

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(10) 国際公開番号

WO 2013/085017 A1

(43) 国際公開日

2013年6月13日 (13.06.2013)

W O | P C T

(51) 国際特許分類 :

C07D 401/06 (2006.01)	A61P 21/00 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)	A61P 21/04 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)	A61P 25/00 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)	A61P 27/06 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)	A61P 29/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)	A61P 31/04 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)	A61P 35/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)	A61P 37/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)	A61P 37/06 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)	A61P 37/08 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)	A61P 43/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)	C07D 401/14 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)	C07D 405/14 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)	C07D 409/14 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)	C07K 7/06 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)	

研究所内 Kyoto (JP). 藤堂 慎吾 (TODO Shingo); 〒4268646 静岡県藤枝市源助301 科研製薬株式会社 総合研究所内 Shizuoka (JP). 山田 拓也 (YAMADA Takuya); 〒6078042 京都府京都市山科区四ノ宮南河原町14 科研製薬株式会社 総合研ぎ所内 Kyoto (JP). 徳岡 正大 (TOKUOKA Shota); 〒6078042 京都府京都市山科区四ノ宮南河原町14 科研製薬株式会社 総合研究所内 Kyoto (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人浅村特許事務所 (ASAMURA PATENT OFFICE, P.C.); 〒1408776 東京都品川区東品川2丁目2番24号 天王洲セントラルタワー Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, ML, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類 :
- 国際調査報告 (条約第21条(3))

(21) 国際出願番号 :

PCT/JP2012/081736

(22) 国際出願日 :

2012年12月7日 (07.12.2012)

(25) 国際出願の言語 :

日本語

(26) 国際公開の言語 :

日本語

(30) 優先権データ :

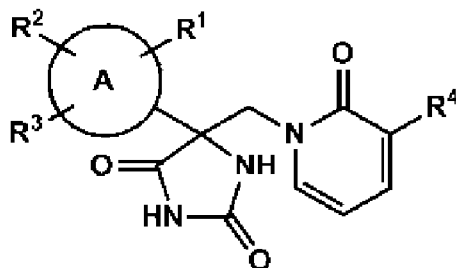
特願 2011-270492 2011年12月9日 (09.12.2011) JP

(71) 出願人: 科研製薬株式会社 (AKEN PHARMA - CEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1138650 東京都京区本駒込二丁目2番8号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 亀井 準彦 (AMEI Noriyuki); 〒6078042 京都府京都市山科区四ノ宮南河原町14 科研製薬株式会社 総合研究所内 Kyoto (JP). 住川 栄健 (SUMIKAWA Yoshitake); 〒6078042 京都府京都市山科区四ノ宮南河原町14 科研製薬株式会社 総合研究所内 Kyoto (JP). 上村 大護 (KAMIMURA Daigo); 〒6078042 京都府京都市山科区四ノ宮南河原町14 科研製薬株式会社 総合

(54) Title: PYRIDONE DERIVATIVE AND MEDICINE CONTAINING SAME

(54) 発明の名称 : ピリドン誘導体およびそれを含有する医薬



(I)

(51) Abstract: General formula (I): The present invention pertains to: a pyridone derivate or a salt thereof represented by general formula (I); or a medicine containing the pyridone derivative or salt thereof as an active ingredient. [In the formula, ring A, R, R², R³ and R⁴ are specific groups.]

(57) 要約 : 一般式 (I) : [式中、環 A、R¹、R²、R³ および R⁴ は特定の基である] で表されるピリドン誘導体またはその塩 ; または前記ピリドン誘導体またはその塩を有効成分として含有する医薬。



WO 2013/085017 A1

明 細 書

発明の名称 : ピリドン誘導体およびそれを含有する医薬

技術分野

[0001] 本発明は、新規なピリドン誘導体またはその塩およびそれらを有効成分として含有する医薬であって、腫瘍壊死因子 α (Tumor necrosis factor α (TNF- α)) 変換酵素 (TACE) 阻害を有するものに関する。

背景技術

[0002] TNF- α は、外的要因および内的要因により活性化されたマクロファージや単球などから分泌されるサイトカインの一種で、種々のサイトカインの分泌促進および感染症防御に広く関わっている。しかしながらTNF- α の持続的かつ過剰な産生および分泌は、炎症性サイトカインの過剰分泌、細胞アポトーシス、細胞内シグナル伝達の妨害などを引き起こし、一次的および二次的組織障害の結果、種々の病気の原因や増悪をもたらす要因となっている (非特許文献1参照)。したがって、TNF- α の過剰産生および分泌に起因すると考えられる病的状態の治療には、TNF- α の産生および分泌の抑制、またはTNF- α の作用の抑制が重要である。これらのTNF- α が関与する疾患例としては、関節リウマチを始め、全身性エリテマトーデス (SLE)、クローン病、ベーチェット病、多発性硬化症、動脈硬化症、重症筋無力症、糖尿病、敗血症、急性感染症、喘息、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、乾癬、ざ瘡、発熱、貧血などがあげられる。

[0003] ADAM (a disintegrin and metalloprotease) ファミリーに分類されるTACE (腫瘍壊死因子 α 変換酵素 ;Tumor necrosis factor α Converting Enzyme) (別名ADAM17) は、触媒部位に亜鉛を有する膜結合型タンパク質分解酵素であり、膜結合型TNF- α (プロTNF- α) を切断し可溶性TNF- α を産生する作用を有する。したがって、TACEの酵素作用を阻害する化合物は、可溶性TNF- α の産生を抑制し、前述のTNF- α に起因する種々の疾患の治療薬に成り得ると考えられる。このような

ことから、TACE阻害作用をもつ化合物の研究が活発に行われている（非特許文献2及び3参照）。

[0004] 一方、マトリックスメタロプロテイナーゼ（別名マトリキシン）（MMP）は、触媒部位に亜鉛を有するタンパク質分解酵素であり、細胞外マトリックスを分解する作用を有する。MMPは、これまでに約20種類のサブタイプが知られている。

ある種のMMPを阻害する化合物は、TNF- α の産生も阻害することが報告されている（非特許文献4参照）。また、TACEとMMPは、共に触媒部位に亜鉛を有する酵素であり、その3次元構造も類似していることもあつて、これまでMMPおよびTACEを共に阻害する化合物が報告されている（非特許文献5参照）。しかしながら、多種類のMMPを同時に阻害する薬剤を連続投与したラットでは軟骨である成長板の肥層化が起こること（非特許文献6参照）や、MT1-MMP（MMP-14）ノックアウトマウスでは関節炎症状が観察されること（非特許文献7参照）などの報告から、MMP阻害により種々の副作用を生じる懸念がある。更に、MMPの多くは、生体構造の基本となる細胞外マトリックスの維持、恒常性に関与していることから、非選択的に多種のMMP酵素活性を阻害することは、生体にとって重大な悪影響を与える危険性がある。したがって、TACE阻害に基づくTNF- α 産生抑制を目的とした化合物は、MMPに対する阻害作用を実質的に示さないことが好ましい。

[0005] これまでにTACEを選択的に阻害する化合物については、特許文献1や非特許文献8及び9で報告されている。また、ヒダントイン構造を有するTACE阻害化合物については特許文献2～10の報告がある。

先行技術文献

特許文献

- [0006] 特許文献1：国際公開第03/022801号パンフレット
特許文献2：国際公開第10/054278号パンフレット
特許文献3：国際公開第10/036640号パンフレット

特許文献4 : 国際公開第07/084455号パンフレット
特許文献5 : 国際公開第07/084415号パンフレット
特許文献6 : 国際公開第06/019768号パンフレット
特許文献7 : 国際公開第05/085232号パンフレット
特許文献8 : 国際公開第04/024721号パンフレット
特許文献9 : 国際公開第04/033632号パンフレット
特許文献10 : 国際公開第04/108086号パンフレット

非特許文献

- [0007] 非特許文献1 : Aggarwa LL B. B., Pur i R. K., eds. 1995. Human Cytok ines : T heir Ro Le in Disease and Therapy. Cambridge, Mass, USA: BLackwe LL Sci .
- 非特許文献2 : Ne Lson, F. C. et aL., Exp. Opin. Invest. Drugs 1999, 8, 383-392
- 非特許文献3 : Murumkar, P. R. et aL., Exp. Opin. Ther. Patents 2010, 20, 31-57
- 非特許文献4 : Moh Ler, K. M. et aL., Nature 1994, 370, 218-220
- 非特許文献5 : DasGupta, S. et aL., Bioorg. Med. Chem., 2009, 17, 444-459
- 非特許文献6 : Nakaj ima, M., The Bone 2001, 15, 161-166
- 非特許文献7 : Ho Lmbeck, K. et aL., Ce LL 1999, 99, 81-92
- 非特許文献8 : Yu, w. et aL., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010, 20, 1877-1880
- 非特許文献9 : Yu, w. et aL., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010, 20, 5286-5289

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0008] 上記のような背景の下、TACE阻害に基づくTNF- α の産生抑制剤に対する継続的な需要が存在しており、TACE阻害作用を示す新たな化合物

の創製が望まれている。ここで、TACE阻害に基づくTNF- α の産生抑制を目的とした新たな化合物においては、前記のとおりMMPに対する阻害作用をほとんど示さないこと、すなわち選択性を有することが安全性の面から必要であると考えられる一方、当該化合物の有用性の観点から、他の特性を併せて有することが望まれている。

本発明は、このようなTNF- α を介する疾患の治療および予防を鑑みてなされたものである。すなわち本発明の目的は、MMPに対する阻害作用が弱い、選択的なTACE阻害作用を示す新規化合物またはその塩を提供すること、およびこれらを有効成分とする医薬を提供することにある。

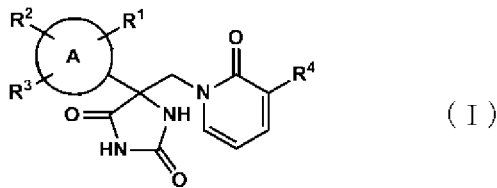
課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは前記課題を解決するために鋭意研究を行ったところ、驚くべきことにこれまで知られていなかった骨格を有する化合物の中に、優れたTACE阻害作用を有し、かつMMPに対する阻害作用との選択性に優れた化合物が存在することを見出し、この知見に基づいてさらに研究を進めた結果、本発明を完成するに至った。

すなわち本発明は、少なくとも以下の各発明に関する：

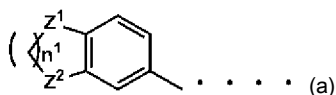
(1) 一般式 (I)：

[化1]



[式中、環Aは、アリール、ヘテロアリールまたは下記一般式 (a) で表される基：

[化2]



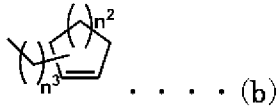
(式中、 Z_i および Z^2 は、それぞれ独立して $-CH_2-$ または $-O-$ 、 n_i は、 $1 \sim 3$ の整数を示す。)、

[001 0] R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル基、カルボキシル基、置換されてもいてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換されてもいてもよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、置換されてもいてもよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、置換されてもいてもよいシクロアルキル基、置換されてもいてもよいシクロヘキシルアルキルアルキル基、置換されてもいてもよいヘテロシクロアルキル基、置換されてもいてもよいヘテロシクロアルキルアルキル基、置換されてもいてもよいアリール基、置換されてもいてもよいアラルキル基、置換されてもいてもよいヘテロアリール基、置換されてもいてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されてもいてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、置換されてもいてもよいアルケニルアルキル基、置換されてもいてもよいシクロアルケニル基、置換されてもいてもよいシクロアルケニルアルキル基、置換されてもいてもよいヘテロシクロアルケニル基、置換されてもいてもよいヘテロシクロアルケニルアルキル基、置換されてもいてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル基もしくは置換されてもいてもよいアルキニルアルキル基、または

[001 1] $-J^1-X^1-R^5$ 式中、 J^1 は単結合、アルキレン、アルケニレンもしくはアルキニレン、 X^1 は単結合、酸素原子、硫黄原子、 SO 、 SO_2 、 $-CO-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、 $-SO_2NR^6-$ 、 $-NR^6CO-$ 、 $-CONR^6-$ 、 $-NR^6COO-$ 、 $-OCONR^6-$ 、 $-NR^6CONR^7-$ もしくは $-NR^6SO_2NR^7-$ (式中、 R^6 および R^7 はそれぞれ独立して水素原子もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示す。)、

R^5 は水素原子、トリフルオロメチル基、置換されてもいてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換されてもいてもよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、置換されてもいてもよいシクロアルキル基、置換されてもいてもよいシクロアルキルアルキル基、置換されてもいてもよいヘテロシクロアルキル基、置換されてもいてもよいヘテロシクロアルキルアルキル基、下記一般式 (b) で表される基：

[化3]



(式中、 n^2 は、1～3、 n^3 は、0～3の整数を示す。)、

置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されていてもよいC2～C6アルケニル基、置換されていてもよいアルケニルアルキル基、置換されていてもよいC2～C6アルキニル基もしくは置換されていてもよいアルキニルアルキル基を示す。)、

[001 2] R^2 は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C1～C6ハロアルキル基、カルボキシ基、置換されても良いC1～C6アルキル基、C1～C6アルコキシ基、C1～C6アルコキシカルボニル基、置換されても良いシクロアルキル基、置換されても良いシクロヘキシルアルキルアルキル、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル基、置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されていてもよいC2～C6アルケニル基、置換されていてもよいアルケニルアルキル基、置換されていてもよいヘテロシクロアルケニル基、置換されていてもよいヘテロシクロアルケニルアルキル基、置換されていてもよいC2～C6アルキニル基または置換されていてもよいアルキニルアルキル基、

[001 3] R^3 は水素原子、ハロゲン原子またはC1～C6アルキル基、

R^4 は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C1～C6ハロアルキル基、C1～C6アルコキシ基、ヒドロキシメチル基、C1～C6アルキル基またはC2～C6アルケニル基、を示す。]

で表されるピリドン誘導体またはその塩。

[0014] (2) 前記一般式 (1) 中、環Aが、アリールまたはヘテロアリールである

前記 (1) に記載のピリドン誘導体またはその塩。

(3) 前記一般式 (I) 中、

R¹がハロゲン原子、シアノ基、C₁~C₆アルキル基、C₁~C₆アルコキシ基または—J¹—X¹—R⁵ (式中、J¹は単結合、アルキレン、X¹は単結合、酸素原子、硫黄原子、R⁵は置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル基、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル基、置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいヘテロアリール基もしくは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基)である、前記 (1) または (2) に記載のピリドン誘導体またはその塩。

(4) 前記一般式 (I) 中、R²が水素原子、ハロゲン原子、C₁~C₆アルコキシ基またはC₁~C₆アルキル基である、前記 (1) ~ (3) のいずれかに記載のピリドン誘導体またはその塩。

(5) 前記一般式 (I) 中、R³が水素原子、フッ素原子またはメチル基である、前記 (1) ~ (4) のいずれかに記載のピリドン誘導体またはその塩。

[0015] (6) 前記一般式 (I) 中、

R¹が、ハロゲン原子、シアノ基、C₁~C₆アルキル基、C₁~C₆アルコキシ基または—J¹—X¹—R⁵ (式中、J¹は単結合、アルキレン、X¹は単結合、酸素原子、硫黄原子、R⁵は置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル基、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル基、置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいヘテロアリール基もしくは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基)であり、

R₂が、水素原子、ハロゲン原子、C₁~C₆アルコキシ基、またはC₁~C₆アルキル基であり、

R³が、水素原子、フッ素原子またはメチル基である前記 (5) に記載のピ

リドン誘導体またはその塩。

[001 6] (7) 前記一般式 (1) 中、

R¹が、ハロゲン原子、シアノ基、メチル基、C₁~C₆アルコキシ基または -J¹-X¹-R⁵ (式中、J¹は単結合、アルキレン、X¹は単結合、酸素原子、硫黄原子、R⁵は置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル基、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル基、置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいヘテロアリール基もしくは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基)であり、

R²が、水素原子、ハロゲン原子、メトキシ基またはメチル基であり、

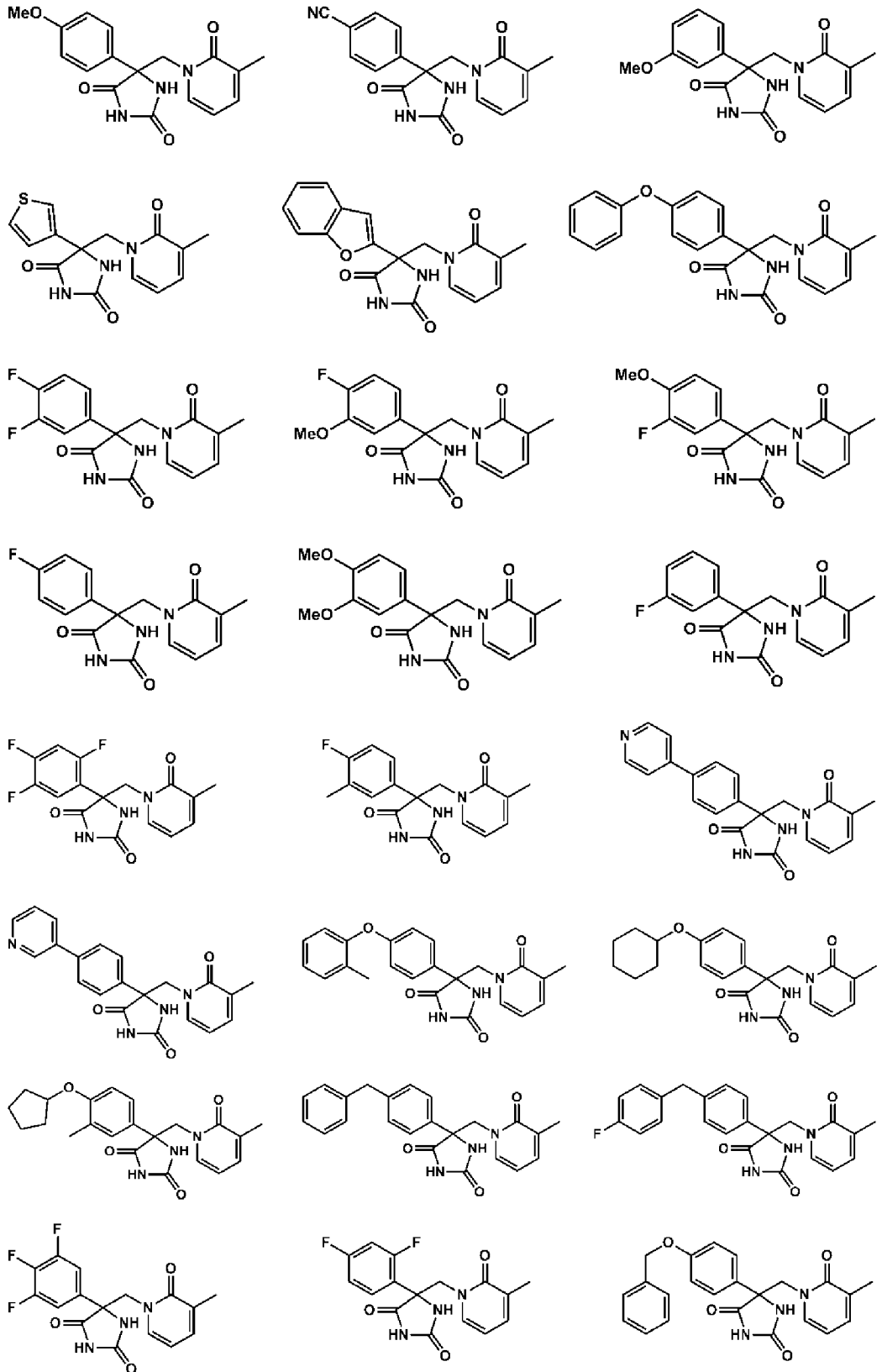
R³が、水素原子、フッ素原子またはメチル基である、前記 (6) に記載のピリドン誘導体またはその塩。

(8) 前記一般式 (1) 中、R⁴がハロゲン原子、シアノ基、C₁~C₆ハロアルキル基、C₁~C₆アルコキシ基、ヒドロキシメチル基、C₁~C₆アルキル基またはC₂~C₆アルケニル基である前記 (1) ~ (7) のいずれかに記載のピリドン誘導体またはその塩。

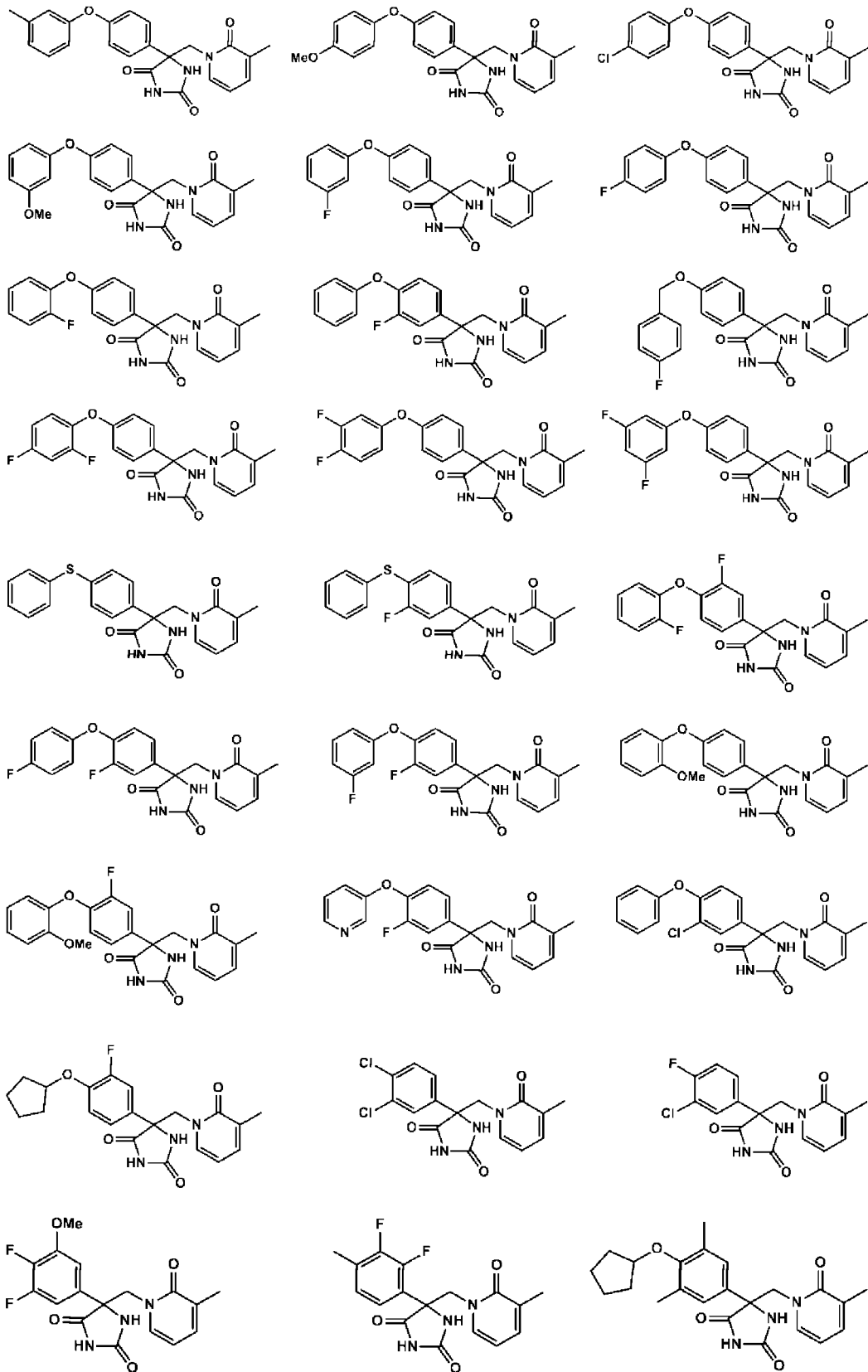
(9) 前記一般式 (1) 中、R⁴が、メチル基である前記 (8) に記載のピリドン誘導体またはその塩。

[001 7] (10) 前記一般式 (1) で表される化合物が、

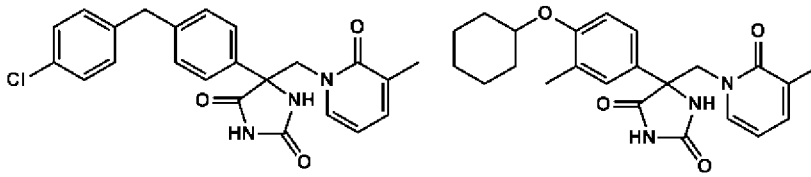
[化4-1]



[化4-2]



[化4-3]



からの1つである前記(1)、(2)、(7)および(9)のいずれかに記載のピリドン誘導体またはその塩。

[001 8] (11) 前記(1)～(10)のいずれかに記載のピリドン誘導体またはその塩を有効成分として含有する医薬。

(12) 可溶性TNF- α の産生抑制剤である前記(11)に記載の医薬。

(13) TNF- α が関与する疾患の予防または治療剤である前記(11)に記載の医薬。

(14) TNF- α が関与する疾患が、関節リウマチ、乾癬性関節炎、全身性エリテマトーデス(SLE)、ループス腎炎、全身性強皮症、限局性強皮症、シェーダレン症候群、多発性筋炎、皮膚筋炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、ベーチェット病、多発性硬化症、動脈硬化症、重症筋無力症、強直性脊椎炎、糖尿病、動脈硬化症、敗血症、急性感染症、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、アトピー性皮膚炎、乾癬、ざ瘡、骨粗鬆症、火傷、器官又は組織移植に伴う拒絶の発症、発熱、貧血、ガン疾患、歯周病、緑内障、糖尿病性の合併症およびブドウ膜炎からなる群より選択される1つ以上の疾患である前記(13)に記載の医薬。

(15) TNF- α が関与する疾患が、皮膚疾患である前記(13)または(14)に記載の医薬。

(16) 皮膚疾患が、限局性強皮症、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、乾癬およびざ瘡からなる群より選択される1つ以上の疾患である前記(15)に記載の医薬。

発明の効果

[001 9] 本発明のピリドン誘導体またはその塩は優れた選択的TACE阻害作用を

有し、TNF- α が関与する疾患の予防または治療剤として有用である。

前記いずれの先行技術文献にも、本願化合物のようなピリドン骨格を有する化合物は記載されていない。

発明を実施するための形態

[0020] つぎに、本発明について更に詳細に説明する。

まず前記一般式 (1) における各置換基について説明するに、同各置換の定義において用いられる用語の意味は以下のとおりである。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子である。

「C₁~C₆アルキル基」とは、直鎖または分岐状の炭素原子数1~6のアルキル基を意味し、具体例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、sec-ブチル基、n-ペンチル基、tert-ペンチル基、3-メチルブチル基 (イソペンチル基)、ネオペンチル基、n-ヘキシル基などがあげられる。

「C₁~C₆ハロアルキル基」とは、前記C₁~C₆アルキル基に1個またはそれ以上の前記ハロゲン原子が置換可能な任意の位置で置換されたものを意味し、具体例としては、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、トリクロロメチル基、3-クロロプロピル基、4-プロモブチル基、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル基などがあげられる。

「C₁~C₆アルコキシ基」とは、アルキル部分が、前記C₁~C₆アルキル基と同義であるアルコキシ基を意味し、たとえば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、tert-アミルオキシ基、3-メチルブトキシ基、ネオペンチルオキシ基、n-ヘキシルオキシ基などの直鎖または分岐状のアルコキシ基があげられる。

「C 1 ~ C 6 アルコキシカルボニル基」とは、アルキル部分が、前記 C 1 ~ C 6 アルキル基であるアルコキシカルボニル基を意味し、たとえば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n_プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、n-ペンチルオキシカルボニル基、tert-アミルオキシカルボニル基、3-メチルブトキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、n-ヘキシルオキシカルボニル基などの直鎖または分岐状の C 1 ~ C 6 のアルコキシカルボニル基があげられる。

[0021] 「シクロアルキル基」とは、炭素原子数 3 ~ 7 の単環の飽和炭素環を表し、たとえばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基などがあげられる。

「炭素環」とは、3 ~ 10 員の単環式または二環式の炭素原子からなる環を表し、具体例としては、シクロペンテン環、シクロヘキセン環、ベンゼン環などがあげられるが、これらに限定されない。

なお、本明細書において炭素環とは前記「炭素環」を意味するものである。

「シクロアルキルアルキル基」とは、前記 C 1 ~ C 6 アルキル基に前記シクロアルキル基が置換したもので、これらは置換可能なすべての位置で結合しうる。たとえば、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロペンチルエチル基（たとえば、2-シクロペンチルエチル基）、シクロヘキシルメチル基、シクロヘキシルプロピル基（たとえば、3-シクロヘキシルプロピル基）などがあげられる。これらのシクロアルキル部分には、任意の置換基を有していてもよい。

「ヘテロシクロアルキル基」とは、飽和の単環の複素環を表わす。たとえば、ピロリジニル基（たとえば、1-ピロリジニル基、2-ピロリジニル基、3-ピロリジニル基）、ピペリジニル基（たとえば、1-ピペリジニル基、4-ピペリジニル基）、ホモピペリジニル基（たとえば、1-ホモピペリ

ジニル基、4-ホモピペリジニル基)、テトラヒドロフラニル基(たとえば、2-テトラヒドロフラニル基、3-テトラヒドロフラニル基)、テトラヒドロピラニル基(たとえば、4-テトラヒドロピラニル基)、ピペラジニル基(たとえば、1-ピペラジニル基)、ホモピペラジニル基(1-ピペラジニル基)などがあげられる。

[0022] 「複素環」とは、炭素原子およびN、OまたはSより選択される1~3個のヘテロ原子からなる、3~10員の単環式または二環式の環を表し、NおよびSは酸化されていてもよく、Nは四級化されていてもよく、置換されていてもよく、炭素環またはほかの複素環と縮合していてもよく、置換可能なすべての位置で結合し得る。具体例としては、ジオキソロール環、オキサチオール環、ジヒドロオキサチン環、ジヒドロジオキシン環、ジヒドロフラン環、ジヒドロチオフェン環、ジヒドロピロール環、フラン環、チオフェン環、ピロール環、オキサゾール環、チアゾール環、ピリジン環などがあげられるが、これらに限定されない。

なお、本明細書において複素環というときは前記「複素環」を意味するものである。

[0023] 「ヘテロシクロアルキルアルキル基」とは、前記C1~C6アルキル基に前記ヘテロシクロアルキル基が置換したもので、これらは置換可能なすべての位置で結合しうる。たとえば、ピロリジニルメチル基(たとえば、1-ピロリジニルメチル基、2-ピロリジニルメチル基、3-ピロリジニルメチル基)、ピペリジニルメチル基(たとえば、1-ピペリジニルメチル基、4-ピペリジニルメチル基)、ピペリジニルエチル基(たとえば、1-ピペリジニル-2-エチル基、4-ピペリジニル-2-エチル基)、ホモピペリジニルメチル基(たとえば、1-ホモピペリジニルメチル基、4-ホモピペリジニルメチル基)、テトラヒドロフラニルメチル基(たとえば、2-テトラヒドロフラニルメチル基、3-テトラヒドロフラニルメチル基)、テトラヒドロピラニルメチル基(たとえば、4-テトラヒドロピラニルメチル基)、ピペラジニルメチル基(たとえば、1-ピペラジニルメチル基)、ホモピペラ

ジニルメチル基 (1_ ホモピペラジニルメチル基) などがあげられる。

「アリール基」とは、芳香族炭素環を表わし、たとえば、フェニル基、ナフチル基などがあげられる。

[0024] 「ラルキル基」とは、前記C 1~ C 6 アルキル基に前記アリール基が置換したもので、これらは置換可能なすべての位置で結合しうる。たとえば、ベンジル基、フェネチル基、1_ フェニルエチル基、1_ フェニルプロピル基、3_ フェニルプロピル基、 α -ナフチルメチル基、 β -ナフチルメチル基、1_ (α -ナフチル)エチル基、2_ (α -ナフチル)エチル基などがあげられる。これらのアリール部分には任意の置換基を有していてもよい。

[0025] 「ヘテロアリール基」とは、5~ 10員の単環式または二環式の芳香族複素環を表わす。たとえば、ピロリル基 (たとえば、2_ ピロリル基)、フリル基 (たとえば、3_ フリル基)、チエニル基 (たとえば、2_ チエニル基)、イミダゾリル基 (たとえば、4_ イミダゾリル基)、ピラゾリル基 (たとえば、3_ ピラゾリル基)、オキサゾリル基 (たとえば、2_ オキサゾリル基)、イソオキサゾリル基 (たとえば、3_ イソオキサゾリル基)、チアゾリル基 (たとえば、2_ チアゾリル基)、イソチアゾリル基 (たとえば、3_ イソチアゾリル基)、ピリジル基 (たとえば、2_ ピリジル基、3_ ピリジル基、4_ ピリジル基)、ピリダジニル基 (たとえば、3_ ピリダジニル基)、ピリミジル基 (たとえば、4_ ピリミジル基)、ピラジニル基 (たとえば、2_ ピラジニル基)、インドリル基 (たとえば、2_ インドリル基、3_ インドリル基、4_ インドリル基)、ベンゾフリル基 (たとえば、2_ ベンゾフリル基、5_ ベンゾフリル基)、ベンゾチエニル基 (たとえば、2_ ベンゾチエニル基、5_ ベンゾチエニル基)、ベンゾイミダゾリル基 (たとえば、2_ ベンゾイミダゾリル基)、インダゾリル基 (たとえば、4_ インダゾリル基)、ベンゾオキサゾリル基 (たとえば、4_ ベンゾオキサゾリル基)、ベンゾチアゾリル基 (たとえば、4_ ベンゾチアゾリル基)、ベンゾイソオキサゾリル基 (たとえば、4_ ベンゾイソオキサゾリル基)、ベンゾイソチアゾリル基 (たとえば、4_ ベンゾイソチアゾリル基)、キノリ

ル基 (たとえば、2_キノリル基、4_キノリル基、5_キノリル基、8_キノリル基)、イソキノリル基 (たとえば、1_イソキノリル基、4_イソキノリル基、5_イソキノリル基、8_イソキノリル基)、シンノリニル基 (たとえば、4_シンノリニル基、5_シンノリニル基、8_シンノリニル基)、キナゾリニル基 (たとえば、4_キナゾリニル基、5_キナゾリニル基、8_キナゾリニル基)、テトラゾリル基 (たとえば、2_H-テトラゾール-5-イル基) などがあげられる。これらのヘテロアリール基には任意の置換基を有していてもよい。

[0026] 「ヘテロアリールアルキル基」とは、前記C 1~C 6アルキル基に前記ヘテロアリール基が置換したもので、これらは置換可能なすべての位置で結合しうる。たとえば、ピリジルメチル基 (たとえば、2_ピリジルメチル基)、オキサゾリルエチル基 (たとえば、2_オキサゾリル_2_エチル基)、チアゾリルメチル基 (たとえば、4_チアゾリルメチル基)、インドリルメチル基 (たとえば、2_インドリルメチル基、3_インドリルメチル基、4_インドリルメチル基)、ベンゾフリルメチル基 (たとえば、3_ベンゾフリルメチル基、4_ベンゾフリルメチル基)、ベンゾチエニルメチル基 (たとえば、3_ベンゾチエニルメチル基、4_ベンゾチエニルメチル基)、ベンゾチアゾリルメチル基 (たとえば、2_ベンゾチアゾリルメチル基)、キノリルメチル基 (たとえば、2_キノリルメチル基、4_キノリルメチル基、5_キノリルメチル基、8_キノリルメチル基)、イソキノリルメチル基 (たとえば、1_イソキノリルメチル基、4_イソキノリルメチル基、5_イソキノリルメチル基、8_イソキノリルメチル基)、シンノリニルメチル基 (たとえば、4_シンノリニルメチル基、5_シンノリニルメチル基、8_シンノリニルメチル基)、キナゾリニルメチル基 (たとえば、4_キナゾリニルメチル基、5_キナゾリニルメチル基、8_キナゾリニルメチル基) などがあげられる。これらのヘテロアリール基には任意の置換基を有していてもよい。

[0027] 「C 2~C 6アルケニル基」とは、1個またはそれ以上の二重結合をもつ

直鎖または分岐状の炭素原子数 2 ~ 6 のアルケニル基を意味し、具体例としては、ビニル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、イソブテニル基、1,3-ブタジエニル基、2-メチル-1-プロペニル基、1-メチル-1-プロペニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基などがあげられる。

「アルケニルアルキル基」とは、前記 C 1 ~ C 6 アルキル基に前記 C 2 ~ C 6 アルケニル基が置換したもので、これらは置換可能なすべての位置で結合しうる。たとえばアリル基、2-ペンテニル基、4-ペンテニル基、プレニル基、2-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基、2-メチルアリル基、プト-3-エン-1-イル基、2-メチルプト-3-エン-1-イル基などがあげられる。

「ヘテロシクロアルケニル基」とは、環内の任意の位置に二重結合を 1 つ有する単環の複素環を表わす。たとえば、ジヒドロフリル基 (たとえば、2,5-ジヒドロフラン-3-イル基)、ジヒドロピラニル基 (たとえば、5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル基)、ジヒドロピロリル基 (たとえば、3-ピロリン-3-イル基)、テトラヒドロピリジル基 (たとえば、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル基)、ジヒドロチエニル基 (たとえば、2,5-ジヒドロチオフェン-3-イル基)、ジヒドロチオピラニル基 (たとえば、5,6-ジヒドロ-2H-チオピラン-4-イル基)、デヒドロホモピペリジニル基 (たとえば、4,5-デヒドロホモピペリジン-4-イル基) などがあげられる。

「ヘテロシクロアルケニルアルキル基」とは、前記 C 1 ~ C 6 アルキル基に前記ヘテロシクロアルケニル基が置換したもので、これらは置換可能なすべての位置で結合しうる。たとえば、ジヒドロフリルメチル基 (たとえば、2,5-ジヒドロフラン-3-イルメチル基)、ジヒドロピラニルメチル基 (たとえば、5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル基)、ジヒドロピロリルメチル基 (たとえば、3-ピロリン-3-イルメチル基)、テトラヒドロピリジルメチル基 (たとえば、1,2,3,6-テトラヒドロピ

リジン—4—イルメチル基)、テトラヒドロピリジルエチル基(たとえば、1, 2, 3, 6—テトラヒドロピリジン—4—イル—2—エチル基)、ジヒドロチエニルメチル基(たとえば、2, 5—ジヒドロチオフェン—3—イルメチル基)、ジヒドロチオピラニルメチル基(たとえば、5, 6—ジヒドロ—2H—チオピラン—4—イルメチル基)、デヒドロホモピペリジニルメチル基(たとえば、4, 5—デヒドロホモピペリジン—4—イルメチル基)などがあげられる。

[0028] 「C 2 ~ C 6 アルキニル基」とは、1個またはそれ以上の三重結合をもつ直鎖または分岐状の炭素原子数 2 ~ 6 のアルキニル基を意味し、具体例としては、エチニル基、1—プロピニル基、1—プチニル基、3—メチル—1—プチニル基、1, 3—プタジニル基、1—ペンチニル基、3—メチル—1—ペンチニル基、1—ヘキシニル基などがあげられる。

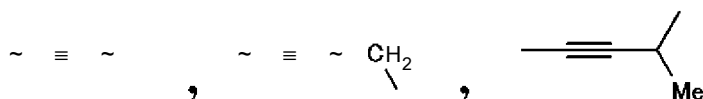
「アルキニルアルキル基」とは、前記 C 1 ~ C 6 アルキル基に前記 C 2 ~ C 6 アルキニル基が置換したもので、これらは置換可能なすべての位置で結合しうる。たとえば、2—プロピニル基、2—プチニル基、2—ペンチニル基、4—メチル—2—ペンチニル基などがあげられる。

[0029] 「アルキレン」とは、直鎖または分岐状の炭素原子数 1 ~ 6 のアルキレン基を意味し、具体例としては、—CH₂—、—CH₂CH₂—、—CH₂CH₂CH₂—、—CH₂CH(CH₃)CH₂—などがあげられる。

「アルケニレン」とは、1個またはそれ以上の二重結合をもつ直鎖または分岐状の炭素原子数 2 ~ 6 のアルケニレン基を意味し、具体例としては、—CH=CH—、—CH=CH—CH₂—、—CH=CH—CH₂—CH₂—、—CH=C(CH₃)—CH₂—などがあげられる。

「アルキニレン」とは、1個またはそれ以上の三重結合をもつ直鎖または分岐状の炭素原子数 2 ~ 6 のアルキニレン基を意味し、具体例としては、

[化5]



などがあげられる。

[0030] 置換されていてもよいC 1~ C 6 アルキル基」、置換されていてもよいC 2~ C 6 アルケニル基」、置換されていてもよいアルケニルアルキル基」、置換されていてもよいC 2~ C 6 アルキニル基」、置換されていてもよいアルキニルアルキル基」、置換されていてもよいシクロアルキル基」、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル基」、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル基」、置換されていてもよいヘテロシクロアルケニル基」および置換されていてもよいヘテロシクロアルケニルアルキル基」における置換基とは、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、置換されていてもよいC 1~ C 6 アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシ基、C 1~ C 6 アルコキシカルボニル基、 $-NR^8R^9$ {式中、 R^8 および R^9 は、それぞれ独立して水素原子、C 1~ C 6 アルキル基、ホルミル基、置換されていてもよいアシル基、 $-CONR^{10}R^{11}$ 式中、 R^{10} および R^{11} は、それぞれ独立して水素原子、C 1~ C 6 アルキル基、 R^{12} で置換されていてもよいアリール基 (R^{12} は、C 1~ C 6 アルキル基、C 1~ C 6 アルコキシ基またはハロゲン原子である)、 R^{12} で置換されていてもよいヘテロアリール基 (R^{12} は前記と同じ)、または R^{10} および R^{11} が結合している窒素原子と一緒にあって含窒素複素環を形成している)、シクロアルキル基、または R^8 および R^9 が結合している窒素原子と一緒にあって含窒素複素環を形成している}、または $-OCOR^{13}$ 式中、 R^{13} は、C 1~ C 6 アルキル基、 R^{12} で置換されていてもよいアリール基 (R^{12} は前記と同じ)、 R^{12} で置換されていてもよいヘテロアリール基 (R^{12} は前記と同じ)、または $-NR^{14}R^{15}$ (式中、 R^{14} および R^{15} は、それぞれ独立して水素原子、C 1~ C 6 アルキル基、 R^{12} で置換されていてもよいアリール基 (R^{12} は前記と同じ)、 R^{12} で置換されていてもよいヘテロアリール基 (R^{12} は前記と同じ)、または R^{14} および R^{15} が結合している窒素原子と一緒にあって含窒素複素環を形成している)}などがあげられる。これらは、全ての可能な位置で一個以上置換しうる。

[0031] 「アシル基」とは、アルキル部分が、前記C 1～C 6アルキル基と同義であるアルキルカルボニル基を意味し、たとえば、アセチル基、プロピオニル基、プチリル基、イソプチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ビバロイル基などの直鎖または分岐状のアルキルカルボニル基があげられる。

「含窒素複素環」とは、少なくとも1個のNを含む、飽和または不飽和の複素環を表わす。具体例としては、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、チアゾリジン環、モルフオリン環、チオモルフオリン環、ジヒドロピロール環などがあげられるが、これらに限定されるものではない。置換基の例としては、C 1～C 6アルキル基、C 1～C 6アルコキシ基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシメチル基などがあげられる。

[0032] 「置換されていてもよいアリール基」、 「置換されていてもよいアラルキル基」、 「置換されていてもよいヘテロアリール基」および 「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基」における芳香環上の置換基とは、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、置換されていてもよいC 1～C 6アルコキシ基、シクロアルキル基、カルボキシル基、C 1～C 6アルコキシカルボニル基、 $-N R^{22} R^{23}$ (式中、 R^{14} および R^{15} は前記と同じ)、および $-O C O R^{13}$ (式中、 R^{13} は前記と同じ)などがあげられる。これらは、全ての可能な位置で一個以上置換しうる。

[0033] 「置換されていてもよいC 1～C 6アルコキシ基」、 「置換されていてもよいアシル基」および 「置換されていてもよいC 1～C 6アルコキシカルボニル基」における置換基とは、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基およびC 1～C 6アルコキシ基などがあげられる。これらは、全ての可能な位置で一個以上置換しうる。

[0034] 前記一般式 (I) 中の R_1 、 R_2 および R_3 について述べるに、環A上に同一の基が2個以上存在する場合、 R_1 、 R_2 および R_3 のうちのいずれが当該同一の基であるとみなしてもよい。

本発明においては、前記一般式 (1) 中、 R^1 、 R^2 および R^3 の少なくとも1つが水素原子でないピリドン誘導体またはその塩は好ましい。また、かかるピリドン誘導体またはその塩において、環Aがアリールまたはヘテロアリールであるものはより好ましく、環Aがフェニル基であるものはさらに好ましい。

一般式 (1) において R^1 、 R^2 および R^3 の位置はとくに限定されない。例えば環Aがフェニル基である場合、 R^1 、 R^2 および R^3 の少なくとも1つが水素原子以外の基であるものは好ましい。また、環Aがフェニル基である場合、 R^1 、 R^2 および R^3 の少なくとも1つが水素原子以外の基であり、かつ当該水素原子以外の基がヒダントイン環 (イミダゾリジン-2,4-ジオン環) との結合位置に対して環A上のメタ位のみ、パラ位のみ、またはメタ位およびパラ位に存在するものはそれぞれより好ましい。

一般式 (1) における R^1 および R^2 として好ましいC1~C6ハロアルキル基は、C1~C3ハロアルキル基であり、トリフルオロメチル基はとくに好ましい。

[0035] 上記 (2) に記載の発明においては、前記一般式 (1) 中、環Aが、アリールまたはヘテロアリールであるピリドン誘導体またはその塩は薬理効果などの点から好ましく、なかでも、アリールであるものが特に好ましい。環Aにおけるアリールの好適な例としては、フェニル基があげられる。

[0036] 上記 (3) ~ (5) に記載の発明においては、前記一般式 (1) 中、 R^1 、 R^2 および R^3 の1つまたは2つ以上がそれぞれ下記から選択されるピリドン誘導体またはその塩は薬理効果などの点からそれぞれ好ましい：

R^1 として、ハロゲン原子、シアノ基、C1~C6アルキル基、C1~C6アルコキシ基または $-J_1-\chi_1-R^5$ (式中、 J^1 は単結合もしくはアルキレン、 χ_1 は単結合、酸素原子もしくは硫黄原子、 R^5 は置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル基、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル基、置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていても

よいアラルキル基、置換されていてもよいヘテロアリール基もしくは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基) ;

R^2 として、水素原子、ハロゲン原子、C 1~ C 6 アルコキシ基またはC 1~ C 6 アルキル基 ;および

R^3 として、水素原子、フッ素原子またはメチル基である。

上記 (3) ~ (5) に記載の発明において、環Aがフェニル基であり、 R_i 、 R^2 および R^3 のうちの水素原子以外の基がヒダントイン環との結合位置に対して環A上のメタ位のみ、パラ位のみ、またはメタ位およびパラ位に存在するものはそれぞれより好ましい。

[0037] 上記 (6) に記載の発明についてより詳細に述べるに、同発明は、前記一般式 (1) 中、 R^1 、 R^2 および R^3 がそれぞれ下記から選択されるピリドン誘導体またはその塩は薬理効果などの点からそれぞれより好ましい :

R^1 として、ハロゲン原子、シアノ基、C 1~ C 6 アルキル基、C 1~ C 6 アルコキシ基または $-J^1-\chi^1-R^5$ (式中、 J^1 は単結合もしくはアルキレン、 χ^1 は単結合、酸素原子もしくは硫黄原子、 R^5 は置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル基、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル基、置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいヘテロアリール基もしくは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基) ;

R^2 として、水素原子、ハロゲン原子、C 1~ C 6 アルコキシ基またはC 1~ C 6 アルキル基 ;および

R^3 として、水素原子、フッ素原子またはメチル基。

上記 (6) に記載の発明において、環Aがフェニル基であり、 R_i 、 R^2 および R^3 のうちの水素原子以外の基がヒダントイン環との結合位置に対して環A上のメタ位のみ、パラ位のみ、またはメタ位およびパラ位に存在するものはそれぞれより好ましい。

[0038] 上記 (7) に記載の発明についてより詳細に述べるに、前記一般式 (1)

中、 R^1 、 R^2 および R_3 がそれぞれ下記から選択されるピリドン誘導体またはその塩は薬理効果などの点からそれぞれより好ましい：

R^1 として、ハロゲン原子、シアノ基、メチル基、C 1～C 6 アルコキシ基または $-J^1-X^1-R^5$ (式中、 J^1 は単結合もしくはアルキレン、 X^1 は単結合、酸素原子もしくは硫黄原子、 R^5 は置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル基、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル基、置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいヘテロアリール基もしくは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基)；

R^2 として、水素原子、ハロゲン原子、メトキシ基またはメチル基；および
 R^3 として、水素原子、フッ素原子またはメチル基。

上記 (7) に記載の発明において、環 A がフェニル基であり、 R^1 、 R^2 および R^3 のうちの水素原子以外の基がヒダントイン環との結合位置に対して環 A 上のメタ位のみ、パラ位のみ、またはメタ位およびパラ位に存在するものはそれぞれより好ましい。

[0039] 上記 (3) ～ (5) に記載の発明のうち、(3) に記載の発明にかかるピリドン誘導体またはその塩について以下にさらにより詳細に述べる。

(3') 上記 (3) に記載の発明にかかるピリドン誘導体またはその塩のうち、前記一般式 (1) 中、 R^1 、 R^2 および R_3 の1つまたは2つ以上がそれぞれ下記から選択されるピリドン誘導体またはその塩も薬理効果などの点からそれぞれより好ましい：

R^1 として、ハロゲン原子、シアノ基、メチル基または $-j^1-x^1-R^5$ (式中、 J^1 は単結合もしくはアルキレン、 X^1 は単結合、酸素原子もしくは硫黄原子、 R^5 は置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル基、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル基、置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよ

いヘテロアリール基もしくは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基) ;

R^2 として、水素原子、フッ素原子またはメチル基 ;および

R^3 として、水素原子、フッ素原子またはメチル基。上記 (3') に記載の発明において、環Aがフェニル基であり、 R_1 、 R_2 および R_3 のうちの水素原子以外の基がヒダントイン環との結合位置に対して環A上のメタ位のみ、オルト位のみ、またはメタ位およびパラ位に存在するものはそれぞれより好ましい。

[0040] さらに、上記 (3') に記載の発明にかかるピリドン誘導体またはその塩において、前記一般式 (I) 中、 R^1 、 R^2 および R^3 がそれぞれ下記から選択されるものは薬理効果などの点からそれぞれさらにより好ましい :

R^1 として、ハロゲン原子、シアノ基、メチル基または $-j^1-x^1-R^5$ (式中、 J_1 は単結合もしくはアルキレン、 X^1 は単結合、酸素原子もしくは硫黄原子、 R^5 は置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル基、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル基、置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいヘテロアリール基もしくは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基) ;

R^2 として、水素原子、フッ素原子またはメチル基 ;および

R^3 として、水素原子、フッ素原子またはメチル基。

この場合、環Aがフェニル基であり、 R_1 、 R_2 および R_3 のうちの水素原子以外の基がヒダントイン環との結合位置に対して環A上のメタ位のみ、パラ位のみ、またはメタ位およびパラ位に存在するものはそれぞれより好ましい。

[0041] (3'') 上記 (3') に記載の発明にかかるピリドン誘導体またはその塩のうち、前記一般式 (I) 中、 R^1 、 R^2 および R^3 の1つまたは2つ以上がそれぞれ下記から選択されるピリドン誘導体またはその塩も薬理効果などの

点からそれぞれさらにより好ましい :

R¹が、フッ素原子、メチル基または $-J^1-X^1-R^5$ (式中、J¹は単結合もしくはアルキレン、X¹は単結合、酸素原子もしくは硫黄原子、R⁵は置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル基、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル基、置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいヘテロアリール基もしくは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基) ;

R²が、水素原子、フッ素原子またはメチル基 ;および

R³が、水素原子、フッ素原子またはメチル基。

上記 (3 ") に記載の発明において、環 A がフェニル基であり、R¹、R² および R³ のうちの水素原子以外の基がヒダントイン環との結合位置に対して環 A 上のメタ位のみ、パラ位のみ、またはメタ位およびパラ位に存在するのはそれぞれより好ましい。

[0042] さらに、上記 (3 ") に記載の発明にかかるピリドン誘導体またはその塩において、前記一般式 (I) 中、R¹、R² および R³ がそれぞれ下記から選択されるものは薬理効果などの点からそれぞれ一層さらにより好ましい :

R¹が、フッ素原子、メチル基または $-J^1-X^1-R^5$ (式中、J¹は単結合もしくはアルキレン、X¹は単結合、酸素原子もしくは硫黄原子、R⁵は置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル基、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル基、置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいヘテロアリール基もしくは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基) ;

R²が、水素原子、フッ素原子またはメチル基 ;および

R³が、水素原子、フッ素原子またはメチル基。

この場合、環 A がフェニル基であり、R¹、R² および R³ のうちの水素原子以外の基がヒダントイン環との結合位置に対して環 A 上のメタ位のみ、パラ

位のみ、またはメタ位およびパラ位に存在するものはそれぞれより好ましい。

[0043] 上記 (8) に記載の発明においては、前記一般式 (I) 中、 R^4 がハロゲン原子、シアノ基、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、ヒドロキシメチル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基もしくは $C_2 \sim C_6$ アルケニル基である前記ピリドン誘導体またはその塩も薬理効果などの点から好ましく、 R^4 が $C_1 \sim C_6$ アルキル基である前記ピリドン誘導体またはその塩はより好ましく、 R^4 がメチル基である前記ピリドン誘導体またはその塩 (上記 (9) に記載の発明) はさらにより好ましい。

R^4 において、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル基としてはトリフルオロメチル基が好ましく、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基としてはメトキシ基が好ましい。

上記 (8) に記載の発明にかかるピリドン誘導体またはその塩において、環Aがフェニル基であり、 R^1 、 R^2 および R^3 のうちの水素原子以外の基がピダントイン環との結合位置に対して環A上のメタ位のみ、パラ位のみ、またはメタ位およびパラ位に存在するものはそれぞれより好ましい。

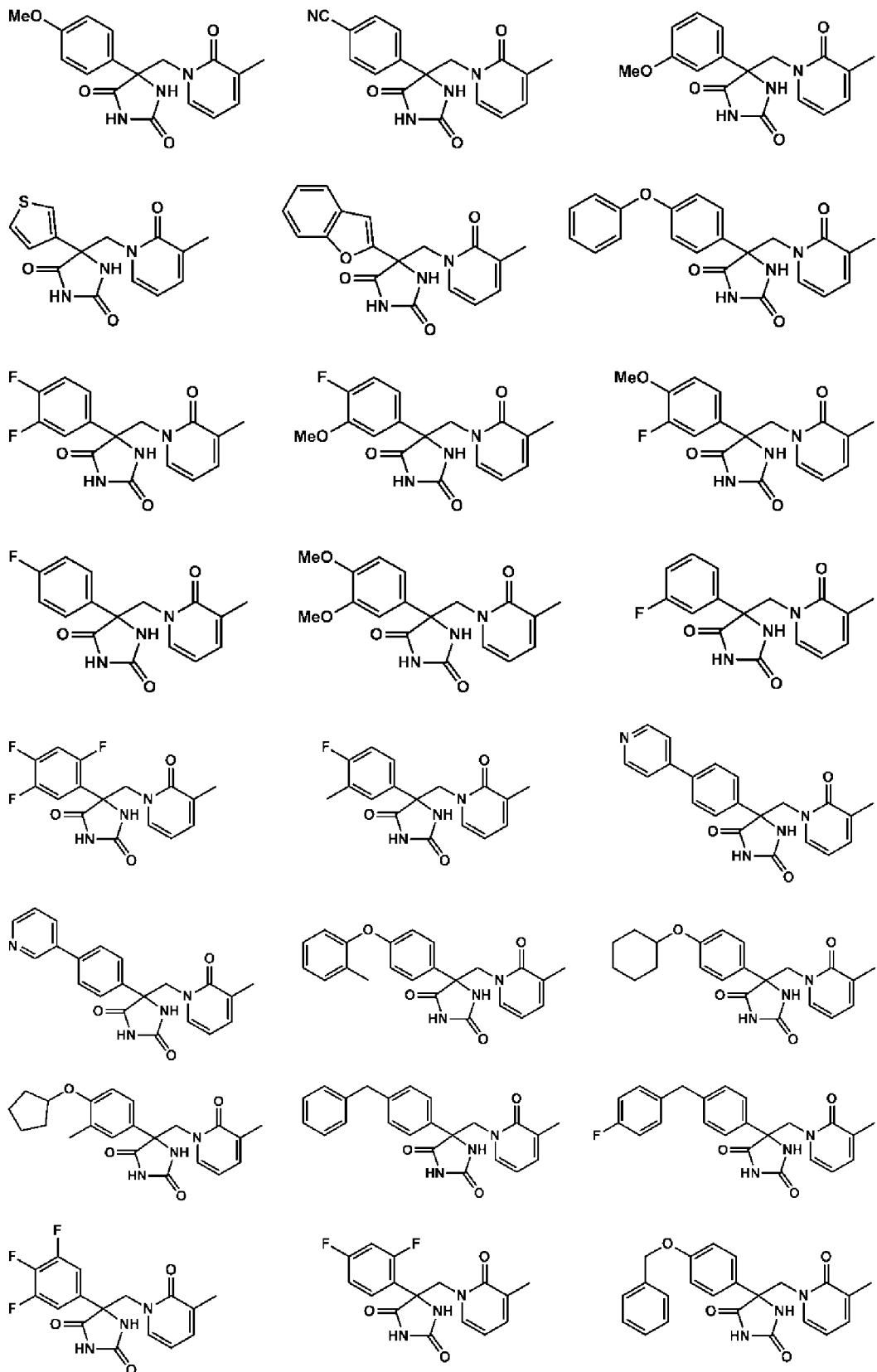
[0044] 上記 (1) ~ (9) のいずれかに記載のピリドン誘導体またはその塩において、 R^1 が $-J^1-X^1-R^5$ である場合、 J^1 が単結合またはメチレン基であるものは好ましい。

上記 (1) ~ (9) のいずれかに記載のピリドン誘導体またはその塩において、 R^1 が $-J^1-X^1-R^5$ である場合、 X^1 が単結合または酸素原子であるものは好ましい。

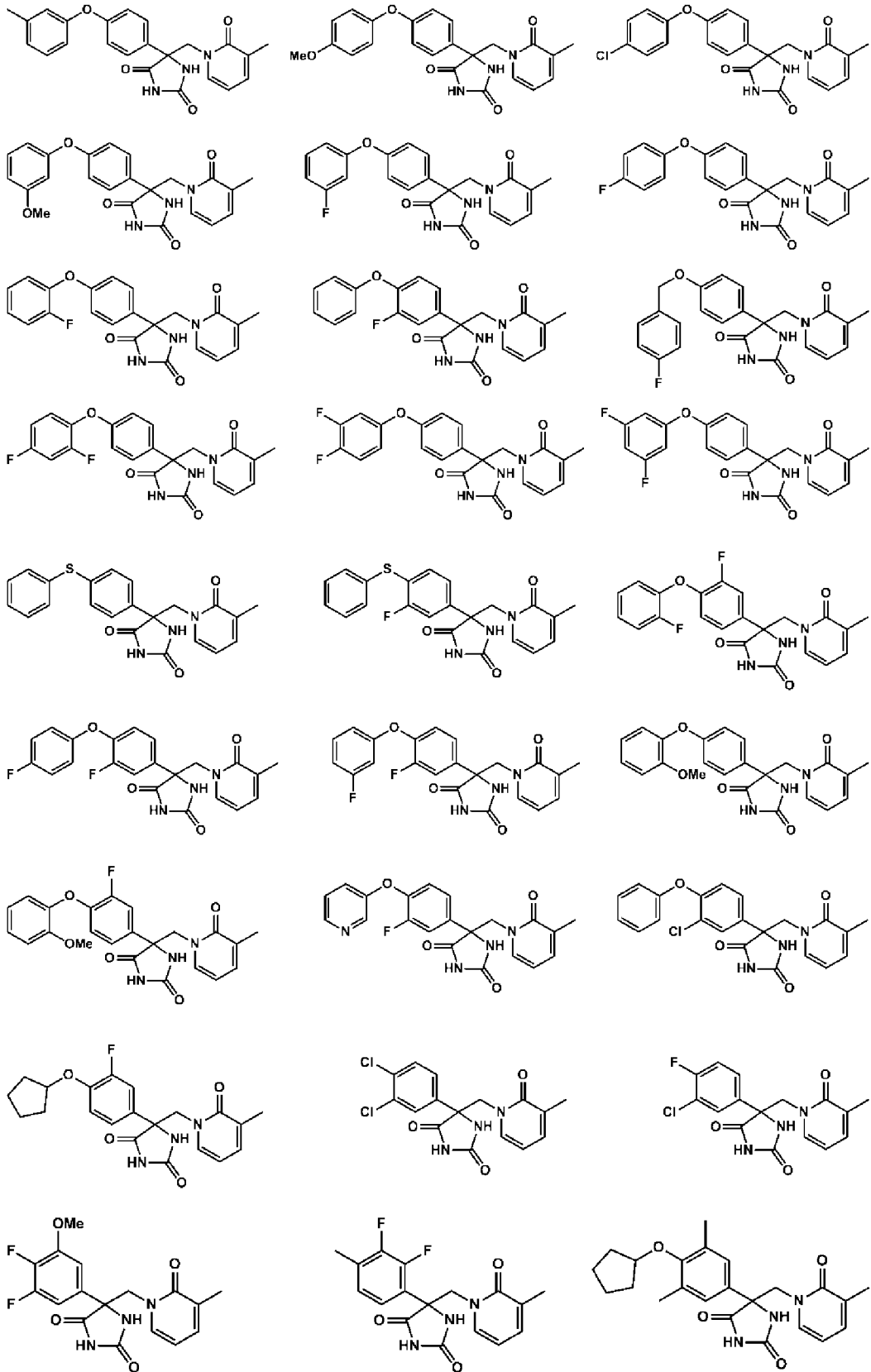
上記各 (1) ~ (9) のいずれかに記載のピリドン誘導体またはその塩において、 R^1 が $-J^1-X^1-R^5$ である場合、 R^5 が置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基または置換されていてもよいヘテロアリール基であるものは好ましい。

[0045] また、本発明においては、前記一般式 (I) で表される化合物が以下のものから選択されるピリドン誘導体またはその塩も薬理効果などの点から好ま

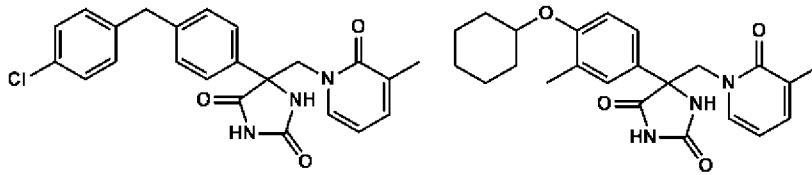
[化6-1]



[化6-2]



[化6-3]



[0046] 一般式 (1) で表される本発明の化合物は、幾何異性体が存在する場合には (E) 体、(Z) 体またはその混合物のいずれの形態であっても良い。

また、一般式 (1) で表される本発明のピリドン誘導体の塩としては、薬理的に許容される塩であればとくに制限されず、たとえば、無機塩基との塩、有機塩基との塩などがあげられる。無機塩基との塩の例としては、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、バリウム塩などのアルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩などがあげられる。有機塩基との塩の例としては、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、エタノールアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、ジベンジルエタノールアミン塩、ベンジルアミン塩、2-メチルベンジルアミン塩、 α -メチルベンジルアミン塩、プルシン塩、キニーネ塩、キニジン塩、シンコニン塩、シンコニジン塩、アルギニン塩などがあげられる。

[0047] つぎに、本発明のピリドン誘導体である一般式 (1) で表わされる化合物の製造方法について述べるに、同化合物は、種々の方法で製造できるところ、例えば以下に示す製造方法により、効率よく製造することができる。

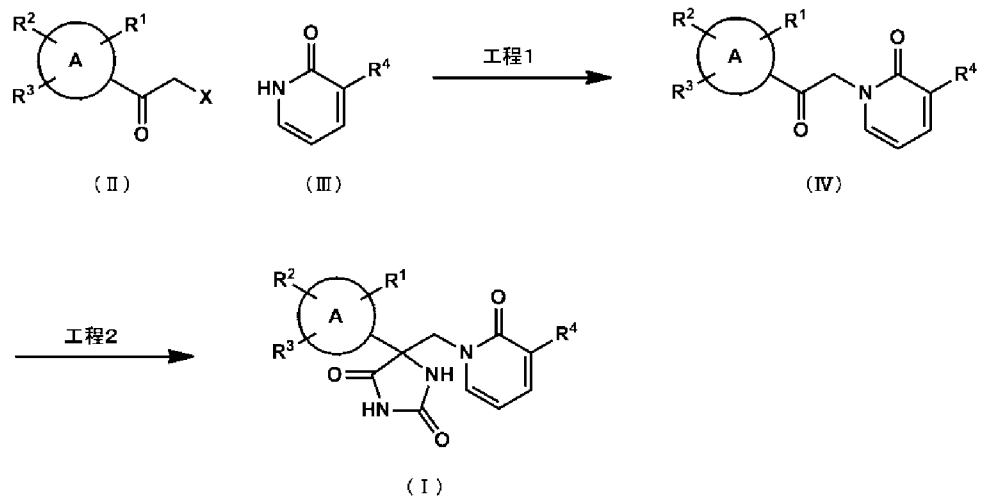
以下の製造方法において使用される「保護基」の具体例としては、水酸基またはカルボキシル基の保護基として、tert-ブチル基、ベンジル基、o-メチルベンジル基、p-ニトロベンジル基、p-メトキシベンジル基、o-クロロベンジル基、2,4-ジクロロベンジル基、p-プロモベンジル基、アリル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジロキシカルボニル基、o-メチルベンジロキシカルボニル基、p-ニトロベンジロキシカルボニル基、p-メトキシベンジロキシカルボニル基、o-クロロベンジロキシカルボニル基、2,4-ジクロロベンジロキシカルボニル基、

P-プロモベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基などがあげられ、カルボニル基の保護基として、たとえばエタンジオール、プロパンジオール、メルカプトエタノール、メルカプトプロパノール、エタンジチオール、プロパンジチオールなどから誘導される保護基があげられる。

[0048] 一般式 (I) で表される化合物は、下記のスキーム 1 (工程 1~2) に示される方法により製造することができる。

[化7]

スキーム 1 :

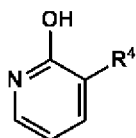


(式中、A、R₁、R₂、R₃ および R₄ は前記と同じ ; X は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基またはメタンスルホニルオキシ基)

[0049] < 工程 1 >

工程 1 においては、一般式 (II) で表される化合物と一般式 (III) で表される化合物を塩基の存在下反応し、一般式 (IV) で表される化合物を製造する。一般式 (III) で表される化合物の代わりに、一般式 (III') で表される化合物の互変異性体である一般式 (V)

[化8]



(V)

で表される化合物を用いても同様に製造することができる。好適な塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムまたは水素化ナトリウムなどがあげられる。反応を円滑に行うために添加物を共存させてもよく、添加物として、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、テトラプチルアンモニウムヨード、臭化カリウム、臭化ナトリウムまたはテトラプチルアンモニウムプロミドなどを加えることができる。反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であればとくに限定されないが、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、2-メトキシエタノールまたはそれらの混合溶媒などが好ましい。また、反応溶媒として水を添加することもできる。添加量は特に限定されず、例えば、10%以下が好ましい。反応温度はとくに限定されず、たとえば室温〜60℃が好ましい。反応時間は、1時間〜2日間が好ましい。

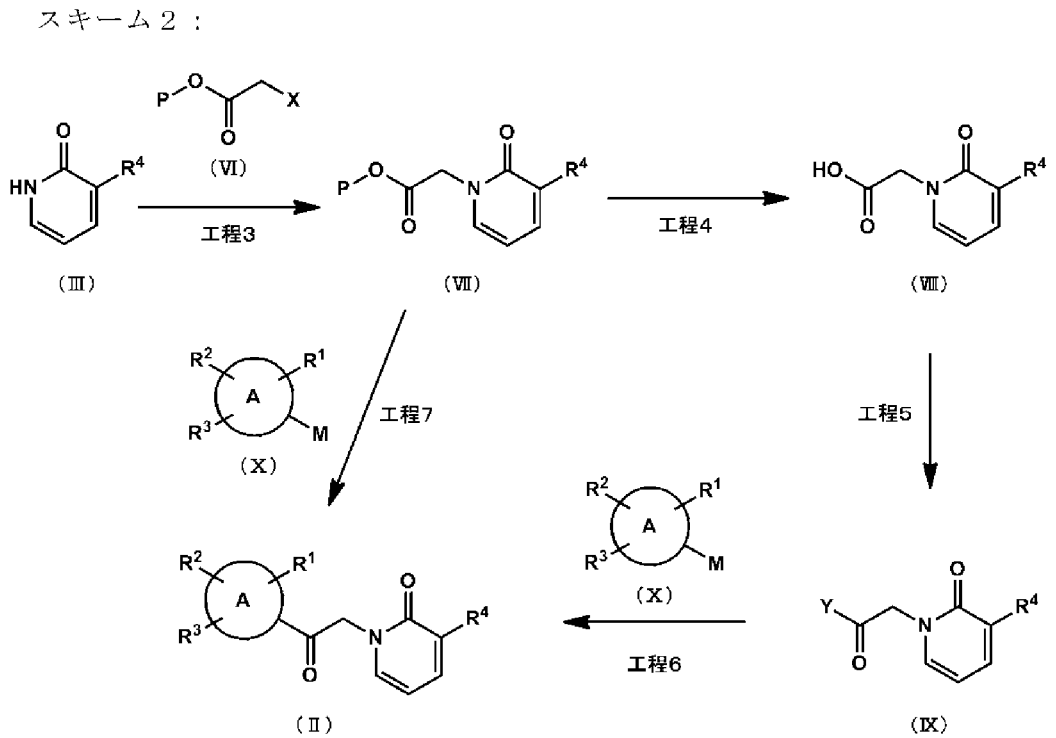
[0050] < 工程 2 >

工程 2 においては、化合物 (II) を塩存在下、シアン化物との反応を経て化合物 (I) を製造する。好適な塩としては、炭酸アンモニウムまたは炭酸水素アンモニウムなどがあげられる。好適なシアン化物としては、シアン化カリウムまたはシアン化ナトリウムなどがあげられる。反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であればとくに限定されないが、水、アンモニア水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミドまたはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応温度はとくに限定されず、たとえば50℃〜120℃が好ましい。反応時間は、1時間〜10日間が好ましい。本工程において得られる一般式 (I)

で表される化合物は、反応終了後の処理方法次第で、その塩の形態として得ることもできる。

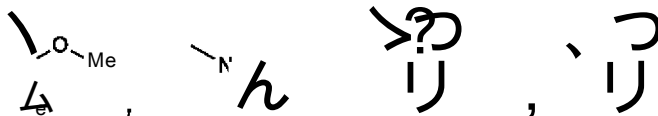
[0051] 前記化合物 (IV) は、下記のスキーム 2 (工程 3 ~ 工程 7) に示される方法によっても製造することができる。

[化 9]



[0052] (式中、A、R₁、R₂、R₃およびR₄は前記と同じ；χは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基またはメタンスルホニルオキシ基；Yは

[化 10]



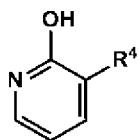
などのアミン誘導体基；Pは保護基；MはMgBr、MgCl、Li、ZnBrまたはZnCl)

[0053] < 工程 3 >

工程 3 においては、一般式 (II I) で表される化合物と一般式 (VI) で表さ

れる化合物を塩基の存在下反応し、一般式 (VII) で表される化合物を製造する。一般式 (II I) で表される化合物の代わりに、一般式 (II I) で表される化合物の互変異性体である一般式 (V)

[化 11]



(V)

で表される化合物を用いても同様に製造することができる。好適な塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムまたは水素化ナトリウムなどがあげられる。反応を円滑に行うために添加物を共存させてもよく、添加物として、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、テトラプチルアンモニウムヨード、臭化カリウム、臭化ナトリウムまたはテトラプチルアンモニウムプロミドなどを加えることができる。反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であればとくに限定されないが、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、2-メトキシエタノールまたはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応温度はとくに限定されず、たとえば室温～60℃が好ましい。反応時間は、1時間～2日間が好ましい。

[0054] < 工程 4 >

工程 4 においては、一般式 (VII) で表される化合物 (II) を無機塩基水溶液の存在下に加水分解して、化合物 (VIII) を製造する。好適な無機塩基水溶液としては、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液または水酸化リチウム水溶液などがあげられる。反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であればとくに限定されないが、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンまたはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応温度はとくに限定されず、例えば室温～60℃が好ましい。反

応時間は、1～96時間が好ましい。本工程において得られる一般式（VIII）で表される化合物の形態は、カルボン酸、カルボン酸ナトリウム、カルボン酸カリウム、カルボン酸リチウム、無機塩（塩化ナトリウム、塩化カリウムまたは塩化リチウム）とカルボン酸との混合物などである。

[0055] < 工程 5 >

工程 5 においては、工程 4 で得られた化合物（VIII）を活性化されたカルボン酸誘導体とし、アミンまたはその塩と反応し、化合物（IX）で表される化合物を製造する。活性化されたカルボン酸誘導体としては、例えば、カルボン酸を塩化チオニル、オキシ塩化リン、五塩化リン、塩化オキサリル、臭化チオニル等で処理することにより得られる酸ハロゲン化物；1—エチル—3'—（3'—ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩またはジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤で縮合することにより得られる活性エステル；カルボン酸をクロロ炭酸エチル、ピバロイルクロリド、クロロ炭酸イソプチル等と反応させることにより得られる混合酸無水物等があげられる。また、上記反応においては、必要に応じて塩基を共存させることができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、tert—ブチルアミン、ピリジン、N—メチルモルホリン等の有機アミンがあげられ、好ましくはトリエチルアミン、ピリジンまたはN—メチルモルホリンである。反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であればとくに限定されないが、N，N—ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンまたはクロロホルムなどが好ましい。反応温度はとくに限定されず、たとえば0℃～60℃が好ましい。反応時間は、1～96時間が好ましい。

[0056] < 工程 6 >

工程 6 においては、工程 5 で得られた化合物（IX）と一般式（X）で表される化合物を反応させて化合物（II）を製造する。化合物（X）としては、一般式（XI）で表される化合物をノルマルブチルリチウム、sec—ブチルリチウム、tert—ブチルリチウムなどの塩基を用い、ハロメタル交換により調製したリチウム試薬；マグネシウムやイソプロピルマグネシウムプロ

ミドまたはイソプロピルマグネシウムクロリドなどにより調製したグリニャール試薬 ; 活性化した亜鉛、臭化亜鉛または塩化亜鉛などにより調製した亜鉛試薬などがあげられる。反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であればとくに限定されないが、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサンまたはジメトキシエタンなどが好ましい。反応温度はとくに限定されず、たとえば -100°C ～室温が好ましい。反応時間は、1～24時間が好ましい。

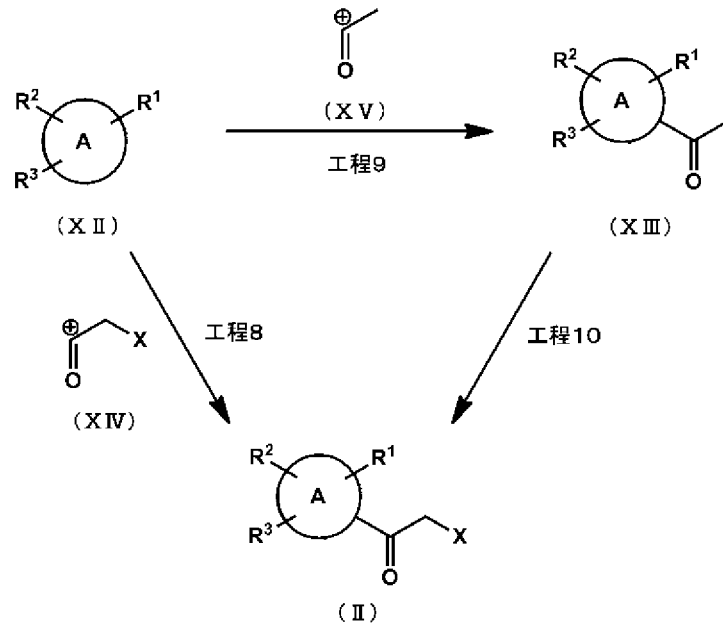
[0057] < 工程 7 >

工程 7 においては、工程 6 にして、一般式 (VII) で表される化合物と一般式 (X) で表される化合物を反応させて化合物 (II) を製造する。

[0058] また、前記化合物 (II) は、以下に示すように、スキーム 3 (工程 8～10) に示される方法によって製造することができる。

[化 12]

スキーム 3 :



(式中、A、R₁、R₂、R₃およびR₄は前記と同じ ; Xは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基またはメタンスルホニルオキシ基)

[0059] < 工程 8 >

工程 8 においては、一般式 (XII) で表される化合物を、一般式 (XIV) で表される中間体と反応し、化合物 (II) を製造する。中間体 (XIV) は、酸ハライドとルイス酸から得られる活性中間体 ; 酸無水物とルイス酸から得られる活性中間体 ; カルボン酸と脱水剤から得られる活性中間体 があげられる。酸ハライドとしては、クロロアセチルクロリド、クロロアセチルプロミド、プロモアセチルプロミド、プロモアセチルクロリドまたはヨードアセチルクロリドなどがあげられる。酸無水物としては、クロロ酢酸無水物、プロモ酢酸無水物またはヨード酢酸無水物などがあげられる。カルボン酸としては、クロロ酢酸、プロモ酢酸またはヨード酢酸などがあげられる。ルイス酸としては、塩化アルミニウム、塩化亜鉛などがあげられる。脱水剤としては、五酸化リンなどがあげられる。反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であればとくに限定されないが、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどが好ましく、反応溶媒を用いなくてもよい。反応温度はとくに限定されず、たとえば 0℃ ~ 100℃ が好ましい。反応時間は、1 ~ 24 時間が好ましい。

[0060] < 工程 9 >

工程 9 においては、一般式 (XII) で表される化合物を、一般式 (XV) で表される中間体と反応し、化合物 (XIII) を製造する。中間体 (XV) は、酢酸ハライドとルイス酸から得られる活性中間体 ; 酢酸無水物とルイス酸から得られる活性中間体 ; 酢酸と脱水剤から得られる活性中間体 があげられる。酢酸ハライドとしては、塩化アセチル、臭化アセチルまたはヨウ化アセチルなどがあげられる。ルイス酸としては、塩化アルミニウム、塩化亜鉛などがあげられる。脱水剤としては、五酸化リンなどがあげられる。反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であればとくに限定されないが、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどが好ましく、反応溶媒を用いなくてもよい。反応温度はとくに限定されず、たとえば 0℃ ~ 100℃ が好ましい。反応時間は、1 ~ 24 時間が好ましい。

[0061] < 工程 10 >

工程 10 においては、一般式 (XIII) で表される化合物を、ハロゲン化剤と反応し、化合物 (II) を製造する。ハロゲン化剤としては、N-クロロコハク酸、N-プロモコハク酸、N-ヨードコハク酸またはベンジル トリメチルアンモニウム トリプロミドなどがあげられる。反応に適当な酸を用いることで反応が促進される。反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であればとくに限定されないが、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどが好ましい。反応温度はとくに限定されず、たとえば 0℃~100℃が好ましい。反応時間は、1~72時間が好ましい。

[0062] 前述した方法で製造される本発明化合物は遊離化合物、その塩、その水和物もしくはエタノール和物などの各種溶媒和物または結晶多形の物質として単離精製される。本発明化合物の薬理的に許容される塩は常法の造塩反応により製造することができる。単離精製は抽出分別、結晶化、各種分画クロマトグラフィーなどの化学操作を適用して行われる。

[0063] 本発明のピリドン誘導体またはその塩は、優れた選択的 T A C E 阻害作用を示し、医薬の有効成分として用いることができる。したがって本発明は、本発明のピリドン誘導体またはその塩を有効成分として含む医薬にも関するところ、本発明の医薬は、有効成分たる上記ピリドン誘導体またはその塩の T A C E 阻害作用に基づき、可溶性 T N F - α の産生抑制剤としてとくに有用であり、T N F - α に起因する種々の疾患の予防または治療剤としてもまたとくに有用である。当該種々の疾患としてたとえば、関節リウマチ、乾癬性関節炎、全身性エリテマトーデス (S L E) 、ループス腎炎、全身性強皮症、限局性強皮症、シェーダレン症候群、多発性筋炎、皮膚筋炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、ベーチェット病、多発性硬化症、動脈硬化症、重症筋無力症、強直性脊椎炎、糖尿病、動脈硬化症、敗血症、急性感染症、喘息、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D) 、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、乾癬、ざ瘡、骨粗鬆症、火傷、器官又は組織移植に伴う拒絶の発症、発熱、貧血、ガン疾患、歯周病、緑内障、糖尿病性の合併症、プドウ膜炎などがあげられる。さらに、本発明のピリドン誘導体またはその塩は、後述する試験例 3 およ

び4に示されるように経皮投与によっても優れた薬理効果や経皮吸収性を示すことから、本発明の医薬は、上記TNF- α が関与する疾患の中で皮膚に症状が現れる疾患すなわち皮膚疾患に対する予防または治療剤としてとりわけ有用である。当該皮膚疾患としてたとえば、限局性強皮症、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、乾癬、ざ瘡などがあげられる。

[0064] 本発明のピリドン誘導体またはその塩を含有する医薬は、全身的または局所的に、経口、経皮、経鼻、経気道、経肺、点眼、静脈内注射、皮下注射、直腸内投与などの方法で投与される。また当該医薬の剤形は、投与経路に応じて適宜選択することができ、たとえば、錠剤、トローチ剤、舌下錠、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、散剤、顆粒剤、液剤、乳剤、クリーム剤、軟膏剤、ローション剤、ゲル剤、ゼリー剤、懸濁剤、シロップ剤、点眼剤、点鼻剤、吸入剤、坐剤、注射剤などがあげられる。またこれらの製剤には、賦形剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、安定化剤、溶解補助剤などを配合し製造することができる。

[0065] 本発明のピリドン誘導体またはその塩を含有する医薬の投与量は、投与対象、投与ルート、症状などの条件によって適宜決定すればよい。たとえば、成人の患者に対して経口投与する場合、有効成分である本化合物を通常1回量として、約0.1~100mg/kg、好ましくは1~40mg/kgの範囲であればよく、1日1~3回投与するのが好ましい。また、たとえば、成人の患者に対して外用剤として皮膚に塗布する場合、有効成分である本発明の化合物は通常1日量として、約1~約100000 μ g/cm²、好ましくは約10~約10000 μ g/cm²の範囲で塗布すればよく、1日1回もしくは数回に分けて塗布するのが好ましい。

実施例

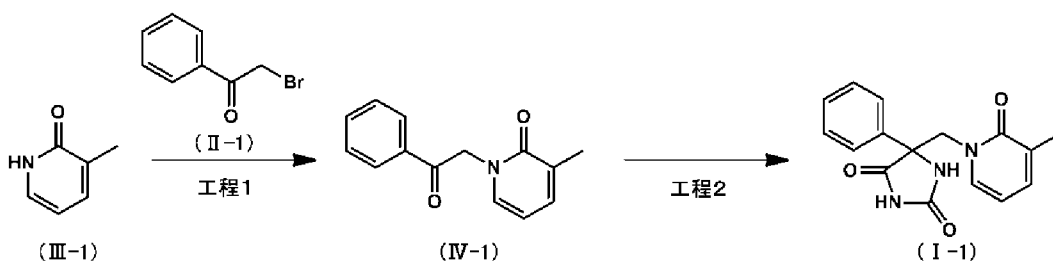
[0066] 以下に実施例と試験例を挙げて本発明の特徴をさらに具体的に説明する。以下の実施例に示す材料、使用量、割合、処理内容、処理手順等は、本発明の趣旨を逸脱しない限り適宜変更することができる。従って、本発明の範囲は以下に示す具体例により限定的に解釈されるべきものではない。

なお、以下に示す¹H-NMRスペクトルは、重クロロホルム (CDCl₃) または重ジメチルスルホキシド (DMSO-d₆) を溶媒とし、テトラメチルシラン (TMS) を内部標準として、JNM-ECA400型スペクトルメーター (400 MHz、日本電子 (株) 製) で測定した。化学シフトの測定結果は、 δ 値を ppm で示し、結合定数の J 値を Hz で示した。略号の s は singlet、d は doublet、t は triplet、q は quartet、m は multiplet、br は broad を意味する。質量スペクトル (エレクトロスプレーイオン化法 : ESI-MS) 測定には、サーモフィッシャーサイエンティフィック (株) 製 Exactive を使用した。

[0067] 実施例 1

5 - [(3 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) メチル] - 5 - フェニルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン (I - 2) の製造

[化 13]



[0068] 工程 1

3 - メチル - 2 - ピリドン (II I - 1) (5 . 0 g 、 4 5 . 8 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (9 1 m L) 溶液に、60%水素化ナトリウム (1 . 8 g 、 4 5 . 8 m m o l) を加え、室温で10分間攪拌した。反応液に臭化フェナシル (II - 1) (9 . 1 g 、 4 5 . 8 m m o l) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液に水をゆっくり加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、化合物 (IV-1) (5 0 0 m g 、 2 . 2 m m o l) を黄色固体として得た。

[0069] 工程 2

前記化合物 (IV-1) (7.0 g、30.8 mmol)、シアン化カリウム (2.7 g、41.5 mmol) 及び炭酸アンモニウム (11.8 g、123 mmol) のエタノール (30 mL) および水 (30 mL) 懸濁液を密閉し、90℃で89時間攪拌した。放冷後、反応溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、クロロホルムを加え、ろ取り、クロロホルムで洗浄し、乾燥することで、化合物 (1-1) (収量 1.14 g、収率 26%) を黄色固体として得た。物性値を以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.12 (3H, s), 4.28 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.85 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.08 (1H, t, J=6.8 Hz), 7.14 (1H, dd, J=1.4, 6.8 Hz), 7.21 (1H, dd, J=1.4, 6.8 Hz), 7.37-7.44 (3H, m), 7.63-7.66 (2H, m), 8.35 (1H, s).

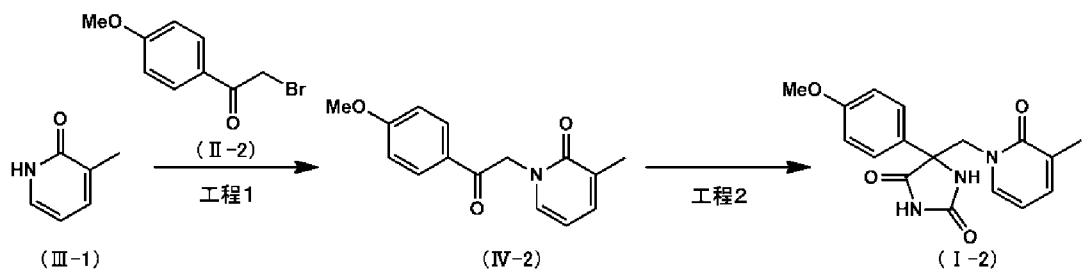
MS (ESI-FTMS) m/z : 298 [M+H]⁺.

[0070] 実施例 2

5-(4-メトキシフェニル)-5-[(3-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (1-2)

の製造

[化 14]



[0071] 工程 1

前記化合物 (II I-1) (227 mg、2.1 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 mL) に、炭酸セシウム (745 mg、2.3 mmol) と 4'-メトキシフェナシルプロミド (II-2) (500 mg、2.2 mmol) を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。氷冷下にて水を加えて反応

を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、化合物 (IV-2) (収量 440 mg、収率 82%) を薄黄色固体として得た。

[0072] 工程 2

前記化合物 (IV-2) (436 mg、1.7 mmol)、シアン化カリウム (132 mg、2.0 mmol) 及び炭酸アンモニウム (651 mg、6.8 mmol) のエタノール懸濁液 (1.5 mL) に、水 (1.5 mL) を加え密封し、100℃で45時間撹拌した。放冷後、反応溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去することで、化合物 (1-2) (収量 370 mg、収率 67%) を淡黄色固体として得た。物性値を以下に示す。

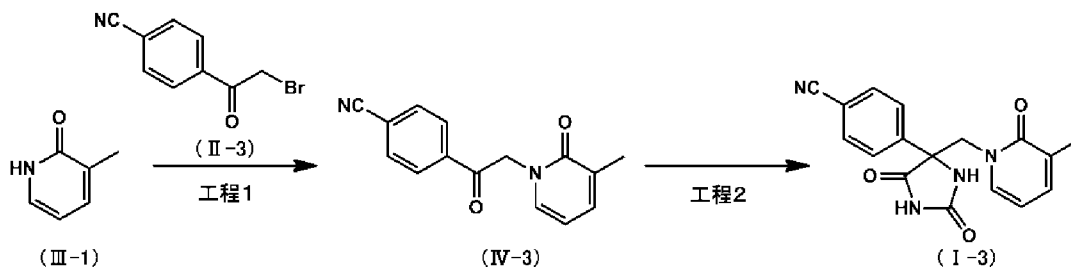
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.00 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.44 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 4.55 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 6.11 (1H, t, $J=6.9$ Hz), 6.98 (2H, td, $J=2.5, 9.2$ Hz), 7.20-7.31 (2H, m), 7.53 (2H, td, $J=2.5, 9.2$ Hz), 8.42 (1H, s), 10.80 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0073] 実施例 3

4 - {4 - [(3 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) メチル] - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル} ベンゾニトリル (1 - 3) の製造

[化 15]



[0074] 工程 1

前記化合物 (II I-1) (232 mg、2.1 mmol) の N, N - ジメチル

ホルムアミド (10 mL) 溶液に、炭酸セシウム (762 mg、2.4 mmol) 及び 4'-シアノフェナシルプロミド (II-3) (500 mg、2.2 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。氷冷下にて水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル) で精製することで、化合物 (IV-3) (収量440 mg、収率82%) を薄黄色固体として得た。

[0075] 工程 2

前記化合物 (1-2) と同様な製造方法により、前記化合物 (IV-3) から化合物 (1-3) (収量35 mg、収率10%) を淡黄色固体として得た。物性値を以下に示す。

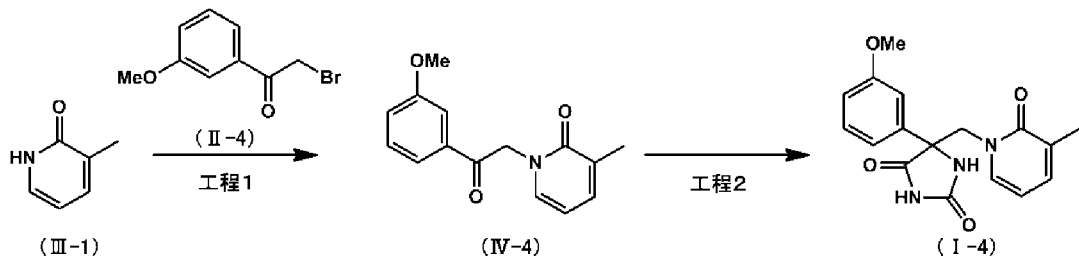
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.98 (3H, s), 4.47 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 4.67 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 6.13 (1H, t, $J=6.7$ Hz), 7.25-7.31 (2H, m), 7.80-7.86 (2H, m), 7.90-7.97 (2H, m), 8.74 (1H, s), 11.01 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0076] 実施例 4

5-(3-メトキシフェニル)-5-[(3-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (I-4) の製造

[化 16]



前記化合物 (IV-3) と同様な製造方法により、前記化合物 (II-1) と化合物 (II-4) から化合物 (IV-4) (収量496 mg、収率93%) を黄色油状物として得た。

前記化合物 (1-2) と同様な製造方法により、前記化合物 (IV-4) から化合物 (1-4) (収量 425 mg、収率 67%) を淡黄色固体として得た。物性値を以下に示す。

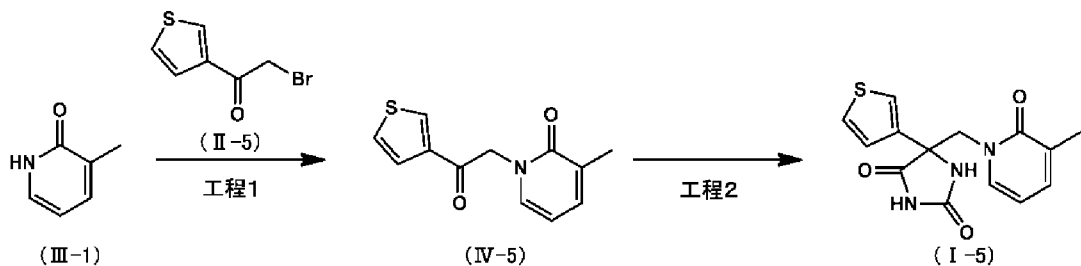
¹H-NMR (DMSO-d₆) 8 : 2.00 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.47 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.59 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.11 (1H, t, J=6.9 Hz), 6.95 (1H, ddd, J=0.9, 2.3, 8.2 Hz), 7.18-7.26 (3H, m), 7.29 (1H, m), 7.35 (1H, t, J=8.0 Hz), 8.58 (1H, s), 10.85 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 328 [M+H]⁺.

[0077] 実施例 5

5 - [(3 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) メチル] - 5 - (チオフェン - 3 - イル) イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン (I - 5) の製造

[化 17]



[0078] 工程 1

前記化合物 (II I-1) (253 mg、2.3 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 mL) に、60%水素化ナトリウム (102 mg、2.6 mmol) を加えた後、3 - (プロモアセチル)チオフェン (II-5) (500 mg、2.4 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。氷冷下にて水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、化合物 (IV-5) (収量 371 mg、収率 69%) を得た。

[0079] 工程 2

前記化合物 (1-2) と同様な製造方法により、前記化合物 (IV-5) から化合

物 (1-5) (収量 270 mg、収率 56%) を淡黄色固体として得た。物性値を以下に示す。

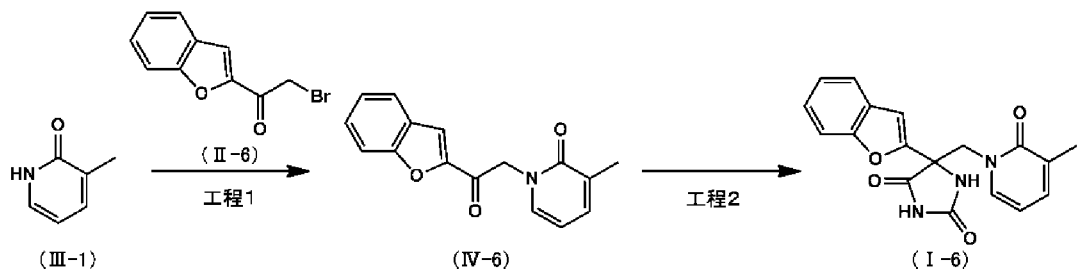
¹H-NMR (DMSO-d₆) 8 : 2.00 (3H, s), 4.48 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.53 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.10 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.21 (1H, dd, J=1.4, 6.9 Hz), 7.25-7.32 (2H, m), 7.59-7.64 (2H, m), 8.58 (1H, s), 10.87 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 304 [M+H]⁺.

[0080] 実施例 6

5 - (ベンゾフラン-2-イル) - 5 - [(3-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル] イミダゾリジン-2,4-ジオン (I-6) の製造

[化 18]



[0081] 工程 1

前記化合物 (II-1) (217 mg、2.0 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 mL) に、60%水素化ナトリウム (88 mg、2.2 mmol) を加えた後、2-(2-ブロモアセチル)ベンゾフラン (II-6) (500 mg、2.1 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。氷冷下にて水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル) で精製し、化合物 (IV-6) (収量 115 mg、収率 22%) を得た。

[0082] 工程 2

前記化合物 (1-2) と同様な製造方法により、前記化合物 (IV-6) から化合物 (1-6) (収量 58 mg、収率 40%) を無色固体として得た。物性値を以

下に示す。

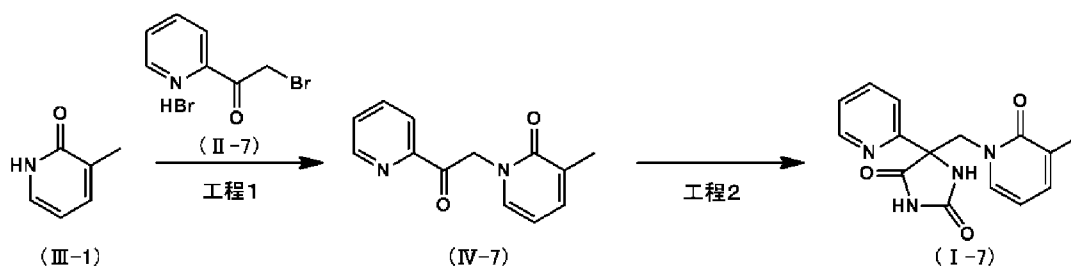
¹H-NMR (DMSO-d₆) 8 : 1.99 (3H, s), 4.71 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.79 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.14 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.14 (1H, d, J=0.9 Hz), 7.26-7.33 (3H, m), 7.36 (1H, dt, J=1.4, 7.3 Hz), 7.62 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.68 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.65 (1H, s), 11.10 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 338 [M+H]⁺.

[0083] 実施例 7

5 - [(3 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) メチル] - 5 - (ピリジン - 2 - イル) イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン (I - 7) の製造

[化 19]



[0084] 工程 1

前記化合物 (II I-1) (370 mg、3.4 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 mL) に、60%水素化ナトリウム (339 mg、8.5 mmol) を加えた後、2 - (プロモアセチル) ピペリジン臭化水素塩 (II-7) (1.0 g、3.6 mmol) を加え、室温で4.5時間撹拌した。氷冷下にて水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル) で精製し、化合物 (IV-7) (収量70 mg、収率9.1%) を得た。

[0085] 工程 2

前記化合物 (IV-7) (70 mg、0.31 mmol)、シアン化カリウム (24 mg、0.37 mmol) 及び炭酸アンモニウム (118 mg、1.

22 mmol) のエタノール懸濁液 (0.3 mL) に、水 (0.3 mL) を加え密閉し、100℃で65時間攪拌した。放冷後、減圧下で溶媒を留去し、メタノールを加え析出した固体をろ過により除去した。減圧下ろ液の溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル) で精製し、化合物 (1-7) (収量 35 mg、収率 38%) を無色固体として得た。物性値を以下に示す。

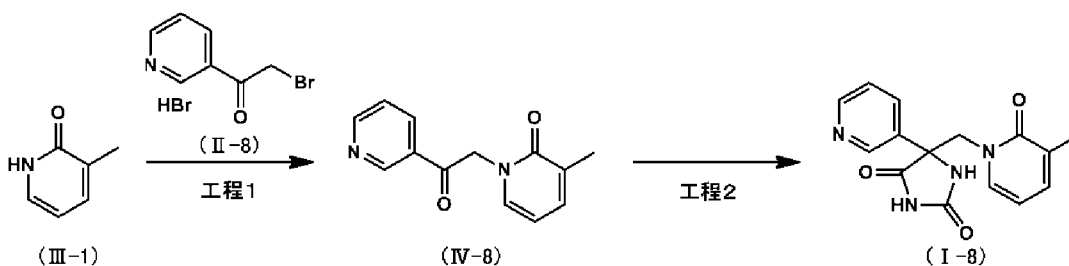
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.99 (3H, s), 4.73 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 4.83 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 6.11 (1H, t, $J=6.9$ Hz), 7.25-7.34 (2H, m), 7.43 (1H, d, $J=0.9, 5.0, 7.8$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.90 (1H, dt, $J=1.8, 7.8$ Hz), 8.40 (1H, s), 8.65 (1H, m), 10.88 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 299 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0086] 実施例 8

5 - [(3 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) メチル] - 5 - (ピリジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン (I-8) の製造

[化 20]



[0087] 工程 1

前記化合物 (IV-7) と同様な製造方法により、前記化合物 (II I-1) と 3 - (プロモアセチル) ピリジン臭化水素酸塩化合物 (II-8) から化合物 (IV-8) (収量 469 mg、収率 61%) を得た。

[0088] 工程 2

前記化合物 (IV-8) (469 mg、2.1 mmol)、シアン化カリウム (160 mg、2.5 mmol) 及び炭酸アンモニウム (789 mg、8.

2 mmol) のエタノール懸濁液 (1 mL) に、水 (1 mL) を加え密閉し、100℃で65時間攪拌した。放冷後、減圧下で溶媒を留去し、メタノールを加え析出した固体をろ過により除去した。減圧下ろ液の溶媒を留去し、少量のクロロホルムに溶解した後、ヘキサンを加え析出した固体をろ取した。固体をクロロホルムで洗浄することで、化合物 (1-8) (収量 295 mg、収率 48%) を無色固体として得た。物性値を以下に示す。

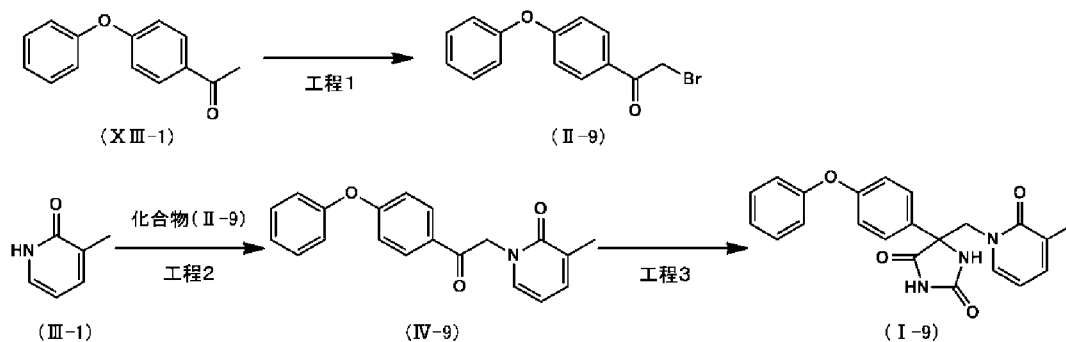
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.98 (3H, s), 4.52 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 4.66 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 6.13 (1H, t, $J=6.9$ Hz), 7.29 (2H, dd, $J=0.9, 6.4$ Hz), 7.46 (1H, m), 8.00 (1H, m), 8.58 (1H, dd, $J=1.6, 4.8$ Hz), 8.81 (1H, s), 8.82 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 11.07 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 299 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0089] 実施例 9

5 - [(3 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) メチル] - 5 - (4 - フェノキシフェニル) イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン (I - 9) の製造

[化21]



[0090] 工程 1

4' - フェノキシアセトフェノン (XIII - 1) (1.0 g、4.7 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5 mL) に、フェニルトリメチルアンモニウムトリプロミド (1.8 g、4.7 mmol) を加え、室温で14時間攪拌した後、8時間加熱還流した。放冷後、反応溶液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減

圧下で溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル）で精製することで、化合物（II-9）（収量 1.0 g、収率 69%）を得た。

[0091] 工程 2

前記化合物（IV-3）と同様な製造方法により、前記化合物（II-1）と前記化合物（II-9）から化合物（IV-9）（収量 218 mg、収率 42%）を得た。

工程 3

前記化合物（IV-9）（218 mg、0.68 mmol）、シアン化カリウム（53 mg、0.82 mmol）及び炭酸アンモニウム（262 mg、2.73 mmol）のエタノール懸濁液（0.7 mL）に、水（0.7 mL）を加え密閉し、100℃で66時間撹拌した。放冷後、反応溶液を水で希釈し析出した固体をろ取した。水で洗浄した後、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル）で精製することで、化合物（1-9）（収量 160 mg、収率 58%）を無色固体として得た。物性値を以下に示す。

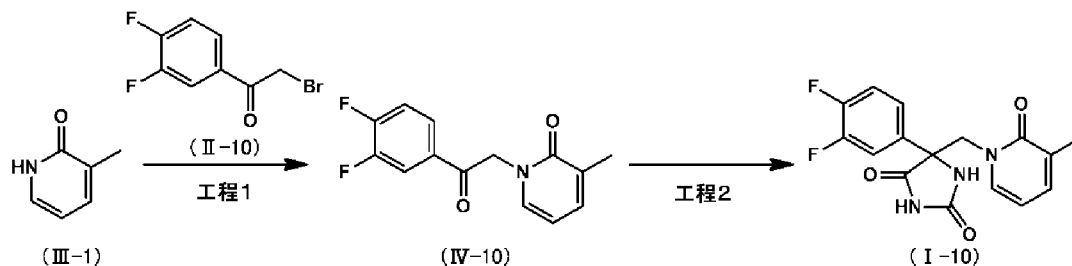
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 8 : 2.00 (3H, s), 4.46 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 4.61 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 6.12 (1H, t, $J=6.6$ Hz), 6.99-7.09 (4H, m), 7.17 (1H, m), 7.23-7.32 (2H, m), 7.37-7.44 (2H, m), 7.63 (2H, td, $J=2.5, 9.2$ Hz), 8.60 (1H, s), 10.87 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 390 [M+H]⁺.

[0092] 実施例 10

5 - (3,4-ジフルオロフェニル) - 5 - [(3-メチル - 2-オキソピリジン - 1 (2H) - イル) メチル] イミダゾリジン - 2,4-ジオン (1-10) の製造

[化 22]



[0093] 工程 1

前記化合物 (II I-1) (133 mg、1.2 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 mL) に、炭酸セシウム (436 mg、1.3 mmol) と 3',4'-ジフルオロフェナシルプロミド (II-10) (300 mg、1.3 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液を水で希釈し、析出した固体をろ取した。水で洗浄することで、化合物 (IV-10) (収量 206 mg、収率 64%) を黄色固体として得た。

[0094] 工程 2

前記化合物 (IV-10) (206 mg、0.78 mmol)、シアン化カリウム (61 mg、0.94 mmol) 及び炭酸アンモニウム (301 mg、3.13 mmol) のエタノール懸濁液 (0.8 mL) に、水 (0.8 mL) を加え密閉し、100℃で67時間攪拌した。放冷後、反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣にクロロホルムを加え、析出した固体をろ取することで、化合物 (I-10) (収量 119 mg、収率 46%) を無色固体として得た。物性値を以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.98 (3H, s), 4.46 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 4.61 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 6.13 (1H, t, $J=6.9$ Hz), 7.22-7.33 (2H, m), 7.45-7.58 (2H, m), 7.69 (1H, ddd, $J=2.3, 7.8, 12.4$ Hz), 8.66 (1H, s), 10.99 (1H, s).

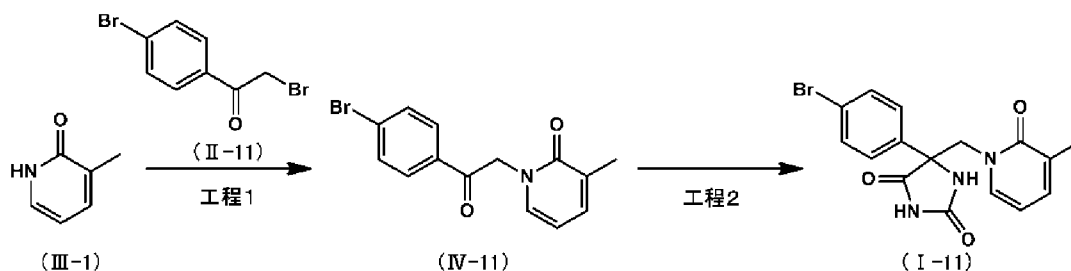
MS (ESI-FTMS) m/z 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0095] 実施例 11

5 - (4 - プロモフェニル) - 5 - [(3 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) メチル] イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン (1 - 1 1)

の製造

[化 23]



[0096] 工程 1

前記化合物 (II I- 1) (250 mg、2.3 mmol) のジメチルスルホキシド溶液 (4.6 mL) に、炭酸カリウム (791 mg、5.7 mmol) と 4' - プロモフェナシルプロミド (11-11) (636 mg、2.3 mmol) を加え、室温で撹拌した。TLCにより反応の完結を確認後、反応溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル) により精製することで、化合物 (IV-11) (収量 553 mg、収率 79%) を得た。

[0097] 工程 2

前記化合物 (IV-11) (300 mg、0.98 mmol)、シアン化カリウム (77 mg、1.18 mmol) 及び炭酸アンモニウム (377 mg、3.92 mmol) のエタノール懸濁液 (0.98 mL) に、水 (0.98 mL) を加え密閉し、100℃で48時間撹拌した。放冷後、反応液に水を加え析出した固体をろ取し、クロロホルムで洗浄することで、化合物 (1-11) (収量 230 mg、収率 62%) を得た。物性値を以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆) 8 : 1.99 (3H, s), 4.45 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.62 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.12 (1H, t, J=6.7 Hz), 7.27 (2H, dd, J=6.9, 13.7 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.65 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.65 (1H, s), 10.92

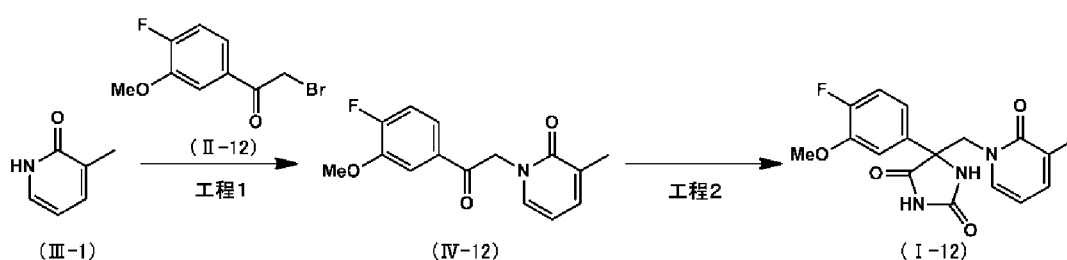
(1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 376, 378 [M+H]⁺.

[0098] 実施例 12

5 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - [(3 - メチル - 2 - オキサピリジン - 1 (2H) - イル)メチル] イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (I - 12) の製造

[化 24]



[0099] 工程 1

前記化合物 (IV-10) と同様な製造方法により、前記化合物 (II-1) と 4 - フルオロ - 3 - メトキシアセトフェノン化合物 (II-12) から化合物 (IV-12) (収量 153 mg、収率 48%) を得た。

[0100] 工程 2

前記化合物 (IV-12) (153 mg、0.56 mmol)、シアン化カリウム (43 mg、0.67 mmol) 及び炭酸アンモニウム (213 mg、2.22 mmol) のエタノール懸濁液 (1.0 mL) に、水 (1.0 mL) を加え密閉し、100℃で66時間攪拌した。放冷後、反応溶液に水を加え析出した固体をろ取し、水で洗浄することで、化合物 (I-12) (収量 129 mg、収率 67%) を無色固体として得た。物性値を以下に示す。

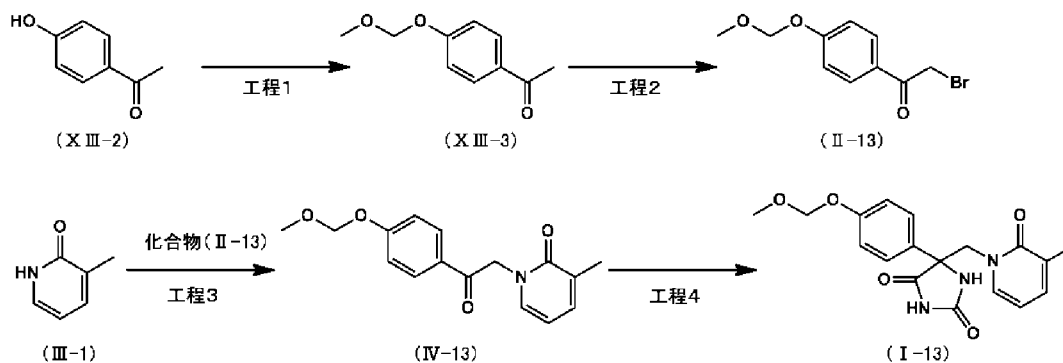
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.99 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.45 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.57 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.12 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.20-7.26 (2H, m), 7.29 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.48 (1H, dd, J=2.3, 12.8 Hz), 8.59 (1H, s), 10.90 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 346 [M+H]⁺.

[01 01] 実施例 1 3

5 - [4 - (メトキシメトキシ)フェニル] - 5 - [(3 - メチル - 2 - オキサピリジン - 1 (2 H) - イル)メチル] イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン (1 - 1 3) の製造

[化25]



[01 02] 工程 1

氷冷下、4'-ヒドロキシアセトフェノン (XIII-2) (2.0 g、14.6 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (5.1 mL、29.4 mmol) のジクロロメタン溶液中に、メトキシメチルクロリド (1.3 mL、17.6 mmol) を滴下し室温で14時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル) で精製することで、化合物 (II-13) (収量2.7 g、収率99%) を無色油状物として得た。

[01 03] 工程 2

氷冷下、前記化合物 (XIII-3) (2.7 g、15.0 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (30 mL) に、フェニルトリメチルアンモニウムトリブロミド (5.6 g、15.0 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル) で精製することで、化合物 (II-13) (収量312 mg、収率8.0%) を得た。

工程 3

前記化合物 (II-3) と同様な製造方法により、前記化合物 (II I- 1) と前記化合物 (II- 13) から化合物 (IV-1 3) (収量 1 4 7 m g、収率 4 5 %) を得た。

[01 04] 工程 4

前記化合物 (1-12) と同様な製造方法により、前記化合物 (IV-1 3) から化合物 (1-13) (収量 3 8 m g、収率 2 6 %) を黄色固体として得た。物性値を以下に示す。

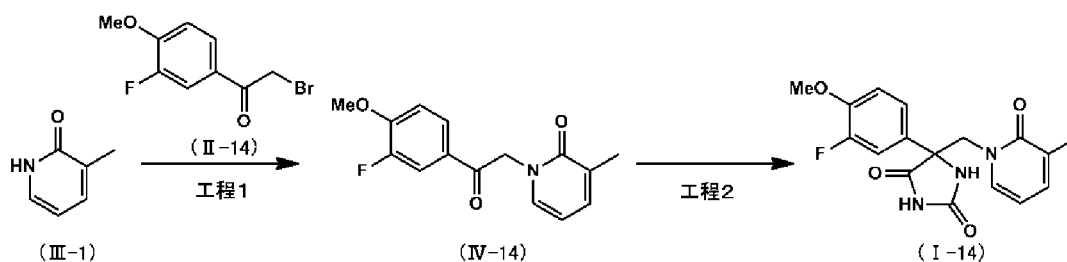
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 8 : 2.00 (3H, s), 3.37 (3H, s), 4.45 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 4.58 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 5.21 (2H, s), 6.11 (1H, t, $J=6.9$ Hz), 7.07 (2H, td, $J=2.5, 8.7$ Hz), 7.22-7.31 (2H, m), 7.54 (2H, td, $J=2.5, 8.7$ Hz), 8.52 (1H, s), 10.81 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 358 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[01 05] 実施例 1 4

5 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 5 - [(3 - メチル - 2 - オキサピリジン - 1 (2 H) - イル) メチル] イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン (1 - 1 4) の製造

[化 26]



[01 06] 工程 1

前記化合物 (IV-5) と同様な製造方法により、前記化合物 (II I- 1) と 3' -フルオロ - 4' - メトキシアセトフェノン化合物 (II-14) から化合物 (IV-14) (収量 2 3 9 m g、収率 7 5 %) を得た。

[01 07] 工程 2

前記化合物 (IV-14) (2 3 7 m g、0. 8 6 m m o l)、シアン化カリウ

ム (67 mg、1.03 mmol) 及び炭酸アンモニウム (331 mg、3.44 mmol) のエタノール懸濁液 (950 μ L) に、28% アンモニア水 (950 滴) を加え密閉し、100℃で64時間撹拌した。放冷後、反応溶液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル) で精製することで、化合物 (II-14) (収量 98 mg、収率 33%) を黄色固体として得た。物性値を以下に示す。

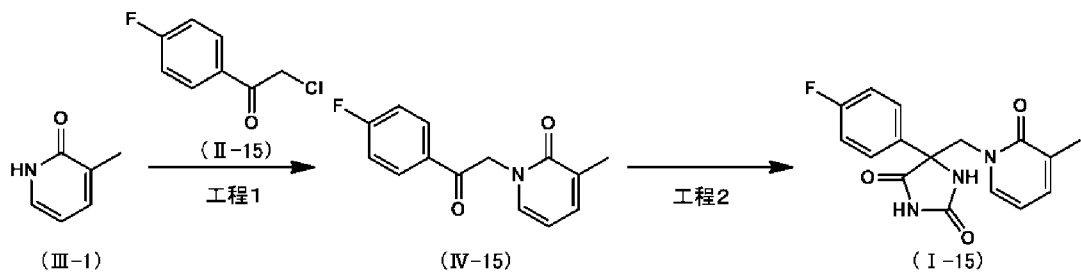
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.00 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.49 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 4.57 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 6.12 (1H, t, $J=6.9$ Hz), 7.18-7.31 (4H, m), 7.41 (1H, dd, $J=1.8, 8.2$ Hz), 8.63 (1H, s), 10.91 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[01 08] 実施例 15

5-(4-フルオロフェニル)-5-[(3-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (1-15) の製造

[化 27]



[01 09] 工程 1

前記化合物 (II-1) (2.1 g、19.1 mmol) のアセトン溶液 (30 mL) に、炭酸カリウム (3.1 g、22.6 mmol) と 4'-フルオロフェナシルクロリド (11-15) (3.0 g、17.4 mmol) を加え、19時間加熱還流した。放冷後、反応溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル) で精製するこ

とで、化合物 (IV-15) (収量 2.6 g、収率 61%) を得た。

[01 10] 工程 2

前記化合物 (IV-15) (200 mg、0.82 mmol)、シアン化カリウム (64 mg、0.98 mmol) 及び炭酸アンモニウム (313 mg、3.26 mmol) のエタノール懸濁液 (0.8 mL) に、28% アンモニア水溶液 (0.8 mL) を加え密閉し、100℃で64時間攪拌した。放冷後、反応溶液を水で希釈し析出した固体をろ取り、水で洗浄することで、化合物 (I-15) (収量 178 mg、収率 69%) を無色固体として得た。物性値を以下に示す。

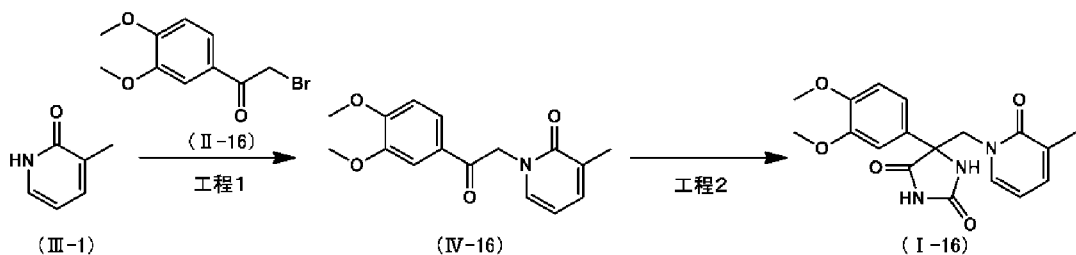
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.99 (3H, s), 4.45 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 4.61 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 6.11 (1H, t, $J=6.9$ Hz), 7.23-7.31 (4H, m), 7.64-7.71 (2H, m), 8.62 (1H, s), 10.89 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 316 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[01 11] 実施例 16

5-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-[(3-メチル-2-オキサリジン-1(2H)-イル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (I-16) の製造

[化 28]



[01 12] 工程 1

前記化合物 (II I-1) と同様な製造方法により、化合物 (II I-1) と 2-プロモ-1-(3,4-ジメトキシフェニル)エタノン (II-16) から化合物 (IV-16) (収量 231 mg、収率 73%) を無色固体として得た。

[01 13] 工程 2

前記化合物 (IV-16) (230 mg、0.80 mmol)、シアン化カリウム (83 mg、0.98 mmol) 及び炭酸アンモニウム (308 mg、3.20 mmol) のエタノール懸濁液 (0.8 mL) に、28% アンモニア水溶液 (0.8 mL) を加え密閉し、100℃で65時間攪拌した。放冷後、減圧下で溶媒を留去し、メタノールを加え析出した固体をろ過により除去した。減圧下ろ液の溶媒を留去し、少量のクロロホルムに溶解した。ヘキサンを加え析出した固体をろ取した後、クロロホルムで洗浄することで、化合物 (1-16) (収量46 mg、収率16%) を無色固体として得た。

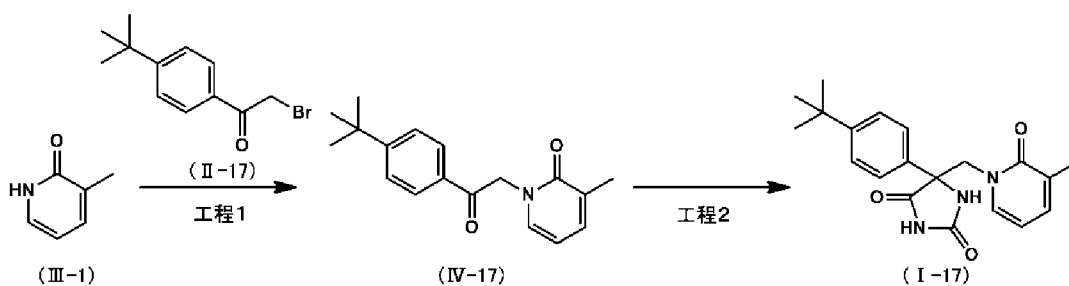
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.00 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.48 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 4.54 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 6.11 (1H, t, $J=6.6$ Hz), 6.99 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J=2.1, 8.7$ Hz), 7.19-7.32 (3H, m), 8.55 (1H, s), 10.80 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 358 [M+H] $^+$.

[01 14] 実施例 17

5 - [4 - (tert-ブチル)フェニル] - 5 - [(3-メチル-2-オキサピリジン-1(2H)-イル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (1-17) の製造

[化 29]



[01 15] 工程 1

前記化合物 (II I-1) (330 mg、3.0 mmol) のジメチルスルホキシド溶液 (5.5 mL) に炭酸カリウム (950 mg、6.9 mmol) と 4'-tert-ブチルフェナシルクロリド (11-17) (300 mg、2.7 mmol) を加え、室温で攪拌した。TLCにより反応の完結を確認後、反

応溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィ（シリカゲル）により精製することで、化合物（IV-17）（収量 723 mg、収率 93%）を得た。

[01 16] 工程 2

前記化合物（IV-17）（300 mg、1.1 mmol）、シアン化カリウム（83 mg、1.3 mmol）及び炭酸アンモニウム（407 mg、4.2 mmol）のエタノール懸濁液（1.1 mL）に、28%アンモニア水溶液（1.1 mL）を加え密閉し、100℃で64時間撹拌した。放冷後、反応溶液を水で希釈し析出した固体をろ取し、クロロホルムで洗浄することで、化合物（I-17）（収量 301 mg、収率 80%）を得た。物性値を以下に示す。

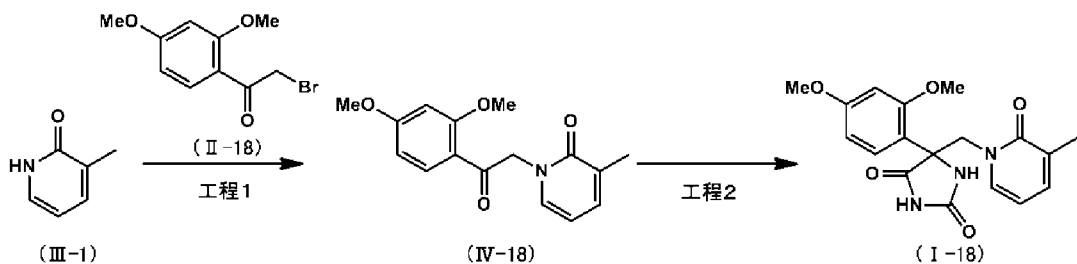
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.28 (9H, s), 2.00 (3H, s), 4.45 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 4.61 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 6.12 (1H, t, $J=6.9$ Hz), 7.24-7.31 (2H, m), 7.45 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.54 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 8.52 (1H, s), 10.79 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 354 [M+H] $^+$.

[01 17] 実施例 18

5-(2,4-ジメトキシフェニル)-5-[(3-メチル-2-オキサリジン-1(2H)-イル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (I-18) の製造

[化 30]



[01 18] 工程 1

前記化合物 (IV-1 1) と同様な製造方法により、前記化合物 (II I- 1) と 2, 4-ジメトキシフェナシルプロミド (II- 18) から化合物 (IV-1 8) (収量 594 mg、収率 90%) を得た。

[01 19] 工程 2

前記化合物 (IV-1 8) (300 mg、1.0 mmol)、シアン化カリウム (82 mg、1.3 mmol) 及び炭酸アンモニウム (401 mg、4.2 mmol) のエタノール懸濁液 (1.0 mL) に、28% アンモニア水溶液 (1.0 mL) を加え密閉し、100℃で64.25時間撹拌した。放冷後、減圧下で溶媒を留去し、残渣にメタノールを加え析出した固体をろ過により除去した。減圧下ろ液の溶媒を留去した後、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル) により精製することで、化合物 (1-18) (収量 285 mg、収率 76%) を得た。

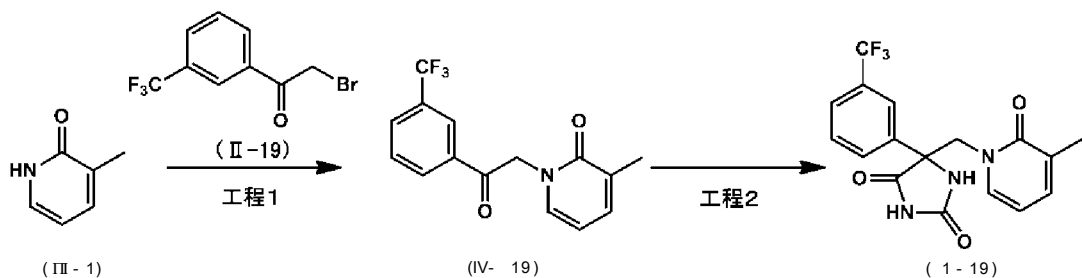
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.99 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.36 (1H, d, J=13.3 Hz), 4.86 (1H, d, J=13.3 Hz), 6.11 (1H, t, J=6.9 Hz), 6.55 (1H, dd, J=2.3, 8.7 Hz), 6.64 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.21 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.28 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.40 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.66 (1H, s), 10.68 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 358 [M+H]⁺.

[01 20] 実施例 19

5-[(3-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル]-5-[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 (I-19) の製造

[化 31]



[01 21] 工程 1

前記化合物 (IV-3) と同様な製造方法により、前記化合物 (II I- 1) と 3' - (トリフルオロメチル) フェナシルプロミド (II- 19) から化合物 (IV-1 9) (収量 3 5 5 m g、収率 6 4 %) を得た。

[01 22] 工程 2

前記化合物 (1-18) と同様な製造方法により、前記化合物 (IV-1 9) から化合物 (1-19) (収量 2 0 7 m g、収率 5 6 %) を得た。物性値を以下に示す。

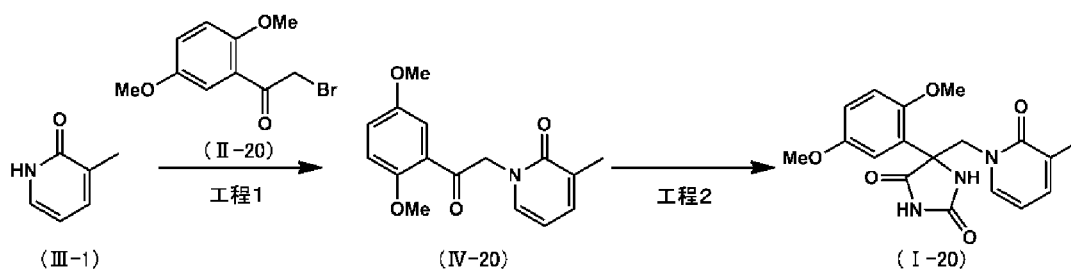
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.97 (3H, s), 4.50 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 4.67 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 6.13 (1H, t, $J=6.9$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=6.9$ Hz), 7.69 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.92-8.02 (2H, m), 8.76 (1H, s), 11.00 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 366 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[01 23] 実施例 2 0

5 - (2, 5 - ジメトキシフェニル) - 5 - [(3 - メチル - 2 - オキサピリジン - 1 (2 H) - イル) メチル] イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (I - 2 0) の製造

[化 32]



[01 24] 工程 1

前記化合物 (IV-3) と同様な製造方法により、前記化合物 (II I- 1) と 2', 5' - ジメトキシフェナシルプロミド (II-20) から化合物 (IV-20) (収量 5 9 5 m g、収率 7 2 %) を得た。

[01 25] 工程 2

前記化合物 (1-18) と同様な製造方法により、前記化合物 (IV-20) から化合物 (1-20) (収量 170 mg、収率 46%) を得た。物性値を以下に示す。

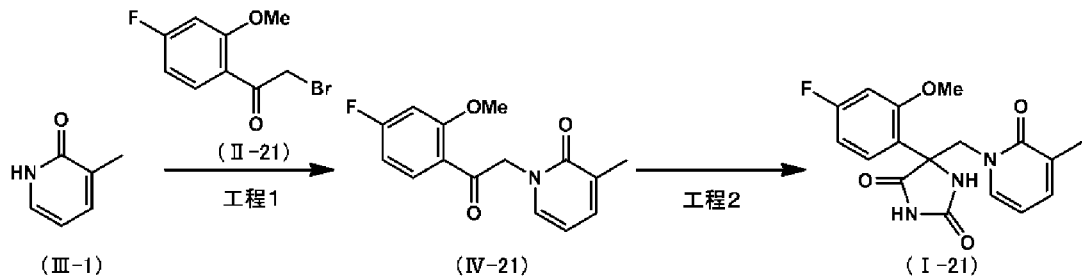
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.99 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.43 (1H, d, J=13.3 Hz), 4.84 (1H, d, J=13.3 Hz), 6.11 (1H, t, J=6.7 Hz), 6.97 (1H, dd, J=3.0, 9.0 Hz), 7.05 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.09 (1H, d, J=3.2 Hz), 7.23 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.29 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.73 (1H, s), 10.74 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 358 [M+H]⁺.

[01 26] 実施例 21

5-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-[(3-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (1-21) の製造

[化 33]



[01 27] 工程 1

前記化合物 (IV-3) と同様な製造方法により、前記化合物 (II I-1) と 4'-フルオロ-2'-メトキシフェナシルプロミド (II-21) から化合物 (IV-21) (収量 192 mg、収率 60%) を無色固体として得た。

[01 28] 工程 2

前記化合物 (IV-21) (192 mg、0.70 mmol)、シアン化カリウム (55 mg、0.84 mmol) 及び炭酸アンモニウム (288 mg、2.80 mmol) のエタノール懸濁液 (0.7 mL) に、28% アンモニア水溶液 (0.7 mL) を加え密閉し、100℃で63時間攪拌した。放冷後

、反応溶液を水で希釈し析出した固体をろ取した。水及びクロロホルムで洗浄することで、化合物 (1-21) (収量 176 mg、収率 73%) を無色固体として得た。物性値を以下に示す。

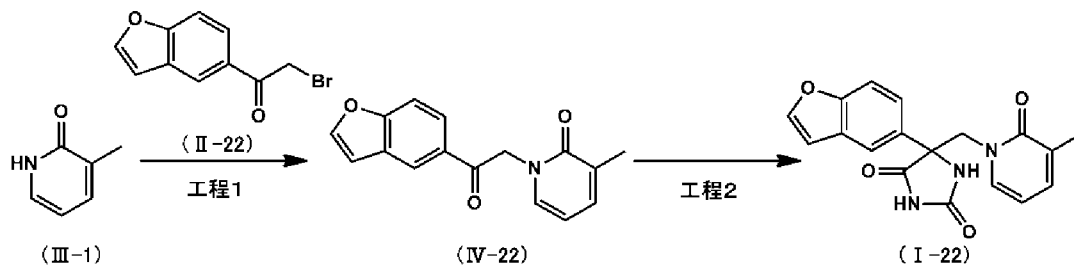
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.99 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.41 (1H, d, J=13.3 Hz), 4.85 (1H, d, J=13.3 Hz), 6.11 (1H, t, J=6.6 Hz), 6.83 (1H, dt, J=2.7, 8.5 Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.7, 11.0 Hz), 7.22 (1H, dd, J=1.4, 6.9 Hz), 7.28 (1H, m), 7.54 (1H, dd, J=6.4, 8.7 Hz), 7.78 (1H, s), 10.76 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 346 [M+H]⁺.

[01 29] 実施例 22

5 - (ベンゾフラン-5-イル) - 5 - [(3-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル] イミダゾリジン-2,4-ジオン (1-22) の製造

[化 34]



[01 30] 工程 1

前記化合物 (IV-3) と同様な製造方法により、前記化合物 (II I-1) と 5 - (2-プロモアセチル) ベンゾフラン (II-22) から化合物 (IV-22) (収量 224 mg、収率 70%) を無色固体として得た。

[01 31] 工程 2

前記化合物 (1-15) と同様な製造方法により、前記化合物 (IV-22) から化合物 (1-22) (収量 219 mg、収率 77%) を無色固体として得た。物性値を以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.00 (3H, s), 4.51 (1H, d, J=13.3 Hz), 4.68 (1H,

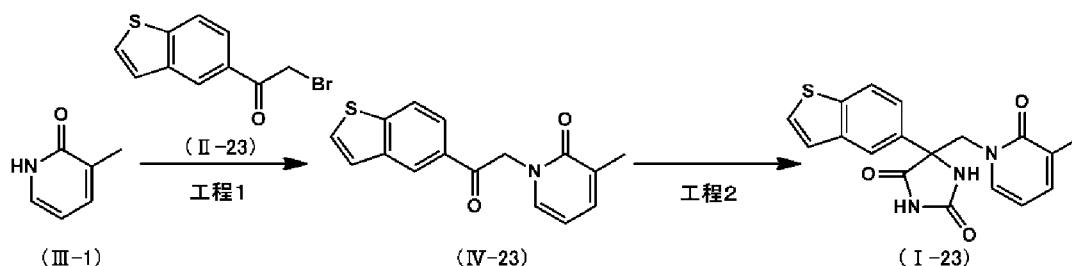
d, J=13.3 Hz), 6.11 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.03 (1H, dd, J=0.9, 2.3 Hz), 7.23-7.32 (2H, m), 7.60 (1H, dd, J=2.3, 8.7 Hz), 7.67 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.94 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.05 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.62 (1H, s), 10.85 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 338 [M+H]⁺.

[01 32] 実施例 23

5-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-5-[(3-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(1-23)の製造

[化 35]



[01 33] 工程 1

前記化合物 (IV-2) と同様な製造方法により、前記化合物 (II I-1) と 1-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)-2-プロモ-1-エタノン (11-23) から化合物 (IV-23) (収量 241 mg、収率 76%) を無色固体として得た。

[01 34] 工程 2

前記化合物 (1-15) と同様な製造方法により、前記化合物 (IV-23) から化合物 (1-23) (収量 262 mg、収率 64%) を淡黄色固体として得た。物性値を以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆) 8 : 2.00 (3H, s), 4.54 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.72 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.12 (1H, t, J=6.7 Hz), 7.29 (2H, dd, J=0.9, 6.9 Hz), 7.52 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.64 (1H, dd, J=1.8, 8.7 Hz), 7.83 (1H, d, J=5.5 Hz), 8.08 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.30 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.69 (1H, s)

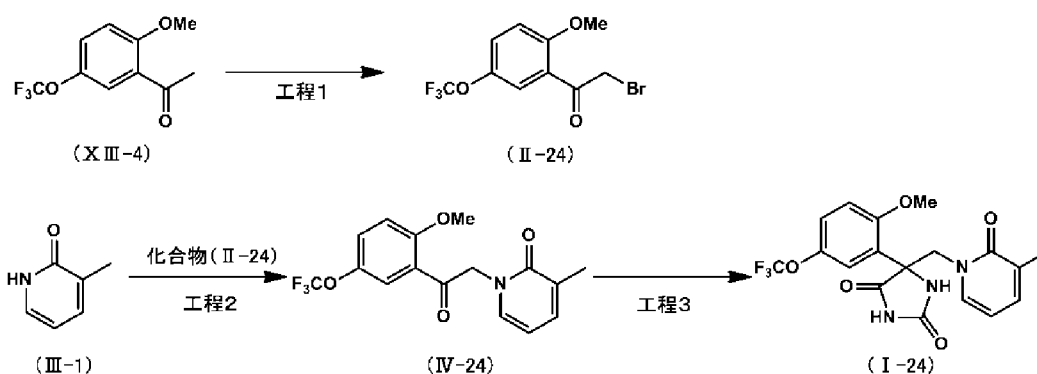
, 10.86 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 354 [M+H]⁺.

[01 35] 実施例 2 4

5 - [2 - メ ト キ シ - 5 - (ト ル フ ル オ ロ メ ト キ シ) フ ェ ニ ル] - 5 - [(3 - メ チ ル - 2 - オ キ ソ ピ リ ジ ン - 1 (2 H) - イ ル) メ チ ル] イ ミ ダ ゾ リ ジ ン - 2 , 4 - ジ オ ン (I - 2 4) の 製 造

[化 36]



[01 36] 工程 1

前記化合物 (II-13) と同様な製造方法により、2' - メ ト キ シ - 5' - (ト リ フ ル オ ロ メ ト キ シ) ア セ ト フ ェ ノ ン (XIII-4) から化合物 (II-24) (収量 820 mg、収率 93%) を無色固体として得た。

[01 37] 工程 2

前記化合物 (IV-3) と同様な製造方法により、前記化合物 (II I-1) と前記化合物 (II-24) から化合物 (IV-24) (収量 102 mg、収率 33%) を得た。

工程 3

前記化合物 (IV-24) (102 mg、0.30 mmol)、シアン化カリウム (23 mg、0.36 mmol) 及び炭酸アンモニウム (115 mg、1.20 mmol) のエタノール懸濁液 (0.3 mL) に、28% アンモニア水溶液 (0.3 mL) を加え密閉し、100℃で64時間撹拌した。放冷後、反応溶液を水で希釈し析出した固体をろ取り、水で洗浄した。カラムクロ

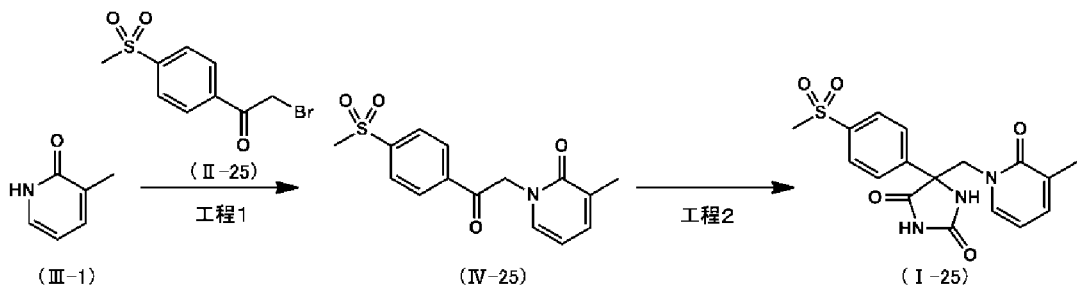
マトグラフィー（シリカゲル）により精製することで、化合物（1-24）（収量 45 mg、収率 37%）を無色固体として得た。物性値を以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.98 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.46 (1H, d, J=13.3 Hz), 4.82 (1H, d, J=13.3 Hz), 6.12 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.19-7.32 (3H, m), 7.45 (1H, m), 7.51 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.90 (1H, s), 10.85 (1H, s).
MS (ESI-FTMS) m/z 412 [M+H]⁺.

[0138] 実施例 25

5 - [(3 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) メチル] -
5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオ
ン (I - 25) の製造

[化 37]



[0139] 工程 1

前記化合物（IV-3）と同様な製造方法により、前記化合物（II I-1）と 4'-
- (メチルスルホニル)フェナシルプロミド (II-25) から化合物（IV-25）
（収量 175 mg、収率 21%）を得た。

[0140] 工程 2

前記化合物（1-17）と同様な製造方法により、前記化合物（IV-25）から化
合物（1-25）（収量 86 mg、収率 63%）を得た。物性値を以下に示す。

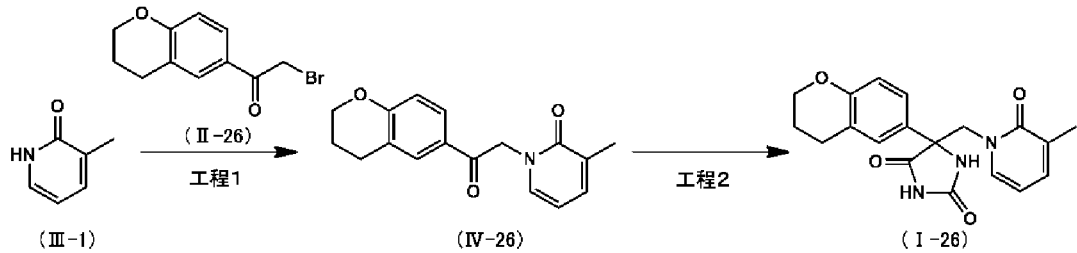
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.99 (3H, s), 3.24 (3H, s), 4.48 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.72 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.14 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.26-7.34 (2H, m), 7.91 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.00 (2H, d, J=8.2 Hz), 8.72 (1H, s), 10.99 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 376 [M+H]⁺.

[0141] 実施例 2 6

5 - (クロマン - 6 - イル) - 5 - [(3 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) メチル] イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン (I - 2 6) の製造

[化 38]



[0142] 工程 1

前記化合物 (IV-15) と同様な製造方法により、前記化合物 (III-1) と 2 - クロロ - 1 - クロマン - 6 - イル - エタノン (II-26) から化合物 (IV-26) (収量 2 5 6 m g 、 収率 9 9 %) を得た。

[0143] 工程 2

前記化合物 (I-21) と同様な製造方法により、前記化合物 (IV-26) から化合物 (I-26) (収量 8 1 m g 、 収率 2 5 %) を無色固体として得た。物性値を以下に示す。

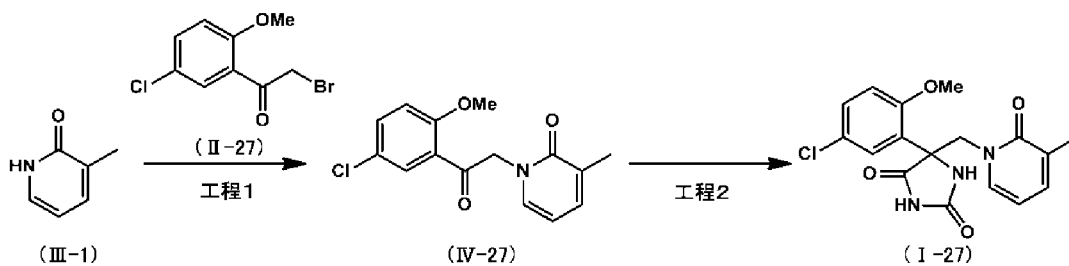
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.88-1.95 (2H, m), 2.00 (3H, s), 2.70-2.82 (2H, m), 4.06-4.20 (2H, m), 4.42 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 4.54 (1H, d, $J=13.3$ Hz), 6.11 (1H, t, $J=6.9$ Hz), 6.77 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.22-7.34 (4H, m), 8.43 (1H, s), 10.75 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 354 [M+H] $^+$.

[0144] 実施例 2 7

5 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 5 - [(3 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) メチル] イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン (I - 2 7) の製造

[化 39]



[0145] 工程 1

前記化合物 (IV-13) と同様な製造方法により、前記化合物 (II I-1) と、5'-クロロ-2'-メトキシアセトフェノン (II-27) から化合物 (IV-27) (収量 228 mg、通算収率 72%) を得た。

[0146] 工程 2

前記化合物 (1-17) と同様な製造方法により、前記化合物 (IV-27) から化合物 (1-27) (収量 61 mg、収率 23%) をベージュ色固体として得た。物性値を以下に示す。

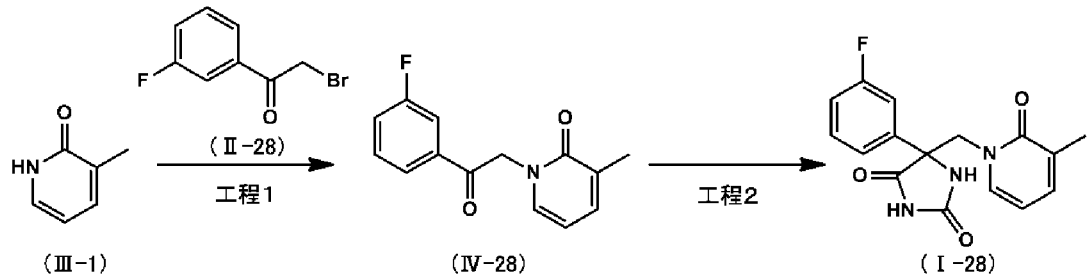
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.99 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.45 (1H, d, $J=13.2$ Hz), 4.82 (1H, d, $J=13.2$ Hz), 6.12 (1H, t, $J=6.9$ Hz), 7.15 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.22 (1H, m), 7.29 (1H, m), 7.47 (1H, dd, $J=2.3, 8.7$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.83 (1H, br s), 10.82 (1H, br s).

MS (ESI-FTMS) m/z 362, 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0147] 実施例 28

5-(3-フルオロフェニル)-5-[(3-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (1-28) の製造

[化 40]



[0148] 工程 1

前記化合物 (IV-3) と同様な製造方法により、前記化合物 (II-1) と 3'-フルオロフェナシルプロミド (II-28) から化合物 (IV-28) (収量 195 mg、収率 46%) を得た。

[0149] 工程 2

前記化合物 (IV-28) (195 mg、0.80 mmol)、シアン化カリウム (78 mg、1.19 mmol) 及び炭酸アンモニウム (306 mg、3.18 mmol) のエタノール懸濁液 (0.9 mL) に、28% アンモニア水溶液 (0.9 mL) を加え密閉し、100℃で64時間撹拌した。放冷後、反応溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。減圧下で溶媒を留去した後、酢酸エチル-ヘキサン (2:1) を加え、析出した固体をろ取することで、化合物 (I-28) (収量 140 mg、収率 56%) を得た。物性値を以下に示す。

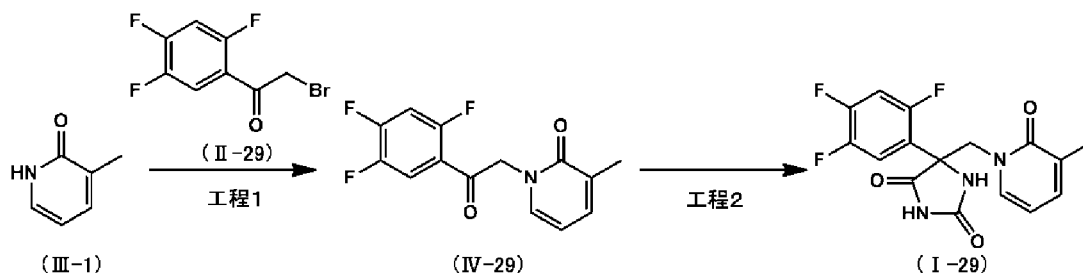
¹H-NMR (DMSO-d₆) 8 : 1.99 (3H, s), 4.47 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.62 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.12 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.20-7.31 (3H, m), 7.44-7.53 (3H, m), 8.63 (1H, s), 10.93 (1H, br s).

MS (ESI-FTMS) m/z 316 [M+H]⁺.

[0150] 実施例 29

5 - [(3 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) メチル] - 5 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン (I - 29) の製造

[化 4 1]



[01 51] 工程 1

前記化合物 (IV-1 5) と同様な製造方法により、前記化合物 (II I- 1) と 2', 4', 5'-トリフルオロフェナシルプロミド (II -29) から化合物 (IV -29) (収量 1 3 0 m g、収率 2 5 %) を得た。

[01 52] 工程 2

前記化合物 (IV-29) (1 4 0 m g、0 . 5 0 m m o l)、シアン化カリウム (4 9 m g、0 . 7 5 m m o l) 及び炭酸アンモニウム (1 9 2 m g、2 . 0 0 m m o l) のエタノール懸濁液 (0 . 8 m L) に、2 8 % アンモニア水溶液 (0 . 8 m L) を加え密閉し、1 0 0 ℃で6 4 時間攪拌した。放冷後、反応溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。減圧下で溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル) により精製することで、化合物 (I -29) (収量 5 6 m g、収率 3 2 %) を得た。物性値を以下に示す。

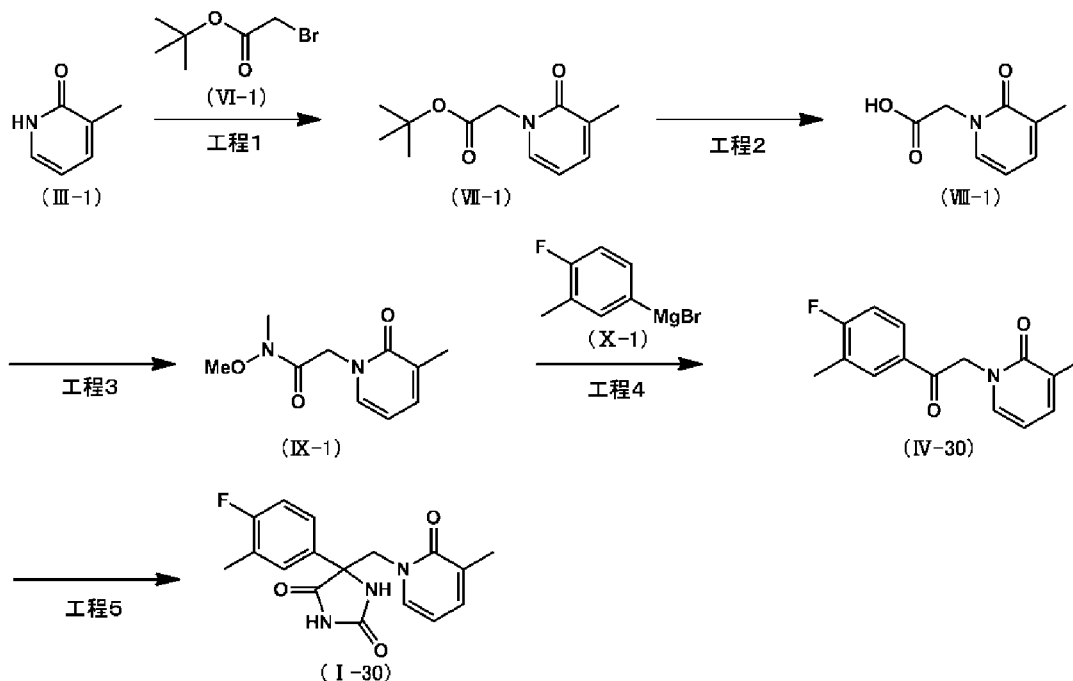
$^1\text{H-NMR}$ (CDC L_3) δ : 2.11 (3H, s), 4.20 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 5.09 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 6.12 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 7.04 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.60 (1H, m).

MS (ESI-FTMS) m/z 352 [M+H] $^+$.

[01 53] 実施例 3 0

5 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフエニル) - 5 - [(3 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) メチル] イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン (I - 3 0) の製造

[化 42]



[01 54] 工程 1

前記化合物 (II I-1) (3 g、27.49 mmol) 及び炭酸カリウム (9.50 g、68.73 mmol) のジメチルスルホキシド (27.5 mL) 懸濁液に tert-ブチル 2-プロモアセタート (VI-1) (4.81 mL、32.99 mmol) を加え、室温で3.25時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、化合物 (VII-1) (収量5.76 g、収率94%) を得た。

[01 55] 工程 2

前記化合物 (VII-1) (5.76 g、25.8 mmol) のクロロホルム (26 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (26 mL) を加え室温で15時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、化合物 (VIII-1) (収量4.52 g、収率99%) を得た。

[01 56] 工程 3

前記化合物 (VIII-1) (4.31 g、25.8 mmol)、N,0-ジメ

チルヒドロキシシルアミン塩酸塩 (3.02 g、30.96 mmol)、N-メチルモルホリン (8.51 mL、77.40 mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物 (4.77 g、30.96 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (25.8 mL) に溶解した後、水溶性カルボジイミド塩酸塩 (5.94 g、30.96 mmol) を加え、室温で 194.25 時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル) で精製することで化合物 (IX-1) (収量 4.63 g、収率 85%) を白色固体として得た。

[01 57] 工程 4

−78℃に冷却した前記化合物 (IX-1) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) に、4-フルオロ-3-メチルフエニルマグネシウムプロミド (X-1) の 1.0 mol/L テトラヒドロフラン溶液 (1.1 mL、1.1 mmol) を滴下し、−78℃で 30 分間攪拌した。反応液に 2 mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル) で精製し、化合物 (IV-30) (収量 90 mg、収率 34%) を無色油状物として得た。

[01 58] 工程 5

前記化合物 (IV-17) と同様な製造方法により、前記化合物 (IV-30) から化合物 (1-30) (収量 30 mg、収率 26%) を無色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.11 (3H, s), 2.29 (3H, d, J=1.4 Hz), 4.22 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.82 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.10 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.02 (1H, t, J=8.7 Hz), 7.14 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.42-7.50 (2H, m), 8.77 (1H, br s).

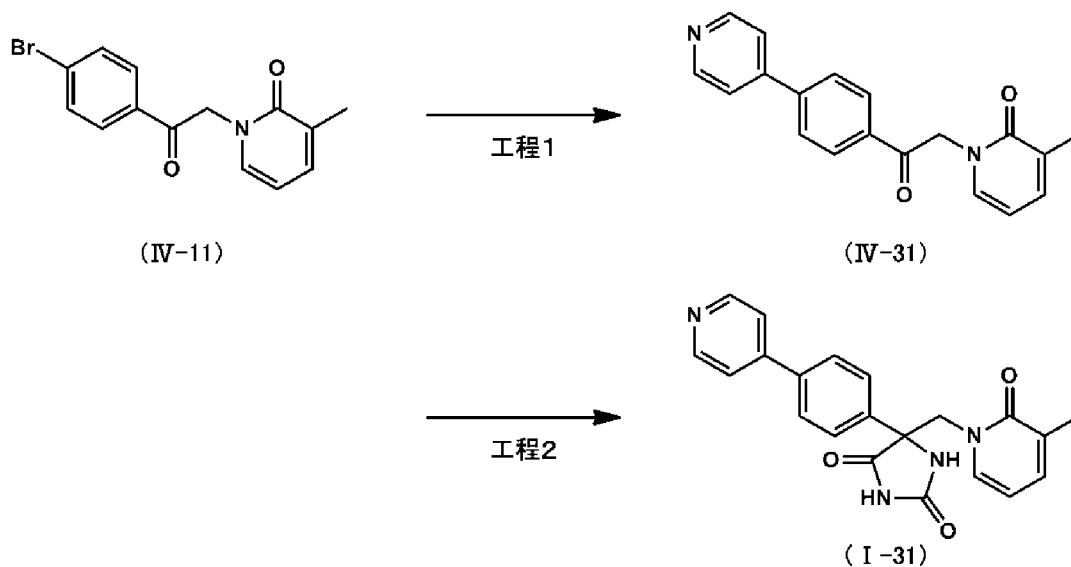
MS (ESI-FTMS) m/z 330 [M+H]⁺.

[01 59] 実施例 3 1

5 - [(3-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル] -

5 - [4 - (ピリジン - 4 - イル) フェニル] イミダゾリジン - 2 , 4 - ジ
オン (1 - 3 1) の製造

[化 43]



[01 60] 工 程 1

前記化合物 (IV-1 1) (4 0 0 m g 、 1 . 32 m m o l) 、 (4 - ピリジン) サ
イクリックトリオールポレートナトリウム塩 (3 2 0 m g 、 1 . 4 4 m m o
l) およびトリフェニルホスフィン (3 4 m g 、 0 . 1 3 m m o l) の N ,
N - ジメチルホルムアミド (6 . 5 m L) 溶液を脱気した後、アルゴン雰囲気
下、酢酸パラジウム (1 5 m g 、 0 . 0 6 5 m m o l) 、ヨウ化銅 (5 0
m g 、 0 . 2 6 m m o l) を加え、9 0 ° C で 1 5 . 5 時間加熱した。反応液
に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和
食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した
後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 (IV-31) (収量
1 0 9 m g 、 収率 2 2 %) を得た。

[01 61] 工 程 2

オートクレープ容器に前記化合物 (IV-31) (9 0 m g 、 0 . 3 0 m m o l)
、シアン化カリウム (2 3 m g 、 0 . 3 6 m m o l) 、炭酸アンモニウム
(1 1 4 m g 、 1 . 1 8 m m o l) 、エタノール (0 . 3 m L) および飽和

アンモニア水 (0.3 mL) を加え密閉し、100℃で63.75時間撹拌した。減圧下で溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 (1-31) (収量42mg、収率38%) を得た。物性値を以下に示す。

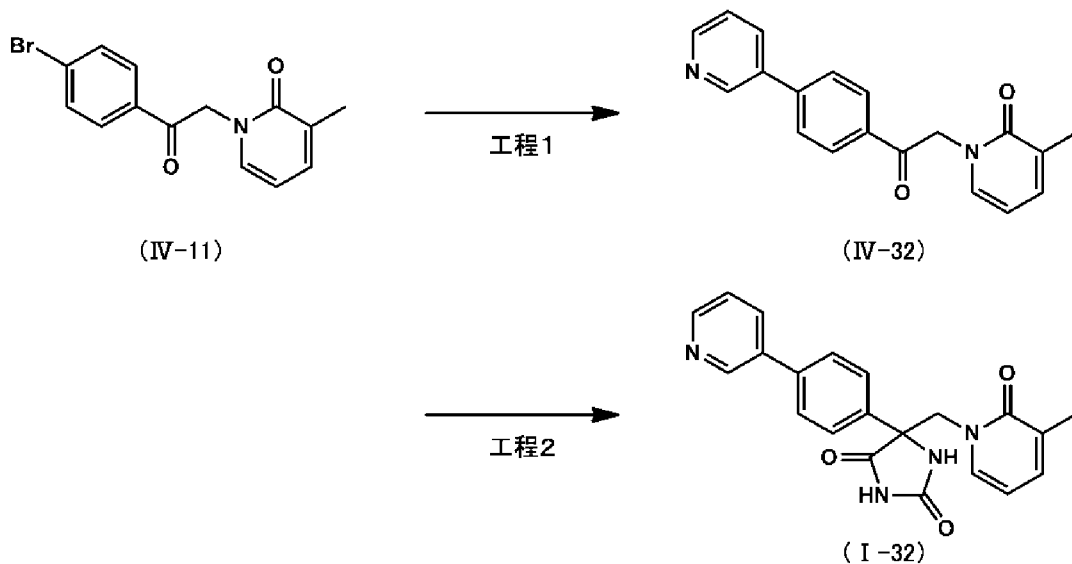
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.00 (3H, s), 4.51 (1H, d, J=13.3 Hz), 4.68 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.14 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.27-7.32 (2H, m), 7.75 (2H, d, J=1.8, 4.6 Hz), 7.78 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.90 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.66 (2H, d, J=6.0 Hz), 8.69 (1H, s), 10.91 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z : 375 [M+H]⁺.

[01 62] 実施例 3 2

5 - [(3 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) メチル] - 5 - [4 - (ピリジン - 3 - イル) フェニル] イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン (I - 3 2) の製造

[化 44]



[01 63] 工程 1

前記化合物 (IV-11) (500mg、1.63mmol)、3-ピリジンボロン酸 (221mg、1.80mmol) およびリン酸三カリウム (555mg、2.61mmol) の 1,4-ジオキサソ (3.3mL) 懸濁液を脱

気した後、アルゴン雰囲気下、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (94 mg、0.082 mmol) を加え、90 °C で 2.5 時間加熱した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 (IV-32) (収量 232 mg、収率 47%) を得た。

[01 64] オートクレープ容器に前記化合物 (IV-32) (196 mg、0.64 mmol)、シアン化カリウム (50 mg、0.77 mmol)、炭酸アンモニウム (248 mg、2.58 mmol)、エタノール (0.64 mL) および飽和アンモニア水 (0.64 mL) を加え密閉し、100 °C で 66 時間撹拌した。反応液に水を加え、析出した固体をろ取することで、化合物 (1-32) (収量 184 mg、収率 76%) を得た。物性値を以下に示す。

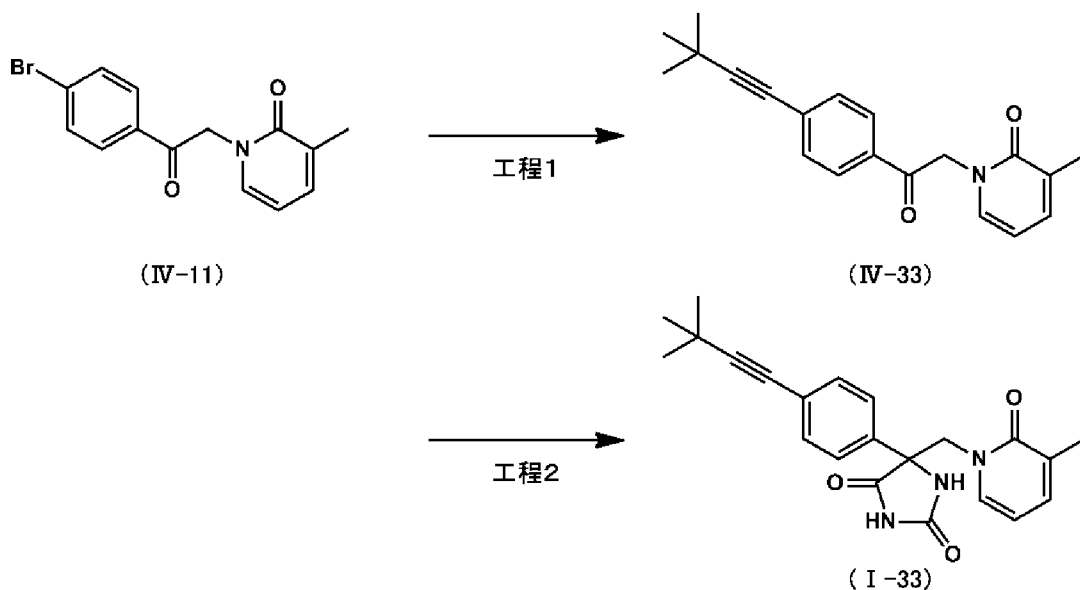
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.01 (3H, s), 4.52 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 4.68 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 6.14 (1H, t, $J=6.9$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=6.9$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J=4.8, 8.0$ Hz), 7.76 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.83 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 8.11 (1H, td, $J=2.3, 8.2$ Hz), 8.59 (1H, dd, $J=1.4, 4.6$ Hz), 8.66 (1H, s), 8.93 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 10.89 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z : 375 [M+H] $^+$.

[01 65] 実施例 33

5 - [4 - (3,3 - ジメチルプロト - 1 - イン - 1 - イル)フェニル] - 5 - [(3 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル)メチル]イミダゾリジン - 2,4 - ジオン (1-33) の製造

[化 45]



[01 66] 工程 1

前記化合物 (IV-11) (500 mg、1.63 mmol)、3,3-ジメチルプロト-1-イン (222 μ L、1.80 mmol) および トリエチルアミン (250 滴、1.80 mmol) のテトラヒドロフラン (3.3 mL) 溶液を脱気した後、アルゴン雰囲気下、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (94 mg、0.082 mmol) および ヨウ化銅 (31 mg、0.16 mmol) を加え 22.25 時間加熱還流した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、前記化合物 (IV-33) (収量 531 mg、定量的) を得た。

[01 67] 前記化合物 (1-32) と同様な製造方法により、前記化合物 (IV-33) から化合物 (1-33) (収量 270 mg、収率 73%) を得た。物性値を以下に示す。

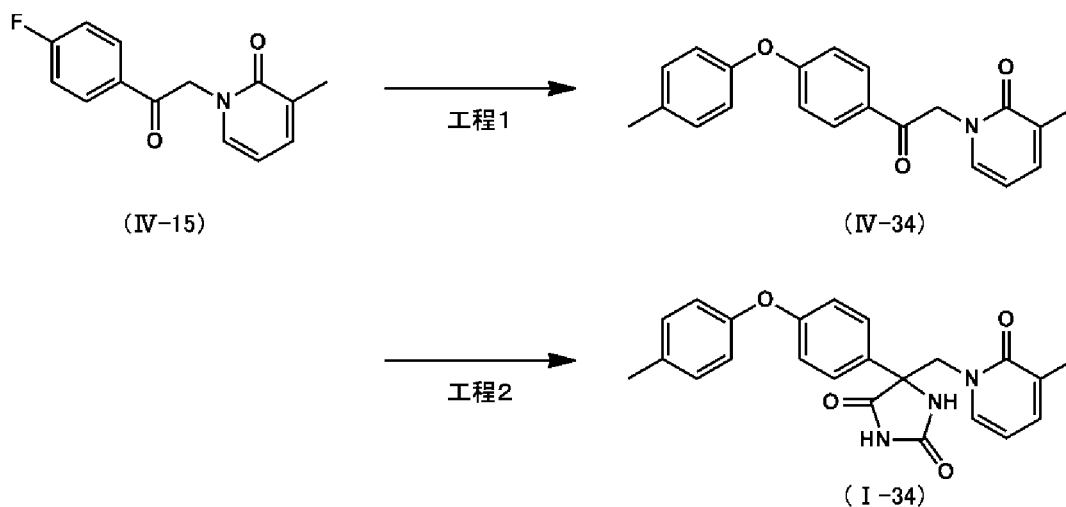
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.29 (9H, s), 1.99 (3H, s), 4.44 (1H, d, $J=13.3$ Hz), 4.62 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 6.11 (1H, t, $J=6.9$ Hz), 7.22-7.29 (2H, m), 7.41 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.59 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 8.58 (1H, s), 10.88 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z : 378 $[M+H]^+$.

[01 68] 実施例 3 4

5 - [(3 - メチル - 2 - オキサピリジン - 1 (2 H) - イル) メチル] -
5 - [4 - (p - トリルオキシ) フェニル] イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオ
ン (I - 3 4) の製造

[化 46]



[01 69] 工程 1

前記化合物 (IV-15) (1 5 0 m g 、 0 . 6 1 m m o l) 、 4 - メチルフェ
ノール (6 6 m g 、 0 . 6 1 m m o l) 、 炭酸カリウム (1 2 7 m g 、 0 .
9 2 m m o l) の N , N - ジメチルアセトアミド懸濁液を 3 時間加熱還流し
た。放冷後、反応溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和
食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し
、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル) により精製することで、化合物
(IV-34) (収量 1 2 2 m g 、 収率 6 0 %) を得た。

[01 70] 工程 2

前記化合物 (IV-34) (1 2 2 m g 、 0 . 3 7 m m o l) 、 シアン化カリウ
ム (2 9 m g 、 0 . 4 4 m m o l) 及び炭酸アンモニウム (1 4 1 m g 、 1
. 4 6 m m o l) のエタノール懸濁液 (0 . 3 5 m L) に、 2 8 % アンモ
ニア水溶液 (0 . 3 5 m L) を加え密閉し、 1 0 0 ℃ で 6 3 時間撹拌した。放

冷後、減圧下で溶媒を留去し、メタノールを加え析出した固体を吸引ろ過により除去した。減圧下、ろ液の溶媒を留去した後、カラムクロマトグラフィ（シリカゲル）により精製することで、化合物（1-34）（収量 56 mg、収率 38%）を無色固体として得た。物性値を以下に示す。

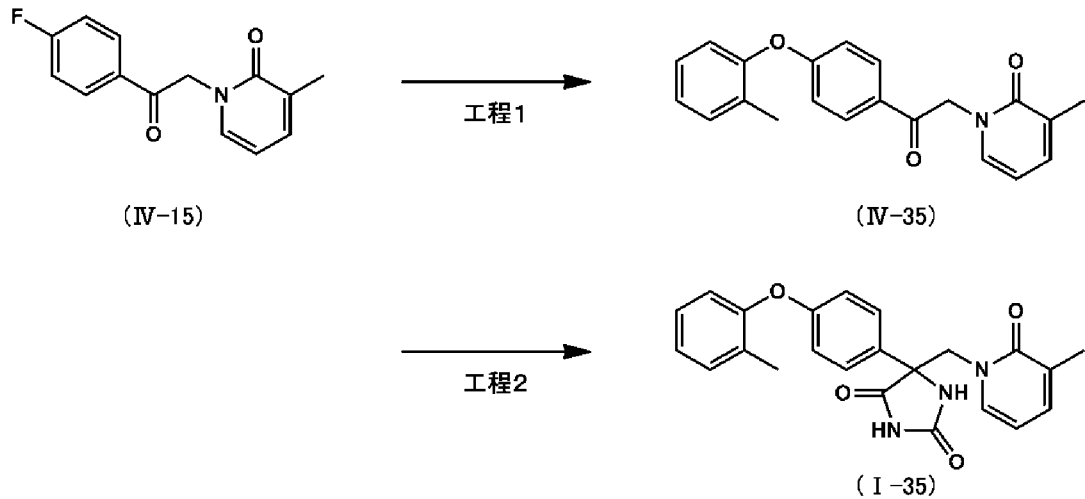
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.99 (3H, s), 2.30 (3H, s), 4.45 (1H, d, J=13.3 Hz), 4.60 (1H, d, J=13.3 Hz), 6.12 (1H, t, J=6.9 Hz), 6.93 (2H, td, J=2.5, 8.2 Hz), 7.01 (2H, td, J=2.5, 8.7 Hz), 7.17-7.32 (4H, m), 7.60 (2H, td, J=2.5, 9.2 Hz), 8.57 (1H, d, J=1.4 Hz), 10.85 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 404 [M+H]⁺.

[0171] 実施例 35

5 - [(3 - メチル - 2 - オキサピリジン - 1 (2 H) - イル) メチル] - 5 - [4 - (オートリルオキシ) フェニル] イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン (1 - 3 5) の製造

[化 47]



[0172] 工程 1

前記化合物 (IV-34) と同様な製造方法により、前記化合物 (IV-15) から化合物 (IV-35)（収量 188 mg、収率 92%）を緑色油状物として得た。

前記化合物 (IV-35)（188 mg、0.56 mmol）、シアン化カリウム（44 mg、0.68 mmol）及び炭酸アンモニウム（217 mg、2

. 27 mmol) のエタノール懸濁液 (0.6 mL) に、28% アンモニア水溶液 (0.6 mL) を加え密閉し、100℃で63時間撹拌した。放冷後、反応溶液を水で希釈、析出した固体をろ取した。カラムクロマトグラフィ (シリカゲル) により精製することで、化合物 (1-35) (収量 101 mg、収率 45%) を無色固体として得た。物性値を以下に示す。

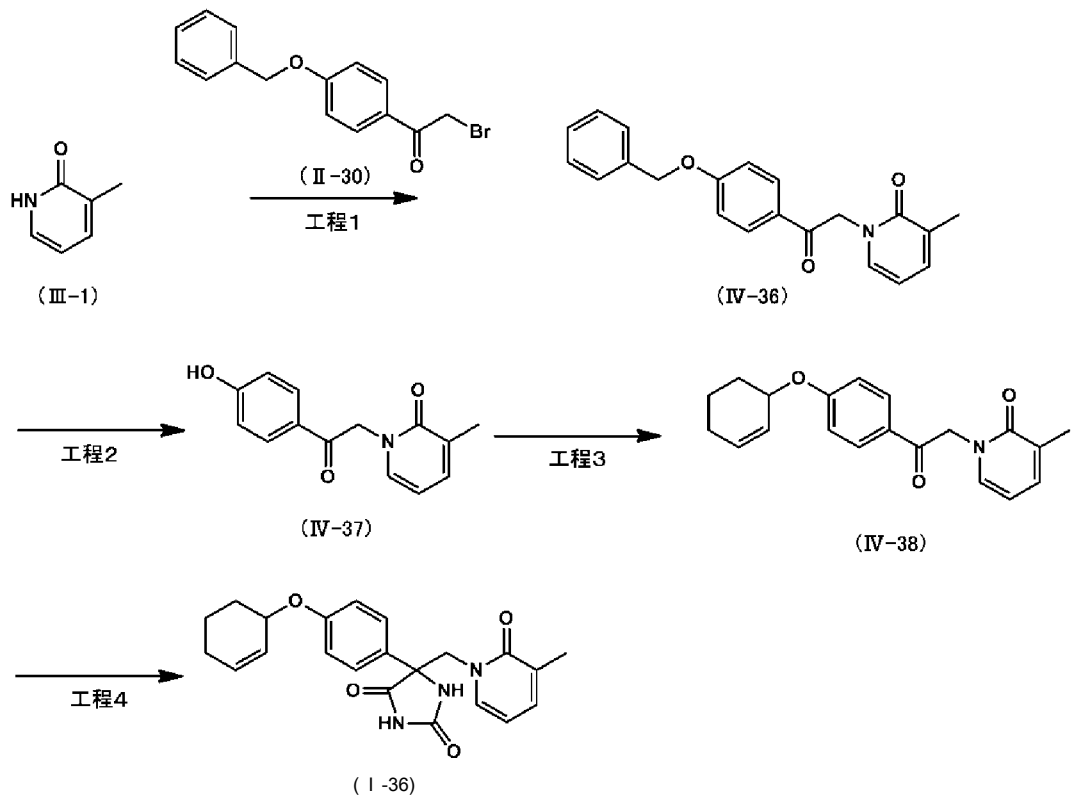
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.99 (3H, s), 2.16 (3H, s), 4.45 (1H, d, J=13.3 Hz), 4.60 (1H, d, J=13.3 Hz), 6.11 (1H, t, J=6.4 Hz), 6.89-6.95 (3H, m), 7.14 (1H, dt, J=1.4, 7.2 Hz), 7.20-7.36 (4H, m), 7.59 (2H, td, J=2.5, 8.7 Hz), 8.55 (1H, s), 10.84 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 404 [M+H]⁺.

[0173] 実施例 36

5 - [4 - (シクロヘキセ-2-エン-1-イルオキシ)フェニル] - 5 - [(3-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル] イミダゾリジン-2,4-ジオン (1-36) の製造

[化 48]



[01 74] 工程 1

前記化合物 (II I-1) (681 mg、6.2 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (20 mL) に、炭酸セシウム (2.2 g、6.9 mmol) 及び 1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-プロモエタノン (I 1-30) (2.0 g、6.6 mmol) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。氷冷下で水を加え析出した固体をろ取り、水で洗浄することで化合物 (IV-36) (収量 1.9 g、収率 89%) を得た。

[01 75] 工程 2

前記化合物 (IV-36) (1.3 g、3.9 mmol) のクロロホルム溶液 (10 mL) にトリフルオロ酢酸 (10 mL) を加え、14 時間加熱還流した。放冷後、減圧下で溶媒を留去し、酢酸エチルを加え析出した固体をろ取り、ヘキサンで洗浄することで、化合物 (IV-37) (収量 813 mg、収率 86%) を得た。

工程 3

前記化合物 (IV-37) (100 mg、0.41 mmol) と炭酸カリウム (85 mg、0.62 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド懸濁液 (5.0 mL) に 3-プロモシクロヘキセン (50 当量、0.43 mmol) を加え、室温で 23 時間攪拌した。反応溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル) により精製することで、化合物 (IV-38) (収量 115 mg、収率 86%) を黄色アモルファスとして得た。

[01 76] 工程 4

前記化合物 (1-34) と同様な製造方法により、前記化合物 (IV-38) から化合物 (1-36) (収量 77 mg、収率 52%) を無色固体として得た。物性値を以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.47-1.81 (3H, m), 1.85-2.16 (6H, m), 4.44 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 4.53 (1H, d, $J=13.3$ Hz), 4.89 (1H, m), 5.79 (1H, m), 5.

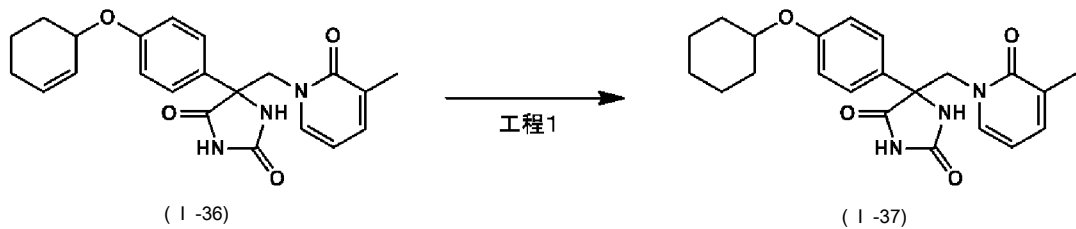
9.2 (1H, m), 6.11 (1H, t, J=6.9 Hz), 6.96-7.03 (2H, m), 7.17-7.32 (2H, m), 7.48-7.56 (2H, m), 8.51 (1H, d, J=1.4 Hz), 10.79 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 394 [M+H]⁺.

[01 77] 実施例 3 7

5 - [4 - (シクロヘキシルオキシ) フェニル] - 5 - [(3 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) メチル] イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン (1 - 3 7) の製造

[化49]



[01 78] 工程 1

前記化合物 (1 - 3 6) (5 0 m g 、 0 . 1 3 m m o l) のメタノール溶液 (2 . 0 m L) に、 1 0 % パラジウム炭素 (2 0 m g) を加え、水素雰囲気下 4 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、メタノールで洗浄した。減圧下で溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル) により精製することで、化合物 (1 - 3 7) (3 6 m g 、 収率 7 2 %) を無色固体として得た。物性値を以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.20-1.46 (5H, m), 1.48-1.58 (1H, m), 1.66-1.76 (2H, m), 1.87-1.95 (2H, m), 1.99 (3H, s), 4.32-4.40 (1H, m), 4.43 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.56 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.11 (1H, t, J=6.9 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.20-7.33 (2H, m), 7.50 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.50 (1H, s), 10.78 (1H, s).

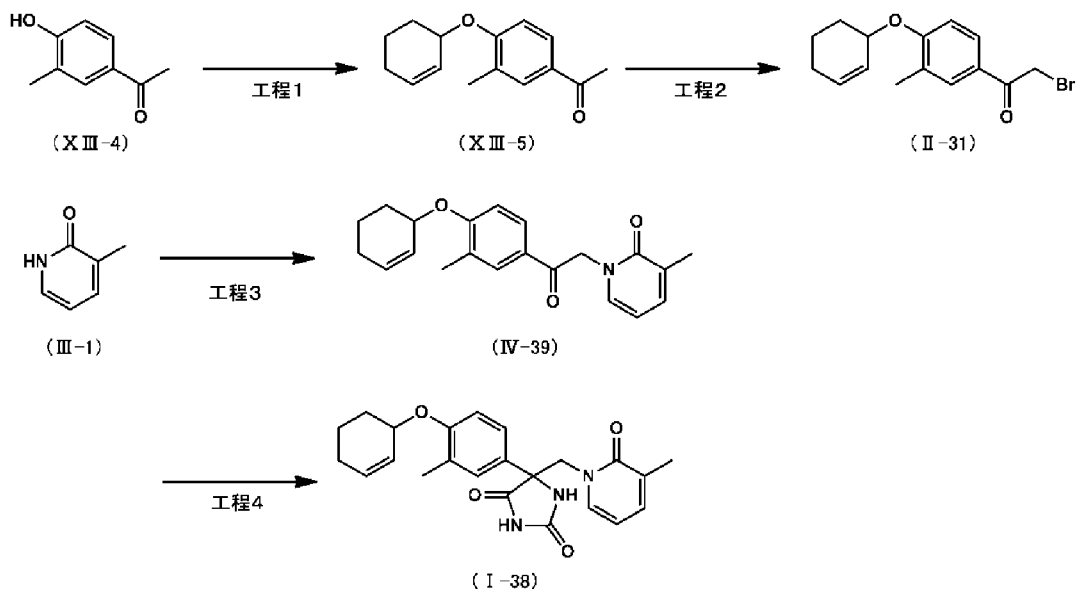
MS (ESI-FTMS) m/z 396 [M+H]⁺.

[01 79] 実施例 3 8

5 - [4 - (シクロヘキセ-2-エン-1-イルオキシ) - 1 - メチルフェ

ニル] - 5 - [(3 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) メチル] イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン (I - 3 8) の製造

[化50]



[0180] 工程 1

1 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メチルフエニル) エタノン (XIII - 4) (1 . 2 g 、 8 . 0 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド溶液 (1 0 m L) に、60%水素化ナトリウム (3 8 4 m g 、 9 . 6 m m o l) を加え、室温で30分撹拌した。3 - プロモシクロヘキセン (1 . 5 g , 9 . 6 m m o l) を加え、室温で終夜撹拌した。氷水を加え反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル) により精製することで、化合物 (XIII - 5) (収量 1 . 7 1 g 、 収率 8 8 %) を得た。

[0181] 工程 2

前記化合物 (XIII - 5) (1 . 0 g 、 4 . 1 m m o l) のテトラヒドロフラン溶液 (4 0 m L) に、フェニルトリメチルアンモニウムトリプロミド (1 . 7 g 、 4 . 0 m m o l) を加え室温で2時間撹拌後、4時間加熱還流した。放冷後、析出した固体をろ過し、減圧下でろ液の溶媒を留去することで粗化合物 (II - 3 1) (収量 1 . 2 g) を得た。

工程 3

前記化合物 (II I-1) (407 mg、3.7 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (7.5 mL) に、炭酸セシウム (1.5 g、4.1 mmol) 及び粗前記化合物 (II-31) (1.2 g) を加え、室温で終夜撹拌した。反応溶液を水で希釈後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル) により精製することで、化合物 (IV-39) (収量 449 mg、2段階、通算収率 33%) を得た。

[01 82] 工程 4

前記化合物 (IV-39) (449 mg、1.3 mmol)、シアン化カリウム (130 mg、2.0 mmol) 及び炭酸アンモニウム (511 mg、5.3 mmol) のエタノール懸濁液 (1.5 mL) に、28% アンモニア水溶液 (1.5 mL) を加え密閉し、100℃で撹拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出後、有機層を水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去することで、化合物 (1-38) (収量 410 mg、収率 76%) を得た。物性値を以下に示す。

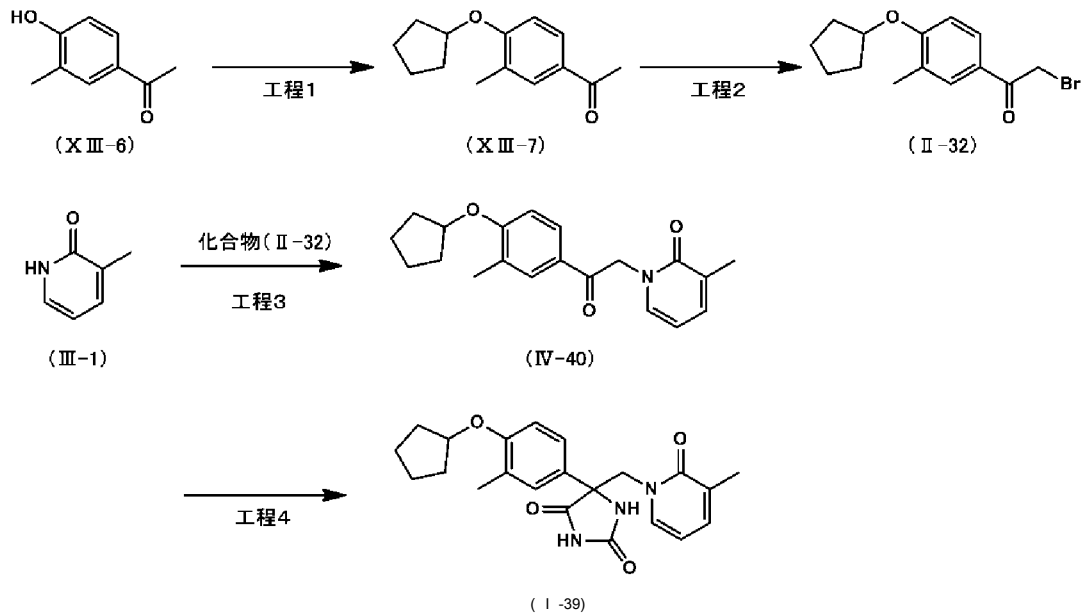
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) 8 : 1.58-1.97 (4H, m), 2.08-2.18 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.23 (3H, s), 4.20 (1H, d, J=13.7Hz), 4.78 (1H, m), 4.85 (1H, d, J=13.7Hz), 5.85 (1H, m), 5.96 (1H, m), 6.09 (1H, t, J=6.9Hz), 6.88 (1H, d, J=8.7Hz), 6.93 (1H, s), 7.14 (1H, d, J=6.9Hz), 7.20 (1H, d, J=6.9Hz), 7.34-7.41 (2H, m).

MS (ESI-FTMS) m/z 408 [M+H]⁺.

[01 83] 実施例 39

5 - [4 - (シクロペンチルオキシ) - 3 - メチルフエニル] - 5 - [(3 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) メチル] イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (1-39) の製造

[化 51]



[01 84] 工程 1

前記化合物 (XIII-6) (800 mg、5.3 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (8.0 mL) に、60%水素化ナトリウム (235 mg、5.9 mmol) を加え室温で撹拌した。ヨウ化シクロペンチル (1.2 g、5.9 mmol) を加え60℃で3時間撹拌後、80℃で4時間撹拌した。氷水を加え反応を停止後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル) により精製することで、化合物 (XIII-7) (収量 635 mg、収率 52%) を得た。

[01 85] 実施例 38 記載の前記化合物 (1-38) と同様な製造方法 (実施例 38 の工程 2~4) により、前記化合物 (XIII-7) から3段階で化合物 (1-39) (収量 490 mg、3段階、通算収率 45%) を得た。物性値を以下に示す。

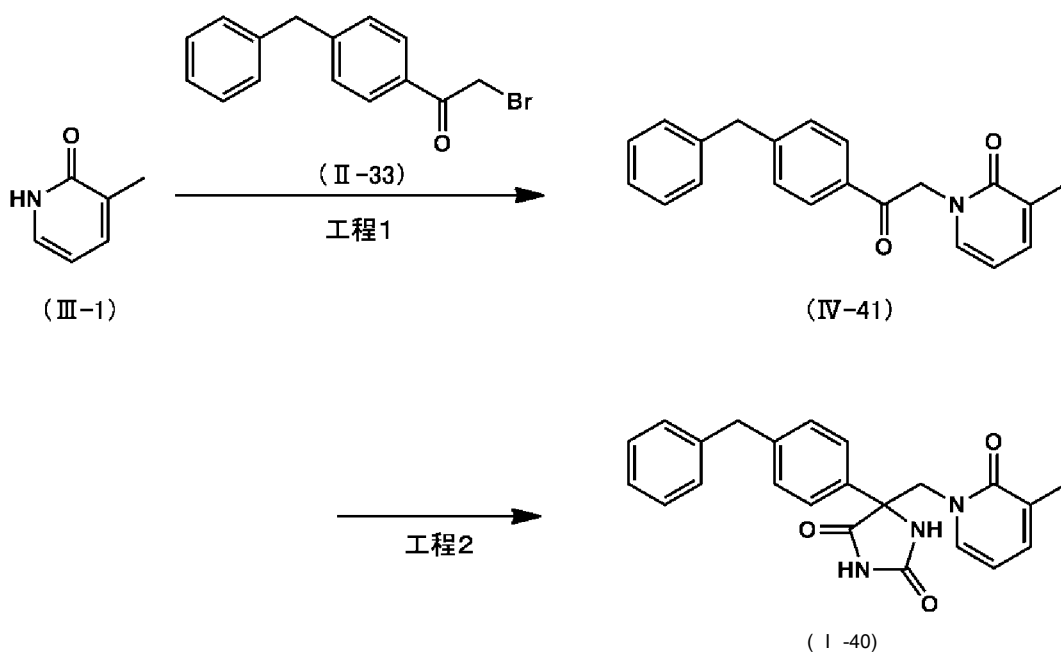
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.57-1.94 (8H, m), 2.13 (3H, s), 2.19 (3H, s), 4.20 (1H, d, $J=13.7\text{Hz}$), 4.77 (1H, m), 4.85 (1H, d, $J=13.7\text{Hz}$), 6.08 (1H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 6.90 (1H, br s), 7.14 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 7.34-7.36 (1H, m), 7.37 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 396 [M+H]⁺.

[01 86] 実施例 4 0

5 - (4 - ベンジルフエニル) - 5 - [(3 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) メチル] イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン (I - 4 0) の製造

[化 52]



[01 87] 工程 1

前記化合物 (II I-1) (1 8 0 m g 、 1 . 6 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド溶液 (5 . 0 m L) に、炭酸セシウム (5 9 0 m g 、 1 . 8 m m o l) 及び 1 - (4 - ベンジルフエニル) - 2 - プロモエタノン (11-33) (5 0 0 m g 、 1 . 7 m m o l) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応溶液に水を加えることで析出する固体をろ取し、水で洗浄することで、化合物 (I V-41) (収量 4 7 5 m g 、 収率 9 1 %) を得た。

[01 88] 工程 2

前記化合物 (IV-41) (4 7 5 m g 、 1 . 5 m m o l) 、 シアン化カリウム (1 1 7 m g 、 1 . 8 m m o l) 及び炭酸アンモニウム (5 7 5 m g 、 6 . 0 m m o l) のエタノール懸濁液 (1 . 5 m L) に、28%アンモニア水溶

液 (1.5 mL) を加え密閉し、100℃で64時間撹拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出後、有機層を水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル) により精製することで、化合物 (1-40) (収量 466 mg、収率 80%) を無色固体として得た。物性値を以下に示す。

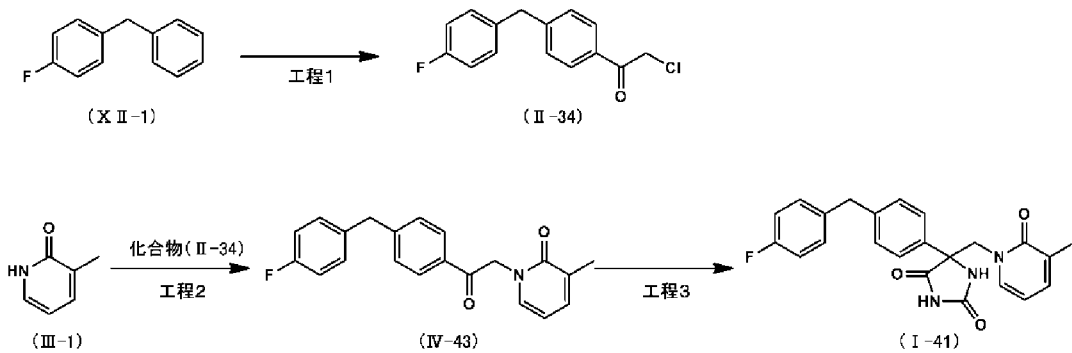
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.99 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.43 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.59 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.10 (1H, t, J=6.6 Hz), 7.15-7.31 (9H, m), 7.53 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.52 (1H, s), 10.81 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 388 [M+H]⁺.

[01 89] 実施例 4 1

5 - [4 - (4 - フルオロベンジル) フェニル] - 5 - [(3 - メチル - 2 - オキサピリジン - 1 (2 H) - イル) メチル] イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン (1 - 4 1) の製造

[化 53]



[01 90] 工程 1

氷冷下、1-ベンジル-4-フルオロベンゼン (XII-1) (1.0 g、5.4 mmol) のジクロロメタン溶液 (5.4 mL) に、クロロアセチルクロリド (427 μL、5.4 mmol) 及び塩化アルミニウム (716 mg、5.4 mmol) を加え15分間撹拌した。反応溶液に水を加えクロロホルムで抽出後、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去することで粗化合物 (II-34) を得た。

[01 91] 工程 2

粗前記化合物 (II-34) を N, N-ジメチルホルムアミド (3.0 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (1.9 g, 13.4 mmol) を加えた後、前記化合物 (II I-1) (586 mg, 5.4 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (2.4 mL) を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応溶液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル) により精製することで、化合物 (IV-43) (収量 1.5 g, 2段階、収率 84%) を得た。

工程 3

前記化合物 (IV-43) (1.4 g, 4.2 mmol)、シアン化カリウム (326 mg, 5.0 mmol) 及び炭酸アンモニウム (1.6 g, 16.7 mmol) のエタノール懸濁液 (4.2 mL) に、水 (4.2 mL) を加え密閉し、100℃で16時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え析出した固体をろ取り、クロロホルムで洗浄することにより、化合物 (1-41) (収量 1.6 g, 収率 95%) を得た。物性値を以下に示す。

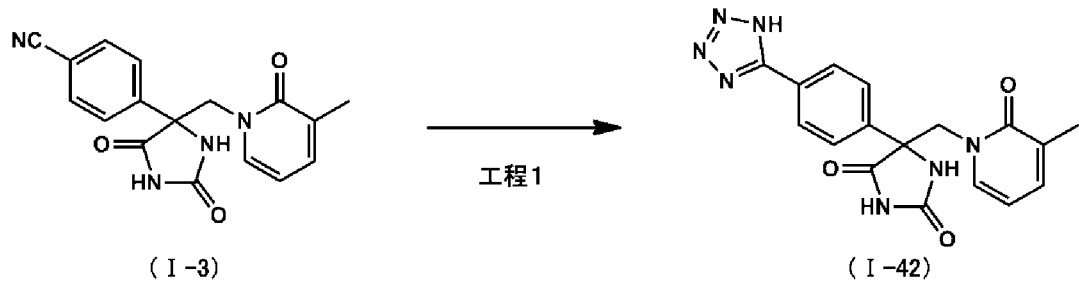
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.99 (3H, s), 3.94 (2H, s), 4.44 (1H, d, $J=13.3$ Hz), 4.60 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 6.10 (1H, t, $J=6.7$ Hz), 7.10 (2H, t, $J=9.0$ Hz), 7.20-7.32 (6H, m), 7.54 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 8.51 (1H, s), 10.81 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 406 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[01 92] 実施例 4 2

5 - [4 - (2H-テトラゾール-5-イル)フェニル] - 5 - [(3-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (1-42) の製造

[化 54]



[01 93] 工程 1

前記化合物 (1-3) (221 mg、0.69 mmol)、塩化アンモニウム (110 mg、2.06 mmol) およびアジ化ナトリウム (124 mg、2.06 mmol) に N, N-ジメチルホルムアミド (3.4 mL) を加え 80 °C で 1 時間、110 °C で 12.5 時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、2 mol/L 塩酸を加え析出した固体をろ取した。固体を溶解後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 (1-42) (収量 101 mg、収率 40%) を得た。物性値を以下に示す。

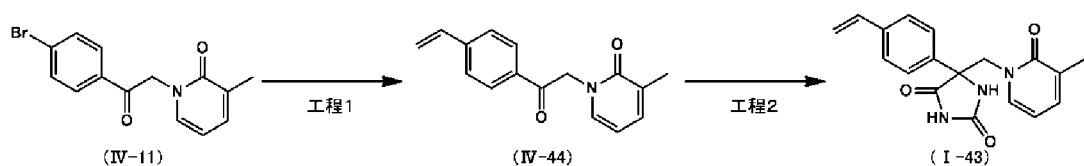
¹H-NMR (DMSO-d₆) 8 : 2.00 (3H, s), 4.51 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.72 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.13 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.30 (2H, d, J=6.4 Hz), 7.86 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.10 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.68 (1H, d, J=1.4 Hz), 10.56 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z : 366 [M+H]⁺.

[01 94] 実施例 4 3

5 - [(3 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) メチル] - 5 - (4 - ビニルフエニル) イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン (I - 4 3) の製造

[化 55]



[01 95] 工程 1

前記化合物 (IV-11) (400 mg、1.3 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロナート (242 mg、1.6 mmol) 及びリン酸三カリウム (695 mg、3.3 mmol) の1,4-ジオキサン (6.5 mL) 懸濁液を脱気した後、アルゴン雰囲気下、テトラキストリフエニルホスフィンパラジウム (76 mg、0.066 mmol) を加え90℃で加熱攪拌した。TLCで反応終了を確認後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) で精製し、化合物 (IV-44) (収量253 mg、収率76%) を得た。

[01 96] 工程 2

前記化合物 (1-17) と同様な製造方法により、前記化合物 (IV-44) から化合物 (1-43) (収量182 mg、収率59%) を得た。物性値を以下に示す。

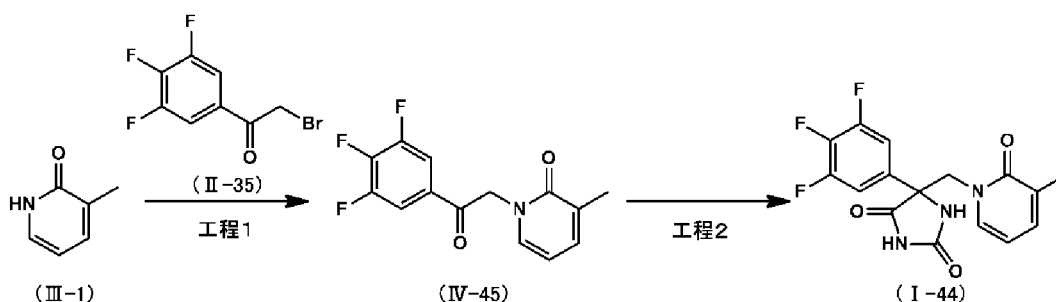
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.00 (3H, s), 4.47 (1H, d, $J=13.3$ Hz), 4.62 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 5.31 (1H, d, $J=11.4$ Hz), 5.89 (1H, d, $J=17.9$ Hz), 6.11 (1H, t, $J=6.9$ Hz), 6.75 (1H, dd, $J=10.8, 17.7$ Hz), 7.27 (2H, dd, $J=6.7, 11.7$ Hz), 7.53 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.60 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 8.58 (1H, s), 10.85 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 324 [M+H] $^+$.

[01 97] 実施例 44

5-[(3-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル]-5-(3,4,5-トリフルオロフェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン (I-44) の製造

[化 56]



[01 98] 工程 1

前記化合物 (IV-3) と同様な製造方法により、前記化合物 (II I-1) と 3', 4', 5' - トリフルオロアセトフェノン (11-35) から化合物 (IV-45) (収量 189 mg、2 工程、通算収率 19%) を得た。

[01 99] 工程 2

前記化合物 (1-11) と同様な製造方法により、前記化合物 (IV-45) から化合物 (1-44) (収量 158 mg、収率 70%) を淡黄色固体として得た。

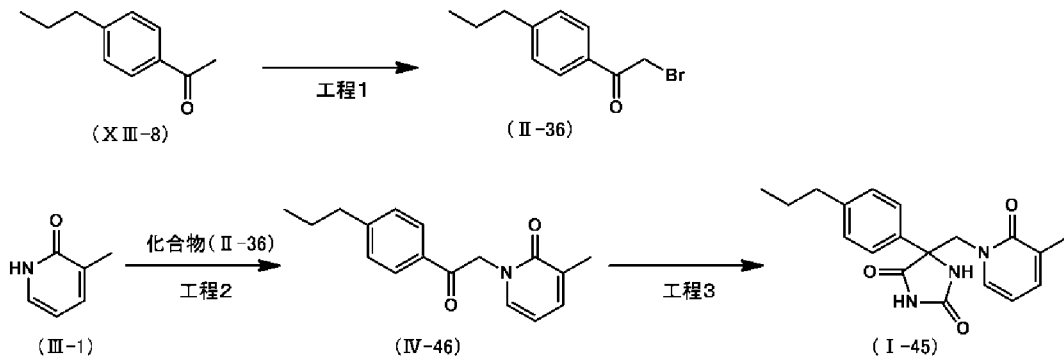
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.98 (3H, s), 4.47 (1H, m), 4.61 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 6.14 (1H, t, $J=6.9$ Hz), 7.22-7.33 (2H, m), 7.48-7.65 (2H, m), 8.64 (1H, br s), 11.07 (1H, br s).

MS (ESI-FTMS) m/z 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0200] 実施例 4 5

5 - [(3 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) メチル] - 5 - (4 - プロピルフェニル) イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン (1 - 4 5) の製造

[化 57]



[0201] 工程 1

前記化合物 (II-21) と同様な製造方法により、4'-プロピルアセトフェノン (XIII-8) から化合物 (II-36) (収量 743 mg、収率 > 99%) を無色油状物として得た。

[0202] 工程 2

前記化合物 (IV-4) と同様な製造方法により、前記化合物 (III-1) と化合物 (II-36) から化合物 (IV-46) (収量 294 mg、収率 69%) を得た。

工程 3

前記化合物 (IV-24) と同様な製造方法により、前記化合物 (IV-46) から化合物 (I-45) (収量 21 mg、収率 5.8%) を無色固体として得た。物性値を以下に示す。

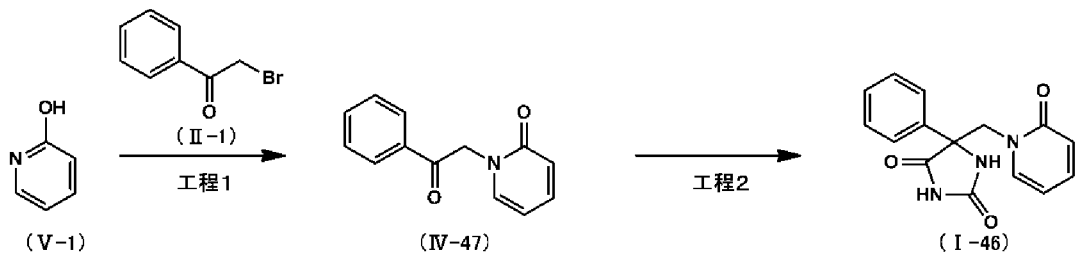
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 8 : 0.88 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.58 (2H, sext, $J=7.3$ Hz), 2.00 (3H, s), 2.56 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 4.45 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 4.60 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 6.11 (1H, t, $J=6.6$ Hz), 7.18-7.31 (4H, m), 7.52 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 8.52 (1H, s), 10.80 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0203] 実施例 46

5 - [(2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) メチル] - 5 - フェニルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン (I - 4 6) の製造

[化 58]



[0204] 工程 1

ピリジン-2-オール (V-1) (300 mg、3.15 mmol) および炭酸セシウム (1.13 g、3.47 mmol) に N,N-ジメチルホルムアミド (6.3 mL) を加えた後、前記化合物 (V-1) (691 mg、3.47 mmol) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 (IV-47) (収量 602 mg、収率 90%) を得た。

[0205] 工程 2

オートクレープ容器に前記化合物 (IV-47) (300 mg、1.41 mmol)、シアン化カリウム (110 mg、1.69 mmol)、炭酸アンモニウム (542 mg、5.64 mmol) およびエタノール (1.4 mL)、水 (1.4 mL) を加え密閉し、100℃で 21.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体をろ取することで、化合物 (I-46) (収量 226 mg、収率 57%) を得た。物性値を以下に示す。

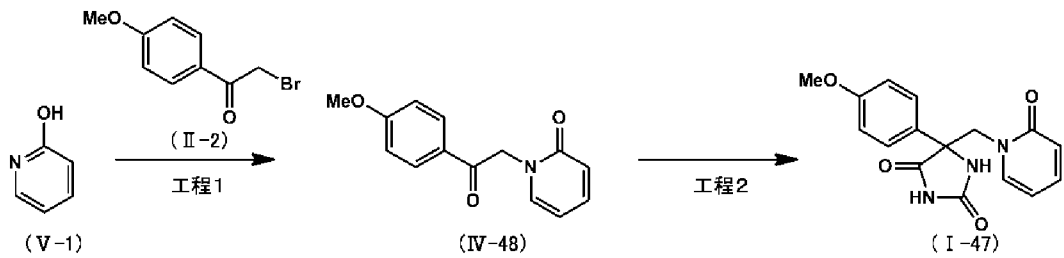
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.25 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 4.65 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 6.19 (1H, dt, $J=1.4, 6.9$ Hz), 6.39 (1H, dt, $J=1.4, 8.7$ Hz), 7.35-7.48 (5H, m), 7.60-7.66 (2H, m), 8.58 (1H, s), 10.85 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z : 284 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0206] 実施例 47

5-(4-メトキシフェニル)-5-[(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (I-47) の製造

[化59]



[0207] 工程 1

前記化合物 (IV-47) と同様な製造方法により、前記化合物 (V-1) および前記化合物 (II-2) から化合物 (IV-48) (収量 384 mg、収率 90%) を得た。

[0208] 工程 2

オートクレープ容器に前記化合物 (IV-48) (300 mg、1.23 mmol)、シアン化カリウム (96 mg、1.48 mmol)、炭酸アンモニウム (474 mg、4.93 mmol) およびエタノール (1.2 mL)、飽和アンモニア水 (1.2 mL) を加え密閉し、100℃で63.75時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体をろ取しクロロホルムで洗浄することで、化合物 (I-47) (収量 112 mg、収率 29%) を得た。

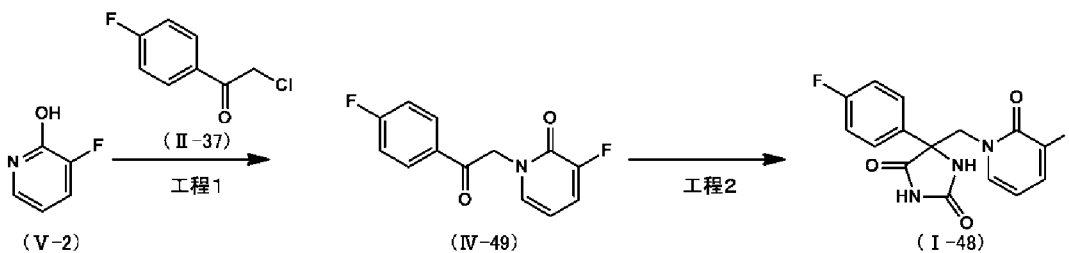
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.76 (3H, s), 4.42 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 4.58 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 6.19 (1H, dt, $J=1.4, 6.9$ Hz), 6.39 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 6.99 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.35-7.43 (2H, m), 7.53 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 8.53 (1H, s), 10.81 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z : 314 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0209] 実施例 48

5 - [(3 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) メチル]
- 5 - (4 - フルオロフェニル) イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン (1 - 48) の製造

[化60]



[021 0] 工程 1

3-フルオロピリジン-2-オール (V-2) (300 mg、3.15 mmol) および炭酸カリウム (1.13 g、3.47 mmol) にアセトン (6.3 mL) を加えた後、2-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)エタンオン (11-37) (691 mg、3.47 mmol) を加え1時間加熱還流した。反応液をろ過後、減圧下で溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 (IV-49) (収量395 mg、収率90%) を得た。

[021 1] 工程 2

前記化合物 (1-46) と同様な製造方法により、前記化合物 (IV-49) から化合物 (1-48) (収量166 mg、収率43%) を得た。物性値を以下に示す。

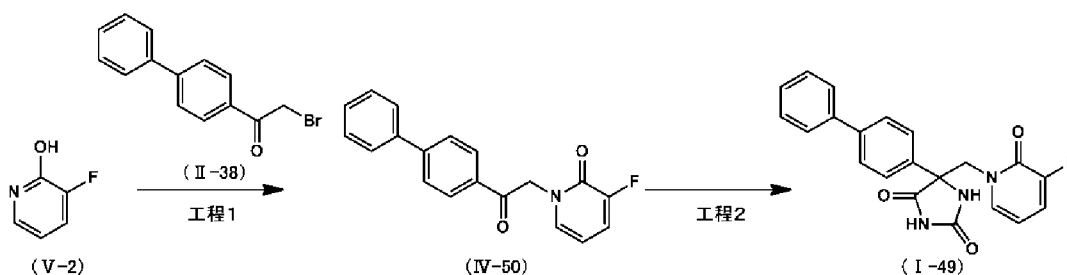
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.48 (1H, d, $J=13.3$ Hz), 4.72 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 6.19 (1H, dt, $J=4.6, 7.3$ Hz), 7.19-7.24 (1H, m), 7.26-7.34 (2H, m), 7.40 (1H, ddd, $J=1.6, 7.6, 9.4$ Hz), 7.63-7.70 (2H, m), 8.77 (1H, s), 10.96 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z : 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[021 2] 実施例 49

5-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-5-[(3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (I-49) の製造

[化 6 1]



[021 3] 工程 1

前記化合物 (V-2) (2.26 mg、2.00 mmol) および炭酸カリウム (6.28 mg、4.54 mmol) にジメチルスルホキシド (3.6 mL) を加えた後、1-([1,1'-ピフェニル]-4-イル)-2-プロモエタノン (II-38) (500 g、1.87 mmol) を加え室温で1.25時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体をろ取し、化合物 (IV-50) (収量 665 mg、定量的) を得た。

[0214] 工程 2

オートクレープ容器に前記化合物 (IV-50) (300 mg、0.98 mmol)、シアン化カリウム (76 mg、1.17 mmol)、炭酸アンモニウム (375 mg、3.90 mmol) およびエタノール (0.98 mL)、水 (0.98 mL) を加え密閉し、100℃で43時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体をろ取しクロロホルムで洗浄することで、化合物 (I-49) (収量 176 mg、収率 48%) を得た。

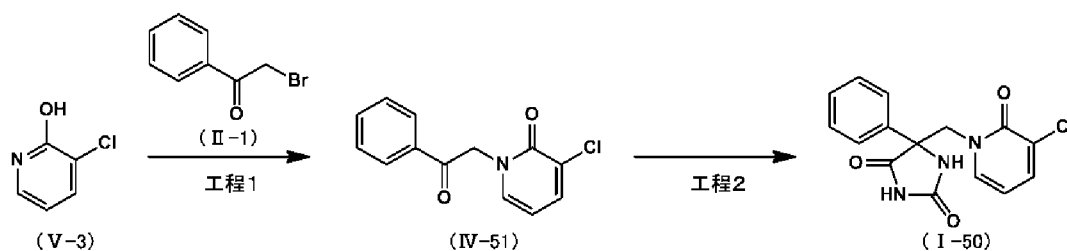
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.54 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 4.79 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 6.21 (1H, dt, $J=4.6, 6.9$ Hz), 7.26 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.36-7.58 (4H, m), 7.67-7.84 (6H, m), 8.80 (1H, s), 10.96 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z : 378 [M+H] $^+$.

[021 5] 実施例 5 0

5 - [(3-クロロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル]-5-フェニルイミダゾリジン-2,4-ジオン (I-50) の製造

[化62]



[021 6] 工程 1

前記化合物 (IV-47) と同様な製造方法により、3-クロロピリジン-2-オール (V-3) および前記化合物 (II-1) から化合物 (IV-51) (収量 529 mg、収率 92%) を得た。

[021 7] 工程 2

オートクレープ容器に前記化合物 (IV-51) (300 mg、1.21 mmol)、シアン化カリウム (95 mg、1.45 mmol)、炭酸アンモニウム (465 mg、4.84 mmol) およびエタノール (1.2 mL)、水 (1.2 mL) を加え密閉し、100℃で62.25時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで、化合物 (I-50) (収量 323 mg、収率 84%) を得た。物性値を以下に示す。

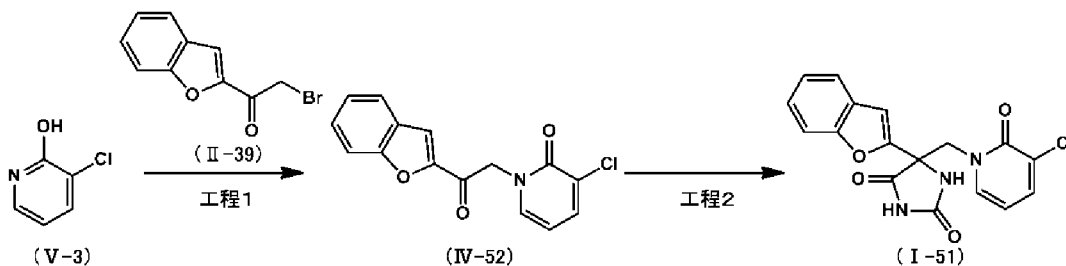
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.49 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 4.76 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 6.24 (1H, t, $J=7.1$ Hz), 7.36-7.49 (4H, m), 7.59-7.66 (2H, m), 7.75 (1H, dd, $J=1.8, 7.3$ Hz), 8.68 (1H, s), 10.91 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z : 318, 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[021 8] 実施例 5 1

5-(ベンゾフラン-2-イル)5-[(3-クロロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (1-51) の製造

[化63]



[0219] 工程 1

前記化合物 (IV-50) と同様な製造方法により、前記化合物 (V-3) および 1-(ベンゾフラン-2-イル)-2-プロモエタノン (II-39) から化合物 (IV-52) (収量 277 mg、収率 50%) を得た。

オートクレープ容器に前記化合物 (IV-52) (250 mg、0.87 mmol)、シアン化カリウム (68 mg、1.04 mmol)、炭酸アンモニウム (334 mg、3.48 mmol) およびエタノール (0.87 mL)、飽和アンモニア水 (0.87 mL) を加え密閉し、100℃で64.75時間撹拌した。減圧下で溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで、化合物 (I-51) (収量 163 mg、収率 52%) を得た。物性値を以下に示す。

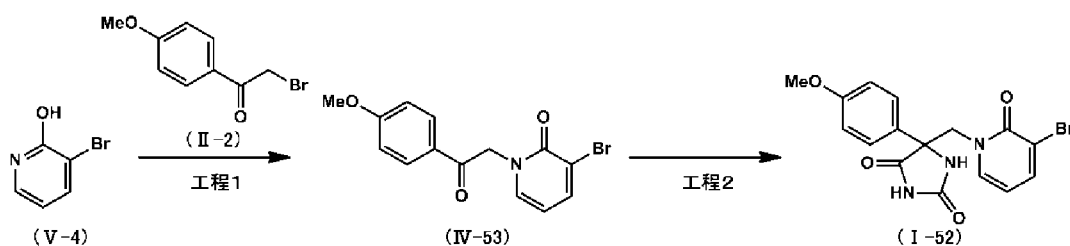
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 8 : 4.81 (2H, s), 6.26 (1H, t, $J=7.1$ Hz), 7.14 (1H, s), 7.29 (1H, dt, $J=0.9, 7.3$ Hz), 7.37 (1H, dt, $J=1.3, 7.3$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J=2.1, 7.6$ Hz), 7.60-7.72 (2H, m), 7.76 (1H, dd, $J=1.8, 7.3$ Hz), 8.77 (1H, s), 11.16 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z : 358, 360 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0220] 実施例 52

5-[(3-プロモ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル]-5-(4-メトキシフェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン (I-52) の製造

[化 64]



[0221] 工程 1

3-ブロモピリジン-2-オール (V-4) (2.0 g、11.49 mmol) および炭酸セシウム (4.49 g、13.79 mmol) に N,N-ジメチルホルムアミド (23 mL) を加えた後、前記化合物 (II-2) (2.90 g、12.64 mmol) を加え室温で 1.75 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 (IV-53) (収量 2.09 g、収率 56%) を得た。

[0222] 前記化合物 (IV-47) と同様な製造方法により、前記化合物 (IV-53) から化合物 (I-52) (収量 144 mg、収率 39%) を得た。物性値を以下に示す。

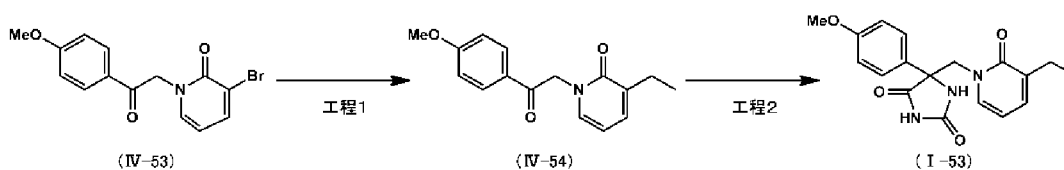
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.76 (3H, s), 4.46 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.69 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.17 (1H, t, J=6.9 Hz), 6.99 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.41 (1H, dd, J=1.6, 6.6 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.91 (1H, dd, J=1.8, 7.3 Hz), 8.68 (1H, s), 10.86 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z : 392, 394 [M+H]⁺.

[0223] 実施例 53

5-[(3-エチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル]-5-(4-メトキシフェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン (I-53) の製造

[化65]



[0224] 工程 1

前記化合物 (IV-53) (500 mg、1.55 mmol)、エチルポロン酸 (126 mg、1.71 mmol) およびリン酸三カリウム (822 mg、3.88 mmol) の1,4-ジオキサソラン (7.8 mL) 懸濁液を脱気した。アルゴン雰囲気下テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (90 mg、0.078 mmol) を加え90℃で17時間加熱攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 (IV-54) (収量286 mg、収率68%) を得た。

[0225] 工程 2

前記化合物 (1-47) と同様の製造方法により、前記化合物 (IV-54) から化合物 (1-53) (収量113 mg、収率31%) を得た。

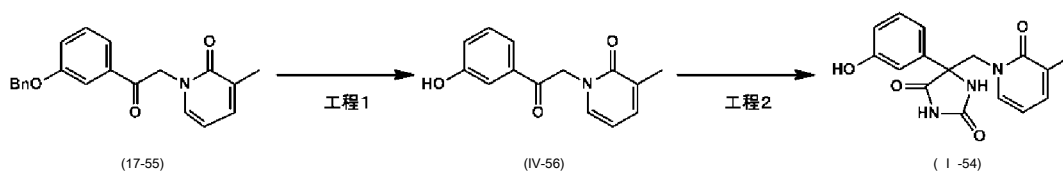
¹H-NMR (DMSO-d₆) 8 : 1.07 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.40 (2H, q, J=7.3 Hz), 3.77 (3H, s), 4.46 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.56 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.14 (1H, t, J=6.9 Hz), 6.95-7.02 (2H, m), 7.20-7.28 (2H, m), 7.50-7.58 (2H, m), 8.49 (1H, s), 10.80 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z : 342 [M+H]⁺.

[0226] 実施例 54

5-(3-ヒドロキシフェニル)-5-[(3-メチル-2-オキシピリジン-1(2H)-イル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (1-54) の製造

[化 66]



[0227] 工程 1

1 - (2 - (3 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 2 - オキソエチル) - 3 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン (IV-55) (3 6 1 m g 、 1 . 0 8 m m o l) のクロロホルム (1 m L) 溶液にトリフルオロ酢酸 (1 m L) を加え室温で 1 4 . 5 時間攪拌後、 2 3 . 5 時間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、クロロホルムを加え析出した固体をろ取することで、化合物 (IV-56) (収量 1 1 6 m g 、 収率 4 4 %) で得た。

[0228] 工程 2

前記化合物 (IV-56) (1 0 0 m g 、 0 . 4 1 m m o l) 、シアン化カリウム (3 2 m g 、 0 . 4 9 m m o l) 、炭酸アンモニウム (1 5 8 m g 、 1 . 6 4 m m o l) およびエタノール (0 . 4 1 m L) 、飽和アンモニア水 (0 . 4 1 m L) を加え密閉し、 1 0 0 ° C で 6 5 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで、化合物 (I V-54) (収量 9 3 m g 、 収率 7 2 %) を得た。物性値を以下に示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.00 (3H, s), 4.42 (1H, d, J=13.3 Hz), 4.59 (1H, d, J=13.3 Hz), 6.11 (1H, t, J=6.9 Hz), 6.76 (1H, dd, J=1.2, 8.0 Hz), 7.00-7.07 (2H, m), 7.18-7.32 (3H, m), 8.49 (1H, s), 9.60 (1H, s), 10.79 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z : 378 [M+H]⁺.

[0229] 化合物 I _ 7 と同様な製造方法で、化合物 I _ 5 5 を合成した。化合物の構造と物性値を表 1 に示す。

化合物 1-10 と同様な製造方法で、化合物 1-145、1-146、1-147、1-148、1-151、1-153、1-154、1-155、1-156、1-157 を合成した。各化合物の構造と物性値を表 12 および表 13 に示す。

化合物 1-11 と同様な製造方法で、化合物 1-56、1-57 を合成した。各化合物の構造と物性値を表 1 に示す。

化合物 1-15 と同様な製造方法で、化合物 1-59、1-77 を合成した。各化合物の構造と物性値を表 1 および表 3 に示す。

化合物 1-16 と同様な製造方法で、化合物 1-60 を合成した。化合物の構造と物性値を表 1 に示す。

化合物 1-18 と同様な製造方法で、化合物 1-61 を合成した。化合物の構造と物性値を表 1 に示す。

化合物 1-19 と同様な製造方法で、化合物 1-69、1-70 を合成した。各化合物の構造と物性値を表 2 に示す。

化合物 1-20 と同様な製造方法で、化合物 1-105 を合成した。化合物の構造と物性値を表 7 に示す。

[0230] 化合物 1-21 と同様な製造方法で、化合物 1-65、1-67 を合成した。各化合物の構造と物性値を表 2 に示す。

化合物 1-22 と同様な製造方法で、化合物 1-76、1-120 を合成した。各化合物の構造と物性値を表 3 および表 8 に示す。

化合物 1-24 と同様な製造方法で、化合物 1-66、1-119 を合成した。各化合物の構造と物性値を表 2 および表 8 に示す。

化合物 1-25 と同様な製造方法で、化合物 1-78、1-79、1-89、1-125、1-126、1-127、1-128 を合成した。各化合物の構造と物性値を表 3、表 5 および表 9 に示す。

化合物 1-31 と同様な製造方法で、化合物 1-92、1-93、1-94、1-95 を合成した。各化合物の構造と物性値を表 5 に示す。

化合物 1-32 と同様な製造方法で、化合物 1-62、1-72、1-7

3、1_74、1_75、1_90、1-91、1_96、1_109を合成した。各化合物の構造と物性値を表1、表2、表3、表5および表7に示す。

化合物1-33と同様な製造方法で、化合物1-58、1_63、1-71、1-106、1_110を合成した。各化合物の構造と物性値を表1、表2および表7に示す。

[0231] 化合物1_34と同様な製造方法で、化合物1_64、1_68、1-80、1-81、1-86、1-97、1-100、1-113を合成した。各化合物の構造と物性値を表2、表3、表4、表6および表8に示す。

化合物1-35と同様な製造方法で、化合物1-82、1_83、1-84、1_85、1_87、1_98、1_99、1-101、1-102、1-103、1-104、1-111、1-112、1-114、1-122、1-123を合成した。各化合物の構造と物性値を表4、表6、表7、表8および表9に示す。

化合物1-36と同様な製造方法で、化合物1_88を合成した。化合物の構造と物性値を表4に示す。

化合物1_37と同様な製造方法で、化合物1-107、1-115、1-116、1-117、1-118、1-131を合成した。各化合物の構造と物性値を表7、表8および表10に示す。

化合物1-39と同様な製造方法で、化合物1-124、1-129を合成した。各化合物の構造と物性値を表9および表10に示す。

化合物1_40と同様な製造方法で、化合物1-149、1-150、1-152を合成した。各化合物の構造と物性値を表13に示す。

化合物1_41と同様な製造方法で、化合物1-130を合成した。化合物の構造と物性値を表10に示す。

[0232] 化合物1_43と同様な製造方法で、化合物1-108を合成した。化合物の構造と物性値を表7に示す。

化合物1_45と同様な製造方法で、化合物1-121を合成した。化合

物の構造と物性値を表 9 に示す。

化合物 1_46 と同様な製造方法で、化合物 1-132、1-133、1-134、1-137、1-138、1-139、1-140 を合成した。各化合物の構造と物性値を表 11 および表 12 に示す。

化合物 1_47 と同様な製造方法で、化合物 1-141、1-142 を合成した。各化合物の構造と物性値を表 12 に示す。

化合物 1_49 と同様な製造方法で、化合物 1-135 を合成した。化合物の構造と物性値を表 11 に示す。

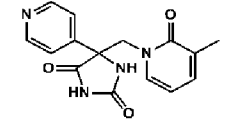
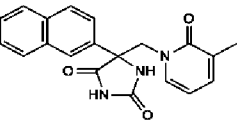
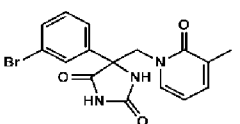
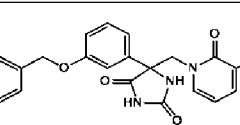
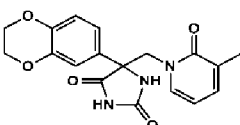
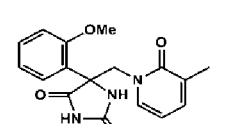
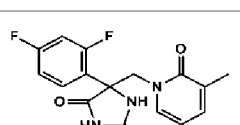
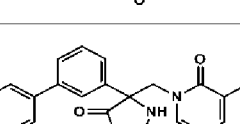
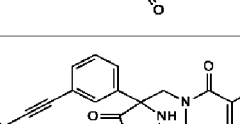
化合物 1-50 と同様な製造方法で、化合物 1-136、1-143 を合成した。各化合物の構造と物性値を表 11 および表 12 に示す。

化合物 1_53 と同様な製造方法で、化合物 1-144 を合成した。化合物の構造と物性値を表 12 に示す。

[0233]

[表1]

表 1

化合物	構造	¹ H-NMR	MS (M+H) ⁺
I-55		(DMSO-d ₆) δ: 1.98 (3H, s), 4.47 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.66 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.13 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.24-7.32 (2H, m), 7.60-7.64 (2H, m), 8.60-8.66 (2H, m), 8.73 (1H, d, J=1.4 Hz), 11.01 (1H, s).	299
I-56		(DMSO-d ₆) δ: 2.00 (3H, s), 4.57 (1H, d, J=13.3 Hz), 4.78 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.13 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.30 (2H, t, J=6.4 Hz), 7.52-7.60 (2H, m), 7.79 (1H, dd, J=1.8, 8.7 Hz), 7.91-8.01 (3H, m), 8.16 (1H, s), 8.69 (1H, s), 10.89 (1H, s).	348
I-57		(DMSO-d ₆) δ: 1.99 (3H, s), 4.46 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.62 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.13 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.27 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.29 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.41 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.58-7.68 (2H, m), 7.83 (1H, t, J=1.8 Hz), 8.67 (1H, s), 10.96 (1H, s).	376 378
I-58		(DMSO-d ₆) δ: 2.00 (3H, s), 4.47 (1H, d, J=13.3 Hz), 4.60 (1H, d, J=13.7 Hz), 5.12 (2H, s), 6.12 (1H, t, J=6.7 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.0, 8.0 Hz), 7.18-7.54 (10H, m), 8.59 (1H, s), 10.87 (1H, s).	404
I-59		(DMSO-d ₆) δ: 2.00 (3H, s), 4.25 (4H, s), 4.43 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.52 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.11 (1H, t, J=6.9 Hz), 6.90 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.07 (1H, dd, J=2.3, 8.7 Hz), 7.13 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.19-7.32 (2H, m), 8.50 (1H, s), 10.73 (1H, s).	356
I-60		(DMSO-d ₆) δ: 1.99 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.42 (1H, d, J=13.3 Hz), 4.89 (1H, d, J=13.3 Hz), 6.12 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.00 (1H, dt, J=1.4, 7.3 Hz), 7.11 (1H, m), 7.23 (1H, dd, J=1.4, 6.9 Hz), 7.29 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.51 (1H, dd, J=1.4, 7.8 Hz), 7.73 (1H, s), 10.72 (1H, s).	328
I-61		(DMSO-d ₆) δ: 1.99 (3H, s), 4.68 (1H, d, J=13.3 Hz), 4.78 (1H, d, J=13.3 Hz), 6.14 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.18 (1H, dt, J=2.7, 8.7 Hz), 7.27 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.31 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.38 (1H, ddd, J=2.7, 9.2, 11.9 Hz), 7.64-7.72 (1H, m), 8.26 (1H, s), 10.93 (1H, s).	334
I-62		(DMSO-d ₆) δ: 2.00 (3H, s), 4.59 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.67 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.13 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.30 (2H, d, J=6.9 Hz), 7.51-7.60 (2H, m), 7.71 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.76 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.99 (1H, t, J=1.6 Hz), 8.10-8.14 (1H, m), 8.61 (1H, dd, J=1.6, 4.8 Hz), 8.68 (1H, s), 8.95 (1H, dd, J=0.9, 2.3 Hz), 10.92 (1H, s).	375
I-63		(DMSO-d ₆) δ: 1.31 (9H, s), 1.99 (3H, s), 4.42 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.63 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.12 (1H, t, J=6.7 Hz), 7.23-7.31 (2H, m), 7.32-7.44 (2H, m), 7.56-7.74 (2H, m), 8.60 (1H, s), 10.89 (1H, s).	378

[0234]

[表 2]

表 2

化合物	構造	¹ H-NMR	MS (M+H) ⁺
I-64		(DMSO-d ₆) δ : 2.00 (3H, s), 4.36 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.57 (1H, d, J=13.7 Hz), 5.12 (2H, s), 6.11 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.07 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.24 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.28 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.33 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.39 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.42-7.48 (2H, m), 7.53 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.52 (1H, s), 10.80 (1H, s).	404
I-65		(DMSO-d ₆) δ : 2.00 (3H, s), 4.44 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.58 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.04 (2H, s), 6.11 (1H, t, J=6.6 Hz), 6.96 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.10 (1H, dd, J=2.3, 8.2 Hz), 7.18-7.31 (3H, m), 8.51 (1H, s), 10.83 (1H, s).	342
I-66		(DMSO-d ₆) δ : 1.17-1.47 (5H, m), 1.66-1.84 (6H, m), 2.00 (3H, s), 4.45 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.60 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.12 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.23-7.31 (4H, m), 7.52 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.51 (1H, s), 10.79 (1H, s).	380
I-67		(DMSO-d ₆) δ : 1.98 (3H, s), 4.48 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.64 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.11 (1H, t, J=6.8 Hz), 7.24-7.33 (2H, m), 7.40 (1H, m), 7.55-7.63 (2H, m), 7.68 (1H, m), 8.70 (1H, s), 10.97 (1H, s).	382
I-68		(DMSO-d ₆) δ : 1.99 (3H, s), 4.52 (1H, d, J=12.8 Hz), 4.90 (1H, d, J=13.3 Hz), 5.20 (2H, s), 6.04 (1H, t, J=13.7 Hz), 7.00 (1H, m), 7.09 (1H, m), 7.16 (1H, dd, J=1.4, 6.9 Hz), 7.24-7.40 (5H, m), 7.48-7.52 (2H, m), 7.55 (1H, dd, J=1.4, 7.8 Hz), 7.70 (1H, s), 10.66 (1H, s).	404
I-69		(DMSO-d ₆) δ : 1.99 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.44 (1H, d, J=13.3 Hz), 4.83 (1H, d, J=13.3 Hz), 6.12 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.13 (1H, dd, J=4.6, 9.2 Hz), 7.19-7.32 (3H, m), 7.39 (1H, dd, J=2.7, 10.1 Hz), 7.83 (1H, s), 10.79 (1H, s).	346
I-70		(DMSO-d ₆) δ : 1.99 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.41 (1H, d, J=13.3 Hz), 4.81 (1H, d, J=13.3 Hz), 6.12 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.14 (1H, s), 7.21 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.29 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.49 (1H, s), 7.79 (1H, s), 10.80 (1H, s).	376
I-71		(DMSO-d ₆) δ : 1.99 (3H, s), 2.26 (6H, s), 3.47 (2H, s), 4.46 (1H, d, J=13.3 Hz), 4.63 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.12 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.24-7.31 (2H, m), 7.42-7.48 (2H, m), 7.61-7.67 (1H, m), 7.71 (1H, d, J=0.9 Hz), 8.63 (1H, s), 10.91 (1H, s).	379
I-72		(DMSO-d ₆) δ : 2.01 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.51 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.66 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.13 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.04 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.26-7.32 (2H, m), 7.64 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.69 (4H, s), 8.62 (1H, s), 10.82 (1H, s).	404

[0235]

[表 3]

表 3

MS (M+H) ⁺	¹ H-NMR	構造	化合物
404	(DMSO-d ₆) δ: 2.01 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.51 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.67 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.14 (1H, t, J=6.7 Hz), 6.96 (1H, dd, J=2.3, 8.2 Hz), 7.19-7.33 (5H, m), 7.71 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.75 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.64 (1H, s), 10.87 (1H, s).		I-73
404	(DMSO-d ₆) δ: 2.01 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.52 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.67 (1H, d, J=13.3 Hz), 6.14 (1H, t, J=6.7 Hz), 7.04 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.12 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.27-7.40 (4H, m), 7.54 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.66 (2H, d, J=8.2 Hz), 8.60 (1H, s), 10.84 (1H, s).		I-74
392	(DMSO-d ₆) δ: 2.01 (3H, s), 4.51 (1H, d, J=13.3 Hz), 4.66 (1H, d, J=13.3 Hz), 6.13 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.27-7.35 (4H, m), 7.69-7.78 (6H, m), 8.63 (1H, s), 10.84 (1H, s).		I-75
342	(DMSO-d ₆) δ: 1.99 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.41 (1H, d, J=13.3 Hz), 4.87 (1H, d, J=13.3 Hz), 6.12 (1H, t, J=6.4 Hz), 7.00 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.16-7.25 (2H, m), 7.29 (1H, m), 7.32 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.69 (1H, s), 10.71 (1H, s).		I-76
352	(DMSO-d ₆) δ: 1.68-1.79 (4H, m), 2.00 (3H, s), 2.68-2.76 (4H, m), 4.43 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.57 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.12 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.23-7.34 (4H, m), 8.46 (1H, s), 10.7 (1H, s).		I-77
364	(DMSO-d ₆) δ: 1.99 (3H, s), 4.46 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.62 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.12 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.22-7.31 (4H, m), 7.27 (1H, t, J=7.0 Hz), 7.68 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.60 (1H, s), 10.88 (1H, s).		I-78
382	(DMSO-d ₆) δ: 1.99 (3H, s), 4.46 (1H, d, J=13.3 Hz), 4.65 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.12 (1H, t, J=6.7 Hz), 7.24-7.32 (2H, m), 7.46 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.76 (2H, d, J=9.2 Hz), 8.65 (1H, s), 10.93 (1H, s).		I-79
404	(DMSO-d ₆) δ: 2.00 (3H, s), 2.29 (3H, s), 4.46 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.61 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.12 (1H, t, J=6.9 Hz), 6.80 (1H, dd, J=2.5, 8.2 Hz), 6.85 (1H, s), 6.98 (1H, m), 7.04 (2H, td, J=2.5, 8.7 Hz), 7.23-7.31 (3H, m), 7.62 (2H, td, J=2.5, 9.2 Hz), 8.57 (1H, d, J=1.4 Hz), 10.86 (1H, s).		I-80

[表4]

表

化合物	構造	¹ H-NMR	MS (M+H) ⁺
I-81		(DMSO-d ₆) δ: 1.99 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.46 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.59 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.12 (1H, t, J=6.9 Hz), 6.93-7.04 (6H, m), 7.23-7.31 (2H, m), 7.59 (2H, td, J=2.5, 9.2 Hz), 8.55 (1H, s), 10.83 (1H, s).	420
I-82		(DMSO-d ₆) δ: 1.99 (3H, s), 4.46 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.61 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.12 (1H, t, J=6.4 Hz), 7.04 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.10 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.26 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.29 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.44 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.65 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.60 (1H, s), 10.87 (1H, s).	424 426
I-83		(DMSO-d ₆) δ: 1.99 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.46 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.61 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.12 (1H, t, J=6.9 Hz), 6.55 (1H, ddd, J=0.9, 2.3, 8.2 Hz), 6.61 (1H, t, J=2.3 Hz), 6.74 (1H, m), 7.07 (2H, td, J=2.5, 8.7 Hz), 7.23-7.32 (3H, m), 7.63 (2H, td, J=2.5, 9.2 Hz), 8.58 (1H, d, J=1.4 Hz), 10.86 (1H, s).	420
I-84		(DMSO-d ₆) δ: 1.99 (3H, s), 4.48 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.62 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.12 (1H, t, J=6.9 Hz), 6.83 (1H, dd, J=2.3, 8.7 Hz), 6.89 (1H, td, J=2.3, 10.5 Hz), 6.99 (1H, dt, J=1.8, 7.8 Hz), 7.13 (2H, td, J=2.5, 8.7 Hz), 7.24-7.31 (2H, m), 7.42 (1H, m), 7.66 (2H, td, J=2.5, 8.7 Hz), 8.61 (1H, s), 10.88 (1H, s).	408
I-85		(DMSO-d ₆) δ: 1.99 (3H, s), 4.45 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.60 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.12 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.04 (2H, td, J=2.5, 9.2 Hz), 7.06-7.11 (2H, m), 7.20-7.31 (4H, m), 7.62 (2H, td, J=2.5, 8.7 Hz), 8.58 (1H, s), 10.86 (1H, s).	408
I-86		(DMSO-d ₆) δ: 1.99 (3H, s), 4.45 (1H, d, J=13.3 Hz), 4.60 (1H, d, J=13.3 Hz), 6.12 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.02 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.16-7.31 (5H, m), 7.41 (1H, m), 7.62 (2H, td, J=2.5, 8.7 Hz), 8.55 (1H, s), 10.86 (1H, s).	408
I-87		(DMSO-d ₆) δ: 1.99 (3H, s), 4.50 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.61 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.13 (1H, t, J=6.9 Hz), 6.95-7.10 (2H, m), 7.14 (1H, m), 7.22 (1H, t, J=8.7 Hz), 7.25-7.32 (2H, m), 7.35-7.43 (2H, m), 7.47 (1H, m), 7.64 (1H, dd, J=2.3, 12.3 Hz), 8.66 (1H, s), 10.96 (1H, s).	408
I-88		(DMSO-d ₆) δ: 1.99 (3H, s), 4.44 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.57 (1H, d, J=13.7 Hz), 5.10 (2H, s), 6.11 (1H, t, J=6.6 Hz), 7.03-7.10 (2H, m), 7.13-7.36 (5H, m), 7.37-7.78 (3H, m), 8.52 (1H, s), 10.80 (1H, s).	422

[表 5]

表 5

化合物	構造	¹ H-NMR	MS (M+H) ⁺
I -89		(DMSO-d ₆) δ : 1.97 (3H, s), 4.36 (1H, d, J=13.3 Hz), 4.53 (1H, d, J=13.3 Hz), 6.07 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.20 (1H, br s), 7.27 (2H, dd, J=6.9, 11.4 Hz), 7.72 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.85 (2H, d, J=8.2 Hz).	366
I -90		(DMSO-d ₆) δ : 2.00 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.41 (3H, s), 4.51 (1H, d, J=13.3 Hz), 4.66 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.13 (1H, t, J=6.7 Hz), 7.29 (2H, t, J=6.4 Hz), 7.47 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.73 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.66 (1H, s), 10.89 (1H, s).	393
I -91		(DMSO-d ₆) δ : 2.01 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.51 (1H, d, J=13.3 Hz), 4.66 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.13 (1H, t, J=6.9 Hz), 6.93 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.29 (2H, t, J=5.5 Hz), 7.72 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.75 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.05 (1H, dd, J=2.5, 8.5 Hz), 8.52 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.65 (1H, s), 10.88 (1H, s).	405
I -92		(DMSO-d ₆) δ : 2.00 (3H, s), 4.52 (1H, d, J=13.3 Hz), 4.69 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.13 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.29 (2H, d, J=6.9 Hz), 7.38 (1H, ddd, J=0.9, 4.6, 5.5 Hz), 7.75 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.90 (1H, dt, J=1.8, 7.3 Hz), 8.01 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.15 (2H, d, J=8.2 Hz), 8.64 (1H, s), 8.67-8.70 (1H, m), 10.89 (1H, s).	375
I -93		(DMSO-d ₆) δ : 2.00 (3H, s), 4.53 (1H, d, J=13.3 Hz), 4.71 (1H, d, J=13.3 Hz), 6.13 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.27-7.32 (2H, m), 7.57 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.71 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.90 (1H, dt, J=3.2, 8.7 Hz), 8.06 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.11 (1H, dd, J=4.3, 9.2 Hz), 8.32 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=3.2 Hz), 10.91 (1H, s).	393
I -94		(DMSO-d ₆) δ : 2.00 (3H, s), 4.53 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.72 (1H, d, J=13.3 Hz), 6.13 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.27-7.34 (2H, m), 7.37-7.43 (1H, m), 7.57 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.72 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.94 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.02 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.09 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.36 (1H, s), 8.67-8.73 (2H, m), 10.90 (1H, s).	375
I -95		(DMSO-d ₆) δ : 2.00 (3H, s), 4.59 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.68 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.13 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.30 (2H, d, J=6.9 Hz), 7.60 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.73-7.79 (3H, m), 7.83 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.05 (1H, t, J=1.8 Hz), 8.68 (2H, dd, J=1.4, 4.6 Hz), 8.71 (1H, s), 10.93 (1H, s).	375
I -96		(DMSO-d ₆) δ : 2.00 (3H, s), 4.57 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.67 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.13 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.30 (2H, d, J=6.9 Hz), 7.40 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.46-7.76 (7H, m), 7.93 (1H, t, J=1.8 Hz), 8.68 (1H, s), 10.89 (1H, s).	374

[0238]

[表 6]

表 6

化合物	構造	¹ H-NMR	MS (M+H) ⁺
I -97		(DMSO-d ₆) δ : 1.99 (3H, s), 4.45 (1H, d, J=13.3 Hz), 4.60 (1H, d, J=13.3 Hz), 6.11 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.01 (2H, td, J=2.5, 8.7 Hz), 7.15 (1H, m), 7.23-7.35 (3H, m), 7.50 (1H, m), 7.61 (2H, td, J=2.5, 9.2 Hz), 8.57 (1H, d, J=1.4 Hz), 10.85 (1H, s).	426
I -98		(DMSO-d ₆) δ : 1.99 (3H, s), 4.47 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.60 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.12 (1H, t, J=6.9 Hz), 6.87 (1H, m), 7.10 (2H, td, J=2.5, 9.2 Hz), 7.20-7.32 (3H, m), 7.47 (1H, m), 7.65 (2H, td, J=2.5, 8.7 Hz), 8.60 (1H, s), 10.87 (1H, s).	426
I -99		(DMSO-d ₆) δ : 1.99 (3H, s), 4.49 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.61 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.11 (1H, t, J=6.9 Hz), 6.75 (2H, dd, J=2.3, 8.7 Hz), 7.03 (1H, t, J=2.3, 9.2 Hz), 7.19 (2H, td, J=2.5, 9.2 Hz), 7.23-7.31 (2H, m), 7.69 (2H, td, J=2.5, 9.2 Hz), 8.64 (1H, d, J=1.4 Hz), 10.90 (1H, s).	426
I -100		(DMSO-d ₆) δ : 1.99 (3H, s), 4.48 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.63 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.12 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.16 (2H, td, J=2.5, 8.7 Hz), 7.24-7.32 (3H, m), 7.34 (1H, s), 7.52 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.63 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.68 (2H, td, J=2.5, 8.7 Hz), 8.62 (1H, d, J=0.9 Hz), 10.89 (1H, s).	458
I -101		(DMSO-d ₆) δ : 1.99 (3H, s), 4.47 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.62 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.12 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.13 (2H, td, J=2.5, 9.2 Hz), 7.24-7.32 (2H, m), 7.43-7.47 (2H, m), 7.67 (2H, td, J=2.5, 8.7 Hz), 8.38-8.42 (2H, m), 8.61 (1H, d, J=1.4 Hz), 10.88 (1H, s).	391
I -102		(DMSO-d ₆) δ : 1.99 (3H, s), 4.45 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.61 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.11 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.23-7.31 (2H, m), 7.32-7.43 (7H, m), 7.61 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.59 (1H, s), 10.89 (1H, s).	406
I -103		(DMSO-d ₆) δ : 1.98 (3H, s), 4.48 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.61 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.12 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.24-7.43 (8H, m), 7.46 (1H, dd, J=1.8, 8.2 Hz), 7.56 (1H, dd, J=1.8, 11.0 Hz), 8.64 (1H, s), 10.98 (1H, s).	424
I -104		(DMSO-d ₆) δ : 1.99 (3H, s), 4.48 (1H, d, J=13.3 Hz), 4.60 (1H, d, J=13.3 Hz), 6.13 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.08-7.16 (2H, m), 7.18-7.32 (4H, m), 7.37-7.47 (2H, m), 7.65 (1H, dd, J=2.3, 12.4 Hz), 8.64 (1H, s), 10.96 (1H, s).	426

[0239]

[表7]

表 7

化合物	構造	¹ H-NMR	MS (M+H) ⁺
I-105		(DMSO-d ₆) δ: 1.99 (3H, s), 2.11 (2H, tt, J=5.5, 5.5 Hz), 4.07-4.19 (4H, m), 4.42 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.54 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.11 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.01 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.18 (1H, dd, J=2.3, 8.2 Hz), 7.21-7.25 (1H, m), 7.23 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.28 (1H, m), 8.51 (1H, s), 10.76 (1H, m).	370
I-106		(DMSO-d ₆) δ: 2.00 (3H, s), 4.48 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.66 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.12 (1H, t, J=6.6 Hz), 7.24-7.31 (2H, m), 7.38-7.46 (3H, m), 7.53-7.60 (2H, m), 7.63 (2H, d, J=1.8 Hz), 7.68 (2H, d, J=1.8 Hz), 8.64 (1H, s), 10.71 (1H, s).	398
I-107		(DMSO-d ₆) δ: 2.00 (3H, s), 2.84-2.92 (4H, m), 4.39 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.60 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.10 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.18 (1H, m), 7.21-7.32 (8H, m), 7.52 (2H, d, J=8.2 Hz), 8.52 (1H, s), 10.81 (1H, s).	402
I-108		(DMSO-d ₆) δ: 2.00 (3H, s), 2.11 (3H, s), 4.47 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.63 (1H, d, J=13.7 Hz), 5.14 (1H, m), 5.47 (1H, s), 6.12 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.28 (2H, dd, J=7.1, 9.9 Hz), 7.52-7.67 (4H, m), 8.59 (1H, s), 10.84 (1H, s).	338
I-109		(DMSO-d ₆) δ: 1.12-1.36 (5H, m), 1.60-1.81 (5H, m), 1.99 (3H, s), 2.06-2.20 (1H, m), 4.45 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.60 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.11 (1H, t, J=6.9 Hz), 6.26-6.40 (2H, m), 7.25 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.28 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.43 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.54 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.55 (1H, s), 10.83 (1H, s).	406
I-110		(DMSO-d ₆) δ: 2.00 (3H, s), 4.49 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.64 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.12 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.23-7.32 (2H, m), 7.43 (1H, ddd, J=1.4, 5.0, 7.8 Hz), 7.65-7.74 (5H, m), 7.85 (1H, dt, J=1.8, 7.8 Hz), 8.54 (1H, s), 8.62 (1H, m), 10.94 (1H, s).	399
I-111		(DMSO-d ₆) δ: 1.99 (3H, s), 4.48 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.60 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.13 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.02-7.09 (2H, m), 7.16-7.32 (5H, m), 7.46 (1H, m), 7.64 (1H, dd, J=2.3, 12.3 Hz), 8.65 (1H, s), 10.97 (1H, s).	426
I-112		(DMSO-d ₆) δ: 1.98 (3H, s), 4.51 (1H, d, J=13.3 Hz), 4.61 (1H, d, J=13.3 Hz), 6.13 (1H, t, J=6.9 Hz), 6.80 (1H, dd, J=2.3, 8.7 Hz), 6.89 (1H, td, J=2.3, 10.5 Hz), 7.00 (1H, dt, J=2.3, 8.3 Hz), 7.25-7.35 (3H, m), 7.41 (1H, m), 7.49 (1H, dd, J=1.8, 8.2 Hz), 7.66 (1H, dd, J=2.3, 12.4 Hz), 8.68 (1H, s), 10.99 (1H, s).	426

[]

0024

[表 8]

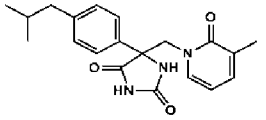
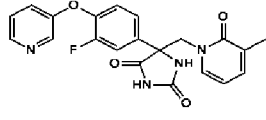
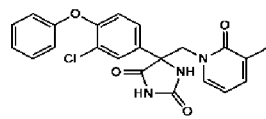
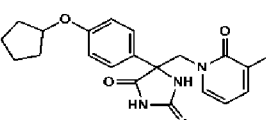
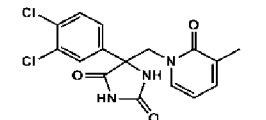
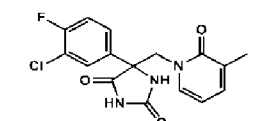
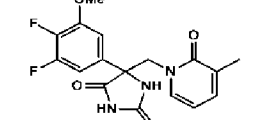
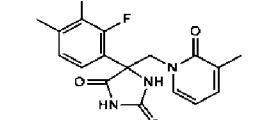
表 8

化合物	構造	¹ H-NMR	MS (M+H) ⁺
I-113		(DMSO-d ₆) δ : 1.99 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.44 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.57 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.11 (1H, t, J=6.9 Hz), 6.86 (2H, td, J=2.5, 8.7 Hz), 6.99 (1H, dt, J=1.8, 7.8 Hz), 7.06 (1H, dd, J=1.8, 7.8 Hz), 7.16-7.31 (4H, m), 7.54 (2H, td, J=2.5, 9.2 Hz), 8.52 (1H, d, J=1.4 Hz), 10.82 (1H, s).	420
I-114		(DMSO-d ₆) δ : 1.99 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.46 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.59 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.12 (1H, t, J=6.9 Hz), 6.80 (1H, t, J=8.7 Hz), 6.93-7.04 (2H, m), 7.16-7.36 (5H, m), 7.59 (1H, dd, J=2.3, 17.8 Hz), 8.59 (1H, d, J=1.4 Hz), 10.93 (1H, s).	438
I-115		(DMSO-d ₆) δ : 2.00 (3H, s), 2.97-3.07 (4H, m), 4.44 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.60 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.11 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.20-7.32 (6H, m), 7.52 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.70 (1H, dt, J=1.8, 7.6 Hz), 8.49-8.54 (2H, m), 10.81 (1H, s).	403
I-116		(DMSO-d ₆) δ : 1.17 (3H, t, J=7.8 Hz), 2.00 (3H, s), 2.61 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.45 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.60 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.11 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.23-7.31 (4H, m), 7.53 (2H, d, J=8.2 Hz), 8.52 (1H, s), 10.80 (1H, s).	326
I-117		(DMSO-d ₆) δ : 1.20 (6H, d, J=6.9 Hz), 2.00 (3H, s), 2.90 (1H, sept, J=6.9 Hz), 4.45 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.61 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.12 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.23-7.28 (2H, m), 7.31 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.54 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.52 (1H, d, J=1.4 Hz), 10.79 (1H, s).	340
I-118		(DMSO-d ₆) δ : 0.84-0.96 (2H, m), 1.09-1.28 (4H, m), 1.40-1.49 (2H, m), 1.57-1.80 (5H, m), 2.00 (3H, s), 2.56-2.61 (2H, m), 4.45 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.60 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.10 (1H, t, J=6.6 Hz), 7.22-7.30 (4H, m), 7.51 (2H, d, J=8.2 Hz), 8.51 (1H, d, J=1.4 Hz), 10.80 (1H, s).	408
I-119		(DMSO-d ₆) δ : 1.32 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.00 (3H, s), 4.03 (2H, q, J=6.9 Hz), 4.44 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.57 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.11 (1H, t, J=6.6 Hz), 6.92-7.02 (2H, m), 7.19-7.32 (2H, m), 7.48-7.56 (2H, m), 8.51 (1H, s), 10.79 (1H, s).	342
I-120		(DMSO-d ₆) δ : 1.26 (6H, d, J=6.0 Hz), 2.00 (3H, s), 4.44 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.56 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.63 (1H, sept, J=6.0 Hz), 6.11 (1H, t, J=6.6 Hz), 6.92-6.99 (2H, m), 7.21-7.31 (2H, m), 7.51 (2H, td, J=2.5, 8.7 Hz), 8.51 (1H, d, J=1.4 Hz), 10.79 (1H, s).	356

[0241]

[表9]

表 9

化合物	構造	¹ H-NMR	MS (M+H) ⁺
I -121		(DMSO-d ₆) δ : 0.85 (6H, d, J=6.9 Hz), 1.83 (1H, m), 1.99 (3H, s), 2.45 (2H, d, J=7.3 Hz), 4.45 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.61 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.10 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.19-7.30 (4H, m), 7.52 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.52 (1H, d, J=1.4 Hz), 10.81 (1H, s).	354
I -122		(CDCl ₃) δ : 2.13 (3H, s), 4.30 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.80 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.13 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.11 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.21-7.32 (3H, m), 7.39 (1H, s), 7.45 (1H, m), 7.58 (1H, dd, J=2.3, 11.4 Hz), 8.34-8.42 (2H, m), 8.67 (1H, s).	409
I -123		(DMSO-d ₆) δ : 1.99 (3H, s), 4.49 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.61 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.13 (1H, t, J=6.9 Hz), 6.97 (1H, dd, J=0.9, 8.7 Hz), 7.11-7.19 (2H, m), 7.22-7.32 (3H, m), 7.35-7.43 (2H, m), 7.60 (1H, dd, J=2.3, 8.7 Hz), 7.83 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.66 (1H, s), 10.97 (1H, s).	424
I -124		(CDCl ₃) δ : 1.58-1.68 (2H, m), 1.72-1.98 (6H, m), 2.12 (3H, s), 4.22 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.75 (1H, m), 4.83 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.07 (1H, t, J=13.7 Hz), 6.88 (2H, td, J=2.5, 6.9 Hz), 7.02 (1H, s), 7.13 (1H, dd, J=1.4, 6.9 Hz), 7.17-7.22 (1H, m), 7.51 (2H, td, J=2.5, 9.2 Hz), 8.10 (1H, s).	382
I -125		(DMSO-d ₆) δ : 1.98 (3H, s), 4.47 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.61 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.13 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.24-7.31 (2H, m), 7.62 (1H, dd, J=2.3, 8.7 Hz), 7.73 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.87 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.65 (1H, br s), 10.93 (1H, m).	366 368
I -126		(DMSO-d ₆) δ : 1.98 (3H, s), 4.47 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.60 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.12 (1H, t, J=6.4 Hz), 7.24-7.31 (2H, m), 7.50 (1H, t, J=8.7 Hz), 7.64 (1H, ddd, J=2.7, 4.6, 8.7 Hz), 7.83 (1H, dd, J=2.7, 7.3 Hz), 8.63 (1H, br s), 10.96 (1H, m).	350 352
I -127		(DMSO-d ₆) δ : 1.99 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.48 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.57 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.13 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.22-7.32 (4H, m), 8.64 (1H, br s), 11.00 (1H, br s).	364
I -128		(DMSO-d ₆) δ : 1.99 (3H, s), 2.30 (3H, s), 4.70 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.76 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.14 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.18 (1H, br t, J=7.3 Hz), 7.24-7.34 (3H, m), 8.31 (1H, br s), 10.94 (1H, br s).	348

[表 10]

表 10

化合物	構造	¹ H-NMR	MS (M+H) ⁺
I-129		(CDCl ₃) δ : 1.53-1.92 (8H, m), 2.13 (3H, s), 2.28 (6H, s), 4.21 (1H, d, J=13.7Hz), 4.46 (1H, m), 4.84 (1H, d, J=13.7Hz), 6.08 (1H, t, J=6.9Hz), 6.93 (2H, s), 7.13 (1H, d, J=6.4Hz), 7.20 (1H, d, J=6.4Hz), 7.24 (1H, s).	410
I-130		(DMSO-d ₆) δ : 1.99 (3H, s), 3.94 (2H, s), 4.44 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.58 (1H, d, J=13.3 Hz), 6.10 (1H, t, J=6.7 Hz), 7.22-7.38 (8H, m), 7.54 (2H, d, J=8.2 Hz), 8.44 (1H, s), 10.76 (1H, s).	422 424
I-131		(CDCl ₃) δ : 1.30-1.98 (10H, m), 2.11 (3H, s), 2.22 (3H, s), 4.19 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.28 (1H, m), 4.87 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.07 (1H, t, J=6.9 Hz), 6.83 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.10-7.22 (3H, m), 7.34-7.42 (2H, m), 8.96 (1H, br s).	410

[0243]

[表 11]

表 1 1

化合物	構造	¹ H-NMR	MS (M+H) ⁺
I-132		(DMSO-d ₆) δ : 4.49 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.75 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.18 (1H, dt, J=4.6, 7.3 Hz), 7.22 (1H, dt, J=1.4, 6.9 Hz), 7.36-7.48 (4H, m), 7.60-7.65 (2H, m), 8.72 (1H, s), 10.83 (1H, s).	302
I-133		(DMSO-d ₆) δ : 3.76 (3H, s), 4.46 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.69 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.18 (1H, dt, J=4.6, 7.3 Hz), 7.00 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.20 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.36-7.43 (1H, m), 7.53 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.69 (1H, s), 10.87 (1H, s).	332
I-134		(DMSO-d ₆) δ : 4.51 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.78 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.20 (1H, dt, J=4.6, 7.3 Hz), 7.21-7.26 (1H, m), 7.40 (1H, ddd, J=1.8, 7.8, 9.6 Hz), 7.82 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.95 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.88 (1H, s), 11.08 (1H, s).	327
I-135		(DMSO-d ₆) δ : 4.60 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.89 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.20 (1H, dt, J=4.6, 6.9 Hz), 7.28 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.41 (1H, ddd, J=1.8, 7.3, 9.2 Hz), 7.54-7.61 (2H, m), 7.78 (1H, dd, J=1.8, 8.7 Hz), 7.92-7.98 (2H, m), 8.01 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.15 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.84 (1H, s), 10.98 (1H, s).	352
I-136		(DMSO-d ₆) δ : 4.48 (1H, d, J=13.3 Hz), 4.73 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.24 (1H, t, J=7.1 Hz), 7.26-7.33 (2H, m), 7.39 (1H, dd, J=1.8, 6.9 Hz), 7.63-7.70 (2H, m), 7.75 (1H, dd, J=1.8, 7.3 Hz), 8.78 (1H, s), 10.96 (1H, s).	336 338
I-137		(DMSO-d ₆) δ : 3.77 (3H, s), 4.46 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.70 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.23 (1H, t, J=7.1 Hz), 7.00 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.37 (1H, dd, J=1.8, 6.9 Hz), 7.53 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.74 (1H, dd, J=1.8, 7.3 Hz), 8.69 (1H, s), 10.87 (1H, s).	348
I-138		(DMSO-d ₆) δ : 4.51 (1H, d, J=13.3 Hz), 4.75 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.26 (1H, t, J=7.1 Hz), 7.41 (1H, dd, J=1.8, 6.9 Hz), 7.75 (1H, dd, J=1.8, 7.3 Hz), 7.82 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.95 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.86 (1H, s), 10.99 (1H, s).	343 345
I-139		(DMSO-d ₆) δ : 4.49 (1H, d, J=13.3 Hz), 4.75 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.18 (1H, t, J=7.1 Hz), 7.36-7.48 (4H, m), 7.60-7.65 (2H, m), 7.92 (1H, dd, J=1.8, 7.3 Hz), 8.74 (1H, s), 10.91 (1H, s).	362 364

[0244]

[表12]

表 1

化合物	構造	¹ H-NMR	MS (M+H) ⁺
I-140		(DMSO-d ₆) δ : 4.49 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.76 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.37 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.36-7.48 (3H, m), 7.59-7.66 (2H, m), 7.71 (1H, dd, J=1.8, 6.9 Hz), 7.95 (1H, dd, J=1.2, 7.1 Hz), 8.77 (1H, s), 10.92 (1H, s).	350 (M-H) ⁻
I-141		(DMSO-d ₆) δ : 3.76 (3H, s), 4.46 (1H, d, J=13.3 Hz), 4.70 (1H, d, J=13.3 Hz), 6.36 (1H, t, J=6.9 Hz), 6.99 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.69 (1H, m), 7.94 (1H, m), 8.72 (1H, s), 10.87 (1H, s).	382
I-142		(DMSO-d ₆) δ : 4.52 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.78 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.39 (1H, t, J=7.1 Hz), 7.72-7.77 (1H, m), 7.81 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.91-7.98 (3H, m), 8.92 (1H, s), 11.08 (1H, s).	377
I-143		(DMSO-d ₆) δ : 3.69 (3H, s), 4.47 (1H, d, J=13.3 Hz), 4.64 (1H, d, J=13.3 Hz), 6.12 (1H, t, J=7.1 Hz), 6.78 (1H, dd, J=1.6, 7.6 Hz), 6.96 (1H, dd, J=1.8, 6.9 Hz), 7.35-7.48 (3H, m), 7.60-7.66 (2H, m), 8.59 (1H, s), 10.84 (1H, s).	314
I-144		(DMSO-d ₆) δ : 2.01 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.47 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.62 (1H, d, J=13.7 Hz), 5.15 (1H, s), 5.83 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.22 (1H, t, J=6.9 Hz), 6.99 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.38 (2H, ddd, J=1.8, 6.9, 8.7 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.53 (1H, s), 10.77 (1H, s).	354
I-145		(DMSO-d ₆) δ : 4.49 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.71 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.20 (1H, dt, J=4.6, 7.3 Hz), 7.22 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.36-7.60 (3H, m), 7.69 (1H, ddd, J=2.3, 7.8, 12.4 Hz), 8.78 (1H, s), 11.05 (1H, s).	338
I-146		(DMSO-d ₆) δ : 4.44 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.55 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.25 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.39 (1H, dd, J=1.8, 6.9 Hz), 7.43-7.58 (2H, m), 7.69 (1H, ddd, J=2.3, 7.3, 11.9 Hz), 7.75 (1H, dd, J=1.8, 7.3 Hz), 8.71 (1H, s), 11.04 (1H, s).	354
I-147		(DMSO-d ₆) δ : 4.49 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.70 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.19 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.39-7.59 (3H, m), 7.68 (1H, ddd, J=2.3, 7.3, 11.9 Hz), 7.92 (1H, dd, J=1.8, 7.3 Hz), 8.74 (1H, s), 11.04 (1H, s).	398 400
I-148		(DMSO-d ₆) δ : 4.29 (2H, d, J=5.0 Hz), 4.47 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.61 (1H, d, J=13.7 Hz), 5.11 (1H, t, J=5.0 Hz), 6.25 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.30 (1H, dd, J=1.8, 6.9 Hz), 7.40 (1H, dd, J=1.8, 6.9 Hz), 7.45-7.56 (2H, m), 7.66-7.71 (1H, m), 8.64 (1H, s), 10.96 (1H, s).	350

[0245]

[表13]

表

化合物	構造	¹ H-NMR	MS (M+H) ⁺
I-149		(DMSO-d ₆) δ : 3.95 (2H, s), 4.45 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.72 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.17 (1H, t, J=7.1 Hz), 7.18-7.31 (7H, m), 7.42 (1H, dd, J=1.8, 6.9 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.91 (1H, dd, J=1.8, 7.3 Hz), 8.69 (1H, s), 10.88 (1H, s).	452 454
I-150		(DMSO-d ₆) δ : 3.95 (2H, s), 4.46 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.73 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.23 (1H, t, J=7.1 Hz), 7.18-7.31 (7H, m), 7.38 (1H, dd, J=1.8, 6.9 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.74 (1H, dd, J=1.8, 7.3 Hz), 8.68 (1H, s), 10.87 (1H, s).	408
I-151		(DMSO-d ₆) δ : 4.30 (2H, d, J=5.5 Hz), 4.44 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.61 (1H, d, J=13.7 Hz), 5.12 (1H, t, J=5.5 Hz), 6.23 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.18-7.30 (10H, m), 7.40 (1H, dd, J=1.8, 6.4 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.2 Hz), 8.54 (1H, s), 10.82 (1H, s).	404
I-152		(DMSO-d ₆) δ : 3.95 (2H, s), 4.46 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.71 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.17 (1H, dt, J=4.6, 7.3 Hz), 7.17-7.23 (4H, m), 7.27-7.31 (4H, m), 7.38 (1H, ddd, J=1.4, 7.3, 10.1 Hz), 7.52 (2H, d, J=8.2 Hz), 8.67 (1H, s), 10.85 (1H, s).	392
I-153		(DMSO-d ₆) δ : 1.99 (3H, s), 4.75 (2H, s), 6.14 (1H, t, J=6.6 Hz), 7.28-7.33 (3H, m), 7.42-7.45 (1H, m), 7.51-7.57 (1H, m), 8.37 (1H, s), 10.99 (1H, s).	334
I-154		(DMSO-d ₆) δ : 1.99 (3H, s), 4.69 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.77 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.14 (1H, t, J=6.6 Hz), 7.26-7.40 (4H, m), 7.48-7.52 (1H, m), 8.27 (1H, s), 10.96 (1H, s).	334
I-155		(DMSO-d ₆) δ : 4.45 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.61 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.21 (1H, dt, J=1.4, 6.4 Hz), 6.40 (1H, m), 7.38-7.43 (2H, m), 7.45-7.58 (2H, m), 7.69 (1H, ddd, J=2.3, 7.8, 12.4 Hz), 8.64 (1H, s), 10.98 (1H, br s).	320
I-156		(DMSO-d ₆) δ : 3.94 (2H, s), 4.40 (1H, d, J=13.3 Hz), 4.61 (1H, d, J=13.3 Hz), 6.18 (1H, t, J=6.4 Hz), 6.39 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.15-7.32 (7H, m), 7.53 (2H, d, J=8.2 Hz), 8.51 (1H, s), 10.81 (1H, br s).	374
I-157		(DMSO-d ₆) δ : 4.45 (1H, d, J=13.3 Hz), 4.60 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.21 (1H, m), 6.39 (1H, m), 7.37-7.44 (2H, m), 7.53-7.62 (2H, m), 8.63 (1H, s), 11.08 (1H, br s).	338

T A C E 阻害実験 (インビトロ)

T A C E の塩基配列はモス (Moss) らにより報告されている (Moss, M. L. et al., Nature 1997, 385, 733-736)。したがって、T H P - 1 細胞などから定法にしたがって T A C E の c D N A を取得し、これを発現ベクターに組み込み、次いでこのベクターを哺乳動物細胞あるいは昆虫細胞に形質転換し、T A C E を発現取得した。

T A C E 阻害実験は、前記のようにして得られた T A C E を酵素として用い、また基質としては、膜結合型 T N F の T A C E 切断配列を含んだ蛍光合成基質 Nma(N-メチルアントラニル酸)-Leu-ALa-Gln-ALa-Val-L-Arg-Ser-Ser-Lys(Dnp (ジニトロフェニル))-D-Arg-NH₂ を用いて、被験物質存在下または非存在下における T A C E の活性を測定することにより行った。以下に T A C E 阻害実験の方法を示した。

すなわち、アツセイバッファー A (200 mM 塩化ナトリウム、5 mM 塩化カルシウム、10 μM 硫酸亜鉛、2 mg/mL 牛血清アルブミンを含む、50 mM トリス-塩酸緩衝液 (pH 7.5)) にて調製した酵素液 90 従 L、及びアツセイバッファー B (200 mM 塩化ナトリウム、5 mM 塩化カルシウム、10 μM 硫酸亜鉛、0.05% PLURONIC F-68 を含む、50 mM トリス-塩酸緩衝液 (pH 7.5)) にて 20 従 M に調製した蛍光合成基質 90 μL を混合し、37℃で 1.5 時間反応させた。その後、蛍光強度計 (Labsystems, Fluoroskan Ascent) にて、励起波長 355 nm、測定波長 460 nm の条件で測定し、酵素活性を求めた。

被験物質の存在下及び非存在下の酵素活性より阻害率を求め、50% 抑制濃度 (IC₅₀) を算出した。

表 14 (1) および (2) ならびに表 15 (1) および (2) は T A C E 阻害評価の結果を示している。IC₅₀ 値が 100 nM 未満の IC₅₀ 値を有する化合物は、文字「A」で示され、100 ηM 以上 1000 ηM 未満の IC₅₀ 値を有する化合物は、文字「B」で示される。

[表 14]

表 14 (1)

化合物	TACE IC ₅₀
I-1	A
I-2	A
I-3	A
I-4	A
I-5	A
I-6	A
I-7	A
I-8	A
I-9	A
I-10	A
I-11	A
I-12	A
I-13	A
I-14	A
I-15	A
I-16	A
I-17	A
I-18	A
I-19	A
I-20	A
I-21	A
I-22	A
I-23	A
I-24	B
I-25	A
I-26	A
I-27	A
I-28	A
I-29	A
I-30	A
I-31	A
I-32	A
I-33	A
I-34	A
I-35	A
I-36	A
I-37	A
I-38	A
I-39	A
I-40	A

表 14 (2)

化合物	TACE IC ₅₀
I-41	A
I-42	A
I-43	A
I-44	A
I-45	A
I-46	A
I-47	A
I-48	A
I-49	A
I-50	A
I-51	A
I-52	A
I-53	B
I-54	B
I-55	A
I-56	A
I-57	A
I-58	A
I-59	A
I-60	B
I-61	B
I-62	A
I-63	B
I-64	A
I-65	A
I-66	A
I-67	A
I-68	B
I-69	A
I-70	B
I-71	A
I-72	A
I-73	A
I-74	A
I-75	A
I-76	B
I-77	A
I-78	A
I-79	A
I-80	A

[0248]

[表 15]

表 15 (1)

化合物	TACE IC ₅₀
I-81	A
I-82	A
I-83	A
I-84	A
I-85	A
I-86	A
I-87	A
I-88	A
I-89	A
I-90	A
I-91	A
I-92	A
I-93	A
I-94	A
I-95	A
I-96	A
I-97	A
I-98	A
I-99	A
I-100	A
I-101	A
I-102	A
I-103	A
I-104	A
I-105	A
I-106	A
I-107	A
I-108	A
I-109	B
I-110	A
I-111	A
I-112	A
I-113	A
I-114	A
I-115	A
I-116	A
I-117	A
I-118	B
I-119	A
I-120	A

表 15 (2)

化合物	TACE IC ₅₀
I-121	A
I-122	A
I-123	A
I-124	A
I-125	A
I-126	A
I-127	A
I-128	A
I-129	A
I-130	A
I-131	A
I-132	A
I-133	A
I-134	A
I-135	A
I-136	A
I-137	A
I-138	A
I-139	A
I-140	A
I-141	A
I-142	A
I-143	B
I-144	B
I-145	A
I-146	A
I-147	A
I-148	B
I-149	A
I-150	A
I-151	B
I-152	A
I-153	A
I-154	A
I-155	A
I-156	B
I-157	A

[0249] 試験例 2

M M P 阻害実験

M M P 阻害実験は、例えばビケット (Bickett) ら (D. Mark Bickett et al., *Anaし Biochem.*, 1993, 212, 58-64) 及びナガセ (Nagase) ら (H. Nagase et al., *J. Bioし Chem.*, 1994, 269, 20952-20957) の方法に準じて、蛍光合成基質を用いて行うことができる。以下に各 M M P の阻害実験の方法を示した。

[0250] M M P - 1 阻害実験

ヒト M M P - 1 (Ca Lbiochem#444208) 180 μ L (100 ng) は、10 mM の p - アミノフェニル水銀アセテート (A P M A) 20 μ L と混和し、37℃で1時間反応させることによって活性化した。この酵素液20 μ L をアツセイバッファー A にて90 μ L に希釈し、これをアツセイバッファー B にて調製した20 μ M の蛍光基質 (Dnp-Pro-Cha(β -シクロヘキシルアラニル)-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(Nma)-NH₂) 90 μ L に添加して、37℃で5時間反応させた。この後、蛍光強度計 (Labsystems, FLUOROSKAN Ascent) にて、励起波長355 nm、測定波長460 nm の条件で測定し、酵素活性を求めた。

被験物質の存在下及び非存在下の酵素活性より阻害率を求め、50%抑制濃度 (IC₅₀) を算出した。

[0251] M M P - 2 阻害実験

ヒト M M P - 2 (Ca Lbiochem#444213) 90 μ L (5 ng) は、10 mM の A P M A 10 μ L と混和し、37℃で1時間反応させることによって活性化した。この酵素液10 μ L をアツセイバッファー A にて90 μ L に希釈し、これをアツセイバッファー B にて調製した20 μ M の蛍光基質 (MOCAC((7-methoxycoumarin-4-yl) acetyl)-Pro-Leu-Gly-Leu-Ala-Arg-NH₂, ペプチド研究所 #3163-v) 90 μ L に添加して、37℃で5時間反応させた。この後、蛍光強度計 (Labsystems, FLUOROSKAN Ascent) にて、励起波長320 nm、測定波長405 nm の条件で測定し、酵素活性を求めた。

被験物質の存在下及び非存在下の酵素活性より阻害率を求め、50%抑制濃度 (IC₅₀) を算出した。

[0252] MMP_3 阻害実験

アツセイバッファーAにて調製したヒトMMP-3 (CaLbiochem#444217) 90 μ L (1.5 ng) を、アツセイバッファーBにて調製した20 μ Mの蛍光基質NFY-3 (MOCac((7-methoxycoumarin-4-yl)acetyl)-Arg-Pro-Lys-Pro-Val-Glu-Nva-Trp-Arg-Lys (Dnp)-NH₂、ペプチド研究所#3168-v) 90 μ Lに添加して、37℃で4時間反応させた。その後、蛍光強度計 (Labsystems, FLUOROSKAN Ascent) にて、励起波長320 nm、測定波長405 nmの条件で測定し、酵素活性を求めた。

被験物質の存在下及び非存在下の酵素活性より阻害率を求め、50%抑制濃度 (IC₅₀) を算出した。

[0253] MMP_8 阻害実験

ヒトMMP-8 (CaLbiochem#444229) 90 μ L (29 ng) は、10 mMのAPMA 10 μ Lと混和し、37℃で1時間反応させることによって活性化した。この酵素液10 μ LをアツセイバッファーAにて90 μ Lに希釈し、これをアツセイバッファーBにて調製した20 μ Mの蛍光基質 (MOCac-Pro-Leu-Gly-Leu-Ala₂pr (Dnp)-Ala-Arg-NH₂、ペプチド研究所#3163-v) 90 μ Lに添加して、37℃で5時間反応させた。その後、蛍光強度計 (Labsystems, FLUOROSKAN Ascent) にて、励起波長320 nm、測定波長405 nmの条件で測定し、酵素活性を求めた。

被験物質の存在下及び非存在下の酵素活性より阻害率を求め、50%抑制濃度 (IC₅₀) を算出した。

[0254] MMP_9 阻害実験

ヒトMMP-9 (CaLbiochem#444231) 90 μ L (11 ng) は、10 mMのAPMA 10 μ Lと混和し、37℃で2時間反応させることによって活性化した。この酵素液10 μ LをアツセイバッファーAにて90 μ Lに希釈し、これをアツセイバッファーBにて調製した20 μ Mの蛍光基質 (Dnp-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(Nma)-NH₂) 90 μ Lに添加して、37℃で4時間反応させた。その後、蛍光強度計 (Labsystems, FLUOROSKAN Ascent) にて、励起

波長 355 nm、測定波長 460 nm の条件で測定し、酵素活性を求めた。

被験物質の存在下及び非存在下の酵素活性より阻害率を求め、50%抑制濃度 (IC₅₀) を算出した。

[0255] MMP-13 阻害実験

ヒト MMP-13 (Chemicon#CC068) 90 μL (18 ng) またはヒト MMP-13 (Calbiochem#444287) 90 μL (130 ng) は、10 mM の APMA 10 μL と混和し、37℃で1時間反応させることによって活性化した。この酵素液 10 μL をアッセイバッファ A にて 90 μL に希釈し、これをアッセイバッファ B にて調製した 20 μM の蛍光基質 (Dnp-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(Nma)-NH₂) 90 μL に添加して、37℃で4時間反応させた。この後、蛍光強度計 (Labsystems, FLUOROSKAN ASCENT) にて、励起波長 355 nm、測定波長 460 nm の条件で測定し、酵素活性を求めた。

被験物質の存在下及び非存在下の酵素活性より阻害率を求め、50%抑制濃度 (IC₅₀) を算出した。

[0256] MMP-14 阻害実験

アッセイバッファ A にて調製したヒト MMP-14 (Calbiochem#475935) 90 μL (1.9 ng) を、アッセイバッファ B にて調製した 20 μM の蛍光基質 (Dnp-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(Nma)-NH₂) 90 μL に添加して、37℃で5時間反応させた。この後、蛍光強度計 (Labsystems, FLUOROSKAN ASCENT) にて、励起波長 355 nm、測定波長 460 nm の条件で測定し、酵素活性を求めた。

被験物質の存在下及び非存在下の酵素活性より阻害率を求め、50%抑制濃度 (IC₅₀) を算出した。

[0257] MMP-17 阻害実験

アッセイバッファ A にて調製したヒト MMP-17 (Calbiochem#475940) 90 μL (5.8 ng) を、アッセイバッファ B にて調製した 20 μM の蛍光基質 (MOCAc-Pro-Leu-Gly-Leu-A₂pr(Dnp)-Ala-Arg-NH₂、ペプチド研究所#3163-v) 90 μL に添加して、室温で5時間反応させた。この後、蛍光強度計 (

Labsystems, FLuoroskan Ascenリにて、励起波長 320 nm、測定波長 405 nm の条件で測定し、酵素活性を求めた。

被験物質の存在下及び非存在下の酵素活性より阻害率を求め、50%抑制濃度 (IC₅₀) を算出した。

本試験により得られた、本発明のピリドン誘導体の MMPs に対する 50% 阻害濃度を表 16 に示す。

[0258] [表 16]

表 16

化合物	MMPs IC ₅₀ (nM)							
	MMP-1	MMP-2	MMP-3	MMP-8	MMP-9	MMP-13	MMP-14	MMP-17
I-1	>100,000	>100,000	>100,000	21,000	>100,000	45,000	31,000	>100,000
I-9	>100,000	29,000	74,000	14,000	>100,000	>100,000	12,000	21,000
I-10	>100,000	>100,000	>100,000	19,000	>100,000	>100,000	30,000	>100,000
I-27	>100,000	62,000	49,000	16,000	>100,000	>100,000	11,000	57,000
I-40	>100,000	>100,000	>100,000	16,000	>100,000	>100,000	22,000	30,000
I-41	93,000	69,000	>100,000	>10,000	>100,000	>100,000	21,000	16,000
I-62	>100,000	31,000	39,000	5,000	67,000	>100,000	22,000	45,000
I-64	>100,000	>10,000	>100,000	6,200	>100,000	>100,000	6,000	>100,000
I-86	>100,000	51,000	>100,000	18,000	>100,000	>100,000	23,000	27,000

[0259] 試験例 3

マウス TPA (12-O-テトラデカノイルホルポール-13-アセタート) 単回塗布により誘発される耳介浮腫の抑制実験 (TNF-α が関与する皮膚炎症モデルでのインビボ薬効試験)

BALB/c マウスの左耳の内外両側に、TPA の 54 μmol/L アセトン溶液をそれぞれ 10 回ずつ塗布 (1.08 nmol TPA/耳介) して、耳介浮腫を誘発した。非誘発群には、TPA の 54 μmol/L アセトン溶液の代わりにアセトンを同様に塗布した。被験物質は、10 vol% D

M S O 含有アセトン（経皮投与媒体）で被験物質の 1 w / v % 溶液を調製し、T P A 塗布前 1 時間にマウス左耳の内外両側にそれぞれ 1 0 从₁ ずつ塗布した。対照群には、被験物質の溶液の代わりに経皮投与媒体を同様に塗布した。エタネルセプト群には、T P A 塗布前日及び塗布前 1 . 5 時間に 5 m g / m L のエタネルセプト溶液を 0 . 2 m L 静脈内投与（1 m g / 匹）した。ヒト I g G（h I g G）群（エタネルセプトの対照群）には 5 m g / m L の h I g G 溶液を 0 . 2 m L 静脈内投与（1 m g / 匹）した。T P A 塗布前日及び塗布後 6 時間に、エーテル麻酔下で耳介厚さを測定し、耳介厚さの増加量を指標に被験物質の耳介浮腫抑制作用を評価した。

[0260] 被験物質の耳介浮腫抑制率（%）は、被験物質を投与した群の耳介厚さの増加量の平均値（A）、非誘発群の耳介厚さの増加量の平均値（B）及び対照群の耳介厚さの増加量の平均値（C）を用い、次式により算出した。

$$\text{被験物質の耳介浮腫抑制率（\%）} = \left(C - A \right) / \left(C - B \right) \times 100$$

A : 被験物質を投与した群の耳介厚さの増加量の平均値

B : 非誘発群の耳介厚さの増加量の平均値

C : 対照群の耳介厚さの増加量の平均値

エタネルセプトの耳介浮腫抑制率（%）は、非誘発群の耳介厚さの増加量の平均値（B）、エタネルセプト群の耳介厚さの増加量の平均値（D）及び h I g G 群の耳介厚さの増加量の平均値（E）を用い、次式により算出した。

$$\text{エタネルセプトの耳介浮腫抑制率（\%）} = \left(E - D \right) / \left(E - B \right) \times 100$$

D : エタネルセプト群の耳介厚さの増加量の平均値

E : h I g G 群の耳介厚さの増加量の平均値

また、各被験物質の耳介浮腫抑制率 (%) を、陽性対照とした同一試験中のエタネルセプトの耳介浮腫抑制率 (%) と比較して、次式によりそれぞれエタネルセプト比を算出した。

$$\text{エタネルセプト比} = \frac{\text{被験物質の耳介浮腫抑制率 (\%)}}{\text{エタネルセプトの}}$$

$$\text{耳介浮腫抑制率 (\%)}$$

本試験により得られた、本発明のピリドン誘導体の耳介浮腫抑制率 (%) 及びそれらのエタネルセプト比を表 17 に示す。

[0261] [表 17]

表 17

化合物	耳介浮腫抑制率 (%)	エタネルセプト比
I-9	66	3.9
I-10	46	2.7
I-40	63	3.5
I-62	47	2.6
I-64	50	2.8
I-85	78	3.9
I-86	68	3.4
I-37	78	3.9
I-84	53	2.7
I-36	58	2.9
I-102	50	2.5
I-129	71	5.1
I-38	41	2.9
I-41	51	3.6
I-130	44	3.1

[0262] 本発明の化合物は経皮投与によってすでに上市されている TNF- α を介する疾患用の薬剤であるエタネルセプトの静脈内投与よりも優れた効果を示した。

[0263] 試験例 4

ヘアレスマウス 経皮投与PK試験

静脈内投与方法

ジェチルエーテル麻酔下のヘアレスマウス (摂食) に尾静脈より被験物質 (0.1 ~ 0.5 mg / 5 mL / kg) を単回静脈内投与した。

経皮投与方法

ジェチルエーテル麻酔下のヘアレスマウス (摂食) の背部皮膚に油性ペンを用いて投与部位 4 cm^2 ($2 \text{ cm} \times 2 \text{ cm}$) をマーキングした。投与部位に被験物質 $50 \mu\text{L} / \text{animal}$ (1w / v% マクロゴール 400 溶液) を塗布した。約 $2 \text{ cm} \times 2 \text{ cm}$ のガーゼ (BEMCOT (登録商標)) を約 $4 \text{ cm} \times 4 \text{ cm}$ のポリエチレンシートに両面テープを用い固定し、ガーゼ面を被験物質塗布面の上に被せる。その上に粘着性伸縮包帯 (エラストポア、約 10 cm) を貼付し、被験物質塗布面を固定、保護した。その後ケージへ戻し個別飼育を行う。投与後 24 時間に、閉塞塗布が正常に行われていることを確認した。

採血方法

無麻酔下のマウスの尾静脈をカミソリで切り、マイクロピペットを用いて尾静脈から採血した。静脈内投与の採血時点は投与後 5 分、15 分、30 分、1 時間、3 時間および 6 時間とし、各 2 匹のマウスから採血を行った。経皮投与の採血時点は投与後 30 分、1 時間、3 時間、6 時間および 24 時間とし、各 2 匹のマウスから採血を行った。各時点での採血量はそれぞれ約 $30 \sim 50 \mu\text{L}$ とした。血液はヘパリンナトリウム (1000 単位 / mL) $2 \mu\text{L}$ を添加したチューブに移し、遠心分離 ($4 \text{ }^\circ\text{C}$ 、 $19,200 \times g$ 、 10 min) して血漿を得た。血漿は設定温度 $-30 \text{ }^\circ\text{C}$ のフリーザー内で凍結保存した。

血漿中の被験物質濃度の測り方

前記方法によつて得た凍結保存した血漿は、室温で解凍し、メタノールを用いて除タンパクしたのち、被験物質の血漿中濃度を測定した。血漿中濃度

の測定には、CTC Analytix製HTC PALハイスループレットLC注入システム、サーモフィッシャーサイエンティフィック(株)製AccelaおよびTSQ Quantum Ultraを用いた。

お皮収まのま出力法

前記方法によって得た血漿中の被験物質濃度より、AUC(血漿中濃度曲線下面積)を算出し、以下の式を用いて経皮吸収率を算出した。

$$\text{経皮吸収率 (\%)} = \left(\frac{D_{iv} \times AUC_{pc}}{D_{pc} \times AUC_{iv}} \right) \times 100$$

D_{iv} : 静脈内投与時の被験物質の投与量

D_{pc} : 経皮投与時の被験物質の投与量

AUC_{iv} : 静脈内投与後の被験物質の血漿中濃度曲線下面積

AUC_{pc} : 経皮投与後の被験物質の血漿中濃度曲線下面積

[0264] 上記試験により、本発明の化合物は経皮投与における経皮吸収性を有することが確認された。よって、本発明の化合物は良好な皮膚透過性も有していることが推認された。

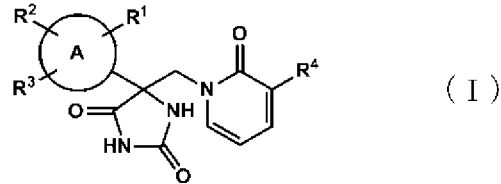
産業上の利用可能性

[0265] 本発明の式(1)で表されるピリドン誘導体またはその塩は、優れた選択的TACE阻害作用を示し、TNF- α が関連する疾患の治療および予防用医薬の有効成分として有用である。

請求の範囲

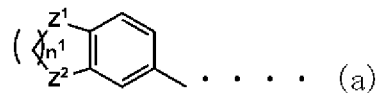
[請求項 1] 一般式 (I) :

[化 1]



[式中、環 A は、アリール、ヘテロアリールまたは下記一般式 (a) で表される基 :

[化 2]



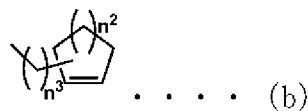
(式中、Z_i および Z² は、それぞれ独立して—C H₂—または—O—、n₁ は、1~3 の整数を示す。)、

R¹ は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、C₁~C₆ ハロアルキル基、カルボキシル基、置換されてもよい C₁~C₆ アルキル基、置換されてもよい C₁~C₆ アルコキシ基、置換されてもよい C₁~C₆ アルコキシカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロヘキシルアルキルアルキル基、置換されてもよいヘテロシクロアルキル基、置換されてもよいヘテロシクロアルキルアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラール基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されてもよい C₂~C₆ アルケニル基、置換されてもよいアルケニルアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいシクロ

アルケニルアルキル基、置換されていてもよいヘテロシクロアルケニル基、置換されていてもよいヘテロシクロアルケニルアルキル基、置換されていてもよいC 2 ~ C 6 アルキニル基、置換されていてもよいアルキニルアルキル基、または $-J^1-X^1-R^5$ 式中、 J^1 は単結合、アルキレン、アルケニレンもしくはアルキニレン、 X^1 は単結合、酸素原子、硫黄原子、 SO 、 SO_2 、 $-CO-$ 、 $-NR_6-$ 、 $-NR_6SO_2-$ 、 $-SO_2NR_6-$ 、 $-NR_6CO-$ 、 $-CONR_6-$ 、 $-NR_6CO_2-$ 、 $-OCONR_6-$ 、 $-NR_6CONR_7-$ もしくは $-NR_6SO_2NR_7-$ （式中、 R^6 および R^7 はそれぞれ独立して水素原子もしくはC 1 ~ C 6 アルキル基を示す。）

R^5 は水素原子、トリフルオロメチル基、置換されていてもよいC 1 ~ C 6 アルキル基、置換されていてもよいC 1 ~ C 6 アルコキシ基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル基、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル基、置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル基、下記一般式 (b) で表される基：

[化3]



(式中、 n^2 は、1 ~ 3、 n^3 は、0 ~ 3の整数を示す。)

置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されていてもよいC 2 ~ C 6 アルケニル基、置換されていてもよいアルケニルアルキル基、置換されていてもよいC 2 ~ C 6 アルキニル基もしくは置換されていてもよいアルキニルアルキル基を示す。)

R^2 は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C 1 ~ C 6

ハロアルキル基、カルボキシ基、置換されても良いC 1 ~ C 6 アルキル基、C 1 ~ C 6 アルコキシ基、C 1 ~ C 6 アルコキシカルボニル基、置換されても良いシクロアルキル基、置換されても良いシクロヘキシルアルキルアルキル、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル基、置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されていてもよいC 2 ~ C 6 アルケニル基、置換されていてもよいアルケニルアルキル基、置換されていてもよいヘテロシクロアルケニル基、置換されていてもよいヘテロシクロアルケニルアルキル基、置換されていてもよいC 2 ~ C 6 アルキニル基または置換されていてもよいアルキニルアルキル基、

R³は水素原子、ハロゲン原子またはC 1 ~ C 6 アルキル基、

R⁴は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C 1 ~ C 6 ハロアルキル基、C 1 ~ C 6 アルコキシ基、ヒドロキシメチル基、C 1 ~ C 6 アルキル基またはC 2 ~ C 6 アルケニル基、を示す。]

で表されるピリドン誘導体またはその塩。

[請求項2] 前記一般式 (I) 中、環Aがアリールまたはヘテロアリールである請求項1記載のピリドン誘導体またはその塩。

[請求項3] 前記一般式 (I) 中、

R¹がハロゲン原子、シアノ基、C 1 ~ C 6 アルキル基、C 1 ~ C 6 アルコキシ基または $-J^1-X^1-R^5$ (式中、J¹は単結合もしくはアルキレン、X¹は単結合、酸素原子もしくは硫黄原子、R⁵は置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル基、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル基、置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいヘテロアリール基もしくは置換されていてもよいヘテロ

アリールアルキル基)である、請求項1または2に記載のピリドン誘導体またはその塩。

[請求項4]

前記一般式(1)中、 R^2 が水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基または $C_1 \sim C_6$ アルキル基である、請求項1~3のいずれかに記載のピリドン誘導体またはその塩。

[請求項5]

前記一般式(1)中、 R^3 が水素原子、フッ素原子またはメチル基である、請求項1~4のいずれかに記載のピリドン誘導体またはその塩。

[請求項6]

前記一般式(1)中、
 R^1 が、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基または $-J^1-X^1-R^5$ (式中、 J^1 は単結合もしくはアルキレン、 X^1 は単結合、酸素原子もしくは硫黄原子、 R^5 は置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル基、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル基、置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいヘテロアリール基もしくは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基)であり、

R^2 が、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、

R^3 が、水素原子、フッ素原子またはメチル基である、請求項5に記載のピリドン誘導体またはその塩。

[請求項7]

前記一般式(1)中、
 R^1 が、ハロゲン原子、シアノ基、メチル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基または $-J^1-X^1-R^5$ (式中、 J^1 は単結合もしくはアルキレン、 X^1 は単結合、酸素原子もしくは硫黄原子、 R^5 は置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル基、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル基、置換されてい

てもよいヘテロシクロアルキルアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいヘテロアリール基もしくは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基)であり、

R^2 が、水素原子、ハロゲン原子、メトキシ基またはメチル基であり、

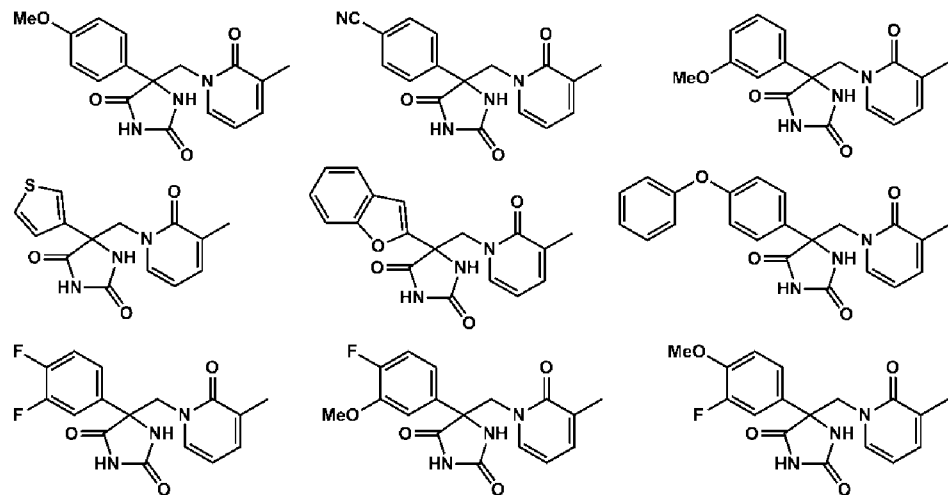
R^3 が、水素原子、フッ素原子またはメチル基である、請求項6に記載のピリドン誘導体またはその塩。

[請求項8] 前記一般式(1)中、 R^4 がハロゲン原子、シアノ基、C1~C6ハロアルキル基、C1~C6アルコキシ基、ヒドロキシメチル基、C1~C6アルキル基またはC2~C6アルケニル基である請求項1~7のいずれかに記載のピリドン誘導体またはその塩。

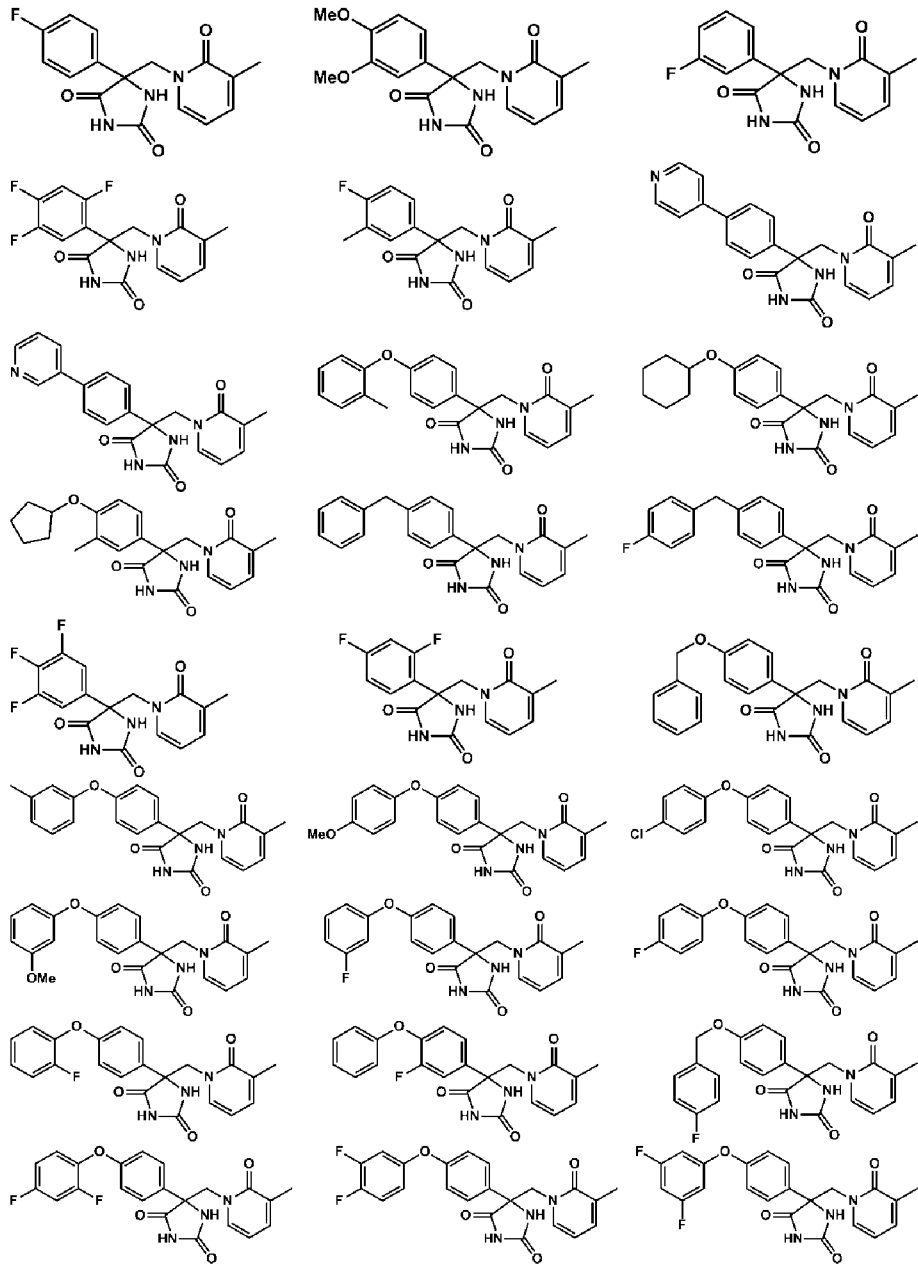
[請求項9] 前記一般式(1)中、 R^4 がメチル基である請求項8に記載のピリドン誘導体またはその塩。

[請求項10] 一般式(1)で表される化合物が、

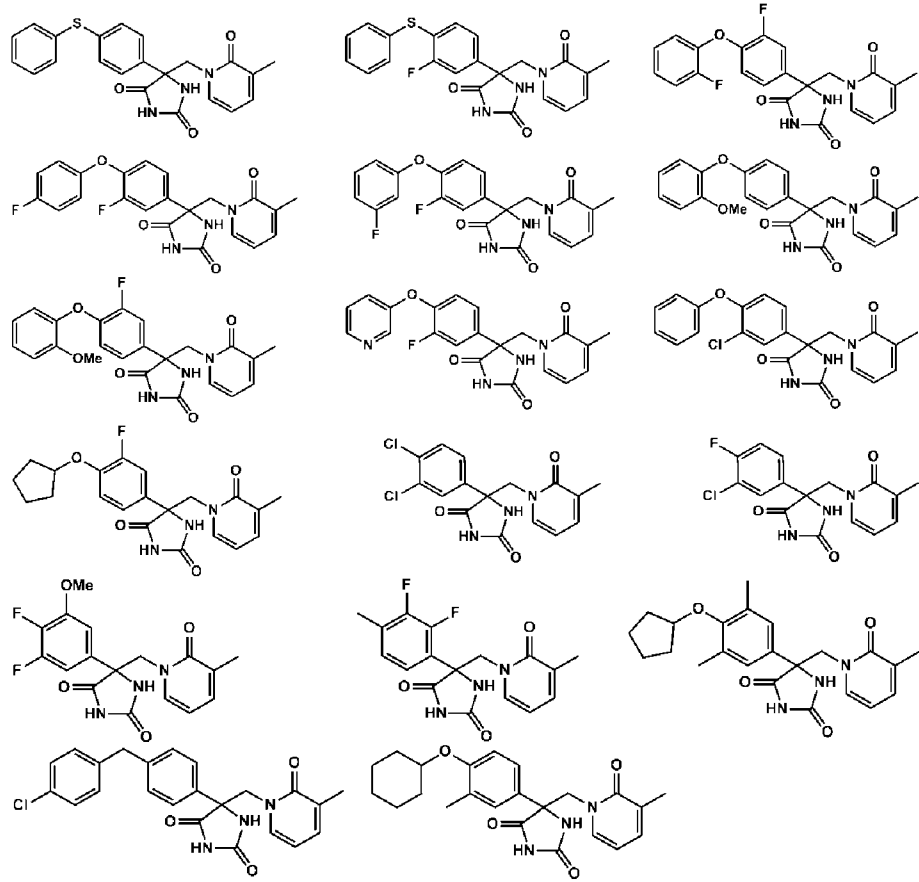
[化4-1]



[化4-2]



[化 4-3]



からの 1 つである請求項 1、2、7 および 9 のいずれかに記載のピリドン誘導体またはその塩。

[請求項 11] 請求項 1～10 のいずれかに記載のピリドン誘導体またはその塩を有効成分として含有する医薬。

[請求項 12] 可溶性 TNF- α の産生抑制剤である請求項 11 に記載の医薬。

[請求項 13] TNF- α が関与する疾患の予防または治療剤である請求項 11 に記載の医薬。

[請求項 14] TNF- α が関与する疾患が、関節リウマチ、乾癬性関節炎、全身性エリテマトーデス (SLE)、ループス腎炎、全身性強皮症、限局性強皮症、シェーダレン症候群、多発性筋炎、皮膚筋炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、ベーチェット病、多発性硬化症、動脈硬化症、重症筋無力症、強直性脊椎炎、糖尿病、動脈硬化症、敗血症、急性感染症

、喘息、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、乾癬、ざ瘡、骨粗鬆症、火傷、器官又は組織移植に伴う拒絶の発症、発熱、貧血、ガン疾患、歯周病、緑内障、糖尿病性の合併症およびブドウ膜炎からなる群より選択される１つ以上の疾患である請求項 1 3 に記載の医薬。

[請求項 15] T N F — α が関与する疾患が、皮膚疾患である請求項 1 3 または 1 4 に記載の医薬。

[請求項 16] 皮膚疾患が、限局性強皮症、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、乾癬およびざ瘡からなる群より選択される１つ以上の疾患である請求項 1 5 に記載の医薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT / JP2 012 / 081736

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet .

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See extra sheet .

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1 996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2012

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2012 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2012

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA/ REGISTRY (STN), JST Plus / JMEDPlus / JST 7580 (JDreamline)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2003/022801 A1 (Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 March 2003 (20.03.2003), entire text & US 2004/0242928 A1 & EP 1431285 A1 & JP 4219270 B2	1-16
A	WO 2010/054278 A2 (SCHERING CORP.), 14 May 2010 (14.05.2010), entire text & EP 2355825 A1	1-16
A	WO 2010/036640 A2 (SCHERING CORP.), 01 April 2010 (01.04.2010), entire text & EP 2346857 A1	1-16



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
20 December, 2012 (20.12.12)Date of mailing of the international search report
08 January, 2013 (08.01.13)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT / JP2 012 / 081736

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2010/036638 A2 (SCHERING CORP.), 01 April 2010 (01.04.2010), entire text & EP 2331528 A2 & US 2011/0288054 A1	1-16
A	WO 2007/084455 A1 (SCHERING CORP.), 26 July 2007 (26.07.2007), entire text & US 2007/0265299 A1 & EP 1973900 A1 & JP 2009-523797 A	1-16
A	WO 2007/084415 A2 (SCHERING CORP.), 26 July 2007 (26.07.2007), entire text & EP 1976849 A2 & JP 2009-523795 A	1-16
A	WO 2006/019768 A1 (SCHERING CORP.), 23 February 2006 (23.02.2006), entire text & US 2006/0205797 A1 & US 2006/0276506 A1 & EP 1778676 A1 & US 2007/0219218 A1 & JP 2008-506692 A & US 7482370 B2 & US 7488745 B2 & US 7504424 B2 & US 2009/0111803 A1 & US 2009/0137586 A1 & US 7687527 B2 & US 7683085 B2 & EP 1778676 B1	1-16
A	WO 2005/085232 A1 (ASTRAZENECA AB), 15 September 2005 (15.09.2005), entire text (Family : none)	1-16
A	WO 2004/024721 A1 (ASTRAZENECA AB), 25 March 2004 (25.03.2004), entire text & EP 1551826 A1 & JP 2006-507248 A & US 2006/0063818 A1	1-16
A	WO 2004/033632 A2 (BRI STOL-MYERS SQUIBB CO.), 22 April 2004 (22.04.2004), entire text & US 2004/0067996 A1 & EP 1546109 A2 & US 7041693 B2	1-16
A	WO 2004/108086 A2 (BRI STOL-MYERS SQUIBB CO.), 06 December 2004 (06.12.2004), entire text & US 2004/0254231 A1 & EP 1628974 A2 & US 7132432 B2	1-16
A	Wen sheng YU, et al., Discovery and SAR of hydantoin TACE inhibitors, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010, Vol. 20, p. 1877-1880	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT / JP2 012 / 081736

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Wensheng YU, et al., Biaryl substituted hydantoin compounds as TACE inhibitors, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010, Vol. 20, p. 5286-5289	1-16
A	Vinay M. GIRI JAVALLABHAN, et al., Novel TNF- α converting enzyme (TACE) inhibitors as potential treatment for inflammatory diseases, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010, Vol. 20, p. 7283-7287	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT / JP2 012 / 081736

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

C07D401/06(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i,
 A61P1/02(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i,
 A61P7/06(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i,
 A61P11/06(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i,
 A61P17/02(2006.01)i, A61P17/06(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i,
 A61P19/10(2006.01)i, A61P21/00(2006.01)i, A61P21/04(2006.01)i,
 A61P25/00(2006.01)i, A61P27/06(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i,
 A61P31/04(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P37/00(2006.01)i,
 A61P37/06(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
 C07D401/14(2006.01)i, C07D405/14(2006.01)i, C07D409/14(2006.01)i,
 C07K7/06(2006.01)n

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
 classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D401/06, A61K31/4439, A61K31/444, A61P1/02, A61P1/04, A61P3/10,
 A61P7/06, A61P9/10, A61P11/00, A61P11/06, A61P13/12, A61P17/00,
 A61P17/02, A61P17/06, A61P19/02, A61P19/10, A61P21/00, A61P21/04,
 A61P25/00, A61P27/06, A61P29/00, A61P31/04, A61P35/00, A61P37/00,
 A61P37/06, A61P37/08, A61P43/00, C07D401/14, C07D405/14, C07D409/14,
 C07K7/06

Minimum documentation searched (classification system followed by
 classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

IntCl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. 特別ページ参照

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-	年
日本国公開実用新案公報	1971-2	年
日本国実用新案登録公報	1996-	年
日本国登録実用新案公報	1994-2	年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA/REGISTRY (STN) , JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	wo 2003/022801 AI (科研製薬株式会社) 2003. 03. 20, 全文 & US 2004/0242928 AI & EP 1431285 AI & JP 4219270 B2	1-16
A	wo 2010/054278 A2 (SCHERING CORPORATION) 2010. 05. 14, 全文 & EP 2355825 AI	1-16
A	Wo 2010/036640 A2 (SCHERING CORPORATION) 2010. 04. 01, 全文 & EP 2346857 AI	1-16

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- IA 「特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの
- IE 「国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- I 「優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- Iθ 「口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- IP 「国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- T 「国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- X 「特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- IY 「特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- I& 「同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

20. 12. 2012

国際調査報告の発送日

08. 01. 2013

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA / JP)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

三木 寛

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

4P

4151

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	wo 2010/036638 A2 (SCHERING CORP) 2010. 04. 01 , 全文 & EP 2331528 A2 & US 2011/0288054 AI	1-16
A	wo 2007/084455 AI (SCHERING CORPORATION) 2007. 07. 26 , 全文 & US 2007/0265299 AI & EP 1973900 AI & JP 2009-523797 A	1-16
A	Wo 2007/084415 A2 (SCHERING CORP) 2007. 07. 26 , 全文 & EP 1976849 A2 & JP 2009-523795 A	1-16
A	Wo 2006/019768 AI (SCHERING CORP) 2006. 02. 23 , 全文 & US 2006/0205797 AI & US 2006/0276506 AI & EP 1778676 AI & US 2007/0219218 AI & JP 2008-506692 A & US 7482370 B2 & US 7488745 B2 & US 7504424 B2 & US 2009/0111803 AI & US 2009/0137586 AI & US 7687527 B2 & US 7683085 B2 & EP 1778676 BI	1-16
A	Wo 2005/085232 AI (ASTRAZENECA AB) 2005. 09. 15 , 全文 (フアミリーなし)	1-16
A	Wo 2004/024721 AI (ASTRAZENECA AB) 2004. 03. 25 , 全文 & EP 1551826 AI & JP 2006-507248 A & US 2006/0063818 AI	1-16
A	Wo 2004/033632 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO) 2004. 04. 22 , 全文 & US 2004/0067996 AI & EP 1546109 A2 & US 7041693 B2	1-16
A	Wo 2004/108086 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO) 2004. 12. 06 , 全文 & US 2004/0254231 AI & EP 1628974 A2 & US 7132432 B2	1-16
A	Wensheng YU , et al . , Discovery and SAR of hydantoin TACE inhibitors, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010, Vol. 20 , p. 1877-1880	1-16
A	Wensheng YU , et al . , Biaryl substituted hydantoin compounds as TACE inhibitors, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010, Vol. 20 , p. 5286-5289	1-16
A	Vinay M. GIRIJAVALLABHAN, et al . , Novel TNF-a converting enzyme (TACE) inhibitors as potential treatment for inflammatory diseases, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010, Vol. 20 , p. 7283-7287	1-16

発明の属する分野の分類

A61P1

i,

i.

i.

調査を行った最小限資料

C07D401/06, A61K31/4439, A61K31/444, A61P1/02, A61P1/04, A61P3/10, A61P7/06, A61P9/10 ,
A61P11/00, A61P11/06, A61P13/12, A61P17/00, A61P17/02, A61P17/06, A61P19/02,
A61P19/10, A61P21/00, A61P21/04, A61P25/00, A61P27/06, A61P29/00, A61P31/04,
A61P35/00, A61P37/00, A61P37/06, A61P37/08, A61P43/00, C07D401/14, C07D405/14,
C07D409/14, C07K7/06