

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5788404号  
(P5788404)

(45) 発行日 平成27年9月30日 (2015. 9. 30)

(24) 登録日 平成27年8月7日 (2015. 8. 7)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 233/74 (2006. 01)

C O 7 D 233/74 C S P

C O 7 D 401/04 (2006. 01)

C O 7 D 401/04

C O 7 D 403/04 (2006. 01)

C O 7 D 403/04

A 6 1 K 31/4166 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4166

A 6 1 K 31/4439 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4439

請求項の数 26 (全 164 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-542487 (P2012-542487)  
 (86) (22) 出願日 平成22年12月6日 (2010. 12. 6)  
 (65) 公表番号 特表2013-513564 (P2013-513564A)  
 (43) 公表日 平成25年4月22日 (2013. 4. 22)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2010/068946  
 (87) 国際公開番号 W02011/069951  
 (87) 国際公開日 平成23年6月16日 (2011. 6. 16)  
 審査請求日 平成25年12月5日 (2013. 12. 5)  
 (31) 優先権主張番号 0921760.5  
 (32) 優先日 平成21年12月11日 (2009. 12. 11)  
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)  
 (31) 優先権主張番号 1012924.5  
 (32) 優先日 平成22年7月30日 (2010. 7. 30)  
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 512151089  
 アウトイフオンイ トヘラベウトイクス  
 リミテッド  
 イギリス国 エスタブリッシュメント  
 ロンドン レベル 1 ベスセメル  
 ビルディング イムペリアル カレッジ  
 イムペリアル カレッジ インクバトル  
 ビー205  
 (74) 代理人 100097456  
 弁理士 石川 徹  
 (72) 発明者  
 ギウセプペ アルヴァロ  
 イタリア国 ヴェローナ アイ-3713  
 5 ブイア アレスサンドロ フレミング  
 2

最終頁に続く

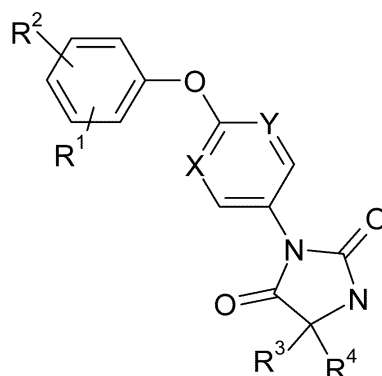
(54) 【発明の名称】 イミダゾリジンジオン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (Ia) の化合物又はその医薬として許容し得る塩

【化 1】



(Ia)

(式中、

R<sup>1</sup> は、ハロ、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、ハロ-C<sub>1-4</sub> アルキル、ハロ-C<sub>1-4</sub> アルコキシ、又はシアノであり；

R<sup>2</sup>は、H、ハロ、シアノ、C<sub>1-4</sub>アルキル、又はC<sub>1-4</sub>アルコキシであり；但し、R<sup>2</sup>がHである場合、R<sup>1</sup>はパラ位ではなく；

Xは、CH又はNであり；

Yは、CH又はNであり；

R<sup>3</sup>は、C<sub>1-4</sub>アルキルであり；

R<sup>4</sup>は、H、重水素、又はC<sub>1-4</sub>アルキルであり；或いは、R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>とは縮合してC<sub>3-4</sub>スピロカルボシクリル基を形成することができる）。

【請求項 2】

R<sup>1</sup>が、ハロ、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、ハロ-C<sub>1-4</sub>アルコキシ、又はシアノであり、かつR<sup>2</sup>がH、ハロ、C<sub>1-4</sub>アルキル、又はC<sub>1-4</sub>アルコキシであり；但し、R<sup>2</sup>がHである場合、R<sup>1</sup>がパラ位ではない、請求項 1 記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

10

【請求項 3】

R<sup>1</sup>が、ハロ、C<sub>1-4</sub>アルキル、又はC<sub>1-4</sub>アルコキシである、請求項 1 又は 2 記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 4】

R<sup>1</sup>が、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、又はハロ-C<sub>1-4</sub>アルコキシであり；R<sup>2</sup>が、H、シアノ、又はアルキルであり；XがNであり、YがN又はCHであり、R<sup>3</sup>がC<sub>1-4</sub>アルキルであり、かつR<sup>4</sup>がC<sub>1-4</sub>アルキル又はHである、請求項 1 記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 5】

20

R<sup>1</sup>が、プロピル、ブチル、メトキシ、プロポキシ、又はトリフルオロメトキシであり；R<sup>2</sup>が、H、シアノ、又はメチルであり；XがNであり、YがN又はCHであり、R<sup>3</sup>がエチルであり、かつR<sup>4</sup>がメチル又はHである、請求項 1 又は 4 記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 6】

R<sup>1</sup>が、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、ハロ-C<sub>1-4</sub>アルキル、又はハロ-C<sub>1-4</sub>アルコキシである、請求項 1 記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 7】

R<sup>2</sup>が、C<sub>1-4</sub>アルキル、又はC<sub>1-4</sub>アルコキシである、請求項 1 記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

30

【請求項 8】

R<sup>3</sup>がメチルである、請求項 1 記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 9】

R<sup>4</sup>が、H、又はC<sub>1-4</sub>アルキルである、請求項 1 記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 10】

下記からなる群から選択される化合物又はその医薬として許容し得る塩：

(5R)-5-メチル-3-{4-[(3-メチルフェニル)オキシ]フェニル}-2,4-イミダゾリジンジオン；

(5R)-5-メチル-3-(4-{[3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)-2,4-イミダゾリジンジオン；

40

(5R)-3-(4-{[3-(エチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン；

(5R)-3-{4-[(3-クロロ-5-フルオロフェニル)オキシ]フェニル}-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン；

(5R)-3-{4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)オキシ]フェニル}-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン；

(5S)-3-{4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)オキシ]フェニル}-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン；

(5R)-5-メチル-3-(4-{[2-メチル-5-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)-2,4-イミダゾリジンジオン；

50

(5R)-5-メチル-3-(4-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 (5R)-5-メチル-3-(6-{[3-(1-メチルエチル)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 (5R)-5-メチル-3-[6-({3-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}オキシ)-3-ピリジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 (5R)-3-{6-[(2,5-ジメチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 (5R)-3-{6-[(2,3-ジメチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 (5R)-3-{6-[(2,6-ジメチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 (5R)-3-{6-[(2-エチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 (5R)-5-メチル-3-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 (5R)-5-メチル-3-(6-{[2-メチル-5-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 (5R)-5-メチル-3-(6-{[2-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 (5R)-5-エチル-3-(4-{[3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 (5R)-5-エチル-3-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 (5S)-5-エチル-3-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 (5R)-5-エチル-3-(6-{[3-(1-メチルエチル)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 5,5-ジメチル-3-(4-{[3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 3-{4-[(2,3-ジメチルフェニル)オキシ]フェニル}-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 3-{6-[(2-エチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 3-{6-[(2,6-ジメチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 (5R)-5-(1-メチルエチル)-3-(4-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 (5R)-5-メチル-3-(2-{[3-(1-メチルエチル)フェニル]オキシ}-5-ピリミジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 (5R)-5-エチル-3-(2-{[3-(エチルオキシ)-4-メチルフェニル]オキシ}-5-ピリミジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 (5R)-5-(1,1-ジメチルエチル)-3-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 (5R)-5-エチル-5-メチル-3-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 7-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン;  
 6-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-4,6-ジアザスピロ[2.4]ヘプタン-5,7-ジオン;

10

20

30

40

50

- 4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}-2-(1-メチルエチル)ベンゾニトリル;
- 4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}-2-[(トリフルオロメチル)オキシ]ベンゾニトリル;
- 3-{6-[(4-フルオロ-3-メチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン;
- 3-{6-[(4-フルオロ-2-メチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン;
- 5,5-ジメチル-3-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン;
- (5R)-5-(1-メチルエチル)-3-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン;
- 3-(6-{[2-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン;
- 3-(2-{[2-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]オキシ}-5-ピリミジニル)-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン;
- (5R)-5-エチル-5-メチル-3-(2-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-5-ピリミジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン;
- (5R)-5-エチル-3-(2-{[3-(エチルオキシ)-4-メチルフェニル]オキシ}-5-ピリミジニル)-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン;
- 5,5-ジメチル-3-[6-({3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-3-ピリジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン;
- 4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}-3-エチルベンゾニトリル;
- 2-クロロ-4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}ベンゾニトリル;
- 5,5-ジメチル-3-[6-({4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-3-ピリジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン;
- 4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}-2-(メチルオキシ)ベンゾニトリル;
- 4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}-3-メチルベンゾニトリル;
- 4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル;
- 4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}-2-エチルベンゾニトリル;
- 4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリミジニル]オキシ}-2-エチルベンゾニトリル;
- 3-シクロプロピル-4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}ベンゾニトリル;
- 4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}-3-(1,1-ジメチルエチル)ベンゾニトリル;
- 2-[(シクロプロピルメチル)オキシ]-4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}ベンゾニトリル;
- 4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}-2-(エチルオキシ)ベンゾニトリル;
- 2-シクロプロピル-4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}ベンゾニトリル;
- 5,5-ジメチル-3-[2-({4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-5-ピリミジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン;

10

20

30

40

50



- 4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリミジニル]オキシ}-3-(1,1-ジメチルエチル)ベンゾニトリル;
- 4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル;
- 4-([5-[(4R)-4-エチル-4-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル]オキシ)-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル;
- 3-シクロプロピル-4-([5-[(4R)-4-エチル-4-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル]オキシ)ベンゾニトリル;
- 4-([5-[(4R)-4-エチル-4-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル]オキシ)-2-[(トリフルオロメチル)オキシ]ベンゾニトリル;
- 2-シクロプロピル-4-([5-[(4R)-4-エチル-4-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル]オキシ)ベンゾニトリル;
- (5R)-5-エチル-5-メチル-3-[2-([4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル]オキシ)-5-ピリミジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン;
- 3-(1,1-ジメチルエチル)-4-([5-[(4R)-4-エチル-4-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリミジニル]オキシ)ベンゾニトリル;
- 3-(1,1-ジメチルエチル)-4-([5-[(4R)-4-エチル-4-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル]オキシ)ベンゾニトリル;
- 4-{[4-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)フェニル]オキシ}-2-(メチルオキシ)ベンゾニトリル;
- 4-{[4-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)フェニル]オキシ}-2-(エチルオキシ)ベンゾニトリル;
- 4-([4-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]フェニル]オキシ)-2-(エチルオキシ)ベンゾニトリル;
- 3-シクロプロピル-4-([5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル]オキシ)ベンゾニトリル;
- 3-(1,1-ジメチルエチル)-4-([5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル]オキシ)ベンゾニトリル;
- 4-([5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル]オキシ)-2-(メチルオキシ)ベンゾニトリル;
- 4-([4-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]フェニル]オキシ)-2-(メチルオキシ)ベンゾニトリル;
- 2-[(シクロプロピルメチル)オキシ]-4-([5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル]オキシ)ベンゾニトリル;
- (5R)-5-エチル-3-[6-([4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル]オキシ)-3-ピリジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン;
- 2-シクロプロピル-4-([5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル]オキシ)ベンゾニトリル;
- 4-([5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル]オキシ)-2-(1-メチルエチル)ベンゾニトリル;
- (5R)-5-エチル-3-[2-([4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル]オキシ)-5-ピリミジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン;
- 4-([5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル]オキシ)-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル;
- 4-([5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル]オキシ)-3-メチルベンゾニトリル;
- 4-([5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル]オキシ)-2-[(トリフルオロメチル)オキシ]ベンゾニトリル;
- 3-エチル-4-([5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリミジニル]オキシ)ベンゾニトリル;

10

20

30

40

50

4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリミジニル}オキシ)-3-メチルベンゾニトリル;  
 3-(1,1-ジメチルエチル)-4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリミジニル}オキシ)ベンゾニトリル;及び  
 4-({5-[(4R)-4-エチル-4-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)-2-(1-メチルエチル)ベンゾニトリル。

【請求項 1 1】

下記からなる群から選択される、請求項 1 0 記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩:

(5R)-5-エチル-3-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン; 10

(5R)-5-エチル-5-メチル-3-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン;

4-({5-[(4R)-4-エチル-4-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)-2-[(トリフルオロメチル)オキシ]ベンゾニトリル;

(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[2-({4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-5-ピリミジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン;

3-(1,1-ジメチルエチル)-4-({5-[(4R)-4-エチル-4-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)ベンゾニトリル;

(5R)-5-エチル-3-[6-({4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-3-ピリジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン; 20

4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)-2-(1-メチルエチル)ベンゾニトリル;

(5R)-5-エチル-3-[2-({4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-5-ピリミジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン;

4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル;

4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)-2-[(トリフルオロメチル)オキシ]ベンゾニトリル;

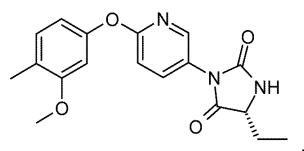
3-(1,1-ジメチルエチル)-4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリミジニル}オキシ)ベンゾニトリル。 30

【請求項 1 2】

以下からなる群から選択される、請求項 1 記載の化合物:

(5R)-5-エチル-3-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン

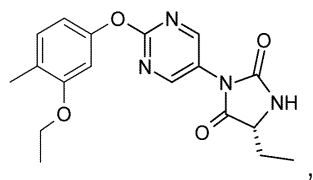
【化 2】



40

(5R)-5-エチル-3-(2-{[3-(エチルオキシ)-4-メチルフェニル]オキシ}-5-ピリミジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン

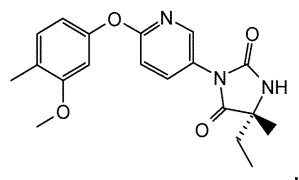
## 【化 3】



(5R)-5-エチル-5-メチル-3-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン

## 【化 4】

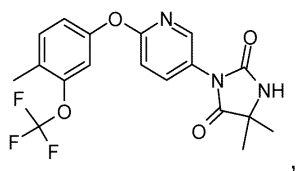
10



5,5-ジメチル-3-[6-({4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-3-ピリジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン

## 【化 5】

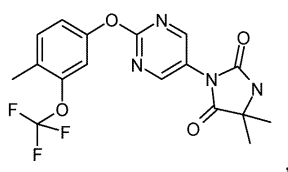
20



5,5-ジメチル-3-[2-({4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-5-ピリミジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン

## 【化 6】

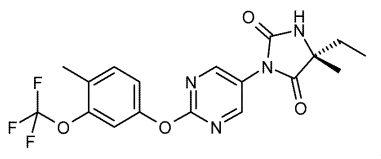
30



(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[2-({4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-5-ピリミジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン

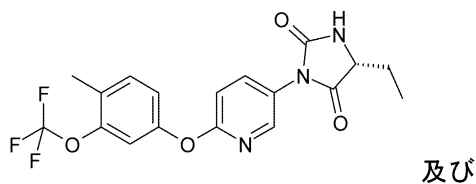
## 【化 7】

40



(5R)-5-エチル-3-[6-({4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-3-ピリジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン

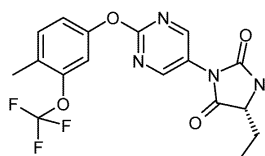
## 【化 8】



(5R)-5-エチル-3-[2-({4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-5-ピリミジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン

10

## 【化 9】



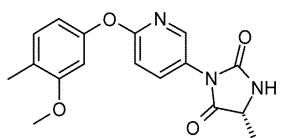
。

## 【請求項 1 3】

20

(5R)-5-エチル-3-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン：

## 【化 1 0】



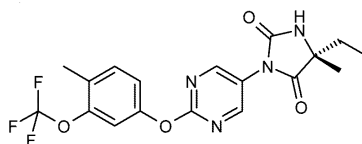
である、請求項 1 2 記載の化合物。

30

## 【請求項 1 4】

(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[2-({4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-5-ピリミジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン：

## 【化 1 1】



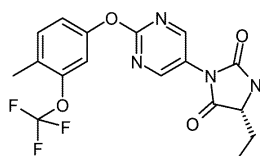
40

である、請求項 1 2 記載の化合物。

## 【請求項 1 5】

(5R)-5-エチル-3-[2-({4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-5-ピリミジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン：

## 【化 1 2】



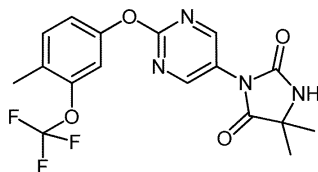
50

である、請求項 1 2 記載の化合物。

【請求項 1 6】

5,5-ジメチル-3-[2-({4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-5-ピリミジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン:

【化 1 3】



10

である、請求項 1 2 記載の化合物。

【請求項 1 7】

請求項 1 から 1 6 のいずれか1項記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 1 8】

療法に使用するための、請求項 1 から 1 6 のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 1 9】

Kv3.1及び/又はKv3.2チャネルの調節物質が要求される疾病又は疾患の治療又は予防に使用するための、請求項 1 から 1 6 のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

20

【請求項 2 0】

うつ病及び気分障害、聴覚障害、統合失調症、物質乱用障害、睡眠障害、及びてんかんからなる群から選択される疾病又は疾患の治療又は予防のために使用するための、請求項 1 から 1 6 のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 2 1】

Kv3の調節物質が要求される疾病又は疾患の治療又は予防のための医薬の製造における、請求項 1 から 1 6 のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩の使用。

30

【請求項 2 2】

うつ病及び気分障害、聴覚障害、統合失調症、物質乱用障害、睡眠障害、及びてんかんからなる群から選択される疾病又は疾患の治療又は予防のための医薬の製造における、請求項 1 から 1 6 のいずれか1項記載の化合物の使用。

【請求項 2 3】

前記疾病又は疾患が統合失調症である、請求項 2 0 記載の化合物。

【請求項 2 4】

前記疾病又は疾患が聴覚障害である、請求項 2 0 記載の化合物。

【請求項 2 5】

前記疾病又は疾患が統合失調症である、請求項 2 2 記載の使用。

40

【請求項 2 6】

前記疾病又は疾患が聴覚障害である、請求項 2 2 記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、新規化合物、それらを含む医薬組成物、及び療法における、特に抗精神病薬としてのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

(発明の背景)

50

Kv3電位開口型カリウムチャネルファミリーには4種のメンバー、Kv3.1、Kv3.2、Kv3.3、及びKv3.4がある。これらのサブタイプのそれぞれの遺伝子は選択的スプライシングにより多数のアイソフォームを生み出すことがあり、C末端領域の異なるバージョンが生じる。現在までに13種のアイソフォームが哺乳動物において同定されているが、これらのバリエーションにより発現される電流は同じであるように見える(Rudy及びMcBainの文献、2001, Trends in Neurosciences 24, 517-526)。Kv3チャネルは、形質膜の脱分極により-20mVより高い電圧に活性化される。さらに、前記チャネルは、膜の再分極と同時に急速に不活性化する。これらの生物物理的性質により、ニューロン活動電位の脱分極相のピークに向かってチャネルが開口して再分極を開始することが確実になる。Kv3チャネルにより媒介される活動電位の迅速な停止は、ニューロンがより急速に回復して、閾値下膜電位に到達するのを可能にし、そこからさらなる活動電位を引き起こすことができる。結果として、特定のニューロンにおけるKv3チャネルの存在は、高周波数で発火するそれらの能力に貢献している(Rudy及びMcBainの文献、2001, Trends in Neurosci. 24, 517-526)。Kv3.1-3サブタイプは中枢神経系において優勢である一方で、Kv3.4チャネルは骨格筋及び交感神経細胞に主として見られる(Weiserらの文献、1994, J.Neurosci. 14, 949-972)。Kv3.1-3チャネルサブタイプは、介在ニューロンのサブクラスにより、皮質及び海馬脳領域において(例えば、Chowらの文献、1999, J.Neurosci. 19, 9332-9345; Martinaらの文献、1998, J.Neurosci. 18, 8111-8125; McDonald及びMascagniの文献、2006, Neurosci. 138, 537-547, Changらの文献、2007, J. Comp. Neurol. 502, 953-972)、視床(例えば、Kastenらの文献、2007, J.Physiol. 584, 565-582)、小脳(例えば、Saccoらの文献、2006, Mol. Cell. Neurosci. 33, 170-179)、及び聴性脳幹核において(Liらの文献、2001, J. Comp. Neurol. 437, 196-218)差次的に発現されている。

#### 【0003】

1種以上のKv3サブタイプが欠失されたマウスのキャラクタリゼーションは、Kv3.1の欠損が、自発運動量の増大、脳波活動の変化、及び睡眠パターンの断片化を起こすことを示す(Johoらの文献、1999, J.Neurophysiol. 82, 1855-1864)。Kv3.2の欠失は、発作閾値の低下及び皮質脳波活動の変化につながる(Lauらの文献、2000, J.Neurosci. 20, 9071-9085)。Kv3.3の欠失は、軽度の運動失調及び運動障害に関連する(McMahonらの文献、2004, Eur. J.Neurosci. 19, 3317-3327)。Kv3.1及びKv3.3の二重の欠失は、自発的発作、運動失調、及びエタノールの作用への感度増大により特徴付けられる重症の表現型を生み出す(Espinosaらの文献、2001, J.Neurosci. 21, 6657-6665; Espinosaらの文献、2008, J.Neurosci. 28, 5570-5581)。

#### 【0004】

Kv3の公知の薬理作用は限定されている。テトラエチルアンモニウム(TEA)は、低いミリモル濃度でチャネルを阻害することが示されており(Rudy及びMcBainの文献、2001, Trends in Neurosci. 24, 517-526)、イソギンチャク、アネモニア・スルカータ(*Anemonia sulcata*) (Diochotらの文献、1998, J. Biol. Chem. 273, 6744-6749)由来の降圧物質(blood-depressing substance) (BDS)毒は、高い親和力でKv3チャネルを選択的に阻害することが示されている(Yeungらの文献、2005, J.Neurosci. 25, 8735-8745)。Kv3チャネルに直接作用する化合物に加え、プロテインキナーゼA(PKA)及びプロテインキナーゼC(PKC)を活性化する受容体のアゴニストが、特定の脳の領域でKv3-媒介性電流を調節し、ニューロンが高周波数で発火する能力の低下につながることを示された(Atzoriらの文献、2000, Nat. Neurosci. 3, 791-798; Songらの文献、2005, Nat. Neurosci. 8, 1335-1342)。これらの研究は、PKA及びPKCが、ニューロン特異的な方法でKv3チャネルを特異的にリン酸化でき、Kv3-媒介性電流の減少を起こすことを示唆している。Kv3チャネルを正に調節又は活性化させる化合物又は生化学的機構の記載は文献には全くない。

#### 【0005】

双極性障害、統合失調症、不安、及びてんかんは、抑制性介在ニューロンの機能低下及び -アミノ酪酸(GABA)伝達に関連する中枢神経系の重篤な疾患である(Reynoldsらの文献、2004, Neurotox. Res. 6, 57-61; Benesらの文献、2008, PNAS, 105, 20935-20940; Br

10

20

30

40

50

ambillaらの文献、2003, Mol. Psychiatry. 8, 721-37, 715; Aroniadou-Anderjaskaらの文献、2007, Amino Acids 32, 305-315; Ben-Ariの文献、2006, Crit. Rev. Neurobiol. 18, 135-144)。皮質及び海馬においてKv3チャネルを発現するパルブアルブミン陽性バスケット細胞は、局部回路内でフィードバック阻害を発生させるのに主要な役割を果たしている(Markramらの文献、2004, Nat.Rev.Neurosci. 5, 793-807)。これらの回路におけるグルタミン酸作動性錐体ニューロンに対する抑制性入力に優る興奮性シナプス入力の相対的な優勢を仮定すると、抑制性入力を供給する介在ニューロンの高速発火は、バランスのとれた抑制を確実にするのに必須である。さらに、抑制性入力の正確なタイミングは、例えば、認知機能に関連づけられたガンマ周波数電場電位振動の発生において、ネットワーク同期を維持するのに必要である(Fisahnらの文献、2005, J.Physiol 562, 65-72; Engelらの文献、2001, Nat.Rev.Neurosci. 2, 704-716)。特に、ガンマ振動の低下が統合失調症の患者に観察された(Spencerらの文献、2004, PNAS 101, 17288-17293)。その結果、Kv3チャネルの正の調節物質が、脳内の特定の群の高速発火ニューロンの発火能力を高めると期待されるかもしれない。これらの効果は、これらのニューロン群の異常な活性に関連する疾患に有益となり得る。

#### 【 0 0 0 6 】

さらに、Kv3.2チャネルは、中枢神経系の主な概日ペースメーカーである視交叉上核(SCN)のニューロンにより発現されることが示された(Schulz及びSteimerの文献、2009, CNS Drugs 23 Suppl 2, 3-13)。本出願人らは、Kv3.2チャネルの発現が24時間の期間にわたり変動することを示した。このように、Kv3.2チャネル発現は、SCN中のニューロンの発火性の変化の一因となり、概日リズムに影響を与え得る。そのため、Kv3.2チャネルの活性を調節する薬物があれば、概日リズムに影響を与え、関連する疾患の治療において有用になるだろう。

#### 【 0 0 0 7 】

聴力損失は、欧州及び米国の人口のおよそ16%を冒す疾病であり(Goldman及びHolmeの文献、2010, Drug Discovery Today 15, 253-255)、有病数は世界中で2億5000万人であると推定されている(B.Shieldの文献、2006, Evaluation of the social and economic costs of hearing impairment. A report for Hear-It AISBL: [www.hear-it.org/multimedia/Hear-It-Report-October-2006.pdf](http://www.hear-it.org/multimedia/Hear-It-Report-October-2006.pdf))。平均余命が伸び続けるにつれ、聴覚障害を患う人の数も増え続けるだろう。さらに、若い世代が年をとるにつれ、現代のライフスタイルはこの苦しみを悪化させると考えられる。耳鳴りを含む聴覚の状態は、生活の質に重大な影響を持ち、社会的な孤立、うつ病、仕事及び関係の困難、低い自尊心、及び偏見を起こす。Kv3ファミリーの電位開口型イオンチャネルは、聴性脳幹核において高レベルで発現されており(Liらの文献、2001, J. Comp. Neurol. 437, 196-218)、渦巻き管から高次の脳の領域に聴覚情報を伝達するニューロンの高速発火を可能にする。中枢聴覚ニューロン(central auditory neurons)中のKv3.1チャネル発現の喪失が、聴覚障害マウスに観察され(von Hehnらの文献、2004, J. Neurosci. 24, 1936-1940)、Kv3.1発現の低下は老齢マウスの聴力損失に関連し得る(Jungらの文献、2005 Neurol. Res. 27, 436-440)。さらに、聴性脳幹ネットワークの病理的可塑性(pathologocal plasticity)が、異なる種類の聴覚損失を患っている多くの人々が経験する耳鳴りの症状の一因であるかもしれない。最近の研究は、Kv3.1チャネルの機能及び発現の調整が、聴覚ニューロン興奮性の制御に主な役割を果たしていることを示し(Kaczmarekらの文献、2005, Hearing Res. 206, 133-145)、この機序が耳鳴りを起こす可塑的变化のいくつかを説明できるかもしれないことを示唆している。最後に、脆弱X症候群及び自閉症は、聴覚刺激を含む感覚入力に対する過敏性に関連することが多い。最近の調査結果は、FMR-1遺伝子は、その変異又は欠損が脆弱X症候群を起こすが、それによりコードされるタンパク質が聴性脳幹核のKv3.1チャネルの発現を直接調節し得ることを示唆し(Strumbosらの文献、2010, J.Neuroscience, 印刷中)、Kv3.1チャネルの誤制御が脆弱X症候群又は自閉症を患う患者の聴覚過敏を起こし得ることを示唆している。したがって、本出願人らは、聴性脳幹核のKv3チャネルの小分子調節物質があれば、耳鳴り並びに脆弱X症候群及び自閉症に関連する聴覚過敏を含む聴覚の疾患の治

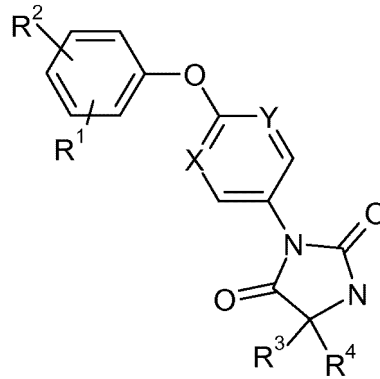
療において利益を持つであろうことを提案する。

【発明の概要】

【0008】

したがって、第1の態様において、本発明は、式(1a)の化合物又はその医薬として許容し得る塩を提供する。

【化1】



(1a)

式中、

R<sup>1</sup>は、ハロ、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、ハロ-C<sub>1-4</sub>アルキル、ハロ-C<sub>1-4</sub>アルコキシ、又はシアノであり；

R<sup>2</sup>は、H、ハロ、シアノ、C<sub>1-4</sub>アルキル、又はC<sub>1-4</sub>アルコキシであり；但し、R<sub>2</sub>がHである場合、R<sub>1</sub>はパラ位ではなく；

Xは、CH又はNであり；

Yは、CH又はNであり；

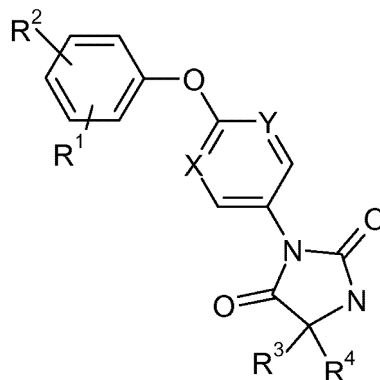
R<sup>3</sup>は、C<sub>1-4</sub>アルキルであり；

R<sup>4</sup>は、H、重水素、又はC<sub>1-4</sub>アルキルであり；或いは、R<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>とは縮合してC<sub>3-4</sub>スピロカルボシクリル基を形成することができる。

【0009】

第2の態様において、本発明は、式(1b)の化合物又はその医薬として許容し得る塩を提供する。

【化2】



(1b)

式中、

R<sup>1</sup>は、ハロ、C<sub>1-4</sub>アルキル、又はC<sub>1-4</sub>アルコキシ、ハロ-C<sub>1-4</sub>アルコキシ、シアノであり；

R<sup>2</sup>は、H、ハロ、C<sub>1-4</sub>アルキル、及びC<sub>1-4</sub>アルコキシであり；但し、R<sub>2</sub>がHである場合、R<sub>1</sub>はパラ位ではなく；



Xは、CH又はNであり；

Yは、CH又はNであり；

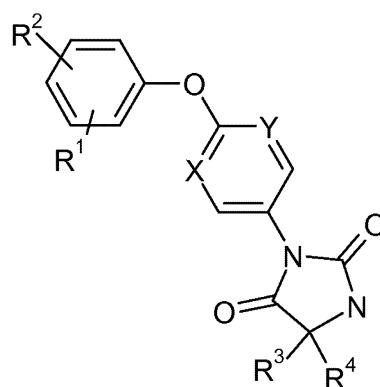
R<sup>3</sup>は、C<sub>1-4</sub>アルキルであり；

R<sup>4</sup>は、H、重水素、又はC<sub>1-4</sub>アルキルであり；或いは、R<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>とは縮合してC<sub>3-4</sub>スピロカルボシクリル基を形成することができる。

【0010】

したがって、第3の態様において、本発明は、式(Ic)の化合物又はその医薬として許容し得る塩を提供する。

【化3】



(Ic)

式中、

R<sup>1</sup>は、ハロ、C<sub>1-4</sub>アルキル、又はC<sub>1-4</sub>アルコキシであり；

R<sup>2</sup>は、H、ハロ、C<sub>1-4</sub>アルキル、及びC<sub>1-4</sub>アルコキシであり；但し、R<sub>2</sub>がHである場合、R<sub>1</sub>はパラ位ではなく；

Xは、CH又はNであり；

Yは、CH又はNであり；

R<sup>3</sup>は、C<sub>1-4</sub>アルキルであり；

R<sup>4</sup>は、H、重水素、C<sub>1-4</sub>アルキルであり；或いは、R<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>とは縮合してC<sub>3-4</sub>スピロカルボシクリル基を形成することができる。

【0011】

以下の本明細書において、「式(I)」は、式(Ia)、(Ib)、又は(Ic)のいずれか1つを意味する。

本発明の一実施態様において、R<sup>1</sup>はC<sub>1-4</sub>アルコキシである。本発明の他の実施態様において、R<sup>1</sup>はメトキシである。

【0012】

本発明の一実施態様において、R<sup>1</sup>はC<sub>1-4</sub>アルキルである。本発明の他の実施態様において、R<sup>1</sup>はメチルである。本発明のさらなる実施態様において、R<sup>1</sup>はエチルである。本発明のなおさらなる実施態様において、R<sup>1</sup>はプロピルである。本発明のなおさらなる実施態様において、R<sup>1</sup>はブチルである。

本発明の一実施態様において、R<sup>1</sup>はハロである。本発明の他の実施態様において、R<sup>1</sup>はクロロである。本発明のさらなる実施態様において、R<sup>1</sup>はフルオロである。

本発明の一実施態様において、R<sup>1</sup>はハロ-C<sub>1-4</sub>アルコキシである。本発明の他の実施態様において、R<sup>1</sup>はトリフルオロメトキシである。

本発明の一実施態様において、R<sup>1</sup>はハロ-C<sub>1-4</sub>アルキルである。本発明の他の実施態様において、R<sup>1</sup>はトリフルオロメチルである。

本発明の一実施態様において、R<sup>1</sup>はシアノである。

【0013】

本発明の一実施態様において、R<sup>2</sup>はHである。

本発明の一実施態様において、 $R^2$ は $C_{1-4}$ アルキルである。本発明の他の実施様態において、 $R^2$ はメチルである。

本発明の一実施態様において、 $R^2$ はハロである。本発明の他の実施様態において、 $R^2$ はクロロである。本発明のさらなる実施様態において、 $R^2$ はフルオロである。

本発明の一実施態様において、 $R^2$ は $C_{1-4}$ アルキルである。

本発明の一実施態様において、 $R^2$ はシアノである。

本発明の一実施態様において、 $X$ はCHであり、 $Y$ はCHである。

本発明の一実施態様において、 $X$ はNであり、 $Y$ はCHである。

本発明の一実施態様において、 $X$ はNであり、 $Y$ はNである。

#### 【0014】

本発明の一実施態様において、 $R^3$ はメチルである。本発明の他の実施様態において、 $R^3$ はエチルである。本発明のさらなる実施様態において、 $R^3$ はプロピルである。本発明のなおさらなる実施様態において、 $R^3$ はブチルである。

本発明の一実施態様において、 $R^4$ はHである。

本発明の一実施態様において、 $R^4$ は重水素である。

本発明の一実施態様において、 $R^4$ は $C_{1-4}$ アルキルである。本発明の他の実施様態において、 $R^4$ はメチルである。

本発明の一実施態様において、 $R^3$ と $R^4$ とは共に $C_{3-4}$ スピロカルボシクリルを形成する。本発明の他の実施様態において、 $R^3$ と $R^4$ とは共に $C_3$ スピロカルボシクリルを形成する。本発明のさらなる実施様態において、 $R^3$ と $R^4$ とは共に $C_4$ スピロカルボシクリルを形成する。

#### 【0015】

本発明の一実施態様において、 $R^3$ は $C_{1-4}$ アルキルであり、 $R^4$ はHであり、不斉中心の絶対配置はRである。

本発明の一実施態様において、 $R^1$ は、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、又はハロ- $C_{1-4}$ アルコキシであり； $R^2$ は、H、シアノ、又はアルキルであり； $X$ はNであり、 $Y$ はN又はCHであり、 $R_3$ は $C_{1-4}$ アルキルであり、かつ $R^4$ は $C_{1-4}$ アルキル又はHであり；又はその医薬として許容し得る塩。

本発明の一実施態様において、 $R_1$ は、プロピル、ブチル、メトキシ、プロポキシ、又はトリフルオロメトキシであり； $R^2$ は、H、シアノ、又はメチルであり； $X$ はNであり、 $Y$ はN又はCHであり、 $R^3$ はエチルであり、かつ $R^4$ はメチル又はHであり；又はその医薬として許容し得る塩。

#### 【0016】

本発明の一実施態様において、 $R^1$ はメトキシであり、 $R^2$ はメチルである。本発明の他の実施様態において、 $R^1$ はメタ位のメトキシであり、 $R^2$ はパラ位のメチルである。本発明のさらなる実施様態において、 $R^1$ はメタ位のメトキシであり、 $R^2$ はパラ位のメチルであり、 $R^3$ は $C_{1-4}$ アルキルであり、 $R^4$ はHであり、 $R^3$ はR配置にある。本発明のなおさらなる実施様態において、 $R^1$ はメタ位のメトキシであり、 $R^2$ はパラ位のメチルであり、 $X$ はNであり、 $Y$ はCHであり、 $R^3$ は $C_{1-4}$ アルキルであり、 $R^4$ はHであり、不斉中心の絶対配置はRである。本発明のなおさらなる実施態様において、 $R^1$ はメタ位のメトキシであり、 $R^2$ はパラ位のメチルであり、 $X$ はNであり、 $Y$ はCHであり、 $R^3$ はエチルであり、 $R^4$ はHであり、不斉中心の絶対配置はRである。

#### 【0017】

本発明の一実施態様において、前記化合物は、下記からなる群又はその医薬として許容し得る塩から選択される：

(5R)-5-メチル-3-{4-[(3-メチルフェニル)オキシ]フェニル}-2,4-イミダゾリジンジオン；

(5R)-5-メチル-3-(4-{[3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)-2,4-イミダゾリジンジオン；

(5R)-3-(4-{[3-(エチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン；

(5R)-3-{4-[(3-クロロ-5-フルオロフェニル)オキシ]フェニル}-5-メチル-2,4-イミダゾリ

10

20

30

40

50

ジンジオン；

(5R)-3-{4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)オキシ]フェニル}-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン；

(5S)-3-{4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)オキシ]フェニル}-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン；

(5R)-5-メチル-3-(4-{[2-メチル-5-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)-2,4-イミダゾリジンジオン；

(5R)-5-メチル-3-(4-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)-2,4-イミダゾリジンジオン；

(5R)-5-メチル-3-(6-{[3-(1-メチルエチル)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン； 10

(5R)-5-メチル-3-[6-({3-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}オキシ)-3-ピリジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン；

(5R)-3-{6-[(2,5-ジメチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン；

(5R)-3-{6-[(2,3-ジメチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン；

(5R)-3-{6-[(2,6-ジメチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン；

(5R)-3-{6-[(2-エチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン； 20

(5R)-5-メチル-3-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン；

(5R)-5-メチル-3-(6-{[2-メチル-5-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン；

(5R)-5-メチル-3-(6-{[2-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン；

(5R)-5-エチル-3-(4-{[3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)-2,4-イミダゾリジンジオン；

(5R)-5-エチル-3-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン； 30

(5S)-5-エチル-3-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン；

(5R)-5-エチル-3-(6-{[3-(1-メチルエチル)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン；

5,5-ジメチル-3-(4-{[3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)-2,4-イミダゾリジンジオン；

3-{4-[(2,3-ジメチルフェニル)オキシ]フェニル}-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン；

3-{6-[(2-エチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン； 40

3-{6-[(2,6-ジメチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン；

(5R)-5-(1-メチルエチル)-3-(4-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)-2,4-イミダゾリジンジオン；

(5R)-5-メチル-3-(2-{[3-(1-メチルエチル)フェニル]オキシ}-5-ピリミジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン；

(5R)-5-エチル-3-(2-{[3-(エチルオキシ)-4-メチルフェニル]オキシ}-5-ピリミジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン；

(5R)-5-(1,1-ジメチルエチル)-3-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3- 50

- ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 (5R)-5-エチル-5-メチル-3-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 7-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン;  
 6-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-4,6-ジアザスピロ[2.4]ヘプタン-5,7-ジオン;  
 4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}-2-(1-メチルエチル)ベンゾニトリル;  
 4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}-2-[(トリフルオロメチル)オキシ]ベンゾニトリル;  
 3-{6-[(4-フルオロ-3-メチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 3-{6-[(4-フルオロ-2-メチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 5,5-ジメチル-3-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 (5R)-5-(1-メチルエチル)-3-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 3-(6-{[2-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 3-(2-{[2-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]オキシ}-5-ピリミジニル)-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 (5R)-5-エチル-5-メチル-3-(2-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-5-ピリミジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 (5R)-5-エチル-3-(2-{[3-(エチルオキシ)-4-メチルフェニル]オキシ}-5-ピリミジニル)-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 5,5-ジメチル-3-[6-({3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-3-ピリジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}-3-エチルベンゾニトリル;  
 2-クロロ-4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}ベンゾニトリル;  
 5,5-ジメチル-3-[6-({4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-3-ピリジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}-2-(メチルオキシ)ベンゾニトリル;  
 4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}-3-メチルベンゾニトリル;  
 4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル;  
 4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}-2-エチルベンゾニトリル;  
 4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリミジニル]オキシ}-2-エチルベンゾニトリル;  
 3-シクロプロピル-4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}ベンゾニトリル;  
 4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}-3-(1,1-ジメチルエチル)ベンゾニトリル;  
 2-[(シクロプロピルメチル)オキシ]-4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジ

10

20

30

40

50

- ニル)-2-ピリジニル]オキシ}ベンゾニトリル;
- 4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}-2-(エチルオキシ)ベンゾニトリル;
- 2-シクロプロピル-4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}ベンゾニトリル;
- 5,5-ジメチル-3-[2-({4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-5-ピリミジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン;
- 4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリミジニル]オキシ}-3-(1,1-ジメチルエチル)ベンゾニトリル;
- 4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル;
- 4-({5-[(4R)-4-エチル-4-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル;
- 3-シクロプロピル-4-({5-[(4R)-4-エチル-4-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)ベンゾニトリル;
- 4-({5-[(4R)-4-エチル-4-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)-2-[(トリフルオロメチル)オキシ]ベンゾニトリル;
- 2-シクロプロピル-4-({5-[(4R)-4-エチル-4-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)ベンゾニトリル;
- (5R)-5-エチル-5-メチル-3-[2-({4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-5-ピリミジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン;
- 3-(1,1-ジメチルエチル)-4-({5-[(4R)-4-エチル-4-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリミジニル}オキシ)ベンゾニトリル;
- 3-(1,1-ジメチルエチル)-4-({5-[(4R)-4-エチル-4-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)ベンゾニトリル;
- 4-{[4-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)フェニル]オキシ}-2-(メチルオキシ)ベンゾニトリル;
- 4-{[4-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)フェニル]オキシ}-2-(エチルオキシ)ベンゾニトリル;
- 4-({4-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]フェニル}オキシ)-2-(エチルオキシ)ベンゾニトリル;
- 3-シクロプロピル-4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)ベンゾニトリル;
- 3-(1,1-ジメチルエチル)-4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)ベンゾニトリル;
- 4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)-2-(メチルオキシ)ベンゾニトリル;
- 4-({4-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]フェニル}オキシ)-2-(メチルオキシ)ベンゾニトリル;
- 2-[(シクロプロピルメチル)オキシ]-4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)ベンゾニトリル;
- (5R)-5-エチル-3-[6-({4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-3-ピリジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン;
- 2-シクロプロピル-4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)ベンゾニトリル;
- 4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)-2-(1-メチルエチル)ベンゾニトリル;
- 4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)-2-(1-メチルエチル)ベンゾニトリル;
- (5R)-5-エチル-3-[2-({4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-5-

ピリミジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル;  
 4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)-3-メチルベンゾニトリル;  
 4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)-2-[(トリフルオロメチル)オキシ]ベンゾニトリル;  
 3-エチル-4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリミジニル}オキシ)ベンゾニトリル;  
 4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリミジニル}オキシ)-3-メチルベンゾニトリル;  
 3-(1,1-ジメチルエチル)-4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリミジニル}オキシ)ベンゾニトリル;及び  
 4-({5-[(4R)-4-エチル-4-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)-2-(1-メチルエチル)ベンゾニトリル。

10

# 【 0 0 1 8 】

本発明の一実施態様において、前記化合物は、下記からなる群又はその医薬として許容し得る塩から選択される:

(5R)-5-エチル-3-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 (5R)-5-エチル-5-メチル-3-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 4-({5-[(4R)-4-エチル-4-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)-2-[(トリフルオロメチル)オキシ]ベンゾニトリル;  
 (5R)-5-エチル-5-メチル-3-[2-({4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-5-ピリミジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 3-(1,1-ジメチルエチル)-4-({5-[(4R)-4-エチル-4-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)ベンゾニトリル;  
 (5R)-5-エチル-3-[6-({4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-3-ピリジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)-2-(1-メチルエチル)ベンゾニトリル;  
 4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)-2-(1-メチルエチル)ベンゾニトリル;  
 (5R)-5-エチル-3-[2-({4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-5-ピリミジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン;  
 4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル;  
 4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)-2-[(トリフルオロメチル)オキシ]ベンゾニトリル;  
 3-(1,1-ジメチルエチル)-4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリミジニル}オキシ)ベンゾニトリル。

20

30

40

# 【発明を実施するための形態】

# 【 0 0 1 9 】

疑義を避けるため、本発明の化合物のいずれか1つの特徴の実施態様は、本発明の化合物の他の特徴の任意の実施態様と組み合わせられて、さらなる実施態様を作り得る。

「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、本明細書では、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素原子を意味する。

化合物が、(C<sub>1-4</sub>)アルキル基を含む場合、それが単独でも、より大きい基、例えば(C<sub>1-4</sub>)アルコキシの一部を形成していても、アルキル基は、直鎖でも、分岐鎖でも、環式でも

50

、これらの組み合わせでもよい。(C<sub>1-4</sub>)アルキルの例は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、及びシクロブチルである。(C<sub>1-4</sub>)アルコキシの例はメトキシである。ハロ-C<sub>1-4</sub>アルキルの例はトリフルオロメチルである。ハロ-C<sub>1-4</sub>アルコキシの例はトリフルオロメトキシである。

#### 【0020】

医薬で使用するために、式(1)の化合物の塩は、医薬として許容し得るものでなくてはならないことが認識されるだろう。好適な医薬として許容し得る塩は当業者には明らかだろう。医薬として許容し得る塩には、Berge, Bighley及びMonkhouseの文献、J.Pharm.Sci (1977) 66, pp 1-19に記載されるものがある。そのような医薬として許容し得る塩には、無機酸、例えば、塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、又はリン酸などと形成される酸付加塩、及び有機酸、例えば、コハク酸、マレイン酸、酢酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、安息香酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、又はナフタレンスルホン酸と形成される酸付加塩がある。他の塩、例えば、シュウ酸塩又はギ酸塩も、例えば、式(1)の化合物の単離において使用することができ、本発明の範囲に含まれる。

10

#### 【0021】

式(1)の特定の化合物は、1当量以上の酸と酸付加塩を形成し得る。本発明は、その範囲内に、可能性のある化学量論的形態及び非化学量論的形態の全てを含む。

式(1)の化合物は、結晶性形態、非晶性形態で調製でき、結晶性の場合、例えば、水和物として、任意に溶媒和されていてよい。本発明は、その範囲内に、化学量論的溶媒和物(例えば、水和物)、並びに、可変量の溶媒(例えば、水)を含む化合物を含む。

20

本発明が式(1)の化合物の医薬として許容し得る誘導体を含み、これらが本発明の範囲に含まれることが理解されるだろう。

#### 【0022】

本明細書では、「医薬として許容し得る誘導体」は、受容者に投与されると式(1)の化合物又はその活性代謝物若しくは残基を(直接的又は間接的に)提供できる任意の式(1)の化合物の医薬として許容し得るエステル又はそのようなエステルの塩を含む。

本発明が、式(1)の異性体及びそれらの医薬として許容し得る誘導体の全てを、それらの幾何異性、互変異性、及び光学異性形態、及びその混合物(例えば、ラセミ混合物)の全てを含めて包含することが理解されよう。追加のキラル中心が式(1)の化合物に存在する場合、本発明は、その範囲内に、可能性のある全てのジアステレオ異性体を、その混合物も含めて含む。異なる異性体形態は、従来の方法により互いに区別して分離又は分割でき、或いは、ある異性体を、従来の合成方法により、又は立体特異的合成若しくは不斉合成により得ることができる。

30

#### 【0023】

主題発明は、1つ以上の原子が、天然に最も普通に存在する原子質量又は質量数と異なる原子質量又は質量数を有する原子により置換されている事実以外、式(1)に詳述されたものと同一である同位体標識された化合物も含む。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例には、<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>18</sup>F、<sup>123</sup>I、又は<sup>125</sup>Iなど、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素、ヨウ素、及び塩素がある。

40

#### 【0024】

上述の同位体及び/又は他の原子の他の同位体を含む、本発明の化合物及び前記化合物の医薬として許容し得る塩は、本発明の範囲内である。同位体標識された本発明の化合物、例えば、<sup>3</sup>H又は<sup>14</sup>Cなどの放射性同位体が組み込まれたものは、薬物及び/又は基質組織分布アッセイに有用である。トリチウム標識、すなわち<sup>3</sup>H、及び炭素-14、すなわち<sup>14</sup>C同位体は、その製造の容易さ及び検出性のために特に好ましい。<sup>11</sup>C及び<sup>18</sup>F同位体は、PET(陽電子放出断層撮影)に特に有用である。

#### 【0025】

式(1)の化合物は医薬組成物において使用されることを意図されているので、それらがそれぞれ実質的に純粋な形態で、例えば、少なくとも純度60%、より好適には少なくとも

50

純度75%、好ましくは少なくとも純度85%、特に少なくとも純度98%で（%は、重量対重量の基準である）提供されることが好ましいことは容易に理解されるだろう。化合物の純粋でない調合物は、医薬組成物に使用される、より純度の高い形態を製造するのに使用できる。

#### 【0026】

本発明のさらなる態様によると、式(I)の化合物及びその誘導体を製造する方法が提供される。下記のスキームは、本発明の化合物へのいくつかの合成経路を詳述する。下記のスキームにおいて、確立された技術により、反応性の基を保護基により保護し、かつ脱保護できる。

#### 【0027】

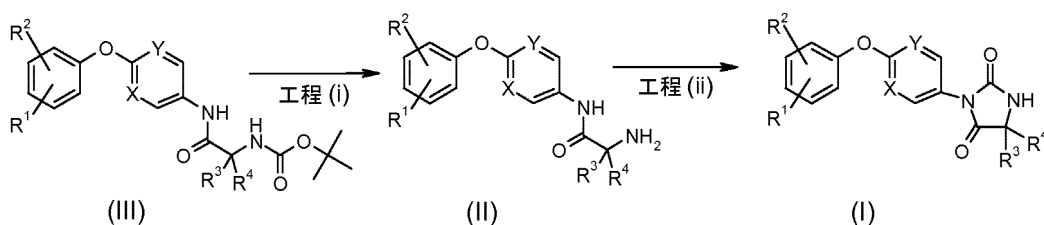
一般的に、式(I)の化合物は、当業者に公知である有機合成技術により、並びに実施例に述べられる代表的な方法により製造できる。

式(I)の化合物並びにその塩及び溶媒和物は、下記に概説される一般法により製造できる。下記の説明において、基 $R^1$ 、 $R^2$ 、X、Y、 $R^3$ 、 $R^4$ は、特記されない限り、式(I)の化合物に関して先に定義された意味を有する。

#### 【0028】

#### 【化4】

#### スキーム1



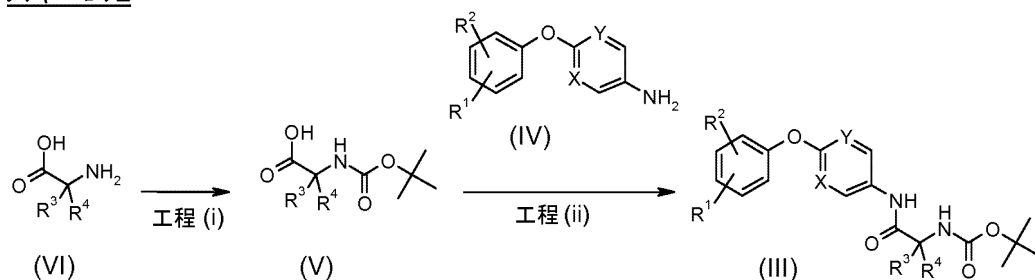
工程(ii): 式(I)の化合物は、溶媒、例えばジクロロメタン中の式(II)の化合物の、優先的に同じ溶媒に事前希釈されており第2の時間に0 で、塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で加えられるカルボニル化剤、例えばトリホスゲンによる環化により製造できる。いくつかの場合において、酢酸エチルを溶媒として使用できる。任意に、触媒量のDMAPを加えることができる。

工程(i): 式(II)の化合物は、例えば、0 、室温の溶媒、例えばジクロロメタン中の、酸性条件、例えばTFA中でのBOC保護基の除去により、式(III)の化合物から製造できる。

#### 【0029】

#### 【化5】

#### スキーム2



工程(ii): 式(III)の化合物は、式(IV)のアニリン及び式(V)のN-保護アミノ酸から、塩基、例えばDIPEA及びカップリング剤、例えばHATU、TBTU、HBTUの存在下で、N,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中のアミドカップリングにより製造できる。

工程(i): 式(V)のN-Boc保護アミノ酸のいくつかは市販されており、例えば、例えばAldrich社から市販されているN-[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-2-メチルアニリン、例えばAldrich社から市販されているN-[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-



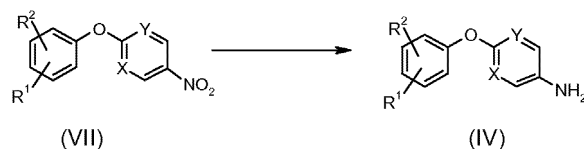
D-アラニン、例えばBachem UK社から市販されている(2R)-2-([[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル]アミノ)ブタン酸、例えばNagase & Co社から市販されているN-([[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル]-D-イソバリンがある。

式(V)のN-保護アミノ酸は、式(VI)の化合物から、例えば、THF、メタノール、ジオキサンなどの溶媒中で、塩基、例えば $\text{NaHCO}_3$ 水溶液、水酸化ナトリウム水溶液の存在下でBoc無水物によって製造することもできる。多くの記載が、文献中に利用できる(例えば、Tetrahedron, 2006, 62(42), 9966-9972)。

【0030】

【化6】

### スキーム3



アニリン(IV)のいくつかは市販されており、例えば、ChemBridge Corporation社から市販されている4-{[3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}アニリンがある。

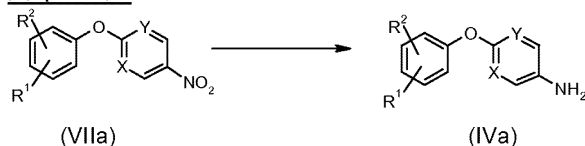
他のアニリンはニトロ化合物(VII)から製造できる。(VII)を(IV)に変換する好適な反応条件は、例えば、下記のとおりである：

- 加熱を伴う、又は加熱を伴わない、エタノール又はTHF/水混合物などの溶媒中での、鉄粉末及び塩化アンモニウムの存在下での還元
- 加熱を伴う、又は加熱を伴わない、エタノール又はTHF/水混合物などの溶媒中での、亜鉛粉末及び塩化アンモニウムの存在下での還元
- 加熱を伴う、例えば還流状態の酢酸エチル、エタノールなどの溶媒中での、塩化スズ水和物による還元。

【0031】

【化7】

### スキーム4



$R^1$ が( $C_{1-4}$ アルキル又は $C_{1-4}$ アルコキシ)であり、 $R^2$ が(H、 $C_{1-4}$ アルキル、又は $C_{1-4}$ アルコキシ)であり、かつ(X,Y) (N,N)である式(IVa)のアニリンは、ニトロ化合物(VIIa)から、スキーム3で記載された条件又は以下の条件で製造できる：

- 加熱を伴う、又は加熱を伴わない、メタノール、エタノール、THF、メタノール/酢酸エチル混合物などの溶媒中での、Pd/Cなどの触媒による $H_2$ による水素化
- 加熱を伴う、エタノールなどの溶媒中でのヒピラジン水和物及び触媒量のPd/Cによる還元。

【0032】

10

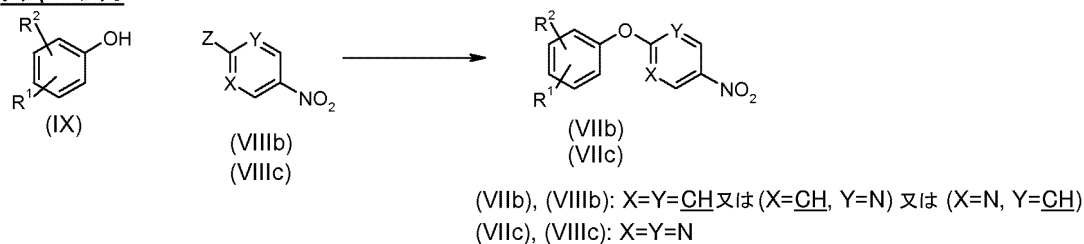
20

30

40

## 【化 8】

スキーム5



$\text{X}=\text{Y}=\underline{\text{CH}}$  又は  $(\text{X}=\underline{\text{CH}}, \text{Y}=\text{N})$  又は  $(\text{X}=\text{N}, \text{Y}=\underline{\text{CH}})$  である式 (VIIb) の化合物は、求核芳香族置換により製造できる。この反応において、 $\text{Z}=\text{F}$  (通常  $[\text{X}=\underline{\text{CH}}, \text{Y}=\underline{\text{CH}}]$  の場合) 又は  $\text{Z}=\text{Cl}$  (通常  $[\text{X}=\text{N}, \text{Y}=\underline{\text{CH}}]$  又は  $[\text{X}=\underline{\text{CH}}, \text{Y}=\text{N}]$  の場合) の式 (VIIIb) のニトロ誘導体及び式 (IX) のフェノールは、

- 通常の加熱又はマイクロ波加熱と共に、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド又はアセトニトリル中の炭酸カリウム

- 例えばDMSO中のカリウムtert-ブトキシド

- 通常の加熱、例えば還流状態の、又はマイクロ波照射による、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド中の水素化ナトリウム

などの溶媒中の塩基の存在下で使用される。任意に、ニトロ誘導体 (VIII) の添加前に、フェノール (IX) を、溶媒及び塩基の存在下で事前攪拌できる。

## 【0033】

$\text{X}=\text{Y}=\text{N}$  である式 (VIIc) の化合物は、求核芳香族置換により、フェノール (IX) 及び通常  $\text{Z}=\text{Cl}$  であるニトロ化合物 (VIIIc) から製造できる。使用される塩基は、例えば

- 室温の、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド又はアセトニトリル中の炭酸カリウム

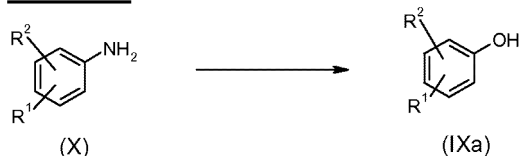
- 還流状態の、例えばアセトニトリル中のトリエチルアミン

である。

## 【0034】

## 【化 9】

スキーム6

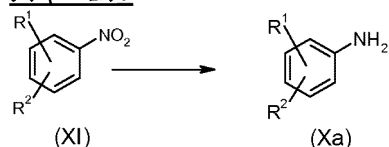


$\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  が典型的なニトロソ化条件と適合性のある基である式 (IXa) のフェノールは、対応するアニリン (X) を亜硝酸ナトリウムと共に、第1の時間において0 又は0 ~ 5 で、かつ第2の時間において例えば40 ~ 90 の加熱をしながら、水などの溶媒中の硫酸などの過剰な酸の存在下で、使用することにより製造できる。

## 【0035】

## 【化 10】

スキーム7



式 (Xa) のアニリン (式中  $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  は典型的なニトロソ条件に反応しない基である) は、式 (XI) のニトロ誘導体 (式中、 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  は典型的なニトロソ条件に反応しない基である) から、通常の還元条件、例えば、

- 典型的には室温での、ラネーニッケル又はPd/Cなどの金属触媒の存在下でのメタノール

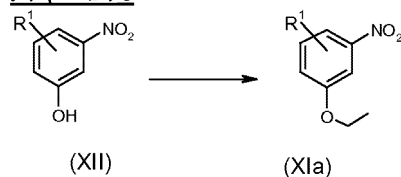
などの溶媒中での $H_2$ による水素化

-例えば室温での、THF水混合物又はエタノールなどの溶媒中の鉄粉末及び塩化アンモニウムの存在下での還元  
を利用して製造できる。

【0036】

【化11】

スキーム8



10

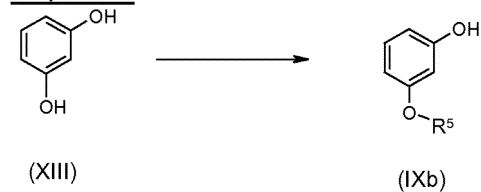
式(XI)のニトロ誘導体のいくつかは市販されている。

$R^2$ がエトキシ基である式(XIa)の化合物などの他のニトロ誘導体のいくつかは、対応する式(XII)のニトロ-フェノール誘導体から、加熱しながら、例えば還流状態で、アセトン中の炭酸カリウムなどの塩基の存在下で、例えばヨウ化エチルによるアルキル化により製造できる。

【0037】

【化12】

スキーム9



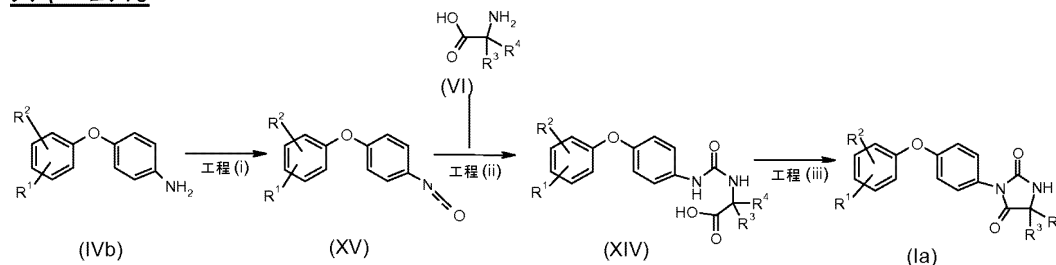
20

$R^1$ がHであり $R^2$ が $C_{1-4}$ アルコキシ基である( $R^5$ は $C_{1-4}$ アルキル基である)式(IXb)のフェノールは、エタノールなどの溶媒中の水酸化カリウムなどの塩基の存在下で、例えば好適なヨード-アルキルを利用して、式(XIII)の化合物からモノアルキル化により製造できる。

【0038】

【化13】

スキーム10



40

工程(iii):  $X=CH$ 、 $Y=CH$ である式(I)の化合物に対応する式(Ia)の化合物は、式(XIV)の化合物から、HCl水溶液中で例えば100 での加熱により製造できる。

工程(ii): 式(XIV)の化合物は、 $X=CH$ 、 $Y=CH$ である式(XV)のイソシアナートから、例えば室温の溶媒、例えばTHF中の塩基、例えばDIPEAの存在下で、式(VI)のアミノ酸の付加により製造できる。

工程(i): 式(XV)のイソシアナートのいくつかは市販されており、他のものは、式(IVb)のアニンから、トリホスゲン及び任意にトリエチルアミンを利用して、室温のジクロロメタンなどの溶媒中で製造できる。 $X=CH$ 、 $Y=CH$ である式(IV)のアニンに対応するアニリン(IVb)は、先に記載された条件と類似の条件により製造できる。

任意に、2工程(ii)及び(iii)をワンポット式に実施できる；第1の時間において、溶媒

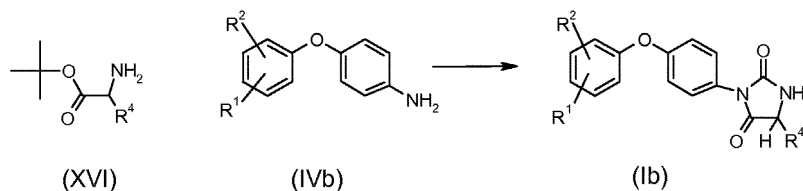
50

、例えばN,N-ジメチルホルムアミド又はジクロロメタン/DMF混合物(例えば35 )中の塩基、例えばピリジン又はトリエチルアミンの存在下での、式(VI)のアミノ酸へのイソシアナート(XV)の付加、次いで、第2の時間において、加熱しながら(例えば100 )のHClの添加。イソシアナートは、溶媒、例えばTHF中で事前希釈しても、しなくてもよい。

【0039】

【化14】

#### スキーム11



10

X=CH、Y=CH、かつR<sup>3</sup>=Hである式(I)の化合物に対応する式(Ib)の化合物は、アニリン(IVb)[X=CH、Y=CHである式(IV)のアニリンに対応する]からワンポットプロトコルで製造できる。

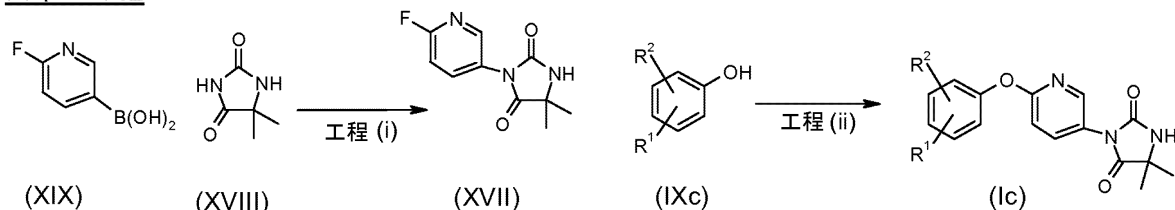
第1の時間において、式(XVI)のアミノエステルは、溶媒、例えばジクロロメタン中の塩基、例えばDMAPの存在下で、Boc-無水物との反応によりBoc基によりN-保護できる。第2の時間において、この溶液を、例えば35 で加熱しながらアニリン(IVb)と反応させることができ、第3の時間において、HClの添加及び例えば100 での加熱により、環化を促進できる。

20

【0040】

【化15】

#### スキーム12



30

工程(ii): 求核置換を利用して、X=N、Y=CH、R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=Me、かつ(R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>)が例えば(p-CN、m-iPr)、(H、m-OCF<sub>3</sub>)、(p-F、m-CH<sub>3</sub>)、(p-F、o-CH<sub>3</sub>)、(p-CN、m-Cl)、(p-CN、o-Et)、(p-Me、m-OCF<sub>3</sub>)、(p-CN、m-OMe)などの基の組み合わせである式(I)の化合物に対応する式(Ic)の化合物を製造できる。この反応は、高沸点溶媒、例えばDMF中で、例えば120 で加熱しながら、塩基、例えば炭酸カリウムの存在下で、対応する式(IXc)のフェノール、式(XVII)のフルオロ化合物を利用する。

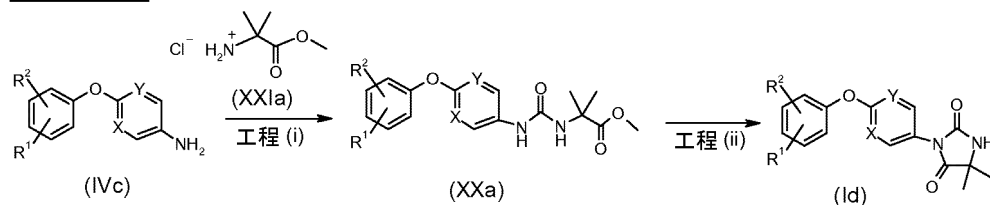
工程(i): 式(XVII)のフルオロ化合物は、例えば室温で、大気に解放して、塩基、例えばピリジン及びジクロロメタンなどの溶媒を使用して、例えば酢酸銅(II)に促進された、5, 5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン(XVIII)のアリールボロン酸(XIX)によるN-アリール化により製造できる。

40

【0041】

## 【化 16】

## スキーム 13



工程(ii): X=N、Y=CH又はX=CH、Y=CH又はX=N、Y=N、かつR<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=Meである式(I)の化合物  
 に対応する式(Id)の化合物は、メタノールなどの溶媒中で、例えば65 での加熱により、  
 塩基、例えばナトリウムメトキシドの存在下で、式(XXa)の尿素から環化により製造でき  
 る。

10

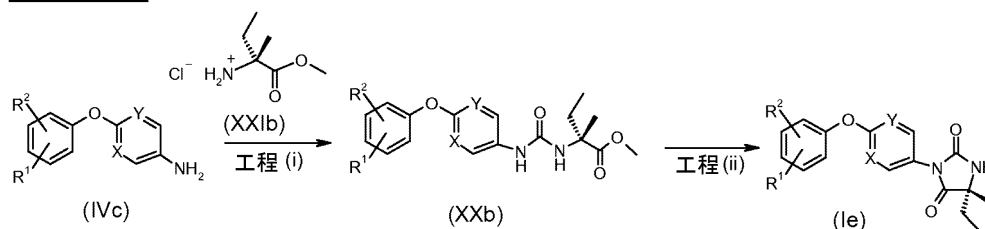
工程(i): 式(XXa)の尿素は、EtOAcなどの溶媒中の式(IVc)のアニリン(X=N、Y=CH又はX=CH、  
 Y=CH又はX=N、Y=Nである式IVのアニリンに対応する)及びトリエチルアミンなどの塩基  
 を含む溶液を、例えば0 のEtOAcなどの溶媒中のトリホスゲンなどのカルボニル化剤の溶  
 液に加え、それに続いてトリエチルアミン及びエステル(XXIa)を加えることにより製造で  
 きる。任意に、エステル(XXIa)は、EtOAcなどの溶媒に事前溶解させ、トリエチルアミン  
 をこの事前溶液に加えることができる。任意に、追加のトリエチルアミン及びエステル(X  
 XIa)又は追加のトリホスゲンを加えることができる。必要なエステル(XXIa)は、対応する  
 アミノ酸から、メタノールを利用して、塩化チオニル添加後に反応混合物を例えば還流状  
 態で加熱して製造できる。

20

## 【0042】

## 【化 17】

## スキーム 14



工程(ii): X=N、Y=CH又はX=CH、Y=CH又はX=N、Y=N、かつR<sup>3</sup>=Me、R<sup>4</sup>=Etである式(I)の化  
 合物に対応する式(Ie)の化合物は、メタノールなどの溶媒中で、例えば65 での加熱によ  
 り、塩基、例えばナトリウムメトキシドの存在下で、式(XXb)の尿素から環化により製造  
 できる。

30

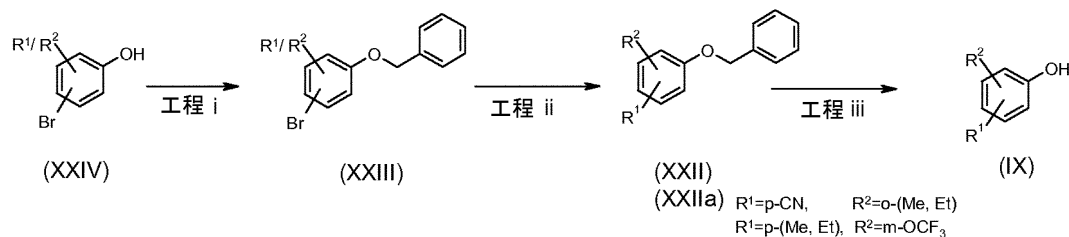
工程(i): 式(XXb)の尿素は、EtOAc又はジクロロメタンなどの溶媒中の式(IVc)のアニリ  
 ン(X=N、Y=CH又はX=CH、Y=CH又はX=N、Y=Nである式IVのアニリンに対応する)及びトリエ  
 チルアミン又はジイソプロピルエチルアミンなどの塩基を含む溶液を、例えば0 のEtOAc  
 又はジクロロメタンなどの溶媒中のトリホスゲンなどのカルボニル化剤の溶液に加え、そ  
 れに続いて、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミン及びエステル(XXIb)の添  
 加により製造できる。任意に、エステル(XXIb)をEtOAc又はジクロロメタンなどの溶媒に  
 事前溶解させ、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンをこの事前溶液に加  
 えることができる。任意に、追加のトリエチルアミン若しくはジイソプロピルエチルア  
 ミン及びエステル(XXIb)又は追加のトリホスゲンを加えることができる。必要なエステ  
 ル(XXIb)は、対応するアミノ酸から、メタノールを利用して、塩化チオニル添加後に反  
 応混合物を例えば還流状態で加熱して製造できる。

40

## 【0043】

## 【化 18】

## スキーム15



10

工程(iii):式(IX)のフェノールは、式(XXII)の化合物から、例えば、水素(例えばP=1atm(1013hPa))の存在下で、メタノール、酢酸エチル/エタノールなどの混合物などの溶媒中でPd/Cなどの触媒によりベンジル基を除去することにより製造できる。

工程(ii):[R<sup>1</sup>;R<sup>2</sup>]が例えば[(p-CN;o-Me若しくはo-Et)又は(p-Me若しくはp-Et;m-OCF<sub>3</sub>)]である式(XXII)の化合物に対応する式(XXIIa)の化合物は、溶解している(例えばTHF中)好適な事前形成された有機亜鉛中間体を利用し、次いでTHFなどの溶媒中のPd(tBu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>及び対応するプロモ化合物(XXIII)を利用して、根岸カップリングにより製造できる。有機亜鉛中間体は、例えば-15、0、又は室温で、THF、ジエチルエーテルなどの溶媒中での、二塩化亜鉛溶液の好適なアルキルマグネシウムプロミド溶液への添加又はアルキルマグネシウムプロミド溶液の二塩化亜鉛溶液への逆の添加により製造できる。例えばTHF中のプロモ化合物(XXIII)の溶液は、例えば0で有機亜鉛中間体に加えることができ、又はその逆に有機亜鉛中間体溶液を、例えば60に事前加熱したプロモ化合物(XXIII)の溶液に加えることができる。任意に、追加のPd(tBu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>又は追加の事前形成された有機亜鉛中間体を加えることができる。

20

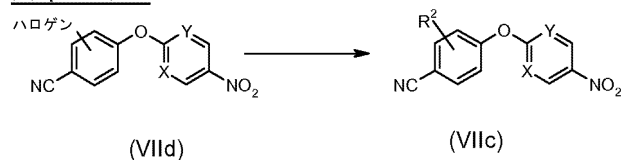
工程(i):式(XXIII)のプロモ化合物は、式(XXIV)の化合物から、例えば50で加熱しながら、アセトンなどの溶媒中で、塩基、例えば炭酸カリウムの存在下で、ベンジルハライド、例えばベンジルプロミドによるベンジル化により製造できる。

## 【0044】

## 【化 19】

30

## スキーム16



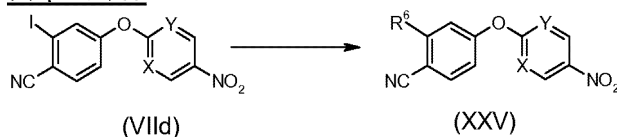
式(VIIc)の化合物[X=N、Y=CH又はX=N、Y=N、R<sup>1</sup>=CNかつR<sup>2</sup>=メタ-若しくはオルト-(Me、Et、若しくはシクロプロピル)である式(VII)の化合物に対応する]は、溶解している(例えばTHF中)好適な事前形成された有機亜鉛中間体を利用し、次いでTHFなどの溶媒中のPd(tBu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>及び対応するハロ化合物(VIId)[R<sup>1</sup>=CNかつR<sup>2</sup>=臭素及びヨウ素などのメタ-若しくはオルトハロゲンである式(VII)の化合物に対応する]を利用して、根岸カップリングにより製造できる。有機亜鉛中間体は、例えば-15、0、又は室温で、THF、ジエチルエーテルなどの溶媒中での、二塩化亜鉛溶液の好適なアルキルマグネシウムプロミド溶液への添加又はアルキルマグネシウムプロミド溶液の二塩化亜鉛溶液への逆の添加により製造できる。例えばTHF中のハロ化合物(VIId)の溶液は、例えば0で有機亜鉛中間体に加えることができ、又はその逆に有機亜鉛中間体溶液を、例えば60に事前加熱したハロ化合物(VIId)の溶液に加えることができる。任意に、追加のPd(tBu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>又は追加の事前形成された有機亜鉛中間体を加えることができる。

40

## 【0045】

## 【化 2 0】

## スキーム 17

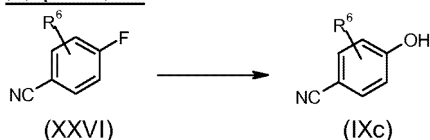


X=N、Y=CH、R<sup>1</sup>=パラ-CN、かつR<sup>5</sup>=メタ-(シクロプロピル)、メタ-イソプロペニルである式(XXV)の化合物は、対応するボロン酸又はボロン酸エステル、三リン酸カリウムなどの塩基、パラジウム触媒及び(Pd(OAc)<sub>2</sub>/PCy<sub>3</sub>)又は(Pd(tBu<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)などの配位子を含む系を利用して、DMF、混合物(トルエン/水)などの溶媒中で、任意にマイクロ波照射下で、例えば110 で加熱しながら、鈴木カップリングにより製造できる。

【 0 0 4 6 】

## 【化 2 1】

## スキーム 18

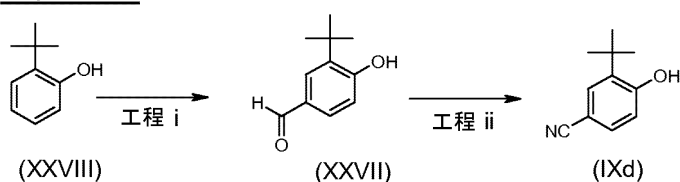


式(IXc)のフェノール[R<sup>1</sup>=パラ-CNかつR<sup>6</sup>=メタ-I又はオルト-Meである式(IX)の化合物に対応する]は、式(XXVI)のフルオロ芳香族から、カリウムトリメチルシラノラートを利用して、例えば、室温から70 の範囲の温度で加熱して、アセトニトリルなどの溶媒中で製造できる。

【 0 0 4 7 】

## 【化 2 2】

## スキーム 19



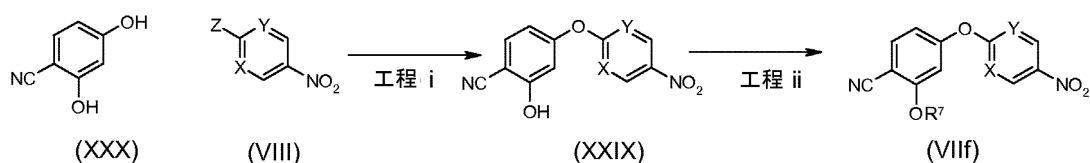
工程 ii: 式(IXd)のフェノール[R<sup>1</sup>=パラ-CNかつR<sup>2</sup>=オルト-tBuである式(IX)の化合物に対応する]は、式(XXVII)の化合物から、酢酸中の塩酸ヒドロキシルアミンを使用し、例えば還流状態での加熱により製造できる。

工程 i: 式(XXVII)の化合物は、MeOH/水混合物などの溶媒中の式(XXVIII)の化合物から出発し、水中の水酸化ナトリウムなどの水酸化物塩基を使用し、例えば60 で加熱し、クロロホルムを加えることにより、ライマー・チーマンホルミル化により製造できる。

【 0 0 4 8 】

## 【化 2 3】

## スキーム 20



工程 ii: 式(VIIIf)の化合物[X=CH、Y=N又はX=CH、Y=CHかつR<sup>1</sup>=パラ-CNかつR<sup>2</sup>=OR<sup>7</sup>であり、R<sup>7</sup>=C<sub>1-4</sub>アルキルである式(VII)の化合物に対応する]は、式(XXIX)の化合物から、室温

10

20

30

40

50

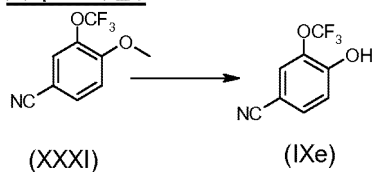
から60 の範囲の温度のDMFなどの溶媒中で、アルキル化剤としての好適なハロ誘導体、炭酸カリウムなどの塩基を使用して製造できる。

工程i:式(XXIX)の化合物は、式(XXX)の化合物及びZ=F又はClである求電子試薬(VIII)から、スキーム5に記載されたものと類似の方法で製造できる。

【0049】

【化24】

#### スキーム21



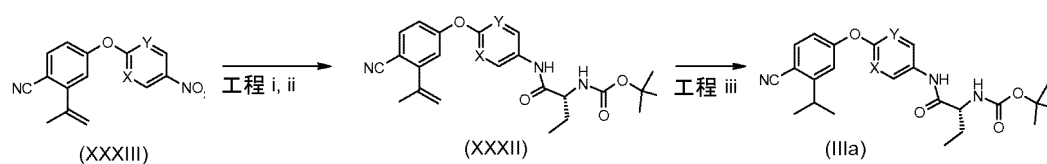
10

式(IXe)のフェノールは、式(XXXI)の化合物から、任意にマイクロ波照射下で、室温から100 の範囲の好適な温度のジクロロメタン又はジクロロエタンなどの溶媒中で、 $\text{BBr}_3$ などの脱メチル化剤を使用して製造できる。

【0050】

【化25】

#### スキーム22



20

工程iii:式(IIIa)の化合物[X=CH、Y=N、かつ $\text{R}^1$ =パラ-CNかつ $\text{R}^2$ =iPrである式(III)の化合物に対応する]は、式(XXXII)の化合物から、メタノールなどの溶媒中で、Pd/Cなどの触媒の存在下で水素( $\text{P}=1\text{atm}(1013\text{hPa})$ )による還元により製造できる。

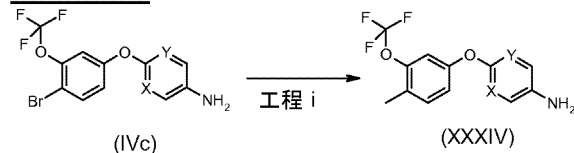
工程ii、i:式(XXXII)の化合物は、スキーム3、2に記載された方法(例えば、鉄/塩化アンモニウムによる還元及びカップリング)と類似の方法を利用して、式(XXXIII)のニトロ化合物から2工程で製造できる。

30

【0051】

【化26】

#### スキーム23



工程i:X=N、Y=Nである式(XXXIV)の化合物は、メチルボロン酸、三リン酸カリウムなどの塩基、パラジウム触媒及び( $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PCy}_3$ )又は( $\text{Pd}(\text{tBu}_3)_2$ )などの配位子を含む系を使用して、DMFなどの溶媒中で、任意にマイクロ波照射下で、例えば110 で加熱しながら、鈴木カップリングにより調製できる。

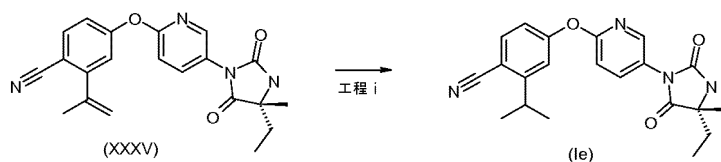
40

【0052】



## 【化 27】

## スキーム 24



工程 i: 式 (Ie) の化合物は、式 (XXXV) の化合物から、メタノールなどの溶媒中で、Pd/C などの触媒の存在下で、水素 (P=1atm(1013hPa)) による還元により製造できる。

10

## 【 0 0 5 3 】

本発明は、療法に使用するための式 (I) の化合物又はその医薬として許容し得る塩を提供する。

式 (I) の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩は、Kv3.1 若しくは Kv3.2 又は Kv3.1 及び Kv3.2 チャネルの調節物質が要求される疾病又は疾患の治療又は予防に有益であり得る。本明細書では、Kv3.1 若しくは Kv3.2 又は Kv3.1 及び Kv3.2 の調節物質は、これらのチャネルの性質を正又は負に変える化合物である。

## 【 0 0 5 4 】

Kv3.1 及び / 又は Kv3.1 チャネルの調節により媒介され得る疾病又は病態は、下記のリストから選択され得る。下記に列記される疾病の後のかっこ内の番号は、アメリカ精神医学会により出版された「精神失調の診断と統計の手引き (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)」、第 4 版 (DSM-IV) 及び / 又は国際疾病分類、第 10 版 (ICD-10) の分類コードを意味する。

20

## 【 0 0 5 5 】

式 (I) の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩は、大うつ病エピソード、躁病エピソード、混合型エピソード、及び軽躁病エピソードを含むうつ病及び気分障害; 大うつ病性障害、気分変調性障害 (300.4)、特定不能のうつ病性障害 (311) を含むうつ病性障害; 双極 I 型障害、双極 II 型障害 (軽躁病エピソードを伴う反復性大うつ病エピソード) (296.89)、気分循環性障害 (301.13)、及び特定不能の双極性障害 (296.80) を含む双極性障害; サブタイプうつ病性の特徴を伴うもの、大うつ病様エピソードを伴うもの、躁病性の特徴を伴うもの、及び混合性の特徴を伴うものを含む一般身体疾患による気分障害 (293.83)、物質誘発性気分障害 (サブタイプうつ病性の特徴を伴うもの、躁病性の特徴を伴うもの、及び混合性の特徴を伴うものを含む)、及び特定不能の気分障害 (296.90) を含む他の気分障害; 季節性情動障害の治療又は予防に有益になり得る。

30

## 【 0 0 5 6 】

式 (I) の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩は、サブタイプ妄想型 (295.30)、解体型 (295.10)、緊張型 (295.20)、鑑別不能型 (295.90)、及び残遺型 (295.60) を含む統合失調症; 統合失調症様障害 (295.40); サブタイプ双極型及びうつ病型を含む統合失調感情障害 (295.70); サブタイプ色情型、誇大型、嫉妬型、被害型、身体型、混合型、及び特定不能型を含む妄想性障害 (297.1); 短期精神病性障害 (298.8); 共有精神病性障害 (297.3); サブタイプ妄想を伴うもの及び幻覚を伴うものを含む一般身体疾患による精神病性障害; サブタイプ妄想を伴うもの (293.81) 及び幻覚を伴うもの (293.82) を含む物質誘発性精神病性障害; 及び特定不能の精神病性障害 (298.9) の治療又は予防に有益になり得る。

40

## 【 0 0 5 7 】

式 (I) の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩は、パニック発作を含む不安障害; 広場恐怖を伴わないパニック障害 (300.01) 及び広場恐怖を伴うパニック障害 (300.21) を含むパニック障害; 広場恐怖; パニック障害の既往歴のない広場恐怖 (300.22)、サブタイプ動物型、自然環境型、血液・注射・外傷型、状況型、及びその他の型を含む特定の恐怖症 (300.29、以前は単一恐怖症)、社交恐怖 (社交不安障害、300.23)、強迫性障害 (300.3)、心的外傷後ストレス障害 (309.81)、急性ストレス障害 (308.3)、全般性不安障害 (300.02)、

50

一般身体疾患による不安障害(293.84)、物質誘発性不安障害、分離不安障害(309.21)、不安を伴う適応障害(309.24)、及び特定不能の不安障害(300.00)の治療又は予防に有益になり得る。

【 0 0 5 8 】

式(1)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩は、物質依存、物質渴望、及び物質乱用などの物質使用障害を含む物質関連障害;物質中毒、物質離脱、物質誘発性せん妄、物質誘発性持続性認知症、物質誘発性持続性健忘障害、物質誘発性精神病性障害、物質誘発性気分障害、物質誘発性不安障害、物質誘発性性機能不全、物質誘発性睡眠障害、及び幻覚剤持続性知覚障害(フラッシュバック)などの物質誘発性障害;アルコール依存(303.90)、アルコール乱用(305.00)、アルコール中毒(303.00)、アルコール離脱(291.81)、アルコール中毒せん妄、アルコール離脱せん妄、アルコール誘発性持続性認知症、アルコール誘発性持続性健忘障害、アルコール誘発性精神病性障害、アルコール誘発性気分障害、アルコール誘発性不安障害、アルコール誘発性性機能不全、アルコール誘発性睡眠障害、及び特定不能のアルコール関連障害(291.9)などのアルコール関連障害;アンフェタミン依存(304.40)、アンフェタミン乱用(305.70)、アンフェタミン中毒(292.89)、アンフェタミン離脱(292.0)、アンフェタミン中毒せん妄、アンフェタミン誘発性精神病性障害、アンフェタミン誘発性気分障害、アンフェタミン誘発性不安障害、アンフェタミン誘発性性機能不全、アンフェタミン誘発性睡眠障害、及び特定不能のアンフェタミン関連障害(292.9)などのアンフェタミン(又はアンフェタミン様)関連障害;カフェイン中毒(305.90)、カフェイン誘発性不安障害、カフェイン誘発性睡眠障害、及び特定不能のカフェイン関連障害(292.9)などのカフェイン関連障害;大麻依存(304.30)、大麻乱用(305.20)、大麻中毒(292.89)、大麻中毒せん妄、大麻誘発性精神病性障害、大麻誘発性不安障害、及び特定不能の大麻関連障害(292.9)などの大麻関連障害;コカイン依存(304.20)、コカイン乱用(305.60)、コカイン中毒(292.89)、コカイン離脱(292.0)、コカイン中毒せん妄、コカイン誘発性精神病性障害、コカイン誘発性気分障害、コカイン誘発性不安障害、コカイン誘発性性機能不全、コカイン誘発性睡眠障害、及び特定不能のコカイン関連障害(292.9)などのコカイン関連障害;幻覚剤依存(304.50)、幻覚剤乱用(305.30)、幻覚剤中毒(292.89)、幻覚剤持続性知覚障害(フラッシュバック)(292.89)、幻覚剤中毒せん妄、幻覚剤誘発性精神病性障害、幻覚剤誘発性気分障害、幻覚剤誘発性不安障害、及び特定不能の幻覚剤関連障害(292.9)などの幻覚剤関連障害;吸入剤依存(304.60)、吸入剤乱用(305.90)、吸入剤中毒(292.89)、吸入剤中毒せん妄、吸入剤誘発性持続性認知症、吸入剤誘発性精神病性障害、吸入剤誘発性気分障害、吸入剤誘発性不安障害、及び特定不能の吸入剤関連障害(292.9)などの吸入剤関連障害;ニコチン依存(305.1)、ニコチン離脱(292.0)、及び特定不能のニコチン関連障害(292.9)などのニコチン関連障害;アヘン類依存(304.00)、アヘン類乱用(305.50)、アヘン類中毒(292.89)、アヘン類離脱(292.0)、アヘン類中毒せん妄、アヘン類誘発性精神病性障害、アヘン類誘発性気分障害、アヘン類誘発性性機能不全、アヘン類誘発性睡眠障害、及び特定不能のアヘン類関連障害(292.9)などのアヘン類関連障害;フェンシクリジン依存(304.60)、フェンシクリジン乱用(305.90)、フェンシクリジン中毒(292.89)、フェンシクリジン中毒せん妄、フェンシクリジン誘発性精神病性障害、フェンシクリジン誘発性気分障害、フェンシクリジン誘発性不安障害、及び特定不能のフェンシクリジン関連障害(292.9)などのフェンシクリジン(又はフェンシクリジン様)関連障害;鎮静薬、睡眠薬、又は抗不安薬依存(304.10)、鎮静薬、睡眠薬、又は抗不安薬乱用(305.40)、鎮静薬、睡眠薬、又は抗不安薬中毒(292.89)、鎮静薬、睡眠薬、又は抗不安薬離脱(292.0)、鎮静薬、睡眠薬、又は抗不安薬中毒せん妄、鎮静薬、睡眠薬、又は抗不安薬離脱せん妄、鎮静薬、睡眠薬、又は抗不安薬持続性認知症、鎮静薬、睡眠薬、又は抗不安薬持続性健忘障害、鎮静薬、睡眠薬、又は抗不安薬誘発性精神病性障害、鎮静薬、睡眠薬、又は抗不安薬誘発性気分障害、鎮静薬、睡眠薬、又は抗不安薬誘発性不安障害、鎮静薬、睡眠薬、又は抗不安薬誘発性性機能不全、鎮静薬、睡眠薬、又は抗不安薬誘発性睡眠障害、及び特定不能の鎮静薬、睡眠薬、又は抗不安薬関連障害(292.9)などの鎮静薬、睡眠薬、又は抗不安薬関連障害;多物質依存(304.80)などの多物質関連障害;蛋白同化ステロイド、硝酸塩吸

10

20

30

40

50

入剤、及び亜酸化窒素などの他の（又は不明の）物質関連障害の治療又は予防に有益になり得る。

【 0 0 5 9 】

式(1)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩は、統合失調症、双極性障害、うつ病、例えばアルツハイマー病などの認知機能障害に関連する他の精神疾患及び精神病的病態などの他の疾病における認知機能障害の治療を含む認知の向上に有益になり得る。

【 0 0 6 0 】

式(1)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩は、原発性不眠(307.42)、原発性睡眠過剰(307.44)、ナルコレプシー(347)、呼吸関連睡眠障害(780.59)、概日リズム睡眠障害(307.45)、及び特定不能の睡眠異常(307.47)などの睡眠異常などの原発性睡眠障害を含む睡眠障害;悪夢障害(307.47)、睡眠驚愕障害(307.46)、睡眠時遊行症(307.46)、及び特定不能の睡眠時随伴症(307.47)などの睡眠時随伴症などの原発性睡眠障害;他の精神疾患に関連した不眠(307.42)及び他の精神疾患に関連した睡眠過剰(307.44)などの他の精神疾患に関連した睡眠障害;一般身体疾患による睡眠障害、特に、神経疾患、神経因性疼痛、レストレスレッグ症候群、心臓及び肺の疾病などの疾病に関連した睡眠障害;及びサブタイプ不眠型、睡眠過剰型、睡眠時随伴症型、及び混合型を含む物質誘発性睡眠障害;睡眠時無呼吸及び時差ぼけ症候群の治療又は予防に有益になり得る。

【 0 0 6 1 】

式(1)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩は、サブタイプ制限型及びむちゃ食い/排出型を含む神経性無食欲症(307.1)などの摂食障害;サブタイプ排出型及び非排出型を含む神経性大食症(307.51);肥満;強迫性摂食障害;むちゃ食い障害;及び特定不能の摂食障害(307.50)の治療又は予防に有益になり得る。

【 0 0 6 2 】

式(1)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩は、自閉性障害(299.00)、アスペルガー障害(299.80)、レット障害(299.80)、小児期崩壊性障害(299.10)、及び特定不能の広汎性障害(Pervasive Disorder Not Otherwise Specified)(299.80、非定型自閉症を含む)を含む自閉症スペクトラム障害の治療又は予防に有益になり得る。

【 0 0 6 3 】

式(1)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩は、サブタイプ注意欠如・多動性障害、混合型(314.01)、注意欠如・多動性障害、不注意優勢型(314.00)、注意欠如・多動性障害、多動性 - 衝動性優勢型(314.01)、及び特定不能の注意欠如・多動性障害(314.9)を含む注意欠如・多動性障害;多動性障害;サブタイプ小児期発症型(321.81)、青年期発症型(312.82)、及び発症年齢特定不能(312.89)、反抗挑戦性障害(313.81)、及び特定不能の破壊型行動障害を含む素行障害などの破壊的行動障害;及びトウレット障害(307.23)などのチック障害の治療又は予防に有益になり得る。

【 0 0 6 4 】

式(1)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩は、サブタイプ妄想性パーソナリティ障害(301.0)、スキゾイドパーソナリティ障害(301.20)、統合失調型パーソナリティ障害(301.22)、反社会性パーソナリティ障害(301.7)、境界型パーソナリティ障害(301.83)、演技性パーソナリティ障害(301.50)、自己愛型パーソナリティ障害(301.81)、回避性パーソナリティ障害(301.82)、依存性パーソナリティ障害(301.6)、強迫性パーソナリティ障害(301.4)、及び特定不能のパーソナリティ障害(301.9)を含むパーソナリティ障害の治療又は予防に有益になり得る。

【 0 0 6 5 】

式(1)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩は、性的欲求低下障害(302.71)及び性嫌悪障害(302.79)などの性的欲求の障害を含む性機能不全;女性の性的興奮の障害(302.72)及び男性の勃起障害(302.72)などの性的興奮の障害;女性オルガズム障害(302.73)、男性オルガズム障害(302.74)、及び早漏(302.75)などのオルガズム障害;性交疼痛症(302.76)及び膣けいれん(306.51)などの性交疼痛障害;特定不能の性機能不全(302.70);露出症(302.4)、フェティシズム(302.81)、窃触症(302.89)、小児性愛(302.2)、性的マゾヒズム(

10

20

30

40

50

302.83)、性的サディズム(302.84)、服装倒錯的フェティシズム(302.3)、窃視症(302.82)、及び特定不能のパラフィリア(302.9)などのパラフィリア;小児の性同一性障害(302.6)及び青年又は成人の性同一性障害(302.85)などの性同一性障害;及び特定不能の性障害(302.9)の治療又は予防に有益になり得る。

【0066】

式(I)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩は、間欠性衝動性障害(312.34)、窃盗癖(312.32)、病的賭博(312.31)、放火癖(312.33)、抜毛癖(312.39)、他のどこにも分類されない衝動制御の障害(312.3)、気晴らし食い、買い物依存、強迫性性行為、及び強迫性貯蔵症を含む衝動制御の障害の治療又は予防に有益になり得る。

【0067】

式(I)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩は、聴覚神経障害、聴知覚障害、突発性難聴を含む聴覚損失、騒音性難聴、物質誘発性聴覚損失、及び60歳を超える成人の聴覚損失(老人性難聴)、及び耳鳴りを含む聴覚障害の治療又は予防に有益になり得る。

【0068】

式(I)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩は、メニエール病、平衡障害、及び内耳の障害の治療又は予防に有益になり得る。

【0069】

式(I)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩は、脆弱X症候群及び自閉症を含む聴覚過敏及び音量感覚障害(disturbances of loudness perception)の治療又は予防に有益になり得る。

【0070】

式(I)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩は、てんかん(局在関連性てんかん、全般てんかん、全般発作と局所発作の両方を伴うてんかんなどを含むが、これらに限定されない)、レノックス・ガストー症候群に関連する発作、疾病又は病態の合併症としての発作(脳症、フェニルケトン尿症、若年性ゴーシェ病、ルントボルグの進行性ミオクローヌステんかん、脳卒中、頭部外傷、ストレス、ホルモンの変化、薬物の使用又は離脱、アルコールの使用又は離脱、睡眠遮断、発熱、感染などに関連する発作など)、本態性振戦、レストレスレッグ症候群、部分発作及び全般発作(強直発作、関代発作、強直間代発作、脱力発作、ミオクローヌス発作、欠神発作を含む)、続発性全般発作、側頭葉てんかん、欠神てんかん(小児、若年、ミオクローヌス、光誘発性、及び模様誘発性を含む)、重症てんかん性脳症(低酸素症関連及びラスムッセン症候群を含む)、熱性痙攣、持続性部分てんかん、進行性ミオクローヌステんかん(ウンフェルリヒト・ルントボルグ病及びラフォラ病を含む)、頭部外傷に関連するものを含む外傷後発作/てんかん、単純反射性てんかん(光過敏性、体性感覚、及び固有感覚、聴原性、及び前庭性を含む)、ピリドキシン依存性てんかんなどのてんかんに通常関連する代謝異常、メンケス縮れ毛病、クラッペ病、アルコール及び薬物(例えば、コカイン)の乱用によるてんかん、てんかんと関連する皮質形成異常(例えば、二重皮質症候群又は皮質下帯状異所性灰白質)、部分的モノソミー(15Q)/アンジェルマン症候群などの、発作又はてんかんと関連する染色体異常の治療又は予防に有益になり得る。

【0071】

本発明の一実施態様において、うつ病及び気分障害、聴覚障害、統合失調症(schizophrenia)、物質乱用障害、睡眠障害、又はてんかんの治療又は予防のための式(I)の化合物又はその医薬として許容し得る塩が提供される。

本発明の一実施態様において、双極性障害又は躁病の治療又は予防のための式(I)の化合物又はその医薬として許容し得る塩が提供される。

【0072】

本明細書での「治療」又は「治療すること」という用語は、病態又はその症状の制御、緩和、低減、又は調節を含む。

「予防」という用語は、対象の疾病若しくは疾患の症状を予防すること又は罹患している対象の疾病若しくは疾患の症状の再発を予防することを意味するように本明細書におい

10

20

30

40

50

て使用され、病気の完全な予防に限定されない。

本発明は、Kv3の調節物質が要求される疾病又は疾患、例えば本明細書において上記に言及された疾病及び疾患を治療又は予防する方法であって、その必要のある対象に有効量の式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩を投与することを含む方法も提供する。

【0073】

本発明は、Kv3の調節物質が要求される疾病又は疾患、例えば本明細書において上記に言及された疾病及び疾患の治療又は予防に使用するための式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩も提供する。

【0074】

本発明は、Kv3の調節物質が要求される疾病又は疾患、例えば本明細書において上記に言及された疾病及び疾患の治療又は予防のための医薬の製造における、式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩の使用も提供する。

【0075】

本発明は、うつ病及び気分障害、統合失調症、物質乱用障害、睡眠障害、又はてんかん、例えば本明細書において上記に言及された適応症を治療する方法であって、その必要のある対象に有効量のKv3調節物質又はその医薬として許容し得る塩を投与することを含む方法も提供する。

【0076】

療法における使用のために、本発明の化合物は通常医薬組成物として投与される。本発明は、式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩及び医薬として許容し得る担体を含む医薬組成物も提供する。

【0077】

式(1)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩は、任意の簡便な方法により、例えば、経口、非経口、頬側、舌下、鼻腔内、直腸、又は経皮投与により投与でき、医薬組成物はそれによって適合される。

【0078】

経口投与された場合活性のある式(1)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩は、液体又は固体として、例えば、シロップ剤、懸濁剤、乳剤、錠剤、カプセル剤、又はロゼンジ剤として製剤できる。

【0079】

液体製剤は、一般的に、好適な液体担体（複数可）、例えば、水、エタノール、若しくはグリセリンなどの水性溶媒、又はポリエチレングリコール若しくは油などの非水性溶媒中の有効成分の懸濁液又は溶液からなる。製剤は、懸濁剤、保存剤、着香剤、及び/又は着色剤も含んでよい。

【0080】

錠剤の形態の組成物は、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、ラクトース、スクロース、及びセルロースなどの、固体製剤の製造にルーチン的に使用される任意の好適な医薬担体（複数可）を利用して製造できる。

【0081】

カプセルの形態の組成物は、ルーチンのカプセル化手順を利用して製造でき、例えば、有効成分を含むペレットを標準的な担体を利用して製造でき、次いで硬質ゼラチンカプセルに充填できる。或いは、分散液又は懸濁液を、任意の好適な医薬担体（複数可）、例えば水性ゴム、セルロース、シリケート、又は油を利用して製造でき、次いで前記分散液又は懸濁液を軟質ゼラチンカプセルに充填できる。

【0082】

典型的な非経口組成物は、滅菌水性担体又は非経口的に許容し得る油、例えば、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、レシチン、落花生油、又はゴマ油中の有効成分の溶液又は懸濁液からなる。或いは、溶液を凍結乾燥して、次いで投与の直前に好適な溶媒により再構成することができる。

10

20

30

40

50

## 【0083】

鼻腔内投与用の組成物は、簡便には、エアゾール剤、ドロップ剤、ゲル剤、及び散剤として製剤できる。エアゾール製剤は、典型的には、医薬として許容し得る水性又は非水性溶媒中の有効成分の溶液又は微細懸濁液を含み、通常、噴霧装置と共に使用するためのカートリッジ又はレフィルの形態をとり得る密閉容器中の滅菌形態の一回量又は多用量で呈される。或いは、密閉容器は、一回量鼻腔内吸入器又は計量バルブを備えたエアゾールディスペンサーなどの使い捨て分注装置であってもよい。剤形がエアゾールディスペンサーを含む場合、それは、圧縮ガス、例えば空気、又はフルオロクロロ炭化水素又はヒドロフルオロカーボンなどの有機噴射剤でよい噴射剤を含むだろう。エアゾール剤形は、ポンプアトマイザーの形態もとり得る。

10

## 【0084】

頬側又は舌下投与に好適な組成物には、錠剤、ロゼンジ剤、及び香錠があり、有効成分は、糖及びアラビアゴム、トラガカント、又はゼラチン及びグリセリンなどの担体と共に製剤される。

直腸投与用の組成物は、簡便には、ココアバターなどの従来の坐剤基剤を含む坐剤の形態である。

経皮投与に好適な組成物には、軟膏剤、ゲル剤、及びパッチ剤がある。

一実施態様において、前記組成物は、錠剤、カプセル剤、又はアンプル剤などの投薬単位形態である。

## 【0085】

20

前記組成物は、投与の方法によって、重量で0.1%~100%、例えば重量で10~60%の活性物質を含むことがある。前記組成物は、投与の方法によって、重量で0%~99%、例えば重量で40%~90%の担体を含むことがある。前記組成物は、投与の方法によって、0.05mg~1000mg、例えば1.0mg~500mgの活性物質を含むことがある。前記組成物は、投与の方法によって、50mg~1000mg、例えば100mg~400mgの担体を含むことがある。上述の障害の治療に利用される化合物の投与量は、障害の重篤度、患者の体重、及び他の類似因子により通常変わるであろう。しかし、一般的な基準として、好適な投薬単位は、0.05~1000mg、より好適には1.0~500mgでよく、そのような投薬単位は、1日2回以上、例えば、1日2回又は3回投与し得る。そのような療法は、数週間又は数ヶ月継続し得る。

## 【0086】

30

本発明は、さらなる態様において、式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る誘導体とさらなる治療剤又は複数の治療剤との組み合わせを提供する。

化合物が他の治療剤と組み合わせて使用される場合、該化合物は、任意の簡便な経路により、連続的又は同時のいずれかで投与できる。

## 【0087】

上記で言及された組み合わせは、簡便には、医薬製剤の形態における使用のために呈されることがあり、そのため、上記で定義された組み合わせを医薬として許容し得る担体又は賦形剤と共に含む医薬製剤は、本発明のさらなる態様を構成する。そのような組み合わせの個々の成分は、別々又は組み合わせた医薬製剤で、連続的又は同時のいずれかで投与できる。

40

## 【0088】

式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る誘導体が、同じ病態に対して活性のある第2の治療剤と組み合わせて使用される場合、各化合物の投与量は、その化合物が単独で使用される場合とは異なることがある。適切な投与量は、当業者により容易に認識されるだろう。

## 【0089】

本発明の医薬組成物は、好適には周囲温度及び大気圧で混合により製造され得るが、通常、経口、非経口、又は直腸投与用に適合し、それ自体、錠剤、カプセル剤、経口液体調合物、散剤、顆粒剤、ロゼンジ剤、再構成用散剤、注射若しくは注入用の液剤若しくは懸濁剤、又は坐剤の形態になり得る。経口投与用組成物が一般的に好ましい。

50

## 【0090】

本発明は、うつ病及び気分障害、聴覚障害、統合失調症、物質乱用障害、睡眠障害、又はてんかんの治療又は予防に使用するための、Kv3調節物質又はそれらの医薬として許容し得る塩も提供する。

特に、Kv3調節物質又はそれらの医薬として許容し得る塩は、大うつ病エピソード、躁病エピソード、混合型エピソード、及び軽躁病エピソードを含むうつ病及び気分障害；大うつ病性障害、気分変調性障害(300.4)、特定不能のうつ病性障害(311)を含むうつ病性障害；双極Ⅰ型障害、双極Ⅱ型障害(軽躁病エピソードを伴う反復性大うつ病エピソード)(296.89)、気分循環性障害(301.13)、及び特定不能の双極性障害(296.80)を含む双極性障害；サブタイプうつ病性の特徴を伴うもの、大うつ病様エピソードを伴うもの、躁病性の特徴を伴うもの、及び混合性の特徴を伴うものを含む一般身体疾患による気分障害(293.83)、物質誘発性気分障害(サブタイプうつ病性の特徴を伴うもの、躁病性の特徴を伴うもの、及び混合性の特徴を伴うものを含む)、及び特定不能の気分障害(296.90)を含む他の気分障害、季節性情動障害の治療又は予防に有用になり得る。

10

## 【0091】

本発明は、例えば上記で言及された障害を含む、うつ病及び気分障害、聴覚障害、統合失調症、物質乱用障害、睡眠障害、又はてんかんを治療する方法であって、その必要のある対象に有効量のKv3調節物質又はその医薬として許容し得る塩を投与することを含む方法方法を提供する。

20

## 【0092】

本発明は、例えば上記で言及された障害を含む、うつ病及び気分障害、聴覚障害、統合失調症、物質乱用障害、睡眠障害、又はてんかんの治療又は予防に使用するための、Kv3調節物質又はその医薬として許容し得る塩も提供する。

## 【0093】

本発明は、例えば上記で言及された障害を含む、うつ病及び気分障害、聴覚障害、統合失調症、物質乱用障害、睡眠障害、又はてんかんの治療又は予防のための医薬の製造における、Kv3調節物質又はその医薬として許容し得る塩の使用も提供する。

## 【0094】

療法に使用するために、Kv3調節物質は、通常医薬組成物として、例えば、Kv3調節物質又はその医薬として許容し得る塩、及び医薬として許容し得る担体を含む組成物として投与される。式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩を含むそのような組成物及びその投与の方法の例は、上記に記載されている。そのような組成物及び投与の方法は、例えば上記で言及された障害を含む、うつ病及び気分障害、聴覚障害、統合失調症、物質乱用障害、睡眠障害、又はてんかんの治療において、他のKv3調節物質又は医薬として許容し得る塩のためにも使用できる。

30

## 【0095】

本明細書に引用された、特許及び特許出願を含むがこれらに限定されない刊行物の全ては、各個別の刊行物が、あたかも完全に述べられているように引用により本明細書に組み込まれると具体的かつ個別に示されるように、引用により本明細書に組み込まれる。

## 【図面の簡単な説明】

40

## 【0096】

本発明は、以下の図に関連して例示のためにのみ説明される。

【図1a】図1aは、実施例89に記載されるアッセイを利用して記録したhKv3.2電流である。示されているデータは、実施例19の化合物の2種の濃度で4種の異なる細胞から記録された-15mVへの脱分極電圧ステップの期間にわたる個別の電流である。データは、Prismバージョン5(Graphpad Software社製)のフィッティング手順を利用して単一指数曲線(実線)によりフィッティングする。

【図1b】図1bは、実施例89に記載されるアッセイを利用して記録したhKv3.2電流である。示されているデータは、実施例71の化合物の2種の濃度で2種の異なる細胞から記録された-15mVへの脱分極電圧ステップの期間にわたる個別の電流である。データは、Prismバ

50

ージョン5(Graphpad Software社製)のフィッティング手順を利用して単一指数曲線(実線)によりフィッティングする。

【図2】図2は、マウスの体性感覚皮質における特定された「高速発火」介在ニューロンから作られた記録である。

【図3】図3は、脱分極電流ステップにより誘発された、マウスの体性感覚皮質におけるパルブアルブミン陽性介在ニューロンから記録された活動電位の周波数である。

【図4】図4は、マウスの体性感覚皮質におけるパルブアルブミン陽性介在ニューロンからの、誘発された活動電位の半値幅である。

【図5】図5は、インピットロで、視覚識別されたマウスのMNTBニューロンから記録された高電圧活性化カリウム電流である。

10

#### 【実施例】

##### 【0097】

(実験)

本発明は下記に記載される化合物により説明される。下記の手順において各出発物質の後に、典型的には説明が言及される。これは、熟練した化学者への補助のためだけに与えられている。出発物質は、必ずしも言及される説明から製造されたのではない場合がある。

##### 【0098】

(分析装置)

出発物質、試薬、及び溶媒は製造業者から入手し、特記されない限りさらに精製することなく使用した。特記されない限り、キラル中心のある化合物は全てラセミ体である。反応が、より完全に記載される先の反応に類似の方法で実施されたと記載される場合、利用される全般的な反応条件は基本的に同じであった。利用された後処理条件は、当分野において標準的な種類のものであったが、反応によっては変更されたこともある。出発物質は、必ずしも言及されたバッチから製造されたのではないことがある。合成された化合物は、例えば85%~98%の範囲の様々な純度を有し得る。

20

##### 【0099】

プロトン磁気共鳴(NMR)スペクトルは、300、400、500、若しくは600MHzでVarian装置により、又は400MHzでBruker装置により記録した。ケミカルシフトは、残留溶媒の線を内部標準として使用してppm( )で報告する。分裂パターンは、s(シングレット)、br.s(ブロードシングレット)、d(ダブレット)、t(トリプレット)、q(カルテット)、dd(ダブレットのダブレット)、dt(トリプレットのダブレット)、及びm(マルチプレット)を表す。NMRスペクトルは、25~30 の温度で記録した。

30

##### 【0100】

直接注入質量スペクトル(MS)は、ES(+)及びES(-)イオン化モードで運転する、Agilent 1100シリーズLC/MSD質量分析計で実施した[ES(+):質量範囲:100-1000amu。注入溶媒:水+0.1% HCO<sub>2</sub>H/CH<sub>3</sub>CN 50/50。ES(-):質量範囲:100-1000amu。注入溶媒:水+0.05% NH<sub>4</sub>OH/CH<sub>3</sub>CN 50/50]。記載される化合物の分析キャラクタリゼーションにおいて、この方法の利用を「MS\_1(ESI)」により示す。或いは、質量スペクトル(MS)は、HPLC装置Agilent 1100シリーズに接続した、ES(+)及びES(-)イオン化モードで運転する質量分析計で実施した[LC/MS-ESI(+)分析は、Supelcosil ABZ+Plus (33×4.6mm、3 μm)(移動相:2.2分で、10%[CH<sub>3</sub>CN+0.05%TFA]から90%[CH<sub>3</sub>CN+0.05% TFA]及び10%[水]へ、これらの条件下で2.8分間。T=45、流量=0.9mL/分)]。記載される化合物の分析キャラクタリゼーションにおいて、この方法の利用を「MS\_2(ESI)」により示す。

40

##### 【0101】

HPLC-質量スペクトル(HPLC-MS)は、ポジティブ又はネガティブエレクトロスプレーイオン化モードで酸性及び塩基性の両方の勾配条件において運転する、HPLC装置Agilent 1100シリーズに接続したAgilent 1100シリーズLC/MSD質量分析計により測定した。

(酸性勾配):LC/MS-ES(+又は-)分析は、Supelcosil ABZ+Plusカラム(33×4.6mm、3 μm)で実施した。移動相:A:(水+0.1% HCO<sub>2</sub>H)/B:CH<sub>3</sub>CN。勾配(標準法):t=0分0%(B)、5分で0%

50



(B)から95%(B)へ、1.5分継続、0.1分で95%(B)から0%(B)へ、停止時間8.5分。カラムT=室温。流速=1ml/分。記載される化合物の分析キャラクタリゼーションにおいて、この方法の利用を「LC-MS\_A」により示す。

【0102】

(酸性勾配による超高速液体クロマトグラフィー)

全イオン電流(TIC)及びDAD UVクロマトグラフィートレースは、ピークに関連するMS及びUVスペクトルと共に、2996 PDA検出器を備え、ポジティブ又はネガティブエレクトロスプレーイオン化モードで運転するWaters Micromass ZQ(商標)質量分析計に接続したUPLC/MS Acquity(商標)システムで測定した[LC/MS-ES(+又は-):分析は、Acquity(商標)UPLC BEH C18カラム(50×2.1mm、1.7µm粒径)を使用して実施した。

10

全般的な方法:移動相:A:(水+0.1% HCO<sub>2</sub>H)/B:(CH<sub>3</sub>CN+0.06% HCO<sub>2</sub>H)。勾配:t=0分3%(B)、t=0.05分6%(B)、t=0.57分70%(B)、t=1.06分99%(B)、0.389分継続、t=1.45分3%(B)、停止時間1.5分。カラムT=40。流速=1.0mL/分。質量範囲:ES(+):100-1000 amu。ES(-):100-800 amu。UV検出範囲:210-350 nm。記載される化合物の分析キャラクタリゼーションにおいて、この方法の利用を「UPLC」により示す。

【0103】

第1フォーカス法:移動相:A:(水+0.1% HCO<sub>2</sub>H)/B:(CH<sub>3</sub>CN+0.1% HCO<sub>2</sub>H)。勾配:t=0分3%(B)、t=1.06分99%(B)、t=1.45分99%(B)、t=1.46分3%(B)、停止時間1.5分。カラムT=40。流速=1.0 mL/分。質量範囲:ES(+):100-1000 amu。ES(-):100-800 amu。UV検出範囲:210-350 nm。記載される化合物の分析キャラクタリゼーションにおいて、この方法の利用を「UPLC\_s」により示す。

20

第2フォーカス法:移動相:A:(水+0.1% HCO<sub>2</sub>H)/B:(CH<sub>3</sub>CN+0.1% HCO<sub>2</sub>H)。勾配:t=0分3%(B)、t=1.5分100%(B)、t=1.9分100%(B)、t=2分3%(B)、停止時間2分。カラムT=40。流速=1.0 mL/分。質量範囲:ES(+):100-1000 amu。ES(-):100-800 amu。UV検出範囲:210-350 nm。記載される化合物の分析キャラクタリゼーションにおいて、この方法の利用を「UPLC\_ipqc」により示す。

【0104】

(塩基性勾配による超高速液体クロマトグラフィー)

全イオン電流(TIC)及びDAD UVクロマトグラフィートレースはピークに関連するMS及びUVスペクトルと共に、PDA検出器を備え、ポジティブ及びネガティブ交互エレクトロスプレーイオン化モードで運転するWaters SQD質量分析計に接続したUPLC/MS Acquity(商標)システムで測定した[LC/MS-ES+/-:分析は、Acquity(商標)UPLC BEH C18カラムを利用して実施した(50×2.1mm、1.7µm粒径)。移動相:A:(10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>水溶液(アンモニアによりpH 10に調整))/B:CH<sub>3</sub>CN。勾配:t=0分3%(B)、t=1.06分99%(B)、0.39分継続、t=1.46分3%(B)、停止時間1.5分。カラムT=40。流速=1.0 mL/分。質量範囲:ES(+):100-1000 amu。ES(-):100-1000 amu。UV検出範囲:220-350 nm。記載される化合物の分析キャラクタリゼーションにおいて、この方法の利用を「UPLC\_B」により示す。

30

【0105】

マイクロ波照射を含む反応に関しては、Personal Chemistry Emrys(商標)Optimizer又はBiotage Initiatorを使用した。

40

いくつかの調製において、Biotageマニュアルフラッシュクロマトグラフィー(Flash+)、Biotage自動フラッシュクロマトグラフィー(Horizon, SP1及びSP4)、Companion CombiFlash (ISCO)自動フラッシュクロマトグラフィー、Flash Master Personal又はVac Masterシステムズを使用して精製を行った。

フラッシュクロマトグラフィーは、230-400メッシュのシリカゲル(Merck AG社、ダルムシュタット、ドイツにより供給)又は300-400メッシュのシリカゲル(Sinopharm Chemical Reagent社により供給)、Varian Mega Be-Si充填済みカートリッジ、充填済みBiotageシリカカートリッジ(例えば、Biotage SNAPカートリッジ)、KP-NH充填済みフラッシュカートリッジ、ISOLUTE NH<sub>2</sub>充填済みカートリッジ、又はISCO RediSepシリカカートリッジで実施した。

50

SPE-Siカートリッジは、Varian社により供給されるシリカ固相抽出カラムである。

【 0 1 0 6 】

いくつかの調製において、Waters 2996 PDA検出器を備え、ポジティブ及びネガティブエレクトロスプレーイオン化モードES+、ES- (質量範囲100-1000又は100-900)で運転するZQ(商標)質量分析計(Waters)に接続したMass-Directed Autopurification(MDAP)システムFractionlynx(商標)で精製を実施した。一組の半分取勾配を利用した。

【 0 1 0 7 】

(方法A:クロマトグラフィー塩基性条件)

カラム:室温でのXTerra Prep MS C18 OBD(150mm×30mm 10µm粒径)

移動相:A:(水+10mM重炭酸アンモニウム水溶液(アンモニアによりpH 10に調整))、B:アセトニトリル

流速:40 ml/分

勾配:0.5分間10%(B)、12.5分で10%(B)から95%(B)へ、3分で95%(B)から100%(B)へ。

【 0 1 0 8 】

(方法B:クロマトグラフィー塩基性条件)

カラム:室温でのXTerra Prep MS C18 OBD(150mm×30mm 10µm粒径)

移動相:A:水+10mM重炭酸アンモニウム水溶液(アンモニアによりpH 10に調整)、B:アセトニトリル

流速:40 ml/分

勾配:1分で20%から25%(B)へ、12分で25%(B)から65%(B)へ、0.5分で65%(B)から100%(B)へ。

【 0 1 0 9 】

(方法C:クロマトグラフィー塩基性条件)

カラム:室温でのWaters Xbridge C18 OBD(50mm×19mm 5µm粒径)

移動相:A:水+10mM重炭酸アンモニウム水溶液(アンモニアによりpH 10に調整)、B:アセトニトリル

流速:17 ml/分

勾配:1分で20%(B)から25%(B)へ、9分で25%(B)から55%(B)へ、2分で55%(B)から100%(B)へ、0.1分で20%(B)に戻る。

【 0 1 1 0 】

(方法D:クロマトグラフィー酸性条件)

カラム:室温でのWaters Xbridge C18 OBD(50mm×19mm 5µm粒径)

移動相:A:(水+水中0.1%ギ酸);B:アセトニトリル

流速:17 ml/分

勾配:1分で20%(B)から25%Bへ、9分で25%(B)から55%(B)へ、2分で55%(B)から100%(B)へ、0.1分で20%(B)に戻る。

【 0 1 1 1 】

(方法E:クロマトグラフィー塩基性条件)

カラム:室温でのWaters Xbridge C18 OBD(50mm×19mm 5µm粒径)

移動相:A:(水+10mM重炭酸アンモニウム水溶液(アンモニアによりpH 10に調整))、B:アセトニトリル

流速:17 ml/分

勾配:1分で10%(B)から15%(B)へ、7分で15%(B)から70%(B)へ、1分で70%(B)から100%(B)へ、2分間100%(B)、0.1分で10%(B)に戻る。

【 0 1 1 2 】

(方法F:クロマトグラフィー塩基性条件)

カラム:Phenomenex Gemini AXIA C18(50×21.2mm 5µm粒径)

移動相:A:水+10mM重炭酸アンモニウム水溶液(アンモニアによりpH 10に調整)、B:アセトニトリル

流速:17 ml/分

10

20

30

40

50

勾配:1分で10%(B)から15%(B)へ、8分で15%(B)から65%(B)へ、1分で65%(B)から100%(B)へ、1分で10%(B)に戻る。

【0113】

(方法G:クロマトグラフィー塩基性条件)

カラム:Phenomenex Gemini AXIA C18(50×21.2mm 5μm粒径)

移動相:A:水+10mM重炭酸アンモニウム水溶液(アンモニアによりpH 10に調整)、B:アセトニトリル

流速:17 ml/分

勾配:1分で10%(B)から15%(B)へ、7分で15%(B)から70%(B)へ、1分で70%(B)から100%(B)へ、2分間100%(B)、0.1分で10%(B)に戻る。

10

【0114】

(方法H:クロマトグラフィー酸性条件)

カラム:室温でのWaters Xbridge C18 OBD(100mm×19mm 5μm粒径)

移動相:A:(水+水中0.1%ギ酸);B:アセトニトリル

流速:17 ml/分

勾配:1分間5%(B)、9分で5%(B)から90%(B)へ、0.1分で90%(B)から100%(B)へ、0.8分間100%(B)、0.1分で5%(B)に戻る。

【0115】

(方法I:クロマトグラフィー酸性条件)

カラム:室温でのWaters Sunfire OBD(100mm×19mm、5μm粒径)

移動相:A:(水+水中0.1%ギ酸);B:アセトニトリル

流速:17 ml/分

勾配:9分で30%(B)から70%(B)へ、1分で70%(B)から100%(B)へ、30%(B)に戻り、1分間30%(B)。

20

【0116】

(方法J:クロマトグラフィー酸性条件)

カラム:室温でのWaters Sunfire OBD(100mm×19mm、5μm粒径)

移動相:A:(水+水中0.1%ギ酸);B:アセトニトリル

流速:17 mL/分

勾配:1分間10%(B)、10分で10%(B)から95%(B)へ、1.5分間95%(B)、0.1分で10%(B)に戻る。

30

【0117】

SPE-SCXカートリッジは、Varian社により供給されるイオン交換固相抽出カラムである。SPE-SCXカートリッジと共に使用された溶離液は、DCM及びMeOH又はMeCN又はMeOH、それに続いてMeOH中のアンモニア溶液(典型的には2N)である。回収したフラクションは、特記されない限り、MeOH中のアンモニア溶液により溶離されたものである。

【0118】

(略語)

Boc t-ブチルオキシカルボニル

CDCl<sub>3</sub> 重水素化クロロホルム

CH<sub>3</sub>CN アセトニトリル

(CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub> パラホルムアルデヒド

cHex シクロヘキサン

CV カラム体積

(Cy)<sub>3</sub>P トリシクロヘキシルホスフィン

DCM ジクロロメタン

DIPEA N,N-ジイソプロピルエチルアミン

DMAP 4-ジメチルアミノピリジン

DMF N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO ジメチルスルホキシド

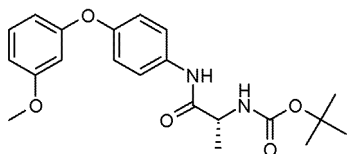
DMSO-d<sub>6</sub> 重水素化ジメチルスルホキシド

40

50

EDC.HCl	N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩	
Et <sub>2</sub> O	ジエチルエーテル	
EtOAc	酢酸エチル	
h	時間	
H <sub>2</sub>	気体状水素	
HATU	(O-7-アザベンゾトリアゾル-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート)	
HBTU	O-ベンゾトリアゾル-1-イル-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
HCO <sub>2</sub> H	ギ酸	
HCl	塩化水素	10
HNO <sub>3</sub>	硝酸	
HOBt.H <sub>2</sub> O	1-ヒドロキシベンジルトリアゾール水和物	
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸	
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	炭酸カリウム	
KOH	水酸化カリウム	
MeCN/CH <sub>3</sub> CN	アセトニトリル	
MeOH	メタノール	
	メタノール-d <sub>4</sub>	重水素化メタノール
MDAP	質量分析計直結(mass-directed)自動精製	
N <sub>2</sub>	気体状窒素	20
NaBH(OAc) <sub>3</sub>	ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド	
NaHCO <sub>3</sub>	炭酸水素ナトリウム	
NaNO <sub>2</sub>	亜硝酸ナトリウム	
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	炭酸ナトリウム	
NaOH	水酸化ナトリウム	
NH <sub>4</sub> OH	水酸化アンモニウム	
NH <sub>4</sub> HCO <sub>3</sub> H	重炭酸アンモニウム	
NMR	核磁気共鳴	
Pd/C	パラジウムカーボン	
Pd(OAc) <sub>2</sub>	酢酸パラジウム(II)	30
Pd(tBu <sub>3</sub> P) <sub>2</sub>	ビス(トリ-Tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)	
PE	石油エーテル	
r.t.	室温	
tBuOK	カリウムtert-ブトキシド	
TBTU	o-ベンゾトリアゾル-1-イル-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート	
TEA	トリエチルアミン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
TsOH.H <sub>2</sub> O	4-メチルベンゼンスルホン酸水和物、p-トルエンスルホン酸水和物	40
【 0 1 1 9 】		
(支持実施例及び中間体)		
(中間体1)		
1,1-ジメチルエチル{(1R)-1-メチル-2-[(4-{[3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)アミノ]-2-オキシエチル}カルバマート		

## 【化 2 8】



N-[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-D-アラニン(250 mg、1.321 mmol)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)溶液に、DIPEA(0.346 mL、1.982 mmol)を加え、次いでTBTU(467 mg、1.453 mmol)を加え、反応混合物を室温で15分間攪拌した。次いで、(4-{[3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)アミン(313 mg、1.453 mmol)を加え、該反応混合物を室温で30分間攪拌した。該反応物を、ブライン(10 mL)によりクエンチし、水(5 mL)で希釈し、ジエチルエーテル(3回 20 mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して蒸発させ、溶離液として100/0から70/30になる勾配シクロヘキサン/酢酸エチルを利用して、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Biotage system、25g、SNAPカラム)により精製すると、標題化合物(440 mg)を薄黄色のゴムとして与えた。

10

## 【化 2 9】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 9.96 (1H, s), 7.62 (2H, m), 7.25 (1H, t), 7.04-7.11 (1H, m), 7.01 (2H, m), 6.68 (1H, dd), 6.44 - 6.55 (2H, m), 4.04 - 4.16 (1H, m), 3.70 - 3.76 (3H, m), 1.29 - 1.46 (9H, m), 1.19 - 1.29 (3H, m); UPLC: 0.76 分, 387 [M+H]<sup>+</sup>.

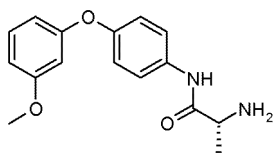
20

## 【0 1 2 0】

(中間体2)

(N<sup>1</sup>-(4-{[3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)-D-アラニンアミド)

## 【化 3 0】



1,1-ジメチルエチル{(1R)-1-メチル-2-[(4-{[3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)アミノ]-2-オキソエチル}カルバマート(中間体1、435 mg)の乾燥ジクロロメタン(6 mL)溶液に、TFA(2 mL、26.0 mmol)を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒及び過剰のTFAを蒸発させ、残渣をSCXカートリッジにより精製すると、標題化合物を黄色のゴムとして与えた(320 mg)。

30

## 【化 3 1】

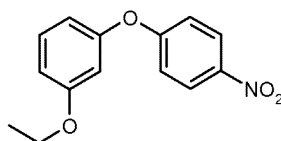
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 7.67 (2H, m), 7.25 (1H, t), 7.00 (2H, m), 6.68 (1H, dd), 6.53 (1H, t), 6.49 (1H, dd), 3.73 (3H, s), 3.39 - 3.46 (1H, m), 1.22 (3H, d); UPLC: 0.51 分, 287 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0 1 2 1】

(中間体3)

(1-(エチルオキシ)-3-[(4-ニトロフェニル)オキシ]ベンゼン)

## 【化 3 2】



2つの反応を並行して実施した。2つのマイクロ波バイアルを並行して設定した。大きい30 mLマイクロ波バイアル中で、3-(エチルオキシ)フェノール(2回1.25 g、9.045 mmol)を6 mLのジメチルホルムアミドに溶解させた。1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(2回1.28 g、9.045 mmol)及び炭酸カリウム(2回3.75 g、27.15 mmol)を加えた。該反応混合物をマイク

50

口波照射下120℃で1時間加熱した。合わせた反応混合物を濾過した。濾過した固体をジクロロメタンで洗浄した。揮発性物質を真空下で蒸発させた。ジクロロメタン及びブラインをいくらかこの粗製物に加えた。化合物をジクロロメタン(2回)及び酢酸エチル(2回)で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させた。これにより、標題化合物(4 g)を与えた。

【化33】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ ):  $\delta$  ppm 8.38 - 8.05 (2H, m), 7.46 - 7.31 (1H, m), 7.20 - 7.05 (2H, m), 6.94 - 6.81 (1H, m), 6.77 - 6.63 (2H, m), 4.08 (2H, q), 1.42 (3H, t); UPLC: 0.89 分, 260 [M+H] $^+$ .

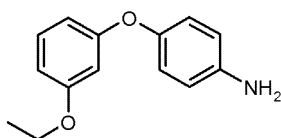
10

【0122】

(中間体4)

(4-{[3-(エチルオキシ)フェニル]オキシ}アニリン)

【化34】



1-(エチルオキシ)-3-[(4-ニトロフェニル)オキシ]ベンゼン(中間体3、4 g)及び塩化スズ水和物(28.8 g、139 mmol)の酢酸エチル(200 mL)溶液を還流状態で一晩加熱した(15時間)。該反応混合物を冷却した。次いで、それを酢酸エチル(50 mL)で希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>(100 mL)、ブライン(100 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。揮発性物質の蒸発の後、残渣をSCXにより精製した(メタノールによるカラムの洗浄、化合物の吸着、メタノール(3CV)による洗浄、2Nメタノール性アンモニア(3CV)による脱着)。蒸発により、標題化合物(2.9 g)を与えた。

20

【化35】

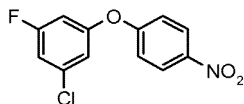
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  ppm 6.50 (1H, t), 6.21 (2H, d), 6.06 (2H, d), 5.91 - 5.84 (3H, m), 3.34 - 3.29 (4H, m), 0.72 (3H, t); UPLC: 0.89 分, 260 [M+H] $^+$ .

【0123】

(中間体5)

(3-クロロ-5-フルオロフェニル4-ニトロフェニルエーテル)

【化36】



3-クロロ-5-フルオロフェノール(1.46 g、10 mmol)及び1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(1.41 g、10 mmol)のアセトニトリル(40 mL)溶液に、炭酸カリウム(2.76 g、20 mmol)を加え、該反応混合物を4時間還流加熱した。濾過後、溶媒を除去した。得られた残渣をn-ヘキサン(2回 15 mL)で洗浄して乾燥させると、標題化合物(2.38 g)を与え、それを次の工程で直接使用した。

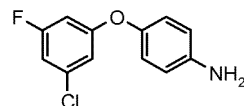
40

【0124】

(中間体6)

(4-[(3-クロロ-5-フルオロフェニル)オキシ]アニリン)

【化37】



3-クロロ-5-フルオロフェニル4-ニトロフェニルエーテル(中間体5、2.38 g)のTHF(40 mL)及び水(10 mL)の溶液に、鉄粉(11.2 g、200 mmol)及び塩化アンモニウム(10.7g、200 mmol)を加え、該反応混合物を4時間還流加熱した。濾過後、溶媒を除去した。得られた残渣をn-ヘキサン(2回 15 mL)で洗浄して乾燥させると、標題化合物(2.38 g)を与え、それを次の工程で直接使用した。

50

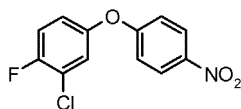
mol)を加えた。該反応混合物を4時間還流加熱した。濾過後、溶媒を濃縮すると、残渣を与え、50mLの水に注いだ。該混合物を酢酸エチル(3回 50 mL)で抽出し、合わせた有機相を洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を除去すると、標題化合物(2.02 g)を与え、これを次の工程で直接使用した。

【0125】

(中間体7)

(3-クロロ-4-フルオロフェニル4-ニトロフェニルエーテル)

【化38】



10

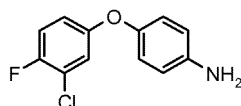
3-クロロ-4-フルオロフェノール(1.46 g、10 mmol)及び1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(1.41 g、10 mmol)のアセトニトリル(40 mL)溶液に、炭酸カリウム(2.76 g、20 mmol)を加えた。該反応混合物を4時間還流加熱した。濾過後、溶媒を除去すると、残渣を与えた。該残渣をn-ヘキサン(2回 15 mL)で洗浄して乾燥させると、標題化合物(2.48 g)を与え、それを次の工程で直接使用した。

【0126】

(中間体8)

(4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)オキシ]アニリン)

【化39】



20

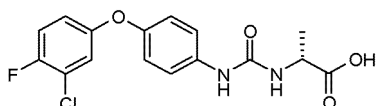
3-クロロ-4-フルオロフェニル4-ニトロフェニルエーテル(中間体7、2.48 g)のTHF/水(40 mL/10 mL)の溶液に、鉄粉(11.2 g、200 mmol)及び塩化アンモニウム(10.7 g、200 mmol)を加え、該混合物を4時間還流加熱した。濾過後、溶媒を濃縮すると、残渣を与え、50mLの水に注いだ。該混合物を酢酸エチル(3回 50 mL)で抽出し、合わせた有機相を洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を除去すると、標題化合物(2.15 g)を与え、これを次の工程で直接使用した。

【0127】

(中間体9)

(N-[(4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)オキシ]フェニル)アミノ]カルボニル]-D-アラニン)

【化40】



30

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)オキシ]アニリン(中間体8、237mg)及びトリホスゲン(99 mg、0.33 mmol)の15 mLのジクロロメタン中の溶液に、DIPEA(155 mg、1.2 mmol)を加え、該混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、溶媒を蒸発させると、残渣を与えた。該残渣を5 mLのTHFに溶解させ、5 mLのTHF中のDIPEA(65 mg、0.5 mmol、Acros社製)及びD-アラニン(89 mg、1 mmol)の混合物に移した。反応混合物全体を室温で16時間攪拌した。溶媒を除去すると、標題化合物(352 mg)を与え、これを次の工程で直接使用した。

40

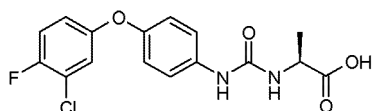
MS<sub>2</sub> (ESI): 353 [M+H]<sup>+</sup>。

【0128】

(中間体10)

(N-[(4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)オキシ]フェニル)アミノ]カルボニル]-L-アラニン)

## 【化 4 1】



D-アラニンをもL-アラニン(89 mg、1 mmol)に代え、中間体9の製造に類似の方法で標題化合物を製造すると、標題化合物(325 mg)を与え、これを次の工程で直接使用した。

MS<sub>2</sub> (ESI): 353 [M+H]<sup>+</sup>。

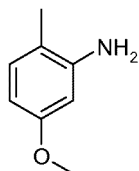
## 【 0 1 2 9】

( 中間体11)

( 2-メチル-5-(メチルオキシ)アニリン )

10

## 【化 4 2】



1-メチル-4-(メチルオキシ)-2-ニトロベンゼン(20.0 g、119.8 mmol)及びPd/C(10%、3 g)のメタノール(100 mL)中の懸濁液を、H<sub>2</sub>雰囲気下で室温で一晩攪拌した。該混合物をセライトのパッドに通して濾過し、濾液を真空下で蒸発させると、標題化合物を固体(16.1 g)として与えた。

20

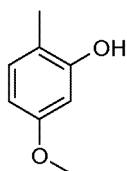
MS<sub>2</sub> (ESI): 138 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【 0 1 3 0】

( 中間体12)

( 2-メチル-5-(メチルオキシ)フェノール )

## 【化 4 3】



30

2-メチル-5-(メチルオキシ)アニリン(中間体11、6.0 g)のH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(5 M、20 mL)溶液に、0-5 のNaNO<sub>2</sub>(3.4 g、49.3 mmol)を少量ずつ加えた。該混合物を50 °Cで1時間攪拌し、酢酸エチル(4回 30 mL)で抽出した。合わせた酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮すると残渣を与え、これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(溶離液としてEtOAc:PE=1:20を使用)により精製すると、標題化合物を固体として与えた。

MS<sub>2</sub> (ESI): 139 [M+H]<sup>+</sup>。

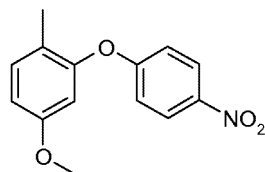
## 【 0 1 3 1】

( 中間体13)

( 1-メチル-4-(メチルオキシ)-2-[4-(ニトロフェニル)オキシ]ベンゼン )

## 【化 4 4】

40



2-メチル-5-(メチルオキシ)フェノール(中間体12、1.5g)及び1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(1.4 g、10.0 mmol)のアセトニトリル(100 mL)溶液に、炭酸カリウム(2.1 g、15.2 mmol)を加え、該混合物を還流状態で5時間攪拌した。得られた混合物を濃縮し、酢酸エチル(3回 30 mL)と水(100 mL)との間で分配した。合わせた酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。このようにして得られた粗生成物を、シリカ

50



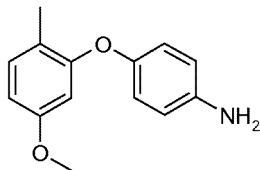
ゲルのカラムクロマトグラフィー (EtOAc:PE=1:20) により精製すると、標題化合物を固体として与えた (2.5g)。

【 0 1 3 2 】

( 中間体14 )

( 4-{[2-メチル-5-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}アニリン )

【化 4 5】



10

1-メチル-4-(メチルオキシ)-2-[(4-ニトロフェニル)オキシ]ベンゼン(中間体13、2.5 g)及びPd/C(10%、1 g)のMeOH(100 mL)中の懸濁液を、H<sub>2</sub>雰囲気下室温で一晩攪拌し、セライトのパッドを通して濾過した。濾液を蒸発させると、標題化合物を固体として与えた(2.0 g)。

【化 4 6】

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 7.14 -7.12 (1H, d), 6.85 -6.82 (2H, d), 6.68 -6.66 (2H, d), 6.59 -6.56 (1H, d), 6.40 (1H, s), 3.74 - 3.71 (5H, m), 2.25 (3H, s); MS<sub>2</sub> (ESI): 230 [M+H]<sup>+</sup>

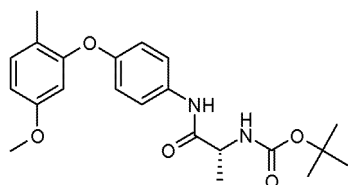
【 0 1 3 3 】

20

( 中間体15 )

( 1,1-ジメチルエチル{(1R)-1-メチル-2-[(4-{[2-メチル-5-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)アミノ]-2-オキソエチル}カルバマート )

【化 4 7】



30

N-{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-D-アラニン(89 mg、0.471 mmol)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)溶液に、DIPEA(0.103 mL、0.589 mmol)を加え、次いでHATU(179 mg、0.471 mmol)を加え、反応混合物をアルゴン下室温で15分間攪拌した。次いで、4-{[2-メチル-5-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}アニリン(中間体14、90 mg)を加え、該反応混合物をアルゴン下60 °Cで1時間30分攪拌した。該反応混合物を蒸発させた。得られた残渣を、15分間で100/0から75/25へ、次いで30分間で75/25になる勾配cHex/EtOAcにより溶離するシリカゲルクロマトグラフィー(Companion instrument、40 g シリカカートリッジ)により精製すると、標題化合物(155 mg)を与えた。

【化 4 8】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>): δ ppm 7.52 (2H, d), 7.13 (1H, d), 6.85 (2H, d), 6.64 (1H, dd), 6.42 (1H, d), 4.22 (1H, dd), 3.57 - 3.78 (3H, m), 2.12 (3H, s), 1.46 (9H, s), 1.41 (3H, d); UPLC<sub>B</sub>: 1.04 分, 401 [M+H]<sup>+</sup>.

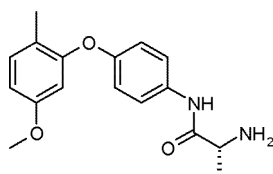
40

【 0 1 3 4 】

( 中間体16 )

( N<sup>1</sup>-(4-{[2-メチル-5-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)-D-アラニンアミド )

## 【化 4 9】



1,1-ジメチルエチル{(1R)-1-メチル-2-[(4-{[2-メチル-5-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)アミノ]-2-オキソエチル}カルバマート(中間体15、150 mg)を、3mLの乾燥ジクロロメタンに溶解させた。アルゴン下0 °Cのこの溶液に、30当量のTFA(0.866 mL、11.24 mmol)を滴加した。該反応物を0 °Cで4時間攪拌した。該反応混合物を蒸発させた。得られた残渣をSCXカートリッジにより精製した(カートリッジは、3CVのメタノールで洗浄し、次いで化合物をカートリッジに吸着させ、5CVのメタノールで洗浄し、2CVのメタノール性アンモニア(1N)で脱着させた)。揮発性物質の蒸発により、標題化合物(129mg)を与えた。

10

## 【化 5 0】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ ):  $\delta$  ppm 7.48 (2H, m), 7.10 (1H, d), 6.81 (2H, m), 6.60 (1H, dd), 6.36 (1H, d), 3.64 (3H, s), 3.54 (1H, m), 2.06 (3H, s), 1.33 (3H, d); UPLC\_B: 0.77 分, 301 [M+H] $^+$ .

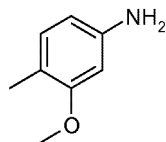
## 【 0 1 3 5】

( 中間体17 )

20

( 4-メチル-3-(メチルオキシ)アニリン )

## 【化 5 1】



1-メチル-2-(メチルオキシ)-4-ニトロベンゼン(2.5 g、14.96 mmol)のメタノール(50 mL)溶液に、ラネーニッケル(約2 g)を加え、該反応混合物を $\text{H}_2$ 雰囲気下(1atm(1013hPa))室温で一晩攪拌した。触媒を濾去し、残渣をSCXカートリッジ(50 g)により精製すると、標題化合物(1.86 g)を無色の油として与えた。

30

## 【化 5 2】

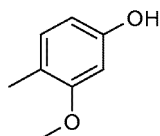
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 6.73 (1H, d), 6.19 (1H, d), 6.05 (1H, dd), 4.85 (2H, s), 3.68 (3H, s), 1.97 (3H, s); UPLC\_B: 0.62 分, 138 [M+H] $^+$ .

## 【 0 1 3 6】

( 中間体18 )

( 4-メチル-3-(メチルオキシ)フェノール )

## 【化 5 3】



40

4-メチル-3-(メチルオキシ)アニリン(中間体17、1.86 g)の水(100 mL)/ $\text{H}_2\text{SO}_4$ (30 mL、563 mmol)中の0 °Cの懸濁液に、亜硝酸ナトリウム(1.029 g、14.91 mmol)の水(10 mL)溶液をゆっくりと加え、該反応混合物を0 °Cで30分間攪拌した。該反応混合物を、90 °Cに事前加熱した98%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ (20 mL)の水(80 mL)溶液にゆっくりと加え、この温度で1時間攪拌した。冷却後、該混合物を $\text{Et}_2\text{O}$ (2×200mL)で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して蒸発させると、標題化合物(1.86 g)を赤/茶色の油として与えた。

## 【化 5 4】

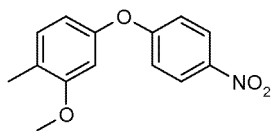
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 9.14 (1H, br.s), 6.87 (1H, d), 6.35 (1H, d), 6.24 (1H, dd), 3.71 (3H, s), 2.01 (3H, s); UPLC\_B: 0.63 分, 137 [M-H] $^-$ .

## 【 0 1 3 7 】

( 中間体19 )

( 1-メチル-2-(メチルオキシ)-4-[(4-ニトロフェニル)オキシ]ベンゼン )

## 【化 5 5】



10

4-メチル-3-(メチルオキシ)フェノール(中間体18、0.800 g)の乾燥アセトニトリル(60 mL)溶液に、炭酸カリウム(1.600 g、11.58 mmol)を加え、次いで1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(817 mg、5.79 mmol)を加え、該反応混合物を6時間還流した。固体を濾去し、溶媒を蒸発させると、標題化合物(1.43 g)を橙色の固体として与えた。

## 【化 5 6】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.24 (2H, m), 7.23 (1H, d), 7.11 (2H, m), 6.82 (1H, d), 6.66 (1H, dd), 3.78 (3H, s), 2.16 (3H, s); UPLC\_B: 1.03 分, 260 [M+H] $^+$ .

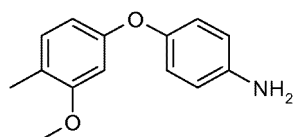
20

## 【 0 1 3 8 】

( 中間体20 )

( 4-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}アニリン )

## 【化 5 7】



テトラヒドロフラン(65 mL)/水(32.5 mL)中の1-メチル-2-(メチルオキシ)-4-[(4-ニトロフェニル)オキシ]ベンゼン(中間体19、1.43 g)の溶液に、鉄(1.540 g、27.6 mmol)を加え、次いで塩化アンモニウム(1.475 g、27.6 mmol)を加え、該反応混合物を室温で5時間攪拌した。触媒を濾去し、該溶液を $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (10 mL)飽和溶液で希釈し、酢酸エチル(2回 60 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して蒸発させると、標題化合物(1.25 g)を茶色/赤色の固体として与えた。

30

## 【化 5 8】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 7.00 (1H, d), 6.77 - 6.70 (2H, m), 6.60 - 6.51 (3H, m), 6.24 (1H, dd), 4.94 (2H, br. s), 3.71 (3H, s), 2.06 (3H, s); UPLC\_B: 0.86 分, 230 [M+H] $^+$ .

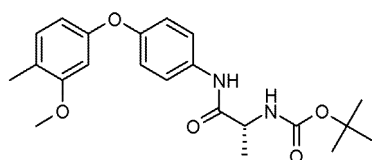
## 【 0 1 3 9 】

( 中間体21 )

( 1,1-ジメチルエチル{(1R)-1-メチル-2-[(4-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)アミノ]-2-オキソエチル}カルバマート )

40

## 【化 5 9】



N-{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-D-アラニン(182 mg、0.960 mmol)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(4mL)溶液に、DIPEA(0.305 mL、1.745 mmol)を加え、

50

次いでTBTU(336 mg、1.047 mmol)を加え、反応混合物を室温で15分間攪拌した。次いで、4-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}アニリン(中間体20、200 mg)を加え、該反応混合物を同じ温度で1時間攪拌した。該反応物を、水(2 mL)によりクエンチし、ブライン(10 mL)で希釈し、酢酸エチル(2回 20 mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して蒸発させ、溶離液として100/0から80/20になる勾配シクロヘキサン/酢酸エチルを使用するフラッシュクロマトグラフィー(Biotage system、10g SNAPカラム)により残渣を精製すると、標題化合物を薄黄色のゴムとして与えた(304 mg)。

【化 6 0】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 9.93 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.09 (d, 2H), 6.97 (m, 2H), 6.63 (d, 1H), 6.39 (dd, 1H), 4.15 - 4.03 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.26 (d, 3H), UPLC\_B: RT 0.96 分, m/z 401 [M+H]<sup>+</sup>.

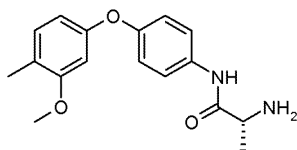
10

【 0 1 4 0 】

( 中間体22 )

( N<sup>1</sup>-(4-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)-D-アラニンアミド )

【化 6 1】



20

1,1-ジメチルエチル{(1R)-1-メチル-2-[(4-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)アミノ]-2-オキソエチル}カルバマート(中間体21、300 mg)の乾燥ジクロロメタン(7.5 mL)溶液に、TFA(2.5 mL、32.4 mmol)をゆっくりと加え、反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。溶媒及び過剰のTFAを蒸発させ、残渣をSCXカートリッジ(10g)により精製すると、標題化合物を橙色の油として与えた(219 mg)。

【化 6 2】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 7.64 (2H, m), 7.08 (1H, s), 6.96 (2H, m), 6.63 (1H, d), 6.39 (1H, dd), 3.74 (3H, s), 3.41 (1H, q), 2.10 (3H, s), 1.21 (3H, d); UPLC\_B: 0.80 分, 301 [M+H]<sup>+</sup>.

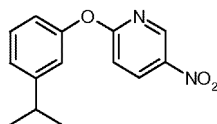
30

【 0 1 4 1 】

( 中間体23 )

( 2-{[3-(1-メチルエチル)フェニル]オキシ}-5-ニトロピリジン )

【化 6 3】



大きい30 mLマイクロ波バイアル中で、2-クロロ-5-ニトロピリジン(1.041 g、6.57 mmol、1当量)を、5.5 mLのジメチルホルムアミドに溶解させた。3-(1-メチルエチル)フェノール(0.90 mL、6.57 mmol、1当量)及び炭酸カリウム(4.54 g、32.8 mmol、5当量)を加えた。該反応混合物をマイクロ波照射下で110 °Cで1時間加熱した(Biotage Initiator)。該反応混合物を濾過した。濾過した固体をジクロロメタン(30mL)で洗浄した。揮発性物質を真空下で蒸発させた。粗製化合物をジクロロメタン(20 mL)に溶解させ、ブラインを加えた(20 mL)。化合物を、ジクロロメタン(2×20 mL)で2回、酢酸エチル(2×20 mL)で2回抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させた。蒸発により、標題化合物(1.402 g)を与えた。

40

## 【化 6 4】

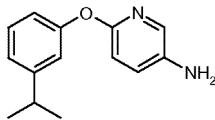
<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, メタノール-*d*<sub>4</sub>): δ ppm 8.94 (1H, d), 8.52 (1H, dd), 7.33 (1H, t), 7.15 (1H, d), 7.06 (1H, d), 7.02 (1H, t), 6.90 - 6.97 (1H, m), 2.81 (3H, s); UPLC: 0.93 分, 259 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【 0 1 4 2 】

( 中間体24 )

( 6-{{3-(1-メチルエチル)フェニル}オキシ}-3-ピリジンアミン )

## 【化 6 5】



10

2-{{3-(1-メチルエチル)フェニル}オキシ}-5-ニトロピリジン(中間体23、1.39 g)をエタノール(25 mL)に溶解させた。ヒドラジーン-水和物(0.524 mL、1076 mmol)及びパラジウムカーボン(401 mg、0.377 mmol)を加えた。該反応混合物をアルゴン下で1時間還流加熱した。該反応物を冷却し、次いでセライトで濾過した。有機相を真空下で蒸発させた。残渣を、シリカのフラッシュクロマトグラフィー(Companion instrument、120 gシリカカートリッジ、15分で100/0から30/70へ、次いで30分間30/70の勾配シクロヘキサン/酢酸エチル)により精製した。蒸発により、標題化合物を黄色の油として与えた(821 mg)。

## 【化 6 6】

20

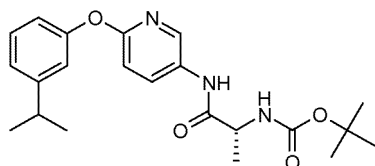
<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, メタノール-*d*<sub>4</sub>): δ ppm 7.65 (1H, d), 7.29 - 7.15 (2H, m), 6.99 (1H, d), 6.81 - 6.86 (1H, m), 6.68 - 6.78 (2H, m), 2.97 - 2.75 (1H, m), 1.23 (3H, s), 1.22 (3H, s); UPLC: 0.70 分, 229 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【 0 1 4 3 】

( 中間体25 )

( 1,1-ジメチルエチル{(1R)-1-メチル-2-[[6-{{3-(1-メチルエチル)フェニル}オキシ}-3-ピリジニル]アミノ]-2-オキソエチル}カルバマート )

## 【化 6 7】



30

N-{{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-D-アラニン(69.6 mg、0.368 mmol)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)溶液に、DIPEA(0.080 mL、0.460 mmol)、HATU(140 mg、0.368 mmol)を加え、反応混合物をアルゴン下室温で15分間攪拌した。次いで、6-{{3-(1-メチルエチル)フェニル}オキシ}-3-ピリジンアミン(中間体24、70 mg)を加え、該反応混合物をアルゴン下60 °Cで一晩攪拌した。該反応混合物を蒸発させた。得られた残渣を、100/0から65/35の勾配シクロヘキサン/酢酸エチルを使用するシリカゲルクロマトグラフィー(Companion system、12gカートリッジ)により精製すると、標題化合物(59 mg)を与えた。

40

## 【化 6 8】

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, メタノール-*d*<sub>4</sub>): δ ppm 8.33 (1H, d), 8.05 (1H, dd), 7.30 (1H, t), 7.08 (1H, d), 6.92 - 6.98 (1H, m), 6.83 - 6.91 (2H, m), 4.12 - 4.29 (1H, m), 2.79 - 2.97 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.38 (3H, d), 1.25 (6H, d); UPLC: 0.85 分, 400 [M+1]<sup>+</sup>

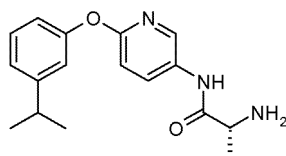
## 【 0 1 4 4 】

( 中間体26 )

( N<sup>1</sup>-(6-{{3-(1-メチルエチル)フェニル}オキシ}-3-ピリジニル)-D-アラニンアミド )

50

## 【化 6 9】



1,1-ジメチルエチル{(1R)-1-メチル-2-[(6-{[3-(1-メチルエチル)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)アミノ]-2-オキソエチル}カルバマート(中間体25、56 mg)を3 mLの乾燥ジクロロメタンに溶解させた。0 のこの溶液に、30当量のTFA(0.324 mL)を滴加した。該反応物を0 で3時間攪拌した。該反応混合物を蒸発させた。得られた粗製物を、5gのカートリッジでSCXにより精製した。最初に3CVのメタノールを使用し、次いで残渣をカートリッジに吸着させ、5CVのメタノールにより洗浄し、2CVのメタノール性アンモニア(1N)により脱着させた。揮発性物質の蒸発により、標題化合物(38 mg)を与えた。

10

## 【化 7 0】

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, メタノール-*d*<sub>4</sub>): δ ppm 8.40 (1H, d), 8.10 (1H, dd), 7.33 (1H, t), 7.10 (1H, d), 6.98 (1H, t), 6.85 - 6.92 (2H, m), 3.52 - 3.69 (1H, m), 2.78 - 3.02 (1H, m), 1.39 (3H, d), 1.27 (6H, d); UPLC: 0.59 分, 300 [M+1]<sup>+</sup>

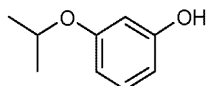
## 【 0 1 4 5】

( 中間体27 )

20

( 3-[(1-メチルエチル)オキシ]フェノール )

## 【化 7 1】



1,3-ベンゼンジオール(8 g、72.7 mmol)及び2-ヨードプロパン(12 g、70.6 mmol)のエタノール(100 mL、還流状態で事前加熱)溶液に、KOH(83%、5.3 g、77.6 mmol)の水(20 mL)溶液を、30分にわたり加えた。該混合物を3時間還流し、NaOH(1N、100 mL)に注いだ。得られた混合物を酢酸エチル(3回 50 mL)で抽出し、水層を10% HClにより酸性化してpH 5に調整し、酢酸エチル(3回 50 mL)で抽出した。合わせた抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(PE:EtOAc=5:1)により精製すると、標題化合物を無色の油として与えた(2.1g)。

30

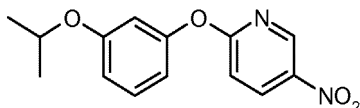
MS 1 (ESI): 151 [M-H]<sup>-</sup>。

## 【 0 1 4 6】

( 中間体28 )

( 2-({3-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}オキシ)-5-ニトロピリジン )

## 【化 7 2】



40

3-[(1-メチルエチル)オキシ]フェノール(中間体27、456 mg)のDMSO(8 mL)溶液に、*t*-BuOK(336 mg、3 mmol、Acros社製)を加えた。該反応混合物を20 で30分間攪拌した。2-クロロ-5-ニトロピリジン(474 mg、3 mmol、Aldrich社製)を加え、得られた混合物を120 で2時間攪拌した。該反応混合物を室温に冷却し、氷水(50 mL)に注ぎ、ジクロロメタン(3回 50 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、(PE:EtOAc=50:1)により溶離するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製すると、標題化合物を薄黄色の固体として与えた(670mg)。

MS 1 (ESI): 275 [M+H]<sup>+</sup>。

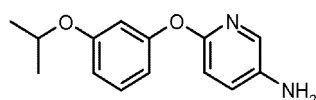
## 【 0 1 4 7】

( 中間体29 )

50

(6-({3-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}オキシ)-3-ピリジンアミン)

【化 7 3】



2-({3-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}オキシ)-5-ニトロピリジン(中間体28、670 mg、2.45 mmol)のメタノール(50 mL)溶液に、Pd/C(10%、100 mg、0.1 wet.e.q.)を加え、フラスコをH<sub>2</sub>で満たした。得られた混合物を、H<sub>2</sub>雰囲気下室温で一晩攪拌し、濾過した。濾液を真空下で濃縮すると、標題化合物を茶色の固体として与えた(560 mg)。

MS 1 (ESI): 245 [M+H]<sup>+</sup>。

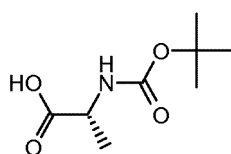
10

【 0 1 4 8 】

( 中間体30 )

(N-[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-D-アラニン)

【化 7 4】



D-アラニン(4.45 g、50 mmol)のTHF(100 mL)及び水(50 mL)中の溶液に、NaHCO<sub>3</sub>(4.2 g、50 mmol)の水(30 mL)溶液を加えた。15分間攪拌した後、Boc-無水物(16.35 g、75 mmol)のTHF(20 mL)溶液を加え、該混合物を室温で4時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、2N HClを使用してpHを3-4に調整した。該混合物を酢酸エチル(3回 200 mL)で抽出し、合わせた酢酸エチル層をブライン(50 mL)で洗浄し、乾燥させて濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘキサンにより再結晶化すると、標題化合物を白色の固体として与えた(5 g)。

20

【化 7 5】

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 12.38 (1H, s), 7.11 - 7.09 (1H, d), 3.94 - 3.88 (1H, m), 1.38 (9H, s), 1.22 - 1.21 (3H, d)。

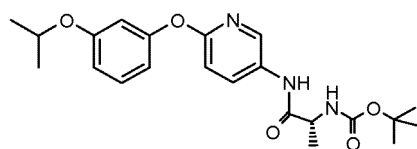
【 0 1 4 9 】

30

( 中間体31 )

(1,1-ジメチルエチル((1R)-1-メチル-2-({6-({3-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}オキシ)-3-ピリジニル}アミノ)-2-オキソエチル)カルバマート)

【化 7 6】



6-({3-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}オキシ)-3-ピリジンアミン(中間体29、244 mg、1 mmol)、N-[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-D-アラニン(中間体30、284 mg)、HBTU(567 mg、1.5 mmol)、及びDIPEA(194 mg、1.5 mmol、Acros社製)のDMF(8 mL)溶液を、マイクロ波(Biotage instrument)下で110 °Cで3時間加熱した。溶媒を留去すると、標題化合物を茶色の油として与え、これを次の工程で直接使用した(400 mg、収率96%)。

40

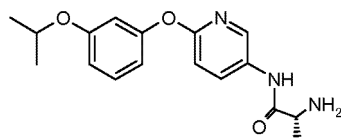
MS<sub>2</sub> (ESI): 416 [M+H]<sup>+</sup>。

【 0 1 5 0 】

( 中間体32 )

(N<sup>1</sup>-[6-({3-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}オキシ)-3-ピリジニル]-D-アラニンアミド)

## 【化 7 7】



1,1-ジメチルエチル((1R)-1-メチル-2-{[6-({3-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}オキシ)-3-ピリジニル]アミノ}-2-オキソエチル)カルバマート(中間体31、400 mg、0.96 mmol)のジクロロメタン(14 mL)溶液に、TFA(6 mL)を15分間0 で少量ずつ加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を留去すると、標題化合物(260 mg、85%)を灰色の油として与えた。

10

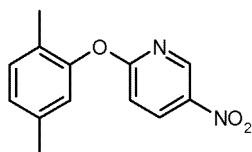
MS 1 (ESI): 316 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【 0 1 5 1】

(中間体33)

(2-[(2,5-ジメチルフェニル)オキシ]-5-ニトロピリジン)

## 【化 7 8】



20

マイクロ波バイアル中で、2-クロロ-5-ニトロピリジン(80 mg、0.505 mmol)を、2 mLの乾燥ジメチルホルムアミドに溶解させた。2,5-ジメチルフェノール(80 mg、0.505 mmol、1当量)及び炭酸カリウム(418 mg、3.03 mmol、6当量)を加えた。該反応混合物をマイクロ波照射下で110 で1時間加熱した(Biotage Initiator)。該反応混合物を濾過した。濾過した固体をジクロロメタン(5mL)で洗浄した。揮発性物質を蒸発させた。残渣をジクロロメタン(10 mL)に溶解させ、ブラインを加えた(10 mL)。有機層を、ジクロロメタン(2×15 mL)で2回、酢酸エチル(2×15 mL)で2回抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去すると、標題化合物(112 mg)を与えた。

## 【化 7 9】

30

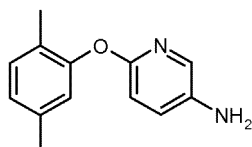
<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, メタノール-*d*<sub>4</sub>): δ ppm 8.97 (1H, d), 8.58 (1H, dd), 7.20 - 6.90 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.07 (3H, s); UPLC: 0.87 分, 245 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【 0 1 5 2】

(中間体34)

(6-[(2,5-ジメチルフェニル)オキシ]-3-ピリジンアミン)

## 【化 8 0】



40

2-[(2,5-ジメチルフェニル)オキシ]-5-ニトロピリジン(中間体33、140 mg、0.450 mmol)をエタノール(3mL)に溶解させた。ヒドラジン水和物(83 μL、0.884 mmol)及びパラジウムカーボン(47 mg、0.044 mmol)を加えた。該反応混合物をアルゴン下で還流加熱した。一晩加熱した後、該反応物を冷却した。該反応混合物を濾過した。有機相を真空下で蒸発させた。残渣をSCX(MeOHにより洗浄、2Nメタノール性アンモニアにより脱着)により精製した。蒸発により、標題化合物(85 mg)を与えた。

UPLC: 0.68 分, 215 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【 0 1 5 3】

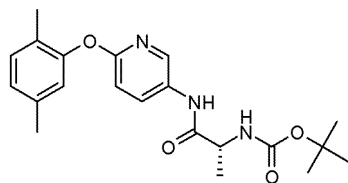
50



( 中間体35 )

( 1,1-ジメチルエチル[(1R)-2-({6-[(2,5-ジメチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}アミノ)-1-メチル-2-オキソエチル]カルバマート )

【化 8 1】



6-{{3-(1-メチルエチル)フェニル}オキシ}-3-ピリジンアミンを6-[(2,5-ジメチルフェニル)オキシ]-3-ピリジンアミン(中間体34)に代え、シリカゲルクロマトグラフィーに下記の条件を利用して、中間体25の製造に類似の方法で標題化合物を製造した: Companion instrument、12gカートリッジ、溶離液として100/0から70/30の勾配cHex/EtOAc。これにより、標題化合物を薄茶色の油として与えた(63 mg)。

【化 8 2】

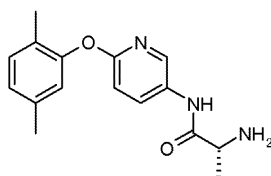
<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, メタノール-*d*<sub>4</sub>): δ ppm 8.31 (1H, d), 8.05 (1H, dd), 7.18 (1H, d), 6.98 (1H, d), 6.76 - 6.87 (2H, m), 4.02 - 4.34 (1H, m), 2.35 (3 H, s), 2.12 (3 H, s) 1.47 (9 H, s) 1.41 (3 H, d); UPLC: 0.84 分, 386 [M+1]<sup>+</sup>

【 0 1 5 4 】

( 中間体36 )

( N<sup>1</sup>-{6-[(2,5-ジメチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-D-アラニンアミド )

【化 8 3】



1,1-ジメチルエチル[(1R)-2-({6-[(2,5-ジメチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}アミノ)-1-メチル-2-オキソエチル]カルバマート(中間体35、60 mg)を4 mLの乾燥ジクロロメタンに溶解させた。この溶液に、0 で40当量のTFA(0.480 mL)を滴加した。該反応物を0 で3時間30攪拌した。該反応混合物を蒸発させ、次いで5gのカートリッジでSCXにより精製した。最初に3CVのメタノールを使用し、次いで残渣をカートリッジに吸着させ、5CVのメタノールにより洗浄し、CVのメタノール性アンモニア(1N)により脱着させた。揮発性物質の蒸発により、標題化合物(49 mg)を与えた。

【化 8 4】

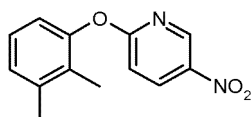
<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, メタノール-*d*<sub>4</sub>): δ ppm 8.34 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.18 (1H, d), 6.99 (1H, d), 6.69 - 6.90 (2H, m), 3.60 (1H, q), 2.32 (3H, s), 2.12 (3H, s), 1.39 (3H, d); UPLC: 0.54 分, 286 [M+1]<sup>+</sup>

【 0 1 5 5 】

( 中間体37 )

( 2-[(2,3-ジメチルフェニル)オキシ]-5-ニトロピリジン )

【化 8 5】



20 mLのマイクロ波バイアル中で、2-クロロ-5-ニトロピリジン(500 mg、3.15 mmol)、2,3-ジメチルフェノール(385 mg、3.15 mmol)及び炭酸カリウム(1308 mg、9.46 mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)に溶解させると、暗茶色の懸濁液を与えた。該反応容

10

20

30

40

50

器を密封し、Biotage Initiator中で110 で1時間加熱した。冷却後、該反応物を25 mLのEt<sub>2</sub>Oで希釈した。有機相を、3×25 mLの水、10 mLのブラインにより洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させると、標題化合物を薄橙色の油として与えた(640 mg)。

【化 8 6】

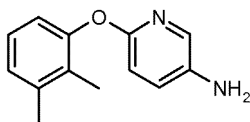
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 9.07 (1H, d), 8.50 (1H, dd), 7.24 - 7.19 (1H, m), 7.18 - 7.14 (1H, m), 7.04 (1H, d), 6.95 (1H, d), 2.38 (3H, s), 2.09 (3H, s); UPLC: 0.81 分, 245 [M+H]<sup>+</sup>.

【 0 1 5 6 】

( 中間体38 )

( 6-[(2,3-ジメチルフェニル)オキシ]-3-ピリジンアミン )

【化 8 7】



50 mLの丸底フラスコ中で、2-[(2,3-ジメチルフェニル)オキシ]-5-ニトロピリジン(中間体37、640 mg)をエタノール(10 mL)に溶解させると、薄黄色の溶液を与えた。ヒドラジン水和物(0.463mL、4.72 mmol)及びパラジウムカーボン(25.10 mg、0.236 mmol)を加えた。該反応混合物を90 で攪拌した。1時間後、該反応が完了した。該反応混合物を濾過し、有機相を真空中で蒸発させると、標題化合物を薄黄色の油として与えた(573 mg)。

【化 8 8】

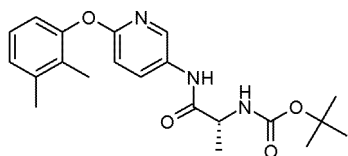
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 7.72 (1H, d), 7.05 - 7.16 (2H, m), 7.01 (1H, d), 6.86 (1H, d), 6.71 (1H, d), 3.48 (2H, br. s), 2.34 (3H, s), 2.16 (3H, s); UPLC: 0.62 分, 215 [M+H]<sup>+</sup>.

【 0 1 5 7 】

( 中間体39 )

( 1,1-ジメチルエチル[(1R)-2-({6-[(2,3-ジメチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}アミノ)-1-メチル-2-オキシエチル]カルバマート )

【化 8 9】



N-[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル-D-アラニン(26.5 mg、0.140 mmol)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)溶液に、DIPEA(31 μL、0.175 mmol、1.5当量)を加え、次いで、HATU(53.2 mg、0.140 mmol、1.2当量)を加え、反応混合物をアルゴン下室温で15分間攪拌した。次いで、6-[(2,3-ジメチルフェニル)オキシ]-3-ピリジンアミン(中間体38、25 mg)を加え、該反応混合物をアルゴン下60 で攪拌した。該反応混合物を加熱下一晩放置した。次いで、それを蒸発させた。得られた残渣を、15分間で100/0から70/30へ、次いで20分間70/30である勾配シクロヘキサン/酢酸エチルを使用するシリカゲルクロマトグラフィー(Companion instrument、2×4 gカートリッジ)で直接精製した。これにより、標題化合物(31 mg)を与えた。

【化 9 0】

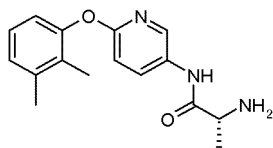
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>): δ ppm 8.29 (1H, d), 8.02 (1H, dd), 7.20 - 6.99 (3H, m), 6.81 (2H, dd), 4.21 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.45 (9H, s), 1.40 (3H, d); UPLC: 0.80 分, 386 [M+1]<sup>+</sup>

【 0 1 5 8 】

(中間体40)

(N<sup>1</sup>-{6-[(2,3-ジメチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-D-アラニンアミド)

【化 9 1】



1,1-ジメチルエチル[(1R)-2-({6-[(2,3-ジメチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}アミノ)-1-メチル-2-オキソエチル]カルバマート(中間体39、29 mg)を3 mLの乾燥ジクロロメタンに溶解させた。アルゴン下0 のこの溶液に、30当量のTFA(168  $\mu$ L、2.179 mmol)を滴加した。該反応物を、0 で1時間、室温で2時間攪拌した。該反応混合物を蒸発させた。得られた残渣をSCXにより精製した(最初に3CVのメタノールを使用し、次いで残渣をカートリッジに吸着させ、5CVのメタノールにより洗浄し、2CVのメタノール性アンモニア(1N)により脱着させた)。揮発性物質の蒸発により、標題化合物(21 mg)を与えた。

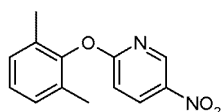
UPLC: 0.52 分, 286 [M+1]<sup>+</sup>。

【0 1 5 9】

(中間体41)

(2-[(2,6-ジメチルフェニル)オキシ]-5-ニトロピリジン)

【化 9 2】



20 mLのマイクロ波バイアル中で、2-クロロ-5-ニトロピリジン(500 mg、3.15 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)に溶解させると、薄黄色の溶液を与えた。2,6-ジメチルフェノール(385 mg、3.15 mmol)及び炭酸カリウム(1308 mg、9.46 mmol)を加えた。該反応容器を密封し、マイクロ波照射下で(Biotage instrument)110 で1時間加熱した。該反応混合物を10 mLの水でクエンチし、10 mLのEt<sub>2</sub>Oで希釈した。分液漏斗により相を分けた。有機相を、10 mLの水により3回、10 mLのブラインにより洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させると、標題化合物を薄橙色の油として与えた(555.9 mg)。

【化 9 3】

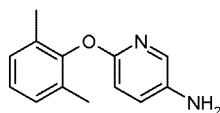
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  ppm 9.04 (1H, d), 8.50 (1H, dd), 7.16 (3H, s), 7.03 (1H, d), 2.12 (6H, s); UPLC<sub>B</sub>: 0.95 分, 245 [M+H]<sup>+</sup>。

【0 1 6 0】

(中間体42)

(6-[(2,6-ジメチルフェニル)オキシ]-3-ピリジンアミン)

【化 9 4】



50 mLの丸底フラスコ中で、2-[(2,6-ジメチルフェニル)オキシ]-5-ニトロピリジン(中間体41、555.9 mg)をエタノール(10 mL)に溶解させると、薄橙色の溶液を与えた。パラジウムカーボン(230 mg、0.216 mmol)及びヒドラジン水和物(0.416 mL、4.32 mmol)を加えた。該反応混合物を90 で攪拌した。3時間後、該反応が完了した。該反応混合物を濾過し、有機相を真空下で蒸発させると、929.9 mgの暗橙色の固体を与え、それを10 gのSCXカートリッジに充填した。次いで、それを、200 mLのエタノール、それに続いて50 mLのアンモニアの2M MeOH溶液により流した。アンモニア溶離液を真空下で蒸発させると、標

題化合物を暗橙色の固体として与えた(447.6 mg)。

【化 9 5】

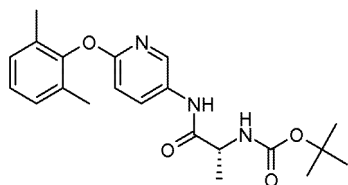
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d ppm 7.64 (1H, d), 7.02 - 7.12 (4H, m), 6.62 (1H, d), 3.50 (2H, br. s), 2.14 (6H, s); UPLC\_B: 0.74 分, 215 [M+H] $^+$ .

【 0 1 6 1 】

( 中間体43 )

( 1,1-ジメチルエチル[(1R)-2-({6-[(2,6-ジメチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}アミノ)-1-メチル-2-オキソエチル]カルバマート )

【化 9 6】



8 mLのバイアル中で、N-[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル-D-アラニン(190 mg、1.003 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)に溶解させると、無色の溶液を与えた。N-エチル-N-(1-メチルエチル)-2-プロパンアミン(0.219 mL、1.253 mmol)及びN-[(ジメチルアミノ)(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イルオキシ)メチリデン]-N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェート(381 mg、1.003 mmol)を加えた。該反応混合物は直ちに黄色くなり、室温で15分間攪拌した。6-[(2,6-ジメチルフェニル)オキシ]-3-ピリジンアミン(中間体42、223.8 mg)を加え、該反応混合物を60 に温めた。4時間後、Genevacを使用して溶媒を真空下で蒸発させると、暗茶色の油を与えた。この残渣を、シクロヘキサン/EtOAcの10CVで3:1のシクロヘキサン/EtOAcから1:1のシクロヘキサン/EtOAcへ;次いで5CVの1:1シクロヘキサン/EtOAcにより溶離するシリカゲルクロマトグラフィー(Biotage instrument、25g SNAPシリカカラム)により精製した。回収したフラクションにより、標題化合物を薄橙色の油として与えた(282 mg)。

【化 9 7】

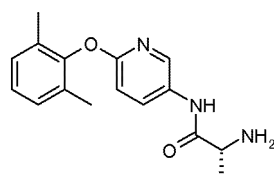
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) d ppm 10.03 (1H, br. s), 8.22 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.02 - 7.19 (4H, m), 6.97 (1H, dd), 4.03 - 4.18 (1H, m), 2.04 (6H, s), 1.40 (9H, s), 1.27 (3H, d); UPLC\_B: 0.89 分, 386 [M+H] $^+$ .

【 0 1 6 2 】

( 中間体44 )

( N<sup>1</sup>-{6-[(2,6-ジメチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-D-アラニンアミド )

【化 9 8】



50mLの丸底フラスコ中で、1,1-ジメチルエチル[(1R)-2-({6-[(2,6-ジメチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}アミノ)-1-メチル-2-オキソエチル]カルバマート(中間体43、282 mg)をジクロロメタン(2 mL)に溶解させると、黄色溶液を与えた。トリフルオロ酢酸(2 mL、26.0 mmol)を加えた。該反応混合物を室温で攪拌した。20分後、溶媒を真空下で蒸発させると、黄色の油を与え、これを5gのSCXカートリッジに充填した。次いで、それを25 mLのMeOH、それに続いて25 mLのアンモニアの2M MeOH溶液により流した。アンモニア溶液を真空下で蒸発させると、標題化合物を黄色の油として与えたが、凝固した(173.8 mg)

。

## 【化 9 9】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 9.51 (1H, br. s), 8.23 - 8.12 (2H, m), 7.17 - 7.01 (3H, m), 6.85 - 6.75 (1H, m), 3.64 (1H, q), 2.13 (6H, s), 1.83 (2H, br. s), 1.44 (3H, d); UPLC\_B: 0.70 分, 286 [M+H] $^+$ .

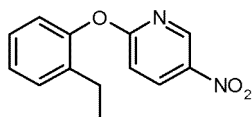
## 【0 1 6 3】

( 中間体45 )

( 2-[(2-エチルフェニル)オキシ]-5-ニトロピリジン )

## 【化 1 0 0】

10



20 mLのマイクロ波バイアル中で、2-クロロ-5-ニトロピリジン(500 mg、3.15 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)に溶解させると、薄茶色の溶液を与えた。2-エチルフェノール(0.378 mL、3.15 mmol)及び $\text{K}_2\text{CO}_3$ (1308 mg、9.46 mmol)を加えた。該反応容器を密封し、Biotage Initiator中で110 で1時間加熱した。冷却後、反応は完了した。該反応混合物を10 mLの水でクエンチし、10 mLの $\text{Et}_2\text{O}$ で希釈した。分液漏斗により相を分けた。有機相を、3×10 mLの水、10 mLのブラインにより洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、20 濾過し、真空下で蒸発させると、標題化合物を薄橙色の油として与えた(623 mg)。

## 【化 1 0 1】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 9.06 (1H, d), 8.49 (1H, dd), 7.40 - 7.34 (1H, m), 7.33 - 7.28 (2H, m), 7.10 - 7.05 (1H, m), 7.04 (1H, d), 2.55 (2H, q), 1.18 (3H, t); UPLC\_B: 0.95 分, 245 [M+H] $^+$ .

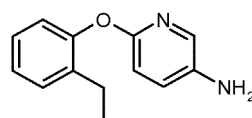
## 【0 1 6 4】

( 中間体46 )

( 6-[(2-エチルフェニル)オキシ]-3-ピリジンアミン )

## 【化 1 0 2】

30



50 mLの丸底フラスコ中で、2-[(2-エチルフェニル)オキシ]-5-ニトロピリジン(中間体45、623 mg)をエタノール(10 mL)に溶解させると、薄橙色の溶液を与えた。パラジウムカーボン(244 mg、0.230 mmol)及びヒドラジン水和物(0.442 mL、4.59 mmol)を加えた。該反応混合物を90 で攪拌した。3時間後、該反応が完了した。該反応混合物を濾過し、有機相を真空下で蒸発させると、1.1408 gの暗橙色の固体を与え、それを10 gのSCXカートリッジに充填した。次いで、それを、200 mLのエタノール、それに続いて50 mLのアンモニアの2M MeOH溶液により流した。アンモニア溶離液を真空下で蒸発させると、標題化合物を暗橙色の固体として与えた(456.1 mg)。

40

## 【化 1 0 3】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.71 (d, 1 H), 7.26 - 7.31 (m, 1 H), 7.16 - 7.22 (m, 1 H), 7.10 - 7.15 (m, 1 H), 7.07 (dd, 1 H), 6.96 (dd, 1 H), 6.70 (d, 1 H), 3.52 (br. s., 2 H), 2.64 (q, 2 H), 1.20 (t, 3 H); UPLC\_B: 0.75 分, 215 [M+H] $^+$ .

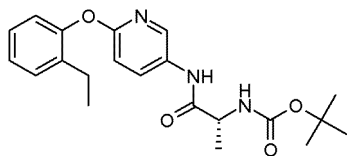
## 【0 1 6 5】

( 中間体47 )

( 1,1-ジメチルエチル[(1R)-2-({6-[(2-エチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}アミノ)-1-メチル-2-オキソエチル]カルバマート )

50

## 【化 1 0 4】



8 mLのバイアル中で、N-{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-D-アラニン(193 mg、1.022 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)に溶解させると、無色の溶液を与えた。N-エチル-N-(1-メチルエチル)-2-プロパンアミン(0.223 mL、1.277 mmol)及びN-[(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾル-1-イルオキシ)(ジメチルアミノ)メチリデン]-N-メチルメタンアミニウムテトラフルオロボレート(328 mg、1.022 mmol)を加えた。該反応混合物を室温で15分間攪拌した。6-[(2-エチルフェニル)オキシ]-3-ピリジンアミン(中間体46、228 mg)を加え、該反応混合物を60℃に32時間温めた。Genevacを使用して溶媒を真空下で蒸発させると暗茶色の油を与え、これを、10CVで3:1から1:1へ;次いで5CVの間1:1である勾配シクロヘキサン/EtOAcにより溶離するシリカゲルクロマトグラフィー(Biotage system、25g SNAPカラム)により精製した。回収したフラクションにより、標題化合物(251.1 mg)を与えた。

10

## 【化 1 0 5】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 8.70 (1H, br. s), 8.17 (1H, d), 8.05 (1H, dd), 7.31 (1H, dd), 7.14 - 7.27 (2H, m), 7.02 (1H, dd), 6.82 (1H, d), 5.11 (1H, d), 4.22 - 4.52 (1H, m), 2.60 (2H, q), 1.47 (9H, s), 1.44 - 1.46 (3H, m), 1.18 (3H, t); UPLC\_B: 0.90 分, 386 [M+H] $^+$ .

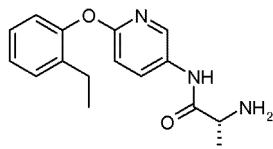
20

## 【0 1 6 6】

( 中間体48 )

(  $\text{N}^1$ -[6-[(2-エチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル]-D-アラニンアミド )

## 【化 1 0 6】



30

50mLの丸底フラスコ中で、1,1-ジメチルエチル[(1R)-2-({6-[(2-エチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}アミノ)-1-メチル-2-オキソエチル]カルバマート(中間体47、251.1 mg)をジクロロメタン(2 mL)に溶解させると、薄橙色の溶液を与えた。トリフルオロ酢酸(2 mL、26.0 mmol)を加えた。該反応混合物を室温で攪拌した。20分後、溶媒を真空下で蒸発させると黄色の油を与え、これを5 gのSCXカートリッジに充填し、25 mLのMeOH、それに続いて25 mLのアンモニアの2M MeOH溶液で流した。アンモニア溶離液を真空下で蒸発させると、標題化合物を黄色の油として与えたが、凝固した(170.0 mg)。

## 【化 1 0 7】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 9.58 (1H, br. s), 8.24 (1H, d), 8.20 (1H, dd), 7.30 - 7.35 (1H, m), 7.15 - 7.27 (2H, m), 7.03 (1H, dd), 6.85 (1H, d), 3.69 (1H, q), 2.61 (2H, q), 2.31 (2H, br. s), 1.46 (3H, d), 1.20 (3H, t); UPLC\_B: 0.71 分, 286 [M+H] $^+$ .

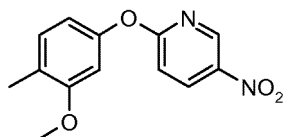
40

## 【0 1 6 7】

( 中間体49 )

( 2-[[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ]-5-ニトロピリジン )

## 【化 1 0 8】



4-メチル-3-(メチルオキシ)フェノール(中間体18、400 mg)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(15 mL)溶液に、炭酸カリウム(1200 mg、8.69 mmol)を加え、次いで2-クロロ-5-ニトロピリジン(551 mg、3.47 mmol)を加え、該反応混合物を115℃で2時間攪拌した。該反応物を、水(10 mL)でクエンチし、ブライン(20 mL)で希釈し、酢酸エチル(3回 30 mL)で抽出した。有機層を氷冷ブライン(2回 30 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、10/0から8/2の勾配シクロヘキサン/酢酸エチルを使用するシリカゲルクロマトグラフィー(Biotage system、100 g SNAPカラム)により精製した。蒸発により、標題化合物を薄黄色の油として与えた(570 mg)。

10

## 【化 1 0 9】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.16 (3H, s), 3.76 (3H, s), 6.68 - 6.73 (1H, m), 6.83 - 6.86 (1H, m), 7.24 - 7.18 (2H, m), 8.64 - 8.58 (1H, m), 9.08 - 9.02 (1H, m); UPLC\_B: 0.93 分, 261 [M+H] $^+$ .

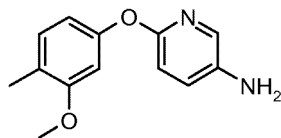
## 【0 1 6 8】

(中間体50)

20

(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジンアミン)

## 【化 1 1 0】



2-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-5-ニトロピリジン(中間体49、568 mg)のテトラヒドロフラン(25 mL)/水(12.50 mL)溶液に、鉄(609 mg、10.91 mmol)を加え、次いで塩化アンモニウム(584 mg、10.91 mmol)を加え、該反応混合物を室温で8時間攪拌した。触媒を濾去し、該溶液を $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 飽和水溶液(5 mL)で希釈し、酢酸エチル(2回 40 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して蒸発させ、溶離液として8/2から1/1になる勾配シクロヘキサン/酢酸エチルを利用するシリカゲルクロマトグラフィー(50g SNAPカラムを使用するBiotage system)により、残渣を精製した。蒸発により、標題化合物を薄黄色の油として与えた(465 mg)。

30

## 【化 1 1 1】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm: 7.54 (1H, d), 7.06 (2H, ddd), 6.72 (1H, d), 6.59 (1H, d), 6.38 (1H, dd), 5.07 (2H, s), 3.73 (3H, s), 2.10 (3H, s); UPLC\_B: 0.72 分, 231 [M+H] $^+$ .

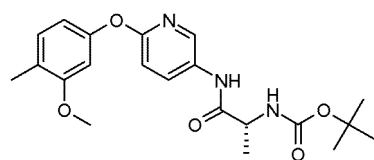
## 【0 1 6 9】

(中間体51)

40

(1,1-ジメチルエチル{(1R)-1-メチル-2-[(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジン)アミノ]-2-オキソエチル}カルバマート)

## 【化 1 1 2】



N-{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-D-アラニン(181 mg、0.955 mmol)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)溶液に、DIPEA(0.303 mL、1.737 mmol)を加え、次い

50

でTBTU(335 mg、1.042 mmol)を加え、反応混合物を室温で15分間攪拌した。6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジンアミン(中間体50、200 mg)を加え、該反応混合物を同じ温度で1時間攪拌した。該反応物を、水(2 mL)によりクエンチし、ブライン(10 mL)で希釈し、酢酸エチル(2×20 mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して蒸発させ、100/0から70/30になる勾配cHex/EtOAcを溶離液として利用するシリカゲルクロマトグラフィー(Biotage system、10 g SNAPカラム)により、残渣を精製した。これにより、標題化合物(350 mg)を与えた。

【化 1 1 3】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10.09 (1H, br. s), 8.38 - 8.29 (1H, m), 8.09 - 8.03 (1H, m), 7.12 (2H, d), 6.97 (1H, d), 6.70 (1H, d), 6.57 - 6.51 (1H, m), 4.16 - 4.04 (1H, m), 3.74 (3H, s), 2.13 (3H, s), 1.39 (9H, s), 1.26 (3H, d); UPLC\_B: 0.87 分, 402 [M+H]<sup>+</sup>

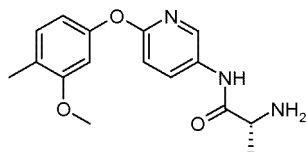
10

【 0 1 7 0】

(中間体52)

(N<sup>1</sup>-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-D-アラニンアミド)

【化 1 1 4】



20

1,1-ジメチルエチル{(1R)-1-メチル-2-[(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)アミノ]-2-オキソエチル}カルバマート(中間体51、350 mg)の乾燥ジクロロメタン(7.5 mL)溶液に、TFA(2.5 mL、32.4 mmol)をゆっくりと加え、反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。溶媒及び過剰のTFAを蒸発させ、残渣をSCXカートリッジ(10g)により精製すると、標題化合物を無色の油として与えた(258 mg)。

【化 1 1 5】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.40 (1H, d), 8.11 (1H, dd), 7.13 (1H, d), 6.96 (1H, d), 6.70 (1H, d), 6.54 (1H, dd), 3.75 (3H, s), 3.44 (1H, q), 3.33 (2H, br. s), 2.13 (3H, s), 1.22 (3H, d); UPLCB: 0.70 分, 302 [M+H]<sup>+</sup>

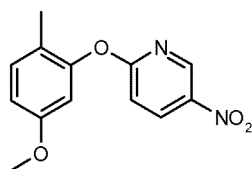
30

【 0 1 7 1】

(中間体53)

(2-{[2-メチル-5-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-5-ニトロピリジン)

【化 1 1 6】



40

2-メチル-5-(メチルオキシ)フェノール(中間体12、2 g)及び2-クロロ-5-ニトロピリジン(2.1 g、13.2 mmol)のDMF(50 mL)溶液に、炭酸カリウム(2.76 g、20 mmol)を加え、該混合物を100℃で一晩攪拌した。該混合物を真空下で蒸発させ、水(100 mL)を加えた。それを酢酸エチル(3回 100 mL)で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させると茶色の油を与え、それをシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製すると(移動相:EtOAc/PE=1/50-1/20)、標題化合物(1.5 g)を与えた。

MS<sub>2</sub> (ESI): 261 [M+H]<sup>+</sup>。

【 0 1 7 2】

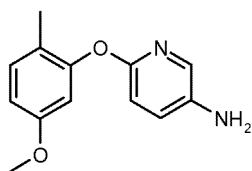
(中間体54)

50



(6-{[2-メチル-5-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジンアミン)

【化 1 1 7】



2-{[2-メチル-5-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-5-ニトロピリジン(中間体53、1.5 g)のエタノール(100 mL)溶液に、Pd/C(5%、200 mg)を加え、該混合物をH<sub>2</sub>雰囲気下室温で一晩攪拌した。該混合物をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を蒸発させると黄色い油を与え、それをシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製した(移動相:EtOAc/PE=1/5-1/2)。これにより、標題化合物(850 mg)を与えた。

10

【化 1 1 8】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.70 (1H, s), 7.12 (1H, d), 7.05 - 7.08 (1H, d), 6.69 (1H, d), 6.63 - 6.66 (1H, d), 6.54 (1H, s), 3.74 (3H, s), 3.45 (2H, s), 2.12 (3H, s); MS<sub>2</sub> (ESI): 231 [M+H]<sup>+</sup>

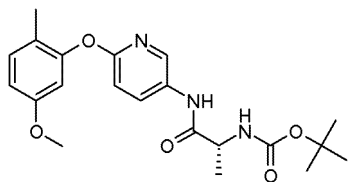
【0 1 7 3】

(中間体55)

(1,1-ジメチルエチル{(1R)-1-メチル-2-[(6-{[2-メチル-5-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)アミノ]-2-オキソエチル}カルバマート)

20

【化 1 1 9】



4-{[2-メチル-5-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}アニリンを6-{[2-メチル-5-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジンアミン(中間体54、90 mg)に代えて、中間体15の製造に類似の方法で標題化合物を製造すると、標題化合物(152 mg)を与えた。

【化 1 2 0】

30

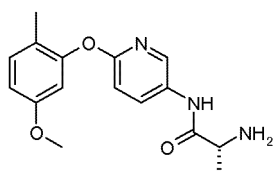
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>): δ ppm 8.32 (1H, d), 8.05 (1H, d), 7.18 (1H, d), 6.86 (1H, d), 6.76 (1H, d), 6.61 (1H, d), 4.25 (1H, m), 3.13 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.46 (9H, s), 1.41 (3H, d); UPLC<sub>B</sub>: 0.85 分, 402 [M+H]<sup>+</sup>

【0 1 7 4】

(中間体56)

(N<sup>1</sup>-(6-{[2-メチル-5-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-D-アラニンアミド)

【化 1 2 1】



40

{(1R)-1-メチル-2-[(4-{[2-メチル-5-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)アミノ]-2-オキソエチル}カルバマートを1,1-ジメチルエチル{(1R)-1-メチル-2-[(6-{[2-メチル-5-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)アミノ]-2-オキソエチル}カルバマート(中間体55、150 mg)に代えて、中間体16の製造に類似の方法で標題化合物を製造すると、標題化合物(120 mg)を与えた。

## 【化 1 2 2】

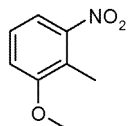
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, メタノール- $d_4$ ):  $\delta$  ppm 8.32 (1H, d), 8.05 (1H, dd), 7.17 (1H, d), 6.83 (1H, d), 6.73 (1H, d), 6.58 (1H, d), 3.74 (3H, s), 3.63-3.50 (1H, m), 2.06 (3H, s), 1.36 (3H, d); UPLC\_B: 0.66 分, 302 [M+H] $^+$

## 【0 1 7 5】

(中間体57)

(2-メチル-1-(メチルオキシ)-3-ニトロベンゼン)

## 【化 1 2 3】



10

2-メチル-3-ニトロフェノール(15.3 g、100 mmol)のDMF(150 mL)溶液に、0 の水素化ナトリウム(鉱油中60%、2.6 g、110 mmol)を加え、該混合物を室温で30分間攪拌した。ヨウ化メチル(28.4 g、200 mmol)を加え、該混合物を80 に5時間加熱した。水(100 mL)を加え、該混合物を酢酸エチルで抽出した(3回 100 mL)。合わせた酢酸エチル相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮すると残渣を与え、これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(PE:EtOAc=5:1)により精製した。蒸発により、標題化合物を黄色の固体として与えた(14.4 g)。

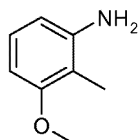
20

## 【0 1 7 6】

(中間体58)

(2-メチル-3-(メチルオキシ)アニリン)

## 【化 1 2 4】



2-メチル-1-(メチルオキシ)-3-ニトロベンゼン(中間体57、1.67 g)のメタノール(50 mL)溶液に、Pd/C(10%、50 mg)を加え、該反応混合物を $\text{H}_2$ 雰囲気下で1時間攪拌した。該混合物をセライトのパッドを通して濾過した。蒸発により、標題化合物を固体として与えた(1.31 g)。

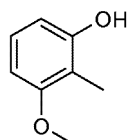
30

## 【0 1 7 7】

(中間体59)

(2-メチル-3-(メチルオキシ)フェノール)

## 【化 1 2 5】



40

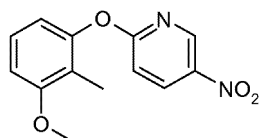
2-メチル-3-(メチルオキシ)アニリン(中間体58、1.31 g)の $\text{H}_2\text{SO}_4$ (6M、100 mL)溶液に、0 の $\text{NaNO}_2$ (794 mg、11 mmol)を少量ずつ加えた。該混合物を、40 でさらに2時間攪拌し、水(100 mL)を加えた。得られた混合物を酢酸エチル(3回 100 mL)で抽出し、合わせた酢酸エチル相を乾燥させ、蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EtOAc=5:1)により精製すると、標題化合物を固体として与えた(569 mg)。

## 【0 1 7 8】

(中間体60)

(2-{[2-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-5-ニトロピリジン)

## 【化 1 2 6】



2-メチル-3-(メチルオキシ)フェノール(中間体59、1.3 g)のDMF(50 mL)溶液に、0 の水素化ナトリウム(鉱油中60%、480 mg、0.012 mol)を加え、該混合物を30分間攪拌した。2-クロロ-5-ニトロピリジン(1.9 g、0.012 mol、Aldrich社製)を加え、該混合物を60で3時間加熱した。該混合物をH<sub>2</sub>O(100 mL)に注ぎ、酢酸エチル(4回 100 mL)で抽出した。合わせた酢酸エチル相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮すると残渣を与え、これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(PE:EtOAc=10:1)により精製すると、標題化合物(2.3 g)を液体として与えた。

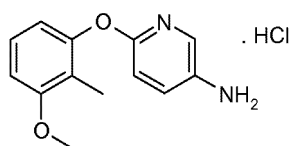
MS<sub>2</sub> (ESI): 261 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0 1 7 9】

(中間体61)

(6-{[2-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジンアミン塩酸塩)

## 【化 1 2 7】



2-{[2-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-5-ニトロピリジン(中間体60、2.3 g)のメタノール(30 mL)溶液に、Pd/C(10%、0.3 g)を加え、H<sub>2</sub>を該混合物に室温で2時間バブリングした。該反応混合物をセライトのパッドを通して濾過した。濾液にHClガスをバブリングした。得られた混合物を濃縮すると、標題化合物を白色の固体として与えた(2 g)。

## 【化 1 2 8】

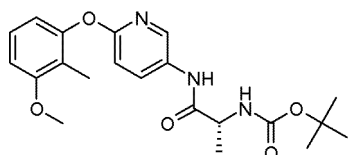
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 10.0 - 8.5 (3H, m), 8.03 - 8.02 (1H, s), 7.73 - 7.71 (1H, d), 7.22- 7.18 (1H, t), 7.05 - 7.02 (1H, d), 6.87 - 6.85 (1H, d), 6.65 - 6.63 (1H, d), 3.82 (3H, s), 1.90 (3H, s); MS<sub>2</sub> (ESI): 231 [M-(HCl)+H]<sup>+</sup>。

## 【0 1 8 0】

(中間体62)

(1,1-ジメチルエチル{(1R)-1-メチル-2-[(6-{[2-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジン)アミノ]-2-オキソエチル}カルバマート)

## 【化 1 2 9】



6-{[3-(1-メチルエチル)フェニル]オキシ}-3-ピリジンアミンを6-{[2-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジンアミン(中間体61、201 mg)に代えて、中間体25の製造に類似の方法で標題化合物(307 mg)を製造した。

## 【化 1 3 0】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-*d*<sub>4</sub>): δ ppm 8.75 (1H, d), 8.44 (1H, dd), 7.93 - 8.11 (1H, m), 7.53 (1H, dd), 7.19 (1H, t), 6.83 (2H, t), 6.62 (1H, d), 4.09 - 4.33 (1H, m), 3.87 (3H, s), 2.02 (3H, s), 1.44 - 1.51 (9H, m), 1.42 (3H, d); UPLC<sub>B</sub>: 0.86 分, 402 [M+H]<sup>+</sup>

10

20

30

40

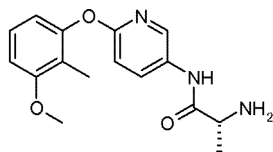
50

## 【 0 1 8 1 】

( 中間体63 )

( N<sup>1</sup> - (6 - { [2 - メチル - 3 - (メチルオキシ) フェニル] オキシ } - 3 - ピリジニル) - D - アラニンアミド )

## 【 化 1 3 1 】



1,1-ジメチルエチル{ (1R) - 1 - メチル - 2 - [ (6 - { [3 - (1 - メチルエチル) フェニル] オキシ } - 3 - ピリジニル) アミノ ] - 2 - オキシエチル }カルバマートを1,1-ジメチルエチル{ (1R) - 1 - メチル - 2 - [ (6 - { [2 - メチル - 3 - (メチルオキシ) フェニル] オキシ } - 3 - ピリジニル) アミノ ] - 2 - オキシエチル }カルバマート (中間体62、304 mg) に代えて、中間体26の製造に類似の方法で、標題化合物 (268 mg) を製造した。0 で3時間攪拌するのに代わり、該反応物を0 で1時間、室温で2時間攪拌した。

10

## 【 化 1 3 2 】

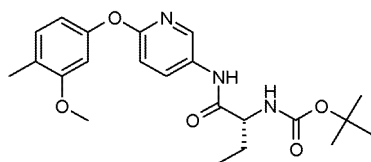
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-*d*<sub>4</sub>) : δ ppm 8.33 (1H, d), 8.03 (1H, dd), 7.18 (1H, t), 6.81 (2H, t), 6.60 (1H, d), 3.85 (3H, s), 3.66 (1H, q), 2.00 (3H, s), 1.40 (3H, d); UPLC\_B: 0.67 分, 302 [M+H]<sup>+</sup>

## 【 0 1 8 2 】

( 中間体64 )

( 1,1-ジメチルエチル ( (1R) - 1 - { [ (6 - { [4 - メチル - 3 - (メチルオキシ) フェニル] オキシ } - 3 - ピリジニル) アミノ ] カルボニル } プロピル ) カルバマート )

## 【 化 1 3 3 】



(2R) - 2 - ( { [ (1,1-ジメチルエチル) オキシ ] カルボニル } アミノ ) ブタン酸 (106 mg、0.521 mmol) の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、DIPEA (0.152 mL、0.869 mmol) を加え、次いでTBTU (181 mg、0.565 mmol) を加え、反応混合物を室温で15分間攪拌した。次いで、6 - { [4 - メチル - 3 - (メチルオキシ) フェニル] オキシ } - 3 - ピリジンアミン (中間体50、100 mg) を加え、該反応混合物を同じ温度で一晩攪拌した。該反応物を、水 (1 mL) によりクエンチし、ブライン (1 mL) で希釈し、酢酸エチル (3回 5 mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して蒸発させ、溶離液として100/0から70/30になる勾配シクロヘキサン/酢酸エチルを利用するシリカゲルクロマトグラフィー (Biotage system、10g SNAP カラム) により、残渣を精製すると、標題化合物を白色の固体として与えた (180 mg)。

30

## 【 化 1 3 4 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 10.13 (1H, br. s), 8.31 - 8.37 (1H, m), 8.02 - 8.10 (1H, m), 7.09 - 7.16 (1H, m), 7.01 - 7.08 (1H, m), 6.96 (1H, d), 6.70 (1H, d), 6.51 - 6.58 (1H, m), 3.91 - 4.03 (1H, m), 3.75 (3H, s), 2.13 (3H, s), 1.50 - 1.76 (2H, m), 1.39 (9H, s), 0.90 (3H, t); UPLC\_B: 0.91 分, 416 [M+H]<sup>+</sup>.

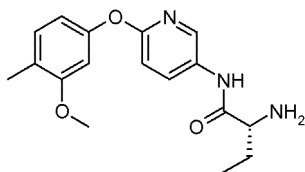
40

## 【 0 1 8 3 】

( 中間体65 )

( (2R) - 2 - アミノ - N - (6 - { [4 - メチル - 3 - (メチルオキシ) フェニル] オキシ } - 3 - ピリジニル) ブタンアミド )

## 【化 1 3 5】



1,1-ジメチルエチル((1R)-1-[[ (6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)アミノ]カルボニル}プロピル)カルバマート(中間体64、175 mg)の乾燥ジクロロメタン(DCM)(6 mL)溶液に、TFA(2 mL、26.0 mmol)をゆっくりと加え、該反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒及び過剰のTFAを蒸発させ、残渣をSCXカートリッジ(5 g)により精製すると、標題化合物を無色の固体として与えた(122 mg)。

10

## 【化 1 3 6】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 8.36 - 8.42 (1H, m), 8.11 (1H, dd), 7.12 (1H, d), 6.95 (1H, d), 6.67 - 6.73 (1H, m), 6.54 (1H, dd), 3.75 (3H, s), 3.24 (1H, m), 2.13 (3H, s), 1.59 - 1.73 (1H, m), 1.42 - 1.56 (1H, m), 0.90 (3H, t); UPLC\_B: 0.74 分, 316 [M+H]<sup>+</sup>.

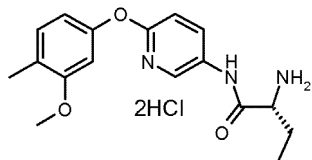
## 【0 1 8 4】

(中間体65b(中間体65の2HCl塩))

((2R)-2-アミノ-N-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)ブタンアミド・2HCl)

20

## 【化 1 3 7】



6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジンアミン(中間体50、500 g)、(2R)-2-(([(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル)アミノ)ブタン酸(530 g)及びEt<sub>3</sub>N(905 mL)を酢酸エチル(2L)中で混合し、完全に溶解するまで0 で攪拌した。温度を約0 3fに維持しながら、T3P(登録商標)(2.15 L)を30分で滴加した。酢酸エチル(500 mL)を、ラインの洗浄のために加えた。後処理:10% w/w炭酸ナトリウム水溶液(2.5 L)を加え、該混合物を20分間攪拌した。次いで、水(1.5 L)及び酢酸エチル(1 L)を加え、2相を分離させた。相の分離の前に該混合物を10分間攪拌しながら、有機層を10% w/w炭酸ナトリウム水溶液(2.5 L)で洗浄し、次いで、28%リンゴ酸水溶液(2.5 L)で、最後に20% NaCl水溶液(2.5 L)で洗浄した。該有機溶液を最低体積(<2L)に濃縮し、アセトニトリル(5 L)を加え、該溶液を最低体積(<2L)に濃縮し、アセトニトリルを12.5 Lまで加えた(これは、中間体64のアセトニトリル溶液である)。この溶液に、イソプロパノール中の5-6NのHCl溶液(2.5 L)を20 で加え、得られた反応混合物を45 で1.5時間攪拌した。得られた懸濁液を20 に冷却し、1時間攪拌し、次いで濾過した。回収した固体を5/1アセトニトリル/イソプロパノール(3×1.5L)で洗浄し、次いで一定の重量になるまで40 で真空下で乾燥させると、標題化合物(817 g)を得た。

30

40

## 【化 1 3 8】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 11.13 (1H, s), 8.30-8.50 (m, 4H), 8.07 (1H, dd), 7.10 (1H, d), 6.98 (1H, d), 6.69 (1H, d), 6.53 (1H, dd), 3.99 (1H, m), 3.72 (3H, s), 2.10 (3H, s), 1.80-1.95 (2H, m), 0.92 (3H, t).

塩化物の量を決定するために、一般的なイオンクロマトグラフィー法を利用した。方法の条件:装置Dionex ICS2000、カラムの種類Dionex AS18 2mm×250mm;移動相KOH 41mM;流速0.47 mL/分;伝導度測定検出。結果:塩化物17.5% w/w。この結果から、中間体65bは二塩酸塩であることを確認した。

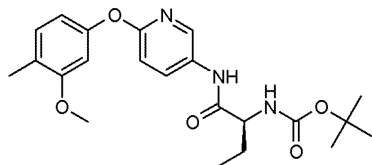
50

## 【 0 1 8 5 】

( 中間体66 )

( 1,1-ジメチルエチル((1S)-1-{[(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)アミノ]カルボニル}プロピル)カルバマート )

## 【 化 1 3 9 】



10

(2S)-2-({[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}アミノ)ブタン酸(66.2 mg、0.326 mmol)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)溶液に、DIPEA(0.095 mL、0.543 mmol)を加え、次いでTBTU(112 mg、0.347 mmol)を加え、反応混合物を室温で15分間攪拌した。次いで、6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジンアミン(中間体50、50 mg)を加え、該反応混合物を室温で一晩攪拌した。該混合物を酢酸エチル(10 mL)で希釈し、ブラインで洗浄した(3回 8 mL)。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。カラムSNAP10g及び100/0から60/40になるシクロヘキサン/酢酸エチルを溶離液として使用するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより、残渣を精製した。これにより、標題化合物を白色の固体として与えた(73 mg)。

## 【 化 1 4 0 】

20

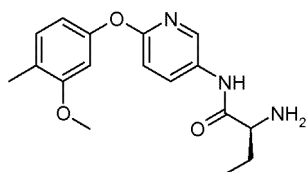
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm 10.13 (1H, s), 8.33 (1H, d), 8.06 (1H, dd), 7.11 (1H, d), 7.05 (1H, d), 6.95 (1H, d), 6.69 (1H, d), 6.53 (1H, dd), 4.00 - 3.91 (1H, m), 3.73 (3H, s), 2.13 (3H, s), 1.74 - 1.51 (2H, m), 1.38 (9H, s), 0.89 (3H, t); UPLC\_B: 0.92 分, 414 [M-H]<sup>+</sup>

## 【 0 1 8 6 】

( 中間体67 )

( (2S)-2-アミノ-N-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)ブタンアミド )

## 【 化 1 4 1 】



30

0 に冷却した1,1-ジメチルエチル((1S)-1-{[(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)アミノ]カルボニル}プロピル)カルバマート(中間体66、70mg)のジクロロメタン(2.5 mL)溶液に、TFA(0.779 mL、10.11 mmol)を滴加した。該反応混合物を0 で1.5時間攪拌し、次いで蒸発させた。残渣をジクロロメタン(10 mL)で希釈し、NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液(15 mL)により中和した。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して蒸発させると、標題化合物を薄黄色の油として与えた(53.1 mg)。

40

## 【 化 1 4 2 】

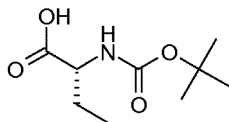
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm 8.39 (1H, d), 8.11 (1H, dd), 7.12 (1H, d), 6.95 (1H, d), 6.70 (1H, d), 6.54 (1H, dd), 3.74 (3H, s), 3.52 - 3.21 (1H, m), 2.12 (3H, s), 1.71 - 1.44 (2H, m), 0.89 (3H, t). UPLC\_B: 0.75 分, 314 [M-H]<sup>+</sup>

## 【 0 1 8 7 】

( 中間体68 )

( (2R)-2-({[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}アミノ)ブタン酸 )

## 【化 1 4 3】



(2R)-2-アミノ酪酸(1.95 g、18.91 mmol)の19 mLの1M水酸化ナトリウム水溶液及び13 mLのメタノール中の溶液に、0 のBoc-無水物(4.95 g、22.69 mmol)を加えた。該反応混合物を室温に温め、12時間攪拌した。メタノールのほとんどを蒸発させた後、該溶液を1M HClによりpH 2に酸性化し、酢酸エチルで抽出した(3回 60 mL)。有機抽出物を合わせ、ブラインで洗浄した(2回 12 mL)。溶媒の蒸発により、標題化合物(3.48 g)を与えた。

10

## 【化 1 4 4】

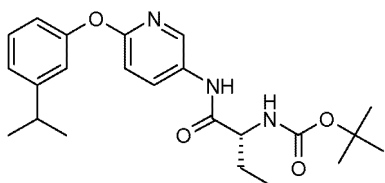
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 12.35 (1H, s), 7.02 (1H, d), 3.71 - 4.07 (1H, m), 1.47 - 1.79 (2H, m), 1.38 (9H, s), 0.88 (3H, t); UPLC: 0.60 分, 204 [M+H] $^{+}$ .

## 【0 1 8 8】

(中間体69)

(1,1-ジメチルエチル{(1R)-1-メチル-2-[(6-{[3-(1-メチルエチル)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)アミノ]-2-オキソエチル}カルバマート)

## 【化 1 4 5】



20

(2R)-2-({[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}アミノ)ブタン酸(中間体68、875 mg)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(50 mL)溶液に、DIPEA(0.935 mL、5.36 mmol、1.5当量)を加え、次いで、HATU(1.629 g、4.28 mmol、1.2当量)を加え、反応混合物をアルゴン下室温で15分間攪拌した。

次いで、(4-{[3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)アミン4-{[3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}アニリン(中間体24、815 mg)を加え、該反応混合物をアルゴン下63

30

で攪拌した。該反応物を17時間加熱下で放置した。蒸発後、得られた残渣を、100/0から70/30になる勾配シクロヘキサン/酢酸エチルを使用するシリカゲルクロマトグラフィー(Companion system、120 gカートリッジ)により精製した。標題化合物を黄色の粉末として得た(1.282 g)。

## 【化 1 4 6】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ ):  $\delta$  ppm 8.37 (1H, d), 8.10 (1H, dd), 7.34 (1H, t), 7.13 (1H, d), 6.98 (1H, t), 6.92 (2H, m), 4.11 (1H, t), 2.94 - 2.89 (1H, m), 2.02-1.77 (1 H, m), 1.75-1.72 (1H, m), 1.48 (9H, s), 1.27 (6H, d), 1.04 (3H, t); UPLC: 0.91 分, 414 [M+1] $^{+}$

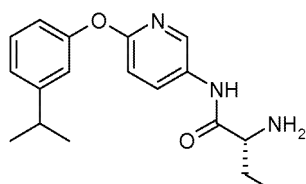
## 【0 1 8 9】

40

(中間体70)

((2R)-2-アミノ-N-(6-{[3-(1-メチルエチル)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)ブタンアミド)

## 【化 1 4 7】



1,1-ジメチルエチル((1R)-1-[(6-{[3-(1-メチルエチル)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)アミノ]-2-オキソエチル)カルバマート

50

ル)アミノ]カルボニル}プロピル)カルバマート(中間体69、1.28 g)を、18 mLの乾燥ジクロロメタンに溶解させた。アルゴン下0 のこの溶液に、30当量のTFA(7.15 mL、93 mmol)を滴加した。該反応物を0 で3時間攪拌した。該反応混合物を蒸発させた。得られた残渣を、50 gのカートリッジでSCXにより精製した。該カートリッジを3CVのメタノールにより洗浄し、次いで化合物をカートリッジに吸着させ、5CVのメタノールにより洗浄し、2CVのメタノール性アンモニア(1N)により脱着させた。揮発性物質の蒸発後、標題化合物を得た(932 mg)。

【化 1 4 8】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-*d*<sub>4</sub>): δ ppm 8.36 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.30 (1H, t), 7.08 (1H, d), 6.98 - 6.78 (3H, m), 3.39 (1H, t), 2.94 - 2.84 (1H, m), 2.81 (2H, s), 1.87 - 1.74 (1H, m), 1.73 - 1.59 (1H, m), 1.25 (6H, d), 1.00 (3H, t); UPLC: 0.60 分, 314 [M+1]<sup>+</sup>

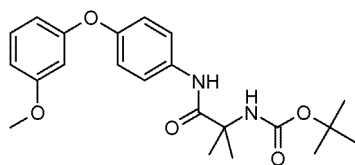
10

【 0 1 9 0】

( 中間体71 )

( 1,1-ジメチルエチル{1,1-ジメチル-2-[(4-{[3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)アミノ]-2-オキソエチル}カルバマート )

【化 1 4 9】



20

N-[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-2-メチルアラニン(1.7 g、8.36 mmol)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(35 mL)溶液に、DIPEA(2.434 mL、13.94 mmol)を加え、次いでTBTU(2.80 g、8.71 mmol)を加え、反応混合物を室温で15分間攪拌した。次いで、(4-{[3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)アミン(1.5 g、6.97 mmol)を加え、該反応混合物を同じ温度で一晩攪拌した。該反応物をブライン(100 mL)でクエンチし、酢酸エチル(2回 150 mL)で抽出した。有機層を氷冷ブライン(3回 100 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。溶離液として100/0から70/30になる勾配及びシクロヘキサン/酢酸エチルを利用するシリカゲルクロマトグラフィー(Biotage system、10 0g SNAPカラム)により、残渣を精製すると、標題化合物を白色の固体として与えた(1.90 g)。

30

【化 1 5 0】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.47 (1H, br. s), 7.50 - 7.76 (2H, m), 7.24 (1H, t), 6.97 (3H, d), 6.67 (1H, dd), 6.44 - 6.55 (2H, m), 3.72 (3H, s), 1.25 - 1.47 (15H, m); UPLC\_B: 0.91 分, 401 [M+1]<sup>+</sup>.

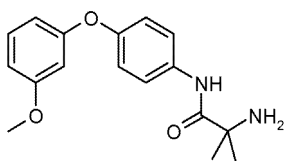
【 0 1 9 1】

( 中間体72 )

( 2-メチル-N<sup>1</sup>-(4-{[3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)アラニンアミド )

40

【化 1 5 1】



0 の1,1-ジメチルエチル{1,1-ジメチル-2-[(4-{[3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)アミノ]-2-オキソエチル}カルバマート(中間体71、1.89 g)の乾燥ジクロロメタン(60 mL)溶液に、TFA(20 mL、260 mmol)を滴加し、該反応混合物を同じ温度で2時間攪拌した。溶媒及び過剰のTFAを蒸発させ、残渣をSCXカートリッジ(50g)により精製すると、

50



標題化合物を薄茶色の油として与えた(1.34 g)。

【化 1 5 2】

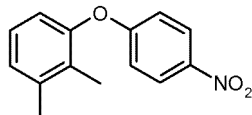
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 7.73 - 7.64 (2H, m), 7.25 (1H, t), 6.95 - 7.03 (2H, m), 6.64 - 6.70 (1H, m), 6.45 - 6.55 (2H, m), 3.72 (3H, s), 1.28 (6H, s); UPLC<sub>B</sub>: 0.79 分, 301 [M+1]<sup>+</sup>

【0 1 9 2】

(中間体73)

(2,3-ジメチルフェニル4-ニトロフェニルエーテル)

【化 1 5 3】



10

マイクロ波バイアル中で、1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(500 mg、3.54 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)に溶解させると、薄黄色の溶液を与えた。炭酸カリウム(1469 mg、10.63 mmol)及び2,3-ジメチルフェノール(433 mg、3.54 mmol)を加えた。該反応容器を密封し、Biotage Initiator中で100 で1時間加熱した。冷却後、該反応物を25 mLのEt<sub>2</sub>Oで希釈した。有機相を、25 mLの水により3回、10 mLの飽和ブラインにより洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させると、標題化合物を黄色の固体として与えた(865.1 mg)。

20

【化 1 5 4】

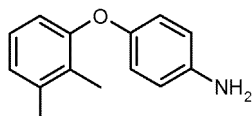
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  ppm 8.25 - 8.14 (2H, m), 7.17 (1H, t), 7.13 - 7.08 (1H, m), 6.96 - 6.83 (3H, m), 2.36 (3H, s), 2.10 (3H, s); UPLC: 0.90 分, 244 [M+H]<sup>+</sup>.

【0 1 9 3】

(中間体74)

(4-[(2,3-ジメチルフェニル)オキシ]アニリン)

【化 1 5 5】



30

2,3-ジメチルフェニル4-ニトロフェニルエーテル(中間体73、865 mg)を、エタノール(10 mL)に溶解させると、薄黄色の溶液を与えた。ヒドラジン水和物50%(0.698 mL、7.1 mmol)及びPd/C(37.8 mg、0.36 mmol)を加えた。該反応混合物を90 で1時間攪拌した。該反応混合物を濾過し、有機相を真空下で蒸発させると、標題化合物を薄黄色の油として与えた(796 mg)。

【化 1 5 6】

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  ppm 7.07 - 6.96 (1H, m), 6.90 (1H, d), 6.83 - 6.73 (2H, m), 6.72 - 6.61 (3H, m), 2.33 (3H, s), 2.22 (3H, s); UPLC: 0.60 分, 214 [M+H]<sup>+</sup>.

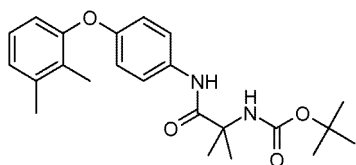
40

【0 1 9 4】

(中間体75)

(1,1-ジメチルエチル[2-({4-[(2,3-ジメチルフェニル)オキシ]フェニル}アミノ)-1,1-ジメチル-2-オキソエチル]カルバマート)

## 【化 1 5 7】



4-[(2,3-ジメチルフェニル)オキシ]アニリン(中間体74、200 mg)を5.0 mLのDMFに溶解させた。次いで、DIPEA(0.246 mL、1.41 mmol)及びHATU(428 mg、1.13 mmol)を加えた。15分間攪拌した後、N-[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-2-メチルアラニン(229 mg、1.13 mmol)を加え、該反応混合物を40 °Cで一晩攪拌した。揮発性物質の除去後、100 mLの0から100の勾配cHex/EtOAcにより溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより粗製物を精製すると、標題化合物を与えた(109 mg)。

## 【化 1 5 8】

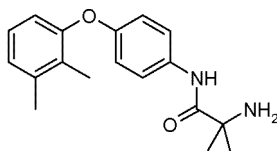
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 7.51 - 7.41 (2H, m), 7.12 - 6.95 (2H, m), 6.93 - 6.84 (2H, m), 6.82 - 6.73 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.19 (3H, s), 1.60 (3H, s), 1.57 (3H, s), 1.49 (9H, s); UPLC: 0.83 分, 399 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0 1 9 5】

(中間体76)

(N<sup>1</sup>-{4-[(2,3-ジメチルフェニル)オキシ]フェニル}-2-メチルアラニンアミド)

## 【化 1 5 9】



1,1-ジメチルエチル[2-({4-[(2,3-ジメチルフェニル)オキシ]フェニル}アミノ)-1,1-ジメチル-2-オキシエチル]カルバマート(中間体75、109 mg)を4.0 mLのジクロロメタンに溶解させ、次いでTFA(1.0 mL)を加えた。該反応混合物を室温で1時間攪拌した。揮発性物質の除去後、残渣をSCXカートリッジに充填し、DCM/MeOH/NH<sub>3</sub>(MeOH中2.0 M溶液)により溶離した。蒸発により、68 mgの標題化合物を与えた。

## 【化 1 6 0】

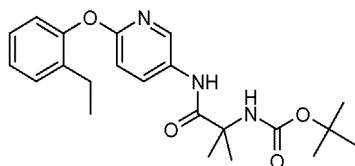
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 7.62 (2H, d), 7.17 - 6.96 (2H, m), 6.84 (2H, d), 6.78 - 6.68 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.11 (3H, s), 1.29 (6 H, s); UPLC: 0.57 分, 299 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0 1 9 6】

(中間体77)

(1,1-ジメチルエチル[2-({6-[(2-エチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}アミノ)-1,1-ジメチル-2-オキシエチル]カルバマート)

## 【化 1 6 1】



8 mLのバイアル中で、N-[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-2-メチルアラニン(208 mg、1.022 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)に溶解させると、無色の溶液を与えた。N-エチル-N-(1-メチルエチル)-2-プロパンアミン(0.223 mL、1.277 mmol)及びN-[(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾル-1-イルオキシ)(ジメチルアミノ)メチリデン]-N-メチルメタンアミニウムテトラフルオロボレート(328 mg、1.022 mmol)を加えた。該反応混合物

を室温で15分間攪拌した。6-[(2-エチルフェニル)オキシ]-3-ピリジンアミン(中間体46、228 mg)を加え、該反応混合物を60 に温めた。24時間後、追加の150 mgのN-[(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾル-1-イルオキシ)(ジメチルアミノ)メチリデン]-N-メチルメタンアミニウムテトラフルオロボレートを加えた。さらに8時間後、Genevacを使用して溶媒を真空下で蒸発させると暗茶色の油を与え、これを、10CVで3:1から1:1へ;次いで5CVの間1:1である勾配シクロヘキサン/EtOAcを溶離液として使用するシリカゲルクロマトグラフィー(Biotage system、25g SNAPカラム)により精製した。回収したフラクションにより、標題化合物を薄橙色の固体として与えた(88.6 mg)。

【化 1 6 2】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 9.06 (1H, br. s), 8.17 - 8.10 (2H, m), 7.33 (1H, dd), 7.29 - 7.15 (2H, m), 7.04 (1H, dd), 6.91 - 6.82 (1H, m), 4.91 (1H, br. s), 2.62 (2H, q), 1.60 (6H, s), 1.47 (9H, s), 1.20 (3H, t); UPLC\_B: 0.92 分, 400 [M+H]<sup>+</sup>.

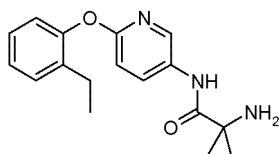
10

【 0 1 9 7】

( 中間体78 )

( N<sup>1</sup>-{6-[(2-エチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-2-メチルアラニンアミド )

【化 1 6 3】



20

50mLの丸底フラスコ中で、1,1-ジメチルエチル[2-({6-[(2-エチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}アミノ)-1,1-ジメチル-2-オキソエチル]カルバマート(中間体77、88.6 mg)をジクロロメタン(2 mL)に溶解させると、黄色溶液を与えた。トリフルオロ酢酸(2 mL、26.0 mmol)を加えた。該反応混合物を室温で攪拌した。20分後、溶媒を真空下で蒸発させると黄色い油を与え、これを5 gのSCXカートリッジに充填し、次いで、25 mLのMeOH、それに続いて25 mLのアンモニアの2M MeOH溶液で流した。アンモニア溶離液を真空下で蒸発させると、標題化合物を黄色の油として与えたが、凝固した(67.1 mg)。

【化 1 6 4】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 9.90 (1H, br. s), 8.18 - 8.27 (2H, m), 7.33 (1H, dd), 7.15 - 7.28 (2H, m), 7.03 (1H, dd), 6.80 - 6.90 (1H, m), 2.62 (2H, q), 1.84 (2H, br. s), 1.49 (6H, s), 1.20 (3H, t); UPLC\_B: 0.78 分, 300 [M+H]<sup>+</sup>.

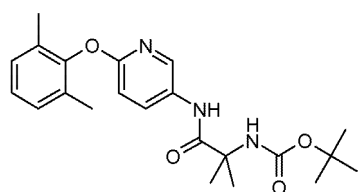
30

【 0 1 9 8】

( 中間体79 )

( 1,1-ジメチルエチル[2-({6-[(2,6-ジメチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}アミノ)-1,1-ジメチル-2-オキソエチル]カルバマート )

【化 1 6 5】



40

8 mLのバイアル中で、N-[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-2-メチルアニリン(204 mg、1.003 mmol)及びN-エチル-N-(1-メチルエチル)-2-プロパンアミン(0.219 mL、1.253 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)に溶解させると、薄黄色の溶液を与えた。N-[(ジメチルアミノ)(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イルオキシ)メチリデン]-N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェート(381 mg、1.003 mmol)を加

50

えた。該反応混合物は鮮やかな黄色となり、室温で15分間攪拌した。6-[(2,6-ジメチルフェニル)オキシ]-3-ピリジンアミン(中間体42、223.8 mg)を加え、該反応混合物を60 に温めた。4時間後、反応は完了した。Genevacを使用して溶媒を真空下で蒸発させると暗茶色の油を与え、これを、10CVで3:1から1:1へ;次いで5CVの間1:1である勾配シクロヘキサン/EtOAcを溶離液として利用するシリカゲルクロマトグラフィー(Biotage system、25g S NAPカラム)により精製した。回収したフラクションにより、標題化合物を薄黄色の固体として与えた(202.1 mg)。

【化 1 6 6】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 9.55 (1H, br. s), 8.15 - 8.28 (1H, m), 7.99 - 8.11 (1H, m), 7.10 - 7.18 (2H, m), 7.04 - 7.10 (1H, m), 6.97 - 7.05 (1H, m), 6.94 (1H, d), 2.04 (6H, s), 1.38 (15H, br. s); UPLC\_B: 0.91 分, 400 [M+H] $^+$ .

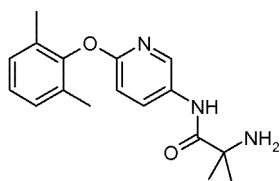
10

【 0 1 9 9】

( 中間体80 )

(  $\text{N}^1$ -{6-[(2,6-ジメチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-2-メチルアラニンアミド )

【化 1 6 7】



20

50mLの丸底フラスコ中で、1,1-ジメチルエチル[2-({6-[(2,6-ジメチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}アミノ)-1,1-ジメチル-2-オキソエチル]カルバマート(中間体79、202.1 mg)をジクロロメタン(2 mL)に溶解させると、薄黄色の溶液を与えた。トリフルオロ酢酸(2 mL、26.0 mmol)を加えた。該反応混合物を室温で20分間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させると、黄色の油を与え、これを5gのSCXカートリッジに充填した。次いで、それを、25 mLのMeOH、それに続いて25 mLのアンモニアの2M MeOH溶液により流した。アンモニア溶離液を真空下で蒸発させると、標題化合物を黄色の油として与えたが、凝固した(144.4 mg)。

【化 1 6 8】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 9.87 (1H, br. s), 8.21 (1H, dd), 8.17 (1H, d), 7.03 - 7.16 (3H, m), 6.79 (1H, d), 2.14 (6H, s), 1.85 (2H, br. s), 1.47 (6H, s). UPLC\_B: 0.77 分, 300 [M+H] $^+$ .

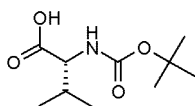
30

【 0 2 0 0】

( 中間体81 )

(  $\text{N}$ -{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-D-バリン )

【化 1 6 9】



40

D-バリン(1 g、8.54 mmol)のテトラヒドロフラン(40 mL)溶液に、NaOH(0.376 g、9.39 mmol)の水(10 mL)溶液を加え、それに続いてBoc-無水物(2.180 mL、9.39 mmol)を加えた。該反応混合物を室温で一晩攪拌した。HClの5%水溶液を加えながら、pHを約5-6に到達させ、該混合物を酢酸エチル(50 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して蒸発させると、標題化合物を無色の油として与えた(1.85 g)。

【化 1 7 0】

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 12.53 (1H, br.s), 6.91 - 6.80 (1H, m), 3.76 (1H, dd), 2.06 - 1.92 (1H, m), 1.38 (9H, s), 0.86 (6H, t).

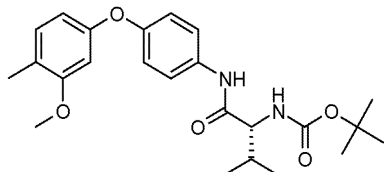
50

## 【 0 2 0 1 】

( 中間体82 )

( 1,1-ジメチルエチル((1R)-2-メチル-1-{[(4-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)アミノ]カルボニル}プロピル)カルバマート )

## 【 化 1 7 1 】



N-{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-D-バリン(中間体81、120 mg)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)溶液に、DIPEA(0.152 mL、0.872 mmol)を加え、次いでTBTU(182 mg、0.567 mmol)を加え、反応混合物を室温で5分間攪拌した。次いで、4-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}アニリン(中間体50、100 mg)を加え、該反応混合物を同じ温度で3時間攪拌した。該反応物をブライン(2 mL)によりクエンチし、酢酸エチル(3回 3 mL)で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、蒸発させた。溶離液として100/0から80/20になる勾配シクロヘキサン/酢酸エチルを利用するシリカゲルクロマトグラフィー(Biotage system、10g SNAPカラム)により、残渣を精製すると、標題化合物(113 mg)を白色の固体として与えた。

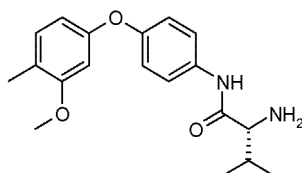
UPLC\_B: 1.04 分, 429 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【 0 2 0 2 】

( 中間体83 )

( N<sup>1</sup>-(4-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)-D-バリンアミド )

## 【 化 1 7 2 】



1,1-ジメチルエチル((1R)-2-メチル-1-{[(4-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)アミノ]カルボニル}プロピル)カルバマート(中間体82、110 mg)の乾燥ジクロロメタン(3 mL)溶液に、TFA(1 mL、12.98 mmol)を加え、該反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒及び過剰のTFAを蒸発させ、残渣をSCXカートリッジ(5 g)により精製すると、標題化合物を薄黄色の固体として与えた(68 mg)。

## 【 化 1 7 3 】

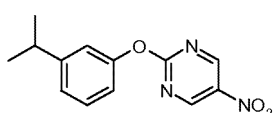
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.89 (dd, 6H), 7.66 - 7.60 (2H, m), 7.12 - 7.06 (1H, m), 7.00 - 6.92 (2H, m), 6.67 - 6.61 (1H, m), 6.42 - 6.36 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.13 - 3.07 (1H, m), 2.11 (3H, s), 1.98 - 1.88 (1H, m); UPLC\_B: 0.89 分, 329 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【 0 2 0 3 】

( 中間体84 )

( 2-{[3-(1-メチルエチル)フェニル]オキシ}-5-ニトロピリミジン )

## 【 化 1 7 4 】



3-(1-メチルエチル)フェノール(680 mg、5 mmol、Aldrich社製)のアセトニトリル(50 mL)溶液に、2-クロロ-5-ニトロピリミジン(800 mg、5 mmol)及びトリエチルアミン(1.01 g、10 mmol)を加え、得られた混合物を還流加熱し3時間攪拌した。該反応混合物を真空中で濃縮し、水を残渣に加えた(80 mL)。それを酢酸エチル(3回 50 mL)で抽出し、合わせた

有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させると茶色の油を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー(移動相:酢酸エチル:石油エーテル=0~20%)により精製すると、標題化合物(900 mg)を与えた。

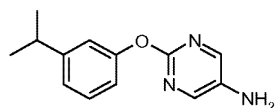
MS<sub>2</sub> (ESI): 260 [M+H]<sup>+</sup>。

【0204】

(中間体85)

(2-{{3-(1-メチルエチル)フェニル}オキシ}-5-ピリミジンアミン)

【化175】



10

2-{{3-(1-メチルエチル)フェニル}オキシ}-5-ニトロピリミジン(中間体84、520 mg)のメタノール(50 mL)溶液に、Pd/C(10% wt.、100 mg)を加え、該混合物をH<sub>2</sub>雰囲気下で3時間攪拌した。得られた混合物をセライトのパッドに通して濾過し、濾液を真空下で濃縮すると、標題化合物を与えた(400 mg)。

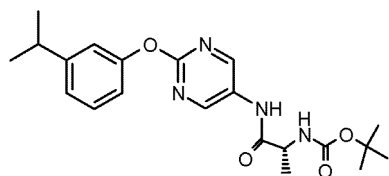
MS<sub>2</sub> (ESI): 230 [M+H]<sup>+</sup>。

【0205】

(中間体86)

(1,1-ジメチルエチル{(1R)-1-メチル-2-[(2-{{3-(1-メチルエチル)フェニル}オキシ}-5-ピリミジニル)アミノ]-2-オキソエチル}カルバマート)

【化176】



20

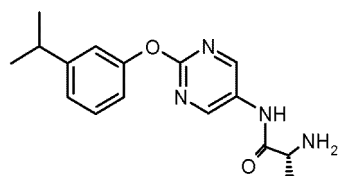
2-{{3-(1-メチルエチル)フェニル}オキシ}-5-ピリミジンアミン(中間体85、229 mg)のアセトニトリル(20 mL)溶液に、N-{{(1,1-ジメチルエチル)オキシ}カルボニル}-D-アラニン(378 mg、2 mmol)、HBTU(474 mg、1.25 mmol)、及びDIPEA(387 mg、3 mmol)を加え、該混合物を還流加熱し、一晚攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、水(100 mL)を加えた。それを酢酸エチル(3回 100 mL)で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させると茶色の油を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー(移動相:酢酸エチル:石油エーテル=1/5 - 1/2)により精製すると、標題化合物(300 mg)を与えた。

【0206】

(中間体87)

(N<sup>1</sup>-(2-{{3-(1-メチルエチル)フェニル}オキシ}-5-ピリミジニル)-D-アラニンアミド)

【化177】



30

40

1,1-ジメチルエチル{(1R)-1-メチル-2-[(2-{{3-(1-メチルエチル)フェニル}オキシ}-5-ピリミジニル)アミノ]-2-オキソエチル}カルバマート(中間体86、300 mg)の酢酸エチル(50 mL)溶液に、HCl(気体)をバブリングした。該混合物を室温で1時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、NaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液によりpH 8に中和し、ジクロロメタン(5回 30 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させると、標題化合物(200 mg)を与えた。

MS<sub>2</sub> (ESI): 301 [M+H]<sup>+</sup>。

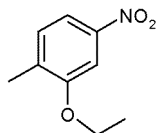
【0207】

50

( 中間体88 )

( エチル2-メチル-5-ニトロフェニルエーテル )

【化 1 7 8】



15 mLのアセトン中の2-メチル-5-ニトロフェノール(450 mg、2.94 mmol)、ヨウ化エチル(356  $\mu$ l、4.41 mmol)、及び炭酸カリウム(609 mg、4.41 mmol)の混合物を、2日間還流加熱した。該反応混合物を濾過し、真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチルと水との間で分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮すると、標題化合物(397 mg)を与え、それを次の工程で直接使用した。

10

【化 1 7 9】

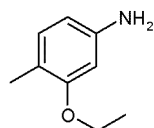
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, メタノール- $d_4$ ):  $\delta$  ppm 7.78 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.40 (1H, dd), 4.22 - 4.17 (2H, q), 2.35 (3H, s), 1.53 (3H, t); UPLC: 0.82 分, 182 [M+H] $^+$ .

【 0 2 0 8】

( 中間体89 )

( 3-(エチルオキシ)-4-メチルアニリン )

【化 1 8 0】



20

鉄粉(609 mg、10.90 mmol)を、THF/水(15 mL/5 mL)混合物中のエチル2-メチル-5-ニトロフェニルエーテル(中間体 88、395 mg)の溶液に加え、それに続いて塩化アンモニウム(583 mg、10.90 mmol)を加えた。該反応混合物を窒素下で一晩攪拌した。該反応混合物を水(20 mL)に注ぎ、鉄を濾過した。酢酸エチルを使用して、濾過された固体を洗浄した。濾液を酢酸エチルで抽出した(3回)。合わせた酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥させ濃縮すると、標題化合物(303 mg)を与え、それを次の工程で直接使用した。

30

【化 1 8 1】

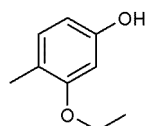
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 6.90 (1H, d), 6.35 - 6.02 (2 H, m), 3.97 (2 H, q), 2.11 (3 H, s), 1.41 (3 H, t); UPLC: 0.44 分, 152 [M+H] $^+$ .

【 0 2 0 9】

( 中間体90 )

( 3-(エチルオキシ)-4-メチルフェノール )

【化 1 8 2】



40

水/濃硫酸98%(20 mL/7 mL)混合物中の3-(エチルオキシ)-4-メチルアニリン(中間体89、300 mg)のアルゴン下の懸濁液を0 に冷却した。4 mLの水中の亜硝酸ナトリウム(151 mg、2.182 mmol)の溶液をゆっくりと加えた。該反応混合物を0 で1時間30攪拌した。次いで、該反応混合物を、90 に事前加熱した水/濃硫酸(18 mL/5 mL)の溶液にゆっくりと加えた。該反応混合物を90 で1時間15攪拌した。冷却後、該反応混合物をエチルエーテルで抽出した(4回)。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮すると、標題化合物を与えた(276 mg)。

## 【化 1 8 3】

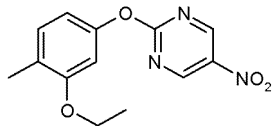
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, メタノール- $d_4$ ):  $\delta$  ppm 6.87 (1H, d), 6.34 (1 H, d), 6.25 (1 H, dd), 3.97 (2 H, q), 2.06 (3 H, s), 1.40 - 1.37 (3 H, t); UPLC: 0.66 分, 153 [M+H] $^+$ .

## 【 0 2 1 0】

( 中間体91 )

( 2-{{3-(エチルオキシ)-4-メチルフェニル}オキシ}-5-ニトロピリミジン )

## 【化 1 8 4】



10

2-クロロ-5-ニトロピリジン (114 mg、0.716 mmol、1当量) を3 mLのジメチルホルムアミドに溶解させた。3-(エチルオキシ)-4-メチルフェノール (中間体 90、109 mg) 及び炭酸カリウム (198 mg、1.432 mmol) を加えた。該反応混合物を室温で3時間攪拌した。該反応混合物を濾過した。濾過した固体をジクロロメタンで洗浄した。揮発性物質を真空下で蒸発させた。酢酸エチル及びブラインを残渣に加えた。該化合物を、酢酸エチルで2回、ジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、蒸発させると、標題化合物を与え、それを次の工程で直接使用した (113 mg)。

## 【化 1 8 5】

20

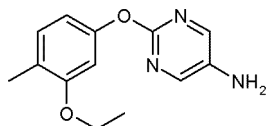
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 9.33 (2H, s), 7.21 (1H, d), 6.72 - 6.72 (2H, m), 4.02 (2H, q), 2.25 (3H, s), 1.44 (3H, t); UPLC: 0.79 分, 276 [M+H] $^+$

## 【 0 2 1 1】

( 中間体92 )

( 2-{{3-(エチルオキシ)-4-メチルフェニル}オキシ}-5-ピリミジンアミン )

## 【化 1 8 6】



30

鉄粉 (89 mg、1.598 mmol) を、THF/水 (9 mL/3 mL) 混合物中の2-{{3-(エチルオキシ)-4-メチルフェニル}オキシ}-5-ニトロピリミジン (中間体 91、110 mg) の溶液に加え、それに続いて塩化アンモニウム (86 mg、1.598 mmol) を加えた。該反応混合物を窒素下で一晩攪拌した。該反応混合物を水に注ぎ、鉄を濾過した。酢酸エチルを使用して、濾過された固体を洗浄した。濾液を酢酸エチルで抽出した (3回)。合わせた酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥させ濃縮すると、標題化合物 (94 mg) を与え、それを次の工程で直接使用した。

UPLC: 0.64 分, 246 [M+H] $^+$ 。

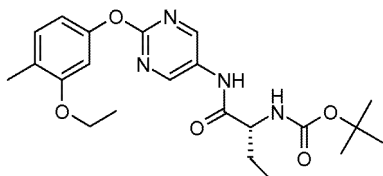
## 【 0 2 1 2】

40

( 中間体93 )

( 1,1-ジメチルエチル ((1R)-1-{{(2-{{3-(エチルオキシ)-4-メチルフェニル}オキシ}-5-ピリミジニル)アミノ}カルボニル}プロピル)カルバマート )

## 【化 1 8 7】



(2R)-2-({[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}アミノ)ブタン酸 (90 mg、0.445 m

50



mol)のN,N-ジメチルホルムアミド(7 mL)溶液に、DIPEA(97  $\mu$ L、0.557 mmol)及びHATU(169 mg、0.445 mmol)を加えた。該反応混合物を室温で10分間攪拌し、次いで、2-{{3-(エチルオキシ)-4-メチルフェニル}オキシ}-5-ピリミジンアミン(中間体92、91 mg)を加えた。該反応混合物を室温で48時間攪拌した。該反応混合物を蒸発させ、20分で100/0から40/60へ、次いで15分間40/60の勾配シクロヘキサン/EtOAcによるシリカゲルクロマトグラフィー(Companion system)により精製すると、標題化合物を与えた(83 mg)。

【化 1 8 8】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 8.73 (2H, s), 7.13 (1H, d), 6.75 - 6.52 (2H, m), 4.17 - 4.09 (1H, m), 3.98 (2H, q), 2.20 (3H, s), 2.04 - 1.88 (1H, m), 1.81 - 1.61 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.40 (3H, t), 1.02 (3H, t); UPLC: 0.79 分, 431 [M+H] $^+$

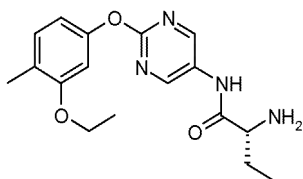
10

【 0 2 1 3】

( 中間体94 )

( (2R)-2-アミノ-N-(2-{{3-(エチルオキシ)-4-メチルフェニル}オキシ}-5-ピリミジニル)ブタンアミド )

【化 1 8 9】



20

0 に冷却した1,1-ジメチルエチル((1R)-1-{{(2-{{3-(エチルオキシ)-4-メチルフェニル}オキシ}-5-ピリミジニル)アミノ}カルボニル}プロピル)カルバマート(中間体93、80 mg)のジクロロメタン(1 mL)溶液に、TFA(573  $\mu$ L、7.43 mmol)を滴加した。該反応混合物を0 で1.5攪拌した。溶媒及びTFAを蒸発させた。該混合物を、ジクロロメタン及び $\text{NaHCO}_3$ の飽和水溶液により希釈した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮すると、標題化合物(65 mg)を与え、それを次の工程で直接使用した。

【化 1 9 0】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 9.39 (1H, s), 8.82 (2H, s), 7.14 (1H, d), 6.78 - 6.49 (2H, m), 3.98 (2H, q), 3.47 (1H, dd), 2.20 (3H, s), 2.09 - 1.91 (1H, m), 1.81 (2H, sb), 1.76 - 1.56 (1H, m), 1.02 (3H, t); UPLC: 0.54 分, 331 [M+H] $^+$

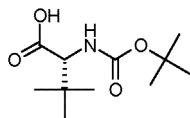
30

【 0 2 1 4】

( 中間体95 )

( N-{{(1,1-ジメチルエチル)オキシ}カルボニル}-3-メチル-D-バリン )

【化 1 9 1】



7 mLの水酸化ナトリウム1M水溶液及び7 mLのメタノール中の3-メチル-D-バリン(900 mg、6.86 mmol)の溶液に、0 のBoc-無水物(1.797 g、8.23 mmol)を加えた。該反応混合物を室温に温め、一晚攪拌した。メタノールのほとんどを蒸発させた後、該溶液をHCl水溶液(1M)によりpH 2に酸性化し、酢酸エチルで3回抽出した(3  $\times$  20 mL)。有機層を合わせ、ブラインで洗浄した(2  $\times$  5 mL)。溶媒を蒸発させると標題化合物を収率83%で白色の固体として与えた(1.36 g)。

40

【化 1 9 2】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  ppm 12.44 (1H, s), 6.82 (1H, d), 3.76 (1H, d), 1.38 (9H, s), 0.93 (9H, s); UPLC: 0.64 分, 232 [M+H] $^+$

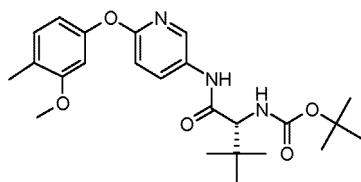
【 0 2 1 5】

50

( 中間体96 )

( 1,1-ジメチルエチル((1R)-2,2-ジメチル-1-{[(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)アミノ]カルボニル}プロピル)カルバマート )

【化 1 9 3】



N-[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-3-メチル-D-バリン(中間体95、20.1 mg)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)溶液に、DIPEA(0.015 mL、0.087 mmol)を加え、次いでHATU(38.0 mg、0.100 mmol)を加え、反応混合物をアルゴン下室温で15分間攪拌した。次いで、6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジンアミン(中間体50、10 mg)を加え、該反応混合物をアルゴン下50℃で3時間攪拌した。該反応物を室温で一晩放置した。該反応混合物を蒸発させた。得られた残渣をジクロロメタンに溶解させた。有機相を、ブラインで、次いでNaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液で洗浄した。次いで、それを硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた残渣を、溶離液として100/0から70/30のシクロヘキサン/酢酸エチルを使用するシリカゲル(Companion instrument)により精製した。これにより、標題化合物(9.2 mg)を与えた。

【化 1 9 4】

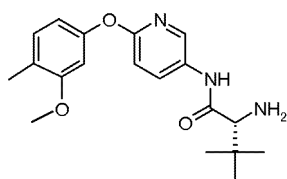
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 8.53 (1H, s), 8.21 (1H, d), 7.87 (1H, d), 7.09 (1H, d), 6.76 (1H, d), 6.59 (2H, m), 5.43 (1H, d), 4.10 (1H, d), 3.75 (3H, s), 2.17 (3H, s), 1.42 (9H, s), 1.07 (9H, s); UPLC\_ipqc: 0.87 分, 444 [M+H]<sup>+</sup>

【 0 2 1 6】

( 中間体97 )

( 3-メチル-N<sup>1</sup>-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-D-バリンアミド )

【化 1 9 5】



0℃に冷却した1,1-ジメチルエチル((1R)-2,2-ジメチル-1-{[(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)アミノ]カルボニル}プロピル)カルバマート(中間体96、8.2 mg)の乾燥ジクロロメタン(0.5 mL)溶液に、TFA(57 μl、0.740 mmol)を滴加し、該溶液をその温度で3時間攪拌した。揮発性物質を蒸発させた。残渣をジクロロメタン(2 mL)に溶解させ、NaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液を加えた(4 mL)。層を分離し、水層をジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させると、標題化合物(6.2 mg)を与えた。

【化 1 9 6】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 9.13 (1H, br s), 8.18 (2H, m), 7.11 (1H, d), 6.87 (1H, d), 6.60 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.27 (1H, s), 2.19 (3H, s), 1.69 (2H, br s), 1.06 (9H, s); UPLC\_ipqc: 0.73 分, 344 [M+H]<sup>+</sup>

【 0 2 1 7】

( 中間体98 )

( 1,1-ジメチルエチル((1R)-1-メチル-1-{[(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)アミノ]カルボニル}プロピル)カルバマート )

10

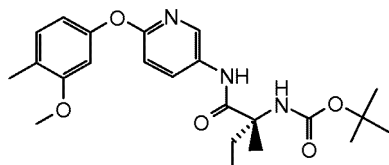
20

30

40

50

## 【化 1 9 7】



N-((1,1-ジメチルエチル)オキシ)カルボニル}-D-イソバリン(94 mg、0.434 mmol)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)溶液に、DIPEA(0.114 mL、0.651 mmol)及びHATU(165 mg、0.434 mmol)を加えた。該反応物を室温で15分間攪拌した。次いで、6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジンアミン(中間体50、50 mg)を加えた。室温で1時間攪拌した後、該混合物を50 に加熱し、その温度で4時間攪拌し、次いで室温に冷却し、その温度で一晩攪拌した。該混合物をブライン(2 mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×2 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、10g SNAPカラム及び100/0から60/40になるシクロヘキサン/酢酸エチルを溶離液として使用するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(Biotage system)により精製すると、標題化合物を白色の固体として与えた(65 mg)。

## 【化 1 9 8】

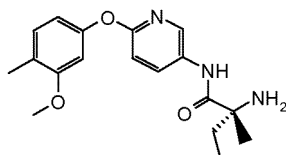
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 9.60 (1H, br s), 9.10 (1H, br s), 8.31 (1H, br. s.), 8.03 (1H, br s), 7.12 (1H, d), 6.93 (1H, d), 6.69 (1H, d), 6.53 (1H, dd), 3.74 (3H, s), 2.11 (3H, s), 1.72-1.86 (1H, m), 1.60-1.72 (1H, m), 1.41 (9H, s), 1.33 (3H, s), 0.78 (3H, t); UPLC: 0.87 分, 430 [M+H] $^+$

## 【0 2 1 8】

(中間体99)

(N $^1$ -(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-D-イソバリンアミド)

## 【化 1 9 9】



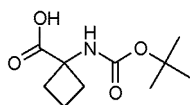
0 に冷却した1,1-ジメチルエチル((1R)-1-メチル-1-{[(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)アミノ]カルボニル}プロピル)カルバマート(中間体98、65 mg)の乾燥ジクロロメタン(3 mL)溶液に、TFA(0.700 mL、9.08 mmol)を滴加した。該反応物をその温度で2時間攪拌した。該反応物を、0 で加えられたNaHCO $_3$ 飽和水溶液(20 mL)によりクエンチし、ジクロロメタン(3×7 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して蒸発させると、標題化合物を白色の固体として与えた(44 mg)。

## 【0 2 1 9】

(中間体100)

(1-((1,1-ジメチルエチル)オキシ)カルボニル)アミノ)シクロブタンカルボン酸)

## 【化 2 0 0】



5.6 mLの1M水酸化ナトリウム水溶液及び4 mLのメタノール中の1-アミノシクロブタンカルボン酸(626 mg、5.44 mmol)の溶液に、0 のBoc-無水物(1.425 g、6.53 mmol)を加えた。該反応混合物を室温に温め、12時間攪拌した。メタノールのほとんどを蒸発させた後、該溶液を1M HClによりpH 2に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を合わせ、ブラインで洗浄した。溶媒の蒸発により、標題化合物(1.09 g)を与えた。

## 【化 2 0 1】

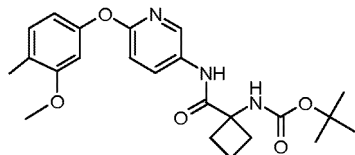
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 12.21 (1H, s), 7.44 (1H, s), 2.29 - 2.47 (2H, m), 2.09 (2H, q), 1.74 - 1.94 (2H, m), 1.36 (9H, s); UPLC: 0.56 分, 216 [M+H] $^+$

## 【 0 2 2 0】

( 中間体101 )

( 1,1-ジメチルエチル(1-{(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)アミノ]カルボニル}シクロブチル)カルバマート )

## 【化 2 0 2】



10

1-((1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル)アミノ)シクロブタンカルボン酸(中間体100、70.1mg)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)溶液に、DIPEA(0.095 mL、0.543 mmol)及びTBTU(112 mg、0.347 mmol)を加えた。該反応混合物を室温で15分間攪拌し、次いで、6-{{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジンアミン(中間体50、50 mg)を加え、次いで、該混合物を室温で1日攪拌した。該反応物を水(5 mL)でクエンチし、酢酸エチルで抽出した(3×5 mL)。合わせた有機層をブライン(3×8 mL)で洗浄し、分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。25g SNAPカラム及び10:0から7:3になるシクロヘキサン:酢酸エチルを溶離液として使用するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより、残渣を精製した。これにより、標題化合物を白色の粉末として与えた(80 mg)。

20

## 【化 2 0 3】

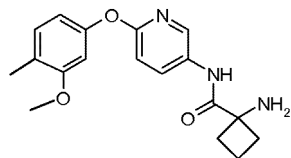
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 9.52 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.96 (1H, m), 7.51 (1H, s), 7.13 (1H, d), 6.95 (1H, d), 6.70 (1H, d), 6.54 (1H, dd), 3.75 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.11 (2H, br. s.), 1.76 - 1.97 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.26 (2H, s); UPLC\_B: 0.93 分, 426 [M-H] $^-$

## 【 0 2 2 1】

( 中間体102 )

( 1-アミノ-N-(6-{{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)シクロブタンカルボキサミド )

## 【化 2 0 4】



30

0 に冷却した1,1-ジメチルエチル(1-{{[6-{{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)アミノ]カルボニル}シクロブチル)カルバマート(中間体101、80 mg)の乾燥ジクロロメタン(2 mL)溶液に、TFA(0.865 mL、11.23 mmol)を滴加した。該反応混合物を0 で2時間攪拌し、次いで放置して室温にした。ジクロロメタン及び過剰のTFAを蒸発させた。残渣をジクロロメタン(5 mL)で希釈し、 $\text{NaHCO}_3$ 飽和溶液により中和した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して蒸発させると、標題化合物を白色の固体として与えた(60 mg)。

40

## 【化 2 0 5】

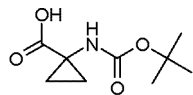
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9.43 (1H, br. s.), 8.37 - 7.89 (2H, m), 7.09 (1H, d), 6.85 (1H, d), 6.67 - 6.39 (2H, m), 3.77 (3H, s), 2.92 - 2.62 (2H, m), 2.18 (3H, s), 1.97 - 2.06 (2H, m), 1.97 - 1.74 (2H, m); UPLC: 0.54 分, 328 [M+H]<sup>+</sup>

## 【 0 2 2 2】

( 中間体103 )

( 1-({[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}アミノ)シクロプロパンカルボン酸 )

## 【化 2 0 6】



10

1-アミノシクロブタンカルボン酸を1-アミノシクロプロパンカルボン酸(550 mg、5.44 mmol)に代えて、中間体100の製造に類似の方法で、標題化合物(998 mg)を製造した。

## 【化 2 0 7】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 12.26 (1H, s), 7.40 (1H, s), 1.38 (9H, s), 1.26 (2H, m), 0.96 (2H, m); UPLC: 0.52 分, 202 [M+H]<sup>+</sup>.

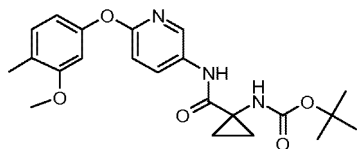
## 【 0 2 2 3】

( 中間体104 )

( 1,1-ジメチルエチル(1-{{(6-{{(4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル)オキシ}-3-ピリジニル)アミノ}カルボニル}シクロプロピル)カルバマート )

20

## 【化 2 0 8】



1-({[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}アミノ)シクロブタンカルボン酸を1-({[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}アミノ)シクロプロパンカルボン酸(中間体103、65.5 mg)に代えて、中間体101の製造に類似の方法で、標題化合物(80 mg)を製造した。

30

## 【化 2 0 9】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.56 - 9.76 (1H, m), 8.34 (1H, d), 8.04 (1H, dd), 7.31 - 7.51 (1H, m), 7.13 (1H, d), 6.94 (1H, d), 6.71 (1H, d), 6.55 (1H, dd), 3.75 (3H, s), 2.13 (3H, s), 1.42 (9H, s), 1.26 - 1.39 (2H, m), 0.75 - 1.07 (2H, m); UPLC<sub>B</sub>: 0.89 分, 412 [M-H]<sup>-</sup>

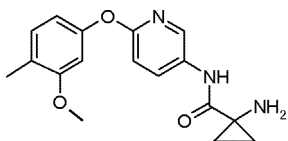
## 【 0 2 2 4】

( 中間体105 )

( 1-アミノ-N-(6-{{(4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル)オキシ}-3-ピリジニル)シクロプロパンカルボキサミド )

40

## 【化 2 1 0】



1,1-ジメチルエチル(1-{{(6-{{(4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル)オキシ}-3-ピリジニル)アミノ}カルボニル}シクロブチル)カルバマートを1,1-ジメチルエチル(1-{{(6-{{(4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル)オキシ}-3-ピリジニル)アミノ}カルボニル}シクロプロピル)カルバマート(中間体104、80 mg)に代えて、中間体102の製造に類似の方法で、標題化合物(58 mg)を製造した。

50

## 【化 2 1 1】

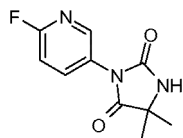
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 9.85 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.14 (1H, dd), 7.09 (1H, d), 6.85 (1H, d), 6.67 - 6.45 (2H, m), 3.77 (3H, s), 2.18 (3H, s), 1.85 (2H, br. s.), 1.47 - 1.57 (2H, m), 0.96 - 0.85 (2H, m); UPLC: 0.52 分, 314 [M+H]<sup>+</sup>

## 【 0 2 2 5】

( 中間体106 )

( 3-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン )

## 【化 2 1 2】



2つの反応を並行して設定した。それらのそれぞれで、5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン(1.5 g、11.71 mmol)の乾燥ジクロロメタン(100 mL)溶液に、(6-フルオロ-3-ピリジニル)ボロン酸(1.980 g、14.05 mmol)、酢酸銅(II)(2.126 g、11.71 mmol)、及びピリジン(1.420 mL、17.56 mmol)を加えた。該反応物を、室温で空気雰囲気下で攪拌したまま一晩放置した。2つの反応混合物を合わせ、固体を濾去した。得られた溶液を水(90mL)で洗浄した。水相をジクロロメタンで2回抽出した(2回 90 mL)。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去すると残渣を与え、それを、溶離液として65/35から50/50になる勾配及びシクロヘキサン/酢酸エチルを利用するシリカゲルクロマトグラフィー(Biotage system、100g SNAPカラム)により精製すると、標題化合物を白色の固体として与えた(1.27 g)。

## 【化 2 1 3】

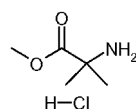
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 8.40 (1H, m), 7.94 (1H, m), 7.06 (1H, dd), 6.18 (1H, br. s), 1.57 (6H, s); UPLC<sub>ipqc</sub>: 0.56 分, 224 [M+H]<sup>+</sup>

## 【 0 2 2 6】

( 中間体107 )

( 2-メチルアラニナート塩酸塩 )

## 【化 2 1 4】



2-アミノ-2-メチルプロピオン酸(25 g、242.43 mmol)をメタノール(150 mL)に溶解させた。塩化チオニル(25 mL)を0 で該反応混合物に滴加した。該反応物を3時間還流し、蒸発させ、真空下で乾燥させた。固体を数回 $\text{Et}_2\text{O}$ で洗浄し、乾燥させると、標題化合物(37 g)を白色の固体として与えた。

## 【化 2 1 5】

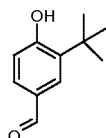
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  ppm 8.71 (3H, s), 3.77 (3H, s), 1.5 (6H, s).

## 【 0 2 2 7】

( 中間体108 )

( 3-(1,1-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシベンズアルデヒド )

## 【化 2 1 6】



2-(1,1-ジメチルエチル)フェノール(10 g、66.67 mmol)を40 mLのMeOHに溶解させ、40

10

20

30

40

50

mLの水に溶解させたNaOH(40 g、1 mol)を滴加した。次いで、40 mLのCHCl<sub>3</sub>を(1時間の間に)60 で加えた。該反応混合物をその温度で3時間攪拌した。室温に冷却した後、該混合物を0 に冷却し、溶液が5~6のpHになるまで4M HClを加えた。該混合物をDCM(3回)で抽出し、回収した有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗製物をシリカゲルカラムに入れ、シクロヘキサン/EtOAc(100:0から80:20になるシクロヘキサン/EtOAc、次いで80:20で一定)により溶離すると、766 mgの標題化合物を与えた。

【化 2 1 7】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 10.62 (1H, s), 9.79 (1H, s), 7.73 (1H, br. s), 7.67 – 7.57 (1H, m), 7.01 – 6.90 (1H, m), 1.38 (9H, s); UPLC<sub>ipqc</sub>: 0.97 分, 177 [M-H]<sup>+</sup>.

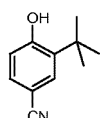
10

【 0 2 2 8 】

( 中間体109 )

( 3-(1,1-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシベンゾニトリル )

【化 2 1 8】



3-(1,1-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシベンズアルデヒド(中間体108、550 mg)及びヒドロキシルアミン塩酸塩(322 mg、4.63 mmol)を8.0 mLの酢酸中で還流状態で1時間攪拌した。0 に冷却した後、該混合物をEt<sub>2</sub>Oに注ぎ、水で1回、NaOH(5%水溶液)で1回洗浄した。回収した水相をEt<sub>2</sub>Oで抽出し(2回)、合わせた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、蒸発させ、ペンタンによりトリチュレートすると、540 mgの標題化合物を与えた。

20

【化 2 1 9】

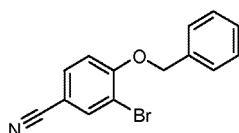
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 10.92 (1H, br. s), 7.53 – 7.45 (2H, m), 6.92 (1H, d), 1.34 (9H, s); UPLC<sub>ipqc</sub>: 1.03 分, 174 [M-H]<sup>+</sup>.

【 0 2 2 9 】

( 中間体110 )

( 3-ブromo-4-[(フェニルメチル)オキシ]ベンゾニトリル )

【化 2 2 0】



3-ブromo-4-ヒドロキシベンゾニトリル(5.94 g、0.03 mol)を100 mLの乾燥アセトンに溶解させた。炭酸カリウム(8.29 g、0.06 mol)を加えた。次いで、該反応混合物に臭化ベンジルを滴加した(5 g、0.03 mol)。該反応混合物を50 で一晩攪拌した。次いで、それを室温に冷却し、濾過し、蒸発させた。得られた残渣を酢酸エチル(300 mL)に溶解させ、水を加えた(200 mL)。相を分離し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させた。蒸発させると、標題化合物(7.6 g)を薄黄色の固体として得た。

40

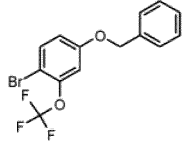
【化 2 2 1】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 7.85 (1H, d), 7.57 (1H, dd), 7.45 - 7.36 (5H, m), 6.99 (1H, d), 5.23 (2H, s); UPLC<sub>ipqc</sub>: 1.24 分.

【 0 2 3 0 】

上記の反応スキームに記載されるとおりに、3-ブromo-4-ヒドロキシベンゾニトリルを適切に置換されたフェノールに代えて、上記の方法を利用して下記の化合物を製造した。

【表 1】

中間体	構造	名称	フェノール	NMR キャラクターゼーション	UPLC_ipqc キャラクターゼーション
111		1-ブromo-4-[(フェニルメチル)オキシ]-2-[(トリフルオロメチル)オキシ]ベンゼン	4-ブromo-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェノール	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ ppm 7.19 - 7.78 (6H, m), 6.73 - 7.14 (2H, m), 5.06 (2H, br. s.)	1.44 分

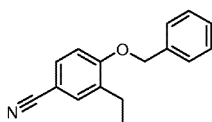
10

## 【0231】

(中間体112)

(3-エチル-4-[(フェニルメチル)オキシ]ベンゾニトリル)

## 【化222】



臭化エチルマグネシウムの1M溶液(2 mL、1.5当量)に、THF(10 mL)を加え、該反応混合物を0 に冷却した。二塩化亜鉛の0.5M THF溶液(4 mL、1.5当量)をゆっくりと加え、該反応混合物を同じ温度で30分間攪拌した。Pd( $\text{tBu}_3\text{P}$ )<sub>2</sub>(102 mg、0.1当量)を加え、それに続いて3-ブromo-4-[(フェニルメチル)オキシ]ベンゾニトリル(中間体110、576 mg)のTHF溶液を加え、該反応物を室温になるまで放置した。30分間攪拌後、追加のPd( $\text{tBu}_3\text{P}$ )<sub>2</sub>を加え(51 mg、0.05当量)、次いで30分間攪拌後、3回目のPd( $\text{tBu}_3\text{P}$ )<sub>2</sub>(51 mg、0.05当量)を加え、30分間攪拌した。該反応混合物をNH<sub>4</sub>Clの飽和水溶液(100 mL)によりクエンチし、酢酸エチルで3回抽出した(3×150 mL)。合わせた有機相をセライトで濾過し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた残渣を、溶離液として100:0、次いで100:0から90:10になる勾配シクロヘキサン/酢酸エチルを使用するシリカゲルのクロマトグラフィー(Companion system、40g Siカートリッジ)により精製した。蒸発させると、標題化合物(336 mg)を白色の固体として得た。

20

30

## 【化223】

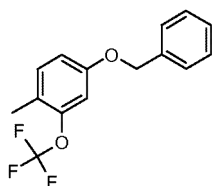
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 7.49 - 7.27 (7H, m), 6.94 (1H, d), 5.15 (2H, s), 2.72 (2H, q), 1.23 (3H, t); UPLC\_ipqc: 1.30 分、236 [M-H]<sup>-</sup>.

## 【0232】

(中間体113)

(1-メチル-4-[(フェニルメチル)オキシ]-2-[(トリフルオロメチル)オキシ]ベンゼン)

## 【化224】



40

有機金属溶液の調製: 1MのZnCl<sub>2</sub>のEt<sub>2</sub>O(6 mL)溶液に、室温でゆっくりと1.4Mの臭化メチルマグネシウムのTHF溶液(4.3 mL)を加え、該反応混合物を室温で20分間攪拌した。

60 に温めた1-ブromo-4-[(フェニルメチル)オキシ]-2-[(トリフルオロメチル)オキシ]ベンゼン(中間体111、537 mg、1.55 mmol)及びPd( $\text{tBu}_3\text{P}$ )<sub>2</sub>(208 mg、0.4 mmol)の溶液に、5.15 mLの事前に形成した有機金属溶液を加え、該反応混合物を60 で1時間攪拌した。さらに、5.15 mLの有機金属溶液を加え、該反応混合液を60 で30分間攪拌した。冷却後、

50



該反応物を水(1 mL)でクエンチし、塩化アンモニウム飽和水溶液(20 mL)で希釈し、酢酸エチルで抽出した(2×50mL)。有機層をブラインで洗浄し(2×20mL)、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過して蒸発させた。粗製物を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカ、100:0から80:20になるシクロヘキサン/EtOAc)により精製すると、標題化合物(203 mg)を固体として与えた。

【化 2 2 5】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 7.30 - 7.49 (5H, m), 7.15 (1H, d), 6.79 - 6.90 (2H, m), 5.05 (2H, s), 2.25 (3H, s); UPLC<sub>ipqc</sub>: 1.43 分, 281 [M-H]-.

【 0 2 3 3】

上記の反応スキームに記載されるとおりに、1-ブロモ-4-[(フェニルメチル)オキシ]-2-[(トリフルオロメチル)オキシ]ベンゼンを適切に置換されたハロ化合物に代えて、上記の方法を利用して、下記の化合物を製造した。

【表 2】

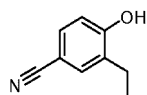
中間体	構造	名称	ハロ化合物	NMR キャラクターゼーション	UPLC <sub>ipqc</sub> キャラクターゼーション
114		3-メチル-4-[(5-ニトロ-2-ピリミジニル)オキシ]ベンゾニトリル	3-ブロモ-4-[(5-ニトロ-2-ピリミジニル)オキシ]ベンゾニトリル(中間体130)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 9.36 (2H, s), 7.68 (1H, s), 7.64 (1H, d), 7.25 (1H, d), 2.26 (3H, s)	0.94 分

【 0 2 3 4】

( 中間体115 )

( 3-エチル-4-ヒドロキシベンゾニトリル )

【化 2 2 6】



3-エチル-4-[(フェニルメチル)オキシ]ベンゾニトリル(中間体112、334 mg)を15 mLのEtOAc/EtOH(2/1)に溶解させ、10% molのPd/C(0.1当量)を該溶液に加えた。得られた混合物を、水素ガス雰囲気下室温で一晩攪拌した。該反応混合物をアルゴン下で濾過し、溶媒を除去した。得られた残渣を、溶離液として100:0から80:20になる勾配シクロヘキサン/酢酸エチルを使用するシリカゲルのクロマトグラフィー(Companion system、40g Siカートリッジ)により精製した。蒸発させると、標題化合物(148 mg)を白色の固体として得た。

【化 2 2 7】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 10.50 (1H, br s), 7.50 (2H, m), 6.92 (1H, d), 2.55 (2H, q), 1.12 (3H, t); UPLC<sub>ipqc</sub>: 0.84 分, 146 [M-H]-.

【 0 2 3 5】

3-エチル-4-[(フェニルメチル)オキシ]ベンゾニトリルを適切にベンジル化されたフェノールに代えて、上記の方法を利用して、下記の化合物を製造した。

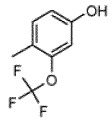
10

20

30

40

【表 3】

中間体	構造	名称	ベンジル化フェノール	NMR キャラクターゼーション	UPLC_ipqc キャラクターゼーション
116		<u>4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェノール</u>	1-メチル-4-[(フェニルメチル)オキシ]-2-[(トリフルオロメチル)オキシ]ベンゼン (中間体 113)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 9.77 (1H, br. s.), 7.15 (1H, d), 6.63 - 6.75 (2H, m), 2.13 (3H, s)	1.01 分, 192[M-H]

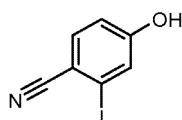
10

## 【 0 2 3 6 】

( 中間体117 )

( 4-ヒドロキシ-2-ヨードベンゾニトリル )

## 【 化 2 2 8 】



2-フルオロ-4-ヨードベンゾニトリル(5.0 g、20.24 mmol)の乾燥アセトニトリル(100 mL)溶液に、カリウムトリメチルシラノラート(1.18 g)を加え、該反応混合物を50℃で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル(100 mL)に溶解させ、pH 3の緩衝剤水溶液をpHが約5になるまで加えた。2相を分離し、有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発させると、標題化合物(4.90 g)を茶色の固体として与えた。

20

## 【 化 2 2 9 】

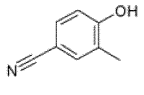
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 10.92 (1H, s), 7.65 (1H, d), 7.39 (1H, d), 6.93 (1H, dd);
UPLC\_ipqc: 0.81 分, 244 [M-H]<sup>-</sup>.

## 【 0 2 3 7 】

上記の反応スキームに記載されるとおりに、4-フルオロ-2-ヨードベンゾニトリルを適切に置換されたフルオロベンゾニトリルに代えて、上記の方法を利用して、下記の化合物を製造した。

30

【表 4】

中間体	構造	名称	フルオロベンゾニトリル	UPLC_ipqc キャラクターゼーション
118		<u>4-ヒドロキシ-3-メチルベンゾニトリル</u>	4-フルオロ-3-メチルベンゾニトリル	0.74 分, 134 [M+H] <sup>+</sup> , 132 [M-H] <sup>-</sup>

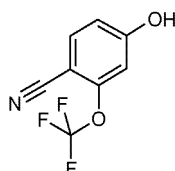
40

## 【 0 2 3 8 】

( 中間体119 )

( 4-ヒドロキシ-2-[(トリフルオロメチル)オキシ]ベンゾニトリル )

## 【 化 2 3 0 】



2つの反応を並行して行ない(A及びB)、次いで2つの反応混合物を合わせて、後処理及び

50

精製を実施した。

反応A: 4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゾニトリル(50 mg、0.23 mmol)の1,2-ジクロロエタン(1 mL)溶液に、 $\text{BBr}_3$ の1M DCM溶液(0.69 mL、0.69 mmol)を滴加した。得られた反応混合物を、各回に $\text{BBr}_3$ の1M DCM溶液(1 mL)をさらに加えながらマイクロ波を5回照射して(設定パラメーター:  $T=100$ 、 $t=1$ 時間)攪拌した。使用した $\text{BBr}_3$ の1M DCM溶液の総量は4.69 mLであった。

反応B: バイアルに、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゾニトリル(750 mg、3.45 mmol)、1,2-ジクロロエタン(5 mL)を加え、次いで $\text{BBr}_3$ の1M DCM溶液(10.36 mL、10.36 mmol)を滴加した。得られた反応混合物を、マイクロ波を照射しながら1時間攪拌した(設定 $T=100$ )。該反応混合物に、さらに $\text{BBr}_3$ の1M DCM溶液(1 mL)を加え、得られた反応混合物を、各回に $\text{BBr}_3$ の1M DCM溶液(0.8 mL)をさらに加えながらさらに3回マイクロ波を照射して(設定パラメーター:  $T=100$ 、 $t=1.5$ 時間)攪拌した。使用した $\text{BBr}_3$ の1M DCM溶液の総量は13.76 mLであった。

2つの反応混合物A及びBを、 $\text{NaHCO}_3$ の飽和水溶液に滴加し、固体の $\text{NaHCO}_3$ を加えてpHを7に調整した。2相を分離し、水相を、DCM(1×)及びEtOAc(2×)で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、蒸発乾固させると、未反応の出発物質と混合した状態で標題化合物を黒色の油として与えた(1.48 g)。この混合物を、さらに精製せずに次の工程で使用した。

【化 2 3 1】

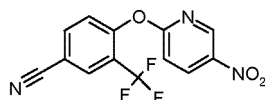
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  ppm 11.35 (1H, s), 7.82 (1H, d), 6.91 - 6.98 (2H, m); UPLC\_ipqc: 0.88 分, 204  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 202  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

【 0 2 3 9 】

( 中間体120 )

( 4-[(5-ニトロ-2-ピリジニル)オキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル )

【化 2 3 2】



DMF(2 mL)中の2-クロロ-5-ニトロピリジン(70 mg、0.44 mmol)、4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(91 mg、0.49 mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (92 mg、0.66 mmol)の混合物を50 で一晩攪拌した。水(4 mL)を加えると、沈殿物が形成した。固体を濾去し、MeOHでトリチュレートすると、標題化合物(85 mg)を茶色がかった固体として与えた。

【化 2 3 3】

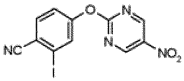
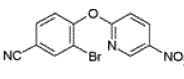
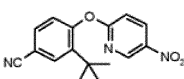
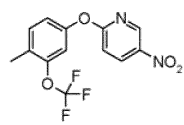
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 8.99 (1H, d), 8.60 (1H, dd), 8.07 (1H, s), 7.95 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.19 - 7.32 (1H, m); UPLC\_ipqc: 1.1 分, 310  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【 0 2 4 0 】

上記反応スキームに記載されたとおり、好適な温度で、任意にマイクロ波照射しながら、2-クロロ-5-ニトロピリジン、2-クロロ-5-ニトロピリミジン、1-フルオロ-4-ニトロベンゼンなどの適切なハロニトロアリールを、適切に置換されたフェノールと反応させて、上記の方法を利用して、下記の化合物を製造した。最終生成物のいくつかはフラッシュクロマトグラフィーにより精製した(シリカ;シクロヘキサン/EtOAc又は他の適切な溶媒系)。

。

【表 5】

中間体	構造	名称	ハロニトロアリアル	フェノール	NMR キャラクターゼーション	UPLC_ipqc キャラクターゼーション
121		<u>2-ヨード-4-[(5-ニトロ-2-ピリミジニル)オキシ]ベンゾニトリル</u>	2-クロロ-5-ニトロピリジン	4-ヒドロキシ-2-ヨードベンゾニトリル(中間体 117)	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 9.50 (2H, br. s), 8.14 (1H, br. s), 8.05 - 7.99 (1H, m), 7.57 - 7.63 (1H, m)	1.03 分, 369[M+H] <sup>+</sup>
122		<u>3-ブromo-4-[(5-ニトロ-2-ピリジニル)オキシ]ベンゾニトリル</u>	2-クロロ-5-ニトロピリジン	3-ブromo-4-ヒドロキシ-ベンゾニトリル	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 9.01 (1 H, br. s), 8.65 - 8.56 (1 H, m), 8.02 (1H, s), 7.75 (1 H, d), 7.38 (1H, d), 7.25 (1H, d)	1.08 分, 320 [M] <sup>+</sup> , Br パターン
123		<u>3-(1,1-ジメチルエチル-4-[(5-ニトロ-2-ピリジニル)オキシ]ベンゾニトリル</u>	2-クロロ-5-ニトロピリジン	3-(1,1-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシベンゾニトリル(中間体 109)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 9.09 - 9.04 (1H, m), 8.74 - 8.64 (1H, m), 7.87 (1H, br. s), 7.83 - 7.77 (1H, m), 7.44 (1H, d), 7.33 (1H, d), 1.32 (9H, s)	1.23 分, 298[M+H] <sup>+</sup>
124		<u>2-[(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル]オキシ-5-ニトロピリジン</u>	2-クロロ-5-ニトロピリジン	4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェノール	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 9.02 (1 H, d), 8.49 (1 H, dd), 7.33 (1 H, d), 6.97 - 7.14 (3 H, m), 2.34 (3 H, s)	1.29 分, 315[M+H] <sup>+</sup>

10

20

30

125		<u>2-(メチルオキシ)-4-[(5-ニトロ-2-ピリジニル)オキシ]ベンゾニトリル</u>	2-クロロ-5-ニトロピリジン	4-ヒドロキシ-2-(メチルオキシ)ベンゾニトリル	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 9.05 (1H, dd) 8.56 (1H, dd) 7.65 (1H, d) 7.14 (1H, dd) 6.80 - 6.87 (2H, m) 3.94 (3H, s)	0.99 分, 272[M+H] <sup>+</sup>
126		<u>2-(メチルオキシ)-4-[(4-ニトロフェニル)オキシ]ベンゾニトリル</u>	1-フルオロ-4-ニトロベンゼン	4-ヒドロキシ-2-(メチルオキシ)ベンゾニトリル	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 8.24 - 8.35 (2H, m) 7.59 (1H, d) 7.10 - 7.20 (2H, m) 6.69 (1H, d) 6.65 (1H, dd) 3.92 (3H, s)	1.10 分
127		<u>2-ヒドロキシ-4-[(4-ニトロフェニル)オキシ]ベンゾニトリル</u>	1-フルオロ-4-ニトロベンゼン	2,4-ジヒドロキシベンゾニトリル	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 11.41 (1H, br. s.) 8.26 - 8.34 (2H, m) 7.71 (1H, d) 7.25 - 7.40 (2H, m) 6.69 (1H, dd) 6.67 (1H, d)	0.97 分, 255[M-H]
128		<u>2-ヒドロキシ-4-[(5-ニトロ-2-ピリジニル)オキシ]ベンゾニトリル</u>	2-クロロ-5-ニトロピリジン	2,4-ジヒドロキシベンゾニトリル	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 11.45 (1H, br. s.), 9.06 (1H, d), 8.66 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.34 (1H, d), 6.77 - 6.85 (2H, m)	0.87 分, 256[M-H]
129		<u>2-ヨード-4-[(5-ニトロ-2-ピリジニル)オキシ]ベンゾニトリル</u>	2-クロロ-5-ニトロピリジン	4-ヒドロキシ-2-ヨードベンゾニトリル(中間体 117)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 9.08 (1H, d), 8.70 (1H, dd), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, d), 7.52 (1H, dd), 7.41 (1H, d)	1.10 分

10

20

30

40

130		<u>3-ブロモ-4-[(5-ニトロ-2-ピリミジニル)オキシ]ベンゾニトリル</u>	2-クロロ-5-ニトロピリミジン	3-ブロモ-4-ヒドロキシベンゾニトリル	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 9.51 (2H, s), 8.44 - 8.47 (1H, m), 8.03 - 8.10 (1H, m), 7.74 (1H, d).	
131		<u>3-メチル-4-[(5-ニトロ-2-ピリジニル)オキシ]ベンゾニトリル</u>	2-クロロ-5-ニトロピリジン	4-ヒドロキシ-3-メチルベンゾニトリル(中間体 118)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 9.02 (1H, d), 8.57 (1H, dd), 7.50 - 7.71 (2H, m), 7.13 - 7.25 (2H, m), 2.23 (3 H, s).	1.04 分, 256[M+H] <sup>+</sup>
132		<u>4-[(5-ニトロ-2-ピリジニル)オキシ]-2-(トリフルオロメチル)オキシ]ベンゾニトリル</u>	2-クロロ-5-ニトロピリジン	4-ヒドロキシ-2-[(トリフルオロメチル)オキシ]ベンゾニトリル(中間体 119)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 9.02 - 9.11 (1H, m), 8.55 - 8.65 (1H, m), 7.82 (1 H, d), 7.25 - 7.35 (2 H, m), 7.20 (1 H, d).	1.14 分, 326[M+H] <sup>+</sup>

10

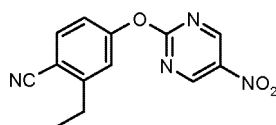
20

## 【 0 2 4 1 】

( 中間体 133 )

( 2-エチル-4-[(5-ニトロ-2-ピリミジニル)オキシ]ベンゾニトリル )

## 【 化 2 3 4 】



30

火炎処理した二口フラスコ中で、N<sub>2</sub>下で、-15℃に冷却したZnCl<sub>2</sub>(0.5 MのTHF溶液の0.8 mL、0.41 mmol)の1.0 mLのTHF中の溶液に、EtMgBr(1.0 MのTHF溶液の0.41 mL、0.41 mmol)をゆっくりと加え、該反応混合物をその温度で1時間攪拌した。次いで、Pd(tBu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>(7.0 mg、0.03 mmol)を加え、それに続いて、THF(1.0 mL)中の2-ヨード-4-[(5-ニトロ-2-ピリミジニル)オキシ]ベンゾニトリル(中間体121、50.0 mg)を加え、該反応混合物を-15℃で1時間攪拌し、次いでNaCl/氷浴を除いた。室温で2時間後、追加の3.5 mg(0.015 mmol)のPd(tBu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>を加えた。該反応物をNH<sub>4</sub>Cl(飽和水溶液)でクエンチし、EtOAcで抽出した(3回)。回収した有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。得られた残渣をシリカゲルカラムに入れ、シクロヘキサン/EtOAc(100:0から90:10になるシクロヘキサン/EtOAc、90:10で一定)により溶離すると、25 mgの標題化合物を与えた。

40

## 【 化 2 3 5 】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 9.47 (2H, br. s), 7.94 (1H, d), 7.49 (1H, br. s), 7.41 - 7.33 (1H, m), 2.84 (2H, q), 1.24 (3H, t); UPLC<sub>ipqc</sub>: 1.06 分, 271 [M+H]<sup>+</sup>.

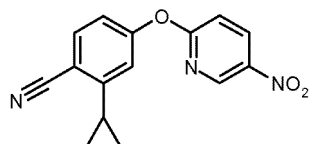
## 【 0 2 4 2 】

( 中間体 134 )

( 2-シクロプロピル-4-[(5-ニトロ-2-ピリジニル)オキシ]ベンゾニトリル )

50

## 【化 2 3 6】



有機金属溶液の調製:  $\text{ZnCl}_2$  の 0.5M THF 溶液 (9 mL) に、0.5M の臭化シクロプロピルマグネシウムの THF 溶液 (9 mL) を室温でゆっくりと加え、該反応混合物を室温で 20 分間攪拌した。

60 に温めた 2-ヨード-4-[(5-ニトロ-2-ピリジニル)オキシ]ベンゾニトリル (中間体 129、550 mg) 及び  $\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2$  (76 mg、0.15 mmol) の溶液に、6 mL の事前に形成した有機金属溶液を加え、該反応混合物を 60 で 1 時間攪拌した。さらに、6 mL の有機金属溶液を加え、該反応混合物を 60 でさらに 1 時間攪拌した。さらに、6 mL の有機金属溶液を加え、該反応混合物を 60 でさらに 1 時間攪拌した。冷却後、該反応物を水 (1 mL) でクエンチし、塩化アンモニウム飽和水溶液 (20 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出した (2 × 50 mL)。有機層を、ブラインで洗浄し (2 × 20 mL)、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、蒸発させ、100:0 から 80:20 になる n-ヘキサン/酢酸エチルにより溶離するシリカゲル (SNAP 50 g) のフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、標題化合物 (400 mg) を白色の固体として与えた。

## 【化 2 3 7】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  ppm 9.06 (1H, d), 8.67 (1H, dd), 7.88 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.23 (1H, dd), 7.01 (1H, dd), 2.17 - 2.27 (1H, m), 1.10 - 1.19 (2H, m), 0.82 - 0.90 (2H, m); UPLC<sub>ipqc</sub>: 1.13 分, 282 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0 2 4 3】

上記の反応スキームに記載されるとおりに、臭化シクロプロピルマグネシウムを適切なグリニャール試薬に代えて有機亜鉛試薬を形成し、上記の方法を利用して、下記の化合物を製造した。

## 【表 6】

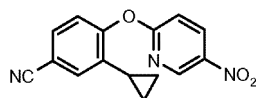
中間体	構造	名称	グリニャール試薬	NMR キャラクターゼーション	UPLC <sub>ipqc</sub> キャラクターゼーション
135		2-エチル-4-[(5-ニトロ-2-ピリジニル)オキシ]ベンゾニトリル	臭化エチルマグネシウム	$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ ppm 9.06 (1H, d) 8.56 (1H, dd) 7.72 (1H, d) 7.18 (1H, d) 7.10 - 7.17 (2H, m) 2.95 (2H, q) 1.35 (3H, t)	1.12 分, 270[M+H] <sup>+</sup>
136		3-エチル-4-[(5-ニトロ-2-ピリミジニル)オキシ]ベンゾニトリル	臭化エチルマグネシウム	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ ppm 9.35 (2H, s), 7.70 (1H, s), 7.64 (1H, dd), 7.23 (1H, d), 2.62 (2H, q), 1.25 (3H, t)	1.02 分

## 【0 2 4 4】

( 中間体 137 )

( 3-シクロプロピル-4-[(5-ニトロ-2-ピリジニル)オキシ]ベンゾニトリル )

## 【化 2 3 8】



10

20

30

40

50

バイアル中で、3-ブロモ-4-[(5-ニトロ-2-ピリジニル)オキシ]ベンゾニトリル(中間体122、800 mg)を16.0 mLのトルエンに溶解させた。シクロプロピルボロン酸(1073.8 mg、12.5 mmol)を加え、それに続いてPd(OAc)<sub>2</sub>(56.1 mg、0.25 mmol)、及び(Cy)<sub>3</sub>P(70.0 mg 0.25 mmol)を加えた。次いで、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(1855.0 mg、8.75 mmol)の水(8.0 mLの水)溶液を加えた。該反応混合物を80 で一晩攪拌した。室温に冷却後、該混合物を、ブラインとEtOAcとの間で分配し、分離した水相をEtOAcで抽出した(3回)。回収した有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。得られた粗製物をシリカゲルカラムに入れ、シクロヘキサン/EtOAc(100:0から80:20になるシクロヘキサン/EtOAc)により溶離すると、634 mgの標題化合物を与えた。

【化 2 3 9】

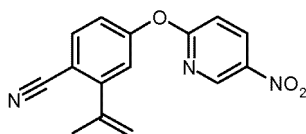
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 9.04 (1H, br. s), 8.69 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, s), 7.41 (2H, t), 1.90 – 1.80 (1H, m), 0.90 – 0.73 (4H, m); UPLC\_ipqc: 1.12 分, 282 [M+H]<sup>+</sup>.

【 0 2 4 5】

( 中間体138 )

( 2-(1-メチルエテニル)-4-[(5-ニトロ-2-ピリジニル)オキシ]ベンゾニトリル )

【化 2 4 0】



2-ヨード-4-[(5-ニトロ-2-ピリジニル)オキシ]ベンゾニトリル(中間体129、5.0 g)のDMF(50 mL)溶液に、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(5.77 g、27.24 mmol)、Pd(tBu)<sub>3</sub>(696 mg、1.36 mmol)、及び4,4,5,5-テトラメチル-2-(1-メチルエテニル)-1,3,2-ジオキサボロラン(3.84 mL、20.43 mmol)を加え、該反応混合物を110 で4時間攪拌した。冷却後、該反応物を水(100 mL)で希釈し、酢酸エチルで抽出した(3×100 mL)。有機層を、氷冷ブラインで洗浄し(3×50mL)、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過して、蒸発させ、100:0から80:20になるシクロヘキサン/酢酸エチルにより溶離するシリカゲル(SNAP 100 g)のフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、標題化合物(1.8 g)を白色の固体として与えた。

【化 2 4 1】

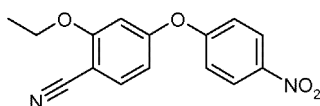
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 9.08 (1H, d), 8.69 (1H, dd), 7.97 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.40 (2H, d), 5.46 (1H, s), 5.32 (1H, s), 2.16 (3H, s); UPLC\_ipqc: 1.14 分, 282 [M+H]<sup>+</sup>.

【 0 2 4 6】

( 中間体139 )

( 2-(エチルオキシ)-4-[(4-ニトロフェニル)オキシ]ベンゾニトリル )

【化 2 4 2】



2-ヒドロキシ-4-[(4-ニトロフェニル)オキシ]ベンゾニトリル(中間体127、87.2 mg)を、DMF(5 mL)に溶解させた。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(92.2 mg、0.67 mmol)及びヨードエタン(32 μL、0.40 mmol)を加えた。該反応混合物を室温で攪拌した。16時間後、該反応混合物を蒸発乾固させると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー(10CVで100:0から50:50になるシクロヘキサン/EtOAc;次いで10CVの間50:50のシクロヘキサン/EtOAc)により精製すると、84.9 mgの標題化合物を黄色の固体として得た。

【化 2 4 3】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 8.26 - 8.35 (2H, m) 7.82 (1H, d) 7.26 - 7.35 (2H, m) 7.09 (1H, d) 6.80 (1H, dd) 4.18 (2H, q) 1.36 (3H, t); UPLC\_ipqc: 1.16 分, [M+H]<sup>+</sup>.

10

20

30

40

50



## 【 0 2 4 7 】

上記の反応スキームに記載されるとおりに、2-ヒドロキシ-4-[(4-ニトロフェニル)オキシ]ベンゾニトリルを適切に置換されたフェノールに、かつヨードエタンを適切な求電子試薬に代えて、上記の方法を利用して、下記の化合物を製造した。最終生成物のいくつかはフラッシュクロマトグラフィーにより精製した(シリカ;シクロヘキサン/EtOAc又は他の適切な溶媒系)。

## 【表 7】

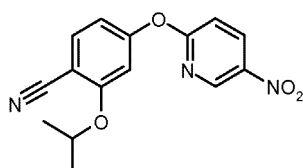
中間体	構造	名称	フェノール	求電子試薬	NMR キャラクタリゼーション	UPLC_ipqc キャラクタリゼーション
140		<u>2-[(シクロプロ ピルメチル)オ キシ]-4-[(5-ニト ロ-2-ピリジニ ル)オキシ]ベン ゾニトリル</u>	2-ヒドロキシ-4-[(5-ニトロ-2-ピリジニル)オキシ]ベンゾニトリル(中間体 128)	(ブロモメチル)シクロプロパン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 9.06 (1H, d), 8.67 (1H, dd), 7.83 (1H, d), 7.36 (1H, d), 7.19 (1H, d), 6.97 (1H, dd), 3.97 (2H, d), 1.17 - 1.35 (1H, m), 0.53 - 0.65 (2H, m), 0.29 - 0.40 (2H, m)	1.14 分, 312[M+H] <sup>+</sup>
141		<u>2-[(エチルオキ シ)-4-[(5-ニト ロ-2-ピリジニ ル)オキシ]ベン ゾニトリル</u>	2-ヒドロキシ-4-[(5-ニトロ-2-ピリジニル)オキシ]ベンゾニトリル(中間体 128)	ヨードエタン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 9.06 (1H, d), 8.67 (1H, dd), 7.83 (1H, d), 7.36 (1H, d), 7.20 (1H, d), 6.97 (1H, dd), 4.17 (2H, q), 1.35 (3H, t)	1.06 分, 286[M+H] <sup>+</sup>

## 【 0 2 4 8 】

( 中間体 142 )

( 2-[(1-メチルエチル)オキシ]-4-[(5-ニトロ-2-ピリジニル)オキシ]ベンゾニトリル )

## 【化 2 4 4】



バイアル中で、2,4-ジヒドロキシベンゾニトリル(300 mg、2.2 mmol)、2-クロロ-5-ニトロピリジン(351.96 mg、2.22 mmol)、及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(920 mg、6.62 mmol)をDMF(5 mL)に溶解させた。該反応物を、マイクロ波を照射しながら1時間加熱した(設定温度:110 )。該反応混合物をEt<sub>2</sub>O及び水で希釈し、1N HCl水溶液でpH 2まで酸性化し、相を分離し、有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。固体を濾去し、溶媒を除去すると、粗製2-ヒドロキシ-4-[(5-ニトロ-2-ピリジニル)オキシ]ベンゾニトリル(664 mg)を茶色の固体として与えた。この粗製物の乾燥DMF(5 mL)溶液に、炭酸カリウム(460 mg、3.33 mmol)及び臭化イソプロピル(313 μL、3.33 mmol)を加え、該反応混合物を50 で一晩攪拌した。該反応物をブライン(10 mL)で希釈し、酢酸エチル(2×20mL)で抽出した。有機層を、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過して、蒸発させ、100:0から75:25になるシクロヘキサン/酢酸エチルにより溶離するシリカゲル(SNAP 25 g)のフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、標題化合物(260 mg)を白色の固体として与えた。

## 【化 2 4 5】

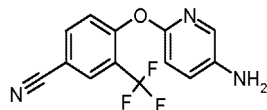
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 9.06 (1H, d), 8.56 (1H, dd), 7.61 - 7.67 (1H, m), 7.15 (1H, d), 6.76 - 6.84 (2H, m), 4.56 - 4.68 (1H, m), 1.44 (6H, d).

【 0 2 4 9 】

( 中間体143 )

( 4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル )

【 化 2 4 6 】



THF(3 mL)/水(1.5 mL)中の4-[(5-ニトロ-2-ピリジニル)オキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(中間体120、83 mg)の溶液に、室温で、鉄(75 mg、1.34 mmol)及びNH<sub>4</sub>Cl(72 mg、1.34 mmol)を加え、得られた反応混合物を一晩攪拌した。該混合物をセライトの  
10  
小パッドに通して濾過し、EtOAc及び水で洗浄した。濾過した混合物に、NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液を加え、2相を分離した。水相をEtOAcで抽出し、合わせた有機相を乾燥させ、蒸発乾固させた。粗製物を、フラッシュクロマトグラフィー(companion system、2×12 g Siカートリッジ、100:0から70:30になるシクロヘキサン/EtOAc)により精製すると、標題化合物(72 mg)を与えた。

【 化 2 4 7 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 7.97 (1H, s), 7.69 - 7.79 (2H, m), 7.23 (1H, d), 7.16 (1H, dd), 6.93 (1H, d); UPLC\_ipqc: 0.91 分, 280 [M+H]<sup>+</sup>.

【 0 2 5 0 】

上記の反応スキームに記載されるとおりに、4-[(5-ニトロ-2-ピリジニル)オキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(中間体120)を適切なニトロ誘導体に代えて、上記の方法を利用して、下記の化合物を製造した。最終生成物のいくつかはフラッシュクロマトグラフィーにより精製した(シリカ又はNHカートリッジ;シクロヘキサン/EtOAc又は他の適切な溶媒系)。いくつかの場合において、SCXによる精製(MeOH、次いでアンモニアの2M MeOH溶液)を、通常のフラッシュクロマトグラフィーの前に実施した。  
20

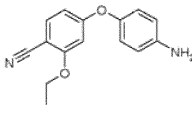
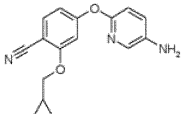
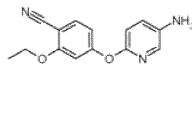
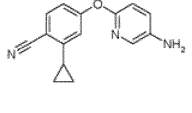
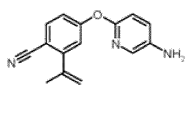
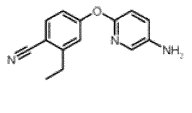
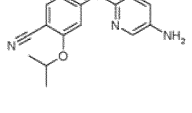
【表 8】

中間体	構造	名称	ニトロ誘導体	NMR キャラクターゼーション	UPLC_ipqc キャラクターゼーション
144		<u>4-[(5-アミノ-2-ピリ ミジニル)オキシ]-2- エチルベンゾニトリ ル</u>	2-エチル-4-[(5- ニトロ-2-ピリ ミジニル)オキシ] ベンゾニトリル(中間 体 133)	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO- d <sub>6</sub> ): δ ppm 8.03 (2 H, br. s), 7.79 (1H, d), 7.19 (1 H, br. s), 7.07 (1H, d), 5.41 (2H, br. s), 2.80 (2H, q), 1.22 (3H, t)	0.78 分, 241[M+H] <sup>+</sup>
145		<u>4-[(5-アミノ-2-ピリ ジニル)オキシ]-3-シ クロプロピルベンゾ ニトリル</u>	3-シクロプロ ピル-4-[(5-ニト ロ-2-ピリジニ ル)オキシ]ベン ゾニトリル(中 間体 137)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- d <sub>6</sub> ): δ ppm 7.61 – 7.52 (2H, m), 7.42 (1H, s), 7.16 – 7.09 (1H, m), 6.89 (2H, t), 5.19 (2H, br. s), 2.14 – 2.04 (1H, m), 0.97 – 0.89 (2H, m), 0.82 – 0.75 (2H, m)	0.86 分, 252[M+H] <sup>+</sup>
146		<u>4-[(5-アミノ-2-ピリ ジニル)オキシ]-3- (1,1-ジメチルエチ ル)ベンゾニトリル</u>	3-(1,1-ジメチ ルエチル)-4-[(5- ニトロ-2-ピリ ジニル)オキシ] ベンゾニトリ ル(中間体 123)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- d <sub>6</sub> ): δ ppm 7.72 (1H, br. s), 7.65 – 7.57 (2H, m), 7.16 – 7.08 (1H, m), 6.89 – 6.78 (2H, m), 5.28 – 5.19 (2H, m), 1.39 (9H, s)	1.02 分, 268[M+H] <sup>+</sup>
147		<u>6-[(4-メチル-3-[(ト リフルオロメチル) オキシ]フェニル]オ キシ]-3-ピリジンア ミン</u>	2-[(4-メチル-3- [(トリフルオロ メチル)オキシ] フェニル]オキシ )-5-ニトロ ピリジン(中間 体 124)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 7.70 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.09 (1H, dd), 6.95 (1H, br. s.), 6.91 (1H, dd), 6.78 (1H, d), 2.27 (3H, s)	1.04 分, 285[M+H] <sup>+</sup>
148		<u>4-[(5-アミノ-2-ピリ ジニル)オキシ]-2- (メチルオキシ)ベン ゾニトリル</u>	2-(メチルオキシ)-4-[(5-ニト ロ-2-ピリジニ ル)オキシ]ベン ゾニトリル(中 間体 125)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- d <sub>6</sub> ): δ ppm 7.64 (1H, d) 7.61 (1H, d) 7.11 (1H, dd) 6.87 (1H, d) 6.83 (1H, d) 6.52 (1H, dd) 5.27 (2H, br. s.) 3.86 (3H, s)	0.74 分, 242[M+H] <sup>+</sup>
149		<u>4-[(4-アミノフェニ ル)オキシ]-2-(メチ ルオキシ)ベンゾニ トリル</u>	2-(メチルオキシ)-4-[(4-ニト ロフェニル)オ キシ]ベンゾニ トリル(中間体 126)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- d <sub>6</sub> ): δ ppm 7.63 (1 H, d) 6.81 – 6.87 (2 H, m) 6.76 (1 H, d) 6.60 – 6.67 (2 H, m) 6.42 (1 H, dd) 5.12 (2 H, br. s.) 3.86 (3 H, s)	0.70 分, 241[M+H] <sup>+</sup>

10

20

30

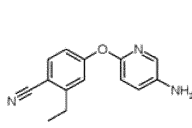
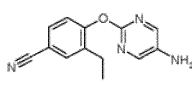
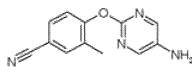
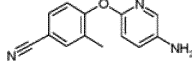
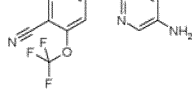
150		<u>4-[(4-アミノフェニル)オキシ]-2-(エチルオキシ)ベンゾニトリル</u>	2-(エチルオキシ)-4-[(4-ニトロフェニル)オキシ]ベンゾニトリル(中間体 139)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 7.42 (1H, d) 6.85 - 6.90 (2H, m) 6.68 - 6.75 (2H, m) 6.48 (1H, d) 6.44 (1H, dd) 4.04 (2H, q) 3.70 (2H, br. s.) 1.45 (3H, t)	0.80 分, 255[M+H] <sup>+</sup>
151		<u>4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-2-[(シクロプロピルメチル)オキシ]ベンゾニトリル</u>	2-[(シクロプロピルメチル)オキシ]-4-[(5-ニトロ-2-ピリジニル)オキシ]ベンゾニトリル(中間体 140)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 7.74 (1H, dd), 7.47 (1H, d), 7.13 (1H, dd), 6.83 (1H, d), 6.61 (1H, d), 6.57 (1H, dd), 3.85 (2H, d), 3.70 (2H, br. s.), 1.21 - 1.35 (1H, m), 0.60 - 0.70 (2H, m), 0.32 - 0.40 (2H, m)	0.91 分, 282[M+H] <sup>+</sup>
152		<u>4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-2-(エチルオキシ)ベンゾニトリル</u>	2-(エチルオキシ)-4-[(5-ニトロ-2-ピリジニル)オキシ]ベンゾニトリル(中間体 141)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 7.75 (1H, dd), 7.48 (1H, d), 7.13 (1H, dd), 6.84 (1H, d), 6.63 (1H, d), 6.58 (1H, dd), 4.08 (2H, q), 3.68 (2H, br. s.), 1.46 (3H, t)	0.81 分, 256[M+H] <sup>+</sup>
153		<u>4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-2-シクロプロピルベンゾニトリル</u>	2-シクロプロピル-4-[(5-ニトロ-2-ピリジニル)オキシ]ベンゾニトリル(中間体 134)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 7.70 (1 H, d), 7.60 (1 H, d), 7.12 (1 H, dd), 6.85 (1 H, d), 6.80 (1 H, dd), 6.65 (1 H, d), 5.26 (2 H, br. s.), 2.11 - 2.22 (1 H, m), 1.07 - 1.15 (2 H, m), 0.75 - 0.82 (2 H, m)	0.86 分, 252[M+H] <sup>+</sup>
154		<u>4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-2-(1-メチルエチル)ベンゾニトリル</u>	2-(1-メチルエチル)-4-[(5-ニトロ-2-ピリジニル)オキシ]ベンゾニトリル(中間体 138)	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 7.79 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.12 (1H, dd), 7.05 (1H, d), 6.98 (1H, dd), 6.89 (1H, d), 5.40 (1H, s), 5.28 (2H, br. s.), 5.23 (1H, s), 2.12 (3H, s)	0.90 分, 252[M+H] <sup>+</sup>
155		<u>4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-2-エチルベンゾニトリル</u>	2-エチル-4-[(5-ニトロ-2-ピリジニル)オキシ]ベンゾニトリル(中間体 135)	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 7.77 (1H, d) 7.58 (1H, d) 7.15 (1H, dd) 7.00 (1H, d) 6.92 (1H, dd) 6.86 (1H, d) 3.62 (2H, br. s.) 2.86 (2H, q) 1.29 (3H, t)	0.86 分, 240[M+H] <sup>+</sup>
156		<u>4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル</u>	2-[(1-メチルエチル)オキシ]-4-[(5-ニトロ-2-ピリジニル)オキシ]ベンゾニトリル(中間体 142)	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 7.63 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.12 (1H, dd), 6.88 (1H, d), 6.84 (1H, d), 6.51 (1H, dd), 5.29 (2H, br. s.), 4.66 - 4.77 (1H, m), 1.29 (6H, d)	0.89 分, 270 [M+H] <sup>+</sup>

10

20

30

40

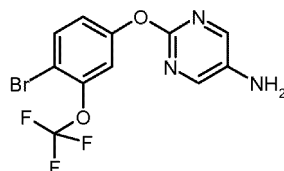
157		4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-2-エチルベンゾニトリル	2-エチル-4-[(5-ニトロ-2-ピリジニル)オキシ]ベンゾニトリル(中間体 135)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 7.73 (1H, d), 7.60 (1H, m), 7.13 - 7.10 (1H, m), 7.02 (1H, d), 6.89 - 6.86 (2H, m), 5.28 (2H, br. s.), 2.79-2.73 (2H, q), 1.21 - 1.17 (3H, t)	0.85 分, 240[M+H] <sup>+</sup>
158		4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-3-エチルベンゾニトリル	3-エチル-4-[(5-ニトロ-2-ピリジニル)オキシ]ベンゾニトリル(中間体 136)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 8.09 (2H, s), 7.62 (1H, s), 7.55 (1H, dd), 7.15 (1H, d), 3.62 (2H, br. s.), 2.68 (2H, q), 1.24 (3H, t)	0.77 分, 241[M+H] <sup>+</sup>
159		4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-3-メチルベンゾニトリル	3-メチル-4-[(5-ニトロ-2-ピリジニル)オキシ]ベンゾニトリル(中間体 114)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 8.08 (2H, s), 7.60 (1H, s), 7.55 (1H, d), 7.17 (1H, d), 3.59 (2H, br. s.), 2.27 (3H, s)	0.68 分, 227[M+H] <sup>+</sup>
160		4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-3-メチルベンゾニトリル	3-メチル-4-[(5-ニトロ-2-ピリジニル)オキシ]ベンゾニトリル(中間体 131)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 7.71 (1H, d), 7.54 (1H, s), 7.45 (1H, dd), 7.14 (1H, dd), 6.95 (1H, d), 6.83 (1H, d), 3.61 (2H, br. s.), 2.29 (3H, s)	0.75 分, 226[M+H] <sup>+</sup>
161		4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-2-[(トリフルオロメチル)オキシ]ベンゾニトリル	4-[(5-ニトロ-2-ピリジニル)オキシ]-2-[(トリフルオロメチル)オキシ]ベンゾニトリル(中間体 132)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 7.77 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.17 (1H, dd), 7.11 (1H, s), 7.06 (1H, dd), 6.89 (1H, d)	0.94 分, 296[M+H] <sup>+</sup>

【 0 2 5 1 】

( 中間体162 )

( 2-({4-ブromo-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-5-ピリミジンアミン )

【 化 2 4 8 】



4-ブromo-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェノール(257 mg、1.0 mmol)の乾燥DMF(4 mL)の溶液に、炭酸カリウム(276 mg、2 mmol)を加え、次いで2-クロロ-5-ニトロピリミジン(319 mg、2.0 mmol)を加え、該反応混合物を室温で2時間攪拌した。該反応物を、水(1 mL)によりクエンチし、ブライン(5 mL)で希釈し、酢酸エチル(2×15 mL)で抽出した。有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過して蒸発させると、粗製の2-({4-ブromo-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-5-ニトロピリミジンを与えた。この粗製物をTHF/水(2:1)(6 mL)に溶解させ、鉄(279 mg、5 mmol)及びNH<sub>4</sub>Cl(267.5 mg、5 mmol)を加え、該反応混合物を室温で一晩攪拌した。固体を濾去し、該溶液をNaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液(5 mL)で希釈し、酢酸エチル(2×20 mL)で抽出した。有機層を、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過して、蒸発させ、75:25から40:60になるシクロヘキサン/酢酸エチルにより溶離するシリカゲル(SNAP 25 g)のフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、標題化合物(280 mg)を薄黄色の固体として与えた。

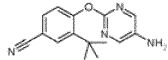
## 【化 2 4 9】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 8.00 (2H, s), 7.81 (1H, d), 7.34 - 7.40 (1H, m), 7.14 (1H, dd), 5.37 (2H, br. s.); UPLC\_ipqc: 1.02 分, 350 [M]<sup>+</sup> Br パターン.

## 【 0 2 5 2】

上記の反応スキームに記載されるとおりに、4-ブロモ-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェノールを適切に置換されたフェノールに代えて、上記の方法を利用して、下記の化合物を製造した。

## 【表 9】

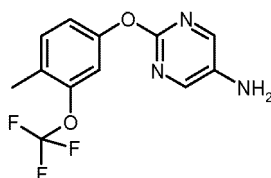
中間体	構造	名称	フェノール	NMR キャラクターゼーション	UPLC_ipqc キャラクターゼーション
163		4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-3-(1,1-ジメチルエチル)ベンゾニトリル	3-(1,1-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシベンゾニトリル (中間体 109)	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 8.01 (2H, s) 7.76 (1H, d) 7.67 (1H, dd) 7.05 (1H, d) 5.35 - 5.41 (2H, m) 1.35 (9H, s)	0.92 分, 269[M+H] <sup>+</sup>

## 【 0 2 5 3】

( 中間体164 )

( 2-((4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル)オキシ)-5-ピリミジンアミン )

## 【化 2 5 0】



2-((4-ブロモ-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル)オキシ)-5-ピリミジンアミン (中間体162、270 mg) のDMF(4 mL) 溶液に、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(490 mg、2.31 mmol)、Pd(tBu<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(197 mg、0.385 mmol)、及びメチルボロン酸(276 mg、4.62 mmol)を加え、該反応混合物を、マイクロ波照射しながら110 °Cで30分間攪拌した。冷却後、該反応物を水(10 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×10mL)で抽出した。有機層を、氷冷ブラインで洗浄し(2×5mL)、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発させ、80:20から50:50になるシクロヘキサン/酢酸エチルにより溶離するシリカゲル(SNAP 10 g)のフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、標題化合物を白色の固体(135 mg)として与えた。

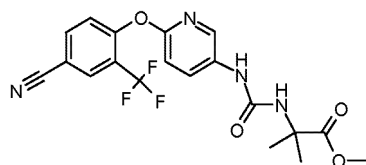
UPLC\_ipqc: 0.97 分, 286 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【 0 2 5 4】

( 中間体165 )

( メチルN-{[(6-{[4-シアノ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)アミノ]カルボニル}-2-メチルアラニナート )

## 【化 2 5 1】



0 のトリホスゲン(32 mg、0.11 mmol)のEtOAc(1 mL)溶液に、4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(中間体143、69.8 mg)のトリエチ

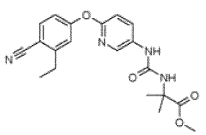
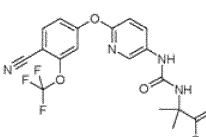
ルアミン(60  $\mu$ L)/EtOAc(4 mL)中の溶液を滴加し、次いで、トリエチルアミン(120  $\mu$ L)/EtOAc(4 mL)中のメチル2-メチルアラニナート塩酸塩(中間体107、46 mg)の懸濁液を滴加した。得られた反応混合物を1時間攪拌した。pH 3の緩衝剤水溶液を、該反応混合物に加え、2相を分離した。水相をEtOAcで3回抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させると、標題化合物(49 mg)を粗製物として与えた。この粗製物をさらに精製せずに次の工程で使用した。

UPLC\_ipqc: 1.01 分、423 [M+H]<sup>+</sup>。

【 0 2 5 5 】

上記の反応スキームに記載されるとおりに、4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(中間体143)を適切なアニリンに代えて、上記の方法を利用して、下記の化合物を製造した。最終生成物を粗製物として単離した。

【表 1 0 】

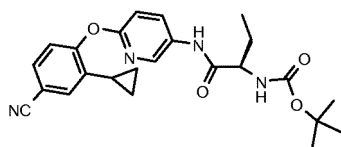
中間体	構造	名称	アニリン	UPLC_ipqc キャラクタリゼーション
166		メチル N-((6-((4-シアノ-3-エチルフェニル)オキシ)-3-ピリジニル)アミノ)カルボニル]-2-メチルアラニナート	4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-2-エチルベンゾニトリル(中間体 157)	0.99 分, 383[M+H] <sup>+</sup>
167		メチル N-((6-((4-シアノ-3-((トリフルオロメチル)オキシ)フェニル)オキシ)-3-ピリジニル)アミノ)カルボニル)-2-メチルアラニナート	4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-2-((トリフルオロメチル)オキシ)ベンゾニトリル(中間体 161)	1.05 分, 439[M+H] <sup>+</sup>

【 0 2 5 6 】

( 中間体168 )

( 1,1-ジメチルエチル{ (1R)-1-[(6-[(4-シアノ-2-シクロプロピルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル)アミノ]カルボニル}プロピル}カルバマート )

【化 2 5 2 】



(2R)-2-({[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}アミノ)ブタン酸(121.4 mg、0.60 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)に溶解させた。N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.126 mL、0.72 mmol)及びO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(227.2 mg、0.60 mmol)を加えた。該反応混合物を室温で30分間攪拌した。4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-3-シクロプロピルベンゾニトリル(中間体145、100 mg)を1.0 mLのDMFに溶解させ、得られた溶液を該反応混合物に加えた。該反応混合物を攪拌し、60 で2時間加熱した。室温に冷却後、該反応混合物を真空下で蒸発させ、得られた粗製物をシリカゲルカラムに入れ、シクロヘキサン/EtOAc(100:0から50:50のシクロヘキサン/EtOAc、次いで50:50で一定)で溶離すると、133 mgの標題化合物を与えた。

## 【化 2 5 3】

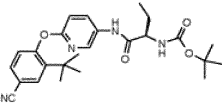
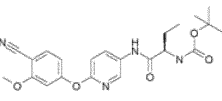
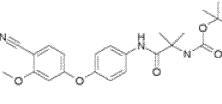
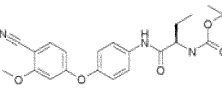
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 8.42 (1 H, br. s), 8.20 – 8.10 (2H, m), 7.51 – 7.44 (1 H, m), 7.32 – 7.23 (1H, m), 7.08 (1H, d), 7.03 – 6.95 (1H, m), 4.95 (1H, br. s), 4.16 – 4.05 (1H, m), 2.07 – 1.95 (2H, m), 1.77 – 1.68 (1H, m), 1.47 (9H, s), 1.04 (3H, t), 0.95 – 0.88 (2H, m), 0.71 – 0.64 (2H, m); UPLC<sub>ipqc</sub>: 1.14 分, 437 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0 2 5 7】

上記の反応スキームに記載されるとおりに、(2R)-2-({[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}アミノ)ブタン酸を適切なアミノ酸に、4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-3-シクロプロピルベンゾニトリル(中間体145)を適切なアニリンに代えて、上記の方法を利用して、下記の化合物を製造した。該反応は、室温から高温の範囲の好適な温度で実施した。最終生成物はフラッシュクロマトグラフィーにより精製した(シリカ;シクロヘキサン/EtOAc又は他の適切な溶媒系)。



【表 1 1】

中間体	構造	名称	アミノ酸	アニリン	NMR キャラクターゼーション	UPLC_ipqc キャラクターゼーション
169		<u>1,1-ジメチルエチル((1R)-1-(((6-([4-シアノ-2-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]オキシ)-3-ピリジニル)アミノ)カルボニル}プロピル)カルバマート</u>	(2R)-2-(((1,1-ジメチルエチル)オキシ)カルボニル)アミノ)ブタン酸	4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-3-(1,1-ジメチルエチル)ベンゾニトリル (中間体 146)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 10.20 (1H, br. s), 8.38 (1H, br. s), 8.20 – 8.11 (1H, m), 7.77 (1H, br. s), 7.70 – 7.64 (1H, m), 7.15 (1H, d), 7.05 (2H, d), 4.04 – 3.91 (1H, m), 1.77 – 1.55 (2H, m), 1.41 – 1.34 (18H, m), 0.93 – 0.87 (3H, m)	1.25 分, 453[M+H] <sup>+</sup>
170		<u>1,1-ジメチルエチル((1R)-1-(((6-([4-シアノ-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ)-3-ピリジニル)アミノ)カルボニル}プロピル)カルバマート</u>	(2R)-2-(((1,1-ジメチルエチル)オキシ)カルボニル)アミノ)ブタン酸	4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-2-(メチルオキシ)ベンゾニトリル (中間体 148)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 8.81 (1H, br. s.), 8.26 (1H, d), 8.09 (1H, br. s.), 7.46 – 7.62 (1H, m), 6.84 – 7.00 (1H, m), 6.62 – 6.79 (2H, m), 5.13 (1H, br. s.), 4.09 – 4.30 (1H, m), 3.88 (3H, s), 1.89 – 2.04 (1H, m), 1.73 – 1.81 (1H, m), 1.47 (9H, s), 0.97 – 1.12 (3H, m)	1.04 分, 427[M+H] <sup>+</sup>
171		<u>1,1-ジメチルエチル{2-[(4-([4-シアノ-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ)フェニル)アミノ]-1,1-ジメチル-2-オキソエチル}カルバマート</u>	N-(((1,1-ジメチルエチル)オキシ)カルボニル)-2-メチルアラニン	4-[(4-アミノフェニル)オキシ]-2-(メチルオキシ)ベンゾニトリル (中間体 149)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 9.02 (1H, br. s.), 7.54 – 7.61 (2H, m), 7.45 (1H, d), 6.99 – 7.09 (2H, m), 6.55 (1H, d), 6.49 (1H, dd), 4.94 (1H, br. s.), 3.85 (3H, s), 1.59 (6H, s), 1.46 (9H, s)	1.11 分, 426[M+H] <sup>+</sup>
172		<u>1,1-ジメチルエチル((1R)-1-(((4-([4-シアノ-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ)-フェニル)アミノ)カルボニル}プロピル)カルバマート</u>	(2R)-2-(((1,1-ジメチルエチル)オキシ)カルボニル)アミノ)ブタン酸	4-[(4-アミノフェニル)オキシ]-2-(メチルオキシ)ベンゾニトリル (中間体 149)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 8.66 (1H, br. s.), 7.50 – 7.59 (2H, m), 7.44 (1H, d), 6.92 – 7.04 (2H, m), 6.54 (1H, d), 6.42 (1H, dd), 5.04 – 5.25 (1H, m), 4.15 – 4.27 (1H, m), 3.86 (3H, s), 1.90 – 2.04 (1H, m), 1.73 – 1.82 (1H, m), 1.47 (9H, s), 1.04 (3H, t)	1.13 分, 426[M+H] <sup>+</sup>

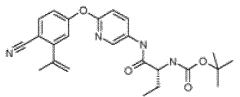
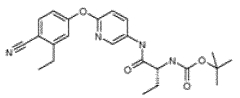
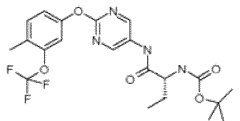
40

173		<u>1,1-ジメチルエチル(2-[(4-[(4-シアノ-3-(エチルオキシ)フェニル)オキシ]フェニル)アミノ]-1,1-ジメチル-2-オキシエチル)カルバマート</u>	N-(((1,1-ジメチルエチル)オキシ)カルボニル)-2-メチルアラニン	4-[(4-アミノフェニル)オキシ]-2-(エチルオキシ)ベンゾニトリル (中間体 150)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 9.05 (1H, br. s.) 7.54 - 7.60 (2H, m) 7.45 (1H, d) 6.97 - 7.09 (2H, m) 6.50 - 6.54 (1H, m) 6.48 (1H, dd) 4.99 (1H, br. s.) 4.05 (2H, q) 1.58 (15H, s) 1.45 (3H, t)	1.17 分, 440[M+H] <sup>+</sup>
174		<u>1,1-ジメチルエチル(1R)-1-(((4-[(4-シアノ-3-(エチルオキシ)フェニル)オキシ]フェニル)アミノ)カルボニル)プロピル)カルバマート</u>	(2R)-2-(((1,1-ジメチルエチル)オキシ)カルボニル)アミノ)ブタン酸	4-[(4-アミノフェニル)オキシ]-2-(エチルオキシ)ベンゾニトリル (中間体 150)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 8.56 (1H, br. s.), 7.51 - 7.59 (2H, m), 7.44 (1H, d), 6.94 - 7.03 (2H, m), 6.52 (1H, d), 6.43 (1H, dd), 5.02 - 5.18 (1H, m), 4.12 - 4.23 (1H, m), 4.05 (2H, q), 1.90 - 2.05 (1H, m), 1.69 - 1.81 (1H, m), 1.47 (9H, s), 1.46 (3H, t), 1.04 (3H, t)	1.19 分, 440[M+H] <sup>+</sup>
175		<u>1,1-ジメチルエチル(1R)-1-(((6-[(4-シアノ-3-(シクロプロピルメチル)オキシ]フェニル)オキシ]-3-ピリジン]アミノ)カルボニル)プロピル)カルバマート</u>	(2R)-2-(((1,1-ジメチルエチル)オキシ)カルボニル)アミノ)ブタン酸	4-[(5-アミノ-2-ピリジン)オキシ]-2-[(シクロプロピルメチル)オキシ]ベンゾニトリル (中間体 151)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 8.86 (1H, br. s.), 8.25 (1H, d), 8.00 - 8.11 (1H, m), 7.52 (1H, d), 6.84 - 6.95 (1H, m), 6.68 (1H, d), 6.65 (1H, dd), 5.14 (1H, d), 4.15 - 4.28 (1H, m), 3.86 (2H, d), 1.88 - 2.03 (1H, m), 1.73 (1H, s), 1.46 (9H, s), 1.25 - 1.35 (1H, m), 1.04 (3H, t), 0.61 - 0.70 (2H, m), 0.32 - 0.42 (2H, m)	1.17 分, 467[M+H] <sup>+</sup>
176		<u>1,1-ジメチルエチル(1R)-1-(((6-[(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル)オキシ]-3-ピリジン]アミノ)カルボニル)プロピル)カルバマート</u>	(2R)-2-(((1,1-ジメチルエチル)オキシ)カルボニル)アミノ)ブタン酸	6-[(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル)オキシ]-3-ピリジンアミン (中間体 147)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 8.84 (1H, br. s.), 8.19 (1H, d), 7.94 - 8.08 (1H, m), 7.22 (1H, d), 6.98 - 7.02 (1H, m), 6.95 (1H, dd), 6.83 (1H, d), 5.22 (1H, d), 4.08 - 4.33 (1H, m), 2.28 (3H, s), 1.87 - 2.01 (1H, m), 1.65 - 1.78 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.03 (3H, t)	1.29 分, 470[M+H] <sup>+</sup>

10

20

30

177		1,1-ジメチルエチル[(1R)-1-[[[6-[(4-シアノ-3-シクロプロピルフェニル)オキシ]-3-ピリジン]アミノ]カルボニル]プロピルカルバマート	(2R)-2-[[[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル]アミノ]ブタン酸	4-[(5-アミノ-2-ピリジン)オキシ]-2-シクロプロピルベンゾニトリル(中間体 153)	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 8.54 (1H, br. s.) 8.22 (1H, d) 8.15 (1H, dd) 7.60 (1H, d) 6.91 - 6.99 (2H, m) 6.68 (1H, d) 4.98 (1H, br. s.) 4.09 - 4.19 (1H, m) 2.26 - 2.35 (1H, m) 1.94 - 2.07 (1H, m) 1.69 - 1.80 (1H, m) 1.49 (9H, s) 1.12 - 1.19 (2H, m) 1.06 (3H, t) 0.75 - 0.82 (2H, m)	1.15 分, 437[M+H] <sup>+</sup>
178		1,1-ジメチルエチル[(1R)-1-[[[6-[(4-シアノ-3-(1-メチルエテニル)フェニル)オキシ]-3-ピリジン]アミノ]カルボニル]プロピルカルバマート	(2R)-2-[[[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル]アミノ]ブタン酸	4-[(5-アミノ-2-ピリジン)オキシ]-2-(1-メチルエテニル)ベンゾニトリル(中間体 154)	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 10.21 (1 H, br. s.), 8.39 - 8.47 (1 H, m), 8.17 (1 H, dd), 7.86 (1 H, d), 7.24 (1 H, d), 7.17 (2 H, d), 7.01 - 7.10 (1 H, m), 5.43 (1 H, s), 5.27 (1 H, s), 3.95 - 4.05 (1 H, m), 2.14 (3 H, s), 1.57 - 1.79 (2 H, m), 1.40 (9 H, s), 0.92 (3 H, t)	1.16 分, 437[M+H] <sup>+</sup>
179		1,1-ジメチルエチル[(1R)-1-[[[6-[(4-シアノ-3-エチルフェニル)オキシ]-3-ピリジン]アミノ]カルボニル]プロピルカルバマート	(2R)-2-[[[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル]アミノ]ブタン酸	4-[(5-アミノ-2-ピリジン)オキシ]-2-エチルベンゾニトリル(中間体 155)	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 10.25 (1H, s) 8.43 (1H, d) 8.16 (1H, dd) 7.80 (1H, d) 7.20 (1H, d) 7.15 (1H, d) 7.05 - 7.11 (2H, m) 3.94 - 4.02 (1H, m) 2.79 (2H, q) 1.53 - 1.76 (2H, m) 1.39 (9H, s) 1.21 (3H, t) 0.91 (3H, t)	
180		1,1-ジメチルエチル[(1R)-1-[[[2-[(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル)オキシ]-5-ピリジン]アミノ]カルボニル]プロピルカルバマート	(2R)-2-[[[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル]アミノ]ブタン酸	2-[(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル)オキシ]-5-ピリジンアミン(中間体 164)		1.21 分, 471[M+H] <sup>+</sup>

10

20

30

181		1,1-ジメチルエチル{(1R)-1-[[[6-[(4-シアノ-3-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル]オキシ]-3-ピリジン]アミノ]カルボニル}プロピルカルバマート	(2R)-2-(((1,1-ジメチルエチル)オキシ)カルボニル)アミノ)ブタン酸	4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル(中間体 156)	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 10.24 (1H, br. s.), 8.42 (1H, d), 8.16 (1H, dd), 7.70 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.09 (1H, d), 7.02 (1H, d), 6.72 (1H, dd), 4.70 - 4.81 (1H, m), 3.94 - 4.02 (1H, m), 1.54 - 1.77 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.30 (6H, d), 0.91 (3H, t)	1.15 分, 455[M+H] <sup>+</sup>
182		1,1-ジメチルエチル{(1R)-1-[[[6-[(4-シアノ-2-メチルフェニル)オキシ]-3-ピリジン]アミノ]カルボニル}プロピルカルバマート	(2R)-2-(((1,1-ジメチルエチル)オキシ)カルボニル)アミノ)ブタン酸	4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-3-メチルベンゾニトリル(中間体 160)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 8.48 (1H, br. s.), 8.12 - 8.21 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.52 (1H, d), 7.09 (1H, d), 6.99 (1H, d), 4.98 (1H, br. s.), 4.07 - 4.20 (1H, m), 2.26 (3H, s), 1.94 - 2.09 (1H, m), 1.67 - 1.81 (1H, m), 1.42 - 1.66 (9H, m), 1.05 (3H, t)	1.09 分, 411 [M+H] <sup>+</sup> , 409 [M-H] <sup>-</sup>
183		1,1-ジメチルエチル{(1R)-1-[[[6-[(4-シアノ-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル]オキシ]-3-ピリジン]アミノ]カルボニル}プロピルカルバマート	(2R)-2-(((1,1-ジメチルエチル)オキシ)カルボニル)アミノ)ブタン酸	4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-2-[(トリフルオロメチル)オキシ]ベンゾニトリル(中間体 161)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 8.64 (1H, br. s.), 8.26 (1H, d), 8.15 - 8.23 (1H, m), 7.70 (1H, d), 7.20 (1H, s), 7.12 - 7.18 (1H, m), 7.02 (1H, d), 4.93 - 5.06 (1H, m), 4.10 - 4.21 (1H, m), 1.93 - 2.12 (1H, m), 1.67 - 1.83 (1H, m), 1.49 (9H, s), 1.06 (3H, t)	1.18 分, 481 [M+H] <sup>+</sup> , 479 [M-H] <sup>-</sup>
184		1,1-ジメチルエチル{(1R)-1-[[[2-[(4-シアノ-2-エチルフェニル)オキシ]-5-ピリジン]アミノ]カルボニル}プロピルカルバマート	(2R)-2-(((1,1-ジメチルエチル)オキシ)カルボニル)アミノ)ブタン酸	4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-3-エチルベンゾニトリル(中間体 158)	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 10.38 (1H, s), 8.84 (2H, s), 7.87 (1H, d), 7.75 (1H, dd), 7.34 (1H, d), 7.14 (1H, d), 3.94 - 4.02 (1H, m), 2.52 - 2.58 (2H, m), 1.54 - 1.76 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.11 (3H, t), 0.91 (3H, t)	

10

20

30

185		1,1-ジメチルエチル((1R)-1- <u>[[2-[[4-シアノ-2-メチルフェニル]オキシ]-5-ピリミジニル]アミノ]カルボニル]プロピル)カルバマート</u>	(2R)-2- <u>[[[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル]アミノ]ブタン酸</u>	4-[(5-アミノ-2-ピリミジニル)オキシ]-3-メチルベンゾニトリル(中間体 159)	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 10.38 (1H, s), 8.83 (2H, s), 7.87 (1H, d), 7.75 (1H, dd), 7.35 (1H, d), 7.14 (1H, d), 3.95 - 4.01 (1H, m), 2.14 (3H, s), 1.54 - 1.76 (2H, m), 1.39 (9H, s), 0.91 (3H, t)	
186		1,1-ジメチルエチル((1R)-1- <u>[[2-[[4-シアノ-2-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]オキシ]-5-ピリミジニル]アミノ]カルボニル]プロピル)カルバマート</u>	(2R)-2- <u>[[[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル]アミノ]ブタン酸</u>	4-[(5-アミノ-2-ピリミジニル)オキシ]-3-(1,1-ジメチルエチル)ベンゾニトリル(中間体 163)		1.17 分, 454[M+H] <sup>+</sup>

10

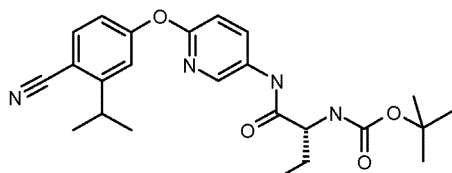
## 【 0 2 5 8 】

20

( 中間体187 )

( 1,1-ジメチルエチル((1R)-1-[[6-[[4-シアノ-3-(1-メチルエチル)フェニル]オキシ]-3-ピリジニル]アミノ]カルボニル]プロピル)カルバマート )

## 【 化 2 5 4 】



1,1-ジメチルエチル((1R)-1-[[6-[[4-シアノ-3-(1-メチルエチル)フェニル]オキシ]-3-ピリジニル]アミノ]カルボニル]プロピル)カルバマート( 中間体178、73 mg)のMeOH(10 mL)溶液に、活性炭に担持されたPd10% w/w(14 mg)を加え、該反応混合物をH<sub>2</sub>雰囲気下(P=1atm(1013hPa))で30分間攪拌した。触媒を濾去して、溶媒を減圧下で除去した。75:25から40:60になるシクロヘキサン/酢酸エチルにより溶離するシリカゲル(SNAP 10 g)のフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、標題化合物(62 mg)を白色の固体として与えた。

30

## 【 化 2 5 5 】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 10.24 (1H, br. s.), 8.42 (1H, d), 8.16 (1H, dd), 7.78 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.07 - 7.11 (1H, m), 7.05 (1H, dd), 3.95 - 4.02 (1H, m), 3.19 - 3.27 (1H, m), 1.57 - 1.76 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.26 (6H, d), 0.91 (3H, t); UPLC\_ipqc: 1.20 分, 439 [M+H]<sup>+</sup>.

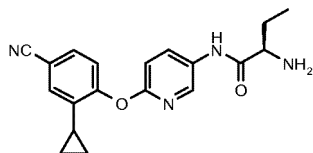
40

## 【 0 2 5 9 】

( 中間体188 )

( (2R)-2-アミノ-N-[[6-[[4-シアノ-2-シクロプロピルフェニル]オキシ]-3-ピリジニル]ブタンアミド )

## 【化 2 5 6】



1,1-ジメチルエチル{(1R)-1-[(6-[(4-シアノ-2-シクロプロピルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}アミノ)カルボニル]プロピル}カルバマート(中間体168、133 mg)をDCM(6 mL)に溶解させ、0 でTFA(3.0 mL)をゆっくりと加えた。該反応混合物をその温度で2時間攪拌した。揮発性物質の除去後、得られた粗製物をSCXカートリッジに入れ、MeOHで、次いでMeOH中の2M NH<sub>3</sub>により溶離すると、102 mgの標題化合物を与えた。

10

## 【化 2 5 7】

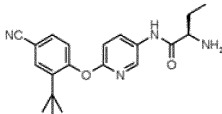
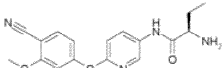
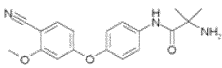
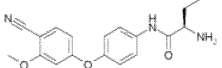
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 9.68 (1H, br. s), 8.32 – 8.18 (2H, m), 7.51 - 7.43 (1H, m), 7.25 – 7.31 (1H, m), 7.08 (1H, d), 6.99 (1H, d), 3.59 – 3.51 (1H, m), 2.06 – 1.95 (2H, m), 1.73 – 1.63 (1H, m), 1.03 (3H, t), 0.95 – 0.89 (2H, m), 0.74 – 0.63 (2H, m); UPLC<sub>ipqc</sub>: 0.68 分, 337 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0 2 6 0】

上記の反応スキームに記載されるとおりに、1,1-ジメチルエチル{(1R)-1-[(6-[(4-シアノ-2-シクロプロピルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}アミノ)カルボニル]プロピル}カルバマート(中間体168)を適切なN-BOC保護されたアミンに代えて、上記の方法を利用して、下記の化合物を製造した。最終生成物をSCXにより精製し(MeOH、次いでアンモニアの2M MeOH溶液)、アンモニアにより溶離した生成物を含むフラクションを濃縮すると、遊離塩基を与えた。或いは、揮発性物質を除去した後に、適切な有機溶媒に溶解した粗製物に、NaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液を加え、2相を分離し、有機層を乾燥させ、濾過して、蒸発させると、最終化合物を遊離塩基として与えた。

20

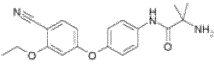
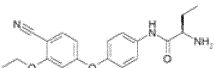
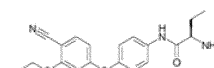
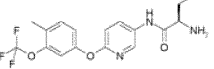
【表 1 2】

中間体	構造	名称	N-BOC 保護されたアミン	NMR キャラクターゼーション	UPLC_ipqc キャラクターゼーション
189		<u>(2R)-2-アミノ-N-(6-[[4-シアノ-2-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]オキシ]-3-ピリジニル)ブタンアミド</u>	1,1-ジメチルエチル((1R)-1-[[[6-[[4-シアノ-2-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]オキシ]-3-ピリジニル]アミノ]カルボニル]プロピル)カルバマート(中間体 169)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 8.43 (1H, br. s), 8.25 – 8.15 (1H, m), 7.78 (1H, br. s), 7.70 – 7.65 (1H, m), 7.14 (1H, d), 7.05 (1H, d), 3.20 – 3.15 (1H, m), 1.74 – 1.61 (1H, m), 1.57 – 1.45 (1H, m), 1.36 (9H, s), 0.93 (3H, t)	0.79 分, 353[M+H] <sup>+</sup>
190		<u>(2R)-2-アミノ-N-(6-[[4-シアノ-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ]-3-ピリジニル)ブタンアミド</u>	1,1-ジメチルエチル((1R)-1-[[[6-[[4-シアノ-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ]-3-ピリジニル]アミノ]カルボニル]プロピル)カルバマート(中間体 170)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 9.67 (1H, br. s.), 8.25 – 8.39 (2H, m) 7.53 (1H, d) 7.00 (1H, d) 6.63 – 6.85 (2H, m) 3.89 (3H, s) 3.40 – 3.57 (1H, m) 1.94 – 2.10 (1H, m) 1.66 – 1.75 (1H, m) 1.04 (3H, t)	0.61 分, 327[M+H] <sup>+</sup>
191		<u>N<sup>1</sup>-(4-[[4-シアノ-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ]フェニル)-2-メチルアラニンアミド</u>	1,1-ジメチルエチル{2-[[4-[[4-シアノ-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ]フェニル]アミノ]-1,1-ジメチル-2-オキソエチル}カルバマート(中間体 171)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 9.96 (1H, br. s.) 7.62 – 7.71 (2H, m) 7.45 (1H, d) 6.99 – 7.09 (2H, m) 6.54 (1H, d) 6.49 (1H, dd) 3.85 (3H, s) 1.47 (6H, s)	0.65 分, 326[M+H] <sup>+</sup>
192		<u>(2R)-2-アミノ-N-(4-[[4-シアノ-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ]フェニル)ブタンアミド</u>	1,1-ジメチルエチル((1R)-1-[[[4-[[4-シアノ-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ]フェニル]アミノ]カルボニル]プロピル)カルバマート(中間体 172)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 9.59 (1H, br. s.) 7.66 (2H, d) 7.44 (1H, d) 7.04 (2H, d) 6.41 – 6.62 (2H, m) 3.85 (3H, s) 3.41 – 3.54 (1H, m) 1.92 – 2.11 (1H, m) 1.65 – 1.79 (1H, m) 0.97 – 1.11 (3H, m)	0.67 分, 326[M+H] <sup>+</sup>

10

20

30

193		<u>N-(4-((4-シアノ-3-(エチルオキシ)フェニル)オキシ)フェニル)-2-メチルアラニンアミド</u>	1,1-ジメチルエチル{2-[(4-((4-シアノ-3-(エチルオキシ)フェニル)オキシ)フェニル)アミノ]-1,1-ジメチル-2-オキソエチル}カルバマート(中間体 173)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 9.99 (1H, br. s.) 7.61 - 7.74 (2H, m) 7.46 (1H, d) 7.01 - 7.12 (2H, m) 6.53 (1H, d) 6.49 (1H, dd) 4.06 (2H, q) 1.49 (6H, s) 1.47 (3H, t)	0.73 分, 340[M+H] <sup>+</sup>
194		<u>(2R)-2-アミノ-N-(4-((4-シアノ-3-(エチルオキシ)フェニル)オキシ)フェニル)ブタンアミド</u>	1,1-ジメチルエチル[(1R)-1-[(4-((4-シアノ-3-(エチルオキシ)フェニル)オキシ)フェニル)アミノ]カルボニル]プロピルカルバマート(中間体 174)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 9.61 (1H, br. s.), 7.61 - 7.69 (2H, m), 7.45 (1H, d), 7.00 - 7.08 (2H, m), 6.52 (1H, d), 6.47 (1H, dd), 4.05 (2H, q), 3.48 (1H, dd), 1.95 - 2.07 (1H, m), 1.63 - 1.69 (1H, m), 1.45 (3H, t), 1.04 (3H, t)	0.74 分, 340[M+H] <sup>+</sup>
195		<u>(2R)-2-アミノ-N-[6-((4-シアノ-3-((シクロプロピルメチル)オキシ)フェニル)オキシ)-3-ピリジニル]ブタンアミド</u>	1,1-ジメチルエチル[(1R)-1-[(6-((4-シアノ-3-((シクロプロピルメチル)オキシ)フェニル)オキシ)-3-ピリジニル)アミノ]カルボニル]プロピルカルバマート(中間体 175)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 9.70 (1H, br. s.), 8.27 - 8.34 (2H, m), 7.54 (1H, d), 7.00 (1H, d), 6.67 - 6.72 (2H, m), 3.89 (2H, d), 3.50 (1H, dd), 1.96 - 2.10 (1H, m), 1.62 - 1.73 (1H, m), 1.24 - 1.38 (1H, m), 1.06 (3H, t), 0.63 - 0.71 (2H, m), 0.35 - 0.43 (2H, m)	0.73 分, 367[M+H] <sup>+</sup>
196		<u>(2R)-2-アミノ-N-[6-((4-メチル-3-((トリフルオロメチル)オキシ)フェニル)オキシ)-3-ピリジニル]ブタンアミド</u>	1,1-ジメチルエチル[(1R)-1-[(6-((4-メチル-3-((トリフルオロメチル)オキシ)フェニル)オキシ)-3-ピリジニル)アミノ]カルボニル]プロピルカルバマート(中間体 176)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 9.61 (1H, br. s.), 8.19 - 8.26 (2H, m), 7.24 (1H, d), 6.99 - 7.03 (1H, m), 6.97 (1H, dd), 6.92 (1H, d), 3.43 - 3.52 (1H, m), 2.29 (3H, s), 1.92 - 2.06 (1H, m), 1.81 (2H, br. s.), 1.59 - 1.73 (1H, m), 1.03 (3H, t)	0.83 分, 370[M+H] <sup>+</sup>

10

20

30

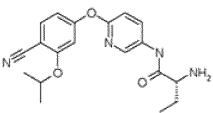
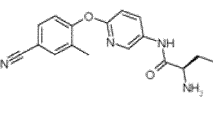
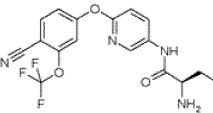
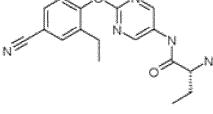


197		<u>(2R)-2-アミノ-N-((6-((4-シアノ-3-シクロプロピルフェニル)オキシ)-3-ピリジニル)オキシ)-3-ピリジニル)ブタンアミド</u>	1,1-ジメチルエチル {(1R)-1-((6-((4-シアノ-3-シクロプロピルフェニル)オキシ)-3-ピリジニル)アミノ)カルボニル}プロピル}カルバマート(中間体 177)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 8.46 (1H, d), 8.21 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.11 (1H, d), 7.00 (1H, dd), 6.81 (1H, d), 3.23 - 3.29 (1H, m), 2.14 - 2.24 (1H, m), 1.63 - 1.75 (1H, m), 1.45 - 1.57 (1H, m), 1.09 - 1.16 (2H, m), 0.92 (3H, t), 0.79 - 0.87 (2H, m)	0.71 分, 337[M+H] <sup>+</sup>
198		<u>(2R)-2-アミノ-N-((6-((4-シアノ-3-(1-メチルエチル)フェニル)オキシ)-3-ピリジニル)オキシ)-3-ピリジニル)ブタンアミド</u>	1,1-ジメチルエチル {(1R)-1-((6-((4-シアノ-3-(1-メチルエチル)フェニル)オキシ)-3-ピリジニル)アミノ)カルボニル}プロピル}カルバマート(中間体 187)	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 8.48 (1H, d) 8.22 (1H, dd) 7.79 (1H, d) 7.24 (1H, d) 7.15 (1H, d) 7.05 (1H, dd) 3.19 - 3.30 (2H, m) 1.61 - 1.74 (1H, m) 1.45 - 1.56 (1H, m) 1.26 (6H, d) 0.91 (3H, t)	0.76 分, 339[M+H] <sup>+</sup>
199		<u>(2R)-2-アミノ-N-((6-((4-シアノ-3-エチルフェニル)オキシ)-3-ピリジニル)オキシ)-3-ピリジニル)ブタンアミド</u>	1,1-ジメチルエチル {(1R)-1-((6-((4-シアノ-3-エチルフェニル)オキシ)-3-ピリジニル)アミノ)カルボニル}プロピル}カルバマート(中間体 179)	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 8.48 (1H, d) 8.22 (1H, dd) 7.80 (1H, d) 7.19 (1H, d) 7.15 (1H, d) 7.07 (1H, dd) 3.22 - 3.29 (1H, m) 2.79 (2H, q) 1.60 - 1.74 (1H, m) 1.44 - 1.56 (1H, m) 1.21 (3H, t) 0.91 (3H, t)	
200		<u>(2R)-2-アミノ-N-((2-((4-メチル-3-((トリフルオロメチル)オキシ)フェニル)オキシ)-5-ピリミジニル)オキシ)-5-ピリミジニル)ブタンアミド</u>	1,1-ジメチルエチル {(1R)-1-((2-((4-メチル-3-((トリフルオロメチル)オキシ)フェニル)オキシ)-5-ピリミジニル)アミノ)カルボニル}プロピル}カルバマート(中間体 180)		0.78 分, 371[M+H] <sup>+</sup>

10

20

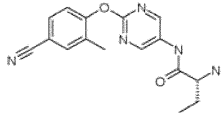
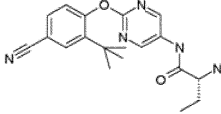
30

201		<u>(2R)-2-アミノ-N- [6-[(4-シアノ-3- [(1-メチルエチル) オキシ]フェニル] オキシ]-3-ピリジ ニル]ブタンアミド</u>	1,1-ジメチルエチル[(1R)-1-[[[6-[(4-シアノ-3-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル]オキシ]-3-ピリジニル]アミノ]カルボニル]プロピル]カルバマート(中間体 181)	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 9.70 (1H, br. s.), 8.26 - 8.38 (2H, m), 7.54 (1H, d), 7.01 (1H, d), 6.74 (1H, d), 6.68 (1H, dd), 4.52 - 4.66 (1H, m), 3.45 - 3.54 (1H, m), 1.97 - 2.10 (1H, m), 1.65 - 1.76 (1H, m), 1.41 (6H, d), 1.06 (3H, t)	
202		<u>(2R)-2-アミノ-N- [6-[(4-シアノ-2-メ チルフェニル)オキ シ]-3-ピリジニル] ブタンアミド</u>	1,1-ジメチルエチル[(1R)-1-[[[6-[(4-シアノ-2-メチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル]アミノ]カルボニル]プロピル]カルバマート(中間体 182)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 8.35 - 8.41 (1H, m), 8.15 - 8.25 (1H, m), 7.84 (1H, s), 7.69 (1H, d), 7.14 (2H, t), 3.23 - 3.39 (1H, m), 2.16 (3H, s), 1.58 - 1.75 (1H, m), 1.43 - 1.58 (1H, m), 0.90 (3 H, t)	0.63 分, 311 [M+H] <sup>+</sup> , 309 [M-H] <sup>-</sup>
203		<u>(2R)-2-アミノ-N- [6-[(4-シアノ-3- [(トリフルオロメ チル)オキシ]フェ ニル]オキシ]-3-ピ リジニル]ブタンア ミド</u>	1,1-ジメチルエチル[(1R)-1-[[[6-[(4-シアノ-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル]オキシ]-3-ピリジニル]アミノ]カルボニル]プロピル]カルバマート(中間体 183)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 9.76 (1H, s), 8.25 - 8.43 (2H, m), 7.70 (1H, d), 7.20 (1H, s), 7.16 (1H, dd), 7.06 (1H, d), 3.44 - 3.59 (1H, m), 1.53 - 2.12 (2H, m), 1.07 (3H, t)	0.72 分, 381 [M+H] <sup>+</sup> , 379 [M-H] <sup>-</sup>
204		<u>(2R)-2-アミノ-N- [2-[(4-シアノ-2-エ チルフェニル)オキ シ]-5-ピリミジニ ル]ブタンアミド</u>	1,1-ジメチルエチル[(1R)-1-[[[2-[(4-シアノ-2-エチルフェニル)オキシ]-5-ピリミジニル]アミノ]カルボニル]プロピル]カルバマート(中間体 184)	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 8.90 (2H, s), 7.87 (1H, d), 7.75 (1H, dd), 7.34 (1H, d), 4.72 (2H, br. s.), 3.24 - 3.30 (1H, m), 2.52 - 2.58 (2H, m), 1.62 - 1.75 (1H, m), 1.45 - 1.57 (1H, m), 1.11 (3H, t), 0.91 (3H, t)	

10

20

30

205		<u>(2R)-2-アミノ-N-((2-((4-シアノ-2-メチルフェニル)オキシ)-5-ピリミジニル)アミノ)ブタンアミド</u>	1,1-ジメチルエチル((1R)-1-((2-((4-シアノ-2-メチルフェニル)オキシ)-5-ピリミジニル)アミノ)カルボニル)プロピル)カルバマート(中間体 185)	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 8.90 (2H, s) 7.87 (1H, d) 7.75 (1H, dd) 7.35 (1H, d) 4.71 (2H, br. s.) 3.23 - 3.30 (1H, m) 2.14 (3H, s) 1.62 - 1.75 (1H, m) 1.44 - 1.57 (1H, m) 0.91 (3H, t)	
206		<u>(2R)-2-アミノ-N-((2-((4-シアノ-2-(1,1-ジメチルエチル)フェニル)オキシ)-5-ピリミジニル)アミノ)ブタンアミド</u>	1,1-ジメチルエチル((1R)-1-((2-((4-シアノ-2-(1,1-ジメチルエチル)フェニル)オキシ)-5-ピリミジニル)アミノ)カルボニル)プロピル)カルバマート(中間体 186)		0.73 分 , 354[M+H] <sup>+</sup>

10

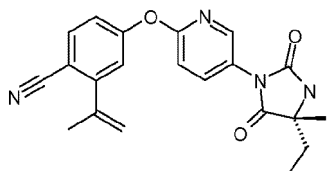
## 【 0 2 6 1 】

( 中間体207 )

( 4-((5-[(4R)-4-エチル-4-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル)オキシ)-2-(1-メチルエテニル)ベンゾニトリル )

20

## 【 化 2 5 8 】



0 のトリホスゲン(118 mg、0.40 mmol)の乾燥DCM(3 mL)溶液に、DIPEA(0.695 ml、4.0 mmol)を加え、それに続いて4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-2-(1-メチルエテニル)ベンゾニトリル(中間体154、100 mg)の乾燥DCM(6 mL)溶液をゆっくりと加えた(5分)。その後、乾燥DCM(3mL)に溶解している(2R)-2-メチル-1-(メチルオキシ)-1-オキソ-2-ブタンアミニウムクロリド(268 mg、1.6 mmol)を同じ温度で加え、該反応混合物を0 3fで45分間攪拌した。該反応物を水でクエンチし、緩衝剤水溶液(pH 3)を加えながらpHを5~6にした。酢酸エチル(40 ml)を加え、2相を分離した。有機層を、ブラインで洗浄し(2×10ml)、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発させると、尿素中間体を黄色の発泡体として与えた。この尿素をMeOH(10 mL)に溶解させ、NaOMe(10 mg)を加え、該反応混合物を攪拌しながら45分間還流した。冷却後、該混合物を塩化アンモニウムの飽和水溶液(10 mL)でクエンチし、酢酸エチル(20 mL)で希釈した。2相を分離し、有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発させ、75:25から50:50になるシクロヘキサン/酢酸エチルにより溶離するシリカゲル(SN AP 10g)のフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、標題化合物を白色の固体として与えた(100 mg)。

30

40

## 【 化 2 5 9 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.31 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.14 - 7.20 (2H, m), 7.12 (1H, d), 5.94 (1H, br. s.), 5.42 (1H, s), 5.34 (1H, s), 2.20 (3H, s), 1.95 - 2.05 (1H, m), 1.79 (1H, dd), 1.56 (3H, s), 1.00 (3H, t); UPLC<sub>ipqc</sub>: 1.04 分 , 377 [M+H]<sup>+</sup>.

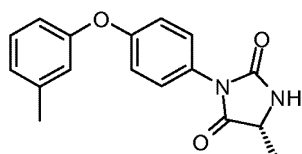
## 【 0 2 6 2 】

( 実施例1 )

( (5R)-5-メチル-3-{4-[(3-メチルフェニル)オキシ]フェニル}-2,4-イミダゾリジンジオン )

50

## 【化 2 6 0】



ジクロロメタン(4 mL)中のBoc-無水物(0.522 g、2.394 mmol)に、DMAP(0.248 g、2.033 mmol)を加え、それに続いて、ジクロロメタン(4 mL)中のD-アラニンtertブチルエステルの溶液(D-アラニンtertブチルエステルHCl塩から製造)(0.410 g)をシリンジによりゆっくりと加え、それをDCMとNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液との間で分配した。有機層を乾燥させ(K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)、揮発性物質を真空下で蒸発させ、ジクロロメタンに再溶解させた。該混合物を10分間攪拌し、3つの等しいアリコートに分けた(溶液1)。

10

ジクロロメタン(1 mL)中の4-[(3-メチルフェニル)オキシ]アニリン(90 mg、0.45 mmol)に、振盪しながら35 °で、溶液1のおよそ1/3のアリコートを、シリンジによりゆっくりと(約1分にわたり)加えた。30分後、HCl(約0.8 mL)を加え、不均一な混合物を、ガラスキャピラリーを通してジクロロメタンを留去しながら、振盪しながら100 °で2時間加熱した。室温に冷却後、HCl水溶液をピペットで除き、残渣を真空下で乾燥させた。残渣を、0-100%のEtOAc/cHexにより溶離するシリカゲルクロマトグラフィー(Biotage instrument、10 g カラム)により精製すると、乾燥後に標題化合物を固体として与えた(30 mg)。

## 【化 2 6 1】

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 7.40 - 7.34 (2H, m), 7.28 - 7.22 (1H, m), 7.12 - 7.05 (2H, m), 6.98 (1H, d), 6.91 - 6.84 (2H, m), 5.75 (1H, br. s), 4.28 (1H, m), 2.34 - 2.39 (3H, s), 1.59 (3H, m); LC-MS\_A: 2.44 分, 295 [M-H]-

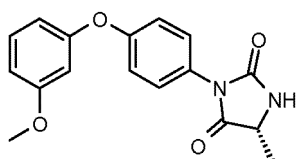
## 【0 2 6 3】

(実施例2)

((5R)-5-メチル-3-(4-{[3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)-2,4-イミダゾリジンジオン)

## 【化 2 6 2】

30



N<sup>1</sup>-(4-{[3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)-D-アラニンアミド(中間体2、315 mg)及びトリエチルアミン(0.307 mL、2.200 mmol)の乾燥酢酸エチル(5 mL)溶液に、トリホスゲン(163 mg、0.550 mmol)を加え、該反応混合物を5分間攪拌した。次いで、DMAP(67.2 mg、0.550 mmol)を加え、該反応混合物をさらに10分間攪拌した。該反応物を炭酸ナトリウムの飽和溶液(5 mL)によりクエンチし、水(10 mL)で希釈し、酢酸エチルで抽出した(3回 20 mL)。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残渣を、100/0から60/40になる勾配シクロヘキサン/酢酸エチルにより溶離するシリカゲルクロマトグラフィー(Biotage system、10g、SNAPカラム)により精製すると、標題化合物を白色の固体として与えた(115 mg)。

40

## 【化 2 6 3】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8.46 (1H, s), 7.27 - 7.42 (3H, m), 7.09 (2H, d), 6.77 (1H, dd), 6.65 (1H, t), 6.60 (1H, dd), 4.26 (1H, m), 3.76 (3H, s), 1.36 (3H, d); LC-MS\_A: 2.31 分, 311 [M-H]-

## 【0 2 6 4】

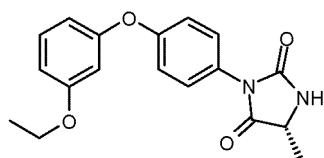
(実施例3)

((5R)-3-(4-{[3-(エチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン)

50

ジンジオン)

【化 2 6 4】



4-[(3-メチルフェニル)オキシ]アニリンを4-[(3-エチルオキシフェニル)オキシ]アニリン(中間体4、0.104 g)に代えて、実施例1の製造に類似の方法で、標題化合物を製造した。シリカゲルクロマトグラフィーの後、茶色のゴムを得て、Et<sub>2</sub>O:cHex(約1:2, 約1.5 mL)でトリチュレートした。これにより、乾燥後に、標題化合物を薄茶色の固体として与えた(9 mg)。

10

【化 2 6 5】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 7.38 (2H, m), 7.28 - 7.22 (1H, m), 7.14 - 7.07 (2H, m), 6.73 - 6.67 (1H, m), 6.66 - 6.60 (2H, m), 5.56 (1H, br. s), 4.29 (1H, m), 4.02 (2H, q), 1.61 - 1.57 (3H, m), 1.47 - 1.39 (3H, m); LC-MS\_A: 2.46 分, 325 [M-H]-

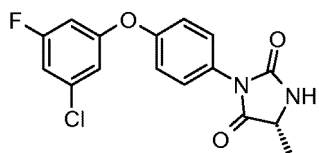
【 0 2 6 5】

( 実施例4 )

( (5R)-3-{4-[(3-クロロ-5-フルオロフェニル)オキシ]フェニル}-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン )

20

【化 2 6 6】



トリホスゲン(0.052 g、0.177 mmol)に、トルエン(1 mL)及びトリエチルアミン(0.16 g)中の4-[(3-クロロ-5-フルオロフェニル)オキシ]アニリン(中間体6、0.12 g)の溶液を、振盪しながら加えた。濃いスラリーが直ちに形成し、追加のトルエン(1 mL)を加えた。該混合物を室温で3時間攪拌し、次いでN,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)及び水(約2 mL)中のD-アラニン(0.067 g、0.757 mmol)( かりうじて溶解 )をピペットにより速やかに加えた。2層系が形成し、それを2時間激しく攪拌し、一晚室温に保った。揮発性物質を蒸発させ、塩化水素酸(2 mL、24.35 mmol)を加え、不均一な混合物を100 で2時間加熱し、次いで室温に放冷した。室温に冷却後、HCl水溶液をピペットで除き、残渣を真空下で乾燥させた。残渣を、0-100%のEtOAc/cHexにより溶離するシリカゲルクロマトグラフィー(Biotage instrument、10 gカラム)により精製すると、標題化合物を無色の固体として与えた(7 mg)。

30

【化 2 6 7】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 7.52 - 7.41 (2H, m), 7.21 - 7.11 (2H, m), 6.92 - 6.79 (2H, m), 6.72 - 6.58 (1H, m), 5.57 (1H, s), 4.31 (1H, dd), 1.61 (3H, d); LC-MS\_A: 2.58 分, 333 [M-H]-

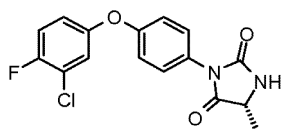
40

【 0 2 6 6】

( 実施例5 )

( (5R)-3-{4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)オキシ]フェニル}-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン )

## 【化 2 6 8】



15 mLの3N HCl中のN-[(4-{(3-クロロ-4-フルオロフェニル)オキシ}フェニル)アミノ)カルボニル]-D-アラニン(中間体9、352 mg)の混合物を100 で16時間加熱した。次いで、炭酸ナトリウムを加え、該混合物をpH 8に調整した。該混合物を酢酸エチル(3回 50 mL)で抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を除去すると残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM=1/50)により精製

10

## 【化 2 6 9】

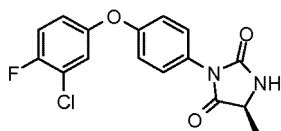
<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO): δ ppm 8.47 (1H, s), 7.50 - 7.45 (1H, t), 7.38 - 7.36 (3H, m), 7.13 - 7.09 (3H, m), 4.28 - 4.23 (1H, q), 1.36 - 1.34 (3H, d); MS<sub>2</sub> (ESI): 335 [M+H]<sup>+</sup>

## 【 0 2 6 7】

(実施例6)

( (5S)-3-{4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)オキシ]フェニル}-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン )

## 【化 2 7 0】



15 mLの3N HCl中のN-[(4-{(3-クロロ-4-フルオロフェニル)オキシ}フェニル)アミノ)カルボニル]-L-アラニン(中間体10、352 mg)の混合物を100 で16時間加熱した。次いで、炭酸ナトリウムを加え、該混合物をpH 8に調整した。該混合物を酢酸エチルで抽出した(3×50mL)。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を除去すると粗製化合物を与え、それをカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM=1/50)により精製すると、40mgの標題化合物を白色の固体として与えた。

30

## 【化 2 7 1】

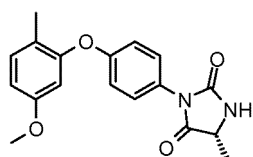
<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 7.41 - 7.31 (2H, m), 7.15 - 7.09 (2H, m), 7.08 - 7.03 (2H, m), 6.94 - 6.90 (1H, m), 5.70 (1H, s), 4.30 - 4.25 (1H, q), 1.59 - 1.57 (3H, d); MS 1 (ESI): 335 [M+H]<sup>+</sup>

## 【 0 2 6 8】

(実施例7)

( (5R)-5-メチル-3-{4-[[2-メチル-5-(メチルオキシ)フェニル]オキシ]フェニル}-2,4-イミダゾリジンジオン )

## 【化 2 7 2】



40

N<sup>1</sup>-(4-{[2-メチル-5-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)-D-アラニンアミド(中間体16、118 mg)を乾燥ジクロロメタン(18 mL)に溶解させた。該反応混合物を氷浴中で冷却した。トリエチルアミン(0.327 mL、2.350 mmol)を加えた。次いで、7 mLのジクロロメタンに溶解した乾燥ジクロロメタン中のトリホスゲンの溶液(46.5 mg、0.157 mmol)を加えた。該反応物をアルゴン下0 で10分間攪拌した。NaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液(18 mL)を加え、水層をジクロロメタンで4回抽出した(4× 15 mL)。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を真空

50

下で除去した。残渣を、20分間で100/0から60/40へ、30分間60/40の勾配cHex/EtOAcにより溶離するシリカゲルクロマトグラフィー(Companion system、12gカートリッジ)により精製した。これにより、標題化合物(91 mg)を与えた。

【化 2 7 3】

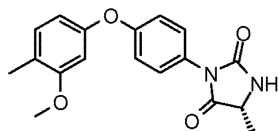
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 7.34 - 7.28 (2H, m), 7.15 (1H, d), 7.01 - 6.92 (2H, m), 6.68 (1H, dd), 6.53 (1H, d), 5.63 (1H, s), 4.25 (1H, dd), 3.74 (3H, s), 2.14 (3H, s), 1.56 (3H, d); UPLC\_B: 0.79 分, 326  $[\text{M}+1]^+$

【 0 2 6 9 】

( 実施例 8 )

( (5R)-5-メチル-3-(4-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)-2,4-イミダゾリジンジオン )

【化 2 7 4】



$\text{N}^1$ -(4-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)-D-アラニンアミド(中間体22、215 mg)の乾燥ジクロロメタン(15 mL)溶液に、トリエチルアミン(0.499 mL、3.58 mmol)を加え、該反応混合物を0 に冷却した。トリホスゲン(96 mg、0.322 mmol)の乾燥ジクロロメタン(5 mL)溶液をゆっくりと加え、該反応混合物を同じ温度で30分間攪拌した。該反応物を水(10 mL)でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した(20 mL)。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して蒸発させ、溶離液として80/20から40/60になる勾配シクロヘキサン/酢酸エチルを利用するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(Biotage system、SNAPカラム)により、残渣を精製すると、標題化合物(165 mg)を白色の固体として与えた。

【化 2 7 5】

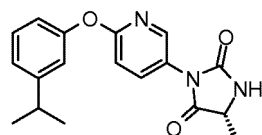
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  ppm 8.45 (1H, s), 7.32 (2H, m), 7.16 (1H, d), 7.05 (2H, m), 6.74 (1H, d), 6.52 (1H, dd), 4.25 (1H, dd), 3.77 (3H, s), 2.14 (3H, s), 1.35 (3H, d); UPLC\_B: RT 0.82 分, 327  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【 0 2 7 0 】

( 実施例 9 )

( (5R)-5-メチル-3-(6-{[3-(1-メチルエチル)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン )

【化 2 7 6】



$\text{N}^1$ -(6-{[3-(1-メチルエチル)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-D-アラニンアミド(中間体26、35 mg)を乾燥ジクロロメタン(3 mL)に溶解させた。該反応混合物を氷浴中で冷却した。トリエチルアミン(98  $\mu\text{l}$ 、0.701 mmol)を加えた。次いで、トリホスゲンの乾燥ジクロロメタンの溶液(1 mLのジクロロメタンに溶解した13.88 mg、0.047 mmol)を滴加した。該反応混合物をアルゴン下0 で10分間攪拌した。 $\text{NaHCO}_3$ の飽和水溶液(4 mL)を加え、水層をジクロロメタンで4回抽出した(4 $\times$ 5 mL)。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を真空下で除去した。得られた残渣を、10分間で100/0から50/50へ、次いで20分間50/50の勾配シクロヘキサン/酢酸エチルによるシリカゲルクロマトグラフィー(Companion system、2 $\times$ 4 gシリカカートリッジ)により精製した。これにより、標題化合物を膜として与えた(27 mg)。

## 【化 2 7 7】

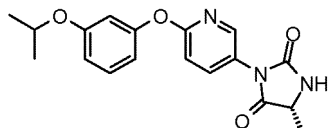
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 8.32 (1H, d), 7.78-7.75 (1H, dd), 7.36 (1H, t), 7.14 (1H, d), 7.05 (1H, t), 7.01-6.99 (2 H, m), 6.55 (1H, s), 4.27 (1H, q), 2.96 (1H, m), 1.59 (3H, d), 1.30 (6H, d);  
UPLC: 0.78 分, 326 [M+1]<sup>+</sup>

## 【 0 2 7 1】

(実施例10)

( (5R)-5-メチル-3-[6-({3-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}オキシ)-3-ピリジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン )

## 【化 2 7 8】



10

$\text{N}^1$ -[6-({3-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}オキシ)-3-ピリジニル]-D-アラニンアミド(中間体32、229 mg)及びトリエチルアミン(442 mg、4.38 mmol)のジクロロメタン(20 mL)溶液に、トリホスゲン(216 mg、0.73 mmol)のジクロロメタン(10 mL)溶液を0 で5分間滴加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をジクロロメタン(3回 50 mL)と水(50 mL)との間で分配した。合わせた有機層をブラインで洗浄し(3回 10 mL)、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると、灰色の固体を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると(PE:EtOAc=2:1)、標題化合物を白色の固

20

## 【化 2 7 9】

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  ppm 8.54 (1H, s), 8.15 - 8.14 (1H, d), 7.86 - 7.84 (1H, dd), 7.33 - 7.28 (1H, t), 7.13 - 7.10 (1H, d), 6.80 - 6.77 (1H, dd), 6.71 - 6.67 (2H, m), 4.64 - 4.58 (1H, m), 4.30 - 4.25 (1H, q), 1.37 - 1.35 (3H, d), 1.27 - 1.25 (6H, d).

MS 1 (ESI): 342 [M+H]<sup>+</sup>

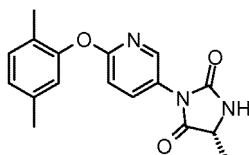
## 【 0 2 7 2】

(実施例11)

( (5R)-3-{6-[(2,5-ジメチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン )

30

## 【化 2 8 0】



$\text{N}^1$ -(6-({3-[(1-メチルエチル)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-D-アラニンアミドを $\text{N}^1$ -{6-[(2,5-ジメチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-D-アラニンアミド(中間体36、48 mg)に代えて、実施例9の製造に類似の方法で標題化合物を製造すると、標題化合物を黄色の粉末として与えた(31 mg)。

40

## 【化 2 8 1】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 8.25 (1H, d), 7.74 - 7.71 (1H, dd), 7.17 (1H, d), 6.98 - 6.88 (3H, m), 6.16 (1H, s), 4.25 (1H, q), 2.32 (3H, s), 2.14 (3H, s), 1.56 (3H, d); UPLC: 0.77 分, 312 [M+1]<sup>+</sup>

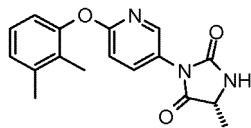
## 【 0 2 7 3】

(実施例12)

( (5R)-3-{6-[(2,3-ジメチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン )



## 【化 2 8 2】



N¹-{6-[(2,3-ジメチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-D-アラニンアミド(中間体40、13 mg)を乾燥ジクロロメタン(2 mL)に溶解させた。該反応混合物を(アルゴン下)氷浴中で冷却した。トリエチルアミン(38.1  $\mu$ l、0.273 mmol)を加えた。次いで、トリホスゲンの乾燥ジクロロメタンの溶液(1 mLのDCMに溶解した5.41 mg、0.018 mmol、0.40当量)を滴加した。該反応混合物をアルゴン下0 で10分間攪拌した。NaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液(3 mL)を加え、水層をジクロロメタンで4回抽出した(4  $\times$  4 mL)。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を真空下で除去した。残渣を、10分間で100:0から55:45へ、次いで20分間55:45の勾配シクロヘキサン/酢酸エチルを使用するシリカゲルクロマトグラフィー(Companion system、4 gシリカカートリッジ)により精製した。これにより、標題化合物(9 mg)を与えた。

10

## 【化 2 8 3】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  ppm 8.26 (1H, d), 7.75 - 7.54 (2H, m), 7.16 - 6.92 (3H, m), 5.63 (1H, s), 4.24 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.11 (3H, s), 1.60 (3H, d); UPLC: 0.70 分, 312 [M+H]<sup>+</sup>

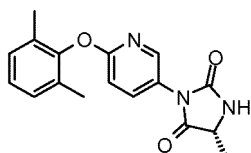
## 【0 2 7 4】

(実施例13)

( (5R)-3-{6-[(2,6-ジメチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン )

20

## 【化 2 8 4】



50 mLの丸底フラスコ中で、N¹-{6-[(2,6-ジメチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-D-アラニンアミド(中間体44、173.8 mg)をジクロロメタン(5 mL)に溶解させると、黄色の溶液を与えた。該反応混合物を0 に冷却し、N,N-ジメチル-4-ピリジンアミン(36.5 mg、0.298 mmol)、トリエチルアミン(0.208 mL、1.492 mmol)、及びトリホスゲン(89 mg、0.298 mmol)を加えた。該反応混合物を0 で攪拌した。20分後、溶媒を真空下で蒸発させると、黄色の固体を与えた。この残渣を、20CVで2:1のシクロヘキサン/EtOAcから1:3のシクロヘキサン/EtOAcへ;次いで5CVの間1:3シクロヘキサン/EtOAcのシクロヘキサン/EtOAcにより溶離するシリカゲルクロマトグラフィー(Biotage instrument、10 g SNAPシリカカラム)により精製した。回収したフラクションにより、標題化合物を無色の油として与えた(162 mg)。

30

## 【化 2 8 5】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.26 (1H, d), 7.76 (1H, dd), 7.07 - 7.19 (3H, m), 6.95 (1H, d), 6.67 (1H, br. s), 4.32 - 4.22 (1H, m), 2.17 (6H, s), 1.57 (3H, d); UPLC<sub>s</sub>: 0.80 分, 312 [M+H]<sup>+</sup>.

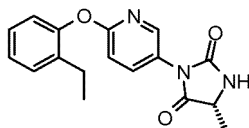
40

## 【0 2 7 5】

(実施例14)

( (5R)-3-{6-[(2-エチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン )

## 【化 2 8 6】



50 mLの丸底フラスコ中で、N¹-{6-[(2-エチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-D-アラニンアミド(中間体48、170.0 mg)をジクロロメタン(5 mL)に溶解させると、薄黄色の溶液を与えた。該反応混合物を0 に冷却した。N,N-ジメチル-4-ピリジンアミン(35.7 mg、0.292 mmol)、トリエチルアミン(0.203 mL、1.460 mmol)、及びトリホスゲン(87 mg、0.292 mmol)を加えた。該反応混合物を0 で攪拌した。20分後、該反応混合物を真空中で蒸発させると、黄色の固体を与え、それを、20CVで2:1から1:3へ;次いで5CVの間1:3の勾配シクロヘキサン/EtOAcにより溶離するシリカゲルクロマトグラフィー(Biotage system、10g SNAPカラム)により精製した。回収したフラクションにより、標題化合物を無色の油として与えた(153.2 mg)。

10

## 【化 2 8 7】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 8.29 (1H, d), 7.76 (1H, dd), 7.36 (1H, dd), 7.31 - 7.20 (2H, m), 7.08 (1H, dd), 6.99 (1H, d), 6.68 - 6.52 (1H, m), 4.32 - 4.23 (1H, m), 2.62 (2H, q), 1.57 (3H, d), 1.26 - 1.18 (3H, m); UPLC\_B: 0.76 分, 312 [M+H]<sup>+</sup>.

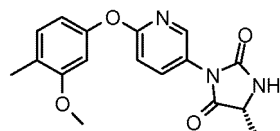
## 【0 2 7 6】

20

(実施例15)

( (5R)-5-メチル-3-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン )

## 【化 2 8 8】



N¹-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-D-アラニンアミド(中間体52、255 mg)の乾燥ジクロロメタン(15 mL)溶液に、TEA(0.590 mL、4.23 mmol)を加え、該反応混合物を0 に冷却した。トリホスゲン(113 mg、0.381 mmol)の乾燥ジクロロメタン(DCM)(5 mL)溶液をゆっくりと加え、該反応混合物を同じ温度で30分間攪拌した。該反応物を水(10 mL)でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した(20 mL)。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して蒸発させ、溶離液として70/30から30/70になる勾配シクロヘキサン/酢酸エチルを利用するシリカゲルクロマトグラフィー(Biotage system、10 g SNAPカラム)により、残渣を精製した。これにより、標題化合物を白色の固体として与えた(172 mg、0.525 mmol)。

30

## 【化 2 8 9】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 8.54 (1H, br. s), 8.13 (1H, d), 7.81 - 7.86 (1H, m), 7.17 (1H, d), 7.09 (1H, d), 6.79 (1H, d), 6.63 (1H, dd), 4.27 (1H, q), 3.77 (3H, s), 2.15 (3H, s), 1.37 (3H, d); UPLC\_B: 0.75 分, 328 [M+1]<sup>+</sup>

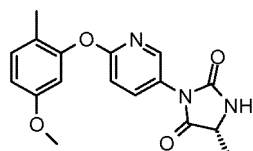
40

## 【0 2 7 7】

(実施例16)

( (5R)-5-メチル-3-(6-{[2-メチル-5-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン )

## 【化 2 9 0】



N<sup>1</sup>-(4-{[2-メチル-5-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)-D-アラニンアミドをN<sup>1</sup>-(6-{[2-メチル-5-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-D-アラニンアミド(中間体56、118 mg)に代えて、実施例7の製造に類似の方法で標題化合物を製造すると、標題化合物(78 mg)を与えた。

10

## 【化 2 9 1】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 8.26 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 7.17 (1H, d), 6.94 (1H, d), 6.74 (1H, dd), 6.64 (1H, d), 5.88 (1H, s), 4.36 - 4.14 (1H, m), 3.82 - 3.71 (3H, s), 2.10 (3H, s), 1.57 (3H, d); UPLC\_B: 0.71 分, 328 [M+1]<sup>+</sup>

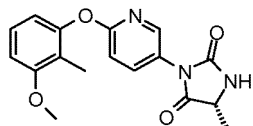
## 【0 2 7 8】

(実施例17)

(5R)-5-メチル-3-(6-{[2-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン)

## 【化 2 9 2】

20



N<sup>1</sup>-(6-{[3-(1-メチルエチル)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-D-アラニンアミドをN<sup>1</sup>-(6-{[2-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-D-アラニンアミド(中間体63、200 mg)に代えて、実施例9の製造に類似の方法で標題化合物を製造すると、標題化合物(184 mg)を与えた。

## 【化 2 9 3】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 8.28 (1H, d), 7.77 (1H, m), 7.23 (1H, m), 6.98 (1H, d), 6.80 - 6.73 (2H, m), 6.49 (1H, s), 4.29 - 4.27 (1H, m), 3.89 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.58 (3H, d); UPLC\_B: 0.72 分, 328 [M+1]<sup>+</sup>

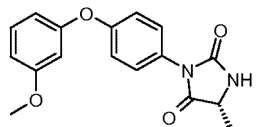
30

## 【0 2 7 9】

(実施例18)

(5R)-5-エチル-3-(4-{[3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)-2,4-イミダゾリジンジオン)

## 【化 2 9 4】



40

ジクロロメタン(1 mL)中のD-2-アミノ酪酸(60.4 mg、0.586 mmol)に、DIPEA(0.236 mL、1.352 mmol)及びN-メチル-N-トリフルオロアセトアミド(269 mg、1.352 mmol)を加え、該懸濁液を密閉したバイアル中で40℃で2.5時間振盪すると、実質的に透明な溶液を得た(溶液1)。

ジクロロメタン(1 mL)中のBoc-無水物(138 mg、0.631 mmol)に、DMAP(55.1 mg、0.451 mmol)を加え、それに続いて4-{[3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}アニリン(97 mg、0.451 mmol)のジクロロメタン(1 mL)溶液を加えた。該混合物を10分間攪拌した。このようにして得られた茶色の溶液を、35℃で振盪しながらシリンジにより溶液1に加え、振盪をこ

50

の温度で2時間続けた。次いで、該溶液を約64時間室温に保った。濃HCl水溶液(約0.8 mL)を加え、ガラスキャピラリーを通してDCMを留去しながら、不均一な混合物を振盪しながら100 で2時間加熱した。室温に冷却後、残渣を水(約3 mL)で希釈し、ジクロロメタンで抽出した(2回 約2 mL)。ジクロロメタン抽出物を真空下で濃縮した。95/5から0/100になる勾配cHex/EtOAcにより溶離するシリカゲルクロマトグラフィー(Biotage system、10 g カラム)により残渣を精製すると、茶色の粘性の油を与え、それをEt<sub>2</sub>O(約0.7 mL)及びcHex(約0.1 mL)に溶解させて、一晩おいた。上にある(overstanding)薄茶色の溶液を、分離していた少量の茶色の油から注ぎだした。溶媒をこの溶液から蒸発させると、結晶化が始まった。このようにして得られた物質を乾燥させ、次いで、Et<sub>2</sub>Oにトリチュレートすると(2回 約0.5 mL)、乾燥後に標題化合物を固体として与えた(28 mg)。

10

## 【化 2 9 5】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 7.40 - 7.33 (2H, m), 7.28 - 7.23 (1H, m), 7.15 - 7.07 (2H, m), 6.75 - 6.69 (1H, m), 6.67 - 6.61 (2H, m), 5.64 (1H, br. s), 4.25 - 4.18 (1H, m), 3.81 (3H, s), 2.10 - 1.88 (2H, m), 1.09 (3H, t); LC-MS\_A: 2.43 分, 325 [M-H]<sup>-</sup>

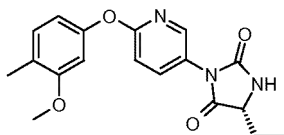
## 【 0 2 8 0】

(実施例19)

( (5R)-5-エチル-3-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン )

## 【化 2 9 6】

20



(方法A)

(2R)-2-アミノ-N-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)ブタンアミド(中間体65、120 mg)の乾燥ジクロロメタン(8 mL)溶液に、TEA(0.265 mL、1.90 mmol)を加え、該反応混合物を0 に冷却した。トリホスゲン(50.8 mg、0.171 mmol)の乾燥ジクロロメタン(DCM)(2 mL)溶液をゆっくりと加え、該反応混合物を同じ温度で30分間攪拌した。該反応物を水(2 mL)でクエンチし、2相を分離した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して蒸発させ、溶離液として80/20から50/50になるシクロヘキサン/酢酸エチルの勾配シクロヘキサン/酢酸エチルを利用するシリカゲルクロマトグラフィー(Biotage system、10g SNAPカラム)により、残渣を精製すると、標題化合物を白色の固体として与えた(108 mg)。

30

## 【化 2 9 7】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 8.61 (1H, s), 8.12 (1H, d), 7.82 (1H, dd), 7.17 (1H, d), 7.08 (1H, d), 6.79 (1H, d), 6.63 (1H, dd), 4.25 - 4.18 (1H, m), 3.77 (3H, s), 2.15 (3H, s), 1.89 - 1.62 (2H, m), 0.95 (3H, t); UPLC\_B: 0.79 分, 342 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【 0 2 8 1】

(方法B)

40

(2R)-2-アミノ-N-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)ブタンアミド・2HCl(中間体65b)(750 g)を、ジクロロメタン(7.5 L)及び7.5%炭酸ナトリウム水溶液(6 L)に懸濁させ、溶解まで攪拌した。2相を分離し、有機相をNaClの10%水溶液(6 L)で洗浄し、真空下45 で約3.75 Lに濃縮し、共沸混合物により水を除去した(水約0.05%)。ジクロロメタンを15 Lまで加え、次いでEt<sub>3</sub>N(1.35 L)を加えた。この溶液を0 に冷却した。

トリホスゲン(201 g)をジクロロメタン(4.5 L)に溶解させ、内部温度を約10 に保ちながらこの溶液を先の溶液に約10分で加えた。ラインをジクロロメタン(375 mL)により洗浄した。後処理:有機混合物を、28%リンゴ酸水溶液(7.5 L)で、次いで、2% w/w炭酸ナトリウム水溶液(7.5 L)で、最後に20%NaCl水溶液(7.5 L)で洗浄した。該有機相を、最低体積(

50

約 3.75 L)に濃縮し、トルエン(2.25 L)を加え、低体積(3 L)に濃縮した。トルエン(1 L)をさらに加え、低体積(3 L)に濃縮し、全てのDCMを除去した。懸濁液が得られ、3時間攪拌し、次いで濾過し、トルエンで洗浄した(2×1L)。標題化合物の一定重量(471g)まで、固体を真空下で45℃で乾燥させた。固体を以下のとおり再結晶化した。459 gの標題化合物をイソプロパノール(1400 mL)に懸濁させ、完全な溶解まで加熱し(約70℃)、次いで20℃に冷却し、3時間攪拌し、次いで濾過し、IPAで洗浄した(2×700 mL)。標題化合物の一定重量(412g)まで、固体を真空下で45℃で乾燥させた。固体を以下のとおりトリチュレートした。412 gの標題化合物を20℃のトルエン(1200 mL)に懸濁させ、2時間攪拌し、次いで濾過し、トルエンで洗浄した(2×420 mL)。白色の固体として標題化合物が一定重量(404g)になるまで、固体を真空下で45℃で乾燥させた。

10

## 【化 2 9 8】

<sup>13</sup>C-NMR (150.81 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 173.7, 162.7, 158.6, 155.9, 153.1, 145.8, 138.9, 131.1, 124.7, 122.6, 113.0, 111.3, 104.9, 58.0, 55.9, 24.9, 16.0, 9.3.

キラルクロマトグラフィー:(カラムタイプ:Chiralpack OJ-H 4,6 mm×250 mm、5 μm;カラム温度40℃;移動相:55/45v/vの比の*n*-ヘキサン/エタノール;流速0,8mL/分;検出器UV DAD 220 nm)11.26分、鏡像体過剰率:99.58%。

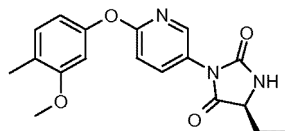
## 【 0 2 8 2】

(実施例20)

( (5*S*)-5-エチル-3-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン )

20

## 【化 2 9 9】



(2*S*)-2-アミノ-N-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)ブタンアミド(中間体67、43 mg)の乾燥ジクロロメタン(3 mL)溶液に、トリエチルアミン(0.095 mL、0.682 mmol)を加えた。該反応混合物を氷浴により冷却した。次いで、ジクロロメタン(0.750 mL)中のトリホスゲン(18.21 mg、0.061 mmol)溶液を滴加し、該反応混合物を0℃で30分間攪拌した。該反応物を水(10 mL)でクエンチした。次いで、有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残渣を、カラムSNAP10g及び80/20から40/60になるシクロヘキサン/酢酸エチルを溶離液として使用するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、標題化合物を白色の固体として与えた(37.2 mg)。

30

## 【化 3 0 0】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm 8.60 (1H, s), 8.12 (1H, d), 7.82 (1H, dd), 7.16 (1H, d), 7.08 (1H, d), 6.78 (1H, d), 6.63 (1H, dd), 4.21 – 4.19 (1H, m), 3.76 (3H, s), 2.14 (3H, s), 1.84 – 1.66 (2H, m), 0.95 (3H, t); UPLC: 0.76 分, 342 [M+H]<sup>+</sup>

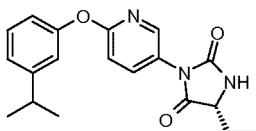
## 【 0 2 8 3】

(実施例21)

( (5*R*)-5-エチル-3-(6-{[3-(1-メチルエチル)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン )

40

## 【化 3 0 1】



(2*R*)-2-アミノ-N-(6-{[3-(1-メチルエチル)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)ブタンアミド(中間体70、930 mg)を乾燥ジクロロメタン(100 mL)に溶解させた。該反応混合物を、

50

アルゴン下で、氷浴中で冷却した。トリエチルアミン(2.482 mL、17.81 mmol)を加えた。次いで、トリホスゲンの乾燥ジクロロメタン溶液(40 mLのジクロロメタンに溶解した352 mg、1.187 mmol)を滴加した。該反応混合物をアルゴン下0 で10分間攪拌した。NaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液(100 mL)を加え、水層をジクロロメタンで4回抽出した(4×80 mL)。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を真空下で除去した。得られた残渣を、100/0から55/45になる勾配シクロヘキサン/酢酸エチルを使用するシリカゲルクロマトグラフィー(Companion system、120 gシリカカートリッジ)により精製した。標題化合物(5R)-5-エチル-3-(6-{[3-(1-メチルエチル)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオンを、淡茶色の粉末として得た(768 mg)。

【化 3 0 2】

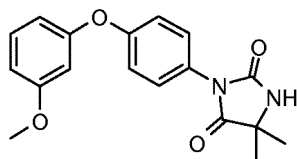
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 8.27 (1H, d), 7.74 (1H, dd), 7.32 (1H, t), 7.11 (1H, d), 7.01 (1H, t), 6.98 - 6.95 (2H, m), 6.40 (1H, s), 4.18 (1H, t), 2.96 - 2.89 (1H, m), 1.99 - 1.97 (1H, m), 1.93-1.63 (1H, m), 1.27 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.05 (3H, t); UPLC: 0.81 分, 340 [M+H]<sup>+</sup>.

【 0 2 8 4】

( 実施例22 )

( 5,5-ジメチル-3-(4-{[3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)-2,4-イミダゾリジンジオン )

【化 3 0 3】



0 の2-メチル-N<sup>1</sup>-(4-{[3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)アラニンアミド(中間体72、1.33 g)及びトリエチルアミン(3.70 mL、26.6 mmol)の乾燥ジクロロメタン(80 mL)溶液に、トリホスゲン(600 mg、2.022 mmol)の乾燥ジクロロメタン(20 mL)溶液を滴加し、該反応混合物を同じ温度で30分間攪拌した。該反応物を塩化アンモニウム飽和溶液(100 mL)でクエンチし、2相を分離した。水層をジクロロメタン(100 mL)で抽出し、2つの有機相を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。溶離液として80/20から40/60になる勾配及びシクロヘキサン/酢酸エチルを利用するシリカゲルクロマトグラフィー(Biotage system、100g SNAPカートリッジ)により残渣を精製すると、標題化合物を白色の固体(950 mg)として与えた。

【化 3 0 4】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 8.54 (1H, br. s), 7.34 - 7.40 (2H, m), 7.31 (1H, t), 7.09 (2H, m), 6.73 - 6.79 (1H, m), 6.65 (1H, t), 6.56 - 6.62 (1H, m), 3.75 (3H, s), 1.40 (6H, s); UPLC\_B-MS: 0.79 分, 327 [M+H]<sup>+</sup>

【 0 2 8 5】

標題化合物はまた、以下の代替経路によっても得られた。ジクロロメタン(2 mL)中の2-アミノイソ酪酸(120 mg、1.164 mmol)に、DIPEA(0.467 mL、2.68 mmol)及びN-メチル-N-トリフルオロアセトアミド(533 mg、2.68 mmol)を加え、懸濁液を40 で3.5時間振盪し、次いで密閉したバイアル中で50 で1時間振盪すると、透明な溶液になった(溶液1)。ジクロロメタン(8 mL)中のBoc<sub>2</sub>O(406 mg、1.862 mmol)に、氷浴中で冷却しながら、DMAP(163 mg、1.338 mmol)を加え、それに続いて4-{[3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}アニリン(288 mg、1.338 mmol)のジクロロメタン(2 mL)溶液を、シリンジによりゆっくりと(約5分かけて)加えた。該混合物を室温で15分間攪拌した。このようにして得られた茶色の溶液を、攪拌しながらシリンジにより溶液1に加え、攪拌を1時間続けた。揮発性物質を真空下で蒸発させた。

濃HCl水溶液(約2 mL)を加え、不均一な混合物を100 で2時間加熱した。室温に冷却後

、残渣を水(約10 mL)で希釈し、ジクロロメタンで抽出した(3回 約5 mL)。ジクロロメタン抽出物を真空下で濃縮した。残渣を、95/5から0/100の勾配cHex/EtOAcにより溶離するシリカゲルクロマトグラフィー(Biotage system、25 gカラム)により精製した。純度の高いフラクションを回収し、Et<sub>2</sub>Oでトリチュレートし(2回 約0.5 mL)、乾燥させると標題化合物を固体として与えた(40 mg)。

生成物を含むが純度の低い(TLCによる)フラクションを合わせると、0.14 gの茶色の物質を与えた。これを再びシリカゲルクロマトグラフィー(Biotage system、95/5から40/60)により精製し、Et<sub>2</sub>O(約2 mL)から結晶化させ、Et<sub>2</sub>O(2回 約0.5 mL)で洗浄した。これにより、真空下での乾燥後、追加の量の標題化合物(15 mg)を与えた。

【化 3 0 5】

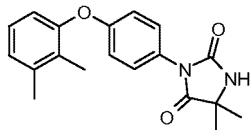
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 7.43 - 7.35 (2H, m), 7.28 - 7.24 (1H, m), 7.11 (2H, d), 6.75 - 6.69 (1H, m), 6.67 - 6.61 (2H, m), 5.59 - 5.66 (1H, br, s), 3.81 (3H, s), 1.61 - 1.54 (6H, s); UPLC: 0.69 分, 325 [M-H]-

【 0 2 8 6 】

( 実施例23 )

( 3-{4-[(2,3-ジメチルフェニル)オキシ]フェニル}-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン )

【化 3 0 6】



N<sup>1</sup>-{4-[(2,3-ジメチルフェニル)オキシ]フェニル}-2-メチルアラニンアミド(中間体76、68 mg)を窒素雰囲気下で2 mLの酢酸エチルに溶解させた。TEA(0.070 mL、0.50 mmol)を加え、それに続いて、1.0 mLの酢酸エチル中のトリホスゲン(33.8 mg、0.11 mmol)の溶液を加えた。5分間攪拌した後、DMAP(13.9 mg、0.11 mmol)を加え、該反応混合物を室温で10分間攪拌した。NaHCO<sub>3</sub>の飽和溶液でクエンチした後、該混合物を酢酸エチルで2回抽出し、回収した有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。得られた残渣を、100/0から0/100の勾配cHex/EtOAcにより溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。これにより、標題化合物(74 mg)を与えた。

【化 3 0 7】

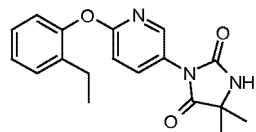
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 8.49 (1H, br. s), 7.38 - 7.28 (2H, m), 7.22 - 7.05 (2H, m), 6.99 - 6.87 (2H, m), 6.88 - 6.81 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.10 (3H, s), 1.41 (6H, s); UPLC: 0.74 分, 325 [M+H]+.

【 0 2 8 7 】

( 実施例24 )

( 3-{6-[(2-エチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン )

【化 3 0 8】



50 mLの丸底フラスコ中で、N<sup>1</sup>-{6-[(2-エチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-2-メチルアラニンアミド(中間体78、67.1 mg)をジクロロメタン(5 mL)に溶解させると、薄黄色の溶液を与えた。該反応混合物を0 °Cに冷却した。N,N-ジメチル-4-ピリジンアミン(13.28 mg、0.109 mmol)、トリエチルアミン(0.076 mL、0.544 mmol)、及びトリホスゲン(32.3 mg、0.109 mmol)を加えた。該反応混合物を0 °Cで攪拌した。20分後、該反応混合物を真空

10

20

30

40

50

下で蒸発させると、黄色の固体を与え、それを、20CVで2:1から1:3へ;次いで5CVの間1:3の勾配シクロヘキサン/EtOAcにより溶離するシリカゲルクロマトグラフィー(Biotage system、10g SNAPカラム)により精製した。回収したフラクションにより、標題化合物を白色の固体として与えた(60.9 mg)。

【化 3 0 9】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 8.30 (1H, d), 7.78 (1H, dd), 7.33 - 7.39 (1H, m), 7.20 - 7.31 (2H, m), 7.06 - 7.12 (1H, m), 6.98 (1H, d), 6.25 (1H, br. s), 2.62 (2H, q), 1.58 (6H, s), 1.22 (3H, t); UPLC<sub>B</sub>: 0.80 分, 326 [M+H]<sup>+</sup>.

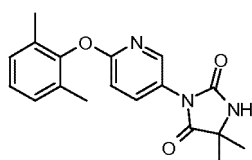
【 0 2 8 8 】

10

( 実施例25 )

( 3-{6-[(2,6-ジメチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン )

【化 3 1 0】



50 mLの丸底フラスコ中で、N<sup>1</sup>-{6-[(2,6-ジメチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-2-メチルアラニンアミド(中間体80、144.4 mg)をジクロロメタン(5 mL)に溶解させると、薄黄色の溶液を与えた。該反応混合物を0 に冷却した。N,N-ジメチル-4-ピリジンアミン(27.7 mg、0.227 mmol)、トリエチルアミン(0.158 mL、1.134 mmol)、及びトリホスゲン(67.3 mg、0.227 mmol)を加えた。該反応混合物を0 で攪拌した。20分後、溶媒を真空下で蒸発させると、黄色の固体を与え、それを、20CVで2:1から1:3へ;次いで5CVの間1:3の勾配シクロヘキサン/EtOAcを溶離液として使用するシリカゲルクロマトグラフィー(Biotage system、10g SNAPカラム)により精製した。回収したフラクションにより、標題化合物を白色の固体として与えた(139.7 mg)。

20

【化 3 1 1】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 8.30 - 8.26 (1H, m), 7.78 (1H, dd), 7.20 - 7.07 (3H, m), 6.94 (1H, d), 6.33 (1H, br. s), 2.17 (6H, s), 1.58 (6H, s); UPLC<sub>s</sub>: 0.84 分, 326 [M+H]<sup>+</sup>.

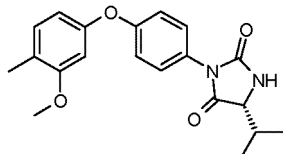
30

【 0 2 8 9 】

( 実施例26 )

( (5R)-5-(1-メチルエチル)-3-(4-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)-2,4-イミダゾリジンジオン )

【化 3 1 2】



40

N<sup>1</sup>-(4-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)-D-バリンアミド(中間体83、65 mg)の乾燥ジクロロメタン(10 mL)溶液に、TEA(0.138 mL、0.990 mmol)を加え、該反応混合物を0 に冷却した。トリホスゲン(26.4 mg、0.089 mmol)の乾燥ジクロロメタン(3 mL)溶液をゆっくりと加え、該反応混合物を0 で1時間攪拌した。該反応物を水(2 mL)及び塩化アンモニウムの飽和水溶液(5 mL)でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した(2回 10 mL)。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して蒸発させ、溶離液として100/0から60/40になる勾配シクロヘキサン/エチルを利用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(Biotage system、10g SNAPカラム)により、残渣を精製すると、標題化合物を白

50



色の固体 (55 mg) として与えた。

【化 3 1 3】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 8.52 (1H, s), 7.29 (2H, m), 7.16 (1H, d), 7.05 (2H, m), 6.74 (1H, d), 6.52 (1H, dd), 4.13 (1H, dd), 3.77 (3H, s), 2.14 (4H, s), 1.02 (3H, d), 0.88 (3H, d); UPLC\_B: 0.91 分, 355 [M+H]<sup>+</sup>.

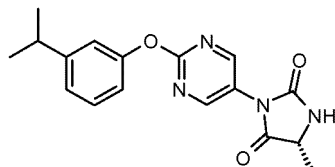
【0 2 9 0】

(実施例27)

((5R)-5-メチル-3-(2-{[3-(1-メチルエチル)フェニル]オキシ}-5-ピリミジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン)

10

【化 3 1 4】



N<sup>1</sup>-(2-{[3-(1-メチルエチル)フェニル]オキシ}-5-ピリミジニル)-D-アラニンアミド(中間体87、100 mg)のジクロロメタン(30 mL)溶液に、トリホスゲン(40 mg、0.133 mmol)及びトリエチルアミン(51 mg、0.5 mmol)を加えた。得られた混合物を0 で30分間攪拌し、水(30 mL)を加えた。それをジクロロメタンで抽出し(3回 30 mL)、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させると、標題化合物(100 mg)を与えた。

20

【化 3 1 5】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 8.62 (2H, s), 7.26 - 7.30 (1H, t), 7.08 - 7.05 (2H, m), 6.99-6.92 (2H, m), 4.22 - 4.20 (1H, d), 2.88 - 2.84 (1H, m), 1.47 - 1.45 (3H, d), 1.19 - 1.18 (6H, d); MS<sub>2</sub> (ESI): 326 [M+H]<sup>+</sup>.

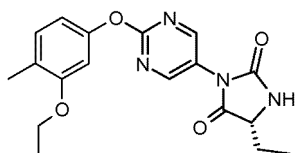
【0 2 9 1】

(実施例28)

((5R)-5-エチル-3-(2-{[3-(エチルオキシ)-4-メチルフェニル]オキシ}-5-ピリミジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン)

30

【化 3 1 6】



((2R)-2-アミノ-N-(2-{[3-(エチルオキシ)-4-メチルフェニル]オキシ}-5-ピリミジニル)ブタンアミド(中間体94、62 mg)の乾燥ジクロロメタン(4 mL)溶液に、TEA(158 μl、1.13 mmol)を加え、該反応混合物を0 に冷却した。次いで、トリホスゲン(25.2 mg、0.085 mmol)の乾燥ジクロロメタン(2 mL)溶液を滴加し、該反応混合物を0 で20分間攪拌した。該反応混合物を真空下で蒸発させた。得られた残渣を、20分で100/0から50/50へ、15分間50/50のシクロヘキサン/EtOAcを溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィー(Companion system、12gシリカカートリッジ)により精製すると、標題化合物を白色の固体として与えた(40 mg)。

40

【化 3 1 7】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 8.68 (1H, s), 7.16 (1H, d), 6.82 - 6.59 (2H, m), 6.29 (1H, s), 4.23 (1H, t), 4.12 (1H, q), 2.22 (3H, s), 2.04 (2H, s), 2.02 - 1.95 (1H, m), 1.96 - 1.80 (1H, m), 1.26 (3H, t), 1.06 (3H, t); UPLC: 0.72 分, 357 [M+H]<sup>+</sup>

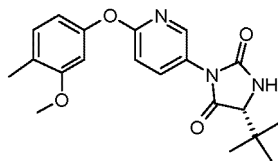
【0 2 9 2】

50

(実施例29)

( (5R)-5-(1,1-ジメチルエチル)-3-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン )

【化 3 1 8】



3-メチル-N<sup>1</sup>-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-D-バリンアミド(中間体97、5.2 mg)を乾燥ジクロロメタン(0.5 mL)に溶解させた。該反応混合物を氷浴中で冷却した。トリエチルアミン(12.6 μl、0.091 mmol)を0 で加えた。次いで、トリホスゲンの乾燥ジクロロメタン(2.47 mg、0.0083 mmol)溶液0.5 mLを滴加した。該反応混合物をアルゴン下0 で20分間攪拌した。水をいくらか加え、水層をジクロロメタンで4回抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を真空下で除去した。得られた残渣を、15分間で100/0から60/40へ、及び10分間60/40のシクロヘキサン/酢酸エチルを溶離液として使用するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(Companion system、4gシリカカートリッジ)により精製した。これにより、標題化合物(5.9 mg)を与えた。

【化 3 1 9】

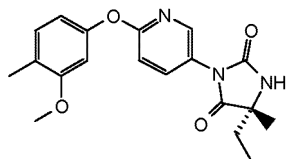
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 8.24 (1H, d), 7.69 (1H, dd), 7.17 (1H, d), 7.00 (1H, d), 6.66 (2H, m), 6.46 (1H, br s), 3.89 (1H, s), 3.82 (3H, s), 2.23 (3H, s), 1.13 (9H, s); UPLC<sub>ipqc</sub>: 1.11 分, 370 [M+H]<sup>+</sup>

【 0 2 9 3】

(実施例30)

( (5R)-5-エチル-5-メチル-3-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン )

【化 3 2 0】



N<sup>1</sup>-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-D-イソバリンアミド(中間体99、42 mg)の乾燥ジクロロメタン(6 mL)溶液に、TEA(0.089 mL、0.638 mmol)を加えた。該混合物を0 に冷却し、トリホスゲン(17.03 mg、0.057 mmol)の乾燥ジクロロメタン(1.500 mL)溶液を滴加した。該混合物をその温度で1時間攪拌し、次いで、トリホスゲン(17.03 mg、0.057 mmol)の乾燥ジクロロメタン(DCM)(1.500 mL)溶液を再び滴加した。該反応物を30分間攪拌し、氷浴中に保ち、水でクエンチした(10 mL)。該混合物を放置して室温にし、次いでジクロロメタンで抽出した(3×7 mL)。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。10g SNAPカラム及び80/20から50/50になるシクロヘキサン:酢酸エチルを溶離液として使用するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより、得られた残渣を精製した(Biotage System)。これにより、標題化合物を白色の固体として与えた(24 mg)。

【化 3 2 1】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 8.57 (1H, s), 8.13 (1H, d), 7.83 (1H, dd), 7.17 (1H, d), 7.07 (1H, d), 6.79 (1H, d), 6.62 (1H, dd), 3.76 (3H, s), 2.14 (3H, s), 1.57-1.86 (2H, m), 1.39 (3H, s), 0.86 (3H, t); UPLC<sub>B</sub>: 0.83 分, 354 [M-H]<sup>+</sup>.

【 0 2 9 4】

10

20

30

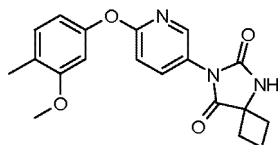
40

50

(実施例31)

(7-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン)

【化322】



1-アミノ-N-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)シクロブタンカルボキサミド(中間体102、60 mg)の乾燥ジクロロメタン(2 mL)溶液に、TEA(0.128 mL、0.916 mmol)を加えた。該反応混合物を氷浴中で冷却し、次いで、トリホスゲン(24.47 mg、0.082 mmol)の乾燥ジクロロメタン(0.500 mL)溶液を滴加した。該混合物を0 で30分間攪拌した。該反応物を0 に保ち、水(10 mL)でクエンチした。該混合物をジクロロメタンで抽出した(3×4mL)。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。25g SNAPカラムを使用し100:0から50:50になるシクロヘキサン/酢酸エチルを溶離液として使用するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより、残渣を精製した。これにより、標題化合物(52 mg)を白色の固体として得た。

【化323】

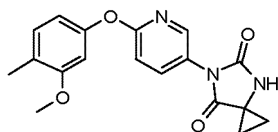
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 8.96 (1H, s), 8.14 (1H, d), 7.84 (1H, dd), 7.17 (1H, d), 7.08 (1H, d), 6.79 (1H, d), 6.63 (1H, dd), 3.77 (3H, s), 2.61 - 2.72 (2H, m), 2.42 - 2.26 (3H, m), 2.15 (3H, s), 1.82 - 2.02 (1H, m); UPLC: 0.72 分, 354 [M+H]<sup>+</sup>.

【0295】

(実施例32)

(6-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-4,6-ジアザスピロ[2.4]ヘプタン-5,7-ジオン)

【化324】



1-アミノ-N-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)シクロプロパンカルボキサミド(中間体105、58 mg)の乾燥ジクロロメタン(2 mL)溶液に、TEA(0.129 mL、0.925 mmol)を加えた。該反応混合物を氷浴中で冷却し、次いで、トリホスゲン(24.72 mg、0.083 mmol)の乾燥ジクロロメタン(0.500 mL)溶液を滴加した。該反応混合物を0 で30分間攪拌し、次いで、トリホスゲン(24.72 mg、0.083 mmol)の乾燥ジクロロメタン(0.500 mL)溶液を再び加えた。該反応混合物を0 で30分間攪拌した。該反応物を氷浴中に保ち、水でクエンチした(10 mL)。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、蒸発させた。25g SNAPカラム及び100:0から50:50になるシクロヘキサン/酢酸エチルを溶離液として使用するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより、残渣を精製した。これにより、標題化合物を白色の固体として与えた(20 mg)。

【化325】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 8.71 (1H, s), 8.18 (1H, d), 7.88 (1H, dd), 7.18 (1H, d), 7.09 (1H, d), 6.79 (1H, d), 6.64 (1H, dd), 3.77 (3H, s), 2.15 (3H, s), 1.20 - 1.47 (4H, m); UPLC: 0.68 分, 340 [M+H]<sup>+</sup>.

【0296】

(実施例33)

(5,5-ジメチル-3-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,

10

20

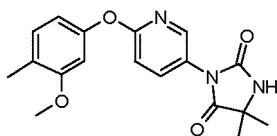
30

40

50

## 4-イミダゾリジンジオン)

【化326】



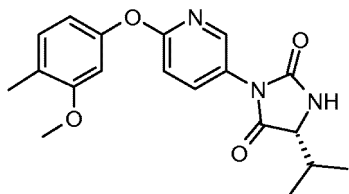
【0297】

(実施例34)

((5R)-5-(1-メチルエチル)-3-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン)

10

【化327】



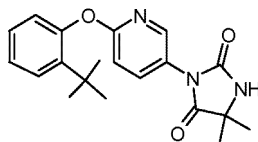
【0298】

(実施例35)

(3-(6-{[2-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン)

20

【化328】



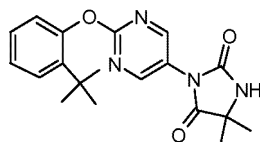
【0299】

(実施例36)

(3-(2-{[2-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]オキシ}-5-ピリミジニル)-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン)

30

【化329】



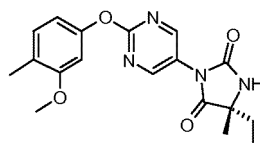
【0300】

(実施例37)

((5R)-5-エチル-5-メチル-3-(2-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-5-ピリミジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン)

【化330】

40

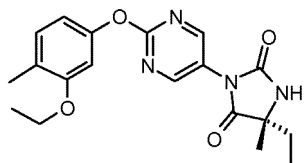


【0301】

(実施例38)

((5R)-5-エチル-3-(2-{[3-(エチルオキシ)-4-メチルフェニル]オキシ}-5-ピリミジニル)-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン)

## 【化 3 3 1】



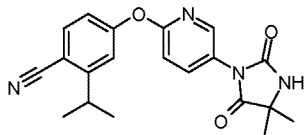
## 【 0 3 0 2】

(実施例39)

(4-{{5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル}オキシ}-2-(1-メチルエチル)ベンゾニトリル)

10

## 【化 3 3 2】



4-ヒドロキシ-2-(1-メチルエチル)ベンゾニトリル(30 mg)を1 mLのジメチルホルムアミドに溶解させた。3-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン(中間体106、41.5 mg)及び炭酸カリウム(51.4 mg、0.372 mmol)を加えた。該反応混合物を120 で40時間攪拌した。いくらかのジエチルエーテル(4 mL)及び水(4 mL)を加えた。水層をジエチルエーテルで4回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させると残渣を与え、それを質量分析計直結精製(mass directed purification)により精製した(方法H)。フラクションの蒸発後、NaHCO<sub>3</sub>の飽和溶液(3 mL)を加え、ジクロロメタンで抽出し(4回、4 mL)、蒸発させると、標題化合物(13 mg)を与えた。

20

## 【化 3 3 3】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 8.32 (1H, d), 7.88 (1H, dd), 7.66 (1H, d), 7.17 (1H, dd), 7.08 (2H, m); 5.57 (s, 1H), 3.40 (1H, m), 1.57 (6H, s), 1.33 (6H, d); UPLC<sub>ipqc</sub>: 1.01 分, 365 [M+H]<sup>+</sup>.

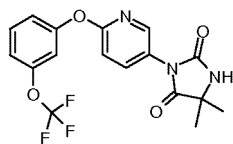
## 【 0 3 0 3】

(実施例40)

(5,5-ジメチル-3-[6-({3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-3-ピリジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン)

30

## 【化 3 3 4】



3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェノール(19.95 mg、0.112 mmol)を1 mLのジメチルホルムアミドに溶解させた。3-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン(中間体106、25 mg)及び炭酸カリウム(31.0 mg、0.224 mmol)を加えた。該反応混合物を120 で22時間攪拌した。いくらかのジエチルエーテル(4 mL)及び水(4 mL)を加えた。水層をジエチルエーテルで4回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させると残渣を与え、それを質量分析計直結精製により精製した(方法I)。フラクションの蒸発後、NaHCO<sub>3</sub>(3 mL)の飽和溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し(4回、4 mL)、蒸発させると、標題化合物(23 mg)を白色の固体として与えた。

40

## 【化 3 3 5】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 8.30 (1H, d), 7.83 (1H, dd), 7.42 (1H, t), 7.06 (4H, m), 6.36 (s br, 1H), 1.55 (6H, s); UPLC<sub>ipqc</sub>: 1.01 分, 382 [M+H]<sup>+</sup>

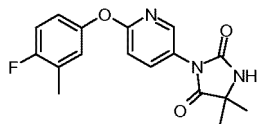
## 【 0 3 0 4】

(実施例41)

50

(3-{6-[(4-フルオロ-3-メチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン)

【化336】



4-ヒドロキシ-2-(1-メチルエチル)ベンゾニトリルを4-フルオロ-3-メチルフェノール(1.30 mg、0.090 mmol)に代えて、実施例39の製造に類似の方法で、標題化合物を製造した。質量分析計直結精製には、方法Jを利用した(方法Hの代わり)。これにより、標題化合物を白色の固体として与えた(17 mg)。

【化337】

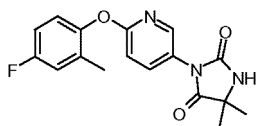
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 8.26 (1H, d), 7.77 (1H, dd), 7.03-6.92 (4H, m), 5.50 (1H, s br), 2.29 (3H, s), 1.57 (6H, s); UPLC<sub>ipqc</sub>: 0.96 分, 330 [M+H]<sup>+</sup>.

【0305】

(実施例42)

(3-{6-[(4-フルオロ-2-メチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン)

【化338】



3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェノールを4-フルオロ-2-メチルフェノール(14.13 mg、0.112 mmol)に代えて、実施例40の製造に類似の方法で、標題化合物を製造し、標題化合物を白色の固体として与えた(13 mg)。

【化339】

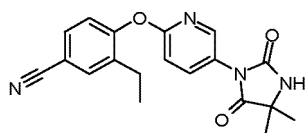
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 8.26 (1H, d), 7.77 (1H, dd), 7.03-6.93 (4H, m), 5.50 (1H, s br), 2.29 (3H, s), 1.57 (6H, s); UPLC<sub>ipqc</sub>: 0.94 分, 330 [M+H]<sup>+</sup>.

【0306】

(実施例43)

(4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}-3-エチルベンゾニトリル)

【化340】



3-エチル-4-ヒドロキシベンゾニトリル(中間体115、70 mg)を2 mLのジメチルホルムアミドに溶解させた。3-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン(中間体106、102 mg)及び炭酸カリウム(126 mg、0.915 mmol)を加えた。該反応混合物を120 で96時間攪拌した。いくらかのジエチルエーテル(4 mL)及び水(4 mL)を加えた。水層をジエチルエーテルで4回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させると残渣を与え、それを、100/0、次いで100/0から55/45になる勾配シクロヘキサン/酢酸エチルを溶離液として利用するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(companion system、12 g Siカートリッジ)により精製した。蒸発させると、標題化合物(54 mg)を白色の固体として得た。

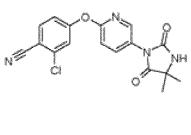
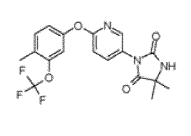
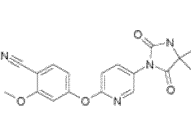
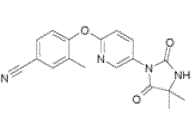
## 【化 3 4 1】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 8.27 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.62 (1H, d), 7.55 (1H, dd), 7.16 (1H, dd); 6.40 (1H, s), 5.58 (1H, s), 2.65 (2H, q), 1.56 (6H, s), 1.21 (3H, t); UPLC\_ipqc: 0.97 分, 349 [M-H]<sup>-</sup>.

## 【0 3 0 7】

上記の反応スキームに記載されるとおりに、3-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン(中間体106)を適切に置換されたフェノールと12~96時間の範囲の時間反応させて、上記の方法を利用して、下記の化合物を製造した。最終生成物のいくつかは、フラッシュクロマトグラフィー(シリカ又はNHカートリッジ;シクロヘキサン/EtOAc又は他の適切な溶媒系)により精製し、遊離塩基として単離した;或いは、生成物のいくつかは、質量分析計直結精製により精製し(方法Kクロマトグラフィー酸性条件:カラム=Waters Sunfire OBD(150mm×30mm、5μm粒径)室温;移動相=A(水+水中0.1%ギ酸)、B(アセトニトリル+アセトニトリル中0.1%ギ酸);流量=40mL/分;勾配=8.5分で1%(B)から100%(B)、6.5分間100%(B)、0.5分で1%(B)に戻る)、生成物を含むフラクションをNaHCO<sub>3</sub>により塩基性化し、適切な有機溶媒により抽出し、乾燥させ濃縮すると、遊離塩基を与えた。最後に、1つの場合において(実施例77)、SCX(溶媒としてDCM及びMeOH)による追加の精製を実施した。

## 【表 1 3】

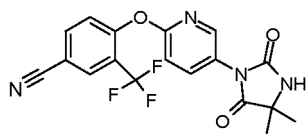
実施例	構造	名称	フェノール	NMR キャラクターゼーション	UPLC_ipqc キャラクター ゼーション
44		<u>2-クロロ-4-[[5- (4,4-ジメチル-2,5- ジオキソ-1-イミダ ゾリジニル)-2-ピ リジニル]オキシ] ベンゾニトリル</u>	2-クロロ-4- ヒドロキシベ ンゾニトリル	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 8.35 (1H, d), 7.92 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.21 (1H, dd); 7.14 (1H, d), 5.58 (s, 1H), 1.59 (6H, s)	1.94 分, 357[M+H] <sup>+</sup>
45		<u>5,5-ジメチル-3-[[6- (4-メチル-3-[[ト リフルオロメチル オキシ]フェニル] オキシ]-3-ピリジ ニル]-2,4-イミダ ゾリジンジオン</u>	4-メチル-3- [[トリフルオ ロメチル]オ キシ]フェノ ール(中間体 116)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 8.28 (1H, d), 7.80 (1H, dd), 7.23 - 7.34 (1H, m), 7.00 - 7.09 (2H, m), 6.19 (1H, br. s.), 2.32 (3H, s), 1.56 (6H, s)	1.13 分, 396[M+H] <sup>+</sup>
46		<u>4-[[5-((4,4-ジメチ ル-2,5-ジオキソ-1- イミダゾリジニ ル)-2-ピリジニル] オキシ]-2-(メチル オキシ)ベンゾニ トリル</u>	4-ヒドロキ シ-2-(メチル オキシ)ベン ゾニトリル	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 8.33 (1H, d) 7.88 (1H, dd) 7.58 (1H, d) 7.10 (1H, d) 6.76 - 6.83 (2H, m) 5.92 (1H, br. s.) 3.92 (3H, s) 1.58 (6H, s)	0.86 分, 353[M+H] <sup>+</sup>
47		<u>4-[[5-((4,4-ジメチ ル-2,5-ジオキソ-1- イミダゾリジニ ル)-2-ピリジニル] オキシ]-3-メチル ベンゾニトリル</u>	4-ヒドロキ シ-3-メチル ベンゾニトリ ル(中間体 118)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 8.66 (1H, s), 8.11 - 8.19 (1H, m), 7.91 - 8.00 (1H, m), 7.87 (1H, s), 7.76 (1H, d), 7.29 (2H, t), 2.17 (3H, s), 1.41 (6H, s)	0.89 分, 337 [M+H] <sup>+</sup> , 335 [M-H] <sup>-</sup>

## 【0 3 0 8】

(実施例48)

(4-[[5-((4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル)

## 【化 3 4 2】



メチルN-{{(6-{{[4-シアノ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]オキシ}}-3-ピリジニル)アミノ}カルボニル}-2-メチルアラニナート(中間体165、49 mg)のMeOH(10 mL)溶液を10分間還流加熱した。ナトリウムメトキシド(4 mg)を熱い反応混合物に加え、それを2.5時間還流したままにした。溶媒を蒸発乾固させ、得られた残渣を、溶離液として70/30から50/50のシクロヘキサン/EtOAcを使用するフラッシュクロマトグラフィー(companion system、12 g Siカートリッジ)により精製すると、2つのバッチを与えた。第2のバッチを質量分析計直結精製により再び精製すると(方法K)、所望の化合物を与え、これを第1のバッチと合わせると、標題化合物を白色の固体として与えた(8.2 mg)。

## 【化 3 4 3】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 8.30 (1H, d), 8.02 (1H, s), 7.90 - 7.99 (1H, m), 7.87 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.21 (1H, d), 5.68 (1H, br. s.), 1.59 (6H, s); UPLC\_ipqc: 0.98 分, 391  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 【0 3 0 9】

上記の反応スキームに記載されるとおりに、メチルN-{{(6-{{[4-シアノ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]オキシ}}-3-ピリジニル)アミノ}カルボニル}-2-メチルアラニナート(中間体165)を適切な尿素に代えて、上記の方法を利用して、下記の化合物を製造した。最終生成物はフラッシュクロマトグラフィーにより精製し(シリカカートリッジ;シクロヘキサン/EtOAc又は他の適切な溶媒系)、遊離塩基とした単離した。

## 【表 1 4】

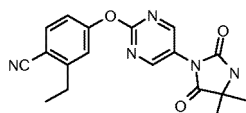
実施例	構造	名称	尿素	NMR キャラクターゼーション	UPLC_ipqc キャラクターゼーション
49		<u>4-[[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ]-2-エチルベンゾニトリル</u>	メチル N-{{(6-{{[4-シアノ-3-エチルフェニル]オキシ}}-3-ピリジニル)アミノ}カルボニル}-2-メチルアラニナート(中間体 166)	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ ppm 8.32 (1H, d), 7.84 - 7.90 (1H, m), 7.65 (1H, d), 7.04 - 7.16 (3H, m), 5.49 (1H, s), 2.90 (2H, q), 1.57 - 1.59 (6H, s), 1.32 (3H, t)	0.97 分, 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$
50		<u>4-[[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ]-2-[[2-(トリフルオロメチル)オキシ]ベンゾニトリル]</u>	メチル N-{{(6-{{[4-シアノ-3-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]オキシ]フェニル]オキシ}}-3-ピリジニル)アミノ}カルボニル}-2-メチルアラニナート(中間体 167)	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ ppm 8.66 (1H, s), 8.21 - 8.28 (1H, m), 8.13 (1H, d), 7.97 - 8.05 (1H, m), 7.64 (1H, s), 7.41 - 7.49 (1H, m), 7.35 (1H, d), 1.41 (6H, s)	1.01 分, 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 405 $[\text{M}-\text{H}]^-$

## 【0 3 1 0】

(実施例51)

(4-{{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリミジニル]オキシ}}-2-エチルベンゾニトリル)

## 【化 3 4 4】



10

20

30

40

50



0 のトリホスゲン(20.8 mg、0.07 mmol)のEtOAc(0.5 mL)溶液に、4-[(5-アミノ-2-ピリミジニル)オキシ]-2-エチルベンゾニトリル(中間体144、35 mg)/TEA(0.037 mL、0.27 mmol)のEtOAc(1.0 mL)溶液を、攪拌しながら滴加した。次いで、0 の1.0 mL中のEtOAc中のメチル2-メチアラニナート塩酸塩(中間体107、33.6 mg)/TEA(0.073 mL、0.52 mmol)の溶液をゆっくりと加え、該反応混合物をその温度で10分間攪拌した。該混合物をpH 3の緩衝剤水溶液によりpH 5-6にクエンチし、EtOAcで抽出した(3回)。回収した有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。得られた粗製物をMeOH(1.0 mL)に溶解させ、3.0 mg(0.056 mmol)のナトリウムメトキシドを加え、該混合物を60 °Cで5分間加熱した。室温に冷却した後、該混合物を蒸発させ、EtOAcで希釈し、NH<sub>4</sub>Cl(飽和水溶液)で洗浄し、水相をEtOAcで抽出した(3回)。回収した有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。得られた粗製物をシリカゲルカラムに入れ、シクロヘキサン/EtOAc(20CVで70:30から60:40になるシクロヘキサン/EtOAc、20CVで60:40で一定)により溶離すると、11.5 mgの標題化合物を与えた。

10

## 【化 3 4 5】

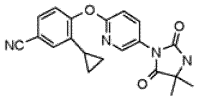
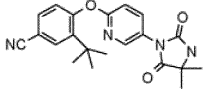
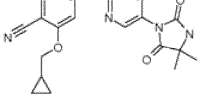
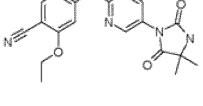
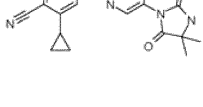
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 8.77 (2H, br. s), 7.69 (1H, d), 7.21 (1H, br. s), 7.16 (1H, d), 5.89 (1H, br. s), 2.91 (2H, q), 1.60 (6H, s), 1.33 (3H, t); UPLC<sub>ipqc</sub>: 0.92 分, 352 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0 3 1 1】

上記の反応スキームに記載されるとおりに、4-[(5-アミノ-2-ピリミジニル)オキシ]-2-エチルベンゾニトリル(中間体144)を適切なアニリンに代えて、上記の方法を利用して、下記の化合物を製造した。最終生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した(シリカ又はNHカートリッジ;シクロヘキサン/EtOAc、ジクロロメタン/メタノール、又は他の適切な溶媒系);或いは、生成物のいくつかを質量分析計直結精製により精製し、生成物を含むフラクションをNaHCO<sub>3</sub>により塩基性化し、適切な有機溶媒で抽出し、乾燥させ、濃縮すると、所望の生成物を与えた。

20

【表 15】

実施例	構造	名称	アニリン	NMR キャラクターゼーション	UPLC_ipqc キャラクター ゼーション
52		<u>3-シクロプロピル-</u> <u>4-[[5-(4,4-ジメチル-</u> <u>2,5-ジオキソ-1-イミ</u> <u>ダゾリジニル)-2-ピ</u> <u>リジニル]オキシ]ベ</u> <u>ンゾニトリル</u>	4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-3-シクロプロピルベンゾニトリル(中間体 145)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 8.65 (1H, br. s), 8.16 (1H, br. s), 7.99 - 7.91 (1H, m), 7.73 - 7.66 (1H, m), 7.52 (1H, br. s), 7.29 (2H, d), 1.97 - 1.86 (1H, m), 1.41 (6H, s), 0.91 - 0.83 (2H, m), 0.80 - 0.74 (2H, m)	0.97 分 , 363[M+H] <sup>+</sup>
53		<u>4-[[5-(4,4-ジメチル-</u> <u>2,5-ジオキソ-1-イミ</u> <u>ダゾリジニル)-2-ピ</u> <u>リジニル]オキシ]-3-</u> <u>(1,1-ジメチルエチ</u> <u>ル)ベンゾニトリル</u>	4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-3-(1,1-ジメチルエチル)ベンゾニトリル(中間体 146)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 8.66 (1H, br. s), 8.25 - 8.19 (1H, m), 8.02 - 7.95 (1H, m), 7.83 (1H, br. s), 7.76 - 7.70 (1H, m), 7.31 (1H, d), 7.19 (1H, d), 1.42 (6H, s), 1.36 (9H, m)	1.08 分 , 379[M+H] <sup>+</sup>
54		<u>2-[(シクロプロピル</u> <u>メチル)オキシ]4-</u> <u>[[5-(4,4-ジメチル-</u> <u>2,5-ジオキソ-1-イミ</u> <u>ダゾリジニル)-2-ピ</u> <u>リジニル]オキシ]ベ</u> <u>ンゾニトリル</u>	4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-2-[(シクロプロピルメチル)オキシ]ベンゾニトリル(中間体 151)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 8.32 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.58 (1H, d), 7.09 (1H, d), 6.74 - 6.79 (2H, m), 6.00 (1H, br. s.), 3.91 (2H, d), 1.58 (6H, s), 1.29 - 1.39 (1H, m), 0.63 - 0.72 (2H, m), 0.36 - 0.44 (2H, m)	1.01 分 , 393[M+H] <sup>+</sup>
55		<u>4-[[5-(4,4-ジメチル-</u> <u>2,5-ジオキソ-1-イミ</u> <u>ダゾリジニル)-2-ピ</u> <u>リジニル]オキシ]-2-</u> <u>(エチルオキシ)ベン</u> <u>ゾニトリル</u>	4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-2-(エチルオキシ)ベンゾニトリル(中間体 152)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 8.32 (1H, dd), 7.87 (1H, dd), 7.58 (1H, d), 7.09 (1H, d), 6.74 - 6.80 (2H, m), 5.88 (1H, br. s.), 4.12 (2H, q), 1.58 (6H, s), 1.49 (3H, t)	0.93 分 , 367[M+H] <sup>+</sup>
56		<u>2-シクロプロピル-</u> <u>4-[[5-(4,4-ジメチル-</u> <u>2,5-ジオキソ-1-イミ</u> <u>ダゾリジニル)-2-ピ</u> <u>リジニル]オキシ]ベ</u> <u>ンゾニトリル</u>	4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-2-シクロプロピルベンゾニトリル(中間体 153)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 8.64 (1H, s), 8.22 (1H, d), 7.96 (1H, dd), 7.82 (1H, d), 7.25 (1H, d), 7.13 (1H, dd), 6.93 (1H, d), 2.16 - 2.26 (1H, m), 1.43 (6H, s), 1.09 - 1.18 (2H, m), 0.86 (2H, dd)	0.98 分 , 363[M+H] <sup>+</sup>

10

20

30

57		5,5-ジメチル-3-[(4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル)オキシメチル]-2,4-イミダゾリジンオン	2-[(4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル)オキシ]-5-ピリミジンアミン (中間体 164)	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 8.76 (2H, s), 7.33 (1H, d), 7.12 - 7.16 (1H, m), 7.12 (1H, dd), 4.68 (1H, br. s.), 2.36 (3H, s), 1.61 (6H, s).	1.08 分 , 397[M+H] <sup>+</sup>
58		4-[(5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル)オキシ]-3-(1,1-ジメチルエチル)ベンゾニトリル	4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-3-(1,1-ジメチルエチル)ベンゾニトリル (中間体 163)	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 8.80 (2H, s) 7.79 (1H, d) 7.58 (1H, dd) 7.16 (1H, d) 5.59 (1H, br. s.) 1.62 (6H, s) 1.41 (9H, s)	1.03 分 , 380[M+H] <sup>+</sup>
59		4-[(5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル)オキシ]-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル	4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル (中間体 156)	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 8.66 (1H, s), 8.23 (1H, d), 7.96 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.16 (1H, d), 6.83 (1H, dd), 4.74 - 4.85 (1H, m), 1.42 (6H, s), 1.31 (6H, d)	0.98 分 , 381[M+H] <sup>+</sup>

10

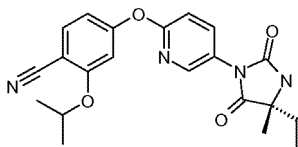
20

## 【 0 3 1 2 】

( 実施例 60 )

( 4-[(5-[(4R)-4-エチル-4-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル)オキシ]-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル )

## 【 化 3 4 6 】



30

二口丸底フラスコ中で、炭酸ビス(トリクロロメチル)(174.5 mg、0.59 mmol)をDCM(10 mL)に溶解させた。N,N-ジエチルエタンアミン(0.651 mL、3.74 mmol)をそれに加えた。得られた溶液を0 に冷却した。別なバイアル中で、4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル(中間体156、145.4 mg)をDCM(10 mL)に溶解させた。得られた溶液を、冷やされている炭酸ビス(トリクロロメチル)溶液に5分で滴加した。0 での添加の最後に、4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリルが完全に溶解していることを確認して、DCM(5mL)中のN,N-ジエチルエタンアミン(0.280 mL、1.60 mmol)及び(2R)-2-メチル-1-(メチルオキシ)-1-オキソ-2-ブタンアミニウムクロリド(Tetrahedron 1988, 44(15), 4793-6, 179.2 mg、1.07 mmol)の溶液を該反応混合物に加え、それを25分間攪拌した。該反応混合物を10 mLの水でクエンチし、50 mLのDCMで希釈し、pH 3の緩衝剤水溶液を使用してpH約5-6に酸性化した。相を分離した。有機層を15 mLのブラインで洗浄し、乾燥硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させると、白色の発泡体を得た。この発泡体を8 mLのメタノールに溶解させ、ナトリウムメトキシド(17.3 mg、0.32 mmol)を該反応混合物に加えた。バイアルを密封し、PLS上で60 で振盪した。15分後、さらなるナトリウムメトキシド(17.3 mg、0.32 mmol)を該反応混合物に少量ずつ加え、1.5時間まで振盪した。次いで、該反応混合物を、biotageV10装置を利用して真空中で蒸発させると、薄黄色の固体を得た。この粗製物を、Biotage SP1(シリカ;10CVで100:0から50:50になるシクロヘキサン/EtOAc)により精製すると、標題化合物(116.5 mg)を与えた。

40

50

## 【化 3 4 7】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.30 (1H, d), 7.84 (1H, dd), 7.56 (1H, d), 7.08 (1H, d), 6.78 (1H, d), 6.75 (1H, dd), 6.10 (1H, br. s.), 4.49 - 4.69 (1H, m), 1.91 - 2.04 (1H, m), 1.71 - 1.83 (1H, m), 1.55 (3H, s), 1.41 (3H, s), 1.40 (3H, s), 0.98 (3H, t); UPLC\_ipqc: 1.03 分, 395 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0 3 1 3】

上記の反応スキームに記載されるとおりに、4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル(中間体156)を適切なアニリンに代えて、上記の方法を利用して、下記の化合物を製造した。

【表 1 6】

実施例	構造	名称	アニリン	NMR キャラクターゼーション	UPLC_ipqc キャラクター ゼーション
61		<u>3-シクロプロピル-4-[(5-[(4R)-4-エチル-4-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル)オキシ]ベンゾニトリル</u>	4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-3-シクロプロピルベンゾニトリル (中間体 145)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.27 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.52 (1H, dd), 7.30 (1H, d), 7.17 (1H, d), 7.11 (1H, d), 5.41 (1H, br. s.), 1.95 - 2.07 (2H, m), 1.73 - 1.84 (1H, m), 1.57 (3H, s), 1.00 (3H, t), 0.92 - 0.98 (2H, m), 0.68 - 0.75 (2H, m)	1.02 分 , 377[M+H] <sup>+</sup>
62		<u>4-[(5-[(4R)-4-エチル-4-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル)オキシ]-2-[(トリフルオロメチル)オキシ]ベンゾニトリル</u>	4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-2-[(トリフルオロメチル)オキシ]ベンゾニトリル(中間体 161)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.34 (1H, d), 7.92 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.29 - 7.32 (1H, m), 7.25 (1H, dd), 7.16 (1H, d), 5.49 (1H, br. s.), 1.96 - 2.08 (1H, m), 1.74 - 1.85 (1H, m), 1.58 (3H, s), 1.01 (3H, t)	1.06 分 , 421[M+H] <sup>+</sup>
63		<u>2-シクロプロピル-4-[(5-[(4R)-4-エチル-4-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル)オキシ]ベンゾニトリル</u>	4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-2-シクロプロピルベンゾニトリル(中間体 153)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.29 (1H, dd), 7.84 (1H, dd), 7.64 (1H, d), 7.08 (1H, d), 7.02 (1H, dd), 6.75 (1H, d), 5.47 (1H, br. s.), 2.28 - 2.37 (1H, m), 1.96 - 2.07 (1H, m), 1.73 - 1.84 (1H, m), 1.57 (3H, s), 1.14 - 1.21 (2H, m), 1.00 (3H, t), 0.79 - 0.85 (2H, m)	1.02 分 , 377[M+H] <sup>+</sup>
64		<u>(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[2-[(4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル)オキシ]-5-ピリミジニル]-2,4-イミダゾリジンオン</u>	2-[(4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル)オキシ]-5-ピリミジンアミン (中間体 164)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.73 (2H, s), 7.32 (1H, d), 7.12 - 7.16 (1H, m), 7.11 (1H, dd), 5.51 (1H, br. s.), 2.35 (3H, s), 1.95 - 2.07 (1H, m), 1.74 - 1.85 (1H, m), 1.00 (3H, t)	1.12 分 , 411[M+H] <sup>+</sup>
65		<u>3-(1,1-ジメチルエチル)-4-[(5-[(4R)-4-エチル-4-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリミジニル)オキシ]ベンゾニトリル</u>	4-[(5-アミノ-2-ピリミジニル)オキシ]-3-(1,1-ジメチルエチル)ベンゾニトリル (中間体 163)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.78 (2H, s), 8.74 (1H, br. s.), 7.86 (1H, d), 7.78 (1H, dd), 7.41 (1H, d), 1.74 - 1.86 (1H, m), 1.62 - 1.74 (1H, m), 1.41 (3H, s), 1.33 (9H, s), 0.88 (3H, t)	1.08 分 , 394[M+H] <sup>+</sup>
66		<u>3-(1,1-ジメチルエチル)-4-[(5-[(4R)-4-エチル-4-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル)オキシ]ベンゾニトリル</u>	4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-3-(1,1-ジメチルエチル)ベンゾニトリル (中間体 146)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.62 (1H, s), 8.21 (1H, d), 7.96 (1H, dd), 7.84 (1H, d), 7.74 (1H, dd), 7.31 (1H, d), 7.21 (1H, d), 1.74 - 1.86 (1H, m), 1.62 - 1.73 (1H, m), 1.41 (3H, s), 1.37 (9H, s), 0.88 (3H, t)	1.13 分 , 393[M+H] <sup>+</sup>

【 0 3 1 4 】

( 实施例67 )

(4-{[4-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)フェニル]オキシ}-2-(メチルオキシ)ベンゾニトリル)

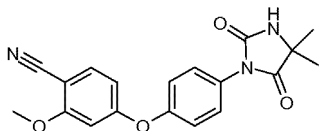
10

20

30

40

## 【化 3 4 8】



N<sup>1</sup>-(4-{[4-シアノ-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)-2-メチルアラニンアミド(中間体191、77.0 mg)をDCM(10 mL)に溶解させた。トリエチルアミン(0.218 mL、1.57 mmol)を加え、得られた混合物を0℃に冷却した。炭酸ビス(トリクロロメチル)(68.1 mg、0.22 mmol)を5 mLのDCMに溶解させ、得られた溶液を該反応混合物に滴加した。該反応混合物を0℃で攪拌した。15分後、該反応混合物を真空中で蒸発させると粗生成物が得られ、それをシリカゲルクロマトグラフィー(10CVで100:0から50:50になるシクロヘキサン/EtOAc; 次いで10CVの間50:50のシクロヘキサン/EtOAc)により精製すると、65.1 mgの標題化合物を白色の固体として得た。

10

## 【化 3 4 9】

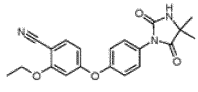
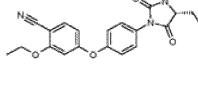
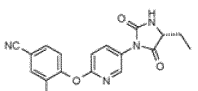
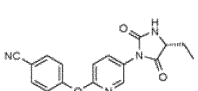
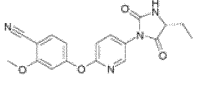
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 8.56 (1 H, br. s.) 7.72 (1 H, d) 7.42 - 7.49 (2 H, m) 7.19 - 7.29 (2 H, m) 6.97 (1 H, d) 6.57 (1 H, dd) 3.89 (3 H, s) 1.41 (6 H, s); UPLC<sub>ipqc</sub>: 0.93 分, 352 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0 3 1 5】

上記の反応スキームに記載されるとおりに、N<sup>1</sup>-(4-{[4-シアノ-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)-2-メチルアラニンアミド(中間体191)を適切なアミンに代えて、上記の方法を利用して、下記の化合物を製造した。最終生成物はフラッシュクロマトグラフィーにより精製した(シリカカートリッジ;シクロヘキサン/EtOAc又は他の適切な溶媒系)。

20

【表 17】

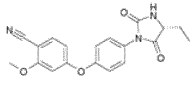
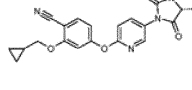
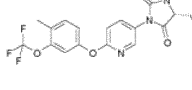
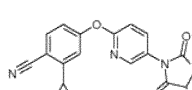
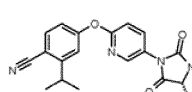
実施例	構造	名称	アミン	NMR キャラクタリゼーション	UPLC_ipqc キャラクタリ ゼーション
68		<u>4-[[4-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)フェニル]オキシ]ベンゾニトリル</u>	N <sup>1</sup> -(4-[[4-シアノ-3-(エチルオキシ)フェニル]オキシ]フェニル)-2-メチルアラニンアミド(中間体 193)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 7.50 (1H, d) 7.45 - 7.50 (2H, m) 7.12 - 7.17 (2H, m) 6.60 (1H, d) 6.55 (1H, dd) 5.77 (1H, br. s.) 4.08 (2H, q) 1.58 (6H, s) 1.47 (3H, t)	1.00 分 , 366[M+H] <sup>+</sup>
69		<u>4-[[4-(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]フェニル]オキシ]-2-(エチルオキシ)ベンゾニトリル</u>	(2R)-2-アミノ-N-(4-[[4-シアノ-3-(エチルオキシ)フェニル]オキシ]フェニル)ブタンアミド(中間体 194)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 7.49 (1H, d), 7.43 - 7.48 (2H, m), 7.12 - 7.18 (2H, m), 6.61 (1H, d), 6.55 (1H, dd), 5.64 (1H, br. s.), 4.22 (1H, ddd), 4.09 (2H, q), 1.98 - 2.09 (1H, m), 1.88 - 1.98 (1H, m), 1.48 (3H, t), 1.08 (3H, t)	1.00 分 , 366[M+H] <sup>+</sup>
70		<u>3-シクロプロピル-4-[[5-(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル]オキシ]ベンゾニトリル</u>	(2R)-2-アミノ-N-{6-[[4-シアノ-2-シクロプロピルフェニル]オキシ]-3-ピリジニル}ブタンアミド(中間体 188)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 8.64 (1H, br. s), 8.14 - 8.11 (1H, m), 7.96 - 7.84 (1H, m), 7.71 - 7.66 (1H, m), 7.52 (1H, br. s), 7.29 (2H, d), 4.24 - 4.18 (1H, m), 1.97 - 1.89 (1H, m), 1.86 - 1.78 (1H, m), 1.75 - 1.67 (1H, m), 0.95 (3H, t), 0.91 - 0.85 (2H, m), 0.81 - 0.75 (2H, m)	0.98 分 , 363[M+H] <sup>+</sup>
71		<u>3-(1,1-ジメチルエチル)-4-[[5-(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル]オキシ]ベンゾニトリル</u>	(2R)-2-アミノ-N-(6-[[4-シアノ-2-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]オキシ]-3-ピリジニル)ブタンアミド(中間体 189)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 8.64 (1H, br. s), 8.19 (1H, br. s), 7.96 - 7.90 (1H, m), 7.82 (1H, br. s), 7.76 - 7.68 (1H, m), 7.30 (1H, d), 7.19 (1H, d), 4.25 - 4.17 (1H, m), 1.86 - 1.77 (1H, m), 1.76 - 1.66 (1H, m), 1.35 (9H, s), 0.95 (3H, t)	1.10 分 , 379[M+H] <sup>+</sup>
72		<u>4-[[5-(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル]オキシ]ベンゾニトリル</u>	(2R)-2-アミノ-N-(6-[[4-シアノ-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ]-3-ピリジニル)ブタンアミド(中間体 190)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 8.30 (1H, dd) 7.85 (1H, dd) 7.58 (1H, dt) 7.10 (1H, dd) 6.74 - 6.84 (2H, m) 6.22 (1H, br. s.) 4.20 - 4.26 (1H, m) 3.92 (3H, s) 1.97 - 2.08 (1H, m) 1.85 - 1.97 (1H, m) 1.07 (3H, t)	0.87 分 , 353[M+H] <sup>+</sup>

10

20

30

40

73		<u>4-((4-((4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)フェニル)オキシ)-2-((メチルオキシ)ベンゾニトリル</u>	(2R)-2-アミノ-N-(4-((4-シアノ-3-(メチルオキシ)フェニル)オキシ)フェニル)ブタンアミド(中間体 192)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 7.50 (1H, d) 7.43 - 7.48 (2H, m) 7.12 - 7.19 (2H, m) 6.64 (1H, d) 6.56 (1H, dd) 6.08 (1H, br. s.) 4.18 - 4.24 (1H, m) 3.89 (3H, s) 1.98 - 2.08 (1H, m) 1.87 - 1.98 (1H, m) 1.08 (3H, t)	0.94 分 , 352[M+H] <sup>+</sup>
74		<u>2-((シクロプロピルメチル)オキシ)-4-((5-((4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-3-ピリジニル)オキシ)ベンゾニトリル</u>	(2R)-2-アミノ-N-[6-((4-シアノ-3-((シクロプロピルメチル)オキシ)フェニル)オキシ)-3-ピリジニル]ブタンアミド(中間体 195)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 8.29 (1H, dd), 7.83 (1H, dd), 7.58 (1H, dd), 7.09 (1H, dd), 6.75 - 6.79 (2H, m), 6.07 (1H, br. s.), 4.23 (1H, ddd), 3.91 (2H, d), 1.97 - 2.08 (1H, m), 1.86 - 1.98 (1H, m), 1.25 - 1.37 (1H, m), 1.07 (3H, t), 0.62 - 0.72 (2H, m), 0.35 - 0.46 (2H, m)	1.01 分 , 393[M+H] <sup>+</sup>
75		<u>(5R)-5-エチル-3-((6-((4-メチル-3-((トリフルオロメチル)オキシ)フェニル)オキシ)-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン</u>	(2R)-2-アミノ-N-[6-((4-メチル-3-((トリフルオロメチル)オキシ)フェニル)オキシ)-3-ピリジニル]ブタンアミド(中間体 196)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 8.26 (1H, dd), 7.77 (1H, dd), 7.28 (1H, m), 7.05 - 7.10 (1H, m), 7.00 - 7.05 (2H, m), 6.36 (1H, br. s.), 4.21 (1H, ddd), 2.32 (3H, s), 1.96 - 2.05 (1H, m), 1.84 - 1.96 (1H, m), 1.06 (3H, t)	1.14 分 , 396[M+H] <sup>+</sup>
76		<u>2-シクロプロピル-4-((5-((4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル)オキシ)ベンゾニトリル</u>	(2R)-2-アミノ-N-[6-((4-シアノ-3-シクロプロピルフェニル)オキシ)-3-ピリジニル]ブタンアミド(中間体 197)	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 8.63 (1H, br. s.), 8.19 (1H, d), 7.92 (1H, dd), 7.82 (1H, d), 7.25 (1H, d), 7.13 (1H, dd), 6.93 (1H, d), 4.19 - 4.26 (1H, m), 2.16 - 2.26 (1H, m), 1.78 - 1.88 (1H, m), 1.67 - 1.77 (1H, m), 1.09 - 1.18 (2H, m), 0.97 (3H, t), 0.82 - 0.90 (2H, m)	0.99 分 , 363[M+H] <sup>+</sup>
77		<u>4-((5-((4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル)オキシ)-2-(1-メチルエチル)ベンゾニトリル</u>	(2R)-2-アミノ-N-[6-((4-シアノ-3-(1-メチルエチル)フェニル)オキシ)-3-ピリジニル]ブタンアミド(中間体 198)	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 8.66 (1H, s) 8.19 (1H, d) 7.93 (1H, dd) 7.84 (1H, d) 7.36 (1H, d) 7.28 (1H, d) 7.18 (1H, dd) 4.19 - 4.25 (1H, m) 3.21 - 3.30 (1H, m) 1.77 - 1.87 (1H, m) 1.65 - 1.76 (1H, m) 1.27 (6H, d) 0.96 (3H, t)	1.03 分 , 365[M+H] <sup>+</sup>

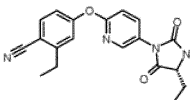
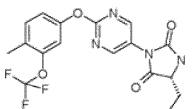
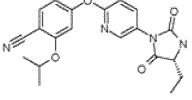
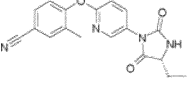
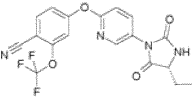
10

20

30

40



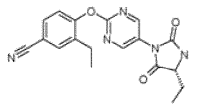
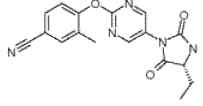
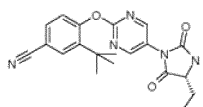
78		<u>4-((5-((4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル)オキシ)-2-(1-メチルエチル)ベンゾニトリル</u>	(2R)-2-アミノ-N-[6-((4-シアノ-3-エチルフェニル)オキシ)-3-ピリジニル]ブタンアミド (中間体 199)	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 8.66 (1H, s) 8.19 (1H, dd) 7.93 (1H, dd) 7.85 (1H, d) 7.32 (1H, d) 7.28 (1H, dd) 7.19 (1H, dd) 4.19 - 4.25 (1H, m) 2.82 (2H, q) 1.77 - 1.88 (1H, m) 1.65 - 1.77 (1H, m) 1.23 (3H, t) 0.96 (3H, t)	0.98 分 , 351[M+H] <sup>+</sup>
79		<u>(5R)-5-エチル-3-((4-メチル-3-((トリフルオロメチル)オキシ)フェニル)オキシ)-5-ピリミジニル-2,4-イミダゾリジンジオン</u>	(2R)-2-アミノ-N-[2-((4-メチル-3-((トリフルオロメチル)オキシ)フェニル)オキシ)-5-ピリミジニル]ブタンアミド (中間体 200)	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 8.76 (1H, br. s.), 8.70 (2H, s), 7.48 (1H, d), 7.33 - 7.37 (1H, m), 7.26 (1H, dd), 4.20 - 4.27 (1H, m), 2.31 (3H, s), 1.77 - 1.90 (1H, m), 1.65 - 1.77 (1H, m), 0.98 (3H, t)	1.08 分 , 397[M+H] <sup>+</sup>
80		<u>4-((5-((4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル)オキシ)-2-(1-メチルエチル)ベンゾニトリル</u>	(2R)-2-アミノ-N-[6-((4-シアノ-3-((1-メチルエチル)オキシ)フェニル)オキシ)-3-ピリジニル]ブタンアミド (中間体 201)	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 8.65 (1H, s), 8.20 (1H, d), 7.93 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.16 (1H, d), 6.84 (1H, dd), 4.74 - 4.85 (1H, m), 4.17 - 4.26 (1H, m), 1.76 - 1.89 (1H, m), 1.65 - 1.76 (1H, m), 1.31 (6H, d), 0.96 (3H, t)	1.00 分 , 381[M+H] <sup>+</sup>
81		<u>4-((5-((4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル)オキシ)-3-メチルベンゾニトリル</u>	(2R)-2-アミノ-N-[6-((4-シアノ-2-メチルフェニル)オキシ)-3-ピリジニル]ブタンアミド (中間体 202)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 8.64 (1H, s), 8.08 - 8.14 (1H, m), 7.88 - 7.95 (1H, m), 7.86 (1H, s), 7.70 - 7.77 (1H, m), 7.28 (2H, t), 4.15 - 4.26 (1H, m), 2.17 (3H, s), 1.62 - 1.89 (2H, m), 0.95 (3H, t)	0.90 分 , 337[M+H] <sup>+</sup>
82		<u>4-((5-((4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル)オキシ)-2-(トリフルオロメチル)オキシベンゾニトリル</u>	(2R)-2-アミノ-N-[6-((4-シアノ-3-((トリフルオロメチル)オキシ)フェニル)オキシ)-3-ピリジニル]ブタンアミド (中間体 203)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 8.67 (1H, s), 8.19 - 8.26 (1H, m), 8.14 (1H, d), 7.94 - 8.02 (1H, m), 7.66 (1H, s), 7.43 - 7.51 (1H, m), 7.36 (1H, d), 4.18 - 4.27 (1H, m), 1.63 - 1.91 (2H, m), 0.96 (3H, t)	1.02 分 , 407 [M+H] <sup>+</sup> , 405 [M-H] <sup>-</sup>

10

20

30

40

83		3-エチル-4-((5-((4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル-2-ピリミジニル}オキシ)ベンゾニトリル	(2R)-2-アミノ-N-{2-[(4-シアノ-2-エチルフェニル)オキシ]-5-ピリミジニル}ブタンアミド(中間体 204)	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 8.78 (1H, s) 8.73 (2H, s) 7.91 (1H, d) 7.79 (1H, dd) 7.45 (1H, d) 4.21 - 4.27 (1H, m) 2.53 - 2.58 (2H, m) 1.77 - 1.88 (1H, m) 1.66 - 1.76 (1H, m) 1.12 (3H, t) 0.97 (3H, t)	0.93 分 , 352[M+H] <sup>+</sup>
84		4-((5-((4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル-2-ピリミジニル}オキシ)-3-メチルベンゾニトリル	(2R)-2-アミノ-N-{2-[(4-シアノ-2-メチルフェニル)オキシ]-5-ピリミジニル}ブタンアミド(中間体 205)	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 8.77 (1H, s) 8.73 (2H, s) 7.91 (1H, d) 7.79 (1H, dd) 7.45 (1H, d) 4.21 - 4.27 (1H, m) 2.16 (3H, s) 1.77 - 1.88 (1H, m) 1.65 - 1.77 (1H, m) 0.97 (3H, t)	0.85 分 , 338[M+H] <sup>+</sup>
85		3-(1,1-ジメチルエチル)-4-((5-((4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル-2-ピリミジニル}オキシ)ベンゾニトリル	(2R)-2-アミノ-N-{2-[(4-シアノ-2-(1,1-ジメチルエチル)フェニル)オキシ]-5-ピリミジニル}ブタンアミド(中間体 206)	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 8.78 (1H, br. s.), 8.75 (2H, s), 7.86 (1H, d), 7.79 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 4.21 - 4.27 (1H, m), 1.78 - 1.89 (1H, m), 1.65 - 1.78 (1H, m), 1.33 (9H, s), 0.98 (3H, t)	1.03 分 , 380[M+H] <sup>+</sup>

10

20

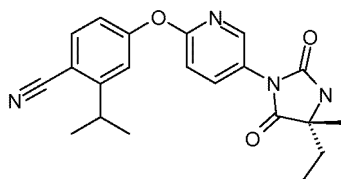
## 【 0 3 1 6 】

( 実施例 86 )

( 4-((5-[(4R)-4-エチル-4-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)-2-(1-メチルエチル)ベンゾニトリル )

## 【 化 3 5 0 】

30



4-((5-[(4R)-4-エチル-4-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)-2-(1-メチルエチル)ベンゾニトリル(中間体207、98 mg)のMeOH(10 mL)溶液に、活性炭に担持されたPd 10% w/w(10 mg)を加え、該反応混合物をH<sub>2</sub>雰囲気下(P=1atm(1013h Pa))で1時間攪拌した。触媒を濾去して、溶媒を減圧下で除去した。75:25から40:60になるシクロヘキサン/酢酸エチルにより溶離するシリカゲル(SNAP 10g)のフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、標題化合物(80 mg)を白色の固体として与えた。

40

## 【 化 3 5 1 】

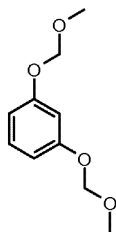
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.61 (1H, br. s.), 8.21 (1H, d), 7.94 (1H, dd), 7.84 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.18 (1H, dd), 3.21 - 3.30 (1H, m), 1.73 - 1.85 (1H, m), 1.60 - 1.72 (1H, m), 1.40 (3H, s), 1.28 (6H, d), 0.88 (3H, t); UPLC\_ipqc: 1.08 分 , 379 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【 0 3 1 7 】

( 参考中間体 208 )

( 1,3-ビス{[(メチルオキシ)メチル]オキシ}ベンゼン )

## 【化 3 5 2】



0 の1,3-ベンゼンジオール(1.5 g、13.62 mmol)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(13.62 ml)溶液に、水素化ナトリウム(0.981 g、40.9 mmol)を加え、該反応混合物を同じ温度で15分間攪拌した。MOM-Cl(3.10 ml、40.9 mmol)を速やかに加え、温度を室温に到達させながら該反応混合物を1時間攪拌した。該反応物をブライン(20 mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。有機層をブラインで洗浄し(2×30ml)、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させ、残渣を、50g SNAPカラム及びシクロヘキサンからシクロヘキサン/酢酸エチル8:2を溶離液として使用するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(Biotage system)により精製すると、標題化合物(1.59 g、8.02 mmol)を無色の油として与えた。

10

## 【化 3 5 3】

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ ppm 7.16-7.23 (1H,d), 6.69-6.64 (3H, m), 5.17 (4H, s), 3.38 (6H, s).

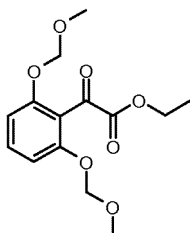
20

## 【 0 3 1 8】

(参考中間体209)

(エチル(2,6-ビス{[(メチルオキシ)メチル]オキシ}フェニル)(オキシ)アセタート)

## 【化 3 5 4】



30

室温の1,3-ビス{[(メチルオキシ)メチル]オキシ}ベンゼン(参考中間体208、2.19 g)の乾燥テトラヒドロフラン(10 ml)溶液に、ヘキサン中1.6MのBuLi(8.29 ml、13.26 mmol)を加え、該反応混合物を同じ温度で30分間攪拌した。該混合物を-78 に冷却し、それを、-78 のエチルクロロ(オキシ)アセタート(2.263 g、16.57 mmol)の乾燥テトラヒドロフラン(10 ml)溶液に(カニユール挿入により)加えた。該反応混合物を-78 で30分間攪拌した。該反応物を塩化アンモニウムの飽和水溶液(10 mL)でクエンチし、酢酸エチル(2×30 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、100g SNAPカラム及びシクロヘキサンからシクロヘキサン/酢酸エチル8:2を溶離液として使用するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(Biotage system)により精製すると、標題化合物を薄黄色の油(1.75 g)として与えた。

40

## 【化 3 5 5】

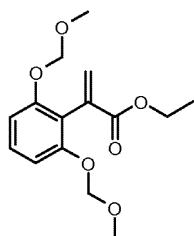
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ ppm 7.46 (1H, t), 6.87 (2H, d), 5.20 (4H, s), 4.29 (2H, q), 3.34 (6H, s), 1.27 (3H, t).

## 【 0 3 1 9】

(参考中間体210)

(エチル2-(2,6-ビス{[(メチルオキシ)メチル]オキシ}フェニル)-2-プロペノアート)

## 【化 3 5 6】



0 のメチルトリフェニルホスホニウムブロミド(3.13 g、8.75 mmol)の乾燥テトラヒドロフラン(30 ml)懸濁液に、KHMDs(1.745 g、8.75 mmol)をゆっくりと加え、該反応混合物を0 で15分間攪拌し、室温で45分間攪拌した。該反応混合物を0 に冷却し、エチル(2,6-ビス{[(メチルオキシ)メチル]オキシ}フェニル)(オキソ)アセタート(参考中間体209、1.74 g)の乾燥テトラヒドロフラン(10 mL)溶液をゆっくりと加え、該反応混合物を0 で2時間攪拌した。該反応物を塩化アンモニウムの飽和水溶液(10ml)でクエンチし、水(20ml)で希釈し、酢酸エチルで抽出した(2×50ml)。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残渣を、100g SNAPカラム及びシクロヘキサンからシクロヘキサン/酢酸エチル8:2を溶離液として使用するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(Biotage system)により精製すると、標題化合物を無色の油(1.37 g)として与えた。

10

## 【化 3 5 7】

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 7.21 (1H, t), 6.78 (2H, d), 6.44 (1H, d), 5.74 (1H, d), 5.12 (4H, s), 4.12 (2H, q), 3.32 (6H, s), 1.17 (3H, t).

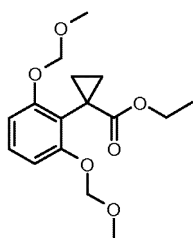
20

## 【0 3 2 0】

(参考中間体211)

(エチル1-(2,6-ビス{[(メチルオキシ)メチル]オキシ}フェニル)シクロプロパンカルボキシレート)

## 【化 3 5 8】



30

トリメチルスルホキソニウムヨージド(1.805 g、8.20 mmol)の乾燥ジメチルスルホキシド(20 mL)溶液に、鉱油中60%分散液の水素化ナトリウム(0.310 g、7.75 mmol)を加え、該反応混合物を室温で1時間攪拌した。エチル2-(2,6-ビス{[(メチルオキシ)メチル]オキシ}フェニル)-2-プロペノアート(参考中間体210、1.35 g)の乾燥ジメチルスルホキシド(10 mL)溶液をゆっくりと加え、該反応混合物を室温で1時間攪拌した。該反応物を塩化アンモニウムの飽和水溶液(10 mL)でクエンチし、水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(2×50 mL)で抽出した。有機層を水(50ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、50g SNAPカラム及びシクロヘキサンからシクロヘキサン/酢酸エチル8:2を溶離液として使用するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(Biotage system)により精製すると、標題化合物を無色の油(1.14 g)として与えた。

40

## 【化 3 5 9】

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ ppm 7.15 (1H, t), 6.71 (2H, d), 5.18 (4H, s), 3.97 (2H, q), 3.36 (6H, s), 1.53-1.58 (2H, m), 1.09-1.14 (2H, m), 1.04 (3H, t).

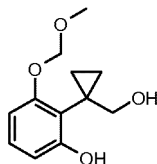
## 【0 3 2 1】

(参考中間体212)

50

(2-[1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]-3-[[[(メチルオキシ)メチル]オキシ}フェニール)

【化 3 6 0】



エチル1-(2,6-ビス[[[(メチルオキシ)メチル]オキシ}フェニル)シクロプロパンカルボキシレート(参考中間体211、490 mg)のエタノール(10ml)溶液に、水中の2NのHCl(0.789 mL、1.579 mmol)を加え、該反応混合物を50℃で一晩攪拌した。トルエン(20 mL)を加え、合わせた溶媒を減圧下で除去した。残渣をトルエン(20mL)に再懸濁させ、溶媒を蒸発させた。得られた残渣を乾燥テトラヒドロフラン(20 mL)に溶解させ、該混合物を0℃に冷却し、鉱油中のNaHの60%分散液(126 mg、3.16 mmol)を加え、該反応混合物を同じ温度で30分間攪拌した。次いで、MOM-Cl(0.120 mL、1.579 mmol)を加え、該反応混合物を0℃で2時間攪拌した。LiAlH<sub>4</sub>(THF中1M、1.579 mL、1.579 mmol)を加え、該反応混合物を同じ温度でさらに1時間攪拌した。該反応物を塩化アンモニウムの飽和水溶液(10 mL)でクエンチし、水(10mL)で希釈し、酢酸エチル(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させ、残渣を、25g SNAPカラム及びシクロヘキサンからシクロヘキサン/酢酸エチル7:3を溶離液として使用するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(Biotage system)により精製すると、標題化合物を無色の油(191mg)として与えた。

【化 3 6 1】

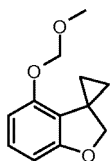
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ ppm 8.90 (1H, br.s) 6.96 (1H, t), 6.50 (1H, d), 6.45 (1H, d), 5.16 (2H, s), 4.93 (1H, br.s), 3.45 (2H, s), 3.40 (3H, s), 0.86-0.93 (2H, m), 0.56-0.62 (2H, m); UPLC: 0.59 分, 225 [M+H]<sup>+</sup>.

【0 3 2 2】

(参考中間体213)

(4-[[[(メチルオキシ)メチル]オキシ}スピロ[1-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン])

【化 3 6 2】



2-[1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]-3-[[[(メチルオキシ)メチル]オキシ}フェニール(参考中間体212、190 mg)の乾燥テトラヒドロフラン(10 mL)溶液に、トリフェニルホスフィン(333 mg、1.271 mmol)を加え、該反応混合物をPPh<sub>3</sub>の完全な溶解まで攪拌した。次いで、DIAD(0.198 mL、1.017 mmol)を滴加し、該反応混合物を室温で30分間攪拌した。減圧下で溶媒を除去した。残渣を、25g SNAPカラム及びシクロヘキサンからシクロヘキサン/酢酸エチル9:1を溶離液として使用するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(Biotage system)により精製すると、標題化合物を薄黄色の油(120 mg)として与えた。

【化 3 6 3】

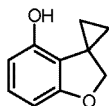
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ ppm 6.97 (1H, t), 6.51 (1H, d), 6.43 (1H, d), 5.12 (2H, s), 4.40 (2H, s), 3.35 (3H, s), 1.43-1.48 (2H, m), 0.85-0.90 (2H, m); UPLC<sub>B</sub>: 0.88 分, 207 [M+H]<sup>+</sup>.

【0 3 2 3】

(参考中間体 214)

(スピロ[1-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-オール)

## 【化 3 6 4】



4-[(メチルオキシ)メチル]オキシ}スピロ[1-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン](参考中間体213、118 mg)のメタノール(5 ml)溶液に、水中2NのHCl(0.286 mL、0.572 mmol)を加え、該反応混合物を50℃で一晩攪拌した。合わせた溶媒を減圧下で除去し、残渣をトルエン(10ml)に再溶解させ、溶媒を除去した。残渣を、10g SNAPカラム及びシクロヘキサンからシクロヘキサン/酢酸エチル7:3を溶離液として使用するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(Biotage system)により精製すると、標題化合物を白色の固体(70 mg)として与えた。

10

## 【化 3 6 5】

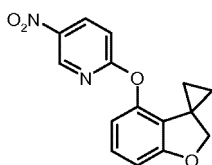
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ ppm 9.28 (1H, s), 6.81 (1H, t), 6.24 (1H, d), 6.22 (1H, d), 4.34 (2H, s), 1.40-1.45 (2H, m), 0.77-0.82 (2H, m).

## 【0 3 2 4】

(参考中間体 215)

(5-ニトロ-2-(スピロ[1-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-イルオキシ)ピリジン)

## 【化 3 6 6】



20

スピロ[1-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-オール(参考中間体214、70 mg)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(2 ml)溶液に、炭酸カリウム(89 mg、0.647 mmol)を加え、次いで2-クロロ-5-ニトロピリジン(75 mg、0.475 mmol)を加え、該反応混合物を100℃で3時間攪拌した。該反応物をブライン(1ml)でクエンチし、水(2ml)で希釈し、酢酸エチル(3×10ml)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残渣を、10g SNAPカラム及びシクロヘキサンからシクロヘキサン/酢酸エチル9:1を溶離液として使用するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(Biotage system)により精製すると、標題化合物を白色の固体(100 mg)として与えた。

30

## 【化 3 6 7】

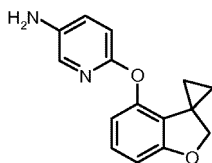
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ ppm 9.05 (1H, d), 8.63 (1H, dd), 7.23 (1H, d), 7.13 (1H, t), 6.73 (1H, d), 6.60 (1H, d), 4.45 (2H, s), 1.05-1.10 (2H, m), 0.88-0.93 (2H, m); UPLC: 0.79 分, 285 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0 3 2 5】

(参考中間体216)

(6-(スピロ[1-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-イルオキシ)-3-ピリジンアミン)

## 【化 3 6 8】



40

テトラヒドロフラン(5 ml)/水(2.5 ml)中の5-ニトロ-2-(スピロ[1-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-イルオキシ)ピリジン(参考中間体215、99 mg)の溶液に、鉄(97 mg、1.741 mmol)を加え、次いで塩化アンモニウム(93 mg、1.741 mmol)を加え、該反応混合物を室温で4時間攪拌した。触媒を濾去し、残渣をNaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液(5 ml)で希釈し、酢酸エチル(3×10 ml)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させ、

50

残渣を、10g SNAPカラム及びシクロヘキサン/酢酸エチル8:2からシクロヘキサン/酢酸エチル1:1を溶離液として使用するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(Biotage system)により精製すると、標題化合物を薄黄色の固体(85 mg)として与えた。

【化 3 6 9】

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ ppm 7.52 (1H, d), 7.06 (1H, dd), 6.97 (1H, t), 6.70 (1H, d), 6.53 (1H, d), 6.23 (1H, d), 5.08 (2H, s), 4.43 (2H, s), 1.28-1.33 (2H, m), 0.86-0.91 (2H, m);  
UPLC: 0.62 分, 255 [M+H]<sup>+</sup>.

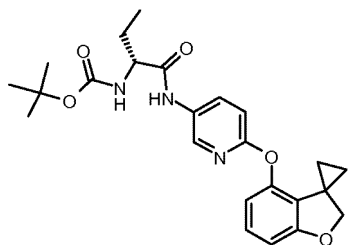
【 0 3 2 6 】

(参考中間体217)

(1,1-ジメチルエチル[(1R)-1-({[6-(スピロ[1-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-イルオキシ)-3-ピリジニル]アミノ}カルボニル)プロピル]カルバマート)

10

【化 3 7 0】



(2R)-2-({[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}アミノ)ブタン酸(94 mg、0.462 mmol)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)溶液に、DIPEA(0.115 mL、0.661 mmol)を加え、次いでTBTU(159 mg、0.496 mmol)を加え、反応混合物を室温で15分間攪拌した。6-(スピロ[1-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-イルオキシ)-3-ピリジンアミン(参考中間体216、84 mg)を加え、該反応混合物を同じ温度で6時間攪拌した。該反応物をブライン(2ml)でクエンチし、水(5ml)で希釈し、酢酸エチル(2×10ml)で抽出した。有機層を氷冷ブライン(2×5ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、10g SNAPカラム及びシクロヘキサンからシクロヘキサン/酢酸エチル7:3を溶離液として使用するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(Biotage system)により精製すると、標題化合物を無色の油(130 mg)として与えた。

20

【化 3 7 1】

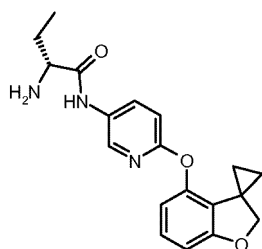
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ ppm 10.14 (1H, br.s), 8.32 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.02-7.09 (2H, m), 6.96 (1H, d), 6.63 (1H, d), 6.42 (1H, d), 4.44 (2H, s), 3.93-4.01 (1H, m), 1.52-1.75 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.15-1.22 (2H, m), 0.85-0.95 (5H, m); UPLC: 0.80 分, 440 [M+H]<sup>+</sup>.

【 0 3 2 7 】

(参考中間体218)

((2R)-2-アミノ-N-[6-(スピロ[1-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-イルオキシ)-3-ピリジニル]ブタンアミド)

【化 3 7 2】



40

0 の1,1-ジメチルエチル[(1R)-1-({[6-(スピロ[1-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-イルオキシ)-3-ピリジニル]アミノ}カルボニル)プロピル]カルバマート(参考中間体217、128 mg)の乾燥ジクロロメタン(3 mL)溶液に、TFA(0.9 mL、11.68 mmol)をゆっくりと加え、該反応混合物を同じ温度で2時間攪拌した。該反応物をジクロロメタン(10ml)で希釈し、pHを約8に到達させながら、NaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液を加えた。2相を分離し、水層をジ

50

クロロメタン(10ml)で再抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させると、標題化合物を無色の油(92 mg)として与えた。

【化 3 7 3】

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ ppm 8.37 (1H, d), 8.13 (1H, dd), 7.05 (1H, t), 6.95 (1H, d), 6.63 (1H, d), 6.42 (1H, d), 4.44 (2H, s), 3.24 (1H, m), 1.61-1.72 (1H, m), 1.44-1.55 (1H, m), 1.16-1.21 (2H, m), 0.91 (3H, t), 0.86-0.91 (2H, m); UPLC<sub>B</sub>: 0.74 分, 340 [M+H]<sup>+</sup>.

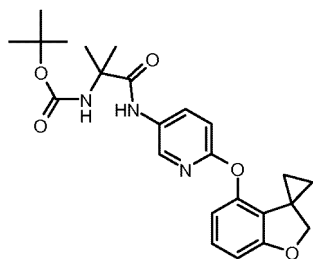
【 0 3 2 8 】

( 参考中間体219 )

( 1,1-ジメチルエチル(1,1-ジメチル-2-オキソ-2-{[6-(スピロ[1-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-イルオキシ)-3-ピリジニル]アミノ}エチル)カルバマート )

10

【化 3 7 4】



20

N-[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-2-メチルアラニン(80 mg、0.393 mmol)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(1.5 mL)溶液に、DIPEA(0.096 mL、0.551 mmol)を加え、次いでHATU(150 mg、0.393 mmol)を加え、該反応混合物を室温で15分間攪拌した。この溶液を、6-(スピロ[1-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-イルオキシ)-3-ピリジンアミン(参考中間体218、40 mg)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(0.5 mL)溶液に加え、該反応混合物を室温で一晩攪拌した。該反応物を水(2mL)でクエンチし、ブライン(10mL)で希釈し、酢酸エチル(2×20mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させ、残渣を、10g SNAPカラム及びシクロヘキサン/酢酸エチル8:2からシクロヘキサン/酢酸エチル1:1を溶離液として使用するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(Biotage system)により精製すると、標題化合物を白色の固体(52 mg)として与えた。

30

【化 3 7 5】

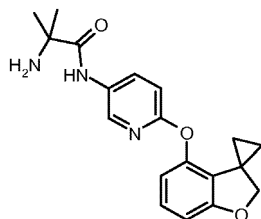
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ ppm 9.62 (1H, br.s), 8.24-8.42 (1H, br.m), 8.05 (1H, d), 6.98-7.10 (2H, m), 6.92 (1H, d), 6.61 (1H, d), 6.40 (1H, d), 4.44 (2H, s), 1.42 (6H, s), 1.36 (9H, s), 1.15-1.21 (2H, m), 0.85-0.91 (2H, m); UPLC: 0.81 分, 440 [M+H]<sup>+</sup>.

【 0 3 2 9 】

( 参考中間体220 )

( 2-メチル-N<sup>1</sup>-[6-(スピロ[1-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-イルオキシ)-3-ピリジニル]アラニンアミド )

【化 3 7 6】



40

0 の1,1-ジメチルエチル(1,1-ジメチル-2-オキソ-2-{[6-(スピロ[1-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-イルオキシ)-3-ピリジニル]アミノ}エチル)カルバマート(参考中間体219、50 mg)の乾燥ジクロロメタン(4 mL)溶液に、TFA(1 mL、12.98 mmol)をゆっくりと加え、該反応混合物を同じ温度で2時間攪拌した。該反応物をジクロロメタン(10mL)で希

50



釈し、pHを約8に到達させながら、 $\text{NaHCO}_3$ の飽和水溶液を加えた。2相を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させると、標題化合物(35 mg)を無色の油として与えた。

【化 3 7 7】

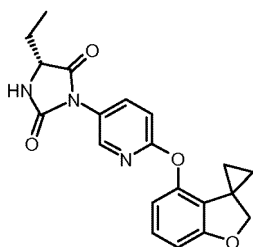
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO):  $\delta$  ppm 8.40 (1H, d), 8.15 (1H, dd), 7.04 (1H, t), 6.94 (1H, d), 6.62 (1H, d), 6.41 (1H, d), 4.43 (2H, s), 1.28 (6H, s), 1.15-1.20 (2H, m), 0.86-0.91 (2H, m); UPLC: 0.56 分, 340  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【 0 3 3 0】

(参考実施例87)

( (5R)-5-エチル-3-[6-(スピロ[1-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-イルオキシ)-3-ピリジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン ) 10

【化 3 7 8】



(2R)-2-アミノ-N-[6-(スピロ[1-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-イルオキシ)-3-ピリジニル]ブタンアミド(参考中間体218、90 mg)の乾燥ジクロロメタン(15 ml)溶液に、TEA(0.185 ml、1.326 mmol)を加え、該反応混合物を0 に冷却した。トリホスゲン(35.4 mg、0.119 mmol)の乾燥ジクロロメタン(5 mL)溶液をゆっくりと加え、該反応混合物を同じ温度で30分間攪拌した。該反応物を水(10 mL)でクエンチし、2相を分離した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残渣を、10g SNAPカラム及びシクロヘキサン/酢酸エチル8:2からシクロヘキサン/酢酸エチル1:1を溶離液として使用するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(Biotage system)により精製すると、標題化合物(65 mg、0.178 mmol)を白色の固体として与えた。 20

【化 3 7 9】

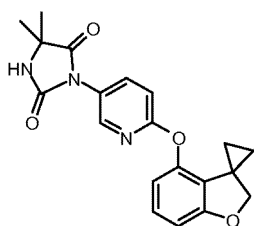
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO):  $\delta$  ppm 8.63 (1H, s), 8.14 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.11 (1H, s), 7.09 (1H, t), 6.68 (1H, dd), 6.52 (1H, dd), 4.45 (2H, s), 4.18-1.24 (1H, m), 1.76-1.88 (1H, m), 1.64-1.76 (1H, m), 1.13-1.18 (2H, m), 0.96 (3H, t), 0.89-0.94 (2H, m); UPLC\_B: 0.78 分, 366  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 30

【 0 3 3 1】

(参考実施例88)

(5,5-ジメチル-3-[6-(スピロ[1-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-イルオキシ)-3-ピリジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン)

【化 3 8 0】



2-メチル-N¹-[6-(スピロ[1-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-イルオキシ)-3-ピリジニル]アラニンアミド(参考中間体219、34 mg)の乾燥ジクロロメタン(6 mL)溶液に、TEA(0.070 mL、0.501 mmol)を加え、該混合物を0 に冷却した。トリホスゲン(13.38 mg、0.045 mmol)の乾燥ジクロロメタン(2 mL)溶液をゆっくりと加え、該反応混合物を同じ温 40 50

度で1時間攪拌した。該反応物を水(3 mL)でクエンチし、2相を分離した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残渣を、10g SNAPカラム及びシクロヘキサン/酢酸エチル7:3からシクロヘキサン/酢酸エチル3:7を溶離液として使用するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(Biotage system)により精製すると、標題化合物を白色の固体(23 mg)として与えた。

【化 3 8 1】

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ ppm 8.63 (1H, s), 8.17 (1H, d), 7.88 (1H, d), 7.06-7.12 (2H, m), 6.67 (1H, d), 6.51 (1H, d), 4.45 (2H, s), 1.41 (6H, s), 1.12-1.17 (2H, m), 0.88-0.93 (2H, m); UPLC: 0.73 分, 366 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【 0 3 3 2 】

( 実施例89 )

( 生物学的アッセイ )

本発明の化合物の電位開口型カリウムチャネルサブタイプKv3.2/3.1を調節する能力を、以下のアッセイを利用して決定できる。

( 細胞生物学 )

ヒトKv3.2チャネル(hKv3.2)を発現している安定な細胞系を、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)-K1細胞をpCIH5-hKv3.2ベクターにより形質移入して作成した。細胞は、10%ウシ胎児血清、1×非必須アミノ酸(Invitrogen社製)、及び500 µg/mlのハイグロマイシン-B(Invitrogen社製)を補ったDMEM/F12培地に培養した。空气中5%のCO<sub>2</sub>を含む加湿環境中37

20

【 0 3 3 3 】

ヒトKv3.1チャネル(hKv3.1)に対する化合物の影響を評価するために、CHO/Gam/E1A-クローン22別名CGE22細胞を、hKv3.1 BacMam試薬を使用して形質導入した。この細胞系は、野生型CHO-K1に比べて増大したりコンピナントタンパク質発現を向上させるために改善されたCHO-K1-系宿主であるように設計された。該細胞系を、アデノウイルス-Gam1タンパク質を発現するBacMamウイルスによるCHO-K1細胞の形質導入及びジェネティシン-G418による選択の後に生成され、安定な細胞系、CHO/Gam-A3が生じた。CHO/Gam-A3細胞を、pCDNA3-E1A-Hygroにより形質移入し、それに続いてハイグロマイシン-B選択、及びFACSソーティングして、単細胞クローンを得た。次いで、BacMam-Luciferase及びBacMam-GFPウイルスを一過性形質導入試験に使用して、最高のBacMam形質導入及びリコンピナントタンパク質発現に基づいてクローンを選択した。300 µg/mlのハイグロマイシン-B及び300 µg/mlのG418を添加した、hKv3.2 CHO-K1安定細胞系に使用したのと同じ培地に、CGE22細胞を培養した。他の条件は全てhKv3.2 CHO-K1細胞のものと同じであった。実験の前日、1,000万のCGE22細胞をT175培養フラスコに蒔き、hKv3.1 BacMam試薬(pFBM/ヒトKv3.1)を加えた(MOI50)。形質導入された細胞を24時間後に使用した。

30

【 0 3 3 4 】

( IonWorks Quattro ( 商標 ) 実験のための細胞調製 )

実験の日に、細胞をインキュベーターから除き、培地を除いた。細胞を、カルシウム及びマグネシウムを含まない15 mlのDulbeccoのPBS(DPBS)により洗浄して、3 mlのVersene(Invitrogen社製、イタリア)の添加により脱着し、それに続いて37 °Cで5分間短時間のインキュベートをした。フラスコを軽くたたいて細胞を除去し、カルシウム及びマグネシウムを含む10 mlのDPBSを加えて、細胞懸濁液を調製した。次いで、細胞懸濁液を15 mlの遠心分離管に入れ、1200 rpmで2分間遠心分離した。遠心分離の後、上清を除き、細胞のペレットを5mlのピペットを使用してカルシウム及びマグネシウムを含む4 mlのDPBSに再懸濁させ、ペレットを粉碎した。次いで、細胞懸濁液体積を補正して、アッセイのためにmlあたりおよそ300万の細胞の細胞濃度を与えた。

40

細胞に加えた溶液は全て、事前に37 °Cに温めた。

【 0 3 3 5 】

( 電気生理学 )

50

実験は、室温で、PatchPlate(商標) PPCを用いたIonWorks Quattro(商標) 平面アレイ電気生理学技術(Molecular Devices Corp.社製)を使用して実施した。刺激プロトコル及びデータ取得は、マイクロコンピュータ(Dell Pentium 4)を使用して実施した。平面電極ホール抵抗(planar electrode hole resistances)(Rp)は、各ウェルの間に10mVの電圧ステップを印加して決定した。これらの測定は、細胞添加前に実施した。細胞添加及びシール形成の後、-80 mVから-70 mVの電圧ステップを160 ms印加することにより、シール試験を実施した。この後、アムホテリシン-B溶液を、電極の細胞内面に加えて、細胞内へのアクセスを得た。細胞を-70mVに維持した。50 msの過分極(10 mV) プレパルス印加してリーク電流を誘発し、それに続いて保持電位での20 msの期間をおくことにより、試験パルスの前にリーク減算を全ての実験において実施した。-70 mVの保持電位から、-15 mVへの第1の試験パルスを100 ms印加し、さらに-70 mVでさらに100 msの後、40 mVへの第2のパルスを50 ms印加した。次いで、細胞を-100 mVでさらに100 ms維持し、次いで、-100 mVから40 mVへの電圧ランプを200 msにわたり印加した。全実験において、試験パルスプロトコルは、被験化合物の非存在下(先読み)及び存在下(後読み)で実施した。先読みと後読みとは、化合物の添加とそれに続く3分のインキュベーションにより分けた。

#### 【0336】

(溶液及び薬物)

細胞内液は下記を含んでいた(mM):グルコン酸カリウム100、KCl 54、MgCl<sub>2</sub> 3.2、HEPES 5、KOHによりpH 7.3に調整。アムホテリシン-B溶液を、50 mg/mlのDMSO中のストック溶液として調製し、細胞内液で0.1 mg/mlの最終使用濃度に希釈した。外液は、Dulbeccoのリン酸緩衝食塩水(DPBS)であり、下記を含んでいた(mM):CaCl<sub>2</sub> 0.90、KCl 2.67、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.47、MgCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O 0.493、NaCl 136.9、Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 8.06、pHは7.4。

#### 【0337】

本発明の化合物(又はN-シクロヘキシル-N-[(7,8-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-キノリニル)メチル]-N'-フェニルウレアなどの参考化合物)を、10 mMのストック濃度でジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解させた。これらの溶液を、Biomek FX (Beckman Coulter社製)を使用し384化合物プレート中でさらにDMSOで希釈した。各希釈液(1 µL)を他の化合物プレートに移し、0.05%ブルオン酸(66 µL)を含む外液を加えた。本発明の化合物を含む各プレートからの3.5 µLを加え、IonWorks Quattro(商標)実験の間、細胞と共にインキュベートした。最終アッセイ希釈は200であり、最終化合物濃度は50 µM~50 nMの範囲であった。

#### 【0338】

(データ分析)

記録を、化合物の非存在下でのシール抵抗(>20M)とピーク電流振幅(>500pA、40 mVの電圧ステップで)の両方を使用して分析及びフィルター処理し、不適切な細胞をさらなる分析から除いた。-15 mV電圧ステップで測定した薬物添加前と薬物添加後との間の対比較を使用して、各化合物の正の調節効果を決定した。データは、参考化合物(50マイクロMのN-シクロヘキシル-N-[(7,8-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-キノリニル)メチル]-N'-フェニルウレア)の最大効果及びビヒクル対照(0.5% DMSO)の効果に対して標準化した。標準化したデータを、ActivityBaseソフトウェアを使って分析した。電流を50%増やすのに要する化合物の濃度(pEC50)は、ActivityBaseにおいて4パラメータロジスティック関数を利用して濃度-反応データのフィッティングにより決定した。

N-シクロヘキシル-N-[(7,8-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-キノリニル)メチル]-N'-フェニルウレアは、ASINEX社から入手した(登録番号:552311-06-5)。

#### 【0339】

実施例の化合物の全てを上記のアッセイで試験すると、50マイクロMのN-シクロヘキシル-N-[(7,8-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-キノリニル)メチル]-N'-フェニルウレアで見られるものの平均で少なくとも20%のKv3.1若しくはKv3.2又はKv3.1及びKv3.2(本明細書において「Kv3.1及び/又はKv3.2」と称す)全細胞電流の増強を示した。そのため、実施例xのリコンビナント細胞アッセイにおいて、全実施例が正の調節物質として作用した。

本明細書では、Kv3.1及び/又はKv3.2の正の調節物質は、実施例89（生物学的アッセイ）に記載されるアッセイを利用して決定されたとおり、哺乳動物細胞において組換え発現されるヒトKv3.1及び/又はヒトKv3.2チャネルにより媒介される全細胞電流の少なくとも20%の増強を生じると示された化合物である。

#### 【0340】

実施例89に記載されるアッセイからのデータの二次分析は、脱分極電圧パルスの開始からの電流の立ち上がり速度に対する化合物の効果を調査する。化合物の効果の大きさは、脱分極電圧パルスの開始後のKv3.1又はKv3.2電流の立ち上がりの、以下に示す式を利用する非線形フィットから得られる時定数( $\tau_{act}$ )から決定できる。

$$Y = (Y_0 - Y_{max}) * \exp(-K * X) + Y_{max}$$

10

式中、

$Y_0$ は、脱分極電圧パルスの開始時の電流値であり；

$Y_{max}$ はプラトー電流であり；

$K$ は速度定数であり、かつ $\tau_{act}$ は、活性化時定数であり、 $K$ の逆数である。

#### 【0341】

同様に、脱分極電圧パルスの終了時のチャネルの閉口時にKv3.1及びKv3.2電流が減衰するのにかかる時間に対する化合物の効果も調査できる。この後者の場合、チャネル閉口に対する化合物の効果の大きさは、脱分極電圧パルスの終了直後、電流の減衰（「テール電流」）の非線形フィットの時定数( $\tau_{deact}$ )から決定できる。

活性化の時定数( $\tau_{act}$ )を、実施例の化合物のいくつかについて決定した。図1は、本発明の2つの化合物のデータを示す。表1は、このように分析した実施例の全ての $\tau_{act}$ データを与える。

20

#### 【0342】

図1aは、実施例89に記載されたアッセイを利用して記録したhKv3.2電流を示す。示されたデータは、化合物(実施例19)の2つの濃度で4つの異なる細胞から記録された-15mVへの脱分極電圧ステップの期間にわたる個々の電流である。データは、Prismバージョン5(Graphpad Software社製)におけるフィッティング手順を利用して単一指数曲線(実線)にフィッティングされている。

#### 【0343】

図1bは、実施例89に記載されたアッセイを利用して記録したhKv3.2電流を示す。示されたデータは、実施例71の化合物の2つの濃度で2つの異なる細胞から記録された-15mVへの脱分極電圧ステップの期間にわたる個々の電流である。データは、Prismバージョン5(Graphpad Software社製)におけるフィッティング手順を利用して単一指数曲線(実線)にフィッティングされている。

30

#### 【0344】

表1: 活性化時間( $\tau_{act}$ )の分析から得たhKv3.2データの概要。化合物間の比較を可能にするために、選択された化合物濃度は、最大電流が0.1nA未満であるピヒクルを除き、電圧パルスの最後で類似の電流(約0.3nA)を生じるものであった。

【表 18】

実施例	濃度 ( $\mu$ M)	Tau <sub>act</sub> 平均 (ms)	標準偏差	実験数
ビヒクル	-	7.1	1.7	6 (細胞)
19	6.25	9.9	2.2	5
30	12.5	7.3	1.8	4
87	0.2	50.1	7.5	5
88	0.4	19.3	1.0	4
71	0.2	23.0	6.2	4
77	0.8	9.2	2.3	2
70	3.1	13.0	2.3	2
76	3.1	7.6	1.9	2
78	3.1	8.2	2.0	2
82	3.1	10.4	2.8	2
80	3.1	9.7	1.0	2

10

## 【0345】

表1からわかるとおり、実施例87、88、及び71は著しくTau<sub>act</sub> 値を増加させる。分析した他の化合物は、ビヒクル対照(DMSO 0.5%)に比べ、Tau<sub>act</sub> に対する大きな効果が全くなかった。

20

## 【0346】

Kv3.1及びKv3.2チャネルは、ニューロンが高周波数で活動電位を発火することができるように、非常に速やかに活性化及び不活性化しなければならない(Rudy及びMcBainの文献、2001, Trends in Neurosciences 24, 517-526)。活性化の緩徐化は、活動電位再分極の始まりを遅らせるだろう。不活性化の緩徐化は、ニューロンの興奮性を低下させニューロンがさらなる活動電位を発火できるまでの時間を遅らせる過分極電流を生じるだろう。これら2つの緩徐化効果を合わせると、高周波数で発火するニューロンの能力の促進よりはむしろ低下をもたらすであろう。そのため、Kv3.1及び/又はKv3.2チャネルに対するこの緩徐化効果を有する化合物は、チャネルの負の調節物質として効果的に振る舞い、ニューロン発火の緩徐化につながるだろう。この後者の効果は、インピトロで電気生理学的技術を利用する、ラットの脳の皮質における「高速発火」介在ニューロンから作られる記録から観察できる(図2)。

30

## 【0347】

図2は、マウスの体性感覚皮質における同定された「高速発火」介在ニューロンから作られる記録を示す。ニューロンは、100、200、及び300Hzでの高周波数脱分極電流パルスのトレインにより、高周波数で発火するように誘導される。各パルスでニューロンが活動電位を発火する能力を決定する。グラフのy軸のスパイク確率1は、活動電位が、脱分極電流パルスのそれぞれでニューロンにより生成されることを表す。薬物の非存在下で(黒丸、n=9)、ニューロンは300Hzまでスパイク確率1を維持した。しかし、実施例87の存在下で(1マイクロM; 白丸、n=6)、ニューロンは、最高の周波数でトレイン(train)に追従することができなかった。p<0.05、反復測定のためのANOVA。

40

## 【0348】

したがって、本明細書に特定される全実施例が実施例89のリコンビナント細胞アッセイにおいて正の調節物質として作用するが、Tau<sub>act</sub> の値を著しく増加させる化合物は、ネイティブ組織のニューロンが高速で発火する能力を低減し、その結果負の調節物質として作用する。

正の調節物質として作用する化合物には、実施例19、30、77、70、76、78、82、及び80がある。

負の調節物質として作用する化合物には、実施例87、88、及び71がある。

50

## 【 0 3 4 9 】

本発明の一態様において、統合失調症、双極性障害、聴覚障害、睡眠障害、物質関連障害、及びてんかんを含む、Kv3.1及び/又はKv3.2チャネル機能の正の調節が有益である疾患の治療に使用するための、ビヒクル(DMSO 0.5%)の存在下で得られる平均タウ値より2標準偏差大きいもの以下である平均タウ値に関連する、Kv3増強化合物が提供される。

## 【 0 3 5 0 】

本発明の一態様において、聴覚過敏、脆弱X症候群、及び自閉症を含む、Kv3.1及び/又はKv3.2チャネル機能の阻害が有益である疾患の治療に使用するための、ビヒクル(DMSO 0.5%)の存在下で得られる平均タウ値より2標準偏差大きいものを超える平均タウ値に関連する、Kv3増強化合物が提供される。

10

## 【 0 3 5 1 】

( 前臨床実験 )

インビボ試験は全て、欧州指令86/609/EECを承認するイタリア国の法律(1992年1月27日、立法令第116号第7条)に従って得たプロジェクトライセンス、並びに実験動物の管理と使用に関するGlaxoSmithKline会社方針及び関連する行動基準に従って実施した。

以下の試験において、化合物19は実施例19の化合物である。

## 【 0 3 5 2 】

( 実施例90 )

( インビトロの、マウスの体性感覚皮質中の介在ニューロンの発火に対する化合物の効果の評価 )

20

( 動物 )

遺伝子導入マウス[CB6-Tg(Gad1-EGFP) G42Zjh/J]をJackson Laboratory社(アメリカ合衆国、メイン州)から購入した。これらのマウスは、バスケット介在ニューロンのカルシウム結合タンパクパルブアルブミン(Pv)発現サブクラスにおいて高感度緑色蛍光タンパク質(EGFP)を選択的に発現する。EGFP発現は、ソマトスタチン(SOM)、コレシストキニン(CCK)、カルレチニン(CR)、及びVIPに対して陽性である他の介在ニューロンクラスにおいて報告されていない。したがって、これらのマウスは、Kv3.1及びKv3.2チャネルを発現し高周波数で発火できるGABA作動性ニューロンのPv発現サブセットの特定に有用である。

## 【 0 3 5 3 】

( 切片調製 )

30

実験は、体性感覚皮質を含む厚さ250  $\mu$ mの脳の切片で実施した。簡単に言うと、深麻酔(イソフルオラン)された25~35日齢のGad1-EGFPマウスから脳を取り除いた。切片は、下記の溶液(mM)中でDTK 1000マイクロスライサー(DSK社、日本)を使用して切り出した: KCl(2.5)、CaCl<sub>2</sub>(0.1)、NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>(1.2)、MgCl<sub>2</sub>(5)、NaHCO<sub>3</sub>(26)、スクロース(189)、及びグルコース(10)、2~6 に保ち、95% O<sub>2</sub>-5% CO<sub>2</sub>で通気されている。切り出しの後、切片を、下記を含む(mM)人工髄液(ACSF)中で少なくとも1時間リカバリーチャンバー(recovery chamber)中で平衡化させた: NaCl(120)、KCl(2.5)、CaCl<sub>2</sub>(2)、NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>(2.5)、MgCl<sub>2</sub>(1.5)、NaHCO<sub>3</sub>(26)、及びグルコース(10)、室温で95% O<sub>2</sub>-5% CO<sub>2</sub>により飽和。

## 【 0 3 5 4 】

( 電気生理学的記録 )

40

電気生理学的記録のため、切片を正立顕微鏡(Axioskop, Carl Zeiss社製、独国)のステージに載せた浸漬チャンバー(submersion chamber)に移し、酸素を供給したACSFで灌流した。切片中のニューロンの可視化は、赤外微分干渉(IR-DIC)ビデオ顕微鏡(Hamamatsu C5985、日本、浜松市)を利用し、40倍の対物レンズにより達成した。パルブアルブミン陽性介在ニューロンは、GFPフィルターをつけて蛍光ランプにより標本を照らし、蛍光とIR-DICビデオ顕微鏡法とを切り替えることにより特定した。GFP陽性ニューロンのみを記録した。全細胞記録は、Sutter P-97電極プラーを使用してひかれ、下記を含み(mM): グルコン酸カリウム(125)、EGTA(10)、HEPES(10)、MgCl<sub>2</sub>(1)、KCl(10)、及びMgATP(2); KOHによりpH 7.3に調整されている内液が充填されているハウケイ酸ガラスパッチピペットを利用して実施した。この内液が充填されている場合、パッチ電極は尖端抵抗が4-7 M であった

50

。記録は、室温で(20-22℃)、Multiclamp 700B増幅器(Axon Instruments社製、フォスターシティ、カリフォルニア州、アメリカ合衆国)を使用して行った。電流コマンドプロトコル(以下に示す)及びデータ取得は、pClamp 10.0ソフトウェア及びDigidata 1320Aインターフェース(Axon Instruments社製、フォスターシティ、カリフォルニア州、アメリカ合衆国)を使用して行った。容量的な過渡電圧(Capacitive transients)を打ち消し、直列抵抗を実験の間絶えずモニターした。それが20%を超えて変化した場合、細胞を廃棄した。データに3 kHzでフィルターをかけ、10 kHzでサンプリングした。

【0355】

(薬物)

本発明の化合物をDMSO(100%)に溶解させ、テトラエチルアンモニウム(TEA)及びテロトキシシン(TTX)(両方ともイタリア国Sigma社から購入)を蒸留水に溶解させ、使用まで-20℃で保存した。実験当日に薬物を最終濃度に希釈した。使用したDMSOの最高最終濃度は0.1%であった。

【0356】

(実験手順)

記録された介在ニューロンの発火活性は、異なる強度で長い電流ステップを印加することにより評価した。そのため、ギガシールの形成後、増幅器を電流クランプモードに切り替え、ニューロンがその静止膜電位に達するようにした。次いで、-80mVに近い静止電位を得るために、負の電流を細胞に注入した。この状態から、ステップ電流注入(50 pA増分、600 ms)を印加して、活動電位を惹起した。このプロトコルを各細胞に対して少なくとも2回繰り返した。

オンラインブリッジバランス補償を実施し、 $R_m$ 値を実験の間絶えずモニターした。

【0357】

(薬物適用)

ビヒクル(0.1% DMSO)、TEA(0.5mM)+0.1% DMSO、又はTEA(0.5mM)+実施例19(1又は10マイクロM)のいずれかの存在下で、リカバリーチャンバー中で少なくとも1時間切片をインキュベートした。切片を記録チャンバーに移した後、循環するACSF中の適切な薬物の灌流により、同じ薬物状態を維持した。

【0358】

(データ取得及び分析)

Clampex 10.0(Molecular Devices社製、アメリカ合衆国)を使用して、生データを取得した。Clampfit 10.0ソフトウェア(Molecular Devices社製、アメリカ合衆国)を使用してデータを分析した。ステップ電流注入に反応する活動電位発火の周波数(Hzで表示)を、600msステップ電流にわたり検出された活動電位の数から計算した。同じ実験条件で同じ細胞で各電流ステップに対して得られる周波数の値を平均化した。活動電位を誘発する閾値は細胞によって異なるため、電流ステップ強度は、絶対値ではなく、活動電位発生の電流閾値からのpAで表した。

【0359】

Clampfitを使用して各活動電位に対して活動電位半値幅を計算した。非飽和電流ステップ(non-saturating current step)(典型的には閾値から100-150 pA)により誘発される2番目~5番目又は最後の10の活動電位の値を、分析される各細胞のそれぞれの実験条件に対して平均化した。

【0360】

(統計分析)

活動発火周波数に対する治療の効果の間の統計的な差を、反復測定の実験計画ANOVA及び、必要な場合、事後実験的比較(post hoc planned comparisons)( $p < 0.05$ の場合に差が有意であると考えられる)を利用して評価した。活動電位半値幅及び一次導関数振幅(first derivative amplitude)に対する薬物治療の効果、ANOVAを利用して評価した。統計分析は全てStatistica Software (StatSoftバージョン8)を利用して実施した。適切な場合、結果を平均 $\pm$ SEMとして報告した。

## 【0361】

(データ算入/除外の基準)

算入又は分析からの細胞の除外に利用した基準は、正確な電流クランプ条件及び実験全体にわたる記録の安定性に基づいていた。オンライン評価により、 $R_s$ 及び/ $R_m$ 値が20%を超えて変化する場合、細胞を除外することを可能とした。

## 【0362】

(結果)

0.5mM TEAと共にインキュベートした切片から記録された介在ニューロンは、対照切片から記録されたニューロンに比べて、ステップ電流に反応してより低い最大周波数で発火した(図X)。この効果は、TEA(0.5mM)と1 $\mu$ M又は10 $\mu$ Mの実施例19と共にインキュベートした切片において、有意に逆転した(反復測定の一元配置ANOVA、\*TEAのみに関して $p < 0.05$ )。

10

## 【0363】

(図3)

ビヒクル(0.1% DMSO; 黒丸、 $n=6$ )、TEA(0.5mM)+0.1% DMSO(白丸、 $n=7$ )、TEA(0.5mM)+実施例19(1 $\mu$ M; 黒三角、 $n=9$ )、又はTEA(0.5mM)+実施例19(10 $\mu$ M; 白三角、 $n=5$ )のいずれかと共に少なくとも1時間後の、脱分極電流ステップ(600msの持続時間及び50pAの増分)により誘発された、マウスの体性感覚皮質中のパルプアルブミン陽性介在ニューロンから記録された活動電位の周波数。\* $p < 0.05$ ; 反復測定の一元配置ANOVA。

20

## 【0364】

さらに、活動電位半値幅は、対照切片(0.1% DMSO)に比べて、TEA(0.5mM)と共にインキュベートした切片から記録される細胞において、有意に増加した(図Y)。TEA(0.5mM)のみとインキュベートした切片に比べて、TEA(0.5mM)と1 $\mu$ M又は10 $\mu$ Mの実施例19と共にインキュベートした切片では、平均活動電位半値幅は、それぞれ24%及び36%有意に減少した(ANOVA及びダネット検定、それぞれ\* $p < 0.05$ 、 $n=9$ ; \*\* $p < 0.01$ 、 $n=5$ )。

## 【0365】

(図4)

マウスの体性感覚皮質におけるパルプアルブミン陽性介在ニューロンから出た、誘発された活動電位の半値幅。記録の前に、切片を、ビヒクル(対照; 0.1% DMSO、 $n=6$ )、TEA(0.5mM)+0.1% DMSO( $n=7$ )、TEA(0.5mM)+実施例19(1 $\mu$ M;  $n=9$ )、又はTEA(0.5mM)+実施例19(10 $\mu$ M;  $n=5$ )のいずれかと共に少なくとも1時間インキュベートした。\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ 、\*\*\* $p < 0.001$ 、ANOVAと、それに続くダネット検定。

30

## 【0366】

これらの結果は、本発明の化合物が、Kv3.1チャネルの正の調節に一致して、マウスの脳の高速発火介在ニューロンの挙動を調節する能力を示している。皮質脳領域におけるKv3機能を高める能力は、これらの化合物が、統合失調症、双極性障害、及びてんかんを治療する可能性とも一致する。

## 【0367】

(実施例91)

インピトロの、マウスの台形体内側核中のニューロンから記録されたカリウム電流に対する化合物の効果の評価

40

(動物)

雄のCBA/Caマウス(12~16日齢)を、(1986年の英国動物科学的処置法に従って)これらの実験で使用した。台形体内側核(MNTB)を含む脳の切片を、既報のとおり調製した(Brew及びForsytheの文献、2005)。

## 【0368】

(薬物)

化学薬品及び試薬は、特記されない限りSigma社(プール、英国)から購入した。実施例19をDMSOに溶解させ、要求される濃度までACSFで希釈した。

## 【0369】

50



(電気生理学的記録)

特定されたMNTBニューロンからの記録は、既報のとおり実施した(Brew及びForsytheの文献、2005)。切片を、倒立顕微鏡ステージ上の灌流チャンバー中に置き、室温で1分あたり1mlの速度で、通気した(95% O<sub>2</sub>5% CO<sub>2</sub>)ACSFにより連続的に灌流した。全細胞記録は、Axopatch 700B増幅器(Molecular Devices社製、ユニオンシティ、カリフォルニア州、アメリカ合衆国)を使用して視覚的に特定したMNTBニューロンから実施した。パッチ液は、(mMで)グルコン酸カリウム(97.5)、KCl(32.5)、Hepes(40)、EGTA(5)、MgCl<sub>2</sub>(1)、Na<sub>2</sub>ホスホクレアチン(5)を含んでおり、KOHによりpH 7.2にされていた。ピペットの抵抗は3~5 Mであり、直列抵抗は6~10Mであった(70%補償、10μsのラグ)。アクセス抵抗を頻繁にモニターし、増加が2Mを超えた場合は記録を破棄した。

10

【0370】

全細胞構成が得られると、下記のとおりである電圧プロトコルの適用前に細胞を-60mVに保った：細胞を、保持電位から700msの間-90mVへステップングし、25msの間-40mVにステップングし、次いで保持電位に戻す前に、-100~+40mV(10mV増分)の電圧範囲への電圧パルス(220msの間)を加えた。このプロトコルの完了後、TEA(1mM)を灌流媒体に加えた。5分後、同じ電圧プロトコルを利用する第2組の記録を実施した。この後、化合物19(10マイクロM)を、TEA(1mM)は存在したままでACSFに加え、さらに5分後、前記電圧プロトコルによる最終組の記録を実施した。

【0371】

(統計分析)

+40mVへの電圧ステップにより誘発された電流を、独立t検定を利用して、各細胞に対して薬物治療にわたって比較した。

20

(結果)

TEA(1mM)は、+40mVへの電圧ステップにより誘発される外向きの高電圧活性化カリウム電流の強度を著しく低減した(図5)。この効果は、その後の実施例19(10マイクロM)の使用により逆転した。

【0372】

(図5)

インビトロの、視覚的に特定したマウスのMNTBニューロンから記録された高電圧活性化カリウム電流。示されているデータは、異なる薬物条件下での、+40mVへの電圧ステップにより誘発された電流振幅の平均(±標準偏差)である。TEA(1mM)、TEA(1mM)+実施例19(10マイクロM)。統計分析は、独立t検定を利用して実施した。

30

【0373】

これらのデータは、本発明の化合物が、聴覚情報を処理する脳幹領域であるMNTBのニューロンにおいて高電圧活性化カリウム電流(Kv3.1チャネルにより媒介されると仮定;Brew及びForsytheの文献、2005)を調節できることを示している。この結果は、聴覚障害の治療のための、本発明の化合物の効用を支持する。

【0374】

(実施例92)

(ラットの電気ショック発作モデル)

40

(実験準備)

雄のCDラット(85~130g)は、イタリアのCharles River社により供給された。動物を、12時間明暗周期(6時に照明をつける)で、飼料(標準的な齧歯類の飼料)及び水を自由に食べさせて群飼育した。全ての場合で、GSKに到着してから試験まで少なくとも5日間が認められた。

(実験プロトコル)

動物に、適切な投与量、経路、及び前治療時間(pretreatment time)で被験化合物を投与し、ホームケージに戻した。試験は、住居に使用しているのとは別な部屋で行った。試験は、1~300mAで十分に調整可能な、50Hz、正弦波形の0.3秒持続する一定の電流をもたらすHugo Sachs Elektronik刺激装置を利用して強直性後肢伸筋発作の閾値を決定するこ

50

とを含む。刺激は、角膜電極により伝えた(Stean TO, Atkins AR, Heidbreder CA, Quinn LP, Trail BK, Upton N.の文献 (2005) Br J Pharmacol.144(5):628-35)。発作閾値は、Kimballらの「アップ・アンド・ダウン」法を利用して決定した(1957)(Kimball AW, Burnett WT Jr, Doherty DG.の文献 (1957) Radiat Res. 7(1):1-12)。各群において最初に試験される動物を、発作の誘発の閾値に近いと予測される電流により刺激した。強直性発作が誘発されない場合、その群の次の動物は5 mA高い刺激を受け取った。強直性発作が誘発されると、次の動物は5 mA低い刺激を受け取った。これを、対照(ビヒクル)群内の全ての動物に繰り返す。被験化合物により治療される群の場合、5~10 mAのステップを利用した。試験の最後に、このコンパートメント(n=4/群)における薬物濃度の分析のために、血液試料を採取した。

10

## 【0375】

## (薬物及び物質)

全ての投与量は塩基として計算した。バルプロ酸ナトリウムをMethocell 1% (w/v)に懸濁させ、経口(p.o.)経路で5 mL/kgで試験の1時間前に投与した。化合物19をDMSOに溶解させ、次いでMethocell 1% (w/v)に懸濁させ、最終DMSO濃度を5% (v/v)にした。次いで、化合物19を試験の2時間前に5mL/kgで経口投与した。

## 【0376】

## (データ分析)

発作の誘発は、各動物に対して有り(+)又は無し(0)のいずれかとして採点されるオールオアナッシング効果として測定する。各治療群のデータを、利用された各電流レベルでの+及び0の数として記録し、次いで、この情報を利用して、Kimballら(1957)の方法に従って、CC50値(50%の動物が発作挙動を示すのに要する電流)+平均の標準誤差を計算した。薬物の効果は、CC50の変化の%として計算した。薬物治療動物と適切なビヒクル処理群との間の有意な差は、Litchfield及びWilcoxon(1949)の方法に従って評価した。

20

## 【0377】

## (結果)

化合物19による前治療は、試験された投与量の両方で発作閾値の有意な増加に関連した。経口的な30mg/kgの投与量では、化合物19は発作閾値の91%増加をもたらし、その一方で経口的な60mg/kgの投与量では、発作閾値の増加は+218%であった。化合物19のより高い投与量によりもたらされた増加は、経口的な300mg/kgでの陽性対照であるバルプロ酸ナトリウムによりもたらされた増加に類似した(+258%)。

30

## 【0378】

投与2時間後にサテライト動物で測定された化合物19の血中濃度は、それぞれ経口で30及び60mg/kgの投与後に5.3及び9.1 µg/mLであった。これらの濃度は、それぞれ1.3及び2.2 µMの血中非結合濃度に等しく、そのため、先に記載したインピトロのリコンビナントヒトKv3電気生理学的アッセイで観察されたKv3媒介電流の有意な増加をもたらす化合物19の濃度に一致する。

## (結論)

これらの結果は、化合物19が抗痙攣効果を有し、この効果はKv3カリウムチャネルの正の調節により媒介される可能性があることを示唆している。

40

## 【0379】

## (実施例93)

## (マウスの精神刺激薬誘発性多動性)

## (実験準備)

雄のCD-1マウス(25~35g)は、イタリアのCharles River社により供給された。動物を、12時間明暗周期(6時に照明をつける)で、飼料(標準的な齧歯類の飼料)及び水を自由に食べさせて群飼育した。全ての場合で、GSKに到着してから試験まで少なくとも5日間が認められた。

## (実験プロトコル)

動物に、適切な投与量、経路、及び前治療時間で被験化合物を投与し、ホームケージに

50

戻した。試験は、住居に使用しているのとは別な部屋で行った。マウスを経口で(p.o.)被験化合物により処理し、穴の開いた蓋で覆ったPerspexボックス(長さ20.5 cm、幅20.5 cm、高さ34 cm)に個別に置いた。外回りの壁に、赤外線モニタリングセンサーを配置した(水平センサー)。2つの追加のセンサーを対面の床から2.5cm上に配置した(垂直センサー)。VersaMax System (Accuscan Instruments社製、オハイオ州、コロンバス)を利用して、データを収集・分析し、前記システムは情報をコンピューターに送った。30分の馴化後、マウスに、10mL/kgで、2mg/kgでアンフェタミンを腹腔内(i.p.)投与して処理し、その後の試験場内の自発運動量をさらに60分にわたり評価した。自発運動量を、60分間の試験期間にわたる試験場内で各マウスが移動した総距離(cm)として決定した。

【0380】

10

(薬物及び物質)

全ての投与量は塩基として計算した。クロザピンを蒸留水に溶解させ、10mL/kgで腹腔内(i.p.)に3mg/kgで投薬した。化合物19(10、30、又は60mg/kg)又はビヒクル(水中HPMC 0.5% w/v、Tween80 0.1% v/v)を、10mL/kgで経口投与した。クロザピン及び化合物19の両方を、動物を試験場に入れる直前に投薬した(アンフェタミン投与の30分前)。

【0381】

(結果)

アンフェタミン単独では、総移動距離が大きく有意に増加した。化合物19の30mg/kgでの経口投与は、アンフェタミンにより生じた総移動距離の増加を有意に低減した。化合物19の60mg/kgのより高い経口投与量は、陽性対照であるクロザピン(3mg/kg 腹腔内)に類似して、アンフェタミンにより誘発された自発運動量の増加をさらに低減した。データを表2にまとめる。

20

表2：マウスのアンフェタミン誘発性自発運動量亢進に対する化合物19の効果。化合物19を、アンフェタミン(2mg/kg 腹腔内)の30分前に経口投与した。クロザピンを、アンフェタミンの(2mg/kg 腹腔内)30分前に腹腔内投与した。アンフェタミン投与の直後に開始して60分間にわたり総距離を評価した。データを平均 $\pm$ semとして表す。データを、一元分散分析(ANOVA)で処理し、それに続いてダネットの検定で処理した(\*\*=p<0.01アンフェタミン処理のみに対して)。

【表19】

30

処理	総移動距離 (cm)
ビヒクル	1049 $\pm$ 522**
アンフェタミン (AMPH) 2.0mg/kg	16304 $\pm$ 3309
AMPH 2mg/kg + 化合物 19 10 mg/kg	15267 $\pm$ 3166
AMPH 2mg/kg + 化合物 19 30 mg/kg	5790 $\pm$ 1436**
AMPH 2mg/kg + 化合物 19 60 mg/kg	1494 $\pm$ 378**
AMPH 2mg/kg + クロザピン 3 mg/kg	932 $\pm$ 362**

【0382】

(結論)

40

これらの結果は、化合物19が抗痙攣効果を示す投与量に類似の投与量で、精神刺激薬アンフェタミンにより誘発される多動性を予防できることを示す。そのため、化合物19並びにKv3.1及び/又はKv3.2チャンネルを正に調節する他の化合物は、双極性躁病などの多動性、又は薬物依存、注意欠乏多動性障害(ADHD)、若しくは統合失調症に起こりうるドーパミン系の混乱に関連する疾患の治療において有用になり得る。

【0383】

(実施例94)

(コモンマーモセットの行動)

被験化合物の中樞抗不安効果は、ヒトによる威嚇的な接近に反応するマーモセットの特徴的な防御姿勢を低減する化合物の能力により評価できる。試験を利用して、動物が行う

50

ジャンプの数を低減する能力から、被験化合物の鎮静効果又は催眠効果も評価できる。該試験は、Costall, Bらの文献 (1988) Br. J. Pharmac. 95 p475Pに記載された方法に基づくものであった。2歳を過ぎ、体重が300～500gである実験室育ちの(GSK SpA、イタリア)雄及び雌のコモンマーマセットを試験に使用した。25±1、湿度60%、12時間の明暗周期(6時に照明がつき、30分は夜明け及び黄昏を模す)に維持された居住部屋に、動物をつがいで飼った。各組の両動物とも試験に含め、試験は動物のホームケージ中で動物に対して行った。

#### 【0384】

異なるマーマセット間で行動性応答に変動があり得るので、「反応者」動物を、ヒトの技師の接近後の2分の試験期間に示した少なくとも10の姿勢のベースライン基準を満たすように事前選択した。

試験に記録された姿勢は、上記のCostallらにより記載されたものである；  
性器の提示(「尾の姿勢」)：尾を上げて生殖器を露出しながら、動物の背が観察者に向けられる；

においづけ：動物は、肛門周囲又は生殖器周囲の臭腺を利用して、ケージの表面に、においづけする；

スリット凝視：動物は、飾り毛を平らにし、眼を「スリット」にまで細めて、観察者を凝視する；

アーチ起毛：動物は、観察者と視線を合わさずに、弓なりの背及び全身の起毛と共にケージを動き回る。

#### 【0385】

ケージの後面からケージ前面へのジャンプの数は、自発運動量の指標を与え、被験化合物により生じる睡眠効果、鎮静効果、又は運動刺激の可能性を評価するのに利用できる。

#### 【0386】

(薬物及び物質)

一回量の化合物19(0.3、1、又は3mg/kg)又はビヒクル(水中のHPMC 0.5% (w/v)、Tween80 0.1% (v/v))を試験の2時間前に経口(p.o.)投与した(群あたりn=5～6動物)。

#### 【0387】

(結果)

化合物19(1及び3mg/kg経口)は、どの投与量でも姿勢に全く影響を与えず、2分間の試験期間中に動物によりなされたジャンプの数を有意に低減し、鎮静効果又は睡眠効果を示した。データを表3にまとめる。

表3：マーマセットの行動に対する化合物19の効果。化合物19を、試験の2時間前に経口投与した。データを平均±semとして表す。データを一元分散分析(ANOVA)で処理し、それに続いてダネット検定で処理し、各化合物投与量を、関連するビヒクル処理と比較した(\*=ビヒクル処理動物に対してp<0.05; \*\*=ビヒクル処理動物に対してp<0.01)。

#### 【表20】

処理	姿勢の数	ジャンプの数
ビヒクル	12.2 ± 0.3	22.3 ± 2.5
化合物 19 0.3 mg/kg	12.2 ± 1.03	21.3 ± 2.7
化合物 19 1 mg/kg	10.0 ± 1.2	15.3 ± 2.5 *
化合物 19 3 mg/kg	9.7 ± 1.1	11.5 ± 1.9 **

#### 【0388】

(結論)

これらの結果は、化合物19が非人類霊長類において催眠又は鎮静プロファイルを有することを示唆し、そのため、化合物19並びにKv3.1及び/又はKv3.2チャネルを正に調節する他の化合物が睡眠障害の治療に有用になり得ることを示している。

#### 【0389】

(実施例95)

(コモンマーマセットの薬理脳波検査(phEEG))

(動物及び手術)

2歳を過ぎ、体重が250～500gである実験室育ちの雄(精管切除済み)及び雌のコモンマーマセット(カリスリックス・ジャッカス(Callithrix jacchus))をこの試験に使用した。25±1℃、湿度60%、12時間の明暗周期(6時に照明がつき、30分は夜明け及び黄昏を模す)に維持された居住部屋に、動物をつがいで飼った。動物には、標準的な食餌及び飲料水を適宜与えた。各組の一方の動物のみを試験に含め、動物がホームケージにいる状態で行った。

【0390】

10

本発明の化合物の効果は、皮質EEG(ECoG)の遠隔操作記録により評価した。マルチチャネル遠隔操作送信器(DSI社製、TL11M2-F40-EET型)を、標準的な外科技術を利用して、麻酔をかけたマーマセットの腹腔内に埋め込んだ。記録電極を、前頭頭頂領域にあけた2つの穴を通して、硬膜に直接接触する頭蓋骨に歯科用セメントにより永久固定した。手術後、動物を、ホームケージ中で、つがいで飼育し(一方は埋め込み、他方は手術をしていないパートナー)、食餌及び水を適宜与えた。動物は、手術からの回復直後に、通常の行動レパトリーを示した。しかし、少なくとも3週間後にphEEGを評価した。インビボ試験は全てイタリア国の法律に従って実施し、GlaxoSmithKline倫理基準に準拠した。

【0391】

(実験手順)

20

動物をホームケージの巣箱に入れ、EEGトレースを、各時点で5分間Dataquest ARTソフトウェアを利用して記録し、Spike2ソフトウェア(CED、英国)を利用して分析した。各周波数帯におけるスペクトルパワーは、前治療期間の間の各2秒エポックで決定し、平均化した。同様に、各帯のスペクトルパワーは、ビヒクル又は他は薬物治療後の5分間の記録の期間、それぞれの連続する2秒エポックで決定した。異なる帯(デルタ、シータ、アルファ、及びベータ)のそれぞれに対して、絶対的なスペクトルパワーの変化を、オフラインで計算した。

【0392】

薬物治療は、完全クロスオーバー法に従って割り付けた。全ての治療を、別な実験セッションにおいて、動物間で無作為に配置し、各動物に、適切な休薬期間の後にビヒクル及び各投与量の薬物を与えた。

30

【0393】

6匹の動物を、0.3、1、及び3 mg/kg(1ml/kg)の投与量で実施例30により経口治療し、EEGトレースを、治療後+15、30、60、90、120、及び180分に記録した。実施例30を、0.1% (w/v)Tween80及び0.5% (w/v)HPMCを含む12.5% (w/v)カプチソル(captisol)水溶液に懸濁させた。

【0394】

(データ分析)

4つの異なる周波数帯を検討した：デルタ(1.50-6.00 Hz)、シータ(6.00-8.00 Hz)、アルファ(8.00-12.00 Hz)、及びデルタ(12.00-30.00 Hz)。各時点での各帯のスペクトルパワーの値は、最初に対数変換し、次いで、時間を固定効果として、ベースラインレベルを共変量として、動物を無作為項として混合効果モデルにより分析した。データを、ベースラインからの変化のパーセントの平均及び標準誤差としてまとめる。

40

【0395】

(結果)

これらの試験で観察された薬理-EEG変化は、ビヒクルに比べて、最高投与量(3 mg/kg)での実施例30が、30～120分でデルタ帯において絶対パワーの統計的に有意な増加( $p < 0.05$ )を、60分でシータ帯パワーに統計的に有意な増加( $p < 0.05$ )を誘発したことを示す。中程度の投与量(1 mg/kg)では、実施例30は、30分でデルタ帯において絶対パワーの有意傾向の(marginally significant)( $p < 0.10$ )増加及びベータ帯で付随する有意な低減( $p < 0.0$

50

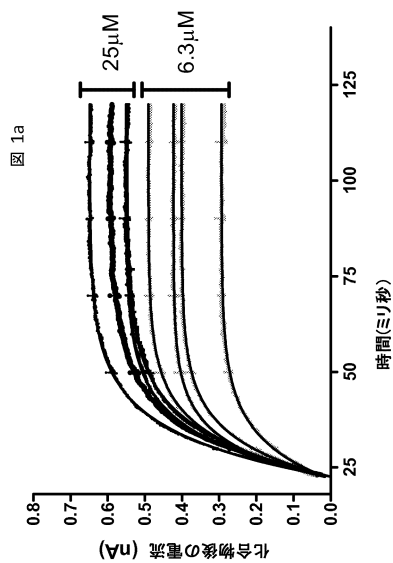
5)を誘発した。実施例30のどの投与量でも、アルファ帯には有意な効果は全く観察されなかった。

【 0 3 9 6 】

これらの結果は、EEG変化の類似のパターンがヒトにおいて抗精神病薬により観察され得るので、本発明の化合物が、抗精神病薬様プロファイルを有し得ることを示唆する。

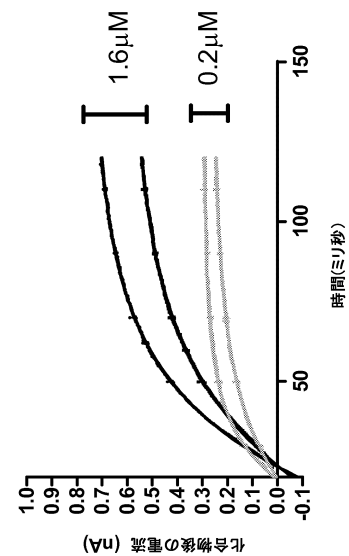
【 図 1 a 】

図 1a: 実施例19の化合物の2つの濃度で、実施例89に記載されたアッセイを利用して記録されたhKv3.2電流

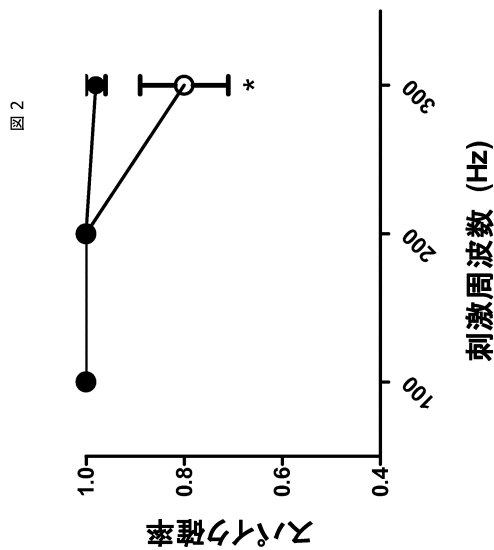


【 図 1 b 】

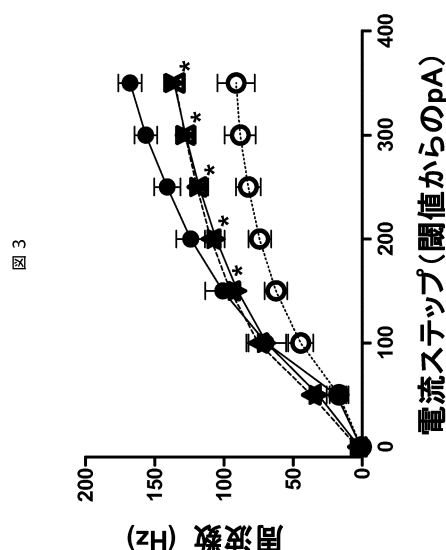
図 1b: 実施例71の化合物の2つの濃度で、実施例89に記載されたアッセイを利用して記録されたhKv3.2電流



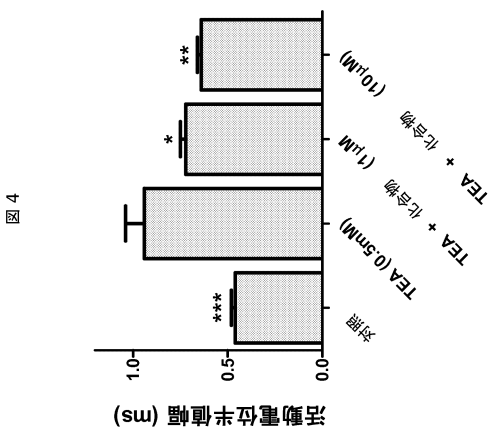
【 図 2 】



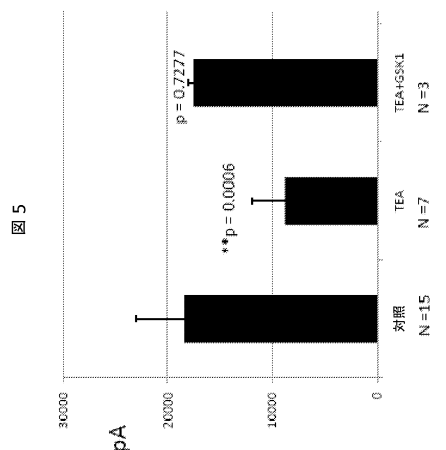
【 図 3 】



【 図 4 】



【 図 5 】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	27/16	(2006.01)	A 6 1 P	27/16	
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/30	(2006.01)	A 6 1 P	25/30	
A 6 1 P	25/20	(2006.01)	A 6 1 P	25/20	
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08	

- (72)発明者 アンネ デクオル  
 イタリア国 ヴェローナ アイ 3 7 1 3 5 ブイア アレスサンドロ フレミング 2
- (72)発明者 ステファノ フオンタナ  
 イタリア国 ヴェローナ アイ 3 7 1 3 5 ブイア アレスサンドロ フレミング 2
- (72)発明者 ドイエテル ハムプレクフト  
 イタリア国 ヴェローナ アイ 3 7 1 3 5 ブイア アレスサンドロ フレミング 2
- (72)発明者 チャルレス ルアルゲ  
 イタリア国 ヴェローナ アイ 3 7 1 3 5 ブイア アレスサンドロ フレミング 2
- (72)発明者 アゴストイノ マラスクオ  
 イタリア国 ヴェローナ アイ 3 7 1 3 5 ブイア アレスサンドロ フレミング 2

審査官 早乙女 智美

- (56)参考文献 特表2006-508016(JP,A)  
 特表2008-526906(JP,A)  
 国際公開第2008/017381(WO,A1)  
 米国特許第04675403(US,A)  
 特表平09-506083(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
 C 0 7 D  
 A 6 1 K  
 A 6 1 P  
 C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )