

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7408557号  
(P7408557)

(45)発行日 令和6年1月5日(2024.1.5)

(24)登録日 令和5年12月22日(2023.12.22)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 5 3
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	Z N A
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	

請求項の数 39 (全90頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-543957(P2020-543957)  
 (86)(22)出願日 平成31年3月5日(2019.3.5)  
 (65)公表番号 特表2021-516225(P2021-516225 A)  
 (43)公表日 令和3年7月1日(2021.7.1)  
 (86)国際出願番号 PCT/US2019/020732  
 (87)国際公開番号 WO2019/173327  
 (87)国際公開日 令和1年9月12日(2019.9.12)  
 審査請求日 令和4年3月4日(2022.3.4)  
 (31)優先権主張番号 62/638,448  
 (32)優先日 平成30年3月5日(2018.3.5)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)

(73)特許権者 517024869  
 ゴールドフィンチ バイオ, インク .  
 アメリカ合衆国 0 2 1 4 2 マサチュー  
 セッツ州 ケンブリッジ ファースト・ス  
 トリート 2 1 5  
 (74)代理人 110003797  
 弁理士法人清原国際特許事務所  
 (72)発明者 ダニエルズ, マシュー, エイチ .  
 アメリカ合衆国 0 2 1 4 5 マサチュー  
 セッツ州 サマービル マイナー・ストリ  
 ート 1 0  
 (72)発明者 ユー, マオリン  
 アメリカ合衆国 0 2 1 3 2 マサチュー  
 セッツ州 ウェスト・ロックスペリー メ  
 ーブルウッド・ストリート 2 9  
 最終頁に続く

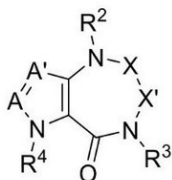
(54)【発明の名称】 イミダゾジアゼピンジオン及びその使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩、

【化1】



(I)

(式中、

AはCR、A'はNであり、

RはL-R<sup>1</sup>であり、

LはOであり、

R<sup>1</sup>は、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールから選択され、

各  $R^2$  は独立して H またはアルキルであり、

$R^3$  は、アルキル、任意に置換されたアルキレン -  $OR^2$ 、任意に置換されたシクロアルキレン -  $OR^2$ 、アルキレン -  $N(R^7)_2$ 、シクロアルキレン -  $N(R^7)_2$  から選択され、

$R^4$  は、アルキル、任意に置換されたアルキレン - (6員アリアル)、及び任意に置換されたアルキレン - (5 - 6員ヘテロアリアル) から選択され、

各  $R^7$  は、H、アルキルから独立して選択され、

X は、- C(O) -、または  $CH_2$  であり、

X' は、- C(O) -、 $CH_2$ 、または  $CHR^3$  であり、ならびに、

$R^3$  は、アルキル、アルキレン -  $OR^2$ 、シクロアルキレン -  $OR^2$ 、アルキレン -  $N(R^7)_2$ 、およびシクロアルキレン -  $N(R^7)_2$ 、から選択される。

但し、X 及び X' の両方が - C(O) - であることはない。

10

【請求項 2】

前記化合物が、式 (I) の化合物である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

前記  $R^1$  は、ハロゲン、-  $CF_3$ 、-  $C(H)F_2$ 、及び -  $OCF_3$  から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で置換されたフェニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

$R^1$  が、ハロゲン、-  $CF_3$ 、-  $C(H)F_2$ 、及び -  $OCF_3$  から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で置換されたヘテロアリアルである、請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 5】

$R^2$  が H である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

$R^2$  がアルキルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

$R^2$  が、メチル、エチル、n - プロピル、iso - プロピル、n - ブチル、iso - ブチル、及び tert - ブチルから選択される、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

$R^2$  がメチルである、請求項 7 に記載の化合物。

30

【請求項 9】

$R^3$  がアルキルである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

$R^3$  が置換されたアルキレン - OH である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

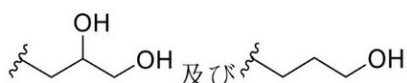
$R^3$  が任意に置換されたシクロアルキレン - OH である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

$R^3$  が、

40

【化 2】



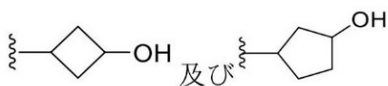
から選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】

$R^3$  が、

50

## 【化3】



から選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 14】

$R^3$  が、

## 【化4】



から選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 15】

$R^4$  がアルキルである、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 16】

$R^4$  が、メチル、エチル、*n*-プロピル、*iso*-プロピル、*n*-ブチル、*iso*-ブチル、及び *tert*-ブチルから選択される、請求項 15 に記載の化合物。

## 【請求項 17】

$R^4$  が、*n*-ブチル、*iso*-ブチル、及び *tert*-ブチルから選択される、請求項 16 に記載の化合物。

## 【請求項 18】

$R^4$  が *n*-ブチルである、請求項 17 に記載の化合物。

## 【請求項 19】

$R^4$  が、任意に置換されたアルキレン - (6 員アリアル) である、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

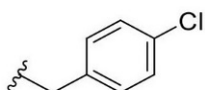
## 【請求項 20】

$R^4$  が、任意に置換されたアルキレン - (5 - 6 員ヘテロアリアル) である、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 21】

$R^4$  が、

## 【化5】

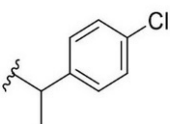


である、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 22】

$R^4$  が、

## 【化6】



である、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 23】

10

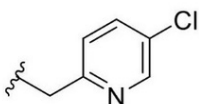
20

30

40

50

R<sup>4</sup>が、  
【化7】



である、請求項1～1.4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項24】

Xが-C(O)-である、請求項1～2.3のいずれか1項に記載の化合物。

10

【請求項25】

XがCH<sub>2</sub>である、請求項1～2.3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項26】

X'が-C(O)-である、請求項1～2.3または請求項2.5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項27】

X'がCH<sub>2</sub>である、請求項1～2.5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項28】

X'が-CH<sub>2</sub>R<sup>3'</sup>-である、請求項1～2.5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項29】

R<sup>3</sup>がアルキルである、請求項1～2.5または請求項2.8のいずれか1項に記載の化合物。

20

【請求項30】

R<sup>3</sup>が、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、及びtert-ブチルから選択される、請求項2.9に記載の化合物。

【請求項31】

R<sup>3</sup>がメチルである、請求項3.0に記載の化合物。

【請求項32】

R<sup>3</sup>が任意に置換されたアルキレン-OHである、請求項1～2.5または請求項2.8のいずれか1項に記載の化合物。

30

【請求項33】

R<sup>3</sup>が任意に置換されたエチレン-OHである、請求項3.2に記載の化合物。

【請求項34】

R<sup>3</sup>が置換されたエチレン-OHである、請求項3.3に記載の化合物。

【請求項35】

前記化合物が、

40

50



## 【請求項 3 6】

請求項 1 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される賦形剤を含む組成物。

## 【請求項 3 7】

腎疾患、糖尿病性網膜症、不安症、うつ病、またはがんを治療する、またはその発症のリスクを低減するための薬剤の製造における、請求項 1 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用であって、前記化合物が、TRPC5 阻害剤である、使用。

## 【請求項 3 8】

前記腎疾患が、巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS)、糖尿病性腎症、アルポート症候群、高血圧性腎疾患、ネフローゼ症候群、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群、微小変化型疾患、膜性腎症、特発性膜性腎症、膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN)、免疫複合体媒介 MPGN、補体媒介 MPGN、ループス腎炎、感染後糸球体腎炎、菲薄基底膜病、メサンギウム増殖性糸球体腎炎、アミロイドーシス (原発性)、c1q 腎症、急速進行性 GN、抗 GBM 疾患、C3 糸球体腎炎、高血圧性腎硬化症、及び IgA 腎症からなる群から選択される、請求項 3 7 に記載の使用。

10

## 【請求項 3 9】

肥満を治療する、またはその発症のリスクを低減するための薬剤の製造における、請求項 1 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用であって、前記化合物が、TRPC5 アゴニストである、使用。

## 【発明の詳細な説明】

20

## 【背景技術】

## 【0001】

タンパク尿は、血液中の過剰な量のタンパク質が尿に漏れる状態である。タンパク尿は、24 時間でタンパク質量が 3.5 グラム以上、または正常量の 2.5 倍に達する以前に、24 時間で尿中のタンパク質 30 mg (微量アルブミン尿と呼ばれる) ~ 300 mg 超 / 日の損失 (マクロアルブミン尿と呼ばれる) まで進み得る。タンパク尿は、腎臓の糸球体に機能不全がある場合に起こり、体液の身体内での蓄積 (浮腫) を引き起こす。長期のタンパク質漏出は腎不全を引き起こすことが示されている。ネフローゼ症候群 (NS) 疾患は、米国で年間 30 億ドルを超える費用がかかる一般的な末期腎疾患症例の約 12% を占めている。毎年、100,000 人の子供のうち約 5 人が NS と診断されており、現在、100,000 人の子供のうち 15 人が NS と共に生活している。よい治療反応を示す患者でさえ、再発頻度は非常に高い。ネフローゼ症候群の子供の約 90% が治療反応を示すが、推定で 75% が再発する。したがって、腎疾患、例えばタンパク尿を治療する、またはその発症のリスクを低減するより効果的な方法が必要である。

30

## 【0002】

哺乳動物の TRP チャネルタンパク質は、アミノ酸配列の相同性 (TRPC、TRPV、TRPM、TRPA、TRPP、及び TRPML) に基づいて 6 つのサブファミリーにグループ化され得る 6 回膜貫通型のカチオン透過性チャネルを形成する。TRP チャネルの最近の研究は、それらが多数の基本的な細胞機能に関与しており、多くの疾患の病態生理に重要な役割を果たすと考えられていることを示す。多くの TRP はネフロンのような部分に沿って腎臓で発現しており、これらのチャネルは遺伝性及び後天性腎障害に関与しているという証拠が増えている。例えば、TRPC6、TRPM6、及び TRPP2 は、それぞれ遺伝性巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS)、続発性低カルシウム血症を伴う低マグネシウム血症 (HSH)、及び多発性嚢胞腎 (PKD) に関与している。TRPC5 はまた、先天的な恐怖応答の調節の根底にあるメカニズムに寄与すると報告されている。(J Neurosci. 2014 Mar 5; 34(10): 3653-3667)。

40

## 【0003】

したがって、TRPC5 のさらなる阻害剤が必要とされている。

## 【発明の概要】

## 【0004】

50

本発明は、少なくとも部分的に、一過性受容体潜在的カチオンチャネル、サブファミリーC、メンバー5 (TRPC5) 活性がアクチンストレスファイバーを消滅させ、焦点接着形成を減少させ、運動性、遊走性ポドサイト表現型を提供するという発見に基づく。

【0005】

一態様では、本発明は、低分子TRPC5モジュレーターに関する。

【0006】

いくつかの実施形態では、本発明は、低分子TRPC5阻害剤、及び腎臓疾患（例えば、タンパク尿、微量アルブミン尿、マクロアルブミン尿）、不安症、うつ病、またはがんを治療する、または発症するリスクを低減する方法におけるそのような阻害剤の使用に関し、それを必要とする対象に投与することを含む。

10

【0007】

いくつかの実施形態では、本発明は、低分子TRPC5アゴニスト、及び肥満を治療する、または肥満を発症するリスクを低減する方法におけるそのようなアゴニストの使用に関する。

【0008】

低分子リガンドとタンパク質との相互作用は、アゴニストまたはアンタゴニスト（阻害）活性をもたらし得る。アゴニストまたはアンタゴニスト活性をもたらす構造的決定因子は、よく理解されていないことが多い。密接に関連する分子、さらにはエナンチオマーの、それらの生物学的標的の活性に対する拮抗作用は、数十年にわたる研究で複数のケースで観察されている。これは、イオンチャネル及びGPCRのものなどの膜シグナル伝達タンパク質において特に一般的である（X. Huang et al., ACS Med. Chem. Lett. 2018, 9, 679-684; R. Recio et al., Eur J Med Chem 2017, 138, 644-660; Y. Kim et al., Eur J Med Chem 2016, 123, 180-190）。この挙動の例には、DHP受容体などのカルシウムチャネル（G. C. Rovnyak et al., J Med Chem. 1995, 38(1): 119-29, Neil's emailより）、心臓細胞のカルシウムチャネル（R. S. Kass, Circ Res 1987, 61(4 Pt 2)、I1-5及びその他（R. P. Hof et al., J Cardiovasc Pharmacol. 1985, 7(4): 689-93）の調節が含まれる。これらの参考文献は、小さな構造的特徴が、化合物がアゴニストまたはアンタゴニストとして作用できるかどうかをどのように支配するかを強調している。ごく最近、そのような現象が、TRPC1/4/5チャネルで説明された（H. N. Rubaiy et al., Br J Pharmacol. 2018, 175(5): 830-839. doi: 10.1111/bph.14128. Epub 2018 Jan 25）。そのような文献報告によれば、本明細書に記載される式I及び式IIは、アゴニスト及び阻害剤の両方を含むことを見出した。当業者は、式Iまたは式IIの化合物がTRPC5アゴニストまたは阻害剤であるかどうかを、本明細書に記載のFLIPRアッセイ、または化合物がTRPC5阻害剤またはTRPC5アゴニストであるかどうかを判断できる任意の他のアッセイで試験することにより容易に決定することができる。

20

30

【0009】

上記の治療方法は、哺乳動物、例えば、ヒト及び他の哺乳動物、例えば、マウス、ラット、ウサギ、及びサル、ならびに家畜及び農場の哺乳動物、例えば、ネコ、イヌ、ヤギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、またはウマを含む様々な対象に有効である。

40

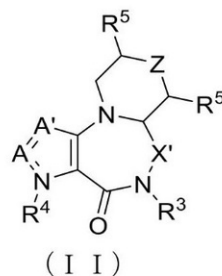
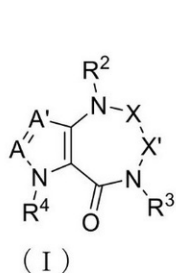
【0010】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、式(I)もしくは式(II)の化合物、またはその薬学的に許容される塩である：

【0011】

50

## 【化1】



10

(式中、

A及びA'は、CR及びNから独立して選択され、

RはL-R<sup>1</sup>であり、Lは存在しない、CH<sub>2</sub>、O、SO<sub>2</sub>、またはNR<sup>2</sup>であり、R<sup>1</sup>は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールから選択され、各R<sup>2</sup>は独立してHまたはアルキルであり、R<sup>3</sup>は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルキレン-OR<sup>2</sup>、任意に置換されたシクロアルキレン-OR<sup>2</sup>、任意に置換されたアルキレン-N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、任意に置換されたシクロアルキレン-N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、任意に置換されたアルキレン-C(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、任意に置換されたシクロアルキレン-C(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、任意に置換されたアルキレン-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、及び任意に置換されたシクロアルキレン-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>から選択され、

20

R<sup>4</sup>は、アルキル、任意に置換されたアルキレン-アリール、及び任意に置換されたアルキレン-ヘテロアリールから選択され、各R<sup>5</sup>は、H、N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、OR<sup>2</sup>から独立して選択され、各R<sup>7</sup>は、H、アルキル、(アルキル)C(O)-、(アリール)C(O)-、(アルキル)S(O)<sub>2</sub>-、及び(アリール)S(O)<sub>2</sub>から独立して選択され、Xは、-C(O)-、CH<sub>2</sub>、CHR<sup>6</sup>、C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>であり、

30

各R<sup>6</sup>は、H、アルキル、及び任意に置換されたアルキレン-OHから独立して選択され、X'は、-C(O)-、CH<sub>2</sub>、CHR<sup>3'</sup>、C(R<sup>3'</sup>)<sub>2</sub>であるか、またはX'はR<sup>3</sup>と一緒になって5もしくは6員環を形成し、各R<sup>3</sup>は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルキレン-OR<sup>2</sup>、任意に置換されたシクロアルキレン-OR<sup>2</sup>、任意に置換されたアルキレン-N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、任意に置換されたシクロアルキレン-N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、任意に置換されたアルキレン-C(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、任意に置換されたシクロアルキレン-C(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、任意に置換されたアルキレン-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、及び任意に置換されたシクロアルキレン-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>から独立して選択され、ならびに

40

Zは存在しない、CH<sub>2</sub>、CHR<sup>5</sup>、O、-NR<sup>2</sup>-、または-SO<sub>2</sub>-であり、但し、X及びX'の両方が-C(O)-であることはなく、ZがO、NR、またはSO<sub>2</sub>の場合、R<sup>5</sup>はHである)。

## 【0012】

一態様では、本発明は、式(I)もしくは(II)のいずれか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む組成物を特徴とする。

## 【0013】

一態様では、本発明は、腎疾患、糖尿病性網膜症、不安症、うつ病、もしくはがんを治療する、または発症のリスクを低減する方法を特徴とし、それを必要とする対象に治療有効量の式(I)または(II)の化合物を投与することを含む。特定の実施形態では、腎

50

疾患が治療されるか、または腎疾患を発症するリスクを低減する。特定の実施形態では、腎疾患が治療される。特定の実施形態では、腎疾患は、巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）、糖尿病性腎症、アルポート症候群、高血圧性腎疾患、ネフローゼ症候群、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群、微小変化型疾患、膜性腎症、特発性膜性腎症、膜性増殖性糸球体腎炎（MPGN）、免疫複合体媒介MPGN、補体媒介MPGN、ループス腎炎、感染後糸球体腎炎、菲薄基底膜病、メサンギウム増殖性糸球体腎炎、アミロイドーシス（原発性）、c1q腎症、急速進行性GN、抗GBM疾患、C3糸球体腎炎、高血圧性腎硬化症、及びIgA腎症からなる群から選択される。特定の実施形態では、腎疾患はタンパク尿である。特定の実施形態では、腎疾患は、微量アルブミン尿症またはマクロアルブミン尿症である。

10

**【0014】**

いくつかの実施形態では、本発明は、肥満を治療する方法、または発症するリスクを低減する方法を特徴とする。

**【0015】**

特定の実施形態では、対象は哺乳動物である。特定の実施形態では、哺乳動物はヒトである。

**【0016】**

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I）または（II）の化合物を哺乳動物に投与すること、及びカルシウム輸送に対する化合物の効果を評価することを含み、カルシウム輸送を低減または阻害する化合物は、腎疾患、不安症、うつ病、またはがんを治療する、または発症するリスクを低減するための治療薬である。

20

**【0017】**

本発明はいくつかの利点を提供する。本明細書に記載されている予防的及び治療的方法は、腎疾患、例えばタンパク尿の治療に有効であり、副作用があったとしても最小限である。さらに、本明細書に記載される方法は、腎疾患、不安症、うつ病、またはがんを治療する、または発症するリスクを低減する化合物を同定するのに有効である。

**【0018】**

本発明の他の特性、目的、及び利点は、発明を実施するための形態及び特許請求の範囲から明らかになるであろう。

**【発明を実施するための形態】**

30

**【0019】****定義**

「アシル」という用語は、当該技術分野で認識されており、一般式ヒドロカルビルC(O)-、好ましくはアルキルC(O)-によって表される基を指す。

**【0020】**

「アシルアミノ」という用語は、当該技術分野で認識されており、アシル基で置換されたアミノ基を指し、例えば、式ヒドロカルビルC(O)NH-によって表され得る。

**【0021】**

「アシルオキシ」という用語は、当該技術分野で認識されており、一般式ヒドロカルビルC(O)O-、好ましくはアルキルC(O)O-によって表される基を指す。

40

**【0022】**

「アルコキシ」という用語は、アルキル基、好ましくは低級アルキル基を指し、それに結合している酸素を有する。代表的なアルコキシ基は、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシなどを含む。

**【0023】**

「アルコキシアルキル」という用語は、アルコキシ基で置換されたアルキル基を指し、一般式アルキル-O-アルキルによって表され得る。

**【0024】**

「アルケニル」という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも1つの二重結合を含む脂肪族基を指し、「非置換アルケニル」及び「置換アルケニル」の両方を含むこと

50

が意図され、後者は、アルケニル基の1つまたは複数の炭素上の水素を置換する置換基を有するアルケニル部分を指す。そのような置換基は、1つまたは複数の二重結合に含まれるか、または含まれない1つまたは複数の炭素上で起こり得る。さらに、そのような置換基は、安定性が抑制される場合を除いて、下記のようにアルキル基に対して企図されるもの全てを含む。例えば、1つまたは複数のアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基によるアルケニル基の置換が企図される。

#### 【0025】

「アルキル」基または「アルカン」は、完全に飽和された直鎖または分岐非芳香族炭化水素である。典型的に、直鎖または分岐アルキル基は、別途定義されない限り、1個～約20個の炭素原子、好ましくは1個～約10個を有する。直鎖及び分岐アルキル基の例は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*so-プロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ペンチル、及びオクチルが挙げられる。 $C_1 \sim C_6$ 直鎖または分岐アルキル基は、「低級アルキル」基とも称される。

10

#### 【0026】

さらに、本明細書、実施例、及び特許請求の範囲を通して使用される用語「アルキル」（または「低級アルキル」）は、「非置換アルキル」及び「置換アルキル」の両方を含むことが意図され、後者は、炭化水素骨格の1つまたは複数の炭素上に水素を置換する置換基を有するアルキル部分を指す。そのような置換基は、特に明記しない限り、例えば、ハロゲン（例えば、フルオロ）、ヒドロキシル、カルボニル（例えば、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、またはアシル）、チオカルボニル（例えば、チオエステル、チオ酢酸塩、またはチオギ酸塩）、アルコキシ、ホスホリル、リン酸塩、ホスホン酸塩、ホスフィン酸塩、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、硫酸塩、スルホン酸塩、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分を含み得る。好ましい実施形態では、置換アルキルの置換基は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、ハロゲン、カルボニル、シアノ、またはヒドロキシルから選択される。より好ましい実施形態では、置換アルキルの置換基は、フルオロ、カルボニル、シアノ、またはヒドロキシルから選択される。当業者には、炭化水素鎖上で置換された部分が、適切な場合はそれ自体置換されてもよいことが理解されるであろう。例えば、置換アルキルの置換基は、アミノ、アジド、イミノ、アミド、ホスホリル（ホスホン酸塩及びホスフィン酸塩を含む）、スルホニル（硫酸塩、スルホンアミド、スルファモイル、及びスルホン酸塩を含む）、及びシリル基、ならびにエーテル、アルキルチオ、カルボニル（ケトン、アルデヒド、カルボン酸塩、及びエステルを含む）、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などの置換及び非置換形態を含み得る。例示的な置換アルキルは、以下に説明される。シクロアルキルは、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノアルキル、カルボニル置換アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などでさらに置換され得る。

20

30

#### 【0027】

特に明記しない限り、それ自体または別の置換基の一部としての「アルキレン」は、記載された数の炭素原子を有し、対応するアルカンからの2つの水素原子の除去に由来する飽和直鎖または分岐二価基を指す。直鎖及び分岐アルキレン基の例としては、 $-CH_2-$ （メチレン）、 $-CH_2-CH_2-$ （エチレン）、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ （プロピレン）、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ （ペンチレン）、 $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ 、及び $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$ が挙げられる。

40

#### 【0028】

「 $C_{x-y}$ 」という用語は、アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシなどの化学部分と共に用いられる場合、鎖中に $x \sim y$ 個の炭素を含有する基を含むことを意味する。例えば、「 $C_{x-y}$ アルキル」という用語は、ハロアルキル基を含む、鎖中に $x \sim y$ 個の炭素を含有する直鎖アルキル及び分岐鎖アルキル基を含む置換または非置換飽和炭化水素基を指す。好ましいハロアルキル基には、トリフルオロメチ

50

ル、ジフルオロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、及びペンタフルオロエチルが挙げられる。C<sub>0</sub>アルキルは、基が末端位置にある水素を示し、内部にある場合は結合を示す。「C<sub>2-y</sub>アルケニル」及び「C<sub>2-y</sub>アルキニル」という用語は、上記のアルキルと長さ及び可能な置換が類似しているが、それぞれ少なくとも1つの二重結合または三重結合を含む、置換または非置換不飽和脂肪族基を指す。

【0029】

「アルキルアミノ」という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも1つのアルキル基で置換されたアミノ基を指す。

【0030】

「アルキルチオ」という用語は、本明細書で使用される場合、アルキル基で置換されたチオール基を指し、一般式アルキルS - によって表され得る。

10

【0031】

「アルキニル」という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも1つの三重結合を含有する脂肪族基を指し、「非置換アルキニル」及び「置換アルキニル」の両方を含むことが意図され、後者は、アルキニル基の1つまたは複数の炭素上に水素に代わる置換基を有するアルキニル部分を指す。そのような置換基は、1つまたは複数の三重結合に含まれるか、または含まれない1つまたは複数の炭素上で起こり得る。さらに、そのような置換基は、安定性が抑制される場合を除いて、上記のようにアルキル基に対して企図されるもの全てを含む。例えば、1つまたは複数のアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基によるアルキニル基の置換が企図される。

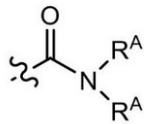
20

【0032】

「アミド」という用語は、本明細書で使用される場合、基

【0033】

【化2】



30

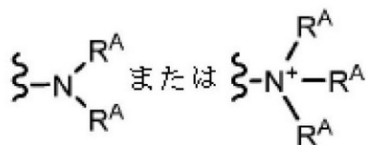
を指し、式中、各R<sup>A</sup>が、独立して、水素もしくはヒドロカルビル基を表すか、または2つのR<sup>A</sup>が、それらが結合しているN原子と一緒にあって、環構造に4個～8個の原子を有する複素環を完成させる。

【0034】

「アミン」及び「アミノ」という用語は、当該技術分野で認識されており、非置換及び置換アミンの両方、ならびにその塩、

【0035】

【化3】



40

例えば、によって表され得る部分を指し、式中、各R<sup>A</sup>が、独立して、水素もしくはヒドロカルビル基を表すか、または2つのR<sup>A</sup>が、それらが結合しているN原子と一緒にあって、環構造に4個～8個の原子を有する複素環を完成させる。

【0036】

「アミノアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、アミノ基で置換された

50

アルキル基を指す。

【0037】

「アラルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、アリール基で置換されたアルキル基を指す。

【0038】

「アリール」という用語は、本明細書で使用される場合、置換または非置換単環芳香族基を含み、環の各原子は炭素である。好ましくは、環は、6員～10員環、より好ましくは6員環である。「アリール」という用語はまた、2個以上の炭素が2つの隣接する環に共通である2つ以上の環式環を有する多環式環系を含み、環の少なくとも1つが芳香族であり、例えば、他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、及び/またはヘテロシクリルであってもよい。アリール基は、ベンゼン、ナフタレン、フェナントレン、フェノール、アニリンなどを含む。

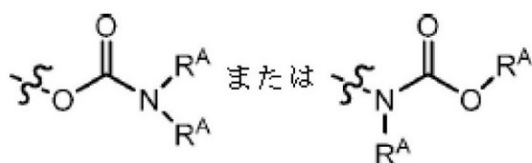
10

【0039】

「カルバミン酸塩」という用語は、当該技術分野で認識されており、基

【0040】

【化4】



20

を指し、式中、各  $R^A$  が、独立して、水素、またはアルキル基などのヒドロカルビル基を表すか、または両方の  $R^A$  が、介在する原子（複数可）と一緒にあって、環構造に4個～8個の原子を有する複素環を完成させる。

【0041】

「炭素環」及び「炭素環式」という用語は、本明細書で使用される場合、飽和または不飽和環を指し、その環の各原子は炭素である。炭素環という用語は、芳香族炭素環及び非芳香族炭素環の両方を含む。非芳香族炭素環は、全ての炭素原子が飽和されているシクロアルカン環、及び少なくとも1つの二重結合を含有するシクロアルケン環の両方を含む。「炭素環」は、5員～7員単環式環及び8員～12員二環式環を含む。二環式炭素環の各環は、飽和環、不飽和環、及び芳香族環から選択され得る。炭素環は、1個、2個、または3個以上の原子が2つの環間で共有される、二環式分子を含む。「融合炭素環」という用語は、環のそれぞれが2つの隣接した原子を他方の環と共有する、二環式炭素環を指す。融合炭素環の各環は、飽和環、不飽和環、及び芳香族環から選択され得る。例示的な実施形態では、芳香族環、例えば、フェニルは、飽和環または不飽和環、例えば、シクロヘキサン、シクロペンタン、またはシクロヘキセンに融合され得る。飽和、不飽和、及び芳香族二環式環の任意の組み合わせは、原子価が許容される場合、炭素環式の定義に含まれる。例示的な「炭素環」は、シクロペンタン、シクロヘキサン、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、1,5-シクロオクタジエン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、ビスシクロ[4.2.0]オクタ-3-エン、ナフタレン、及びアダマンタンを含む。例示的な融合炭素環は、デカリン、ナフタレン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、ビスシクロ[4.2.0]オクタン、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インデン、及びビスシクロ[4.1.0]ヘプタ-3-エンを含む。「炭素環」は、水素原子を担持することができる任意の1つまたは複数の位置で置換され得る。

30

40

【0042】

「シクロアルキル」基は、完全に飽和される環式炭化水素である。「シクロアルキル」は、単環式環及び二環式環を含む。典型的に、単環式シクロアルキル基は、別途定義され

50

ない限り、3個～約10個の炭素原子、より典型的には3個～8個の炭素原子を有する。二環式シクロアルキルの第2の環は、飽和環、不飽和環、及び芳香族環から選択され得る。シクロアルキルは、1個、2個、または3個以上の原子が2つの環間で共有される、二環式分子を含む。「融合シクロアルキル」という用語は、環のそれぞれが2つの隣接した原子を他方の環と共有する、二環式シクロアルキルを指す。融合二環式シクロアルキルの第2の環は、飽和環、不飽和環、及び芳香族環から選択され得る。「シクロアルケニル」基は、1つまたは複数の二重結合を含む環式炭化水素である。

## 【0043】

「カルボシクリルアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素環基で置換されたアルキル基を指す。

## 【0044】

「カーボネート」という用語は、当該技術分野で認識されており、 $-OCO_2-R^A$ 基を指し、式中、 $R^A$ は、ヒドロカルビル基を表す。

## 【0045】

「カルボキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、式 $-CO_2H$ によって表される基を指す。

## 【0046】

「エステル」という用語は、本明細書で使用される場合、 $-C(O)OR^A$ 基を指し、式中、 $R^A$ が、ヒドロカルビル基を表す。

## 【0047】

「エーテル」という用語は、本明細書で使用される場合、酸素を介して別のヒドロカルビル基に結合されたヒドロカルビル基を指す。したがって、ヒドロカルビル基のエーテル置換基は、ヒドロカルビル $-O-$ であり得る。エーテルは、対称的でも非対称的でもよい。エーテルの例としては、複素環 $-O-$ 複素環及びアリール $-O-$ 複素環が挙げられるが、これらに限定されない。エーテルは、一般式アルキル $-O-$ アルキルによって表され得る「アルコキシャルキル」基を含む。

## 【0048】

「ハロ」及び「ハロゲン」という用語は、本明細書で使用される場合、ハロゲンを意味し、クロロ、フルオロ、プロモ、及びヨードを含む。

## 【0049】

「ヘタルキル」及び「ヘテロアラルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、ヘタリール基で置換されたアルキル基を指す。

## 【0050】

「ヘテロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素原子及び少なくとも1つのヘテロ原子の飽和鎖または不飽和鎖を指し、いずれの2つのヘテロ原子も隣接していない。

## 【0051】

「ヘテロアリール」及び「ヘタリール」という用語は、置換または非置換芳香族単環構造、好ましくは5員～7員環、より好ましくは5員～6員環を含み、それらの環構造は、少なくとも1つのヘテロ原子、好ましくは1個～4個のヘテロ原子、より好ましくは1個または2個のヘテロ原子を含む。「ヘテロアリール」及び「ヘタリール」という用語は、2つ以上の炭素が2つの隣接する環に共通している、2つ以上の環式環を有する多環式環系も含み、それらの環のうちの少なくとも1つはヘテロ芳香族であり、例えば、その他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、及び/またはヘテロシクリルであり得る。ヘテロアリール基としては、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、及びピリミジンなどが挙げられる。

## 【0052】

「ヘテロ原子」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素または水素以外の任意の元素の原子を意味する。好ましいヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄である。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 5 3 】

「ヘテロシクリル」、「複素環」、及び「複素環式」という用語は、置換または非置換非芳香族環構造、好ましくは3員～10員環、より好ましくは3員～7員環を指し、それらの環構造は、少なくとも1つのヘテロ原子、好ましくは1個～4個のヘテロ原子、より好ましくは1個または2個のヘテロ原子を含む。「ヘテロシクリル」及び「複素環式」という用語は、2つ以上の炭素が2つの隣接する環に共通している、2つ以上の環式環を有する多環式環系も含み、それらの環のうち少なくとも1つは複素環式であり、例えば、その他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、及び/またはヘテロシクリルであり得る。ヘテロシクリル基としては、例えば、ペペリジン、ピペラジン、ピロリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、モルホリン、ラクトン、ラクタムなどが挙げられる。

10

## 【 0 0 5 4 】

「ヘテロシクリルアルキル」または「ヘテロシクロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、複素環基で置換されたアルキル基を指す。

## 【 0 0 5 5 】

「ヒドロカルビル」という用語は、本明細書で使用される場合、=Oまたは=S置換基を有しない、典型的に少なくとも1つの炭素-水素結合及び主に炭素骨格を有するが、任意にヘテロ原子を含み得る炭素原子を介して結合される基を指す。したがって、メチル、エトキシエチル、2-ピリジル、及びトリフルオロメチルのような基は、本出願の目的でヒドロカルビルであると考えられるが、アセチル(結合炭素上に=O置換基を有する)及びエトキシ(炭素ではなく酸素を介して結合された)などの置換基はそうではない。ヒドロカルビル基としては、アリール、ヘテロアリール、炭素環、ヘテロシクリル、アルキル、アルケニル、アルキニル、及びそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

20

## 【 0 0 5 6 】

「ヒドロキシアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、ヒドロキシ基で置換されたアルキル基を指す。

## 【 0 0 5 7 】

アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシなどの化学部分と共に用いられる場合、「低級」という用語は、置換基中に10個以下、好ましくは6個以下の非水素原子が存在する基を含むことを意味する。「低級アルキル」は、例えば、10個以下、好ましくは6個以下の炭素原子を含有するアルキル基を指す。特定の実施形態では、本明細書で定義されるアシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシ置換基は、それらが単独でまたは他の置換基と組み合わせて現れるかどうかにかかわらず、それぞれ低級アシル、低級アシルオキシ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、または低級アルコキシであり、例えば、ヒドロキシアルキル及びアラルキルが挙げられる(この場合、例えば、アルキル置換基の炭素原子を数える場合、アリール基内の原子は数えられない)。

30

## 【 0 0 5 8 】

「ポリシクリル」、「多環」、及び「多環式」という用語は、2つ以上の環(例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、及び/またはヘテロシクリル)を指し、2個以上の原子が2つの隣接する環に共通し、例えば、それらの環は「融合環」である。多環の環のそれぞれは、置換または非置換であり得る。特定の実施形態では、多環の各環は、環内の3個～10個の原子、好ましくは5個～7個を含有する。

40

## 【 0 0 5 9 】

「シリル」という用語は、3つのヒドロカルビル部分が結合したケイ素部分を指す。

## 【 0 0 6 0 】

「置換された」という用語は、骨格の1個以上の炭素上の水素を置き換える置換基を有する部分を指す。「置換」または「～で置換された」は、そのような置換が置換原子及び置換基の許容される原子価に従うこと、ならびにその置換が、例えば、再配置、環化、排

50

除などによる変換を自然に受けない安定した化合物をもたらすという暗示的条件を含むことが理解されるであろう。本発明で使用する場合、「置換された」という用語は、有機化合物の全ての許容される置換基を含むと考えられる。幅広い態様では、許容される置換基は、有機化合物の、非環式及び環式、分岐及び非分岐、炭素環式及び複素環式、芳香族及び非芳香族の置換基を含む。許容される置換基は、適切な有機化合物に対して1つ以上であってもよく、また同じもしくは異なってもよい。本発明の目的のために、窒素などのヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満たす、本明細書に記載される有機化合物の水素置換基及び/または任意の許容される置換基を有し得る。置換基は、本明細書に記載される任意の置換基、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（例えば、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、またはアシル）、チオカルボニル（例えば、チオエステル、チオ酢酸塩、またはチオギ酸塩）、アルコキシ、ホスホリル、リン酸塩、ホスホン酸塩、ホスフィン酸塩、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、硫酸塩、スルホン酸塩、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分を含み得る。好ましい実施形態では、置換アルキルの置換基は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、ハロゲン、カルボニル、シアノ、またはヒドロキシルから選択される。より好ましい実施形態では、置換アルキルの置換基は、フルオロ、カルボニル、シアノ、またはヒドロキシルから選択される。当業者であれば、適切な場合、置換基自体が置換され得ることを理解するであろう。「非置換」と特に明記しない限り、本明細書における化学部分に対する言及は、置換バリエーションを含むことが理解される。例えば、「アリー

10

20

【0061】

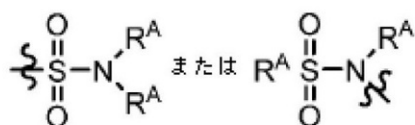
「硫酸塩」という用語は、当該技術分野で認識されており、 $-OSO_3H$ 基、またはその薬学的に許容される塩を指す。

【0062】

「スルホンアミド」という用語は、当該技術分野で認識されており、一般式

【0063】

【化5】



30

によって表される基を指し、式中、各 $R^A$ が、独立して、水素またはアルキルなどのヒドロカルビルを表すか、または両方の $R^A$ が、介在する原子（複数可）と一緒にあって、環構造に4個～8個の原子を有する複素環を完成させる。

【0064】

「スルホキシド」という用語は、当該技術分野で認識されており、 $-S(O)-R^A$ 基を指し、式中、 $R^A$ は、ヒドロカルビルを表す。

40

【0065】

「スルホン酸塩」という用語は、当該技術分野で認識されており、 $SO_3H$ 基、またはその薬学的に許容される塩を指す。

【0066】

「スルホン」という用語は、当該技術分野で認識されており、 $-S(O)_2-R^A$ 基を指し、式中、 $R^A$ は、ヒドロカルビルを表す。

【0067】

「チオアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、チオール基で置換されたアルキル基を指す。

【0068】

50

「チオエステル」という用語は、本明細書で使用される場合、 $-C(O)SR^A$ または $-SC(O)R^A$ の基を指し、式中、 $R^A$ は、ヒドロカルビルを表す。

【0069】

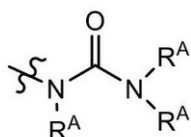
「チオエーテル」という用語は、本明細書で使用される場合、エーテルと同等であり、式中、酸素が、硫黄で置換されている。

【0070】

「尿素」という用語は、当該技術分野で認識されており、一般式

【0071】

【化6】



によって表され得、式中、各 $R^A$ が、独立して、水素またはアルキルなどのヒドロカルビルを表すか、または別の及び介在する原子（複数可）と一緒にあった $R^A$ の任意の出現が、環構造に4個～8個の原子を有する複素環を完成させる。

【0072】

「保護基」は、分子中の反応性官能基に結合した場合、官能基の反応性をマスクする、低減する、または予防する原子の群を指す。典型的に、保護基は、合成の経過中に所望される場合、選択的に除去され得る。保護基の例は、Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY及びHarrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY 中に見出され得る。代表的な窒素保護基としては、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジル、ベンジロキシカルボニル（「CBZ」）、tert-ブトキシカルボニル（「Boc」）、トリメチルシリル（「TMS」）、2-トリメチルシリル-エタン

スルホニル（「TES」）、トリチル及び置換トリチル基、アリロキシカルボニル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル（「Fmoc」）、ニトロ-ベラトリルオキシカルボニル（「NVOC」）などが挙げられるが、これらに限定されない。代表的なヒドロキシル保護基としては、ベンジル及びトリチルエーテルなどのヒドロキシル基がアシル化（エステル化）またはアルキル化されるもの、ならびにアルキルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、トリアルキルシリルエーテル（例えば、TMSまたはTIPS基）、グリコールエーテル（例えば、エチレングリコール及びプロピレングリコール誘導体）、及びアリルエーテルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0073】

本明細書において使用される場合、障害または状態を「予防する」治療薬は、統計的試料において、未治療の対照試料に対して治療した試料中の障害もしくは状態の発生を低減する、もしくは発生を遅延させる、または未治療の対照試料に対して障害もしくは状態の1つもしくは複数の症状の重症度を低減する化合物を指す。

【0074】

「治療する」という用語は、予防的及び/または治療的処置を含む。「予防的または治療的」処置という用語は、当該技術分野で認識されており、対象組成物のうちの1つまたは複数の宿主への投与を含む。それが望ましくない状態（例えば、宿主動物の疾患または他の望ましくない状態）の臨床症状の前に投与される場合、治療は予防的である（すなわち、それは望ましくない状態の発症から宿主を保護する）一方、望ましくない状態が現れた後に投与される場合、治療は治療的である（すなわち、既存の望ましくない状態または

10

20

30

40

50

その副作用を軽減、改善、または安定させることを目的としている)。

【0075】

「併用投与」及び「併用的に投与する」という句は、以前に投与された治療化合物が体内で依然として有効である間に第2の化合物が投与されるような2つ以上の異なる治療化合物の任意の投与形態を指す(例えば、2つの化合物は患者に同時に効果的であり、2つの化合物の相乗効果が含まれる場合がある)。例えば、異なる治療化合物は、同じ製剤で、または別々の製剤で、同時にまたは連続して投与することができる。特定の実施形態では、異なる治療化合物は、互いに1時間、12時間、24時間、36時間、48時間、72時間、または1週間以内に投与することができる。したがって、そのような治療を受ける個体は、異なる治療化合物の組み合わせられた効果から恩恵を受けることができる。

10

【0076】

「プロドラッグ」という用語は、生理学的条件下で、本発明の治療的活性剤に変換される化合物を包含することが意図される。プロドラッグを作製するための一般的な方法は、所望の分子を明らかにするために、生理学的条件下で加水分解された1つまたは複数の選択部分を含めることである。他の実施形態では、プロドラッグは、宿主動物の酵素活性により変換される。例えば、エステルまたは炭酸塩(例えば、アルコールまたはカルボン酸のエステルまたは炭酸塩)は、本発明の好ましいプロドラッグである。特定の実施形態では、上記の製剤中の本発明の化合物の一部または全ては、対応する適切なプロドラッグで置き換えることができ、例えば、親化合物中のヒドロキシルは、エステルもしくは炭酸塩として提示されるか、または親化合物中に存在するカルボン酸は、エステルとして提示される。

20

【0077】

本明細書において使用される場合、「低分子」とは、分子量が約3,000ダルトン未満の小さな有機または無機分子を指す。一般に、本発明に有用な低分子は、3,000ダルトン(Da)未満の分子量を有する。低分子は、例えば、少なくとも約100Da~約3,000Da(例えば、約100~約3,000Da、約100~約2500Da、約100~約2,000Da、約100~約1,750Da、約100~約1,500Da、約100~約1,250Da、約100~約1,000Da、約100~約750Da、約100~約500Da、約200~約1500、約500~約1000、約300~約1000Da、または約100~約250Da)であり得る。

30

【0078】

いくつかの実施形態では、「低分子」は、典型的には約1000未満の分子量を有する有機、無機、または有機金属化合物を指す。いくつかの実施形態では、低分子は、約1nmのサイズの有機化合物である。いくつかの実施形態では、本発明の低分子薬物は、約1000未満の分子量を有するオリゴペプチド及び他の生体分子を包含する。

【0079】

「有効量」は、有益なまたは所望の結果をもたらすのに十分な量である。例えば、治療量は、所望の治療効果を達成する量である。この量は、予防的有効量と同じでも異なってもよく、これは疾患または疾患の症状の発症を防ぐために必要な量である。有効量は、1回以上の投与、適用、または用量で投与され得る。組成物の治療有効量は、選択される組成物に依存する。組成物は、1日1回以上から週1回以上(1日おきを含む)投与することができる。当業者であれば、疾患または障害の重症度、以前の治療、一般的な健康、及び/または対象の年齢、ならびに存在する他の疾患を含むがこれらに限定されない特定の因子が、対象を効果的に治療するために必要な用量及びタイミングに影響を及ぼし得ることを理解するであろう。さらに、治療有効量の本明細書に記載の組成物による対象の治療は、単一の治療または一連の治療を含むことができる。

40

【0080】

本発明の化合物

本発明の一態様は、TRPC5の低分子モジュレーターを提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、TRPC5の低分子阻害剤を提供する。いくつかの実施形態では、本

50

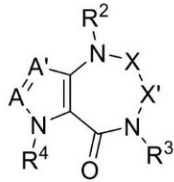
発明は、TRPC5の低分子アゴニストを提供する。

【0081】

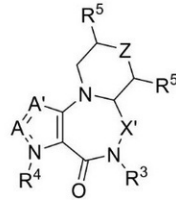
いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容される塩である：

【0082】

【化7】



(I)



(II)

10

(式中、

A及びA'は、CR及びNから独立して選択され、

RはL-R<sup>1</sup>であり、

Lは存在しない、CH<sub>2</sub>、O、SO<sub>2</sub>、またはNR<sup>2</sup>であり、

R<sup>1</sup>は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールから選択され、Lが存在しない場合、R<sup>1</sup>はさらにHから選択され、

各R<sup>2</sup>は独立してHまたはアルキルであり、

R<sup>3</sup>は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルキレン-OR<sup>2</sup>、任意に置換されたシクロアルキレン-OR<sup>2</sup>、任意に置換されたアルキレン-N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、任意に置換されたシクロアルキレン-N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、任意に置換されたアルキレン-C(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、任意に置換されたシクロアルキレン-C(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、任意に置換されたアルキレン-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、及び任意に置換されたシクロアルキレン-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>から選択され、

R<sup>4</sup>は、アルキル、任意に置換されたアルキレン-アリール、及び任意に置換されたアルキレン-ヘテロアリールから選択され、

各R<sup>5</sup>は、H、N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、OR<sup>2</sup>から独立して選択され、

各R<sup>7</sup>は、H、アルキル、(アルキル)C(O)-、(アリール)C(O)-、(アルキル)S(O)<sub>2</sub>-、及び(アリール)S(O)<sub>2</sub>から独立して選択され、

Xは、-C(O)-、CH<sub>2</sub>、CHR<sup>6</sup>、C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>であり、

各R<sup>6</sup>は、H、アルキル、及び任意に置換されたアルキレン-OHから独立して選択され、

X'は、-C(O)-、CH<sub>2</sub>、CHR<sup>3'</sup>、C(R<sup>3'</sup>)<sub>2</sub>であるか、またはX'はR<sup>3</sup>と一緒になって5もしくは6員環を形成し、

各R<sup>3</sup>は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルキレン-OR<sup>2</sup>、任意に置換されたシクロアルキレン-OR<sup>2</sup>、任意に置換されたアルキレン-N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、任意に置換されたシクロアルキレン-N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、任意に置換されたアルキレン-C(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、任意に置換されたシクロアルキレン-C(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、任意に置換されたアルキレン-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、及び任意に置換されたシクロアルキレン-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>から独立して選択され、ならびに

Zは存在しない、CH<sub>2</sub>、CHR<sup>5</sup>、O、-NR<sup>2</sup>-、または-SO<sub>2</sub>-であり、

但し、X及びX'の両方が-C(O)-であることはなく、ZがO、NR、またはSO<sub>2</sub>の場合、R<sup>5</sup>はHである)。

【0083】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(I)の化合物である。いくつかの実施形態で

50

は、化合物は、式 ( I I ) の化合物である。

【 0 0 8 4 】

いくつかの実施形態では、A 及び A ' のうちの少なくとも 1 つは C R である。

【 0 0 8 5 】

いくつかの実施形態では、A は N である。いくつかの実施形態では、A は C R である。

【 0 0 8 6 】

いくつかの実施形態では、A ' は N である。いくつかの実施形態では、A ' は C R である。

【 0 0 8 7 】

いくつかの実施形態では、A ' は N、A は C R である。

【 0 0 8 8 】

いくつかの実施形態では、R は L - R <sup>1</sup> である。

【 0 0 8 9 】

いくつかの実施形態では、L は存在しない。いくつかの実施形態では、L が存在しない場合、R <sup>1</sup> はさらに H から選択される。いくつかの実施形態では、L は C H <sub>2</sub> である。いくつかの実施形態では、L は O である。いくつかの実施形態では、L は S O <sub>2</sub> である。いくつかの実施形態では、L は N R <sup>2</sup> である。

【 0 0 9 0 】

いくつかの実施形態では、R <sup>1</sup> は任意に置換されたアリールである。いくつかの実施形態では、R <sup>1</sup> は任意に置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、R <sup>1</sup> は置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、置換されたフェニルは、ハロゲン、 - C F <sub>3</sub>、 - C ( H ) F <sub>2</sub>、及び - O C F <sub>3</sub> から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で置換される。

【 0 0 9 1 】

いくつかの実施形態では、R <sup>1</sup> は任意に置換されたアルキルである。いくつかの実施形態では、アルキルは、メチル、エチル、n - プロピル、i s o - プロピル、n - ブチル、i s o - ブチル、及び t e r t - ブチルから選択される。

【 0 0 9 2 】

いくつかの実施形態では、R <sup>1</sup> は任意に置換されたヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R <sup>1</sup> は、ハロゲン、 - C F <sub>3</sub>、 - C ( H ) F <sub>2</sub>、及び - O C F <sub>3</sub> から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で置換された置換ヘテロアリールである。

【 0 0 9 3 】

いくつかの実施形態では、L は O であり、R <sup>1</sup> は、3 - クロロフェニル、3 - フルオロフェニル、3 - トリフルオロメトキシフェニル、イソプロピル、または n - プロピルである。

【 0 0 9 4 】

いくつかの実施形態では、R <sup>2</sup> は H である。いくつかの実施形態では、R <sup>2</sup> はアルキルである。いくつかの実施形態では、R <sup>2</sup> は、メチル、エチル、n - プロピル、i s o - プロピル、n - ブチル、i s o - ブチル、及び t e r t - ブチルから選択される。いくつかの実施形態では、R <sup>2</sup> はメチルである。

【 0 0 9 5 】

いくつかの実施形態では、R <sup>3</sup> は任意に置換されたアルキルである。いくつかの実施形態では、R <sup>3</sup> は任意に置換されたアルキレン - O R <sup>2</sup> である。いくつかの実施形態では、R <sup>3</sup> は任意に置換されたシクロアルキレン - O R <sup>2</sup> である。いくつかの実施形態では、R <sup>3</sup> は任意に置換されたアルキレン - N ( R <sup>7</sup> ) <sub>2</sub> である。いくつかの実施形態では、R <sup>3</sup> は任意に置換されたシクロアルキレン - N ( R <sup>7</sup> ) <sub>2</sub> である。いくつかの実施形態では、R <sup>3</sup> は任意に置換されたアルキレン - C ( O ) N ( R <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> である。いくつかの実施形態では、R <sup>3</sup> は任意に置換されたシクロアルキレン - C ( O ) N ( R <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> である。いくつかの実施形態では、R <sup>3</sup> は任意に置換されたアルキレン - S ( O ) <sub>2</sub> N ( R <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> である。いくつかの実施形態では、R <sup>3</sup> は任意に置換されたシクロアルキレン - S ( O ) <sub>2</sub> N ( R <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> である。いくつかの実施形態では、R <sup>3</sup> は、メチル、2 - ヒドロキシエチル、2 , 3 - ジヒドロ

10

20

30

40

50

キシプロピル、2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、3-メトキシプロピル、3-ヒドロキシシクロブチル、または3-ヒドロキシシクロペンチルである。

【0096】

いくつかの実施形態では、 $R^7$ の1つの例はHであり、また、 $R^7$ の第2の例は、アルキル、(アルキル)C(O)-、(アリール)C(O)-、(アルキル)S(O)<sub>2</sub>-、または(アリール)S(O)<sub>2</sub>-である。いくつかの実施形態では、 $R^7$ の1つの例はアルキルであり、また、 $R^7$ の第2の例は、H、(アルキル)C(O)-、(アリール)C(O)-、(アルキル)S(O)<sub>2</sub>-、または(アリール)S(O)<sub>2</sub>-である。いくつかの実施形態では、 $R^7$ の両方の例はHである。いくつかの実施形態では、 $R^7$ の両方の例はアルキルである。

10

【0097】

いくつかの実施形態では、 $R^3$ は、

【0098】

【化8】

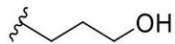


20

から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^3$ は、

【0099】

【化9】



である。

【0100】

いくつかの実施形態では、 $R^3$ は、

【0101】

【化10】



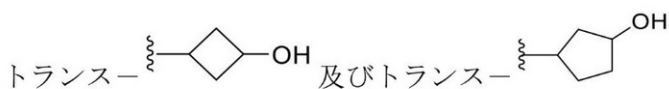
から選択される。

【0102】

いくつかの実施形態では、 $R^3$ は、

【0103】

【化11】



から選択される。

50

## 【0104】

いくつかの実施形態では、 $R^4$ はアルキルである。いくつかの実施形態では、 $R^4$ は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*iso*-プロピル、*n*-ブチル、*iso*-ブチル、及び *tert*-ブチルから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^4$ は、*n*-ブチル、*iso*-ブチル、及び *tert*-ブチルから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^4$ は、*n*-ブチルである。

## 【0105】

いくつかの実施形態では、 $R^4$ は、任意に置換されたアルキレン-アリールである。いくつかの実施形態では、アルキレン-アリールのアルキレンは置換される。いくつかの実施形態では、アルキレン-アリールのアリールは置換される。いくつかの実施形態では、置換されたアリールは、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-C(H)F_2$ 、または $-OCF_3$ で置換される。いくつかの実施形態では、アルキレン-アリールのアリールは任意に置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、フェニルは、1つまたは複数例のハロゲンで置換されている。いくつかの実施形態では、アルキレン-アリールのアルキレンはメチレンである。いくつかの実施形態では、 $R^4$ は、任意に置換されたアルキレン-ヘテロアリールである。

10

## 【0106】

いくつかの実施形態では、 $R^4$ は、*n*-ブチル、4-クロロベンジル、または2-(4-クロロフェニル)エタン-2-イルである。

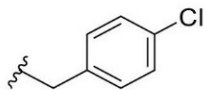
## 【0107】

いくつかの実施形態では、 $R^4$ は

20

## 【0108】

## 【化12】

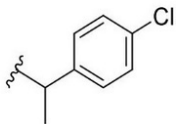


である。いくつかの実施形態では、 $R^4$ は

30

## 【0109】

## 【化13】

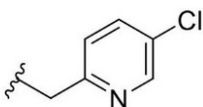


である。いくつかの実施形態では、 $R^4$ は

40

## 【0110】

## 【化14】



である。

## 【0111】

いくつかの実施形態では、各 $R^5$ はHである。いくつかの実施形態では、一方の $R^5$ は水素であり、他方の $R^5$ は-O-アルキルである。いくつかの実施形態では、一方の $R^5$

50

は水素であり、他方のR<sup>5</sup>は-O Meである。いくつかの実施形態では、一方のR<sup>5</sup>は水素であり、他方のR<sup>5</sup>は-O Hである。いくつかの実施形態では、一方のR<sup>5</sup>は水素であり、他方のR<sup>5</sup>は-N Me<sub>2</sub>である。いくつかの実施形態では、一方のR<sup>5</sup>は水素であり、他方のR<sup>5</sup>は-N H<sub>2</sub>である。

## 【0112】

いくつかの実施形態では、Xは-C(O)-である。いくつかの実施形態では、XはCH<sub>2</sub>である。いくつかの実施形態では、Xは-CHR<sup>6</sup>-である。いくつかの実施形態では、Xは-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-である。いくつかの実施形態では、R<sup>6</sup>はアルキルである。いくつかの実施形態では、R<sup>6</sup>は、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、及びtert-ブチルから選択される。いくつかの実施形態では、R<sup>6</sup>はメチルである。いくつかの実施形態では、R<sup>6</sup>は、任意に置換されたアルキレン-OHである。いくつかの実施形態では、R<sup>6</sup>は、任意に置換されたエチレン-OHである。いくつかの実施形態では、R<sup>6</sup>は、置換されたエチレン-OHである。いくつかの実施形態では、R<sup>6</sup>はHである。

10

## 【0113】

いくつかの実施形態では、X'は-C(O)-である。いくつかの実施形態では、X'はCH<sub>2</sub>である。

## 【0114】

いくつかの実施形態では、X'は-CHR<sup>3</sup>'-である。いくつかの実施形態では、X'は-C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>-である。いくつかの実施形態では、R<sup>3</sup>'はアルキルである。いくつかの実施形態では、R<sup>3</sup>'は、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、及びtert-ブチルから選択される。いくつかの実施形態では、R<sup>3</sup>'はメチルである。いくつかの実施形態では、R<sup>3</sup>'は、任意に置換されたアルキレン-OHである。いくつかの実施形態では、R<sup>3</sup>'は、任意に置換されたエチレン-OHである。いくつかの実施形態では、R<sup>3</sup>'は、置換されたエチレン-OHである。

20

## 【0115】

いくつかの実施形態では、Zは存在しない。いくつかの実施形態では、ZはCH<sub>2</sub>である。いくつかの実施形態では、Zは-N(アルキル)-である。いくつかの実施形態では、Zは、-N(n-ブチル)-、-N(iso-ブチル)-、及び-N(tert-ブチル)-から選択される。いくつかの実施形態では、Zは-SO<sub>2</sub>-である。いくつかの実施形態では、Zは存在せず、各R<sup>5</sup>は水素である。

30

## 【0116】

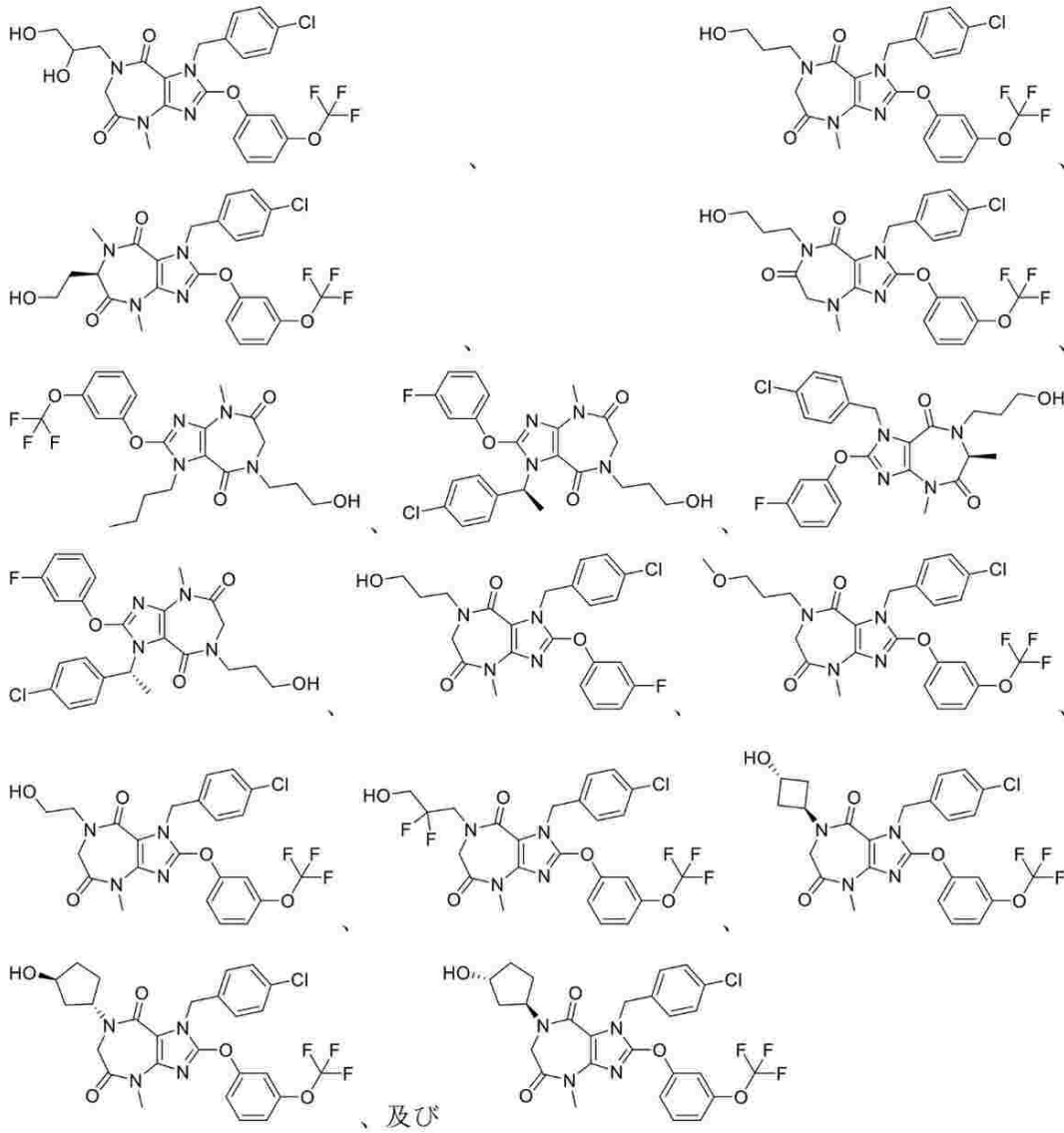
いくつかの実施形態では、化合物は、

## 【0117】

40

50

【化 1 5】



10

20

30

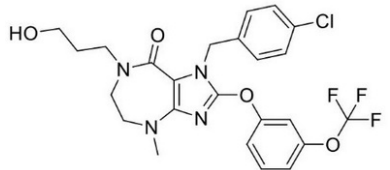
から選択される。

【 0 1 1 8】

いくつかの実施形態では、化合物は、

【 0 1 1 9】

【化 1 6】



40

である。

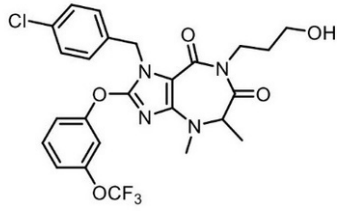
【 0 1 2 0】

いくつかの実施形態では、化合物は、

【 0 1 2 1】

50

【化 1 7】



である。

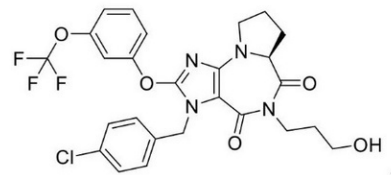
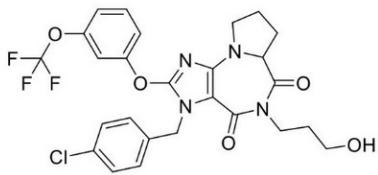
10

【 0 1 2 2】

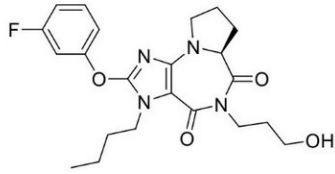
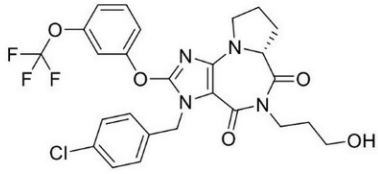
いくつかの実施形態では、化合物は、

【 0 1 2 3】

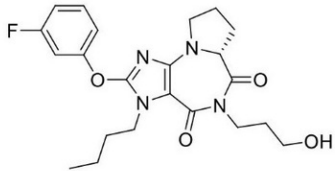
【化 1 8】



20



、 及 び



30

から選択される。

【 0 1 2 4】

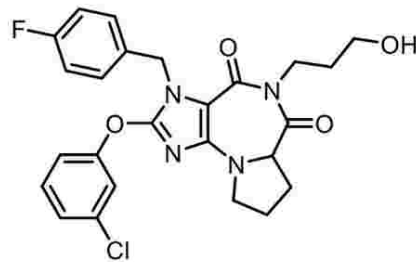
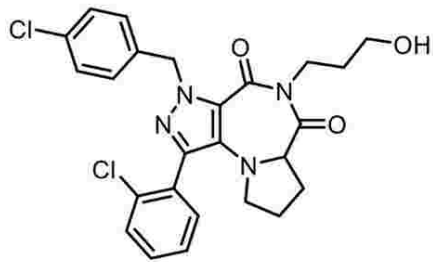
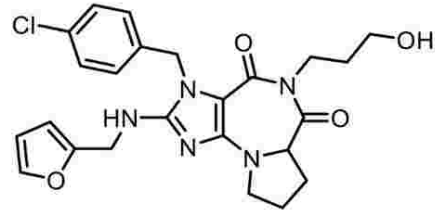
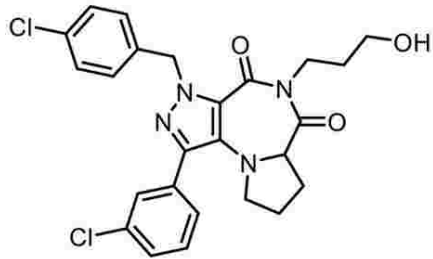
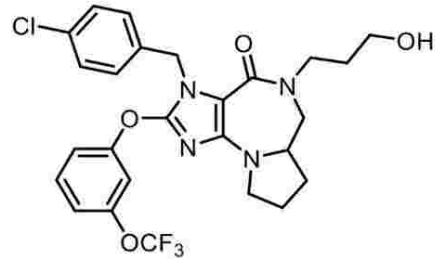
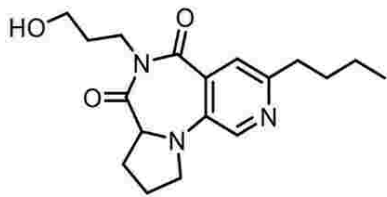
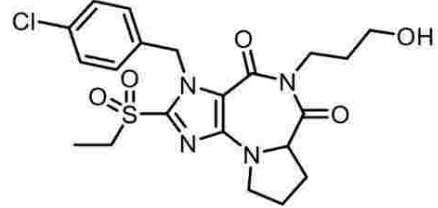
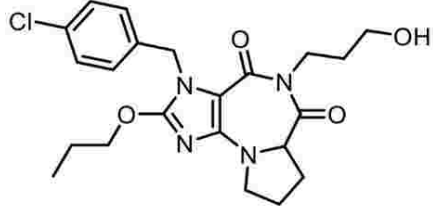
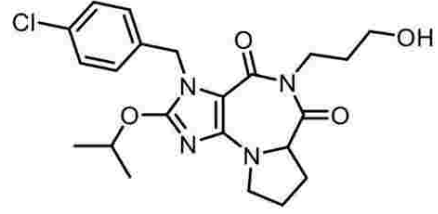
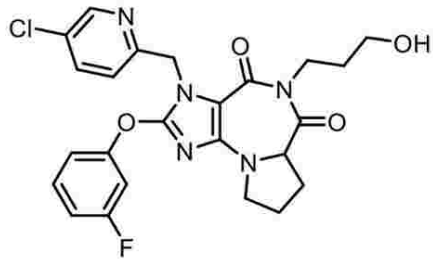
いくつかの実施形態では、化合物は、

【 0 1 2 5】

40

50

【化 1 9】



【 0 1 2 6】

10

20

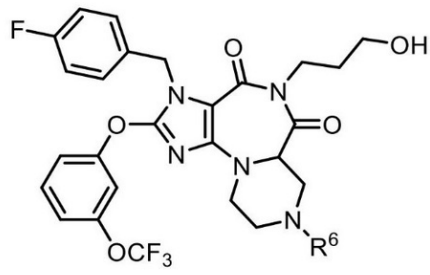
30

40

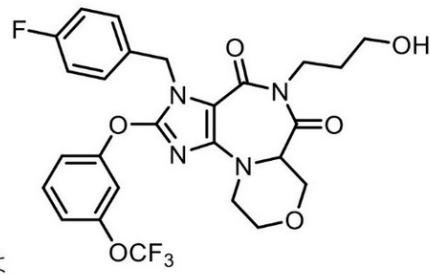
50



## 【化 2 2】



または



10

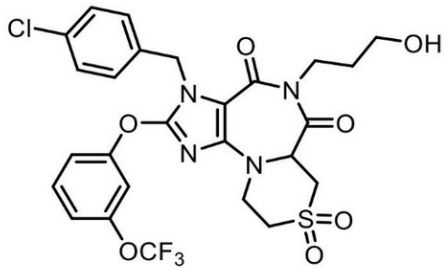
である。

## 【 0 1 3 1】

いくつかの実施形態では、化合物は、

## 【 0 1 3 2】

## 【化 2 3】



20

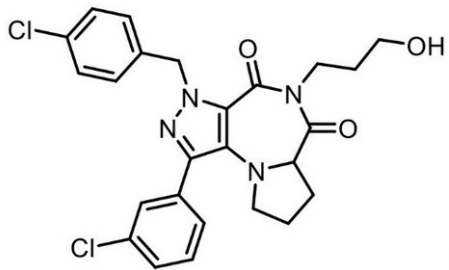
である。

## 【 0 1 3 3】

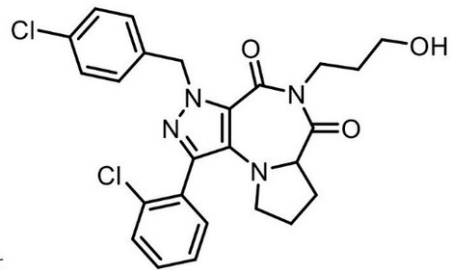
いくつかの実施形態では、化合物は、

## 【 0 1 3 4】

## 【化 2 4】



または



40

である。

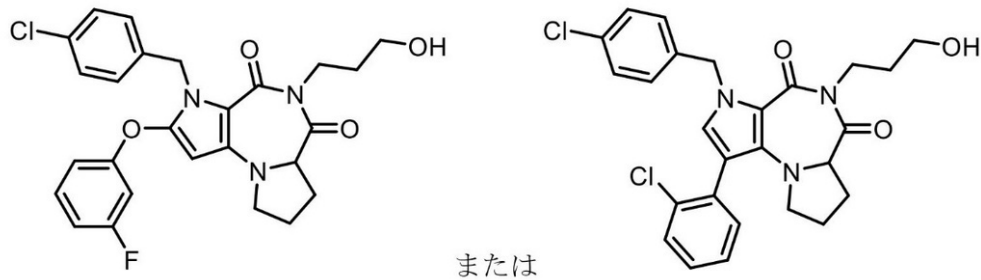
## 【 0 1 3 5】

いくつかの実施形態では、化合物は、

## 【 0 1 3 6】

50

## 【化 2 5】



10

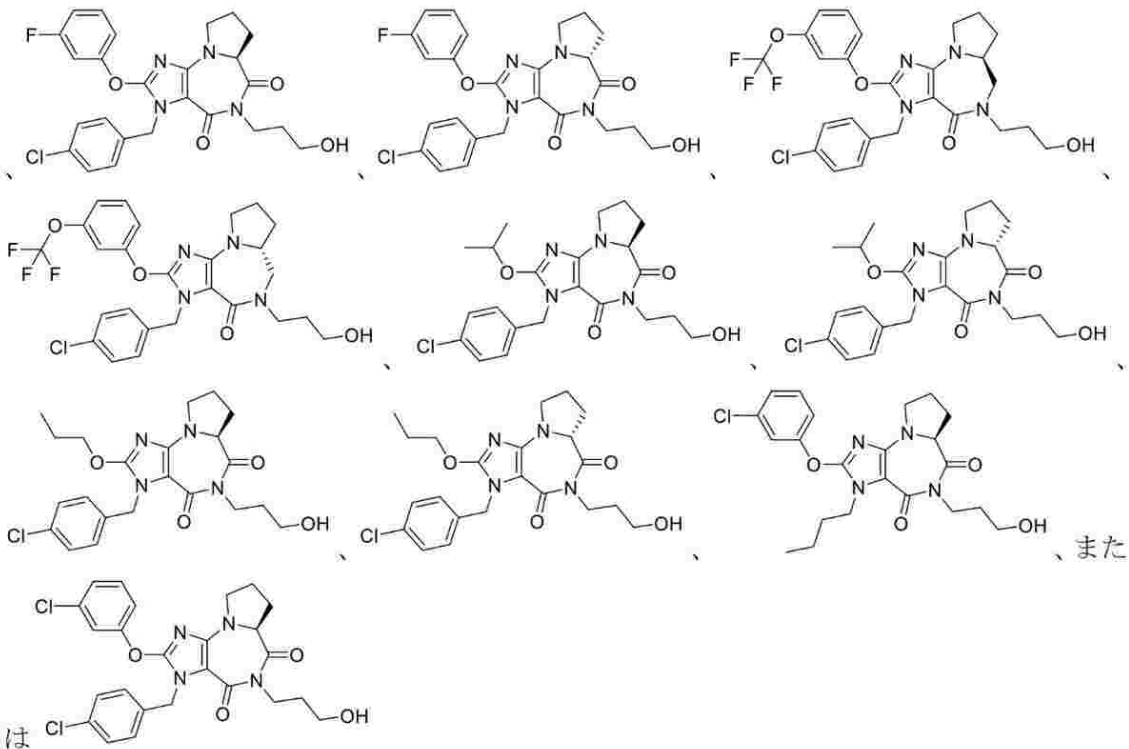
である。

## 【 0 1 3 7】

いくつかの実施形態では、化合物は、

## 【 0 1 3 8】

## 【化 2 6】



20

30

である。

## 【 0 1 3 9】

特定の実施形態では、本発明の化合物は、ラセミ体であり得る。特定の実施形態では、本発明の化合物は、1つのエナンチオマーが豊富であり得る。例えば、本発明の化合物は、30%超のee、40%超のee、50%超のee、60%超のee、70%超のee、80%超のee、90%超のee、またはさらには95%以上のeeを有し得る。

## 【 0 1 4 0】

本発明の化合物は、複数の立体中心を有する。したがって、本発明の化合物は、1つまたは複数のジアステレオマーが豊富であり得る。例えば、本発明の化合物は、30%超のde、40%超のde、50%超のde、60%超のde、70%超のde、80%超のde、90%超のde、またはさらには95%以上のdeを有し得る。特定の実施形態で

50

は、本発明の化合物は、1つまたは複数の立体中心に実質的に1つの異性体配置を有し、残りの立体中心に複数の異性体配置を有する。

【0141】

特定の実施形態では、立体中心のエナンチオマー過剰率は、少なくとも40% ee、50% ee、60% ee、70% ee、80% ee、90% ee、92% ee、94% ee、95% ee、96% ee、98% ee以上のeeである。

【0142】

本明細書において使用される場合、立体化学なしで描かれた単結合は、化合物の立体化学を表さない。

【0143】

本明細書において使用される場合、ハッシュまたは太字の非ウエッジ結合が、相対的だが絶対的ではない立体化学配置（例えば、所与のジアステレオマーのエナンチオマーを区別しない）を示す。

【0144】

本明細書において使用される場合、ハッシュまたは太字のウエッジ結合は、絶対的な立体化学配置を示す。

【0145】

特定の実施形態では、本発明の化合物の治療調製物は、化合物の主に1つのエナンチオマーを提供するように豊富であり得る。エナンチオマーが豊富な混合物は、例えば、1つのエナンチオマーを少なくとも60モルパーセント、またはより好ましくは少なくとも75、90、95、もしくはさらには99モルパーセント含み得る。特定の実施形態では、1つのエナンチオマーが豊富な化合物は、実質的に他のエナンチオマーを含まず、実質的に含まないとは、問題の物質が、例えば、組成物または化合物混合物中の他のエナンチオマーの量と比較して、10%未満、または5%未満、または4%未満、または3%未満、または2%未満、または1%未満を占めることを意味する。例えば、組成物または化合物混合物が、98グラムの第1のエナンチオマーと2グラムの第2のエナンチオマーを含有する場合、98モルパーセントの第1のエナンチオマーとわずか2%の第2のエナンチオマーを含有すると考えられる。

【0146】

特定の実施形態では、治療調製物は、本発明の化合物の主に1つのジアステレオマーを提供するように豊富であり得る。ジアステレオマーが豊富な混合物は、例えば、1つのジアステレオマーを少なくとも60モルパーセント、またはより好ましくは少なくとも75、90、95、もしくはさらには99モルパーセント含み得る。

【0147】

治療方法

非選択的Ca<sup>2+</sup>透過性一過性受容体電位(TRP)チャネルは、アクチンのリモデリング及び細胞遊走を含む多様な細胞プロセスにおいて細胞外キューを細胞内環境に変換するセンサーとして機能する(Greka et al., Nat Neurosci 6, 837-845, 2003; Ramsey et al., Annu Rev Physiol 68, 619-647, 2006; Montell, Pflugers Arch 451, 19-28, 2005; Clapham, Nature 426, 517-524, 2003)。アクチン細胞骨格の動的再構成は、時空間的に調節されたCa<sup>2+</sup>流入に依存しており(Zheng and Poo, Annu Rev Cell Dev Biol 23, 375-404, 2007); Brandman and Meyer, Science 322, 390-395, 2008); Collins and Meyer, Dev Cell 16, 160-161, 2009)、小さなGTPase RhoA及びRac1は、これらの変化の重要なモジュレーターとして機能する(Etienne-Manneville and Hall, Nature 420, 629-635, 2002); Raftopoulou and Hall, Dev Biol 265, 23-32, 2004)。RhoAはストレスファイバー及び焦点接着の形成を誘発し、Ra

10

20

30

40

50

c 1はラメリポディアの形成を媒介する(Etienne - Manneville and Hall, Nature 420, 629 - 635, 2002)。一過性受容体電位カチオンチャネル、サブファミリーC、メンバー5(TRPC5)は、TRPC6と協調して作用し、腎臓ポドサイト及び線維芽細胞におけるCa<sup>2+</sup>流入、アクチンリモデリング、及び細胞運動性を調節する。TRPC5を介したCa<sup>2+</sup>流入はRac1活性を増加させるが、TRPC6を介したCa<sup>2+</sup>流入はRhoA活性を促進する。TRPC6チャネルの遺伝子サイレンシングは、ストレスファイバーを消滅させ、焦点接触を減少させ、運動性、遊走性細胞の表現型をもたらす。対照的に、TRPC5チャネルの遺伝子サイレンシングは、ストレスファイバーの形成を助け、収縮細胞の表現型をもたらす。本明細書に記載の結果は、TRPC5及びTRPC6チャネルがRac1及びRhoAへの差動結合を通じて細胞骨格ダイナミクスの厳密に調節されたバランスを制御する、保存されたシグナル伝達メカニズムを明らかにする。

10

## 【0148】

アクチン細胞骨格のCa<sup>2+</sup>依存性リモデリングは、細胞遊走を駆動する動的プロセスである(Wei et al., Nature 457, 901 - 905, 2009)。RhoA及びRac1は、遊走する細胞の細胞骨格の再配置に関するスイッチとして機能する(Etienne - Manneville and Hall, Nature 420, 629 - 635, 2002); Raftopoulou and Hall, Dev Biol 265, 23 - 32, 2004)。Rac1の活性化は運動性の細胞表現型を媒介するが、RhoA活性は収縮表現型を促進する(Etienne - Manneville and Hall, Nature 420, 629 - 635, 2002)。Ca<sup>2+</sup>は、小さなGTPase調節において中心的な役割を果たす(Aspenstrom et al., Biochem J 377, 327 - 337, 2004)。Ca<sup>2+</sup>の空間的及び時間的に制限されたフリッカーは、遊走細胞の先端近くで豊富である(Wei et al., Nature 457, 901 - 905, 2009)。したがって、Ca<sup>2+</sup>マイクロドメインは、Rac1活性の局所的バーストに(Gardiner et al., Curr Biol 12, 2029 - 2034, 2002; Machacek et al., Nature 461, 99 - 103, 2009)、先端の重要な事象として加わった。今日まで、GTPase調節に関するCa<sup>2+</sup>流入の源は、ほとんど分かっていない。TRP(一過性受容体潜在的)チャネルは、線維芽細胞及び神経成長円錐における細胞遊走に関連する時間的及び空間的に制限されたCa<sup>2+</sup>シグナルを生成する。具体的には、TRPC5チャネルは、神経成長円錐ガイダンス1の既知のレギュレーターであり、神経でのそれらの活性はPI3K及びRac1活性に依存する(Bezzerides et al., Nat Cell Biol 6, 709 - 720, 2004)。

20

30

## 【0149】

ポドサイトは、腎系球体の後腎間充織に由来する神経様細胞であり、腎ろ過装置の形成に不可欠である(Somlo and Mundel, Nat Genet. 24, 333 - 335, 2000; Fukasawa et al., J Am Soc Nephrol 20, 1491 - 1503, 2009)。ポドサイトは、環境キューに対する細胞骨格の適応の精巧に洗練されたレパートリーを持っている(Somlo and Mundel, Nat Genet 24, 333 - 335, 2000; Garg et al., Mol Cell Biol 27, 8698 - 8712, 2007; Verma et al., J Clin Invest 116, 1346 - 1359, 2006; Verma et al., J Biol Chem 278, 20716 - 20723, 2003; Barletta et al., J Biol Chem 278, 19266 - 19271, 2003; Holzman et al., Kidney Int 56, 1481 - 1491, 1999; Ahola et al., Am J Pathol 155, 907 - 913, 1999; Tryggvason and Wartiovaara, N Engl J Med 354, 1387 - 1401, 2006; Schnabel and Farquhar, J Cell Biol 111, 1255 - 1263, 1990

40

50

; Kurihara et al., Proc Natl Acad Sci USA 89, 7075-7079, 1992)。ポドサイト損傷の初期の事象は、アクチン細胞骨格の調節不全 (Faul et al., Trends Cell Biol 17, 428-437, 2007; Takeda et al., J Clin Invest 108, 289-301, 2001; Asanuma et al., Nat Cell Biol 8, 485-491, 2006) 及び  $Ca^{2+}$  ホメオスタシス (Hunt et al., J Am Soc Nephrol 16, 1593-1602, 2005; Faul et al., Nat Med 14, 931-938, 2008) を特徴とする。これらの変化は、タンパク尿の発症、尿腔へのアルブミンの損失、及び最終的には腎不全に関連する (Tryggvason and Wartiovaara, N Engl J Med 354, 1387-1401, 2006)。血管作動性ホルモンアンジオテンシン II は、ポドサイトにおける  $Ca^{2+}$  流入を誘導し、長期にわたる治療はストレスファイバーの損失をもたらす (Hsu et al., J Mol Med 86, 1379-1394, 2008)。  $Ca^{2+}$  流入と細胞骨格の再編成の間に関連性が認識されているが、ポドサイトが、細胞の形及び運動性を調節する細胞外キューを感知して変換するメカニズムは分かっていない。TRP 標準 6 (TRPC6) チャネル変異は、ポドサイトの損傷と関連しているが (Winn et al., Science 308, 1801-1804, 2005; Reiser et al., Nat Genet 37, 739-744, 2005; Moller et al., J Am Soc Nephrol 18, 29-36, 2007; Hsu et al., Biochim Biophys Acta 1772, 928-936, 2007)、このプロセスを制御する特定の経路についてはほとんど分かっていない。さらに、TRPC6 は、TRPC チャネルファミリーの他の 6 つのメンバーと相溶性が近い (Ramsey et al., Annu Rev Physiol 68, 619-647, 2006; Clapham, Nature 426, 517-524, 2003)。TRPC5 チャネルは、TRPC6 チャネルの活性に拮抗して、別個の小さな GTPase への差動結合を通じて、細胞骨格ダイナミクスの厳密に制御されたバランスを制御する。

#### 【0150】

##### タンパク尿

タンパク尿は、タンパク質が尿中に存在する病的状態である。アルブミン尿症は、タンパク尿の一種である。微量アルブミン尿は、腎臓が少量のアルブミンを尿中に漏出させる時に発生する。正常に機能している体内では、アルブミンは腎臓によって血流に保持されるため、通常、尿中には存在しない。微量アルブミン尿は、24 時間の尿採取 (20 ~ 200  $\mu$ g / 分) によって、または、より一般的には、少なくとも 2 回の高濃度 (30 ~ 300 mg / L) によって診断される。微量アルブミン尿は、糖尿病性腎症の前兆となり得る。これらの値を超えるアルブミンレベルは、マクロアルブミン尿と呼ばれる。例えば、糖尿病性腎症などの特定の状態の対象は、微量アルブミン尿からマクロアルブミン尿へと進行し得、腎疾患が進行段階に到達する時にネフローゼ域 (3.5 g 超 / 24 時間) に達する可能性がある。

#### 【0151】

##### タンパク尿の原因

タンパク尿は、巣状分節性糸球体硬化症、IgA 腎症、糖尿病性腎症、ループス腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、進行性 (三日月型) 糸球体腎炎、及び膜性糸球体腎炎を含む、多くの状態に関連し得る。

#### 【0152】

##### A. 巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS)

巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) は、腎臓のろ過システム (糸球体) を攻撃する病気で、深刻な瘢痕化を引き起こす。FSGS は、ネフローゼ症候群として知られる病気の多くの原因の 1 つであり、血液中のタンパク質が尿に漏れた場合 (タンパク尿) に発生する。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 5 3 】

F S G Sの患者が利用できる治療法はほとんどない。多くの患者はステロイド療法で治療されており、そのほとんどは非常に厳しい副作用を持っている。一部の患者は、尿中のタンパク質レベルを低下させることが示されている血圧抑制薬だけでなく、免疫抑制薬にも積極的に反応することを示す。今日まで、一般に受け入れられている効果的な処置または治療はなく、F S G Sを治療するためのF D A認可薬物もない。したがって、タンパク尿を低減または抑制するより効果的な方法が望まれている。

## 【 0 1 5 4 】

## B . I g A腎症

I g A腎症 ( I g A腎炎、I g A N、ベルジエ病、及び咽頭炎性 ( s y n p h a r y n g i t i c ) 系球体腎炎としても知られる ) は、系球体腎炎 ( 腎臓の系球体の炎症 ) の一種である。I g A腎症は、世界中で最も一般的な系球体腎炎である。原発性I g A腎症は、系球体におけるI g A抗体の沈着を特徴とする。系球体I g A沈着に関連する他の疾患があり、最も一般的なものはヘノッホ・シェーンライン紫斑病 ( H S P ) であり、これは多くの人がI g A腎症の全身型であると考えている。ヘノッホ・シェーンライン紫斑は、特徴的な紫斑性皮膚発疹、関節炎、及び腹痛を呈し、若年成人 ( 1 6 ~ 3 5 歳 ) でより一般的に発生する。H S PはI g A腎症よりも良性の予後と関連している。I g A腎症では、2 0年間で症例の2 5 ~ 3 0 %で慢性腎不全への進行が遅い。

10

## 【 0 1 5 5 】

## C . 糖尿病性腎症

キンメルスチール・ウィルソン症候群及び毛細血管性系球体腎炎としても知られている糖尿病性腎症は、腎系球体の毛細血管の血管障害によって引き起こされる進行性腎疾患である。それはネフローゼ症候群及びびまん性系球体硬化症を特徴とする。これは、長期にわたる糖尿病に起因し、透析の主な原因である。糖尿病性腎症の経過における最も早い検出可能な変化は、系球体の肥厚である。この段階で、腎臓は、尿中に正常よりも多くの血清アルブミンを与え始める可能性がある。糖尿病性腎症の進行につれ、結節性系球体硬化症によって破壊される系球体の数が増加し、尿中に排泄されるアルブミンの量が増加する。

20

## 【 0 1 5 6 】

## D . ループス腎炎

ループス腎炎は、全身性エリテマトーデスの合併症である腎障害である。ループス腎炎は、抗体と補体が腎臓に蓄積して炎症を引き起こす時に発生する。それは、多くの場合タンパク尿を引き起こし、腎不全に急速に進行し得る。血流中に窒素老廃物が蓄積する。全身性エリテマトーデスは、間質性腎炎を含む腎臓の内部構造の様々な障害を引き起こす。ループス腎炎は、1 0 , 0 0 0人中約3人が罹患している。

30

## 【 0 1 5 7 】

## E . 膜性増殖性系球体腎炎 I / I I / I I I

膜性増殖性系球体腎炎は、腎系球体メサンギウム及び基底膜肥厚における沈着、補体の活性化及び系球体の損傷によって引き起こされる系球体腎炎の一種である。膜性増殖性系球体腎炎には3つの種類がある。I型は、腎臓に沈着する免疫複合体によって引き起こされ、古典的な補体経路と関連していると考えられている。I I型は、I型に類似しているが、第二補体経路と関連していると考えられている。I I I型は非常にまれであり、それは上皮下沈着の混合及びI型疾患の典型的な病理学的所見によって特徴付けられる。

40

## 【 0 1 5 8 】

## F . 進行性 ( 三日月型 ) 系球体腎炎

進行性 ( 三日月型 ) 系球体腎炎 ( P G ) は、腎臓の症候群であり、治療しないまま放置すると、数ヶ月以内に急性腎不全及び死に急速に進行する。症例の5 0 %では、P Gは、グッドパスチャー症候群、全身性エリテマトーデス、またはウェゲナー肉芽腫症などの基礎疾患に関連しており、残りの症例は特発性である。基礎疾患に関係なく、P Gは腎臓の系球体に対する重度の損傷を伴い、系球体の多くは特徴的な三日月形の癒痕を含む。P Gの患者には、血尿、タンパク尿があり、高血圧及び浮腫を伴うこともある。臨床像は腎炎

50

症候群と一致しているが、タンパク尿の程度は  $3 \text{ g} / 24 \text{ 時間}$  を超える場合があり、その範囲はネフローゼ症候群に関連する。未治療の疾患は尿量の減少（乏尿）に進行する可能性があり、これは腎機能の低下に関連している。

【0159】

G. 膜性糸球体腎炎

膜性糸球体腎炎（MGN）は、徐々に進行する腎臓の疾患であり、主に30歳～50歳の患者、通常白色人種に発症する。それはネフローゼ症候群に発展し得る。MGNは、免疫複合体の循環によって引き起こされる。現在の研究は、免疫複合体の大部分が、糸球体基底膜への *in situ* の抗原に対する抗体の結合を介して形成されることを示している。該抗原は、基底膜に対して内因性であり得るか、または全身循環から沈着し得る。

10

【0160】

H. 肥満

マウスで実験的に誘発された *TrpC5* 欠乏は、過剰な体重増加につながる正のエネルギーバランスを引き起こすことが示されている *Y Gao et al., Cell Rep 2017, 18(3), pp. 583-92*。したがって、*TrpC5* のアゴニズムは肥満の減少につながる可能性がある。

【0161】

尿タンパク質レベルの測定

尿中のタンパク質レベルは、当該技術分野において既知の方法を使用して測定することができる。最近まで、タンパク質の正確な測定には、24時間の尿採取が必要であった。24時間の採取では、患者は排尿し、トイレに行くまで冷蔵保管されている容器に入れる。患者は、朝の最初のトイレの後に、尿の採取を開始するように指示される。その日の残りの全ての尿滴を容器に採取する。翌朝、患者は目覚めた後に最初の排尿を追加し、採取が完了する。

20

【0162】

最近では、単一の尿試料だけで必要な情報を提供できることを研究者たちは発見した。新しい手法では、尿試料中のアルブミンの量が、正常な筋肉破壊の老廃物であるクレアチニンの量と比較される。この測定値は、尿アルブミン - クレアチニン比（UACR）と呼ばれる。クレアチニン1グラムあたり30ミリグラム（ $30 \text{ mg} / \text{g}$ ）を超えるアルブミンを含む尿試料は、問題がある可能性があるとして警告される。臨床検査が  $30 \text{ mg} / \text{g}$  を超える場合、1～2週間後に別のUACR試験を行わなければならない。2回目の試験でも高レベルのタンパク質が示される場合、ヒトは腎機能低下の兆候である持続性タンパク尿があり、腎機能を評価するための追加の試験が必要である。

30

【0163】

血液中のクレアチニンの量を測定する試験は、対象の腎臓が老廃物を効率的に除去しているかどうかを示す。血液中のクレアチニンが多すぎることは、ヒトの腎臓に損傷がある徴候である。医師はクレアチニン測定値を使用して、腎臓が血液をろ過する効率性を推定できる。この計算は、推定糸球体ろ過率、または *eGFR* と呼ばれる。慢性腎臓病は、*eGFR* が  $60 \text{ mL} / \text{分}$  未満の時に存在する。

【0164】

TRPC5

TRPCは、動物における一過性受容体電位カチオンチャネルのファミリーである。TRPC5は、哺乳動物の一過性受容体電位イオンチャネルのTRPCファミリーのサブタイプである。TRPC5の3つの例を、以下の表1にハイライトする。

40

【0165】

50

【表 1】

表 1

3つの異なる種の TRPC5 オートソログと、  
GenBank 参照配列アクセッション番号。

種	核酸	アミノ酸	遺伝子 ID
<i>Homo sapiens</i>	NM_012471.2	NP_036603.1	7224
<i>Mus musculus</i>	NM_009428.2	NP_033454.1	22067
<i>Rattus norvegicus</i>	NM_080898.2	NP_543174.1	140933

10

## 【0166】

したがって、ある特定の実施形態では、本発明は、治療有効量の本発明の TRPC5 阻害化合物（例えば、式 I または II の TRPC5 阻害化合物）、または該化合物を含む薬学的組成物をそれを必要とする対象に投与することを含む、腎疾患を治療する、またはその発症のリスクを低減する方法を提供する。

## 【0167】

20

いくつかの実施形態では、腎疾患は、巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）、糖尿病性腎症、アルポート症候群、高血圧性腎疾患、ネフローゼ症候群、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群、微小変化型疾患、膜性腎症、特発性膜性腎症、膜性増殖性糸球体腎炎（MPGN）、免疫複合体媒介 MPGN、補体媒介 MPGN、ループス腎炎、感染後糸球体腎炎、菲薄基底膜病、メサンギウム増殖性糸球体腎炎、アミロイドーシス（原発性）、c1q 腎症、急速進行性 GN、抗 GBM 疾患、C3 糸球体腎炎、高血圧性腎硬化症、及び IgA 腎症からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、腎疾患はタンパク尿である。いくつかの実施形態では、腎疾患は、微量アルブミン尿症またはマクロアルブミン尿症である。

## 【0168】

30

本発明はまた、治療有効量の本発明の TRPC5 阻害化合物（例えば、式 I または II の TRPC5 阻害化合物）、または該化合物を含む薬学的組成物をそれを必要とする対象に投与することを含む、不安症、またはうつ病、またはがんを治療する、またはその発症のリスクを低減する方法を提供する。

## 【0169】

特定の実施形態では、本発明は、治療有効量の本発明の TRPC5 アゴニスト化合物（例えば、式 I または II の TRPC5 アゴニスト化合物）、または該化合物を含む薬学的組成物をそれを必要とする対象に投与することを含む、肥満を治療する、またはその発症のリスクを低減する方法を提供する。

## 【0170】

40

## 治療対象

本発明の一態様では、対象は、腎疾患、不安症、うつ病、またはがんを有するか、または発症するリスクがあることに基づいて選択される。

## 【0171】

タンパク尿を有するか、または発症するリスクがある対象には、糖尿病、高血圧、または特定の家族のバックグラウンドを持つ対象が含まれる。米国では、糖尿病は末期の腎疾患（ESRD）の主な原因である。1型と2型の両方の糖尿病では、尿中のアルブミンは腎機能の悪化の最初の兆候の1つである。腎機能が低下すると、尿中のアルブミンの量が増加する。タンパク尿を発症する別の危険因子は高血圧である。高血圧のヒトのタンパク尿は、腎機能の低下の指標である。高血圧が制御されていない場合、ヒトは完全な腎不全

50

に進行する可能性があり得る。アフリカ系アメリカ人は、血圧がわずかに上昇している場合でも、白色人種よりも高血圧であり、そのため腎臓の問題を発症する可能性が高くなっている。タンパク尿のリスクがある他の群は、アメリカインディアン、ヒスパニック/ラテン系、太平洋諸島系アメリカ人、高齢者、及び過体重の対象である。

【0172】

本発明の一態様では、対象は、タンパク尿を有するか、またはタンパク尿を発症するリスクがあることに基づいて選択される。タンパク尿を有するか、または発症するリスクがある対象は、状態の1つまたは複数の症状を有する対象である。タンパク尿の症状は当業者に知られており、尿中に大量のタンパク質を含むが、これに限定されず、それがトイレで泡状に見える可能性がある。大量のタンパク質が失われると浮腫が発生し、手、足、腹部、または顔にむくみが生じることがあり得る。これらは、大きなタンパク質損失の兆候であり、腎疾患が進行していることを示している。臨床検査は、広範囲の腎障害が発生する前に、タンパク質が対象の尿中にあるかどうかを確認する唯一の方法である。

10

【0173】

この方法は、哺乳動物、例えば、ヒト及び他の動物、例えば、実験動物、例えば、マウス、ラット、ウサギ、またはサル、または家庭及び農場用動物、例えば、ネコ、イヌ、ヤギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、またはウマを含む様々な対象に有効である。いくつかの実施形態では、対象は哺乳動物である。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。

【実施例】

【0174】

本発明は、特許請求の範囲に記載された本発明の範囲を限定しない以下の実施例においてさらに説明される。

20

【0175】

実施例1：合成方法

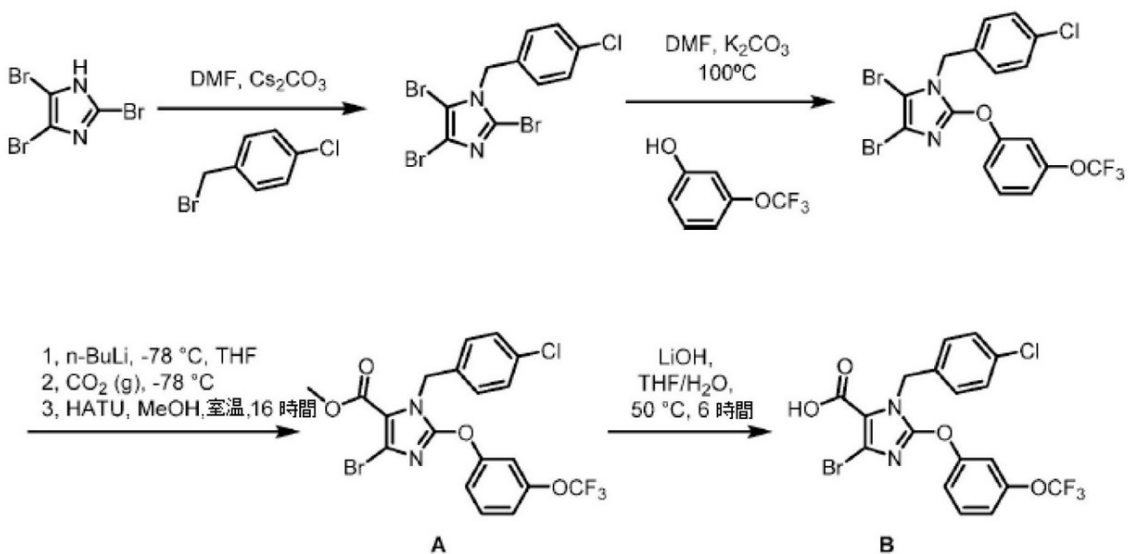
以下は、本発明の例示的な化合物への合成経路を示す。

【0176】

中間体Aの調製

【0177】

【化27】



30

40

【0178】

2,4,5-トリブromo-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-1H-イミダゾール  
DMF (1000 mL) 中の、2,4,5-トリブromo-1H-イミダゾール (120 g, 393.75 mmol, 1 当量)、1-(ブromoメチル)-4-クロロベンゼン (1

50

00 g, 486.67 mmol, 1.236 当量)、及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (200 g, 613.84 mmol, 1.559 当量) の混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物に、 $\text{EtOAc}$  (500 mL) 及び  $\text{H}_2\text{O}$  (300 mL) を添加した。有機層を  $\text{H}_2\text{O}$  (2 X 300 mL) 及びブライン (300 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させて、ろ過した。ろ液を濃縮して、2, 4, 5 - トリブロモ - 1 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 1H - イミダゾール (170 g, 粗製物) を淡黄色固体として得た。

## 【0179】

4, 5 - ジブロモ - 1 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ] - 1H - イミダゾール

DMF (1000 mL) 中の、2, 4, 5 - トリブロモ - 1 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 1H - イミダゾール (175 g, 407.61 mmol, 1 当量)、3 - (トリフルオロメトキシ)フェノール (87.5 g, 491.27 mmol, 1.205 当量)、及び DMF (1000 mL)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (175 g, 1266.23 mmol, 3.106 当量) の混合物を100 で16時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、 $\text{EtOAc}$  (750 mL) 及び  $\text{H}_2\text{O}$  (500 mL) を添加した。有機層を  $\text{H}_2\text{O}$  (2 X 300 mL) 及びブライン (150 mL) で洗浄し、次いで、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させて、ろ過した。ろ液を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、 $\text{PE} : \text{EtOAc}$  (20 : 1 ~ 10 : 1) で溶出して、淡黄色の固体として4, 5 - ジブロモ - 1 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ] - 1H - イミダゾール (200 g, 93.19%) を得た。

## 【0180】

4 - ブロモ - 1 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ] - 1H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (中間体 A)

THF (100 mL) 中の4, 5 - ジブロモ - 1 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ] - 1H - イミダゾール (10.52 g, 19.98 mmol, 1 当量) の攪拌溶液に  $n\text{-BuLi}$  (25.8 mL, 64.57 mmol, 1 当量) を -78 で滴加した。得られた混合物を -78 で30分間攪拌し、次に  $\text{CO}_2$  (g) を -78 で50分間、上記の混合物を介してバブリングした。該反応混合物を -78 で30分間攪拌した。上記の溶液に  $\text{HATU}$  (36.8 g, 96.86 mmol, 1.5 当量)、 $\text{MeOH}$  (180 mL)、及び  $\text{TEA}$  (70 mL) を添加し、次いで得られた混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、 $\text{PE} : \text{EA}$  (20 : 1 ~ 5 : 1) で溶出して、白色固体として4 - ブロモ - 1 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ] - 1H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (26 g, 79.63%) を得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, クロロホルム - d) 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.22 (dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 3H), 7.13 (dtd,  $J = 9.9, 2.1, 1.1$  Hz, 2H), 5.52 (s, 2H), 3.89 (s, 3H)。

## 【0181】

下の表に示す中間体 C、E、G、I、J、K、L、M、及び N の調製は、適切なハロゲン化物及びフェノールと共に開始して、中間体 A の合成について説明した方法及びプロトコルに従う。

## 【0182】

10

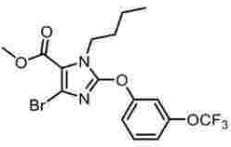

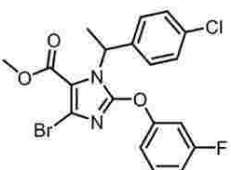
20

30

40

50

【表 2 - 1】

中間体	ハロゲン 化物	フェノー ル	構造	特性評価
C	1-ブロ モブタン	3-(ト リフルオ ロメトキシ) フェ ノール		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, クロ ロホルム-d) $\delta$ 7.44 (t, J = 8.3Hz, 1H), 7. 25 (ddd, J = 8.3, 2.4, 0.9Hz, 1H), 7.19-7.09 (m, 2 H), 4.30 (t, J = 7. 3Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.45-1.3 4 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.4Hz, 3H)
E	1-(ブ ロモメチ ル)-4 -クロロ ベンゼン	3-フル オロフェ ノール		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, クロ ロホルム-d) $\delta$ 7.41-7. 30 (m, 3H), 7.25- 7.20 (m, 2H), 7.07 -6.94 (m, 3H), 5.5 1 (s, 2H), 3.89 (s, 3H)
G	1-(ブ ロモエチ ル)-4 -クロロ ベンゼン	3-フル オロフェ ノール		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, クロ ロホルム-d) $\delta$ 7.30 (s, 2H), 7.17 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.91 (tdd, J = 8.8, 5. 2, 2.8Hz, 2H), 6.7 8-6.69 (m, 2H), 6. 62 (q, J = 7.2Hz, 1 H), 5.45 (q, J = 7. 2Hz, 0H), 4.14 (q, J = 7.0Hz, 0H), 3. 94 (s, 3H), 1.95 (d, J = 7.2Hz, 3H)

10

20

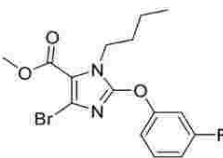
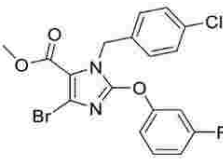
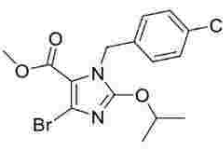
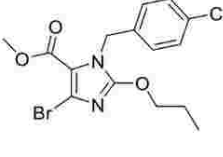
30

【0183】

40

50

【表 2 - 2】

中間体	ハロゲン 化物	フェノー ール	構造	特性評価
I	1-ブ ロ モ ブ タン	3-フル オ ロ フェ ノー ール		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, ク ロ ロ ホルム-d) $\delta$ 7.42- 7.27 (m, 1H), 7.1 1-7.01 (m, 2H), 6.96 (ddd, $J = 9.$ 9, 8.1, 2.2 Hz, 1 H), 4.30 (t, $J =$ 7.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.75 (p, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.39 (h, $J = 7.3$ Hz, 2H), 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。
J	1-(ブ ロ モ メ チ ル)-4 -クロ ロ ベン ゼン	3-フル オ ロ フェ ノー ール		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロ ロ ホルム-d) $\delta$ 7.39-7. 31 (m, 3H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.04 (dt, $J =$ 9.6, 3.8 Hz, 2H), 6.97 (td, $J = 8.3,$ 2.3 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.89 (s, 3 H)
K	1-(ブ ロ モ メ チ ル)-4 -クロ ロ ベン ゼン	イソ プロ パ ノー ール		
L	1-(ブ ロ モ メ チ ル)-4 -クロ ロ ベン ゼン	N-プロ パ ノー ール		

10

20

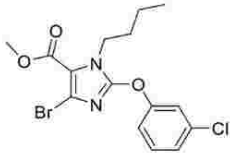
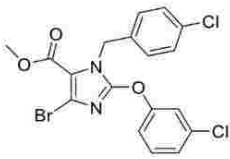
30

40

【 0 1 8 4 】

50

【表 2 - 3】

中間体	ハロゲン化物	フェノール	構造	特性評価
M	1-ブロモブタン	3-クロロフェノール		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロホルム-d) $\delta$ 7.34 (t, $J = 8.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.29 (d, $J = 2.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 4.29 (t, $J = 7.3\text{ Hz}$ , 2H), 3.92 (s, 3H), 1.75 (p, $J = 7.6\text{ Hz}$ , 2H), 1.39 (h, $J = 7.4\text{ Hz}$ , 2H), 0.97 (t, $J = 7.3\text{ Hz}$ , 3H)
N	1-(1-ブロモメチル)-4-クロロベンゼン	3-クロロフェノール		

10

20

## 【0185】

4-プロモ-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-[3-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-1H-イミダゾール-5-カルボン酸(中間体B)

THF (50 mL) 及び  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) 中の、4-プロモ-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-[3-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-1H-イミダゾール-5-カルボン酸メチル (8 g, 15.82 mmol, 1当量) の混合物に  $\text{LiOH}$  (3.8 g, 158.21 mmol, 10当量) を加え、室温で10時間攪拌した。得られた混合物を EA (4 x 200 mL) で抽出した。合一させた有機層を水 (1 x 100 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣/粗生成物を以下の条件(カラム: 球状 C18 カラム、20~40  $\mu\text{m}$ 、120 g、移動相 A: 水 (0.1% AcOH)、移動相 B: ACN、流速: 60 mL/分、勾配: 15分で80~90% B, 254 nm) で逆相フラッシュにより精製し、白色固体として4-プロモ-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-[3-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-1H-イミダゾール-5-カルボン酸 (7.5 g, 96.42%) を得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.41 (s, 1H), 7.59 (t,  $J = 8.3\text{ Hz}$ , 1H), 7.42 (dd,  $J = 8.7, 2.1\text{ Hz}$ , 3H), 7.37 (dt,  $J = 8.2, 1.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 5.51 (s, 2H)

30

40

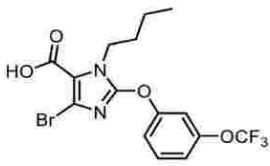
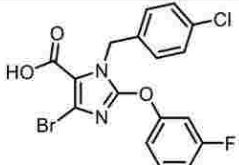
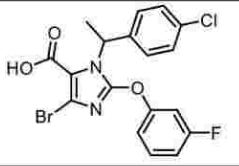
## 【0186】

以下の表に示す中間体D、F及びHの調製は、適切な中間体と共に開始して、中間体Bの合成について説明した方法及びプロトコルに従う。

## 【0187】

50

【表 3】

中間体	出発物質	構造	特性評価
D	C		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, クロロホルム-d) $\delta$ 7.46 (t, $J = 8.3\text{ Hz}$ , 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.21-7.12 (m, 2H), 4.34 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$ , 2H), 1.85-1.73 (m, 2H), 1.41 (h, $J = 7.4\text{ Hz}$ , 2H), 0.99 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$ , 3H)
F	E		
H	G		

10

20

【0188】

化合物1の調製

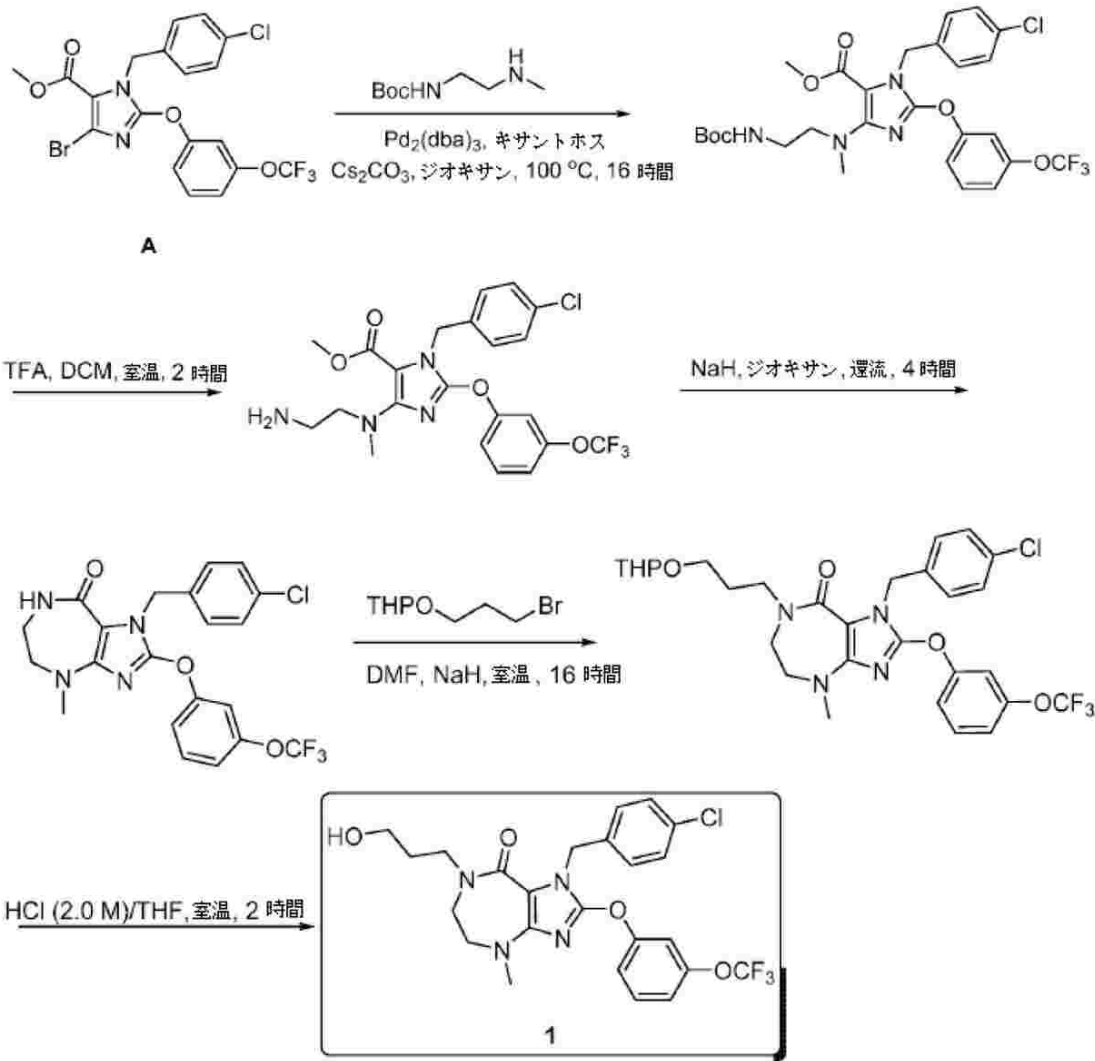
【0189】

30

40

50

【化 2 8】



【 0 1 9 0】

4 - [ ( 2 - [ [ ( tert - ブトキシ ) カルボニル ] アミノ ] エチル ) ( メチル ) アミノ ] - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル

ジオキサソール ( 30 mL , 89 . 53 当量 ) 中の、4 - プロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル ( 2 g , 3 . 96 mmol , 1 当量 )、N - [ 2 - ( メチルアミノ ) エチル ] カルバミン酸 tert - ブチル ( 1 . 4 g , 7 . 91 mmol , 2 . 00 当量 )、キサントホス ( 686 . 6 mg , 1 . 19 mmol , 0 . 3 当量 )、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> ( 362 . 2 mg , 0 . 40 mmol , 0 . 1 当量 )、及び Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 3 . 9 g , 11 . 87 mmol , 3 当量 ) の混合物を 100 で 14 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、PE : EA ( 10 : 1 ~ 3 : 2 ) で溶出して、淡黄色の油として 4 - [ ( 2 - [ [ ( tert - ブトキシ ) カルボニル ] アミノ ] エチル ) ( メチル ) アミノ ] - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル ( 630 mg , 26 . 59% ) を得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , クロロホルム - d ) 7 . 41 ( t , J = 8 . 2 Hz , 1 H ) , 7 . 34 - 7 . 26 ( m , 3 H ) , 7 . 18 ( t , J = 8 . 7 Hz , 2 H

10

20

30

40

50

), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.28 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.38 (dd, J = 18.5, 5.7 Hz, 4H), 2.94 (s, 3H), 1.43 (s, 9H)

【0191】

4 - [(2 - アミノエチル) (メチル) アミノ] - 1 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 1H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル

DCM (30 mL) 中、4 - [(2 - [(tert - ブトキシ) カルボニル] アミノ] エチル) (メチル) アミノ] - 1 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 1H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (700 mg, 1.17 mmol, 1 当量) の攪拌溶液に TFA (10 mL) を室温で滴加した。次いで、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を  $K_2CO_3$  で pH 10 に塩基性化し、酢酸エチル (5 x 50 mL) で抽出し、次いで有機層をブライン (2 x 50 mL) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、ろ過した。ろ液を濃縮して、淡黄色の油として 4 - [(2 - アミノエチル) (メチル) アミノ] - 1 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 1H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (500 mg, 粗製物) を得た。

【0192】

1 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 1H, 4H, 5H, 6H, 7H, 8H - イミダゾ [4, 5 - e] [1, 4] ジアゼピン - 8 - オン

ジオキサン (15 mL) 中の、4 - [(2 - アミノエチル) (メチル) アミノ] - 1 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 1H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (370 mg, 0.74 mmol, 1 当量) の攪拌混合物に、NaH (59.3 mg, 1.48 mmol, 2.00 当量, 60%) を窒素雰囲気下、0 で 0.5 時間加えた。得られた混合物を 100 でさらに 4 時間攪拌した。得られた混合物に酢酸エチル (100 mL) 及びブライン (50 mL) を加え、次に水層を酢酸エチル (100 mL) で抽出した。合一させた有機層を無水  $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、ろ過した。ろ液を濃縮して粗生成物を得、これを以下の条件 (カラム: 球状 C18 カラム、20 ~ 40  $\mu m$ 、120 g; 移動相 A: 水 (0.1% HOAc)、移動相 B: ACN; 流速: 60 mL/分; 勾配: 30 分で 40% B ~ 70% B, 254 nm) で逆相フラッシュにより精製して、淡黄色の油として 1 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 1H, 4H, 5H, 6H, 7H, 8H - イミダゾ [4, 5 - e] [1, 4] ジアゼピン - 8 - オン (23 mg, 6.64%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 7.37 (q, J = 10.5, 9.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 11.1 Hz, 5H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.54 - 3.33 (m, 4H), 3.03 (s, 3H)

【0193】

1 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - メチル - 7 - [(オキサン - 2 - イルオキシ) プロピル] - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 1H, 4H, 5H, 6H, 7H, 8H - イミダゾ [4, 5 - e] [1, 4] ジアゼピン - 8 - オン

DMF (5 mL) 中の、1 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 1H, 4H, 5H, 6H, 7H, 8H - イミダゾ [4, 5 - e] [1, 4] ジアゼピン - 8 - オン (23 mg, 0.05 mmol, 1 当量)、2 - (3 - プロモプロボキシ) オキサン (22.0 mg, 0.10 mmol, 2 当量)、及び  $K_2CO_3$  (20.4 mg, 0.15 mmol, 3 当量) の混合物を室温で 8 時間攪拌した。反応物に、EtOAc (50 mL) 及び  $H_2O$  (50 mL) を加えた。有機層をブライン (2 x 30 mL) で洗浄し、濃縮して残渣を得、これを以下の条件 (

カラム：球状C18カラム、20～40 μm、40 g；移動相A：水（0.1% HOAc）、移動相B：ACN；流速：40 mL/分；勾配：30分で50% B～70% B、254 nm）で逆相フラッシュにより精製して、淡黄色の油として1-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-メチル-7-[3-(オキサン-2-イルオキシ)プロピル]-2-[3-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-1H, 4H, 5H, 6H, 7H, 8H-イミダゾ[4,5-e][1,4]ジアゼピン-8-オン（10 mg, 33.33%）を得た。

【0194】

1-[(4-クロロフェニル)メチル]-7-(3-ヒドロキシプロピル)-4-メチル-2-[3-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-1H, 4H, 5H, 6H, 7H, 8H-イミダゾ[4,5-e][1,4]ジアゼピン-8-オン（化合物1）

10

THF（5 mL）中の、1-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-メチル-7-[3-(オキサン-2-イルオキシ)プロピル]-2-[3-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-1H, 4H, 5H, 6H, 7H, 8H-イミダゾ[4,5-e][1,4]ジアゼピン-8-オン（10 mg）の攪拌溶液に、2 MのHCl（5 mL）を室温で滴加した。次いで、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物をK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>でpH 10に塩基性化し、酢酸エチル（3×50 mL）で抽出し、次いで有機層をブライン（2×20 mL）で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過した。ろ液を濃縮して粗生成物を得、これを分取キラルHPLCにより精製（カラム：XBridge分取C18 OBDカラム、5 μm、19×150 mm；移動相A：水（0.1% FA）、移動相B：ACN；流速：20 mL/分；勾配：7分で50% B～85% B；254 & 220 nm；RT：6.5分）し、淡黄色の油として1-[(4-クロロフェニル)メチル]-7-(3-ヒドロキシプロピル)-4-メチル-2-[3-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-1H, 4H, 5H, 6H, 7H, 8H-イミダゾ[4,5-e][1,4]ジアゼピン-8-オン（2.2 mg, 25.53%）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>） 7.50 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.23 - 7.15 (m, 5H), 5.47 (s, 2H), 3.59 - 3.54 (m, 2H), 3.53 - 3.41 (m, 6H), 3.01 (s, 3H), 1.79 - 1.70 (m, 2H)。分子式C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>の計算された[M+H]<sup>+</sup>：525、観測値：525。

20

30

【0195】

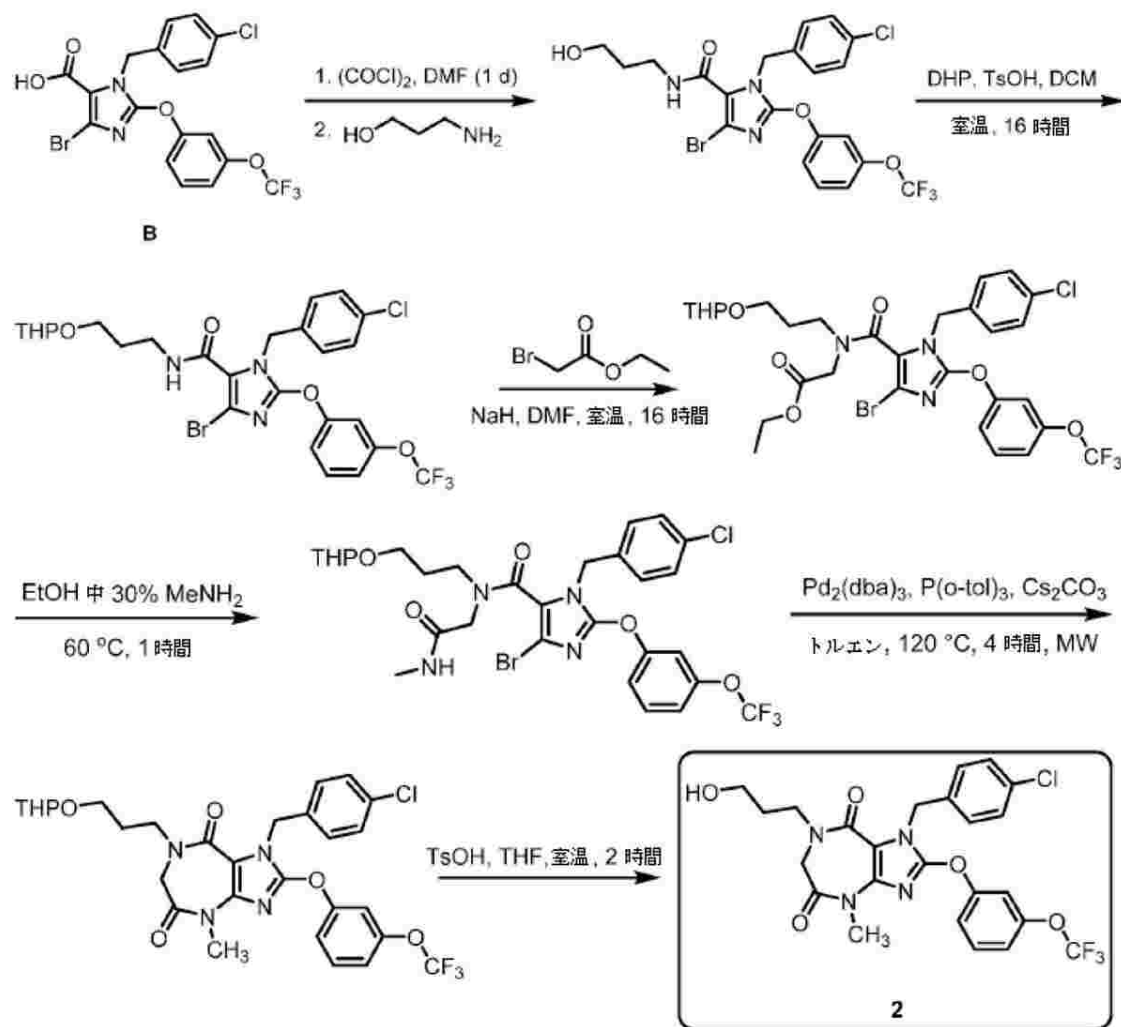
化合物2の調製

【0196】

40

50

## 【化 2 9】



10

20

30

## 【 0 1 9 7】

4 - プロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - N - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

DCM ( 20 mL ) 及び TEA ( 0.5 mL , 4.71 mmol , 5.0 当量 ) 中の、3 - アミノプロパン - 1 - オール ( 77.3 mg , 1.03 mmol , 1.5 当量 )、4 - プロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - 塩化カルボニル ( 350 mg , 0.69 mmol , 1 当量 ) の混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、PE : EtOAc ( 1 : 1 ~ 1 : 2 ) で溶出し、淡黄色の固体として 4 - プロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - N - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ( 220 mg , 58.43% ) を得た。 $^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz , クロロホルム - d ) 7.43 ( td ,  $J = 8.0, 7.5, 1.0 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7.34 - 7.28 ( m , 4 H ) , 7.26 ( d ,  $J = 2.4 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 7.24 ( s , 1 H ) , 7.22 - 7.18 ( m , 1 H ) , 7.16 - 7.08 ( m , 2 H ) , 5.58 ( s , 2 H ) , 3.61 ( dt ,  $J = 9.8, 6.0 \text{ Hz}$  , 4 H ) , 1.78 ( p ,  $J = 5.8 \text{ Hz}$  , 2 H ) 。

40

## 【 0 1 9 8】

50

4 - ブロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - N - [ 3 - ( オキサン - 2 - イルオキシ ) プロピル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

DCM ( 30 mL ) 中の、4 - ブロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - N - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ( 1.00 g , 1.82 mmol , 1 当量 ) の混合物に、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン ( 306.6 mg , 3.64 mmol , 2.0 当量 ) 及び p - トルエンスルホン酸 ( 15.7 mg , 0.09 mmol , 0.05 当量 ) を加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮して粗製物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、PE : EtOAc ( 5 : 1 ~ 3 : 1 ) で溶出して、淡黄色の油として4 - ブロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - N - [ 3 - ( オキサン - 2 - イルオキシ ) プロピル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ( 1.00 g , 86.71 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz , クロロホルム - d ) 7.52 - 7.05 ( m , 8 H ) , 6.92 ( s , 1 H ) , 5.56 ( s , 2 H ) , 4.58 ( dd , J = 4.7 , 2.6 Hz , 1 H ) , 4.12 - 3.30 ( m , 9 H ) , 2.01 - 1.33 ( m , 5 H ) 。  
【 0 1 9 9 】

10

2 - ( 1 - [ 4 - ブロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ] - N - [ 3 - ( オキサン - 2 - イルオキシ ) プロピル ] ホルムアミド ) 酢酸エチル

20

DMF ( 20 mL ) 及び NaH ( 126.4 mg , 3.16 mmol , 2.0 当量 , 60 % ) 中の、4 - ブロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - N - [ 3 - ( オキサン - 2 - イルオキシ ) プロピル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ( 1000 mg , 1.58 mmol , 1 当量 ) の混合物に、2 - ブロモ酢酸エチル ( 527.8 mg , 3.16 mmol , 2.0 当量 ) を0 で滴加した。得られた混合物を室温に温め、室温で16時間攪拌した。反応混合物にH<sub>2</sub>O ( 100 mL ) を加え、得られた混合物を酢酸エチル ( 3 × 100 mL ) で抽出し、有機層をブライン ( 100 mL ) で洗浄し、無水で乾燥させ、ろ過した。ろ液を濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、PE : EtOAc ( 5 : 1 ~ 3 : 1 ) で溶出して、淡黄色の油として2 - ( 1 - [ 4 - ブロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ] - N - [ 3 - ( オキサン - 2 - イルオキシ ) プロピル ] ホルムアミド ) 酢酸エチル ( 970 mg , 87.08 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz , クロロホルム - d ) 7.45 - 7.35 ( m , 4 H ) , 7.34 - 7.30 ( m , 8 H ) , 7.09 ( d , J = 15.8 Hz , 8 H ) , 6.93 ( s , 1 H ) , 5.57 ( d , J = 5.3 Hz , 2 H ) , 5.17 ( s , 6 H ) , 4.53 ( d , J = 27.3 Hz , 1 H ) , 4.25 ( q , J = 7.7 , 6.9 Hz , 2 H ) , 3.96 - 3.18 ( m , 9 H ) , 1.96 - 1.70 ( m , 3 H ) , 1.31 ( d , J = 3.1 Hz , 4 H ) 。

30

【 0 2 0 0 】

2 - ( 1 - [ 4 - ブロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ] - N - [ 3 - ( オキサン - 2 - イルオキシ ) プロピル ] ホルムアミド ) - N - メチルアセトアミド

40

2 M のメタノール中のメチルアミン ( 3.00 mL ) 中の2 - ( 1 - [ 4 - ブロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ] - N - [ 3 - ( オキサン - 2 - イルオキシ ) プロピル ] ホルムアミド ) 酢酸エチル ( 970 mg , 1.35 mmol , 1 当量 ) の混合物に、マイクロ波放射線を60 で1時間照射した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、PE : EtOAc ( 1 : 6 ~ 1 : 9 ) で溶出し、無色の油として2 - ( 1 - [ 4 - ブロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミ

50

ダゾール - 5 - イル] - N - [ 3 - ( オキサン - 2 - イルオキシ ) プロピル ] ホルムアミド) - N - メチルアセトアミド ( 600 mg , 63.17% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 8.07 - 7.88 ( m , 1H ) , 7.61 - 7.47 ( m , 1H ) , 7.38 ( d , J = 1.6 Hz , 6H ) , 7.24 ( dd , J = 27.9 , 9.7 Hz , 5H ) , 5.12 ( s , 2H ) , 4.49 ( d , J = 30.7 Hz , 2H ) , 4.15 ( s , 1H ) , 3.79 - 3.55 ( m , 1H ) , 3.39 ( s , 6H ) , 3.27 ( d , J = 4.1 Hz , 0H ) , 2.60 ( dd , J = 13.1 , 4.4 Hz , 5H ) , 1.87 - 1.26 ( m , 14H ) 。

## 【 0201】

1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 4 - メチル - 7 - [ 3 - ( オキサン - 2 - イルオキシ ) プロピル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1H , 4H , 5H , 6H , 7H , 8H - イミダゾ [ 4 , 5 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 , 8 - ジオン

10

トルエン ( 10.0 mL ) 中の、2 - ( 1 - [ 4 - ブロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1H - イミダゾール - 5 - イル ] - N - [ 3 - ( オキサン - 2 - イルオキシ ) プロピル ] ホルムアミド) - N - メチルアセトアミド ( 500 mg , 0.71 mmol , 1 当量 )、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> · CHCl<sub>3</sub> ( 73.5 mg , 0.07 mmol , 0.1 当量 )、P(o-Tol)<sub>3</sub> ( 43.2 mg , 0.14 mmol , 0.2 当量 )、及び Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 462.9 mg , 1.42 mmol , 2.0 当量 ) の混合物に、120 °C で 4 時間マイクロ波放射線を照射した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、PE : EtOAc ( 3 : 1 ~ 1 : 1 ) で溶出し、淡黄色の油として 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 4 - メチル - 7 - [ 3 - ( オキサン - 2 - イルオキシ ) プロピル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1H , 4H , 5H , 6H , 7H , 8H - イミダゾ [ 4 , 5 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 , 8 - ジオン ( 300 mg , 67.79% ) を得た。

20

## 【 0202】

1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 7 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) - 4 - メチル - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1H , 4H , 5H , 6H , 7H , 8H - イミダゾ [ 4 , 5 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 , 8 - ジオン ( 化合物 2 )

30

THF ( 10 mL ) 及び HCl ( 6 M ) ( 20 mL ) 中の、1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 4 - メチル - 7 - [ 3 - ( オキサン - 2 - イルオキシ ) プロピル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1H , 4H , 5H , 6H , 7H , 8H - イミダゾ [ 4 , 5 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 , 8 - ジオン ( 300 mg , 0.48 mmol , 1 当量 ) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残渣を得た。残渣を飽和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( aq ) で pH 9 に塩基性化し、次に混合物を酢酸エチル ( 3 × 100 mL ) で抽出した。有機層をブライン ( 50 mL ) で洗浄し、濃縮して粗生成物を得、これを以下の条件 ( カラム : 球状 C18 カラム、20 ~ 40 μm、120 g ; 移動相 A : 水 ( 0.1% HOAc )、移動相 B : ACN ; 流速 : 60 mL / 分 ; 勾配 : 15 分で 50% B ~ 60% B , 254 nm ) で逆相フラッシュにより精製し、淡黄色の油として 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 7 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) - 4 - メチル - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1H , 4H , 5H , 6H , 7H , 8H - イミダゾ [ 4 , 5 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 , 8 - ジオン ( 220 mg , 84.78% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 7.59 - 7.54 ( m , 1H ) , 7.42 - 7.26 ( m , 7H ) , 5.44 ( s , 2H ) , 4.48 ( t , J = 5.1 Hz , 1H ) , 4.05 ( s , 2H ) , 3.51 ( t , J = 7.1 Hz , 2H ) , 3.39 - 3.33 ( m , 2H ) , 3.20 ( s , 3H ) , 1.69 - 1.60 ( m , 2H ) 。分子式 C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> の計算された [ M + H ]<sup>+</sup> : 539、観測値 : 539。

40

## 【 0203】

50

以下の表に示す化合物 3 ~ 5 の調製は、適切な中間体 E と共に開始して、化合物 2 の合成について説明した方法及びプロトコルに従う。

【 0 2 0 4 】

【表 4】

化合物	出発物質	NMR	LCMS
3	D	$^1\text{H}$ NMR (400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 7.56 (t, J = 8.3Hz, 1H), 7.42-7.32 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 4.30 (t, J = 7.3Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.68 (t, J = 7.0Hz, 2H), 3.59 (t, J = 6.2Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.90-1.83 (m, 2H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.42-1.33 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.4Hz, 3H)	分子式C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> の計算された [M+H] <sup>+</sup> : 471、観測値: 471。
4	F	$^1\text{H}$ NMR (400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 7.45-7.39 (m, 1H), 7.37-7.26 (m, 4H), 7.18-7.06 (m, 2H), 7.04-6.99 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.64 (t, J = 7.0Hz, 2H), 3.50 (t, J = 6.1Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 1.81 (p, J = 6.6Hz, 2H)	分子式C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> の計算された [M+H] <sup>+</sup> : 473、観測値: 473。
5	H		

10

20

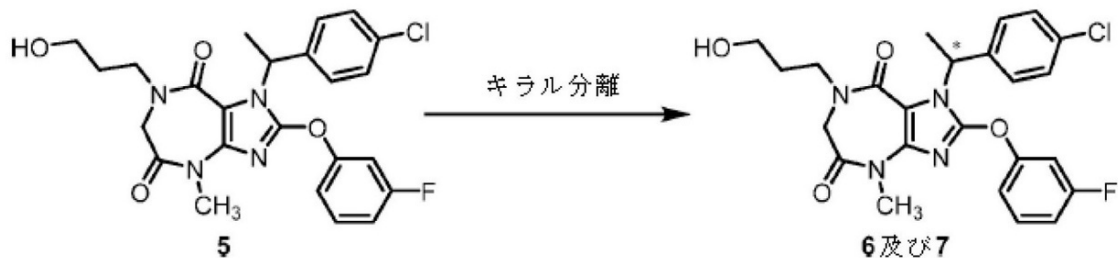
30

【 0 2 0 5 】

化合物 6 及び 7 の調製

【 0 2 0 6 】

【化 3 0】



40

【 0 2 0 7 】

1 - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 2 - ( 3 - フルオロフェノキシ ) - 7 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) - 4 - メチル - 1 H , 4 H , 5 H , 6 H , 7 H , 8 H - イミダゾ [ 4 , 5 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 , 8 - ジオン及び 1 - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 2 - ( 3 - フルオロフェノキシ ) - 7 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) - 4 - メチル - 1 H , 4 H , 5 H , 6 H , 7 H , 8 H - イミダゾ

50

[ 4 , 5 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 , 8 - ジオン

粗製物 1 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ) - 2 - ( 3 - フルオロフェノキシ ) - 7 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) - 4 - メチル - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロイミダゾ [ 4 , 5 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 , 8 - ジオン ( 2 0 0 m g ) を、以下の条件 ( カラム : C H I R A L P A K I E , 2 \* 2 5 c m , 5 μ m ; 移動相 A : ヘキサン 0 . 1 % D E A - - H P L C 、 移動相 B : E t O H - - H P L C ; 流速 : 1 7 m L / 分 ; 勾配 : 1 1 分で 5 0 B ~ 5 0 B ; 2 2 0 / 2 5 4 n m ; R T 1 : 7 . 4 2 3 ; R T 2 : 9 . 0 3 4 ) でキラル H P L C により精製し、分離したエナンチオマー化合物 6 ( R T 7 . 4 2 3 分 , 7 3 m g , 2 3 . 1 4 % ) 及び化合物 7 ( R T 9 . 0 3 4 分 , 7 7 m g , 2 4 . 4 1 % ) を得た。

10

【 0 2 0 8 】

化合物の特性評価 6 :  $^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 M H z , メタノール - d 4 ) 7 . 4 4 - 7 . 4 1 ( m , 2 H ) , 7 . 3 8 - 7 . 3 1 ( m , 3 H ) , 6 . 9 8 - 6 . 9 3 ( m , 1 H ) , 6 . 8 7 - 6 . 8 2 ( m , 2 H ) , 6 . 2 5 ( q , J = 7 . 2 H z , 1 H ) , 4 . 1 6 ( s , 2 H ) , 3 . 7 3 - 3 . 6 3 ( m , 2 H ) , 3 . 5 6 ( t , J = 6 . 1 H z , 2 H ) , 3 . 3 2 ( s , 3 H ) , 2 . 0 0 ( d , J = 7 . 2 H z , 3 H ) , 1 . 8 5 ( p , J = 6 . 6 H z , 2 H ) 。 分子式  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClFN}_4\text{O}_4$  の計算された  $[\text{M} + \text{H}]^+$  : 4 8 7 、 観測値 : 4 8 7 。

【 0 2 0 9 】

化合物の特性評価 7 :  $^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 M H z , メタノール - d 4 ) 7 . 4 3 - 7 . 4 1 ( m , 2 H ) , 7 . 4 0 - 7 . 3 0 ( m , 3 H ) , 6 . 9 8 - 6 . 9 5 ( m , 1 H ) , 6 . 8 7 - 6 . 8 2 ( m , 2 H ) , 6 . 2 5 ( q , J = 7 . 2 H z , 1 H ) , 4 . 1 7 ( s , 2 H ) , 3 . 6 8 ( t , J = 6 . 8 , 2 H ) , 3 . 5 6 ( t , J = 6 . 1 H z , 2 H ) , 3 . 3 2 ( s , 3 H ) , 2 . 0 0 ( d , J = 7 . 2 H z , 3 H ) , 1 . 8 5 ( p , J = 6 . 7 H z , 2 H ) 。 分子式  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClFN}_4\text{O}_4$  の計算された  $[\text{M} + \text{H}]^+$  : 4 8 7 、 観測値 : 4 8 7 。

20

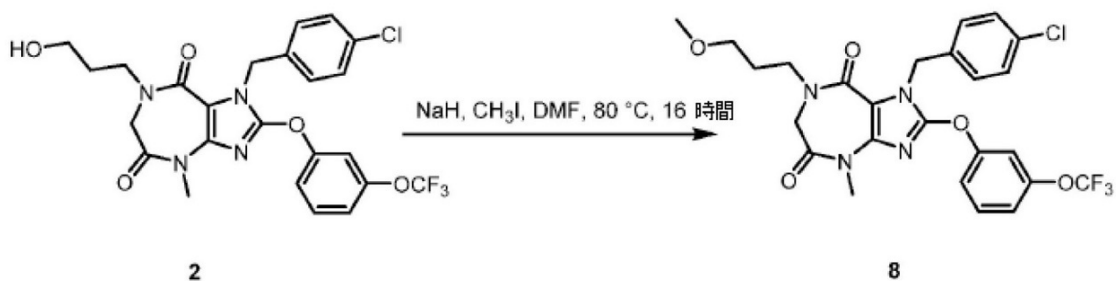
【 0 2 1 0 】

化合物 8 の調製

【 0 2 1 1 】

【 化 3 1 】

30



40

【 0 2 1 2 】

1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 7 - ( 3 - メトキシプロピル ) - 4 - メチル - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H , 4 H , 5 H , 6 H , 7 H , 8 H - イミダゾ [ 4 , 5 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 , 8 - ジオン ( 化合物 8 )

DMF ( 2 0 m L ) 中の 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 7 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) - 4 - メチル - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H , 4 H , 5 H , 6 H , 7 H , 8 H - イミダゾ [ 4 , 5 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 , 8 - ジオン ( 1 2 0 m g , 0 . 2 2 m m o l , 1 当量 ) の混合物に、NaH ( 4 4 . 5 m g , 1 . 1 1 m m o l , 5 当量 , 6 0 w t % ) を窒素雰囲気下、0 で 0 . 5 時間加えた。上記の混合物に  $\text{C H}_3\text{I}$  ( 9 4 . 8 m g , 0 . 6 7 m m o l , 3 当量 ) を 0 で加えた。

50

得られた混合物を 80 でさらに 16 時間攪拌した。混合物を  $K_2CO_3$  (aq) で pH 10 に塩基性化し、酢酸エチル (5 x 50 mL) で抽出し、次に有機層をブライン (2 x 50 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣を以下の条件 (カラム: XBridge 分取 OBD C18 カラム 30 x 150 mm 5  $\mu$ m; 移動相 A: 水 (0.05% TFA)、移動相 B: ACN; 流速: 60 mL/分; 勾配: 7 分で 45% B ~ 80% B; 220 nm; RT: 6.55 分) で逆相フラッシュにより精製し、淡黄色の油として 1 - [(4-クロロフェニル)メチル] - 7 - (3-メトキシプロピル) - 4 - メチル - 2 - [3-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ] - 1H, 4H, 5H, 6H, 7H, 8H - イミダゾ [4,5-e] [1,4] ジアゼピン - 5,8 - ジオン (34.1 mg, 27.70%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 7.52 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 6H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.63 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.37 - 3.32 (m, 5H), 3.29 (s, 3H), 1.89 - 1.82 (m, 2H)。分子式 C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> の計算された [M+H]<sup>+</sup>: 553、観測値: 553。

10

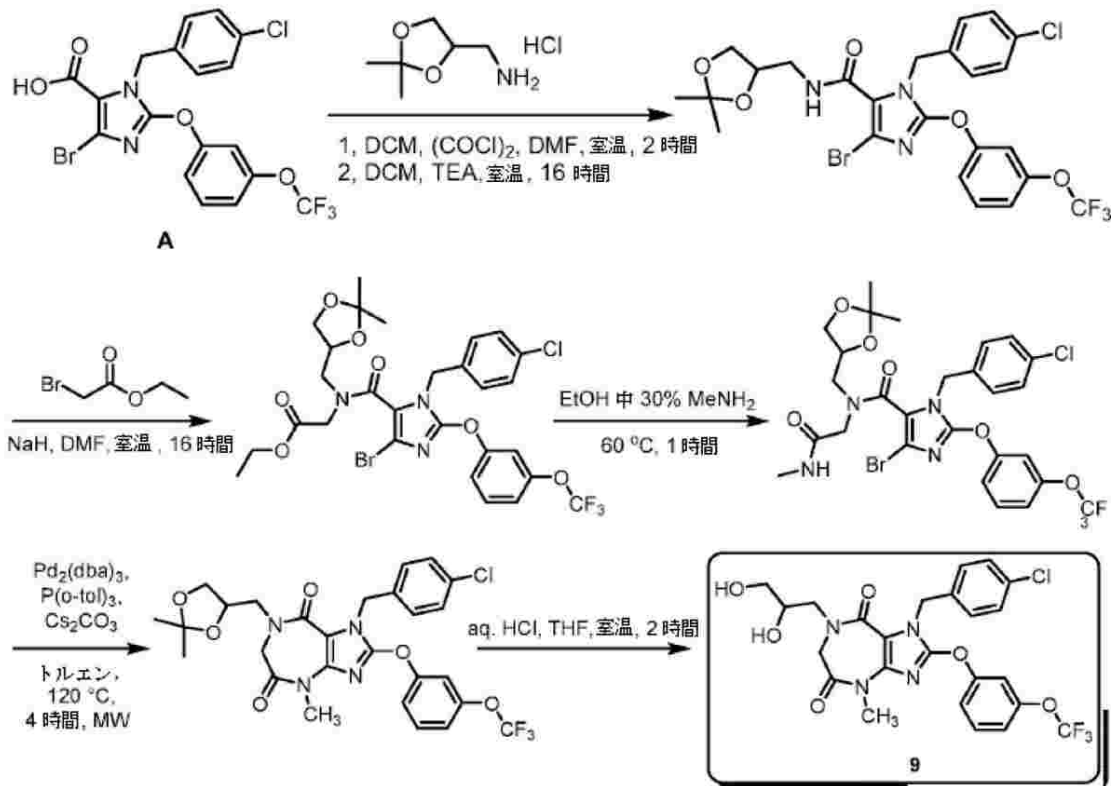
【0213】

化合物 9 の調製

【0214】

【化32】

20



30

40

【0215】

4 - プロモ - 1 - [(4-クロロフェニル)メチル] - N - [(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル] - 2 - [3-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ] - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

DCM (30 mL) 及び TEA (1.0 mL, 9.69 mmol, 3.0 当量) 中の (2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メタンアミン (617.2 mg, 4.71 mmol, 2.0 当量) の混合物に、DCM (20 mL) 中の 4 - プロモ - 1 -

50

[ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - 塩化カルボニル ( 1 . 2 g , 2 . 3 5 m m o l , 1 当量 ) を 0 で滴加した。得られた混合物を室温に温め、室温で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、 P E : E t O A c ( 3 : 1 ~ 2 : 1 ) で溶出して、淡黄色の油として 4 - ブロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - N - [ ( 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ( 1 . 3 0 g , 9 1 . 3 7 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z , クロロホルム - d ) 7 . 4 6 - 7 . 3 8 ( m , 1 H ) , 7 . 3 5 - 7 . 2 9 ( m , 2 H ) , 7 . 2 7 - 7 . 1 6 ( m , 3 H ) , 7 . 1 5 - 7 . 0 8 ( m , 2 H ) , 7 . 0 1 ( t , J = 5 . 6 H z , 1 H ) , 5 . 5 9 ( s , 2 H ) , 4 . 3 2 ( q d , J = 6 . 2 , 3 . 8 H z , 1 H ) , 4 . 0 7 ( d d , J = 8 . 4 , 6 . 4 H z , 1 H ) , 3 . 7 1 - 3 . 6 2 ( m , 2 H ) , 3 . 5 7 ( d t , J = 1 4 . 1 , 5 . 8 H z , 1 H ) , 1 . 4 7 ( s , 3 H ) , 1 . 3 8 ( s , 3 H ) 。

10

【 0 2 1 6 】

2 - ( 1 - [ 4 - ブロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ] - N - [ ( 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチル ] ホルムアミド ) 酢酸エチル

D M F ( 2 0 m L ) 中の 4 - ブロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - N - [ ( 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ( 1 g , 1 . 6 5 m o l , 1 当量 ) の混合物に、 N a H ( 9 9 . 2 m g , 2 . 4 8 m m o l , 1 . 5 当量 , 6 0 w t % ) を窒素雰囲気下、 0 で 0 . 5 時間加えた。上記の混合物に、 2 - ブロモ酢酸エチル ( 0 . 3 m L , 1 . 8 0 m m o l , 1 . 6 3 6 当量 ) を 0 で加えた。得られた混合物を室温でさらに 1 6 時間攪拌した。得られた混合物に酢酸エチル ( 3 0 0 m L ) 及びブライン ( 1 0 0 m L ) を加え、次いで水層を酢酸エチル ( 1 0 0 m L ) で抽出した。合一させた有機層を無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過した。ろ液を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、 P E : E A ( 2 0 : 1 ~ 4 : 1 ) で溶出して、淡黄色の油として 2 - ( 1 - [ 4 - ブロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ] - N - [ ( 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチル ] ホルムアミド ) 酢酸エチル ( 1 . 1 g , 9 6 . 3 % ) を得た。

20

30

【 0 2 1 7 】

2 - ( 1 - [ 4 - ブロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ] - N - [ ( 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチル ] ホルムアミド ) - N - メチルアセトアミド

2 M のメタノール中のメチルアミン ( 5 m L ) 中の 2 - ( 1 - [ 4 - ブロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ] - N - [ ( 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチル ] ホルムアミド ) 酢酸エチル ( 1 . 2 g , 1 . 7 4 m m o l , 1 当量 ) の混合物に、 6 0 で 1 時間マイクロ波放射線を照射した。混合物を室温に冷却した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、 P E : E A ( 1 : 1 ~ 1 : 8 ) で溶出して、白色固体として 2 - ( 1 - [ 4 - ブロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ] - N - [ ( 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチル ] ホルムアミド ) - N - メチルアセトアミド ( 0 . 9 2 g , 7 8 . 3 7 % ) を得た。

40

【 0 2 1 8 】

1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 7 - [ ( 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキ

50

ソラン - 4 - イル)メチル] - 4 - メチル - 2 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ] - 1H, 4H, 5H, 6H, 7H, 8H - イミダゾ[4, 5 - e][1, 4]ジアゼピン - 5, 8 - ジオン

トルエン(15 mL)中の、2 - (1 - [4 - ブロモ - 1 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ] - 1H - イミダゾール - 5 - イル] - N - [(2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチル]ホルムアミド) - N - メチルアセトアミド(1 g, 1.48 mmol, 1当量)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>・CHCl<sub>3</sub>(150 mg, 0.14 mmol, 0.098当量)、P(o-Tol)<sub>3</sub>(90 mg, 0.30 mmol, 0.200当量)、及びCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1 g, 3.07 mmol, 2.074当量)の混合物に、120 で4時間マイクロ波放射線を照射した。混合物を室温に冷却した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、PE:EA(4:1~2:3)で溶出して、淡黄色の油として1 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 7 - [(2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチル] - 4 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ] - 1H, 4H, 5H, 6H, 7H, 8H - イミダゾ[4, 5 - e][1, 4]ジアゼピン - 5, 8 - ジオン(470 mg, 53.39%)を得た。

10

【0219】

1 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 7 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 4 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ] - 1H, 4H, 5H, 6H, 7H, 8H - イミダゾ[4, 5 - e][1, 4]ジアゼピン - 5, 8 - ジオン(化合物9)

20

THF(15 mL)中の、1 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 7 - [(2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチル] - 4 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ] - 1H, 4H, 5H, 6H, 7H, 8H - イミダゾ[4, 5 - e][1, 4]ジアゼピン - 5, 8 - ジオン(600 mg, 1.01 mol, 1当量)の攪拌溶液に、H<sub>2</sub>O(15.0 mL)中のHCl(15 mL)を室温で滴加した。次いで、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。混合物をK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(aq)でpH 10に塩基性化し、酢酸エチル(5 x 50 mL)で抽出し、次いで有機層をブライン(2 x 50 mL)で洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣を以下の条件(カラム:球状C18カラム、20~40 μm、330 g;移動相A:水(0.1% HOAc)、移動相B:ACN;流速:80 mL/分;勾配:35分で60%B~95%B, 254 nm)で逆相フラッシュにより精製し、白色固体として1 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 7 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 4 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ] - 1H, 4H, 5H, 6H, 7H, 8H - イミダゾ[4, 5 - e][1, 4]ジアゼピン - 5, 8 - ジオン(520 mg, 92.92%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 7.57(t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.41 - 7.35(m, 7H), 5.44(d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.81(d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.63(t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.25 - 4.01(m, 2H), 3.83 - 3.62(m, 1H), 3.55 - 3.48(m, 1H), 3.43 - 3.40(m, 1H), 3.32 - 3.24(m, 2H), 3.19(s, 3H)。分子式C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>の計算された[M + H]<sup>+</sup>: 555、観測値: 555。

30

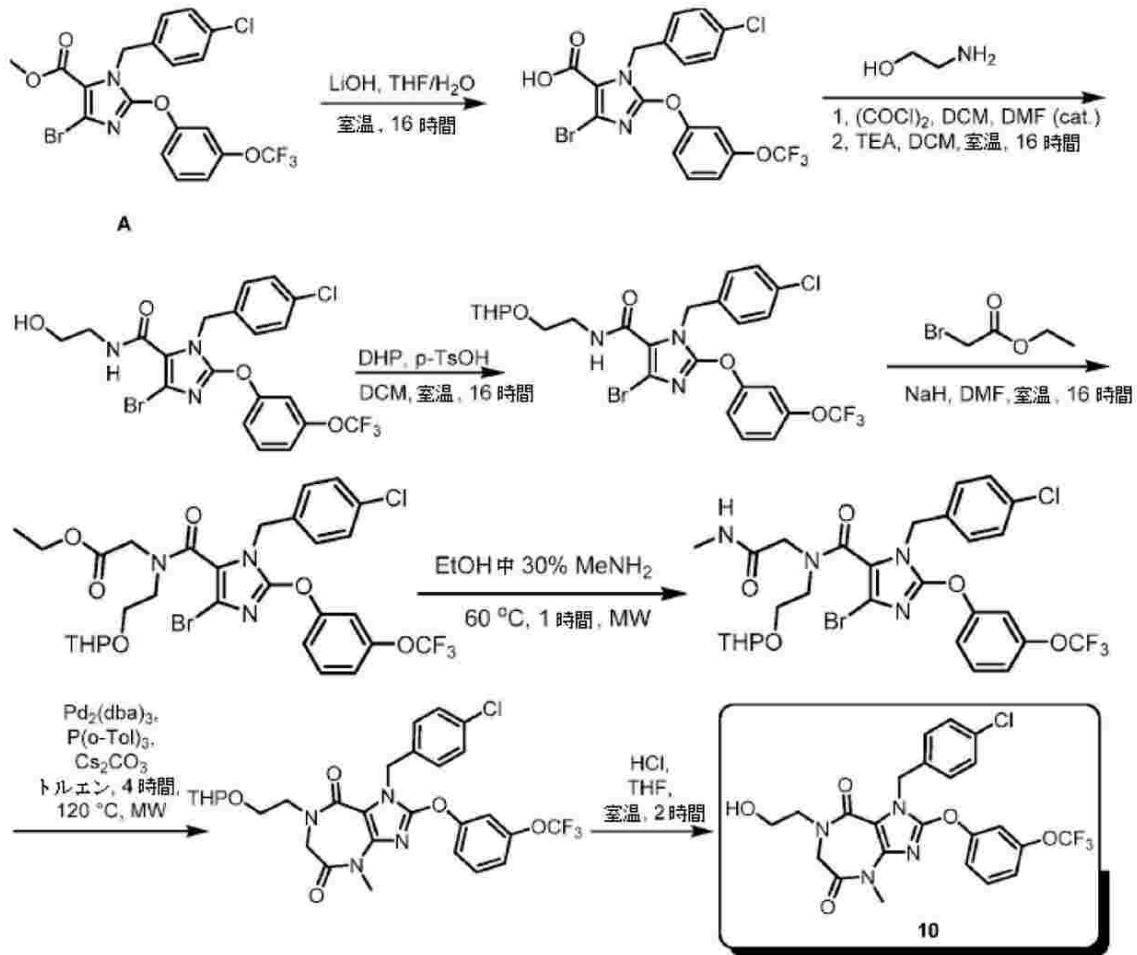
40

【0220】

化合物10の調製

【0221】

## 【化 3 3】



10

20

## 【0 2 2 2】

4 - プロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸

THF ( 50 mL ) 及び  $\text{H}_2\text{O}$  ( 50 mL ) 中の、4 - プロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル ( 2.5 g , 4.94 mmol , 1 当量 ) 及び  $\text{LiOH}$  ( 1.2 g , 49.44 mmol , 10 当量 ) の混合物を室温で 10 時間攪拌した。得られた混合物を EA ( 4 × 200 mL ) で抽出した。合一させた有機層を水 ( 1 × 100 mL ) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣 / 粗生成物を以下の条件 ( カラム : 球状 C18 カラム、20 ~ 40  $\mu\text{m}$ 、120 g 移動相 A : 水 ( 0.1%  $\text{AcOH}$  )、移動相 B :  $\text{ACN}$ 、流速 : 60 mL / 分、勾配 : 15 分で 80 ~ 90% B , 254 nm ) で逆相フラッシュにより精製し、白色固体として 4 - プロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸 ( 2.1 g , 86.40% ) を得た。 $^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz ,  $\text{DMSO-d}_6$  ) 13.41 ( s , 1 H ) , 7.59 ( t ,  $J = 8.3 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7.42 ( dd ,  $J = 8.7$  , 2.1 Hz , 3 H ) , 7.37 ( dt ,  $J = 8.2$  , 1.5 Hz , 1 H ) , 7.33 - 7.29 ( m , 1 H ) , 7.29 - 7.24 ( m , 2 H ) , 5.51 ( s , 2 H ) 。

30

40

## 【0 2 2 3】

4 - プロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボ

50

## キサミド

DCM (20 mL) 中の、4 - ブロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸 ( 1.1 g , 2.24 mmol , 1 当量 ) 及び 1 滴の DMF の混合物に、二塩化オキサリル ( oxalic dichloride ) ( 0.9 g , 6.71 mmol , 3 当量 ) を 0 で滴加した。混合物を室温で 3 時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。固体を DCM ( 30 mL ) で溶解して、次の反応のための溶液 A を得た。DCM ( 10 mL ) 中の 2 - アミノエタン - 1 - オール ( 0.4 g , 6.71 mmol , 3 当量 ) 及びトリエチルアミン ( 0.7 g , 6.71 mmol , 3 当量 ) の混合物を 0 に冷却し、溶液 A を窒素雰囲気下、0 で滴加した。混合物を室温で 3 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、PE/E A ( 2 / 1 ~ 1 / 1 ) で溶出し、白色固体として 4 - ブロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ( 0.91 g , 76.06 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 7.99 ( t , J = 5.6 Hz , 1 H ) , 7.58 ( t , J = 8.3 Hz , 1 H ) , 7.45 - 7.37 ( m , 2 H ) , 7.38 - 7.26 ( m , 5 H ) , 5.39 ( s , 2 H ) , 4.77 ( t , J = 5.4 Hz , 1 H ) , 3.47 ( q , J = 6.1 Hz , 2 H ) , 3.35 - 3.27 ( m , 2 H ) 。

10

## 【 0 2 2 4 】

4 - ブロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - N - [ 2 - ( オキサン - 2 - イルオキシ ) エチル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

20

DCM ( 50 mL ) 中の、4 - ブロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ( 0.9 g , 1.68 mmol , 1 当量 ) 及び 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホン酸 ( 0.0 g , 0.17 mmol , 0.1 当量 ) の攪拌混合物に、3,4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン ( 0.0 g , 0.34 mmol , 0.2 当量 ) を窒素雰囲気下、室温で加えた。この混合物を室温で 10 時間反応させた。得られた混合物を水 ( 100 mL ) でクエンチし、DCM ( 4 × 100 mL ) で抽出した。合一させた有機層を水 ( 1 × 100 mL ) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、PE/E A ( 4 / 1 ) で溶出し、黄色の油として 4 - ブロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - N - [ 2 - ( オキサン - 2 - イルオキシ ) エチル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ( 0.8 g , 76.81 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 8.09 ( d , J = 5.6 Hz , 1 H ) , 7.60 - 7.55 ( m , 1 H ) , 7.43 - 7.38 ( m , 2 H ) , 7.36 - 7.25 ( m , 5 H ) , 5.38 ( s , 2 H ) , 4.59 ( d , J = 4.0 Hz , 1 H ) , 3.76 - 3.66 ( m , 2 H ) , 3.42 ( dq , J = 10.2 , 5.9 , 5.4 Hz , 4 H ) , 1.50 - 1.41 ( m , 6 H ) 。

30

## 【 0 2 2 5 】

2 - ( 1 - [ 4 - ブロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ] - N - [ 2 - ( オキサン - 2 - イルオキシ ) エチル ] ホルムアミド ) 酢酸エチル

40

DMF ( 15 mL ) 中の、4 - ブロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - N - [ 2 - ( オキサン - 2 - イルオキシ ) エチル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ( 0.64 g , 1.03 mmol , 1 当量 ) の攪拌溶液に、NaH ( 0.1 g , 4.14 mmol , 4 当量 ) を窒素雰囲気下、0 で少しずつ加えた。混合物を 0 で 30 分間攪拌し、2 - ブロモ酢酸エチル ( 0.7 g , 4.14 mmol , 4 当量 ) を加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌した。得られた混合物を水 ( 100 mL ) でクエンチし、E A ( 3 × 100 mL ) で抽出した。合一

50

させた有機層を水(1×100 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮して、粗化合物を得た。粗生成物を以下の条件(カラム:球状C18カラム、20~40 μm、120 g 移動相A:水(0.1% AcOH)、移動相B:ACN、流速:60 mL/分、勾配:35分で60~80% B, 254 nm)で逆相フラッシュにより精製し、黄色の油として2-(1-[4-ブromo-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-[3-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-1H-イミダゾール-5-イル]-N-[2-(オキサン-2-イルオキシ)エチル]ホルムアミド)酢酸エチル(400 mg, 54.87%)を得た。

## 【0226】

2-(1-[4-ブromo-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-[3-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-1H-イミダゾール-5-イル]-N-[2-(オキサン-2-イルオキシ)エチル]ホルムアミド) - N-メチルアセトアミド

10

20 mLの容器に、2-(1-[4-ブromo-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-[3-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-1H-イミダゾール-5-イル]-N-[2-(オキサン-2-イルオキシ)エチル]ホルムアミド)酢酸エチル(0.4 g, 0.57 mmol, 1当量)及びCH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>·MeOH(6 mL, 30%)を室温で加えた。混合物を、マイクロ波照射下、60 で1時間反応させた。得られた混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、PE/EA(1/1)で溶出し、黄色の油として2-(1-[4-ブromo-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-[3-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-1H-イミダゾール-5-イル]-N-[2-(オキサン-2-イルオキシ)エチル]ホルムアミド) - N-メチルアセトアミド(0.28 g, 71.52%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 7.42(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33(d, J = 8.6 Hz, 3H), 7.14(dd, J = 31.1, 7.5 Hz, 4H), 5.17(s, 2H), 4.41(s, 1H), 4.17(s, 2H), 3.75(d, J = 53.6 Hz, 4H), 3.51(s, 2H), 2.82(s, 3H), 1.73(d, J = 36.0 Hz, 6H)。

20

## 【0227】

1-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-メチル-7-[2-(オキサン-2-イルオキシ)エチル]-2-[3-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-1H, 4H, 5H, 6H, 7H, 8H-イミダゾ[4,5-e][1,4]ジアゼピン-5,8-ジオン

30

20 mLの容器に、2-(1-[4-ブromo-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-[3-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-1H-イミダゾール-5-イル]-N-[2-(オキサン-2-イルオキシ)エチル]ホルムアミド) - N-メチルアセトアミド(280 mg, 0.41 mmol, 1当量)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(55.9 mg, 0.06 mmol, 0.150当量)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(397.7 mg, 1.22 mmol, 3.008当量)、及びトリス(2-メチルフェニル)ホスファン(37.23 mg, 0.12 mmol, 0.301当量)を室温で加えた。混合物をマイクロ波条件下で120 で4時間加熱した。混合物を室温に冷却した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、PE/EA(1/1)で溶出し、黄色の油として1-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-メチル-7-[2-(オキサン-2-イルオキシ)エチル]-2-[3-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-1H, 4H, 5H, 6H, 7H, 8H-イミダゾ[4,5-e][1,4]ジアゼピン-5,8-ジオン(110 mg, 44.51%)を得た。

40

## 【0228】

1-[(4-クロロフェニル)メチル]-7-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-2-[3-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-1H, 4H, 5H, 6H, 7H, 8H-イミダゾ[4,5-e][1,4]ジアゼピン-5,8-ジオン(化合物10)

THF(20 mL)中の、1-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-メチル-7-[2-(オキサン-2-イルオキシ)エチル]-2-[3-(トリフルオロメトキシ)フ

50

エノキシ] - 1H, 4H, 5H, 6H, 7H, 8H - イミダゾ[4,5-e][1,4]ジアゼピン - 5,8 - ジオン (120mg, 200mmol, 1当量) 及び 2M HCl (20mL) の混合物を室温で1時間攪拌した。反応をLCMSでモニタリングした。得られた混合物をEA (3x200mL) で抽出した。合一させた有機層を水 (1x200mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物 (88mg) を、以下の条件 (カラム: XBridge分取C18 OBDカラム、5µm、19\*150mm; 移動相A: 水 (0.05% TFA)、移動相B: ACN; 流速: 20mL/分; 勾配: 12分で35%B ~ 60%B; 254nm; RT: 11.70分) で分取HPLCにより精製し、黄色の半固体として1 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 7 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ] - 1H, 4H, 5H, 6H, 7H, 8H - イミダゾ[4,5-e][1,4]ジアゼピン - 5,8 - ジオン (60mg, 73.28%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, メタノール - d<sub>4</sub>) 7.52 (t, J = 8.3Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 6H), 7.20 (d, J = 8.3Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.74 (t, J = 5.5Hz, 2H), 3.67 (t, J = 5.6Hz, 2H), 3.33 (s, 3H)。分子式C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>の計算された[M+H]<sup>+</sup>: 525、観測値: 525。

10

【0229】

以下の表に示す化合物11~14の調製は、適切なアミンと共に開始して、化合物10の合成について説明した方法及びプロトコルに従う。

20

【0230】

30

40

50

【表 5】

化合物	アミン	NMR
11	3-アミノ-2, 2-ジフルオロプロ パン酸エチル塩 酸塩	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, メタノール-d4) $\delta$ 7.53 (t, J = 8.3Hz, 1H), 7.39 -7.23 (m, 6H), 7.21 (d, J = 8. 4Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.05 (t, J = 13.8Hz, 2H), 3.64 (t, J = 13.1Hz, 2 H), 3.33 (s, 3H)。
12	3-アミノシクロ ブタン-1-オー ル	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, メタノール-d4) $\delta$ 7.52 (t, J = 8.1Hz, 1H), 7.38 -7.24 (m, 6H), 7.20 (d, J = 8. 3Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.20 (t, J = 8.3Hz, 1H), 4.41 (d, J = 7.0Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.60-2.53 (m, 2 H), 2.28-2.23 (m, 2H)。
13	3-アミノシクロ ブタン-1-オー ル	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, メタノール-d4) $\delta$ 7.51 (t, J = 8.2Hz, 1H), 7.38 -7.24 (m, 6H), 7.24-7.16 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.41 (tt, J = 9.8, 7.5Hz, 1H), 4.11 (s, 2 H), 4.01 (p, J = 7.2Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.62 (m, 2H), 2. 16 (m, 2H)
14	rac-トランス -3-アミノシク ロペンタン-1- オール	

10

20

30

## 【0231】

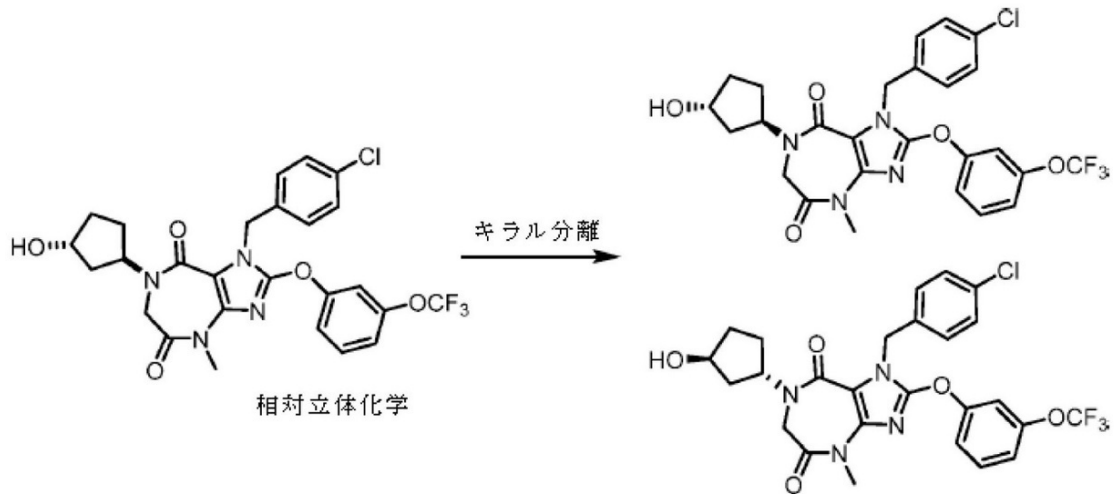
化合物15及び16の調製:

## 【0232】

40

50

## 【化34】



10

## 【0233】

1 - [(4-クロロフェニル)メチル] - 7 - [(1R, 3R) - 3 - ヒドロキシシクロペンチル] - 4 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ] - 1H, 4H, 5H, 6H, 7H, 8H - イミダゾ[4, 5-e][1, 4]ジアゼピン - 5, 8 - ジオン及び1 - [(4-クロロフェニル)メチル] - 7 - [(1S, 3S) - 3 - ヒドロキシシクロペンチル] - 4 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ] - 1H, 4H, 5H, 6H, 7H, 8H - イミダゾ[4, 5-e][1, 4]ジアゼピン - 5, 8 - ジオン

20

粗製物1 - (4-クロロベンジル) - 7 - ((トランス - 3 - ヒドロキシシクロペンチル) - 4 - メチル - 2 - (3 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロイミダゾ[4, 5-e][1, 4]ジアゼピン - 5, 8 - ジオンを、以下の条件(カラム: CHIRALPAK IC、2 \* 25 cm、5 μm; 移動相A: ヘキサン0.1% DEA - - HPLC、移動相B: EtOH - - HPLC; 流速: 20 mL / 分; 勾配: 18分で20B ~ 20B; 220 / 254 nm; RT1: 12.901; RT2: 15.068)でキラル分取HPLCにより精製し、化合物15 (RT 12.901分, 23.8 mg, 16.08%)及び化合物16 (RT 15.068分, 22.0 mg, 14.87%)を得た。

30

## 【0234】

化合物15の特性評価: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール - d<sub>4</sub>) 7.52 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43 - 7.24 (m, 6H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.17 (p, J = 8.5 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.10 - 2.09 (m, 2H), 1.99 - 1.97 (m, 2H), 1.68 - 1.59 (m, 2H)。分子式C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>の計算された[M + H]<sup>+</sup>: 565、観測値: 565。

40

## 【0235】

化合物16の特性評価: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール - d<sub>4</sub>) 7.52 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 6H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.18 (p, J = 8.5 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.10 - 2.08 (m, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 2H), 1.68 - 1.59 (m, 2H)。分子式C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>の計算された[M + H]<sup>+</sup>: 565、観測値: 565。

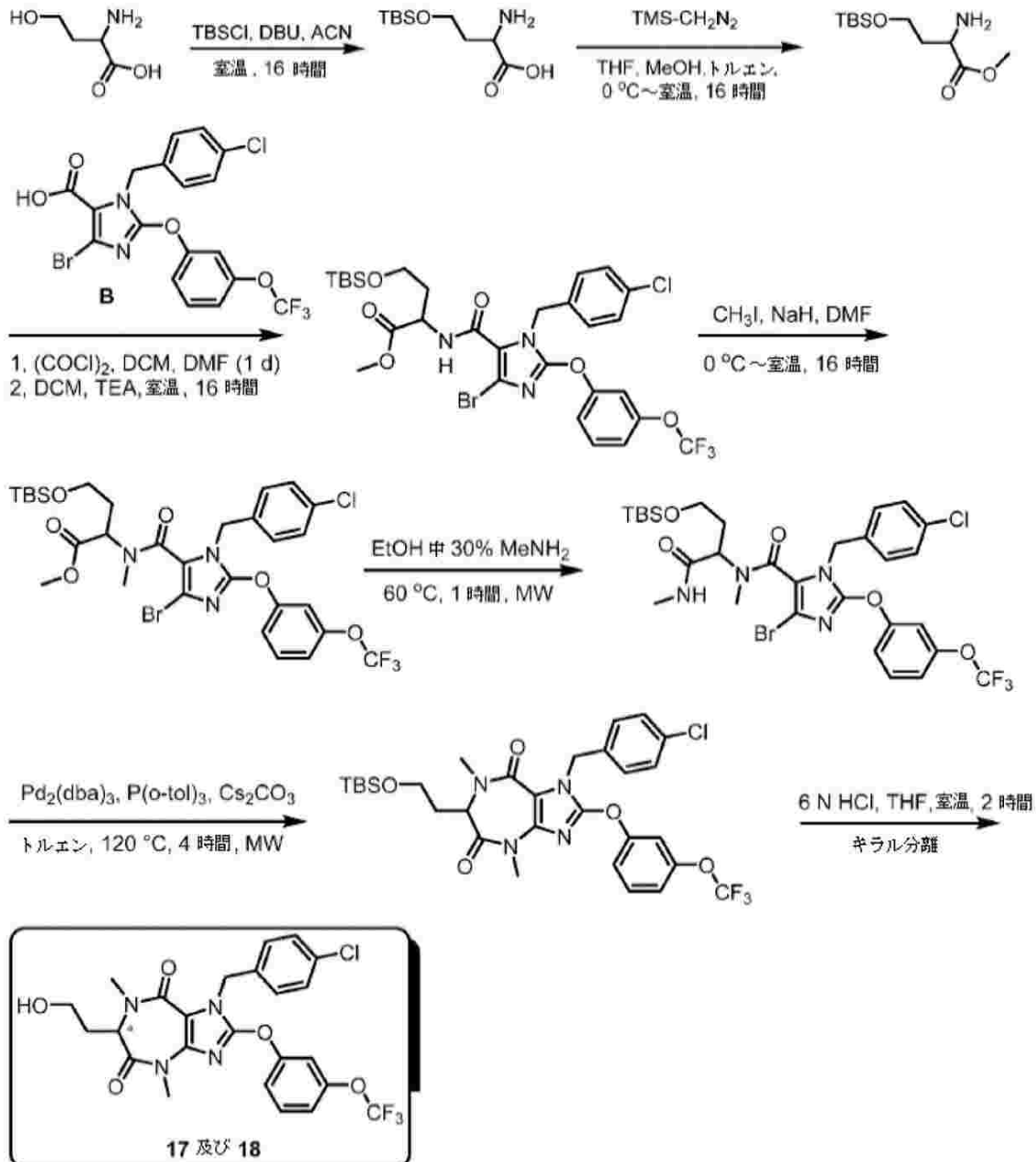
## 【0236】

化合物17及び18の調製:

50

【 0 2 3 7 】

【 化 3 5 】



10

20

30

【 0 2 3 8 】

2 - アミノ - 4 - [ ( tert - ブチルジメチルシリル ) オキシ ] ブタン酸  
MeCN ( 150 mL ) 及び DBU ( 6 . 6 mL , 43 . 25 mmol , 1 . 05 当量 ) 中の 2 - アミノ - 4 - ヒドロキシブタン酸 ( 5 . 0 g , 41 . 97 mmol , 1 当量 ) の攪拌溶液に、0 で TBSCl ( 6 . 6 g , 44 . 07 mmol , 1 . 05 当量 ) をゆっくりと加えた。得られた混合物を室温に温め、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ過ケーキを MeCN ( 3 × 50 mL ) で洗浄した。合一させたる液を濃縮して、2 - アミノ - 4 - [ ( tert - ブチルジメチルシリル ) オキシ ] ブタン酸 ( 8 . 5 g , 粗製物 ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz , メタノール - d<sub>4</sub> ) 3 . 89 ( t , J = 6 . 1 Hz , 2 H ) , 3 . 79 ( t , J = 5 . 9 Hz , 1 H ) , 3 . 74 - 3 . 55 ( m , 2 H ) , 0 . 95 ( s , 9 H ) , 0 . 14 ( s , 6 H ) 。

40

【 0 2 3 9 】

50

2 - アミノ - 4 - [ ( t e r t - ブチルジメチルシリル ) オキシ ] ブタン酸メチルトルエン ( 2 0 0 m L ) 及び MeOH ( 5 0 m L ) 中の 2 - アミノ - 4 - [ ( t e r t - ブチルジメチルシリル ) オキシ ] ブタン酸 ( 5 g , 2 1 . 4 2 m m o l , 1 当量 ) の混合物に、トリメチルシリルジアゾメタン ( 6 0 m L , 0 . 5 3 m m o l , 0 . 0 2 5 当量 ) を室温で加えた。得られた混合物を室温で 1 6 時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、淡黄色の油として 2 - アミノ - 4 - [ ( t e r t - ブチルジメチルシリル ) オキシ ] ブタン酸メチル ( 5 g , 粗製物 ) を得た。

## 【 0 2 4 0 】

2 - ( [ 4 - プロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ] ホルムアミド ) - 4 - [ ( t e r t - ブチルジメチルシリル ) オキシ ] ブタン酸メチル

DCM ( 2 0 . 0 m L ) 及び DMF ( 5 滴 ) 中の、4 - プロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸 ( 1 . 1 g , 2 . 2 4 m m o l , 1 当量 ) 及び ( C O C l ) <sub>2</sub> ( 0 . 6 m L , 4 . 7 3 m m o l , 3 . 1 4 8 当量 ) の混合物を室温で 1 時間撹拌した。得られた混合物を濃縮して、粗生成物を得た。上記の粗生成物に、2 - アミノ - 4 - [ ( t e r t - ブチルジメチルシリル ) オキシ ] ブタン酸メチル ( 1 . 1 g , 4 . 4 5 m m o l , 1 . 9 8 7 当量 ) 、 T E A ( 1 . 6 m L , 1 5 . 3 7 m m o l , 5 当量 ) 、 及び D C M ( 2 5 . 0 m L ) を加え、その後、得られた混合物を室温で 4 時間撹拌した。反応混合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、PE : EA ( 2 0 : 1 ~ 5 : 1 ) で溶出し、淡黄色の油として 2 - ( [ 4 - プロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ] ホルムアミド ) - 4 - [ ( t e r t - ブチルジメチルシリル ) オキシ ] ブタン酸メチル ( 1 . 2 g , 7 4 . 3 8 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) 8 . 5 1 ( d , J = 7 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 6 8 - 7 . 5 3 ( m , 1 H ) , 7 . 4 4 - 7 . 2 3 ( m , 7 H ) , 5 . 4 7 - 5 . 2 6 ( m , 2 H ) , 4 . 5 5 ( d d d , J = 9 . 5 , 7 . 5 , 4 . 3 H z , 1 H ) , 3 . 7 0 ( d d , J = 7 . 1 , 4 . 7 H z , 2 H ) , 3 . 3 4 ( s , 3 H ) , 2 . 0 8 - 1 . 8 9 ( m , 2 H ) , 0 . 8 5 ( s , 9 H ) , 0 . 0 1 ( d , J = 5 . 2 H z , 7 H ) 。

## 【 0 2 4 1 】

2 - ( 1 - [ 4 - プロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ] - N - メチルホルムアミド ) - 4 - [ ( t e r t - ブチルジメチルシリル ) オキシ ] ブタン酸メチル

DMF ( 2 0 m L ) 中の、2 - ( [ 4 - プロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ] ホルムアミド ) - 4 - [ ( t e r t - ブチルジメチルシリル ) オキシ ] ブタン酸メチル ( 1 . 2 g , 1 . 6 6 m m o l , 1 当量 ) の混合物に NaH ( 1 0 0 m g , 2 . 5 0 m m o l , 1 . 5 0 2 当量 , 6 0 w t % ) を 0 、窒素雰囲気下で 0 . 5 時間添加した。上記の混合物に、0 で CH<sub>3</sub>I ( 0 . 2 m L , 3 . 2 1 m m o l , 1 . 9 3 0 当量 ) を加えた。得られた混合物を室温でさらに 1 6 時間撹拌した。得られた混合物に酢酸エチル ( 3 0 0 m L ) 及びブライン ( 3 0 0 m L ) を加え、次いで水層を酢酸エチル ( 2 0 0 m L ) で抽出した。合一させた有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過した。ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、PE : EA ( 2 0 : 1 ~ 6 : 1 ) で溶出して、淡黄色の油として 2 - ( 1 - [ 4 - プロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ] - N - メチルホルムアミド ) - 4 - [ ( t e r t - ブチルジメチルシリル ) オキシ ] ブタン酸メチル ( 8 8 0 m g , 7 1 . 9 3 % ) を得た。

## 【 0 2 4 2 】

2 - ( 1 - [ 4 - プロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ] - N - メチルホルム

アミド) - 4 - [ ( tert - ブチルジメチルシリル ) オキシ ] - N - メチルブタンアミド  
 2 M のメタノール中のメチルアミン ( 5 mL ) 中の 2 - ( 1 - [ 4 - ブロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ] - N - メチルホルムアミド) - 4 - [ ( tert - ブチルジメチルシリル ) オキシ ] ブタン酸メチル ( 1 . 1 g , 1 . 5 0 mmol , 1 当量 ) の混合物に、60 で 1 時間マイクロ波放射線を照射した。反応混合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、PE : EA ( 1 : 1 ~ 1 : 8 ) で溶出し、淡黄色の油として 2 - ( 1 - [ 4 - ブロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ] - N - メチルホルムアミド) - 4 - [ ( tert - ブチルジメチルシリル ) オキシ ] - N - メチルブタンアミド ( 550 mg , 50 . 07 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 7 . 70 ( s , 1 H ) , 7 . 58 ( t , J = 8 . 2 Hz , 1 H ) , 7 . 46 - 7 . 21 ( m , 6 H ) , 5 . 16 ( s , 2 H ) , 4 . 94 ( s , 1 H ) , 3 . 60 ( s , 3 H ) , 2 . 88 ( s , 3 H ) , 2 . 60 ( d , J = 4 . 5 Hz , 3 H ) , 2 . 03 ( d , J = 8 . 7 Hz , 1 H ) , 1 . 90 ( d , J = 12 . 3 Hz , 1 H ) , 0 . 86 ( s , 9 H ) , 0 . 02 ( d , J = 2 . 7 Hz , 6 H ) 。

## 【 0 2 4 3 】

6 - [ 2 - [ ( tert - ブチルジメチルシリル ) オキシ ] エチル ] - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 4 , 7 - ジメチル - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H , 4 H , 5 H , 6 H , 7 H , 8 H - イミダゾ [ 4 , 5 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 , 8 - ジオン

トルエン ( 8 mL ) 中の、2 - ( 1 - [ 4 - ブロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ] - N - メチルホルムアミド) - 4 - [ ( tert - ブチルジメチルシリル ) オキシ ] - N - メチルブタンアミド ( 450 mg , 610 mmol , 1 当量 ) 、 Pd<sub>2</sub> ( d b a )<sub>3</sub> · CHCl<sub>3</sub> ( 63 . 45 mg , 0 . 06 mmol , 0 . 100 当量 ) 、 P ( o - T o l )<sub>3</sub> ( 37 . 35 mg , 0 . 12 mmol , 0 . 200 当量 ) 、 及び Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 400 mg , 1 . 23 mmol , 2 . 003 当量 ) の混合物に、120 で 4 時間マイクロ波放射線を照射した。混合物を室温に冷却した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、PE : EA ( 2 : 1 ~ 2 : 3 ) で溶出し、淡黄色の油として 6 - [ 2 - [ ( tert - ブチルジメチルシリル ) オキシ ] エチル ] - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 4 , 7 - ジメチル - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H , 4 H , 5 H , 6 H , 7 H , 8 H - イミダゾ [ 4 , 5 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 , 8 - ジオン ( 220 mg , 54 . 95 % ) を得た。

## 【 0 2 4 4 】

( 6 S ) - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 6 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 4 , 7 - ジメチル - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H , 4 H , 5 H , 6 H , 7 H , 8 H - イミダゾ [ 4 , 5 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 , 8 - ジオン  
 及び ( 6 R ) - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 6 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 4 , 7 - ジメチル - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H , 4 H , 5 H , 6 H , 7 H , 8 H - イミダゾ [ 4 , 5 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 , 8 - ジオン

THF ( 10 mL ) 中の、6 - [ 2 - [ ( tert - ブチルジメチルシリル ) オキシ ] エチル ] - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 4 , 7 - ジメチル - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H , 4 H , 5 H , 6 H , 7 H , 8 H - イミダゾ [ 4 , 5 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 , 8 - ジオン ( 200 mg , 310 mmol , 1 当量 ) の攪拌溶液に、6 M HCl ( 10 mL ) を室温で滴加した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で pH 10 に塩基性化し、酢酸エチル ( 3 × 100 mL ) で抽出し、次いで有機層をブライン ( 2 × 50 mL ) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過した。ろ液を濃縮して粗生成物を得、これを分取キラル HP

10

20

30

40

50

LCにより精製（カラム：CHIRALPAK IG、20\*250mm、5 $\mu$ m；移動相A：ヘキサン0.1%DEA - - HPLC、移動相B：EtOH - - HPLC；流速：20mL/分；勾配：18分で20B~20B；220/254nm；RT1：10.297；RT2：13.612）し、淡黄色の油として化合物17（RT 10.297分，20.2mg，12.24%）及び化合物18（RT 13.612分，18.2mg，11.03%）を得た。

**【0245】**

化合物17の特性評価：<sup>1</sup>H NMR（300MHz，DMSO-d<sub>6</sub>） 7.63 - 7.50（m，1H），7.46 - 7.24（m，7H），5.65 - 5.32（m，2H），4.72 - 4.59（m，1H），4.41 - 4.30（m，1H），3.55 - 3.43（m，0.8H），3.42 - 3.36（m，0.7H），3.23（s，3H），3.08 - 3.01（m，1H），3.00 - 2.90（m，0.3H），2.84（s，2.2H），2.25 - 2.14（m，0.7H），2.07 - 1.93（m，0.7H），1.61 - 1.49（m，0.7H）。分子式C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>の計算された[M+H]<sup>+</sup>：539、観測値：539。

10

**【0246】**

化合物18の特性評価：<sup>1</sup>H NMR（300MHz，DMSO-d<sub>6</sub>） 7.63 - 7.53（m，1H），7.47 - 7.23（m，7H），5.64 - 5.32（m，2H），4.72 - 4.59（m，1H），4.39 - 4.27（m，1H），3.55 - 3.42（m，0.8H），3.42 - 3.36（m，0.8H），3.23（s，3H），3.08 - 3.01（m，1H），3.00 - 2.89（m，0.5H），2.84（s，2.2H），2.27 - 2.13（m，0.7H），2.08 - 1.94（m，0.7H），1.62 - 1.49（m，0.5H）。分子式C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>の計算された[M+H]<sup>+</sup>：539、観測値：539。

20

**【0247】**

化合物19及び20の調製：

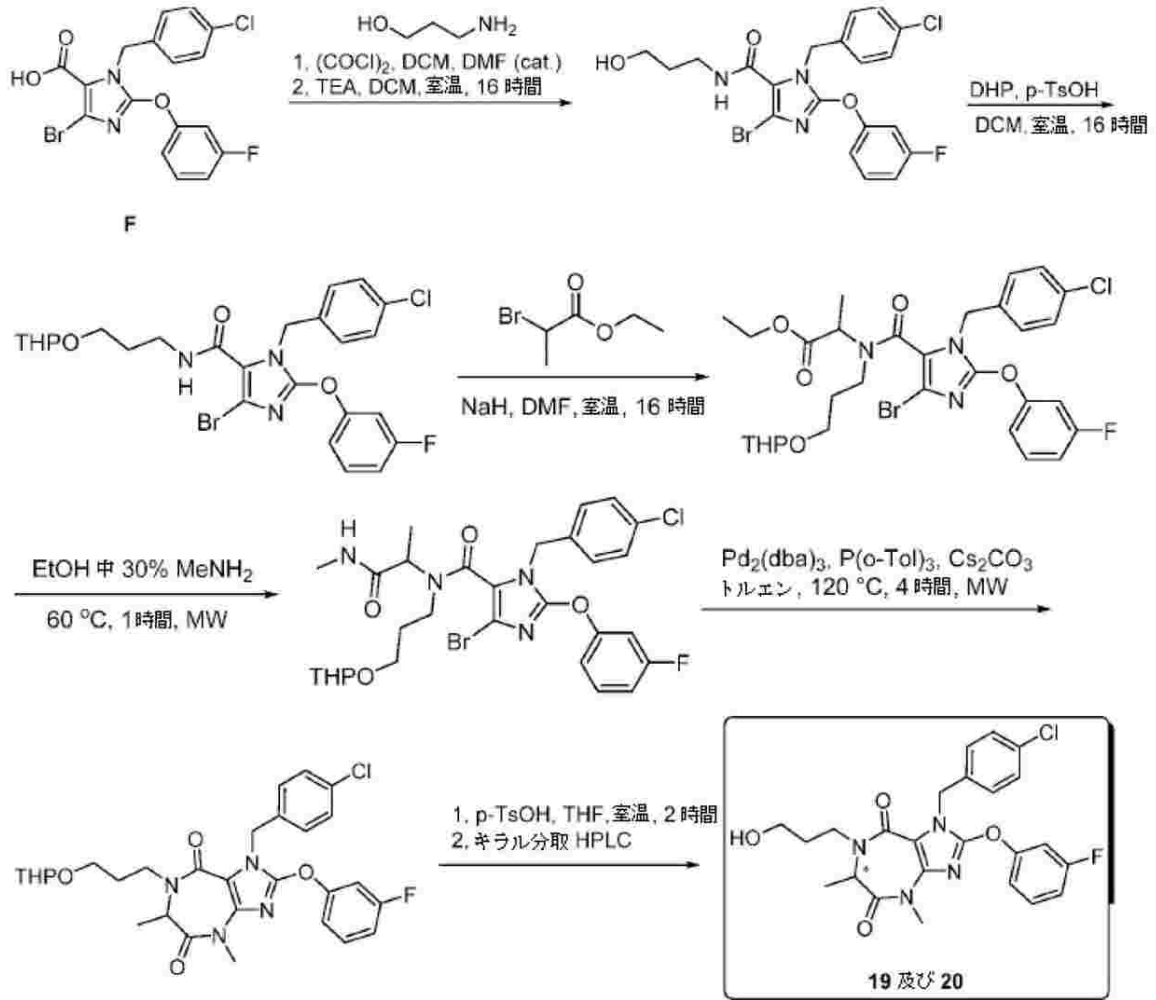
**【0248】**

30

40

50

## 【化 3 6】



10

20

## 【0 2 4 9】

4 - プロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - ( 3 - フルオロフェノキシ ) - N - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

DCM ( 30 mL ) 中の、4 - プロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - ( 3 - フルオロフェノキシ ) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸 ( 2 g , 4 . 70 mmol , 1 当量 ) 及び 1 滴の DMF の混合物に、二塩化オキサリル ( 1 . 8 g , 14 . 10 mmol , 3 当量 ) を 0 で滴加した。この混合物を室温で 3 時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。固体を DCM ( 30 mL ) で溶解して、溶液 A を得た。DCM ( 5 mL ) 中の 3 - アミノプロパン - 1 - オール ( 1 . 8 g , 23 . 49 mmol , 5 当量 ) 及びトリエチルアミン ( 2 . 4 g , 23 . 49 mmol , 5 当量 ) の混合物を 0 に冷却し、溶液 A を 0 で窒素雰囲気下で滴加した。混合物を室温で 3 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、PE/EA ( 2 / 1 ~ 1 / 1 ) で溶出し、白色固体として 4 - プロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - ( 3 - フルオロフェノキシ ) - N - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ( 1 . 65 g , 72 . 74 % ) を得た。

30

40

## 【0 2 5 0】

4 - プロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - ( 3 - フルオロフェノキシ ) - N - [ 3 - ( オキサソ - 2 - イルオキシ ) プロピル ] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

DCM ( 50 mL ) 中の、4 - プロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 -

50

(3-フルオロフェノキシ)-N-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(1.65g, 3.42mmol, 1当量)及び3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(1.4427g, 17.15mmol, 5.018当量)の攪拌混合物に、4-メチルベンゼン-1-スルホン酸(0.059g, 0.34mmol, 0.100当量)を室温に加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。得られた混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄した。DCM層を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、PE/E A(6/1~3/1)で溶出し、白色固体として4-ブromo-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(3-フルオロフェノキシ)-N-[3-(オキサソ-2-イルオキシ)プロピル]-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(1.65g, 85.16%)を得た。

10

## 【0251】

2-(1-[4-ブromo-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(3-フルオロフェノキシ)-1H-イミダゾール-5-イル]-N-[3-(オキサソ-2-イルオキシ)プロピル]ホルムアミド)プロパン酸エチル

DMF(15mL)中の、4-ブromo-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(3-フルオロフェノキシ)-N-[3-(オキサソ-2-イルオキシ)プロピル]-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(2.5g, 4.41mmol, 1当量)の攪拌溶液に、NaH(0.7g, 17.64mmol, 4当量, 60%)を窒素雰囲気下、0で少しずつ加えた。混合物を0で30分間攪拌し、2-ブromoプロパン酸エチル(3.1936g, 17.64mmol, 4.000当量)を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。得られた混合物を水(100mL)でクエンチし、EA(3×100mL)で抽出した。合一させた有機層を水(1×100mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮して、粗化合物を得た。粗生成物を以下の条件(カラム:球状C18カラム、20~40µm、120g、移動相A:水(0.1%AcOH)、移動相B:ACN、流速:60mL/分、勾配:35分で60~80%B、254nm)で逆相フラッシュにより精製し、黄色の油として2-(1-[4-ブromo-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(3-フルオロフェノキシ)-1H-イミダゾール-5-イル]-N-[3-(オキサソ-2-イルオキシ)プロピル]ホルムアミド)プロパン酸エチル(1.38g, 46.91%)を得た。

20

## 【0252】

2-(1-[4-ブromo-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(3-フルオロフェノキシ)-1H-イミダゾール-5-イル]-N-[3-(オキサソ-2-イルオキシ)プロピル]ホルムアミド)-N-メチルプロパンアミド

20mLの容器に、2-(1-[4-ブromo-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(3-フルオロフェノキシ)-1H-イミダゾール-5-イル]-N-[3-(オキサソ-2-イルオキシ)プロピル]ホルムアミド)プロパン酸エチル(1.3g, 1当量)及びメタノール中のメチルアミン(6mL, 30%)を室温に加えた。混合物をマイクロ波条件下、60で1時間反応させた。得られた混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、PE/E A(1/1)で溶出し、黄色の油として2-(1-[4-ブromo-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(3-フルオロフェノキシ)-1H-イミダゾール-5-イル]-N-[3-(オキサソ-2-イルオキシ)プロピル]ホルムアミド)-N-メチルプロパンアミド(1.2g, 94.43%)を得た。

30

40

## 【0253】

1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(3-フルオロフェノキシ)-4,6-ジメチル-7-[3-[(2R)-オキサソ-2-イルオキシ]プロピル]-1H,4H,5H,6H,7H,8H-イミダゾ[4,5-e][1,4]ジアゼピン-5,8-ジオン

20mLの容器に、2-(1-[4-ブromo-1-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(3-フルオロフェノキシ)-1H-イミダゾール-5-イル]-N-[3-(オ

50

キサン - 2 - イルオキシ) プロピル] ホルムアミド) - N - メチルプロパンアミド ( 1 . 1936 g , 1 . 83 mol , 1 当量 )、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> ( 0 . 2 g , 0 . 18 mmol , 0 . 1 当量 )、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 1 . 1966 g , 3 . 67 mmol , 2 . 006 当量 )、及びトリス ( 2 - メチルフェニル ) ホスファン ( 0 . 1 g , 0 . 37 mmol , 0 . 2 当量 ) を室温で加えた。混合物をマイクロ波条件下、120 で5時間加熱した。混合物を室温に冷却した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、PE/E A ( 1 / 1 ) で溶出し、黄色の油として1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - ( 3 - フルオロフェノキシ ) - 4 , 6 - ジメチル - 7 - [ 3 - [ ( 2 R ) - オキサン - 2 - イルオキシ ] プロピル ] - 1 H , 4 H , 5 H , 6 H , 7 H , 8 H - イミダゾ [ 4 , 5 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 , 8 - ジオン ( 340 mg , 32 . 52 % ) を得た。 【 0254】

10

( 6 S ) - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - ( 3 - フルオロフェノキシ ) - 7 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) - 4 , 6 - ジメチル - 1 H , 4 H , 5 H , 6 H , 7 H , 8 H - イミダゾ [ 4 , 5 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 , 8 - ジオン及び ( 6 R ) - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - ( 3 - フルオロフェノキシ ) - 7 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) - 4 , 6 - ジメチル - 1 H , 4 H , 5 H , 6 H , 7 H , 8 H - イミダゾ [ 4 , 5 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 , 8 - ジオン

THF ( 20 mL ) 中の、1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - ( 3 - フルオロフェノキシ ) - 4 , 6 - ジメチル - 7 - [ 3 - [ ( 2 R ) - オキサン - 2 - イルオキシ ] プロピル ] - 1 H , 4 H , 5 H , 6 H , 7 H , 8 H - イミダゾ [ 4 , 5 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 , 8 - ジオン ( 200 mg , 0 . 35 mmol , 1 当量 ) 及び HCl ( 2 M ; 20 mL ) の混合物を室温で1時間攪拌した。得られた混合物をEA ( 3 x 200 mL ) で抽出した。合一させた有機層を水 ( 1 x 200 mL ) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物 ( 170 mg ) を、以下の条件 ( カラム : X B r i d g e 分取 C 18 O B D カラム、5 μm、19 \* 150 mm ; 移動相 A : 水 ( 0 . 05 % TFA )、移動相 B : ACN ; 流速 : 20 mL / 分 ; 勾配 : 7 分で40% B ~ 70% B ; 254 nm ; RT : 6 . 32 分 ) で分取HPLCにより精製し、1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - ( 3 - フルオロフェノキシ ) - 7 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) - 4 , 6 - ジメチル - 1 H , 4 H , 5 H , 6 H , 7 H , 8 H - イミダゾ [ 4 , 5 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 , 8 - ジオン ( 140 mg ) を得た。ラセミ体は、以下の条件でキラルHPLCにより分離 ( カラム : C H I R A L P A K I F、2 \* 25 cm、5 μm ; 移動相 A : ヘキサン 0 . 1 % DEA - - HPLC、移動相 B : EtOH - - HPLC ; 流速 : 15 mL / 分 ; 勾配 : 13 分で50 B ~ 50 B ; 220 / 254 nm ; RT1 : 8 . 349 ; RT2 : 9 . 504 ) し、化合物19 ( RT 8 . 349 分、20 mg , 11 . 73 % ) 及び化合物20 ( RT 9 . 504 分、20 mg , 11 . 73 % ) を得た。

20

30

## 【 0255】

化合物19の特性評価 : <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , メタノール - d<sub>4</sub> ) 7 . 45 ( dd , J = 13 . 8 , 6 . 2 Hz , 1 H ) , 7 . 41 - 7 . 29 ( m , 4 H ) , 7 . 23 - 6 . 99 ( m , 3 H ) , 5 . 63 - 5 . 53 ( m , 1 H ) , 5 . 45 - 5 . 38 ( m , 1 H ) , 4 . 38 ( dd , J = 16 . 4 , 8 . 3 Hz , 1 H ) , 3 . 96 ( dt , J = 14 . 8 , 7 . 7 Hz , 1 H ) , 3 . 64 ( t , J = 7 . 0 Hz , 1 H ) , 3 . 49 ( t , J = 6 . 3 Hz , 2 H ) , 3 . 35 ( s , 3 H ) , 1 . 85 - 1 . 73 ( m , 1 H ) , 1 . 69 - 1 . 62 ( dt , J = 13 . 5 , 6 . 9 Hz , 1 H ) , 1 . 56 ( d , J = 7 . 0 Hz , 2 H ) , 1 . 10 ( d , J = 7 . 5 Hz , 1 H ) 。 分子式 C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> の計算された [ M + H ]<sup>+</sup> : 487、観測値 : 487。

40

## 【 0256】

化合物20の特性評価 : <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , メタノール - d<sub>4</sub> ) 7 . 49 - 7 . 40 ( m , 1 H ) , 7 . 37 - 7 . 29 ( m , 4 H ) , 7 . 22 - 7 . 00 ( m , 3 H ) , 5 . 62 - 5 . 53 ( m , 1 H ) , 5 . 42 - 5 . 39 ( m , 1 H ) , 4 . 43 - 4 . 33

50

(m, 1H), 3.99 - 3.92 (dt, J = 14.9, 7.7 Hz, 1H), 3.64 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.49 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.69 - 1.62 (dt, J = 13.7, 6.9 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H)。分子式  $C_{24}H_{24}ClFN_4O_4$  の計算された  $[M+H]^+$  : 487、観測値 : 487。

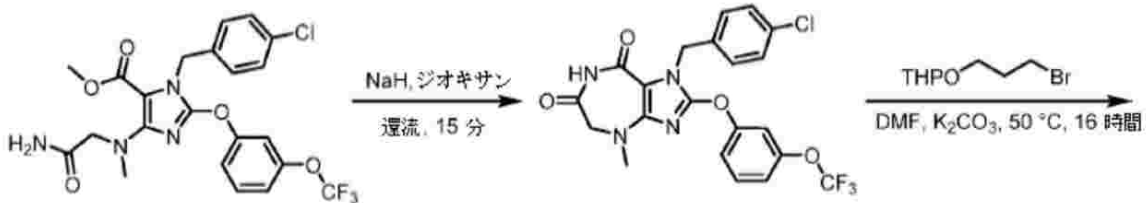
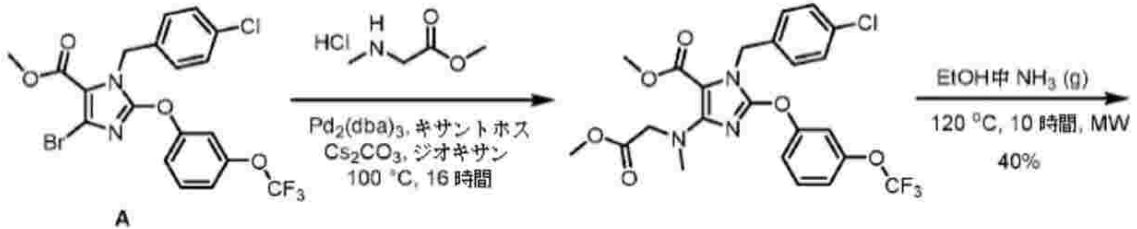
【0257】

化合物 21 の調製 :

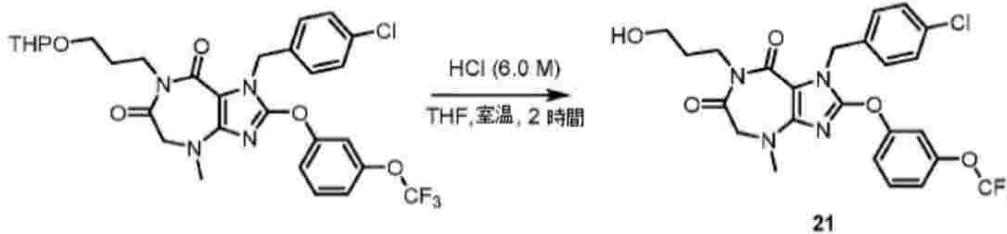
【0258】

【化37】

10



20



30

【0259】

1 - [(4-クロロフェニル)メチル] - 4 - [(2-メトキシ - 2 - オキシエチル) (メチル) アミノ] - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 1H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル

ジオキサン (100.0 mL) 中の、4 - ブロモ - 1 - [(4-クロロフェニル)メチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 1H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (1.00 g, 1.98 mmol, 1 当量)、2 - (メチルアミノ) 酢酸メチル (1019.6 mg, 9.89 mmol, 5.0 当量)、 $Pd_2(dba)_3$  (452.7 mg, 0.49 mmol, 0.25 当量)、キサントホス (572.1 mg, 0.99 mmol, 0.50 当量) 及び  $Cs_2CO_3$  (6.4 g, 19.78 mmol, 10.0 当量) の混合物を窒素雰囲気下、100 で 16 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (200 mL) 及び  $H_2O$  (200 mL) を加えた。有機層をブライン (3 x 50 mL) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、PE : EtOAc (6 : 1 ~ 4 : 1) で溶出し、淡黄色の油として 1 - [(4-クロロフェニル)メチル] - 4 - [(2-メトキシ - 2 - オキシエチル) (メチル) アミノ] - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 1H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (150 mg, 14.37%) を得た。

40

【0260】

50

4 - [ (カルバモイルメチル) (メチル) アミノ ] - 1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル ] - 2 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル

アンモニア溶液 ( 10 mL ) 中の、1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル ] - 4 - [ (2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) (メチル) アミノ ] - 2 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル ( 300 mg , 570 mmol , 1 当量 ) の混合物に、120 で4時間マイクロ波放射線を照射した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を以下の条件 ( カラム : 球状 C18 カラム、20 ~ 40 μm、120 g ; 移動相 A : 水 ( 0.1% HOAc )、移動相 B : ACN ; 流速 : 60 mL / 分 ; 勾配 : 10 分で 60% B ~ 70% B , 254 nm ) で逆相フラッシュにより精製し、オフホワイトの固体として4 - [ (カルバモイルメチル) (メチル) アミノ ] - 1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル ] - 2 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル ( 230 mg , 39.46% ) を得た。

【 0261 】

1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル ] - 4 - メチル - 2 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ ] - 1 H , 4 H , 5 H , 6 H , 7 H , 8 H - イミダゾ [ 4 , 5 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 6 , 8 - ジオン

ジオキサン ( 20 mL ) 及び NaH ( 18.7 mg , 0.47 mmol , 2.0 当量 , 60 重量% ) 中の、4 - [ (カルバモイルメチル) (メチル) アミノ ] - 1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル ] - 2 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル ( 120 mg , 0.23 mmol , 1 当量 ) の混合物を15分間還流した。HOAc ( 0.5 mL ) を反応混合物に加え、得られた混合物を室温で16時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を以下の条件 ( カラム : 球状 C18 カラム、20 ~ 40 μm、120 g ; 移動相 A : 水 ( 0.1% HOAc )、移動相 B : ACN ; 流速 : 60 mL / 分 ; 勾配 : 15 分で 60% B ~ 70% B , 254 nm ) で逆相フラッシュにより精製し、オフホワイトの固体として1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル ] - 4 - メチル - 2 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ ] - 1 H , 4 H , 5 H , 6 H , 7 H , 8 H - イミダゾ [ 4 , 5 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 6 , 8 - ジオン ( 45 mg , 40.00% ) を得た。

【 0262 】

1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル ] - 4 - メチル - 7 - [ 3 - (オキサン - 2 - イルオキシ) プロピル ] - 2 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ ] - 1 H , 4 H , 5 H , 6 H , 7 H , 8 H - イミダゾ [ 4 , 5 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 6 , 8 - ジオン

DMF ( 15.0 mL ) 中の、1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル ] - 4 - メチル - 2 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ ] - 1 H , 4 H , 5 H , 6 H , 7 H , 8 H - イミダゾ [ 4 , 5 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 6 , 8 - ジオン ( 100 mg , 0.21 mmol , 1 当量 )、2 - (3 - プロモプロポキシ) オキサン ( 139.2 mg , 0.62 mmol , 3.0 当量 )、及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 86.2 mg , 0.62 mmol , 3.0 当量 ) の混合物を、50 で16時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、H<sub>2</sub>O ( 100 mL ) を添加した。得られた混合物を EtOAc ( 3 x 50 mL ) で抽出した。合一させた有機層をブライン ( 2 x 50 mL ) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、PE : EA ( 6 : 1 ~ 3 : 1 ) で溶出し、淡黄色の油として1 - [ (4 - クロロフェニル) メチル ] - 4 - メチル - 7 - [ 3 - (オキサン - 2 - イルオキシ) プロピル ] - 2 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ ] - 1 H , 4 H , 5 H , 6 H , 7 H , 8 H - イミダゾ [ 4 , 5 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 6 , 8 - ジオン ( 120 mg , 92.6 : 1% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , クロロホルム - d ) 7.43 ( t , J = 8.3 Hz , 1 H ) , 7.27 ( d , J = 8.7 Hz , 5 H ) , 7.17 ( d d , J = 33.5 , 8.4 Hz , 2 H ) , 5.58 ( s , 2 H ) , 4.60 ( d , J = 14

10

20

30

40

50

. 8 Hz, 2 H), 3.88 (s, 2 H), 3.85 - 3.72 (m, 2 H), 3.63 (d, J = 10.4, 5.6 Hz, 1 H), 3.58 - 3.47 (m, 2 H), 3.13 (s, 3 H), 2.04 - 1.58 (m, 8 H)。

【0263】

1 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 7 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 4 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ] - 1 H, 4 H, 5 H, 6 H, 7 H, 8 H - イミダゾ[4, 5 - e][1, 4]ジアゼピン - 6, 8 - ジオン

THF (10 mL) 及び 6 M HCl (10 mL) 中の、1 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 4 - メチル - 7 - [3 - (オキサン - 2 - イルオキシ)プロピル] - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ] - 1 H, 4 H, 5 H, 6 H, 7 H, 8 H - イミダゾ[4, 5 - e][1, 4]ジアゼピン - 6, 8 - ジオン (45 mg, 0.07 mmol, 1 当量) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を飽和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (aq) で pH 9 に塩基性化した。得られた混合物を酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出し、合一させた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、濃縮して粗生成物を得、これを以下の条件 (カラム: XSelect CSH 分取 C18 OBD カラム、5 μm、19 × 150 mm; 移動相 A: 水 (0.1% FA)、移動相 B: ACN; 流速: 2.0 mL / 分; 勾配: 7 分で 50% B ~ 87% B; 254 nm; RT: 6.58 分) で分取 HPLC により精製し、オフホワイトの固体として 1 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 7 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 4 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ] - 1 H, 4 H, 5 H, 6 H, 7 H, 8 H - イミダゾ[4, 5 - e][1, 4]ジアゼピン - 6, 8 - ジオン (3.9 mg, 9.52%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 7.54 - 7.45 (m, 1 H), 7.43 - 7.28 (m, 2 H), 7.24 - 7.02 (m, 5 H), 5.57 (s, 2 H), 4.04 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.90 (s, 2 H), 3.50 (t, J = 5.5 Hz, 2 H), 3.15 (s, 3 H), 1.80 (p, J = 5.7 Hz, 2 H)。分子式 C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> の計算された [M + H]<sup>+</sup>: 539、観測値: 539。

【0264】

化合物 22 及び 23 の調製:

【0265】

10

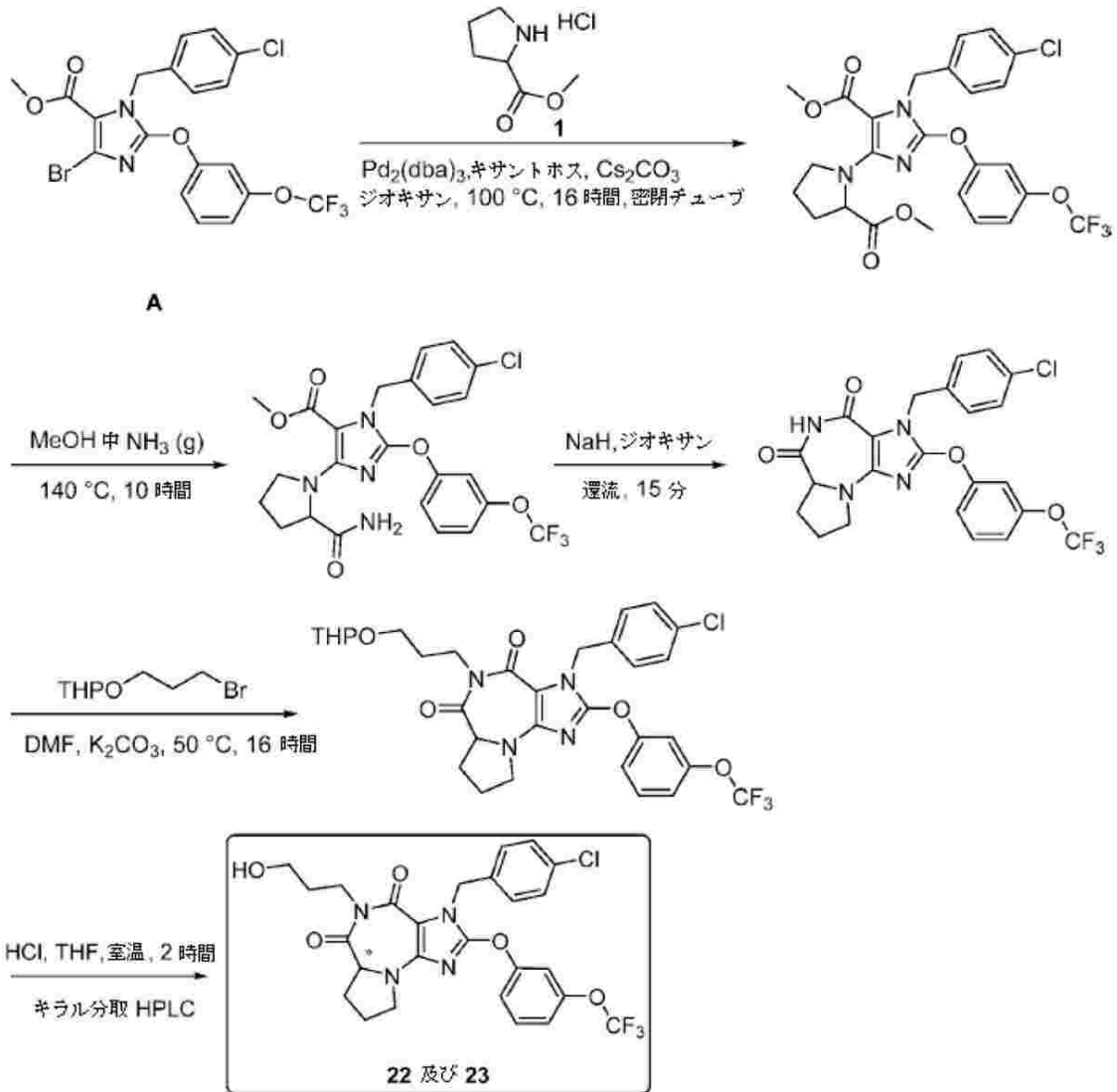
20

30

40

50

## 【化 3 8】



## 【 0 2 6 6】

1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 4 - [ 2 - ( メトキシカルボニル ) ピロリジン - 1 - イル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル

ジオキサン ( 4 0 m L ) 中の、4 - ブロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル ( 1 . 5 g , 2 . 9 7 m m o l , 1 当量 )、 $Pd_2(dba)_3$  ( 2 8 0 m g , 0 . 3 1 m m o l , 0 . 1 0 3 当量 )、キサントホス ( 5 2 0 m g , 0 . 9 0 m m o l , 0 . 3 0 3 当量 )、ピロリジン - 2 - カルボン酸メチル ( 8 0 0 . 0 m g , 6 . 1 9 m m o l , 2 . 0 8 8 当量 )、及び  $Cs_2CO_3$  ( 4 . 9 g , 1 5 . 0 4 m m o l , 5 . 0 7 0 当量 ) の混合物を 1 0 0 で 1 4 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、PE : EA ( 2 0 : 1 ~ 4 : 1 ) で溶出して、淡黄色の油として 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 4 - [ 2 - ( メトキシカルボニル ) ピロリジン - 1 - イル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル ( 8 3 0 m g , 5 0 . 5 1 % ) を得た。

## 【 0 2 6 7】

4 - ( 2 - カルバモイルピロリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 -

10

20

30

40

50

(3 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル

アンモニア溶液(メタノール中7.0M)(10mL)の、1 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 4 - [2 - (メトキシカルボニル)ピロリジン - 1 - イル] - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ] - 1H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル(1.65g, 2.98mmol, 1当量)の混合物に、マイクロ波放射線を140℃で10時間照射した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、石油エーテル中の70%酢酸エチルで溶出して、淡黄色の半固体として4 - (2 - カルバモイルピロリジン - 1 - イル) - 1 - (4 - クロロベンジル) - 2 - (3 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル(300mg, 24%収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, クロロホルム - d) 7.41(t, J = 8.3Hz, 1H), 7.34 - 7.24(m, 4H), 7.23 - 7.18(m, 3H), 7.12 - 7.07(m, 1H), 6.52(s, 1H), 5.41(q, J = 15.4Hz, 2H), 4.53(dd, J = 8.2, 5.2Hz, 1H), 3.87 - 3.69(m, 4H), 3.32(dt, J = 10.5, 7.1Hz, 1H), 2.28 - 2.09(m, 2H), 2.05 - 1.83(m, 2H)。

10

【0268】

5 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 4 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ] - 1, 3, 5, 8 - テトラアザトリシクロ[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]トリデカ - 2(6), 3 - ジエン - 7, 9 - ジオン

20

ジオキサン(40mL)中の、4 - (2 - カルバモイルピロリジン - 1 - イル) - 1 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ] - 1H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル(185mg, 340mmol, 1当量)の混合物にNaH(96.1mg, 2.40mmol, 7.0当量, 60wt%)を0℃で加え、次いで、反応混合物を15分間還流した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留生成物を以下の条件で(カラム:球状C18カラム、20~40μm、120g;移動相A:水(0.1%HOAc)、移動相B:ACN;流速:60mL/分;勾配:15分で65%B~85%B, 254nm)逆相フラッシュにより精製し、オフホワイトの固体として5 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 4 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ] - 1, 3, 5, 8 - テトラアザトリシクロ[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]トリデカ - 2(6), 3 - ジエン - 7, 9 - ジオン(115mg, 66.09%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 10.52(s, 1H), 7.58(t, J = 8.3Hz, 1H), 7.47(d, J = 2.7Hz, 1H), 7.44 - 7.36(m, 3H), 7.36 - 7.27(m, 3H), 5.52(dd, J = 9.1, 15.5Hz, 2H), 3.81(dd, J = 8.3, 5.2Hz, 1H), 3.51(dt, J = 10.1, 7.3Hz, 1H), 3.32(d, J = 7.1Hz, 1H), 2.50(s, 1H), 2.12 - 1.96(m, 1H), 1.81(qt, J = 12.3, 6.6Hz, 2H)。

30

【0269】

5 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 8 - [3 - (オキサン - 2 - イルオキシ)プロピル] - 4 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ] - 1, 3, 5, 8 - テトラアザトリシクロ[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]トリデカ - 2(6), 3 - ジエン - 7, 9 - ジオン

40

DMF(15.0mL)中の、5 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 4 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ] - 1, 3, 5, 8 - テトラアザトリシクロ[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]トリデカ - 2(6), 3 - ジエン - 7, 9 - ジオン(150mg, 300mmol, 1当量)、2 - (3 - プロモプロポキシ)オキサン(198.1mg, 890mmol, 3.000当量)、及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(122.7mg, 0.89mmol, 3.0当量)の混合物を、50℃で16時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、E

50

t O A c ( 1 0 0 m L ) 及び H<sub>2</sub>O ( 1 0 0 m L ) を加えた。有機層をブライン ( 2 × 3 0 m L ) で洗浄し、減圧下で濃縮し、これを以下の条件で ( カラム : 球状 C 1 8 カラム、2 0 ~ 4 0 μ m、1 2 0 g ; 移動相 A : 水 ( 0 . 1 % H O A c )、移動相 B : A C N ; 流速 : 6 0 m L / 分 ; 勾配 : 1 0 分で 9 0 % B ~ 9 8 % B , 2 5 4 n m ) 逆相フラッシュにより精製し、淡黄色の油として 5 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 8 - [ 3 - ( オキサン - 2 - イルオキシ ) プロピル ] - 4 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 , 3 , 5 , 8 - テトラアザトリシクロ [ 8 . 3 . 0 . 0 ^ [ 2 , 6 ] ] トリデカ - 2 ( 6 ) , 3 - ジエン - 7 , 9 - ジオン ( 1 8 5 m g , 9 6 . 3 1 % ) を得た。<sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) 7 . 4 3 ( t , J = 8 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 3 0 ( s , 4 H ) , 7 . 2 7 - 7 . 1 9 ( m , 2 H ) , 7 . 1 3 ( d , J = 8 . 3 H z , 1 H ) , 5 . 7 3 ( d , J = 1 4 . 9 H z , 1 H ) , 5 . 4 3 ( d , J = 1 5 . 1 H z , 1 H ) , 4 . 6 5 - 4 . 4 9 ( m , 1 H ) , 4 . 1 5 ( d d t , J = 1 9 . 0 , 1 3 . 7 , 7 . 1 H z , 1 H ) , 3 . 9 8 - 3 . 6 1 ( m , 4 H ) , 3 . 4 6 ( t t , J = 1 6 . 5 , 7 . 6 H z , 4 H ) , 2 . 8 5 ( d t , J = 1 2 . 2 , 6 . 3 H z , 1 H ) , 2 . 1 8 - 2 . 0 2 ( m , 2 H ) , 1 . 9 9 - 1 . 7 7 ( m , 3 H ) , 1 . 7 6 - 1 . 4 8 ( m , 6 H ) 。

【 0 2 7 0 】

( 1 0 R ) - 5 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 8 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) - 4 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 , 3 , 5 , 8 - テトラアザトリシクロ [ 8 . 3 . 0 . 0 ^ [ 2 , 6 ] ] トリデカ - 2 ( 6 ) , 3 - ジエン - 7 , 9 - ジオン及び ( 1 0 S ) - 5 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 8 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) - 4 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 , 3 , 5 , 8 - テトラアザトリシクロ [ 8 . 3 . 0 . 0 ^ [ 2 , 6 ] ] トリデカ - 2 ( 6 ) , 3 - ジエン - 7 , 9 - ジオン

T H F ( 5 m L ) 及び 2 M H C l ( 5 m L ) 中の、5 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 8 - [ 3 - ( オキサン - 2 - イルオキシ ) プロピル ] - 4 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 , 3 , 5 , 8 - テトラアザトリシクロ [ 8 . 3 . 0 . 0 ^ [ 2 , 6 ] ] トリデカ - 2 ( 6 ) , 3 - ジエン - 7 , 9 - ジオン ( 1 6 0 m g , 2 5 0 m m o l , 1 当量 ) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に飽和 N a H C O<sub>3</sub> ( a q ) を加えて、p H を 9 に調整し、E t O A c ( 1 0 0 m L ) を加え、次いで有機層をブライン ( 2 × 5 0 m L ) で洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件 ( カラム : X B r i d g e シールド R P 1 8 O B D カラム 3 0 \* 1 5 0 m m、5 μ m、移動相 A : 水 ( 0 . 1 % F A )、移動相 B : A C N ; 流速 : 6 0 m L / 分 ; 勾配 : 7 分で 5 0 % B ~ 8 0 % B ; 2 5 4 n m ; R T : 6 . 4 5 分 ) で分取 H P L C により精製し、無色の油としてラセミ体の 5 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 8 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) - 4 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 , 3 , 5 , 8 - テトラアザトリシクロ [ 8 . 3 . 0 . 0 ^ [ 2 , 6 ] ] トリデカ - 2 ( 6 ) , 3 - ジエン - 7 , 9 - ジオン ( 1 1 0 m g , 7 8 . 9 9 % ) を得た。この物質の 9 0 m g をキラル分取 H P L C ( カラム : C H I R A L P A K A D - H、2 . 0 c m I . D . \* 2 5 c m L ; 移動相 A : ヘキサン 0 . 1 % D E A - - H P L C、移動相 B : E t O H - - H P L C ; 流速 : 2 0 m L / 分 ; 勾配 : 1 5 分で 1 5 B ~ 1 5 B ; 2 2 0 / 2 5 4 n m ; R T 1 : 9 . 2 7 9 ; R T 2 : 1 0 . 5 4 ) に供し、化合物 2 2 ( R T 9 . 2 7 9 分 , 1 7 . 7 m g , 1 9 . 6 7 % ) 及び化合物 2 3 ( R T 1 0 . 5 4 分 , 1 9 . 1 1 % ) を得た。

【 0 2 7 1 】

化合物 2 2 の特性評価 : <sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z , メタノール - d<sub>4</sub> ) 7 . 5 5 - 7 . 5 1 ( m , 1 H ) , 7 . 3 6 - 7 . 2 7 ( m , 6 H ) , 7 . 2 3 - 7 . 2 0 ( m , 1 H ) , 5 . 7 0 ( d , J = 1 6 . 0 H z , 1 H ) , 5 . 5 2 ( d , J = 1 6 . 0 H z , 1 H ) , 4 . 1 3 - 4 . 0 5 ( m , 1 H ) , 3 . 9 0 - 3 . 8 3 ( m , 1 H ) , 3 . 7 5 - 3 . 7 3 ( m , 1 H ) , 3 . 6 9 - 3 . 6 2 ( m , 1 H ) , 3 . 5 8 - 3 . 5 1 ( m , 2 H ) , 3 . 4 5 - 3 . 4 1 ( m , 1 H ) , 2 . 8 0 - 2 . 7 2 ( m , 1 H ) , 2 . 1 9 - 2 . 1 0 ( m , 1 H ) , 2 . 0 5 - 1 . 9 2 ( m , 2 H ) , 1 . 9 1 - 1 . 6 8 ( m , 2 H ) 。分子式 C<sub>26</sub>H

10

20

30

40

50

$C_{24}H_{24}ClF_3N_4O_5$  の計算された  $[M+H]^+$  : 565、観測値 : 565。

【0272】

化合物 23 の特性評価 :  $^1H$  NMR (400 MHz, メタノール- $d_4$ ) 7.55 - 7.51 (m, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 6H), 7.23 - 7.21 (m, 1H), 5.70 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 5.52 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 3.90 - 3.82 (m, 1H), 3.77 - 3.73 (m, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 3.55 - 3.51 (m, 2H), 3.46 - 3.41 (m, 1H), 2.79 - 2.70 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.79 - 1.70 (m, 2H)。分子式  $C_{26}H_{24}ClF_3N_4O_5$  の計算された  $[M+H]^+$  : 565、観測値 : 565。

10

【0273】

化合物 24 及び 25 の調製 :

化合物 24 及び 25 のラセミ体の調製は、中間体 I から開始して、化合物 22 及び 23 の合成について説明した方法及びプロトコルに従う。

【0274】

【化39】



20

【0275】

(10R) - 5 - ブチル - 4 - (3 - フルオロフェノキシ) - 8 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1, 3, 5, 8 - テトラアザトリシクロ[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]トリデカ - 2(6), 3 - ジエン - 7, 9 - ジオン及び (10S) - 5 - ブチル - 4 - (3 - フルオロフェノキシ) - 8 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1, 3, 5, 8 - テトラアザトリシクロ[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]トリデカ - 2(6), 3 - ジエン - 7, 9 - ジオン

30

粗製物 5 - ブチル - 4 - (3 - フルオロフェノキシ) - 8 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1, 3, 5, 8 - テトラアザトリシクロ[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]トリデカ - 2(6), 3 - ジエン - 7, 9 - ジオンは、キラル HPLC (カラム : X Bridge シールド RP18 OBD カラム、5  $\mu$ m、19 \* 150 mm l ; 移動相 A : 水 (10 MM OL / L  $NH_4HCO_3$ )、移動相 B : ACN ; 流速 : 20 mL / 分 ; 勾配 : 7 分で 45 % B ~ 70 % B ; 220 nm ; RT1 : 15.00 分, RT2 : 17.33 分) により精製し、化合物 24 (RT = 15.00 分, 20.3 mg, 8.09 %) 及び化合物 25 (RT = 17.33 分, 18.9 mg, 7.53 %) を得た。

40

【0276】

化合物 24 の特性評価 :  $^1H$  NMR (400 MHz, メタノール- $d_4$ ) 7.51 - 7.40 (m, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 2H), 7.09 - 6.99 (m, 1H), 4.41 (dt,  $J = 13.5, 6.8$  Hz, 1H), 4.26 (dt,  $J = 13.7, 7.4$  Hz, 1H), 4.13 (ddd,  $J = 13.4, 7.7, 5.8$  Hz, 1H), 3.88 (dt,  $J = 13.6, 7.3$  Hz, 1H), 3.75 (dd,  $J = 8.2, 4.7$  Hz, 1H), 3.70 - 3.50 (m, 3H), 3.42 (dd,  $J = 10.7, 5.8$  Hz, 1H), 2.77 (dq,  $J = 12.2, 6.0$  Hz, 1H), 2.16 (dq,  $J = 12.7, 7.8$  Hz, 1H), 1.98 (h,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 1.79 (d

50

q,  $J = 14.5, 7.1 \text{ Hz}$ , 4H), 1.38 (p,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 2H), 0.98 (t,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 3H)。分子式  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_4$  の計算された  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 431、観測値: 431。

**【0277】**

化合物 25 の特性評価:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ ) 7.49 - 7.38 (m, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 7.03 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 4.41 (dt,  $J = 13.6, 6.8 \text{ Hz}$ , 1H), 4.26 (dt,  $J = 13.9, 7.4 \text{ Hz}$ , 1H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 3.88 (dt,  $J = 13.5, 7.2 \text{ Hz}$ , 1H), 3.75 (dd,  $J = 8.2, 4.7 \text{ Hz}$ , 1H), 3.70 - 3.52 (m, 3H), 3.43 (dt,  $J = 11.0, 5.8 \text{ Hz}$ , 1H), 2.77 (dq,  $J = 12.3, 6.1 \text{ Hz}$ , 1H), 2.16 (dq,  $J = 12.6, 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 1.99 (hept,  $J = 6.1 \text{ Hz}$ , 2H), 1.80 (dp,  $J = 14.6, 7.1 \text{ Hz}$ , 4H), 1.35 (dd,  $J = 17.2, 9.9 \text{ Hz}$ , 2H), 0.98 (t,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 3H)。分子式  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_4$  の計算された  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 431、観測値: 431。

10

**【0278】**

以下の化合物は、化合物 22 及び 23 の調製と同様の手順により調製した。

**【0279】**

20

30

40

50

【表 6 - 1】

化合物	出発物質	NMR	LCMS
26	J	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) 化学シフト7.44 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38-7.28 (m, 4H), 7.18-7.01 (m, 3H), 5.69 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.10 (dt, J = 13.3, 6.8 Hz, 1H), 3.87 (dt, J = 13.7, 7.3 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 8.2, 4.9 Hz, 1H), 3.67 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 3.53 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.44 (dt, J = 11.1, 6.0 Hz, 1H), 2.76 (dq, J = 12.1, 6.2 Hz, 1H), 2.15 (dd, J = 13.2, 7.4 Hz, 1H), 1.99 (dp, J = 12.8, 6.2 Hz, 2H), 1.85-1.65 (m, J = 6.8 Hz, 2H)。	分子式C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> ClFN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> の計算された[M+H] <sup>+</sup> : 499、観測値: 499。
27	J	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) 化学シフト7.44 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 4H), 7.18-7.01 (m, 3H), 5.69 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.10 (dt, J = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 3.86 (dt, J = 13.8, 7.3 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 3.67 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.53 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.44 (dt, J = 10.9, 5.9 Hz, 1H), 2.76 (dq, J = 12.2, 6.0 Hz, 1H), 2.15 (dq, J = 15.1, 7.8 Hz, 1H), 2.00 (tq, J = 12.9, 6.7, 6.3 Hz, 2H), 1.86-1.66 (m, J = 6.7 Hz, 2H)。	分子式C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> ClFN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> の計算された[M+H] <sup>+</sup> : 499、観測値: 499。
28	K	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) 化学シフト7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.47 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 5.26 (td, J = 13.6, 12.5, 7.1 Hz, 2H), 4.06 (dt, J = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 3.9	分子式C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> の計算された[M+H] <sup>+</sup> : 447、観測

10

20

30

40

【0280】

【表 6 - 2】

		3-3.75 (m, 2H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.50 (q, J = 5.6, 5.1 Hz, 3H), 2.76 (dq, J = 12.1, 6.0 Hz, 1H), 2.15 (dq, J = 14.6, 7.6 Hz, 1H), 2.01 (dp, J = 13.2, 6.1 Hz, 2H), 1.82-1.61 (m, J = 6.7 Hz, 2H), 1.47-1.25 (m, 6H)	値: 447。
29	K	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) 化学シフト7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.47 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 5.26 (td, J = 13.6, 12.4, 7.2 Hz, 2H), 4.06 (dt, J = 13.3, 6.8 Hz, 1H), 3.93-3.74 (m, 2H), 3.70 (dd, J = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 3.50 (t, J = 6.2 Hz, 3H), 2.76 (dd, J = 12.6, 6.2 Hz, 1H), 2.15 (dq, J = 14.6, 7.6 Hz, 1H), 2.01 (dq, J = 13.3, 6.4 Hz, 2H), 1.73 (dp, J = 14.2, 6.8 Hz, 2H), 1.39 (dd, J = 6.3, 2.0 Hz, 6H)。	分子式C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> の計算された[M+H] <sup>+</sup> : 447、観測値: 447。
30	L	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) 化学シフト7.32 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.50 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.06 (dt, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 3.90-3.75 (m, 2H), 3.71 (dd, J = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 3.51 (q, J = 6.9 Hz, 3H), 2.76 (dd, J = 12.4, 6.3 Hz, 1H), 2.15 (dq, J = 14.5, 7.5 Hz, 1H), 2.01 (dq, J = 13.3, 6.3 Hz, 2H), 1.76 (m, 4H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	分子式C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> の計算された[M+H] <sup>+</sup> : 447、観測値: 447。
31	L	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) 化学シフト7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.50 (d, J = 15.3 Hz,	分子式C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> の計算された

10

20

30

40

【0281】

50

【表 6 - 3】

		1H), 5.32 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.06 (dt, J = 13.4, 6.9 Hz, 1H), 3.91-3.74 (m, 2H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.50 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 2.76 (dd, J = 12.5, 6.3 Hz, 1H), 2.14 (dt, J = 14.9, 7.6 Hz, 1H), 2.00 (dt, J = 13.3, 6.9 Hz, 2H), 1.76 (m, 4H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	[M+H] <sup>+</sup> : 447、観測値: 447。	10
32	M	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) 化学シフト 7.44 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.24 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 4.42 (dt, J = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 4.26 (dt, J = 13.9, 7.4 Hz, 1H), 4.13 (ddd, J = 13.4, 7.7, 5.8 Hz, 1H), 3.88 (dt, J = 13.6, 7.3 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 8.2, 4.7 Hz, 1H), 3.64 (dt, J = 10.2, 7.4 Hz, 1H), 3.59-3.51 (m, 2H), 3.43 (dt, J = 10.8, 5.7 Hz, 1H), 2.77 (dq, J = 12.1, 5.9 Hz, 1H), 2.15 (dt, J = 12.9, 7.9 Hz, 1H), 1.98 (dp, J = 12.1, 6.4, 5.6 Hz, 2H), 1.86-1.70 (m, 4H), 1.40 (h, J = 7.3 Hz, 2H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	分子式 C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> の計算された [M+H] <sup>+</sup> : 447、観測値: 447。	20
33	N	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) 化学シフト 7.42 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 6H), 7.25-7.18 (m, 1H), 5.70 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.10 (dt, J = 13.4, 6.4 Hz, 1H), 3.86 (dt, J = 13.7, 7.3 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 8.1, 4.9 Hz, 1H), 3.70-3.58 (m, 1H), 3.58-3.49 (m, 2H), 3.	分子式 C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> の計算された [M+H] <sup>+</sup> : 515、観測値: 515。	30

【0282】

【表 6 - 4】

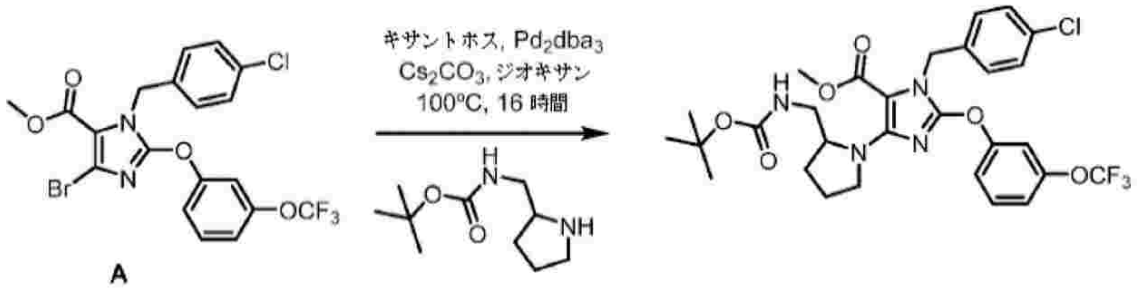
		44 (dt, J = 10.9, 6.0 Hz, 1H), 2.76 (dq, J = 12.1, 5.9 Hz, 1H), 2.19-2.09 (m, 1H), 2.00 (tq, J = 12.7, 6.6, 6.2 Hz, 2H), 1.76 (dp, J = 14.3, 7.0 Hz, 2H)。		40
--	--	---	--	----

【 0 2 8 3 】

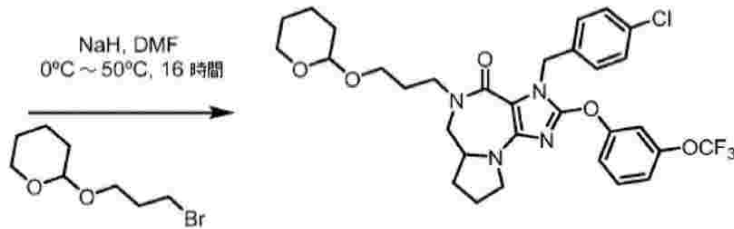
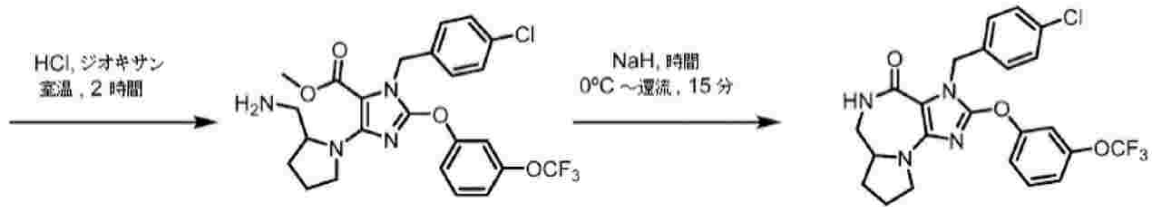
化合物 3 4 及び 3 5 の調製 :

【 0 2 8 4 】

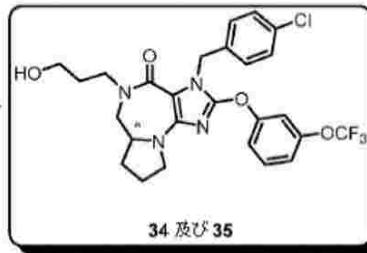
【 化 4 0 】



10



20

1) HCl, THF  
2) キラル分離

30

【 0 2 8 5 】

4 - [ 2 - ( [ [ ( tert - ブトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル

ジオキサン ( 100 mL ) 中の、4 - プロモ - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチルの混合物 ( 中間体 A , 6 g , 11.87 mmol , 1 当量 )、N - [ ( ピロリジン - 2 - イル ) メチル ] カルバミン酸 tert - ブチル ( 4.8 g , 23.73 mmol , 2.00 当量 )、キサントホス ( 2.1 g , 3.56 mmol , 0.3 当量 )、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> ( 1.1 g , 1.19 mmol , 0.1 当量 )、及び Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 19.3 g , 59.33 mmol , 5 当量 ) の混合物を 100 で 16 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、PE : EA ( 20 : 1 ~ 1 : 1 ) で溶出して、淡黄色の油として 4 - [ 2 - ( [ [ ( tert - ブトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル ( 3.4 g , 45.84 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , クロロホルム - d ) 7.42 ( t , J = 8.2 Hz , 1

40

50

H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (q, J = 9.0, 8.4 Hz, 4H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.16 (dt, J = 23.2, 6.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.30 (s, 2H), 3.11 (s, 1H), 1.97 (d, J = 41.7 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H)。

## 【0286】

4 - [ 2 - (アミノメチル)ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル )  
メチル ] - 2 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ ] - 1H - イミダゾール - 5  
- カルボン酸メチル

10

HCl (4M) (30 mL, 987.36 mmol, 181.51 当量) 中の、4 - [ 2 - ( [ ( tert - ブトキシ ) カルボニル ] アミノ ) メチル ) ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ ] - 1H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (3.4 g, 5.44 mmol, 1 当量) の攪拌溶液を室温で2時間攪拌した。反応混合物を K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で pH 10 に塩基性化し、酢酸エチル (5 x 150 mL) で抽出し、次いで有機層をブライン (2 x 150 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過した。ろ液を濃縮して、淡黄色の油として 4 - [ 2 - (アミノメチル)ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ ] - 1H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (2.85 g, 粗製物) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 7.39 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 3H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.25 - 4.08 (m, 2H), 3.92 - 3.66 (m, 5H), 3.11 (dd d, J = 10.9, 6.8, 3.2 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 2.04 - 1.86 (m, 2H), 1.75 (td, J = 12.2, 7.8 Hz, 2H)。

20

## 【0287】

5 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 4 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ ] - 1, 3, 5, 8 - テトラアザトリシクロ [ 8 . 3 . 0 . 0 ^ [ 2 , 6 ] ] トリデカ - 2 ( 6 ) , 3 - ジエン - 7 - オン

30

ジオキサン (50 mL) 中の、4 - [ 2 - (アミノメチル)ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ ] - 1H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (2.75 g, 5.24 mmol, 1 当量) の混合物に、NaH (1.5 g, 36.67 mmol, 7.00 当量, 60%) を 0 で加え、次いで、反応混合物を15分間還流した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮して、残渣を得た。残留生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、PE : EA (1 : 2 ~ 0 : 1) で溶出して、白色固体として 5 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 4 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ ] - 1, 3, 5, 8 - テトラアザトリシクロ [ 8 . 3 . 0 . 0 ^ [ 2 , 6 ] ] トリデカ - 2 ( 6 ) , 3 - ジエン - 7 - オン (1.5 g, 58.09%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 7.38 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.26 (s, 5H), 7.18 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 5.40 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.68 - 3.38 (m, 4H), 3.22 - 3.09 (m, 1H), 2.18 (dt, J = 12.8, 6.4 Hz, 1H), 1.93 (tdd, J = 21.4, 11.8, 6.7 Hz, 2H), 1.61 (qd, J = 11.5, 7.9 Hz, 1H),

40

## 【0288】

5 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 8 - [ 3 - (オキサン - 2 - イルオキシ)プロピル ] - 4 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ ] - 1, 3, 5, 8 - テトラアザトリシクロ [ 8 . 3 . 0 . 0 ^ [ 2 , 6 ] ] トリデカ - 2 ( 6 ) , 3 - ジエン - 7 -

50

オン

DMF (40 mL) 中の、5 - [ (4 - クロロフェニル) メチル ] - 4 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ ] - 1, 3, 5, 8 - テトラアザトリシクロ [ 8.3.0.0<sup>^</sup>[2, 6] ] トリデカ - 2 (6), 3 - ジエン - 7 - オン (350 mg, 0.71 mmol, 1 当量) の混合物に、NaH (85.2 mg, 2.13 mmol, 3 当量, 60%) を 0、窒素雰囲気下で 0.5 時間添加した。上記の混合物に、2 - (3 - プロモプロポキシ) オキサン (475.3 mg, 2.13 mmol, 3.00 当量) を 0 で加えた。得られた混合物を 50 でさらに 16 時間攪拌した。得られた混合物に酢酸エチル (300 mL) 及びブライン (100 mL) を加え、次いで水層を酢酸エチル (200 mL) で抽出した。合一させた有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過した。ろ液を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、PE : EA (10 : 1 ~ 1 : 1) で溶出して、淡黄色の油として 5 - [ (4 - クロロフェニル) メチル ] - 8 - [ 3 - (オキサン - 2 - イルオキシ) プロピル ] - 4 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ ] - 1, 3, 5, 8 - テトラアザトリシクロ [ 8.3.0.0<sup>^</sup>[2, 6] ] トリデカ - 2 (6), 3 - ジエン - 7 - オン (300 mg, 66.52%) を得た。

10

【0289】

(10R) - 5 - [ (4 - クロロフェニル) メチル ] - 8 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 4 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ ] - 1, 3, 5, 8 - テトラアザトリシクロ [ 8.3.0.0<sup>^</sup>[2, 6] ] トリデカ - 2 (6), 3 - ジエン - 7 - オン及び (10S) - 5 - [ (4 - クロロフェニル) メチル ] - 8 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 4 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ ] - 1, 3, 5, 8 - テトラアザトリシクロ [ 8.3.0.0<sup>^</sup>[2, 6] ] トリデカ - 2 (6), 3 - ジエン - 7 - オン

20

THF (15 mL) 中の、5 - [ (4 - クロロフェニル) メチル ] - 8 - [ 3 - (オキサン - 2 - イルオキシ) プロピル ] - 4 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ ] - 1, 3, 5, 8 - テトラアザトリシクロ [ 8.3.0.0<sup>^</sup>[2, 6] ] トリデカ - 2 (6), 3 - ジエン - 7 - オン (300 mg, 0.47 mmol, 1 当量) の攪拌溶液に、HCl (2 M) (15 mL) を室温で滴加した。次いで、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で pH 10 に塩基性化し、酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出し、次いで有機層をブライン (2 × 50 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過した。ろ液を濃縮して粗生成物を得、これを分取キラル HPLC により精製 (カラム: (R, R) Wheelk - 01, 21.1 \* 250 mm, 5 μm; 移動相 A: Hex - - HPLC、移動相 B: EtOH - - HPLC; 流速: 20 mL / 分; 勾配: 14 分で 50 B ~ 50 B; 220 / 254 nm; RT1: 8.638; RT2: 11.063) し、化合物 34 (37.8 mg, 14.52%) 及び化合物 35 (51.9 mg, 19.94%) を得た。

30

【0290】

化合物 34 の特性評価: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール - d<sub>4</sub>) 化学シフト 7.49 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 4H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.80 (dt, J = 14.3, 7.4 Hz, 1H), 3.65 - 3.38 (m, 6H), 3.25 (dd, J = 13.4, 6.5 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 14.8, 7.6 Hz, 1H), 2.24 (dt, J = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 2.02 - 1.85 (m, 2H), 1.76 (p, J = 6.5 Hz, 2H), 1.69 - 1.56 (m, 1H)。分子式 C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> の計算された [M + H]<sup>+</sup>: 551、観測値: 551。

40

【0291】

化合物 35 の特性評価: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール - d<sub>4</sub>) 化学シフト 7.49 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 4H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.64 (d, J =

50

15.2 Hz, 1 H), 5.34 (d, J = 15.3 Hz, 1 H), 3.80 (dt, J = 14.3, 7.4 Hz, 1 H), 3.66 - 3.38 (m, 6 H), 3.25 (dd, J = 13.5, 6.4 Hz, 1 H), 3.15 (dd, J = 14.8, 7.6 Hz, 1 H), 2.24 (dt, J = 12.3, 6.2 Hz, 1 H), 2.11 - 1.85 (m, 2 H), 1.76 (p, J = 6.4 Hz, 2 H), 1.70 - 1.58 (m, 1 H)。分子式  $C_{26}H_{26}ClF_3N_4O_4$  の計算された  $[M+H]^+$  : 551、観測値 : 551。

【0292】

実施例 2 : アッセイプロトコル

【0293】

I. ヒト TRPC5 発現細胞。

TRPC5 を発現する ICLN - 1633 細胞 (HEK - TREx hTRPC5) を、以下のように生成した。市販の Hek Trex - 293 細胞を、抗生物質を含まない 2 mL の細胞増殖培地 (1x DMEM / 高グルコース (Hyclone # SH30022.02) ; 10% ウシ胎児血清 (Sigma) 2 mM ピルビン酸ナトリウム, 10 mM HEPES) を使用してトランスフェクションする 24 時間前に、1x6 ウェルプレートに  $0.7 \times 10^6$  細胞 / ウェルで播種した。ヒト TRPC5 コード配列 (サイレント T478C 変異を含む NM\_012471) を、耐性遺伝子としてハイグロマイシンを使用して pCDNA5 / TO (Invitrogen ; カタログ番号 V103320) にクローニングし、プラスミド (配列番号 1) を、メーカーの指示に従って T - Rex - 293 細胞 (Invitrogen ; カタログ番号 R71007) を使用して増殖させた。2 日目に、Optimem 内の 2  $\mu$ g のプラスミド DNA と 6  $\mu$ l の Xtreme - GENE HP 試薬 (総容量 200  $\mu$ l) を準備し、室温で 15 分間インキュベートした。次いで、このプラスミド溶液を穏やかに各ウェルに滴下して被せ、プレートを穏やかに回転させて、複合物を培地と約 30 秒間混合した。トランスフェクト細胞を、10% CO<sub>2</sub> インキュベーター内で 37 °C で 24 時間インキュベートした。トランスフェクト細胞を回収し、37 °C で抗生物質を含まない細胞増殖培地を含む 2 x 150 mm ディッシュに移した。

【0294】

翌日、150  $\mu$ g / mL ハイグロマイシン及び 5  $\mu$ g / mL プラストサイジンを含む細胞増殖培地を添加して安定したプールを生成するための選択を開始し、細胞を増殖させた。死細胞を取り除くために、選択剤を含む培地を必要に応じて 1 ~ 2 日ごとに交換した。7 日後、ハイグロマイシン濃度を 75  $\mu$ g / mL に減らし、細胞の増殖を継続した。

【0295】

以下のように単一クローンを選択した。安定したプールを 10 細胞 / mL に希釈し、24 x 96 ウェルプレート (約 1 細胞 / ウェル) に播種 (100  $\mu$ l / ウェル) し、細胞増殖培地で 7 日間増殖させた。新鮮な培地 (100  $\mu$ l) を追加し、細胞をさらに 1 ~ 2 週間増殖させた後、凍結保存するか、またはすぐに使用した。

【0296】

II. 自動パッチクランプアッセイ (Qpatch)

自動化された電気生理学的アッセイを室温で行った。実験当日、TRPC5 細胞を、標準作業手順に従って培養した。簡単に言えば、TrypLE TM Express を使用して細胞を回収し、無血清培地に再懸濁し、自動プラットフォームに追加して、0.5 ~ 3 時間以内に使用した。アッセイの前に、内部及び外部の生理食塩液を新たに調製した。外部の溶液は、145 mM NaCl、4 mM KCl、2 mM CaCl<sub>2</sub>、1 mM MgCl<sub>2</sub>、10 mM HEPES、10 mM グルコース、NaOH で pH 7.4、及び 310 mOsm / L を含有した。内部の溶液は、120 mM L - アスパラギン酸、120 mM CsOH . H<sub>2</sub>O、20 mM CsCl、2 mM MgCl<sub>2</sub>、8.8 mM CaCl<sub>2</sub>、10 mM EGTA、10 mM HEPES、及び 2 mM Na<sub>2</sub>ATP ; CsOH で pH 7.2 及び 330 mOsm / L を含有した。WCabuf ソフトウェアに従って、遊離した内部 Ca<sup>2+</sup> 濃度を、緩衝させて 1  $\mu$ M にした。Sophion (Denmark) の自動化された電気生理学的プラットフォーム QPatch 16 を使用して、化合物

のプロファイリングを実行した。実験中、シールの直列抵抗及び品質を継続的にモニタリングした。Sophion QPatchアッセイソフトウェア5.6 (Odense) を使用してデータを分析した。プレ化合物アゴニストの適用中に得られた最大活性化を最高値(1.0)として、ML-204によって誘発された最大阻害を最低値(0.0)として使用して、データを正規化した。IC50値は、最小二乗回帰アルゴリズム(ヒル方程式)を使用して計算した。

#### 【0297】

イオン電流をモニタリングするために、300msにわたって-100mV~+100mVへの電圧ランプを-60mVの保持電位から10秒ごとに適用した。アンタゴニストモード：最小60秒の制御期間の記録後、EC60濃度のTRPC5アゴニスト、ロシグリタゾン(30µM)を適用して、チャンネルを活性化した。定常状態に達した後、漸増濃度の試験化合物の同時適用を適用し、続いてロシグリタゾンEC60及び飽和濃度の特定の遮断剤ML-204(100µM)の2つを適用した。

10

#### 【0298】

##### III. FLIPRプロトコル：

化合物は、一般的にビヒクルとしてDMSOを使用して、最大10mMの原液として作製、または供給された。Echo-550音響ディスペンサーを使用して、10点の用量反応曲線を作成した。化合物ソースプレートは、化合物ストックを連続希釈して、DMSO中10mM、1mM、及び0.1mMの溶液をEcho認定LDVプレートに作製することにより作成した。次いで、Echoは、100% DMSO原液をソース用量反応プレートに連続的に滴下し、4倍希釈スキームを生成した。滴下された用量反応プレートに100% DMSOを加えて、最終容量を5µlにした。次いで、300nlの用量反応ストックプレートを、プレインキュベーション及び刺激アッセイプレートに滴下した。次いで、50µlのプレインキュベーション緩衝液及び100µlの刺激緩衝液をプレートに添加して、0.3%の最終DMSO濃度で30µM~0.0001µMの最終アッセイ試験濃度範囲を得た。

20

#### 【0299】

発現するヒトICLN-1633細胞を、384ウェルの黒色のポリ-D-リジンコートマイクロプレートにプレATINGし、実験に使用する前日にTRPC5増殖培地で維持した。TRPC5の発現は、プレATING時に1µg/mLのテトラサイクリンを適用することにより誘導した。培地をプレートから除去し、Earls緩衝塩類溶液(EBSS)中の10µlの4µMのFluo-4AM(等量のPluronic F-127と混合)を細胞に加えた。細胞を室温で、遮光して60~90分間インキュベートした。インキュベーション期間の後、染料を除去し、10µlのEBSSで置換した。細胞、プレインキュベーション、及び刺激プレートをFLIPR-IIにロードし、アッセイを開始した。FLIPRは10秒のベースラインを測定し、次いで10µlの2X化合物(または対照)を添加した。蛍光の変化をさらに5分間モニタリングした。5分間のプレインキュベーション後、20µlの2Xリルゾール(1X化合物または対照を含む)を細胞プレートに加えた。アッセイにおける最終リルゾール刺激の濃度は30µMであった。リルゾール添加後、蛍光の変化をさらに5分間モニタリングした。対照ウェルと比較したリルゾール活性化カルシウム応答の低下が阻害として報告された。プレインキュベーション段階の間に、カルシウム流入の増強なしで、対照のリルゾール応答(試験薬剤の存在なし)と比較したリルゾール応答の化合物媒介性の増加が、アゴニスト応答として報告された。

30

40

#### 【0300】

TRPC5カルシウム応答の化合物阻害を以下のように決定した。リルゾール添加後、蛍光を5分間モニタリングした。阻害については、最大相対蛍光応答(TRPC5カルシウム応答を最大限に遮断することが知られている内部対照化合物1µMの対照応答を差し引いたもの、以下の式の「REF INHIB」)をキャプチャし、FLIPRからエクスポートした。

#### 【0301】

50

化合物阻害は、次の式を使用して計算される：

【0302】

【数1】

$$\text{阻害\%} = \frac{\text{RFU試験試薬-プレート平均RFU}_{\text{REF INHIB}}}{\text{プレート平均RFU対照-プレート平均RFU}_{\text{REF INHIB}}} \times 100$$

式中、「RFU」は相対蛍光単位である。

【0303】

TRPC5カルシウム応答の化合物活性化（アゴニズム）は、以下のように決定された。最初の化合物添加後、蛍光を5分間モニタリングした。最大相対蛍光応答（EBSS緩衝液のみの対照応答を差し引いたもの）をキャプチャし、FLIPRからエクスポートする。化合物活性化は、次の式を使用して計算される：

【0304】

【数2】

%活性化

$$= \frac{\text{RFU試験試薬-プレート平均RFU}_{\text{REF 緩衝液}}}{\text{プレート平均RFUリゾール対照-プレート平均RFU}_{\text{REF 緩衝液}}} \times 100$$

【0305】

実施例3：例示的な生物学的アッセイデータ

表2：本開示の代表的な化合物のQPatch、FLIPR阻害剤、及びFLIPRアゴニストの効力範囲。

【0306】

効力範囲：

QPatchアッセイ：A = 0.001 - 1 μM；B = 1 - 30 μM；C = > 30 μM；ND = 試験せず。

【0307】

FLIPRアッセイ（阻害剤及びアゴニスト活性）：A = 0.001 - 1 μM；B = 1 - 10 μM；C = > 10 μM；D = アゴニズムについて試験の結果は陽性であるがEC50は計算されていない；ND = 試験せず。

【0308】

表2に示されるエナンチオマーのペア（例えば、化合物6及び7；化合物12及び13；化合物15及び16などを参照）は、互いに相対的な立体化学を有する。言い換えると、2つのエナンチオマーはラセミ混合物から分離されたが、それぞれの絶対立体化学は決定されていない。

【0309】

10

20

30

40

50

【表 7 - 1】

化合物	構造	Q p a t c h 効力範囲	阻害剤効 力範囲	アゴニスト効 力範囲
1		B	試験せず	試験せず
2		B	B	試験せず
3		試験せず	B	試験せず
4		試験せず	B	試験せず
5		試験せず	試験せず	試験せず
6		C	C	試験せず
7		B	C	試験せず
8		試験せず	B	試験せず
9		B	試験せず	試験せず

10

20

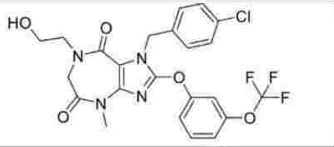
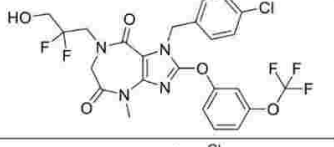
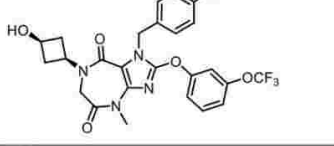
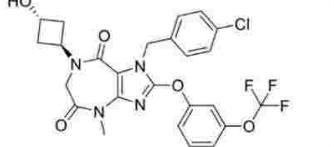
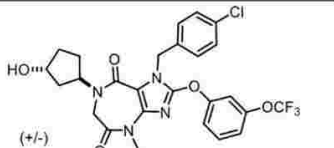
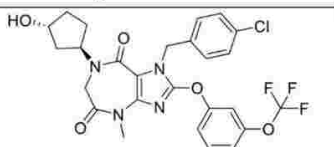
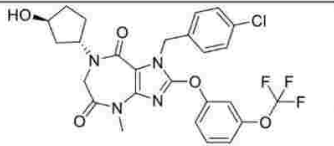
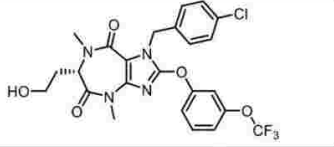
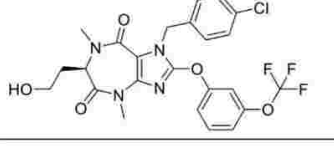
30

40

【 0 3 1 0 】

50

【表 7 - 2】

化合物	構造	Q p a t c h 効力範囲	阻害剤効 力範囲	アゴニスト効 力範囲
10		試験せず	B	試験せず
11		C	B	試験せず
12		試験せず	試験せず	試験せず
13		B	試験せず	試験せず
14		試験せず	試験せず	試験せず
15		試験せず	A	試験せず
16		試験せず	B	試験せず
17		C	試験せず	試験せず
18		A	C	試験せず

10

20

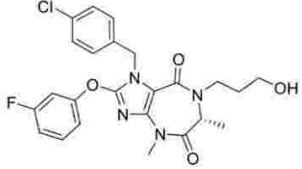
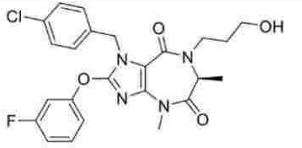
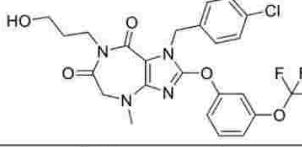
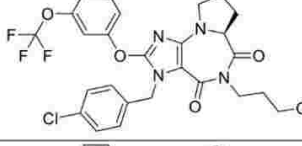
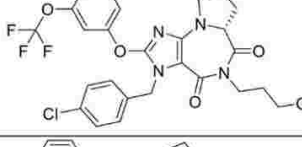
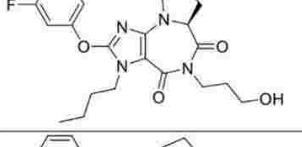
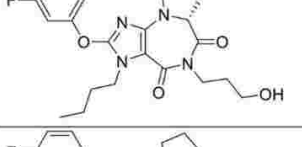
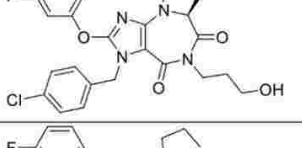
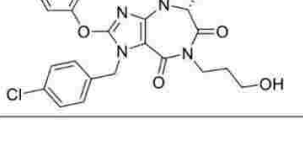
30

40

【 0 3 1 1 】

50

【表 7 - 3】

化合物	構造	Q p a t c h 効力範囲	阻害剤効 力範囲	アゴニスト効 力範囲
19		C	C	D
20		B	A	試験せず
21		B	A	C
22		C	C	B
23		B	A	C
24		A	A	試験せず
25		試験せず	C	D
26		試験せず	A	試験せず
27		試験せず	C	A

10

20

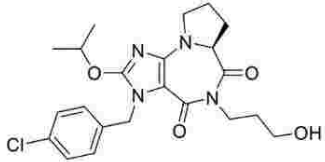
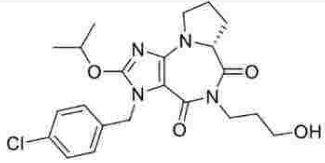
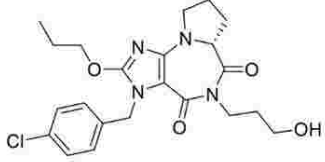
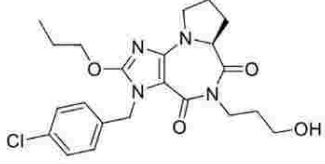
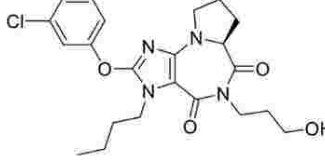
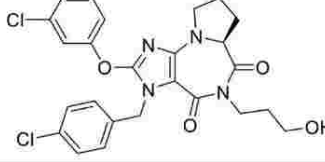
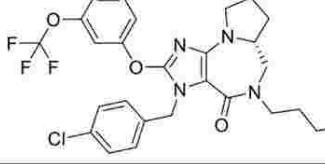
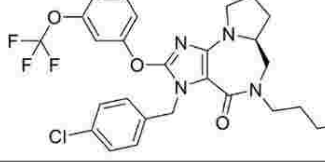
30

40

【 0 3 1 2 】

50

【表 7 - 4】

化合物	構造	Q p a t c h 効力範囲	阻害剤効力範囲	アゴニスト効力範囲
28		試験せず	C	A
29		試験せず	C	B
30		試験せず	C	B
31		試験せず	C	A
32		試験せず	A	試験せず
33		試験せず	A	試験せず
34		試験せず	A	試験せず
35		試験せず	B	試験せず

## 【0313】

配列番号 1 : T R P C 5 プラスミド配列

実施例 2 で使用した T R P C 5 プラスミドの DNA 配列を以下に示す。下線が引かれた核酸は、ヒト T R P C 5 をコードするものを表す。

## 【0314】

10

20

30

40

50

【化 4 1】

GACGGATCGGGAGATCTCCCGATCCCCTATGGTGCACCTCTCAGTACAATCTGCTCTG  
 ATGCCGCATAGTTAAGCCAGTATCTGCTCCCTGCTTGTGTGTTGGAGGTCGCTGAGT  
 AGTGC GCGAGCAA AATTTAAGCTACAACAAGGCAAGGCTTGACCGACAATTGCATG  
 AAGAATCTGCTTAGGGTTAGGCGTTTTGCGCTGCTTCGCGATGTACGGGCCAGATAT  
 ACGCGTTGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTA  
 GTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCCGCT  
 GGCTGACCGCCAACGACCCCCGCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCAT  
 GTAACGCCAATAGGGACTTTCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACT  
 GCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTC  
 AATGACGGTAAATGGCCCCGCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTT  
 CCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTT  
 GGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCC  
 ACCCCATTGACGTCAATGGGAGTTTGTGTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCCAA  
 AATGTCGTAACA AACTCCGCCCCATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGG  
 GAGGTCTATATAAGCAGAGCTCTCCCTATCAGTGATAGAGATCTCCCTATCAGTGAT  
 AGAGATCGTCGACGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCCTGGAGACGCCATCC  
 ACGCTGTTTTGACCTCCATAGAAGACACCGGGACCGATCCAGCCTCCGGACTCTAGC  
 GTTTAAACTTAAGCCCAAGCTGGCTAGACCGCCATGGCCCAACTGTACTACAAAA  
 GGTCAACTACTCACCGTACAGAGACCGCATCCCCCTGCAAATTGTGAGGGCTGAGA  
 CAGAGCTCTCTGCAGAGGAGAAGGCCTTCCTCAATGCTGTGGAGAAGGGGGACTAT  
 GCCACTGTGAAGCAGGCCCTTCAGGAGGCTGAGATCTACTATAATGTAAACATCAAC  
 TGCATGGACCCCTTGGGCCGGAGTGCCCTGCTCATTGCCATTGAGAACGAGAACCTG  
 GAGATCATGGAGCTACTGCTGAACCACAGCGTGTATGTGGGTGATGCATTGCTCTAT  
 GCCATACGCAAGGAAGTGGTGGGCGCTGTGGAGCTTCTGCTCAGCTACAGGCGGCC  
 CAGCGGAGAGAAGCAGGTCCCCACTCTGATGATGGACACGCAGTTCTCTGAATTCA  
 CACCGGACATCACTCCCATCATGCTGGCTGCCACACCAACA AACTACGAAATCATCA  
 AACTGCTTGTCCAAAAACGGGTCACTATCCCACGGCCCCACCAGATCCGCTGCAACT  
 GTGTGGAGTGTGTGTCTAGTTCAGAGGTAGACAGCCTGCGCCACTCTCGCTCCCGAC  
 TGAACATCTATAAGGCTCTGGCAAGCCCCTCACTCATTGCCTTATCAAGTGAGGACC  
 CCATCCTAACTGCCTTCCGTCTGGGCTGGGAGCTCAAGGAGCTCAGCAAGGTGGAG  
 AATGAGTTCAAGGCCGAGTATGAGGAGCTCTCTCAGCAGTGCAAGCTCTTTGCCAAA  
 GACCTGCTGGACCAAGCTCGGAGCTCCAGGGA AACTGGAGATCATCCTCAACCATCG  
 AGATGACCACAGTGAAGAGCTTGACCCTCAGAAGTACCATGACCTGGCCAAGTTGA  
 AGGTGGCAATCAAATACCACCAGAAAGAGTTTGTGCTCAGCCCAACTGCCAACAG  
 TTGCTTGCCACCCTGTGGTATGATGGCTTCCCTGGATGGCGGCGGAAACACTGGGTA  
 GTCAAGCTTCTAACCTGCATGACCATTGGGTTCCCTGTTTCCCATGCTGTCTATAGCCT  
 ACCTGATCTCACCCAGGAGCAACCTTGGGCTGTTTCATCAAGAAACCCTTTATCAAGT  
 TTATCTGCCACACAGCATCCTATTTGACCTTCCCTTTTATGCTTCTCCTGGCTTCTCAG  
 CACATTGTCAGGACAGACCTTCATGTACAGGGGCTCCCCCAACTGTCGTGGAATGG  
 ATGATATTGCCTTGGGTTCTAGGTTTCATTGGGGTGAGATTAAGGAAATGTGGGAT

10

20

30

【 0 3 1 5】

40

50

【化 4 2】

GGTGGATTTACTGAATACATCCATGACTGGTGGAACTGATGGATTTTGCAATGAAC  
TCCCTCTACCTGGCAACTATTTCCCTGAAGATTGTGGCCTATGTCAAGTATAATGGTT  
CTCGTCCAAGGGAGGAATGGGAAATGTGGCACCCGACTCTGATTGCGGAAGCACTC  
TTCGCAATATCCAACATTTTAAGTTTCGTTGCGTCTCATATCCCTGTTACAGCCAAC  
CCCCTTAGGACCTCTGCAGATCTCTTTGGGACGCATGCTGCTTGATATCCTCAAATT  
CCTCTTTATCTACTGCCTGGTACTACTAGCTTTTGCCAATGGACTGAACCAGCTTTAC  
TTCTATTATGAAACCAGAGCTATCGATGAGCCTAACTGCAAGGGGATCCGATGT  
GAGAAACAGAAACAATGCCTTCTCCACGCTCTTTGAGACTCTTCAGTCACTCTTCTGG  
TCTGTATTTGGCCTTTTAAATCTATATGTCACCAATGTGAAAGCCAGACACGAATTC  
ACCGAGTTTGTAGGAGCTACCATGTTTGGAAACATAACAATGTCATCTCCCTGGTAGTG  
CTGCTGAACATGCTGATTGCTATGATGAACTCCTATCAGCTTATTGCCGATCAT  
GCTGATATCGAGTGGAAGTTTGAAGGACGAAAGCTCTGGATGAGTTACTTTGATGAA  
GGTGGCACCTTGCCACCTCTTTCAACATCATCCCCAGCCCCAAGTCATTTCTATACC  
TTGGTAACTGGTTCAACAACACCTTCTGCCCCAAAAGAGACCCTGACGGTAGACGG  
AGAAGGCGCAACTTGAGAAGTTTACAGAACGCAATGCTGACAGCCTGATACAAAA  
TCAACATTATCAGGAAGTTATCAGGAATTTAGTCAAAAAGATATGTGGCTGCTATGAT  
AAGAAATTCAAAACACATGAGGGACTTACAGAAGAAAATTTAAGGAATTAAGC  
AAGACATCTCCAGCTTTCGGTATGAAGTGCTTGACCTCTTGGGAAATAGAAAACATC  
CAAGGAGCTTTTCCACTAGCAGCACTGAACTGTCTCAGAGAGACGATAATAATGAT  
GGCAGTGGTGGGGCTCGGGCCAAATCCAAGAGTGTCTCTTTAATTTAGGCTGCAAG  
AAAAAGACTTGCCATGGGCCACCTCTCATCAGAACCATGCCAAGGTCAGTGGTGC  
CCAAGGAAAGTCAAAAGCTGAGTCATCAAGCAAACGCTCCTTCATGGGTCCTTCTCT  
CAAGAACTGGGTCCTATTCTCCAAATTTAATGGTCATAATGCTGAAACCAGTTC  
AGAGCCAATGTACACAATTTCTGATGGAATTTTCAGCAGCACTGTATGTGGCAGGA  
CATCAGATATTCTCAGATGGAGAAAGGGAAAGCAGAGGCCTGTCTCAAAGTGAAA  
TTAACCTCAGTGAGGTAGAATTAGGTGAAGTCCAGGGCGCTGCTCAGAGCAGTGAA  
TGCCCTCTAGCCTGTTCCAGCTCTTCACTGTGCATCCAGCATCTGCTCCTCAAATT  
CTAAACTTTTACTCCTCAGAGGATGTATTTGAAACTTGGGGAGAGGCTTGTGACT  
TGCTCATGCACAAATGGGGTGATGGACAGGAAGAACAAGTTACAACCTCGCCTCTAA  
TGACTCGAGICTAGAGGGCCCGTTAAACCCGCTGATCAGCCTCGACTGTGCCTTCT  
AGTTGCCAGCCATCTGTTGTTGCCCTCCCCGTCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTG  
CCACTCCCCTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTA  
GGTGTCAATCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGG  
GAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGCTTCTGAGGCGGA  
AAGAACCAGCTGGGGCTCTAGGGGGTATCCCCACGCGCCCTGTAGCGGGCGATTAA  
GCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTA  
GCGCCCCTCCTTTTCGCTTCTTCCCTTCTTCTCGCCACGTTCCCGGCTTCCCCG  
TCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCGATTTAGTGCTTACGGCACCTC  
GACCCCAAAAACCTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAG  
ACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTC  
AACTGGAACAACACTCAACCTATCTCGGTCTATTCTTTGATTTATAAGGGATTTT  
GCCGATTTCCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAATAAATTAACGCGAA  
TTAATTCTGTGGAATGTGTGTCAGTTAGGGTGTGGAAAGTCCCCAGGCTCCCCAGCA  
GGCAGAAGTATGCAAAGCATGCATCTCAATTAGTCAGCAACCAGGTGTGGAAAGTC  
CCCAGGCTCCCCAGCAGGCAGAAGTATGCAAAGCATGCATCTCAATTAGTCAGCAA  
CCATAGTCCCGCCCCCTAACTCCGCCCATCCCCGCCCTAACTCCGCCCAGTTCGCC

10

20

30

40

【 0 3 1 6 】

50

【化 4 3】

ATTCTCCGCCCCATGGCTGACTAATTTTTTTTATTTATGCAGAGGCCGAGGCCGCCTC  
 TGCCTCTGAGCTATTCCAGAAGTAGTGAGGAGGCTTTTTTGGAGGCCTAGGCTTTTG  
 CAAAAAGCTCCCGGGAGCTTGTATATCCATTTTCGGATCTGATCAGCACGTGATGAA  
 AAAGCCTGAACTCACCGCGACGTCTGTCGAGAAGTTTCTGATCGAAAAGTTCGACA  
 GCGTCTCCGACCTGATGCAGCTCTCGGAGGGCGAAGAATCTCGTGCTTTCAGCTTCG  
 ATGTAGGAGGGCGTGGATATGTCTGCGGGTAAATAGCTGCGCCGATGGTTTCTACA  
 AAGATCGTTATGTTTATCGGCACTTTGCATCGGCCGCGCTCCCGATTCCGGAAGTGC  
 TTGACATTGGGGAATTCAGCGAGAGCCTGACCTATTGCATCTCCCGCCGTGCACAGG  
 GTGTCACGTTGCAAGACCTGCCTGAAACCGAACTGCCCGCTGTTCTGCAGCCGGTGC  
 CGGAGGCCATGGATGCGATCGCTGCGGCCGATCTTAGCCAGACGAGCGGGTTCGGC  
 CCATTCCGACCCGAAGGAATCGGTCAATACACTACATGGCGTGATTTTCATATGCGCG  
 ATTGCTGATCCCATGTGTATCACTGGCAAAGTGTGATGGACGACACCCGTCAGTGCG  
 TCCGTCGCGCAGGCTCTCGATGAGCTGATGCTTTGGGCCGAGGACTGCCCCGAAGTC  
 CGGCACCTCGTGACGCGGATTTCCGGCTCCAACAATGTCTGACGGACAATGGCCGC  
 ATAACAGCGGTCAATTGACTGGAGCGAGGCCGATGTTCCGGGGATCCCAATACGAGGT  
 CGCCAACATCTTCTTCTGGAGGCCGTGGTTGGCTTGTATGGAGCAGCAGACGCGCTA  
 CTTCGAGCGGAGGCATCCGGAGCTTGCAGGATCGCCGCGGCTCCGGGCGTATATGC  
 TCCGCATTGGTCTTGACCAACTCTATCAGAGCTTGGTTGACGGCAATTTTCGATGATG  
 CAGCTTGGGCGCAGGGTCGATGCGACGCAATCGTCCGATCCGGAGCCGGGACTGTC  
 GGGCGTACACAAATCGCCCCGAGAAGCGCGGCCGTCTGGACCGATGGCTGTGTAGA  
 AGTACTCGCCGATAGTGGAACCGACGCCCCAGCACTCGTCCGAGGGCAAAGGAAT  
 AGCACGTGCTACGAGATTTGATTCCACCGCCGCCTTCTATGAAAGGTTGGGCTTCG  
 GAATCGTTTTCCGGGACGCCGGCTGGATGATCCTCCAGCGCGGGGATCTCATGCTGG  
 AGTTCTTCGCCACCCCAACTTGTATTATGCAGCTTATAATGGTTACAAATAAAGCA  
 ATAGCATCACAAATTTACAAATAAAGCATTTTTTTCACTGCATTCTAGTTGTGGTTT  
 GTCCAAACTCATCAATGTATCTTATCATGTCTGTATAACCGTCGACCTCTAGCTAGAGC  
 TTGGCGTAATCATGGTCATAGCTGTTTCTGTGTGAAAATTGTTATCCGCTCACAAATC  
 CACACAACATACGAGCCGGAAGCATAAAGTGTAAGCCTGGGGTGCCTAATGAGTG  
 AGCTAACTCACATTAATTGCGTTGCGCTCACTGCCCGCTTTCCAGTCGGGAAACCTG  
 TCGTGCCAGCTGCATTAATGAATCGGCCAACGCGCGGGGAGAGGGCGTTTTCGCTATT  
 GGGCGCTCTTCCGCTTCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTCGTTCCGGCTGCGGC  
 GAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGAT  
 AACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAA  
 AGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAA  
 ATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATAACCAGGCG  
 TTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGTTACCGGAT  
 ACCTGTCCGCTTTCCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCCTCATAGCTCACGCTGTAG  
 GTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCC  
 CGTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACATACTGTTGAGTCCAACCCGGT  
 AAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGA  
 GGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCCTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTA  
 GAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAG  
 TTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTTGGTTTTTTGTTTG  
 CAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTT  
 CTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAAACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTTCATGA  
 GATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTA AAAATGAAGTTTTAAAT

10

20

30

40

【 0 3 1 7】

50

## 【化 4 4】

CAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTG  
 AGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTTCGTTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGT  
 CGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGAT  
 ACCGCGAGACCCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCG  
 GAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGTCTATTA  
 ATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAATAGTTTTCGCAACGTTG  
 TTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTACGCTCGTCTGTTTGGTATGGCTTCATTAG  
 CTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGC  
 GGTTAGCTCCTTCGGTCTCCGATCGTTGTGAGAAGTAAGTTGGCCGCGAGTGTATC  
 ACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATG  
 CTTTTCTGTGACTGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCG  
 ACCGAGTTGCTCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAA  
 CTTTAAAAGTGCTCATCATTGGAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACCTCAAGGATCT  
 TACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGCACCCAACTGATCTTCAG  
 CATCTTTTACTTTACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCG  
 CAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCTTTTTT  
 AATATTATTGAAGCATTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAAT  
 GTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCA  
 CCTGACGTC

10

20

## 【0 3 1 8】

## 参照による組み込み

本明細書において引用される全ての米国特許ならびに米国及びPCT公開特許出願は、参照により本明細書に組み込まれる。

## 【0 3 1 9】

## 均等論

上記の明細書は、当業者が本発明を実施することを可能にするのに十分である。実施例は本発明の一態様の単一の説明として意図されるため、本発明は提供される実施例によってその範囲が限定されるべきではなく、他の機能的に同等である実施形態は本発明の範囲内である。本明細書に示され説明されるものに加えて、本発明の様々な修正が、上記の明細書から当業者には明らかであり、添付の特許請求の範囲内に含まれるものとする。本発明の利点及び目的は、本発明の各実施形態によって必ずしも包含されない。

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

		F I		
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 K	31/551 (2006.01)	A 6 1 K	31/551	
C 0 7 D	487/14 (2006.01)	C 0 7 D	487/14	C S P
C 1 2 N	15/12 (2006.01)	C 1 2 N	15/12	
C 1 2 N	15/63 (2006.01)	C 1 2 N	15/63	Z

- (72)発明者 ハーマンジ, ジーン - クリストフ, ピー .  
アメリカ合衆国 0 1 8 1 0 マサチューセッツ州 アンドーバー ウィリアム・ストリート 5 7
- (72)発明者 ティビット, トマス, ティー .  
アメリカ合衆国 0 1 8 8 6 マサチューセッツ州 ウェストフォード サイダー・ミル・ロード 6
- (72)発明者 レデボアー, マーク, ダブリュー .  
アメリカ合衆国 0 1 7 2 0 マサチューセッツ州 アクトン フォークナー・ヒル・ロード 3 6
- (72)発明者 キャッスル, ニール, エー .  
アメリカ合衆国 2 7 5 1 3 ノースカロライナ州 ケーリー バレット・マナー・コート 6 0 1
- (72)発明者 マロジェシク, ゴラン  
アメリカ合衆国 0 2 1 1 4 マサチューセッツ州 ボストン エマーソン・ブレイス 1 アパート  
メント 3 エヌ

審査官 柴田 昌弘

## (56)参考文献

国際公開第 9 4 / 0 2 0 4 6 0 ( W O , A 1 )

Ivanov, E. I. , Novel synthesis and reactions of 1,4,7-trimethyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-imidazo[4,5-e][1,4]diazepine-5,8-dione - a cyclic caffeine analog , Chemistry of Heterocyclic Compounds (New York)(Translation of Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii) , 1998年 , 34(6) , , 719-722

Daly, John W. et al. , Imidazodiazepinediones: a new class of adenosine receptor antagonists , Journal of Medicinal Chemistry , 1990年 , 33(10) , , 2818-21

Bridson, Peter K. et al. , Cyclic homologs of xanthines. I. Imidazo[4,5-e][1,4]diazepine-5,8-diones , Journal of Heterocyclic Chemistry , 1988年 , 25(4) , , 1179-82

Malcor, Jean-Daniel et al. , Synthesis and reactivity of pyrrolo[3,2-d][1,3]oxazine-2,4-dione. Access to new pyrrolo[3,2-e][1,4]diazepine-2,5-diones , Tetrahedron , 2014年 , 70(31) , , 4631-4639

Correa, Arkaitz et al. , An efficient, PIFA-mediated approach to benzo-, naphtho-, and heterocycle-fused pyrrolo[2,1-c][1,4]diazepines. An advantageous access to the antitumor antibiotic DC-81 , Journal of Organic Chemistry , 2005年 , 70(6) , , 2256-2264

Reddy, Nalla Ram et al. , A new entry to pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepines. Facile synthesis of pyrazolo [4,3-e][1,4]diazepin-5,8-diones, 5,6,8-triones and pyrazolo[4,3-e]pyrrolo-[1,2-a][1,4]diazepin-5,10-diones , Journal of Heterocyclic Chemistry , 2005年 , 42(4) , , 675-678

REGISTRY(STN)[online] , 28 Feb 2002[検索日 2023.1.23]CAS登録番号 396723-38-9

## (58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )