

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-541343

(P2009-541343A)

(43) 公表日 平成21年11月26日 (2009. 11. 26)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 233/38 (2006. 01)	C O 7 D 233/38	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/4166 (2006. 01)	A 6 1 K 31/4166	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/4178 (2006. 01)	A 6 1 K 31/4178	
C O 7 D 405/04 (2006. 01)	C O 7 D 405/04 C S P	
C O 7 D 401/12 (2006. 01)	C O 7 D 401/12	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 131 頁) 最終頁に続く		

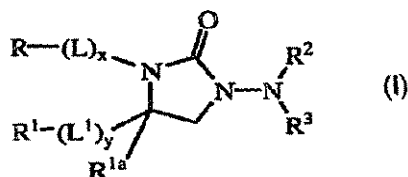
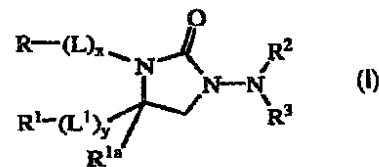
(21) 出願番号	特願2009-516686 (P2009-516686)	(71) 出願人	591011502
(86) (22) 出願日	平成19年6月19日 (2007. 6. 19)		ワイス
(85) 翻訳文提出日	平成21年2月12日 (2009. 2. 12)		Wyeth
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/071587		アメリカ合衆国07940-0874ニュー
(87) 国際公開番号	W02007/149874		ージャージー州マディソン、ファイブ・ジ
(87) 国際公開日	平成19年12月27日 (2007. 12. 27)		ラルダ・ファームズ
(31) 優先権主張番号	60/815, 091	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成18年6月20日 (2006. 6. 20)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100062409
			弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 イミダゾリジノンK v 1. 5カリウムチャネル阻害剤

(57) 【要約】

本発明は、心房選択的な抗不整脈剤を提供するK v 1. 5カリウムチャネル阻害剤として有効な、1-N-アミノ-2-イミダゾリジノン類およびそれらの誘導体に関する。さらに本発明は、該K v 1. 5カリウムチャネル阻害剤を含む組成物、および不整脈を治療するための方法に関する。一つの実施形態において、本発明は、たとえば、心房性細動および心房粗動を始めとする心不整脈を治療または予防する方法であって、有効量の本発明による化合物または組成物を、対象に投与することを含む方法に関する。

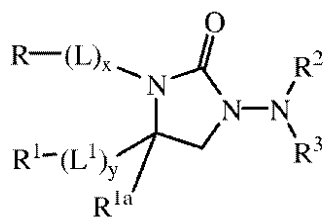


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 40】



式 (I)

10

で表わされる化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態。

(式中、Rは、必要に応じて置換されたフェニルであり、

R¹は、必要に応じて置換されたフェニル、必要に応じて置換されたC₁ - C₆直鎖または分岐状アルキル、必要に応じて置換されたC₃ - C₇シクロアルキル、または必要に応じて置換されたヘテロアリールであり、

R^{1a}は、水素、またはC₁ - C₆直鎖または分岐状アルキルであり、

R²は、水素、または

i) -SO₂ [C(R^{5a}R^{5b})]_jR⁴ ;

ii) -C(O) [C(R^{5a}R^{5b})]_kR⁴ ; または

iii) -[C(R^{5a}R^{5b})]_nR⁴ から選択され、

R³は、水素、または

i) C₁ - C₄直鎖または分岐状アルキル、またはC₃ - C₇シクロアルキル ;

ii) -SO₂ [C(R^{5a}R^{5b})]_jR⁴ ; または

iii) -[C(R^{5a}R^{5b})]_nR⁴ から選択され、あるいは

R²およびR³は、それらが結合する原子と一緒にあって、N、OまたはSから選択される、1個以上の追加のヘテロ原子の環原子を必要に応じて含む、必要に応じて置換された3~7個の環原子を有する環を形成し、

R^{5a}およびR^{5b}は、それぞれ独立して、水素またはC₁ - C₄直鎖アルキルであり、

R⁴は、

i) 水素 ;

ii) -N(R^{6a}R^{6b}) ;

iii) -SO₂R⁷ ;

iv) -C(O)N(R^{8a}R^{8b}) ;

v) 必要に応じて置換されたC₁ - C₆直鎖または分岐状アルキル、または必要に応じて置換されたC₃ - C₆シクロアルキル ;

vi) 必要に応じて置換されたC₂ - C₆直鎖または分岐状アルケニル ;

vii) 必要に応じて置換されたC₁ - C₆直鎖または分岐状アルコキシ ;

viii) 必要に応じて置換されたC₆またはC₁₀アリール ;

ix) 必要に応じて置換されたC₆またはC₁₀アリールオキシ ;

x) 必要に応じて置換されたヘテロアリール ;

xi) 必要に応じて置換された複素環 ; または

xii) 必要に応じて置換されたC(O)O(アリールアルキル) から選択され、

R^{6a}およびR^{6b}は、それぞれ独立して、水素、必要に応じて置換されたC₁ - C₆直鎖または分岐状アルキル、必要に応じて置換されたC₃ - C₆シクロアルキル、必要に応じて置換されたベンジル、必要に応じて置換されたフェニル、または-C(O)OR^{7a}であり、あるいはR^{6a}およびR^{6b}は、それらが結合する原子と一緒にあって、N、OまたはSから選択される、1個以上の追加のヘテロ原子の環原子を必要に応じて含む3~7個の環原子を有する環を形成し、

20

30

40

50

R^7 は、水素、必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ 直鎖または分岐状アルキル、必要に応じて置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル、または $N(R^{7a})_2$ であり、

R^{7a} は、出現毎に独立して、水素、必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ 直鎖または分岐状アルキル、または必要に応じて置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり、

R^{8a} および R^{8b} は、それぞれ独立して、水素、必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ 直鎖または分岐状アルキル、必要に応じて置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル、あるいは R^{8a} および R^{8b} は、それらが結合する原子と一緒にあって、N、OまたはSから選択される、1個以上の追加のヘテロ原子の環原子を必要に応じて含む3～7個の環原子を有する環を形成し、

L および L^1 は、独立して、 $-[C(R^{9a}R^{9b})]_m-$ であり、

R^{9a} および R^{9b} は、出現毎にそれぞれ独立して、水素またはメチル、あるいは R^{9a} および R^{9b} はそれらが結合する原子と一緒にあって、シクロプロピル環を形成し、

x および y は、独立して、0 または 1 であり、

m は、出現毎に独立して、0～4 であり、

j は、出現毎に独立して、0～4 であり、

k および n は、出現毎に独立して、0～3 である。))

【請求項 2】

R^{1a} が水素である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R がパラ置換フェニルである請求項 1 または 2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 4】

R が、フェニル、4-メチルフェニル、4-(フルオロメチル)フェニル、4-(ジフルオロメチル)フェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、4-メトキシフェニル、4-(フルオロメトキシ)フェニル、4-(ジフルオロメトキシ)フェニル、または 4-(トリフルオロメトキシ)フェニルである請求項 1 または 2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 5】

R が、4-メトキシフェニルである請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^1 が、パラ置換フェニルである請求項 1～5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 7】

R^1 が、必要に応じてハロゲンで置換された $C_1 - C_4$ 直鎖または分岐状アルキル、必要に応じてハロゲンで置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル、または必要に応じてハロゲンで置換された $C_1 - C_4$ 直鎖または分岐状アルコキシから選択される 1～5 個の基で必要に応じて置換されたフェニルである請求項 1～5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

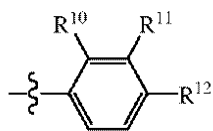
【請求項 8】

R^1 が、3, 4-ジメチルフェニル、4-tert-ブチルフェニル、4-シクロプロピルフェニル、4-ジエチルアミノフェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、4-メトキシフェニル、4-(ジフルオロメトキシ)フェニル、または 4-(トリフルオロメトキシ)フェニルである請求項 1～5 のいずれか 1 つに記載された化合物。

【請求項 9】

R^1 が、式：

【化 4 1】



(式中、 R^{10} および R^{11} 、または R^{11} および R^{12} が、これらが結合する原子と一緒にあって、N、OまたはSから独立して選択される1個以上のヘテロ原子を必要に応じて含む、必要に応じて置換された5～7個の原子を有する環を形成する。) で表わされる

10

20

30

40

50

置換フェニルである請求項 1～5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 10】

R^1 が、ベンゾ [1, 3] -ジオキソール-4-イル、2-メチルベンゾ [1, 3] ジオキソール-4-イル、2, 2-ジフルオロベンゾ [1, 3] ジオキソール-4-イル、2-メチルベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル、2, 2-ジフルオロベンゾ [1, 3] -ジオキソール-5-イル、2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシネン-5-イル、2-メチル-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] -ジオキシネン-5-イル、2-ヒドロキシメチル-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシネン-5-イル、2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシネン-6-イル、2-メチル-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシネン-6-イル、または 2-ヒドロキシメチル-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシネン-6-イルである請求項 9 に記載の化合物。

10

【請求項 11】

R^2 および R^3 が、それらが結合する原子と一緒にあって、N、O または S から選択される 1 個以上の追加のヘテロ原子の環原子を必要に応じて含む、必要に応じて置換された 3～7 個の環原子を有する環を形成する請求項 1～10 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 12】

R^2 および R^3 が、それらが結合する原子と一緒にあって、必要に応じて置換されたジオキシドイソチアゾリジニル、または必要に応じて置換されたピペラジニルを形成する請求項 1～10 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 13】

R^4 が、必要に応じて置換されたピペリジニル、必要に応じて置換されたピペラジニル、必要に応じて置換されたピラジニル、必要に応じて置換されたピリジニル、必要に応じて置換されたフラニル、必要に応じて置換されたイソキサゾリル、必要に応じて置換されたキノリニル、必要に応じて置換されたイミダゾリル、または必要に応じて置換されたモルホリニルである請求項 1～10 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

【請求項 14】

R^2 が $-SO_2 [C(R^{5a} R^{5b})]_j R^4$ であり、 j が 0 である請求項 1～10 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 15】

R^4 が、 $-N(R^{6a} R^{6b})$ 、 C_1-C_4 の必要に応じて置換された直鎖または分岐状アルキル、または C_3-C_6 の必要に応じて置換されたシクロアルキルである請求項 14 に記載の化合物。

30

【請求項 16】

R^4 が、 NH_2 、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、エチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、*n*-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、またはシクロブチルである請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

R^4 がメチルである請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

R^4 が、ピペリジン-1-イル、4-メチルピペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、またはモルホリン-4-イルである請求項 14 に記載の化合物。

40

【請求項 19】

R^2 が $-SO_2 [C(R^{5a} R^{5b})]_j R^4$ であり、 j が 1～4 である請求項 1～10 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 20】

R^4 が、必要に応じて置換されたフェニル、必要に応じて置換された複素環、または必要に応じて置換されたヘテロアリールである請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

50

R^2 が $-SO_2CH_2R^4$ であり、 R^4 は、フェニル、フラン-2-イル、イソオキサゾール-5-イル、イミダゾール-1-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、またはピラジン-2-イルである請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 22】

R^2 が $-SO_2[C(R^{5a}R^{5b})]_jR^4$ であり、 j が 1 であり、 R^{5a} および R^{5b} が、それぞれ、水素であり、 R^4 が $-C(O)N(R^{8a}R^{8b})$ であり、 R^{8a} および R^{8b} が、それぞれ独立して、水素、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、またはシクロプロピルメチルから選択される請求項 1～10 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

【請求項 23】

R^2 が、 $-SO_2CH_2C(O)NH_2$ 、 $-SO_2CH_2C(O)NHCH_3$ 、 $-SO_2CH_2C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2CH_2C(O)NH(C_3H_5)$ 、または $-SO_2CH_2C(O)NHCH_2(C_3H_5)$ である請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 24】

R^2 が $-C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_kR^4$ であり、 k が 0 であり、 R^4 が、必要に応じて置換された C_1-C_4 直鎖または分岐状アルキル、または C_3-C_6 シクロアルキルである請求項 1～10 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 25】

R^4 が、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、(N-メチル-N-ベンジル)アミノメチル、(N-メチル-N-*tert*-ブトキシカルボニル)アミノメチル、エチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、*n*-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、シクロプロピルメチル、またはシクロブチルである請求項 24 に記載の化合物。

20

【請求項 26】

R^2 が、 $-C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_kR^4$ であり、 R^4 が、必要に応じて置換された C_6 または C_{10} アリール、あるいは必要に応じて置換された C_6 または C_{10} アリールオキシであり、 k が 0 または 1 である請求項 1～10 のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

【請求項 27】

R^4 が、フェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、4-メトキシフェニル、または 4-(トリフルオロメトキシ)フェニルである請求項 26 に記載の化合物。

【請求項 28】

R^2 が $-C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_kR^4$ であり、 R^4 が、必要に応じて置換された C_1-C_{10} ヘテロアリール、または必要に応じて置換された C_1-C_{10} 複素環であり、 k が 0～2 である請求項 1～10 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 29】

R^4 が、フラン-2-イル、イソオキサゾール-5-イル、イミダゾール-1-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピラジン-2-イル、ピペリジン-1-イル、4-メチルピペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、またはモルホリン-4-イルである請求項 28 に記載の化合物。

40

【請求項 30】

R^2 が $-C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_kR^4$ であり、 R^4 が、必要に応じて置換されたメトキシ、必要に応じて置換されたエトキシ、必要に応じて置換された *n*-プロポキシ、必要に応じて置換されたイソプロポキシ、必要に応じて置換された *n*-ブトキシ、必要に応じて置換されたイソブトキシ、または必要に応じて置換された *tert*-ブトキシであり、 k が 1 または 2 である、請求項 1～10 のいずれか 1 つに記載の化合物。

50

【請求項 3 1】

R^2 が $-[C(R^{5a}R^{5b})]_nR^4$ であり、 R^4 が、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたアリールオキシ、必要に応じて置換された複素環、または必要に応じて置換されたヘテロアリールであり、 n が 1 または 2 である請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 3 2】

R^2 が $-CH_2R^4$ であり、 R^4 が、キノリン-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、4-ジメチルアミノフェニル、4-ジエチルアミノフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-(イミダゾール-1-イル)フェニル、または 4-シアノフェニルである請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

【請求項 3 3】

R^2 が、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)$ シクロプロピル、 $C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $C(O)CH_2N(CH_3)$ ベンジル、 $C(O)CH_2N(CH_3)C(O)OR^{7a}$ 、 $-C(O)$ フラン-2-イル、 $C(O)C_6H_5$ 、 $C(O)CH_2C_6H_5$ 、 $C(O)CH_2OC_6H_5$ 、 $-C(O)$ イソオキサゾール-5-イル、 $-C(O)$ ピラジン-2-イル、 $-CH_2$ (シクロプロピル)、 $CH_2C_6H_5$ 、 $CH_2CH_2C_6H_5$ 、 $CH_2C_6H_4$ (4-CN)、 $CH_2C_6H_4$ (4-F)、 $-CH_2C_6H_4$ [4-N(CH_3)₂]、 $-CH_2C_6H_4$ [4-N(C_2H_5)₂]、 $-CH_2C_6H_4$ [4-イミダゾリル]、 $-CH_2$ (イミダゾール-1-イル)、 $-CH_2$ (ピリジン-2-イル)、 CH_2 (ピリジン-3-イル)、または CH_2 (ピリジン-4-イル) であり、 R^{7a} が、*tert*-ブチルである請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

【請求項 3 4】

R^2 が、 SO_2R_4 、 $SO_2CH_2C(O)N(R^{8a}R^{8b})$ 、 $SO_2[C(R^{5a}R^{5b})]_jSO_2-R^7$ 、または $SO_2[C(R^{5a}R^{5b})]_jR^4$ である請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 3 5】

x が 1 であり、 L が $-CH_2CH_2-$ である請求項 1 ～ 34 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 3 6】

x が 1 であり、 L が、 $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2CH_2-$ である請求項 1 ～ 34 のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

【請求項 3 7】

y が 1 であり、 L^1 が $-C(R^{9a}R^{9b})-$ である請求項 1 ～ 34 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 3 8】

R^{9a} および R^{9b} がそれぞれ水素である請求項 3 7 に記載の化合物。

【請求項 3 9】

R^{9a} および R^{9b} が、それらが結合する原子と一緒にあって、シクロプロピルを形成する請求項 3 7 に記載の化合物。

40

【請求項 4 0】

y が 0 である請求項 1 ～ 34 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 4 1】

x が 1 であり、 L が $-CH_2CH_2-$ であり、 y が 0 である請求項 1 ～ 34 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 4 2】

R^2 が、水素、 SO_2R_4 、 $SO_2CH_2C(O)N(R^{8a}R^{8b})$ 、 $SO_2[C(R^{5a}R^{5b})]_jSO_2-R^7$ 、または $SO_2[C(R^{5a}R^{5b})]_jR^4$ であり、 R^4 が、 $-NH_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2C$

50

HF_2 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{シクロプロピル}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 CHF_2 、 CHCl_2 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-(\text{ピリジン}-2\text{-イル})$ 、 $-(\text{ピリジン}-3\text{-イル})$ 、 $-(\text{ピリジン}-4\text{-イル})$ 、または $-\text{C}_6\text{H}_5$ であり、

R^{8a} が、水素、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{シクロプロピル}$ 、または $-\text{CH}_2$ （シクロプロピル）であり、

R^{8b} が、水素、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{シクロプロピル}$ 、または $-\text{CH}_2$ （シクロプロピル）であり、

R^{5a} が水素であり、

R^{5b} が水素であり、

R^7 が、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、または $-\text{シクロプロピル}$ であり、

j が0、1または2である請求項1に記載の化合物。

【請求項43】

R^3 が、水素またはメチルである請求項42に記載の化合物。

【請求項44】

R および R^1 が、ハロゲンまたは C_3-C_6 シクロアルキルで必要に応じて置換された C_1-C_4 直鎖または分岐状アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、または $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ から独立して選択される1～5個の置換基で必要に応じて置換されたフェニルから独立して選択され、各 R^{13} は、独立して、水素、 C_1-C_4 直鎖または分岐状アルキル、 C_1-C_4 直鎖または分岐状ハロアルキルまたは C_3-C_6 シクロアルキルから選択され、あるいは2個の R^{13} 単位が、それらが結合する原子と一緒に、3～7個の環原子を含み、N、OまたはSから独立して選択される1個以上の追加のヘテロ原子を必要に応じて含有する環を形成する請求項42に記載の化合物。

【請求項45】

R が、フェニルまたは4-メトキシフェニルであり、 R^1 が、4-tert-ブチルフェニル、4-シクロプロピルフェニル、3, 4-ジメチルフェニル、4-メトキシフェニル、4-ジフルオロメトキシフェニル、4-イソプロポキシフェニル、4-(ジエチルアミノ)フェニル、ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル、2, 2-ジフルオロベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル、2, 2-ジメチルベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル、2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-イル、4-ジフルオロメトキシフェニル、または4-メトキシフェニルである請求項1に記載の化合物。

【請求項46】

アルキル、ベンジル、アルケニル、アリール、アリールオキシ、アルコキシ、ヘテロアリール、複素環基が、 $-\text{OR}^{15}$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$ ； $-\text{N}(\text{R}^{15})_2$ ； $-\text{NR}^{15}\text{COR}^{15}$ ；ハロゲン； $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ；必要に応じて C_3-C_6 シクロアルキルまたはハロゲンで置換された C_1-C_6 直鎖または分岐状アルキル； C_3-C_6 シクロアルキル；シアノ；ニトロ；オキソ；ヘテロアリール；または複素環から独立して選択される1～5個の置換基で必要に応じて置換され、ここで、2個の R^{15} 単位は、それらが結合する原子と一緒に、3～7個の環原子を含み、N、OまたはSから独立して選択される1個以上の追加のヘテロ原子を必要に応じて含有する環を形成することができ、あるいは各 R^{15} は、独立して、水素、 C_1-C_4 直鎖または分岐状アルキル、 C_1-C_4 直鎖または分岐状ハロアルキル、または C_3-C_6 シクロアルキルである請求項1に記載の化合物。

【請求項47】

R^2 および R^3 が同時に水素ではない請求項1～10のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項48】

R^2 および R^3 のうちの1つが、水素、または必要に応じて置換されたアルキルである場合、 R^2 および R^3 のうちのもう1つが、水素、または必要に応じて置換されたアルキ

10

20

30

40

50

ルではない請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 49】

R^2 または R^3 が $-[C(R^{5a}R^{5b})]_nR^4$ である場合、 R^4 はアリールオキシではない請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 50】

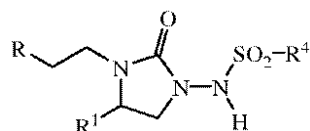
R^2 および R^3 が一緒になって、必要に応じて置換された 3 ～ 7 個の環原子を有する環を形成する場合、 R は、少なくとも 1 個のアルコキシ置換基で必要に応じて置換されたフェニルである請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 51】

式 (XI) :

10

【化 42】



式 (XI)

で表わされる請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態。

(式中、 R は、必要に応じて置換されたフェニルであり、

R^1 は、必要に応じて置換されたフェニルであり、

20

R^4 は、

i) 水素；

ii) 必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ 直鎖または分岐状アルキル、あるいは $C_3 - C_6$ シクロアルキル；

iii) 必要に応じて置換された C_6 または C_{10} アリール；

iv) 必要に応じて置換された $C_1 - C_{10}$ ヘテロアリール；または

v) 必要に応じて置換された $C_1 - C_{10}$ 複素環から選択される。)

【請求項 52】

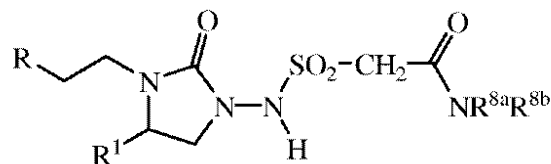
R^4 が、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、エチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、 n -プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、シクロブチル、フェニル、フラン-2-イル、イソオキサゾール-5-イル、イミダゾール-1-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イルおよびピラジン-2-イル、ペペリジン-1-イル、4-メチルペペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、またはモルホリン-4-イルである請求項 51 に記載の化合物。

30

【請求項 53】

式 (XIII) :

【化 43】



式 (XIII)

40

で表わされる請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態。

(式中、 R は、必要に応じて置換されたフェニルであり、

R^1 は、必要に応じて置換されたフェニルであり、

R^{8a} および R^{8b} は、それぞれ独立して、水素、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブ

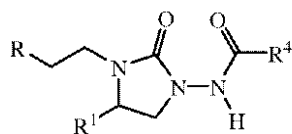
50

チル、またはシクロプロピルメチルである。)

【請求項 54】

式 (XVIII) :

【化 44】



式 (XVIII)

10

で表わされる請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態。

(式中、R は、必要に応じて置換されたフェニルであり、

R¹ は、必要に応じて置換されたフェニルであり、

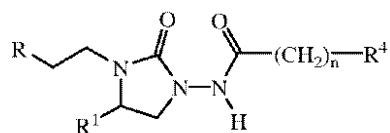
R⁴ は、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、アミノメチル、(N-メチル)アミノメチル、(N, N-ジメチル)アミノメチル、(N-メチル-N-ベンジル)アミノメチル、(N-メチル-N-tert-ブトキシカルボニル)アミノメチル、エチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、シクロプロピルメチル、またはシクロブチルである。)

20

【請求項 55】

式 (XIX) :

【化 45】



式 (XIX)

で表わされる請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態。

(式中、R は、必要に応じて置換されたフェニルであり、

30

R¹ は、必要に応じて置換されたフェニルであり、

R⁴ は、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、フェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、4-メトキシフェニル、4-(トリフルオロメトキシ)フェニル、フラン-2-イル、イソオキサゾール-5-イル、イミダゾール-1-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピラジン-2-イル、ペペリジン-1-イル、4-メチルペペリジン-1-イル、ペペラジン-1-イル、4-メチルペペラジン-1-イル、またはモルホリン-4-イルである。)

【請求項 56】

1-アミノ-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(3, 4-ジメチルフェニル)-2-イミダゾリジノン;

40

1-アミノ-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-[4-(tert-ブチル)フェニル]-2-イミダゾリジノン;

1-アミノ-3-(3-フェニルプロピル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-イミダゾリジノン;

1-アミノ-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(4-メチルフェニル)-2-イミダゾリジノン;

1-アミノ-3-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-4-(4-メトキシフェニル)-2-イミダゾリジノン;

1-アミノ-3-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-4-(4-シクロプロピル)

50

ルフェニル) - 2 - イミダゾリジノン; または

1 - アミノ - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - (4 - ジフルオロメトキシフェニル) - 2 - イミダゾリジノン;

である請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態。

【請求項 57】

1 - (アミノスルホニルアミノ) - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) - 2 - イミダゾリジノン;

1 - (アミノスルホニルアミノ) - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - [4 - (t e r t - ブチル) フェニル] - 2 - イミダゾリジノン;

1 - (アミノスルホニルアミノ) - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - [(4 - シクロプロピル) - フェニル] - 2 - イミダゾリジノン; 10

1 - (メチルスルホニルアミノ) - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) - 2 - イミダゾリジノン;

1 - (メチルスルホニルアミノ) - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - [(4 - t e r t - ブチル) ベンジル] - 2 - イミダゾリジノン;

1 - (メチルスルホニルアミノ) - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - [(3 - メチル - 4 - メトキシ) フェニル] - 2 - イミダゾリジノン;

1 - (メチルスルホニルアミノ) - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - [(3 - メトキシ - 4 - メチル) フェニル] - 2 - イミダゾリジノン;

1 - (メチルスルホニルアミノ) - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - [(4 - イソプロピルオキシ) - フェニル] - 2 - イミダゾリジノン; 20

1 - (メチルスルホニルアミノ) - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - (ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 2 - イミダゾリジノン;

1 - (メチルスルホニルアミノ) - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ - [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 2 - イミダゾリジノン;

1 - (メチルスルホニルアミノ) - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - [(2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル)] - 2 - イミダゾリジノン;

1 - (メチルスルホニルアミノ) - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - (2 , 2 - ジメチルベンゾ - [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 2 - イミダゾリジノン; 30

1 - (メチルスルホニルアミノ) - 3 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 4 - (4 - シクロプロピルフェニル) - 2 - イミダゾリジノン;

1 - (メチルスルホニルアミノ) - 3 - [(4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - (4 - メチルフェニル) - 2 - イミダゾリジノン;

1 - (メチルスルホニルアミノ) - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - イミダゾリジノン;

1 - (メチルスルホニルアミノ) - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - イミダゾリジノン; 40

1 - (メチルスルホニルアミノ) - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - イミダゾリジノン;

1 - (メチルスルホニルアミノ) - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - [(4 - ジエチルアミノ) - フェニル] - 2 - イミダゾリジノン;

1 - [(メチルスルホニル) アミノ] - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - (4 - ジフルオロメトキシフェニル) - 2 - イミダゾリジノン;

1 - [(メチルスルホニル) アミノ] - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) - 2 - イミダゾリジノン;

1 - [(メチルスルホニル) アミノ] - 3 - [(4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - (4 - シクロプロピルフェニル) - 2 - イミダゾリジノン; 50

1- (メチルスルホニルアミノ) - 3- [(4-メトキシフェニル) エチル] - 4- [4- (tert-ブチル) フェニル] - 2-イミダゾリジノン;

1- (シクロプロピルスルホニルアミノ) - 3- [(4-メトキシフェニル) エチル] - 4- (4-メトキシフェニル) - 2-イミダゾリジノン;

1- (プロピルスルホニルアミノ) - 3- [(4-メトキシフェニル) エチル] - 4- (4-シクロプロピルフェニル) - 2-イミダゾリジノン;

1- (ブチルスルホニルアミノ) - 3- [(4-メトキシフェニル) エチル] - 4- (4-シクロプロピルフェニル) - 2-イミダゾリジノン;

1- (ブチルスルホニルアミノ) - 3- [(4-メトキシフェニル) - エチル] - 4- [4- (tert-ブチル) フェニル] - 2-イミダゾリジノン;

1- (ビニルスルホニルアミノ) - 3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] - 4- [(2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシン-6-イル)] - 2-イミダゾリジノン;

1- (フルオロメチルスルホニルアミノ) - 3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] - 4- (4-シクロプロピルフェニル) - 2-イミダゾリジノン;

1- (フルオロメチルスルホニルアミノ) - 3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] - 4- (4-メトキシフェニル) - 2-イミダゾリジノン;

1- (フルオロメチルスルホニルアミノ) - 3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] - 4- (4-tert-ブチルフェニル) - 2-イミダゾリジノン;

1- (フルオロメチルスルホニルアミノ) - 3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] - 4- [(2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン-6-イル)] - 2-イミダゾリジノン;

1- (2, 2, 2-トリフルオロエタンスルホニルアミノ) - 4- [4- (tert-ブチル) フェニル] - 3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] - 2-イミダゾリジノン;

1- (クロロメチルスルホニルアミノ) - 3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] - 4- (4-tert-ブチルフェニル) - 2-イミダゾリジノン;

1- (シアノメチルスルホニルアミノ) - 3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] - 4- [(2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン-6-イル)] - 2-イミダゾリジノン;

1- (シアノメチルスルホニルアミノ) - 3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] - 4- [(4-メトキシ) - フェニル] - 2-イミダゾリジノン;

1- [(N-3-ピリジニルメチルスルホニル) アミノ] - 3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] - 4- (4-ジフルオロメトキシフェニル) - 2-イミダゾリジノン;

1- [(フェニルメチル) スルホニルアミノ] - 3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] - 4- (3, 4-ジメチルフェニル) - 2-イミダゾリジノン;

1- [(フェニルメチル) スルホニルアミノ] - 3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] - 4- (4-メトキシフェニル) - 2-イミダゾリジノン;

1- [(ピリジン-3-イル) スルホニルアミノ] - 3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] - 4- (4-メトキシフェニル) - 2-イミダゾリジノン;

1- [(ピリジン-3-イル) メタンスルホニル] アミノ-3- [(4-メトキシフェニル) エチル] - 4- (4-シクロプロピルフェニル) - イミダゾリジン-2-オン;

1- [(ピリジン-3-イル) メチルスルホニル] アミノ-3- [(4-メトキシフェニル) エチル] - 4- (4-メチルフェニル) - 2-イミダゾリジノン; または

1- [(ピリジン-3-イル) メチルスルホニル] アミノ-3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] - 4- (4-メトキシフェニル) - 2-イミダゾリジノン;

である請求項1に記載の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態。

【請求項58】

1- (アミノスルホニルアミノ) - 3- [3- (4-メトキシフェニル) プロピル] - 4- [(4-メトキシ) フェニル] - 2-イミダゾリジノン;

1- (メチルスルホニルアミノ) - 3- (3-フェニルプロピル) - 4- (4-シクロプロピルフェニル) - 2-イミダゾリジノン;

1- (メチルスルホニルアミノ) - 3- (3-フェニルプロピル) - 4- (4-メトキシフェニル) - 2-イミダゾリジノン;

1- (メチルスルホニルアミノ) - 3- (3-フェニルプロピル) - 4- [4- (tert-ブチル) フェニル] - 2-イミダゾリジノン;

1- (メチルスルホニルアミノ) - 3- [3- (4-メトキシフェニル) プロピル] - 4- [(4-シクロプロピル) - フェニル] - 2-イミダゾリジノン;

1- (メチルスルホニルアミノ) - 3- [3- (4-メトキシフェニル) プロピル] - 4- [(4-メトキシ) - フェニル] - 2-イミダゾリジノン;

10

1- (メチルスルホニルアミノ) - 3- [3- (4-メトキシフェニル) プロピル] - 4- [(4-tert-ブチル) フェニル] - 2-イミダゾリジノン; または

1- [(ピリジン-3-イル) メチルスルホニル] アミノ-3- (3-フェニルプロピル) - 4- (4-メトキシフェニル) - 2-イミダゾリジノン;

である請求項1に記載の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態。

【請求項59】

1- [(2-アミノ-2-オキソエチル) スルホニルアミノ] - 3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] - 4- (4-シクロプロピルフェニル) - 2-イミダゾリジノン;

1- { [2- (シクロプロピルアミノ) - 2-オキソエチル] スルホニルアミノ} - 3- [2- (4-メトキシフェニル) - エチル] - 4- (4-シクロプロピルフェニル) - 2-イミダゾリジノン;

20

1- ({ [(2, 2-ジメチル-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル) アミノ] - 2-オキソエチル} スルホニルアミノ) - 3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] - 4- (4-シクロプロピルフェニル) - 2-イミダゾリジノン;

1- [[2- (ジメチルアミノ) - 2-オキソエチル] スルホニルアミノ] - 3- [2- (4-メトキシフェニル) - エチル] - 4- (4-シクロプロピルフェニル) - 2-イミダゾリジノン;

1- [[2- (ジメチルアミノ) - 2-オキソエチル] スルホニルアミノ] - 3- [2- (4-メトキシフェニル) - エチル] - 4- (4-メトキシフェニル) - 2-イミダゾリジノン;

30

1- [[2- (シクロプロピルアミノ) - 2-オキソエチル] スルホニルアミノ] - 3- [2- (4-メトキシフェニル) - エチル] - 4- (4-メトキシフェニル) - 2-イミダゾリジノン;

1- [[2- [(シクロプロピルメチル) アミノ] - 2-オキソエチル] スルホニルアミノ] - 3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] - 4- (4-メトキシフェニル) - 2-イミダゾリジノン;

(S) - 1- [[2- [(シクロプロピルメチル) アミノ] - 2-オキソエチル] スルホニルアミノ] - 3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] - 4- (4-メトキシフェニル) - 2-イミダゾリジノン;

40

1- [[2- [(シクロプロピルメチル) アミノ] - 2-オキソエチル] スルホニルアミノ] - 3- [2- (4-シクロプロピルフェニル) エチル] - 4- (4-メトキシフェニル) - 2-イミダゾリジノン;

1- [[2- (シクロブチルアミノ) - 2-オキソエチル] スルホニルアミノ] - 3- [2- (4-メトキシフェニル) - エチル] - 4- (4-メトキシフェニル) - 2-イミダゾリジノン; または

1- [[2- [(ビス (メトキシエチル) アミノ)] - 2-オキソエチル] スルホニルアミノ] - 3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] - 4- (4-シクロプロピルフェニル) - 2-イミダゾリジノン;

である請求項1に記載の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態。

50

【請求項 60】

1-[(メチルスルホニルメチル)スルホニル]アミノ-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(4-シクロプロピルフェニル)-2-イミダゾリジノン;
 1-[(N-メチル-N-メチルスルホニル)アミノ]-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(3,4-ジメチルフェニル)-2-イミダゾリジノン;
 1-[(N-メトキシエチル-N-メチルスルホニル)アミノ]-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(4-シクロプロピルフェニル)-2-イミダゾリジノン;
 ;または
 1-[(N-メチル-N-フェニルスルホニル)アミノ]-3-[2-(4-メトキシフェニル)-エチル]-4-(3,4-ジメチルフェニル)-2-イミダゾリジノン;
 である請求項1に記載の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態。

10

【請求項 61】

{2-オキソ-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(3,4-ジメチルフェニル)-イミダゾリジン-1-イル}-ウレア;
 1-(アセチルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(3,4-ジメチルフェニル)-2-イミダゾリジノン;
 1-(アセチルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-[(4-tert-ブチル)ベンジル]-2-イミダゾリジノン;
 シクロプロパンカルボン酸 {3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル}-アミド;
 1-シクロプロパンカルボニルアミノ-4-[4-(tert-ブチル)フェニル]-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-イミダゾリジノン;
 1-(2-フラノイルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(3,4-ジメチルフェニル)-2-イミダゾリジノン;
 1-(ベンゾイルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(3,4-ジメチルフェニル)-2-イミダゾリジノン;
 N-{3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル}-2-フェノキシアセトアミド;
 N-{3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-[(3,4-ジメチルフェニル)]-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル}-2-フェニル-アセトアミド;
 1-(イソオキサゾール-5-イルカルボニルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(3,4-ジメチルフェニル)-2-イミダゾリジノン;
 1-(イソオキサゾール-5-イルカルボニルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-[4-(tert-ブチル)フェニル]-2-イミダゾリジノン;
 ;
 1-(メトキシカルボニルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-[4-(tert-ブチル)フェニル]-2-イミダゾリジノン;
 2-(ベンジルメチルアミノ)-N-{4-[4-(tert-ブチル)フェニル]-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル}-アセトアミド;
 ;または
 N-(4-(4-シクロプロピルフェニル)-3-(4-メトキシフェニル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(N,N-ジメチルスルファモイル)アセトアミド;
 である請求項1に記載の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態。

20

30

40

【請求項 62】

1-(シクロプロピルメチルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(3,4-ジメチルフェニル)-2-イミダゾリジノン;
 1-ベンジルアミノ-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-[4-(tert-ブチル)フェニル]-2-イミダゾリジノン;
 1-ベンジルアミノ-4-(3,4-ジメチルフェニル)-3-[2-(4-メトキシフ

50

フェニル) エチル] - 2 - イミダゾリジノン ;

1 - [(4 - フルオロフェニルメチル) アミノ] - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 2 - イミダゾリジノン ;

1 - [(4 - シアノフェニルメチル) アミノ] - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 2 - イミダゾリジノン ;

1 - [(4 - (ジメチルアミノ) フェニルメチル) アミノ] - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - イミダゾリジノン ;

1 - [(4 - (ジメチルアミノ) フェニルメチル) アミノ] - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - [4 - (tert - ブチル) フェニル] - 2 - イミダゾリジノン ;

1 - [(4 - (ジメチルアミノ) フェニルメチル) アミノ] - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 2 - イミダゾリジノン ;

1 - [(ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ] - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 2 - イミダゾリジノン ;

1 - [(ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ] - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 2 - イミダゾリジノン ;

1 - [(ピリジン - 4 - イルメチル) アミノ] - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 2 - イミダゾリジノン ;

1 - [(ピリジン - 4 - イルメチル) アミノ] - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - (4 - (tert - ブチル) フェニル) - 2 - イミダゾリジノン ;

1 - [(キノリン - 2 - イルメチル) - アミノ] - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 2 - イミダゾリジノン ;

1 - [(フェニルエチル) アミノ] - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 2 - イミダゾリジノン ;

1 - [(4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) フェニルメチル) アミノ] - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 2 - イミダゾリジノン ;

1 - N - [2 - (イミダゾール - 1 - イル) エチル] - N - [アセチル] アミノ - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - [(4 - tert - ブチル) フェニル] - 2 - イミダゾリジノン ;

1 - N - [2 - (イミダゾール - 1 - イル) エチル] - N - [イソブチル] アミノ - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) - エチル] - 4 - [(4 - tert - ブチル) フェニル] - 2 - イミダゾリジノン ; または

1 - [(2 - アミノ - 2 - オキソエチル) スルホニルアミノ] - 3 - [3 - (4 - メトキシフェニル) プロピル] - 4 - (4 - シクロプロピルフェニル) - 2 - イミダゾリジノン ;

である請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態。

【請求項 63】

1 - (メチルスルホニルアミノ) - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - (R) - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 2 - イミダゾリジノン ;

1 - (メチルスルホニルアミノ) - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - (R) - (4 - メトキシフェニル) - 2 - イミダゾリジノン ;

1 - (メチルスルホニルアミノ) - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - (R) - (4 - tert - ブチルフェニル) - 2 - イミダゾリジノン ;

1 - (メチルスルホニルアミノ) - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - (R) - (4 - シクロプロピルフェニル) - 2 - イミダゾリジノン ;

1 - (メチルスルホニルアミノ) - 3 - (3 - フェニルプロピル) - 4 - (R) - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 2 - イミダゾリジノン ;

1 - (メチルスルホニルアミノ) - 3 - (3 - フェニルプロピル) - 4 - (R) - (4 - メトキシフェニル) - 2 - イミダゾリジノン ;

10

20

30

40

50

1- (メチルスルホニルアミノ) - 3- (3-フェニルプロピル) - 4- (R) - (4-tert-ブチルフェニル) - 2-イミダゾリジノン;

1- (メチルスルホニルアミノ) - 3- (3-フェニルプロピル) - 4- (R) - (4-シクロプロピルフェニル) - 2-イミダゾリジノン;

1- (メチルスルホニルアミノ) - 3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] - 4- (S) - (3, 4-ジメチルフェニル) - 2-イミダゾリジノン;

1- (メチルスルホニルアミノ) - 3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] - 4- (S) - (4-メトキシフェニル) - 2-イミダゾリジノン;

1- (メチルスルホニルアミノ) - 3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] - 4- (S) - (4-tert-ブチルフェニル) - 2-イミダゾリジノン;

10

1- (メチルスルホニルアミノ) - 3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] - 4- (S) - (4-シクロプロピルフェニル) - 2-イミダゾリジノン;

1- (メチルスルホニルアミノ) - 3- (3-フェニルプロピル) - 4- (S) - (3, 4-ジメチルフェニル) - 2-イミダゾリジノン;

1- (メチルスルホニルアミノ) - 3- (3-フェニルプロピル) - 4- (S) - (4-メトキシフェニル) - 2-イミダゾリジノン;

1- (メチルスルホニルアミノ) - 3- (3-フェニルプロピル) - 4- (S) - (4-tert-ブチルフェニル) - 2-イミダゾリジノン; または

1- (メチルスルホニルアミノ) - 3- (3-フェニルプロピル) - 4- (S) - (4-シクロプロピルフェニル) - 2-イミダゾリジノン;

20

である請求項1に記載の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態。

【請求項64】

1-アミノ-4- [4- (tert-ブチル) フェニル] - 3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] - 2-イミダゾリジノン;

1-アミノ-4- (4-シクロプロピルフェニル) - 3- [3- (4-メトキシフェニル) プロピル] - 2-イミダゾリジノン;

1-アミノ-3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] - 4- (4-シクロプロピルフェニル) - 2-イミダゾリジノン;

1- (スルファモイルアミノ) - 3- [3- (4-メトキシフェニル) プロピル] - 4- [(4-メトキシ) フェニル] - 2-イミダゾリジノン;

30

1-アミノ-3- [3- (4-メトキシフェニル) プロピル] - 4- [(4-メトキシ) フェニル] - 2-イミダゾリジノン;

1-アミノ-3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] - 4- (4-シクロプロピルフェニル) - 2-イミダゾリジノン;

1- [[2- (9H-フルオレン-9-イルメトキシ) - 2-オキソエチル] スルホニルアミノ] - 3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] - 4- (4-シクロプロピルフェニル) - 2-イミダゾリジノン;

1-アミノ-3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] - 4- (4-メトキシフェニル) - 2-イミダゾリジノン;

1- [(フェニルメチル) スルホニルアミノ] - 3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] - 4- (4-メトキシフェニル) - 2-イミダゾリジノン;

40

1- [(ピリジン-3-イル) メタンスルホニル] アミノ-3- [(4-メトキシフェニル) エチル] - 4- (4-シクロプロピルフェニル) - イミダゾリジン-2-オン;

4- (3, 4-ジメチルフェニル) - 3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] - 1- [(ピリジン-4-イルメチル) アミノ] - イミダゾリジン-2-オン;

{4- (3, 4-ジメチルフェニル) - 3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] - 2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル} - カルバミン酸 tert-ブチルエステル;

4- (3, 4-ジメチルフェニル) - 3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] - 1- [(キノリン-3-イルメチル) - アミノ] - 2-イミダゾリジノン;

1- [[(ジメチルアミノ) スルホニル] アセチルアミノ] - 3- [2- (4-メトキシ

50

ーフェニル) エチル] - 4 - (4-シクロプロピルフェニル) - 2-イミダゾリジノン;
 1 - { [2 - (シクロプロピルアミノ) - 2-オキソエチル] スルホニルアミノ } - 3 -
 [2 - (4-メトキシフェニル) エチル] - 4 - (4-シクロプロピルフェニル) - 2-
 イミダゾリジノン;

1 - [[2 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] - 2-オキソエチル] スルホニルアミ
 ノ] - 3 - [2 - (4-シクロプロピルフェニル) エチル] - 4 - (4-メトキシフェニ
 ル) - 2-イミダゾリジノン;

である請求項1に記載の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態。

【請求項65】

N - { (4S) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 3 - [2 - (4-メトキシフェニル) エチル] - 2-オキソイミダゾリジン-1-イル } メタンスルホンアミド;

t e r t - ブチル [2 - ({4 - (4-t e r t - ブチルフェニル) - 3 - [2 - (4-
 メトキシフェニル) エチル] - 2-オキソイミダゾリジン-1-イル } アミノ) - 2-オ
 キソエチル] メチルカルバメート;

1-アミノ-3 - [2 - (4-メトキシフェニル) エチル] - 4 - [4 - (トリフルオロ
 メトキシ) フェニル] イミダゾリジン-2-オン;

N - { 4, 4-ジエチル-3 - [2 - (4-メトキシフェニル) エチル] - 2-オキソイ
 ミダゾリジン-1-イル } メタンスルホンアミド;

4 - (4-t e r t - ブチルフェニル) - 3 - [2 - (4-メトキシフェニル) エチル]
 - 1-ピペラジン-1-イルイミダゾリジン-2-オン;

N - { 3 - [2 - (4-エトキシフェニル) エチル] - 4 - (4-メトキシフェニル) -
 2-オキソイミダゾリジン-1-イル } メタンスルホンアミド;

N - { 4 - (4-シクロプロピルフェニル) - 3 - [2 - (4-メトキシフェニル) エチ
 ル] - 2-オキソイミダゾリジン-1-イル } - 2 - (メチルスルホニル) エタンスルホ
 ンアミド;

2 - ({4 - (4-メトキシフェニル) - 3 - [2 - (4-メトキシフェニル) エチル]
 - 2-オキソイミダゾリジン-1-イル } スルファモイル) アセトアミド;

4 - { 4 - (4-t e r t - ブチルフェニル) - 3 - [2 - (4-メトキシフェニル) エ
 チル] - 2-オキソイミダゾリジン-1-イル } - N-メチルピペラジン-1-カルボキ
 サミド;

N - [4 - (4-t e r t - ブチルフェニル) - 3 - (2 - {4 - [2 - (ジメチルアミ
 ノ) エトキシ] フェニル } エチル) - 2-オキソイミダゾリジン-1-イル] メタンスル
 ホンアミド;

1-アミノ-4 - (4-t e r t - ブチルフェニル) - 3 - [3 - (4-メトキシフェニ
 ル) プロピル] イミダゾリジン-2-オン;

N - { 4 - (4-フルオロベンジル) - 3 - [2 - (4-メトキシフェニル) エチル] -
 2-オキソイミダゾリジン-1-イル } メタンスルホンアミド;

4 - (4-t e r t - ブチルフェニル) - 1 - { [2 - (1H-イミダゾール-1-イル)
) エチル] アミノ } - 3 - [2 - (4-メトキシフェニル) エチル] イミダゾリジン-2
 -オン;

N - { 4 - (4-シクロプロピルフェニル) - 3 - [2 - (4-メトキシフェニル) エチ
 ル] - 2-オキソイミダゾリジン-1-イル } - 2-ピリジン-3-イルアセトアミド;

4 - (4-t e r t - ブチルフェニル) - 1 - { [4 - (ジエチルアミノ) ベンジル] ア
 ミノ } - 3 - [2 - (4-メトキシフェニル) エチル] イミダゾリジン-2-オン;

4 - (4-シクロプロピルフェニル) - 1 - (1, 1-ジオキシドイソチアゾリジン-2
 -イル) - 3 - [2 - (4-メトキシフェニル) エチル] イミダゾリジン-2-オン;

N - { 4 - (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-6-イル) - 3 - [2 - (4-
 メトキシフェニル) エチル] - 2-オキソイミダゾリジン-1-イル } - 2-モルホ
 リン-4-イルエタンスルホンアミド;

N - { 4 - (4-メトキシフェニル) - 3 - [3 - (4-メトキシフェニル) プロピル]

10

20

30

40

50

－2－オキソイミダゾリジン－1－イル} －1－（メチルスルホニル）メタンスルホンアミド；

N－{4－（4－シクロプロピルフェニル）－3－[3－（4－メトキシフェニル）プロピル]－2－オキソイミダゾリジン－1－イル} －1－（メチルスルホニル）メタンスルホンアミド；

1－シアノ－N－{4－（4－メトキシフェニル）－3－[2－（4－メトキシフェニル）エチル]－2－オキソイミダゾリジン－1－イル} メタンスルホンアミド；

N－{4－ブチル－3－[2－（4－メトキシフェニル）エチル]－2－オキソイミダゾリジン－1－イル} メタンスルホンアミド；

1－アミノ－4－（4－フルオロベンジル）－3－[2－（4－メトキシフェニル）エチル] イミダゾリジン－2－オン；

4－{4－（4－tert－ブチルフェニル）－3－[2－（4－メトキシフェニル）エチル]－2－オキソイミダゾリジン－1－イル}－N，N－ジメチルピペラジン－1－カルボキサミド；

2－（N－（4－（4－シクロプロピルフェニル）－3－（4－メトキシフェネチル）－2－オキソイミダゾリジン－1－イル）スルファモイル）－N－（2－（ジメチルアミノ）－2－オキソエチル）－N－メチルアセトアミド；

N－{3－[2－（4－メトキシフェニル）エチル]－2－オキソ－4－（1－フェニルシクロプロピル）イミダゾリジン－1－イル} －1－ピリジン－3－イルメタンスルホンアミド；

メチル3－アミノ－4－（{4－（3，4－ジメチルフェニル）－3－[2－（4－メトキシフェニル）エチル]－2－オキソイミダゾリジン－1－イル} アミノ）ベンゾエート；

N－（シクロプロピルメチル）－2－（{（4R）－4－（4－メトキシフェニル）－3－[2－（4－メトキシフェニル）エチル]－2－オキソイミダゾリジン－1－イル} スルファモイル）アセトアミド；

N－{4－（4－フルオロフェニル）－3－[2－（4－メトキシフェニル）エチル]－2－オキソイミダゾリジン－1－イル} メタンスルホンアミド；

4－（3，4－ジメチルフェニル）－3－[2－（4－メトキシフェニル）エチル]－1－{[(1－メチル－1H－イミダゾール－2－イル）メチル]アミノ} イミダゾリジン－2－オン；

N－{4－（4－フルオロフェニル）－3－[2－（4－メトキシフェニル）エチル]－2－オキソイミダゾリジン－1－イル} －1－ピリジン－3－イルメタンスルホンアミド；

N－{3－[2－（4－メトキシフェニル）エチル]－2－オキソ－4－（1－フェニルシクロプロピル）イミダゾリジン－1－イル} メタンスルホンアミド；

1－アミノ－4－[4－（2－メトキシエトキシ）フェニル]－3－[2－（4－メトキシフェニル）エチル] イミダゾリジン－2－オン；

N－[3－{2－[4－（ジフルオロメトキシ）フェニル]エチル}－4－（4－メトキシフェニル）－2－オキソイミダゾリジン－1－イル] メタンスルホンアミド；

N－{3－[2－（4－メトキシフェニル）エチル]－2－オキソ－4－キノリン－6－イルイミダゾリジン－1－イル} メタンスルホンアミド；

N－{4－（2，3－ジヒドロ－1，4－ベンゾジオキシシン－6－イル）－3－[2－（3，4－ジメトキシフェニル）エチル]－2－オキソイミダゾリジン－1－イル} メタンスルホンアミド；

N－{4－シクロヘキシル－3－[2－（4－メトキシフェニル）エチル]－2－オキソイミダゾリジン－1－イル} メタンスルホンアミド；

tert－ブチル{4－（4－tert－ブチルフェニル）－3－[2－（4－メトキシフェニル）エチル]－2－オキソイミダゾリジン－1－イル}[2－（1H－イミダゾール－1－イル）エチル]カルバメート；

10

20

30

40

50

N- {4- (4-tert-ブチルフェニル) -3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] -2-オキソイミダゾリジン-1-イル} ピラジン-2-カルボキサミド;
 N- {4- (4-tert-ブチルフェニル) -3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] -2-オキソイミダゾリジン-1-イル} -1, 1, 1-トリフルオロメタンスルホンアミド;

N- {3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] -4- (6-メトキシピリジン-3-イル) -2-オキソイミダゾリジン-1-イル} メタンスルホンアミド;

4- {4- (4-tert-ブチルフェニル) -3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] -2-オキソイミダゾリジン-1-イル} ピペラジン-1-カルボキサミド;

N- {4- [4- (2-メトキシエトキシ) フェニル] -3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] -2-オキソイミダゾリジン-1-イル} メタンスルホンアミド;

N- [4- (4-メトキシフェニル) -2-オキソ-3- {2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} イミダゾリジン-1-イル] メタンスルホンアミド;

N- {4- (4-メトキシフェニル) -3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] -2-オキソイミダゾリジン-1-イル} -1- (メチルスルホニル) メタンスルホンアミド;

1-アミノ-3- {2- [4- (ジフルオロメトキシ) フェニル] エチル} -4- (4-メトキシフェニル) イミダゾリジン-2-オン;

1-アミノ-3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] -4- (1-フェニルシクロプロピル) イミダゾリジン-2-オン;

N- {4- (3, 4-ジメチルフェニル) -3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] -2-オキソイミダゾリジン-1-イル} -N- [(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) メチル] メタンスルホンアミド;

N- {4- (3, 4-ジメトキシフェニル) -3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] -2-オキソイミダゾリジン-1-イル} メタンスルホンアミド;

4- (3, 4-ジメチルフェニル) -3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] -1- { [(1-オキシドピリジン-4-イル) メチル] アミノ} イミダゾリジン-2-オン;

N- {4, 4-ジエチル-3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] -2-オキソイミダゾリジン-1-イル} -1-ピリジン-3-イルメタンスルホンアミド;

1-アミノ-4- [1- (4-フルオロフェニル) シクロプロピル] -3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] イミダゾリジン-2-オン;

N- {4- [1- (4-フルオロフェニル) シクロプロピル] -3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] -2-オキソイミダゾリジン-1-イル} メタンスルホンアミド;

N- {4- (3, 4-ジメチルフェニル) -3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] -2-オキソイミダゾリジン-1-イル} -4-メチルピペラジン-1-スルホンアミド;

N- {4- (4-メトキシフェニル) -3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] -2-オキソイミダゾリジン-1-イル} スルファミド;

N- [4- (4-tert-ブチルフェニル) -3- {2- [4- (2-モルホリン-4-イルエトキシ) フェニル] エチル} -2-オキソイミダゾリジン-1-イル] メタンスルホンアミド; または

N- {4- (4-シクロプロピルフェニル) -3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] -2-オキソイミダゾリジン-1-イル} -2- (ジメチルスルファモイル) アセトアミド;

である請求項1に記載の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態。

【請求項66】

tert-ブチル {4- (3, 4-ジメチルフェニル) -3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] -2-オキソイミダゾリジン-1-イル} (キノリン-3-イルメチル) カルバメート;

10

20

30

40

50

t e r t -ブチル ({ 4 - (3 , 4 -ジメチルフェニル) - 3 - [2 - (4 -メトキシフェニル) エチル] - 2 -オキソイミダゾリジン- 1 -イル} スルファモイル) カルバメート ;

1 -アミノ- 4 - (4 -メトキシフェニル) - 3 - (3 -フェニルプロピル) イミダゾリジン- 2 -オン ;

N - { 4 - (3 , 4 -ジメチルフェニル) - 3 - [2 - (4 -メトキシフェニル) エチル] - 2 -オキソイミダゾリジン- 1 -イル} - N - (フェニルスルホニル) ベンゼンスルホンアミド ;

1 - { 4 - (3 , 4 -ジメチルフェニル) - 3 - [2 - (4 -メトキシフェニル) エチル] - 2 -オキソイミダゾリジン- 1 -イル} - 3 -フェニルウレア ;

1 -アミノ- 3 - [2 - (4 -メトキシフェニル) エチル] - 4 - (4 -メチルフェニル) イミダゾリジン- 2 -オン ;

N - { 4 -ブチル- 3 - [2 - (4 -メトキシフェニル) エチル] - 2 -オキソイミダゾリジン- 1 -イル} - 1 -ピリジン- 3 -イルメタンスルホンアミド ;

1 -アミノ- 4 - (4 -イソプロポキシフェニル) - 3 - [2 - (4 -メトキシフェニル) エチル] イミダゾリジン- 2 -オン ; または

2 - (4 -アセチルピペラジン- 1 -イル) - N - { 4 - (4 -メトキシフェニル) - 3 - [2 - (4 -メトキシフェニル) エチル] - 2 -オキソイミダゾリジン- 1 -イル} - 2 -オキソエタンスルホンアミド ;

1 - [(N -メチル- N -ベンジルスルホニル) アミノ] - 3 - [2 - (4 -メトキシフェニル) エチル] - 4 - (3 , 4 -ジメチルフェニル) - 2 -イミダゾリジノン ;

1 - [(4 - (1 H -イミダゾール- 1 -イル) フェニルメチル) アミノ] - 3 - [2 - (4 -メトキシフェニル) エチル] - 4 - (3 , 4 -ジメチルフェニル) - 2 -イミダゾリジノン ;

1 -アミノ- 4 - (4 -メトキシフェニル) - 3 - [3 - (4 -メトキシフェニル) プロピル] - 2 -イミダゾリジノン ;

である請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態。

【請求項 6 7】

1 -アミノ- 4 - (4 -シクロプロピルフェニル) - 3 - [3 - (4 -メトキシフェニル) プロピル] - 2 -イミダゾリジノン ;

1 - (メチルスルホニルアミノ) - 3 - [2 - (4 -メトキシフェニル) エチル] - 4 - (3 , 4 -ジメチルフェニル) - 2 -イミダゾリジノン ;

1 - (メチルスルホニルアミノ) - 3 - [2 - (4 -メトキシフェニル) エチル] - 4 - (R) - (4 -メトキシフェニル) - 2 -イミダゾリジノン ;

N - { (4 S) - 4 - (4 -メトキシフェニル) - 3 - [2 - (4 -メトキシフェニル) エチル] - 2 -オキソイミダゾリジン- 1 -イル} メタンスルホンアミド ;

t e r t -ブチル { 4 - (3 , 4 -ジメチルフェニル) - 3 - [2 - (4 -メトキシフェニル) エチル] - 2 -オキソイミダゾリジン- 1 -イル} (キノリン- 3 -イルメチル) カルバメート ;

1 - [[2 - (ジメチルアミノ) - 2 -オキソエチル] スルホニルアミノ] - 3 - [2 - (4 -メトキシフェニル) - エチル] - 4 - (4 -メトキシフェニル) - 2 -イミダゾリジノン ;

1 - [[2 - [(ビス (メトキシエチル) アミノ)] - 2 -オキソエチル] スルホニルアミノ] - 3 - [2 - (4 -メトキシフェニル) エチル] - 4 - (4 -シクロプロピルフェニル) - 2 -イミダゾリジノン ;

N - { (4 R) - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - [2 - (4 -メトキシフェニル) エチル] - 2 -オキソイミダゾリジン- 1 -イル} メタンスルホンアミド ;

N - { (4 S) - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - [2 - (4 -メトキシフェニル) エチル] - 2 -オキソイミダゾリジン- 1 -イル} メタンスルホンアミド

10

20

30

40

50

;
 N- { (4 R) - 4 - (4 - t e r t - ブチルフェニル) - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル } メタンスルホンアミド ;
 N- { (4 S) - 4 - (4 - t e r t - ブチルフェニル) - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル } メタンスルホンアミド ;
 [[[4 - (4 - シクロプロピルフェニル) - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] アミノ] スルホニル] 酢酸 ;
 1 - アミノ - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] イミダゾリジン - 2 - オン ;
 1 - (アミノスルホニルアミノ) - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) プロピル] - 4 - [(4 - メトキシ) フェニル] - 2 - イミダゾリジノン ;
 1 - (スルファモイルアミノ) - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) プロピル] - 4 - [(4 - メトキシ) フェニル] - 2 - イミダゾリジノン ;
 1 - ({ [(2 , 2 - ジメチル - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) アミノ] - 2 - オキソエチル } スルホニルアミノ) - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - (4 - シクロプロピルフェニル) - 2 - イミダゾリジノン ;
 1 - [[2 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] - 2 - オキソエチル] スルホニルアミノ] - 3 - [2 - (4 - シクロプロピルフェニル) エチル] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - イミダゾリジノン ;
 N- { 4 - (シクロプロピルフェニル) - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル } - 2 - ジメチルスルファモイル - アセトアミド ; または
 1 - [(2 - アミノ - 2 - オキソエチル) スルホニルアミノ] - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) プロピル] - 4 - (4 - シクロプロピルフェニル) - 2 - イミダゾリジノン ;
 ;
 である請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態。
 【請求項 6 8】
 有効量の 1 種以上の請求項 1 ~ 6 7 のいずれか 1 つに記載の化合物と、1 種以上の賦形剤とを含む組成物。
 【請求項 6 9】
 心房不整脈を治療または予防するための方法であって、有効量の請求項 1 ~ 6 7 のいずれか 1 つに記載の化合物を対象に投与することを含む方法。
 【請求項 7 0】
 血栓塞栓症、卒中、または心不全を治療または予防するための方法であって、有効量の請求項 1 ~ 6 7 のいずれか 1 つに記載の化合物を対象に投与することを含む方法。
 【請求項 7 1】
 請求項 1 ~ 6 7 のいずれか 1 つに記載の化合物の医薬品としての使用。
 【請求項 7 2】
 心房不整脈を治療または予防するための医薬品の製造における請求項 1 ~ 6 7 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。
 【請求項 7 3】
 血栓塞栓症、卒中または心不全を治療または予防するための医薬品の製造における請求項 1 ~ 6 7 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。
 【発明の詳細な説明】
 【技術分野】
 【0 0 0 1】
 (関連出願の引用)
 本願は、2006 年 6 月 20 日に出願された、米国仮特許出願第 61 / 815, 091 号の利益を主張する。この米国仮特許出願の全開示は、本明細書中に参考として援用される。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、特に、K v 1. 5 カリウムチャネル阻害剤として有効な化合物に関する。さらに本発明は、特に、該 K v 1. 5 カリウムチャネル阻害剤を含む組成物、および心不整脈を治療する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

(発明の背景)

心房性細動 (A F) は、医療の現場で最も頻繁に遭遇する不整脈である。合衆国においては、およそ 300 万人の人々に悪影響を及ぼし、その有症率は、人口の高齢化に伴い増えている。A F は、心房および心室の両レベルで作用する、クラス I I I 抗不整脈薬で治療されることが最も多い。一般的に用いられ、処方される抗不整脈薬は、種々のカリウムチャネルを阻害し、心室再分極を延長する。この延長は、次に、命を脅かす心室の不整脈、主に心室頻拍 (T d P) を突然引き起こす可能性がある。

10

【0004】

心房選択的な抗不整脈剤は、従来の抗不整脈治療につきものの心臓性催不整脈を最小限にすることによって、治療的効果および安全性を増加させる可能性を提供する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

20

したがって、心室リズムに影響を与えない心房選択的な抗不整脈剤が長年にわたり要求されている。さらに、他の心臓デバイス、プロトコル、治療および薬剤投与と適合性のある、心房選択的な抗不整脈剤に対する長年にわたる要求もある。本発明は、この要求および他の要求に対処するものである。

【課題を解決するための手段】

【0006】

(発明の要旨)

本発明の 1-N-アミノ-2-イミダゾリジノン類は、新しいクラスの化合物である。このクラスの化合物は、K v 1. 5 カリウムチャネル機能を阻害することが発見されている。

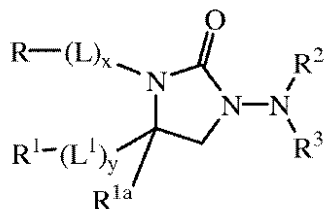
30

【0007】

代表的な本発明の化合物は、式 (I) :

【0008】

【化 1】



式 (I)

40

で表わされる。

(式中、R は、必要に応じて置換されたフェニルであり、R¹ は、必要に応じて置換されたフェニル、必要に応じて置換された C₁ - C₆ 直鎖または分岐状アルキル、必要に応じて置換された C₃ - C₇ シクロアルキル、または必要に応じて置換されたヘテロアリールであり、

R^{1a} は、水素、または C₁ - C₆ 直鎖または分岐状アルキルであり、

R² は、水素、または

i) -SO₂ [C(R^{5a}R^{5b})]_jR⁴ ;

50

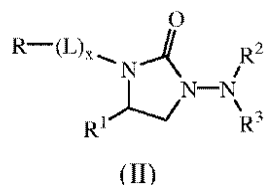
$i i) - C(O) [C(R^{5a} R^{5b})]_k R^4$; または
 $i i i) - [C(R^{5a} R^{5b})]_n R^4$ から選択され、
 R^3 は、水素、または
 $i) C_1 - C_4$ 直鎖または分岐状アルキル、または $C_3 - C_7$ シクロアルキル ;
 $i i) - SO_2 [C(R^{5a} R^{5b})]_j R^4$; または
 $i i i) - [C(R^{5a} R^{5b})]_n R^4$ から選択され、あるいは
 R^2 および R^3 は、それらが結合する原子と一緒にあって、N、O または S から選択される、1 個以上の追加のヘテロ原子の環原子を必要に応じて含む、必要に応じて置換された 3 ~ 7 個の環原子を有する環を形成し、
 R^{5a} および R^{5b} は、それぞれ独立して、水素または $C_1 - C_4$ 直鎖アルキルであり、
 R^4 は、
 $i)$ 水素 ;
 $i i) - N(R^{6a} R^{6b})$;
 $i i i) - SO_2 R^7$;
 $i v) - C(O) N(R^{8a} R^{8b})$;
 $v)$ 必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ 直鎖または分岐状アルキル、または必要に応じて置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル ;
 $v i) 必要に応じて置換された $C_2 - C_6$ 直鎖または分岐状アルケニル ;$
 $v i i) 必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ 直鎖または分岐状アルコキシ ;$
 $v i i i) 必要に応じて置換された C_6 または C_{10} アリール ;$
 $i x) 必要に応じて置換された C_6 または C_{10} アリールオキシ ;$
 $x) 必要に応じて置換されたヘテロアリール ;$
 $x i) 必要に応じて置換された複素環 ; または$
 $x i i) 必要に応じて置換された $C(O) O$ (アリールアルキル) から選択され、
 R^{6a} および R^{6b} は、それぞれ独立して、水素、必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ 直鎖または分岐状アルキル、必要に応じて置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル、必要に応じて置換されたベンジル、必要に応じて置換されたフェニル、または $-C(O) OR^{7a}$ であり、あるいは R^{6a} および R^{6b} は、それらが結合する原子と一緒にあって、N、O または S から選択される、1 個以上の追加のヘテロ原子の環原子を必要に応じて含む 3 ~ 7 個の環原子を有する環を形成し、
 R^7 は、水素、必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ 直鎖または分岐状アルキル、必要に応じて置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル、または $N(R^{7a})_2$ であり、
 R^{7a} は、出現毎に独立して、水素、必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ 直鎖または分岐状アルキル、または必要に応じて置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり、
 R^{8a} および R^{8b} は、それぞれ独立して、水素、必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ 直鎖または分岐状アルキル、必要に応じて置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル、あるいは R^{8a} および R^{8b} は、それらが結合する原子と一緒にあって、N、O または S から選択される、1 個以上の追加のヘテロ原子の環原子を必要に応じて含む 3 ~ 7 個の環原子を有する環を形成し、
 L および L^1 は、独立して、 $- [C(R^{9a} R^{9b})]_m -$ であり、
 R^{9a} および R^{9b} は、出現毎にそれぞれ独立して、水素またはメチル、あるいは R^{9a} および R^{9b} はそれらが結合する原子と一緒にあって、シクロプロピル環を形成し、
 x および y は、独立して、0 または 1 であり、
 m は、出現毎に独立して、0 ~ 4 であり、
 j は、出現毎に独立して、0 ~ 4 であり、
 k および n は、出現毎に独立して、0 ~ 3 である。) 、またはその医薬的に許容しうる塩形態である。$

【0009】

本発明の化合物は、式 (I I) :

【0010】

【化 2】



で表わされる化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態を含む。

(式中、Rは、フェニルまたは置換フェニルであり、

R¹は、フェニルまたは置換フェニルであり、

R²は、水素、または

i) -SO₂ [C(R^{5a}R^{5b})]_jR⁴ ;

ii) -C(O) [C(R^{5a}R^{5b})]_kR⁴ ; または

iii) -[C(R^{5a}R^{5b})]_nR⁴ から選択され、

R³は、水素、または

i) C₁-C₄ 直鎖または分岐状アルキル、または C₃-C₄ シクロアルキル ;

ii) -SO₂ [C(R^{5a}R^{5b})]_jR⁴ ; または

iii) -[C(R^{5a}R^{5b})]_nR⁴ から選択され、あるいは

R² および R³ は、それらが結合する原子と一緒に、N、OまたはSから選択される1個以上の追加のヘテロ原子の環原子を必要に応じて含む、必要に応じて置換された3〜7個の環原子を有する環を形成し、

R^{5a} および R^{5b} は、それぞれ独立して、水素または C₁-C₄ 直鎖アルキルであり、R⁴ は、

i) 水素 ;

ii) -N(R^{6a}R^{6b}) ;

iii) -SO₂R⁷ ;

iv) -C(O)N(R^{8a}R^{8b}) ;

v) 必要に応じて置換された C₁-C₆ 直鎖または分岐状アルキル、または必要に応じて置換された C₃-C₆ シクロアルキル ;

vi) 必要に応じて置換された C₂-C₆ 直鎖または分岐状アルケニル ;

vii) 必要に応じて置換された C₁-C₆ 直鎖または分岐状アルコキシ、または必要に応じて置換された C₃-C₆ 環状アルコキシ ;

viii) 必要に応じて置換された C₆ または C₁₀ アリール ;

ix) 必要に応じて置換された C₆ または C₁₀ アリールオキシ ;

x) 必要に応じて置換された C₁-C₁₀ ヘテロアリール ; または

xi) 必要に応じて置換された C₁-C₁₀ 複素環から選択され、あるいは

R^{6a} および R^{6b} は、それぞれ独立して、水素、必要に応じて置換された C₁-C₆ 直鎖または分岐状アルキル、必要に応じて置換された C₃-C₆ シクロアルキル、必要に応じて置換されたベンジル、または -C(O)OR⁷ であり、あるいは R^{6a} および R^{6b} は、それらが結合する原子と一緒に、N、OまたはSから選択される1種以上の追加のヘテロ原子の環原子を必要に応じて含む、3〜7個の環原子を有する環を形成し、

R⁷ は、水素、必要に応じて置換された C₁-C₆ 直鎖または分岐状アルキル、必要に応じて置換された C₃-C₆ シクロアルキル、NH₂、-NH(C₁-C₄ アルキル)、または -N(C₁-C₄ アルキル)₂ である、

R^{8a} および R^{8b} は、それぞれ独立して、水素、必要に応じて置換された C₁-C₆ 直鎖または分岐状アルキル、必要に応じて置換された C₃-C₆ シクロアルキル、あるいは

R^{8a} および R^{8b} は、それらが結合する原子と一緒に、N、OまたはSから選択される1種以上の追加のヘテロ原子の環原子を必要に応じて含む、3〜7個の環原子を有する環を形成し、

Lは、-[C(R^{9a}R^{9b})]_m-であり、

10

20

30

40

50

R^{9a} および R^{9b} は、それぞれ独立して、水素またはメチルであり、
 x および y は、独立して 0 または 1 であり、
 m は、0～4 であり、
 j は、1～4 であり、
 k および n は、独立して、0～3 である。)

さらに本発明は、有効量の 1 種以上の本発明による化合物と、賦形剤とを含む組成物に関する。

【0011】

また本発明は、たとえば、心房性細動および心房粗動を始めとする心不整脈を治療または予防する方法であって、有効量の本発明による化合物または組成物を、対象に投与することを含む方法に関する。

10

【0012】

さらに、本発明は、たとえば、心房フィブリン化または細動を始めとする不整脈を治療または予防する方法であって、有効量の 1 種以上の本発明による化合物と、賦形剤とを含む組成物を対象に投与することを含む方法に関する。

【0013】

また本発明は、たとえば、血栓塞栓症、卒中および心不全を始めとする、心不整脈を伴う疾患または状態を治療または予防する方法に関する。該方法は、有効量の本発明による化合物または組成物を、対象に投与することを含む。

【0014】

さらに本発明は、たとえば、血栓塞栓症、卒中および心不全を始めとする、心不整脈を伴う疾患または状態を治療または予防する方法であって、有効量の 1 種以上の本発明による化合物と賦形剤とを含む組成物を、対象に投与することを含む方法に関する。

20

【0015】

また、本発明は、治療に用いられる本発明の化合物、および本明細書に記載した状態を治療または予防する医薬品の製造のために本発明の化合物を使用することに関する。

【0016】

さらに本発明は、本発明の Kv1.5 カリウムチャネル阻害剤を製造する方法に関する。

【0017】

これらおよび他の目的、特徴および利点は、以下の詳細な説明および添付の請求項を読むことにより、当業者に明らかになるであろう。本明細書中の全てのパーセント、比および割合は、他に記載がない限り、重量基準である。全ての温度は、他に記載がない限り、摂氏 (°C) である。挙げられている全ての文献は、関連分野にあり、参照により本明細書に組み込まれる。いかなる文献の引用も、それが本発明に関する従来技術であると認めたことにはならない。

30

【発明を実施するための形態】

【0018】

(発明の詳細な説明)

本発明の Kv1.5 カリウムチャネル阻害剤は、ヒトの心臓の心房部分またはある動物の心臓における不整脈を、選択的に予防することができる。機能的 Kv1.5 カリウムチャネルが、ヒト心室筋細胞内ではなく、ヒト心房組織内で見られることが発見されている。理論に限定されるつもりはないが、Kv1.5 電位開口型シェーカー様 (Shaker-like) カリウム (K^+) イオンチャネルの選択的阻害は、軽減もしくは寛解することができるか、あるいは心室再分極を延長することなく心房フィブリン化／細動をコントロールできると考えられる。

40

【0019】

明細書全体を通して、組成物が、特定の成分を有する、含有するまたは含むと記載されている場合、または方法が、特定の工程を有する、含有するまたは含むと記載されている場合は、本発明の組成物が、挙げられた成分から本質的に成る、あるいは成ることを教示

50

することも意図され、および本発明の方法が、挙げられた工程から本質的に成る、あるいは成ることを教示することも意図されている。

【0020】

本願において、要素または成分が、挙げられた要素または成分のリストに含まれるおよび／または該リストから選択されると言われている場合、該要素または成分は、挙げられた要素または成分のいずれか1つである可能性もあり、あるいは2種以上の挙げられた要素または成分からなる群から選択される可能性もあると理解すべきである。

【0021】

本明細書において、他に特別の記載がない限り、単数形が使用されている場合、これは複数形を含む（逆も同様）。さらに、数値の前に用語「約」が使用されている場合、他に特別の記載がない限り、本発明の教示では、該特定の数値それ自身も含まれる。

10

【0022】

工程の順番またはある行為を行う順番は、本発明の教示が操作可能である限り、重要ではないと理解すべきである。さらに、2つ以上の工程または行為は、同時に行うことができる。

【0023】

他に記載がなければ、本明細書で使用される「アルキル」は、単独で 사용되는場合も、置換基の一部として使用される場合も、1～20個の炭素原子、またはこの範囲内の任意の数、たとえば、1～6個の炭素原子または1～4個の炭素原子を有する直鎖および分岐状炭素鎖を言う。炭素原子の指定された数（たとえば、 C_{1-6} ）は、独立して、アルキル部分、またはより大きなアルキル含有置換基のアルキル部分における炭素原子の数を言う。アルキル基の限定ではない例示として、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチルなどが挙げられる。アルキル基は、必要に応じて置換されうる。置換アルキル基の限定ではない例示として、ヒドロキシメチル、クロロメチル、トリフルオロメチル、アミノメチル、1-クロロエチル、2-ヒドロキシエチル、1,2-ジフルオロエチル、3-カルボキシプロピルなどが挙げられる。複数のアルキル基で置換されている置換基、たとえば、(C_{1-6} アルキル)₂アミノでは、該アルキル基は、同じ、あるいは異なってもよい。

20

【0024】

本明細書で使用される用語「アルケニル」および「アルキニル」基は、単独で 사용되는場合も、置換基の一部として使用される場合も、2個以上、好ましくは2～20個の炭素原子を有する直鎖および分岐状炭素鎖であって、アルケニル鎖は、該鎖中に少なくとも1個の二重結合を、アルキニル鎖は、該鎖中に少なくとも1個の三重結合を持つ炭素鎖を言う。アルケニルおよびアルキニル基は、必要に応じて置換されうる。アルケニル基の限定ではない例示として、エテニル、3-プロペニル、1-プロペニル（または2-メチルエテニル）、イソプロペニル（または2-メチルエテン-2-イル）、ブテン-4-イルなどが挙げられる。置換アルケニル基の限定ではない例示としては、2-クロロエテニル（または2-クロロビニル）、4-ヒドロキシブテン-1-イル、7-ヒドロキシ-7-メチルオクト-4-エン-2-イル、7-ヒドロキシ-7-メチルオクト-3,5-ジエン-2-イルなどが挙げられる。アルキニル基の限定ではない例示としては、エチニル、プロピ-2-イニル（またはプロパルギル）、プロピン-1-イル、および2-メチルヘキ-4-イン-1-イルが挙げられる。アルケニルおよびアルキニル基は、必要に応じて置換されうる。置換アルキニル基の限定ではない例示として、5-ヒドロキシ-5-メチルヘキセ-3-イニル、6-ヒドロキシ-6-メチルヘプト-3-イン-2-イル、5-ヒドロキシ-5-エチルヘプト-3-イニルなどが挙げられる。

30

40

【0025】

本明細書で使用される「シクロアルキル」は、単独で 사용되는場合も、他の基の一部として使用される場合も、たとえば、3～14個の環炭素原子、好ましくは3～7個または3～6個の環炭素原子、あるいは3～4個の環炭素原子を有し、1個以上（たとえば、1、2または3個）の二重結合または三重結合を必要に応じて含む、環化アルキル、アル

50

ケニルおよびアルキニル基を始めとする、非芳香族炭素含有環を言う。シクロアルキル基は、炭素原子が環構造の内部または外部に位置する、単環状（たとえば、シクロヘキシル）または多環状（たとえば、縮合、架橋および／またはスピロ環構造を含む）であってもよい。シクロアルキル基の適切な環位置は、規定される化学構造に共有結合しうる。シクロアルキル環は、必要に応じて置換されうる。シクロアルキル基の限定ではない例示として、シクロプロピル、2-メチルシクロプロピル、シクロプロペニル、シクロブチル、2,3-ジヒドロキシシクロブチル、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、シクロヘプチル、シクロオクタニル、デカリニル、2,5-ジメチルシクロペンチル、3,5-ジクロロシクロヘキシル、4-ヒドロキシシクロヘキシル、3,3,5-トリメチルシクロヘキシー-1-イル、オクタヒドロペンタレニル、オクタヒドロ-1H-インデニル、3a,4,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-3H-インデン-4-イル、デカヒドロアズレニル；ビシクロ[6.2.0]デカニル、デカヒドロナフタレニル、およびドデカヒドロ-1H-フルオレニルが挙げられる。用語「シクロアルキル」は、二環状炭化水素環である炭素環状環も含み、その限定ではない例示として、ビシクロ[2.1.1]ヘキサニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、1,3-ジメチル[2.2.1]ヘプタン-2-イル、ビシクロ[2.2.2]オクタニルおよびビシクロ[3.3.3]ウンデカニルが挙げられる。

10

【0026】

「ハロアルキル」は、特定された数の炭素原子を有する、分岐状および直鎖状の飽和脂肪族炭化水素基であって、1個以上のハロゲンで置換された炭化水素基を含むものを意味する。ハロアルキル基は、アルキル基の全ての水素がハロゲンで置き換えられている（たとえば、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ ）であるパーハロアルキル基を含む。ハロアルキル基は、必要に応じて、ハロゲンに加えて、1個以上の置換基で置換されうる。ハロアルキル基の例示として、フルオロメチル、ジクロロエチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、およびペンタクロロエチル基が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0027】

用語「アルコキシ」は、基： $-\text{O}-$ アルキルであって、該アルキル基は先に規定した通りである基を言う。アルコキシ基は、必要に応じて置換されていてもよい。用語 C_3-C_6 環状アルコキシは、3～6個の炭素原子と、少なくとも1個の酸素原子とを含む環（たとえば、テトラヒドロフラン、テトラヒドロ-2H-ピラン）を言う。 C_3-C_6 環状アルコキシ基は、必要に応じて、置換されてもよい。

30

【0028】

用語「アリール」は、単独で使用される場合も、他の基の一部として使用される場合も、本明細書では、6個の炭素の不飽和芳香族単環状環、または10～14個の炭素の不飽和芳香族多環状環と規定される。アリール環として、たとえば、フェニル環またはナフチル環であって、それぞれ、必要に応じて、1個以上の水素原子を置き換えることができる1個以上の部分で置換された環を挙げることができる。アリール基の限定ではない例示として、フェニル、ナフチレン-1-イル、ナフチレン-2-イル、4-フルオロフェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-メチルフェニル、2-アミノ-4-フルオロフェニル、2-(N,N-ジエチルアミノ)フェニル、2-シアノフェニル、2,6-ジ-tert-ブチルフェニル、3-メトキシフェニル、8-ヒドロキシナフチレン-2-イル、4,5-ジメトキシナフチレン-1-イル、および6-シアノ-ナフチレン-1-イルが挙げられる。また、アリール基には、たとえば、1個以上の飽和または部分的に飽和した炭素環（たとえば、ビシクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエニル、インダニル）で縮合された、フェニルまたはナフチル環であって、芳香族および／または飽和または部分的に飽和の環の1個以上の炭素原子が置換されうる環も含まれる。

40

【0029】

用語「アリールアルキル」または「アラールキル」は、基： $-\text{アルキル}-\text{アリール}$ であっ

50

て、該アルキルおよびアリール基は、先に規定した通りである基を言う。本発明のアラルキル基は、必要に応じて置換されている。アリールアルキル基の例として、たとえば、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、フルオレニルメチルなどが挙げられる。

【0030】

用語「複素環状」および／または「複素環」は、単独で使用される場合も、他の基の一部として使用される場合も、本明細書では、少なくとも1個の環内の少なくとも1個の原子が、窒素(N)、酸素(O)またはイオウ(S)から選択されるヘテロ原子であり、さらにヘテロ原子を含む環が非芳香族である、3~20個の原子を有する1個以上の環(たとえば、2または3環)と規定される。2個以上の縮合環を含む複素環基では、非ヘテロ原子含有環は、アリール(たとえば、インドリニル、テトラヒドロキノリニル、クロマニル)であってもよい。代表的な複素環基は、3~14個の環原子を有し、そのうち、1~5個は、窒素(N)、酸素(O)またはイオウ(S)から独立して選択されるヘテロ原子である。複素環基の1個以上のNまたはS原子は、酸化されうる。複素環基は、必要に応じて、置換されうる。

【0031】

単環を有する複素環状単位の限定ではない例示として、ジアジリニル、アジリジニル、ウラゾリル(urazoly1)、アゼチジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリニル、イソキサゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリニル、オキサチアゾリジノニル、オキサゾリジノニル、ヒダントイニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジン-2-オンイル(バレロラクタム)、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-アゼピニル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドールおよび1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キノリンが挙げられる。2個以上の環を有する複素環状単位の限定ではない例示として、ヘキサヒドロ-1H-ピロリジニル、3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾリル、3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-インドリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、クロマニル、イソクロマニル、インドリニル、イソインドリニル、およびデカヒドロ-1H-シクロオクタ[b]ピロリルが挙げられる。

【0032】

用語「ヘテロアリール」は、単独で使用される場合も、他の基の一部として使用される場合も、本明細書では、少なくとも1個の環内の少なくとも1個の原子が、窒素(N)、酸素(O)またはイオウ(S)から選択されるヘテロ原子であり、さらにヘテロ原子を含む環の少なくとも1個が芳香族である、5~20個の原子を有する1個以上の環と規定される。2個以上の縮合環を含むヘテロアリール基では、非ヘテロ原子含有環は、炭素環(たとえば、6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピリミジン)またはアリール(たとえば、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル)であってもよい。代表的なヘテロアリール基は、5~14個の環原子を有し、窒素(N)、酸素(O)またはイオウ(S)から独立して選択される1~5個の環ヘテロ原子を含む。ヘテロアリール基の1個以上のNまたはS原子は、酸化されうる。ヘテロアリール基は、置換されうる。単環を含むヘテロアリール環の限定ではない例示として、1, 2, 3, 4-テトラゾリル、[1, 2, 3]トリアゾリル、[1, 2, 4]トリアゾリル、トリアジニル、チアゾリル、1H-イミダゾリル、オキサゾリル、フラニル、チオフェニル、ピリミジニル、2-フェニルピリミジニル、ピリジニル、3-メチルピリジニルおよび4-ジメチルアミノピリジニルが挙げられる。2個以上の縮合環を含むヘテロアリール環の限定ではない例示として、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、シンノリニル、ナフチリジニル、フェナンチリジニル、7H-プリニル、9H-プリニル、6-アミノ-9H-プリニル、5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジニル、7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジニル、ピリド[2, 3-d]ピリミジニル、2-フェニルベンゾ[d]チアゾリル、1H-インドリル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1

10

20

30

40

50

－H－インドリル、キノキサリニル、5－メチルキノキサリニル、キナゾリニル、キノリニル、8－ヒドロキシキノリニルおよびイソキノリニルが挙げられる。

【0033】

先に記載したヘテロアリール基の限定ではない一例は、1～5個の炭素環原子を有し、少なくとも1個の追加のヘテロ原子である環原子（好ましくは、1～4個の追加のヘテロ原子である環原子）が、独立して窒素（N）、酸素（O）またはイオウ（S）から独立して選択されるC₁－C₅ヘテロアリールである。C₁－C₅ヘテロアリールの例として、トリアジニル、チアゾール－2－イル、チアゾール－4－イル、イミダゾール－1－イル、1H－イミダゾール－2－イル、1H－イミダゾール－4－イル、イソキサゾリン－5－イル、フラン－2－イル、フラン－3－イル、チオフェン－2－イル、チオフェン－4－イル、ピリミジン－2－イル、ピリミジン－4－イル、ピリミジン－5－イル、ピリジン－2－イル、ピリジン－3－イルおよびピリジン－4－イルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0034】

他に記載がない限り、2個の置換基が一緒になって、特定数の環原子を有する環を形成する（たとえば、R⁸およびR⁹は、これらが結合するNと一緒に、3～7個の環原子を有する環を形成する）場合、該環は、炭素原子と、必要に応じて1個以上（たとえば、1～3個）の窒素（N）、酸素（O）またはイオウ（S）から独立して選択される追加のヘテロ原子とを有する可能性がある。該環は、飽和または部分的に飽和でありえ、必要に応じて置換されうる。

20

【0035】

本明細書で使用される用語「治療する」および「治療すること」は、患者が患っていると疑われている状態を、部分的にまたは完全に緩和する、阻害する、軽減するおよび／または除去することを言う。

【0036】

本明細書で使用される「治療的に有効な」は、所望の生物学的活性および効果を誘発する物質または量を言う。

【0037】

記載されている場合を除いて、用語「対象」または「患者」は互換的に使用され、ヒト患者および非ヒト霊長類のような哺乳動物、およびウサギ、ラットおよびマウスのような実験動物、および他の動物を言う。したがって、本明細書で使用される用語「対象」または「患者」は、本発明の化合物を投与することができる任意の哺乳類の患者または対象を意味する。本発明の代表的な実施形態では、本発明の方法による治療を受ける対象患者を同定するために、許容しうるスクリーニング法を使用して、標的となるまたは疑われる疾患または状態に関与する危険因子を測定し、または対象に存在する疾患または病気の状態を測定する。これらのスクリーニング法として、たとえば、標的となるまたは疑われる疾患または状態に関与するかもしれない危険因子を測定するための、従来の精密検査が挙げられる。これらのおよび他のルーチン方法により、医者は、本発明の方法および化合物を使用する治療を必要とする患者を選択することができる。

30

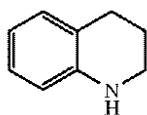
【0038】

本発明の目的では、単ヘテロ原子を含む、縮合環単位、およびスピロ環状環、二環状環などは、ヘテロ原子含有環に対応する環状群に属すると考えられる。たとえば、式：

40

【0039】

【化3】

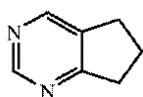


で表わされる1, 2, 3, 4－テトラヒドロキノリンは、本発明の目的では、複素環状単位と考えられる。式：

50

【0040】

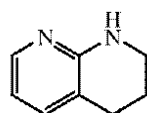
【化4】



で表わされる6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピリミジン、本発明の目的では、ヘテロアリール単位と考えられる。縮合環単位が、ヘテロ原子を、飽和環およびアリール環の両方に含む場合、該アリール環が優先され、該環が指定されている範疇の種類となる。たとえば、式：

【0041】

【化5】



で表わされる1,2,3,4-テトラヒドロ[1,8]ナフチリジンは、本発明の目的では、ヘテロアリール単位と考えられる。

【0042】

ある用語またはそれらの接頭語のどちらかが、ある置換基の名前の中に現れる場合はいつも、該名前は、本明細書に記載されているそれらの限定を含むと解釈される。たとえば、用語「アルキル」または「アリール」、あるいはこれらの接頭語のいずれかが、ある置換基（たとえば、アリールアルキル、アルキルアミノ）の名前の中に現れる場合はいつも、該名前は、「アルキル」および「アリール」に関し先に記載された限定を含むと解釈される。用語「置換（された）」は、本明細書全体で使用される。用語「置換（された）」は、本明細書では、非環状または環状でも、明細書の以下に規定する1個の置換基または数個（たとえば、1～10個）の置換基によって置き換えられた、1個以上の水素原子を持つ部分と規定される。置換基は、単一の部分の1個または2個の水素原子を同時に置き換えることができる。さらに、これらの置換基は、隣接する2個の炭素上の2個の水素原子を置き換えて、前記置換基、新しい部分または単位を形成することができる。たとえば、1個の水素原子の置き換えを必要とする置換（された）単位として、ハロゲン、ヒドロキシルなどが挙げられる。2個の水素原子の置き換えとして、カルボニル、オキシイミノなどが挙げられる。隣接する炭素原子からの2個の水素原子置き換えとして、エポキシなどが挙げられる。用語「置換（された）」は、ある部分が、置換基によって置き換えられた水素原子を1個以上有することができることを示すために、本明細書全体で使用される。ある部分が、「置換（された）」と記載されている場合、任意の数の水素原子が置き換えられている。たとえば、ジフルオロメチルは、置換（された） C_1 アルキルであり、トリフルオロメチルは置換（された） C_1 アルキルであり、4-ヒドロキシフェニルは置換（された）芳香族環であり、(N,N-ジメチル5-アミノ)オクタニルは置換（された） C_8 アルキルであり、3-グアニジノプロピルは置換（された） C_3 アルキルであり、2-カルボキシピリジニルは置換（された）ヘテロアリールである。

【0043】

本明細書で規定される変更しうる基、たとえば、本明細書で規定されるアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリール、複素環およびヘテロアリール基は、単独で使用される場合も、他の基の一部として使用される場合も、必要に応じて置換されうる。必要に応じて置換された基は、そのように示される。

【0044】

以下は、ある部分の、水素に置換しうる置換基の限定ではない例示である。ハロゲン（F、Cl、Br、I）、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、オキソ（ $=O$ ）、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-NR^{15}C(O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$ 、 $-SO_2OR^{15}$ 、-

10

20

30

40

50

$\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-14} シクロアルキル、アリール、複素環、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、アリール、複素環およびヘテロアリール基のそれぞれは、必要に応じて、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、オキソ、および R^{15} から独立して選択される 1 ～ 10 個（たとえば、1 ～ 6 個または 1 ～ 4 個）の基で置換されており、 R^{15} は、出現毎に独立して、水素、 $-\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{SR}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{16})_2$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、シクロアルキル（たとえば、 C_{3-6} シクロアルキル）、アリール、複素環、またはヘテロアリールであり、あるいは 2 個の R^{15} 単位はそれらが結合する原子（複数を含む）と一緒にあって、必要に応じて置換された炭素環または複素環であって、3 ～ 7 個の環原子を有する炭素環または複素環を形成し、 R^{16} は、出現毎に独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、シクロアルキル（たとえば、 C_{3-6} シクロアルキル）、アリール、複素環、またはヘテロアリールであり、あるいは 2 個の R^{16} 単位はそれらが結合する原子（複数を含む）と一緒にあって、必要に応じて置換された炭素環または複素環であって、好ましくは 3 ～ 7 個の環原子を有する炭素環または複素環を形成する。

10

【0045】

20

いくつかの実施形態では、置換基は、

i) $-\text{OR}^{17}$ ；たとえば、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；

ii) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ ；たとえば、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；

iii) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$ ；たとえば、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；

iv) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$ ；たとえば、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ；

v) $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$ ；たとえば、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ；

30

vi) ハロゲン： $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ および $-\text{I}$ ；

vii) $-\text{CH}_m\text{X}_n$ （式中、 X はハロゲンであり、 m は 0 ～ 2 であり、 $m+n=3$ であり；たとえば、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、または $-\text{CBr}_3$ である）；

viii) $-\text{SO}_2\text{R}^{17}$ ；たとえば、 $-\text{SO}_2\text{H}$ ； $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ； $-\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ；

ix) C_1-C_6 直鎖、分岐状、または環状アルキル；

x) シアノ

xi) ニトロ；

xii) $\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ ；

xiii) オキソ ($=\text{O}$)；

xiv) 複素環；および

xv) ヘテロアリールから選択され、

40

ここで、各 R^{17} は、独立して、水素、必要に応じて置換された C_1-C_6 直鎖または分岐状アルキル（たとえば、必要に応じて置換された C_1-C_4 直鎖または分岐状アルキル）、または必要に応じて置換された C_3-C_6 シクロアルキル（たとえば、必要に応じて置換された C_3-C_4 シクロアルキル）、あるいは 2 個の R^{17} 単位は一緒にあって、3 ～ 7 個の環原子を含む環を形成することができる。ある態様では、各 R^{17} は、独立して、水素、必要に応じてハロゲンまたは C_3-C_6 シクロアルキルで置換された C_1-C

50

6 直鎖または分岐状アルキル、または $C_3 - C_6$ シクロアルキルである。

【0046】

本明細書の種々の場所で、化合物の置換基は、複数の基または複数の範囲として開示するものである。該記載は、そのような基および範囲の構成要素の個々のサブの組合せのそれぞれおよび全てを包含することを特に意図するものである。たとえば、用語「 $C_1 - 6$ アルキル」は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 $C_1 - C_6$ 、 $C_1 - C_5$ 、 $C_1 - C_4$ 、 $C_1 - C_3$ 、 $C_1 - C_2$ 、 $C_2 - C_6$ 、 $C_2 - C_5$ 、 $C_2 - C_4$ 、 $C_2 - C_3$ 、 $C_3 - C_6$ 、 $C_3 - C_5$ 、 $C_3 - C_4$ 、 $C_4 - C_6$ 、 $C_4 - C_5$ および $C_5 - C_6$ アルキルを独立して記載することを特に示すものである。

【0047】

10

本発明の目的で、用語「化合物」、「類縁体」および「物質の組成物」は、本明細書に記載される Kv1.5 カリウムチャネル阻害剤と同等のものを表わし、全てのエナンチオマー形態、ジアステレオマー形態、塩類などを包含し、該用語「化合物」、「類縁体」および「物質の組成物」は、本明細書全体で互換的に使用される。

【0048】

20

本明細書に記載される化合物は、不斉原子（キラル中心とも言う）を含む可能性があり、該化合物の中には、1個以上の不斉原子を含みうるものもあり、したがって、光学異性体（エナンチオマー）およびジアステレオマーが生じる可能性がある。本明細書に記載する本発明の教示および化合物は、そのようなエナンチオマーおよびジアステレオマー、ならびにラセミおよび分割された、鏡像異性的に純粋な R および S 立体異性体、ならびに他の R および S 立体異性体の混合物、およびそれらの医薬的に許容しうる塩類を包含する。光学異性体は、当業者に公知の標準の手法、たとえば、ジアセテレオマー塩の形成、速度論的分割、および不斉合成（これらに限定されない）によって、純粋な形で得ることができる。また、本発明の教示は、アルケニル部分を含む化合物（たとえば、アルケン類およびイミン類）のシスおよびトランス異性体も包含する。また、本発明の教示には、当業者に公知の標準の分離手段、たとえば、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、および高速液体クロマトグラフィー（これらに限定されない）によって純粋な形で得ることができる全ての可能性のある位置異性体、およびその混合物も包含されることも理解される。

【0049】

30

酸性部分を有しうる本発明が教示する化合物の医薬的に許容しうる塩類は、有機および無機塩基を使用して形成することができる。脱プロトン化できる酸性水素の数に応じて、モノおよびポリアニオン性塩類の両方が考えられる。塩基で形成される適切な塩として、金属塩、たとえば、ナトリウム、カリウムまたはマグネシウム塩のような、アルカリ金属またはアルカリ土壌金属塩；アンモニア塩および有機アミン塩、たとえば、モルホリン、チオモルホリン、ペペリジン、ピロリジン、モノー、ジーまたはトリー低級アルキルアミン（たとえば、エチル-tert-ブチル、ジエチル、ジイソプロピル、トリエチル、トリブチルまたはジメチルプロピルアミン）、あるいはモノー、ジーまたはトリヒドロキシ低級アルキルアミン（たとえば、モノー、ジーまたはトリエタノールアミン）で形成される塩が挙げられる。無機塩基の特定の限定ではない例示として、 $NaHCO_3$ 、 Na_2CO_3 、 $KHCO_3$ 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 $LiOH$ 、 $NaOH$ 、 KOH 、 NaH_2PO_4 、 Na_2HPO_4 および Na_3PO_4 が挙げられる。分子内塩も形成することができる。同様に、本明細書で開示する化合物が塩基性部分を含む場合、塩類は、有機および無機酸を使用して形成することができる。たとえば、塩類は、以下の酸類、酢酸、プロピオン酸、乳酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンフルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、サクシン酸、ジクロロ酢酸、エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩化水素酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、ナフタレンスルホン酸、硝酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、フタル酸、プロピオン酸、スクシン酸、硫酸、酒石酸、トルエンスルホン酸、およびカンフルスルホン酸、ならびに他の公知

40

50

の医薬的に許容しうる酸から形成することができる。

【0050】

任意の変更可能な要素が、任意の構造または任意の式において複数存在する場合、各存在における規定は、他の全ての存在での規定とは独立したものである（たとえば、 $N(R^{20})_2$ において、各 R^{20} は、もう1つと同じ、あるいは異なってもよい）。置換基および／または可変部分の組合せは、そのような組合せの結果安定な化合物を得る場合のみ可能である。

【0051】

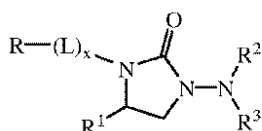
Kv1. 5カリウムチャネル阻害剤

本発明の Kv1. 5カリウムチャネル阻害剤は、2-イミダゾリジノン類であり、式：

10

【0052】

【化6】

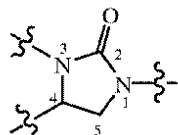


で表わされる全てのエナンチオマー形態およびジアステレオマー形態、ならびにその塩類を含む。ここで、核骨格における番号付けは、以下の通りである。

【0053】

【化7】

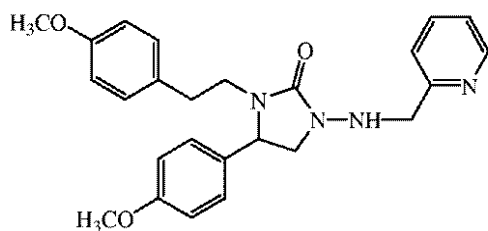
20



本発明の化合物が命名され、本明細書で呼ばれる方法を実際に示す目的で、式：

【0054】

【化8】



30

で表わされる化合物は、4-(4-メトキシフェニル)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1-[(ピリジン-2-イルメチル)アミノ]-イミダゾリジン-2-オンという化学名を持つ。

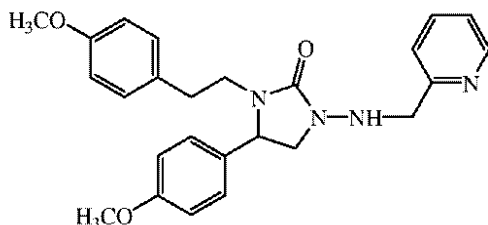
【0055】

本発明の目的に関し、ラセミ体の式、たとえば、

40

【0056】

【化9】

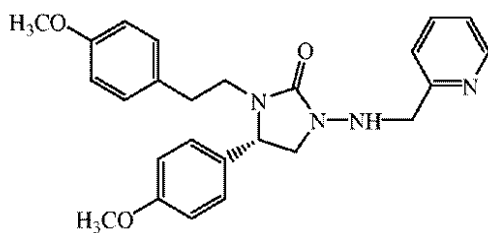


で示される化合物は、2つのエナンチオマー式：

50

【0057】

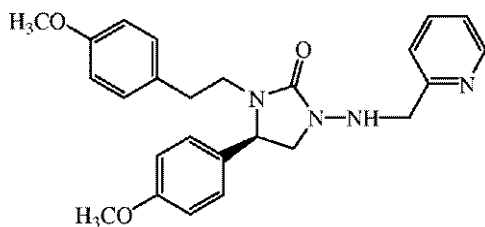
【化10】



または式：

【0058】

【化11】



10

のいずれか1つ、またはこれらの混合物と全く同一のものを表わし、あるいは第二のキラル中心が存在する場合は、全てのジアステレオマーに関してもこれと同じである。しかし、用語、1-N-アミノ-2-イミダゾリジノン類は、一般的に、属を示すために使用され、本明細書全体の本発明の化合物を包含する。

20

【0059】

本発明の特定の態様に関連する本明細書における特定の実施形態および説明は、本発明の化合物において組み合わせられてもよい。

【0060】

本発明において、Rは、必要に応じて置換されたフェニルである。フェニル基は、本明細書で規定される任意の置換基で置換されうる。適切な置換基の例示として、ハロゲン、必要に応じて置換されたC₁ - C₆直鎖または分岐状アルキル、必要に応じて置換されたC₁ - C₆直鎖または分岐状ハロアルキル、必要に応じて置換されたC₃ - C₆シクロアルキル、-OR^{1 3}、-CN、-N(R^{1 3})₂、-CO₂R^{1 3}、-C(O)N(R^{1 3})₂、-NR^{1 3}C(O)R^{1 3}、-NO₂、および-SO₂R^{1 3}が挙げられるが、これらに限定されない。ここで、各R^{1 3}は、独立して、水素、必要に応じて置換されたC₁ - C₆（たとえば、C₁ - C₄）直鎖または分岐状アルキル、必要に応じて置換されたC₁ - C₆（たとえば、C₁ - C₄）直鎖または分岐状ハロアルキル、必要に応じて置換されたC₃ - C₆シクロアルキル（たとえば、C₃ - C₄シクロアルキル）、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換された複素環、または必要に応じて置換されたヘテロアリール、あるいは2個のR^{1 3}単位が、一緒になって、3～7個の環原子を含む環を形成することができる。2個のR^{1 3}単位が一緒になって、環を形成する場合、該環は、酸素、窒素、またはイオウから独立して選択される追加のヘテロ原子を含んでもよく、必要に応じて置換されてもよい。2個のR^{1 3}単位で誘導される環の限定ではない例示として、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、およびピロリジニルが挙げられる。ある態様では、必要に応じて置換された直鎖または分岐状アルキル基上の置換基は、C₃ - C₆シクロアルキルである。フェニル基は、環の上の任意の位置、たとえば、メタ、パラおよび／またはオルソ位で置換されうる。

30

40

【0061】

本発明の代表的な実施形態として、式(I)～(XIX)の化合物、その医薬的に許容しうる塩形態であって、式中、Rは、必要に応じて-OCH₃および-OCHF₂で置換されたフェニル、たとえば、4-メトキシフェニルまたは4-ジフルオロメトキシフェニ

50

ルが挙げられる。

【0062】

本発明の代表的な実施形態として、式(I)～(XIX)の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態であって、式中、Rが、フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2,3,4-トリフルオロフェニル、2,3,5-トリフルオロフェニル、2,3,6-トリフルオロフェニル、2,4,5-トリフルオロフェニル、3,4,5-トリフルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、2,6-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、2,3,4-トリクロロフェニル、2,3,5-トリクロロフェニル、2,3,6-トリクロロフェニル、2,4,5-トリクロロフェニル、3,4,5-トリクロロフェニル、または2,4,6-トリクロロフェニルであるものが挙げられる。

10

【0063】

本発明の代表的な実施形態として、式(I)～(XIX)の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態であって、式中、Rが、必要に応じてハロゲン置換されたアルコキシ単位で置換されたフェニルであるものが挙げられ、該フェニルの限定ではない例示として、2-フルオロメトキシフェニル、3-フルオロメトキシフェニル、4-フルオロメトキシフェニル、2-ジフルオロメトキシフェニル、3-ジフルオロメトキシフェニル、4-ジフルオロメトキシフェニル、2-トリフルオロメトキシフェニル、3-トリフルオロメトキシフェニル、または4-トリフルオロメトキシフェニルが挙げられる。

20

【0064】

本発明の代表的な実施形態として、式(I)～(XIX)の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態であって、式中、Rが、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2,3-ジメチルフェニル、2,4-ジメチルフェニル、2,5-ジメチルフェニル、2,6-ジメチルフェニル、3,4-ジメチルフェニル、3,5-ジメチルフェニル、2,3,4-トリメチルフェニル、2,3,5-トリメチルフェニル、2,3,6-トリメチルフェニル、2,4,5-トリメチルフェニル、2,4,6-トリメチルフェニル、3,4,5-トリメチルフェニル、2-エチルフェニル、3-エチルフェニル、4-エチルフェニル、2,3-ジエチルフェニル、2,4-ジエチルフェニル、2,5-ジエチルフェニル、2,6-ジエチルフェニル、3,4-ジエチルフェニル、2,3,4-トリエチルフェニル、2,3,5-トリエチルフェニル、2,3,6-トリエチルフェニル、2,4,5-トリエチルフェニル、または2,4,6-トリエチルフェニルであるものが挙げられる。

30

【0065】

本発明の代表的な実施形態として、式(I)～(XIX)の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態であって、式中、Rが、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2,3-ジメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、2,6-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、2,3,4-トリメトキシフェニル、2,3,5-トリメトキシフェニル、2,3,6-トリメトキシフェニル、2,4,5-トリメトキシフェニル、2,4,6-トリメトキシフェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2,3-ジヒドロキシフェニル、2,4-ジヒドロキシフェニル、2,5-ジヒドロキシフェニル、2,6-ジヒドロキシフェニル、3,4-ジヒドロキシフェニル、2,3,4-トリヒドロキシフェニル、2,3,5-トリヒドロキシフェニル、2,3,6-トリヒドロキシフェニル、2,4,5-トリヒドロキシフェニル、または2,4,6-トリヒドロキシフェニルであるものが挙げられる。

40

50

【0066】

本発明の代表的な実施形態として、式(I)～(XIX)の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態であって、式中、Rが、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、2,3-ジシアノフェニル、2,4-ジシアノフェニル、2,5-ジシアノフェニル、2,6-ジシアノフェニル、3,4-ジシアノフェニル、3,5-ジシアノフェニル、2,3,4-トリシアノフェニル、2,3,5-トリシアノフェニル、2,3,6-トリシアノフェニル、2,4,5-トリシアノフェニル、3,4,5-トリシアノフェニル、または2,4,6-トリシアノフェニルであるものが挙げられる。

【0067】

本発明の代表的な実施形態として、式(I)～(XIX)の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態であって、式中、Rが、2-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、2,3-ジニトロフェニル、2,4-ジニトロフェニル、2,5-ジニトロフェニル、2,6-ジニトロフェニル、3,4-ジニトロフェニル、3,5-ジニトロフェニル、2,3,4-トリニトロフェニル、2,3,5-トリニトロフェニル、2,3,6-トリニトロフェニル、2,4,5-トリニトロフェニル、3,4,5-トリニトロフェニル、または2,4,6-トリニトロフェニルであるものが挙げられる。

10

【0068】

本発明の代表的な実施形態として、式(I)～(XIX)の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態であって、式中、Rが、2,6-ジメチル-4-フルオロフェニル、2,6-ジメチル-3-フルオロフェニル、2,6-ジメチル-4-クロロフェニル、2,6-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル、2,6-ジフルオロ-4-クロロフェニル、2,6-ジフルオロ-3-クロロフェニル、2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル、2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル、2,6-ジヒドロキシ-4-tert-ブチルフェニル、または2,6-ジフルオロ-4-シアノフェニルであるものが挙げられる。

20

【0069】

本発明の代表的な実施形態として、式(I)～(XIX)の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態であって、式中、Rが、3-ジメチルアミノフェニル、4-ジメチルアミノフェニル、3-ジエチルアミノフェニル、4-ジエチルアミノフェニル、3-メチルスルファニルフェニル、4-メチルスルファニルフェニル、3-エチルスルファニルフェニル、4-エチルスルファニルフェニル、3-プロピルスルファニルフェニル、または4-プロピルスルファニルフェニルであるものが挙げられる。

30

【0070】

本発明の代表的な実施形態として、式(I)～(XIX)の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態であって、式中、Rが、2-アミノフェニル、2-(N-メチルアミノ)フェニル、2-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル、2-(N-エチルアミノ)フェニル、2-(N,N-ジエチルアミノ)フェニル、3-アミノフェニル、3-(N-メチルアミノ)フェニル、3-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル、3-(N-エチルアミノ)フェニル、3-(N,N-ジエチルアミノ)フェニル、4-アミノフェニル、4-(N-メチルアミノ)フェニル、4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル、4-(N-エチルアミノ)フェニル、または4-(N,N-ジエチルアミノ)フェニルであるものが挙げられる。

40

【0071】

本発明では、R¹は、必要に応じて置換されたフェニル、必要に応じて置換されたC₁-C₆直鎖または分岐状アルキル、必要に応じて置換されたC₃-C₇環状アルキル、または必要に応じて置換されたヘテロアリールである。

【0072】

ある態様では、R¹は、必要に応じて置換されたフェニルである。該フェニル基は、本明細書で規定される任意の置換基で置換されうる。適切な置換基の例示として、ハロゲン、必要に応じて置換されたC₁-C₆直鎖または分岐状アルキル、必要に応じて置換され

50

た C_1-C_6 直鎖または分岐状ハロアルキル、必要に応じて置換された C_3-C_6 シクロアルキル、 $-OR^{13}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-CO_2R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{13}$ 、 $-NO_2$ 、および $-SO_2R^{13}$ が挙げられるが、これらに限定されない。ここで、各 R^{13} は、独立して、水素、必要に応じて置換された C_1-C_6 (たとえば、 C_1-C_4) 直鎖または分岐状アルキル、必要に応じて置換された C_1-C_6 (たとえば、 C_1-C_4) 直鎖または分岐状ハロアルキル、必要に応じて置換された C_3-C_6 シクロアルキル (たとえば、 C_3-C_4 シクロアルキル)、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換された複素環、または必要に応じて置換されたヘテロアリールであり、あるいは 2 個の R^{13} 単位が一緒になって、3~7 個の環原子を含む環を形成することができる。2 個の R^{13} 単位が一緒になって環を形成する場合、該環は、酸素、窒素またはイオウから独立して選択される追加のヘテロ原子を含んでもよく、必要に応じて置換されてもよい。2 個の R^{13} 単位で誘導される環の限定ではない例示として、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、およびピロリジニルが挙げられる。ある態様では、必要に応じて置換された直鎖または分岐状アルキル基上の置換基は、 C_3-C_6 シクロアルキルである。フェニル基は、環上の任意の位置、たとえば、メタ、パラおよび/またはオルソ位で置換されうる。

10

【0073】

本発明の代表的な実施形態として、式 (I) ~ (XIX) の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態であって、式中、 R^1 が、4-メチルフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-(フルオロメチル)フェニル、4-(ジフルオロメトキシ)フェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、4-メトキシフェニル、3-メチル-4-メトキシフェニル、3-メトキシ-4-メチルフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,4-ジメチルフェニル、4-シクロプロピルフェニル、4-tert-ブチルフェニル、または4-(2-メトキシエトキシ)フェニルであるものが挙げられる。

20

【0074】

本発明の代表的な実施形態として、式 (I) ~ (XIX) の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態であって、式中、 R^1 が、必要に応じて置換されたフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、2,3,4-トリフルオロフェニル、2,3,5-トリフルオロフェニル、2,3,6-トリフルオロフェニル、2,4,5-トリフルオロフェニル、2,4,6-トリフルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、2,6-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、2,3,4-トリクロロフェニル、2,3,5-トリクロロフェニル、2,3,6-トリクロロフェニル、2,4,5-トリクロロフェニル、3,4,5-トリクロロフェニル、または2,4,6-トリクロロフェニルであるものが挙げられる。

30

【0075】

本発明の代表的な実施形態として、式 (I) ~ (XIX) の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態であって、式中、 R^1 が、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2,3-ジメチルフェニル、2,4-ジメチルフェニル、2,5-ジメチルフェニル、2,6-ジメチルフェニル、3,4-ジメチルフェニル、2,3,4-トリメチルフェニル、2,3,5-トリメチルフェニル、2,3,6-トリメチルフェニル、2,4,5-トリメチルフェニル、2,4,6-トリメチルフェニル、2-エチルフェニル、3-エチルフェニル、4-エチルフェニル、2,3-ジエチルフェニル、2,4-ジエチルフェニル、2,5-ジエチルフェニル、2,6-ジエチルフェニル、3,4-ジエチルフェニル、2,3,4-トリエチルフェニル、2,3,5-トリエチルフェニル、2,3,6-トリエチルフェニル、2,4,5-トリエチルフェニル、2,4,6-トリエチルフェニル、2-イソプロピルフェニル、3-イソプロピルフェニル、また

40

50

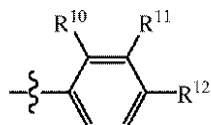
は4-イソプロピルフェニルであるものが挙げられる。

【0076】

本発明の代表的な実施形態として、式(I)～(XIX)の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態であって、式中、 R^1 が式：

【0077】

【化12】



(式中、 R^{10} および R^{11} 、または R^{11} および R^{12} は、それらが結合する原子と一緒に、5～7個の環原子を有し、必要に応じてN、OまたはSから独立して選択される1個以上のヘテロ原子を含む、必要に応じて置換された環を形成する)で表わされるものが挙げられる。この態様による R^1 単位の限定ではない例示として、ベンゾ[1,3]ジオキソール-4-イル、2-メチルベンゾ[1,3]ジオキソール-4-イル、2,2-ジフルオロベンゾ[1,3]ジオキソール-4-イル、2-メチルベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル、2,2-ジメチルベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル、2,2-ジフルオロベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-5-イル、2-ヒドロキシメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-5-イル、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、および2-ヒドロキシメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イルが挙げられる。

【0078】

本発明の代表的な実施形態として、式(I)～(XIX)の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態であって、式中、 R^1 が、2-アミノフェニル、2-(N-メチルアミノ)フェニル、2-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル、2-(N-エチルアミノ)フェニル、2-(N,N-ジエチルアミノ)フェニル、3-アミノフェニル、3-(N-メチルアミノ)フェニル、3-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル、3-(N-エチルアミノ)フェニル、3-(N,N-ジエチルアミノ)フェニル、4-アミノフェニル、4-(N-メチルアミノ)フェニル、4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル、4-(N-エチルアミノ)フェニル、および4-(N,N-ジエチルアミノ)フェニルであるものが挙げられる。

【0079】

本発明の化合物として、式(I)～(XIX)の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態であって、式中、 R^1 が、ブチル、シクロヘキシル、キノリニル、ピロリジニル、または6-メトキシピリジン-3-イルであるものが挙げられる。

【0080】

本発明の化合物として、 R^{8a} および R^{8b} の $C_1 - C_6$ の必要に応じて置換された直鎖または分岐状アルキル上の置換基が、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルである化合物が挙げられる。

【0081】

本発明の化合物として、 R^{1a} が水素である化合物が挙げられる。

【0082】

本発明の化合物として、 R^4 のヘテロアリールが、 C_{1-10} ヘテロアリールであり、 R^4 の複素環が C_{1-10} 複素環である化合物が挙げられる。

【0083】

本発明の化合物として、 R^2 および R^3 が同時に水素である化合物が挙げられる。また、 R^2 および R^3 が同時に水素でない化合物も本発明に含まれる。また、 R^2 および R^3 の1つが水素、または必要に応じて置換されたアルキルであり、 R^2 および R^3 のもう1

つが、水素でも必要に応じて置換されたアルキルでもない化合物も本発明に含まれる。

【0084】

本発明の化合物として、 R^2 および R^3 が一緒になって、必要に応じて $-C(O)NH_2$ または $-C(O)CH_3$ で置換された、ジオキシドイソチアゾリジニルまたはピペラジニルを形成することができる化合物が挙げられる。

【0085】

本発明の化合物として、本発明のヘテロアリールおよび複素環基が、ピリジニル、フランニル、イソキサゾリル、キノリニル、イミダゾリル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはピラジニルから独立して選択される化合物が挙げられる。

【0086】

本発明の化合物として、 R^2 が $-SO_2 [C(R^{5a}R^{5b})]_j R^4$ であり、 j が 0 (すなわち、 R^2 が $-SO_2 R^4$) であり、 R^4 が $-N(R^{6a}R^{6b})$ 、必要に応じて置換された C_1-C_6 直鎖または分岐状アルキル、または必要に応じて置換された C_3-C_6 シクロアルキルである化合物が挙げられる。 R^4 の限定ではない例示として、 $-NH_2$ 、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、エチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、 n -プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、およびシクロブチルが挙げられる。

【0087】

本発明の化合物として、 R^2 が $SO_2 [C(R^{5a}R^{5b})]_j R^4$ (式中、 R^4 は、必要に応じて置換されたフェニル、 C_4-C_5 の必要に応じて置換された複素環、または C_3-C_5 の必要に応じて置換されたヘテロアリールであり、 j は、0、1、2 または 3 である) である化合物が挙げられる。 R^4 の限定ではない例示として、フェニル、フラン-2-イル、イソオキサゾール-5-イル、イミダゾール-1-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピラジン-2-イル、ピペリジン-1-イル、4-メチルピペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、およびモルホリン-4-イルが挙げられる。ある実施形態では、 j は、1、2、または 3 である。いくつかの実施形態では、 R^{5a} および R^{5b} は、それぞれ、水素 (すなわち、 R^2 は $-SO_2 (CH_2)_j R^4$) である。

【0088】

本発明の化合物として、 R^2 が、(ピペリジン-1-イル-エチル)スルホニル、(4-メチルピペリジン-1-イル-エチル)スルホニル、(ピペラジン-1-イル-エチル)スルホニル、(4-メチルピペラジン-1-イル-エチル)スルホニル、または(モルホリン-4-イル-エチル)スルホニルである化合物が挙げられる。

【0089】

本発明の化合物として、 R^2 が、 $-SO_2 [C(R^{5a}R^{5b})]_j R^4$ であり、 j が 0 (すなわち、 R^2 は $-SO_2 R^4$) であり、ここで、 R^4 は、必要に応じて置換された C_1-C_6 直鎖または分岐状アルキル、必要に応じて置換された C_3-C_6 シクロアルキル、または必要に応じて置換された C_2-C_6 直鎖または分岐状アルケニルである化合物が挙げられる。 R^4 の限定ではない例示として、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、フルオロメチル、クロロメチル、シアノメチル、トリフルオロメチル、 CH_2CF_3 、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびアルケニルが挙げられる。本発明の化合物として、 R^2 がメタンスルホニルである化合物が挙げられる。

【0090】

本発明の化合物として、 R^2 がメタンスルホニルであり、 R^3 が水素である化合物が挙げられる。

【0091】

本発明の化合物として、 R^2 が、 $-C(O) [C(R^{5a}R^{5b})]_k R^4$ であり、 k が 0 (すなわち、 R^2 は $-C(O) R^4$) であり、 R^4 が、必要に応じて置換された C_1

10

20

30

40

50

—C₆直鎖または分岐状アルキル、または必要に応じて置換されたC₃—C₆シクロアルキルである化合物が挙げられる。R⁴の限定ではない例示として、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、(N—メチル—N—ベンジル)アミノメチル、(N—メチル—N—tert—ブトキシカルボニル)アミノメチル、エチル、2, 2, 2—トリフルオロエチル、2, 2, 2—トリクロロエチル、n—プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、n—ブチル、イソ—ブチル、tert—ブチル、シクロプロピルメチル、およびシクロブチルが挙げられる。

【0092】

本発明の化合物として、R²が—C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_kR⁴であり、R⁴が、必要に応じて置換されたフェニルまたはナフチルである化合物が挙げられる。いくつかの実施形態では、R^{5a}およびR^{5b}は、それぞれ、水素（すなわち、R²は—C(O)(CH₂)_kR⁴）である。R⁴の限定ではない例示として、フェニル、4—フルオロフェニル、4—クロロフェニル、4—(トリフルオロメチル)フェニル、4—メトキシフェニル、および4—(トリフルオロメトキシ)フェニルが挙げられる。

【0093】

本発明の化合物として、R²が—C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_kR⁴であり、R⁴が、必要に応じて置換されたC₁—C₁₀ヘテロアリール、または必要に応じて置換されたC₁—C₁₀複素環であり、kが0～2である化合物が挙げられる。いくつかの実施形態では、R^{5a}およびR^{5b}は、それぞれ、水素（すなわち、R²は—C(O)(CH₂)_kR⁴）である。R⁴の限定ではない例示として、フラン—2—イル、イソオキサゾール—5—イル、イミダゾール—1—イル、ピリジン—2—イル、ピリジン—3—イル、ピリジン—4—イル、ピラジン—2—イル、ペペリジン—1—イル、4—メチルペペリジン—1—イル、ペペラジン—1—イル、4—メチルペペラジン—1—イル、およびモルホリン—4—イルが挙げられる。

【0094】

本発明の化合物として、R²が—C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_kR⁴であり、R⁴が、必要に応じて置換されたメトキシ、必要に応じて置換されたエトキシ、必要に応じて置換されたn—プロポキシ、必要に応じて置換されたイソ—プロポキシ、必要に応じて置換されたn—ブトキシ、必要に応じて置換されたイソ—ブトキシ、または必要に応じて置換されたtert—ブトキシであり、kが1または2である化合物が挙げられる。いくつかの実施形態では、R^{5a}およびR^{5b}は、それぞれ、水素（すなわち、R²は—C(O)(CH₂)_kR⁴）である。

【0095】

本発明の化合物として、R²が、—[C(R^{5a}R^{5b})]_nR⁴であり、R⁴が、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたアリールオキシ、必要に応じて置換されたC₃—C₉複素環、または必要に応じて置換されたC₃—C₉ヘテロアリールであり、nが1または2である化合物が挙げられる。いくつかの実施形態では、R^{5a}およびR^{5b}は、それぞれ、水素（すなわち、R²は—(CH₂)_nR⁴）である。R⁴の限定ではない例示として、フェニル、キノリン—2—イル、ピリジン—2—イル、ピリジン—3—イル、ピリジン—4—イル、4—ジメチルアミノフェニル、4—ジエチルアミノフェニル、4—フルオロフェニル、4—クロロフェニル、4—(イミダゾール—1—イル)フェニル、および4—シアノフェニルが挙げられる。

【0096】

本発明の化合物として、R²が、—C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_kN(R^{6a}R^{6b})(式中、R^{6b}は、水素またはメチルであり；R^{6b}は—C(O)OR^{7a}であり、R^{7a}は、メチル、エチル、またはtert—ブチルである)である化合物が挙げられる。R²の限定ではない例示として、—C(O)CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃、—C(O)CH₂N(CH₃)C(O)OC(CH₃)₃および—C(O)CH₂N(CH₃)C(O)OCH₃が挙げられる。

【0097】

10

20

30

40

50

本発明の化合物として、 R^2 が $-C(O) [C(R^{5a} R^{5b})]_k N(R^{6a} R^{6b})$ (式中、 R^{6b} は、水素またはメチルであり、 R^{6a} は、必要に応じて置換されたベンジルである) である化合物が挙げられる。

【0098】

本発明の化合物として、 R^2 が、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)$ シクロプロピル、 $C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $C(O)CH_2N(CH_3)$ ベンジル、 $C(O)CH_2N(CH_3)C(O)OR^{7a}$ 、 $-C(O)$ フラン-2-イル、 $C(O)C_6H_5$ 、 $C(O)CH_2C_6H_5$ 、 $C(O)CH_2OC_6H_5$ 、 $-C(O)$ イソオキサゾール-5-イル、 $-C(O)$ ピラジン-2-イル、 $-CH_2$ (シクロプロピル)、 $CH_2C_6H_5$ 、 $CH_2CH_2C_6H_5$ 、 $CH_2C_6H_4$ (4-CN)、 $CH_2C_6H_4$ (4-F)、 $-CH_2C_6H_4 [4-N(CH_3)_2]$ 、 $-CH_2C_6H_4 [4-N(C_2H_5)_2]$ 、 $-CH_2C_6H_4 [4-イミダゾリル]$ 、 $-CH_2$ (イミダゾール-1-イル)、 $-CH_2$ (ピリジン-2-イル)、 CH_2 (ピリジン-3-イル)、または CH_2 (ピリジン-4-イル) であり、 R^{7a} が *tert*-ブチルである化合物が挙げられる。

10

【0099】

本発明の化合物として、 R^2 が、 SO_2R_4 、 $SO_2CH_2C(O)N(R^{8a} R^{8b})$ 、 $SO_2 [C(R^{5a} R^{5b})]_j SO_2 - R^7$ 、または $SO_2 [C(R^{5a} R^{5b})]_j R^4$ である化合物が挙げられる。

【0100】

本発明の化合物として、 R^3 が、水素、必要に応じて置換された $C_1 - C_4$ 直鎖または分岐状アルキル、または必要に応じて置換された $C_3 - C_4$ クロアルキルである化合物が挙げられる。限定ではない例示として、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、およびシクロプロピルが挙げられる。

20

【0101】

本発明の化合物として、 R^2 が、水素、 SO_2R_4 、 $SO_2CH_2C(O)N(R^{8a} R^{8b})$ 、 $SO_2 [C(R^{5a} R^{5b})]_j SO_2 - R^7$ 、または $SO_2 [C(R^{5a} R^{5b})]_j R^4$ であり； R^4 が、 $-NH_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-シクロプロピル$ 、 $-CH=CH_2$ 、 CHF_2 、 $CHCl_2$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-(ピリジン-2-イル)$ 、 $-(ピリジン-3-イル)$ 、 $-(ピリジン-4-イル)$ 、または $-C_6H_5$ であり； R^{8a} は、水素、 $-CH_3$ 、 $-シクロプロピル$ 、または $-CH_2$ (シクロプロピル) であり； R^{8b} は、水素、 $-CH_3$ 、 $-シクロプロピル$ 、または $-CH_2$ (シクロプロピル) であり； R^{5a} は、水素であり； R^{5b} は水素であり； R^7 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、または $-シクロプロピル$ であり、 j は 0、1 または 2 である化合物が挙げられる。

30

【0102】

本発明の化合物として、 R^2 または R^3 が $- [C(R^{5a} R^{5b})]_n R^4$ である場合、 R^4 はアリールオキシでない化合物が挙げられる。

【0103】

本発明の化合物として、 R^2 および R^3 が一緒になって必要に応じて置換された 3～7 個の環原子を有する環を形成する場合、 R が、必要に応じて、少なくとも 1 個のアルコキシ置換基によって置換されたフェニルである化合物が挙げられる。

40

【0104】

本発明の化合物として、 j が 0 である化合物が挙げられる。

【0105】

本発明の化合物として、 j が、1～4 である化合物が挙げられる。

【0106】

本発明の化合物として、 R^2 が、 $-C(O) [C(R^{5a} R^{5b})]_k R^4$ (ここで、 R^4 は、必要に応じて置換された直鎖または分岐状アルコキシである) である場合、 R^3

50

は、 $-[C(R^{5a}R^{5b})]_nR^4$ （ここで、 R^4 は必要に応じて置換されたキノリニルである）ではない化合物を挙げることができる。

【0107】

本発明の化合物として、 R^2 が、 $-C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_kR^4$ （ここで、 R^4 は、必要に応じて置換された直鎖または分岐状アルコキシである）である場合、 R^3 は、 $-[C(R^{5a}R^{5b})]_nR^4$ （ここで、 R^4 は必要に応じて置換されたヘテロアリールである）ではない化合物を挙げることができる。

【0108】

本発明の化合物として、 R^3 が水素の場合、 R^2 は、 $-C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_kR^4$ （ここで、 R^4 は、必要に応じて置換されたアリールオキシである）ではない化合物を挙げることができる。

10

【0109】

本発明の化合物として、 R^3 が水素の場合、 R^2 は、 $-SO_2[C(R^{5a}R^{5b})]_jR^4$ （ここで、 R^4 は、 $-N(R^{6a}R^{6b})$ であり、 R^{6a} および R^{6b} の1つが水素であり、もう1つは、 R^{7a} が必要に応じて置換された直鎖または分岐状アルキルの場合、 $-C(O)OR^{7a}$ である）である化合物を挙げることができる。

【0110】

本発明の化合物として、 R^2 および R^3 が水素である場合、 R は置換フェニルである化合物を挙げることができる。

【0111】

本発明の化合物として、 R^2 が、 $-SO_2[C(R^{5a}R^{5b})]_jR^4$ （ここで、 R^4 はフェニルまたはナフチルである）である場合、 R^3 は、 $SO_2[C(R^{5a}R^{5b})]_jR^4$ （ここで、 R^4 はフェニルまたはナフチルである）ではない化合物を挙げることができる。

20

【0112】

本発明の化合物として、 R^3 が、 $-C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_kR^4$ （ここで、 R^4 はフェニルまたはナフチルである）である場合、 R^2 は水素ではない化合物を挙げることができる。

【0113】

本発明の化合物として、 R^3 が、 $-C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_kR^4$ （ここで、 R^4 は $-N(R^{6a}R^{6b})$ であり、 R^{6a} および R^{6b} の1つが水素であり、もう1つがフェニルである）である場合、 R^2 は水素ではない化合物を挙げることができる。

30

【0114】

本発明の化合物として、 R^2 が、 $-SO_2[C(R^{5a}R^{5b})]_jR^4$ （ここで、 R^4 が水素、または直鎖または分岐状アルキルである）である場合、 R^3 は $-[C(R^{5a}R^{5b})]_nR^4$ （ここで、 R^4 は、必要に応じて置換されたイミダゾリルである）ではない化合物を挙げることができる。

【0115】

本発明の化合物として、 R^2 が、 $-SO_2[C(R^{5a}R^{5b})]_jR^4$ （ここで、 R^4 が水素、または直鎖または分岐状アルキルである）である場合、 R^3 は $-[C(R^{5a}R^{5b})]_nR^4$ （ここで、 R^4 は、必要に応じて置換されたヘテロアリールである）ではない化合物を挙げることができる。

40

【0116】

本発明の化合物として、 R^2 が、 $-SO_2[C(R^{5a}R^{5b})]_jR^4$ （ここで、 R^4 はピリジニルである）である場合、 R^3 は水素ではない化合物を挙げることができる。

【0117】

本発明の化合物として、 R^2 が、 $-SO_2[C(R^{5a}R^{5b})]_jR^4$ （ここで、 R^4 は、必要に応じて置換されたヘテロアリールである）である場合、 R^3 は水素ではない化合物を挙げることができる。

【0118】

50

本発明の化合物として、 R^2 が、 $C(O) [C(R^{5a} R^{5b})]_k R^4$ (ここで、 R^4 は水素、または直鎖または分岐状アルキルである) である場合、 R^3 は水素ではない化合物を挙げることができる。

【0119】

本発明の化合物として、 R^2 が、 $-SO_2 [C(R^{5a} R^{5b})]_j R^4$ (ここで、 R^4 は、 $C(O)NR^{8a} R^{8b}$ であり、 $R^{8a} R^{8b}$ は、アセチルで置換されたピペラジニル環を形成する) である場合、 R^3 は水素ではない化合物を挙げることができる。

【0120】

本発明の化合物として、 R^2 が、 $-SO_2 [C(R^{5a} R^{5b})]_j R^4$ (ここで、 R^4 は $C(O)NR^{8a} R^{8b}$ であり、 $R^{8a} R^{8b}$ は、3～7個の環原子を有する環を形成する) である場合、 R^3 は水素ではない化合物を挙げることができる。

10

【0121】

本明細書に挙げられる全ての実施例において、適切な任意の置換基の例示は、請求する発明の範囲を限定するものではない。本発明の化合物は、本明細書で挙げられる、いかなる置換基も、あるいは置換基の組合せも含んでよい。

【0122】

本発明の化合物として、 R^7 が、水素、必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ 直鎖または分岐状アルキル、必要に応じて置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 NH_2 、 $-NH(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、または $-N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2$ である化合物が挙げられる。

20

【0123】

本発明の化合物として、 R^{9a} および R^{9b} が、出現毎にそれぞれ独立して、水素またはメチルであり、あるいは m が 1 の場合、 R^{9a} および R^{9b} は、それらが結合する原子と一緒に、シクロプロピル環を形成することができる化合物が挙げられる。

【0124】

本発明の化合物として、 L および L^1 が、独立して、 $-[C(R^{9a} R^{9b})]_m-$ であり、 R^{9a} および R^{9b} が、出現毎にそれぞれ独立して、水素またはメチルであり、あるいは R^{9a} および R^{9b} が一緒になってシクロプロピル環を形成する化合物が挙げられる。

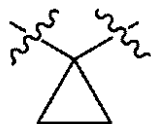
【0125】

30

いくつかの実施形態では、 y は 0 (すなわち、 L^1 は存在しない) である。他の実施形態では、 y は 1 であり、 L^1 は $-CH_2-$ である。さらに他の実施形態では、 y は 1 であり、 L^1 は

【0126】

【化13】



である。

40

【0127】

ある態様では、 L は、 $-[C(R^{9a} R^{9b})]_m-$ (ここで、 R^{9a} および R^{9b} は、出現毎に、それぞれ独立して、水素またはメチルであり、 x は、0 または 1 であり、 m は 0～4 である) である。 x が 0 の場合、結合基 L は存在せず、 x が 1 の場合、結合基 L は存在する。

【0128】

本発明の化合物として、 L が $-CH_2CH_2-$ (エチレン) (すなわち、 R^{9a} および R^{9b} がそれぞれ水素であり、 m が 2) である化合物が挙げられる。

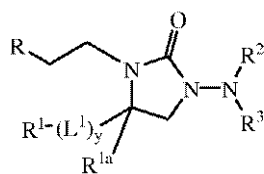
【0129】

本発明の化合物として、式 I I I または I V :

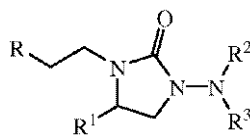
50

【0130】

【化14】



式 III



式 IV

(式中、R、 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 および R^3 は、本明細書に規定したのと同じである) で 10
表わされる化合物、あるいはその医薬的に許容しうる塩形態が挙げられる。

【0131】

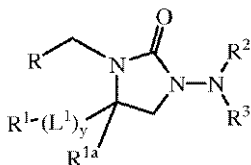
本発明の化合物として、Lが $-CH_2-$ (メチレン)(すなわち、 R^{9a} および R^{9b} はそれぞれ水素であり、mは1である)である化合物が挙げられる。

【0132】

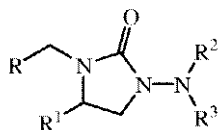
本発明の化合物として、式VまたはVI：

【0133】

【化15】



式 V



式 VI

(式中、R、 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 および R^3 は、本明細書に規定したのと同じである) で 20
表わされる化合物、その医薬的に許容しうる塩形態が挙げられる。

【0134】

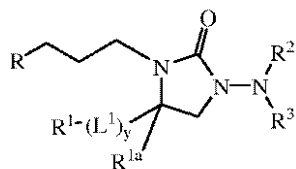
本発明の化合物として、Lが、 $-CH_2CH_2CH_2-$ (プロピレン)(すなわち、 R^{9a} および R^{9b} はそれぞれ水素であり、mは3である)である化合物が挙げられる。

【0135】

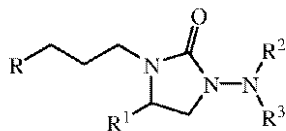
本発明の化合物として、式VIIまたはVIII：

【0136】

【化16】



式 VII



式 VIII

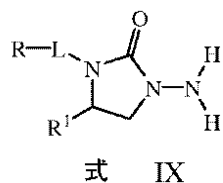
(式中、R、 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、および R^3 は、本明細書に規定したのと同じである) で 40
表わされる化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態が挙げられる。

【0137】

本発明の化合物として、式IX：

【0138】

【化 1 7】



（式中、 R^2 および R^3 は、それぞれ、水素であり、 R 、 R^1 および L の限定ではない例示は、表 I および明細書の以下の実施例に記載されている）で表わされる化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態が挙げられる。

10

【0 1 3 9】

【表 1】

表 I

R	R ¹	L
4-メトキシフェニル	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-CH ₂ CH ₂ -
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-CH ₂ CH ₂ -
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₂ CH ₂ -
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-CH ₂ CH ₂ -
4-メトキシフェニル	4-ジフルオロメトキシフェニル	-CH ₂ CH ₂ -
4-メトキシフェニル	4-イソプロポキシフェニル	-CH ₂ CH ₂ -
4-メトキシフェニル	4-(ジエチルアミノ)フェニル	-CH ₂ CH ₂ -
4-メトキシフェニル	ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル	-CH ₂ CH ₂ -
4-メトキシフェニル	2,2-ジフルオロベンゾ[1,3]-ジオキソール-5-イル	-CH ₂ CH ₂ -
4-メトキシフェニル	2,2-ジメチルベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル	-CH ₂ CH ₂ -
4-メトキシフェニル	2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル	-CH ₂ CH ₂ -
フェニル	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
フェニル	4-シクロプロピルフェニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
フェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
フェニル	4-メトキシフェニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
フェニル	4-ジフルオロメトキシフェニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
フェニル	4-イソプロポキシフェニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
フェニル	4-(ジエチルアミノ)フェニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
フェニル	ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
フェニル	2,2-ジフルオロベンゾ[1,3]-ジオキソール-5-イル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
フェニル	2,2-ジメチルベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
フェニル	2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -

10

20

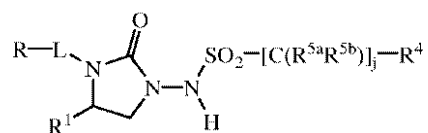
30

40

本発明の化合物として、式 X で表わされる化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態が挙げられる。

【 0 1 4 0 】

【化 1 8】



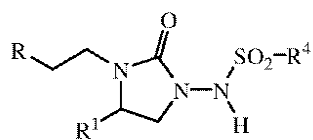
式 X

本発明の化合物として、式 X I で表わされる化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態が挙げられる。

10

【 0 1 4 1】

【化 1 9】



式 XI

(式中、R、R¹ および R⁴ の限定ではない例示は、明細書中の以下の表 I I に規定される)

20

【 0 1 4 2】

【表 2 - 1】

表 II

R	R ¹	R ⁴
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-NH ₂
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₃
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₂ F
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CHF ₂
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₂ Cl
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CHCl ₂
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CCl ₃
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₂ CH ₂ F
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₂ CHF ₂
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₂ CF ₃
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-シクロプロピル
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH=CH ₂
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-NH ₂
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-CH ₃
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-CH ₂ F
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-CHF ₂
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-CH ₂ Cl
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-CHCl ₂
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-CCl ₃
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-CH ₂ CH ₂ F

10

20

30

40

【 0 1 4 3 】

【表 2 - 2】

4-メトキシフェニル	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-CH ₂ CHF ₂
4-メトキシフェニル	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-CH ₂ CF ₃
4-メトキシフェニル	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-シクロプロピル
4-メトキシフェニル	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-CH=CH ₂
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-NH ₂
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-CH ₃
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-CH ₂ F
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-CHF ₂
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-CH ₂ Cl
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-CHCl ₂
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-CCl ₃
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-CH ₂ CH ₂ F
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-CH ₂ CHF ₂
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-CH ₂ CF ₃
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-シクロプロピル
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-CH=CH ₂
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-NH ₂
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-CH ₃
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-CH ₂ F
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-CHF ₂
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-CH ₂ Cl
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-CHCl ₂
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-CCl ₃

10

20

30

40

【 0 1 4 4 】

【表 2 - 3】

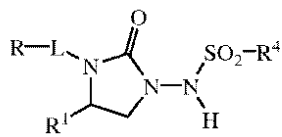
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-CH ₂ CH ₂ F
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-CH ₂ CHF ₂
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-CH ₂ CF ₃
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-シクロプロピル
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-CH=CH ₂

10

本発明の化合物として、式 X I I で表わされる化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態が挙げられる。

【 0 1 4 5】

【化 2 0】



式 XII

20

(式中、R、R¹、R⁴およびLの限定ではない例示は、明細書中の以下の表 I I I に規定される。)

【 0 1 4 6】

【表 3 - 1】

表 III

R	L	R'	R ⁴
フェニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-NH ₂
フェニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-CH ₃
フェニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-CH ₂ CH ₃
フェニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
フェニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
フェニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-CH ₂ F
フェニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-CHF ₂
フェニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-CH ₂ Cl
フェニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-CHCl ₂
フェニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-CCl ₃
フェニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-CH ₂ CN
フェニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-CH ₂ CH ₂ F
フェニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-CH ₂ CHF ₂
フェニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-CH ₂ CF ₃
4-メトキシフェニル	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-NH ₂
4-メトキシフェニル	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-CH ₃
4-メトキシフェニル	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₃

【 0 1 4 7】

【表 3 - 2】

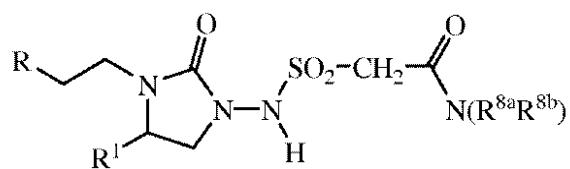
4-メトキシフェニル	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-CH ₂ F
4-メトキシフェニル	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-CHF ₂
4-メトキシフェニル	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-CF ₃
4-メトキシフェニル	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-CH ₂ Cl
4-メトキシフェニル	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-CHCl ₂
4-メトキシフェニル	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-CCl ₃
4-メトキシフェニル	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-CH ₂ CN
4-メトキシフェニル	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-CH ₂ CH ₂ F
4-メトキシフェニル	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-CH ₂ CHF ₂
4-メトキシフェニル	-CH ₂ CH(CH ₃)-	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-CH ₂ CF ₃

本発明の化合物として、式 X I I I で表わされる化合物、またはその医薬的に許容しう

る塩形態が挙げられる。

【 0 1 4 8 】

【 化 2 1 】



式 XIII

(式中、R、R¹ および R⁴ の限定ではない例示は、明細書中の以下の表 I V に規定される。) 10

【 0 1 4 9 】

【表 4 - 1】

表 IV

R	R ¹	N(R ^{8a} R ^{8b})
4-メトキシフェニル	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-NH ₂
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-NH ₂
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-NH ₂
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-NH ₂
4-メトキシフェニル	4-ジフルオロメチルフェニル	-NH ₂
4-メトキシフェニル	4-イソプロポキシフェニル	-NH ₂
4-メトキシフェニル	4-(ジエチルアミノ)フェニル	-NH ₂
4-メトキシフェニル	ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル	-NH ₂
4-メトキシフェニル	2,2-ジフルオロベンゾ[1,3]-ジオキソール-5-イル	-NH ₂
4-メトキシフェニル	2,2-ジメチルベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル	-NH ₂
4-メトキシフェニル	2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル	-NH ₂
フェニル	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-NHCH ₃
フェニル	4-シクロプロピルフェニル	-NHCH ₃
フェニル	3,4-ジメチルフェニル	-NHCH ₃
フェニル	4-メトキシフェニル	-NHCH ₃
フェニル	4-ジフルオロメチルフェニル	-NHCH ₃
フェニル	4-イソプロポキシフェニル	-NHCH ₃
フェニル	4-(ジエチルアミノ)フェニル	-NHCH ₃
フェニル	ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル	-NHCH ₃
フェニル	2,2-ジフルオロベンゾ[1,3]-ジオキソール-5-イル	-NHCH ₃
フェニル	2,2-ジメチルベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル	-NHCH ₃

10

20

30

40

【 0 1 5 0 】

【表 4 - 2】

フェニル	2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン- 6-イル	-NHCH ₃
4-メトキシフェニル	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-N(CH ₃) ₂
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-N(CH ₃) ₂
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-N(CH ₃) ₂
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-N(CH ₃) ₂
4-メトキシフェニル	4-ジフルオロ メチル フェニル	-N(CH ₃) ₂
4-メトキシフェニル	4-イソプロポキシフェニル	-N(CH ₃) ₂
4-メトキシフェニル	4-(ジエチルアミノ)フェニル	-N(CH ₃) ₂
4-メトキシフェニル	ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル	-N(CH ₃) ₂
4-メトキシフェニル	2,2-ジフルオロベンゾ[1,3]-ジオキソ ール-5-イル	-N(CH ₃) ₂
4-メトキシフェニル	2,2-ジメチルベンゾ[1,3]ジオキソ- ール-5-イル	-N(CH ₃) ₂
4-メトキシフェニル	2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン- 6-イル	-N(CH ₃) ₂
4-メトキシフェニル	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-NH(シクロプロピル)
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-NH(シクロプロピル)
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-NH(シクロプロピル)
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-NH(シクロプロピル)
4-メトキシフェニル	4-ジフルオロ メチル フェニル	-NH(シクロプロピル)
4-メトキシフェニル	4-イソプロポキシフェニル	-NH(シクロプロピル)
4-メトキシフェニル	4-(ジエチルアミノ)フェニル	-NH(シクロプロピル)
4-メトキシフェニル	ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル	-NH(シクロプロピル)
4-メトキシフェニル	2,2-ジフルオロベンゾ[1,3]-ジオキソ ール-5-イル	-NH(シクロプロピル)
4-メトキシフェニル	2,2-ジメチルベンゾ[1,3]ジオキソ- ール-5-イル	-NH(シクロプロピル)

10

20

30

40

【 0 1 5 1 】

【表 4 - 3】

4-メトキシフェニル	2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル	-NH(シクロプロピル)
4-メトキシフェニル	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-NHCH ₂ (シクロプロピル)
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-NHCH ₂ (シクロプロピル)
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-NHCH ₂ (シクロプロピル)
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-NHCH ₂ (シクロプロピル)
4-メトキシフェニル	4-ジフルオロメチルフェニル	-NHCH ₂ (シクロプロピル)
4-メトキシフェニル	4-イソプロポキシフェニル	-NHCH ₂ (シクロプロピル)
4-メトキシフェニル	4-(ジエチルアミノ)フェニル	-NHCH ₂ (シクロプロピル)
4-メトキシフェニル	ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル	-NHCH ₂ (シクロプロピル)
4-メトキシフェニル	2,2-ジフルオロベンゾ[1,3]-ジオキソール-5-イル	-NHCH ₂ (シクロプロピル)
4-メトキシフェニル	2,2-ジメチルベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル	-NHCH ₂ (シクロプロピル)
4-メトキシフェニル	2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル	-NHCH ₂ (シクロプロピル)

10

20

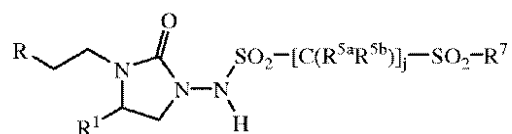
30

本発明の化合物として、式 X I V で表わされる化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態が挙げられる。

【 0 1 5 2 】

【化 2 2】

40



式 XIV

(式中、R、R¹、R^{5a}、R^{5b}およびR⁷の限定ではない例示は、明細書中の以下の表 V に規定される)

【 0 1 5 3 】

【表 5 - 1】

表 V

R	R ¹	C(R ^{5a} R ^{5b}) _j	R ⁷
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₂ -	-CH ₃
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-CH ₂ -	-CH ₃
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-CH ₂ -	-CH ₃
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-CH ₂ -	-CH ₃
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₃

10

20

30

40

【 0 1 5 4】

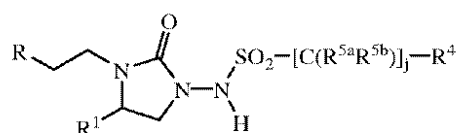
【表 5 - 2】

4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃

本発明の化合物として、式 X V で表わされる化合物、またはその医薬的に許容しうる塩
形態が挙げられる。 10

【0155】

【化23】



式 XV

(式中、R、R¹、R^{5a}、R^{5b} および R⁴ の限定ではない例示は、明細書中の以下の
表 V I に規定される。) 20

【0156】

【表 6 - 1】

表 VI

R	R ¹	C(R ^{5a} R ^{5b}) _j	R ⁴
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-	-(ピリジン-2-イル)
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-	-(ピリジン-3-イル)
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-	-(ピリジン-4-イル)
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-	-C ₆ H ₅
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₂ -	-(ピリジン-2-イル)
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₂ -	-(ピリジン-3-イル)
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₂ -	-(ピリジン-4-イル)
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₂ -	-C ₆ H ₅
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-	-(ピリジン-2-イル)
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-	-(ピリジン-3-イル)
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-	-(ピリジン-4-イル)
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-	-C ₆ H ₅
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-CH ₂ -	-(ピリジン-2-イル)
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-CH ₂ -	-(ピリジン-3-イル)
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-CH ₂ -	-(ピリジン-4-イル)
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-CH ₂ -	-C ₆ H ₅
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェ ニル	-	-(ピリジン-2-イル)
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェ ニル	-	-(ピリジン-3-イル)
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェ ニル	-	-(ピリジン-4-イル)
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェ ニル	-	-C ₆ H ₅
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェ ニル	-CH ₂ -	-(ピリジン-2-イル)

【 0 1 5 7】

【表 6 - 2】

4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-CH ₂ -	-(ピリジン-3-イル)
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-CH ₂ -	-(ピリジン-4-イル)
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-CH ₂ -	-C ₆ H ₅
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-	-(ピリジン-2-イル)
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-	-(ピリジン-3-イル)
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-	-(ピリジン-4-イル)
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-	-C ₆ H ₅
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-CH ₂ -	-(ピリジン-2-イル)
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-CH ₂ -	-(ピリジン-3-イル)
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-CH ₂ -	-(ピリジン-4-イル)
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-CH ₂ -	-C ₆ H ₅

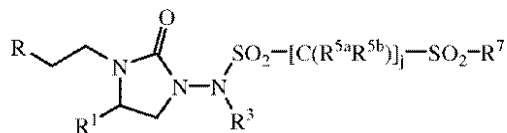
10

20

本発明の化合物として、式 X V I で表わされる化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態が挙げられる。

【 0 1 5 8 】

【化 2 4】



式 XVI

30

(式中、R、R¹、R^{5a}、R^{5b}およびR⁷の限定ではない例示は、明細書中の以下の表 V I I に規定される。)

【 0 1 5 9 】

【表 7 - 1】

表 VII

R	R ¹	R ³	C(R ^{5a} R ^{5b}) _j	R ⁷
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₃	-CH ₂ -	-CH ₃
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₃	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₃	-CH ₂ -	-シクロプロピ ル
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	-シクロプロピ ル
4-メトキシフェニル	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-CH ₃	-CH ₂ -	-CH ₃
4-メトキシフェニル	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-CH ₃	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-CH ₃	-CH ₂ -	-シクロプロピ ル
4-メトキシフェニル	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃
4-メトキシフェニル	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	-シクロプロピ ル
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェ ニル	-CH ₃	-CH ₂ -	-CH ₃
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェ ニル	-CH ₃	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェ ニル	-CH ₃	-CH ₂ -	-シクロプロピ ル
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェ ニル	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェ ニル	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃

【0160】

10

20

30

40

【表 7 - 2】

4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	-シクロプロピル
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-CH ₃	-CH ₂ -	-CH ₃
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-CH ₃	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-CH ₃	-CH ₂ -	-シクロプロピル
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃
4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	-シクロプロピル

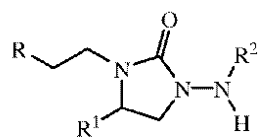
10

本発明の化合物として、式XVIIで表わされる化合物、またはその医薬的に許容する塩形態が挙げられる。

【0161】

【化25】

20



式 XVII

(式中、R、R¹ および R² の限定ではない例示は、明細書中の以下の表VIIIに規定されている。)

【0162】

【表 8 - 1】

表 VIII

R	R ¹	R ²
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-C(O)CH ₃
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-C(O)OCH ₃
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-C(O)(シクロプロピル)
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-C(O)OC(CH ₃) ₃
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-C(O)CH ₂ N(CH ₃)ベンジ ル
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-C(O)CH ₂ N(CH ₃)Boc
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-C(O)フラン-2-イル
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-C(O)C ₆ H ₅
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-C(O)CH ₂ C ₆ H ₅
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-C(O)CH ₂ OC ₆ H ₅
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-C(O)イソオキサゾール- 5-イル
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-C(O)ピラジン-2-イル
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-C(O)CH ₃
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-C(O)OCH ₃
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-C(O)(シクロプロピル)
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-C(O)OC(CH ₃) ₃
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-C(O)CH ₂ N(CH ₃)ベンジ ル
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-C(O)CH ₂ N(CH ₃)Boc
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-C(O)フラン-2-イル
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-C(O)C ₆ H ₅
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-C(O)CH ₂ C ₆ H ₅
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-C(O)CH ₂ OC ₆ H ₅
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-C(O)イソオキサゾール- 5-イル

【 0 1 6 3 】

【表 8 - 2】

4-メトキシフェニル	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	-C(O)ピラジン-2-イル
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-C(O)CH ₃
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-C(O)OCH ₃
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-C(O)(シクロプロピル)
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-C(O)OC(CH ₃) ₃
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-C(O)CH ₂ N(CH ₃)ベンジ ル
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-C(O)CH ₂ N(CH ₃)Boc
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-C(O)フラン-2-イル
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-C(O)C ₆ H ₅
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-C(O)CH ₂ C ₆ H ₅
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-C(O)CH ₂ OC ₆ H ₅
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-C(O)イソオキサゾール- 5-イル
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-C(O)ピラジン-2-イル
4-メトキシフェニル	4-(CHF ₂ O)フェニル	-C(O)CH ₃
4-メトキシフェニル	4-(CHF ₂ O)フェニル	-C(O)OCH ₃
4-メトキシフェニル	4-(CHF ₂ O)フェニル	-C(O)(シクロプロピル)
4-メトキシフェニル	4-(CHF ₂ O)フェニル	-C(O)OC(CH ₃) ₃
4-メトキシフェニル	4-(CHF ₂ O)フェニル	-C(O)CH ₂ N(CH ₃)ベンジ ル
4-メトキシフェニル	4-(CHF ₂ O)フェニル	-C(O)CH ₂ N(CH ₃)Boc
4-メトキシフェニル	4-(CHF ₂ O)フェニル	-C(O)フラン-2-イル
4-メトキシフェニル	4-(CHF ₂ O)フェニル	-C(O)C ₆ H ₅
4-メトキシフェニル	4-(CHF ₂ O)フェニル	-C(O)CH ₂ C ₆ H ₅
4-メトキシフェニル	4-(CHF ₂ O)フェニル	-C(O)CH ₂ OC ₆ H ₅
4-メトキシフェニル	4-(CHF ₂ O)フェニル	-C(O)イソオキサゾール- 5-イル
4-メトキシフェニル	4-(CHF ₂ O)フェニル	-C(O)ピラジン-2-イル

10

20

30

40

【 0 1 6 4 】

【表 8 - 3】

4-メトキシフェニル	4-(CH ₃ O)フェニル	-C(O)CH ₃
4-メトキシフェニル	4-(CH ₃ O)フェニル	-C(O)OCH ₃
4-メトキシフェニル	4-(CH ₃ O)フェニル	-C(O)(シクロプロピル)
4-メトキシフェニル	4-(CH ₃ O)フェニル	-C(O)OC(CH ₃) ₃
4-メトキシフェニル	4-(CH ₃ O)フェニル	-C(O)CH ₂ N(CH ₃)ベンジ ル
4-メトキシフェニル	4-(CH ₃ O)フェニル	-C(O)CH ₂ N(CH ₃)Boc
4-メトキシフェニル	4-(CH ₃ O)フェニル	-C(O)フラン-2-イル
4-メトキシフェニル	4-(CH ₃ O)フェニル	-C(O)C ₆ H ₅
4-メトキシフェニル	4-(CH ₃ O)フェニル	-C(O)CH ₂ C ₆ H ₅
4-メトキシフェニル	4-(CH ₃ O)フェニル	-C(O)CH ₂ OC ₆ H ₅
4-メトキシフェニル	4-(CH ₃ O)フェニル	-C(O)イソキサゾール- 5-イル
4-メトキシフェニル	4-(CH ₃ O)フェニル	-C(O)ピラジン-2-イル

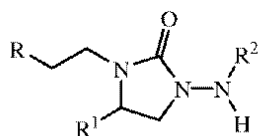
10

20

本発明の化合物として、式 X V I I で表わされる化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態が挙げられる。

【0165】

【化26】



式 XVII

30

(式中、R、R¹およびR²の限定ではない例示は、明細書中の以下の表 I X に規定されている。)

【0166】

【表 9 - 1】

表 IX

R	R ¹	R ²
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₂ (シクロプロピル)
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₂ C ₆ H ₅
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₂ C ₆ H ₄ (4-CN)
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₂ C ₆ H ₄ (4-F)
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₂ C ₆ H ₄ [4-N(CH ₃) ₂]
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₂ C ₆ H ₄ [4-N(C ₂ H ₅) ₂]
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₂ C ₆ H ₄ (4-イミダゾリル)
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₂ (イミダゾール-1-イル)
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₂ (ピリジン-2-イル)
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₂ (ピリジン-3-イル)
4-メトキシフェニル	3,4-ジメチルフェニル	-CH ₂ (ピリジン-4-イル)
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-CH ₂ (シクロプロピル)
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-CH ₂ C ₆ H ₅
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-CH ₂ C ₆ H ₄ (4-CN)
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-CH ₂ C ₆ H ₄ (4-F)
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-CH ₂ C ₆ H ₄ [4-N(CH ₃) ₂]
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-CH ₂ C ₆ H ₄ [4-N(C ₂ H ₅) ₂]
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-CH ₂ C ₆ H ₄ (4-イミダゾリル)
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-CH ₂ (イミダゾール-1-イル)
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-CH ₂ (ピリジン-2-イル)
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-CH ₂ (ピリジン-3-イル)
4-メトキシフェニル	4-tert-ブチルフェニル	-CH ₂ (ピリジン-4-イル)
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェニル	-CH ₂ (シクロプロピル)

10

20

30

40

【 0 1 6 7 】

【表 9 - 2】

4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェ ニル	-CH ₂ C ₆ H ₅
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェ ニル	-CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェ ニル	-CH ₂ C ₆ H ₄ (4-CN)
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェ ニル	-CH ₂ C ₆ H ₄ (4-F)
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェ ニル	-CH ₂ C ₆ H ₄ [4-N(CH ₃) ₂]
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェ ニル	-CH ₂ C ₆ H ₄ [4-N(C ₂ H ₅) ₂]
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェ ニル	-CH ₂ C ₆ H ₄ (4-イミダゾリル)
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェ ニル	-CH ₂ (イミダゾール-1-イル)
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェ ニル	-CH ₂ (ピリジン-2-イル)
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェ ニル	-CH ₂ (ピリジン-3-イル)
4-メトキシフェニル	4-シクロプロピルフェ ニル	-CH ₂ (ピリジン-4-イル)
4-メトキシフェニル	4-(CHF ₂ O)フェニル	-CH ₂ (シクロプロピル)
4-メトキシフェニル	4-(CHF ₂ O)フェニル	-CH ₂ C ₆ H ₅
4-メトキシフェニル	4-(CHF ₂ O)フェニル	-CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅
4-メトキシフェニル	4-(CHF ₂ O)フェニル	-CH ₂ C ₆ H ₄ (4-CN)
4-メトキシフェニル	4-(CHF ₂ O)フェニル	-CH ₂ C ₆ H ₄ (4-F)
4-メトキシフェニル	4-(CHF ₂ O)フェニル	-CH ₂ C ₆ H ₄ [4-N(CH ₃) ₂]
4-メトキシフェニル	4-(CHF ₂ O)フェニル	-CH ₂ C ₆ H ₄ [4-N(C ₂ H ₅) ₂]

10

20

30

40

【 0 1 6 8 】

【表 9 - 3】

4-メトキシフェニル	4-(CHF ₂ O)フェニル	-CH ₂ C ₆ H ₄ (4-イミダゾリル)
4-メトキシフェニル	4-(CHF ₂ O)フェニル	-CH ₂ (イミダゾール-1-イル)
4-メトキシフェニル	4-(CHF ₂ O)フェニル	-CH ₂ (ピリジン-2-イル)
4-メトキシフェニル	4-(CHF ₂ O)フェニル	-CH ₂ (ピリジン-3-イル)
4-メトキシフェニル	4-(CHF ₂ O)フェニル	-CH ₂ (ピリジン-4-イル)
4-メトキシフェニル	4-(CH ₃ O)フェニル	-CH ₂ (シクロプロピル)
4-メトキシフェニル	4-(CH ₃ O)フェニル	-CH ₂ C ₆ H ₅
4-メトキシフェニル	4-(CH ₃ O)フェニル	-CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅
4-メトキシフェニル	4-(CH ₃ O)フェニル	-CH ₂ C ₆ H ₄ (4-CN)
4-メトキシフェニル	4-(CH ₃ O)フェニル	-CH ₂ C ₆ H ₄ (4-F)
4-メトキシフェニル	4-(CH ₃ O)フェニル	-CH ₂ C ₆ H ₄ [4-N(CH ₃) ₂]
4-メトキシフェニル	4-(CH ₃ O)フェニル	-CH ₂ C ₆ H ₄ [4-N(C ₂ H ₅) ₂]
4-メトキシフェニル	4-(CH ₃ O)フェニル	-CH ₂ C ₆ H ₄ (4-イミダゾリル)
4-メトキシフェニル	4-(CH ₃ O)フェニル	-CH ₂ (イミダゾール-1-イル)
4-メトキシフェニル	4-(CH ₃ O)フェニル	-CH ₂ (ピリジン-2-イル)
4-メトキシフェニル	4-(CH ₃ O)フェニル	-CH ₂ (ピリジン-3-イル)
4-メトキシフェニル	4-(CH ₃ O)フェニル	-CH ₂ (ピリジン-4-イル)

10

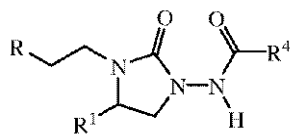
20

本発明の化合物として、式XVIIまたはXIXで表わされる化合物、またはその医薬的に許容しうる塩形態が挙げられる。

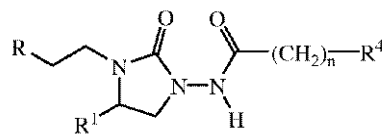
【0169】

【化27】

30



式 (XVIII)



式 (XIX)

(式中、R、R¹、nおよびR⁴は本明細書に規定されている。)

【実施例】

【0170】

式IXの代表的な化合物は、以下の実施例1で概要を述べる手順によって製造することができる。当業者には、追加の本発明の化合物を製造するために、当業者に公知の適切な試薬、出発物質および精製方法に代える方法がわかるであろう。

40

【0171】

実施例1

化合物1：1-アミノ-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(3,4-ジメチルフェニル)-2-イミダゾリジノン

ステップA：3,4-ジメチル[(1E)-2-ニトロエチル]ベンゼンの製造：3,4-ジメチルベンズアルデヒド(20 mL, 0.15 mol)、酢酸アンモニウム(12.5 g, 0.16 mol)、氷酢酸(65 mL)、ニトロメタン(34 mL, 0.63 mol)および無水酢酸(3.0 mL, 0.032 mol)の溶液を、2時間還流する。反

50

応系を油状物まで濃縮し、次いでジクロロメタン（100 mL）を加え、溶液を水（2 × ）およびブラインで洗浄する。有機相を乾燥（MgSO₄）させ、暗緑色固体に濃縮した。この物質を、50%シクロヘキサン／ヘキサンから再結晶（Darc oで処理）し、17.6 g（66%の収率）の目的化合物を得る。¹H NMR（CDCl₃）δ 8.08（dd, J = 2.4 Hz, 13.5 Hz, 1H）, 7.61（dd, J = 2.4 Hz, 13.5 Hz, 1H）, 7.31–7.36（m, 2H）, 7.25（d, J = 7.8 Hz, 1H）, 2.36（s, 3H）, 2.35（s, 3H）; MS 329（MH⁺）。

【0172】

ステップB：N-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-3,4-ジメチル(α-ニトロメチル)-ベンゼンメタンアミン塩酸塩の製造：水浴で温度を30℃未満に保ちながら、3,4-ジメチル[(1E)-2-ニトロエチニル]ベンゼン（10.1 g, 0.057 mol）のTHF（28 mL）溶液に、21℃で、4-メトキシフェニルエチルアミン（3.0 mL, 0.055 mol）を6分間で滴下する。反応系を周辺温度で24分攪拌し、氷浴で冷却し、エーテル（80 mL）で希釈し、温度を15℃未満に保ちながら、2 NのHCl／エーテル（34 mL, 0.1068 mol）をゆっくり加える。混合物を冷却しながら30分攪拌し、形成されるオフホワイト固体をろ過により集め、18.4 g（89%の収率）の目的化合物を得る。¹H NMR（CDCl₃）δ 10.7（m, 1H）, 10.3（m, 1H）, 7.39–7.44（m, 2H）, 7.25（d, J = 7.2 Hz, 1H）, 7.12（m, 2H）, 6.82（m, 2H）, 5.77（m, 1H）, 5.23（m, 1H）, 4.87（m, 1H）, 3.79（s, 3H）, 3.29（m, 1H）, 3.15（m, 1H）, 3.02（m, 2H）, 2.32（s, 3H）, 2.30（s, 3H）; MS 329（MH⁺）。

【0173】

ステップC：N¹-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1-(3,4-ジメチルフェニル)-1,2-エタンジアミンの製造：水浴で温度を37℃未満に保ちながら、N-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-3,4-ジメチル(α-ニトロメチル)-ベンゼンメタンアミンの無水エタノール（76 mL）中の混合物に、室温で、濃HCl（76 mL）をゆっくり加える。混合物を氷浴で5℃に冷却し、亜鉛末（11 g, 0.17 mol）を、12℃未満で50分間、少しずつ加える（0.5 gの添加から始める）反応系を5分間攪拌し、氷浴を取り外す。反応系の温度を素早く約20℃に上げ、反応系を氷浴で約32℃未満に保つ。反応系を20℃～27℃で70分攪拌し、未反応亜鉛をろ過により除去する。ろ液の体積を真空中で減少させ、次いで水（25 mL）およびジクロロメタン（150 mL）で希釈する。氷浴で温度を約32℃未満に保ちながら、攪拌した混合物に、濃水酸化アンモニウム（140 mL）を加える。有機相を分離し、ブラインブラインで洗浄し、乾燥（Na₂SO₄）させ、濃縮し、12 g（定量的収率）の目的化合物を油状物として得た。MS 299（MH⁺）。

【0174】

ステップD：1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-5-(3,4-ジメチルフェニル)-2-イミダゾリジノンの製造：N¹-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1-(3,4-ジメチルフェニル)-1,2-エタンジアミン（10.6 g, 0.0356 mol）の乾燥DMF（55 mL）溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール（6.4 g, 0.0395 mol）を加える。反応系を50℃で30分攪拌し、冷却し、酢酸エチル（300 mL）で希釈し、0.5 NのHClおよびブラインで洗浄する。有機相を乾燥（MgSO₄）させ、濃縮する。残渣を酢酸エチル（70 mL）から再結晶し、7.5 g（65%の収率）の目的化合物を得る。¹H NMR（CDCl₃）δ 7.16（d, J = 7.8 Hz, 2H）, 7.05（m, 4H）, 6.84（d, J = 7.8 Hz, 2H）, 4.50（t, J = 8.1 Hz, 1H）, 3.82（s, 3H）, 3.73–3.65（m, 2H）, 3.27（t, J = 8.4 Hz, 1H）, 2.91（m, 1H）, 2.78（m, 1H）, 2.68（m, 1H）, 2.30（s, 6H）。MS 325（MH⁺）。分析。C₂₀H₂₄N₂O₂ 1/4 H₂Oに関する計算値：C, 73.0

3 ; H, 7. 5 1 ; N, 8. 5 2. 測定値 : C, 7 3. 2 9 ; H, 7. 1 9 ; N, 8. 3 2.

【0175】

ステップE : 1-アミノ-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(3, 4-ジメチルフェニル)-2-イミダゾリジノン塩酸塩の製造 : 1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-5-(3, 4-ジメチルフェニル)-2-イミダゾリジノン (2. 0 g, 0. 0062 mol) の氷酢酸 (21 mL) 溶液に、室温、2分間で、亜硝酸ナトリウム (0. 58 g, 0. 0084 mol) の H_2O (2. 8 mL) 溶液を加える。該溶液を30分攪拌し、次いで8℃に冷却する。亜鉛末 (0. 84 g, 0. 013 mol) を8℃~18℃で少しずつ加え、混合物を12℃~18℃で2時間攪拌する。反応系を氷浴で冷却し、ジクロロメタン (20 mL) および H_2O (20 mL) を加える。次いで、温度を25℃未満に保ちながら、濃水酸化アンモニウム (34 mL) をゆっくり加える。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、2MのHCl/エーテル (3. 3 mL) で処理し、濃縮する。残渣を酢酸エチル (8 mL) 中で加熱し、ヘキサン (30 mL) でゆっくり希釈する。得られた固体を集め、20%エーテル/ヘキサン (50 mL) で磨砕する固体を集め、酢酸エチル (8 mL) から再結晶し、1. 88 g (81%の収率) の目的化合物を得る。 ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7. 06 (m, 3H), 6. 95 (d, $J=8. 1$ Hz, 2H), 6. 74 (d, $J=8. 1$ Hz, 2H), 4. 42 (m, 1H), 4. 25 (m, 1H), 3. 90 (m, 1H), 3. 75 (s, 3H), 3. 60 (m, 1H), 2. 89 (m, 1H), 2. 71 (m, 1H), 2. 58 (m, 1H), 2. 21 (s, 3H), 2. 20 (s, 3H). MS 340 (MH^+). 分析. $C_{20}H_{25}N_3O_2 \cdot HCl$ に関する計算値 : C, 63. 91, H, 6. 97, N, 11. 18. 測定値 : C, 63. 71, H, 6. 67, N, 11. 18.

【0176】

代表的な本発明の化合物は、本発明による化合物を製造するために適切に使用することができる、 N^1 -[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1-(4-メトキシフェニル)-1, 2-エタンジアミンのような中間体を製造するための、実施例2に記載された以下の手順を利用して製造することができる。この手順を実施例1のステップ(D)および(E)と組み合わせて、代表的な本発明の化合物の1-N-アミノ-2-イミダゾリジノンを製造することができる。

【0177】

実施例2

N^1 -[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1-(4-メトキシフェニル)-1, 2-エタンジアミン

(4-メトキシフェニル)-トリメチルシラニルオキシアセトニトリルの製造 : 4-メトキシベンズアルデヒド (1 mL, 8. 2 mmol) およびトリメチルシリルシアニド (1. 3 mL, 10. 25 mmol) の溶液に、ヨウ化亜鉛 (50 mg, 0. 15 mmol) を加える。その結果の発熱反応を、氷浴を使用して調整する。温度を65℃未満に保つ。反応系を放冷し、粗物質を、単離することなく使用する。

【0178】

(4-メトキシフェニル)-[2-(4-メトキシフェニル)エチルアミノ]アセトニトリルの製造 : 4-メトキシフェニルアミン (1. 2 mL, 8. 2 mmol) およびメタノール (0. 5 mL) を、先に得た粗物質に加える。溶液をマイクロウェーブ反応容器中で、15分で125℃まで加熱し、その後、該溶液を真空濃縮し、得られた粗生成物を、さらに精製することなく使用する。

【0179】

N^1 -[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1-(4-メトキシフェニル)-1, 2-エタンジアミンの製造 : 先の手順で得られた粗(4-メトキシフェニル)-[2-(4-メトキシフェニル)エチルアミノ]アセトニトリルを、ジエチルエーテル (20 mL) に溶解し、この溶液を、水素化リチウムアルミニウム (1. 0 M, 16 mL, 16

mmol) のジエチルエーテル氷冷溶液にゆっくり加える。冷却バスを取り外し、溶液を 1 時間攪拌する。次いで、反応溶液を 5 °C に再び冷却し、水 (4 mL)、次いで 3 N の NaOH (3 mL) を加える。次いで、エーテルを得られた固体からデカントし、固体を再びジエチルエーテル (20 mL) で洗浄する。合わせたエーテル洗浄液を乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空濃縮し、2.5 g (定量的収率) の目的化合物を得る。MS (301) (MH⁺)。

【0180】

以下は、式 IX の化合物の限定ではない例示である。

化合物 2: 1-アミノ-4-[4-(tert-ブチル)フェニル]-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-イミダゾリジノン。この化合物の代替名は、1-アミノ-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-[4-(tert-ブチル)フェニル]-2-イミダゾリジノンである。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.67 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.87 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.34 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 2.64 (m, 5H), 1.29 (s, 9H). MS m/z (ESI, positive): 368 [M+H]⁺.

10

【0181】

化合物 3: 1-アミノ-4-(4-メトキシフェニル)-3-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-2-イミダゾリジノン。この化合物の代替名は、1-アミノ-3-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-4-(4-メトキシフェニル)-2-イミダゾリジノンである:¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.78 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.86 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.56 (m, 2H). MS 356 (MH⁺). 分析. C₂₇H₃₃N₃O₆S に関する計算値: C, 61.46; H, 6.30; N, 7.96. 測定値: C, 61.92; H, 6.29; N, 7.86.

20

30

【0182】

化合物 4: 1-アミノ-4-(4-シクロプロピルフェニル)-3-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-2-イミダゾリジノン。この化合物の代替名は、1-アミノ-3-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-4-(4-シクロプロピルフェニル)-2-イミダゾリジノンである:¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.13 (m, 4H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.80 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 0.96 (m, 2H), 0.69 (m, 2H). MS 366 (MH⁺). 分析. C₂₉H₃₅N₃O₅S に関する計算値: C, 64.78; H, 6.56; N, 7.82. 測定値: C, 63.90; H, 6.43; N, 7.52.

40

【0183】

化合物 5: 1-アミノ-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-2-イミダゾリジノン 4-メチルベンゼンスルホン酸塩¹H NMR (CDCl₃) δ 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.06 (m, 4H), 6.91 (m, 4H), 6.75 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.49 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 8.1, 1H), 3.98 (t, J = 8

50

. 1 H z, 1 H), 3. 7 6 (s, 3 H), 3. 5 2 (m, 2 H), 2. 7 3 (m, 1 H), 2. 6 4 (m, 1 H), 2. 5 0 (m, 1 H), 2. 2 8 (s, 3 H). MS 3 7 8 (MH⁺). 分析. C₁₉H₂₁F₂N₃O₃・C₇H₈O₃Sに関する計算値: C, 56. 8 2, H, 5. 3 2, N, 7. 6 5. 測定値: C, 57. 0 4, H, 5. 2 2, N, 7. 5 2.

【0184】

化合物16: 1-アミノ-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(4-シクロプロピルフェニル)-2-イミダゾリジノン4-メチルベンゼンスルホン酸塩 1 H NMR (CDCl₃) δ 7. 5 0 (m, 2 H), 7. 2 7 (d, J=8. 4 H z, 2 H), 7. 1 4 (m, 4 H), 7. 0 5 (d, J=8. 4 H z, 2 H), 6. 8 4 (d, J=8. 7 H z, 2 H), 4. 6 8 (t, J=8. 1 H z, 1 H), 3. 8 4 (t, J=7. 8 H z, 1 H), 3. 7 3 (s, 3 H), 3. 5 6 (m, 1 H), 3. 2 3 (t, J=8. 1 H z, 1 H), 2. 7 7 (m, 1 H), 2. 6 5 (m, 1 H), 2. 6 2 (m, 1 H), 2. 2 1 (s, 3 H), 2. 3 0 (s, 3 H), 1. 9 5 (m, 1 H), 0. 9 8 (m, 2 H), 0. 7 1 (m, 2 H). MS 3 5 2 (MH⁺). 分析. C₂₁H₂₅N₃O₂・C₇H₈O₃S 1/4 H₂Oに関する計算値: C, 63. 6 8; H, 6. 3 9; N, 7. 9 6. 測定値: C, 63. 6 5; H, 6. 3 5; N, 7. 9 4.

【0185】

式X Iで表わされる代表的な化合物は、明細書中の以下の実施例3に記載された手順によって製造することができる。当業者であれば、追加の本発明の化合物を製造するために、当業者に公知の適切な試薬、出発物質および精製方法に代える方法がわかるであろう。

【0186】

実施例3

化合物7: 1-(メチルスルホニルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(3, 4-ジメチルフェニル)-2-イミダゾリジノン
1-(メチルスルホニルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(3, 4-ジメチルフェニル)-2-イミダゾリジノンの製造: 1-アミノ-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(3, 4-ジメチルフェニル)-2-イミダゾリジノン塩酸塩 (300 mg, 0. 80 mmol) のジクロロメタン (3. 0 mL) およびヒューニツヒ塩基 (0. 31 mL, 1. 8 mmol) 溶液を氷浴で冷却し、メタンスルホニルクロリド (0. 068 mL, 0. 88 mmol) を滴下する。反応系を冷却したまま45分攪拌し、0. 1 NのHCl (2×) およびH₂Oで洗浄する。有機相を乾燥 (Na₂SO₄) させ、白色泡状体に濃縮する。粗物質をシリカで精製 (1. 5% MeOH / ジクロロメタン) し、161 mg (48%の収率) の目的化合物を得る。¹H NMR (CDCl₃) δ 7. 1 7 (d, J=8. 1 H z, 1 H), 7. 0 7 (m, 2 H), 7. 0 0 (m, 2 H), 6. 8 5 (m, 3 H), 4. 4 5 (t, J=8. 1 H z, 1 H), 3. 9 6 (t, J=8. 1 H z, 1 H), 3. 8 1 (s, 3 H), 3. 7 4 (m, 1 H), 3. 3 3 (t, J=8. 4 H z, 1 H), 3. 0 6 (s, 3 H), 2. 9 7 (m, 1 H), 2. 7 6 (m, 1 H), 2. 6 7 (m, 1 H), 2. 3 0 (s, 6 H). MS 4 1 8 (MH⁺). 分析. C₂₁H₂₇N₃O₄S 1/4 H₂Oに関する計算値: C, 59. 7 7, H, 6. 5 7, N, 9. 9 6. 測定値: C, 59. 8 2, H, 6. 0 6, N, 9. 8 5. FAB-HRMS: 分析. C₂₁H₂₇N₃O₄Sに関する計算値: 418. 1 8005. 測定値: 418. 1 7960.

【0187】

以下は、式X Iの化合物の限定ではない例示である。

化合物8: 1-(アミノスルホニルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(3, 4-ジメチルフェニル)-2-イミダゾリジノン: ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7. 5 9 (s, 1 H), 7. 1 7 (d, J=8. 4 H z, 2 H), 7. 0 6 (m, 4 H), 6. 8 4 (d, J=9 H z, 2 H), 5. 3 7 (s, 2 H), 4. 4 9 (t, J=8. 1 H z, 1 H), 4. 0 0 (t, J=8. 1 H z, 1 H), 3. 8 1 (s,

3 H), 3.42 (t, $J=8.1$ Hz, 1 H), 2.95 (m, 1 H), 2.7 (m, 2 H), 2.29 (d, $J=2.7$ Hz, 6 H). MS m/z (ESI, positive): 418 $[M+H]^+$, 440 $[M+Na]^+$. 分析 $C_{20}H_{26}N_4O_4S$ に関する計算値: C, 57.40; H, 6.26; N, 13.39. 測定値: C, 57.64; H, 6.40; N, 13.10.

【0188】

化合物9: 1-(アミノスルホニルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-[4-(tert-ブチル)フェニル]-2-イミダゾリジノン: ^1H -NMR (CDCl₃) δ : 7.93 (s, 1 H), 7.39 (d, $J=7.2$ Hz, 2 H), 7.22 (d, $J=7.5$ Hz, 2 H), 7.05 (d, $J=7.5$ Hz, 2 H), 6.81 (d, $J=7.2$ Hz, 2 H), 5.67 (s, 2 H), 4.52 (t, $J=8.4$ Hz, 1 H), 4.01 (t, $J=8.4$ Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.65 (m, 1 H), 3.44 (t, $J=8.4$ Hz, 1 H), 2.96 (m, 1 H), 2.71 (m, 2 H), 1.33 (s, 9 H). MS m/z (ESI, positive): 447 $[M+H]^+$. 分析 $C_{22}H_{30}N_4O_4S$ に関する計算値: C, 59.17; H, 6.77; N, 12.55. 測定値: C, 59.52; H, 6.98; N, 12.46.

【0189】

化合物10: 1-(アミノスルホニルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-[(4-シクロプロピル)-フェニル]-2-イミダゾリジノン: ^1H -NMR δ (DMSO- d_6) 8.6 (s, 1 H), 7.25 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.15 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H), 7.0 (m, 4 H), 6.85 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H), 4.55 (t, $J=7$ Hz, 1 H), 3.9 (t, $J=6$ Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.4 (m, 2 H), 2.7 (m, 2 H), 2.45 (m, 1 H), 1.9 (m, 1 H), 1.0 (m, 2 H), 0.75 (m, 2 H). 分析. $C_{21}H_{26}N_4O_4S \cdot 0.25H_2O$ に関する計算値: C, 57.99; H, 6.13; N, 12.88; 測定値 C, 53.11; H, 6.17; N, 12.52. FAB-HRMS $calcd.$ 431.1753; 測定値 431.1757 (MH^+).

【0190】

化合物11: 1-(メチルスルホニルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-[(4-tert-ブチル)ベンジル]-2-イミダゾリジノン: ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 9.4 (s, 1 H) 7.35 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H), 7.2 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H), 7.1 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H), 6.8 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H), 3.8 (m, 1 H), 3.7 (s, 3 H), 3.5 (m, 1 H), 3.3 (m, 1 H), 3.25-3.1 (m, 2 H), 3.0 (m, 1 H), 2.85 (s, 3 H), 2.8-2.5 (m, 3 H), 1.25 (s, 9 H). 分析. $C_{24}H_{33}N_3O_4S$ に関する計算値: C, 62.72; H, 7.24; N, 9.14; 測定値 C, 62.49; H, 7.01; N, 8.91. FAB-HRMS $calcd.$ 460.2270; 測定値 460.2284 (MH^+).

【0191】

化合物12: 1-(メチルスルホニルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-[(3-メチル-4-メトキシ)フェニル]-2-イミダゾリジノン: ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 9.5 (s, 1 H), 7.16 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.12 (s, 1 H) 7.05 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H), 6.95 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 6.8 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H), 4.55 (t, $J=8$ Hz, 1 H), 3.85 (m, 1 H), 3.8 (s, 3 H), 3.7 (s, 3 H), 3.5 (m, 1 H), 3.25 (m, 1 H), 3.0 (s, 3 H), 2.85-2.55 (m, 3 H), 2.2 (s, 3 H). FAB-HRMS $C_{21}H_{27}N_3O_5S$ に関する計算値: 434.1750; 測定値 434.1751 (MH^+).

【0192】

化合物 13: 1-(メチルスルホニルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-[(3-メトキシ-4-メチル)フェニル]-2-イミダゾリジノン: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.5 (s, 1H), 7.2 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.1 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.85 (m, 3H), 4.6 (t, $J=8$ Hz, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 3.5 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.85-2.55 (m, 3H), 2.2 (s, 3H). 分析. $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ に関する計算値: C, 58.18; H, 6.28; N, 9.69; 測定値 C, 57.94; H, 6.45; N, 9.32. FAB-HRMS calcd. 434.1750; 測定値 434.1752 (MH^+).

10

【0193】

化合物 14: 1-(メチルスルホニルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-[(4-イソプロピルオキシ)フェニル]-2-イミダゾリジノン: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.5 (s, 1H), 7.3 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.1 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.0 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.9 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 4.6 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.4 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.8-2.5 (m, 3H), 1.3 (d, 6H). 分析. $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 0.25 \text{H}_2\text{O}$ に関する計算値: C, 58.46; H, 6.57; N, 9.29; 測定値 C, 58.42; H, 6.56; N, 9.15. FAB-HRMS calcd. 448.1906; 測定値 448.1912 (MH^+).

20

【0194】

化合物 15: 1-(メチルスルホニルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-2-イミダゾリジノン: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.45 (s, 1H), 7.05 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.9-6.8 (m, 5H), 6.0 (s, 2H), 4.6 (t, $J=6$ Hz, 1H), 3.8 (t, $J=6$ Hz, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.5 (m, 1H), 3.3 (t, $J=7$ Hz, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.85-2.55 (m, 3H). 分析. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{S} \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$ に関する計算値: C, 54.29; H, 5.46; N, 9.49; 測定値 C, 54.67; H, 5.31; N, 9.41. FAB-HRMS calcd. 434.1386; 測定値 434.1365 (MH^+).

30

【0195】

化合物 16: 1-(メチルスルホニルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(2,2-ジフルオロベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-2-イミダゾリジノン: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.5 (s, 1H), 7.45 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.1 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.8 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 4.7 (t, $J=6$ Hz, 1H), 3.9 (t, $J=7$ Hz, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.5 (m, 1H), 3.25 (t, $J=7$ Hz, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.9-2.55 (m, 3H). 分析. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ に関する計算値: C, 51.17; H, 4.51; N, 8.95; 測定値 C, 51.20; H, 4.66; N, 8.63. FAB-HRMS calcd. 470.1197; 測定値 470.1190 (MH^+).

40

【0196】

化合物 17: 1-(メチルスルホニルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-[(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)]-2-イミダゾリジノン: ^1H NMR δ (DMSO- d_6) δ 9.5 (s, 1H), 7.1 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.9-6.8 (m, 5H), 4.55 (t, $J=8$ Hz, 1H), 4.25 (s, 4H), 3.8 (t, $J=8$ Hz, 1H), 3.7 (s, 3

50

H), 3.5 (m, 1H), 3.25 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 2.8–2.55 (m, 3H). 分析. $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ に関する計算値: C, 55.25; H, 5.73; N, 9.20; 測定値 C, 55.58; H, 5.67; N, 9.22. FAB-HRMS calcd. 448.1542; 測定値 448.1538 (MH^+).

【0197】

化合物18: 1-(メチルスルホニルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(2,2-ジメチルベンゾ-[1,3]ジオキソール-5-イル)-2-イミダゾリジノン: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.45 (s, 1H), 7.1 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 2H), 6.9–6.8 (m, 5H), 4.6 (t, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 3.8 (t, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.5 (m, 1H), 3.3 (t, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.85–2.55 (m, 3H), 1.8 (s, 6H). 分析. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6\text{S} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ に関する計算値: C, 56.81; H, 5.93; N, 9.03; 測定値 C, 57.14; H, 5.94; N, 8.68; FAB-HRMS calcd. 462.1699; 測定値 462.1718 (MH^+).

【0198】

化合物19: 1-(メチルスルホニルアミノ)-3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4-(4-シクロプロピルフェニル)-2-イミダゾリジノン ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.34 (s, 1H), 7.12 (q, $J=8.4\text{ Hz}$, 6.3 Hz, 4H), 7.01 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H), 6.84 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 2H), 4.80 (d, $J=14.7\text{ Hz}$, 1H), 4.34 (t, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 3.94 (t, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.58 (d, $J=14.7\text{ Hz}$, 1H), 3.40 (t, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 3.18 (s, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.02 (m, 2H), 0.73 (m, 2H). (MS) 416 (MH^+), 438 (MNa^+). HRMS 測定値 for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$.

【0199】

化合物20: 1-(メチルスルホニルアミノ)-3-[(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(4-メチルフェニル)-2-イミダゾリジノン ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.31 (s, 1H), 7.22 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H), 7.17 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.06 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 6.84 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 4.47 (t, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 3.97 (t, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.36 (t, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.96 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.39 (s, 3H). MS 404 (MH^+). 分析. $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ に関する計算値: C, 59.53; H, 6.25; N, 10.41. 測定値: C, 59.91; H, 6.44; N, 10.55.

【0200】

化合物21: 1-(メチルスルホニルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(4-クロロフェニル)-2-イミダゾリジノン: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.37 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.19 (m, 3H), 7.04 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 6.83 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 4.44 (t, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 3.95 (t, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.32 (t, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.93 (m, 1H), 2.69 (m, 2H). MS (424) (MH^+), 446 (MNa^+), 422 ($\text{M}-\text{H}^-$). 分析. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ に関する計算値: C, 53.83; H, 5.23; N, 9.91. 測定値: C, 55.51; H, 5.56; N, 9.38.

【0201】

化合物22: 1-(メチルスルホニルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)

エチル] - 4 - (4-トリフルオロメチル-フェニル) - 2-イミダゾリジノン¹H NMR (CDCl₃) δ 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.50 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.77 (m, 4H), 3.56 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.94 (m, 1H), 2.72 (m, 2H). (MS) 458 (MH⁺), 480 (MNa⁺). HRMS 測定値 for C₂₀H₂₃N₃O₄SF₃.

【0202】

化合物 23: 1-(メチルスルホニルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(4-メトキシフェニル)-2-イミダゾリジノン: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.45 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 8.25, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (m, 1H), 3.35 (t, J = 8.55 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.96 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.65 (m, 1H). MS (m/z ESI): 420 (MH⁺), 418 [M-H]⁻. 分析 C₂₀H₂₅N₃O₅S に関する計算値: C, 57.26; H, 6.01; N, 10.02. 測定値: C, 57.18; H, 6.06; N, 9.98.

【0203】

化合物 24: 1-(メチルスルホニルアミノ)-3-[(4-メトキシフェニル)エチル]-4-[4-(tert-ブチル)フェニル]-2-イミダゾリジノン。化合物 24 の代替名は、1-(メチルスルホニルアミノ)-3-[(4-メトキシフェニル)エチル]-4-[4-(tert-ブチル)フェニル]-2-イミダゾリジノンである。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.85 (d, J = 9 Hz, 2H), 4.49 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.99 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 1.36 (s, 9H). MS m/z (ESI, positive): 446 (MH⁺). 分析 C₂₃H₃₁N₃O₄S に関する計算値: C, 62.00; H, 7.01; N, 9.43. 測定値: C, 61.93, 61.77; H, 6.62, 6.83; N, 9.11, 9.13.

【0204】

化合物 25: 1-(メチルスルホニルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-[(4-ジエチルアミノ)フェニル]-2-イミダゾリジノン: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.45 (s, 1H), 7.1 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.0 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.8 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.5 (t, J = 8 Hz, 1H), 3.75 (t, J = 8 Hz, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.35 (q, J = 8 Hz, 4H), 3.2 (t, J = 8 Hz, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.8-2.6 (m, 2H), 1.1 (t, J = 8 Hz, 6H). 分析 C₂₃H₃₂N₄O₄S · 0.5 H₂O に関する計算値: C, 58.83; H, 7.07; N, 11.93; 測定値 C, 58.85; H, 7.04; N, 11.80. FAB-HRMS calcd. 461.2223; 測定値 461.2243 (MH⁺).

【0205】

化合物 26: 1-[(メチルスルホニル)アミノ]-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-2-イミダゾリジノン¹H NMR (CDCl₃) δ 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 6

. 84 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 6.56 (t, $J = 73.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.76 (t, $J = 8.1$, 1H), 3.96 (t, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.34 (t, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.96 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.71 (m, 1H). MS 456 (MH^+). 分析. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$ に関する計算値: C, 52.22, H, 5.15, N, 9.14. 測定値: C, 52.12, H, 4.87, N, 8.92。

【0206】

化合物27: 1-[(メチルスルホニル)アミノ]-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-2-イミダゾリジノン: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.28 (s, 4H), 7.03 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 6.85 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.47 (t, $J = 8.4$, 1H), 3.97 (t, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.35 (t, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.97 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.70 (m, 1H). MS 496 (MH^+). 分析. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ に関する計算値: C, 50.74, H, 4.68, N, 8.87. 測定値: C, 50.74, H, 4.80, N, 8.46。

【0207】

化合物28: 1-[(メチルスルホニル)アミノ]-3-[(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(4-シクロプロピルフェニル)-2-イミダゾリジノン ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.11 (m, 7H), 6.83 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H), 4.45 (t, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.95 (t, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.34 (t, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.97 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.02 (m, 2H), 0.74 (m, 2H). MS m/z (ESI, positive): 430 (MH^+). 分析 $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ に関する計算値: C, 61.52; H, 6.34; N, 9.78. 測定値: C, 61.74; H, 6.20; N, 9.91。

【0208】

化合物29: 1-(シクロプロピルスルホニルアミノ)-3-[(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(4-メトキシフェニル)-2-イミダゾリジノン ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.37 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H), 7.04 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H), 6.91 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2H), 6.81 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2H), 4.40 (t, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.91 (t, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (m, 5H), 3.34 (t, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.63 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 1.05 (m, 2H). MS 446 (MH^+).

【0209】

化合物30: 1-(プロピルスルホニルアミノ)-3-[(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(4-シクロプロピルフェニル)-2-イミダゾリジノン: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.11 (m, 6H), 6.84 (m, 3H), 4.45 (t, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.96 (t, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.34 (t, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.16 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 1.99 (m, 3H), 1.12 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 3H), 1.02 (m, 2H), 0.75 (m, 2H). MS m/z (ESI, positive): 458 (MH^+), (ESI negative): 456 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$. 分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ に関する計算値: C, 63.00; H, 6.83; N, 9.18. 測定値: C, 62.84; H, 7.05; N, 9.31。

【0210】

10

20

30

40

50

化合物 31: 1-(ブチルスルホニルアミノ)-3-[(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(4-シクロプロピルフェニル)-2-イミダゾリジノン: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.07 (m, 6H), 6.84 (m, 3H), 4.43 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.94 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.33 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.18 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 1.92 (m, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.00 (m, 5H), 0.72 (m, 2H). MS m/z (ESI, positive): 472 (MH^+), 494 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$. 分析 $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ に関する計算値: C, 63.67; H, 7.05; N, 8.91. 測定値: C, 63.92; H, 6.80; N, 9.04.

10

【0211】

化合物 32: 1-(ブチルスルホニルアミノ)-3-[(4-メトキシフェニル)エチル]-4-[4-(tert-ブチル)フェニル]-2-イミダゾリジノン: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.43 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.05 (m, 3H), 6.84 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.47 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.97 (t, $J=8.1$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.39 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.21 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.02 (t, $J=7.5$ Hz, 3H). MS m/z (ESI, positive): 488 (MH^+), 510 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, (ESI negative): 486 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$. 分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ に関する計算値: C, 64.04; H, 7.65; N, 8.62. 測定値: C, 63.94; H, 7.48; N, 8.90.

20

【0212】

化合物 33: 1-(ビニルスルホニルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-[(2,3-ジヒドロベンゾ-[1,4]ジオキシン-6-イル)]-2-イミダゾリジノン: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.7 (s, 1H), 7.1 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.9-6.9 (m, 6H), 6.2 (d, $J=9$ Hz, 1H), 6.1 (d, $J=8$ Hz, 1H), 4.5 (m, 1H), 4.25 (s, 4H), 3.8 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.4 (m, 2H), 3.2 (m, 1H), 2.75 (m, 2H). FAB-HRMS $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ に関する計算値: 460.1542; 測定値 460.1554 (MH^+).

30

【0213】

化合物 34: 1-(フルオロメチルスルホニルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(4-シクロプロピルフェニル)-2-イミダゾリジノン: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10.2 (s, 1H), 7.2 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.0 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.8 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 5.5 (m, 1H), 5.3 (m, 1H), 4.6 (t, $J=8$ Hz, 1H), 3.8 (t, $J=8$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.4 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 2.8-2.6 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 0.9 (d, $J=8$ Hz, 2H), 0.7 (d, $J=4$ Hz, 2H). 分析 $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}$ に関する計算値: C, 59.04; H, 5.86; N, 9.39; 測定値 C, 59.02; H, 5.62; N, 9.11. FAB-HRMS calcd . 448.1706; 測定値 448.1710 (MH^+).

40

【0214】

化合物 35: 1-(フルオロメチルスルホニルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(4-メトキシフェニル)-2-イミダゾリジノン: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10.2 (s, 1H), 7.3 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.0 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.85 (s, $J=7.8$ Hz, 2H), 5.5 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 4

50

. 6 (t, J = 8 Hz, 1H), 3. 8 (t, J = 8 Hz, 1H), 3. 75 (s, 3H), 3. 7 (s, 3H), 3. 4 (m, 1H), 3. 35 (s, 1H), 3. 2 (t, J = 8 Hz, 1H), 2. 8-2. 6 (m, 2H). 分析. $C_{20}H_{24}FN_3O_5S$ に関する計算値: C, 54. 91; H, 5. 53; N, 9. 60; 測定値 C, 54. 63; H, 5. 43; N, 9. 67. FAB-HRMS calcd. 438. 1449; 測定値 438. 1509 (MH^+).

【0215】

化合物 36: 1-(フルオロメチルスルホニルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(4-tert-ブチルフェニル)-2-イミダゾリジノン: ^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 10. 2 (s, 1H) 7. 5 (d, J = 7. 8 Hz, 2H), 7. 3 (d, J = 7. 8 Hz, 2H), 7. 05 (d, J = 7. 8 Hz, 2H), 6. 8 (d, J = 7. 8 Hz, 2H), 5. 5 (m, 1H), 5. 3 (m, 1H), 4. 6 (t, J = 8 Hz, 1H), 3. 85 (t, J = 8 Hz, 1H), 3. 75 (s, 3H), 3. 5 (m, 1H), 3. 3 (t, J = 8 Hz, 1H), 2. 8-2. 6 (m, 2H) 1. 3 (s, 9H). 分析. $C_{23}H_{30}FN_3O_4S$ に関する計算値: C, 59. 59; H, 6. 52; N, 9. 06; 測定値 C, 59. 61; H, 6. 55; N, 8. 89. FAB-HRMS calcd. 464. 2019; 測定値 464. 2023 (MH^+).

【0216】

化合物 37: 1-(フルオロメチルスルホニルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-[(2, 3-ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシン-6-イル)]-2-イミダゾリジノン: ^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 10. 2 (s, 1H), 7. 05 (d, J = 7. 8 Hz, 2H), 6. 9 (d, J = 7. 8 Hz, 1H), 6. 85 (m, 4H), 5. 55 (m, 1H), 5. 35 (m, 1H), 4. 55 (t, J = 7 Hz, 1H), 4. 25 (s, 4H), 3. 8 (t, J = 7 Hz, 1H), 3. 7 (s, 3H), 3. 5 (m, 2H), 3. 2 (t, J = 7 Hz, 1H), 2. 8-2. 55 (m, 2H). 分析. $C_{21}H_{24}FN_3O_6S$ に関する計算値: C, 54. 18; H, 5. 20; N, 9. 03; 測定値 C, 54. 53; H, 5. 24; N, 8. 78. FAB-HRMS calcd. 466. 1448; 測定値 466. 1458 (MH^+).

【0217】

化合物 38: 1-(2, 2, 2-トリフルオロエタンスルホニルアミノ)-4-[4-(tert-ブチル)フェニル]-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-イミダゾリジノン ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8. 04 (s, 1H), 7. 44 (d, J = 8. 1 Hz, 2H), 7. 22 (d, J = 8. 1 Hz, 2H), 7. 08 (d, J = 8. 4 Hz, 2H), 6. 85 (d, J = 8. 1 Hz, 2H), 4. 54 (t, J = 8. 7 Hz, 1H), 4. 04 (m, 3H), 3. 79 (s, 3H), 3. 74 (m, 1H), 3. 40 (t, J = 8. 4 Hz, 1H), 2. 99 (m, 1H), 2. 70 (m, 2H), 1. 36 (s, 9H). MS m/z (ESI, positive): 514 (MH^+), 536 [$M+Na$] $^+$, (ESI negative): 512 [$M-H$] $^-$.

【0218】

化合物 39: 1-(クロロメチルスルホニルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(4-tert-ブチルフェニル)-2-イミダゾリジノン: ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7. 45 (d, J = 7. 8 Hz, 2H), 7. 2 (d, J = 7. 8 Hz, 2H), 7. 1 (s, 1H), 7. 05 (d, J = 7. 8 Hz, 2H), 6. 85 (d, J = 7. 8 Hz, 2H), 4. 65 (m, 2H), 4. 45 (t, J = 8 Hz, 1H), 3. 95 (t, J = 8 Hz, 1H), 3. 8 (s, 3H), 3. 7 (m, 1H), 3. 4 (t, J = 8 Hz, 1H), 3. 0 (m, 1H), 2. 8-2. 6 (m, 2H) 1. 5 (s, 9H). 分析. $C_{23}H_{30}ClN_3O_4S$ に関する計算値: C, 57. 55; H, 6. 30; N, 8. 75; 測定値 C, 57. 71; H, 6. 13; N, 8. 50. FAB-HRMS calcd. 480. 1724; 測定値 480. 1737 (

10

20

30

40

50

MH⁺)。

【0219】

化合物40：1-（シアノメチルスルホニルアミノ）-3-[2-（4-メトキシフェニル）エチル]-4-[(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシン-6-イル)]-2-イミダゾリジノン：¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.45 (s, 1H), 7.05 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.9 (m, 5H), 4.75 (d, J=9 Hz, 2H), 4.6 (t, J=7 Hz, 1H), 4.3 (s, 4H), 3.8 (t, J=7 Hz, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.2 (t, J=7 Hz, 1H), 2.7 (m, 2H), 2.55 (m, 1H)。分析。C₂₂H₂₄N₄O₆S・0.8 H₂Oに関する計算値：C, 54.27; H, 5.29; N, 11.50; 測定値C, 54.45; H, 5.12; N, 11.25。FAB-HRMS calcd. 473.1495; 測定値473.1501 (MH⁺)。

10

【0220】

化合物41：1-（シアノメチルスルホニルアミノ）-3-[2-（4-メトキシフェニル）エチル]-4-[(4-メトキシ)-フェニル]-2-イミダゾリジノン。この化合物の代替名は、1-シアノ-N-{4-（4-メトキシフェニル）-3-[2-（4-メトキシフェニル）エチル]-2-オキソイミダゾリジン-1-イル}メタンスルホンアミドである。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.5 (s, 1H), 7.3 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.9 (m, 4H), 6.8 (d, J=7.8 Hz, 2H), 4.8 (d, J=9 Hz, 2H), 4.6 (t, J=7 Hz, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.3 (m, 1H), 2.75 (m, 2H)。分析。C₂₁H₂₄N₄O₅Sに関する計算値：C, 56.74; H, 5.44; N, 12.60; 測定値C, 56.91; H, 5.66; N, 12.42。FAB-HRMS calcd. 445.1546; 測定値445.1562 (MH⁺)。

20

【0221】

化合物42：1-[(N-3-ピリジニルメチルスルホニル)アミノ]-3-[2-（4-メトキシフェニル）エチル]-4-（4-ジフルオロメトキシフェニル）-2-イミダゾリジノン¹H NMR (CDCl₃) δ 8.84 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.19 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.10 (bs, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.84 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.56 (t, J=73.8 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.00 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.43 (t, J=8.1 Hz, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.70 (m, 1H)。MS 533 (MH⁺)。分析。C₂₅H₂₆F₂N₄O₅Sに関する計算値：C, 56.38, H, 4.92, N, 10.52。測定値：C, 56.08, H, 4.82, N, 10.28。

30

【0222】

化合物43：1-[(フェニルメチル)スルホニルアミノ]-3-[2-（4-メトキシフェニル）エチル]-4-（3,4-ジメチルフェニル）-2-イミダゾリジノン¹H NMR (CDCl₃) δ 7.55 (m, 2H), 7.43 (m, 3H), 7.20 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.86 (m, 3H), 4.48 (t, J=8.4 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.99 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.36 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.32 (s, 6H)。MS 494 (MH⁺)。分析。C₂₇H₃₁N₃O₄Sに関する計算値：C, 65.70, H, 6.33, N, 8.51。測定値：C, 65.45, H, 6.19, N, 8.38。

40

【0223】

50

実施例 4 は、式 X I I で表わされる代表的な化合物の合成を記載する。1-〔3-（4-メトキシフェニル）プロピル〕-5-〔（4-メトキシ）フェニル〕-2-イミダゾリジノンは、2-（4-メトキシフェニル）エチルアミンを、3-（4-メトキシフェニル）プロピルアミンに代えることによって、本明細書の実施例 1 および 2 に先に記載した手順によって製造することができる。当業者であれば、追加の本発明の化合物を製造するために、当業者に公知の適切な試薬、出発物質および精製方法に代える方法がわかるであろう。

【0224】

実施例 4

化合物 44：1-（スルファモイルアミノ）-3-〔3-（4-メトキシフェニル）プロピル〕-4-〔（4-メトキシ）フェニル〕-2-イミダゾリジノン。この化合物の代替名は、1-（アミノスルホニルアミノ）-3-〔3-（4-メトキシフェニル）プロピル〕-4-〔（4-メトキシ）フェニル〕-2-イミダゾリジノンである。

【0225】

5-（4-メトキシフェニル）-1-〔3-（4-メトキシフェニル）プロピル〕-イミダゾリジン-2-オンおよびその変形物（iteration）は、3-（4-メトキシフェニル）プロピルアミンを、本明細書の先の実施例 1 または 2 のステップ（b）に置き換えることによって、製造することができる。式 X I I 内に包含される代表的な類縁体、特に、3-（4-tert-ブチルフェニル）プロピルアミンおよび 3-（4-メトキシフェニル）-1-メチルプロピルアミンを製造するために、実験者は、たとえば、過度の実験なしに、3-（4-メトキシフェニル）エチルアミンを他の 3-（置換アリール）プロピルアミンに代えることができる。

【0226】

1-アミノ-3-〔3-（4-メトキシフェニル）プロピル〕-4-〔（4-メトキシ）フェニル〕-2-イミダゾリジノンの製造：1-〔3-（4-メトキシフェニル）プロピル〕-5-〔（4-メトキシ）フェニル〕-2-イミダゾリジノン（0.6 g, 1.75 mmol）の酢酸（15 mL）溶液に、NaNO₂（0.12 g, 1.8 mmol）の水（1 mL）溶液に滴下する。該混合物を氷浴で 5℃に冷却し、12℃未満で 50 分かけて、亜鉛末（0.6 g, 9 mmol）を少しずつ加える（0.5 g の添加から始める）。反応系を 5 分攪拌し、氷浴を取り外す。反応温度を約 20℃に素早く上げ、反応系を氷浴で約 32℃未満に保つ。反応系を 20℃～27℃に 70 分保ち、未反応亜鉛をろ過により除去する。ろ液の体積を真空中で減少させ、次いでジクロロメタン（15 mL）で希釈する。温度を氷浴で約 32℃未満に保ちながら、攪拌した混合物に濃水酸化アンモニウム（2 mL）を加える。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥（Na₂SO₄）し、濃縮し、0.68 g（定量的収率）の目的化合物を無色油状物として得、これをさらに精製することなく使用する。

【0227】

1-（スルファモイルアミノ）-3-〔3-（4-メトキシフェニル）プロピル〕-4-〔（4-メトキシ）フェニル〕-2-イミダゾリジノンの製造：クロロスルホニルイソシアネート（0.175 mL, 2 mmol）の CH₂Cl₂（3 mL）溶液に、-30℃で、tert-ブタノール（150 mg, 2 mmol）の CH₂Cl₂（1 mL）溶液を滴下する。この溶液を 3 分で 0℃に暖め、次いで -20℃に再び冷却する。先の手順で製造した 1-アミノ-3-〔3-（4-メトキシフェニル）プロピル〕-4-〔（4-メトキシ）フェニル〕-2-イミダゾリジノンおよびトリエチルアミン（0.28 mL, 2 mmol）を CH₂Cl₂（2 mL）に溶解し、この溶液を、反応性イソシアネート中間体を含む反応容器に加える。次いで合わせた成分を、室温に暖め、その後溶剤を減圧除去し、粗生成物をシリカで精製（ヘキサノール/EtOAc）し、0.67 g の白色粉末を得、これを CH₂Cl₂（3 mL）に溶解し、5℃に冷却し、トリフルオロ酢酸（1 mL）を加える。溶液を室温に温め、約 30 分攪拌し、その後溶液を濃縮乾固し、CH₂Cl₂ に再溶解し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で濃縮し、0.27 g（32%の収率）の目的生成

物を得る。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.5 (s, 1H), 7.3 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.0 (s, 2H), 6.95 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.8 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 4.7 (t, $J=7$ Hz, 1H), 3.9 (t, $J=6$ Hz, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 2.5 (m, 2H), 1.7 (m, 2H). 分析. $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ に関する計算値: C, 53.51; H, 6.19; N, 12.48; 測定値 C, 53.86; H, 5.98; N, 12.08. FAB-HRMS calcd. 435.1702; 測定値 435.1706 (MH^+).

以下は、式XIIの化合物の限定ではない例示である。

10

化合物45: 1-(メチルスルホニルアミノ)-3-(3-フェニルプロピル)-4-(4-シクロプロピルフェニル)-2-イミダゾリジノン: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.23 (m, 6H), 7.11 (m, 3H), 4.56 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.94 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 2.56 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.03 (m, 2H), 0.75 (m, 2H). MS m/z (ESI, positive): 414 (MH^+), 436 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, (ESI negative): 412 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$. 分析 $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ に関する計算値: C, 63.90; H, 6.58; N, 10.16. 測定値: C, 64.07; H, 6.71; N, 10.22.

20

【0228】

化合物46: 1-(メチルスルホニルアミノ)-3-(3-フェニルプロピル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-イミダゾリジノン: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.20 (m, 8H), 6.93 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.55 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.94 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.46 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 2.56 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 1.75 (m, 2H). (MS) 404 (MH^+), 402 ($\text{M}-\text{H}^-$). 分析. $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ に関する計算値: C, 59.53; H, 6.25; N, 10.41. 測定値: C, 59.90; H, 6.39; N, 10.50.

【0229】

30

化合物47: 1-(メチルスルホニルアミノ)-3-(3-フェニルプロピル)-4-[4-(tert-ブチル)フェニル]-2-イミダゾリジノン: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.44 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.26 (m, 5H), 7.13 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 4.59 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.94 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.58 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.37 (s, 9H). MS m/z (ESI, positive): 430 (MH^+). 分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ に関する計算値: C, 64.31; H, 7.27; N, 9.78. 測定値: C, 64.52; H, 7.56; N, 9.90.

【0230】

40

化合物48: 1-(メチルスルホニルアミノ)-3-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-4-[4-(シクロプロピル)フェニル]-2-イミダゾリジノン: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.45 (s, 1H), 7.25 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.1 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.0 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.8 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 4.65 (t, $J=6$ Hz, 1H), 3.85 (t, $J=6$ Hz, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 0.9 (m, 2H), 0.7 (m, 2H). 分析. $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ に関する計算値: C, 61.65; H, 6.69; N, 9.37; 測定値 C, 61.52; H, 6.49; N, 9.35. FAB-HRMS calcd. 4

50

44. 1957; 測定値 444. 1955 (MH⁺)。

【0231】

化合物 49: 1-(メチルスルホニルアミノ)-3-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-4-[(4-メトキシ)-フェニル]-2-イミダゾリジノン: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.5 (s, 1H), 7.3 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.95 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.8 (d, J=7.8 Hz, 2H), 4.65 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.85 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 1.6 (m, 2H). 分析. C₂₁H₂₇N₃O₅S · 0.25 H₂O に関する計算値: C, 57.58; H, 6.32; N, 9.59; 測定値 C, 57.73; H, 6.26; N, 9.54. FAB-HRMS calcd. 434. 1750; 測定値 434. 1763. (MH⁺)。

10

【0232】

化合物 50: 1-(メチルスルホニルアミノ)-3-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-4-[(4-tert-ブチル)フェニル]-2-イミダゾリジノン: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.2 (s, 1H) 7.5 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.3 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.8 (d, J=7.8 Hz, 2H), 5.5 (m, 1H), 5.3 (m, 1H), 4.6 (t, J=8 Hz, 1H), 3.8 (t, J=8 Hz, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.5 (m, 1H), 3.3 (t, J=8 Hz, 1H), 2.8-2.6 (m, 2H) 1.3 (s, 9H). FAB-HRMS C₂₄H₃₃N₄O₃S に関する計算値: 460. 2270; 測定値 460. 2275 (MH⁺)。

20

【0233】

実施例は、式 X I I I で表わされる代表的な化合物の合成を記載する。当業者であれば、追加の本発明の化合物を製造するために、当業者に公知の適切な試薬、出発物質および精製方法に代える方法がわかるであろう。

【0234】

実施例 5

化合物 51: 1-[[2-(シクロプロピルアミノ)-2-オキソエチル]スルホニルアミノ]-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(4-シクロプロピルフェニル)-2-イミダゾリジノン
9H-フルオレン-9-イルメチルクロルスルホニルアセテートの製造: 9-(フルオレン)メチルアルコール (4.8 g, 0.0245 mol) のジクロロメタン (65 mL) の溶液を、-23℃~-19℃、11分、クロルスルホニルアセチルクロリド (2.6 mL, 0.0245 mol) のジクロロメタン (24 mL) 溶液にゆっくり加える。反応系を氷浴中で 6.5 時間攪拌し、次いで周辺温度で 20 分攪拌し、濃縮する。残渣をジエチルエーテル (13 mL) に溶解し、ヘキサン (26 mL) でゆっくり希釈する。混合物を 30 分攪拌し、形成される固体をろ過により集め、5.96 g (72% の収率) の目的化合物を得る。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.81 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 4.67 (d, J=6.6 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.31 (t, J=12.9 Hz, 1H)。

30

40

【0235】

1-[[2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)-2-オキソエチル]スルホニルアミノ]-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(4-シクロプロピルフェニル)-2-イミダゾリジノンの製造: 1-アミノ-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(4-シクロプロピルフェニル)-2-イミダゾリジノン p-トルエンスルホン酸塩 (2.61 g, 0.0050 mol)、ジクロロメタン (12 mL) および N-メチルモルホリン (1.53 mL, 0.014 mol) の溶液に、9H-フルオ

50

レン-9-イルメチルクロロスルホニルアセテート、14、(1.76 g, 0.0052 mol) のジクロロメタン (7 mL) 溶液を、15℃~20℃で7分かけてゆっくり加える。反応系を周辺温度で45分攪拌し、次いで0.1NのHClおよび水で2回洗浄する。有機相を乾燥(硫酸ナトリウム)し、濃縮し、泡状固体を得る。該残渣をシリカで精製(0%~50%酢酸エチル/ヘキサン勾配)し、2.1gの目的化合物を得る。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.81 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.69 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 6.82 (m, 2H), 4.63 (m, 2H), 4.45 (t, J=8.4 Hz, 1H), 4.35 (m, 3H), 3.94 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.38 (t, J=8.1 Hz, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.03 (m, 2H), 0.74 (m, 2H). MS 652 (MH⁺). 分析. C₃₇H₃₇N₃O₆S 3/4 H₂Oに関する計算値: C, 66.80; H, 5.83; N, 6.32. 測定値: C, 66.78; H, 5.72; N, 6.30.

【0236】

[[[4-(4-シクロプロピルフェニル)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]アミノ]スルホニル]酢酸の製造。1-[[[(9H-フルオレン-9-イルメチルオキシ)カルボニルメチル]スルホニルアミノ]-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(4-シクロプロピルフェニル)-2-イミダゾリジノン(2.0 g, 0.0031 mol)のDMF(15 mL)溶液に、室温で、1,8-ジアザシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン(0.35 mL)を加える。反応系を約1時間攪拌し、氷冷した0.1NのHClで希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機相をブラインで洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)させ、濃縮する。残渣を約20 mLのエーテル中で温め、約20 mLのヘキサンでゆっくり希釈する。該液体をデカントし、得られた物質を真空乾燥し、1.08 gの目的化合物を得る。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.03 (bs, 1H), 7.19 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.11 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.84 (m, 2H), 4.51 (t, J=8.4 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.01 (t, J=8.7, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.02 (m, 2H), 0.74 (m, 2H). MS 652 (MH⁺). 分析. C₂₃H₂₇N₃O₆S 1/4 C₄H₁₀Oに関する計算値: C, 58.58; H, 6.04; N, 8.54. 測定値: C, 58.37; H, 6.01; N, 8.35.

【0237】

1-{[2-(シクロプロピルアミノ)-2-オキソエチル]スルホニルアミノ}-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(4-シクロプロピルフェニル)-2-イミダゾリジノンの製造。[[4-(4-シクロプロピルフェニル)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-アミノ]スルホニル]酢酸(459 mg, 0.97 mmol)のジクロロメタン(20 mL)溶液に、10℃で、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)(1053 mg, 2.0 mmol), ヒューニッヒ塩基(0.51 mL, 2.9 mmol)およびシクロプロピルアミン(0.20 mL, 2.9 mmol)を加える。反応系を周辺温度で1時間攪拌し、1.0NのHCl、水およびブラインで洗浄する。有機相を乾燥(硫酸ナトリウム)し、固体に濃縮する。残渣をC18逆相クロマトグラフィーカラム(15%~95%アセトニトリル/水(0.1% TFA)で溶出)で精製し、289 mgの目的化合物を得る。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.43 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.12 (m, 5H), 7.06 (m, 2H), 6.83 (m, 2H), 4.49 (t, J=8.4 Hz, 1H), 4.00 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.42 (

m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.01 (m, 2H), 0.83 (m, 2H), 0.74 (m, 2H), 0.64 (m, 2H). MS 513 (MH⁺). 分析. C₂₆H₃₂N₄O₅S 1/2 H₂Oに関する計算値: C, 59.87; H, 6.38; N, 10.74. 測定値: C, 59.62; H, 6.14; N, 10.49。

【0238】

以下は、式XIIIで表わされる化合物の限定ではない例示である。

化合物52: 1-[(2-アミノ-2-オキソエチル) スルホニルアミノ] -3-[2-(4-メトキシフェニル) エチル] -4-(4-シクロプロピルフェニル) -2-イミダゾリジノン: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.86 (d, J=12.9 Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.11 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.83 (m, 2H), 4.50 (t, J=8.4 Hz, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.99 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.02 (m, 2H), 0.74 (m, 2H). MS 473 (MH⁺). FAB-HRMS: 分析. C₂₃H₂₈N₄O₅Sに関する計算値: 473.1859. 測定値: 473.1875。

【0239】

化合物53: 2-(N-(4-(4-シクロプロピルフェニル) -3-(4-メトキシフェネチル) -2-オキソイミダゾリジン-1-イル) スルファモイル) -N-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル) アセトアミド: ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.63 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.14 (J=8.4 Hz, 2H), 7.04 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.65 (t, J=8.1 Hz, 1H), 4.36 (d, J=5.7 Hz, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.33 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.07 (s, 1.5H), 1.05 (s, 1.5H), 0.97 (m, 2H), 0.70 (m, 2H). MS 559 (MH⁺). FAB-HRMS: 分析. C₂₈H₃₈N₄O₆Sに関する計算値: 559.2590. 測定値: 559.2593。

【0240】

化合物54: 1-[[2-(ジメチルアミノ) -2-オキソエチル] スルホニルアミノ] -3-[2-(4-メトキシフェニル) -エチル] -4-(4-シクロプロピルフェニル) -2-イミダゾリジノン: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H), 7.16 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.10 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.44 (m, 3H), 3.98 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.48 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.02 (m, 2H), 0.73 (m, 2H). MS 501 (MH⁺). FAB-HRMS: 分析. C₂₅H₃₂N₄O₅Sに関する計算値: 501.2172. 測定値: 501.2175。

【0241】

化合物55: 1-[[2-(ジメチルアミノ) -2-オキソエチル] スルホニルアミノ] -3-[2-(4-メトキシフェニル) -エチル] -4-(4-メトキシフェニル) -2-イミダゾリジノン: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 6.83 (m, 2H), 4.43 (m, 2H), 3.98 (t, J=8.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H)

, 3.81 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.49 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.07 (s, 6H), 2.90 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.63 (m, 1H). MS 491 (MH⁺). 分析. C₂₃H₃₀N₄O₆S 1/2 H₂O に関する計算値: C, 55.30; H, 6.25; N, 11.21. 測定値: C, 55.11; H, 6.13; N, 11.12。

【0242】

化合物56: 1-[[2-(シクロプロピルアミノ)-2-オキソエチル] スルホニルアミノ]-3-[2-(4-メトキシフェニル)-エチル]-4-(4-メトキシフェニル)-2-イミダゾリジノン: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.81 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.21 (, J=8.4 Hz, 2H), 7.04 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.50 (t, J=8.7 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 4.00 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.64 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.64 (m, 1H). MS 503 (MH⁺). FAB-HRMS: 分析. C₂₄H₃₀N₄O₆S に関する計算値: 503.1964. 測定値: 503.1956。

【0243】

化合物57: 1-[[2-[(シクロプロピルメチル) アミノ]-2-オキソエチル] スルホニルアミノ]-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(4-メトキシフェニル)-2-イミダゾリジノン: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.33 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 4.50 (t, J=8.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 4.00 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 1.08 (m, 1H), 0.57 (m, 2H), 0.30 (m, 2H). MS 517 (MH⁺). 分析. C₂₅H₃₂N₄O₆S 3/4 H₂O に関する計算値: C, 56.64; H, 6.37; N, 10.57. 測定値: C, 56.77; H, 6.07; N, 10.49。

【0244】

化合物58: N-(シクロプロピルメチル)-2-(N-(4-(4-シクロプロピルフェニル)-3-(4-メトキシフェネチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)スルファモイル)アセトアミド ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.24 (t, J=4.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.84 (m, 2H), 4.50 (t, J=8.4 Hz, 1H), 4.05 (m, 2H), 4.00 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.05 (m, 3H), 0.74 (m, 2H), 0.56 (m, 2H), 0.30 (m, 2H). MS 527 (MH⁺). 分析. C₂₇H₃₄N₄O₅S 1/2 H₂O に関する計算値: C, 60.54; H, 6.59; N, 10.75. 測定値: C, 57.69; H, 6.19; N, 10.46。

【0245】

化合物59: 1-[[2-(シクロブチルアミノ)-2-オキソエチル] スルホニルアミノ]-3-[2-(4-メトキシフェニル)-エチル]-4-(4-メトキシフェニル)-2-イミダゾリジノン: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.47 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.95 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.84 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.48 (m, 2H), 4.01 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 2

. 98 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.79 (m, 2H). MS 517 (MH⁺). 分析. C₂₇H₃₄N₄O₅S・H₂Oに関する計算値: C, 56.17; H, 6.41; N, 10.48. 測定値: C, 56.18; H, 6.07; N, 10.33.

【0246】

化合物60: 1-[[2-[(ビス(メトキシエチル)アミノ)]-2-オキシエチル]スルホニルアミノ]-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(4-シクロプロピルフェニル)-2-イミダゾリジノン: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.13 (bs, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 6.83 (m, 2H), 4.68 (d, J=15.3 Hz, 1H), 4.59 (d, J=15.3 Hz, 1H), 4.41 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.96 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.67-3.53 (m, 9H), 3.47 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.02 (m, 2H), 0.73 (m, 2H). MS 589 (MH⁺). 分析. C₂₉H₄₀N₄O₇Sに関する計算値: C, 59.16; H, 6.85; N, 9.52. 測定値: C, 58.78; H, 6.72; N, 9.55.

以下は、式XIVで表わされる化合物の限定ではない例示である。式XIVで表わされる代表的な化合物は、当業者に公知の条件に合わせることによって、本明細書の先の実施例3で概要を述べた手順に従って製造することができる。

【0247】

化合物61: 1-[(メチルスルホニルメチル)スルホニル]アミノ-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(4-シクロプロピルフェニル)-2-イミダゾリジノン ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.11 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.10 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.05 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.84 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.95 (m, 2H), 4.49 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.96 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.41 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.93 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.02 (m, 2H), 0.74 (m, 2H). MS 508 (MH⁺), 506 (MH⁻). 分析. C₂₃H₂₉N₃O₆S₂に関する計算値: C, 54.42; H, 5.76; N, 8.28. 測定値: C, 53.99; H, 5.74; N, 7.97.

【0248】

実施例6は、式XVで表わされる代表的な化合物の合成を記載する。当業者には、追加の本発明の化合物を製造するために、当業者に公知の適切な試薬、出発物質および精製方法に代える方法がわかるであろう。

【0249】

実施例6

化合物62: 1-[(ピリジン-3-イル)スルホニルアミノ]-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(4-メトキシフェニル)-2-イミダゾリジノン
1-[(ピリジン-3-イル)スルホニルアミノ]-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(4-メトキシフェニル)-2-イミダゾリジノントルエンスルホン酸 (0.3 g, 0.58 mmol) をジクロロメタン (6 mL) 中で攪拌し、3-ピリジルスルホニルクロリド HCl (135 mg, 0.63 mmol)、次いで4-メチルモルホリン (0.2 mL) を加える。混合物を、マイクロウェーブオーブンをを用い、80℃で25分加熱する。混合物を蒸発させ、シリカで精製(ヘキサン/酢酸エチル)し、0.12 g (41%の収率)の目的生成物を、白色固体として得る。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.3 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.9 (d, J=6 Hz, 1H), 8.2 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.65 (m, 1

H), 7.2 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 2H), 7.05, (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 2H), 6.95 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 2H), 6.8 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 2H), 4.5 (t, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.3 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.4 (m, 2H). 分析. $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ に関する計算値: C, 59.74; H, 5.43; N, 11.61; 測定値 C, 59.60; H, 5.47; N, 11.37. FAB-HRMS calcd. 483.1702; 測定値 483.1720 (MH^+).

【0250】

化合物63: 1-[(フェニルメチル)スルホニルアミノ]-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(4-メトキシフェニル)-2-イミダゾリジノン¹H NMR (CDCl_3) δ 7.55 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.21 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.10 (m, 3H), 6.94 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 6.84 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H), 4.47 (m, 3H), 3.97 (t, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (m, 4H), 3.36 (t, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.68 (m, 1H). (MS) 496 (MH^+), 494 ($\text{M}-\text{H}^-$). 分析. $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ に関する計算値: C, 63.01; H, 5.90; N, 8.48. 測定値: C, 62.57; H, 5.82; N, 8.14.

【0251】

化合物64: 1-[(ピリジン-3-イル)メタンスルホニル]アミノ-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(4-シクロプロピルフェニル)-2-イミダゾリジノン¹H-NMR (CDCl_3) δ : 8.78 (s, 1H), 8.54 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.94 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.09 (t, $J=7.8\text{ Hz}$, 4H), 6.82 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 4.48 (m, 3H), 3.98 (t, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.39 (t, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.03 (m, 2H), 0.74 (m, 2H). MS m/z (ESI, positive): 507 [$\text{M}+\text{H}$]⁺. 分析 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ に関する計算値: C, 64.01; H, 5.97; N, 11.06. 測定値: C, 63.82; H, 5.70; N, 11.24.

【0252】

化合物65: 1-[(ピリジン-3-イル)メチルスルホニル]アミノ-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(4-メチルフェニル)-2-イミダゾリジノン¹H NMR (CDCl_3) δ 8.80 (s, 1H), 8.48 (d, $J=4.8\text{ Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.19 (m, 6H), 7.06 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 2H), 6.81 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H), 4.49 (m, 2H), 3.99 (t, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.42 (t, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.37 (s, 3H). MS 481 (MH^+), 479 ($\text{M}-\text{H}^-$). 分析. $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ に関する計算値: C, 62.48; H, 5.87; N, 11.66. 測定値: C, 62.59; H, 6.03; N, 11.54.

【0253】

化合物66: 1-[(ピリジン-3-イル)メチルスルホニル]アミノ-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(4-メトキシフェニル)-2-イミダゾリジノン¹H NMR (CDCl_3) δ 8.79 (s, 1H), 8.49 (d, $J=4.2\text{ Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.19 (dd, $J=2.1, 8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.05 (dd, $J=2.1, 8.4\text{ Hz}$, 6.90 (dd, $J=2.1, 8.7\text{ Hz}$, 2H), 6.80 (dd, $J=2.1, 8.7\text{ Hz}$, 2H), 4.47 (m, 3H), 3.97 (t, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 3.82 (ss, $J=2.1\text{ Hz}$, 3H), 3.69 (m, 4H), 3.40 (t, $J=8.4$

H z, 1 H), 2.93 (m, 1 H), 2.67 (m, 2 H). (MS) 497 (MH⁺), 495 (M-H⁻). 分析. C₂₅H₂₈N₄O₅S に関する計算値: C, 60.47; H, 5.68; N, 11.28. 測定値: C, 60.59; H, 5.83; N, 11.20.

【0254】

実施例 7 は、R³ が -SO₂ [C (R^{5a} R^{5b})]_j R⁴ である代表的な本発明の化合物の合成を記載する。当業者には、追加の本発明の化合物を製造するために、当業者に公知の適切な試薬、出発物質および精製方法に代える方法がわかるであろう。

【0255】

実施例 7

化合物 67: 1-[(N-メチル-N-ベンジルスルホニル)アミノ]-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(3,4-ジメチルフェニル)-2-イミダゾリジノン

1-[(N-メチル-N-ベンジルスルホニル)アミノ]-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(3,4-ジメチルフェニル)-2-イミダゾリジノンの製造。
1-[(N-ベンジルスルホニル)アミノ]-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(3,4-ジメチルフェニル)-2-イミダゾリジノン (500 mg, 1.0 mmol) の乾燥 DMF (5.5 mL) 溶液を、氷浴で冷却し、鉍物油中の 60% NaH (52 mg, 1.3 mmol) を加える。反応系を 15 分間攪拌して冷却し、ヨウ化メチル (0.082 mL, 1.3 mmol) を加える。氷浴を取り外し、反応系を 30 分攪拌する。反応系を EtOAc で希釈し、水およびブラインで洗浄する。有機相を乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮する。残渣をシリカで精製 (0%~60% EtOAc/ヘキサン勾配) し、253 mg の目的生成物を得る。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.61 (m, 2 H), 7.42 (m, 3 H), 7.14 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.10 (d, J=8.1 Hz, 3 H), 7.01 (bs, 1 H), 6.85 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 4.76-4.30 (m, 3 H), 3.95 (m, 0.5 H), 3.84-3.66 (m, 4 H), 3.29 (m, 0.5 H), 3.09 (m, 3 H), 2.97 (m, 1 H), 2.78 (m, 1 H), 2.72 (m, 1 H), 2.31 (s, 6 H). MS 508 (MH⁺). 分析. C₂₈H₃₃N₃O₄S に関する計算値: C, 66.25; H, 6.55; N, 8.28. 測定値: C, 66.26; H, 6.44; N, 8.21.

【0256】

以下は、R³ が -SO₂ [C (R^{5a} R^{5b})]_j R⁴ である本発明の化合物の限定ではない例示である。

化合物 68: 1-[(N-メトキシエチル-N-メチルスルホニル)アミノ]-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(4-シクロプロピルフェニル)-2-イミダゾリジノン¹H NMR (CDCl₃) δ 7.26 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.13 (m, 2 H), 7.09 (m, 2 H), 6.83 (m, 2 H), 4.65 (m, 1 H), 3.90 (t, J=9.0 Hz, 0.5 H), 3.84 (t, J=8.4 Hz, 0.5 H), 3.73 (s, 1.5 H), 3.72 (s, 1.5 H), 3.67 (m, 2 H), 3.48 (m, 2 H), 3.40 (m, 2 H), 3.28 (s, 1.5 H), 3.23 (s, 1.5 H), 3.18 (s, 1.5 H), 3.04 (s, 1.5 H), 2.66 (m, 2 H), 2.56 (m, 1 H), 1.94 (m, 1 H), 0.97 (m, 2 H), 0.70 (m, 2 H). MS 488 (MH⁺). FAB-HRMS: 分析. C₂₅H₃₃N₃O₅S に関する計算値: 488.2219. 測定値: 488.2213.

【0257】

実施例 8 は、式 XVI I で表わされる代表的な化合物を製造する 1 方法を記載する。当業者であれば、追加の本発明の化合物を製造するために、当業者に公知の適切な試薬、出発物質および精製方法に代える方法がわかるであろう。

【0258】

実施例 8

化合物 69 : 1-(アセチルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(3,4-ジメチルフェニル)-2-イミダゾリジノン

1-(アセチルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(3,4-ジメチルフェニル)-2-イミダゾリジノンの製造: 化合物 1-アミノ-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(3,4-ジメチルフェニル)-2-イミダゾリジノン塩酸塩 (300 mg, 0.80 mmol) のジクロロメタン (3.0 mL) 溶液を氷浴で冷却し、トリエチルアミン (0.26 mL, 1.8 mmol) を加え、次いで塩化アセチル (0.068 mL, 0.96 mmol) を滴下する。反応系を冷却しながら 45 分攪拌し、0.1 N の HCl 水溶液、H₂O、10% NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄する。有機相を乾燥 (Na₂SO₄) させ、減圧濃縮する。残渣をシリカで精製 (2.5% メタノール/ジクロロメタン) し、237 mg (78% の収率) の目的化合物を得る。¹H NMR (CDCl₃) δ 9.18 (s, 1H), 7.12 (m, 3H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz), 4.41 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.59 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.09 (s, 3H). MS 382 (MH⁺). 分析. C₂₂H₂₇N₃O₃ 1/4 H₂O に関する計算値: C, 68.46, H, 7.18, N, 10.89. 測定値: C, 68.72, H, 6.97, N, 10.85.

10

【0259】

20

以下は、式 XVI で表わされる化合物の限定ではない例示である。

化合物 70 : {2-オキソ-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(3,4-ジメチルフェニル)-イミダゾリジン-1-イル}-ウレア: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.87 (bs, 1H), 7.12 (m, 5H), 6.85 (m, 2H), 6.31 (bs, 2H), 4.44 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.31 (s, 6H). MS 383 (MH⁺). 分析. C₂₁H₂₆N₄O₃ H₂O に関する計算値: C, 62.98; H, 7.05; N, 13.99. 測定値: C, 63.34; H, 6.92; N, 13.66.

30

【0260】

化合物 71 : 1-(アセチルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-[(4-tert-ブチル)ベンジル]-2-イミダゾリジノン: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.65 (s, 1H), 7.3 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.0 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.8 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.2-3.0 (m, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 1.3 (s, 9H). 分析. C₂₅H₃₃N₃O₅ に関する計算値: C, 70.89; H, 7.85; N, 9.92; 測定値 C, 71.12; H, 7.98; N, 9.76. FAB-HRMS calcd. 424.2600; 測定値 424.2615 (MH⁺).

40

【0261】

化合物 72 : シクロプロパンカルボン酸 N-{3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル}-アミド: ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.00 (s, 1H), 7.11 (m, 4H), 6.83 (m, 3H), 4.43 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.84 (m, 4H), 3.68 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 1.68 (m, 1H), 1.11 (m, 2H), 0.86 (m, 2H). MS 408 (MH⁺). 分析. C₂₄H₂₉N₃O₃ 1/4 H₂O に関する計算値: C, 69.96, H, 7.22, N, 10.

50

20. 測定値：C, 70.14, H, 6.83, N, 9.95。

【0262】

化合物73：1-シクロプロパンカルボニルアミノ-4-[4-(tert-ブチル)フェニル]-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-イミダゾリジノン：¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.42 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.05 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.87 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.64 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.34 (s, 6H), 1.09 (m, 2H), 0.86 (m, 2H). MS m/z (ESI, positive): 436 [M+H]⁺. 分析 C₂₆H₃₃N₃O₃に関する計算値：C, 71.70; H, 7.64; N, 9.65. 測定値：C, 71.51; H, 7.84; N, 9.71。

10

【0263】

化合物74：1-(2-フラノイルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(3,4-ジメチルフェニル)-2-イミダゾリジノン：¹H NMR (CDCl₃) δ 8.96 (bs, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.58 (m, 5H), 7.31 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 4.88 (t, J=8.7 Hz, 1H), 4.41 (t, J=7.8 Hz, 1H), 4.29 (s, 3H), 4.21 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.77 (s, 9H). MS 434 (MH⁺). 分析. C₂₅H₂₇N₃O₄ 1/4 H₂Oに関する計算値：C, 68.56, H, 6.33, N, 9.59. 測定値：C, 68.74, H, 6.02, N, 9.19。

20

【0264】

化合物75：1-(ベンゾイルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(3,4-ジメチルフェニル)-2-イミダゾリジノン：¹H NMR (CDCl₃) δ 9.49 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.17 (s, 3H), 7.10 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 4.46 (t, J=8.7 Hz, 1H), 3.94 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.31 (s, 6H). MS 444 (MH⁺). 分析. C₂₇H₂₉N₃O₃ 1/4 H₂Oに関する計算値：C, 72.38, H, 6.64, N, 9.38. 測定値：C, 72.51, H, 6.09, N, 9.16. FAB-HRMS：分析. C₂₇H₂₉N₃O₃に関する計算値：444.2287. 測定値：444.2298。

30

【0265】

化合物76：N-{3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル}-2-フェノキシアセトアミド：¹H NMR (CDCl₃) δ 8.45 (s, 1H), 7.37 (t, J=6 Hz, 2H), 7.16 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.08 (m, 5H), 6.99 (m, 2H), 6.84 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.38 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.90 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.53 (t, J=8.1 Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.30 (s, 6H). MS 474 (MH⁺). 分析. C₂₈H₃₁N₃O₄に関する計算値：C, 71.01, H, 6.60, N, 8.87. 測定値：C, 70.68, H, 6.46, N, 8.67。

40

【0266】

化合物77：N-{3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-[(3,4-ジメチルフェニル)]-2-オキソイミダゾリジン-1-イル}-2-フェニルアセトアミド：¹H NMR (CDCl₃) δ 9.49 (s, 1H), 7.85 (m, 2H),

50

7.46 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.17 (s, 3H), 7.10 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 4.46 (t, J=8.7 Hz, 1H), 3.94 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.68 (t, J=8.1 Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.31 (s, 6H). MS 444 (MH⁺). 分析. C₂₇H₂₉N₃O₃ 1/4 H₂Oに関する計算値: C, 72.38, H, 6.64, N, 9.38. 測定値: C, 72.43, H, 6.08, N, 9.18. FAB-HRMS: 分析. C₂₇H₂₉N₃O₃に関する計算値: 444.2287. 測定値: 444.2298.

【0267】

化合物78: 1-(イソオキサゾール-5-イルカルボニルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)-エチル]-4-(3,4-ジメチルフェニル)-2-イミダゾリジノン: ¹H-NMR (CDCl₃): δ 9.90 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.09 (m, 6H), 6.84 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.46 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.94 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (m, 5H), 2.98 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.29 (s, 6H). MS m/z (ESI, positive): 435 [M+H]⁺, (ESI negative): 433 [M-H]⁻. 分析 C₂₄H₂₆N₄O₄に関する計算値: C, 66.34; H, 6.03; N, 12.89. 測定値: C, 66.62; H, 5.80; N, 13.04.

【0268】

化合物79: 1-(イソオキサゾール-5-イルカルボニルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)-エチル]-4-[4-(tert-ブチル)フェニル]-2-イミダゾリジノン: ¹H-NMR (CDCl₃): δ 9.78 (s, 1H), 8.32 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.49 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.96 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 1.34 (s, 9H). MS m/z (ESI, positive): 463 [M+H]⁺, (ESI negative): 461 [M-H]⁻. 分析 C₂₆H₃₀N₄O₄に関する計算値: C, 67.51; H, 6.54; N, 12.11. 測定値: C, 67.80; H, 6.26; N, 12.31.

【0269】

化合物80: 1-(メトキシカルボニルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-[4-(tert-ブチル)フェニル]-2-イミダゾリジノン: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.21 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.06 (m, 4H), 6.98 (bs, 1H), 6.85 (m, 2H), 4.34 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.68 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.01 (m, 2H), 0.73 (m, 2H). MS 410 (MH⁺). 分析. C₂₃H₂₇N₃O₄ 1/4 H₂Oに関する計算値: C, 66.73; H, 6.70; N, 10.15. 測定値: C, 66.81; H, 6.62; N, 10.12.

【0270】

化合物81: 2-(ベンジルメチルアミノ)-N-{4-[4-(tert-ブチル)フェニル]-3-[2-(4-メトキシフェニル)-エチル]-2-オキソイミダゾリジン-1-イル}-アセトアミド: ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.73 (s, 1H), 7.36 (m, 8H), 7.07 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.39 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.69 (m, 3H), 3.48 (t, J=7.8 Hz, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.35 (

10

20

30

40

50

s, 9H). MS m/z (ESI, positive): 529 [M+H]⁺. 分析 C₃₂H₄₀N₄O₃ に関する計算値: C, 72.70; H, 7.63; N, 10.60. 測定値: C, 72.61; H, 7.80; N, 10.65。

【0271】

化合物82: N-(4-(4-シクロプロピルフェニル)-3-(4-メトキシフェニル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(N,N-ジメチルスルファモイル)アセトアミド ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.92 (s, 0.5H), 8.31 (s, 0.5H), 7.19 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.03 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.82 (m, 2H), 4.44 (s, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.98 (t, J=8.7Hz, 0.5H), 3.88 (t, J=8.4Hz, 0.5H), 3.80 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.08 (s, 1.5H), 3.06 (s, 1.5H), 2.99 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.01 (m, 2H), 0.73 (m, 2H). MS 501 (MH⁺). FAB-HRMS: 分析. C₂₅H₃₂N₄O₅S に関する計算値: 501.2172. 測定値: 501.2161。

【0272】

実施例9および10は、式XVIIで表わされる代表的な化合物を製造する追加の方法を記載する。当業者であれば、追加の本発明の化合物を製造するために、当業者に公知の適切な試薬、出発物質および精製方法に代える方法がわかるであろう。

【0273】

実施例9

化合物83: 1-[(4-シアノフェニルメチル)アミノ]-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(3,4-ジメチルフェニル)-2-イミダゾリジノン
1-[(4-シアノフェニルメチル)アミノ]-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(3,4-ジメチルフェニル)-2-イミダゾリジノンの製造: 1-アミノ-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(3,4-ジメチルフェニル)-2-イミダゾリジノン塩酸塩 (350mg, 0.93mmol)、THF (4.5mL) および4-シアノベンズアルデヒド (131mg, 1.0mmol) の溶液を、50℃で30分攪拌し、次いで氷浴で冷却し、氷酢酸 (3.5mL) を加える。得られた混合物に、NaCNBH₃ (183mg, 2.9mmol) を加える。反応系を冷却しながら2時間攪拌し、酢酸エチルおよびH₂Oを加える。混合物を固形NaHCO₃で塩基性とし、有機相を10%NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄する。有機相を乾燥 (Na₂SO₄) させ、減圧濃縮する。残渣をシリカで精製 (45%酢酸エチル/ヘキサン) し、167mg (40%の収率) の目的生成物を得る。 ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.65 (m, 2H), 7.56 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.12 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 6.84 (m, 2H), 4.20 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.48 (t, J_n=8.4Hz, 1H), 3.06 (t, J=8.1Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). MS 455 (MH⁺). 分析. C₂₈H₃₀N₄O₂ に関する計算値: C, 73.98, H, 6.65, N, 12.33. 測定値: C, 73.68, H, 6.65, N, 12.08。

【0274】

実施例10

化合物84: 4-(3,4-ジメチルフェニル)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1-[(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]-イミダゾリジン-2-オン
化合物85: {4-(3,4-ジメチルフェニル)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-オキソイミダゾリジン-1-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル

{4-(3,4-ジメチルフェニル)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-オキソイミダゾリジン-1-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルの製造: 1-アミノ-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(3,4-ジメチルフェニル)-2-イミダゾリジノン塩酸塩(500mg, 1.3mmol)のCH₂Cl₂(2.0mL)溶液に、ヒューニツヒ塩基(0.28mL, 1.6mmol)、次いでジ-tert-ブチルジカルボネート(312mg, 1.4mmol)のCH₂Cl₂(1.0mL)溶液を加える。溶液を18時間攪拌し、0.1NのHCl水溶液(2×)および10%のNaHCO₃水溶液で洗浄する。有機相を乾燥(Na₂SO₄)させ、濃縮する。残渣をヘキサンで磨砕し、約-20℃に冷却し、溶剤をデカントし、得られた固体を集め、500mg(87%の収率)の目的化合物を得る。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.16(d, J=8.4Hz, 1H), 7.05(m, 4H), 6.82(m, 2H), 4.35(t, J=8.4Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 3.70(m, 2H), 3.46(m, 1H), 2.89(m, 1H), 2.75(m, 1H), 2.67(m, 1H), 2.29(s, 6H), 1.53(s, 9H). MS 440(MH⁺). 分析. C₂₅H₃₃N₃O₄に関する計算値: C, 68.31, H, 7.57, N, 9.56. 測定値: C, 68.09, H, 7.48, N, 9.24.

10

【0275】

N-{4-(3,4-ジメチルフェニル)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-オキソイミダゾリジン-1-イル}-3,3-ジメチルN-ピリジン-4-イルメチルブチルアミドの製造: {4-(3,4-ジメチルフェニル)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-オキソイミダゾリジン-1-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(459mg, 1.04mmol)、4-ピコリルクロリド塩酸塩(257mg, 1.57mmol)およびDMF(5.5mL)の混合物を、氷浴で冷却し、鉍物油中の60%NaH(165mg, 4.13mmol)を加える。反応系を氷浴中で3時間攪拌し、氷/水でクエンチする。得られた混合物を、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層をpH5.8のリン酸塩緩衝液およびブラインで洗浄する。有機相を乾燥(Na₂SO₄)させ、減圧濃縮する。粗生成物をシリカで精製(80%酢酸エチル/ヘキサン)し、210mg(38%の収率)の目的化合物を得、これを、次のステップに直接使用する。MS 531(MH⁺)。

20

【0276】

4-(3,4-ジメチルフェニル)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1-[(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]-イミダゾリジン-2-オンの製造: N-{4-(3,4-ジメチルフェニル)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-オキソイミダゾリジン-1-イル}-3,3-ジメチル-N-ピリジン-4-イルメチルブチルアミド(205mg, 0.386mmol)のCH₂Cl₂(1.5mL)溶液を、氷浴で冷却し、トリエチルシラン(0.129mL, 0.81mmol)、次いでトリフルオロ酢酸(1.5mL)を加える。氷浴を取り外し、反応系を周辺温度で2.5時間攪拌する。反応系を油状物に濃縮し、酢酸エチルに溶解し、10%NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄する。有機相を乾燥(Na₂SO₄)させ、2NのHCl/エーテル(0.7mL)で処理し、減圧濃縮する。得られた固体をジクロロメタン/エーテルから再結晶し、174mg(76%の収率)の目的化合物を得る。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 8.92(d, J=6.0Hz, 2H), 8.21(d, J=6.0Hz, 2H), 7.14(d, J=7.5Hz, 1H), 7.00(m, 4H), 6.82(d, J=8.1Hz, 2H), 4.38(m, 3H), 3.74(s, 3H), 3.72(m, 1H), 3.44(m, 1H), 3.14(t, J=7.8Hz, 1H), 2.68(m, 1H), 2.52(m, 1H), 2.24(s, 3H), 2.20(s, 3H). MS 431(MH⁺). 分析. C₂₆H₃₀N₄O₂・2HClに関する計算値: C, 62.03, H, 6.41, N, 11.13. 測定値: C, 61.99, H, 6.41, N, 11.13.

30

40

【0277】

50

以下は、式 I V で表わされる化合物の限定ではない例示である。

化合物 86 : 1 - (シクロプロピルメチルアミノ) - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 2 - イミダゾリジノン : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.53 (s, 2H), 7.15 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.03 (m, 4H), 6.82 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H), 4.32 (t, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.84 (t, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.38 (t, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 2.95 (m, 3H), 2.69 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.05 (m, 1H), 0.58 (m, 2H), 0.32 (m, 2H). 分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ に関する計算値 : C, 61.53; H, 6.35; N, 8.28. 測定値 : C, 61.89; H, 6.57; N, 8.04.

10

【0278】

化合物 87 : 1 - ベンジルアミノ - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - [4 - (tert - ブチル) フェニル] - 2 - イミダゾリジノン : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.39 (m, 6H), 7.11 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H), 7.04 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 6.83 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.24 (t, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.17 (d, $J = 3.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.53 (t, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.13 (t, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 2.79 (m, 3H), 1.37 (s, 9H). MS m/z (ESI, positive) : 458 $[\text{M} + \text{H}]^+$. 分析 $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ に関する計算値 : C, 67.13; H, 6.36; N, 7.58. 測定値 : C, 67.40; H, 6.09; N, 7.76.

20

【0279】

化合物 88 : 1 - ベンジルアミノ - 4 - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 2 - イミダゾリジノン : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.44 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.11 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H), 6.89 (m, 5H), 4.18 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.53 (t, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.12 (t, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.27 (d, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 6H). MS m/z (ESI, positive) : 430 $[\text{M} + \text{H}]^+$. 分析 $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ に関する計算値 : C, 66.15; H, 5.93; F, 10.82; N, 7.98. 測定値 : C, 66.50; H, 6.09; F, 11.13; N, 8.21.

30

【0280】

化合物 89 : 1 - [(4 - フルオロフェニルメチル) アミノ] - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 2 - イミダゾリジノン : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.38 (m, 2H), 7.12 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.05 (m, 4H), 6.93 (m, 2H), 6.83 (m, 2H), 4.20 (t, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.14 (d, $J = 12.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.08 (d, $J = 12.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.48 (t, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). MS 448 ($\text{M} + \text{H}^+$). 分析 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_2$ に関する計算値 : C, 72.46, H, 6.76, N, 9.39. 測定値 : C, 72.36, H, 6.42, N, 9.12.

40

【0281】

化合物 90 : 1 - [(4 - (ジメチルアミノ) フェニルメチル) アミノ] - 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - イミダゾリジノン : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.47 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2H), 7.22 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 4H), 6.98 (m, 5H), 6.82 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 4.55 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.25 (d, $J = 13.2 \text{ Hz}$, 1

50

H), 4.19 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.43 (m, 1H), 3.30 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.01 (s, 6H), 2.68 (m, 2H). MS 475 (MH⁺). 分析. C₂₈H₃₄N₄O₃ · 1^{1/2} HCl に関する計算値: C, 63.54; H, 6.76; N, 10.59. 測定値: C, 63.19; H, 6.65; N, 10.30。

【0282】

化合物 91: 1-[(4-(ジメチルアミノ)フェニルメチル)アミノ]-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-[4-(tert-ブチル)フェニル]-2-イミダゾリジノン: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.90 (s, 4H), 7.37 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.68 (m, 2H), 4.37 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.98 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.78 (m, 4H), 3.60 (m, 1H), 3.16 (s, 6H), 2.72 (m, 3H), 1.29 (s, 9H). MS m/z (ESI, positive): 501 (MH⁺). 分析 C₃₁H₄₂Cl₂N₄O₂ に関する計算値: C, 64.91; H, 7.38; N, 9.77. 測定値: C, 65.24; H, 7.71; N, 10.02。

【0283】

化合物 92: 1-[(4-(ジメチルアミノ)フェニルメチル)アミノ]-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(3,4-ジメチルフェニル)-2-イミダゾリジノン: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.52 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.33 (bs, 2H), 7.16 (d, $J=7.8$ Hz, 4H), 6.82 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.53 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.84 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.34 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.03 (s, 6H), 2.73 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). MS 473 (MH⁺). 分析. C₂₉H₃₆N₄O₂ · 2HCl に関する計算値: C, 63.85, H, 7.02, N, 10.27. 測定値: C, 64.18, H, 6.78, N, 10.07。

【0284】

化合物 93: 1-[(ピリジン-2-イルメチル)アミノ]-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(3,4-ジメチルフェニル)-2-イミダゾリジノン: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 8.43 (m, 2H), 7.89 (bs, 3H), 7.08 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.96 (m, 4H), 6.74 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.41 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). MS 431 (MH⁺). 分析. C₂₆H₃₀N₄O₂ · 2HCl · H₂O に関する計算値: C, 59.89, H, 6.58, N, 10.74. 測定値: C, 59.73, H, 6.62, N, 10.48。

【0285】

化合物 94: 1-[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(3,4-ジメチルフェニル)-2-イミダゾリジノン: ¹H NMR (DMSO-d₆ + 1% TFA-d) δ 9.07 (s, 1H), 8.91 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J=5.7, 7.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.95 (m, 4H), 6.79 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.37 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.69 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.13 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 2.69 (m, 1H)

, 2.58 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). MS 431 (MH⁺). 分析. C₂₆H₃₀N₄O₂ 2HCl 3H₂Oに関する計算値: C, 56.01, H, 6.87, N, 10.05. 測定値: C, 56.19, H, 6.47, N, 9.81.

【0286】

化合物95: 1-[(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(4-(tert-ブチル)フェニル)-2-イミダゾリジノン: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.89 (d, J=6.3 Hz, 2H), 8.17 (d, J=6.6 Hz, 2H), 7.39 (2H, J=8.4 Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.98 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.78 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.39 (t, J=8.1 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.69 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 1.29 (s, 9H). MS 459 (MH⁺). 分析. C₂₈H₃₄N₄O₂ 2HCl 1/2 H₂Oに関する計算値: C, 62.22; H, 6.90; N, 10.37. 測定値: C, 62.54; H, 6.69; N, 10.18.

【0287】

以下の化合物に関し、出発物質、3-クロロメチルキノリン塩酸塩は、J. Am. Chem. Soc. (1955), 第77巻, 1054-1055 (該文献は、参照により本明細書に組み込まれる)の方法に従って製造する。

化合物96: 4-(3,4-ジメチルフェニル)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1-[(キノリン-3-イルメチル)-アミノ]-2-イミダゾリジノン: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.44 (d, J=1.5 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.49 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.34 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.16 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.98 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.92 (m, 4H), 6.74 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.40 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.79 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.24 (t, J=7.8 Hz, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.13 (s, 3H). MS 481 (MH⁺). FAB-HRMS: 分析. C₃₀H₃₂N₄O₂に関する計算値: 481.2604. 測定値: 481.2583.

【0288】

化合物97: 1-[(フェニルエチル)アミノ]-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(3,4-ジメチルフェニル)-2-イミダゾリジノン: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.34 (m, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.21 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.84 (m, 2H), 4.60 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.88 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 3.31 (m, 3H), 2.88 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.56 (m, 1H, overlap with DMSO), 2.25 (s, 6H). MS 444 (MH⁺). FAB-HRMS: 分析. C₂₈H₃₃N₃O₂に関する計算値: 444.2651. 測定値: 444.2636.

【0289】

化合物98: 1-[(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニルメチル)アミノ]-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(3,4-ジメチルフェニル)-2-イミダゾリジノン: ¹H NMR (DMSO-d₆ + 1% TFA) δ 9.85 (s, 1H), 8.39 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.06 (m, 4H), 7.84 (d

, J = 7.5 Hz, 2H), 4.60 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.47 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.58 (m, 1H, overlap with DMSO), 2.25 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). MS 496 (MH⁺). 分析. C₃₀H₃₃N₅O₂ 2HCl 1/2 H₂Oに関する計算値: C, 62.39, H, 6.28, N, 12.13. 測定値: C, 62.72, H, 6.27, N, 11.75.

【0290】

以下は、本発明による化合物の限定ではない例示である。

化合物99: 1-N-[2-(イミダゾール-1-イル)エチル]-N-[イソブチロイル]アミノ-3-[2-(4-メトキシフェニル)-エチル]-4-[(4-tert-ブチル)フェニル]-2-イミダゾリジノン¹H NMR (DMSO-d₆) 7.8 (brd, 1H), 7.6 (brd, 1H), 7.4 (brm, 4H), 7.25 (brd, 1H), 7.1 (brd, 2H), 6.9 (brd, 2H), 4.4 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.7 (m, 4H), 2.8-2.4 (m, 3H), 1.3 (brs, 15H). FAB-HRMS C₃₁H₄₁N₅O₃に関する計算値: 532.3288; 測定値 532.3267 (MH⁺).

10

【0291】

化合物100: 1-N-[2-(イミダゾール-1-イル)エチル]-N-[アセチル]アミノ-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-[(4-tert-ブチル)フェニル]-2-イミダゾリジノン¹H NMR (DMSO-d₆) 7.6 (brs, 1H), 7.45 (brm, 3H), 7.33-7.2 (brm, 2H), 7.05 (brm, 2H), 6.8 (brm, 3H), 4.6 (brm, 1H), 4.3-4.0 (brm, 2H), 3.8 (brm, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.5 (brm, 2H), 3.3 (brm, 3H), 2.8-2.6 (brm, 2H), 1.8 (m, 3H), 1.3 (s, 9H). FAB-HRMS C₂₉H₃₇N₅O₃に関する計算値: 504.2975; 測定値 504.2959 (MH⁺).

20

【0292】

化合物101: 1-[(ピリジン-3-イル)メチルスルホニル]アミノ-3-(3-フェニルプロピル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-イミダゾリジノン: ¹H NMR (CDCl₃) 8.84 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 1.2, 3.6 Hz, 1H), 7.95 (dt, J = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.23 (m, 6H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.54 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.46 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.56 (m, 2H), 1.74 (m, 2H). (MS) 481 (MH⁺), 479 (M-H⁻). 分析. C₂₅H₂₈N₄O₄Sに関する計算値: C, 62.48; H, 5.87; N, 11.66. 測定値: C, 62.89; H, 5.93; N, 11.58.

30

【0293】

化合物102: 1-[[2-(9H-フルオレン-9-ylメトキシ)-2-オキソエチル]スルホニルアミノ]-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(4-シクロプロピルフェニル)-2-イミダゾリジノン. HPLC 保持時間 6.011分, (MS) 652 (MH⁺).

40

【0294】

化合物103: N-{4-(3,4-ジメチルフェニル)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル}-3,3-ジメチルN-ピリジン-4-イルメチルブチルアミド

化合物104: 1-[(2-アミノ-2-オキソエチル)スルホニルアミノ]-3-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-4-(4-シクロプロピルフェニル)-2-イミダゾリジノン: ¹H NMR (CDCl₃) 8.82 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 2H)

50

), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.57 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.98 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.49 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.03 (m, 2H), 0.73 (m, 2H). MS 487 (MH⁺). 分析. C₂₄H₃₀N₄O₅S₃/4 H₂Oに関する計算値: C, 57.64; H, 6.35; N, 11.20. 測定値: C, 57.73; H, 6.11; N, 10.91.

【0295】

エナンチオマー選択性合成

本発明の化合物は、明細書中の以下のスキーム I および実施例 11 で概要を述べる方法を利用し、1-N-アミノ-2-イミダゾリジノン中間体を製造することによって、高いエナンチオマー純度で製造することができる。実施例 12 は、キラル化合物を、高いエナンチオマー純度を有する本発明の K v 1.5 カリウムチャンネル阻害剤に変換する手順を例示する。ここで用語「高エナンチオマー純度」が意味することは、本方法のステップ (c) で形成された最終 2-オキサゾリジノンについて、単離された物質の少なくとも 90% が、1つの光学異性体、R エナンチオマーあるいは S エナンチオマーのいずれかとして存在するという最終生成物のことである。多くの場合、光学的な純度は、1つの光学異性体が少なくとも 95% あることであり、明細書中の以下の実施例 11 で記載される手順では、単離された物質の 99.5% が R 配置を有していた。しかし、当業者に公知の手順を使用することにより、ステップ (c) で形成される生成物の光学純度は、さらにエナンチオマー純度を高めることができる。

【0296】

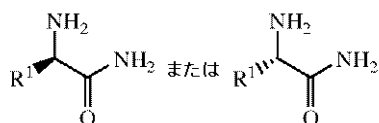
スキーム I

以下は、高エナンチオマー純度を有する代表的な本発明の化合物を製造する手順の第一の変法である。単位 R、R¹ および L は、本明細書で先に規定したのと同じである。

a) (i) 式:

【0297】

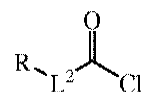
【化28】



で表わされるキラル 2-アミノアミドを、塩基の存在下で、式:

【0298】

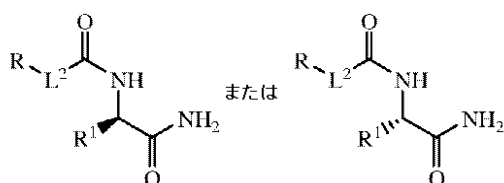
【化29】



(L² は、式: -[C(R^{9a}R^{9b})]_j- で表わされる単位であり、j は、1 または 2 である) で表わされる酸クロリドと反応させ、式:

【0299】

【化30】

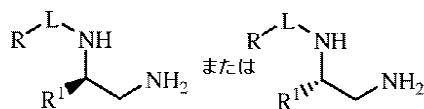


で表わされるキラルジアミドを形成し;

b) ステップ (a) で形成したキラルジアミドを、還元剤と反応させ、式：

【0300】

【化31】

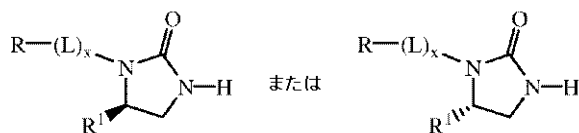


で表わされるジアミンを形成し；

c) ステップ (b) で形成したジアミンを、カルボニル基を導入することができる薬剤と反応させ、式：

【0301】

【化32】



で表わされる 2-イミダゾリジノンであって、ステップ (a) のキラル 2-アミノアミドと同じ配置を少なくとも 90% 有する 2-イミダゾリジノンを形成し；

d) ステップ (c) で形成した 2-イミダゾリジノンを、アミノ単位をイミダゾリジノン環に導入することができる試薬と反応させ、1-N-アミノ-2-イミダゾリジノンを形成する。

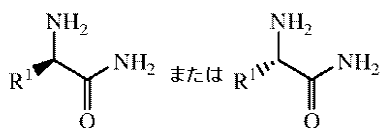
【0302】

あるいは本発明の第二の変法では、ステップ (a) (i) を、以下で置き換えるように適切に修正することができる。

a) (ii) 式：

【0303】

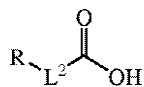
【化33】



で表わされるキラル 2-アミノアミドを、ペプチドカップリング試薬の存在下で、式：

【0304】

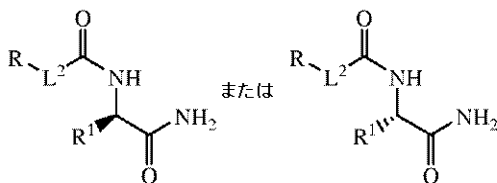
【化34】



(L² は、式：- [C (R^{9a} R^{9b})]_j - で表わされる単位であり、指標 j は、1 または 2 である) で表わされる酸と反応させ、式：

【0305】

【化35】



で表わされるキラルジアミドを形成する。

【0306】

10

20

30

40

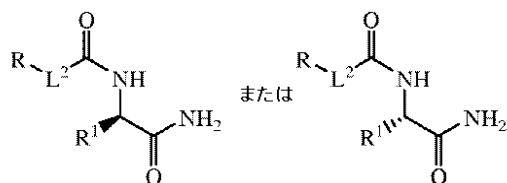
50

以下は、本発明の方法を含むステップの記載である。

ステップ (a) 式：

【0307】

【化36】



10

で表わされるキラルジアミドの形成。

【0308】

ステップ (a) (i) は、本発明の方法の第一変法であり、キラルジアミドを製造するための、2-アミノアミドと酸クロリドとのカップリングに関する。

【0309】

このステップは、必要に応じて、酸クロリドとも2-アミノアミドとも反応しない溶剤の存在下で行ってもよい。該溶剤の限定ではない例示として、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 1-トリクロロエタン、1, 2-ジメトキシエタン、tert-ブチルメチルエーテル、2-メチルテトラヒドロフラン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジオキサン、およびジメチルスルホキシドから選択される溶剤が挙げられる。他の変法では、当業者に公知のある条件下で、この反応のために、水を共溶剤として使用することができる。

20

【0310】

ステップ (a) (i) は、塩基の存在下で行われる。ステップ (a) (i) の第一変法の場合、本発明の方法において使用することができる塩基の限定ではない例示として、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルメチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ルチジン、およびN-メチルピペリジンから選択される塩基が挙げられる。ステップ (a) (i) の第二変法、および水が共溶剤として存在するある条件においては、本発明の方法において使用することができる塩基の限定ではない例示として、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、および水酸化カリウムから選択される塩基が挙げられる。

30

【0311】

ステップ (a) (ii) は、本発明の方法の第二変法であり、キラルジアミドを製造するためのペプチドカップリング試薬の存在下での、2-アミノアミドと酸とのカップリングに関する。

【0312】

このステップで利用することができるカップリング試薬は、当業者に周知であり、以下の限定ではない例が挙げられる。

i) ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリス-(ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (BOP) ;

40

ii) N, N'-カルボニルジイミダゾール (CDI) ;

iii) ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) ;

iv) 3-(ジエトキシホスホリルオキシ)-3H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアジン-4-オン (DEPBT) ;

v) N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド (DIC) ;

vi) 1-エチル-3-(3-ジメチル1-アミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (EDC) ;

vii) 2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートメタンアミニウム (HATU) ;

50

v i i i) O-ベンゾトリアゾール-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム-ヘキサフルオロホスフェート (HBTU) ;

i x) 1H-ベンゾトリアゾリウム 1- [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] -5-クロロヘキサフルオロホスフェート (1-), 3-オキシド (HCTU) ;

x) ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBOP) ;

x i) O- (ベンゾトリアゾール-1-イル) -N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU) ; および

x i i) 4, 5-ジシアノイミダゾール。

【0313】

10

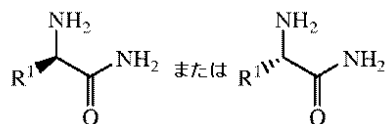
このステップは、必要に応じて、溶剤の存在下で行ってもよく、該溶剤の限定ではない例示として、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 1-トリクロロエタン、1, 2-ジメトキシエタン、tert-ブチルメチルエーテル、2-メチルテトラヒドロフラン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジオキサン、およびジメチルスルホキシドから選択される溶剤が挙げられる。別の変法では、当業者に公知のある条件下で、この反応のために、水を共溶剤として使用することができる。

ステップ (b) 式 :

【0314】

【化37】

20



で表わされるジアミンの形成

ステップ (b) は、ステップ (a) で形成されたキラルジアミドを、還元剤で反応させてキラルジアミンを形成することに関する。ステップ (b) での使用に適した還元剤の限定ではない例示として、BH₃ : DMS、BH₃ : THF、B₂H₆、AlH₃、AlCl₃-LiAlH₄、NaBH₄-有機酸複合体、NaBH₄-BF₃Et₂O、およびナトリウムビス (2-メトキシエトキシ) -水素化アルミニウムから選択されるものが挙げられる。

30

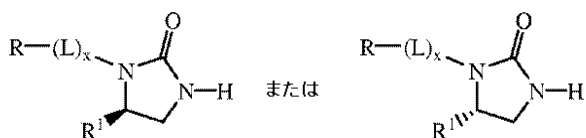
【0315】

このステップは、必要に応じて、溶剤の存在下で行ってもよく、該溶剤の限定ではない例示として、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、および tert-ブチルメチルエーテルから選択される溶剤が挙げられる。

ステップ (c) 式 :

【0316】

【化38】



40

で表わされるキラル 2-イミダゾリジノンの形成。

【0317】

ステップ (c) は、ステップ (b) で形成したジアミンと、カルボニル基を導入することができる試薬との反応に関する。カルボニル基を導入することができ、その結果、ステップ (b) で形成された化合物の環化を起こし、2-イミダゾリジノンとする試薬の限定ではない例示として、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、ホスゲン、トリホスゲン、ジメチルピロカルボネート、およびジ-tert-ブチルピロカルボネートから選択さ

50

れる試薬が挙げられる。

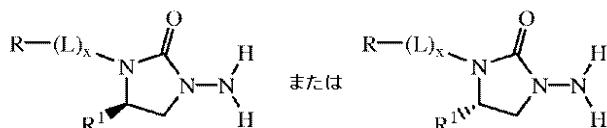
【0318】

このステップは、必要に応じて、溶剤の存在下で行ってもよく、該溶剤の限定ではない例示として、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 1-トリクロロエタン、1, 2-ジメトキシエタン、tert-ブチルメチルエーテル、2-メチルテトラヒドロフラン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジオキサン、およびジメチルスルホキシドから選択される溶剤が挙げられる。

ステップ(d)式：

【0319】

【化39】



で表わされる1-N-アミノ-2-イミダゾリジノン中間体の形成。

【0320】

ステップ(d)は、アミノ基が2-イミダゾリジノン環の1位に形成する条件下での、ステップ(c)で形成された2-イミダゾリジノンの反応に関する。

【0321】

このステップの第一変法は、2ステッププロセスによる、アミノ単位の導入に関し、第一ステップ(d)(i)は、有機酸、たとえば氷酢酸の存在下でのキラル2-イミダゾリジノンと亜硝酸ナトリウムとの反応を包含する。次いで、ステップ(d)(i)でこのように形成された反応中間体は、第二ステップ(d)(ii)で還元される。使用に適した還元試薬の限定ではない例示として、亜鉛金属が挙げられる。この変法では、ステップ(d)(i)の有機酸が、両ステップに適した溶剤としての役割を果たすことができる。

【0322】

1変法におけるキラル1-N-アミノ-2-イミダゾリジノンは、99%を超えるエナンチオマー過剰で存在し、本発明のKv1.5カリウムチャンネル遮断剤の製造において直接使用するのに適している。

【0323】

以下は、高エナンチオマー純度を有する、本発明による化合物の製造の特定の実施例である。当業者であれば、高エナンチオマー純度を持つ追加の本発明の化合物を製造するために、当業者に公知の適切な試薬、出発物質および精製方法に代える方法がわかるであろう。

【0324】

実施例11

化合物105：1-アミノ-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(R)-(4-メトキシフェニル)-2-イミダゾリジノン

2-(R)-(4-メトキシフェニル)-2-[2-(4-メトキシフェニル)アセチルアミノ]-アセトアミドの製造：(R)-2-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド(200g, 1.11mol)、トリエチルアミン(124g, 1.22mol)のジメチルホルムアミド(2L)溶液を、氷浴で5℃に冷却し、(4-メトキシフェニル)塩化アセチル(225g, 187mL, 1.22mol)を、5℃~7度の範囲内の温度を保つ速度で滴下する。冷却しながらさらに1.5時間攪拌した後、反応溶液を、水(12L)を含有する容器に移す。放置して形成された固体を集め、水で数回濯ぐ。集めた物質を恒量になるまで乾燥させ、323.9g(89%の収率)の目的生成物を得る。キラルHPLCによる分析は、このようにして得た生成物が98.6%のエナンチオマー純度を有することを示す。

【0325】

1-(R)-(4-メトキシフェニル)-N¹-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]エタン-1,2-ジアミンの製造：2-(R)-(4-メトキシフェニル)-2-[2-(4-メトキシフェニル)-アセチルアミノ]-アセトアミド(316g, 0.96mol)のTHF(2L)溶液を、35℃に加熱し、ボランジメチルスルフィド(428mL, 4.28mol)を約1時間かけて加え、その後反応系を18時間還流加熱する。反応溶液を8℃になるまで冷却した後、十分な3NのHCl(約400mL)を、溶液のpHが約1になるまで加える。次いで、反応溶液を1時間還流加熱する。次いで、反応系を冷却し、25%NaOH水溶液(300mL)をゆっくり加えてpHを8に調節する。全反応溶液を、CH₂Cl₂(3L)および水(1.5L)の混合物を含有する容器に注ぎ入れる。有機層をデカントし、水層をCH₂Cl₂(1.5L)で処理する。有機層を合わせ、ブライン(2.5L)で洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させる。溶剤を真空除去し、302g(定量的収率)の目的生成物を、琥珀色の油状物として得る。

10

【0326】

5-(R)-(4-メトキシフェニル)-1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-イミダゾリジノンの製造：1-(R)-(4-メトキシフェニル)-N¹-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]エタン-1,2-ジアミン(446g, 1.48mol)の酢酸エチル(2.25L)溶液を、水浴中に置き、1,1'-カルボニルジイミダゾール(264g, 1.62mol)を少しずつ加える。次いで、反応系を1.5時間還流加熱し、その後溶液を冷却し、1NのHCl(2×1.5L)、ブライン(2×1.5L)で処理し、Na₂SO₄で乾燥させ、冷却状態で取りのける。放置した後、形成された析出物をろ過により除去し、溶剤を減圧除去し、468g(96%の収率)の目的生成物を得る。このようにして得た生成物のキラルHPLCにより、目的の(R)エナンチオマーは99.5%存在する。

20

【0327】

1-アミノ-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(R)-(4-メトキシフェニル)-2-イミダゾリジノンの製造：5-(R)-(4-メトキシフェニル)-1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-イミダゾリジノン(257g, 0.79mol)の水酢酸(2.2L)溶液を13℃に冷却する。亜硝酸ナトリウム(76g, 1.1mol)の水(380mL)溶液を滴下し、反応系をさらに1.5時間攪拌する。次いで、溶液を5℃に冷却し、Zn微粉末(194g, 297g-atm)を約90分かけて少しずつ加える。次いで、得られた懸濁液を水(2L)に注ぎ入れ、CH₂Cl₂(2L)を加える。次いで、反応混合物を氷浴で冷却し、濃NH₄OH(2480mL)で処理する。溶液を攪拌し、有機相をデカントする。水層を追加量のCH₂Cl₂(2L)で処理し、有機洗浄液を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、溶剤を減圧除去し、粗生成物とする。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.14(d, J=8.81, 2H, ArH), 7.00(d, J=8.81, 2H, ArH), 6.88(d, J=8.51, 2H, ArH), 6.79(d, J=8.51, 2H, ArH), 4.24(m, 1H), 3.81(s, 3H, CH₃), 3.77(s, 3H, CH₃), 3.51-3.72(m, 2H), 3.13(m, 1H), 2.51-2.95(m, 3H), 1.48-1.80(br s, 2H)。

30

40

【0328】

以下は、本発明方法により形成されたキラル1-N-アミノ-2-イミダゾリジノンの限定ではない例示である。

【0329】

実施例12

化合物106：1-(メチルスルホニルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(R)-(4-メトキシフェニル)-2-イミダゾリジノン

1-(メチルスルホニルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(R)-(4-メトキシフェニル)-2-イミダゾリジノンの製造：1-アミノ-3-[

50

2-(4-メトキシフェニル)-エチル]-4-(R)-(4-メトキシフェニル)-2-イミダゾリジノン(247g, 0.72mol)のジクロロメタン(2.35L)およびピリジン(174mL, 2.15mol)溶液を、氷浴で18℃に冷却する。メタンスルホンクロリド(73mL, 0.94mol)を滴下する。反応系を冷却しながら2.5時間攪拌し、次いで0.5NのHCl(2×1.5L)、ブライン(2×1.5L)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄させする。次いで、溶剤を真空除去し、目的生成物(75%)および未反応出発物質(25%)の混合物を得、これを液体クロマトグラフィーで分離する。 $[\alpha]^{20}_D - 39.83$ (c 0.89, CHCl₃) ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.16 (d, J=8.81, 2H, ArH), 7.02 (d, J=8.51, 2H, ArH), 6.91 (d, J=8.81, 2H, ArH), 6.80 (d, J=8.81, 2H, ArH), 4.41 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.82 (s, 3H, CH₃), 3.77 (s, 3H, CH₃), 3.60-3.72 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.03 (s, 3H, CH₃), 2.87-2.98 (m, 1H), 2.53-2.79 (m, 3H). MS 418 (MH⁺). 分析. C₂₁H₂₇N₃O₄S 1/4 H₂Oに関する計算値: C, 59.77, H, 6.57, N, 9.96. 測定値: C, 59.82, H, 6.06, N, 9.85. FAB-HRMS: 分析. C₂₁H₂₇N₃O₄Sに関する計算値: 418.18005. 測定値: 418.17960.

10

【0330】

本発明によるさらなる化合物を挙げる。

20

化合物107: N-{(4S)-4-(4-メトキシフェニル)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-オキシイミダゾリジン-1-イル}メタンスルホンアミド; HRMS: C₂₀H₂₅N₃O₅S+H+に関する計算値, 420.15877; 測定値(ESI, [M+H]+Obs'd), 420.1592; HPLC保持時間, 2.8分

【0331】

化合物108: tert-ブチル{4-(3,4-ジメチルフェニル)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-オキシイミダゾリジン-1-イル}(キノリン-3-イルメチル)カルバメート; HRMS: C₃₅H₄₀N₄O₄+H+に関する計算値, 581.31223; 測定値(ESI, [M+H]+Obs'd), 581.3127; HPLC保持時間, 3.4分。

30

【0332】

化合物109: tert-ブチル[2-({4-(4-tert-ブチルフェニル)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-オキシイミダゾリジン-1-イル}アミノ)-2-オキソエチル]メチルカルバメート; CHN分析: C: 71.75, H: 6.83, N: 9.38, 計算C₃₅H₄₀N₄O₄+0.25H₂O, C: 71.83, H 6.98, N: 9.57; HPLC保持時間, 5.95分。

【0333】

化合物110: 1-アミノ-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾリジン-2-オン; HRMS: C₁₉H₂₀F₃N₃O₃+H+に関する計算値, 396.15295; 測定値(ESI, [M+H]⁺), 396.1535; HPLC保持時間, 2.9分。

40

【0334】

化合物111: N-{4,4-ジエチル-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-オキシイミダゾリジン-1-イル}メタンスルホンアミド; HRMS: C₁₇H₂₇N₃O₄S+H+に関する計算値, 370.17950; 測定値(ESI, [M+H]+Obs'd), 370.1799; HPLC保持時間, 2.8分。

【0335】

化合物112: 4-(4-tert-ブチルフェニル)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1-ピペラジン-1-イルイミダゾリジン-2-オン; HRMS: C

50

$C_{26}H_{36}N_4O_2 + H^+$ に関する計算値, 437.29110; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$), 437.2917; HPLC 保持時間, 3.0 分。

【0336】

化合物 113: N- {3- [2- (4-エトキシフェニル) エチル] -4- (4-メトキシフェニル) -2-オキシイミダゾリジン-1-イル} メタンスルホンアミド; HRMS: $C_{21}H_{27}N_3O_5S + H^+$ に関する計算値, 434.17442; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$), 434.1746; HPLC 保持時間, 2.9 分。

【0337】

化合物 114: N- {4- (4-シクロプロピルフェニル) -3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] -2-オキシイミダゾリジン-1-イル} -2- (メチルスルホニル) エタンスルホンアミド; HRMS: $C_{24}H_{31}N_3O_6S_2 + H^+$ に関する計算値, 522.17270; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$), 522.1730; HPLC 保持時間, 3.0 分。

【0338】

化合物 115: 2- ({4- (4-メトキシフェニル) -3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] -2-オキシイミダゾリジン-1-イル} スルファモイル) アセトアミド; HRMS: $C_{21}H_{26}N_4O_6S + H^+$ に関する計算値, 463.16458; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$), 463.1651; HPLC 保持時間, 2.7 分。

【0339】

化合物 116: tert-ブチル ({4- (3, 4-ジメチルフェニル) -3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] -2-オキシイミダゾリジン-1-イル} スルファモイル) カルバメート; HRMS: $C_{25}H_{34}N_4O_6S + H^+$ に関する計算値, 519.22718; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$), 519.2282; HPLC 保持時間, 2.9 分。

【0340】

化合物 117: 4- {4- (4-tert-ブチルフェニル) -3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] -2-オキシイミダゾリジン-1-イル} -N-メチルピペラジン-1-カルボキサミド; HRMS: $C_{28}H_{39}N_5O_3 + H^+$ に関する計算値, 494.31257; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$), 494.3130; HPLC 保持時間, 3.0 分。

【0341】

化合物 118: N- [4- (4-tert-ブチルフェニル) -3- (2- {4- [2- (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル} エチル) -2-オキシイミダゾリジン-1-イル] メタンスルホンアミド; HRMS: $C_{26}H_{38}N_4O_4S + H^+$ に関する計算値, 503.26865; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$), 503.2686; HPLC 保持時間, 2.9 分。

【0342】

化合物 119: 1-アミノ-4- (4-tert-ブチルフェニル) -3- [3- (4-メトキシフェニル) プロピル] イミダゾリジン-2-オン; HRMS: $C_{23}H_{31}N_3O_2 + H^+$ に関する計算値, 382.24890; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$), 382.2495; HPLC 保持時間, 3.1 分。

【0343】

化合物 120: N- {4- (4-フルオロベンジル) -3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] -2-オキシイミダゾリジン-1-イル} メタンスルホンアミド; HRMS: $C_{20}H_{24}FN_3O_4S + H^+$ に関する計算値, 422.15443; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$), 422.1551; HPLC 保持時間, 2.9 分。

【0344】

化合物 121: 4- (4-tert-ブチルフェニル) -1- { [2- (1H-イミダゾール-1-イル) エチル] アミノ} -3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] イ

10

20

30

40

50

ミダゾリジン-2-オン; HRMS: $C_{27}H_{35}N_5O_2 + H^+$ に関する計算値, 462.28635; 測定値 (ESI, $[M+H]^+ + Obs'd$), 462.2868; HPLC 保持時間, 3.1分。

【0345】

化合物122: N-{4-(4-シクロプロピルフェニル)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-オキソイミダゾリジン-1-イル}-2-ピリジン-3-イルアセトアミド; HRMS: $C_{28}H_{30}N_4O_3 + H^+$ に関する計算値, 471.23907; 測定値 (ESI, $[M+H]^+ + Obs'd$), 471.2397; HPLC 保持時間, 2.9分。

【0346】

化合物123: 4-(4-tert-ブチルフェニル)-1-{[4-(ジエチルアミノ)ベンジル]アミノ}-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]イミダゾリジン-2-オン; HRMS: $C_{33}H_{44}N_4O_2 + H^+$ に関する計算値, 529.35370; 測定値 (ESI, $[M+H]^+ + Obs'd$), 529.3545; HPLC 保持時間, 3.6分。

【0347】

化合物124: 4-(4-シクロプロピルフェニル)-1-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]イミダゾリジン-2-オン; HRMS: $C_{24}H_{29}N_3O_4S + H^+$ に関する計算値, 456.19515; 測定値 (ESI, $[M+H]^+ + Obs'd$), 456.1958; HPLC 保持時間, 3.0分。

【0348】

化合物125: N-{4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-オキソイミダゾリジン-1-イル}-2-モルホリン-4-イルエタンスルホンアミド; HRMS: $C_{26}H_{34}N_4O_7S + H^+$ に関する計算値, 547.22210; 測定値 (ESI, $[M+H]^+ + Obs'd$), 547.2225; HPLC 保持時間, 2.7分。

【0349】

化合物126: N-{4-(4-メトキシフェニル)-3-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-2-オキソイミダゾリジン-1-イル}-1-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミド; HRMS: $C_{22}H_{29}N_3O_7S_2 + H^+$ に関する計算値, 512.15197; 測定値 (ESI, $[M+H]^+ + Obs'd$), 512.1520; HPLC 保持時間, 2.8分。

【0350】

化合物127: N-{4-(4-シクロプロピルフェニル)-3-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-2-オキソイミダゾリジン-1-イル}-1-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミド; HRMS: $C_{24}H_{31}N_3O_6S_2 + H^+$ に関する計算値, 522.17270; 測定値 (ESI, $[M+H]^+ + Obs'd$), 522.1728; HPLC 保持時間, 3.0分。

【0351】

化合物128: N-{4-ブチル-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-オキソイミダゾリジン-1-イル}メタンスルホンアミド; HRMS: $C_{17}H_{27}N_3O_4S + H^+$ に関する計算値, 370.17950; 測定値 (ESI, $[M+H]^+ + Obs'd$), 370.1799; HPLC 保持時間, 2.9分。

【0352】

化合物129: 1-アミノ-4-(4-フルオロベンジル)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]イミダゾリジン-2-オン; HRMS: $C_{19}H_{22}FN_3O_2 + H^+$ に関する計算値, 344.17688; 測定値 (ESI, $[M+H]^+ + Obs'd$), 344.1774; HPLC 保持時間, 2.8分。

【0353】

化合物 130: 4- {4- (4-tert-ブチルフェニル) -3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] -2-オキソイミダゾリジン-1-イル} -N, N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド; HRMS: $C_{29}H_{41}N_5O_3 + H^+$ に関する計算値, 508.32822; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$), 508.3286; HPLC 保持時間, 3.1 分。

【0354】

化合物 131: 1-アミノ-4- (4-メトキシフェニル) -3- (3-フェニルプロピル) イミダゾリジン-2-オン。この化合物の代替名は、1-アミノ-3- (3-フェニルプロピル) -4- (4-メトキシフェニル) -2-イミダゾリジノンである; HRMS: $C_{19}H_{23}N_3O_2 + H^+$ に関する計算値, 326.18630; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$), 326.1863; HPLC 保持時間, 2.8 分。

10

【0355】

化合物 132: 2- (N- (4- (4-シクロプロピルフェニル) -3- (4-メトキシフェネチル) -2-オキソイミダゾリジン-1-イル) スルファモイル) -N- (2- (ジメチルアミノ) -2-オキソエチル) -N-メチルアセトアミド; HRMS: $C_{28}H_{37}N_5O_6S + H^+$ に関する計算値, 572.25373; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$), 572.2541; HPLC 保持時間, 2.9 分。

【0356】

化合物 133: N- {4- (3, 4-ジメチルフェニル) -3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] -2-オキソイミダゾリジン-1-イル} -N- (フェニルスルホン) ベンゼンスルホンアミド; HRMS: $C_{32}H_{33}N_3O_6S_2 + H^+$ に関する計算値, 620.18835; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$), 620.1885; HPLC 保持時間, 3.5 分。

20

【0357】

化合物 134: N- {3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] -2-オキソ-4- (1-フェニルシクロプロピル) イミダゾリジン-1-イル} -1-ピリジン-3-イルメタンスルホンアミド; HRMS: $C_{27}H_{30}N_4O_4S + H^+$ に関する計算値, 507.20605; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$), 507.2064; HPLC 保持時間, 2.9 分。

【0358】

化合物 135: メチル 3-アミノ-4- ({4- (3, 4-ジメチルフェニル) -3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] -2-オキソイミダゾリジン-1-イル} アミノ) ベンゾエート; HRMS: $C_{28}H_{32}N_4O_4 + H^+$ に関する計算値, 489.24963; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$), 489.2495; HPLC 保持時間, 3.1 分。

30

【0359】

化合物 136: N- (シクロプロピルメチル) -2- ({ (4R) -4- (4-メトキシフェニル) -3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] -2-オキソイミダゾリジン-1-イル} スルファモイル) アセトアミド; HRMS: $C_{25}H_{32}N_4O_6S + H^+$ に関する計算値, 517.21153; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$), 517.2118; HPLC 保持時間, 2.9 分。

40

【0360】

化合物 137: N- {4- (4-フルオロフェニル) -3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] -2-オキソイミダゾリジン-1-イル} メタンスルホンアミド; HRMS: $C_{19}H_{22}FN_3O_4S + H^+$ に関する計算値, 408.13878; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$), 408.1394; HPLC 保持時間, 2.8 分。

【0361】

化合物 138: 4- (3, 4-ジメチルフェニル) -3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] -1- { [(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) メチル] アミノ } イミダゾリジン-2-オン; HRMS: $C_{25}H_{31}N_5O_2 + H^+$ に関する計算値,

50

434.25505; 測定値 (ESI, [M+H] + Obs'd), 434.2550; HPLC 保持時間, 2.9 分。

【0362】

化合物 139: N- {4- (4-フルオロフェニル) -3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] -2-オキソイミダゾリジン-1-イル} -1-ピリジン-3-イルメタンスルホンアミド; HRMS: C₂₄H₂₅FN₄O₄S+H+ に関する計算値, 485.16533; 測定値 (ESI, [M+H] + Obs'd), 485.1660; HPLC 保持時間, 2.9 分。

【0363】

化合物 140: N- {3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] -2-オキソ-4- (1-フェニルシクロプロピル) イミダゾリジン-1-イル} メタンスルホンアミド; HRMS: C₂₂H₂₇N₃O₄S+H+ に関する計算値, 430.17950; 測定値 (ESI, [M+H] + Obs'd), 430.1801; HPLC 保持時間, 2.9 分。

10

【0364】

化合物 141: 1-アミノ-4- [4- (2-メトキシエトキシ) フェニル] -3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] イミダゾリジン-2-オン; HRMS: C₂₁H₂₇N₃O₄+H+ に関する計算値, 386.20743; 測定値 (ESI, [M+H] + Obs'd), 386.2077; HPLC 保持時間, 2.6 分。

【0365】

20

化合物 142: N- [3- {2- [4- (ジフルオロメトキシ) フェニル] エチル} -4- (4-メトキシフェニル) -2-オキソイミダゾリジン-1-イル] メタンスルホンアミド; HRMS: C₂₀H₂₃F₂N₃O₅S+H+ に関する計算値, 456.13992; 測定値 (ESI, [M+H] + Obs'd), 456.1402; HPLC 保持時間, 2.9 分。

【0366】

化合物 143: N- {3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] -2-オキソ-4-キノリン-6-イルイミダゾリジン-1-イル} メタンスルホンアミド; HRMS: C₂₂H₂₄N₄O₄S+H+ に関する計算値, 441.15910; 測定値 (ESI, [M+H] + Obs'd), 441.1595; HPLC 保持時間, 2.6 分。

30

【0367】

化合物 144: N- {4- (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-6-イル) -3- [2- (3, 4-ジメトキシフェニル) エチル] -2-オキソイミダゾリジン-1-イル} メタンスルホンアミド; HRMS: C₂₂H₂₇N₃O₇S+H+ に関する計算値, 478.16425; 測定値 (ESI, [M+H] + Obs'd), 478.1648; HPLC 保持時間, 2.6 分。

【0368】

化合物 145: N- {4-シクロヘキシル-3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] -2-オキソイミダゾリジン-1-イル} メタンスルホンアミド; HRMS: C₁₉H₂₉N₃O₄S+H+ に関する計算値, 396.19515; 測定値 (ESI, [M+H] + Obs'd), 396.1959; HPLC 保持時間, 3.0 分。

40

【0369】

化合物 146: tert-ブチル {4- (4-tert-ブチルフェニル) -3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] -2-オキソイミダゾリジン-1-イル} [2- (1H-イミダゾール-1-イル) エチル] カルバメート; HRMS: C₃₂H₄₃N₅O₄+H+ に関する計算値, 562.33878; 測定値 (ESI, [M+H] + Obs'd), 562.3392; HPLC 保持時間, 3.3 分。

【0370】

化合物 147: N- {4- (4-tert-ブチルフェニル) -3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] -2-オキソイミダゾリジン-1-イル} ピラジネ-2-カル

50

ボキサミド；HRMS：C₂₇H₃₁N₅O₃+H⁺に関する計算値，474.24997；測定値（ESI，[M+H]⁺），474.2505；HPLC保持時間，3.1分。

【0371】

化合物148：N-〔4-（4-tert-ブチルフェニル）-3-〔2-（4-メトキシフェニル）エチル〕-2-オキソイミダゾリジン-1-イル〕-1,1,1-トリフルオロメタンスルホンアミド；HRMS：C₂₃H₂₈F₃N₃O₄S+H⁺に関する計算値，500.18254；測定値（ESI，[M+H]⁺），500.1827；HPLC保持時間，2.9分。

【0372】

化合物149：N-〔3-〔2-（4-メトキシフェニル）エチル〕-4-（6-メトキシピリジン-3-イル）-2-オキソイミダゾリジン-1-イル〕メタンスルホンアミド；HRMS：C₁₉H₂₄N₄O₅S+H⁺に関する計算値，421.15402；測定値（ESI，[M+H]⁺），421.1547；HPLC保持時間，2.6分。

【0373】

化合物150：4-〔4-（4-tert-ブチルフェニル）-3-〔2-（4-メトキシフェニル）エチル〕-2-オキソイミダゾリジン-1-イル〕ピペラジン-1-カルボキサミド；HRMS：C₂₇H₃₇N₅O₃+H⁺に関する計算値，480.29692；測定値（ESI，[M+H]⁺），480.2971；HPLC保持時間，3.0分。

【0374】

化合物151：N-〔4-〔4-（2-メトキシエトキシ）フェニル〕-3-〔2-（4-メトキシフェニル）エチル〕-2-オキソイミダゾリジン-1-イル〕メタンスルホンアミド；HRMS：C₂₂H₂₉N₃O₆S+H⁺に関する計算値，464.18498；測定値（ESI，[M+H]⁺），464.1854；HPLC保持時間，2.8分。

【0375】

化合物152：N-〔4-（4-メトキシフェニル）-2-オキソ-3-〔2-〔4-（トリフルオロメトキシ）フェニル〕エチル〕イミダゾリジン-1-イル〕メタンスルホンアミド；HRMS：C₂₀H₂₂F₃N₃O₅S+H⁺に関する計算値，474.13050；測定値（ESI，[M+H]⁺），474.1309；HPLC保持時間，3.1分。

【0376】

化合物153：N-〔4-（4-メトキシフェニル）-3-〔2-（4-メトキシフェニル）エチル〕-2-オキソイミダゾリジン-1-イル〕-1-（メチルスルホニル）メタンスルホンアミド；HRMS：C₂₁H₂₇N₃O₇S₂+H⁺に関する計算値，498.13632；測定値（ESI，[M+H]⁺），498.1366；HPLC保持時間，2.8分。

【0377】

化合物154：1-アミノ-3-〔2-〔4-（ジフルオロメトキシ）フェニル〕エチル〕-4-（4-メトキシフェニル）イミダゾリジン-2-オン；HRMS：C₁₉H₂₁F₂N₃O₃+H⁺に関する計算値，378.16237；測定値（ESI，[M+H]⁺），378.1627；HPLC保持時間，2.8分。

【0378】

化合物155：1-〔4-（3,4-ジメチルフェニル）-3-〔2-（4-メトキシフェニル）エチル〕-2-オキソイミダゾリジン-1-イル〕-3-フェニルウレア；HRMS：C₂₇H₃₀N₄O₃+H⁺に関する計算値，459.23907；測定値（ESI，[M+H]⁺），459.2393；HPLC保持時間，3.1分。

【0379】

化合物 156: 1-アミノ-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(1-フェニルシクロプロピル)イミダゾリジン-2-オン; HRMS: $C_{21}H_{25}N_3O_2 + H^+$ に関する計算値, 352.20195; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$), 352.2025; HPLC 保持時間, 2.8 分。

【0380】

化合物 157: N-{4-(3,4-ジメチルフェニル)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-オキソイミダゾリジン-1-イル}-N-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]メタンスルホンアミド; HRMS: $C_{26}H_{33}N_5O_4S + H^+$ に関する計算値, 512.23260; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$), 512.2333; HPLC 保持時間, 3.0 分。

10

【0381】

化合物 158: N-{4-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-オキソイミダゾリジン-1-イル}メタンスルホンアミド; HRMS: $C_{21}H_{27}N_3O_6S + H^+$ に関する計算値, 450.16933; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$), 450.1695; HPLC 保持時間, 2.7 分。

【0382】

化合物 159: 1-アミノ-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(4-メチルフェニル)イミダゾリジン-2-オン。この化合物の代替名は、1-アミノ-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(4-メチルフェニル)-2-イミダゾリジノンである; HRMS: $C_{19}H_{23}N_3O_2 + H^+$ に関する計算値, 326.18630; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$), 326.1866; HPLC 保持時間, 2.8 分。

20

【0383】

化合物 160: N-{4-ブチル-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-オキソイミダゾリジン-1-イル}-1-ピリジン-3-イルメタンスルホンアミド; HRMS: $C_{22}H_{30}N_4O_4S + H^+$ に関する計算値, 447.20605; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$), 447.2066; HPLC 保持時間, 2.9 分。

【0384】

30

化合物 161: 4-(3,4-ジメチルフェニル)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1-{[(1-オキシドピリジン-4-イル)メチル]アミノ}イミダゾリジン-2-オン; HRMS: $C_{26}H_{30}N_4O_3 + H^+$ に関する計算値, 447.23907; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$), 447.2398; HPLC 保持時間, 2.7 分。

【0385】

化合物 162: N-{4,4-ジエチル-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-オキソイミダゾリジン-1-イル}-1-ピリジン-3-イルメタンスルホンアミド; HRMS: $C_{22}H_{30}N_4O_4S + H^+$ に関する計算値, 447.20605; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$), 447.2065; HPLC 保持時間, 2.8 分。

40

【0386】

化合物 163: 1-アミノ-4-[1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]イミダゾリジン-2-オン; HRMS: $C_{21}H_{24}FN_3O_2 + H^+$ に関する計算値, 370.19253; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$), 370.1929; HPLC 保持時間, 2.8 分。

【0387】

化合物 164: 1-アミノ-4-(4-イソプロポキシフェニル)-3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]イミダゾリジン-2-オン; HRMS: $C_{21}H_{27}N_3O_3 + H^+$ に関する計算値, 370.21252; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$), 370.2129; HPLC 保持時間, 2.8 分。

50

d), 370.2131; HPLC 保持時間, 2.9分。

【0388】

化合物165: N- {4- [1- (4-フルオロフェニル) シクロプロピル] -3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] -2-オキシイミダゾリジン-1-イル} メタン
スルホンアミド; HRMS: $C_{22}H_{26}FN_3O_4S + H^+$ に関する計算値, 448.17008; 測定値 (ESI, $[M+H]^+ + Obs'd$), 448.1707; HPLC
保持時間, 2.9分。

【0389】

化合物166: N- {4- (3, 4-ジメチルフェニル) -3- [2- (4-メトキシ
フェニル) エチル] -2-オキシイミダゾリジン-1-イル} -4-メチルピペラジン e
-1-スルホンアミド; HRMS: $C_{25}H_{35}N_5O_4S + H^+$ に関する計算値, 502.24825; 測定値 (ESI, $[M+H]^+ + Obs'd$), 502.2489; HPLC
保持時間, 8.6分。

【0390】

化合物167: N- {4- (4-メトキシフェニル) -3- [2- (4-メトキシフェ
ニル) エチル] -2-オキシイミダゾリジン-1-イル} スルファミド; HRMS: $C_{19}H_{24}N_4O_5S + H^+$ に関する計算値, 421.15402; 測定値 (ESI, $[M+H]^+ + Obs'd$), 421.1539; HPLC 保持時間, 2.7分。

【0391】

化合物168: 2- (4-アセチルピペラジン-1-イル) -N- {4- (4-メトキシ
フェニル) -3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] -2-オキシイミダゾリジ
ン-1-イル} -2-オキシエタンスルホンアミド; HRMS: $C_{27}H_{35}N_5O_7S + H^+$ に関する計算値, 574.23300; 測定値 (ESI, $[M+H]^+ + Obs'd$), 574.2327; HPLC 保持時間, 2.7分。

【0392】

化合物169: N- [4- (4-tert-ブチルフェニル) -3- {2- [4- (2-
-モルホリン-4-イルエトキシ) フェニル] エチル} -2-オキシイミダゾリジン-1-
-イル] メタンスルホンアミド; HRMS: $C_{28}H_{40}N_4O_5S + H^+$ に関する計算
値, 545.27922; 測定値 (ESI, $[M+H]^+ + Obs'd$), 545.2797; HPLC 保持時間, 3.0分。

【0393】

化合物170: N- { (4R) -4- [4- (ジフルオロメトキシ) フェニル] -3-
[2- (4-メトキシフェニル) エチル] -2-オキシイミダゾリジン-1-イル} メタ
ンスルホンアミド; MS 456 (MH^+); HPLC 保持時間, 9.2分 Xterra
RP18, 3.5u, 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph
= 3.5/ACN+MeOH) の勾配の150×4.6mmカラムで10分, 保持4分。

【0394】

化合物171: N- { (4S) -4- [4- (ジフルオロメトキシ) フェニル] -3-
[2- (4-メトキシフェニル) エチル] -2-オキシイミダゾリジン-1-イル} メタ
ンスルホンアミド。MS 456 (MH^+); HPLC 保持時間, 9.2分 Xterra
RP18, 3.5u, 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph
= 3.5/ACN+MeOH) の勾配の150×4.6mmカラムで10分, 保持4分。

【0395】

化合物172: N- { (4R) -4- (4-tert-ブチルフェニル) -3- [2-
(4-メトキシフェニル) エチル] -2-オキシイミダゾリジン-1-イル} メタン
スルホンアミド; MS 446 ($M+H$), HPLC 保持時間: 10.5分 Xterra
RP18を持つHPLCにおいて, 3.5u, 85/15-5/95 (Ammon. Form.
Buff. Ph = 3.5/ACN+MeOH) の勾配の150×4.6mmカラムで
10分, 保持4分。

【0396】

10

20

30

40

50

化合物 173: N- { (4S) - 4 - (4-tert-ブチルフェニル) - 3 - [2 - (4-メトキシフェニル) エチル] - 2-オキソイミダゾリジン-1-イル} メタンスルホンアミド; MS 446 (M+H), HPLC 保持時間: 10.5 分 Xterra RP18 を持つ HPLC において, 3.5 μ, 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) の勾配の 150×4.6 mm カラムで 10 分, 保持 4 分。

【0397】

化合物 174: [[[4 - (4-シクロプロピルフェニル) - 3 - [2 - (4-メトキシフェニル) エチル] - 2-オキソイミダゾリジン-1-イル] アミノ] スルホニル] 酢酸 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.03 (bs, 1H), 7.19 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.11 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.84 (m, 2H), 4.51 (t, J=8.4 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.01 (t, J=8.7, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.02 (m, 2H), 0.74 (m, 2H). MS 652 (MH⁺). 分析. C₂₃H₂₇N₃O₆S 1/4 C₄H₁₀O に関する計算値: C, 58.58; H, 6.04; N, 8.54. 測定値: C, 58.37; H, 6.01; N, 8.35.

10

【0398】

化合物 175: 1-アミノ-4-(4-メトキシフェニル)-3-[2-(4-メトキシフェニル) エチル] イミダゾリジン-2-オン: ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.50 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.14 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.04 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.82 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.68 (t, J=7.8 Hz, 1H), 3.84 (t, J=7.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.24 (t, J=8.1 Hz, 1H), 2.64 (m, 3H), 2.52 (m, 2H), 2.30 (s, 3H). MS m/z (ESI, positive): 342 [M+H]⁺. この化合物は p-トルエン スルホン酸塩として単離された。

20

【0399】

化合物 176: 1-(アミノスルホニルアミノ)-3-[2-(4-メトキシフェニル) プロピル]-4-[(4-メトキシ) フェニル]-2-イミダゾリジノン。

30

【0400】

化合物 177: 1-({ [(2, 2-ジメチル-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル) アミノ] - 2-オキソエチル } スルホニルアミノ) - 3 - [2 - (4-メトキシフェニル) エチル] - 4 - (4-シクロプロピルフェニル) - 2-イミダゾリジノン。

【0401】

化合物 178: 1 - [[2 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] - 2-オキソエチル] スルホニルアミノ] - 3 - [2 - (4-シクロプロピルフェニル) エチル] - 4 - (4-メトキシフェニル) - 2-イミダゾリジノン。

【0402】

化合物 179: N - { 4 - (シクロプロピルフェニル) - 3 - [2 - (4-メトキシフェニル) エチル] - 2-オキソイミダゾリジン-1-イル} - 2-ジメチルスルファモイル-アセトアミド。

40

【0403】

化合物 180: 1 - [(2-アミノ-2-オキソエチル) スルホニルアミノ] - 3 - [2 - (4-メトキシフェニル) プロピル] - 4 - (4-シクロプロピルフェニル) - 2-イミダゾリジノン。

【0404】

化合物 181: 1 - [(N-メチル-N-メチルスルホニル) アミノ] - 3 - [2 - (4-メトキシフェニル) エチル] - 4 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 2-イミダゾ

50

リジノン。

【0405】

化合物182：1－〔（N－メチル－N－フェニルスルホニル）アミノ〕－3－〔2－（4－メトキシフェニル）－エチル〕－4－（3，4－ジメチルフェニル）－2－イミダゾリジノン。

【0406】

化合物183：（S）－1－〔〔2－〔（シクロプロピルメチル）アミノ〕－2－オキソエチル〕スルホニルアミノ〕－3－〔2－（4－メトキシフェニル）エチル〕－4－（4－メトキシフェニル）－2－イミダゾリジノン。

【0407】

10

化合物184：1－（メチルスルホニルアミノ）－3－〔2－（4－メトキシフェニル）エチル〕－4－（R）－（3，4－ジメチルフェニル）－2－イミダゾリジノン。

【0408】

化合物185：1－（メチルスルホニルアミノ）－3－〔2－（4－メトキシフェニル）エチル〕－4－（R）－（4－メトキシフェニル）－2－イミダゾリジノン。

【0409】

化合物186：1－（メチルスルホニルアミノ）－3－〔2－（4－メトキシフェニル）エチル〕－4－（R）－（4－tert－ブチルフェニル）－2－イミダゾリジノン：MS：46（M+H）HPLC保持時間：10.5分 Xterra RP18を持つHPLCにおいて、3.5u，85/15－5/95（Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH）の勾配の150×4.6mmカラムで10分，保持4分。

20

【0410】

化合物187：1－（メチルスルホニルアミノ）－3－〔2－（4－メトキシフェニル）エチル〕－4－（R）－（4－シクロプロピルフェニル）－2－イミダゾリジノン。

【0411】

化合物188：1－（メチルスルホニルアミノ）－3－（3－フェニルプロピル）－4－（R）－（3，4－ジメチルフェニル）－2－イミダゾリジノン。

【0412】

化合物189：1－（メチルスルホニルアミノ）－3－（3－フェニルプロピル）－4－（R）－（4－メトキシフェニル）－2－イミダゾリジノン。

30

【0413】

化合物190：1－（メチルスルホニルアミノ）－3－（3－フェニルプロピル）－4－（R）－（4－tert－ブチルフェニル）－2－イミダゾリジノン。

【0414】

化合物191：1－（メチルスルホニルアミノ）－3－（3－フェニルプロピル）－4－（R）－（4－シクロプロピルフェニル）－2－イミダゾリジノン。

【0415】

化合物192：1－（メチルスルホニルアミノ）－3－〔2－（4－メトキシフェニル）エチル〕－4－（S）－（3，4－ジメチルフェニル）－2－イミダゾリジノン。

40

【0416】

化合物193：1－（メチルスルホニルアミノ）－3－〔2－（4－メトキシフェニル）エチル〕－4－（S）－（4－メトキシフェニル）－2－イミダゾリジノン。

【0417】

化合物194：1－（メチルスルホニルアミノ）－3－〔2－（4－メトキシフェニル）エチル〕－4－（S）－（4－tert－ブチルフェニル）－2－イミダゾリジノン。MS：46（M+H）HPLC保持時間：10.5分 Xterra RP18を持つHPLCにおいて、3.5u，85/15－5/95（Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH）の勾配の150×4.6mmカラムで10分，保持4分。

50

【0418】

化合物195：1－（メチルスルホニルアミノ）－3－〔2－（4－メトキシフェニル）エチル〕－4－（S）－（4－シクロプロピルフェニル）－2－イミダゾリジノン。

【0419】

化合物196：1－（メチルスルホニルアミノ）－3－（3－フェニルプロピル）－4－（S）－（3，4－ジメチルフェニル）－2－イミダゾリジノン。

【0420】

化合物197：1－（メチルスルホニルアミノ）－3－（3－フェニルプロピル）－4－（S）－（4－メトキシフェニル）－2－イミダゾリジノン。

【0421】

化合物198：1－（メチルスルホニルアミノ）－3－（3－フェニルプロピル）－4－（S）－（4－tert－ブチルフェニル）－2－イミダゾリジノン。

【0422】

化合物199：1－（メチルスルホニルアミノ）－3－（3－フェニルプロピル）－4－（S）－（4－シクロプロピルフェニル）－2－イミダゾリジノン。

【0423】

化合物200：（R）－1－〔〔2－〔（シクロプロピルメチル）アミノ〕－2－オキソエチル〕スルホニルアミノ〕－3－〔2－（4－メトキシフェニル）エチル〕－4－（4－メトキシフェニル）－2－イミダゾリジノン。

【0424】

化合物201：1－〔〔2－（シクロプロピルアミノ）－2－オキソエチル〕スルホニルアミノ〕－3－〔2－（4－メトキシフェニル）エチル〕－4－（4－シクロプロピルフェニル）－2－イミダゾリジノン $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 8.43 (d, $J=3.6\text{ Hz}$, 1H), 7.12 (m, 5H), 7.06 (m, 2H), 6.83 (m, 2H), 4.49 (t, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 4.00 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.01 (m, 2H), 0.83 (m, 2H), 0.74 (m, 2H), 0.64 (m, 2H). MS 513 (MH^+). 分析. $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ $1/2\text{ H}_2\text{O}$ に関する計算値：C, 59.87; H, 6.38; N, 10.74. 測定値：C, 59.62; H, 6.14; N, 10.49.。

【0425】

化合物202：1－〔〔（ジメチルアミノ）スルホニル〕アセチルアミノ〕－3－〔2－（4－メトキシフェニル）エチル〕－4－（4－シクロプロピルフェニル）－2－イミダゾリジノン。

【0426】

化合物203：1－〔〔2－〔（シクロプロピルメチル）アミノ〕－2－オキソエチル〕スルホニルアミノ〕－3－〔2－（4－シクロプロピルフェニル）エチル〕－4－（4－メトキシフェニル）－2－イミダゾリジノン。

【0427】

化合物109～169のHPLC条件は、以下の通りであった。カラム：BDS Hypersil C8；移動相A：95%水／5%ACN中10mMの NH_4OAc （6.67mLの7.5Mの NH_4OAc 溶液を、4743mLの H_2O にピペットで入れ、次いで250mLのACNを該溶液に加え、混合）；移動相B：5%水／95%ACN中10mMの NH_4OAc （6.67mLの7.5Mの NH_4OAc 溶液をピペットで243mLの H_2O に入れ、次いで、4750mLのACNを該溶液に加え、混合）；流速：0.800mL／分；カラム温度：40℃；注入容積：5L；UV：モニター214nmおよび254nm；勾配表（時間（分）／%B）：0.0／0；2.5／100；4.0／100；4.1／0；5.5／0。

【0428】

10

20

30

40

50

本明細書で列挙され、記載された化合物は、多くの場合、活性（たとえば、本明細書で記載されあるいは参照されるアッセイにおける IC_{50} ）を発揮することが見出されている。本発明の化合物のあるものに関しては、 $1.0 \mu M$ の活性レベルは、本明細書に記載される $Kv1.5$ パッチクランプ EP アッセイでは検出できなかった。これらの化合物は、高濃度での試験を行わなかったが、高濃度で測定可能な活性を示すと考えられる。

本発明の化合物は、 $Kv1.5$ カリウムチャネル阻害剤として有効である。したがって、本発明の化合物は、 $Kv1.5$ カリウムチャネルの阻害によって影響を受けうる状態を予防または治療するために使用することができる。

【0429】

本発明の化合物は、心房フィブリン化および細動を始めとする不整脈を治療または予防するために、使用することができる。好ましい実施形態では、本発明の化合物は、本発明の化合物は、心臓中の他のイオンチャネル、たとえば心室中のイオンチャネルには殆どまたは全く阻害作用を及ぼすことなく、 $Kv1.5$ カリウムチャネルを阻害することができる。したがって、特に好ましい実施形態では、本発明の化合物は、たとえば、QT 間隔の延長、および命を脅かす心室不整脈への傾向の増加を含む、心臓内のイオンチャネルの阻害を通常伴う一般的な合併症のいくつかを避けつつ、不整脈を予防または治療するであろう。

【0430】

本発明の化合物は、心房性細動化および心房粗動を始めとする心房不整脈、ならびにたとえば、血栓塞栓症、卒中および心不全のような心房不整脈を伴う状態を治療または予防するために使用することができる。

【0431】

本発明の化合物は、持続性または慢性心房不整脈を患う患者に、不整脈のない長期および短期の維持期間を作り出すために使用することができる。

【0432】

また、本発明の化合物は、術後の心房不整脈を、予防的に治療するためにも使用することができる。

【0433】

したがって、本発明の方法は、 $Kv1.5$ カリウムチャネルを阻害する方法；たとえば、心室におけるイオンチャネルを始めとする、心臓内の他のイオンチャネルには殆どまたは全く影響せずに、 $Kv1.5$ カリウムチャネルを阻害する方法；心房細動化および粗動を始めとする心不整脈を治療または予防する方法；たとえば、血栓塞栓症、卒中および心不全を始めとする、心房不整脈を伴う状態を治療または予防する方法；持続性または慢性心房不整脈を患う患者に、不整脈のない長期および短期の維持期間を作り出す方法；および術後の心房不整脈を予防的に治療する方法を含む。該方法は、有効量の本発明の化合物または組成物を、対象に投与することを含む。

【0434】

また、本発明は、心房不整脈および関連障害の治療または予防のための医薬品の製造において、本発明による化合物を使用することにも関する。

製剤

また、本発明は、本発明による $Kv1.5$ カリウムチャネル阻害剤を含む組成物または製剤に関する。一般的に、本発明の組成物は、本発明による有効量の 1 種以上の 1-N-アミノ-2-イミダゾリジノン類およびそれらの塩類と、1 種以上の賦形剤とを含み、前記イミダゾリジノン類および塩類は、心房選択的な抗不整脈を提供するのに効果的である。

【0435】

本発明の目的に関して、用語「賦形剤」および「担体」は、本発明の記載全体で互換的に使用され、該用語は、本明細書では、「安全で効果のある医薬組成物を製剤するために使用される成分」と規定される。

【0436】

配合者は、賦形剤は、第一に、安全で安定した機能的な医薬品の送達において役立つように使用され、送達のための全ビヒクルの一部としてばかりでなく、活性成分を受ける者が効果的な吸収を達成するための手段としても役立つことを理解するであろう。賦形剤は、不活性充填剤として単純で直接的な役割を果たしてもよく、あるいは、ここで使用される賦形剤は、成分を安全に胃に送達することを保証する pH 安定化系または被覆剤の一部であってもよい。また、配合者は、本発明の化合物の細胞が潜在能、薬物動態特性を改善し、ならびに経口バイオアベイラビリティをも改善するという事実をうまく生かすこともできる。

【0437】

また本発明の教示は、本明細書に記載される少なくとも 1 種の化合物と、1 種以上の医薬的に許容しうる担体、賦形剤または希釈剤とを含む医薬組成物も提供する。そのような担体の例は、当業者に周知であり、許容しうる医薬的手法、たとえば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 17 編, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985) (これらの全開示は全ての目的に関し参照により本明細書に組み入れられる) に記載される手法に従って製造することができる。本明細書で使用される「医薬的に許容しうる」は、毒物学的見地から医薬的な適用における使用が許容でき、活性成分と悪影響のある相互作用を起こさない物質を言う。したがって、医薬的に許容しうる担体は、製剤中の他の成分と適合性があり、生物学的に許容しうるものである。補助の活性成分もまた該医薬組成物に導入することができる。

【0438】

本発明が教示する化合物は、経口的または非経口的に、純粋または従来の医薬担体と組み合わせ投与することができる。適用できる固体担体として、風味剤、潤滑剤、可溶性剤、懸濁剤、充填剤、滑走剤、圧縮補助剤、結合剤または錠剤崩壊剤またはカプセル化物質として作用することもできる 1 種以上の物質を挙げることができる。化合物は、従来の方法、たとえば、公知の抗不整脈剤に使用される方法と類似の方法で製剤化することができる。本明細書に記載される化合物を含有する経口製剤は、従来使用されてきた任意の経口形態、たとえば、錠剤、カプセル、パッカルの形態、トローチ、ロゼンジ剤および経口液体、懸濁液、または溶液を含むことができる。粉末剤では、担体は、微粉碎された固体であって、微粉碎された化合物との配合物である。錠剤では、本明細書に開示される化合物を、必要な圧縮特性を有する担体と、適切な比率で混合し、所望の形態およびサイズに圧縮することができる。該粉末剤および錠剤は、化合物を 99% まで含有することができる。

【0439】

カプセルは、本明細書に開示する 1 種以上の化合物（複数を含む）の、医薬的に許容しうるデンプン（たとえば、トウモロコシ、ジャガイモまたはタピオカデンプン）、糖類、人口甘味料、粉末セルロース（たとえば、結晶および微結晶セルロース）、粉、ゼラチン、ガムなどのような不活性充填剤（複数を含む）および／または希釈剤（複数を含む）との混合物を含有しうる。

【0440】

有用な錠剤製剤は、従来の圧縮、湿式造粒または乾式造粒方法によって作ることができ、医薬的に許容しうる希釈剤、結合剤、潤滑剤、崩壊剤、表面改質剤（界面活性剤を含む）、懸濁または安定剤を利用することができ、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ナトリウムラウリルサルフェート、タルク、糖類、ラクトース、デキストリン、デンプン、ゼラチン、セルロース、メチルセルロース、微結晶セルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ポリビニルピロリジン、アルギン酸、アカシアガム、キサンタンガム、クエン酸ナトリウム、複合ケイ酸塩、炭酸カルシウム、グリシン、サッカロース、ソルビトール、ジカルシウムホスフェート、硫酸カルシウム、ラクトース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、低融ワックスおよびイオン交換樹脂が挙げられるが、これらに限定されない。表面改質剤として、ノニオン

系およびアニオン系表面改質剤が挙げられる。表面改質剤の代表的な例示として、ポロキサマー 188、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、セトステアリアルコール、セトマクロゴール乳化ワックス、ソルビタンエステル類、コロイド状二酸化ケイ素、ホスフェート類、ドデシル硫酸ナトリウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、およびトリエタノールアミンが挙げられるが、これらに限定されない。ここでの経口製剤は、化合物（複数を含む）の吸収を変更する、標準の遅延または持続性製剤を利用することができる。また、経口製剤は、必要に応じて適切な可溶化剤または乳化剤を含有する水または果物ジュース中の本明細書に開示する化合物を投与することから成ることもできる。

【0441】

液体担体は、溶液、懸濁液、乳液剤、シロップ、エリキシル剤の製造および吸収送達に使用することができる。本発明が教示する化合物は、水、有機溶剤またはこれらの混合物、あるいは医薬的に許容しうる油脂のような医薬的に許容しうる液体担体に溶解または懸濁することができる。液体担体は、他の適切な医薬的添加剤、たとえば、可溶化剤、乳化剤、緩衝剤、防腐剤、甘味剤、風味剤、懸濁剤、増粘剤、着色剤、粘度調整剤、安定剤および浸透圧調節剤を含有することができる。経口および非経口的投与のための液体担体の例として、水（特に、本明細書に記載される添加剤、たとえば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース溶液のようなセルロース誘導体を含む）、アルコール類（一価アルコール類およびたとえばグリコールのような多価アルコール類を含む）およびこれらの誘導体、油状物（たとえば、分別ココナツ油およびラッカセイ油）が挙げられるが、これらに限定されない。非経口的投与については、担体は、オレイン酸エチルおよびミリスチン酸イソプロピルのような油状エステルでもよい。滅菌液体担体は、非経口的投与用の滅菌液体組成物で使用される。加圧組成物用の液体担体は、ハロゲン化炭化水素または他の医薬的に許容しうる噴霧剤であってもよい。

【0442】

滅菌溶液または懸濁液である液体医薬組成物は、たとえば、筋肉注射、腹腔内注射または皮下注射によって利用することができる。また、滅菌溶液は、静脈注射で投与することもできる。経口投与用の組成物は、液体形態でも固体形態でも可能である。

【0443】

医薬組成物は、単位用量形態、たとえば、カプセル、粉末剤、溶液、懸濁液、乳液剤、顆粒または坐剤の形態が好ましい。そのような形態では、該医薬組成物は、化合物の適正な量を含有する単位用量（複数を含む）にさらに分割することができる。該単位用量形態は、包装された組成物、たとえば、包装された粉末剤、バイアル、アンプル、液体を含有する充填注射器またはサシエであってもよい。あるいは、単位用量形態は、カプセルまたは錠剤それ自身でもよく、あるいは適正な数のパッケージ形態の任意のそのような組成物であってもよい。そのような単位用量形態は、約 1 mg/kg の化合物から約 500 mg/kg の化合物を含有することができ、一用量、または複数の用量で投与されうる。そのような用量は、化合物（複数を含む）を受ける者の血流に導くのに有用な任意の方法、たとえば、経口的に、インプラントを介して、非経口的に（静脈注射、腹腔内注射および皮下注射を含む）、経直腸的に、経膣的に、および経皮的に投与されうる。

【0444】

特定の疾患状態または障害の治療または阻害のために投与する場合、有効投与量は、利用される特定の化合物、投与の形態および治療される状態の重篤度、ならびに治療を受ける個人に関連する種々の肉体的因子によって、種々に変化しうることは理解される。治療用途では、本発明が教示する化合物を、すでに疾患を患っている患者に、疾患の症状およびその合併症を治すまたは少なくとも部分的に軽減するのに十分な量で与えることができる。特定の個人の治療に使用されるべき用量は、普通、担当する医者によって、主観的に決定されるはずである。関与する変数として、特定の状態およびその状況、ならびに患者の大きさ、年齢および応答パターンが挙げられる。

【0445】

場合によっては、デバイス、たとえば、計量投薬吸入器、息操作（breath-op

10

20

30

40

50

erated) 吸入器、複数回投与乾燥粉末吸入器、ポンプ、スクイズ動作型 (squeeze-actuated) 噴霧スプレーディスペンサー、エアロゾルディスペンサー、およびエアロゾルネブライザー (これらに限定されない) を使用して、患者の気道に直接化合物を投与することが望まれることもある。鼻腔内吸入または気管支吸入による投与では、本発明で教示する化合物を、液体組成物、固体組成物またはエアロゾル組成物に形成することができる。液体組成物は、例として、1 種以上の医薬的に許容しうる溶剤に、溶解、部分的に溶解、または懸濁させた 1 種以上の本発明が教示する化合物を含有することができ、これをたとえば、ポンプまたはスクイズ動作型噴霧スプレーディスペンサーによって投与することができる。溶剤として、たとえば、等張生理食塩水または静菌水を使用することができる。固体組成物は、例として、ラクトースまたは気管支内用途に許容しうる他の不活性粉末と混ぜ合わされた 1 種以上の本発明が教示する化合物を含有する粉末製剤を挙げることができ、これは、たとえば、エアロゾルディスペンサー、または吸入のために該固体組成物を内蔵するカプセルを壊すかまたはパンクさせ、該固体組成物を送達するデバイスによって、投与することができる。エアロゾル組成物は、例として、1 種以上の本発明が教示する化合物、噴霧剤、界面活性剤および共溶媒を含有することができ、たとえば、計量デバイスにより投与することができる。噴霧剤として、クロロフルオロカーボン (CFC)、ヒドロフルオロアルカン (HFA) または生理学および環境的に許容しうる他の噴霧剤が可能である。

10

【0446】

本明細書に記載される化合物は、非経口的にまたは腹腔内に投与することができる。これらの化合物の溶液または懸濁液は、ヒドロキシプロピルセルロースのような界面活性剤を適切に混合された水中で製造することができる。分散液も油状物中のグリセロール、液体ポリエチレングリコールおよびそれらの混合物中で製造することができる。貯蔵および使用の通常の条件下で、これらの製剤は普通、微生物の成長を阻止するために防腐剤を含む。

20

【0447】

注射のために適切な医薬形態は、滅菌水溶液または分散液、および滅菌注射用溶液または分散液の即時調製物用の滅菌粉末を含むことができる。いくつかの実施形態では、該形態は無菌であり、それが注射器を流れるのが可能な粘度を持つ。該形態は、製造および貯蔵条件下では安定で、細菌および真菌のような微生物の混入作用に対して保護されることが好ましい。担体は、たとえば、水、エタノール、ポリオール (たとえば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコール)、これらの適切な混合物、および植物油を含む溶剤または分散媒体であってもよい。

30

【0448】

本明細書に記載される化合物は、経皮的に投与可能、すなわち、身体の表面、ならびに上皮細胞組織および粘膜組織を始めとする肉体的通路の内層を通して投与することが可能である。そのような投与は、ローション、クリーム、フォーム、パッチ、懸濁液、溶液および坐剤 (直腸および膣) の形態中の、本発明で教示する化合物、ならびにその医薬的に許容しうる塩類、水和物、またはエステル類を使用して行うことができる。

【0449】

経皮投与は、本明細書に開示する化合物のような化合物、および該化合物に対して不活性であり、皮膚に対して無毒で、かつ全身的吸入のために、化合物の皮膚を介した血流系への送達を可能にする担体を含む経皮パッチの使用によって行うことができる。担体は、クリームおよび軟膏剤、ペースト、ゲル、ならびに閉鎖性デバイスのような数多くの形態をとることができる。クリームおよび軟膏剤は、水中油または油中水型のいずれかの粘稠な液体または半固体乳液であってもよい。化合物を含む石油または親水性石油中に分散された吸収性粉末で構成されるペーストも適切でありうる。種々の閉鎖性デバイスは、化合物を血流に放出するために使用することができ、たとえば、化合物および担体、または化合物だけを含む貯蔵器を被覆する半透膜、化合物を含有するマトリックスが挙げられる。他の閉鎖性デバイスは、文献で知られている。

40

50

【0450】

本明細書に記載される化合物は、従来の坐剤の形態で、直腸を介してまたは経膣的に投与することができる。坐剤製剤は、ココアバターを始めとする伝統的な物質から、および坐剤の融点を変更するためのワックス、およびグリセリンを加えて、あるいは加えずに、作ることができる。種々の分子量のポリエチレングリコールのような水溶性坐剤基剤も使用することができる。

【0451】

脂質製剤またはナノカプセルは、本発明が教示する化合物をインビトロまたはインビボのいずれかで宿主細胞に導入するために使用することができる。脂質製剤およびナノカプセルは、当該分野で公知の方法によって製造することができる。

10

【0452】

本発明が教示する化合物の実効性を増すために、化合物を、標的とする疾患の治療に効果的な他の薬剤と組み合わせることが望ましい可能性がある。たとえば、標的とする疾患の治療に効果的な他の活性化合物（たとえば、他の成分または薬剤）を、本発明が教示する化合物とともに投与することができる。該他の薬剤は、本明細書に開示する化合物の投与と同時に、または異なる時間に投与することができる。

【0453】

本発明が教示する化合物は、哺乳類、たとえばヒトにおける病理学的な状態または障害を治療または阻害するのに有用でありえる。したがって、本発明の教示は、本発明が教示する化合物、その医薬的に許容しうる塩、または1種以上の本発明が教示する化合物を医薬的に許容しうる担体と組み合わせてあるいは関連させて含む医薬組成物を、哺乳類に与えることによって、病理学的状態または障害を治療または阻害する方法を提供する。本発明が教示する化合物は、単独で、あるいは治療的に有効な他の化合物または病理学的状態または障害の治療または阻害のための治療と組み合わせて、投与することができる。本明細書で使用される「治療的に有効な」は、望ましい生物学的活性または効果を発揮する物質または量を言う。本明細書で使用される「治療すること」は、状態を、部分的または完全に、緩和する、阻害する、予防するおよび／または軽減することを言う。

20

【0454】

本発明による組成物の限定ではない例示では、約0.001mg～約1000mgの1種以上の本発明による1-N-アミノ-2-イミダゾリジノン類と、1種以上の賦形剤とを；約0.01mg～約100mgの本発明による1-N-アミノ-2-イミダゾリジノン類と、1種以上の賦形剤とを；および約0.1mg～約10mgの1種以上の本発明による1-N-アミノ-2-イミダゾリジノン類と、1種以上の賦形剤とを含む組成物が挙げられる。

30

【0455】

本明細書で使用される用語「有効量」は、「所望のまたは治療的結果を達成するために必要な投与量および時間で作用する、有効な1種以上の1-N-アミノ-2-イミダゾリジノン類の量」を意味する。有効量は、当該分野で公知の要因、たとえば、治療される対象の疾患状況、年齢、性別および体重に応じて種々変化する。特定の投与量は、本明細書の例示に記載されているが、当業者であれば、最適な治療応答を得るために投与量を変えうることを理解するであろう。たとえば、治療状況の要件に示されるように、数回に分けられた投与量を毎日投与してもよいし、あるいは投与量を比例的に減少させてもよい。さらに、本発明の組成物を、治療量を達成するために、必要な頻度で投与することもできる。

40

【0456】

手順

以下の手順は、Kv1.5カリウムチャネル阻害剤として化合物を評価および選択する場合に利用される。

FLIPR L-型カルシウムチャネルアッセイ^{1, 2}

HL-1細胞発現内因性L-型カルシウムチャネルを、トリプシンを使用して培養フラ

50

スコから取り出し、10%ウシ胎児血清、4 mMのL-グルタミンおよび10 μ Mのノルエピネフリンを含有するClaycomb培地(JRH Biosciences #51800)中の、フィブロネクチン/ゼラチンが塗布された、底が透明で、黒い壁の96-ウェルマイクロプレート上に植え付け、密集するまで一晚成長させる。次の日、成長した培地を密集細胞単層から吸引し、100 μ L/ウェルのTyrodeの溶液(130 mMのNaCl, 4 mMのKCl, 1.8 mMのCaCl₂, 1.0 mMのMgCl₂, 20 mMのHEPES, 10 mMのグルコース, pH 7.35)および50 μ L/ウェルのFLIPRカルシウムアッセイキット、成分A(#R-8033, Molecular Devices社)で置き換え、5%CO₂ 37℃のインキュベーターで60分培養する。50 μ L/ウェルのテスト化合物をプレートに加え、5%CO₂ 37℃インキュベーターでさらに15分培養する。最終溶液は全て、アニオン性交換阻害剤、プロベネシド(2.5 mM)を含有する。次いで、96-ウェルプレートを、FLIPR1(蛍光イメージングプレートリーダー, Molecular Devices社)の中心に置く。各ウェル中の細胞単層を、アルゴンイオンレーザーを用い488 nmで同時に照射し、蛍光発光を510~570 nmバンドパスフィルターおよび冷却したCCDカメラを用いてモニターする。原形質膜および活性L-型カルシウムチャネルを脱分極するため、50 μ L/ウェルの20 mMのKCl(最終濃度)を、FLIPRの自動96-ウェルピペッターを用いて、96ウェル全てに同時に分配する。蛍光測定を5分間記録し、次いでKClを加える。%コントロールとして表わされるカルシウム流入量を、テスト化合物の各濃度で計算し、濃度-反応曲線およびIC₅₀値を、GraphPad Prism 4.0を使用して作成する。

【0457】

Kv1.5パッチクランプEP

Kv1.5電流を、パッチクランプ電気生理学の全細胞モード¹によって記録する。Kv1.5は、HEK細胞またはLTK細胞のいずれかで、安定的に過剰発現する。微小電極をホウケイ酸ガラス(TW150)から引き抜き、熱研磨する(先端抵抗, 1.5~3メガオーム)。外部溶液は標準タイロッド液である。内部(微小電極)溶液は、110 mMのKCl、5 mMのK₂ATP、5 mMのK₄BAPTA、1 mMのMgCl₂および10 mMのHEPESを含み、KOHでpH 7.2に調整されている。Axonソフトウェア(pClamp 8.1)およびハードウェア(Axopatch 1D, 200B)を使用して、コマンド電位を、-70 mVの保持電位から+60 mVに1秒かける。化合物を10~20 mMのDMSOストックとして調製し、適正なテスト濃度に希釈する。安定な電流を達成した後、化合物を細胞上に灌流し、ある化合物濃度で電流の変化が起きないことが明らかになるまで、細胞を5秒毎にパルス化する。阻害を1秒パルスの最後で測定し、コントロールに対して表わす。初期Kv1.5阻害は、1 μ Mで行う一点測定法によって推定する。少なくとも4つの濃度でn=3を利用して適正な化合物の濃度-反応曲線を作成する。曲線フィティングおよびIC₅₀評価を、GraphPadソフトウェア(Ver. 4)を使用して行う。

【0458】

HERGパッチクランプEP

HERG電流を、Hamillら³に記載されたパッチクランプ電気生理学の全細胞モードによって記録する。HERGは、HEK細胞において安定的に過剰発現する。微小電極をホウケイ酸ガラス(TW150)から引き抜き、熱研磨する(先端抵抗, 1.5~3メガオーム)。外部溶液は標準タイロッド液である。内部(微小電極)溶液は、110 mMのKCl、5 mMのK₂ATP、5 mMのK₄BAPTA、1 mMのMgCl₂および10 mMのHEPESを含有し、KOHでpH 7.2に調整されている。Axonソフトウェア(pClamp 8.1)およびハードウェア(Axopatch 1D, 200B)を使用して、コマンド電位を、-80 mVの保持電位から+20 mVに2秒かける。-40 mVに2秒戻すことにより末端電流を発生させる。化合物を10~20 mMのDMSOストックとして調製し、適正なテスト濃度に希釈する。安定な電流を達成した後、化合物

を細胞上に灌流し、ある化合物濃度で電流の変化が起きないことが明らかになるまで、細胞を20秒毎にパルス化する。HERGの阻害を末端電流のピークで測定し、コントロールに対して表わす。初期HERG活性は、10 μ Mで行う一点測定法によって推定する。少なくとも4つの濃度で $n = 3$ を利用して適正な化合物の濃度-反応曲線を作成する。曲線フィッティングおよび IC_{50} 評価を、Graphpadソフトウェア(Ver. 4)を使用して行う。

【0459】

1. Claycomb W. C. ら, 「HL-1 cells: A Cardiac muscle cell line that contracts and retains phenotypic characteristics of the adult cardiomyocyte.」Proc Natl Acad Sci USA 1998 Mar 17; 95 (6): 2979-84.

2. Xia M ら, 「Functional expression of L- and T-type Ca^{2+} channels in murine HL-1 cells.」J. Mol. Cell Cardiol., 2004 Jan; 3 (1): 11-9

3. Hamill ら, Pflugers Archiv. 391: 85, 1981

本発明による代表的な化合物の結果を以下の表XIに列挙する。

【0460】

【表11-1】

表 XI

化合物番号	¹ Kv1.5 % 阻害 @ 1.0 μ M	² L 型 Ca^{2+} IC_{50} μ M	³ HERG % 阻害 @ 10 μ M	¹ Kv1.5 IC_{50} nM	³ HERG IC_{50} μ M
1	59	5.5			
2	46				
3	13				
4	72	4.5	53		
5	36				
6	53	12	29		
7	92	43	16	232	
8	90	15	16		
9	90	23	62	689	7.3

【0461】

10

20

30

【表 1 1 - 2】

化合物番号	¹ Kv1.5 % 阻害 @ 1.0 μM	² L- 型 Ca ²⁺ IC ₅₀ μM	³ HERG % 阻害 @ 10 μM	¹ Kv1.5 IC ₅₀ nM	³ HERG IC ₅₀ μM
10	89	22	57	238	
11	95	13	45		
12	82	38	19		
13	83	27	10		
14	28				
15	46				
16	48				
17	89	40	22		
18	59	24	12		
19	27				
20	73	30	15		
21	72	26	57		
22	30				
23	66	30	21	703	23.6
24	82	10	74	514	6.4
25	84	28	31		
26	66	17.5	76	716	4.1
27	56	19	63		
28	89	16	30	184	10.3
29	85	34	31		
30	88	3.3	62		
31	84	4			
32	69	6.7			
33	85	35	20		
34	98	18	38		
35	71	30	14		
36	85	14	50		
37	87	30	6		
38	85	5.6	56		
39	81	12			
40	70	30	1		
41	42				
42	91	20	90	418	
43	93	4.3	2		
44	60	25	22		
45	83	16	55		
46	40				
47	73	26	65		
48	96	9	70	231	3.6
49	76	23	25	466	11.4

【 0 4 6 2 】

10

20

30

40

【表 1 1 - 3】

化合物番号	¹ Kv1.5 % 阻害 @ 1.0 μM	² L- 型 Ca ²⁺ IC ₅₀ μM	³ HERG % 阻害 @ 10 μM	¹ Kv1.5 IC ₅₀ nM	³ HERG IC ₅₀ μM
50	79	10	34	233	5.3
51	87	21	20		
52	80	16	29		
54	80	30	46		
55	29	29			
56	39				
57	66	30	12	631	12.4
60	77	10.6	44	453	7.4
61	85	25	28		
62	26				
63	95	6.3	44		
64	96	14	55		
65	88	31	38		
66	86	30		257	12.6
67	90	8	22		
68	60	16	48		
69	検出されず				
70	22				
71	94	13	30		
72	81	18			
73	62	7	56	658	
74	85	25			
75	検出されず				
76	検出されず				
77	検出されず				
78	75	11			
79	68	11	70		
80	77	20	51		
81	78	4			
82	72	30	42		
83	96	2.8	97		
84	67	10	73	570	
85	92	3.3	52		
86	20				
87	57	6			
88	94	11	90	399	

【 0 4 6 3 】

10

20

30

40

【表 1 1 - 4】

化合物番号	¹ Kv1.5 % 阻害 @ 1.0 μM	² L 型 Ca ²⁺ IC ₅₀ μM	³ HERG % 阻害 @ 10 μM	¹ Kv1.5 IC ₅₀ nM	³ HERG IC ₅₀ μM
89	85	7.6	98		
90	74	7	28		
91	85	4			
92	95	30	58	353	5.6
93	46				
94	67	13	35		
95	43				
96	86	1.9	87		
97	81	3.5			
98	83	4.8			
99	73	4.9	90		
100	46	16	92		
101	81	19	24		
102	6				
104	87	21	56		
106	74	30	17	474	35
107	41	39		1100	54
108	検出されず				
109	71	4.6			
110	7				
111	9		33		
112	8				
113	5				
114	75	15	55		
115	5				
116	検出されず				
117	19				
118	9				
119	80	2	70		
120	5				
121	7				
122	36				
123	25				
124	38				
125	42				
126	46				
127	91	19	54		
128	8		19		

10

20

30

40

【表 1 1 - 5】

化合物番号	¹ Kv1.5 % 阻害 @ 1.0 μ M	² L- 型 Ca ²⁺ IC ₅₀ μ M	³ HERG % 阻害 @ 10 μ M	¹ Kv1.5 IC ₅₀ nM	³ HERG IC ₅₀ μ M
129	4				
130	37				
131	検出されず				
132	3				
133	検出されず				
134	22				
135	53	8			
136	44				
137	4				
138	7				
139	14				
140	6				
141	4				
142	40		91		
143	21				
144	16				
145	16		11		
146	83	15	86		
147	42				
148	2				
149	9				
150	17				
151	8				
152	16				
153	12				
154	7				
155	検出されず				
156	7				
157	検出されず				
158	10				
159	4				
160	検出されず				
161	8				
162	8				
163	16				

10

20

30

40

【 0 4 6 5 】

【表 1 1 - 6】

化合物番号	¹ Kv1.5 % 阻害 @ 1.0 μM	² L- 型 Ca ²⁺ IC ₅₀ μM	³ HERG %阻害 @ 10 μM	¹ Kv1.5 IC ₅₀ nM	³ HERG IC ₅₀ μM
164	2				
165	11				
166	41				
167	36				
168	検出され ず				
169	16				
170	49	30	62		
171	71	30	55	531	5.8
172	55	9.8	51		
173	94	14.6	48		
174	9				
175	7				

10

¹ 本明細書に記載する Kv1.5 パッチクランプ E P

² 本明細書に記載する FLIPR L-型カルシウムチャネルアッセイ

20

³ 本明細書の先に記載する HERG パッチクランプ E P

以下は、Kv1.5 カリウムチャネル阻害剤としての用途に本発明の化合物が適切であるかを決定するために使用される追加の方法である。

【0466】

インビボテスト

ビヒクル：最終濃度が 20～50 mg/ml となるように、化合物を先ずジメチルアセトアミド (DMAC) に溶解し、次いでプロピレングリコール 200 (PEG 200) の残りを DMAC/PEG 200 (1:4) の比で加える。

ミニプタ：ケタミン/キシラジンの IM 注射を行い、しばらく後、首にある静脈腔にラインを導入するため、必要であれば 1～1.5% イソフルラン注射を行う。挿管後、実験中、30 分ごとにボラスを使用して IV ペントバルビタールだけで麻酔を保つ。2 本の電極が先端に付いたカテーテルを、けい静脈を介して、1 本は右心房、もう 1 本は右心室に導入する。けい動脈を分離し、トランスデューサーが先端に付いたカテーテルを左心室に導入する。鼠径部の切開口を使用し、大腿動脈および葉脈にアクセスする。動脈にカニューレを挿入し、動脈圧を下部大動脈でモニターし、右心房に進む電極を先端に付けたカテーテルで、葉脈にカニューレを挿入する。心臓へのアクセスのために、切開口を第四肋間隙の上に作り、肋骨を分離する。心膜を開き、左心房を胸壁に緩やかにクランプする。1 個の検出および 2 個のペーシング電極を心房に置く。動脈圧、ECG、LV 圧、心房電位図、体温および吸気 Pco₂ を連続的にモニターする。

30

【0467】

手術調製物が安定である場合、ベースライン実効不応期間 (ERP) を、150、200、240 および 300 ビート/分のペース速度で、右および左心房、ならびに右心室から測定する。次いで化合物を 15 分注入し、ERP 測定を注入の第 12 分で始めることを繰り返す。動物を安定させ、次いで第一投薬から約 15 分後、第二投薬を 15 分間行い、次いで ERP を行う。第三投薬を行ってもよい。最終投薬後、値がベースラインに戻るまで ERP を 15 分毎に測定する。血液サンプルをベースライン、各投薬の終わり、および最終投薬から 15 分後に集める。

40

【0468】

本発明の特定の実施形態を図示し記載したが、本発明の精神および範囲を逸脱しない限り、種々の他の変更または修正が可能であることは当業者には明らかであろう。したがっ

50

て、添付の請求の範囲において、そのような本発明の範囲内にある変更および修正の全てがカバーされている。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/071587

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D233/38 A61K31/4166 A61P9/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	BLASS ET AL: "Synthesis of 1-aminoimidazolidin-4-one and 1-aminoimidazolidin-2-one based compounds: an interesting divergence in methodology" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 47, no. 42, 16 October 2006 (2006-10-16), pages 7497-7499, XP005649863 ISSN: 0040-4039 page 7498; compounds 2,5 -/--	1-3,5-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 October 2007

Date of mailing of the international search report

02/11/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gettins, Marc

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/071587

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PALAZZO G ET AL: "REAZIONI DELLA N-CLOROCARBONIL-N-(2-CLOROETIL)ANILA CON IDRAZINA E CON IDRAZINE MONOSOSTITUITE" FARMACO, EDIZIONE SCIENTIFICA, SOCIETA CHIMICA ITALIANA, PAVIA, IT, vol. 26, no. 6, 1971, pages 580-590, XP000929265 ISSN: 0430-0920 page 581; compound (III)	1,2
A	MILCENT R ET AL: "CYCLIC TRANSFORMATIONS OF 5-ARYL(OR BENZYL)-3-(2-BROMOETHYL-1,3,4-OXA DIAZOL-2(3H)-ONES INTO 1-AMINOIMIDAZOLIDIN-2-ONE AND 5,6-DIHYDRO-4H-1,3,4-OXADIAZINE DERIVATIVES" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, HETEROCORPORATION. PROVO, US, vol. 29, August 1992 (1992-08), pages 1081-1084, XP002028431 ISSN: 0022-152X page 1083; examples 7a-/e; table III	1,2
A	WO 2006/027211 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; CASTRO PICHEL JULIA [ES]; CHAPARRO MARTIN MARIA) 16 March 2006 (2006-03-16) Intermediates 59-61 page 73 - page 74	1-67

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/071587

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 69-70 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/071587

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006027211 A	16-03-2006	AR 050858 A1	29-11-2006

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 401/04	(2006.01)	C 0 7 D 401/04	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/4709	(2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 9/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 7/02	(2006.01)	A 6 1 P 7/02	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 ジャヌス, ジョン マイケル
アメリカ合衆国 オハイオ 45069, ウェスト チェスター, デザート スプリングス
コート 7385
- (72)発明者 ハドソン, スティーブン ジョセフ
アメリカ合衆国 オハイオ 45040, メイソン, ダンラップ コート 3564
- (72)発明者 ボッシュ, グレゴリー ケント
アメリカ合衆国 オハイオ 45069, ウェスト チェスター, ウェザーズフィールド ド
ライブ 7423
- (72)発明者 ホワイト, ロナルド ユージン
アメリカ合衆国 オハイオ 45069, ウェスト チェスター, チェストナット ヒル レ
ーン 8093
- (72)発明者 ブラス, ベンジャミン イー.
アメリカ合衆国 ペンシルベニア 19403, イーグルビル, クラーク ヒル ドライブ
1029
- (72)発明者 ジャクソン, クリストファー エム.
アメリカ合衆国 オハイオ 43230, ガハナ, ハンベリー コート 1329
- (72)発明者 フェアウェザー, ニール ティー.
アメリカ合衆国 オハイオ 45044, リバティータウンシップ, テイラー レーク レ
ーン 5207

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB01 BB07 CC23 CC51 CC81 CC82 DD12 DD14 DD23
EE01
4C086 AA01 AA03 BC38 BC50 BC67 BC73 GA02 GA06 GA07 GA08
GA09 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA54