

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-509927

(P2009-509927A)

(43) 公表日 平成21年3月12日(2009.3.12)

(51) Int.Cl.	F 1	C O 7 D 311/68 C S P	テーマコード (参考) 4 C O 5 O
C O 7 D 311/68 (2006.01)	C O 7 D 311/68	C S P	4 C O 5 O
C O 7 D 405/12 (2006.01)	C O 7 D 405/12		4 C O 6 2
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178		4 C O 6 3
C O 7 D 413/12 (2006.01)	C O 7 D 413/12		4 C O 6 5
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422		4 C O 7 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 135 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-529235 (P2008-529235)	(71) 出願人	390033008 ジャンセン・ファーマシユーチカ・ナーム ローゼ・フェンノートシャツブ JANSSEN PHARMACEUTI CA NAAMLOZE VENNOOT SCHAP ベルギー・ビー-2340-ビールセ・ト ウルンホウトセペーク30
(86) (22) 出願日	平成18年8月30日 (2006.8.30)	(74) 代理人	110000741 特許業務法人小田島特許事務所
(85) 翻訳文提出日	平成20年4月14日 (2008.4.14)	(72) 発明者	ツアング, スーシング アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1934 1 エクストン・ストックトンドライブ 66 5
(86) 國際出願番号	PCT/US2006/033871		
(87) 國際公開番号	W02007/027780		
(87) 國際公開日	平成19年3月8日 (2007.3.8)		
(31) 優先権主張番号	60/713,550		
(32) 優先日	平成17年9月1日 (2005.9.1)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】カリウムチャネル開口剤としての新規ベンゾピラン誘導体

(57) 【要約】

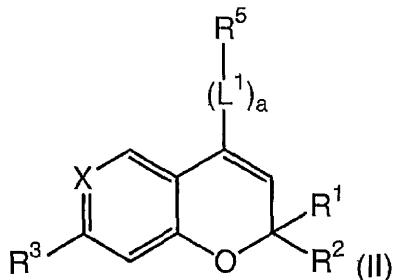
本発明は新規ベンゾピラン誘導体、それらを含有する製薬学的組成物及びカリウムチャネルに関連する障害の処置におけるそれらの使用を対象とする。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(II)

【化 1】



[式中、

R^1 及び R^2 はそれぞれ独立して C_{1-4} アルキルよりなる群から選択されるか；あるいはまた、 R^1 及び R^2 は、それらが結合されている炭素原子と一緒にになって、5～7員シクロアルキル又は5～7員ヘテロシクロアルキル環構造を形成し；

ここでヘテロシクロアルキル環構造は飽和であるか又は一部不飽和であり、そしてここでヘテロシクロアルキル環はO、S及びNR^Aよりなる群から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を含んでなり、ここでNR^Aは水素又は C_{1-4} アルキルから選択され；

ここで5～7員シクロアルキル又は5～7員ヘテロシクロアルキル環構造は場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル又はハロゲン置換 C_{1-4} アルコキシから独立して選択される1個又は複数の置換基で置換されていてもよく；

R^3 は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル、ハロゲン置換 C_{1-4} アルコキシ、ニトロ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、-S(O)₀₋₂-C₁₋₄ アルキル、-S(O)₀₋₂-アリール、-S(O)₀₋₂-NR^CR^D、-C(O)-C₁₋₄ アルキル、-C(O)-アリール、-C(O)-NR^CR^D、-NR^B-SO₂-C₁₋₄ アルキル及び-NR^B-SO₂-アリールよりなる群から選択され；

ここでアリールは場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル又はハロゲン置換 C_{1-4} アルコキシから独立して選択される1個又は複数の置換基で置換されていてもよく；そしてここでR^Bは水素及び C_{1-4} アルキルよりなる群から選択され；

XはCR⁴及びNよりなる群から選択され；

R^4 はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル、ハロゲン置換 C_{1-4} アルコキシ、ニトロ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、-S(O)₀₋₂-C₁₋₄ アルキル、-S(O)₀₋₂-アリール、-S(O)₀₋₂-NR^CR^D、-C(O)-C₁₋₄ アルキル、-C(O)-アリール、-C(O)-NR^CR^D、-NR^E-SO₂-C₁₋₄ アルキル及び-NR^E-SO₂-アリールよりなる群から選択され；

ここでアリールは場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル又はハロゲン置換 C_{1-4} アルコキシから独立して選択される1個又は複数の置換基で置換されていてもよく；

ここでR^C及びR^Dはそれぞれ独立して、水素及び C_{1-4} アルキルよりなる群から選択されるか；あるいはまたR^C及びR^Dは、それらが結合されている窒素原子と一緒にになって、5～7員ヘテロアリール又は5～7員ヘテロシクロアルキル環構造を形成し；

ここでR^Eは水素及び C_{1-4} アルキルよりなる群から選択され；

10

20

30

40

50

a は 0 ~ 1 の整数であり；

L^1 は -O-、 -S-、 -SO-、 -SO₂-、 -NR^G-、 -NR^G-C(O)-、 -NR^G-SO₂-、 -O-P(O)(R^H)-及び -NR^G-P(O)(R^H)-よりなる群から選択され；

ここで R^G は水素及び C_{1-4} アルキルよりなる群から選択され；そしてここで R^H は C_{1-4} アルキル及びフェニルよりなる群から選択され；

R^5 はフェニル、少なくとも 1 個の N 原子を含んでなる 5 ~ 6 員ヘテロシクリル基及び少なくとも 1 個の N 原子を含んでなる 9 ~ 10 員ヘテロシクリル基よりなる群から選択され；

ここで 5 ~ 6 員ヘテロシクリル基は場合により、ハロゲン、オキソ、ニトロ、シアノ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル、ハロゲン置換 C_{1-4} アルコキシ、-S(O)₀₋₂- C_{1-4} アルキル、-NR^J-SO₂- C_{1-4} アルキル又はフェニルから独立して選択される 1 個又は複数の置換基で置換されていてもよく；

ここで 9 ~ 10 員ヘテロシクリル基は場合により、ハロゲン、オキソ、ニトロ、シアノ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル、ハロゲン置換 C_{1-4} アルコキシ、-S(O)₀₋₂- C_{1-4} アルキル、-NR^J-SO₂- C_{1-4} アルキル又はフェニルから独立して選択される 1 個又は複数の置換基で置換されていてもよく；

ここで R^J は水素及び C_{1-4} アルキルよりなる群から選択され；

ここでフェニルは単独でも又は置換基の一部としても、場合により、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル又はハロゲン置換 C_{1-4} アルコキシから独立して選択される 1 個又は複数の置換基で置換されていてもよく；

但し、 L^1 が -NR^G-C(O)-である時は、 R^1 及び R^2 は、それらが結合されている炭素原子と一緒にになって、環構造を形成することとし；

但し、更に R^5 がフェニルである時は、 L^1 は -O-P(O)(R^H)-又は -NR^G-P(O)(R^H)-であることとし；

但し、更に R^1 がメチルであり、 R^2 がメチルであり、X が CR⁴ であり、 R^3 がニトロでありそして R^4 がアミノであるか又は R^3 がアミノでありそして R^4 がニトロであり、並びに a が 0 である時は、 R^5 は 1-ピロリジン-2-オン以外であることとする] の化合物又は製薬学的に許容できるその塩。

【請求項 2】

R^1 及び R^2 がそれぞれ独立して、 C_{1-2} アルキルよりなる群から選択されるか；あるいはまた、 R^1 及び R^2 が、それらが結合されている炭素原子と一緒にになって、5 ~ 6 員シクロアルキル又は 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル環構造を形成し；

ここでヘテロシクロアルキル環構造は飽和されており、そしてここでヘテロシクロアルキル環は O、S 及び NR^A よりなる群から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでなり、ここで NR^A は水素又は C_{1-2} アルキルから選択され；

ここで 5 ~ 6 員シクロアルキル又は 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル環構造は場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル又はハロゲン置換 C_{1-4} アルコキシから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく；

R^3 が水素、ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル、ハロゲン置換 C_{1-4} アルコキシ、-S(O)₀₋₂- C_{1-4} アルキル、-S(O)₀₋₂-フェニル、-NR^B-SO₂- C_{1-4} アルキル及び -NR^B-SO₂-フェニルよりなる群から選択され；

ここでフェニルは場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アル

10

20

30

40

50

コキシ、ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル又はハロゲン置換 C_{1-4} アルコキシから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されていてもよく；そしてここで R^B は水素及び C_{1-4} アルキルよりなる群から選択され；

X が CR^4 及び N よりなる群から選択され；

R^4 がハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル、ハロゲン置換 C_{1-4} アルコキシ、- $S(O)_{0-2}-C_{1-4}$ アルキル、- $S(O)_{0-2}-$ フェニル、- $S(O)_{0-2}-NR^CR^D$ 、- $C(O)-C_{1-4}$ アルキル、- $C(O)-$ フェニル、- $C(O)-NR^CR^D$ 、- $NR^E-SO_2-C_{1-4}$ アルキル及び- NR^E-SO_2- フェニルよりなる群から選択され；

ここでフェニルは場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル又はハロゲン置換 C_{1-4} アルコキシから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されていてもよく；

ここで R^C 及び R^D はそれぞれ独立して、水素及び C_{1-4} アルキルよりなる群から選択されるか；あるいはまた R^C 及び R^D は、それらが結合されている窒素原子と一緒にになって、5 ~ 6 員ヘテロアリール又は 5 ~ 6 員飽和ヘテロシクロアルキル環構造を形成し；

ここで R^E は水素及び C_{1-4} アルキルよりなる群から選択され；

a が 0 ~ 1 の整数であり；

L^1 が - $O-$ 、- $S-$ 、- $SO-$ 、- SO_2- 、- NR^G- 、- $NR^G-C(O)-$ 、- NR^G-SO_2- 、- $O-P(O)(R^H)-$ 及び- $NR^G-P(O)(R^H)-$ よりなる群から選択され；

ここで R^G は水素及び C_{1-4} アルキルよりなる群から選択され；そしてここで R^H は C_{1-4} アルキル及びフェニルよりなる群から選択され；

R^5 がフェニル、少なくとも 1 個の N 原子を含んでなる 5 ~ 6 員ヘテロシクリル基及び少なくとも 1 個の N 原子を含んでなる 9 ~ 10 員ヘテロシクリル基よりなる群から選択され；

ここで 5 ~ 6 員ヘテロシクリル基は場合により、ハロゲン、オキソ、ニトロ、シアノ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル、ハロゲン置換 C_{1-4} アルコキシ又はフェニルから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく；

ここで 9 ~ 10 員ヘテロシクリル基は場合により、ハロゲン、オキソ、ニトロ、シアノ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル又はハロゲン置換 C_{1-4} アルコキシから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく；

ここでフェニルは単独でも又は置換基の一部としても、場合により、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル又はハロゲン置換 C_{1-4} アルコキシから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されていてもよく；

但し、 L^1 が - $NR^G-C(O)-$ である時は、 R^1 及び R^2 は、それらが結合されている炭素原子と一緒にになって、環構造を形成することとし；

但し、更に R^5 がフェニルである時は、 L^1 は - $O-P(O)(R^H)-$ 又は - $NR^G-P(O)(R^H)-$ であることとする、

請求項 1 記載の化合物又は製薬学的に許容できるその塩。

【請求項 3】

R^1 及び R^2 がそれぞれ独立して C_{1-2} アルキルから選択され；

R^3 が水素であり；

R^4 がシアノであり；

a が 0 ~ 1 の整数であり；

L^1 が - $O-$ 、- $NH-$ 及び、- $N(CH_3)-$ よりなる群から選択され；

R^5 が少なくとも 1 個の N 原子を含んでなるフェニル置換 5 ~ 6 員ヘテロアリール及び

10

20

30

40

50

少なくとも 1 個の N 原子を含んでなる 9 ~ 10 員ヘテロアリールよりなる群から選択され；

ここで 5 ~ 6 員ヘテロシクリル上のフェニルは場合によりハロゲンで置換されていてもよく；

ここでヘテロアリールは場合により、オキソ、ニトロ、アミノ、C₁ ~ C₂アルキルアミノ又はジ(C₁ ~ C₂アルキル)アミノから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されていてもよい；

請求項 2 記載の化合物又は製薬学的に許容できるその塩。

【請求項 4】

R¹ 及び R² がそれぞれメチルであり；

10

R³ が水素であり；

R⁴ がシアノであり；

a が 0 ~ 1 の整数であり；

L¹ が -O- 及び -NH- よりなる群から選択され；

R⁵ が 1 - (2 - アミノ - 5 - クロロ - ベンズイミダゾリル)、1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - イミダゾリル)、1 - (3 - フェニル - イミダゾリル)、1 - (5 - (4 - クロロフェニル) - イミダゾリル)、2 - (1H - キナゾリン - 4 - オン)、3 - (6 - フェニル - ピラダジニル)、1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - ピリダジン - 6 - オン) 及び 3 - (6 - ニトロ - ベンズチアゾリル) よりなる群から選択される；

20

請求項 3 記載の化合物又は製薬学的に許容できるその塩。

【請求項 5】

R¹ 及び R² がそれぞれメチルであり；

R³ が水素であり；

X が CR⁴ であり；

R⁴ がシアノであり；

a が 0 ~ 1 の整数であり；

L¹ が -O- であり；

R⁵ が 1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - イミダゾリル)、1 - (5 - (4 - クロロフェニル) - イミダゾリル) 及び 3 - (6 - フェニル - ピラダジニル) よりなる群から選択される；

30

請求項 4 記載の化合物又は製薬学的に許容できるその塩。

【請求項 6】

製薬学的に許容できる担体及び請求項 1 の化合物を含んでなる製薬学的組成物。

【請求項 7】

請求項 1 の化合物及び製薬学的に許容できる担体を混合する工程により製造される製薬学的組成物。

【請求項 8】

請求項 1 の化合物及び製薬学的に許容できる担体を混合する工程を含んでなる、製薬学的組成物を製造する方法。

【請求項 9】

治療的に有効量の請求項 1 の化合物を、治療を要する被験体に投与する工程を含んでなる、イオンチャンネルに関連する障害を処置する方法。

40

【請求項 10】

イオンチャンネルがカリウムイオンチャンネルである、請求項 9 の方法。

【請求項 11】

イオンチャンネルが ATP - 感受性のカリウムイオンチャンネルである、請求項 9 の方法。

【請求項 12】

イオンチャンネルに関連する障害が、尿失禁、過活動膀胱、高血圧、勃起機能障害、女性の性的障害、月経困難症、過敏性腸症候群、気道過敏、癲癇、卒中、アルツハイマー病

50

、パーキンソン病、心筋傷害、冠状動脈疾患、脱毛及び禿頭よりなる群から選択される、請求項 9 の方法。

【請求項 1 3】

イオンチャネルに関連する障害が尿失禁及び過活動膀胱よりなる群から選択される、請求項 1 1 の方法。

【請求項 1 4】

治療的に有効量の請求項 6 の組成物を、治療を要する被験体に投与する工程を含んでなる、尿失禁、過活動膀胱、高血圧、勃起機能障害、女性の性的障害、月経困難症、過敏性腸症候群、気道過敏、癲癇、卒中、アルツハイマー病、パーキンソン病、心筋傷害、冠状動脈疾患、脱毛及び禿頭よりなる群から選択される障害を処置する方法。

10

【請求項 1 5】

治療を要する被験体における、(a) 尿失禁、(b) 過活動膀胱、(c) 高血圧、(d) 勃起機能障害、(e) 女性の性的障害、(f) 月経困難症、(g) 過敏性腸症候群、(h) 気道過敏、(i) 癲癇、(j) 卒中、(k) アルツハイマー病、(l) パーキンソン病、(m) 心筋傷害、(n) 冠状動脈疾患、(o) 脱毛又は(p) 禿頭を処置するための医薬の調製のための、請求項 1 記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は新規ベンゾピラン誘導体、それらを含有する製薬学的組成物及び、カリウムチャネル関連障害の処置におけるそれらの使用を対象とする。従って本発明の化合物は種々の障害の処置に有用である。これは尿失禁、過活動膀胱、高血圧、勃起機能障害、女性の性的障害、月経困難症、過敏性腸症候群、気道過敏、癲癇、卒中、アルツハイマー病、パーキンソン病、心筋傷害、冠状動脈疾患並びに脱毛及び禿頭を包含するが、それらに限定はされない。

20

【背景技術】

【0 0 0 2】

イオンチャネルはイオンの膜貫通移動の制御により、細胞機能のホメオスタシスにおいて基本的役割を果たす。細胞の活性はイオンチャネルの活性の修飾により影響を受ける可能性がある。これが膜電位差の変化をもたらす。カリウムチャネルはイオンチャネルの広範な、偏在的な群である。それらは主として、細胞の静止膜電位を制御し、細胞の興奮レベルを低下させる。機能的 K_{ATP} チャネルは 4 種の内向き整流カリウムチャネルサブユニット ($Kir 6.2$) 及び 4 種のスルホニル尿素受容体 (SUR) サブユニットから集成されるヘテロ - 8 量体である。2 種の SUR 遺伝子、SUR 1 及び SUR 2 が存在する。SUR 1 / Kir 6.2 チャネルは脾臓及び脳中に認められる。2 種の主要なスプライスバリエントは、C-末端 42 アミノ酸においてのみ異なる、SUR 2 遺伝子、SUR 2A 及び SUR 2B から生ずる。SUR 2A / Kir 6.2 チャネルは心臓及び骨格組織中に認められ、他方 SUR 2B / Kir 6.2 チャネルは膀胱を含む多数の組織の平滑筋中に認められる (Aguiilar-Bryan, 1998)。多数の疾患又は状態をカリウムチャネル開口剤で処置することができる。これは、過活動膀胱、尿失禁、男性勃起機能障害、女性の性的障害、早産、良性前立腺肥大 (BPH)、月経困難症、神経変性、卒中、疼痛、冠動脈疾患、狭心症、虚血、摂食障害、過敏性腸症候群、脱毛症を包含する。

30

【0 0 0 3】

尿失禁 (UI) は患者の生活の全体的質に影響を与える可能性がある疾患である。過活動膀胱 (OAB) は UI のもっとも一般的な形態であり、すべての診断 UI 症例の 40 ~ 70 % の罹病率が報告されている (Wein, 2000)。OAB は増加した排尿頻度、緊急性及び尿の無意識の排出の症状を特徴として示す。OAB の主因は、予期せずにそして無意識に収縮する過敏性膀胱である。理想的な医薬は、正常な排尿収縮をそのまま残しながら、無意識の収縮を抑制しなければならない。ATP - 感受性カリウムチャネル開

40

50

口剤 (KCO) はこのような薬剤として働くことができると考えられる。ATP - 感受性カリウムチャンネル (K_{ATP}) は膀胱平滑筋中に発現され、これらの細胞中で静止膜電位の主要な制御物質として働く。これらのチャンネルを選択的に開口する化合物は、細胞を過剰双極化させ、そして細胞の興奮を低下させて、正常な排尿回路をそのまま残しながら、無意識の膀胱収縮の抑制をもたらす。

【発明の開示】

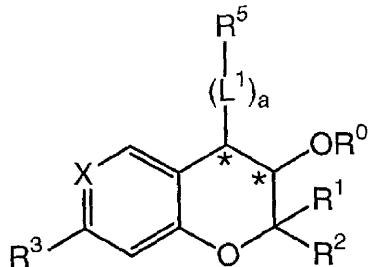
【0004】

本発明は、式 (I)

【0005】

【化1】

10



【0006】

20

[式中、

R^0 は水素、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $-C(O)-C_{1 \sim 4}$ アルキル及び $-C(O)-$ フェニルよりなる群から置換され；ここでフェニルは場合により、ハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、ハロゲン置換 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、ハロゲン置換 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、 $C_{1 \sim 4}$ アルキルアミノ又はジ($C_{1 \sim 4}$ アルキル)アミノから独立して選択される 1 個又は複数の置換基で置換されていてもよく；

R^1 及び R^2 はそれぞれ独立して、 $C_{1 \sim 4}$ アルキルよりなる群から選択されるか；あるいはまた、 R^1 及び R^2 は、それらが結合されている炭素原子と一緒にになって、5 ~ 7 員シクロアルキル又は 5 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル環構造を形成し；

ここでヘテロシクロアルキル環構造は飽和されているか又は一部不飽和であり、そしてここでヘテロシクロアルキル環は O、S 及び NR^A よりなる群から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでなり、ここで NR^A は水素又は $C_{1 \sim 4}$ アルキルから選択され；

ここで 5 ~ 7 員シクロアルキル又は 5 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル環構造は場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、アミノ、 $C_{1 \sim 4}$ アルキルアミノ、ジ($C_{1 \sim 4}$ アルキル)アミノ、シアノ、ニトロ、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、ハロゲン置換 $C_{1 \sim 4}$ アルキル又はハロゲン置換 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシから独立して選択される 1 個又は複数の置換基で置換されていてもよく；

R^3 は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、ハロゲン置換 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、ハロゲン置換 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、ニトロ、アミノ、 $C_{1 \sim 4}$ アルキルアミノ、ジ($C_{1 \sim 4}$ アルキル)アミノ、 $-S(O)_{0 \sim 2}-C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $-S(O)_{0 \sim 2}-$ アリール、 $-S(O)_{0 \sim 2}-NR^CR^D$ 、 $-C(O)-C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $-C(O)-$ アリール、 $-C(O)-NR^CR^D$ 、 $-NR^B-SO_2-C_{1 \sim 4}$ アルキル及び $-NR^B-SO_2-$ アリールよりなる群から選択され；

ここでアリールは場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $C_{1 \sim 4}$ アルキルアミノ、ジ($C_{1 \sim 4}$ アルキル)アミノ、シアノ、ニトロ、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、ハロゲン置換 $C_{1 \sim 4}$ アルキル又はハロゲン置換 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシから独立して選択される 1 個又は複数の置換基で置換されていてもよく；

ここで R^B は水素及び $C_{1 \sim 4}$ アルキルよりなる群から選択され；

X は CR^A 及び N よりなる群から選択され；

40

50

R^4 はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、ハロゲン置換 $C_{1\sim4}$ アルキル、ハロゲン置換 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、ニトロ、アミノ、 $C_{1\sim4}$ アルキルアミノ、ジ($C_{1\sim4}$ アルキル)アミノ、- $S(O)_{0\sim2}$ - $C_{1\sim4}$ アルキル、- $S(O)_{0\sim2}$ - アリール、- $S(O)_{0\sim2}$ - $NR^C R^D$ 、- $C(O) - C_{1\sim4}$ アルキル、- $C(O) -$ アリール、- $C(O) - NR^C R^D$ 、- $NR^E - SO_2 - C_{1\sim4}$ アルキル及び- $NR^E - SO_2$ - アリールよりなる群から選択され；

ここでアリールは場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $C_{1\sim4}$ アルキルアミノ、ジ($C_{1\sim4}$ アルキル)アミノ、シアノ、ニトロ、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、ハロゲン置換 $C_{1\sim4}$ アルキル又はハロゲン置換 $C_{1\sim4}$ アルコキシから独立して選択される1個又は複数の置換基で置換されていてもよく；

ここで R^C 及び R^D はそれぞれ独立して、水素及び $C_{1\sim4}$ アルキルよりなる群から選択されるか；あるいはまた R^C 及び R^D は、それらが結合されている窒素原子と一緒にになって、5~7員ヘテロアリール又は5~7員ヘテロシクロアルキル環構造を形成し；

ここで R^E は水素及び $C_{1\sim4}$ アルキルよりなる群から選択され；

a は0~1の整数であり；

L^1 は- $O -$ 、- $S -$ 、- $SO -$ 、- $SO_2 -$ 、- $NR^G -$ 、- $NR^G - C(O) -$ 、- $NR^G - SO_2 -$ 、- $O - P(O)(R^H) -$ 及び- $NR^G - P(O)(R^H) -$ よりなる群から選択され；

ここで R^G は水素及び $C_{1\sim4}$ アルキルよりなる群から選択され；そしてここで R^H は $C_{1\sim4}$ アルキル及びフェニルよりなる群から選択され；

R^5 はフェニル、少なくとも1個のN原子を含んでなる5~6員ヘテロシクリル基及び少なくとも1個のN原子を含んでなる9~10員ヘテロシクリル基よりなる群から選択され；

ここで5~6員ヘテロシクリル基は場合により、ハロゲン、オキソ、ニトロ、シアノ、アミノ、 $C_{1\sim4}$ アルキルアミノ、ジ($C_{1\sim4}$ アルキル)アミノ、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、ハロゲン置換 $C_{1\sim4}$ アルキル、ハロゲン置換 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、- $S(O)_{0\sim2} - C_{1\sim4}$ アルキル、- $NR^J - SO_2 - C_{1\sim4}$ アルキル又はフェニルから独立して選択される1個又は複数の置換基で置換されていてもよく；

ここで9~10員ヘテロシクリル基は場合により、ハロゲン、オキソ、ニトロ、シアノ、アミノ、 $C_{1\sim4}$ アルキルアミノ、ジ($C_{1\sim4}$ アルキル)アミノ、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、ハロゲン置換 $C_{1\sim4}$ アルキル、ハロゲン置換 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、- $S(O)_{0\sim2} - C_{1\sim4}$ アルキル、- $NR^J - SO_2 - C_{1\sim4}$ アルキル又はフェニルから独立して選択される1個又は複数の置換基で置換されていてもよく；

ここで R^J は水素又は $C_{1\sim4}$ アルキルから選択され；

ここでフェニルは単独でも又は置換基の一部としても、場合により、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アミノ、 $C_{1\sim4}$ アルキルアミノ、ジ($C_{1\sim4}$ アルキル)アミノ、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、ハロゲン置換 $C_{1\sim4}$ アルキル又はハロゲン置換 $C_{1\sim4}$ アルコキシから独立して選択される1個又は複数の置換基で置換されていてもよく；

但し、- (L^1)_a - R^5 置換基及び- OR^0 置換基はトランス配置(相互に対して)にあることとし、

但し、更に L^1 が- $NR^G - C(O) -$ である時は、 R^1 及び R^2 は、それらが結合されている炭素原子と一緒にになって、環構造を形成することとし；

但し、更に R^5 がフェニルである時は、 L^1 は- $O - P(O)(R^H) -$ 又は- $NR^G - P(O)(R^H) -$ であることとし；

但し、更に R^0 が水素又はメチルであり、 R^1 がメチルであり、 R^2 がメチルであり、 R^3 がメトキシであり、 X が CR^4 であり、 R^4 がメトキシであり、 a が1であり、 L^1 が- $NH -$ である時は、 R^5 はブリニル以外であることとし；

但し、更に R^0 が水素であり、 R^1 及び R^2 がそれぞれメチルであるか又はそれぞれエチルであり、 X が CR^4 であり、そして a が0である時は、 R^5 は1-ピロリジニル、1-ピロリジン-2-オン、1-(5-メチル-ピロリジン-2-オン)、1-ピペリジニ

10

20

30

40

50

ル、1-ピペリジン-2-オン、1-(2-オキソ-ピリジル)又は1-(4-メチル-1,2,3,5-テトラゾリル)以外であることとし;

但し、更にR⁰が水素又はアセチルであり、R¹及びR²がそれぞれメチルであり、XがCR⁴であり、R³及びR⁴がそれぞれメトキシであり、aが0である時は、R⁵は4-モルホリニル以外であることとする]

の化合物及び製薬学的に許容できるそれらの塩を対象とする。

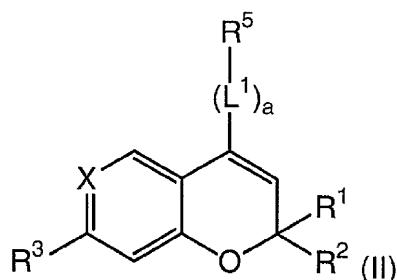
【0007】

本発明は更に式(II)

【0008】

【化2】

10



【0009】

【式中、

20

R¹及びR²はそれぞれ独立して、C₁~₄アルキルよりなる群から選択されるか；あるいはまた、R¹及びR²は、それらが結合されている炭素原子と一緒にになって、5~7員シクロアルキル又は5~7員ヘテロシクロアルキル環構造を形成し；

ここでヘテロシクロアルキル環構造は飽和されているか又は一部不飽和であり、そしてここでヘテロシクロアルキル環はO、S及びNR^Aよりなる群から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を含んでなり、ここでNR^Aは水素又はC₁~₄アルキルから選択され；

ここで5~7員シクロアルキル又は5~7員ヘテロシクロアルキル環構造は場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、アミノ、C₁~₄アルキルアミノ、ジ(C₁~₄アルキル)アミノ、シアノ、ニトロ、C₁~₄アルキル、C₁~₄アルコキシ、ハロゲン置換C₁~₄アルキル又はハロゲン置換C₁~₄アルコキシから独立して選択される1個又は複数の置換基で置換されていてもよく；

R³は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、C₁~₄アルキル、C₁~₄アルコキシ、ハロゲン置換C₁~₄アルキル、ハロゲン置換C₁~₄アルコキシ、ニトロ、アミノ、C₁~₄アルキルアミノ、ジ(C₁~₄アルキル)アミノ、-S(O)_{0~2}-C₁~₄アルキル、-S(O)_{0~2}-アリール、-S(O)_{0~2}-NR^CR^D、-C(O)-C₁~₄アルキル、-C(O)-アリール、-C(O)-NR^CR^D、-NR^B-SO₂-C₁~₄アルキル及び-NR^B-SO₂-アリールよりなる群から選択され；

ここでアリールは場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁~₄アルキルアミノ、ジ(C₁~₄アルキル)アミノ、シアノ、ニトロ、C₁~₄アルキル、C₁~₄アルコキシ、ハロゲン置換C₁~₄アルキル又はハロゲン置換C₁~₄アルコキシから独立して選択される1個又は複数の置換基で置換されていてもよく；そしてここでR^Bは水素及びC₁~₄アルキルよりなる群から選択され；

XはCR⁴及びNよりなる群から選択され；

R⁴はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、C₁~₄アルキル、C₁~₄アルコキシ、ハロゲン置換C₁~₄アルキル、ハロゲン置換C₁~₄アルコキシ、ニトロ、アミノ、C₁~₄アルキルアミノ、ジ(C₁~₄アルキル)アミノ、-S(O)_{0~2}-C₁~₄アルキル、-S(O)_{0~2}-アリール、-S(O)_{0~2}-NR^CR^D、-C(O)-C₁~₄アルキル、-C(O)-アリール、-C(O)-NR^CR^D、-NR^E-SO₂-C₁~₄アルキル及び-NR^E-SO₂-アリールよりなる群から選択され；

40

50

ここでアリールは場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル又はハロゲン置換 C_{1-4} アルコキシから独立して選択される1個又は複数の置換基で置換されていてもよく；

ここで R^C 及び R^D はそれぞれ独立して、水素及び C_{1-4} アルキルよりなる群から選択されるか；あるいはまた R^C 及び R^D は、それらが結合されている窒素原子と一緒にになって、5～7員ヘテロアリール又は5～7員ヘテロシクロアルキル環構造を形成し；

ここで R^E は水素及び C_{1-4} アルキルよりなる群から選択され；

a は0～1の整数であり；

L^1 は-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR^G-、-NR^G-C(O)-、-NR^G-SO₂-、-O-P(O)(R^H)-及び-NR^G-P(O)(R^H)-よりなる群から選択され；

ここで R^G は水素及び C_{1-4} アルキルよりなる群から選択され；そしてここで R^H は C_{1-4} アルキル及びフェニルよりなる群から選択され；

R^5 はフェニル、少なくとも1個のN原子を含んでなる5～6員ヘテロシクリル基及び少なくとも1個のN原子を含んでなる9～10員ヘテロシクリル基よりなる群から選択され；

ここで5～6員ヘテロシクリル基は場合により、ハロゲン、オキソ、ニトロ、シアノ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル、ハロゲン置換 C_{1-4} アルコキシ、-S(O)₀₋₂- C_{1-4} アルキル、-NR^J-SO₂- C_{1-4} アルキル又はフェニルから独立して選択される1個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよく；

ここで9～10員ヘテロシクリル基は場合により、ハロゲン、オキソ、ニトロ、シアノ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル、ハロゲン置換 C_{1-4} アルコキシ、-S(O)₀₋₂- C_{1-4} アルキル、-NR^J-SO₂- C_{1-4} アルキル又はフェニルから独立して選択される1個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよく；

ここで R^J は水素又は C_{1-4} アルキルから選択され；

ここでフェニルは単独でも又は置換基の一部としても、場合により、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル又はハロゲン置換 C_{1-4} アルコキシから独立して選択される1個又は複数の置換基で置換されていてもよく；

但し、 L^1 が-NR^G-C(O)-である時は、 R^1 及び R^2 は、それらが結合されている炭素原子と一緒にになって、環構造を形成することとし；

但し、更に R^5 がフェニルである時は、 L^1 は-O-P(O)(R^H)-又は-NR^G-P(O)(R^H)-であることとし；

但し、更に R^1 がメチルであり、 R^2 がメチルであり、XがCR⁴であり、 R^3 がニトロでありそして R^4 がアミノであるか又は R^3 がアミノでありそして R^4 がニトロであり、並びに a が0である時は、 R^5 は1-ピロリジン-2-オン以外であることとする]の化合物及び製薬学的に許容できるそれらの塩を対象とする。

【0010】

本発明を具体的に表すものは、製薬学的に許容できる担体及び前記のいずれかの化合物を含んでなる製薬学的組成物である。本発明を具体的に表すものは、前記のいずれかの化合物及び製薬学的に許容できる担体を混合する工程により製造される製薬学的組成物である。本発明を具体的に表すものは、前記のいずれかの化合物及び製薬学的に許容できる担体を混合する工程を含んでなる製薬学的組成物を製造する方法である。

【0011】

本発明を例示するものは、治療的に有効量の前記のいずれかの化合物又は製薬学的組成物を、治療を要する被験体に投与する工程を含んでなる、イオンチャンネル、好ましくは

10

20

30

40

50

カリウムイオンチャンネル、より好ましくはATP-感受性カリウムイオンチャンネルに関する障害を処置する方法である。

【 0 0 1 2 】

本発明の1例は、有効量の前記のいずれかの化合物又は製薬学的組成物を、治療を要する被験体に投与する工程を含んでなる、尿失禁、過活動膀胱、高血圧、勃起機能障害、女性の性的障害、月経困難症、過敏性腸症候群、気道過敏、癲癇、卒中、アルツハイマー病、パーキンソン病、心筋傷害、冠状動脈疾患、脱毛及び禿頭よりなる群から選択される障害、好ましくは尿失禁を処置する方法である。

【 0 0 1 3 】

本発明のもう1つの例は、治療を要する被験体に(a)尿失禁、(b)過活動膀胱、(c)高血圧、(d)勃起機能障害、(e)女性の性的障害、(f)月経困難症、(g)過敏性腸症候群、(h)気道過敏、(i)癲癇、(j)卒中、(k)アルツハイマー病、(l)パーキンソン病、(m)心筋傷害、(n)冠状動脈疾患、(o)脱毛又は(p)禿頭：を処置するための医薬の調製における本明細書に記載のいずれかの化合物の使用である。

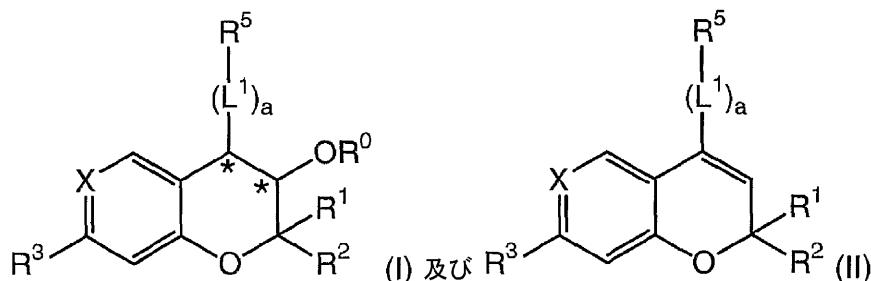
【 0 0 1 4 】

発明の詳細な説明

本発明は式(I)の化合物及び式(II)の化合物

[0 0 1 5]

【化 3】



[0 0 1 6]

[式中、 R^0 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 b 、 L^1 及び R^5 は本明細書に定義のとおりである]

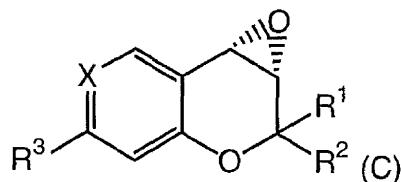
を対象とする。本発明の化合物はカリウムチャンネル開口剤である。従って本発明の化合物は尿失禁、過活動膀胱、高血圧、勃起機能障害、女性の性的障害、月経困難症、過敏性腸症候群、気道過敏、癲癇、卒中、アルツハイマー病、パーキンソン病、心筋傷害、冠状動脈疾患並びに脱毛及び禿頭を包含するが、それらに限定はされない種々の障害の処置に有用である。好ましくは本発明の化合物は尿失禁又は過活動膀胱の処置に有用である。

【 0 0 1 7 】

式(C)

[0 0 1 8]

【化 4】



[0 0 1 9]

[式中、X、R¹、R²及びR³は本明細書に定義のとおりである]

の化合物は、式(Ⅰ)の化合物及び式(Ⅱ)の化合物の合成における中間体として有用である。

[0 0 2 0]

本明細書で使用される「ハロゲン」は塩素、臭素、フッ素及びヨウ素を意味することとする。好ましくは、ハロゲンは塩素、臭素又はフッ素であり、より好ましくは塩素又はフッ素である。

【0021】

本明細書で使用される用語「アルキル」は、単独で使用されようと又は置換基の一部として使用されようと、直鎖及び分枝鎖を包含する。例えば、アルキル基はメチル、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、t-ブチル、ペンチル等を包含する。同様に、用語「C₁-₄アルキル」は単独で使用されようと又は置換基の一部として使用されようと、4個の炭素原子を含有する直鎖及び分枝鎖を包含する。それは例えば、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-ブチル及びt-ブチルを包含する。10

【0022】

本明細書で使用される「アルコキシ」は別記されない限り、単独で使用されようと又は置換基の一部として使用されようと、前記の直鎖又は分枝鎖アルキル基の酸素エーテル基を意味することとする。例えば、それはメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ヘキシリオキシ等を包含する。同様に、用語「C₁-₄アルコキシ」は単独で使用されようと又は置換基の一部として使用されようと、前記の直鎖又は分枝鎖C₁-₄アルキル基の酸素エーテル基を意味することとする。例えば、それはメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、等を包含する。20

【0023】

本明細書で使用される用語「ハロゲン置換C₁-₄アルキル」は別記されない限り、少なくとも1個のハロゲン原子で置換された、好ましくは少なくとも1個のフルオロ原子で置換された前記に定義のとおりのいずれかのC₁-₄アルキル基を意味することとする。適した例は-CF₃、-CHF₂、-CH₂-CF₃、-CF₂-CF₂-CF₂等を包含するが、それらに限定はされない。同様に、本明細書で使用される用語「ハロゲン置換C₁-₄アルコキシ」は別記されない限り、少なくとも1個のハロゲン原子、好ましくは少なくとも1個のフルオロ原子で置換された前記に定義のとおりのいずれかのC₁-₄アルコキシ基を意味することとする。適した例は-O CF₃、-O CHF₂、-O CH₂-CF₃、-OC F₂-CF₂-CF₂-CF₃、等を包含するが、それらに限定はされない。30

【0024】

本明細書で使用される「アリール」は別記されない限り、フェニル、ナフチル等のような未置換カルボシクリル芳香族基を表すこととする。好ましくはアリール基はフェニル又はナフチルであり、より好ましくはフェニルである。

【0025】

本明細書で使用される用語「一部不飽和である」は別記されない限り、環構造を表す時に、その環構造が安定で、少なくとも1個の不飽和結合（すなわち少なくとも1個の二重結合）を含有することを意味することとする。適した例はシクロヘキセニル等を包含するが、それに限定はされない。40

【0026】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」は別記されない限り、場合によりO、N及びSよりなる群から独立して選択される1~3個の更なるヘテロ原子を含有してもよい、O、N及びSよりなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有するいずれかの5又は6員单環式芳香族環構造あるいは、場合により、O、N及びSよりなる群から独立して選択される1~4個の更なるヘテロ原子を含有してもよい、O、N及びSよりなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する9又は10員の2環式芳香族環構造を意味することとする。ヘテロアリール基は生成物(results)が安定な構造物であるように、環のいずれのヘテロ原子又は炭素原子にも結合することができる。

【0027】

10

20

30

40

50

適したヘテロアリールの例はピロリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イミダゾリル、プラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラニル、フラザニル、インドリジニル、インドリル、イソインドリニル、インダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ブリニル、キノリジニル、キノリニル、イソキノリニル、イソチアゾリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノオキサリニル、ナフチリジニル、ブテリジニル等を包含するが、それらに限定はされない。

【0028】

本明細書で使用される用語「ヘテロシクロアルキル」は、場合によりO、N及びSよりなる群から独立して選択される1～3個の更なるヘテロ原子を含有してもよい、O、N及びSよりなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する、いずれかの5～7員单環式飽和又は一部不飽和環構造；あるいは、場合により、O、N及びSよりなる群から独立して選択される1～4個の更なるヘテロ原子を含有してもよい、O、N及びSよりなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する9～10員の飽和の、一部不飽和の、一部芳香族の2環式の又はスピロ縮合環系を意味することとする。ヘテロシクロアルキル基はその生成物が安定な構造物であるように、環のいずれのヘテロ原子又は炭素原子においても結合することができる。

10

【0029】

適したヘテロシクロアルキル基の例は、ピロリニル、ピロリジニル、ジオキサラニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ジオキサニル、モルホリニル、ジチアニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、トリチアニル、インドリニル、クロメニル、3，4-メチレンジオキシフェニル、2，3-ジヒドロベンゾフリル、2-アザ-スピロ[4，5]デシル等を包含するが、それらに限定はされない。

20

【0030】

本明細書で使用される用語「ヘテロシクリル」は別記されない限り、前記のとおりのいずれかのヘテロアリール又はヘテロシクリル基を意味することとする。好ましくはヘテロシクリル基は少なくとも1個の窒素原子を含んでなる。より好ましくは、ヘテロシクリル基はO、S及びNよりなる群から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含んでなる。更により好ましくは、ヘテロシクリル基はO、S及びNよりなる群から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を含んでなる。好ましくはヘテロシクリル基は、1個のN原子を含んでなり、そして更に、O、S及びNよりなる群から独立して選択される1個の更なるヘテロ原子を含んでなる。好ましくはヘテロシクリル基は飽和、芳香族又は一部芳香族であり、更に好ましくは、ヘテロシクリル基は芳香族であるか又はベンゾ縮合されている。

30

【0031】

好ましくはヘテロシクリルは4，5-ジヒドロ-オキサゾリル、ピペリジニル、インダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピリダジニル、インドリニル、インダゾリル、イソインドリル、ピロロ[3，4-c]ピリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノリニル及びイソキノリニルよりなる群から選択される。

40

【0032】

本明細書で使用される記号「*」はステレオジエン中心の存在を表すこととする。

【0033】

特定の基が「置換されている」時は（例えばアリール、ヘテレオシクロアルキル、ヘテロアリール）、その基は、置換基のリストから独立して選択される、1個又は複数の置換基、好ましくは1～5個の置換基、より好ましくは1～3個の置換基、もっとも好ましくは1～2個の置換基をもつことができる。

【0034】

置換基に関して、用語「独立して」は、2個以上の置換基が可能な場合に、このような

50

置換基は相互に同一でも異なってもよいことを意味する。

【0035】

より詳細な説明をするために、本明細書に与えられる量的表現のいくつかは、用語「約」により修飾されない。用語「約」が明白に使用されようとされまいと、本明細書に与えられる各量は実際に与えられる値を表すことを意味し、そして更に、そのような与えられた値に対する実験的条件及び／又は測定条件による近似値を包含する、通常の当該技術に基づいて合理的に推察されるであろうこのようある値の近似値を表すことが意味されることとは理解することができる。

【0036】

本明細書に使用される用語「離脱基」は別記されない限り、置換又は移動(dispalcement)反応中に離脱する帶電又は非帶電原子又は基を意味することとする。適した例はBr、Cl、I、メシラート、トシラート、等を包含するが、それらに限定はされない。

【0037】

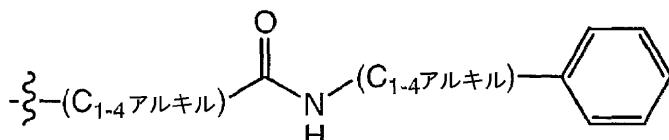
本明細書に使用される用語「窒素保護基」は別記されない限り、前記窒素原子が反応に参加することを妨げるために窒素原子に結合され、そしてその反応後に容易に除去することができる基を意味することとする。適した窒素保護基は、カルバメート-式-C(O)-O-R(ここでRは例えばメチル、エチル、t-ブチル、ベンジル、フェニルエチル、CH₂=CH-CH₂-、等である)の基;アミド-式-C(O)R'(ここでR'は例えばメチル、フェニル、トリフルオロメチル、等である)の基;N-スルホニル誘導体-式-SO₂-R"(ここでR"は例えばトリル、フェニル、トリフルオロメチル、2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-イル-、2,3,6-トリメチル-4-メトキシベンゼン、等である)の基を包含するが、それらに限定はされない。他の適した窒素保護基はT.W.Greene & P.G.M.Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991のような教科書に認めることができる。

【0038】

本明細書をとおして使用される標準の命名法によると、指定側鎖の末端部分が最初に記載され、次に結合地点に向かって隣接官能基が記載される。従って、例えば「フェニル-C₁₋₄アルキル-アミノ-カルボニル-C₁₋₄アルキル-」置換基は式

【0039】

【化5】



【0040】

の基を表す。

【0041】

明細書、特にスキーム及び実施例中に使用される略語は以下のとおりである：

BuLi又はn-BuLi = n-ブチルチリウム

Bu₄N⁺ = テトラ-n-ブチルアンモニウムヨージド

DBU = 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン

DCM = ジクロロメタン

DEA = デイエチルアミン

DPEA = デイエチルイソプロピルアミン

DMAc = ディメチルアセトアミド

DMF = N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO = ディメチルスルホキシド

10

20

30

40

50

E t	= エチル (すなわち - C H ₂ C H ₃)	
E t I	= エチルヨージド	
E t O A c	= 酢酸エチル	
E t O A c	= エタノール	
H P L C	= 高速液体クロマトグラフィー	
H R T	= ホルモン補充療法	
m C P B A	= 3 - クロロペルオキシ安息香酸	
M e	= メチル (すなわち - C H ₃)	
M e I	= メチルヨージド	
M e O	= メトキシ	10
M e O H	= メタノール	
N a B H ₄	= ホウ水素化ナトリウム	
N a O A c	= 酢酸ナトリウム	
O X O N E	= カリウム一過硫酸三塩	
P B S	= リン酸バッファー溶液	
P T S A	= p - トルエンスルホン酸	
T E A 又は E t ₃ N	= トリエチルアミン	
T f	= トリフラーート (すなわち - O - S O ₂ - C F ₃)	
T H F	= テトラヒドロフラン	

【 0 0 4 2 】

本明細書で使用される用語「被験体」は、処置、観察又は実験の対象であった動物、好ましくは哺乳動物、もっとも好ましくはヒトを表す。

【 0 0 4 3 】

本明細書で使用される用語「治療的に有効量」は、処置されている疾患又は障害の症状の緩和を包含する、研究者、獣医、医学博士又は他の臨床家により追求されている組織系、動物又はヒトにおける生物学的又は医学的反応を誘発する有効化合物又は医薬の量を意味する。

【 0 0 4 4 】

本明細書で使用される用語「組成物」は、明記された量の明記された成分の組み合わせ物から、直接又は間接的にもたらされるいざれかの生成物のみならずまた、明記された量の明記された成分を含んでなる生成物を包含することが意図される。

【 0 0 4 5 】

本発明に従う化合物が少なくとも 1 個のキラル中心をもつ場合は、それらはそれに応じてエナンチオマーとして存在することができる。化合物が 2 個以上のキラル中心をもつ場合は、それらは更にジアステレオマーとして存在することができる。すべてのこのような異性体及びそれらの混合物が本発明の範囲内に包含されることは理解できる。更に、化合物の幾つかの結晶形は多形体として存在することができ、それらも本発明に包含されることが意図される。更に、幾つかの化合物は水 (すなわち、水和物) 又は一般的有機溶媒と溶媒和を形成することができ、それらもまた、本発明の範囲内に包含されることが意図される。

【 0 0 4 6 】

本発明は、本発明の化合物の「プロドラッグ」をその範囲内に包含する。概略的にこのようなプロドラッグは、要求される化合物にインビボで容易に転化可能な化合物の官能誘導体であろう。従って、本発明の処置法において、用語「投与する方法」は、特に開示された化合物又は、特に開示されてはいないかも知れないが、患者への投与後にインビボで特定の化合物に転化する化合物による、記載される種々の障害の処置を包含することとする。適切なプロドラッグ誘導体の選択及び調製のための従来の方法は例えば、“ Design of Prodrugs ” , ed . H . Bundgaard , Elsevier , 1985 に記載されている。

【 0 0 4 7 】

10

20

30

40

50

本発明はその範囲内に本発明の化合物の「製薬学的に許容できる塩」を包含する。医薬中への使用のための本発明の化合物の塩は、無毒の製薬学的に許容できる塩を意味する。しかし、他の塩は、本発明に従う化合物又は製薬学的に許容できるそれらの塩の調製に有用であるかも知れない。適当な製薬学的に許容できる化合物の塩は、例えば塩酸、硫酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、安息香酸、クエン酸、酒石酸、炭酸又はリン酸のような製薬学的に許容できる酸の溶液と化合物の溶液を混合することにより形成することができる酸付加塩を包含する。更に、本発明の化合物が酸性部分を担持する場合は、適当な製薬学的に許容できるそれらの塩は、アルカリ金属塩、例えばナトリウム又はカリウム塩；アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム又はマグネシウム塩；並びに適当な有機リガンドとともに形成される塩、例えば第四級アンモニウム塩を包含することができる。従って、代表的な製薬学的に許容できる塩は以下：

アセテート、ベンゼンスルホネート、ベンゾエート、ピカルボネート、ビスルフェート、ビタルトレート、ボレート、ブロミド、カルシウムエデテート、カムシラート、カルボネート、クロリド、クラブラネート、シトレーント、ジヒドロクロリド、エデテート、エジシレート、エストラート、エシラート、スマレート、グルセプテート、グルコネート、グルタメート、グリコリルアルサニレート、ヘキシルレソルシネート、ヒドラバミン、ヒドロブロミド、ヒドロクロリド、ヒドロキシナフトエート、ヨージド、イソチオネート、ラクトテート、ラクトビオネート、ラウレート、マレート、マレエート、マンデレート、メシラート、メチルブロミド、メチルナイトレート、メチルスルフェート、ムケート、ナプシレート、ナイトレート、N-メチルグルカミンアンモニウム塩、オレエート、パモエート（エンボネート）、パルミテート、パントテネート、ホスフェート／ジホスフェート、ポリガラクツロネート、サリチレート、ステアレート、スルフェート、スブアセテート、スクシネート、タンネート、タルトレート、テオクレート、トシラート、トリエチオヂド及びヴァレレート、を包含する。

【0048】

製薬学的に許容できる塩の調製に使用することができる代表的な酸及び塩基は以下：酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アシル化アミノ酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、(+) - カンファー酸、カンファースルホン酸、(+) - (1S) - カンファー-10-スルホン酸、カブリン酸、カブロン酸、カブリル酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクタル酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、D-グルコロン酸、L-グルタミン酸、-オキソ-グルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩化水素酸、(+) - L-乳酸、(±) - DL-乳酸、ラクトビオニック酸、マレイン酸、(-) - L-リンゴ酸、マロン酸、(±) - DL-マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフト酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロチン酸、葎酸、パルミトリン酸、パモエ酸、リン酸、L-ピログルタミン酸、サリチル酸、4-アミノ-サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+) - L-酒石酸、チオシアノ酸、p-トルエンスルホン酸及びウンデシレン酸、を包含する酸、並びに

アンモニア、L-アルギニン、ベネサミン、ベンザシン、水酸化カルシウム、コリン、デアノール、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2-(ジエチルアミノ)-エタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチル-グルカミン、ヒドラバミン、1H-イミダゾール、L-リシン、水酸化マグネシウム、4-(2-ヒドロキシエチル)-モルホリン、ピペラジン、水酸化カリウム、1-(2-ヒドロキシエチル)-ピロリジン、第二級アミン、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、トロメサミン及び水酸化亜鉛、を包含する塩基、を包含する。

【0049】

1つの態様において、本発明は式(Ia)

10

20

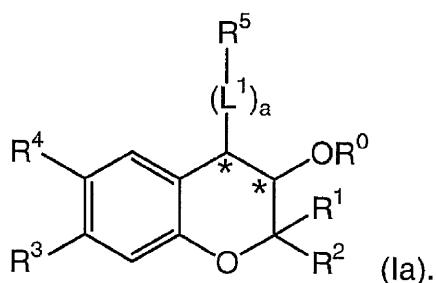
30

40

50

【0050】

【化6】



【0051】

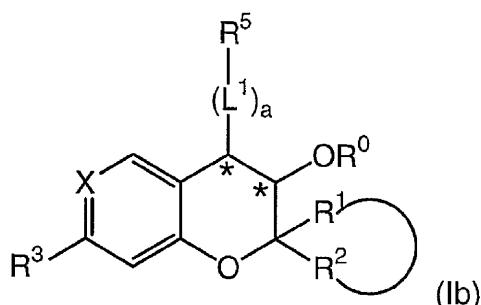
の化合物を対象とする。

【0052】

もう1つの態様において、本発明は式(Ib)

【0053】

【化7】



【0054】

の化合物を対象とする。

【0055】

本発明の1つの態様において、XはNである。本発明のもう1つの態様において、XはCR⁴である。

【0056】

本発明の1つの態様において、R⁰は水素、-C(O)-C₁₋₄アルキル及び-C(O)-フェニルよりなる群から選択され；ここでフェニルは場合により、ハロゲン、C₁₋₄アルキル、ハロゲン置換C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、ハロゲン置換C₁₋₄アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノ又はジ(C₁₋₄アルキル)アミノから独立して選択される1~2個の置換基で置換されていてもよい。

【0057】

本発明のもう1つの態様において、R⁰は水素及び-C(O)-フェニルよりなる群から選択され；ここでフェニルは場合によりハロゲンで置換されていてもよい。

【0058】

本発明のもう1つの態様において、R⁰は水素及び3-クロロフェニル-カルボニル-よりなる群から選択される。

【0059】

本発明のもう1つの態様において、R⁰は水素である。

【0060】

本発明の1つの態様において、R¹及びR²はそれぞれ独立してC₁₋₂アルキルよりなる群から選択される。

【0061】

本発明のもう1つの態様において、R¹及びR²はそれぞれメチルである。

20

30

40

50

【0062】

本発明の1つの態様において、R¹及びR²は、それらが結合されている炭素原子と一緒にになって、5～6員シクロアルキル又は5～6員ヘテロシクロアルキル環構造を形成し；ここでヘテロシクロアルキル環構造は飽和されており、そしてここでヘテロシクロアルキル環はO、S及びNR^Aよりなる群から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を含んでなり、ここでNR^Aは水素又はC_{1～2}アルキルから選択され；ここで5～6員シクロアルキル又は5～6員ヘテロシクロアルキル環構造は場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、アミノ、C_{1～4}アルキルアミノ、ジ(C_{1～4}アルキル)アミノ、シアノ、ニトロ、C_{1～4}アルキル、C_{1～4}アルコキシ、ハロゲン置換C_{1～4}アルキル又はハロゲン置換C_{1～4}アルコキシから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい。

10

【0063】

本発明のもう1つの態様において、R¹及びR²は、それらが結合されている炭素原子と一緒にになって、5～6員ヘテロシクロアルキル環構造を形成し；ここでヘテロシクロアルキル環は飽和されており、そしてここでヘテロシクロアルキル環はO、S及びNR^Aよりなる群から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を含んでなり、ここでNR^Aは水素又はC_{1～2}アルキルから選択され；ここで5～6員ヘテロシクロアルキル環構造は場合により、1～2個のオキソ基で置換されていてもよい。

20

【0064】

本発明のもう1つの態様において、R¹及びR²は、それらが結合されている炭素原子と一緒にになって、4-(テトラヒドロ-チオピラン-1、1-ジオキシド)を形成する。

【0065】

本発明の1つの態様において、R³は水素、ハロゲン、シアノ、C_{1～4}アルキル、C_{1～4}アルコキシ、ハロゲン置換C_{1～4}アルキル、ハロゲン置換C_{1～4}アルコキシ、-S(O)_{0～2}-C_{1～4}アルキル、-S(O)_{0～2}-フェニル、-NR^B-SO₂-C_{1～4}アルキル及び-NR^B-SO₂-フェニルよりなる群から選択され；ここでフェニルは場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C_{1～4}アルキルアミノ、ジ(C_{1～4}アルキル)アミノ、シアノ、ニトロ、C_{1～4}アルキル、C_{1～4}アルコキシ、ハロゲン置換C_{1～4}アルキル又はハロゲン置換C_{1～4}アルコキシから独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよく；そしてここでR^Bは水素及びC_{1～4}アルキルよりなる群から選択される。

30

【0066】

本発明のもう1つの態様において、R³は水素及びハロゲンよりなる群から選択される。

【0067】

本発明のもう1つの態様において、R³は水素及びクロロよりなる群から選択される。

【0068】

本発明のもう1つの態様において、R³は水素である。

【0069】

本発明の1つの態様において、R⁴はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、C_{1～4}アルキル、C_{1～4}アルコキシ、ハロゲン置換C_{1～4}アルキル、ハロゲン置換C_{1～4}アルコキシ、-S(O)_{0～2}-C_{1～4}アルキル、-S(O)_{0～2}-フェニル、-S(O)_{0～2}-NR^CR^D、-C(O)-C_{1～4}アルキル、-C(O)-フェニル、-C(O)-NR^CR^D、-NR^E-SO₂-C_{1～4}アルキル及び-NR^E-SO₂-フェニルよりなる群から選択され；ここでフェニルは場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C_{1～4}アルキルアミノ、ジ(C_{1～4}アルキル)アミノ、シアノ、ニトロ、C_{1～4}アルキル、C_{1～4}アルコキシ、ハロゲン置換C_{1～4}アルキル又はハロゲン置換C_{1～4}アルコキシから独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよく；ここでR^C及びR^Dはそれぞれ独立して、水素及びC_{1～4}アルキルよりなる群から選択されるか；あるいはまたR^C及びR^Dは、それらが結合されている窒素原子と一緒にになって、5

40

50

~ 6 員ヘテロアリール又は 5 ~ 6 員飽和ヘテロシクロアルキル環構造を形成し；ここで R^E は水素及び C_{1 ~ 4} アルキルよりなる群から選択される。

【0070】

本発明のもう 1 つの態様において、R⁴ はシアノ、ハロゲン、-C(O)-フェニル、-C(O)-NR^CR^D、-SO₂-フェニル及び-SO₂-NR^CR^D よりなる群から選択され；ここでフェニルは場合により、ハロゲン又は C_{1 ~ 2} アルコキシから選択される置換基で置換されていてもよく；ここで R^C 及び R^D はそれぞれ独立して、水素及び C_{1 ~ 2} アルキルよりなる群から選択されるか；あるいはまた R^C 及び R^D は、それらが結合されている窒素原子と一緒にになって、5 ~ 6 員飽和ヘテロシクロアルキル基を形成する。

10

【0071】

本発明のもう 1 つの態様において、R⁴ はシアノ、クロロ、フェニルスルホニル-、4-メトキシフェニル-スルホニル-、3-フルオロフェニル-スルホニル-、4-クロロフェニル-スルホニル-、ジエチルアミノ-スルホニル-、1-ピペリジニルスルホニル-、フェニル-カルボニル-及びジエチルアミノ-カルボニル-よりなる群から選択される。

【0072】

本発明のもう 1 つの態様において、R⁴ はシアノ、フェニル-カルボニル-、フェニル-スルホニル-、1-ピペリジニル-スルホニル-、3-フルオロフェニル-スルホニル-、4-クロロフェニル-スルホニル-及び 4-メトキシフェニル-スルホニル-よりなる群から選択される。

20

【0073】

本発明のもう 1 つの態様において、R⁴ はシアノ、フェニル-スルホニル-、1-ピペリジニル-スルホニル-及び 3-フルオロフェニル-スルホニル-よりなる群から選択される。

【0074】

本発明のもう 1 つの態様において、R⁴ はシアノである。

【0075】

本発明の 1 つの態様において、a は 0 である（すなわち L¹ は不在である）。本発明のもう 1 つの態様において、a は 1 である。

30

【0076】

本発明の 1 つの態様において、(L¹)_a は -O-P(O)(R^H)- 及び -NR^G-P(O)(R^H)- 以外である。本発明のもう 1 つの態様において、(L¹)_a は -O-P(O)(R^H)- 及び -NR^G-P(O)(R^H)- よりなる群から選択される。

【0077】

本発明の 1 つの態様において、R^G は水素及びメチル、好ましくは水素よりなる群から選択される。本発明の 1 つの態様において、R^H はメチル及びフェニルよりなる群から選択される。

【0078】

本発明の 1 つの態様において、L¹ は -O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR^G-、-O-P(O)(R^H)- 及び -NR^G-P(O)(R^H)- よりなる群から選択される。本発明のもう 1 つの態様において、L¹ は -O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR^G-、-NR^G-SO₂-、-O-P(O)(R^H)- 及び -NR^G-P(O)(R^H)- よりなる群から選択される。本発明のもう 1 つの態様において、L¹ は -NR^G-C(O)- 及び -NR^G-SO₂- よりなる群から選択される。

40

【0079】

本発明の態様において、L¹ は -O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR^G-、-NR^G-C(O)-、-NR^G-SO₂-、-O-P(O)(R^H)- 及び -NR^G-P(O)(R^H)- よりなる群から選択され；ここで R^G は水素及び C_{1 ~ 4} アルキルよりなる群から選択され；そしてここで R^H は C_{1 ~ 4} アルキル及びフェニルよりなる群か

50

ら選択される。

【0080】

本発明のもう1つの態様において、 L^1 は-O-、-S-、-SO₂-、-NR^G-、-NR^G-C(O)-、-NR^G-SO₂-、-O-P(O)(R^H)-及び-NR^G-P(O)(R^H)-よりなる群から選択され；ここでR^Gは水素及びC₁～₂アルキルよりなる群から選択され；そしてここでR^HはC₁～₂アルキル及びフェニルよりなる群から選択される。

【0081】

本発明のもう1つの態様において、 L^1 は-O-、-S-、-SO₂-、-NH-、-NH-C(O)-、-NH-SO₂-、-O-P(O)(フェニル)-、-NH-P(O)(メチル)-及び-NH-P(O)(フェニル)-よりなる群から選択される。

10

【0082】

本発明のもう1つの態様において、 L^1 は-O-、-S-、-SO₂-、-NH-及び-NH-SO₂-よりなる群から選択される。

【0083】

本発明のもう1つの態様において、 L^1 は-O-、-S-、-NH-及び-NH-SO₂-よりなる群から選択される。

【0084】

本発明のもう1つの態様において、 L^1 は-O-、-NH-及び-N(CH₃)-よりなる群から選択される。

20

【0085】

本発明のもう1つの態様において、 L^1 は-NH-及び-N(CH₃)-よりなる群から選択される。

【0086】

本発明のもう1つの態様において、 L^1 は-O-及び-NH-よりなる群から選択される。本発明のもう1つの態様において、 L^1 は-O-である。本発明のもう1つの態様において、 L^1 は-NH-である。

30

【0087】

本発明の1つの態様において、R⁵はフェニル、少なくとも1個のN原子を含んでなる5～6員ヘテロシクリル基及び少なくとも1個のN原子を含んでなる9～10員ヘテロシクリル基よりなる群から選択され；ここで5～6員ヘテロシクリル基は場合により、ハロゲン、オキソ、ニトロ、シアノ、アミノ、C₁～₄アルキルアミノ、ジ(C₁～₄アルキル)アミノ、C₁～₄アルキル、C₁～₄アルコキシ、ハロゲン置換C₁～₄アルキル、ハロゲン置換C₁～₄アルコキシ又はフェニルから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく；ここで9～10員ヘテロシクリル基は場合により、ハロゲン、オキソ、ニトロ、シアノ、アミノ、C₁～₄アルキルアミノ、ジ(C₁～₄アルキル)アミノ、C₁～₄アルキル、C₁～₄アルコキシ、ハロゲン置換C₁～₄アルキル、ハロゲン置換C₁～₄アルコキシから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく；ここでフェニルは単独でも又は置換基の一部としても、場合により、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アミノ、C₁～₄アルキルアミノ、ジ(C₁～₄アルキル)アミノ、C₁～₄アルキル、C₁～₄アルコキシ、ハロゲン置換C₁～₄アルキル又はハロゲン置換C₁～₄アルコキシから独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい。

40

【0088】

本発明のもう1つの態様において、R⁵はフェニル、少なくとも1個のN原子を含んでなる5～6員ヘテロシクリル基及び少なくとも1個のN原子を含んでなる9～10員ヘテロシクリル基よりなる群から選択され；ここで5～6員ヘテロシクリル基は場合により、オキソ、C₁～₂アルキル及びハロゲン置換C₁～₂アルキル又はフェニルから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく；ここで9～10員ヘテロシクリルは、オキソ、ハロゲン、C₁～₂アルキル、C₁～₂アルコキシ、ハロゲン置換C₁～₂アルキル、ハロゲン置換C₁～₂アルコキシ、ニトロ、アミノ、C₁～₂アルキルアミノ

50

又はジ(C_{1-2} アルキル)アミノから独立して選択される1~3個の置換基で置換されており；ここでフェニルは単独でも又は置換基の一部としても、場合により、ハロゲン又はニトロから選択される置換基で置換されていてもよい。

【0089】

本発明のもう1つの態様において、 R^5 はフェニル、3-クロロフェニル、2-(2-アザ-スピロ[4,5]デカン-3-オン)、2-イミダゾリル、3-(1-フェニル-イミダゾリル)、1-(2-フェニル-イミダゾリル)、1-(2-フェニル-4-メチル-イミダゾリル)、1-(2-(4-クロロフェニル)-イミダゾリル)、1-(5-(4-クロロフェニル)-イミダゾリル)、1-(5-(4-クロロフェニル)-ピラゾリル)、3-(1-(4-クロロフェニル)-ピラゾリル)、2-(1-フェニル-2-ピラゾリン-3-オン)、3-(1-フェニル-4,5-ジヒドロ-ピラゾリル)、2-(1-(4-クロロフェニル)-1,2-ジヒドロ-ピラゾル-3-オン)、1-(2-フェニル-2,5-ジヒドロ-ピラゾル-5-オン)、3-(6-フェニル-ピリダジニル)、3-(6-(4-クロロフェニル)-ピリダジニル)、1-(3-(4-クロロフェニル)-ピリダジン-6-オン)、2-(4-トリフルオロメチル-ピリミジニル)、2-(4,5-ジヒドロ-オキサゾリル)、1-(4-(4-フルオロフェニル)-ピペリジニル)、1-(4-(4-クロロフェニル)-ピペリジニル)、1-(4-(4-ニトロフェニル)-ピペリジニル)、2-(ピロロ[3,4-c]ピリジン-1、3-ジオン)、4-キナゾリニル、4-(2-アミノ-キノリニル)、1-(3,4-ジヒドロ-イソキノリニル)、2-(6-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン)、2-(キナゾリン-4-オン)、1-(5-クロロ-インドリン-2,3-ジオン)、2-(5-クロロ-1,3-ジオキソ-イソインドリル)、1-(3-アミノ-インダゾリル)、1-(3-アミノ-4-フルオロ-インダゾリル)、1-(3-アミノ-5-プロモ-インダゾリル)、2-(3-アミノ-5-クロロ-インダゾリル)、2-(5-クロロ-ベンズチアゾリル)、2-(5-フルオロ-ベンズチアゾリル)、2-(5-エトキシ-ベンズチアゾリル)、2-(5-ニトロ-ベンズチアゾリル)、3-(6-ニトロ-ベンズチアゾリル)、3-(ベンズイソチアゾリル)、2-(ベンゾ[d]イソチアゾル-3-オン)、2-(5-クロロ-ベンゾオキサゾリル)、3-ベンズイソオキサゾリル、3-(5-クロロ-ベンズイソオキサゾリル)、3-(6-クロロ-ベンズイソオキサゾリル)、3-(7-クロロ-ベンズイソオキサゾリル)、3-(5-フルオロ-ベンズイソオキサゾリル)、3-(5-メトキシ-ベンズイソオキサゾリル)、2-(5-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オン)、2-(6-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オン)、2-(7-メチル-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オン)、2-(5-クロロ-5,7a-ジヒドロ-ベンゾイミダゾリル)、2-(5-クロロ-6-フルオロ-5,7a-ベンゾイミダゾリル)及び2-(5-ジフルオロメトキシ-5,7a-ジヒドロ-ベンゾイミダゾリル)よりなる群から選択される。

【0090】

本発明のもう1つの態様において、 R^5 は3-クロロフェニル、1-(4-(4-フルオロフェニル)-ピペリジニル)、2-イミダゾリル、3-(1-フェニル-イミダゾリル)、1-(2-(4-クロロフェニル)-イミダゾリル)、1-(2-フェニル-ピリダジニル)、3-(6-フェニル-ピラジニル)、3-(1-(4-クロロフェニル)-ピラゾリル)、2-(1-(4-クロロフェニル)-1,2-ジヒドロ-ピラゾル-3-オン)、2-(3-アミノ-5-クロロ-インダゾリル)、1-(3-アミノ-5-プロモ-インダゾリル)、2-(5-クロロ-1,3-ジオキソ-イソインドリル)、1-(5-クロロ-インドリン-2,3-ジオン)、2-(ピロロ[3,4-c]ピリジン-1,3-ジオン)、2-(5-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オン)、2-(6-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オン)、2-(5-クロロ-5,7a-ジヒドロ-ベンゾイミダゾリル)、2-(5-エトキシ-ベンズチアゾリル)、2-(5-フルオロ-ベンズチアゾリル)、2-(5-ニトロ-ベンズチアゾリル)、3-(6-ニトロ-ベンズチアゾリル)、2

- (5 - クロロ - ベンゾオキサゾリル)、3 - ベンズイソオキサゾリル、3 - (6 - クロロ - ベンズイソオキサゾリル)、3 - (5 - クロロ - ベンズイソオキサゾリル)、4 - キナゾリニル、2 - (キナゾリン - 4 - オン)、2 - (6 - クロロ - キナゾリン - 4 - オン)、4 - (2 - アミノ - キノリニル) 及び 2 - (4, 5 - ジヒドロ - オキサゾリル) よりなる群から選択される。

【0091】

本発明のもう1つの態様において、R⁵は3 - クロロフェニル、2 - イミダゾリル、1 - (5 - (4 - クロロフェニル) - イミダゾリル)、2 - (5 - クロロ - ベンゾ[d]イソオキサゾル - 3 - オン)、2 - (6 - クロロ - ベンゾ[d]イソキサゾル - 3 - オン)、3 - (6 - クロロ - ベンズイソオキサゾリル)、3 - (5 - クロロ - ベンズイソオキサゾリル) 及び 4 - キナゾリニルよりなる群から選択される。
10

【0092】

本発明のもう1つの態様において、R⁵は少なくとも1個のNを含んでなるフェニル置換5 ~ 6員ヘテロアリール及び、少なくとも1個N原子を含んでなる9 ~ 10員ヘテロシクロアルキルよりなる群から選択され；ここで5 ~ 6員ヘテロアリール上のフェニルは場合によりハロゲンで置換されていてもよく；ここで5 ~ 6員ヘテロアリール又は9 ~ 10員ヘテロシクロアルキルは場合により、ハロゲン又はオキソから独立して選択される1 ~ 2個の置換基で置換されていてもよい。

【0093】

本発明のもう1つの態様において、R⁵は1 - (2 - フェニル - イミダゾリル)、2 - (5 - クロロ - ベンゾチアゾリル)、2 - (5 - クロロ - ベンゾオキサゾリル)、1 - (5 - (4 - クロロフェニル) - イミダゾリル)、3 - (1 - (4 - クロロフェニル) - イミダゾリル)、2 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピラゾル - 3 - オン)、1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - イミダゾリル)、2 - (6 - (4 - クロロフェニル) - 3 - オキソ - ピリダジニル) 及び 1 - (5 - (4 - クロロフェニル) - イミダゾリル) よりなる群から選択される。
20

【0094】

本発明の1つの態様において、R⁵は、少なくとも1個のNを含んでなる5 ~ 6員ヘテロシクリル基及び、少なくとも1個N原子を含んでなる9 ~ 10員ヘテロシクリル基よりなる群から選択され；ここで少なくとも1個のNを含んでなる5 ~ 6員ヘテロシクリル基及び、少なくとも1個N原子を含んでなる9 ~ 10員ヘテロシクリル基は場合により本明細書に定義のとおりに置換されていてもよい。
30

【0095】

本発明のもう1つの態様において、R⁵はフェニル又は置換フェニルであり、ここでフェニル上の置換基はハロゲン、ニトロ、シアノ、アミノ、C₁ ~ 4アルキルアミノ、ジ(C₁ ~ 4アルキル)アミノ、C₁ ~ 4アルキル、C₁ ~ 4アルコキシ、ハロゲン置換C₁ ~ 4アルキル又はハロゲン置換C₁ ~ 4アルコキシから独立して選択される1個又は複数の置換基である。R⁵は好ましくはフェニル又はクロロフェニルである。

【0096】

本発明のもう1つの態様において、R⁵は、少なくとも1個のNを含んでなるフェニル置換5 ~ 6員ヘテロアリール及び、少なくとも1個N原子を含んでなる9 ~ 10員ヘテロアリールよりなる群から選択され；ここで5 ~ 6員ヘテロアリール上のフェニルは場合によりハロゲンで置換されていてもよく；ここでヘテロアリールは場合によりオキソ、ニトロ、アミノ、C₁ ~ 2アルキルアミノ又はジ(C₁ ~ 2アルキル)アミノから独立して選択される1 ~ 2個の置換基で置換されていてもよい。
40

【0097】

本発明のもう1つの態様において、R⁵は、1 - (2 - アミノ - 5 - クロロ - ベンゾイミダゾリル)、1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - イミダゾリル)、1 - (3 - フェニル - イミダゾリル)、1 - (5 - (4 - クロロフェニル) - イミダゾリル)、2 - (1H - キナゾリン - 4 - オン)、3 - (6 - フェニル - ピリダジニル)、1 - (3 - (4 - ク
50

クロロフェニル) - ピリダジン - 6 - オン) 及び 3 - (6 - ニトロ - ベンズチアゾリル) よりなる群から選択される。

【0098】

本発明のもう 1 つの態様において、R⁵ は、1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - イミダゾリル)、1 - (5 - (4 - クロロフェニル) - イミダゾリル) 及び 3 - (6 - フェニル - ピリダジニル) よりなる群から選択される。

【0099】

本発明の 1 つの態様において、R^A、R^B、R^C、R^D、R^E、R^F、R^G、R^H 及び R^J はそれぞれ独立して水素及び C₁ - ₂ アルキルよりなる群から選択される。本発明のもう 1 つの態様において、R^A、R^B、R^C、R^D、R^E、R^F、R^G、R^H 及び R^J は 10 それぞれ独立して水素及びメチルよりなる群から選択される。

【0100】

本発明の 1 つの態様において、-(L¹)_a - R⁵ 結合は R 配置にあり、そして -OR⁰ 結合は S 配置にある。

【0101】

1 つの態様において、本発明は式(I)及び/又は式(II) [式中、X は CR⁴ であり、そして R⁵ は 6 - ブリニル又は 1 - (2 - オキソ - ピリジル) 以外である] の化合物を対象とする。もう 1 つの態様において、本発明は式(I)及び/又は式(II) [式中、X は CR⁴ であり、そして R⁵ は 1 - ピロリジニル、1 - ピロリジン - 2 - オン、1 - (5 - メチル - ピロリジン - 2 - オン)、1 - ピペリジニル、1 - ピペリジン - 2 - オン又は 20 4 - モルホリニル以外である] の化合物を対象とする。もう 1 つの態様において、本発明は式(I)及び/又は式(II) [式中、X は CR⁴ であり、そして R⁵ は 1 - (1, 2, 3, 5 - テトラゾリル) 又は 1 - (4 - メチル - 1, 2, 3, 5 - テトラゾリル) 以外である] の化合物を対象とする。

【0102】

1 つの態様において、本発明は式(I)及び/又は式(II) [式中、X は CR⁴ であり、そして -(L¹)_a - R⁵ は 1 - ピロリジン - 2 - オン又は 1 - ピペリジン - 2 - オン以外である] の化合物を対象とする。もう 1 つの態様において、本発明は式(I)及び/又は式(II) [式中、X は CR⁴ であり、そして -(L¹)_a - R⁵ は 1 - ピロリジニル、1 - ピペリジニル、1 - (2 - ヒドロキシ - ピロリジニル) 又は 1 - (2 - ヒドロキシ - ピペリジニル以外である] の化合物を対象とする。 30

【0103】

本発明の更なる態様は、本明細書に定義された 1 個又は複数の変化物に対して選択される置換基(すなわち R¹、R²、R³、X、a、L¹ 及び R⁵) が、本明細書に定義された完全なリストから選択されるいずれかの個々の置換基又はいずれかの置換基のサブセットであるように独立して選択される置換基を包含する。

【0104】

本発明の代表的な化合物は以下の表 1 ~ 6 に記載される。a が 1 である (L¹ が存在する) 化合物に対しては、L¹ 置換基は記載のように分子中に取り込まれる。例えば、L¹ が -NH₂ - である場合は、-NH 部分の窒素はコアに結合され、SO₂ - 部分の硫黄は R⁵ 基に結合される。星印結合に対しては、対応する欄に立体配置が記載される。例えば表 1 において、「* R⁵」の欄は R⁵ 結合の配置を示す。更に、記号「Rac」は、化合物が星印結合は相互に対しても常にトランス配置であるように限定されて、星印結合における立体配置物の混合物として調製されたことを示すことが意図されている。R 及び S 記号は、化合物が星印結合の中心で一方の立体配置の過剰を伴って調製されたことを示すことが意図される。 40

【0105】

【表1】

表1:式(I)の化合物

識別番号	R^3	R^4	$*R^5$	Chemical Structure	R^5	$*OH$
9	H	シアノ	Rac		Rac	
10	H	シアノ	R		S	
12	H	シアノ	Rac		Rac	
13	H	クロロ	Rac		Rac	
14	H	シアノ	Rac		Rac	
15	H	シアノ	Rac		Rac	
18	H	シアノ	Rac		Rac	
24	H	シアノ	R		S	
26	H	シアノ	R		S	
30	H	シアノ	R		S	
32	H	シアノ	R		S	
33	H	シアノ	R		S	
34	H	シアノ	R		S	
35	H	シアノ	R		S	
36	H	シアノ	R		S	
37	H	シアノ	R		S	
47	H	シアノ	Rac		Rac	
48	H	シアノ	Rac		Rac	
49	H	クロロ	Rac		Rac	
50	H	シアノ	Rac		Rac	
51	H	シアノ	Rac		Rac	
62	H	シアノ	Rac		Rac	

10

20

30

【0106】

【表2】

76	H	フェニル ースルホ ニルー	R	2-(5-クロローベンゾ[d]イソオキサゾル-3 -オン)	S
78	H	フェニル ースルホ ニルー	R	2-(6-クロローベンゾ[d]イソオキサゾル-3 -オン)	S
84	H	1-ピペ リジニル ースルホ ニルー	R	2-(6-クロローベンゾ[d]イソオキサゾル-3 -オン)	S
86	H	ジエチル アミノース ルホニル ー	R	2-(6-クロローベンゾ[d]イソオキサゾル-3 -オン)	S
94	クロ ロ ロ	クロロ	R	2-(6-クロローベンズイソオキサゾル-3-オ ン)	S
96	H	フェニル ーカルボ ニルー	R	2-(6-クロローベンゾ[d]イソオキサゾル-3 -オン)	S
98	H	4-メトキ シフェニ ルースル ホニルー	R	2-(6-クロローベンゾ[d]イソオキサゾル-3 -オン)	S
100	H	3-フル オローフ エニルス ルホニル ー	R	2-(6-クロローベンゾ[d]イソオキサゾル-3 -オン)	S
102	H	4-クロ ローフエ ニルース ルホニル ー	R	2-(6-クロローベンゾ[d]イソオキサゾル-3 -オン)	S
115	H	シアノ	R	2-(5-クロロ-1,3-ジオキソ-1ソインドリ ル)	S
117	H	シアノ	R	2-(6-クロローベンゾ[d]イソオキサゾル-3 -オン)	S

10

20

30

【0107】

【表3】

表2:式(I)の化合物

識別番号	R^3	R^4	$*L^1-R^5$	L^1	R^5	$*OH$
1	H	シアノ	Rac	NH	2-(5-クロロベンズチアゾリル)	Rac
2	H	シアノ	Rac	NH	2-(5-クロロベンゾキサゾリル)	Rac
3	H	クロロ	Rac	OC(O)	3-クロロフェニル	Rac
4	H	シアノ	Rac	NH	2-(5-エトキシベンズチアゾリル)	Rac
5	H	シアノ	Rac	NH	2-(5-フルオロベンズチアゾリル)	Rac
6	H	シアノ	Rac	NH	2-(5-ニトロベンズチアゾリル)	Rac
7	H	シアノ	Rac	NH	2-(6-クロロ-1H-キナゾリン-4-オン)	Rac
8	H	シアノ	Rac	O	4-(2-アミノキノリニル)	Rac
16	H	シアノ	Rac	S	2-(5-ジフルオロメトキシ-5,7a-ジヒドロベンゾイミダゾリル)	Rac
17	H	シアノ	Rac	SO_2	2-(5-クロロベンゾキサゾリル)	Rac
19	H	シアノ	Rac	SO_2	3-(6-クロロベンズイソオキサゾリル)	Rac
20	H	シアノ	Rac	O	3-(ベンズイソチオアゾリル)	Rac
22	H	シアノ	R	O	3-(6-クロロベンズイソオキサゾリル)	S
23	H	シアノ	R	O	3-ベンズイソオキサゾリル	S
25	H	シアノ	R	S	2-イミダゾリル	S

【0108】

10

20

30

【表4】

27	H	シアノ	R	O-P (O)- (フェニ ル)	フェニル	S
28	H	シアノ	R	NH-P (O)- (メチル)	フェニル	S
29	H	シアノ	R	S	2-(5-クロロ-5,7a-ジヒ ドロ-ベンゾイミダゾリル)	S
38	H	シアノ	R	O	3-(5-クロロ-ベンズイソオ キサゾリル)	S
39	H	シアノ	R	NH	3-(5-クロロ-ベンズイソオ キサゾリル)	S
40	H	シアノ	R	O	4-キナゾリニル	S
41	H	シアノ	R	O	3-(6-ニトロ-ベンズチアゾ リル)	S
42	H	シアノ	R	S	1-(3,4-ジヒドロ-イソキノ リニル)	S
43	H	シアノ	R	S	2-(4-トリフルオロメチル- ピリミジニル)	S
44	H	シアノ	R	O	3-(5-メトキシ-ベンズイソ オキサゾリル)	S
52	H	シアノ	Rac	O	3-(6-フェニル-ピリダジニ ル)	Rac
55	H	シアノ	Rac	O	3-(1-(4-クロロフェニル)- ピラゾリル)	Rac
56	H	シアノ	Rac	O	3-(6-(4-クロロフェニル)- ピリダジニル)	Rac
58	H	シアノ	Rac	O	3-(1-フェニル-イミダゾリ ル)	Rac
59	H	シアノ	Rac	O	3-(1-フェニル-4,5-ジ ヒドロピラゾリル)	Rac
60	H	シアノ	Rac	O	3-(1-フェニル-イミダゾリ ル)	Rac
64	H	シアノ	R	NH	2-(6-クロロ-3H-キナゾ リン-4-オン)	S
65	H	シアノ	R	NH-P (O)- (フェニ ル)	フェニル	S

10

20

30

【0109】

【表5】

66	H	シアノ	R	NH-S O ₂	3-クロロフェニル	S
67	H	シアノ	R	NH	3-(6-クロロベンズイソオキサゾリル)	S
68	H	シアノ	R	S	2-(4,5-ジヒドロオキサゾリル)	S
70	H	シアノ	R	O	3-(5-フルオロベンズイソオキサゾリル)	S
71	H	シアノ	R	SO ₂	2-イミダゾリル	S
72	H	シアノ	R	SO ₂	2-(5-クロロ-6-フルオロ-5,7a-ジヒドロベンゾイミダゾリル)	S
73	H	フェニルースルホニル	R	NH	3-(6-クロロベンズイソオキサゾリル)	S
74	H	フェニルースルホニル	R	NH	3-(5-クロロベンズイソオキサゾリル)	S
75	H	フェニルースルホニル	R	O	3-(5-クロロベンズイソオキサゾリル)	S
77	H	フェニル	R	O	3-(6-クロロベンズイソオキサゾリル)	S
79	H	ジエチルーアミノースルホニル	R	O	3-(6-クロロベンズイソオキサゾリル)	S
80	H	ジエチルーアミノースルホニル	Rac	NH	3-(6-クロロベンズイソオキサゾリル)	Rac
81	H	ジエチルーアミノースルホニル	R	NH	3-(6-クロロベンズイソオキサゾリル)	S
82	H	ジエチルーアミノースルホニル	R	NH	3-(7-クロロベンズイソオキサゾリル)	S
83	H	1-ペリジニルースルホニル	R	O	3-(6-クロロベンズイソオキサゾリル)	S
85	H	ジエチルーアミノースルホニル	R	O	3-(5-クロロベンズイソオキサゾリル)	S

10

20

30

【0110】

【表6】

87	H	フェニルース ルホニルー	R	NH	3-(7-クロロ-ベンズイソオ キサゾリル)	S
88	H	1-ピペリジ ニルースルホ ニルー	R	NH	3-(5-クロロ-ベンズイソオ キサゾリル)	S
89	H	ジエチルーア ミノカルボ ニルー	R	NH	3-(5-クロロ-ベンズイソオ キサゾリル)	S
90	H	ジエチルーア ミノカルボ ニルー	R	O	3-(6-クロロ-ベンズイソオ キサゾリル)	S
91	クロロ	クロロ	R	NH	3-(5-クロロ-ベンズイソオ キサゾリル)	S
92	H	フェニルーカ ルボニルー	R	NH	3-(5-クロロ-ベンズイソオ キサゾリル)	S
93	クロロ	クロロ	R	O	3-(6-クロロ-ベンズイソオ キサゾリル)	S
95	H	フェニルーカ ルボニルー	R	O	3-(6-クロロ-ベンズイソオ キサゾリル)	S
97	H	4-メトキシ -フェニルー ¹ スルホニルー	R	O	3-(6-クロロ-ベンズイソオ キサゾリル)	S
99	H	3-フルオロ -フェニルー ¹ スルホニルー	R	O	3-(6-クロロ-ベンズイソオ キサゾリル)	S
101	H	4-クロロ- ¹ フェニルース ルホニルー	R	O	3-(6-クロロ-ベンズイソオ キサゾリル)	S
103	H	3-フルオロ -フェニルー ¹ スルホニルー	R	NH	3-(5-クロロ-ベンズイソオ キサゾリル)	S
104	H	4-メトキシ -フェニルー ¹ スルホニルー	R	NH	3-(5-クロロ-ベンズイソオ キサゾリル)	S
118	H	シアノ	Rac	NH	2-キナゾリン-4-オン	Rac

10

20

30

【0111】

【表7】

表3:式(I)の化合物

識別番号	R^0	R^1+R^2 一緒	$*L^1-R^5$	L^1	R^5	$*OH$
200	H		R	O	3-(6-クロロ-ベンズイソオキサゾリル)	S
201	H		R	NH-C(O)	3-クロロフェニル	S
202	3-クロロフェニルカルボニル		R	NH-C(O)	3-クロロフェニル	S

【0 1 1 2】

【表8】

表4:式(II)の化合物

識別番号	R^3	R^4	R^5	
			30	
45	H	シアノ	1-(2-アミノ-5-クロロベンズイミダゾリル)	
54	H	シアノ	1-(2-(4-クロロフェニル)-イミダゾリル)	
57	H	シアノ	1-(3-(4-クロロフェニル)-ピラダジン-6-オン)	40
61	H	シアノ	1-(3-フェニル-イミダゾリル)	
63	H	シアノ	1-(5-(4-クロロフェニル)-イミダゾリル)	

【0 1 1 3】

【表9】

表5:式(II)の化合物

識別番号	R ³	R ⁴	L ¹	R ⁵
46	H	シアノ	NH	2-(1H-キナゾリン-4-オン)
53	H	シアノ	O	3-(6-フェニル-ピリダジニル)
69	H	シアノ	NH	3-(6-ニトロ-ベンズチアゾリル)

10

20

30

40

【0114】

【表10】

表6:式(I)の化合物

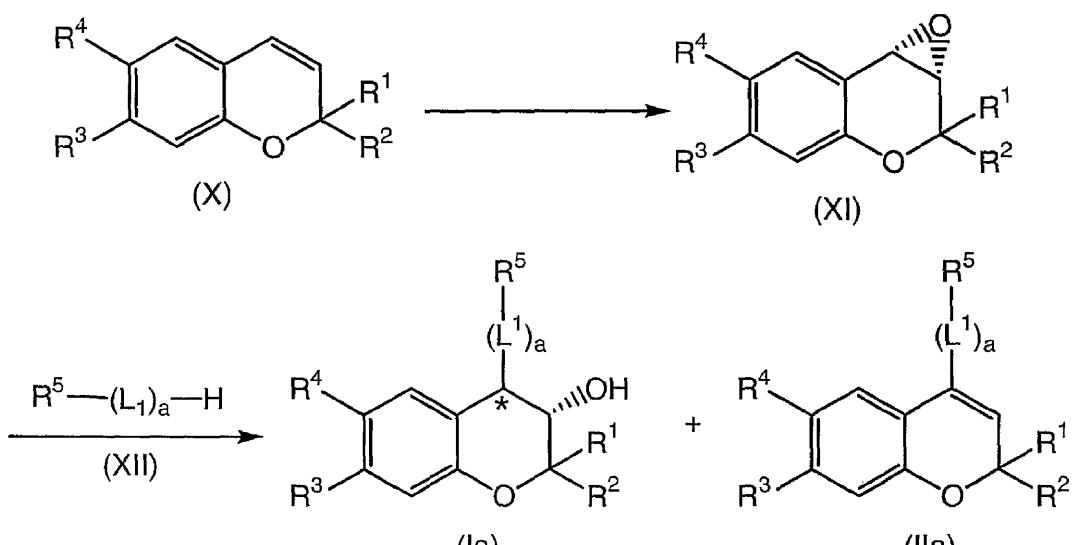
識別番号	*L ¹ -R ⁵	(L ¹) _a	R ⁵	*OH
105	Rac	a=0	1-(2-フェニル-イミダゾリル)	Rac
106	Rac	NH	2-(5-クロロ-ベンズチアゾリル)	Rac
107	Rac	NH	2-(5-クロロ-ベンゾキサゾリル)	Rac
108	Rac	a=0	1-(5-(4-クロロフェニル)-イミダゾリル)	Rac
109	Rac	O	3-(1-(4-クロロフェニル)-イミダゾリル)	Rac
110	Rac	a=0	2-(1-(4-クロロフェニル)-1,2-ジヒドロ-ピラゾール-3-オン)	Rac
111	Rac	a=0	1-(2-(4-クロロフェニル)-イミダゾリル)	Rac
112	Rac	a=0	2-(6-(4-クロロフェニル)-3-オキソ-ピリダジニル)	Rac
113	Rac	a=0	1-(5-(4-クロロフェニル)-イミダゾリル)	Rac

【0115】

XがCR⁴である式(I)及び(II)化合物はスキーム1に概説の方法に従って調製することができる。

【0116】

【化8】



スキーム1

【0117】

それに従うと、知られた化合物又は知られた方法により調製される化合物の式(X)の適当に置換された化合物を、好ましくは約0～約25の範囲の温度で、より好ましくは約0の温度で、(S,S)-(-)-N,N'-ビス(3,5-ジ-tert-ブチルサリチリデン)-1,2-ジアミノシクロヘキシルマンガン(III)クロリド触媒(以後、(S,S)-ヤコブセンの触媒と呼ばれる)又は(R,R)-(-)-N,N'-ビス(3,5-ジ-tert-ブチルサリチリデン)-1,2-ジアミノシクロヘキシルマンガン(III)クロリド(以後、(R,R)-ヤコブセンの触媒と呼ばれる)の存在下で、NaClO、mCPBA等のような適当に選択される酸化剤と反応させると、式(XI)の対応する化合物を生成する。

【0118】

式(XI)の化合物を、約50～約100の範囲の温度で、DMF、DMAc、EtOH等のような有機溶媒中で、ピリジン、K₂CO₃、NaH等のような塩基の存在下で、知られた化合物又は知られた方法により調製される化合物の式(XII)の、適当に置換された化合物と反応させると、式(Ia)及び式(IIa)の対応する化合物の混合物を生成する。

【0119】

好ましくは、式(Ia)及び式(IIa)の化合物は、知られた方法に従って分離され、場合により精製される。例えば、式(Ia)及び式(IIa)の化合物はカラムクロマトグラフィー、等により分離し、そして場合により再結晶、等により精製することができる。

【0120】

あるいはまた、XがCR⁴であり、そして-(L¹)_a-R⁵が-NH-R⁵である式(I)の化合物はスキーム2に概説の方法に従って調製することができる。

【0121】

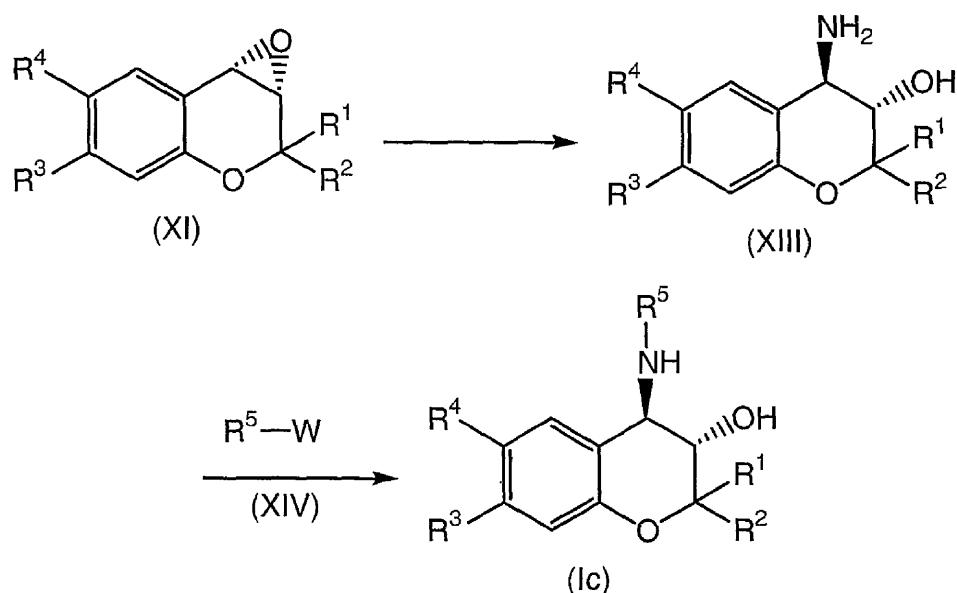
10

20

30

40

【化9】



スキーム2

【0122】

それに従うと、式(XI)の適当に置換された化合物を、好ましくは約25～約80の範囲の温度で、メタノール、DMF等のような有機溶媒中で、 NH_4OH 、 NH_3 等のようなアンモニア源と反応させると、式(XIII)の対応する化合物を生成する。

【0123】

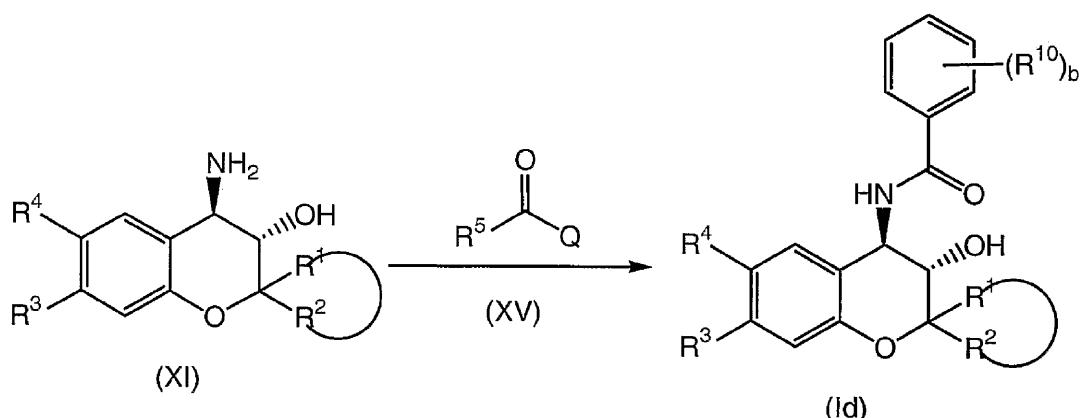
式(XIII)の化合物を約-10～約25の範囲の温度で、DCM、THF、等のような有機溶媒中で、TEA、DIP EA、ピリジン、等のような塩基の存在下で、知られた化合物又は知られた方法で調製される化合物の、そのWが適切な離脱基である式(XIV)の、適当に置換された化合物と反応させると、式(Ic)の対応する化合物を生成する。

【0124】

XがCR⁴でありそして-(L¹)_a-が-NH-CO-である式(I)の化合物はスキーム3に概説の方法に従って調製することができる。

【0125】

【化10】



スキーム3

【0126】

それに従うと、式(XI)の適当に置換された化合物を、約-10～約25の範囲の温度で、DCM、THF、等のような有機溶媒中で、TEA、DIP EA、ピリジン、等のような塩基の存在下で、知られた化合物又は知られた方法により調製される化合物の

、そのQが適切な離脱基である式(XV)の適当に置換された化合物と反応させると、式(I d)の対応する化合物を生成する。

【0127】

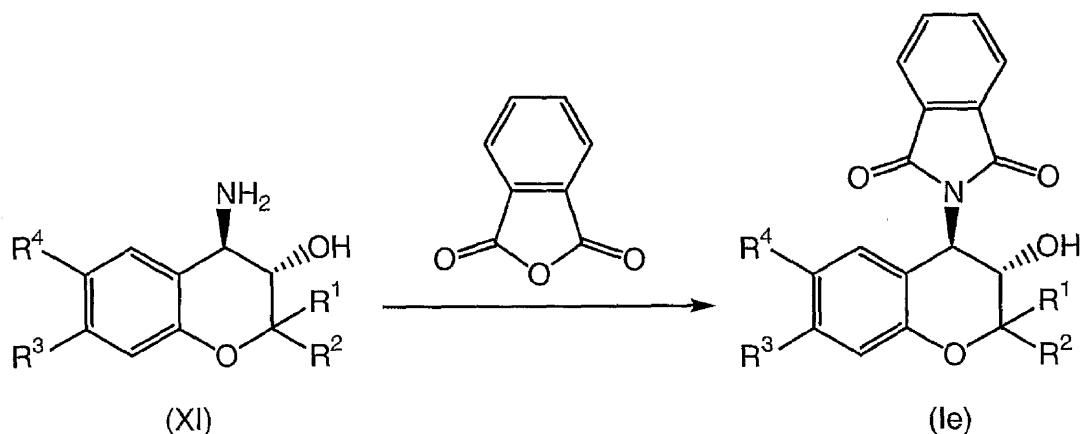
式(I d)の化合物は更に、場合により、知られた方法(例えばアルキル化)に従って反応させると、その $- (L^1)_a -$ が $- NR^E - C(O) -$ であり、そして R^E が水素以外である式(I)の対応する化合物を生成することができることを当業者は認めるであろう。

【0128】

あるいはまた、そのXが CR^4 であり、aが0であり(L^1 が不在である)、そして R^5 が窒素原子により結合されたヘテロシクリル基である式(I)の化合物は、環化反応により調製することができる。1例として、その R^5 がイソインドル-1,3-ジオンである式(I)の化合物の調製はスキーム4に概説される。

【0129】

【化11】



【0130】

それに従うと、式(XII)の適当に置換された化合物を、約150～約200の範囲の温度でシール管中で生のまま、知られた化合物のイソベンゾフラン-1,3-ジオンと反応させると、式(I e)の対応する化合物を生成する。

【0131】

あるいはまた、当業者は、式(II)の化合物を、例えば式(I)の化合物をPTSA、CSA、等のような酸と反応させることにより又は、ブルゲス(Burgess)試薬のような試薬と反応させることによる、知られた方法に従う脱水により、式(I)の対応する化合物から調製することができることを認めるであろう。当業者は更に、式(I)の化合物上の反応基は、知られた方法に従って、反応の前に保護され、その後に脱保護が必要があることを認めるであろう。

【0132】

式(X)の化合物は、知られた化合物又は知られた方法に従って調製することができる化合物である。例えば式(X)の化合物はスキーム5に概説の方法に従って調製することができる。

【0133】

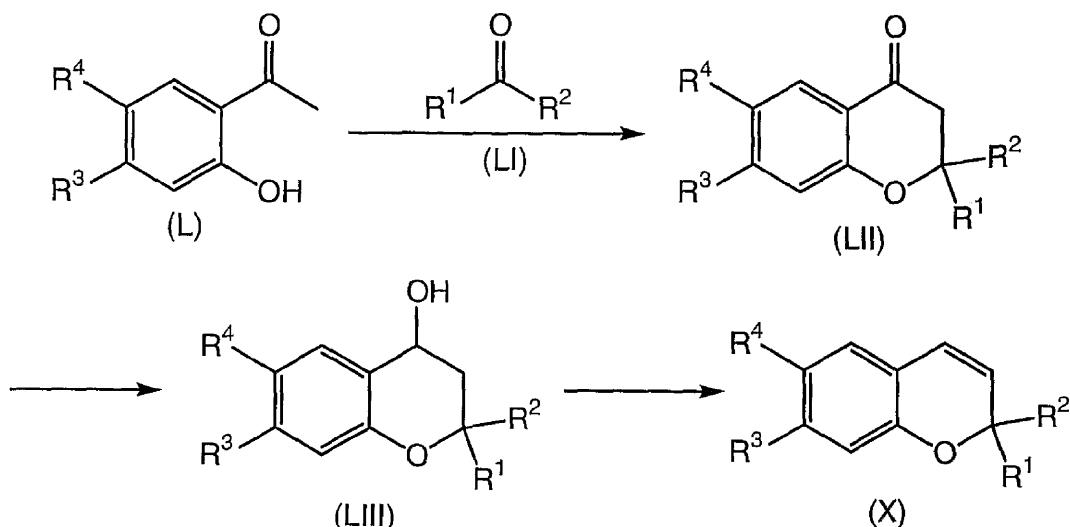
10

20

30

40

【化12】



スキーム5

【0134】

それに従うと、知られた化合物又は知られた方法に従って調製することができる化合物の、適当に置換された式(L)の化合物を、好ましくは室温を超える温度で、より好ましくは約還流温度で、ピロリジン、ピペリジン、等のような塩基の存在下で、知られた化合物又は知られた方法に従って調製される化合物の式(LI)の適当に置換された化合物と反応させると、式(LII)の対応する化合物を生成する。

【0135】

式(LII)の化合物を、約-20～約5の範囲の温度で、メタノール、エタノール、等のような有機溶媒中で、NaBH₄、LAHのような適当に選択された還元剤と反応させると、式(LIII)の対応する化合物を生成する。

【0136】

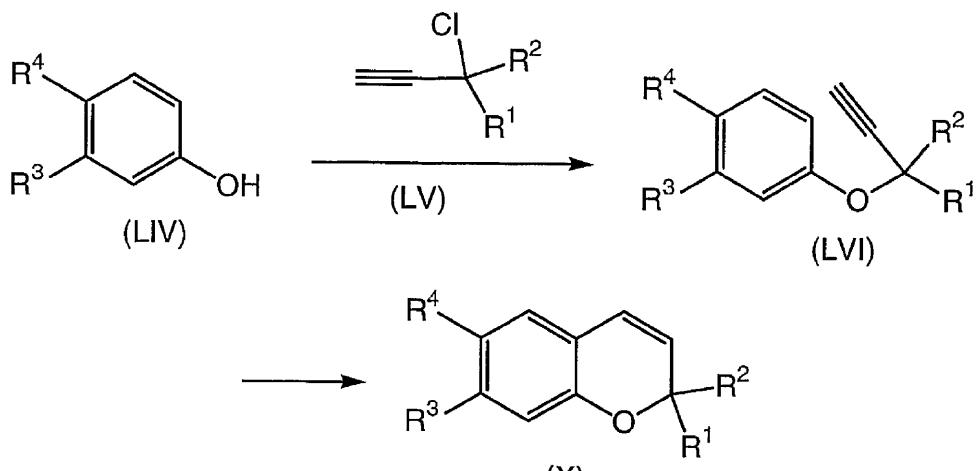
式(LIII)の化合物を、約80～約110の範囲の温度で、ベンゼン、トルエン等のような有機溶媒中でPTSA、CSA等のような酸と反応させると、式(X)の対応する化合物を生成する。

【0137】

あるいはまた、式(X)の化合物はスキーム6に概説の方法に従って調製することができる。

【0138】

【化13】



スキーム6

【0139】

それに従うと、知られた化合物又は知られた方法により調製される化合物の、適当に置換された式（LIV）の化合物を、好ましくは約50～約80の範囲の温度で、アセトン、THF、ジオキサン、等のような有機溶媒中で、K_I、Bu₄N_I、CuI、等のような触媒の存在下で、K₂CO₃、NaH、等のような塩基の存在下で、知られた化合物又は知られた方法に従って調製される化合物の式（LV）の適当に置換された化合物と反応させると、式（LVI）の対応する化合物を生成する。

【0140】

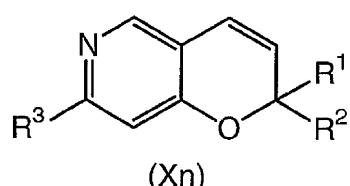
式（LV）の化合物を、好ましくは約100～約180、好ましくは約120～約150の範囲の温度で、好ましくは約120～約130時間、キシレン、トルエン、ジオキサン、等のような有機溶媒中で加熱すると、式（X）の対応する化合物を生成する。

【0141】

当業者は、そのXがNである式（I）の化合物及び式（II）の化合物は同様に、適当に置換された出発材料を選択し、置換することにより、前記のスキーム中に記載の方法に従って調製することができることを認めるであろう。例えば、スキーム1において、そのXがNである式（I）及び（II）の化合物は、式（X）の化合物に、式（Xn）

【0142】

【化14】



【0143】

の化合物を置換し、そして記載の通りに反応を完了することにより調製することができる。スキーム2～6に対して適当と考えられる同様な置換物は当業者に明白であろう。

【0144】

本発明に従う化合物の製法が立体異性体の混合物を与える場合は、これらの異性体は、分取クロマトグラフィーのような従来の方法により分離することができる。化合物はラセミ形態で調製するか又は個々のエナンチオマーをエナンチオ特異的合成又は分割のいずれかにより調製することができる。化合物は例えば、(-)-ジ-p-トルオイル-D-酒石酸及び/又は(+)-ジ-p-トルオイル-L-酒石酸のような光学活性酸との塩形成によるジアステレオマー対の形成、次に分別結晶及び遊離塩基の再生のような標準的方法

によりそれらの成分のエナンチオマーに分割することができる。化合物はまた、ジアステレオマーエステル又はアミドの形成、次にクロマトグラフィー分離及びキラル補助剤の除去により分割することができる。あるいはまた、化合物はキラルHPLCカラムを使用して分割することができる。

【0145】

本発明の化合物のいずれかの調製法中、関連するいずれかの分子上の感受性又は反応性基を保護することが必要そして/又は望ましいかも知れない。これは Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. M. Comie, Plenum Press, 1973; 及び T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991 に記載されたような従来の保護基により達成することができる。保護基は当該技術分野から知られた方法を使用して、都合のよい次の段階で外すことができる。

10

【0146】

当業者は更に、本発明の反応工程が種々の溶媒又は溶媒系中で実施されることがある場合は、該反応工程はまた適当な溶媒又は溶媒系の混合物中で実施することができる事を認めるであろう。

【0147】

本発明は更に、製薬学的に許容できる担体とともに1種又は複数の式(I)の化合物を含有する製薬学的組成物を含んでなる。有効成分として、本明細書に記載される1種又は複数の本発明の化合物を含有する製薬学的組成物は、従来の製薬学的配合法に従って、製薬学的担体と1種又は複数の化合物を密接に混合することにより調製することができる。担体は所望の投与経路(例えば、経口、非経口)に応じて広範な形態を探ることができる。従って、懸濁剤、エリキシル及び液剤のような液体経口調製物に適する担体及び添加剤は、水、グリコール、油、アルコール、香り付け剤、保存剤、安定剤、着色剤、等を包含し；散剤、カプセル及び錠剤のような固体経口調製物に適する担体及び添加剤は、デンプン、糖、希釈剤、顆粒化剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤等を包含する。固体経口調製物はまた、吸収の主要部位を改変するように、糖のような物質でコートするか又は腸溶コートすることができる。非経口投与のための担体は通常は、滅菌水よりなり、そして溶解度又は保存性を増加するための他の成分を添加することができる。注射用懸濁物又は液剤はまた、適当な添加剤と一緒に水性担体を利用して調製することができる。

20

【0148】

本発明の製薬学的組成物を調製するためには、有効成分として選択される本発明の1種又は複数の化合物を従来の製薬学的配合法に従って、製薬学的担体と密接に混合し、その担体は、投与、例えば経口又は、筋肉内のような非経口、に所望される調製形態に応じて広範な形態を探ることができる。経口剤形の組成物を調製する時は、いずれの通常の製薬学的媒質をも使用することができる。従って、例えば懸濁物、エリキシル及び液剤のような液体経口調製物に適する担体及び添加剤は水、グリコール、油、アルコール、香り付け剤、保存剤、安定剤、着色剤、等を包含し；例えば散剤、カプセル、カプレット、ゲルカプ及び錠剤のような固体経口調製物に適する担体及び添加剤は、デンプン、糖、希釈剤、顆粒化剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤等を包含する。それらの投与の容易性のために、錠剤及びカプセルがもっとも有利な経口投与単位剤形を表し、その場合は固体の製薬学的担体が明らかに使用される。所望される場合は、錠剤は標準的方法により糖衣又は腸溶コートすることができる。非経口のための担体は、例えば溶解度を補助する又は保存のための目的の、他の成分を包含することができるが、通常は、滅菌水を含んでなるであろう。注射用懸濁液もまた、調製することができ、その場合は、適当な液体担体、懸濁剤等を使用することができる。本明細書における製薬学的組成物は、投与単位、例えば錠剤、カプセル、散剤、注射、茶サジ、等につき、前記の有効量を送達するのに必要な有効成分の量を含有するであろう。本明細書の製薬学的組成物は、単位投与単位、例えば錠剤、カプセル、散剤、注射、座薬、茶サジ、等、当たり約50~100mg、を含有するであろう。

30

40

50

、そして約0.01～約10.0mg/kg/日、好ましくは0.05～5.0mg/kg/日、より好ましくは約0.1～2.0mg/kg/日の用量で投与することができる。しかし、用量は患者の需要、処置されている状態の重篤度及び使用されている化合物に応じて異なることができる。毎日の投与又は周期後投与のいずれの使用も利用することができる。

【0149】

これらの組成物は好ましくは、経口、非経口、鼻腔内、舌下又は直腸内投与のため、あるいは吸入又は吹き込みによる投与のための、錠剤、ピル、カプセル、散剤、顆粒、滅菌非経口液剤又は懸濁液、計量エアゾール又は液体スプレー、滴剤、アンプル、自動注入装置又は座薬のような単位剤形にある。あるいはまた、組成物は毎週1回又は毎月1回の投与に適した形態で提供することができ、例えばデカノエート塩のような有効化合物の不溶性塩は筋肉内注射のためのデポー調製物を提供するようにさせることができる。錠剤のような固体組成物を調製するためには、主要な有効成分を製薬学的担体、例えばコーンスター、ラクトース、蔗糖、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム又はガムのような従来の打錠成分、及び他の製薬学的希釈剤、例えば水と混合して、本発明の化合物又は製薬学的に許容できるその塩の均一な混合物を含有する固体の調合前組成物を形成する。これらの調合前組成物が均一であると言及される時は、組成物が錠剤、ピル及びカプセルのように均等に有効な剤形に容易に準分割することができるように、有効成分が組成物全体に均一に分散されていることを意味する。次に、この固体の調合前組成物を、0.1～約500mgの本発明の有効成分を含有する前記のタイプの単位剤形に準分割する。新規組成物の錠剤又はピルはコートするかあるいは持続作用の利点を与える剤形を提供するように配合することができる。例えば、錠剤又はピルは内部投与成分及び外部投与成分を含んでなることができ、ここで後者は前者上の封入物の形態にある。2成分は胃内部での崩壊に抵抗する役割をもち、そして内部成分を十二指腸内にそのまま通過させるか又は放出を遅らせる腸溶層により分離することができる。種々の物質をこのような腸溶層又はコーティングのために使用することができ、このような物質はセラック、セチルアルコール及び酢酸セルロースのような物質を含む多数のポリマー酸を包含する。

【0150】

本発明の新規組成物が経口又は注射による投与のために取り入れることができる液体形態は、水溶液、適当にフレーバーを付けたシロップ、水性又は油性懸濁物及び、綿実油、ゴマ油、ココナツ油又は落花生油のような食用油を含むフレーバー付きエマルション並びにエリキシル及び同様な製薬学的ベヒクルを包含する。水性懸濁液に適する分散又は懸濁剤はトラガカント、アカシア、アルギネット、デキストラン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニル-ピロリドン又はゼラチンのような合成及び天然ガムを包含する。

【0151】

本発明に記載されるイオンチャンネル、例えばカリウムイオンチャンネル関連の障害を処置する方法もまた、本明細書に定義されたいずれかの化合物及び製薬学的に許容できる担体を含んでなる製薬学的組成物を使用して実施することができる。製薬学的組成物は約0.01mg～1000mg、好ましくは約1～500mg、より好ましくは約10～100mgの間の化合物を含有することができ、そして選択される投与法に適したいずれの剤形にも構成することができる。担体は、限定はされないが、結合剤、懸濁剤、滑沢剤、フレーバー付与剤、甘味剤、保存剤、染料及びコーティングを包含する、必要なそして不活性な製薬学的賦形剤を包含する。経口投与に適した組成物はピル、錠剤、カプレット、カプセル（それぞれ即時放出、時限放出及び持続放出調合物を包含する）、顆粒及び散剤のような固体形態、並びに液剤、シロップ、エリキシル、エマルション及び懸濁物のような液体形態を包含する。非経口投与に有用な剤形は滅菌溶液、エマルション及び懸濁物を包含する。

【0152】

10

20

30

40

50

本発明の化合物は有利には1日量を1回で投与することができるか又は、総1日量を1日に2、3又は4回の分割用量で投与することができる。更に、本発明の化合物は適当な鼻腔内ベヒクルの局所使用により鼻腔内剤形で、又は当業者に周知の経皮的皮膚パッチにより投与することができる。経皮送達系の形態で投与するための用量投与はもちろん、投与計画中、間欠的でなく連続的であろう。

【0153】

例えば、錠剤又はカプセルの剤形の経口投与のための有効薬剤成分は、エタノール、グリセロール、水等のような経口の、無毒の、製薬学的に許容できる不活性担体と組み合わせることができる。更に、所望される時又は必要な時は、適当な結合剤、滑沢剤、崩壊剤及び着色剤も混合物中に取り入れることができる。適当な結合剤は、限定されずに、デンプン、ゼラチン、ブドウ糖又はベータ-ラクトースのような天然の糖、コーン甘味剤、アカシア、トラガカント又はオレイン酸ナトリウムのような天然及び合成ガム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム等を包含する。崩壊剤は、限定せずに、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガム等を包含する。

10

【0154】

液体剤形は適当にフレーバーを付けた懸濁剤又は、合成及び天然ガム、例えばトラガカント、アカシア、メチルセルロース等のような分散剤を包含する。非経口投与のためには、滅菌懸濁物及び液剤が望ましい。静脈内投与が望まれる時は、一般に適当な保存剤を含有する等張調製物が使用される。

20

【0155】

本発明の化合物はまた、小型単層ベシクル、大型単層ベシクル及び多層ベシクルのようなリポソーム送達系の剤形で投与することができる。リポソームはコレステロール、ステアリルアミン又はホスファチジルコリンのような種々のリン脂質から形成することができる。

20

【0156】

本発明の化合物はまた、化合物分子が結合されている個々の担体としてのモノクローナル抗体の使用により送達することができる。本発明の化合物はまた、標的化可能な薬剤の担体として可溶性ポリマーと結合させることもできる。このようなポリマーは、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシ-エチルアスパルトアミドフェノール又は、パルミトイyl残基で置換されたポリエチレンオキシドポリリシンを包含することができる。更に本発明の化合物は、薬剤の制御放出を達成するのに有用な生分解ポリマーのクラス、例えばポリ乳酸、ポリエチシロオンカプロラクトン、多価酪酸、ポリオルソエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート及び、ヒドロゲルの架橋又は両親媒性ブロックコポリマー、に結合することができる。

30

【0157】

本発明の化合物は、イオンチャンネル、例えばカリウムイオンチャンネル関連の障害の処置が要求される時はいつでも、いずれかの前記の組成物中でそして当該技術分野で確立された投与計画に従って投与することができる。

40

【0158】

製品の1日用量は1日に成人一人当たり0.01～1,000mgの広範な範囲にわたることができる。処置されている患者に対する用量の、症状の調整のための、経口投与のための組成物は、好ましくは0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、150、200、250、500及び1000ミリグラムの有効成分を含有する錠剤の剤形で提供される。薬剤の有効量は通常、1日に体重1kg当たり約0.01mg/kg～約10mg/kgの投与レベルで供給される。好ましくはその範囲は約0.1～約5.0mg/kg体重/日、もっとも好ましくは約0.5～約2.0mg/kg体重/日である。化合物は1日1～4回の計画で投与することができる。

50

【0159】

投与される最適用量は当業者により容易に決定することができ、使用される特定の化合物、投与法、調製物の強度、投与法及び疾患状態の進行とともに変るであろう。更に、患者の年齢、体重、食餌及び投与時間を包含する、処置されている特定の患者に関わる因子が用量調節の必要をもたらすであろう。

【0160】

当業者は、適當な、知られた及び一般に認められた細胞及び／又は動物モデルを使用するインビオ及びインビトロ双方の試験が、ある障害を処置又は予防する試験化合物の能力を予測可能であることを認めるであろう。当業者は更に、健康人及び／又はある障害を罹患する患者における初回人体試験、用量範囲及び効力試験を包含する人体臨床試験を、臨床及び医薬的技術分野で周知の方法に従って完了することができることを認めるであろう。
10

【0161】

以下の実施例は本発明の理解を補助するために示され、以後に続く請求項に示される本発明をどんな方法においても限定することは意図されず、またそう考へてはならない。

【0162】

以下の実施例において、幾つかの合成生成物が残渣として単離されたものとしてリストに記載されている。用語「残渣（r e s i d u e）」は、生成物が単離された物理的状態を限定するものではなく、そして例えば固体、油、発泡体、ガム、シロップ、等を包含することができることは、当業者により理解されるであろう。
20

【0163】

以下の実施例において、ラセミ化合物はその名称中にそのように記載される。便宜上、ラセミ化合物はラセミ体の一方のエナンチオマーのトランス配置を示すように描かれる。

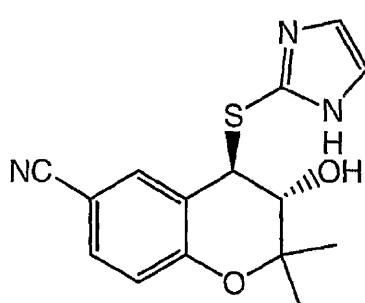
【実施例1】

【0164】

(3S, 4R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (2H - イミダゾル - 2 - イルスルファニル) -
2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 25)

【0165】

【化15】



【0166】

(S, S) - 2 , 2 - ジメチル - 1a , 7b - ジヒドロ - 2H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン - 6 - カルボニトリル (1ミリモル)、1 , 3 - ジヒドロ - イミダゾール - 2 - チオン (1ミリモル) 及び無水 K₂CO₃ (1 . 5ミリモル) (5mL の DMF 中) を 100 度 4 ~ 6 時間加熱した。固体を濾去し、反応混合物を酢酸エチルと水間で分配した。有機層を飽和 NH₄Cl、生理食塩水で洗浄し、次に無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮すると、黄色の油を生成した。シリカゲルクロマトグラフィー分離により白色固体として主題化合物を生成した。
40

【0167】

¹H NMR : (CDCl₃) 9.90 (br, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.18 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.85 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.20 (s, 3H)

10

20

30

40

50

M S (m / z) : M H⁺ 3 0 2 。

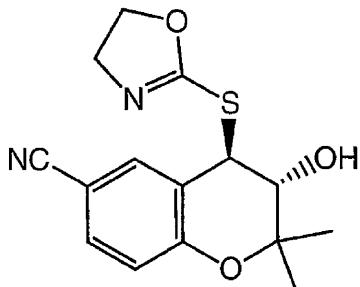
【実施例 2】

【0 1 6 8】

4 - (4 , 5 - ジヒドロ - オキサゾル - 2 - イルスルファニル) - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 6 8)

【0 1 6 9】

【化 1 6】



10

【0 1 7 0】

実施例 1 に記載の方法に従って (±) 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン - 6 - カルボニトリル及び 3 H - オキサゾール - 2 - チオンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

20

【0 1 7 1】

¹ H N M R : (C D C 1 ₃) 7 . 5 0 (m , 1 H) , 7 . 5 (s , 1 H) , 6 . 9 5 (m , 1 H) , 5 . 9 5 (m , 1 H) , 4 . 2 0 (m , 1 H) , 3 . 8 5 - 3 . 5 0 (m , 4 H) , 2 . 7 0 (m , 1 H) , 1 . 5 5 (s , 3 H) , 1 . 3 5 (s , 3 H)

M S (m / z) : M H⁺ 3 9 6 。

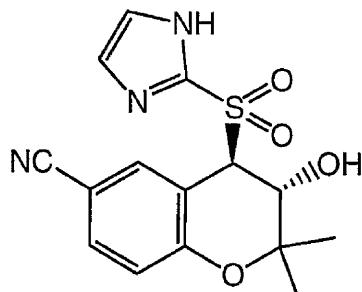
【実施例 3】

【0 1 7 2】

(3 S , 4 R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (1 H - イミダゾール - 2 - スルホニル) - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 7 1)

【0 1 7 3】

【化 1 7】



30

【0 1 7 4】

(3 S , 4 R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (2 H - イミダゾール - 2 - イルスルファニル) - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル (0 . 8 ミリモル) を O X O N E (2 ミリモル) (2 mL の MeOH 及び 2 mL の水中) で室温で処理した。4 時間後、固体を濾取し、溶媒を除去した。残渣を酢酸エチルと水間で分配した。水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を生理食塩水で洗浄し、濾取し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮すると粗物質を生成し、それをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、白色固体として主題化合物を生成した。

40

【0 1 7 5】

¹ H N M R : (M e O D) 8 . 0 0 (s , 1 H) , 7 . 5 5 (m , 1 H) , 7 . 3 0 (m , 2 H) , 6 . 8 5 (m , 1 H) , 4 . 6 5 (m , 1 H) , 4 . 4 5 (m , 1 H) , 1 .

50

5.0 (s, 3H), 1.00 (s, 3H)

MS (m/z) : MH⁺ 334。

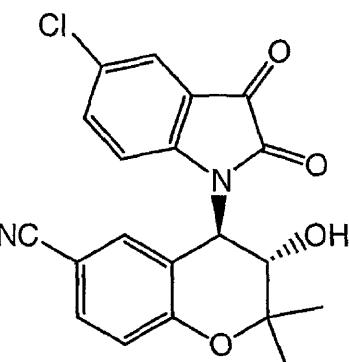
【実施例4】

【0176】

(3S,4R)-4-(5-クロロ-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-インドル-1-イル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#24)

【0177】

【化18】



10

【0178】

実施例1に記載の方法に従って(S,S)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び5-クロロ-1H-インドール-2,3-ジオンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0179】

¹H NMR : (MeOD) 7.81 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.48 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.94 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.36 (s, 3H)

MS (m/z) : MH₂O⁺ + Na⁺ 423。

20

30

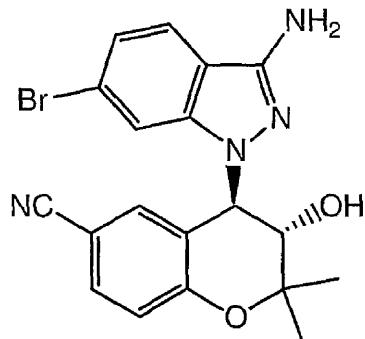
【実施例5】

【0180】

4R-(3-アミノ-6-ブロモ-インダゾル-1-イル)-3S-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#35)

【0181】

【化19】



40

【0182】

実施例1に記載の方法に従って、(S,S)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び6-ブロモ-1H-インダゾル-3-イルアミンを出発材料として使用することにより、

50

主題化合物を白色固体として調製した。

【0183】

¹H NMR : (CDCl₃) 7.65 (s, 1H), 7.55 (m, 3H), 6.95 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.80 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.00 (br, 2H), 3.20 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)

MS (m/z) : MH⁺ 414.

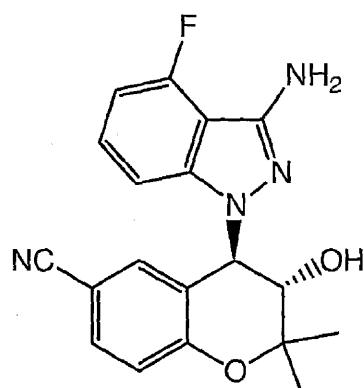
【実施例6】

【0184】

4R-(3-アミノ-6-フルオロ-1-イル)-3S-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#36)

【0185】

【化20】



10

20

30

【0186】

実施例1に記載の方法に従って、(S,S)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び4-フルオロ-1H-インダゾル-3-イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0187】

¹H NMR : (CDCl₃) 7.65 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.60 (m, 1H), 5.25 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.20 (br, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)

MS (m/z) : MH⁺ 353.

【実施例7】

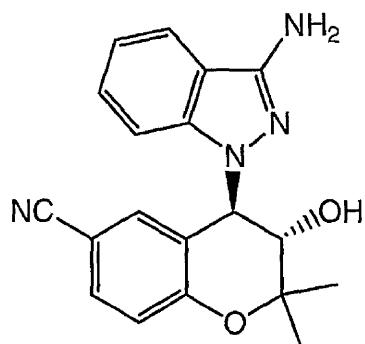
【0188】

4R-(3-アミノ-インダゾル-1-イル)-3S-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#37)

【0189】

40

【化21】



10

【0190】

実施例1に記載の方法に従って(S,S)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び1H-インダゾル-3-イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0191】

¹H NMR : (CDC1₃) 7.75 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.80 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.20 (br, 2H), 3.75 (br, 2H), 3.50 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.20 (s, 3H)

MS (m/z) : MH⁺ 335.

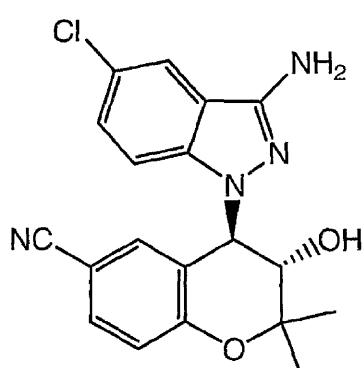
【実施例8】

【0192】

4R-(3-アミノ-5-クロロ-1-イル)-3S-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#33)

【0193】

【化22】



30

【0194】

実施例1に記載の方法に従って(S,S)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び5-クロロ-1H-インダゾル-3-イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0195】

¹H NMR : (CDC1₃) 7.50 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.38 (s, 3H)

MS (m/z) : MH⁺ 351.

【実施例9】

40

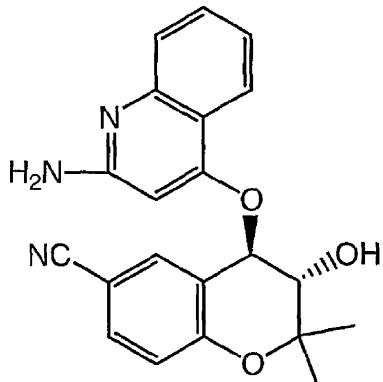
50

【0196】

4 - (2 - アミノ - キノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル -
クロマン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 8)

【0197】

【化23】



10

【0198】

実施例 1 に記載の方法に従って (±) - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン - 6 - カルボニトリル及び 2 - アミノ - キノリン - 4 - オールを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

20

【0199】

¹ H NMR : (CDCl₃) 7.72 (d , J = 7.5 Hz , 1 H) , 7.49 (m , 4 H) , 7.05 (t , J = 4.5 Hz , 1 H) , 6.95 (d , J = 7.5 Hz , 1 H) , 6.30 (s , 1 H) , 5.45 (d , J = 5.0 Hz , 1 H) , 4.85 (br , s , 2 H) , 4.15 (d , J = 5.0 Hz , 1 H) , 1.60 (s , 3 H) , 1.49 (s , 3 H)

MS (m / z) : MH⁺ 362.

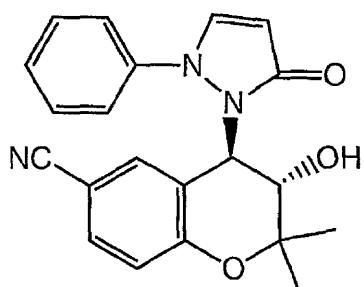
【実施例 10】

30

3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - 4 - (5 - オキソ - 2 - フェニル - 2 , 5 - ジヒドロ - ピラゾル - 1 - イル) - クロマン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 62)

【0200】

【化24】



40

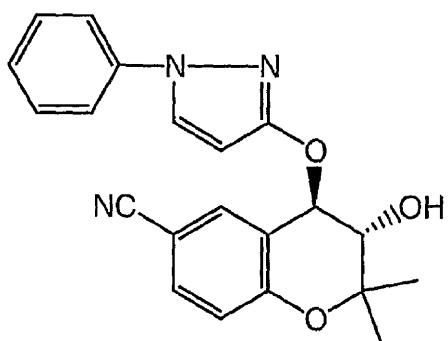
【0201】

及び 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - 4 - (1 - フェニル - 1 H - ピラゾル - 3 - イルオキシ) - クロマン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 58)

【0202】

【0203】

【化 2 5】



10

【 0 2 0 4 】

実施例 1 に記載の方法に従って (±)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び1-フェニル-1,2-ジヒドロ-ピラゾル-3-オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【 0 2 0 5 】

化合物 # 6 2 :

¹H NMR: (CDCI₃) 7.65 (m, 2H), 7.50 (m, 4H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.95 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.30 (s, 3H).

M S (m / z) : M H⁺ 362.

[0 2 0 6]

化合物 # 5 8 :

¹H NMR: (CDCI₃) 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.55 (m, 5 H), 7.30 (m, 1 H), 6.88 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.10 (s, 1 H), 5.58 (s, 1 H), 5.51 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.05 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 1.58 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H)

M S (m / z) : M H + 3 4 2 。

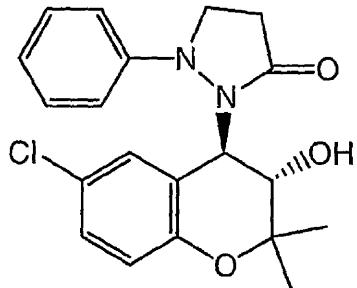
【实施例 11】

[0 2 0 7]

2 - (6 - クロロ - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 4 - イル) - 1 - フ
エニル - ピラゾリジン - 3 - オン (化合物 # 13)

【 0 2 0 8 】

【化 2 6】



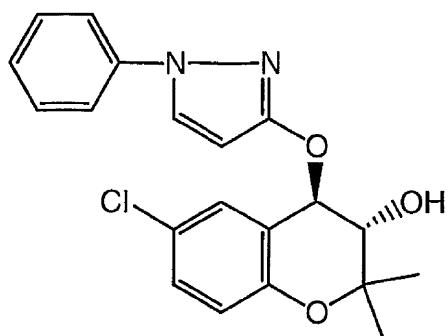
40

【 0 2 0 9 】

及び 6 - クロロ - 2 , 2 - ジメチル - 4 - (1 - フェニル - 1 H - ピラゾル - 3 - イルオキシ) - クロマン - 3 - オール (化合物 # 60)

【 0 2 1 0 】

【化27】



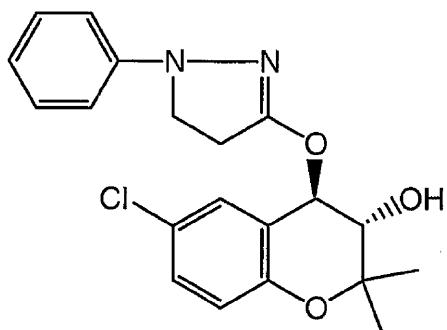
10

【0211】

及び6 - クロロ - 2 , 2 -ジメチル - 4 - (1 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 3 - イルオキシ) - クロマン - 3 - オール (化合物 # 59)

【0212】

【化28】



20

【0213】

実施例 1 に記載の方法に従って (±) - 2 , 2 -ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン - 6 - クロリド及び 1 - フェニル - ピラゾリジン - 3 - オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0214】

30

化合物 # 13 :

¹H NMR : (CDCl₃) 7.32 - 7.05 (m , 7 H) , 6.65 (d , J = 7.5 Hz , 1 H) , 5.21 (d , J = 8.0 Hz , 1 H) , 3.80 (q , J = 8.5 Hz , 2 H) , 3.78 (d , J = 8.0 Hz , 1 H) , 2.75 (m , 2 H) , 1.42 (s , 3 H) , 1.22 (s , 3 H)

MS (m / z) : MH⁺ 374.

【0215】

化合物 # 60 :

¹H NMR : (CDCl₃) 7.80 (s , 1 H) , 7.58 (d , J = 8.0 Hz , 1 H) , 7.45 (m , 3 H) , 7.35 (d , J = 7.5 Hz , 1 H) , 7.20 (m , 1 H) , 6.80 (d , J = 8.5 Hz , 1 H) , 6.05 (d , J = 2.0 Hz , 1 H) , 5.60 (d , J = 7.5 Hz , 1 H) , 4.08 (d , J = 7.5 Hz , 1 H) , 1.58 (s , 3 H) , 1.35 (s , 3 H)

MS (m / z) : MH⁺ 372.

40

【0216】

化合物 # 59 :

¹H NMR : (CDCl₃) 7.80 (s , 1 H) , 7.55 (d , J = 8.0 Hz , 2 H) , 7.48 (m , 3 H) , 7.29 (d , J = 7.5 Hz , 1 H) , 7.20 (m , 1 H) , 5.52 (d , J = 7.0 Hz , 1 H) , 4.15 (m , 2 H) , 4.02 (d , J = 7.0 Hz , 1 H) , 3.50 (t , J = 8.5 Hz , 2 H) , 2.62 (t , J = 8.5

50

H z , 2 H) , 1.55 (s , 3 H) , 1.35 (s , 3 H)
MS (m / z) : MH⁺ 374。

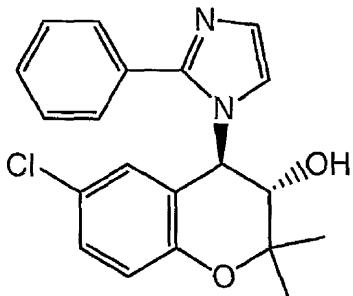
【実施例 12】

【0217】

6 - クロロ - 2 , 2 - ジメチル - 4 - (2 - フェニル - イミダゾル - 1 - イル) - クロマン - 3 - オール (化合物 # 49)

【0218】

【化29】



10

【0219】

実施例 1 に記載の方法に従って (±) - 2 , 2 - ジメチル - 1a , 7b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン - 6 - クロリド (文献で知られている) 及び 2 - フェニル - 1H - イミダゾールを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

20

【0220】

¹ H NMR : (CDCl₃) 7.82 (d , J = 7.5 Hz , 1 H) , 7.55 (d , J = 7.4 Hz , 1 H) , 7.38 (m , 4 H) , 7.02 (s , 1 H) , 6.78 (d , J = 8.5 Hz , 1 H) , 6.71 (s , 1 H) , 6.40 (s , 1 H) , 5.42 (d , J = 8.0 Hz , 1 H) , 4.12 (d , J = 7.1 Hz , 1 H) , 1.58 (s , 3 H) , 1.22 (s , 3 H)

MS (m / z) : MH⁺ 355。

【実施例 13】

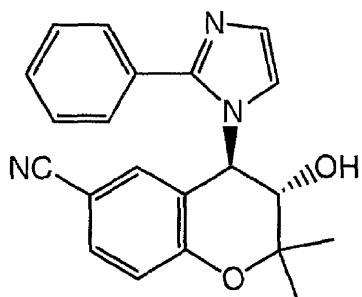
30

【0221】

3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - 4 - (2 - フェニル - イミダゾル - 1 - イル) - クロマン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 47)

【0222】

【化30】



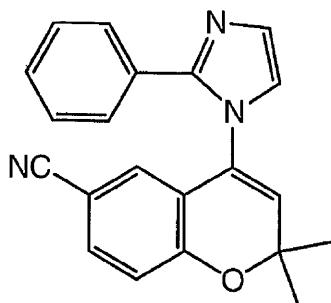
40

【0223】

及び 2 , 2 - ジメチル - 4 - (2 - フェニル - イミダゾル - 1 - イル) - 2H - クロメン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 61)

【0224】

【化31】



【0225】

10

実施例1に記載の方法に従って(±)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び2-フェニル-1H-イミダゾールを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0226】

化合物#47:

¹H NMR: (CDCl₃) 7.82 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.31 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).
MS (m/z): MH⁺ 346.

20

【0227】

化合物#61:

¹H NMR: (CDCl₃) 7.55 (m, 2H), 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 1.55 (br, s, 3H).
MS (m/z): MH⁺ 328.

【実施例14】

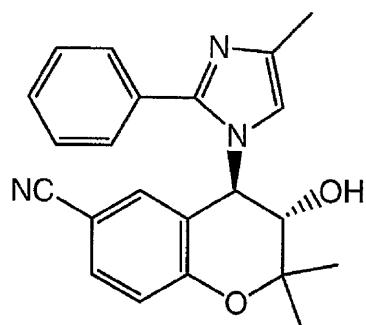
【0228】

3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-(4-メチル-2-フェニル-イミダゾル-1-イル)-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#9)

30

【0229】

【化32】



40

【0230】

実施例1に記載の方法に従って(±)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び4-メチル-2-フェニル-1H-イミダゾールを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0231】

¹H NMR: (CDCl₃) 7.72 (m, 1H), 7.35 (m, 5H), 6.82 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.35

50

(d , J = 7.8 Hz , 1 H) , 4.05 (d , J = 7.8 Hz , 1 H) , 2.16 (s , 3 H) , 1.65 (s , 3 H) , 1.28 (s , 3 H)

MS (m / z) : MH⁺ 360。

【実施例 15】

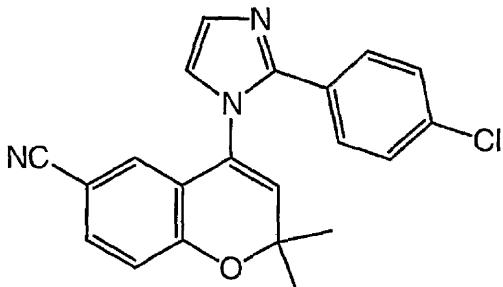
【0232】

4 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - イミダゾル - 1 - イル] - 2 , 2 - ジメチル - 2

H - クロメン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 54)

【0233】

【化33】



10

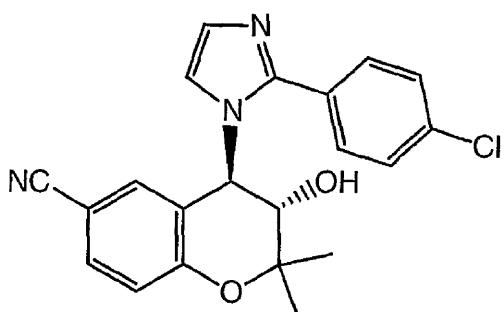
【0234】

及び 4 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - イミダゾル - 1 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 12)

20

【0235】

【化34】



30

【0236】

実施例 1 に記載の方法に従って (±) - 2 , 2 - ジメチル - 1a , 7b - ジヒドロ - 2H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン - 6 - カルボニトリル及び 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 1H - イミダゾールを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0237】

化合物 # 54 :

¹H NMR : (CDCl₃) 7.50 (m , 3 H) , 7.45 - 7.35 (m , 2 H) , 7.00 (m , 4 H) , 5.60 (s , 1 H) , 1.50 (m , 6 H)

40

MS (m / z) : MH⁺ 363。

【0238】

化合物 # 12 :

¹H NMR : (CDCl₃) 7.72 (m , 3 H) , 7.45 - 7.35 (m , 4 H) , 6.85 (m , 2 H) , 5.90 (br , 1 H) , 5.30 (m , 1 H) , 4.02 (m , 1 H) , 1.65 (s , 3 H) , 1.28 (s , 3 H)

40

MS (m / z) : MH⁺ 381。

【実施例 16】

【0239】

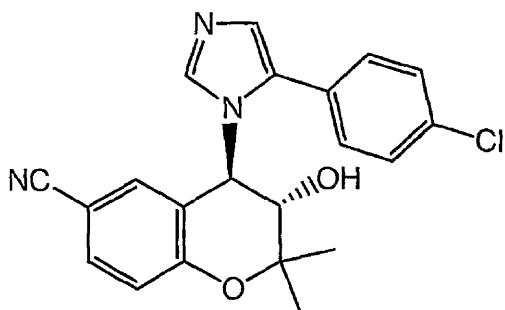
4 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - イミダゾル - 1 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 2 ,

50

2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 1 8)

【 0 2 4 0 】

【 化 3 5 】



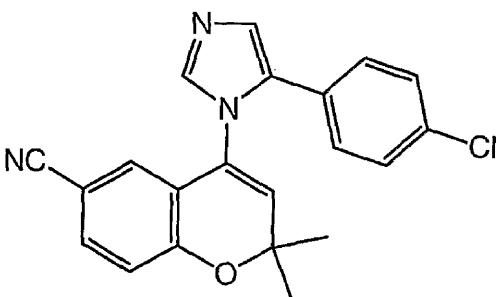
10

【 0 2 4 1 】

及び 4 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - イミダゾル - 1 - イル] - 2 , 2 - ジメチル - 2 H - クロメン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 6 3)

【 0 2 4 2 】

【 化 3 6 】



20

【 0 2 4 3 】

実施例 1 に記載の方法に従って (±) - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン - 6 - カルボニトリル及び 5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 H - イミダゾールを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

30

【 0 2 4 4 】

化合物 # 1 8 :

¹ H N M R : (C D C 1 ₃) 7 . 7 0 (m , 2 H) , 7 . 5 2 (s , 1 H) , 7 . 4 9 (m , 1 H) , 7 . 3 5 (m , 2 H) , 7 . 1 0 (s , 1 H) , 6 . 9 5 (m , 1 H) , 6 . 6 5 (s , 1 H) , 5 . 2 8 (d , J = 3 . 6 H z , 1 H) , 4 . 3 0 (m , 1 H) , 2 . 7 5 (m , 1 H) , 1 . 6 0 (s , 3 H) , 1 . 3 5 (s , 3 H)
M S (m / z) : M H ⁺ 3 8 0 。

【 0 2 4 5 】

化合物 # 6 3 :

¹ H N M R : (C D C 1 ₃) 7 . 9 0 (s , 1 H) , 7 . 6 5 (m , 2 H) , 7 . 6 0 (s , 1 H) , 7 . 4 0 (m , 1 H) , 7 . 2 5 (m , 2 H) , 7 . 1 0 (s , 1 H) , 6 . 9 0 (m , 1 H) , 5 . 7 5 (s , 1 H) , 1 . 5 0 (s , 6 H)
M S (m / z) : M H ⁺ 3 8 0 。

40

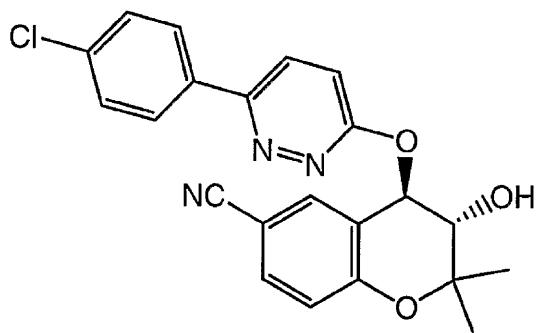
【 実施例 1 7 】

【 0 2 4 6 】

4 - [6 - (4 - クロロ - フェニル) - ピリダジン - 3 - イルオキシ] - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 5 6)

【 0 2 4 7 】

【化37】



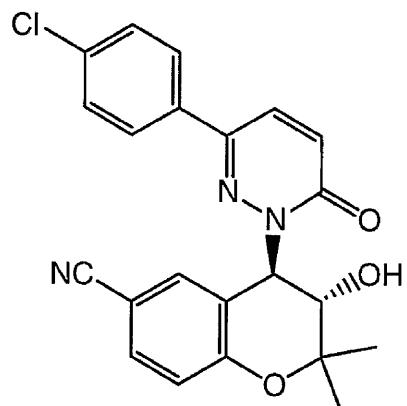
10

【0248】

及び 4 - [3 - (4 - クロロ - フェニル) - 6 - オキソ - 6 H - ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 14)

【0249】

【化38】



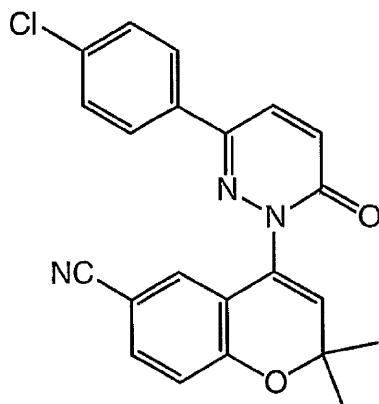
20

【0250】

及び 4 - [3 - (4 - クロロ - フェニル) - 6 - オキソ - 6 H - ピリダジン - 1 - イル] - 2 , 2 - ジメチル - 2 H - クロメン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 57)

【0251】

【化39】



30

40

【0252】

実施例1に記載の方法に従って(±)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び6-(4-クロロ-フェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0253】

化合物#56:

¹H NMR: (CDCl₃) 7.80 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.65 (d

50

, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 7.45 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 6.10 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 5.92 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 5.60 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 5.30 (br, s, 1 H), 4.05 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 1.60 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H)

MS (m/z) : MH⁺ 409.

【0254】

化合物 # 14 :

¹H NMR : (CDCl₃) 7.72 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J = 7.8, 2.1 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 6.98 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.32 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 4.35 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 2.98 (s, 1 H), 1.61 (s, 3 H), 1.45 (s, 3 H)

10

MS (m/z) : MH⁺ 409.

【0255】

化合物 # 57 :

¹H NMR : (CDCl₃) 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 3 H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.90 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 5.95 (s, 1 H), 1.60 (s, 6 H)

20

MS (m/z) : MH⁺ 391.

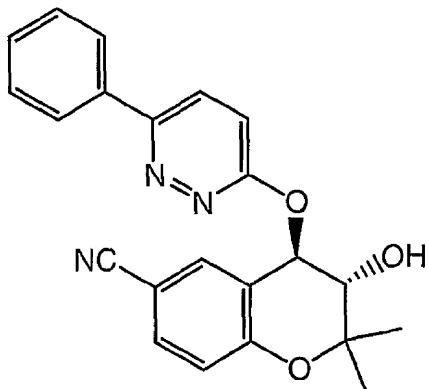
【実施例 18】

【0256】

3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - 4 - (6 - フェニル - ピリダジン - 3 - イルオキシ) - クロマン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 52)

【0257】

【化 40】



30

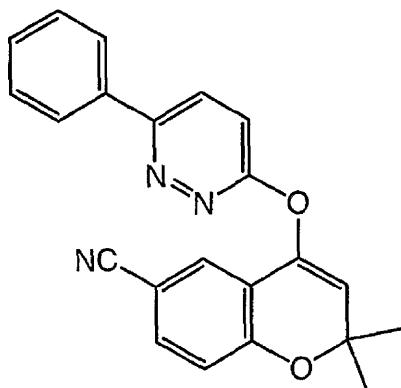
【0258】

及び 2 , 2 - ジメチル - 4 - (6 - フェニル - ピリダジン - 3 - イルオキシ) - 2 H - クロメン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 53)

40

【0259】

【化41】



10

【0260】

実施例1に記載の方法に従って(±)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0261】

化合物#52:

¹H NMR: (CDCl₃) 7.72 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.92 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.62 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)
MS (m/z): MH⁺ 374。

20

【0262】

化合物#53:

¹H NMR: (CDCl₃) 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 1.65 (s, 9H)
MS (m/z): MH⁺ 356。

30

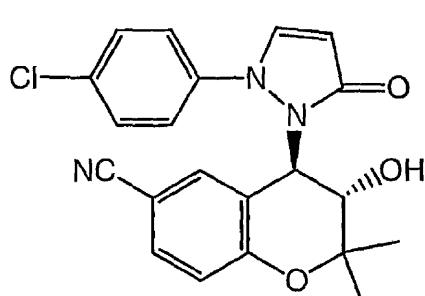
【実施例19】

【0263】

4-[2-(4-クロロ-フェニル)-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-ピラゾル-1-イル]-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#15)

【0264】

【化42】



40

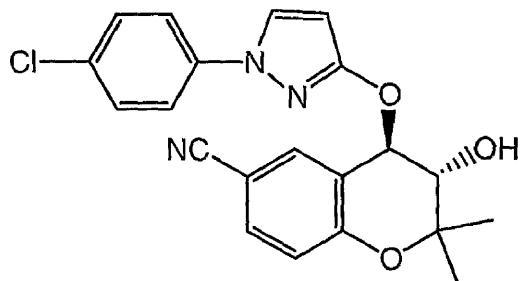
【0265】

及び4-[1-(4-クロロ-フェニル)-1H-ピラゾル-3-イルオキシ]-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#55)

【0266】

50

【化43】



【0267】

10

実施例1に記載の方法に従って(±)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び1-(4-クロロ-フェニル)-1,2-ジヒドロ-ピラゾル-3-オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0268】

化合物#15:

¹H NMR: (CDC1₃) 7.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 5.5 Hz), 4.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)

MS (m/z) : MH⁺ 397.

20

【0269】

化合物#55:

¹H NMR: (CDC1₃) 7.95 (s, 1H), 7.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)

MS (m/z) : MH⁺ 397.

30

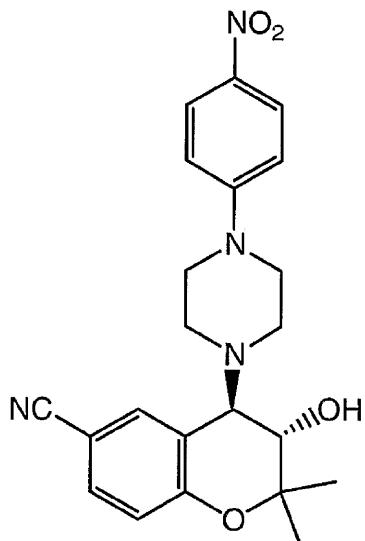
【実施例20】

【0270】

3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-[4-(4-ニトロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#51)

【0271】

【化44】



10

【0272】

実施例1に記載の方法に従って(±)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び1-(4-ニトロ-フェニル)-ピペラジンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

20

【0273】

¹H NMR: (CDCl₃) 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.45 (m, 4H), 2.98 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).
MS (m/z): MH⁺ 409.

【実施例21】

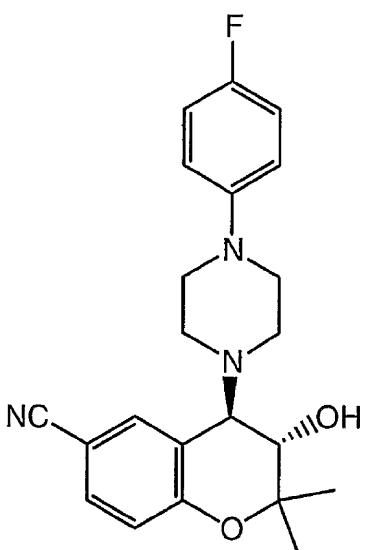
【0274】

4-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#48)

30

【0275】

【化45】



40

【0276】

実施例1に記載の方法に従って(±)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-

50

H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン - 6 - カルボニトリル及び 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペラジンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0277】

¹ H NMR : (CDCl₃) 7.88 (s , 1H) , 7.45 (d , J = 7.5 Hz , 1H) , 6.90 (m , 5H) , 3.75 (q , J = 6.5 Hz , 2H) , 3.20 (m , 4H) , 3.01 (m , 4H) , 1.55 (s , 3H) , 1.25 (s , 3H)
MS (m/z) : MH⁺ 382。

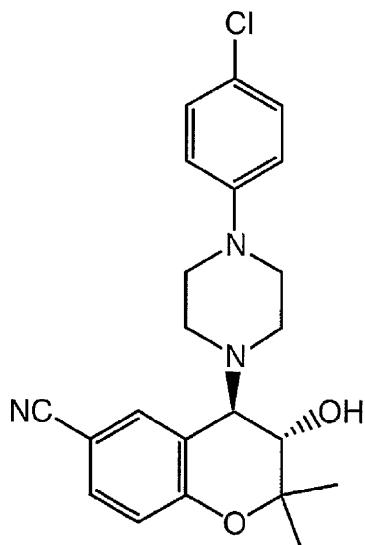
【実施例22】

【0278】

4 - [4 - (4 - クロロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 50)

【0279】

【化46】



10

20

30

40

【0280】

実施例1に記載の方法に従って (±) - 2 , 2 - ジメチル - 1a , 7b - ジヒドロ - 2H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン - 6 - カルボニトリル及び 1 - (4 - クロロ - フェニル) - ピペラジンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0281】

¹ H NMR : (CDCl₃) 7.88 (s , 1H) , 7.45 (d , J = 7.6 Hz , 1H) , 7.25 (d , J = 8.5 Hz , 2H) , 6.85 (m , 3H) , 3.75 (q , J = 8.0 Hz , 2H) , 3.15 (m , 4H) , 3.01 (m , 4H) , 1.55 (s , 3H) , 1.25 (s , 3H)
MS (m/z) : MH⁺ 399。

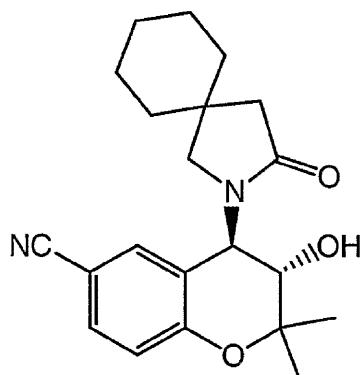
【実施例23】

【0282】

3S - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - 4R - (3 - オキソ - 2 - アザ - スピロ [4 , 5] デシ - 2 - イル) - クロマン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 34)

【0283】

【化47】



10

【0284】

実施例1に記載の方法に従って(S , S) - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン - 6 - カルボニトリル及び2 - アザ - スピロ [4 , 5] デカン - 3 - オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0285】

¹ H N M R : (C D C l ₃) 7.45 (d , J = 4.5 Hz , 1 H) , 7.25 (s , 1 H) , 6.85 (d , J = 4.5 Hz , 1 H) , 5.70 (d , J = 4.5 Hz , 1 H) , 4.35 (d , J = 4.5 Hz , 1 H) , 3.70 (m , 1 H) , 2.95 (dd , J = 9.0 Hz , 5.0 Hz , 2 H) , 2.40 (dd , J = 3.5 Hz , 15.0 Hz , 1 H) , 1.50 (s , 3 H) , 1.40 (m , 10 H) , 1.20 (s , 3 H)
M S (m / z) : M H ⁺ 355 .

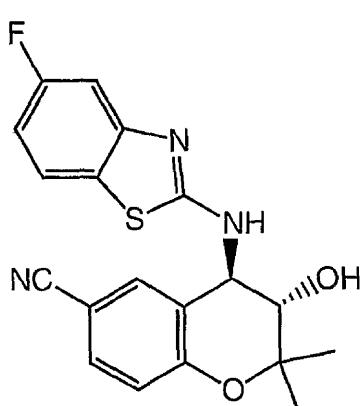
【実施例24】

【0286】

4 - (5 - フルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 5)

【0287】

【化48】



30

【0288】

実施例1に記載の方法に従って(±) - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン - 6 - カルボニトリル及び5 - フルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0289】

¹ H N M R : (C D C l ₃) 7.70 (s , 1 H) , 7.45 - 7.40 (m , 2 H) , 7.25 (m , 1 H) , 7.00 (m , 1 H) , 6.90 (m , 1 H) , 5.95 (br , 1 H) , 5.05 (d , J = 5.1 Hz , 1 H) , 3.80 (d , J = 5.1 Hz , 1 H) , 1.50 (s , 3 H) , 1.32 (s , 3 H)

40

50

M S (m / z) : M H⁺ 370。

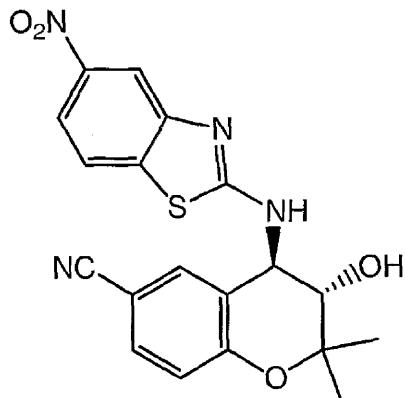
【実施例 25】

【0290】

3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - 4 - (5 - ニトロ - ベンゾチアゾルオ - 2 - イルアミノ) - クロマン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 6)

【0291】

【化49】



10

【0292】

実施例 1 に記載の方法に従って (±) - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン - 6 - カルボニトリル及び 5 - ニトロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

20

【0293】

¹ H N M R : (C D C 1₃) 8.42 (s , 1 H) , 8.20 (m , 1 H) , 7.70 (s , 1 H) , 7.50 (m , 2 H) , 6.90 (m , 1 H) , 5.15 (m , 1 H) , 3.80 (m , 1 H) , 1.55 (s , 3 H) , 1.35 (s , 3 H)
M S (m / z) : M H⁺ 397。

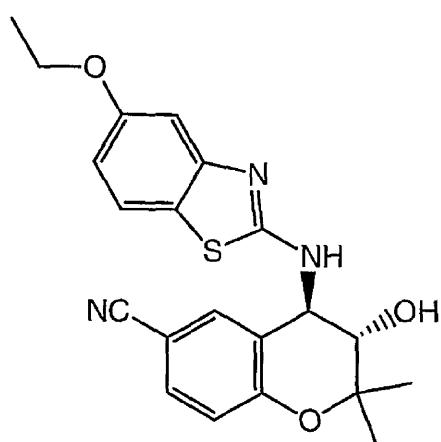
【実施例 26】

30

4 - (5 - エトキシ - ベンゾチアゾル - 2 - イルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 4)

【0295】

【化50】



40

【0296】

実施例 1 に記載の方法に従って (±) - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン - 6 - カルボニトリル及び 5 - エトキシ - ベンゾチアゾル - 2 - イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化

50

合物を白色固体として調製した。

【0297】

¹H NMR : (CDCl₃) 7.70 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.90 (m, 2H), 5.05 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.40 (m, 3H), 1.30 (s, 3H)

MS (m/z) : MH⁺ 396.

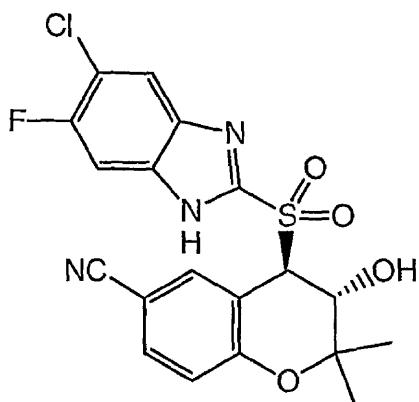
【実施例27】

【0298】

4R-(5-クロロ-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-スルホニル)-3S-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#72)

【0299】

【化51】



10

20

30

【0300】

実施例1に記載の方法に従って(S,S)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び5-クロロ-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-チオールを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0301】

¹H NMR : (CDCl₃) 10.40 (br, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 3H), 6.90 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 1.60 (s, 6H)

MS (m/z) : MH⁺ 396.

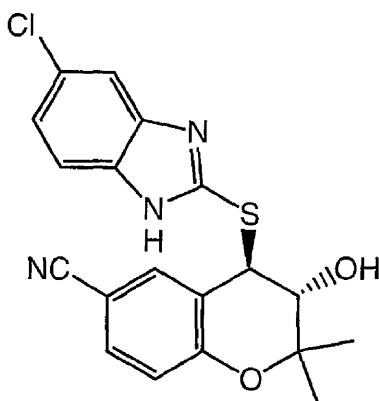
【実施例28】

【0302】

(3S,4R)-4-(5-クロロ-1H-ベンゾイミダゾル-2-イルスルホニル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#29)

【0303】

【化52】



10

【0304】

実施例1に記載の方法に従って(S , S) - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン - 6 - カルボニトリル及び5 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - チオールを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0305】

¹ H NMR : (CDCl₃) 10.50 (br , 1 H) , 8.00 (s , 1 H) , 7.50 - 7.40 (m , 4 H) , 7.20 (m , 1 H) , 6.90 (m , 1 H) , 4.78 (m , 1 H) , 4.10 (m , 1 H) , 1.60 (s , 6 H)
MS (m / z) : MH⁺ 396 。

20

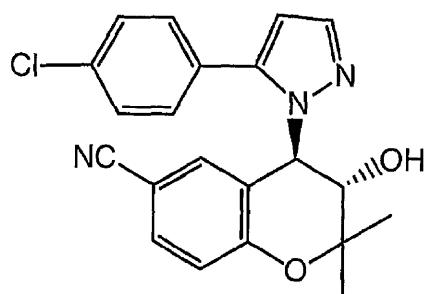
【実施例29】

【0306】

4 R - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - ピラゾル - 1 - イル] - 3 S - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 10)

【0307】

【化53】



30

【0308】

実施例1に記載の方法に従って(3 S , 4 R) - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン - 6 - カルボニトリル及び5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 H - ピラゾールを出発材料として使用することにより、主題化合物を淡黄色の固体として調製した。

40

【0309】

¹ H NMR : (CDCl₃) 8.00 (s , 1 H) , 7.70 (m , 2 H) , 7.55 (m , 1 H) , 7.50 (s , 1 H) , 7.30 (m , 2 H) , 7.10 (s , 1 H) , 7.00 (m , 1 H) , 5.30 (m , 1 H) , 4.00 (m , 1 H) , 1.50 (s , 3 H) , 1.30 (s , 3 H)
MS (m / z) : MH⁺ 380 。

40

【実施例30】

【0310】

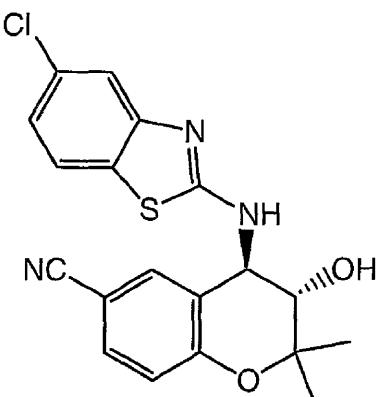
4 - (5 - クロロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメ

50

チル - クロマン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 1)

【 0 3 1 1 】

【 化 5 4 】



10

【 0 3 1 2 】

実施例 1 に記載の方法に従って (±) - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン - 6 - カルボニトリル及び 5 - クロロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【 0 3 1 3 】

20

¹ H N M R : (C D C l ₃) 7 . 7 0 (s , 1 H) , 7 . 5 5 - 7 . 4 0 (m , 3 H) , 7 . 2 5 (m , 1 H) , 6 . 9 0 (m , 1 H) , 5 . 7 5 (b r , 1 H) , 5 . 1 0 (m , 1 H) , 3 . 8 5 (m , 1 H) , 1 . 5 5 (s , 3 H) , 1 . 3 5 (s , 3 H)
M S (m / z) : M H ⁺ 3 8 6 。

【 実施例 3 1 】

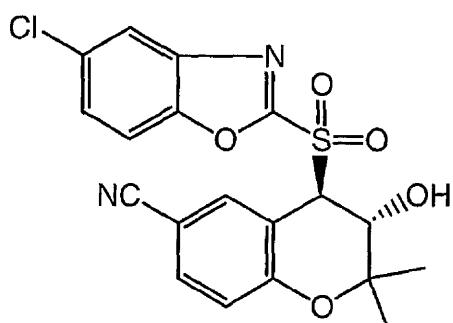
【 0 3 1 4 】

4 - (5 - クロロ - ベンゾオキサゾール - 2 - スルホニル) - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - デミチル - クロマン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 1 7)

【 0 3 1 5 】

【 化 5 5 】

30



【 0 3 1 6 】

40

実施例 1 に記載の方法に従って (±) - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン - 6 - カルボニトリル及び 5 - クロロ - ベンゾオキサゾール - 2 - チオールを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【 0 3 1 7 】

¹ H N M R : (C D C l ₃) 7 . 9 1 (s , 1 H) , 7 . 4 8 (m , 1 H) , 7 . 1 1 (m , 3 H) , 6 . 9 0 (d , J = 7 . 5 H z , 1 H) , 4 . 1 5 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 3 . 7 1 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 1 . 5 2 (s , 3 H) , 1 . 4 0 (s , 3 H)
M S (m / z) : M H ⁺ 4 2 0 。

50

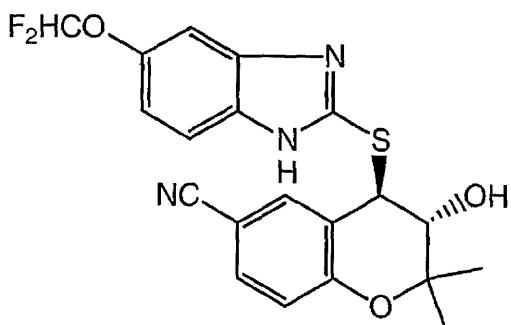
【実施例 3 2】

【0 3 1 8】

4 - (5 - ジフルオロメトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾル - 2 - イルスルファニル) - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 1 6)

【0 3 1 9】

【化 5 6】



10

【0 3 2 0】

実施例 1 に記載の方法に従って (±) - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン - 6 - カルボニトリル及び 5 - ジフルオロメトキシ - 1 H - ベンゾチアゾール - 2 - チオールを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

20

【0 3 2 1】

¹ H NMR : (CDCl₃) 11.1 (br , s , 1 H) , 8.01 (s , 1 H) , 7.48 (d , J = 7.5 Hz , 1 H) , 7.40 (br , s , 2 H) , 7.05 (d , J = 7.5 Hz , 1 H) , 6.91 (d , J = 8.1 Hz , 1 H) , 6.50 (s , 1 H) , 4.78 (d , J = 8.5 Hz , 1 H) , 4.15 (d , J = 8.5 Hz , 1 H) , 1.61 (s , 3 H) , 1.35 (s , 3 H)

MS (m / z) : MH⁺ 418.

【実施例 3 3】

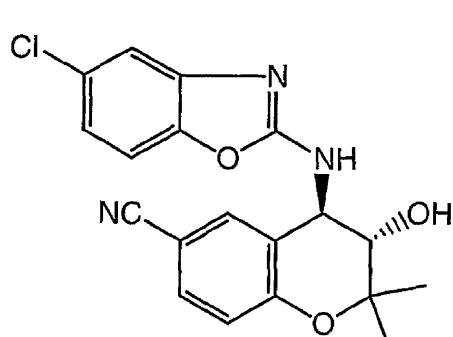
【0 3 2 2】

4 - (5 - クロロ - ベンゾオキサゾル - 2 - イルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 2)

30

【0 3 2 3】

【化 5 7】



40

【0 3 2 4】

実施例 1 に記載の方法に従って (±) - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン - 6 - カルボニトリル及び 5 - クロロ - ベンゾオキサゾル - 2 - イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0 3 2 5】

¹ H NMR : (CDCl₃) 7.65 (s , 1 H) , 7.48 (d , J = 7.5 Hz , 1 H) , 7.12 (d , J = 8.0 Hz , 2 H) , 7.05 (d , J = 6.5 Hz , 1 H)

50

, 6.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.05 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)

MS (m/z) : MH⁺ 372.

【実施例 34】

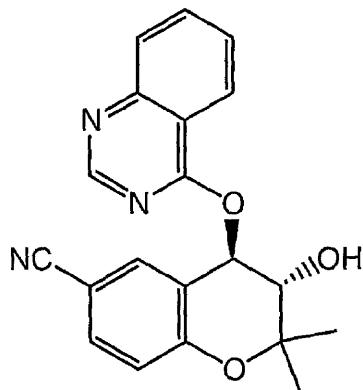
【0326】

(3S,4R)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-(キナゾリン-4-イルオキシ)-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#40)

【0327】

【化58】

10



20

【0328】

実施例1に記載の方法に従って(S,S)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及びキナゾリン-4-オールを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0329】

¹H NMR : (CDCI₃) 8.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.98 - 7.45 (m, 4H), 7.15 (s, 1H), 7.02 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.48 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)

30

MS (m/z) : MH⁺ 348.

【実施例 35】

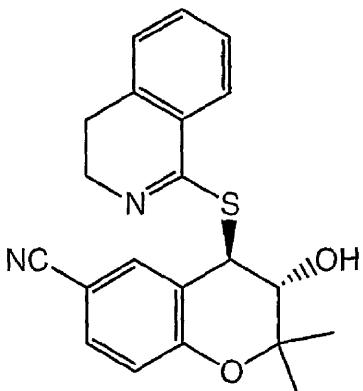
【0330】

4R-(3,4-ジヒドロ-イソキノリン-1-イルスルファニル)-3S-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#42)

【0331】

【化59】

40



【0332】

50

実施例 1 に記載の方法に従って (S, S)-2, 2-ジメチル-1a, 7b-ジヒドロ-2H-1, 3-ジオキサ-シクロプロパ [a] ナフタレン-6-カルボニトリル及び 3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-チオンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0333】

¹H NMR : (CDCl₃) 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 ~ 7.15 (m, 6H), 3.95 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.05 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.55 (s, 3H)
MS (m/z) : MH⁺ 365.

10

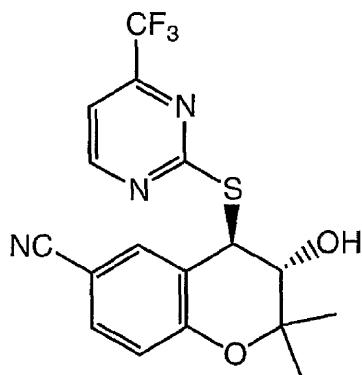
【実施例 36】

【0334】

3S-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-4R-(4-トリフルオロメチル-ピリミジン-2-イルスルファニル)-クロマン-6-カルボニトリル(化合物 #43)

【0335】

【化60】



20

【0336】

実施例 1 に記載の方法に従って (S, S)-2, 2-ジメチル-1a, 7b-ジヒドロ-2H-1, 3-ジオキサ-シクロプロパ [a] ナフタレン-6-カルボニトリル及び 4-トリフルオロメチル-ピリミジン-2-チオールを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

30

【0337】

¹H NMR : (CDCl₃) 8.42 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)
MS (m/z) : MH⁺ 382.

【実施例 37】

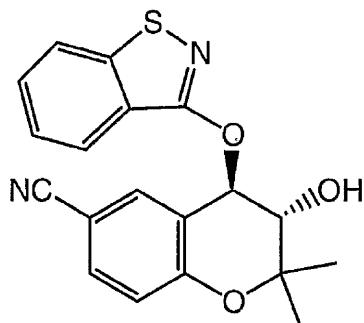
【0338】

4-(ベンゾ[d]イソチアゾル-3-イルオキシ)-3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル(化合物 #20)

40

【0339】

【化61】



10

【0340】

実施例1に記載の方法に従って(±)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及びベンゾ[d]イソチアゾル-3-オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0341】

¹H NMR : (CDCl₃) 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.46 (s, 3H) 20
MS (m/z) : MH⁺ 353.

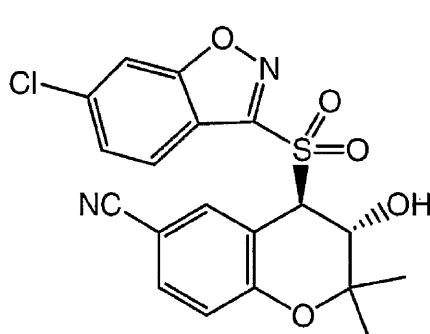
【実施例38】

【0342】

4-(6-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-スルホニル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#19)

【0343】

【化62】



30

【0344】

実施例1に記載の方法に従って(±)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び6-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-チオンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0345】

¹H NMR : (CDCl₃) 8.10 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 - 7.50 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.20 (s, 3H)
MS (m/z) : MH⁺ 420.

【実施例39】

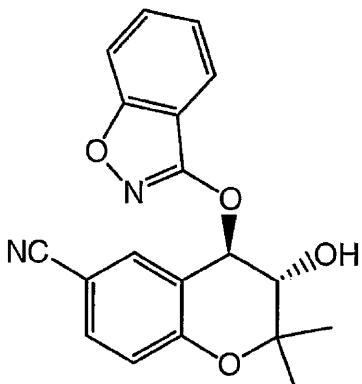
【0346】

50

(3S,4R)-4-(ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルオキシ)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#23)

【0347】

【化63】



10

【0348】

実施例1に記載の方法に従って(S,S)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及びベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

20

【0349】

¹H NMR : (CDCl₃) 7.71 (s, 1H), 7.65 - 7.48 (m, 4H), 7.30 (m, 1H), 6.95 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)
MS (m/z) : MH⁺ 337。

【実施例40】

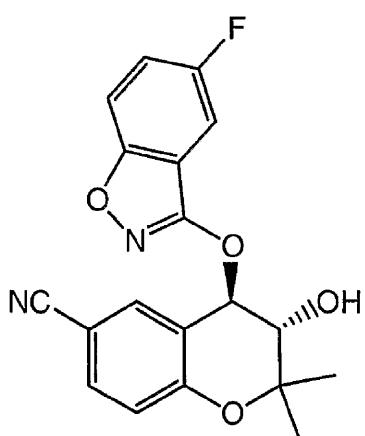
【0350】

(3S,4R)-4-(5-フルオロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルオキシ)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#70)

30

【0351】

【化64】



40

【0352】

実施例1に記載の方法に従って(S,S)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び5-フルオロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0353】

50

¹H NMR : (CDC13) 7.75 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.10 (br, 1H), 5.10 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)
MS (m/z) : MH⁺ 379.

【実施例41】

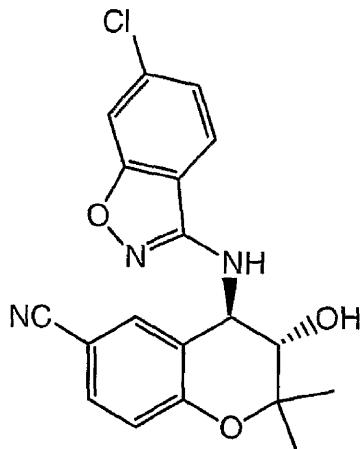
【0354】

(3S,4R)-4-(6-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルアミノ)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#67)

【0355】

【化65】

10



20

【0356】

実施例1に記載の方法に従って(S,S)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び6-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルアミン(文献で知られた方法により調製)を出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0357】

¹H NMR : (DMSO) 8.00 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 3H), 6.95 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.20 (s, 3H)
MS (m/z) : MH⁺ 370.

30

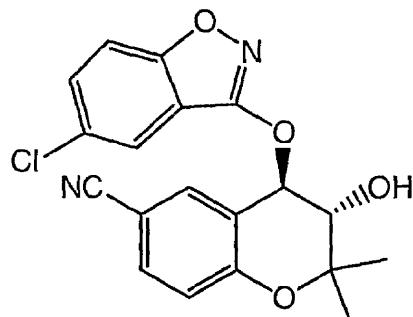
【実施例42】

【0358】

(3S,4R)-4-(5-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルオキシ)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#38)

【0359】

【化66】



40

【0360】

実施例1に記載の方法に従って(S,S)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-

50

- 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン - 6 - カルボニトリル及び 5 - クロロ - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - オン（文献で知られた方法により調製）を出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0361】

¹H NMR : (CDCl₃) 7.65 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)

MS (m/z) : MNa⁺ 393.

【実施例43】

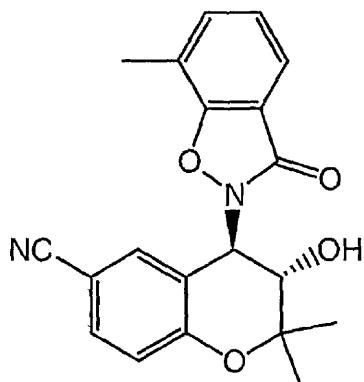
10

【0362】

3S - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - 4R - (7 - メチル - 3 - オキソ - 3H - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 2 - イル) - クロマン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 32)

【0363】

【化67】



20

【0364】

実施例1に記載の方法に従って (S , S) - 2 , 2 - ジメチル - 1a , 7b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン - 6 - カルボニトリル及び 7 - メチル - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - オン（文献で知られた方法により調製）を出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

30

【0365】

¹H NMR : (CDCl₃) 7.75 (m, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.40 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)

MS (m/z) : MH⁺ 351.

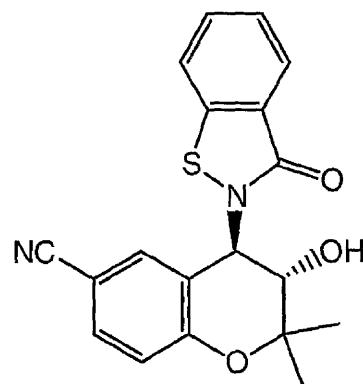
【実施例44】

40

2 - (6 - クロロ - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 4R - イル) - ベンゾ [d] イソチアゾル - 3S - オン (化合物 # 30)

【0367】

【化68】



10

【0368】

実施例1に記載の方法に従って(S,S)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及びベンゾ[d]イソチアゾル-3-オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0369】

¹H NMR : (CDCl₃) 7.90 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 - 7.40 (m, 3H), 6.95 (m, 1H), 6.10 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.40 (s, 3H) 20
MS (m/z) : MH⁺ 351。

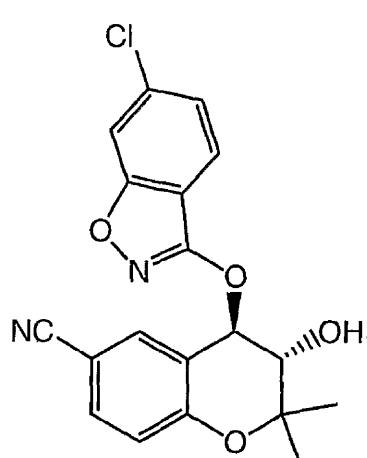
【実施例45】

【0370】

4R-(6-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルオキシ)-3S-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#22)

【0371】

【化69】



30

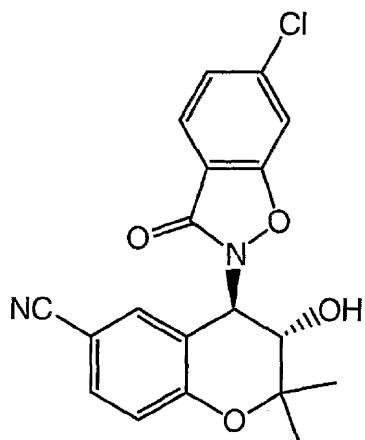
40

【0372】

及び4R-(6-クロロ-3-オキソ-3H-ベンゾ[d]イソオキサゾル-2-イル)-3S-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#117)

【0373】

【化70】



10

【0374】

実施例1に記載の方法に従って(S , S) - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン - 6 - カルボニトリル及び6 - クロロ - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - オン(文献で知られた方法により調製)を出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0375】

化合物 # 3 3 :

¹ H NMR : (CDCl₃) 7.70 (s , 1 H) , 7.60 - 7.50 (m , 2 H) , 7.35 - 7.30 (m , 2 H) , 6.95 (d , J = 8.2 Hz , 1 H) , 5.90 (d , J = 6.0 Hz , 1 H) , 4.15 (m , 1 H) , 3.60 (d , J = 2.0 Hz , 1 H) , 1.55 (s , 3 H) , 1.40 (s , 3 H)

MS (m / z) : MH⁺ 371。

20

【0376】

化合物 # 1 1 7 :

¹ H NMR : (CDCl₃) 7.70 (d , J = 8.5 Hz , 1 H) , 7.50 (d , J = 8.5 Hz , 2 H) , 7.30 - 7.25 (m , 3 H) , 6.95 (d , J = 8.2 Hz , 1 H) , 5.62 (d , J = 8.5 Hz , 1 H) , 4.20 (d , J = 8.5 Hz , 1 H) , 3.20 (br , 1 H) , 1.55 (s , 3 H) , 1.35 (s , 3 H)

30

MS (m / z) : MH⁺ 371。

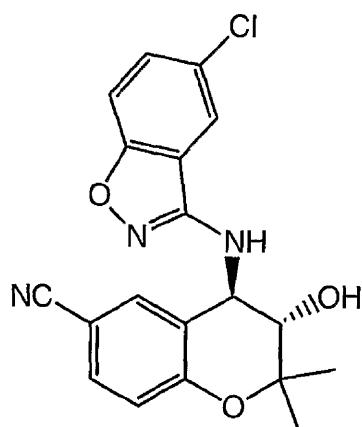
【実施例46】

【0377】

(3 S , 4 R) - 4 - (5 - クロロ - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - イルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル(化合物 # 3 9)

【0378】

【化71】



40

50

【0379】

実施例1に記載の方法に従って(S , S) - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン - 6 - カルボニトリル及び5 - クロロ - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0380】

¹ H NMR : (CDCl₃) 8.00 (s , 1 H) , 7.65 (s , 1 H) , 7.55 (m , 3 H) , 6.95 (m , 1 H) , 5.70 (m , 1 H) , 4.60 (m , 1 H) , 3.85 (m , 1 H) , 3.80 (s , 3 H) , 1.45 (s , 3 H) , 1.20 (s , 3 H)

10

MS (m / z) : MH⁺ 370.

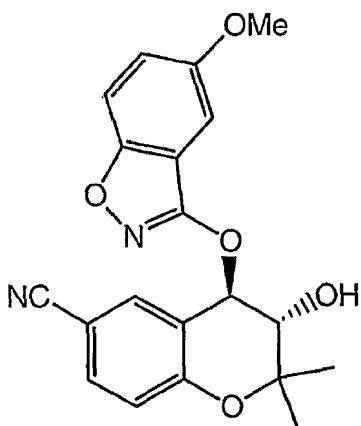
【実施例47】

【0381】

(3 S , 4 R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (5 - メトキシ - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - イルオキシ) - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 44)

【0382】

【化72】



20

【0383】

実施例1に記載の方法に従って(S , S) - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン - 6 - カルボニトリル及び5 - メトキシ - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

30

【0384】

¹ H NMR : (CDCl₃) 8.20 (s , 1 H) , 7.50 (m , 1 H) , 7.00 (m , 2 H) , 6.90 (m , 2 H) , 4.90 (m , 1 H) , 3.85 (m , 1 H) , 3.80 (s , 3 H) , 1.55 (s , 3 H) , 1.25 (s , 3 H)

MS (m / z) : MH⁺ 385.

40

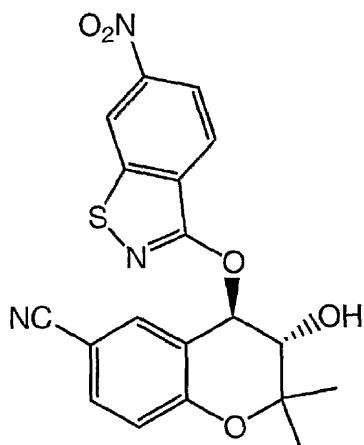
【実施例48】

【0385】

3 S - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - 4 R - (6 - ニトロ - ベンゾ [d] イソチアゾル - 3 - イルオキシ) - クロマン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 41)

【0386】

【化73】



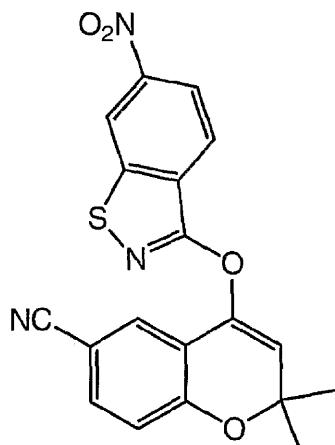
10

【0387】

及び (3S,4R)-2,2-ジメチル-R-(6-ニトロ-ベンゾ[d]イソチアゾル-3-イルオキシ)-2H-クロメン-6-カルボニトリル(化合物#69)

【0388】

【化74】



20

30

【0389】

実施例1に記載の方法に従って(S,S)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び6-ニトロ-ベンゾ[d]イソチアゾル-3-オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0390】

化合物#41:

¹H NMR: (CDCl₃) 9.95 (br, s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)

40

MS (m/z): MH⁺ 398.

【0391】

化合物#69:

¹H NMR: (CDCl₃) 8.85 (s, 1H), 8.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.21 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.56 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)

50

M S (m / z) : M H⁺ 380。

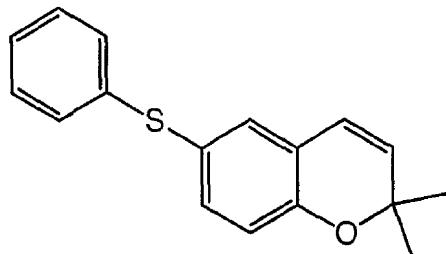
【実施例 49】

【0392】

2,2-ジメチル-6-フェニルスルファニル-2H-クロメン

【0393】

【化75】



10

【0394】

6-ブロモ-2,2-ジメチル-2H-クロメン(10ミリモル)(20mLのTHF中)をn-ブチルリチウム(15ミリモル)とともに-78で滴下処理した。生成された溶液を-78で30分間攪拌した。次にベンゼンジスルフィド(10ミリモル)(10mLのTHF中)を約15分間にわたり、反応物中に滴下した。反応混合物を-78に維持し、2時間にわたり室温に緩徐に暖めた。溶媒を除去し、残渣をジエチルエーテルと水間で分配した。合わせた有機層を生理食塩水で洗浄し、濾過し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮すると粗物質を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると白色固体としての主題化合物を生成した。

20

【0395】

¹H NMR: (CDCl₃) 7.95(m, 3H), 7.80(m, 1H), 7.50(m, 3H), 6.85(m, 1H), 3.95(m, 1H), 3.55(m, 1H), 1.55(s, 3H), 1.25(s, 3H)

M S (m / z) : M H⁺ 317。

【実施例 50】

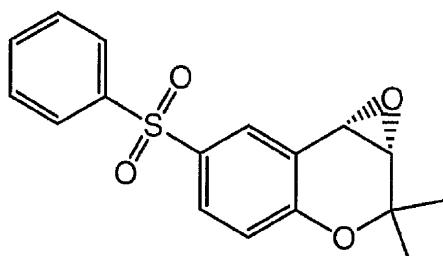
【0396】

(S,S)-6-ベンゼンスルホニル-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン

30

【0397】

【化76】



40

【0398】

2,2-ジメチル-6-フェニルスルファニル-2H-クロメン(実施例49で調製)(2.0g、7.5ミリモル)及びヤコブセン触媒「S.S」(5mLのジクロロメタン中)に0でブリーチ(NaOH/NaH₂PO₄で調整された、pH=11~12)を添加した。反応混合物を0に4時間維持し、次に飽和NH₄Clでクエンチした。水層をジクロロメタンで2回抽出した。有機層を合わせ、生理食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮すると粗生成物を生成した。粗生成物をシリカゲル上(ヘキサン:酢酸エチル:1:2, R_f=0.5)で精製すると無色の固体として主題化合物を生成した。

【0399】

50

¹H NMR : (CDCl₃) 7.95 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 6.85 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)。

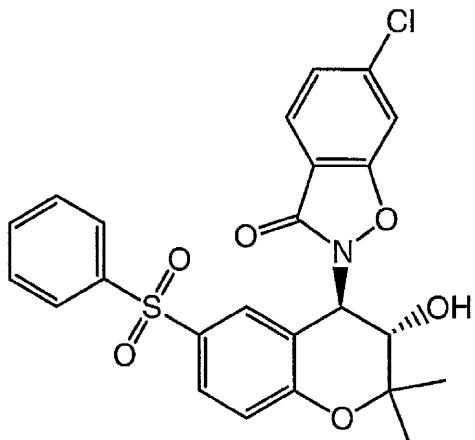
【実施例 5 1】

【0400】

2 - (6 - ベンゼンスルホニル - 3S - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 4 - イル) - 6 - クロロ - 4R - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - オン (化合物 78)

【0401】

【化77】



10

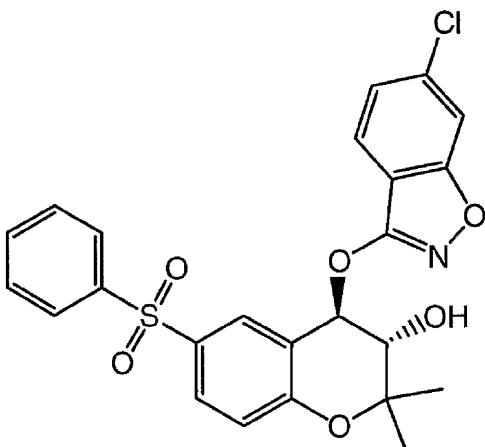
20

【0402】

及び 6 - ベンゼンスルホニル - 4R - (6 - クロロ - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - イルオキシ) - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 3S - オール (化合物 # 77)

【0403】

【化78】



30

【0404】

実施例 1 に記載の方法に従って (S, S) - 6 - ベンゼンスルホニル - 2 , 2 - ジメチル - 1a , 7b - ジヒドロ - 2H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン及び 6 - クロロ - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0405】

化合物 # 78 :

¹H NMR : (CDCl₃) 7.75 (m, 3H), 7.60 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.55 - 7.35 (m, 4H), 7.20 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.90 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.00 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)

40

50

M S (m / z) : M H⁺ 485。

【0406】

化合物 # 77 :

¹H N M R : (C D C 1₃) 8.00 (s , 1 H) , 7.85 (d , J = 6.5 Hz , 2 H) , 7.50 (d , J = 6.5 Hz , 1 H) , 7.55 - 7.40 (m , 5 H) , 7.35 (d , J = 6.0 Hz , 1 H) , 6.96 (d , J = 6.0 Hz , 1 H) , 5.85 (d , J = 4.5 Hz , 1 H) , 4.10 (m , 1 H) , 3.90 (m , 1 H) , 1.50 (s , 3 H) , 1.35 (s , 3 H)

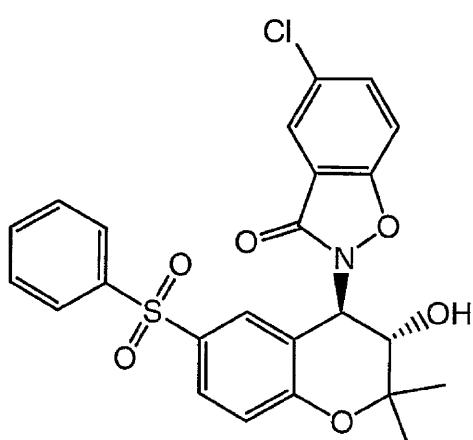
M S (m / z) : M H⁺ 486。

【実施例 52】

2 - (6 - ベンゼンスルホニル - 3 S - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 4 - イル) - 5 - クロロ - 4 R - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - オン (化合物 # 76)

【0408】

【化 79】

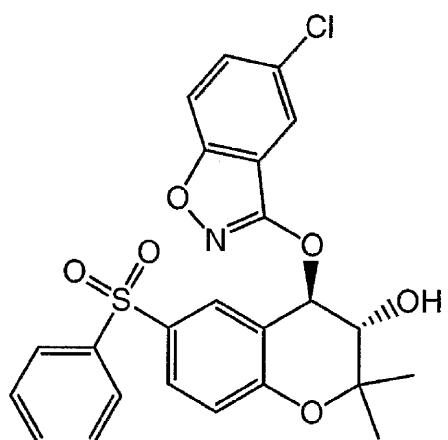


【0409】

及び (3 S , 4 R) - 6 - ベンゼンスルホニル - 4 R - (5 - クロロ - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - イルオキシ) - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 3 S - オール (化合物 # 75)

【0410】

【化 80】



【0411】

実施例 1 に記載の方法に従って (S , S) - 6 - ベンゼンスルホニル - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン及び 5 - クロロ - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

10

20

30

40

50

【0412】

化合物#76:

¹H NMR: (CDCl₃) 7.75 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 5H), 7.10 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)
MS (m/z): MH⁺ 485.

【0413】

化合物#75

¹H NMR: (CDCl₃) 7.95 (s, 1H), 7.85 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 6H), 6.96 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)
MS (m/z): MH⁺ 486.

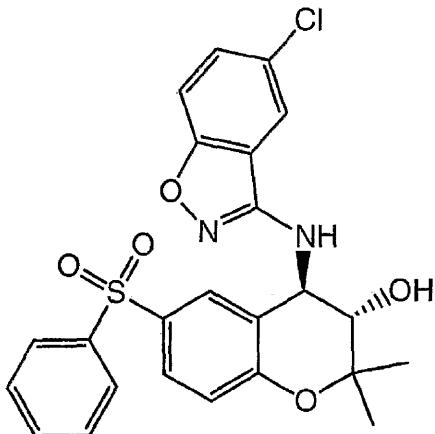
【実施例53】

【0414】

6-ベンゼンスルホニル-4R-(5-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルアミノ)-2,2-ジメチル-クロマン-3S-オール(化合物#74)

【0415】

【化81】



10

20

30

【0416】

実施例1に記載の方法に従って(S,S)-6-ベンゼンスルホニル-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン及び5-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0417】

¹H NMR: (CDCl₃) 7.90 (s, 1H), 7.75 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.55 - 7.30 (m, 5H), 7.20 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)
MS (m/z): MH⁺ 485.

40

【実施例54】

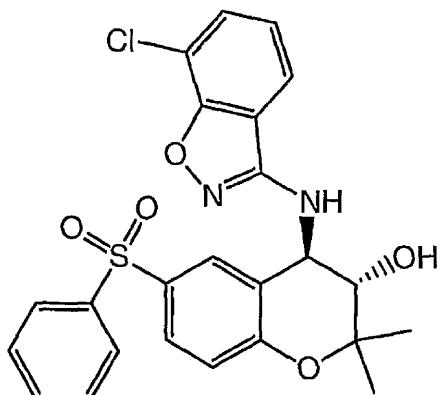
【0418】

(3S,4R)-6-ベンゼンスルホニル-4R-(7-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルアミノ)-2,2-ジメチル-クロマン-3S-オール(化合物#87)

【0419】

50

【化82】



10

【0420】

実施例1に記載の方法に従って(S , S) - 6 - ベンゼンスルホニル - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン及び 7 - クロロ - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0421】

¹ H NMR : (CDCl₃) 7.90 (s , 1 H) , 7.66 (d , J = 7.5 Hz , 2 H) , 7.55 - 7.45 (m , 4 H) , 7.40 (d , J = 7.5 Hz , 2 H) , 7.00 (m , 1 H) , 6.70 (d , J = 8.0 Hz , 1 H) , 5.70 (d , J = 4.5 Hz , 1 H) , 4.90 (m , 1 H) , 3.95 (d , J = 4.5 Hz , 1 H) , 1.50 (s , 3 H) , 1.25 (s , 3 H)

MS (m / z) : MH⁺ 485.

20

【実施例55】

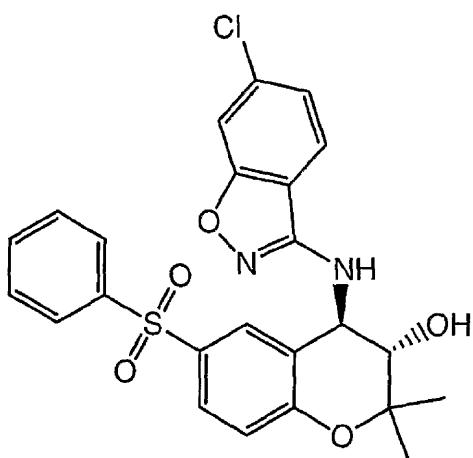
【0422】

(3 S , 4 R) - 6 - ベンゼンスルホニル - 4 R - (6 - クロロ - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - イルアミノ) - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 3 S - オール (化合物 # 73)

30

【0423】

【化83】



40

【0424】

実施例1に記載の方法に従って(S , S) - 6 - ベンゼンスルホニル - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン及び 6 - クロロ - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0425】

50

¹H NMR : (CDCl₃) 7.90 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.60 - 7.40 (m, 5H), 7.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 3.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)

MS (m/z) : MH⁺ 485.

【実施例 56】

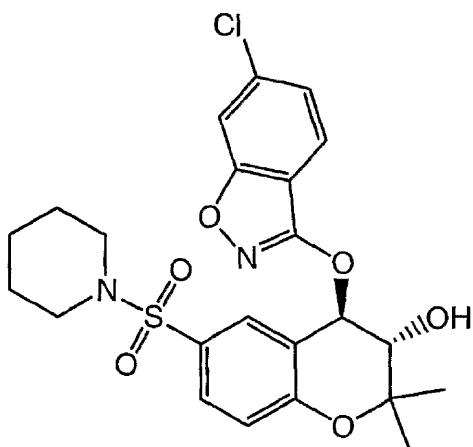
【0426】

4R-(6-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルオキシ)-2,2-ジメチル-6-(ピペリジン-1-スルホニル)-クロマン-3S-オール(化合物#83)

10

【0427】

【化84】



20

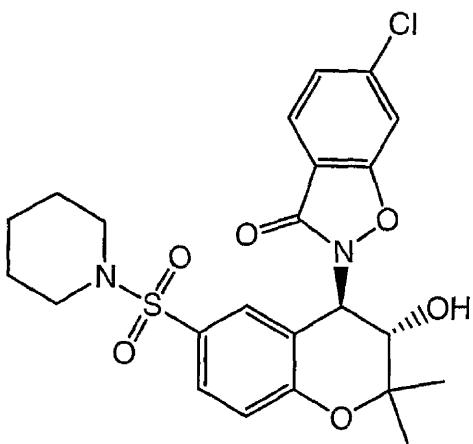
【0428】

及び 6-クロロ-2-[3S-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-6-(ピペリジン-1-スルホニル)-クロマン-4-イル]-R-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オン(化合物#84)

【0429】

【化85】

30



40

【0430】

実施例1に記載の方法に従って(S,S)-ピペリジニルスルホニル-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン(文献で知られた化合物)及び6-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0431】

化合物#83:

¹H NMR : (CDCl₃) 7.75 (s, 1H), 7.60 (d, J = 5.5 Hz,

50

, 2 H) , 7.50 (m, 2 H) , 7.25 (d, J = 5.5 Hz, 1 H) , 7.00 (d, J = 6.0 Hz, 1 H) , 5.90 (d, J = 4.5 Hz, 1 H) , 4.20 (m, 1 H) , 3.90 (s, 1 H) , 2.90 (t, J = 2.5 Hz, 4 H) , 1.60 (m, 4 H) , 1.50 (s, 3 H) , 1.40 (m, 2 H) , 1.35 (s, 3 H)

MS (m/z) : MN a⁺ 515.

【0432】

化合物 # 84 :

¹H NMR : (CDCl₃) 7.65 (d, J = 6.0 Hz, 1 H) , 7.55 (d, J = 6.5 Hz, 2 H) , 7.30 (s, 1 H) , 7.20 (d, J = 6.5 Hz, 1 H) , 7.15 (s, 1 H) , 7.00 (d, J = 6.5 Hz, 1 H) , 5.70 (d, J = 7.0 Hz, 1 H) , 4.20 (m, 1 H) , 3.90 (d, J = 4.5 Hz, 1 H) , 2.75 (t, J = 1.5 Hz, 4 H) , 1.60 (s, 3 H) , 1.50 (m, 4 H) , 1.35 (m, 2 H) , 1.35 (s, 3 H)

10

MS (m/z) : MN a⁺ 515.

【実施例 57】

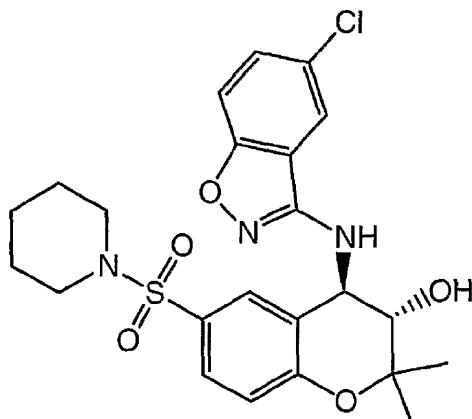
【0433】

4R - (5 - クロロ - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - イルアミノ) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (ピペリジン - 1 - スルホニル) - クロマン - 3S - オール (化合物 # 88)

【0434】

【化 86】

20



30

【0435】

実施例 1 に記載の方法に従って (S, S) - 6 - ピペリジニルスルホニル - 2 , 2 - ジメチル - 1a , 7b - ジヒドロ - 2H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン及び 5 - クロロ - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0436】

¹H NMR : (CDCl₃) 7.75 (s, 1 H) , 7.55 (m, 2 H) , 7.45 - 7.30 (m, 2 H) , 6.90 (d, J = 6.5 Hz, 1 H) , 5.80 (m, 1 H) , 5.10 (m, 1 H) , 4.60 (s, 1 H) , 2.80 (t, J = 1.5 Hz, 4 H) , 1.55 (m, 4 H) , 1.35 (m, 2 H) , 1.35 (m, 6 H)

40

MS (m/z) : MH⁺ 492.

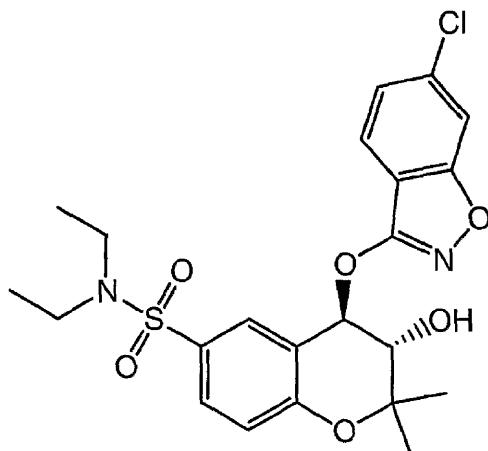
【実施例 58】

【0437】

4R - (6 - クロロ - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - イルオキシ) - 3S - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - スルホン酸ジエチルアミド (化合物 # 79)

【0438】

【化87】



10

【0439】

実施例1に記載の方法に従って(S , S) - 6 - ジエチルスルホニル - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン(文献に知られた化合物)及び6 - クロロ - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0440】

¹ H NMR : (CDCl₃) 7.80 (s , 1 H) , 7.70 (d , J = 5.5 Hz , 2 H) , 7.50 (m , 2 H) , 7.25 (m , 1 H) , 7.00 (d , J = 6.0 Hz , 1 H) , 5.90 (d , J = 4.5 Hz , 1 H) , 4.15 (m , 1 H) , 3.80 (d , J = 3.0 Hz , 1 H) , 3.20 (m , 4 H) , 1.50 (s , 3 H) , 1.35 (s , 3 H) , 1.10 (t , J = 4.5 Hz , 6 H)
MS (m / z) : MH⁺ 481。

20

【実施例59】

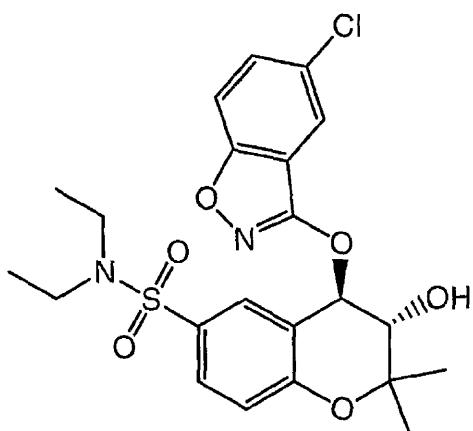
【0441】

4 R - (5 - クロロ - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - イルオキシ) - 3 S - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - スルホン酸ジエチルアミド(化合物#85)

30

【0442】

【化88】



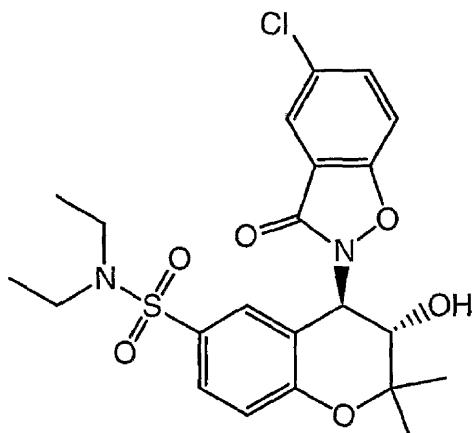
40

【0443】

及び4 R - (5 - クロロ - 3 - オキソ - 3 H - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 2 - イル) - 3 S - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - スルホン酸ジエチルアミド(化合物#86)

【0444】

【化89】



10

【0445】

実施例1に記載の方法に従って(S , S) - 6 - ジエチルスルホニル - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン及び 5 - クロロ - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0446】

化合物 #85 :

¹H NMR : (CDCl₃) 7.80 (s , 1 H) , 7.70 (d , J = 5.5 Hz , 2 H) , 7.50 (m , 2 H) , 7.40 (m , 1 H) , 7.00 (d , J = 5.0 Hz , 1 H) , 5.90 (d , J = 4.5 Hz , 1 H) , 4.15 (m , 1 H) , 3.80 (d , J = 2.0 Hz , 1 H) , 3.20 (m , 4 H) , 1.50 (s , 3 H) , 1.35 (s , 3 H) , 1.10 (t , J = 4.5 Hz , 6 H)
MS (m / z) : MH⁺ 481。

20

【0447】

化合物 #86 :

¹H NMR : (CDCl₃) 7.65 (m , 2 H) , 7.55 (d , J = 6.5 Hz , 1 H) , 7.40 (s , 1 H) , 7.15 (d , J = 6.5 Hz , 1 H) , 6.95 (d , J = 6.5 Hz , 1 H) , 5.70 (d , J = 7.0 Hz , 1 H) , 4.20 (m , 1 H) , 3.90 (m , 1 H) , 3.00 (m , 4 H) , 1.60 (s , 3 H) , 1.35 (s , 3 H) , 1.00 (t , J = 4.5 Hz , 6 H)
MS (m / z) : MH⁺ 481。

30

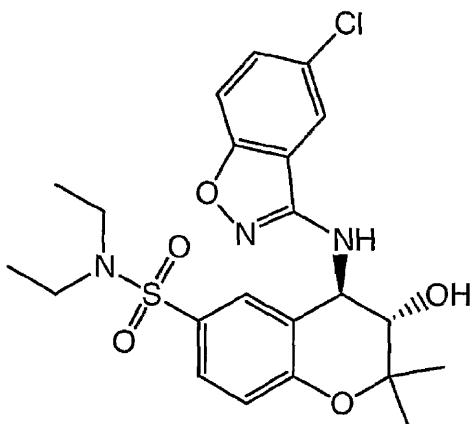
【実施例60】

【0448】

4 R - (5 - クロロ - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - イルアミノ) - 3 S - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - スルホン酸ジエチルアミド (化合物 #80)

【0449】

【化90】



10

【0450】

実施例1に記載の方法に従って6-ジエチルスルホニル-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン及び5-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0451】

¹H NMR : (CDCl₃) 7.80 (s, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 4H), 6.85 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.60 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.10 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.00 (t, J = 4.5 Hz, 6H)

20

MS (m/z) : MH⁺ 480.

【実施例61】

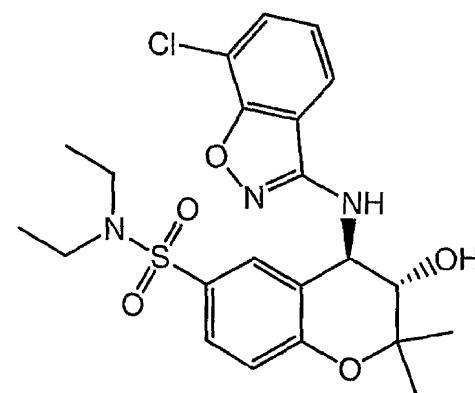
【0452】

4R-(7-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルアミノ)-3S-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-スルホン酸ジエチルアミド(化合物#82)

30

【0453】

【化91】



40

【0454】

実施例1に記載の方法に従って(S,S)-6-ジエチルスルホニル-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン及び7-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0455】

¹H NMR : (CDCl₃) 7.75 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 3H), 7.00 (m, 1H), 6.80 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 3

50

.0 Hz, 1 H), 4.90 (m, 1 H), 3.90 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 3.60 (br, 1 H), 3.05 (m, 4 H), 1.50 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 1.00 (t, J = 4.5 Hz, 6 H)
MS (m/z) : MH⁺ 480.

【実施例 6 2】

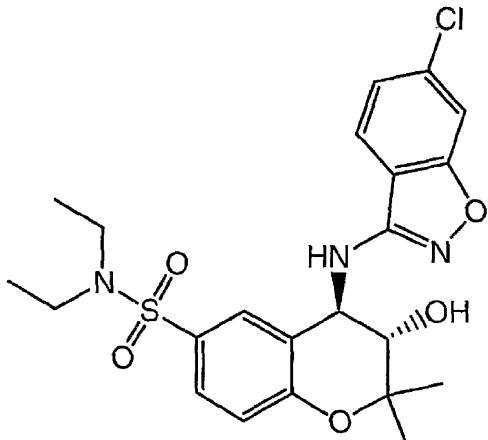
【0456】

4R - (6 - クロロ - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - イルアミノ) - 3S - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - スルホン酸ジエチルアミド (化合物 # 81)

【0457】

【化92】

10



20

【0458】

実施例 1 に記載の方法に従って (S, S) - 6 - ジエチルスルホニル - 2 , 2 - ジメチル - 1a , 7b - ジヒドロ - 2H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン及び 6 - クロロ - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0459】

¹H NMR : (CDCl₃) 7.80 (s, 1 H), 7.55 - 7.40 (m, 4 H), 6.85 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 5.20 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 4.90 (m, 1 H), 3.90 (m, 1 H), 3.60 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 3.10 (m, 4 H), 1.50 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 1.00 (t, J = 4.5 Hz, 6 H)
MS (m/z) : MH⁺ 480.

30

【実施例 6 3】

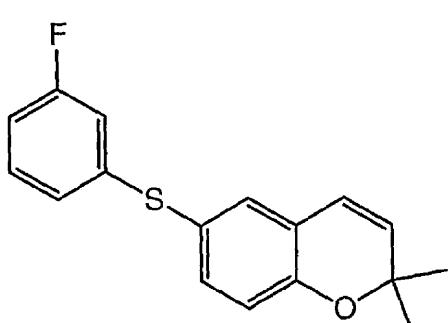
【0460】

6 - (3 - フルオロ - フェニルスルファニル) - 2 , 2 - ジメチル - 2H - クロメン

【0461】

【化93】

40



【0462】

実施例 4 9 における方法に従ってビス (3 - フルオロ - ベンゼン) - スルフィドを出発

50

材料として使用することにより、白色固体として主題化合物を調製した。

【0463】

¹H NMR : (CDCl₃) 7.95 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)

MS (m/z) : MH⁺ 335。

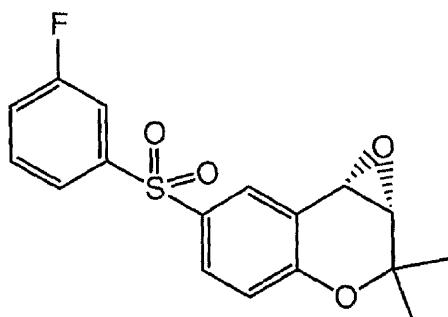
【実施例64】

【0464】

(S, S)-6-(3-フルオロ-フェニルスルホニル)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン

【0465】

【化94】



20

【0466】

実施例50における方法に従って6-(3-フルオロ-フェニルスルファニル)-2,2-ジメチル-2H-クロメン(実施例64におけるように調製)を出発材料として使用することにより、白色固体として主題化合物を調製した。

【0467】

¹H NMR : (CDCl₃) 7.95 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)

MS (m/z) : MH⁺ 335。

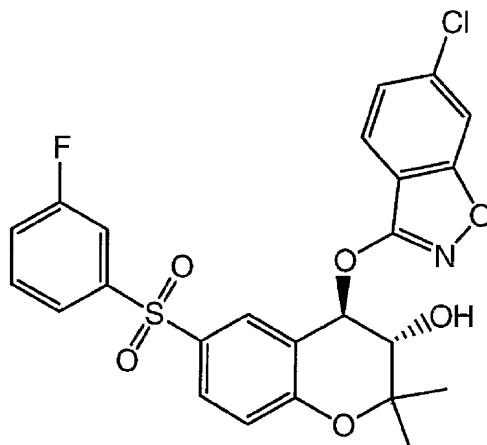
【実施例65】

【0468】

4R-(6-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルオキシ)-6-(3-フルオロ-ベンゼンスルホニル)-2,2-ジメチル-クロマン-3S-オール(化合物#9)

【0469】

【化95】



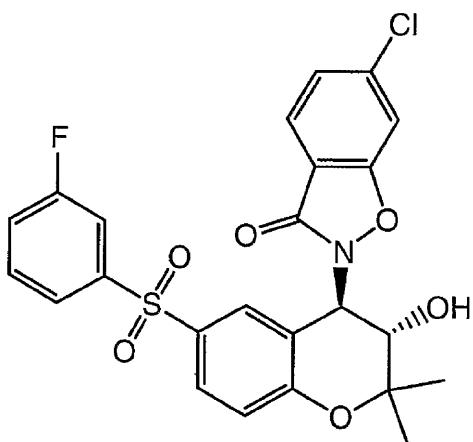
10

【0470】

及び 4R-6-クロロ-2-[6-(3-フルオロ-ベンゼンスルホニル)-3S-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-4-イル]-R-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オン (化合物#100)

【0471】

【化96】



20

【0472】

実施例1に記載の方法に従って (S,S)-6-(m-フルオロベンゼンスルホニル)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン及び6-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0473】

化合物#99:

¹H NMR: (CDCl₃) 8.00 (s, 1H), 7.80 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.00 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)
MS (m/z): MH⁺ 504.

40

【0474】

化合物#100:

¹H NMR: (CDCl₃) 7.75 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)

50

M S (m / z) : M H⁺ 504。

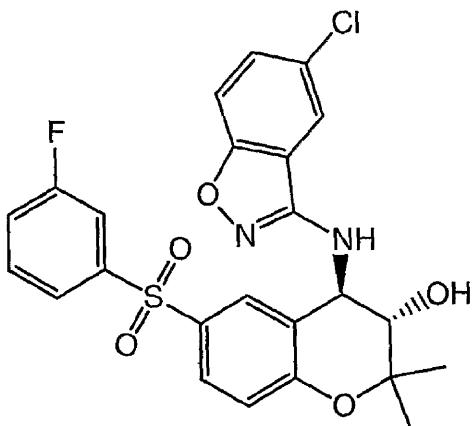
【実施例 6 6】

【0475】

4 R - (5 - クロロ - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - イルアミノ) - 6 - (3 - フルオロ - ベンゼンスルホニル) - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 3 S - オール (化合物 # 1 03)

【0476】

【化97】



10

20

【0477】

実施例 1 に記載の方法に従って (S , S) - 6 - (m - フルオロベンゼンスルホニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン及び 4 - (2 - クロロ - プロペニル) - イソオキサゾル - 3 - イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0478】

¹ H N M R : (C D C 13) 7.90 (s , 1 H) , 7.60 - 7.20 (m , 9 H) , 6.80 (d , J = 5.5 Hz , 1 H) , 5.60 (d , J = 5.5 Hz , 1 H) , 4.90 (m , 1 H) , 4.20 (br , 1 H) , 3.90 (d , J = 5.5 Hz , 1 H) , 1.50 (s , 3 H) , 1.35 (s , 3 H)

30

M S (m / z) : M H⁺ 503。

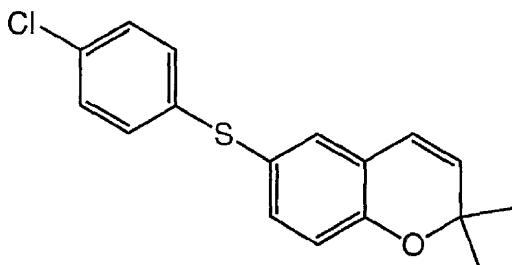
【実施例 6 7】

【0479】

6 - (4 - クロロ - フェニルスルファニル) - 2 , 2 - ジメチル - 2 H - クロメン

【0480】

【化98】



40

【0481】

実施例 4 9 における方法に従ってビス (4 - クロロ - フェニル) - スルフィドを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。M S (m / z) : M H⁺ 304.

【実施例 6 8】

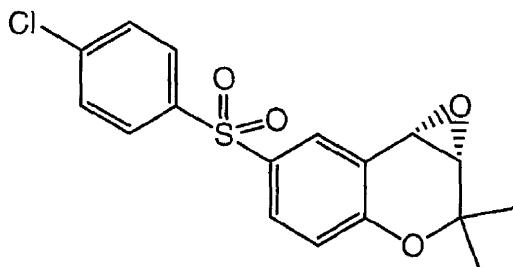
【0482】

50

(S, S)-6-(4-クロロ-ベンゼンスルホニル)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン

【0483】

【化99】



10

【0484】

実施例50の方法に従って6-(4-クロロ-ベンゼンスルファニル)-2,2-ジメチル-2H-クロメンを出発材料として使用することにより主題化合物を白色固体として調製した。

【0485】

¹H NMR: (CDCl₃) 7.95 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)
MS (m/z): MH⁺ 351。

20

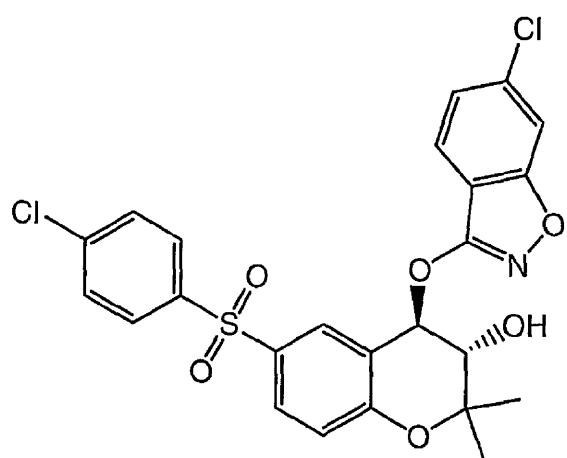
【実施例69】

【0486】

6-(4-クロロ-ベンゼンスルホニル)-4R-(6-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルオキシ)-2,2-ジメチル-クロマン-3S-オール(化合物#101)

【0487】

【化100】



30

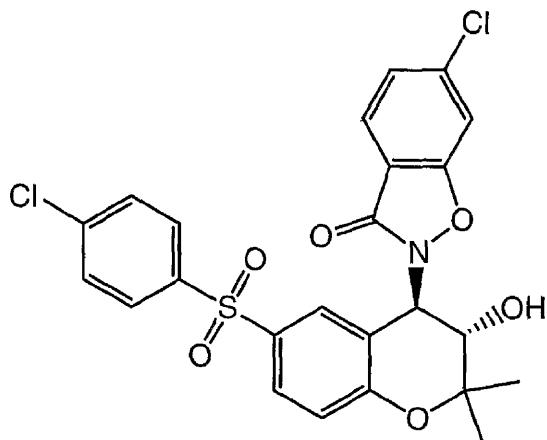
【0488】

及び6-クロロ-2-[6-(4-クロロ-ベンゼンスルホニル)-3S-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-4-イル]-R-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オン(化合物#102)

【0489】

40

【化101】



10

【0490】

実施例1に記載の方法に従って(*S*, *S*) - 6 - (*p* - クロロベンゼンスルホニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 *a* , 7 *b* - デヒドロ - 2 *H* - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [*a*] ナフタレン及び6 - クロロ - ベンゾ [*d*] イソオキサゾル - 3 - オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0491】

化合物 #101 :

¹ H NMR : (CDCl₃) 8.00 (s , 1 H) , 7.80 (m , 3 H) , 7.50 (m , 4 H) , 7.30 (m , 1 H) , 7.00 (d , J = 5.5 Hz , 1 H) , 5.90 (d , J = 4.5 Hz , 1 H) , 4.15 (m , 1 H) , 3.80 (d , J = 1.0 Hz , 1 H) , 1.50 (s , 3 H) , 1.35 (s , 3 H)

MS (m / z) : MH⁺ 521.

20

【0492】

化合物 #102 :

¹ H NMR : (CDCl₃) 7.70 (m , 4 H) , 7.55 (s , 1 H) , 7.35 (d , J = 5.0 Hz , 2 H) , 7.20 (d , J = 5.0 Hz , 1 H) , 7.10 (s , 1 H) , 7.00 (d , J = 5.5 Hz , 1 H) , 5.60 (d , J = 6.5 Hz , 1 H) , 4.15 (m , 1 H) , 4.00 (m , 1 H) , 1.55 (s , 3 H) , 1.30 (s , 3 H)

30

MS (m / z) : MH⁺ 504.

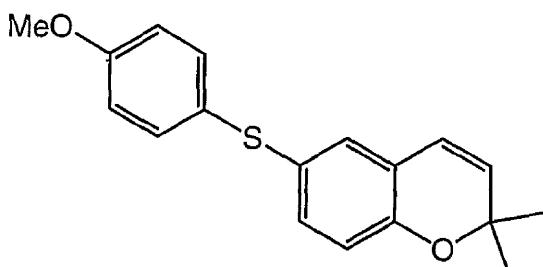
【実施例70】

【0493】

6 - (4 - メトキシ - フェニルスルファニル) - 2 , 2 - ジメチル - 2 *H* - クロメン

【0494】

【化102】



40

【0495】

実施例49の方法に従ってビス (4 - メトキシ - フェニル) - スルフィドを使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。 MS (m / z) : MH⁺ 299 .

【実施例71】

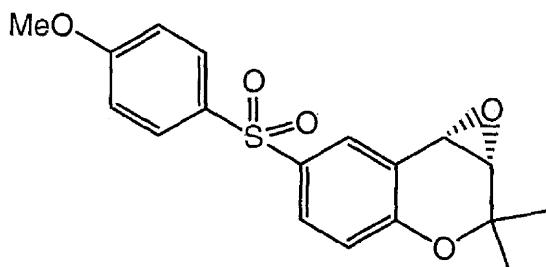
50

【0496】

(S,S)-6-(4-メトキシ-ベンゼンスルホニル)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン

【0497】

【化103】



10

【0498】

実施例50の方法に従って6-(4-メトキシフェニルスルファニル)-2,2-ジメチル-2H-クロメンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0499】

¹H NMR : (CDCl₃) 7.90 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.95 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)

20

MS (m/z) : MH⁺ 347。

【実施例72】

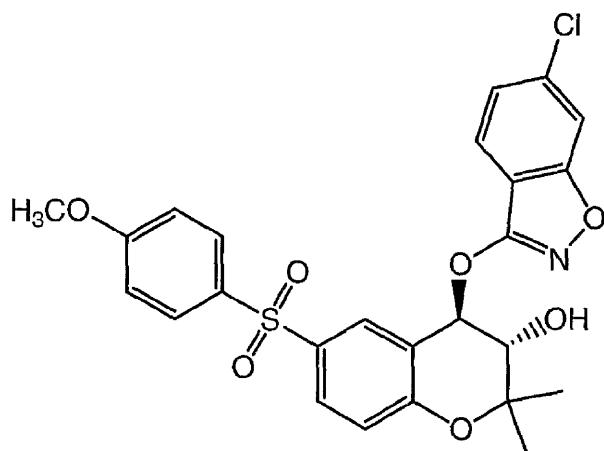
【0500】

4R-(6-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルオキシ)-6-(4-メトキシ-ベンゼンスルホニル)-2,2-ジメチル-クロマン-3S-オール(化合物#97)

【0501】

【化104】

30



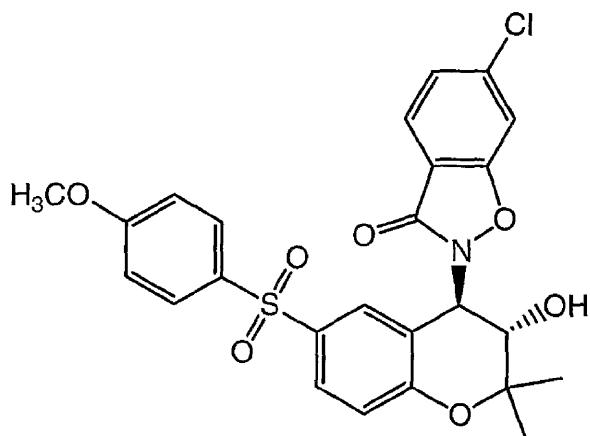
40

【0502】

及び6-クロロ-2-[3S-ヒドロキシ-6-(4-メトキシ-ベンゼンスルホニル)-2,2-ジメチル-クロマン-4-イル]-4R-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オン(化合物#98)

【0503】

【化105】



【0504】

実施例1に記載の方法に従って(*S*, *S*) - 6 - (*p* - メトキシベンゼンスルホニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 *a* , 7 *b* - ジヒドロ - 2 *H* - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [*a*] ナフタレン及び6 - クロロ - ベンゾ [*d*] イソオキサゾル - 3 - オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0505】

化合物 # 97 :

¹ H NMR : (CDCl₃) 7.90 (s , 1 H) , 7.80 (m , 3 H) , 7.50 (m , 2 H) , 7.30 (m , 1 H) , 6.90 (m , 3 H) , 5.85 (d , J = 4.5 Hz , 1 H) , 4.15 (m , 1 H) , 3.85 (m , 1 H) , 3.80 (s , 3 H) , 1.50 (s , 3 H) , 1.35 (s , 3 H)

MS (m / z) : MH⁺ 516.

【0506】

化合物 # 98 :

¹ H NMR : (CDCl₃) 7.70 (m , 4 H) , 7.50 (s , 1 H) , 7.20 (d , J = 5.0 Hz , 1 H) , 7.10 (s , 1 H) , 6.90 (d , J = 5.0 Hz , 1 H) , 6.85 (d , J = 5.5 Hz , 2 H) , 5.60 (d , J = 6.5 Hz , 1 H) , 4.15 (m , 1 H) , 3.80 (s , 3 H) , 1.55 (s , 3 H) , 1.30 (s , 3 H)

MS (m / z) : MH⁺ 516.

【実施例73】

【0507】

4R - (5 - クロロ - ベンゾ [*d*] イソオキサゾル - 3 - イルアミノ) - 6 - (4 - メトキシ - ベンゼンスルホニル) - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 3S - オール (化合物 # 104)

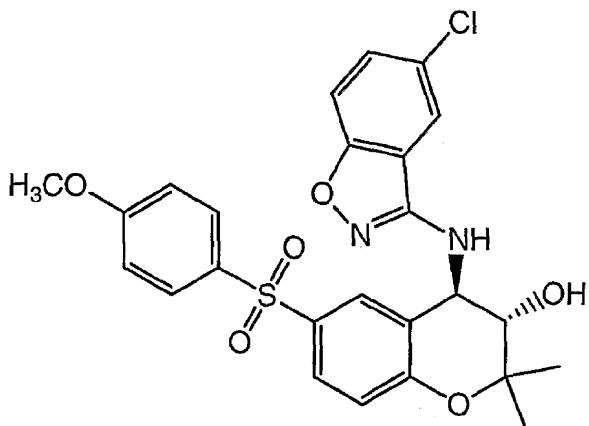
【0508】

20

20

30

【化106】



10

【0509】

実施例1に記載の方法に従って(*S*, *S*) - 6 - (*p* - クロロベンゼンスルホニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 *a* , 7 *b* - ジヒドロ - 2 *H* - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [*a*] ナフタレン及び5 - クロロ - ベンゾ [*d*] イソオキサゾル - 3 - イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0510】

¹ H NMR : (CDCl₃) 7.90 (s , 1 H) , 7.75 (d , J = 5.5 Hz , 2 H) , 7.60 (d , J = 5.5 Hz , 1 H) , 7.50 (d , J = 5.5 Hz , 1 H) , 7.40 (s , 1 H) , 7.18 (d , J = 5.5 Hz , 1 H) , 6.90 (d , J = 5.5 Hz , 2 H) , 6.85 (m , 1 H) , 5.60 (d , J = 5.5 Hz , 1 H) , 4.90 (m , 1 H) , 3.90 (m , 1 H) , 3.80 (s , 3 H) , 3.70 (d , J = 1.5 Hz , 1 H) , 1.50 (s , 3 H) , 1.35 (s , 3 H)
MS (m/z) : MH⁺ 515 。

20

【実施例74】

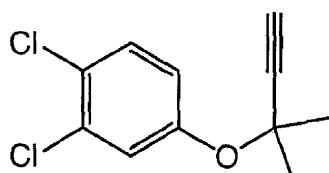
【0511】

1 , 2 - ジクロロ - 4 - (1 , 1 - ジメチル - プロプ - 2 - イニルオキシ) - ベンゼン

【0512】

30

【化107】



【0513】

2 - メチル - プト - 3 - イン - 2 - オール (1.68 g, 20ミリモル) (10 ml のアセトニトリル中) をDBU (20ミリモル) 及びトリフルオロ酢酸無水物 (20ミリモル) と 0°で処理した。生成された混合物を 0° で 20 分間攪拌し、次に DBU (22ミリモル) 及び CuCl₂ · H₂O (10 mg) を含む 3 , 4 - ジクロロフェノール溶液 (15 ml のアセトニトリル中) に約 10 分間にわたり同一温度で移した。反応混合物を 2 時間攪拌し、次に H₂O でクエンチした。酢酸エチルを添加して生成物を 2 回抽出した。有機層を生理食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮すると無色の液体として主題化合物を生成した。

40

【0514】

¹ H NMR : (CDCl₃) 7.32 (m , 2 H) , 7.05 (m , 1 H) , 1.62 (s , 6 H) 。

【実施例75】

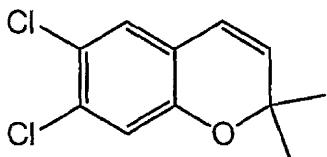
【0515】

50

6 , 7 - ジクロロ - 2 , 2 - ジメチル - 2 H - クロメン

【0516】

【化108】



【0517】

6 , 7 - ジクロロ - 2 , 2 - ジメチル - 2 H - クロメン (4 . 0 g 、 17 . 5 ミリモル) (30 ml の N , N - ジエチルアニリン (DNA) 中) を 180 度で 2 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、次に H₂O でクエンチした。酢酸エチルを添加して、生成物を 2 回抽出した。有機層を生理食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮すると無色の液体として主題化合物を生成した。 10

【0518】

¹H NMR : (CDCl₃) 7.32 (m , 2 H) , 7.05 (m , 1 H) , 1.62 (s , 6 H) 。 20

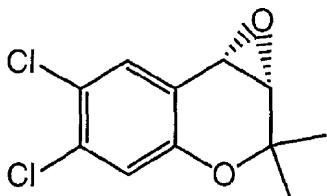
【実施例 76】

【0519】

(S , S) - 5 , 6 - ジクロロ - 2 , 2 - ジメチル - 1a , 7b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン 20

【0520】

【化109】



【0521】

実施例 50 の方法に従い 6 , 7 - ジクロロ - 2 , 2 - ジメチル - 2 H - クロメンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。 30

【0522】

¹H NMR : (CDCl₃) 7.30 (m , 1 H) , 6.70 (m , 1 H) , 4.49 (m , 1 H) , 3.50 (m , 1 H) , 1.60 (s , 3 H) , 1.25 (s , 3 H)
MS (m/z) : MH⁺ 244 。

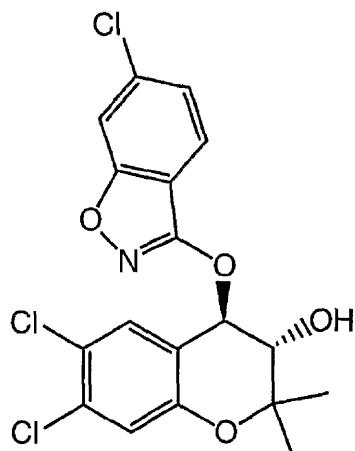
【実施例 77】

【0523】

6 , 7 - ジクロロ - 4R - (6 - クロロ - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - イルオキシ) - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 3S - オール (化合物 # 93) 40

【0524】

【化110】



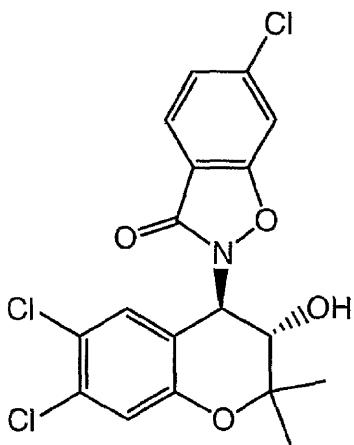
10

【0525】

及び 6 - クロロ - 2 - (6 , 7 - デクロロ - 3S - ヒドロキシ - 2 , 2 - デメチル - クロマン - 4 - イル) - R - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - オン (化合物 # 94)

【0526】

【化111】



20

【0527】

実施例1の方法に従って (S , S) - 5 , 6 - デクロロ - 2 , 2 - デメチル - 1a , 7b - デヒドロ - 2H - 1 , 3 - デオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン及び 6 - クロロ - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - オンを出発材料として使用することにより、白色固体として主題化合物を生成した。

【0528】

化合物 # 94 :

¹H NMR : (CDCl₃) 7.50 (d , J = 5.0 Hz , 1 H) , 7.35 (d , J = 5.0 Hz , 1 H) , 7.15 (m , 2 H) , 6.80 (d , J = 5.0 Hz , 1 H) , 5.65 (d , J = 4.5 Hz , 1 H) , 4.80 (br , 1 H) , 4.20 (d , J = 4.5 Hz , 1 H) , 1.55 (s , 3 H) , 1.35 (s , 3 H)
MS (m / z) : MH⁺ 414。

40

【0529】

化合物 # 93 :

¹H NMR : (CDCl₃) 7.50 (d , J = 4.0 Hz , 1 H) , 7.45 (s , 1 H) , 7.40 (d , J = 4.0 Hz , 1 H) , 7.25 (m , 1 H) , 6.80 (d , J = 5.0 Hz , 1 H) , 5.85 (d , J = 1.0 Hz , 1 H) , 4.30 (m , 1 H) , 3.70 (d , J = 2.0 Hz , 1 H) , 1.55 (s , 6 H)
MS (m / z) : MH⁺ 414。

50

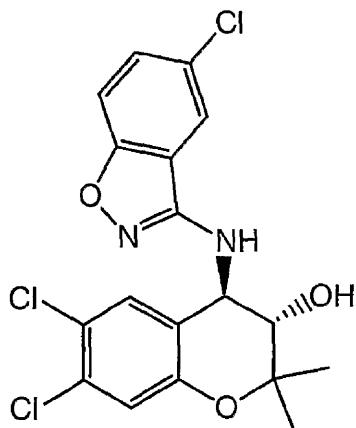
【実施例 7 8】

【0 5 3 0】

6 , 7 - ジクロロ - 4 R - (5 - クロロ - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - イルアミノ) - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 3 S - オール (化合物 # 9 1)

【0 5 3 1】

【化 1 1 2】



10

【0 5 3 2】

実施例 1 の方法に従って (S , S) - 5 , 6 - ジクロロ - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン及び 5 - クロロ - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - イルアミンを出発材料として使用することにより、白色固体として主題化合物を生成した。

20

【0 5 3 3】

¹ H N M R : (C D C 1 ₃) 7 . 5 5 (s , 1 H) , 7 . 4 5 (d , J = 4 . 5 H z , 1 H) , 7 . 3 0 (d , J = 4 . 5 H z , 2 H) , 6 . 9 0 (d , J = 4 . 5 H z , 1 H) , 6 . 8 5 (m , 1 H) , 5 . 0 0 (m , 1 H) , 4 . 8 5 (m , 1 H) , 4 . 2 5 (m , 1 H) , 1 . 5 0 (s , 3 H) , 1 . 3 5 (s , 3 H)
M S (m / z) : M N a ⁺ 4 3 5 。

30

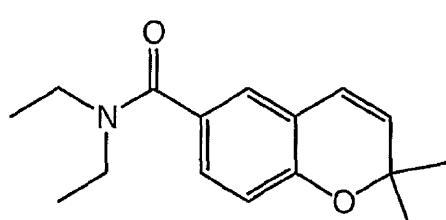
【実施例 7 9】

【0 5 3 4】

2 , 2 - ジメチル - 2 H - クロメン - 6 - カルボン酸ジエチルアミド

【0 5 3 5】

【化 1 1 3】



40

【0 5 3 6】

実施例 4 9 の方法に従い、6 - プロモ - 2 , 2 - ジメチル - 2 H - クロメンを出発材料として使用することにより、白色固体として主題化合物を調製した。

【0 5 3 7】

¹ H N M R : (C D C 1 ₃) 7 . 1 0 (m , 1 H) , 7 . 0 5 (s , 1 H) , 6 . 7 5 (m , 1 H) , 6 . 3 0 (m , 1 H) , 5 . 6 5 (m , 1 H) , 3 . 4 0 (m , 4 H) , 1 . 4 5 (s , 6 H) , 1 . 1 5 (m , 6 H)
M S (m / z) : M H ⁺ 2 6 0 。

50

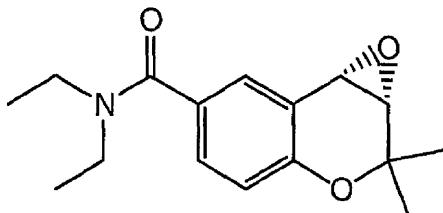
【実施例 8 0】

【0 5 3 8】

(S,S)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボン酸ジエチルアミド

【0539】

【化114】



10

【0540】

実施例50の方法に従って、2,2-ジメチル-2H-クロメン-6-カルボン酸ジエチルアミド(実施例79)を出発材料として使用することにより、白色固体として主題化合物を調製した。

【0541】

¹H NMR : (CDCl₃) 7.40 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.40 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.20 (m, 6H)
MS (m/z) : MH₂O⁺ 294。

【実施例81】

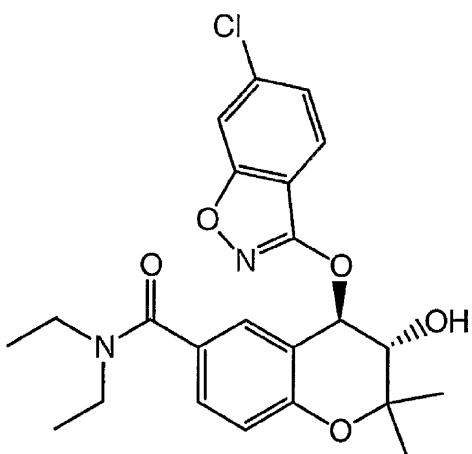
20

【0542】

4R-(6-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルオキシ)-3S-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボン酸ジエチルアミド(化合物#90)

【0543】

【化115】



30

【0544】

実施例1の方法に従って、(S,S)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボン酸ジエチルアミド及び6-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オンを出発材料として使用することにより、白色固体として主題化合物を調製した。

40

【0545】

¹H NMR : (CDCl₃) 7.55 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 6.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.15 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.40 (m, 4H), 3.20 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.20 (m, 6H)
MS (m/z) : MH⁺ 446。

【実施例82】

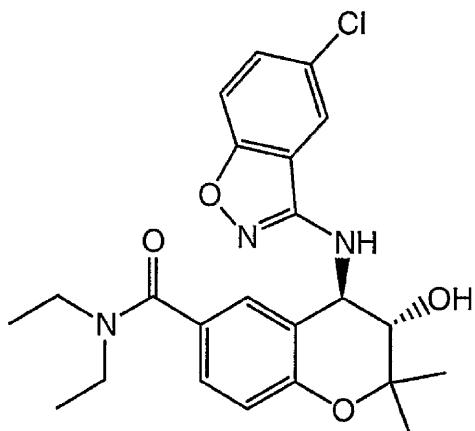
50

【0546】

4R-(5-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルアミノ)-3S-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボン酸ジエチルアミド(化合物#89)

【0547】

【化116】



10

【0548】

実施例1の方法に従って(S,S)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボン酸ジエチルアミド及び5-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルアミンを出発材料として使用することにより、白色固体として主題化合物を調製した。

20

【0549】

¹H NMR : (CDCl₃) 7.40 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), 6.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.60 - 4.30 (m, 4H), 3.10 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.15 (m, 6H)
MS (m/z) : MH⁺ 444.

20

【実施例83】

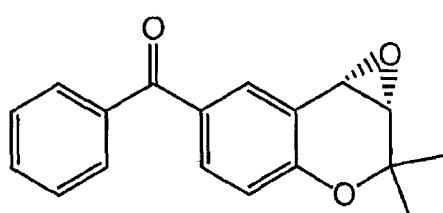
【0550】

30

(S,S)-(2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-イル)-フェニル-メタノン

【0551】

【化117】



40

【0552】

実施例50の方法に従って、(2,2-ジメチル-2H-クロメン-6-イル)-フェニル-メタノンを出発材料として使用することにより、白色固体として主題化合物を調製した。

【0553】

¹H NMR : (CDCl₃) 7.90 (s, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.55 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 1.60 (m, 6H)
MS (m/z) : MH⁺ 299.

40

【実施例84】

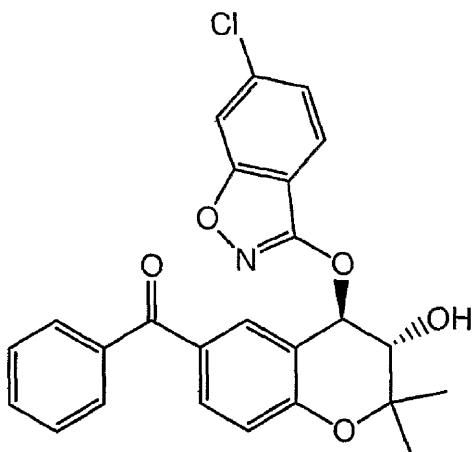
50

【0554】

4R-(6-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルオキシ)-3S-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-イル]-フェニル-メタノン(化合物#95)

【0555】

【化118】



10

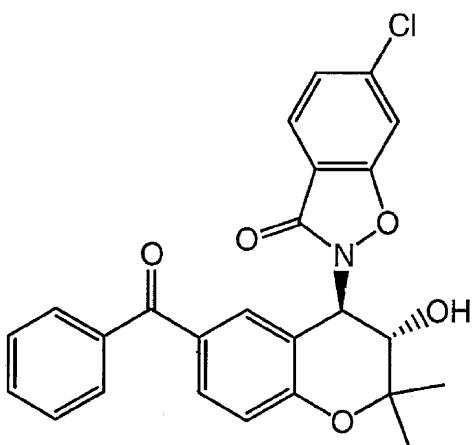
【0556】

及び2-(6-ベンゾイル-3S-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-4-イル)-6-クロロ-4R-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オン(化合物#96)

20

【0557】

【化119】



30

【0558】

実施例1の方法に従って、(S,S)-(2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-イル)-フェニル-メタノン及び6-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オンを出発材料として使用することにより、白色固体として主題化合物を調製した。

【0559】

40

化合物#95:

¹H NMR: (CDCl₃) 8.05 (s, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.60-7.40 (m, 5H), 7.30 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.15 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)

MS (m/z): MH⁺ 450.

【0560】

化合物#96:

¹H NMR: (CDCl₃) 7.75 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.45 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 6.95 (d, J = 4.5

50

H z , 1 H) , 5.70 (m , 1 H) , 4.20 (d , J = 5.0 Hz , 1 H) , 3.80 (b r , 1 H) , 1.60 (s , 3 H) , 1.40 (s , 3 H)
MS (m / z) : MH⁺ 450。

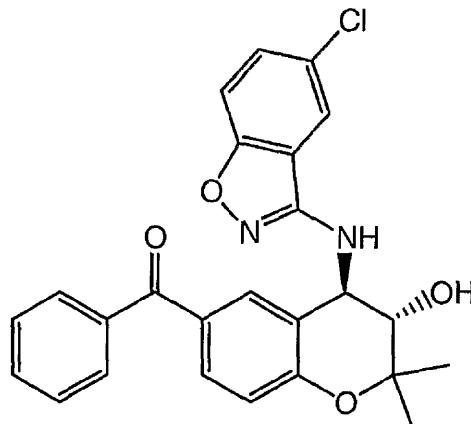
【実施例 8 5】

【0561】

[4R-(5-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルアミノ)-3S-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-イル]-フェニル-メタノン(化合物#92)

【0562】

【化120】



10

20

【0563】

実施例 1 の方法に従って、(S,S)-(2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-イル)-フェニル-メタノン及び5-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルアミンを出発材料として使用することにより、白色固体として主題化合物を調製した。

【0564】

¹H NMR : (CDC13) 7.90 (s, 1 H) , 7.70 (s, 1 H) , 7.50 (m, 4 H) , 7.30 (m, 3 H) , 7.25 (m, 1 H) , 6.75 (d, J = 4.5 Hz, 1 H) , 5.65 (d, J = 4.5 Hz, 1 H) , 5.00 (m, 1 H) , 4.20 (b r, 1 H) , 3.70 (d, J = 4.5 Hz, 1 H) , 1.45 (s, 3 H) , 1.30 (s, 3 H)
MS (m / z) : MH⁺ 449。

30

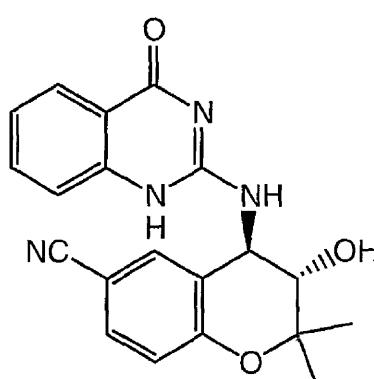
【実施例 8 6】

【0565】

3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-(4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルアミノ)-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#118)

【0566】

【化121】



40

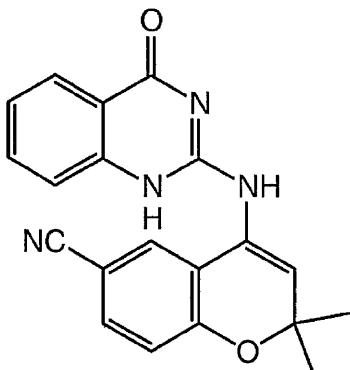
【0567】

50

及び 2 , 2 - ジメチル - 4 - (4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イルアミノ) - 2 H - クロメン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 4 6)

【 0 5 6 8 】

【 化 1 2 2 】



10

【 0 5 6 9 】

実施例 1 の方法に従って、 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン - 6 - カルボニトリル及び 2 - アミノ - 1 H - キナゾリン - 4 - オンを出発材料として使用することにより、白色固体として主題化合物を調製した。

【 0 5 7 0 】

20

化合物 # 1 1 8 :

¹ H N M R : (C D C 1 ₃) 6 . 9 5 ~ 7 . 8 5 (m , 7 H) , 5 . 2 0 (s , b r , 1 H) , 5 . 0 5 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 4 . 1 0 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 1 . 5 5 (s , 3 H) , 1 . 4 1 (s , 3 H)

M S (m / z) : M H ⁺ 3 6 3 。

【 0 5 7 1 】

化合物 # 4 6 :

M S (m / z) : M H ⁺ 3 4 5 。

【 実施例 8 7 】

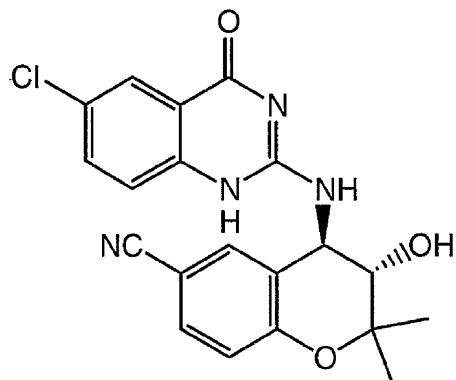
30

【 0 5 7 2 】

4 - (6 - クロロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 7)

【 0 5 7 3 】

【 化 1 2 3 】



40

【 0 5 7 4 】

4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル ((5 ミリモル) 及び 6 - クロロ - 2 - メトキシ - 1 H - キナゾリン - 4 - オン (5 ミリモル) (1 5 mL のトルエン中) をシール管中で 1 5 0 ° で 4 時間加熱した。溶媒を除去し、残渣をヘキサン及び酢酸エチルを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると白色固体としての主題化合物を生成した。

50

【0575】

¹H NMR : (CDCI₃) 7.95 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.38 (s, 3H).
MS (m/z) : MH⁺ 398.

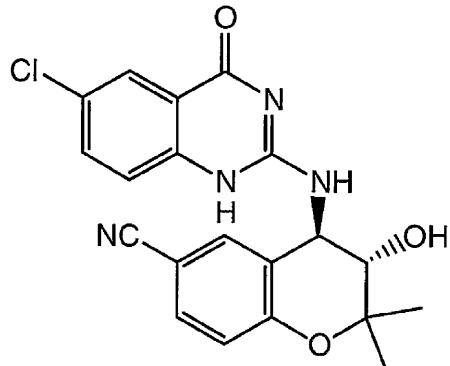
【実施例88】

【0576】

(3S,4R)-4-(6-クロロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルアミノ)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#64)

【0577】

【化124】



10

20

【0578】

実施例8の方法に従って(3S,4R)-4-アミノ-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリルを出発材料として使用することにより、主題化合物を固体として調製した。

【0579】

本生成物の¹H NMRは実施例87のものと同様であった。

【実施例89】

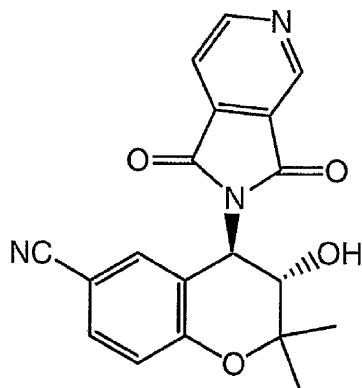
30

【0580】

4R-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)-3S-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#26)

【0581】

【化125】



40

【0582】

(3S,4R)-4-アミノ-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル(1ミリモル)及びフロ[3,4-c]ピリジン-1,3-ジオン(1ミリ

50

モル) (5 ml のトルエン中) をシール管中で 120 °C で 10 時間加熱した。反応混合物を冷却し、溶媒を除去した。残渣をヘキサン：酢酸エチル(1:1)を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると黄色の固体としての主題化合物を生成した。

【0583】

¹H NMR : (CDCl₃) 9.05 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 9.00 ~ 9.10 (br, s, 1H), 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 8.0, 5.8 Hz, 1H), 3.32 (s, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.38 (s, 3H)

MS (m/z) : MH⁺ 350.

10

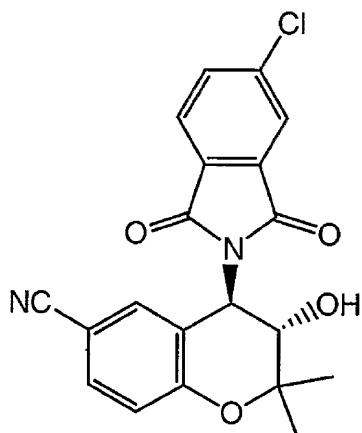
【実施例 90】

【0584】

4 - (5 - クロロ - 1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドル - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 115)

【0585】

【化 126】



20

【0586】

実施例 89 の方法に従って (3S, 4R) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル及び 5 - クロロ - イソベンゾフラン - 1 , 3 - ジオンを出発材料として使用することにより、主題化合物を淡黄色の固体として調製した。

【0587】

¹H NMR : (CDCl₃) 7.80 - 7.70 (m, 3H), 7.40 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)

MS (m/z) : MH⁺ 351.

30

【実施例 91】

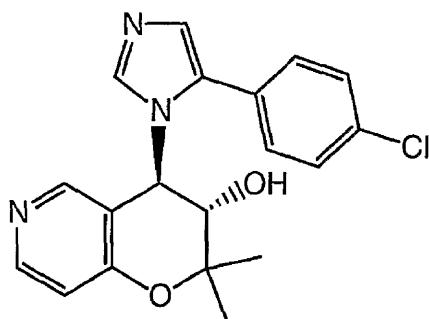
【0588】

4 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - イミダゾル - 1 - イル] - 2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ピラノ[3 , 2 - c]ピリジン - 3 - オール (化合物 # 113)

40

【0589】

【化127】



10

【0590】

実施例1の方法に従い、(±)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-6-アザ-シクロプロパ[a]ナフタレン(文献で知られた化合物)及び5-(4-クロロ-フェニル)-1H-イミダゾールを出発材料として使用することにより、主題化合物を淡黄色の固体として調製した。

【0591】

¹H NMR: (MeOD) 8.20 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.30 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.45 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.32 (s, 3H) 20
MS (m/z): MH⁺ 356.

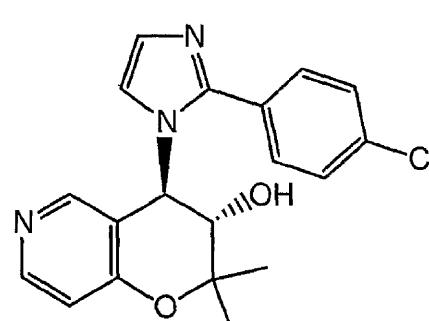
【実施例92】

【0592】

4-[2-(4-クロロ-フェニル)-イミダゾル-1-イル]-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[3,2-c]ピリジン-3-オール(化合物#111)

【0593】

【化128】



30

【0594】

実施例1の方法に従い、(±)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-6-アザ-シクロプロパ[a]ナフタレン及び2-(4-クロロ-フェニル)-1H-イミダゾールを出発材料として使用することにより、主題化合物を淡黄色の固体として調製した。

【0595】

¹H NMR: (CDCl₃) 8.20 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.25 (s, 3H) 40
MS (m/z): MH⁺ 356.

【実施例93】

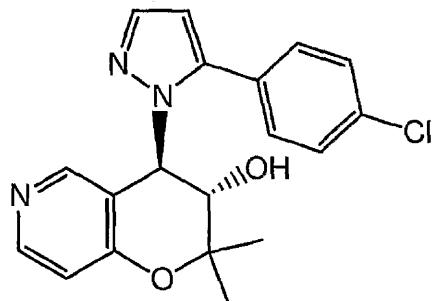
【0596】

50

4 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - ピラゾル - 1 - イル] - 2 , 2 - ジメチル - 3 ,
4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [3 , 2 - c] ピリジン - 3 - オール (化合物 # 108)

【 0597 】

【 化 129 】



10

【 0598 】

実施例 1 の方法に従い、(±) - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - 6 - アザ - シクロプロパ [a] ナフタレン及び 5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 H - ピラゾールを出発材料として使用することにより、主題化合物を淡黄色の固体として調製した。

【 0599 】

¹ H NMR : (CDCl₃) 8.20 (m , 1 H) , 7.70 (s , 2 H) , 7.60 (s , 1 H) , 7.32 (m , 2 H) , 7.22 (m , 2 H) , 6.70 (m , 2 H) , 5.00 (d , J = 3.6 Hz , 1 H) , 3.72 (d , J = 3.6 Hz , 1 H) , 1.60 (s , 3 H) , 1.30 (s , 3 H)
MS (m / z) : MH⁺ 356 。

20

【 実施例 94 】

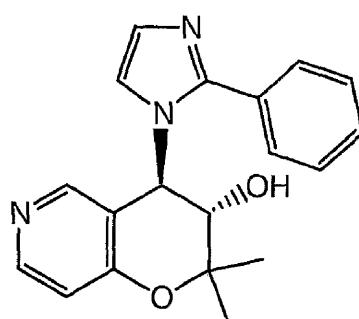
【 0600 】

2 , 2 - ジメチル - 4 - (2 - フェニル - イミダゾル - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [3 , 2 - c] ピリジン - 3 - オール (化合物 # 105)

【 0601 】

【 化 130 】

30



【 0602 】

実施例 1 の方法に従い、(±) - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - 6 - アザ - シクロプロパ [a] ナフタレン及び 2 - フェニル - 1 H - イミダゾールを出発材料として使用することにより、主題化合物を淡黄色の固体として調製した。

40

【 0603 】

¹ H NMR : (CDCl₃) 8.20 (m , 1 H) , 7.80 (m , 2 H) , 7.50 (s , 1 H) , 7.40 (m , 3 H) , 6.75 (m , 2 H) , 6.40 (s , 1 H) , 6.55 (s , 1 H) , 5.45 (m , 1 H) , 3.75 (m , 1 H) , 1.55 (s , 3 H) , 1.22 (s , 3 H)
MS (m / z) : MH⁺ 356 。

50

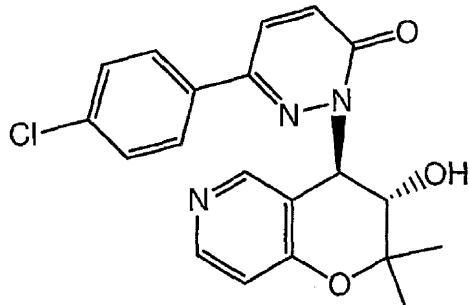
【実施例 9 5】

【0 6 0 4】

6 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 - イル) - 2 H - ピリダジン - 3 - オン (化合物 # 1 1 2)

【0 6 0 5】

【化 1 3 1】



10

【0 6 0 6】

実施例 1 の方法に従い、(±) - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - 6 - アザ - シクロプロパ [a] ナフタレン及び 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 H - ピリダジン - 3 - オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を淡黄色の固体として調製した。

20

【0 6 0 7】

¹ H N M R : (M e O D) 8 . 5 0 (s , 1 H) , 8 . 2 5 (m , 2 H) , 8 . 0 5 (m , 1 H) , 7 . 7 5 (m , 1 H) , 7 . 4 0 (m , 2 H) , 7 . 3 0 (s , 1 H) , 6 . 8 0 (m , 1 H) , 4 . 6 0 (m , 1 H) , 3 . 5 0 (m , 1 H) , 1 . 5 5 (s , 3 H) , 1 . 2 5 (s , 3 H)

M S (m / z) : M H ⁺ 3 8 4 。

【実施例 9 6】

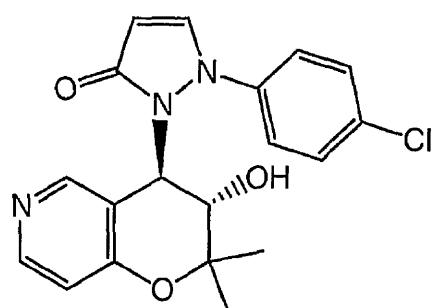
【0 6 0 8】

1 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロ - ピラゾル - 3 - オン (化合物 # 1 1 0)

30

【0 6 0 9】

【化 1 3 2】



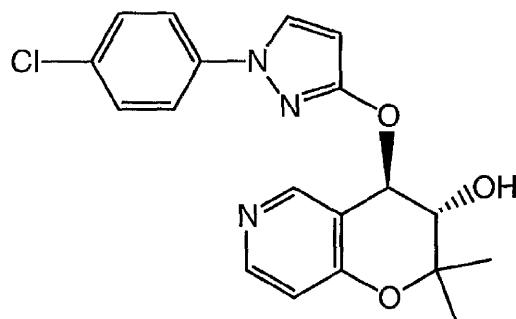
40

【0 6 1 0】

及び 4 - [1 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 H - ピラゾル - 3 - イルオキシ] - 2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [3 , 2 - c] ピリジン - 3 - オール (化合物 # 1 0 9)

【0 6 1 1】

【化133】



10

【0612】

実施例1の方法に従い、(±)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-6-アザ-シクロプロパ[a]ナフタレン及び1-(4-クロロ-フェニル)-1,2-ジヒドロ-ピラゾル-3-オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を淡黄色の固体として調製した。

【0613】

化合物#110:

¹H NMR: (CDCl₃) 8.60 (s, 1H), 8.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.50 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)
MS (m/z): MH⁺ 356.

【0614】

化合物#109:

MS (m/z): MH⁺ 356.

【実施例97】

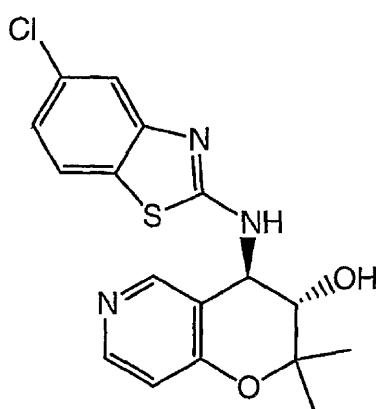
【0615】

4-(5-クロロ-ベンゾチアゾル-2-イルアミノ)-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[3,2-c]ピリジン-3-オール(化合物#106)

30

【0616】

【化134】



40

【0617】

実施例1の方法に従い、(±)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-6-アザ-シクロプロパ[a]ナフタレン及び5-クロロ-ベンゾチアゾル-2-イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化合物を淡黄色の固体として調製した。

【0618】

¹H NMR: (CDCl₃) 7.50 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 6.8

50

5 (s , 1 H) , 6 . 7 5 (m , 1 H) , 5 . 0 5 (b r , 1 H) , 1 . 6 0 (s , 6 H)
 M S (m / z) : M H ⁺ 3 6 2 。

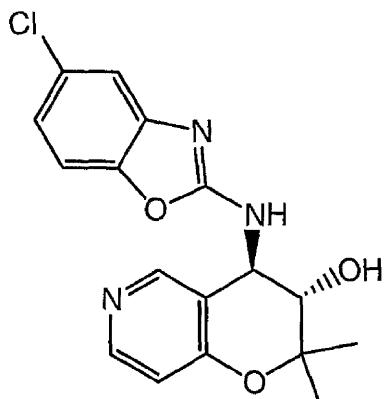
【実施例 9 8】

【0 6 1 9】

4 - (5 - クロロ - ベンゾオキサゾル - 2 - イルアミノ) - 2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 -
ジヒドロ - 2 H - ピラノ [3 , 2 - c] ピリジン - 3 - オール (化合物 # 1 0 7)

【0 6 2 0】

【化 1 3 5】



10

20

30

40

【0 6 2 1】

実施例 1 の方法に従い、(±) - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - 6 - アザ - シクロプロパ [a] ナフタレン及び 5 - クロロ - ベンゾオキサゾル - 2 - イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化合物を淡黄色の固体として調製した。

【0 6 2 2】

¹ H N M R : (C D C 1 ₃) 8 . 4 0 (s , 1 H) , 8 . 1 5 (d , J = 2 . 9 H z , 1 H) , 7 . 1 5 - 7 . 0 0 (m , 3 H) , 6 . 6 5 (d , J = 2 . 9 H z , 1 H) , 5 . 0 0 (m , 1 H) , 3 . 8 0 (d , J = 5 . 1 H z , 1 H) , 3 . 2 0 (d , J = 5 . 1 H z , 1 H) , 1 . 5 0 (s , 3 H) , 1 . 3 5 (s , 3 H)
 M S (m / z) : M H ⁺ 3 4 6 。

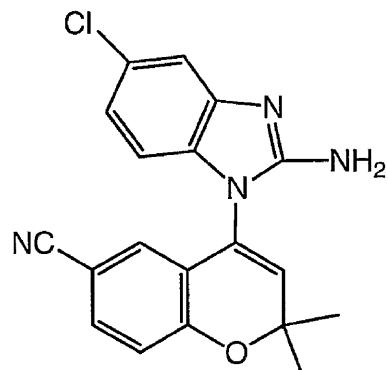
【実施例 9 9】

【0 6 2 3】

4 - (2 - アミノ - 5 - クロロ - ベンズイミダゾル - 1 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 2 H - クロメン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 4 5)

【0 6 2 4】

【化 1 3 6】



【0 6 2 5】

実施例 1 の方法に従い、(2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン - 6 - イル) - フェニル - メタノン及び 5 - ク

50

□□ - 1 H - ベンズイミダゾル - 2 - イルアミンを出発材料として使用することにより、
主題化合物を白色固体として調製した。

【0626】

¹H NMR : (CDCl₃) 7.50 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.00 (br, 2H), 1.65 (s, 6H)

MS (m/z) : MH⁺ 351.

【実施例100】

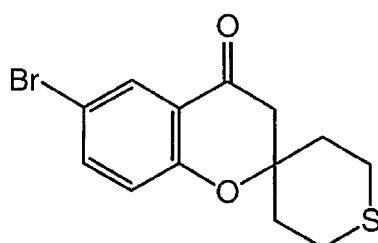
【0627】

2,2-(テトラヒドロ-4-チオピラニル)-4-オキソ-6-ブロモ-クロマン

10

【0628】

【化137】



【0629】

20

1-(5-ブロモ-2-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン(43ミリモル)及びテトラヒドロ-チオピラン-4-オン(43ミリモル)をピロリジン(13ミリモル)(100mLのトルエン中)とディーン・スタークフラスコ中で1晩還流した。水を除去後、反応混合物を1NのHCl、水、生理食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮すると、無色の油として主題化合物を生成した。

【0630】

¹H NMR : (CDCl₃) 7.98 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.05 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.45 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.82 (t, J = 8.0 Hz, 2H)。

30

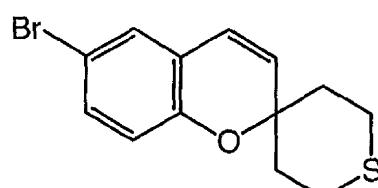
【実施例101】

【0631】

6-ブロモ-2,2-(テトラヒドロ-4-チオピラニル)-2H-クロメン

【0632】

【化138】



40

【0633】

実施例93で調製した2,2-(テトラヒドロ-4-チオピラニル)-4-オキソ-6-ブロモ-クロメン(5ミリモル)をNaBH₄(10mLのMeOH中)で-10~30分間処理した。反応混合物を氷中に注入し、次に溶媒を除去した。残渣をDCMで3回抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過、濃縮すると固体残渣を生成した。更に精製せずに、固体を触媒量のpTSA(~50mg)とともにトルエン(20mL)中で4時間還流した。次に反応混合物を飽和NaHCO₃、生理食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過、濃縮すると粗生成物を生成した。粗生成物をヘキサン及び酢酸エチルを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、無

50

色の油として主題化合物を生成した。

【0634】

¹H NMR : (CDCl₃) 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.45 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.38 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.80 (t, J = 8.8 Hz, 2H)。

【実施例102】

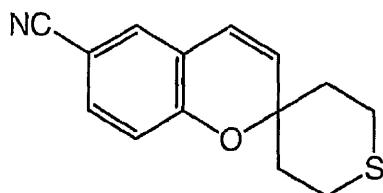
【0635】

6 - シアノ - 2 , 2 - (テトラヒドロ - 4 - チオピラニル) - 2 H - クロメン

10

【0636】

【化139】



【0637】

実施例94で調製された6 - ブロモ - 2 , 2 - (テトラヒドロ - 4 - チオピラニル) - 2 H - クロメン (14ミリモル) をCuCN (28ミリモル) (50mLのDMF中) で100℃で6時間処理した。冷却した反応混合物をシーライトパッドをとおして濾過し、残渣を酢酸エチルと水間に分配した。有機層を生理食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過、濃縮すると粗生成物を生成した。粗生成物をヘキサン及び酢酸エチルを使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、無色の油として主題化合物を生成した。

20

【0638】

¹H NMR : (CDCl₃) 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 2.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.85 (t, J = 9.5 Hz, 2H)。

30

【実施例103】

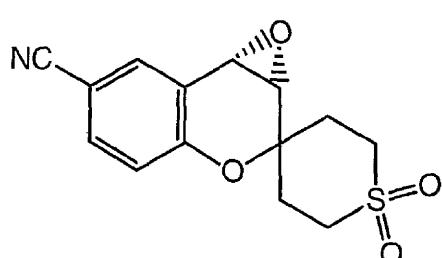
【0639】

(S,S)-2,2-(テトラヒドロ-4-スルホニルピラニル)-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル

40

【0640】

【化140】



【0641】

実施例50の方法に従って6 - シアノ - 2 , 2 - (テトラヒドロ - 4 - チオピラニル) - 2 H - クロメンを出発材料として使用することにより、主題化合物を淡黄色の固体として調製した。

【0642】

50

¹ H NMR : (CDC₁₃) 7.72 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.2 ~ 2.10 (m, 8H) MS (m/z) : MNa⁺ 314.

【实施例 104】

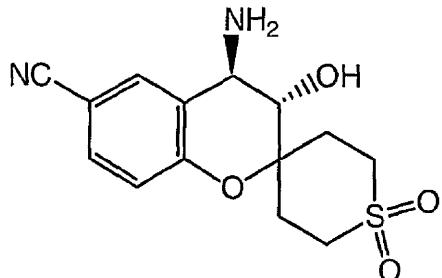
〔 0 6 4 3 〕

(3 S , 4 R) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - (テトラヒドロ - 4 - スルホ二
ルピラニル) - クロマン - 6 - カルボニトリル

【 0 6 4 4 】

【化 1 4 1】

10



〔 0 6 4 5 〕

実施例 103 で調製された (S, S)-2,2-(テトラヒドロ-4-スルホニルピラニル)-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル (10ミリモル) を 7N の NH₃ (20mL の MeOH 中) で室温で 3 日間処理した。溶媒を除去し、残渣を乾燥すると、淡黄色の固体として主題化合物を生成した。

【 0 6 4 6 】

¹ H NMR : (CDCl₃) 7.77 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.60 ~ 2.10 (m, 8H).
MS (m/z) : MH⁺ 314.

【实施例 105】

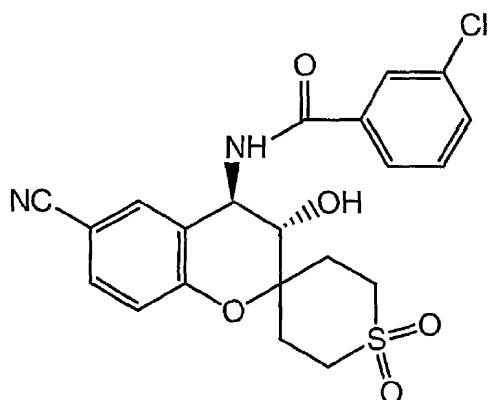
30

(0 6 4 7)

(3 S , 4 R) - 3 - クロロ - N - [6 - シアノ - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - (テトラヒドロ - 4 - スルホニルピラニル) - クロマン - 4 - イル] - ベンズアミド (化合物 # 201)

【 0 6 4 8 】

【化 1 4 2】



〔 0 6 4 9 〕

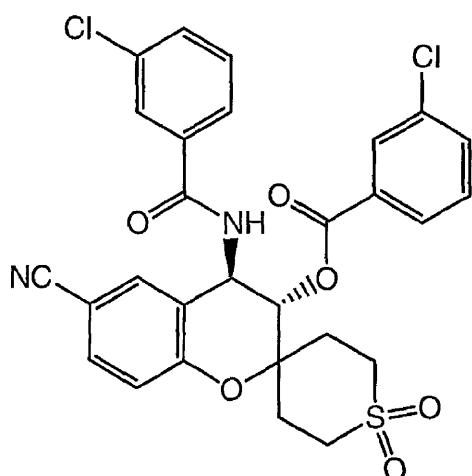
及び (3 S , 4 R) - 3 - クロロ - 安息香酸 4 - (3 - クロロ - ベンゾイルアミノ) - 6 - シアノ - 2 , 2 - (テトラヒドロ - 4 - スルホニルピラニル) - クロマン - 4 - イルエ

50

ステル(化合物#202)

【0650】

【化143】



10

【0651】

実施例97で調製された(3S,4R)-4-アミノ-3-ヒドロキシ-2,2-(テトラヒドロ-4-スルホニルピラニル)-クロマン-6-カルボニトリル(2ミリモル)をEt₃N(5ミリモル)、次にm-クロロベンゾイルクロリド(4ミリモル)(10mLのDCM中)で0℃で2時間処理した。反応混合物を飽和NaHCO₃でクエンチした。有機層を生理食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過、濃縮すると粗生成物を生成した。次に粗生成物をヘキサン及び酢酸エチルを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると白色固体として主題化合物を生成した。

20

【0652】

化合物#201:

¹H NMR: (CDCl₃) 7.82(s, 1H), 7.70(d, J = 6.5Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 7.60(t, J = 6.0Hz, 2H), 7.48(t, J = 6.0Hz, 1H), 7.05(d, J = 7.5Hz, 1H), 6.48(d, J = 2.5Hz, 1H), 5.25(t, J = 8.5Hz, 1H), 3.90(d, J = 7.8Hz, 1H), 3.60(m, 1H), 3.25~2.65(m, 5H), 2.15(m, 2H) MS(m/z): MH⁺ 445.

30

【0653】

化合物#202:

¹H NMR: (CDCl₃) 7.98(s, 1H), 7.90(d, J = 7.5Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.62~7.43(m, 6H), 7.10(d, J = 6.0Hz, 1H), 6.53(d, J = 5.5Hz, 1H), 5.78(t, J = 7.5Hz, 1H), 5.55(t, J = 8.5Hz, 1H), 3.95(m, 1H), 3.70(m, 1H), 3.35(m, 1H), 3.10(m, 1H), 2.75~2.00(m, 5H) MS(m/z): MH⁺ 583.

40

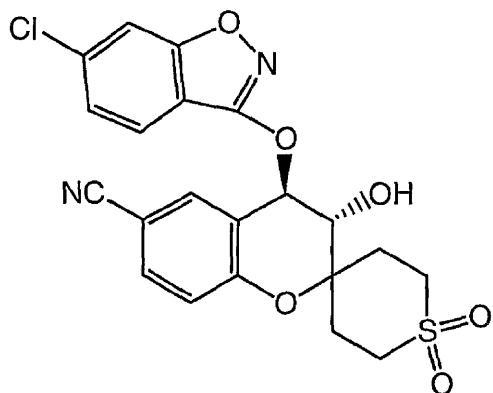
【実施例106】

【0654】

(3S,4R)-4-(6-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルオキシ)-2,2-(テトラヒドロ-4-スルホニルピラニル)-3-ヒドロキシ-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#200)

【0655】

【化144】



10

【0656】

実施例1の方法に従って、実施例103で調製された(*S*, *S*) - 2, 2 - (テトラヒドロ - 4 - スルホニルピラニル) - 1a, 7b - ジヒドロ - 2H - 1, 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン - 6 - カルボニトリル及び6 - クロロ - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を淡黄色の固体として調製した。

【0657】

¹H NMR : (CDCl₃) 7.80 (s, 1H), 7.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.51 ~ 3.30 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.75 ~ 2.45 (m, 4H)

20

MS (m/z) : MH⁺ 461.

【実施例107】

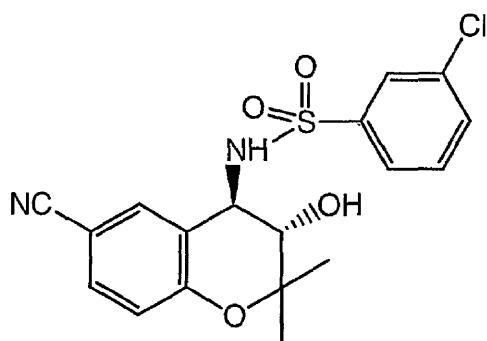
【0658】

(3S, 4R) - 3 - クロロ - N - (6 - シアノ - 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル - クロマン - 4 - イル) - ベンゼンスルホニアミド (化合物 # 66)

30

【0659】

【化145】



40

【0660】

実施例105の方法に従って、(3S, 4R) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル及び3 - クロロ - ベンゼンスルホニルクロリドを出発材料として使用することにより、主題化合物を淡黄色の固体として調製した。

【0661】

¹H NMR : (CDCl₃) 8.10 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.63 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.75 (m, 1H), 5.28 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 1.55

50

(s , 3 H) , 1.30 (s , 3 H)。

【0662】

MS (m / z) : MH⁺ 394。

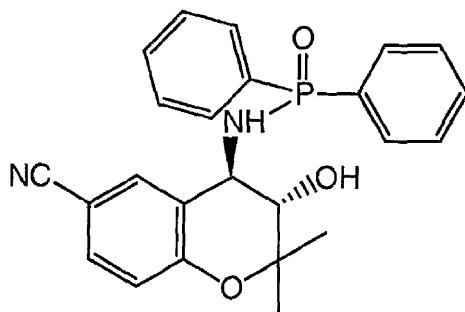
【実施例108】

【0663】

(3 S , 4 R) - 3 - クロロ - N - (6 - シアノ - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 4 - イル) - ジフェニルホスフィン酸アミド (化合物 # 65)

【0664】

【化146】



10

【0665】

実施例105の方法に従って、(3 S , 4 R) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル及びジフェニルホスフィン酸クロリドを出発材料として使用することにより、主題化合物を淡黄色の固体として調製した。

【0666】

¹H NMR : (CDCl₃) 8.05 (m , 1 H) , 7.98 (m , 1 H) , 7.87 (s , 1 H) , 7.68 ~ 7.45 (m , 8 H) , 7.42 (d , J = 7.8 Hz , 1 H) , 6.82 (d , J = 8.0 Hz , 1 H) , 3.45 (s , 1 H) , 3.90 (m , 1 H) , 3.62 (d , J = 7.8 Hz , 1 H) , 3.18 (m , 1 H) , 1.55 (s , 3 H) , 1.10 (s , 3 H)

MS (m / z) : MH⁺ 419。

【実施例109】

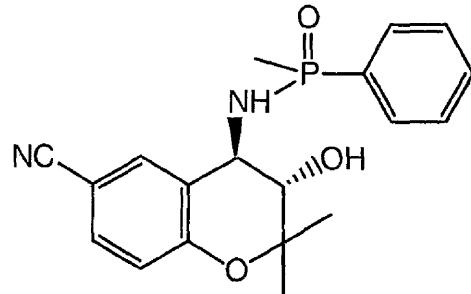
20

【0667】

(3 S , 4 R) - 3 - クロロ - N - (6 - シアノ - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 4 - イル) - メチルフェニルホスフィン酸アミド (化合物 # 28)

【0668】

【化147】



30

【0669】

実施例105の方法に従って、(3 S , 4 R) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル及びメチルフェニルホスフィン酸クロリドを出発材料として使用することにより、主題化合物を淡黄色の固体として調製した。

【0670】

¹H NMR : (CDCl₃) 8.15 ~ 7.52 (m , 5 H) , 7.10 (d , J =

40

50

7.5 Hz, 1 H), 6.62 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.08 (s, 1 H), 4.23 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 3.15 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 1.55 ~ 1.42 (m, 9 H)。

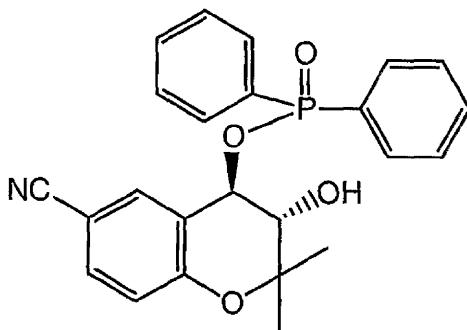
【実施例 110】

【0671】

(3S, 4R)-3-クロロ-N-(6-シアノ-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-4-イル)-ジフェニルホスフィン酸エステル(化合物#27)

【0672】

【化148】



10

【0673】

実施例105の方法に従って、(3S, 4R)-ジヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル及びジフェニルホスフィン酸クロリドを出発材料として使用することにより、主題化合物を淡黄色の固体として調製した。

【0674】

¹H NMR : (CDCl₃) 7.90 (m, 4 H), 7.85 (m, 8 H), 6.85 (m, 1 H), 4.95 (m, 1 H), 3.90 (m, 1 H), 1.50 (s, 3 H), 1.15 (s, 3 H)

MS (m/z) : MNa⁺ 442。

【実施例 111】

【0675】

カリウムチャンネルアッセイ

TE671ヒト髄芽細胞腫細胞をATCCから入手し、10%ウシ胎仔血清、100U/mlペニシリン及び100U/mlストレプトマイシンを補充されたダルベッコの改良イーグル培地(DMEM)中で増殖させた。

【0676】

試験の前日に、細胞を50K/ウェルで黒色96-ウェルのプレートに添加した。試験当日に培養培地を廃棄し、次に100μlのFLIPRバッファー(20mMのHEPEs、120mMのNaCl、2mMのKCl、2mMのCaCl₂、1mMのMgCl₂、5mMのグルコース)及び100μlの、FLIPRバッファーに溶解したMembrane Potential Assay Dye(膜電圧アッセイ染料)(Molecular Devices)を各ウェルに添加した。細胞を室温で15~30分間インキュベートした。

【0677】

KATPチャンネルに対する試験化合物の効果は、室温の蛍光測定画像プレートリーダー(FLIPR、Molecular Devices)上で評価した。基底線期間後、FLIPRバッファー中に調製された試験化合物の50μlの5×ストック溶液を添加し、蛍光の変化を3分間モニターした。この測定後、KATPチャンネルブロッカーのグリブリド(glybriide)を5μMの最終濃度まで添加して、KATPチャンネル開口剤としての試験化合物の特異性を確認した。KATPチャンネル開口から生じる過分極が蛍光強度の減少として認められた。

20

30

40

50

【0678】

本発明の代表的な化合物は前記の方法に従って試験され、以下の表7に記載の結果をもたらした。

【0679】

【表11】

表7

識別番号	EC ₅₀ (μM)
1	14.6
2	16.5
3	26.3
4	2.60
5	8.44
6	3.09
7	2.29
8	3.71
9	>30
10	1.50
12	5.70
13	3.16
14	>30
15	5.93
16	>30
17	6.77
18	7.45
19	15.4
20	16.1
22	0.26
23	6.94
24	3.64
25	0.84
26	6.04
27	>30
28	18.6
29	6.18
30	14.1
32	22.6
33	6.85
34	21.4
35	4.40
36	16.2
37	20.0
38	7.07
39	0.61
40	1.94

10

20

30

40

【0680】

【表 1 2】

41	4.10
42	>30
43	>30
44	12.3
45	>30
46	28.3
47	>30
48	6.34
49	>30
50	>30
51	>30
52	3.90
53	9.91
54	1.84
55	8.82
56	>30
57	19.9
58	2.62
59	16.6
60	>30
61	>30
62	13.5
63	7.90
64	9.12
65	>30
66	1.54
67	6.18
68	3.45
69	>30
70	19.3
71	>30
72	20.2
73	5.19
74	1.37
75	>30
76	0.40
77	>30
78	0.10
79	>30
80	>30

10

20

30

40

【0 6 8 1】

【表13】

81	13.6
82	26.6
83	>30
84	1.08
85	>30
86	>30
87	>30
88	>30
89	>30
90	>30
91	24.8
92	20.4
93	20.5
94	10.3
95	20.7
96	6.45
97	>30
98	7.33
99	21.5
100	1.95
101	>30
102	7.99
103	7.77
104	25.7
105	>30
106	19.5
107	>30
108	4.33
109	26.4
110	>30
111	>30
112	29.8
113	13.8
115	3.16
117	>30
118	7.8
200	29.7
201	>30
202	>30
203	14.1

10

20

30

40

【実施例112】

【0682】

経口組成物の特別の態様として、実施例51におけるように調製された100mgの化合物#78を十分微細に粉碎されたラクトースとともに調合して、サイズ0のハードゲルカプセルに充填するための、総量580～590mgを与えた。

50

【 0 6 8 3 】

以上の明細は、具体化の目的のための実施例を提供されて、本発明の原理を教示しているが、本発明の実施は以下の請求項及びそれらの同等物の範囲内に入るすべての通常の変更物、翻案物及び／又は修飾物すべてを包含することは理解されるであろう。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/033871

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
INV. A61P9/12 A61K31/436 A61K31/352 C07D405/12 C07D413/12 C07D405/04 C07D311/62 C07D417/12 C07D471/04 C07D491/04 C07D495/10				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61P A61K C07D				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
X	EDWARDS G ET AL: "STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS OF K ⁺ CHANNEL OPENERS" TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, ELSEVIER, HAYWARTH, GB, vol. 11, no. 10, October 1990 (1990-10), pages 417-422, XP002034758 ISSN: 0165-6147 figure 1; compound EMD 52692 page 417, right-hand column, paragraph 1; figure 1 page 418, left-hand column, last paragraph			1-15
Y				1-15
				-/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>				
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report		
18 April 2007		07/05/2007		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentkant 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Härtinger, Stefan		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/033871

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ROBERTSON D W ET AL: "POTASSIUM CHANNEL MODULATORS: SCIENTIFIC APPLICATIONS AND THERAPEUTIC PROMISE" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 33, no. 6, June 1990 (1990-06), pages 1529-1541, XP002034757 ISSN: 0022-2623 page 1537, right-hand column, paragraph 1; compound 15 page 1538 - page 1540 -----	1-15
X	MANNHOLD R ET AL: "6-Substituted benzopyrans as potassium channel activators: synthesis, vasodilator properties, and multivariate analysis." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 25 MAR 1999, vol. 42, no. 6, 25 March 1999 (1999-03-25), pages 981-991, XP002418870 ISSN: 0022-2623 page 983, right-hand column, paragraph 2 - paragraph 3; figure 3; compounds 14, 34-44, 47, 48 -----	1-15
X	SALAMON EKKEHART ET AL: "6-Sulfonylchromenes as highly potent K(ATP)-channel openers." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 28 FEB 2002, vol. 45, no. 5, 28 February 2002 (2002-02-28), pages 1086-1097, XP002418871 ISSN: 0022-2623 page 1086, right-hand column, last paragraph - page 1087, left-hand column, paragraph 2; tables 1,2; compounds 1,4-29 -----	1-15
X	ATWAL K S ET AL: "Cardioselective Anti-Ischemic ATP-Sensitive Potassium Channel Openers. 3. Structure-Activity Studies on Benzopyranyl Cyanoguanidines" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 38, no. 17, 1995, pages 3236-3245, XP009030005 ISSN: 0022-2623 compounds 58-60 ----- -/-	1-15

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/033871

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ASHWOOD V A ET AL: "SYNTHESIS AND ANTIHYPERTENSIVE ACTIVITY OF 4-(CYCLIC AMIDO)-2H-1-BENZOPYRANS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, Vol. 29, 1986, pages 2194-2201, XP008050667 ISSN: 0022-2623 table IV; compound 47	1-15
X	EP 0 205 292 A2 (BEECHAM GROUP PLC [GB]) 17 December 1986 (1986-12-17) claims 1,11-13; example 6	1-15
X	EP 0 273 262 A2 (MERCK PATENT GMBH [DE]) 6 July 1988 (1988-07-06) page 8, line 40 - page 16, line 5; claims 1,5-8 page 2, last paragraph	1-15
X	EP 0 172 352 A2 (BEECHAM GROUP PLC [GB]) 26 February 1986 (1986-02-26) page 11, last paragraph; claims; example 4	1-15
X	EP 0 406 656 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]) 9 January 1991 (1991-01-09) page 1, line 35 - line 51; claims; examples 4,5	1-15
X,Y	WO 93/23393 A (AMERICAN HOME PROD [US]) 25 November 1993 (1993-11-25) page 2, line 18 - line 19; claims	1-15
X	EP 0 350 805 A1 (BEIERSDORF AG [DE] BEIERSDORF LILLY GMBH [DE]) 17 January 1990 (1990-01-17) claims 2-4; examples 31,33,34,36,41,43	1-15
X,Y	EP 0 298 452 A2 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 11 January 1989 (1989-01-11) formula X, IVa page 3, line 17 - line 27; claims 7,15-19	1-15
X	GB 2 242 628 A (SANDOZ LTD [CH]) 9 October 1991 (1991-10-09) page 9; compounds R0 31-690 page 10, paragraph 2 - last paragraph; claims 1,9	1-15
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/033871

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Description of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BURRELL G ET AL: "Variation in the aromatic ring of cromakalim: antihypertensive activity of pyranopyridines and 6-alkyl-2H-1-benzopyrans." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY NOV 1990, vol. 33, no. 11, November 1990 (1990-11), pages 3023-3027, XP002418872 ISSN: 0022-2623 page 3023, left-hand column, last paragraph; table 1; compound 12	1-15
X	BUCKLE D R ET AL: "Relaxant activity of 4-amido-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-ols and 4-amido-2H-1-benzopyrans on guinea pig isolated trachealis." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY NOV 1990, vol. 33, no. 11, November 1990 (1990-11), pages 3028-3034, XP002418873 ISSN: 0022-2623 table II; compounds 29,32-42	1-15
X	BERGMANN R ET AL: "Synthesis and antihypertensive activity of 4-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-2H-1-benzopyrans and related compounds, new potassium channel activators." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY FEB 1990, vol. 33, no. 2, February 1990 (1990-02), pages 492-504, XP002418874 ISSN: 0022-2623 table III; compounds 18,19 page 496, right-hand column, last paragraph - page 497, right-hand column, last paragraph	1-15
Y	US 5 236 935 A (YOO SUNG-EUN [KR] ET AL) 17 August 1993 (1993-08-17) the whole document	1-15
X	EP 0 413 438 A (BEECHAM GROUP PLC [GB]) 20 February 1991 (1991-02-20) claims; compounds E5,E6,5,6	1-15
X	US 5 254 557 A (BUCKLE DEREK R [GB] ET AL) 19 October 1993 (1993-10-19) claims; examples 7,12	1-15
X	US 5 171 857 A (QUAGLIATO DOMINICK A [US]) 15 December 1992 (1992-12-15) the whole document	1-15
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/033871

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 254 578 A (HASHIMOTO TOSHIHIKO [JP] ET AL) 19 October 1993 (1993-10-19) column 3, line 15 - line 16; examples 5,6	1-15
X	EP 0 308 792 A2 (MERCK PATENT GMBH [DE]) 29 March 1989 (1989-03-29) formula Ib page 2, line 23 page 3, line 39; claims; examples	1-15
X	US 4 210 591 A (BURRI PETER [CH]) 1 July 1980 (1980-07-01) claims; example 9	1-15
X	ATTWOOD M R ET AL: TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 32, no. 6, 1991, pages 811-814, XP002082330 ISSN: 0040-4039 compounds 1,4	1-15
X	VULIGONDA V ET AL: "A new class of potent RAR antagonists: dihydroanthracenyl, benzochromenyl and benzothiochromenyl retinoids" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 9, no. 5, 8 March 1999 (1999-03-08), pages 743-748, XP004157605 ISSN: 0960-894X page 744, last paragraph; compounds 8B,9B	1-8
X	GABBUTT ET AL: "Reactions of some 2H-Chromenes and 2H-Thiochromenes with triazolinediones" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 51, no. 48, November 1995 (1995-11), pages 13277-13290, XP005249958 ISSN: 0040-4020 page 13282; compounds 14A,14B	1-8
X	KABBE H J ET AL: "Synthesen und Umsetzungen von 4-Chromanonen" ANGEWANDTE CHEMIE, VCH VERLAGSGESELLSCHAFT, WEINHEIM, DE, vol. 94, 1982, pages 254-262, XP002418875 ISSN: 0044-8249 page 257; compounds 34,36	1-8
X	US 5 470 872 A (BUCKLE DEREK R [GB] ET AL) 28 November 1995 (1995-11-28) column 1, line 66; claims; example 2	1-15
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/033871

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 387 587 A (HAEUSLER GUENTHER [DE] ET AL) 7 February 1995 (1995-02-07) column 16, line 6 – column 18, line 24; claims; examples 1,12,14,15	1-15
X	WO 2005/033073 A2 (ADOLOR CORP [US]; DOLLE ROLAND E [US]; LE BOURDONNEC BERTRAND [US]; AJ) 14 April 2005 (2005-04-14) page 3, line 1 – line 10; claims page 27, paragraph 2 page 29, paragraph 3 – paragraph 6 formula II page 35, last paragraph; claims; compounds 1N-1T, 2B,2E-F	1-15
A	ASHWOOD V A ET AL: "SYNTHESIS AND ANTIHYPERTENSIVE ACTIVITY OF PYRAN OXYGEN AND AMIDE NITROGEN REPLACEMENT ANALOGUES OF THE POTASSIUM CHANNEL ACTIVATOR CROMAKALIM" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 34, no. 11, November 1991 (1991-11), pages 3261-3267, XP002034759 ISSN: 0022-2623 page 3264, left-hand column, last paragraph – right-hand column, paragraph 1; table 1; compounds 6,18,24-26	1-15
A	BERGMANN R ET AL: "4-HETEROCYCLYOXYO2H-1-BENZOPYRAN POTASSIUM CHANNEL ACTIVATORS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 33, no. 10, 1 October 1990 (1990-10-01), pages 2759-2767, XP000566902 ISSN: 0022-2623 page 2765, left-hand column, paragraph 4; compounds 9,16,17	1-15
X	EP 0 400 430 A2 (MERCK PATENT GMBH [DE]) 5 December 1990 (1990-12-05) page 3, line 40 – line 52; claims; example 6	1-15
X	EP 0 363 883 A (MERCK PATENT GMBH [DE]) 18 April 1990 (1990-04-18) page 2, line 33 – line 49; claims 1,5-8; example 4	1-15
X	EP 0 489 327 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]) 10 June 1992 (1992-06-10) page 2, line 38 – line 53; claims; examples 5,6	1-15
		-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2006/033871

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SANTHOSH K C ET AL: "Synthesis of pterocarpans by means of a disfavoured 5-endo-trig radical cyclization reaction" EUROPEAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, WILEY-VCH VERLAG, WEINHEIM, DE, 2001, pages 3461-3466, XP002429857 ISSN: 1434-193X page 3463; compounds 12A,12B,12C	1-5
X	US 5 206 252 A (BUTERA JOHN A [US] ET AL) 27 April 1993 (1993-04-27) column 1, line 62 - line 63; claims	1-15
A	LEE, SUNKYUNG ET AL: "4-[N-imidazol-2-ylmethyl]anilinopyranopyridine analogs as novel anti-angiogenic agents" BULLETIN OF THE KOREAN CHEMICAL SOCIETY , 26(4), 619-628 CODEN: BKCSDE; ISSN: 0253-2964, 20 April 2005 (2005-04-20), pages 619-628, XP002429858 figure 1; table 1	1-15
A	EP 0 655 448 A1 (CHUGAI PHARMACEUTICAL CO LTD [JP]) 31 May 1995 (1995-05-31) claims; example 26; table 1	1-15
X	EP 0 301 713 A (BEECHAM GROUP PLC [GB]) 1 February 1989 (1989-02-01) page 3, lines 42,43,46 page 3, paragraph 3; claims	1-15
X	EP 0 214 818 A2 (BEECHAM GROUP PLC [GB]) 18 March 1987 (1987-03-18) page 1, paragraph 3; claims page 4, last paragraph - page 5, paragraph 3 page 2, line 7 - line 8 page 3, line 14 - line 15; claims	1-15
X	EP 0 488 301 A (URIACH & CIA SA J [ES]) 3 June 1992 (1992-06-03) page 3, paragraph 1; claims; compounds 12,51-54 pages 12,15	1-15
A	FR 2 670 780 A1 (SYNTHELABO [FRI]) 26 June 1992 (1992-06-26) page 10; compounds 17-19 page 12, paragraph 2; claims	1-15
		-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/033871

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SATO H ET AL: "Vasorelaxant activity of 2-fluoroalkyl-6-nitro-2H-1-benzopyran-4-carboxothioamide and -carboxamide K<+> channel openers" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 5, no. 3, 2 February 1995 (1995-02-02), pages 233-236, XP004819353 ISSN: 0960-894X figure 1; table 1	1-15
A	TAKA ET AL: "6-Substituted 2,2-Bis(fluoromethyl)-benzopyran-4-carboxamide K+ channel openers" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 8, no. 6, 2000, pages 1393-1405, XP002212443 ISSN: 0968-0896 figure 1; table 1	1-15
A	YOSHINO K ET AL: "Organic phosphorus compounds. 5. (4-Benzothiazol-2-ylbenzyl)amidophosphonate as potent calcium antagonistic vasodilators." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY AUG 1990, vol. 33, no. 8, August 1990 (1990-08), pages 2192-2196, XP002429859 ISSN: 0022-2623 page 2193, left-hand column, paragraph 1 - paragraph 2	1-15
A	TAWATA S ET AL: "SYNTHESSES AND BIOLOGICAL ACTIVITIES OF DIHYDRO-5,6-DEHYDROKAWAIN DERIVATIVES" BIOSCIENCE BIOTECHNOLOGY BIOCHEMISTRY, JAPAN SOC. FOR BIOSCIENCE, BIOTECHNOLOGY AND AGROCHEM, TOKYO, JP, vol. 60, no. 10, October 1996 (1996-10), pages 1643-1645, XP001078728 ISSN: 0916-8451 figure 1	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.	PCT/US2006/033871
-------------------------------	-------------------

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2006/033871

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-15(part)

Compounds with $a = 0$

2. claims: 1-2(part),3-5,6-15(part)

Compounds with $a = 1$ and $L1 = O, S, SO, SO_2$ or NRG

3. claims: 1-2(part),6-15(part)

Compounds with $a = 1$ and $L1 = NRGC(O)$ or $NRGSO_2$

4. claims: 1-2(part),6-15(part)

Compounds with $a = 1$ and $L1 = OP(O)(RH)$ or $NRGP(O)(RH)$

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2006/033871

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
EP 0205292	A2	17-12-1986		AU 596798 B2 AU 5845786 A CA 1301759 C DE 3682331 D1 DK 268786 A ES 8801659 A1 ES 8802053 A1 ES 8802228 A1 GR 861484 A1 JP 2057335 C JP 7084470 B JP 61293984 A NZ 216436 A PT 82728 A US 4904784 A US 4812459 A		17-05-1990 11-12-1986 26-05-1992 12-12-1991 09-12-1986 16-04-1988 01-06-1988 01-07-1988 07-10-1986 23-05-1996 13-09-1995 24-12-1986 29-01-1990 01-07-1986 27-02-1990 14-03-1989
EP 0273262	A2	06-07-1988		AU 604809 B2 AU 8268987 A CA 1340960 C DE 3726261 A1 HU 207728 B JP 2523343 B2 JP 63170376 A		03-01-1991 23-06-1988 18-04-2000 07-07-1988 28-05-1993 07-08-1996 14-07-1988
EP 0172352	A2	26-02-1986		AU 579378 B2 AU 4389785 A CA 1250294 A1 DE 3579390 D1 DK 279785 A ES 8703149 A1 GR 851517 A1 JP 5066953 B NZ 212500 A PT 80689 A US 4631282 A		24-11-1988 02-01-1986 21-02-1989 04-10-1990 23-12-1985 16-04-1987 25-11-1985 22-09-1993 29-11-1988 01-07-1985 23-12-1986
EP 0406656	A1	09-01-1991		AR 245940 A1 AT 116985 T AU 622338 B2 AU 5872590 A CA 2020553 A1 DE 3922392 A1 DK 406656 T3 ES 2066913 T3 FI 95131 B HU 58726 A2 IE 902477 A1 IL 94987 A JP 3044389 A NO 903043 A NZ 234395 A PT 94629 A US 5112839 A ZA 9005325 A		30-03-1994 15-01-1995 02-04-1992 10-01-1991 08-01-1991 17-01-1991 27-03-1995 16-03-1995 15-09-1995 30-03-1992 13-02-1991 19-01-1996 26-02-1991 08-01-1991 27-08-1991 20-03-1991 12-05-1992 24-04-1991
WO 9323393	A	25-11-1993		AT 145402 T AU 4233893 A		15-12-1996 13-12-1993

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2006)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2006/033871

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9323393	A			CA 2135211 A1 DE 69306106 D1 DE 69306106 T2 DK 639191 T3 EP 0639191 A1 ES 2096291 T3 GR 3022566 T3 JP 7508021 T PH 30143 A US 5225566 A	25-11-1993 02-01-1997 03-04-1997 09-12-1996 22-02-1995 01-03-1997 31-05-1997 07-09-1995 21-01-1997 06-07-1993
EP 0350805	A1	17-01-1990		AT 151764 T AU 632755 B2 AU 3799789 A CA 1336835 C DE 3823533 A1 ES 2100151 T3 GR 3023825 T3 JP 2072171 A JP 3075725 B2 US 5028711 A US 5096914 A ZA 8905090 A	15-05-1997 14-01-1993 18-01-1990 29-08-1995 08-02-1990 16-06-1997 30-09-1997 12-03-1990 14-08-2000 02-07-1991 17-03-1992 30-05-1990
EP 0298452	A2	11-01-1989		AR 245710 A1 AU 613646 B2 AU 1855688 A CA 1334094 C CN 1030582 A CZ 8804841 A3 DE 3882095 D1 DK 370988 A DZ 1227 A1 ES 2056859 T3 FI 883232 A HU 50152 A2 HU 9500257 A3 IE 62258 B1 IL 86923 A IS 3369 A7 JP 1038087 A JP 2683581 B2 MC 1953 A MX 12168 A NO 883007 A NZ 225163 A PH 27153 A PT 87913 A SK 484188 A3 SU 1757466 A3 US 4971982 A US 5118694 A YU 130288 A1	28-02-1994 08-08-1991 12-01-1989 24-01-1995 25-01-1989 13-10-1999 05-08-1993 07-01-1989 13-09-2004 16-10-1994 07-01-1989 28-12-1989 28-09-1995 11-01-1995 27-02-1994 07-01-1989 08-02-1989 03-12-1997 30-06-1989 01-10-1993 09-01-1989 26-04-1991 02-04-1993 30-06-1989 06-05-1998 23-08-1992 20-11-1990 02-06-1992 30-06-1990
GB 2242628	A	09-10-1991	FR	2662080 A1	22-11-1991
US 5236935	A	17-08-1993	NONE		

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2006/033871

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
EP 0413438	A	20-02-1991		AU 630723 B2 AU 5911190 A CA 2021525 A1 IE 902640 A1 JP 3058987 A NZ 234578 A PT 94748 A US 5189047 A ZA 9005678 A		05-11-1992 24-01-1991 22-01-1991 27-02-1991 14-03-1991 26-10-1993 18-04-1991 23-02-1993 26-06-1991
US 5254557	A	19-10-1993		NONE		
US 5171857	A	15-12-1992		NONE		
US 5254578	A	19-10-1993		NONE		
EP 0308792	A2	29-03-1989		AU 2240388 A CA 1307532 C DE 3732146 A1 ES 2058196 T3 HU 202532 B IE 61295 B1 JP 1102080 A US 4931454 A ZA 8807158 A		06-04-1989 15-09-1992 06-04-1989 01-11-1994 28-03-1991 19-10-1994 19-04-1989 05-06-1990 30-05-1989
US 4210591	A	01-07-1980		AT 347457 B AT 53777 A BE 850843 A1 CH 594675 A5 CH 603656 A5 DE 2703008 A1 ES 455470 A1 FR 2339614 A1 GB 1519754 A JP 1349011 C JP 52093772 A JP 61012952 B US 4339385 A US 4343944 A		27-12-1978 15-05-1978 28-07-1977 13-01-1978 31-08-1978 11-08-1977 16-04-1978 26-08-1977 02-08-1978 28-11-1986 06-08-1977 10-04-1986 13-07-1982 10-08-1982
US 5470872	A	28-11-1995		NONE		
US 5387587	A	07-02-1995		NONE		
WO 2005033073	A2	14-04-2005		AU 2004278414 A1 BR PI0415165 A CA 2541014 A1 CN 1922169 A EP 1675847 A2		14-04-2005 09-01-2007 14-04-2005 28-02-2007 05-07-2006
EP 0400430	A2	05-12-1990		AR 245715 A1 AT 110072 T AU 623780 B2 AU 5600790 A CA 2017961 A1		28-02-1994 15-09-1994 21-05-1992 06-12-1990 02-12-1990

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2006)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/US2006/033871

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
			DE 3918041 A1 DK 400430 T3	06-12-1990 12-09-1994
EP 0400430	A2		ES 2057262 T3 FI 95701 B HU 58323 A2 IE 901988 A1 IL 94256 A JP 3020275 A NO 902459 A NZ 233912 A PT 94225 A US 5112972 A ZA 9004227 A	16-10-1994 30-11-1995 28-02-1992 02-01-1991 12-04-1994 29-01-1991 03-12-1990 28-10-1992 08-02-1991 12-05-1992 27-03-1991
EP 0363883	A	18-04-1990	AR 247743 A1 AU 628395 B2 AU 4256589 A DE 3835011 A1 DK 511089 A FI 92825 B HU 58082 A2 JP 2145584 A JP 2874912 B2 NO 894103 A NZ 231000 A PT 91979 A ZA 8907783 A	31-03-1995 17-09-1992 26-04-1990 19-04-1990 15-04-1990 30-09-1994 28-01-1992 05-06-1990 24-03-1999 17-04-1990 25-02-1992 30-04-1990 31-07-1991
EP 0489327	A1	10-06-1992	AT 166649 T AU 645373 B2 AU 8831391 A CA 2056845 A1 CS 9103674 A3 DE 4038752 A1 DK 489327 T3 ES 2119751 T3 GR 3027561 T3 HU 62000 A2 IE 914213 A1 JP 4300880 A PT 99688 A SK 279095 B6 US 5238937 A ZA 9109573 A	15-06-1998 13-01-1994 11-06-1992 06-06-1992 17-06-1992 11-06-1992 22-03-1999 16-10-1998 30-11-1998 29-03-1993 17-06-1992 23-10-1992 30-10-1992 03-06-1998 24-08-1993 26-08-1992
US 5206252	A	27-04-1993	NONE	
EP 0655448	A1	31-05-1995	AT 191716 T AU 4761693 A CA 2142471 A1 CN 1086817 A DE 69328366 D1 DE 69328366 T2 ES 2145129 T3 WO 9404521 A1 KR 100231634 B1 US 5614633 A	15-04-2000 15-03-1994 03-03-1994 18-05-1994 18-05-2000 10-08-2000 01-07-2000 03-03-1994 15-11-1999 25-03-1997

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2006)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2006/033871

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 0301713	A	01-02-1989	AU DK	1869988 A 373688 A	12-01-1989 08-01-1989
EP 0301713	A		JP US	1070412 A 5032596 A	15-03-1989 16-07-1991
EP 0214818	A2	18-03-1987	DE JP US	3672133 D1 62111978 A 4782083 A	26-07-1990 22-05-1987 01-11-1988
EP 0488301	A	03-06-1992	ES	2030627 A6	01-11-1992
FR 2670780	A1	26-06-1992	NONE		

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 405/04 (2006.01)	C 0 7 D 405/04	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/404	4 H 0 5 0
A 6 1 K 31/416 (2006.01)	A 6 1 K 31/416	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/4747 (2006.01)	A 6 1 K 31/4747	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
A 6 1 K 31/428 (2006.01)	A 6 1 K 31/428	
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/423 (2006.01)	A 6 1 K 31/423	
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
C 0 7 D 493/04 (2006.01)	C 0 7 D 493/04	1 0 6 A
A 6 1 K 31/352 (2006.01)	A 6 1 K 31/352	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
C 0 7 D 491/052 (2006.01)	C 0 7 D 491/052	
A 6 1 K 31/436 (2006.01)	A 6 1 K 31/436	
C 0 7 D 495/10 (2006.01)	C 0 7 D 495/10	
A 6 1 K 31/382 (2006.01)	A 6 1 K 31/382	
C 0 7 D 495/20 (2006.01)	C 0 7 D 495/20	
A 6 1 K 31/664 (2006.01)	A 6 1 K 31/664	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 13/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 13/10 (2006.01)	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 15/10 (2006.01)	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 15/08 (2006.01)	A 6 1 P 15/08	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 11/04 (2006.01)	A 6 1 P 11/04	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 17/14 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 3
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 P 17/14	
C 0 7 F 9/655 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
	C 0 7 F 9/655	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,L
C,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG

,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 リー , シアオジエ

アメリカ合衆国ニュージャージイ州 0 8 8 6 9 ラリタン・ルート 2 0 2 サウス 1 0 0 0

(72)発明者 スイ , ジファ

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 3 4 1 エクストン・ストツクトンドライブ 6 6 5

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB07 CC18 EE01 FF02 GG03 GG04 HH04

4C062 FF07 FF13

4C063 AA01 BB02 BB08 CC79 DD06 DD07 DD14 DD15 DD22 DD25

DD26 DD28 DD29 DD31 DD51 DD52 DD61 DD62 EE01

4C065 AA05 BB04 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK09 LL04 PP07

4C071 AA01 AA04 AA07 BB01 BB02 BB05 CC11 CC12 CC21 EE02

EE15 FF12 FF17 GG01 HH08 HH11 HH28 JJ01 LL01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC13 BC28 BC30 BC36 BC37 BC38 BC39

BC41 BC42 BC46 BC50 BC68 BC69 BC70 BC80 BC84 CA01

CA05 CB05 CB22 DA37 GA02 GA07 GA09 GA10 GA12 GA16

MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA15 ZA36 ZA37 ZA40 ZA42 ZA59

ZA68 ZA81 ZA92 ZC02

4H050 AA01 AA03 AB20 AB23