

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成28年9月23日(2016.9.23)

【公開番号】特開2016-145215(P2016-145215A)

【公開日】平成28年8月12日(2016.8.12)

【年通号数】公開・登録公報2016-048

【出願番号】特願2016-23519(P2016-23519)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/4178	(2006.01)
A 6 1 K	31/422	(2006.01)
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)
A 6 1 K	31/506	(2006.01)
A 6 1 P	27/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/18	(2006.01)
A 6 1 P	25/24	(2006.01)
A 6 1 P	25/20	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/4178
A 6 1 K	31/422
A 6 1 K	31/4439
A 6 1 K	31/506
A 6 1 P	27/16
A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	25/20

【手続補正書】

【提出日】平成28年8月2日(2016.8.2)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

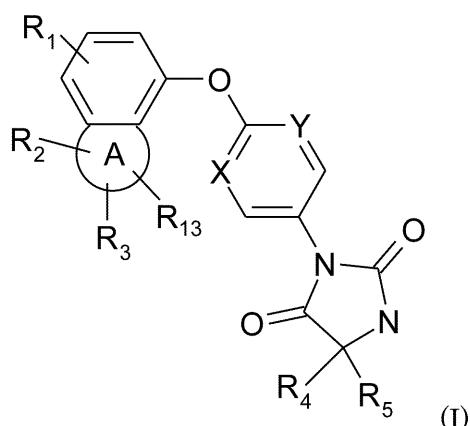
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物、その医薬として許容し得る塩及び/又はその溶媒和物を含む、前記医薬組成物：

【化1】



(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；

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；或いは R_3 は無く；

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} は無く；

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、フェニルと共に考えられる場合、シクロプロピル基と任意に縮合して三環を形成し；

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；

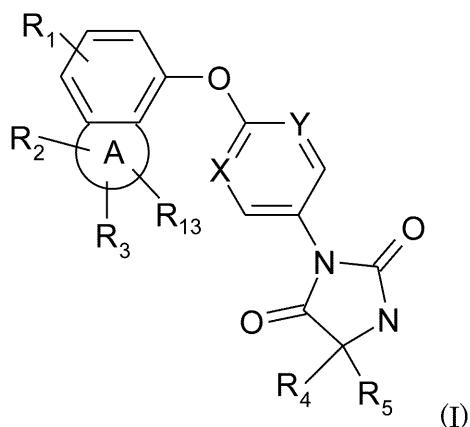
或いは、 R_4 と R_5 とは縮合して、 $C_{3\sim 4}$ スピロカルボシクリルを形成することができ；

式中、 R_2 及び R_3 は、同じ又は異なる環原子に結合することができ；かつ R_2 は、縮合した環原子に結合してよい)。

【請求項 2】

聴覚障害、統合失調症、双極性障害、又は睡眠障害の予防又は治療に使用するための医薬組成物であって、式(I)の化合物、その医薬として許容し得る塩及び/又はその溶媒和物を含む、前記医薬組成物：

【化1】



(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；

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；或いは R_3 は無く；

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} は無く；

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、フェニルと共に考えられる場合、シクロプロピル基と任意に縮合して三環を形成し；

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することができ；かつ R_2 は、縮合した環原子に結合してよい)。

【請求項3】

聴覚障害の予防又は治療に使用するための、請求項2記載の医薬組成物。

【請求項4】

統合失調症の予防又は治療に使用するための、請求項2記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記聴覚障害が、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、60歳を超える成人の難聴(老人性難聴)、及び耳鳴りからなる群から選択される、請求項2又は3記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記聴覚障害が難聴である、請求項5記載の医薬組成物。

【請求項7】

前記聴覚障害が耳鳴りである、請求項5記載の医薬組成物。

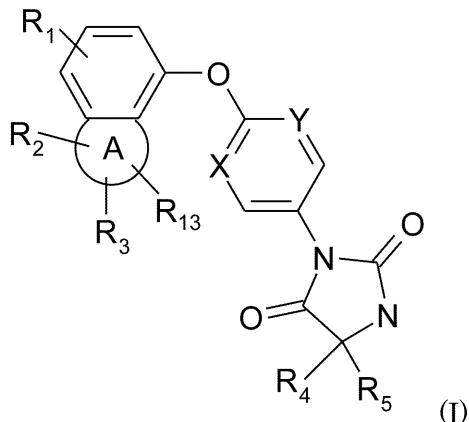
【請求項8】

医薬として活性のあるさらなる薬剤と共に使用するための、請求項2~7のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項9】

聴覚障害、統合失調症、双極性障害、又は睡眠障害の予防又は治療のための医薬の製造における、式(I)の化合物、その医薬として許容し得る塩及び/又はその溶媒和物の使用：

【化1】



(式中、

R₁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；

R₂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、又はハロであり；

R₃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R₃は無く；

R₁₃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R₁₃は無く；

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、フェニルと共に考えられる場合、シクロプロピル基と任意に縮合して三環を形成し；

Xは、CH又はNであり；

Yは、CH又はNであり；

R₄は、C_{1~4}アルキルであり；

R₅は、H、重水素、C_{1~4}アルキルであり；

或いは、R₄とR₅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、R₂及びR₃は、同じ又は異なる環原子に結合することができ；かつR₂は、縮合した環原子に結合してよい。)

【請求項10】

聴覚障害の予防又は治療のための医薬の製造における、請求項9記載の化合物の使用。

【請求項11】

統合失調症の予防又は治療のための医薬の製造における、請求項9記載の化合物の使用。

【請求項12】

前記聴覚障害が、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、60歳を超える成人の難聴(老人性難聴)、及び耳鳴りからなる群から選択される、請求項9又は10記載の使用。

【請求項13】

前記聴覚障害が難聴である、請求項12記載の使用。

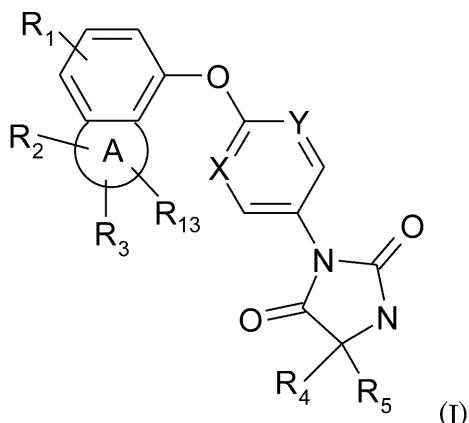
【請求項14】

前記聴覚障害が耳鳴りである、請求項12記載の使用。

【請求項15】

式(I)の化合物、その医薬として許容し得る塩及び/又はその溶媒和物と、医薬として許容し得る担体又は賦形剤とを含む医薬組成物：

【化1】



(式中、

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

R₂は、H、C₁₋₄アルキル、C₃₋₄スピロカルボシクリル、ハロC₁₋₄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は無く；

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は無く；

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、フェニルと共に考えられる場合、シクロプロピル基と任意に縮合して三環を形成し；

Xは、CH又はNであり；

Yは、CH又はN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することができ；

式中、R₂及びR₃は、同じ又は異なる環原子に結合することができ；かつR₂は、縮合した環原子に結合してよい)。

【請求項16】

式(I)の化合物が以下からなる群から選択される、請求項1~8のいずれか1項記載の医薬組成物：

(5R)-3-[4-(1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-4-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(実施例1)；

(5R)-5-メチル-3-{4-[(3-メチル-1,2-ベンゾイソキサゾール-4-イル)オキシ]フェニル}-2,4-イミダゾリジンジオン(実施例2)；

(5R)-3-{4-[(3,6-ジメチル-1,2-ベンゾイソキサゾール-4-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(実施例3);
5,5-ジメチル-3-{4-[(3-メチル-1,2-ベンゾイソキサゾール-4-イル)オキシ]フェニル}-2,4-イミダゾリジンジオン(実施例4);
(5R)-5-エチル-3-{6-[(3-エチル-1,2-ベンゾイソキサゾール-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン(実施例5);
(5R)-5-エチル-3-(6-{[3-(1-メチルエチル)-1,2-ベンゾイソキサゾール-4-イル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン(実施例6);
(5R)-3-{4-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-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(実施例7);
(5R)-3-{6-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン(実施例8);
(5R)-3-{6-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-5-エチル-2,4-イミダゾリジンジオン(実施例9);
(5R)-3-{2-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-5-ピリミジニル}-5-エチル-2,4-イミダゾリジンジオン(実施例10);
7-{6-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン(実施例11);
6-{6-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-4,6-ジアザスピロ[2.4]ヘプタン-5,7-ジオン(実施例12);
3-{6-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン(実施例13);
(5R)-3-{2-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-5-ピリミジニル}-5-(1,1-ジメチルエチル)-2,4-イミダゾリジンジオン(実施例14);
(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(実施例15);
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(実施例16);
(5R)-5-エチル-5-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(実施例17);
(5R)-5-エチル-3-(6-{[(3S/R)-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-4-イル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン(ジアステレオ異性体混合物; 実施例18);
(5R)-5-エチル-3-{6-[(3-メチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン(ジアステレオ異性体1及び2; 実施例19及び実施例20);
(5R)-5-エチル-3-{6-[(3-エチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン(ジアステレオ異性体混合物; 実施例21);
(5R)-5-エチル-3-{6-[(3-エチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン(ジアステレオ異性体1及び2; 実施例22及び実施例23);
5,5-ジメチル-3-{6-[(3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-5-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン(ラセミ混合物; 実施例24);
5,5-ジメチル-3-{6-[(3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-5-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン(エナンチオマー1及びエナンチオマー2; 実施例25及び実施例26);
5,5-ジメチル-3-{6-[(1a-メチル-1,1a,2,7b-テトラヒドロシクロプロパ[c]クロメン-7-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン(ラセミ混合物; 実施例27);
5,5-ジメチル-3-{6-[(1a-メチル-1,1a,2,7b-テトラヒドロシクロプロパ[c]クロメン-7-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン(エナンチオマー1及びエナンチオマー2; 実施例28及び実施例29);
(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[6-(1H-スピロ[2-ベンゾピラン-4,1'-シクロプロパン]-5-イ

ルオキシ)-3-ピリジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン(実施例30);
 3-{2-[3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-5-ピリミジニル}-5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン(実施例31);
 (5R)-3-{2-[3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-5-ピリミジニル}-5-(1-メチルエチル)-2,4-イミダゾリジンジオン(実施例32);
 (5R)-3-{6-[(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-5-エチル-2,4-イミダゾリジンジオン(実施例33);
 5,5-ジメチル-3-[6-(1H-スピロ[2-ベンゾピラン-4,1'-シクロプロパン]-5-イルオキシ)-3-ピリジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン(実施例34);
 (5R)-3-[2-(2,3-ジヒドロスピロ[クロメン-4,1'-シクロプロパン]-5-イルオキシ)-5-ピリミジニル]-5-エチル-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン(実施例35);
 5,5-ジメチル-3-{6-[(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-5-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン(ラセミ体混合物, エナンチオマー1, エナンチオマー2; 実施例36, 実施例37及び実施例38);
 (5R)-5-エチル-5-メチル-3-{6-[(3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-5-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン(ジアステレオ異性体混合物, ジアステレオ異性体1, ジアステレオ異性体2; 実施例39, 実施例40及び実施例41);
 (5R)-5-エチル-5-メチル-3-[6-(1,1a,2,7b-テトラヒドロシクロプロパ[c]クロメン-7-イルオキシ)-3-ピリジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン(ジアステレオ異性体混合物, ジアステレオ異性体1, ジアステレオ異性体2; 実施例42, 実施例43及び実施例44);
 3-{6-[(3-エチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン(ラセミ体混合物, エナンチオマー1, エナンチオマー2; 実施例45, 実施例46及び実施例47);
 (5R)-5-エチル-5-メチル-3-[2-(4-メチルクロマン-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混合物, ジアステレオ異性体1, ジアステレオ異性体2; 実施例48, 実施例49及び実施例50);
 (5R)-3-[2-(3,3-ジメチルイソクロマン-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(実施例52);
 (5R)-5-エチル-5-メチル-3-[2-(7-メチルスピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-4-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(実施例53);
 (5R)-3-{2-[(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)オキシ]-5-ピリミジニル}-5-エチル-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン(実施例56);
 (5R)-5-エチル-5-メチル-3-{2-[(2,4,4-トリメチル-4H-3,1-ベンゾオキサジン-5-イル)オキシ]-5-ピリミジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン(実施例57);
 3-[2-(3,3-ジメチルイソクロマン-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(実施例59);
 5,5-ジメチル-3-[2-(7-メチルスピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-4-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(実施例60);
 (5R)-3-[6-(3,3-ジメチルイソクロマン-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(実施例66);
 (5R)-3-[6-[(3,3-ジエチル-1H-イソベンゾフラン-4-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(実施例67);
 (5R)-5-エチル-5-メチル-3-[6-[(2,4,4-トリメチル-3,1-ベンゾオキサジン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(実施例68); 及び
 (5R)-3-{6-[(3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-5-エチル-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン(実施例69)
 。
【請求項 17】
 式(1)の化合物が以下からなる群から選択される、請求項9~14のいずれか1項記載の

使用：

- (5R)-3-[4-(1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-4-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（実施例1）；
(5R)-5-メチル-3-{4-[(3-メチル-1,2-ベンゾイソキサゾール-4-イル)オキシ]フェニル}-2,4-イミダゾリジンジオン（実施例2）；
(5R)-3-{4-[(3,6-ジメチル-1,2-ベンゾイソキサゾール-4-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（実施例3）；
5,5-ジメチル-3-{4-[(3-メチル-1,2-ベンゾイソキサゾール-4-イル)オキシ]フェニル}-2,4-イミダゾリジンジオン（実施例4）；
(5R)-5-エチル-3-{6-[(3-エチル-1,2-ベンゾイソキサゾール-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン（実施例5）；
(5R)-5-エチル-3-(6-{[3-(1-メチルエチル)-1,2-ベンゾイソキサゾール-4-イル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン（実施例6）；
(5R)-3-{4-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-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（実施例7）；
(5R)-3-{6-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン（実施例8）；
(5R)-3-{6-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-5-エチル-2,4-イミダゾリジンジオン（実施例9）；
(5R)-3-{2-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-5-ピリミジニル}-5-エチル-2,4-イミダゾリジンジオン（実施例10）；
7-{6-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン（実施例11）；
6-{6-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-4,6-ジアザスピロ[2.4]ヘプタン-5,7-ジオン（実施例12）；
3-{6-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン（実施例13）；
(5R)-3-{2-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-5-ピリミジニル}-5-(1,1-ジメチルエチル)-2,4-イミダゾリジンジオン（実施例14）；
(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（実施例15）；
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（実施例16）；
(5R)-5-エチル-5-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（実施例17）；
(5R)-5-エチル-3-(6-{[(3S/R)-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-4-イル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン（ジアステレオ異性体混合物；実施例18）；
(5R)-5-エチル-3-{6-[(3-メチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン（ジアステレオ異性体1及び2；実施例19及び実施例20）；
(5R)-5-エチル-3-{6-[(3-エチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン（ジアステレオ異性体混合物；実施例21）；
(5R)-5-エチル-3-{6-[(3-エチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン（ジアステレオ異性体1及び2；実施例22及び実施例23）；
5,5-ジメチル-3-{6-[(3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-5-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン（ラセミ混合物；実施例24）；
5,5-ジメチル-3-{6-[(3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-5-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン（エナンチオマー-1及びエナンチオマー-2；実施例25及び実施例26）；

5,5-ジメチル-3-{6-[(1a-メチル-1,1a,2,7b-テトラヒドロシクロプロパ[c]クロメン-7-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン (ラセミ混合物; 実施例27);
5,5-ジメチル-3-{6-[(1a-メチル-1,1a,2,7b-テトラヒドロシクロプロパ[c]クロメン-7-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン (エナンチオマー1及びエナンチオマー2; 実施例28及び実施例29);
(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[6-(1H-スピロ[2-ベンゾピラン-4,1'-シクロプロパン]-5-イルオキシ)-3-ピリジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン (実施例30);
3-{2-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-5-ピリミジニル}-5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン (実施例31);
(5R)-3-{2-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-5-ピリミジニル}-5-(1-メチルエチル)-2,4-イミダゾリジンジオン (実施例32);
(5R)-3-{6-[(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-5-エチル-2,4-イミダゾリジンジオン (実施例33);
5,5-ジメチル-3-[6-(1H-スピロ[2-ベンゾピラン-4,1'-シクロプロパン]-5-イルオキシ)-3-ピリジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン (実施例34);
(5R)-3-[2-(2,3-ジヒドロスピロ[クロメン-4,1'-シクロプロパン]-5-イルオキシ)-5-ピリミジニル]-5-エチル-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン (実施例35);
5,5-ジメチル-3-{6-[(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-5-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン (ラセミ体混合物, エナンチオマー1, エナンチオマー2; 実施例36, 実施例37及び実施例38);
(5R)-5-エチル-5-メチル-3-{6-[(3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-5-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン (ジアステレオ異性体混合物, ジアステレオ異性体1, ジアステレオ異性体2; 実施例39, 実施例40及び実施例41);
(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[6-(1,1a,2,7b-テトラヒドロシクロプロパ[c]クロメン-7-イルオキシ)-3-ピリジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン (ジアステレオ異性体混合物, ジアステレオ異性体1, ジアステレオ異性体2; 実施例42, 実施例43及び実施例44);
3-{6-[(3-エチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン (ラセミ体混合物, エナンチオマー1, エナンチオマー2; 実施例45, 実施例46及び実施例47);
(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[2-(4-メチルクロマン-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混合物, ジアステレオ異性体1, ジアステレオ異性体2; 実施例48, 実施例49及び実施例50);
(5R)-3-[2-(3,3-ジメチルイソクロマン-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 (実施例52);
(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[2-(7-メチルスピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-4-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 (実施例53);
(5R)-3-{2-[(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)オキシ]-5-ピリミジニル}-5-エチル-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン (実施例56);
(5R)-5-エチル-5-メチル-3-{2-[(2,4,4-トリメチル-4H-3,1-ベンゾオキサジン-5-イル)オキシ]-5-ピリミジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン (実施例57);
3-[2-(3,3-ジメチルイソクロマン-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 (実施例59);
5,5-ジメチル-3-[2-(7-メチルスピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-4-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 (実施例60);
(5R)-3-[6-(3,3-ジメチルイソクロマン-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 (実施例66);
(5R)-3-[6-[(3,3-ジエチル-1H-イソベンゾフラン-4-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 (実施例67);
(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[6-[(2,4,4-トリメチル-3,1-ベンゾオキサジン-5-イル)オキ

シ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (実施例68); 及び

(5R)-3-{6-[(3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-5-エチル-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン (実施例69)

。

【請求項 18】

式(1)の化合物が以下からなる群から選択される、請求項15記載の医薬組成物：

(5R)-3-[4-(1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-4-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 (実施例1);

(5R)-5-メチル-3-{4-[(3-メチル-1,2-ベンゾイソキサゾール-4-イル)オキシ]フェニル}-2,4-イミダゾリジンジオン (実施例2);

(5R)-3-{4-[(3,6-ジメチル-1,2-ベンゾイソキサゾール-4-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 (実施例3);

5,5-ジメチル-3-{4-[(3-メチル-1,2-ベンゾイソキサゾール-4-イル)オキシ]フェニル}-2,4-イミダゾリジンジオン (実施例4);

(5R)-5-エチル-3-{6-[(3-エチル-1,2-ベンゾイソキサゾール-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン (実施例5);

(5R)-5-エチル-3-(6-{[3-(1-メチルエチル)-1,2-ベンゾイソキサゾール-4-イル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン (実施例6);

(5R)-3-{4-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-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 (実施例7);

(5R)-3-{6-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン (実施例8);

(5R)-3-{6-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-5-エチル-2,4-イミダゾリジンジオン (実施例9);

(5R)-3-{2-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-5-ピリミジニル}-5-エチル-2,4-イミダゾリジンジオン (実施例10);

7-{6-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン (実施例11);

6-{6-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-4,6-ジアザスピロ[2.4]ヘプタン-5,7-ジオン (実施例12);

3-{6-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン (実施例13);

(5R)-3-{2-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-5-ピリミジニル}-5-(1,1-ジメチルエチル)-2,4-イミダゾリジンジオン (実施例14);

(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 (実施例15);

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 (実施例16);

(5R)-5-エチル-5-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 (実施例17);

(5R)-5-エチル-3-(6-{[(3S/R)-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-4-イル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン (ジアステレオ異性体混合物；実施例18);

(5R)-5-エチル-3-{6-[(3-メチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン (ジアステレオ異性体1及び2；実施例19及び実施例20);

(5R)-5-エチル-3-{6-[(3-エチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン (ジアステレオ異性体混合物；実施例21);

(5R)-5-エチル-3-{6-[(3-エチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン (ジアステレオ異性体1及び2；実施例22及び実施例23);

5,5-ジメチル-3-{6-[(3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-5-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン (ラセミ混合物; 実施例24);
5,5-ジメチル-3-{6-[(3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-5-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン (エナンチオマー1及びエナンチオマー2; 実施例25及び実施例26);
5,5-ジメチル-3-{6-[(1a-メチル-1,1a,2,7b-テトラヒドロシクロプロパ[c]クロメン-7-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン (ラセミ混合物; 実施例27);
5,5-ジメチル-3-{6-[(1a-メチル-1,1a,2,7b-テトラヒドロシクロプロパ[c]クロメン-7-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン (エナンチオマー1及びエナンチオマー2; 実施例28及び実施例29);
(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[6-(1H-スピロ[2-ベンゾピラン-4,1'-シクロプロパン]-5-イルオキシ)-3-ピリジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン (実施例30);
3-{2-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-5-ピリミジニル}-5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン (実施例31);
(5R)-3-{2-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-5-ピリミジニル}-5-(1-メチルエチル)-2,4-イミダゾリジンジオン (実施例32);
(5R)-3-{6-[(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-5-エチル-2,4-イミダゾリジンジオン (実施例33);
5,5-ジメチル-3-[6-(1H-スピロ[2-ベンゾピラン-4,1'-シクロプロパン]-5-イルオキシ)-3-ピリジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン (実施例34);
(5R)-3-[2-(2,3-ジヒドロスピロ[クロメン-4,1'-シクロプロパン]-5-イルオキシ)-5-ピリミジニル]-5-エチル-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン (実施例35);
5,5-ジメチル-3-{6-[(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-5-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン (ラセミ体混合物, エナンチオマー1, エナンチオマー2; 実施例36, 実施例37及び実施例38);
(5R)-5-エチル-5-メチル-3-{6-[(3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-5-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン (ジアステレオ異性体混合物, ジアステレオ異性体1, ジアステレオ異性体2; 実施例39, 実施例40及び実施例41);
(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[6-(1,1a,2,7b-テトラヒドロシクロプロパ[c]クロメン-7-イルオキシ)-3-ピリジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン (ジアステレオ異性体混合物, ジアステレオ異性体1, ジアステレオ異性体2; 実施例42, 実施例43及び実施例44);
3-{6-[(3-エチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン (ラセミ体混合物, エナンチオマー1, エナンチオマー2; 実施例45, 実施例46及び実施例47);
(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[2-(4-メチルクロマン-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混合物, ジアステレオ異性体1, ジアステレオ異性体2; 実施例48, 実施例49及び実施例50);
(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[2-(7-メチルスピロ[2H-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-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 (実施例51);
(5R)-3-[2-(3,3-ジメチルイソクロマン-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 (実施例52);
(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[2-(7-メチルスピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-4-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 (実施例53);
(5R)-5-エチル-5-メチル-3-{2-[(3,3,7-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-5-ピリミジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン (実施例54);
(5R)-3-{2-[(2,2-ジフルオロ-7-メチル-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)オキシ]-5-ピリミジニル}-5-エチル-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン (実施例55);
(5R)-3-{2-[(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)オキシ]-5-ピリミジニル}-5-エチル-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン (実施例56);

(5R)-5-エチル-5-メチル-3-{2-[(2,4,4-トリメチル-4H-3,1-ベンゾオキサジン-5-イル)オキシ]-5-ピリミジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン (実施例57);
5,5-ジメチル-3-[2-(7-メチルスピロ[2H-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-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 (実施例58);
3-[2-(3,3-ジメチルイソクロマン-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 (実施例59);
5,5-ジメチル-3-[2-(7-メチルスピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-4-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 (実施例60);
(5R)-5-エチル-3-[2-(7-メチルスピロ[2H-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-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 (実施例61);
(5R)-5-エチル-3-[6-(7-メチルスピロ[2H-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-イル)オキシ-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (実施例62);
(5R)-5-エチル-3-{6-[(3,3,7-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン (実施例63);
(5R)-5-エチル-3-{2-[(3,3,7-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-5-ピリミジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン (実施例64);
(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[6-(7-メチルスピロ[2H-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-イル)オキシ-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (実施例65);
(5R)-3-[6-(3,3-ジメチルイソクロマン-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 (実施例66);
(5R)-3-[6-[(3,3-ジエチル-1H-イソベンゾフラン-4-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 (実施例67);
(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[6-[(2,4,4-トリメチル-3,1-ベンゾオキサジン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (実施例68);
(5R)-3-{6-[(3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-5-エチル-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン (実施例69)及び
5,5-ジメチル-3-[6-(7-メチルスピロ[2H-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-イル)オキシ-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (実施例70)

。