

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5730855号  
(P5730855)

(45) 発行日 平成27年6月10日(2015.6.10)

(24) 登録日 平成27年4月17日(2015.4.17)

(51) Int.Cl.	F I
<b>C07D 233/74 (2006.01)</b>	C07D 233/74 C S P
<b>A61K 31/4166 (2006.01)</b>	A61K 31/4166
<b>A61P 35/00 (2006.01)</b>	A61P 35/00
<b>A61P 43/00 (2006.01)</b>	A61P 43/00 1 1 1

請求項の数 25 (全 52 頁)

(21) 出願番号	特願2012-505196 (P2012-505196)	(73) 特許権者	509120469
(86) (22) 出願日	平成22年4月16日 (2010.4.16)		イブセン ファルマ ソシエテ パール
(65) 公表番号	特表2012-524050 (P2012-524050A)		アクション サンプリフィエ
(43) 公表日	平成24年10月11日 (2012.10.11)		I P S E N P H A R M A S . A . S .
(86) 国際出願番号	PCT/FR2010/000315		フランス, エフ-92100 ブローニュ
(87) 国際公開番号	W02010/119193		ビランクール, ケ ジョルジュ ゴース
(87) 国際公開日	平成22年10月21日 (2010.10.21)		65
審査請求日	平成25年3月22日 (2013.3.22)		65 Quai Georges Gor
(31) 優先権主張番号	0901865		se, F-92100 Boulogne
(32) 優先日	平成21年4月17日 (2009.4.17)		Billancourt FRANCE
(33) 優先権主張国	フランス (FR)	(74) 代理人	110000523
			アクシス国際特許業務法人
		(72) 発明者	グレゴワール・プレヴォー
			フランス国エフ92160アントニー、リ
			ュ・ヴォルテール、19
			最終頁に続く

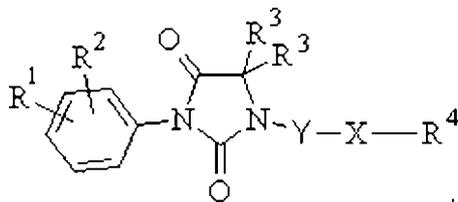
(54) 【発明の名称】 イミダゾリジン-2, 4-ジオン誘導体及びそれらの医薬製造のための利用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記の一般式(I)の化合物、又は製薬上許容しうるこれらの塩

【化1】



(I)

(これは、ラセミ体若しくは鏡像異性体型であってよく、又はそれらの任意の混合物であってもよく、式中、

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、独立に、ハロゲン原子、又はアルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、-NR<sup>8</sup>-CO-R<sup>5</sup>、-NR<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>、-NR<sup>8</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-NR<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>又は-CO-NH<sub>2</sub>基を表し；

nは、0、1、2、3、4、5及び6から選択される整数を表し；

R<sup>5</sup>は、アルキル、アリール又はヘテロアリール基を表し；

R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、独立に、水素原子、アルキル基又はアルキルオキシカルボニル基を表し；

R<sup>8</sup>は、水素原子又はアルキル基を表し；

R<sup>3</sup>は、アルキル基若しくは水素原子を表し；又は2つのR<sup>3</sup>基は、それらが結合している炭素原子と一緒に3～6員のシクロアルキル基を形成し；

R<sup>4</sup>は、2～10炭素原子を有する八口アルキル基を表し；

Yは、2～14炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキレン鎖を表し、この鎖は、飽和であっても不飽和であってもよく、一つ以上の更なる-O-を含むことができ；

Xは、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-S=N(R<sup>9</sup>)-又は-S(O)=N(R<sup>9</sup>)-を表し；

R<sup>9</sup>は、水素原子又は八口アルキルカルボニル基を表す)。

【請求項2】

R<sup>1</sup>が、ハロゲン原子、又はアルキル基、アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、-NR<sup>8</sup>-CO-R<sup>5</sup>、-NR<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>、-NR<sup>8</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-NR<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、又は-CO-NH<sub>2</sub>基を表し；R<sup>2</sup>は、ハロゲン原子、アルキル又は八口アルキル基を表す、請求項1に記載の化合物又は製薬上許容しうるこれらの塩。

【請求項3】

R<sup>5</sup>が、アルキル基を表す、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】

R<sup>3</sup>が、アルキル基を表す、請求項1～3の一つに記載の化合物。

【請求項5】

R<sup>4</sup>が、4～6炭素原子を有し且つ3～9フッ素原子を有する八口アルキル基を表し、Yは、5～10炭素原子を有するアルキレン鎖を表す、請求項1～4の一つに記載の化合物。

【請求項6】

R<sup>1</sup>が、パラの位置にある、請求項1～5の一つに記載の化合物。

【請求項7】

R<sup>2</sup>が、メタの位置にある、請求項1～6の一つに記載の化合物。

【請求項8】

R<sup>1</sup>が、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、-NR<sup>8</sup>-CO-R<sup>5</sup>、-NR<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>、-NR<sup>8</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-NR<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、又は-CO-NH<sub>2</sub>基を表し；

R<sup>2</sup>が、アルキル基又は八口アルキル基を表し；

R<sup>5</sup>が、アルキル基を表し；

R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、独立に、水素原子、アルキル基又はアルキルオキシカルボニル基を表し；

R<sup>3</sup>は、アルキル基を表し、又は2つのR<sup>3</sup>基は、それらが結合している炭素原子と一緒に、3～6員のシクロアルキル基を形成し；

R<sup>4</sup>は、4～6炭素原子及び3～9フッ素原子を含む八口アルキル基を表し；

nは、0又は1に等しく

R<sup>9</sup>は、水素原子又は-COCF<sub>3</sub>を表す、請求項1～7の一つに記載の化合物。

【請求項9】

R<sup>1</sup>が、シアノ基、ニトロ基、-NR<sup>8</sup>-CO-R<sup>5</sup>、-NR<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>、-NR<sup>8</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-NR<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、又は-CO-NH<sub>2</sub>基を表し；nは、0又は1に等しく；R<sup>5</sup>は、アルキル基を表し、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、独立に、水素原子又はアルキル基を表し、そしてR<sup>2</sup>は、アルキル基又は八口アルキル基を表す、請求項1～8の一つに記載の化合物。

【請求項10】

R<sup>1</sup>は、ニトロ基又は-NR<sup>8</sup>-CO-R<sup>5</sup>基を表す(式中、R<sup>5</sup>は、アルキル基を表す)、請求項1～9の一つに記載の化合物。

【請求項11】

アルキル基が、メチル基を表し及び/又は八口アルキル基が、トリフルオロメチル基を

10

20

30

40

50

表し、又は分子式  $C_5H_6F_5$ 、 $C_5H_4F_7$ 、 $C_6H_8F_5$ 、 $C_6H_6F_7$  又は  $C_6H_4F_9$  の基を表す、請求項 1 ~ 10 の一つに記載の化合物。

【請求項 12】

Y が、9 ~ 10 炭素原子を有するアルキレン鎖を表す、請求項 1 ~ 11 の一つに記載の化合物。

【請求項 13】

下記より選択される一般式 (I) の化合物、又は製薬上許容しうるこれらの塩

5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 1 - { 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン、

10

5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 1 - { 10 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] デシル } イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン、

5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 1 - { 9 - [ ( 4, 4, 4 - トリフルオロブチル ) チオ ] ノニル } イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン、

5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 1 - { 9 - [ ( 4, 4, 4 - トリフルオロブチル ) スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン、

N - [ 4 - ( 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] - ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル ] アセトアミド、

20

N - [ 4 - ( 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - N2, N2 - ジメチルグリシンアミド、

N - [ 4 - ( 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - N2, N2 - ジメチルグリシンアミド塩酸塩。

【請求項 14】

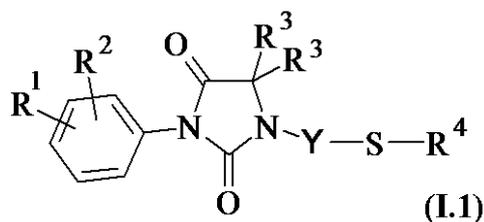
N - [ 4 - ( 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] - ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル ] アセトアミドである一般式 (I) の化合物又はその製薬上許容しうる塩。

30

【請求項 15】

請求項 1 ~ 14 の一つに記載の式 (I) の化合物の製造方法であって、下記の一般式 (I.1) の化合物 (X が硫黄原子を表す、一般式 (I) の化合物)

【化 2】

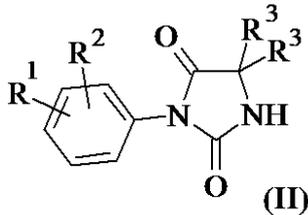


40

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び Y は、請求項 1 ~ 14 の一つに記載の通りである) を

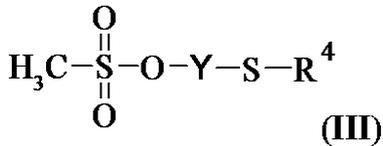
- 下記の一般式 (II) のヒダントイン誘導体

【化 3】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、請求項 1 ~ 14 の一つに記載の通りである) の、強塩基の存在下での、25 ~ 60 での、無水極性溶媒中での、下記の一般式 (III) のメシラート誘導体との縮合により、

【化 4】

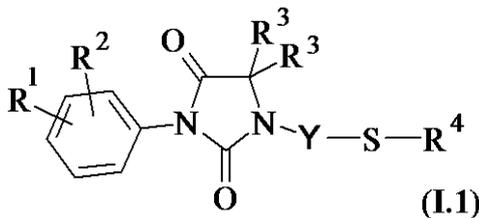


(式中、 $R^4$ 及び $Y$ は、請求項 1 ~ 12 の一つに記載の通りである)、  
得ることを含む、当該方法。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 14 の一つに記載の式 (I) の化合物の製造方法であって、下記の一般式 (I.1) の化合物 ( $X$ が硫黄原子を表す、一般式 (I) の化合物)

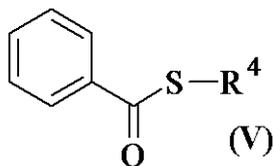
【化 5】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $Y$ は、請求項 1 ~ 14 の一つに記載の通りである) を

下記の一般式 (V) のチオベンゾイル誘導体

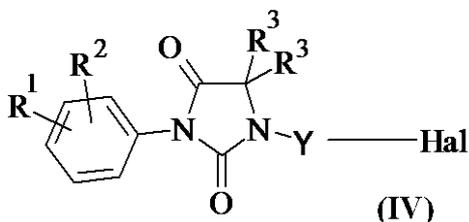
【化 6】



(式中、 $R^4$ は、請求項 1 ~ 14 の一つに記載の通りである) の極性プロトン性溶媒中でのアルコールによる処理と、その後の、

下記の一般式 (IV) のハロゲン化誘導体の、極性溶媒中の溶液中での付加

【化 7】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $Y$ は、請求項 1 ~ 14 の一つに記載の通りである) によって、得ることを含む、当該方法。

【請求項 17】

下記のステップを更に含む、請求項 15 又は 16 に記載の式 (I) の化合物の製造方法

10

20

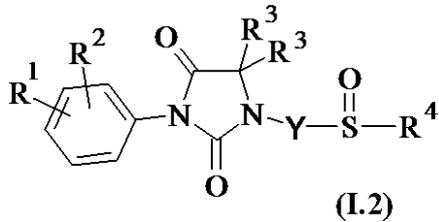
30

40

50

請求項 15 又は 16 に記載の一般式 (I.1) の化合物の、一般式 (I.2) のスルホキシド (X が -SO- 基を表す一般式 (I) の化合物) への酸化

【化 8】

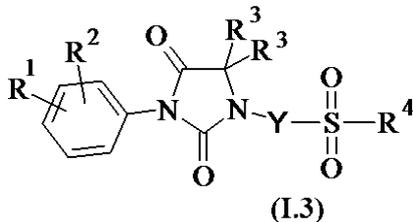


(式中、 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  及び Y は、請求項 1 ~ 14 の一つに記載の通りである)。

【請求項 18】

一般式 (I.2) のスルホキシド誘導体の、一般式 (I.3) のスルホン (X が -SO<sub>2</sub>- 基を表す一般式 (I) の化合物) への酸化のステップを更に含む、請求項 17 に記載の式 (I) の化合物の製造方法

【化 9】



(式中、 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  及び Y は、請求項 1 ~ 14 の一つに記載の通りである)。

【請求項 19】

中間体としての、下記の化合物の一つ：

1 - (5 - ヨードペンチル) - 5, 5 - ジメチル - 3 - [4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン、

1 - (8 - ヨードオクチル) - 5, 5 - ジメチル - 3 - [4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン、

1 - (9 - プロモノニル) - 5, 5 - ジメチル - 3 - [4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン、

4 - [3 - (9 - プロモノニル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル、

5, 5 - ジメチル - 3 - (3 - メチル - 4 - ニトロフェニル) イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

1 - (9 - プロモノニル) - 5, 5 - ジメチル - 3 - (3 - メチル - 4 - ニトロフェニル) イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン。

【請求項 20】

医薬としての、請求項 1 ~ 14 の一つに記載の化合物。

【請求項 21】

有効成分としての、請求項 1 ~ 14 の一つに記載の式 (I) の少なくとも一の化合物を、製薬上許容しうる支持体と共に含む医薬組成物。

【請求項 22】

請求項 1 ~ 14 の一つに記載の式 (I) の化合物の、癌治療用の医薬の製造のための使用。

【請求項 23】

医薬が、ホルモン依存性癌の治療用である、請求項 22 に記載の使用。

【請求項 24】

医薬が、アンドロゲンレセプターを発現している癌の治療用である、請求項 22 に記載の使用。

10

20

30

40

50

## 【請求項 2 5】

医薬が、乳癌又は前立腺癌の治療用である、請求項 2 3 又は 2 4 の一つに記載の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本願の主題は、新規なイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン誘導体である。これらの生成物は、抗増殖活性を有している。それらは、異常な細胞増殖と関係した病理的状态及び疾患例えば癌の治療に特に有用である。この発明は又、該生成物を含む医薬組成物及び医薬の製造のためのそれらの利用にも関係する。

## 【背景技術】

## 【0002】

現代において、医薬品市場に多数の分子があるにもかかわらず、癌は未だに主要な死因のひとつである。

それ故、特に腫瘍細胞コロニーの増殖に対する優れた阻害活性によって、より良い抗腫瘍応答を与える一層強力な新規な分子を同定する必要がある。

## 【0003】

それ故、かかる分子は、異常増殖細胞と関係する病状の治療に特に有用である。それ故、それらは、腫瘍又は癌、例えば、食道、胃、腸、直腸、口腔、咽頭、喉頭、肺、大腸、乳房、子宮頸部、子宮内膜、卵巣、前立腺、精巣、膀胱、腎臓、肝臓、膵臓、骨、結合組織の癌、皮膚の癌例えばメラノーマ、眼、脳及び中枢神経系の腫瘍又は癌、並びに甲状腺の癌、白血病、ホジキン病、非ホジキン性リンパ腫、多発性骨髄腫及びその他の癌の治療に利用することができる。

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0004】

ホルモン依存性の癌、アンドロゲンレセプターを発現している腫瘍、乳房及び前立腺の癌の治療薬を発見することは、特に重要である。

前立腺癌における抗アンドロゲンの利用は、それらのアンドロゲンレセプターの天然のアゴニストと競争する性質に基づいている。しかしながら、これらの抗アンドロゲンの効力は、時間的に限られており、末期患者の治療においては成功していない。この不成功に関して、これらの分子がアンタゴニスト活性の代わりにアゴニスト活性を示すという幾つかの仮説が立てられている(Veldscholte J, Berrevoets CA, Brinkmann AO, Grootegoed JA, Mulder E. *Biochemistry* 1992 Mar 3;31(8):2393-9)。例えば、ニルタミドは、ヒトの培養前立腺癌細胞の増殖を刺激することができる。これらの実験の示すことに加えて、臨床データも、この抗アンドロゲンの有害な役割を支持している(Akimoto S.; *Antiandrogen withdrawal syndrome Nippon Rinsho*. 1998 Aug;56(8):2135-9. Paul R, Breul J. *Antiandrogen withdrawal syndrome associated with prostate cancer therapies: incidence and clinical significance Drug Saf*. 2000 Nov;23(5):381-90)。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0005】

その上、純粋な抗アンドロゲン化合物を得ることは、容易ではないようであり、それ故、K. Tachibana et al. in *Bioorg. Med. Chem.* 15 (2007) 174-185並びにCantin et al. in *The Journal of Biological Chemistry*, 282, 42, (2007) 30910-30919の仕事は、アンドロゲンレセプターのリガンドベースの薬物運搬体(pharmacophore)を有する非常に似た化学構造を有する化合物がアゴニスト並びにアンタゴニスト生物活性へと導きうることを示している。

## 【0006】

この問題において、出願人は、前立腺の腫瘍に対して抗増殖活性を示し、かつ驚くべきことに、ニルタミドがアゴニストとして作用する濃度においてアゴニスト活性を示さない化合物を同定している。この新規な化合物の、ニルタミドと比較しての、増殖に対する作

10

20

30

40

50

用における差異は、それらのタンパク質型のアンドロゲンレセプターの消失を誘導する能力に基づく。ニルタミドは、このレセプターレベルに対して何の効果も有しない。

【0007】

これらの新規な分子の性質は、前立腺癌の一層優れた処理を可能にして、現在の抗アンドロゲンの失敗を回避するに違いない。

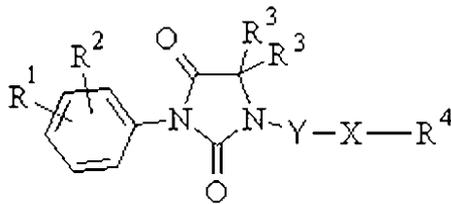
【0008】

その上、本発明の化合物は、アンドロゲンレセプターの存在と関係した病気、例えば良性の前立腺肥大、前立腺肥大(prostamegaly)、座瘡、アンドロゲン性脱毛症、多毛症などの治療に用いることもできる。

【0009】

それ故、この発明の主題は、下記の一般式(I)の化合物、又は製薬上許容しうるこれらの塩である

【化1】



(I)

(これは、ラセミ体若しくは鏡像異性体型であってよく、又はそれらの任意の混合物であってもよく、式中、

$R^1$ 及び $R^2$ は、独立に、ハロゲン原子、又はアルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、 $-NR^8-$ 、 $CO-R^5$ 、 $-NR^8-SO_2-R^5$ 、 $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$ 、 $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-NR^6R^7$ 又は $-CO-NH_2$ 基を表し；

$n$ は、0、1、2、3、4、5及び6から選択される整数を表し；

$R^5$ は、アルキル、アリール又はヘテロアリール基を表し；

$R^6$ 及び $R^7$ は、独立に、水素原子、アルキル基又はアルキルオキシカルボニル基を表し；

$R^8$ は、水素原子又はアルキル基を表し；

$R^3$ は、アルキル基若しくは水素原子を表し；又は2つの $R^3$ 基は、それらが結合している炭素原子と一緒に3～6員のシクロアルキル基を形成し；

$R^4$ は、2～10炭素原子を有するハロアルキル基を表し；

$Y$ は、2～14炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキレン鎖を表し、この鎖は、飽和であっても不飽和であってもよく、一つ以上の更なる $-O-$ を含むことができ；

$X$ は、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S=N(R^9)-$ 又は $-S(O)=N(R^9)-$ を表し；

$R^9$ は、水素原子又はハロアルキルカルボニル基を表す)。

【0010】

好ましくは、 $Y$ は、2～14炭素原子を有する飽和の直鎖アルキレン鎖を表す。

【0011】

好ましくは、 $R^1$ は、ハロゲン原子、又はアルキル基、アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、 $-NR^8-CO-R^5$ 、 $-NR^8-SO_2-R^5$ 、 $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$ 、 $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-NR^6R^7$ 、又は $-CO-NH_2$ 基を表し； $R^2$ は、ハロゲン原子、アルキル又はハロアルキル基を表す。

【0012】

好ましくは、 $R^2$ は、水素原子を表す。

好ましくは、 $R^8$ は水素原子を表す。

好ましくは、 $R^5$ はアルキル基を表す。

好ましくは、 $R^3$ はアルキル基を表す。

【0013】

好ましくは、 $R^4$ は、4～6炭素原子を有し且つ3～9フッ素原子を有するハロアルキル基を表し、 $Y$ は5～10炭素原子を有するアルキレン鎖を表す。

【0014】

好ましくは、 $n$ は、0、1、2、3及び4から選択される整数を表す。好ましくは、 $n$ は0又は1に等しい。好ましくは、 $n$ は0に等しい。好ましくは、 $n$ は1に等しい。或は、 $n$ は2に等しい。或は、 $n$ は3に等しい。

【0015】

好ましくは、 $R^1$ はパラの位置にある。

好ましくは、 $R^2$ はメタの位置にある。

【0016】

好ましくは、 $R^1$ は、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、 $-NR^8-CO-R^5$ 、 $-NR^8-SO_2-R^5$ 、 $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$ 、 $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-NR^6R^7$ 、又は $-CO-NH_2$ 基を表し；

$R^2$ はアルキル基又はハロアルキル基を表し；

$R^5$ はアルキル基を表し；

$R^6$ 及び $R^7$ は、独立に、水素原子、アルキル基又はアルキルオキシカルボニル基を表し；

$R^3$ は、アルキル基を表し、又は2つの $R^3$ 基は、それらが結合している炭素原子と一緒に、3～6員のシクロアルキル基を形成し；

$R^4$ は、4～6炭素原子及び3～9フッ素原子を含むハロアルキル基を表し；

$n$ は0又は1に等しく；そして

$R^9$ は、水素原子又は $-COCF_3$ を表す。

【0017】

好ましくは、 $R^1$ は、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、 $-NH-CO-R^5$ 、 $-CO-NH_2$ 、 $-NH-CO-NHR^6$ 、 $-NH-SO_2-NHR^6$ 基を表し；

$R^2$ はアルキル基又はハロアルキル基を表し

$R^5$ はアルキル基を表し；

$R^6$ は、水素原子、アルキル基又はアルキルオキシカルボニル基を表し；

$R^3$ はアルキル基を表し；

$R^4$ は、4～6炭素原子及び3～9フッ素原子を含むハロアルキル基を表し；  
そして、 $n$ は5～11の整数を表す。

【0018】

好ましくは、 $R^1$ は、シアノ基、ニトロ基、 $-NR^8-CO-R^5$ 、 $-NR^8-SO_2-R^5$ 、 $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$ 、 $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-NR^6R^7$ 、又は $-CO-NH_2$ 基を表し； $n$ は、0又は1に等しく； $R^5$ は、アルキル基を表し、 $R^6$ 及び $R^7$ は、独立に、水素原子又はアルキル基を表し、そして $R^2$ は、アルキル基又はハロアルキル基を表す。

【0019】

好ましくは、 $R^1$ は、シアノ基、ニトロ基、 $-NH-CO-R^5$ 、 $-CO-NH_2$ 、 $-NH-CO-NHR^6$ 、 $-NH-SO_2-NHR^6$ 基を表し； $R^5$ は、アルキル基を表し、 $R^6$ は、水素原子又はアルキル基を表し、そして $R^2$ は、アルキル基又はハロアルキル基を表す。

【0020】

好ましくは、 $R^1$ は、ニトロ基又は $-NR^8-CO-R^5$ 基を表す（式中、 $R^5$ は、アルキル基を表す）。

好ましくは、 $R^1$ は、ニトロ基又は $-NH-CO-R^5$ 基を表す（ $R^5$ は、アルキル基を表す）。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 2 1 】

好ましくは、アルキル基は、メチル基を表し及び/又はハロアルキル基は、トリフルオロメチル基を表し、又は分子式  $C_5H_6F_5$ 、 $C_5H_4F_7$ 、 $C_6H_8F_5$ 、 $C_6H_6F_7$ 又は $C_6H_4F_9$ の基を表す。

## 【 0 0 2 2 】

好ましくは、Yは、9～10炭素原子を有するアルキレン鎖を表す。

## 【 0 0 2 3 】

好ましくは、本発明の主題は、下記より選択される一般式(I)の化合物である：

- 5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 1 - {  
9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) チオ ] ノニル } イミダゾリジン 10  
- 2 , 4 - ジオン、
- 5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 1 - {  
9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] ノニル } イミダ  
ゾリジン - 2 , 4 - ジオン、
- 5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 1 - {  
9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルホニル ] ノニル } イミダゾ  
リジン - 2 , 4 - ジオン、
- 5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 1 - {  
5 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) チオ ] ペンチル } イミダゾリジ  
ン - 2 , 4 - ジオン、 20
- 5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 1 - {  
5 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] ペンチル } イミ  
ダゾリジン - 2 , 4 - ジオン、
- 5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 1 - {  
8 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) チオ ] オクチル } イミダゾリジ  
ン - 2 , 4 - ジオン、
- 5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 1 - {  
8 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] オクチル } イミ  
ダゾリジン - 2 , 4 - ジオン、
- 5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 1 - {  
10 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) チオ ] デシル } イミダゾリジ  
ン - 2 , 4 - ジオン、 30
- 5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 1 - {  
10 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] デシル } イミ  
ダゾリジン - 2 , 4 - ジオン、
- 5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 1 - {  
11 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) チオ ] ウンデシル } イミダゾ  
リジン - 2 , 4 - ジオン、
- 5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 1 - {  
11 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] ウンデシル } 40  
イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン、
- 5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 1 - {  
9 - [ ( 4 , 4 , 4 - トリフルオロブチル ) チオ ] ノニル } イミダゾリジン - 2 , 4 - ジ  
オン、
- 5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 1 - {  
9 - [ ( 4 , 4 , 4 - トリフルオロブチル ) スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 2  
, 4 - ジオン、
- 5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 1 - {  
9 - [ ( 3 , 3 , 4 , 4 , 5 , 5 , 6 , 6 , 6 - ノナフルオロヘキシル ) チオ ] ノニル }  
イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン、 50

- 5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 1 - { 9 - [ ( 3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 6 - ノナフルオロヘキシル)スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン、
- 3 - [ 4 - アミノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 5, 5 - ジメチル - 1 - { 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル)チオ ] ノニル } イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン、
- N - [ 4 - ( 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル)チオ ] - ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル ] アセトアミド、
- N - [ 4 - ( 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル)スルフィニル ] - ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル ] アセトアミド、
- 4 - ( 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル)スルファニル ] ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、
- 4 - ( 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル)スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、
- 4 - ( 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル)スルファニル ] ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド、
- 4 - ( 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル)スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド、
- 5, 5 - ジメチル - 3 - ( 3 - メチル - 4 - ニトロフェニル ) - 1 - { 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル)スルファニル ] ノニル } イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン、
- 5, 5 - ジメチル - 3 - ( 3 - メチル - 4 - ニトロフェニル ) - 1 - { 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル)スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン、
- 3 - ( 4 - アミノ - 3 - メチルフェニル ) - 5, 5 - ジメチル - 1 - { 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル)スルファニル ] ノニル } イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン、
- 3 - ( 4 - アミノ - 3 - メチルフェニル ) - 5, 5 - ジメチル - 1 - { 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル)スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン、
- 1 - [ 4 - ( 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル)スルファニル ] ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - メチルフェニル ] - 3 - ( 1 - メチルプロピル)尿素、
- 1 - [ 4 - ( 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル)スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - メチルフェニル ] - 3 - ( 1 - メチルプロピル)尿素、
- t - ブチル { [ 4 - ( 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル)スルファニル ] ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - メチルフェニル ] スルファモイル } カルバメート、
- N - [ 4 - ( 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル)スルファニル ] ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - メチルフェニル ] スルファミド、
- N - [ 4 - ( 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル)スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 -

メチルフェニル]スルファミド、

N - [ 4 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルホニル ] ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - メチルフェニル ] スルファミド、

3 - [ 4 - アミノ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 5 , 5 - ジメチル - 1 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン、

7 - [ 4 - ニトロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 5 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] ノニル } - 5 , 7 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 , 8 - ジオン、

5 , 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 1 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン、

5 , 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 1 - [ 2 - ( 2 - { 2 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルファミル ] エトキシ } エトキシ ) エチル ] イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン、

5 , 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 1 - [ 2 - ( 2 - { 2 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] エトキシ } エトキシ ) エチル ] イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン、

N - [ 4 - { 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - [ 2 - ( 2 - { 2 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルファミル ] エトキシ } エトキシ ) エチル ] イミダゾリジン - 1 - イル } - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アセトアミド、

N - [ 4 - { 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - [ 2 - ( 2 - { 2 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] エトキシ } エトキシ ) エチル ] イミダゾリジン - 1 - イル } - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アセトアミド、

N - [ 4 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - N - メチルアセトアミド、

N - [ 4 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] メタンスルホンアミド、

N - [ 4 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルファミル ] ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - N<sub>2</sub> , N<sub>2</sub> - ジメチルグリシンアミド、

N - [ 4 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - N<sub>2</sub> , N<sub>2</sub> - ジメチルグリシンアミド、

N - [ 4 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - N<sub>2</sub> , N<sub>2</sub> - ジメチルグリシンアミド塩酸塩、

N - [ ( 1 Z ) - ( 9 - { 5 , 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル } ノニル ) ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) - 4 - スルファミリデン ] - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド、

N - [ ( 9 - { 5 , 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル } ノニル ) ( オキシド ) ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) - 4 - スルファミリデン ] - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド、

5 , 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 1 - { 9 - [ S - ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルホンイミドイル ] ノニル } - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド、

10

20

30

40

50

ル}イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン。

【0024】

好ましくは、式(I)の化合物は、下記より選択される：

5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 1 - {  
9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) チオ ] ノニル } イミダゾリジン  
- 2, 4 - ジオン、

5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 1 - {  
9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] ノニル } イミダ  
ゾリジン - 2, 4 - ジオン、

5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 1 - {  
9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルホニル ] ノニル } イミダゾ  
リジン - 2, 4 - ジオン、

5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 1 - {  
5 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) チオ ] ペンチル } イミダゾリジ  
ン - 2, 4 - ジオン、

5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 1 - {  
5 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] ペンチル } イミ  
ダゾリジン - 2, 4 - ジオン、

5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 1 - {  
8 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) チオ ] オクチル } イミダゾリジ  
ン - 2, 4 - ジオン、

5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 1 - {  
8 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] オクチル } イミ  
ダゾリジン - 2, 4 - ジオン、

5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 1 - {  
10 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) チオ ] デシル } イミダゾリジ  
ン - 2, 4 - ジオン、

5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 1 - {  
10 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] デシル } イミ  
ダゾリジン - 2, 4 - ジオン、

5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 1 - {  
11 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) チオ ] ウンデシル } イミダゾ  
リジン - 2, 4 - ジオン、

5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 1 - {  
11 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] ウンデシル }  
イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン、

5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 1 - {  
9 - [ ( 4, 4, 4 - トリフルオロブチル ) チオ ] ノニル } イミダゾリジン - 2, 4 - ジ  
オン、

5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 1 - {  
9 - [ ( 4, 4, 4 - トリフルオロブチル ) スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 2  
, 4 - ジオン、

5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 1 - {  
9 - [ ( 3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 6 - ノナフルオロヘキシル ) チオ ] ノニル }  
イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン、

5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 1 - {  
9 - [ ( 3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 6 - ノナフルオロヘキシル ) スルフィニル ]  
ノニル } イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン、

3 - [ 4 - アミノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 5, 5 - ジメチル - 1 - {  
9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) チオ ] ノニル } イミダゾリジン

10

20

30

40

50

- 2, 4 - ジオン、  
 N - [ 4 - ( 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) チオ ] - ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アセトアミド、  
 N - [ 4 - ( 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] - ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アセトアミド、  
 4 - ( 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルファニル ] ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾニトリル、  
 4 - ( 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾニトリル、  
 4 - ( 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルファニル ] ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド、  
 4 - ( 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド、  
 5, 5 - ジメチル - 3 - ( 3 - メチル - 4 - ニトロフェニル ) - 1 - { 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルファニル ] ノニル } イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン、  
 5, 5 - ジメチル - 3 - ( 3 - メチル - 4 - ニトロフェニル ) - 1 - { 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン、  
 3 - ( 4 - アミノ - 3 - メチルフェニル ) - 5, 5 - ジメチル - 1 - { 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルファニル ] ノニル } イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン、  
 3 - ( 4 - アミノ - 3 - メチルフェニル ) - 5, 5 - ジメチル - 1 - { 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン、  
 1 - [ 4 - ( 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルファニル ] ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - メチルフェニル ] - 3 - ( 1 - メチルプロピル ) 尿素、  
 1 - [ 4 - ( 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - メチルフェニル ] - 3 - ( 1 - メチルプロピル ) 尿素、  
 t - ブチル { [ 4 - ( 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルファニル ] ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - メチルフェニル ] スルファモイル } カルバメート、  
 N - [ 4 - ( 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルファニル ] ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - メチルフェニル ] スルファミド、  
 N - [ 4 - ( 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - メチルフェニル ] スルファミド、  
 N - [ 4 - ( 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルホニル ] ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - メチルフェニル ] スルファミド、  
 3 - [ 4 - アミノ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 5, 5 - ジメチル - 1 - {

9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン。

【 0 0 2 5 】

尚一層好ましくは、本発明の主題は、下記より選択される一般式( I )の化合物である：

5 , 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 1 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン、

5 , 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 1 - { 1 0 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] デシル } イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン、

5 , 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 1 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 4 - トリフルオロブチル ) チオ ] ノニル } イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン、

5 , 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 1 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 4 - トリフルオロブチル ) スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン、

N - [ 4 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] - ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アセトアミド、

N - [ 4 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - N 2 , N 2 - ジメチルグリシンアミド、

N - [ 4 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - N 2 , N 2 - ジメチルグリシンアミド塩酸塩。

【 0 0 2 6 】

好ましくは、化合物は、下記より選択される

5 , 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 1 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン；

5 , 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 1 - { 1 0 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] デシル } イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン；

5 , 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 1 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 4 - トリフルオロブチル ) チオ ] ノニル } イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン；

5 , 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 1 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 4 - トリフルオロブチル ) スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン；

N - [ 4 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] - ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アセトアミド。

【 0 0 2 7 】

好ましくは、化合物は、N - [ 4 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] - ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アセトアミドである。

【 0 0 2 8 】

好ましくは、化合物は、N - [ 4 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - N 2 , N 2 - ジメチルグ

10

20

30

40

50

リシンアミドである。

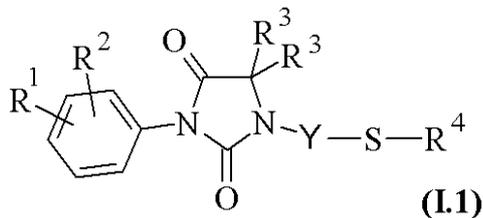
【0029】

好ましくは、化合物は、N - [ 4 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - N 2 , N 2 - ジメチルグリシンアミド塩酸塩である。

【0030】

この発明の主題は又、前記の式 ( I ) の化合物の製造方法であって、下記の一般式 ( I . 1 ) の化合物 ( X が硫黄原子を表す、一般式 ( I ) の化合物 )

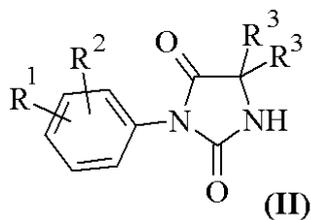
【化 2】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $Y$ は、前記の通りである)を、

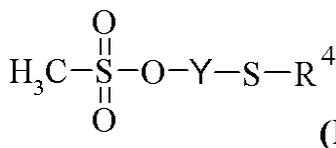
- 下記の一般式 ( II ) のヒダントイン誘導体

【化 3】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、前記の通りである)の、強塩基の存在下での、25 ~ 60 での、無水極性溶媒中での、下記の一般式 ( III ) のメシラート誘導体との縮合により、

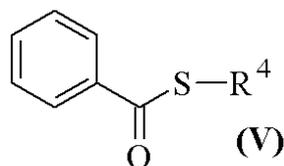
【化 4】



(式中、 $R^4$ 及び $Y$ は、前記の通りである)、

- 又は、下記の一般式 ( V ) のチオベンゾイル誘導体

【化 5】



(式中、 $R^4$ は、前記の通りである)の極性プロトン性溶媒中でのアルコラートによる処理と、その後の、

- 下記の一般式 ( IV ) のハロゲン化誘導体の、極性溶媒中の溶液中での付加

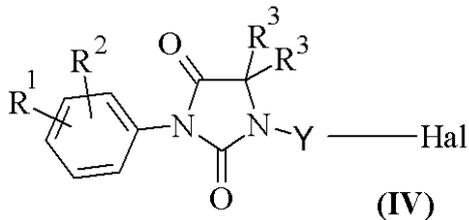
10

20

30

40

## 【化6】

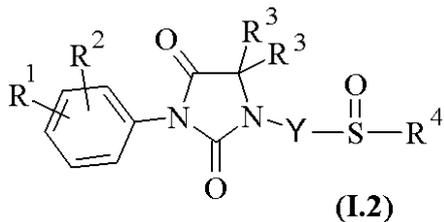


(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びYは、前記の通りである) によって、得ることを含む、当該方法でもある。

## 【0031】

好ましくは、この方法は、一般式(I.1)の化合物の、一般式(I.2)のスルホキシド(Xが-SO-基を表す一般式(I)の化合物)

## 【化7】

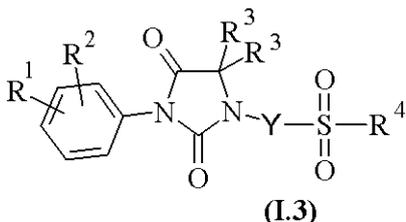


(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びYは、前記の通りである)への酸化の更なるステップを含む。

## 【0032】

好ましくは、式(I)の化合物の製造方法は、一般式(I.2)のスルホキシド誘導体の、一般式(I.3)のスルホン(Xが-SO<sub>2</sub>-基を表す一般式(I)の化合物)

## 【化8】



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びYは、前記の通りである)への酸化のステップを更に含む。

## 【0033】

この発明の主題は又、中間体としての、下記の化合物の一つでもある：

1 - (5 - ヨードペンチル) - 5, 5 - ジメチル - 3 - [4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン、

1 - (8 - ヨードオクチル) - 5, 5 - ジメチル - 3 - [4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン、

1 - (9 - プロモノニル) - 5, 5 - ジメチル - 3 - [4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン、

4 - [3 - (9 - プロモノニル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、

5, 5 - ジメチル - 3 - (3 - メチル - 4 - ニトロフェニル)イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン、

1 - (9 - プロモノニル) - 5, 5 - ジメチル - 3 - (3 - メチル - 4 - ニトロフェニル)イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン。

## 【0034】

この発明の主題は又、医薬としての、式(I)の化合物の一つでもある。

## 【0035】

10

20

30

40

50

この発明の主題は又、有効成分としての前記の式 ( I ) の少なくとも一の化合物を、製薬上許容しうる支持体と共に含む医薬組成物でもある。

【 0 0 3 6 】

この発明の主題は又、式 ( I ) の化合物の、癌治療を意図した医薬の製造のための利用でもある。

【 0 0 3 7 】

好ましくは、この医薬は、ホルモン依存性の癌を治療することを意図したものである。

好ましくは、この医薬は、アンドロゲンレセプターを発現している癌を治療することを意図したものである。

好ましくは、この医薬は、乳癌又は前立腺癌の治療を意図したものである。

10

【図面の簡単な説明】

【 0 0 3 8 】

【図 1】図 1 は、化合物 1 8 及び 4 3 a の、ステロイドを含まない培地で培養された L N C a P 細胞の増殖に対する効果を表している。

【図 2】図 2 は、化合物 1 8 の、アンドロゲンレセプターのタンパク質発現の減少に対する効果を表している。

【図 3】図 3 は、化合物 4 3 a の、アンドロゲンレセプターのタンパク質発現の減少に対する効果を表している。

【図 4】図 4 は、ニルタミドの、アンドロゲンレセプターのタンパク質発現の減少に対する効果を表している。

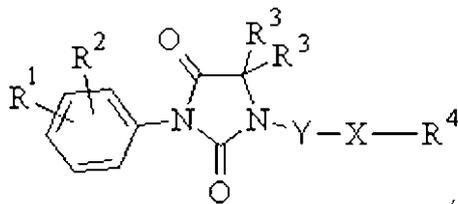
20

【発明を実施するための形態】

【 0 0 3 9 】

従って、この発明の主題は、下記の一般式 ( I ) の化合物であり、

【化 9】



30

これは、ラセミ体若しくは鏡像異性体型、又はこれらの型の任意の組合せであってよい。

$R^1$  及び  $R^2$  は、独立に、ハロゲン原子、又はアルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、 $-NR^8$ 、 $-CO-R^5$ 、 $-NR^8-SO_2-R^5$ 、 $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$ 、 $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-NR^6R^7$  又は  $-CO-NH_2$  基を表す。

$n$  は、0 ~ 6 の整数を表す。

$R^5$  は、アルキル基、アリール基、又はヘテロアリール基を表す。好ましくは、 $R^5$  は、アルキル基を表す。

$R^6$  及び  $R^7$  は、独立に、水素原子、アルキル基、又はアルキルオキシカルボニル基を表す。

40

$R^8$  は、水素原子又はアルキル基を表す。好ましくは、 $R^8$  は、水素原子を表す。

$R^3$  は、アルキル基又は水素原子を表す。或は、2つの  $R^3$  基は、それらが結合している炭素原子と共に 3 ~ 6 員のシクロアルキル基を形成する。

$R^4$  は、2 ~ 10 炭素原子を有するハロアルキル基を表す。

$Y$  は、2 ~ 14 炭素原子を有するアルキレン鎖を表す。 $Y$  鎖は、直鎖であっても分岐していてもよい。この鎖は、飽和であっても不飽和であってもよい。それは、一つ以上の更なる  $-O-$  を含むことができる。

$X$  は、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S=N(R^9)-$  又は  $-S(O)=N(R^9)-$  を表す。

50

R<sup>9</sup>は、水素原子又はハロアルキルカルボニル基を表す。

【0040】

(I)の化合物は、製薬上許容しうる塩の形態であってよい。

【0041】

製薬上許容しうる塩とは、特に、無機酸の付加塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、ニリン酸塩及び硝酸塩又は有機酸の付加塩、例えば、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、パモエート及びステアリン酸塩を意味する。塩基例えば水酸化ナトリウム又はカリウムから形成された塩も又、利用できるのであれば本発明の範囲に含まれる。製薬上許容しうる塩の他の例については、「Salt selection for basic drugs」、Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217を参照することができる。

10

【0042】

上に示した定義において、表現ハロゲン(又は、ハロ)は、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨード基、好ましくは、クロロ、フルオロ又はブロモを表す。一層好ましくは、表現ハロゲン(又は、ハロ)は、フルオロ基を表す。

【0043】

別途特定しない限り、用語アルキルは、本発明の意味において、1~12炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖アルキル基例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル及びt-ブチル、ペンチル又はアミル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル又はイソヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル又はドデシル基を表す。好ましくは、アルキル基は、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル基であり即ち上記のように1~6炭素原子を有するアルキル基を表し、又は1~4炭素原子を有するアルキル基を表す(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル基例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル及びt-ブチル基である。

20

【0044】

表現アルコキシ(又はアルキルオキシ)、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル又はアルコキシカルボニル(又はアルキルオキシカルボニル)基中の用語アルキルは、上で規定したアルキル基を表す。

【0045】

一層特に、ハロアルキルとは、少なくとも一つの(適宜、すべての)水素原子がハロゲン原子(ハロ)で置換されたアルキル基、例えば、好ましくは、トリフルオロメチル又は分子式C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>F<sub>7</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>F<sub>7</sub>又はC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F<sub>9</sub>の基を意味する。

30

表現ハロアルキルカルボニル中の用語ハロアルキルは、上で規定したハロアルキル基を表す。

【0046】

シクロアルキルとは、別途特定しない限り、飽和の3~6員の環状の炭素基例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルを意味する。

【0047】

本発明の意味内において、アリアル基は、単環式又は多環式の芳香族型であってよい。単環式アリアル基は、フェニル、トリル、キシリル、メシチル、クメニル基から選択することができる。好ましくは、フェニルである。多環式アリアル基は、ナフチル、アントリル、フェナントリル、フルオレニル基から選択することができる。それらは、適宜、一つ以上の、同一又は異なる基例えばアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、アリアル、アリアルオキシ、アリアルオキシカルボニル又はアリアルカルボニルオキシによって置換されうる。

40

【0048】

本発明の意味内において、用語ヘテロアリアルは、N、O及びSから選択される一つ以上の同一又は異なるヘテロ原子を含む不飽和の芳香族環例えばフリル、チエニル、イソキサゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ピリジニル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリミジニ

50

ル又はキノキサリルを指す。

【0049】

2～14炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖の飽和又は不飽和のアルキレン鎖とは、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル及びt-ブチル、ペンチル又はアミル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル又はイソヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、エテン、プロペン、ブテン、ペンテン、ヘキセン、ヘプテン、オクテン、ノネン、デシレン、ウンデシレン、ドデシレン、又はブタ-1,3-ジエン鎖を意味する。

【0050】

製薬上許容しうる塩とは、特に、無機酸の付加塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、ニリン酸塩及び硝酸塩又は有機酸の付加塩、例えば、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、パモエート及びステアリン酸塩を意味する。塩基例えば水酸化ナトリウム又はカリウムから形成される塩も又、利用することができるのであれば、やはり、本発明の範囲内に含まれる。製薬上許容しうる塩の他の例については、「Salt selection for basic drugs」、Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217を参照することができる。

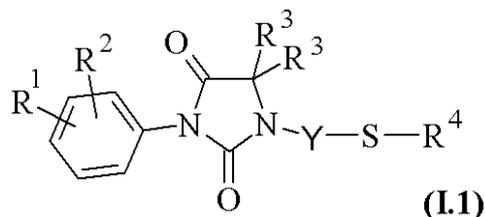
10

【0051】

この発明の主題は、上記の式(I)の化合物の製造方法でもある。下記の一般式(I.1)の化合物(Xが硫黄原子を表す一般式(I)の化合物)、

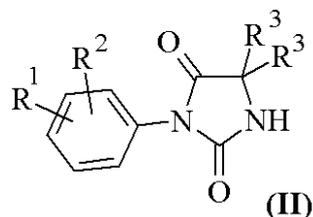
20

【化10】



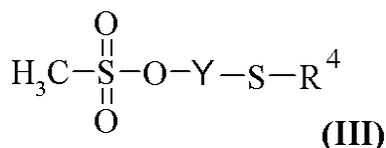
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及びYは、上記の通りである)を、下記の一般式(II)のヒダントイン誘導体、

【化11】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は、上記の通りである)の、下記の一般式(III)のメシレート誘導体との縮合によって得ることができる

【化12】



(式中、 $R^4$ 及びYは、上記の通りである)。

【0052】

この縮合は、強塩基の存在下で行われる。この縮合は、25～60の温度で行われる。溶媒は、好ましくは、無水極性溶媒である。

【0053】

一般式(I.1)の化合物は、下記によっても得ることができる

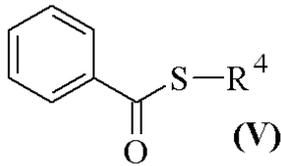
(i) 下記の一般式(V)のチオベンゾイル誘導体

30

40

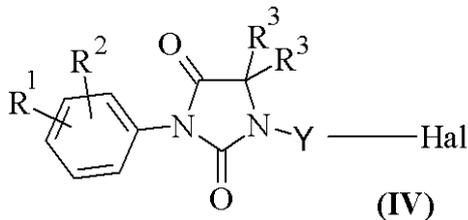
50

## 【化13】



(式中、 $\text{R}^4$ は、上記の通りである)の、極性プロトン性溶媒中での処理と、その後の、下記的一般式(IV)のハロゲン化誘導体の極性溶媒中の溶液中での付加、

## 【化14】

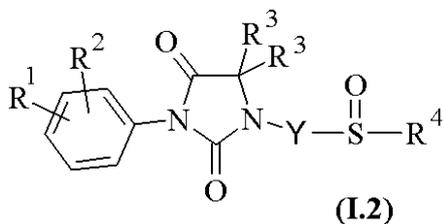


(式中、 $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ 及び $\text{Y}$ は、上記の通りである)。

## 【0054】

好ましくは、一般式(I.1)の化合物は、酸化によって、一般式(I.2)のスルホキシド( $\text{X}$ が $-\text{SO}-$ を表す一般式(I)の化合物)に転化され、

## 【化15】

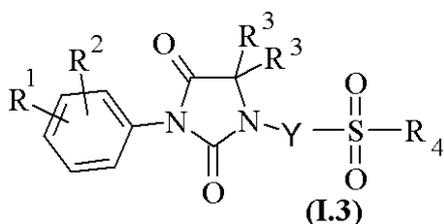


(式中、 $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ 及び $\text{Y}$ は、上記の通りである)。

## 【0055】

好ましくは、一般式(I.2)のスルホキシド誘導体は、酸化によって、一般式(I.3)のスルホン( $\text{X}$ が $-\text{SO}_2-$ を表す一般式(I)の化合物)に転化される。

## 【化16】



(式中、 $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ 及び $\text{Y}$ は、上記の通りである)。

## 【0056】

この発明の一般式(I)の化合物は、下記のダイアグラム1に表示された合成経路によって製造することができる。一般式(I)の化合物(式中、 $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ 及び $\text{Y}$ は、上記の通りである)は、中間体へのアクセスの容易さによって、2つの異なるアプローチによって得ることができる。一般式(II)のヒダントイン誘導体の一般式(III)のメシレート誘導体(WO2005077968に記載の実験プロトコールにより製造)との縮合は、塩基、例えば $\text{NaH}$ の存在下で、好ましくは25~60に加熱して、5~15時間にわたって、無水極性溶媒例えばTHF又はDMF中に行なって、一般式(I.1)の化合物を生成する。別法として、一般式(I.1)の化合物は、一般式(V)のチオベンゾイル誘導体(WO2005077968に記載の実験プロトコールにより製造)の、プロトン性溶媒好ましくは $\text{MeOH}$ 中の溶液のアルコール例えば $\text{tBuO}^-\text{K}^+$ による30分~2時間にわたる処理と、その後の、極性溶媒例えば $\text{MeOH}$ 中の溶液中での一般式(I

10

20

30

40

50

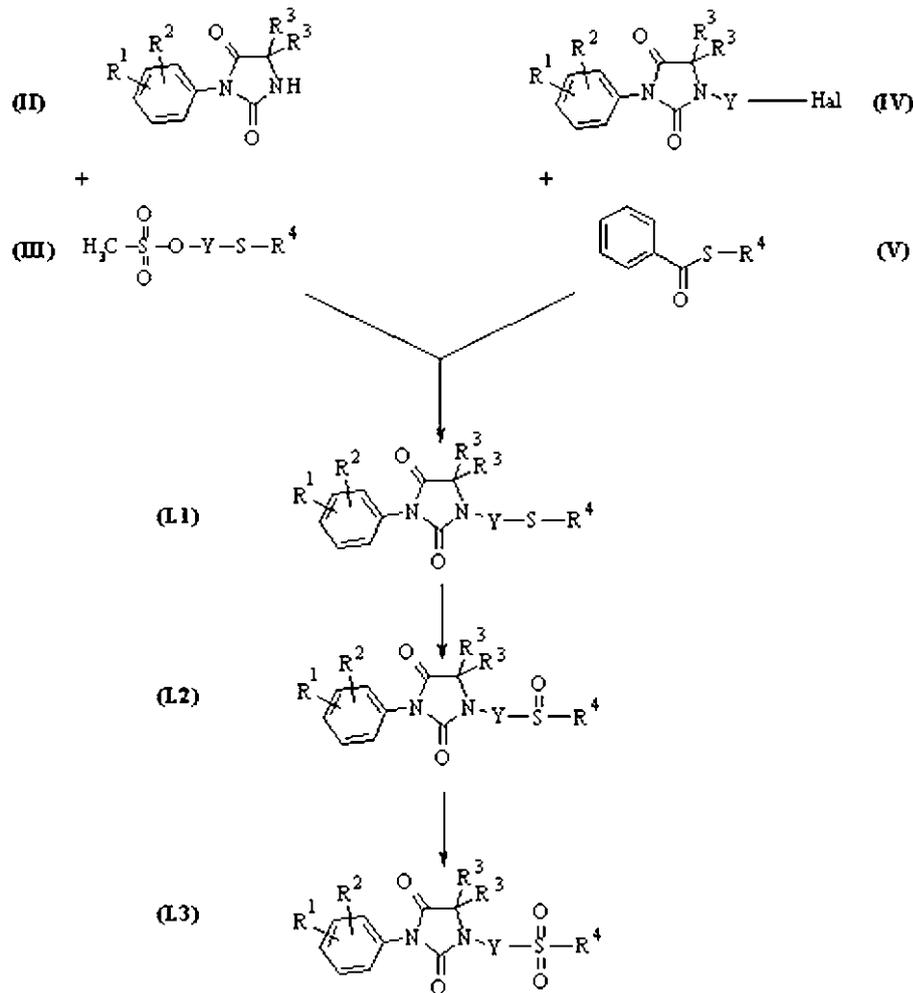
V) のハロゲン化誘導体の付加によって製造することができる。この反応は、一般に、約 20 で、10 ~ 24 時間にわたって行われる。一般式 (I . 1) の化合物のチオエーテル基の、一般式 (I . 2) のスルホキシドへの酸化は、THF 及び水などの溶媒の混合物中で、当量未満のオキシソンの存在下で、20 の温度で、15 ~ 30 分にわたって行なわれる。

【0057】

一般式 (I . 2) のスルホキシド誘導体の、一般式 (I . 3) のスルホンへの転化も又、THF 及び水などの溶媒の混合物中で、オキシソンの存在下で行われる。3 当量の酸化剤及び 3 ~ 5 時間の反応時間が、一般に、全転化を行うのに必要である。

【0058】

【化17】



ダイヤグラム1

【0059】

一般式 (I . 2) のスルファニリデン誘導体 (式中、 $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^9$  及び  $Y$  は、上記の通りである) を、ダイヤグラム I - a の一般式 (I . 1) のチオアルキル誘導体から製造する。この反応は、C. Bolm 等、Organic Letters 2004, vol.6, No. 17, 1305-1307 に記載されたものと同様の実験条件下で行われる。この反応は、アセトアミド誘導体  $R^9 - NH_2$  と一般式 (I . 1) のチオアルキル化合物を、酸化剤例えば酸化マグネシウムの存在下で、20 ~ 30 (好ましくは、25) の温度で、不活性溶媒例えばテトラヒドロフラン又は塩素化溶媒特にジクロロメタン中で、数時間にわたって反応させることにより行われ

10

20

30

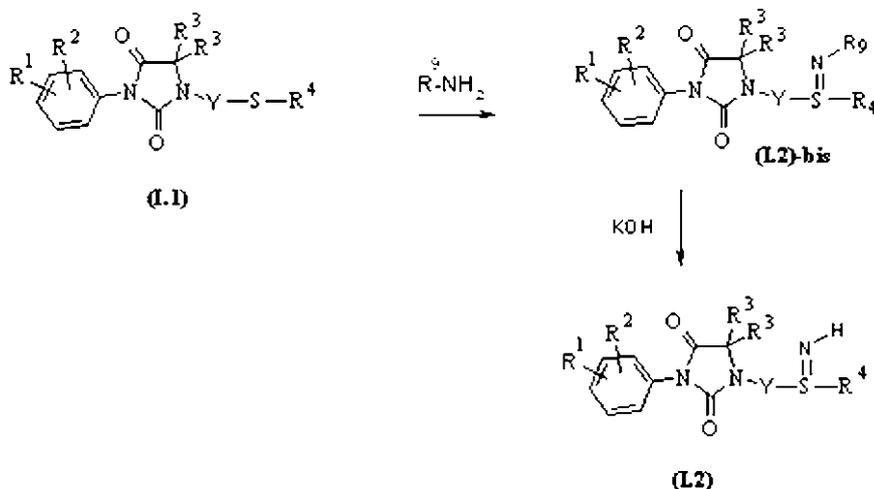
40

50

る。一般式(I . 2) - a の誘導体を、次いで、20 ~ 30 (好ましくは、25)の温度で、不活性溶媒例えばテトラヒドロフラン、アルコール化(alcoholated)溶媒、特にメタノール中の、無機塩基特に水酸化カリウムの存在下で、数時間にわたって反応させて、一般式(I - 2)の化合物を生成する。

【0060】

【化18】



10

20

ダイヤグラムI-a

【0061】

一般式(I . 3)のスルホンイミド誘導体(式中、 $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^9$ 及び $Y$ は、上記の通りである)は、ダイヤグラムI - bの一般式(I . 2)のスルホキシド誘導体から製造される。この反応は、C. Bolm 等、Organic Letters 2004, vol.6, No17, 1305-1307に記載されたものと同様の実験条件下で行われる。この反応は、アセトアミド誘導体 $R^9-NH_2$ と一般式(I . 2)のスルホキシド化合物とを、酸化剤例えば酸化マグネシウムの存在下で、20 ~ 30 (好ましくは、25)の温度で、不活性溶媒例えばテトラヒドロフラン又は塩素化溶媒特にジクロロメタン中で、数時間にわたって反応させることにより行われる。

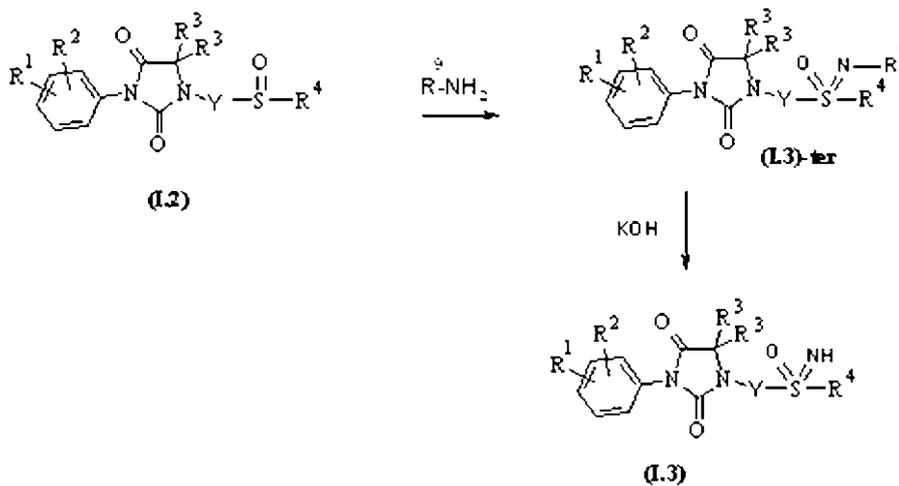
30

【0062】

一般式(I . 3) - b の誘導体を、次いで、20 ~ 30 (好ましくは、25)の温度で、無機塩基特に炭酸カリウムの存在下で、不活性溶媒例えばテトラヒドロフラン又はアルコール化溶媒特にメタノール中で、数時間にわたって反応させて、式(I . 3)の化合物を得る。

【0063】

## 【化19】



10

ダイヤグラム1-b

## 【0064】

A)  $R^1$ が適宜置換されたアミノ基である一般式(I.1)の化合物の製造:

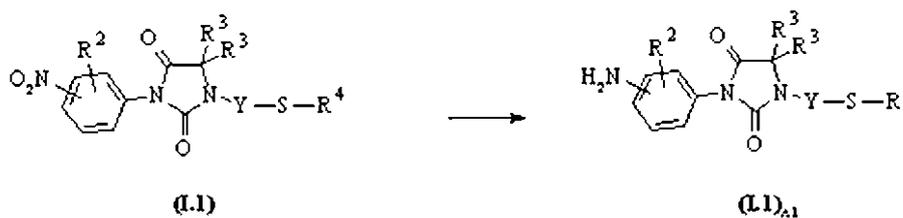
20

A.1) アニリン誘導体の製造:

$R^1$ が、ニトロ基であって、 $R^2$ ,  $R^3$ 及び $R^4$ は、上記の通りである特別の場合には、一般式(I.1)<sub>A1</sub>のアニリン誘導体の製造は、ダイヤグラムA1に示されている。一般式(I.1)の化合物のニトロ基の還元は、反応混合物を、酢酸エチルなどの溶媒中で、 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ を用いて、還流下で数時間にわたって加熱することにより行なわれる(J. Heterocyclic Chem. 1987, 24, 927-930; Tetrahedron Letters 1984, 25 (8), 839-842)

## 【0065】

## 【化20】



30

ダイヤグラムA1

## 【0066】

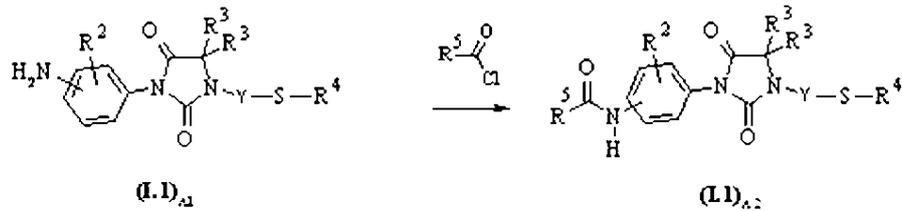
A.2) アセトアミド誘導体の製造:

40

一般式(I.1)<sub>A2</sub>のアセトアミド誘導体(式中、 $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ 及び $R^5$ は、上記の通りである)は、ダイヤグラムA2の一般式(I.1)<sub>A1</sub>のアニリン誘導体から一ステップで到達可能である。アシル化反応を、一般式 $R^5-COCl$ の過剰の酸塩化物物例えば塩化アセチル又は $(R^5-CO)_2-O$ 型の無水物例えば無水酢酸を用いて行なうことができる。この反応は、一般に、約20で、無水溶媒例えばジクロロメタン中で、数時間にわたって行なわれる。

## 【0067】

## 【化21】



## ダイヤグラムA2

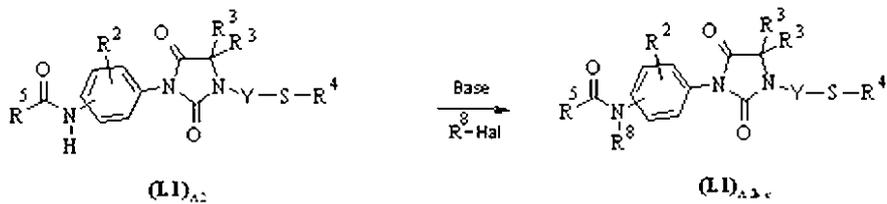
10

## 【0068】

ダイヤグラムA2aの一般式(I.1)A2aの中間体(式中、 $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ 及び $Y$ は、上記の通りである)の合成は、一般式 $R^6$ -Halのハロゲン化試薬のハロゲン原子の、塩基例えば $NaH$ の存在下で生成する一般式(I.1)A2のアセトアミドのアニオンによる、極性非プロトン性溶媒例えばDMF又はDMSO中での求核置換により行なわれる。この反応は、一般に、20~30の温度で、1~5時間にわたって行なわれる。

## 【0069】

## 【化22】



## ダイヤグラムA2a

20

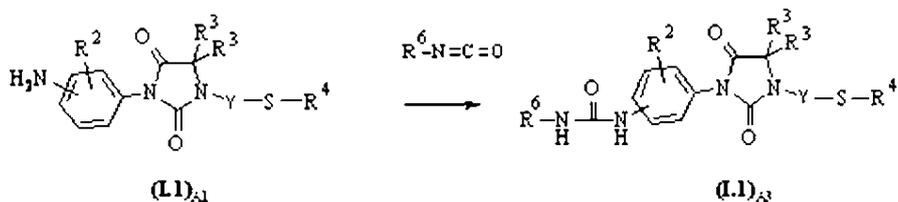
## 【0070】

A.3) 尿素誘導体の製造:

一般式(I.1)A3の尿素誘導体(式中、 $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ 及び $R^6$ は、上記の通りである)は、ダイヤグラムA3の一般式(I.1)A1のアニリン誘導体から一ステップで製造される。この反応は、イソシアネート誘導体 $R^6$ -N=C=Oの存在下で、反応混合物を、70~120に加熱することにより、一般には、不活性溶媒例えば塩素化溶媒、特に、1,2-ジクロロエタン中で、数時間にわたって行なわれる。

## 【0071】

## 【化23】



## ダイヤグラムA3

40

## 【0072】

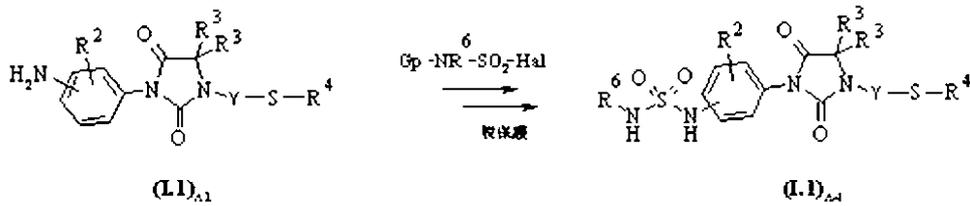
A.4) スルファミド誘導体の製造:

一般式(I.1)A3のスルファミド誘導体(式中、 $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ 及び $R^6$ は、上記の通りである)は、ダイヤグラムA4の一般式(I.1)A1のアニリン誘導体から製造される。この反応は、WO2007125197に記載されたものと同様の実験条件下で行なわれる。

50

【 0 0 7 3 】

【 化 2 4 】



ダイヤグラム A 4

10

【 0 0 7 4 】

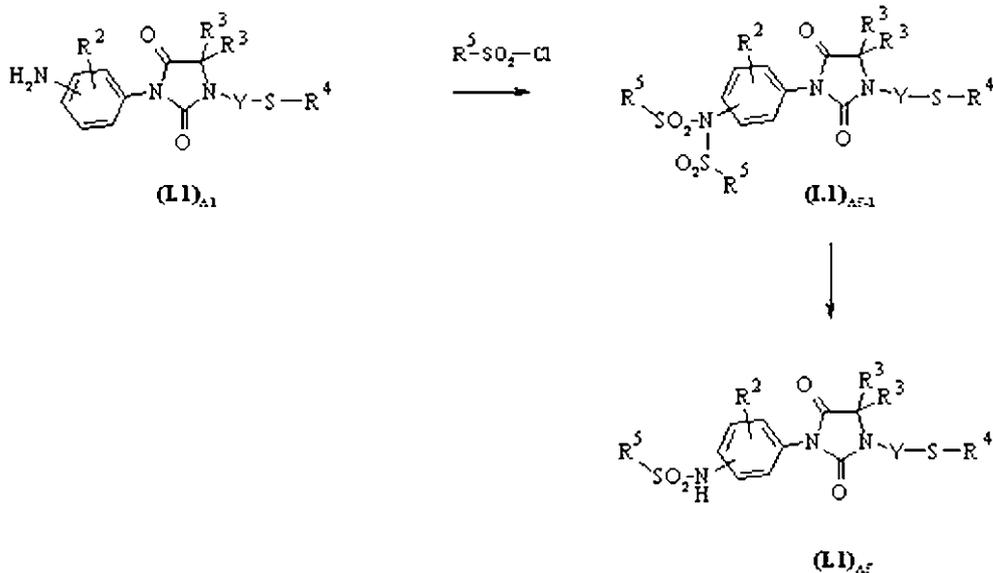
A . 5 ) スルホンアミド誘導体の製造

一般式 ( I . 1 )<sub>A5</sub> のスルホンアミド誘導体 (式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  及び  $Y$  は、上記の通りである) を、ダイヤグラム A 5 の一般式 ( I . 1 )<sub>A1</sub> のアニリン誘導体から製造する。この反応は、G.H. Chu 等、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 1951-1955 に記載されたものと同様の実験条件下で行なわれる。この反応は、塩化スルフォニル誘導体  $R^5-SO_2-Cl$  と一般式 ( I . 1 )<sub>A1</sub> のアニリン化合物 (式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  は、上記の通りである) を、20 ~ 30 (好ましくは、25) の温度で、不活性溶媒例えばテトラヒドロフラン、塩素化溶媒特に 1, 2 - ジクロロエタン中で、数時間にわたって反応させることにより行なわれる。一般式 ( I . 1 )<sub>A5-1</sub> のジスルホンアミド誘導体を、次いで、20 ~ 30 (好ましくは、25) の温度で、無機塩基特に水酸化リチウムの存在下で、不活性溶媒例えばテトラヒドロフラン、アルコール化溶媒、特にメタノール中で、数時間にわたって反応させる。

20

【 0 0 7 5 】

【 化 2 5 】



30

40

ダイヤグラム A 5

【 0 0 7 6 】

B ) 一般式 ( I . 1 ) の化合物 (式中  $R^1$  は、カルボキサミド基である) の合成 :

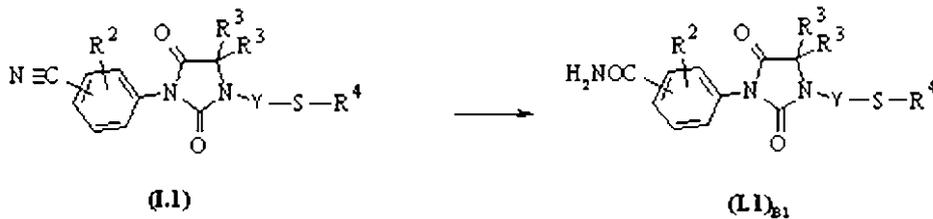
B . 1 ) カルボキサミド誘導体の製造 :

一般式 ( I . 1 )<sub>B1</sub> のカルボキサミド誘導体 (式中、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  は、上記の通りである) を、ダイヤグラム B 1 の一般式 ( I . 1 ) のニトリル誘導体から一ステップで製造する。加水分解反応は、トリフルオロ酢酸と硫酸の混合物中で行なわれ、その後、水性媒質中での処理を行なう (J. Org. Chem. 2005, 70 (5), 1926-1929)。

50

【0077】

【化26】



ダイヤグラムB1

10

【0078】

C) 一般式(II)の中間体の製造

一般式(II)のアリールヒダントイン中間体(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は、上記の通りである)の合成は、下記のダイヤグラムに記載されたストラテジーに従って行なうことができる:

【0079】

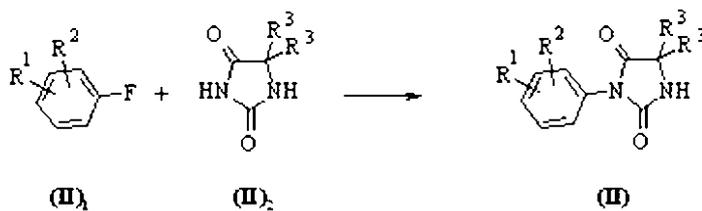
C. 1) 縮合によるアリールヒダントインの製造:

ダイヤグラムB1の一般式(II)のアリールヒダントインの合成は、一般式(II)<sub>1</sub>の化合物の芳香族環により運ばれるフッ素原子の、塩基例えば $K_2CO_3$ の存在下で生成される一般式(II)<sub>2</sub>のヒダントインのアニオンによる求核置換によって行なうことができる。この反応は、65~140の温度で加熱することにより、極性非プロトン性溶媒例えばDMF又はDMSO中で行なわれる。温度及び反応時間は、フッ素原子の離核性の関数であり、それは、 $R^1$ 及び $R^2$ の性質に大いに依存する。市販されていない一般式(II)<sub>2</sub>のヒダントインは、文献(例えば、J. Med. Chem. 1984, 27 (12), 1663-8)に記載された方法に従って製造することができる。市販されていない一般式(II)<sub>2</sub>のヒダントインは、文献(例えば、J. Med. Chem. 1984, 27 (12), 1663-8)に記載された方法に従って製造することができる。

20

【0080】

【化27】



ダイヤグラムC1

30

【0081】

$R^1$ 及び $R^2$ が、ダイヤグラムC1に記載された芳香族求核置換を促進するのに十分な電子吸引性がない場合には、一般式(II)の化合物をえるための、アリールボロン酸と一般式(II)<sub>2</sub>のヒダントインとの間の、酢酸銅の存在下での結合によるアプローチを構想することができる(Synlett 2006, 14, 2290-2)。

40

【0082】

C. 2) アリールイソシアネートからのヒダントイン環の構築によるアリールヒダントインの製造:

一般式(II)のヒダントインへのアクセスは、この場合、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 5285に記載されたプロトコールに従って行なわれる。

【0083】

C. 3) アミノエステルイソシアネートからのヒダントイン環の構築によるアリールヒダントインの製造:

50

別法として、一般式(II)のアリールヒダントインは、Eur. J. Med. Chem. 1984, 19 (3), 261に記載されたように、アミノエステルイソシアネートから合成することができる。

【0084】

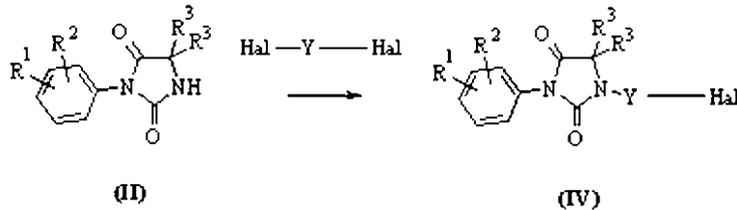
D) 一般式(IV)の中間体の製造:

ダイアグラムD1の一般式(IV)の中間体(式中、 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ 及び $Y$ は、上記の通りである)の合成は、一般式Hal-(CH<sub>2</sub>)-Halの二ハロゲン化試薬のハロゲン原子の、塩基例えばNaHの存在下で生成される一般式(II)のヒダントインのアニオンによる、極性非プロトン性溶媒例えばDMF又はDMSO中での求核置換により行なわれる。この反応は、一般に、20~60の温度で、1~15時間にわたって行なわれる。

【0085】

【化28】

10

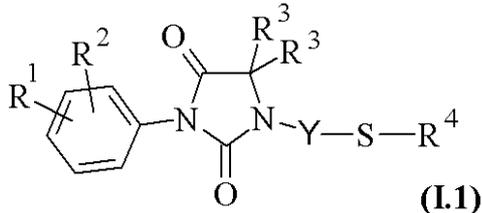


ダイアグラムD1

【0086】

こうして、この発明の主題は又、上記の式(I)の化合物の製造方法でもあり、この方法は、一般式(I.1)の化合物(Xが硫黄原子を表す一般式(I)の化合物)

【化29】

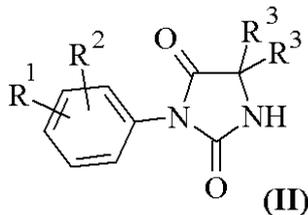


(式中、 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ 及び $Y$ は、上記の通りである)を

一般式(II)のヒダントイン誘導体

【0087】

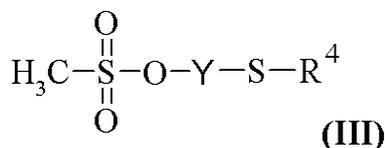
【化30】



(式中、 $R^1$ ,  $R^2$ , 及び $R^3$ は、上記の通りである)の、強塩基の存在下での、25~60の温度での、無水極性溶媒中での、一般式(III)のメシレート誘導体との縮合により

【0088】

【化31】



(式中、 $R^4$ 及び $Y$ は、上記の通りである)

又は一般式(V)のチオベンゾイル誘導体

【0089】

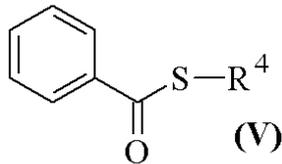
20

30

40

50

## 【化32】



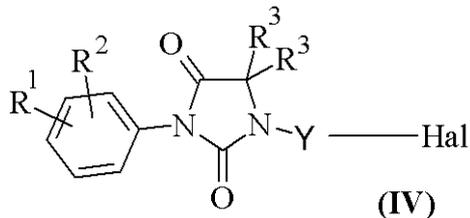
(式中、 $R^4$ は、上記の通りである)

の、極性プロトン性溶媒中でのアルコラートによる処理、及びその後の一般式(I V)のハロゲン化誘導体、

【0090】

10

## 【化33】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $Y$ は、上記の通りである)

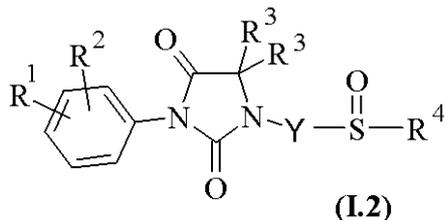
の極性溶媒中の溶液中での付加により得ること；

チオエーテル基が一般式(I . 2)のスルホキシド( $X$ が $-SO-$ 基を表す一般式(I)の化合物)に酸化される一般式(I . 1)の化合物を得ることを含んでおり、

20

【0091】

## 【化34】



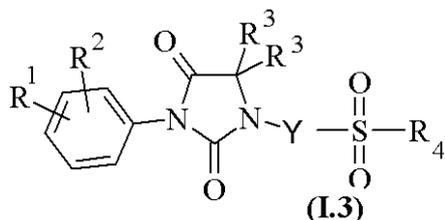
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $Y$ は、上記の通りである)

30

一般式(I . 3)のスルホン( $X$ が $-SO_2-$ 基を表す一般式(I)のスルホキシド誘導体)に酸化される一般式(I . 2)のスルホキシド誘導体を得ることを含んでいる

【0092】

## 【化35】



40

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $Y$ は、上記の通りである)。

【0093】

好ましくは、上記の酸化は、オキソン(商標)の存在下で行なわれる。

【0094】

式(I)の化合物の塩化は、当業者に公知の任意の方法によって行なうことができる。例えば、この塩化は、塩基又は酸、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は塩酸の添加によって行なうことができる。

【0095】

ある態様によれば、この発明の主題は、中間体としての、下記の化合物の一つである：

1 - (5 - ヨードペンチル) - 5 , 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフル

50

オロメチル)フェニル]イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン、

1 - (8 - ヨードオクチル) - 5, 5 - ジメチル - 3 - [4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン、

1 - (9 - プロモノニル) - 5, 5 - ジメチル - 3 - [4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン、

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

4 - [3 - (9 - プロモノニル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル] - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、

5, 5 - ジメチル - 3 - (3 - メチル - 4 - ニトロフェニル)イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン、

1 - (9 - プロモノニル) - 5, 5 - ジメチル - 3 - (3 - メチル - 4 - ニトロフェニル)イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン。

【0096】

本発明の式(I)の化合物は、有用な薬理学的特性を有している。事実、本発明の式(I)の化合物は、抗腫瘍(抗癌)活性を有し、特に、アンドロゲンレセプターを発現している細胞例えばLnCAP型前立腺細胞の細胞増殖に対する阻害活性を有することが発見されている。従って、本発明の化合物は、種々の治療用途に用いることができる。それらは、癌、特にホルモン依存性の癌、アンドロゲンレセプターを発現している癌、一層特に、乳癌及び前立腺癌の治療に有利に用いることができる。この発明の化合物の薬理学的特性の例証は、下記実施例部に見出される。

【0097】

それ故、本発明の主題は又、医薬としての、上記の式(I)の化合物でもある。

【0098】

本願の主題は又、増殖性疾患、好ましくは癌、非常に好ましくはホルモン依存性の癌又はアンドロゲンレセプターを発現している癌、又は前立腺癌及び乳癌、非常に好ましくは前立腺癌の治療を意図した医薬としての前記の式(I)の化合物でもある。

【0099】

本願の主題は又、有効成分としての少なくとも一種の上記の式(I)の化合物を製薬上許容しうる支持体と共に含む医薬組成物でもある。

【0100】

本願の主題は又、抗腫瘍性医薬の製造のための、本発明の式(I)の化合物の利用でもある。

【0101】

本願の主題は又、本発明の式(I)の化合物の、細胞増殖を阻止することを意図した医薬の製造のための利用でもある。

【0102】

本願の主題は又、本発明の式(I)の化合物の、増殖性疾患、好ましくは癌、非常に好ましくはホルモン依存性の癌又はアンドロゲンレセプターを発現している癌、又は前立腺癌及び乳癌、非常に好ましくは前立腺癌の治療を意図した医薬の製造のための利用でもある。

【0103】

この医薬組成物は、固体例えば粉末、顆粒、錠剤、ゼラチンカプセルの形態であってよい。適切な固体支持体は、例えば、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖類、ラクトース、デキストリン、澱粉、ゼラチン、セルロース、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン及びワックスであってよい。

【0104】

この発明の化合物を含む医薬組成物は又、液体形態例えば溶液、乳液、懸濁又はシロップで与えることもできる。適切な液体支持体は、例えば、水、有機溶媒例えばグリセロー

10

20

30

40

50

ル又はグリコール並びにそれらの、水中での様々な割合での混合物（製薬上許容しうる油脂に添加）であってよい。これらの無菌の液体組成物は、筋肉内注射、腹腔内注射、又は皮下注射に用いることができ、これらの無菌の組成物は、静脈内経路によって投与することもできる。

【0105】

本テキスト中で用いられるすべての技術用語及び科学用語は、当業者に公知の意味を有する。その上、すべての特許（又は、特許出願）並びに他の書誌的参考文献を、参考として援用する。

【0106】

実施例部

様々な  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$ 、及び  $R^4$  の限定によって、この発明の化合物は、上記の種々の方法によって製造することができる。

これらの実施例は、上記の手順を例証するために与えられるものであり、決して、この発明の範囲を制限するものと考えべきではない。

【実施例】

【0107】

実施例 1：5，5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 1 - { 9 - [ ( 4，4，5，5，5 - ペンタフルオロペンチル ) チオ ] ノニル } イミダゾリジン - 2，4 - ジオン；

NaH ( 60% ) ( 44 mg、1.1 mモル ) を、アルゴン下で、無水 DMF ( 8 ml ) 中の 5，5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - イミダゾリジン - 2，4 - ジオン ( 317 mg、1 mモル ) の溶液に加える。ガスの放出は、反応媒質の色の橙色への変化を伴う。攪拌を、23 で、1 時間続けた後に、9 - [ ( 4，4，5，5，5 - ペンタフルオロペンチル ) - チオ ] ノニルメタンスルホネート ( WO 2005077968 に記載された実験プロトコールに従って製造した ) ( 332 mg、0.8 mモル ) を加える。15 時間にわたって反応させた後に、反応媒質を水 ( 25 ml ) 中に注ぎ、AcOEt ( 2 x 25 ml ) で抽出する。有機相を合わせて、水 ( 25 ml ) と塩水 ( 25 ml ) で連続的に洗う。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥した後、有機溶液を濾過して真空下で濃縮する。蒸発残留物をシリカカラム上で精製する ( 溶離剤 : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / AcOEt : 1 / 1 ~ 0 / 1 )。予想した化合物が、淡黄色の油の形態で、収率 72% で得られる ( 364 mg )。

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.32 (d, 1H, Ph); 8.20 (d, 1H, Ph); 8.07 (dd, 1H, Ph); 3.29 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.57 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); 2.48 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); 2.28 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.46 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>); 1.30 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>)。

【0108】

実施例 2：5，5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 1 - { 9 - [ ( 4，4，5，5，5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 2，4 - ジオン；

オキソン ( 商標 ) ( 211 mg、0.34 mモル ) 及び水 ( 10 ml ) を、実施例 1 に記載した化合物 ( 364 mg、0.57 mモル ) の THF ( 75 ml ) 中の溶液に加える。この反応混合物を、出発生成物の完全な転化に必要な時間の 20 分間攪拌してから、水 ( 100 ml ) 中に注ぐ。この化合物を、AcOEt ( 2 x 75 ml ) で抽出し、有機相を合わせて、塩水で洗う。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥した後、溶液を濾過して、真空下で濃縮する。蒸発残留物をシリカカラム上で精製する ( 溶離剤 : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / AcOEt : 1 / 1 ~ 1 / 4 )。予想した化合物が、無色の油の形態で、収率 86% で得られる ( 321 mg )。

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.42 (d, 1H, Ph); 8.30 (d, 1H, Ph); 8.17 (dd, 1H, Ph); 3.39 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.88 (m, 4H, CH<sub>2</sub>S(=O)CH<sub>2</sub>); 2.48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.02 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.72 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>); 1.56 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>); 1.51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.42 (m

10

20

30

40

50

, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>).

【0109】

**実施例3** : 5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 1 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルホニル ] ノニル } イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ;

オキソン ( 商標 ) ( 566 mg、0.93 mモル ) を、T H F ( 6 m l ) 中の実施例 2 の化合物 ( 200 mg、0.31 mモル ) の溶液に加える。水 ( 3 m l ) により反応混合物を完成させて、23 で、出発生成物の全転化に必要な時間の3時間30分間攪拌する。この混合物を、次いで、水 ( 25 m l ) 中に注ぎ、A c O E t ( 2 x 25 m l ) で抽出する。デカンテーション後、有機相を合わせて、塩水 ( 20 m l ) で洗い、N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過して、真空下で濃縮乾燥させる。蒸発残留物を、シリ化カラム上で精製する ( 溶離剤 : ヘプタン / A c O E t : 1 / 1 ~ 3 / 7 ) 。予想した化合物が、無色の油の形態で、収率 89 % で得られる ( 185 mg ) 。

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.28 (d, 1H, Ph); 8.15 (d, 1H, Ph); 8.04 (dd, 1H, Ph); 3.24 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 3.15 (m, 2H, CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>); 3.05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>); 2.32 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.87 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.59 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>); 1.41 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>); 1.35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.24 (m, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>)。

【0110】

**実施例4** : 5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 1 - { 5 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) チオ ] ペンチル } イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ;

4.1) 1 - ( 5 - ヨードペンチル ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ;

N a H ( 60 % 以下 ) ( 65 mg、1.6 mモル ) を、アルゴン下で、無水 D M F ( 20 m l ) 中の 5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ( 500 mg、1.6 mモル ) の溶液に加える。ガス放出は、反応媒質の橙色への変化を伴う。攪拌を、23 で、1時間持続した後に、1, 5 - ジヨードペンタン ( 350 μ l、2.4 mモル ) を希釈せずに加える。1.4時間 にわたる反応の後に、反応媒質を、N H<sub>4</sub> C l の飽和水溶液 ( 25 m l ) に注いで、A c O E t ( 2 x 25 m l ) で抽出する。有機相を合わせて、水 ( 25 m l ) と塩水 ( 25 m l ) で連続して洗う。N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> 上で乾燥させた後、その有機溶液を濾過して、真空下で濃縮する。蒸発残留物を、シリ化カラム上で精製する ( 溶離剤 : ヘプタン / A c O E t : 7 / 3 ~ 6 / 4 ) 。予想した化合物が、無色の油の形態で、収率 47 % で得られる ( 380 mg ) 。

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.32 (d, 1H, Ph); 8.20 (d, 1H, Ph); 8.07 (dd, 1H, Ph); 3.29 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>); 1.81 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.47 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>); 1.41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>)。

【0111】

4.2) 5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 1 - { 5 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) チオ ] ペンチル } イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ;

t B u O<sup>-</sup> K<sup>+</sup> ( 124 mg、1.11 mモル ) を、アルゴン下で、M e O H ( 10 m l ) 中の S - ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) ベンゼン - カーボチオエート ( W O 2005077968 に記載された実験プロトコールに従って製造 ) ( 221 mg、0.74 mモル ) の溶液に加えて、23 で30分間攪拌し続ける。次いで、M e O H ( 10 m l ) 中の中間体 4.1 ( 380 mg、0.74 mモル ) の溶液を、一度に加える。24時間 にわたって攪拌した後に、反応混合物を、水 ( 25 m l ) 中に注ぎ、A c O E t ( 2 x 25 m l ) で抽出する。デカンテーション後、有機相を合わせて、水 ( 20 m l ) と塩水 ( 20 m l ) で洗い、N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> 上で乾燥させて、濾過し、真空下で濃縮乾燥させる。蒸発残留物を、シリカカラム上で精製する ( 溶離剤 : ヘプタン / A c O E t : 7 / 3 ~ 6 / 4 ) 。予想した化合物が、無色の油の形態で、収率 75 % で得られる ( 320 mg ) 。

$^1\text{H}$  NMR 400MHz (DMSO- $d_6$ ) : 8.32 (d, 1H, Ph); 8.20 (d, 1H, Ph); 8.07 (dd, 1H, Ph); 3.30 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.59 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); 2.50 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); 2.29 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.46 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>); 1.41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>)。

【 0 1 1 2 】

実施例 5 : 5 , 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 1 - { 5 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] ペンチル } イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ;

用いた実験プロトコールは、実施例 2 の化合物の合成のために記載されたものと同じであり、実施例 4 の化合物が実施例 1 の化合物の代わりに使用される。136 mg の白色の固体が得られる (73%)。融点 : 95 - 96 。

10

$^1\text{H}$  NMR 400MHz (DMSO- $d_6$ ) : 8.32 (d, 1H, Ph); 8.20 (d, 1H, Ph); 8.07 (dd, 1H, Ph); 3.33 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.80 (m, 2H, S(=O)CH<sub>2</sub>); 2.76 (m, 2H, S(=O)CH<sub>2</sub>); 2.37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.92 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.67 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>); 1.47 (m, 8H, (2 x CH<sub>3</sub>) + CH<sub>2</sub>)。

【 0 1 1 3 】

実施例 6 : 5 , 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 1 - { 8 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) チオ ] オクチル } イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ;

6 . 1 ) 1 - ( 8 - ヨードオクチル ) - 5 , 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ;

20

用いる実験プロトコールは、中間体 4 . 1 の合成のために記載したものと同じであり、但し、1 , 8 - ジヨードオクタンが 1 , 5 - ジヨードペンタンの代わりに使用される。予想した化合物が、淡黄色の油の形態で、収率 44% で得られる (229 mg)。

$^1\text{H}$  NMR 400MHz (DMSO- $d_6$ ) : 8.32 (d, 1H, Ph); 8.20 (d, 1H, Ph); 8.07 (dd, 1H, Ph); 3.28 (m, 4H, CH<sub>2</sub>I + NCH<sub>2</sub>); 1.73 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.46 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>); 1.30 (m, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>)。

【 0 1 1 4 】

6 . 2 ) 5 , 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 1 - { 8 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) チオ ] オクチル } イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ;

30

用いる実験プロトコールは、実施例 4 の化合物の合成のために記載したものと同じであるが、中間体 6 . 1 が中間体 4 . 1 の代わりに使用される。淡黄色の油が、収率 78% で得られる。

$^1\text{H}$  NMR 400MHz (DMSO- $d_6$ ) : 8.32 (d, 1H, Ph); 8.20 (d, 1H, Ph); 8.07 (dd, 1H, Ph); 3.28 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.58 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); 2.47 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); 2.27 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.46 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>); 1.30 (m, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>)。

【 0 1 1 5 】

実施例 7 : 5 , 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 1 - { 8 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] オクチル } イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ;

40

用いる実験プロトコールは、実施例 2 の化合物の合成のために記載したものと同じであるが、実施例 6 の化合物が実施例 1 の化合物の代わりに使用される。61 mg の淡黄色の油が得られる (64%)。

$^1\text{H}$  NMR 400MHz (DMSO- $d_6$ ) : 8.32 (d, 1H, Ph); 8.20 (d, 1H, Ph); 8.07 (dd, 1H, Ph); 3.28 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.74 (m, 4H, CH<sub>2</sub>S(=O)CH<sub>2</sub>); 2.37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.63 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>); 1.46 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>); 1.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.32 (m, 6H, 3 x CH<sub>2</sub>)。

【 0 1 1 6 】

50

**実施例 8** : 5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 1 - { 10 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) チオ ] デシル } イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン ;

用いる実験プロトコールは、実施例 1 の化合物の合成のために記載したものと同一であるが、10 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) チオ ] デシルメタンスルホネート (WO 2 0 0 5 0 7 7 9 6 8 に記載されたものと同様の実験プロトコールに従って製造) が 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) - チオ ] ノニルメタンスルホネートの代わりに使用される。予想した化合物が、淡黄色の油の形態で、収率 13% で得られる (125 mg)。

$^1\text{H NMR}$  400MHz (DMSO- $d_6$ ) : 8.32 (d, 1H, Ph); 8.20 (d, 1H, Ph); 8.07 (dd, 1H, Ph); 3.29 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.57 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); 2.47 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); 2.27 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.46 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>); 1.29 (m, 12H, 6 x CH<sub>2</sub>)。 10

【 0 1 1 7 】

**実施例 9** : 5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 1 - { 10 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] デシル } イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン ;

用いる実験プロトコールは、実施例 2 の化合物の合成のために記載したものと同一であるが、実施例 8 の化合物が実施例 1 の化合物の代わりに使用される。予想した化合物が、淡黄色の油の形態で、収率 74% で得られる (71 mg)。

$^1\text{H NMR}$  400MHz (DMSO- $d_6$ ) : 8.32 (d, 1H, Ph); 8.20 (d, 1H, Ph); 8.07 (dd, 1H, Ph); 3.28 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.80 (m, 2H, S(=O)CH<sub>2</sub>); 2.71 (m, 2H, S(=O)CH<sub>2</sub>); 2.37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.92 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.60 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>); 1.46 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>); 1.33 (m, 12H, 6 x CH<sub>2</sub>)。 20

【 0 1 1 8 】

**実施例 10** : 5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 1 - { 11 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) チオ ] ウンデシル } イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン ;

用いる実験プロトコールは、実施例 1 の化合物の合成のために記載したものと同一であるが、10 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) チオ ] ウンデシルメタンスルホネート (WO 2 0 0 5 0 7 7 9 6 8 に記載されたものと同様の実験プロトコールに従って製造) が 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) - チオ ] ノニルメタンスルホネートの代わりに使用される。予想した化合物が、淡黄色の油の形態で、収率 43% で得られる (328 mg)。

$^1\text{H NMR}$  400MHz (DMSO- $d_6$ ) : 8.42 (d, 1H, Ph); 8.30 (d, 1H, Ph); 8.18 (dd, 1H, Ph); 3.38 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.67 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); 2.57 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); 2.37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.71 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.56 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>); 1.40 (m, 14H, 7 x CH<sub>2</sub>)。 30

【 0 1 1 9 】

**実施例 11** : 5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 1 - { 11 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] ウンデシル } イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン ;

用いる実験プロトコールは、実施例 2 の化合物の合成のために記載したものと同一であるが、実施例 10 の化合物が実施例 1 の化合物の代わりに使用される。予想した化合物が、淡黄色の油の形態で、収率 72% で得られる (240 mg)。

$^1\text{H NMR}$  400MHz (DMSO- $d_6$ ) : 8.32 (d, 1H, Ph); 8.20 (d, 1H, Ph); 8.07 (dd, 1H, Ph); 3.28 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.75 (m, 4H, CH<sub>2</sub>S(=O)CH<sub>2</sub>); 2.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.60 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>); 1.46 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>); 1.39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.30 (m, 12H, 6 x CH<sub>2</sub>)。 40

【 0 1 2 0 】

**実施例 1 2** : 5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 1 - { 9 - [ ( 4, 4, 4 - トリフルオロブチル ) チオ ] ノニル } イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン ;

1 2 . 1 ) 1 - ( 9 - ブロモノニル ) - 5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン ;

用いる実験プロトコールは、中間体 4 . 1 の合成のために記載したものと同一であるが、1, 9 - ジブロモノナンが 1, 5 - ジヨードペンタンの代わりに使用される。予想した化合物が、淡黄色の油の形態で、収率 4 5 % で得られる ( 1 . 2 4 g )。

$^1\text{H NMR}$  400MHz (DMSO- $d_6$ ) : 8.32 (d, 1H, Ph); 8.20 (d, 1H, Ph); 8.07 (dd, 1H, Ph); 3.51 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ); 3.29 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 1.78 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1.62 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1.46 (s, 6H, 2 x  $\text{CH}_3$ ); 1.32 (m, 10H, 5 x  $\text{CH}_2$ )。 10

【 0 1 2 1 】

1 2 . 2 ) 5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 1 - { 9 - [ ( 4, 4, 4 - トリフルオロブチル ) チオ ] ノニル } イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン ;

用いる実験プロトコールは、実施例 4 の合成のために記載したものと同一であるが、中間体 1 2 . 1 が中間体 4 . 1 の代わりに使用され、S - ( 4, 4, 4 - トリフルオロブチル ) ベンゼンカーボチオエート (WO 2 0 0 5 0 7 7 9 6 8 に従って製造) が中間体 S - ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) ベンゼン - カーボチオエートの代わりに使用される。予想した化合物が、淡黄色の油の形態で、収率 8 3 % で得られる ( 2 3 1 m g )。 20

$^1\text{H NMR}$  400MHz (DMSO- $d_6$ ) : 8.42 (d, 1H, Ph); 8.30 (d, 1H, Ph); 8.18 (dd, 1H, Ph); 3.38 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 2.60 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ ); 2.42 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1.82 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1.71 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1.61 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1.46 (s, 6H, 2 x  $\text{CH}_3$ ); 1.32 (m, 10H, 5 x  $\text{CH}_2$ )。

【 0 1 2 2 】

**実施例 1 3** : 5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 1 - { 9 - [ ( 4, 4, 4 - トリフルオロブチル ) スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン ;

用いる実験プロトコールは、実施例 2 の化合物の合成のために記載したものと同一であるが、実施例 1 2 の化合物が実施例 1 の化合物の代わりに使用される。淡黄色の油が、収率 7 3 % で得られる ( 1 4 0 m g )。 30

$^1\text{H NMR}$  400MHz (DMSO- $d_6$ ) : 8.32 (d, 1H, Ph); 8.20 (d, 1H, Ph); 8.08 (dd, 1H, Ph); 3.30 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 2.71 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})\text{CH}_2$ ); 2.41 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1.86 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1.62 (m, 4H, 2 x  $\text{CH}_2$ ); 1.46 (s, 6H, 2 x  $\text{CH}_3$ ); 1.35 (m, 10H, 5 x  $\text{CH}_2$ )。

【 0 1 2 3 】

**実施例 1 4** : 5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 1 - { 9 - [ ( 3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 6 - ノナフルオロヘキシル ) チオ ] ノニル } イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン ;

用いる実験プロトコールは、実施例 4 の合成のために記載したものと同一であるが、中間体 1 2 . 1 が中間体 4 . 1 の代わりに使用され、S - ( 3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 6 - ノナフルオロヘキシル ) ベンゼンカーボチオエート (WO 2 0 0 5 0 7 7 9 6 8 に従って製造) が中間体 S - ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) ベンゼン - カーボチオエートの代わりに使用される。予想した化合物が、淡黄色の油の形態で、収率 7 8 % で得られる ( 2 1 2 m g )。 40

$^1\text{H NMR}$  400MHz (DMSO- $d_6$ ) : 8.42 (d, 1H, Ph); 8.30 (d, 1H, Ph); 8.18 (dd, 1H, Ph); 3.39 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 2.80 (m, 2H,  $\text{SCH}_2$ ); 2.64 (m, 2H,  $\text{SCH}_2$ ); 2.59 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1.71 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1.61 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1.56 (s, 6H, 2 x  $\text{CH}_3$ ); 1.41 (m, 10H, 5 x  $\text{CH}_2$ )。

【 0 1 2 4 】 50

**実施例 15** : 5, 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 1 - { 9 - [ ( 3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 6 - ノナフルオロヘキシル ) スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

用いる実験プロトコールは、実施例 2 の化合物の合成のために記載したものと同一であるが、実施例 14 の化合物が実施例 1 の化合物の代わりに使用される。淡黄色の油が、収率 85% で得られる (145 mg)。

$^1\text{H NMR}$  400MHz (DMSO- $d_6$ ) : 8.32 (d, 1H, Ph); 8.20 (d, 1H, Ph); 8.07 (dd, 1H, Ph); 3.29 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 3.00 (m, 2H, S(=O)CH<sub>2</sub>); 2.78 (m, 2H, S(=O)CH<sub>2</sub>); 2.65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.62 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>); 1.46 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>); 1.39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.31 (m, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>)。 10

【 0 1 2 5 】

**実施例 16** : 3 - [ 4 - アミノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 5, 5 - ジメチル - 1 - { 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) チオ ] ノニル } イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン ;

S n C l<sub>2</sub> · 2 H<sub>2</sub>O (3.84 g, 1.7 mmol) を、A c O E t (30 ml) に溶解させた実施例 1 の化合物 (1.08 g, 1.7 mmol) に加える。この反応混合物を、還流下で、出発化合物が消失するまで (5 時間 30 分) 加熱し、その後、氷浴を用いて冷却する。A c O E t (30 ml) での希釈の後、この混合物を N a H C O<sub>3</sub> の 1 M 水溶液 (120 ml) に注ぐ。この混合物を、数時間攪拌し、その間に白色沈澱が形成される。この沈澱をセライト上での濾過によって除去する。濾液をデカンテーションして、その有機溶液を N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過して、真空下で濃縮乾燥させる。予想した化合物が、黄色の油の形態で、収率 84% で得られる (868 mg)。 20

$^1\text{H NMR}$  400MHz (DMSO- $d_6$ ) : 7.31 (d, 1H, Ph); 7.22 (dd, 1H, Ph); 6.86 (d, 1H, Ph); 5.80 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 3.27 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.57 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); 2.47 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); 2.29 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.39 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>); 1.25 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>)。 20

【 0 1 2 6 】

**実施例 17** : N - [ 4 - ( 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) チオ ] - ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル ] アセトアミド ; 30

塩化アセチル (1 ml, 3.7 当量) を、無水 C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> (2 ml) 中の実施例 16 の溶液 (230 mg, 0.38 mmol) に、23 で、滴下して加える。この反応混合物を、1 時間攪拌し、真空下で濃縮乾燥させる。蒸発残留物を、シリカカラム上で精製する (溶離剤 : ヘプタン / A c O E t : 1 / 1 ~ 3 / 7)。これらの純水画分の収集及び濃縮後に、予想した化合物が、無色の油の形態で、収率 91% で得られ、それは、ゆっくりと結晶化する (225 mg)。融点 : 84 - 86 。

$^1\text{H NMR}$  400MHz (DMSO- $d_6$ ) : 9.67 (s, 1H, NH); 7.80 (d, 1H, Ph); 7.69 (dd, 1H, Ph); 7.58 (d, 1H, Ph); 3.28 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.57 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); 2.48 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); 2.30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO); 1.74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.43 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>); 1.28 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>)。 40

【 0 1 2 7 】

**実施例 18** : N - [ 4 - ( 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] - ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル ] アセトアミド ;

用いる実験プロトコールは、実施例 2 の化合物の合成のために記載したものと同一であるが、実施例 17 の化合物が実施例 1 の化合物の代わりに使用される。無色の油が、収率 61% で得られる (98 mg)。

$^1\text{H NMR}$  400MHz (DMSO- $d_6$ ) : 9.63 (s, 1H, NH); 7.81 (d, 1H, Ph); 7.68 (dd, 1H, Ph); 7.58 (d, 1H, Ph); 3.28 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.72 (m, 4H, CH<sub>2</sub>S(=O)CH<sub>2</sub>); 2.38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO); 1.90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.60 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>); 1.44 (s, 50

6H, 2 x CH<sub>3</sub>); 1.39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.30 (m, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>).

【 0 1 2 8 】

実施例 19 : 4 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチルスルファニル ] ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾニトリル ;

19 . 1 ) 4 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾニトリル ;

DMF ( 4 5 m l ) 中の 4 - フルオロ - 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾニトリル ( 5 . 6 7 m g 、 3 0 m モル ) 、 5 , 5 - ジメチル - ヒダントイン ( 7 . 6 8 g 、 6 0 m モル ) 、 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 8 . 2 8 g 、 6 0 m モル ) の混合物を、マイクロ波オープン中に置かれる 3 つのチューブに等しい部で分配する。マグネチックスターラーで攪拌しながら、各チューブを、140 で、20 分間、照射する。これらの反応物を、次いで、合わせて、水 ( 2 0 0 m l ) 中に注ぎ、AcOEt ( 2 x 7 5 m l ) で抽出する。有機相を合わせて、塩水で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させて、濾過する。濾液を減圧下で濃縮して、残留物が、Et<sub>2</sub>O ( 2 5 m l ) から結晶化される。EtOH ( 7 5 m l ) からの再結晶化の後に、粉末を、濾過して、真空下で乾燥する。予想した化合物が、白色固体の形態で、収率 4 6 % で得られる ( 4 . 1 g ) 。融点 : 2 1 2 - 2 1 3 。

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.80 (s, 1H, NH); 8.29 (d, 1H, Ph); 8.18 (s, 1H, Ph); 8.02 (d, 1H, Ph); 1.42 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>).

【 0 1 2 9 】

19 . 2 ) 4 - [ 3 - ( 9 - ブロモノニル ) - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン 1 - イル ] - 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾニトリル ;

用いる実験プロトコールは、中間体 1 2 . 1 の合成のために記載したものと同一であるが、中間体 19 . 1 が 5 , 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオンの代わりに使用される。予想した化合物が、黄色の油の形態で、収率 8 0 % で得られる。

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.29 (d, 1H, Ph); 8.18 (d, 1H, Ph); 8.04 (dd, 1H, Ph); 3.50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Br); 3.29 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 1.78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.46 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>); 1.32 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>).

【 0 1 3 0 】

19 . 3 ) 4 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチルスルファニル ] ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾニトリル ;

用いる実験プロトコールは、中間体 4 . 2 の合成のために記載したものと同一であるが、中間体 19 . 2 が中間体 4 . 1 の代わりに使用される。予想した化合物が、黄色の油の形態で、収率 8 9 % で得られる。

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.24 (d, 1H, Ph); 8.13 (d, 1H, Ph); 7.99 (dd, 1H, Ph); 3.22 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.52 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); 2.44 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); 2.26 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.56 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.40 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>); 1.21 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>).

【 0 1 3 1 】

実施例 20 : 4 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾニトリル ;

用いる実験プロトコールは、実施例 2 の化合物の合成のために記載したものと同一であるが、実施例 19 の化合物が実施例 1 の化合物の代わりに使用される。無色の油が、収率 7 8 % で得られる。

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.29 (d, 1H, Ph); 8.18 (d, 1H, Ph); 8.03 (dd, 1H, Ph); 3.28 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.82 (m, 4H, CH<sub>2</sub>S(=O)CH<sub>2</sub>); 2.38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.89 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.62 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>); 1.45 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>); 1.31 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>).

## 【 0 1 3 2 】

**実施例 2 1** : 4 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルファニル ] ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド ;

実施例 1 9 の化合物 ( 3 5 9 m g 、 0 . 5 8 m モル ) を、トリフルオロ酢酸 ( 4 m l ) 及び硫酸 ( 1 m l ) と混合する。6 0 で 1 5 時間の攪拌の後に、反応媒質を、水 - 氷混合物に注ぎ、AcOEt ( 2 x 5 0 m l ) で抽出する。有機相を合わせて、水、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液及び塩水で連続的に洗う。この有機溶液を、次いで、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過して、溶媒を、減圧下で蒸発させる。蒸発残留物を、シリカカラム上でのクロマトグラフィーにより精製する ( 溶離剤 : ヘプタン / AcOEt : 9 / 1 ~ 4 / 6 ) 。予想した化合物が、黄色の油の形態で、収率 7 0 % で得られる。

LC - MS ( UV ) : 純度 ( 2 2 0 n M ) : 9 9 % . E S <sup>-</sup> : ( M + T F A - H ) <sup>-</sup> : 7 4 6 .

## 【 0 1 3 3 】

**実施例 2 2** : 4 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド ;

用いる実験プロトコールは、実施例 2 の化合物の合成のために記載したものと同一であるが、実施例 2 1 の化合物が実施例 1 の化合物の代わりに使用される。無色の油が、収率 5 0 % で得られる。

<sup>1</sup>H NMR 400MHz ( DMSO-d<sub>6</sub> ) : 7.96 ( broad s , 1H , 1/2 NH<sub>2</sub> ) ; 7.81 ( s , 1H , Ph ) ; 7.70 ( d , 1H , Ph ) ; 7.59 ( m , 2H , Ph + 1/2 NH<sub>2</sub> ) ; 3.25 ( m , 2H , NCH<sub>2</sub> ) ; 2.70 ( m , 4H , CH<sub>2</sub>S(=O)CH<sub>2</sub> ) ; 2.30 ( m , 2H , CH<sub>2</sub> ) ; 1.83 ( m , 2H , CH<sub>2</sub> ) ; 1.57 ( m , 4H , 2 x CH<sub>2</sub> ) ; 1.40 ( s , 6H , 2 x CH<sub>3</sub> ) ; 1.25 ( m , 10H , 5 x CH<sub>2</sub> ) .

## 【 0 1 3 4 】

**実施例 2 3** : 5 , 5 - ジメチル - 3 - ( 3 - メチル - 4 - ニトロフェニル ) - 1 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルファニル ] ノニル } イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ;

2 3 . 1 ) 5 , 5 - ジメチル - 3 - ( 3 - メチル - 4 - ニトロフェニル ) イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ;

DMF ( 1 5 m l ) 中の 5 - フルオロ - 2 - ニトロトルエン ( 1 . 5 5 g 、 1 0 m モル ) 、 5 , 5 - ジメチルヒダントイン ( 1 . 2 8 g 、 1 0 m モル ) 、 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 1 . 3 8 g 、 1 0 m モル ) の混合物を、マイクロ波オープン中に置くことを意図したバイアル中に導入して、マグネチックスターラーで攪拌しながら 1 0 0 で 7 0 分間照射する。反応混合物を、次いで、水 ( 2 0 0 m l ) 中に注ぎ、AcOEt ( 2 x 7 5 m l ) で抽出する。これらの有機相を合わせて、塩水で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させて、濾過する。濾液を減圧下で濃縮して、残留物をシリカカラム上でのクロマトグラフィーにより精製する ( 溶離剤 : ヘプタン / AcOEt : 7 / 3 ) 。予想した化合物が、白色固体の形態で、収率 2 5 % で得られる ( 6 6 6 m g ) 。融点 : 1 7 7 - 1 7 8 .

<sup>1</sup>H NMR 400MHz ( DMSO-d<sub>6</sub> ) : 8.70 ( s , 1H , NH ) ; 8.10 ( d , 1H , Ph ) ; 7.58 ( s , 1H , Ph ) ; 7.52 ( dd , 1H , Ph ) ; 2.54 ( s , 3H , CH<sub>3</sub> ) ; 1.41 ( s , 6H , 2 x CH<sub>3</sub> ) .

## 【 0 1 3 5 】

2 3 . 2 ) 1 - ( 9 - ブロモノニル ) - 5 , 5 - ジメチル - 3 - ( 3 - メチル - 4 - ニトロフェニル ) イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ;

用いる実験プロトコールは、中間体 1 2 . 1 の合成のために記載したものと同一であるが、中間体 2 3 . 1 が 5 , 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオンの代わりに使用される。予想した化合物が、黄色の油の形態で、収率 7 4 % で得られる。

<sup>1</sup>H NMR 400MHz ( DMSO-d<sub>6</sub> ) : 8.10 ( d , 1H , Ph ) ; 7.59 ( d , 1H , Ph ) ; 7.53 ( dd , 1H , Ph ) ; 3.51 ( m , 2H , CH<sub>2</sub>Br ) ; 3.29 ( m , 2H , NCH<sub>2</sub> ) ; 2.54 ( s , 3H , 1 CH<sub>3</sub> ) ; 1.78 ( m , 2H , CH<sub>2</sub>

10

20

30

40

50

); 1.61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.44 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>); 1.32 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>).

【 0 1 3 6 】

2 3 . 3 ) 5 , 5 - ジメチル - 3 - ( 3 - メチル - 4 - ニトロフェニル ) - 1 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルファニル ] ノニル } イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ;

用いる実験プロトコールは、中間体 4 . 2 の合成のために記載したものと同一であるが、中間体 2 3 . 2 が中間体 4 . 1 の代わりに使用される。予想した化合物が、黄色の油の形態で、収率 9 0 % で得られる。

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.10 (d, 1H, Ph); 7.59 (d, 1H, Ph); 7.54 (dd, 1H, Ph); 3.26 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.56 (m, 5H, SCH<sub>2</sub> + CH<sub>3</sub>); 2.49 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); 2.28 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.45 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>); 1.28 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>).

10

【 0 1 3 7 】

実施例 2 4 : 5 , 5 - ジメチル - 3 - ( 3 - メチル - 4 - ニトロフェニル ) - 1 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ;

用いる実験プロトコールは、実施例 2 の化合物の合成のために記載したものと同一であるが、実施例 2 3 の化合物が実施例 1 の化合物の代わりに使用される。無色の油が、収率 5 0 % で得られる。

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.05 (s, 1H, Ph); 7.53 (d, 1H, Ph); 7.49 (m, 1H, Ph); 3.24 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.70 (m, 4H, CH<sub>2</sub>S(=O)CH<sub>2</sub>); 2.49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.57 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>); 1.40 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>); 1.25 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>).

20

【 0 1 3 8 】

実施例 2 5 : 3 - ( 4 - アミノ - 3 - メチルフェニル ) - 5 , 5 - ジメチル - 1 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルファニル ] ノニル } イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ;

実験プロトコールは、実施例 1 6 の化合物のために記載したものと同一であるが、実施例 2 3 の化合物が実施例 1 の化合物の代わりに使用される。予想した化合物が、褐色の油の形態で、収率 9 3 % で得られる。

30

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) : 6.81 (d, 1H, Ph); 6.78 (dd, 1H, Ph); 6.60 (d, 1H, Ph); 5.02 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 3.25 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.57 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); 2.48 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); 2.30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.4 8 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.37 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>); 1.22 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>).

【 0 1 3 9 】

実施例 2 6 : 3 - ( 4 - アミノ - 3 - メチルフェニル ) - 5 , 5 - ジメチル - 1 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ;

用いる実験プロトコールは、実施例 2 の化合物の合成のために記載したものと同一であるが、実施例 2 5 の化合物が実施例 1 の化合物の代わりに使用される。無色の油が、収率 5 6 % で得られる。

40

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) : 6.82 (d, 1H, Ph); 6.79 (dd, 1H, Ph); 6.60 (d, 1H, Ph); 5.02 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 3.25 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.72 (m, 4H, CH<sub>2</sub>S(=O)CH<sub>2</sub>); 2.34 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.91 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.61 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>); 1.41 (m, 8H, 2 x CH<sub>3</sub> + CH<sub>2</sub>); 1.25 (m, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>).

【 0 1 4 0 】

実施例 2 7 : 1 - [ 4 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルファニル ] ノニル } イミダゾリジン 1 - イル ) - 2 - メチルフェニル ] - 3 - ( 1 - メチルプロピル ) 尿素 ;

実施例 2 5 の化合物 ( 3 9 5 m g 、 0 . 7 2 m モル ) を、アルゴン大気下で、無水 1 , 2

50

- ジクロロメタン(10 ml)に溶解させてから、sec-ブチルイソシアネート(0.35 ml、3 mmol)を、23 で、滴下して加える。この混合物を、次いで、還流下で、24時間、加熱する。次いで、この反応媒質を、冷水に注ぎ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を用いて抽出する。デカンテーション後に、有機相を水と塩水で洗う。この有機溶液を、次いで、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾燥させて、蒸発残留物をシリカカラム上で精製する(溶離剤：ヘプタン/AcOEt：1/0~4/6)。予想した化合物が、無色の油の形態で、収率36%で得られる。

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.96 (d, 1H, NH); 7.61 (s, 1H, NH); 7.07 (d, 1H, Ph); 7.02 (dd, 1H, Ph); 6.48 (d, 1H, Ph); 3.59 (m, 1H, CH); 3.26 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.57 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); 2.48 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); 2.28 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.58-1.42 (m, 6H, 3 x CH<sub>2</sub>); 1.40 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>); 1.30 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>); 1.07 (d, 3H, CH<sub>3</sub>); 0.88 (t, 3H, CH<sub>3</sub>)。 10

【0141】

実施例 28 : 1 - [ 4 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン 1 - イル ) - 2 - メチルフェニル ] - 3 - ( 1 - メチルプロピル ) 尿素 ;

用いる実験プロトコールは、実施例2の化合物の合成のために記載したものと同一であるが、実施例25の化合物が実施例1の化合物の代わりに使用される。無色の油が、収率63%で得られる。

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.96 (d, 1H, NH); 7.61 (s, 1H, NH); 7.07 (d, 1H, Ph); 7.02 (dd, 1H, Ph); 6.48 (d, 1H, Ph); 3.59 (m, 1H, CH); 3.26 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.86-2.65 (m, 4H, CH<sub>2</sub>S(=O)CH<sub>2</sub>); 2.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.91 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.61 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>); 1.41 (m, 10H, 2 x CH<sub>2</sub> + 2 x CH<sub>3</sub>); 1.30 (m, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>); 1.07 (d, 3H, CH<sub>3</sub>); 0.88 (t, 3H, CH<sub>3</sub>)。 20

【0142】

実施例 29 : t - ブチル { [ 4 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルファニル ] ノニル } イミダゾリジン 1 - イル ) - 2 - メチルフェニル ] スルファモイル } カルバメート ;

無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30 ml)中の実施例25の化合物(612 mg、1.1 mmol)及びEt<sub>3</sub>N(0.19 ml、1.33 mmol)の溶液を、0 で攪拌する。その後、0 まで冷却した無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 ml)中のクロロスルホニルイソシアネート(0.11 ml、1.22 mmol)の溶液を、t-BuOH(0.12 ml、1.22 mmol)と組み合わせ完成させた直後に、実施例25の化合物の溶液に加える。この混合物を、0 で30分間攪拌し、その後、23 で1時間半攪拌する。次いで、この反応媒質を、水(2 x 100 ml)、NaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液(50 ml)及び塩水(50 ml)で連続して洗う。この有機溶液を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して、濃縮乾燥させる。蒸発残留物をシリカカラム上で精製する(溶離剤：ヘプタン/AcOEt：1/0~6/4)。予想した化合物が、白色固体の形態で、収率85%で得られる。融点 122 - 124 。 30

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) : 11.07 (s, 1H, NH); 9.64 (s, 1H, NH); 7.28 (d, 1H, Ph); 7.20 (m, 2H, Ph); 3.28 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.56 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); 2.48 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); 2.29 (m, 5H, CH<sub>2</sub>+CH<sub>3</sub>); 1.75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.42 (s, 15H, 2 x CH<sub>3</sub> + tBu); 1.28 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>)。 40

【0143】

実施例 30 : N - [ 4 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルファニル ] ノニル } イミダゾリジン 1 - イル ) - 2 - メチルフェニル ] スルファミド ;

エチルエーテル中のHClの溶液(2N、3 ml)を、0 まで冷却したCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt混合物(5 ml / 3 ml)中の実施例29(250 mg、0.36 mmol)の溶液に、1 ml当たり3部で加え、そしてこの混合物を23 で60時間攪拌する。揮発性物質を真空下で蒸発させ、残留物を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50 ml)とNaHCO<sub>3</sub>(50 ml)の混 50

合物中にとる。攪拌及びデカンテーション後、有機相を水(50 ml)で洗い、その後、塩水で洗う。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上での乾燥、濾過及び濃縮乾燥後に、残留物をシリカカラム上で精製する(ヘプタン/AcOEt: 10/0~1/1)。予想した生成物が、白色固体の形態で、収率76%で得られる。融点 102 - 104。

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.60 (s, 1H, NH); 7.42 (d, 1H, Ph); 7.14 (m, 2H, Ph); 6.97 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 3.26 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.57 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); 2.48 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); 2.27 (m, 5H, CH<sub>2</sub> + CH<sub>3</sub>); 1.75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.41 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>); 1.30 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>)。

【0144】

**実施例 31** : N - [ 4 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - メチルフェニル ] スルファミド ;

用いる実験プロトコールは、実施例 2 の化合物の合成のために記載したものと同一であるが、実施例 30 の化合物が実施例 1 の化合物の代わりに使用される。白色固体が、収率 62% で得られる。

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.60 (s, 1H, NH); 7.42 (d, 1H, Ph); 7.14 (m, 2H, Ph); 6.97 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 3.28 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.78 (m, 4H, CH<sub>2</sub>S(=O)CH<sub>2</sub>); 2.38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.60 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>); 1.40 (m, 8H, 2 x CH<sub>3</sub> + CH<sub>2</sub>); 1.30 (m, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>)。

【0145】

**実施例 32** : N - [ 4 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルホニル ] ノニル } イミダゾリジン - 1 - イル ) - 2 - メチルフェニル ] スルファミド ;

用いる実験プロトコールは、実施例 3 の化合物の合成のために記載したものと同一であるが、実施例 31 の化合物が実施例 2 の化合物の代わりに使用される。無色の油が、得られる。

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.55 (s, 1H, NH); 7.37 (d, 1H, Ph); 7.09 (m, 2H, Ph); 6.92 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 3.15 (m, 4H, CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3.05 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.32 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.91 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.60 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>); 1.39 (m, 8H, 2 x CH<sub>3</sub> + CH<sub>2</sub>); 1.22 (m, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>)。

【0146】

**実施例 33** : 3 - [ 4 - アミノ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 5 , 5 - ジメチル - 1 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] ノニル } イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ;

用いる実験プロトコールは、実施例 3 の化合物の合成のために記載したものと同一であるが、実施例 16 の化合物が実施例 2 の化合物の代わりに使用される。

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.30 (d, 1H, Ph); 7.21 (dd, 1H, Ph); 6.85 (d, 1H, Ph); 5.80 (s, 1H, NH); 3.27 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.74 (m, 4H, CH<sub>2</sub>S(=O)CH<sub>2</sub>); 2.38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.90 (m, H, CH<sub>2</sub>); 1.60 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>); 1.40 (s, 8H, 2 x CH<sub>3</sub> + CH<sub>2</sub>); 1.29 (m, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>)。

【0147】

**実施例 34** : 7 - [ 4 - ニトロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 5 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] ノニル } - 5 , 7 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 , 8 - ジオン ;

34 . 1 ) 5 , 7 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 , 8 - ジオン ;

エタノール - 水溶媒混合物 ( 16 ml ) 中に希釈したシクロブタンオン ( 1 . 49 ml 、 20 mmol ) の溶液に、アルゴン下で、23 で、シアン化ナトリウム ( 1 . 47 g 、 30 mmol ) を加えてから、炭酸アンモニウム ( 7 . 5 g 、 78 mmol ) を加える。この反応混合物を、6 時間にわたって 70 に加熱する。反応媒質を冷却した後に、水 ( 15 ml ) を注ぎ、次いで、濃塩酸溶液 ( 13 ml ) を、注意して加える。23 で 10 時間攪拌後、工

10

20

30

40

50

タノール及び反応混合物の水分をロータリーエバポレーターを用いて蒸発させる。沈澱をフリット上で濾過してから、水で洗う。予想した化合物が、ベージュ色の粉末の形態で、収率39%で得られる(1.1g)。

$^1\text{H NMR}$  400MHz (DMSO- $d_6$ ) : 10.49 (se, 1H, NH); 8.27 (s, 1H, NH); 2.31-2.37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.19-2.27 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.83-1.90 (m, 1H, CH<sub>A</sub>); 1.71-1.76 (m, 1H, CH<sub>B</sub>)

融点: 223 - 225

【0148】

34.2) 7-[4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン;

炭酸カリウム(1.09g、7.85mmol)及び化合物5-フルオロ-2-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(500mg、1.6mmol)を、アルゴン下で、5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン(予め製造)(221mg、0.74mmol)のDMF(6ml)中の溶液に加える。この反応混合物を、65℃で、2時間加熱してから、23℃で、12時間攪拌し続ける。この反応媒質を、NH<sub>4</sub>Clの飽和水溶液(25ml)中に注ぎ、AcOEt(2×25ml)で抽出する。有機相を合わせて、水(25ml)及び塩水(25ml)で連続的に洗う。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上での乾燥後、この有機溶液を、濾過し、真空下で濃縮する。蒸発残留物を、シリカカラム上で精製する(溶離剤:ヘプタン/AcOEt:7/3~3/7)。イソペンタンで洗ってから濾過した後に、予想した化合物が、淡黄色の粉末の形態で、収率50%で得られる(645mg)。

$^1\text{H NMR}$  400MHz (DMSO- $d_6$ ) : 9.15 (s, 1H, NH); 8.30 (d, 1H, Ph); 8.18 (d, 1H, Ph); 8.00 (dd, 1H, Ph); 2.51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.94 (m, 1H, CH<sub>A</sub>); 1.73 (m, 1H, CH<sub>B</sub>)。

【0149】

34.3) 7-[4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-{9-[(4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチル)スルファニル]ノニル}-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン;

NaH(60%以下)(44mg、1.1mmol)を、アルゴン下で、無水DMF(9ml)中の、7-[4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン(329mg、1mmol)の溶液に加える。ガスの放出は、反応媒質の色の変化を伴い、それは、橙色になる。23℃で1時間攪拌した後、9-[(4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチル)-チオ]ノニルメタンスルホネート(WO2005077968に記載された実験プロトコールに従って製造)(332mg、0.8mmol)を加える。15時間の反応の後、反応媒質を水(25ml)に注ぎ、AcOEt(2×25ml)で抽出する。有機相を合わせて、水(25ml)及び塩水(25ml)で連続的に洗う。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上での乾燥後、有機溶液を濾過して、真空下で濃縮する。蒸発残留物を、RP18シリカカラム上で精製する(溶離剤:ACN/H<sub>2</sub>O:8/2~100)。予想した化合物が、無色の油の形態で、収率33%で得られる(214mg)。

$^1\text{H NMR}$  400MHz (DMSO- $d_6$ ) : 8.31 (d, 1H, Ph); 8.18 (d, 1H, Ph); 8.05 (dd, 1H, Ph); 3.40 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.55 (m, 4H, SCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>); 2.45 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); 2.30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.03 (m, 1H, CH<sub>A</sub>); 1.81 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.74 (m, 3H, CH<sub>2</sub>, CH<sub>B</sub>); 1.62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.49 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.30 (m, 10H, 5×CH<sub>2</sub>)。

【0150】

34.4) 7-[4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-{9-[(4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチル)スルフィニル]ノニル}-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン;

下記の化合物34.4を、実施例2に記載したものと同様の方法に従って合成したが、中間体34.3が実施例1の5,5-ジメチル-3-[4-ニトロ-3-(トリフルオロ

10

20

30

40

50

メチル)フェニル] - 1 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル)チオ]ノニル}イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオンの代わりに使用される。予想した化合物が、淡黄色の油の形態で、収率 79% で得られる(170 mg)。

$^1\text{H NMR}$  400MHz (DMSO- $d_6$ ) : 8.31 (d, 1H, Ph); 8.18 (d, 1H, Ph); 8.06 (dd, 1H, Ph); 3.44 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.61 (m, 6H, CH<sub>2</sub>S(=O)CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>); 2.43 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 2.03 (m, 1H, CH<sub>A</sub>); 1.87 (m, 3H, CH<sub>2</sub>, CH<sub>B</sub>); 1.62 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 1.31 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>)。

【 0 1 5 1 】

実施例 35 : 5 , 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル)スルフィニル]ノニル}イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン; 10

35.1) 5 , 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

用いる実験プロトコールは、実施例 19.1 の化合物の合成のために記載したものと同じであるが、1 - フルオロ - 4 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゼンが 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリルの代わりに使用される。予想した化合物が、白色粉末の形態で、収率 77% で得られる。

融点 : 201 - 203

$^1\text{H NMR}$  400MHz (DMSO- $d_6$ ) : 8.76 (s, 1H, NH); 8.67 (dd, 1H, Ph); 8.58 (d, 1H, Ph); 8.04 (d, 1H, Ph); 1.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)。 20

【 0 1 5 2 】

35.2) 5 , 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル)スルファニル]ノニル}イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン;

用いる実験プロトコールは、実施例 1 の合成のために記載したものと同じであるが、中間体 35.1 が 5 , 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオンの代わりに使用される。予想した化合物が、無色の油の形態で、収率 50% で得られる。

$^1\text{H NMR}$  400MHz (DMSO- $d_6$ ) : 8.69 (dd, 1H, Ph); 8.57 (d, 1H, Ph); 8.05 (d, 1H, Ph); 3.27 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.57 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); 2.48 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); 2.29 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.59 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.40 (s, 8H, 2 x CH<sub>3</sub> + CH<sub>2</sub>); 1.28 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>)。 30

【 0 1 5 3 】

35.3) 5 , 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル)スルフィニル]ノニル}イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン;

用いる実験プロトコールは、実施例 2 の化合物の合成のために記載したものと同じであるが、中間体 35.2 が実施例 1 の 5 , 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル)チオ]ノニル}イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオンの代わりに使用される。予想した化合物が、無色の油の形態で、収率 85% で得られる。 40

$^1\text{H NMR}$  400MHz (DMSO- $d_6$ ) : 8.69 (dd, 1H, Ph); 8.57 (d, 1H, Ph); 8.05 (d, 1H, Ph); 3.30 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.82 (m, 2H, S(=O)CH<sub>2</sub>); 2.66 (m, 2H, S(=O)CH<sub>2</sub>); 2.39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.60 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 1.50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.30 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>)。

【 0 1 5 4 】

実施例 36 : 5 , 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 - [ 2 - ( 2 - { 2 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル)スルファニル]エトキシ)エチル]イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン;

36.1) 1 - { 2 - [ 2 - ( 2 - ヨードエトキシ)エトキシ]エチル} - 5 , 5 - ジ 50

メチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル ] イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ;

用いる実験プロトコールは、中間体 4 . 1 の合成のために記載したものと同一であるが、1 , 2 - ビス - ( 2 - ヨードエトキシ ) エタンが 1 , 5 - ジヨードペンタンの代わりに使用される。予想した化合物が、淡黄色の油の形態で、収率 5 9 % で得られる ( 6 6 6 m g ) 。

$^1\text{H NMR}$  400MHz (DMSO- $d_6$ ) : 8.32 (d, 1H, Ph); 8.20 (d, 1H, Ph); 8.08 (m, 1H, Ph); 3.64 (m, 4H, 2 x OCH<sub>2</sub>); 3.57 (s, 4H, 2 x OCH<sub>2</sub>); 3.51 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 3.29 (m, 2H, CH<sub>2</sub>l); 1.47 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>)。

【 0 1 5 5 】

3 6 . 2 ) 5 , 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 1 - [ 2 - ( 2 - { 2 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルファニル ] エトキシ } エトキシ ) エチル ] イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ;

用いる実験プロトコールは、実施例 4 の合成のために記載したものと同一であるが、中間体 3 6 . 1 が 1 - ( 5 - ヨードペンチル ) - 5 , 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル ] イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオンの代わりに使用される。予想した化合物が、無色の油の形態で、収率 7 3 % で得られる。

$^1\text{H NMR}$  400MHz (DMSO- $d_6$ ) : 8.32 (d, 1H, Ph); 8.20 (d, 1H, Ph); 8.08 (m, 1H, Ph); 3.52 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>); 2.63 (s, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>); 2.28 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.47 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>)。

【 0 1 5 6 】

実施例 3 7 : 5 , 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 1 - [ 2 - ( 2 - { 2 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルフィニル ] エトキシ } エトキシ ) エチル ] イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ;

下記の化合物 3 7 を、実施例 2 に記載したものと同様の方法に従って合成したが、出発試薬として、化合物 3 6 が 5 , 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 1 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) チオ ] ノニル } イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオンの代わりに使用される。予想した化合物が、淡黄色の油の形態で、収率 8 8 % で得られる。

$^1\text{H NMR}$  400MHz (DMSO- $d_6$ ) : 8.32 (d, 1H, Ph); 8.20 (d, 1H, Ph); 8.07 (m, 1H, Ph); 3.76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.55 (m, 8H, 8 x CH<sub>2</sub>); 3.00 (m, 1H, CH); 2.85 (m, 3H, 2 x CH<sub>2</sub> + CH ); 2.35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.89 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.48 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>)。

【 0 1 5 7 】

実施例 3 8 : N - [ 4 - { 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - [ 2 - ( 2 - { 2 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルファニル ] エトキシ } エトキシ ) エチル ] イミダゾリジン - 1 - イル } - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル ] アセトアミド ;

3 8 . 1 ) 3 - [ 4 - アミノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 5 , 5 - ジメチル - 1 - [ 2 - ( 2 - { 2 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルファニル ] エトキシ } エトキシ ) エチル ] イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ;

下記の化合物 3 8 を、実施例 1 6 に記載したものと同様の方法に従って合成したが、出発試薬として、化合物 3 6 が 5 , 5 - ジメチル - 3 - [ 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 1 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) チオ ] ノニル } イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオンの代わりに使用される。予想した化合物が、淡黄色の油の形態で、収率 8 8 % で得られる。

MH + 実験値 = 5 9 6 . 1 ; M 理論値 = 5 9 5 . 2

【 0 1 5 8 】

3 8 . 2 ) N - [ 4 - { 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - [ 2 - ( 2 - { 2 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) スルファニル ] エトキシ } エトキシ ) エチル ] イミダゾリジン - 1 - イル } - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル ] アセト

10

20

30

40

50

アミド；

下記の化合物 38 を、実施例 17 に記載したものと同様の方法に従って合成したが、出発試薬として、化合物 38 . 1 が 3 - [ 4 - アミノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 5 , 5 - ジメチル - 1 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル)チオ]ノニル}イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオンの代わりに使用される。予想した化合物が、淡黄色の油の形態で、収率 88% で得られる。

$^1\text{H NMR}$  400MHz (DMSO- $d_6$ ) : 9.64 (s, 1H, Ph); 7.80 (d, 1H, Ph); 7.68 (m, 1H, Ph); 7.59 (m, 1H, Ph); 3.52 (m, 10H, 5 x  $\text{CH}_2$ ); 2.63 (m, 4H, 2 x  $\text{CH}_2$ ); 2.35 (m, 2H,  $\text{C H}_2$ ); 2.06 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1.75 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1.45 (s, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ).

【 0 1 5 9 】

**実施例 39** : N - [ 4 - { 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - [ 2 - ( 2 - { 2 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル)スルフィニル]エトキシ}エトキシ)エチル]イミダゾリジン - 1 - イル} - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド；

下記の化合物 39 を、実施例 2 に記載したものと同様の方法に従って合成したが、出発試薬として、実施例 38 の化合物が実施例 1 の化合物の代わりに使用された。予想した化合物が、淡黄色の油の形態で、収率 75% で得られる。

$^1\text{H NMR}$  400MHz (DMSO- $d_6$ ) : 9.64 (s, 1H, Ph); 7.81 (s, 1H, Ph); 7.68 (m, 1H, Ph); 7.59 (m, 1H, Ph); 3.59 (m, 10H, 5 x  $\text{CH}_2$ ); 2.98 (m, 1H, CH); 2.86 (m, 3H,  $\text{CH}_2$  + CH); 2.38 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2.06 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1.91 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1.45 (s, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ).

【 0 1 6 0 】

**実施例 40** : N - [ 4 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル)スルフィニル]ノニル}イミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル] - N - メチルアセトアミド；

NaH (60%以下) (6 mg、0.16 mmol) を、アルゴン下で、無水 DMF (2 ml) 中の N - [ 4 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル)スルフィニル] - ノニル}イミダゾリジン - 1 - イル) - 2 (トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド (100 mg、0.15 mmol) (実施例 18 に従って製造) の溶液に加える。ガスの放出は、反応媒質の色の変化を伴う。23 で 1 時間攪拌した後、ヨウ化メチル (10  $\mu\text{l}$ 、0.16 mmol) を加える。1 時間の反応の後、前と同量の水素化ナトリウムとヨウ化メチルを加え、その後、反応混合物を再び 23 で 3 時間攪拌する。この反応媒質を水 (25 ml) に注ぎ、AcOEt (2 x 25 ml) で抽出する。有機相を合わせて、水 (25 ml) と塩水 (25 ml) で連続的に洗う。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上での乾燥後、この有機溶液を濾過して、真空下で濃縮する。蒸発残留物をシリカカラム上で精製する (溶離剤 :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH : 95 / 5 ~ 90 / 10)。予想した化合物が、無色の油の形態で、収率 72% で得られる (72 mg)。

$^1\text{H NMR}$  400MHz (DMSO- $d_6$ ) : 7.98 (d, 1H, Ph); 7.86 (m, 1H, Ph); 7.73 (d, 1H, Ph); 3.28 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 3.08 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.85 (m, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ); 2.38 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1.90 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1.66 (s, 5H,  $\text{CH}_3$ -CO,  $\text{CH}_2$ ); 1.44 (s, 6H, 2 x  $\text{CH}_3$ ); 1.30 (m, 4H, 2 x  $\text{CH}_2$ ); 1.30 (m, 8H, 4 x  $\text{CH}_2$ ).

【 0 1 6 1 】

**実施例 41** : N - [ 4 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル)スルフィニル]ノニル}イミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル]メタンスルホンアミド；

41 . 1) N - [ 4 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - { 9 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル)スルフィニル]ノニル}イミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル] - N - (メチルスルホニル)メタンスルホンアミド；

塩化スルホニル (193  $\mu\text{l}$ 、1.0 当量) を、23 で、無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) 中の実

10

20

30

40

50

施例 16 (151 mg、0.25 mモル)の溶液に、滴下して加える。23 で15時間攪拌した後、塩化スルホニル(0.58 ml、30当量)とジソプロピルエチルアミン(1.75 ml、40当量)を加える。23 で3時間攪拌してから、反応混合物を真空下で濃縮乾燥させる。蒸発残留物を、テトラヒドロフラン/メタノール/水 1/1/1の溶媒混合物(3 ml)及び水酸化リチウム(25 mg、1 mモル)を加える。攪拌を、23 で15時間継続してから、テトラヒドロフラン/メタノール/水 2/2/2の溶媒混合物(6 ml)中の水酸化リチウム(50 mg、2 mモル)を加える。23 で2時間経過後、反応媒質を水(25 ml)中に注ぎ、AcOEt(2 x 25 ml)で抽出する。有機相を合わせて、水(25 ml)と塩水(25 ml)で連続的に洗う。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上での乾燥後、この有機溶液を濾過して、真空下で濃縮する。蒸発残留物をシリカカラム上で精製する(溶離剤:ヘプタン/AcOEt: 7/3 ~ 5/5)。純粹画分の収集及び濃縮後、予想した化合物が、無色の油の形態で、収率47%で得られ、それは、ゆっくりと結晶化する(81 mg)。

MH+ 実験値 = 684.1; M 理論値 = 683.2

【0162】

41.2) N-[4-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-3-{9-[(4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチル)スルフィニル]ノニル}イミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メタンスルホンアミド;

下記の化合物41を、実施例2に記載したものと同様の方法に従って合成したが、出発試薬として、実施例41.1の化合物が実施例1の化合物の代わりに使用される。予想した化合物が、淡黄色の油の形態で、収率71%で得られる。

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.54 (s, 1H, Ph); 7.84 (d, 1H, Ph); 7.72 (m, 2H, Ph); 3.28 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.75 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 2.38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.61 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 1.45 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 1.30 (m, 10H, 5CH<sub>2</sub>)。 20

【0163】

実施例42: N-[4-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-3-{9-[(4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチル)スルファニル]ノニル}イミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-N<sup>2</sup>, N<sup>2</sup>-ジメチルグリシンアミド;

下記の化合物41を、実施例17に記載したものと同様の方法に従って合成したが、出発試薬として、塩酸塩形態のジメチルアミノアセチルクロライドが塩化アセチルの代わりに使用される。予想した化合物が、淡黄色の油の形態で、収率83%で得られる。

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.85 (s, 1H, Ph); 8.19 (d, 1H, Ph); 7.81 (d, 1H, Ph); 7.57 (m, 1H, Ph); 3.27 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.12 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.30 (m, 8H, 2CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>); 1.75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.45 (s, 8H, 2CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>); 1.30 (m, 10H, 5CH<sub>2</sub>)。 30

【0164】

実施例43a: N-[4-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-3-{9-[(4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチル)スルフィニル]ノニル}イミダゾリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-N<sup>2</sup>, N<sup>2</sup>-ジメチルグリシンアミド;

下記の化合物43aを、実施例2に記載したものと同様の方法に従って合成したが、出発試薬として、実施例42の化合物が実施例1の化合物の代わりに使用される。予想した化合物が、淡黄色の油の形態で、収率65%で得られる。

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.85 (s, 1H, Ph); 8.19 (d, 1H, Ph); 7.81 (d, 1H, Ph); 7.70 (m, 1H, Ph); 3.19 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.75 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 2.30 (m, 8H, 2CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>); 1.90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.60 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 1.45 (s, 8H, 2CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>); 1.30 (m, 10H, 5CH<sub>2</sub>)。 40

【0165】

実施例43b: N-[4-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-3-{9-[(4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチル)スルフィニル]ノニル}イミダゾリジン-1 50

-イル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル] - N<sup>2</sup>, N<sup>2</sup> - ジメチルグリシンアミド塩酸塩;

2 N エーテル中の塩酸溶液(904 μl、2当量)を、23 で、無水エーテル(35 ml)中の実施例43a(639 mg、0.904 mモル)の溶液に、滴下して加える。23 で15時間攪拌してから、反応混合物を、エーテルで2回(2 × 20 ml)抽出、その後イソペンタンで2回(2 × 20 ml)抽出し、真空下で濃縮乾燥させる。蒸発残留物を55 で、真空下で乾燥させる。予想した化合物が、ベージュ色の粉末の形態で、収率93%で得られる(624 mg)。

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.52 (s, 1H, Ph); 10.06 (s, 1H, Ph); 7.89 (s, 1H, Ph); 7.78 (m, 1H, Ph); 7.67 (m, 1H, Ph); 4.14 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.84 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 2.70 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 2.36 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.94 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.60 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 1.45 (s, 8H, 2CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>); 1.30 (m, 10H, 5CH<sub>2</sub>)。 10

【0166】

実施例44: N - [(1Z) - (9 - {5, 5 - ジメチル - 3 - [4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル}ノニル)(4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル) - 4 - スルファニリデン] - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド;

2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド(106 mg、0.94 mモル)、酸化マグネシウム(76 mg、4当量)、二量体型酢酸ロジウム(5.2 mg、0.025当量)及びヨードベンゼンジアセテート(228 mg、1.5当量)を、23 で、無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5 ml)中の実施例1(300 mg、0.48 mモル)の溶液に加える。23 で6時間攪拌してから、反応混合物を真空下で濾過する。濾液を水(25 ml)中に注ぎ、AcOEt(2 × 25 ml)で抽出する。有機相を合わせて、水(25 ml)及び塩水(25 ml)で連続的に洗う。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上での乾燥後、この有機溶液を濾過して、真空下で濃縮する。蒸発残留物をシリカカラム上で精製する(溶離剤: ヘプタン/AcOEt: 5/5 ~ 3/7)。純粋画分の収集及び濃縮後に、予想した化合物が、無色の油の形態で、収率34%で得られる(77 mg)。 20

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.32 (d, 1H, Ph); 8.20 (d, 1H, Ph); 8.06 (dd, 1H, Ph); 3.30 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 3.10 (m, 4H, CH<sub>2</sub>S(=NCOCF<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>); 2.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.92 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.65 (m, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>); 1.48 (s, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>); 1.42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.34 (m, 8H, 4 × CH<sub>2</sub>)。 30

【0167】

実施例45: N - [(9 - {5, 5 - ジメチル - 3 - [4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル}ノニル)(オキシド)(4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル) - 4 - スルファニリデン] - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド;

2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド(38 mg、0.33 mモル)、酸化マグネシウム(27 mg、4当量)、二量体形態のロジウムアセテート(1.8 mg、0.025当量)及びヨードベンゼンジアセテート(81 mg、1.5当量)を、23 で、無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5 ml)中の実施例2(109 mg、0.17 mモル)の溶液に加える。攪拌を23 で6時間継続してから、反応混合物を、真空下で濾過する。濾液を水(25 ml)中に注ぎ、AcOEt(2 × 25 ml)で抽出する。有機相を合わせて、水(25 ml)及び塩水(25 ml)で連続的に洗う。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上での乾燥後、この有機溶液を濾過して、真空下で濃縮する。蒸発残留物をシリカカラム上で精製する(溶離剤: ヘプタン/AcOEt: 5/5 ~ 2/8)。純粋画分の収集及び濃縮後に、予想した化合物が、無色の油の形態で、収率88%で得られる(114 mg)。 40

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.32 (d, 1H, Ph); 8.20 (d, 1H, Ph); 8.06 (dd, 1H, Ph); 3.76 (m, 4H, CH<sub>2</sub>S(=O)(=NCOCF<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>); 3.30 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.02 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.70 (m, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>); 1.46 (s, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>); 1.42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.34 (m, 8H, 4 × CH<sub>2</sub>)。 50

## 【0168】

実施例46：5，5-ジメチル-3-[4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-{9-[5-(4,4,5,5,5-ペントフルオロペンチル)スルホニミドイル]ノニル}イミダゾリジン-2,4-ジオン；

炭酸カリウム(35mg、0.25mモル)を、23 で、無水MeOH(0.5ml)中の実施例45(38mg、0.05mモル)の溶液に加える。攪拌を23 で15時間継続してから、反応混合物を、真空下で濾過する。濾液を水(25ml)中に注ぎ、AcOEt(2x25ml)で抽出する。濾液を真空下で濃縮する。蒸発残留物をシリカカラム上で精製する(溶離剤 2x10mlのAcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:5/5、その後、10mlのAcOEt/ヘプタン 7.5/2.5)。純粋画分の収集及び濃縮後に、予想した化合物が、無色の油の形態で、収率67%で得られる(22mg)。

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.28 (d, 1H, Ph); 8.17 (d, 1H, Ph); 8.03 (dd, 1H, Ph); 3.65 (s, 1H, NH); 3.30 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 3.10 (m, 4H, CH<sub>2</sub>S(=NH)CH<sub>2</sub>); 2.31 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.92 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.65 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>); 1.43 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>); 1.42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.34 (m, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>)。

## 【0169】

この発明による化合物の薬理学的研究

抗増殖活性の測定：

## 1. 完全培地上でのLNCaPに対する抗増殖活性

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

アンドロゲンレセプターを発現している前立腺癌由来のLNCaP細胞型(ATCC、1740)、この系統は、ホルモン依存性である。

## 【0170】

LNCaP系統の維持は、完全培養培地RPMI、10%のウシ胎児血清、2mM グルタミン、100U/ml ペニシリン、0.1mg/mlのストレプトマイシン及び0.01M HEPES、1mM ピルビン酸ナトリウム、40% D-グルコース上で行なわれる。

・プレートへの播種：

LNCaP系統を、ポリ-D-リジンでコートされた96ウェルプレート(商品名Biocoat, Costar社製)中の90μlの完全培地に20,000細胞/ウェルで播種する。

・細胞の処理：播種の24時間後、これらの細胞を、ウェル当たり10μlの、培養培地で希釈した化合物で処理する。化合物の投与量の効果の実験を、1nM~100μMのスケールで行なう。用いる濃度は、次の通りである：1nM、10nM、30nM、100nM、300nM、1000nM、3000nM、10,000nM、100,000nM。テストステロン(SIGMA社製 T1500)を参照用として用い、同じ濃度で試験する。細胞は、144時間にわたって、37 で、5%CO<sub>2</sub>下でインキュベートされる。

・読み取り：6日目に、10μlの「WST-1細胞増殖」試薬(Roche社製 ref 1644807)を各ウェルに加える。2時間、37 で、5%CO<sub>2</sub>下でインキュベートした後に、450nmで、吸光度を、分光測光法により測定する(製品名Envision, Perkin Elmer社製)。

・結果：これらの実験は、二重に行なわれ、最良の化合物を2回試験する。50%だけ細胞増殖を阻止する濃度値(IC<sub>50</sub>)を計算する。

## 【0171】

次の実施例の化合物は、培養されたLNCaP細胞に対して、2000nM未満のIC<sub>50</sub>を有する：1、2、3、4、5、7、9、11、12、13、15、17、18、20、22、24、28、30、31、32、34、35、36、37、38、40、41、42、43、44、45及び46。

## 【0172】

これらのうちで、次の実施例の化合物は、培養されたLNCaP細胞に対して、1000nM未満のIC<sub>50</sub>を有する：2、3、9、12、13、15、17、18、20、22

10

20

30

40

50

、24、32、34、35、36、38、41、43、44、45及び46。

【0173】

次の実施例の化合物は、培養されたLNCaP細胞に対して、500nM未満のIC<sub>50</sub>を有する：2、9、12、13、18、35、36、38、43、44及び45。

【0174】

2. ステロイドを含有しない培地におけるLNCaPに対する抗増殖活性：

本発明の化合物の抗増殖活性を、ステロイドを含有しない培地におけるLNCaPについて測定する。

【0175】

LNCaPシステムの維持は、通常条件下で、RPMI、10%ウシ胎児血清、2mMグルタミン、100U/mlペニシリン、0.1mg/mlストレプトマイシン及び0.01Mピルビン酸ナトリウム、40%D-グルコース中で行なわれる。

【0176】

ステロイドを含まない条件下での研究のために、播種の24時間前に、これらの細胞の培養場位置を除去する。細胞を、PBSで洗ってから、フェノールレッドを含まないRPMI培地、ステロイドを含有しない10%ウシ胎児血清(炭素で処理)、2mMグルタミン、100U/mlペニシリン、0.1mg/mlストレプトマイシン及び0.01MHEPES、1mMピルビン酸ナトリウム、40%D-グルコースの存在下でインキュベートする。

・プレートへの播種：

LNCaPシステムを、ポリ-D-リジンでコートされた96ウェルプレート(商品名Biocoat, Costar社製)中の、10%ウシ胎児血清を含むがステロイドは含まないRPMI培地の90µlのウェル当たり20,000で播種する。

細胞の処理：播種の24時間後に、これらの細胞を、ウェル当たり10µlの、培養培地で希釈した化合物で処理する。化合物の投与量-効果を示す実験を、1nM~100µMのスケールで実施する。用いる濃度は、次の通りである：1nM、10nM、30nM、100nM、300nM、1000nM、3000nM、10,000nM、100,000nM。テストステロン(SIGMA T1500)を参照用として用い、同じ濃度で試験する。これらの細胞は、144時間にわたって、37°Cで、5%CO<sub>2</sub>下でインキュベートされる。

読み取り：6日目に、10µlの細胞増殖試薬WST-1(Roche社製 ref 1644807)を、各ウェルに加える。2~4時間にわたって、37°Cで、5%CO<sub>2</sub>下でインキュベートした後、450nmでの吸光度を、分光測光法により測定する(製品名Envision, Perkin Elmer社製)。

結果：これらの実験は、二重に行なわれ、最良の化合物を2回試験する。50%だけ細胞増殖を阻止する濃度値(IC<sub>50</sub>)を計算する。

【0177】

実施例1~46の生成物は、ステロイドを含まない培地において、LNCaPに対するアゴニスト効果を示さない。

【0178】

図1は、実施例18及び43aの化合物の、ステロイドを含まない培地で培養されたLNCaPの細胞増殖に対する効果を示している。

【0179】

化合物18及び43aは、驚くべきことに、LNCaP細胞に対して、アゴニスト効果なしで抗増殖活性を示す。全く逆に、ニルタミドは、低濃度でのアゴニスト活性とその後の高濃度での阻害活性という二相性のプロファイルを有する。

【0180】

3. 完全培地におけるDU-145に対する抗増殖活性：

本発明の化合物の抗増殖活性を、完全培地におけるDU-145について測定する。

DU-145システムの維持は、DMEM、10%ウシ胎児血清、2mMグルタミン、1

10

20

30

40

50

00 U/ml ペニシリン、0.1 mg/ml ストレプトマイシン中で行なわれる。

プレートへの播種：

DU145系統を、96ウェルプレート中の、ウェル当たり90 µlのDMEM完全培地中に400~800細胞で播種する(TPP)。

細胞の処理：播種の24時間後に、これらの細胞を、ウェル当たり10 µlの、培養培地で希釈した化合物で処理する。化合物の投与量-効果を示す実験を、1 nM~100 µMのスケールで行なう。用いる濃度は、次の通りである：1 nM、10 nM、30 nM、100 nM、300 nM、1000 nM、3000 nM、10,000 nM、100,000 nM。これらの細胞は、144時間にわたって、37 °Cで、5% CO<sub>2</sub>下でインキュベートされる。

10

読み取り：6日目に、10 µlの細胞増殖試薬WST-1 (Roch社製 ref 1644807)を各ウェルに加える。2~4時間にわたる、37 °Cでの、5% CO<sub>2</sub>下でのインキュベーション後に、450 nmでの吸光度を、分光測光法により測定する(製品名Envision, Perkin Elmer社製)。

結果：これらの実験は、二重に行なわれ、最良の化合物を2回試験する。50%だけ細胞増殖を阻止する濃度値(IC<sub>50</sub>)を計算する。

次の実施例の化合物は、培養されたDU145細胞に対する、10,000 nMより大きいIC<sub>50</sub>を有する：1、2、3、4、5、7、8、9、11、14、15、16、17、18、20、22、24、26、28、30、31、32、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44及び45。

20

【0181】

#### 4. アンドロゲンレセプターの消失の測定

これらの化合物が、アンドロゲンレセプターのタンパク質の発現を低減させることが示される。

【0182】

LNCaP系統の細胞は、10 cmペトリ皿当たり250万の割合で、RPMI、10% ウシ胎児血清、2 mM グルタミン、100 U/ml ペニシリン、0.1 mg/ml ストレプトマイシン及び0.01 M HEPES、1 mM ピルビン酸ナトリウム、40% D-グルコース中に播種される。4日後、これらの細胞を、試験すべき化合物で処理する。処理の72時間後に、細胞を溶解緩衝液(50 mM トリス pH 7.4、150 mM NaCl、1 mM EDTA、20 mM NaF、100 mM Na<sub>2</sub>VO<sub>3</sub>、0.5% NP40、1% トリトンX-100、1 mM EGTA、商品名ペファブロック、プロテアーゼ阻害剤カクテル、11836170001 RocheDiagnostics社製、ホスファターゼ阻害剤カクテルセットII Calbiochem)中で溶解させる。次いで、これらの細胞をかき取って、溶解物をQIAシュレッターチューブ(cat No. 79656 Qiagen社製)に移して、4 °Cで、15分間、13,000 rpmで遠心分離する。上清をQIAシュレッターチューブに移して、13,000 rpmで5分間の第二の遠心分離を行なって、DNA断片を完全に除去する。-80 °Cで凍結後、タンパク質濃度を測定し(Bio-Rad DC社製 タンパク質アッセイキット)、ウェル当たり10~20 µgに調節する。ローディング用緩衝液(試料ローディング用緩衝液 3X ref 7722 Cell signaling technology社製)に1%ベータ-メルカプトエタノール及び50 mM DTTを加えたものを、これらの試料に加え、次いで、それらを10分間90 °Cにて加熱する。これらの試料は、NuPAGE 4~12% ビス-トリスゲル(cat No. NP0322BOX, Invitrogen社製)上に、20 µlの容積で積載される。この移動は、MOPS緩衝液(Invitrogen社製)中で起き、180 Vで1時間行なわれる。これらのタンパク質は、ニトロセルロース膜(Hybond ECL RPN78D, GE Healthcare)上に半乾燥状態で、移動用緩衝液(NP0006-1, Invitrogen社製)の存在下で、45分にわたって15 Vで移動される。次いで、この膜を、1時間にわたって、TBS 0.1%商品名ツィーン20中の5%ブロック用緩衝剤(脱脂粉乳, cat 170-6404, Biorad社製)にて、ブロックする。次いで、それを、4 °Cで、一晩、ブロッキング用緩衝液にて1/2000に希釈されたアンドロゲンレセプターに向けられた一次抗体(AR441, sc-7305, Santa Cr

30

40

50

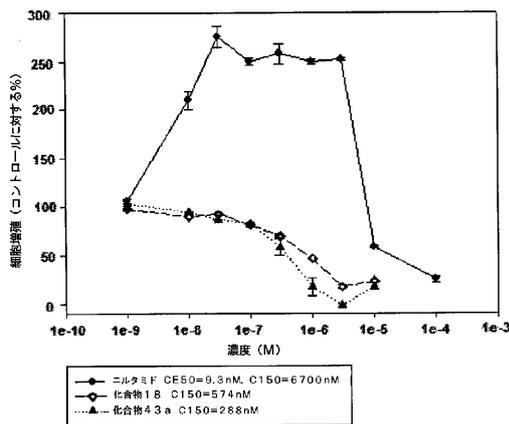
uz社製)の存在下で並びにブロッキング用緩衝液にて1/20,000に希釈されたGAPDH (Cat. MAB374、Millipore社製)に向けられた一次抗体(タンパク質ローディングをモニターする)の存在下でインキュベートする。次いで、この膜を、3回、洗浄用緩衝液(TBS、0.1%商品名ツイーン20)で洗う。次いで、この膜を、ブロッキング用緩衝液にて1/5000に希釈されたHRPと結合された二次抗免疫グロブリンマウス抗体(ヤギ抗マウスIgG-HRP、sc2031、Santa Cruz社製)の存在下でインキュベートする。

【0183】

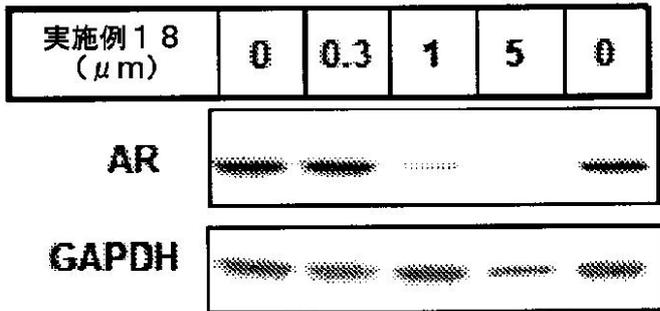
この膜を、次いで、洗浄用緩衝液で3回洗う。これらのタンパク質は、電気化学発光(ウエスタンブロッティング検出システムECL+、Amersham社製)によって示され、写真フィルム(商品名Biomax light, Sigma社製)を用いることにより又は化学発光検出システム(商品名G:Box, Syngene社製)により検出される。図2及び3は、化合物18及び43aの、レセプターの発現に対する効果を示している。図4は、ニルタミドの、アンドロゲンレセプターの発現に対する効果のないことを示している。

10

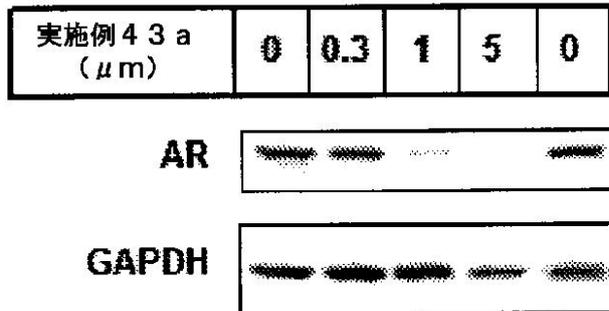
【図1】



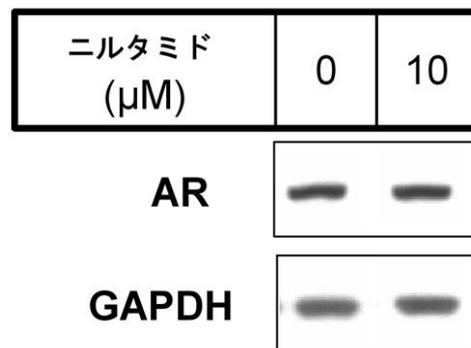
【図2】



【図3】



【図4】



## フロントページの続き

- (72)発明者 セルジュ・オーヴァン  
フランス国エフ91120パレゾー、マイル・デュ・マノワール、6
- (72)発明者 クリストフ・ランコ  
フランス国エフ91410ドゥルダン、リュ・ルブラン、44
- (72)発明者 アンヌ・マリー・リベラトール  
フランス国エフ78610オーファージ、リュ・ド・ラ・クロワ・ピカール、4
- (72)発明者 オリヴィエ・ラヴェルニユ  
フランス国エフ91120パレゾー、アレ・ド・ラ・ビュット・ド・レム、9

審査官 黒川 美陶

- (56)参考文献 特開平06-073017(JP,A)  
特表平09-507241(JP,A)  
米国特許出願公開第2005/0209320(US,A1)  
国際公開第2007/087448(WO,A1)  
特開平05-255271(JP,A)  
米国特許出願公開第2007/0249697(US,A1)  
TACHIBANA, K., et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2007年, Vol.15, pp.174-185  
Cantin, L., et al., Journal of Biological Chemistry, 2007年, Vol.282, no. 42, pp.30910-30919

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D  
A61K  
A61P  
CAplus/REGISTRY/CASREACT(STN)