

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6008953号
(P6008953)

(45) 発行日 平成28年10月19日(2016.10.19)

(24) 登録日 平成28年9月23日(2016.9.23)

(51) Int.Cl.	F 1
C07D 405/14	(2006.01) C07D 405/14 C S P
C07D 405/12	(2006.01) C07D 405/12
C07D 307/87	(2006.01) C07D 307/87
C07D 311/76	(2006.01) C07D 311/76
A61K 31/506	(2006.01) A61K 31/506

請求項の数 28 (全 122 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-514148 (P2014-514148)
(86) (22) 出願日	平成24年6月7日(2012.6.7)
(65) 公表番号	特表2014-516073 (P2014-516073A)
(43) 公表日	平成26年7月7日(2014.7.7)
(86) 國際出願番号	PCT/GB2012/051278
(87) 國際公開番号	W02012/168710
(87) 國際公開日	平成24年12月13日(2012.12.13)
審査請求日	平成27年6月5日(2015.6.5)
(31) 優先権主張番号	1109514.8
(32) 優先日	平成23年6月7日(2011.6.7)
(33) 優先権主張国	英國(GB)
(31) 優先権主張番号	1113761.9
(32) 優先日	平成23年8月10日(2011.8.10)
(33) 優先権主張国	英國(GB)

(73) 特許権者	512151089 アウトフォンイ トヘラペウトイクス リミテッド イギリス国 エスダブリュー7 2エーゼ ット 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	ギウセッペ アルバロ イタリア国 ベローナ アイ-37135 ピア フレミング 4 メドイシネス リサーチ セントレ シー/オー アウト イフオンイ エスアールエル

最終頁に続く

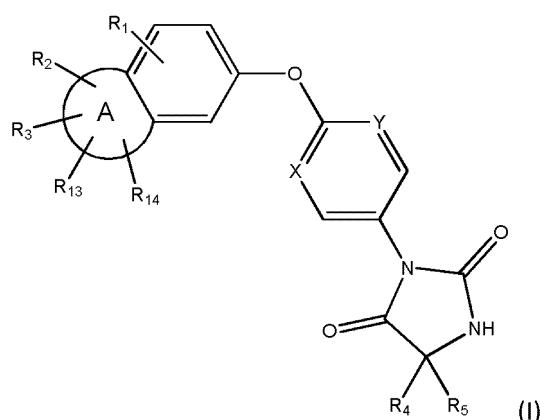
(54) 【発明の名称】 KV3阻害剤としてのヒダントイン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)の化合物又はその医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物:

【化 1】



(式中、

R₁は、H、C₁₋₄アルキル、ハロ、ハロC₁₋₄アルキル、CN、C₁₋₄アルコキシ、又はハロC₁₋₄アルコキシであり；

R_2 は、H、 $C_{1\sim 5}$ アルキル、 $C_{3\sim 5}$ スピロカルボシクリル、ハロ $C_{1\sim 5}$ アルキル、又はハロであり；

R_3 は、H、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロであり；或いは、 R_3 は存在せず；

R_{13} は、H、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロであり；或いは、 R_{13} は存在せず；

R_{14} は、H、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロであり；或いは、 R_{14} は存在せず；

Aは、少なくとも1個のO原子を有する5員又は6員の飽和又は不飽和の複素環であり；該複素環は、シクロプロピル基、又はシクロブチル基、又はシクロペンチル基と任意に縮合して、該Aが結合するフェニルと共に三環を形成し；

Xは、CH又はNであり；

Yは、 CR_{15} 又はNであり；

R_{15} は、H又は $C_{1\sim 4}$ アルキルであり；

R_4 は、 $C_{1\sim 4}$ アルキルであり；

R_5 は、H、重水素、 $C_{1\sim 4}$ アルキルであり；

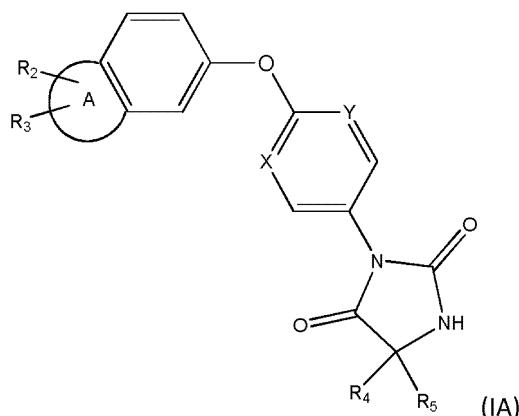
或いは、 R_4 と R_5 とは縮合して $C_{3\sim 4}$ スピロカルボシクリルを形成でき；

式中、 R_2 と R_3 とは、同じ又は異なる環原子に結合することができ；式中、 R_2 は縮合環原子に結合でき；式中、 R_{13} と R_{14} とは同じ又は異なる環原子に結合できる)。

【請求項2】

式(IA)の化合物又はその医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物である、請求項1記載の化合物：

【化2】



(式中、

R_2 は、H、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{3\sim 5}$ スピロカルボシクリル、又はハロ $C_{1\sim 4}$ アルキルであり；

R_3 は、H、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、又はハロ $C_{1\sim 4}$ アルキルであり；

Aは、少なくとも1個のO原子を有する5員又は6員の飽和又は不飽和の複素環であり；

Xは、CH又はNであり；

Yは、 CR_{15} 又はNであり；

R_{15} は、H又はメチルであり；

R_4 は、 $C_{1\sim 4}$ アルキルであり；

R_5 は、H又は $C_{1\sim 4}$ アルキルであり；

式中、 R_2 と R_3 とは、同じ又は異なる環原子に結合できる)。

【請求項3】

式(1B)の化合物又はその医薬として許容し得る塩である、請求項1記載の化合物；

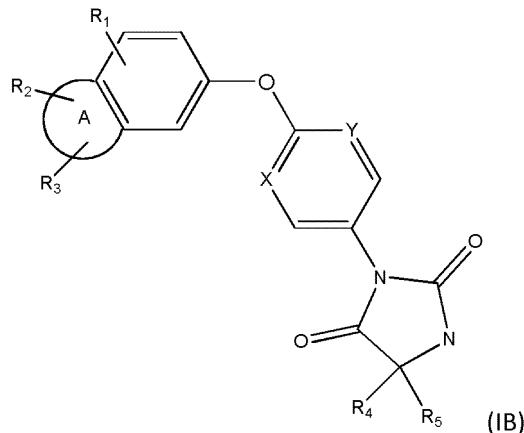
10

20

30

40

【化3】



(式中、

R_1 は、H、又は $C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロ、ハロ $C_{1\sim 4}$ アルキル、CN、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ハロ $C_{1\sim 4}$ アルコキシであり；

A は、少なくとも1個のO原子を有する5員又は6員の飽和又は不飽和の複素環であり、該複素環は、シクロプロピル基と任意に縮合して、該Aが結合するフェニルと共に三環を形成し；

R_2 は、H、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{3\sim 4}$ スピロカルボシクリル、ハロ $C_{1\sim 4}$ アルキル、又はハロであり；

R_3 は、H、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロであり；

X は、CH又はNであり；

Y は、CH又はNであり；

R_4 は、 $C_{1\sim 4}$ アルキルであり；

R_5 は、H、重水素、 $C_{1\sim 4}$ アルキルであり；

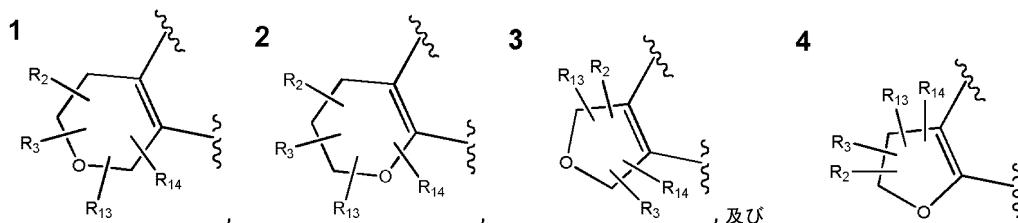
或いは、 R_4 と R_5 とは縮合して $C_{3\sim 4}$ スピロカルボシクリルを形成することができ；

式中、 R_2 及び R_3 は、同じ又は異なる環原子に結合してよく；かつ R_2 は縮合した環原子に結合してよい)。

【請求項4】

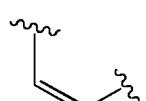
環Aが：

【化4】



であり、式中、

【化5】

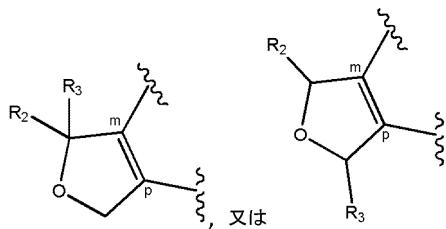


が、環Aがフェニル環に縮合する位置を示す、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物。

【請求項5】

50

環Aが：
【化6】



であり、式中、
【化7】



が、環Aがフェニル環に縮合する位置を示す、請求項4記載の化合物。

【請求項6】

R_1 がH又はメチルである、請求項1～5のいずれか一項記載の化合物。

【請求項7】

R_2 が、H、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{3\sim 5}$ スピロカルボシクリル、又はハロ $C_{1\sim 4}$ アルキルである、
請求項1～6のいずれか一項記載の化合物。

【請求項8】

R_3 が、H、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、又はハロ $C_{1\sim 4}$ アルキルである、請求項1～7のいずれか一項
記載の化合物。

【請求項9】

R_{13} がHであるか、又は存在しない、請求項1～8のいずれか一項記載の化合物。

【請求項10】

R_{14} がHであるか、又は存在しない、請求項1～9のいずれか一項記載の化合物。

【請求項11】

XがCHである、請求項1～10のいずれか一項記載の化合物。

30

【請求項12】

XがNである、請求項1～10のいずれか一項記載の化合物。

【請求項13】

YがNである、請求項1～12のいずれか一項記載の化合物。

【請求項14】

Yが CR_{15} であり、かつ R_{15} がHであるか、又はYが CR_{15} であり、かつ R_{15} がメチルである、
請求項1～12のいずれか一項記載の化合物。

【請求項15】

R_4 がメチル又はエチルである、請求項1～14のいずれか一項記載の化合物。

【請求項16】

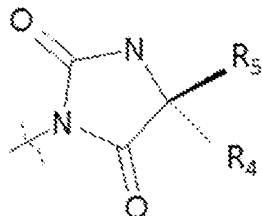
40

R_5 がH又はメチルである、請求項1～15のいずれか一項記載の化合物。

【請求項17】

R_4 及び R_5 が下記の立体化学配置を有する、請求項1～16のいずれか一項記載の化合物
：

【化 8】



。

10

【請求項 1 8】

下記からなる群から選択される、請求項 1 記載の化合物：

3-[2-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン；

3-[2-[(3,3-ジエチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン；

3-[2-[(3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン (エナンチオマー1)；

3-[2-[(3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン (エナンチオマー2)；

5,5-ジメチル-3-[2-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (エナンチオマー1)；

5,5-ジメチル-3-[2-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (エナンチオマー2)；

3-[2-[(3-エチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン (エナンチオマー1)；

3-[2-[(3-エチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン (エナンチオマー2)；

3-[2-[(3-シクロプロピル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン (エナンチオマー1)；

3-[2-[(3-シクロプロピル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン (エナンチオマー2)；

5,5-ジメチル-3-(2-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-5-イルオキシピリミジン-5-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン；

5,5-ジメチル-3-(2-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロペンタン]-5-イルオキシピリミジン-5-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン；

5,5-ジメチル-3-[2-[[3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (エナンチオマー1)；

5,5-ジメチル-3-[2-[[3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (エナンチオマー2)；

3-[2-[(3,3-ジメチル-2H-ベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン；

3-[2-(4,4-ジメチルイソクロマン-6-イル)オキシピリミジン-5-イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン；

(5R)-3-[2-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン；

(5R)-3-[2-[(3,3-ジエチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン；

(5R)-3-[2-[(3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体1)；

20

30

40

50

- (5R)-3-[2-[(3-*tert*-ブチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体2) ;
- (5R)-5-エチル-5-メチル-3-[2-[(3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体1) ;
- (5R)-5-エチル-5-メチル-3-[2-[(3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体2) ;
- (5R)-5-エチル-3-[2-[(3-エチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体1) ;
- (5R)-5-エチル-3-[2-[(3-エチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体2) ;
- (5R)-3-[2-[(3-シクロプロピル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体1) ;
- (5R)-3-[2-[(3-シクロプロピル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体2) ;
- (5R)-5-エチル-5-メチル-3-(2-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-5-イルオキシピリミジン-5-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン ;
- (5R)-5-エチル-5-メチル-3-(2-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロペンタン]-5-イルオキシピリミジン-5-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン ;
- (5R)-5-エチル-5-メチル-3-[2-[(3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体1) ;
- (5R)-5-エチル-5-メチル-3-[2-[(3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体2) ;
- (5R)-3-[2-[(3,3-ジメチル-2H-ベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン ;
- (5R)-3-[2-(4,4-ジメチルイソクロマン-6-イル)オキシピリミジン-5-イル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン ;
- (5R)-3-[6-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン ;
- (5R)-3-[6-[(3,3-ジエチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン ;
- (5R)-3-[6-[(3-*tert*-ブチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体1) ;
- (5R)-3-[6-[(3-*tert*-ブチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体2) ;
- (5R)-5-エチル-5-メチル-3-[6-[(3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体1) ;
- (5R)-5-エチル-5-メチル-3-[6-[(3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体2) ;
- (5R)-5-エチル-3-[6-[(3-エチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体1) ;
- (5R)-5-エチル-3-[6-[(3-エチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体2) ;
- (5R)-3-[6-[(3-シクロプロピル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体1) ;
- (5R)-3-[6-[(3-シクロプロピル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体2) ;

10

20

30

40

50

(5R)-5-エチル-5-メチル-3-(6-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-5-イルオキシ-3-ピリジル)イミダゾリジン-2,4-ジオン；

(5R)-5-エチル-5-メチル-3-(6-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロペンタン]-5-イルオキシ-3-ピリジル)イミダゾリジン-2,4-ジオン；

(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[6-[[3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体1)；

(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[6-[[3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体2)；

(5R)-3-[6-[(3,3-ジメチル-2H-ベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン；

(5R)-3-[6-(4,4-ジメチルイソクロマン-6-イル)オキシ-3-ピリジル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン；

3-[6-[(3,3-ジエチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン；

3-[6-[(3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン (エナンチオマー1)；

3-[6-[(3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン (エナンチオマー2)；

5,5-ジメチル-3-[6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (エナンチオマー1)；

5,5-ジメチル-3-[6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (エナンチオマー2)；

3-[6-[(3-エチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン (エナンチオマー1)；

3-[6-[(3-エチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン (エナンチオマー2)；

3-[6-[(3-シクロプロピル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン (エナンチオマー1)；

3-[6-[(3-シクロプロピル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン (エナンチオマー2)；

5,5-ジメチル-3-(6-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-5-イルオキシ-3-ピリジル)イミダゾリジン-2,4-ジオン；

5,5-ジメチル-3-(6-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロペンタン]-5-イルオキシ-3-ピリジル)イミダゾリジン-2,4-ジオン；

5,5-ジメチル-3-[6-[[3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (エナンチオマー1)；

5,5-ジメチル-3-[6-[[3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (エナンチオマー2)；

3-[6-[(3,3-ジメチル-2H-ベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン；

3-[6-(4,4-ジメチルイソクロマン-6-イル)オキシ-3-ピリジル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン；

(5R)-3-[6-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-5-メチル-3-ピリジル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン；

(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[5-メチル-6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体1)；

(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[5-メチル-6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体2)；

10

20

30

40

50

(5R)-5-エチル-5-メチル-3-(5-メチル-6-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-5-イルオキシ-3-ピリジル)イミダゾリジン-2,4-ジオン；
 (5R)-5-エチル-5-メチル-3-[5-メチル-6-[[3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体1)；
 (5R)-5-エチル-5-メチル-3-[5-メチル-6-[[3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体2)；
 5,5-ジメチル-3-(5-メチル-6-{{3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル}オキシ}ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン (エナンチオマー-1)；
 5,5-ジメチル-3-(5-メチル-6-{{3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル}オキシ}ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン (エナンチオマー-2)；
 (5R)-3-[6-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-エチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン；
 (5R)-5-エチル-3-[6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体1)；
 (5R)-5-エチル-3-[6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体2)；
 (5R)-5-エチル-3-(6-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-5-イルオキシ-3-ピリジル)イミダゾリジン-2,4-ジオン；
 (5R)-3-[6-[(3,3-ジメチル-2H-ベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-エチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン；
 (5R)-5-エチル-3-[2-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体1)；
 (5R)-5-エチル-3-[2-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体2)；
 (5R)-5-エチル-3-(2-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-5-イルオキシピリミジン-5-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン；
 (5R)-3-{4-[(3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)オキシ]フェニル}-5-エチル-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン； 及び
 (5R)-3-[4-(1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イルオキシ)フェニル]-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン。

【請求項 19】

下記からなる群から選択される、請求項 18 記載の化合物：

3-[2-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン；
 3-[2-[(3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン (エナンチオマー-1)；
 3-[2-[(3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン (エナンチオマー-2)；
 5,5-ジメチル-3-[2-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (エナンチオマー-1)；
 5,5-ジメチル-3-[2-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (エナンチオマー-2)；
 5,5-ジメチル-3-(2-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-5-イルオキシピリミジン-5-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン；
 3-[2-(4,4-ジメチルイソクロマン-6-イル)オキシピリミジン-5-イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン；
 (5R)-3-[2-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン；

10

20

30

40

50

(5R)-3-[2-[(3-*tert*-ブチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体1) ;
 (5R)-3-[2-[(3-*tert*-ブチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体2) ;
 (5R)-5-エチル-5-メチル-3-[2-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体1) ;
 (5R)-5-エチル-5-メチル-3-[2-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体2) ;
 (5R)-5-エチル-5-メチル-3-(2-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-5-イルオキシピリミジン-5-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン ;
 (5R)-3-[2-(4,4-ジメチルイソクロマン-6-イル)オキシピリミジン-5-イル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン ;
 (5R)-3-[6-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン ;
 (5R)-3-[6-[(3-*tert*-ブチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体1) ;
 (5R)-3-[6-[(3-*tert*-ブチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体2) ;
 (5R)-5-エチル-5-メチル-3-[6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体1) ;
 (5R)-5-エチル-5-メチル-3-[6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体2) ;
 (5R)-5-エチル-5-メチル-3-(6-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-5-イルオキシ-3-ピリジル)イミダゾリジン-2,4-ジオン ;
 (5R)-3-[6-(4,4-ジメチルイソクロマン-6-イル)オキシ-3-ピリジル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン ;
 3-[6-[(3-*tert*-ブチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン (エナンチオマー1) ;
 3-[6-[(3-*tert*-ブチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン (エナンチオマー2) ;
 5,5-ジメチル-3-[6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (エナンチオマー1) ;
 5,5-ジメチル-3-[6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (エナンチオマー2) ;
 5,5-ジメチル-3-(6-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-5-イルオキシ-3-ピリジル)イミダゾリジン-2,4-ジオン ;
 3-[6-(4,4-ジメチルイソクロマン-6-イル)オキシ-3-ピリジル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン ;
 (5R)-3-[6-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-5-メチル-3-ピリジル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン ;
 (5R)-5-エチル-5-メチル-3-[5-メチル-6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体1) ;
 (5R)-5-エチル-5-メチル-3-[5-メチル-6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体2) ;
 (5R)-5-エチル-5-メチル-3-(5-メチル-6-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-5-イルオキシ-3-ピリジル)イミダゾリジン-2,4-ジオン ;

10

20

30

40

50

(5R)-3-[6-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-エチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン；
 (5R)-5-エチル-3-[6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体1)；
 (5R)-5-エチル-3-[6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体2)；
 (5R)-5-エチル-3-(6-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-5-イルオキシ-3-ピリジル)イミダゾリジン-2,4-ジオン；
 (5R)-5-エチル-3-[2-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体1)；
 (5R)-5-エチル-3-[2-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (ジアステレオ異性体2)；
 (5R)-5-エチル-3-(2-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-5-イルオキシピリミジン-5-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン；及び
 (5R)-3-{4-[(3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)オキシ]フェニル}-5-エチル-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン。

【請求項 20】

医薬として使用するための、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 21】

請求項 1 ~ 19 のいずれか一項記載の化合物を含む、医薬組成物。

20

【請求項 22】

難聴及び耳鳴りを含む聴覚障害、統合失調症、又は運動失調の予防又は治療に使用するための、請求項 21 記載の医薬組成物。

【請求項 23】

難聴又は耳鳴りの予防又は治療に使用するための、請求項 22 記載の医薬組成物。

【請求項 24】

医薬として活性のあるさらなる薬剤と組み合わせて使用するための、請求項 21 ~ 23 のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 25】

難聴及び耳鳴りを含む聴覚障害、統合失調症、又は運動失調の予防又は治療のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項記載の化合物の使用。

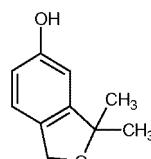
30

【請求項 26】

下記から選択される化合物：

3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-オール；

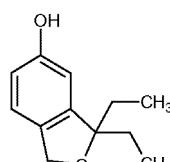
【化 9】



40

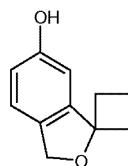
3,3-ジエチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール；

【化 10】



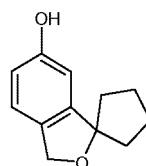
3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,1'-シクロブタン]-6-オール；

【化11】



3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,1'-シクロペンタン]-6-オール;

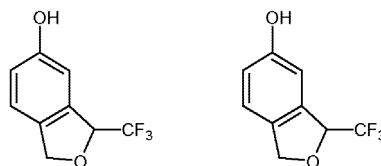
【化12】



10

3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-オール(エナンチオマー1及びエナンチオマー2);

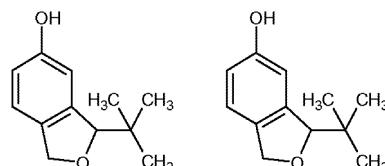
【化13】



20

3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール(エナンチオマー1及びエナンチオマー2);

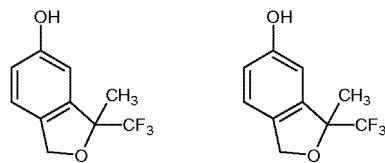
【化14】



30

3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール(エナンチオマー1及びエナンチオマー2);

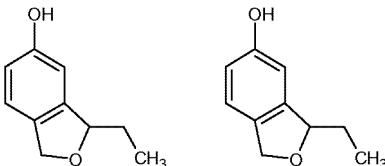
【化15】



40

3-エチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール(エナンチオマー1及びエナンチオマー2);及び

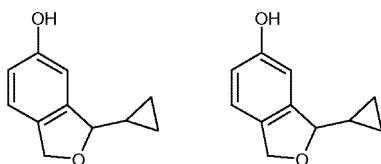
【化16】



50

3-シクロプロピル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール(エナンチオマー-1及びエナンチオマー-2)；

【化17】



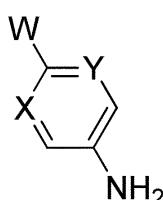
。

【請求項27】

10

下記から選択される化合物又はその塩：

【化19】

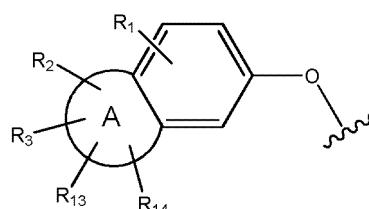


(式中

20

Wは下記基であり：

【化20】



Aは、少なくとも1個のO原子を有する5員又は6員の飽和又は不飽和の複素環であり；該複素環は、シクロプロピル基、又はシクロブチル基、又はシクロペンチル基と任意に縮合して、該Aが結合するフェニルと共に三環を形成し；

Xは、CH又はNであり；

Yは、CR₁₅又はNであり；

R₁は、H、C₁₋₄アルキル、ハロ、ハロC₁₋₄アルキル、CN、C₁₋₄アルコキシ、又はハロC₁₋₄アルコキシであり；

R₂は、H、C₁₋₅アルキル、C₃₋₅スピロカルボシクリル、ハロC₁₋₅アルキル、又はハロあり；

R₃は、H、C₁₋₄アルキル、ハロC₁₋₄アルキル、ハロあり；或いは、R₃は存在せず；

R₁₃は、H、C₁₋₄アルキル、ハロC₁₋₄アルキル、ハロあり；或いは、R₁₃は存在せず；

40

R₁₄は、H、C₁₋₄アルキル、ハロC₁₋₄アルキル、ハロあり；或いは、R₁₄は存在せず；

R₁₅は、H又はC₁₋₄アルキルあり；

式中、R₂とR₃とは、同じ又は異なる環原子に結合することができ；式中、R₂は縮合環原子に結合でき；式中、R₁₃とR₁₄とは同じ又は異なる環原子に結合でき；

但し：

(i) X及びYはNであるか；又は

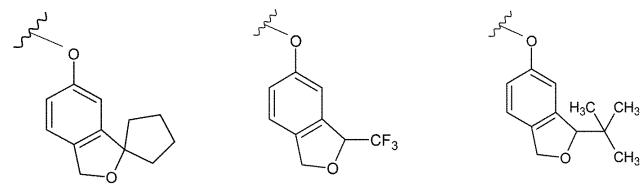
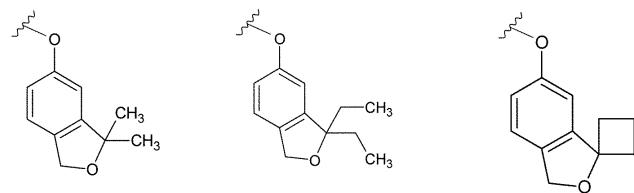
(ii) R³はハロC₁₋₄アルキル、ハロあるか；又は

(iii) Aは1個の酸素原子を含む5員又は6員の複素環であって、該酸素原子は、フェニル環に対してベンジル位に位置するか；又は

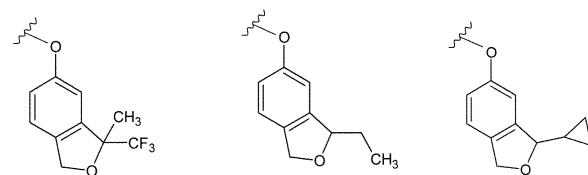
(iv) Wは下記から選択されるか：

50

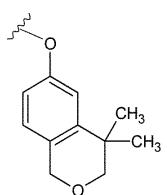
【化 2 1】



10



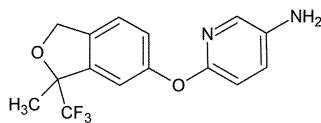
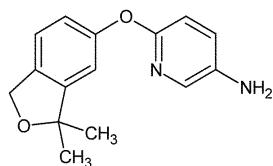
20



; 又は

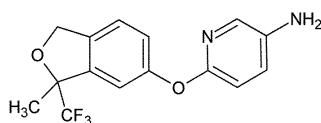
(v) 該化合物は、下記から選択される：

【化 2 2】

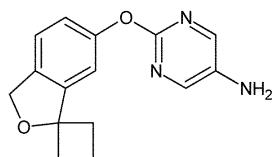
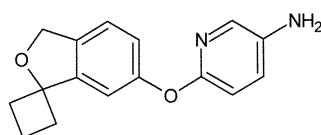


(エナンチオマー1)

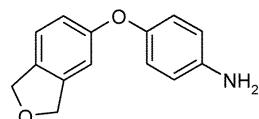
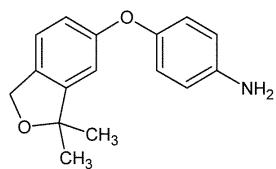
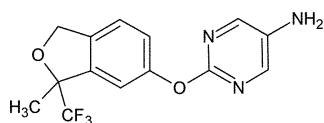
10



(エナンチオマー2)



20



30

。) 。

【請求項 2 8】

下記から選択される基Lにより、ヒダントインの二級窒素を介して官能化されている、
請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項記載の式(I)の化合物の誘導体:

40

- a) -PO(OH)O⁻ · M⁺ (式中、M⁺は医薬として許容し得る一価の対イオンである)、
- b) -PO(O⁻)₂ · 2M⁺、
- c) -PO(O⁻)₂ · D²⁺ (式中、D²⁺は医薬として許容し得る二価の対イオンである)、
- d) -CH(R^X) -PO(OH)O⁻ · M⁺ (式中、R^Xは水素又はC₁₋₃アルキルである)、
- e) -CH(R^X) -PO(O⁻)₂ · 2M⁺、
- f) -CH(R^X) -PO(O⁻)₂ · D²⁺
- g) -SO₃⁻ · M⁺、
- h) -CH(R^X) -SO₃⁻ · M⁺、及び
- i) -CO-CH₂CH₂-CO₂ · M⁺。

50

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

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。該化合物の他の用途には、難聴及び耳鳴りを含む聴力及び聴力関連疾患、並びに統合失調症、双極性障害、てんかん、睡眠障害、及び認知低下が一症状である疾患の予防又は治療がある。

【背景技術】**【0002】****(発明の背景)**

10

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、これらのバリエントにより発現される電流は類似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、該チャネルは、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)、視床において(例えば、Kastenらの文献、2007, J.Physiol. 584, 565-582)、小脳において(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。

20

【0003】

30

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がなる(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)。さらに、ヒトのKv3.3チャネルの機能変異の低減は、脊髄小脳性運動失調症13型に関連している(Watersらの文献、2006, Nat. Genet. 38, 447-451)。Kv3.1及びKv3.3の二重の欠失は、自発性発作、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)。

40

【0004】

Kv3チャネル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該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(Aneomonia 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

50

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が示された(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。

【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; Brambilla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プ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。

【0006】

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差上核(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)。

【0007】

難聴は、欧州及び米国の人々のおよそ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*)。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、自尊心低下、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 Bartheldらの文献、2004, *J. Neurosci.* 24, 1936-1940)、さらに、Kv3.1発現の低下は老齢マウスの難聴に関連し得るが(Jungらの文献、2005 *Neurol. Res.* 27, 436-440)、Kv3チャネル機能の喪失も、騒音外傷誘発性難聴の後に起こり得る(Pilatiらの文献、*Hear Res.* 2012 Jan 283(1-2):98-106)。さらに、聴性脳幹ネットワークの病理的可塑性(pathological plasticity)が、異なる種類の難聴を患っている多くの人々が経験する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変化のいくつかを説明できるかも

10

20

30

40

50

しないことを示唆している。これらのデータは、聴覚脳幹核中のKv3チャネルの正の調節が、難聴を患っている患者に治療上の利益を持ち得るという仮定を支持する。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覚脳幹核のKv3.1チャネルの発現を直接調節し得ることを示唆し(Strombos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、聴覚脳幹核の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。

10

【 0 0 0 8 】

脊髄小脳性運動失調症13型(SCA13)は、Kv3.3チャネルをコードするKCNC3遺伝子における変異により起こるヒト常染色体優性遺伝疾患である。これらの変異は、該チャネルの機能低下を起こすことが示されてきた(Watersらの文献、2006, Nat. Genet. 38, 447-451; Minassianらの文献、2012, J Physiol. 590.7, 1599-1614)。小脳を含む多くの脳領域でのKv3.1とKv3.3との同時発現は、いくらかの冗長性又は一方のサブタイプの不在を補う他のサブタイプの能力を示唆し、実際にKv3.1/Kv3.3ダブルノックアウトマウスの表現型は、2つの単一のノックアウトのいずれかよりも著しく重症である(例えば、Espinosaらの文献、2008, J.Neurosci. 28, 5570-5581)。さらに、Kv3.1タンパク質とKv3.3タンパク質とが会合し、いくつかのニューロンにヘテロメリックチャネルを形成することが可能である。Kv3.1がKv3.3の機能喪失を補う能力は、後者における特定の変異のみが、出生時からではなく後の成人期における脊髄小脳性運動失調症の発病に関与する理由を説明し得る(Minassianらの文献、2012, J Physiol. 590.7, 1599-1614)。したがって、発明者らは、Kv3.3又はKv3.1のいずれかの小分子調節物質が、脊髄小脳性運動失調症、特にSCA13の治療に有益になり得ることを提案する。

20

【 0 0 0 9 】

特許出願WO2011/069951及びPCT/GB2011/052414(現在未公開)は、Kv3.1及びKv3.2の調節物質である化合物を開示する。さらに、発作、多動性、睡眠障害、精神病、認知障害、双極性障害、及び聴覚障害の動物モデルにおいて、そのような化合物の有用性が示されている。

30

【 0 0 1 0 】

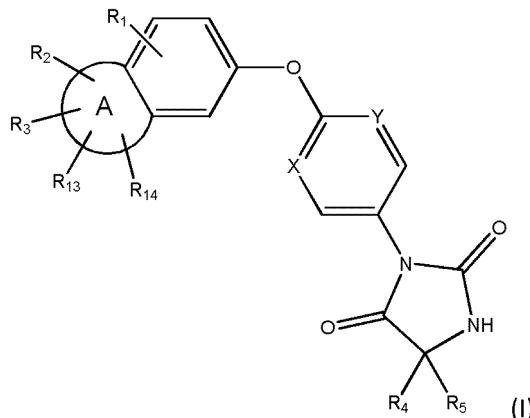
Kv3.1及びKv3.2の代替調節物質、特に特定のチャネル選択性プロファイル又は望ましい薬物動態パラメーター、例えば高い脳におけるアベイラビリティーを示し得るKv3.1及びKv3.2の調節物質を特定する必要が存在する。

【発明の概要】

【 0 0 1 1 】

本発明は、式(1)の化合物を提供する：

【化1】



(式中、

R_1 は、H、 C_{1-4} アルキル、ハロ、ハロ C_{1-4} アルキル、CN、 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、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-5} スピロカルボシクリル、ハロ C_{1-5} アルキル、又はハロであり；

R_3 は、H、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロであり；或いは、 R_3 は存在せず；

20

R_{13} は、H、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロであり；或いは、 R_{13} は存在せず；

R_{14} は、H、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロであり；或いは、 R_{14} は存在せず；

Aは、少なくとも1個のO原子を有する5員又は6員の飽和又は不飽和の複素環であり；該複素環は、シクロプロピル基、又はシクロブチル基、又はシクロペンチル基と任意に縮合して、フェニルと共に考えられると三環を形成し；

Xは、CH又はNであり；

Yは、CR₁₅又はNであり；

R_{15} は、H又は C_{1-4} アルキルであり；

R_4 は、 C_{1-4} アルキルであり；

R_5 は、H、重水素、 C_{1-4} アルキルであり；

30

或いは、 R_4 と R_5 とは縮合して C_{3-4} スピロカルボシクリルを形成でき；

式中、 R_2 と R_3 とは、同じ又は異なる環原子に結合することができ；式中、 R_2 は縮合環原子に結合でき；式中、 R_{13} と R_{14} とは同じ又は異なる環原子に結合できる)。

【0012】

式(I)の化合物は、その医薬として許容し得る塩及び/又は溶媒和物の形態で与えることができる。本発明の一実施態様において、式(I)の化合物は、医薬として許容し得る塩の形態で与えられる。

式(I)の化合物は、特に、難聴及び耳鳴りを含む聴覚障害、並びに統合失調症、双極性障害、てんかん、睡眠障害、認知障害、又は運動失調の予防又は治療のための医薬として使用できる。

40

【0013】

さらに、対象に式(I)の化合物を投与することによる、難聴及び耳鳴りを含む聴覚障害、並びに統合失調症、双極性障害、てんかん、睡眠障害、認知障害、又は運動失調の予防又は治療の方法が提供される。

式(I)の化合物は、難聴及び耳鳴りを含む聴覚障害、並びに統合失調症、双極性障害、てんかん、睡眠障害、認知障害、又は運動失調の予防又は治療のための医薬の製造に使用できる。

式(I)の化合物及び医薬として許容し得る担体又は賦形剤を含む医薬組成物も提供される。

式(I)の化合物のプロドラッグ誘導体もさらに提供される。

50

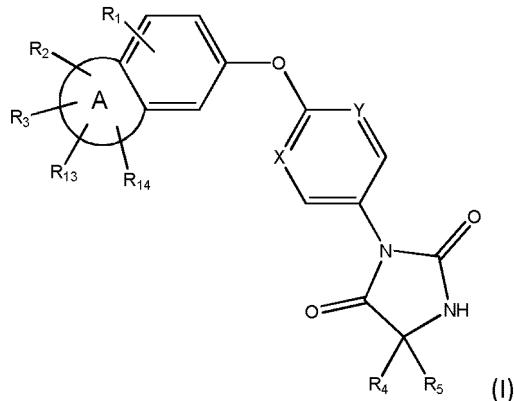
【発明を実施するための形態】

【0014】

(発明の詳細な説明)

本発明は、式(I)の化合物又はその医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物を提供する:

【化2】



(式中、

R₁は、H、C₁₋₄アルキル、ハロ、ハロC₁₋₄アルキル、CN、C₁₋₄アルコキシ、又はハロC₁₋₄アルコキシであり;

R₂は、H、C₁₋₅アルキル、C₃₋₅スピロカルボシクリル、ハロC₁₋₅アルキル、又はハロであり;

R₃は、H、C₁₋₄アルキル、ハロC₁₋₄アルキル、ハロであり;或いは、R₃は存在せず;

R₁₃は、H、C₁₋₄アルキル、ハロC₁₋₄アルキル、ハロであり;或いは、R₁₃は存在せず;

R₁₄は、H、C₁₋₄アルキル、ハロC₁₋₄アルキル、ハロであり;或いは、R₁₄は存在せず;

Aは、少なくとも1個のO原子を有する5員又は6員の飽和又は不飽和の複素環であり;該複素環は、シクロプロピル基、又はシクロブチル基、又はシクロペンチル基と任意に縮合して、フェニルと共に考えられると三環を形成し;

Xは、CH又はNであり;

Yは、CR₁₅又はNであり;

R₁₅は、H又はC₁₋₄アルキルであり;

R₄は、C₁₋₄アルキルであり;

R₅は、H、重水素、C₁₋₄アルキルであり;

或いは、R₄とR₅とは縮合してC₃₋₄スピロカルボシクリルを形成でき;

式中、R₂とR₃とは、同じ又は異なる環原子に結合することができ;式中、R₂は縮合環原子に結合でき;式中、R₁₃とR₁₄とは同じ又は異なる環原子に結合できる)。

【0015】

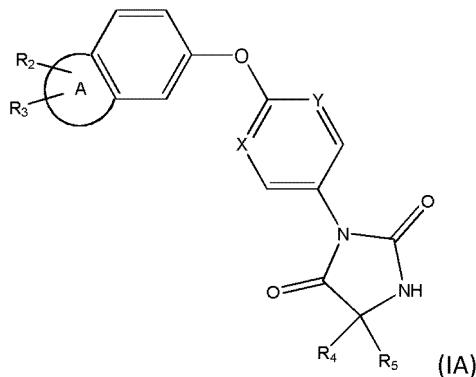
本発明は、式(IA)の化合物又はその医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物も提供する:

20

30

40

【化3】



(式中、

R_2 は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-5} スピロカルボシクリル、又はハロ C_{1-4} アルキルであり；

R_3 は、H、 C_{1-4} アルキル、又はハロ C_{1-4} アルキルであり；

Aは、少なくとも1個のO原子を有する5員又は6員の飽和又は不飽和の複素環であり；

Xは、CH又はNであり；

Yは、 CR_{15} 又はNであり；

R_{15} は、H又はメチルであり；

R_4 は、 C_{1-4} アルキルであり；

R_5 は、H又は C_{1-4} アルキルであり；

式中、 R_2 と R_3 とは、同じ又は異なる環原子に結合できる)。

【0016】

本発明の一実施態様において、 R_1 は、H、 C_{1-4} アルキル、ハロ、又はハロ C_{1-4} アルキルである。本発明の他の実施態様において、 R_1 はH又はメチルである。本発明の一実施態様において、 R_1 はHである。本発明の他の実施態様において、 R_1 は、 C_{1-4} アルキル、特にメチルである。

【0017】

好適には、 R_2 は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} スピロカルボシクリル、ハロ C_{1-4} アルキル、又はハロである。或いは、 R_2 は、H、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-5} スピロカルボシクリル、又はハロ C_{1-5} アルキルである。本発明の一実施態様において、 R_2 は、 C_{1-4} アルキルなど、特に、メチル、エチル、tert-ブチル、又はシクロプロピルなどの C_{1-5} アルキルである。本発明の一実施態様において、 R_2 は、 C_{3-5} スピロカルボシクリル、特に C_4 スピロカルボシクリル又は C_5 スピロカルボシクリルである。本発明の一実施態様において、 R_2 は、ハロ C_{1-4} アルキルなど、特にトリフルオロメチル又は2,2,2-トリフルオロエチルなどのハロ C_{1-5} アルキルである。本発明の一実施態様において、 R_2 は、H、メチル、エチル、tert-ブチル、シクロプロピル、 C_{4-5} スピロカルボシクリル、トリフルオロメチル、又は2,2,2-トリフルオロエチル、特に、H、メチル、エチル、tert-ブチル、シクロプロピル、 C_{4-5} スピロカルボシクリル、又はトリフルオロメチルである。

【0018】

好適には、 R_3 は、H、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、又はハロである。或いは、 R_3 は、H、 C_{1-4} アルキル、又はハロ C_{1-4} アルキルである。本発明の一実施態様において、 R_3 はHである。本発明の一実施態様において、 R_3 は、 C_{1-4} アルキル、特に、メチル、エチル、tert-ブチル、又はシクロプロピルである。本発明の一実施態様において、 R_3 は、ハロ C_{1-4} アルキル、特に、トリフルオロメチル又は2,2,2-トリフルオロエチルである。当業者は、A環の大きさ、ヘテロ原子の存在、及び不飽和度によって、 R_3 が存在しないことがあることを認識するだろう。したがって、本発明の他の実施態様において、 R_3 は存在しない。本発明の一実施態様において、 R_3 は、H、メチル、エチル、tert-ブチル、シクロプロピル、トリフルオロメチル、又は2,2,2-トリフルオロエチル、とりわけ、H、メチル、エチ

20

30

40

50

ル、又はトリフルオロメチル、特にH、メチル、又はエチルである。

【0019】

本発明の一実施態様において、R₂は、H、C₁₋₄アルキル、ハロC₁₋₄アルキル、又はC₃₋₅スピロカルボシクリル(carbocycyl)でよく、R₃は、H、C₁₋₄アルキル、又はハロC₁₋₄アルキルでよい。本発明の特定の実施態様において、R₂は、メチル、エチル、tert-ブチル、シクロプロピル、C₃₋₅スピロカルボシクリル、トリフルオロメチル、又は2,2,2-トリフルオロエチルでよく、R₃は、H、メチル、又はエチルでよい。本発明の一実施態様において、R₂はC₁₋₄アルキルであり、かつR₃はHであり、例えば、R₂は、メチル、エチル、tert-ブチル、又はシクロプロピルである。本発明の一実施態様において、R₂はC₁₋₄アルキルであり、かつR₃はC₁₋₄アルキルであり、例えばR₂はメチルであり、かつR₃はメチルであり、R₂はエチルであり、かつR₃はエチルであり、又はR₂はメチルであり、かつR₃はエチルである。本発明の他の実施態様において、R₂はトリフルオロメチルであり、かつR₃はH又はメチルである。

【0020】

本発明の一実施態様において、R₂とR₃とは、同じ環原子に結合している。本発明の代わりの実施態様において、R₂とR₃とは、異なる環原子に結合している。

本発明の一実施態様において、R₁₃は、H又はメチルである。本発明の一実施態様において、R₁₃はHである。本発明の他の実施態様において、R₁₃は、C₁₋₄アルキル、特にメチルである。当業者は、A環の大きさ、ヘテロ原子の存在、及び不飽和度によって、R₁₃が存在しないことがあることを認識するだろう。したがって、本発明の他の実施態様において、R₁₃は存在しない。

【0021】

本発明の一実施態様において、R₁₄は、H又はメチルである。本発明の一実施態様において、R₁₄はHである。本発明の他の実施態様において、R₁₄は、C₁₋₄アルキル、特にメチルである。当業者は、A環の大きさ、ヘテロ原子の存在、及び不飽和度によって、R₁₄が存在しないことがあることを認識するだろう。したがって、本発明の他の実施態様において、R₁₄は存在しない。

【0022】

好適には、Aは、少なくとも1個の0原子を有する5員又は6員の飽和又は不飽和の複素環であり；該複素環は、シクロプロピル基と任意に縮合して、フェニルと共に考えられると三環を形成する。本発明の一実施態様において、Aは、少なくとも1個の0原子を有する5員の飽和又は不飽和の複素環であり；該複素環は、シクロプロピル基、シクロブチル基、又はシクロペンチル基と任意に縮合して、フェニルと共に考えられると三環を形成する。本発明の他の実施態様において、Aは、少なくとも1個の0原子を有する6員の飽和又は不飽和の複素環であり；該複素環は、シクロプロピル基、シクロブチル基、又はシクロペンチル基と任意に縮合して、フェニルと共に考えられると三環を形成する。

【0023】

本発明の一実施態様において、Aは、少なくとも1個の0原子を有する5員の飽和又は不飽和の複素環であり、該複素環は、シクロプロピル基と縮合して、フェニルと共に考えられると三環を形成する。本発明の他の実施態様において、Aは、少なくとも1個の0原子を有する6員の飽和又は不飽和の複素環であり、該複素環は、シクロプロピル基と縮合して、フェニルと共に考えられると三環を形成する。本発明の一実施態様において、Aは、少なくとも1個の0原子を有する5員の飽和又は不飽和の複素環である。本発明の一実施態様において、Aは、少なくとも1個の0原子を有する6員の飽和又は不飽和の複素環である。

【0024】

本発明の特定の実施態様において、環Aはヘテロ原子を1個含む。本発明の他の実施態様において、環Aは、ヘテロ原子を2個(例えば、2個の酸素原子、1個の酸素原子及び1個の窒素原子、又は1個の酸素原子及び1個の硫黄原子)含む。

本発明の一実施態様において、Aはジヒドロフランである。本発明の一実施態様において、Aはジヒドロピランである。本発明の他の実施態様において、Aは、シクロプロピル基

、シクロブチル基、又はシクロペンチル基と縮合したジヒドロフランである。本発明の他の実施態様において、Aは、シクロプロピル基、シクロブチル基、又はシクロペンチル基と縮合したジヒドロピランである。

【0025】

本発明の一実施態様において、Aはシクロプロピル基と縮合している。本発明の他の実施態様において、Aはシクロブチル基と縮合している。本発明のさらなる実施態様において、Aはシクロペンチル基と縮合している。本発明の一実施態様において、Aは、シクロプロピル基、シクロブチル基、又はシクロペンチル基と縮合していない。

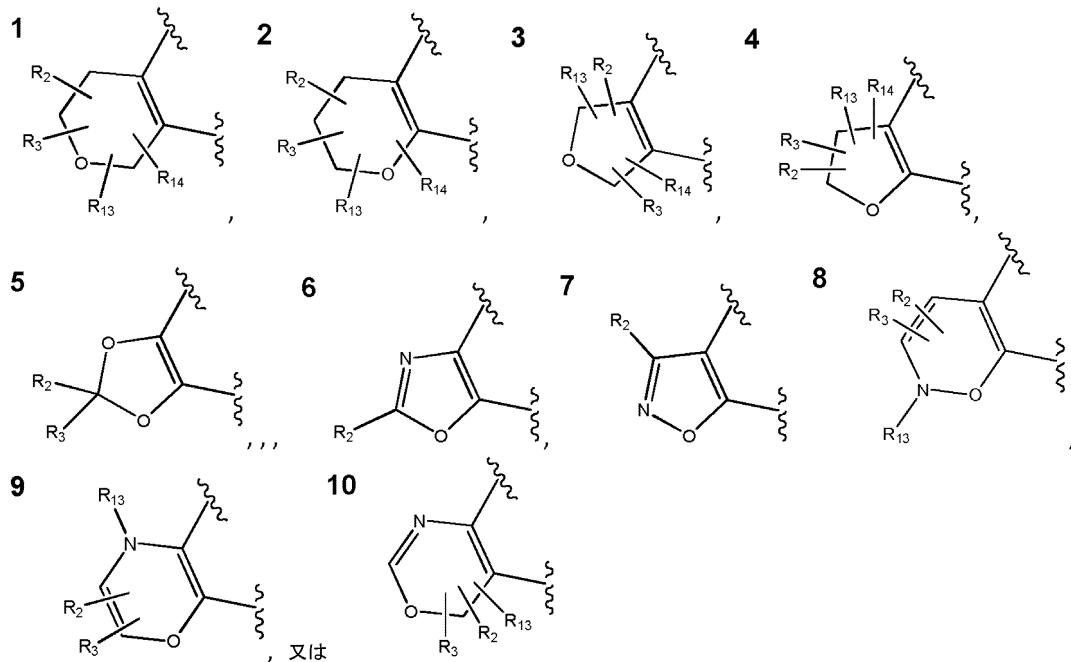
【0026】

一実施態様において、Aは、ジヒドロフラン、ジヒドロピラン、フラン、ピラン、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジン、ダイオキシン、又はジオキサラン(dioxalane)である。他の実施態様において、Aは、ジヒドロフラン、ジヒドロピラン、又はジオキサランである。

【0027】

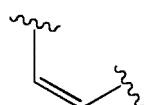
本発明の一実施態様において、Aは：

【化4】



であり、式中、

【化5】



は、環Aが縮合するフェニル環の一部を示す。

【0028】

本発明の他の実施態様において、Aは：

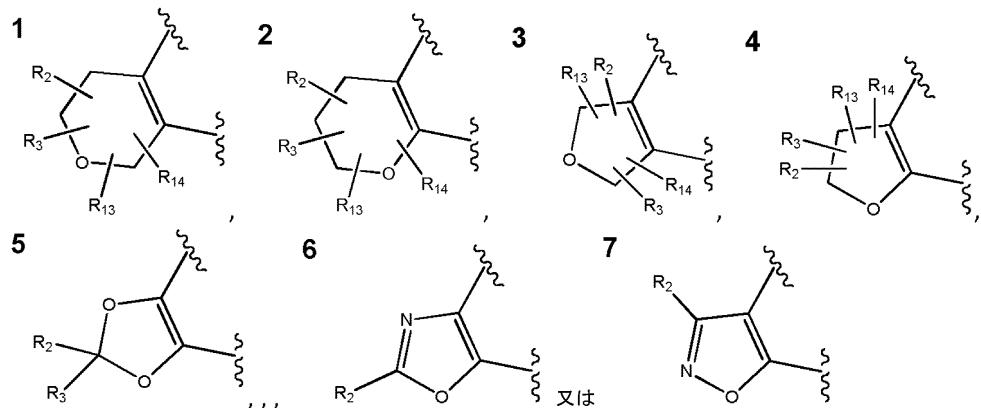
10

20

30

40

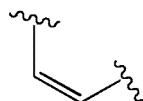
【化6】



10

であり、式中

【化7】



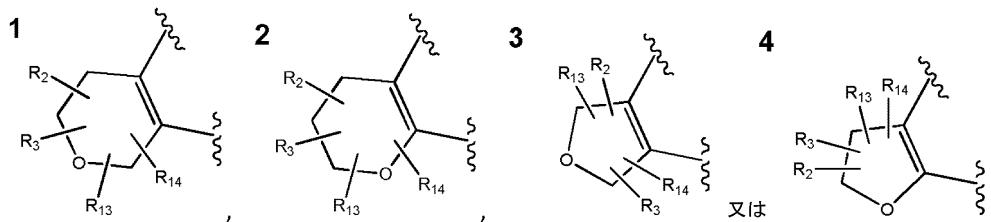
は、環Aが縮合するフェニル環の一部を示す。

20

【0029】

本発明のさらなる実施態様において、Aは：

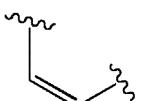
【化8】



30

であり、式中

【化9】



は、環Aが縮合するフェニル環の一部を示す。

【0030】

Aが1個の酸素原子を含む5員複素環を含む場合、好適には、該複素環はジヒドロフランである。

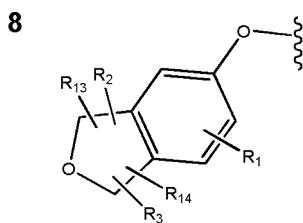
40

Aが1個の酸素原子を含む5員複素環を含む場合、好適には、該酸素原子は、フェニル環に対してベンジル位に位置する。

【0031】

本発明の一実施態様において、Aは：

【化10】

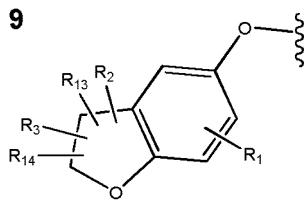


である。

【0032】

本発明の他の実施態様において、Aは：

【化11】



である。

【0033】

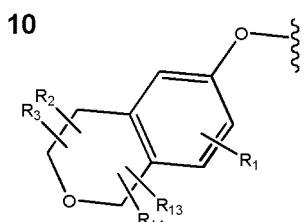
Aが1個の酸素原子を含む6員複素環を含む場合、好適には、該複素環はジヒドロピランである。

Aが1個の酸素原子を含む6員複素環を含む場合、好適には、該酸素原子はフェニル環に対してベンジル位に位置する。

【0034】

本発明の一実施態様において、Aは：

【化12】

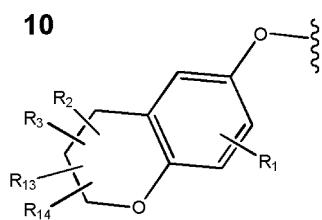


である。

【0035】

本発明の他の実施態様において、Aは：

【化13】



である。

【0036】

本発明の一実施態様において、Aは：

10

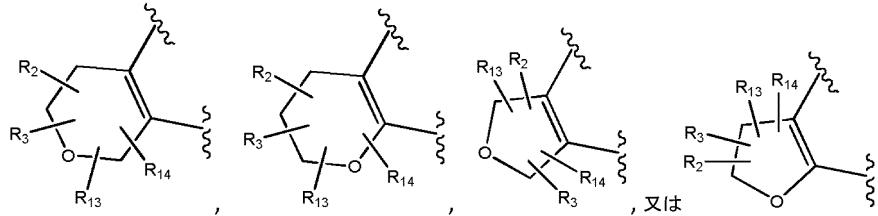
20

30

40

50

【化14】



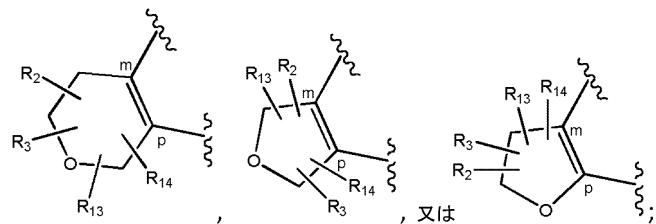
である。

10

【0037】

本発明の一実施態様において、Aは：

【化15】



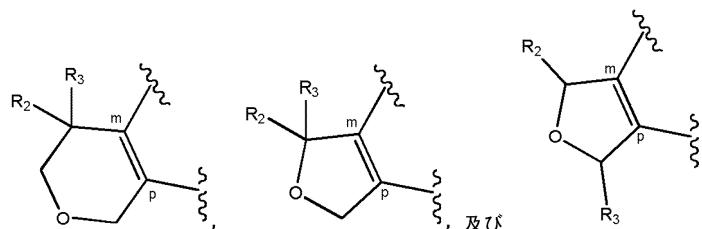
20

であり、式中、m及びpは、フェニル環に対して環Aのメタ位及びパラ位をそれぞれ示す。

【0038】

本発明のさらなる実施態様において、Aは下記からなる群から選択される：

【化16】



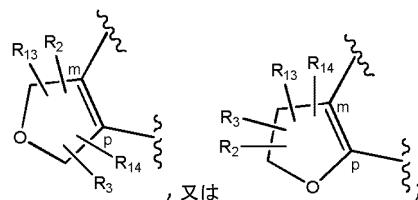
30

。

【0039】

特に興味深いのは、Aが：

【化17】

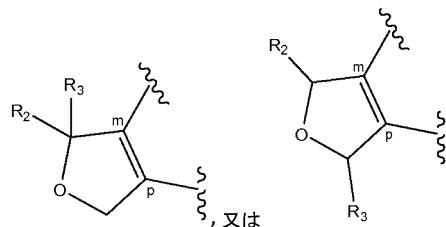


40

である化合物であり、

特に、Aが：

【化18】



であるものである。

10

【0040】

本発明の一実施態様において、XはCHである。本発明の他の実施態様において、XはNである。

本発明の一実施態様において、YはCR₁₅である。本発明の他の実施態様において、YはNである。本発明のさらなる実施態様において、YはCR₁₅であり、式中R₁₅はHである。本発明のなおさらなる実施態様において、YはCR₁₅であり、式中R₁₅はC₁₋₄アルキル、特にメチルである。

【0041】

本発明の一実施態様において、XはCHであり、かつYはCR₁₅であり、式中R₁₅はHである。本発明の他の実施態様において、XはNであり、かつYはCR₁₅であり、式中R₁₅はHである。本発明のさらなる実施態様において、XはNであり、かつYはCR₁₅であり、式中R₁₅はメチルである。本発明のさらなる実施態様において、XはCHであり、かつYはCR₁₅であり、式中R₁₅はメチルである。本発明のなおさらなる実施態様において、XはNであり、かつYはNである。

20

【0042】

好適には、R₄は、メチル、エチル、イソプロピル、又はt-ブチルである。本発明の一実施態様において、R₄はメチルである。本発明の別の実施態様において、R₄はエチルである。本発明のさらなる実施態様において、R₄は、イソプロピルなどのプロピルである。本発明のなおさらなる実施態様において、R₄は、t-ブチルなどのブチルである。

好適には、R₅は、H又はメチルである。本発明の一実施態様において、R₅はHである。本発明の第2の実施態様において、R₅はC₁₋₄アルキルであり、特に、R₅はメチルである。

30

【0043】

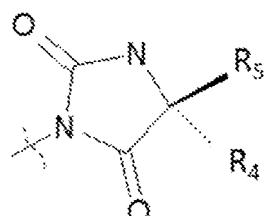
本発明の一実施態様において、R₄とR₅とは共にC₃スピロ炭素環を形成する。本発明の第2の実施態様において、R₄とR₅とは共にC₄スピロ炭素環を形成する。本発明のさらなる実施態様において、R₄はメチルであり、かつR₅はメチルである。特に興味のある一実施態様において、R₄はエチルであり、R₅はメチルである。他の実施態様において、R₄はエチルであり、かつR₅はエチルである。追加の実施態様において、R₄はエチルであり、かつR₅はHである。

【0044】

好適には、R₄及びR₅は下記の立体化学配置を有する：

40

【化19】



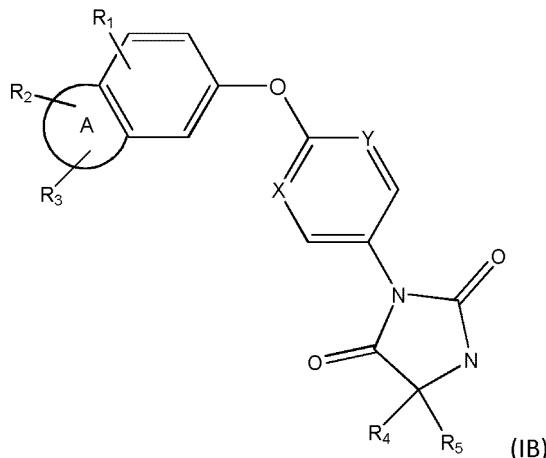
。

【0045】

50

さらなる態様において、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20】



(式中、

R_1 は、H、又は C_{1-4} アルキル、ハロ、ハロ C_{1-4} アルキル、CN、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ C_{1-4} アルコキシであり；

A は、少なくとも1個のO原子を有する5員又は6員の飽和又は不飽和の複素環であり、該複素環は、シクロプロピル基と任意に縮合して、フェニルと共に考えられると三環を形成し；

R_2 は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} スピロカルボシクリル(carbocycl)、ハロ C_{1-4} アルキル、又はハロであり；

R_3 は、H、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロであり；

X は、C又はNであり；

Y は、C又はNであり；

R_4 は、 C_{1-4} アルキルであり；

R_5 は、H、重水素、 C_{1-4} アルキルであり；

或いは、 R_4 と R_5 とは縮合して C_{3-4} スピロカルボシクリルを形成することができ；

式中、 R_2 及び R_3 は、同じ又は異なる環原子に結合してよく；

かつ R_2 は縮合した環原子に結合してよい)。

【0046】

本発明の一実施態様において、 R_1 はHである。

本発明の一実施態様において、 R_1 は C_{1-4} アルキルである。本発明の別の実施態様において、 R_1 はメチルである。

本発明の一実施態様において、 R_2 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。別の実施態様において、 R_2 はメチルである。さらなる実施態様において、 R_2 はエチルである。なおさらなる実施態様において、 R_2 はプロピルである。

本発明の一実施態様において、 R_2 は C_3 スピロ基である。

本発明の一実施態様において、 R_3 はHである。

本発明の一実施態様において、 R_3 は C_{1-4} アルキルである。本発明の別の実施態様において、 R_3 はメチルである。

本発明の一実施態様において、 A は、テトラヒドロフラン、イソキサゾール、又はテトラヒドロピランである。

本発明の一実施態様において、 A は、シクロプロピル基と縮合したテトラヒドロフラン、イソキサゾール、又はテトラヒドロピランである。

【0047】

10

20

30

40

50

本発明の一実施態様において、XはCであり、かつYはCである。

本発明の一実施態様において、XはNであり、かつYはCである。

本発明の一実施態様において、XはNであり、かつYはNである。

本発明の一実施態様において、R₄はメチルである。本発明の別の実施態様において、R₄はエチルである。本発明のさらなる実施態様において、R₄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、R₄はブチルである。

本発明の一実施態様において、R₅はHである。

本発明の一実施態様において、R₅はC₁₋₄アルキルである。本発明の別の実施態様において、R₅はメチルである。

【0048】

10

本発明の一実施態様において、R₄とR₅とは共にC₃スピロ炭素環を形成する。

本発明の一実施態様において、R₄とR₅とは共にC₄スピロ炭素環を形成する。

本発明の一実施態様において、R₅はHであり、かつR₄置換基はS配置である。

本発明の一実施態様において、R₄はメチルであり、かつR₅はメチルである。

本発明の一実施態様において、R₄はメチルであり、R₅はメチルであり、XはNであり、かつYはCである。

本発明の一実施態様において、R₄はメチルであり、R₅はメチルであり、XはNであり、YはCであり、かつAはテトラヒドロフランである。

【0049】

20

本発明の一実施態様において、R₄はメチルであり、R₅はメチルであり、XはNであり、YはCであり、Aはテトラヒドロフランであり、かつR₁はHである。

本発明の一実施態様において、R₄はメチルであり、R₅はメチルであり、XはNであり、YはCであり、Aはテトラヒドロフランであり、R₁はHであり、かつR₂はC₃スピロ基である。

【0050】

本発明の一実施態様において、式(I)の化合物は、(5R)-3-[4-(1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イルオキシ)フェニル]-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン又はその医薬として許容し得る塩である。

「式(I)」への言及は、状況に応じて式(IA)及び式(IB)への言及であるとも解釈すべきである。

【0051】

30

本発明の一実施態様において、該化合物は、下記からなる群から選択される：

3-[2-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン；

3-[2-[(3,3-ジエチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン；

3-[2-[(3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー1)；

3-[2-[(3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー2)；

5,5-ジメチル-3-[2-[(3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー1)；

5,5-ジメチル-3-[2-[(3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー2)；

3-[2-[(3-エチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー1)；

3-[2-[(3-エチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー2)；

3-[2-[(3-シクロプロピル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー1)；

3-[2-[(3-シクロプロピル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー2)；

3-[2-[(3-シクロプロピル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー1)；

3-[2-[(3-シクロプロピル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー2)；

3-[2-[(3-シクロプロピル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー1)；

3-[2-[(3-シクロプロピル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー2)；

40

50

イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー2);
 5,5-ジメチル-3-(2-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-5-イルオキシピリミジン-5-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン;
 5,5-ジメチル-3-(2-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロペンタン]-5-イルオキシピリミジン-5-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン;
 5,5-ジメチル-3-[2-[[3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー1);
 5,5-ジメチル-3-[2-[[3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー2);
 3-[2-[(3,3-ジメチル-2H-ベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン;
 3-[2-(4,4-ジメチルイソクロマン-6-イル)オキシピリミジン-5-イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン;
 (5R)-3-[2-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン;
 (5R)-3-[2-[(3,3-ジエチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン;
 (5R)-3-[2-[(3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体1);
 (5R)-3-[2-[(3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体2);
 (5R)-5-エチル-5-メチル-3-[2-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体1);
 (5R)-5-エチル-5-メチル-3-[2-[(3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体2);
 (5R)-5-エチル-3-[2-[(3-エチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体1);
 (5R)-5-エチル-3-[2-[(3-エチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体2);
 (5R)-3-[2-[(3-シクロプロピル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体1);
 (5R)-3-[2-[(3-シクロプロピル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体2);
 (5R)-5-エチル-5-メチル-3-(2-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-5-イルオキシピリミジン-5-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン;
 (5R)-5-エチル-5-メチル-3-(2-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロペンタン]-5-イルオキシピリミジン-5-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン;
 (5R)-5-エチル-5-メチル-3-[2-[[3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体1);
 (5R)-5-エチル-5-メチル-3-[2-[[3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体2);
 (5R)-3-[2-[(3,3-ジメチル-2H-ベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン;
 (5R)-3-[2-(4,4-ジメチルイソクロマン-6-イル)オキシピリミジン-5-イル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン;
 (5R)-3-[6-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-エチル

10

20

30

40

50

-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン;

(5R)-3-[6-[(3,3-ジエチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン;

(5R)-3-[6-[(3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体1);

(5R)-3-[6-[(3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体2);

(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体1);

(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体2);

(5R)-5-エチル-3-[6-[(3-エチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体1);

(5R)-5-エチル-3-[6-[(3-エチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体2);

(5R)-3-[6-[(3-シクロプロピル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体1);

(5R)-3-[6-[(3-シクロプロピル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体2);

(5R)-5-エチル-5-メチル-3-(6-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-5-イルオキシ-3-ピリジル)イミダゾリジン-2,4-ジオン;

(5R)-5-エチル-5-メチル-3-(6-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロベンタン]-5-イルオキシ-3-ピリジル)イミダゾリジン-2,4-ジオン;

(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[6-[[3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体1);

(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[6-[[3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体2);

(5R)-3-[6-[(3,3-ジメチル-2H-ベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン;

(5R)-3-[6-(4,4-ジメチルイソクロマン-6-イル)オキシ-3-ピリジル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン;

3-[6-[(3,3-ジエチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン;

3-[6-[(3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー1);

3-[6-[(3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー2);

5,5-ジメチル-3-[6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー1);

5,5-ジメチル-3-[6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー2);

3-[6-[(3-エチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー1);

3-[6-[(3-エチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー2);

3-[6-[(3-シクロプロピル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー1);

3-[6-[(3-シクロプロピル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー2);

5,5-ジメチル-3-(6-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-5-イルオキシ-3-

10

20

30

40

50

ピリジル)イミダゾリジン-2,4-ジオン;
 5,5-ジメチル-3-(6-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロ pentan]-5-イルオキシ-3-ピリジル)イミダゾリジン-2,4-ジオン;
 5,5-ジメチル-3-[6-[[3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー1);
 5,5-ジメチル-3-[6-[[3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー2);
 3-[6-[(3,3-ジメチル-2H-ベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン;
 3-[6-(4,4-ジメチルイソクロマン-6-イル)オキシ-3-ピリジル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン; 10
 (5R)-3-[6-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-メチル-3-ピリジル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン;
 (5R)-5-エチル-5-メチル-3-[5-メチル-6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体1);
 (5R)-5-エチル-5-メチル-3-[5-メチル-6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体2);
 (5R)-5-エチル-5-メチル-3-(5-メチル-6-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-5-イルオキシ-3-ピリジル)イミダゾリジン-2,4-ジオン; 20
 (5R)-5-エチル-5-メチル-3-[5-メチル-6-[[3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体1);
 (5R)-5-エチル-5-メチル-3-[5-メチル-6-[[3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体2);
 (5R)-5-エチル-5-メチル-3-[5-メチル-6-[[3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体1);
 5,5-ジメチル-3-(5-メチル-6-[[3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー1);
 5,5-ジメチル-3-(5-メチル-6-[[3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー2); 30
 (5R)-3-[6-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-エチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン;
 (5R)-5-エチル-3-[6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体1);
 (5R)-5-エチル-3-[6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体2);
 (5R)-5-エチル-3-(6-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-5-イルオキシ-3-ピリジル)イミダゾリジン-2,4-ジオン;
 (5R)-3-[6-[(3,3-ジメチル-2H-ベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-エチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン; 40
 (5R)-5-エチル-3-[2-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体1);
 (5R)-5-エチル-3-[2-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体2);
 (5R)-5-エチル-3-(2-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-5-イルオキシピリミジン-5-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン;
 (5R)-3-{4-[(3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)オキシ]フェニル}-5-エチル-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン;及び
 (5R)-3-[4-(1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イルオキシ)フェニル]-5-メチル-2,4-イミ 50

ダゾリジンジオン。

【0052】

疑義を避けるため、本発明の化合物のいずれか1個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されて、さらなる実施態様を作り得る。

本明細書での「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素原子を意味する。ハロの特別な例は、フッ素及び塩素であり、特にフッ素である。

化合物が、C₁₋₄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C₁₋₄アルコキシの一部を形成していても、該アルキル基は、直鎖でも、分岐鎖でも、環式でも、これらの組み合わせでもよい。C₁₋₄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。例示的なC₁₋₄アルキル基の特別な群は、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-ブチルである。C₁₋₄アルコキシの例はメトキシである。C₁₋₅アルキルはC₁₋₄アルキルの定義を拡げ、ペンチルなど炭素原子を5個有するアルキル基を含む。

【0053】

本明細書での「ハロC₁₋₄アルキル」という用語は、1個以上のハロ原子により置換された1~4個の炭素原子を含む直鎖、分岐鎖、又は環式のアルキル基を含み、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチルがある。例示的なハロC₁₋₄アルキルの特別な群には、トリフルオロメチル又は2,2,2-トリフルオロエチルなど、1~3個のハロ原子、特に1~3個のフッ素原子により置換されたメチル及びエチル基がある。ハロC₁₋₅アルキルはハロC₁₋₄アルキルの定義を拡げて、炭素原子を5個有するハロアルキル基を含む。

【0054】

本明細書での「ハロC₁₋₄アルコキシ」という用語は、1個以上のハロ原子により置換された1~4個の炭素原子を含む直鎖、分岐鎖、又は環式のアルコキシ基を含み、例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、及びトリフルオロメトキシがある。例示的なハロC₁₋₄オキシアルキルの特別な群には、1~3個のハロ原子、特に1~3個のフッ素原子により置換されたメトキシ及びエトキシ基がある。

「少なくとも1個のO原子を有する5員又は6員の飽和又は不飽和の複素環」という用語は、例えば、フラン、オキサゾール、イソオキサゾール(isoxazole)、オキサジアゾール、テトラヒドロフラン(terahydrofuran)、ピラン、テトラヒドロピラン、ジオキソラン、ジオキサン、モルホリン、及びオキサゾリンを含む。

【0055】

医薬で使用するために、式(I)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。医薬として許容し得る好適な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により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(I)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。

【0056】

式(I)の化合物のいくつかは、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(I)の化合物は、結晶性形態又は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。

本発明が式(I)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。

10

20

30

40

50

【0057】

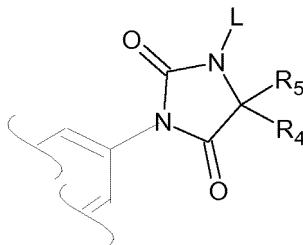
本明細書では、「医薬として許容し得る誘導体」は、受容者に投与されると式(I)の化合物又はその活性代謝物若しくは残基を(直接的又は間接的に)提供できる式(I)の化合物のエステル又はそのようなエステルの塩などの任意の医薬として許容し得るプロドラッグを含む。

【0058】

好適には、医薬として許容し得るプロドラッグは、以下に示すとおり、例えば基「L」によりヒダントインの二級窒素を官能化することにより形成される:

【化21】

10



。

【0059】

本発明の一実施態様において、式(I)の化合物は、下記から選択される基Lにより、ヒダントインの二級窒素を介して官能化される:

20

- a)-PO(OH)O⁻ · M⁺ (式中、M⁺は医薬として許容し得る一価の対イオンである)、
- b)-PO(O⁻)₂ · 2M⁺、
- c)-PO(O⁻)₂ · D²⁺ (式中、D²⁺は医薬として許容し得る二価の対イオンである)、
- d)-CH(R^X)-PO(OH)O⁻ · M⁺ (式中、R^Xは水素又はC₁₋₃アルキルである)、
- e)-CH(R^X)-PO(O⁻)₂ · 2M⁺、
- f)-CH(R^X)-PO(O⁻)₂ · D²⁺
- g)-SO₃⁻ · M⁺、
- h)-CH(R^X)-SO₃⁻ · M⁺、及び
- i)-CO-CH₂CH₂-CO₂ · M⁺。

30

【0060】

本発明が、式(I)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(I)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。

【0061】

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(I)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。当業者は、多くの場合で天然にあまり見られない原子質量又は質量数を有する原子の比率を増加させることができる(「同位体濃縮」と呼ばれる)ことを認識するだろう。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、³H、¹¹C、¹⁴C、¹⁸F、¹²³I、又は¹²⁵Iなど、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素、ヨウ素、及び塩素がある。他の興味ある同位体は¹³Cである。他の興味ある同位体は²H(重水素)である。

40

【0062】

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該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、

50

例えば、³H又は¹⁴C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³H、及び炭素-14、すなわち¹⁴C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。¹¹C及び¹⁸F同位体は、PET(陽電子放出断層撮影)に特に有用である。

【0063】

式(I)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。

10

【0064】

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、本発明の化合物に至る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。

【0065】

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、並びに以下に述べられる代表的な方法、実施例に述べられているもの及びその改良により製造できる。

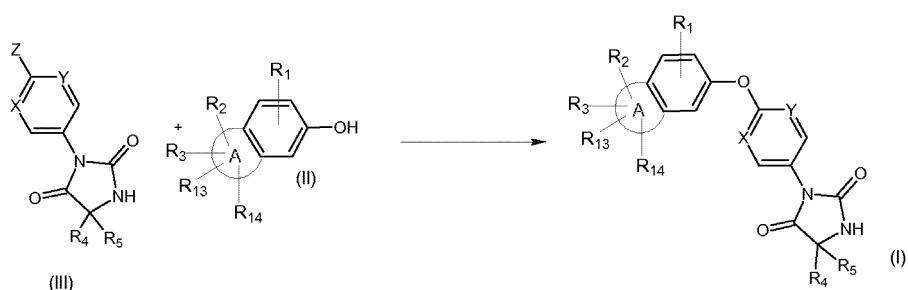
式(I)の化合物並びにその塩及び溶媒和物は、下記に概説される一般法により製造できる。下記の説明において、基A、R₁、R₂、X、Y、R₃、R₄、R₅、R₁₃、R₁₄、及びR₁₅は、特記されない限り、式(I)の化合物に関して先に定義された意味を有する。

20

【0066】

(スキーム1)

【化22】



30

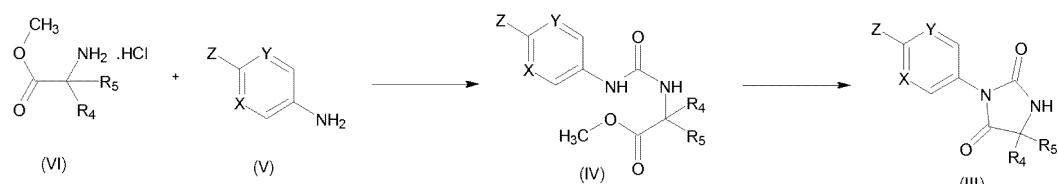
X=Nであり、Y=CR₁₅又はNである式(I)の化合物は求核芳香族置換により製造できる。この反応では、Z=F又はClである式(III)のピリジン又はピリミジン誘導体及び式(II)のフェノールが、炭酸カリウムなどの塩基の存在下で、溶媒、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド又はアセトニトリル又はN-メチルピロリドン中で、60℃~還流の範囲の温度での通常の加熱又はマイクロ波加熱と共に使用される。

【0067】

40

(スキーム2)

【化23】



工程(ii):式(III)の化合物は、0℃~60℃の範囲の温度のメタノールなどの溶媒中での式(IV)の尿素とナトリウムメトキシドなどの塩基との反応により製造できる。

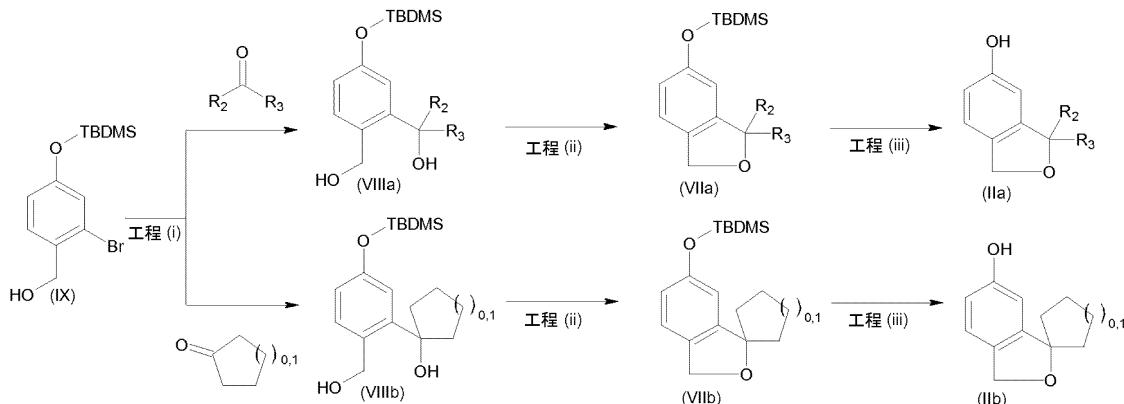
50

工程(i):式(IV)の尿素は、0 ~ 60 の範囲の温度の塩基、例えば、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンの存在下で、任意に触媒量又は化学量論量のDMAPを加え、溶媒、例えば、ジクロロメタン又は酢酸エチル中のZがF又はClである式(V)の市販のアニリン及び式(VI)のアミノエステル(塩酸塩)と、優先的には同じ溶媒に予備溶解されたカルボニル化剤、例えば、トリホスゲンとの反応により製造できる。

【0068】

(スキーム3)

【化24】



10

20

工程(iii):式(IIa)及び(IIb)のフェノールは、式(VII)のTBDSM保護された化合物から、0 ~ 室温の範囲の温度のTHFなどの好適な溶媒中でテトラブチルアンモニウムフルオリドなどのフッ素源の存在下で保護基を除去して製造できる。

工程(ii):式(VII)の化合物は、例えば0 のTHFなどの溶媒中でnBuLiなどの塩基を使用し、第2の時間に、例えば0 の4-メチルベンゼンスルホニルクロリドを加え、次いで、例えば0 ~ 室温の第2の等量のnBuLiなどの塩基を加えて、式(VIII)の化合物の環化により製造できる。

任意に、2つの工程(ii)及び(iii)はワンポット方式で実施できる。

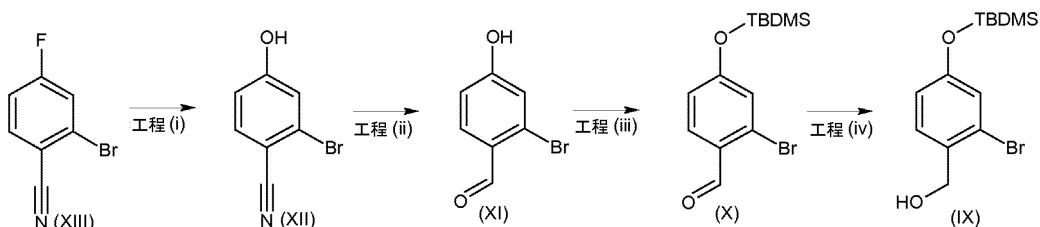
【0069】

工程(i):式(VIII)の化合物は、-78 ~ 室温の範囲の温度のヘキサン若しくはTHF又はそれらの混合物などの好適な溶媒中で2等量のブチルリチウムを使用し、第2の段階で-78 ~ 室温の範囲の温度の好適なカルボニル化合物(アルデヒド又はケトン)を加えて、金属-ハロゲン交換により式(IX)の化合物から製造できる。

【0070】

(スキーム4)

【化25】



30

40

工程(iv):式(IX)のアルコールは、0 のTHFなどの好適な溶媒中での水素化アルミニウムリチウム又は0 のメタノールなどの好適な溶媒中での水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤を使用して、式(X)のアルデヒドから製造できる。

工程(iii):式(X)の化合物は、室温のジクロロメタンなどの溶媒中で、例えば、クロロ(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシラン、1Hイミダゾールを使用して、シリル化により式(XI)の化合物から製造できる。

50

【0071】

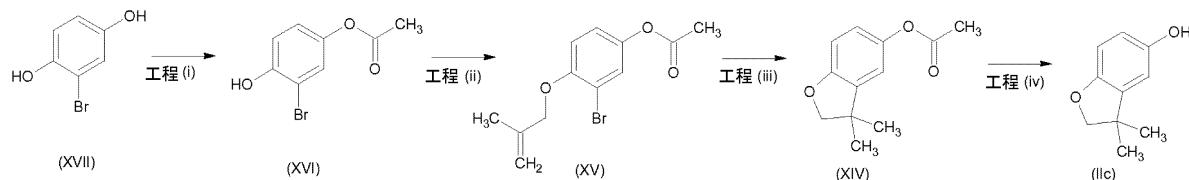
工程(ii):式(XI)のアルデヒドは、THF、ジクロロメタン、若しくはトルエン、又はそれらの混合物などのO₂の好適な溶媒中で、水素化ジイソブチルアルミニウムなどの還元剤を使用して式(XII)のシアノ誘導体から製造できる。

工程(i):式(XII)のフェノールは求核芳香族置換により製造できる。この反応では、溶媒、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で、室温から還流の範囲の温度で通常の加熱又はマイクロ波加熱と共に、式(XIII)のフルオロ誘導体及びカリウムトリメチルシラノラートが使用される。

【0072】

(スキーム5)

【化26】



工程(iv):式(IIc)のフェノールは、例えば、室温の、水/メタノール、水/THF、又は水/THF/メタノールなどの溶媒混合物中で、水酸化物塩基、例えば、水酸化ナトリウムを使用して式(XIV)の化合物から製造できる。

工程(iii):式(XIV)の化合物は、例えば、還流状態のトルエンなどの溶媒中で、例えばトリプチルスタンナン及びAIBNを使用して、環化により式(XV)の化合物から製造できる。

【0073】

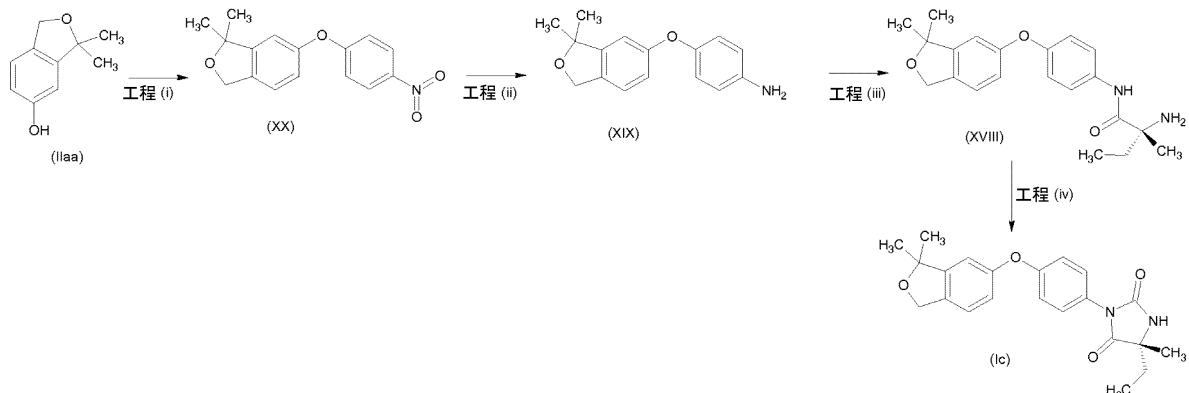
工程(ii):式(XV)の化合物は、例えば、室温から還流の範囲の温度のアセトニトリルなどの溶媒中で、炭酸カリウムなどの塩基及び3-ブロモ-2-メチル-1-プロパンなどの求電子試薬を使用して式(XVI)の化合物から製造できる。

工程(i):式(XVI)の化合物は、例えば、室温の溶媒、例えば、ジクロロメタン中で、例えば、無水酢酸及び塩基、例えば、トリエチルアミンを使用して、アセチル化により式(XVII)の化合物から製造できる。

【0074】

(スキーム6)

【化27】



工程(iv):X=CH、Y=CH、及びR₁がHである式(I)の化合物に対応する式(Ic)の化合物は、室温の酢酸エチルなどの好適な溶媒中でカルボニルジイミダゾールを使用して、式(XVIII)の化合物から製造できる。

工程(iii):式(XVIII)の化合物は、室温から還流の範囲の温度のアセトニトリル若しくは酢酸エチル又はそれらの混合物などの好適な溶媒中で、T3Pなどのカップリング剤の存在下で、式(XIX)のアニリンとメチル-D-イソバリン酸(isovalinic acid)塩酸塩との反応により製造できる。

10

20

30

40

50

【0075】

工程(ii):式(XIX)のアニリンは、下記を使用して式(XX)のニトロ誘導体の還元により製造できる:

-室温で1気圧～5気圧の範囲の圧力でのメタノール又はエタノールなどの好適な溶媒中の水素雰囲気中のPd/C;

-エタノール/水又はTHF/水などの溶媒の混合物中の塩化水素の存在下での鉄。

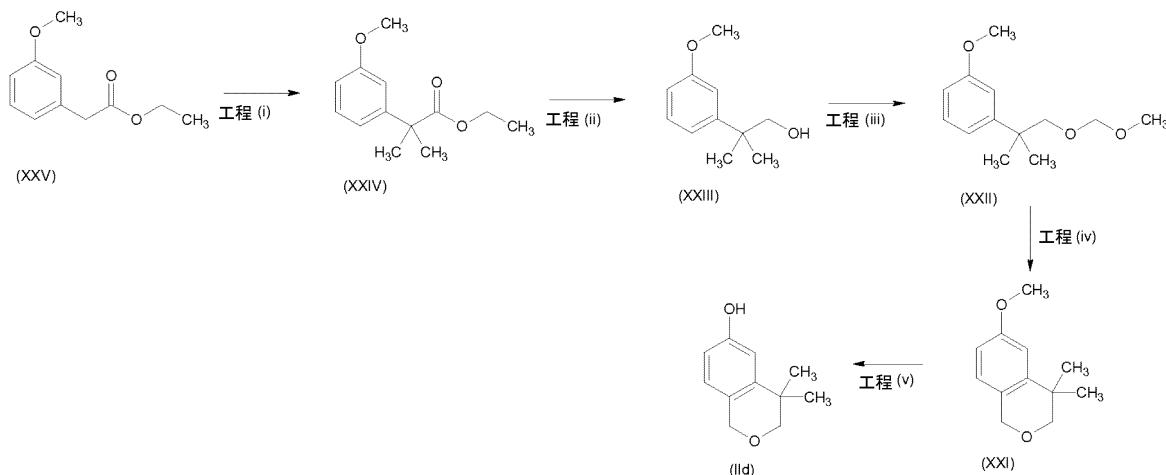
工程(i):式(XX)のニトロ誘導体は、R₂及びR₃がメチルである式(IIaa)のフェノール及び市販の4-フルオロニトロベンゼンを、炭酸カリウムなどの塩基の存在下で、室温から還流の範囲の温度のアセトニトリル又はDMFなどの溶媒中で使用して、芳香族求核置換により製造できる。

10

【0076】

(スキーム7)

【化28】



20

工程(v):式(IIId)のフェノールは、0～室温の範囲の温度のジクロロメタンなどの好適な溶媒中のトリブロモボランとの反応により、式(XXI)の化合物から製造できる。

工程(iv):式(XXI)の化合物は、-78～室温の範囲の温度のジクロロメタンなどの好適な溶媒中で四塩化チタンを使用して、式(XXII)の化合物の環化により製造できる。

30

【0077】

工程(iii):式(XXII)の化合物は、室温から還流の範囲の温度のTHF及びクロロ(メトキシ)メタンなどの好適な溶媒中で水素化ナトリウムなどの塩基を使用して、式(XXIII)のアルコールから製造できる。

工程(ii):式(XXIII)のアルコールは、0のTHFなどの好適な溶媒中で、水素化アルミニウムリチウムなどの還元剤を使用して、式(XXIV)のエステルから製造できる。

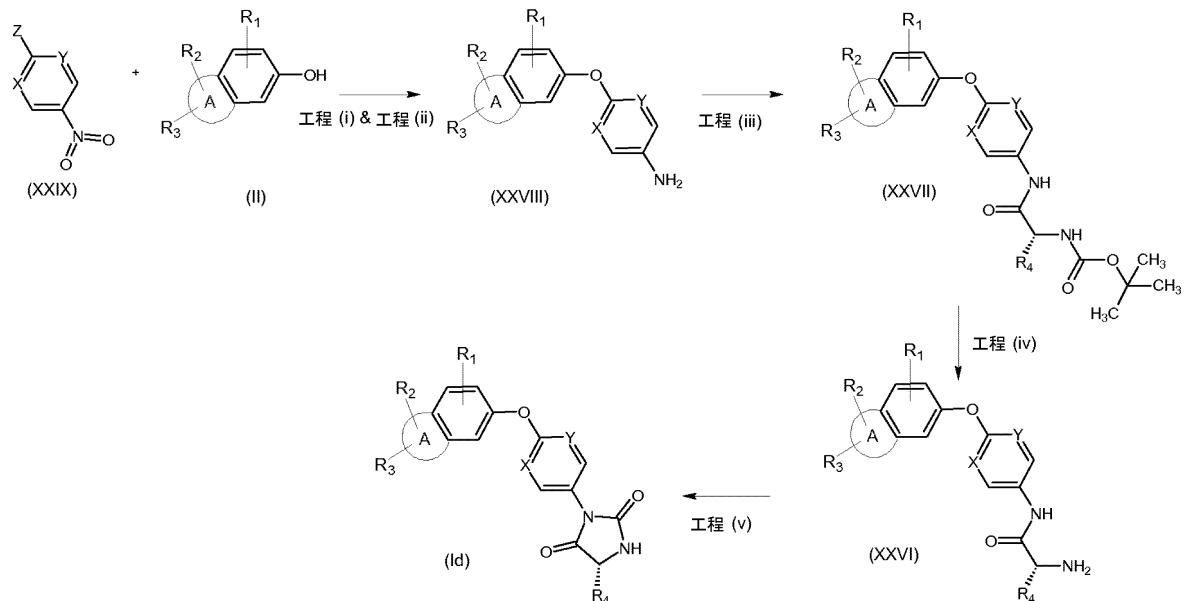
工程(i):式(XXIV)のエステルは、THFなどの好適な溶媒中で水素化ナトリウムなどの塩基を使用し、第2の時間に0～室温の範囲の温度でヨードメタンなどのメチル化剤を加えて、市販の式(XXV)のエチル2-(3-メトキシフェニル)アセタートから製造できる。

【0078】

(スキーム8)

40

【化29】



工程(v): R_4 がメチル又はエチルであり、かつ R_5 がHである式(I)の化合物に対応する式(Id)の化合物は、トリエチルアミンなどの塩基の存在下、0 ~ 室温の範囲の温度のジクロロメタン又は酢酸エチルなどの好適な溶媒中で、トリホスゲンなどのカルボニル化剤(carbonating agent)を使用して、式(XXVI)のアミノアミドから環化により製造できる。

工程(iv): 式(XXVI)のアミノアミドは、0 ~ 室温の範囲の温度のジクロロメタンなどの好適な溶媒中でのトリフルオロ酢酸との反応により、式(XXVII)のboc-保護化合物から製造できる。

【0079】

工程(iii): 式(XXVII)の化合物は、ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基及びHATU又はTBTUなどのカップリング剤の存在下、室温から還流の範囲の温度のDMFなどの好適な溶媒中で、式(XXVIII)のアニリン及び(2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ブタン酸(R_4 =エチル)又は(2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロパン酸(R_4 =メチル)から製造できる。

【0080】

工程(i)及び工程(ii): 式(XXVIII)のアニリンは下記により製造できる:
炭酸カリウムなどの塩基の存在下、室温から還流の範囲の温度のアセトニトリル又はDMFなどの溶媒中での、式(II)のフェノール及び式(XXIX)のニトロ誘導体を使用する芳香族求核置換、それに続いて、得られたニトロ誘導体の下記を利用する還元:

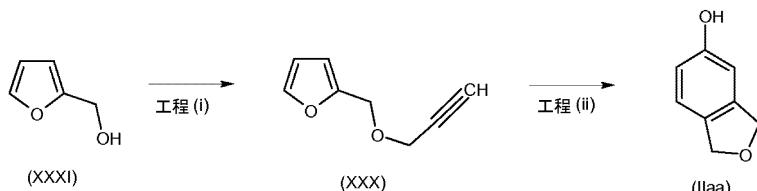
- 室温で1気圧 ~ 5気圧の範囲の圧力でのメタノール又はエタノールなどの好適な溶媒中の水素雰囲気中のPd/C;

- エタノール/水又はTHF/水などの溶媒の混合物中の塩化水素の存在下での鉄。

【0081】

(スキーム9)

【化30】



工程(ii): $R_2=R_3=H$ である式(IIaa)のフェノールに対応する式(IIaa)のフェノールは、室温のアセトニトリル中の触媒量の $AuCl_3$ 又は加熱されているアセトン中の触媒量の $PtCl_2$ の存在下で、分子内反応により式(XXX)の化合物から製造できる(Journal of the American

Chemical Society 2003, 125, 5757-5766に記載のとおり)。

【0082】

工程(i):式(XXX)の化合物は、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、DMFなどの溶媒中、それに続いて求電子試薬3-ブロモ-1-プロピンを添加する求核置換により式(XXXI)の化合物から製造できる。

【0083】

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及び/若しくは溶媒和物は、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のいずれかに変える化合物である。本発明の化合物を生物学的実施例1のアッセイで試験し、その調節性を決定できる。

【0084】

特定の疾患において、Kv3.1及びKv3.2の2つのチャネルの間で特定の選択性プロファイルを示すKv3.1又はKv3.2の調節物質を利用することができが有益になり得る。例えば、化合物は、例えば、Kv3.2チャネルに対してよりもKv3.1チャネルに対して少なくとも2倍、5倍、又は10倍の活性を示して、Kv3.2チャネルの調節よりもKv3.1チャネルの調節に選択性的であり得る。或いは、化合物は、例えば、Kv3.1チャネルに対してよりもKv3.2チャネルに対して少なくとも2倍、5倍、又は10倍の活性を示して、Kv3.1チャネルの調節よりもKv3.2チャネルの調節に選択性的であり得る。他の場合において、化合物は、Kv3.1チャネルとKv3.2チャネルの調節に同等な活性を示すことがあり、例えば、各チャネルに対する活性が他のチャネルに対する活性の1.5倍未満、1.2倍未満など2倍未満である。化合物の活性は、好適には、EC₅₀値により示されるその効力により定量化される。

【0085】

Kv3.1及び/又はKv3.2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的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。

【0086】

式(I)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物は、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;うつ病性の特徴を伴うサブタイプ、大うつ病様エピソードを伴うサブタイプ、躁病性の特徴を伴うサブタイプ、及び混合性の特徴を伴うサブタイプ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(うつ病性の特徴を伴うサブタイプ、躁病性の特徴を伴うサブタイプ、及び混合性の特徴を伴うサブタイプを含む)、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。

【0087】

式(I)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物は、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)のサブタイプを含む統合失調症;統合失調症様障害(295.40);双極型及びうつ病型のサブタイプを含む統合失調感情障害(295.70);色情型、誇大型、嫉妬型、被害型、身体型、混合型、及び特定不能型のサブタイプを含む妄想性障害(297.1);短期精神病性障害(298.8);共有精神病性障害(297.3);妄想を伴うサブタイプ及び幻覚を伴うサブタイプを含む一般身体疾患による精神病性障害;妄想を伴うサブタイプ(293.81)及び幻覚を伴うサブタイプ(293.

10

20

30

40

50

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。

【 0 0 8 8 】

式(1)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物は、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)、動物型、自然環境型、血液・注射・外傷型、状況型、及びその他の型のサブタイプを含む特定の恐怖症(300.29、以前は单一恐怖症)、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)、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。 10

【 0 0 8 9 】

式(1)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物は、物質依存、物質渴求、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(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、幻覚剤誘発性性機能不全、幻覚剤誘発性睡眠障害、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、吸入剤誘発性性機能不全、吸入剤誘発性睡眠障害、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性機能不全、フェンシクリジン誘発性睡眠障害、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 40 50

) 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。

【0090】

式(1)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物は、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性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。或いは、式(1)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物は、統合失調症、双極性障害、うつ病などの疾病、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神経疾患及び精神病性病態に関連し得る認知機能障害の予防に有益になり得る。

【0091】

式(1)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物は、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; 及び不眠型、睡眠過剰型、睡眠時随伴症型、及び混合型のサブタイプ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。

【0092】

式(1)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物は、制限型及びむちや食い/排出型のサブタイプを含む神経性無食欲症(307.1)などの摂食障害; 排出型及び非排出型のサブタイプを含む神経性大食症(307.51); 肥満; 強迫性摂食障害; むちや食い障害; 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。

【0093】

式(1)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物は、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。

【0094】

式(1)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物は、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)のサブタイプを含む注意欠如・多動性障害; 多動性障害; 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)、反抗挑戦型障害(313.81)、及び特定不能の破壊型行動障害のサブタイプ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。

【0095】

10

20

30

40

50

式(1)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物は、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)のサブタイプ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。

【0096】

式(1)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物は、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(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。

10

【0097】

式(1)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物は、間欠性爆発性障害(312.34)、窃盗癖(312.32)、病的賭博(312.31)、放火癖(312.33)、抜毛癖(312.39)、特定不能の衝動制御の障害(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。

20

【0098】

式(1)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物は、聴覚神経障害、聴覚処理障害、突発性難聴を含む難聴、騒音性難聴、物質誘発性難聴、及び60歳を超える成人の難聴(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。

【0099】

式(1)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物は、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。

30

【0100】

式(1)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物は、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。

【0101】

式(1)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物は、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てんかん、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、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マ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てんかん(ウンフェルリヒト・ルントボルク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

40

50

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などの治療又は予防に有益になり得る。

【0102】

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、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(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物が提供される。

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(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物が提供される。 10

【0103】

本発明の一実施態様において、脊髄小脳性運動失調症などの運動失調の治療又は予防のための、式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物が提供される。

本発明の一実施態様において、認知障害の治療又は予防のための、式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物が提供される。

【0104】

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て使用され、病気の完全な予防に限定されない。 20

【0105】

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及び/若しくは溶媒和物を投与することを含む方法も提供する。

【0106】

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及び/若しくは溶媒和物も提供する。 30

【0107】

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及び/若しくは溶媒和物の使用も提供する。

【0108】

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及び/若しくは溶媒和物を投与することを含む方法も提供する。 40

【0109】

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/若しくは溶媒和物並びに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。

【0110】

式(1)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物は、任意の簡単な方法により、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従って適合される。他の可能な投与経路には、中耳内及び蝸牛内がある。

【0111】

10

20

30

40

50

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及び/若しくは溶媒和物は、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。

【0112】

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だろう。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。

【0113】

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。 10

【0114】

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、次いで該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。

【0115】

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、ポリビニルピロイドン、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。 20

【0116】

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。 30

【0117】

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。 40

一実施態様において、該組成物は、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。

【0118】

該組成物は、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。該組成物は、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。該組成物は、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。該組成物は、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 50

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回投与され得る。そのような療法は、数週間又は数ヶ月継続し得る。

【0119】

本発明は、さらなる態様において、式(I)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体をさらなる治療剤又は複数の治療剤と共に含む組み合わせを提供する。

本発明は、さらなる治療剤又は複数の治療剤と組み合わせて使用するための式(I)の化合物を提供する。

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。

10

【0120】

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。組み合わせの個々の成分は、同じ又は異なる経路により、別々に投与することができる。

【0121】

式(I)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。

20

【0122】

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、したがって、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。

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及び/若しくは溶媒和物も提供する。

30

【0123】

特に、Kv3調節物質又はそれらの医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物は、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；うつ病性の特徴を伴うサブタイプ、大うつ病様エピソードを伴うサブタイプ、躁病性の特徴を伴うサブタイプ、及び混合性の特徴を伴うサブタイプ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(うつ病性の特徴を伴うサブタイプ、躁病性の特徴を伴うサブタイプ、及び混合性の特徴を伴うサブタイプを含む)、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特に有用になり得る。

40

【0124】

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及び/若しくは溶媒和物を投与することを含む方法を提供する。

【0125】

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

50

節物質又はその医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物も提供する。

【0126】

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及び/若しくは溶媒和物の使用も提供する。

【0127】

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/若しくは溶媒和物、並びに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(I)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調節物質又はその医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物のためにも使用できる。

10

【0128】

さらに、本発明は、式(I)の化合物を製造する方法、式(I)の化合物の製造に有用な新規中間体、及びそのような中間体の製造に関する。

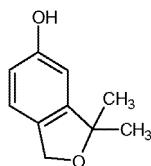
【0129】

興味深い特定の中間体には：

3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-オール；

20

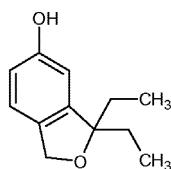
【化31】



3,3-ジエチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール；

【化32】

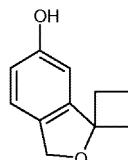
30



3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,1'-シクロブタン]-6-オール；

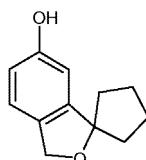
【化33】

40



3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,1'-シクロペンタン]-6-オール；

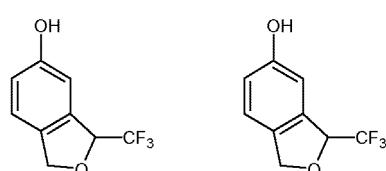
【化34】



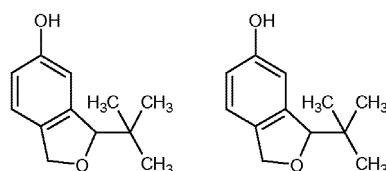
3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-オール(エナンチオマー1及び

50

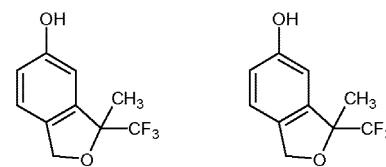
エナンチオマー-2);
【化35】



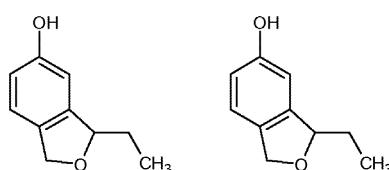
3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール(エナンチオマー-1及びエナンチオマー-2);
【化36】



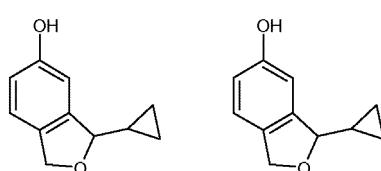
3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール(エナンチオマー-1及びエナンチオマー-2);
【化37】



3-エチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール(エナンチオマー-1及びエナンチオマー-2);
【化38】

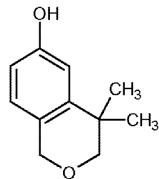


3-シクロプロピル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール(エナンチオマー-1及びエナンチオマー-2);
【化39】



4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-6-オール;

【化40】



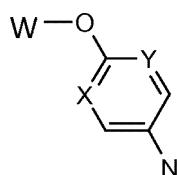
。

【0130】

特に興味深いものは、下記のアニリンである：

10

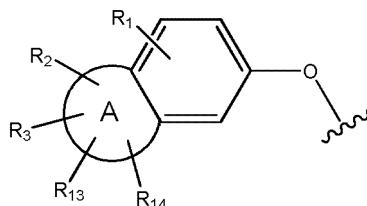
【化41】



式中、Wは下記基であり

【化42】

20



A、X、Y、R₁、R₂、R₃、R₁₃、及びR₁₄は、式(I)の化合物に対して先に定義されたとおりであり、上述のそのような基の具体的に言及された実施態様が、アニリンにも同様に適用されると理解すべきである。

30

【実施例】

【0131】

(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。下記の実施例は、本発明の具体的な化合物の実験室の合成を説明し、化合物又はプロセスに関してどのようにも本発明の範囲を限定しないものとする。具体的な試薬、溶媒、温度、及び期間が利用されるが、類似の結果を生み出すのに利用できる多くの可能な等価な代替物があることが理解される。本発明は、そのような等価物を含むものとする。

【0132】

(分析装置)

40

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、例えは85%~98%の範囲の様々な純度を有し得る。いくつかの場合において、モル数及び収率の計算をこれに対して調整する。

【0133】

プロトン磁気共鳴(「¹H NMR」により示される)スペクトル又はカーボン核磁気共鳴(「

50

¹³C NMR」により示される)は、200、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(プ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、25~60 の温度で記録した。

【 0 1 3 4 】

HPLC-質量スペクトル(HPLC-MS)は、ポジティブエレクトロスプレーイオン化モードで酸性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。

10

【 0 1 3 5 】

(品質管理(8分法)) :酸性条件下でのLC/MS-ES+は、Phenomenex Luna C18カラム(3 μm 2 × 50mm)で実施した。移動相:A:(H₂O+0.05%体積%のTFA)/B:(CH₃CN+0.05%体積%のTFA)。勾配:t=0分0%(B)。8分で0から95%(B)。95%(B)で0.5分間。0.5分で95から100%(B)。100%(B)で0.5分間。0.1分で100%から0%(B)。停止時間11分。カラムT=40 。流速:1.0mL/分。質量範囲ES+: (100-1000amu、F=60)。UV検出波長:DAD 1A=220.8、DAD 1B=254.8。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:QC_8_MIN」により示す。

【 0 1 3 6 】

(品質管理(3分法)) :酸性条件下でのLC/MS-ES+は、Zorbax SB C18カラム(1.8 μm 3 × 5 0mm)で実施した。移動相:A:(H₂O+0.05体積%TFA)/B:(CH₃CN+0.05体積%TFA)。勾配:t=0分0%(B)、2.5分で0から95%(B)、0.2分間95%(B)、0.2分で95から100%(B)、0.4分間100%(B)、0.1分で100%から0%(B)。停止時間4分。カラムT=60 。流速:1.5mL/分。質量範囲ES+: (100-1000amu、F=60)。UV検出波長:DAD 1A=220.8、DAD 1B=254.8。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:QC_3_MIN」により示す。

20

【 0 1 3 7 】

(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 Acuity(商標)システムで測定した[LC/MS-ES(+又は-):分析は、Acuity(商標) UPLC BEH C18カラム(50 × 2.1mm、1.7 μm粒径)を使用して実施した。(全般的方法):移動相:A:(水+0.1% HCO₂H)/B:(CH₃CN+0.06%HCO₂H)。勾配:t=0分3%(B)、t=0.05分6%(B)、t=0.57分7%(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(+):100-1000amu。ES(-):100-800amu。UV検出範囲:210-350nm。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_A」により示す。

30

【 0 1 3 8 】

(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 Acuity(商標)システムで測定した[LC/MS-ES+/-:分析は、Acuity(商標) UPLC BEH C18カラムを利用して実施した(50 × 2.1mm、1.7 μm粒径)。移動相:A:(10mM NH₄HCO₃水溶液(アンモニアによりpH 10に調整))/B:CH₃CN。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(+):100-1000amu。ES(-):100-1000amu。UV検出範囲:220-350nm。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。

40

【 0 1 3 9 】

いくつかの調製物において、精製は、マニュアルフラッシュクロマトグラフィー、半自

50

動フラッシュクロマトグラフィー(Biotage Flash Master Personal)、又は自動フラッシュクロマトグラフィー(Biotage SP1及びSP4)装置を利用して実施した。

【0140】

シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーは、プレパックドBiotageシリカカートリッジ(例えば、Biotage SNAPカートリッジKP-SiI)で実施した。逆相C18フラッシュクロマトグラフィーは、VARIAN MEGA BE-C18カートリッジ又はプレパックドBiotage C18カートリッジ(例えば、Biotage SNAPカートリッジKP-C18-HS)を使用して実施した。

【0141】

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MeOHのみ、それに続いてMeOH中のアンモニア溶液である。回収したフラクションは、MeOH中のアンモニア溶液により溶離されたものである。

【0142】

(略語)

AIBN アゾビスイソブチロニトリル

Boc t-ブチルオキシカルボニル

BuLi ブチルリチウム

CDCl₃ 重水素化クロロホルム

CDI 1,1'-カルボニルジイミダゾール

(CH₂O)_n パラホルムアルデヒド

cHex シクロヘキサン

CV カラム体積

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-d₆ 重水素化ジメチルスルホキシド

Et₂O ジエチルエーテル

EtOAc 酢酸エチル

h 時間

H₂ 気体状水素

HATU (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)

HCO₂H ギ酸

HCl 塩化水素

H₂SO₄ 硫酸

K₂CO₃ 炭酸カリウム

KHDMS カリウムヘキサメチルジシラジド

KOH 水酸化カリウム

MeCN/CH₃CN アセトニトリル

MeOH メタノール

MeOD 重水素化メタノール

MOM メトキシメチル

N₂ 气体状窒素

NaHCO₃ 炭酸水素ナトリウム

Na₂CO₃ 炭酸ナトリウム

NaOH 水酸化ナトリウム

NaOMe ナトリウムメトキシド

NMR 核磁気共鳴

10

20

30

40

50

Pd/C パラジウムカーボン

PE 石油エーテル

r.t. 室温

T3P プロピルホスホン酸無水物

tBuOK カリウムtert-ブトキシド

TBDMS (1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル

TBTU o-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テトラフルオロボラート

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

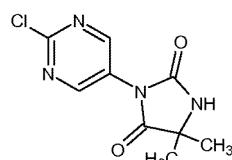
TsOH*H₂O 4-メチルベンゼンスルホン酸水和物/p-トルエンスルホン酸水和物

【0143】

(中間体1)

(3-(2-クロロピリミジン-5-イル)-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン)

【化43】



10

0 のトリホスゲン(1.38g、4.65mmol)の酢酸エチル(20ml)溶液に、2-クロロ-5-アミノピリミジン(1g、7.75mmol)/DIPEA(8ml、4.65mmol)の酢酸エチル(40ml)溶液をゆっくりと加え(20分)、該反応混合物を同じ温度で15分間攪拌した。該反応混合物を0 に保ちながら、過剰なホスゲンを除去するために真空を適用した(10分)。DMAP(0.945g、7.75mmol)の酢酸エチル/ジクロロメタン1:1(8ml)溶液を加え、該反応混合物を同じ温度で5分間攪拌した。2,2-ジメチルグリシンメチルエステル塩酸塩(2.37g、15.5mmol)の酢酸エチル(30ml)溶液を0 でゆっくりと加え(15分)、該反応混合物を同じ温度で30分間攪拌した。pHを~5~6に到達させながら該反応物を緩衝剤水溶液(pH3)によりクエンチし、2相を分離した。有機層を緩衝剤水溶液(pH3)(2×20ml)で、次いでブライン(20ml)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させると、尿素中間体を橙色の泡として与えた。

【0144】

該尿素をMeOH(20ml)に溶解させ、NaOMe(0.41g、7.75mmol)を加え、該反応混合物を室温で15分間攪拌した。該混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液(25ml)でクエンチし、酢酸エチル(50ml)で希釈した。2相を分離し、有機層をブライン(2×20ml)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させた。残渣をEt₂O(10ml)でトリチュレートし、固体を集めると標記化合物(1.08g)を橙色の固体として与えた。

LC/MS: QC_3_MIN: Rt=1.062分; 241 [M+H]⁺。

【0145】

下記の化合物は、2-クロロ-5-アミノピリミジンを適切なハロ-アニリンに、2,2-ジメチルグリシンメチルエステル塩酸塩を適切なアミノエステル塩酸塩に代えて、上記の方法を利用して製造した。最終生成物は、フラッシュクロマトグラフィー(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)により精製したか、又は適切な溶媒中でトリチュレートしたか、又は適切な溶媒から結晶化させた。

20

30

40

【表1】

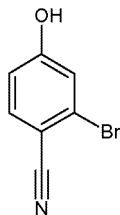
中間体	構造	名称	アニリン	アミノエステル 塩酸塩	LCMS
2		<u>(5R)-3-(2-クロロピリジン-5-イル)-5-エチル-2-メチルイミダゾリジン-24-ジオン</u>	2-クロロ-5-アミノピリミジン	メチル(2R)-2-アミノ-2-メチルブタノアート塩酸塩	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1.341 分 ; m/z 255 [M+H]+.
3		<u>3-(6-フルオロピリジン-3-イル)-5-エチル-2-メチルイミダゾリジン-24-ジオン</u>	2-フルオロ-5-アミノピリミジン	2, 2-ジメチルグリシン メチルエステル 塩酸塩	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1.704 分 ; m/z 224 [M+H]+.
4		<u>(5R)-5-エチル-3-(6-フルオロピリジン-3-イル)-2-メチルイミダゾリジン-24-ジオン</u>	2-フルオロ-5-アミノピリミジン	メチル(2R)-2-アミノ-2-メチルブタノアート 塩酸塩	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1.105 分 ; m/z 238 [M+H]+.
5		<u>(5R)-5-エチル-3-(6-フルオロ-2-メチルピリジン-3-イル)-2-メチルイミダゾリジン-24-ジオン</u>	6-フルオロ-5-アミノピリミジン-3-アミン	メチル(2R)-2-アミノ-2-メチルブタノアート 塩酸塩	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1.370 分 ; m/z 252 [M+H]+.
6		<u>3-(6-フルオロ-2-メチルピリジン-3-イル)-5-エチル-2-メチルイミダゾリジン-24-ジオン</u>	6-フルオロ-5-アミノピリミジン-3-アミン	2, 2-ジメチルグリシン メチルエステル 塩酸塩	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1.057 分 ; m/z 238 [M+H]+.

【0146】

(中間体7)

(2-プロモ-4-ヒドロキシベンゾニトリル)

【化44】



2-ブロモ-4-フルオロ-ベンゾニトリル(2000mg、9.9995mmol)のDMF(20mL)溶液に、カリウムトリメチルシラノラート(2565.7mg、19.999mmol)を少量ずつ加え、該反応混合物を室温で1時間攪拌した。該混合物を酢酸エチル(100mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液(100mL)及びブライン(3×100mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮すると標記化合物(2000mg)を与える。それをさらに精製せずに次の工程に使用した。

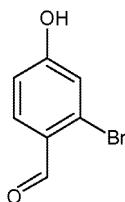
LC/MS: QC_3_MIN: Rt=1.197 分; m/z 198-200 (臭素パターン) [M+H]⁺。

【0147】

(中間体8)

(2-ブロモ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド)

【化45】



2-ブロモ-4-ヒドロキシ-ベンゾニトリル(中間体7、2000mg、10.1mmol)のDCM(50mL)及びTHF(10mL)中のO₂の溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウムの1Mのトルエン溶液(20.2mL、20.2mmol)をゆっくりと加え(10分)、該反応混合物を同じ温度で1時間攪拌した。次いで、40mLの2M HClを加え、該反応混合物を40℃で30分間温めた。冷却後、酢酸エチル(100mL)を加え、2相を分離した。有機層をブライン(3×100mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮すると標記化合物(1950mg)を与える。それをさらに精製せずに次の工程に使用した。

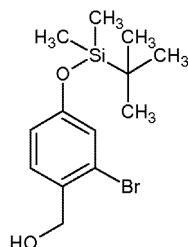
LC/MS: QC_3_MIN: Rt=1.181 分; m/z 201-203 (臭素パターン) [M+H]⁺。

【0148】

(中間体9)

([2-ブロモ-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-フェニル]メタノール)

【化46】



2-ブロモ-4-ヒドロキシ-ベンズアルデヒド(中間体8、1950mg、9.7005mmol)のDCM(50mL)中の室温の溶液に、イミダゾール(1320.8mg、19.401mmol)及びtert-ブチル-クロロ-ジメチル-シラン(1608.3mg、10.671mmol)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、100mLの酢酸エチル及び100mLの塩化アンモニウムを加え、有機相を分離し、ブライン(3×100mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。

10

20

30

40

50

【0149】

残渣をTHF(50mL)に溶解させ、0℃に冷却し、THF中の2Mの水素化アルミニウムリチウム(4.85mL、9.70mmol)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。次いで、該反応物を、塩化アンモニウムの冷飽和溶液中でクエンチし、酢酸エチル(100mL)で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、カラムとしてのSNAP 100g及び10カラム体積で100:0から80:20のシクロヘキサン/酢酸エチルを使用してシリカゲル(Biotageシステム)のフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、標記化合物(1400mg)を与えた。

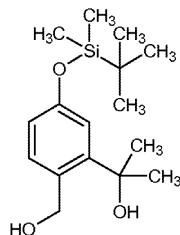
LC/MS: QC_3_MIN: Rt=2.270 分; m/z 299-301 (臭素パターン) $[(M-H_2O)+H]^+$ 。

【0150】

(中間体10)

(2-[5-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]プロパン-2-オール)

【化47】



10

20

30

[2-ブロモ-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-フェニル]メタノール(中間体9、500mg、1.5758mmol)の乾燥ヘキサン(8mL)及びTHF(2mL)中の-15℃の溶液に、ヘキサン中1.6Mのブチルリチウム(2.17mL、3.467mmol)をゆっくりと加え(10分)、該反応混合物を同じ温度で2時間攪拌した。次いで、アセトン(118.98mg、2.0486mmol)の乾燥ヘキサン(1mL)溶液を-15℃で加え、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でクエンチし、酢酸エチル(100mL)で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、カラムとしてのSNAP 50g及び12カラム体積で100:0から60:40のシクロヘキサン/酢酸エチルを溶離液として使用してシリカゲル(Biotageシステム)のフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、標記化合物(240mg)を無色の油として与えた。

LC/MS: QC_3_MIN: Rt=2.108 分; m/z 261 $[(M-2H_2O)+H]^+$ 。

【0151】

下記の化合物は、アセトンを適切なカルボニル化合物(アルデヒド又はケトン)に代えて、同じ方法を利用して製造した。最終生成物は、フラッシュクロマトグラフィー(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)により精製した。

【表 2】

中間体	構造	名称	カルボニル化合物	LCMS
<u>11</u>		<u>3-[5-[tert- Butyl(ジメチル) シリル]オキシ-2- (ヒドロキシメチル) フェニル]ペンタン- 3-オール</u>	3-ペンタノン	LC/MS: QC_8_MIN: Rt = 6.428 分 ; m/z 289 [(M- 2H ₂ O)+H] ⁺ .
<u>12</u>		<u>1-[5-[tert- Butyl(ジメチル) シリル]オキシ-2- (ヒドロキシメチル) フェニル]-2- ジメチル- プロパン-1-オール</u>	2, 2-ジメチル プロパナール	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.174 分 ; m/z 289 [(M- 2H ₂ O)+H] ⁺ .
<u>13</u>		<u>2-[5-[tert- Butyl(ジメチル) シリル]オキシ-2- (ヒドロキシメチル) フェニル]-1,1,1- トリフルオロ- プロパン-2-オール</u>	1, 1, 1- トリフルオロアセトン	LC/MS: QC_8_MIN: Rt = 6.310 分 ; m/z 333 [(M- H ₂ O)+H] ⁺ .

10

20

30

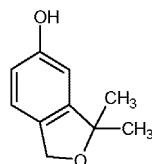
14		<u>1-[5-[tert- ブチル(ジメチル) シリル]オキシ-2- (ヒドロキシメチル) フェニル]プロパン -1オール</u>	プロパナール	LC/MS: QC_8_MIN: Rt = 5.860 分 ; m/z 279 [(M- H ₂ O)+H] ⁺ .	10
15		<u>1-[5-[tert- ブチル(ジメチル) シリル]オキシ-2- (ヒドロキシメチル) フェニル]- シクロプロピル- メノール</u>	シクロプロパンカル バルデヒド	LC/MS: QC_8_MIN: Rt = 5.997 分 ; m/z 291 [(M- H ₂ O)+H] ⁺ .	20
16		<u>1-[5-[tert- ブチル(ジメチル) シリル]オキシ-2- (ヒドロキシメチル) フェニル]シクロブ タノール</u>	シクロブタノン	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.215 分 ; m/z 273 [(M- 2H ₂ O)+H] ⁺ .	30
17		<u>1-[5-[tert- ブチル(ジメチル) シリル]オキシ-2- (ヒドロキシメチル) フェニル]シクロペ ンタノール</u>	シクロペンタノン	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.243 min; m/z 287 [(M- 2H ₂ O)+H] ⁺ .	40

【 0 1 5 2 】

(中間体18)

(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-オール)

【化48】



2-[5-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]プロパン-2-オール(中間体10、1.344g、4.533mmol)の0.1mLのTHF(5mL)溶液に、ブチルリチウムの1.6Mヘキサン溶液(3.116mL、4.98mmol)を加え、該反応混合物を同じ温度で5分間攪拌した。1mLのTHFに溶解させた4-メチルベンゼンスルホニルクロリド(1.04g、5.44mmol)を加え、そ

れに続いてブチルリチウムの1.6Mヘキサン溶液(3.116ml、4.98mmol)を加えた。同じ温度で10分後、テトラブチルアンモニウムフルオリド(9.066ml、9.066mmol)を加え、該反応混合物をさらに10分間攪拌した。次いで、それを塩化アンモニウム(50ml)でクエンチし、酢酸エチル(100ml)で抽出した。有機相をブライン(2×100ml)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、カラムとしてのSNAP 50g及び100:0から70:30のシクロヘキサン/酢酸エチルを使用して、シリカゲル(Biotageシステム)のフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、標記化合物(500mg)を白色固体として与えた。

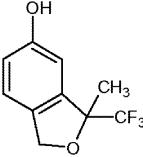
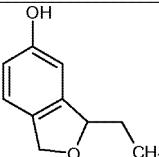
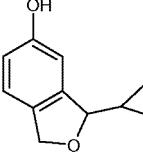
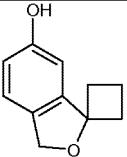
LC/MS: QC_3_MIN: Rt=1.772 分; m/z 147 [(M-H₂O)+H]⁺。

【0153】

下記の化合物は、2-[5-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]プロパン-2-オール(中間体10)を適切なジヒドロキシ化合物に代えて、上記の方法を利用して製造した。最終生成物を、フラッシュ-クロマトグラフィー(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)により精製した。

【表3】

中間体	構造	名称	ジヒドロキシ化合物	LCMS
19		<u>3-ジエチル-13-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール</u>	3-[5-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]ベンタン-3-オール (中間体11)	LC/MS: QC_8_MIN: Rt = 4.338 分; m/z 175 [(M-H ₂ O)+H] ⁺ .
20		<u>3-tert-ブチル-13-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール</u>	1-[5-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2,2-ジメチルプロパン-1-オール (中間体12)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1.592 分; m/z 175 [(M-H ₂ O)+H] ⁺ .

21		<u>3-メチル-3-</u> <u>(トリフルオロメチル)</u> <u>-1,3-ジヒドロ-2-</u> <u>ベンゾフラン-5-</u> <u>オール</u>	2-[5-[tert- ブチル(ジメチル)シリ ル]オキシ-2- (ヒドロキシメチル)フ エニル]-1,1,1- トリフルオロ-プロパン- 2-オール (中間体13)	LC/MS: QC_8_MIN: Rt = 4.462 分 ; m/z 219 [M+H]+.	10
22		<u>3-エチル-1,3-</u> <u>ジヒドロ-2-</u> <u>ベンゾフラン-5-</u> <u>オール</u>	1-[5-[tert- ブチル(ジメチル)シリ ル]オキシ-2- (ヒドロキシメチル)フ エニル]プロパン-1- オール (中間体14)	LC/MS: QC_8_MIN: Rt = 3.948 分 ; m/z 147 [(M- H ₂ O)+H]+.	20
23		<u>3-シクロプロピル-</u> <u>1,3-ジヒドロ-2-</u> <u>ベンゾフラン-5-</u> <u>オール</u>	[5-[tert- ブチル(ジメチル)シリ ル]オキシ-2- (ヒドロキシメチル)フ エニル]- シクロプロピル- メタノール (中間体15)	LC/MS: QC_8_MIN: Rt = 4.097 分 ; m/z 177 [M+H]+.	30
24		<u>3H-スピロ[2-</u> <u>ベンゾフラン-</u> <u>1,1'-</u> <u>シクロブタン]-6-</u> <u>オール</u>	1-[5-[tert- ブチル(ジメチル)シリ ル]オキシ-2- (ヒドロキシメチル)フ エニル]シクロブタ ノール(中間体16)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1.826 分 ; m/z 159 [(M- H ₂ O)+H]+.	40

25		<u>3H-スピロ[2-ベンゾフラン-11-シクロヘキサント-6-オール</u>	1-[5-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]シクロヘキサノール(中間体17)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1.483 分 ; m/z 173 [(M-H ₂ O)+H] ⁺ .
----	--	--	---	---

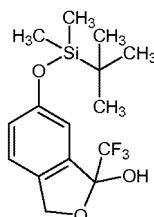
10

【0154】

(中間体26)

(6-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-1-(トリフルオロメチル)-3H-イソベンゾフラン-1-オール)

【化49】



20

[2-ブロモ-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-フェニル]メタノール(中間体9、2.0g、6.3mmol)の-15 の乾燥ヘキサン(16mL)/THF(4mL)溶液に、ブチルリチウムの1.6Mヘキサン溶液(8.67mL、13.87mmol)をゆっくりと加え(20分)、該反応混合物を同じ温度で30分間攪拌した。無水トリフルオロ酢酸(1.98g、9.45mmol)の乾燥ヘキサン(4mL)溶液を加え、該反応混合物を同じ温度で30分間攪拌した。反応物をNH₄Clの飽和水溶液(10mL)でクエンチし、水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させ、残渣を、カラムとしてのSNAP 50g及び溶離液としての100:0から70:30のシクロヘキサン/酢酸エチルを使用してシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(Biotageシステム)により精製すると、標記化合物(1.24g)を白色固体として与えた。

30

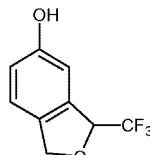
LC/MS: QC_3_MIN: Rt=2.818 分 ; m/z 317 [(M-H₂O)+H]⁺。

【0155】

(中間体27)

(3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-オール)

【化50】



40

6-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-1-(トリフルオロメチル)-3H-イソベンゾフラン-1-オール(中間体26、1.2g、3.59mmol)のDCM(20mL)溶液に、2,2,2-トリフルオロ酢酸(5.5mL、71.77mmol)を加え、次いでトリエチルシラン(2.86mL、17.94mmol)を加え、該反応混合物を室温で1時間攪拌した。該反応物をDCM(50mL)及び水(30mL)で希釈し、2相を分離した。有機層をブライン(2×20mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させた。残渣をTHF(20mL)に溶解させ、テトラブチルアンモニウムフルオリドの1M THF溶液(3.6mL、3.6mmol)を加えた。該反応混合物を室温で1時間攪拌した。該反応物をNH₄Clの飽和水溶液(30mL)で希釈し、酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過

50

し、蒸発させ、残渣を、カラムとしてのSNAP 25g及び溶離液としての100:0から70:30のシクロヘキサン/酢酸エチルを使用してシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(Blotag eシステム)により精製すると、標記化合物(550mg)を無色の油として与えた。

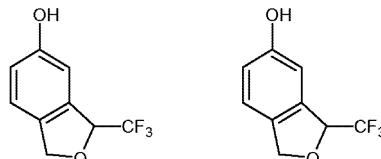
LC/MS: QC_3_MIN: Rt=1.988 分; m/z 205 [M+H]⁺。

【0156】

(中間体28(エナンチオマー-1)及び中間体29(エナンチオマー-2))

(3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-オール)

【化51】



10

2つのエナンチオマーを、ラセミ混合物(中間体27、550mg)のキラル分離により得た:
分取方法:

【表4】

カラム	Chiralcel OJ-H (25 x 3.0 cm), 5 μ
移動相	n-ヘキサン/2-プロパノール 95/5 % v/v
流速(ml/分)	40 ml/分
DAD 検出	220 nm
ループ	1000 μ L
可溶化	EtOH/n-ヘキサン3/2の10ml中に300mg=30mg/ml
注入	30 mg (各注入)

20

分析キャラクタリゼーション:

【表5】

カラム	Chiralcel OJ-H (25 x 0.46 cm), 5 μ
移動相	n-ヘキサン/2-プロパノール 95/5 % v/v
流速(ml/分)	1 ml/分
DAD 検出	220 nm
ループ	5 μ L

30

【0157】

中間体28(エナンチオマー-1):250mg;Rt=19.7分。

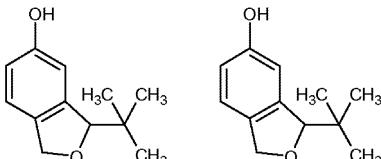
中間体29(エナンチオマー-2):248mg;Rt=24.3分。

【0158】

(中間体30(エナンチオマー-1)及び中間体31(エナンチオマー-2))

(3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール)

【化52】



40

2つのエナンチオマーは、ラセミ混合物(中間体20、300mg)のキラル分離により得た:
分取方法:

【表 6】

カラム	Chiralpak AD-H (25 x 2.0 cm), 5 μ
移動相	n-ヘキサン/2-プロパノール 90/10 % v/v
流速(ml/分)	17 ml/分
DAD 検出	220 nm
ループ	1000 μ L
可溶化	EtOH/n-ヘキサン3/1の20ml中に300mg=15 mg/ml
注入	15 mg (各注入)

10

分析キャラクタリゼーション:

【表 7】

カラム	Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5 μ
移動相	n-ヘキサン/2-プロパノール 90/10 % v/v
流速(ml/分)	1 ml/分
DAD 検出	220 nm
ループ	20 μ L

【0159】

20

中間体30(エナンチオマー-1):130mg;Rt=7.2分。

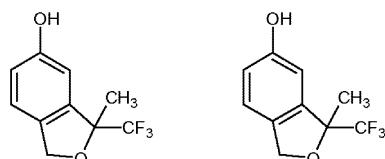
中間体31(エナンチオマー-2):130mg;Rt=9.3分。

【0160】

(中間体32(エナンチオマー-1)及び中間体33(エナンチオマー-2))

(3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール)

【化53】



30

2つのエナンチオマーは、ラセミ混合物(中間体21、600mg)のキラル分離により得た:

分取方法:

【表 8】

カラム	Chiralcel OJ-H (25 x 3.0 cm), 5 μ
移動相	n-ヘキサン/2-プロパノール 88/12 % v/v
流速(ml/分)	40 ml/分
DAD 検出	220 nm
ループ	1000 μ L
可溶化	EtOH/n-ヘキサン3/2の10ml中に300mg=30mg/ml
注入	30 mg (各注入)

40

分析キャラクタリゼーション:

【表 9】

カラム	Chiralcel OJ-H (25 x 0.46 cm), 5 μ
移動相	n-ヘキサン/2-プロパノール 88/12 % v/v
流速(ml/分)	1 ml/分
DAD 検出	220 nm
ループ	10 μ L

中間体32(エナンチオマー1):280mg;Rt=8.4分。

中間体33(エナンチオマー2):280mg;Rt=11.6分。

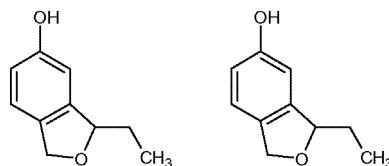
10

【0161】

(中間体34(エナンチオマー1)及び中間体35(エナンチオマー2))

(3-エチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール)

【化54】



2つのエナンチオマーは、ラセミ混合物(中間体22、300mg)のキラル分離により得た:

20

分取方法:

【表10】

カラム	Chiralcel OJ-H (25 x 3.0 cm), 5 μ
移動相	n-ヘキサン/2-プロパノール 90/10 % v/v
流速(ml/分)	40 ml/分
DAD 検出	220 nm
ループ	1000 μ L
可溶化	EtOH/n-ヘキサン4/1の10ml中に300mg=30mg/ml
注入	30 mg (各注入)

30

分析キャラクタリゼーション:

【表11】

カラム	Chiralcel OJ-H (25 x 0.46 cm), 5 μ
移動相	n-ヘキサン/2-プロパノール 90/10 % v/v
流速(ml/分)	1 ml/分
DAD 検出	220 nm
ループ	20 μ L

40

中間体34(エナンチオマー1):130mg;Rt=9.7分。

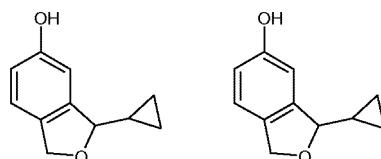
中間体35(エナンチオマー2):130mg;Rt=12.4分。

【0162】

(中間体36(エナンチオマー1)及び中間体37(エナンチオマー2))

(3-シクロプロピル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール)

【化55】



2つのエナンチオマーは、ラセミ混合物(中間体23、300mg)のキラル分離により得た：

分取方法：

【表12】

カラム	Chiralpak AD-H (25 x 3.0 cm), 5 μ
移動相	n-ヘキサン/2-プロパノール 90/10 % v/v
流速(ml/分)	40 ml/分
DAD 検出	220 nm
ループ	1000 μ L
可溶化	EtOH/n-ヘキサン4/1の10ml中に300mg=30mg/ml
注入	30 mg (各注入)

10

分析キャラクタリゼーション：

【表13】

カラム	Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5 μ
移動相	n-ヘキサン/2-プロパノール 90/10 % v/v
流速(ml/分)	1 ml/分
DAD 検出	220 nm
ループ	20 μ L

20

中間体36(エナンチオマー1):130mg;Rt=10.5分。

中間体37(エナンチオマー2):130mg;Rt=13.5分。

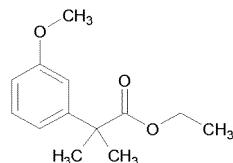
【0163】

30

(中間体38)

(エチル2-(3-メトキシフェニル)-2-メチル-プロパノアート)

【化56】



水素化ナトリウムの鉛油中60%分散液(2.41g、60.24mmol)の0°のTHF(30ml)中の懸濁液に、エチル2-(3-メトキシフェニル)アセタート(5.32g、27.4mmol)のTHF(20ml)溶液を、15分かけて滴加した。生じた混合物を0°で30分間攪拌した。ヨードメタン(8.55g、60.24mmol)を滴加し、温度が室温に達するようにしながら、該反応混合物を2時間攪拌した。0°のHClの2N水溶液(20ml)をゆっくり加えて、該反応物をクエンチした。生じた溶液をEtOAc(40ml)で抽出し、有機液をNaHCO3の飽和水溶液(30ml)及びH2O(30ml)で洗浄した。有機液をNa2SO4で乾燥させ、真空中で濃縮すると標記化合物(4.492g)を暗黄色の油として与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。

40

LC/MS: QC_3_MIN: Rt=1.972 分; m/z 223 [M+H]⁺。

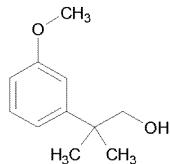
【0164】

(中間体39)

(2-(3-メトキシフェニル)-2-メチル-プロパン-1-オール)

50

【化57】



エチル2-(3-メトキシフェニル)-2-メチル-プロパノアート(中間体38、2g、9.0mmol)のTHF(20mL)溶液に、水素化アルミニウムリチウムの2MのTHF溶液(9.0mL、18.0mmol)を加え、生じた混合物を同じ温度で20分間攪拌した。該反応物を、水(10mL)により(ゆっくりとした滴加)クエンチし、EtOAc(15mL)で抽出した。有機層を、1NのHCl水溶液(10mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮すると、標記化合物(1.439g)を与える。それをさらに精製せずに次の工程に使用した。

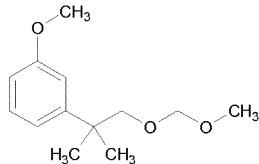
LC/MS: QC_3_MIN: Rt=1.553 分; m/z 181 [M+H]⁺。

【0165】

(中間体40)

(1-メトキシ-3-[2-(メトキシメトキシ)-1,1-ジメチル-エチル]ベンゼン)

【化58】



2-(3-メトキシフェニル)-2-メチル-プロパン-1-オール(中間体39、900mg、4.99mmol)のTHF(15mL)溶液に、水素化ナトリウムの鉛油中の60%分散液(300mg、7.49mmol)を加え、該反応混合物を室温で15分間攪拌した。クロロ(メトキシ)メタン(603.02mg、7.49mmol)を加え、該反応混合物を55℃で加熱し、一晩攪拌した。該反応物を0℃に冷却し、水(10mL)により(滴加した)クエンチし、EtOAc(30mL)で抽出した。有機液を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させると標記化合物(525mg)を与える。それをさらに精製せずに次の工程に使用した。

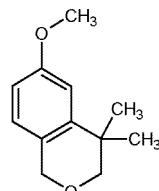
LC/MS: QC_3_MIN: Rt=1.913 分。

【0166】

(中間体41)

(6-メトキシ-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン)

【化59】



1-メトキシ-3-[2-(メトキシメトキシ)-1,1-ジメチル-エチル]ベンゼン(中間体40、300mg、1.3375mmol)をDCM(8mL)に溶解させ、該溶液を-78℃に冷却し、四塩化チタン(37.928mg、0.2000mmol)を滴加した。生じた混合物を室温で2時間攪拌した。水(15mL)を加え、該混合物をEtOAc(25mL)で抽出した。有機液を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させると粗製物を与える。それを、カラムとしてのSNAP 25g及び溶離液としての100:0から90:10のシクロヘキサン/酢酸エチルを使用してシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(Biotageシステム)により精製すると、標記化合物(350mg)を与えた。

LC/MS: QC_3_MIN: Rt=1.784 分。

【0167】

10

20

30

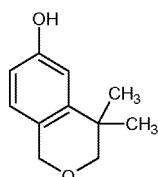
40

50

(中間体42)

(4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-6-オール)

【化60】



6-メトキシ-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン(中間体41、350mg、1.8205mmol)をDCM(10mL)に溶解させ、該溶液を0℃に冷却した。トリプロモボラン(228.04mg、0.9102mmol)を加え、生じた混合物を0℃で2時間攪拌した。水(10mL)を加え、2相を分離した。有機液をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で乾燥させた。粗製物を、カラムとしてのSNAP 25g及び溶離液として100:0から70:30のシクロヘキサン/酢酸エチルを使用して、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(Biotageシステム)により精製すると標記化合物(42mg)を与えた。

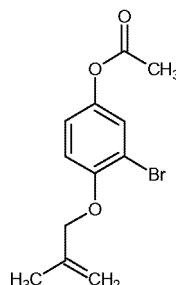
LC/MS: QC_3_MIN: Rt=1.291 分; m/z 179 [M+H]⁺。

【0168】

(中間体43)

([3-ブロモ-4-(2-メチルアリルオキシ)フェニル]アセタート)

【化61】



2-ブロモベンゼン-1,4-ジオール(500mg、2.65mmol)及びN,N-ジエチルエタンアミン(0.5mL、3.97mmol)のDCM(30mL)溶液に、無水酢酸(0.27g、2.65mmol)をゆっくりと加え、該反応混合物を室温で8時間攪拌した。該反応物を、水(10mL)でクエンチし、HClの2N水溶液(20mL)で希釈し、2相を分離した。有機層を、HClの2N水溶液(2×10mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させた。残渣をアセトニトリル(15mL)に溶かし、炭酸カリウム(54.9mg、3.97mmol)を加え、次いで3-ブロモ-2-メチル-プロピ-1-エン(428mg、3.17mmol)を加え、該反応混合物を50℃で5時間攪拌した。冷却後、該混合物を水(30mL)で希釈し、酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させ、残渣を、カラムとしてのSNAP 25g及び溶離液としての100:0から70:30のシクロヘキサン/酢酸エチルを使用して、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(Biotageシステム)により精製すると、標記化合物(190mg)を無色の油として与えた。

LC/MS: QC_3_MIN: Rt=2.586 分; m/z 285-287 (臭素パターン) [M+H]⁺。

【0169】

(中間体44)

(3,3-ジメチル-2H-ベンゾフラン-5-オール)

10

20

30

40

【化62】



[3-プロモ-4-(2-メチルアリルオキシ)フェニル]アセタート(中間体43、190mg、0.67mmol)のトルエン(5mL)溶液に、アゾビスイソブチロニトリル(0.13g、0.80mmol)及びトリブチルスタンナン(0.39g、1.33mmol)を加え、該反応混合物を90℃で2時間攪拌した。メタノール(5mL)、水(3mL)、及び水酸化ナトリウム2M水溶液(0.67mL、1.33mmol)を加え、該反応混合物を室温で1時間攪拌した。pHが~3~4に達するようにしながらHClの2N水溶液を加え、酢酸エチル(30mL)を加えた。2相を分離し、KFの10%w/w溶液を有機相に加え、該混合物を室温で1時間攪拌した。固体を濾去し、該溶液を乾燥させ(Na_2SO_4)、蒸発させた。残渣をカラムとしてのSNAP 25g及び溶離液としての100:0から70:30のシクロヘキサン/酢酸エチルを使用して、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(Biotageシステム)により精製すると、標記化合物(95mg)を白色固体として与えた。

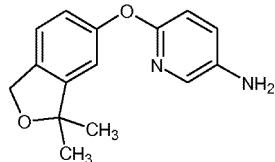
LC/MS: QC_3_MIN: Rt=1.978 分; m/z 165 [M+H]⁺。

【0170】

(中間体45)

(6-[(3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリジン-3-アミン)

【化63】



3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-オール(中間体18、30mg、0.18mmol)及び2-クロロ-5-ニトロ-ピリジン(27.5mg、0.1736mmol)のDMF(1mL)溶液に、炭酸カリウム(37.8mg、0.2741mmol)を加え、該反応混合物を80℃で1.5時間攪拌した。冷却後、該反応物を水(1mL)でクエンチし、ブライン(5mL)で希釈し、酢酸エチル(2×10mL)で抽出した。有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、蒸発させ、残渣をエタノール(3mL)/水(1mL)に溶解させた。鉄(61.2mg、1.1mmol)及び塩化水素の6M水溶液(0.03mL、0.18mmol)を加え、該反応混合物を50℃で4時間攪拌した。触媒を濾去し、生じた溶液を、 NaHCO_3 の飽和溶液(15mL)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_2SO_4)、濾過し、蒸発させ、残渣をカラムとしてのSNAP 10g及び溶離液としての80:20から30:70のシクロヘキサン/酢酸エチルを使用して、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(Biotageシステム)により精製すると、標記化合物(20mg)を無色の油として与えた。

LC/MS: QC_3_MIN: Rt=1.754 分; m/z 257 [M+H]⁺。

【0171】

下記の化合物は、3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-オール(中間体18)を適切なフェノールに代えて、同じ方法を利用して製造した。最終生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(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)により精製した。

【表 1 4】

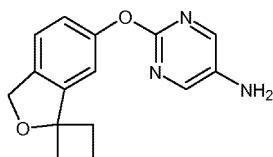
中間体	構造	名称	フェノール	LCMS
46		<u>6-[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル]オキシピリジン-3-アミン</u> (エナンチオマー1)	3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール (中間体)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.123 分 ; m/z 311 [M+H]+.
47		<u>6-[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル]オキシピリジン-3-アミン</u> (エナンチオマー2)	3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール (中間体)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1.989 分 ; m/z 311 [M+H]+.
48		<u>6-(3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,1'-シクロブタン]-6-イル)オキシピリジン-3-アミン</u>	3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,1'-シクロブタン]-6-オール (中間体24)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1.888 分 ; m/z 269 [M+H]+.
49		<u>6-[3,3-ジメチル-2H-ベンゾフラン-5-オール]ピリミジン-5-アミン</u>	3,3-ジメチル-2H-ベンゾフラン-5-オール (中間体44)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1.944 分 ; m/z 257 [M+H]+.

【 0 1 7 2 】

(中間体50)

(2-(3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,1'-シクロブタン]-6-イル)オキシ)ピリミジン-5-アミン)

【化64】



スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-5-オール(中間体24、50mg、0.28mmol)の乾燥アセトニトリル(4mL)溶液に、炭酸カリウム(58.8mg、0.43mmol)を加え、次いで2-クロロ-5-ニトロ-ピリミジン(43.0mg、0.27mmol)を加え、該反応混合物を室温で4時間攪拌した。該反応物を酢酸エチル(20mL)で希釈し、塩化アンモニウムの飽和水溶液(2×10mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、蒸発させた。残渣をエタノール(5mL)/水(1mL)に溶解させた。鉄(95.0mg、1.7mmol)及び塩化水素の6M水溶液(0.05mL、0.3mmol)を加え、該反応混合物を50℃で3時間攪拌した。触媒を濾去し、溶液を NaHCO_3 の飽和水溶液(10mL)で希釈し、酢酸エチル(2×15mL)で抽出した。有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、蒸発させ、残渣を、カラムとしてのSNAP 10g及び溶離液としての60:40から0:100のシクロヘキサン/酢酸エチルを使用して、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(Biotageシステム)により精製すると、標記化合物(24mg)を薄黄色の固体として与えた。

LC/MS: QC_3_MIN: Rt=1.875 分; m/z 270 [M+H]⁺.

【0173】

下記の化合物は、3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,1'-シクロブタン]-6-オール(中間体24)を適切なフェノールに代えて、上記の方法を利用して製造した。最終生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(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)により精製した。

【表15】

中間体	構造	名称	フェノール	LCMS
51		2-[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル]オキシピリミジン-5-アミン (エナンチオマー1)	3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール (中間体32エナンチオマー1)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.045 分; m/z 312 [M+H] ⁺ .
52		2-[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル]オキシピリミジン-5-アミン (エナンチオマー2)	3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール (中間体33エナンチオマー2)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.002 分; m/z 312 [M+H] ⁺ .

【0174】

(中間体53)

10

20

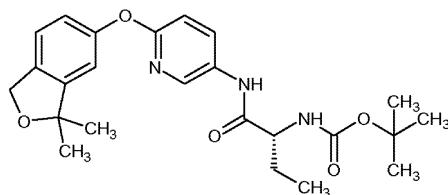
30

40

50

(tert-ブチルN-[(1R)-1-[[6-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]カルバモイル]プロピル]カルバマート)

【化65】



10

(2R)-2-(tert-ブトキカルボニルアミノ)ブタン酸(19.8mg、0.097mmol)の乾燥DMF(1mL)溶液に、N-エチル-N-イソプロピル-プロパン-2-アミン(0.27mL、0.16mmol)を加え、次いで[ジメチルアミノ(トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イルオキシ)メチレン]-ジメチル-アンモニウムヘキサフルオロホスフェート(35.60mg、0.094mmol)を加え、該反応混合物を室温で15分間攪拌した。6-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリジン-3-アミン(中間体45、20mg、0.0780mmol)のDMF(0.5000mL)溶液を加え、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(5mL)でクエンチし、酢酸エチル(2×10mL)で抽出した。有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、蒸発させ、残渣を、カラムとしてのSNAP 10g及び溶離液としての100:0から50:50のシクロヘキサン/酢酸エチルを使用して、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(Biotageシステム)により精製すると、標記化合物(25mg)を白色固体として与えた。

LC/MS: QC_3_MIN: Rt=2.439 分; m/z 442 [M+H]⁺。

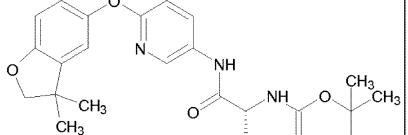
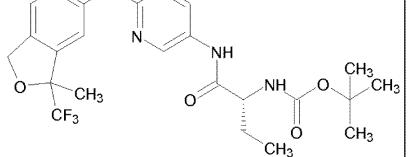
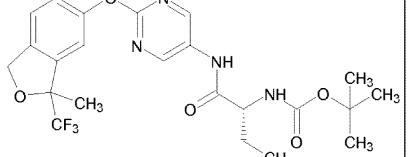
【0175】

下記の化合物は、6-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリジン-3-アミン(中間体45)を適切なアニリンに代えて、上記の方法を利用して製造した。最終生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(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)により精製した。

20

【表 1 6】

中間体	構造	名称	アニリン	LCMS
54		tert-ブチルN-[(1R)-1-[(6-[(3R,4S)-3-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2-オキソブタン-2-イル]メチル)アミノ]プロピル]カルバモート(ジアステレオ異性体1)	6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリジン-3-アミン(中間体46、エナンチオマー1)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.520 分 ; m/z 496 [M+H]+.
55		tert-ブチルN-[(1R)-1-[(6-[(3R,4S)-3-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2-オキソブタン-2-イル]メチル)アミノ]プロピル]カルバモイル]プロピル]カルバモート(ジアステレオ異性体2)	6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリジン-3-アミン(中間体47、エナンチオマー2)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.520 分 ; m/z 496 [M+H]+.
56		tert-ブチルN-[(1R)-1-[(6-スピロ[2-ベンゾフラン-1,1'-シクロブタン]-6-イルオキシ]プロピル]カルバモート(ジアステレオ異性体3)	6-(3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,1'-シクロブタン]-6-イルオキシ)ピリジン-3-アミン(中間体48)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.478 分 ; m/z 454 [M+H]+.

		マート		
57		<u>tert-ブチルN-[(1R)-1-[[6- (3,3-ジメチル- 1H- イソベンゾフラン- 5-イル)オキシ]ピリジン-3-アミン</u> (中間体49) <u>tert-ブチルN-[(1R)-1-[[6- (3,3-ジメチル- 1H- イソベンゾフラン- 5-イル)オキシ]ピリジン-3-アミン</u> カルバマート	6-[3,3-ジメチル- 2,3-ジヒドロ-1- ベンゾフラン-5- イル)オキシ] ピリジン-3-アミン (中間体49)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.459 分 ; m/z 442 [M+H]+.
58		<u>tert-ブチルN-[(1R)-1-[[2-[[3- メチル-3-(トリフルオロメチル)- 1,3-ジヒドロ-2- ベンゾフラン-5- イル)オキシ]ピリミ- ジン-5- イル]オキシ]ピリミ- ジン-5- イル]カルバモイル] プロピル]カルバマート (ジアステレオ 異性体1) </u>	2-[3-メチル-3- (トリフルオロメチル)- 1,3-ジヒドロ-2- ベンゾフラン-5- イル]オキシ]ピリミ- ジン-5-アミン (中間体51、 エナンチオマー1)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.423 分 ; m/z 497 [M+H]+.
59		<u>tert-ブチルN-[(1R)-1-[[2-[[3- メチル-3-(トリフルオロメチル)- 1,3-ジヒドロ-2- ベンゾフラン-5- イル)オキシ]ピリミ- ジン-5- イル]オキシ]ピリミ- ジン-5- イル]カルバモイル] プロピル]カルバマート (ジアステレオ 異性体2) </u>	2-[3-メチル-3- (トリフルオロメチル)- 1,3-ジヒドロ-2- ベンゾフラン-5- イル]オキシ]ピリミ- ジン-5-アミン (中間体52、 エナンチオマー2)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.414 分 ; m/z 497 [M+H]+.

10

20

30

40

		イル]カルバモイル] プロピル]カルバマート (ジアステレオ 異性体2)		
60		tert-ブチルN- [(1R)-1-[(2- スピロ[1H- イソベンゾフラン- 3,1- シクロブタン]-5- イルオキシ]ピリミ ジン-5-アミン (中間体50) イル]カルバモイル] プロピル]カルバマート	2-(3H-スピロ[2- ベンゾフラン-1,1'- シクロブタン]-6- イルオキシ)ピリミ ジン-5-アミン (中間体50)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.373 分 ; m/z 455 [M+H] ⁺ .

10

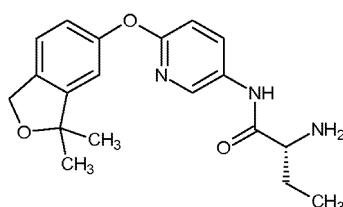
20

【0176】

(中間体61)

((2R)-2-アミノ-N-[6-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル
]ブタンアミド)

【化66】



30

tert-ブチルN-[(1R)-1-[[6-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-
ピリジル]カルバモイル]プロピル]カルバマート(中間体53、25mg、0.0566mmol)のDCM(2mL)
溶液に、2,2,2-トリフルオロ酢酸(0.5mL、6.53mmol)を加え、該反応混合物を0℃で3時間
攪拌した。該反応物を、DCM(10mL)で希釈し、pHが~8になるようにしながらNaHCO₃の飽和
水溶液を加えた。2相を分離し、有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させると、標
記化合物(18mg)を白色固体として与えた。

LC/MS: QC_3_MIN: Rt=1.970 分 ; m/z 342 [M+H]⁺.

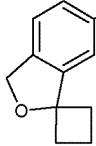
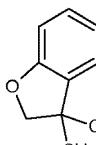
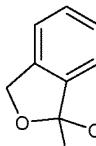
40

【0177】

下記の化合物は、tert-ブチルN-[(1R)-1-[[6-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-
イル)オキシ]-3-ピリジル]カルバモイル]プロピル]カルバマート(中間体49)を適切なBoc
保護されたアミンに代えて、上記の方法を利用して製造した。

【表 1 7】

中間体	構造	名称	Boc保護されたアミン	LCMS
62		(2R)-2-アミノ-N-[(1R)-1-[(6-[(3R)-3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-1,3-ベンゾ二オキソ-2-イル]オキシ]ピリジン-3-イル)プロパンアミド(ジアステレオ異性体1)]	tert-ブチルN-[(1R)-1-[(6-[(3R)-3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-1,3-ベンゾ二オキソ-2-イル]オキシ)3-ヒドロ-1H-イソベンゾフラン-5-イル]カロバモール]プロピル]カロバモールト(ジアステレオ異性体1)(中間体54)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1.976 分 ; m/z 396 [M+H]+. 10
63		(2R)-2-アミノ-N-[(1R)-1-[(6-[(3S)-3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-1,3-ベンゾ二オキソ-2-イル]オキシ]ピリジン-3-イル)プロパンアミド(ジアステレオ異性体2)]	tert-ブチルN-[(1R)-1-[(6-[(3S)-3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-1,3-ベンゾ二オキソ-2-イル]オキシ)3-ヒドロ-1H-イソベンゾフラン-5-イル]カロバモイル]プロピル]カロバモールト(ジアステレオ異性体2)(中間体55)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1.999 分 ; m/z 396 [M+H]+. 30

64		(2R)-2-アミノ-N-[6-(3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,1'-シクロブタン]-6-イルオキシ)ピリジン-3-イル]ブタンアミド	tert-ブチルN-[(1R)-1-[(6-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-5-イルオキシ-3-ピリジル)カルバモイル]プロピル]カルバマート(中間体56)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1.893 分 ; m/z 354 [M+H]+.	10
65		(2R)-2-アミノ-N-[6-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリジン-3-イル]ブタンアミド	tert-ブチルN-[(1R)-1-[(6-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル)カルバモイル]プロピル]カルバマート(中間体57)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1.897 分 ; m/z 342 [M+H]+.	20
66		(2R)-2-アミノ-N-[2-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル]ブタンアミド(ジアステレオ異性体1)	tert-ブチルN-[(1R)-1-[[2-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル]カルバモイル]プロピル]カルバマート(ジアステレオ異性体1)(中間体58)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.003 分 ; m/z 397 [M+H]+.	30
					40

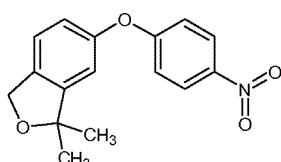
67		(2R)-2-アミノ-N- (2-[[3-メチル-3- (トリフルオロメチル)1,3-ジヒドロ-2- ベンゾフラン-5- イル]オキシ]ピリミ ジン-5- イル]ブタンアミド (ジアステレオ 異性体2)	tert-ブチルN-[(1R)- 1-[[2-[[3-メチル- 3-(トリフルオロメチル)1H- イソベンゾフラン-5- イル]オキシ] ピリミジン-5- イル]カルバモイル] プロピル]カルバ マート (ジアステレオ異性体 2) (中間体59)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1.880 分 ; m/z 397 [M+H] ⁺ .	10
68		(2R)-2-アミノ-N- (2-[(2S)-2-(3H-スピロ[2- ベンゾフラン-1', シクロブタン]-6- イルオキシ]ピリミジン-5- イル]ブタンアミド	tert-ブチルN-[(1R)- 1-[(2-スピロ[1H- イソベンゾフラン- 3,1'-シクロブタン]- 5-イルオキシピリ ミジン-5- イル]カルバモイル] プロピル]カルバマート (中間体60)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1.890 分 ; m/z 355 [M+H] ⁺ .	20

【0178】

(中間体69)

(1,1-ジメチル-6-(4-ニトロフェノキシ)-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン)

【化67】



3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール(中間体18、500mg、3.04mmol)及び炭酸カリウム(1.05g、7.6mmol)を、アセトニトリル(7.5mL)に懸濁させた。1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(386mg、2.74mmol)を加え、該混合物を窒素下70℃で一晩攪拌し、次いで80℃で4時間攪拌した。さらなる1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(86mg、0.6mmol)を加え、反応が完了するまで該混合物を還流加熱した。冷却後、水及び酢酸エチルを加え、2層を分離した。有機相をブラインで3回洗浄し、次いで、無水Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をイソプロパノール中でトリチュレートし、固体をさらなるイソプロパノールで洗浄すると、標記化合物(500mg)を与えた。

40

【化68】

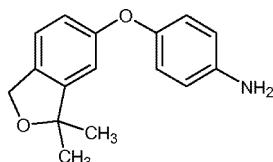
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.27-8.23 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.13-7.09 (m, 2H), 7.07 (dd, 1H), 4.97 (s, 2H), 1.42 (s, 6H). ¹³C-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 163.1, 153.8, 149.7, 142.1, 135.5, 126.2, 123.0, 119.6, 117.1, 113.3, 85.0, 69.6, 28.0.

【0179】

(中間体70)

(4-[(3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)オキシ]アニリン)

【化69】



10

1,1-ジメチル-6-(4-ニトロフェノキシ)-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン(中間体69、280mg、0.98mmol)をエタノール(5ml)に溶解させ、5%w/wPd/Cを加え、該反応混合物を水素雰囲気下で(2バール)4時間攪拌した。触媒を濾去し、溶媒を蒸発乾固させると薄黄色の固体を与える、それをEt₂O中への再スラリーにより精製すると、標記化合物(80mg)を灰白色の固体としてえた。

UPLC_A: Rt=0.67 分、m/z 256 [M+H]⁺.

20

【化70】

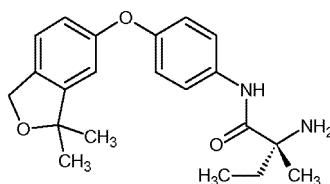
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7.14 (d, 1H), 6.78-6.73 (m, 3H), 6.70 (dd, 1H), 6.60-6.56 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 1.37 (s, 6H). ¹³C-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 158.6, 148.8, 145.9, 145.3, 131.5, 122.0, 120.6, 115.6, 114.8, 109.1, 84.8, 69.4, 28.0.

【0180】

(中間体71)

((2R)-2-アミノ-N-[4-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]フェニル]-2-メチル-ブタンアミド)

【化71】



30

4-[(3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)オキシ]アニリン(中間体70、120mg、0.47mmol)及びメチル-D-イソバリン酸塩酸塩(80mg、0.52mmol)を、アセトニトリル(1.5mL)と酢酸エチル(0.5mL)の混合物に懸濁させた。T3Pの酢酸エチル中の50%w/w溶液(1.1等量)を滴加した。該反応混合物を室温で30分間攪拌し、次いで80℃で4時間攪拌した。該反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル及び飽和Na₂CO₃溶液で処理し、10分間激しく攪拌した。2層を分離し、有機層をブラインドで2回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣を、溶離液として100:0から90:10のジクロロメタン/メタノールを使用して、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、標記化合物(140mg)を与えた。

40

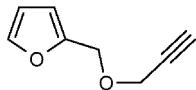
UPLC_A: Rt=0.72 分、m/z 355 [M+H]⁺.

【0181】

(中間体72)

(2-[(2-プロピン-1-イルオキシ)メチル]フラン)

【化72】



水素化ナトリウム(1.570g、39.2mmol)のDMF(46ml)中のアルゴン下0°で攪拌されている懸濁液に、2-フラニルメタノール(3.5g、35.7mmol)のDMF(4ml)溶液を20分かけて滴加した。該反応混合物を0°で15分間攪拌した。トルエン中80%の3-ブロモ-1-ブロピン(4.24g、35.7mmol)を、0°で10分間滴下し、次いで、該混合物を室温で一晩攪拌したままにした。水を加え、次いで該混合物をエチルエーテルで3回抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで10乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、95/5から85/15のシクロヘキサン/酢酸エチルの勾配により溶離させて、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した(Biotage SP1装置)。蒸発させると標記化合物を与えた(1.63g、収率35%)。

【化73】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7.66 (1H, d), 6.41 - 6.49 (2H, m), 4.46 (2H, s), 4.12 (2H, d), 3.48 (1H, t).

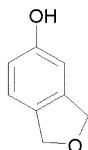
【0182】

(中間体73)

(1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール)

20

【化74】



[2-[(2-ブロピン-1-イルオキシ)メチル]フラン](中間体72、1.63g、11.97mmol)のアセトニトリル(60ml)中のアルゴン下室温で攪拌されている溶液に、ニートの三塩化金(0.182g、0.599mmol)を加えた。該反応混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、三塩化金を加え(120mg)、2時間後さらに三塩化金を加えた(226mg)。1時間後、該混合物を濃縮し、粗製物を、シクロヘキサン/酢酸エチル90/10により溶離させて、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した(Biotage SP1)。蒸発させると標記化合物1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール(356mg)及び1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-4-オール(100mg)を与えた。

【化75】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9.36 (1H, s), 7.11 - 7.02 (1H, m), 6.70 - 6.61 (2H, m), 4.89 (4H, m).

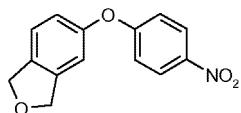
【0183】

(中間体74)

(5-[(4-ニトロフェニル)オキシ]-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン)

40

【化76】



1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール(中間体73、100mg、0.734mmol)、1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(109mg、0.771mmol)、及び炭酸カリウム(508mg、3.67mmol)のアセトニトリル(10ml)溶液を、密封したバイアル中で、アルゴン下100°で2時間攪拌した。固体を濾過し、ジクロロメタンで洗浄した。有機相を真空下で濃縮すると、標記化合物(184mg、収率50%)を与えた。

率96%)を与えた。

【化77】

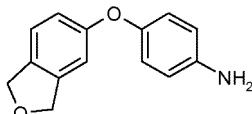
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ ppm 8.29 - 8.21 (2H, m), 7.42 (1H, d), 7.21 - 7.06 (4H, m), 5.01 (4H, d).

【0184】

(中間体75)

(4-(1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イルオキシ)アニリン)

【化78】



10

5-[(4-ニトロフェニル)オキシ]-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン(中間体74、190mg、0.739mmol)、ヒドラジン水和物(0.046ml、1.477mmol)、及びPd/C(157mg、0.148mmol)のエタノール(6ml)溶液をアルゴン下90℃で攪拌した。4.5時間後、0.2等量のPd/C及び2等量のヒドラジン水和物を加えた。さらに1時間後、該反応混合物を室温に冷却し、次いでセライトで濾過し、メタノールで洗浄した。有機相を濃縮し、残渣をSCXにより精製すると、標記化合物(152mg)を与えた。

【化79】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ ppm 7.21 (1H, m), 6.81 - 6.71 (4H, m), 6.61 - 6.55 (2H, m), 5.02 - 4.95 (2H, m), 4.94 - 4.89 (4H, m).

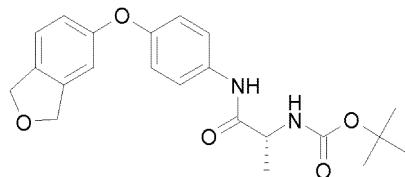
20

【0185】

(中間体76)

(1,1-ジメチルエチル((1R)-2-{{[4-(1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イルオキシ)フェニル]アミノ}-1-メチル-2-オキソエチル)カルバマート)

【化80】



30

N-{{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-D-アラニン(97mg、0.515mmol)、DIPEA(0.138ml、0.792mmol)、及びTBTU(191mg、0.594mmol)の1,2-ジクロロエタン(3ml)中の懸濁液をアルゴン下室温で45分間攪拌した。4-(1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イルオキシ)アニリン(中間体75、81mg、0.356mmol)を加え、該混合物を、室温で一晩攪拌したままにした。ブラインを加え、該混合物を分離管(separator tube)中で分離した。水相をジクロロメタンで2回抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、溶離液として100:0から85:15のシクロヘキサン/酢酸エチルの勾配を利用してシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製すると(Biotage SP1)、標記化合物(130mg)を与えた。

40

【化81】

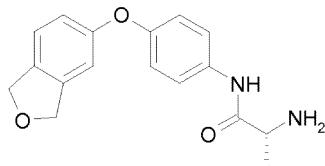
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ ppm 9.99 - 9.92 (1H, m), 7.61 (2H, d), 7.32 - 7.26 (1H, m), 7.11 - 7.05 (1H, m), 6.99 (2H, d), 6.93 - 6.86 (2H, m), 4.96 (4H, d), 4.15 - 4.05 (1H, m), 1.39 (9H, s), 1.26 (3H, d).

【0186】

(中間体77)

(N¹-[4-(1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イルオキシ)フェニル]-D-アラニンアミド)

【化82】



1,1-ジメチルエチル((1R)-2-{{4-[(1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)オキシ]フェニル}アミノ}-1-メチル-2-オキソエチル)カルバマート(中間体76、130mg、0.326mmol)及びTFA(1ml)のジクロロメタン(4ml)溶液をアルゴン下室温で攪拌した。該反応混合物を室温で1時間攪拌した。該混合物を濃縮し、残渣をSCXにより精製すると標記化合物(94mg)を与えた。それを次の工程で直接使用した。

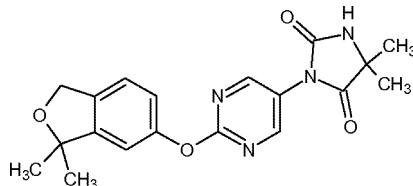
UPLC_A : Rt=0.64 分; m/z 299 [M+H]⁺

【0187】

(実施例1)

(3-[2-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン)

【化83】



3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-オール(中間体18、15mg、0.0914mmol)のDMF(1ml)溶液に、3-(2-クロロピリミジン-5-イル)-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(中間体1、19.785mg、0.0822mmol)及び炭酸カリウム(25.252mg、0.1827mmol)を加えた。該反応混合物を80℃で1時間攪拌した。該反応物を、飽和塩化アンモニウム(5ml)でクエンチし、酢酸エチル10mlで抽出した。有機層をブライン(3×10ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、カラムとしてのSNAP 10g及び溶離液として75:25から30:70のシクロヘキサン/酢酸エチルを使用して、シリカゲル(Biotageシステム)のフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると標記化合物(6mg)を与えた。

LC/MS: QC_3_MIN: Rt=2.277 分; m/z 369 [M+H]⁺, 759 [2M+Na]⁺。

【化84】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.73 (br.s, 1H), 8.71 (s, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 4.97 (s, 2H), 1.40-1.44 (m, 12H).

【0188】

下記の化合物は、3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-オール(中間体18)を適切なフェノールに代えて、上記の方法を利用して製造した。最終生成物は、フラッシュ-クロマトグラフィー(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)により精製した。

10

20

30

40

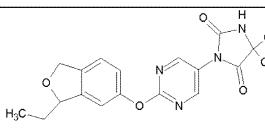
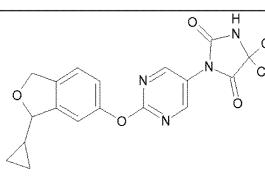
【表 1 8】

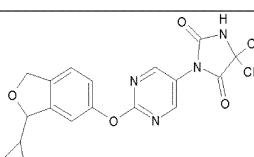
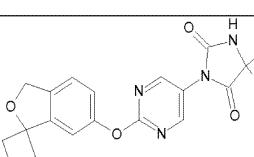
実施例	構造	名称	フェノール	LCMS	NMR
2		<u>3-[2-[3,3-ジエチル-1,3-ベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル</u> <u>ジメチル</u> <u>イミダゾリジン-2-4-ジオン</u>	3,3-ジエチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール (中間体19)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.397 分 ; m/z 397 [M+H]+, 815 [2M+Na]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.73 (br.s, 1H), 8.70 (s, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.01 (s, 2H), 1.74 (q, 4H), 1.42 (s, 6H), 0.69 (t, 6H).
3		<u>3-[2-[3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロベンゾフラン-5-フラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル</u> <u>ジメチル</u> <u>イミダゾリジン-2-4-ジオン</u> <u>(エナンチオマー1)</u>	3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール (中間体30)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.144 分 ; m/z 397 [M+H]+, 815 [2M+Na]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.73 (br.s, 1H), 8.70 (s, 2H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 4.94-5.09 (m, 2H), 4.83-4.87 (m, 1H), 1.42 (s, 6H), 0.91 (s, 9H).
4		<u>3-[2-[3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロベンゾフラン-5-フラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル</u>	3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール (中間体31)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.197 分 ; m/z 397 [M+H]+, 815 [2M+Na]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.73 (br.s, 1H), 8.70 (s, 2H), 7.33-7.38 (m,

10

20

30

		<u>イル)オキシピリミジン-5-イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2-ジオン(エナンチオマー1)</u>	エナンチオマー1)		7.34 (d, 1H), 7.12-7.18 (m, 2H), 5.09-5.14 (m, 1H), 4.93-5.06 (m, 2H), 1.81-1.92 (m, 1H), 1.59-1.70 (m, 1H), 1.42 (s, 6H), 0.89 (t, 3H).	10
8		<u>3-[2-[(3-エチル-1,3-ジヒドロイソベンゾ-5-フラン-5-オール)-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2-ジオン(エナンチオマー2)]</u>	3-エチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール (中間体) 35エナンチオマー2)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.040 分 ; m/z 369 [M+H]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.73 (br.s, 1H), 8.70 (s, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.12-7.18 (m, 2H), 5.09-5.14 (m, 1H), 4.93-5.06 (m, 2H), 1.81-1.92 (m, 1H), 1.59-1.70 (m, 1H), 1.42 (s, 6H), 0.89 (t, 3H).	20
9		<u>3-[2-[(3-シクロプロピル-1,3-ジヒドロイソベンゾ-5-フラン-5-オール)-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2-ジオン(エナンチオマー1)]</u>	3-シクロプロピル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール (中間体) 36エナンチオマー1)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.051 分 ; m/z 381 [M+H]+, 783 [2M+Na]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.73 (br.s, 1H), 8.70 (s, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.16 (dd, 1H), 5.01-5.08 (m, 1H), 4.90-4.96 (m, 1H), 4.54-4.59 (m,	30

				1H), 1.42 (s, 6H), 1.02-1.12 (m, 1H), 0.44-0.58 (m, 3H), 0.32- 0.39 (m, 1H).
<u>10</u>		<u>3-[2-[3-</u> <u>シクロプロピル-1,3-</u> <u>ジヒドロイソベンゾ-</u> <u>フラン-5-</u> <u>イル)オキシピリミ-</u> <u>ジン-5-イル]-5,5-</u> <u>ジメチル-</u> <u>イミダゾリジン-2-</u> <u>4-ジオン</u> <u>(エナンチオマー-2)</u>	3-シクロプロピル- 1,3-ジヒドロ-2- ベンゾフラン-5- オール (中間体 2)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1.938 分 ; m/z 381 [M+H]+. ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.73 (br.s, 1H), 8.70 (s, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.16 (dd, 1H), 5.01-5.08 (m, 1H), 4.90- 4.96 (m, 1H), 4.54-4.59 (m, 1H), 1.42 (s, 6H), 1.02-1.12 (m, 1H), 0.44-0.58 (m, 3H), 0.32- 0.39 (m, 1H).
<u>11</u>		<u>5,5-ジメチル-3-</u> <u>(2-スピロ[1H-</u> <u>イソベンゾフラン-</u> <u>3,1'-</u> <u>シクロブタン]-5-</u> <u>イル)オキシピリミ-</u> <u>ジン-5-</u> <u>イル)イミダゾリジン</u> <u>-24-ジオン</u>	3H-スピロ[2- ベンゾフラン- 1,1'- シクロブタン]-6- オール (中間体 24)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.188 分 ; m/z 381 [M+H]+. ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.73 (br.s, 1H), 8.71 (s, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 4.97 (s, 2H), 2.42-2.52 (m, 2H), 2.28-2.38 (m, 2H), 1.77- 1.99 (m, 2H),

				1.42 (s, 6H).	
12		<u>5,5-ジメチル-3-[2-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロペンタン]-5-イルオキシピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2-4-ジョン</u>	3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,1'-シクロペンタン]-6-オール (中間体25)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1.904 分 ; m/z 395 [M+H]+, 811 [2M+Na]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.73 (br.s, 1H), 8.70 (s, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 4.93 (s, 2H), 1.72-1.98 (m, 8H), 1.42 (s, 6H).
13		<u>5,5-ジメチル-3-[2-[3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロインベンゾフラン-5-イルオキシピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2-4-ジョン(エナンチオマー1)</u>	3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-オール (中間体28エナンチオマー1)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.174 分 ; m/z 409 [M+H]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.74 (br.s, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 5.82-5.90 (m, 1H), 5.17-5.26 (m, 2H), 1.42 (s, 6H).
14		<u>5,5-ジメチル-3-[2-[3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロインベンゾフラン-5-イルオキシピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2-4-ジョン(エナンチオマー2)</u>	3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-オール (中間体29エナンチオマー2)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.249 分 ; m/z 409 [M+H]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.74 (br.s, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 5.82-5.90 (m, 1H), 5.17-5.26 (m, 2H), 1.42 (s, 6H).

		(エナンチオマー-2)			6H).
15		<u>3-[2-[3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル</u> <u>ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン</u>	3,3-ジメチル- 2H-ベンゾフラン- ベンゾフラン-5- イル)オキシピリミ ジン-5-イル]-5,5- ジメチル- イミダゾリジン- 2,4-ジオン	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.172 分 ; m/z 369 [M+H]+, 759 [2M+Na]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.72 (br.s, 1H), 8.68 (s, 2H), 7.11 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.25 (s, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.29 (s, 6H).
16		<u>3-[2-(4,4-ジメチルイソクロマン-6-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン</u>	4,4-ジメチル- ジメチルイソクロ マン-6- イル)オキシピリミ ジン-5-イル]-5,5- ジメチル- イミダゾリジン-2 4-ジオン	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1.766 分 ; m/z 383 [M+H]+, 787 [2M+Na]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.73 (br.s, 1H), 8.70 (s, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.20 (s, 6H).

10

20

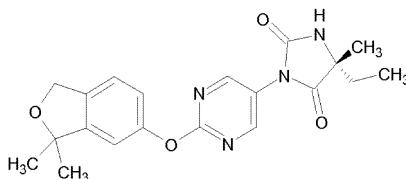
30

【0189】

(実施例17)

((5R)-3-[2-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン)

【化85】



40

3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-オール(中間体18、15mg、0.0914mmol)のDMF(1ml)溶液に、(5R)-3-(2-クロロピリミジン-5-イル)-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(中間体2、20.938mg、0.0822mmol)及び炭酸カリウム(25.252mg、0.1827mmol)を加えた。該反応混合物を80℃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(5ml)でクエンチし、酢酸エチル10mlで抽出した。有機層をブライン(3×10ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、カラムとしてのSNAP 10g及び溶離液としての75:25から30:70のシクロヘキサン/酢酸エチルを使用して、シリカゲル(Biotageシステム)のフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると標記化合物(20mg)を与えた。

50

LC/MS: QC_3_MIN: Rt=2.184 分; m/z 383 [M+H]⁺, 787 [2M+Na]⁺。

【化 8 6】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.70 (s, 3H), 7.31 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 4.97 (s, 2H), 1.74-1.83 (m, 1H), 1.62-1.71 (m, 1H), 1.42 (s, 6H), 1.40 (s, 3H), 0.88 (t, 3H).

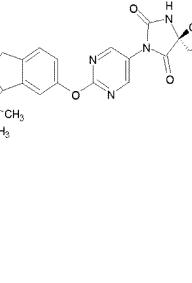
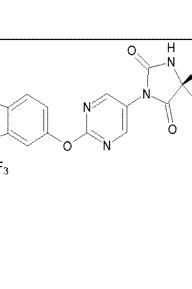
【0 1 9 0】

下記の化合物は、3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-オール(中間体18)を適切なフェノールに代えて、上記の方法を利用して製造した。最終生成物は、フラッシュ-クロマトグラフィー(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)により精製した。

10

【表 1 9】

実施例	構造	名称	フェノール	LCMS	NMR
18		(5R)-3-[2-[3,3- ジメチル-1H- イソベンゾフラン- 5- イル)オキシ]ピリミ ジン-5-イル]-5- エチル-5-メチル- イミダゾリジン- 2,4-ジオン	3,3-ジエチル-1,3- ジヒドロ-2- ベンゾフラン-5- オール(中間体19)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.241 分; m/z 411 [M+H] ⁺ , 843 [2M+Na] ⁺ .	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.70 (s, 3H), 7.31 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.01 (s, 2H), 1.61-1.83 (m, 6H), 1.40 (s, 3H), 0.87 (t, 3H), 0.69 (t, 6H).
19		(5R)-3-[2-[3- tert-ブチル-1,3- ジヒドロイソベンゾ フラン-5- イル)オキシ]ピリミ ジン-5-イル]-5- エチル-5-メチル- イミダゾリジン- 2,4-ジオン (ジアステレオ 異性体)	3-tert-ブチル-1,3- ジヒドロ-2- ベンゾフラン-5- オール (中間体 30エナンチオマー 1)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.185 分; m/z 411 [M+H] ⁺ , 843 [2M+Na] ⁺ .	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.68-8.73 (m, 3H), 7.34- 7.38 (m, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 5.03-5.09 (m, 1H), 4.94- 4.99 (m, 1H), 4.84-4.88 (m, 1H), 1.72-1.82 (m, 1H), 1.61- 1.71 (m, 1H),

				1.40 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.87 (t, 3H).	
20		<u>(5R)-3-[2-[(3-tert-butyl-1,3-dihydro-2H-1,3-dioxolane-2-yl)oxy]benzyl]imidazo[1,2-b]pyrimidine-5(4H)-one</u>	3- <i>tert</i> -ブチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール (中間体 31エナンチオマー 2)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.217 分 ; m/z 411 [M+H]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.68-8.73 (m, 3H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 5.03-5.09 (m, 1H), 4.94-4.99 (m, 1H), 4.84-4.88 (m, 1H), 1.72-1.82 (m, 1H), 1.61-1.71 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.87 (t, 3H).
21		<u>(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[2-[(3-トリフルオロメチル-1,3-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサン-2-yl) methyl]imidazo[1,2-b]pyrimidine-2(1H)-one</u>	3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール (中間体 32エナンチオマー 1)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.309 分 ; m/z 437 [M+H]+, 895 [2M+Na]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.69-8.74 (m, 3H), 7.47 (d, 1H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.35 (dd, 1H), 5.12-5.23 (m, 1H), 1.73-1.83 (m, 1H), 1.62-1.72 (m, 4H), 1.40 (s, 3H), 0.87 (t, 3H).

22		<u>(5R)-5-エチル-5-</u> <u>メチル-3-[2-[3-</u> <u>メチル-3-</u> <u>トリフルオロメチル</u> <u>-1H-</u> <u>イソベンゾフラン-</u> <u>5-</u> <u>イルオキシピリミ</u> <u>ジン-5-</u> <u>イルイミダゾリジン</u> <u>-24-ジオン</u> <u>(ジアステレオ</u> <u>異性体2)</u>	3-メチル-3- (トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2- ベンゾフラン-5- オール (中間体 33エナンチオマー 2)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.313 分 ; m/z 437 [M+H]+, 895 [2M+Na]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.69-8.74 (m, 3H), 7.47 (d, 1H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.35 (dd, 1H), 5.12-5.23 (m, 1H), 1.73-1.83 (m, 1H), 1.62-1.72 (m, 4H), 1.40 (s, 3H), 0.87 (t, 3H).	10
23		<u>(5R)-5-エチル-3-</u> <u>[2-[3-エチル-1,3-</u> <u>ジヒドロイソベンゾ</u> <u>フラン-5-</u> <u>イルオキシピリミ</u> <u>ジン-5-イル-5-</u> <u>メチル-</u> <u>イミダゾリジン</u> <u>-24-ジオン</u> <u>(ジアステレオ</u> <u>異性体1)</u>	3-エチル-1,3- ジヒドロ-2- ベンゾフラン-5- オール (中間体 34エナンチオマー 1)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.201 分 ; m/z 383 [M+H]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.68-8.73 (m, 3H), 7.34 (d, 1H), 7.12-7.18 (m, 2H), 5.09-5.14 (m, 1H), 5.00-5.06 (m, 1H), 4.93-4.99 (m, 1H), 1.72-1.93 (m, 2H), 1.58-1.71 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 0.83-0.93 (m, 6H).	20
24		<u>(5R)-5-エチル-3-</u> <u>[2-[3-エチル-1,3-</u> <u>ジヒドロイソベンゾ</u> <u>フラン-5-</u> <u>イルオキシピリミ</u>	3-エチル-1,3- ジヒドロ-2- ベンゾフラン-5- オール (中間体	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1.782 分 ; m/z 383 [M+H]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.68-8.73 (m, 3H), 7.34 (d, 1H), 7.12-7.18 (m, 1H),	30

		<u>ジン-5-イル]-5-</u> <u>メチル-</u> <u>イミダゾリジン-</u> <u>2,4-ジオン</u> <u>(ジアステレオ</u> <u>異性体2)</u>	35エナンチオマー 2)		(m, 2H), 5.09- 5.14 (m, 1H), 5.00-5.06 (m, 1H), 4.93-4.99 (m, 1H), 1.72- 1.93 (m, 2H), 1.58-1.71 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 0.83-0.93 (m, 6H).	10
25		<u>(5R)-3-[2-[3-</u> <u>シクロプロピル-13-</u> <u>ジヒドロイソベンゾ</u> <u>フラン-5-</u> <u>イル)オキシ]ピリミ</u> <u>ジン-5-イル]-5-</u> <u>エチル-5-メチル-1</u> <u>ミダゾリジン-</u> <u>2,4-ジオン</u> <u>(ジアステレオ</u> <u>異性体1)</u>	3-シクロプロピル- 1,3-ジヒドロ-2- ベンゾフラン-5- オール (中間体 36エナンチオマー 1)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.109 分 ; m/z 395 [M+H]+, 811 [2M+Na]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.68-8.73 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H), 5.01- 5.08 (m, 1H), 4.90-4.96 (m, 1H), 4.53-4.58 (m, 1H), 1.73- 1.84 (m, 1H), 1.61-1.72 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.02-1.12 (m, 1H), 0.87 (t, 3H), 0.44-0.58 (m, 3H), 0.32-0.39 (m, 1H).	20
26		<u>(5R)-3-[2-[3-</u> <u>シクロプロピル-13-</u> <u>ジヒドロイソベンゾ</u> <u>フラン-5-</u>	3-シクロプロピル- 1,3-ジヒドロ-2- ベンゾフラン-5- オール	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.054 分 ; m/z 395 [M+H]+, 811 [2M+Na]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.68-8.73 (m, 3H), 7.35 (d,	30

		<p><u>イル)オキシピリミジン-5-イル-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体2)</u></p>	(中間体2)	395 [M+H]+. (m, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H), 5.01-5.08 (m, 1H), 4.90-4.96 (m, 1H), 4.53-4.58 (m, 1H), 1.73-1.84 (m, 1H), 1.61-1.72 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.02-1.12 (m, 1H), 0.87 (t, 3H), 0.44-0.58 (m, 3H), 0.32-0.39 (m, 1H).	10 20
27		<p><u>(5R)-5-エチル-5-メチル-3-(2-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1-]シクロブタン]-6-オール</u></p> <p>(中間体24)</p> <p><u>ルオキシピリミジン-5-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン</u></p>	3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,1'-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1-]シクロブタン]-6-オール	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1.905 分 ; m/z 395 [M+H]+, 811 [2M+Na]+. ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.68-8.73 (m, 3H), 7.45 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 4.97 (s, 2H), 2.42-2.52 (m, 2H), 2.28-2.38 (m, 2H), 1.61-1.98 (m, 4H), 1.40 (s, 3H), 0.87 (t, 3H).	30
28		<p><u>(5R)-5-エチル-5-メチル-3-(2-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1-]シクロペンタン]-6-オール</u></p>	3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,1'-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1-]シクロペンタン]-6-オール	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1.957 分 ; m/z 409 [M+H]+, 839 [1H], 7.18 (d, 1H),	40

		<p><u>シクロペンタント</u> <u>5-</u> <u>イルオキシピリミ</u> <u>ジン-5-</u> <u>イルイミダゾリジン</u> <u>-24-ジオン</u></p>	オール (中間体25)	[2M+Na]+.	7.12 (dd, 1H), 4.93 (s, 2H), 1.61-1.99 (m, 10H), 1.40 (s, 3H), 0.87 (t, 3H).
29		<p><u>(5R)-5-エチル-5-</u> <u>メチル-3-[2-[3-</u> <u>(トリフルオロメチル</u> <u>)-1,3-</u> <u>ジヒドロイソベンゾ</u> <u>フラン-5-</u> <u>イルオキシピリミ</u> <u>ジン-5-</u> <u>イルイミダゾリジン</u> <u>-24-ジオン</u> <u>(ジアステレオ</u> <u>異性体1)</u></p>	3- (トリフルオロメチル)-1,3- ジヒドロイソベンゾ フラン-5-オール (中間体 28エナンチオマー 1)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.280 分 ; m/z 423 [M+H]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.68-8.73 (m, 3H), 7.51 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 5.82- 5.90 (m, 1H), 5.16-5.26 (m, 2H), 1.73-1.84 (m, 1H), 1.61- 1.72 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 0.87 (t, 3H).
30		<p><u>(5R)-5-エチル-5-</u> <u>メチル-3-[2-[3-</u> <u>(トリフルオロメチル</u> <u>)-1,3-</u> <u>ジヒドロイソベンゾ</u> <u>フラン-5-</u> <u>イルオキシピリミ</u> <u>ジン-5-</u> <u>イルイミダゾリジン</u> <u>-24-ジオン</u> <u>(ジアステレオ</u> <u>異性体2)</u></p>	3- (トリフルオロメチル)-1,3- ジヒドロイソベンゾ フラン-5-オール (中間体 29エナンチオマー 2)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.266 分 ; m/z 423 [M+H]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.68-8.73 (m, 3H), 7.51 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 5.82- 5.90 (m, 1H), 5.16-5.26 (m, 2H), 1.73-1.84 (m, 1H), 1.61- 1.72 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 0.87 (t, 3H).

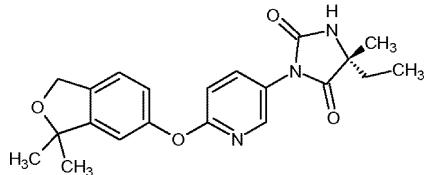
				(t, 3H).		
<u>31</u>		<u>(5R)-3-[2-[3,3-ジメチル-2H-ベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2-オニ</u>	3,3-ジメチル-2H-ベンゾフラン-5-オール (中間体44)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.258 分 ; m/z 383 [M+H]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.67-8.72 (m, 3H), 7.11 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.25 (s, 2H), 1.73-1.83 (m, 1H), 1.61-1.71 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.30 (s, 6H), 0.87 (t, 3H).	10
<u>32</u>		<u>(5R)-3-[2-(4,4-ジメチルインクロマン-6-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2-オニ N200001-65-1</u>	4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-6-オール (中間体42)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.247 分 ; m/z 397 [M+H]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.68-8.74 (m, 3H), 7.28 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.55 (s, 1H), 1.72-1.83 (m, 1H), 1.61-1.72 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.20 (s, 6H), 0.87 (t, 3H).	20 30

【 0 1 9 1 】

(実施例33)

((5R)-3-[6-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン)

【化 8 7】



3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-オール(中間体18、45mg、0.2741mmol)のDMF(1mL)

50

)溶液に、(5R)-5-エチル-3-(6-フルオロ-3-ピリジル)-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(中間体4、45.51mg、0.1918mmol)及び炭酸カリウム(75.755mg、0.5481mmol)を加えた。該反応混合物を100℃で12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(5ml)でクエンチし、酢酸エチル(10ml)で抽出した。有機層をブライン(3×10ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、カラムとしてのSNAP 10g及び溶離液としての75:25から30:70のシクロヘキサン/酢酸エチルを使用して、シリカゲル(Biotageシステム)のフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると標記化合物(25mg)を与えた。

LC/MS: QC_3_MIN: Rt=1.857 分; m/z 382 [M+H]⁺。

【化 8 8】

10

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.58 (s, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.09-7.15 (m, 2H), 7.04 (dd, 1H), 4.96 (s, 2H), 1.72-1.83 (m, 1H), 1.59-1.70 (m, 1H), 1.42 (s, 6H), 1.39 (s, 3H), 0.86 (t, 3H).

〔 0 1 9 2 〕

下記の化合物は、3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-オール(中間体18)を適切なフェノールに代えて、上記の方法を利用して製造した。最終生成物を、フラッシュ-クロマトグラフィー(溶離液としてシクロヘキサン/EtOAcを使用するシリカカートリッジ又は溶離液として水/アセトニトリルを使用する逆相C18カラム)により精製した。

【表20】

20

実施例	構造	名称	フェノール	LCMS	NMR
34		<p><u>(5R)-3-[6-[3,3-</u> <u>ジエチル-1H-</u> <u>イソペンゾフラン-</u> <u>5-イル)オキシ]3-</u> <u>ピリジル]-5-</u> <u>エチル-5-メチル-</u> <u>イミダゾリジン-</u> <u>2,4-ジオン</u></p>	3, 3-ジエチル-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール (中間体19)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.495 分 ; m/z 410 [M+H]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.58 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.00 (s, 2H), 1.59-1.82 (m, 6H), 1.39 (s, 3H), 0.86 (t, 3H), 0.69 (t, 6H).

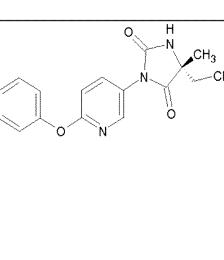
30

40

35		<u>(5R)-3-[6-[3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロイソペンソフラン-5-オール(中間体30エナンチオマー1)]</u>	3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール(中間体30エナンチオマー1)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.028 分 ; m/z 410 [M+H]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.58 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.06-7.15 (m, 3H), 5.02-5.09 (m, 1H), 4.93-4.99 (m, 1H), 4.82-4.86 (m, 1H), 1.72-1.83 (m, 1H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.86 (t, 3H).	10
36		<u>(5R)-3-[6-[3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロイソペンソフラン-5-オール(中間体31エナンチオマー2)]</u>	3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール(中間体31エナンチオマー2)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.107 分 ; m/z 410 [M+H]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.58 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.06-7.15 (m, 3H), 5.02-5.09 (m, 1H), 4.93-4.99 (m, 1H), 4.82-4.86 (m, 1H), 1.72-1.83 (m, 1H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.86 (t, 3H).	30
						40

					3H).	
37		<u>(5R)-5-エチル-5-</u> <u>メチル-3-[6-[3-</u> <u>メチル-3-</u> <u>(トリフルオロメチル</u> <u>-)1H-</u> <u>イソペンゾフラン-</u> <u>5-イル]オキシ]-3-</u> <u>ピリジルトイミダゾ</u> <u>リジン-24-ジオン</u> <u>(ジアステレオ</u> <u>異性体1)</u>	3-メチル-3- (トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2- ベンゾフラン-5- オール (中間体 32エナンチオマー 1)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.450 分 ; m/z 436 [M+H]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.58 (br.s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 5.11-5.22 (m, 2H), 1.72-1.83 (m, 1H), 1.60- 1.71 (m, 4H), 1.39 (s, 3H), 0.86 (t, 3H).	10
38		<u>(5R)-5-エチル-5-</u> <u>メチル-3-[6-[3-</u> <u>メチル-3-</u> <u>(トリフルオロメチル</u> <u>-)1H-</u> <u>イソペンゾフラン-</u> <u>5-イル]オキシ]-3-</u> <u>ピリジルトイミダゾ</u> <u>リジン-24-ジオン</u> <u>(ジアステレオ</u> <u>異性体2)</u>	3-メチル-3- (トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2- ベンゾフラン-5- オール (中間体 33エナンチオマー 2)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.429 分 ; m/z 436 [M+H]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.58 (br.s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 5.11-5.22 (m, 2H), 1.72-1.83 (m, 1H), 1.60- 1.71 (m, 4H), 1.39 (s, 3H), 0.86 (t, 3H).	30
39		<u>(5R)-5-エチル-3-</u> <u>[6-[3-エチル-1,3-</u> <u>ジヒドロイソペンゾ</u>	3-エチル-1,3- ジヒドロ-2- ベンゾフラン-5- オール	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1.863 分 ; m/z	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.58 (s,	40

		<u>フラン-5-</u> <u>イル)オキシ]-3-</u> <u>ピリジル-5-</u> <u>メチル-</u> <u>イミダゾリジン-</u> <u>2,4-ジオン</u> <u>(ジアステレオ</u> <u>異性体1)</u>	(中間体 34エナンチオマー 1)	382 [M+H]+. 1H), 8.13 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.04-7.09 (m, 2H), 5.08- 5.14 (m, 1H), 4.92-5.05 (m, 2H), 1.59-1.91 (m, 4H), 1.39 (s, 3H), 0.82-0.92 (m, 6H).	10
40		<u>(5R)-5-エチル-3-</u> <u>[6-(3-エチル-1-ジヒドロインベンゾ-</u> <u>フラン-5-</u> <u>イル)オキシ]-3-</u> <u>ピリジル-5-</u> <u>メチル-</u> <u>イミダゾリジン-</u> <u>2,4-ジオン</u> <u>(ジアステレオ</u> <u>異性体2)</u>	3-エチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール (中間体 35エナンチオマー 2)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1.959 分 ; m/z 382 [M+H]+. 1H), 8.13 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.04-7.09 (m, 2H), 5.08- 5.14 (m, 1H), 4.92-5.05 (m, 2H), 1.59-1.91 (m, 4H), 1.39 (s, 3H), 0.82-0.92 (m, 6H).	20
41		<u>(5R)-3-[6-(3-</u> <u>シクロプロピル-1-ジヒドロインベンゾ-</u> <u>フラン-5-</u> <u>イル)オキシ]-3-</u> <u>ピリジル-5-エチル-</u> <u>5-メチル-</u> <u>イミダゾリジン-</u>	3-シクロプロピル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール (中間体 36エナンチオマー 1)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.162 分 ; m/z 394 [M+H]+. 1H), 8.13 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.06-7.13 (m, 2H), 5.00-	30

43		<u>(5R)-5-エチル-5-</u> <u>メチル-3-(6-</u> <u>スピロ[1H-</u> <u>インベンゾフラン-</u> <u>3,1-</u> <u>シクロブタン]-5-</u> <u>イルオキシ-3-</u> <u>ピリジル)イミダゾ-</u> <u>リジン-2,4-ジオン</u>	3H-スピロ[2- ベンゾフラン- 1,1'-シクロブタン]-6- オール (中間体24)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1.963 分 ; m/z 394 [M+H]+, 809 [2M+Na]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.58 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 4.96 (s, 2H), 2.42-2.52 (m, 2H), 2.28-2.38 (m, 2H), 1.61-1.93 (m, 4H), 1.39 (s, 3H), 0.86 (t, 3H).	10
44		<u>(5R)-5-エチル-5-</u> <u>メチル-3-(6-</u> <u>スピロ[1H-</u> <u>インベンゾフラン-</u> <u>3,1'-シクロペンタン]-6-</u> <u>5-イルオキシ-3-</u> <u>ピリジル)イミダゾ-</u> <u>リジン-2,4-ジオン</u>	3H-スピロ[2- ベンゾフラン- 1,1'-シクロペンタン]-6- オール (中間体25)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1.997 分 ; m/z 408 [M+H]+, 837 [2M+Na]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.58 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 4.93 (s, 2H), 1.60-1.97 (m, 10H), 1.39 (s, 3H), 0.85 (t, 3H).	20
45		<u>(5R)-5-エチル-5-</u> <u>メチル-3-[6-[3-</u> <u>(トリフルオロメチル</u> <u>)]-1,3-</u> <u>ジヒドロイソベンゾ-</u> <u>フラン-5-</u> <u>フラン-5-</u>	3- (トリフルオロメチル)-1,3- ジヒドロイソベンゾ フラン-5-オール (中間体	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.381 分 ; m/z 422 [M+H]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.58 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H),	30

		<u>イル)オキシ-3-</u> <u>ピリジル)イミダゾ</u> <u>リジン-2,4-ジオン</u> <u>(ジアステレオ</u> <u>異性体1)</u>	28エナンチオマー 1)		7.27 (dd, 1H), 7.17-7.22 (m, 2H), 5.81-5.89 (m, 1H), 5.13- 5.24 (m, 2H), 1.72-1.83 (m, 1H), 1.60-1.71 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 0.86 (t, 3H).	10
46		<u>(5R)-5-エチル-5-</u> <u>メチル-3-[6-[3-</u> <u>(トリフルオロメチル</u> <u>)1,3-</u> <u>ジヒドロイソベンゾ</u> <u>フラン-5-</u> <u>イル)オキシ-3-</u> <u>ピリジル)イミダゾ</u> <u>リジン-2,4-ジオン</u> <u>(ジアステレオ</u> <u>異性体2)</u>	3- (トリフルオロメチル)-1,3- ジヒドロイソベンゾ フラン-5-オール (中間体 29エナンチオマー 2)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.416 分 ; m/z 422 [M+H]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.58 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.17-7.22 (m, 2H), 5.81-5.89 (m, 1H), 5.13- 5.24 (m, 2H), 1.72-1.83 (m, 1H), 1.60-1.71 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 0.86 (t, 3H).	20
47		<u>(5R)-3-[6-[3,3-</u> <u>ジメチル-2H-</u> <u>ベンゾフラン-5-</u> <u>イル)オキシ-3-</u> <u>ピリジル-5-</u> <u>エチル-5-メチル-</u> <u>イミダゾリジン-</u> <u>2,4-ジオン</u>	3, 3-ジメチル- 2H-ベンゾフラン- 5-オール (中間体44)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.321 分 ; m/z 382 [M+H]+, 785 [2M+Na]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.56 (br.s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.02-7.07 (m, 2H), 6.88 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.25 (s, 2H),	30

				1.72-1.83 (m, 1H), 1.59-1.70 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.29 (s, 6H), 0.86 (t, 3H).
48		<u>(5R)-3-[6-(4,4-ジメチル-3-ヒドロ-1H-ピリジル)-5-エチル-2-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン</u>	4, 4-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-6-オール (中間体42)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1.954 分 ; m/z 396 [M+H] ⁺ . ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.59 (br.s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 1.72-1.83 (m, 1H), 1.61-1.72 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.21 (s, 6H), 0.86 (t, 3H).

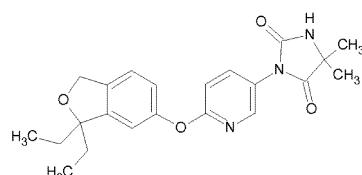
【0193】

30

(実施例49)

(3-[6-[(3,3-ジエチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン)

【化89】



40

3,3-ジエチル-1H-イソベンゾフラン-5-オール(中間体19、20mg、0.1040mmol)のDMF(1ml)溶液に、3-(6-フルオロ-3-ピリジル)-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(中間体3、23.22mg、0.1040mmol)及び炭酸カリウム(28.756mg、0.2081mmol)を加えた。該反応混合物を100℃で12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(5ml)でクエンチし、酢酸エチル10mlで抽出した。有機層をブラインで洗浄(3×10ml)し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、カラムとしてのSNAP 10g及び溶離液としての85:15から20:80のシクロヘキサン/酢酸エチルを使用して、シリカゲル(Biotageシステム)のフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると標記化合物(19mg)を白色固体としてえた。

LC/MS: QC_3_MIN: Rt=2.405 分 ; m/z 396 [M+H]⁺.

50

【化90】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.61 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.00 (s, 2H), 1.74 (q, 4H), 1.41 (s, 6H), 0.69 (t, 6H).

【0194】

下記の化合物は、3,3-ジエチル-1H-イソベンゾフラン-5-オール(中間体19)を適切なフェノールに代えて、上記の方法を利用して製造した。最終生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(溶離液としてシクロヘキサン/EtOAcを使用するシリカカートリッジ又は溶離液としての水/アセトニトリルを使用する逆相C18カラム)により精製した。

【表21】

10

実施例	構造	名称	フェノール	LCMS	NMR
50		<u>3-[6-[(3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキソロ-2-イル)オキシ]ピリジン-2-イル]シクロペントンカーボン酸</u> <u>3-[6-[(3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキソロ-2-イル)オキシ]ピリジン-5-オール</u> <u>(中間体)</u> <u>30エナンチオマー</u> <u>1)</u>	3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール (中間体)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.054 分 ; m/z 396 [M+H]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.61 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.05-7.15 (m, 3H), 5.02-5.09 (m, 1H), 4.93-4.97 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 1.40 (s, 6H), 0.90 (s, 9H).
51		<u>3-[6-[(3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキソロ-2-イル)オキシ]ピリジン-2-イル]シクロペントンカーボン酸</u> <u>3-[6-[(3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキソロ-2-イル)オキシ]ピリジン-5-オール</u> <u>(中間体)</u> <u>31エナンチオマー</u> <u>2)</u>	3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール (中間体)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.147 分 ; m/z 396 [M+H]+, 813 [2M+Na]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.61 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.05-7.15 (m, 3H), 5.02-5.09 (m, 1H), 4.99 (m, 1H),

20

30

40

		(エナンチオマー-2)			4.93-4.97 (m, 1H), 1.40 (s, 6H), 0.90 (s, 9H).
52		<u>5,5-ジメチル-3-[6-[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-インベンゾフラン-5-オール-3-イソペンゾフラン-5-オール-5-イル]オキシ-3-ビリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン</u> (エナンチオマー-1)	3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール (中間体 32エナンチオマー 1)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.388 分 ; m/z 422 [M+H]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.62 (br.s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 5.11-5.22 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.40 (s, 6H).
53		<u>5,5-ジメチル-3-[6-[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-インベンゾフラン-5-オール-3-イソペンゾフラン-5-オール-5-イル]オキシ-3-ビリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン</u> (エナンチオマー-2)	3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール (中間体 33エナンチオマー 2)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.378 分 ; m/z 422 [M+H]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.62 (br.s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 5.11-5.22 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.40 (s, 6H).
54		<u>3-[6-[3-エチル-1,3-ジヒドロインベンゾフラン-5-オール-3-イル]オキシ-3-ビリジル]-5,5-ジメチル</u>	3-エチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール (中間体 34エナンチオマー 1)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1.798 分 ; m/z 368 [M+H]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.62 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.04-7.09

		(エナンチオマー1)			1H), 4.52-4.58 (m, 1H), 1.41 (s, 6H), 1.02-1.11 (m, 1H), 0.43-0.58 (m, 3H), 0.31-0.39 (m, 1H).	10
57		<u>3-[6-[3-シクロプロピル-1,3-ジヒドロインベンゾフラン-5-オール]オキシ-3-ピリジル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン</u> (エナンチオマー2)	3-シクロプロピル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-オール (中間体)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.181 分 ; m/z 380 [M+H]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.62 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.06-7.13 (m, 2H), 5.00-5.07 (m, 1H), 4.89-4.95 (m, 1H), 4.52-4.58 (m, 1H), 1.41 (s, 6H), 1.02-1.11 (m, 1H), 0.43-0.58 (m, 3H), 0.31-0.39 (m, 1H).	20
58		<u>5,5-ジメチル-3-[6-スピロ[1H-イソベンゾフラン-1',1'-シクロブタン]-5-オール]オキシ-3-ピリジル)イミダゾリジン-2,4-ジオン</u>	3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,1'-シクロブタン]-6-オール (中間体24)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1.888 分 ; m/z 380 [M+H]+, 781 [2M+Na]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.62 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 4.96 (s, 2H),	30

				2.42-2.52 (m, 2H), 2.28-2.38 (m, 2H), 1.73-1.97 (m, 2H), 1.41 (s, 6H).	
59		<u>5,5-ジメチル-3-[6-スピロ[1H-インデン-1-イル]ピリジン-2-イル]ピラジン-2-オキシ-3-ピリジルレミダゾリジン-24-ジオン</u>	3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,1'-シクロヘキサン]-6-オール (中間体25)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1.939 分 ; m/z 394 [M+H]+, 809 [2M+Na]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.61 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 4.92 (s, 2H), 1.72-1.97 (m, 8H), 1.40 (s, 6H).
60		<u>5,5-ジメチル-3-[6-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-オール]ピラジン-2-オキシ-3-ピリジルレミダゾリジン-24-ジオン(エナンチオマー1)</u>	3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-オール (中間体28エナンチオマー1)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.247 分 ; m/z 408 [M+H]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.62 (br.s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.17-7.22 (m, 2H), 5.81-5.89 (m, 1H), 5.12-5.25 (m, 2H), 1.41 (s, 6H).
61		<u>5,5-ジメチル-3-[6-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-オール]ピラジン-2-オキシ-3-ピリジルレミダゾリジン-24-ジオン(エナンチオマー2)</u>	3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-オール (中間体28エナンチオマー2)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.296 分 ; m/z 408 [M+H]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.62 (br.s, 1H), 8.15 (d, 1H),

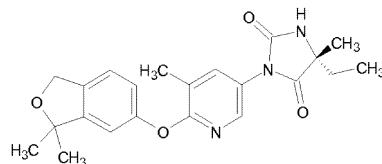
		<u>ジヒドロイソベンゾ</u> <u>フラン-5-</u> <u>イルオキシ-3-</u> <u>ピリジルトイミダゾ</u> <u>リジン-2,4-ジオン</u> <u>(エナンチオマー-2)</u>	フラン-5-オール (中間体 29エナンチオマー- 2)		7.91 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.17- 7.22 (m, 2H), 5.81-5.89 (m, 1H), 5.12-5.25 (m, 2H), 1.41 (s, 6H).	10
62		<u>3-[6-[(3,3-</u> <u>ジメチル-2H-</u> <u>ベンゾフラン-5-</u> <u>イルオキシ-3-</u> <u>ピリジル]-5,5-</u> <u>ジメチル-</u> <u>イミダゾリジン-</u> <u>2,4-ジオン</u>	3,3-ジメチル- 2H-ベンゾフラン- 5-オール (中間体44)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.238 分 ; m/z 368 [M+H]+, 757 [2M+Na]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.60 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.02-7.07 (m, 2H), 6.88 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.25 (s, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.29 (s, 6H).	20
63		<u>3-[6-(4,4-</u> <u>ジメチルイソクロ</u> <u>マン-6-イル)</u> <u>オキシ-3-ピリジル]-</u> <u>5,5-ジメチル-</u> <u>イミダゾリジン-</u> <u>2,4-ジオン</u>	4,4-ジメチル- 3,4-ジヒドロ-1H- イソクロメン-6- オール (中間体42)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.206 分 ; m/z 382 [M+H]+.		30

【0195】

(実施例64)

((5R)-3-[6-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-5-メチル-3-ピリジル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン) 40

【化91】



(5R)-5-エチル-3-(6-フルオロ-5-メチル-3-ピリジル)-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(中間体5、48mg、0.19mmol)のDMF(1ml)溶液に、3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン

50

ン-5-オール(中間体18、45mg、0.27mmol)及び炭酸カリウム(75.7mg、0.55mmol)を加え、該反応混合物を110℃で10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(5ml)でクエンチし、酢酸エチル(10ml)で抽出した。有機層をブライン(3×10ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、カラムとしてのSNAP 10g及び溶離液としての85:15から20:80のシクロヘキサン/酢酸エチルを使用して、シリカゲル(Biotageシステム)のフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、標記化合物(20mg)を白色固体として与えた。

LC/MS: QC_3_MIN: Rt=1.943 分; m/z 396 [M+H]⁺, 813 [2M+Na]⁺。

【化92】

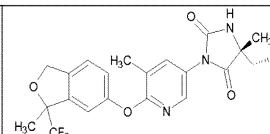
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.55 (br.s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 4.96 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.72-1.82 (m, 1H), 1.59-1.69 (m, 1H), 1.42 (s, 6H), 1.38 (s, 3H), 0.85 (t, 3H).

10

【0196】

下記の化合物は、3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-オール(中間体18)を適切なフェノールに代えて、上記の方法を利用して製造した。最終生成物を、フラッシュ-クロマトグラフィー(溶離液としてシクロヘキサン/EtOAcを使用するシリカカートリッジ又は溶離液として水/アセトニトリルを使用する逆相C18カラム)により精製した。

【表22】

65		<u>(5R)-5-エチル-5-</u> <u>メチル-3-[5-</u> <u>メチル-6-[13-</u> <u>メチル-3-</u> <u>(トリフルオロメチル</u> <u>-1H-</u> <u>イソベンゾフラン-</u> <u>5-イル]オキシ]-3-</u> <u>ピリジル]イミダゾ</u> <u>リジン-24-ジオン</u> <u>(ジアステレオ</u> <u>異性体1)</u>	3-メチル-3- (トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2- ベンゾフラン-5- オール (中間体 32エナンチオマー 1)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.520 分 ; m/z 450 [M+H] ⁺ .	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.55 (br.s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.21-7.28 (m, 2H), 5.11- 5.22 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.71-1.81 (m, 1H), 1.58-1.69 (m, 4H), 1.38 (s, 3H), 0.86 (t, 3H).

20

30

		<u>フラン-5- イル]オキシ]-3- ピリジルトイミダゾ リジン-2,4-ジオン (ジアステレオ 異性体1)</u>	28エナンチオマー 1)	1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 5.80- 5.88 (m, 1H), 5.15-5.25 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.72-1.82 (m, 1H), 1.59-1.69 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 0.85 (t, 3H).	10
69		<u>(5R)-5-エチル-5- メチル-3-[5- メチル-6-[13- (トリフルオロメチル) -1,3- ジヒドロイソベンゾ フラン-5-オール ジヒドロイソベンゾ フラン-5- イル]オキシ]-3- ピリジルトイミダゾ リジン-2,4-ジオン (ジアステレオ 異性体2)</u>	3- QC_3_MIN: Rt = 2.468 分 ; m/z 436 [M+H]+.	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.468 分 ; m/z 436 [M+H]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.56 (br.s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 5.80- 5.88 (m, 1H), 5.15-5.25 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.72-1.82 (m, 1H), 1.59-1.69 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 0.85 (t, 3H).
					20
					30

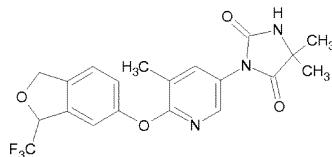
【0197】

(実施例70)

(5,5-ジメチル-3-(5-メチル-6-{[3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル]オキシ}ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー-1))

【化93】

40



3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-オール(エナンチオマー-1)(中間体28、20mg、0.098mmol)及び3-(6-フルオロ-5-メチル-3-ピリジル)-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(中間体6、27.9mg、0.118mmol)のDMF(1mL)溶液に、炭酸カリウム(27.1mg、0.196mmol)を加え、該反応混合物を110℃で48時間攪拌した。冷却後、該混合

50

物を水(5ml)で希釈し、酢酸エチル(2×10ml)で抽出した。有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、蒸発させ、残渣を、溶離液として100:0から0:100の水/アセトニトリルを使用して、C18カラム(MEGA BE Varian社製、5g)の逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製すると標記化合物(5mg)を白色固体として与えた。

LC/MS: QC_3_MIN: Rt=2.373 分; m/z 422 [M+H]⁺。

【化94】

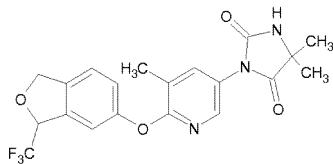
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.61 (br.s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 5.80-5.88 (m, 1H), 5.15-5.25 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.40 (s, 6H).

【0198】

(実施例71)

((5,5-ジメチル-3-(5-メチル-6-{[3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル]オキシ}ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー-2))

【化95】



10

標記化合物は、3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-オール(エナンチオマー-1)(中間体28)を3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-オール(エナンチオマー-2)(中間体29)に代えて、実施例69に記載された方法を利用して製造した。最終生成物は、溶離液として100:0から0:100の水/アセトニトリルを使用してC18カラム(MEGA BE Varian社製、5g)のフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

LC/MS: QC_3_MIN: Rt=2.335 分; m/z 422 [M+H]⁺, 865 [2M+Na]⁺。

【化96】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.61 (br.s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 5.80-5.88 (m, 1H), 5.15-5.25 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.40 (s, 6H).

20

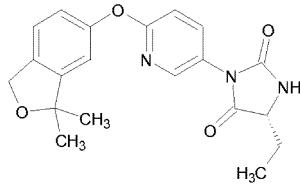
30

【0199】

(実施例72)

((5R)-3-[6-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-エチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン)

【化97】



40

(2R)-2-アミノ-N-[6-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]ブタンアミド(中間体61、18mg、0.0527mmol)のDCM(4mL)溶液に、N,N-ジエチルエタンアミン(0.022ml、0.16mmol)を加え、該反応混合物を0℃に冷却した。炭酸ビス(トリクロロメチル)(7.8mg、0.026mmol)のDCM(1mL)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、DCM(5ml)で希釈し、 NH_4Cl の飽和水溶液(10ml)で洗浄した。有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、蒸発させ、残渣を、カラムとしてのSNAP 10g及び溶離液としての80:20から10:90のシクロヘキサン/酢酸エチルを使用して、シリカゲル(Biotageシステム)のフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると標記化合物(16mg)を白色固体として与えた。

50

LC/MS: QC_3_MIN: Rt=2.159 分; m/z 368 [M+H]⁺。

【化98】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.60 (br.s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.18-4.23 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.42 (s, 6H), 0.95 (t, 3H).

【0200】

下記の化合物は、(2R)-2-アミノ-N-[6-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]ブタンアミド(中間体61)を適切なアミノアミドに代えて、上記の方法を利用して製造した。最終生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカカートリッジ; 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)により精製した。 10

【表23】

実施例	構造	名称	アミノアミド	LCMS	NMR
73		<u>(5R)-5-エチル-3-[6-[(3-メチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]ブタンアミド</u> <u>(ジアステレオ異性体1)</u>	(2R)-2-アミノ-N-[6-[(3-メチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]ブタンアミド (ジアステレオ異性体1)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.330 分; m/z 422 [M+H] ⁺ .	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.61 (br.s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 5.11-5.21 (m, 2H), 4.18-4.23 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 0.95 (t, 3H).

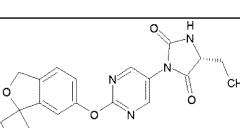
10

20

30

74		<u>(5R)-5-エチル-3-[6-[(3-メチル-3-トリフルオロメチル)-1H-]イソペンゾフラン-5-イル]オキシ-3-ピリジル)イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体2)</u>	(2R)-2-アミノ-N-[6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-]1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリジン-3-イルブタンアミド(ジアステレオ異性体2)(中間体63)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.266 分 ; m/z 422 [M+H]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.61 (br.s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 5.11-5.21 (m, 2H), 4.18-4.23 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 0.95 (t, 3H).	10
75		<u>(5R)-5-エチル-3-[6-[(3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,1'-シクロブタン]-5-イル)オキシ]ピリジル)イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体2)</u>	(2R)-2-アミノ-N-[6-[(3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,1'-シクロブタン]-5-イル)オキシ]ピリジン-3-イル]ブタンアミド(中間体64)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.254 分 ; m/z 380 [M+H]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.60 (br.s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.18-4.23 (m, 1H), 2.43-2.53 (m, 2H), 2.28-2.38 (m, 2H), 1.76-1.96 (m, 3H), 1.64-1.74 (m, 1H), 0.95 (t, 3H).	30

76		<u>(5R)-3-[6-[3,3-dimethyl-2H-1,3-dioxolane-2-yl]-5-(2-methyl-2H-1,3-dioxolane-2-yl)-2H-1,2-dihydro-3H-pyrazin-3-yl]-2H-1,2-dihydro-3H-pyrazin-3-one</u>	(2R)-2-アミノ-N-[6-[3,3-ジメチル-2H-1,3-ジオキソラネ-2-イル]-5-[ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-エチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.238 分 ; m/z 368 [M+H]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.59 (br.s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.02-7.07 (m, 2H), 6.88 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.18-4.23 (m, 1H), 1.75-1.86 (m, 1H), 1.63-1.74 (m, 1H), 1.29 (s, 6H), 0.95 (t, 3H).	10
77		<u>(5R)-5-エチル-3-[2-[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル]オキシ]-5-イソベンゾフラン-5-イルオキシ]ピリミジン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル-2,4-ジオン</u>	(2R)-2-アミノ-N-[2-[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル]オキシ]-5-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル-2,4-ジオン	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.303 分 ; m/z 423 [M+H]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.74 (br.s, 1H), 8.70 (s, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.35 (dd, 1H), 5.12-5.22 (m, 2H), 4.20-4.26 (m, 1H), 1.66-1.77 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 0.96 (t, 3H).	30
78		<u>(5R)-5-エチル-3-[2-[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル]オキシ]-5-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル-2,4-ジオン</u>	(2R)-2-アミノ-N-[2-[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル]オキシ]-5-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル-2,4-ジオン	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.199 分 ; m/z 423 [M+H]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.74 (br.s, 1H), 8.70 (s, 2H),	40

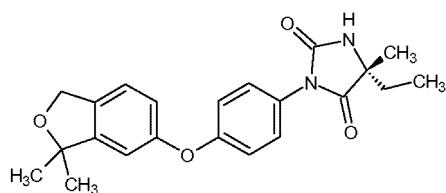
	<u>イソベンゾフラン-5-イル]オキシ</u> <u>ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-24-ジョン</u> <u>(ジアステレオ異性体2)</u>	ベンゾフラン-5-イル]オキシ} ピリミジン-5-イル]ブタンアミド (ジアステレオ異性体2) (中間体67)	423 [M+H]+.	7.47 (d, 1H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.35 (dd, 1H), 5.12-5.22 (m, 2H), 4.20-4.26 (m, 1H), 1.77-1.88 (m, 1H), 1.66-1.77 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 0.96 (t, 3H).	10	
79		<u>(5R)-5-エチル-3-[2-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-5-イルオキシ]ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-24-ジョン</u>	(2R)-2-アミノ-N-[2-(3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,1'-シクロブタン]-6-イルオキシ)ピリミジン-5-イル]ブタンアミド (中間体68)	LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2.107 1分 ; m/z 381 [M+H]+.	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.73 (br, 1H), 8.69 (s, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.21-4.26 (m, 1H), 2.43-2.53 (m, 2H), 2.28-2.38 (m, 2H), 1.63-1.98 (m, 4H), 0.97 (t, 3H).	20

【 0 2 0 1 】

(実施例80)

((5R)-3-{4-[(3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)オキシ]フェニル}-5-エチル-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン)

【化 9 9】



(2R)-2-アミノ-N-[4-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]フェニル]-2-メチル-ブタンアミド(中間体71、140mg、0.39mmol)を酢酸エチル(2mL)に溶解させ、生じた溶液を、CDI(1.4等量)の酢酸エチル(0.5mL)中の懸濁液を滴加した。生じた懸濁液を一晩攪拌した。CDIの新しい溶液を新たに調製し(0.5mLの酢酸エチル中60mg)、該混合物に

40

滴加した。第3回分のCDI(50mg)を加え、該反応混合物を室温で週末にかけて攪拌したままにした。該混合物を10%w/wクエン酸水溶液で処理し、2層を分離し、有機層を水及びブラインで洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣を、溶離液として80:20から60:40のシクロヘキサン/酢酸エチルを使用して、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固させ、酢酸エチル/n-ヘプタンからの結晶化によりさらに精製した。スラリーを2時間攪拌し、次いで、固体を回収し、n-ヘプタンで洗浄し、真空中で乾燥させた。残渣を、100:0から90:10のジクロロメタン/メタノールを使用して、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより再度精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固させ、残渣をメチルtertブチルエーテル/n-ヘプタンからの結晶化によりさらに精製すると、標記化合物(47mg)を白色固体として与えた。

UPLC_A: Rt=1.02 分, m/z 381 [M+H]⁺, 761 [2M+H]⁺。

【化100】

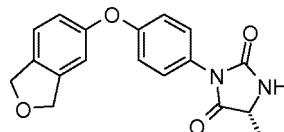
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.47 (s, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.07-7.03 (m, 3H), 6.94 (dd, 1H), 4.94 (s, 2H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.41 (s, 6H), 1.37 (s, 3H), 0.85 (t, 3H). ¹³C-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 175.9, 156.7, 155.5, 154.8, 149.3, 134.0, 128.5, 126.8, 122.6, 118.4, 117.8, 112.1, 85.0, 69.5, 61.3, 30.5, 28.0, 23.2, 7.7.

【0202】

(実施例81)

((5R)-3-[4-(1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イルオキシ)フェニル]-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン)

【化101】



N¹-[4-(1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イルオキシ)フェニル]-D-アラニンアミド(中間体77、100mg、0.335mmol)及びTEA(0.234ml、1.676mmol)のジクロロメタン(10ml)溶液をアルゴン下0℃で攪拌した。ジクロロメタン(4ml)中のトリホスゲン(49.7mg、0.168mmol)を加え、該混合物を0℃で15分間攪拌したままにした。30分後、NaHCO₃の飽和水溶液を加えた。相を分離し、水相をジクロロメタンで3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、真空中で濃縮した。得られた残渣を、溶離液として90:10から65:45から20:80のシクロヘキサン/酢酸エチルの勾配を利用して、フラッシュクロマトグラフィー(Blotage SP1)により精製した。これにより、標記化合物(20mg)を与えた。

【化102】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.37 - 8.53 (1H, m), 7.42 - 7.26 (3H, m), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 7.04 - 6.94 (2H, m), 4.98 (4H, s) 4.21 - 4.28 (1H, m) 1.35 (3H, d); UPLC_A: Rt = 0.67 min, m/z 325 [M+1]⁺

【0203】

(生物学的実施例1)

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。類似の方法を利用して、本発明の化合物が、Kv3.3及びKv3.4を含む他のチャネルサブタイプを調節する能力を調べることができる。

(細胞生物学)

ヒトKv3.2チャネル(hKv3.2)に対する化合物の効果を評価するために、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)

10

20

30

40

50

を補ったDMEM/F12培地に培養した。空気中5%のCO₂を含む加湿環境中37℃で、細胞を増殖及び維持した。

【0204】

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に比べてリコンビナントタンパク質発現を増大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せ、安定な細胞系、CHO/Gam-A3が生じた。CHO/Gam-A3細胞を、pCDNA3-E1A-Hyg ro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ビ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(MO150)。形質導入された細胞を24時間後に使用した。

【0205】

(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5mlのDulbeccoのPBS(DPBS)により洗浄して、3ml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℃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10ml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15mlの遠心分離管に入れ、1200rpm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4ml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。

細胞に加えた溶液は全て、事前に37℃に温めた。

【0206】

(電気生理学)

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ー(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、-80mVから-70mVの電圧ステップを160ms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。50msの過分極(10mV)プレパルスを印加してリーケ電流を誘発し、それに続いて試験パルスの前に保持電位での20msの期間をおくことにより、リーケ減算を全ての実験において実施した。-70mVの保持電位から、-15mVへの第1の試験パルスを100ms印加し、さらに-70mVでさらに100msの後、40mVへの第2のパルスを50ms印加した。次いで、細胞を-100mVでさらに100ms維持し、次いで、-100mVから40mVへの電圧ランプを200msにわたり印加した。試験パルスプロコトルは、被験化合物の非存在下(先読み)及び存在下(後読み)で実施できる。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ることができる。

【0207】

(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、MgCl₂ 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、50mg/mlのDMSO中のストック溶

液として調製し、細胞内液で0.1mg/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):CaCl₂ 0.90、KCl 2.67、KH₂PO₄ 1.47、MgCl₂·6H₂O 0.493、NaCl 136.9、Na₃PO₄ 8.06、pHは7.4。

【0208】

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、10mM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(1μL)を他の化合物プレートに移し、0.05%ブルロン酸(66μL)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3.5μL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50μM~50nMの範囲であった。

【0209】

(データ分析)

化合物の非存在下でのシール抵抗(>20MΩ)とピーク電流振幅(>500pA、40mVの電圧ステップで)の両方を使用して記録を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。15mV電圧ステップで測定した薬物添加前と添加後の間の一対比較を利用して、各化合物の正の調節効果を決定した。Kv3チャネルにより媒介される外向き電流を、-15mV電圧パルスの最後の10msにわたる電流の平均強度から、-15mVステップの直前の10ms期間にわたる-70mVでの平均ベースライン電流を引いて決定して測定した。次いで、被験化合物を加えた後のこれらのKv3チャネル電流を、化合物を加える前に記録した電流と比較した。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又はExcelソフトウェアを使って分析した。参考化合物により生み出される最大増加の50%電流を増やすのに要する化合物の濃度(EC50)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)。

【0210】

実施例の化合物の全てを、Kv3.1若しくはKv3.2又はKv3.1及びKv3.2(本明細書において以下「Kv3.1及び/又はKv3.2」と称す)の増強を測定する上記のアッセイで試験した。Kv3.1及び/又はKv3.2の正の調節物質は、上記のアッセイにおいて、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増加の平均で少なくとも20%の全細胞電流の増加を生み出す。このように、生物学的実施例1のリコンビナント細胞アッセイにおいて、全実施例化合物が正の調節物質として作用する。本明細書では、Kv3.1及び/又はKv3.2の正の調節物質は、生物学的実施例1(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るとおり、哺乳動物細胞において組換発現されるヒト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%の増強を生みだすことが示された化合物である。

【0211】

さらに、全ての実施例が、(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(WO2011069951A1の参考実施例87)及び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(WO2011069951A1の参考実施例88)などの従来技術の類似化合物と比べて、Kv3.1チャネルとKv3.2チャネルの間のよりバランスのとれた活性を示していることが分かった。(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及び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はどちらも、2つのチャネルの間のpEC₅₀値で0.

10

20

30

40

50

7対数単位の差を示すのに対し、実施例化合物は全て、チャネル間でより同等な活性を示し、平均pEC₅₀値の最大の差はわずか0.42対数単位である。したがって、メタ/パラ位へのA環の配置は、本発明の全化合物の特徴であり、Kv3.1チャネルとKv3.2チャネルの間の同等な活性を確保するのに役立つ。

【0212】

生物学的実施例1に記載されるアッセイからのデータの二次分析を利用して、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できる。化合物の効果の大きさは、-15mVの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。

10

$$Y = (Y_0 - Y_{max}) * \exp(-K^*X) + Y_{max}$$

式中、

Y₀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。

【0213】

同様に、-15mV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。

20

【0214】

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、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そうである。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みだした可能性がある。チャネル活性化及び不活性化に対するこれら2つの緩徐化の効果を合わせると、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ようである。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、ニューロン発火の緩徐化につながる、該チャネルの負の調節物質として効果的に振る舞うだろう。この後者の効果は、WO2011/069951に開示された特定の化合物で、インビ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」介在ニューロンに対して示され、該化合物は上述のKv3.1及びKv3.2アッセイにおいて顕著なTau_{act}の増加を生み出した。関連化合物の添加は、300Hzの脱分極パルスのトレインに反応してニューロンが発火する能力を低下させる。

30

【0215】

したがって、本明細書の化合物は生物学的実施例1のリコンピ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と特定され得るが、Tau_{act}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周波数で発火する能力を低減する。

【0216】

40

(生物学的実施例2)

(血液及び脳組織結合の決定)

(材料及び方法)

実験の週にK3-EDTAを抗凝固剤として使用して集められたラットの全血を、等張性リン酸緩衝液1:1(v/v)で希釈した。-20℃で凍結保存したラットの全血を解凍し、人工脳脊髄液(CSF)1:2(w/v)中で均質化した。

【0217】

適切な量の被験化合物をDMSOに溶解させて、5ミリモル溶液を与えた。次いで、166.7マイクロモル標準溶液を得るためのさらなる希釈液を、MilliQ水中の50%アセトニトリルを使用して調製した。この標準溶液を使用して、血液をスパイクし、全血中0.5ミリモルの

50

最終濃度を得た。同様に、標準溶液を使用して、脳の試料をスパイクし、全脳中の5マイクロモルの最終濃度を得た。これらのスパイクした血液及び脳の調製物から、対照試料(n=3)を直ちに抜き出して使用し、被験物質の初期の回収率(recovery)を計算した。

【0218】

150マイクロリットルの化合物不含緩衝液(血液用等張性リン酸緩衝液又は脳用人工CSF緩衝液)を1つのハーフウェルに分注し、150マイクロリットルのスパイクされたマトリックス(血液又は脳)をもう1つのハーフウェルに装填し、2つのハーフを半透膜により分けた。37で5時間の平衡化時間の後、マトリックス(血液又は脳)に対する緩衝液の体積が同じのままであるように、50マイクロリットルの透析されたマトリックス(血液又は脳)を、50マイクロリットルの対応する化合物不含緩衝液に加え、緩衝液に関して逆も同様にした。次いで、内部標準としてロリプラム(ポジティブイオン化モード用の対照)又はジクロフェナク(ネガティブイオン化モード用の対照)を含む300マイクロリットルのアセトニトリルによるタンパク沈殿により試料を抽出し、2800rpmで10分間遠心分離した。上清を回収し(100マイクロリットル)、MilliQ水(200マイクロリットル)中18%ACNで希釈し、次いで、HPLC-MS/MS又はUPLC-MS/MSシステムに注入して、存在する被験化合物の濃度を決定した。

10

【0219】

(分析)

次いで、血液及び脳組織の結合を、以下の式を利用して決定した:

Afu=緩衝液/血液又はAfu=CSF/脳

20

式中、Afu=見かけの非結合分画;緩衝液=緩衝液コンパートメントで決定された分析物/内部標準比;血液=血液コンパートメントで決定された分析物/内部標準比;脳=脳コンパートメントで決定された分析物/内部標準比である。

【数1】

$$Fucr = \frac{1/D}{[(1/Afu - 1) + 1/D]}$$

(式中:fucr=訂正された非結合分画;D=マトリックス希釈率(血液ではD=2及び脳ではD=3))。

30

その場合:

結合%=(1-fucr) × 100

非結合%=100-結合%

【0220】

(脳/血液分配比(Kbb)決定)

血液脳関門(BBB)を自由に透過する化合物では、血液と脳中の非結合の濃度は、定常状態分布条件下では同等だろう。したがって、Kbb値は、下記のとおり計算できる:

Fu(血液)/Fu(脳)

これは、排出ポンプトランスポーターが関与しない場合、脳対血液濃度比(Ct(脳)/Ct(血液))と同等であると予測される。

40

【0221】

(インビボ薬物動態パラメーターの決定)

(材料及び方法)

成熟雄ラット(Charles River社製、イタリア)に、経口的に1mg/kgで(5ml/kg、5%v/v DMSO中、水中0.5%w/v HPMC)及び静脈内に0.5mg/kgで(2ml/kg、DMSO中5%v/v、食塩水中40%w/v PEG400)被験化合物を投与した。経口投与後、深いイソフルオラン(Isofluorane)麻酔下で、血液試料を、各ラットの門脈及び心臓(時点あたり1ラット)から集めた。静脈内投与後、連続的な血液試料を各ラットの外側尾静脈から集めた。追加のラット群(被験化合物あたりn=1)には、上述のとおり1mg/kgでの被験化合物の経口投与の直前に、PgPトランスポート阻害剤、エラクリダル(3mg/kg)の単回静脈内投与を行った。血液及び脳の試料を

50

、これらの動物への用量投与0.5時間後の单一の時点で集めた。どの場合でも、血液試料をカリウムEDTAチューブに集めた。

【0222】

血液及び脳の試料を、アセトニトリルによるタンパク沈殿に基づく方法及びそれに続く最適化された分析方法によるHPLC/MS-MS分析を利用して、被験化合物濃度に関して検査した。

【0223】

(分析)

経口又は静脈内のいずれかの投薬の後の種々の時点での血中(ng/mlとして表す)及び脳内(ng/gとして表す)の被験化合物の濃度は、WinNonLin Professionalバージョン4.1を利用し、非コンパートメント薬物動態モデルを利用して分析した。下記のパラメーターを誘導した:

静脈内投薬:経時的な最大濃度(C_{max})、経時的な積算濃度(AUC)、クリアランス(Cl_b)、分布容積(V_{ss})、及び半減期(t_{1/2})。

経口投薬:C_{max}、最大濃度到達時間(T_{max})、AUC、バイオアベイラビリティ(F%)、吸収率(F_a%)、血液脳比(AUC BB)、及びエラクリダル存在下のAUC BBの比。

【0224】

上記のインビボ薬物動態アッセイにおいて、実施例12、33、50、52、及び58は、それぞれ、(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(WO2011/069951A1の参考実施例87)及び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(WO2011/069951A1の参考実施例88)の少なくとも1.7倍のAUC BB値を示すことが見いだされた。

【0225】

実施例12、33、50、52、及び58は、エラクリダル存在下でAUC BBに限定された変化を示し、顕著なP糖タンパク質相互作用がないことを示している。

したがって、本発明の化合物、特に環Aのベンジル位に位置する酸素原子を有するものは、脳組織中で良好なアベイラビリティーを示すことが期待され得る。

【0226】

(生物学的実施例3)

(アンフェタミン誘発性自発運動亢進のマウスモデルにおけるKv3の調節物質の活性)

実施例33を、WO2011/069951A1の実施例93に記載されたアンフェタミン誘発性自発運動亢進のマウスモデルで試験した。60mg/kgの投与量で、実施例33は、アンフェタミン投与後の60分間にわたり測定されたアンフェタミンにより誘発される自発運動量の増加を完全に防止した(P < 0.01)。

【0227】

(チンチラの騒音性難聴のモデルにおけるKv3の調節物質の効能の評価)

WO2011/069951A1に記載された、本明細書で「化合物X」と称する例示的なKv3調節物質の聴器毒性保護(otoprotective)効能を、下記のとおり騒音性難聴のチンチラモデルを使用して調べた。

【0228】

(材料及び方法)

対象は、雄の3歳のチンチラ(Laniger)から構成され、群あたり10匹であった。騒音への曝露前に、チンチラを最低5日間試験施設に収容した。食餌及び水を適宜与えた。動物を、12/12明暗周期で21に維持した。

【0229】

(ビヒクル及び薬物の調製及び投与)

ビヒクル(20%のCaptisol(登録商標)、0.5%w/v HPMC K15M、及び0.5%w/v Tween 80(商標))を、使用前1週間以内にオートクレーブ処理した脱イオン水を使用して調製した。化合物Xのビヒクル中の10mg/mlの懸濁液を、投与前の24時間以内に調製した。化合物Xを

10

20

30

40

50

腹腔内経路で60mg/kgで投与し、投薬を12時間あけた。騒音曝露前に5回注射し、騒音曝露後に5回注射した。騒音曝露の日には、騒音曝露開始1.5時間前及び騒音曝露プロトコルの完了1時間後に注射した。

【0230】

(騒音曝露)

騒音曝露前に、動物を15分間防音ブースに配置した。騒音曝露は、6時間の間4kHzを中心とする105dB SPLオクターブバンドノイズ(TDT GNS 40Xホワイトノイズ発生器)からなっていた。騒音は、減衰器(TDT PA3)、フィルター(Krohn-Hite 3384)、パワーアンプ(Sony 55ES)を経由して、Altec 209Eドライバーを利用する最大出力4kHzの特注の音響指数ホーンに伝わった。拡声器をケージの真上につけ下げる。騒音曝露の間、動物は水を飲むことはできたが、食餌はとれなかった。 10

【0231】

(聴性脳幹反応)

聴性脳幹反応(ABR)を、騒音曝露前及び騒音曝露の21日後に集めた。全ての動物には、ABR手順の間及び屠殺の前に、50mg/mLケタミン、5mg/mLキシラジン、及び1mg/kgアセプロマジンの0.3mL/kg筋肉内注射により麻酔をかけた。閾値は、ブラックマン包絡線(Blackman envelope)によりゲート制御され、2、4、6、及び8kHzの周波数に中心を持ち30/sで与えられる、1msのライズ/フォール及び0msのプラトーを有するトーンバーストに対する反応において測定した。2つの強度系列を、各動物に対して、10dbの減少分で100から0dBピークSPLで、アベレージあたり512スイープで得た。記録エポックは、刺激開始後15msであった。反応を、30~3000Hz帯域でアナログ濾波した。閾値は、両強度系列において反復可能な、目視で検出可能な聴性脳幹反応を惹起できる最低強度であると定義される。 20

これらの方法のさらなる詳細は、Campbellらの文献、(2011)Hearing Research 282, 138-144にも見いだすことができる。

【0232】

(データ分析)

各動物の閾値シフトを決定するために、騒音曝露後21日での4種の異なる音周波数でのABRの閾値を、騒音曝露の前のベースラインでの閾値と比較した。次いで、処置及び周波数を主要因として、2元ANOVAを利用してデータを分析した。

【0233】

(結果)

このアッセイにおいて、化合物Xは、騒音曝露後21日に観察されるABRの永続的な閾値シフトを有意に低減した($p < 0.01$)。これらの結果は、聴覚障害の治療、特に騒音性難聴の治療における、化合物X及び小分子Kv3チャネル調節物質一般の潜在的な効能を支持する。

【0234】

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

【0235】

明細書及び下記の特許請求の範囲全体で、文脈から反対の意味が要求されない限り、「含む(comprise)」という言葉並びに「含む(comprises)」及び「含んでいる(comprising)」などの変形体は、述べられた整数、工程、整数の群、又は工程の群の包含を意味するが、他の整数、工程、整数の群、又は工程の群を排除しないと理解されるだろう。 40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)
A 6 1 K	31/4178	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	27/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/18	(2006.01)
A 6 1 P	25/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/08	(2006.01)
A 6 1 P	25/20	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
		A 6 1 K 31/4439
		A 6 1 K 31/4178
		A 6 1 K 45/00
		A 6 1 P 27/16
		A 6 1 P 25/00
		A 6 1 P 25/18
		A 6 1 P 25/16
		A 6 1 P 25/08
		A 6 1 P 25/20
		A 6 1 P 43/00 1 2 1
		A 6 1 P 43/00 1 0 5

(31)優先権主張番号 1209986.7

(32)優先日 平成24年6月6日(2012.6.6)

(33)優先権主張国 英国(GB)

(72)発明者 アンネ デクオル

イタリア国 ベローナ アイ 37135 ピア フレミング 4 メドイシネス リサーチ セントレ シー／オー アウトイフオンイ エスアールエル

(72)発明者 ドイエテル ハムプレクフト

イタリア国 ベローナ アイ 37135 ピア フレミング 4 メドイシネス リサーチ セントレ シー／オー アウトイフオンイ エスアールエル

(72)発明者 アゴストイノ マラスクオ

イタリア国 ベローナ アイ 37135 ピア フレミング 4 メドイシネス リサーチ セントレ シー／オー アウトイフオンイ エスアールエル

審査官 榎本 佳予子

(56)参考文献 特開昭63-192768(JP, A)

特開昭63-228150(JP, A)

特表平09-506083(JP, A)

国際公開第2011/069951(WO, A1)

米国特許第04675403(US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D

A 6 1 K

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