

(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2009-509957

(P2009-509957A)

(43) 公表日 平成21年3月12日(2009.3.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 233/88 (2006.01)	C O 7 D 233/88 C S P	4 C O 6 3
C07D 401/12 (2006.01)	C O 7 D 401/12	4 C O 8 6
C07D 409/12 (2006.01)	C O 7 D 409/12	
A61K 31/4168 (2006.01)	A 6 1 K 31/4168	
A61K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 108 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-532416 (P2008-532416)
 (86) (22) 出願日 平成18年9月22日 (2006. 9. 22)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年5月26日 (2008. 5. 26)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/036985
 (87) 国際公開番号 W02007/038271
 (87) 国際公開日 平成19年4月5日 (2007. 4. 5)
 (31) 優先権主張番号 60/720, 589
 (32) 優先日 平成17年9月26日 (2005. 9. 26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

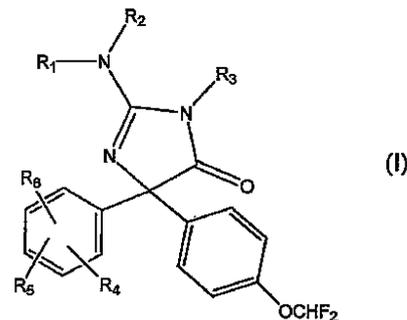
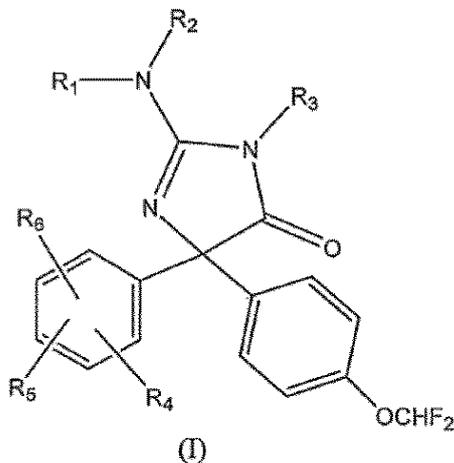
(71) 出願人 591011502
 ワイス
 W y e t h
 アメリカ合衆国07940-0874ニュー
 ジャージー州 マディソン、ファイブ・
 ジラルダ・ファームズ
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100084146
 弁理士 山崎 宏
 (74) 代理人 100116311
 弁理士 元山 忠行
 (74) 代理人 100122301
 弁理士 富田 憲史

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 β-セクレターゼ阻害剤としてのアミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-フェニルイミダゾロン化合物

(57) 【要約】

本発明は、式 I :



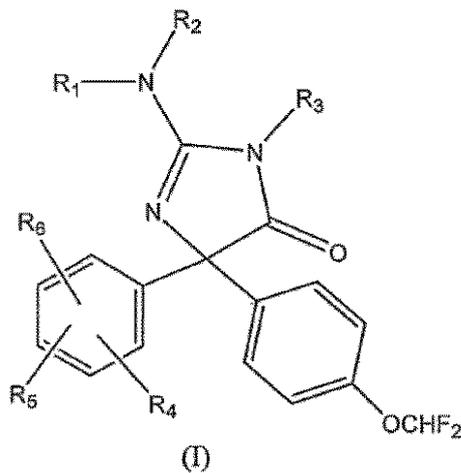
で示される 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - 3 , 5 - ジヒドロ - フェニルイミダゾール - 4 - オンを提供する。また、本発明は、β-セクレターゼ (B A C E) を阻害するため、および

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

20

30

40

50

[式中、 R_1 および R_2 は、各々独立して、H または、各々置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール基であるか、あるいは R_1 および R_2 は、それらが結合している原子と一緒に、O、N または S から選択されるさらなるヘテロ原子を含有していてもよい置換されていてもよい 5 ~ 7 員環を形成してもよく；

R_3 は、H または、各々置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール基であり；

R_4 、 R_5 および R_6 は、各々独立して、H、ハロゲン、 NO_2 、 CN 、 COR_7 、 $NR_{10}CO_2R_{11}$ 、 $NR_{15}COR_{16}$ 、 OR_{14} 、 $NR_{12}R_{13}$ 、 SO_nR_{17} または、各々置換されていてもよいアルキル、ハロアルキル、アルケニル、ハロアルケニル、アルキニル、シクロアルキルもしくはシクロヘテロアルキル基であるか、あるいは隣接する炭素原子に結合している場合、 R_4 および R_5 は、それらが結合している原子と一緒に、O、N または S から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含有していてもよい置換されていてもよい 5 ~ 7 員環を形成してもよく；

n は 0、1 または 2 であり；

R_7 および R_{17} は、各々独立して、H、 NR_8R_9 または、各々置換されていてもよいアルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルもしくはアリール基であり；

R_8 および R_9 は、各々独立して、H または、各々置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルキニルもしくはシクロアルキル基であるか、あるいは R_8 および R_9 は、それらが結合している原子と一緒に、O、N または S から選択されるさらなるヘテロ原子を含有していてもよい置換されていてもよい 5 ~ 7 員環を形成してもよく；

R_{11} 、 R_{14} および R_{16} は、各々独立して、H または、各々置換されていてもよいアルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルまたはアリール基であり；

R_{10} および R_{15} は、各々独立して、H または置換されていてもよいアルキル基であり；

R_{12} および R_{13} は、各々独立して、H または、各々置換されていてもよいアルキルもしくはシクロアルキル基であるか、あるいは R_{12} および R_{13} は、それらが結合している原子と一緒に、O、N または S から選択されるさらなるヘテロ原子を含有していてもよい置換されていてもよい 5 ~ 7 員環を形成してもよい]

で示される化合物またはその互変異性体、立体異性体もしくは医薬上許容される塩。

【請求項 2】

R₁ および R₂ が H である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R₃ が C₁ - C₄ アルキルである、請求項 1 または請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

R₃ がメチルである、請求項 3 記載の化合物。

【請求項 5】

R₄、R₅ および R₆ が、各々独立して、H、ハロゲン、COR₇、OR₁₄、または、各々置換されていてもよいアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキニルもしくはシクロアルキル基である、請求項 1 ~ 4 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 6】

R₄ が、H、COR₇、OR₁₄、または、各々置換されていてもよいアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキニルもしくはシクロアルキル基である、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 7】

R₅ および R₆ が、H またはハロゲンである、請求項 1 ~ 6 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 8】

R₄ が、フェニル環の 3 位にある、請求項 1 ~ 7 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 9】

(5S) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - フェニル - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン;

(5R) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - フェニル] - 3 - メチル - 5 - フェニル - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン;

(5R) - 2 - アミノ - 5 - (3 - プロモフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン;

(5S) - 2 - アミノ - 5 - (3 - プロモフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン;

(5R) - 2 - アミノ - 5 - (3 - プロモ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン;

(5S) - 2 - アミノ - 5 - (3 - プロモ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン;

(5R) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - (3 - プロピルフェニル) - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン;

(5S) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - (3 - プロピルフェニル) - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン;

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (3 - フルオロプロピル)フェニル] - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン;

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (3, 3 - ジフルオロプロピル)フェニル] - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン;

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (4 - フルオロブチル)フェニル] - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン;

2 - アミノ - 5 - [3 - (4, 4 - ジフルオロブチル)フェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン;

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (2 - フルオ

10

20

30

40

50

- ロエチル 1) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - [3 - (2 , 2 - ジフルオロエチル 1) フェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 5 - [3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) フェニル] - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 5 - [3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) フェニル] - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 5 - [3 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロブチル) フェニル] - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- (5 R) - 2 - アミノ - 5 - (3 - ブチルフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- (5 S) - 2 - アミノ - 5 - (3 - ブチルフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 5 - (3 - ペンチルフェニル) - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 5 - [3 - (2 - メチルブチル) フェニル] - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - (3 - ブト - 3 - エン - 1 - イルフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - [3 - (シクロプロピルメチル) フェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 3 - (3 - { 2 - アミノ - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) プロパンニトリル ;
- (5 R) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 5 - (3 - ペント - 4 - エン - 1 - イルフェニル) - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- (5 S) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 5 - (3 - ペント - 4 - エン - 1 - イルフェニル) - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- N - (3 - { (4 R) - 2 - アミノ - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) - 2 - メトキシアセトアミド ;
- N - (3 - { (4 S) - 2 - アミノ - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) - 2 - メトキシアセトアミド ;
- (5 S) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 5 - フェニル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - [3 - (4 - ヒドロキシブト - 1 - イン - 1 - イル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - [3 - (4 - ヒドロキシブチル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

ン；

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (5 - フルオロペンチル)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン；

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (4 - フルオロブチル)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン；

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (6 - フルオロヘキシル)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン；

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (4 - メトキシブチル)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン；

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - { 3 - [(1Z) - 3 - メトキシプロブ - 1 - エン - 1 - イル]フェニル } - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン；

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (3 - メトキシプロピル)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン；

2 - アミノ - 5 - [3 - (4 , 4 - ジフルオロブチル)フェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン；

3 - { 2 - アミノ - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } - N - プロピルベンズアミド；

(1E) - 3 - クロロプロブ - 1 - エニル 2 , 5 - ジクロロフェニルスルホン；

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - { 3 - [(2 - フルオロエトキシ)メチル]フェニル } - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン；

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - { 3 - [(3 , 3 , 3 - トリフルオロプロボキシ)メチル]フェニル } - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン；

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (メトキシメチル)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン；

2 - アミノ - 5 - [3 - (プトキシメチル)フェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン；

2 - アミノ - 5 - { 3 - [(シクロプロピルメトキシ)メチル]フェニル } - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン；

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (エトキシメチル)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン；

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - [3 - (プロボキシメチル)フェニル] - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン；

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - (3 - { [2 - フルオロ - 1 - (フルオロメチル)エトキシ]メチル }フェニル) - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン；

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - { 3 - [(2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ)メチル]フェニル } - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン；

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - { 3 -

10

20

30

40

50

- [(2 , 2 , 3 , 3 - テトラフルオロプロボキシ) メチル] フェニル } - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - [3 - (3 - メトキシプロブ - 1 - イン - 1 - イル) フェニル] - 1 - メチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - アミン ;
- 2 - アミノ - 5 - [3 - (1 , 4 - ジフルオロブチル) フェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - [3 - (3 - フルオロプト - 3 - エン - 1 - イル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - [3 - (4 , 4 - ジフルオロプト - 3 - エン - 1 - イル) フェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 5 - [3 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロブチル) フェニル] - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 5 - (3 - { 2 - アミノ - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) ペンタンニトリル ;
- 4 - (3 - { 2 - アミノ - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) ブタンニトリル ;
- 2 - アミノ - 5 - { 3 - [(1 E) - 4 , 4 - ジフルオロプト - 1 - エン - 1 - イル] フェニル } - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - [3 - (3 - ヒドロキシヘキシ - 4 - イン - 1 - イル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - { 3 - [(1 E) - 6 - メトキシヘキシ - 1 - エン - 1 - イル] フェニル } - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - { 3 - [(1 E) - 5 - メトキシpent - 1 - エン - 1 - イル] フェニル } - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - { 3 - [2 - (メトキシメチル) シクロプロピル] フェニル } - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - { 3 - [(1 E) - 5 - ヒドロキシpent - 1 - エン - 1 - イル } フェニル } - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - { 3 - [(1 E) - 3 - メトキシプロブ - 1 - エン - 1 - イル] フェニル } - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - { 3 - [(1 E) - 4 - メトキシプト - 1 - エン - 1 - イル] フェニル } - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - { 3 - [(1 E) - 4 - ヒドロキシプト - 1 - エン - 1 - イル] フェニル } - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

- 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - { 3 - [2 - (2 - メトキシエチル)シクロプロピル]フェニル } - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - { 3 - [(1E) - 4 - フルオロプト - 1 - エン - 1 - イル]フェニル } - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - { 3 - [(1E) - 5 - フルオロペント - 1 - エン - 1 - イル]フェニル } - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 5 - (3 - アセチルフェニル) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ; 10
- 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - { 4 - フルオロ - 3 - [(1E) - 4 - フルオロプト - 1 - エン - 1 - イル]フェニル } - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (3 - フルオロプロポ - 1 - イン - 1 - イル)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (3 - フルオロプロポキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ; 20
- 2 - アミノ - 5 - [3 - (シクロプロピルメトキシ)フェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - [3 - (4, 4, 4 - トリフルオロプロトキシ)フェニル] - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - [3 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ)フェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ; 30
- 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (4 - フルオロプロトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - [3 - (3 - フェノキシプロポキシ)フェニル] - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 4 - (3 - { 2 - アミノ - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 4 - イル }フェノキシ)ブタンニトリル ; 40
- 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [4 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロプロポキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - [3 - (プト - 2 - イン - 1 - イルオキシ) - 4 - フルオロフェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [4 - フルオロ - 3 - (4 - フルオロプロトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - [3 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 4 - フルオロフェニル] - 50

- 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- (5 R) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [4 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロプロポキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- (5 S) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [4 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロプロポキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - { 3 - [(4 , 4 - ジフルオロプト - 3 - エン - 1 - イル)オキシ]フェニル } - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- (5 S) - 2 - アミノ - 5 - [3 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 4 - フルオロフェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- (5 R) - 2 - アミノ - 5 - [3 - (2 , 2 - ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロフェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (2 - フルオロエチル)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (5 - フルオロペンタノイル)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (4 - フルオロブタノイル)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - [3 - (プト - 3 - エン - 1 - イルオキシ)フェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - [3 - (プト - 3 - エン - 1 - イルオキシ) - 4 - フルオロフェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- (5 R) - 2 - アミノ - 5 - [3 - (プト - 3 - エン - 1 - イルオキシ)フェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- (5 S) - 2 - アミノ - 5 - [3 - (プト - 3 - エン - 1 - イルオキシ)フェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - { 3 - [(4 , 4 - ジフルオロプト - 3 - エン - 1 - イル)オキシ] - 4 - フルオロフェニル } - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - (4 - フルオロ - 3 - ペント - 4 - エン - 1 - イルフェニル) - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 2 - アミノ - 5 - (3 - プト - 3 - エン - 1 - イル - 4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
- 3 - { 2 - アミノ - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } ベンズアルデヒド ;
- 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (1 - ヒドロキシプト - 2 - イン - 1 - イル)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イ

ミダゾール - 4 - オン；

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (1 , 4 - ジヒドロキシプロ - 2 - イン - 1 - イル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン；

(5 R) - 2 - アミノ - 5 - [3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン；

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (2 , 2 - ジメチル - 3 - オキソシクロブチル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン；

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - [3 - (3 - オキソシクロブチル) フェニル] - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン；

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (3 - ヒドロキシシクロブチル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン；

[3 - (3 - { 2 - アミノ - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) シクロブチル] 酢酸メチル；

[3 - (3 - { 2 - アミノ - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) シクロブチリデン] 酢酸メチル；

その互変異性体；

その立体異性体；

またはその医薬上許容される塩。

【請求項 10】

過剰な B A C E 活性に付随する疾患または障害の治療を必要とする患者における該疾患または障害の治療方法であって、該患者に、治療的に有効な量の請求項 1 ~ 9 いずれか 1 項記載の化合物を提供することを含む方法。

【請求項 11】

疾患または障害が、アルツハイマー病；認識機能障害；ダウン症候群；H C H W A - D；認識衰退；老人性痴呆；脳アミロイド血管症；および神経変性障害からなる群から選択される、請求項 10 記載の方法。

【請求項 12】

疾患または障害が、 - アミロイド沈着または神経原線維変化の生成により特徴付けられる、請求項 10 記載の方法。

【請求項 13】

B A C E の活性の調節方法であって、その受容体を有効量の請求項 1 ~ 9 いずれか 1 項記載の化合物と接触させることを含む方法。

【請求項 14】

アルツハイマー病の治療を必要とする患者における該治療であって、該患者に、有効量の請求項 1 ~ 9 いずれか 1 項記載の化合物を提供することを含む方法。

【請求項 15】

医薬上許容される担体および有効量の請求項 1 ~ 9 いずれか 1 項記載の式 I で示される化合物を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - 3 , 5 - ジヒドロ - フェニルイミダゾール - 4 - オン化合物、ならびに - セクレターゼ (B A C

10

20

30

40

50

E)を阻害するため、および - アミロイド沈着および神経原線維変化を治療するためのその使用を提供する。

【背景技術】

【0002】

- アミロイド沈着および神経原線維変化は、アルツハイマー病 (AD) に関連する、2つの主要な病理学的特徴である。臨床上、ADは、記憶、認知、推察、判断および適応の欠損により特徴付けられる。また、疾患が進行するにつれて、動作、感覚、および言語能力も、複合的な認知機能の包括的な欠陥が生じるまで、影響を受ける。これらの認知的な欠陥は、次第に起こるが、代表的には、重篤な欠陥をもたらし、最終的には4~12年で死に至る。

10

【0003】

アミロイド形成斑およびアミロイド血管症もまた、21トリソミー (ダウン症候群)、オランダ型のアミロイドーシスを有する遺伝性脳出血 (Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-type) (HCHWA-D)、および他の神経変性障害を罹患する患者の脳を特徴付ける。神経原線維変化はまた、痴呆を誘発する障害を含む他の神経変性障害においても生じる (Varghese, J., et al, Journal of Medicinal Chemistry, 2003, 46, 4625-4630)。

【0004】

- アミロイド沈着は、主にAβペプチドの凝集であり、ついで、アミロイド前駆体タンパク質 (APP) のタンパク分解の生成物である。より具体的には、Aβペプチドは、
- アミロイド生成経路の一部として、1種以上の - セクレターゼによるC末端におけるAPPの切断、および、アスパルチルプロテアーゼとしても知られる - セクレターゼ酵素 (BACE) による、N末端におけるAPPの切断から生じる。

20

【0005】

BACEの活性は、APPからのAβペプチドの生成と直接関連し (Sinha, et al, Nature, 1999, 402, 537-540)、そして、BACEの阻害がAβペプチドの生成を阻害するというを示す研究がますます増えている (Roberds, S. L., et al, Human Molecular Genetics, 2001, 10, 1317-1324)。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

30

【0006】

したがって、- セクレターゼの阻害剤であり、そして、患者における - アミロイド沈着もしくは - アミロイドレベルの上昇により特徴付けられる疾患または障害の治療、予防または改善において、治療剤として有用である化合物を提供することが、本発明の1つの目的である。

患者における - アミロイド沈着または - アミロイドレベルの上昇により特徴付けられる疾患または障害の治療、予防または改善のために有用な、治療方法および医薬組成物を提供することは、本発明の別の目的である。

【課題を解決するための手段】

【0007】

40

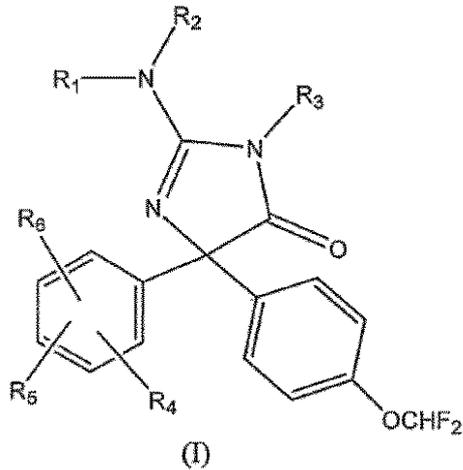
提供される化合物が、さらなる研究に有用であり得、- セクレターゼ酵素を解明し得るということは、本発明の1つの特徴である。

本発明のこれらおよび他の目的および特徴は、以下に示される詳細な説明によって、より明らかとなる。

【0008】

本発明は、式I:

【化 1】



10

[式中、 R_1 および R_2 は、各々独立して、H または、各々置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール基であるか、あるいは R_1 および R_2 は、それらが結合している原子と一緒にあって、O、N または S から選択されるさらなるヘテロ原子を含有していてもよい置換されていてもよい 5 ~ 7 員環を形成してもよく；

R_3 は、H または、各々置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール基であり；

20

R_4 、 R_5 および R_6 は、各々独立して、H、ハロゲン、 NO_2 、CN、 COR_7 、 $NR_{10}CO_2R_{11}$ 、 $NR_{15}COR_{16}$ 、 OR_{14} 、 $NR_{12}R_{13}$ 、 SO_nR_{17} または、各々置換されていてもよいアルキル、ハロアルキル、アルケニル、ハロアルケニル、アルキニル、シクロアルキルもしくはシクロヘテロアルキル基であるか、あるいは隣接する炭素原子に結合している場合、 R_4 および R_5 は、それらが結合している原子と一緒にあって、O、N または S から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含有していてもよい置換されていてもよい 5 ~ 7 員環を形成してもよく；

n は 0、1 または 2 であり；

R_7 および R_{17} は、各々独立して、H、 NR_8R_9 または、各々置換されていてもよいアルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルもしくはアリール基であり；

30

R_8 および R_9 は、各々独立して、H または、各々置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルキニルもしくはシクロアルキル基であるか、あるいは R_8 および R_9 は、それらが結合している原子と一緒にあって、O、N または S から選択されるさらなるヘテロ原子を含有していてもよい置換されていてもよい 5 ~ 7 員環を形成してもよく；

R_{11} 、 R_{14} および R_{16} は、各々独立して、H または、各々置換されていてもよいアルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルまたはアリール基であり；

R_{10} および R_{15} は、各々独立して、H または置換されていてもよいアルキル基であり；

40

R_{12} および R_{13} は、各々独立して、H または、各々置換されていてもよいアルキルもしくはシクロアルキル基であるか、あるいは R_{12} および R_{13} は、それらが結合している原子と一緒にあって、O、N または S から選択されるさらなるヘテロ原子を含有していてもよい置換されていてもよい 5 ~ 7 員環を形成してもよい]

で示される化合物またはその互変異性体、立体異性体もしくは医薬上許容される塩を提供する。

【0009】

本発明はまた、 - アミロイド沈着および神経原線維変化の治療用のかかる化合物の使用に関する。式 I で示される化合物は、アルツハイマー病、認識機能障害、ダウン症候群

50

、HCHWA-D、認識衰退、老人性痴呆、脳アミロイド血管症、変性痴呆、または他の神経変性障害に特に有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

アルツハイマー病 (AD) は、臨床上、記憶、認知、推察、判断および情動の安定性の進行性の欠損を示し、次第に、重大な精神の衰退および死をもたらす、主要な脳の変性疾患である。ADの正確な原因は知られていないが、アミロイドペプチド (A β) が、この疾患の病因において中心的な役割を担っていることを示す証拠が増加している (D. B. Schenk; R. E. Rydel et al, *Journal of Medicinal Chemistry*, 1995, 21, 4141および D. J. Selkoe, *Physiology Review*, 2001, 81, 741)。ADを罹患する患者は、検死において、神経炎症斑 (そして、脳血管における β -アミロイド血管症、 β -アミロイド沈着) 、ならびに、脳で検出される神経原線維変化のような特徴的な神経病理学マーカーを示す。A β は、ADの脳における神経炎症斑の主要な成分である。さらに、 β -アミロイド沈着および β -アミロイド血管症もまた、ダウン症候群、オランダ型のアミロイド β シスを有する遺伝性の脳出血、ならびに、他の神経変性障害および痴呆を誘発する障害を罹患する個体を特徴付ける。アミロイド前駆体タンパク質 (APP) の過剰発現、APPからA β への切断の変更、または、患者の脳からのA β のクリアランスの減少は、脳におけるA β の可溶性もしくは原線維の形態のレベルを増加させ得る。位APP切断酵素であるBACE1 (メマブシン-2またはAsp-2とも呼ばれる) は、1999年に同定された (R. Vassar, B. D. Bennett, et al, *Nature*, 1999, 402, 537)。BACE1は、 β -セクレターゼの公知の機能的な特性および特徴の全てを有する、膜結合型のアスパラギン酸プロテアーゼである。BACE-1または β -セクレターゼの、低分子量、非ペプチドで、非基質関連型の阻害剤は、 β -セクレターゼ酵素の研究における助け、そして、潜在的な治療剤の両方として、熱心に探索されている。

10

20

30

40

50

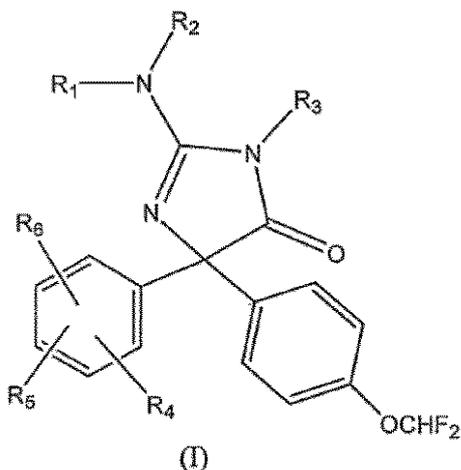
【0011】

驚くべきことに、本発明において、式Iのアミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-フェニルイミダゾロン化合物は、 β -セクレターゼの阻害と、BACE1の選択的な阻害を示すことが分かった。有利なことには、上記フェニルイミダゾロン化合物は、患者における β -アミロイド沈着または β -アミロイドレベルの上昇により特徴付けられる疾患または障害の治療、予防または改善のための、有効な治療剤として使用され得る。

【0012】

したがって、本発明は、式I:

【化2】



[式中、R₁およびR₂は、各々独立して、Hまたは、各々置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール基であるか、あるいはR₁およびR₂は、それらが結合している原子と一緒に、O、Nまた

はSから選択されるさらなるヘテロ原子を含有していてもよい置換されていてもよい5～7員環を形成してもよく；

R₃は、Hまたは、各々置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール基であり；

R₄、R₅およびR₆は、各々独立して、H、ハロゲン、NO₂、CN、COR₇、NR₁₀CO₂R₁₁、NR₁₅COR₁₆、OR₁₄、NR₁₂R₁₃、SO_nR₁₇または、各々置換されていてもよいアルキル、ハロアルキル、アルケニル、ハロアルケニル、アルキニル、シクロアルキルもしくはシクロヘテロアルキル基であるか、あるいは隣接する炭素原子に結合している場合、R₄およびR₅は、それらが結合している原子と一緒にあって、O、NまたはSから選択される1または2個のヘテロ原子を含有していてもよい置換されていてもよい5～7員環を形成してもよく；

nは0、1または2であり；

R₇およびR₁₇は、各々独立して、H、NR₈R₉または、各々置換されていてもよいアルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルもしくはアリール基であり；

R₈およびR₉は、各々独立して、Hまたは、各々置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルキニルもしくはシクロアルキル基であるか、あるいはR₈およびR₉は、それらが結合している原子と一緒にあって、O、NまたはSから選択されるさらなるヘテロ原子を含有していてもよい置換されていてもよい5～7員環を形成してもよく；

R₁₁、R₁₄およびR₁₆は、各々独立して、Hまたは、各々置換されていてもよいアルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルまたはアリール基であり；

R₁₀およびR₁₅は、各々独立して、Hまたは置換されていてもよいアルキル基であり；

R₁₂およびR₁₃は、各々独立して、Hまたは、各々置換されていてもよいアルキルもしくはシクロアルキル基であるか、あるいはR₁₂およびR₁₃は、それらが結合している原子と一緒にあって、O、NまたはSから選択されるさらなるヘテロ原子を含有していてもよい置換されていてもよい5～7員環を形成してもよい]

で示されるアミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-フェニルイミダゾロン化合物またはその互変異性体、立体異性体もしくは医薬上許容される塩を提供する。

【0013】

特許請求の範囲は、あらゆる可能な立体異性体およびプロドラッグを包含するものと理解される。さらに、他に示されない限り、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロヘテロアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基の各々は、置換されていてもよいことが意図される。

【0014】

置換されていてもよい基は、1以上の置換基で置換され得る。存在していてもよい置換基は、その構造/活性、持続性、吸収、安定性、または他の有益な特性に影響を与えるために、薬学的化合物の開発、または、このような化合物の改変において慣習的に用いられている、1以上の置換基であり得る。このような置換基の具体的な例としては、以下：ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、チオシアナト基、シアナト基、ヒドロキシル基、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アリーロキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、ホルミル基、カルボニル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、アルカノイル基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、カルバモイル基、アルキルアミド基、フェニル基、フェノキシ基、ベンジル基、ベンジロキシ基、シクロアルキル基、または、シクロヘテロアルキル基が挙げられ、好ましくは、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基である（ここで、「低級」とは、1個～4個の炭素原子である）。1つの実施形態において、置換基は、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキ

10

20

30

40

50

シまたはシクロアルキルから選択され得る。他に特定されない限り、代表的には、0個～4個の置換基が存在し得る。上記の置換基のいずれかが、アルキル置換基を表すか、または、アルキル置換基を含む場合、この置換基は、直鎖であっても分枝鎖であってもよく、そして、12個までの炭素原子、好ましくは、6個までの炭素原子、より好ましくは、4個までの炭素原子を含み得る。

【0015】

本明細書中で使用される場合、用語「アルキル」は、1個～12個の炭素原子、好ましくは、1個～6個の炭素原子、より好ましくは、1個～4個の炭素原子の「低級」アルキルの、直鎖および分枝鎖の両方の（他に規定されない限り）一価の飽和炭化水素部分を包含する。飽和炭化水素アルキル部分の例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチルのような化学基；*n*-ペンチル、*n*-ヘキシルのようなより高級の同族化合物などが挙げられるがこれらに限定されない。アルキル基は、置換されていてもよい。適切なアルキル置換基としては、CN、OH、ハロゲン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、フェニル、カルバモイル、カルボニル、アルコキシまたはアリーロキシが挙げられるがこれらに限定されない。

10

【0016】

本明細書中で使用される場合、用語「ハロアルキル」は、1個～ $2n+1$ 個のハロゲン原子を有する C_nH_{2n+1} 基を示し、このハロゲン原子は、同じであっても異なってもよい。ハロアルキル基の例としては、 CF_3 、 CH_2Cl 、 C_2H_3BrCl 、 $C_3H_5F_2$ などが挙げられる。同様に、用語ハロアルコキシは、1個～ $2n+1$ 個のハロゲン原子を有する OC_nH_{2n+1} 基を示し、このハロゲン原子は、同じであっても異なってもよい。

20

【0017】

用語「アルコシアルキル」は、本明細書中で使用される場合、少なくとも1個の C_1 ～ C_4 アルコキシ基で置換された、本明細書において上に規定されたアルキル基をいう。

【0018】

用語「アルケニル」は、本明細書中で使用される場合、少なくとも1個の二重結合を含み、そして、2個～12個の炭素原子、好ましくは、2個～6個の炭素原子、より好ましくは、2個～4個の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖のいずれかの炭化水素部分をいう。このような炭化水素アルケニル部分は、一価不飽和であっても多価不飽和であってもよく、そして、E型立体配置で存在しても、Z型立体配置で存在してもよい。本発明の化合物は、あらゆる可能なE型立体配置およびZ型立体配置を包含することが意図される。一価不飽和または多価不飽和の炭化水素アルケニル部分の例としては、ビニル、2-プロペニル、イソプロペニル、クロチル、2-イソペンテニル、ブタジエニル、2-(ブタジエニル)、2,4-ペンタジエニル、3-(1,4-ペンタジエニル)のような化学基、および、より高級な同族化合物、異性体などが挙げられるがこれらに限定されない。

30

用語「ハロアルケニル」は、本明細書中で使用される場合、1個以上のハロゲン原子で置換された、本明細書において上に規定されたアルケニル基を示し、ここで、ハロゲン原子は同じであっても異なってもよい。

40

【0019】

用語「アルキニル」は、本明細書中で使用される場合、1個以上の炭素-炭素三重結合を有するアルキル基をいう。アルキニル基は、好ましくは、2個～6個の炭素原子を含む。アルキニル基の例としては、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルなどが挙げられるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、本明細書に記載されるように、4個までの置換基で置換され得る。

【0020】

用語「シクロアルキル」は、本明細書中で使用される場合、3個～10個の炭素原子の、単環式であるか、二環式であるか、三環式であるか、縮合しているか、架橋しているか、または、スピロ環の、飽和炭素環式部分をいう。シクロアルキル部分のあらゆる適切な

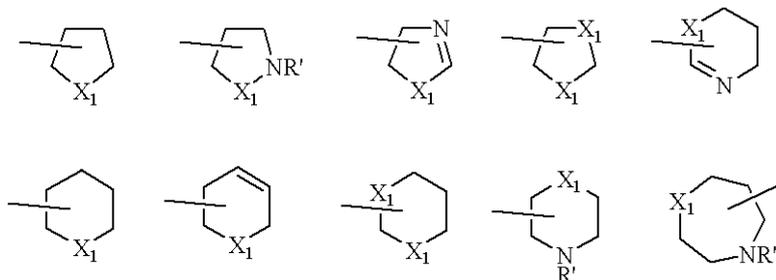
50

環位は、規定された化学構造と共有結合し得る。シクロアルキル部分の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ノルボルニル、アダマンチル、スピロ[4.5]デカニルのような化学基、および、同族化合物、異性体などが挙げられるがこれらに限定されない。

【0021】

用語「シクロヘテロアルキル」は、本明細書中で使用される場合、N、OもしくはSから選択される1個、2個または3個のヘテロ原子を含み、そして、1個の二重結合を含んでいてもよい、5員～7員のシクロアルキル環系を示し、ここで、これらのヘテロ原子は、同じであっても異なってもよい。本明細書において指定されるこの用語に包含されるシクロヘテロアルキル環系の例は、以下の環：

【化3】



[式中、X₁は、NR'、OまたはSであり、R'はHであるか、あるいは上記した任意の置換基である。]

である。

【0022】

用語「アリール」は、本明細書中で使用される場合、20個までの炭素原子（例えば、6個～20個の炭素原子）の芳香族炭素環式部分を示し、これは、1つの環（単環式）であっても、一緒に縮合しているか、または、共有結合した、複数の環（二環式、三環式まで）であってもよい。アリール部分の例としては、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ピフェニル、アントリル、フェナントリル、フルオレニル、インダニル、ピフェニレニル、アセナフテニル、アセナフチレニルなどのような化学基が挙げられるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態において、「アリール」基は、1個～5個の置換基で置換され得る。

【0023】

用語「ヘテロアリール」は、本明細書中で使用される場合、例えば、5個～20個の環原子を有する、芳香族複素環式環系を示し、これは、1つの環（単環式）であっても、一緒に縮合しているか、または、共有結合した、複数の環（二環式、三環式まで）であってもよい。好ましくは、ヘテロアリールは、5員～6員環である。これらの環は、窒素、酸素または硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を含み得、ここで、これらの窒素原子または硫黄原子は、酸化されていてもよく、あるいは、窒素原子は、四級化されていてもよい。ヘテロアリール部分の例としては、フラン、チオフェン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、1H-テトラゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1H-1,2,4-トリアゾール、1,3,4-トリアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、チアントレン、ベンズイミダゾール、インドール、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、プリン、プテリジン、9H-カルバゾール、-カルボリンなどが挙げられるがこれらに限定されない。

用語「ハロゲン」は、本明細書中で使用される場合、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を示す。

【0024】

本発明の化合物は、認知された手順を用いて、塩、特に、医薬上許容される塩へと変換

10

20

30

40

50

され得る。塩基に適した塩は、例えば、アルカリ金属塩もしくはアルカリ土類金属塩のような金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩またはマグネシウム塩）、あるいは、アンモニアまたは有機アミン（例えば、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピロリジン、モノ -、ジ -、もしくはトリ - 低級アルキルアミン（例えば、エチル - *tert* - プロピルプロピルアミン、ジエチルプロピルアミン、ジイソプロピルプロピルアミン、トリエチルプロピルアミン、トリプロピルプロピルアミン、またはジメチルプロピルアミン）、または、モノ -、ジ -、もしくはトリヒドロキシ低級アルキルアミン（例えば、モノエタノールアミン、ジエタノールアミンまたはトリエタノールアミン））との塩である。内部塩が、さらに形成され得る。薬学的な用途においては不適切であるが、例えば、遊離化合物またはその医薬上許容される塩の単離または精製のために使用され得る塩もまた包含される。用語「医薬上許容される塩」は、本明細書中で使用される場合、例えば、酢酸、プロピオン酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、マロン酸、マンデル酸、リンゴ酸、フタル酸、塩酸、塩化臭素酸、リン酸、硝酸、硫酸、メタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、カムホスルホン酸のような有機酸および無機酸に由来する塩、ならびに、本発明の化合物が塩基性部分を含む場合に同じく受容可能であることが公知の塩をいう。塩はまた、本発明の化合物がカルボン酸部分もしくはフェノール部分、または、塩基付加塩を形成し得る同様の部分を含む場合、有機塩基および無機塩基、好ましくは、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム、リチウムまたはカリウム）から形成され得る。

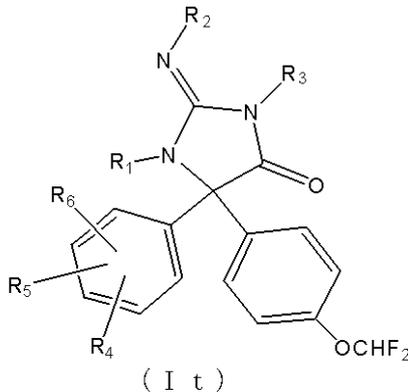
10

20

【0025】

本発明の化合物は、1種以上の互変異性体として存在し得る。当業者は、式Iで示される化合物がまた、以下に示す互変異性体I tとしても存在し得ることを認識する。

【化4】



30

【0026】

互変異性体は、しばしば、互いに平衡状態で存在する。これらの互変異性体は、環境的条件下および生理学的条件下で相互変換するので、これらは、同じ有用な生物学的効果を提供する。本発明は、このような互変異性体の混合物、ならびに、個々の互変異性体（例えば、式I、I t、I t a、I t bなどの化合物）を包含する。

40

【0027】

本発明の化合物は、不斉炭素原子を含み得、そして、本発明の化合物のいくつかは、1個以上の不斉中心を含み得、したがって、光学異性体およびジアステレオマーを生じ得る。式Iにおける立体化学とは無関係に示すが、本発明は、このような光学異性体およびジアステレオマー；ならびに、ラセミ体、および解離され鏡像異性体として純粋なR立体異性体およびS立体異性体；ならびに、R立体異性体およびS立体異性体の他の混合物、ならびにこれらの医薬上許容される塩を包含する。1つの立体異性体が好ましい場合、いくつかの実施形態において、対応する鏡像異性体を実質的に含まない立体異性体が提供され得る。したがって、対応する鏡像異性体を実質的に含まない鏡像異性体とは、分離技術により単離もしくは分離されたか、または、対応する鏡像異性体を含まないように調製され

50

た化合物をいう。「実質的に含まない」とは、本明細書中で使用される場合、その化合物が、有意に大部分まで（好ましくは、約50%未満、より好ましくは、約75%未満、そして、なおより好ましくは、約90%未満）が1つの立体異性体で構成されていることを意味する。

【0028】

式Iの好ましい化合物は、 R_1 および R_2 がHである化合物である。

好ましい化合物の別の群は、 R_3 が $C_1 \sim C_4$ アルキルである、式Iで示される化合物である。

R_4 、 R_5 および R_6 が、各々独立して、H、ハロゲン、 $CO R_7$ 、 OR_{14} 、または、各々が置換されていてもよい、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルキニル基もしくはシクロアルキル基である、式Iで示される化合物もまた、好ましい。

本発明のより好ましい化合物は、 R_1 および R_2 がHであり、かつ、 R_3 がメチルである、式Iで示される化合物である。

【0029】

本発明のより好ましい化合物の別の群は、 R_4 が、H、 $CO R_7$ 、 OR_{14} 、または、各々が置換されていてもよい、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルキニル基もしくはシクロアルキル基であり；そして、 R_5 および R_6 が、互いに独立してHまたはハロゲンである、式Iで示される化合物である。1つの実施形態において、 R_4 は、アルケニル、アルキニル、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシまたはシクロアルキルから選択される、1以上の基により置換されていてもよい。別の実施形態において、 R_4 は、上記フェニル環の3位にある。

本発明のより好ましい化合物のさらなる群は、 R_1 および R_2 がHであり； R_3 がメチルであり； R_4 が、H、 $CO R_7$ 、 OR_{14} 、または、各々が置換されていてもよい、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルキニル基もしくはシクロアルキル基であり； R_5 および R_6 が、互いに独立してHまたはハロゲンであり；かつ、 R_4 が上記フェニル環の3位にある、式Iで示される化合物である。

【0030】

本発明の好ましい化合物：

(5S) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - フェニル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン；

(5R) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - フェニル] - 3 - メチル - 5 - フェニル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン；

(5R) - 2 - アミノ - 5 - (3 - プロモフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン；

(5S) - 2 - アミノ - 5 - (3 - プロモフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン；

(5R) - 2 - アミノ - 5 - (3 - プロモ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン；

(5S) - 2 - アミノ - 5 - (3 - プロモ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン；

(5R) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - (3 - プロピルフェニル) - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン；

(5S) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - (3 - プロピルフェニル) - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン；

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (3 - フルオロプロピル)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン；

10

20

30

40

50

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (3 , 3 - ジフルオロプロピル)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (4 - フルオロブチル)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

2 - アミノ - 5 - [3 - (4 , 4 - ジフルオロブチル)フェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (2 - フルオロエチル 1)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

2 - アミノ - 5 - [3 - (2 , 2 - ジフルオロエチル 1)フェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - [3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル)フェニル] - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - [3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル)フェニル] - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - [3 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロブチル)フェニル] - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

(5 R) - 2 - アミノ - 5 - (3 - ブチルフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

(5 S) - 2 - アミノ - 5 - (3 - ブチルフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - (3 - ペンチルフェニル) - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - [3 - (2 - メチルブチル)フェニル] - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

2 - アミノ - 5 - (3 - プト - 3 - エン - 1 - イルフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

2 - アミノ - 5 - [3 - (シクロプロピルメチル)フェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

3 - (3 - { 2 - アミノ - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 4 - イル }フェニル)プロパンニトリル ;

(5 R) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - (3 - ペント - 4 - エン - 1 - イルフェニル) - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

(5 S) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - (3 - ペント - 4 - エン - 1 - イルフェニル) - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

N - (3 - { (4 R) - 2 - アミノ - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 4 - イル }フェニル) - 2 - メトキシアセトアミド ;

10

20

30

40

50

N - (3 - { (4 S) - 2 - アミノ - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) - 2 - メトキシアセトアミド ;

(5 S) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 5 - フェニル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - [3 - (4 - ヒドロキシプロ - 1 - イン - 1 - イル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - [3 - (4 - ヒドロキシブチル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - [3 - (5 - フルオロペンチル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - [3 - (4 - フルオロブチル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - [3 - (6 - フルオロヘキシル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - [3 - (4 - メトキシブチル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - { 3 - [(1 Z) - 3 - メトキシプロ - 1 - エン - 1 - イル] フェニル } - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - [3 - (3 - メトキシプロピル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

2 - アミノ - 5 - [3 - (4 , 4 - ジフルオロブチル) フェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

3 - { 2 - アミノ - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } - N - プロピルベンズアミド ;

(1 E) - 3 - クロロプロ - 1 - エニル 2 , 5 - ジクロロフェニルスルホン ;

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - { 3 - [(2 - フルオロエトキシ) メチル] フェニル } - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 5 - { 3 - [(3 , 3 , 3 - トリフルオロプロポキシ) メチル] フェニル } - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - [3 - (メトキシメチル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

2 - アミノ - 5 - [3 - (ブトキシメチル) フェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

2 - アミノ - 5 - { 3 - [(シクロプロピルメトキシ) メチル] フェニル } - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - [3 - (エトキシメ

10

20

30

40

50

- チル)フェニル] - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン;
 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - [3 -
 (プロポキシメチル)フェニル] - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン;
 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - (3 - { [2 - フル
 オロ - 1 - (フルオロメチル)エトキシ]メチル}フェニル) - 3 - メチル - 3, 5 - ジ
 ヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン;
 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - { 3 -
 [(2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)メチル]フェニル} - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H
 - イミダゾール - 4 - オン;
 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - { 3 - 10
 [(2, 2, 3, 3 - テトラフルオロプロポキシ)メチル]フェニル} - 3, 5 - ジヒド
 ロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン;
 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - [3 - (3 - メトキシプロブ - 1
 - イン - 1 - イル)フェニル] - 1 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール -
 2 - アミン;
 2 - アミノ - 5 - [3 - (1, 4 - ジフルオロブチル)フェニル] - 5 - [4 - (ジフ
 ルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4
 - オン;
 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (3 - フルオ
 ロプト - 3 - エン - 1 - イル)フェニル] - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミ
 ダゾール - 4 - オン;
 2 - アミノ - 5 - [3 - (4, 4 - ジフルオロプト - 3 - エン - 1 - イル)フェニル]
 - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H
 - イミダゾール - 4 - オン;
 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - [3 -
 (4, 4, 4 - トリフルオロブチル)フェニル] - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾー
 ル - 4 - オン;
 5 - (3 - { 2 - アミノ - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - メチル
 - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 4 - イル}フェニル)ペンタン
 ニトリル;
 4 - (3 - { 2 - アミノ - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - メチル
 - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 4 - イル}フェニル)ブタンニ
 トリル;
 2 - アミノ - 5 - { 3 - [(1 E) - 4, 4 - ジフルオロプト - 1 - エン - 1 - イル]
 フェニル} - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒ
 ドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン;
 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (3 - ヒドロ
 キシヘキシ - 4 - イン - 1 - イル)フェニル] - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H -
 イミダゾール - 4 - オン;
 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - { 3 - [(1 E) -
 6 - メトキシヘキシ - 1 - エン - 1 - イル]フェニル} - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ
 - 4 H - イミダゾール - 4 - オン;
 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - { 3 - [(1 E) -
 5 - メトキシペント - 1 - エン - 1 - イル]フェニル} - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ
 - 4 H - イミダゾール - 4 - オン;
 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - { 3 - [2 - (メト
 キシメチル)シクロプロピル]フェニル} - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミ
 ダゾール - 4 - オン;
 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - { 3 - [(1 E) -
 5 - ヒドロキシペント - 1 - エン - 1 - イル}フェニル} - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒド 50

- - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - { 3 - [(1 E) -
 3 - メトキシプロブ - 1 - エン - 1 - イル] フェニル } - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ
 - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - { 3 - [(1 E) -
 4 - メトキシプト - 1 - エン - 1 - イル] フェニル } - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ -
 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - { 3 - [(1 E) -
 4 - ヒドロキシプト - 1 - エン - 1 - イル] フェニル } - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ
 - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - { 3 - [2 - (2 -
 メトキシエチル) シクロプロピル] フェニル } - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H -
 イミダゾール - 4 - オン ;
 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - { 3 - [(1 E) -
 4 - フルオロプト - 1 - エン - 1 - イル] フェニル } - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ -
 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - { 3 - [(1 E) -
 5 - フルオロペント - 1 - エン - 1 - イル] フェニル } - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ
 - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
 5 - (3 - アセチルフェニル) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェ
 ニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - { 4 - フルオロ - 3
 - [(1 E) - 4 - フルオロプト - 1 - エン - 1 - イル] フェニル } - 3 - メチル - 3 ,
 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (3 - フルオ
 ロプロブ - 1 - イン - 1 - イル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イ
 ミダゾール - 4 - オン ;
 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - (3 - ヒドロキシフ
 ェニル) - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (3 - フルオ
 ロプロボキシ) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 -
 オン ;
 2 - アミノ - 5 - [3 - (シクロプロピルメトキシ)フェニル] - 5 - [4 - (ジフル
 オロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 -
 オン ;
 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - [3 -
 (4 , 4 , 4 - トリフルオロプトキシ) フェニル] - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾ
 ール - 4 - オン ;
 2 - アミノ - 5 - [3 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) フェニル] - 5 - [4 - (ジ
 フルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール -
 4 - オン ;
 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (4 - フルオ
 ロプトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;
 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - [3 -
 (3 - フェノキシプロボキシ) フェニル] - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4
 - オン ;
 4 - (3 - { 2 - アミノ - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - メチル
 - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } フェノキシ) ブタン
 ニトリル ;

10

20

30

40

50

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [4 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロプロポキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

2 - アミノ - 5 - [3 - (ブト - 2 - イン - 1 - イルオキシ) - 4 - フルオロフェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [4 - フルオロ - 3 - (4 - フルオロプロトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

2 - アミノ - 5 - [3 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 4 - フルオロフェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

(5 R) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [4 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロプロポキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

(5 S) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [4 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロプロポキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

2 - アミノ - 5 - { 3 - [(4 , 4 - ジフルオロプロト - 3 - エン - 1 - イル) オキシ] フェニル } - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

(5 S) - 2 - アミノ - 5 - [3 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 4 - フルオロフェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

(5 R) - 2 - アミノ - 5 - [3 - (2 , 2 - ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロフェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (2 - フルオロエチル)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - オン ;

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (5 - フルオロペンタノイル)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (4 - フルオロブタノイル)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

2 - アミノ - 5 - [3 - (ブト - 3 - エン - 1 - イルオキシ)フェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

2 - アミノ - 5 - [3 - (ブト - 3 - エン - 1 - イルオキシ) - 4 - フルオロフェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

(5 R) - 2 - アミノ - 5 - [3 - (ブト - 3 - エン - 1 - イルオキシ)フェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

(5 S) - 2 - アミノ - 5 - [3 - (ブト - 3 - エン - 1 - イルオキシ)フェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

2 - アミノ - 5 - { 3 - [(4 , 4 - ジフルオロプロト - 3 - エン - 1 - イル) オキシ] - 4 - フルオロフェニル } - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

10

20

30

40

50

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - (4 - フルオロ - 3 - ペント - 4 - エン - 1 - イルフェニル) - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

2 - アミノ - 5 - (3 - ブト - 3 - エン - 1 - イル - 4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

3 - { 2 - アミノ - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } ベンズアルデヒド ;

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (1 - ヒドロキシプト - 2 - イン - 1 - イル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (1 , 4 - ジヒドロキシプト - 2 - イン - 1 - イル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

(5 R) - 2 - アミノ - 5 - [3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (2 , 2 - ジメチル - 3 - オキソシクロブチル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - [3 - (3 - オキソシクロブチル) フェニル] - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (3 - ヒドロキシシクロブチル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

[3 - (3 - { 2 - アミノ - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) シクロブチル] 酢酸メチル ;

[3 - (3 - { 2 - アミノ - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) シクロブチリデン] 酢酸メチル ;

またはその互変異性体、その立体異性体もしくはその医薬上許容される塩である。

【 0 0 3 1 】

本発明のより好ましい化合物は :

(5 S) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - フェニル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

(5 R) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - (3 - ペント - 4 - エン - 1 - イルフェニル) - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

(5 R) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - (3 - プロブ - 1 - イン - 1 - イルフェニル) - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

(5 R) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - (3 - ペント - 1 - イン - 1 - イルフェニル) - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

(5 R) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - [3 - (3 - メチルプト - 1 - イン - 1 - イル) フェニル] - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

(5 R) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (

10

20

30

40

50

3 - メトキシプロブ - 1 - イン - 1 - イル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ
- 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

(5 R) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - [3 - (4 - メトキシプロ - 1 - イン - 1 - イル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

(5 R) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - [3 - (5 - フルオロプロ - 1 - イン - 1 - イル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

(5 R) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - { 3 - [(3 S) - 3 - ヒドロキシプロ - 1 - イン - 1 - イル] フェニル } - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

(5 R) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - [4 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシプロブ - 1 - イン - 1 - イル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

(5 R) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - [4 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシプロ - 1 - イン - 1 - イル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

(5 R) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - [4 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロプロボキシ) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

(5 R) - 2 - アミノ - 5 - [3 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 4 - フルオロフェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

(5 R) - 2 - アミノ - 5 - { 3 - [(4 , 4 - ジフルオロブ - 3 - エン - 1 - イル) オキシ] フェニル } - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン ;

またはその互変異性体、その立体異性体もしくはその医薬上許容される塩である。

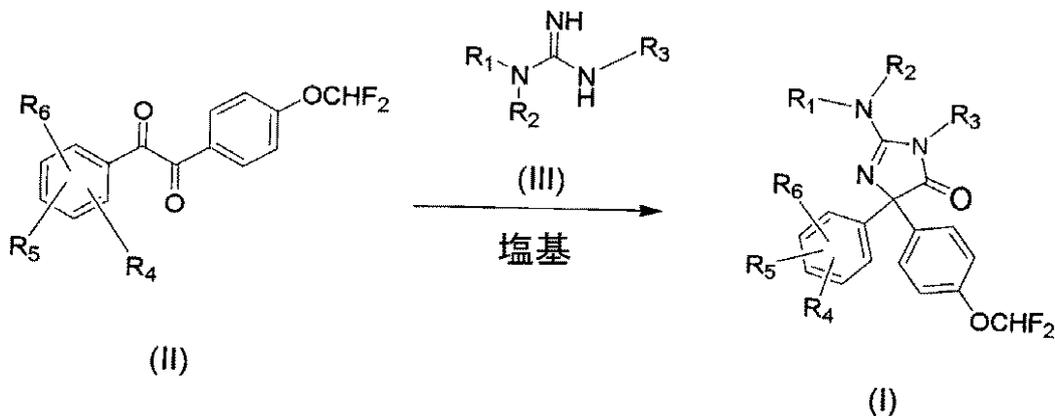
【 0 0 3 2 】

式 I で示される化合物は、慣用的な合成法と、必要な場合は、標準的な分離もしくは単離の技術を用いて調製され得る。例えば、式 I で示される化合物は、金属炭酸塩のような塩基の存在下で、式 II のジケトン、式 III のアミノグアニジン誘導体と反応させ、所望の式 I で示される化合物を生じることによって調製され得る。この反応は、以下のフロー図 I に示される。

【 0 0 3 3 】

【 化 5 】

フロー図 I



10

20

30

40

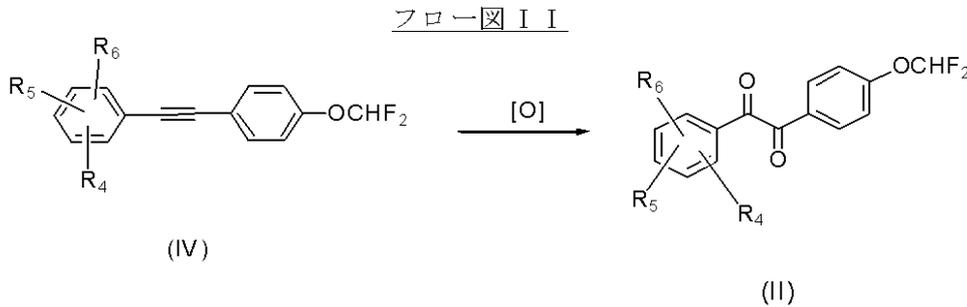
50

【0034】

式 I I のジケトン化合物は、式 I V のアルキン、Pd (I I) Cl / DMSO、N - プロモスクシンイミド / DMSO、オゾン、酸化ルテニウム (I V) 水和物を含む過ヨウ素酸ナトリウム、三酸化硫黄、KMnO₄、I₂ / DMSO、またはこれらの組み合わせ（好ましくは、KMnO₄ と I₂ / DMSO）のような酸化剤と反応させることによって調製され得る。この反応は、フロー図 I I に示される。

【0035】

【化6】



10

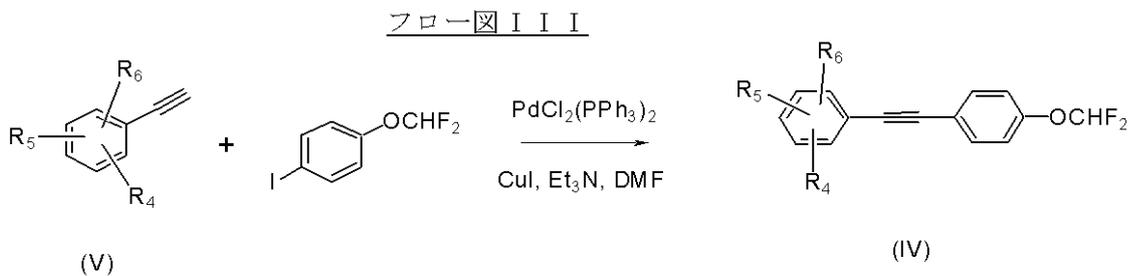
【0036】

式 I V のアルキン化合物は、式 V のエチニルベンゼン化合物を、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (I I) および Cu I のような Pd 触媒の存在下で、4 - (ジフルオロメトキシ) - 1 - ヨードベンゼンと反応させて、式 I V の所望のフェニルエチニルベンゼン化合物を生じることによって調製され得る。この反応は、フロー図 I I I に示される。

20

【0037】

【化7】



30

【0038】

有利なことには、式 I で示される化合物は、アルツハイマー病、21トリソミー（ダウン症候群）、オランダ型のアミロイドーシスを有する遺伝性脳出血（HCHWA - D）、および他の神経変性障害のような疾患に関連する、 β -アミロイド沈着および神経原繊維変化の処置のための BACE 阻害剤として作用する。したがって、本発明は、BACE を調節するための方法、ならびに、アルツハイマー病、21トリソミー（ダウン症候群）、オランダ型のアミロイドーシスを有する遺伝性脳出血（HCHWA - D）、または他の神経変性障害のような疾患および障害に関連する、 β -アミロイド沈着および神経原繊維変化を処置、予防または改善するための方法を提供する。このような方法は、過剰な BACE 活性に伴う疾患もしくは障害に罹患しているか、または、このような疾患もしくは障害が疑われる患者に、式 I で示される化合物の有効量を提供する工程を包含する。また、本発明によれば、ヒトまたは他の哺乳動物においてアルツハイマー病および関連する老人性痴呆を処置する方法が提供され、この方法は、本発明の化合物の有効量を、ヒトまたは他の哺乳動物に投与する工程を包含する。

40

【0039】

本発明はまた、処置を必要とする患者において、過剰な BACE 活性に関連するか、または、過剰な BACE 活性に伴う障害を処置するための方法を提供し、この方法は、少な

50

くとも1種の式Iで示される化合物の治療有効量を、上記患者に提供する工程を包含する。代表的な障害としては、アルツハイマー病、認知障害、ダウン症候群、HCHWA-D、認知能低下、老人性痴呆、脳のアミロイド血管症、変性痴呆または他の神経変性障害が挙げられる。これらの疾患のいくつかは、-アミロイド沈着または神経原線維変化の生成によって特徴付けられる。

【0040】

本発明はまた、BACEの活性を阻害するための方法を提供し、この方法は、少なくとも1種の式Iで示される化合物の有効量を、患者に投与するか、または、BACEのレセプターと接触させる工程を包含する。これらの方法のいくつかは、さらに、上記接触させる工程の前後のいずれかに、BACE活性を決定する工程を包含する。

10

本発明はまた、哺乳動物において -アミロイド沈着または神経原線維変化を改善する方法を提供し、この方法は、少なくとも1種の式Iで示される化合物の有効量を上記哺乳動物に提供する工程を包含する。

【0041】

哺乳動物において、アルツハイマー病、認知障害、ダウン症候群、HCHWA-D、認知能低下、老人性痴呆、脳のアミロイド血管症、変性痴呆、または他の神経変性障害の症状を改善する方法もまた提供され、これらの方法は、少なくとも1種の式Iで示される化合物の有効量を上記哺乳動物に提供する工程を包含する。

【0042】

さらなる方法は、アルツハイマー病、認知障害、ダウン症候群、HCHWA-D、認知能低下、老人性痴呆、脳のアミロイド血管症、変性痴呆、または他の神経変性障害に罹患していることが既知であるか、または、これらの疾患を罹患する危険があると疑われる哺乳動物において、これらの疾患を予防する。これらの方法は、少なくとも1種の式Iで示される化合物の有効量を上記哺乳動物に提供する工程を包含する。

20

【0043】

本発明に従って使用される場合、本発明により包含される化合物または物質を提供することに関して、用語「提供する」とは、このような化合物もしくは物質を直接投与するか、または、プロドラッグ、誘導体もしくはアナログを投与して、体内で有効量の化合物もしくは物質を形成するかのいずれかを意味する。本発明はまた、本発明の化合物が処置に有用であることが本明細書において開示される疾患の状態を処置するために、本発明の化合物を提供することも包含する。

30

【0044】

用語「患者」とは、本明細書中で使用される場合、哺乳動物、好ましくは、ヒトをいう。

用語「投与する」、「投与する工程」、または「投与」とは、本明細書中で使用される場合、化合物もしくは組成物を患者に直接投与するか、または、化合物のプロドラッグ、誘導体もしくはアナログを患者に投与し、患者の体内で等価量の活性な化合物もしくは物質を形成するかのいずれかをいう。

用語「有効量」、「治療有効量」および「有効な投薬量」とは、本明細書中で使用される場合、患者に投与されたときに、患者が罹患することが疑われる状態を、少なくとも部分的に改善する（そして、好ましい実施形態においては、治癒する）ために有効な化合物の量をいう。

40

【0045】

本発明の活性な化合物の有効な投薬量は、利用される特定の化合物、投与の様式、処置される症状の状態およびその重篤度、ならびに、処置される個体に関連する種々の身体的要因に依存して、変動し得る。アルツハイマー病および他の関連する老人性痴呆を処置するためには、一般に、本発明の化合物の投与を必要とする個体に対し、体重1kgあたり約0.1mg~約1mgの1日投薬量で、好ましくは、1日2回~6回の分割投薬で、または、持続放出形態で、本発明の化合物が投与される場合に、満足のいく結果が得られる。多くの大型哺乳動物については、1日の総投薬量は、約3.5mg~約140mg、

50

好ましくは、約 3 . 5 m g ~ 約 5 m g である。7 0 k g のヒト成人の場合、1 日の総用量は、一般に、約 7 m g ~ 約 7 0 m g であり、最適な治療結果を提供するように調節され得る。このレジメンは、最適な治療応答を提供するように調節され得る。

【 0 0 4 6 】

1 つの局面において、本発明は、1 種以上の式 I で示される化合物と、1 種以上の医薬上許容されるキャリアとを含有する組成物に関する。

【 0 0 4 7 】

本発明はまた、上記式 I で示される化合物と医薬上許容されるキャリアとを含有する医薬組成物を包含する。

用語「キャリア」とは、本明細書中で使用される場合、キャリア、賦形剤および希釈剤を包含する。キャリアの例は当業者に周知であり、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985) (その全体が本明細書において参考として援用される) に記載されるもののような、受容可能な薬学的手順に従って調製される。医薬上許容されるキャリアは、処方物中の他の成分と適合性があり、生物学的に受容可能なものである。

【 0 0 4 8 】

本発明の化合物は、単体で (n e a t) または従来の薬学的キャリアと組み合わせて、経口または非経口で投与され得る。受容可能な固形キャリアは、矯味矯臭剤、潤滑剤、可溶化剤、懸濁剤、充填剤、流動促進剤、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も機能し得る、1 種以上の物質を含有し得る。これらは、従来の様式、例えば、公知の抗高血圧剤、利尿薬および遮断薬に使用されるものと同様の様式で処方される。本発明の活性な化合物を含有する経口用処方物は、あらゆる従来使用される経口用形状 (例えば、錠剤、カプセル剤、パッカ形状、トローチ、ロゼンジ、および経口用の液剤、懸濁剤もしくは溶液) を含み得る。粉末においては、キャリアは微細に分割された固体であり、これは、微細に分割された活性成分との混合剤である。錠剤においては、活性成分は、適切な割合で必要な圧縮特性を有するキャリアと混合され、そして、所望の形状および大きさに圧縮される。粉末および錠剤は、好ましくは、9 9 % までの活性成分を含有する。

【 0 0 4 9 】

カプセル剤は、活性な化合物と、医薬上許容されるデンプン (例えば、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン)、糖、人工甘味剤、粉末状セルロース (例えば、結晶性セルロースおよび微結晶性セルロース)、小麦粉、ゼラチン、ガムなどのような、不活性な充填剤および / または希釈剤との混合物を含有し得る。

【 0 0 5 0 】

有用な錠剤処方物は、従来の圧縮法、湿式造粒法、または、乾式造粒法によって製造され得、そして、医薬上許容される希釈剤、結合剤、潤滑剤、崩壊剤、表面改変剤 (界面活性剤を含む)、懸濁剤もしくは安定化剤 (ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、糖、乳糖、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、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ポリビニルピロリドン、アルギン酸、アカシアゴム、キサントガム、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、ショ糖、ソルビトール、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、乳糖、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、低融点ワックス、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) を利用する。好ましい表面改変剤としては、非イオン性および陰イオン性の表面改変剤が挙げられる。表面改変剤の代表例としては、ポロキサマー 1 8 8、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化ワックス、ソルビタンエステル、コロイド状二酸化ケイ素、リン酸塩、ドデシル硫酸ナトリウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、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。本明細書における経口用処方物は、活性な化合物の吸収を変更するために、標準的な遅延処方物または経時放出処方物を利用し得る。経口用

10

20

30

40

50

処方または、必要に応じて適切な可溶化剤または乳化剤を含有する、水またはフルーツジュース中で活性成分を投与することも包含し得る。

【0051】

液体キャリアは、溶液、懸濁剤、乳化剤、シロップ剤およびエリキシル剤を調製する際に使用され得る。本発明の活性成分は、水、有機溶剤、これらの混合物、または、医薬上許容される油もしくは脂肪のような、医薬上許容される液体キャリア中に溶解または懸濁され得る。液体キャリアは、可溶化剤、乳化剤、緩衝剤、保存剤、甘味剤、矯味矯臭剤、懸濁剤、増粘剤、着色料、粘性調整剤、安定化剤、または浸透圧調整剤のような、他の適切な医薬上許容される添加物を含有し得る。経口投与および非経口投与のための適切な液体キャリアの例としては、水（特に、上記の添加物（例えば、セルロース誘導體）を含有するもの、好ましくは、カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液）、アルコール（一価アルコールおよび多価アルコール（例えば、グリコール）を含む）およびその誘導體、ならびに、油（例えば、分画されたヤシ油および落花生油）が挙げられる。非経口投与について、キャリアはまた、オレイン酸エチルおよびミリスチアリン酸イソプロピルのような油性エステルであり得る。無菌の液体キャリアは、非経口投与のための無菌液体形状組成物において使用される。加圧式組成物のための液体キャリアは、ハロゲン化炭化水素または他の医薬上許容される噴霧剤であり得る。

10

【0052】

無菌の溶液または懸濁剤である液体の医薬組成物は、例えば、筋肉内注射、腹腔内注射または皮下注射によって利用され得る。無菌溶液はまた、静脈内投与され得る。経口投与用の組成物は、液体形状または固体形状のいずれかであり得る。

20

【0053】

好ましくは、医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル剤、粉末、溶液、懸濁剤、エマルジョン、顆粒剤、または坐剤のような単位投薬形態である。このような形態において、組成物は、適切な量の活性成分を含有する単位用量に再分割される；単位投薬形態は、パッケージ化された組成物（例えば、小包に分割された粉末、バイアル、アンプル、充填済みシリンジ、または、液体を含有するサシェ）であり得る。単位投薬形態は、例えば、カプセル自体もしくは錠剤自体であっても、パッケージの形状になった適切な数のあらゆるこのような組成物であり得る。このような単位投薬形態は、約1mg/kg～約250mg/kgを含有し得、そして、単一の用量で、あるいは、2以上の分割された用量で投与され得る。このような用量は、レシピエントの血流に本明細書における活性な化合物を指向するのに有用なあらゆる様式（経口、インプラントを介して、非経口（静脈内注射、腹腔内注射および皮下注射を含む）、経直腸、経膈、および経皮を含む）において投与され得る。このような投与は、ローション剤、クリーム、フォーム、貼付剤、懸濁剤、溶液および坐剤（直腸用および膈用）において、親化合物またはその医薬上許容される塩を用いて実施され得る。

30

【0054】

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される場合、有効な投薬量は、利用される特定の化合物、投与の様式、処置される症状の状態およびその重篤度、ならびに、処置される個体に関連する種々の身体的要因に依存して変動し得ることが理解される。治療用途において、本発明の化合物は、疾患をすでに罹患する患者に対して、治療するか、または、疾患およびその合併症の症状を少なくとも部分的に改善するのに十分な量で提供される。このことを達成するために適切な量は、「治療的に有効な量」として定義される。特定の場合作の処置において使用されるべき投薬量は、主治医によって主観的に決定されなければならない。関与する変動要因としては、特定の状態、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。

40

【0055】

いくつかの場合において、エアロゾルの形状で、化合物を直接気道に投与することが望ましい場合がある。経鼻または経気管吸入による投与について、本発明の化合物は、液状または部分的に液状の溶液へと処方され得る。

50

【0056】

本発明の化合物は、非経口または腹腔内に投与され得る。これらの活性な化合物の溶液または懸濁液は、遊離塩基または医薬上許容される塩として、ヒドロキシル-プロピルセルロースのような界面活性剤と適切に混合された水中において調製され得る。分散剤もまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、および、油中のこれらの混合物中において調製され得る。通常、保存および使用の条件下で、これらの調製物は、微生物の増殖を防ぐために、保存剤を含有する。

【0057】

注射可能な用途のために適切な薬学的形状としては、無菌の水性溶液または水性懸濁液、および、無菌の注射可能な溶液または懸濁液の即時調製用調製物のための無菌粉末が挙げられる。あらゆる場合において、これらの形状は、無菌でなければならず、かつ、容易に注射できる程度まで液性でなければならない。これらは、製造および保存の条件下で安定でなければならず、かつ、細菌および真菌のような微生物の汚染活動に対して防腐処理を施されなければならない。キャリアは、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、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、および食物油を含有する、溶剤または懸濁媒体であり得る。

10

【0058】

本発明の化合物は、経皮パッチの使用により経皮的に投与され得る。本発明の開示の目的のために、経皮投与とは、身体表面、ならびに上皮組織および粘膜組織を含めた、体液通路の内層を横切るあらゆる投与を包含するものと理解される。このような投与は、ローション剤、クリーム、フォーム、貼付剤、懸濁剤、溶液および坐剤（直腸用および腔用）において、親化合物またはその医薬上許容される塩を用いて実施され得る。

20

【0059】

経皮投与は、活性な化合物と、この活性な化合物に対して不活性であり、皮膚に対して無毒性であり、そして、皮膚を介して血流へと全身性に吸収させるための薬剤の送達を可能にするキャリアとを含有する経皮パッチの使用により達成され得る。キャリアは、クリームおよび軟膏、ペースト、ゲル、ならびに閉鎖用デバイスのような、多くの形状を取り得る。クリームおよび軟膏は、粘性液体、または水中油型もしくは油中水型のいずれかの半固形エマルジョンであり得る。活性成分を含有する鉱油もしくは親水性鉱油中に懸濁された、吸着性粉末から構成されるペーストもまた、適切であり得る。活性成分を含有するレザバ（キャリアを含んでも含まなくてもよい）、または、活性成分を含有するマトリクスを包含する、半透過性膜のような、種々の閉鎖用デバイスが、血流中に活性成分を放出するために使用され得る。他の閉鎖用デバイスは、文献公知である。

30

【0060】

本発明の化合物は、従来、坐剤の形状で、経直腸または経腔で投与され得る。坐剤処方物は、従来、物質（例えば、カカオ脂（坐剤の融点を変更するために、蠟を加えても加えなくてもよい）、およびグリセリン）から作製され得る。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の坐剤基材もまた使用され得る。

【0061】

特定の実施形態において、本発明は、プロドラッグに関する。種々の形状のプロドラッグが当該分野で公知であり、例えば、Bundgaard, (ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), *Methods in Enzymology*, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al. (ed.), 「*Design and Application of Prodrugs*」, *Textbook of Drug Design and Development*, Chapter 5, 113-191 (1991), Bundgaard, et al., *Journal of Drug Deliver reviews*, 8:1-38 (1992), Bundgaard, J. of *Pharmaceutical Sciences*, 77:285 et seq. (1988); および Higuchi and Stella (eds.) *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society (1975)（これらの各々は、その全体が参考として援用される）において考察されている。

40

【0062】

これらの化合物の投薬量、レジメンおよび投与様式は、処置される疾病および個体によ

50

ルゴンガスを5分間導入した。ついで、ヨウ化銅(1.85 mmol、351 mg)およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(1.11、0.71 g)を混合物に加え、混合物を60 で3時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、水に注ぎ、エチルエーテルで抽出した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥した。蒸発させ、溶出溶媒としてヘキサン/EtOAc(100/1)を用いるシリカゲル(ISCO)により精製して、1-(ジフルオロメトキシ)-4-(フェニルエチニル)ベンゼンを無色油として得た(3.45 g、76%収率)。MS m/e M⁺ 244; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 7.2(d, J = 8.78 Hz, 2H), 7.28-7.45(m, 4H), 7.5-7.55(m, 2H), 7.6(d, J = 7.78 Hz, 2H)。

【0068】

工程b) 1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-フェニルエタン-1,2-ジオン

1-(ジフルオロメトキシ)-4-(フェニルエチニル)ベンゼン(2.85 g、11.68 mmol)およびジメチルスルホキシド(40 mL)の混合物に、乾燥したアルゴンガスを5分間導入した。ついで、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)(1.16、0.3 g)を混合物に加え、混合物を145 で20分間加熱した。混合物を室温に冷却し、水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥した。蒸発させ、溶出溶媒としてヘキサン/EtOAc(30/1)を用いるシリカゲル(ISCO)により精製して、1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-フェニルエタン-1,2-ジオンを無色油として得た(2.92 g、91%収率)。MS m/e M⁺ 276; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 7.2(d, J = 8.78 Hz, 2H), 7.6(m, 3H), 7.75(t, J = 8.54 Hz, 1H), 7.88(d, J = 8.54 Hz, 2H), 7.98(d, J = 8.78 Hz, 2H)。

【0069】

工程c) 2-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3-メチル-5-フェニル-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾール-4-オン

1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-フェニルエタン-1,2-ジオン(3.7 g、13.4 mmol)、ジオキサン(180 mL)およびEtOH(240 mL)の混合物に、1-メチルグアニジン塩酸塩(6.6 g、60.3 mmol)およびH₂O(20 mL)中のNa₂CO₃(6.4 g、60.3 mmol)の溶液を加えた。混合物を95 で3時間攪拌した。ついで、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を水に溶解し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥した。蒸発させ、溶出溶媒としてMeOH/EtOAc(1/20)を用いるシリカゲル(ISCO)により精製して、2-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3-メチル-5-フェニル-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾール-4-オンを白色固体として得た(3.65 g、94%収率)。MS m/e (M+H)⁺ 332; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 2.93(s, 3H), 6.61(brs, 2H), 7.1(d, J = 8.54 Hz, 2H), 7.15-7.31(m, 4H), 7.38(m, 2H), 7.42(d, J = 8.54 Hz, 2H)。

【0070】

工程d) (5S)-2-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3-メチル-5-フェニル-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾール-4-オン[A]および(5R)-2-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3-メチル-5-フェニル-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾール-4-オン[B]

2-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3-メチル-5-フェニル-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾール-4-オンのラセミ混合物を、キラルクロマトグラフィ法(chiralcel OJ、0.46 × 10 cm、85%ヘキサン中15%エタノールおよびジエチルアミンを移動相として用いる)により分割して、2つのエナンチオマーを白色固体として得た; [A](5S)-2-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3-メチル-5-フェニル-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾール-4

10

20

30

40

50

-オン, MS m/e (M+H)⁺ 332; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.93 (s, 3H), 6.61 (brs, 2H), 7.1 (d, J = 8.54 Hz, 2H), 7.15 - 7.31 (m, 4H), 7.38 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.54 Hz, 2H); [α]_D²⁵ = +20 (C = MeOH中1%), および
 [B] (5R) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - フェニル - 3, 5 - ジヒドロ - 4H - イミダゾール - 4 - オン、MS m/e (M+H)⁺ 332; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.93 (s, 3H), 6.61 (brs, 2H), 7.1 (d, J = 8.54 Hz, 2H), 7.15 - 7.31 (m, 4H), 7.38 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.54 Hz, 2H); [α]_D²⁵ = -22 (C = MeOH中1%)。

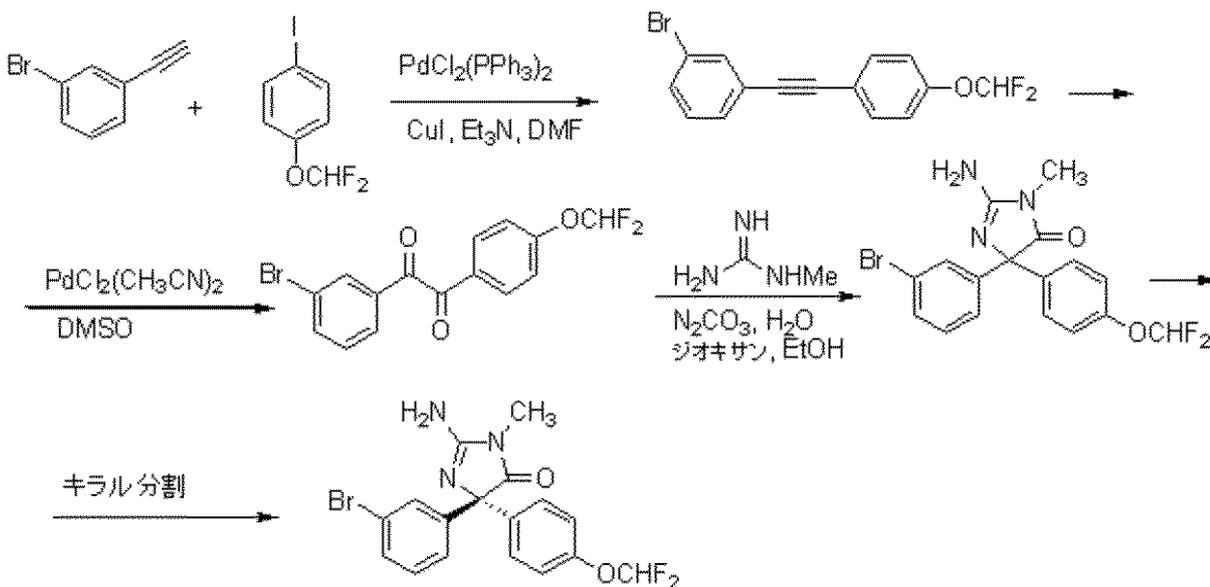
10

【0071】

実施例 2

(5R) - 2 - アミノ - 5 - (3 - ブロモフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4H - イミダゾール - 4 - オンの調製

【化 9】



20

30

【0072】

実施例 1、工程 a - d と実質的に同じ方法を用い、工程 a にて 1 - ブロモ - 3 - エチルベンゼンを用いて、2 - アミノ - 5 - (3 - ブロモフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4H - イミダゾール - 4 - オンのラセミ混合物を得、キラルクロマトグラフィー法 (chiralcel OJ、2 x 25 cm、移動相として 95%ヘキサン中 5%エタノールおよびジエチルアミンを用いる) により分割して、標題のエナンチオマーを得た、MS m/e (M+H)⁺ 332; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.94 (s, 3H), 6.72 (brs, 2H), 7.1 (d, J = 8.66 Hz, 2H), 7.13 - 7.35 (m, 2H), 7.38 - 7.43 (m, 4H), 7.56 (t, J = 1.72 Hz, 1H); [α]_D²⁵ = -4 (C = MeOH中1%)。

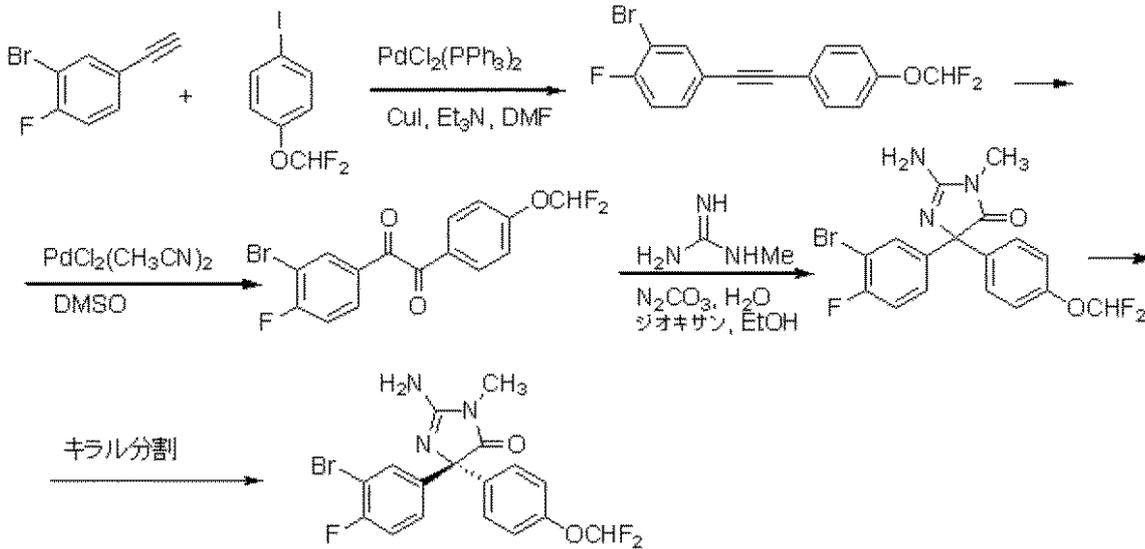
40

【0073】

実施例 3

(5R) - 2 - アミノ - 5 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4H - イミダゾール - 4 - オンの調製

【化10】



10

実施例 1、工程 a ~ d と実質的に同じ方法を用い、3 - プロモ - 4 - フルオロ - 1 - エチニルベンゼンを用いて、2 - アミノ - 5 - (3 - プロモ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オンのラセミ混合物を得、キラルクロマトグラフィー法 (chiral cell OJ、0.46 x 10 cm、移動相として 85% ヘキサン中 15% エタノールおよびジエチルアミン) により分割して、標題のエナンチオマーを得た、MS m/e (M + H)⁺ 332; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.94 (s, 3H), 6.74 (brs, 2H), 7.1 (d, J = 8.75 Hz, 2H), 7.13 - 7.65 (m, 5H), 7.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H); [α]_D²⁵ = -22 (C = MeOH 中 1%)。

20

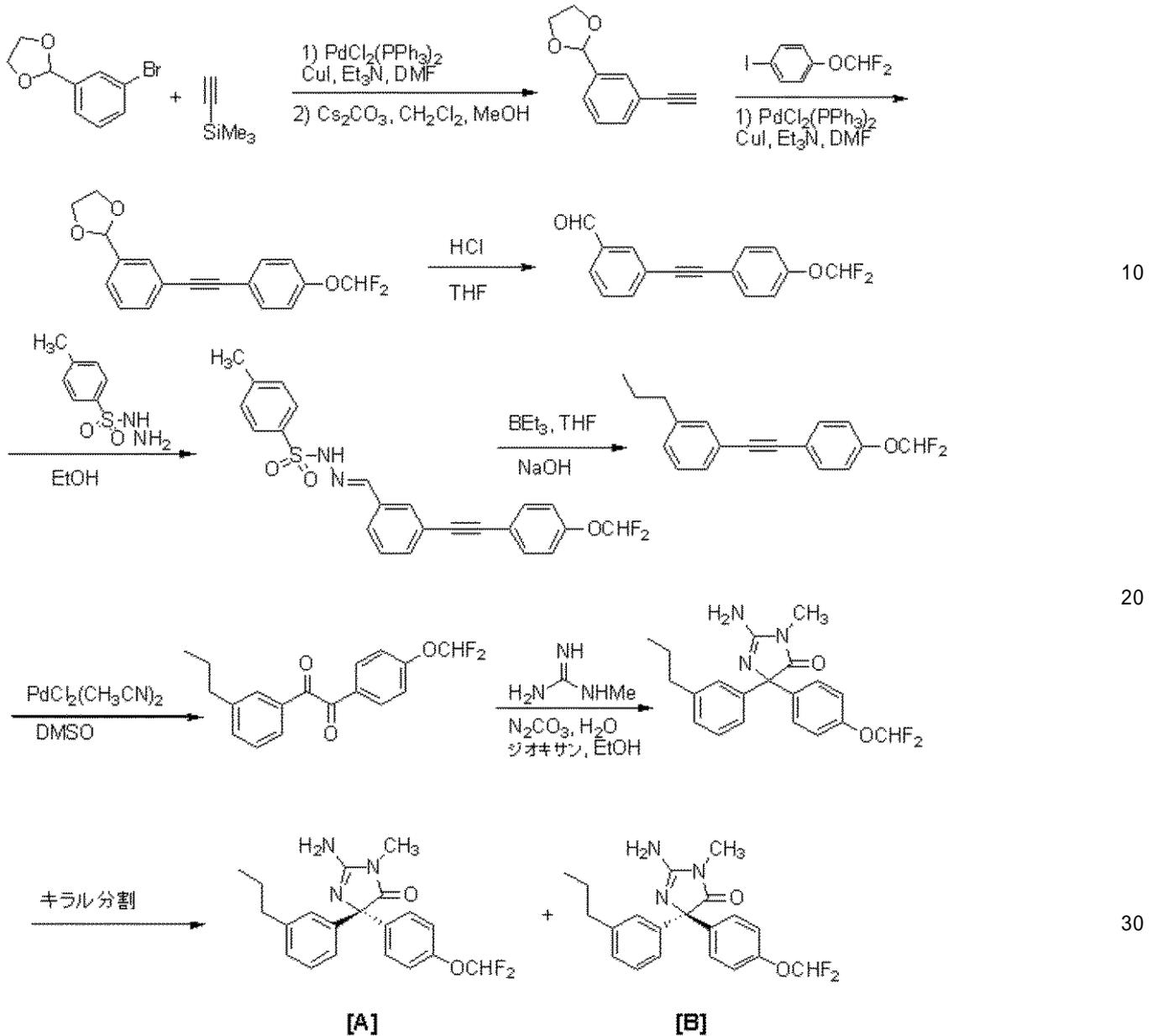
【0074】

実施例 4

(5R) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - (3 - プロピルフェニル) - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン [A] および (5S) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - (3 - プロピルフェニル) - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン [B] の調製

30

【化 1 1】



【0075】

工程 a) 2-(3-エチルフェニル)-1,3-ジオキサソラン

エチニル(トリメチル)シラン (36 g、367 mmol)、2-(3-プロモフェニル)-1,3-ジオキサソラン (78 g、342 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (400 mL)、およびトリエチルアミン (1.181 mL、mmol) の混合物に、乾燥アルゴンを5分間通気し、ヨウ化銅 (0.94 g、4.96 mmol) およびジクロロピス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (7.7 g、11.01 mmol) で処理し、60 で3時間攪拌し、室温に冷却し、水に注ぎ、エチルエーテルで抽出した。有機抽出物を合し、 MgSO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して、{ [3-(1,3-ジオキサソラン-2-イル)フェニル]エチニル } - (トリメチル)シランを黄色油として得た (63 g、256 mmol)。黄色油を MeOH (600 mL) および CH_2Cl_2 (600 mL) 中に溶解し、炭酸セシウム (91.8 g、281.6 mmol) で処理し、室温にて10時間攪拌し、水に注ぎ、エチルエーテルで抽出した。エーテル抽出物を合し、 MgSO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮し、蒸留して、2-(3-エチルフェニル)-1,3-ジオキサソランを黄色油として得た (42 g、71% 収率)、 $\text{MS } m/e \text{M}^+ 174$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 3.9 - 4.05 (m, 4H), 4.15 (s, 1H), 5.7 (s, 1H), 7.35 - 7.45 (m, 4H)。

【0076】

工程 b) 2 - (3 - { [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]エチニル}フェニル) - 1, 3 - ジオキソラン

実施例 1、工程 a と実質的に同じ方法を用い、2 - (3 - エチニルフェニル) - 1, 3 - ジオキソランおよび 1 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ヨウドベンゼンを用いて、カップリング生成物を得た。この生成物を、溶出溶媒としてヘキサン/EtOAc 5/1 を用いるシリカゲル (ISCO) により精製して、2 - (3 - { [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]エチニル}フェニル) - 1, 3 - ジオキソランを黄色油として得た (7.9 g、85% 収率)、MS m/e (M+H)⁺ 317; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.9 - 4.05 (m, 4H), 5.72 (s, 1H), 7.1 - 7.3 (m, 3H), 7.4 (m, 2H), 7.5 - 7.6 (m, 4H)。

10

【0077】

工程 c) 3 - { [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]エチニル}ベンズアルデヒド 2 - (3 - { [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]エチニル}フェニル) - 1, 3 - ジオキソラン (1.0 g、3.1 mmol) および THF (5 mL) の混合物に、HCl (2 N、1 mL) を加えた。混合物を室温にて 2 時間攪拌し、水に注ぎ、EtOAc/エチルエーテル 1/1 で抽出した。有機抽出物を MgSO₄ で乾燥した。蒸発させ、溶出溶媒としてヘキサン/EtOAc (3/1) を用いるシリカゲル (ISCO) により精製して、3 - { [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]エチニル}ベンズアルデヒドを黄色油として得た (3.65 g、95% 収率)、MS m/e M⁺ 272; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.9 - 4.05 (m, 4H), 5.72 (s, 1H), 7.1 - 7.3 (m, 4H), 7.62 (m, 2H), 7.8 - 7.9 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 9.99 (s, 1H)。

20

【0078】

工程 d) N' - [(1E) - (3 - { [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]エチニル}フェニル)メチレン] - 4 - メチルベンゼンスルホンヒドラジド

3 - { [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]エチニル}ベンズアルデヒド (3.69 g、13.57 mmol)、4 - メチルベンゼンスルホンヒドラジド (2.9 g、15.6 mmol) および EtOH (11 mL) の混合物を 30 分間還流し、室温に冷却し、水に注ぎ、エチルエーテルで抽出した。有機抽出物を合し、MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶出溶媒としてヘキサン/EtOAc (2/1) を用いるシリカゲル (Bio tage) により精製して、N' - [(1E) - (3 - { [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]エチニル}フェニル)メチレン] - 4 - メチルベンゼンスルホノ - ヒドラジドを黄褐色固体として得た (5.4 g、90% 収率)、MS m/e (M+H)⁺ 441; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.32 (s, 3H), 7.2 (d, J = 8.66 Hz, 2H), 7.3 - 7.6 (m, 8H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 11.54 (s, 1H)。

30

【0079】

工程 e) 1 - { [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]エチニル} - 3 - プロピルベンゼン

THF 中の N' - [(1E) - (3 - { [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]エチニル}フェニル)メチレン] - 4 - メチルベンゼンスルホンヒドラジド (0.67 mg、1.52 mmol) の混合物を、トリエチルボラン (THF 中の 1.0 M、1.52 mL、1.52 mmol) で処理し、2 時間攪拌し、NaOH (2.5 N、0.61 mL、1.52 mmol) で処理し、2 時間還流し、室温に冷却し、水に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機抽出物を合し、MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶出溶媒としてヘキサン/EtOAc (50/1) を用いるシリカゲル (ISCO) により精製して、1 - { [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]エチニル} - 3 - プロピルベンゼンを無色油として得た (386 mg、89% 収率)、MS m/e (M+H)⁺ 286; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.85 (t, J = 7.32 Hz,

40

50

3 H), 1.57 (m, 2 H), 2.6 (t, J = 7.32 Hz, 2 H), 7.2 (m, 3 H), 7.35 - 7.45 (m, 4 H), 7.58 (d, J = 8.79 Hz, 2 H)。

【0080】

工程 f) 1 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 2 - (3 - プロピルフェニル)エタン - 1, 2 - ジオン

実施例 1、工程 b と実質的に同じ方法を用い、1 - { [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]エチニル} - 3 - プロピルベンゼンを用いて、ジオン生成物を得た。この生成物を、溶出溶媒としてヘキサン/EtOAc 30/1を用いるシリカゲル (ISCO) により精製して、1 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 2 - (3 - プロピルフェニル) - エタン - 1, 2 - ジオンを黄色油として得た (82% 収率)、MS m/e (M - H)⁺ 317; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.85 (t, J = 7.32 Hz, 3 H), 1.57 (m, 2 H), 2.6 (t, J = 7.32 Hz, 2 H), 7.35 (d, J = 8.78 Hz, 2 H), 7.4 - 7.5 (m, 3 H), 7.65 - 7.7 (m, 2 H), 7.95 (d, J = 8.78 Hz, 2 H)。

10

【0081】

工程 g) 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - (3 - プロピルフェニル) - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン

実施例 1、工程 c および e と実質的に同じ方法を用い、1 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 2 - (3 - プロピルフェニル)エタン - 1, 2 - ジオンを用いて、ヒダントイン生成物を得た。この生成物を、溶出溶媒としてヘキサン/MeOH 20/1を用いるシリカゲル (ISCO) により精製して、2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - (3 - プロピルフェニル) - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オンを白色固体として得た (91% 収率)、MS m/e (M + H)⁺ 374; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.44 (m, 2 H), 2.45 (m, 2 H), 2.93 (s, 3 H), 6.6 (br s, 2 H), 7.0 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.1 - 7.3 (m, 4 H), 7.4 (d, J = 8.54 Hz, 2 H)。

20

【0082】

工程 h) (5R) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - (3 - プロピルフェニル) - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン [A] および (5S) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - (3 - プロピルフェニル) - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン [B]

30

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - (3 - プロピルフェニル) - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オンのラセミ混合物を、キラルクロマトグラフィー法 (chiralcel OJ、0.46 × 10 cm、移動相としてCO₂ (100 bar) 中 20% エタノールおよびジエチルアミンを用いる) により分割して、2 種のエナンチオマーを得た: [A] (5R) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - (3 - プロピルフェニル) - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン, MS m/e (M + H)⁺ 374; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.44 (m, 2 H), 2.45 (m, 2 H), 2.93 (s, 3 H), 6.6 (br s, 2 H), 7.0 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.1 - 7.3 (m, 4 H), 7.4 (d, J = 8.54 Hz, 2 H); []₂₅ = +28 (C = MeOH 中 1%); および

40

[B] (5S) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - (3 - プロピルフェニル) - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン MS m/e (M + H)⁺ 374; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.44 (m, 2 H), 2.45 (m, 2 H), 2.9

50

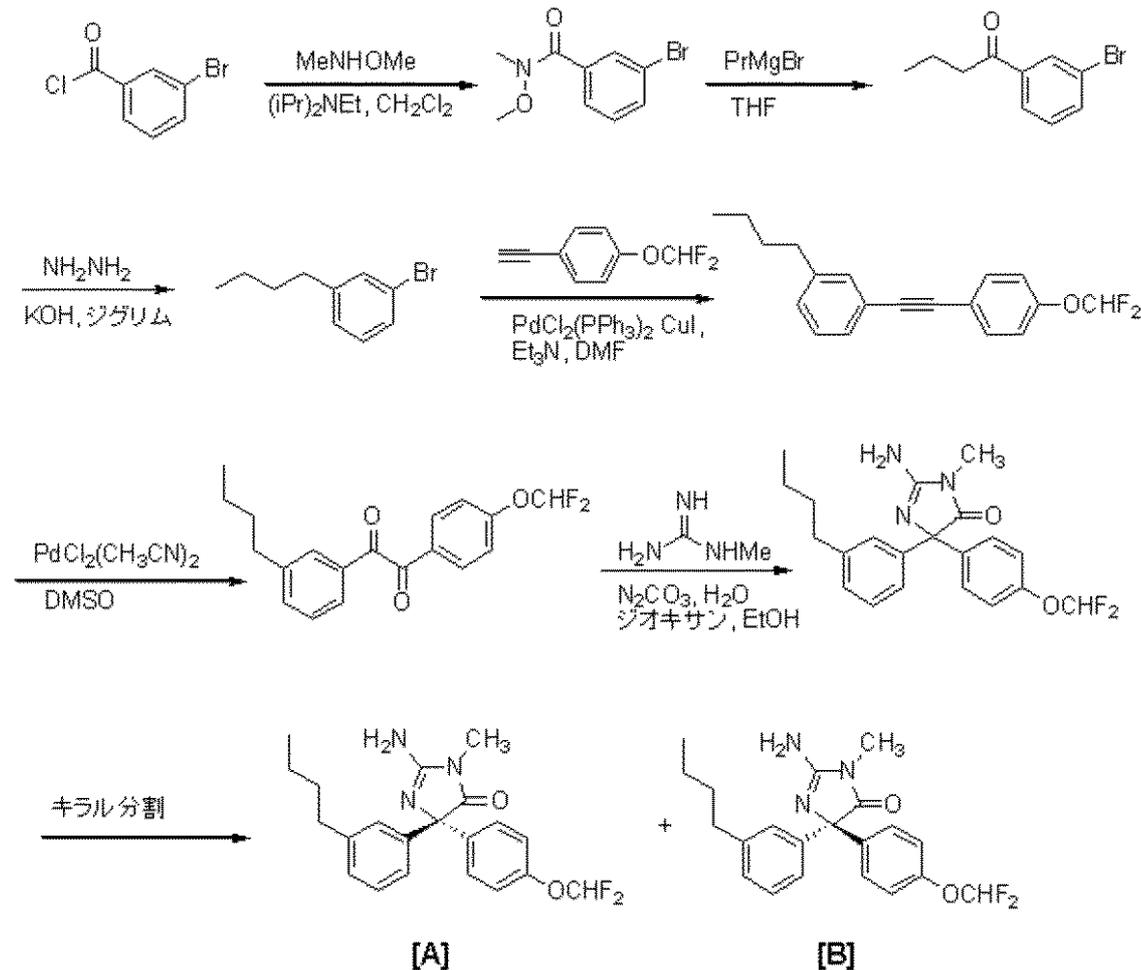
3 (s, 3H), 6.6 (brs, 2H), 7.0 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.1 - 7.3 (m, 4H), 7.4 (d, J = 8.54 Hz, 2H); []₂₅ = -26.6 (C = MeOH中1%)。

【0083】

実施例 5

(5R) - 2 - アミノ - 5 - (3 - ブチルフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン [A] および (5S) - 2 - アミノ - 5 - (3 - ブチルフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン [B] の調製

【化12】



【0084】

工程 a) 3 - プロモ - N - メトキシ - N - メチルベンズアミド

N - メトキシメタンアミン塩酸塩 (22.1 g、228.5 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (63.5 mL、365.6 mmol) および CH₂Cl₂ の混合物を、CH₂Cl₂ 中の 3 - プロモベンゾイルクロライド (15 g、68.5 mmol) の溶液を滴下して処理し、室温にて 30 分間攪拌し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を水中に分散させ、エチルエーテルで抽出した。有機抽出物を含し、MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶出溶媒としてヘキサン/EtOAc (2/1) を用いるシリカゲル (Biotage) により精製して、3 - プロモ - N - メトキシ - N - メチルベンズアミドを黄褐色固体として得た (15.1 g、90% 収率)。

【0085】

工程 b) 1 - (3 - プロモフェニル) ブタン - 1 - オン

THF 中の 3 - プロモ - N - メトキシ - N - メチルベンズアミド (3 g、12.3 mmol)

o 1) の冷却 (0) 溶液を、プロピルマグネシウムブロマイド (6 . 1 5 m L 、 1 2 . 3 m m o l) で処理し、室温にて1時間攪拌し、 NH_4Cl 水溶液でクエンチし、 HCl (2 N) で酸性化し、エチルエーテルで抽出した。有機抽出物を合し、 MgSO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶出溶媒としてヘキサン / EtOAc (2 0 / 1) を用いるシリカゲル (*Biotage*) により精製して、1 - (3 - プロモフェニル) ブタン - 1 - オンを黄褐色固体として得た (2 . 1 g 、 7 5 % 収率) 。

【 0 0 8 6 】

工程 c) 1 - プロモ - 3 - ブチルベンゼン

1 - (3 - プロモフェニル) ブタン - 1 - オン (1 . 0 g 、 4 . 4 m m o l) およびジグリム (1 0 m L) の混合物を、ヒドラジン (1 . 4 9 g 、 4 4 m m o l) で処理し、1 0 0 で2時間攪拌し、 KOH (1 . 2 3 g 、 2 2 m m o l) し、1 5 0 で6時間攪拌し、室温に冷却し、水に注ぎ、エチルエーテルで抽出した。有機抽出物を合し、 MgSO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶出溶媒としてヘキサンを用いるシリカゲル (*ISCO*) により精製して、1 - プロモ - 3 - ブチルベンゼンを無色油として得た (0 . 8 1 g 、 8 6 % 収率) 。

10

【 0 0 8 7 】

工程 d) 1 - ブチル - 3 - { [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] エチニル } ベンゼン

実施例 1、工程 a と実質的に同じ方法を用い、1 - プロモ - 3 - ブチルベンゼンおよび1 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - エチニルベンゼンを用いて、フェニルエチニルベンゼン生成物を得た。この生成物を、溶出溶媒としてヘキサン / EtOAc 5 0 / 1 を用いるシリカゲル (*Biotage*) により精製して、1 - ブチル - 3 - { [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] エチニル } ベンゼンを無色油として得た (0 . 5 6 g 、 2 8 % 収率) ， $\text{MS m/e M}^+ 300$; $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , DMSO-d_6) 0 . 8 2 (t , $J = 7 . 1 9 \text{ Hz}$, 3 H) , 1 . 2 5 (m , 2 H) , 1 . 5 5 (m , 2 H) , 2 . 5 6 (t , $J = 7 . 5 6 \text{ Hz}$, 2 H) , 7 . 2 (m , 3 H) , 7 . 3 5 - 7 . 4 5 (m , 4 H) , 7 . 5 8 (d , $J = 8 . 7 9 \text{ Hz}$, 2 H) 。

20

【 0 0 8 8 】

工程 e) 1 - (3 - ブチルフェニル) - 2 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] エタン - 1 , 2 - ジオン

実施例 1、工程 b と実質的に同じ方法を用い、1 - ブチル - 3 - { [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] エチニル } ベンゼンを用いて、ジオン生成物を得た。この生成物を、溶出溶媒としてヘキサン / EtOAc 3 0 / 1 を用いるシリカゲル (*ISCO*) により精製して、1 - (3 - ブチルフェニル) - 2 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - エタン - 1 , 2 - ジオンを黄色油として得た (0 . 3 9 g 、 9 2 % 収率) 、 $\text{MS m/e (M+H)}^+ 331$; $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , DMSO-d_6) 0 . 8 4 (t , $J = 7 . 3 2 \text{ Hz}$, 3 H) , 1 . 2 6 (m , 2 H) , 1 . 5 1 (m , 2 H) , 2 . 6 3 (t , $J = 7 . 5 6 \text{ Hz}$, 2 H) , 7 . 3 5 (d , $J = 8 . 7 8 \text{ Hz}$, 2 H) , 7 . 4 - 7 . 5 (m , 3 H) , 7 . 6 5 - 7 . 7 (m , 2 H) , 7 . 9 5 (d , $J = 8 . 7 8 \text{ Hz}$, 2 H) 。

30

40

【 0 0 8 9 】

工程 f) 2 - アミノ - 5 - (3 - ブチルフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン

実施例 1、工程 c と実質的に同じ方法を用い、1 - (3 - ブチルフェニル) - 2 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] エタン - 1 , 2 - ジオンを用いて、ヒダントイン生成物を得た。この生成物を、溶出溶媒として $\text{EtOAc} / \text{MeOH}$ 2 0 / 1 を用いるシリカゲル (*ISCO*) により精製して、2 - アミノ - 5 - (3 - ブチルフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オンを白色固体として得た、 $\text{MS m/e (M+H)}^+ 388$; $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , DMSO-d_6) 0 . 8 2 (t , $J = 7 . 3 2 \text{ Hz}$, 3 H) , 1 . 2 5

50

(m 2 H), 1.45 (m, 2 H), 2.48 (m, 2 H), 2.93 (s, 3 H), 6.6 (brs, 2 H), 7.0 (d, J = 7.44 Hz, 1 H), 7.1 (d, J = 8.78 Hz, 2 H), 7.12 - 7.32 (m, 4 H), 7.4 (d, J = 8.78 Hz, 2 H)。

【0090】

工程 g) (5R) - 2 - アミノ - 5 - (3 - ブチルフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン [A] および (5S) - 2 - アミノ - 5 - (3 - ブチルフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン [B]

2 - アミノ - 5 - (3 - ブチルフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - フェニル] - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オンのラセミ混合物を、キラルクロマトグラフィー法 [chiral cel OJ、0.46 x 10 cm、移動相として CO₂ (100 bar) 中 20% エタノールおよびジエチルアミンを用いる] により分割して、2 種のエナンチオマーを得た：

[A] (5R) - 2 - アミノ - 5 - (3 - ブチルフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン；MS m/e (M+H)⁺ 388；¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆) 0.82 (t, J = 7.32 Hz, 3 H), 1.25 (m 2 H), 1.45 (m, 2 H), 2.48 (m, 2 H), 2.93 (s, 3 H), 6.6 (brs, 2 H), 7.0 (d, J = 7.44 Hz, 1 H), 7.1 (d, J = 8.78 Hz, 2 H), 7.12 - 7.32 (m, 4 H), 7.4 (d, J = 8.78 Hz, 2 H)；[]₂₅ = +25 (C = MeOH 中 1%)；および

[B] (5S) - 2 - アミノ - 5 - (3 - ブチルフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン；MS m/e (M+H)⁺ 388，¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆) 0.82 (t, J = 7.32 Hz, 3 H), 1.25 (m 2 H), 1.45 (m, 2 H), 2.48 (m, 2 H), 2.93 (s, 3 H), 6.6 (brs, 2 H), 7.0 (d, J = 7.44 Hz, 1 H), 7.1 (d, J = 8.78 Hz, 2 H), 7.12 - 7.32 (m, 4 H), 7.4 (d, J = 8.78 Hz, 2 H)；[]₂₅ = -28.8 (C = MeOH 中 1%)。

【0091】

実施例 6 ~ 10

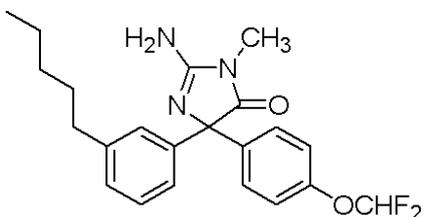
2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - (3 - 置換 - フェニル) - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン化合物の調製

実施例 5、工程 d ~ f と実質的に同じ方法を用い、適当な 1 - プロモ - 3 - アルキルベンゼンおよび 1 - (ジフルオロメトキシ - 4 - エチルベンゼンを用いて、以下に示す化合物を得、HNMR および質量スペクトル分析により同定した。

【0092】

実施例 6：2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 5 - (3 - ペンチルフェニル) - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン

【化 13】



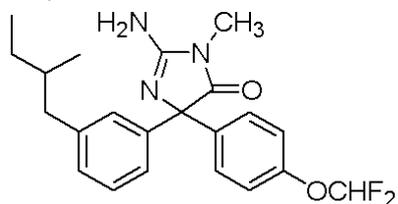
MS m/e (M+H)⁺ 402；¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆) 0.72 (t, J = 6.83 Hz, 3 H), 1.22 (m 4 H), 1.44 (m, 2 H), 2

. 48 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 6.6 (brs, 2H), 7.0 (d, J = 7.08 Hz, 1H), 7.1 (d, J = 8.66 Hz, 2H), 7.12 - 7.32 (m, 4H), 7.4 (d, J = 8.66 Hz, 2H)

【0093】

実施例7：2-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3-メチル-5-[3-(2-メチルブチル)フェニル]-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾール-4-オン

【化14】



10

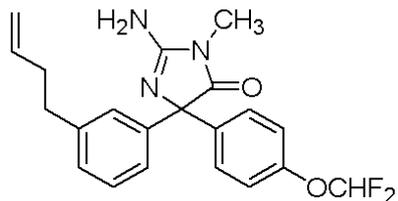
MS m/e (M+H)⁺ 402; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.7 (d, J = 6.58 Hz, 3H), 0.78 (t, J = 7.45 Hz, 3H), 1.05 (m, 1H), 1.24 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 6.61 (brs, 2H), 7.0 (d, J = 7.07 Hz, 1H), 7.1 (d, J = 8.54 Hz, 2H), 7.12 - 7.32 (m, 4H), 7.4 (d, J = 8.54 Hz, 2H)

20

【0094】

実施例8：2-アミノ-5-(3-ブト-3-エン-1-イルフェニル)-5-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3-メチル-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾール-4-オン

【化15】



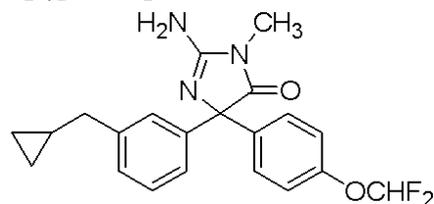
30

MS m/e (M+H)⁺ 386; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.2 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 4.9 (m, 2H), 5.8 (m, 1H), 6.6 (brs, 2H), 7.8 (m, 3H), 7.1 - 7.25 (m, 4H), 7.4 (d, J = 8.79 Hz, 2H)

【0095】

実施例9：2-アミノ-5-[3-(シクロプロピルメチル)フェニル]-5-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3-メチル-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾール-4-オン

【化16】



40

MS m/e (M+H)⁺ 386; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.08 (m, 2H), 0.38 (m, 2H), 0.87 (m, 1H), 2.41 (d, J = 6.96 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 6.6 (brs, 2H), 7.04 (d, J = 8.67 Hz, 2H), 7.1 - 7.3 (m, 5H), 7.44 (d, J = 8.6

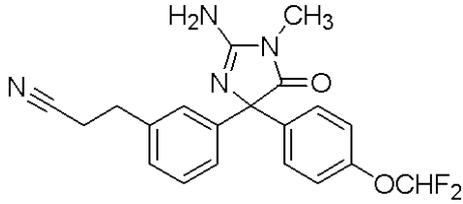
50

7 Hz, 2H)

【0096】

実施例10: 3-(3-{2-アミノ-4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-イル}フェニル)プロパンニトリル

【化17】



10

MS m/e (M-H)⁺ 383; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.7 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 6.62 (br s, 2H), 7.05 (d, J = 8.66 Hz, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.21 (t, J = 7.45 Hz, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.66 Hz, 2H)

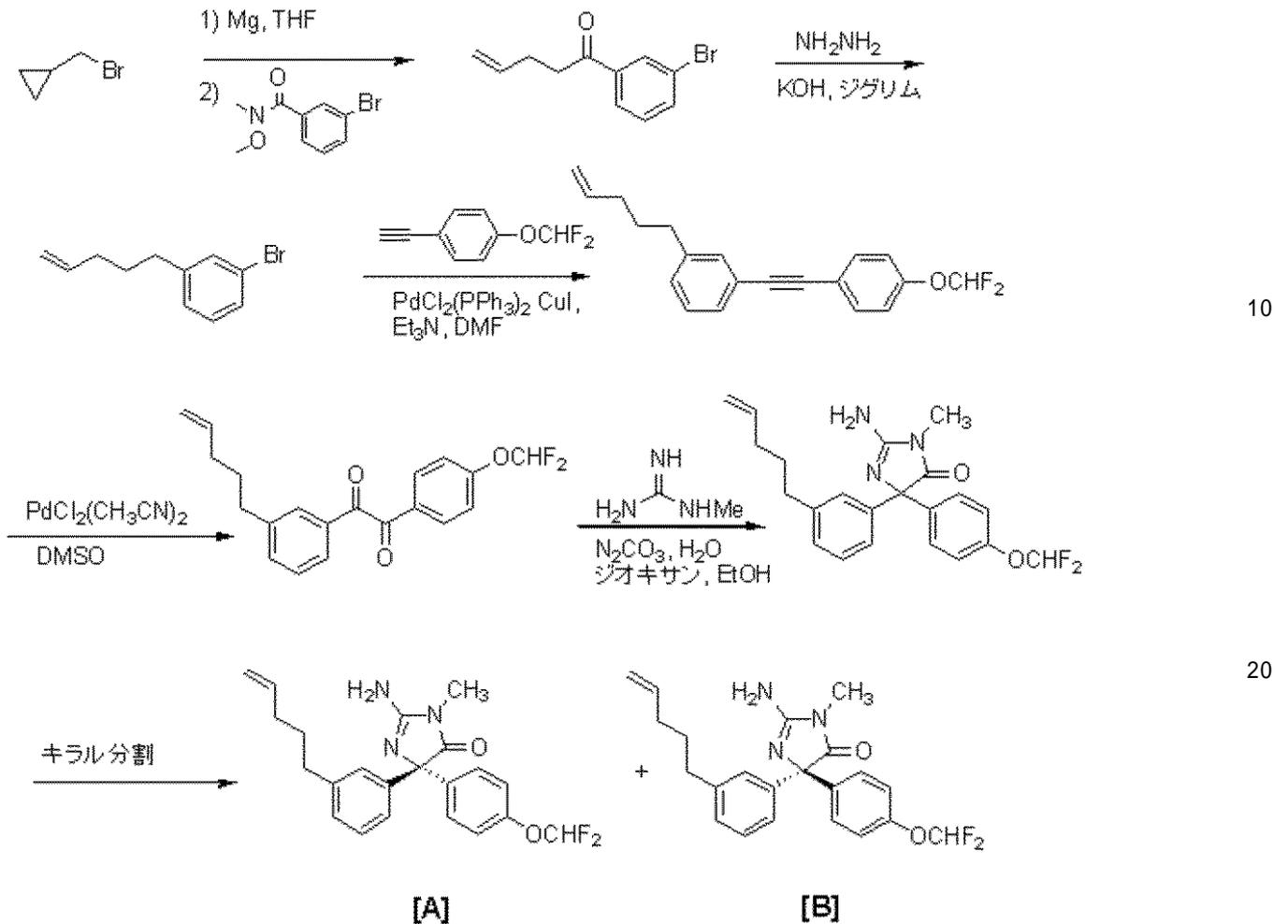
【0097】

実施例11

(5R)-2-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3-メチル-5-(3-ペント-4-エン-1-イルフェニル)-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾール-4-オン [A] および (5S)-2-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3-メチル-5-(3-ペント-4-エン-1-イルフェニル)-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾール-4-オン [B] の調製

20

【化18】



【0098】

工程 a) 1-(3-ブロモフェニル)ペント-4-エン-1-オン

THF中のマグネシウム(0.48g、20.29mmol)の混合物を、THF中の(ブロモメチル)シクロプロパン(2.49g、18.45mmol)を滴下して処理し、1時間加熱還流し、3-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド(2.5g、10.24mmol)およびTHFの冷却(0)混合物に注ぎ、室温にし10分間攪拌し、 NH_4Cl 水溶液で洗浄し、エチルエーテルで抽出した。有機抽出物を合し、 MgSO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶出溶媒としてヘキサン/EtOAc 10/1を用いるシリカゲル(ISCO)により精製して透明油を得た(2.4g、54%収率)、 $\text{MS m/e (M-H)}^+ 239$; $^1\text{H NMR (400MHz, DMSO-d}_6)$ 2.3(m, 2H), 3.1(t, $J=7.19\text{ Hz}$, 2H), 5.02(m, 2H), 5.8(m, 1H), 7.47(t, $J=7.93\text{ Hz}$, 2H), 7.77(dd, $J=7.08, 2.2\text{ Hz}$), 7.94(dd, $J=7.81, 1.58\text{ Hz}$), 8.04(t, $J=1.83\text{ Hz}$, 1H)。

【0099】

工程 b) 2-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3-メチル-5-(3-ペント-4-エン-1-イルフェニル)-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾール-4-オン

実施例5、工程d~fと実質的に同じ方法を用い、1-(3-ブロモフェニル)ペント-4-エン-1-オンおよび1-(ジフルオロメトキシ)-4-エチニルベンゼンを用いて、2-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3-メチル-5-(3-ペント-4-エン-1-イルフェニル)-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾール-4-オンを得た、 $\text{MS m/e (M+H)}^+ 400$, $^1\text{H NMR (400MHz, DMSO}$

d_6) 2.1.6 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 4.9 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 6.6 (brs, 2H), 7-7.08 (m, 3H), 7.1-7.3 (m, 4H), 7.4 (d, J = 8.67 Hz, 2H)。

【0100】

工程c)(5R)-2-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3-メチル-5-(3-ペント-4-エン-1-イルフェニル)-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾール-4-オン[A]および(5S)-2-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3-メチル-5-(3-ペント-4-エン-1-イルフェニル)-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾール-4-オン[B]

10

2-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3-メチル-5-フェニル-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾール-4-オンのラセミ混合物を、キラルクロマトグラフィー法(Chiralpak AD、0.46×25cm、移動相として90%ヘキサン中10%エタノールおよびジエチルアミンを用いる)により分割して2種のエナンチオマーを得た:

[A](5R)-2-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3-メチル-5-(3-ペント-4-エン-1-イルフェニル)-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾール-4-オン、MS m/e (M+H)⁺ 400、¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.1.6 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 4.9 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 6.6 (brs, 2H), 7-7.08 (m, 3H), 7.1-7.3 (m, 4H), 7.4 (d, J = 8.67 Hz, 2H); [α]_D²⁵ = +23 (C = MeOH中1%); および

20

[B](5S)-2-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3-メチル-5-(3-ペント-4-エン-1-イルフェニル)-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾール-4-オン、MS m/e (M+H)⁺ 400、¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.1.6 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 4.9 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 6.6 (brs, 2H), 7-7.08 (m, 3H), 7.1-7.3 (m, 4H), 7.4 (d, J = 8.67 Hz, 2H); [α]_D²⁵ = -19 (C = MeOH中1%)。

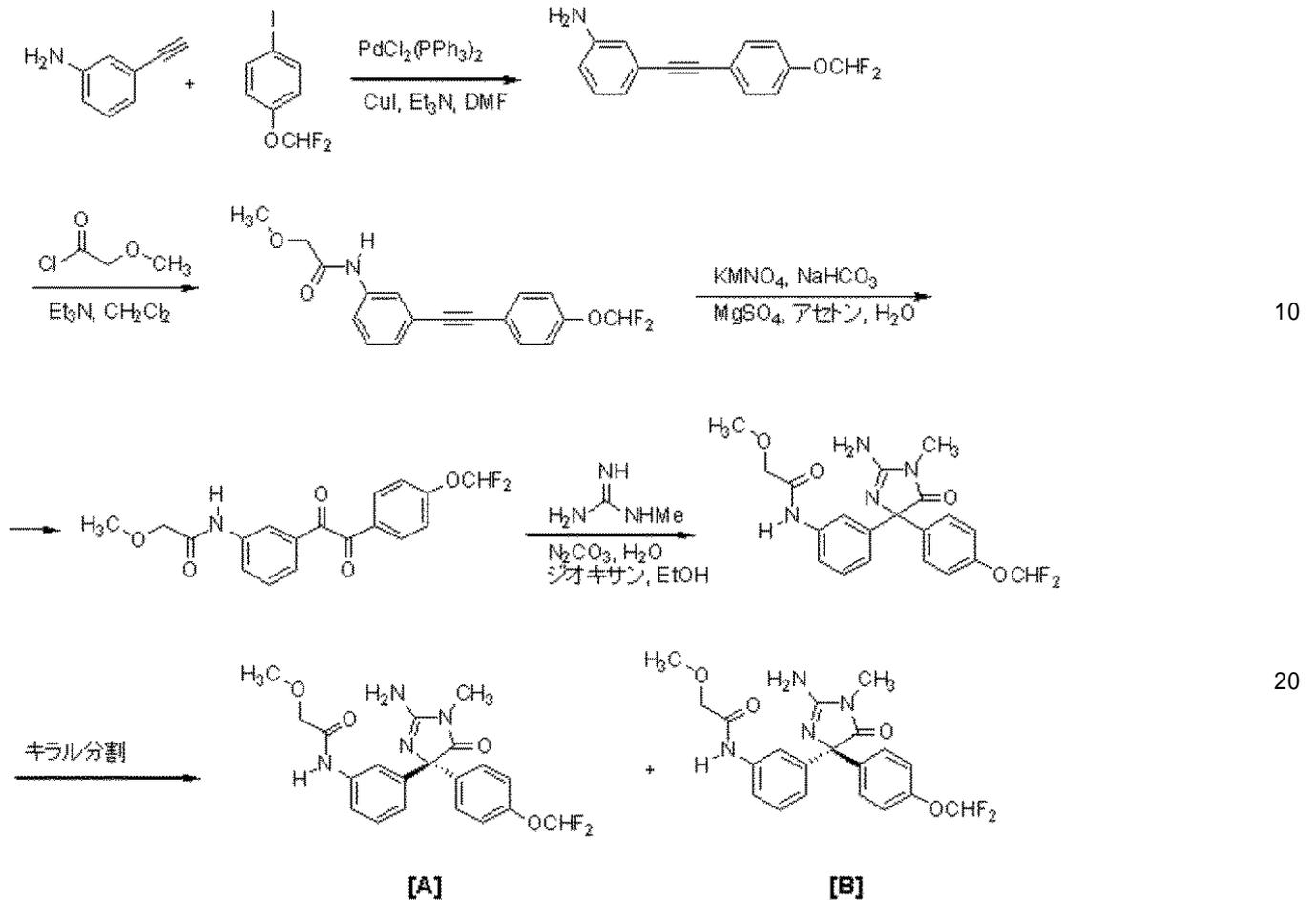
30

【0101】

実施例12

N-(3-{(4R)-2-アミノ-4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-イル}フェニル)-2-メトキシアセトアミド[A]およびN-(3-{(4S)-2-アミノ-4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-イル}フェニル)-2-メトキシアセトアミド[B]の調製

【化 1 9】



10

20

【0102】

工程 a) 3 - { [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] エチニル } アニリン

実施例 1、工程 a と実質的に同じ方法を用い、3 - エチニルアニリンおよび 1 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ヨウドベンゼンを用いて、フェニルエチニルアニリン生成物を得た。この生成物を、溶出溶媒として EtOAc / ヘキサン 1 / 3 を用いるシリカゲル (ISCO) により精製して、3 - { [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] エチニル } アニリンを黄色固体として得た (95% 収率)、 $\text{MS m/e (M+H)}^+ 260$; $^1\text{H NMR (400 MHz, DMSO-d}_6)$ 5.26 (brs, 2H), 6.6 dd (, J = 8.17, 2.31 Hz, 1H), 6.67 (dd, 7.44, 2.43 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.81 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.55 (d, J = 6.1 Hz, 2H)。

【0103】

工程 b) N - (3 - { [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] エチニル } フェニル) - 2 - メトキシアセトアミド

40

CH_2Cl_2 中の 3 - { [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] エチニル } アニリン (1g、3.86 mmol)、トリエチルアミン (0.65 mL、4.63 mmol) の冷却 (0) 溶液を、メトキシアセチルクロライド (0.5g、4.63 mmol) を滴下して処理し、室温にし、2時間攪拌し、水に注ぎ、 EtOAc / エチルエーテル 1 / 1 で抽出した。有機抽出物を合し、 MgSO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶出溶媒としてヘキサン / EtOAc (1 / 1) を用いるシリカゲル (Biotage) により精製して、N - (3 - { [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] エチニル } フェニル) - 2 - メトキシアセトアミドを黄色固体として得た (1.25g、94% 収率)、 $\text{MS m/e (M+H)}^+ 332$; $^1\text{H NMR (400 MHz, DMSO-d}_6)$ 3.30 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.3 (m, 2H)

50

, 7.6 (m, 3H), 7.9 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 9.84 (s, 1H)。

【0104】

工程c) N - { 3 - [[4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] (オキソ)アセチル] フェニル } - 2 - メトキシ - アセトアミド

N - (3 - { [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] エチニル } フェニル) - 2 - メトキシアセトアミド (0.68 g, 2.05 mmol), アセトン、H₂O、NaHCO₃ (0.1 g, 1.23 mmol), および MgSO₄ (0.37 g, 3.07 mmol) の混合物を、KMnO₄ (0.32 g, 2.05 mmol) で処理し、室温にて4時間攪拌し、濾過した。濾液を水で希釈し、エチルエーテルで抽出した。有機抽出物を合し、MgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶出溶媒としてヘキサン/EtOAc (1 / 1) を用いるシリカゲル (Biotage) により精製して、N - { 3 - [[4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] (オキソ)アセチル] フェニル } - 2 - メトキシアセトアミドを黄色油として得た (0.73 g, 98% 収率)、MS m/e (M + H)⁺ 364 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.32 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 7.34 (d, J = 8.91 Hz, 2H), 7.5 - 7.6 (m, 3H), 7.97 (d, J = 8.91 Hz, 2H), 8.05 (dd, J = 7.81, 1.7 Hz, 1H), 8.27 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 10.06 (s, 1H)

【0105】

工程d) N - (3 - { 2 - アミノ - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - メチル - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) - 2 - メトキシアセトアミド

実施例1、工程cと実質的に同じ方法を用い、N - { 3 - [[4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] (オキソ)アセチル] フェニル } - 2 - メトキシアセトアミドを用いて、ヒダントイン生成物を得た。この生成物を、溶出溶媒としてEtOAc/MeOH 10/1を用いるシリカゲル (ISCO) により精製して、N - (3 - { 2 - アミノ - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - メチル - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) - 2 - メトキシアセトアミドを白色固体として得た (0.15 g, 70% 収率)、MS m/e (M + H)⁺ 419 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.93 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 6.61 (brs, 2H), 7.08 (m, 3H), 7.2 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.78 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 9.71 (s, 1H)。

【0106】

工程e) N - (3 - { (4R) - 2 - アミノ - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - メチル - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) - 2 - メトキシアセトアミド

N - (3 - { 2 - アミノ - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - メチル - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) - 2 - メトキシアセトアミドのラセミ混合物を、キラルクロマトグラフィー法 (chiral cell AD、2 x 25 cm、移動相として75%ヘキサン中25%イソプロパノールおよびジエチルアミン) により分割して、2種のエナンチオマーを白色固体として得た :

[A] N - (3 - { (4R) - 2 - アミノ - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - メチル - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) - 2 - メトキシアセトアミド、MS m/e (M + H)⁺ 419 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.93 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 6.61 (brs, 2H), 7.08 (m, 3H), 7.2 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.78 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 9.71 (s, 1H); []₂₅^D = +18 (C = MeOH 中 1%) ; および

10

20

30

40

50

【B】N-(3-{(4S)-2-アミノ-4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-イル}フェニル)-2-メトキシアセトアミド、MS m/e ($M+H$)⁺ 419; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.93 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 6.61 (brs, 2H), 7.08 (m, 3H), 7.2 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.78 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 9.71 (s, 1H); [α]_D²⁵ = -16 (C = MeOH中 1%)。

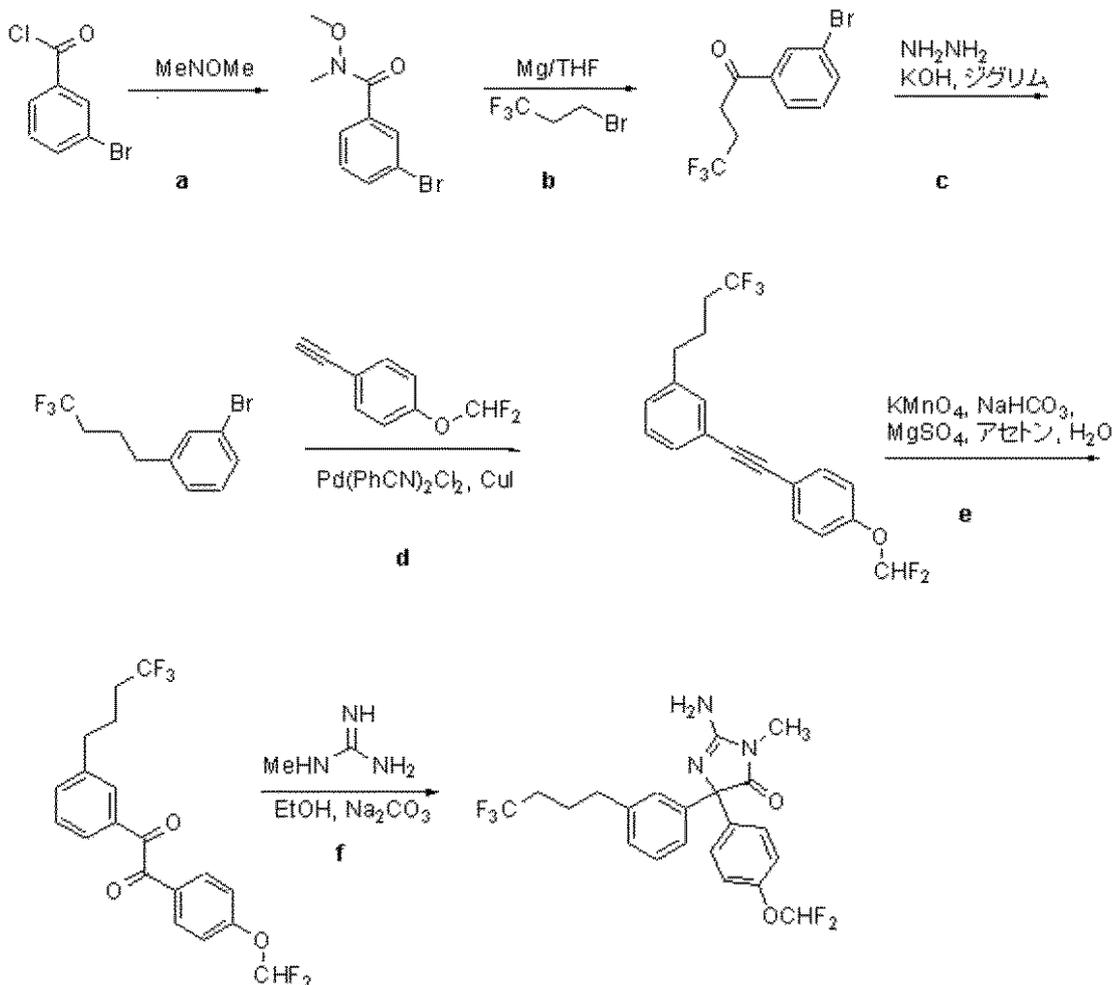
【0107】

実施例 13

10

2-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3-メチル-5-[3-(4,4,4-トリフルオロブチル)フェニル]-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾール-4-オンの調製

【化20】



20

30

40

【0108】

工程 a) 3-プロモ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド

CH₂Cl₂中の3-プロモベンゾイルクロライド(20g、91.1mmol)の溶液を、CH₂Cl₂中のN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(33.6g、319mmol)、ジイソプロピルアミン(98mL、551mmol)の0に冷却した溶液に1時間にわたって滴下した。攪拌を室温にて30分間続け、ついで、減圧下で濃縮した。得られた残渣を水中に分散させ、エチルエーテルで抽出した。有機抽出物を合し、MgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。この残渣を、溶出溶媒としてヘキサン/EtOAc(4/1)を用いるシリカゲル(ISCO)により精製して、3-プロモ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミドを淡黄色固体として得た(20g、89%収率)。m/e (

50

M + H)⁺ 244. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm, 3.21 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 7.37 - 7.39, (m, 1H), 7.53 - 7.55 (m, 1H), 7.64 - 7.66 (m, 1H), 7.67 - 7.69 (m, 1H)

【0109】

工程 b) 1 - (3 - ブロモ - フェニル) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - ブタン - 1 - オン

THF中のトリフルオロメチルエタン - マグネシウムブロマイドの調製溶液 (THF中でMgを1 - ブロモ, 2 - トリフルオロメチルエタンと2時間還流することにより調製した; 4.6 g = 25.82 mmol) を、3 - ブロモ - N - メトキシ - N - メチルベンズアミド (3.5 g、14.3 mmol) の冷却 (0) 溶液にゆっくりと加えた。攪拌を室温にて1時間続け、NH₄Clの冷飽和溶液でクエンチし、1NのHClで酸性化し、エチルエーテルで抽出した。有機抽出物を合し、MgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、溶出溶媒としてヘキサン / EtOAc (10 / 1) を用いるシリカゲル (ISCO) により精製して、1 - (3 - ブロモ - フェニル) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - ブタン - 1 - オンを無色油として得た (3.1 g、77% 収率)。m/e (M - H)⁺ 279、¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm, 2.5 - 2.6 (m, 2H), 3.3 - 3.4 (m, 2H), 7.5 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.8 - 7.8 (m, 1H), 7.9 - 8.0 (m, 1H), 8.1 (t, J = 1.7 Hz, 1H)。

【0110】

工程 c) 1 - ブロモ - 3 - (4, 4, 4 - トリフルオロ - ブチル) - ベンゼン

1 - (3 - ブロモ - フェニル) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - ブタン - 1 - オン (3.1 g、11 mmol) およびジグリムの混合物を、ヒドラジンモノ水和物 (5.5 g、110.3 mmol) で処理し、100 で2時間加熱し、ついで、粉末KOH (3.1 g、55.1 mmol) で処理した。攪拌を150 で6時間続けた。混合物を室温に冷却し、氷 / 水の混合物に注ぎ、エチルエーテルで抽出した。抽出物を合し、MgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、溶出溶媒としてヘキサンを用いるシリカゲル (ISCO) により精製して、1 - ブロモ - 3 - (4, 4, 4 - トリフルオロ - ブチル) - ベンゼンを無色油として得た (2.4 g、88% 収率)。

m/e (M)⁺ 266; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm, 1.7 - 1.8 (m, 2H), 2.1 - 2.2 (m, 2H), 2.6 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.2 - 7.25 (m, 2H), 7.3 - 7.35 (m, 1H), 7.4 (s, 1H)

【0111】

工程 d) 1 - ジフルオロメトキシ - 4 - [3 - (4, 4, 4 - トリフルオロブチル) フェニルエチニル] ベンゼン

実施例 1、工程 a と実質的に同じ方法を用い、1 - ジフルオロメトキシ - 4 - [3 - (4, 4, 4 - トリフルオロブチル) フェニルエチニル] ベンゼンを無色油として得た (0.19 g、30% 収率)。m/e (M)⁺ 354; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm, 1.74 - 1.78 (m, 2H), 2.17 - 2.21 (m, 2H), 2.62 - 2.66 (t, J = 7.65 Hz, 2H), 7.17 - 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.23 - 7.39 (m, 5H), 7.56 - 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H)

【0112】

工程 e) 1 - (4 - ジフルオロメトキシフェニル) - 2 - [3 - (4, 4, 4 - トリフルオロブチル) フェニル] エタン - 1, 2 - ジオン

アセトン中の1 - ジフルオロメトキシ - 4 - [3 - (4, 4, 4 - トリフルオロブチル) フェニルエチニル] - ベンゼン (7.62 mmol) の溶液を、MgSO₄ (1.83 g、15.25 mmol)、ついで、H₂O中NaHCO₃水溶液 (0.38 g、4.5

10

20

30

40

50

7 mmol) および KMnO_4 (2.41 g、15.24 mmol) で処理した。懸濁液を20時間攪拌し、 H_2O およびエーテルで希釈し、solka floccのパッドで濾過した。濾液をエーテルで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して、1-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-2-[3-(4,4,4-トリフルオロブチル)フェニル]エタン-1,2-ジオンを黄色油として得た。m/e (M-H) = 385; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm, 1.8 - 1.9 (m, 2H), 2.0 - 2.1 (m, 2H), 2.7 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.6 (t, J = 72.6 Hz, 1H), 7.2 - 7.2 (m, 2H), 7.4 - 7.5 (m, 2H), 7.7 - 7.8 (m, 2H), 8.0 - 8.0 (m, 2H)

【0113】

10

工程 f) 2-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3-メチル-5-[3-(4,4,4-トリフルオロブチル)フェニル]-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾール-4-オン

実施例1、工程cと実質的に同じ方法を用い、標題化合物を白色固体として得た、0.11 g (55% 収率)、mp 70 ; m/e (M-H) = 440.1; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm, 1.64 - 1.68 (dd, J = 7.9 Hz, 2H), 2.16 - 2.19 (m, 2H), 2.54 - 2.58 (t, J = 7.76 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 6.61 (bs, 2H), 6.93 + 7.3 (s, 1H), 7.04 - 7.06 (d, J = 8.81 Hz, 2H), 7.18 - 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.40 - 7.42 (d, J = 8.81 Hz, 2H)

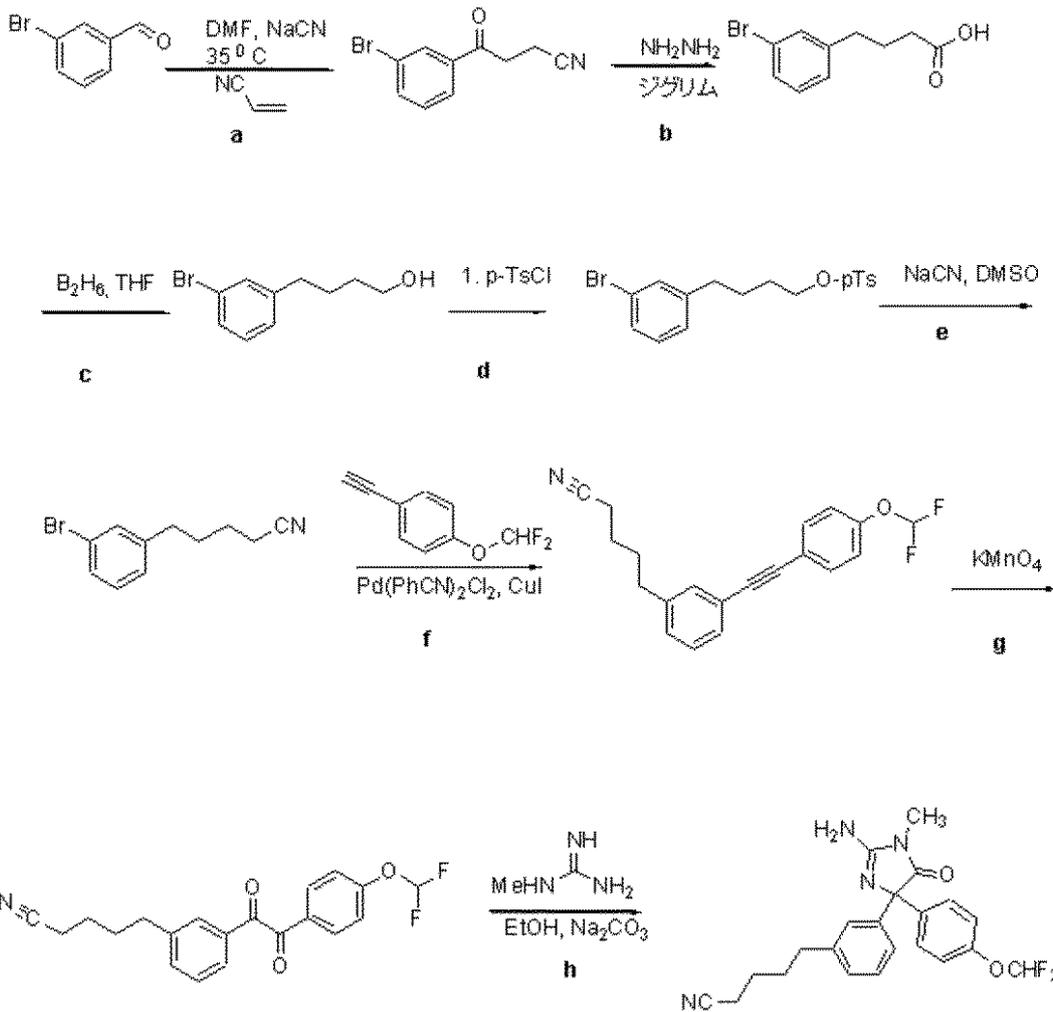
20

【0114】

実施例14

5-(3-{2-アミノ-4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-イル}フェニル)ペンタンニトリルの調製

【化 2 1】



10

20

30

40

50

【 0 1 1 5】

工程 a) 4 - (3 - プロモフェニル) - 4 - オキソ - ブチロニトリル

DMF中の粉末シアン化ナトリウム(1.23g、25mmol)の混合物を、DMF中の3-プロモ-ベンズアルデヒドの溶液でゆっくりと処理し、35で3時間攪拌し、室温に冷却し、0.5Nの冷HCl溶液に注ぎ、エチルエーテルで抽出した。抽出物を合し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をエチルエーテルでトリチュレートし、濾過した。濾過ケーキを乾燥して、4 - (3 - プロモフェニル) - 4 - オキソ - ブチロニトリルを黄色固体として得た(4g、58%収率)。m/e(M)⁺237. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm, 2.7(t, J=6.7Hz, 2H), 3.5(t, J=6.7Hz, 2H), 7.5(t, J=7.8Hz, 1H), 7.9(ddd, J=7.9, 2.1, 0.9Hz, 1H), 8.0(ddd, J=7.8, 1.7, 0.9Hz, 1H), 8.1(t, J=1.7Hz, 1H)

【 0 1 1 6】

工程 b) 4 - (3 - プロモフェニル) 酪酸

標題化合物を、実施例3工程cと実質的に同じ方法で調製して、淡褐色油として得た(2.85g、93%収率)。m/e(M-H)⁻241. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm, 1.7-1.8(m, 2H), 2.2(t, J=7.4Hz, 2H), 2.6(t, J=7.9Hz, 2H), 7.2-7.2(m, 1H), 7.3(t, J=7.5Hz, 1H), 7.4-7.4(m, 1H), 7.4-7.4, (m, 1H), 12.1(s, 1H)

【 0 1 1 7】

工程 c) 4 - (3 - ブロモフェニル) ブタン - 1 - オール

THF中の4 - (3 - ブロモフェニル) 酪酸 (2.85 g、11.7 mmol) の冷却 (0) 溶液を、 B_2H_6 - THF 溶液 (35 mL) でゆっくりと処理し、室温にて18時間攪拌し、氷/水に注ぎ、2.5 NのNaOHでpH = 11に塩基性化し、 CH_2Cl_2 で抽出した。抽出物を合し、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶出溶媒としてヘキサン/ CH_2Cl_2 /MeOH (4/4.5/0.5) を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、4 - (3 - ブロモフェニル) ブタン - 1 - オールを無色油として得た (1.9 g、70%収率)。 $m/e (M)^+ 228$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm, 1.3 - 1.4 (m, 2H) 1.5 - 1.6 (m, 2H), 2.55 - 2.59 (m, 2H), 3.3 - 3.38 (m, 2H), 4.3 (t, J = 7.5, 1H), 7.2 - 7.2 (m, 1H), 7.3 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.4 - 7.4 (m, 1H), 7.4 - 7.4 (m, 1H)

10

【0118】

工程 d) トルエン - 4 - スルホン酸 4 - (3 - ブロモ - フェニル) ブチルエステル

THF中の4 - (3 - ブロモフェニル) ブタン - 1 - オール (1.08 g、4.7 mmol) および p - トルエンスルホニルクロライド (1.2 g、6.3 mmol) の冷却 (0) 溶液を、トリエチルアミン (1.8 mL、12.3 mmol) でゆっくりと処理し、室温にて4時間攪拌し、冷 NH_4Cl 飽和水溶液に注ぎ、エーテルで抽出した。有機抽出物を合し、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶出溶媒として (ヘキサン/ $EtOAc$ 9.5/0.5) を用いるシリカゲル (ISCO) により精製して、トルエン - 4 - スルホン酸 4 - (3 - ブロモフェニル) - ブチルエステルを無色油として得た (2.4 g、76%収率)。 $m/e (M + NH_4)^+ 400.1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm, 1.4 - 1.6 (m, 4H), 2.4 (s, 3H), 2.4 - 2.5 (m, 2H), 4.0 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 7.2 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.3 - 7.3 (m, 1H), 7.3 - 7.3 (m, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.4 - 7.5 (m, J = 8.6 Hz, 2H), 7.7 - 7.8 (m, 2H)

20

【0119】

工程 e) 5 - (3 - ブロモフェニル) ペンタンニトリル

DMSO中のトルエン - 4 - スルホン酸 4 - (3 - ブロモフェニル) ブチルエステル (2.3 g、6 mmol) および粉末シアン化ナトリウム (0.65 g、13 mmol) の溶液を、80 に加熱し、1.5時間攪拌し、NMRにより測定した。反応が完了したとき、反応混合物を室温に冷却し、 H_2O で希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出した。合した有機抽出物をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、減圧下で濃縮した。この残渣を、溶出溶媒として (ヘキサン/ $EtOAc$ 9.5/0.5) を用いるシリカゲル (ISCO) により精製して、5 - (3 - ブロモ - フェニル) ペンタンニトリルを無色油として得た (1.12 g、78%収率)。 $m/e (M)^+ 237$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm, 2.63 - 2.65 (m, 2H), 2.75 - 2.78 (m, 2H), 2.35 - 2.38 (m, 2H), 2.60 - 2.63 (m, 2H), 7.05 - 7.10 (m, 2H), 7.25 - 7.28 (m, 2H)

30

40

【0120】

工程 f) 5 - [3 - (4 - ジフルオロメトキシフェニルエチニル) フェニル] ペンタンニトリル

実施例1工程aと実質的に同じ方法を用い、5 - [3 - (4 - ジフルオロメトキシフェニルエチニル) フェニル] ペンタンニトリルを淡褐色油として得た (0.54 g、88%収率)。 $m/e (M + H)^+ 326$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm, 1.5 - 1.6 (m, 2H), 1.6 - 1.7 (m, 2H), 2.5 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.6 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.3 (dd, J = 7.3. 7 Hz, 1H), 7.2 - 7.3 (m, 2H), 7.3 (t, J = 7.4 Hz, 1H),

50

7.4 - 7.4 (m, 1H), 7.4 - 7.4 (m, 1H)

【0121】

工程 g) 5 - { 3 - [2 - (4 - ジフルオロメトキシフェニル) - 2 - オキソ - アセチル] フェニル } ペンタンニトリル

実施例 13 工程 e と実質的に同じ方法を用い、5 - { 3 - [2 - (4 - ジフルオロメトキシフェニル) - 2 - オキソ - アセチル] フェニル } ペンタンニトリルを淡黄色油として得た (0.46 g、77% 収率)。m/e (M+H)⁺ 358; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.20 ppm, 1.6 - 1.8 (m, 2H), 1.7 - 2.0 (m, 2H), 2.3 - 2.5 (m, J = 7.0, 7.0 Hz, 2H), 2.6 - 2.9 (m, J = 7.5, 7.5 Hz, 2H), 6.6 (t, J = 72.7 Hz, 1H), 7.2 - 7.4 (m, 2H) 7.4 - 7.6, (m, 2H) 7.6 - 7.9, (m, 2H), 7.9 - 8.2 (m, 2H)

10

【0122】

工程 h) 5 - (3 - { 2 - アミノ - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - メチル - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) ペンタンニトリル

実施例 1 工程 c と実質的に同じ方法を用い、標題生成物を白色固体として得た、0.23 g (43% 収率)、mp 65 ;

m/e (M+H)⁺ 413 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm, 1.4 - 1.6 (m, 4H), 2.4 - 2.5 (m, 2H), 2.5 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.9 (s, 3H), 6.6 (bs., 2H), 7.1 (t, J = 74.2 Hz, 1H), 7.0 - 7.1 (m, 3H), 7.2 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.2 - 7.2, (m, 2H), 7.4 - 7.5 (m, 2H)。

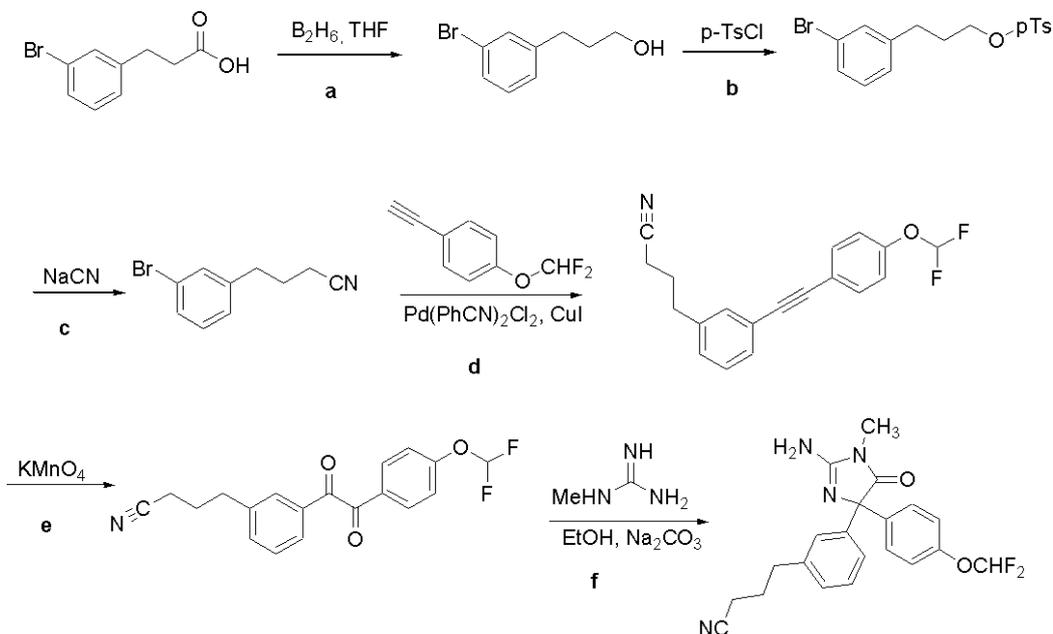
20

【0123】

実施例 15

4 - (3 - { 2 - アミノ - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - メチル - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) ブタンニトリルの調製

【化 2 2】



30

40

【0124】

実施例 14 と実質的に同じ方法を用い、3 - (3 - プロモフェニル) プロパン酸を用いて、標題化合物を白色固体として得た、0.23 g (48% 収率), mp 75

; m/e (M+H)⁺ 399. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm

50

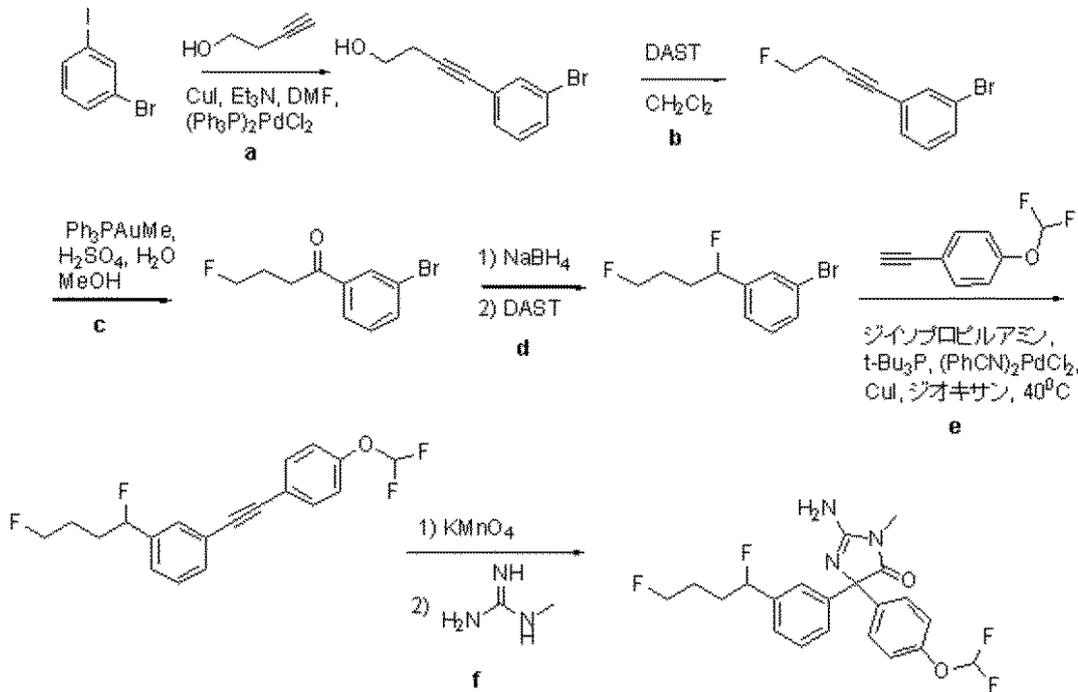
, 1.73 - 1.76 (m, 2H), 2.44 - 2.46 (m, 2H), 2.55 - 2.59 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.9 (s, 3H), 6.6 (bs, 2H), 7.05 - 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.13 - 7.32 (m, 5H), 7.41 - 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 2H)

【0125】

実施例 16

2 - アミノ - 5 - [3 - (1 , 4 - ジフルオロブチル) フェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オンの調製

【化23】



【0126】

工程 a) 4 - (3 - プロモフェニル) ブト - 3 - イン - 1 - オール

DMF中の10.0 gm (35.3 mmol)の3-ヨウド-プロモベンゼンの溶液を、2.95 mL (88 mmol)の4-ブチン-1-オール、0.2 gm (1.06 mmol)のヨウ化銅(I)、1.23 gmのジクロロビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)、および49 mL (0.35 mol)のトリエチルアミンで処理し、室温にて18時間攪拌し、水に注ぎ、EtOAcで抽出した。合した抽出物を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた濃縮物を、5%~30%のEtOAc-ヘキサンシリカゲルの勾配を用いるクロマトグラフィーにより精製して、4-(3-プロモフェニル)ブト-3-イン-1-オールを橙色油として得た、7.3 gm (92%収率); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.79 (s, 1H), 2.67 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 3.80 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 7.14 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.30 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.41 (m, 1H), 7.54 (t, 1H, J = 1.6 Hz)

【0127】

工程 b) 1 - プロモ - 3 - (4 - フルオロ - ブト - 1 - イニル) ベンゼン

0 のCH₂Cl₂中の1.5 gm (6.67 mmol)の4-(3-プロモフェニル)ブト-3-イン-1-オールの溶液を、2.0 mL (15.3 mmol)のDASTで処理し、0 で1時間攪拌し、室温に1時間加熱し、飽和炭酸水素ナトリウムに注ぎ、EtOAcで抽出した。合した抽出物を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた濃縮物を、0%~24% EtOAc-ヘキサンの勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、1-プロモ-3-(4-フルオロ-

10

20

30

40

50

プト - 1 - イニル) ベンゼンを揮発性液として得た、0.96 gm (64% 収率); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 2.82 (dt, 2H, $J = 6.6, 19.8$ Hz), 4.56 (dt, 2H, $J = 6.6, 46.4$ Hz), 7.14 (t, 2H, $J = 7.9$ Hz), 7.31 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.55 (t, 1H, $J = 1.7$ Hz)

【0128】

工程 c) 1 - (3 - ブロモフェニル) - 4 - フルオロブタン - 1 - オン

0.2 gm (0.89 mmol) の 1 - ブロモ - 3 - (4 - フルオロプト - 1 - イニル) ベンゼン、2 mL の MeOH、1 mg のメチル(トリフェニルホスフィン)金(I)、25 μL の濃 H_2SO_4 および 0.44 mL の H_2O の混合物を、シールしたチューブに加え、アルゴンをフラッシュし、72 で 2 時間加熱し、冷却した。反応混合物を EtOAc で希釈し、水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。濃縮物を、0% - 20% EtOAc - ヘキサンの勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、1 - (3 - ブロモフェニル) - 4 - フルオロブタン - 1 - オンを油として得た、0.086 gm (40% 収率); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 2.13 (m, 2H), 3.09 (t, 2H, $J = 7.1$ Hz), 4.53 (dt, 2H, $J = 5.8, 47.1$ Hz), 7.33 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.66 (dq, 1H, $J = 1.0, 7.8$ Hz), 7.55 (dq, 1H, $J = 1.0, 7.8$ Hz), 8.07 (t, 1H, $J = 1.7$ Hz)

10

【0129】

工程 d) 1 - ブロモ - 3 - (1, 4 - ジフルオロ - ブチル) ベンゼン

THF 中の 0.3 gm (1.22 mmol) の 1 - (3 - ブロモ - フェニル) - 4 - フルオロブタン - 1 - オンの溶液を、0 で、0.055 gm (1.47 mmol) の固体 NaBH_4 で処理し、0 で 0.5 時間攪拌し、室温に加熱し、18 時間攪拌し、 NH_4Cl 水溶液でクエンチし、EtOAc に注いだ。層を分離させた。有機相を水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して、1 - (3 - ブロモフェニル) - 4 - フルオロブタン - 1 - オールを油として得た、0.29 gm (96% 収率)。この油を CH_2Cl_2 に溶解し、0 に冷却し、0.23 mL (1.75 mmol) の DAST で処理し、0 で 0.5 時間攪拌し、室温に加熱し、室温にて 18 時間攪拌し、水でクエンチし、EtOAc に注いだ。層を分離させた。有機相を水およびブラインで連続して洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、注意深く減圧下で濃縮した。濃縮物をさらに精製することなく工程 e に用いた。

20

30

【0130】

工程 e) 1 - (3 - {[4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]エチニル}フェニル) - 1, 4 - ジフルオロブタン

ジオキサン中の 13 mg (0.034 mmol) のビス(ベンゾニトリル)ジクロロパラジウム(II)の脱気した溶液に、ヘキサン中の 0.145 gm (0.072 mmol) の 10% (wt/wt) トリ - t - ブチルホスフィンを加えた。反応混合物を 15 分間室温にて攪拌し、4.3 mg のヨウ化銅(I)で、ついで、0.21 mL のジイソプロピルアミンで処理し、10 分間攪拌し、2 mL のジオキサン中に溶解した 0.28 gm (1.14 mmol) の 1 - ブロモ - 3 - (1, 4 - ジフルオロ - ブチル) ベンゼンおよび 0.25 gm (1.48 mmol) の 1 - ジフルオロメトキシ - 4 - エチニル - ベンゼンで処理した。反応混合物を 35 に 0.5 時間加熱し、室温に冷却し、室温にて 3 時間攪拌し、EtOAc に注いだ。有機相を分離させ、連続して、水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。濃縮物を、0% - 25% EtOAc - ヘキサンの勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、1 - (3 - {[4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]エチニル}フェニル) - 1, 4 - ジフルオロブタンを油として得た、0.314 gm (82% 収率); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 1.77 - 2.07 (m, 4H), 4.51 (m, 2H), 5.48 (dq, 1H, $J = 4.4, 47.6$ Hz), 6.51 (t, 1H, $J = 73.5$ Hz), 7.08 (

40

50

d, 1 H, J = 8.6 Hz), 7.22 - 7.36 (m, 3 H), 7.45 - 7.52 (m, 3 H)

【0131】

工程 f) 2 - アミノ - 5 - [3 - (1, 4 - ジフルオロブチル) フェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン

実施例 13 工程 e および実施例 1 工程 c と実質的に同じ方法を用い、1 - (3 - { [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] エチニル } フェニル) - 1, 4 - ジフルオロブタンを出発物質として用いて、標題化合物を泡沫性固体として得た、mp 54 - 57 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.61 - 1.91 (m, 4 H), 2.94 (s, 3 H), 4.34 - 4.50 (m, 2 H), 5.43 - 5.58 (m, 1 H), 6.67 (brs, 2 H), 7.06 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.12 (t, 1 H, J = 7.4 Hz), 7.2 (d, 1 H, J = 7.4 Hz), 7.28 (d, 1 H, J = 7.7 Hz), 7.40 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 424.2 ([M+H]⁺) および MS (ESI) m/z 422.2 ([M-H]⁻).

10

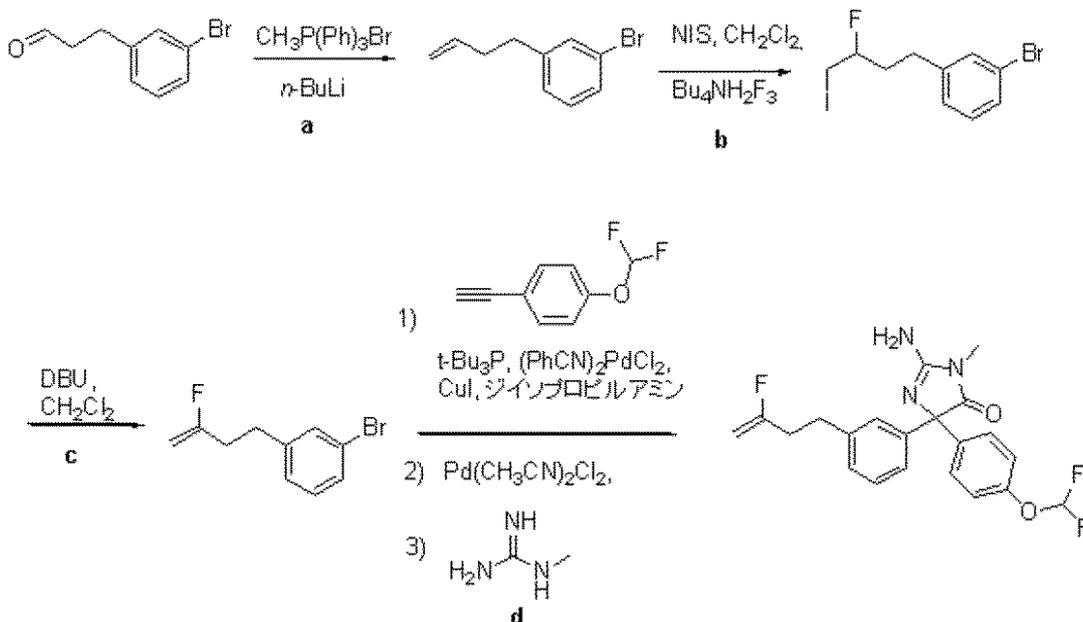
【0132】

実施例 17

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - [3 - (3 - フルオロプロト - 3 - エン - 1 - イル) フェニル] - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オンの調製

20

【化 2 4】



30

【0133】

工程 a) 1 - プロモ - 3 - ブト - 3 - エニルベンゼン

40

THF 中の 1.34 g (3.77 mmol) のメチルトリフェニルホスホニウムブロマイドの溶液を、0 で、ヘキサン (3.77 mmol) 中 2.3 mL の 1.6 M の n-BuLi を滴下して処理し、0 で 0.25 時間攪拌し、-78 に冷却し、THF 中の 3 - (3 - プロモフェニル) プロピオンアルデヒド (0.7 g, 3.28 mmol) の溶液を滴下し、-78 で 1 時間攪拌し、室温に加熱し、NH₄Cl 水溶液でクエンチし、減圧下で濃縮した。得られた残渣を EtOAc 中に溶解し、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。この濃縮物を、0.5% EtOAc - ヘキサン ~ 2.0% EtOAc - ヘキサンの勾配を用いるシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製して、1 - プロモ - 3 - ブト - 3 - エニルベンゼンを油として得た、0.35 g (50% 収率) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 2.33 (m, 2 H

50

), 2.66 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 4.98 (m, 2H), 5.79 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.30 (m, 2H)。

【0134】

工程 b) 1 - ブロモ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヨウド - ブチル) - ベンゼン

CH₂Cl₂ 中の 0.245 gm (1.16 mmol) の 1 - ブロモ - 3 - ブト - 3 - エニルベンゼンを、0 で、CH₂Cl₂ 中の 0.39 gm (1.74 mmol) の N - ヨウドスクシニミドおよび 1.05 gm (1.74 mmol) の 50% wt/wt テトラブチルアンモニウムジヒドロゲントリフルオライドで処理し、0 で 2 時間攪拌し、室温に 1 時間にわたって攪拌し、CH₂Cl₂ に注いだ。得られた有機相を水およびブラインで連続して洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。濃縮物を、ヘキサン - 7.0% EtOAc - ヘキサンの勾配を用いるシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製して、1 - ブロモ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヨウド - ブチル) - ベンゼンを油として得た、0.40 gm (50% 収率); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 2.03 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 3.29 (dd, 2H, J = 5.4, 19.1 Hz), 4.47 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.32 (m, 2H)。

10

【0135】

工程 c) 1 - ブロモ - 3 - (3 - フルオロブト - 3 - エニル) ベンゼン

CH₂Cl₂ 中の 0.405 gm (1.1 mmol) の 1 - ブロモ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヨウドブチル) - ベンゼンの溶液を、0.82 mL (5.5 mmol) の DBU で室温にて処理し、室温にて 24 時間攪拌し、EtOAc に注いだ。得られた有機相を水およびブラインで連続して洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。濃縮物を、ヘキサン - 7.0% EtOAc - ヘキサンの勾配を用いるシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製して、1 - ブロモ - 3 - (3 - フルオロブト - 3 - エニル) ベンゼンを油として得た、0.20 gm (80% 収率); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 2.45 (m, 2H), 2.78 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 3.29 (dd, 1H, J = 2.8, 50.1 Hz), 4.50 (dd, 1H, J = 2.8, 7.3 Hz), 7.12 (m, 2H), 7.32 (m, 2H)。

20

【0136】

工程 d) 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (3 - フルオロブト - 3 - エン - 1 - イル)フェニル] - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン

30

実施例 1 工程 a、b および c と実質的に同じ方法を用い、1 - ブロモ - 3 - (3 - フルオロブト - 3 - エニル) ベンゼンを出発物質として用いて、標題生成物を黄褐色泡沫性固体として得た、mp 58 - 60 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 2.39 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 4.29 (dd, 1H, J = 8.8, 52.0 Hz), 4.47 (dd, 1H, J = 2.9, 18.2 Hz), 7.05 (brs, 2H), 7.12 (t, 1H, J = 74.2 Hz), 7.08 (m, 3H), 7.15 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.54 (m, 1H); MS (ESI) m/z 404.1 ([M+H])⁺ および MS (ESI) m/z 402.1 ([M-H])⁻。

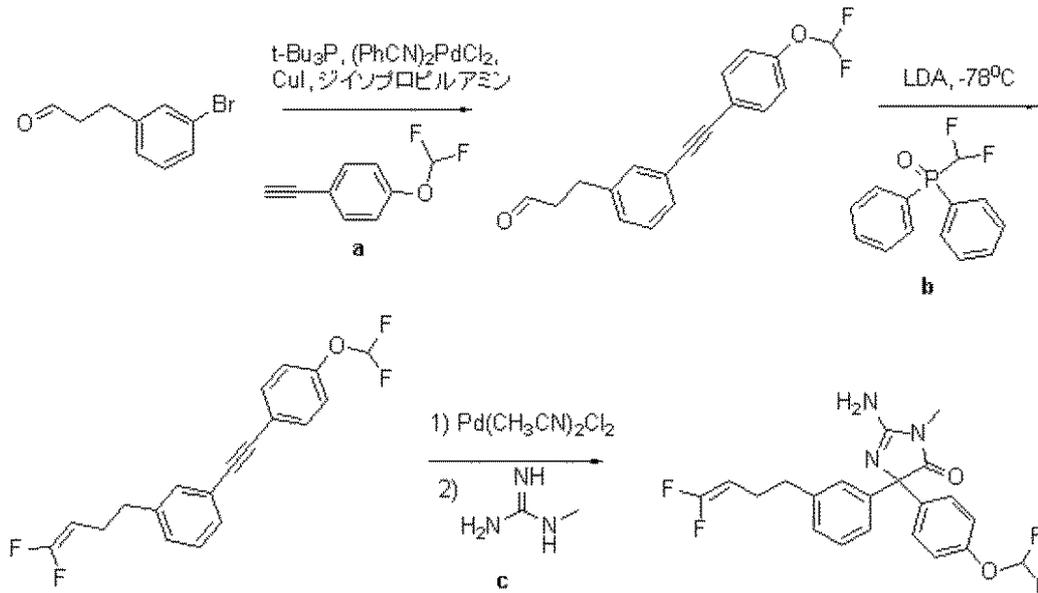
40

【0137】

実施例 18

2 - アミノ - 5 - [3 - (4, 4 - ジフルオロブト - 3 - エン - 1 - イル)フェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オンの調製

【化 2 5】



10

【 0 1 3 8】

工程 a) 3 - [3 - (4 - ジフルオロメトキシフェニルエチニル) フェニル] プロピオンアルデヒド

20

実施例 16 工程 e と実質的に同じ方法を用い、1 - ブロモ - 3 - (1, 4 - ジフルオロ - ブチル) ベンゼンの代わりに 3 - (3 - ブロモフェニル) プロピオンアルデヒドを用いて、3 - [3 - (4 - ジフルオロメトキシ - フェニルエチニル) フェニル] プロピオンアルデヒドを油として 42% の収率で得た。この油をさらに精製することなく次の工程に用いた。

【 0 1 3 9】

工程 b) 1 - (3 - { [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] エチニル } フェニル) - 4, 4 - ジフルオロプロト - 3 - エン

30

THF 中の 0.122 mL (0.86 mmol) のジイソプロピルアミンの溶液を、-78 で、ヘキサン中 0.54 mL (0.54 mmol) の 1.6 M の n - BuLi で処理し、-78 で 0.5 時間攪拌し、THF 中の 0.22 g (0.86 mmol) のジフルオロメチルジ - フェニルホスフィンオキシドの溶液を滴下し、-78 で 45 分間攪拌し、THF 中 3 - [3 - (4 - ジフルオロメトキシフェニルエチニル) フェニル] プロピオンアルデヒド 0.17 g (0.58 mmol) の溶液で処理し、-78 で 4 時間攪拌し、室温に加温し、室温にて 18 時間攪拌し、CH₂Cl₂ で希釈した。有機相を水およびブラインで連続して洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。この濃縮物を、ヘキサン ~ 10% EtOAc - ヘキサンの勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィーに付して、1 - (3 - { [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] エチニル } - フェニル) - 4, 4 - ジフルオロプロト - 3 - エンを油として得た、0.09 g (52% 収率) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 2.29 (m, 2 H), 2.66 (t, 2 H, J = 7.6 Hz), 4.13 (m, 1 H), 6.50 (t, 1 H, J = 7.3 - 6.6 Hz), 7.07 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.13 (m, 1 H), 7.26 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 7.34 (m, 2 H), 7.49 (dt, 2 H, J = 2.1, 2.6, 8.3 Hz)。

40

【 0 1 4 0】

工程 c) 2 - アミノ - 5 - [3 - (4, 4 - ジフルオロプロト - 3 - エン - 1 - イル) フェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - フェニル] - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン

実施例 1 工程 b および c と実質的に同じ方法を用いて、1 - (3 - { [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] エチニル } フェニル) - 4, 4 - ジフルオロプロト - 3 - エンを出

50

発物質として用いて、標題化合物を淡黄色固体として得た、mp 59 - 62

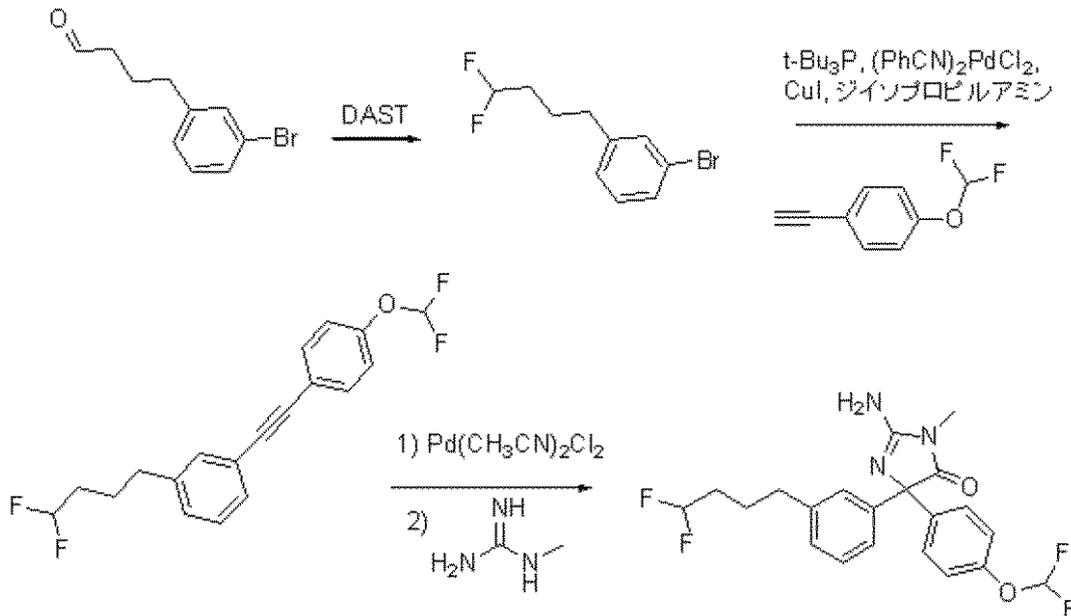
; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO d_6) : 2.14 (q, 2H, $J = 7.4$ Hz), 2.49 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 4.37 (m, 1H), 6.60 (brs, 2H), 7.05 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.12 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.18 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.40 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz); MS (ESI) m/z 422.1 ($[\text{M} + \text{H}]^+$) および MS (ESI) m/z 420.1 ($[\text{M} - \text{H}]^-$).

【0141】

実施例 19

2 - アミノ - 5 - [3 - (4 , 4 - ジフルオロプロチル) フェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オンの調製

【化 26】



【0142】

工程 a) 1 - プロモ - 3 - (4 , 4 - ジフルオロプロチル) ベンゼン

ペンタン中の 4 - (3 - プロモフェニル) ブチルアルデヒド (0.6 g, 2.6 mmol) の溶液を、ペンタン中三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (DAST) (0.38 mL, 2.8 mmol) の溶液処理し、室温にて 1 時間攪拌し、水に注ぎ、エーテルで抽出した。抽出物を合し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーに付して、1 - プロモ - 3 - (4 , 4 - ジフルオロプロチル) - ベンゼンを無色油として得た、0.36 g (54% 収率); $^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) 1.7 (m, 4 H); 2.6 (t, 2 H); 6.6 (t x d, 1 H); 7.2 (m, 2 H); 7.38 (d, 1 H), 7.39 (s, 1 H). 質量スペクトル [(+) ESI] $m/z = 248$ [$\text{M} - \text{H}$] $^+$.

【0143】

工程 b) 2 - アミノ - 5 - [3 - (4 , 4 - ジフルオロプロチル) フェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン

実施例 18、工程 a および c と実質的に同じ方法を用い、1 - プロモ - 3 - (4 , 4 - ジフルオロプロチル) - ベンゼンおよび 1 - ジフルオロメトキシ - 4 - エチニルベンゼンをラセミ体として用いて、標題化合物を白色固体として得た、0.17 g (42% 収率)、mp 54 - 57 °C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) 1.6 (m, 2 H); 1.8 (m, 2 H); 2.5 (t, 2 H); 2.95 (s, 3 H); 6.0 (t x d, 1 H); 6.6 (b, 2 H); 7.1 (m, 4 H); 7.4 (d, 2 H). MS [(+) ESI] m

10

20

30

40

50

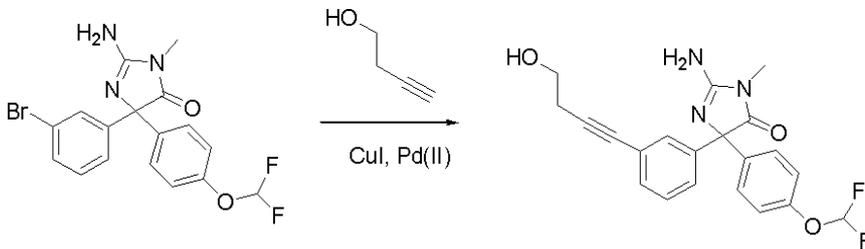
/ z 4 2 4 [M - H] ⁺ .

【 0 1 4 4 】

実施例 2 0

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - [3 - (4 - ヒドロキシブト - 1 - イン - 1 - イル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オンの調製

【 化 2 7 】



10

ヨウ化銅 (8 m g 、 0 . 0 4 m m o l) 、 ビス (ベンゾニトリル) ジクロロパラジウム (I I) (2 3 m g 、 0 . 0 6 m m o l) および無水ジオキサンの混合物を、アルゴン雰囲気下で3分間攪拌し、トリ - t - ブチルホスフィン (ヘキサン中 1 0 % (2 4 0 m g 、 0 . 1 2 m m o l) で処理し、5分間攪拌し、ジイソプロピルアミン (0 . 3 3 m L 、 2 . 4 m m o l) 、 ついで、ジオキサン中 2 - アミノ - 5 - (3 - プロモフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン (0 . 8 2 g 、 2 m m o l) および 1 - ヒドロキシ - 2 - プロピン (0 . 4 7 m L 、 0 . 0 0 6 m m o l) で処理した。反応混合物を 3 5 に 3 0 分間加熱し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を合し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、最初に酢酸エチル、ついで 5 % メタノール / 酢酸エチルを溶出液として用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を白色固体として得た、0 . 3 9 g (4 8 % 収率) 、 m p 9 0 - 9 3 ° C ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆) 2 . 5 ((2 H , D M S O 下ピーク) ; 2 . 9 5 (s , 3 H) ; 3 . 5 (q , 2 H) ; 4 . 8 (t , 1 H) ; 6 . 6 (b , 2 H) ; 7 . 1 (d , 2 H) ; 7 . 1 5 (t , 2 F) ; 7 . 2 (m , 2 H) ; 7 . 3 (m , 4 H) ; M S [(+) E S I] m / z = 4 0 0 . 2 [M - H] ⁺ .

20

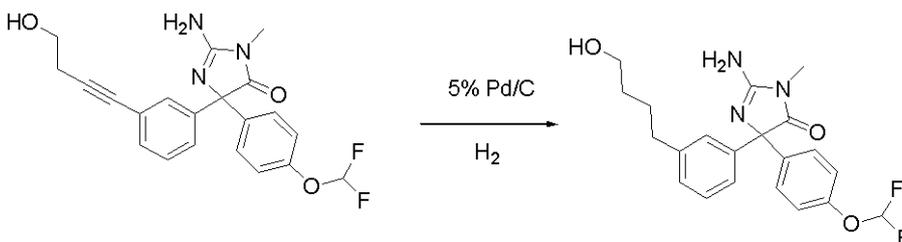
30

【 0 1 4 5 】

実施例 2 1

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - [3 - (4 - ヒドロキシブチル) - フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オンの調製

【 化 2 8 】



40

エタノール中 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - [3 - (4 - ヒドロキシブト - 1 - イン - 1 - イル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン (0 . 2 6 g 、 0 . 6 5 m m o l) の溶液および 5 % 炭素担持パラジウム (2 6 m g) の混合物を P a a r 水素化器に、4 0 p s i 水素で 8 時間置いた。反応混合物をセライトパッドで濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、5 % メタノール / 酢酸エチルで溶出するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題生成物を白色固体として得た、0 . 1 6 g (6 1 % 収率) 、 m

50

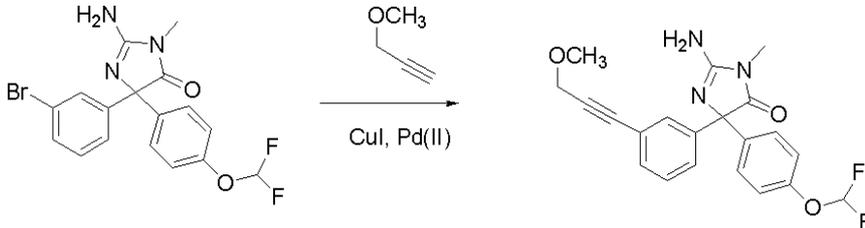
p 63 - 66 ° C ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) 1.4 ((2 H , 2 H) ; 1.5 (m , 1 H) ; 2.5 (2 H , under DMSO peak) 2.95 (s , 3 H) ; 3.3 (q , 2 H) ; 4.3 (t , 1 H) ; 6.6 (b , 2 H) ; 7.1 (m , 3 H) ; 7.15 (t , 2 F) ; 7.2 (m , 3 H) ; 7.4 (d , 2 H) ; MS [(+) ESI] $m/z = 404$ [M - H] $^+$.

【 0 1 4 6 】

実施例 2 2

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - [3 - (3 - メトキシプロップ - 1 - イン - 1 - イル) - フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オンの調製

【 化 2 9 】



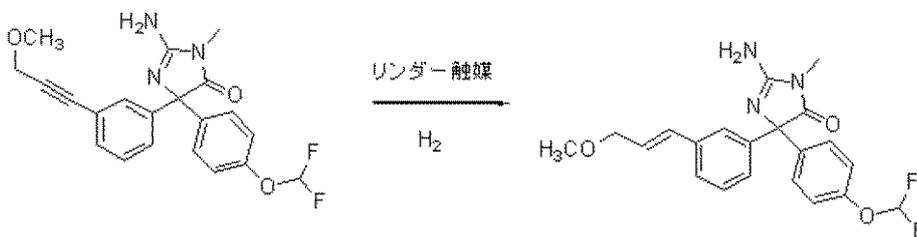
ピロリジン中の 2 - アミノ - 5 - (3 - ブロモフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン (0.65 g、1.6 mmol) の溶液を、3 - メトキシ - プロピン (0.27 mL、3.2 mmol)、ついで、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (90 mg、0.08 mmol) で処理し、80 に 4 時間加熱し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を合し、水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、酢酸エチルでのシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題生成物を褐色ワックスとして得 (0.4 g (63 % 収率))、NMR および質量スペクトル分析により同定した。

【 0 1 4 7 】

実施例 2 3

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - { 3 - [(1 Z) - 3 - メトキシプロップ - 1 - エン - 1 - イル] フェニル } - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オンの調製

【 化 3 0 】



エタノール (1.5 mL) 中の 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - [3 - (3 - メトキシプロップ - 1 - イン - 1 - イル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン (0.1 g、0.25 mmol) の溶液、キノリン (1 滴) およびリンダー触媒 (24 mg、10 % mol) を混合し、水素を充填したバルーン下に置き、16 時間攪拌し、セライトにより濾過した。濾液 was 減圧下で濃縮した。得られた残渣を、酢酸エチルで溶出するシリカのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を白色固体として得た、0.05 g (50 % 収率)、mp 41 - 44 ° C ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) 2.95 (s , 3 H) ; 3.2 (s , 3 H) ; 4.0 (d , 2 H) ; 5.7 (q , 1 H) 6.5 (d , 1 H) ; 6.6 (b , 2 H) ; 7.1 (m , 3 H) ; 7.3 (m , 4 H) ; 7.4 (d , 2 H) ; MS [(+) ESI] $m/z = 402$ [M - H] $^+$.

10

20

30

40

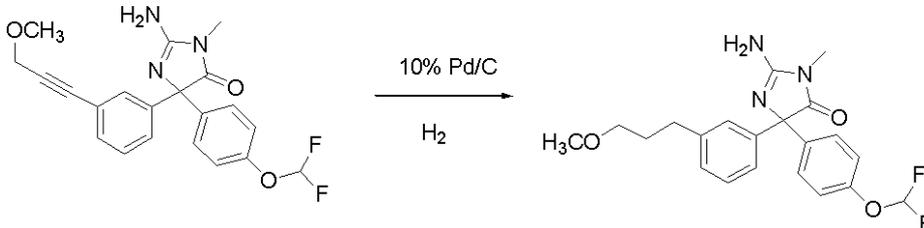
50

【 0 1 4 8 】

実施例 2 4

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - [3 - (3 - メトキシプロピル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オンの調製

【 化 3 1 】



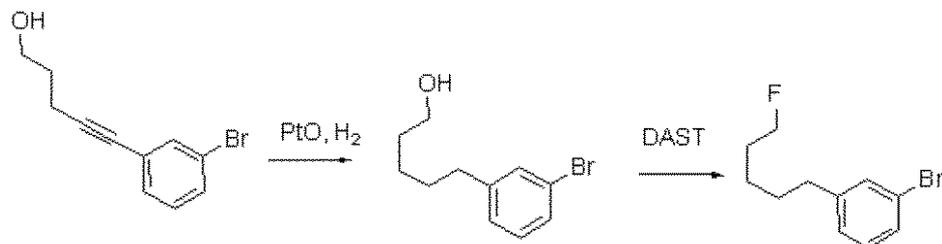
2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - [3 - (3 - メトキシプロピル) - 1 - イン - 1 - イル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン (0 . 1 g 、 0 . 2 5 m m o l) のエタノール性溶液および 1 0 % 炭素担持パラジウム (1 0 m g) を、水素充填バルーン下に 1 6 時間置き、セライトで濾過した。濾液を減圧下で濃縮して乾燥した。得られた残渣を、酢酸エチルで溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題生成物を白色固体として得た、0 . 0 4 g (4 0 % 収率) 、 m p 4 8 - 5 0 ° C ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆) 2 . 4 (m , 2 H) ; 2 . 9 5 (s , 3 H) ; 3 . 2 (s , 3 H) ; 3 . 3 (t , 2 H) ; 6 . 6 (b , 2 H) ; 7 . 1 (m , 3 H) ; 7 . 2 (m , 4 H) ; 7 . 4 (d , 2 H) ; M S [(+) E S I] m / z = 4 0 4 [M - H] ⁺

【 0 1 4 9 】

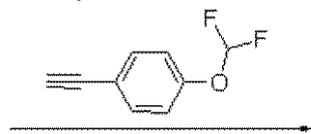
実施例 2 5

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - [3 - (5 - フルオロペンチル) - フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オンの調製

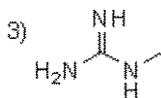
【 化 3 2 】



1) t-Bu₃P, (PhCN)₂PdCl₂,
CuI, ジイソプロピルアミン



2) Pd(CH₃CN)₂Cl₂



【 0 1 5 0 】

工程 a) 5 - (3 - プロモフェニル) ペンタン - 1 - オール

5 - (3 - プロモ - フェニル) - ペント - 4 - イン - 1 - オール (実施例 3 、 工程 a) (1 g 、 4 . 2 m m o l) のエタノール性溶液および酸化プラチナ (2 4 m g 、 1 0 % m o l) の混合物を、 p a r r 振盪器に、 4 0 p s i 水素雰囲気下で 4 時間置いた。反応混

合物をセライトにより濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、最初に 10 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル、ついで、2 : 1 ヘキサン / 酢酸エチルで溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、5 - (3 - プロモフェニル)ペンタン - 1 - オールを無色油として得た、0.75 g (74% 収率) ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) 1.2 (m, 2H) ; 1.3 (m, 2H) ; 1.5 (m, 2H) ; 3.3 (q, 2H) ; 4.3 (t, 1H) ; 7.2 (m, 2H) ; 7.4 (m, 2H) MS [(+)ESI] m / z = 243 [M - H] $^+$ 。

【0151】

工程 b) 1 - プロモ - 3 - (5 - フルオロペンチル)ベンゼン

塩化メチレン中の 5 - (3 - プロモフェニル)ペンタン - 1 - オール (0.63 g、2.6 mmol) の溶液を、-78 で、塩化メチレン中のジエチルアミノ硫黄トリフルオライド (DAST) (0.7 mL、5.2 mmol) で処理し、室温に加温し、0.5 時間室温にて攪拌し、水に注ぎ、エーテルで抽出した。抽出物を合し、飽和炭酸水素ナトリウムおよび水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。濃縮物を、40 : 1 ヘキサン / 酢酸エチルで溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、1 - プロモ - 3 - (5 - フルオロペンチル)ベンゼンを淡黄色油として得た、0.4 g (63% 収率) ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) 1.3 (m, 2H) ; 1.6 (m, 4H) ; 2.5 (t, 2H) ; 4.4 (dxt, 2H) ; 7.2 (m, 2H) ; 7.4 (m, 2H) ; MS [(+)ESI] m / z = 245 [M - H] $^+$ 。

【0152】

工程 c) 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (5 - フルオロペンチル)フェニル] - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4H - イミダゾール - 4 - オン

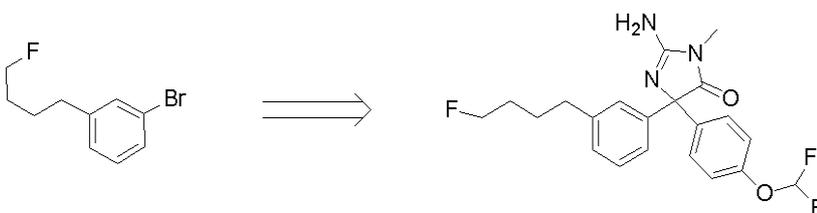
実施例 18、工程 a および c と実質的に同じ方法を用い、1 - プロモ - 3 - (5 - フルオロペンチル)ベンゼンおよび 1 - ジフルオロメトキシ - 4 - エチニルベンゼンをラセミ体として用いて、標題化合物を白色固体として得た (0.04 g (18% 収率)) ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) 1.3 (m, 2H) ; 1.6 (m, 4H) ; 2.6 (t, 2H) ; 2.95 (s, 3H) ; 4.4 (dxt, 2H) ; 6.6 (b, 2H) ; 7.0 (m, 3H) ; 7.2 (m, 4H) ; 7.4 (d, 2H) ; MS [(+)ESI] m / z 420 [M - H] $^+$ 。

【0153】

実施例 26

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (4 - フルオロプロチル) - フェニル] - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4H - イミダゾール - 4 - オンの調製

【化 33】



実施例 25 と実質的に同じ方法を用い、1 - プロモ - 3 - (4 - フルオロプロチル)ベンゼンを用いて、標題化合物を白色固体として得た ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) 1.6 (m, 4H) ; 2.5 (m, 2H) ; 2.95 (s, 3H) ; 4.4 (dxt, 2H) ; 6.6 (b, 2H) ; 7.0 (m, 3H) ; 7.2 (m, 4H) ; 7.4 (d, 2H) ; MS [(+)ESI] m / z = 406 [M - H] $^+$ 。

【0154】

実施例 27

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (6 - フルオ

10

20

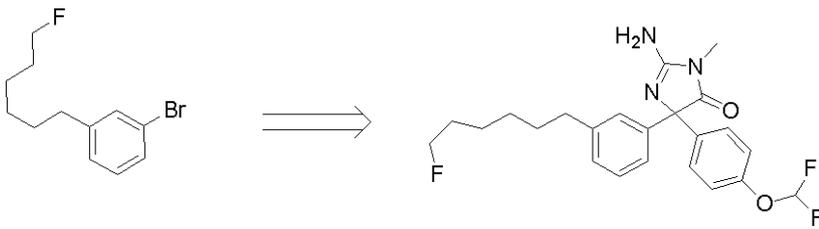
30

40

50

ロヘキシル) - フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 -
 オンの調製

【化 3 4】



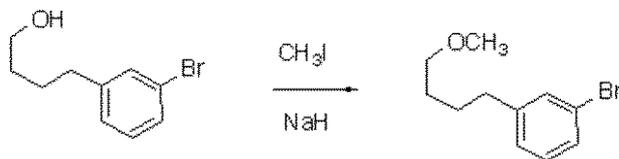
実施例 25 と実質的に同じ方法を用い、1 - プロモ - 3 - (6 - フルオロヘキシル) ベンゼンを用いて、標題化合物を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO - d₆) 1 . 3 (m , 4 H) ; 1 . 6 (m , 4 H) ; 2 . 5 (m , 2 H) ; 2 . 95 (s , 3 H) ; 4 . 4 (d x t , 2 H) ; 6 . 6 (b , 2 H) ; 7 . 0 (m , 3 H) ; 7 . 2 (m , 4 H) ; 7 . 4 (d , 2 H) ; MS [(+) ESI] m / z 434 [M - H]⁺

【 0 1 5 5 】

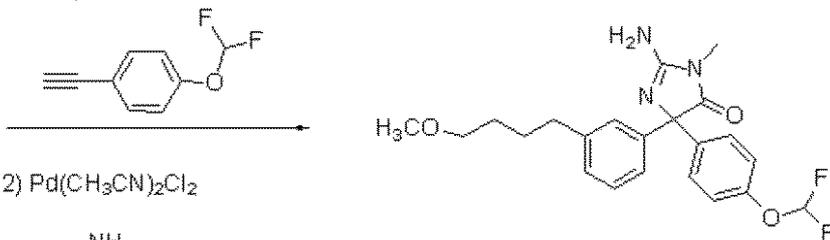
実施例 28

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - [3 - (6 - フルオロ
 ロヘキシル) - フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 -
 オンの調製

【化 3 5】



1) t-Bu₃P, (PhCN)₂PdCl₂,
 CuI, ジイソプロピルアミン



2) Pd(CH₃CN)₂Cl₂

3)

【 0 1 5 6 】

工程 a) 1 - プロモ - 3 - (4 - メトキシブチル) ベンゼン

水素化ナトリウム [油中 60%] (130 mg、3.3 mmol) および THF の混合物を - 5 に冷却し、シリンジを介して 1 分間にわたり、THF 中の 4 - (3 - bromophenyl) бутан - 1 - ール (0.7 g、3.0 mmol) の溶液で処理し、室温に加熱し、室温にて 0.5 時間攪拌し、ヨウ化メチル (4.6 g、35 mmol) で処理し、2 時間攪拌し、飽和塩化アンモニウムに注ぎ、エーテルで抽出した。抽出物を合し、ラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、40 : 1 ヘキサン / 酢酸エチルで溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、1 - プロモ - 3 - (4 - メトキシブチル) ベンゼンを無色油として得た、0.38 g (51% 収率) ; ¹H NMR (DMSO - d₆) 1 . 4 (m , 2 H) ; 1 . 5 (m , 2 H) ; 2 . 5 (t , 2 H) ; 3 . 2 (s , 3 H) ; 3 . 3 (t , 2 H) ; 7 . 2 (m , 2 H) ; 7 . 4 (m , 2 H) ; MS [(+) ESI] m / z = 244 [M - H]⁺。

【 0 1 5 7 】

10

20

30

40

50

工程 b) 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (4 - メトキシブチル)フェニル] - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン

実施例 18、工程 a および c と実質的に同じ方法を用い、1 - プロモ - 3 - (4 - メトキシブチル)ベンゼンおよび 1 - ジフルオロメトキシ - 4 - エチルベンゼンをラセミ体として用いて、標題化合物を白色固体として得た、mp 36 - 39 °C; ¹H NMR (DMSO - d₆) 1.4 (m, 4H); 2.5 (m, 2H); 2.95 (s, 3H); 3.2 (s, 3H); 3.3 (t, 2H); 6.6 (b, 2H); 7.0 (m, 3H); 7.2 (m, 4H); 7.4 (d, 2H); MS [(+)ESI] m/z 418 [M - H]⁺。

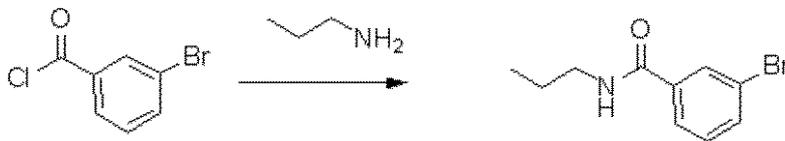
10

【0158】

実施例 29

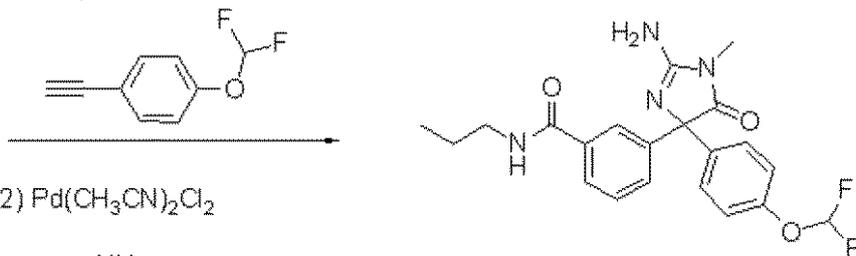
3 - { 2 - アミノ - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - メチル - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } - N - プロピルベンズアミドの調製

【化36】



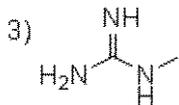
20

1) t-Bu₃P, (PhCN)₂PdCl₂,
CuI, ジイソプロピルアミン



30

2) Pd(CH₃CN)₂Cl₂



【0159】

工程 a) 3 - プロモ - N - プロピル - ベンズアミド

塩化メチレン中の N - プロピルアミン (0.33 mL、4.1 mmol) およびトリエチルアミン (0.83 mL、5.8 mmol) の混合物を、-5 °C に冷却し、3 - プロモベンゾイルクロライド (1 g、4.5 mmol) で処理し、室温に加温し、室温にて 1 時間攪拌し、炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、塩化メチレンで抽出した。抽出物を合し、水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、2 : 1 ヘキサン / 酢酸エチルで溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、3 - プロモ - N - プロピル - ベンズアミドを白色固体として得た、0.74 g (67% 収率); ¹H NMR (DMSO - d₆) 0.8 (t, 3H); 1.5 (m, 2H); 3.2 (t, 2H); 7.4 (t, 1H); 7.6 (d, 1H), 7.8 (d, 1H); 7.9 (s, 1H); 8.5 (b, 1H); MS [(+)ESI] m/z 242 [M - H]⁺。

40

【0160】

工程 b) 3 - { 2 - アミノ - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - メチル - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } - N - プロピルベンズアミド

50

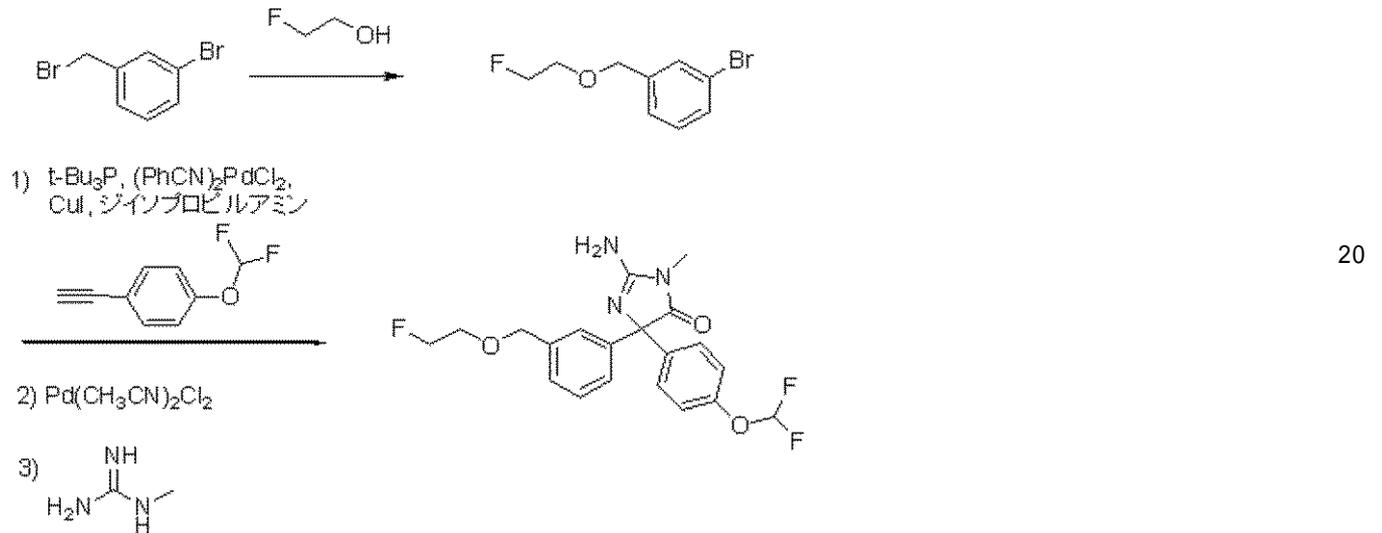
実施例 18、工程 a および c と実質的に同じ方法を用い、3 - プロモ - N - プロピル - ベンズアミドおよび 1 - ジフルオロメトキシ - 4 - エチニル - ベンゼンをラセミ体として用いて、標題化合物を白色固体として得た、mp 93 - 96 °C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) 0.8 (t, 3H); 1.4 (m, 2H); 2.95 (s, 3H); 3.2 (t, 2H); 6.7 (b, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.3 (m, 1H); 7.4 (d, 2H); 7.5 (d, 1H); 7.6 (d, 1H), 7.7 (s, 1H); 8.4 (b, 1H); MS [(+)ESI] m/z 417 [M - H]⁺。

【0161】

実施例 30

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - { 3 - [(2 - フルオロエトキシ) - メチル] フェニル } - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4H - イミダゾール - 4 - オンの調製

【化 37】



【0162】

工程 a) 1 - プロモ - 3 - (2 - フルオロエトキシメチル) ベンゼン

水素化ナトリウム [油中 60%] (343、mg、8.6 mmol) および THF の混合物を、-5 °C で、シリンジを用いて、THF 中の 2 - フルオロエタノールの溶液で 1 分にわたって処理し、2 分間攪拌し、室温に加温し、15 分間攪拌した。室温にて、3 - プロモベンジルプロマイド (2.5 g、11.7 mmol) で処理し、1 時間攪拌し、飽和塩化アンモニウムに注ぎ、エーテルで抽出した。抽出物を合し、水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を、20 : 1 ヘキサン / 酢酸エチルで溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、1 - プロモ - 3 - (2 - フルオロエトキシメチル) ベンゼンを黄色油として得た、1 g (58% 収率)、 $^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) 3.6 (dx t, 2H); 4.5 (dx t, 2H); 4.4 (s, 2H); 7.3 (m, 2H); 7.5 (m, 2H); MS [(+)ESI] m/z 219 [M - H]⁺。

【0163】

工程 b) 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - { 3 - [(2 - フルオロエトキシ)メチル] - フェニル } - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4H - イミダゾール - 4 - オン

実施例 18、工程 a および c と実質的に同じ方法を用い、1 - プロモ - 3 - (2 - フルオロエトキシメチル) ベンゼンおよび 1 - ジフルオロメトキシ - 4 - エチニルベンゼンをラセミ体として用いて、標題化合物を白色固体として得た、mp 40 - 43 °C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) 2.95 (s, 3H); 3.6 (dx t, 2H); 4.4 (m, 3H); 4.6 (t, 1H); 6.7 (b, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.2 (m, 1H); 7.3 (m, 1H); 7.4 (m, 1H); 7.5 (m, 3H); MS [(

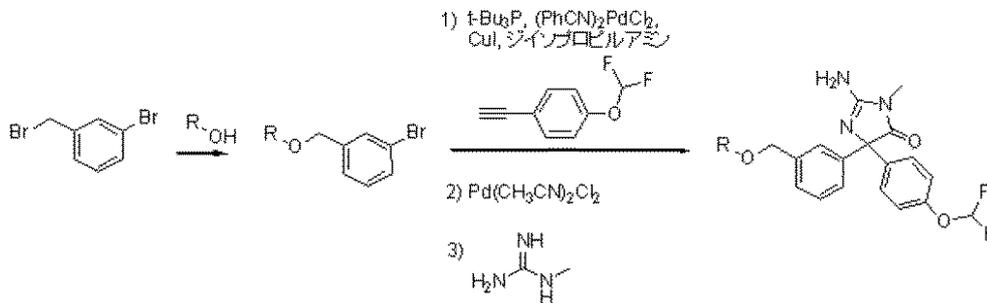
+) E S I] m / z 408 [M - H] ⁺ .

【 0 1 6 4 】

実施例 3 1 ~ 3 9

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - [3 - (アルコキシメチル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オンの調製

【 化 3 8 】



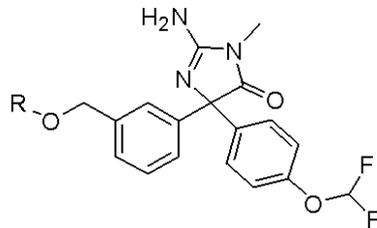
10

実施例 3 0 と実質的に同じ方法を用い、工程 a において所望のアルコールを用いて、表 I に示される化合物を得、NMR および質量スペクトル分析により同定した。

【 0 1 6 5 】

【 表 1 】

表 I



20

実施例	R	mp °C	[M+H] ⁺
31	CH ₂ CH ₂ CF ₃	46-48	458
32	CH ₃	70-72	376
33	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	37-39	418
34	CH ₂ - 	47-50	416
35	CH ₂ CH ₃	45-48	390
36	CH ₂ CH ₂ CH ₃	40-43	404
37	CH(CH ₂ F)CH ₂ F	46-50	440
38	CH ₂ CF ₃	50-52	441
39	CH ₂ CF ₂ CHF ₂	48-50	476

30

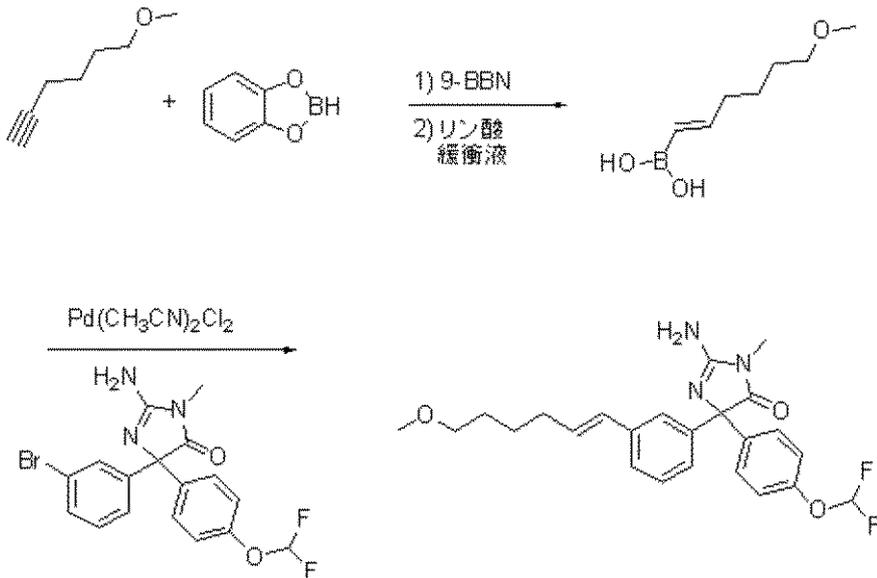
40

【 0 1 6 6 】

実施例 4 0

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - { 3 - [(1 E) - 6 - メトキシ - ヘキシ - 1 - エン - 1 - イル] - フェニル } - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オンの調製

【化39】



10

【0167】

工程 a) (E)-6-メトキシ-ヘキシ-1-エニルボロン酸

メチルヘキシニルエーテル (7.2 mmol)、THF 中 0.5 M の 9-BBN (1.8 ml、0.9 mmol) および カテコールボレート (1.21 g、10.1 mmol) を、加圧チューブ中 100 で 16 時間加熱し、pH 7 のリン酸緩衝液でクエンチし、2 時間攪拌し、エーテルで抽出した。合した抽出物を MgSO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(E)-6-メトキシ-ヘキシ-1-エニルボロン酸を得、NMR および質量スペクトル分析により同定した。 $(^1\text{H-NMR } 300\text{ MHz, CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O})$: 6.52 (dt, 1H); 5.44 (dt, 1H); 3.40 (t, 2H); 3.35 (s, 3H); 2.21 (ddt, 2H); 1.68 - 1.45 (m, 4H)

20

【0168】

工程 b) 2-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-{3-[(1E)-6-メトキシ-ヘキシ-1-エン-1-イル]-フェニル}-3-メチル-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾール-4-オン

30

1 ml の 2 M の K_2CO_3 および 2.5 ml の DME 中の 2-アミノ-5-(3-ブロモフェニル)-5-[4-(ジフルオロメトキシ)-フェニル]-3-メチル-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾール-4-オン (200 mg、0.488 mmol) および (E)-6-メトキシ-ヘキシ-1-エニルボロン酸 (0.537 mmol) の脱気した溶液を、 $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ (20 mg、5%) で処理し、混合物を 95、窒素雰囲気下で 16 時間攪拌し、水で希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出した。抽出物を合し、 MgSO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカートリッジで精製し、ついで、分取 HPLC により精製して、標題化合物を得 (121 mg (56% 収率)) NMR および質量スペクトル分析により同定した。

40

$(^1\text{H-NMR } 300\text{ MHz, CDCl}_3)$: 7.49 (d, 2H); 7.42 (sbr, 1H); 7.27 (m, 5H); 7.06 (d, 2H); 6.49 (dd, 1H); 6.36 (d, 1H); 6.20 (dt, 1H); 3.41 (t, 2H); 3.35 (s, 3H); 3.12 (s, 3H); 2.22 (dt, 2H); 1.69 - 1.47 (m, 4H). MS [M+H]⁺ 444.4

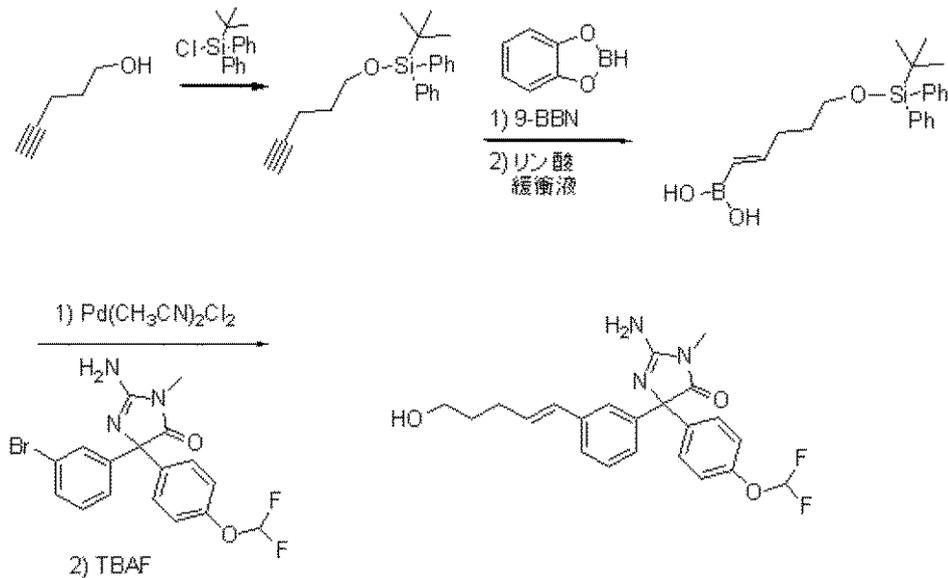
【0169】

実施例 41

2-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-{3-[(1E)-5-ヒドロキシ-ペン-1-エン-1-イル]-フェニル}-3-メチル-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾール-4-オンの調製

50

【化 40】



10

【0170】

工程 a) t - ブチルペンタ - 4 - イニルオキシジフェニルシラン

CH₂Cl₂ 中のペンチノール (8.0 g、95 mmol)、t - ブチルジフェニルシリルクロライド (28 g、114 mmol) および Et₃N (14 g、138 mmol) を、室温にて 16 時間攪拌し、1 M の K₂CO₃ で処理し、CH₂Cl₂ で抽出した。合した抽出物を MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカパッドで濾過することにより精製して、30 g の t - ブチルペンタ - 4 - イニルオキシジフェニルシラン (収率: 98%) を得た。

20

【0171】

工程 b) 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - { 3 - [(1E) - 5 - ヒドロキシ - ペンタ - 1 - エン - 1 - イル] - フェニル } - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン

実施例 40 と実質的に同じ方法を用い、t - ブチルペンタ - 4 - イニルオキシジフェニルシランを用いて、標題化合物のシリルエーテルを得た。THF 中のシリルエーテル (635 mg、0.97 mmol) の溶液を、THF 中の 1 M の TBAF (1 ml、1 mmol) の溶液を、16 時間攪拌し、水で希釈し、CH₂Cl₂ で抽出した。合した抽出物を MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、シリカカートリッジ、分取 HPLC および SCX カートリッジ (残ったすべての TBAF を除去するため) により精製して、標題生成物を白色固体として得 (59 mg (15% 収率))、NMR および質量スペクトル分析により同定した。(¹H - NMR 300 MHz, DMSO): 7.47 (d, 2H); 7.34 - 7.14 (m, 4H); 7.16 (t, 1H); 7.11 (d, 2H); 6.68 (s br, 2H); 6.35 (d, 1H); 6.19 (dt, 1H); 4.40 (t, 1H); 3.42 (dt, 2H); 2.98 (s, 3H); 2.19 (m, 2H); 1.57 (m, 2H)。MS [M + H]⁺ 416.1。

30

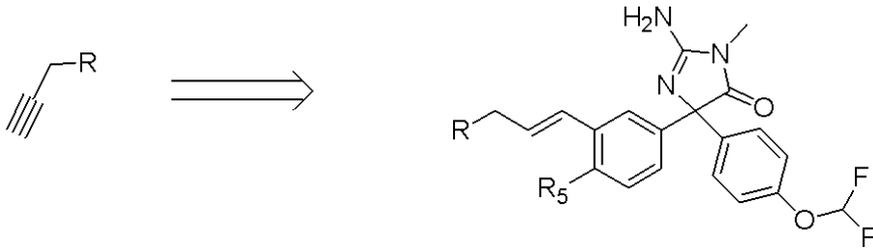
40

【0172】

実施例 42 ~ 49

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - (3 - アルケニルフェニル) - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン化合物の調製

【化 4 1】



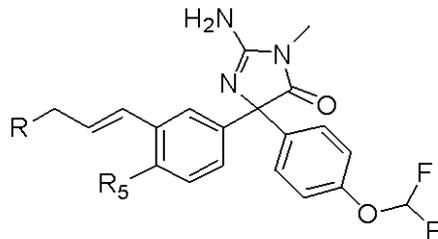
実施例 40 および 41 と実質的に同じ方法を用い、工程 a の望ましいアルキンを用いて、表 I I に示される化合物を得、NMR および質量スペクトル分析により同定した。

10

【 0 1 7 3】

【表 2】

表 I I



20

実施例	R	R5	[M+H] ⁺
42	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	430.2
43	OCH ₃	H	402.1
44	CH ₂ OCH ₃	H	416.1
45	CH ₂ OH	H	402.1
46	CH ₂ F	H	404.1
47	CH ₂ CH ₂ F	H	408.1
48	CH ₂ F	F	422.01
49	CHF ₂	H	422.1

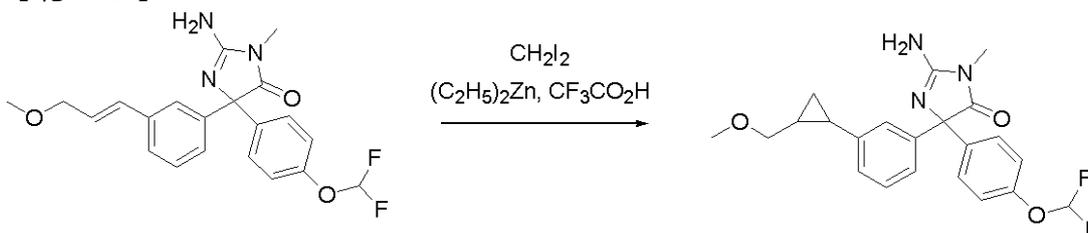
30

【 0 1 7 4】

実施例 5 0

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - { 3 - [2 - (メトキシメチル) - シクロプロピル]フェニル} - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オンの調製

【化 4 2】



40

乾燥 CH₂Cl₂ 中のジエチル亜鉛 (4 . 9 2 m l , 4 . 9 2 m m o l) の 1 M 溶液を、0 で、乾燥 CH₂Cl₂ 中の CF₃CO₂H (0 . 5 6 g , 4 . 9 2 m m o l) の溶液で、20 分間ゆっくりと処理し、乾燥 CH₂Cl₂ 中の CH₂I₂ (0 . 6 6 g , 2 . 4 6 m m o l) の溶液を滴下して処理し、20 分間攪拌し、乾燥 CH₂Cl₂ 中の 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - フェニル] - 5 - { 3 - [(1 E) - 3 - メ

50

トキシプロブ - 1 - エン - 1 - イル] フェニル } - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン (197 mg、0.492 mmol) の溶液で処理し、室温に戻し、2時間室温にて攪拌し、NH₄Clの水溶液でクエンチし、CH₂Cl₂で抽出した。合した抽出物をMgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、SCXカートリッジ、分取HPLCにより精製して、標題化合物を白色固体として得 (32 mg (16% 収率))、NMRおよび質量スペクトル分析により同定した。(¹H - NMR 300 MHz, DMSO) : 7.46 (d, 2 H) ; 7.24 - 7.13 (m, 3 H) ; 7.16 (t, 1 H) ; 7.10 (d, 2 H) ; 6.88 (m, 1 H) ; 6.64 (s br, 2 H) ; 3.44 - 3.34 (m, 2 H) ; 3.24 (m, 1 H) ; 3.23 (s, 3 H) ; 2.97 (s, 3 H) ; 1.76 (m, 1 H) ; 0.90 - 0.76 (m, 2 H) . MS [M + H] ⁺ 416.1

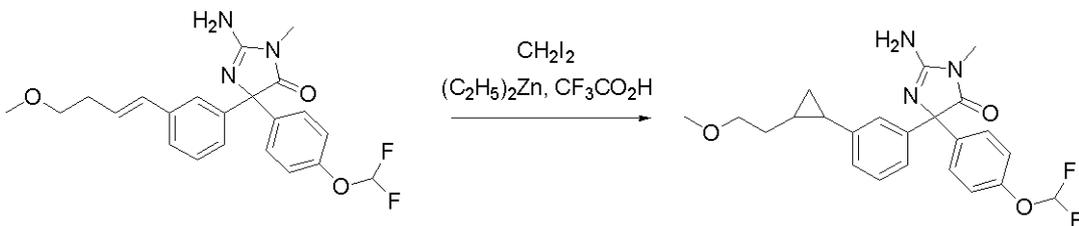
10

【 0 1 7 5 】

実施例 5 1

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - { 3 - [2 - (2 - メトキシエチル) - シクロプロピル] フェニル } - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オンの調製

【 化 4 3 】



20

実施例 5 0 と実質的に同じ方法を用い、2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - フェニル] - 5 - { 3 - [(1 E) - 4 - メトキシプロ - 1 - エン - 1 - イル] フェニル } - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オンを出発物質として用いて、標題生成物を白色固体として得、NMRおよび質量スペクトル分析により同定した。¹H NMR : (DMSO d₆) 7.46 (d, 2 H) ; 7.22 - 7.13 (m, 3 H) ; 7.16 (dd, 1 H) ; 7.10 (d, 2 H) ; 6.87 (d br, 1 H) ; 6.64 (s br, 2 H) ; 3.38 (t, 2 H) ; 3.22 (s, 3 H) ; 2.98 (s, 3 H) ; 1.68 - 1.45 (m, 3 H) ; 0.97 (m, 1 H) ; 0.76 (m, 2 H) . MS [M + H] ⁺ 430.1

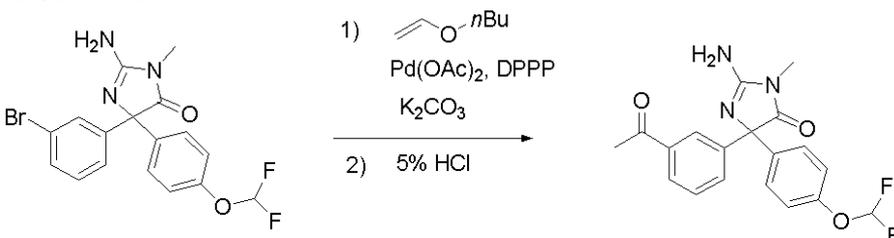
30

【 0 1 7 6 】

実施例 5 2

5 - (3 - アセチルフェニル) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オンの調製

【 化 4 4 】



40

DMF / 水 (8 ml / 0.8 ml) 中の 2 - アミノ - 5 - (3 - ブロモフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン (1.50 g、3.66 mmol)、1,3 - ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン (DPPP) (0.377 g、0.915 mmol)、K₂CO₃ (0.606 g、4.39 mmol)、Pd (OAc)₂ (82 mg、0.37 mmol) および n - ブチルビニルエーテル (1.47 g、14.6 mmol) の混合物を、1時間

50

120 でマイクロ波オーブン中で加熱し、室温に冷却し、15 ml の 5% HCl で処理し、室温にて1時間攪拌し、水で希釈し、 K_2CO_3 水溶液で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を合し、 $MgSO_4$ で乾燥し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、SCX カートリッジにより精製して、標題化合物を得 (1.20 g (88% 収率))、NMR および質量スペクトル分析により同定した。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 8.11 (t, 1H), 7.87 (dt, 1H), 7.72 - 7.80 (m, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.44 (t, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.49 (t, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.59 (s, 3H). MS $[M+H]^+$ 374.1

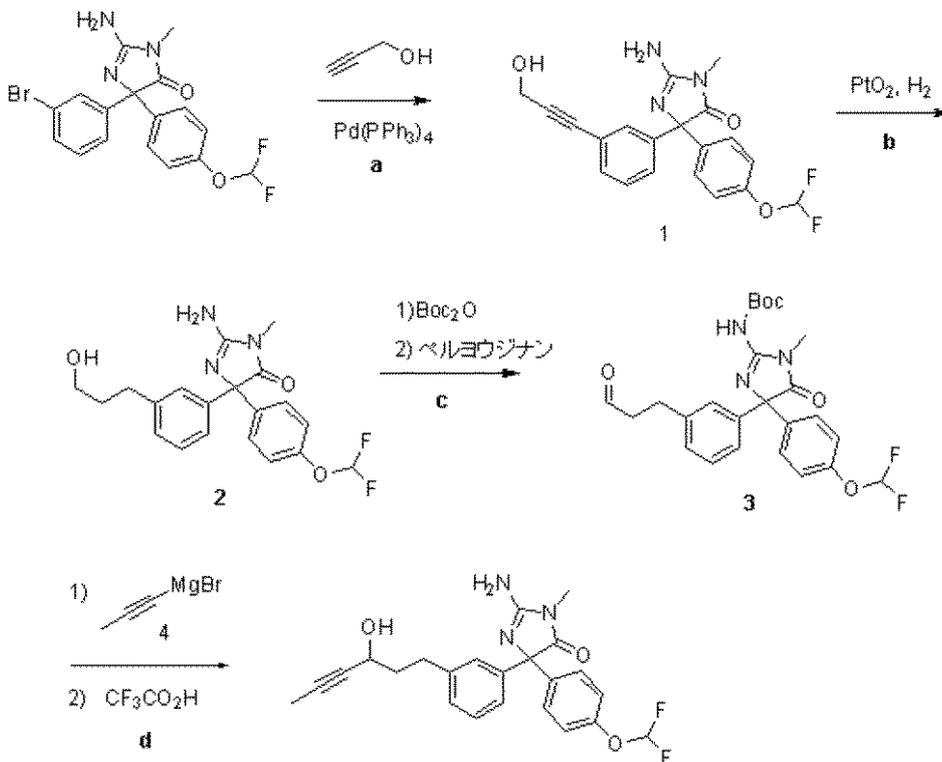
【0177】

10

実施例 53

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - [3 - (3 - ヒドロキシヘキシ - 4 - イン - 1 - イル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オンの調製

【化 45】



20

30

【0178】

工程 a) 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - [3 - (3 - ヒドロキシプロピ - 1 - イン - 1 - イル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン (1)

ピロリジン中の 2 - アミノ - 5 - (3 - プロモフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン (2.4 g、5.85 mmol)、3 - ヒドロキシ - 1 - プロピン (3.27 g、58.5 mmol) および $Pd(PPh_3)_4$ (670 mg、0.585 mmol) の混合物を、窒素雰囲気下、70 で 16 時間加熱し、水で希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出した。抽出物を合し、 $MgSO_4$ で乾燥し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、シリカカートリッジのクロマトグラフィーにより精製して、2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - [3 - (3 - ヒドロキシプロピ - 1 - イン - 1 - イル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オンを得 (1 g (45% 収率))、NMR および質量スペクトル分析により同定した。

40

【0179】

50

工程 b) 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (3 - ヒドロキシプロピル)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン (2)

1 (1 g、2 . 6 m m o l) のエタノール性溶液および P t O ₂ (5 0 m g、1 0 %) の混合物を、P a r r 水素化器にて 1 5 p s i で 4 時間水素化し、セライトにより濾過した。濾液を減圧下で濃縮して乾燥し、2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (3 - ヒドロキシプロピル)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オンを得 (8 3 0 m g)、N M R および質量スペクトル分析により同定した。

【 0 1 8 0 】

工程 c) 化合物 3

T H F 中の 2 (4 8 0 m g) の溶液を、窒素雰囲気下で、D M A P (1 5 0 m g、1 . 2 3 m m o l) および B o c ₂ O (9 3 8 m g、4 . 3 m m o l) で処理し、2 時間攪拌し、水で希釈し、C H ₂ C l ₂ で抽出した。抽出物を合し、M g S O ₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を 1 0 m l の M e O H および 3 0 % N a O H 水溶液 (4 0 0 μ l、3 e q) 中に溶解し、1 6 時間室温にて攪拌し、ブラインで洗浄し、C H ₂ C l ₂ で抽出した。抽出物を合し、M g S O ₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して残渣を得た。この残渣を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (3 - ヒドロキシプロピル)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン化合物、2 6 5 m g (収率 : 4 4 %) を得た。この化合物 (2 6 5 m g、0 . 5 4 2 m m o l) を、乾燥 C H ₂ C l ₂ 中に溶解し、デス - マーティンペルヨウダイド (2 7 6 m g、0 . 6 5 0 m m o l) で処理し、2 時間攪拌し、水およびブラインで洗浄し、M g S O ₄ で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣を、シリカカートリッジにより精製して、化合物を得 (3、1 7 0 m g (収率 : 6 4 %))、N M R および質量スペクトル分析により同定した。

【 0 1 8 1 】

工程 d) 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (3 - ヒドロキシヘキシ - 4 - イン - 1 - イル)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン

乾燥 T H F 中の 3 (8 0 m g、0 . 1 6 4 m m o l) の溶液を、窒素雰囲気下 - 7 0 で、グリニヤール試薬 4 (6 5 6 μ l、0 . 3 2 8 m m o l) で処理し、室温にし、室温にて 2 時間攪拌し、水で希釈し、C H ₂ C l ₂ で抽出した。抽出物を合し、M g S O ₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して残渣を得た。この残渣 (5 0 m g) を C H ₂ C l ₂ 中に分散させ、トリフルオロ酢酸 (2 1 5 m g、1 . 9 m m o l) で処理し、1 6 時間攪拌し、K ₂ C O ₃ 水溶液で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣を、分取 H P L C により精製して、標題生成物を得 (1 5 m g)、N M R および質量スペクトル分析により同定した。 ¹ H N M R (1 H D M S O) : 7 . 4 4 (d , 2 H) ; 7 . 2 9 - 7 . 0 7 (m , 6 H) ; 7 . 1 9 (d d , 1 H) ; 5 . 2 0 (d , 1 H) ; 4 . 1 3 (m , 1 H) ; 3 . 0 3 (s , 3 H) ; 2 . 6 2 (m , 2 H) ; 1 . 7 9 (d , 3 H) ; 1 . 7 4 (m , 2 H) . M S [M + H] ⁺ 4 2 8 . 1

【 0 1 8 2 】

実施例 5 4

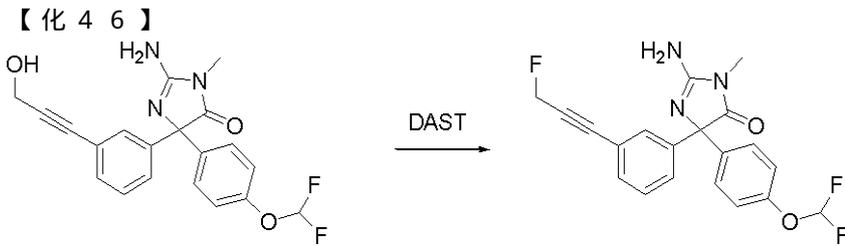
2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (3 - フルオロプロピ - 1 - イン - 1 - イル)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オンの調製

10

20

30

40



乾燥 CH_2Cl_2 中の 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - [3 - (3 - ヒドロキシプロピ - 1 - イン - 1 - イル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン (300 mg、0.779 mmol) の溶液を、窒素雰囲気下 - 40 で、DAST (252 mg、1.56 mmol) を滴下して処理し、- 40 で 1 時間攪拌し、室温に加温し、室温にて 16 時間攪拌し、水で希釈し、30 分間攪拌し、 CH_2Cl_2 で抽出した。抽出物を合し、 MgSO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、分取 HPLC により精製して、標題生成物を得 (23 mg (8% 収率))、LC - MS 純度 : 98%)、NMR および質量スペクトル分析により同定した。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) ppm 7.60 (s, 1 H) , 7.47 (s, 3 H) , 7.32 - 7.38 (m, 1 H) , 7.22 - 7.28 (m, 1 H) , 7.04 (d, 2 H) , 6.47 (t, 1 H) , 5.14 (d, 2 H) , 3.10 (s, 3 H) . MS [M + H] $^+$ 388.1

10

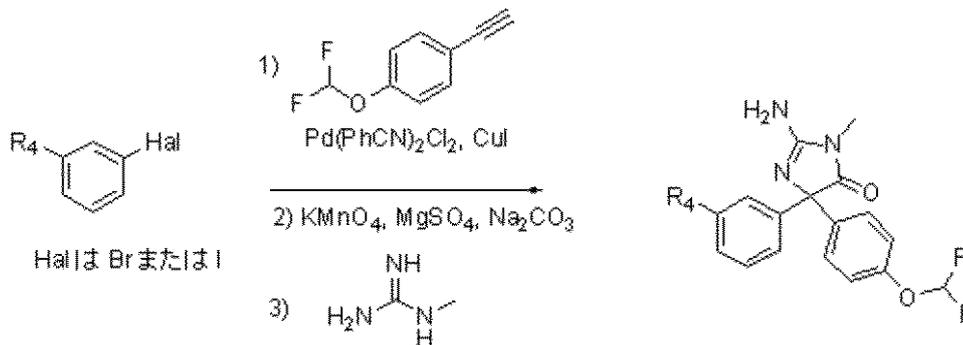
20

【 0 1 8 3】

実施例 55 ~ 57

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - [3 - (3 - 置換) - フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン化合物の調製

【化 4 7】



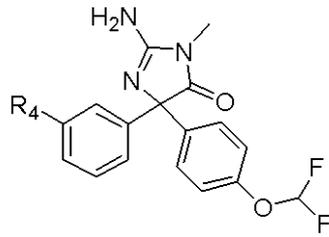
30

実施例 14、工程 f、g および h と実質的に同じ方法を用い、望ましいハロベンゼンを用いて、表 I I I に示す化合物を得、NMR および質量スペクトル分析により同定した。

【 0 1 8 4】

【表 3】

表 I I I



実施例 番号	R4	mp °C	[M+H] ⁺
55	CH ₂ CH ₂ F	60-63	378
56	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	—	434
57	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ F	78-82	420

10

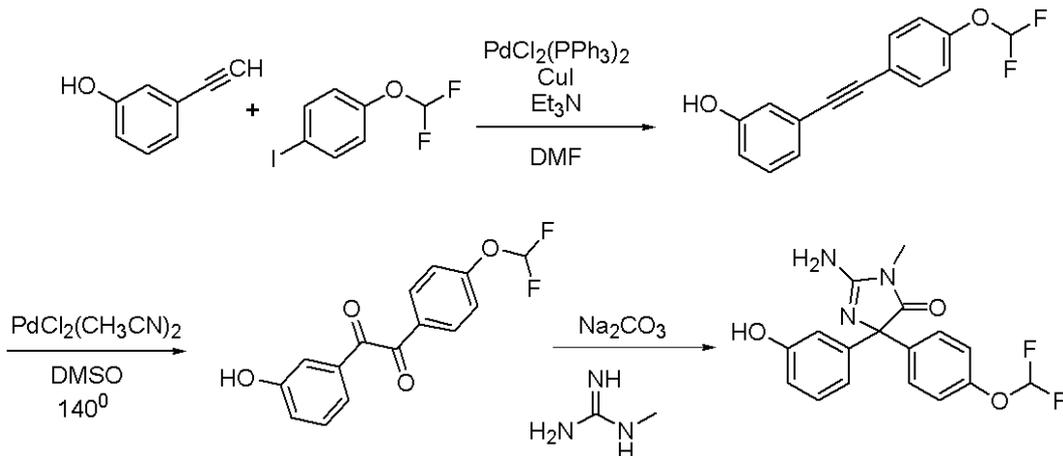
20

【0185】

実施例 5 8

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - (3 ヒドロキシフェニル) - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オンの調製

【化 4 8】



30

【0186】

工程 a) 3 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) エチニル) フェノール

脱気したジメチルホルムアミド中の 4 - (ジフルオロメトキシ) フェニルヨウダイド (4 . 7 0 g) の溶液を、trans - ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) (2 4 4 m g) およびヨウ化銅 (I I) (6 6 m g) 、ついで、トリエチルアミン (7 . 5 2 m L) で処理し、窒素雰囲気下で 5 分間攪拌し、3 - ヒドロキシフェニルアセチレン (2 . 4 6 7 g) で処理し、窒素雰囲気下で 1 6 時間攪拌し、酢酸エチル中に注ぎ、0 . 0 5 N の H C l および水で洗浄した。有機相を M g S O ₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を、4 0 % 酢酸エチル / ヘキサンで溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーに付して、3 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) エチニル) フェノールを黄褐色固体として得た、5 . 4 0 g ; ¹ H N M R (D M S O - d 6) : 9 . 6 4 (s , 1 H) , 7 . 5 6 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 7 . 2 7 (t , J = 7 3 . 7 H z , 1 H) , 7 . 1 7 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 7 . 1 6 (m , 1 H) , 6 . 9 4 (m

40

50

, 1 H), 6.86 (m, 1 H), および 6.77 (m, 1 H); MS (ES neg) m/z 260。

【0187】

工程 b) 1 - (4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 2 - (3 - ヒドロキシフェニル)エタン - 1, 2 - ジオン

3 - ((4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル)エチニル)フェノール (5.0 g) およびジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム (II) (0.50 g) およびジメチルスルホキシドの混合物を、140 で4時間加熱し、室温に冷却し、水に注ぎ、10分間攪拌し、クロロホルムで抽出した。合した抽出物を $MgSO_4$ で乾燥し、蒸発させて油を得た。油を、勾配溶出 (10%酢酸エチル/ヘキサン - 20%酢酸エチル/ヘキサン) を用いるフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル) により精製して、1 - (4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 2 - (3 - ヒドロキシフェニル)エタン - 1, 2 - ジオンを淡黄色ワックス状固体として得た、2.75 g; 1H NMR (DMSO - d_6):

10.02 (s, 1 H), 7.95 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 7.41 (t, $J = 73.0$ Hz, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.34 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 7.25 (m, 2 H), および 7.12 (m, 1 H); MS (ES neg) m/z 292。

【0188】

工程 c) 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン

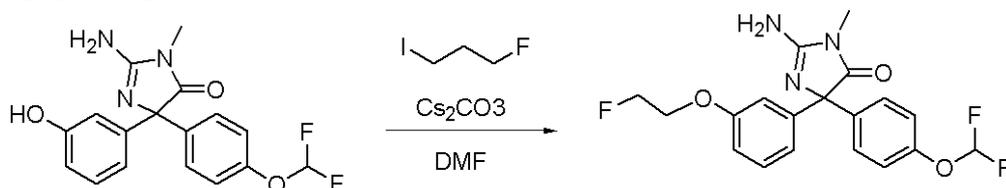
エタノール中の 1 - (4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 2 - (3 - ヒドロキシフェニル)エタン - 1, 2 - ジオン (2.75 g)、N - メチルグアニジン塩酸塩 (1.237 g) および炭酸ナトリウム (2.20 g) の混合物を、85 で8時間加熱し、室温に冷却し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣を、水およびクロロホルム間で分配した。有機相を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥し、蒸発させて、淡褐色油として得た。油を、勾配溶出 (100%クロロホルム - 15%メタノール/クロロホルム) を用いて、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル) により精製して、標題化合物を白色泡沫状ガラスとして得た、2.20 g; 1H NMR (DMSO - d_6): 9.24 (bs, 1 H), 7.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.12 (t, $J = 74.3$ Hz, 1 H), 7.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.02 (m, 1 H), 6.80 (m, 2 H), 6.57 (bs, 2 H), および 6.56 (m, 1 H); MS (APPI) m/z 348。

【0189】

実施例 59

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [3 - (3 - フルオロプロポキシ - 1 - イル)フェニル] - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オンの調製

【化 49】



乾燥 DMF 中の 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン (197 mg)、1 - ヨウド - 3 - フルオロプロパン (127 mg) および炭酸セシウム (240 mg) の混合物を、室温で、窒素雰囲気下で16時間攪拌し、クロロホルムで希釈し、5分間攪拌し、グラスファイバー 3.1 μm シリンジフィルターにより濾過した。濾液を蒸発させ、得られた残渣を HPLC により精製し (CN 固定相分離カラム、勾配

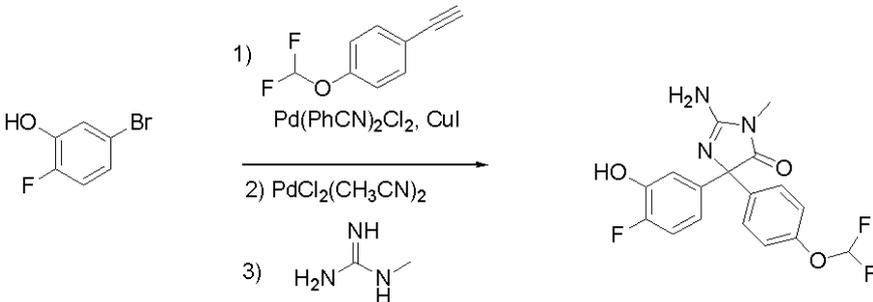
溶出 (80% A / 20% B - 20% A / 80% B , A = ヘキサン ; B = (20% メタノール / 80% ジクロロメタン) 、透明油を得た。油を、暖酢酸エチル / ヘキサンから結晶化して、標題化合物を白色結晶として得た、mp 161 - 162 ; NMR および質量スペクトル分析により同定した。MS (APPI) m / z 408。

【 0190 】

実施例 60

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - (4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - フェニル) - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オンの調製

【 化 50 】



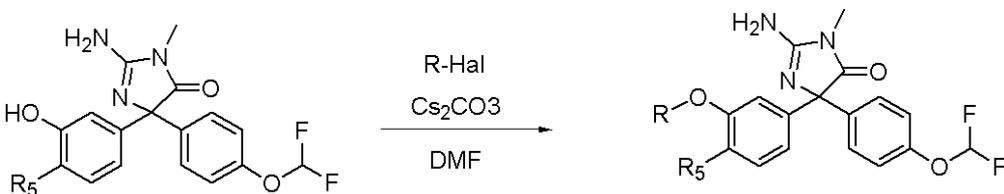
実施例 17、工程 d と実質的に同じ方法を用い、5 - プロモ - 2 - フルオロフェノールを出発物質として用いて、標題化合物を得、NMR および質量スペクトル分析により同定した。¹H NMR (DMSO - d₆) : 9.7 (bs , 1H) , 7.39 (d , J = 8.8 Hz , 2H) , 7.12 (t , J = 7.4 Hz , 1H) , 7.06 (d , J = 8.8 Hz , 2H) , 7.01 (m , 2H) , 6.78 (m , 1H) , 6.62 (bs , 2H) , および 2.93 (s , 3H) ; MS (ES pos) m / z 365。

【 0191 】

実施例 61 ~ 78

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - (アルコキシフェニル) - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン化合物の調製

【 化 51 】



実施例 59 と実質的に同じ方法を用い、所望のハロゲン化アルキルおよび適当な 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - (ヒドロキシフェニル) - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン基質を用いて、表 IV に示す化合物を得、NMR および質量スペクトル分析により同定した。

【 0192 】

10

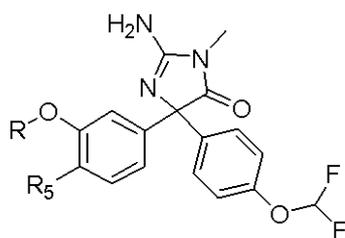
20

30

40

【表 4】

表 IV



10

実施例番号	R	R5	mp °C	m/z
61	CH ₂ -	H	151-152	402
62	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₃	H	82-85	458
63	CH ₂ CHF ₂	H	158-159	412
64	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	H	139-140	422
65	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OC ₆ H ₅	H	発泡	482
66	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN	H	発泡	415
67	CH ₂ CH ₂ CHF ₂	F	発泡	424.2
68	H ₂ C≡CH ₃	F	発泡	416.2
69	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	F	発泡	438.2
70	CH ₂ CHF ₂	F	発泡	428.1
71	CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	H	発泡	
72	CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	F		
73	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	H		
74	(R)-CH ₂ (CH ₃)CH ₂ CH=CH ₂	H		
75	(S)-CH ₂ (CH ₃)CH ₂ CH=CH ₂	H		
76	CH ₂ =CHCH ₂ (CH ₃)CH ₂	H		
77	CH ₃ C(=CH ₂)CH ₂ CH ₂	H		
78	CH ₂ =CHCH ₂	H		

20

30

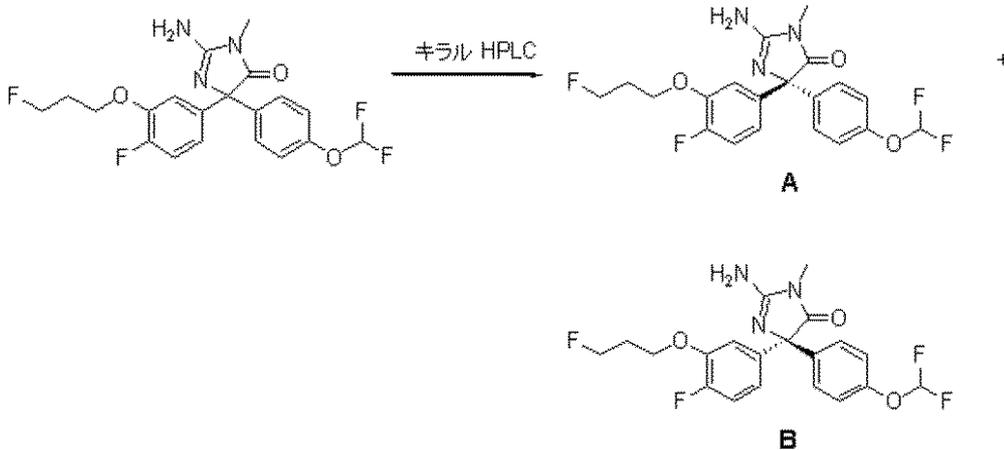
【0193】

実施例 79

(5R)-2-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-[4-フルオロ-3-(3-フルオロプロポキシ-1-イル)フェニル]-3-メチル-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾール-4-オン(A)および(5S)-2-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-[4-フルオロ-3-(3-フルオロプロポキシ-1-イル)フェニル]-3-メチル-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾール-4-オン(B)の調製

40

【化52】



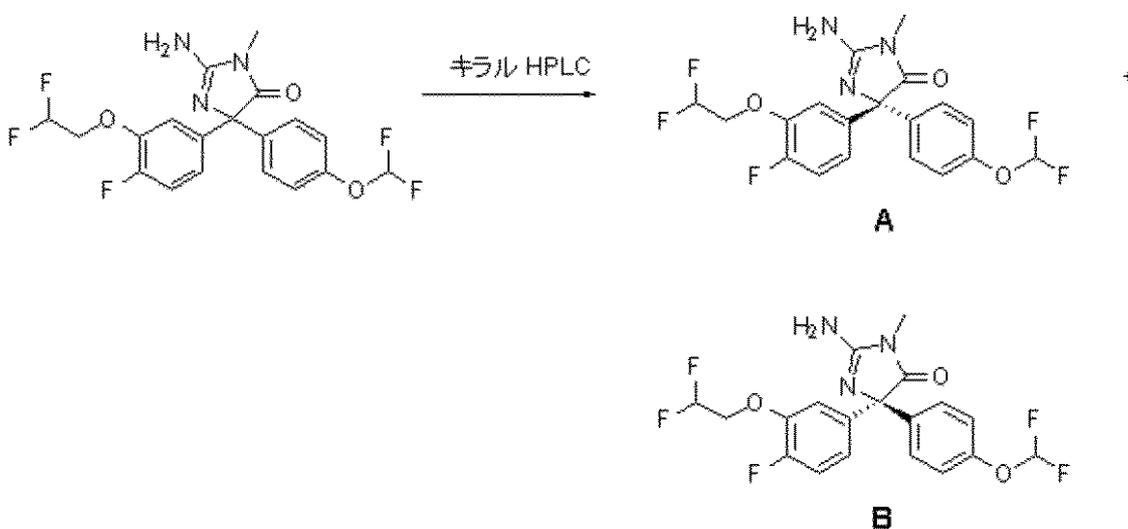
2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - [4 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロプロポキシ - 1 - イル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オンのラセミ混合物を、キラル HPLC (chiral cell AD、5 × 50 cm ; 移動相は 0 . 1 % ジエチルアミンを含有するヘキサン中 14 % エタノール、95 mL / 分) により分割し、標題の R - 異性体 (A) を泡沫体として得、NMR および質量スペクトル分析により同定し ; [α]_D²⁵ = - 14 . 00 ° (1 % EtOH) ; MS (ES) m / z 424 . 1 ; S - 異性体 (B) を泡沫体として得、NMR および質量スペクトル分析により同定した ; [α]_D²⁵ = + 15 . 00 ° (1 % EtOH) ; MS (ES) m / z 424 . 1 .

【0194】

実施例 80

(5 R) - 2 - アミノ - 5 - [3 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 4 - フルオロフェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン (A) および (5 S) - 2 - アミノ - 5 - [3 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 4 - フルオロフェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン (B) の調製

【化53】



2 - アミノ - 5 - [3 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 4 - フルオロフェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オンのラセミ混合物を、キラル HPLC (キラル pak AD - H , 2 × 25 cm ; 移動相は、0 . 1 % ジエチルアミン含有ヘキサン中 15 % エタノール) により分割して、標題の R - 異性体 (A) をガラスとして得、NMR および質量スペクトル分

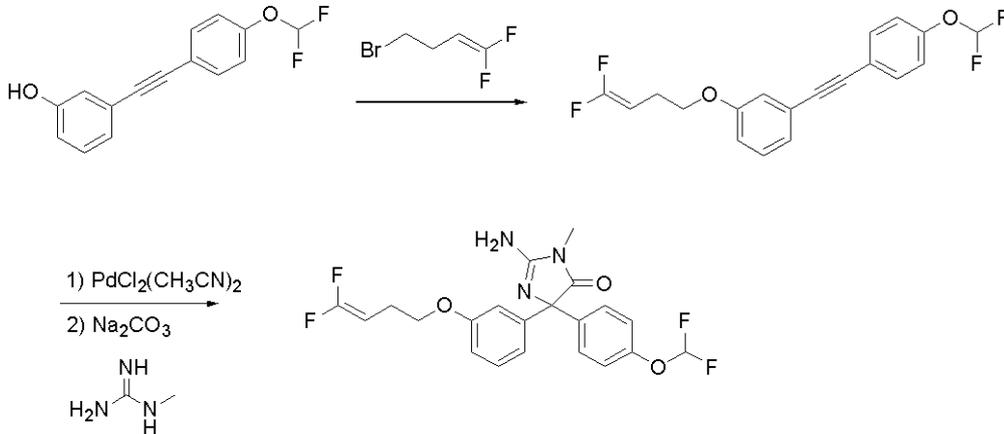
析により同定し；MS (ES) m/z 428.1；標題のS-異性体(B)を泡沫体として得、NMRおよび質量スペクトル分析により同定した； $[\alpha]_D^{25} = +15.2^\circ$ (1% EtOH)；MS (ES) m/z 428.1。

【0195】

実施例 8 1

2 - アミノ - 5 - { 3 - [(4 , 4 - ジフルオロプロト - 3 - エン - 1 - イル) オキシ] フェニル } - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オンの調製

【化 5 4】



10

20

【0196】

工程 a) 1 - (4 , 4 - ジフルオロプロト - 3 - エニルオキシ) - 3 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) エチニル) - ベンゼン

メチルエチルケトン中の3 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) エチニル) フェノール (900 mg)、炭酸カリウム (636 mg)、Aliquat 336 (4 滴)、ヨウ化ナトリウム (触媒) および 4 - プロモ - 1 , 1 - ジフルオロ - 1 - ブテン (591 μL) の混合物を容器に入れ、80 で15時間加熱し、室温に冷却し、ジクロロメタンで希釈し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル (溶出 : 2 . 5 % 酢酸エチル / ヘキサン)) により精製して、1 - (4 , 4 - ジフルオロプロト - 3 - エニルオキシ) - 3 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - エチニル) ベンゼンを得た、560 mg (46.2% 収率) ；¹H NMR (クロロホルム - d 1) : 7.51 (d , J = 8.8 Hz , 2 H) , 7.24 (m , 1 H) , 7.10 (m , 1 H) , 7.08 (d , J = 8.8 Hz , 2 H) , 7.03 (m , 1 H) , 6.87 (m , 1 H) , 6.52 (t , J = 73.5 Hz , 1 H) , 4.32 (m , 1 H) , 3.97 (t , J = 6.4 Hz , 2 H) および 2.47 (m , J = 6.4 Hz , 2 H) ；MS (ES pos) m / z 350。

30

【0197】

工程 b) 2 - アミノ - 5 - { 3 - [(4 , 4 - ジフルオロプロト - 3 - エン - 1 - イル) オキシ] フェニル } - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン

40

実施例 1、工程 b および c と実質的に同じ方法を用い、1 - (4 , 4 - ジフルオロプロト - 3 - エニルオキシ) - 3 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) エチニル) - ベンゼンを出発物質として用いて、標題化合物を白色固体として得 (mp 127 - 128)、NMR および質量スペクトル分析により同定した。MS (ES) m / z 436.1

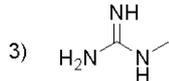
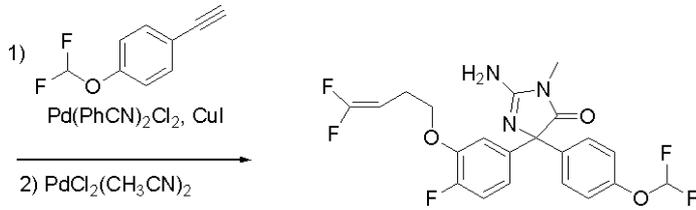
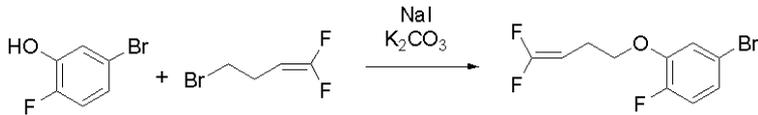
【0198】

実施例 8 2

2 - アミノ - 5 - { 3 - [(4 , 4 - ジフルオロプロト - 3 - エン - 1 - イル) オキシ] - 4 - フルオロフェニル } - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オンの調製

50

【化 5 5】



【0199】

工程 a) 4 - プロモ - 2 - (4 , 4 - ジフルオロプロト - 3 - エニルオキシ) - 1 - フル
オロベンゼン

メチルエチルケトン中の 2 - フルオロ - 5 - プロモフェノール (2 . 4 0 g)、炭酸カ
リウム (2 . 3 1 m)、A l i q u a t 3 3 6 (5 滴)、ヨウ化ナトリウム (触媒) およ
び 4 - プロモ - 1 , 1 - ジフルオロ - 1 - プテン (1 . 7 9 m L) の混合物を、加圧容器
に入れ、82 の油浴中で 1 5 時間加熱した。反応混合物を冷却し、ジクロロメタンで希
釈し、濾過し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (
シリカゲル、溶出： 2 . 5 % 酢酸エチル / ヘキサン) により精製して、4 - プロモ - 2 -
(4 , 4 - ジフルオロプロト - 3 - エニルオキシ) - 1 - フルオロベンゼンを得 (2 . 2 3
g (6 3 % 収率))、NMR 分析により同定した。

【0200】

工程 b) 2 - アミノ - 5 - { 3 - [(4 , 4 - ジフルオロプロト - 3 - エン - 1 - イル)
オキシ] - 4 - フルオロフェニル } - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3
- メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン

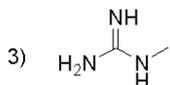
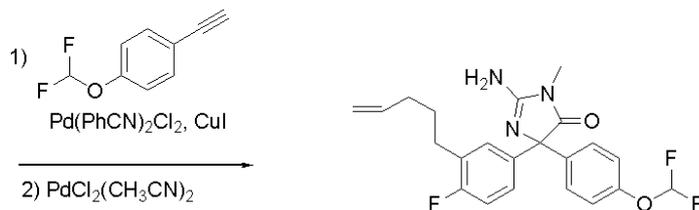
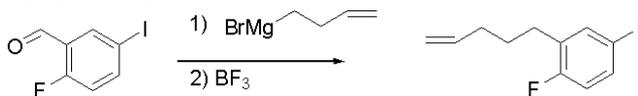
実施例 6 0 と実質的に同じ方法を用い、4 - プロモ - 2 - (4 , 4 - ジフルオロプロト -
3 - エニルオキシ) - 1 - フルオロベンゼンを出発物質として用い、標題化合物を灰白色
固体として得 (7 0 0 m g (6 8 % 収率)、m p 1 3 9 - 1 4 0)、NMR および質量
スペクトル分析により同定した。MS (ES) m / z 4 5 6 . 1

【0201】

実施例 8 3

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - (4 - フルオロ - 3
- ペント - 4 - エン - 1 - イル) - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール
- 4 - オンの調製

【化 5 6】



10

20

30

40

50

【0202】

工程 a) 1-フルオロ-4-ヨウド-2-ペント-4-エン-1-イルベンゼンの調製
 乾燥 THF 中の 2-フルオロ-5-ヨウド-ベンズアルデヒド (0.714 g、2.86 mmol) の攪拌溶液を、窒素雰囲気下、-78 で、THF (6.85 mL、3.43 mmol) 中の 0.5 M の 3-ブテニルマグネシウムブロマイドで 10 分にわたって処理し、0.5 時間攪拌し、1 時間にわたって -30 に加温し、飽和塩化アンモニウムでクエンチし、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を合し、MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (5% - 10% 酢酸エチル / 石油エーテル) により精製して、1-(2-フルオロ-5-ヨウド-フェニル)ペント-4-エン-1-オールを無色油として得た (565 mg (65% 収率))。この油の一部 (0.25 g、0.82 mmol) を乾燥塩化メチレン中に溶解し、0 に冷却し、三フッ化ホウ素エーテル (0.1 mL、0.81 mmol) で処理し、15 分間窒素雰囲気下で攪拌し、室温に 1 時間加温し、飽和炭酸水素ナトリウムでクエンチした。反応混合物を塩化メチレンおよび H₂O 間で分配し、水相を塩化メチレンで抽出した。有機相および抽出物を合し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して、1-フルオロ-4-ヨウド-2-ペント-4-エン-1-イルベンゼンを無色油として得た (0.18 g (76% 収率))。

10

【0203】

工程 b) 2-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-(4-フルオロ-3-ペント-4-エン-1-イル)-3-メチル-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾール-4-オン

20

実施例 60 と実質的に同じ方法を用い、1-フルオロ-4-ヨウド-2-ペント-4-エン-1-イルベンゼンを出発物質として用いて、標題化合物をわずかに黄色の泡沫体として得 (mp 45 - 46)、NMR および質量スペクトル分析により同定した。MS (ES-) : 416 (M-H)

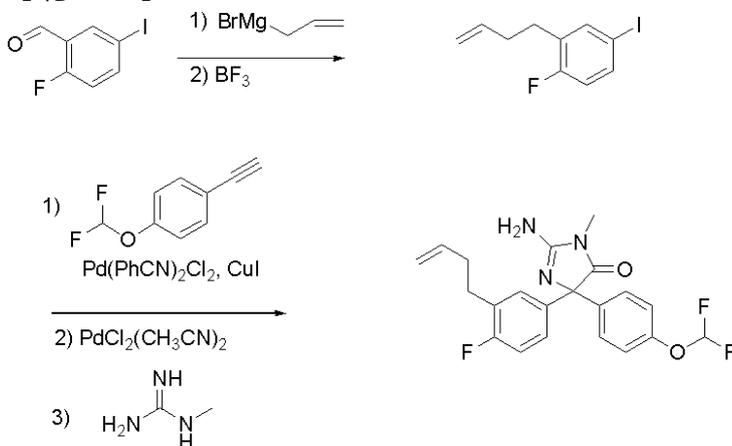
【0204】

実施例 84

2-アミノ-5-(3-ブト-3-エン-1-イル-4-フルオロフェニル)-5-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3-メチル-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾール-4-オンの調製

30

【化 57】



40

実施例 83 と実質的に同じ方法を用い、工程 a で臭化アリルマグネシウムを用いて、標題生成物をわずかに黄色の泡沫体として得 (mp 55 - 58)、NMR および質量スペクトル分析により同定した。MS (ES+) : 404 (M+H)

【0205】

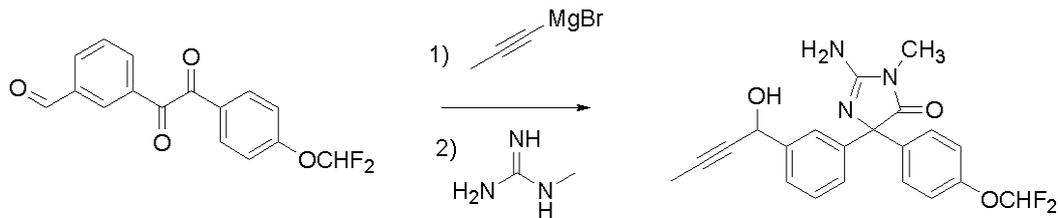
実施例 85

2-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-[3-(1-ヒドロキシプロ-2-イン-1-イル)フェニル]-3-メチル-3,5-ジヒドロ-4H-イ

50

ミダゾール - 4 - オンの調製

【化 5 8】



乾燥 DME 中の 3 - [2 - (4 - ジフルオロメトキシフェニル) - 2 - オキソ - アセチル] - ベンズアルデヒド (0 . 1 g 、 0 . 3 3 m m o l) の攪拌溶液を、窒素雰囲気下 0
 で、10 分間、THF 中、0 . 5 M の 1 - プロピニルマグネシウムブロマイドで処理した。反応物を 0 . 5 時間攪拌し、飽和塩化アンモニウムでクエンチし、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合した抽出物を $MgSO_4$ で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (20 % to 40 % 酢酸エチル / 石油エーテル) により精製委して、1 - (4 - ジフルオロメトキシフェニル) - 2 - [3 - (1 - ヒドロキシプロト - 2 - イニル) フェニル] エタン - 1 , 2 - ジオンを無色油として得た (55 mg (49 % 収率)) 。実施例 1 工程 c に記載と実施的に同じ方法を用い、1 - (4 - ジフルオロメトキシフェニル) - 2 - [3 - (1 - ヒドロキシ - プロト - 2 - イニル) フェニル] - エタン - 1 , 2 - ジオン (0 . 0 5 5 g 、 0 . 1 6 m m o l) を用いて、標題生成物をわずかに黄色の泡沫体として得 (0 . 0 4 4 g (69 % 収率)) 、NMR および質量スペクトル分析により同定した。MS (ES +) : 400 (M + H)

10

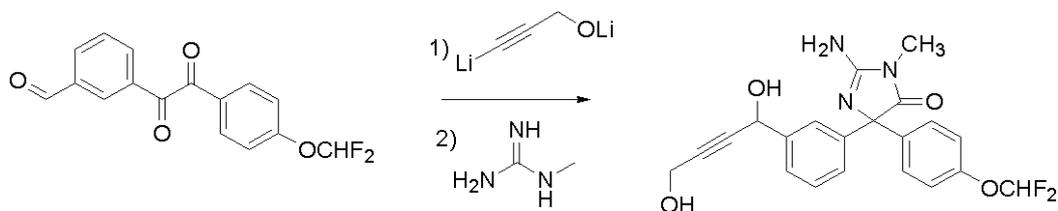
20

【 0 2 0 6 】

実施例 8 6

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - [3 - (1 , 4 - ジヒドロキシプロト - 2 - イニル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オンの調製

【化 5 9】



30

乾燥 THF 中のプロパルギルアルコール (0 . 1 g 、 1 . 7 8 m m o l) の攪拌溶液を、窒素雰囲気下、-78 で、1 . 9 M の n - BuLi (1 . 8 8 m L 、 3 . 5 7 m m o l) で 10 分にわたって処理し、0 . 5 時間攪拌し、0 に加温した。この溶液の 3 mL を、乾燥 DME 中の 3 - [2 - (4 - ジフルオロメトキシフェニル) - 2 - オキソ - アセチル] ベンズアルデヒド (0 . 1 5 g 、 0 . 4 9 m m o l) の攪拌溶液に、窒素雰囲気下 0 で加えた。10 分後、反応混合物を、飽和塩化アンモニウムでクエンチし、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合した抽出物を $MgSO_4$ で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (30 % ~ 70 % 酢酸エチル / 石油エーテル) により精製して、1 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - [3 - (1 , 4 - ジヒドロキシプロト - 2 - イニル) フェニル] エタン - 1 , 2 - ジオンを無色油として得た (52 mg (29 % 収率)) 。実施例 1、工程 c と実質的に同じ方法を用い、1 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - [3 - (1 , 4 - ジヒドロキシプロト - 2 - イニル) フェニル] エタン - 1 , 2 - ジオン (0 . 0 5 2 g 、 0 . 1 4 m m o l) を用いて、標題化合物をわずかに褐色泡沫体として得 (0 . 0 3 1 g (52 % 収率)) 、NMR および質量スペクトル分析により同定した。MS (ES +) : 416 (M + H)

40

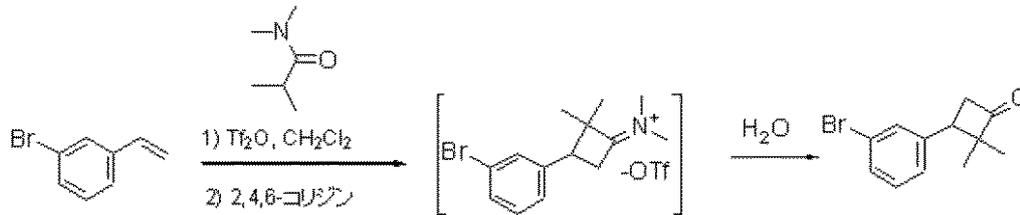
【 0 2 0 7 】

実施例 8 7

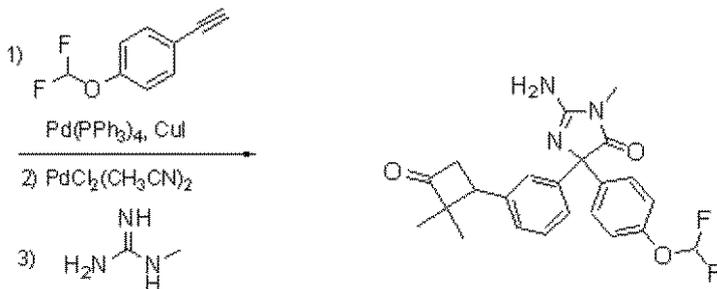
50

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - [3 - (2 , 2 - ジメチル - 3 - オキソシクロブチル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン の 調 製

【化 6 0】



10



20

【 0 2 0 8 】

工程 a) 3 - (3 - プロモ - フェニル) - 2 , 2 - ジメチル - シクロブタノン

N, N, 2 - トリメチルプロピオンアミド (3 . 6 5 g , 3 1 . 7 m m o l) およびクロロメタンの溶液を、窒素雰囲気下 - 1 3 で、シリンジを用いて、無水トリフリック酸 (T f ₂ O) で処理し、10 分間攪拌し、40 分にわたって、C H ₂ C l ₂ 中の 3 - プロモスチレン (5 . 0 4 g , 2 7 . 6 m m o l) および 2 , 4 , 6 - コリジン (4 . 3 2 g , 3 5 . 7 m m o l) の溶液を滴下し、20 時間加熱還流し、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。濃縮物を水および C H ₂ C l ₂ で希釈し、8 9 で 7 時間加熱した。室温に冷却した後、相を分離し、水相を C H ₂ C l ₂ で抽出した。有機相および抽出物を合し、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配 ; ヘキサン中の 5 % - 1 0 % E t O A c) により精製して、3 - (3 - プロモフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - シクロブタノンを淡黄色油として得た (4 . 2 6 g (6 1 % 収率)) ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m 0 . 6 9 (s , 3 H) 1 . 2 5 (s , 3 H) 3 . 2 4 (d d , J = 1 7 . 4 , 9 . 0 H z , 1 H) 3 . 4 4 (t , J = 8 . 9 H z , 1 H) 3 . 6 4 (d d , J = 1 7 . 3 , 8 . 7 H z , 1 H) 7 . 2 3 - 7 . 3 5 (m , 2 H) 7 . 4 3 - 7 . 4 7 (m , 1 H) 7 . 4 9 (s , 1 H) 。

30

【 0 2 0 9 】

工程 b) 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - [3 - (2 , 2 - ジメチル - 3 - オキソシクロブチル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン

40

実施例 1 7、工程 d と実質的に同じ方法を用いて、3 - (3 - プロモフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - シクロブタノンを出発物質として用いて、標題化合物を白色固体として得た、m p 1 7 2 - 1 7 4 ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m 0 . 6 1 (s , 3 H) 1 . 2 1 (s , 3 H) 2 . 9 8 (s , 3 H) 3 . 1 9 - 3 . 2 8 (m , 1 H) 3 . 3 4 - 3 . 4 0 (m , 1 H) 3 . 4 1 - 3 . 4 7 (m , J = 4 . 9 H z , 1 H) 6 . 7 1 (s , 2 H) 6 . 9 6 - 7 . 1 9 (m , 4 H) 7 . 2 4 - 7 . 3 7 (m , 3 H) 7 . 4 4 (d , J = 7 . 9 H z , 2 H) ; M S (E S) m / z 4 2 6 . 2 [M - H] - ; H R M S : C ₂₃ H ₂₃ F ₂ N ₃ O ₃ + H + とし て 計 算 値 , 4 2 8 . 1 7 8 0 2 ; 実 測 値 (E S I , [M + H] +) , 4 2 8 . 1 7 8 0 。

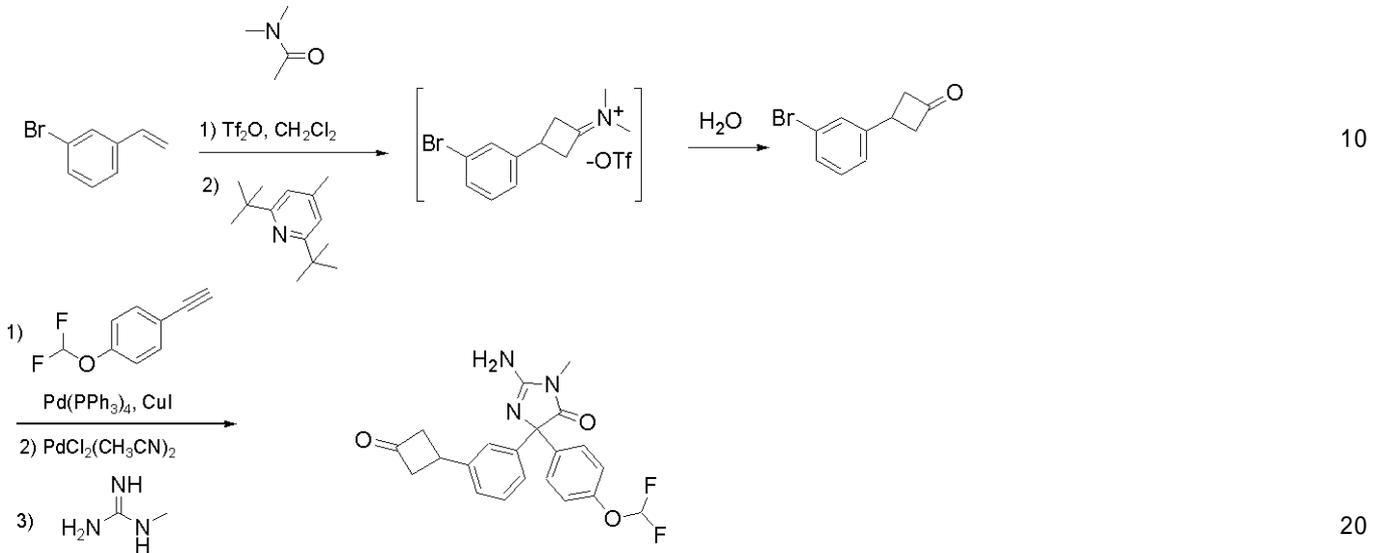
50

【0210】

実施例 88

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 5 - [3 - (3 - オキシシクロブチル) フェニル] - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オンの調製

【化 6 1】



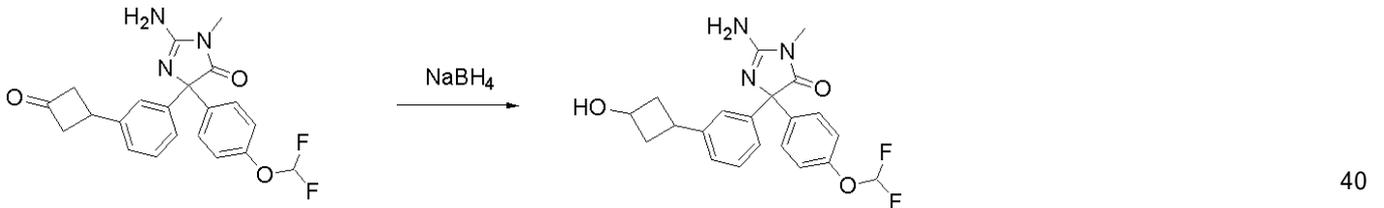
実施例 87 と実質的に同じ方法を用い、工程 a で N , N - ジメチルアセトアミドを用い、標題生成物を白色固体として得た、mp 68 - 70 (泡沫体) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) ppm 2 . 97 (s , 3 H) 3 . 06 - 3 . 17 (m , 2 H) 3 . 36 - 3 . 46 (m , 2 H) 3 . 59 (q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$, 1 H) 6 . 68 (s , 2 H) 7 . 10 (d , $J = 8 . 8 \text{ Hz}$, 2 H) 7 . 16 (t , $J = 7 . 4 - 2 \text{ Hz}$, 1 H) 7 . 23 - 7 . 34 (m , 3 H) 7 . 39 - 7 . 50 (m , 3 H) ; MS (ES) m / z 398 . 1 [M - H] - ; HRMS : $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}^+$ として計算値 , 400 . 14672 ; 実測値 (ESI , [M + H] +) , 400 . 1475 .

【0211】

実施例 89

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - [3 - (3 - ヒドロキシシクロブチル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オンの調製

【化 6 2】



2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 5 - [3 - (3 - オキシシクロブチル) フェニル] - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン (0 . 324 gm , 0 . 811 mmol) のメタノール性溶液を、氷浴の温度で、 NaBH_4 (0 . 042 gm , 1 . 11 mmol) を一度に加えて処理し、0 で45分間攪拌し、減圧下で濃縮した。固体残渣を水およびクロロホルム間で分配した。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させて泡沫体を得た。この泡沫体をクロロホルム中に溶解し、ヘキサンで沈殿させ、標題化合物を白色固体として得た (0 . 307 g (94 % 収率)) , mp 186 - 190 ° C ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) ppm 1 . 70 - 1 . 86 (m , 2 H) 2 . 53 - 2 . 60 (m , 2 H) 2 . 70 - 2

. 85 (m, 1H) 2.97 (s, 3H) 3.89 - 4.08 (m, 1H) 5.08 (t, J = 5.2 Hz, 1H) 6.69 (s, 2H) 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 3H) 7.17 (t, J = 7.4 Hz, 1H) 7.19 - 7.33 (m, 3H) 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 400.2 [M - H]⁻; HRMS: C₂₁H₂₁F₂N₃O₃ + H⁺として計算値, 402.16237; 実測値 (ESI, [M + H]⁺), 402.1630

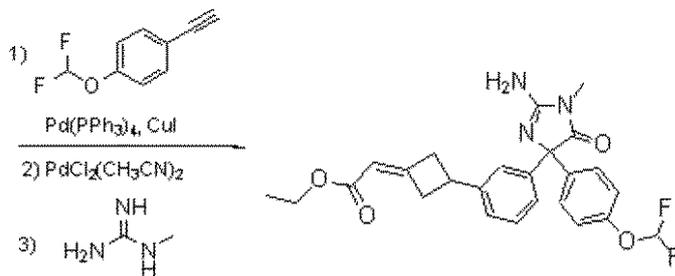
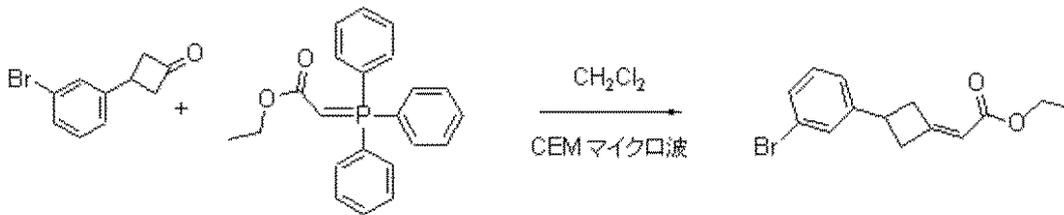
【0212】

実施例 90

[3 - (3 - {2 - アミノ - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - メチル - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 4 - イル}フェニル)シクロブチリデン]酢酸エチルの調製

10

【化63】



20

【0213】

工程 a) [3 - (3 - プロモフェニル)シクロブチリデン]酢酸エチルエステル

ジクロロメタン中の 3 - (3 - プロモフェニル)シクロブタノン (2.03 g 9.02 mmol) およびトリフェニルホスホラニリデン酢酸エチルエステル (15.72 g 45.12 mmol) の溶液を、CEM Discover (商標) マイクロ波装置で 30 分 120 °C で照射した。圧が最大 180 PSI に到達した。標準的な処理を行い、ついで、カラムクロマトグラフィー (等張液; ヘキサン中 10% ジエチルエーテル) により精製して、[3 - (3 - プロモフェニル)シクロブチリデン]酢酸エチルエステルを油として得た (2.37 g (89% 収率))、¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆)

30

ppm 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H) 2.89 - 3.00 (m, 1H) 3.03 - 3.11 (m, 1H) 3.16 - 3.27 (m, 1H) 3.46 - 3.57 (m, 1H) 3.63 (q, J = 8.0 Hz, 1H) 4.08 (q, J = 7.0 Hz, 2H) 5.71 (q, J = 2.9 Hz, 1H) 7.25 - 7.35 (m, 2H) 7.39 - 7.43 (m, 1H) 7.48 - 7.52 (m, 1H); MS (APPI) m/z 295 [M + H]⁺

40

【0214】

工程 b) [3 - (3 - {2 - アミノ - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - メチル - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 4 - イル}フェニル) - 1 - メトキシシクロブチリデン]酢酸エチル

実施例 17、工程 d と実質的に同じ方法を用い、[3 - (3 - プロモフェニル)シクロブチリデン]酢酸エチルエステルを用いて、標題化合物を白色泡沫性固体として得た。mp 78 - 80 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H) 2.78 - 2.89 (m, 1H) 2.97 (s, 3H) 3.0

50

2 - 3 . 0 7 (m , 1 H) 3 . 1 6 - 3 . 2 6 (m , 1 H) 3 . 4 5 - 3 . 5 3 (m , 1 H) 3 . 5 5 - 3 . 6 6 (m , 1 H) 4 . 0 7 (q , J = 7 . 0 H z , 2 H) 5 . 6 4 - 5 . 7 5 (m , 1 H) 6 . 6 7 (s , 2 H) 7 . 0 5 - 7 . 1 1 (m , 2 H) 7 . 1 6 (t , J = 7 . 4 . 2 H z , 1 H) 7 . 1 7 - 7 . 2 1 (m , 1 H) 7 . 2 3 - 7 . 3 3 (m , 2 H) 7 . 3 7 (s , 1 H) 7 . 4 3 - 7 . 5 1 (m , 2 H) ; M S (E S) m / z 4 6 8 . 1 [M - H] -

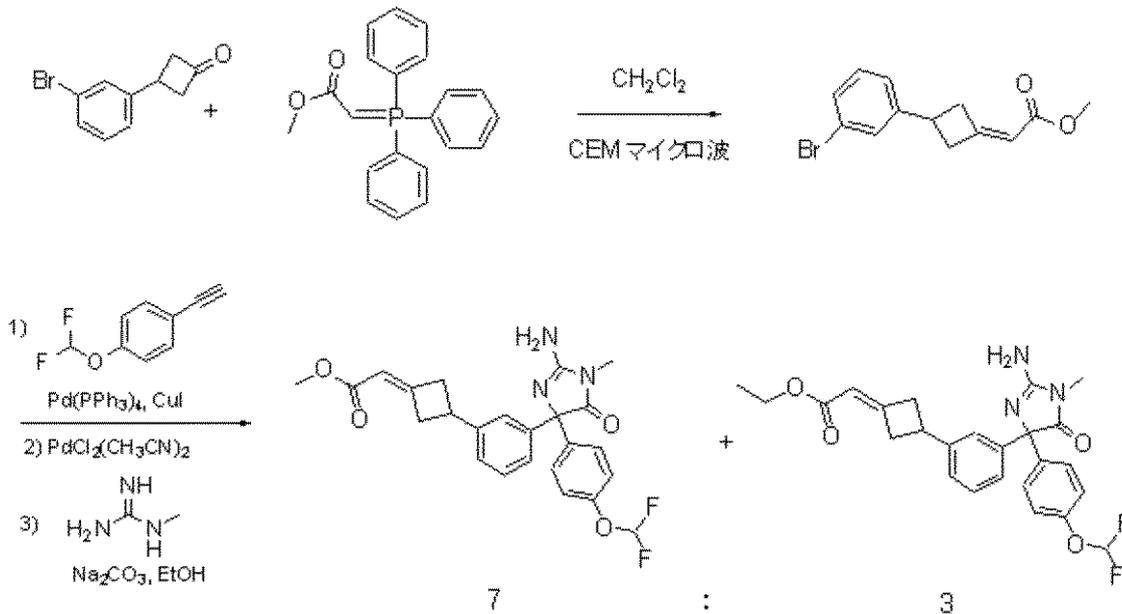
【 0 2 1 5 】

実施例 9 1

[3 - (3 - { 2 - アミノ - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) シクロブチリデン] 酢酸メチルの調製

10

【 化 6 4 】



20

実施例 9 0 と実質的に同じ方法を用い、工程 a においてトリフェニルホスホラニリデン酢酸エチルエステルを用いて、標題生成物を泡沫体として得た。NMR 分析は、泡沫体がメチルおよびエチルエステルの 7 : 3 混合物であることを示した。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 、メチルおよびエチルエステルの混合物 (7 : 3) p p m 1 . 1 5 - 1 . 2 3 (m , エチルエステルの 3 H) 2 . 7 6 - 2 . 9 1 (m , 1 H) 2 . 9 7 (s , 3 H) 2 . 9 9 - 3 . 0 7 (m , 1 H) 3 . 1 1 - 3 . 2 7 (m , 1 H) 3 . 4 2 - 3 . 5 5 (m , 1 H) 3 . 5 5 - 3 . 6 0 (m , 1 H) 3 . 6 1 (s , メチルエステルの 3 H) 4 . 0 1 - 4 . 1 2 (m , 2 H o f エチルエステル) 5 . 6 4 - 5 . 7 7 (m , 1 H) 6 . 6 8 (s , 2 H) 7 . 1 0 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) 7 . 1 6 (t , J = 7 . 4 . 2 H z , 1 H) 7 . 1 8 - 7 . 2 2 (m , 1 H) 7 . 2 3 - 7 . 3 3 (m , 2 H) 7 . 3 5 - 7 . 3 8 (m , 1 H) 7 . 4 6 (d t , J = 9 . 2 , 2 . 6 H z , 2 H) . M S (E S) m / z 4 5 4 . 1 (M e エステル) [M - H] - ; M S (E S) m / z 4 6 8 . 1 (E t エステル) [M - H] -

30

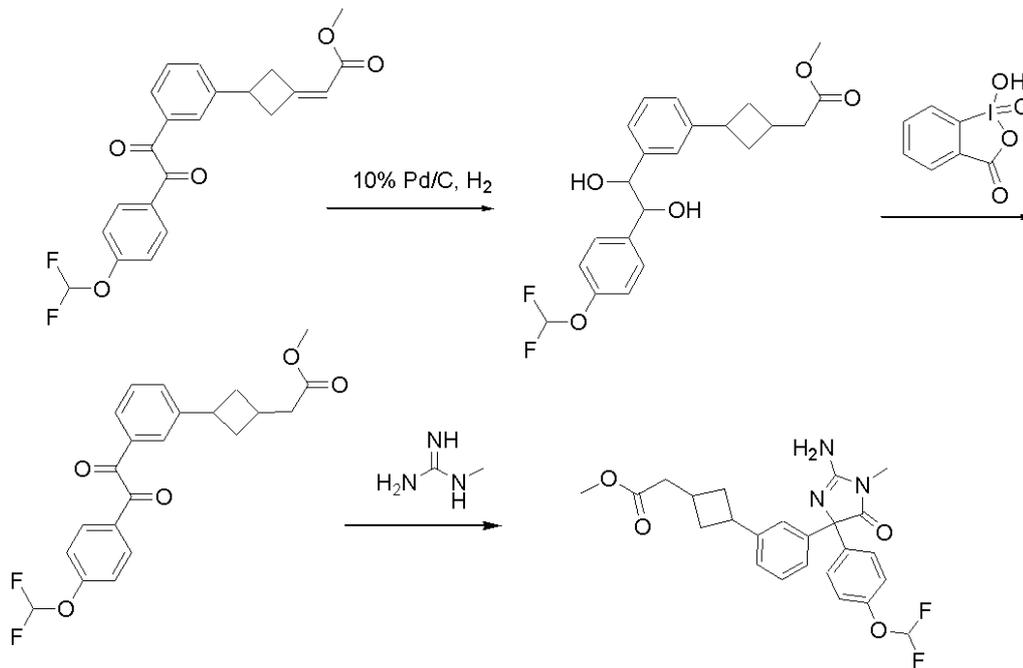
40

【 0 2 1 6 】

実施例 9 2

[3 - (3 - { 2 - アミノ - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) シクロブチル] 酢酸メチルの調製

【化 6 5】



10

【 0 2 1 7】

20

工程 a) (3 - { 3 - [2 - (4 - ジフルオロメトキシフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロキシエチル] フェニル } - シクロブチル) 酢酸メチルエステル

エタノール中の 10% Pd / C (0 . 0 9 2 g) および (3 - { 3 - [2 - (4 - ジフルオロメトキシフェニル) - 2 - オキソアセチル] - ヘニル } - シクロブチリデン) 酢酸メチルエステル (0 . 7 8 g 、 1 . 9 5 m m o l) の混合物を、 Parr 水素化器に、 1 5 P S I 水素雰囲気下にて 3 時間置いた。さらに、 10% Pd / C (0 . 0 5 6 g) を加え、 振盪器を 3 0 P S I の水素雰囲気下に 2 時間置いた。反応混合物をセライトで濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、 (3 - { 3 - [2 - (4 - ジフルオロメトキシフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロキシエチル] フェニル } - シクロブチル) 酢酸メチルエステルを油として得た (4 0 2 m g (5 1 % 収率)) ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m 1 . 6 7 (q , J = 9 . 1 H z , 1 H) 1 . 9 2 - 2 . 0 7 (m , 1 H) 2 . 1 3 - 2 . 2 3 (m , 1 H) 2 . 3 2 - 2 . 4 4 (m , 3 H) 2 . 5 6 - 2 . 6 4 (m , 1 H) 3 . 3 5 - 3 . 4 4 (m , 1 H) 3 . 5 5 - 3 . 6 5 (m , 3 H) 4 . 4 5 - 4 . 6 3 (m , 2 H) 5 . 0 8 - 5 . 3 8 (m , 2 H) 6 . 5 6 - 7 . 4 3 (m , 9 H) ; M S (E S) m / z 4 0 5 . 1 [M - H] - .

30

【 0 2 1 8】

工程 b) 1 - (4 - ジフルオロメトキシフェニル) - 2 - [3 - (3 - オキソシクロブチル) - フェニル] エタン - 1 , 2 - ジオン

D M S O (0 . 9 0 m L) 中の o - インドキシ安息香酸 (I B X) の 1 M 溶液および (3 - { 3 - [2 - (4 - ジフルオロメトキシフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロキシエチル] フェニル - シクロブチル) 酢酸メチルエステル (0 . 1 4 4 g 、 0 . 3 5 4 m m o l) を 3 0 分間攪拌し、さらに 1 . 2 m L の D M S O 中 1 M の I B X を加え、 1 5 分間攪拌し、水およびジエチルエーテル間で分配した。有機相を分離し、 Na₂ S O₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル中の 10% ヘキサン) により精製して、 1 - (4 - ジフルオロメトキシフェニル) - 2 - [3 - (3 - オキソシクロブチル) フェニル] エタン - 1 , 2 - ジオンを油として得た (0 . 1 3 3 g (9 3 % 収率)) ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m 1 . 7 1 - 1 . 8 7 (m , 2 H) 2 . 0 6 - 2 . 1 7 (m , 1 H) 2 . 2 6 (s , 1 H) 2 . 5 5 - 2 . 6 9 (m , 2 H) 3 . 4 6 (s , 1 H) 3 . 5 4 - 3 . 6 2 (m , 3 H) 3 . 7 3 (s , 1 H) 7 . 2 3 - 7 . 8 2 (m , 7 H) 7 . 9 5 - 8 . 0 6 (m , 2 H) ; M S (E S)

40

50

) m/z 403.0 [M + H]⁺。

【0219】

工程 c) [3 - (3 - {2 - アミノ - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - メチル - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 4 - イル}フェニル)シクロブチル]酢酸メチル

実施例 1、工程 c と実質的に同じ方法を用い、1 - (4 - ジフルオロメトキシフェニル) - 2 - [3 - (3 - オキソシクロブチル)フェニル]エタン - 1, 2 - ジオンを出発物質として得、標題化合物を白色固体として得た (mp 68 - 70 (泡沫体)); ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 1.63 - 1.76 (m, 2H) 1.98 - 2.04 (m, 1H) 2.11 - 2.18 (m, 1H) 2.36 - 2.46 (m, 4H) 2.58 - 2.65 (m, 2H) 3.02 (s, 3H) 3.54 - 3.62 (m, 3H) 7.10 - 7.17 (m, J = 7.6, 7.6 Hz, 3H) 7.19 (t, J = 7.4, 1 Hz, 1H) 7.21 - 7.31 (m, 3H) 7.41 - 7.47 (m, 2H); MS (ES) m/z 456.1 [M - H]⁻。

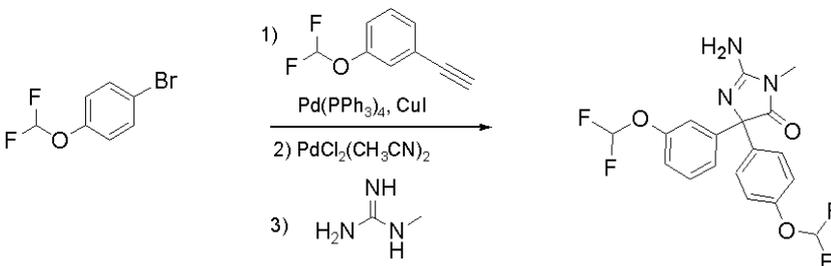
10

【0220】

実施例 9 3

2 - アミノ - 5 - [3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - フェニル] - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4H - イミダゾール - 4 - オンの調製

【化 6 6】



20

実施例 18、工程 d と実質的に同じ方法を用い、4 - ジフルオロメトキシプロモベンゼンおよび 1 - ジフルオロメトキシ - 3 - エチニル - ベンゼンを出発物質として用いて、標題化合物を白色泡沫体として得た (mp 52 - 54); ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 2.98 (s, 3H) 6.75 (s, 2H) 6.96 - 7.13 (m, 3H) 7.17 (d, J = 2.9 Hz, 1H) 7.24 (s, 1H) 7.33 - 7.38 (m, 3H) 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H); MS (ES) m/z 398.1 [M + H]⁺。

30

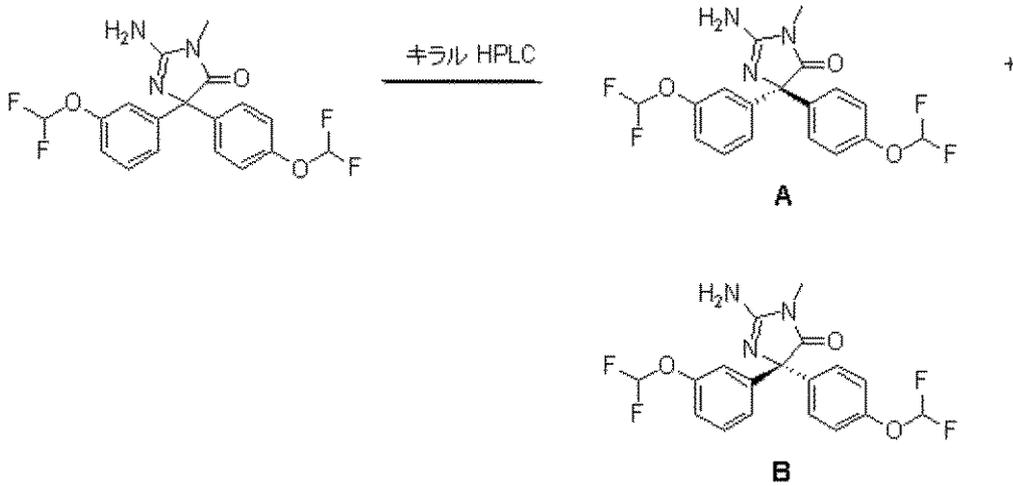
【0221】

実施例 9 4

(5S) - 2 - アミノ - 5 - [3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4H - イミダゾール - 4 - オン (A) および (5R) - 2 - アミノ - 5 - [3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4H - イミダゾール - 4 - オン (B) の調製

40

【化 6 7】



2 - アミノ - 5 - [3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロ -
 -メトキシ)フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オ
 ンの混合物を、chiralcel OJ、2 × 25 cm カラム (ヘキサン中 10 % Et
 OH / DEA で溶出、流速 22 mL / 分) に置いた。物質を、6 . 14 分 (生成物 A) お
 よび 7 . 42 分 (生成物 B) で回収した。別に、個々のエナンチオマー生成物をロータリ
 ーエポレーターで濃縮し、エタノールで希釈し、濃縮して、油性残渣を得た。ここの油
 性残渣を、ジエチルエーテルおよび等量のヘキサンで希釈し、濃縮して、標題のエナンチ
 オマー生成物を白色固体として得た：A (118 mg) および B (96 mg) 。生成物 A
 を (+) - エナンチオマーとして同定した、 $[\alpha]_D^{25} = 8.6^\circ$ (c = 1 % MeOH)
) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , DMSO - d_6) ppm 2 . 98 (s , 3 H) 6 .
 75 (s , 2 H) 6 . 96 - 7 . 13 (m , 3 H) 7 . 17 (d , J = 2 . 9 Hz , 1 H)
 7 . 24 (s , 1 H) 7 . 33 - 7 . 38 (m , 3 H) 7 . 48 (d , J = 8 . 8 Hz
 , 2 H) ; MS (ES) m / z 396 . 1 [M - H] - ; 生成物 B を (R) - エナンチオ
 マーとして同定した、 $[\alpha]_D^{25} = -8.2^\circ$ (c = 1 % MeOH) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , DMSO - d_6)
 ppm 2 . 98 (s , 3 H) 6 . 75 (s , 2 H) 6 .
 96 - 7 . 13 (m , 3 H) 7 . 17 (d , J = 2 . 9 Hz , 1 H) 7 . 24 (s , 1
 H) 7 . 33 - 7 . 38 (m , 3 H) 7 . 48 (d , J = 8 . 8 Hz , 2 H) ; MS (ES) m / z 398 . 1 [M + H] + 。

【 0 2 2 2 】

実施例 9 5

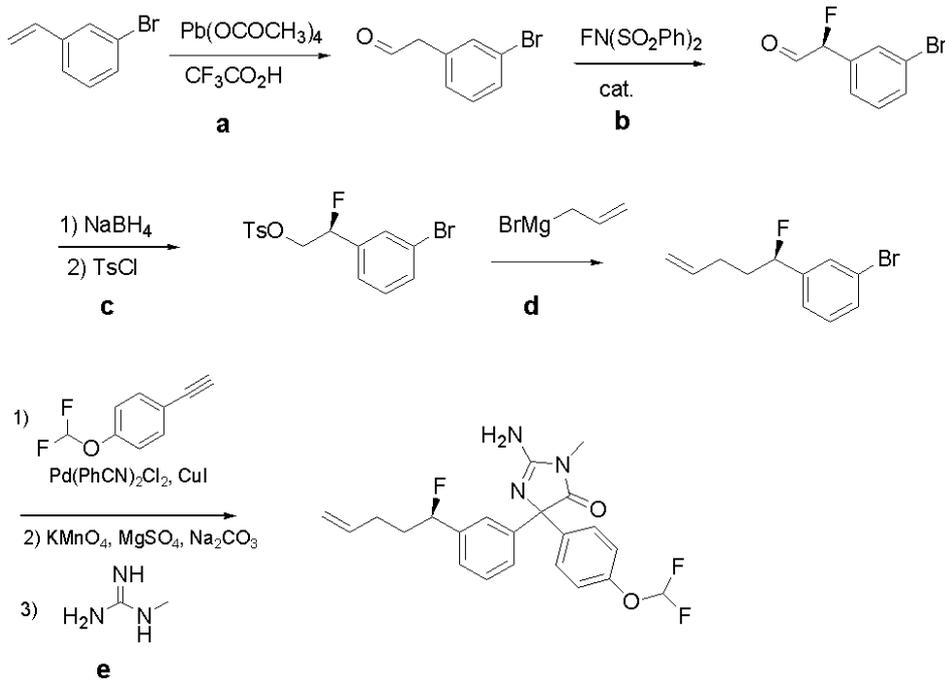
2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - { 3 - [(1 R) -
 1 - フルオロペント - 4 - エン - 1 - イル] フェニル } - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ
 - 4 H - イミダゾール - 4 - オンの調製

10

20

30

【化 6 8】



10

【 0 2 2 3】

20

工程 a) (3-プロモフェニル)アセトアルデヒド

テトラ酢酸鉛(3.6g、8.2mmol)およびトリフルオロ酢酸(8.25mL)の混合物を、0℃で、ジクロロメタン中の1-プロモ-3-ビニルベンゼン(1.5g、8.2mmol)の溶液を滴下して処理し、室温に加温し、室温で2時間攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、水に注ぎ、激しく攪拌し、セライトのパッドで濾過した。濾液を分離した。濾過ケーキをさらにジクロロメタンで洗浄した。合した有機相を水、NaHCO₃およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、(3-プロモフェニル)アセトアルデヒドを得た。

【 0 2 2 4】

30

工程 b) (R)-2-フルオロ-2-(3-プロモフェニル)アセトアルデヒド(Lit. Ref: Mac Millan and Beeson, JACS 2005, 127, 8826)

アセトンおよびイソプロパノールの9:1混合物中の(5R)-5-ベンジル-2,2,3-トリメチルイミダゾリジン-4-オンジクロロ酢酸塩(97mg、0.4mmol)およびN-フルオロベンゼンスルホンイミド(3.15g、10mmol)中の均質混合物を、室温にて、(3-プロモフェニル)アセトアルデヒド(280mg、1.4mmol)で処理し、1時間室温にて攪拌し、-78℃に冷却し、エーテルで希釈し、セライトのパッドで濾過した。濾過ケーキをさらにエーテルで洗浄した。合した濾液をメチルスルフィド(5mL)で処理し、飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、(R)-2-フルオロ-2-(3-プロモフェニル)アセトアルデヒドを得た。

40

【 0 2 2 5】

工程 c) トルエン-4-スルホン酸(S)-2-(3-プロモフェニル)-2-フルオロ-エチルエステル

CH₂Cl₂およびエタノール中の(R)-2-フルオロ-2-(3-プロモフェニル)アセトアルデヒドの溶液を、NaBH₄(189mg、5mmol)で処理し、30分で攪拌し、0℃に冷却し、飽和NH₄Cl水溶液で洗浄し、室温に加温し、1時間室温にて激しく攪拌し、CH₂Cl₂で希釈した。相を分離した。水相をCH₂Cl₂で抽出した。有機相および抽出物を合し、NaHCO₃およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー(5%EtOAcおよびヘキサンで溶出)により精製して、(R)-2-フルオロ-2-(3-プロモフェ

50

ニル) - 1 - エタノールを得た。

CH₂Cl₂中の(R) - 2 - フルオロ - 2 - (3 - プロモフェニル) - 1 - エタノール(5 mmol)およびp - トルエンスルホニルクロライド(5.1 mmol)の溶液を、氷浴の温度で、攪拌しながら、ピリジンで処理した。反応混合物を窒素雰囲気下で16時間加熱還流し、室温に冷却し、10% HCl、飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、トルエン - 4 - スルホン酸(S) - 2 - (3 - プロモフェニル) - 2 - フルオロ - エチルエステルを得た。

【0226】

工程d) 1 - プロモ - (S) - 3 - (1 - フルオロペンタ - 4 - エン - 1 - イル) ベンゼン

THF中のトルエン - 4 - スルホン酸(S) - 2 - (3 - プロモフェニル) - 2 - フルオロ - エチルエステル(5 mmol)の溶液を、アリルマグネシウムブロマイドの1M溶液を滴下して処理し、室温にて5時間攪拌し、飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。抽出物を合し、水およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、1 - プロモ - (S) - 3 - (1 - フルオロペンタ - 4 - エン - 1 - イル) ベンゼンを得た。

【0227】

工程e) 2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - {3 - [(1R) - 1 - フルオロペンタ - 4 - エン - 1 - イル]フェニル} - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4H - イミダゾール - 4 - オン

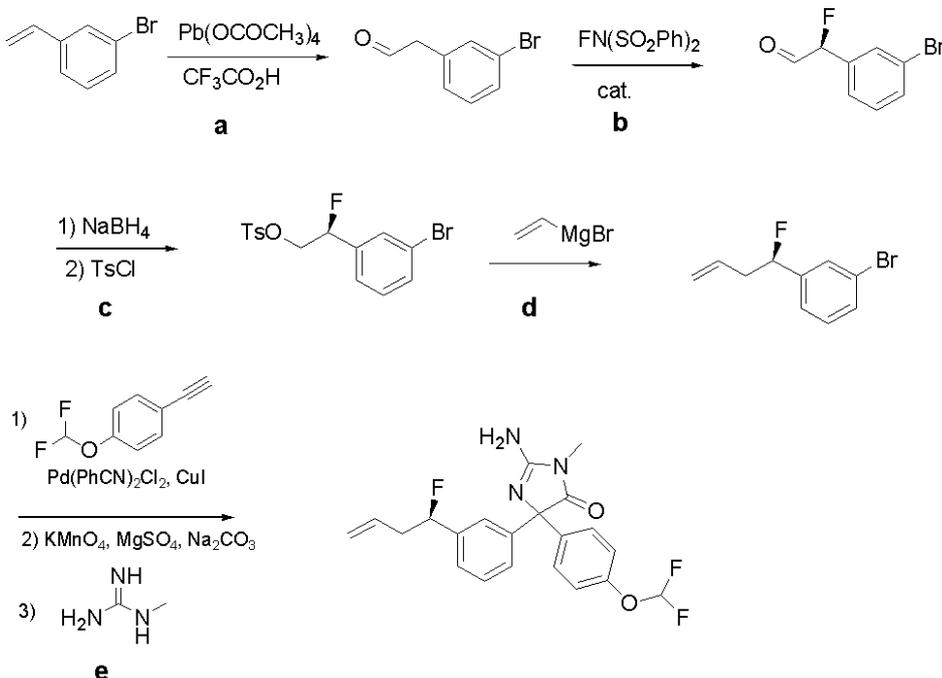
実施例14、工程f、gおよびhと実質的に同じ方法を用い、1 - プロモ - (S) - 3 - (1 - フルオロペンタ - 4 - エン - 1 - イル) ベンゼンを出発物質として用いて、標題生成物を得、NMRおよび質量スペクトル分析により同定した。

【0228】

実施例96

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - {3 - [(1R) - 1 - フルオロペンタ - 4 - エン - 1 - イル]フェニル} - 3 - メチル - 3, 5 - ジヒドロ - 4H - イミダゾール - 4 - オンの調製

【化69】



実施例95と実質的に同じ方法を用い、工程dにおいてエチルマグネシウムブロマイドを用いて、標題化合物を得、NMRおよび質量スペクトル分析により同定した。

【0229】

10

20

30

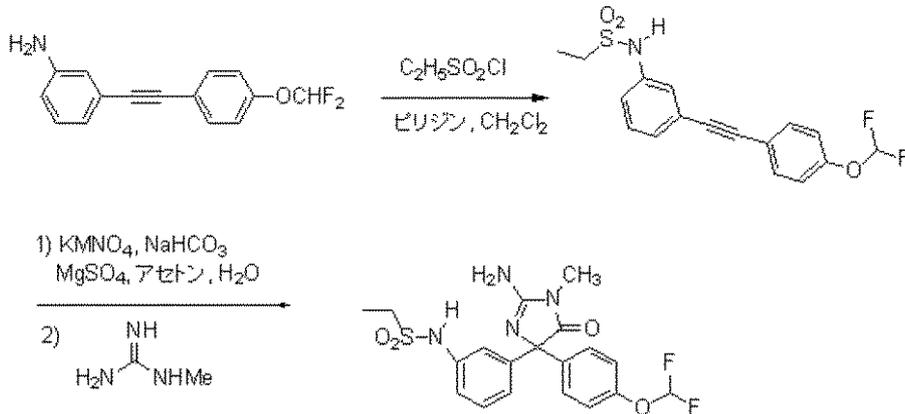
40

50

実施例 97

N - (3 - { 2 - アミノ - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) エタンスルホンアミドの調製

【化70】



10

【0230】

工程 a) N - (3 - { [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] エチニル } フェニル) エタンスルホンアミド

CH₂Cl₂ 中の 3 - { [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] エチニル } アニリン (0 . 5 g 、 1 . 9 3 m m o l) およびピリジン (0 . 3 1 m L 、 3 . 8 0 m m o l) の冷 (0) 溶液を、エチルスルホニルクロライド (0 . 2 7 m L 、 2 . 8 9 m m o l) を滴下して処理した。混合物を 5 時間攪拌し、水に注ぎ、EtOAc / エチルエーテル 1 / 1 で抽出した。有機抽出物を合し、MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶出溶媒としてヘキサン / EtOAc (3 / 1) を用いるシリカゲル (B i o t a g e) により精製して、N - (3 - { [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] エチニル } フェニル) エタンスルホンアミドを黄色油として得た (0 . 6 2 g) 。

20

【0231】

工程 b) N - (3 - { 2 - アミノ - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) エタンスルホンアミド

実施例 12、工程 c および d と実質的に同じ方法を用い、N - (3 - { [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] エチニル } フェニル) エタンスルホンアミドを出発物質として用いて、標題化合物を白色固体として得、NMR および質量スペクトル分析により同定した。[M + H] ⁺ 4 3 9 . 1

30

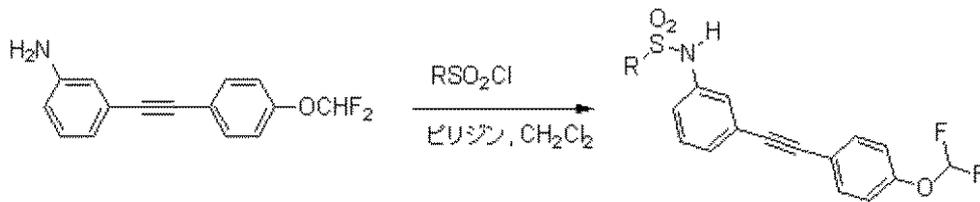
【0232】

実施例 98 ~ 108

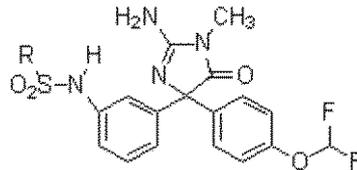
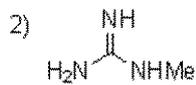
N - (3 - { 2 - アミノ - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) スルホンアミド化合物の調製

40

【化 7 1】



1) KMNO_4 , NaHCO_3
 MgSO_4 , アセトン, H_2O



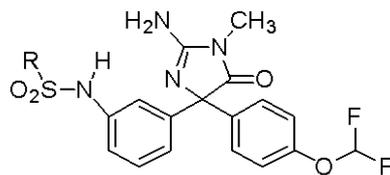
10

実施例 97 と実質的に同じ方法を用い、工程 a で所望のスルホニルクロライドを用いて、表 V に示す化合物を調製し、NMR および質量スペクトル分析により同定した。

【 0 2 3 3】

【表 5】

表 V



20

実施例番号	R	$[\text{M}+\text{H}]^+$
98	3,4-ジフルオロフェニル	523
99	3-メトキシフェニル	517.1
100	3-クロロフェニル	521
101	n-プロピル	453.1
102	3-シアノフェニル	512.1
103	3-(トリフルオロメトキシ)フェニル	571.1
104	3-ピリジル	488.1
105	4-シアノフェニル	512.1
106	2-チエニル	493
107	ベンジル	501.1
108	3,5-ジフルオロフェニル	523.1

30

【 0 2 3 4】

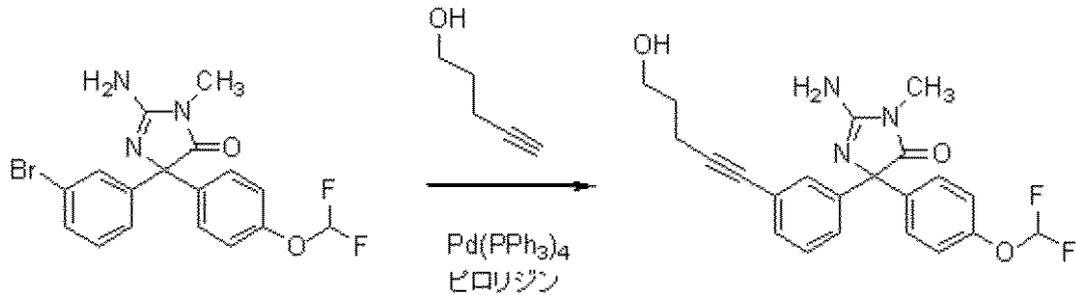
実施例 109 ~ 112

N - (3 - { 2 - アミノ - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) アセトアミド化合物の調製

40

キシペント - 1 - イン - 1 - イル) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H -
イミダゾール - 4 - オンの調製

【化 7 3】



10

2 - アミノ - 5 - (3 - プロモフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン (1 . 15 g 、 2 . 8 m m o l) 、 ジオキサソ、ピス (ベンゾニトリル) ジクロロパラジウム (I I) (3 2 . 2 m g 、 0 . 0 8 4 m m o l) 、 トリ - t e r t - ブチルホスフィン (1 0 % w / w i n ヘキサン、339 mg、0.17 mmol) およびジイソプロピルアミン (340 mg、3.36 mmol) の混合物を、アルゴン雰囲気下で5分間脱気し、ペン - 4 - イン - 1 - オール (236 mg、2.8 mmol) で処理し、80 で5時間攪拌し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を合し、MgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、ICSO (EtOAc / MeOH 10 / 1) により精製して、標題化合物を白色固体として得 (849 mg) 、NMRおよび質量スペクトル分析により同定した。[M + H] ⁺ 414.2

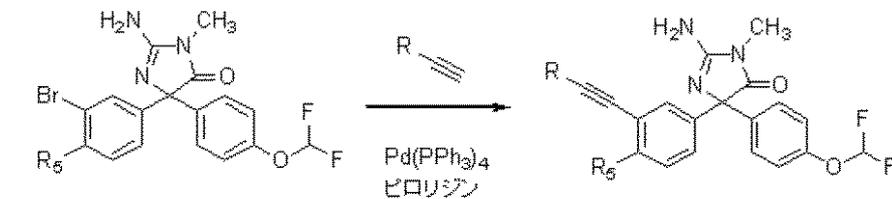
20

【 0 2 3 7 】

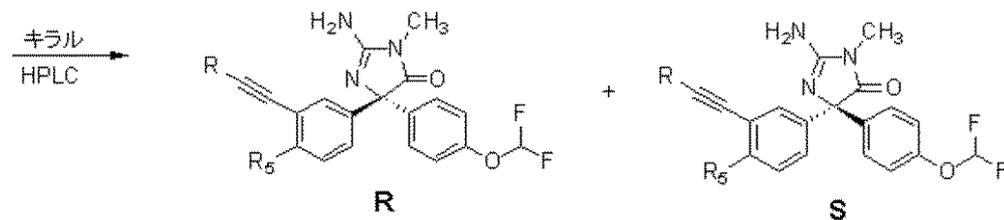
実施例 1 1 4 ~ 1 7 3

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - (3 - アルキニルフェニル) - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン化合物の調製

【化 7 4】



30



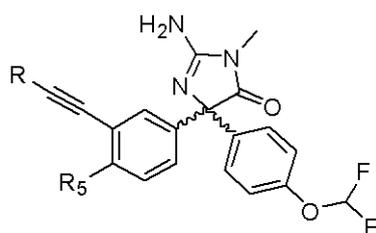
40

実施例 1 1 3 と実質的に同じ方法を用い、所望のアルキン試薬を用いて、表 V I I に示される化合物を得、NMRおよび質量スペクトル分析により同定した。キララル分割は、実施例 1 工程 d と実質的に同じ方法を用いて行った。

【 0 2 3 8 】

【表 7】

表VII



実施例 番号	キラル	R	R5	[M+H]	[α]*	
114	--	CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	H	416.1		10
115	--	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	H	432		
116	--	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	398.1		
117	--	CH ₂ CH ₂ OH	H	400.2		
118	--	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	428.2		
119	--	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	H	430.2		
120	--	CH ₂ CH ₂ Cl	H	418		20
121	5-R	CH ₂ CH ₃	H	398	+12.8	
122	5-S	CH ₂ CH ₃	H	398	-9.8	
123	5-S	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	414.1	+12.4	
124	5-R	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	428	+10.2	
125	5-S	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	428	-11.4	
126	5-R	CH ₂ CH ₂ OH	H	400		
127	5-S	CH ₂ CH ₂ OH	H	400	-13	
128	5-S	CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	H	416.1	-11.4	
129	5-R	CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	H	416.1	+19	
130	5-S	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	F	432.1	+11.6	30
131	5-R	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	F	432.1		
132	5-S	CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	F	432.1	+8.6	
133	5-R	CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	F	434.2	-8.4	
134	--	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	414.1		
135	--	CH ₂ OCH ₃	H	400.1		
136	5-S	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	414.2	-12	
137	5-R	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	414.2	+10.6	
138	--	CH ₂ CH ₂ F	H	402.2		
139	--	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	412.2		40

【 0 2 3 9 】

【表 8】

140	--	CH(OH)CH ₂ CH ₃	H	414.1	
141	--	CH ₂ CH(OH)CH ₃	H	414.2	
142	--	CH(CH ₃) ₂	H	398.1	
143	--	CH ₂ CH ₃	H	384.2	
144	--	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	412.2	
145	--	シクロプロピル	H	396.2	
146	--	シクロヘキシル	H	438.2	
147	--	シクロペンチルメチル	H	438.2	
148	--	シクロヘキシルメチル	H	452.2	10
149	5-S	CH ₂ OCH ₃	H	400	-6.8
150	5-R	CH ₂ OCH ₃	H	400	
151	--	CH ₂ OCH ₃	F	418	
152	--	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	F	432	
153	--	CH ₂ OH	H	386.1	
154	--	(S)-CH(OH)CH ₃	H	400.1	
155	--	(R)-CH(OH)CH ₃	H	400.1	
156	--	CH(OH)CH(CH ₃) ₂	H	428.2	
157	--	1-ヒドロキシシクロペンチル	H	440.2	20
158	--	1-ヒドロキシシクロヘキシル	H	454.2	
159	--	C(OH)(CH ₃) ₂	H	414.2	
160	--	C(OH)(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	428.2	
161	--	H	H	356.1	
162	--	(S)-CH(OH)C ₆ H ₅	H	462.1	
163	5-S	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	432	+7.8
164	5-R	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	432.1	-6.6
165	5-S	CH ₂ OCH ₃	H	418.1	
166	5-R	CH ₂ OCH ₃	H	418.1	30
167	--	CH ₃	F	388.1	
168	--	CH ₃	H	370.1	
169	5-R	(S)-CH(OH)CH ₃	H	400.1	-19.2
170	5-S	(S)-CH(OH)CH ₃	H	400.1	
171	5-R	CH ₃	H	370.1	-15.6
172	5-S	CH ₃	H	370.1	+15
173	5-R	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	414.1	

* 1%メタノール溶液

** [M-H]⁻

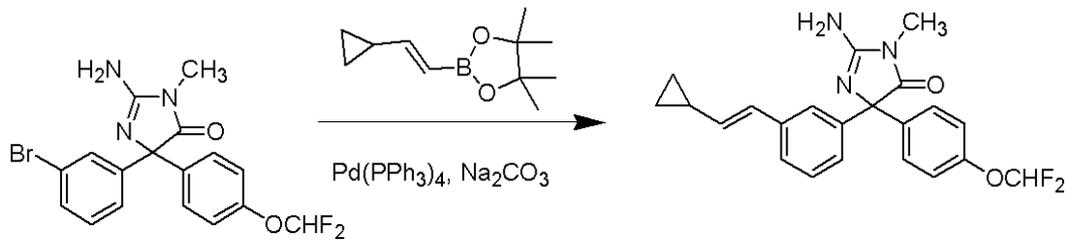
40

【0240】

実施例 174

2 - アミノ - 5 - { 3 - [(E) - 2 - シクロプロピルビニル] フェニル } - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オンの調製

【化75】



2 - アミノ - 5 - (3 - ブロモフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン (150 g、0 . 36 mmol)、ジメトキシエタン、2 - [(E) - 2 - シクロプロピルビニル] - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (105 mg) および Na_2CO_3 (2 M、2 . 5 mL) の混合物を、アルゴン雰囲気下で5分間脱気し、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (21 mg、0 . 018 mmol) で処理した。反応混合物を15時間攪拌し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を合し、 MgSO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をICSO (EtOAc / MeOH 10 / 1) により精製して、標題生成物を白色固体として得 (98 mg)、NMRおよび質量スペクトル分析により同定した。

10

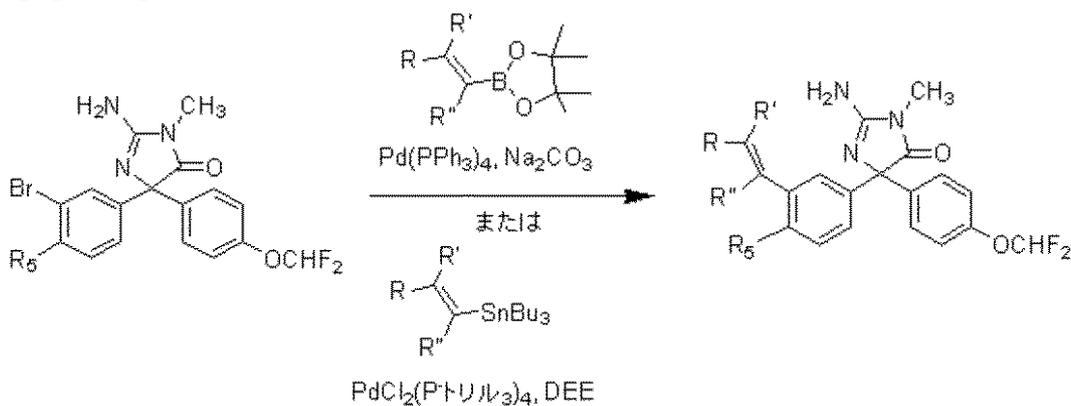
【0241】

実施例 175 ~ 187

20

2 - アミノ - 5 - [3 - (2 - 置換 - ビニル) フェニル] - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン化合物の調製

【化76】



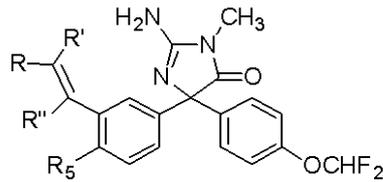
30

実施例 174 と実質的に同じ方法を用い、ビニルジボロラン試薬またはビニルトリブチルスズ試薬のいずれかを用いて、表VIIIIに示される化合物を得、NMRおよび質量スペクトル分析により同定した。

【0242】

【表 9】

表 V I I I



実施例	R	R'	R''	R5	[M+H]	
175	CH ₃	H	H	H	372.1	10
176	CH ₃	H	H	F	390.1	
177	H	H	H	H	358.1	
178	CH ₃	CH ₃	H	F	418	
179	H	H	CH ₃	H	372.1	
180	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	400.2	
181	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	428.2	
182	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	H	H	H	434.1	
183	C ₆ H ₅	H	H	H	434.2	
184	2,4-ジフルオロフェ ニル	H	H	H	470.1	
185	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ C H ₃	H	H	H	442.2	
186	H	H	C ₆ H ₅	H	434.1	
187	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	414.2	

【0243】

実施例 188

試験化合物の BACE-1 結合アフィニティの評価

蛍光動態アッセイ

【0244】

最終アッセイ条件：10 nM ヒト BACE 1 (または 10 nM マウス BACE 1、1.5 nM ヒト BACE 2)、25 μM 基質 (WABC-6、MW 1549.6、AnaSpec 由来)、緩衝液：50 mM の酢酸 Na、pH 4.5、0.05% CHAPS、25% PBS、室温；酢酸 Na は Aldrich から入手、カタログ番号 24,124-5、CHAPS は Research Organics から入手、カタログ番号 1304C1X、PBS は Mediatech (Cellgro) から入手、カタログ番号 21-031-CV、ペプチド基質 AbzSEVNLD AEF RDpa は AnaSpec から入手、ペプチド名：WABC-6。

【0245】

貯蔵基質 (AbzSEVNLD AEF RDpa) 濃度の測定：

約 25 mM の貯蔵溶液をペプチド重量および MW を使用して DMSO 中に調製し、1X PBS で約 25 μM (1:1000) に希釈する。濃度を、 $18172 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ の吸光係数を用いて 354 nm での吸光度により測定し、貯蔵基質の濃度を修正し、基質ストックを少量のアリコートで -80 °C で保存した。

[基質ストック] = $\text{ABS}_{354 \text{ nm}} \times 10^6 / 18172 \text{ (mM)}$

吸光係数 $_{354 \text{ nm}}$ は、同じ消光-蛍光分子ペアを有する TACE ペプチド基質に基づいている。

30

40

50

【0246】

ストック酵素濃度の決定:

6 M 塩酸グアニジウム (Research Organics から入手、カタログ番号 5134G-2) (pH 6) 中、hBACE1 および MuBACE1 に関して $64150 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 、hBACE2 に関して $62870 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ の を用いる 280 nm での吸光度により、各酵素のストック濃度を決定する。各酵素に関して吸光係数 $^{280}_{0 \text{ nm}}$ を、既知のアミノ酸組成物および Trp 残基 ($5.69 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) および Tyr 残基 ($1.28 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) (Anal. Biochem. 182, 319-326) に関して公開された吸光係数に基づいて計算する。

【0247】

希釈および混合工程: 総反应用量: 100 μL

緩衝液 A (66.7 mM 酢酸 Na, pH 4.5, 0.0667% CHAPS) 中に 2 x 害剤希釈液を調製する、

緩衝液 A (66.7 mM 酢酸 Na, pH 4.5, 0.0667% CHAPS) 中に 4 x 酵素希釈液を調製する、

1 x PBS 中に 100 μM 基質希釈液を調製する、

50 μL の 2 x 阻害剤および 25 μL の 100 μM 基質を、96 ウェルプレート (DYNEX Technologies から入手, VWR #: 11311-046) の各ウェルに添加し、即座に 25 μL の 4 x 素を阻害剤および基質の混合物に添加し、蛍光読み取りを開始する。

【0248】

蛍光読み取り:

$_{\text{ex}} 320 \text{ nm}$ および $_{\text{em}} 420 \text{ nm}$ での読み取りを、室温で 30 分間 40 秒ごとに行い、基質の切断速度 (v_i) についての線形勾配を決定する。

【0249】

阻害%の計算:

$$\text{阻害\%} = 100 * (1 - v_i / v_0)$$

v_i : 阻害剤の存在下における基質切断速度

v_0 : 阻害剤の非存在下における基質切断速度

【0250】

IC₅₀ 測定:

$$\text{阻害\%} = ((B * IC_{50}^n) + (100 * I_0^n)) / (IC_{50}^n + I_0^n)$$

(Excel での LSW Tool Bar のモデル # 39、B は酵素対照の阻害%であり、ほぼ 0 であるべきである。) 阻害% を阻害剤濃度 (I_0) に対してプロットし、上記等式を用いて個々の化合物に関する IC₅₀ 値および Hill ナンバー (n) を得る。少なくとも 10 の異なる阻害剤濃度で試験することが好ましい。

結果を表 IX に示す。

【0251】

表 IX に関して

A = 0.01 μM - 0.10 μM

B = 0.11 μM - 1.00 μM

C = > 1.00 μM

【0252】

10

20

30

40

【表 10 - 1】

表 IX

実施例番号	BACE-1 IC ₅₀ μM	
1A	B	
1B	C	
2	B	
3	B	
4A	A	10
4B	C	
5A	A	
5B	C	
6	A	
7	B	
8	A	
9	B	
10	B	
11A	A	
11B	B	20
12A	A	
12B	B	
13	A	
14	A	
15	A	
16	A	
17	A	
18	B	
19	A	
20	A	30
21	A	
22	B	
23	B	
24	B	
25	A	
26	B	
27	A	
28	A	
29	B	
30	A	40

【表 1 0 - 2】

31	B	
32	B	
33	A	
34	B	
35	B	
36	B	
37	A	
38	A	
39	B	10
40	A	
41	A	
42	A	
43	A	
44	A	
45	A	
46	A	
47	A	
48	A	
49	A	20
50	B	
51	B	
52	C	
53	A	
54	A	
55	C	
56	B	
57	A	
58	B	
59	A	30
60	--	
61	A	
62	B	
63	A	
64	A	
65	B	
66	A	
67	A	
68	B	
69	B	40
70	A	

【表 10 - 3】

79A	A	
81	A	
97	B	
98	B	
99	B	
100	B	
101	B	
102	B	
103	CB	
104	B	10
105	B	
106	B	
107	B	
108	C	
109	A	
110	B	
111	A	
112	B	
113	A	
114	A	
115	A	20
116	A	
118	--	
119	--	
120	A	
121	A	
122	C	
123	B	
124	A	
125	--	
126	A	
127	C	
128	C	30
129	A	
130	C	
131	A	
132	B	
133	A	
134	A	
135	A	
136	C	
137	A	
138	A	
139	A	40
140	A	

【表 10 - 4】

141	A	
142	A	
143	A	
144	A	
145	A	
146	B	
147	B	
148	C	
149	B	
150	A	10
151	A	
152	A	
153	A	
154	A	
155	A	
156	B	
157	B	
158	B	
159	A	
160	B	
161	B	20
162	B	
163	C	
164	A	
165	C	
166	A	
167	B	
168	A	
169	--	
170	A	
171	--	
172	A	30
173		
174	A	
175	B	
176	B	
177	B	
178	B	
179	C	
180	B	
181	C	
182	A	
183	B	
184	B	40
185	C	
186	C	
187	B	

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No
 PCT/US2006/036985

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D233/88 A61K31/4168 A61P25/28		
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 A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, 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.
X	WO 2005/058311 A (SCHERING CORP [US]; PHARMACOPEIA DRUG DISCOVERY IN [US]; ZHU ZHAONING) 30 June 2005 (2005-06-30) page 248, compounds 411, 412, 419-421; page 249, compounds 417, 418, 423-426; page 253, compound 450; claims 1-9, 12, 13, 17, 18	1-15
A	WO 03/094854 A2 (ELAN PHARM INC [US]; TUNG JAY S [US]; GUINN ASHLEY C [US]; THORSETT GE) 20 November 2003 (2003-11-20) abstract; claims 1,8; examples 1,5,6	1,10-15
A	WO 2004/058727 A (BAYER PHARMACEUTICALS CORP [US]; CHEN YUANWEI [US]; O'CONNOR STEPHEN J) 15 July 2004 (2004-07-15) claims 1,23-43; tables 1,2	1,15
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> 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 9 February 2007		Date of mailing of the international search report 23/02/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Rufet, Jacques

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/036985

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 2006/009653 A (WYETH CORP [US]; MALAMAS MICHAEL SOTIRIOS [US]; ERDEI JAMES JOSEPH [US] 26 January 2006 (2006-01-26) abstract; claims 1-15	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/036985**Box 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.: 10-14
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 10-14 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 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 all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers 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.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2006/036985

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005058311 A	30-06-2005	AR 047050 A1 AU 2004299040 A1 CA 2548388 A1 EP 1699455 A1 MX PA06006730 A	04-01-2006 30-06-2005 30-06-2005 13-09-2006 31-08-2006
WO 03094854 A2	20-11-2003	AU 2003229024 A1	11-11-2003
WO 2004058727 A	15-07-2004	AU 2003299791 A1	22-07-2004
WO 2006009653 A	26-01-2006	AR 049551 A1 AU 2005264915 A1	16-08-2006 26-01-2006

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	

(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, 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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, 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

(74) 代理人 100107489

弁理士 大塩 竹志

(72) 発明者 マラマス, マイケル ソティリオス

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 8 9 2 9, ジャミソン, オレアンダー サークル 2 4 4 3

(72) 発明者 アーデイ, ジェームス ジョセフ

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 9 0 1 6, フィラデルフィア, チェリー ストリート 3 0 4 ビー

(72) 発明者 フォーベア, ウィリアム フロイド

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 6 4 8, ローレンスビル, バーゲン ストリート 4 1 8

(72) 発明者 クアグリアート, ドミニク アンソニー

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 0 7, ブリッジウォーター, コーリー レーン 9

(72) 発明者 アンタネ, スカイラー アダム

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 5 0, プリンストン ジャンクション, リリーストリート 5 6

(72) 発明者 ロビショード, アルバート ジーン

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 5 1, リンゴーズ, リバービュー コート 3

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC25 CC92 DD12 DD25 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC38 GA04 GA07 GA08 MA01 MA04 NA14

ZA01 ZA15 ZA16 ZC20

【要約の続き】

アミロイド沈着および神経原線維変化を治療するためのその使用を提供する。