(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4520992号
(P4520992)

(45)発行日　平成22年8月11日(2010.8.11)　(24)登録日　平成22年5月28日(2010.5.28)

(51)Int.Cl.		F I		
C07D 413/04	(2006.01)	C07D	413/04	CSP
A61K 31/423	(2006.01)	A61K	31/423	
A61P 9/04	(2006.01)	A61P	9/04	
A61P 9/10	(2006.01)	A61P	9/10	
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	101

請求項の数 3　(全 38 頁)

(21)出願番号	特願2006-532065 (P2006-532065)
(86)(22)出願日	平成16年5月28日 (2004.5.28)
(65)公表番号	特表2006-528240 (P2006-528240A)
(43)公表日	平成18年12月14日 (2006.12.14)
(86)国際出願番号	PCT/KR2004/001271
(87)国際公開番号	WO2004/106331
(87)国際公開日	平成16年12月9日 (2004.12.9)
審査請求日	平成18年1月6日 (2006.1.6)
(31)優先権主張番号	10-2003-0034110
(32)優先日	平成15年5月28日 (2003.5.28)
(33)優先権主張国	韓国(KR)

(73)特許権者　504380378
ドンブ　ハンノン　ケミカル　カンパニー　リミテッド
DONGBU HANNONG CHEMICAL CO., LTD
大韓民国　１３５－５２３　ソウル　カンナム－ク　テチ－ドン　８９１－１０　ドンブ　ファイナンシャル　センター　１９－２０エフ
(74)代理人　100065215
弁理士　三枝　英二
(74)代理人　100076510
弁理士　掛樋　悠路
(74)代理人　100099988
弁理士　斎藤　健治

最終頁に続く

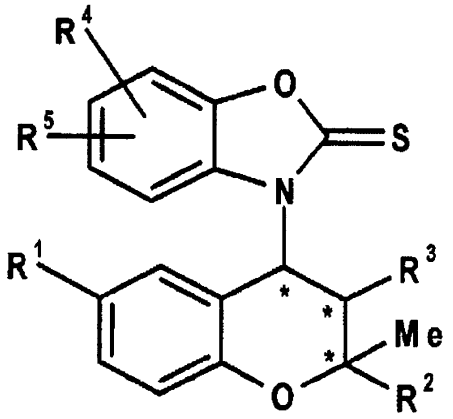
(54)【発明の名称】チオキソベンゾオキサゾール誘導体で置換されたベンゾピラン誘導体または薬学的に許容される塩、その製造方法及びそれを含む製薬組成物。

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

下記の化学式1で示される化合物またはその製薬的に許容される塩。

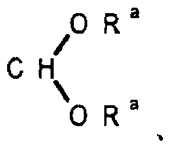
【化１】



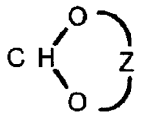
化学式１

(式中、R^1はNO_2、NH_2、H、CN、$NHCOCH_3$、NHCOPh、$NHCOCF_3$または$NHSO_2CH_3$で、
R^2は、

【化２】



【化３】



、CH_2OR^aまたはCO_2R^aであり、 ここで、R^aはC_1～C_4の直鎖または側鎖アルキル基であり、ZはC_2～C_6の直鎖または側鎖アルキル基であり、かつR^3はOHまたは$OCOCH_3$で、R^4及びR^5は各々独立して、H、C_1～C_4の直鎖または側鎖アルキル基、Cl、Br、F、NO_2、OMe、CO_2MeまたはCF$_3$で、*は不斉(chiral)炭素を示す)

【請求項２】

前記化学式1の化合物が、

1) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、

2) (2R, 3S, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、

3) (2S, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、

4) (2S, 3S, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、

5) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(6-メチル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、

6) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(4-メチル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、

7) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-クロロ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、

8) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-メチル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、

9) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(6-ニトロ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、

10) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-メトキシ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、

11) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-ブロモ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、

12) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-t-ブトキシ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、

13) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(6-フルオロ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、

14) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(4-メトキシカルボニル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、

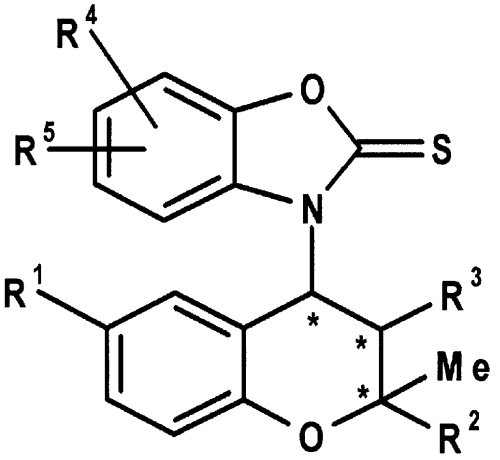
15) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-メトキシカルボニル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、

16) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-トリフルオロメチル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、

17) (2R, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-

4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
18) (2S, 3S, 4R)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
19) (2S, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
20) (2R, 3S, 4R)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
21) (2R, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(6-メチル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
22) (2R, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-メチル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
23) (2R, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(4-メチル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
24) (2R, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-クロロ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
25) (2R, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-メトキシ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
26) (2R, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-t-ブトキシ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
27) (2R, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(6-フルオロ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
28) (2R, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-メトキシカルボニル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
29) (2R, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(4-メトキシカルボニル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
30) (2R, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-トリフルオロメチル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
31) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-アセトキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
32) (2R, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-アセトキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
33) (2R, 3R, 4S)-6-アセチルアミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
34) (2R, 3R, 4S)-6-アセチルアミノ-3,4-ジヒドロ-3-アセトキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
35) (2R, 3R, 4S)-6-ベンゾイルアミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
36) (2R, 3R, 4S)-6-トリフルオロアセチルアミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
37) (2R, 3R, 4S)-6-メタンスルホニルアミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
38) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-メトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
39) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-メトキシメチル-2-メチル-4-(5-クロロ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
40) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
41) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-2-メチル-4-(5-クロロ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
42) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-([1,3]ジオキソラン-2-イル)

-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
43) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-([1,3]ジオキサン-2-イル)-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
44) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジエトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
45) (2R, 3S, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジエトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
46) (2S, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジエトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
47) (2S, 3S, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジエトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
48) (2S, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジエトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランであることを特徴とする請求項１記載の化合物またはその製薬的に許容される塩。
【請求項３】
請求項１の化合物またはその製薬的に許容される塩を有効成分として含む心筋梗塞及び不安定狭心症、心不全症の予防または治療用心臓保護剤。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、下記の化学式1で示される新規なチオキソベンゾオキサゾール誘導体で置換されたベンゾピラン誘導体またはその製薬的に許容される塩、その製造方法及びそれを有効成分として含む製薬組成物に関するものである。
【０００２】
【化１】



化学式１

【０００３】
(式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5及び*は明細書内に記載したものと同様である)
【背景技術】
【０００４】
虚血性心疾患は、動脈硬化等の原因によって心臓に供給される血流が遮断されることによって心筋の酸素供給量が要求量に比べて顕著に不足することによる心筋虚血(myocardial ischemia)の結果現れる[G. J. Grover, Can. J. Physiol.1997年, 第75巻, 309頁;G. D. Lopaschuk等. Science & Medicine ,1997年, 42頁]。心筋虚血は、漸進的に細胞内の病理的変化を起こし、窮極的には非可逆的な心筋の損傷、細胞及び組織の壊死に進行する。損傷の程度が可逆的な初期には、血栓溶解剤または経皮的冠動脈形成術(percutaneous transluminal coronary angioplasty;PTCA)と冠動脈迂回術(coronary artery bypass graft

;CABG)等の手術療法による再潅流(reperfusion)によりこのような非可逆的損傷を防ぐことができるが、再潅流による損傷の可能性も大きいと考えられてきた[D. J. Hearse, Medicographia 1996年, 第18巻, 22頁]。虚血による損傷と再潅流による損傷は明確に区分するのは難しいが、再潅流損傷は一時的に中断していた血流が再潅流療法により急に再開される時に発生して活性遊離酸素とカルシウムの過負荷が主原因であると知られている。再潅流による損傷により、不整脈、血管損傷、心臓機能低下等の広範囲の疾患が発生し、神経認知能力の低下が深刻であることが報告されている。

【０００５】

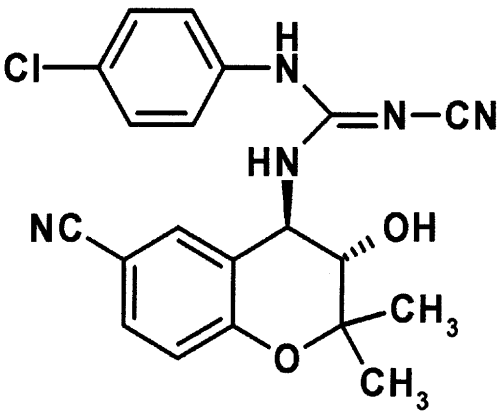
虚血による損傷は遅延させて、再潅流による損傷を最小化させるために免疫調節物質、細胞死滅抑制物質、イオン通路調節物質等の薬物療法と血液酸素増進のための人工血液製剤及び冠状血管施術及び装備の開発等の研究が進められているが、まだ、商用化されたものはありません。イオン通路調節物質としては、ナトリウム水素交換(Na-H exchanger)の阻害剤、アデノシンA_1/A_2拮抗剤及びK_{ATP}開放剤(ATP-sensitive potassium channel opener)等の使用が検討されている。

【０００６】

K_{ATP}開放剤のジアゾキシド(diazoxide)がフラボタンパク質(flavoprotein)の酸化を誘導して、ミトコンドリア内にある酸素遊離基の生成を抑制することによって酸化的ストレスによる損傷を減らすことができるという研究が報告されていて[A. A. Starkov, Biosci, Rep. 1997年, 第17巻, 273頁; V. P. Skulachev, Q. Rev. Biophus. 1996年, 第29巻, 169頁]、K_{ATP}の開放が抗酸化酵素の生成を誘導することと関連していて[S. Okubo等, Mol. and cell Biochem, 1999年, 第196巻, 3頁]、興奮性アミノ酸の遊離を減少させるという[J-L Moreau, G. Huber, Brain Res., 1999年, 第31巻, 65頁] 報告もある。心筋からはじめて発見されたK_{ATP}は、膵臓のベータ細胞、平滑筋、腎臓及び中枢神経系等の様々な組織と器官に広く分布しているので多様な新薬開発の目標として注目されているが、アトワル(Atwal)等により下記の化学式2の構造式を有するベンゾピラニルシアノグアニジン系化合物(BMS-180448)が心臓にあるK_{ATP}を選択的に開放して心臓保護作用があることが明らかにされ、新しい虚血心臓疾患治療剤の開発可能性を提示した。

【０００７】

【化２】



化学式２

【０００８】

それで、本研究者らは、ベンゾピランの4番位置のアミンがグアニジンのベンゼン環に連結され、アニリン窒素が酸素に変形されベンゾオキサゾール環を形成して、N-シアノ置換基がチオキソに変形された、チオキソベンゾオキサゾール誘導体で置換されたベンゾピラン誘導体を合成し、これら化合物が虚血再潅流損傷に対する心臓保護効果が優秀であり、心筋梗塞、不安定狭心症等の虚血性心臓疾患及び血栓溶解剤または経皮的冠動脈形成術(percutaneous transluminal coronary angioplasty;PTCA)、冠動脈迂回術(coronary artery bypass graft;CABG)等の再潅流療法に対する心臓保護剤、神経細胞保護剤、脳損傷保

護剤、網膜細胞保護剤、保管用臓器保護剤等の虚血再潅流と関連した組織の保護剤及び関連疾患の治療剤として使用できることを明らかにして本発明を完成した。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００９】

本発明の目的は、前記化学式1で示されるチオキソベンゾオキサゾール誘導体で置換されたベンゾピラン誘導体またはその製薬的に許容される塩を提供することである。

【００１０】

また、本発明の目的は、前記化学式1で示されるチオキソベンゾオキサゾール誘導体で置換されたベンゾピラン誘導体またはその薬学的に許容される塩を製造する方法を提供することである。

【００１１】

また、本発明の目的は、前記化学式1で示されるチオキソベンゾオキサゾール誘導体で置換されたベンゾピラン誘導体またはその製薬的に許容される塩を有効成分とする製薬組成物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【００１２】

発明の構成

前記目的を達成するために本発明は、チオキソベンゾオキサゾール誘導体で置換されたベンゾピラン誘導体またはその製薬的に許容される塩、その製造方法及びそれを有効成分とする 製薬組成物を提供する。

【００１３】

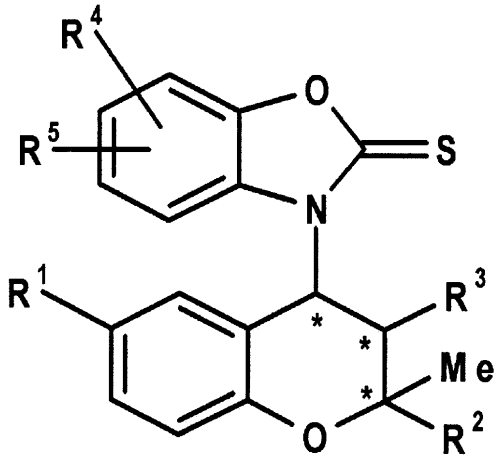
以下、本発明をさらに詳細に説明する。

【００１４】

本発明は、下記の化学式1で示されるチオキソベンゾオキサゾール誘導体で置換されたベンゾピラン誘導体またはその製薬的に許容される塩を提供する。

【００１５】

【化３】



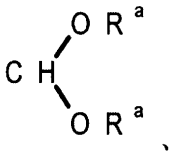
化学式１

【００１６】

(式中、R^1はNO_2、NH_2、H、CN、$NHCOCH_3$、NHCOPh、$NHCOCF_3$または$NHSO_2CH_3$で、R^2は

【００１７】

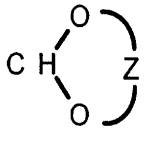
【化４】



、

【００１８】

【化５】



、

【００１９】

CH_2OR^a、CO_2R^aまたはR^aで、ここで、R^aはC_1～C_4の直鎖または側鎖アルキル基であり、ZはC_2～C_6の直鎖または側鎖アルキル基であり、かつR^3はOHまたは$OCOCH_3$で、R^4及びR^5は各々独立して、H、C_1～C_4の直鎖または側鎖アルキル基、Cl、Br、F、NO_2、OMe、CO_2MeまたはCF_3で、*は不斉(chiral)炭素を示す)

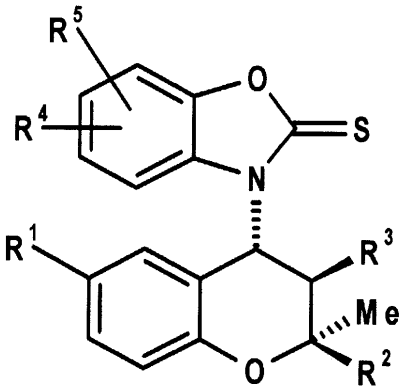
また、本発明は、前記化学式1で示されるベンゾピラン誘導体及びその製薬的に許容される塩だけではなく、それから製造可能な溶媒化物及び水和物をすべて含む。

【００２０】

本発明の前記化学式1で示されるベンゾピラン誘導体はラセミ混合物のみならず、2、3及び4番位置の中一つ以上が不斉(chiral)炭素であるすべてのジアステレオ異性体を含む。前記化学式1で、2、3、4番位置すべてが不斉炭素の場合、本発明による3,4-ジヒドロベンゾピラン形態の化合物は、下記の化学式3で示される(I_1)、(I_2)、(I_3)、及び(I_4)のようなジアステレオ異性体で存在する。

【００２１】

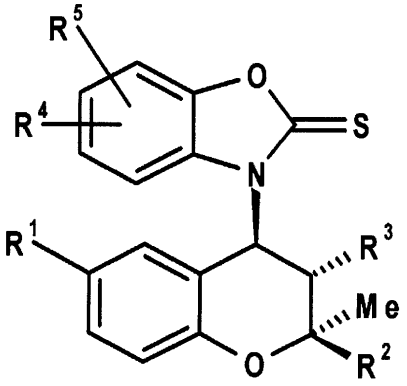
【化６】



化学式 3、(I_1)

【００２２】

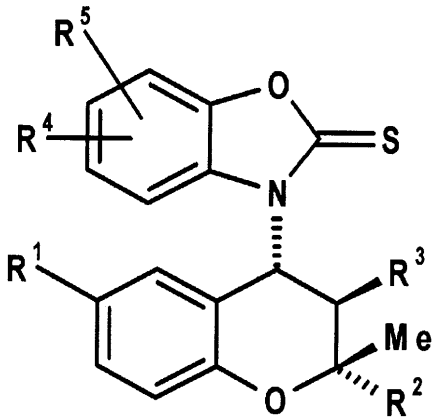
【化７】



化学式３、(I_2)

【００２３】

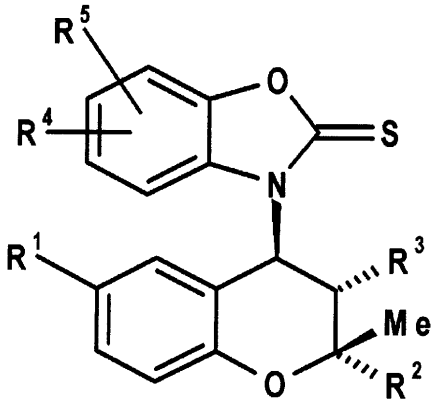
【化８】



化学式３、(I_3)

【００２４】

【化９】



化学式３、(I_4)

【００２５】

(式中、、R^1、R^2、R^3、R^4及びR^5は、前記化学式1で定義したものと同様である)

前記化学式1の化合物中で好ましい化合物を下記に詳細に示す：

1) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
2) (2R, 3S, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
3) (2S, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
4) (2S, 3S, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
5) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(6-メチル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
6) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(4-メチル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
7) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-クロロ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
8) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-メチル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
9) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(6-ニトロ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
10) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-メトキシ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
11) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-ブロモ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
12) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-t-ブトキシ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
13) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(6-フルオロ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
14) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(4-メトキシカルボニル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
15) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-メトキシカルボニル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
16) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-トリフルオロメチル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
17) (2R, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
18) (2S, 3S, 4R)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
19) (2S, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
20) (2R, 3S, 4R)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
21) (2R, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(6-メチル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
22) (2R, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-メチル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
23) (2R, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(4-メチル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
24) (2R, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチ

ル-4-(5-クロロ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
25) (2R, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-メトキシ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
26) (2R, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-t-ブトキシ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
27) (2R, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(6-フルオロ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
28) (2R, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-メトキシカルボニル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
29) (2R, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(4-メトキシカルボニル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
30) (2R, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-トリフルオロメチル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
31) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-アセトキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
32) (2R, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-アセトキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
33) (2R, 3R, 4S)-6-アセチルアミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
34) (2R, 3R, 4S)-6-アセチルアミノ-3,4-ジヒドロ-3-アセトキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
35) (2R, 3R, 4S)-6-ベンゾイルアミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
36) (2R, 3R, 4S)-6-トリフルオロアセチルアミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
37) (2R, 3R, 4S)-6-メタンスルホニルアミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
38) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-メトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
39) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-メトキシメチル-2-メチル-4-(5-クロロ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
40) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
41) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-2-メチル-4-(5-クロロ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
42) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-([1,3]ジオキソラン-2-イル)-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
43) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-([1,3]ジオキサン-2-イル)-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
44) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジエトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
45) (2R, 3S, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジエトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
46) (2S, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジエトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、
47) (2S, 3S, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジエトキシメチル-2-メチ

ル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン、及び
48) (2S, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジエトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラン。

【００２６】

本発明の前記化学式1の化合物は、薬学的に許容される塩の形態で使用できる。塩としては、薬学的に許容される遊離酸(free acid)により形成された酸付加塩または金属塩が有用である。

【００２７】

本発明の酸付加塩は通常の方法、例えば化学式1の化合物を過量の酸水溶液中に溶解させて、水混和性有機溶媒例えば、メタノール、エタノール、アセトンまたはアセトニトリルを使用して沈澱させて製造できる。化学式1の化合物及び水またはアルコール(例、グリコールモノメチルエーテル)中の酸を同量加熱して、次いで該混合物を蒸発させて乾燥させたりまたは析出した塩を吸引ろ過させて製造することもできる。前記遊離酸としては、無機酸と有機酸を使用でき、無機酸としては、塩酸、臭素酸、硫酸、亜硫酸またはリン酸等を使用でき、有機酸としてはクエン酸、酢酸、マレイン酸、フマル酸、グルコン酸、メタンスルホン酸、グリコール酸、コハク酸、酒石酸、4-トルエンスルホン酸、ガラクトロン酸、エンボン酸、グルタミン酸またはアスパラギン酸等を使用できる。

【００２８】

また、本発明の金属塩は塩基を使用して生成されるもので、本発明の化学式1で示される化合物のアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩は、例えば、化学式1の化合物を過量のアルカリ金属水酸化物またはアルカリ土類金属水酸化物溶液中に溶解して非溶解物質をろ過した後、ろ過液を蒸発乾燥させて得られる。前記金属塩としては製薬上、ナトリウム、カリウムまたはカルシウム塩が適当である。

【００２９】

また、本発明は、前記化学式1のチオキソベンゾオキサゾール誘導体で置換されたベンゾピラン誘導体の製造方法を提供する。

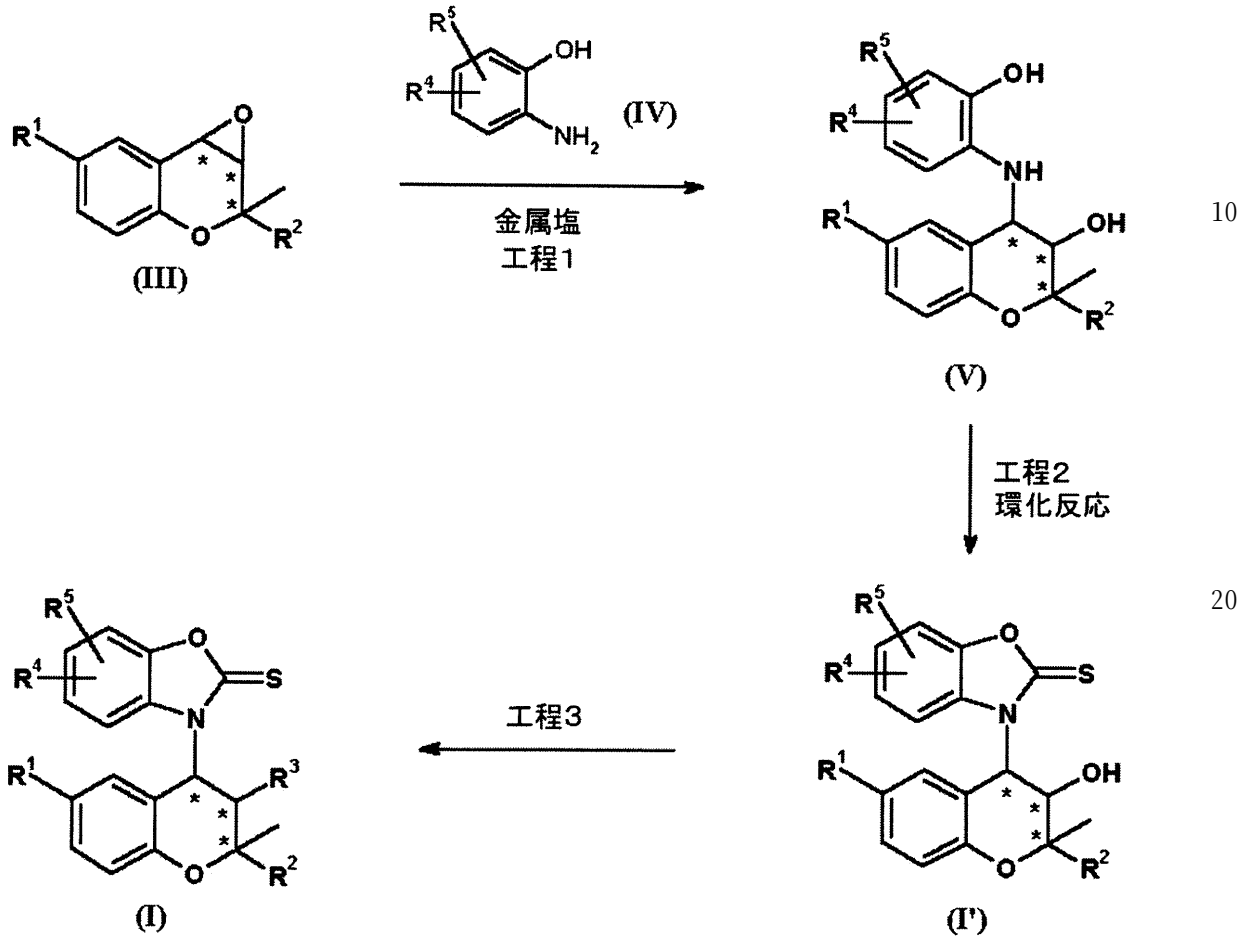
【００３０】

詳細には、本発明は、下記スキーム1に示すように、化学式(III)のエポキシド化合物を金属塩(metal salt)存在下にて化学式(IV)の2-アミノフェノール化合物とエポキシド開環反応をさせて化学式(Ｖ)の化合物を製造した後、適当なチオカルボニル移転試薬(thiocarbonyl transfer reagent)を使用して環化反応させて化学式(I')の2-チオキソベンゾオキサゾール化合物を製造し、置換基R^1、R^2、R^3、R^4及びR^5を変化させて最終的に化学式(I)のベンゾピラン化合物の製造方法を提供する(以下「製造方法1」とする)。

【００３１】

【化１０】

スキーム１



【００３２】

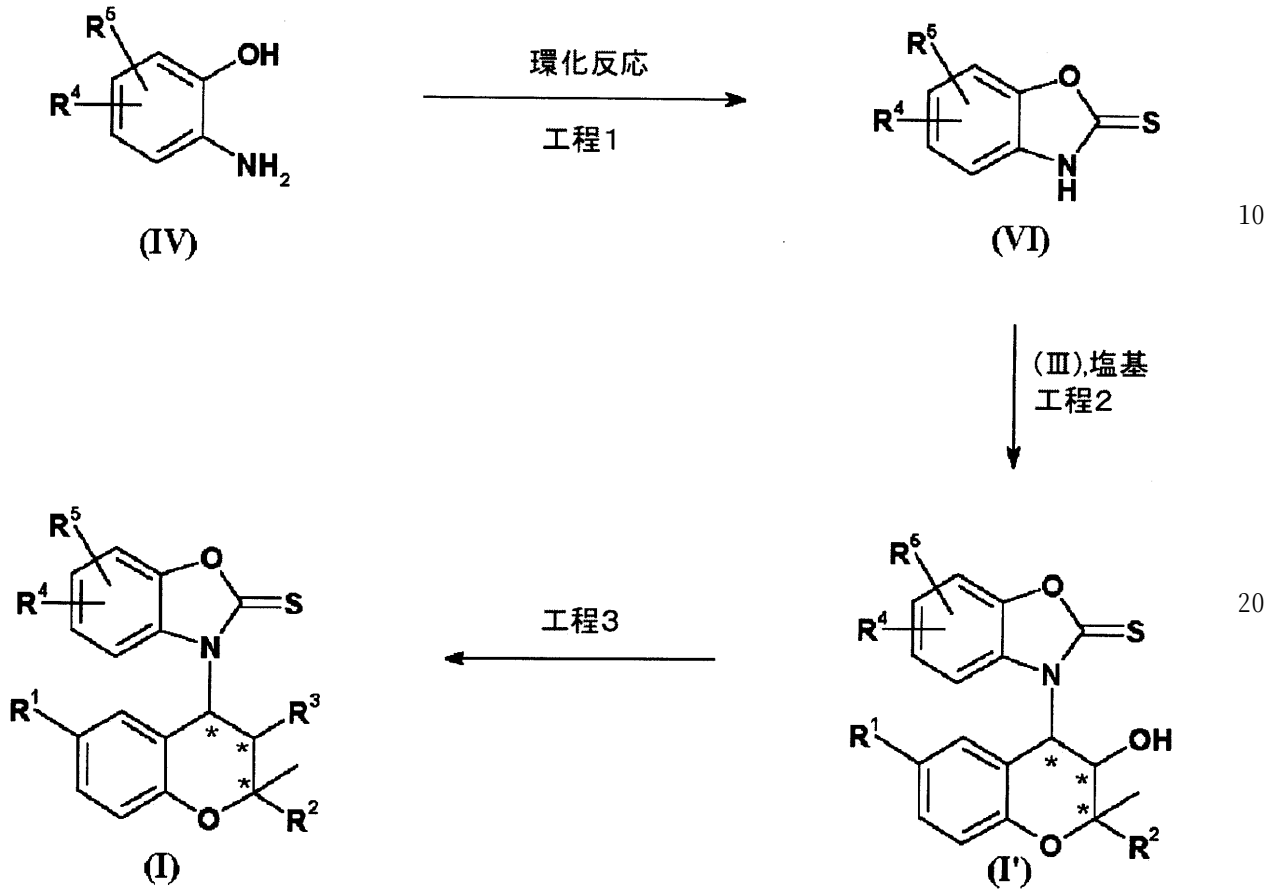
(式中、、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5及び*は化学式1で定義したものと同様である)

また、本発明は、化学式(I)の化合物のまた他の製造方法として、下記スキーム2の化学式(IV)の2-アミノフェノール化合物をチオカルボニル移転試薬を使用して環化反応させて化学式(VI)の2-チオキソベンゾオキサゾール化合物を製造した後、適当な塩基存在下でエポキシド化合物(III)とエポキシド開環反応させて化学式(I')の化合物を製造し、置換基を変形させて化学式(I)のベンゾピラン誘導体を製造する方法を提供する(以下「製造方法2」とする)。

【００３３】

【化１１】

スキーム２



【００３４】

(式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5及び*は前記化学式1で定義したものと同様である)

本発明では、出発物質として各々のジアステレオ異性体を使用することにより化学式1の化合物を各々のジアステレオ異性体に製造できる。また、出発物質にジアステレオ異性体の混合物を使用することにより化学式1の化合物をジアステレオ異性体の混合物として製造し、混合物を分離して 各々のジアステレオ異性体を得ることができる。ジアステレオ異性体の分離は通常的なカラムクロマトグラフィーまたは再結晶方法を行って分離できる。

【００３５】

以下、本発明による化学式1のチオキソベンゾオキサゾール誘導体で置換されたベンゾピラン誘導体の製造方法をより詳細に説明する。

I．出発物質の製造

(1) エポキシド化合物(III)の製造

前記スキーム1で出発物質に使用したエポキシド化合物(III)は、本発明者らによる大韓民国特許第2000-60647号及び米国特許登録番号第6,323,238号に記述されている方法により製造できる。

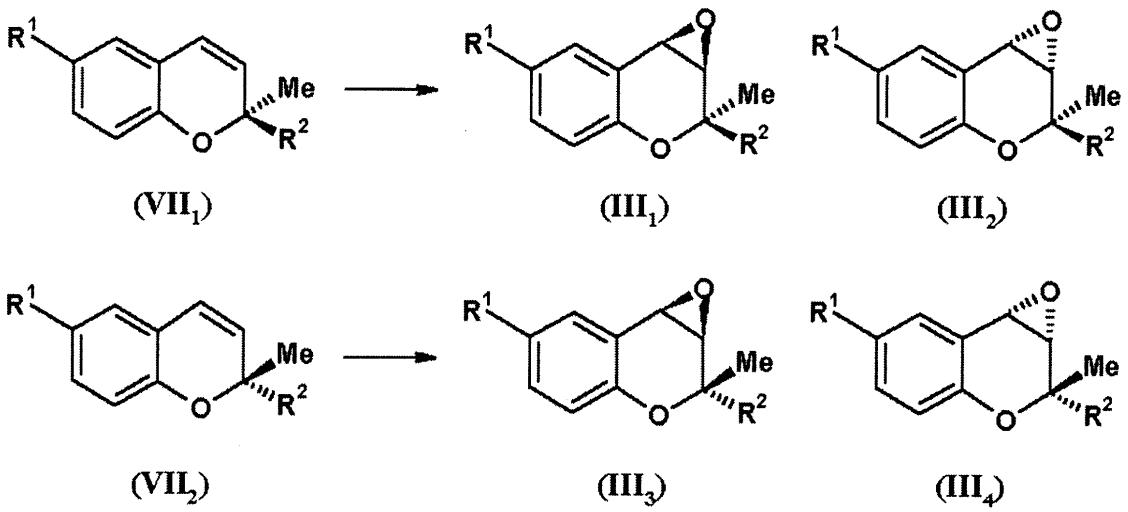
【００３６】

下記スキーム3で示したように前記文献のMn(III)サレン(Salen)エポキシ化触媒を使用する方法により化合物(III)のジアステレオ異性体(III_1)、(III_2)、(III_3)及び(III_4)を各々オレフィン化合物(VII_1)及び(VII_2)から製造できる。

【００３７】

【化１２】

スキーム３



【００３８】

(式中、R^1及びR^2は前記化学式1で定義したものと同様である)

II．製造方法1

前記スキーム1で示される化学式1の化合物を製造する方法は、

1) 適切な溶媒でエポキシド化合物(III)と2-アミノフェノール化合物(IV)を適切な金属塩存在下で反応させて化合物(Ｖ)を製造する工程(工程1)

2)化合物(Ｖ)を適当なチオカルボニル移転試薬を使用して環化反応をさせて2-チオキソベンゾオキサゾール化合物(I')を製造する工程(工程2)及び

3)化合物(I')の置換基を変化させて化合物(I)を製造する工程(工程3)からなる。

【００３９】

工程1では、適切な溶媒でエポキシド化合物(III)と2-アミノフェノール化合物(IV)を適切な金属塩存在下で反応させることからなる。

【００４０】

金属塩としては、$Mg(ClO_4)_2$、$CoCl_2$、$LiClO_4$、$NaClO_4$、$CaCl_2$、$ZnCl_2$、$LiBF_4$または$Zn(Tf)_2$等を使用することができ、溶媒としては、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等を使用することができ、アセトニトリルを使用することが好ましい。反応温度は、室温から溶媒の沸点までである。

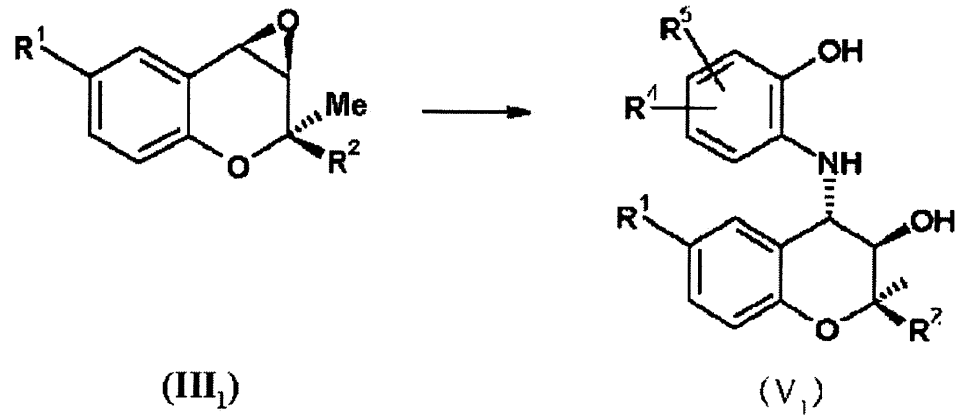
【００４１】

前記反応でエポキシド化合物(III)の立体異性体を各々個別的に出発物質に使用した場合には、出発物質に使用した化合物に対応する立体化学を有するジアステレオ異性体を個別的に得られる。即ち、下記スキーム4に示したように、エポキシド化合物(III_1)、(III_2)、(III_3)及び(III_4)から各々化合物(V_1)、(V_2)、(V_3)及び(V_4)を製造できる。

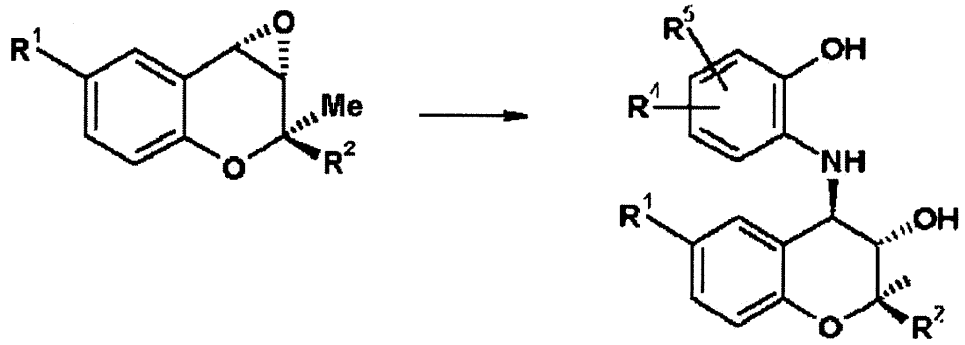
【００４２】

【化１３】

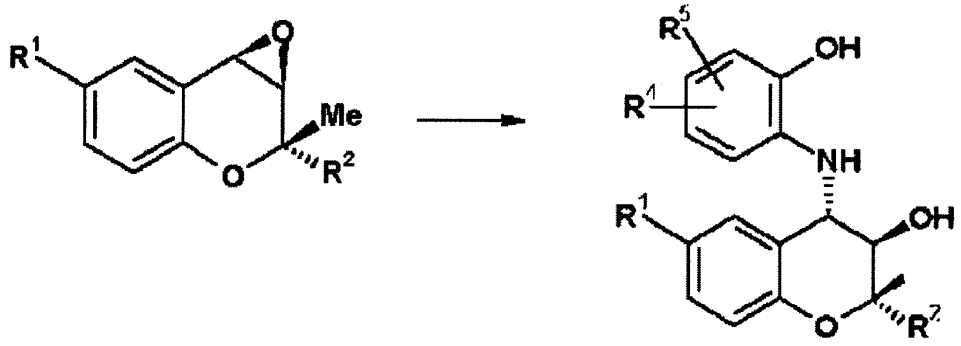
スキーム４



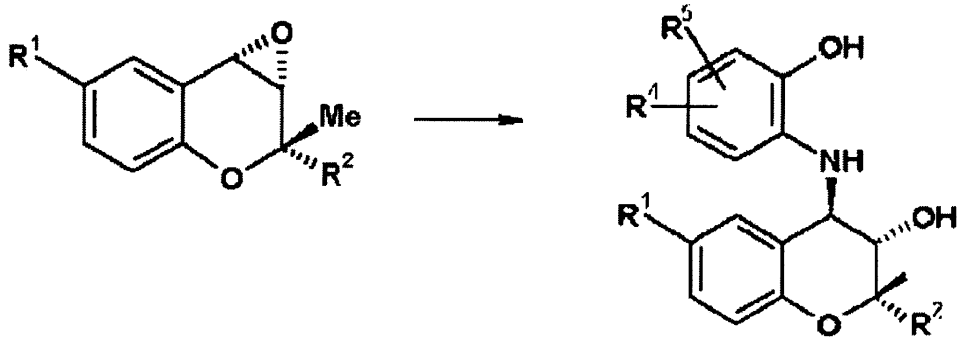
(III_1) (V_1)



(III_2) (V_2)



(III_3) (V_3)



(III_4) (V_4)

【００４３】

工程2の環化反応では、カーボンジスルファイド及びチオホスゲン、チオウレア、1,1'-チオカルボニルジイミダゾール、1,1'-チオカルボニルジ-1,2,4-トリアゾール、ジ-2-ピリジルチオノカーボネート、1,1'-チオカルボニル-2,2'-ピリドン等のチオホスゲンからなる群から選択されるチオカルボニル移転試薬を使用できる。

【００４４】

工程3では、アルキル化反応、アシル化反応、還元反応、置換反応等によって置換体R^1、R^2、R^3、R^4及びR^5を変形させて化学式1の化合物(I)を製造する。

【００４５】

例えば、下記スキーム5に示したように化合物(I)のR^1がアミン基の場合には、ニトロ基を還元させて製造できる。ニトロ基は適切な溶媒を用いて、白金、パラジウム付着木炭(Pd/C;palladium on carbon)またはラネー・ニッケル(Raney-nickel)等のような金属触媒を利用した水素化反応により還元させられる。また他の還元方法としては、$CuSO_4$、$Cu(OAc)_2$、$CoCl_2$、$SnCl_2$または$NiCl_2$等の存在下にて$NaBH_4$等の還元剤を用いて還元させられる。ここで、溶媒としては水とメタノールの混合溶媒を使用することが好ましく、反応温度は常温から溶媒の沸点までである。

【００４６】

【化１４】

スキーム５



【００４７】

(式中、R^2、R^4、R^5及び* は前記化学式1で定義したものと同様である)

III. 製造方法2

化学式1の化合物(I)の他の製造方法として、スキーム2の工程1では2-アミノフェノール化合物(IV)を環化反応させて化合物(VI)を製造する際、製造方法1の工程2で使用したチオカルボニル移転試薬を使用して化合物(VI)を製造する。

【００４８】

工程2では、塩基存在下で化合物(VI)とエポキシド化合物(III)を反応させてエポキシド開環反応により化合物(I')を製造する。塩基としては、ナトリウムハイドライド、カリウムt-ブトキサイド、ナトリウムメトキサイド等の無機塩基または1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)等のような有機塩基を使用できる。

【００４９】

工程3では、製造方法1と同様の方法で置換基を変形させて化合物(I)を製造する。

【００５０】

また、本発明では前記化学式1で示されるチオキソベンゾオキサゾール誘導体で置換されたベンゾピラン誘導体またはその製薬的に許容される塩を有効成分として含む心臓保護剤用製薬組成物を提供する。

【００５１】

マウスの摘出心臓を使用したランゲンドルフの虚血心臓モデルで本発明の化合物は、心臓保護の指標になる収縮誘発時間(TTC、time to contracture)を有意に延長させ、再潅流後心臓機能(左心室発生圧×心拍数、LVDP×HR)の回復を増進させた。細胞損傷の指標になる乳酸塩脱水素酵素(LDH、Lactate dehydrogenase)の遊離を減少させて対照薬物のBMS-18

0448と類似かまたは優秀な心臓保護作用を示した。また、麻酔したマウスを使用した虚血心筋モデルにおいて本発明の化合物は、BMS-180448と類似の抗虚血作用を示した。

【発明の効果】

【００５２】

このように本発明の化合物は、インビトロ(in vitro)及びインビボ(in vivo)で優れた心臓保護効果を示すので、心筋梗塞、不安定狭心症等の虚血性心臓疾患及び血栓溶解剤または経皮的冠動脈形成術(percutaneous transluminal coronary angioplasty;PTCA)、冠動脈迂回術(coronary artery bypass graft;CABG)等の再潅流療法により発生する再潅流療法による心筋収縮機能低下、心筋細胞損傷及びエネルギー代謝の変化、認知能力低下等の虚血再潅流と疾病の予防剤または治療剤及び心臓保護剤として使用できる。

【発明を実施するための最良の形態】

【００５３】

以下において、本発明を実施例によってさらに詳細に説明する。

【００５４】

但し、下記実施例は本発明を例示するだけのものであって本発明の内容が当該実施例により限定されるものではない。

【００５５】

本発明では、赤外線分光法、核磁気共鳴スペクトル、質量分光法、液体クロマトグラフィー法、X線構造決定法、旋光度測定法と代表的な化合物の元素分析計算値と実測値の比較により分子構造を確認した。

【実施例】

【００５６】

<実施例1> (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

(工程1) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-[(2-ヒドロキシフェニル)アミノ]-2H-1-ベンゾピランの製造

エポキシド化合物の(2R, 3R, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3,4-エポキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン400mg(1.42mmol)と2-アミノフェノール155mg(1.42mmol)とをアセトニトリル(CH_3CN)1mlに溶解して過塩素酸マグネシウム[$Mg(ClO_4)_2$]318mg(1.42mmol)を加えた。常温で1時間反応させた後、飽和$NaHCO_3$水溶液10mlを加えて酢酸エチル30mlで抽出した。有機層を無水$MgSO_4$で乾燥させた後、減圧下で濃縮させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して目的化合物518mg(収率93%)を得た。

【００５７】

^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.39(s, 3H), 3.61(s, 3H), 3.62(s, 3H), 3.85(s, 1H), 4.13(d, 1H), 4.23(d, 1H), 4.44(s, 1H), 6.75(br-s, 1H), 6.78-6.93(m, 5H), 8.06(dd, 1H), 8.45(d, 1H)

(工程2) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

前記工程1で製造した化合物800mg(2.05mmol)を$CH_2Cl_2$8mlに溶解してジ-2-ピリジルチオノカーボネート470mg(2.05mmol)と4-ジメチルアミノピリジン25mg(0.2mmol)とを加えた。常温で2時間撹拌した後、飽和$NaHCO_3$水溶液20mlを加えてジクロロメタン30mlで抽出した。有機層を塩水で洗浄して無水$MgSO_4$で乾燥した後、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して目的化合物220mg(収率97%)を得た。

【００５８】

^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.53(s, 3H), 3.62(s, 3H), 3.66(s, 3H), 4.50(s, 1H), 4.83(dd, 1H), 6.42(d, 1H), 6.51(d, 1H), 7.02-7.23(m, 2H), 7.38(d, 1H), 7.78(d, 1H), 8.15(dd, 1H)

<実施例2> (2R, 3S, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-

メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造
(工程1) (2R, 3S, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-[(2-ヒドロキシフェニル)アミノ]-2H-1-ベンゾピランの製造
エポキシド化合物の(2R, 3S, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3,4-エポキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン500mg(1.78mmol)と2-アミノフェノール194mg(1.78mmol)とを使用して、前記実施例1の工程1と同様の方法で反応させて目的化合物615mg(収率89%)を得た。

【００５９】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.50(s, 3H), 3.52(s, 6H), 4.05-4.23(m, 3H), 4.47(s, 1H), 4.60(br-s, 1H), 6.71-6.96(m, 5H), 8.08(dd, 1H), 8.38(d, 1H)

(工程2) (2R, 3S, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造
前記工程1で製造した化合物280mg(0.72mmol)を使用して、前記実施例1の工程2と同様の方法で反応させて目的化合物270mg(収率86%)を得た。

【００６０】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.67(s, 3H), 3.53(s, 3H), 3.57(s, 3H), 4.27(dd, 1H), 4.60(s, 1H), 6.32(d, 1H), 6.78(d, 1H), 7.00-7.28(m, 3H), 7.43(d, 1H), 7.76(d, 1H), 8.16(dd, 1H)

<実施例3> (2S, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造
(工程1) (2S, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-[(2-ヒドロキシフェニル)アミノ]-2H-1-ベンゾピランの製造
エポキシド化合物の(2S, 3R, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3,4-エポキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン300mg(1.07mmol)と2-アミノフェノール117mg(1.07mmol)とを使用して、前記実施例1の工程1と同様の方法で反応させて目的化合物329mg(収率79%)を得た。

【００６１】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.50(s, 3H), 3.52(s, 6H), 4.05-4.23(m, 3H), 4.47(s, 1H), 4.60(br-s, 1H), 6.71-6.96(m, 5H), 8.08(dd, 1H), 8.38(d, 1H)

(工程2) (2S, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造
前記工程1で製造した化合物250mg(0.64mmol)を使用して、前記実施例1の工程2と同様の方法で反応させて目的化合物242mg(収率88%)を得た。

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.67(s, 3H), 3.54(s, 3H), 3.57(s, 3H), 4.27(dd, 1H), 4.60(s, 1H), 6.33(d, 1H), 6.78(d, 1H), 7.00-7.22(m, 3H), 7.43(d, 1H), 7.76(d, 1H), 8.16(dd, 1H)

<実施例4> (2S, 3S, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造
(工程1) (2S, 3S, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-[(2-ヒドロキシフェニル)アミノ]-2H-1-ベンゾピランの製造
エポキシド化合物の(2S, 3S, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3,4-エポキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン1g(3.56mmol)と2-アミノフェノール389mg(3.56mmol)とを使用して、前記実施例1の工程1と同様の方法で反応させて目的化合物1.24g(収率89%)を得た。

【００６２】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.39(s, 3H), 3.61(s, 3H), 3.62(s, 3H), 3.85(s, 1H), 4.13(d, 1H), 4.23(d, 1H), 4.44(s, 1H), 6.75(br-s, 1H), 6.78-6.93(m, 5H), 8.06(dd, 1H), 8.45(d, 1H)

(工程2)(2S, 3S, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

前記工程1で製造した化合物350mg(0.90mmol)を使用して、前記実施例1の工程2と同様の方法で反応させて目的化合物338mg(収率87%)を得た。

【００６３】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.53(s, 3H), 3.62(s, 3H), 3.66(s, 3H), 4.50(s, 1H), 4.83(dd, 1H), 6.42(d, 1H), 6.51(d, 1H), 7.02-7.23(m, 2H), 7.38(d, 1H), 7.78(d, 1H), 8.15(dd, 1H)

<実施例5> (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(6-メチル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

(工程1) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-[(4-メチル-2-ヒドロキシフェニル)アミノ]-2H-1-ベンゾピランの製造

エポキシド化合物の(2R, 3R, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3,4-エポキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン300mg(1.07mmol)と5-メチル-2-アミノフェノール131mg(1.07mmol)とを使用して、前記実施例1の工程1と同様の方法で反応させて目的化合物281mg(収率65%)を得た。

【００６４】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.36(s, 3H), 2.26(s, 3H), 3.61(s, 3H), 3.62(s, 3H), 3.91(s, 1H), 4.18(d, 1H), 4.26(brms, 1H), 4.41(s, 1H), 6.63-6.71(m, 3H), 6.86(dd, 2H), 806(dd, 1H), 8.54(d, 1H)

Mass : 405(M^+), 340, 272, 190, 144, 123, 75

(工程2) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(6-メチル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

前記工程1で製造した化合物300mg(0.74mmol)を使用して、前記実施例1の工程2と同様の方法で反応させて目的化合物264mg(収率80%)を得た。

【００６５】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.52(s, 3H), 2.37(s, 3H), 3.53(d, 3H), 4.46(s, 1H), 4.80(dd, 1H), 6.27(d, 1H), 6.47(d, 1H), 6.85(d, 1H), 7.07(d, 1H), 7.22(s, 1H), 7.75(d, 1H), 8.13(dd, 1H)

<実施例6> (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(4-メチル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

(工程1) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-[(6-メチル-2-ヒドロキシフェニル)アミノ]-2H-1-ベンゾピランの製造

エポキシド化合物の(2R, 3R, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3,4-エポキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン1g(3.56mmol)と3-メチル-2-アミノフェノール0.44 g(3.56mmol)とを使用して、前記実施例1の工程1と同様の方法で反応させて目的化合物1.15g(収率80%)を得た。

【００６６】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.32(s, 3H), 2.33(s, 3H), 3.23(s, 1H), 3.63(s, 3H), 3.65(s, 3H), 4.23(d, 1H), 4.26(d, 1H), 4.42(s, 1H), 4.48(d, 1H), 6.78-6.86(m, 3H), 6.89(d, 1H), 7.51(s, 1H), 8.01-8.07(dd, 1H), 8.37(d, 1H)

(工程2) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(4-メチル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

前記工程1で製造した化合物300mg(0.74mmol)を使用して、前記実施例1の工程2と同様の方法で反応させて目的化合物137mg(収率42%)を得た。

【００６７】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.41(s, 3H), 2.73(s, 3H), 3.60(s, 3H), 3.68(s, 3H), 4.52(s, 1H), 5.58(d, 1H), 5.59(d, 1H), 7.02(d, 1H), 7.11-7.27(m, 3H), 7.76(d, 1H), 8.10(dd, 1H)

<実施例7> (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-クロロ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

(工程1) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-

メチル-4-[(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)アミノ]-2H-1-ベンゾピランの製造
エポキシド化合物の(2R, 3R, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3,4-エポキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン700mg(2.48mmol)と4-クロロ-2-アミノフェノール356mg(2.48mmol)とを使用して、前記実施例1の工程1と同様の方法で反応させて目的化合物791mg(収率75%)を得た。

【００６８】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.41(s, 3H), 3.61(s, 3H), 3.62(s, 3H), 3.77(s, 1H), 4.22(d, 1H), 4.43(m, 2H), 6.67(d, 2H), 6.80(d, 1H), 6.91(d, 1H), 8.07(dd, 1H), 8.35(d, 1H)

(工程2) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-クロロ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造
前記工程1で製造した化合物350mg(0.82mmol)を使用して、前記実施例1の工程2と同様の方法で反応させて目的化合物348mg(収率91%)を得た。

【００６９】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.52(s, 3H), 3.52(d, 1H), 3.64(s, 3H), 3.67(s, 3H), 4.52(s, 1H), 4.78(dd, 1H), 6.41(d, 1H), 6.47(d, 1H), 7.11(d, 1H), 7.20(dd, 1H), 7.34(d, 1H), 7.77(d, 1H), 8.18(dd, 1H)

<実施例8> (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-メチル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

(工程1) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-[(5-メチル-2-ヒドロキシフェニル)アミノ]-2H-1-ベンゾピランの製造
エポキシド化合物の(2R, 3R, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3,4-エポキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン1g(3.56mmol)と5-メチル-2-アミノフェノール0.44 g(3.56mmol)とを使用して、前記実施例1の工程1と同様の方法で反応させて目的化合物1.32 g(収率92%)を得た。

【００７０】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.39(s, 3H), 2.24(s, 3H), 3.31(s, 3H), 3.61(s, 3H), 3.77(d, 1H), 4.21(d, 1H), 4.43(s, 1H), 6.20(s, 1H), 6.59(d, 1H), 6.70(d, 1H), 6.92(d, 1H), 8.03(dd, 1H), 8.44(d, 1H)

(工程2) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-メチル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造
前記工程1で製造した化合物300mg(0.74mmol)を使用して、前記実施例1の工程2と同様の方法で反応させて目的化合物291mg(収率88%)を得た。

【００７１】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.66(s, 3H), 2.25(s, 3H), 3.36(s, 3H), 3.67(s, 3H), 4.53(s, 1H), 4.86(d, 1H), 6.21(s, 1H), 6.53(d, 1H), 7.09(d, 1H), 7.13(d, 1H), 7.27(d, 1H), 7.76(s, 1H), 8.13(dd, 1H)

<実施例9> (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(6-ニトロ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

(工程1) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-[(4-ニトロ-2-ヒドロキシフェニル)アミノ]-2H-1-ベンゾピランの製造
エポキシド化合物の(2R, 3R, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3,4-エポキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン1g(3.56mmol)と5-ニトロ-2-アミノフェノール548mg(3.56mmol)とを使用して、前記実施例1の工程1と同様の方法で反応させて目的化合物927mg(収率60%)を得た。

【００７２】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.50(s, 3H), 3.66(s, 6H), 4.40(d, 1H), 4.49(s, 1H), 4.75(t, 1H), 5.22(d, 1H), 6.61(d, 1H), 6.95(d, 1H), 7.46(d, 1H), 7.69(dd, 1H), 8.09(dd, 1H), 8.18(d, 1H)

(工程2) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-

メチル-4-(6-ニトロ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造
前記工程1で製造した化合物250mg(0.57mmol)を使用して、前記実施例1の工程2と同様の方法で反応させて目的化合物140mg(収率51%)を得た。
【００７３】
^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.54(s, 3H), 3.54(s, 1H), 3.63(s, 3H), 3.68(s, 3H), 4.51(s, 1H), 4.80(d, 1H), 6.47(d, 1H), 6.52(d, 1H), 7.12(d, 1H), 7.76(dd, 1H), 8.06(dd, 1H), 8.17(dd, 1H), 8.25(d, 1H)
<実施例10> (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-メトキシ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造
(工程1) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-[(5-メトキシ-2-ヒドロキシフェニル)アミノ]-2H-1-ベンゾピランの製造
エポキシド化合物の(2R, 3R, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3,4-エポキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン200mg(0.71mmol)と4-メトキシ-2-アミノフェノール99mg(0.71mmol)とを使用して、前記実施例1の工程1と同様の方法で反応させて目的化合物225mg(収率75%)を得た。
【００７４】
^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.38(s, 3H), 3.60(s, 3H), 3.61(s, 3H), 3.60-3.80(br-s, 4H), 4.20(br-s, 2H), 4.43(s, 1H), 6.20-6.80(br-s, 3H), 6.90(d, 1H), 8.05(dd, 1H), 8.41(d, 1H)
(工程2) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-メトキシ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造
前記工程1で製造した化合物320mg(0.76mmol)を使用して、前記実施例1の工程2と同様の方法で反応させて目的化合物 336mg(収率96%)を得た。
【００７５】
^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.52(s, 3H), 3.46(s, 1H), 3.61-3.66(m, 6H), 4.49(s, 1H), 4.82(dd, 1H), 5.96(d, 1H), 6.48(d, 1H), 6.73(dd, 1H), 7.07(d, 1H), 7.30(d, 1H), 7.78(d, 1H), 8.14(dd, 1H)
<実施例11> (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-ブロモ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造
(工程1) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-[(5-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル)アミノ]-2H-1-ベンゾピランの製造
エポキシド化合物の(2R, 3R, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3,4-エポキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン500mg(1.78mmol)と4-ブロモ-2-アミノフェノール334mg(1.78mmol)とを使用して、前記実施例1の工程1と同様の方法で反応させて目的化合物535mg(収率64%)を得た。
【００７６】
^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.41(s, 3H), 3.62(s, 3H), 3.76(s, 1H), 4.24(d, 1H), 4.43(m, 2H), 6.67(d, 1H), 6.79(dd, 1H), 6.89(d, 1H), 6.93(d, 1H), 8.05(dd, 1H), 8.35(d, 1H)
(工程2) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-ブロモ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造
前記工程1で製造した化合物300mg(0.64mmol)を使用して、前記実施例1の工程2と同様の方法で反応させて目的化合物316mg(収率97%)を得た。
【００７７】
^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.52(s, 3H), 3.64(s, 3H), 3.67(s, 3H), 4.52(s, 1H), 4.82(d, 1H), 6.44(d, 1H), 6.55(d, 1H), 7.13(d, 1H), 7.30(d, 1H), 7.34(dd, 1H), 7.77(d, 1H), 8.19(dd, 1H)
<実施例12> (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-

メチル-4-(5-t-ブトキシ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

(工程1) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-[(5-t-ブトキシ-2-ヒドロキシフェニル)アミノ]-2H-1-ベンゾピランの製造

エポキシド化合物の(2R, 3R, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3,4-エポキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン500mg(1.78mmol)と4-t-ブトキシ-2-アミノフェノール294mg (1.78mmol)とを使用して、前記実施例1の工程1と同様の方法で反応させて目的化合物600mg (収率76%)を得た。

【００７８】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.27(s, 9H), 1.35(s, 3H), 3.62(s, 3H), 3.63(s, 3H), 3.82(br-s, 1H), 3.94(s, 1H), 4.29(d, 1H), 4.42(s, 1H), 6.77-6.95(m, 5H), 8.06(dd, 1H), 8.58(d, 1H)

(工程2) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-t-ブトキシ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

前記工程1で製造した化合物350mg(0.78mmol)を使用して、前記実施例1の工程2と同様の方法で反応させて目的化合物349mg(収率92%)を得た。

【００７９】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.11(s, 9H), 1.52(s, 3H), 3.37(d, 1H), 3.58(s, 3H), 3.67(s, 3H), 4.50(s, 1H), 4.92(dd, 1H), 6.36(d, 1H), 6.45(d, 1H), 7.11(d, 1H), 7.24-7.32(m, 2H), 7.81(d, 1H), 8.14(dd, 1H)

<実施例13> (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(6-フルオロ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

(工程1) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-[(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)アミノ]-2H-1-ベンゾピランの製造

エポキシド化合物の(2R, 3R, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3,4-エポキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン500mg(1.78mmol)と5-フルオロ-2-アミノフェノール226mg (1.78mmol)とを使用して、前記実施例1の工程1と同様の方法で反応させて目的化合物365mg (収率50%)を得た。

【００８０】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.35(s, 3H), 3.54(s, 1H), 3.63(s, 3H), 3.64(s, 3H), 4.19(m, 3H), 4.42(s, 1H), 6.57(ddd, 1H), 6.65(dd, 1H), 6.90(d, 1H), 6.93(dd, 1H), 7.72(br-s, 1H), 8.07(dd, 1H), 8.56(d, 1H)

(工程2) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(6-フルオロ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

前記工程1で製造した化合物309mg(0.76mmol)を使用して、前記実施例1の工程2と同様の方法で反応させて目的化合物290mg(収率85%)を得た。

【００８１】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.56(s, 3H), 3.62(s, 3H), 3.66(s, 3H), 4.50(s, 1H), 4.82(d, 1H), 6.35(dd, 1H), 6.49(d, 1H), 6.83(ddd, 1H), 7.11(d, 1H), 7.20(dd, 1H), 7.78(d, 1H), 8.17(dd, 1H)

<実施例14> (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(4-メトキシカルボニル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

(工程1) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-[(6-メトキシカルボニル-2-ヒドロキシフェニル)アミノ]-2H-1-ベンゾピランの製造

エポキシド化合物の(2R, 3R, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3,4-エポキシ-2-ジメトキシ

メチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン163mg(0.58mmol)と2-アミノ-3-ヒドロキシベンゾ酸メチルエステル97mg(0.58mmol)とを使用して、前記実施例1の工程1と同様の方法で反応させて目的化合物214mg(収率83%)を得た。

【００８２】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.35(s, 3H), 3.64(s, 3H), 3.65(s, 3H), 3.86(s, 3H), 4.30(d, 1H), 4.43(s, 1H), 4.67(t, 1H), 6.87(t, 1H), 7.08(d, 1H), 7.17(d, 1H), 7.61(dd, 1H), 8.05(dd, 1H), 8.08(d, 1H), 8.21(d, 1H)

(工程2) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(4-メトキシカルボニル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

前記工程1で製造した化合物204mg(0.46mmol)を使用して、前記実施例1の工程2と同様の方法で反応させて目的化合物152mg(収率68%)を得た。

【００８３】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.36(s, 3H), 3.57(s, 3H), 3.67(s, 3H), 3.94(s, 3H), 4.46(s, 1H), 5.41(d, 1H), 6.70(d, 1H), 7.01(d, 1H), 7.34(ddd, 1H), 7.54(dd, 1H), 7.81(dd, 1H), 8.01(d, 1H), 8.13(dd, 1H)

<実施例15> (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-メトキシカルボニル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

(工程1) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-[(5-メトキシカルボニル-2-ヒドロキシフェニル)アミノ]-2H-1-ベンゾピランの製造

エポキシド化合物の(2R, 3R, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3,4-エポキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン1.173g(4.17mmol)と3-アミノ-4-ヒドロキシベンゾ酸メチルエステル697mg(4.17mmol)とを使用して、前記実施例1の工程1と同様の方法で反応させて目的化合物305mg(収率16%)を得た。

【００８４】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.42(s, 3H), 3.62(s, 6H), 3.85(s, 3H), 4.27(d, 1H), 4.44(m, 2H), 6.80(d, 1H), 6.93(d, 1H), 7.42(dd, 1H), 7.53(d, 1H), 8.04(dd, 1H), 8.34(d, 1H)

(工程2) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-メトキシカルボニル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

前記工程1で製造した化合物290mg(0.65mmol)を使用して、前記実施例1の工程2と同様の方法で反応させて目的化合物152mg(収率68%)を得た。

【００８５】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.54(s, 3H), 3.64(s, 3H), 3.68(s, 3H), 3.86(s, 3H), 4.53(s, 1H), 4.89(d, 1H), 6.52(d, 1H), 7.14(m, 2H), 7.47(d, 1H), 7.78(m, 1H), 7.95(dd, 1H), 8.15(m, 1H)

<実施例16> (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-トリフルオロメチル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

(工程1) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-[(5-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシフェニル)アミノ]-2H-1-ベンゾピランの製造

エポキシド化合物の(2R, 3R, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3,4-エポキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン500mg(1.78mmol)と4-トリフルオロメチル-2-アミノフェノール315mg(1.78mmol)とを使用して、前記実施例1の工程1と同様の方法で反応させて目的化合物259mg(収率32%)を得た。

【００８６】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.42(s, 3H), 3.62(s, 3H), 3.62(s, 3H), 3.96(s, 1H), 4.28(d, 1H), 4.44(s, 1H), 4.45(d, 1H), 6.74(d, 1H), 6.89-7.00(m, 3H), 8.07(dd, 1H), 8.34(d, 1H)

(工程2) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-トリフルオロメチル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

前記工程1で製造した化合物235mg(0.51mmol)を使用して、前記実施例1の工程2と同様の方法で反応させて目的化合物195mg(収率76%)を得た。

【００８７】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.45(s, 0.6H), 1.53(s, 2.4H), 3.55(s, 1H), 3.61(s, 0.6H), 3.62(s, 2.4H), 3.67(s, 2.4H), 3.68(s, 0.6H), 4.51(s, 1H), 4.85(d, 1H), 6.48(d, 1H), 6.63(s, 1H), 7.03(d, 0.2H), 7.12(d, 0.8H), 7.52-7.59(m, 2H), 7.73(d, 0.2H), 7.80(d, 0.8H), 8.18(dd, 1H)

<実施例17> (2R, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

前記実施例1で得た化合物200mg(0.46mmol)をメタノール10mlに溶解した後、ラネー・ニッケル100mgを加えて、常温で3気圧の水素ガス下で14時間反応させた。反応溶液をフィルターでニッケル成分を除去した後、減圧下で濃縮させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して目的化合物177mg(収率96%)を得た。

【００８８】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.43(s, 3H), 3.34(br-s, 2H), 3.47(br-s, 1H), 3.60(s, 3H), 3.62(s, 3H), 4.42(s, 1H), 4.75(d, 1H), 6.20(d, 1H), 6.31(d, 1H), 6.55-6.63(m, 2H), 6.78(d, 1H), 7.02-7.22(m, 2H), 7.35(dd, 1H)

<実施例18> (2S, 3S, 4R)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

前記実施例4で製造した化合物214mg(0.49mmol)を使用して、前記実施例17と同様の方法で反応させて目的化合物174mg(収率88%)を得た。

【００８９】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.43(s, 3H), 3.34(br-s, 2H), 3.47(br-s, 1H), 3.60(s, 3H), 3.62(s, 3H), 4.42(s, 1H), 4.75(d, 1H), 6.21(d, 1H), 6.31(d, 1H), 6.57-6.63(m, 2H), 6.78(d, 1H), 7.06-7.26(m, 2H), 7.37(dd, 1H)

<実施例19> (2S, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

前記実施例3で製造した化合物242mg(0.56mmol)を使用して、前記実施例17と同様の方法で反応させて目的化合物177mg(収率79%)を得た。

【００９０】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.56(s, 3H), 3.37(br-s, 2H), 3.43(br-s, 1H), 3.54(s, 3H), 3.60(s, 3H), 4.25(dd, 1H), 4.65(s, 1H), 6.19(d, 1H), 6.44(d, 1H), 6.54(d, 1H), 6.61(dd, 1H), 6.80(d, 1H), 7.09-7.23(m, 2H), 7.38(d, 1H)

<実施例20> (2R, 3S, 4R)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

前記実施例2で製造した化合物187mg(0.43mmol)を使用して、前記実施例17と同様の方法で反応させて目的化合物142mg(収率82%)を得た。

【００９１】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.56(s, 3H), 3.36(br-s, 2H), 3.42(br-s, 1H), 3.54(s, 3H), 3.59(s, 3H), 4.24(dd, 1H), 4.65(s, 1H), 6.18(d, 1H), 6.44(d, 1H), 6.52(d, 1H), 6.61(dd, 1H), 6.79(d, 1H), 7.05-7.26(m, 2H), 7.36(d, 1H)

<実施例21> (2R, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(6-メチル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

前記実施例5で製造した化合物170mg(0.38mmol)を使用して、前記実施例17と同様の方法で反応させて目的化合物148mg(収率93%)を得た。

【００９２】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.42(s, 3H), 2.37(s, 3H), 3.32(s, 2H, NH_2), 3.44(s, 1H, OH), 3.60(s, 3H), 3.61(s, 3H), 4.41(s, 1H), 4.73(d, 1H), 6.20(d, 1H), 6.28(d, 1H), 6.47(d, 1H), 6.58(dd, 1H), 6.78(d, 1H), 6.87(d, 1H), 7.18(s, 1H)

<実施例22> (2R, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-メチル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

前記実施例8で製造した化合物224mg(0.50mmol)を使用して、前記実施例17と同様の方法で反応させて目的化合物152mg(収率73%)を得た。

【００９３】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.42(s, 3H), 2.25(s, 3H), 3.61(s, 3H), 3.62(s, 3H), 4.44(s, 1H), 4.78(d, 1H), 6.20(s, 1H), 6.27(d, 1H), 6.39(s, 1H), 6.62(dd, 1H), 6.77(d, 1H), 6.95(d, 1H), 7.19(d, 1H)

<実施例23> (2R, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(4-メチル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

前記実施例6で製造した化合物107mg(0.24mmol)を使用して、前記実施例17と同様の方法で反応させて目的化合物82mg(収率82%)を得た。

【００９４】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.47(s, 3H), 1.91(s, 3H), 3.56(s, 3H), 3.36(s, 3H), 4.40(s, 1H), 4.79(d, 1H), 6.26(s, 1H), 6.59(dd, 1H), 6.71(s, 1H), 6.76(s, 1H), 6.95(d, 1H), 7.12(t, 1H), 7.23(d, 1H)

<実施例24> (2R, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-クロロ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

前記実施例7で製造した化合物218mg(0.47mmol)を使用して、前記実施例17と同様の方法で反応させて目的化合物167mg(収率81%)を得た。

【００９５】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.41(s, 3H), 3.37(br-s, 2H), 3.53(s, 1H), 3.62(s, 3H), 3.64(s, 3H), 4.43(s, 1H), 4.70(d, 1H), 6.19(d, 1H), 6.27(d, 1H), 6.58(d, 1H), 6.62(d, 1H), 6.79(d, 1H), 7.15(dd, 1H), 7.27(d, 1H)

<実施例25> (2R, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-メトキシ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

前記実施例10で製造した化合物207mg(0.45mmol)を使用して、前記実施例17と同様の方法で反応させて目的化合物160mg(収率82%)を得た。

【００９６】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.41(s, 3H), 3.36(s, 1H), 3.47(br-s, 2H), 3.60(s, 3H), 3.62(s, 3H), 3.65(s, 3H), 4.41(s, 1H), 4.75(d, 1H), 6.14(d, 1H), 6.22(d, 1H), 6.28(d, 1H), 6.57(dd, 1H), 6.70(dd, 1H), 6.77(d, 1H), 7.24(d, 1H)

<実施例26> (2R, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-t-ブトキシ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

前記実施例12で製造した化合物220mg(0.45mmol)を使用して、前記実施例17と同様の方法で反応させて目的化合物167mg(収率81%)を得た。

【００９７】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.16(s, 3H), 1.42(s, 3H), 3.35(br-s, 3H), 3.56(s, 3H), 3.65(s, 3H), 4.40(s, 1H), 4.92(d, 1H), 6.24(s, 1H), 6.26(d, 1H), 6.59(m, 2H), 6.79(d, 1H), 7.20-7.23(m, 2H)

<実施例27> (2R, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(6-フルオロ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製

造

前記実施例13で製造した化合物231mg(0.51mmol)を使用して、前記実施例17と同様の方法で反応させて目的化合物43mg(収率20%)を得た。

【００９８】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.42(s, 3H), 3.60(s, 3H), 3.62(s, 3H), 4.41(s, 1H), 4.73(d, 1H), 6.20(d, 1H), 6.28(d, 1H), 6.52(dd, 1H), 6.60(ddd, 1H), 6.76(d, 1H), 6.81(dd, 1H), 7.13(dd, 1H)

<実施例28> (2R, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-メトキシカルボニル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

前記実施例15で製造した化合物155mg(0.32mmol)を使用して、前記実施例17と同様の方法で反応させて目的化合物51mg(収率35%)を得た。

【００９９】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.42(s, 3H), 3.60(s, 3H), 3.65(s, 3H), 4.43(s, 1H), 4.83(d, 1H), 6.19(m, 1H), 6.26(d, 1H), 6.60(dd, 1H), 6.78(d, 1H), 7.30(s, 1H), 7.40(d, 1H), 7.92(dd, 1H)

<実施例29> (2R, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(4-メトキシカルボニル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

前記実施例14で製造した化合物117mg(0.24mmol)を使用して、前記実施例17と同様の方法で反応させて目的化合物83mg(収率75%)を得た。

【０１００】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.29(s, 3H), 3.54(s, 3H), 3.66(s, 3H), 3.93(s, 3H), 4.41(s, 1H), 5.29(d, 1H), 6.39(d, 1H), 6.58(t, 1H), 6.71(m, 1H), 7.26(m, 2H), 7.47(d, 1H), 7.69(dd, 1H)

<実施例30> (2R, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(5-トリフルオロメチル-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

前記実施例16で製造した化合物100mg(0.2mmol)を使用して、前記実施例17と同様の方法で反応させて目的化合物78mg(収率85%)を得た。

【０１０１】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.41(s, 3H), 3.51(s, 1H), 3.59(s, 3H), 3.64(s, 3H), 4.42(s, 1H), 4.77(d, 1H), 6.22(d, 1H), 6.27(d, 1H), 6.60(dd, 1H), 6.81(m, 2H), 7.46(m, 2H)

<実施例31> (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-アセトキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

前記実施例1で製造した化合物200mg(0.46mmol)をジクロロメタン2mlに溶解した後、無水酢酸87μl(0.93mmol)、トリエチルアミン0.13ml(0.93mmol)、4-ジメチルアミノピリジン17mg(0.14mmol)を順に加えた。常温で2時間撹拌した後、飽和$NaHCO_3$水溶液10mlを加えてジクロロメタン30mlで抽出した。塩水で洗浄して無水$MgSO_4$で乾燥させた後、減圧下で濃縮させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して目的化合物211mg(収率97%)を得た。

【０１０２】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.56(s, 3H), 2.02(s, 3H), 3.54(s, 3H), 3.60(s, 3H), 4.34(s, 1H), 5.96(d, 1H), 6.39(d, 1H), 6.59(d, 1H), 7.06(m, 1H), 7.16-7.25(m, 2H), 7.38(d, 1H), 7.79(d, 1H), 8.17(dd, 1H)

<実施例32> (2R, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-アセトキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

前記実施例31で製造した化合物106mg(0.22mmol)を使用して、前記実施例17と同様の方法で反応させて目的化合物85mg(収率87%)を得た。

【０１０３】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.46(s, 3H), 2.01(s, 3H), 3.52(s, 3H), 3.56(s, 3H), 4.28(s, 1H), 5.89(d, 1H), 6.21(d, 1H), 6.38(d, 1H), 6.61(m, 2H), 6.88(d, 1H), 7.07(m, 1H), 7.18(m, 1H), 7.33(dd, 1H)

<実施例33> (2R, 3R, 4S)-6-アセチルアミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

前記実施例17で得た化合物100mg(0.25mmol)をジクロロメタン2mlに溶解した後、無水酢酸23μl(0.25mmol)、トリエチルアミン52μl(0.37mmol)、4-ジメチルアミノピリジン9.1mg(0.07mmol)とを加えた。常温で3時間撹拌した後、飽和$NaHCO_3$水溶液10mlを加えてジクロロメタン40mlで抽出した。有機溶液を塩水で洗浄して無水$MgSO_4$で乾燥させた後、減圧下で濃縮させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して目的化合物96mg(収率86%)を得た。

【０１０４】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.45(s, 3H), 2.02(s, 3H), 3.51(s, 1H), 3.61(s, 3H), 3.64(s, 3H), 4.45(s, 1H), 4.79(d, 1H), 6.35(d, 1H), 6.55(d, 1H), 6.63(d, 1H), 6.94(d, 1H), 7.02-7.22(m, 2H), 7.32(d, 1H), 7.76(dd, 1H)

<実施例34> (2R, 3R, 4S)-6-アセチルアミノ-3,4-ジヒドロ-3-アセトキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

前記実施例17で製造した化合物100mg(0.25mmol)と無水酢酸76μl(0.75mmol)、トリエチルアミン104μl(0.75mmol)、4-ジメチルアミノピリジン9mg(0.07mmol)を使用して、前記実施例33と同様の方法で反応させて目的化合物113mg(収率93%)を得た。

【０１０５】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.48(s, 3H), 2.00(s, 3H), 2.02(s, 3H), 3.52(s, 3H), 3.57(s, 3H), 4.30(s, 1H), 5.92(d, 1H), 6.44(d, 1H), 6.53(d, 1H), 6.68(d, 1H), 7.00-7.22(m, 3H), 7.29(m, 1H), 7.73(dd, 1H)

<実施例35> (2R, 3R, 4S)-6-ベンゾイルアミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

前記実施例17で得た化合物80mg(0.20mmol)をテトラヒドロフラン1mlに溶解して塩化ベンゾイル23μl(0.20mmol)とトリエチルアミン42μl(0.30mmol)とを加えた後、1時間常温で反応させた。飽和$NaHCO_3$水溶液10mlを加えて酢酸エチル30mlで抽出した。有機層を塩水で洗浄して無水$MgSO_4$で乾燥させた後、減圧下で濃縮させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して目的化合物93mg(収率92%)を得た。

【０１０６】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.47(s, 3H), 3.51(br-s, 1H), 3.62(s, 3H), 3.65(s, 3H), 4.46(s, 1H), 4.82(d, 1H), 6.40(d, 1H), 6.58(d, 1H), 6.77(s, 1H), 7.01(d, 1H), 7.07(t, 1H), 7.18(t, 1H), 7.32-7.49(m, 3H), 7.70-7.76(m, 2H), 7.95(d, 1H)

<実施例36> (2R, 3R, 4S)-6-トリフルオロアセチルアミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

前記実施例17で製造した化合物80mg(0.20mmol)とトリフルオロ無水酢酸28μl(0.20mmol)を使用して、前記実施例33と同様の方法で反応させて目的化合物94mg(収率94%)を得た。

【０１０７】

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ1.47(s, 3H), 3.50(br-s, 1H), 3.61(s, 3H), 3.65(s, 3H), 4.46(s, 1H), 4.83(d, 1H), 6.40(d, 1H), 6.54(d, 1H), 6.79(d, 1H), 7.02(d, 1H), 7.09(dd, 1H), 7.21(dd, 1H), 7.38(d, 1H), 7.77(dd, 1H)

<実施例37> (2R, 3R, 4S)-6-メタンスルホニルアミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピラ

ンの製造
前記実施例17で製造した化合物90mg(0.22mmol)をジクロロメタン1mlに溶解してメタンスルホニルクロライド58μl(0.34mmol)とジイソプロピルエチルアミン17μl(0.22mmol)とを加えた。常温で10時間撹拌した後、前記実施例33と同様の方法で反応させて目的化合物67mg(収率64%)を得た。
【０１０８】
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ1.49(s, 3H), 2.68(s, 3H), 3.50(s, 1H), 3.60(s, 3H), 3.64(s, 3H), 4.46(s, 1H), 4.78(d, 1H), 6.07(s, 1H), 6.40(d, 1H), 6.47(d, 1H), 6.60(d, 1H), 6.99(d, 1H), 7.08(dd, 1H), 7.20(dd, 1H), 7.29-7.39(m, 2H)
<実施例38> (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-メトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造
(工程1) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-メトキシメチル-2-メチル-4-[(2-ヒドロキシフェニル)アミノ]-2H-1-ベンゾピランの製造
エポキシド化合物の(2R, 3R, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3,4-エポキシ-2-メトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン200mg(0.79mmol)と2-アミノフェノール213mg(0.95mmol)とを使用して、前記実施例1の工程1と同様の方法で反応させて目的化合物190mg(収率67%)を得た。
【０１０９】
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ1.31(s, 3H), 3.48(s, 3H), 3.62(d, 1H), 3.73(d, 1H), 4.12(d, 1H), 4.16(br-t, 1H), 4.50(br-t, 1H), 6.72-6.92(m, 5H), 8.03(dd, 1H), 8.34(d, 1H)
(工程2) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-メトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造
前記工程1で製造した化合物120mg(0.30mmol)を使用して、前記実施例1の工程2と同様の方法で反応させて目的化合物110mg(収率87%)を得た。
【０１１０】
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ1.44(s, 3H), 2.95(d, 1H), 3.46(s, 3H), 3.68(d, 1H), 3.74(d, 1H), 4.76(dd, 1H), 6.36(d, 1H), 6.57(d, 1H), 7.05-7.41(m, 4H), 7.77(d, 1H), 8.14(dd, 1H)
<実施例39> (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-メトキシメチル-2-メチル-4-(5-クロロ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造
(工程1) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-メトキシメチル-2-メチル-4-[(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)アミノ]-2H-1-ベンゾピランの製造
エポキシド化合物の(2R, 3R, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3,4-エポキシ-2-メトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン400mg(1.59mmol)と4-クロロ-2-アミノフェノール390mg(1.74mmol)とを使用して、前記実施例1の工程1と同様の方法で反応させて目的化合物300mg(収率48%)を得た。
【０１１１】
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ1.34(s, 3H), 3.49(s, 3H), 3.62(d, 1H), 3.74(d, 1H), 4.15(d, 1H), 4.50(d, 1H), 6.61-6.69(m, 2H), 6.81(s, 1H), 6.91(d, 1H), 8.02(dd, 1H), 8.23(d, 1H)
(工程2) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-メトキシメチル-2-メチル-4-(5-クロロ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造
前記工程1で製造した化合物120mg(0.30mmol)を使用して、前記実施例1の工程2と同様の方法で反応させて目的化合物90mg(収率67%)を得た。
【０１１２】
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ1.44(s, 3H), 2.95(br-s, 1H), 3.47(s, 3H), 3.68(d, 1H), 3.72(dd, 2H), 4.69(d, 1H), 6.34(d, 1H), 6.53(d, 1H), 7.11-7.35(m, 3H), 7.76(d, 1H), 8.17(dd, 1H)
<実施例40> (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-

2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造
(工程1) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-2-メチル-4-[(2-ヒドロキシフェニル)アミノ]-2H-1-ベンゾピランの製造
エポキシド化合物の(2R, 3R, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3,4-エポキシ-2-メトキシカルボニル-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン200mg(0.75mmol)と2-アミノフェノール81mg(0.74mmol)とを使用して、前記実施例1の工程1と同様の方法で反応させて目的化合物275mg(収率95%)を得た。

【０１１３】

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ1.72(s, 3H), 2.36(br-s, 1H), 3.55(s, 3H), 4.35(d, 1H), 4.43(d, 1H), 5.60(br-s, 1H), 6.38(d, 1H), 6.55(t, 1H), 6.66(d, 1H), 6.76(m, 1H), 7.01(d, 1H), 7.80(dd, 1H), 8.34(d, 1H)

(工程2) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造
前記工程1で製造した化合物120mg(0.32mmol)を使用して、前記実施例1の工程2と同様の方法で反応させて目的化合物95mg(収率71%)を得た。

【０１１４】

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ1.76(s, 3H), 3.32(br-s, 1H), 3.84(s, 3H), 4.88(d, 1H), 6.31(d, 1H), 6.53(d, 1H), 7.05-7.27(m, 3H), 7.43(d, 1H), 7.83(d, 1H), 8.20(dd, 1H)

<実施例41> (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-2-メチル-4-(5-クロロ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造
(工程1) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-2-メチル-4-[(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)アミノ]-2H-1-ベンゾピランの製造
エポキシド化合物の(2R, 3R, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3,4-エポキシ-2-メトキシカルボニル-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン100mg(0.40mmol)と4-クロロ-2-アミノフェノール99mg(0.44mmol)とを使用して、前記実施例1の工程1と同様の方法で反応させて目的化合物150mg(収率95%)を得た。

【０１１５】

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ1.73(s, 3H), 2.70(br-s, 1H), 3.52(s, 3H), 4.36(d, 1H), 4.38(d, 1H), 5.87(br-s, 1H), 6.26(d, 1H), 6.49(d, 1H), 6.50(s, 1H), 6.99(d, 1H), 7.81(dd, 1H), 8.34(d, 1H)

(工程2) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-2-メチル-4-(5-クロロ-2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

前記工程1で製造した化合物60mg(0.14mmol)を使用して、前記実施例1の工程2と同様の方法で反応させて目的化合物65mg(収率98%)を得た。

【０１１６】

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ1.73(s, 3H), 3.40(d, 1H), 3.88(s, 3H), 4.80(dd, 1H), 6.29(s, 1H), 6.50(d, 1H), 7.15-7.36(m, 3H), 7.80(d, 1H), 8.20(dd, 1H)

<実施例42> (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-([1,3]ジオキソラン-2-イル)-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造
(工程1) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-([1,3]ジオキソラン-2-イル)-2-メチル-4-[(2-ヒドロキシフェニル)アミノ]-2H-1-ベンゾピランの製造
エポキシド化合物の(2R, 3R, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3,4-([1,3]ジオキソラン-2-イル)-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン900mg(3.22mmol)と2-アミノフェノール352mg(3.22mmol)とを使用して、前記実施例1の工程1と同様の方法で反応させて目的化合物965mg(収率77%)を得た。

【０１１７】

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ1.41(s, 3H), 3.57(br-s, 1H), 4.03(m, 6H), 4.51(d, 1H), 5.41(s, 1H), 6.76(m, 4H), 6.95(d, 1H), 8.04(dd, 1H), 8.38(d, 1H)
Mass : 388, 258, 190, 129, 109, 73
(工程2) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-([1,3]ジオキソラン-2-イル)-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造
前記工程1で製造した化合物300mg(0.77mmol)を使用して、前記実施例1の工程2と同様の方法で反応させて目的化合物193mg(収率58%)を得た。

【０１１８】

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ1.55(s, 3H), 3.20(d, 1H), 4.10(m, 4H), 4.77(dd, 1H), 5.16(s, 1H), 6.40(d, 1H), 6.55(d, 1H), 7.06(t, 1H), 7.09(d, 1H), 7.13(t, 1H), 7.42(d, 1H), 7.79(d, 1H), 8.02(dd, 1H)
Mass : 430, 412, 339, 190, 73

<実施例43> (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-([1,3]ジオキサン-2-イル)-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造
(工程1) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-([1,3]ジオキサン-2-イル)-2-メチル-4-[(2-ヒドロキシフェニル)アミノ]-2H-1-ベンゾピランの製造
エポキシド化合物の(2R, 3R, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3,4-([1,3]ジオキサン-2-イル)-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン600mg(2.05mmol)と2-アミノフェノール668mg(2.05mmol)とを使用して、前記実施例1の工程1と同様の方法で反応させて目的化合物668mg(収率81%)を得た。

【０１１９】

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ1.38(s, 3H), 1.49(d, 1H), 2.15(m, 1H), 3.95(m, 3H), 4.08(d, 1H), 4.33(m, 3H), 4.40(t, 1H), 4.79(s, 1H), 6.84(m, 4H), 6.97(d, 1H), 8.06(dd, 1H), 8.60(d, 1H)
Mass : 402, 258, 190, 143, 109, 87
(工程2) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-([1,3]ジオキサン-2-イル)-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造
前記工程1で製造した化合物150mg(0.37mmol)を使用して、前記実施例1の工程2と同様の方法で反応させて目的化合物138mg(収率84%)を得た。

【０１２０】

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ1.50(d, 1H), 2.04(s, 3H), 2.20(m, 1H), 3.92(m, 2H), 4.20(dd, 1H), 4.30(dd, 1H), 4.87(s, 1H), 5.32(d, 1H), 6.45(d, 1H), 6.52(d, 1H), 7.08(t, 1H), 7.23(m, 2H), 7.42(d, 1H), 7.72(d, 1H), 8.14(dd, 1H)
Mass : 444, 426, 206, 160, 87

<実施例44> (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジエトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造
(工程1) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジエトキシメチル-2-メチル-4-[(2-ヒドロキシフェニル)アミノ]-2H-1-ベンゾピランの製造
エポキシド化合物の(2R, 3R, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3,4-ジヒドロ-3,4-エポキシ-2-ジエトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン818mg(2.64mmol)と2-アミノフェノール289mg(2.64mmol)とを使用して、前記実施例1の工程1と同様の方法で反応させて目的化合物833mg(収率75%)を得た。

【０１２１】

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ1.26(m, 6H), 1.38(s, 3H), 3.72(m, 2H), 3.89(m, 2H), 3.92(d, 1H), 4.08(s, 1H), 4.26(d, 1H), 4.40(dd, 1H), 4.57(s, 1H), 6.43(s, 1H), 6.82-6.92(m, 5H), 8.06(dd, 1H), 8.50(d, 1H)
(工程2) (2R, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジエトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造
前記工程1で製造した化合物200mg(0.48mmol)を使用して、前記実施例1の工程2と同様の方法で反応させて目的化合物199mg(収率90%)を得た。

【０１２２】
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ1.27(t, 6H), 1.55(s, 3H), 3.73(m, 3H), 3.92(m, 2H), 4.65(s, 1H), 4.88(d, 1H), 6.41(d, 1H), 6.51(d, 1H), 7.05(m, 2H), 7.22(dd, 1H), 7.42(d, 1H), 7.79(d, 1H), 8.14(dd, 1H)
<実施例45> (2R, 3S, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジエトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造
(工程1) (2R, 3S, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジエトキシメチル-2-メチル-4-[(2-ヒドロキシフェニル)アミノ]-2H-1-ベンゾピランの製造
エポキシド化合物の(2R, 3S, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3,4-エポキシ-2-ジエトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン1.1g(3.54mmol)と2-アミノフェノール387mg(3.54mmol)とを使用して、前記実施例1の工程1と同様の方法で反応させて目的化合物1.15g(収率78%)を得た。
【０１２３】
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ1.07(t, 3H), 1.24(t, 3H), 1.54(s, 3H), 3.58(m, 2H), 3.80(m, 2H), 4.03(dd, 1H), 4.16(d, 1H), 4.31(d, 1H), 4.60(m, 2H), 5.78(br-s, 1H), 6.72-6.87(m, 4H), 6.91(d, 1H), 8.08(dd, 1H), 8.42(d, 1H)
(工程2) (2R, 3S, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジエトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造
前記工程1で製造した化合物200mg(0.48mmol)を使用して、前記実施例1の工程2と同様の方法で反応させて目的化合物169mg(収率77%)を得た。
【０１２４】
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ0.84(t, 3H), 1.14(t, 3H), 1.68(s, 3H), 3.61(m, 3H), 3.78(m, 1H), 3.87(m, 1H), 4.28(dd, 1H), 4.75(s, 1H), 6.33(d, 1H), 6.79(d, 1H), 7.03(dd, 1H), 7.06(d, 1H), 7.21(dd, 1H), 7.42(d, 1H), 7.76(d, 1H), 8.16(dd, 1H)
Mass : 460(M^+)
<実施例46> (2S, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジエトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造
(工程1) (2S, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジエトキシメチル-2-メチル-4-[(2-ヒドロキシフェニル)アミノ]-2H-1-ベンゾピランの製造
エポキシド化合物の(2S, 3R, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3,4-エポキシ-2-ジエトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン450mg(1.45mmol)と2-アミノフェノール159mg(1.45mmol)とを使用して、前記実施例1の工程1と同様の方法で反応させて目的化合物555mg(収率91%)を得た。
【０１２５】
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ1.07(t, 3H), 1.24(t, 3H), 1.54(s, 3H), 3.58(m, 2H), 3.80(m, 2H), 4.03(dd, 1H), 4.16(d, 1H), 4.31(d, 1H), 4.60(m, 2H), 5.78(br-s, 1H), 6.72-6.87(m, 4H), 6.91(d, 1H), 8.08(dd, 1H), 8.42(d, 1H)
(工程2) (2S, 3R, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジエトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造
前記工程1で製造した化合物180mg(0.43mmol)を使用して、前記実施例1の工程2と同様の方法で反応させて目的化合物159mg(収率80%)を得た。
【０１２６】
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ0.84(t, 3H), 1.14(t, 3H), 1.68(s, 3H), 3.61(m, 3H), 3.78(m, 1H), 3.87(m, 1H), 4.28(dd, 1H), 4.75(s, 1H), 6.33(d, 1H), 6.79(d, 1H), 7.03(dd, 1H), 7.06(d, 1H), 7.21(dd, 1H), 7.42(d, 1H), 7.76(d, 1H), 8.16(dd, 1H)
Mass : 460(M^+)
<実施例47> (2S, 3S, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジエトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造
(工程1) (2S, 3S, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジエトキシメチル-2-メチル-4-[(2-ヒドロキシフェニル)アミノ]-2H-1-ベンゾピランの製造

エポキシド化合物の(2S, 3S, 4S)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3,4-エポキシ-2-ジエトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン346mg(1.12mmol)と2-アミノフェノール122mg(1.12mmol)とを使用して、前記実施例1の工程1と同様の方法で反応させて目的化合物416mg(収率89%)を得た。

【０１２７】

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ1.26(m, 6H), 1.38(s, 3H), 3.72(m, 2H), 3.89(m, 2H), 3.92(d, 1H), 4.08(s, 1H), 4.26(d, 1H), 4.40(dd, 1H), 4.57(s, 1H), 6.43(s, 1H), 6.82-6.92(m, 5H), 8.06(dd, 1H), 8.50(d, 1H)

(工程2) (2S, 3S, 4R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジエトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

前記工程1で製造した化合物130mg(0.31mmol)を使用して、前記実施例1の工程2と同様の方法で反応させて目的化合物125mg(収率87%)を得た。

【０１２８】

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ1.27(t, 6H), 1.55(s, 3H), 3.73(m, 3H), 3.92(m, 2H), 4.65(s, 1H), 4.88(d, 1H), 6.41(d, 1H), 6.51(d, 1H), 7.05(m, 2H), 7.22(dd, 1H), 7.42(d, 1H), 7.79(d, 1H), 8.14(dd, 1H)

Mass : 460(M^+)

<実施例48> (2S, 3R, 4S)-6-アミノ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ジエトキシメチル-2-メチル-4-(2-チオキソベンゾオキサゾール-3-イル)-2H-1-ベンゾピランの製造

前記実施例46で製造した化合物200mg(0.43mmol)を使用して、前記実施例17と同様の方法で反応させて目的化合物177mg(収率95%)を得た。

【０１２９】

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ0.84(t, 3H), 1.14(t, 3H), 1.68(s, 3H), 3.61(m, 3H), 3.78(m, 1H), 3.87(m, 1H), 4.28(dd, 1H), 4.75(s, 1H), 6.33(d, 1H), 6.79(d, 1H), 7.03(dd, 1H), 7.06(d, 1H), 6.78(d,1H), 7.02-7.22(m,2H), 7.35(dd,1H)

Mass : 430(M^+)

本発明による化学式1の化合物に対し、下記のような実験を行って様々な薬理作用を調査した。

<実験例1>マウスの摘出虚血心臓に対する心臓保護作用

本発明による化学式1の化合物が摘出心臓において虚血心臓を保護する作用を示すか否か調べるために、マウスに対する抗虚血効果(Antiischemic effects)を下記のような摘出心臓実験により調査した。

【０１３０】

オスのマウス(300～450g、韓国化学研究所実験動物室から入手)にペントバルビタールナトリウム塩(Sodium pentobarbital)を100mg/kgを腹腔内注射して麻酔した後、ヘパリン1000U/kgを静脈投与して心臓を摘出した。詳細には、気管にカニューレ(cannula、PE240)を挿入して齧歯類呼吸器(rodent ventilator)を使用して人工呼吸させた。その状態で大動脈カニューレ(cannula)を大動脈に挿入して逆行性潅流下で心臓を摘出し、ランゲンドルフ器機(Langendorff Apparatus)にすばやく移動して心臓に付いている不必要な組織を除去した後、定圧潅流(85mmHg)下で $O_2$95%/$CO_2$5%で飽和された37℃の生理液(modified Krebs-Henseleit bicarbonate buffer(組成<mM/L>:NaCl116、KCl4.7、$MgSO_4$1.1、$KH_2PO_4$1.17、$NaHCO_3$24.9、$CaCl_2$2.52、グルコース8.32、ピルビン酸塩2.0)で潅流させた。エタノールと蒸留水との混合液(1:1vol/vol)で満たしたゴム風船(latex balloon)が連結された金属カニューレを肺静脈を通じて左心室に挿入させて風船に伝達される左心室圧を圧力変圧器(pressure transducer)を通じて等量的に(isovolumetric)拡大機(Plugsys bridge amplifier)で処理して記録計(Linearcorder mark 8 WR 3500)に記録した。心臓を15分間安定化させた後、左心室拡張末期圧(LVEDP、left ventricular enddiastolic pressure)を5mmHgで与えてこの風船容積を実験期間中維持させた。

【０１３１】

ベースライン(Baseline)心臓収縮機能と心拍数(HR、heart rate)及び冠状血流(CF、cor

onary flow)を測定した。心臓収縮機能を評価する指標である左心室発生圧(LVDP、left ventricular developed pressure)は左心室最大収縮期圧(LVSP、left ventricular peak systolic pressure)と左心室拡張末期圧(LVEDP、left ventricular end diastolic ptrssure)の差で算出した。インビボ心臓とは異なり心臓拍出量(cardiac output)を測定できないランゲンドルフ心臓(Langendorff heart)で間接的に心臓の機能(cardiac performance)を調べる重要な指標である心拍数と圧力の積(Double product RPP (rate-pressure product))は、心拍数(HR)に左心室発生圧(LVDP)をかけて計算した。総冠状血流量は、大動脈カニューレ(aortic cannula)上に固定された冠状血流プローブ(coronary flow probe、直径:1.0mm)を使用して電磁血流計(electromagnetic flowmeter)で測定した。心臓の温度は、実験の全期間にわたって$O_2$95%/$CO_2$5%が持続的に供給された37℃の生理液に心臓を漬けて一定に維持した。安定化後、心臓は溶媒(0.04% dimethylsulfoxide, DMSO)または一定濃度の本発明による化合物または対照薬物を含む溶液で各々10分間潅流させた後、心臓収縮機能と心拍数(HR、heart rate)及び冠状血流(CF、coronary flow)を再度測定した後、潅流液供給を完全に遮断して30分間全虚血(global ischemia)を誘発した。全虚血(Global ischemia)期間中左心室拡張末期圧力(LVEDP)が5mmHg上昇時まで所要された時間(min)を収縮誘発時間(TTC、time to contracture)として計算した。継続して30分間潅流液を完全に再潅流した後に各指標(LVDP, HR, CF)を再度測定した。また、30分間再潅流後に総再潅流液中の乳酸塩脱水素酵素(lactate dehydrogenase, LDH)濃度をキットを使用して測定して虚血心筋損傷の指標とした。その結果を下記表1に示した。

【０１３２】

【表１】

摘出虚血心臓に対する心臓保護作用

試験薬物	マウス摘出虚血心臓に対する心臓保護作用(10μM)			
	LVDP×HR[1] (%)	EDP[2] (mmHg)	TTC[3] (分)	LDH[4] (unit/g)
溶媒	15.8	45.1	19.8	31.3
BMS-180448	67.6	16.5	27.8	17.2
実施例１の化合物	53.8	19.8	25.3	4.6
実施例２の化合物	57.6	29.3	24.4	17.9
実施例３の化合物	66.8	15.3	26.6	12.6
実施例５の化合物	47.4	21.0	29.0	20.2
実施例６の化合物	74.3	6.3	26.7	9.6
実施例７の化合物	59.4	23.3	25.6	21.1
実施例９の化合物	61.1	27.0	23.5	30.1
実施例10の化合物	54.2	36.7	24.4	17.3
実施例16の化合物	79.3	13.3	26.5	na[5]
実施例20の化合物	42.0	43.3	21.3	3.9
実施例36の化合物	48.4	27.3	24.9	na[5]

1:左心室発生圧×心拍数
2:拡張末期圧
3:収縮誘発時間
4:乳酸塩脱水素酵素の再潅流時遊離量
5:not assayed (測定されず)

【０１３３】

前記表1に示されるようにマウスの摘出心臓を使用した摘出虚血心臓実験で、溶媒投与群では心臓の収縮機能を良く反映する左心室発生圧(LVDP)と心拍数の積(Double Product parameter, LVDP×HR)から再潅流後に薬物投与前より心臓の収縮機能が15.8%に顕著に低下したことが分かり、抗虚血作用即ち、心臓保護作用を示すまた他の指標の再潅流拡張末

期圧も5mmHgから45.1mmHgに有意性をもって増加し、収縮誘発時間(TTC)は19.8分だった。細胞損傷の指標になる酵素である乳酸塩脱水素酵素(LDH)の再潅流時の遊離量は31.3unit/gだった。

【０１３４】

BMS-180448投与群は、再潅流後の心筋収縮機能(LVDP×HR)が薬物投与前の67.6％に溶媒群に比べて顕著に増加し、拡張末期圧(EDP)は16.5mmHgに溶媒群より有意性をもって低く、TTCは27.8分に延長され、再潅流時LDH遊離量は17.2unit/gに減少され、すべての指標で溶媒群に比べて有意性もって虚血心臓の明確な保護効果を示した。

【０１３５】

一方、本発明の化合物と前記対照群の化合物の心臓収縮機能、EDP、TTC、LDH等の虚血心臓保護作用を比較してみると、BMS-180448と類似かまたは優秀だった。特に、実施例6及び16の化合物は心筋収縮機能(LVDP×HR)が薬物投与前の74.3％、79.3％に BMS-180448より優秀だった。他の指標でも優れた保護作用を示したことから、虚血再潅流による優れた心臓保護効果を期待できる。このように本発明の化合物は、虚血性心血管疾患に対する保護作用が優れているので、虚血性心血管疾患に関連した治療剤として使用できる。また、心臓以外にも虚血再潅流による損傷と関連した虚血性脳及び網膜細胞の保護剤、または保管用臓器の保護剤としても使用できる。

<実験例2> マウスの虚血心臓モデルに対する心臓保護作用

本発明による化学式1の化合物革が虚血心臓を保護する作用を示すか否か調べるために、マウスに対する抗虚血効果(Antiischemic effects)に対する実験を以下のように実施した。

【０１３６】

オスのマウス(350～450g、韓国化学研究所実験動物室から入手)にペントバルビタール(pentobarbital)を75mg/kgの用量にて腹腔注射してマウスを麻酔した。器官切開術(tracheotomy)を実施した後、10ml/kgの一回拍出量(stroke volume)にて、１分当り心拍数60で人工呼吸を実施した。大腿静脈と大腿動脈にカニューレを挿入して各々薬物投与及び血圧測定に使用した。一方、虚血性心筋損傷モデルにおいて体温は結果に重要な影響を及ぼすため、直腸に挿入した体温測定用プローブ(probe)と恒温被覆調節ユニット(Homeothermic blanket control unit)を使用してマウスの体温を37℃一定に維持させた。以後、実験期間中マウスの平均動脈圧(mean arterial blood pressure)と心拍数(HR)を継続して測定した。ここで血圧測定にはシュタータムP23XL圧力変換機(Statham P23XL pressure transducer, Grass社, 米国マサチューセッツ州)を使用して、心拍数測定には心電図/心拍数カプラー(ECG/RATE Coupler, Hugo Sachs Electronic社, ドイツ)を使用した。また、グラフテックリニアコーダーチャートレコーダー(Graphtec Linearcorder WR 3310, Hugo Sachs Electronic社)を使用してすべての変化を連続的に記録した。

【０１３７】

左冠状動脈はセリー(Selye H.)の方法により下記のように結紮させた。即ち、左開胸術(left thoracotomy)によりマウスの胸部一部を開いて、左前足の中指で麻酔したマウスの右側胸に圧力を加えて心臓を外部に押し出し左前足の親指と人差し指で心臓を軽く固定させた。以後、手術糸(5-0絹糸結紮)が付着した縫合用(suture)針で注意深く左心室下行性冠状動脈(left anterior desending coronary artery, LAD)を含む部分を縫った後、すばやく心臓を胸廓腔(thoracic cavity)に再び配置させて手術糸の両端を外部に位置させた。手術糸の両端は、PEチューブ(PE100, 2.5cm)に通過させた後、20分間そのまま放置して安定化させた。その後、大腿静脈に挿入されたカニューレを通じて、溶媒(vehicle)または薬物を投与した。薬物の効果が充分に現れるよう30分間そのまま放置した。ここで、対照群の薬物としてはBMS-180448を使用し、試験薬物及び対照薬物は0.3mg/kgの濃度で投与した。

【０１３８】

次いで、糸に通しておいたPEチューブを心臓に押しあててチューブの端部分の糸を止血(hemostatic)ピンセットで引っ張ってPEチューブを冠状動脈に垂直に密着させて圧力を加

えた。45分間そのままにして冠状動脈を結紮(occlusion)させた後、止血ピンセットを除去して90分間再潅流させた。

【０１３９】

上記方法により冠状動脈を再結紮(reocclusion)させ、1%エバンスブルー溶液(Evans blue)2mlを静脈投与した。次いで、過量のペントバルビタールを静脈投与してマウスを屠殺して心臓を取り出し、右心室と両側の心房を除去した。左心室は心尖から5～6個の切片(slice)に水平にスライスして、切片各々の重さを測定した。心臓切片各々の表面はコンパクト微細映像測定装置(compact micro vision system)のハイスコープ(Hi-scope)と画像分析用コンピュータプログラム(Image pro plus)を使用してコンピュータに入力させて、これら各切片においてブルー色に着色された正常血流組織の面積と着色されない領域の面積を測定した。各切片の総面積に対して着色されない領域の面積比を求めてそこに各切片の重さをかけて各切片の危険領域であるAAR(area at risk)を計算した。このように求めた各切片に対するAARをすべて合わせてそれを全体左心室の重さで割って、下記数式1によりAAR(%)を求めた。

＜数式1＞

AAR(%) = (各切片に対するAARの合計)/(全体左心室の重さ)×100

また、心臓切片を1%の2,3,5-トリフェニルテトラゾリウムクロライド(TTC)リン酸緩衝溶液 (2,3,5-triphenyltetrazolium chloride(TTC)phosphate buffer, 37℃, pH7.4)で15分間培養し、10%ホルマリン(formalin)溶液で20～24時間固定させた。この固定により心筋の脱水素酵素(dehydrogenase)と補助因子(cofactor)であるNADHにより2,3,5-トリフェニルテトラゾリウムクロライドが還元されホルマザン染料(formazan dye)になり、組織の正常部位は赤いレンガ色(brick-red color)を帯びる。一方、組織の梗塞部位には脱水素酵素と補助因子が存在しないので、2,3,5-トリフェニルテトラゾリウムクロライドが還元されず、したがって赤いレンガ色を帯びない。

【０１４０】

上記のように2,3,5-トリフェニルテトラゾリウムクロライドにより組織部位が着色されるか否かにより各切片の正常領域及び梗塞領域(Infarct zone)を前記AAR測定時と同様の方法で求めた。このように求めた各切片に対する梗塞領域をすべて合わせてそれを全体AAR重さまたは全体左心室重さで割って、下記数式2によりIZ(%)を求めた。この実験モデルでは、IZ(%)が低いほど試験物質の抗虚血効果が強と判定した。結果は下記表2に示した。

＜数式2＞

IZ(%) = (各切片に対する梗塞領域の合計)/(全体左心室または全体AARの重さ)×100

【０１４１】

【表２】

化学式１の化合物の抗虚血作用

試験薬物	抗虚血作用(マウスを使用したインビボ実験) (0.3mg/kg)
	IZ/AAR(%)
溶媒	58.6
BMS-180448	39.1
実施例１の化合物	39.6
実施例６の化合物	42.5
実施例10の化合物	46.6

【０１４２】

上記表2に示されるように、麻酔されたマウスを使用した虚血心筋損傷モデルでも、本発明の化合物は危険領域に対する心筋梗塞率が有意的に減少した数値を示した。詳細には、溶媒投与群は危険領域(AAR)に対する心筋梗塞率(IZ/AAR,%)が58.6%で、虚血による心

筋損傷が非常に深刻であることが分かり、対照物質のBMS-180448を投与した場合には、心筋梗塞率は39.1%であり、顕著な抗虚血作用を示すことが分かった。一方、本発明の化合物は対照物質のBMS-180448と類似な抗虚血効果を示した。特に、実施例1及び6の化合物はインビトロ(in vitro)の心臓保護効果が優れているだけではなく、インビボ(in vivo)でも心筋梗塞率が39.6%、42.5%と低く現れ、虚血再潅流に対する心臓保護効果が優れていることが分かった。このように、本発明の化合物は虚血性心血管疾患に対する保護作用が優れているので、虚血性心血管疾患に関連した治療剤として使用できる。

【産業上の利用可能性】

【０１４３】

上記で詳しく見たように、本発明による化学式1の化合物は、インビトロ及びインビボで虚血再潅流損傷に対する心臓保護作用を示す。したがって、本発明による前記化学式1で示されるチオキソベンゾオキサゾール誘導体で置換されたベンゾピラン誘導体またはその塩を有効成分とする製薬組成物は、心筋梗塞、不安定狭心症等の虚血性心臓疾患及び血栓溶解剤または経皮的冠動脈形成術、冠動脈迂回術等の再潅流療法に対する心臓保護剤、神経細胞保護剤、脳損傷保護剤、網膜細胞保護剤、保管用臓器保護剤等の虚血再潅流と関連した組織の保護剤及び関連疾患の治療剤として使用できる。

フロントページの続き

(72)発明者 リム ホン
大韓民国 １３７－０４１ ソウル ソチョーク バンポードン ９５２ バンポ アパートメント ナンバー１０４－２０３
(72)発明者 リ ドン ハ
大韓民国 ３０５－７２８ テジョンーシ ユソンーク ジョンミンードン セジョン アパートメント ナンバー１１０－４０１
(72)発明者 キム スン オク
大韓民国 ３０５－３４５ テジョンーシ ユソンーク シンソンードン ドゥレ アパートメント ナンバー１０２－７０６
(72)発明者 ヨ スンーユン
大韓民国 ３１４－９１１ チュンチョンナムード コンジューシ ジャンギーミュン ケウマンーリ ３１４－６
(72)発明者 イ キュ ヤン
大韓民国 ３０５－７５５ テジョンーシ ユソンーク ウンードン ハンビット アパートメント ナンバー１３０－１００１
(72)発明者 リ スン キュン
大韓民国 ３０５－３４０ テジョンーシ ユソンーク ドリョンードン エルジー アパートメント ナンバー８－３０６
(72)発明者 ス ジェ ヒ
大韓民国 ３０５－７５５ テジョンーシ ユソンーク ウンードン ハンビット アパートメント ナンバー１１６－８０２
(72)発明者 キム ナク ジョン
大韓民国 ３０５－３４５ テジョンーシ ユソンーク シンスンードン ハンウル アパートメント ナンバー１０２－７０１
(72)発明者 ワン スン キュン
大韓民国 ３０２－７４８ テジョンーシ ソーク ウォルピョンードン ハナロ アパートメント ナンバー１０７－１００２
(72)発明者 キム タエ ミ
大韓民国 ３０２－２８２ テジョンーシ ソーク ウォルピョンー２ドン ジュゴン アパートメント ナンバー２０５－８０３
(72)発明者 リ ビュン ホ
大韓民国 ３０５－７５５ テジョンーシ ユソンーク ウンードン ハンビット アパートメント ナンバー１１６－８０４
(72)発明者 ソ ホーウォン
大韓民国 ３０１－２１１ テジョンーシ ジュンーク テピョンードン テピョン アパートメント ナンバー１０４－１４０２

審査官 中西 聡

(56)参考文献 特開平０４－２４３８５２（ＪＰ，Ａ）
特表２００３－５１２３６７（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07D 401/00-421/14
A61K 31/33-31/80
A61P 1/00-43/00
REGISTRY (STN)
CAplus (STN)

MARPAT (STN)