2 (m, 3H), 4.1-3.9 (m, 7H), 2.35 (s, 3H)

【0270】

最終工程：1-(1H-インダゾール-6-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン (121A) の製造：

ヒドラジン水和物 (5 mL) を 2-フルオロ-4-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-ベンズアルデヒド O-メチル-オキシム (I-121b：350 mg、0.917 mmol) の 2-メトキシメタノール (10 mL) 溶液に添加した。得られた混合物を 200℃ に加熱し、2 日間維持した。反応を TLC でモニターした (5% MeOH の CHCl₃ 溶液)。反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (4% MeOH の CHCl₃ 溶液) で精製し、エーテルで洗浄し、乾燥させて、105 mg の生成物 (39.17% 収率) を得た。

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.45 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.7-7.6 (m, 2H), 7.45-7.3 (m, 2H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)

LCMS 純度：99.18%, m/z = 294.0 (M+1)

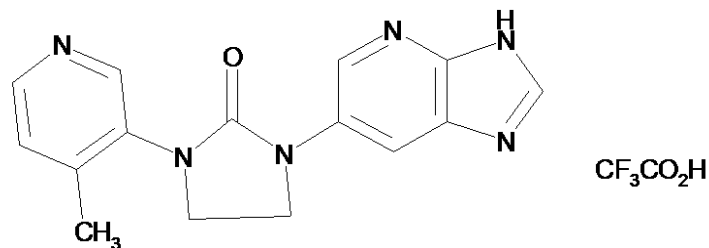
HPLC: 94.38%

【0271】

実施例122

1-(3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オントリフルオロ酢酸(122A)の製造:

【化141】



(122A)

10

工程1: 中間体1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-[1-(2-トリメチルシリル-エトキシメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-イミダゾリジン-2-オン(I-122a)の製造:

実施例18と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 0.108 g、0.0006 mol)を5-ブロモ-1-(2-トリメチルシリル-エトキシメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(0.2 g、0.0006 mol)、1,4-ジオキサン(20 mL)、ヨウ化銅(6.011 g、0.0006 mol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(0.020 g、0.00018 mol)およびリン酸カリウム(0.254 g、0.0012 mol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(15% MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、172 mgの1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-[1-(2-トリメチルシリル-エトキシメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-イミダゾリジン-2-オン(67.71%収率)を得た。

20

【0272】

最終工程: 1-(3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オントリフルオロ酢酸(122A)の製造:

30

ジオキサンHCl(5 mL)を1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-[1-(2-トリメチルシリル-エトキシメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-イミダゾリジン-2-オン(I-122a: 172 mg)に0℃で添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応をTLCでモニターした(10% MeOHのCHCl₃溶液)。分取HPLCで精製して、38 mgの生成物(32%収率)を得た。

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.6 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.3-8.2 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)

LCMS純度: 99.19%, m/z = 295.0 (M+1)

HPLC: 95.78%

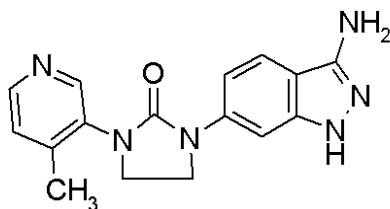
40

【0273】

実施例123

1-(3-アミノ-1H-インダゾール-6-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(123A)の製造:

【化 1 4 2】



(123A)

工程 1：中間体 2-フルオロ-4-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-ベンゾニトリル (I-123a) の製造：

実施例 14 と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン (I-14b：300mg、1.693mmol) を 4-ブromo-2-フルオロ-ベンゾニトリル (372mg、1.86mmol)、1,4-ジオキサン (50mL)、ヨウ化銅 (32.2mg、0.016mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン (61mL、0.5079mmol) およびリン酸カリウム (900mg、4.23mmol) と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2% MeOH の CHCl₃ 溶液) で精製して、163mg の 2-フルオロ-4-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-ベンゾニトリル (32.5% 収率) を得た。

LCMS 純度：97.23%，m/z = 297.0 (M+1)

【0274】

最終工程：1-(3-アミノ-1H-インダゾール-6-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン (123A) の製造：

ヒドラジン水和物 (5mL) を 2-フルオロ-4-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-ベンゾニトリル (I-123a：163mg) の 2-メトキシメタノール (10mL) 溶液に添加した。得られた混合物を 170℃ に加熱し、22 時間維持した。反応を TLC でモニターした (10% MeOH の CHCl₃ 溶液)。反応混合物を氷水と酢酸エチルに分配した。有機層を塩水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。分取 HPLC で精製して、30mg の生成物 (17.6% 収率) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 11.2 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 5.3 (s, 2H), 4.15-3.85 (m, 4H), 2.28 (s, 3H)

LCMS 純度：97.44%，m/z = 308.9 (M+1)

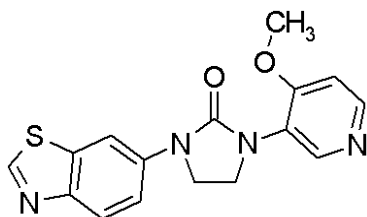
HPLC：95.39%

【0275】

実施例 124

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-メトキシ-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン (124A) の製造：

【化 1 4 3】



(124A)

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-クロロ-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン (84A：50mg、0.1515mmol) をナトリウムメトキシド (0.12

10

20

30

40

50

2 g、2.259 mmol)の1,4-ジオキサン(15 mL)溶液に5分間かけて滴下した。得られた混合物を10時間還流した。反応をTLCでモニターした(10% MeOHのCHCl₃溶液)。反応混合物を氷水と酢酸エチルに分配した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。分取HPLCで精製して、16 mgの生成物(31.66%収率)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.9 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.18-4.09 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 5H)

LCMS純度: 99.16%, m/z = 326.9 (M+1)

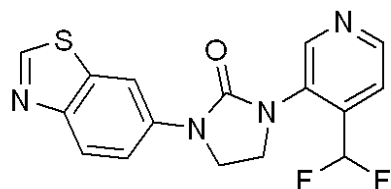
HPLC: 91.89%

【0276】

実施例125

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-ジフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(125A)の製造:

【化144】



(125A)

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-ベンゾチアゾール-6-イル-イミダゾリジン-2-オン(I-84b: 75 mg, 0.3173 mmol)を3-ブロモ-4-ジフルオロメチル-ピリジン(60 mg, 0.2884 mmol)、1,4-ジオキサン(5 mL)、ヨウ化銅(7.5 mg)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(15 mg)およびリン酸カリウム(122 mg, 0.5769 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOHのCHCl₃溶液)、続いて分取HPLCで精製して、2 mgの生成物(2%収率)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.92 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.36-8.32 (d, 1H), 8.16-8.12 (d, 1H), 7.72-7.58 (m, 2H), 7.24-6.8 (t, 1H), 4.24-4.04 (m, 4H)

LCMS純度: 95.49%, m/z = 347 (M+1)

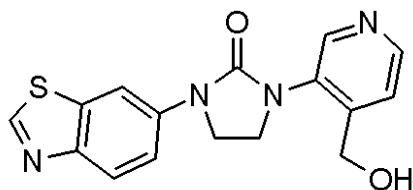
HPLC: 93.66%

【0277】

実施例126

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-ヒドロキシメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(126A)の製造:

【化145】



(126A)

工程1: 中間体3-(3-ベンゾチアゾール-6-イル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-ピリジン-4-カルボアルデヒド(I-126a)の製造:

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-ベンゾチアゾール-6-イル-イミダゾリジン-2-オン(I-84b: 588.7 mg, 2.688 mmol)を3-ブロモ-ピリジン-4-カルボアルデヒド(500 mg, 2.688 mmol)、1,4-ジオキサン(10 mL)、ヨウ化

10

20

30

40

50

銅(51.2mg、0.2688mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(92.33mg、0.8064mmol)およびリン酸カリウム(1.711g、8.064mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、250mgの3-(3-ベンゾチアゾール-6-イル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-ピリジン-4-カルボアルデヒド(28.9%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 9.94 (s, 1H), 9.3 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.12-8.08 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 4.32-4.16 (m, 4H)

【0278】

最終工程：1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-ヒドロキシメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(126A)の製造：

NaBH₄(82mg、2.1604mmol)を3-(3-ベンゾチアゾール-6-イル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-ピリジン-4-カルボアルデヒド(1-126a：140mg、0.4320mmol)のMeOH(15mL)およびDCM(5mL)の溶液に0℃で添加した。得られた混合物を10分間攪拌した。反応をTLCでモニターした(10%MeOHのCHCl₃溶液)。反応混合物を水とDCMに分配した。有機層を水で洗浄し、減圧下乾燥させて、110mgの生成物(78.01%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 9.3 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.15-7.95 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 5.48 (t, 1H), 4.6 (d, 2H), 4.2-3.98 (m, 4H)
LCMS純度：88.87%, m/z = 327.1 (M+1)

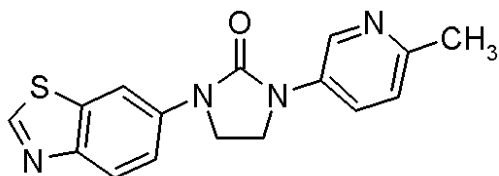
HPLC：94.07%

【0279】

実施例127

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(127A)の製造：

【化146】



(127A)

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-ベンゾチアゾール-6-イル-イミダゾリジン-2-オン(1-84b：150mg、0.685mmol)を5-プロモ-2-メチル-ピリジン(140.5mg、0.822mmol)、1,4-ジオキサン(10mL)、ヨウ化銅(12.92mg、0.068mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(23mg、0.205mmol)およびリン酸カリウム(435mg、2.055mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、110mgの生成物(51.80%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 9.3 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.1-7.9 (m, 3H), 7.3-7.2 (m, 1H), 4.1-4.0 (m, 4H), 2.5(s, 3H)

LCMS純度：91.9%, m/z = 311.1 (M+1)

HPLC：92.14%

【0280】

実施例128

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(128A)の製造：

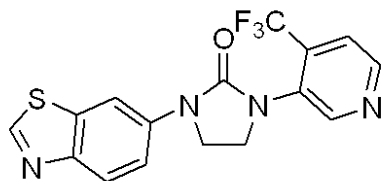
10

20

30

40

【化 1 4 7】



(128A)

実施例 1 4 と同様の反応条件を使用して、1-ベンゾチアゾール-6-イル-イミダゾリジン-2-オン (I-84b: 150 mg, 0.684 mmol) を 3-ブロモ-4-トリフルオロメチル-ピリジン (185.75 mg, 0.822 mmol)、1,4-ジオキサン (10 mL)、ヨウ化銅 (12.99 mg, 0.0684 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン (23.37 mg, 0.205 mmol) およびリン酸カリウム (435 mg, 2.052 mmol) と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1% MeOH の CHCl₃ 溶液)、続いて分取 HPLC で精製して、7 mg の生成物 (12.04% 収率) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.92 (s, 1H), 8.82-8.79 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.7-7.62 (m, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.96 (t, 2H)

LCMS 純度: 85.069%, m/z = 365.1 (M+1)

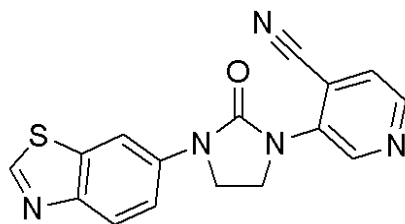
HPLC: 92.93%

【0281】

実施例 129

3-(3-ベンゾチアゾール-6-イル-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-イソニコチノニトリル (129A) の製造:

【化 1 4 8】



(129A)

実施例 1 4 と同様の反応条件を使用して、1-ベンゾチアゾール-6-イル-イミダゾリジン-2-オン (I-84b: 120 mg, 0.5472 mmol) を 3-ブロモ-イソニコチノニトリル (100 mg, 0.5472 mmol)、1,4-ジオキサン (10 mL)、ヨウ化銅 (12 mg)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン (24 mg) およびリン酸カリウム (349 mg, 1.6418 mmol) と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2% MeOH の CHCl₃ 溶液) で精製して、47 mg の生成物 (26.70% 収率) を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 9.3 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.12-7.9 (m, 3H), 4.4-4.1 (m, 4H)

LCMS 純度: 95.40%, m/z = 322 (M+1)

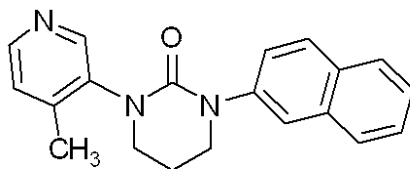
HPLC: 98.74%

【0282】

実施例 130

1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-ナフタレン-2-イル-テトラヒドロピリミジン-2-オン (130A) の製造:

【化 1 4 9】



(130A)

工程 1：中間体 1-(3-クロロプロピル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-ウレア(I-130a)の製造：

10

1-クロロ-3-イソシアナートプロパン(1.6 g、13.87 mmol)を攪拌している 4-メチルピリジン-3-イルアミン(1 g、9.25 mmol)のトルエン(15 mL)溶液に 0℃で滴下した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応を TLC でモニターした(100%酢酸エチル)。反応混合物を濾過し、トルエンで洗浄し、減圧下乾燥させて、2.12 g(99.5%収率)の 1-(3-クロロプロピル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-ウレアを得た。

LCMS: 94.28%, m/z = 228.1 (M+1)

【0283】

工程 2：中間体 1-(4-メチルピリジン-3-イル)-テトラヒドロピリミジン-2-オン(I-130b)の製造：

20

1-(3-クロロプロピル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-ウレア(I-130a)：2 g、9.25 mmol)の乾燥 DMF(15 mL)を攪拌している水素化ナトリウム(330 mg、13.87 mmol)の THF(30 mL)中の混合物に 0℃で添加した。反応を室温で 1 時間攪拌した。反応を TLC でモニターした(100%酢酸エチル)。反応混合物を MeOH で 0℃でクエンチし、減圧下濃縮し、氷水とクロロホルムに分配した。有機層を塩水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下濃縮して、1.7 g(96.5%収率)の 1-(4-メチルピリジン-3-イル)-テトラヒドロピリミジン-2-オンを得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.44-8.36 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 5.1-5.0 (br s, 1H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.52-3.4 (m, 3H), 2.29(s, 3H), 2.2-2.1 (m, 2H)

【0284】

30

最終工程：1-(4-メチルピリジン-3-イル)-3-ナフタレン-2-イル-テトラヒドロピリミジン-2-オン(130A)の製造：

実施例 14 と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-テトラヒドロピリミジン-2-オン(I-130b)：150 mg、0.785 mmol)を 2-ブロモナフタレン(195 mg、0.942 mmol)、1,4-ジオキサン(20 mL)、ヨウ化銅(15 mg、0.078 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(0.03 mL、0.235 mmol)およびリン酸カリウム(415 mg、1.96 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1% MeOH の CHCl₃ 溶液)、続いて DCM およびヘキサンを使用する再結晶により精製して、65 mg の生成物(26.2%収率)を得た。

40

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.85-7.7 (m, 4H), 7.6-7.4 (m, 3H), 7.18 (d, 1H), 4.1-3.8 (m, 3H), 3.69-3.58 (m, 1H), 2.4-2.3 (m, 5H)

LCMS 純度: 99.72%, m/z = 318.1 (M+1)

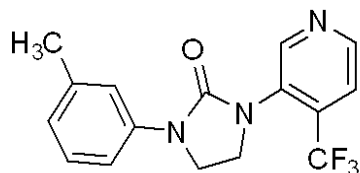
HPLC: 98.65%

【0285】

実施例 131

1-m-トリフルオロメチル-3-(4-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(131A)の製造：

【化 1 5 0】



(131A)

工程 1：中間体 1-(2-クロロエチル)-3-m-トリル-ウレア(I-131a)の製造： 10

1-クロロ-2-イソシアナート-エタン(2.36 g、0.02239 mmol)を攪拌しているm-トリルアミン(2 g、0.01866 mmol)のトルエン(50 mL)溶液に30分間かけて、0℃で滴下した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応をTLCでモニターした(5% MeOHのDCM溶液)。反応混合物を濾過し、トルエンで洗浄し、減圧下乾燥させて、3.8 g(97%収率)の1-(2-クロロエチル)-3-m-トリル-ウレアを得た。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300MHz): δ 8.56 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.2-7.05 (m, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.36 (t, 1H), 3.7-3.6 (m, 2H), 3.45-3.38 (m, 2H), 2.23 (s, 3H)

【0286】 20

工程 2：中間体 1-m-トリル-イミダゾリジン-2-オン(I-131b)の製造：

1-(2-クロロエチル)-3-m-トリル-ウレア(I-131a)：4 g、18.86 mmol)の乾燥DMF(70 mL)を攪拌している水素化ナトリウム(1.358 g、28.30 mmol)のTHF(70 mL)中の混合物に0℃で添加した。反応を室温で1時間攪拌した。反応をTLCでモニターした(100%酢酸エチル)。反応混合物をMeOHで0℃でクエンチし、減圧下濃縮し、氷水とクロロホルムに分配した。有機層を塩水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下濃縮して、2.7 g(81.34%収率)の1-m-トリル-イミダゾリジン-2-オンを得た。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300MHz): δ 7.4-7.3 (m, 2H), 7.18 (t, 1H), 6.95-6.89 (br s, 1H), 6.8 (d, 1H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.44-3.36 (m, 2H), 2.26 (s, 3H)

LCMS純度：96.44%, m/z = 177.2 (M+1)

【0287】 30

最終工程：1-m-トリル-3-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(131A)の製造：

実施例 14と同様の反応条件を使用して、1-m-トリル-イミダゾリジン-2-オン(I-131b)：150 mg、0.8522 mmol)を3-ブロモ-4-トリフルオロメチル-ピリジン(160 mg、0.8522 mmol)、1,4-ジオキサン(5 mL)、ヨウ化銅(16.23 mg、0.08522 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(29.27 mg、0.2552 mmol)およびリン酸カリウム(542.56 mg、2.556 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。分取HPLCで精製して、94 mgの生成物(34.43%収率)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.82-8.75 (br s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.4-7.2 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 4.15-3.85(m, 4H), 2.36 (s, 3H)

LCMS純度：97.94%, m/z = 321.7 (M+1)

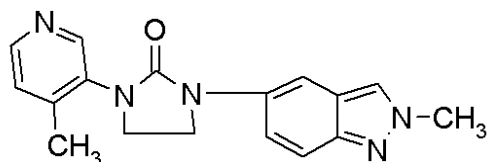
HPLC：97.47%

【0288】 40

実施例 132

1-(2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(132A)の製造：

【化 1 5 1】



(132A)

実施例 1 4 と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 100 mg、0.564 mmol)を5-ブロモ-2-メチル-2H-インダゾール(120 mg、0.5741 mmol)、1,4-ジオキサン(15 mL)、ヨウ化銅(10 mg、0.056 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(19 mg、0.166 mmol)およびリン酸カリウム(360 mg、1.698 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。分取HPLCで精製して、3.6 mgの生成物(6.228%収率)を得た。

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 8.5-8.46 (br s, 1H), 8.43-8.32 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.82-7.54 (m, 3H), 7.4 (d, 1H), 4.3-4.1 (m, 5H), 4.05-3.92 (m, 2H), 2.4 (s, 3H)
LCMS純度: 96.38%, m/z = 308.1 (M+1)

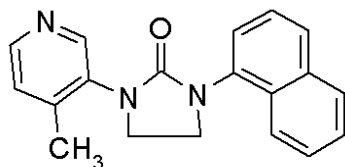
HPLC: 96.18%

【0 2 8 9】

実施例 1 3 3

1-(4-メチルピリジン-3-イル)-3-ナフタレン-1-イルイミダゾリジン-2-オン(133A)の製造:

【化 1 5 2】



(133A)

実施例 1 4 と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150 mg、0.8465 mmol)を1-ブロモナフタレン(118 mL、0.8465 mmol)、1,4-ジオキサン(10 mL)、ヨウ化銅(18 mg)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(36 mg)およびリン酸カリウム(539 mg、2.5395 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOHのDCM溶液)で精製して、162 mgの生成物(63.28%収率)を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 8.76-8.28 (m, 2H), 8.2-7.8 (m, 3H), 7.76-7.24 (m, 5H), 4.2-3.92 (br s, 4H), 2.35 (s, 3H)

LCMS純度: 98.99%, m/z = 303.9 (M+1)

HPLC: 98.34%

【0 2 9 0】

実施例 1 3 4

1-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(134A)の製造:

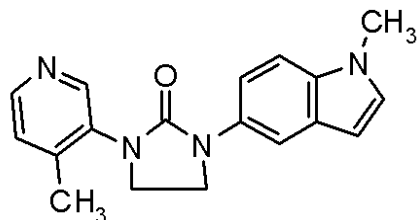
10

20

30

40

【化 1 5 3】



(134A)

実施例 1 4 と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150 mg、0.847 mmol)を5-ブロモ-1-メチル-1H-インドール(215 mL、1.016 mmol)、1,4-ジオキサン(20 mL)、ヨウ化銅(15 mg、0.084 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(0.03 mL、0.254 mmol)および炭酸カリウム(230 mg、1.69 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOHのCHCl₃溶液)、続いてDCMおよびヘキサンを使用する再結晶により精製して、55 mgの生成物(27%収率)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.53 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.7-7.55 (m, 2H), 7.4-7.15 (m, 2H), 7.1-7.01 (m, 1H), 6.5-6.45 (br s, 1H), 4.2-4.05 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)

LCMS純度: 93.43%, m/z = 307.1 (M+1)

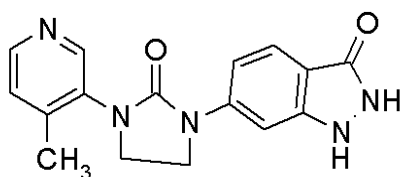
HPLC: 87.91%

【0291】

実施例 1 3 5

6-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-1,2-ジヒドロインドゾール-3-オン(135A)の製造:

【化 1 5 4】



(135A)

工程 1: 中間体 2-フルオロ-4-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-安息香酸メチルエステル(I-135a)の製造:

実施例 1 5 と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 295 mg、1.65 mmol)を4-ブロモ-2-フルオロ-安息香酸メチルエステル(350 mg、1.5 mmol)、1,4-ジオキサン(25 mL)、ヨウ化銅(32 mg、0.165 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(70 mg、0.495 mmol)およびリン酸カリウム(875 mg、4.12 mmol)と反応させた。得られた混合物を18時間還流した。反応物の後処理により、350 mgの2-フルオロ-4-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-安息香酸メチルエステル(68.7%収率)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.78-8.26 (m, 2H), 8.1-7.82 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.48-7.12 (m, 2H), 4.3-3.8 (m, 7H), 2.32 (s, 3H)

LCMS純度: 97.47%, m/z = 330.1 (M+1)

【0292】

最終工程: 6-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-1,2-ジヒドロインドゾール-3-オン(135A)の製造:

ヒドラジン水和物(10 mL)を2-フルオロ-4-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-安息香酸メチルエステル(I-135a : 350 mg、1.06 mmol)に添加し、得られた混合物を120℃で18時間加熱した。反応をTLCでモニターした(10% MeOHのCHCl₃溶液)。反応混合物を氷水と酢酸エチルに分配した。水性層を濃縮し、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(10% MeOHのCHCl₃溶液)、続いて分取HPLCで精製して、135 mgの生成物(41.2%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 11.2-10.8

(br s, 1H), 10.7-10.4 (br s, 1H), 8.58-8.3 (m, 2H), 7.62-7.42 (m, 2H), 7.41-7.22 (m, 2H), 4.2-3.82 (m, 4H), 2.28 (s, 3H)

LCMS純度: 99.15%, m/z = 310.0 (M+1)

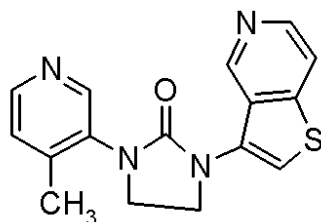
HPLC: 97.14%

【0293】

実施例136

1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-チエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル-イミダゾリジン-2-オン(136A)の製造:

【化155】



(136A)

工程1: 中間体1-(4-クロロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-136a)の製造:

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b : 321.4 mg、1.814 mmol)を3-ブロモ-4-クロロ-チエノ[3,2-c]ピリジン(500 mg、1.9956 mmol)、1,4-ジオキサシクロヘキサン(62.3 mg、0.5434 mmol)およびリン酸カリウム(961.3 mg、4.528 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、220 mgの1-(4-クロロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(35.2%収率)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.46-8.2 (dd, 2H), 7.8-7.6 (m, 1H), 7.3-7.2 (m, 2H), 4.2-4.0 (m, 4H), 2.4 (s, 3H)

【0294】

最終工程: 1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-チエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル-イミダゾリジン-2-オン(136A)の製造:

活性化亜鉛(417 mg、6.380 mmol)を攪拌している1-(4-クロロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-136a : 220 mg、0.6380 mmol)の酢酸(10 mL)溶液に添加した。得られた混合物を室温で2日間攪拌した。反応をTLCでモニターした(10% MeOHのDCM溶液)。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。水性NH₃溶液を濃縮物に添加し、DCMで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下濃縮して、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(5% MeOHのDCM溶液)で精製して、80 mgの生成物(40.6%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 9.15 (s, 1H), 8.8-7.91 (m, 4H), 7.68 (s, 1H), 7.48

-7.02 (m, 1H), 4.24-3.92 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

LCMS純度: 98.96%, m/z = 310.9 (M+1)

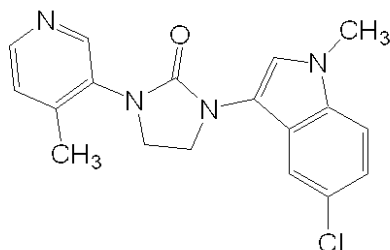
HPLC: 95.37%

【0295】

実施例137

1-(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(137A)の製造:

【化156】



(137A)

10

工程1: 中間体3-ブロモ-5-クロロ-1-メチル-1H-インドール(I-137a)の製造:

K₂CO₃ (1.39 g, 10.08 mmol)を攪拌している3-ブロモ-5-クロロ-1H-インドール(775 mg, 3.36 mmol)のDMF (7.5 mL)溶液に添加し、得られた混合物を30分間攪拌した。続いてヨウ化メチル(572.5 mg, 4.03 mmol)を0-5℃で添加し、攪拌をさらに2時間、室温で続けた。反応をTLCでモニターした(10%酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物を氷水とDCMに分配した。有機層を濃縮し、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%酢酸エチルのヘキサン溶液)での精製により、530 mgの3-ブロモ-5-クロロ-1-メチル-1H-インドール(65%収率)を得た。

20

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 7.94-7.2 (m, 4H), 3.8 (s, 3H)

【0296】

最終工程: 1-(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(137A)の製造:

30

実施例15と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150 mg, 0.8465 mmol)を3-ブロモ-5-クロロ-1-メチル-1H-インドール(I-137a: 226.2 mg, 0.9311 mmol)、1,4-ジオキサン(20 mL)、ヨウ化銅(16.1 mg, 0.8465 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(30.6 mL, 0.2555 mmol)およびリン酸カリウム(441 mg, 2.077 mmol)を反応させた。得られた混合物を16時間加熱還流した。反応物の後処理により、170 mgの1-(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(58.9%収率)を得た。

40

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.68-8.18 (m, 2H), 7.7 (s, 1H), 7.6-7.08 (m, 4H), 4.1-3.9 (br s, 4H), 3.78 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)

LCMS純度: 100%, m/z = 340.8 (M+1)

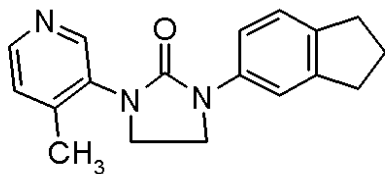
HPLC: 96.1%

【0297】

実施例138

1-インダン-5-イル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(138A)の製造:

【化 1 5 7】



(138A)

実施例 1 4 と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150 mg、0.847 mmol)を5-ブロモインダン(248 mg、1.0163 mmol)、1,4-ジオキサン(10 mL)、ヨウ化銅(0.0161 g、0.0842 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(0.028 g、0.245 mmol)およびリン酸カリウム(538 mg、2.537 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1% MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、45 mgの生成物(20%収率)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.8-8.2 (m, 2H), 7.7-7.0 (m, 4H), 4.15-3.8 (m, 4H), 3.15-2.65 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.2-1.8 (m, 2H)

LCMS純度: 85.44%, m/z = 294.1 (M+1)

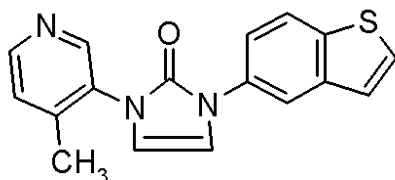
HPLC: 91.46%

【0 2 9 8】

実施例 1 3 9

1-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロイミダゾール-2-オン(139A)の製造:

【化 1 5 8】



(139A)

実施例 1 4 と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 500 mg、2.825 mmol)を5-ブロモベンゾ[b]チオフェン(661.86 mg、3.12 mmol)、1,4-ジオキサン(20 mL)、ヨウ化銅(53.81 g、0.2825 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(97.03 g、0.8475 mmol)およびリン酸カリウム(1.796 g、8.475 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1.2% MeOHのCHCl₃溶液)、続いて分取HPLCで精製して、40 mgの生成物(4.61%収率)を得た。

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7.4-7.1 (m, 2H), 7.02-6.65 (m, 2H), 6.54-6.1 (m, 4H), 6.0-5.5 (m, 2H), 1.12 (s, 3H)

LCMS純度: 95.27%, m/z = 308.0 (M+1)

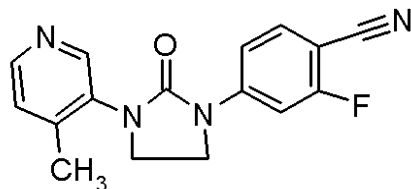
HPLC: 97.39%

【0 2 9 9】

実施例 1 4 0

2-フルオロ-4-[3-(4-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-ベンズニトリル(140A)の製造:

【化 1 5 9】



(140A)

表題化合物を実施例(1-123a)の記載に準じる方法により製造した。

10

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.0-7.74 (m, 2H), 7.7-7.52 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 4.18-3.9 (m, 4H), 2.29 (s, 3H)

LCMS純度: 96.96%, m/z = 297.1 (M+1)

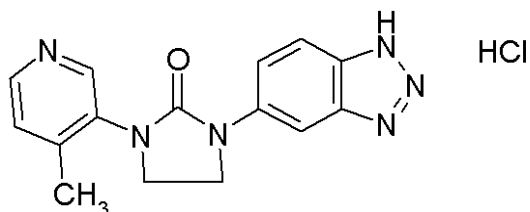
HPLC: 97.49%

【0300】

実施例 141

1-(1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オンヒドロクロライド(141A)の製造:

【化 1 6 0】



(141A)

20

工程 1: 中間体 1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-[1-(2-トリメチルシリル-エトキシメチル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-イミダゾリジン-2-オン(1-141a)の製造:

30

実施例 14 と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(1-14b: 175 mg, 0.9875 mmol)を 5-ブロモ-1-(2-トリメチルシリル-エトキシメチル)-1H-ベンゾトリアゾール(353 mg, 1.08634 mmol)、1,4-ジオキサン(50 mL)、ヨウ化銅(80.76 mg, 0.09875 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(33.9 mg, 0.2962 mmol)およびリン酸カリウム(524 mg, 2.4689 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOH の CHCl_3 溶液)で精製して、350 mg の 1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-[1-(2-トリメチルシリル-エトキシメチル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-イミダゾリジン-2-オン(79% 収率)を得た。

40

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.66-8.25 (m, 2H), 8.2-7.6 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 2H), 6.15-5.8 (d, 2H), 4.35-3.9 (m, 4H), 3.7-3.4 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 1.05-0.7 (m, 2H), 0.2 --0.2 (m, 9H)

【0301】

最終工程: 1-(1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オンヒドロクロライド(141A)の製造:

ジオキサン HCl (10 mL) を 1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-[1-(2-トリメチルシリル-エトキシメチル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-イミダゾリジン-2-オン(1-141a: 350 mg, 0.78125 mmol) に添加し、得られた混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応を TLC でモニターした(10% MeOH の DC

50

M溶液)。反応混合物を濃縮し、エーテルで洗浄した。形成した固体を回収し、減圧下乾燥させて、230mgの生成物(89.4%収率)を得た。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 9.02 (s, 1H), 8.84-8.6 (m, 1H), 8.2-7.8 (m, 4H), 4.3-4.0 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

LCMS純度: 84.98%, m/z = 295.1 (M+1)

HPLC: 95.17%

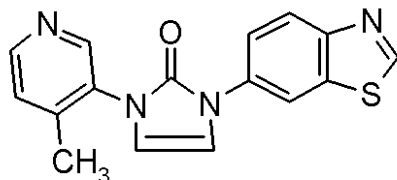
【0302】

実施例142

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロイミダゾール-2-オン(142A)の製造:

10

【化161】



(142A)

工程1: 中間体1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(2,2-ジメトキシエチル)-ウレア(I-142a)の製造:

20

TEA(185mL、1.3315mmol)およびトリホスゲン(138mg、0.4660mmol)をベンゾチアゾール-6-イルアミン(200mg、1.3315mmol)のTHF(20mL)溶液に0℃で添加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。続いて2,2-ジメトキシエチルアミン(173mL、1.5978mmol)のTHFおよびTEA(185mL、1.3315mmol)中の溶液を添加し、攪拌をさらに18時間、室温で続けた。反応をTLCでモニターした(50%酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物を濃縮し、濃縮物を酢酸エチルと水に分配した。有機層を水、塩水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(100%酢酸エチル)で精製して、300mgの1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(2,2-ジメトキシエチル)-ウレア(80.21%収率)を得た。

30

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 9.2 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 6.3 (s, 1H), 4.6-4.2 (m, 1H), 3.4-3.1 (m, 8H)

LCMS純度: 98.37%, m/z = 282.0 (M+1)

【0303】

工程2: 中間体1-ベンゾチアゾール-6-イル-1,3-ジヒドロイミダゾール-2-オン(I-142b)の製造:

1N H_2SO_4 (2mL)を1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(2,2-ジメトキシエチル)-ウレア(I-142a: 300mg)に添加し、得られた混合物を0℃で30分間攪拌した。反応混合物を50℃で2時間加熱した。反応をTLCでモニターした(10%MeOHのCHCl₃溶液)。反応混合物を0℃に冷却し、10%KOH溶液で塩基性化した。沈殿を回収し、水で洗浄し、減圧下乾燥させて、170mgの1-ベンゾチアゾール-6-イル-1,3-ジヒドロイミダゾール-2-オン(73.59%収率)を得た。

40

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 10.6-10.1 (br s, 1H), 9.35 (br s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.2-7.7 (m, 2H), 7.0 (s, 1H), 6.6 (s, 1H)

LCMS純度: 93.78%, m/z = 217.9 (M+1)

HPLC: 94.03%

【0304】

最終工程: 1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロイミダゾール-2-オン(142A)の製造:

50

実施例 14 と同様の反応条件を使用して、1-ベンゾチアゾール-6-イル-1,3-ジヒドロイミダゾール-2-オン(I-142b: 170mg、0.7834mmol)を3-ヨード-4-メチル-ピリジン(172mg、0.7834mmol)、1,4-ジオキサン(10mL)、ヨウ化銅(17mg)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(34mg)およびリン酸カリウム(499mg、2.3502mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2-3% MeOH の CHCl₃ 溶液)、続いて分取 HPLC で精製して、16mg の生成物(6.63% 収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 9.42 (s, 1H), 8.67-8.45 (d, 2H), 8.25-8.14 (d, 1H), 8.05-7.94 (m, 1H), 7.55-7.32 (m, 2H), 7.18-7.05 (d, 1H), 2.34 (s, 3H)

LCMS 純度: 97.90%, m/z = 308.9 (M+1)

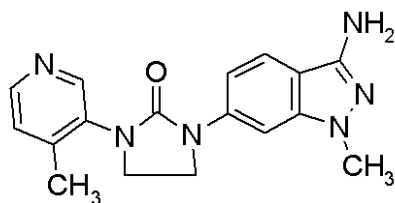
HPLC: 97.01%

【0305】

実施例 143

1-(3-アミノ-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(143A)の製造:

【化162】



(143A)

メチルヒドラジン(10mL)を攪拌している2-フルオロ-4-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-ベンズニトリル(I-123a: 240mg、0.80998mmol)の2-メトキシエタノール(20mL)溶液に添加した。得られた混合物を170℃で12時間攪拌した。反応をTLCでモニターした(10% MeOH の CHCl₃ 溶液)。反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。氷を濃縮物に添加し、形成した沈殿を回収し、減圧下乾燥させて、180mg の生成物(69.2% 収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.8-8.1 (d, 2H), 7.8-7.15 (m, 4H), 5.35 (s, 2H), 4.4-3.8 (m, 4H), 3.6 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

LCMS 純度: 99.42%, m/z = 323.1 (M+1)

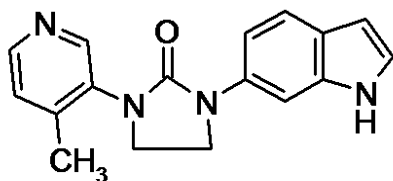
HPLC: 95.08%

【0306】

実施例 144

1-(1H-インドール-6-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(144A)の製造:

【化163】



(144A)

工程 1: 中間体 1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-[1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-6-イル]-イミダゾリジン-2-オン(I-144a)の製

造：

実施例 1 4 と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 130 mg、0.00073 mol)を6-ブロモ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール(200 mg、0.00073 mol)、1,4-ジオキサン(20 mL)、ヨウ化銅(13 mg、0.00073 mol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(26 mg、0.00021 mol)およびリン酸カリウム(309 mg、0.00146 mol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOH の CHCl₃ 溶液)で精製して、94 mg の 1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-[1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-6-イル]-イミダゾリジン-2-オン(30.12% 収率)を得た。

10

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.7-8.3 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.95-7.7 (m, 2H), 7.68-7.4 (m, 2H), 7.36-7.12 (m, 4H), 6.7-6.5 (s, 1H), 4.3-3.8 (m, 4H), 2.4 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度: 81.93%, m/z = 447.1 (M+1)

【0307】

最終工程: 1-(1H-インドール-6-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(144A)の製造:

10% NaOH 溶液(10 mL)を1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-[1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-6-イル]-イミダゾリジン-2-オン(I-144a: 94 mg)のエタノール(10 mL)溶液に添加した。得られた混合物を90℃で1時間加熱還流した。反応をTLCでモニターした(10% MeOH の CHCl₃ 溶液)。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルと水に分配した。有機層を水、塩水溶液で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOH の DCM 溶液)で精製して、29 mg の生成物(47.54% 収率)を得た。

20

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.7-8.2 (m, 2H), 7.9-7.0 (m, 5H), 6.4 (s, 1H), 4.3-3.8 (m, 4H), 2.4 (s, 3H)

LCMS 純度: 75.15%, m/z = 293.0 (M+1)

HPLC: 85.90%

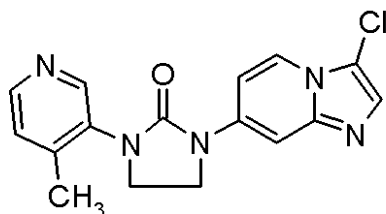
【0308】

30

実施例 1 4 5

1-(3-クロロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(145A)の製造:

【化164】



40

(145A)

実施例 1 4 と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 165 mg、0.932 mmol)を7-ブロモ-3-クロロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(278 mg、1.21 mmol)、1,4-ジオキサン(6 mL)、ヨウ化銅(17.71 mg、0.093 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(32.01 mg、0.279 mmol)およびリン酸カリウム(493.96 mg、2.33 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOH の CHCl₃ 溶液)、続いて分取HPLCで精製して、20 mg の生成物(6.57% 収率)を得た。

50

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9.1-8.9 (m, 2H), 8.6-8.3 (m, 2H), 8.0-7.6 (m, 3H), 4.4-4.1 (m, 4H), 2.6 (s, 3H)

LCMS純度: 83.31%, m/z = 328.0 (M+1)

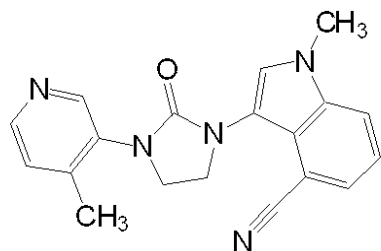
HPLC: 89.12%

【0309】

実施例 146

1-メチル-3-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-1H-インドール-4-カルボニトリル(146A)の製造:

【化165】



(146A)

工程 1: 中間体 3-ブロモ-1H-インドール-4-カルボニトリル(I-146a)の製造:

臭素のDMF溶液(0.796 g、4.975 mmol)を攪拌している1H-インドール-4-カルボニトリル(700 mg、4.9295 mmol)のDMF(15 mL)溶液に室温で添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応をTLCでモニターした(10%酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物を0.5%アンモニアおよび0.5%メタ重亜硫酸ナトリウムを含む氷水に注いだ。沈殿を回収し、冷水で洗浄し、乾燥させて、850 mgの3-ブロモ-1H-インドール-4-カルボニトリル(78.41%収率)を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 12.1 (s, 1H), 8.02-7.49 (m, 3H), 7.42-7.2 (m, 1H)

【0310】

工程 2: 中間体 3-ブロモ-1-メチル-1H-インドール-4-カルボニトリル(I-146b)の製造:

3-ブロモ-1H-インドール-4-カルボニトリル(I-146a: 500 mg、2.272 mmol)を攪拌しているNaH(0.218 g、9.0833 mmol)の乾燥DMF(15 mL)中の混合物に0℃で10分間かけて滴下した。続いてヨウ化メチルを添加し、得られた混合物を0℃で2時間攪拌した。反応をTLCでモニターした(10%酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物を氷水でクエンチし、形成した沈殿を回収し、乾燥させて、0.400 gの粗生成物を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.8-7.0 (m, 4H), 3.82 (s, 3H)

【0311】

最終工程: 中間体 1-メチル-3-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-1H-インドール-4-カルボニトリル(146A)の製造:

実施例 14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 110 mg、0.621 mmol)を3-ブロモ-1-メチル-1H-インドール-4-カルボニトリル(I-146b: 175 mg、0.744 mmol)、1,4-ジオキサン(15 mL)、ヨウ化銅(11 mg、0.0573 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(21 mg、0.1843 mmol)および炭酸カリウム(171 mg、1.239 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(3% MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、49 mgの1-メチル-3-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-1H-インドール-4-カルボニトリル(23.90%収率)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.6 (s, 1H), 8.5-8.3 (m, 1H), 7.7-7.1 (m, 4H), 4.18-3.95 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)

LCMS純度: 99.70%, m/z = 331.9 (M+1)

HPLC: 95.81%

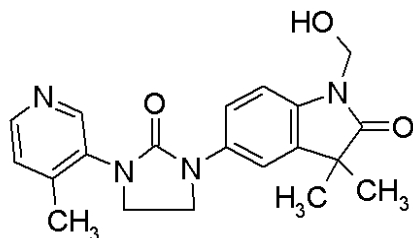
【0312】

実施例 147

1-ヒドロキシメチル-3,3-ジメチル-5-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(147A)の製造:

【化166】

10



(147A)

工程 1: 中間体 3,3-ジメチル-5-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(I-147a)の製造:

20

実施例 14 と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 0.123 g, 0.0007 mol)を5-ヨード-3,3-ジメチル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(0.29 g, 0.0007 mol)、1,4-ジオキサン(20 mL)、ヨウ化銅(0.013 g, 0.0007 mol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(0.028 g, 0.00025 mol)およびリン酸カリウム(356 mg, 0.00168 mol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(80%酢酸エチルのヘキサン溶液)での精製により、170 mgの3,3-ジメチル-5-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(52.14%収率)を得た。

30

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.6-8.4 (m, 2H), 7.5-7.0 (m, 4H), 5.2 (s, 2H), 4.2-3.9 (m, 4H), 3.6-3.4 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.4 (s, 6H), 1.1-0.7 (m, 2H), 0.2 (s, 9H)

LCMS純度: 88.56%, m/z = 467.2 (M+1)

【0313】

最終工程: 1-ヒドロキシメチル-3,3-ジメチル-5-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(147A)の製造:

40

ジオキサン HCl (4 mL)を3,3-ジメチル-5-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(I-147a: 50 mg)に添加し、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応をTLCでモニターした(10% MeOHのCHCl₃溶液)。反応混合物をピカーボネート溶液で塩基性化し、DCMで抽出した。有機層を濃縮し、濃縮物をDCMおよびヘキサンから再結晶し、乾燥させて、37 mgの生成物(94.87%収率)を得た。

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 8.7-8.3 (m, 2H), 7.7-7.1 (m, 4H), 5.2 (s, 2H), 4.3-3.9 (m, 4H), 2.4 (s, 3H), 1.4 (s, 6H)

50

LCMS純度: 79.51%, $m/z = 367.1$ (M+1)

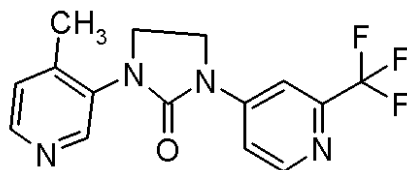
HPLC: 82.25%

【0314】

実施例148

1-(4-メチルピリジン-3-イル)-3-(2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル)-イミダゾリジン-2-オン(163A)の製造:

【化167】



(148A)

実施例15と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150mg、0.847mmol)を4-ブロモ-2-トリフルオロメチルピリジン(229mg、1.017mmol)、1,4-ジオキサン(10mL)、ヨウ化銅(16.13mg、0.0847mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(29.09mg、0.254mmol)およびリン酸カリウム(44.89mg、2.117mmol)と反応させた。得られた混合物を120℃で6時間加熱した。反応物の後処理により、200mgの生成物(73.52%収率)を得た。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.8-8.5 (m, 2H), 8.5-8.35 (m, 1H), 8.35-8.1 (br s, 1H), 7.8-7.6 (m, 1H), 7.5-7.25 (m, 1H), 4.3-3.8 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

LCMS純度: 98.05%, $m/z = 323.0$ (M+1)

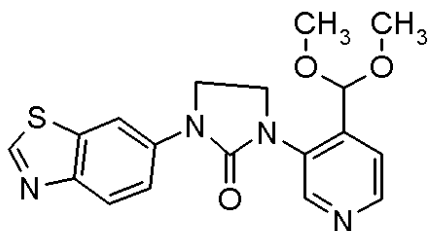
HPLC: 98.13%

【0315】

実施例149

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-ジメトキシメチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(149A)の製造:

【化168】



(149A)

工程1: 中間体3-ブロモ-4-ジメトキシメチルピリジン(I-149a)の製造:

PTSA(834mg、4.384mmol)を3-ブロモピリジン-4-カルボアルデヒド(600mg、3.2256mmol)のメタノール(20mL)溶液に添加した。得られた混合物を4時間加熱還流した。反応をTLCでモニターした(20%酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物を濃縮し、 NaHCO_3 溶液で塩基性化した。反応混合物を水とDCMに分配した。有機層を塩水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して、700mgの3-ブロモ-4-ジメトキシメチルピリジン(93.5%収率)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.8-8.4 (m, 2H), 7.5 (s, 1H), 5.5 (s, 1H), 3.4 (s, 6H)

【0316】

最終工程: 1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-ジメトキシメチルピリジン-

3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(149A)の製造:

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-ベンゾチアゾール-6-イル-イミダゾリジン-2-オン(I-84b: 590mg, 2.7mmol)を3-ブロモ-4-ジメトキシメチル-ピリジン(I-149a: 690mg, 2.97mmol)、1,4-ジオキサン(50mL)、ヨウ化銅(51.46mg, 0.27mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(93mg, 0.81mmol)およびリン酸カリウム(1.72g, 8.1mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、510mgの生成物(51.2%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 9.28 (s, 1H), 8.8-8.5 (m, 2H), 8.3 (s, 1H), 8.18-7.82 (m, 2H), 7.68-7.42 (br s, 1H), 5.6 (s, 1H), 4.25-3.85 (m, 4H), 3.3 (s, 6H)

LCMS純度: 98.35%, m/z = 371.2 (M+1)

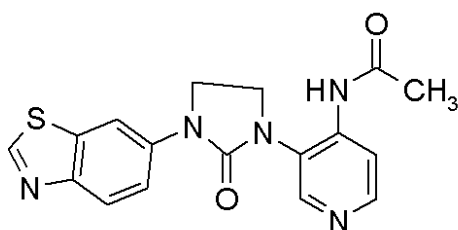
HPLC: 96.82%

【0317】

実施例150

N-[3-(3-ベンゾチアゾール-6-イル-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-ピリジン-4-イル]-アセトアミド(150A)の製造:

【化169】



(150A)

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-ベンゾチアゾール-6-イル-イミダゾリジン-2-オン(I-84b: 200mg, 0.912mmol)をN-(3-ヨード-ピリジン-4-イル)-アセトアミド(262mg, 1.003mmol)、1,4-ジオキサン(10mL)、ヨウ化銅(17.3mg, 0.09mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(31.4mg, 0.273mmol)およびリン酸カリウム(581mg, 2.73mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、75mgの生成物(23.36%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 9.75 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45-7.9 (m, 5H), 4.3-4.0 (m, 2H), 3.95-3.8 (m, 2H), 2.2 (s, 3H)

LCMS純度: 78.28%, m/z = 354.0 (M+1)

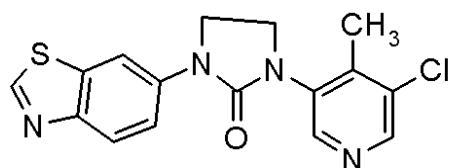
HPLC: 90.16%

【0318】

実施例151

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(5-クロロ-4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(151A)の製造:

【化170】



(151A)

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-ベンゾチアゾール-6-イル-イミダゾ

10

20

30

40

50

リジン-2-オン(1-84b: 100mg、0.456mmol)を3-ブロモ-5-クロロ-4-メチル-ピリジン(94mg、0.456mmol)、1,4-ジオキサン(5mL)、ヨウ化銅(8.68mg、0.0456mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(15.66mg、0.1368mmol)およびリン酸カリウム(290.38mg、1.368mmol)と反応させて、粗生成物を得た。分取HPLCで精製して、52mgの生成物(34.21%収率)を得た。

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 9.15 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.15-7.8 (m, 2H), 4.31-4.2 (m, 2H), 4.1-3.98 (m, 2H), 2.41 (s, 3H)

LCMS純度: 99.33%, m/z = 344.9 (M+1)

HPLC: 97.28%

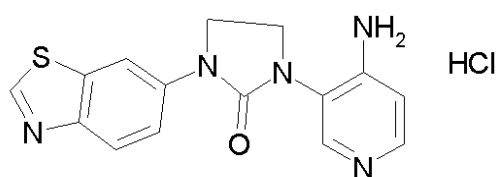
10

【0319】

実施例152

1-(4-アミノ-ピリジン-3-イル)-3-ベンゾチアゾール-6-イル-イミダゾリジン-2-オン塩酸塩(152A)の製造:

【化171】



(152A)

20

6N HCl (3mL)をN-[3-(3-ベンゾチアゾール-6-イル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-ピリジン-4-イル]-アセトアミド(150A: 70mg、0.198mmol)のエタノール(3mL)溶液に添加し、得られた混合物を65℃で一夜還流した。反応をTLCでモニターした(10%MeOHの CHCl_3 溶液)。反応混合物を濃縮し、濃縮物をジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、20mgの生成物(29.02%収率)を得た。

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 9.6 (s, 1H), 8.6-8.3 (m, 2H), 8.1 (s, 3H), 7.1-6.9 (m, 1H), 4.4-4.2 (m, 2H), 4.05-3.85 (m, 2H)

LCMS純度: 98.71%, m/z = 312.1 (M+1)

HPLC: 95.01%

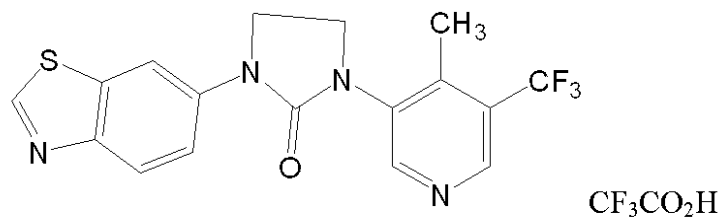
30

【0320】

実施例153

1-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-3-(4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-2-オン、トリフルオロ酢酸塩(153A)の製造:

【化172】



(153A)

40

出発物質3-ブロモ-4-メチル-5-トリフルオロメチル-ピリジン(SM-153a)の製造:

ブチルリチウム(1.9mL、3.044mmol)をDIPA(335.7mg、3.318mmol)のTHF(6mL)溶液に-78℃で添加した。反応混合物を-10℃で10分間攪拌した。続

50

いて 3-ブロモ-5-トリフルオロメチル-ピリジン (500 mg、2.212 mmol) の THF (3 mL) を -100°C で添加した。反応混合物をさらに 15 分間、 -90°C で攪拌し、続いてヨウ化メチル (557.0 mg、3.924 mmol) の THF (2 mL) 溶液を -78°C で攪拌しながら 30 分間かけて添加した。反応を TLC でモニターした (5% 酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物を水性 NaHCO_3 溶液でクエンチし、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2% 酢酸エチルのヘキサン溶液) での精製により、95 mg の生成物 (17.92% 収率) を得た。

LCMS: $m/z = 239.8$ (M+1)

【0321】

最終工程: 1-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-3-(4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-2-オン、トリフルオロ酢酸塩 (153A) の製造:

実施例 14 と同様の反応条件を使用して、1-ベンゾチアゾール-6-イル-イミダゾリジン-2-オン (I-84b: 80 mg、0.365 mmol) を 3-ブロモ-4-メチル-5-トリフルオロメチル-ピリジン (SM-153a: 90 mg、0.365 mmol)、1,4-ジオキサン (5 mL)、ヨウ化銅 (6.95 mg、0.0365 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン (12.5 mg、0.1095 mmol) およびリン酸カリウム (232.4 mg、1.095 mmol) と反応させて、粗生成物を得た。分取 HPLC で精製して、5 mg の生成物 (3.6% 収率) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9.05-8.65 (m, 3H), 8.35 (s, 1H), 8.25-8.05 (m, 1H), 7.78-7.58 (m, 1H), 4.32-4.12 (m, 2H), 4.12-3.91 (m, 2H), 2.49 (s, 3H)

LCMS 純度: 100%, $m/z = 378.9$ (M+1)

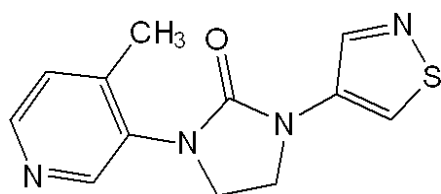
HPLC: 93.5%

【0322】

実施例 154

1-(イソチアゾール-4-イル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)イミダゾリジン-2-オン (154A) の製造:

【化173】



(154A)

実施例 14 と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン (I-14b: 150 mg、0.847 mmol) を 4-ブロモ-イソチアゾール (166 mg、1.016 mmol)、1,4-ジオキサン (15 mL)、ヨウ化銅 (16.09 mg、0.0847 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン (29 mg、0.254 mmol) およびリン酸カリウム (540 mg、2.541 mmol) と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2% MeOH の CHCl_3 溶液) で精製して、120 mg の生成物 (54.54% 収率) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.82 (s, 1H), 8.65-8.25 (m, 3H), 7.4-7.1 (m, 1H), 4.20-3.95 (m, 4H), 2.19 (s, 3H)

LCMS 純度: 97.95%, $m/z = 261.0$ (M+1)

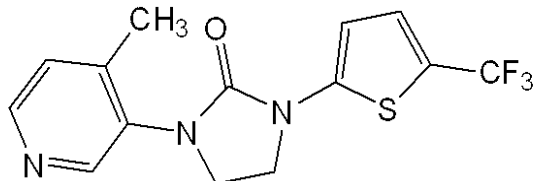
HPLC: 96.08%

【0323】

実施例 155

1-(4-メチルピリジン-3-イル)-3-(5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル)-イミダゾリジン-2-オン(155A)の製造:

【化174】



(155A)

10

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 100mg、0.5643mmol)を2-ブromo-5-トリフルオロメチル-チオフェン(136.9mg、0.5925mmol)、1,4-ジオキサン(10mL)、ヨウ化銅(10.75mg、0.0564mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(20.4mL、0.1693mmol)およびリン酸カリウム(360mg、1.693mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、120mgの生成物(65%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.66-8.3 (m, 2H), 7.65-7.23 (m, 2H), 6.55 (d, 1H), 4.24-3.90 (m, 4H), 2.26 (s, 3H)

LCMS純度: 96.35%, m/z = 327.9 (M+1)

HPLC: 95.04%

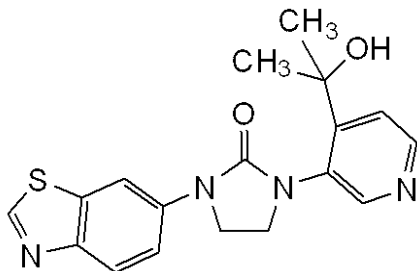
20

【0324】

実施例156

1-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-3-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-2-オン(156A)の製造:

【化175】



(156A)

30

出発物質2-(3-ブromo-ピリジン-4-イル)-プロパン-2-オール(SM-156a)の製造:

ブチルリチウム(10.28mL、16.455mmol)をDIPA(2.66mL、18.98mmol)のTHF(25mL)溶液に-78℃で添加した。反応混合物を-10℃で10分間攪拌し、続いて3-ブromo-ピリジン(500mg、2.212mmol)のTHF(10mL)溶液を-100℃で添加した。反応混合物をさらに15分間、-90℃で攪拌し、続いてアセトン(1.675mL、22.78mmol)のTHF(10mL)溶液を-78℃で攪拌しながら1時間かけて添加した。反応をTLCでモニターした(5%酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物を水性NaHCO₃溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(15%酢酸エチルのヘキサン溶液)での精製により、200mgの2-(3-ブromo-ピリジン-4-イル)-プロパン-2-オール(11%収率)を得た。

40

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.7 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 1.7 (s, 6H)

LCMS純度: 89.57%, m/z = 215.9 (M+1)

【0325】

50

最終工程：1-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-3-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-2-オン(156A)の製造：

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-ベンゾチアゾール-6-イル-イミダゾリジン-2-オン(I-84b：125mg、0.57mmol)を2-(3-ブromo-ピリジン-4-イル)-プロパン-2-オール(SM-156a：122.7mg、0.57mmol)、1,4-ジオキサン(5mL)、ヨウ化銅(10.85mg、0.057mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(19.57mg、0.171mmol)およびリン酸カリウム(362.9mg、1.71mmol)と反応させて、粗生成物を得た。分取HPLCで精製して、38mgの生成物(19%収率)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.68 (s, 1H), 8.50-8.32 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.18-7.02 (m, 2H), 6.82 (dd, 1H), 4.55-4.42 (m, 1H), 4.32 (t, 2H), 3.7-3.6 (m, 2H), 1.74-1.58 (m, 6H)

LCMS純度：97.84%, m/z = 354.9 (M+1)

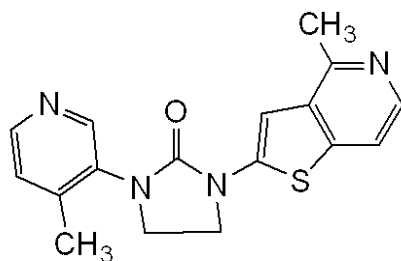
HPLC: 95.61%

【0326】

実施例157

1-(4-メチルピリジン-3-イル)-3-(4-メチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)イミダゾリジン-2-オン(157A)の製造：

【化176】



(157A)

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(33mg、0.0288mmol)を、予めアルゴン(30分間)でパージした炭酸カリウム(120mg、0.8649mmol)に添加した。反応混合物をアルゴンで15分間パージし、1-(4-クロロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(98A：100mg、0.2883mmol)およびメチルボロン酸(21mg、0.3459mmol)を添加した。反応混合物を6時間加熱還流した。反応をTLCでモニターした(10% MeOHの CHCl_3 溶液)。反応混合物を濃縮し、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(3-4% MeOHの CHCl_3 溶液)、続いて分取HPLCで精製して、10mgの生成物(16.39%収率)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.7-8.35 (m, 2H), 8.35-8.2 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.4-3.9 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)

LCMS純度：96.01%, m/z = 324.9 (M+1)

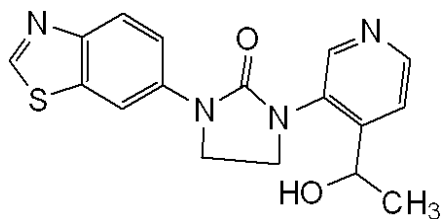
HPLC: 96.32%

【0327】

実施例158

1-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-3-(4-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-2-オン(158A)の製造：

【化 1 7 7】



(158A)

実施例 1 4 と同様の反応条件を使用して、1-ベンゾチアゾール-6-イル-イミダゾリジン-2-オン(I-84b: 150 mg, 0.6849 mmol)を1-(3-ブロモピリジン-4-イル)-エタノール(137.6 mg, 0.6849 mmol)、1,4-ジオキサン(5 mL)、ヨウ化銅(13.04 mg, 0.06849 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(23.52 mg, 0.205 mmol)およびリン酸カリウム(435.1 mg, 2.05 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOHのCHCl₃溶液)、続いて分取HPLCで精製して、9 mgの生成物(3.9%収率)を得た。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.92 (s, 1H), 8.65-8.54 (m, 2H), 8.32 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.70-7.62 (dd, 1H), 7.6 (d, 1H), 5.10-4.96 (m, 1H), 4.30-4.12 (m, 3H), 4.02-3.85 (m, 1H), 3.75-3.66 (br s, 1H), 1.60-1.45 (d, 3H)

LCMS純度: 98.20%, m/z = 340.9 (M+1)

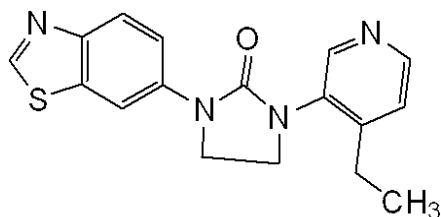
HPLC: 91.15%

【0 3 2 8】

実施例 1 5 9

1-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-3-(4-エチルピリジン-3-イル)イミダゾリジン-2-オン(159A)の製造:

【化 1 7 8】



(159A)

実施例 1 4 と同様の反応条件を使用して、1-ベンゾチアゾール-6-イル-イミダゾリジン-2-オン(I-84b: 600 mg, 2.739 mmol)を3-ブロモ-4-エチルピリジン(512 mg, 2.739 mmol)、1,4-ジオキサン(10 mL)、ヨウ化銅(52 mg, 0.2739 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(94.08 mg, 0.82 mmol)およびリン酸カリウム(1.74 mg, 8.2 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOHのCHCl₃溶液)、続いて分取HPLCで精製して、30 mgの生成物(3.75%収率)を得た。

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 9.15 (s, 1H), 8.60-8.35 (m, 3H), 8.15-7.95 (m, 1H), 7.95-7.70 (m, 1H), 7.5 (d, 1H), 4.3-3.9 (m, 4H), 2.85-2.65 (q, 2H), 1.4-1.2 (t, 3H)

LCMS純度: 99.77%, m/z = 325.1 (M+1)

HPLC: 95.03%

【0 3 2 9】

実施例 1 6 0

1-(4-メチルピリジン-3-イル)-3-(3-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-6-イル)イミダゾリジン-2-オン(160A)の製造:

10

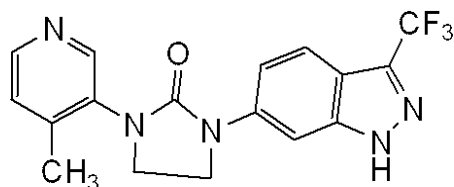
20

30

40

50

【化 1 7 9】

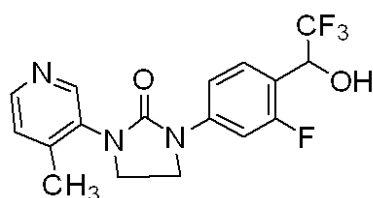


(160A)

工程 1：中間体 1-[3-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-エチル)-フェニル]-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン (I-160a) の製造：

10

【化 1 8 0】



(I-160a)

THF 中トリメチル-トリフルオロメチル-シランの 0.5 M 溶液 (6.68 mL、3.34 mmol) および K_2CO_3 (250 mg、1.082 mmol) を、2-フルオロ-4-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-ベンズアルデヒド (I-121a：400 mg、1.337 mmol) の乾燥 DMF (5 mL) 溶液に窒素雰囲気下添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応を薄層クロマトグラフィーでモニターした (5% MeOH の $CHCl_3$ 溶液)。反応混合物を塩水溶液でクエンチし、THF 層を濃縮した。水性層をクロロホルムで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、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 (2.5% MeOH の $CHCl_3$ 溶液) での精製、続くヘキサン洗浄により、325 mg の生成物 (65.92% 収率) を得た。

20

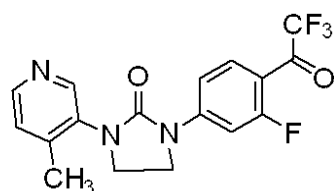
^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.56-8.00 (m, 2H), 7.75-7.45 (m, 2H), 7.36-7.08 (m, 2H), 5.38 (q, 1H), 4.55-4.24 (br s, 1H), 4.20-3.76 (m, 4H), 2.32 (s, 3H)

30

【0 3 3 0】

工程 2：中間体 1-[3-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-フェニル]-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン (I-160b) の製造：

【化 1 8 1】



(I-160b)

40

MnO_2 (536 mg、6.165 mmol) を 1-[3-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-エチル)-フェニル]-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン (I-160a：325 mg、0.880 mmol) の DCM (20 mL) 溶液に窒素雰囲気下添加した。得られた懸濁液を 50 °C で一晩攪拌した。反応を TLC でモニターした (5% MeOH の DCM 溶液)。反応混合物を室温に冷却し、セライトパッドを通して濾過した。濾液を $CHCl_3$ で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。濃縮物をヘキサンで洗浄し、乾燥させて、240 mg の生成物 (74.53% 収率) を得た。

50

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.8-8.2 (m, 2H), 7.98 (t, 1H), 7.86-7.50 (m, 2H), 7.46-7.25 (m, 1H), 4.40-3.75 (m, 4H), 2.28 (s, 3H)。

【0331】

最終工程：1-(4-メチルピリジン-3-イル)-3-(3-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-6-イル)イミダゾリジン-2-オン(160A)の製造：

酢酸(0.1 mL、1.36 mmol)および1 M ヒドラジンのTHF溶液(4 mL、2.72 mmol)を1-[3-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-フェニル]-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-160b：100 mg、0.272 mmol)の乾燥THF(2 mL)溶液に添加した。得られた混合物を150℃で一晩攪拌した。反応をTLCでモニターした(5% MeOHのCHCl₃溶液)。反応混合物を水とクロロホルムに分配した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(4% MeOHのCHCl₃溶液)、続いて分取HPLCで精製して、23 mgの生成物(23.46%収率)を得た。

^1H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.57-8.48 (br s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.86-7.70 (m, 2H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 4.34-4.12 (m, 2H), 4.12-3.90 (m, 2H), 2.41 (s, 3H)。

LCMS純度：96.14%, m/z = 362.0 (M+1)

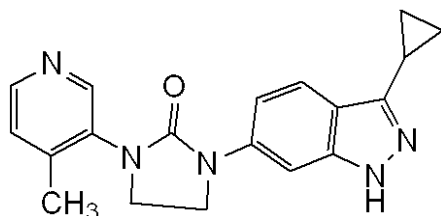
HPLC：94.33%

【0332】

実施例161

1-(3-シクロプロピル-1H-インダゾール-6-イル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)イミダゾリジン-2-オン(161A)の製造：

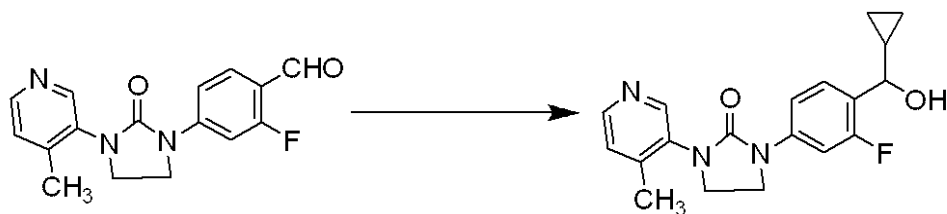
【化182】



(161A)

工程1：中間体1-[4-(シクロプロピル-ヒドロキシメチル)-3-フルオロフェニル]-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-161a)の製造：

【化183】



(I-121a)

(I-161a)

THF中シクロプロピルマグネシウムブロマイドの0.5 M溶液(2.4 mL、1.170 mmol)を、2-フルオロ-4-[3-(4-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-ベンズアルデヒド(I-121a：175 mg、0.585 mmol)の乾燥THF(10 mL)溶液に0℃で窒素雰囲気下滴下した。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。反応をTLCでモニターした(5% MeOHのCHCl₃溶液)。反応混合物を水性NH₄Cl溶液でクエンチし、THF層を濃縮した。水性層を酢酸エチルで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマ

トグラフィー(3% MeOHのCHCl₃溶液)での精製、続くヘキサン洗浄により、200mgの生成物(99.41%収率)を得た。

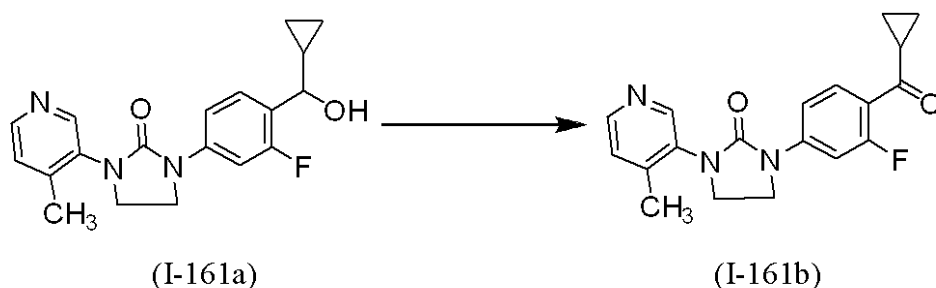
¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.72-8.28 (m, 2H), 7.70-7.48 (m, 2H), 7.42-7.25 (m, 2H), 5.30 (d, 1H), 4.48-4.20 (m, 1H), 4.18-3.82 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.2-1.0 (m, 1H), 0.7-0.1 (m, 4H)

LCMS純度: 97.58%, m/z = 342.3 (M+1)

【0333】

工程2: 中間体1-(4-シクロプロパンカルボニル-3-フルオロフェニル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-161b)の製造:

【化184】



MnO₂ (357mg, 41.055mmol)を1-[4-(シクロプロピル-ヒドロキシ-メチル)-3-フルオロフェニル]-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-161a: 200mg, 8.586mmol)のDCM(20mL)溶液に窒素雰囲気下添加し、上に実施例160(工程2)に記載されている方法に準じて後処理して、175mgの生成物(60.13%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.56 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.76-7.65 (m, 1H), 7.60-7.47 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.22-3.82 (m, 4H), 2.80-2.60 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.18-0.93 (m, 4H)

LCMS純度: 98.34%, m/z = 339.7 (M+1)

【0334】

最終工程: 1-(3-シクロプロピル-1H-インダゾール-6-イル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(161A)の製造:

1-(4-シクロプロパンカルボニル-3-フルオロフェニル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-161b: 175mg, 0.516mmol)のヒドラジン水和物溶液(10mL)を反応フラスコに取った。フラスコを120℃で一夜還流した。反応をTLCでモニターした(5% MeOHのCHCl₃溶液)。反応混合物を室温に冷却し、氷水とクロロホルムに分配した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(4% MeOHのCHCl₃溶液)での精製、続くヘキサンおよびエーテル洗浄により、55mgの生成物(31.97%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 12.42 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.85-7.28 (m, 4H), 4.28-3.80 (m, 4H), 2.6-2.1 (m, 4H), 1.04-0.80 (m, 4H)

LCMS純度: 100.00%, m/z = 333.8 (M+1)

HPLC: 94.27%

【0335】

実施例162

1-(4-メチルピリジン-3-イル)-3-(キノリン-7-イル)-イミダゾリジン-2-オン(162A)の製造:

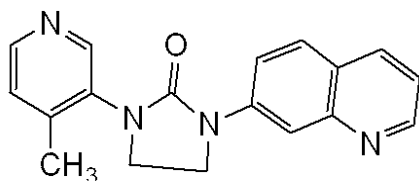
10

20

30

40

【化 1 8 5】



(162A)

実施例 1 4 と同様の反応条件を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(1-14b: 116 mg、0.6554 mmol)を7-ブロモキノリン(150 mg、0.72098 mmol)、1,4-ジオキサン(50 mL)、ヨウ化銅(12.4 mg、0.06554 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(22.5 mg、0.19638 mmol)およびリン酸カリウム(347.3 g、1.6365 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOH の CHCl₃ 溶液)で精製して、130 mg の生成物(65.3% 収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.95-8.76 (m, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.48-8.22 (m, 3H), 8.06-7.82 (m, 2H), 7.50-7.32 (m, 2H), 4.32-4.12 (m, 2H), 4.10-3.90 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)

LCMS 純度: 99.57%, m/z = 305.0 (M+1)

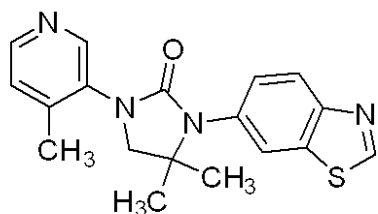
HPLC: 93.16%

【0 3 3 6】

実施例 1 6 3

3-ベンゾチアゾール-6-イル-4,4-ジメチル-1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(163A)の製造:

【化 1 8 6】



(163A)

出発物質 1-クロロ-2-イソシアナート-2-メチルプロパンの製造:

SOCl₂ (5.22 g、44.23 mmol)を攪拌している3-クロロ-2,2-ジメチルプロピオン酸(5 g、36.76 mmol)のDCM(50 mL)溶液に0℃で5分間かけて滴下した。続いてDMF(0.1 mL)を添加し、得られた混合物を60℃で3時間加熱した。反応をTLCでモニターした(5% MeOH の CHCl₃ 溶液)。反応混合物を濃縮し、粗生成物(6 g)をさらに精製せずに次工程に使用した。

ナトリウムアジド(4.64 g、71.38 mmol)を3-クロロ-2,2-ジメチルプロピオニルクロライド(6 g、35.71 mmol)の1,4-ジオキサン(15 mL)および水(15 mL)中の溶液に添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応をTLCでモニターした(5% 酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物をジエチルエーテルで抽出し、有機層をNa₂SO₄で乾燥させて、3.5 g の生成物(61.40% 収率)を得た。

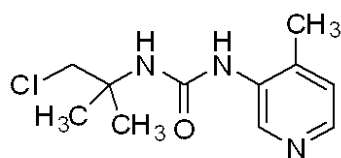
1-クロロ-2-イソシアナート-2-メチルプロパン(3.5 g、20 mmol)のトルエン(35 mL)を反応フラスコに取り、フラスコを85℃で1.30時間加熱した。反応をTLCでモニターした(5% 酢酸エチルのヘキサン溶液)。粗生成物(3 g)をさらに精製せずに次工程に使用した。

【0 3 3 7】

中間体 1-(2-クロロ-1,1-ジメチルエチル)-3-(4-メチルピリジン-3-

イル)ーウレア(I-163a)の製造：

【化187】



(I-163a)

4-メチルピリジン-3-イルアミン(1.98g、18.33mmol)を1-クロロ-2-イソシアナート-2-メチルプロパン(3g、20.40mmol)のトルエン(30mL)溶液に添加した。得られた混合物を室温で3日間攪拌した。反応をTLCでモニターした(5%MeOHのCHCl₃溶液)。反応混合物を濾過し、残留物を乾燥させて、4.3gの生成物(87.75%収率)を得た。

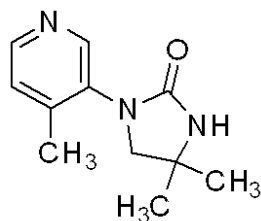
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.70 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.9 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.4 (s, 6H)

LCMS純度: 76.36%, m/z = 242.0 (M+1)

【0338】

中間体4, 4-ジメチル-1-(4-メチルピリジン-3-イル)イミダゾリジン-2-オン(I-163b)の製造：

【化188】



(I-163b)

1-(2-クロロ-1,1-ジメチルエチル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)ウレア(I-163a: 1g、4.149mmol)の乾燥THF(5mL)溶液を、攪拌しているNaH(298mg、6.208mmol)の乾燥THF(10mL)中の混合物にアルゴン雰囲気下、10分間かけて、0℃で滴下した。得られた反応混合物を2時間攪拌した。反応をTLCでモニターした(5%MeOHのCHCl₃溶液)。反応混合物を水と酢酸エチルに分配した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、800mgの生成物(94.33%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 8.4 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.3 (s, 6H)

LCMS純度: 100%, m/z = 205.7 (M+1)

【0339】

最終工程: 3-ベンゾチアゾール-6-イル-4,4-ジメチル-1-(4-メチルピリジン-3-イル)イミダゾリジン-2-オン(163A)の製造：

実施例14と同様の反応条件を使用して、4,4-ジメチル-1-(4-メチルピリジン-3-イル)イミダゾリジン-2-オン(I-163b: 150mg、0.731mmol)を6-ヨードベンゾチアゾール(248mg、0.950mmol)、1,4-ジオキサン(10mL)、ヨウ化銅(13mg、0.0682mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(31mg、0.218mmol)およびリン酸カリウム(387mg、1.825mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、30mgの生成物(12.14%収率)を得た。

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 9.32 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.0-8.2 (m

10

20

30

40

50

, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.5 (s, 6H)

LCMS純度: 94.09%, m/z = 339.1 (M+1)

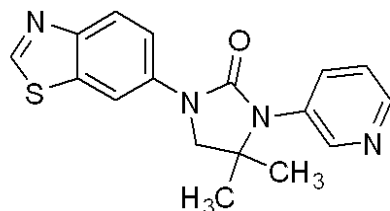
HPLC: 89.11%

【0340】

実施例164

1-ベンゾチアゾール-6-イル-4,4-ジメチル-3-ピリジン-3-イル-イミダゾリジン-2-オン(164A)の製造:

【化189】

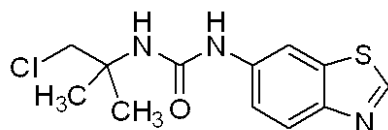


(164A)

10

中間体1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(2-クロロ-1,1-ジメチル-エチル)-ウレア(I-164a)の製造:

【化190】



(I-164a)

20

ベンゾチアゾール-6-イルアミン(1.8 g、12.00 mmol)を1-クロロ-2-イソシアナート-2-メチル-プロパン(2 g、13.60 mmol)のトルエン(20 mL)溶液に5分間かけて少しずつ添加した。得られた混合物を室温で2.5日間攪拌した。反応をTLCでモニターした(5% MeOHのCHCl₃溶液)。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1% MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、630 mgの生成物(16.57%収率)を得た。

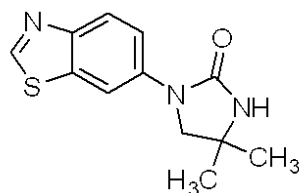
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.85 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.20-7.15 (dd, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 1.49 (s, 6H)

LCMS純度: 98.84%, m/z = 283.9 (M+1)

【0341】

中間体1-ベンゾチアゾール-6-イル-4,4-ジメチル-イミダゾリジン-2-オン(I-164b)の製造:

【化191】



(I-164b)

40

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(2-クロロ-1,1-ジメチル-エチル)-ウレア(I-164a: 620 mg、2.18 mmol)の乾燥THF(5 mL)溶液を、攪拌しているNaH(78 mg、3.25 mmol)の乾燥THF(5 mL)中の混合物にアルゴン雰囲気下、10

50

分間かけて、0℃で滴下した。得られた反応混合物を室温で45分間攪拌した。反応をTLCでモニターした(5%MeOHのCHCl₃溶液)。反応混合物を冷水と酢酸エチルに分配した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、410mgの生成物(77.35%収率)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.90 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.69-7.58 (dd, 1H), 5.0 (br s, 1H), 3.73 (s, 2H), 1.49 (s, 6H)

LCMS純度: 99.16%, m/z = 247.8 (M+1)

【0342】

最終工程: 1-ベンゾチアゾール-6-イル-4,4-ジメチル-3-ピリジン-3-イル-イミダゾリジン-2-オン(164A)の製造:

10

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-ベンゾチアゾール-6-イル-4,4-ジメチル-イミダゾリジン-2-オン(I-164b: 100mg、0.4048mmol)を3-ブロモ-ピリジン(83mg、0.525mmol)、1,4-ジオキサン(10mL)、ヨウ化銅(7mg、0.036mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(17mg、0.119mmol)およびリン酸カリウム(214mg、1.009mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、15mgの生成物(11.45%収率)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.90 (s, 1H), 8.7-8.5 (br s, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.77-7.60 (m, 2H), 7.5-7.4 (m, 1H), 3.9 (s, 2H), 1.49 (s, 6H)

LCMS純度: 100%, m/z = 325.1 (M+1)

20

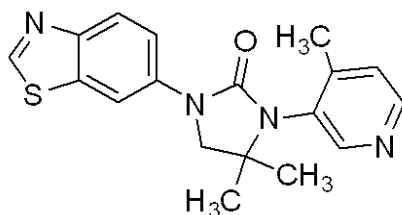
HPLC: 95.40%

【0343】

実施例165

1-ベンゾチアゾール-6-イル-4,4-ジメチル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(165A)の製造:

【化192】



(165A)

30

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-ベンゾチアゾール-6-イル-4,4-ジメチル-イミダゾリジン-2-オン(I-164b: 100mg、0.4048mmol)を3-ヨード-4-メチル-ピリジン(115mg、0.525mmol)、1,4-ジオキサン(10mL)、ヨウ化銅(7mg、0.0368mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(18mg、0.1197mmol)およびリン酸カリウム(214mg、1.0094mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、6mgの生成物(4.8%収率)を得た。

40

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.30 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.7-7.6 (dd, 1H), 3.8 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.49 (s, 6H)

LCMS純度: 94.22%, m/z = 339.1 (M+1)

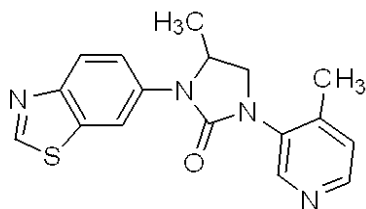
HPLC: 86.98%

【0344】

実施例166

3-ベンゾチアゾール-6-イル-4-メチル-1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(166A)の製造:

【化 1 9 3】

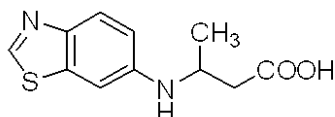


(166A)

中間体 3-(ベンゾチアゾール-6-イルアミノ)-酪酸(I-166a)の製造：

10

【化 1 9 4】



(I-166a)

3-アミノ-酪酸エチルエステル(2 g、15.27 mmol)、6-ヨード-ベンゾチアゾール(3.98 g、15.27 mmol)および炭酸カリウム(5.27 g、38.18 mmol)をDMF(50 mL)に溶解し、反応混合物をアルゴンで10分間パージした。続いてヨウ化銅(290 mg、1.527 mmol)を添加し、得られた混合物を110℃で一夜加熱した。反応をTLCでモニターし(10% MeOHのCHCl₃溶液)、出発物質の存在が示された。反応混合物を120℃でさらに24時間加熱した。反応混合物を濃縮し、酢酸を使用してpHを5に調節した。反応混合物を水と酢酸エチルに分配した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1% MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、800 mgの生成物(22.22%収率)を得た。

20

¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 12.2 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 5.90-5.80 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.25-2.35 (m, 1H), 1.20 (d, 3H)

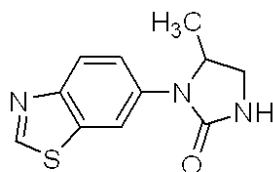
LCMS純度: 61.65%, m/z = 237.0 (M+1)

30

【0 3 4 5】

中間体 1-ベンゾチアゾール-6-イル-5-メチル-イミダゾリジン-2-オン(I-166b)の製造：

【化 1 9 5】



(I-166b)

40

トリエチルアミン(1.129 g、11.18 mmol)を3-(ベンゾチアゾール-6-イルアミノ)-酪酸(I-166a: 800 mg、3.39 mmol)のトルエン(30 mL)中の混合物に添加し、反応混合物をアルゴンで10分間パージした。続いてDPPA(2.796 g、10.17 mmol)を添加し、得られた混合物を100℃で一夜加熱した。反応をTLCでモニターし(10% MeOHのCHCl₃溶液)、出発物質の存在が示された。反応混合物を120℃でさらに24時間加熱した。反応混合物を水と酢酸エチルに分配した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、600 mgの生成物(75.95%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 9.25 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H)

50

, 7.0 (s, 1H), 4.6-4.5 (m, 1H), 3.6 (t, 1H), 3.0 (m, 1H), 1.2 (d, 3H)

LCMS純度: 81.90%, m/z = 234.0 (M+1)

【0346】

最終工程: 3-ベンゾチアゾール-6-イル-4-メチル-1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(166A)の製造:

実施例14と同様の反応条件を使用して、1-ベンゾチアゾール-6-イル-5-メチル-イミダゾリジン-2-オン(I-166b: 150mg、0.644mmol)を3-ヨード-4-メチル-ピリジン(140.99mg、0.644mmol)、1,4-ジオキサン(10mL)、ヨウ化銅(12.27mg、0.0644mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(27.43mg、0.193mmol)およびリン酸カリウム(341mg、1.61mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1.5% MeOHのDCM溶液)で精製して、50mgの生成物(24.15%収率)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.95 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.7-4.6 (m, 1H), 4.2-4.1 (m, 1H), 3.6-3.5 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.5 (d, 3H)

LCMS純度: 95.66%, m/z = 325.0 (M+1)

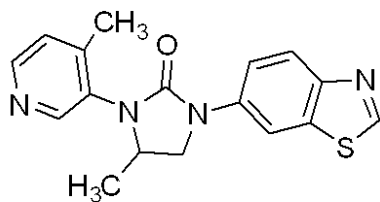
HPLC: 96.32%

【0347】

実施例167

1-ベンゾチアゾール-6-イル-4-メチル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(167A)の製造:

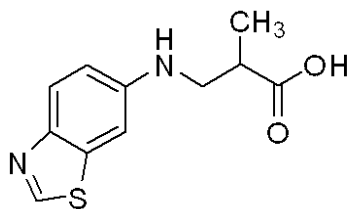
【化196】



(167A)

工程1: 中間体3-(ベンゾチアゾール-6-イルアミノ)-2-メチル-プロピオン酸(I-167a)の合成:

【化197】



(I-167a)

2-メチル-アクリル酸(0.63g、0.00732mol)およびベンゼン-1,4-ジオール(0.029g、0.000266mol)を攪拌しているベンゾチアゾール-6-イルアミン(1g、0.00665mol)のトルエン(6mL)溶液に窒素雰囲気下添加した。得られた反応塊を70℃で72時間、さらに100℃で48時間加熱した。反応をTLCでモニターした(5%メタノールのクロロホルム溶液)。反応混合物を室温に冷却し、水と酢酸エチルに分配した。有機層を塩水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(0.75%メタノールのクロロホルム溶液

)での精製により、0.43 gの生成物(26.87%収率)を得た。

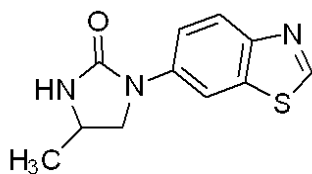
^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 12.25 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.20-6.05 (bs, 1H), 3.45-3.3 (m, 1H), 3.15-3.0 (m, 1H), 2.7 (q, 1H), 1.15 (d, 3H)

LCMS: 100%, m/z = 237.3 (M+1)

【0348】

工程2: 中間体1-ベンゾチアゾール-6-イル-4-メチル-イミダゾリジン-2-オン(I-167b)の合成:

【化198】



(I-167b)

3-(ベンゾチアゾール-6-イルアミノ)-2-メチル-プロピオン酸(I-167a: 500 mg, 2.118 mmol)をトリエチルアミン(1 mL, 6.989 mmol)、DPPA(1.75 g, 6.35 mmol)およびトルエン(10 mL)と120℃で封管中還流して、粗生成物を得た。反応をTLCでモニターした(5%メタノールのクロロホルム溶液)。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%メタノールのクロロホルム溶液)での精製により、350 mgの生成物(71.42%収率)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 9.25 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.9-7.8 (dd, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.05 (t, 1H), 3.9-3.8 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 1.2 (d, 3H)

LCMS: 100%, m/z = 233.8 (M+H)

【0349】

最終工程: 1-ベンゾチアゾール-6-イル-4-メチル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-167A)の合成:

実施例1、工程3に記載したのと同様の反応条件および後処理を使用して、1-ベンゾチアゾール-6-イル-4-メチル-イミダゾリジン-2-オン(I-167b: 150 mg, 0.643 mmol)を3-ヨード-4-メチル-ピリジン(155 mg, 0.708 mmol)、ヨウ化銅(12.21 mg, 0.0643 mmol)、N,N'-ジメチル-シクロヘキサン-1,2-ジアミン(27.39 mg, 0.192 mmol)、リン酸カリウム(341.5 mg, 1.607 mmol)および1,4-ジオキサン(5 mL)と120℃で12時間還流させて、粗生成物を得た。反応をTLCでモニターした(10% MeOHのクロロホルム溶液)。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(3%メタノールのクロロホルム溶液)、続いて分取HPLCで精製して、34 mgの生成物(16.66%収率)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.9 (s, 1H), 8.5-8.4 (bs, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.45-4.2 (m, 2H), 3.75 (t, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.34 (d, 3H)。

LCMS: 98.01%, m/z = 325 (M+1)

HPLC: 96.28%

【0350】

実施例168

1-ベンゾチアゾール-6-イル-4-エチル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾール-2-オン(I-168A)の製造:

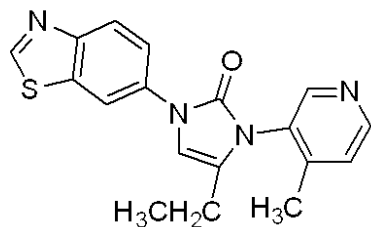
10

20

30

40

【化 1 9 9】

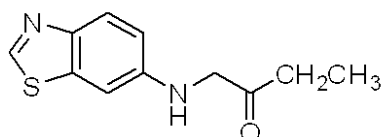


(168A)

10

工程 1：中間体 1-(ベンゾチアゾール-6-イルアミノ)-ブタン-2-オン(I-168a)の合成：

【化 2 0 0】



(I-168a)

20

酢酸ナトリウム(300mg、3.66mmol)および1-ブロモブタン-2-オン(0.373mL、3.66mmol)を攪拌しているベンゾチアゾール-6-イルアミン(500mg、3.328mmol)のメタノール(10mL)溶液に窒素雰囲気下添加した。得られた反応塊を室温で24時間攪拌した。反応をTLCでモニターした(20%酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物を濾過し、回収した固体を減圧下乾燥させて、250mgの生成物(32%収率)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) δ : 8.9 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 6.9 (m, 1H), 6.3 (t, 1H), 4.1 (d, 2H), 2.5 (q, 2H), 1.0 (t, 3H)

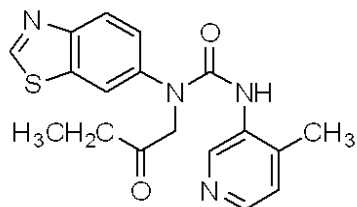
LCMS: 50.40%, m/z = 221.0 (M+1)。

【0 3 5 1】

30

工程 2：中間体 1-(ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-1-(2-オキソ-ブチル)-ウレア(I-168b)の合成：

【化 2 0 1】



(I-168b)

40

(4-メチル-ピリジン-3-イル)-カルバミン酸フェニルエステル(165mg、0.727mmol)および1-(ベンゾチアゾール-6-イルアミノ)-ブタン-2-オン(I-168a: 160mg、0.727mmol)のトルエン(10mL)を、120℃で窒素雰囲気下、48時間還流した。反応をTLCでモニターした(5%MeOHのクロロホルム溶液)。反応混合物を減圧下濃縮し、水とクロロホルムに分配した。有機層を塩水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%メタノールのクロロホルム溶液)での精製により、185mgの生成物(71.98%収率)を得た。

LCMS: 99.81%, m/z = 355.2 (M+1)

50

【0352】

最終工程：1-ベンゾチアゾール-6-イル-4-エチル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロイミダゾール-2-オン(168A)の合成：

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-1-(2-オキソブチル)-ウレア(I-168b：185mg、0.522mmol)のトルエン(15mL)溶液を120℃で20時間還流した。反応をTLCでモニターした(5%MeOHのクロロホルム溶液)。反応混合物を減圧下濃縮し、粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2.5%メタノールのクロロホルム溶液)で精製して、50mgの生成物(28.5%収率)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.0 (s, 1H), 8.58-8.45(m, 3H), 8.2 (d, 1H) 7.75(dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 6.6 (s, 1H), 2.4-2.1 (m, 5H), 1.1(t, 3H)。

LCMS: 100%, m/z = 337 (M+1)

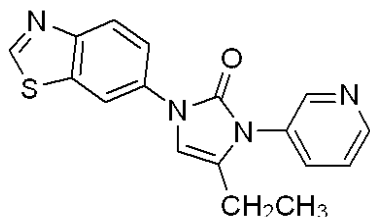
HPLC: 98.76%

【0353】

実施例169

1-ベンゾチアゾール-6-イル-4-エチル-3-ピリジン-3-イル-1,3-ジヒドロイミダゾール-2-オン(169A)の製造：

【化202】



(169A)

トリエチルアミン(0.2mL、1.219mmol)およびDPPA(0.3mL、1.219mmol)をニコチン酸(150mg、1.219mmol)のトルエン(12mL)溶液に窒素雰囲気下添加し、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を70℃で1.5時間還流した。反応をTLCでモニターした(5%MeOHのDCM溶液)。続いて1-(ベンゾチアゾール-6-イルアミノ)-ブタン-2-オン(I-168a：241mg、1.097mmol)を室温で添加した。得られた反応塊を100℃で一夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下濃縮し、粗残留物を水とDCMに分配した。有機層を水、塩水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1.5%メタノールのクロロホルム溶液)、続いて分取HPLCで精製して、5mgの生成物(1.5%収率)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.0 (s, 1H), 8.7 - 8.6 (m, 2H), 8.44 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.85 - 7.68 (m, 2H), 7.5 - 7.44 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 2.46 - 2.35 (q, 2H), 1.15 (t, 3H)。

LCMS: 90.98%, m/z = 323.1 (M+1)

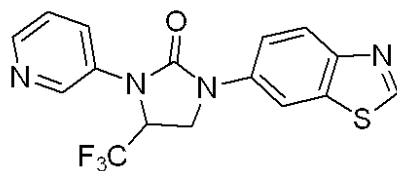
HPLC: 94.09%

【0354】

実施例170

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-ピリジン-3-イル-4-トリフルオロメチル-イミダゾリジン-2-オン(170A)の製造：

【化 2 0 3】

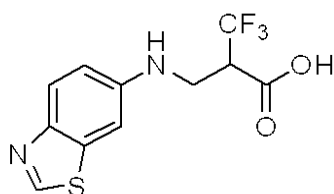


(170A)

工程 1：中間体 2-(ベンゾチアゾール-6-イルアミノメチル)-3,3,3-トリフルオ
ロープロピオン酸(I-170a)の合成：

10

【化 2 0 4】



(I-170a)

20

ベンゾチアゾール-6-イルアミン(1 g、6.66 mmol)を2-トリフルオロメチルー
アクリル酸(1.39 g、9.99 mmol)、ベンゼン-1,4-ジオール(51.3 mg、0.46
mmol)およびトルエン(10 mL)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマ
トグラフィー(30%酢酸エチルのヘキサン溶液)での精製により、380 mgの生成物(1
9.67%収率)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 13.8-13.0 (bs, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.2
(d, 1H), 6.95-6.85 (dd, 1H), 3.75-3.50(m, 3H)

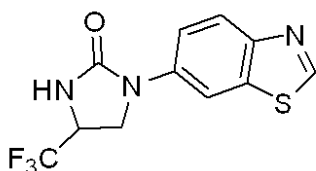
LCMS: 100%, m/z = 291.1 (M+1)

【0 3 5 5】

工程 2：中間体 1-ベンゾチアゾール-6-イル-4-トリフルオロメチルーイミダゾリ
ジン-2-オン(I-170b)の合成：

30

【化 2 0 5】



(I-170b)

2-(ベンゾチアゾール-6-イルアミノメチル)-3,3,3-トリフルオロープロピオ
ン酸(I-170a: 380 mg、1.3 mmol)をトリエチルアミン(433.29 mg、4.29
mmol)、DPPA(1.08 g、3.9 mmol)およびトルエン(8 mL)と110℃で72時間還
流し、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1.5%メタノールのクロ
ロホルム溶液)での精製により、40 mgの生成物(10.72%収率)を得た。

40

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.93 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H)
, 5.68-5.58 (bs, 1H), 4.42-4.22 (m, 2H), 4.12-4.04 (m, 1H)

【0 3 5 6】

最終工程：1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-ピリジン-3-イル-4-トリフルオ
ロメチルーイミダゾリジン-2-オン(170A)の合成：

実施例 1、工程 3に記載したのと同様の反応条件および後処理を使用して、1-ベンゾ

50

チアゾール-6-イル-4-トリフルオロメチル-イミダゾリジン-2-オン(I-170b: 50mg、0.174mmol)を3-ブロモピリジン(33mg、0.209mmol)、ヨウ化銅(3.3mg、0.0174mmol)、シクロヘキサン-1,2-ジアミン(6mg、0.0522mmol)、リン酸カリウム(110mg、0.522mmol)および1,4-ジオキサン(2mL)と120℃で12時間還流して、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%メタノールのクロロホルム溶液)での精製、続くn-ペンタン洗浄により、15mgの生成物(23.8%収率)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.95(s, 1H), 8.92-8.4 (m, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.5 -7.35 (bs, 1H), 5.1 - 4.9 (m, 1H), 4.4 (t, 1H), 4.25 (dd, 1H)。

LCMS: 98.0%, m/z = 364.7 (M+1)

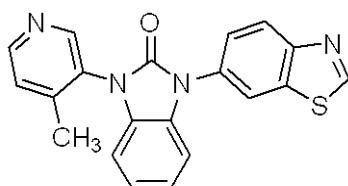
HPLC: 90.04%

【0357】

実施例171

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン(171A)の製造:

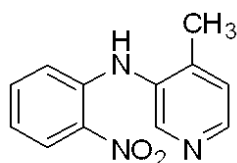
【化206】



(171A)

工程1: 中間体(4-メチルピリジン-3-イル)-(2-ニトロフェニル)-アミン(I-171a)の合成:

【化207】



(I-171a)

1M LiHMDS溶液(9.25mL、9.25mmol)のTHF溶液を、冷却した4-メチルピリジン-3-イルアミン(1g、9.25mmol)のTHF(10mL)溶液に、0℃で窒素雰囲気下滴下した。得られた混合物を1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(0.98mL、9.25mmol)のTHF溶液に0℃で滴下した。得られた反応塊を室温で一夜攪拌した。反応をTLCでモニターした(50%酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、減圧下濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、600mgの生成物(28.32%収率)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.3 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.40-7.25 (m, 2H), 6.85-6.75 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

【0358】

工程2: 中間体N-(4-メチルピリジン-3-イル)-ベンゼン-1,2-ジアミン(I-171b)の合成:

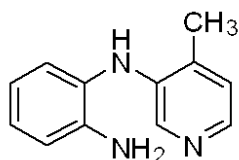
10

20

30

40

【化 2 0 8】



(I-171b)

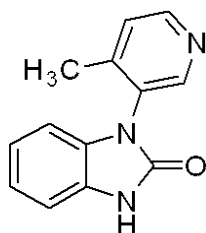
10 % Pd/C (100 mg) を (4-メチルピリジン-3-イル)-(2-ニトロフェニル)-アミン (I-171a : 600 mg、2.62 mmol) のメタノール (15 mL) 溶液に、窒素雰囲気下少しずつ添加した。得られた混合物を室温で水素雰囲気下 2 時間攪拌した。反応を TLC でモニターした (80 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮して、525 mg の生成物 (98.91 % 収率) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 7.82 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.9-6.7 (m, 3H), 6.65-6.50 (m, 2H), 5.0-4.7 (bs, 2H), 2.2 (s, 3H)

【0359】

工程 3 : 中間体 1-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン (I-171c) の合成 :

【化 2 0 9】



(I-171c)

トリエチルアミン (0.76 mL、5.276 mmol) を N-(4-メチルピリジン-3-イル)-ベンゼン-1,2-ジアミン (525 mg、2.638 mmol) の THF (10 mL) 溶液に窒素雰囲気下添加した。続いてトリホスゲン (313 mg、1.055 mmol) の THF (10 mL) 溶液を 0 °C で滴下した。得られた懸濁液を室温で 1.5 時間攪拌した。反応を TLC でモニターした (50 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物を水でクエンチし、水と酢酸エチルに分配した。有機層を水、塩水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) での精製により、270 mg の生成物 (46.37 % 収率) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.9 (s, 1H), 8.15-8.05 (m, 2H), 7.80-7.65 (m, 3H), 6.7 (dd, 1H), 5.8 (dd, 1H), 1.9 (s, 3H)

【0360】

最終工程 : 1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン (I-171A) の合成 :

実施例 1、工程 3 に記載したのと同様の反応条件および後処理を使用して、1-(4-メチルピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン (I-171c : 120 mg、0.53 mmol) を 6-ヨードベンゾチアゾール (167 mg、0.639 mmol)、ヨウ化銅 (10.13 mg、0.0533 mmol)、N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (22.7 mg、0.159 mmol)、リン酸カリウム (339 mg、0.015 mmol) および 1,4-ジオキサン (5 mL) と 120 °C で 12 時間還流して、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 % メタノールのクロロホルム溶液) での精製、続くヘキサン洗浄により、20 mg の生成物 (10.5 % 収率) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 9.55 (s, 1H), 8.7-8.6 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.3 - 7.1 (m, 3H), 6.9 - 6.8 (m, 1H), 2.2 (s, 3H)

。

LCMS: 97.32%, m/z = 359.1(M+1)

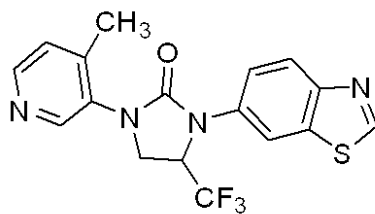
HPLC: 95.78%

【0361】

実施例172

1-ベンゾチアゾール-6-イル-4-メチル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(172A)の製造:

【化210】

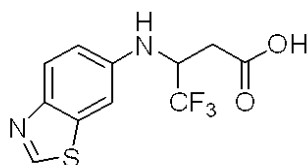


(172A)

10

工程1: 中間体3-(ベンゾチアゾール-6-イルアミノ)-4,4,4-トリフルオロ-酪酸(I-172a)の合成:

【化211】



(I-172a)

20

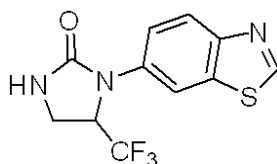
ベンゾチアゾール-6-イルアミン(1 g、0.006 mol)を4,4,4-トリフルオロブト-2-エン酸(1.39 g、0.009 mol)、ベンゼン-1,4-ジオール(0.05 g、0.00046 mol)およびトルエン(50 mL)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(15%酢酸エチルのヘキサン溶液)での精製により、1.02 gの生成物(53.68%収率)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6): δ 12.6 (bs, 1H), 9.0 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.0 (dd, 1H), 6.6 (d, 1H), 4.8-4.6 (m, 1H), 2.9 (dd, 1H), 2.7-2.55 (m, 1H)

【0362】

工程2: 中間体1-ベンゾチアゾール-6-イル-5-トリフルオロメチル-イミダゾリジン-2-オン(I-172b)の合成:

【化212】



(I-172b)

40

3-(ベンゾチアゾール-6-イルアミノ)-4,4,4-トリフルオロ-酪酸(I-172a): 1 g、0.003 mol)をトリエチルアミン(0.4 g、0.0041 mol)、DPPA(1.1 g、0.004 mol)およびトルエン(510 mL)と120℃で還流して、粗生成物を得た。反応をTLCでモニターした(80%酢酸エチルのヘキサン溶液)。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(40%酢酸エチルのヘキサン溶液)での精製により、0.62 gの生

50

成物(63.2%収率)を得た。

^1H NMR (300MHz, DMSO- D_6): δ 9.4(s, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.5 (s, 1H), 5.65-5.5 (m, 1H), 3.85 (t, 1H), 3.5 (dd, 1H)

LCMS: 100.0%, (m/z) = 288.2 (M+1)

【0363】

最終工程：1-ベンゾチアゾール-6-イル-4-メチル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(172A)の合成：

実施例1、工程3に記載したのと同様の反応条件および後処理を使用して、1-ベンゾチアゾール-6-イル-5-トリフルオロメチル-イミダゾリジン-2-オン(I-172b: 0.15 g、0.0005 mol)を3-ヨード-4-メチル-ピリジン(0.168 g、0.0007 mol)、ヨウ化銅(0.01 g、0.00005 mol)、N,N'-ジメチル-シクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.01 g、0.000015 mol)、リン酸カリウム(0.3 g、0.001 mol)および1,4-ジオキサン(20 mL)と120℃で12時間還流して、粗生成物を得た。反応をTLCでモニターした(100%酢酸エチル)。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%メタノールのDCM溶液)での精製により、75 mgの生成物(39.47%収率)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.04 (s, 1H), 8.82 - 8.6 (bs, 1H), 8.5 - 8.3 (bs, 1H), 8.28 - 8.12 (m, 3H), 7.52 (dd, 1H), 7.4 - 7.28 (bs, 1H), 5.05 - 4.9 (m, 1H), 4.35 (t, 1H), 3.96 (dd, 1H), 2.4 (s, 3H)。

LCMS: 98.43%, m/z = 378.7 (M+1)

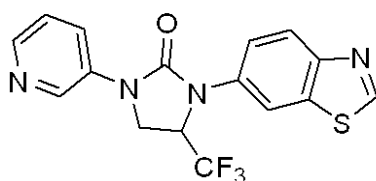
HPLC: 96.49%

【0364】

実施例173

3-ベンゾチアゾール-6-イル-1-ピリジン-3-イル-4-トリフルオロメチル-イミダゾリジン-2-オン(173A)の製造：

【化213】



(173A)

実施例1、工程3に記載したのと同様の反応条件および後処理を使用して、1-ベンゾチアゾール-6-イル-5-トリフルオロメチル-イミダゾリジン-2-オン(I-172b: 0.1 g、0.0004 mol)を3-ブロモ-ピリジン(0.085 g、0.0005 mol)、ヨウ化銅(0.0076 g、0.00004 mol)、N,N'-ジメチル-シクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.017 g、0.000012 mol)、リン酸カリウム(0.22 g、0.0012 mol)および1,4-ジオキサン(20 mL)と120℃で12時間還流して、粗生成物を得た。反応をTLCでモニターした(100%酢酸エチル)。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%メタノールのDCM溶液)での精製により、54 mgの生成物(45.2%収率)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.04 (s, 1H), 8.82 - 8.6 (bs, 1H), 8.5 - 8.36 (bs, 1H), 8.28 - 8.12 (m, 3H), 7.52 (dd, 1H), 7.4 - 7.28 (bs, 1H), 5.05 - 4.9 (m, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.1 (dd, 1H)。

LCMS: 99.42%, m/z = 364.7 (M+1)

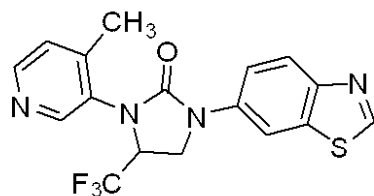
HPLC: 96.05%

【0365】

実施例174

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-4-トリフルオロメチル-イミダゾリジン-2-オン(174A)の製造:

【化214】



(174A)

10

1-ベンゾチアゾール-6-イル-4-トリフルオロメチル-イミダゾリジン-2-オン(I-170b: 100mg、0.348mmol)を3-ヨード-4-メチル-ピリジン(83.9mg、0.383mmol)、Pd₂(dba)₃(15.9mg、0.0174mmol)、Xantphos(30.2mg、0.0528mmol)、炭酸セシウム(170mg、0.152mmol)および1,4-ジオキサン(10mL)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%メタノールのクロロホルム溶液)、続いて分取HPLCで精製して、10mgの生成物(7.5%収率)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.2-9.05 (bs,

1H), 8.74-8.58 (bs, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.1-8.03 (m, 1H), 7.96 - 7.7 (m, 2H), 4.6

20

5 - 4.1 (m, 3H), 2.86 (s, 3H)。

LCMS: 95.13%, m/z = 379 (M+1)

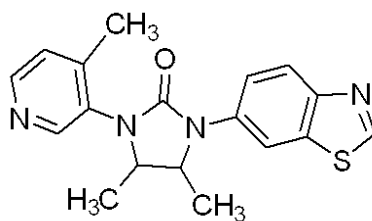
HPLC: 76.33%

【0366】

実施例175

1-ベンゾチアゾール-6-イル-4,5-ジメチル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(175A)の製造:

【化215】

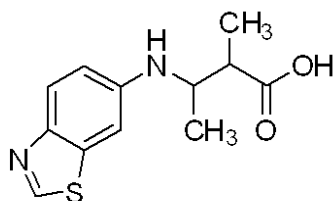


(175A)

30

工程1: 中間体3-(ベンゾチアゾール-6-イルアミノ)-2-メチル-酪酸(I-175a)の合成:

【化216】



(I-175a)

40

ベンゾチアゾール-6-イルアミン(1g、6.667mmol)を2-メチル-ブト-2-エン酸(1g、9.99mmol)、ベンゼン-1,4-ジオール(51.38mg、0.467mmol)

50

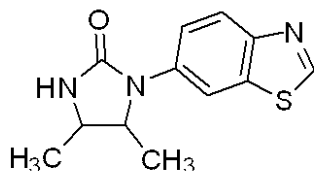
およびトルエン(6 mL)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(50%酢酸エチルのヘキサン溶液)での精製により、100 mgの生成物(6.02%収率)を得た。

LCMS: 59.05%, m/z = 251 (M+1)

【0367】

工程2: 中間体1-ベンゾチアゾール-6-イル-4,5-ジメチル-イミダゾリジン-2-オン(I-175b)の合成:

【化217】



(I-175b)

10

3-(ベンゾチアゾール-6-イルアミノ)-2-メチル-酪酸(I-175a: 100 mg、0.4 mmol)をトリエチルアミン(0.067 mL、0.48 mmol)、DPPA(0.107 mL g、6.35 mmol)およびトルエン(3 mL)と120℃で封管中還流して、粗生成物を得た。反応をTLCでモニターした(80%酢酸エチルのヘキサン溶液)。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(40%酢酸エチルのヘキサン溶液)での精製により、50 mgの生成物(50.6%収率)を得た。

20

LCMS: 79.64%, m/z = 248 (M+1)

【0368】

最終工程: 1-ベンゾチアゾール-6-イル-4,5-ジメチル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(175A)の合成:

実施例1、工程3に記載したのと同様の反応条件および後処理を使用して、1-ベンゾチアゾール-6-イル-4,5-ジメチル-イミダゾリジン-2-オン(I-175b: 50 mg、0.202 mmol)を3-ヨード-4-メチル-ピリジン(44.33 mg、0.202 mmol)、ヨウ化銅(3.85 mg、0.0202 mmol)、N,N'-ジメチル-シクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.0095 mL、0.061 mmol)、リン酸カリウム(107.2 mg、0.506 mmol)および1,4-ジオキサン(5 mL)と120℃で16時間還流して、粗生成物を得た。反応をTLCでモニターした(100%酢酸エチル)。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(60%酢酸エチルのヘキサン溶液)、続いて分取HPLCで精製して、6 mgの生成物(8.76%収率)を得た。

30

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.95 (s, 1H), 8.5 - 8.4 (m, 2H), 8.16 - 8.1 (m, 2H), 7.59-7.5 (dd, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.2 - 4.1 (m, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.46 (d, 3H), 1.3 (d, 3H)。

LCMS: 100.00%, m/z = 339 (M+1)

HPLC: 95.46%

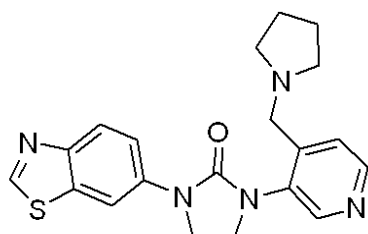
40

【0369】

実施例176

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-ピロリジン-1-イルメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(176A)の製造:

【化 2 1 8】

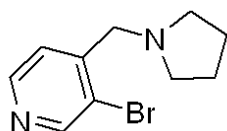


(176A)

10

工程 1：中間体 3-ブロモ-4-ピロリジン-1-イルメチル-ピリジン(I-176a)の合成：

【化 2 1 9】



(I-176a)

20

酢酸(0.1 mL)を攪拌している3-ブロモ-ピリジン-4-カルボアルデヒド(220 mg、1.18 mmol)およびピロリジン(0.11 mL、1.34 mmol)のDCE(15 mL)溶液に窒素雰囲気下添加し、室温で2時間攪拌した。続いて $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (342 mg、1.612 mmol)を0℃で10分間かけて添加した。得られた反応塊を12時間、室温で攪拌した。反応をTLCでモニターした(30%酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物を NaHCO_3 溶液で洗浄し、酢酸エチルを使用して抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、275 mgの生成物(98.2%収率)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.63 (s, 1H), 8.46 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.6 (m, 4H), 1.84 (m, 4H)

【0370】

30

最終工程：1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-ピロリジン-1-イルメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-176A)の合成：

実施例1、工程3に記載したのと同様の反応条件および後処理を使用して、3-ブロモ-4-ピロリジン-1-イルメチル-ピリジン(I-176a：290 mg、1.205 mmol)を1-ベンゾチアゾール-6-イル-イミダゾリジン-2-オン(I-84b：220 mg、1.004 mmol)、ヨウ化銅(19 mg、0.1004 mmol)、N,N'-ジメチル-シクロヘキサン-1,2-ジアミン(42.7 mg、0.301 mmol)、リン酸カリウム(640 mg、3.012 mmol)および1,4-ジオキサン(15 mL)と120℃で12時間還流して、粗生成物を得た。反応をTLCでモニターした(5%MeOHのDCM溶液)。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%MeOHのクロロホルム溶液)、続いて分取HPLCで精製して、72 mgの生成物(18.9%収率)を得た。

40

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.9 (s, 1H), 8.6-8.5 (m, 2H), 8.38 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 4.2-3.95 (m, 4H), 3.7 (s, 2H), 2.5 (bs, 4H), 1.8 (m, 4H)。

LCMS: 98.39%, m/z = 380.1 (M+1)

HPLC: 99.11%

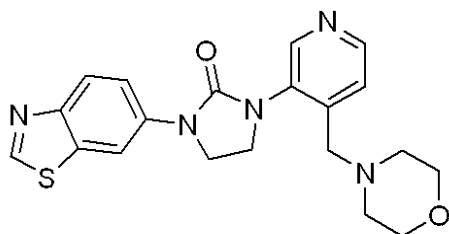
【0371】

実施例 177

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(177A)の製造：

50

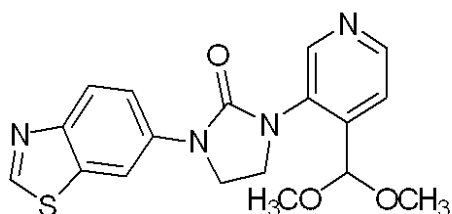
【化 2 2 0】



(177A)

工程 1：中間体 1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-ジメトキシメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-177a)の合成：

【化 2 2 1】



(I-177a)

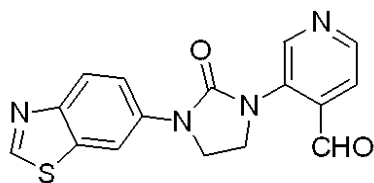
実施例 1、工程 3 に記載したのと同様の反応条件および後処理を使用して、1-ベンゾチアゾール-6-イル-イミダゾリジン-2-オン(I-84b：515mg、2.35mmol)を 3-ブromo-4-ジメトキシメチル-ピリジン(600mg、2.584mmol)、ヨウ化銅(44.7mg、0.2312mmol)、N,N'-ジメチル-シクロヘキサン-1,2-ジアミン(80.8mg、0.7405mmol)、リン酸カリウム(1.4g、7.046mmol)および 1,4-ジオキサン(20mL)と 110℃で 12 時間還流して、粗生成物を得た。反応を TLC でモニターした(10% MeOH のクロロホルム溶液)。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% メタノールのクロロホルム溶液)での精製により、460mg の生成物(52.9% 収率)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.9 (s, 1H), 8.6 (bs, 2H), 8.4 (d, 1H), 8.14-8.1 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.64-7.6 (bs, 1H), 5.7 (s, 1H), 4.2-4.12 (m, 2H), 4.0-3.95 (m, 2H), 3.35 (s, 6H)

【0 3 7 2】

工程 2：3-(3-ベンゾチアゾール-6-イル-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-ピリジン-4-カルボアルデヒド(I-177b)の合成：

【化 2 2 2】



(I-177b)

P T S A (2.2 g、11.672mmol)を攪拌している 1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-ジメトキシメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-177a：460mg、1.2418mmol)のアセトン(20mL)および水(20mL)の溶液に添加した。得られた反応塊を 48 時間、室温で攪拌した。反応を TLC でモニターした(5% メタノールのクロロホルム溶液)。反応混合物を濃縮し、残留物を氷水で希釈し、飽和 NaHCO_3 溶液で塩基性化し、酢酸エチルを使用して抽出した。水性層を濾過し、回収

10

20

30

40

50

した固体を減圧下乾燥させた。固体をメタノールおよびクロロホルムに溶解し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下濃縮して、400mgの生成物(99.5%収率)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 9.9 (s, 1H), 9.3 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 4.3-4.15 (m, 4H)

【0373】

最終工程：1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(177A)の合成：

モルホリン(0.032mL、0.3699mmol)を攪拌している3-(3-ベンゾチアゾール-6-イル-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-ピリジン-4-カルボアルデヒド(1-177b：100mg、0.3082mmol)の酢酸(2mL)溶液に添加し、室温で4時間攪拌した。続いて $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (98mg、0.4624mmol)を添加した。得られた反応塊を室温で24時間攪拌した。反応をTLCでモニターした(10%メタノールのクロロホルム溶液)。反応混合物を減圧下濃縮し、氷を添加し、飽和 NaHCO_3 溶液を使用して塩基性化し、酢酸エチルを使用して抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%メタノールのクロロホルム溶液)、続いて分取HPLCで精製して、25mgの生成物(20.6%収率)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.9 (s, 1H), 8.58-8.5 (m, 2H), 8.34(d, 1H), 8.12(d, 1H) 7.7 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 4.2-4.14(m, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.7 (t, 4H), 3.6 (s, 2H), 2.44(t, 4H)。

LCMS: 99.10%, m/z = 396.1 (M+1)

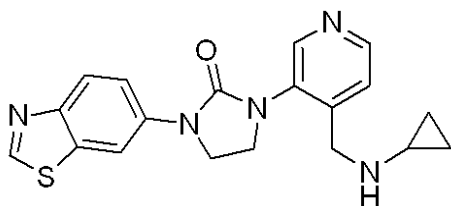
HPLC: 95.64%

【0374】

実施例178

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-シクロプロピルアミノメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(178A)の製造：

【化223】



(178A)

3-(3-ベンゾチアゾール-6-イル-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-ピリジン-4-カルボアルデヒド(1-177b：100mg、0.3083mmol)を $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (98mg、0.4624mmol)、シクロプロピルアミン(0.032mL、0.462mmol)および酢酸(5mL)と室温で12時間反応させて、粗生成物を得た。反応をTLCでモニターした(5%メタノールのクロロホルム溶液)。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%メタノールのクロロホルム溶液)、続いて分取HPLCで精製して、13mgの生成物(11.6%収率)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.9 (s, 1H), 8.6-8.5 (m, 2H), 8.35(s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H) 7.5 (d, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.05(m, 2H), 3.9 (s, 2H), 2.25-2.15 (m, 1H), 0.5-0.3 (m, 4H)。

LCMS: 98.17%, m/z = 366.1 (M+1)

HPLC: 93.36%

【0375】

実施例179

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(6-フルオロ-4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(179A)の製造：

10

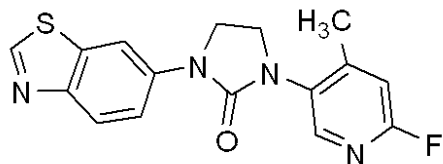
20

30

40

50

【化 2 2 4】



(179A)

1-ベンゾチアゾール-6-イル-イミダゾリジン-2-オン(I-84b: 150 mg、0.6849 mmol)を5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチル-ピリジン(130 mg、0.6849 mmol)、1,4-ジオキサン(5 mL)、ヨウ化銅(13 mg、0.06849 mmol)、*trans*-N,N'-ジメチル-シクロヘキサン-1,2-ジアミン(32.3 mL、0.2054 mmol)およびリン酸カリウム(362.9 mg、1.7122 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(60%酢酸エチルのヘキサン溶液)での精製により、65 mgの生成物(28.9%収率)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.9 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.16-8.1 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 2.4 (s, 3H)。

LCMS: 98.93%, m/z = 328.9 (M+1)

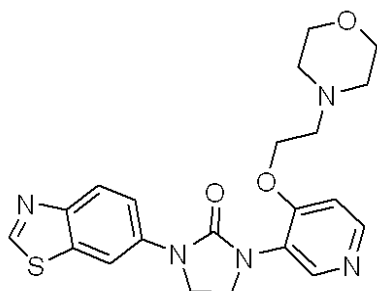
HPLC: 98.02%

【0 3 7 6】

実施例 180

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリジン-3-イル]-イミダゾリジン-2-オン(180A)の製造:

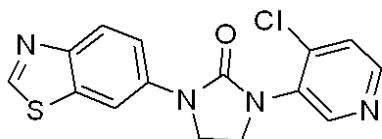
【化 2 2 5】



(180A)

工程 1: 中間体 1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-クロロ-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-180a)の製造:

【化 2 2 6】



(I-180a)

実施例 1、工程 3 に記載したのと同様の反応条件および後処理を使用して、1-ベンゾチアゾール-6-イル-イミダゾリジン-2-オン(I-84b: 800 mg、3.653 mmol)を3-ブロモ-4-クロロ-ピリジン(879 mg、4.566 mmol)、ヨウ化銅(70 mg、0.365 mmol)、シクロヘキサン-1,2-ジアミン(125 mg、1.0958 mmol)、リン酸カリウム(2.32 g、10.958 mmol)および1,4-ジオキサン(50 mL)と110℃で12時間還流して、粗生成物を得た。反応をTLCでモニターした(10% MeOHのクロロホルム溶液)。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1.5%メタノールのクロ

ロホルム溶液)での精製により、715 mgの生成物(60%収率)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.9 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 2H), 4.06 - 4.0 (m, 2H)。

LCMS: 96.70%, m/z = 331 (M+1)

HPLC: 95.64%。

【0377】

最終工程：1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリジン-3-イル]-イミダゾリジン-2-オン(180A)の合成：

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-クロロピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-180a: 100 mg, 0.3023 mmol)を2-モルホリン-4-イル-エタノール(60 mg, 0.4534 mmol)、水酸化カリウム(68 mg, 1.2092 mmol)、炭酸カリウム(42 mg, 0.3023 mmol)、18-クラウン-エーテル(8 mg, 0.0302 mmol)およびトルエン(3 mL)と120℃で還流して、粗生成物を得た。反応をTLCでモニターした(10% MeOHのクロロホルム溶液)。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(3.5% メタノールのクロロホルム溶液)での精製、続くヘキサン洗浄およびエーテル洗浄により、8.5 mgの生成物(6.6%収率)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.9 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.24 (t, 2H), 4.32-3.94 (m, 4H), 3.64 (t, 4H), 2.82 (t, 2H), 2.58-2.48 (m, 4H)

LCMS: 94.37%, m/z = 426 (M+1)

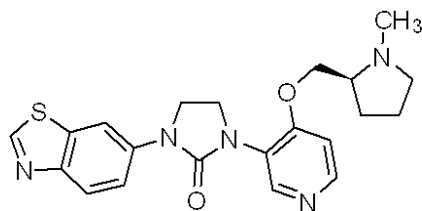
HPLC: 91.83%

【0378】

実施例181

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-[4-(1-メチル-ピロリジン-2-イルメトキシ)-ピリジン-3-イル]-イミダゾリジン-2-オン(181A)の製造：

【化227】



(181A)

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-クロロピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-180a: 100 mg, 0.3023 mmol)を攪拌しているKOH(68 mg, 1.2092 mmol)、 K_2CO_3 (42 mg, 0.3023 mmol)およびトルエン(3 mL)の混合物に添加し、反応混合物をRTで5分間攪拌した。続いて(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-メタノール(52 mg, 0.4534 mmol)および18-クラウン-エーテル(8 mg, 0.0302 mmol)を添加し、得られた混合物を24時間還流した。反応をTLCでモニターした(10% MeOHの CHCl_3 溶液)。反応混合物を濃縮し、濃縮物を酢酸エチルと水に分配した。有機層を水、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。分取HPLCで精製して、6 mgの生成物(5%収率)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.9 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 6.9 (d, 1H), 4.2-3.9 (m, 7H), 3.1 (t, 1H), 2.7 (bs, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.35-2.2 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.85-1.7 (m, 2H)。

LCMS: 100%, m/z = 410 (M+1)

HPLC: 96.12%

【0379】

10

20

30

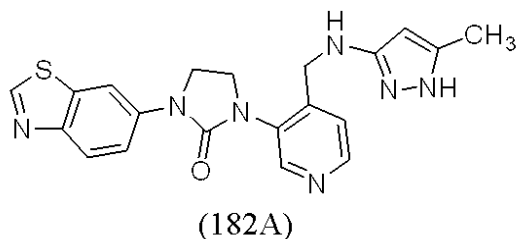
40

50

実施例 182

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-{4-[(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-メチル]-ピリジン-3-イル}-イミダゾリジン-2-オン(182A)の製造:

【化228】



10

3-(3-ベンゾチアゾール-6-イル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-ピリジン-4-カルボアルデヒド(I-177b: 100mg、0.308mmol)をNaBH(OAc)₃(131mg、0.616mmol)、5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミン(40mg、0.370mmol)および酢酸(10mL)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%MeOHのCHCl₃溶液)、続いて分取HPLCで精製して、4mgの生成物(7.7%収率)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.18 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.6 (d, 1H), 5.5 (s, 1H), 4.5 (s, 2H), 4.3-4.05 (m, 4H), 2.15 (s, 3H)。

20

LCMS: 100%, m/z = 405.9 (M+1)

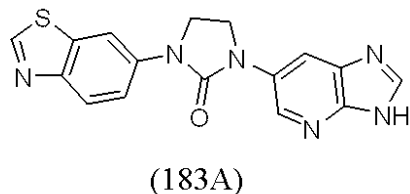
HPLC: 80.60%

【0380】

実施例 183

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-イミダゾリジン-2-オン(183A)の製造:

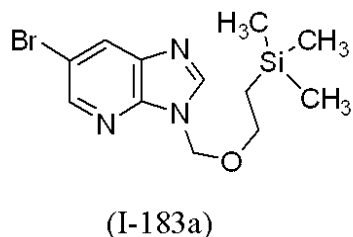
【化229】



30

工程1: 中間体6-ブromo-3-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(I-183a)の合成:

【化230】



40

(2-クロロメトキシエチル)-トリメチル-シラン(508.6mg、3.0456mmol)、触媒量のベンジルトリエチル-塩化アンモニウムおよびNaOH(203.04mg、5.076mmol)を6-ブromo-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(500mg、2.538mmol)のDCM(10mL)溶液に0℃で添加した。得られた混合物を室温で6時間攪拌した。反応をTLCでモニターした(80%酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物をDCMと水に分配した。有機層を水、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。シリカ

50

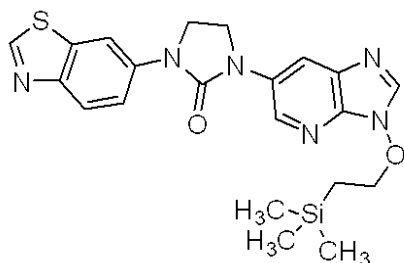
ゲルカラムクロマトグラフィー(20%酢酸エチルのヘキサン溶液)での精製により、120mgの生成物(14.4%収率)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.48 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.7-3.5 (t, 2H), 1.0-0.9 (t, 2H), -0.09-0.00 (m, 9H)。

【0381】

工程2: 中間体1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-[3-(2-トリメチルシラニル-エトキシ)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル]-イミダゾリジン-2-オン(I-183b)の合成:

【化231】



(I-183b)

1-ベンゾチアゾール-6-イル-イミダゾリジン-2-オン(I-84b: 80.3mg、0.3669mmol)を6-ブロモ-3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(I-183a: 120mg、0.3669mmol)、1,4-ジオキサン(5mL)、ヨウ化銅(6.9mg、0.03669mmol)、trans-N,N'-ジメチル-シクロヘキサン-1,2-ジアミン(17.3mL、0.1100mmol)およびリン酸カリウム(194.4mg、0.9172mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%MeOHのDCM溶液)で精製して、100mgの生成物(58.4%収率)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.0-8.8 (m, 2H), 8.5-8.1 (m, 4H), 7.7 (d, 1H), 5.7 (bs, 2H), 4.2 (bs, 4H), 3.6 (t, 2H), 0.95 (t, 2H), -0.09-0.00 (m, 9H)。

【0382】

最終工程: 1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-イミダゾリジン-2-オン(183A)の合成:

1,4-ジオキサンHCl(5ml)を1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-[3-(2-トリメチルシラニル-エトキシ)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル]-イミダゾリジン-2-オン(I-183b: 100mg、0.2145mmol)に添加し、得られた混合物を室温で6時間攪拌した。反応をTLCでモニターした(10%MeOHのDCM溶液)。反応混合物を濃縮し、ジエチルエーテルで洗浄した。分取HPLCで精製して、20mgの生成物(25.4%収率)を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13.2 (s, 0.5H), 12.6 (s, 0.5H), 9.3 (s, 1H), 8.7 (dd, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.3 (dd, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.0 (dd, 1H), 4.2 (s, 4H)。

LCMS: 75.25%, m/z = 337 (M+1)

HPLC: 95.02%

【0383】

実施例184

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-ピリジン-3-イル]-イミダゾリジン-2-オン(184A)の合成:

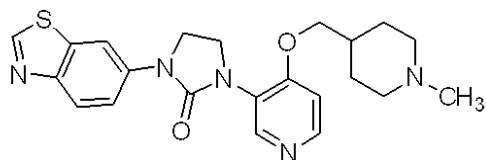
10

20

30

40

【化 2 3 2】



(184)

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-クロロピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-180a: 150mg、0.4534mmol)を(1-メチルピペリジン-4-イル)-メタノール(88mg、0.6801mmol)、KOH(101mg、1.8138mmol)、 K_2CO_3 (63mg、0.4534mmol)およびトルエン(6mL)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(10% MeOHのCHCl₃溶液)、続いて分取HPLCで精製して、10mgの生成物(5%収率)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.9 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 6.9 (d, 1H), 4.15 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 4H), 2.9 (d, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.0-1.75 (m, 5H), 1.5 (t, 2H)。

LCMS: 100%, m/z = 424.2 (M+1)

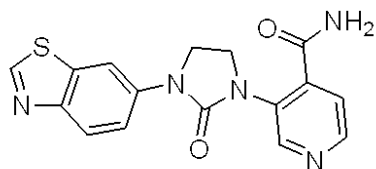
HPLC: 98.88%

【0384】

実施例 185

3-(3-ベンゾチアゾール-6-イル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-イソニコチンアミド(185A)の製造:

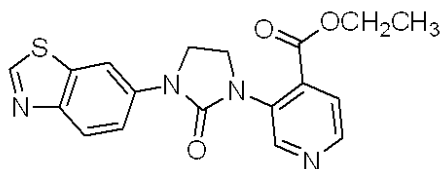
【化 2 3 3】



(185A)

工程 1: 3-(3-ベンゾチアゾール-6-イル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-イソニコチン酸エチルエステル(I-185a)の合成:

【化 2 3 4】



(I-185a)

1-ベンゾチアゾール-6-イル-イミダゾリジン-2-オン(I-84b: 0.25g、1.1mmol)を3-ブロモイソニコチン酸エチルエステル(0.28g、1.2mmol)、1,4-ジオキサン(30mL)、ヨウ化銅(0.065g、0.3mmol)、trans-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.048g、0.3mmol)およびリン酸カリウム(0.81g、2.8mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(100% CHCl₃)で精製して、160mgの生成物(38.2%収率)を得た。

LC-MS (m/z), 61.53%, 369.0 (m+1)

【0385】

最終工程：3-(3-ベンゾチアゾール-6-イル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-イソニコチンアミド(185A)の合成：

3-(3-ベンゾチアゾール-6-イル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-イソニコチン酸エチルエステル(I-185a：0.16g、0.4mmol)のメタノール性アンモニア(20mL)を反応フラスコに取り、フラスコを40℃で一夜加熱した。反応をTLCでモニターした(10%MeOHのCHCl₃溶液)。反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。濃縮物をDCMと水に分配した。有機層を水、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、40mgの生成物(28.57%収率)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.3 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.1-7.9 (m, 3H) 7.6 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 4.1 (s, 4H)。

LCMS: 100%, m/z = 339.9 (M+1)

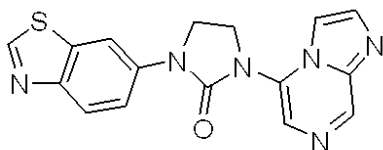
HPLC: 88.41%

【0386】

実施例186

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-5-イル-イミダゾリジン-2-オン(186A)の製造：

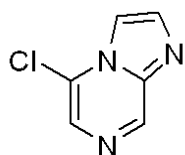
【化235】



(186)

中間体5-クロロイミダゾ[1,2-a]ピラジン(I-186a)の合成：

【化236】



(I-186a)

NaHCO₃(4.215g、50.1736mmol)およびIPA(40mL)を、予め1時間還流した2-ブロモ-1,1-ジメトキシエタン(6.37mL、10.8066mmol)、40%HBr(475mL、2.3157mmol)および2滴の水の混合物に添加した。反応混合物を5分間攪拌し、濾過した。濾液に6-クロロピラジン-2-イルアミン(1g、7.7190mmol)を添加し、得られた混合物を一夜還流した。反応をTLCでモニターした(50%酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物をNa₂CO₃で中和し、酢酸エチルと水に分配した。有機層を水、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1-2%MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、300mgの生成物(25.31%収率)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.05 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92-7.85 (m, 2H)。

LCMS: 97.85%, m/z = 154.0 (M+1)

【0387】

最終工程：1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-5-イル-イミダゾリジン-2-オン(186A)の合成：

1-ベンゾチアゾール-6-イル-イミダゾリジン-2-オン(I-84b：240mg、1.0945mmol)を5-クロロイミダゾ[1,2-a]ピラジン(I-186a：202

10

20

30

40

50

mg、1.3135 mmol)、1,4-ジオキサラン(3 mL)、ヨウ化銅(24 mg)、trans-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(48 mg)およびリン酸カリウム(581 mg、2.7364 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOHのCHCl₃溶液)、続いて分取HPLCで精製して、13 mgの生成物(3.53%収率)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.9 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.85 (d, 1H) 7.75-7.7 (m, 3H), 4.5 (t, 2H), 4.1 (t, 2H)。

LCMS: 100%, m/z = 337 (M+1)

HPLC: 91.78%

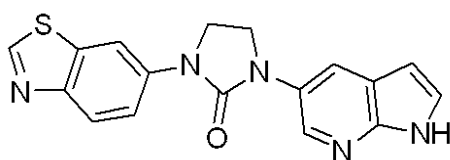
【0388】

10

実施例 187

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-イミダゾリジン-2-オン(187A)の製造:

【化237】

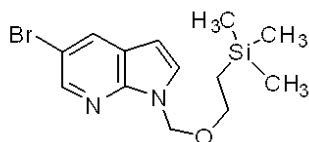


(187A)

20

工程1: 5-ブロモ-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(I-187a)の合成:

【化238】



(I-187a)

30

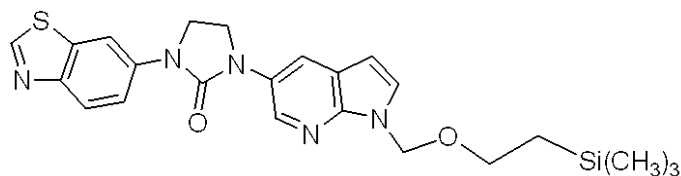
5-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(0.3 g、1.6 mmol)を(2-クロロメトキシエチル)-トリメチルシラン(0.35 g、2.1 mmol)、触媒量のベンジルトリエチル塩化アンモニウムおよびNaOH(0.2 g、5.2 mmol)およびDCM(20 mL)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(20% 酢酸エチルのヘキサン溶液)での精製により、0.32 gの生成物(64.2%収率)を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.36 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 5.6 (s, 2H), 3.5 (t, 2H), 0.9 (t, 2H), -0.95 (m, 9H)

【0389】

工程2: 中間体1-(ベンゾチアゾール-6-イル)-3-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)イミダゾリジン-2-オン(I-187b)の合成:

【化239】



(I-187b)

50

1-ベンゾチアゾール-6-イル-イミダゾリジン-2-オン(I-84b: 0.2 g、0.9 mmol)を5-ブロモ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(I-187a: 0.32 g、1.0 mmol)、1,4-ジオキサン(15 mL)、ヨウ化銅(0.052 g、0.2 mmol)、trans-N,N'-ジメチル-シクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.038 g、0.27 mmol)およびリン酸カリウム(0.65 g、2.2 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1.5%メタノールのDCM溶液)での精製により、0.22 gの生成物(52.3%収率)を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.9 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.5 (s, 1H), 5.7 (s, 2H), 4.1 (s, 4H), 3.55 (t, 2H), 0.9 (t, 2H), -0.95 (s, 9H)

10

【0390】

最終工程: 1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-イミダゾリジン-2-オン(187A)の合成:

1,4-ジオキサンHCl(10 ml)を1-(ベンゾチアゾール-6-イル)-3-(1-(2-(トリメチルシリル)-エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)イミダゾリジン-2-オン(I-187b: 0.07 g、0.19 mmol)に添加し、得られた混合物を110℃で2日間加熱した。反応をTLCでモニターした(20% MeOHのCHCl₃溶液)。反応混合物をNa₂CO₃溶液で塩基性化し(pH~8)、室温に冷却し、濃縮し、濃縮物をジエチルエーテルで洗浄した。分取HPLCで精製して、1.7 mgの生成物(25.6%収率)を得た。

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.9 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.1 (d, 1H) 7.7 (dd, 1H), 7.35 (t, 1H), 6.55 (m, 1H), 4.2 (s, 4H)。

LCMS: 97.14%, m/z = 336 (M+1)

HPLC: 87.78%

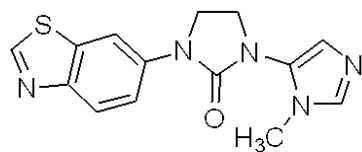
【0391】

実施例188

3-ベンゾチアゾール-6-イル-3'-メチル-4,5-ジヒドロ-3H,3'-H-[1,4']ビイミダゾリル-2-オン(179A)の合成:

【化240】

30



(179A)

1-ベンゾチアゾール-6-イル-イミダゾリジン-2-オン(I-84b: 150 mg、0.6849 mmol)を5-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール(121.3 mg、0.753 mmol)、1,4-ジオキサン(5 mL)、ヨウ化銅(12.99 mg、0.0684 mmol)、trans-N,N'-ジメチル-シクロヘキサン-1,2-ジアミン(29.176 mg、0.205 mmol)およびリン酸カリウム(435.01 mg、2.05 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、85 mgの生成物(41.64%収率)を得た。

40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.9 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.5-7.4 (brs, 1H), 7.0 (brs, 1H), 4.1 (t, 2H), 3.9 (t, 2H), 3.6 (s, 3H)。

LCMS: 100%, m/z = 299.8 (M+1)

HPLC: 98.52%

【0392】

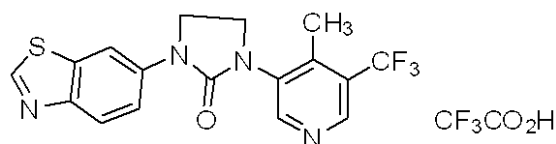
実施例189

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-メチル-5-トリフルオロメチル-ピリジ

50

ン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オントリフルオロ酢酸(189A)の製造：

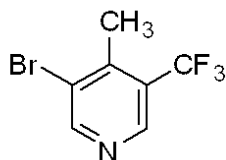
【化241】



(189A)

工程1：3-ブロモ-4-メチル-5-トリフルオロメチル-ピリジン(I-189a)の合成：

【化242】



(I-189a)

n-ブチルリチウム(1.9 mL、3.044 mmol)をDIPA(335.7 mg、3.318 mmol)のTHF(6 mL)溶液に-78℃で添加した。反応混合物を-10℃で10分間攪拌した。続いて3-ブロモ-5-トリフルオロメチル-ピリジン(500 mg、2.212 mmol)のTHF(3 mL)を-100℃で添加した。反応混合物をさらに15分間、-90℃で攪拌し、ヨウ化メチル(557.0 mg、3.924 mmol)のTHF(2 mL)溶液を-78℃で攪拌しながら30分間かけて添加した。反応をTLCでモニターした(5%酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物を水性NaHCO₃溶液でクエンチし、酢酸エチル(100 mL)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%酢酸エチルのヘキサン溶液)での精製により、95 mgの生成物(17.92%収率)を得た。

LCMS: m/z = 239.8 (M+1)

【0393】

最終工程：1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-メチル-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オントリフルオロ酢酸(189A)の合成：

1-ベンゾチアゾール-6-イル-イミダゾリジン-2-オン(I-84b：80 mg、0.365 mmol)を3-ブロモ-4-メチル-5-トリフルオロメチル-ピリジン(I-189a：90 mg、0.365 mmol)、1,4-ジオキサン(5 mL)、ヨウ化銅(6.95 mg、0.0365 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(12.5 mg、0.1095 mmol)およびリン酸カリウム(232.4 mg、1.095 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。分取HPLCで精製して、5 mgの生成物(3.6%収率)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 9.05-8.65 (m, 3H), 8.35 (s, 1H), 8.25-8.05 (m, 1H), 7.78-7.58 (m, 1H), 4.32-4.12 (m, 2H), 4.12-3.91 (m, 2H), 2.49 (s, 3H)

LCMS純度：100%, m/z = 378.9 (M+1)

HPLC: 93.5%

【0394】

実施例190

1-イソチアゾール-4-イル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(190A)の製造：

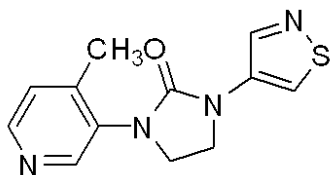
10

20

30

40

【化 2 4 3】



(190A)

1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 150mg、0.847mmol)を4-ブロモ-イソチアゾール(166mg、1.016mmol)、1,4-ジオキサン(15mL)、ヨウ化銅(16.09mg、0.0847mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(29mg、0.254mmol)およびリン酸カリウム(540mg、2.541mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、120mgの生成物(54.54%収率)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.82 (s, 1H), 8.65-8.25 (m, 3H), 7.4-7.1 (m, 1H), 4.20-3.95 (m, 4H), 2.19 (s, 3H)

LCMS純度: 97.95%, m/z = 261.0 (M+1)

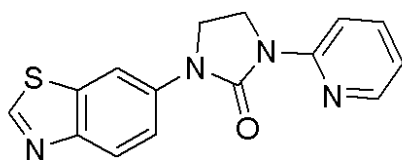
HPLC: 96.08%

【0395】

実施例 191

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-ピリジン-2-イル-イミダゾリジン-2-オン(191A)の製造:

【化 2 4 4】



(191A)

1-ベンゾチアゾール-6-イル-イミダゾリジン-2-オン(I-84b: 150mg、0.6904mmol)を2-ブロモ-ピリジン(99mL、1.0356mmol)、1,4-ジオキサン(10mL)、ヨウ化銅(16mg)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(32mg)およびリン酸カリウム(440mg、2.0713mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(10% 酢酸エチルのヘキサン溶液)、続いて分取HPLCで精製して、37mgの生成物(18.13%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 9.3 (s, 1H), 8.5-8.3 (m, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.18-8.02 (m, 1H), 8.02-7.9 (m, 1H), 7.88-7.70 (m, 1H), 7.18-7.00 (m, 1H), 4.2-4.0 (m, 4H)

LCMS純度: 97.44%, m/z = 297.1 (M+1)

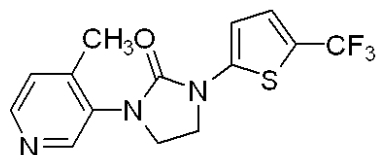
HPLC: 95.28%

【0396】

実施例 192

1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-(5-トリフルオロメチル-チオフェン-2-イル)-イミダゾリジン-2-オン(192A)の製造:

【化 2 4 5】



(192A)

1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(1-14b: 100mg、0.5643mmol)を2-ブロモ-5-トリフルオロメチルチオフェン(136.9mg、0.5925mmol)、1,4-ジオキサン(10mL)、ヨウ化銅(10.75mg、0.0564mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(20.4mL、0.1693mmol)およびリン酸カリウム(360mg、1.693mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、120mgの生成物(65%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.66-8.3 (m, 2H), 7.65-7.23 (m, 2H), 6.55 (d, 1H), 4.24-3.90 (m, 4H), 2.26 (s, 3H)

LCMS純度: 96.35%, m/z = 327.9 (M+1)

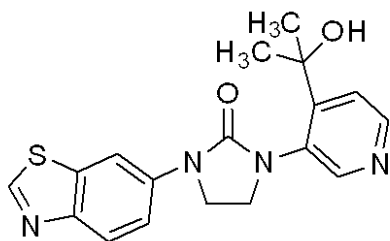
HPLC: 95.04%

【0397】

実施例 193

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-ピリジン-3-イル]-イミダゾリジン-2-オン(193A)の製造:

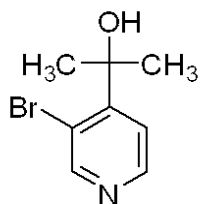
【化 2 4 6】



(193A)

工程 1: 中間体 2-(3-ブロモピリジン-4-イル)-プロパン-2-オール(I-193a)の合成:

【化 2 4 7】



(I-193a)

n-ブチルリチウム(10.28mL、16.455mmol)をDIPA(2.66mL、18.98mmol)のTHF(25mL)溶液に-78℃で添加した。反応混合物を-10℃で10分間攪拌し、3-ブロモピリジン(500mg、2.212mmol)のTHF(10mL)を-100℃で添加した。反応混合物をさらに15分間、-90℃で攪拌し、続いてアセトン(1.675mL、22.78mmol)のTHF(10mL)溶液を-78℃で攪拌しながら1時間かけて添加した。反応をTLCでモニターした(5%酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物を水

性 NaHCO_3 溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(15%酢酸エチルのヘキサン溶液)での精製により、200mgの生成物(11%収率)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.7 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 1.7 (s, 6H)
LCMS純度: 89.57%, m/z = 215.9 (M+1)

【0398】

最終工程: 1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-ピリジン-3-イル]-イミダゾリジン-2-オン(193A)の合成:

1-ベンゾチアゾール-6-イル-イミダゾリジン-2-オン(I-84b: 125mg、0.57mmol)を2-(3-ブロモ-ピリジン-4-イル)-プロパン-2-オール(122.7mg、0.57mmol)、1,4-ジオキサン(5mL)、ヨウ化銅(10.85mg、0.057mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(19.57mg、0.171mmol)およびリン酸カリウム(362.9mg、1.71mmol)と反応させて、粗生成物を得た。分取HPLCで精製して、38mgの生成物(19%収率)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.68 (s, 1H), 8.50-8.32 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.18-7.02 (m, 2H), 6.82 (dd, 1H), 4.55-4.42 (m, 1H), 4.32 (t, 2H), 3.7-3.6 (m, 2H), 1.74-1.58 (m, 6H)

LCMS純度: 97.84%, m/z = 354.9 (M+1)

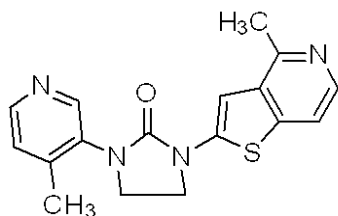
HPLC: 95.61%

【0399】

実施例194

1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-イミダゾリジン-2-オン(194A)の製造:

【化248】



(194A)

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(33mg、0.0288mmol)を、予めアルゴン(30分間)でパージした炭酸カリウム(120mg、0.8649mmol)に添加した。反応混合物をアルゴンで15分間パージし、続いて1-(4-クロロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(98A: 100mg、0.2883mmol)およびメチルボロン酸(21mg、0.3459mmol)を添加した。反応混合物を6時間加熱還流した。反応をTLCでモニターした(10% MeOHの CHCl_3 溶液)。反応混合物を濃縮し、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(3-4% MeOHの CHCl_3 溶液)、続いて分取HPLCで精製して、10mgの生成物(16.39%収率)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.7-8.35 (m, 2H), 8.35-8.2 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.4-3.9 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)

LCMS純度: 96.01%, m/z = 324.9 (M+1)

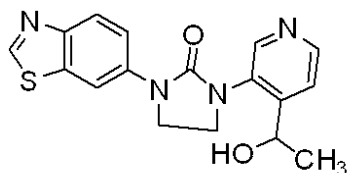
HPLC: 96.32%

【0400】

実施例195

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-[4-(1-ヒドロキシ-エチル)-ピリジン-3-イル]-イミダゾリジン-2-オン(195A)の製造:

【化 2 4 9】



(195A)

1-ベンゾチアゾール-6-イル-イミダゾリジン-2-オン(I-84b: 150 mg、0.6849 mmol)を1-(3-ブロモ-ピリジン-4-イル)-エタノール(137.6 mg、0.6849 mmol)、1,4-ジオキサン(5 mL)、ヨウ化銅(13.04 mg、0.06849 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(23.52 mg、0.205 mmol)およびリン酸カリウム(435.1 mg、2.05 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOHのCHCl₃溶液)、続いて分取HPLCで精製して、9 mgの生成物(3.9%収率)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.92 (s, 1H), 8.65-8.54 (m, 2H), 8.32 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.70-7.62 (dd, 1H), 7.6 (d, 1H), 5.10-4.96 (m, 1H), 4.30-4.12 (m, 3H), 4.02-3.85 (m, 1H), 3.75-3.66 (br s, 1H), 1.60-1.45 (d, 3H)

LCMS純度: 98.20%, m/z = 340.9 (M+1)

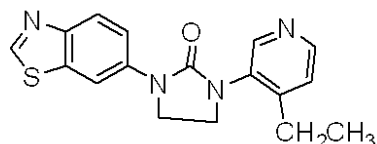
HPLC: 91.15%

【0401】

実施例 196

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-エチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(196A)の合成:

【化 2 5 0】



(196A)

1-ベンゾチアゾール-6-イル-イミダゾリジン-2-オン(I-84b: 600 mg、2.739 mmol)を3-ブロモ-4-エチル-ピリジン(512 mg、2.739 mmol)、1,4-ジオキサン(10 mL)、ヨウ化銅(52 mg、0.2739 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(94.08 mg、0.82 mmol)およびリン酸カリウム(1.74 mg、8.2 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOHのCHCl₃溶液)、続いて分取HPLCで精製して、30 mgの生成物(3.75%収率)を得た。

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 9.15 (s, 1H), 8.60-8.35 (m, 3H), 8.15-7.95 (m, 1H), 7.95-7.70 (m, 1H), 7.5 (d, 1H), 4.3-3.9 (m, 4H), 2.85-2.65 (q, 2H), 1.4-1.2 (t, 3H)

LCMS純度: 99.77%, m/z = 325.1 (M+1)

HPLC: 95.03%

【0402】

実施例 197

1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-(3-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-6-イル)-イミダゾリジン-2-オン(197A)の製造:

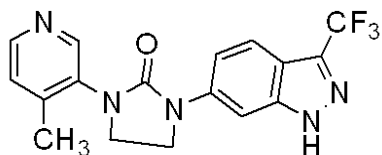
10

20

30

40

【化 2 5 1】

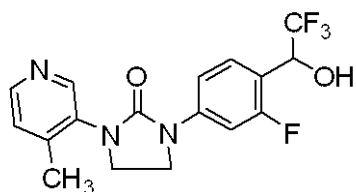


(197A)

工程 1 : 1-[3-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-エチル)-フェニル]-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-197a)の合成:

10

【化 2 5 2】



(I-197a)

20

THF中トリメチル-トリフルオロメチル-シランの0.5M溶液(6.68mL、3.34mmol)および K_2CO_3 (250mg、1.082mmol)を2-フルオロ-4-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル]-ベンズアルデヒド(I-121a:400mg、1.337mmol)の乾燥DMF(5mL)溶液に窒素雰囲気下添加した。得られた混合物を室温で一夜攪拌した。反応をTLCでモニターした(5%MeOHのCHCl₃溶液)。反応混合物を塩水溶液でクエンチし、THF層を濃縮した。水性層をクロロホルムで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、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(2.5%MeOHのCHCl₃溶液)での精製、続くヘキサン洗浄により、325mgの生成物(65.92%収率)を得た。

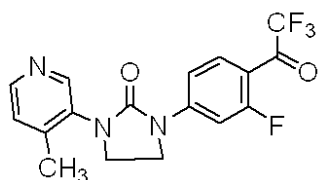
^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.56-8.00 (m, 2H), 7.75-7.45 (m, 2H), 7.36-7.08 (m, 2H), 5.38 (q, 1H), 4.55-4.24 (br s, 1H), 4.20-3.76 (m, 4H), 2.32 (s, 3H)

30

【0 4 0 3】

工程 2 : 1-[3-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-フェニル]-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-197b)の合成:

【化 2 5 3】



(I-197b)

40

MnO_2 (536mg、6.165mmol)を1-[3-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-エチル)-フェニル]-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-197a:325mg、0.880mmol)のDCM(20mL)溶液に窒素雰囲気下添加した。得られた懸濁液を50℃で一夜攪拌した。反応をTLCでモニターした(5%MeOHのDCM溶液)。反応混合物を室温に冷却し、セライトパッドを通して濾過した。濾液をCHCl₃で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。濃

50

縮物をヘキサンで洗浄し、乾燥させて、240 mgの生成物(74.53%収率)を得た。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.8-8.2 (m, 2H), 7.98 (t, 1H), 7.86-7.50 (m, 2H), 7.46-7.25 (m, 1H), 4.40-3.75 (m, 4H), 2.28 (s, 3H)

【0404】

最終工程：1-(4-メチルピリジン-3-イル)-3-(3-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-6-イル)-イミダゾリジン-2-オン(197A)の合成：

酢酸(0.1 mL、1.36 mmol)および1 M ヒドラジンのTHF溶液(4 mL、2.72 mmol)を1-[3-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-フェニル]-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-197b: 100 mg、0.272 mmol)の乾燥THF(2 mL)溶液に添加した。得られた混合物を150℃で一夜攪拌した。反応をTLCでモニターした(5% MeOHのCHCl₃溶液)。反応混合物を水とクロロホルムに分配した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(4% MeOHのCHCl₃溶液)、続いて分取HPLCで精製して、23 mgの生成物(23.46%収率)を得た。

^1H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.57-8.48 (br s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.86-7.70 (m, 2H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 4.34-4.12 (m, 2H), 4.12-3.90 (m, 2H), 2.41 (s, 3H)

LCMS純度: 96.14%, m/z = 362.0 (M+1)

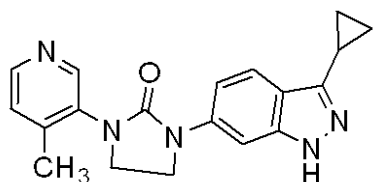
HPLC: 94.33%

【0405】

実施例198

1-(3-シクロプロピル-1H-インダゾール-6-イル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(198A)の製造：

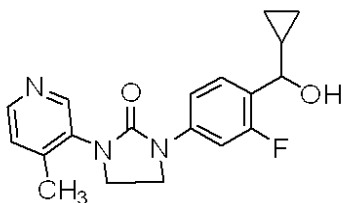
【化254】



(198A)

工程1：1-[4-(シクロプロピル-ヒドロキシメチル)-3-フルオロフェニル]-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-198a)の合成：

【化255】



(I-198a)

THF中シクロプロピルマグネシウムブロマイドの0.5 M溶液(2.4 mL、1.170 mmol)を2-フルオロ-4-[3-(4-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-ベンズアルデヒド(I-121a: 175 mg、0.585 mmol)の乾燥THF(10 mL)に0℃で窒素雰囲気下滴下した。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。反応をTLCでモニターした(5% MeOHのCHCl₃溶液)。反応混合物を水性NH₄Cl溶液でクエンチし、THF層を濃縮した。水性層を酢酸エチルで抽出した。有機

層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(3% MeOH の CHCl_3 溶液)での精製、続くヘキサン洗浄により、200 mg の生成物(99.41% 収率)を得た。

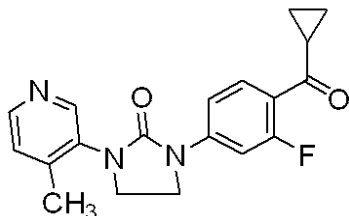
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 8.72-8.28 (m, 2H), 7.70-7.48 (m, 2H), 7.42-7.25 (m, 2H), 5.30 (d, 1H), 4.48-4.20 (m, 1H), 4.18-3.82 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.2-1.0 (m, 1H), 0.7-0.1 (m, 4H)

LCMS 純度: 97.58%, m/z = 342.3 (M+1)

【0406】

工程 2: 1-(4-シクロプロパンカルボニル-3-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-198b)の合成:

【化256】



(I-198b)

MnO_2 (357 mg, 41.055 mmol) を 1-[4-(シクロプロピル-ヒドロキシ-メチル)-3-フルオロフェニル]-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-198a: 200 mg, 8.586 mmol) の DCM (20 mL) 溶液に窒素雰囲気下添加し、実施例 197 に記載の方法に準じて後処理して、175 mg の生成物(60.13% 収率)を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 8.56 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.76-7.65 (m, 1H), 7.60-7.47 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.22-3.82 (m, 4H), 2.80-2.60 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.18-0.93 (m, 4H)

LCMS 純度: 98.34%, m/z = 339.7 (M+1)

【0407】

最終工程: 1-(3-シクロプロピル-1H-インダゾール-6-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(198A)の合成:

1-(4-シクロプロパンカルボニル-3-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-198b: 175 mg, 0.516 mmol) のヒドラジン水和物溶液(10 mL) を反応フラスコに取った。フラスコを 120 °C で一夜還流した。反応を TLC でモニターした(5% MeOH の CHCl_3 溶液)。反応混合物を室温に冷却し、氷水とクロロホルムに分配した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(4% MeOH の CHCl_3 溶液)での精製、続くヘキサンおよびエーテル洗浄により、55 mg の生成物(31.97% 収率)を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 12.42 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.85-7.28 (m, 4H), 4.28-3.80 (m, 4H), 2.6-2.1 (m, 4H), 1.04-0.80 (m, 4H)

LCMS 純度: 100.00%, m/z = 333.8 (M+1)

HPLC: 94.27%

【0408】

実施例 199

1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-キノリン-7-イル-イミダゾリジン-2-オン(199A)の製造:

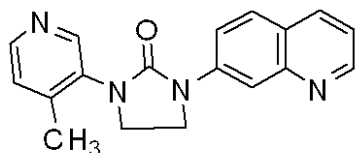
10

20

30

40

【化 2 5 7】



(199A)

1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-14b: 116mg、0.6554mmol)を7-ブロモキノリン(150mg、0.72098mmol)、1,4-ジオキサン(50mL)、ヨウ化銅(12.4mg、0.06554mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(22.5mg、0.19638mmol)およびリン酸カリウム(347.3g、1.6365mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、130mgの生成物(65.3%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.95-8.76 (m, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.48-8.22 (m, 3H), 8.06-7.82 (m, 2H), 7.50-7.32 (m, 2H), 4.32-4.12 (m, 2H), 4.10-3.90 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)

LCMS純度: 99.57%, m/z = 305.0 (M+1)

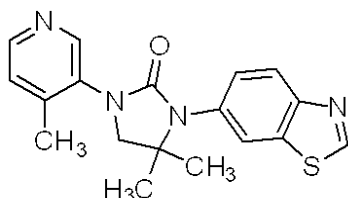
HPLC: 93.16%

【0409】

実施例200

3-ベンゾチアゾール-6-イル-4,4-ジメチル-1-(4-メチルピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(200A)の合成:

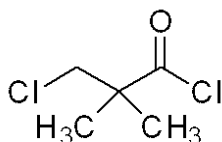
【化 2 5 8】



(200A)

工程1: 中間体3-クロロ-2,2-ジメチルプロピオニルクロライド(I-200a)の合成:

【化 2 5 9】



(I-200a)

SOCl₂ (5.22g、44.23mmol)を攪拌している3-クロロ-2,2-ジメチルプロピオン酸(5g、36.76mmol)のDCM(50mL)溶液に0℃で5分間かけて滴下した。続いてDMF(0.1mL)を添加し、得られた混合物を60℃で3時間加熱した。反応をTLCでモニターした(5% MeOHのCHCl₃溶液)。反応混合物を濃縮し、粗生成物(6g)をさらに精製せずに次工程に使用した。

【0410】

工程2: 中間体3-クロロ-2,2-ジメチルプロピオニルアジド(I-200b)の合成:

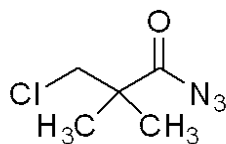
10

20

30

40

【化 2 6 0】



(I-200b)

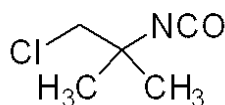
ナトリウムアジド(4.64 g、71.38 mmol)を3-クロロ-2,2-ジメチル-プロピオニルクロライド(I-200a: 6 g、35.71 mmol)の1,4-ジオキサン(15 mL)および水(15 mL)の溶液に添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応をTLCでモニターした(5%酢酸エチルのヘキサン溶液)。反応混合物をジエチルエーテルで抽出し、有機層をNa₂SO₄で乾燥させて、3.5 gの生成物(61.40%収率)を得た。

10

【0411】

工程3: 1-クロロ-2-イソシアナート-2-メチル-プロパン(I-200c)の合成:

【化 2 6 1】



(I-200c)

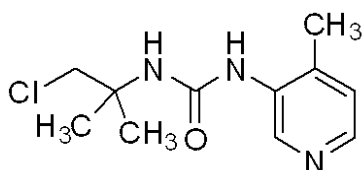
1-クロロ-2-イソシアナート-2-メチル-プロパン(I-200b: 3.5 g、20 mmol)のトルエン(35 mL)を反応フラスコに取り、フラスコを85℃で1.30時間加熱した。反応をTLCでモニターした(5%酢酸エチルのヘキサン溶液)。粗生成物(3 gm)をさらに精製せずに次工程に使用した。

20

【0412】

工程4: 1-(2-クロロ-1,1-ジメチル-エチル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-ウレア(I-200d)の合成:

【化 2 6 2】



(I-200d)

4-メチル-ピリジン-3-イルアミン(1.98 g、18.33 mmol)を1-クロロ-2-イソシアナート-2-メチル-プロパン(I-200c: 3 g、20.40 mmol)のトルエン(30 mL)溶液に添加した。得られた混合物を室温で3日間攪拌した。反応をTLCでモニターした(5%MeOHのCHCl₃溶液)。反応混合物を濾過し、残留物を乾燥させて、4.3 gの生成物(87.75%収率)を得た。

30

40

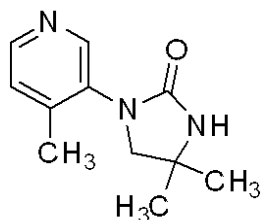
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.70 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.9 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.4 (s, 6H)

LCMS純度: 76.36%, m/z = 242.0 (M+1)

【0413】

工程5: 中間体4,4-ジメチル-1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-200e)の合成:

【化 2 6 3】



(I-200e)

1-(2-クロロ-1,1-ジメチル-エチル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-ウレア(I-200d: 1 g、4.149 mmol)の乾燥THF(5 mL)溶液を、攪拌しているNaH(298 mg、6.208 mmol)の乾燥THF(10 mL)中の混合物にアルゴン雰囲気下10分間かけて、0℃で滴下した。得られた反応混合物を2時間攪拌した。反応をTLCでモニターした(5% MeOHのCHCl₃溶液)。反応混合物を水と酢酸エチルに分配した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、800 mgの生成物(94.33%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 8.4 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.3 (s, 6H)

LCMS純度: 100%, m/z = 205.7 (M+1)

【0414】

最終工程: 3-ベンゾチアゾール-6-イル-4,4-ジメチル-1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(200A)の合成:

4,4-ジメチル-1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(I-163b: 150 mg、0.731 mmol)を6-ヨード-ベンゾチアゾール(I-200e: 248 mg、0.950 mmol)、1,4-ジオキサン(10 mL)、ヨウ化銅(13 mg、0.0682 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(31 mg、0.218 mmol)およびリン酸カリウム(387 mg、1.825 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1% MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、30 mgの生成物(12.14%収率)を得た。

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 9.32 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.0-8.2 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.5 (s, 6H)

LCMS純度: 94.09%, m/z = 339.1 (M+1)

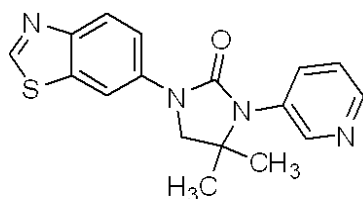
HPLC: 89.11%

【0415】

実施例 201

1-ベンゾチアゾール-6-イル-4,4-ジメチル-3-ピリジン-3-イル-イミダゾリジン-2-オン(201A)の製造:

【化 2 6 4】



(201A)

工程1: 中間体1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(2-クロロ-1,1-ジメチル-エチル)-ウレア(I-201a)の合成:

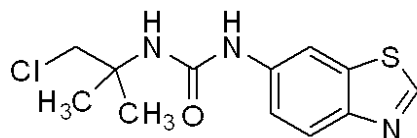
10

20

30

40

【化 2 6 5】



(I-201a)

ベンゾチアゾール-6-イルアミン(1.8 g、12.00 mmol)を1-クロロ-2-イソシアナート-2-メチルプロパン(2 g、13.60 mmol)のトルエン(20 mL)溶液に5分間かけて少しずつ添加した。得られた混合物を室温で2.5日間攪拌した。反応をTLCでモニターした(5% MeOHのCHCl₃溶液)。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1% MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、630 mgの生成物(16.57%収率)を得た。

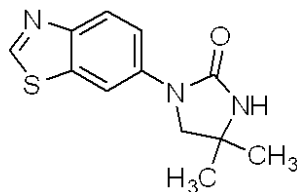
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.85 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.20-7.15 (dd, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 1.49 (s, 6H)

LCMS純度: 98.84%, m/z = 283.9 (M+1)

【0 4 1 6】

工程2: 中間体1-ベンゾチアゾール-6-イル-4,4-ジメチル-イミダゾリジン-2-オン(I-201b)の合成:

【化 2 6 6】



(I-201b)

1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(2-クロロ-1,1-ジメチル-エチル)-ウレア(I-201a: 620 mg、2.18 mmol)の乾燥THF(5 mL)溶液を、攪拌しているNaH(78 mg、3.25 mmol)の乾燥THF(5 mL)中の混合物にアルゴン雰囲気下10分間かけて、0℃で少しずつ添加した。得られた反応混合物を室温で45分間攪拌した。反応をTLCでモニターした(5% MeOHのCHCl₃溶液)。反応混合物を冷水と酢酸エチルに分配した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、410 mgの生成物(77.35%収率)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.90 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.69-7.58 (dd, 1H), 5.0 (br s, 1H), 3.73 (s, 2H), 1.49 (s, 6H)

LCMS純度: 99.16%, m/z = 247.8 (M+1)

【0 4 1 7】

最終工程: 1-ベンゾチアゾール-6-イル-4,4-ジメチル-3-ピリジン-3-イル-イミダゾリジン-2-オン(201A)の合成:

1-ベンゾチアゾール-6-イル-4,4-ジメチル-イミダゾリジン-2-オン(I-201b: 100 mg、0.4048 mmol)を3-ブロモピリジン(83 mg、0.525 mmol)、1,4-ジオキサン(10 mL)、ヨウ化銅(7 mg、0.036 mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(17 mg、0.119 mmol)およびリン酸カリウム(214 mg、1.009 mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1% MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、15 mgの生成物(11.45%収率)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.90 (s, 1H), 8.7-8.5 (br s, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.77-7.60 (m, 2H), 7.5-7.4 (m, 1H), 3.9 (s, 2H), 1.49 (s, 6H)

LCMS純度: 100%, $m/z = 325.1$ (M+1)

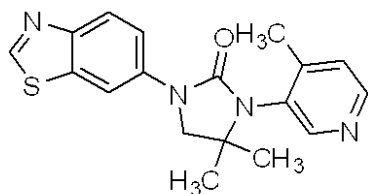
HPLC: 95.40%

【0418】

実施例202

1-ベンゾチアゾール-6-イル-4,4-ジメチル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(202A)の製造:

【化267】



(202A)

10

1-ベンゾチアゾール-6-イル-4,4-ジメチル-イミダゾリジン-2-オン(I-201b: 100mg, 0.4048mmol)を3-ヨード-4-メチル-ピリジン(115mg, 0.525mmol)、1,4-ジオキサン(10mL)、ヨウ化銅(7mg, 0.0368mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(18mg, 0.1197mmol)およびリン酸カリウム(214mg, 1.0094mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1% MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、6mgの生成物(4.8%収率)を得た。

20

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.30 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.7-7.6 (dd, 1H), 3.8 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.49 (s, 6H)

LCMS純度: 94.22%, $m/z = 339.1$ (M+1)

HPLC: 86.98%

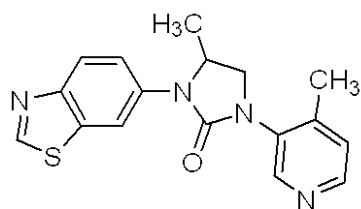
【0419】

実施例203

3-ベンゾチアゾール-6-イル-4-メチル-1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(203A)の合成:

30

【化268】

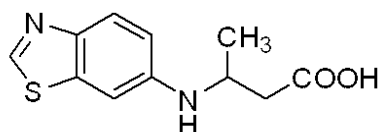


(203A)

工程1: 中間体3-(ベンゾチアゾール-6-イルアミノ)-酪酸(I-203a)の合成:

【化269】

40



(I-203a)

3-アミノ-酪酸エチルエステル(2g, 15.27mmol)、6-ヨード-ベンゾチアゾール(3.98g, 15.27mmol)および炭酸カリウム(5.27g, 38.18mmol)をDMF(50mL)に溶解し、反応混合物をアルゴンで10分間パージした。続いてヨウ化銅(290mg, 1.527mmol)を添加し、得られた混合物を110℃で一夜加熱した。反応をT

50

LCでモニターし(10% MeOHのCHCl₃溶液)、出発物質の存在が示された。反応混合物を120℃でさらに24時間加熱した。反応混合物を濃縮し、酢酸を使用してpHを5に調節した。反応混合物を水と酢酸エチルに分配した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1% MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、800mgの生成物(22.22%収率)を得た。

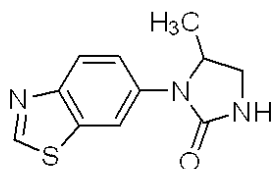
¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 12.2 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 5.90-5.80 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.25-2.35 (m, 1H), 1.20(d, 3H)

LCMS純度: 61.65%, m/z = 237.0 (M+1)

【0420】

工程2: 1-ベンゾチアゾール-6-イル-5-メチル-イミダゾリジン-2-オン(I-203b)の合成:

【化270】



(I-203b)

トリエチルアミン(1.129g、11.18mmol)を3-(ベンゾチアゾール-6-イルアミノ)-酪酸(I-203a: 800mg、3.39mmol)のトルエン(30mL)中の混合物に添加し、反応混合物をアルゴンで10分間パージした。続いてDPPA(2.796g、10.17mmol)を添加し、得られた混合物を100℃で一夜加熱した。反応をTLCでモニターした(10% MeOHのCHCl₃溶液)出発物質の存在が示された。反応混合物を120℃でさらに24時間加熱した。反応混合物を水と酢酸エチルに分配した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2% MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、600mgの生成物(75.95%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 9.25 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.0 (s, 1H), 4.6-4.5 (m, 1H), 3.6 (t, 1H), 3.0 (m, 1H), 1.2 (d, 3H)

LCMS純度: 81.90%, m/z = 234.0 (M+1)

【0421】

最終工程: 3-ベンゾチアゾール-6-イル-4-メチル-1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン(203A)の合成:

1-ベンゾチアゾール-6-イル-5-メチル-イミダゾリジン-2-オン(I-203b: 150mg、0.644mmol)を3-ヨード-4-メチル-ピリジン(140.99mg、0.644mmol)、1,4-ジオキサン(10mL)、ヨウ化銅(12.27mg、0.0644mmol)、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン(27.43mg、0.193mmol)およびリン酸カリウム(341mg、1.61mmol)と反応させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1.5% MeOHのDCM溶液)で精製して、50mgの生成物(24.15%収率)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.95 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.7-4.6 (m, 1H), 4.2-4.1 (m, 1H), 3.6-3.5 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.5 (d, 3H)

LCMS純度: 95.66%, m/z = 325.0 (M+1)

HPLC: 96.32%

【0422】

薬理学的試験

以下のおよび下の製造で使用する略語は、対応する意味を有する。

10

20

30

40

【表 2】

CYP	チトクロム P 4 5 0
CPM	カウント毎分
Cyt b 5	チトクロム b 5
DMSO	ジメチルスルホキシド
DHEA	デヒドロエピアンドロステロン
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドホスフェート

【0 4 2 3】

ヒトおよびラットーチトクロム P 4 5 0、1 7-2 0 リアーゼ

1) 組み換えヒト CYP 1 7 酵素および基質として 1 7- α -ヒドロキシプレグネノロン[2 1-³H]を使用するチトクロム P 4 5 0、1 7-2 0 リアーゼ(CYP 1 7-リアーゼ)アッセイ開発。

10

チトクロム P 4 5 0、1 7- α -ヒドロキシラーゼ、1 7-2 0 リアーゼ(CYP 1 7)は、ステロイドホルモン生合成において重要な役割を有する多機能酵素である。通常のヒドロキシル化およびまた炭素-炭素結合開裂反応の両方を触媒する(Peter Lee-Robichaud et al, Biochem. J, (1997) 321, 857-63)。ヒドロキシル化反応において、それはプロゲステロンおよびプレグネノロンを対応するヒドロキシル化生成物 1 7- α -ヒドロキシプロゲステロンおよび 1 7- α -ヒドロキシプレグネノロンに変換する。リアーゼ反応において、それはこれらのヒドロキシル化基質からそれぞれアンドロステンジオンおよびデヒドロエピアンドロステロン(DHEA)への変換を触媒する。ここに記載する Cyp 1 7 リアーゼアッセイにおいて、1 7- α -ヒドロキシプレグネノロンからデヒドロエピアンドロステロンおよび酢酸への変換をモニターする。

20

【0 4 2 4】

ヒドロキシル化および開裂活性は、Cyp 1 7 の共通する活性部位で逐次的に触媒され、NADPH からその酸化還元パートナー、チトクロム P 4 5 0 レダクターゼ(CPR)を介する 2 個の電子の移動を介して進行する。各活性の反応機構は、異なる鉄-酸素複合体の形成が関与すると考えられる。チトクロム b 5 は選択的にリアーゼ活性を刺激し、そのヒドロキシラーゼ活性には顕著な作用を有しない。リアーゼ活性は、再構成されたアッセイにおいてチトクロム b 5 により最大 1 0 倍まで刺激され、ヒドロキシラーゼ活性の顕著な刺激は伴わない(MK Akthar et al, Journal of Endocrinology (2005) 187, 267-274 および Katagiri M et al, Biophysical Research Communications (1982) 108, 379-384)。

30

【0 4 2 5】

アッセイ方法は、刊行されたプロトコルを採用し、我々の要求に合うように幾分間修正した(Dmitry N Grigoryev et al, Analytical Biochemistry, (1999) 267, 319-330)。1 7- α -ヒドロキシプレグネノロンからデヒドロエピアンドロステロンへの変換は酢酸の放出が付随する。Cyp 1 7 リアーゼアッセイにおいて、2 1 位をトリチウム(³H)標識された 1 7- α -ヒドロキシプレグネノロンを基質として使用する。クロロホルム抽出は放射活性ステロイドを除き、酢酸を水性層に取り込む。こうして抽出される本アッセイで放出されるトリチウム標識酢酸を酵素活性を決定するために定量する。

【0 4 2 6】

最初の緩衝液条件は、5 0 mM リン酸緩衝液、pH 7.5 を、US 特許公開番号 US 2 0 0 4 / 0 1 9 8 7 7 3 A 1 に公開されたデータに基づき Cyp 1 7 リアーゼ活性のための出発緩衝液として使用した。この緩衝液は、定例の Cyp 1 7 リアーゼアッセイに適当であることが判明した。ヒト Cyp 1 7 遺伝子を、A 5 4 9 細胞株でアデノウイルス発現系にクローン化し、発現させた。精製細胞膜調製物をヒト CYP 1 7 酵素の源として示由生した。総タンパク質濃度：8 mg/mL。

40

【0 4 2 7】

本アッセイに必要な酵素の適当な濃度を同定するために、濃度依存的酵素活性を基質(1 7- α -ヒドロキシプレグネノロン[2 1-³H])濃度 0.5 μ M で決定した(Vincent C. O. Nijar, et al., J Med Chem, (1998) 41, 902-912)。タンパク質活性は 2 0 μ g まで直線状範囲であることが判明し、それが試験最高濃度であった。酵素濃度曲線および貯蔵

50

濃度に基づき、15 µgを本アッセイに選択した。このタンパク質濃度で、S/N比は30であり、良好なシグナル窓を有した(CPM_{陽性対照} - CPM_{ブランク} = 1650)。

【0428】

K_m(ミカエリス・メンテン(Michaelis Menton)定数)は、基質の酵素に対する結合親和性の指数である。17-α-ヒドロキシプレグネノロン[21-³H]は17,20リアーゼ酵素の基質である。この基質についてのK_mは、基質濃度の関数としてのトリチウム標識酢酸放出のモニタリングにより決定した。17-α-ヒドロキシプレグネノロン[21-³H]の濃度は0.03125 µM~1 µMまで変化した。K_m決定のために、データを双曲線方程式(Graphpad Prism(登録商標)ソフトウェアIV)に適合させた。K_mは0.25 µMと概算され、報告値に近かった。(Dmitry N. Grigoryev et al, Analytical Biochemistry (1999) 267, 319-330)。

10

【0429】

日常的スクリーニングのために、アッセイを50 µL反応体積で16 µgの酵素で設定した。17-α-ヒドロキシプレグネノロン[21-³H]を最終濃度0.25 µMまで添加した。NADPHを最終濃度4.2 mMで使用する。総反応体積を、50 mM リン酸緩衝液 pH 7.5で50 µLにした。反応混合物を室温で90分間、穏やかに振盪させながらインキュベートした。反応を100 µLの緩衝液添加により停止させた。500 µLの新たに調製した5%活性炭を溶液に添加し、ボルテックス処理により十分混合した。サンプルを17568 × g (14000 rpm)で5分間遠心分離した。上清を注意深く新しいチューブに移し、1.3 mLのシンチレーション液を添加し、ボルテックス処理により混合した。

20

【0430】

放射活性をWallac-Perkin Elmer(登録商標), USAの1450 MicroBeta TriLuxTMシンチレーションカウンターで測定した。測定を2.0 mLエッペンドルフTMチューブで行った。各チューブを1分間計測した。放出されたトリチウム標識酢酸量はリアーゼ活性に比例する。阻害剤存在下のリアーゼ活性%を下に記す式により計算した。

【数1】

$$\text{リアーゼ活性\%} = \frac{\text{CPM}_{\text{サンプル}} - \text{CPM}_{\text{ブランク}}}{\text{CPM}_{\text{陽性対照}} - \text{CPM}_{\text{ブランク}}} \times 100$$

30

サンプル：阻害剤存在下の酵素反応。

陽性対照：阻害剤はないが、DMSOを1%最終濃度で含む酵素反応。

ブランク：酵素以外の全試薬を含む。

阻害% = 100% - リアーゼ活性%

【0431】

IC₅₀決定のために、阻害%を阻害剤濃度の関数としてプロットした。データをGraphpad Prism(登録商標)ソフトウェアIVを使用してシグモイド式に適合させ、IC₅₀値を得た。

標準化合物アビラテロンおよびケトコナゾールにより用量-応答試験を、アッセイ最適化の一部として行った。

40

【0432】

ラットCYP 17リアーゼモデル：

ラット精巣ミクロソームを源として使用し、基質濃度0.5 µM以外、上に記載するものと同じ方法を使用した。

【0433】

上のアッセイを使用して、上の実施例で試験した化合物の結果を下の表1に記載する。

【表 3】

表1

実施例 番号	最終化合物	リアーセ [®] IC ₅₀ nM ヒト/ラット	100nMでの rCYP17 リアーセ [®] 阻害%
1A	1-ナフタレン-2-イル-3-ヒ° リジ [°] ン-3-イル-イミタ [°] ゾ [°] リジ [°] ン-2-オン	34nM/35nM	84%
2A	1-(1-エチル-1H-イント [°] ール-5-イル)-3-ヒ° リジ [°] ン-3-イル-イミ タ [°] ゾ [°] リジ [°] ン-2-オン	--/--	23%
3A	1-(6-メトキシ-ナフタレン-2-イル)-3-ヒ° リジ [°] ン-3-イル-イミタ [°] ゾ [°] リジ [°] ン-2-オン	--/--	31%
4A	1-ベンゾ [°] チアゾ [°] ール-6-イル-3-ヒ° リジ [°] ン-3-イル-イミタ [°] ゾ [°] リ ジ [°] ン-2-オン	77nM/--	59%
5A	1-エチル-6-(2-オキソ-3-ヒ° リジ [°] ン-3-イル-イミタ [°] ゾ [°] リジ [°] ン-1- イル)-3,4-ジ [°] ヒト [°] ロ-1H-キノリン-2-オン	--/--	51%
6A	1-(5-フルオロ-3-メチル-ベンゾ [°] [b]チオフェン-2-イル)-3-ヒ° リ ジ [°] ン-3-イル-イミタ [°] ゾ [°] リジ [°] ン-2-オン	--/157nM	51%
7A	1-ベンゾ [°] [b]チオフェン-5-イル-3-ヒ° リジ [°] ン-3-イル-イミタ [°] ゾ [°] リ ジ [°] ン-2-オン	--/16nM	87%
8A	1-ヒ° リジ [°] ン-3-イル-3-キノリン-6-イル-イミタ [°] ゾ [°] リジ [°] ン-2-オン	--/--	48%
9A	1-ベンゾ [°] チアゾ [°] ール-5-イル-3-ヒ° リジ [°] ン-3-イル-イミタ [°] ゾ [°] リ ジ [°] ン-2-オン	--/--	18%
10A	1-ナフタレン-2-イル-3-ヒ° リジ [°] ン-3-イル-テトラヒト [°] ロ-ヒ° リミジ [°] ン-2-オン	--/--	11%
11A	1-(2-クロロ-4-メチル-キノリン-6-イル)-3-ヒ° リジ [°] ン-3-イル-イミ タ [°] ゾ [°] リジ [°] ン-2-オン	--/97nM	59%
12A	1-(1-ヒト [°] ロキシイミノ-インダ [°] ン-5-イル)-3-ヒ° リジ [°] ン-3-イル-イ ミタ [°] ゾ [°] リジ [°] ン-2-オン	--/--	17%
13A	1-ベンゾ [°] [b]チオフェン-5-イル-3-ヒ° リジ [°] ン-3-イル-テトラヒト [°] ロ -ヒ° リミジ [°] ン-2-オン	--/--	9%
14A	1-(4-メチル-ヒ° リジ [°] ン-3-イル)-3-ナフタレン-2-イル-イミタ [°] ゾ [°] リ ジ [°] ン-2-オン	17nM/2nM	102%
15A	1-(4-メチル-ヒ° リジ [°] ン-3-イル)-3-(5-メチル-チオフェン-2-イル)- イミタ [°] ゾ [°] リジ [°] ン-2-オン	10nM/--	--
16A	1-ベンゾ [°] チアゾ [°] ール-6-イル-3-(4-メチル-ヒ° リジ [°] ン-3-イル)-イ ミタ [°] ゾ [°] リジ [°] ン-2-オン	6nM/5nM	94%
17A	1-エチル-6-[3-(4-メチル-ヒ° リジ [°] ン-3-イル)-2-オキソ-イミタ [°] ゾ [°] リジ [°] ン-1-イル]-3,4-ジ [°] ヒト [°] ロ-1H-キノリン-2-オン	--/21nM	83%
18A	1-(4-フルオロ-フェニル)-3-(4-メチル-ヒ° リジ [°] ン-3-イル)-イミタ [°] ゾ [°] リジ [°] ン-2-オン	76nM/12nM	88%
19A	1-ヒ° フェニル-4-イル-3-(4-メチル-ヒ° リジ [°] ン-3-イル)-イミタ [°] ゾ [°] リジ [°] ン-2-オン	--/11nM	91%
20A	1-エチル-4-メチル-6-[3-(4-メチル-ヒ° リジ [°] ン-3-イル)-2-オキソ -イミタ [°] ゾ [°] リジ [°] ン-1-イル]-1H-キノリン-2-オン	--/56nM	69%
21A	1-(2-クロロ-4-メチル-キノリン-6-イル)-3-(4-メチル-ヒ° リジ [°] ン -3-イル)-イミタ [°] ゾ [°] リジ [°] ン-2-オン	--/5nM	98%
22A	4-メチル-6-[3-(4-メチル-ヒ° リジ [°] ン-3-イル)-2-オキソ-イミタ [°] ゾ [°] リジ [°] ン-1-イル]-1H-キノリン-2-オン	--/24nM	85%

10

20

30

40

【表 4】

23A	1-(4-メチル-ヒ° リジ°ン-3-イル)-3-キノリン-2-イル-イミタ° ソ° リジ°ン-2-オン	--/20nM	85%
24A	1-(4-メチル-ヒ° リジ°ン-3-イル)-3-キノリン-3-イル-イミタ° ソ° リジ°ン-2-オン	72nM/--	98%
25A	1-(6-メトキシ-ナフタレン-2-イル)-3-(4-メチル-ヒ° リジ°ン-3-イル)-イミタ° ソ° リジ°ン-2-オン	--/--	89%
26A	1-ベンゾ° [b]チオフェン-2-イル-3-(4-メチル-ヒ° リジ°ン-3-イル)-イミタ° ソ° リジ°ン-2-オン	15nM/--	100%
27A	1-ベンゾ° [b]チオフェン-5-イル-3-(4-メチル-ヒ° リジ°ン-3-イル)-イミタ° ソ° リジ°ン-2-オン	24nM/--	101%
28A	1-(1H-インタ° ソ° ール-5-イル)-3-(4-メチル-ヒ° リジ°ン-3-イル)-イミタ° ソ° リジ°ン-2-オン	4nM/52nM	61%
29A	1-(3-メチル-ベンゾ° フラン-5-イル)-3-(4-メチル-ヒ° リジ°ン-3-イル)-イミタ° ソ° リジ°ン-2-オン	3nM/--	98%
30A	1-(6-フルオロ-ヒ° リジ°ン-3-イル)-3-(4-メチル-ヒ° リジ°ン-3-イル)-イミタ° ソ° リジ°ン-2-オン	--/--	76%
31A	1-(4-メチル-ヒ° リジ°ン-3-イル)-3-チオフェン-3-イル-イミタ° ソ° リジ°ン-2-オン	108nM/--	74%
32A	1-(5-メトキシ-ヒ° リジ°ン-3-イル)-3-(4-メチル-ヒ° リジ°ン-3-イル)-イミタ° ソ° リジ°ン-2-オン	--/--	73%
33A	1-(5-フルオロ-3-メチル-ベンゾ° [b]チオフェン-2-イル)-3-(4-メチル-ヒ° リジ°ン-3-イル)-イミタ° ソ° リジ°ン-2-オン	--/--	--
34A	1-(2-クロロ-ヒ° リジ°ン-5-イル)-3-(4-メチル-ヒ° リジ°ン-3-イル)-イミタ° ソ° リジ°ン-2-オン	--/--	--
35A	1-(4-メチル-ヒ° リジ°ン-3-イル)-3-(1H-ヒ° ラゾ° ール-4-イル)-イミタ° ソ° リジ°ン-2-オン	--/--	--
36A	1-(4-メチル-ヒ° リジ°ン-3-イル)-3-チアゾ° ール-2-イル-イミタ° ソ° リジ°ン-2-オン	--/--	--
37A	1-(4-メトキシフェニル)-3-(4-メチル-ヒ° リジ°ン-3-イル)-イミタ° ソ° リジ°ン-2-オン	--/--	--
38A	1-(4-クロロフェニル)-3-(4-メチル-ヒ° リジ°ン-3-イル)-イミタ° ソ° リジ°ン-2-オン	70nM/--	--
39A	4-[3-(4-メチル-ヒ° リジ°ン-3-イル)-2-オキソ-イミタ° ソ° リジ°ン-1-イル]-ベンゾ° ニトリル	--/--	--
40A	1-ベンゾ° オキサゾ° ール-2-イル-3-(4-メチル-ヒ° リジ°ン-3-イル)-イミタ° ソ° リジ°ン-2-オン	--/--	--
41A	1-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-3-(4-メチル-ヒ° リジ°ン-3-イル)-イミタ° ソ° リジ°ン-2-オン	10nM/3nM	--
42A	1-(4-メチル-ヒ° リジ°ン-3-イル)-3-チオフェン-2-イル-イミタ° ソ° リジ°ン-2-オン	--/--	--
43A	1-(6-ヒト° ロキシ-ヒ° リジ°ン-3-イル)-3-(4-メチル-ヒ° リジ°ン-3-イル)-イミタ° ソ° リジ°ン-2-オン	--/--	--
44A	N-メチル-4-[3-(4-メチル-ヒ° リジ°ン-3-イル)-2-オキソ-イミタ° ソ° リジ°ン-1-イル]-ベンズ° アミト°	--/--	--
45A	1-(3,4-ジ° フルオロフェニル)-3-(4-メチル-ヒ° リジ°ン-3-イル)-イミタ° ソ° リジ°ン-2-オン	27nM/--	--
46A	1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-ヒ° リジ°ン-3-イル)-イミタ° ソ° リジ°ン-2-オン	10nM/--	--

10

20

30

40

【表 5】

47A	1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミタ°ヅ°リジン-2-オン	--/--	--
48A	1-(1H-イントール-5-イル)-3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミタ°ヅ°リジン-2-オン	--/--	--
49A	1-(2,3-ジ°ヒト°ロ-ヘンソ°[1,4]ジ°オキシ-6-イル)-3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミタ°ヅ°リジン-2-オン	30nM/--	--
50A	1-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-イミタ°ヅ°リジン-2-オン	51nM/--	--
51A	1-(2,3-ジ°ヒト°ロ-ヘンソ°フラン-5-イル)-3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミタ°ヅ°リジン-2-オン	14nM/--	--
52A	1-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-3-キノリン-6-イル-イミタ°ヅ°リジン-2-オン	96nM/5nM	97%
53A	1-(3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミタ°ヅ°リジン-2-オン	136nM/--	--
54A	1-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミタ°ヅ°リジン-2-オン	15nM/--	--
55A	1-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-3-m-トリル-イミタ°ヅ°リジン-2-オン	9nM/7nM	--
56A	1-(3-メトキシ-フェニル)-3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミタ°ヅ°リジン-2-オン	25nM/--	--
57A	1-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-3-(4,5,6,7-テトラヒト°ロ-チエノ[2,3-c]ヒ°リジン-2-イル)-イミタ°ヅ°リジン-2-オン	--/--	--
58A	1-(2-クロロ-ヒ°リジン-4-イル)-3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミタ°ヅ°リジン-2-オン	27nM/--	--
59A	1-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミタ°ヅ°リジン-2-オン	17nM/--	--
60A	1-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミタ°ヅ°リジン-2-オン	--/--	--
61A	1-(2,4-ジ°フルオロ-フェニル)-3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミタ°ヅ°リジン-2-オン	--/--	--
62A	1-(ベンゾチアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミタ°ヅ°リジン-2-オン	426nM/--	--
63A	6-[3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-2-オキソ-イミタ°ヅ°リジン-1-イル]-3,4-ジ°ヒト°ロ-1H-キノリン-2-オン	--/--	--
64A	1-(2,2-ジ°フルオロ-ヘンソ°[1,3]ジ°オキソ-5-イル)-3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミタ°ヅ°リジン-2-オン	35nM/--	--
65A	7-[3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-2-オキソ-イミタ°ヅ°リジン-1-イル]-3,4-ジ°ヒト°ロ-1H-キノリン-2-オン	--/--	--
66A	N-{3-[3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-2-オキソ-イミタ°ヅ°リジン-1-イル]-フェニル}-アセトアミト°	--/--	--
67A	1-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-3-(3-メチル-チオフェン-2-イル)-イミタ°ヅ°リジン-2-オン	--/--	--
68A	1-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-3-(2-メチル-キノリン-6-イル)-イミタ°ヅ°リジン-2-オン	--/--	--
69A	1-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-3-フェニル-イミタ°ヅ°リジン-2-オン	34nM/--	--
70A	1-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-イミタ°ヅ°リジン-2-オン	6.5nM/2nM	--

10

20

30

40

【表 6】

71A	1-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾール-2-オン	--/--	--
72A	1-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾール-2-オン	9.4nM/10nM	--
73A	1-イミダゾール [1,2-a]ピリジン-7-イル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾール-2-オン	109nM/--	--
74A	1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾール-2-オン	76nM/--	--
75A	N-{5-[3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-オキソ-イミダゾール-1-イル]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド	>10 μ M	--
76A	1-(2-アミノ-ピリジン-4-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾール-2-オン	192nM/--	--
77A	1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-キノキサリン-6-イル-イミダゾール-2-オン	195nM/--	--
78A	1-(5-ジフルオロメチル-チオフェン-3-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾール-2-オン, トリフルオロ酢酸	9.3nM/--	--
79A	1-ナフタレン-2-イル-3-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾール-2-オン	--/--	3.6%
80A	1-(5-クロロ-ピリジン-3-イル)-3-ナフタレン-2-イル-イミダゾール-2-オン	--/--	57%
81A	1-(5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-3-ナフタレン-2-イル-イミダゾール-2-オン	--/--	82%
82A	1-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-ナフタレン-2-イル-イミダゾール-2-オン	--/--	--
83A	5-(3-ナフタレン-2-イル-2-オキソ-イミダゾール-1-イル)-ニコチン酸メチルエステル	--/--	--
84A	1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-クロロ-ピリジン-3-イル)-イミダゾール-2-オン	85nM/--	--
85A	1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-(2-ピロリジン-1-イル-ピリジン-4-イル)-イミダゾール-2-オン	1,263nM/--	--
86A	1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾール-2-オン	1,200nM/--	--
87A	1-(4'-フルオロ-ピリジン-4-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾール-2-オン	255nM/--	--
88A	1-(3-クロロフェニル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾール-2-オン	12nM/--	--
89A	1-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾール-2-オン	326nM/--	--
90A	1-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾール-2-オン	5nM/--	--
91A	1-(3-ジフルオロメチル-4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾール-2-オン	4.3nM/--	--
91B	1-(3-ジフルオロメチル-4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾール-2-オン	22nM/--	--
92A	1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-(5-メチル-チオフェン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾール-2-オン	21nM/--	--
92B	1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-(5-メチル-チオフェン-3-イル)-イミダゾール-2-オン	12nM/--	--

10

20

30

40

【表 7】

93A	1-(2-メチル-ヘンソ [°] オキサゾ [°] ール-5-イル)-3-(4-メチル-ヒ [°] リジ [°] ン-3-イル)-イミタ [°] ゾ [°] リジ [°] ン-2-オン	>10 μ M/--	--
94A	1-イミタ [°] ゾ [°] [1,2-a]ヒ [°] リジ [°] ン-6-イル-3-(4-メチル-ヒ [°] リジ [°] ン-3-イル)-イミタ [°] ゾ [°] リジ [°] ン-2-オン	110nM/--	--
95A	1-(3-メチル-1H-インタ [°] ゾ [°] ール-5-イル)-3-(4-メチル-ヒ [°] リジ [°] ン-3-イル)-イミタ [°] ゾ [°] リジ [°] ン-2-オン	119nM/--	--
96A	N-{4-[3-(4-メチル-ヒ [°] リジ [°] ン-3-イル)-2-オキサ [°] イミタ [°] ゾ [°] リジ [°] ン-1-イル]-ヒ [°] リジ [°] ン-2-イル}-アセトアミト [°]	>10 μ M/--	--
97A	1-(4-メトキシ-チエノ[3,2-c]ヒ [°] リジ [°] ン-2-イル)-3-(4-メチル-ヒ [°] リジ [°] ン-3-イル)-イミタ [°] ゾ [°] リジ [°] ン-2-オン	356nM/--	--
98A	1-(4-クロロ-チエノ[3,2-c]ヒ [°] リジ [°] ン-2-イル)-3-(4-メチル-ヒ [°] リジ [°] ン-3-イル)-イミタ [°] ゾ [°] リジ [°] ン-2-オン	18nM/--	--
99A	1-(4-クロロ-チエノ[3,2-c]ヒ [°] リジ [°] ン-3-イル)-3-(4-メチル-ヒ [°] リジ [°] ン-3-イル)-イミタ [°] ゾ [°] リジ [°] ン-2-オン	22nM/--	--
100A	1-(4-メチル-ヒ [°] リジ [°] ン-3-イル)-3-(2-メチル-ヒ [°] リジ [°] ン-4-イル)-イミタ [°] ゾ [°] リジ [°] ン-2-オン	46nM/--	--
101A	1-(3-メチル-ヘンソ [°] [d]イソキサゾ [°] ール-5-イル)-3-(4-メチル-ヒ [°] リジ [°] ン-3-イル)-イミタ [°] ゾ [°] リジ [°] ン-2-オン	46nM/--	--
102A	1-(3-メチル-1H-インタ [°] ゾ [°] ール-6-イル)-3-(4-メチル-ヒ [°] リジ [°] ン-3-イル)-イミタ [°] ゾ [°] リジ [°] ン-2-オン, トリフルオロ酢酸	7.5nM/5nM	--
103A	2-フルオロ-5-[3-(4-メチル-ヒ [°] リジ [°] ン-3-イル)-2-オキサ [°] イミタ [°] ゾ [°] リジ [°] ン-1-イル]-ヘンソ [°] ニトリル	19nM/--	--
104A	1-(2-メチル-イミタ [°] ゾ [°] [1,2-a]ヒ [°] リジ [°] ン-6-イル)-3-(4-メチル-ヒ [°] リジ [°] ン-3-イル)-イミタ [°] ゾ [°] リジ [°] ン-2-オン	1,991nM/--	--
105A	1-(2-メチル-ヘンソ [°] チアゾ [°] ール-6-イル)-3-(4-メチル-ヒ [°] リジ [°] ン-3-イル)-イミタ [°] ゾ [°] リジ [°] ン-2-オン	1,469nM/--	--
106A	3-[3-(4-メチル-ヒ [°] リジ [°] ン-3-イル)-2-オキサ [°] イミタ [°] ゾ [°] リジ [°] ン-1-イル]-ヘンソ [°] ニトリル, トリフルオロ酢酸	35nM/--	--
107A	1-(1H-イント [°] ール-3-イル)-3-(4-メチル-ヒ [°] リジ [°] ン-3-イル)-イミタ [°] ゾ [°] リジ [°] ン-2-オン	334nM/--	--
108A	1-(1H-ヘンソ [°] イミタ [°] ゾ [°] ール-5-イル)-3-(4-メチル-ヒ [°] リジ [°] ン-3-イル)-イミタ [°] ゾ [°] リジ [°] ン-2-オン	363nM/--	--
109A	1-ヘンソ [°] [b]チオフェン-3-イル-3-(4-メチル-ヒ [°] リジ [°] ン-3-イル)-イミタ [°] ゾ [°] リジ [°] ン-2-オン	158nM/--	--
110A	1-(4-メトキシ-チエノ[3,2-c]ヒ [°] リジ [°] ン-3-イル)-3-(4-メチル-ヒ [°] リジ [°] ン-3-イル)-イミタ [°] ゾ [°] リジ [°] ン-2-オン	>10 μ M/--	--
111A	1-(3-メチル-ヘンソ [°] [d]イソキサゾ [°] ール-6-イル)-3-(4-メチル-ヒ [°] リジ [°] ン-3-イル)-イミタ [°] ゾ [°] リジ [°] ン-2-オン	106nM/--	--
112A	2-クロロ-4-[3-(4-メチル-ヒ [°] リジ [°] ン-3-イル)-2-オキサ [°] イミタ [°] ゾ [°] リジ [°] ン-1-イル]-ヘンソ [°] ニトリル	28nM/--	--
113A	1-ヘンソ [°] [d]イソキサゾ [°] ール-5-イル-3-(4-メチル-ヒ [°] リジ [°] ン-3-イル)-イミタ [°] ゾ [°] リジ [°] ン-2-オン	230nM/--	--
114A	1-(1-メチル-1H-インタ [°] ゾ [°] ール-5-イル)-3-(4-メチル-ヒ [°] リジ [°] ン-3-イル)-イミタ [°] ゾ [°] リジ [°] ン-2-オン	24nM/--	--
115A	1-(1-メチル-1H-イント [°] ール-3-イル)-3-(4-メチル-ヒ [°] リジ [°] ン-3-イル)-イミタ [°] ゾ [°] リジ [°] ン-2-オン, トリフルオロ酢酸	173nM/--	--
116A	1-(1-メチル-1H-ヘンソ [°] イミタ [°] ゾ [°] ール-5-イル)-3-(4-メチル-ヒ [°] リジ [°] ン-3-イル)-イミタ [°] ゾ [°] リジ [°] ン-2-オン, トリフルオロ酢酸	>10 μ M/--	--

10

20

30

40

【表 8】

117A	5-[3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-2-オキソ-イミダ°ヰリジン-1-イル]-1,2-ジ°ヒト°ロ-インタ°ヰール-3-オン	94nM/--	--
118A	1-(3-アミノ-1H-インタ°ヰール-5-イル)-3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミダ°ヰリジン-2-オン	17nM/--	--
119A	1-イミダ°ヰ [1,2-a]ヒ°リジン-3-イル-3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミダ°ヰリジン-2-オン	3,198nM/--	--
120A	1-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-3-チエノ[3,2-c]ヒ°リジン-2-イル-イミダ°ヰリジン-2-オン	4 μ M/--	--
121A	1-(1H-インタ°ヰール-6-イル)-3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミダ°ヰリジン-2-オン	2.5nM/--	--
122A	1-(³ H-イミダ°ヰ [4,5-b]ヒ°リジン-6-イル)-3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミダ°ヰリジン-2-オン, トリフルオロ酢酸	383nM/--	--
123A	1-(3-アミノ-1H-インタ°ヰール-6-イル)-3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミダ°ヰリジン-2-オン	10nM/--	--
124A	1-ベンゾ°チアヰール-6-イル-3-(4-メトキシ-ヒ°リジン-3-イル)-イミダ°ヰリジン-2-オン	23nM/12nM	--
125A	1-ベンゾ°チアヰール-6-イル-3-(4-ジ°フルオロメチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミダ°ヰリジン-2-オン	17nM/--	--
126A	1-ベンゾ°チアヰール-6-イル-3-(4-ヒト°ロキシメチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミダ°ヰリジン-2-オン	25nM/--	--
127A	1-ベンゾ°チアヰール-6-イル-3-(6-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミダ°ヰリジン-2-オン	>10 μ M/--	--
128A	1-ベンゾ°チアヰール-6-イル-3-(4-トリフルオロメチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミダ°ヰリジン-2-オン	44nM/--	--
129A	3-(3-ベンゾ°チアヰール-6-イル-2-オキソ-イミダ°ヰリジン-1-イル)-イソニコチノニトリル	202nM/--	--
130A	1-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-3-ナフタレン-2-イル-イミダ°ヰリジン-2-オン	>10 μ M/--	--
131A	1-m-トリル-3-(4-トリフルオロメチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミダ°ヰリジン-2-オン	103nM/--	--
132A	1-(2-メチル-2H-インタ°ヰール-5-イル)-3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミダ°ヰリジン-2-オン	>10 μ M	--
133A	1-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-3-ナフタレン-1-イル-イミダ°ヰリジン-2-オン	1,970nM/--	--
134A	1-(1-メチル-1H-インタ°ヰール-5-イル)-3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミダ°ヰリジン-2-オン	950nM/--	--
135A	6-[3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-2-オキソ-イミダ°ヰリジン-1-イル]-1,2-ジ°ヒト°ロ-インタ°ヰール-3-オン	15.9nM/--	--
136A	1-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-3-チエノ[3,2-c]ヒ°リジン-3-イル-イミダ°ヰリジン-2-オン	500nM/--	--
137A	1-(5-クロロ-1-メチル-1H-インタ°ヰール-3-イル)-3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミダ°ヰリジン-2-オン	1,554nM/--	--
138A	1-インタ°ヰン-5-イル-3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミダ°ヰリジン-2-オン	13nM/--	--
139A	1-ベンゾ° [b]チオフェン-5-イル-3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-1,3-ジ°ヒト°ロ-イミダ°ヰール-2-オン	83nM/--	--
140A	2-フルオロ-4-[3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-2-オキソ-イミダ°ヰリジン-1-イル]-ベンゾ°ニトリル	97nM/--	--

10

20

30

40

【表 9】

141A	1-(1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミダ°ゾ°リジン-2-オン, ヒト°ロクロライト°	13nM/--	--
142A	1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-1,3-ジ°ヒト°ロ-イミダ°ゾ°リジン-2-オン	21nM/--	--
143A	1-(3-アミノ-1-メチル-1H-インダ°ゾ°リジン-6-イル)-3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミダ°ゾ°リジン-2-オン	116nM/--	--
144A	1-(1H-インド°リジン-6-イル)-3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミダ°ゾ°リジン-2-オン	174nM/--	--
145A	1-(3-クロロ-イミダ°ゾ°[1,2-a]ヒ°リジン-7-イル)-3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミダ°ゾ°リジン-2-オン	31nM/--	--
146A	1-メチル-3-[3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-2-オキソ-イミダ°ゾ°リジン-1-イル]-1H-インド°リジン-4-カルボ°ニトリル	>10 μ M	--
147A	1-ヒト°ロキシメチル-3,3-ジ°メチル-5-[3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-2-オキソ-イミダ°ゾ°リジン-1-イル]-1,3-ジ°ヒト°ロ-インド°リジン-2-オン	346nM/--	--
148A	1-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-3-(2-トリフルオロメチル-ヒ°リジン-4-イル)-イミダ°ゾ°リジン-2-オン	25nM/--	--
149A	1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-ジ°メトキシメチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミダ°ゾ°リジン-2-オン	37nM/--	--
150A	N-[3-(3-ベンゾチアゾール-6-イル-2-オキソ-イミダ°ゾ°リジン-1-イル)-ヒ°リジン-4-イル]-アセトアミト°	496nM/--	--
151A	1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(5-クロロ-4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミダ°ゾ°リジン-2-オン	13.3nM/--	--
152A	1-(4-アミノ-ヒ°リジン-3-イル)-3-ベンゾチアゾール-6-イル-イミダ°ゾ°リジン-2-オンヒト°ロクロライト°	7nM/--	--
153A	1-(ベンゾ°[d]チアゾール-6-イル)-3-(4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ヒ°リジン-3-イル)イミダ°ゾ°リジン-2-オン, トリフルオロ酢酸塩	280nM	--
154A	1-(イソチアゾール-4-イル)-3-(4-メチルヒ°リジン-3-イル)イミダ°ゾ°リジン-2-オン	89nM	--
155A	1-(4-メチルヒ°リジン-3-イル)-3-(5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル)イミダ°ゾ°リジン-2-オン	2.7nM	--
156A	1-(ベンゾ°[d]チアゾール-6-イル)-3-(4-(2-ヒト°ロキシプロ°ロハ°ン-2-イル)ヒ°リジン-3-イル)イミダ°ゾ°リジン-2-オン	>10 μ M	--
157A	1-(4-メチルヒ°リジン-3-イル)-3-(4-メチルチエノ[3,2-c]ヒ°リジン-2-イル)イミダ°ゾ°リジン-2-オン	21nM	--
158A	1-(ベンゾ°[d]チアゾール-6-イル)-3-(4-(1-ヒト°ロキシエチル)ヒ°リジン-3-イル)イミダ°ゾ°リジン-2-オン	38nM	--
159A	1-(ベンゾ°[d]チアゾール-6-イル)-3-(4-エチルヒ°リジン-3-イル)イミダ°ゾ°リジン-2-オン	3.4nM	--
160A	1-(4-メチルヒ°リジン-3-イル)-3-(3-(トリフルオロメチル)-1H-インダ°ゾ°リジン-6-イル)イミダ°ゾ°リジン-2-オン	34nM	--
161A	1-(3-シクロプロ°ロヒ°ル-1H-インダ°ゾ°リジン-6-イル)-3-(4-メチルヒ°リジン-3-イル)イミダ°ゾ°リジン-2-オン	82nM	--
162A	1-(4-メチルヒ°リジン-3-イル)-3-(キノリン-7-イル)イミダ°ゾ°リジン-2-オン	317nM	--
163A	3-ベンゾチアゾール-6-イル-4,4-ジ°メチル-1-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミダ°ゾ°リジン-2-オン	>10 μ M	--

10

20

30

40

【表 10】

164A	1-ヘンソクチアゾール-6-イル-4,4-ジメチル-3-ヒ°リジン-3-イル-イミダゾール-2-オン	70nM/---	--
165A	1-ヘンソクチアゾール-6-イル-4,4-ジメチル-3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミダゾール-2-オン	1,153nM/---	--
166A	3-ヘンソクチアゾール-6-イル-4-メチル-1-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミダゾール-2-オン	32nM/---	--
167A	1-ヘンソクチアゾール-6-イル-4-メチル-3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミダゾール-2-オン	38nM/---	--
168A	1-ヘンソクチアゾール-6-イル-4-エチル-3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-1,3-ジヒト°ロ-イミダゾール-2-オン	384nM/---	--
169A	1-ヘンソクチアゾール-6-イル-4-エチル-3-ヒ°リジン-3-イル-1,3-ジヒト°ロ-イミダゾール-2-オン	--/---	--
170A	1-ヘンソクチアゾール-6-イル-3-ヒ°リジン-3-イル-4-トリフルオロメチル-イミダゾール-2-オン	--/---	--
171A	1-ヘンソクチアゾール-6-イル-3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-1,3-ジヒト°ロ-ヘンソクイミダゾール-2-オン	--/---	--
172A	1-ヘンソクチアゾール-6-イル-4-メチル-3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミダゾール-2-オン	326nM/---	--
173A	3-ヘンソクチアゾール-6-イル-1-ヒ°リジン-3-イル-4-トリフルオロメチル-イミダゾール-2-オン	--/---	--
174A	1-ヘンソクチアゾール-6-イル-3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-4-トリフルオロメチル-イミダゾール-2-オン	--/---	--
175A	1-ヘンソクチアゾール-6-イル-4,5-ジメチル-3-(4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミダゾール-2-オン	85nM/---	--
176A	1-ヘンソクチアゾール-6-イル-3-(4-ヒ°ロリジン-1-イルメチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミダゾール-2-オン	39nM/---	--
177A	1-ヘンソクチアゾール-6-イル-3-(4-モルホリン-4-イルメチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミダゾール-2-オン	32nM/---	--
178A	1-ヘンソクチアゾール-6-イル-3-(4-シクロプロピ°ルアミノメチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミダゾール-2-オン	19nM/---	--
179A	1-ヘンソクチアゾール-6-イル-3-(6-フルオロ-4-メチル-ヒ°リジン-3-イル)-イミダゾール-2-オン	--/---	--
180A	1-ヘンソクチアゾール-6-イル-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ヒ°リジン-3-イル]-イミダゾール-2-オン	--/---	--
181A	1-ヘンソクチアゾール-6-イル-3-[4-(1-メチル-ヒ°ロリジン-2-イルメトキシ)-ヒ°リジン-3-イル]-イミダゾール-2-オン	3064nM/---	--
182A	1-ヘンソクチアゾール-6-イル-3-{4-[(5-メチル-1H-ヒ°ラゾール-3-イルアミノ)-メチル]-ヒ°リジン-3-イル}-イミダゾール-2-オン	27nM/---	--
183A	1-ヘンソクチアゾール-6-イル-3-(°H-イミダゾール[4,5-b]ヒ°リジン-6-イル)-イミダゾール-2-オン	>10 μ M/---	--
184A	1-ヘンソクチアゾール-6-イル-3-[4-(1-メチル-ヒ°ヘ°リジン-4-イルメトキシ)-ヒ°リジン-3-イル]-イミダゾール-2-オン	>10 μ M/---	--
185A	3-(3-ヘンソクチアゾール-6-イル-2-オキソ-イミダゾール-1-イル)-イソニコチンアミド	>10 μ M/---	--
186A	1-ヘンソクチアゾール-6-イル-3-イミダゾール[1,2-a]ヒ°ラジン-5-イル-イミダゾール-2-オン	>10 μ M/---	--

10

20

30

40

【表 1 1】

187A	1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-イミダゾリジン-2-オン	>10 μ M/--	--
188A	3-ベンゾチアゾール-6-イル-3'-メチル-4,5-シヒト ³ H, 3'H-[1,4']ピイミダゾリル-2-オン	195nM/--	--
189A	1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-メチル-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オントリフルオロ酢酸	280nM/--	--
190A	1-イソチアゾール-4-イル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン	89nM/--	--
191A	1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-ピリジン-2-イル-イミダゾリジン-2-オン	>10 μ M/--	--
192A	1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-(5-トリフルオロメチル-チオフェン-2-イル)-イミダゾリジン-2-オン	2.7nM/--	--
193A	1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-ピリジン-3-イル]-イミダゾリジン-2-オン	>10 μ M/--	--
194A	1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-イミダゾリジン-2-オン	21nM/--	--
195A	1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-[4-(1-ヒドロキシ-エチル)-ピリジン-3-イル]-イミダゾリジン-2-オン	38nM/--	8%
196A	1-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(4-エチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン	3.4nM/--	--
197A	1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-(3-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-6-イル)-イミダゾリジン-2-オン	34nM/--	--
198A	1-(3-シクロプロピル-1H-インダゾール-6-イル)-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン	82nM/--	--
199A	1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3-キノリン-7-イル-イミダゾリジン-2-オン	317nM/--	--
200A	3-ベンゾチアゾール-6-イル-4,4-ジメチル-1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン	>10 μ M/--	--
201A	1-ベンゾチアゾール-6-イル-4,4-ジメチル-3-ピリジン-3-イル-イミダゾリジン-2-オン	70nM/--	--
202A	1-ベンゾチアゾール-6-イル-4,4-ジメチル-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン	1153nM/--	--
203A	3-ベンゾチアゾール-6-イル-4-メチル-1-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾリジン-2-オン	32nM/--	--

10

20

30

【0434】

遊離形または塩形の本発明の化合物は、価値ある薬理学的特性、例えば、上に記載するインビトロ試験において示されるような、例えばCYP17リアーゼ阻害を示し、故に、かかる阻害が仲介する治療に有用である。例えば、本発明の化合物は哺乳動物(好ましくは、ヒト)の炎症および癌(特に、前立腺癌)の処置に有用である。

40

【0435】

それ故にさらなる態様として、本発明は、治療における本発明の化合物の使用を提供する。さらなる態様において、治療は、17 α -ヒドロキシラーゼ/C_{17,20}-リアーゼの制御が仲介する疾患から選択される。

【0436】

他の態様において、本発明は、17 α -ヒドロキシラーゼ/C_{17,20}-リアーゼの制御により処置される疾患を処置する方法であって、治療的に許容される量の本発明の化合物を投与することを含む、方法を提供する。さらなる態様において、疾患は前立腺癌で

50

ある。

【0437】

さらなる引用文献：

Tsuneo Imai et al, "Expression and purification of Functional Human 17 α -Hydroxylase/17, 20-Lyase (P450c17) in Escherichia coli" Journal of biological chemistry, (1993) 268, No. 26, 19681-9

Peter Lee-Robichaud et al, "Interaction of human Cyp17 (P-450_{17 α} , 17 α -hydroxylase-17,20-lyase) with cytochrome b₅: importance of the orientation of the hydrophobic domain of cytochrome b₅." Biochem.J., (1997) 321, 857-63

Zuber et al, "Expression of Bovine 17 α -hydroxylase Cytochrome P-450 c-DNA in nonsteroidogenic (COS1) cells" Science (1986a) 234, 1258-1261. 10

Sakaki T, "Expression of Bovine Cytochrome P-450c17 in Saccharomyces cerevisiae" DNA (1989) 8, 409-418.

Barnes et al, "Expression and enzymatic activity of recombinant cytochrome P-450 17 α hydroxylase in Escherichia coli" Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., (1991) 88, 5597-5601.

M.K Akhtar et al, "Cytochrome b₅ modulation of 17 α -hydroxylase and 17-20 lyase (Cyp17) activities in Steroidogenesis" Journal of Endocrinology (2005) 187, 267-274.

Vincent C.O. Nijar et al, "Novel 17-Azolys Steroids, Potent Inhibitors of Human Cytochrome 17 α -Hydroxylase-C₁₇₋₂₀-lyase (P450_{17 α}): Potential agents for the treatment of Prostate cancer" J Med Chem (1998) 41, 902-912. 20

Katagiri M et al, "Role of Cytochrome b₅ in the Cytochrome P-450 mediated C₂₁-Steroid 17,20-lyase activity" Biophysical Research Communications (1982) 108, 379-384.

US Patent: US 2004/0198773 A1.

Dmitry N. Grigoryev et al, "Cytochrome P450c17-expressing Escherichia coli as a first-step screening system for 17 α -hydroxylase-C₁₇,20-lyase inhibitors" Analytical Biochemistry, (1999) 267, 319-330.

Venkatesh D. Handratta et al, "Novel C-17-heteroaryl steroidal Cyp17 inhibitors /antiandrogens: synthesis, invitro biological activity, pharmacokinetics and antitumor activity in the LAP C4 human prostate cancer xenograft model" J. Med. Chem. (2005) 48, 2972-2984. 30

Ravi A Madan et al, "Abiraterone, Cougar biotechnology" IDrugs. (2006) 9(1), 49 - 55.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

<i>C 0 7 D</i> 413/14	(2006.01)	<i>C 0 7 D</i> 413/14	
<i>C 0 7 D</i> 495/04	(2006.01)	<i>C 0 7 D</i> 495/04	1 0 5 A
<i>C 0 7 D</i> 471/04	(2006.01)	<i>C 0 7 D</i> 471/04	1 0 8 Q
<i>C 0 7 D</i> 487/04	(2006.01)	<i>C 0 7 D</i> 471/04	1 0 7 E
<i>A 6 1 K</i> 31/4439	(2006.01)	<i>C 0 7 D</i> 487/04	1 4 4
<i>A 6 1 K</i> 31/4709	(2006.01)	<i>C 0 7 D</i> 471/04	1 0 4 Z
<i>A 6 1 K</i> 31/506	(2006.01)	<i>A 6 1 K</i> 31/4439	
<i>A 6 1 K</i> 31/444	(2006.01)	<i>A 6 1 K</i> 31/4709	
<i>A 6 1 K</i> 31/498	(2006.01)	<i>A 6 1 K</i> 31/506	
<i>A 6 1 K</i> 31/5377	(2006.01)	<i>A 6 1 K</i> 31/444	
<i>A 6 1 K</i> 31/4545	(2006.01)	<i>A 6 1 K</i> 31/498	
<i>A 6 1 K</i> 31/4985	(2006.01)	<i>A 6 1 K</i> 31/5377	
<i>A 6 1 K</i> 45/00	(2006.01)	<i>A 6 1 K</i> 31/4545	
<i>A 6 1 P</i> 43/00	(2006.01)	<i>A 6 1 K</i> 31/4985	
<i>A 6 1 P</i> 29/00	(2006.01)	<i>A 6 1 K</i> 45/00	
<i>A 6 1 P</i> 35/00	(2006.01)	<i>A 6 1 P</i> 43/00	1 1 1
<i>A 6 1 P</i> 13/08	(2006.01)	<i>A 6 1 P</i> 29/00	
		<i>A 6 1 P</i> 35/00	
		<i>A 6 1 P</i> 13/08	

(72)発明者 マーク・ジー・ボック

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州ケンブリッジ、マサチューセッツ・アベニュー 2 5
0 番、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
イテッド

(72)発明者 クリストフ・ガウル

スイス、ツェーハー 4 0 0 2 バーゼル、ポストファッハ、ヴェルク・クリベック、ノバルティス
・ファルマ・アクチェンゲゼルシャフト

(72)発明者 ベンカテシュワル・ラオ・グンマディ

インド 5 6 0 0 8 3 バンガロール、パナーガッタ・ロード、ゴッティゲレ、サウス・アベニュー
・レイアウト、セカンド・メイン、サード・クロス、ナンバー 3 8 2

(72)発明者 サウミトラ・セングプタ

インド 7 0 0 0 3 2 コルカタ、セントラル・パーク 6 / 7 番

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 特開平 0 8 - 1 7 6 1 1 1 (JP, A)

特開平 0 7 - 2 3 3 1 6 2 (JP, A)

特開昭 5 2 - 1 0 5 1 8 2 (JP, A)

特開昭 4 9 - 0 7 0 9 6 8 (JP, A)

特開 2 0 0 2 - 3 0 2 4 8 8 (JP, A)

特表 2 0 0 5 - 5 2 4 6 2 0 (JP, A)

特表 2 0 0 0 - 5 1 1 5 3 2 (JP, A)

国際公開第 2 0 0 8 / 0 4 4 7 0 0 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 0 9 / 0 9 7 5 6 7 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 0 9 / 1 4 3 0 3 9 (WO, A 1)

特開平 0 6 - 2 5 6 3 4 3 (JP, A)

国際公開第 2 0 0 4 / 0 0 9 5 5 8 (WO, A 1)

Bioorg. Med. Chem. Lett., 2005年, 15, 4989-4993

Pesticide Biochemistry and Physiology, 1995年, 52, 45-59

F. SACZEWSKI, 2-CHLORO-4,5-DIHYDROIMIDAZOLE;I,REACTIONS WITH SOME HETEROAROMATIC 以下
備考, SYNTHESIS, 1984年 2月 1日, P170-172, N-OXIDES,CYCLIC NITRONES,AND ALDOXI
MES

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 401/04~14

C07D 405/14

C07D 409/14

C07D 413/14

C07D 417/14

C07D 471/04

C07D 487/04

C07D 495/04

A61K 31/4439~5377

A61K 45/00

A61P 13/08

A61P 29/00

A61P 35/00

A61P 43/00

CAplus/REGISTRY (STN)