

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5940562号  
(P5940562)

(45) 発行日 平成28年6月29日 (2016. 6. 29)

(24) 登録日 平成28年5月27日 (2016. 5. 27)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 491/107 (2006. 01)

C O 7 D 491/107 C S P

A 6 1 K 31/444 (2006. 01)

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/438 (2006. 01)

A 6 1 K 31/438

A 6 1 K 31/4709 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 K 31/496 (2006. 01)

A 6 1 K 31/496

請求項の数 75 (全 224 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-554590 (P2013-554590)  
 (86) (22) 出願日 平成24年2月16日 (2012. 2. 16)  
 (65) 公表番号 特表2014-508756 (P2014-508756A)  
 (43) 公表日 平成26年4月10日 (2014. 4. 10)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/025374  
 (87) 国際公開番号 W02012/112743  
 (87) 国際公開日 平成24年8月23日 (2012. 8. 23)  
 審査請求日 平成27年2月13日 (2015. 2. 13)  
 (31) 優先権主張番号 61/540, 121  
 (32) 優先日 平成23年9月28日 (2011. 9. 28)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 61/444, 250  
 (32) 優先日 平成23年2月18日 (2011. 2. 18)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 598032106  
 バーテックス ファーマシューティカルズ  
 インコーポレイテッド  
 VERTEX PHARMACEUTIC  
 ALS INCORPORATED  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02  
 210, ボストン, ノーザン アベニ  
 ュー 50  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

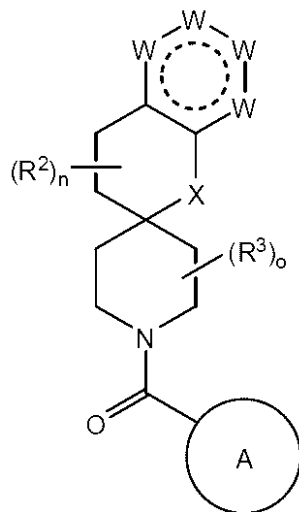
(54) 【発明の名称】 イオンチャネルのモジュレーターとしてのクロマン-スピロ環式ピペリジンアミド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 2 0 7】



I

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、

式 I において、各場合について独立して：

W は、N または  $CR^1$  であるか、あるいは 1 個の W は結合であり、そして残りの W は、N、 $NR^1$ 、または  $CR^1$  であり、ここで 2 個までの W は、N または  $NR^1$  であり；

破線の円は、芳香族性を表し；

$R^1$  は、H、 $C1 \sim C6$  アルキル、 $C1 \sim C6$  ハロアルキル、ハロ、CN、 $NR^7SO_2R^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SR^7$ 、 $SOR^7$ 、 $NR^7COR^7$ 、 $NR^7CO_2R^7$ 、 $CON(R^7)_2$ 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、必要に応じて置換されたアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキル、直鎖もしくは分枝鎖の ( $C1 \sim C8$  脂肪族) -  $R^8$ 、または  $C3 \sim C8$  脂環式 -  $R^8$  であり、ここで脂肪族基および脂環式基の 2 個までの  $CH_2$  単位は、O、CO、S、SO、 $SO_2$ 、 $CF_2$ 、または  $NR^7$  で置き換えられ得；

$R^2$  は、 $C1 \sim C6$  アルキル、 $C1 \sim C6$  アルコキシ、ハロ、CN、 $OR^7$ 、 $N(R^7)_2$ 、 $NR^7SO_2R^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SR^7$ 、 $SOR^7$ 、 $CO_2R^7$ 、 $NR^7COR^7$ 、 $NR^7CO_2R^7$ 、 $CON(R^7)_2$ 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 $CH_2OCHF_2$ 、 $CH_2OCH_2CHF_2$ 、必要に応じて置換されたアリール、ヘテロアリール、 $C3 \sim C8$  シクロアルキル、直鎖もしくは分枝鎖の ( $C1 \sim C8$  脂肪族) -  $R^8$ 、または  $C3 \sim C8$  脂環式 -  $R^8$  であり、ここで脂肪族基および脂環式基の 2 個までの  $CH_2$  単位は、O、CO、S、SO、 $SO_2$  または  $NR^7$  で置き換えられ得；

$R^3$  は、 $C1 \sim C6$  アルキルまたは  $C3 \sim C8$  シクロアルキルであり、ここで 2 個までの  $CH_2$  単位は、O、 $NR^8$ 、S、SO、 $SO_2$  により置き換えられ得るか、あるいは  $R^3$  の 2 個の存在が一緒になったものは、 $C3 \sim C8$  シクロアルキル基を形成し；

$R^7$  は、H、 $C1 \sim C6$  アルキルもしくはフルオロアルキル、または  $C3 \sim C8$  シクロアルキルであるか、あるいは 2 個の  $R^7$  は、これらが結合している原子と一緒にあって、環を形成し；

$R^8$  は、H、 $CF_3$ 、 $CO_2R^7$ 、OH、必要に応じて置換されたアリール、ヘテロアリール、 $C3 \sim C8$  シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル、 $N(R^7)_2$ 、 $NR^7COR^7$ 、 $CON(R^7)_2$ 、CN、もしくは  $SO_2R^7$  であり；

A は、アリール、ヘテロアリールまたは複素環式であり；

X は、O、S、SO、または  $SO_2$  であり；

n は、1 および 4 を含めて 1 ~ 4 の整数であり；そして

o は、0 および 4 を含めて 0 ~ 4 の整数であり；

ただし：

a)  $R^2$  が  $OR^7$  である場合、 $R^7$  は、H ではなく；

b)  $R^2$  は、ヘテロシクロアルキルではない、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

#### 【請求項 2】

全ての W が  $CR^1$  である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

#### 【請求項 3】

全ての W が CH である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

#### 【請求項 4】

1 個の W が N である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

#### 【請求項 5】

少なくとも 1 個の W が  $NR^1$  である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

#### 【請求項 6】

X が O である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

#### 【請求項 7】

X が  $SO_2$  である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項 8】

R<sup>1</sup> が C 1 ~ C 6 アルキルである、請求項 5 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項 9】

R<sup>1</sup> が C H<sub>3</sub> または t B u である、請求項 5 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項 10】

R<sup>1</sup> は、C 1 ~ C 6 アルキル、ハロ、C N、C O N ( R<sup>7</sup> )<sub>2</sub>、直鎖もしくは分枝鎖の ( C 1 ~ C 8 脂肪族 ) - R<sup>8</sup>、または C 3 ~ C 8 脂環式 - R<sup>8</sup> であり、ここで脂肪族基および脂環式基の 2 個までの C H<sub>2</sub> 単位は、O、C O、S、S O、S O<sub>2</sub>、または N R<sup>7</sup> で置き換えられ得る、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

10

## 【請求項 11】

R<sup>1</sup> が F、C N、または t B u である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項 12】

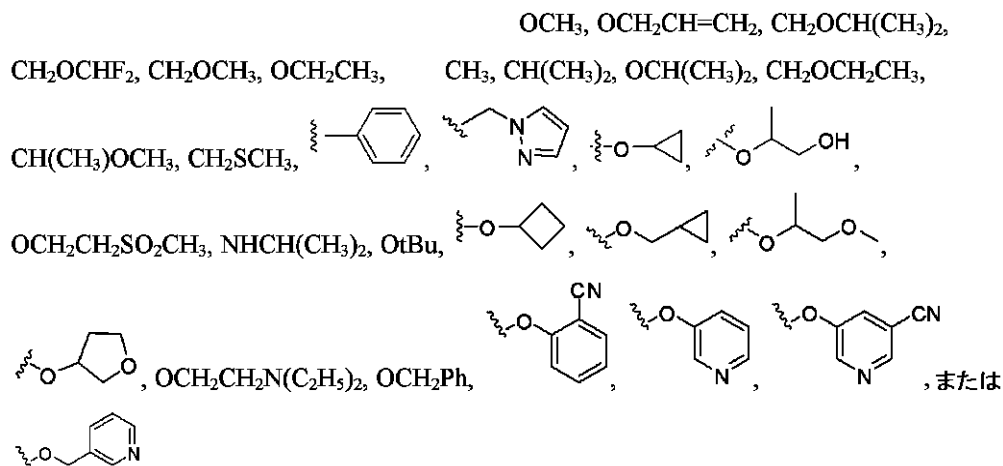
R<sup>2</sup> が、C 1 ~ C 6 アルキル、C 1 ~ C 6 アルコキシ、O R<sup>7</sup>、N ( R<sup>7</sup> )<sub>2</sub>、ヘテロシクロアルコキシ、アリアル、直鎖もしくは分枝鎖の ( C 1 ~ C 8 脂肪族 ) - R<sup>8</sup>、または C 3 ~ C 8 脂環式 - R<sup>8</sup> であり、ここで脂肪族基および脂環式基の 2 個までの C H<sub>2</sub> 単位は、O、S、S O、S O<sub>2</sub> または N R<sup>7</sup> で置き換えられ得る、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

20

## 【請求項 13】

R<sup>2</sup> が

## 【化 172】



30

である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項 14】

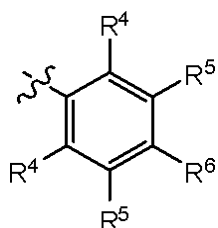
o が 0 である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

40

## 【請求項 15】

A が

## 【化 173】



50

であり、ここで：

$R^4$  は、H、C1～C6アルキル、C3～C8シクロアルキル、C1～C6アルコキシ、ハロ、CN、OH、OR<sup>7</sup>、N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SOR<sup>7</sup>、SR<sup>7</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>COR<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、R<sup>8</sup>、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、直鎖もしくは分枝鎖の(C1～C8脂肪族)-R<sup>8</sup>、またはC3～C8脂環式-R<sup>8</sup>であり、ここで脂肪族基および脂環式基の3個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、CO、S、SO、SO<sub>2</sub>、またはNR<sup>7</sup>で置き換えられ得；

10

$R^5$  は、H、C1～C6アルキル、C3～C8シクロアルキル、C1～C6アルコキシ、C3～C8シクロアルコキシ、ハロ、CN、OH、OR<sup>7</sup>、N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SOR<sup>7</sup>、SR<sup>7</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>COR<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、R<sup>8</sup>、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、直鎖もしくは分枝鎖の(C1～C8脂肪族)-R<sup>8</sup>、またはC3～C8脂環式-R<sup>8</sup>であり、ここで脂肪族基および脂環式基の3個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、CO、S、SO、SO<sub>2</sub>、またはNR<sup>7</sup>で置き換えられ得；

$R^6$  は、H、C1～C6アルキル、C3～C8シクロアルキル、C1～C6アルコキシ、ハロ、CN、OH、OR<sup>7</sup>、N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SOR<sup>7</sup>、SR<sup>7</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>COR<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、R<sup>8</sup>、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、直鎖もしくは分枝鎖の(C1～C8脂肪族)-R<sup>8</sup>、またはC3～C8脂環式-R<sup>8</sup>であり、ここで脂肪族基および脂環式基の3個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、CO、S、SO、SO<sub>2</sub>、またはNR<sup>7</sup>で置き換えられ得るか；あるいは

20

$R^4$ と $R^5$ 、または $R^5$ と $R^6$ との2個の存在は、これらが結合している炭素と一緒にあって、2個までのヘテロ原子を含む、必要に応じて置換された環を形成する、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

#### 【請求項16】

30

$R^4$  は、H、C1～C6アルキル、C1～C6アルコキシ、ハロ、CN、OH、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub>、R<sup>8</sup>、直鎖もしくは分枝鎖の(C1～C8脂肪族)-R<sup>8</sup>、またはC3～C8脂環式-R<sup>8</sup>であり、ここで脂肪族基および脂環式基の3個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、CO、S、SO、SO<sub>2</sub>、またはNR<sup>7</sup>で置き換えられ得る、請求項15に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

#### 【請求項17】

$R^4$  は、H、OCH<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub>、F、CH<sub>3</sub>、またはCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>である、請求項15に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

#### 【請求項18】

$R^5$  は、H、C1～C6アルキル、C1～C6アルコキシ、CN、R<sup>8</sup>、直鎖もしくは分枝鎖の(C1～C8脂肪族)-R<sup>8</sup>、またはC3～C8脂環式-R<sup>8</sup>であり、ここで脂肪族基および脂環式基の3個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、CO、S、SO、SO<sub>2</sub>、またはNR<sup>7</sup>で置き換えられ得る、請求項15に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

40

#### 【請求項19】

$R^5$  は、H、F、CH<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>OH、OH、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NHCCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、またはCNである、請求項15に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

#### 【請求項20】

$R^6$  は、H、C1～C6アルキル、C1～C6アルコキシ、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>N(R

50

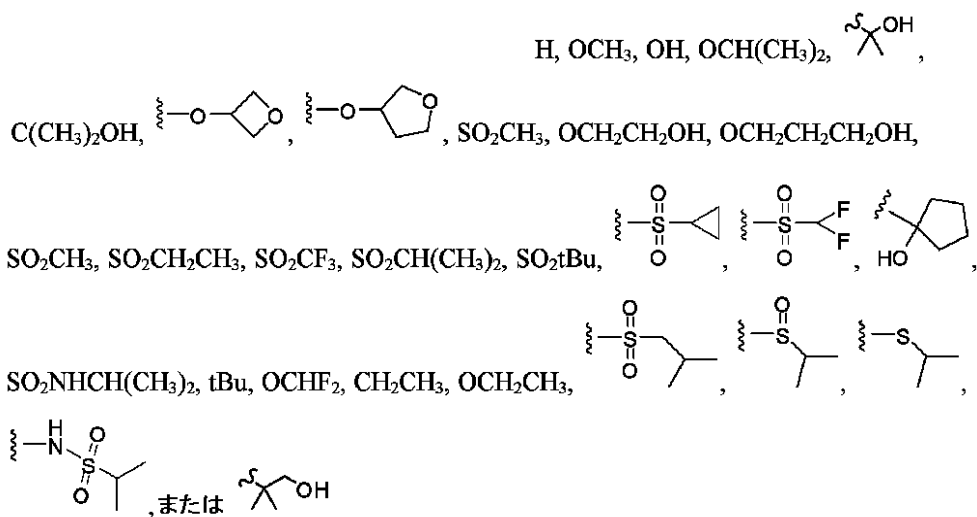


<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、R<sup>8</sup>、直鎖もしくは分枝鎖の(C 1 ~ C 8 脂肪族) - R<sup>8</sup>、またはC 3 ~ C 8 脂環式 - R<sup>8</sup>であり、ここで脂肪族基および脂環式基の3個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、またはNR<sup>7</sup>で置き換えられ得る、請求項15に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項21】

R<sup>6</sup>が

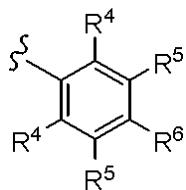
【化174】



である、請求項15に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。


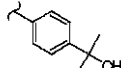
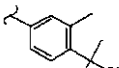
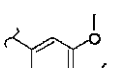

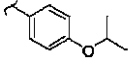
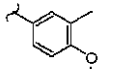
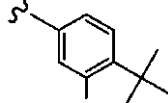
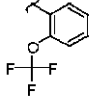
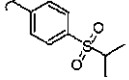
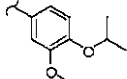
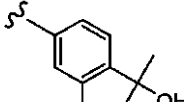

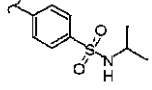
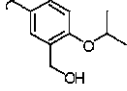
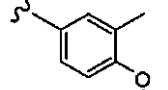
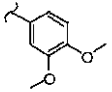
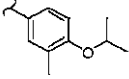
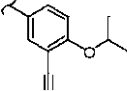
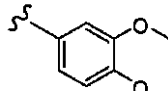
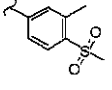
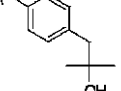
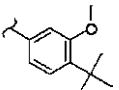
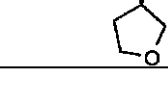
【請求項22】

【化175】



が：

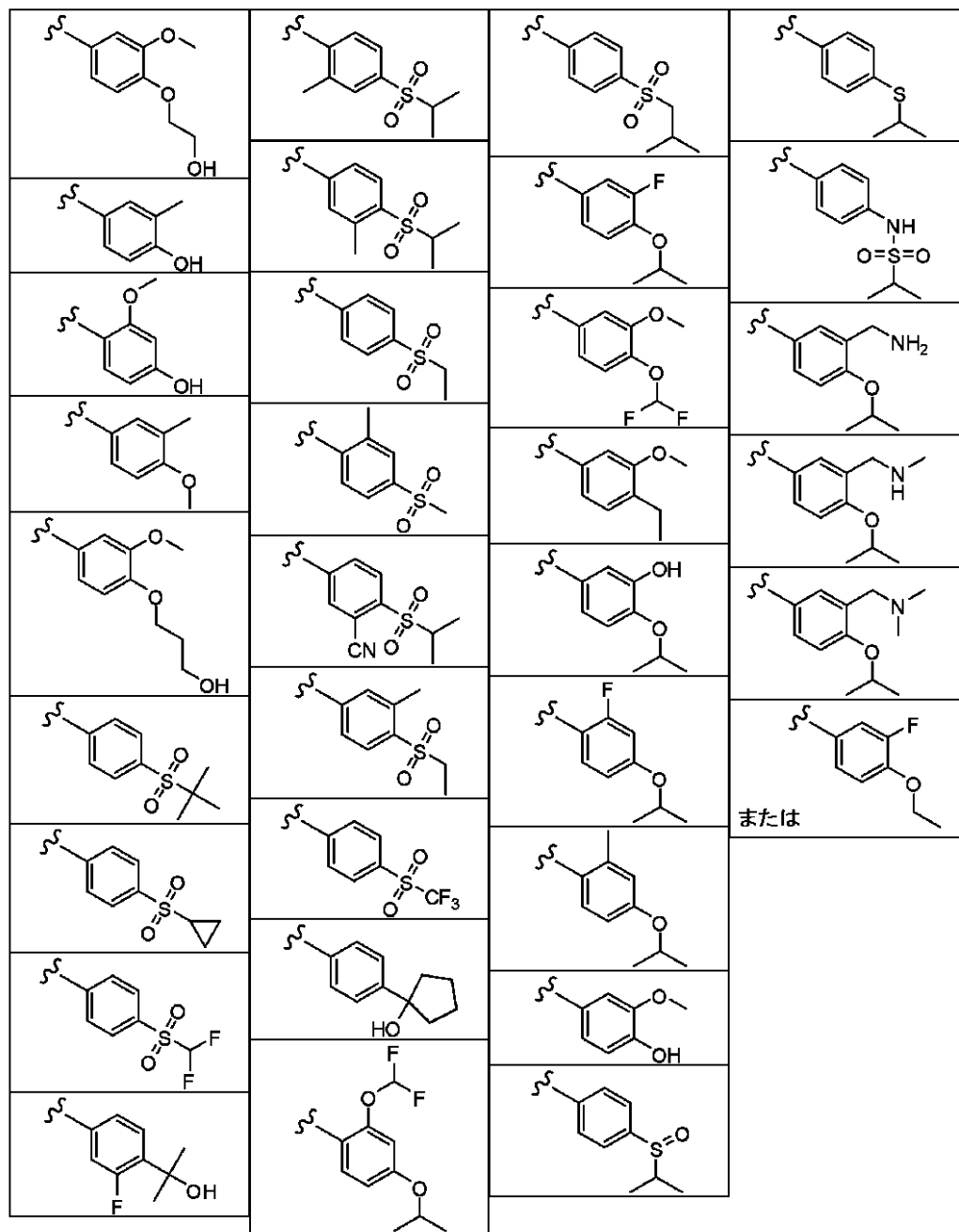
【化 1 7 6】

10

20

## 【化 177】



10

20

30

から選択される、請求項 15 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項 23】

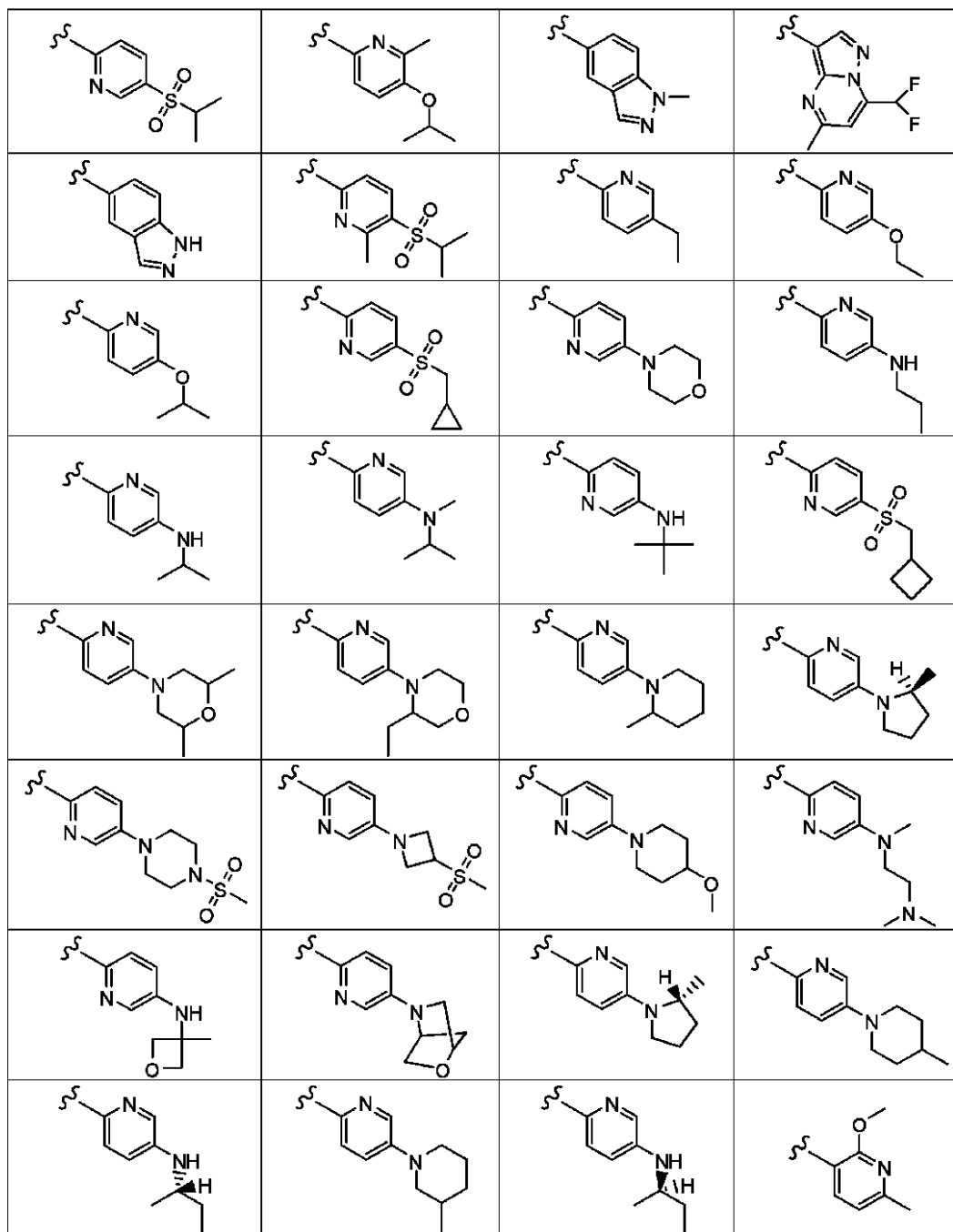
A は、ヘテロアリールまたは複素環式である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

40

## 【請求項 24】

A が：

## 【化 1 7 8】

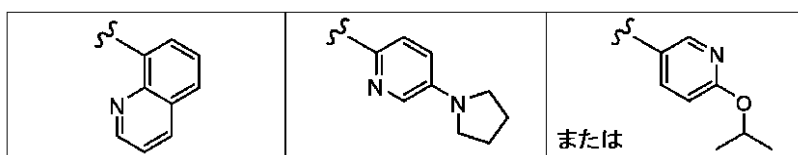


10

20

30

## 【化 1 7 9】



または

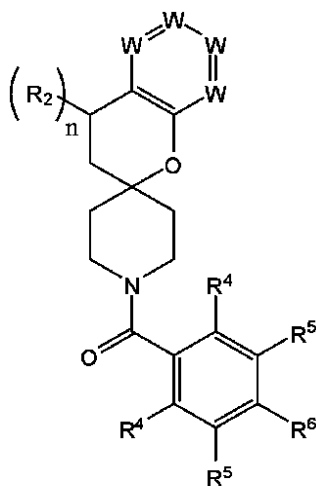
40

から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項 2 5】

前記化合物が、式 I A :

## 【化 180】



IA

10

を有し、

式 I A において、各場合について独立して：

$R^4$  は、H、C 1 ~ C 6 アルキル、C 3 ~ C 8 シクロアルキル、C 1 ~ C 6 アルコキシ、ハロ、CN、OH、OR<sup>7</sup>、N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SOR<sup>7</sup>、SR<sup>7</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>COR<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、R<sup>8</sup>、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、直鎖もしくは分枝鎖の(C 1 ~ C 8 脂肪族) - R<sup>8</sup>、または C 3 ~ C 8 脂環式 - R<sup>8</sup> であり、ここで脂肪族基および脂環式基の 3 個までの CH<sub>2</sub> 単位は、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、または NR<sup>7</sup> で置き換えられ得；

20

$R^5$  は、H、C 1 ~ C 6 アルキル、C 3 ~ C 8 シクロアルキル、C 1 ~ C 6 アルコキシ、C 3 ~ C 8 シクロアルコキシ、ハロ、CN、OH、OR<sup>7</sup>、N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SOR<sup>7</sup>、SR<sup>7</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>COR<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、直鎖もしくは分枝鎖の(C 1 ~ C 8 脂肪族) - R<sup>8</sup>、または C 3 ~ C 8 脂環式 - R<sup>8</sup> であり、ここで脂肪族基および脂環式基の 3 個までの CH<sub>2</sub> 単位は、O、SO<sub>2</sub>、または NR<sup>7</sup> で置き換えられ得；

30

$R^6$  は、H、C 1 ~ C 6 アルキル、C 3 ~ C 8 シクロアルキル、C 1 ~ C 6 アルコキシ、ハロ、CN、OH、OR<sup>7</sup>、N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SOR<sup>7</sup>、SR<sup>7</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>COR<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、直鎖もしくは分枝鎖の(C 1 ~ C 8 脂肪族) - R<sup>8</sup>、または C 3 ~ C 8 脂環式 - R<sup>8</sup> であり、ここで脂肪族基および脂環式基の 3 個までの CH<sub>2</sub> 単位は、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、または NR<sup>7</sup> で置き換えられ得るか；あるいは

40

$R^4$  と  $R^5$ 、または  $R^5$  と  $R^6$  との 2 個の存在は、これらが結合している炭素と一緒に、2 個までのヘテロ原子を含む、必要に応じて置換された環を形成し；そして

$n$  は、1 または 2 である、

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項 26】

1 個の W が CR<sup>1</sup> である、請求項 25 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩

。

## 【請求項 27】

1 個の W が N である、請求項 25 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

50

## 【請求項 28】

$R^1$  は、 $C1 \sim C6$  アルキル、 $C1 \sim C6$  アルコキシ、ハロ、 $CN$ 、 $CON(R^7)_2$ 、直鎖もしくは分枝鎖の( $C1 \sim C8$  脂肪族) -  $R^8$ 、または  $C3 \sim C8$  脂環式 -  $R^8$  であり、ここで脂肪族基および脂環式基の2個までの  $CH_2$  単位は、 $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、または  $NR^7$  で置き換えられ得る、請求項 25 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項 29】

$R^1$  は、 $F$ 、 $CN$ 、 $CH_3$ 、または  $tBu$  である、請求項 25 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

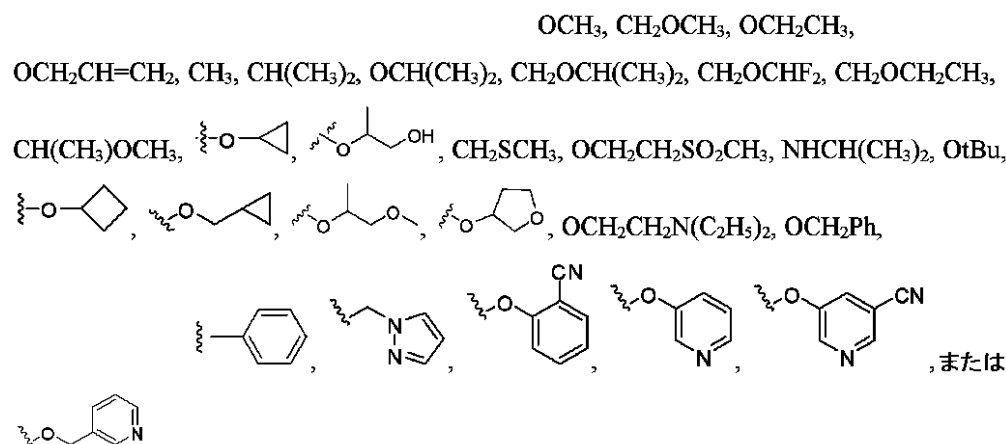
## 【請求項 30】

$R^2$  は、 $C1 \sim C6$  アルキル、 $C1 \sim C6$  アルコキシ、 $N(R^7)_2$ 、アリール、直鎖もしくは分枝鎖の( $C1 \sim C8$  脂肪族) -  $R^8$ 、または  $C3 \sim C8$  脂環式 -  $R^8$  であり、ここで脂肪族基および脂環式基の2個までの  $CH_2$  単位は、 $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$  または  $NR^7$  で置き換えられ得る、請求項 25 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項 31】

$R^2$  が

## 【化 181】



である、請求項 25 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項 32】

$R^4$  は、 $H$ 、 $C1 \sim C6$  アルキル、 $C1 \sim C6$  アルコキシ、ハロ、 $CN$ 、 $OH$ 、 $OR^7$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 $OCF_3$ 、 $R^8$ 、直鎖もしくは分枝鎖の( $C1 \sim C8$  脂肪族) -  $R^8$ 、または  $C3 \sim C8$  脂環式 -  $R^8$  であり、ここで脂肪族基および脂環式基の3個までの  $CH_2$  単位は、 $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、または  $NR^7$  で置き換えられ得る、請求項 25 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項 33】

$R^4$  は、 $H$ 、 $OCH_3$ 、 $OCHF_2$ 、 $OCF_3$ 、 $F$ 、 $CH_3$ 、または  $CH_3$  である、請求項 25 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項 34】

$R^5$  は、 $H$ 、 $C1 \sim C6$  アルキル、 $C1 \sim C6$  アルコキシ、 $CN$ 、直鎖もしくは分枝鎖の( $C1 \sim C8$  脂肪族) -  $R^8$ 、または  $C3 \sim C8$  脂環式 -  $R^8$  であり、ここで脂肪族基および脂環式基の3個までの  $CH_2$  単位は、 $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、または  $NR^7$  で置き換えられ得る、請求項 25 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項 35】

$R^5$  は、 $H$ 、 $CH_3$ 、 $OCH_3$ 、 $CH_2OH$ 、 $F$ 、 $OH$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CH_2NHCCH_3$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、または  $CN$  である、請求項 25 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項 36】

$R^6$  は、H、C1～C6アルキル、C1～C6アルコキシ、 $SO_2R^7$ 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、直鎖もしくは分枝鎖の(C1～C8脂肪族)- $R^8$ 、またはC3～C8脂環式- $R^8$ であり、ここで脂肪族基および脂環式基の3個までの $CH_2$ 単位は、O、S、SO、 $SO_2$ 、または $NR^7$ で置き換えられ得る、請求項25に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

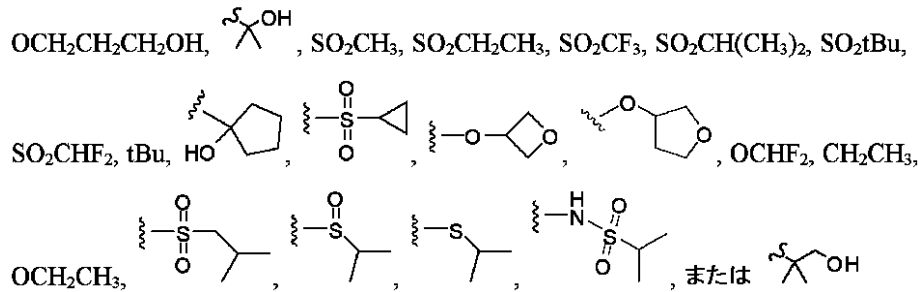
## 【請求項 37】

$R^6$  が

## 【化 182】



10



である、請求項25に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

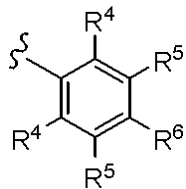
20

## 【請求項 38】

n が1である、請求項25に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項 39】

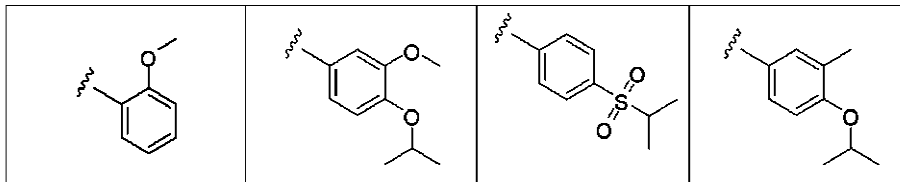
## 【化 183】



30

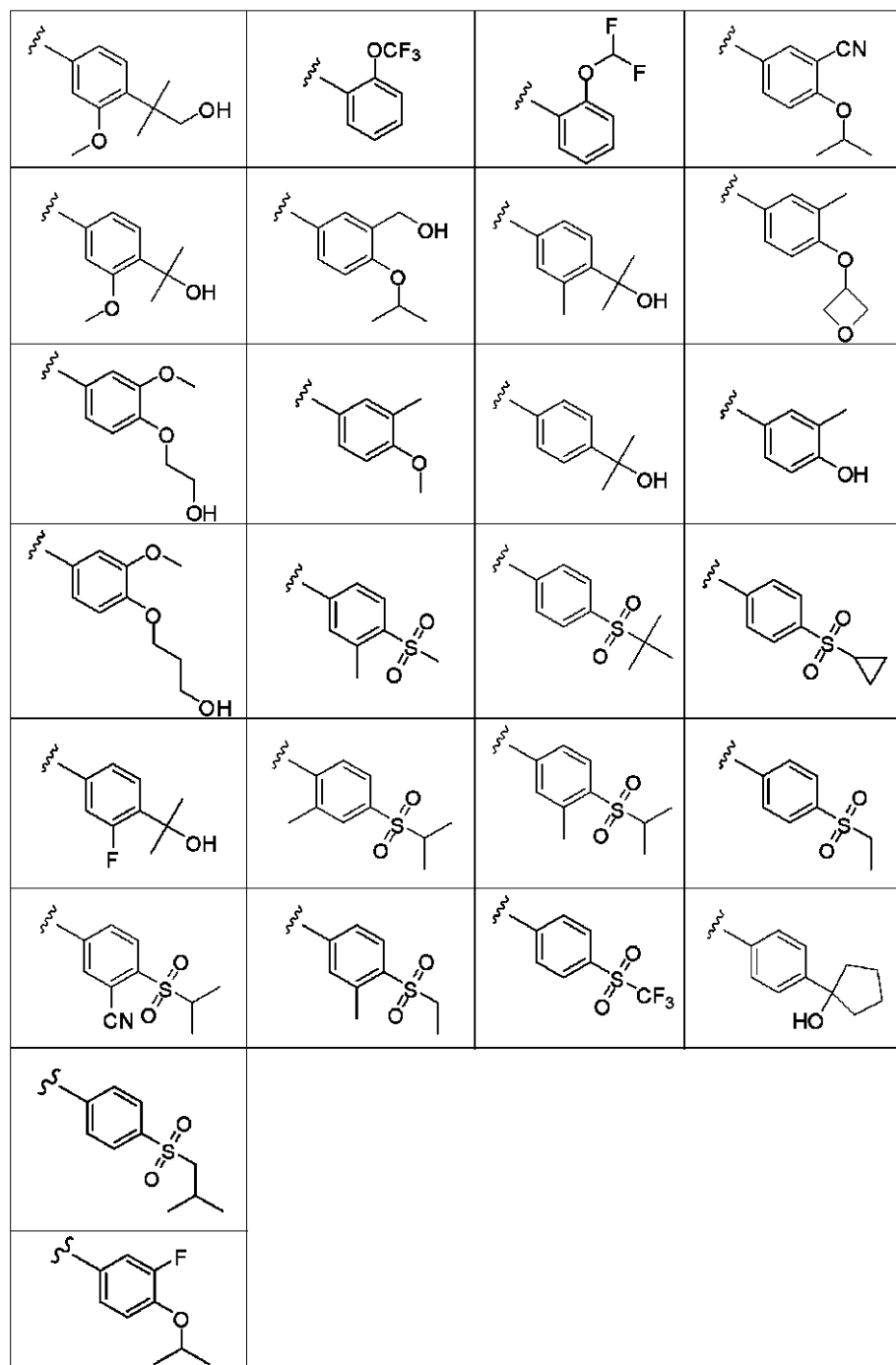
が：

## 【化 184】



40

【化 1 8 5】



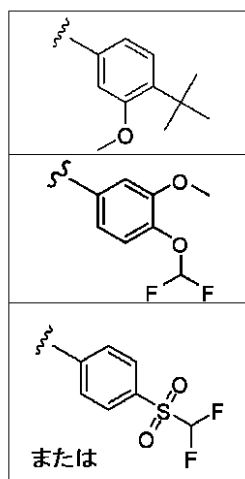
10

20

30



## 【化 1 8 6】



10

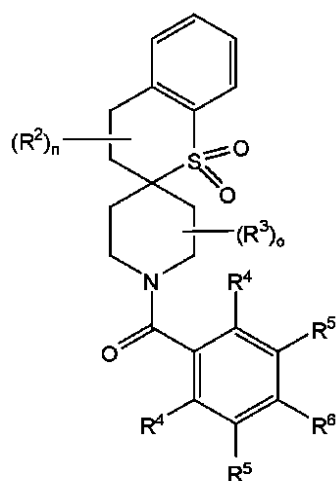
から選択される、請求項 25 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

20

## 【請求項 40】

式 I B :

## 【化 1 8 7】



IB

30

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩であって、

40

式 I B において、各場合について独立して：

$R^2$  は、C1～C6アルキル、C1～C6アルコキシ、ハロ、CN、OH、 $OR^7$ 、 $N(R^7)_2$ 、 $NR^7SO_2R^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SR^7$ 、 $SOR^7$ 、 $CO_2R^7$ 、 $NR^7COR^7$ 、 $NR^7CO_2R^7$ 、 $CON(R^7)_2$ 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 $CH_2OCHF_2$ 、 $CH_2OCH_2CHF_2$ 、必要に応じて置換されたアリール、ヘテロアリール、C3～C8シクロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキル、直鎖もしくは分枝鎖の(C1～C8脂肪族)- $R^8$ 、またはC3～C8脂環式- $R^8$ であり、ここで脂肪族基および脂環式基の2個までの $CH_2$ 単位は、O、CO、S、SO、 $SO_2$ または $NR^7$ で置き換えられ得；

$R^3$  は、C1～C6アルキルまたはC3～C8シクロアルキルであり、ここで2個まで

50

の  $\text{CH}_2$  単位は、 $\text{O}$ 、 $\text{NR}^8$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{SO}$ 、 $\text{SO}_2$  により置き換えられ得るか、あるいは  $\text{R}^3$  の 2 個の存在が一緒になったものは、 $\text{C}3 \sim \text{C}8$  シクロアルキル基を形成し；

$\text{R}^7$  は、 $\text{H}$ 、 $\text{C}1 \sim \text{C}6$  アルキルもしくはフルオロアルキル、または  $\text{C}3 \sim \text{C}8$  シクロアルキルであるか、あるいは 2 個の  $\text{R}^7$  は、これらが結合している原子と一緒にあって、環を形成し；

$\text{R}^8$  は、 $\text{H}$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{OH}$ 、必要に応じて置換されたアリール、ヘテロアリール、 $\text{C}3 \sim \text{C}8$  シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル、 $\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $\text{NR}^7\text{COR}^7$ 、 $\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 $\text{CN}$ 、もしくは  $\text{SO}_2\text{R}^7$  であり；

$n$  は、0 および 4 を含めて 0 ～ 4 の整数であり；そして

$o$  は、0 および 4 を含めて 0 ～ 4 の整数であり；

$\text{R}^4$  は、 $\text{H}$ 、 $\text{C}1 \sim \text{C}6$  アルキル、 $\text{C}3 \sim \text{C}8$  シクロアルキル、 $\text{C}1 \sim \text{C}6$  アルコキシ、ハロ、 $\text{CN}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{OR}^7$ 、 $\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{SR}^7$ 、 $\text{SOR}^7$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{NR}^7\text{COR}^7$ 、 $\text{NR}^7\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{OCHF}_2$ 、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、直鎖もしくは分枝鎖の ( $\text{C}1 \sim \text{C}8$  脂肪族) -  $\text{R}^8$ 、または  $\text{C}3 \sim \text{C}8$  脂環式 -  $\text{R}^8$  であり、ここで脂肪族基および脂環式基の 3 個までの  $\text{CH}_2$  単位は、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{SO}$ 、 $\text{SO}_2$ 、または  $\text{NR}^7$  で置き換えられ得；

$\text{R}^5$  は、 $\text{H}$ 、 $\text{C}1 \sim \text{C}6$  アルキル、 $\text{C}3 \sim \text{C}8$  シクロアルキル、 $\text{C}1 \sim \text{C}6$  アルコキシ、 $\text{C}3 \sim \text{C}8$  シクロアルコキシ、ハロ、 $\text{CN}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{OR}^7$ 、 $\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{SR}^7$ 、 $\text{SOR}^7$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{NR}^7\text{COR}^7$ 、 $\text{NR}^7\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{OCHF}_2$ 、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、直鎖もしくは分枝鎖の ( $\text{C}1 \sim \text{C}8$  脂肪族) -  $\text{R}^8$ 、または  $\text{C}3 \sim \text{C}8$  脂環式 -  $\text{R}^8$  であり、ここで脂肪族基および脂環式基の 3 個までの  $\text{CH}_2$  単位は、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{SO}$ 、 $\text{SO}_2$ 、または  $\text{NR}^7$  で置き換えられ得；

$\text{R}^6$  は、 $\text{H}$ 、 $\text{C}1 \sim \text{C}6$  アルキル、 $\text{C}3 \sim \text{C}8$  シクロアルキル、 $\text{C}1 \sim \text{C}6$  アルコキシ、ハロ、 $\text{CN}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{OR}^7$ 、 $\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{SOR}^7$ 、 $\text{SR}^7$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{NR}^7\text{COR}^7$ 、 $\text{NR}^7\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{OCHF}_2$ 、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、直鎖もしくは分枝鎖の ( $\text{C}1 \sim \text{C}8$  脂肪族) -  $\text{R}^8$ 、または  $\text{C}3 \sim \text{C}8$  脂環式 -  $\text{R}^8$  であり、ここで脂肪族基および脂環式基の 3 個までの  $\text{CH}_2$  単位は、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{SO}$ 、 $\text{SO}_2$ 、または  $\text{NR}^7$  で置き換えられ得るか；あるいは

$\text{R}^4$  と  $\text{R}^5$ 、または  $\text{R}^5$  と  $\text{R}^6$  との 2 個の存在は、これらが結合している炭素と一緒にあって、2 個までのヘテロ原子を含む、必要に応じて置換された環を形成する、化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 4 1】

$\text{R}^2$  は、 $\text{H}$ 、 $\text{C}1 \sim \text{C}6$  アルキル、 $\text{C}1 \sim \text{C}6$  アルコキシである、請求項 4 0 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 4 2】

$\text{R}^2$  は、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{OC}_2\text{H}_5$ 、または  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$  である、請求項 4 0 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 4 3】

$\text{R}^4$  は、 $\text{H}$ 、 $\text{C}1 \sim \text{C}6$  アルキル、 $\text{C}1 \sim \text{C}6$  アルコキシである、請求項 4 0 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 4 4】

$\text{R}^4$  は  $\text{H}$  または  $\text{OCHF}_2$  である、請求項 4 0 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 4 5】

$\text{R}^5$  は、 $\text{H}$ 、 $\text{C}1 \sim \text{C}6$  アルキル、 $\text{C}3 \sim \text{C}8$  シクロアルキル、 $\text{C}1 \sim \text{C}6$  アルコキシ、直鎖もしくは分枝鎖の ( $\text{C}1 \sim \text{C}8$  脂肪族) -  $\text{R}^8$ 、または  $\text{C}3 \sim \text{C}8$  脂環式 -  $\text{R}^8$  で

10

20

30

40

50

あり、ここで脂肪族基および脂環式基の3個までの $\text{CH}_2$ 単位は、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{SO}$ 、 $\text{SO}_2$ 、または $\text{NR}^7$ で置き換えられ得る、請求項40に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項46】

$\text{R}^5$ は、 $\text{H}$ 、 $\text{CH}_3$ または $\text{OCH}_3$ である、請求項40に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項47】

$\text{R}^6$ は、 $\text{H}$ 、 $\text{C}1 \sim \text{C}6$ アルキル、 $\text{C}3 \sim \text{C}8$ シクロアルキル、 $\text{C}1 \sim \text{C}6$ アルコキシ、直鎖もしくは分枝鎖の( $\text{C}1 \sim \text{C}8$ 脂肪族) -  $\text{R}^8$ 、または $\text{C}3 \sim \text{C}8$ 脂環式 -  $\text{R}^8$ であり、ここで脂肪族基および脂環式基の3個までの $\text{CH}_2$ 単位は、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{SO}$ 、 $\text{SO}_2$ 、または $\text{NR}^7$ で置き換えられ得る、請求項40に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

10

【請求項48】

$\text{R}^6$ が $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ である、請求項40に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項49】

$n$ は、0または1である、請求項40に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項50】

$n$ は1である、請求項40に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

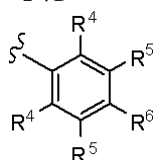
20

【請求項51】

$o$ は0である、請求項40に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項52】

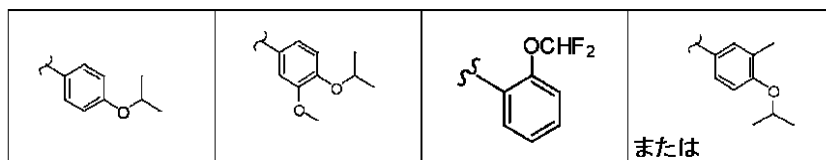
【化188】



30

が：

【化189】



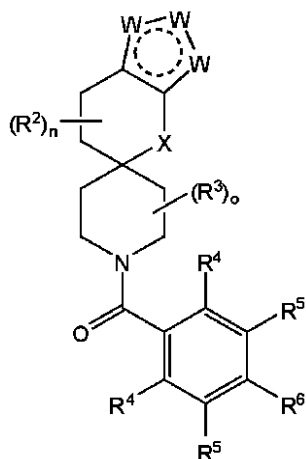
から選択される、請求項40に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項53】

40

式IC：

## 【化 190】



IC

10

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩であって、

式 IC において、各場合について独立して：

W は、N、NR<sup>1</sup> または CR<sup>1</sup> であり、ここで 2 個までの W は、N または NR<sup>1</sup> であり

；

20

破線の円は、芳香族性を表し；

R<sup>1</sup> は、H、C1～C6 アルキル、C1～C6 ハロアルキル、ハロ、CN、NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SR<sup>7</sup>、SOR<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>COR<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、必要に応じて置換されたアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキル、直鎖もしくは分枝鎖の(C1～C8 脂肪族) - R<sup>8</sup>、または C3～C8 脂環式 - R<sup>8</sup> であり、ここで脂肪族基および脂環式基の 2 個までの CH<sub>2</sub> 単位は、O、CO、S、SO、SO<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>、または NR<sup>7</sup> で置き換えられ得；

R<sup>2</sup> は、C1～C6 アルキル、C1～C6 アルコキシ、ハロ、CN、OR<sup>7</sup>、N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SR<sup>7</sup>、SOR<sup>7</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>COR<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OCHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、必要に応じて置換されたアリール、ヘテロアリール、C3～C8 シクロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキル、直鎖もしくは分枝鎖の(C1～C8 脂肪族) - R<sup>8</sup>、または C3～C8 脂環式 - R<sup>8</sup> であり、ここで脂肪族基および脂環式基の 2 個までの CH<sub>2</sub> 単位は、O、CO、S、SO、SO<sub>2</sub> または NR<sup>7</sup> で置き換えられ得；

30

R<sup>3</sup> は、C1～C6 アルキルまたは C3～C8 シクロアルキルであり、ここで 2 個までの CH<sub>2</sub> 単位は、O、NR<sup>8</sup>、S、SO、SO<sub>2</sub> により置き換えられ得るか、あるいは R<sup>3</sup> の 2 個の存在が一緒になったものは、C3～C8 シクロアルキル基を形成し；

R<sup>7</sup> は、H、C1～C6 アルキルもしくはフルオロアルキル、または C3～C8 シクロアルキルであるか、あるいは 2 個の R<sup>7</sup> は、これらが結合している原子と一緒にあって、環を形成し；

40

R<sup>8</sup> は、H、CF<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、OH、必要に応じて置換されたアリール、ヘテロアリール、C3～C8 シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル、N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>7</sup>COR<sup>7</sup>、CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、CN、もしくは SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> であり；

X は、O、S、SO、または SO<sub>2</sub> であり；

n は、0 および 4 を含めて 0～4 の整数であり；そして

o は、0 および 4 を含めて 0～4 の整数であり；

R<sup>4</sup> は、H、C1～C6 アルキル、C3～C8 シクロアルキル、C1～C6 アルコキシ、ハロ、CN、OH、OR<sup>7</sup>、N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SR<sup>7</sup>、

50

$\text{SOR}^7$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{NR}^7\text{COR}^7$ 、 $\text{NR}^7\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{OCHF}_2$ 、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、直鎖もしくは分枝鎖の(C1～C8脂肪族)- $\text{R}^8$ 、またはC3～C8脂環式- $\text{R}^8$ であり、ここで脂肪族基および脂環式基の3個までの $\text{CH}_2$ 単位は、O、S、SO、 $\text{SO}_2$ 、または $\text{NR}^7$ で置き換えられ得；

$\text{R}^5$ は、H、C1～C6アルキル、C3～C8シクロアルキル、C1～C6アルコキシ、C3～C8シクロアルコキシ、ハロ、CN、OH、 $\text{OR}^7$ 、 $\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{SR}^7$ 、 $\text{SOR}^7$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{NR}^7\text{COR}^7$ 、 $\text{NR}^7\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{OCHF}_2$ 、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、直鎖もしくは分枝鎖の(C1～C8脂肪族)- $\text{R}^8$ 、またはC3～C8脂環式- $\text{R}^8$ であり、ここで脂肪族基および脂環式基の3個までの $\text{CH}_2$ 単位は、O、S、SO、 $\text{SO}_2$ 、または $\text{NR}^7$ で置き換えられ得；

$\text{R}^6$ は、H、C1～C6アルキル、C3～C8シクロアルキル、C1～C6アルコキシ、ハロ、CN、OH、 $\text{OR}^7$ 、 $\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{SOR}^7$ 、 $\text{SR}^7$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{NR}^7\text{COR}^7$ 、 $\text{NR}^7\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{OCHF}_2$ 、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、直鎖もしくは分枝鎖の(C1～C8脂肪族)- $\text{R}^8$ 、またはC3～C8脂環式- $\text{R}^8$ であり、ここで脂肪族基および脂環式基の3個までの $\text{CH}_2$ 単位は、O、S、SO、 $\text{SO}_2$ 、または $\text{NR}^7$ で置き換えられ得るか；あるいは

$\text{R}^4$ と $\text{R}^5$ 、または $\text{R}^5$ と $\text{R}^6$ との2個の存在は、これらが結合している炭素と一緒に、2個までのヘテロ原子を含む、必要に応じて置換された環を形成する、化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項54】

少なくとも1個のWが $\text{NR}^1$ である、請求項53に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項55】

$\text{R}^1$ がC1～C6アルキルである、請求項53に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項56】

$\text{R}^1$ が $\text{CH}_3$ またはtBuである、請求項53に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項57】

$\text{R}^1$ がC1～C6アルキルである、請求項53に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項58】

$\text{R}^1$ が $\text{CH}_3$ またはtBuである、請求項53に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項59】

$\text{R}^2$ がHまたはC1～C6アルコキシである、請求項53に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項60】

$\text{R}^2$ が $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ である、請求項53に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項61】

$\text{R}^4$ がHである、請求項53に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項62】

$\text{R}^5$ は、H、C1～C6アルキル、またはC1～C6アルコキシである、請求項53に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項63】

10

20

30

40

50

$R^5$  が  $CH_3$  または  $OCH_3$  である、請求項 53 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 64】

$R^6$  が H または  $C1 \sim C6$  アルコキシである、請求項 53 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 65】

$R^6$  が  $OCH(CH_3)_2$  である、請求項 53 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 66】

$n$  は、0 または 1 である、請求項 53 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩 10

【請求項 67】

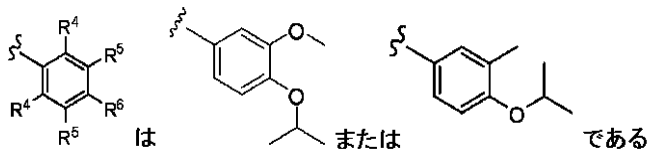
$n$  は 1 である、請求項 53 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 68】

$o$  は 0 である、請求項 53 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 69】

【化 191】



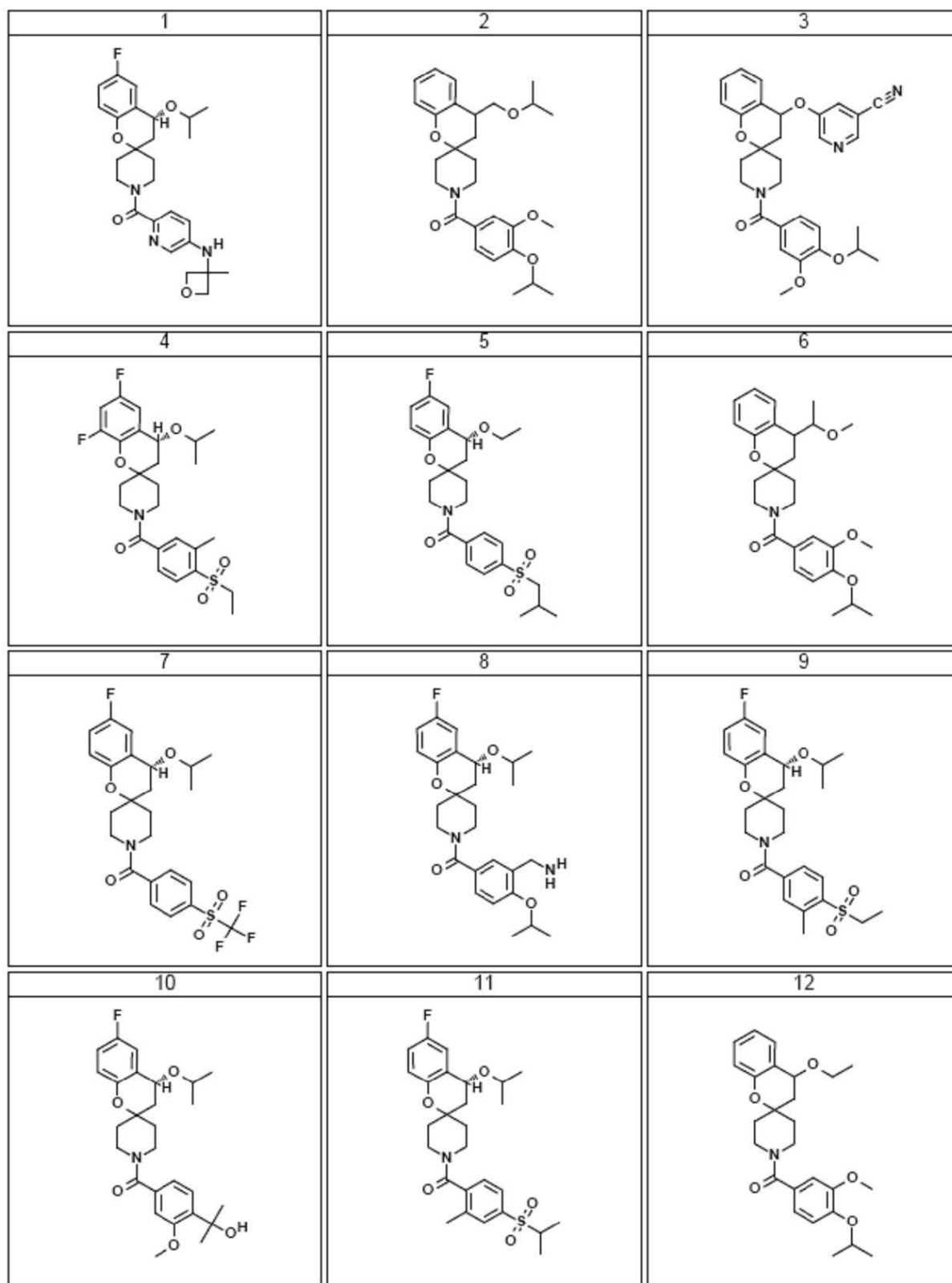
20

請求項 53 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 70】

以下の表：

## 【化 1 9 2】



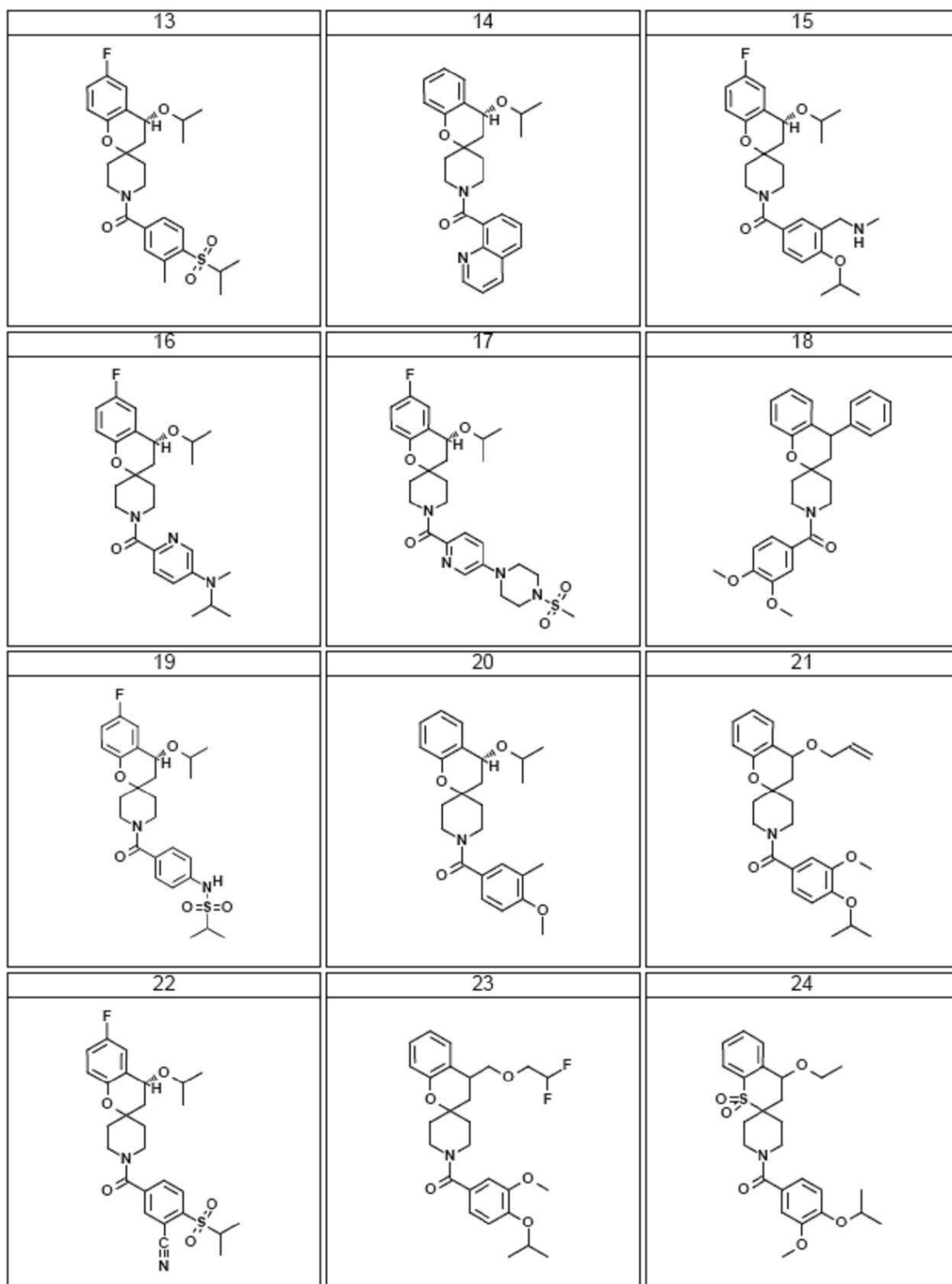
10

20

30

40

【化 1 9 3】



10

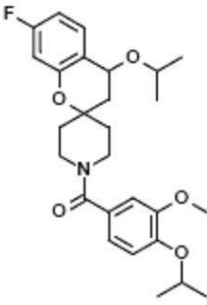
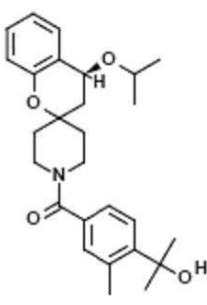
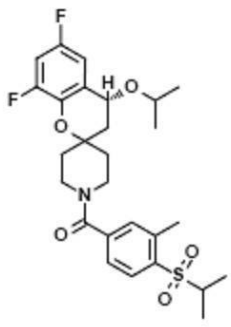
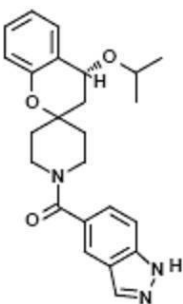
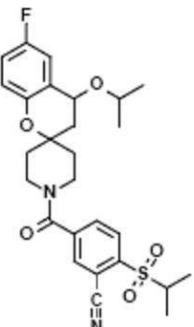
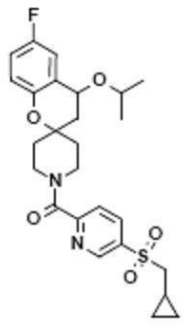
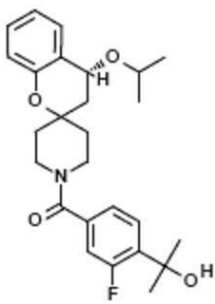
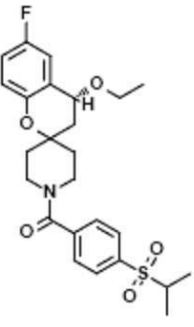
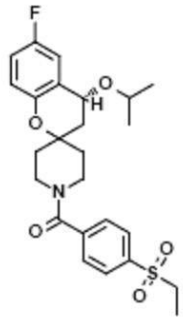
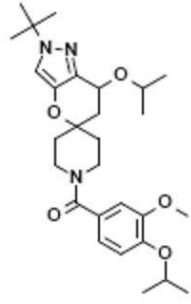
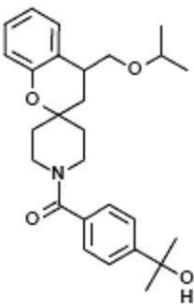
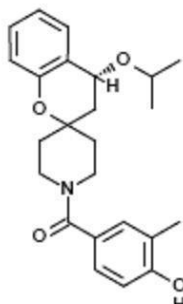
20

30

40



【化 1 9 4】

<p>25</p> 	<p>26</p> 	<p>27</p> 
<p>28</p> 	<p>29</p> 	<p>30</p> 
<p>31</p> 	<p>32</p> 	<p>33</p> 
<p>34</p> 	<p>35</p> 	<p>36</p> 

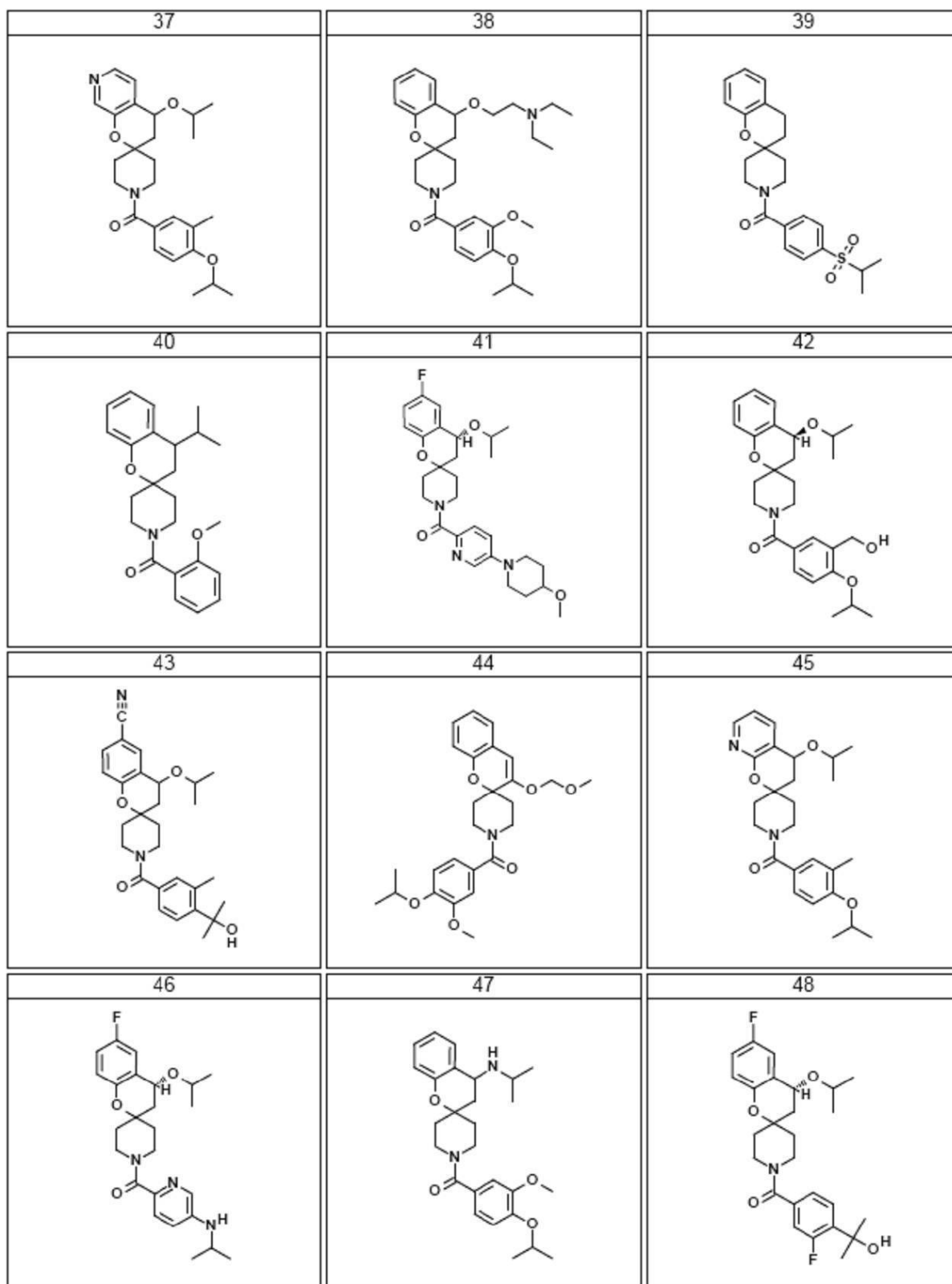
10

20

30

40

【化 195】



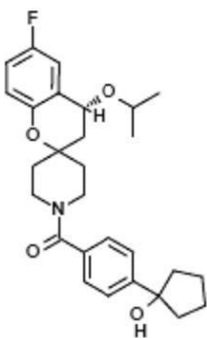
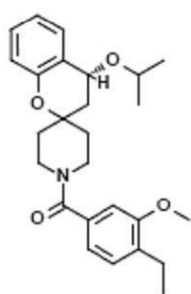
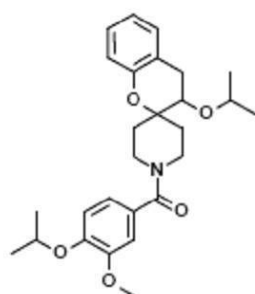
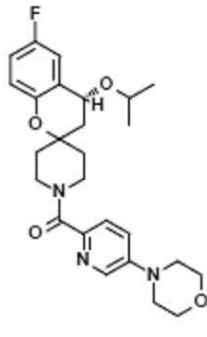
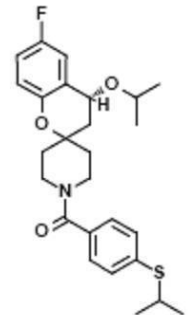
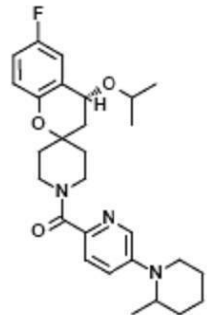
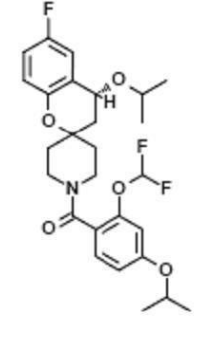
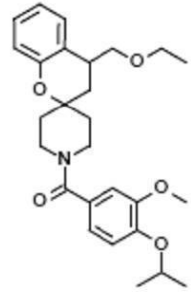
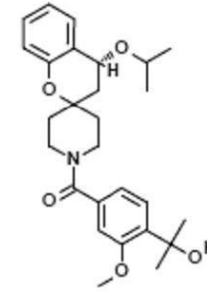
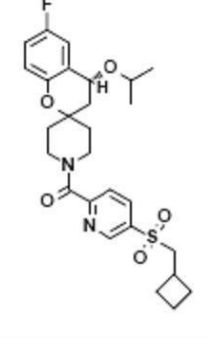
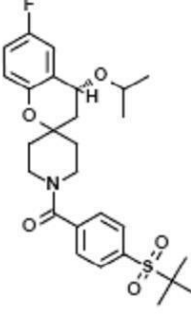
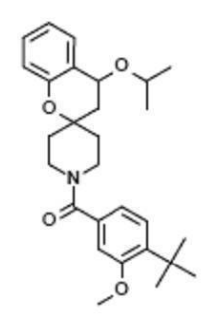
10

20

30

40

【化 1 9 6】

<p>49</p> 	<p>50</p> 	<p>51</p> 
<p>52</p> 	<p>53</p> 	<p>54</p> 
<p>55</p> 	<p>56</p> 	<p>57</p> 
<p>58</p> 	<p>59</p> 	<p>60</p> 

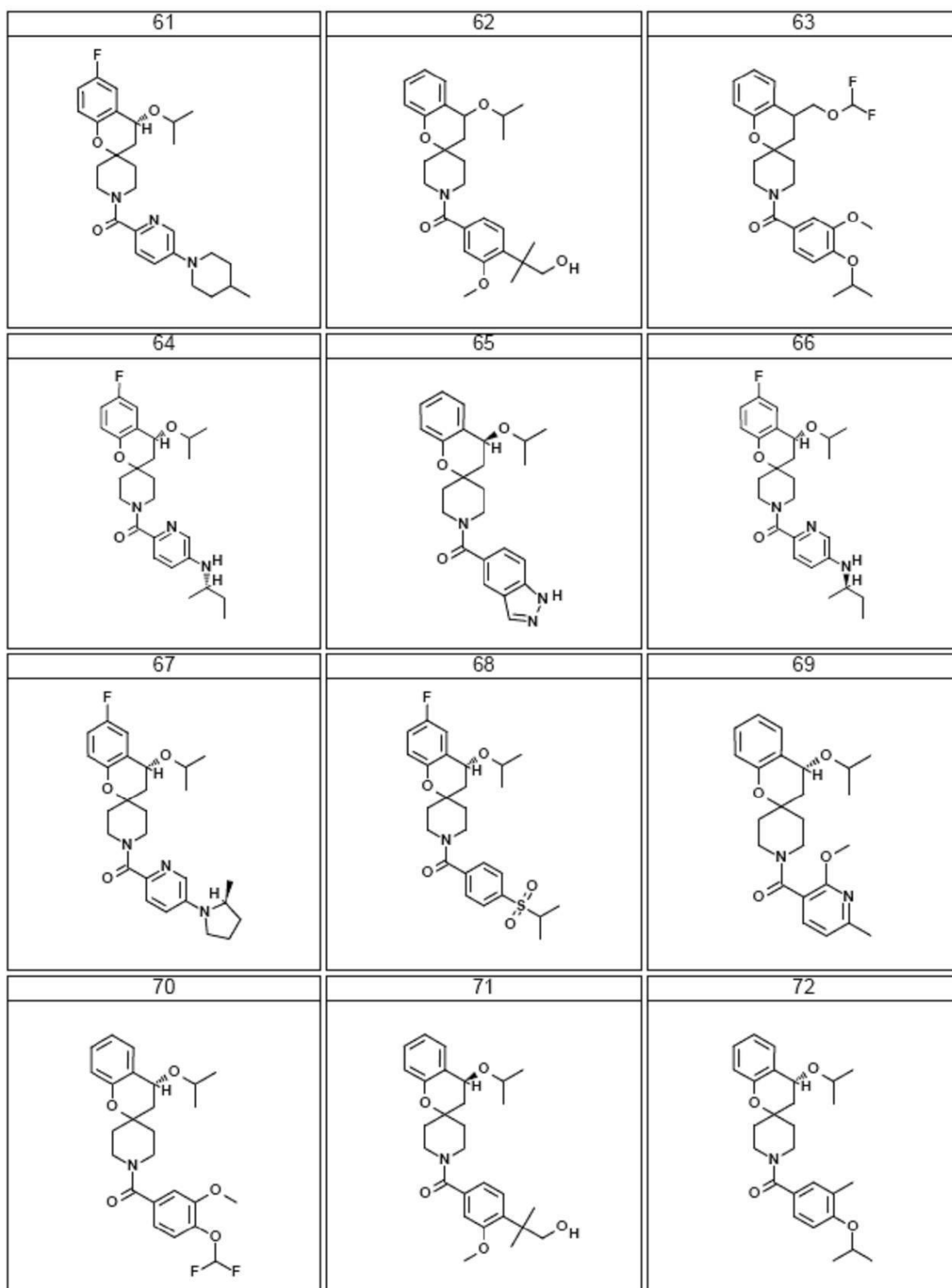
10

20

30

40

【化 1 9 7】



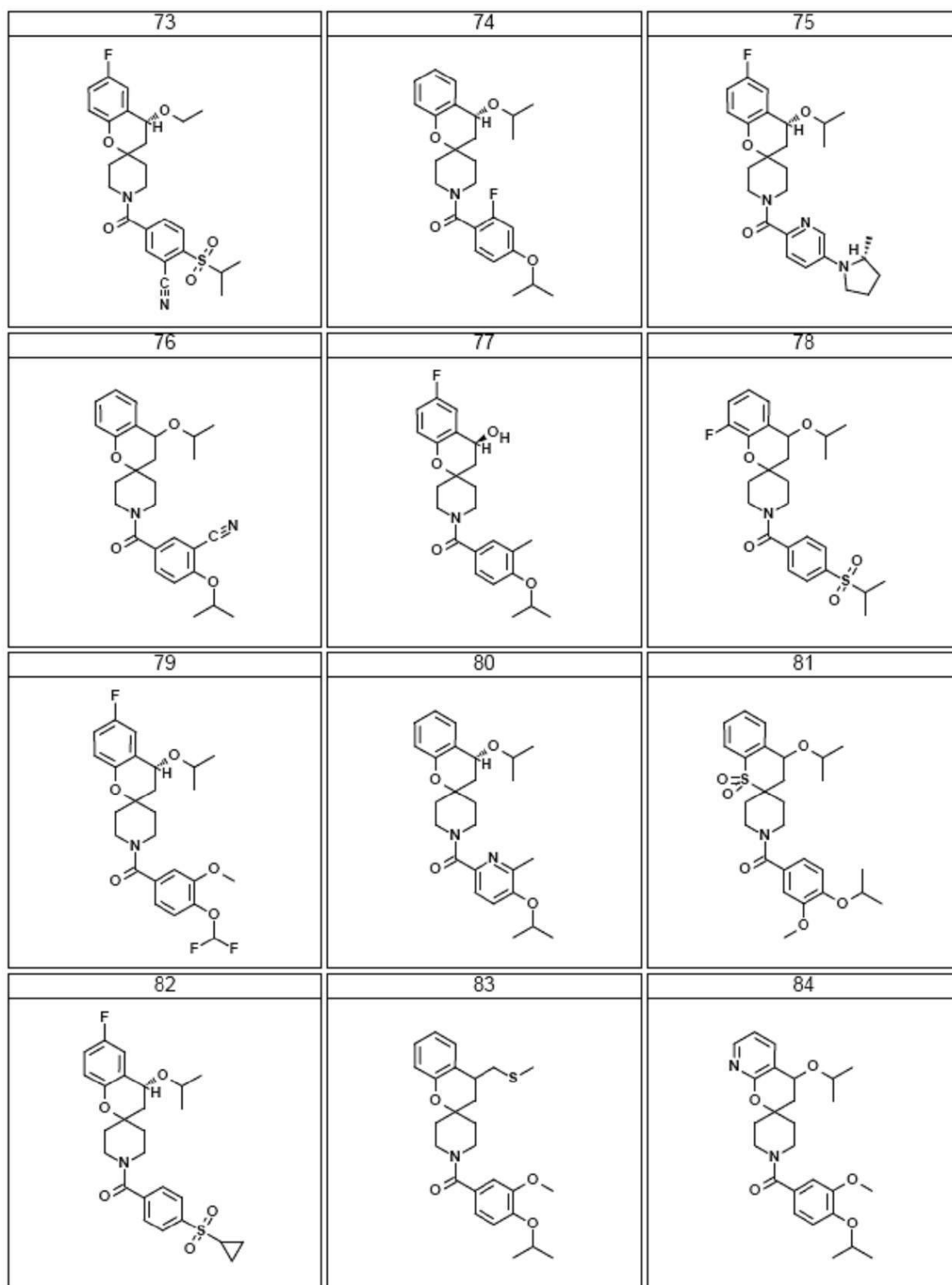
10

20

30

40

【化 198】



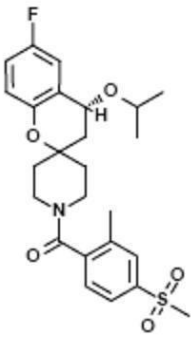
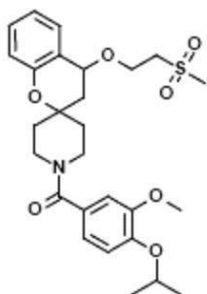
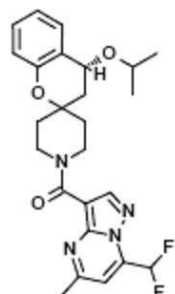
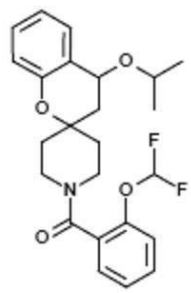
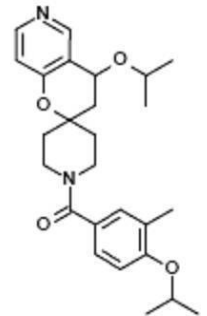
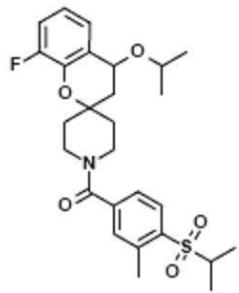
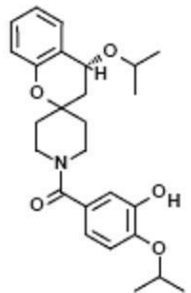
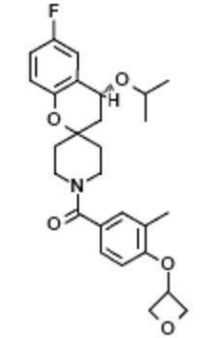
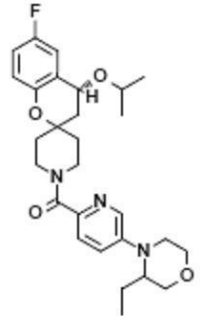
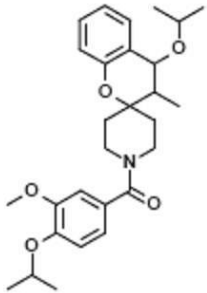
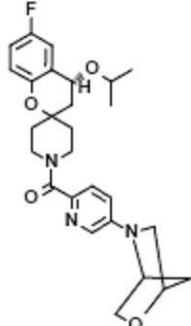
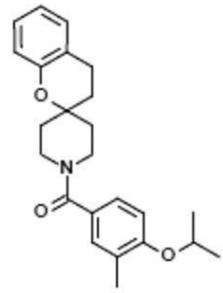
10

20

30

40

【化 1 9 9】

85	86	87
		
88	89	90
		
91	92	93
		
94	95	96
		

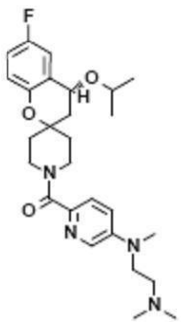
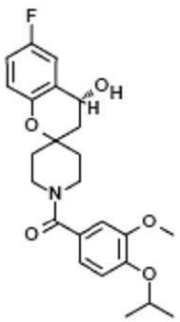
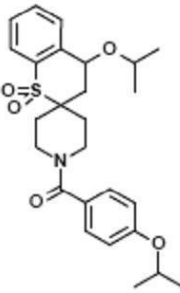
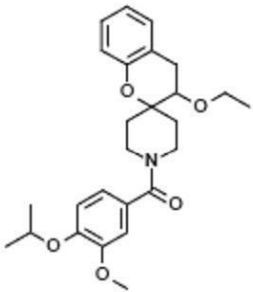
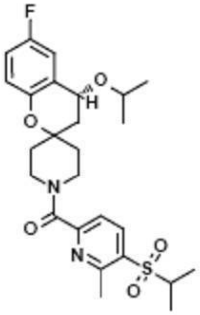
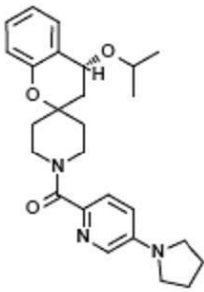
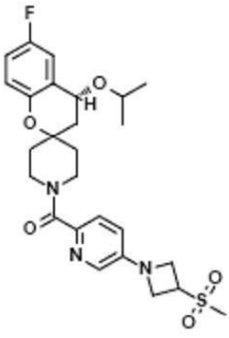
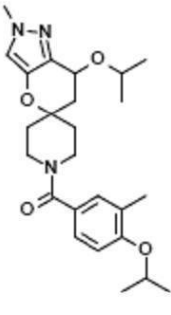
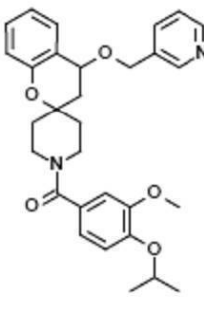
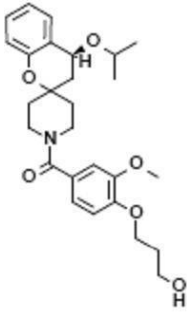
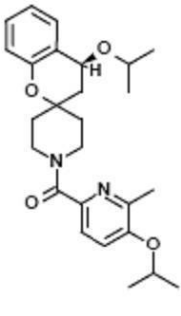
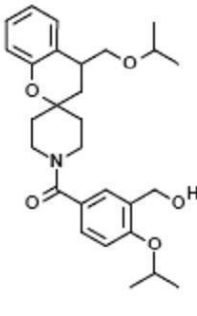
10

20

30

40

【化 2 0 0】

<p>97</p> 	<p>98</p> 	<p>99</p> 
<p>100</p> 	<p>101</p> 	<p>102</p> 
<p>103</p> 	<p>104</p> 	<p>105</p> 
<p>106</p> 	<p>107</p> 	<p>108</p> 

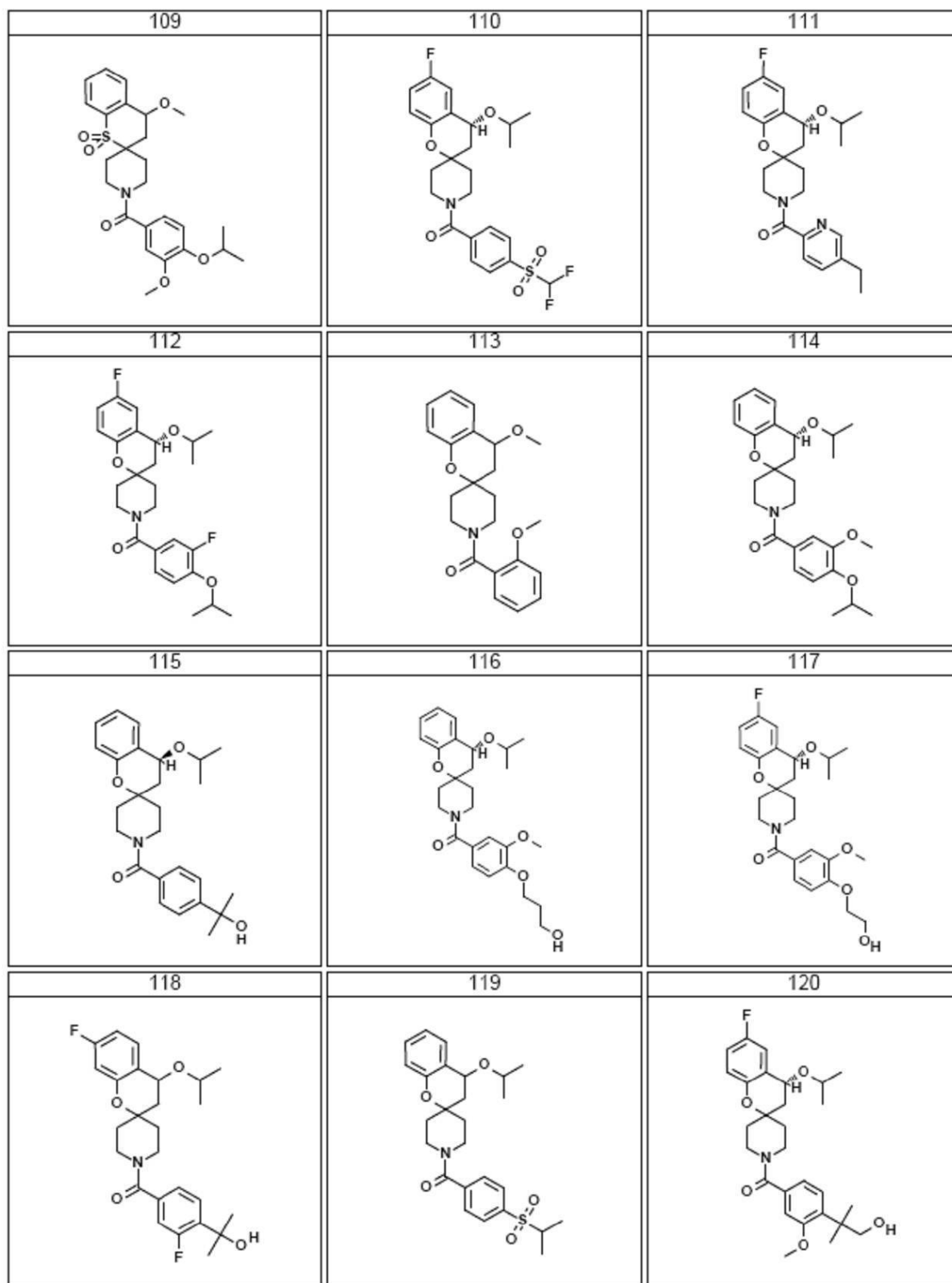
10

20

30

40

【化 2 0 1】



10

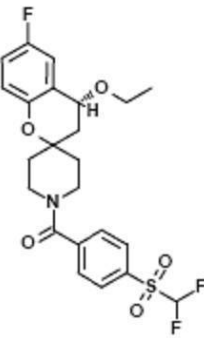
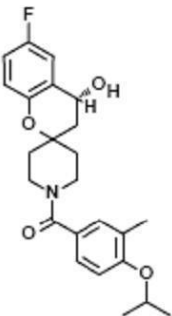
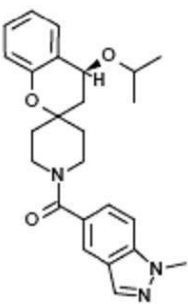
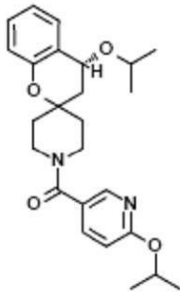
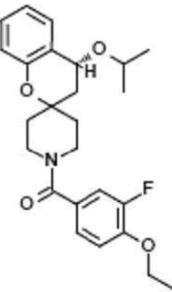
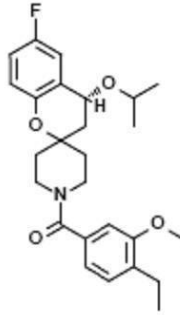
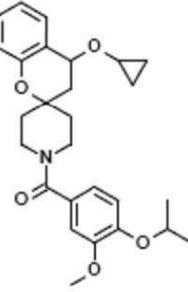
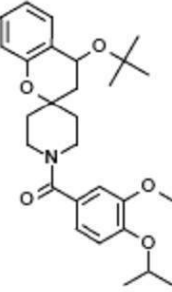
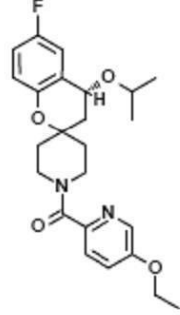
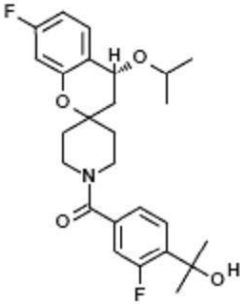
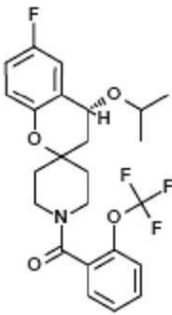
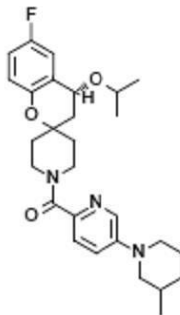
20

30

40



【化 2 0 2】

<p>121</p> 	<p>122</p> 	<p>123</p> 
<p>124</p> 	<p>125</p> 	<p>126</p> 
<p>127</p> 	<p>128</p> 	<p>129</p> 
<p>130</p> 	<p>131</p> 	<p>132</p> 

10

20

30

40

【化 2 0 3】

133	134	135
136	137	138
139	140	141
142	143	144

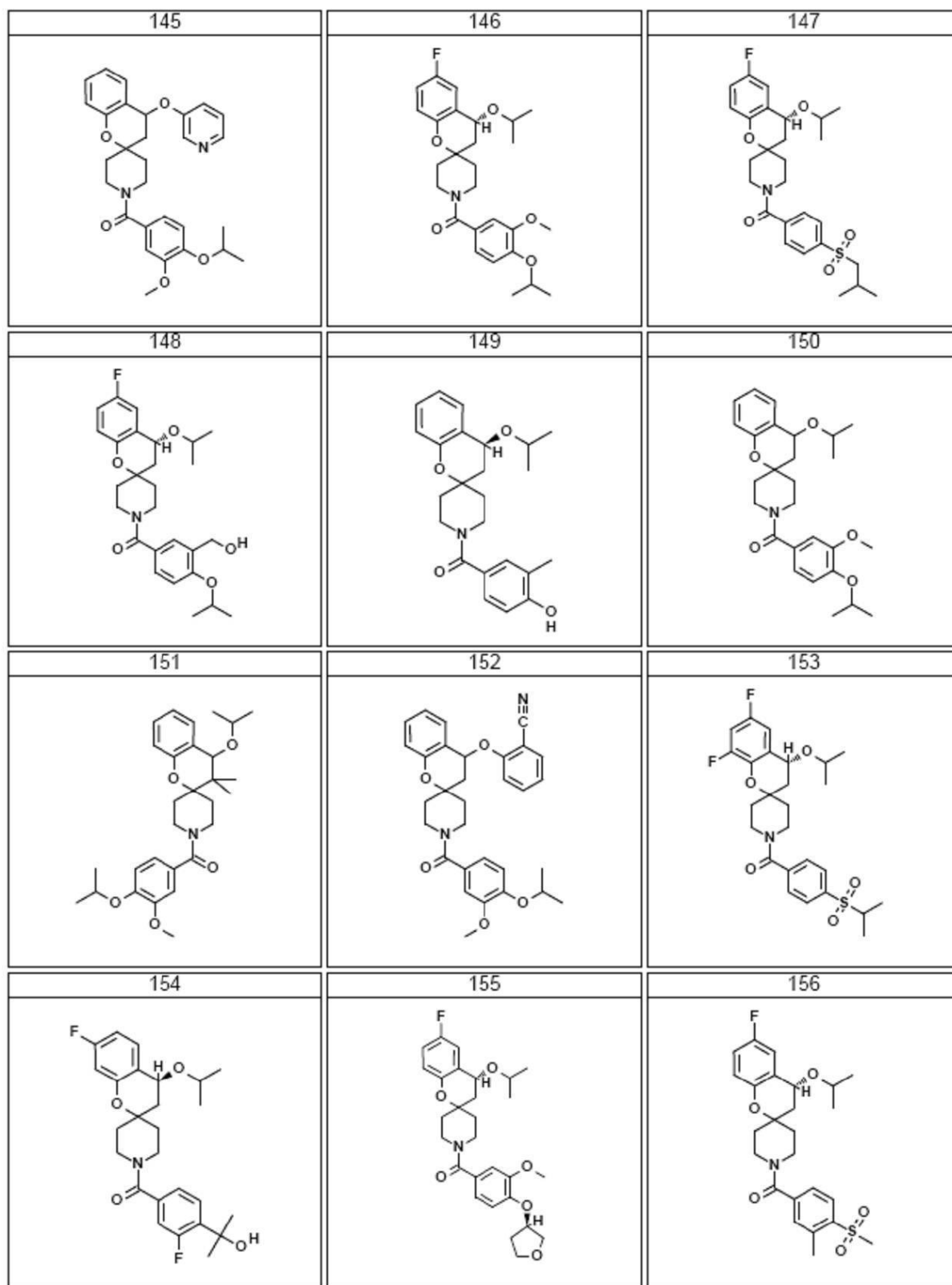
10

20

30

40

【化 2 0 4】



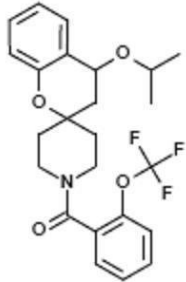
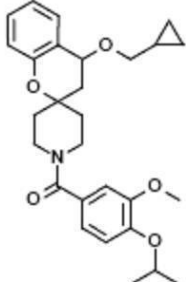
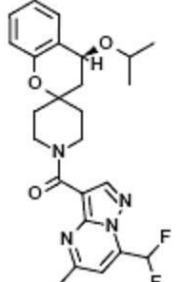
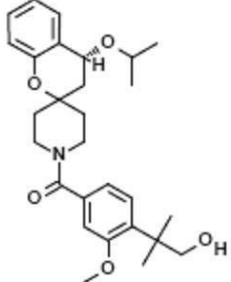
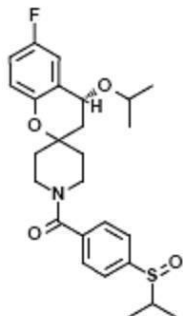
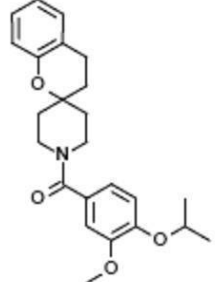
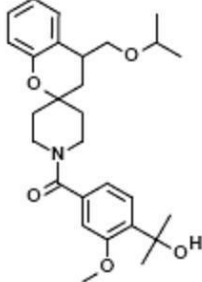
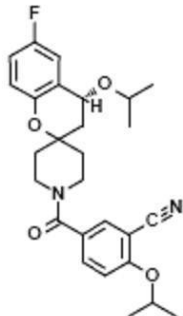
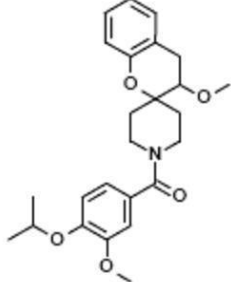
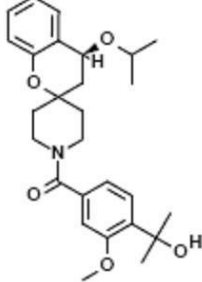
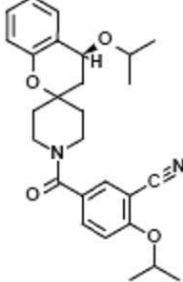
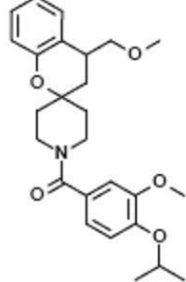
10

20

30

40

【化 2 0 5】

157	158	159
		
160	161	162
		
163	164	165
		
166	167	168
		

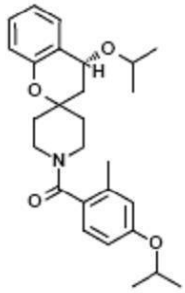
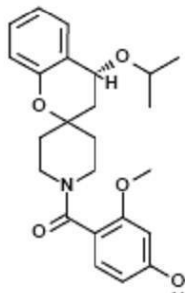
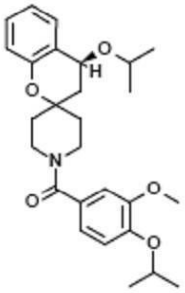
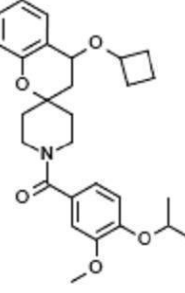
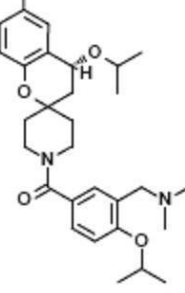
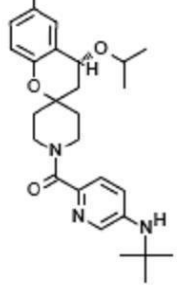
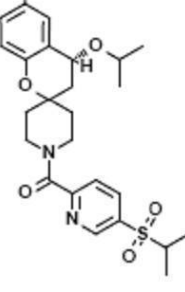
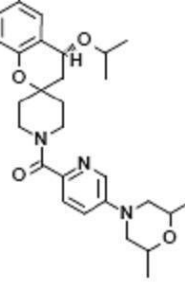
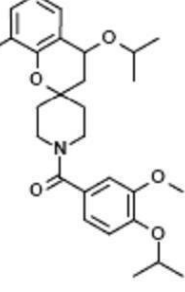
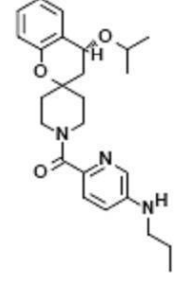
10

20

30

40

## 【化 2 0 6】

<p>169</p> 	<p>170</p> 	<p>171</p> 
<p>172</p> 	<p>173</p> 	<p>174</p> 
<p>175</p> 	<p>176</p> 	<p>177</p> 
<p>178</p> 		

から選択される、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項 7 1】

請求項 1 ～ 7 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩および薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物。

## 【請求項 7 2】

10

20

30

40

50

患者；または

生物学的サンプル；

において、電位開口型ナトリウムイオンチャネルを阻害するための組成物であって、該組成物は請求項 1 ～ 70 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を含み、該組成物は、該患者に投与されるか、または該生物学的サンプルに接触させられることを特徴とする、組成物。

【請求項 73】

前記電位開口型ナトリウムイオンチャネルが  $NaV_{1.7}$  である、請求項 72 に記載の組成物。

【請求項 74】

急性、慢性、神経障害性、もしくは炎症性の疼痛、関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、ヘルペス性神経痛、全身性神経痛、癲癇もしくは癲癇状態、神経変性障害、精神障害、不安症、うつ病、双極性障害、筋緊張症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、内臓痛、変形性関節症痛、ヘルペス後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、根痛、坐骨神経痛、背痛、頭痛もしくは頸痛、激痛もしくは難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後疼痛、癌性疼痛、卒中、脳虚血、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、ストレスもしくは運動誘発性狭心症、動悸、高血圧、または異常な胃腸運動性に罹患する被験体において、疼痛を処置するかまたはその重篤度を軽減するための組成物であって、有効量の請求項 1 ～ 70 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を含む、組成物。

【請求項 75】

前記組成物が、大腿骨癌性疼痛；非悪性慢性骨痛；慢性関節リウマチ；変形性関節症；脊髄狭窄；神経障害性腰痛；筋筋膜性疼痛症候群；線維筋痛症；側頭下顎関節痛；慢性内臓痛、腹痛；膵臓痛；IBS 痛；慢性および急性頭痛；片頭痛；緊張性頭痛、群発性頭痛；慢性および急性神経障害性疼痛、ヘルペス後神経痛；糖尿病性ニューロパチー；HIV 関連ニューロパチー；三叉神経痛；シャルコー-マリートゥースニューロパチー；遺伝性感覚ニューロパチー；末梢神経損傷；疼痛性神経腫；異所性近位および遠位興奮；神経根症；化学療法誘発性神経障害性疼痛；放射線療法誘発性神経障害性疼痛；乳房切除後疼痛；中枢性疼痛；脊髄損傷疼痛；卒中後疼痛；視床痛；複合性局所疼痛症候群；幻肢痛；難治性疼痛；急性疼痛、急性術後疼痛；急性筋骨格疼痛；関節痛；機械的腰痛；頸痛；腱炎；損傷／運動痛；急性内臓痛、腹痛；腎盂腎炎；虫垂炎；胆嚢炎；腸閉塞；ヘルニア；胸痛、心臓痛；骨盤痛、腎臓痛、急性の産科的疼痛、陣痛；帝王切開疼痛；急性の炎症性、熱傷、および外傷疼痛；急性間欠的疼痛、子宮内膜症；急性带状疱疹疼痛；鎌状赤血球貧血；急性膵炎；突出痛；口腔顔面痛、副鼻腔炎痛、歯痛；多発性硬化症（MS）疼痛；うつ病の疼痛；ハンセン病疼痛；ベーチェット病疼痛；有痛脂肪症；静脈炎疼痛；ギランバレー疼痛；痛む脚と動く足趾；ハグルンド症候群；肢端紅痛症疼痛；ファブリー病疼痛；膀胱および泌尿生殖器疾患、尿失禁；機能亢進膀胱；有痛性膀胱症候群；間質性膀胱炎（IC）；前立腺炎；複合性局所疼痛症候群（CRPS）I 型および II 型；広範痛症、発作性激痛症、そう痒、耳鳴、または狭心症誘発性疼痛に罹患する被験体において、疼痛を処置するかまたはその重篤度を軽減するために使用される、請求項 74 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

（関連出願の引用）

本願は、米国仮特許出願番号 61 / 444, 250（2011 年 2 月 18 日出願）、および同 61 / 540, 121（2011 年 9 月 28 日出願）に対する優先権を主張する。全ての出願の全内容は、本明細書中に参考として援用される。

【0002】

（発明の技術分野）

本発明は、イオンチャネルの阻害剤として有用な化合物に関する。本発明はまた、本発

10

20

30

40

50

明の化合物を含有する薬学的に受容可能な組成物、および種々の障害の処置においてこれらの組成物を使用する方法を提供する。

【背景技術】

【0003】

(発明の背景)

疼痛は、健全な動物が組織の損傷を回避すること、および負傷組織へのさらなる損傷を防止することを可能にする、防御機構である。それにもかかわらず、疼痛がその有用期間を超えて持続する多くの状態、または患者が疼痛の阻害から利益を得る多くの状態が存在する。電位開口型ナトリウムチャンネルは、疼痛シグナル伝達において決定的に重要な役割を果たすと考えられる。この考えは、正常な生理学におけるこれらのチャンネルの既知の役割、ナトリウムチャンネル遺伝子の変異から生じる病理学的状態、および、既知のナトリウムチャンネル調節因子の臨床上的有用性に基づいている（非特許文献1；非特許文献2；非特許文献3）。

10

【0004】

電位開口型ナトリウムチャンネル(NaV)は、電気的シグナル伝達の重要な生物学的メディエーターである。NaVは、多くの興奮性細胞型（例えば、ニューロン、骨格筋細胞、心筋細胞）の活動電位の迅速な上り行程の主要なメディエーターであり、したがって、これらの細胞におけるシグナル伝達の開始にとって決定的に重要である（非特許文献4）。神経シグナルの開始および伝播においてNaVが果たす役割に起因して、NaV電流を減らすアンタゴニストは、神経シグナル伝達を妨害または減少し得る。このように、NaVチャンネルは、疼痛、癲癇および一部の心不整脈のような、低下した興奮性が臨床上的症状を軽減すると予測される病理学的状態における有望な標的と考えられる（非特許文献5）。

20

【0005】

NaVは、電位開口型イオンチャンネルスーパーファミリーのサブファミリーを形成し、NaV1.1~NaV1.9と呼ばれる9つのアイソフォームを含む。9つのアイソフォームの組織局在性は非常に多様である。NaV1.4は、骨格筋の主要ナトリウムチャンネルであり、NaV1.5は、心筋細胞の主要ナトリウムチャンネルである。NaV1.7、1.8および1.9が主に末梢神経系に局在する一方、NaV1.1、1.2、1.3および1.6は、中枢神経系および末梢神経系の両方で見られる神経細胞チャンネルである。9つのアイソフォームの機能的挙動は同様であるが、その電位依存적および動的な挙動の特質は異なる（非特許文献6）。

30

【0006】

NaVチャンネルは、疼痛を低減する一部の臨床上有用な薬剤にとっての主要な標的として同定されている（非特許文献1）。リドカインのような局所麻酔薬は、NaVチャンネルを抑制することによって疼痛をブロックする。これらの化合物は、優れた局所疼痛の減少を提供するが、正常な急性疼痛および知覚入力を無効にするという短所を欠点として持つ。これらの化合物の全身投与は、一般にCNSにおける神経細胞チャンネルのブロックが原因とされる用量を制限する副作用（吐き気、鎮静状態、錯乱状態、運動失調症）をもたらす。心臓性の副作用もまた生じ得、そして、実際に、これらの化合物は、おそらく心臓内のNaV1.5チャンネルのブロックに起因してクラス1の抗不整脈薬としても使用される。カルバマゼピン、ラモトリギン(lamotrigine)および三環系抗鬱薬を含む、疼痛の減少において有効であることが証明されている他の化合物もまた、ナトリウムチャンネルの遮断によって作用することが示唆されている（非特許文献7；非特許文献8）。これらの化合物も同様に、局所麻酔薬で見られるものと同様の有害な作用によって用量が制限される。侵害受容(nociception)にとって決定的に重要なアイソフォームのみを特異的にブロックするアンタゴニストは、増大した有効性を有するものと期待される。なぜなら、非特異的なチャンネルのブロックによって引き起こされる有害作用の低減は、より高用量での投薬を可能にし、したがって、標的チャンネルアイソフォームのより完全なブロックを可能にするはずであるからである。

40

50

## 【 0 0 0 7 】

4種のNaVアイソフォーム、NaV 1.3、1.7、1.8および1.9が、有望な疼痛標的として具体的に指摘されている。NaV 1.3は通常、発生初期にのみ後根神経節(DRG)の痛覚ニューロンにおいて見られ、ヒトおよび齧歯類の両方において、生後直ぐ失われる。それに関わらず、神経を損なう傷害は、DRGニューロンへのNaV 1.3チャンネルの戻りを生じることが分かっており、これが、神経損傷から生じる様々な慢性疼痛状態(神経障害性疼痛)における異常な疼痛シグナル伝達の一因となり得る。これらのデータは、NaV 1.3の薬学的ブロックが神経障害性疼痛の有効な処置となり得るという示唆につながった。このアイデアに対し、マウスにおけるNaV 1.3の全体的な遺伝子ノックアウトは、神経障害性疼痛のマウスモデルにおける異痛症の発症を防止しない(非特許文献9)。NaV 1.1のノックアウトが、NaV 1.3の劇的なアップレギュレーションをもたらすことが報告されているが、他のチャンネルにおける代償性の変化が、NaV 1.3ノックアウトマウスにおける通常の神経障害性疼痛を可能にするかどうかは不明なままである。NaV 1.3ノックアウトにおける逆の作用が、これらの結果の説明となり得る。

10

## 【 0 0 0 8 】

NaV 1.7、1.8、および1.9は、DRGニューロン(その軸索がC線維およびA 神経線維(これらは、ほとんどの疼痛信号を、侵害受容終末から中枢神経に運ぶと考えられている)を構成するニューロンが挙げられる)において高度に発現される。NaV 1.3と同様に、NaV 1.7の発現は、神経損傷後に増大し、そして神経障害性疼痛の状態に寄与し得る。侵害受容器におけるNaV 1.7、1.8、および1.9の局在は、これらのチャンネルを通るナトリウム電流の減少が疼痛を軽減し得るとの仮説をもたらした。実際に、これらのチャンネルのレベルを低下させる具体的な介入は、疼痛の動物モデルにおいて有効であることが示されている。

20

## 【 0 0 0 9 】

複数の異なる技術による、齧歯類におけるNaV 1.7の特異的減少は、モデル動物における観察可能な疼痛挙動の減少をもたらした。ウイルス性アンチセンスNaV 1.7 cDNA構築物の注入は、炎症性障害または機械的障害に起因して、正常な疼痛応答を大いに減少させる(非特許文献10)。同様に、侵害受容ニューロンのサブセットにおけるNaV 1.7遺伝子ノックアウトは、マウスモデルにおいて、急性疼痛および炎症性疼痛を減少させた(非特許文献11)。マウスにおけるNaV 1.7の全体的なノックアウトは、生後初日に死亡する動物をもたらした。これらのマウスは、摂食ができず、そしてこれが、推定される死因である。

30

## 【 0 0 1 0 】

齧歯類モデルにおいて、NaV 1.8チャンネルを特異的に減少させる処置は、疼痛感受性を効果的に低下させる。ラットにおける、アンチセンスオリゴデオキシヌクレオチドの硬膜下腔注入による、NaV 1.8のノックダウンは、神経障害性疼痛挙動を減少させ、一方で、急性疼痛感覚は無傷なまま残す(非特許文献12; 非特許文献13)。マウスにおけるNaV 1.8の全体的な遺伝子ノックアウト、またはNaV 1.8発現ニューロンの特異的破壊は、急性機械的疼痛、炎症性疼痛、および内蔵疼痛の知覚を大いに低下させる(非特許文献14; 非特許文献15; 非特許文献16)。ラットにおけるアンチセンス実験とは対照的に、遺伝子ノックアウトマウスは、通常は神経損傷後、神経障害性疼痛挙動を発症するようである(非特許文献12; 非特許文献14; 非特許文献15; 非特許文献16)。

40

## 【 0 0 1 1 】

NaV 1.9の全体的ノックアウトマウスは、通常の急性疼痛挙動および神経障害性疼痛にもかかわらず、炎症誘導疼痛に対する感受性を低下させた(非特許文献17; 非特許文献18)。NaV 1.9の脊髄ノックダウンは、ラットにおいて、疼痛挙動に対して明らかな影響を有さなかった(非特許文献13)。

## 【 0 0 1 2 】

50



ヒトの生理および病理におけるNaVチャネルの役割の理解は、天然に存在するヒト変異の発見および分析によって、大いに進歩している。NaV 1.1変異およびNaV 1.2変異は、種々の形態の癲癇をもたらす（非特許文献19；非特許文献20；非特許文献21）。NaV 1.4の変異は、先天性パラミオトニアなどの筋肉障害を引き起こす（非特許文献22）。NaV 1.5変異は、Brugada症候群およびQT延長症候群などの心臓の異常をもたらす（非特許文献23；非特許文献24；非特許文献25）。

#### 【0013】

最近の発見は、NaV 1.7チャネルをコードする遺伝子（SCN9A）における変異が、増大された疼痛症候群と低下した疼痛症候群との両方を引き起こし得ることを実証した。Waxmanのグループなどによる研究は、NaV 1.7を通る増大した電流をもたらし、そして優勢な先天性の疼痛症候群に結び付けられる、少なくとも15の変異を同定した。NaV 1.7活性化の閾値より低い変異は、遺伝した先端紅痛症（IEM）を引き起こす。IEM患者は、彼らの経験において、異常な火傷疼痛を示す。NaV 1.7の正常な不活性化特性を妨害する変異は、延長したナトリウム電流をもたらし、そして発作性激痛症障害（PEPD）を引き起こす。PEPD患者は、一生進行し続ける、眼周囲疼痛症候群、髄膜周囲疼痛症候群、および直腸疼痛症候群を示す（非特許文献26；非特許文献27）。

#### 【0014】

ヒト患者におけるNaV 1.7ヌル変異は、最近、数グループにより記載された（非特許文献28；非特許文献29；非特許文献30）。全ての場合において、患者は、先天性の無痛覚を示す。これらの患者は、いかなる状況においても疼痛を報告しない。これらの患者の多くは、小児期の初期に、極度の障害に悩まされる。なぜなら、組織の損傷を予防して適切な防御挙動を発することを補助する、保護的な正常な疼痛を有さないからである。疼痛感覚の顕著な損失および嗅覚の低下または非存在を除いて（非特許文献30）、これらの患者は、完全に正常であるように見える。交感ニューロン（非特許文献31）、および副腎クロム親和性細胞（非特許文献32）におけるNaV 1.7の通常に高い発現にもかかわらず、これらのNaV 1.7ヌル患者は、神経内分泌または交感神経の神経の機能不全の兆候を示さない。

#### 【0015】

疼痛を引き起こすNaV 1.7機能獲得変異は、疼痛を廃止するNaV 1.7機能損失変異と組み合わせさせて、NaV 1.7がヒト疼痛シグナル伝達において重要な役割を果たすことの強い証拠を与える。NaV 1.7ヌル患者の比較的良好な健康状態は、NaV 1.7の切断がこれらの患者において十分に許容されていることを示す。

#### 【0016】

不運なことに、上記疾患状態のために現在使用されているナトリウムチャネル遮断薬の効力は、多数の副作用によって、広範囲に制限されている。これらの副作用としては、種々のCNS障害（例えば、かすんだ視力、めまい感、悪心、および鎮静）、ならびにより強く生命を脅かす心律動異常および心不全が挙げられる。従って、さらなるNaチャネルアンタゴニスト（好ましくは、より高い効力およびより少ない副作用を有するもの）を開発する必要性が残っている。

#### 【先行技術文献】

##### 【非特許文献】

#### 【0017】

【非特許文献1】Cummins, T. R., Sheets, P. L., およびWaxman, S. G., The roles of sodium channels in nociception: Implications for mechanisms of pain. Pain 131 (3), 243 (2007)

【非特許文献2】England, S., Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective

10

20

30

40

50

e analgesics. Expert Opin Investig Drugs 17(12), 1849(2008)

【非特許文献3】Krafte, D. S. および Bannan, A. W., Sodium channels and nociception: recent concept s and therapeutic opportunities. Curr Opin Pharmacol 8(1), 50(2008)

【非特許文献4】Hille Bertil Ion Channels of Exc itable Membranes, 第3版(Sinauer Associates Inc. Sunderland MA 2001)

【非特許文献5】Chahine M. Chatelier A. Babich O. および Krupp J. J. Voltage-gated sodium channel s in neurological disorders. CNS Neurol D isord Drug Targets 7(2)144(2008)

【非特許文献6】Catterall W. A. Goldin A. L. および Waxm an S. G. International Union of Pharmacolo gy. XLVII. Nomenclature and structure-func tion relationships of voltage-gated sodi um channels. Pharmacol Rev 57(4)397(2005)

【非特許文献7】Soderpalm B. Anticonvulsants: aspe cts of their mechanisms of action. Eur J Pain 6 補遺 A 3(2002)

【非特許文献8】Wang G. K. Mitchell J. および Wang S. Y. Block of persistent late Na<sup>+</sup> currents by antidepressant sertraline and paroxetine. J Membr Biol 222(2)79(2008)

【非特許文献9】Nassar M. A. ら、Nerve injury induc es robust allodynia and ectopic discharg es in Nav 1.3 null mutant mice. Mol Pain 2 33(2006)

【非特許文献10】Yeomans D. C. ら、Decrease in infl ammatory hyperalgesia by herpes vector-m ediated knockdown of Nav 1.7 sodium chan nels in primary afferents. Hum Gene Ther 16(2)271(2005)

【非特許文献11】Nassar M. A. ら、Nociceptor-specif ic gene deletion reveals a major role fo r Nav 1.7(PN1) in acute and inflammatory pain. Proc Natl Acad Sci USA 101(34)12706 (2004)

【非特許文献12】Lai J. ら、Inhibition of neuropath ic pain by decreased expression of the t etrodotoxin-resistant sodium channel Nav 1.8. Pain 95(1-2)143(2002)

【非特許文献13】Porreca F. ら、A comparison of the potential role of the tetrodotoxin-inse nsitive sodium channels PN3/SNS and NaN/ SNS2 in rat models of chronic pain. Proc Natl Acad Sci USA 96(14)7640(1999)

【非特許文献14】Akopian A. N. ら、The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a speci

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

【非特許文献27】Estacion M. S. Nav 1.7 gain-of-function mutations as a continuum: A1632E displays physiological changes associated with erythromelalgia and paroxysmal extreme pain disorder mutations and produces symptoms of both disorders. J Neurosci 28(43)11079(2008)

【非特許文献28】Ahmad S. S. A stop codon mutation in SCN9A causes lack of pain sensation. Hum Mol Genet 16(17)2114(2007)

【非特許文献29】Cox J. J. S. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. Nature 444(7121)894(2006)

【非特許文献30】Goldberg Y. P. S. Loss-of-function mutations in the Nav 1.7 gene underlie congenital indifference to pain in multiple human populations. Clin Genet 71(4)311(2007)

【非特許文献31】Toledo-Aral J. J. S. Identification of PN1 a predominant voltage-dependent sodium channel expressed principally in peripheral neurons. Proc Natl Acad Sci U S A 94(4)1527(1997)

【非特許文献32】Klugbauer N. Lacinova L. Flockerzi V. および Hofmann F. Structure and functional expression of a new member of the tetrodotoxin-sensitive voltage-activated sodium channel family from human neuroendocrine cells. EMBO J 14(6)1084(1995)

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

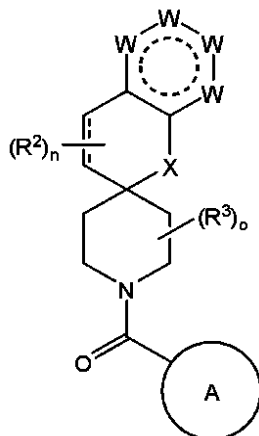
【0018】

(発明の要旨)

本発明の化合物、およびその薬学的に受容可能な組成物は、電位開口型ナトリウムチャネルの阻害剤として有用であることがここで見出された。これらの化合物は、一般式 I :

【0019】

【化1】



I

を有するか、またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0020】

これらの化合物および薬学的に受容可能な組成物は、急性、慢性、神経障害性、もしくは炎症性の疼痛、関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、ヘルペス性神経痛、全身性神経痛、癲癇もしくは癲癇状態、神経変性障害、精神障害（例えば、不安症およびうつ病）、筋緊張症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、内臓痛、変形性関節症痛、ヘルペス後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、根痛、坐骨神経痛、背痛、頭痛もしくは頸痛、激痛もしくは難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後疼痛、癌性疼痛が挙げられるが、これらに限定されない、種々の疾患、障害、または状態を処置するため、またはこれらの重篤度を軽減するために有用である。

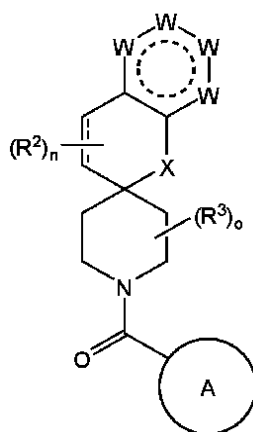
10

一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

(項目1)

式I:

【化170】



20

I

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、

30

式Iにおいて、各場合について独立して：

Wは、NまたはCR<sup>1</sup>であるか、あるいは1個のWは結合であり、そして残りのWは、N、NR<sup>1</sup>、またはCR<sup>1</sup>であり、ここで2個までのWは、NまたはNR<sup>1</sup>であり；

破線の直線または破線の円は、不飽和を表し；

R<sup>1</sup>は、H、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、あるいは必要に応じて置換されたアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり；

R<sup>2</sup>は、H、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、ハロ、CN、NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SR<sup>7</sup>、SOR<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>COR<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、必要に応じて置換されたアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキル、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>)-R<sup>8</sup>であり、ここで2個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、CO、S、SO、SO<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>、またはNR<sup>7</sup>で置き換えられ得；

40

R<sup>3</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、ハロ、CN、OH、OR<sup>7</sup>、N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SR<sup>7</sup>、SOR<sup>7</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>COR<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OCHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、必要に応じて置換されたアリール、ヘテロアリール、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキル、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>)-R<sup>8</sup>であり、ここで2個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、CO、S、SO、SO<sub>2</sub>またはNR<sup>7</sup>で置き換えられ得；

R<sup>3</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキルであり、ここで2個まで

50

の  $\text{CH}_2$  単位は、 $\text{O}$ 、 $\text{NR}^8$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{SO}$ 、 $\text{SO}_2$  により置き換えられ得るか、あるいは  $\text{R}^3$  の 2 個の存在が一緒になったものは、 $\text{C}3 \sim \text{C}8$  シクロアルキル基を形成し；

$\text{R}^7$  は、 $\text{H}$ 、 $\text{C}1 \sim \text{C}6$  アルキルもしくはフルオロアルキル、または  $\text{C}3 \sim \text{C}8$  シクロアルキルであるか、あるいは 2 個の  $\text{R}^7$  は、これらが結合している原子と一緒にあって、環を形成し；

$\text{R}^8$  は、 $\text{H}$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{OH}$ 、必要に応じて置換されたアリール、ヘテロアリール、 $\text{C}3 \sim \text{C}8$  シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル、 $\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $\text{NR}^7\text{COR}^7$ 、 $\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 $\text{CN}$ 、もしくは  $\text{SO}_2\text{R}^7$  であり；

$\text{A}$  は、アリール、ヘテロアリールまたは複素環式であり；

$\text{X}$  は、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{SO}$ 、または  $\text{SO}_2$  であり；

$n$  は、0 および 4 を含めて 0 ～ 4 の整数であり；そして

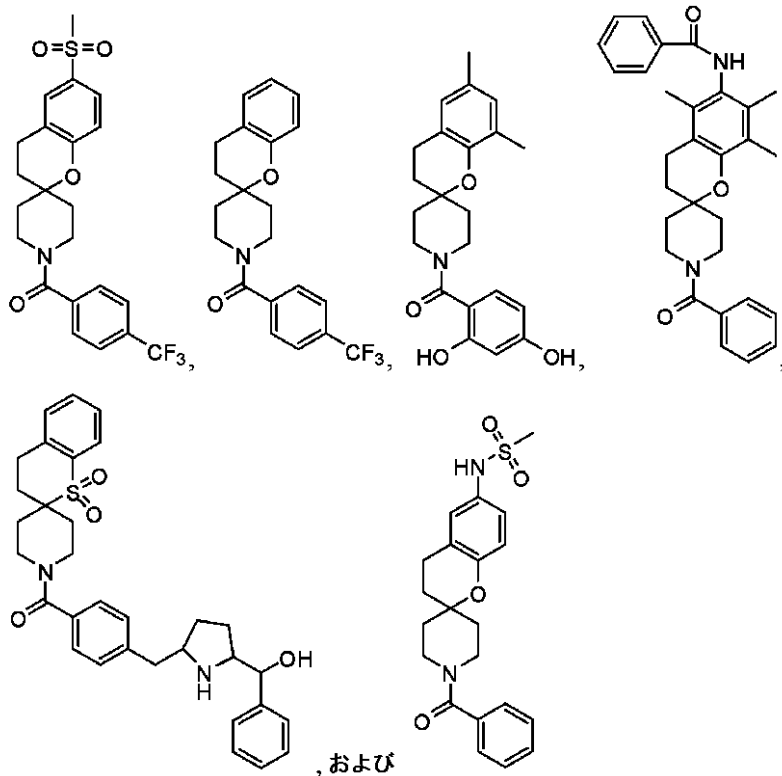
$o$  は、0 および 4 を含めて 0 ～ 4 の整数であり；

ただし；

a)  $\text{R}^2$  が  $\text{OH}$  である場合、別の  $\text{R}^2$  は  $\text{C}1 \sim \text{C}6$  アルキルではなく；

b) 以下の化合物：

【化 171】



は除外される、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 2)

全ての  $\text{W}$  が  $\text{CR}^1$  である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

全ての  $\text{W}$  が  $\text{CH}$  である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 4)

1 個の  $\text{W}$  が  $\text{N}$  である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 5)

少なくとも 1 個の  $\text{W}$  が  $\text{NR}^9$  である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 6)

$\text{X}$  が  $\text{O}$  である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 7)

10

20

30

40

50

X が  $\text{SO}_2$  である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 8)

R' が C1 ~ C6 アルキルである、項目 5 に記載の化合物。

(項目 9)

R' が  $\text{CH}_3$  または tBu である、項目 5 に記載の化合物。

(項目 10)

R<sup>1</sup> は、C1 ~ C6 アルキル、ハロ、CN、 $\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、R<sup>8</sup>、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の (C1 ~ C8) - R<sup>8</sup> であり、ここで 2 個までの  $\text{CH}_2$  単位は、O、CO、S、SO、 $\text{SO}_2$ 、または  $\text{NR}^7$  で置き換えられ得る、項目 1 に記載の化合物。

(項目 11)

R<sup>1</sup> が F、CN、または tBu である、項目 1 に記載の化合物。

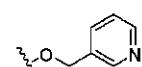
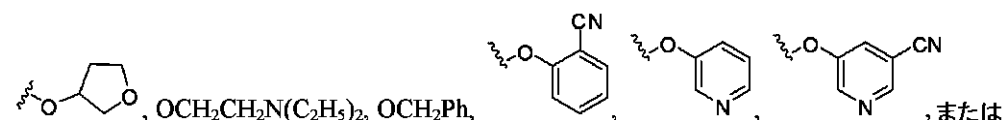
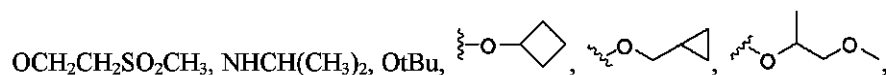
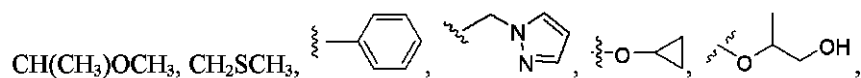
(項目 12)

R<sup>2</sup> が、C1 ~ C6 アルキル、C1 ~ C6 アルコキシ、OH、 $\text{OR}^7$ 、 $\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の (C1 ~ C8) - R<sup>8</sup> であり、ここで 2 個までの  $\text{CH}_2$  単位は、O、S、SO、 $\text{SO}_2$  または  $\text{NR}^7$  で置き換えられ得る、項目 1 に記載の化合物。

(項目 13)

R<sup>2</sup> が

【化 172】



である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 14)

n が 0 である、項目 1 に記載の化合物。

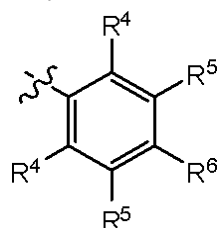
(項目 15)

o が 0 である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 16)

A が

【化 173】



であり、ここで：

$R^4$  は、 $H$ 、 $C1 \sim C6$  アルキル、 $C3 \sim C8$  シクロアルキル、 $C1 \sim C6$  アルコキシ、 $H$ 、 $CN$ 、 $OH$ 、 $OR^7$ 、 $N(R^7)_2$ 、 $NR^7SO_2R^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SOR^7$ 、 $SR^7$ 、 $CO_2R^7$ 、 $NR^7COR^7$ 、 $NR^7CO_2R^7$ 、 $CON(R^7)_2$ 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 $R^8$ 、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の  $(C1 \sim C8) - R^8$  であり、ここで3個までの  $CH_2$  単位は、 $O$ 、 $CO$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、または  $NR^7$  で置き換えられ得；

$R^5$  は、 $H$ 、 $C1 \sim C6$  アルキル、 $C3 \sim C8$  シクロアルキル、 $C1 \sim C6$  アルコキシ、 $C3 \sim C8$  シクロアルコキシ、 $H$ 、 $CN$ 、 $OH$ 、 $OR^7$ 、 $N(R^7)_2$ 、 $NR^7SO_2R^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SOR^7$ 、 $SR^7$ 、 $CO_2R^7$ 、 $NR^7COR^7$ 、 $NR^7CO_2R^7$ 、 $CON(R^7)_2$ 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 $R^8$ 、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の  $(C1 \sim C8) - R^8$  であり、ここで3個までの  $CH_2$  単位は、 $O$ 、 $CO$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、または  $NR^7$  で置き換えられ得；

$R^6$  は、 $H$ 、 $C1 \sim C6$  アルキル、 $C3 \sim C8$  シクロアルキル、 $C1 \sim C6$  アルコキシ、 $H$ 、 $CN$ 、 $OH$ 、 $OR^7$ 、 $N(R^7)_2$ 、 $NR^7SO_2R^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SOR^7$ 、 $SR^7$ 、 $CO_2R^7$ 、 $NR^7COR^7$ 、 $NR^7CO_2R^7$ 、 $CON(R^7)_2$ 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 $R^8$ 、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の  $(C1 \sim C8) - R^8$  であり、ここで3個までの  $CH_2$  単位は、 $O$ 、 $CO$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、または  $NR^7$  で置き換えられ得るか；あるいは

$R^4$  と  $R^5$ 、または  $R^5$  と  $R^6$  との2個の存在は、これらが結合している炭素と一緒にあって、2個までのヘテロ原子を含む、必要に応じて置換された環を形成する、  
項目1に記載の化合物。

(項目17)

$R^4$  は、 $H$ 、 $C1 \sim C6$  アルキル、 $C1 \sim C6$  アルコキシ、 $H$ 、 $CN$ 、 $OH$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 $OCF_3$ 、 $R^8$ 、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の  $(C1 \sim C8) - R^8$  であり、ここで3個までの  $CH_2$  単位は、 $O$ 、 $CO$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、または  $NR^7$  で置き換えられ得る、項目16に記載の化合物。

(項目18)

$R^4$  は、 $H$ 、 $OCH_3$ 、 $OCHF_2$ 、 $OCF_3$ 、 $F$ 、 $CH_3$ 、または  $CH_2OCH_3$  である、項目16に記載の化合物。

(項目19)

$R^5$  は、 $H$ 、 $C1 \sim C6$  アルキル、 $C1 \sim C6$  アルコキシ、 $CN$ 、 $R^8$ 、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の  $(C1 \sim C8) - R^8$  であり、ここで3個までの  $CH_2$  単位は、 $O$ 、 $CO$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、または  $NR^7$  で置き換えられ得る、項目16に記載の化合物。

(項目20)

$R^5$  は、 $H$ 、 $F$ 、 $CH_3$ 、 $OCH_3$ 、 $CH_2OH$ 、 $OH$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CH_2NHC$ 、 $CH_3$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、または  $CN$  である、項目16に記載の化合物。

(項目21)

$R^6$  は、 $H$ 、 $C1 \sim C6$  アルキル、 $C1 \sim C6$  アルコキシ、 $SO_2R^7$ 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 $R^8$ 、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の  $(C1 \sim C8) - R^8$  であり、ここで3個までの  $CH_2$  単位は、 $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、または  $NR^7$  で置き換えられ得る、項目16に記載の化合物。

(項目22)

$R^6$  が

10

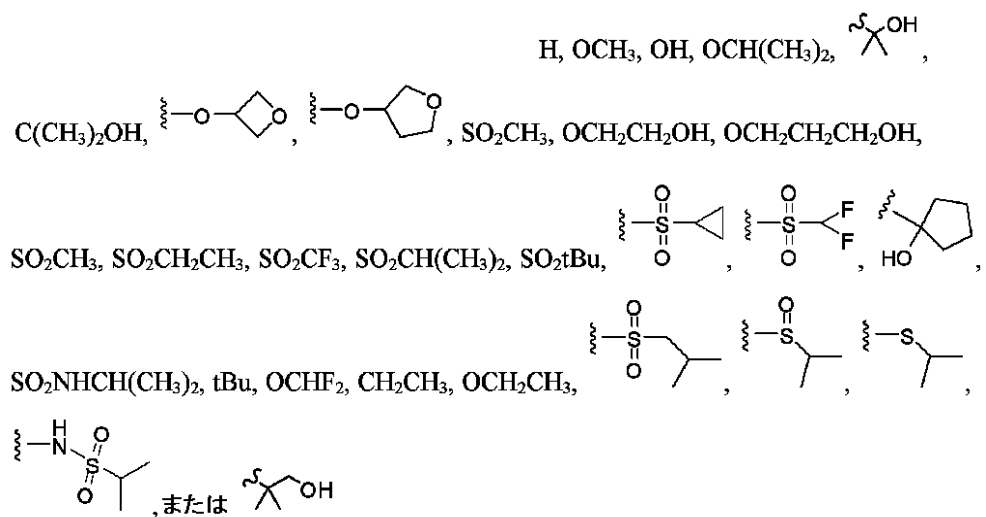
20

30

40



【化 1 7 4】

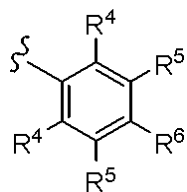


10

である、項目 1 6 に記載の化合物。

( 項目 2 3 )

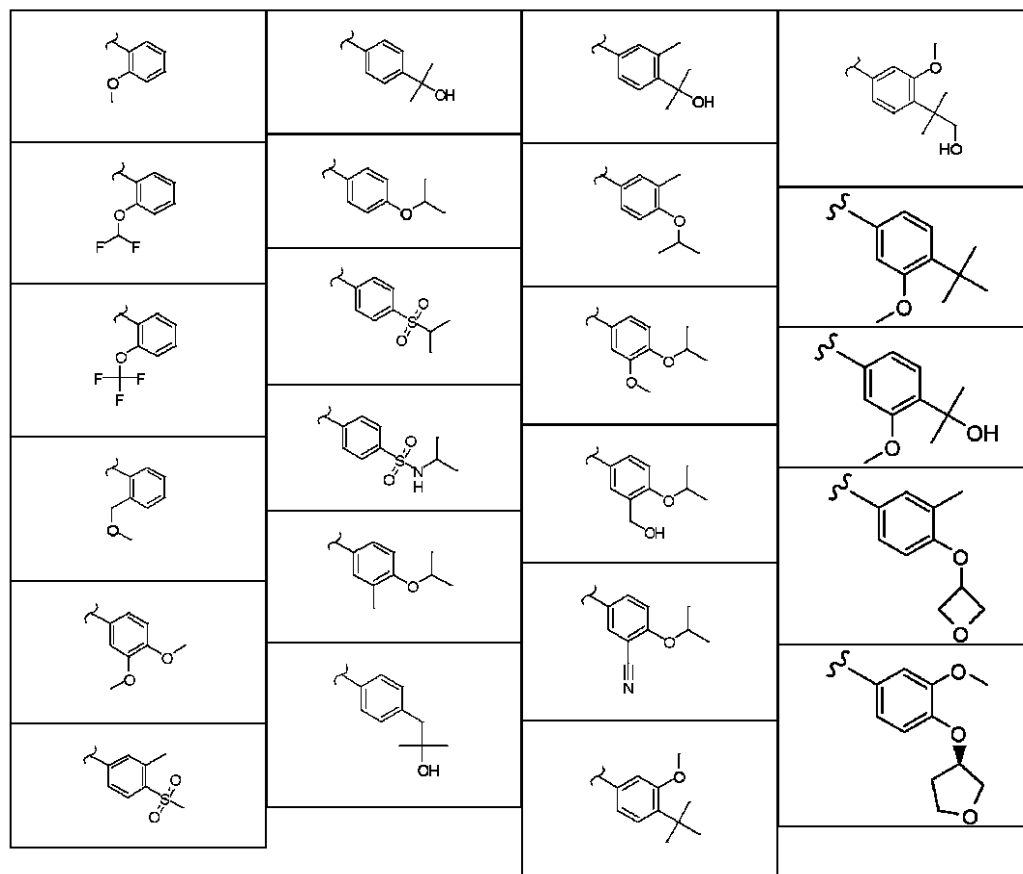
【化 1 7 5】



20

が：

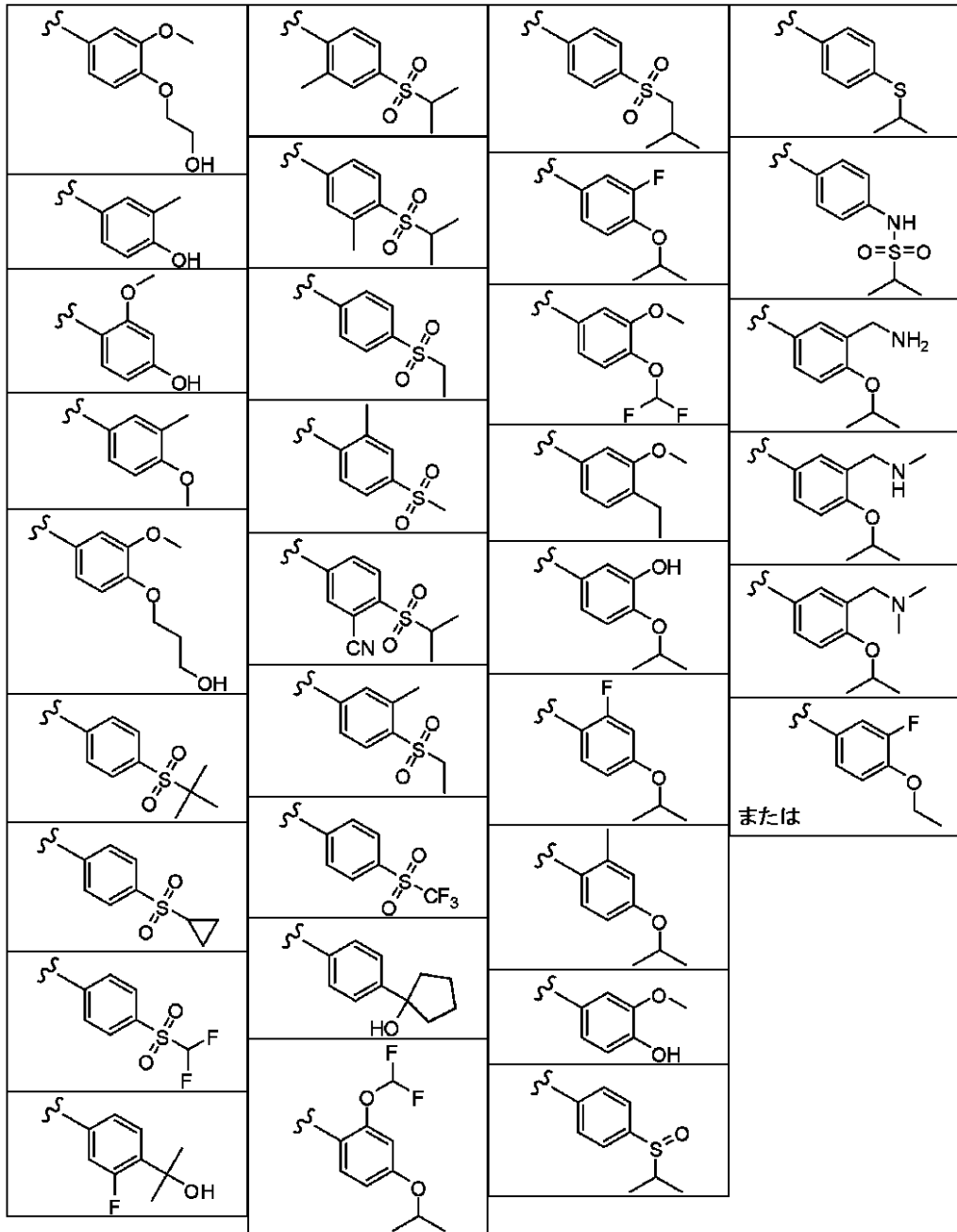
【化 1 7 6】



10

20

## 【化 1 7 7】



10

20

30

から選択される、項目 1 6 に記載の化合物。

( 項目 2 4 )

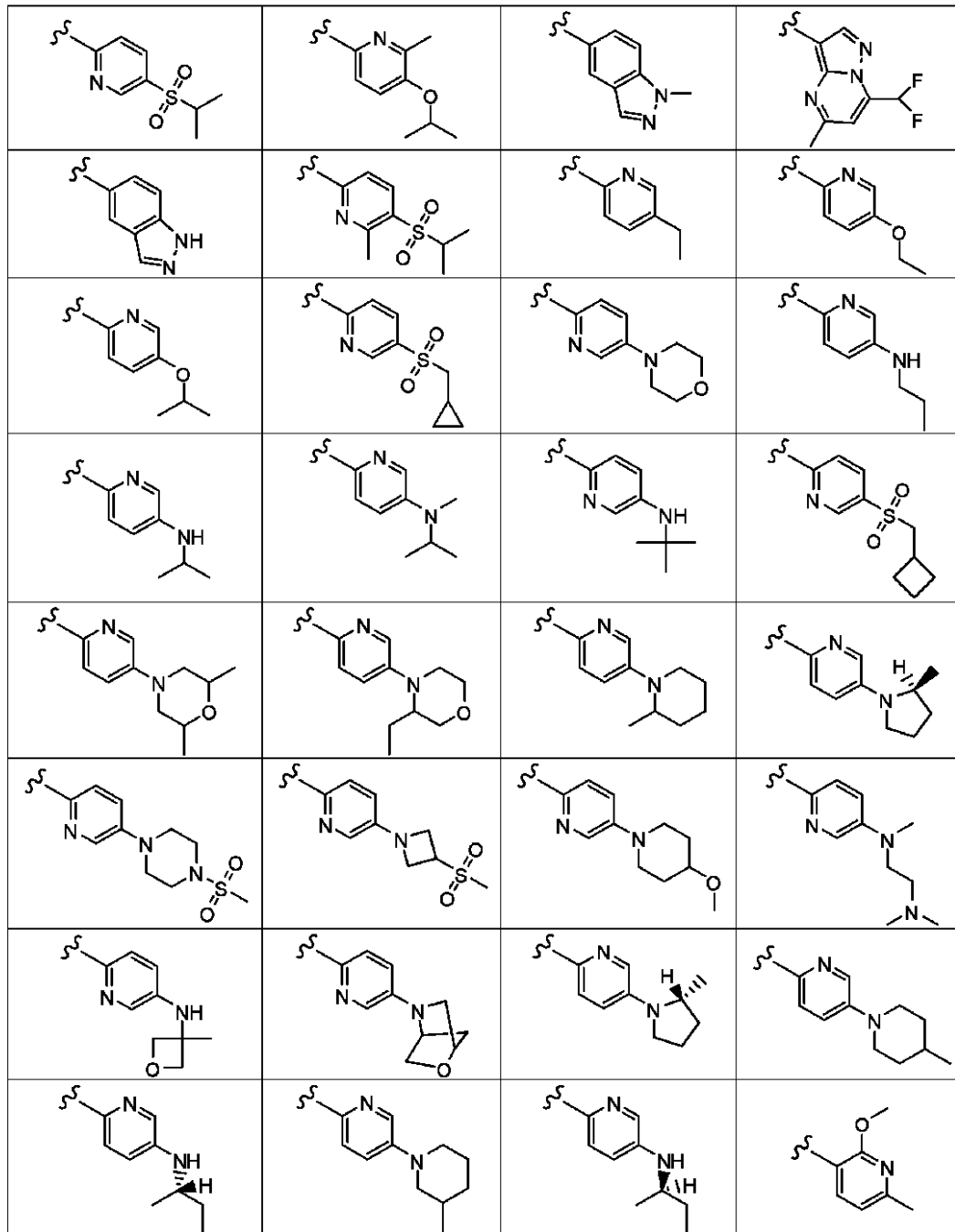
A は、ヘテロアリールまたは複素環式である、項目 1 に記載の化合物。

( 項目 2 5 )

A が：

40

## 【化 1 7 8】

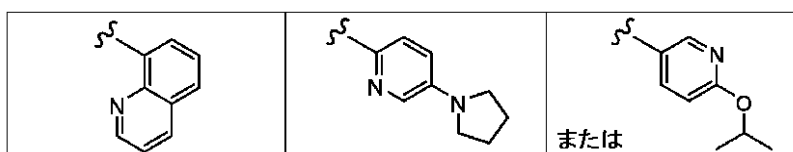


10

20

30

## 【化 1 7 9】



または

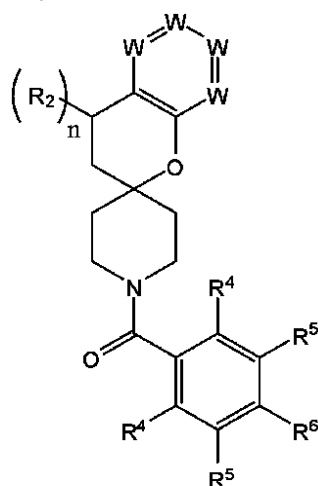
40

から選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 2 6)

前記化合物が、式 I A :

## 【化 180】



IA

10

を有し、

式 I A において、各場合について独立して：

$R^4$  は、H、C 1 ~ C 6 アルキル、C 3 ~ C 8 シクロアルキル、C 1 ~ C 6 アルコキシ、ハロ、CN、OH、OR<sup>7</sup>、N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SOR<sup>7</sup>、SR<sup>7</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>COR<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、R<sup>8</sup>、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C 1 ~ C 8) - R<sup>8</sup>であり、ここで3個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、またはNR<sup>7</sup>で置き換えられ得；

20

$R^5$  は、H、C 1 ~ C 6 アルキル、C 3 ~ C 8 シクロアルキル、C 1 ~ C 6 アルコキシ、C 3 ~ C 8 シクロアルコキシ、ハロ、CN、OH、OR<sup>7</sup>、N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SOR<sup>7</sup>、SR<sup>7</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>COR<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C 1 ~ C 8) - R<sup>8</sup>であり、ここで3個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、SO<sub>2</sub>、またはNR<sup>7</sup>で置き換えられ得；

30

$R^6$  は、H、C 1 ~ C 6 アルキル、C 3 ~ C 8 シクロアルキル、C 1 ~ C 6 アルコキシ、ハロ、CN、OH、OR<sup>7</sup>、N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SOR<sup>7</sup>、SR<sup>7</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>COR<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C 1 ~ C 8) - R<sup>8</sup>であり、ここで3個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、またはNR<sup>7</sup>で置き換えられ得るか；あるいは

40

$R^4$  と  $R^5$ 、または  $R^5$  と  $R^6$  との2個の存在は、これらが結合している炭素と一緒にあって、2個までのヘテロ原子を含む、必要に応じて置換された環を形成し；そして

$n$  は、1 または 2 である、

項目 1 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 27)

1 個の W が C R<sup>1</sup> である、項目 26 に記載の化合物。

(項目 28)

1 個の W が N である、項目 26 に記載の化合物。

(項目 29)

$R^1$  は、C 1 ~ C 6 アルキル、C 1 ~ C 6 アルコキシ、ハロ、CN、CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>

50

、 $OR^7$ 、 $R^8$ 、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の $(C1 \sim C8) - R^8$ であり、ここで2個までの $CH_2$ 単位は、 $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、または $NR^7$ で置き換えられ得る、項目26に記載の化合物。

(項目30)

$R^1$ は、 $F$ 、 $CN$ 、 $CH_3$ 、または $tBu$ である、項目26に記載の化合物。

(項目31)

$R^2$ は、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C1 \sim C6$ アルコキシ、 $OH$ 、 $N(R^7)_2$ 、アリール、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の $(C1 \sim C8) - R^8$ であり、ここで2個までの $CH_2$ 単位は、 $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ または $NR^7$ で置き換えられ得る、項目26に記載の化合物。

(項目32)

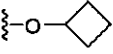
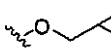
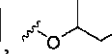
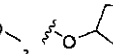
$R^2$ が

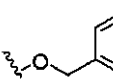
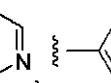
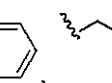
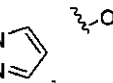
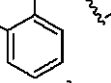
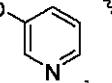
【化181】

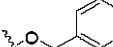
$OCH_3$ ,  $CH_2OCH_3$ ,  $OCH_2CH_3$ ,  $OH$ ,

$OCH_2CH=CH_2$ ,  $CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $OCH(CH_3)_2$ ,  $CH_2OCH(CH_3)_2$ ,  $CH_2OCHF_2$ ,  $CH_2OCH_2CH_3$ ,

$CH(CH_3)OCH_3$ , , ,  $CH_2SCH_3$ ,  $OCH_2CH_2SO_2CH_3$ ,  $NHCH(CH_3)_2$ ,  $OtBu$ ,

, , , ,  $OCH_2CH_2N(C_2H_5)_2$ ,  $OCH_2Ph$ ,

, , , , , , または



である、項目26に記載の化合物。

(項目33)

$R^4$ は、 $H$ 、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C1 \sim C6$ アルコキシ、ハロ、 $CN$ 、 $OH$ 、 $OR^7$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 $OCF_3$ 、 $R^8$ 、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の $(C1 \sim C8) - R^8$ であり、ここで3個までの $CH_2$ 単位は、 $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、または $NR^7$ で置き換えられ得る、項目26に記載の化合物。

(項目34)

$R^4$ は、 $H$ 、 $OCH_3$ 、 $OCHF_2$ 、 $OCF_3$ 、 $F$ 、 $CH_3$ 、または $CH_3$ である、項目26に記載の化合物。

(項目35)

$R^5$ は、 $H$ 、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C1 \sim C6$ アルコキシ、 $CN$ 、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の $(C1 \sim C8) - R^8$ であり、ここで3個までの $CH_2$ 単位は、 $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、または $NR^7$ で置き換えられ得る、項目26に記載の化合物。

(項目36)

$R^5$ は、 $H$ 、 $CH_3$ 、 $OCH_3$ 、 $CH_2OH$ 、 $F$ 、 $OH$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CH_2NHCH_3$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、または $CN$ である、項目26に記載の化合物。

(項目37)

$R^6$ は、 $H$ 、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C1 \sim C6$ アルコキシ、 $SO_2R^7$ 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の $(C1 \sim C8) - R^8$ であり、ここで3個までの $CH_2$ 単位は、 $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、または $NR^7$ で置き換えられ得る、項目26に記載の化合物。

(項目38)

$R^6$ が

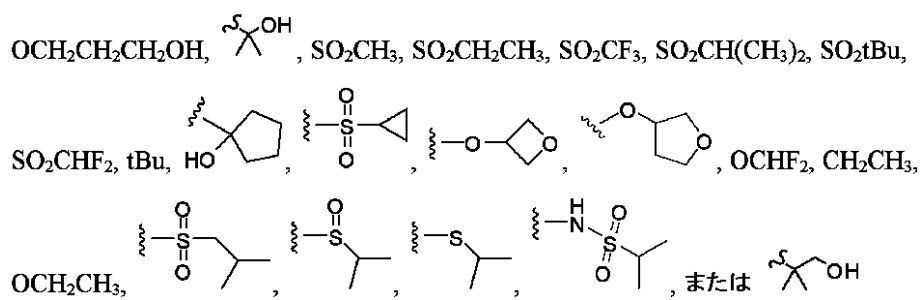
10

20

30

40

## 【化 1 8 2】

H, OH, OCH<sub>3</sub>, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH,

10

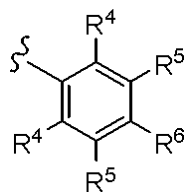
である、項目 2 6 に記載の化合物。

(項目 3 9)

n が 1 である、項目 2 6 に記載の化合物。

(項目 4 0)

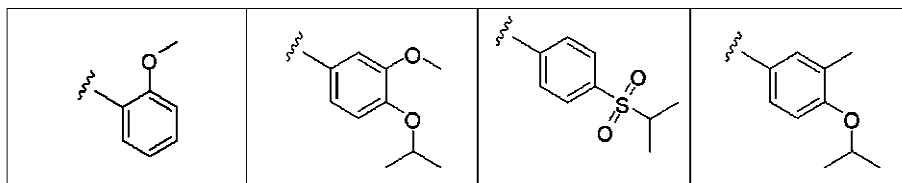
## 【化 1 8 3】



20

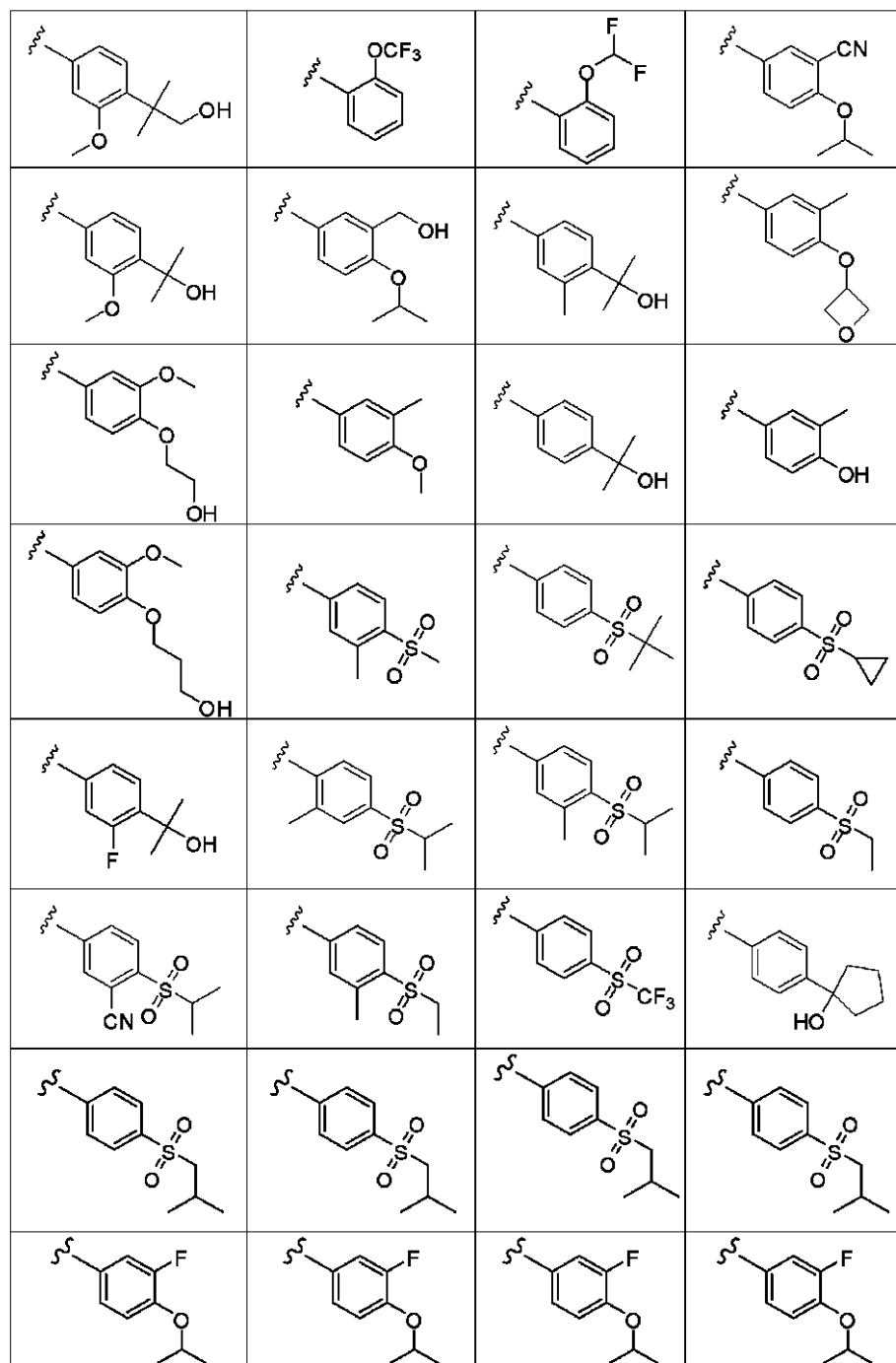
が：

## 【化 1 8 4】



30

【化 1 8 5】



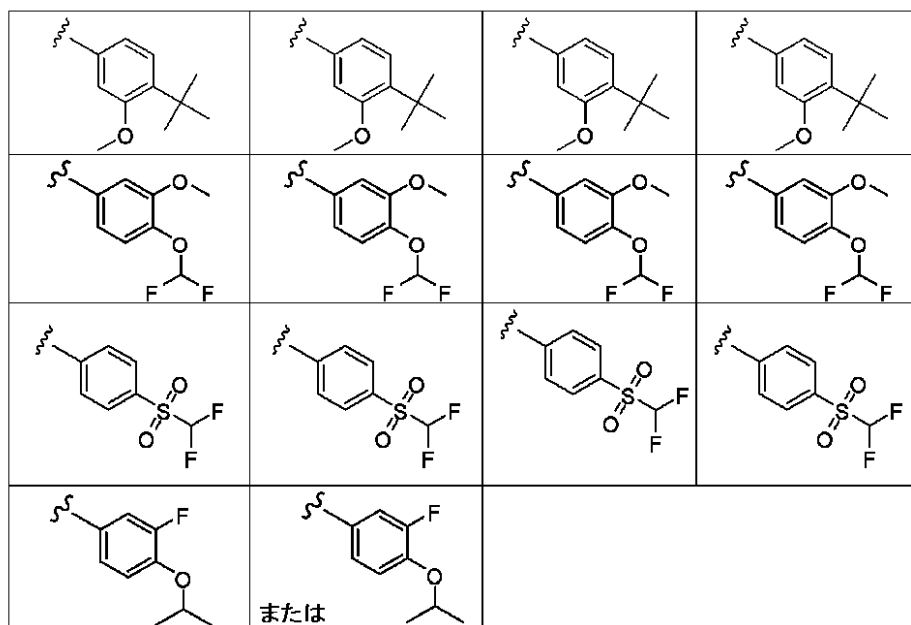
10

20

30



## 【化 1 8 6】



10

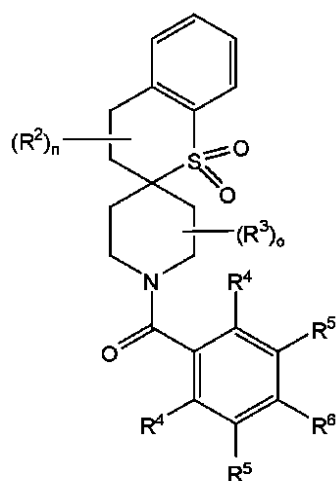
から選択される、項目 2 6 に記載の化合物。

20

( 項目 4 1 )

前記化合物が、式 I B :

## 【化 1 8 7】



IB

30

を有し、

40

式 I B において、各場合について独立して：

$R^4$  は、H、C 1 ~ C 6 アルキル、C 3 ~ C 8 シクロアルキル、C 1 ~ C 6 アルコキシ、ハロ、CN、OH、 $OR^7$ 、 $N(R^7)_2$ 、 $NR^7SO_2R^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SR^7$ 、 $SOR^7$ 、 $CO_2R^7$ 、 $NR^7COR^7$ 、 $NR^7CO_2R^7$ 、 $CON(R^7)_2$ 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C 1 ~ C 8) -  $R^8$  であり、ここで 3 個までの  $CH_2$  単位は、O、S、SO、 $SO_2$ 、または  $NR^7$  で置き換えられ得；

$R^5$  は、H、C 1 ~ C 6 アルキル、C 3 ~ C 8 シクロアルキル、C 1 ~ C 6 アルコキシ、C 3 ~ C 8 シクロアルコキシ、ハロ、CN、OH、 $OR^7$ 、 $N(R^7)_2$ 、 $NR^7SO$

50

$_2R^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SR^7$ 、 $SOR^7$ 、 $CO_2R^7$ 、 $NR^7COR^7$ 、 $NR^7CO_2R^7$ 、 $CON(R^7)_2$ 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の $(C1 \sim C8) - R^8$ であり、ここで3個までの $CH_2$ 単位は、O、S、SO、 $SO_2$ 、または $NR^7$ で置き換えられ得；

$R^6$ は、H、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C3 \sim C8$ シクロアルキル、 $C1 \sim C6$ アルコキシ、ハロ、CN、OH、 $OR^7$ 、 $N(R^7)_2$ 、 $NR^7SO_2R^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SOR^7$ 、 $SR^7$ 、 $CO_2R^7$ 、 $NR^7COR^7$ 、 $NR^7CO_2R^7$ 、 $CON(R^7)_2$ 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の $(C1 \sim C8) - R^8$ であり、ここで3個までの $CH_2$ 単位は、O、S、SO、 $SO_2$ 、または $NR^7$ で置き換えられ得るか；あるいは

$R^4$ と $R^5$ 、または $R^5$ と $R^6$ との2個の存在は、これらが結合している炭素と一緒にあって、2個までのヘテロ原子を含む、必要に応じて置換された環を形成する、  
項目1に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目42)

$R^2$ は、H、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C1 \sim C6$ アルコキシである、項目41に記載の化合物。

(項目43)

$R^2$ は、 $OCH_3$ 、 $OC_2H_5$ 、または $OCH(CH_3)_2$ である、項目41に記載の化合物。

(項目44)

$R^4$ は、H、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C1 \sim C6$ アルコキシである、項目41に記載の化合物。

(項目45)

$R^4$ はHまたは $OCHF_2$ である、項目41に記載の化合物。

(項目46)

$R^5$ は、H、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C3 \sim C8$ シクロアルキル、 $C1 \sim C6$ アルコキシ、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の $(C1 \sim C8) - R^8$ であり、ここで3個までの $CH_2$ 単位は、O、S、SO、 $SO_2$ 、または $NR^7$ で置き換えられ得る、項目41に記載の化合物。

(項目47)

$R^5$ は、H、 $CH_3$ または $OCH_3$ である、項目41に記載の化合物。

(項目48)

$R^6$ は、H、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C3 \sim C8$ シクロアルキル、 $C1 \sim C6$ アルコキシ、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の $(C1 \sim C8) - R^8$ であり、ここで3個までの $CH_2$ 単位は、O、S、SO、 $SO_2$ 、または $NR^7$ で置き換えられ得る、項目41に記載の化合物。

(項目49)

$R^6$ が $OCH(CH_3)_2$ である、項目41に記載の化合物。

(項目50)

nは、0または1である、項目41に記載の化合物。

(項目51)

nは1である、項目41に記載の化合物。

(項目52)

oは0である、項目41に記載の化合物。

(項目53)

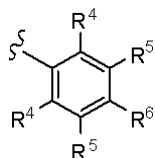
10

20

30

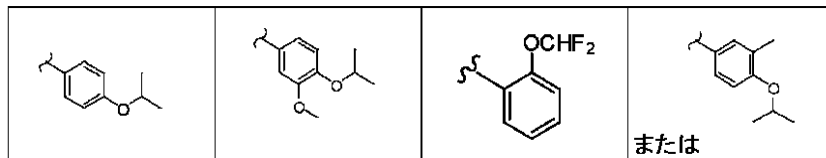
40

## 【化 1 8 8】



が、

## 【化 1 8 9】



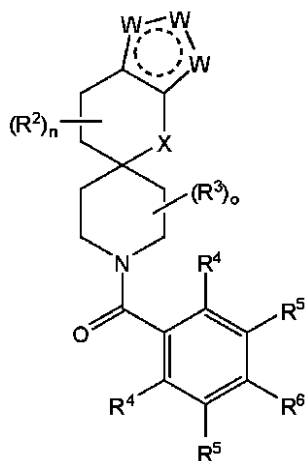
10

から選択される、項目 4 1 に記載の化合物。

( 項目 5 4 )

前記化合物が、式 I C :

## 【化 1 9 0】



20

IC

30

を有し、

式 I C において、各場合について独立して：

$R^4$  は、H、C 1 ~ C 6 アルキル、C 3 ~ C 8 シクロアルキル、C 1 ~ C 6 アルコキシ、ハロ、CN、OH、OR<sup>7</sup>、N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SR<sup>7</sup>、SOR<sup>7</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>COR<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C 1 ~ C 8) - R<sup>8</sup>であり、ここで3個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、またはNR<sup>7</sup>で置き換えられ得；

40

$R^5$  は、H、C 1 ~ C 6 アルキル、C 3 ~ C 8 シクロアルキル、C 1 ~ C 6 アルコキシ、C 3 ~ C 8 シクロアルコキシ、ハロ、CN、OH、OR<sup>7</sup>、N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SR<sup>7</sup>、SOR<sup>7</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>COR<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C 1 ~ C 8) - R<sup>8</sup>であり、ここで3個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、またはNR<sup>7</sup>で置き換えられ得；

50

$R^6$  は、H、C 1 ~ C 6 アルキル、C 3 ~ C 8 シクロアルキル、C 1 ~ C 6 アルコキシ、ハロ、CN、OH、OR<sup>7</sup>、N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SOR<sup>7</sup>、SR<sup>7</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>COR<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C 1 ~ C 8) - R<sup>8</sup> であり、ここで3個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、またはNR<sup>7</sup>で置き換えられ得るか；あるいは

$R^4$  と  $R^5$ 、または  $R^5$  と  $R^6$  との2個の存在は、これらが結合している炭素と一緒にあって、2個までのヘテロ原子を含む、必要に応じて置換された環を形成する、  
項目1に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

10

(項目55)

少なくとも1個のWがNR'である、項目54に記載の化合物。

(項目56)

R'がC 1 ~ C 6 アルキルである、項目54に記載の化合物。

(項目57)

R'がCH<sub>3</sub>またはtBuである、項目54に記載の化合物。

(項目58)

R<sup>1</sup>がC 1 ~ C 6 アルキルである、項目54に記載の化合物。

(項目59)

R<sup>1</sup>がCH<sub>3</sub>またはtBuである、項目54に記載の化合物。

20

(項目60)

R<sup>2</sup>がHまたはC 1 ~ C 6 アルコキシである、項目54に記載の化合物。

(項目61)

R<sup>2</sup>がOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である、項目54に記載の化合物。

(項目62)

R<sup>4</sup>がHである、項目54に記載の化合物。

(項目63)

R<sup>5</sup>は、H、C 1 ~ C 6 アルキル、またはC 1 ~ C 6 アルコキシである、項目54に記載の化合物。

(項目64)

R<sup>5</sup>がCH<sub>3</sub>またはOCH<sub>3</sub>である、項目54に記載の化合物。

30

(項目65)

R<sup>6</sup>がHまたはC 1 ~ C 6 アルコキシである、項目54に記載の化合物。

(項目66)

R<sup>6</sup>がOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である、項目54に記載の化合物。

(項目67)

nは、0または1である、項目54に記載の化合物。

(項目68)

nは1である、項目54に記載の化合物。

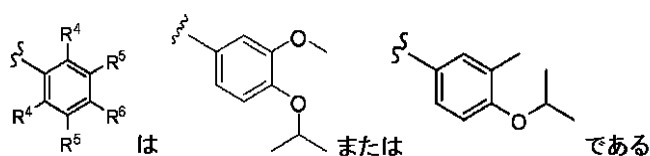
(項目69)

oは0である、項目54に記載の化合物。

40

(項目70)

【化191】



項目54に記載の化合物。

50

(項目 7 1 )

前記化合物が、以下の表：

【化 1 9 2】

1	2	3
4	5	6
7	8	9
10	11	12

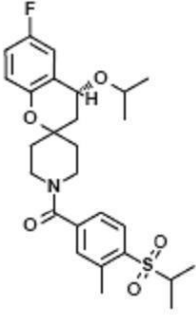
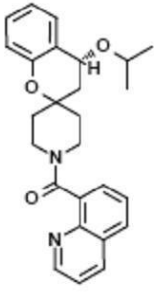
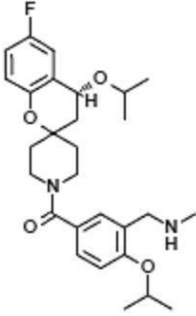
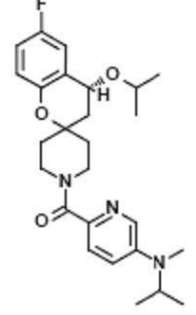
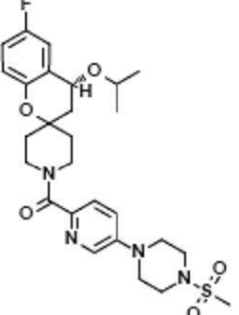
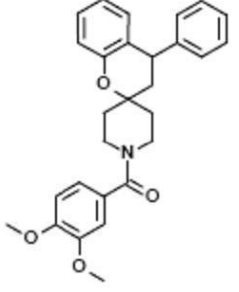
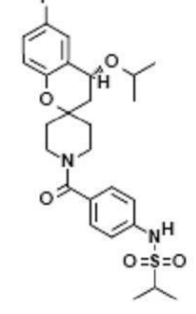
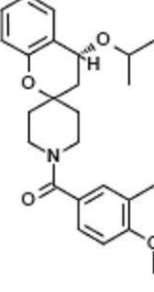
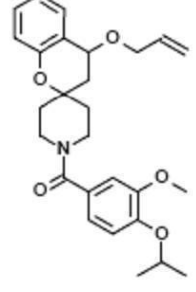
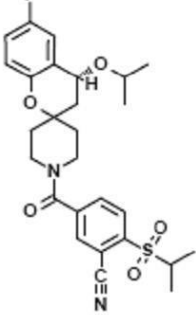
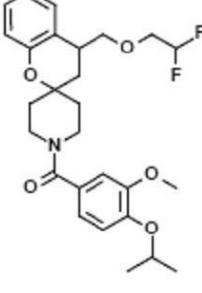
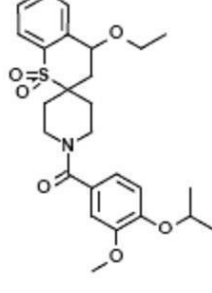
10

20

30

40

【化 1 9 3】

<p>13</p> 	<p>14</p> 	<p>15</p> 
<p>16</p> 	<p>17</p> 	<p>18</p> 
<p>19</p> 	<p>20</p> 	<p>21</p> 
<p>22</p> 	<p>23</p> 	<p>24</p> 

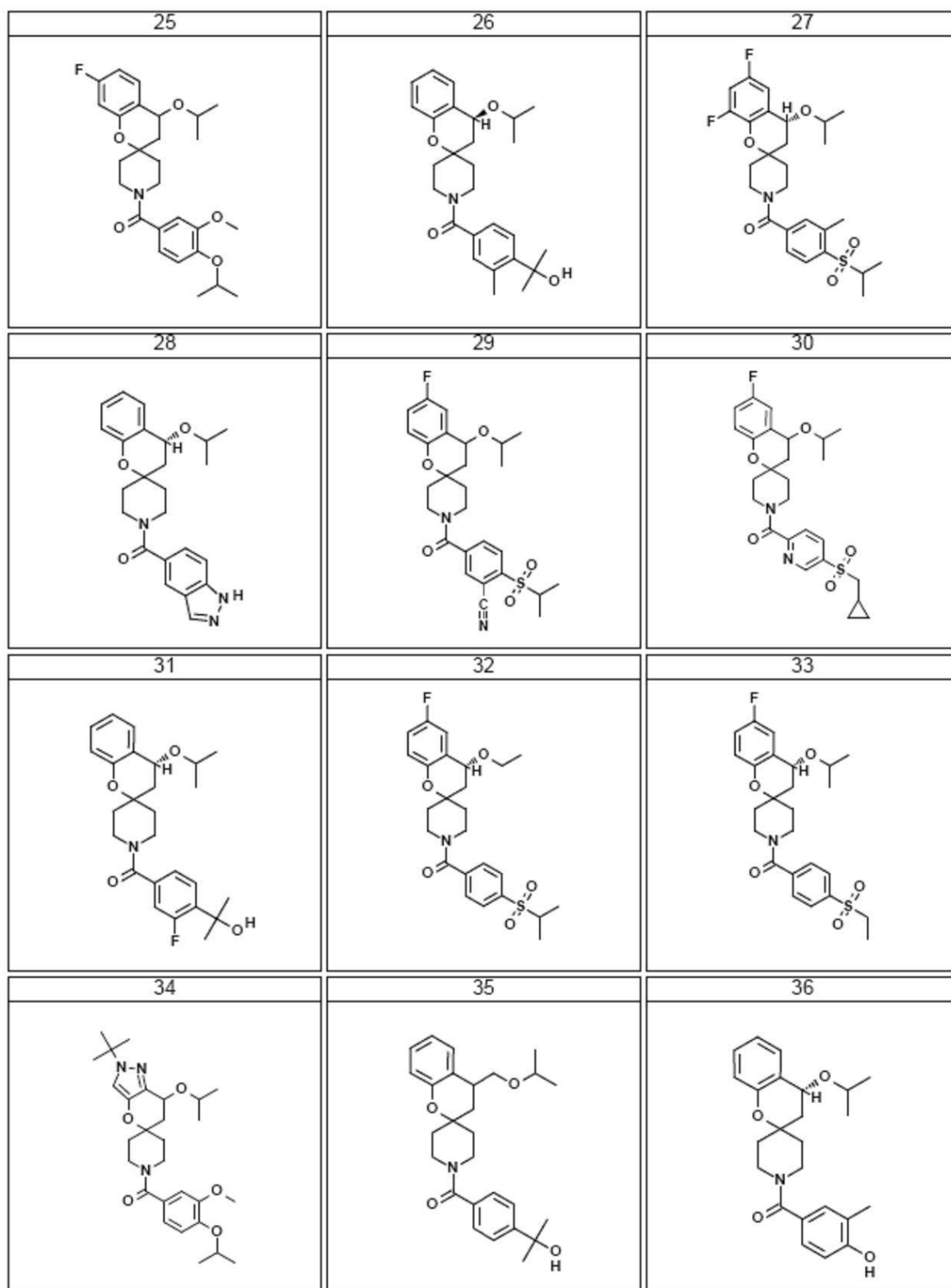
10

20

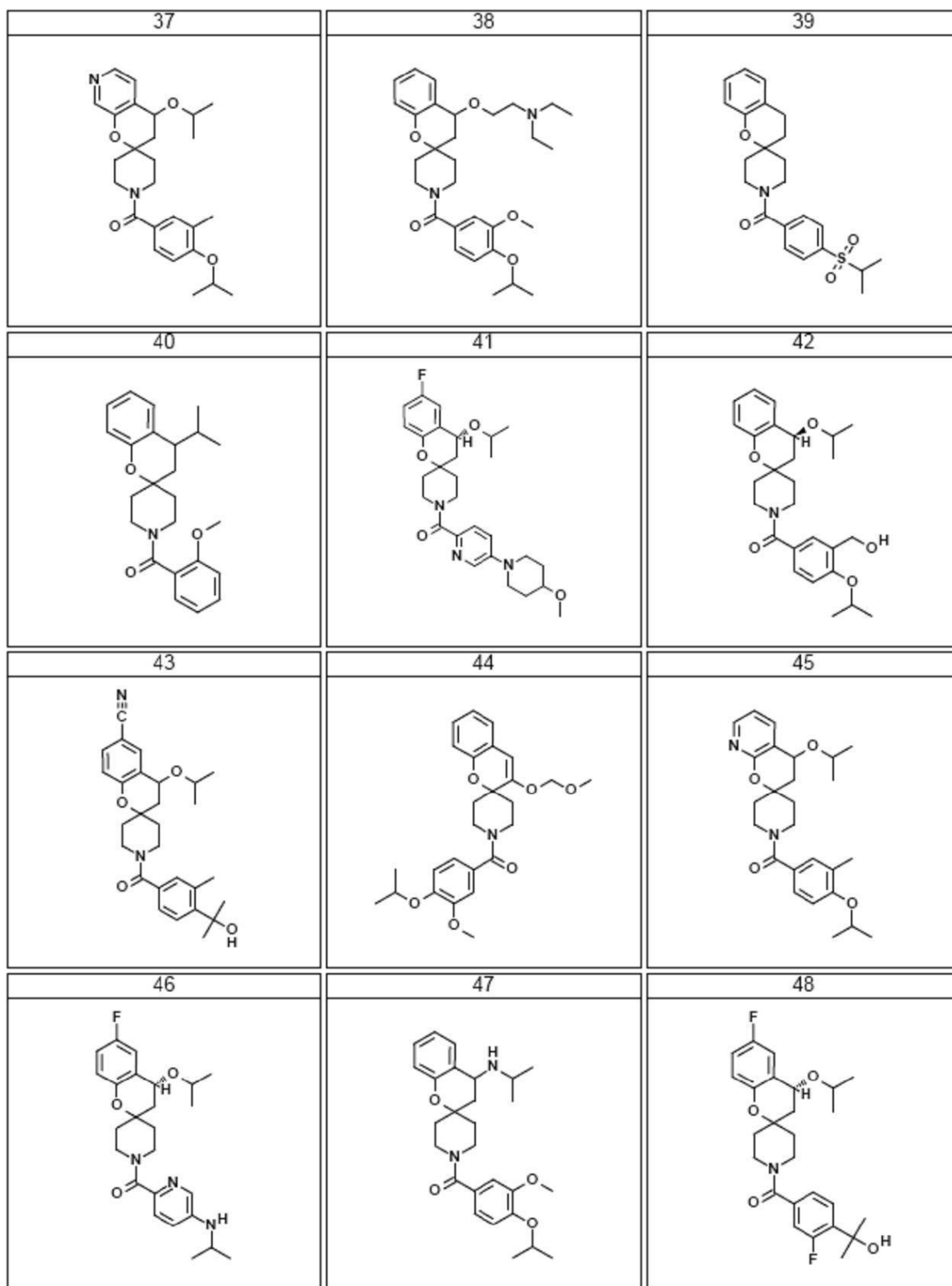
30

40

【化 1 9 4】



【化 195】



10

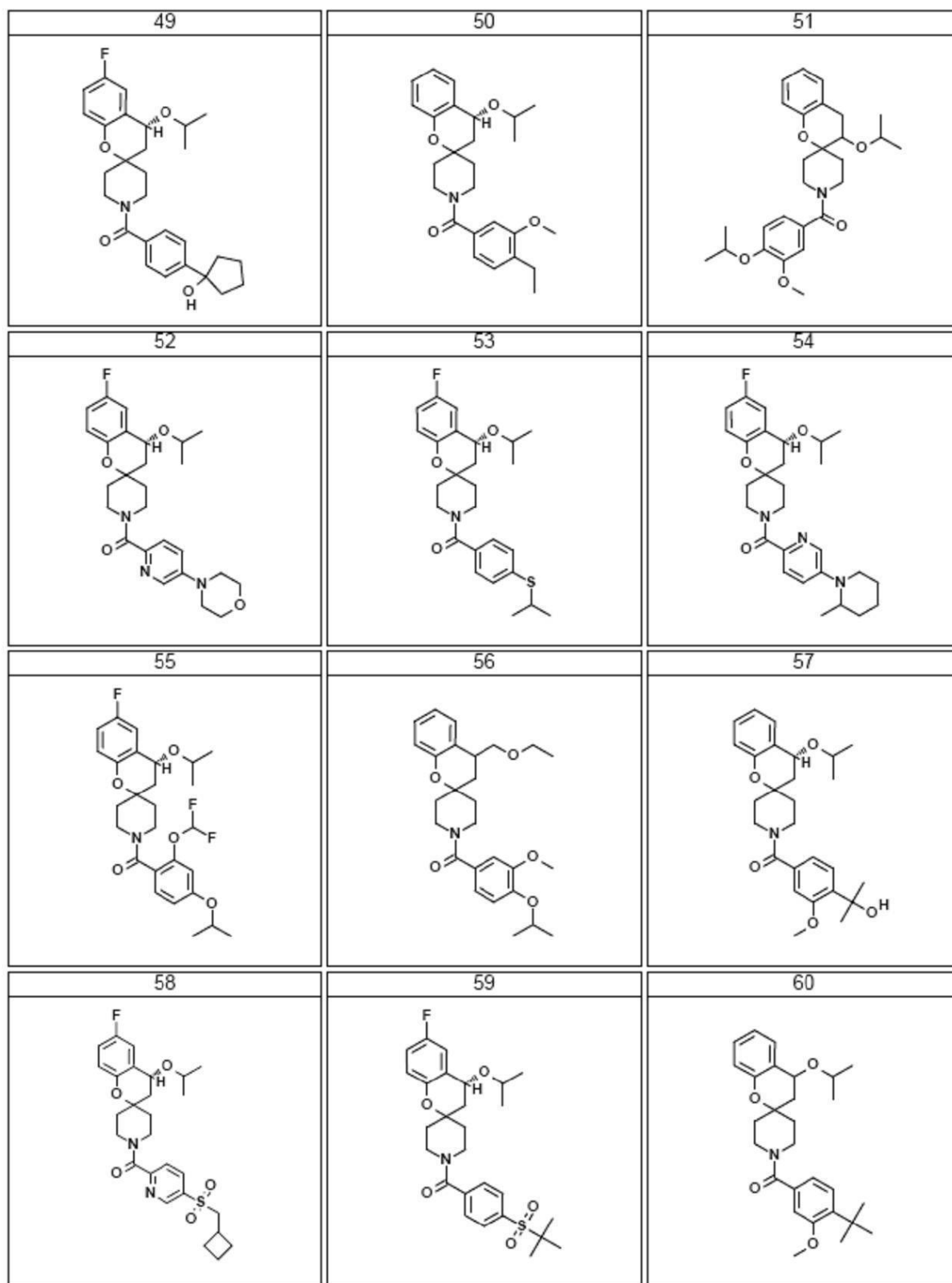
20

30

40



【化 1 9 6】



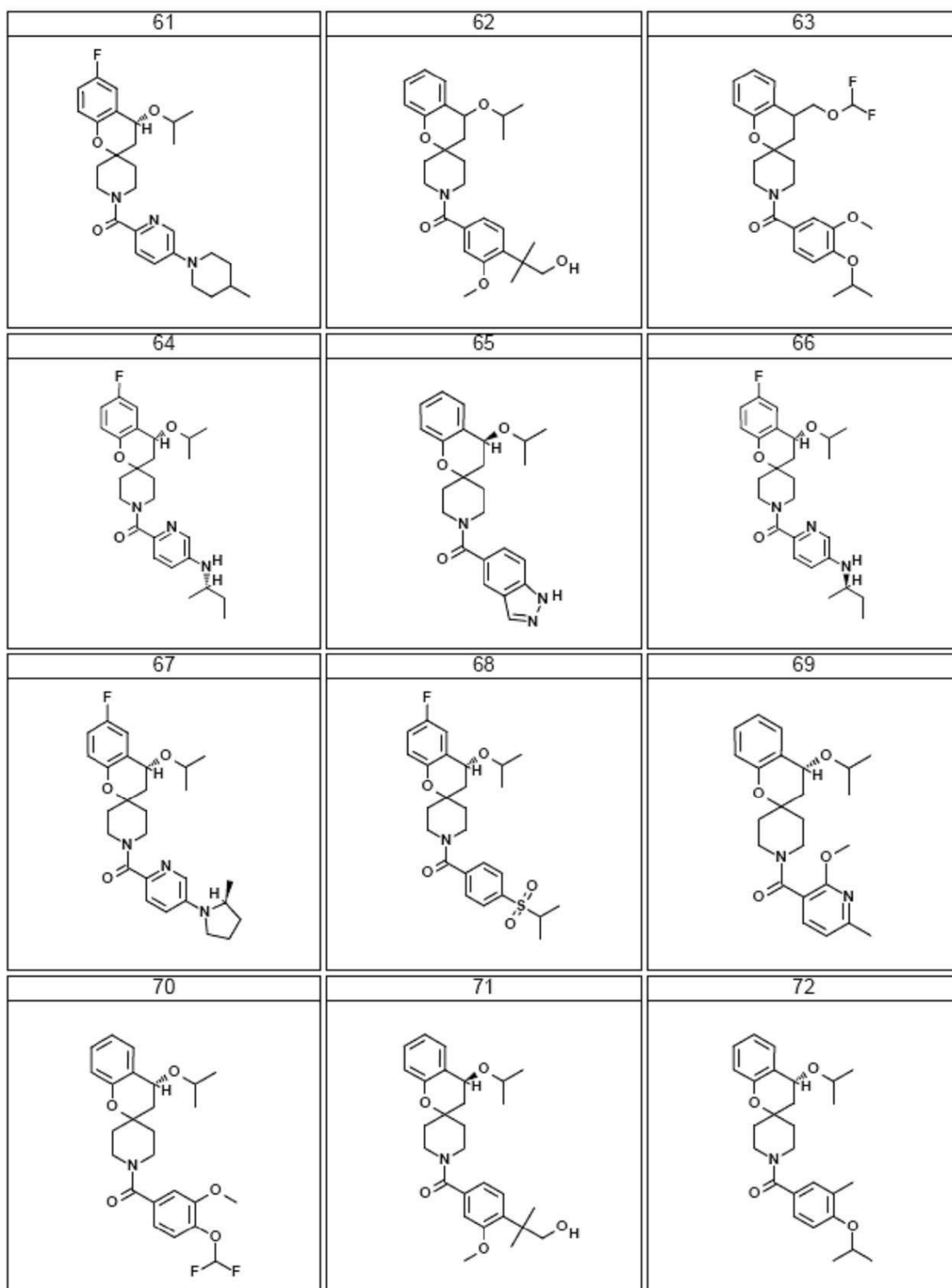
10

20

30

40

【化 1 9 7】



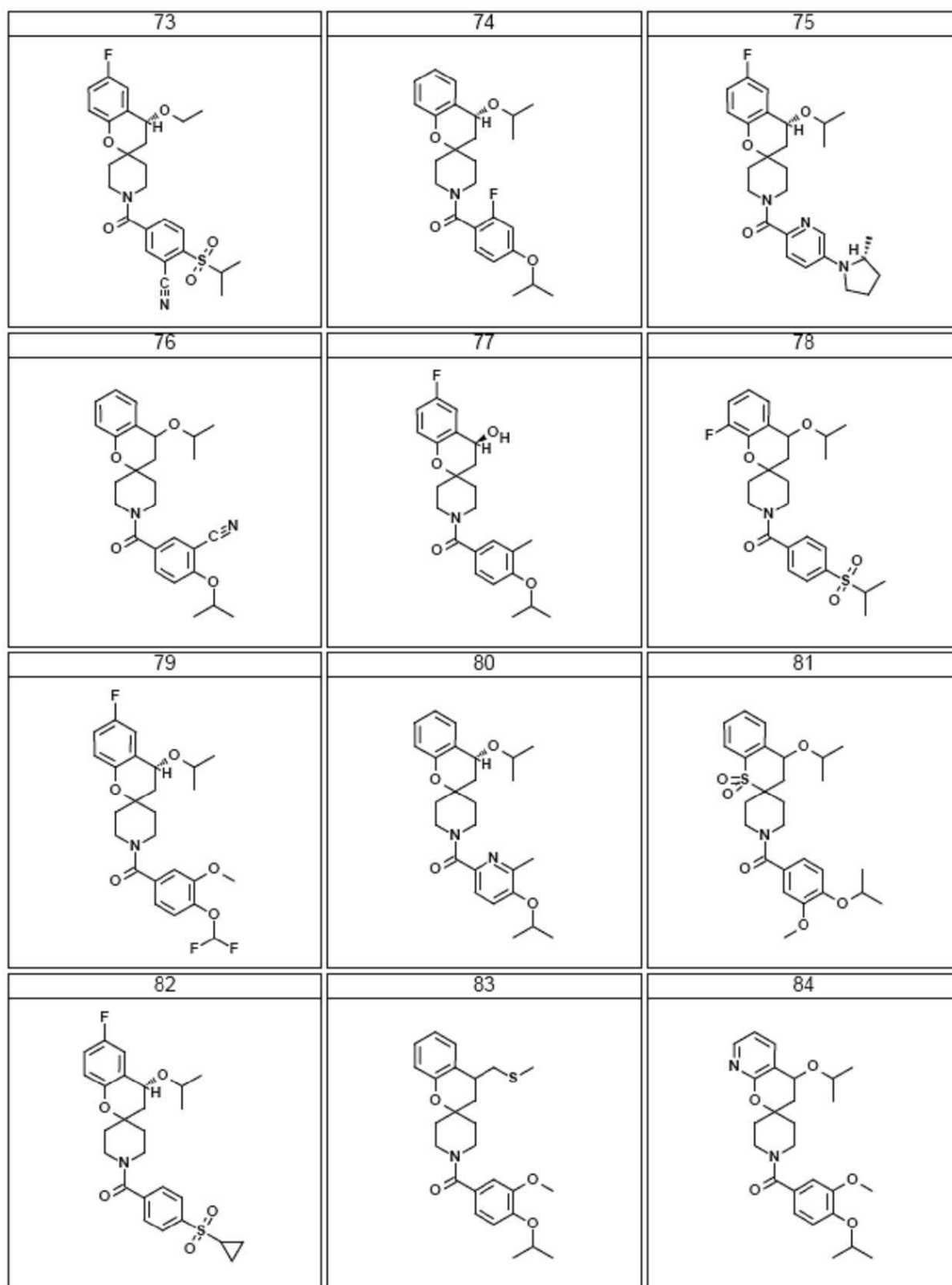
10

20

30

40

【化 1 9 8】



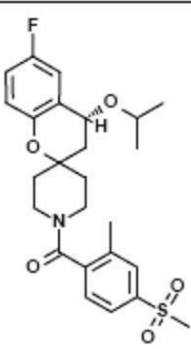
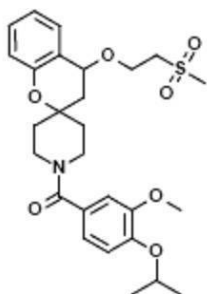
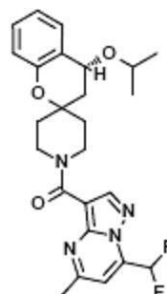
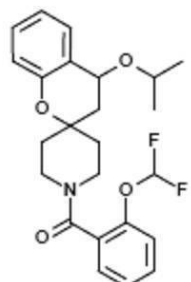
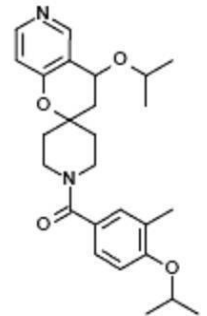
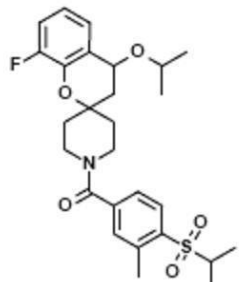
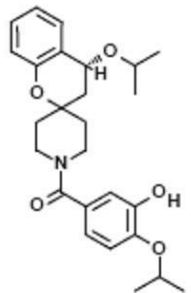
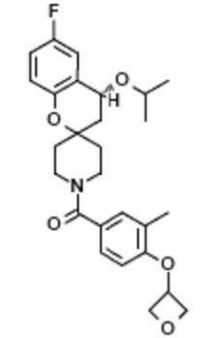
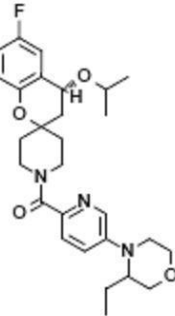
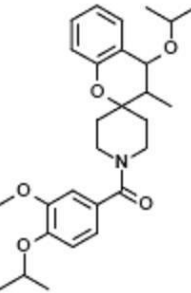
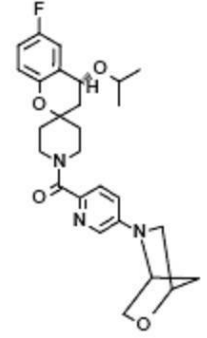
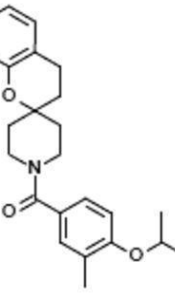
10

20

30

40

【化 1 9 9】

85	86	87
		
88	89	90
		
91	92	93
		
94	95	96
		

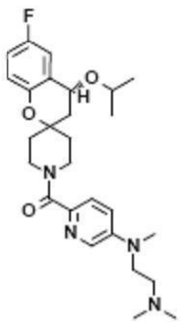
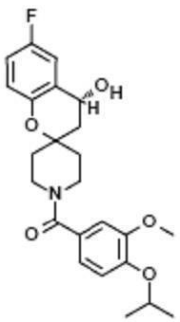
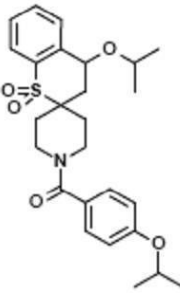
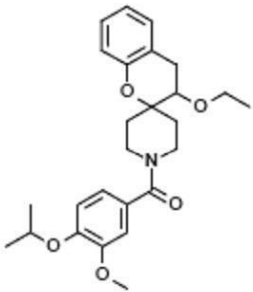
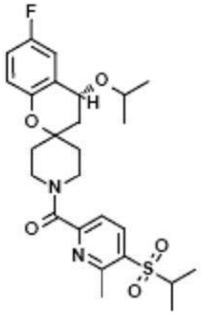
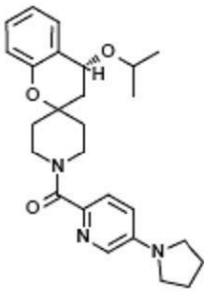
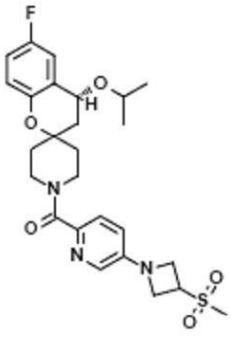
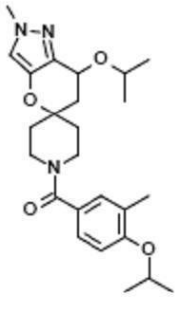
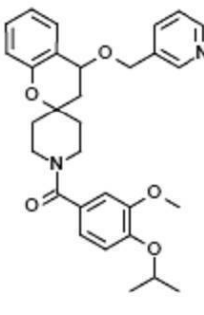
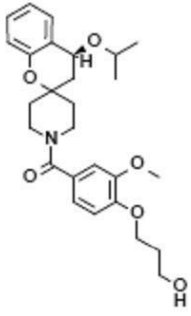
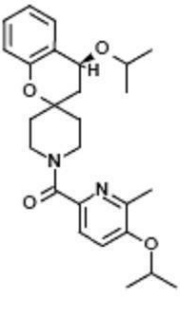
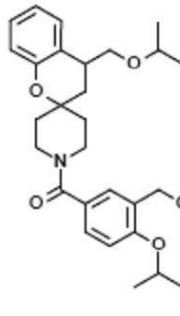
10

20

30

40

【化 2 0 0】

<p>97</p> 	<p>98</p> 	<p>99</p> 
<p>100</p> 	<p>101</p> 	<p>102</p> 
<p>103</p> 	<p>104</p> 	<p>105</p> 
<p>106</p> 	<p>107</p> 	<p>108</p> 

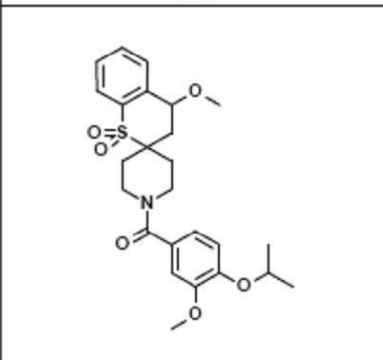
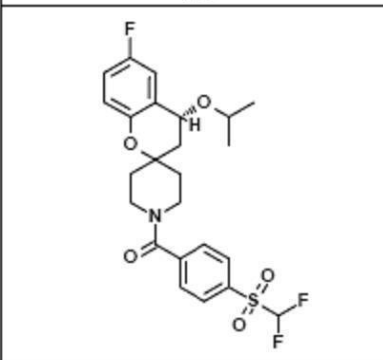
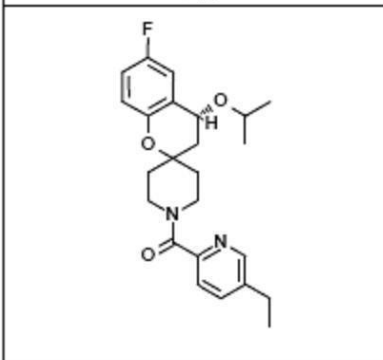
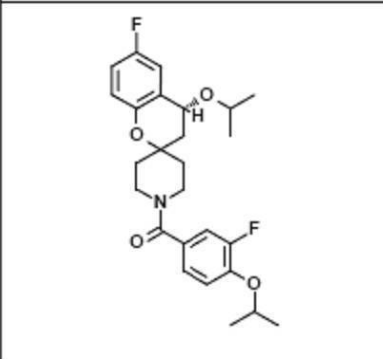
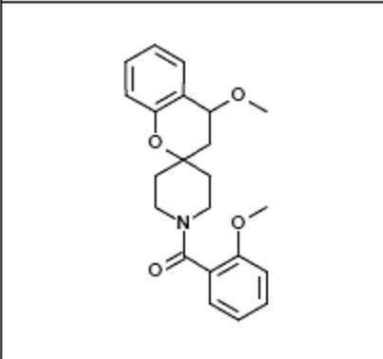
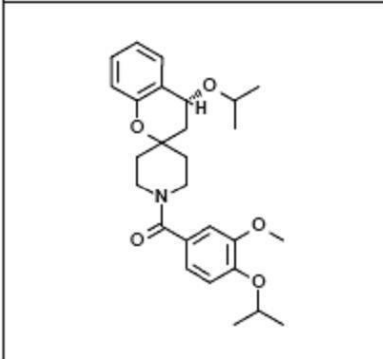
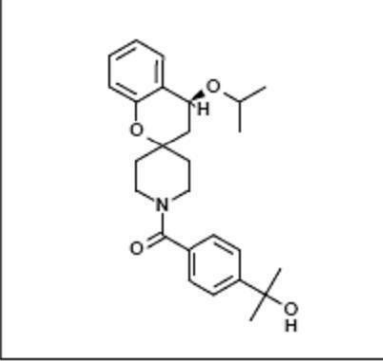
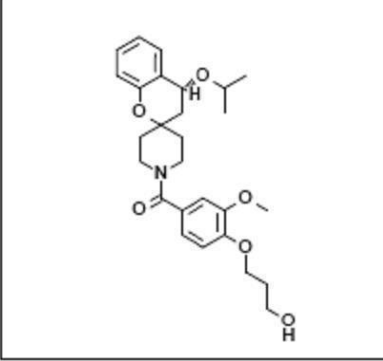
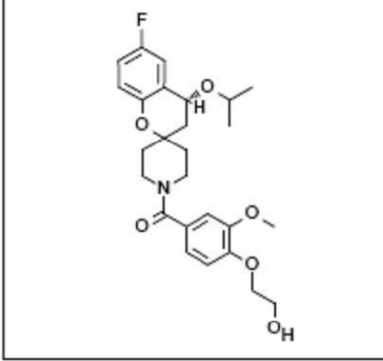
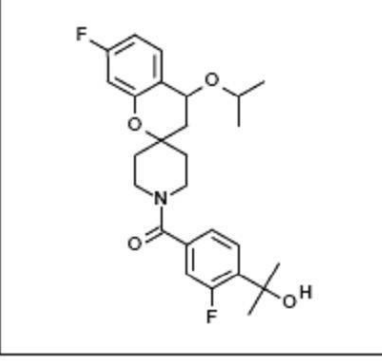
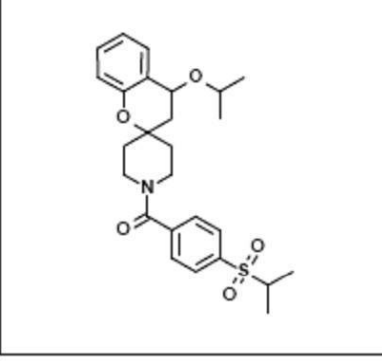
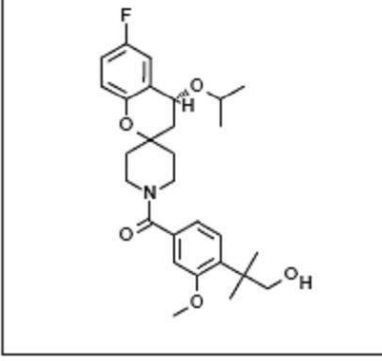
10

20

30

40

【化 2 0 1】

109	110	111
		
112	113	114
		
115	116	117
		
118	119	120
		

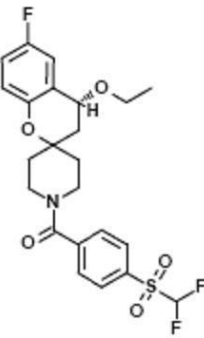
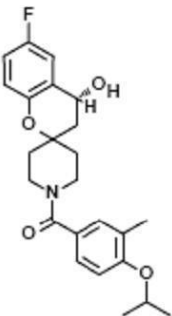
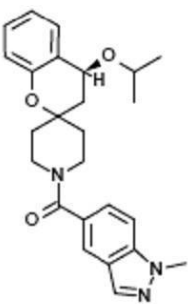
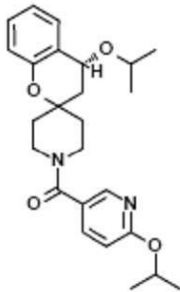
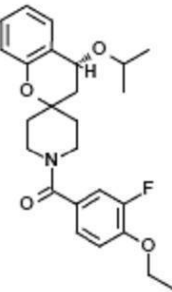
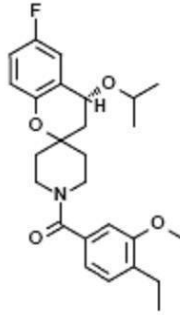
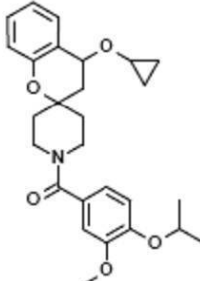
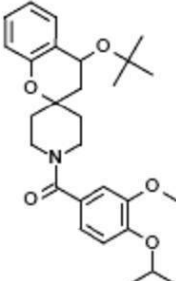
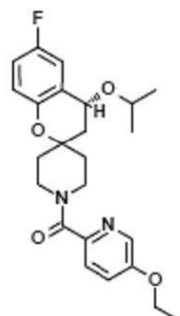
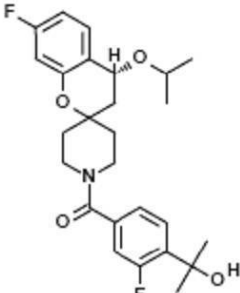
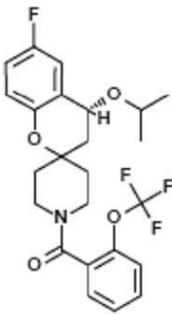
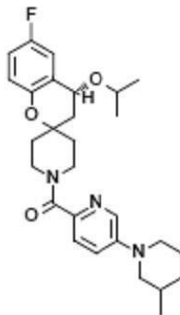
10

20

30

40

【化 2 0 2】

<p>121</p> 	<p>122</p> 	<p>123</p> 
<p>124</p> 	<p>125</p> 	<p>126</p> 
<p>127</p> 	<p>128</p> 	<p>129</p> 
<p>130</p> 	<p>131</p> 	<p>132</p> 

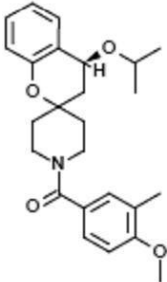
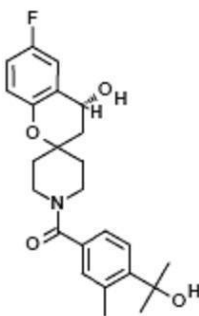
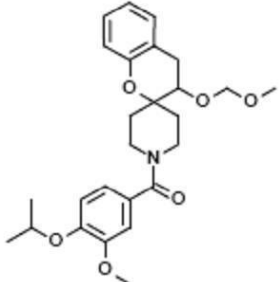
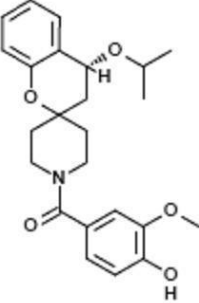
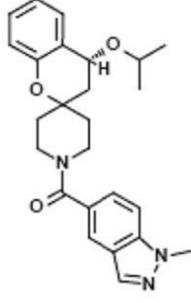
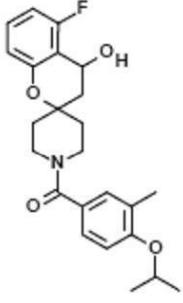
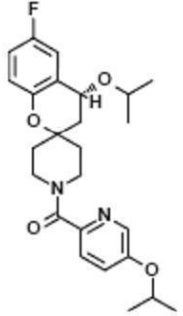
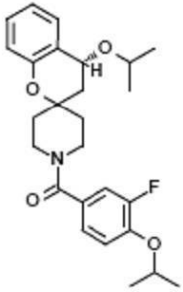
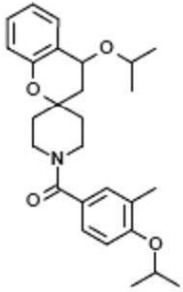
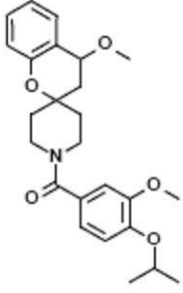
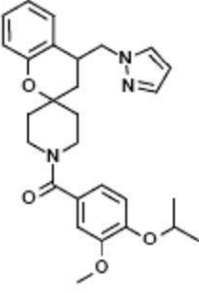
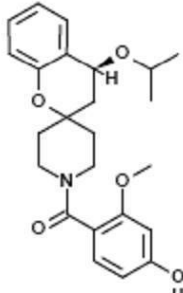
10

20

30

40

【化 2 0 3】

133	134	135
		
136	137	138
		
139	140	141
		
142	143	144
		

10

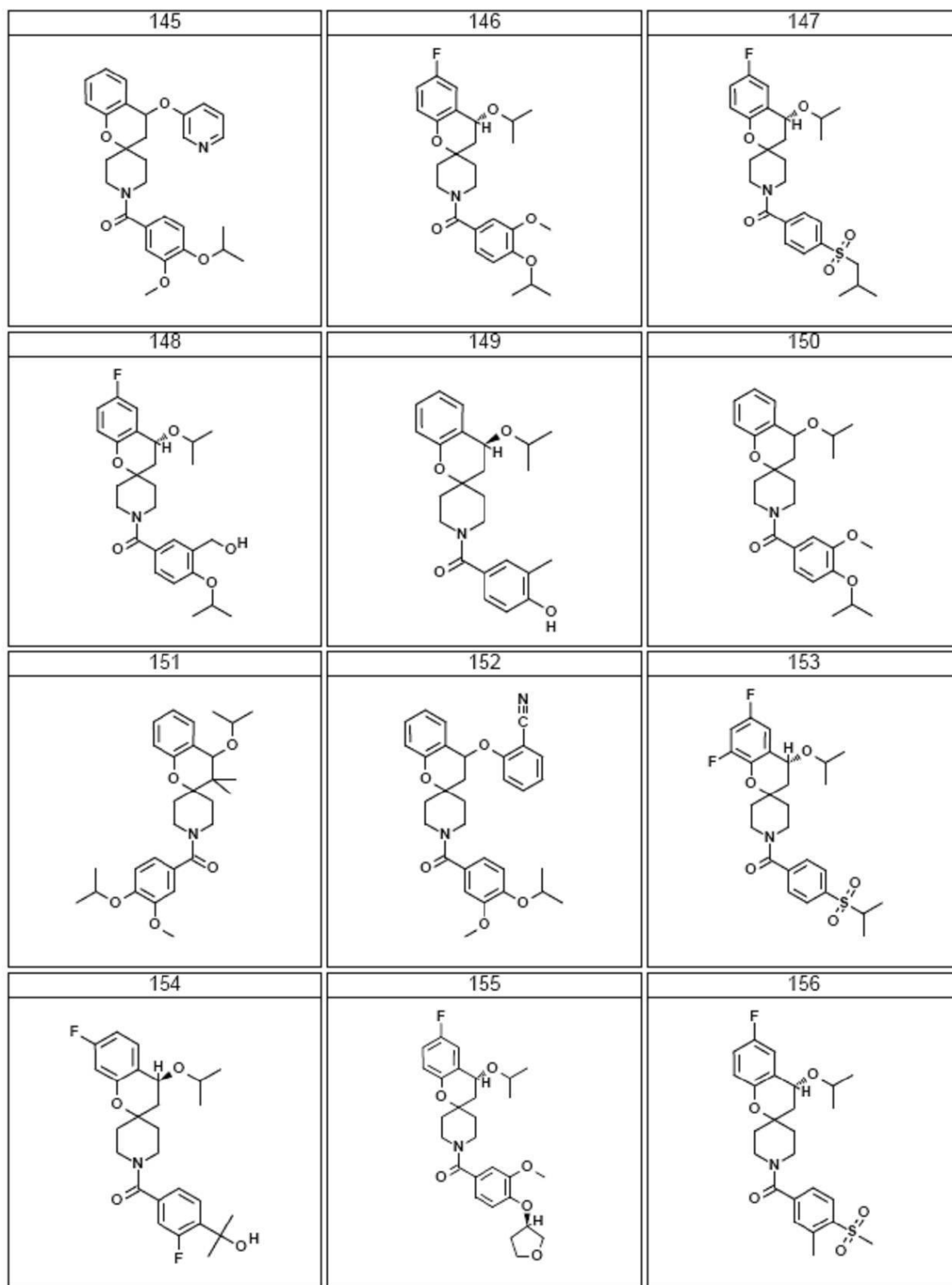
20

30

40



【化 2 0 4】



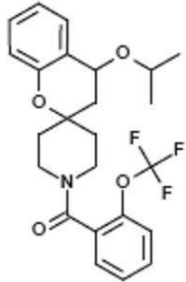
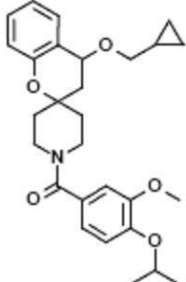
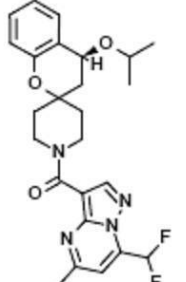
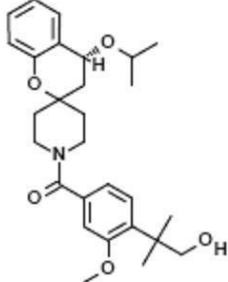
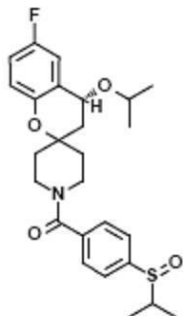
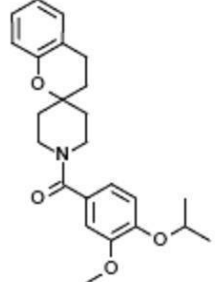
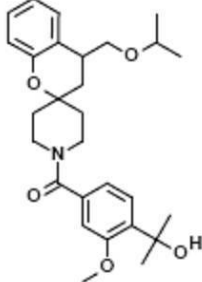
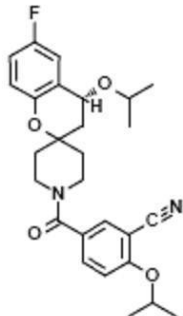
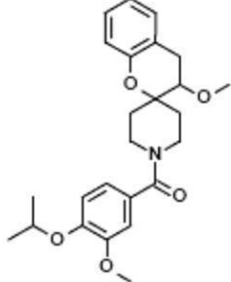
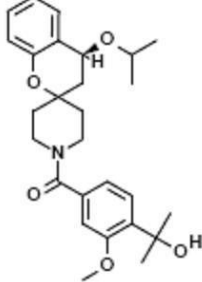
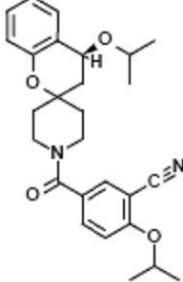
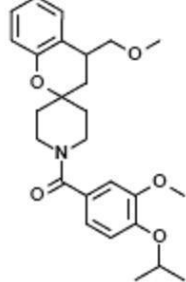
10

20

30

40

【化 2 0 5】

157	158	159
		
160	161	162
		
163	164	165
		
166	167	168
		

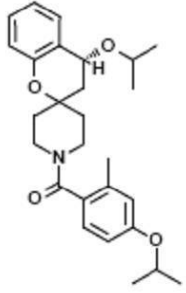
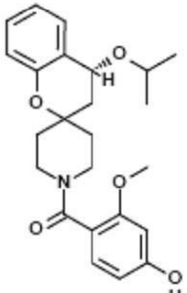
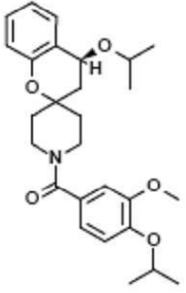
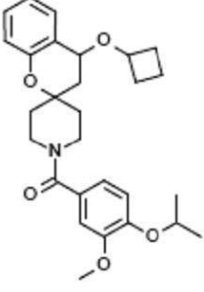
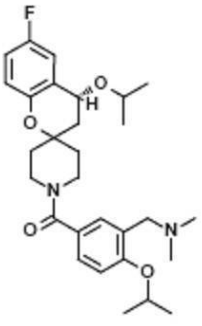
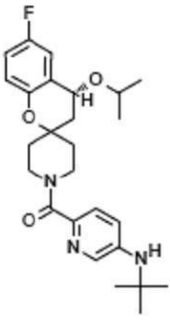
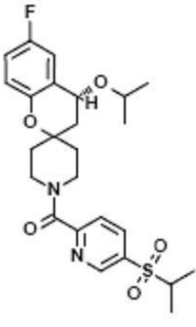
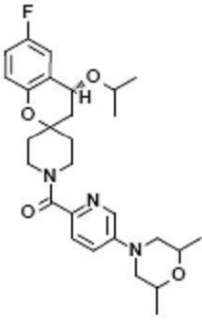
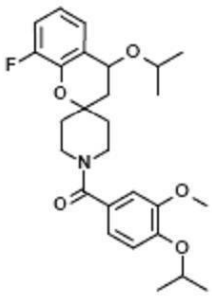
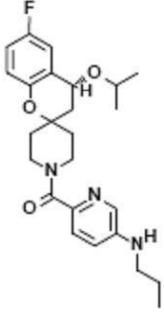
10

20

30

40

【化 2 0 6】

<p>169</p> 	<p>170</p> 	<p>171</p> 
<p>172</p> 	<p>173</p> 	<p>174</p> 
<p>175</p> 	<p>176</p> 	<p>177</p> 
<p>178</p> 		

から選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 7 2)

項目 1 に記載の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物。

(項目 7 3)

患者；または

10

20

30

40

50

生物学的サンプル；

において、電位開口型ナトリウムイオンチャンネルを阻害する方法であって、項目 1 に記載の化合物を、該患者に投与する工程、または該生物学的サンプルに接触させる工程を包含する、方法。

(項目 7 4)

前記電位開口型ナトリウムイオンチャンネルが Na V 1 . 7 である、項目 7 3 に記載の方法。

(項目 7 5)

急性、慢性、神経障害性、もしくは炎症性の疼痛、関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、ヘルペス性神経痛、全身性神経痛、癲癇もしくは癲癇状態、神経変性障害、精神障害、不安症、うつ病、双極性障害、筋緊張症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、内臓痛、変形性関節症痛、ヘルペス後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、根痛、坐骨神経痛、背痛、頭痛もしくは頸痛、激痛もしくは難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後疼痛、癌性疼痛、卒中、脳虚血、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、ストレスもしくは運動誘発性狭心症、動悸、高血圧、片頭痛、または異常な胃腸運動性に罹患する被験体において、疼痛を処置するかまたはその重篤度を軽減する方法であって、有効量の項目 1 に記載の化合物を投与する工程を包含する、方法。

(項目 7 6)

前記方法が、大腿骨癌性疼痛；非悪性慢性骨痛；慢性関節リウマチ；変形性関節症；脊髄狭窄；神経障害性腰痛；神経障害性腰痛；筋筋膜性疼痛症候群；線維筋痛症；側頭下顎関節痛；慢性内臓痛、腹痛；脾臓痛；I B S 痛；慢性および急性頭痛；片頭痛；緊張性頭痛、群発性頭痛；慢性および急性神経障害性疼痛、ヘルペス後神経痛；糖尿病性ニューロパチー；H I V 関連ニューロパチー；三叉神経痛；シャルコー-マリートゥースニューロパチー；遺伝性感覚ニューロパチー；末梢神経損傷；疼痛性神経腫；異所性近位および遠位興奮；神経根症；化学療法誘発性神経障害性疼痛；放射線療法誘発性神経障害性疼痛；乳房切除後疼痛；中枢性疼痛；脊髄損傷疼痛；卒中後疼痛；視床痛；複合性局所疼痛症候群；幻肢痛；難治性疼痛；急性疼痛、急性術後疼痛；急性筋骨格疼痛；関節痛；機械的腰痛；頸痛；腱炎；損傷／運動痛；急性内臓痛、腹痛；腎盂腎炎；虫垂炎；胆嚢炎；腸閉塞；ヘルニア；胸痛、心臓痛；骨盤痛、腎疝痛、急性の産科的疼痛、陣痛；帝王切開疼痛；急性の炎症性、熱傷、および外傷疼痛；急性間欠的疼痛、子宮内膜症；急性带状疱疹疼痛；鎌状赤血球貧血；急性脾炎；突出痛；口腔顔面痛、副鼻腔炎痛、歯痛；多発性硬化症（M S）疼痛；うつ病の疼痛；ハンセン病疼痛；ベーチェット病疼痛；有痛脂肪症；静脈炎疼痛；ギランバレー疼痛；痛む脚と動く足趾；ハグルンド症候群；肢端紅痛症疼痛；ファブリー病疼痛；膀胱および泌尿生殖器疾患、尿失禁；機能亢進膀胱；有痛性膀胱症候群；間質性膀胱炎（I C）；前立腺炎；複合性局所疼痛症候群（C R P S）I 型および I I 型；広範痛症、発作性激痛症、そう痒、耳鳴、または狭心症誘発性疼痛に罹患する被験体において、疼痛を処置するかまたはその重篤度を軽減するために使用される、項目 7 5 に記載の方法。

【発明を実施するための形態】【0021】

（発明の詳細な説明）

1 つの局面において、本発明は、式 I：

【0022】

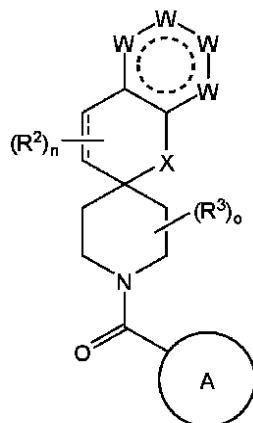
10

20

30

40

## 【化 2】



## I

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供し、

式 I において、各場合について独立して：

W は、N または  $CR^1$  であるか、あるいは 1 個の W は結合であり、そして残りの W は、N、 $NR^1$ 、または  $CR^1$  であり、ここで 2 個までの W は、N または  $NR^1$  であり；

破線の直線または破線の円は、不飽和を表し；

$R^1$  は、H、 $C1 \sim C6$  アルキル、あるいは必要に応じて置換されたアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり；

$R^2$  は、H、 $C1 \sim C6$  アルキル、 $C1 \sim C6$  ハロアルキル、ハロ、 $CN$ 、 $NR^7SO_2R^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SR^7$ 、 $SOR^7$ 、 $NR^7COR^7$ 、 $NR^7CO_2R^7$ 、 $CON(R^7)_2$ 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、必要に応じて置換されたアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキル、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の  $(C1 \sim C8) - R^8$  であり、ここで 2 個までの  $CH_2$  単位は、O、CO、S、SO、 $SO_2$ 、 $CF_2$ 、または  $NR^7$  で置き換えられ得；

$R^3$  は、 $C1 \sim C6$  アルキル、 $C1 \sim C6$  アルコキシ、ハロ、 $CN$ 、OH、 $OR^7$ 、 $N(R^7)_2$ 、 $NR^7SO_2R^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SR^7$ 、 $SOR^7$ 、 $CO_2R^7$ 、 $NR^7COR^7$ 、 $NR^7CO_2R^7$ 、 $CON(R^7)_2$ 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 $CH_2OCHF_2$ 、 $CH_2OCH_2CHF_2$ 、必要に応じて置換されたアリール、ヘテロアリール、 $C3 \sim C8$  シクロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキル、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の  $(C1 \sim C8) - R^8$  であり、ここで 2 個までの  $CH_2$  単位は、O、CO、S、SO、 $SO_2$  または  $NR^7$  で置き換えられ得；

$R^4$  は、 $C1 \sim C6$  アルキルまたは  $C3 \sim C8$  シクロアルキルであり、ここで 2 個までの  $CH_2$  単位は、O、 $NR^8$ 、S、SO、 $SO_2$  により置き換えられ得るか、あるいは  $R^3$  の 2 個の存在が一緒になったものは、 $C3 \sim C8$  シクロアルキル基を形成し；

$R^5$  は、H、 $C1 \sim C6$  アルキルもしくはフルオロアルキル、 $C3 \sim C8$  シクロアルキルであるか、または 2 個の  $R^5$  は、これらが結合している原子と一緒にあって、環を形成し；

$R^6$  は、H、 $CF_3$ 、 $CO_2R^7$ 、OH、必要に応じて置換されたアリール、ヘテロアリール、 $C3 \sim C8$  シクロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキル、 $N(R^7)_2$ 、 $NR^7COR^7$ 、 $CON(R^7)_2$ 、 $CN$ 、または  $SO_2R^7$  であり；

A は、アリール、ヘテロアリールまたは複素環式であり；

X は、O、S、SO、または  $SO_2$  であり；

n は、0 および 4 を含めて 0 ~ 4 の整数であり；そして

o は、0 および 4 を含めて 0 ~ 4 の整数であり；

ただし：

a)  $R^2$  が OH である場合、別の  $R^2$  は  $C1 \sim C6$  アルキルではなく；

b) 以下の化合物：

10

20

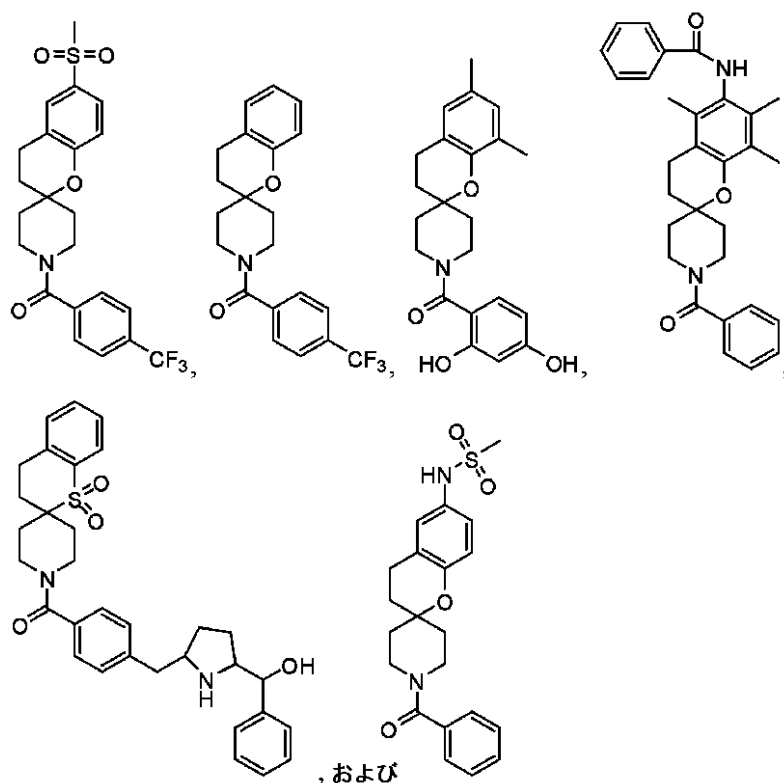
30

40

50

【 0 0 2 3 】

【 化 3 】



10

20

は除外される。

【 0 0 2 4 】

本発明の目的で、本明細書で使用される場合、以下の定義は、他に指示されない限り適用されるものとする。本発明の目的に対して、化学元素は、the Periodic Table of the Elements、CAS version、Handbook of Chemistry and Physics、第75版により明らかにされる。さらに、有機化学の一般的原理は、参照によりその内容が本明細書に援用される「Organic Chemistry」、Thomas Sorrell、University Science Books、Sausalito：1999年、および「March's Advanced Organic Chemistry」、第5版：編者Smith, M. B. および March, J., John Wiley & Sons、New York：2001年に記載されている。

30

【 0 0 2 5 】

本明細書に記載される場合、本発明の化合物は、上記にて概略的に例示されるような、または本発明の特定のクラス、サブクラス、および種によって例示されるような、1個または複数の置換基で必要に応じて置換されていてもよい。「必要に応じて置換され」という語句は、「置換されまたは置換されていない」という語句と同義に使用される。本明細書中で使用される場合、式Iにおける可変物 $R^1 \sim R^8$ は、具体的な基（例えば、アルキルおよびアリール）を包含する。他に記載されない限り、可変物 $R^1 \sim R^8$ の具体的な基の各々は、ハロ、シアノ、オキシアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、アリール、ハロアルキル、およびアルキルの1つ以上の置換基で、必要に応じて置換され得る。例えば、アルキル基は、ハロ、シアノ、オキシアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、アリール、ハロアルキル、およびアルキルのうちの1つ以上で、必要に応じて置換され得る。さらなる例として、アリール基は、ハロ、シアノ、アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロアルキル、およびアルキルのうちの1つ以上で、必要に応じて置換され得る。当業者が認識するように、本発明により考えられる置換基の組合せは、安定な化合物または化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。本明細書で使用される場合、用語「

40

50

安定な」は、その化合物の生成、検出、および好ましくはその回収、精製、ならびに本明細書に開示される目的の1つ以上のための使用が可能な条件下に置かれたときに、実質的に変化しない化合物をいう。いくつかの実施形態では、安定な化合物または化学的に実現可能な化合物は、水分またはその他の化学的に反応性である条件が存在しない状態で少なくとも1週間、40℃以下の温度で保持したときに、実質的に変化しないものである。2個のアルコキシ基が、同じ原子または隣接する原子に結合している場合、これらの2つのアルコキシ基は、これらが結合している原子と一緒にあって、環を形成し得る。

#### 【0026】

一般に、「置換され」という語句は、用語「必要に応じて」が先に存在するか否かに関わらず、所与の構造の水素基が指定された置換基で置き換えられることをいう。具体的な置換基は、定義において上で、ならびに化合物の説明およびその実施例において下で、記載されている。他に指示しない限り、必要に応じて置換された基は、その基の置換可能な位置のそれぞれに置換基を有していてもよく、そして任意の所与の構造内の複数の位置を、指定された基から選択された複数の置換基で置換してもよい場合、その置換基は、各位置で同じであっても異なってもよい。環置換基（例えば、ヘテロシクロアルキル）は、別の環（例えば、シクロアルキル）に結合して、スピロ二環式環系（例えば、両方の環が1個の共通の原子を共有する）を形成し得る。当業者が認識するように、本発明によって想定される置換基の組み合わせは、安定な化合物、または化学的に可能な化合物の形成をもたらす組み合わせである。

#### 【0027】

語句「まで」とは、本明細書中で使用される場合、0、またはこの語句の前に記載される数以下の、任意の整数をいう。例えば、「3まで」とは、0、1、2、および3のうちのいずれか1つを意味する。

#### 【0028】

本明細書で使用される場合、「脂肪族」、「脂肪族基」または「アルキル」は、完全に飽和または1個または複数の不飽和単位を含有する、直鎖（すなわち、非分枝状）または分枝状の置換または非置換の炭化水素鎖を意味する。他に指示しない限り、脂肪族基は、1～20個の脂肪族炭素原子を含有する。いくつかの実施形態では、脂肪族基は1～10個の脂肪族炭素原子を含有する。その他の実施形態では、脂肪族基は1～8個の脂肪族炭素原子を含有する。さらにその他の実施形態では、脂肪族基は1～6個の炭素原子を含有し、さらにその他の実施形態では、脂肪族基は1～4個の脂肪族炭素原子を含有する。適切な脂肪族基には、限定するものではないが直鎖または分枝状の置換または非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル基が含まれる。用語「脂環式」または「シクロアルキル」とは、単環式炭化水素、二環式炭化水素、または三環式炭化水素であって、完全に飽和または1つ以上の不飽和単位を含有するが、芳香族ではなく、分子の残りの部分に対して単一の結合点を有するものを意味する。いくつかの実施形態において、「脂環式」とは、単環式 $C_3 \sim C_8$ 炭化水素または二環式 $C_8 \sim C_{12}$ 炭化水素であって、完全に飽和または1つ以上の不飽和単位を含有するが、芳香族ではなく、分子の残りの部分に対して単一の結合点を有し、前記二環系の任意の個々の環が3～7員を有しているものをいう。

#### 【0029】

用語「電子吸引性基」とは、本明細書中で使用される場合、水素に対しで電気陰性である原子または基を意味する。例えば、「Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure」, Jerry March, 第4版, John Wiley & Sons (1992)の、例えばpp. 14-16, 18-19などを参照のこと。例示的なこのような置換基としては、ハロ（例えば、Cl、Br、またはF）、CN、COOH、CF<sub>3</sub>などが挙げられる。

#### 【0030】

他に特定されない限り、用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロ脂環式」、「ヘテロシクロアルキル」または「複素環式」は、本明細書で使用される場合、1つ以上の

10

20

30

40

50

環員における1つ以上の環原子が独立して選択されるヘテロ原子である、非芳香族の、単環式、二環式、または三環式の環系を意味する。複素環式環は、飽和であり得るか、または1つ以上の不飽和結合を含み得る。いくつかの実施形態では、「複素環」基、「ヘテロシクリル」基、「ヘテロ脂環式」基、「ヘテロシクロアルキル」基または「複素環式」基は、3から14の環員を有し、1つ以上の環員は、酸素、硫黄、窒素、またはリンから独立して選択されたヘテロ原子であり、その環系内の各環は3から7の環員を含有する。

【0031】

用語「ヘテロ原子」は、酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素（窒素、硫黄、リン、またはケイ素の任意の酸化形態；任意の塩基性窒素の4級化形態；あるいは複素環式環の置換可能な窒素（例えばN(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルに見られる)、NH(ピロリジニルに見られる)、またはNR<sup>+</sup>(N置換ピロリジニルに見られる))を含む)を意味する。

10

【0032】

本明細書で使用される場合、用語「不飽和」は、ある部分が1つ以上の不飽和単位を有するが芳香族ではないことを意味する。

【0033】

本明細書で使用される場合、用語「アルコキシ」または「チオアルキル」は、酸素原子（「アルコキシ」）または硫黄原子（「チオアルキル」）を通して主炭素鎖に結合された、先に定義されたようなアルキル基をいう。

【0034】

20

単独で、または「アラルキル」、「アラルコキシ」、もしくは「アリアルオキシアルキル」のようにより大きな部分の一部として使用される用語「アリアル」は、単環式、二環式、および三環式の環系であって、合計で5個~14個の環炭素原子を有し、この系内の少なくとも1つの環が芳香族であり、この系内の各環が3から7の環員を含有する環系をいう。用語「アリアル」は、用語「アリアル環」と交換可能に使用してもよい。

【0035】

単独で、または「ヘテロアラルキル」もしくは「ヘテロアリアルアルコキシ」のようにより大きな部分の一部として使用される用語「ヘテロアリアル」は、合計で5から14の環員を有する単環式、二環式、および三環式環系であって、この系の少なくとも1つの環は芳香族であり、この系の少なくとも1つの環は1個または複数のヘテロ原子を含有し、そしてこの系の各環は3から7の環員を含有するものをいう。用語「ヘテロアリアル」は、用語「ヘテロアリアル環」または用語「ヘテロ芳香族」と交換可能に使用してもよい。

30

【0036】

用語「アルキリデン鎖」とは、完全に飽和であっても、1つ以上の不飽和単位を有してもよく、そしてその分子の残りの部分への2個の結合点を有する、直鎖または分枝鎖の炭素鎖をいう。

【0037】

他に記載しない限り、本明細書に示される構造は、その構造の全ての異性体（例えば、鏡像異性体、ジアステレオマー、および幾何異性体（または配座異性体））形態；例えば、各不斉中心のRおよびS配置、(Z)および(E)二重結合異性体、(Z)および(E)配座異性体も含むものとする。したがって、単一の立体化学異性体、ならびに本発明の化合物の鏡像異性体、ジアステレオマー、および幾何異性体（または配座異性体）の混合物は、本発明の範囲内にある。他に記載しない限り、本発明の化合物の全ての互変異性体形態は、本発明の範囲内にある。従って、式Iの化合物の互変異性体は、本発明の範囲内に含まれる。

40

【0038】

さらに、他に記載しない限り、本明細書に示される構造は、1つ以上の同位体に富む原子の存在だけが異なる化合物を含むものとする。例えば、1つ以上の水素原子が重水素もしくは三重水素により置き換えられているか、または1つ以上の炭素原子が<sup>13</sup>Cもしくは<sup>14</sup>Cに富む炭素により置き換えられている、式Iの化合物は、本発明の範囲内である

50



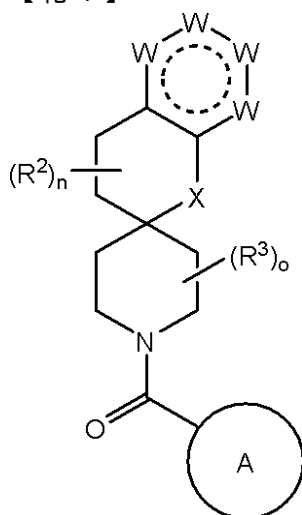
。そのような化合物は、例えば、分析ツール、生物学的アッセイでのプローブ、または改善された治療プロファイルを有するナトリウムチャンネル遮断薬として有用である。

【 0 0 3 9 】

式および図において、

【 0 0 4 0 】

【 化 4 】



10

20

【 0 0 4 1 】

においてのように、環を横断してR基に結合している線は、その原子価が可能にする場合、このR基が、この環の任意の炭素原子、またはあてはまる場合、ヘテロ原子（例えば、N）に結合し得ることを意味する。

【 0 0 4 2 】

例えば、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、または $R^6$ などの用語の定義において、 $CH_2$ 単位、または交換可能であるようにメチレン単位が、O、CO、S、SO、 $SO_2$ または $NR^7$ によって置き換えられ得る場合、末端メチル基内の $CH_2$ を含めて、任意の $CH_2$ 単位を含むことを意味する。例えば、 $-CH_2CH_2CH_2SH$ は、2個までの $CH_2$ 単位がSにより置き換えられ得る、C1～C6アルキルの定義の範囲内である。なぜなら、末端メチル基の $CH_2$ 単位がSによって置き換えられているからである。別の例において、 $-O-Ph$ は、2個までの $CH_2$ 単位がO、CO、S、SO、 $SO_2$ または $NR^7$ で置き換えられ得る、(C1～C8)- $R^8$ の定義の範囲内である。なぜなら、これは、 $-CH_2-$ 単位がOにより置き換えられ、そして $R^8$ がアリールであり得る、 $-CH_2-Ph$ であるからである。

30

【 0 0 4 3 】

式Iの破線の円は、Wの定義により、この部分が縮合芳香族環または複素芳香族環であるように、芳香族性を表す。

【 0 0 4 4 】

別の実施形態において、本発明は、全てのWが $CR^1$ である式Iおよびその付随する定義の化合物を特徴とする。別の実施形態において、全てのWがCHである。別の実施形態において、1個のWがNである。

40

【 0 0 4 5 】

別の実施形態において、Wは $NR'$ である。別の実施形態において、 $R'$ はC1～C6アルキルである。別の実施形態において、 $R'$ は $CH_3$ またはtBuである。

【 0 0 4 6 】

別の実施形態において、本発明は、XがOである、式Iおよびその付随する定義の化合物を特徴とする。別の実施形態において、Xは $SO_2$ である。

【 0 0 4 7 】

別の実施形態において、本発明は、 $R^1$ が、C1～C6アルキル、ハロ、CN、CON

50

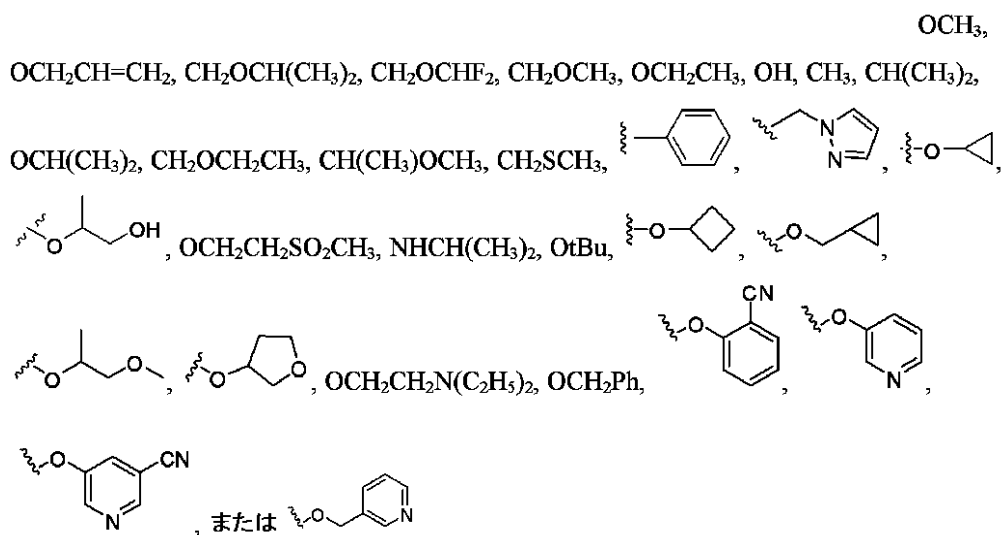
( $R^7$ )<sub>2</sub>、 $R^8$ 、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の( $C1 \sim C8$ ) -  $R^8$ であり、ここで2個までの $CH_2$ 単位は、O、CO、S、SO、 $SO_2$ 、または $NR^7$ で置き換えられ得る、式Iおよびその付随する定義の化合物を特徴とする。別の実施形態において、 $R^1$ はFまたはCNである。

【0048】

別の実施形態において、本発明は、 $R^2$ が、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C1 \sim C6$ アルコキシ、OH、 $OR^7$ 、 $N(R^7)_2$ 、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の( $C1 \sim C8$ ) -  $R^8$ であり、ここで2個までの $CH_2$ 単位は、O、S、SO、 $SO_2$ または $NR^7$ で置き換えられ得る、式Iおよびその付随する定義の化合物を特徴とする。別の実施形態において、 $R^2$ は

【0049】

【化5】



である。

【0050】

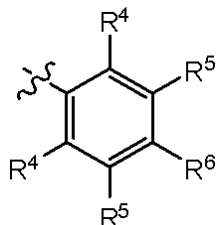
別の実施形態において、本発明は、 $n$ が0である、式Iおよびその付随する定義の化合物を特徴とする。別の実施形態において、 $o$ は0である。

【0051】

別の実施形態において、本発明は、Aが

【0052】

【化6】



【0053】

であり、ここで：

$R^4$ は、H、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C3 \sim C8$ シクロアルキル、 $C1 \sim C6$ アルコキシ、ハロ、CN、OH、 $OR^7$ 、 $N(R^7)_2$ 、 $NR^7SO_2R^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SOR^7$ 、 $SR^7$ 、 $CO_2R^7$ 、 $NR^7COR^7$ 、 $NR^7CO_2R^7$ 、 $CON(R^7)_2$ 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 $R^8$ 、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の( $C1 \sim C8$ ) -  $R^8$ であり、ここで3個までの $CH_2$ 単位は、O、CO、S、SO、 $SO_2$ 、または $NR^7$ で置き換えられ得る；

$R^5$  は、H、C1～C6アルキル、C3～C8シクロアルキル、C1～C6アルコキシ、C3～C8シクロアルコキシ、ハロ、CN、OH、 $OR^7$ 、 $N(R^7)_2$ 、 $NR^7SO_2R^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SOR^7$ 、 $SR^7$ 、 $CO_2R^7$ 、 $NR^7COR^7$ 、 $NR^7CO_2R^7$ 、 $CON(R^7)_2$ 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 $R^8$ 、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C1～C8)- $R^8$ であり、ここで3個までの $CH_2$ 単位は、O、CO、S、SO、 $SO_2$ 、または $NR^7$ で置き換えられ得；

$R^6$  は、H、C1～C6アルキル、C3～C8シクロアルキル、C1～C6アルコキシ、ハロ、CN、OH、 $OR^7$ 、 $N(R^7)_2$ 、 $NR^7SO_2R^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SOR^7$ 、 $SR^7$ 、 $CO_2R^7$ 、 $NR^7COR^7$ 、 $NR^7CO_2R^7$ 、 $CON(R^7)_2$ 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 $R^8$ 、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C1～C8)- $R^8$ であり、ここで3個までの $CH_2$ 単位は、O、CO、S、SO、 $SO_2$ 、または $NR^7$ で置き換えられ得るか；あるいは

$R^4$ と $R^5$ 、または $R^5$ と $R^6$ との2個の存在は、これらが結合している炭素と一緒に、2個までのヘテロ原子を含む、必要に応じて置換された環を形成する、式Iおよびその付随する定義の化合物を特徴とする。

#### 【0054】

別の実施形態において、 $R^4$  は、H、C1～C6アルキル、C1～C6アルコキシ、ハロ、CN、OH、 $CH_2F$ 、 $CF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 $OCF_3$ 、 $R^8$ 、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C1～C8)- $R^8$ であり、ここで3個までの $CH_2$ 単位は、O、CO、S、SO、 $SO_2$ 、または $NR^7$ で置き換えられ得る。別の実施形態において、 $R^4$  は、H、 $OCH_3$ 、 $OCHF_2$ 、 $OCF_3$ 、F、 $CH_3$ 、または $CH_2OCH_3$ である。

#### 【0055】

別の実施形態において、 $R^5$  は、H、C1～C6アルキル、C1～C6アルコキシ、CN、 $R^8$ 、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C1～C8)- $R^8$ であり、ここで3個までの $CH_2$ 単位は、O、CO、S、SO、 $SO_2$ 、または $NR^7$ で置き換えられ得る。別の実施形態において、 $R^5$  は、H、F、 $CH_3$ 、 $OCH_3$ 、 $CH_2OH$ 、OH、 $CH_2NH_2$ 、 $CH_2NHCH_3$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、またはCNである。


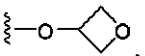
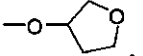
#### 【0056】

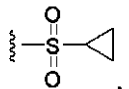
別の実施形態において、 $R^6$  は、H、C1～C6アルキル、C1～C6アルコキシ、 $SO_2R^7$ 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 $R^8$ 、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C1～C8)- $R^8$ であり、ここで3個までの $CH_2$ 単位は、O、S、SO、 $SO_2$ 、または $NR^7$ で置き換えられ得る。別の実施形態において、 $R^6$  は

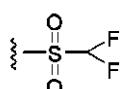
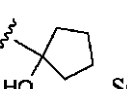
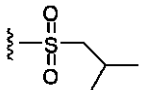
#### 【0057】

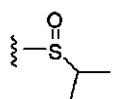
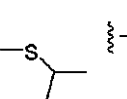
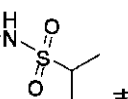
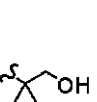
#### 【化7】

H,  $OCH_3$ , OH,

$OCH(CH_3)_2$ , ,  $C(CH_3)_2OH$ , , ,  $SO_2CH_3$ ,  $OCH_2CH_2OH$ ,

$OCH_2CH_2CH_2OH$ ,  $SO_2CH_3$ ,  $SO_2CH_2CH_3$ ,  $SO_2CF_3$ ,  $SO_2CH(CH_3)_2$ ,  $SO_2tBu$ , ,

, ,  $SO_2NHCH(CH_3)_2$ ,  $tBu$ ,  $OCHF_2$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $OCH_2CH_3$ , ,

, , , または 

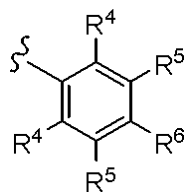
である。

【 0 0 5 8 】

別の実施形態において、

【 0 0 5 9 】

【 化 8 】

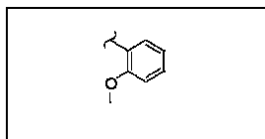


【 0 0 6 0 】

は：

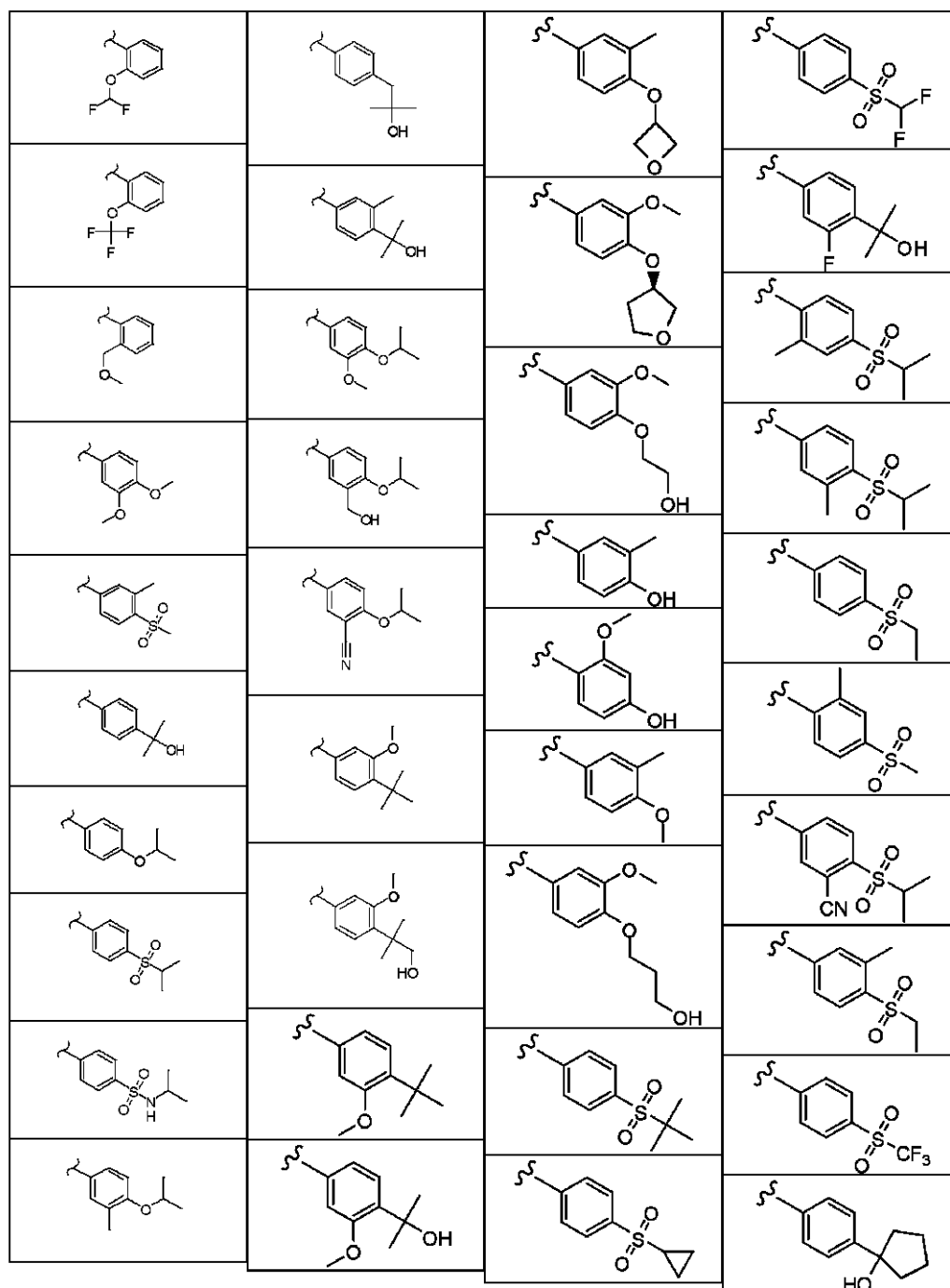
【 0 0 6 1 】

【 化 9 】



【 0 0 6 2 】

【化 10】



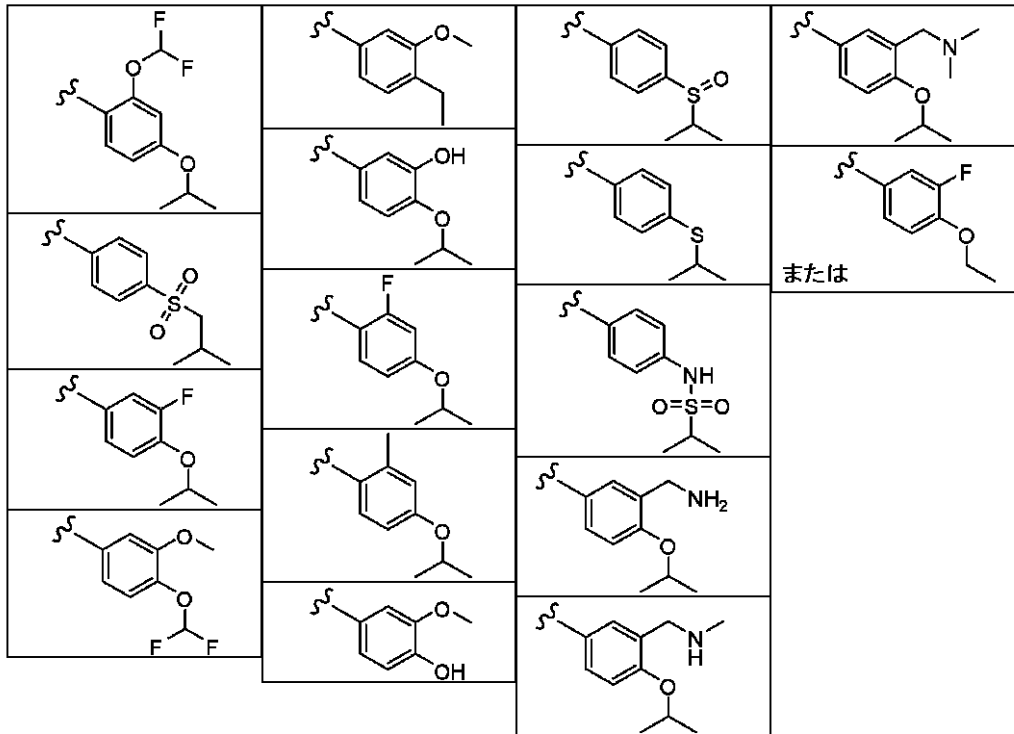
10

20

30

【0063】

## 【化 1 1】



10

20

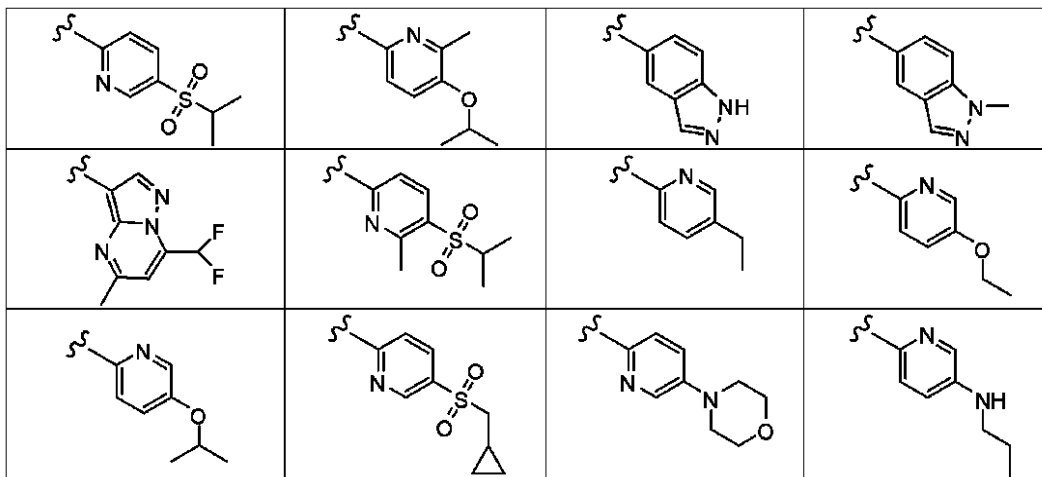
から選択される。

## 【 0 0 6 4】

別の実施形態において、本発明は、Aがヘテロアリールまたは複素環式である、式Iおよびその付随する定義の化合物を特徴とする。別の実施形態において、Aは：

## 【 0 0 6 5】

## 【化 1 2】

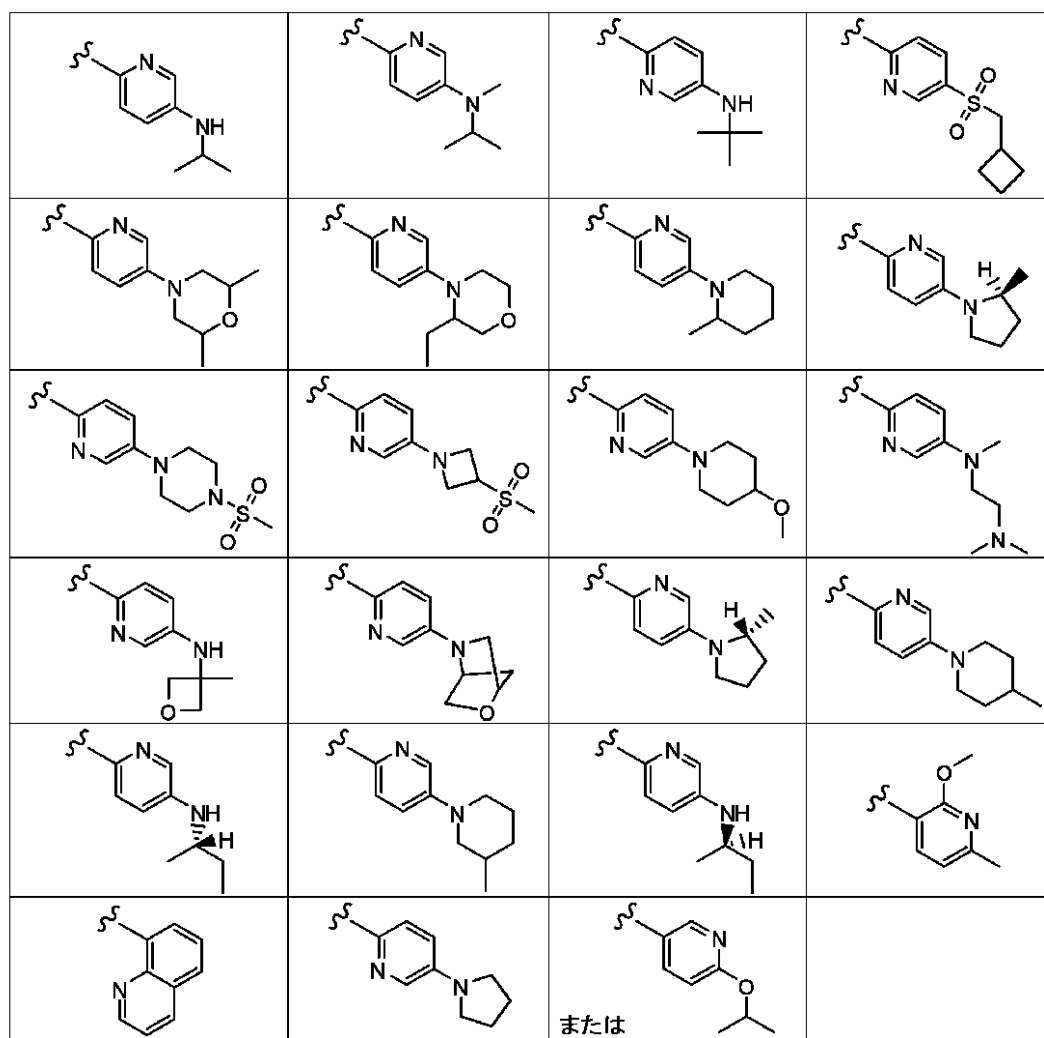


30

40

## 【 0 0 6 6】

【化 1 3】



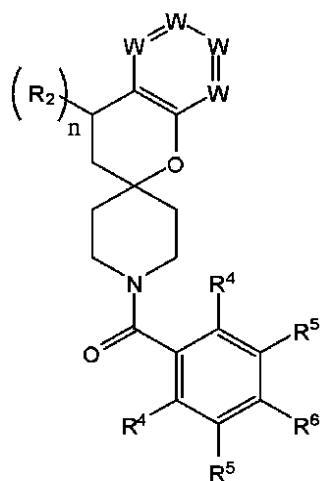
から選択される。

【 0 0 6 7 】

別の実施形態において、本発明は、上記化合物が式 I A :

【 0 0 6 8 】

【化 1 4】

**IA**

を有するか、またはその薬学的に受容可能な塩である、式 I およびその付随する定義の化

合物を特徴とし、

式 I A において、各場合について独立して：

$R^4$  は、H、C 1 ~ C 6 アルキル、C 3 ~ C 8 シクロアルキル、C 1 ~ C 6 アルコキシ、ハロ、CN、OH、 $OR^7$ 、 $N(R^7)_2$ 、 $NR^7SO_2R^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SOR^7$ 、 $SR^7$ 、 $CO_2R^7$ 、 $NR^7COR^7$ 、 $NR^7CO_2R^7$ 、 $CON(R^7)_2$ 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 $R^8$ 、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の (C 1 ~ C 8) -  $R^8$  であり、ここで 3 個までの  $CH_2$  単位は、O、S、SO、 $SO_2$ 、または  $NR^7$  で置き換えられ得；

$R^5$  は、H、C 1 ~ C 6 アルキル、C 3 ~ C 8 シクロアルキル、C 1 ~ C 6 アルコキシ、C 3 ~ C 8 シクロアルコキシ、ハロ、CN、OH、 $OR^7$ 、 $N(R^7)_2$ 、 $NR^7SO_2R^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SOR^7$ 、 $SR^7$ 、 $CO_2R^7$ 、 $NR^7COR^7$ 、 $NR^7CO_2R^7$ 、 $CON(R^7)_2$ 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の (C 1 ~ C 8) -  $R^8$  であり、ここで 3 個までの  $CH_2$  単位は、O、 $SO_2$ 、または  $NR^7$  で置き換えられ得；

$R^6$  は、H、C 1 ~ C 6 アルキル、C 3 ~ C 8 シクロアルキル、C 1 ~ C 6 アルコキシ、ハロ、CN、OH、 $OR^7$ 、 $N(R^7)_2$ 、 $NR^7SO_2R^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SOR^7$ 、 $SR^7$ 、 $CO_2R^7$ 、 $NR^7COR^7$ 、 $NR^7CO_2R^7$ 、 $CON(R^7)_2$ 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の (C 1 ~ C 8) -  $R^8$  であり、ここで 3 個までの  $CH_2$  単位は、O、S、SO、 $SO_2$ 、または  $NR^7$  で置き換えられ得るか；あるいは

$R^4$  と  $R^5$ 、または  $R^5$  と  $R^6$  との 2 個の存在は、これらが結合している炭素と一緒にあって、2 個までのヘテロ原子を含む、必要に応じて置換された環を形成し；そして

n は、1 または 2 である。

#### 【0069】

別の実施形態において、1 個の W は  $CR^1$  である。別の実施形態において、1 個の W は N である。

#### 【0070】

別の実施形態において、 $R^1$  は、C 1 ~ C 6 アルキル、C 1 ~ C 6 アルコキシ、ハロ、CN、 $CON(R^7)_2$ 、 $OR^7$ 、 $R^8$ 、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の (C 1 ~ C 8) -  $R^8$  であり、ここで 2 個までの  $CH_2$  単位は、O、S、SO、 $SO_2$ 、または  $NR^7$  で置き換えられ得る。別の実施形態において、 $R^1$  は F または CN である。

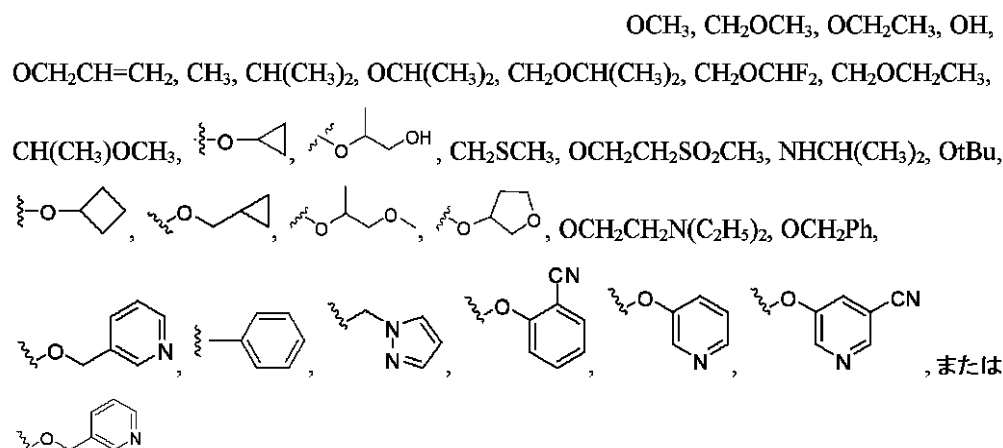
#### 【0071】

別の実施形態において、 $R^2$  は、C 1 ~ C 6 アルキル、C 1 ~ C 6 アルコキシ、OH、 $N(R^7)_2$ 、アリール、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の (C 1 ~ C 8) -  $R^8$  であり、ここで 2 個までの  $CH_2$  単位は、O、S、SO、 $SO_2$  または  $NR^7$  で置き換えられ得る。別の実施形態において、 $R^2$  は

#### 【0072】



## 【化 1 5】



10

である。

## 【0073】

別の実施形態において、 $\text{R}^4$  は、 $\text{H}$ 、 $\text{C}1 \sim \text{C}6$  アルキル、 $\text{C}1 \sim \text{C}6$  アルコキシ、ハ  
 口、 $\text{CN}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{OR}^7$ 、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCHF}_2$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{R}^8$ 、または直鎖  
 、分枝鎖、もしくは環状の $(\text{C}1 \sim \text{C}8) - \text{R}^8$ であり、ここで3個までの $\text{CH}_2$ 単位は  
 、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{SO}$ 、 $\text{SO}_2$ 、または $\text{NR}^7$ で置き換えられ得る。別の実施形態において、 $\text{R}^4$   
 は、 $\text{H}$ 、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{OCHF}_2$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{CH}_3$ 、または $\text{CH}_3$ である。

20

## 【0074】

別の実施形態において、 $\text{R}^5$  は、 $\text{H}$ 、 $\text{C}1 \sim \text{C}6$  アルキル、 $\text{C}1 \sim \text{C}6$  アルコキシ、 $\text{C}$   
 $\text{N}$ 、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の $(\text{C}1 \sim \text{C}8) - \text{R}^8$ であり、ここで3個まで  
 の $\text{CH}_2$ 単位は、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{SO}$ 、 $\text{SO}_2$ 、または $\text{NR}^7$ で置き換えられ得る。別の実施形  
 態において、 $\text{R}^5$  は、 $\text{H}$ 、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{C}$   
 $\text{H}_2\text{NHCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、または $\text{CN}$ である。

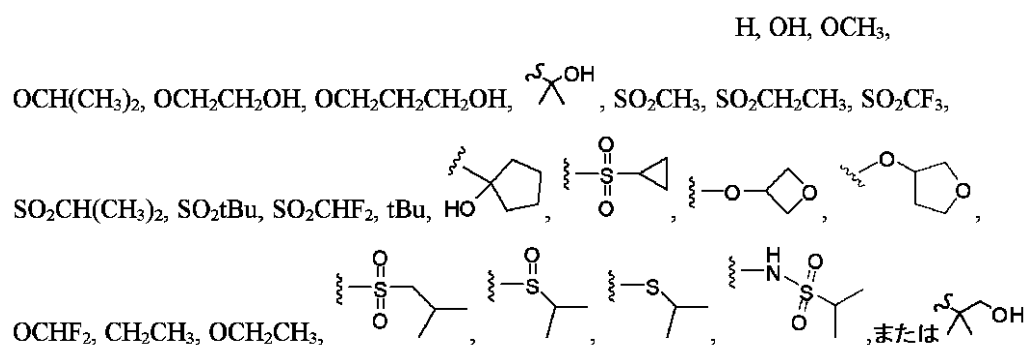
## 【0075】

別の実施形態において、 $\text{R}^6$  は、 $\text{H}$ 、 $\text{C}1 \sim \text{C}6$  アルキル、 $\text{C}1 \sim \text{C}6$  アルコキシ、 $\text{S}$   
 $\text{O}_2\text{R}^7$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の $(\text{C}1 \sim \text{C}8) -$   
 $\text{R}^8$ であり、ここで3個までの $\text{CH}_2$ 単位は、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{SO}$ 、 $\text{SO}_2$ 、または $\text{NR}^7$ で置  
 き換えられ得る。別の実施形態において、 $\text{R}^6$  は

30

## 【0076】

## 【化 1 6】



40

である。

## 【0077】

別の実施形態において、 $n$  は1である。

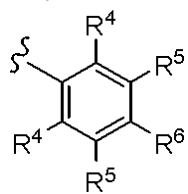
## 【0078】

別の実施形態において、

## 【0079】

50

【化 17】

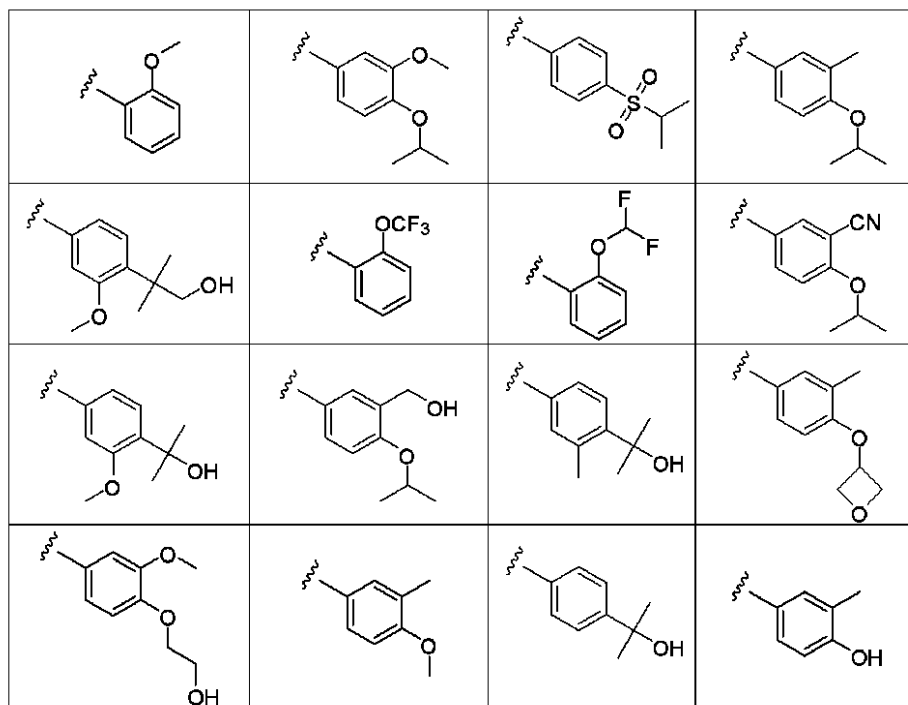


【 0 0 8 0 】

は：

【 0 0 8 1 】

【化 18】



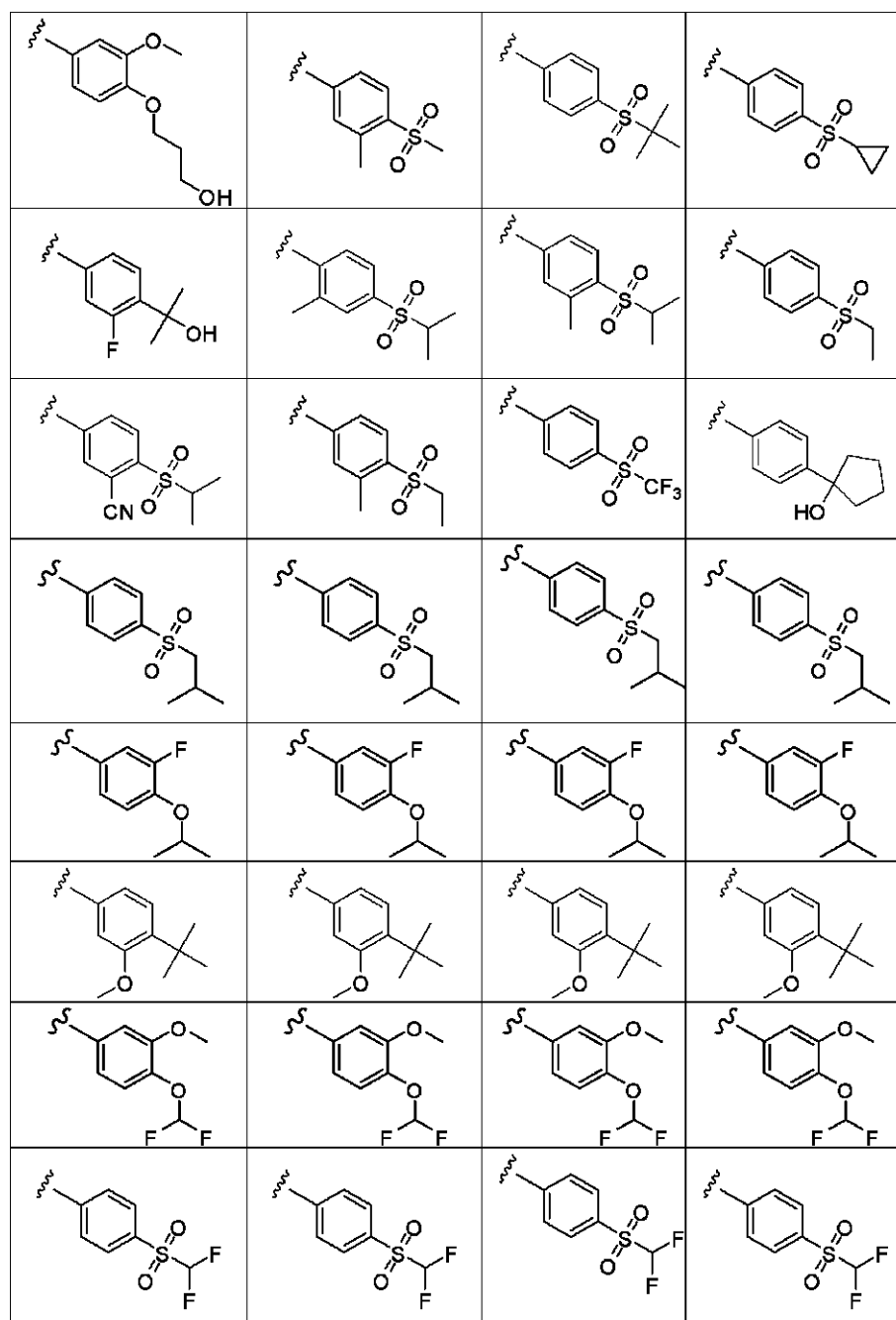
【 0 0 8 2 】

10

20

30

## 【化 19】



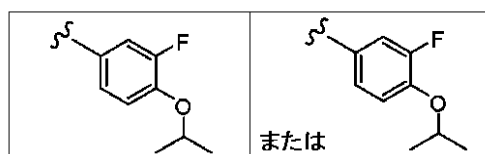
10

20

30

## 【 0 0 8 3 】

## 【化 20】



40

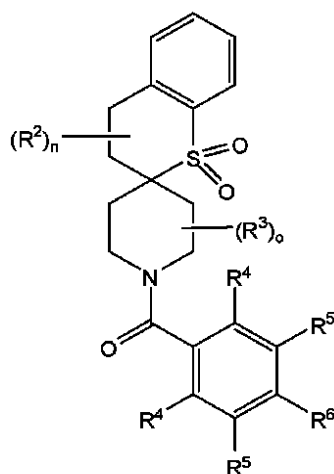
から選択される。

## 【 0 0 8 4 】

別の実施形態において、本発明は、上記化合物が式 I B :

## 【 0 0 8 5 】

## 【化 2 1】

**IB**

を有するか、またはその薬学的に受容可能な塩である、式 I およびその付随する定義の化合物を特徴とし、

式 I B において、各場合について独立して：

$R^4$  は、H、C 1 ~ C 6 アルキル、C 3 ~ C 8 シクロアルキル、C 1 ~ C 6 アルコキシ、ハロ、CN、OH、OR<sup>7</sup>、N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SR<sup>7</sup>、SOR<sup>7</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>COR<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C 1 ~ C 8) - R<sup>8</sup>であり、ここで3個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、またはNR<sup>7</sup>で置き換えられ得；

$R^5$  は、H、C 1 ~ C 6 アルキル、C 3 ~ C 8 シクロアルキル、C 1 ~ C 6 アルコキシ、C 3 ~ C 8 シクロアルコキシ、ハロ、CN、OH、OR<sup>7</sup>、N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SR<sup>7</sup>、SOR<sup>7</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>COR<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C 1 ~ C 8) - R<sup>8</sup>であり、ここで3個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、またはNR<sup>7</sup>で置き換えられ得；

$R^6$  は、H、C 1 ~ C 6 アルキル、C 3 ~ C 8 シクロアルキル、C 1 ~ C 6 アルコキシ、ハロ、CN、OH、OR<sup>7</sup>、N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SOR<sup>7</sup>、SR<sup>7</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>COR<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C 1 ~ C 8) - R<sup>8</sup>であり、ここで3個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、またはNR<sup>7</sup>で置き換えられ得るか；あるいは

$R^4$  と  $R^5$ 、または  $R^5$  と  $R^6$  との2個の存在は、これらが結合している炭素と一緒にあって、2個までのヘテロ原子を含む、必要に応じて置換された環を形成する。

## 【0086】

別の実施形態において、 $R^2$  は、H、C 1 ~ C 6 アルキル、C 1 ~ C 6 アルコキシである。別の実施形態において、 $R^2$  は、OCH<sub>3</sub>、OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、またはOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である。

## 【0087】

別の実施形態において、 $R^4$  は、H、C 1 ~ C 6 アルキル、C 1 ~ C 6 アルコキシである。別の実施形態において、 $R^4$  はHまたはOCHF<sub>2</sub>である。

## 【0088】

別の実施形態において、 $R^5$  は、H、C 1 ~ C 6 アルキル、C 3 ~ C 8 シクロアルキル

10

20

30

40

50

、C 1 ~ C 6 アルコキシ、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の (C 1 ~ C 8) - R<sup>8</sup> であり、ここで3個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、またはNR<sup>7</sup>で置き換えられ得る。別の実施形態において、R<sup>5</sup>は、H、CH<sub>3</sub>またはOCH<sub>3</sub>である。

【0089】

別の実施形態において、R<sup>6</sup>は、H、C 1 ~ C 6 アルキル、C 3 ~ C 8 シクロアルキル、C 1 ~ C 6 アルコキシ、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の (C 1 ~ C 8) - R<sup>8</sup> であり、ここで3個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、またはNR<sup>7</sup>で置き換えられ得る。別の実施形態において、R<sup>6</sup>はOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である。

【0090】

別の実施形態において、nは、0または1である。別の実施形態において、nは1である。別の実施形態において、oは0である。

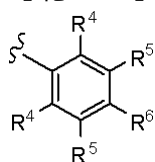
10

【0091】

別の実施形態において、

【0092】

【化22】



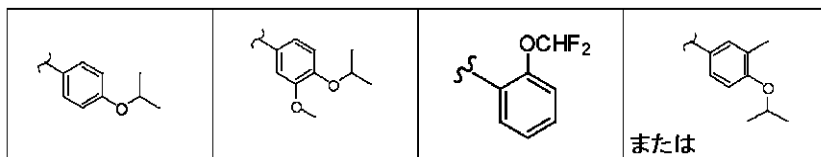
【0093】

20

は：

【0094】

【化23】



から選択される。

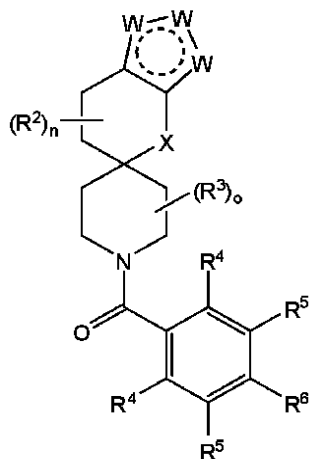
【0095】

30

別の実施形態において、本発明は、上記化合物が式IC：

【0096】

【化24】



40

IC

を有するか、またはその薬学的に受容可能な塩である、式Iおよびその付随する定義の化合物を特徴とし、

式ICにおいて、各場合について独立して：

50

$R^4$  は、H、C 1 ~ C 6 アルキル、C 3 ~ C 8 シクロアルキル、C 1 ~ C 6 アルコキシ、ハロ、CN、OH、OR<sup>7</sup>、N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SR<sup>7</sup>、SOR<sup>7</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>COR<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C 1 ~ C 8) - R<sup>8</sup>であり、ここで3個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、またはNR<sup>7</sup>で置き換えられ得；

$R^5$  は、H、C 1 ~ C 6 アルキル、C 3 ~ C 8 シクロアルキル、C 1 ~ C 6 アルコキシ、C 3 ~ C 8 シクロアルコキシ、ハロ、CN、OH、OR<sup>7</sup>、N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SR<sup>7</sup>、SOR<sup>7</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>COR<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C 1 ~ C 8) - R<sup>8</sup>であり、ここで3個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、またはNR<sup>7</sup>で置き換えられ得；

$R^6$  は、H、C 1 ~ C 6 アルキル、C 3 ~ C 8 シクロアルキル、C 1 ~ C 6 アルコキシ、ハロ、CN、OH、OR<sup>7</sup>、N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SOR<sup>7</sup>、SR<sup>7</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>COR<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C 1 ~ C 8) - R<sup>8</sup>であり、ここで3個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、またはNR<sup>7</sup>で置き換えられ得るか；あるいは

$R^4$ と $R^5$ 、または $R^5$ と $R^6$ との2個の存在は、これらが結合している炭素と一緒にあって、2個までのヘテロ原子を含む、必要に応じて置換された環を形成する。

【0097】

別の実施形態において、WはNまたはNR'である。別の実施形態において、R'はC 1 ~ C 6 アルキルである。別の実施形態において、R'はCH<sub>3</sub>またはtBuである。

【0098】

別の実施形態において、 $R^2$ はHまたはC 1 ~ C 6 アルコキシである。別の実施形態において、 $R^2$ はOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である。

【0099】

別の実施形態において、 $R^4$ はHである。

【0100】

別の実施形態において、 $R^5$ は、H、C 1 ~ C 6 アルキル、またはC 1 ~ C 6 アルコキシである。別の実施形態において、 $R^5$ はCH<sub>3</sub>またはOCH<sub>3</sub>である。

【0101】

別の実施形態において、 $R^6$ はHまたはC 1 ~ C 6 アルコキシである。別の実施形態において、 $R^6$ はOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である。

【0102】

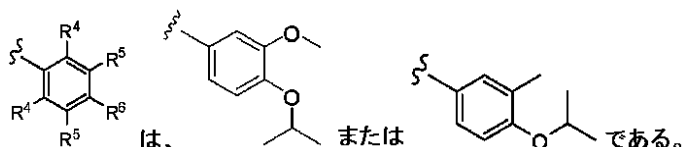
別の実施形態において、nは、0または1である。別の実施形態において、nは1である。別の実施形態において、oは0である。

【0103】

別の実施形態において、

【0104】

【化25】



別の実施形態において、本発明は、上記化合物が以下の表：

10

20

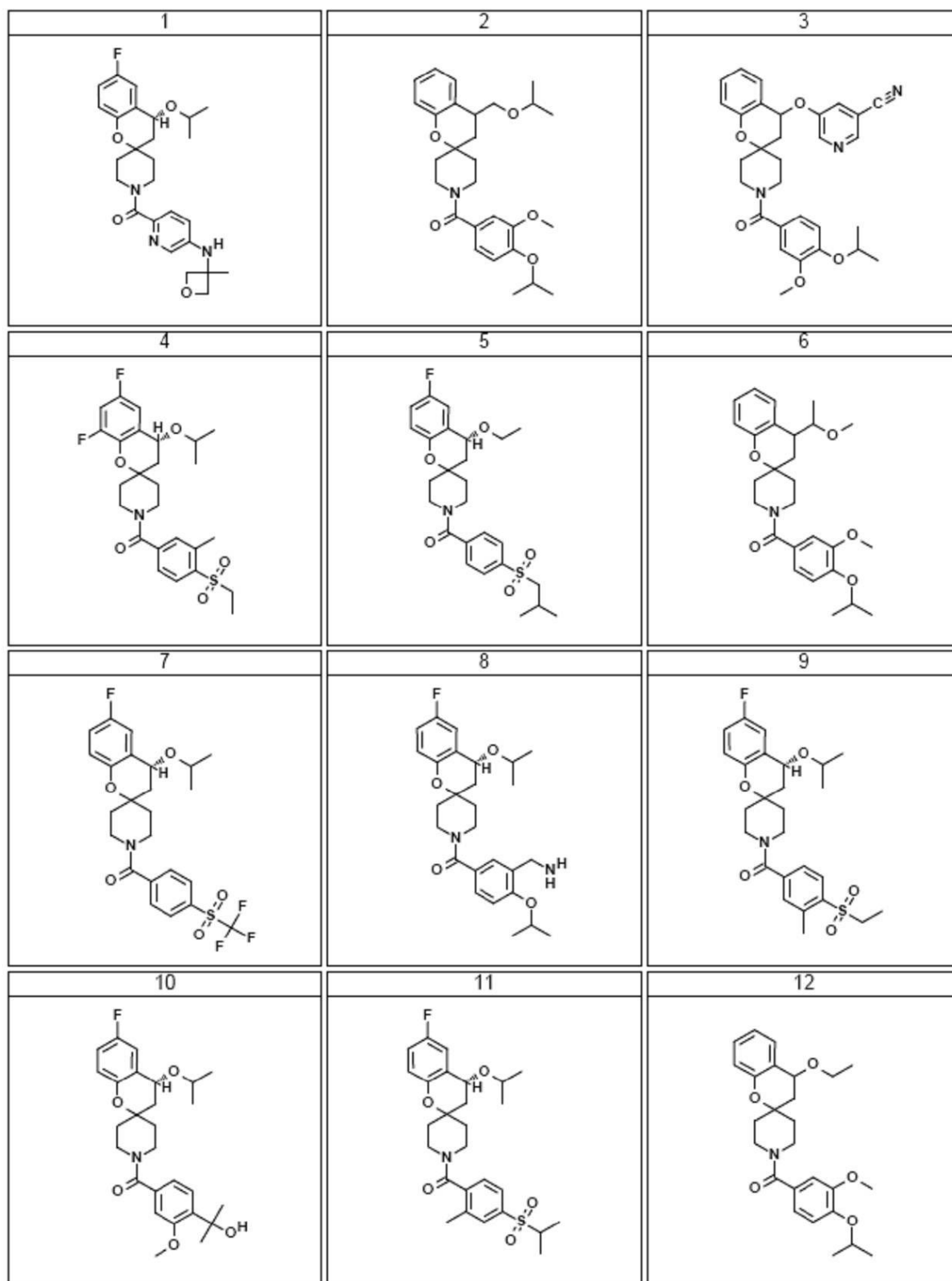
30

40

50

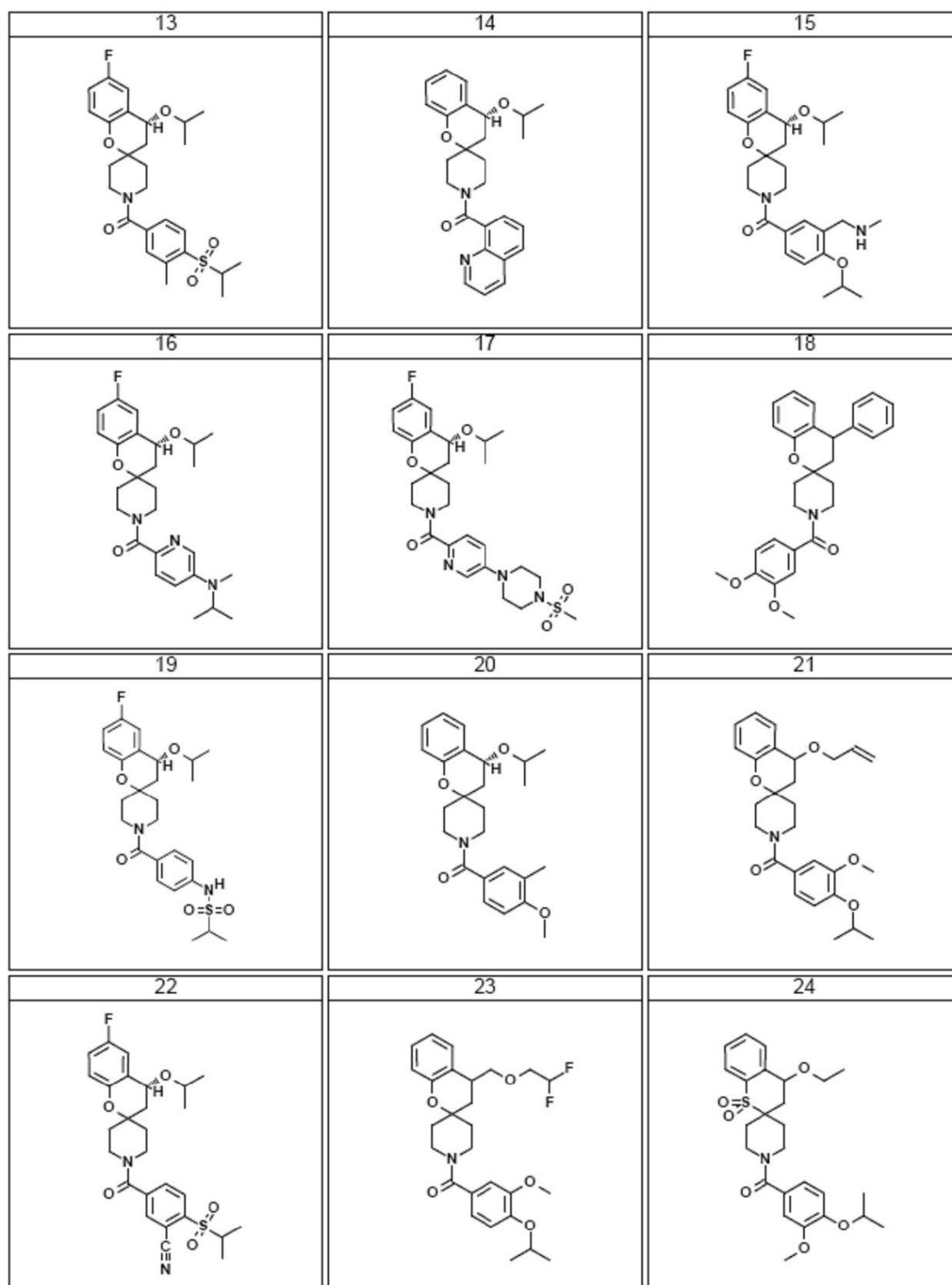
【 0 1 0 5 】

【 化 2 6 】



【 0 1 0 6 】

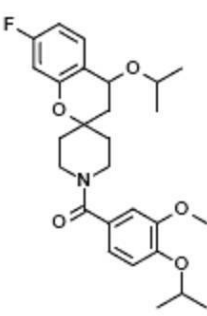
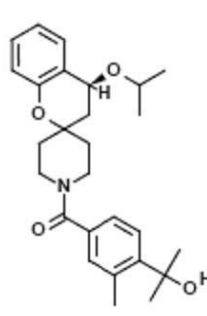
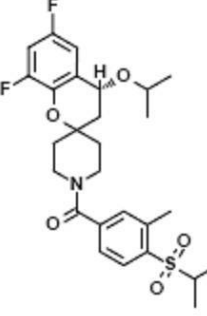
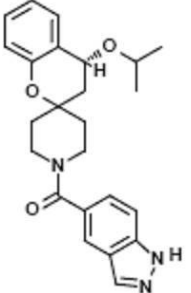
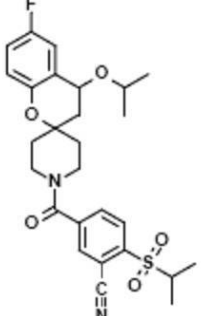
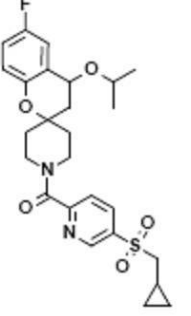
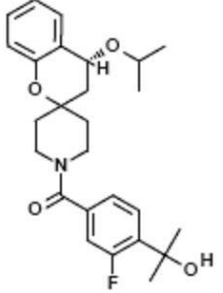
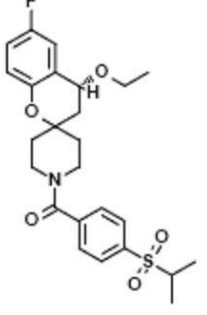
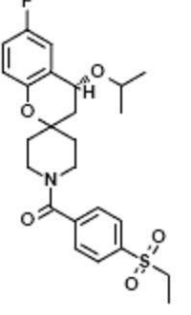
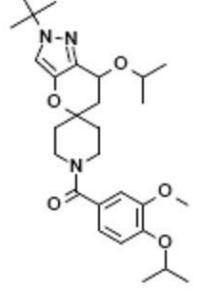
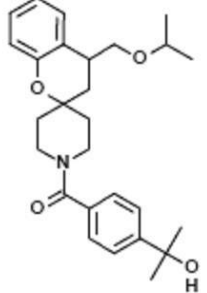
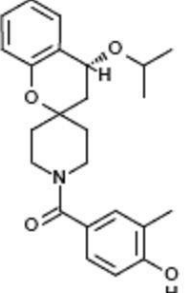
【化 27】



【 0 1 0 7 】

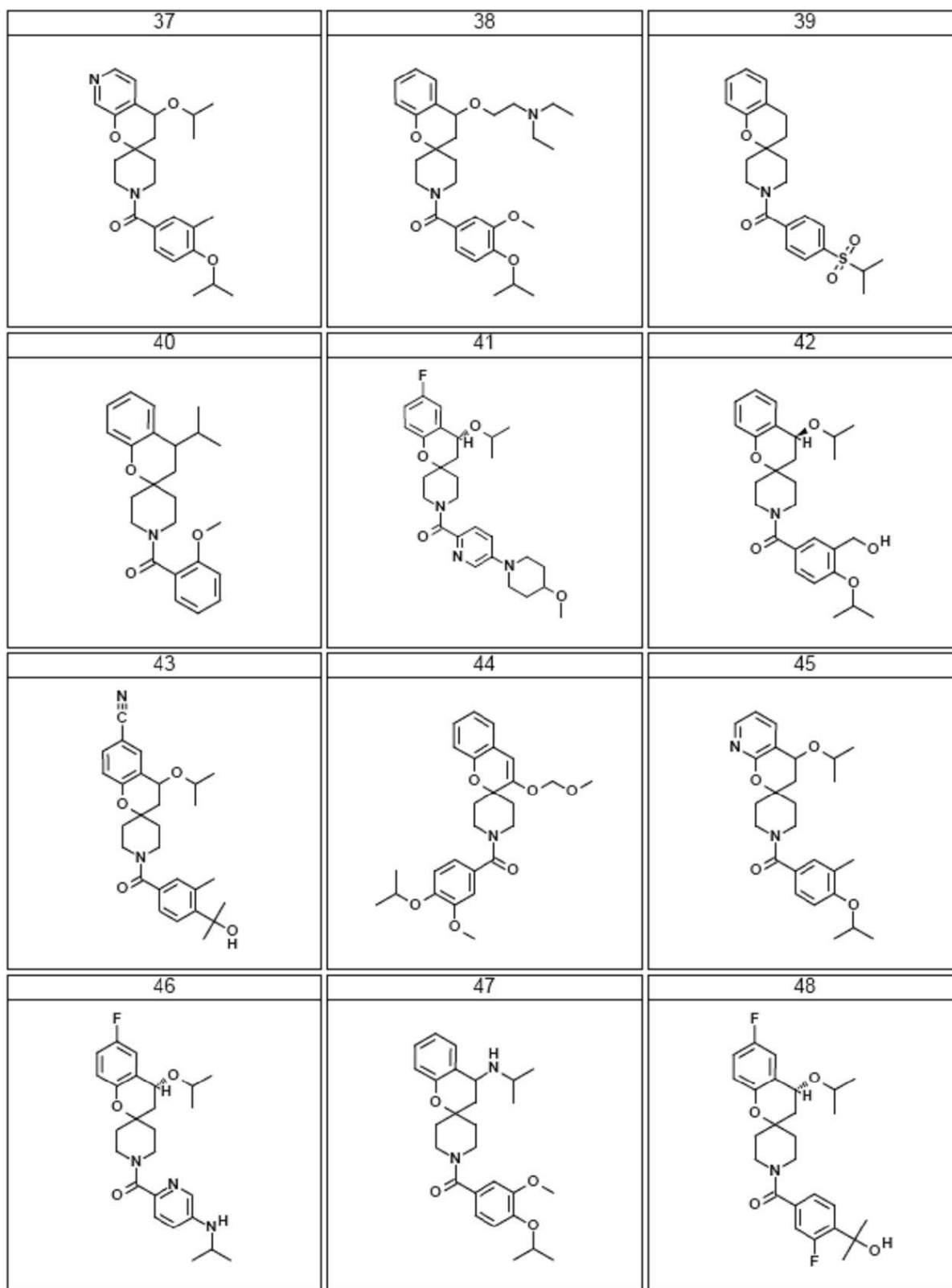


【化 28】

<p>25</p> 	<p>26</p> 	<p>27</p> 
<p>28</p> 	<p>29</p> 	<p>30</p> 
<p>31</p> 	<p>32</p> 	<p>33</p> 
<p>34</p> 	<p>35</p> 	<p>36</p> 

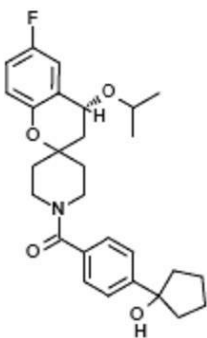
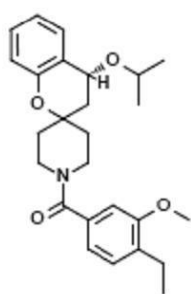
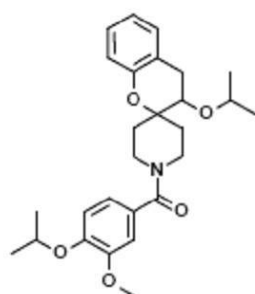
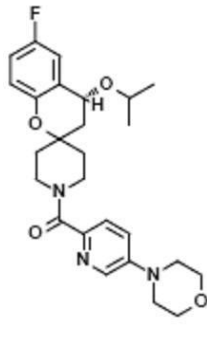
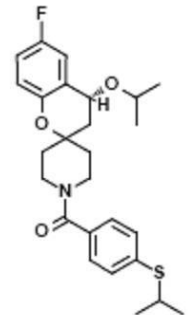
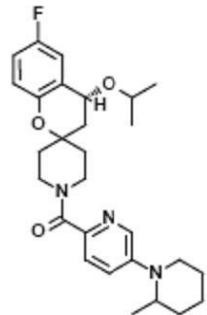
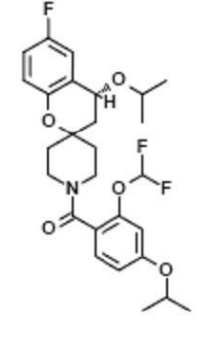
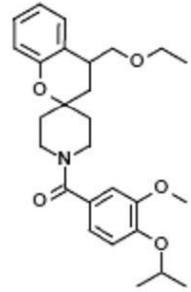
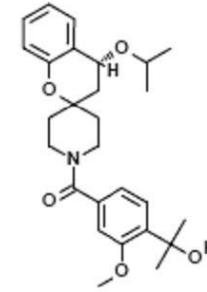
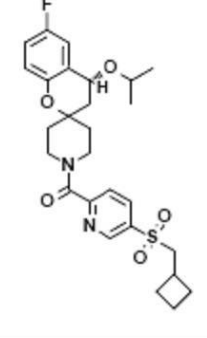
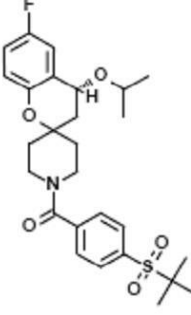
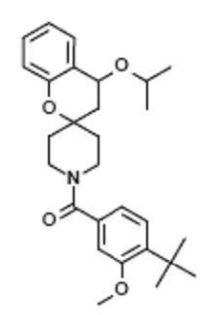
【 0 1 0 8 】

【化 29】



【 0 1 0 9 】

【化 3 0】

<p>49</p> 	<p>50</p> 	<p>51</p> 
<p>52</p> 	<p>53</p> 	<p>54</p> 
<p>55</p> 	<p>56</p> 	<p>57</p> 
<p>58</p> 	<p>59</p> 	<p>60</p> 

【 0 1 1 0 】

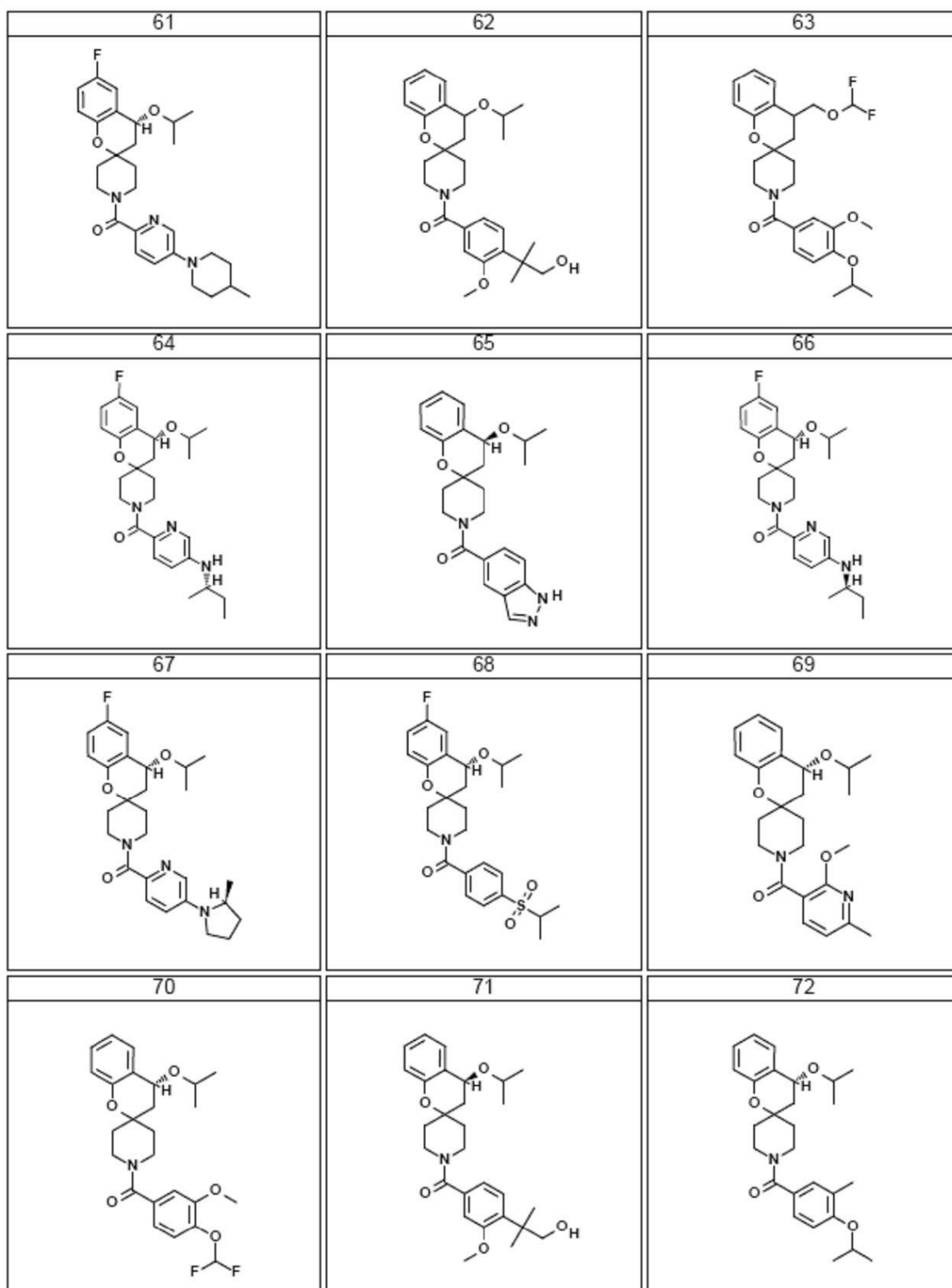
10

20

30

40

【化 3 1】



【 0 1 1 1】

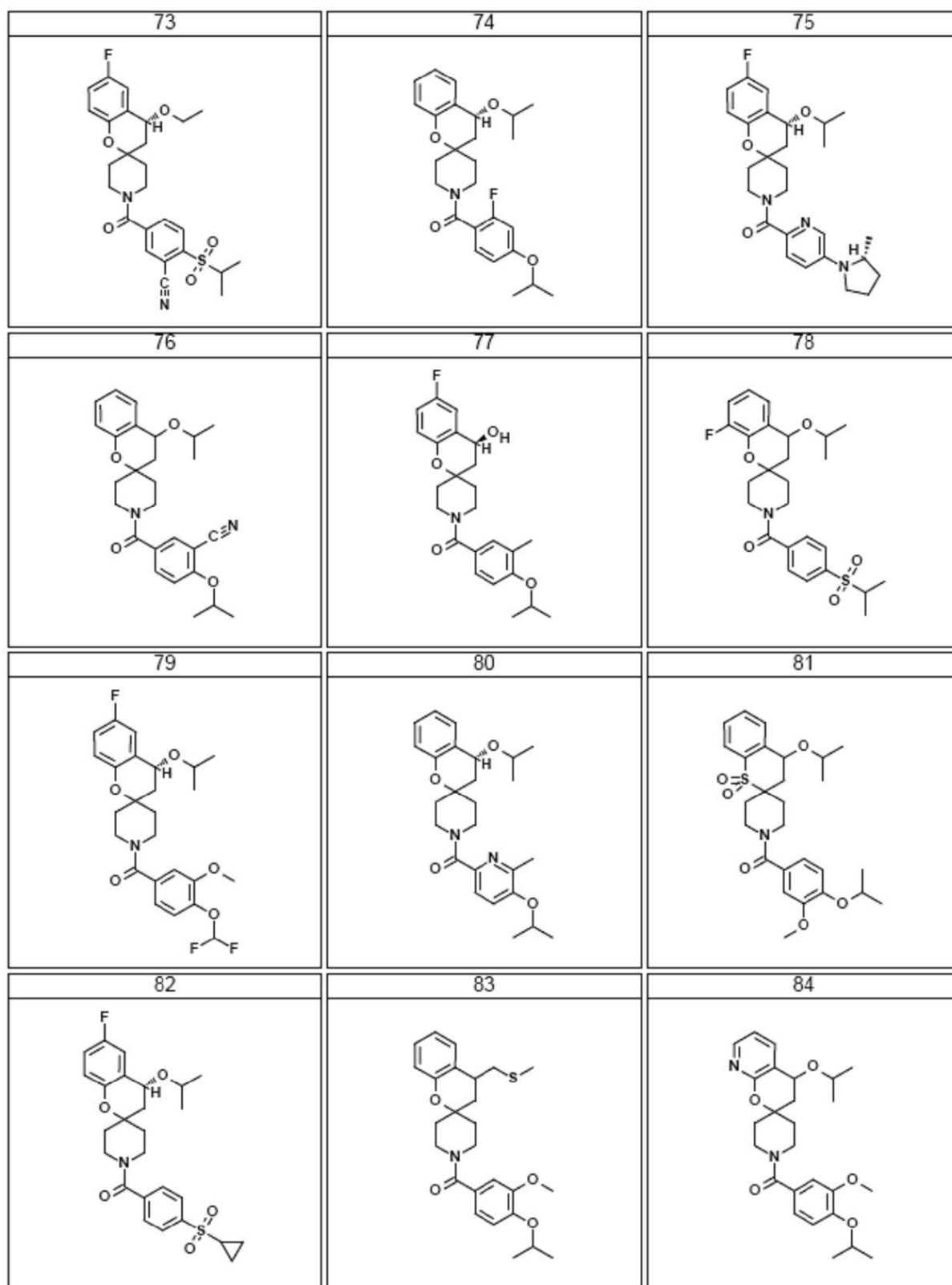
10

20

30

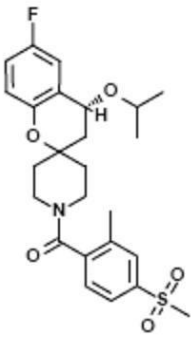
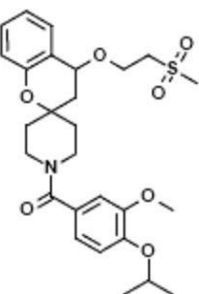
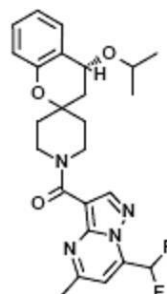
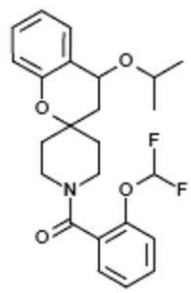
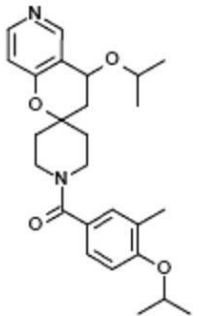
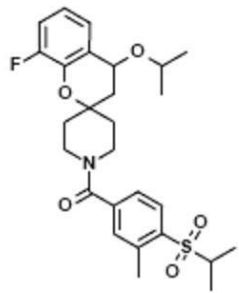
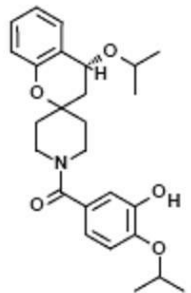
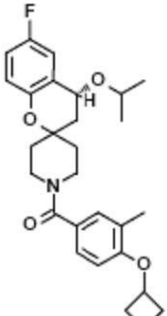
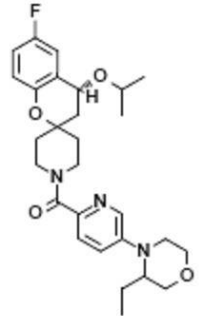
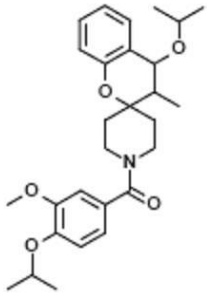
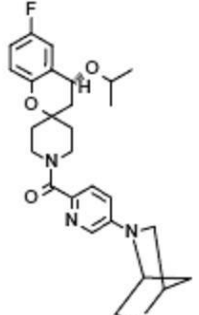
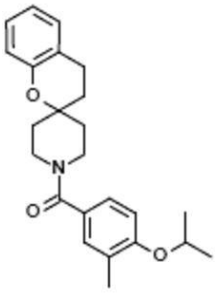
40

【化 3 2】



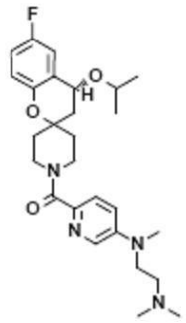
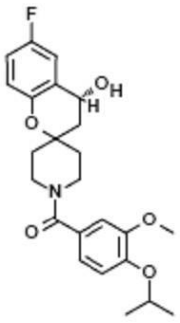
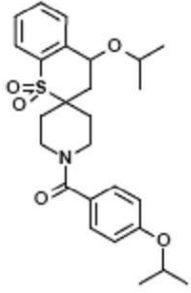
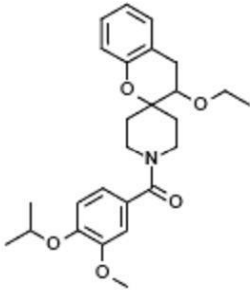
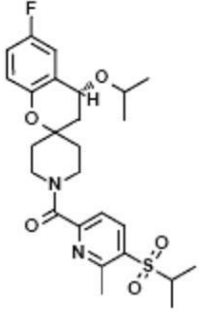
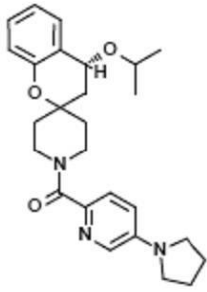
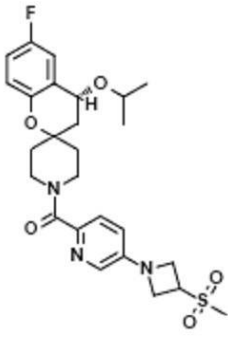
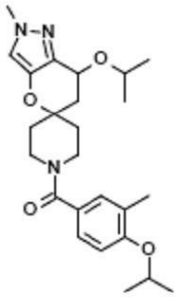
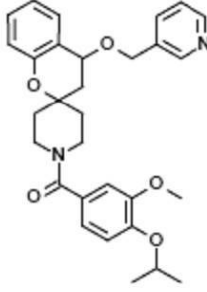
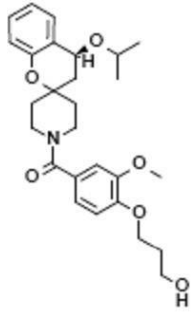
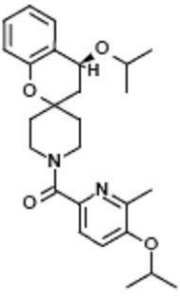
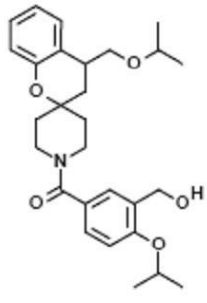
【 0 1 1 2 】

【化 3 3】

<p>85</p> 	<p>86</p> 	<p>87</p> 
<p>88</p> 	<p>89</p> 	<p>90</p> 
<p>91</p> 	<p>92</p> 	<p>93</p> 
<p>94</p> 	<p>95</p> 	<p>96</p> 

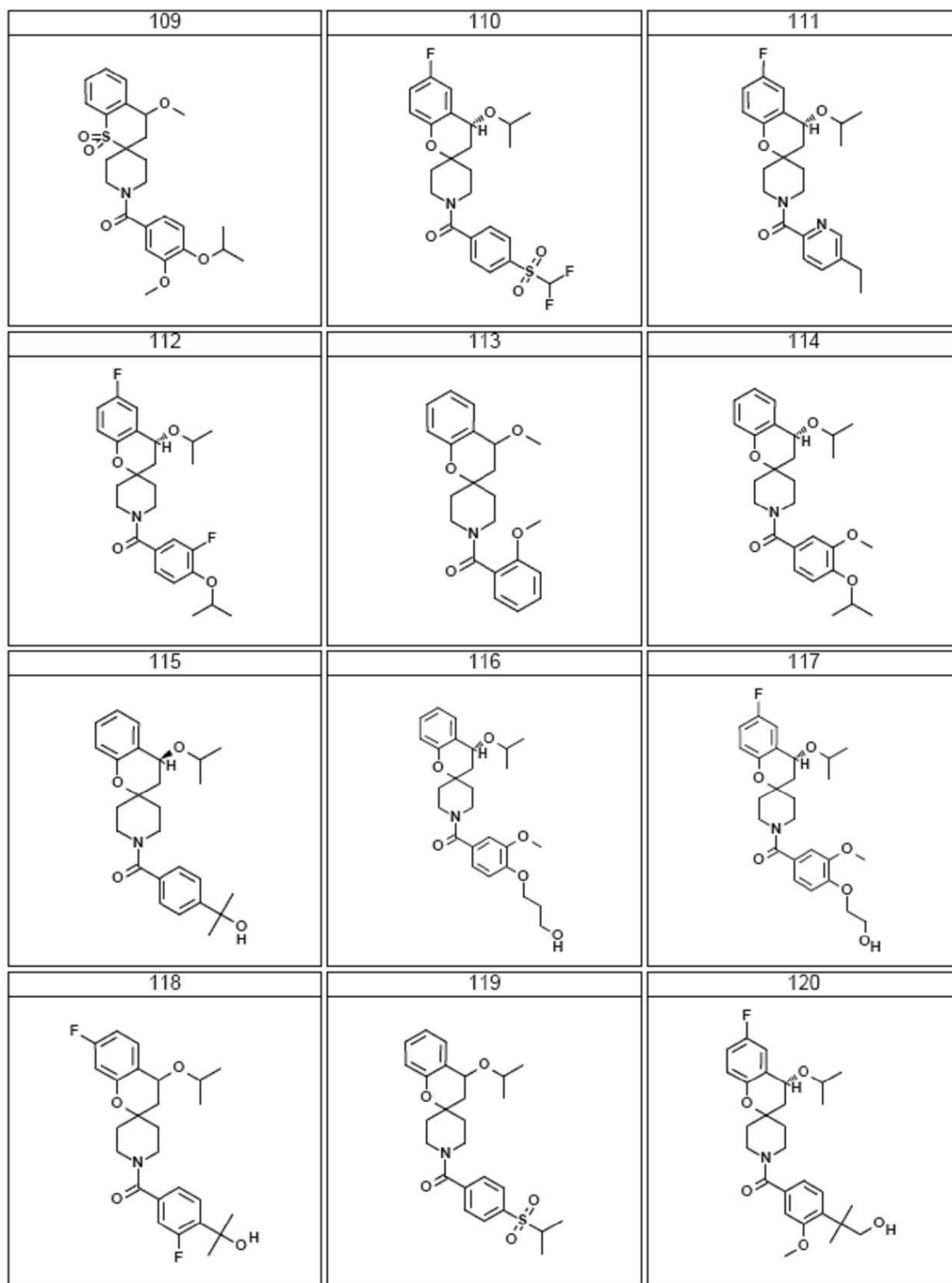
【 0 1 1 3 】

【化 3 4】

<p>97</p> 	<p>98</p> 	<p>99</p> 
<p>100</p> 	<p>101</p> 	<p>102</p> 
<p>103</p> 	<p>104</p> 	<p>105</p> 
<p>106</p> 	<p>107</p> 	<p>108</p> 

【 0 1 1 4 】

【化 3 5】



【 0 1 1 5 】

10

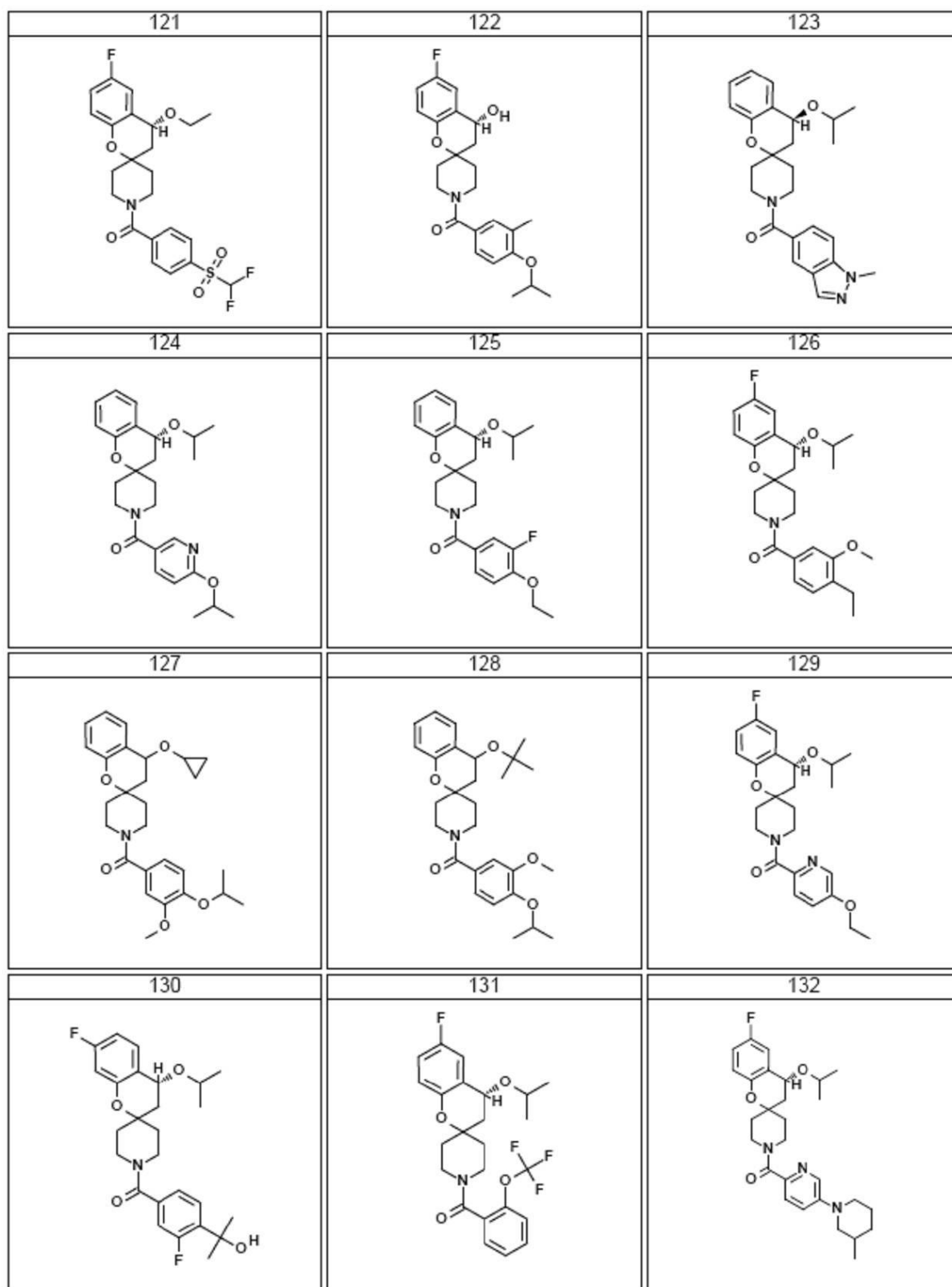
20

30

40



## 【化 3 6】



10

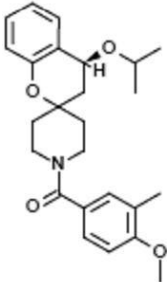
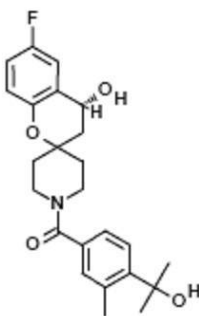
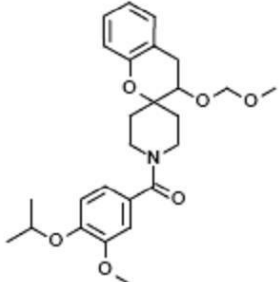
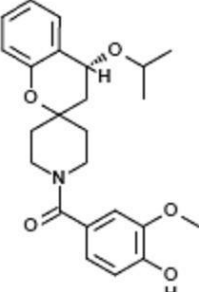
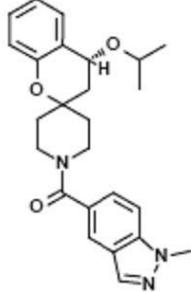
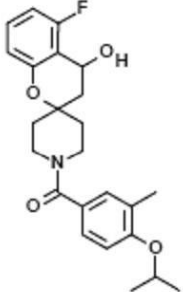
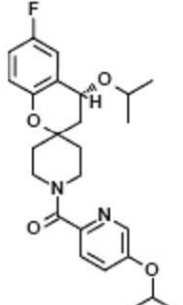
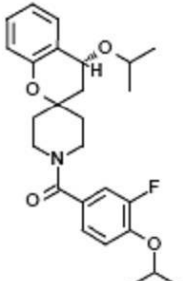
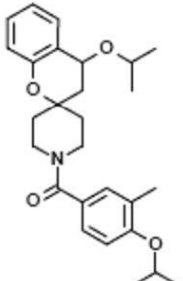
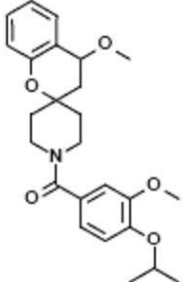
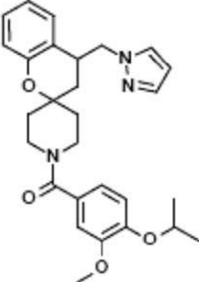
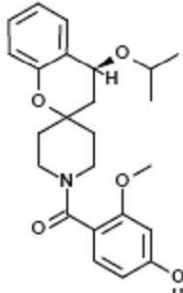
20

30

40

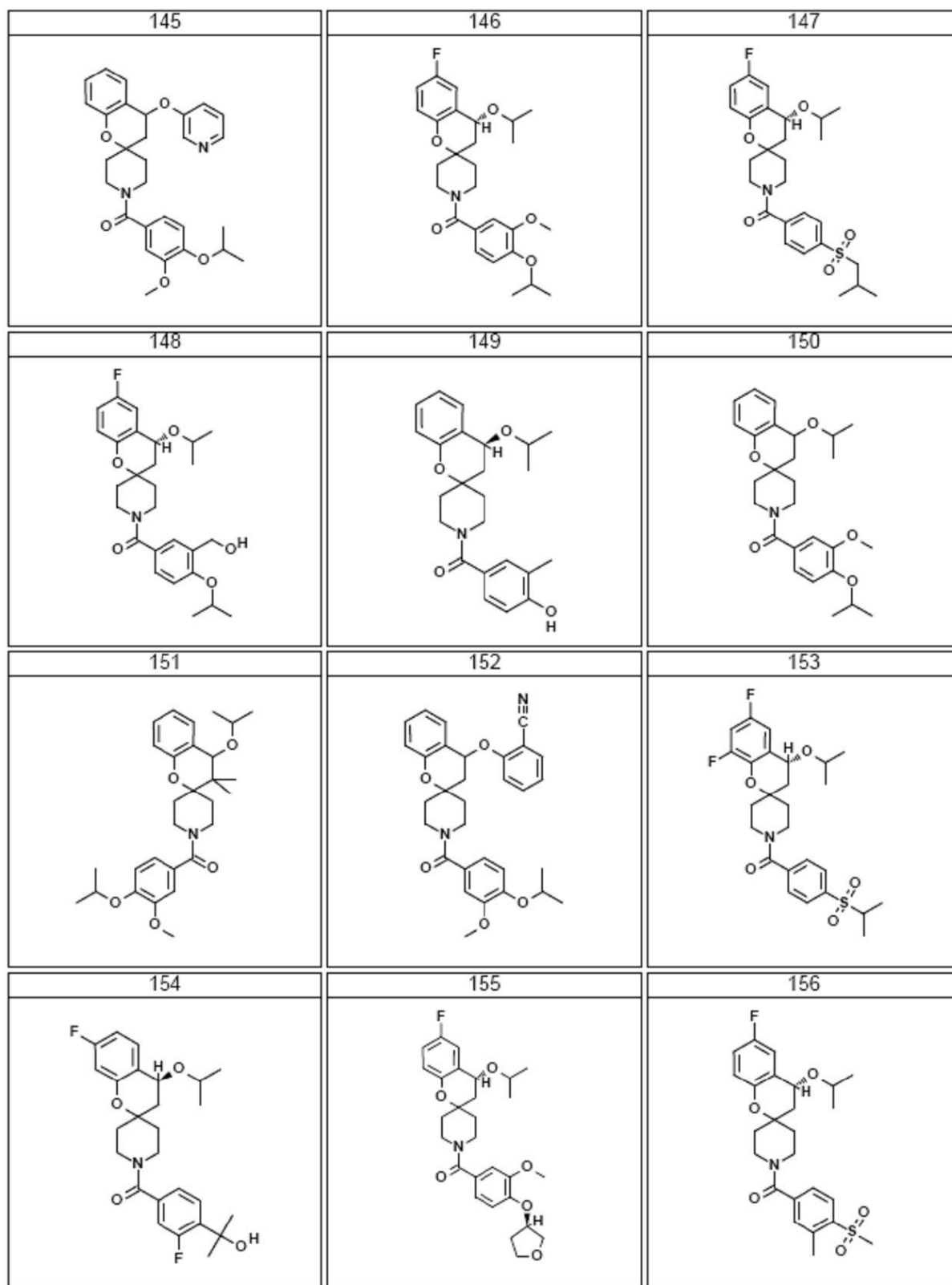
## 【 0 1 1 6 】

【化 3 7】

<p>133</p> 	<p>134</p> 	<p>135</p> 
<p>136</p> 	<p>137</p> 	<p>138</p> 
<p>139</p> 	<p>140</p> 	<p>141</p> 
<p>142</p> 	<p>143</p> 	<p>144</p> 

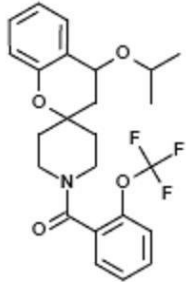
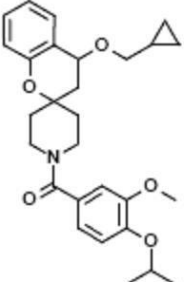
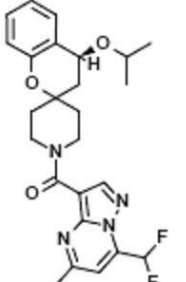
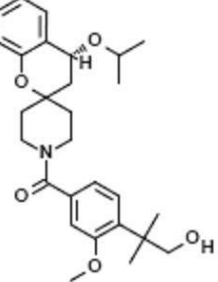
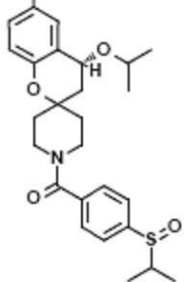
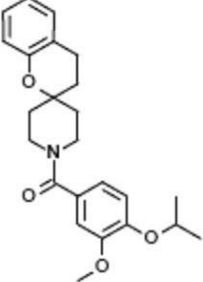
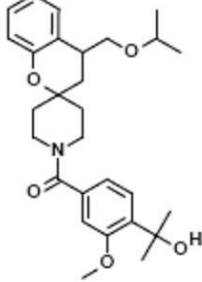
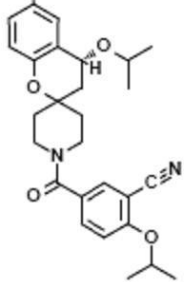
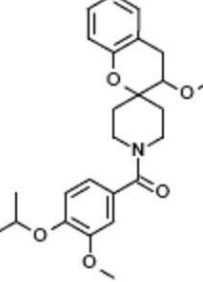
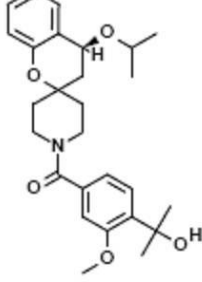
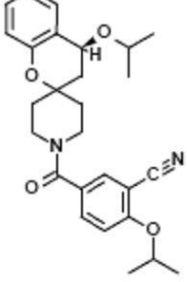
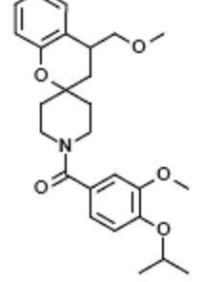
【 0 1 1 7 】

【化 3 8】



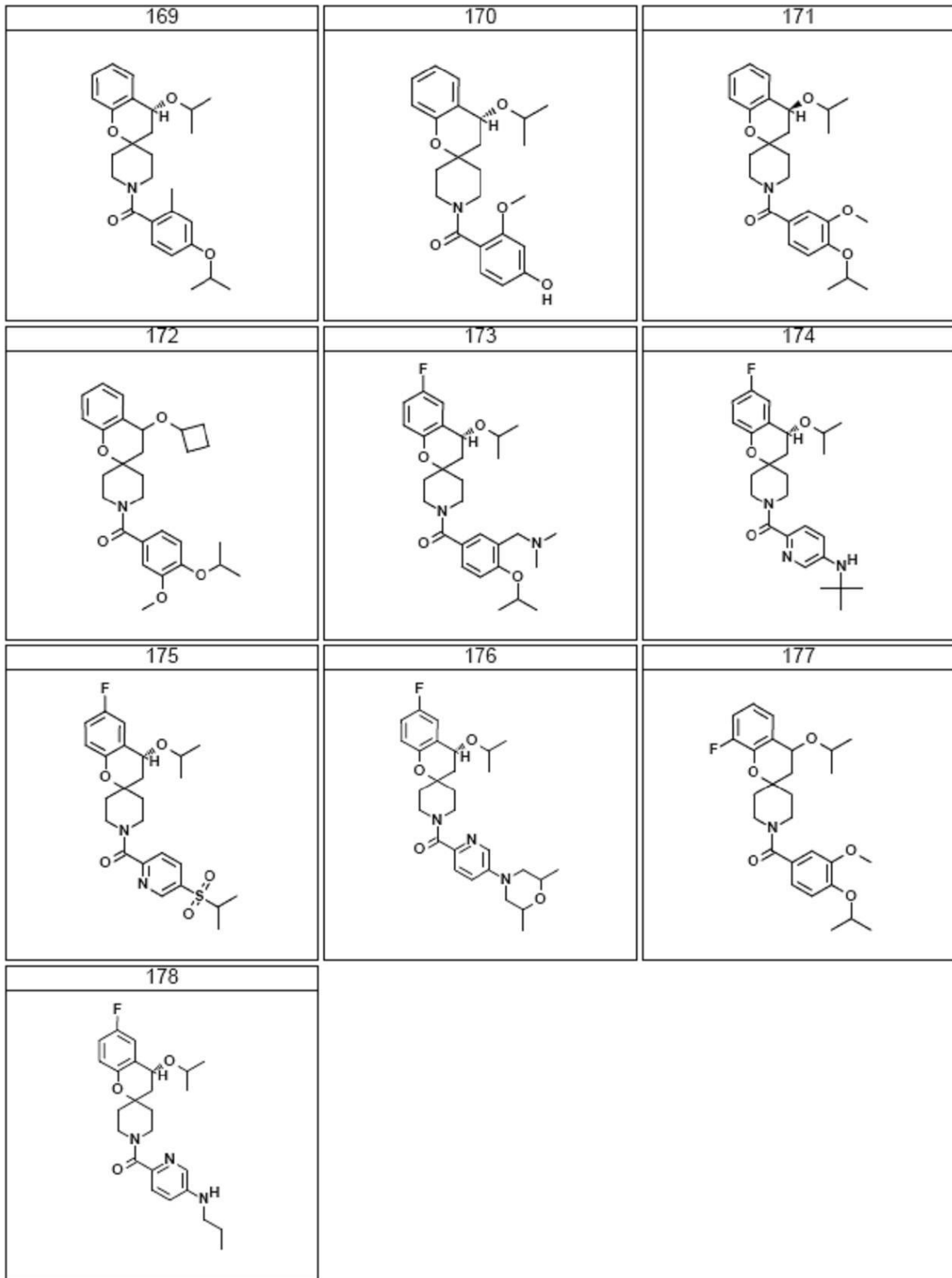
【 0 1 1 8 】

【化 3 9】

<p>157</p> 	<p>158</p> 	<p>159</p> 
<p>160</p> 	<p>161</p> 	<p>162</p> 
<p>163</p> 	<p>164</p> 	<p>165</p> 
<p>166</p> 	<p>167</p> 	<p>168</p> 

【 0 1 1 9 】

## 【化 4 0】



## 【 0 1 2 0】

から選択される、式 I およびその付随する定義の化合物を特徴とする。

## 【 0 1 2 1】

別の局面において、本発明は、本発明の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物を特徴とする。

## 【 0 1 2 2】

別の局面において、本発明は：

患者；または

生物学的サンプル；

において、電位開口型ナトリウムイオンチャネルを阻害する方法を特徴とし、この方法は、本発明の化合物または組成物を、この患者に投与する工程、またはこの生物学的サンプルと接触させる工程を包含する。別の実施形態において、この電位開口型ナトリウムイオンチャネルは、 $NaV_{1.7}$ である。

#### 【0123】

別の局面において、本発明は、急性、慢性、神経障害性、もしくは炎症性の疼痛、関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、ヘルペス性神経痛、全身性神経痛、癲癇もしくは癲癇状態、神経変性障害、精神障害、不安症、うつ病、双極性障害、筋緊張症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、内臓痛、変形性関節症痛、ヘルペス後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、根痛、坐骨神経痛、背痛、頭痛もしくは頸痛、激痛もしくは難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後疼痛、癌性疼痛、卒中、脳虚血、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、ストレスもしくは運動誘発性狭心症、動悸、高血圧、片頭痛、または異常な胃腸運動性に罹患する被験体における疼痛の処置またはその重篤度の軽減の方法を特徴とし、この方法は、有効量の本発明の化合物または組成物を投与する工程を包含する。

#### 【0124】

別の実施形態において、この方法は、大腿骨癌性疼痛；非悪性慢性骨痛；慢性関節リウマチ；変形性関節症；脊髄狭窄；神経障害性腰痛；神経障害性腰痛；筋筋膜性疼痛症候群；線維筋痛症；側頭下顎関節痛；慢性内臓痛、腹痛；脾臓痛；IBS痛；慢性および急性頭痛；片頭痛；群発性頭痛を含めた緊張性頭痛；慢性および急性神経障害性疼痛、ヘルペス後神経痛；糖尿病性ニューロパチー；HIV関連ニューロパチー；三叉神経痛；シャルコー-マリートゥースニューロパチー；遺伝性感覚ニューロパチー；末梢神経損傷；疼痛性神経腫；異所性近位および遠位興奮(dischARGE)；神経根症；化学療法誘発性神経障害性疼痛；放射線療法誘発性神経障害性疼痛；乳房切除後疼痛；中枢性疼痛；脊髄損傷疼痛；卒中後疼痛；視床痛；複合性局所疼痛症候群；幻肢痛；難治性疼痛；急性疼痛、急性術後疼痛；急性筋骨格疼痛；関節痛；機械的腰痛；頸痛；腱炎；損傷/運動痛；急性内臓痛、腹痛；腎盂腎炎、虫垂炎、胆嚢炎、腸閉塞、ヘルニア；胸痛、心臓痛；骨盤痛、腎臓痛、急性の産科的疼痛、陣痛；帝王切開疼痛；急性の炎症性、熱傷、および外傷疼痛；急性間欠的疼痛、子宮内膜症；急性帯状疱疹疼痛；鎌状赤血球貧血；急性脾炎；突出痛；副鼻腔炎痛、歯痛を含めた口腔顔面痛；多発性硬化症(MS)疼痛；うつ病の疼痛；ハンセン病疼痛；ベーチェット病疼痛；有痛脂肪症；静脈炎疼痛；ギランバレー疼痛；痛む脚と動く足趾；ハグルンド症候群；肢端紅痛症疼痛；ファブリー病疼痛；尿失禁を含めた膀胱および泌尿生殖器疾患；機能亢進膀胱；有痛性膀胱症候群；間質性膀胱炎(IC)；前立腺炎；複合性局所疼痛症候群(CRPS)I型およびII型；広範痛症、発作性激痛症、そう痒、耳鳴、または狭心症誘発性疼痛に罹患する被験体における疼痛を処置するためまたはその重篤度を軽減するために使用される。

#### 【0125】

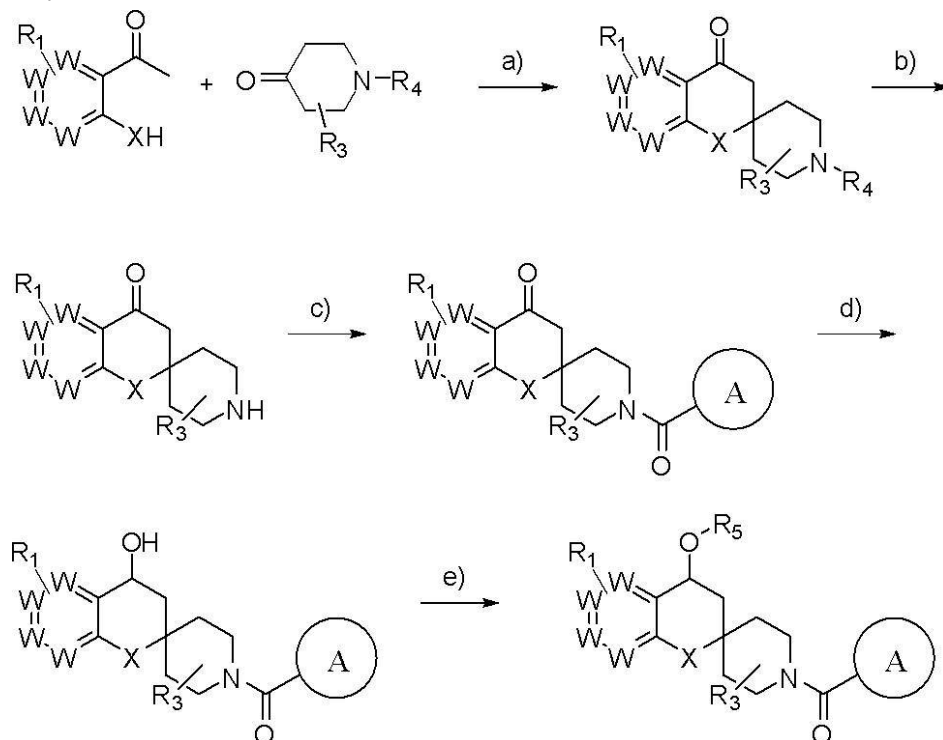
本発明の化合物は、以下の方法を使用して、容易に調製され得る。スキーム1～スキーム6において以下に記載されるのは、本発明の化合物を調製する方法である。

#### 【0126】

スキーム1

#### 【0127】

## 【化41】



## 【0128】

R<sub>4</sub> = ベンジル、CO<sub>2</sub>Bn、BOC、COアリール；LG = 脱離基（すなわち、Cl、Br、I、OMs、OTs）

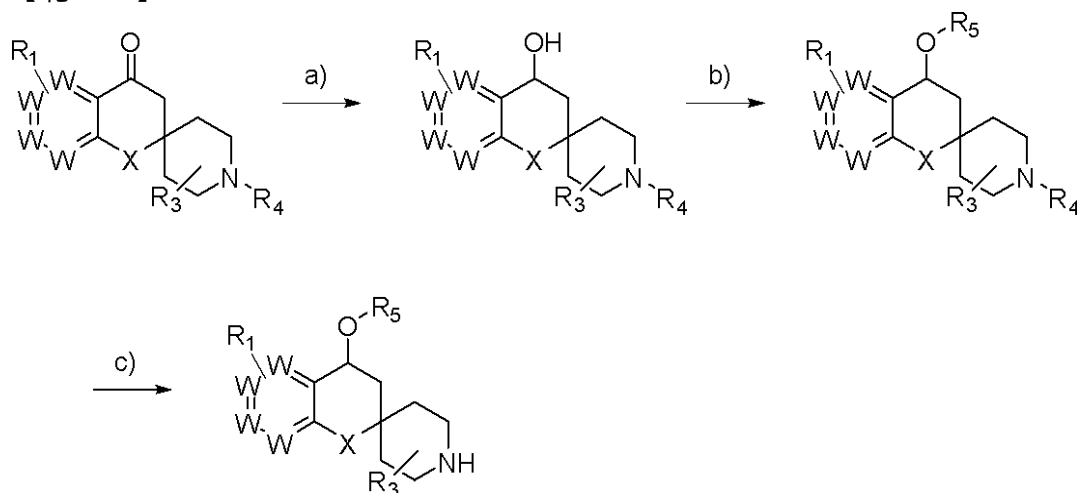
a) ピロリジン、MeOH；b) R<sub>4</sub> = BOC：酸（すなわち、HCl）、溶媒（すなわち、ジオキサン、iPrOH、EtOH、CH<sub>3</sub>CN）；R<sub>4</sub> = CO<sub>2</sub>Bn：触媒（すなわち、Pd/C）、H<sub>2</sub>、溶媒（すなわち、iPrOH、EtOH）；c) A-CO<sub>2</sub>H、カップリング試薬（すなわち、HATU、EDCI、HBTU）、塩基（すなわち、Et<sub>3</sub>N、Et<sub>2</sub>NiPr）、溶媒（すなわち、DMF、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、CH<sub>3</sub>CN）またはA-C(O)Cl、塩基（すなわち、Et<sub>3</sub>N、Et<sub>2</sub>NiPr）、溶媒（すなわち、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>）；d) 還元剤（すなわち、NaBH<sub>4</sub>）、溶媒（すなわち、MeOH、EtOH）；e) R<sub>5</sub>-LG、塩基（すなわち、NaH、Et<sub>3</sub>N）、溶媒（すなわち、DMF、THF）またはR<sub>5</sub>-OH、酸（すなわち、HCl）、溶媒（すなわち、ジオキサン）。

## 【0129】

スキーム2

## 【0130】

## 【化42】



## 【0131】

$R_4$  = ベンジル、 $CO_2Bn$ 、 $BOC$ ； $LG$  = 脱離基（すなわち、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $OMs$ 、 $OTs$ ）

a) 還元剤（すなわち、 $NaBH_4$ ）、溶媒（すなわち、 $MeOH$ 、 $EtOH$ ）；b)  $R_5-LG$ 、塩基（すなわち、 $NaH$ 、 $Et_3N$ ）、溶媒（すなわち、 $DMF$ 、 $THF$ ）または  $R_5-OH$ 、酸（すなわち、 $HCl$ ）、溶媒（すなわち、ジオキサン）または触媒（すなわち、 $KAuCl_4$ ）、 $R_5-OH$ ；c)  $R_4 = BOC$ ：酸（すなわち、 $HCl$ ）、溶媒（すなわち、ジオキサン、 $iPrOH$ 、 $EtOH$ 、 $CH_3CN$ ）または  $R_4 = CO_2Bn$ ：触媒（すなわち、 $Pd/C$ ）、 $H_2$ 、溶媒（すなわち、 $iPrOH$ 、 $EtOH$ ）。

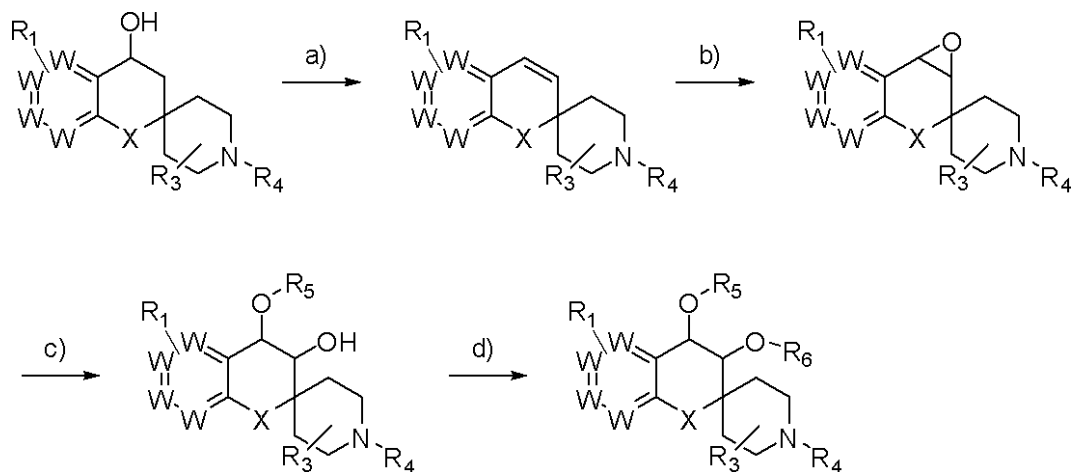
10

## 【0132】

スキーム3

## 【0133】

## 【化43】



20

## 【0134】

$R_4$  = ベンジル、 $CO_2Bn$ 、 $BOC$ 、 $CO$ アリール； $LG$  = 脱離基（すなわち、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $OMs$ 、 $OTs$ ）

a) 酸（すなわち、 $pTsOH$ ）、溶媒（すなわち、ジオキサン）；b) エポキシ化剤（すなわち、 $mCPBA$ 、 $MeReO_3/H_2O_2$  / ピリジン）、溶媒（すなわち、 $CH_2Cl_2$ ）；c) 酸またはルイス酸触媒（すなわち、 $InCl_3$ ）、 $R_5-OH$ ；d)  $R_6-LG$ 、塩基（すなわち、 $NaH$ ）、溶媒（すなわち、 $DMF$ 、 $THF$ ）。

30

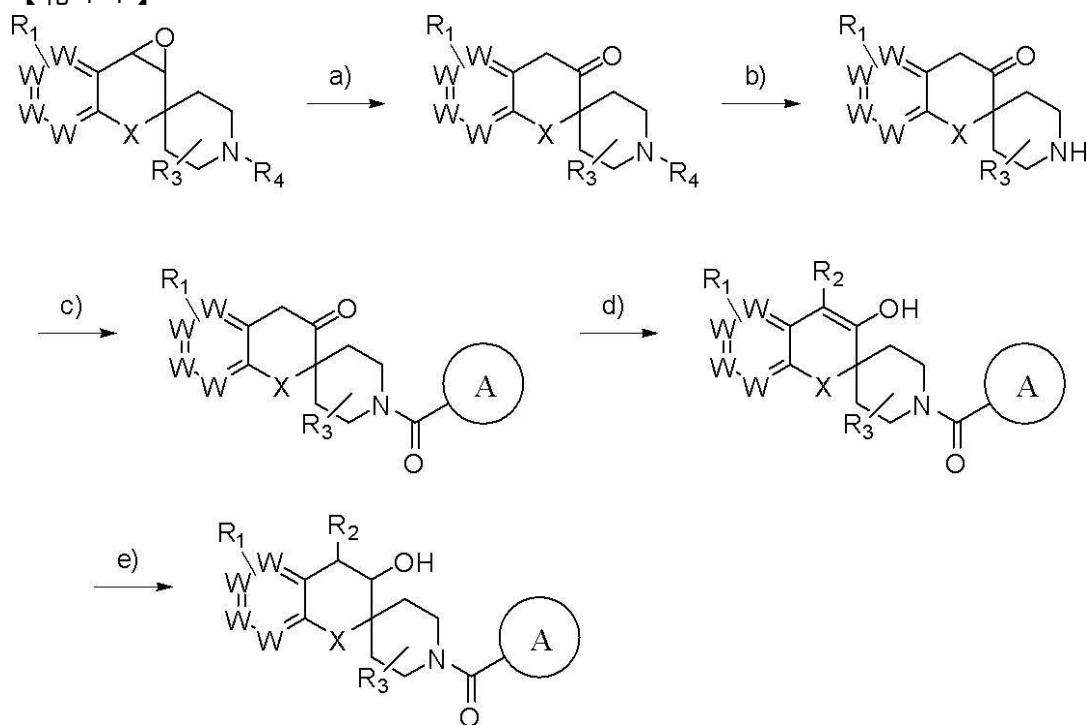
## 【0135】

スキーム4

## 【0136】



## 【化 4 4】



## 【 0 1 3 7】

$R_4$  = ベンジル、 $\text{CO}_2\text{Bn}$ 、BOC、COアリール；LG = 脱離基（すなわち、Cl、Br、I、OMs、OTs）

a) 触媒（すなわち、ZnI）、溶媒（すなわち、ベンゼン）；b)  $R_4$  = BOC：酸（すなわち、HCl）、溶媒（すなわち、ジオキサン、EtOH、iPrOH、 $\text{CH}_3\text{CN}$ ）； $R_4$  =  $\text{CO}_2\text{Bn}$ ：触媒（すなわち、Pd/C）、 $\text{H}_2$ 、溶媒（すなわち、iPrOH、EtOH）；c) A-CO<sub>2</sub>H、カップリング試薬（すなわち、HATU、EDCI、HBTU）、塩基（すなわち、 $\text{Et}_3\text{N}$ 、 $\text{Et}_2\text{NiPr}$ ）、溶媒（すなわち、DMF、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{CN}$ ）またはA-C(O)Cl、塩基（すなわち、 $\text{Et}_3\text{N}$ 、 $\text{Et}_2\text{NiPr}$ ）、溶媒（すなわち、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ）；d) 塩基（すなわち、NaH、LiHMDS）、 $R_2$ -LG、溶媒（すなわち、DMF、THF）；e) 触媒（すなわち、Pd/C）、 $\text{H}_2$ 、溶媒（すなわち、MeOH、EtOH、iPrOH）。

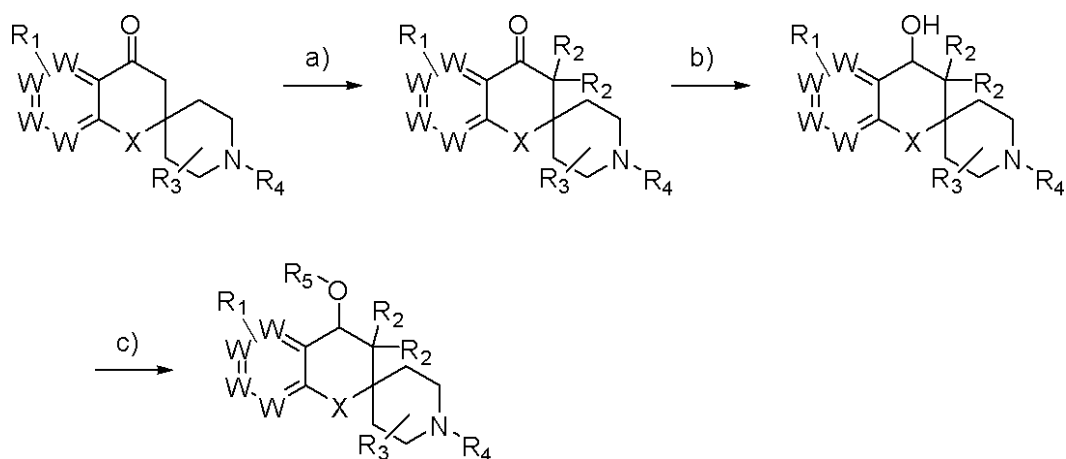
30

## 【 0 1 3 8】

スキーム 5

## 【 0 1 3 9】

## 【化 4 5】



## 【 0 1 4 0】

$R_4$  = ベンジル、 $\text{CO}_2\text{Bn}$ 、BOC、COAr；LG = 脱離基（すなわち、Cl、B

50

r、I、OMs、OTs)

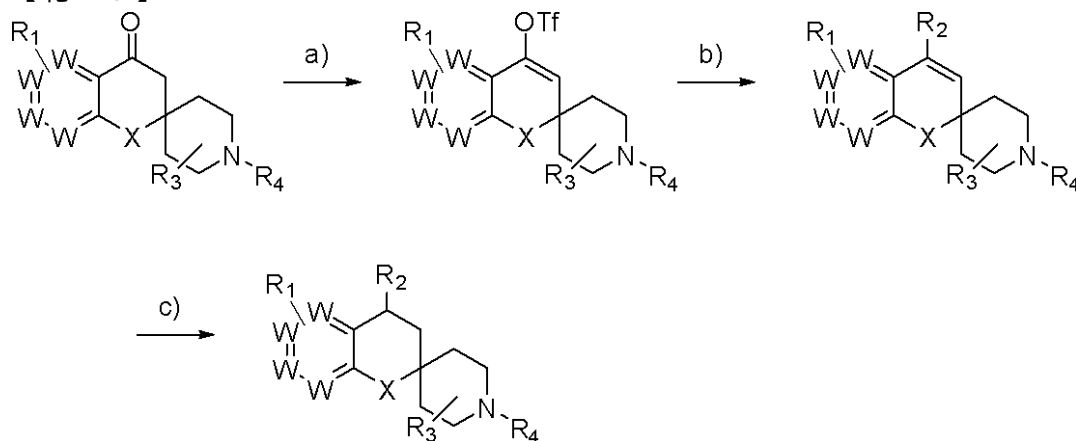
a) 塩基 (すなわち、LiHMDS)、 $R_2$ -LG、溶媒 (すなわち、THF、DMF) ; b) 還元剤 (すなわち、NaBH<sub>4</sub>)、溶媒 (すなわち、MeOH、EtOH) ; c) 酸 (すなわち、HCl)、 $R_5$ -OH。

【0141】

スキーム6

【0142】

【化46】



10

20

【0143】

$R_4$  = ベンジル、 $CO_2Bn$ 、BOC、COAr

a) 塩基 (すなわち、LiHMDS)、溶媒 (すなわち、THF)、PhNTf<sub>2</sub> ; b) 触媒 (すなわち、Pd(OAc)<sub>2</sub>、Pd(c-hex<sub>2</sub>PhP)(tBu<sub>3</sub>P)Cl<sub>2</sub>)、塩基 (すなわち、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)、溶媒 (すなわち、ジオキサン、水、DMF)、 $R_2$ -B(OR)<sub>2</sub> または  $R_2$ -BF<sub>3</sub>K ; c) 触媒 (すなわち、Pd/C)、H<sub>2</sub>、溶媒 (すなわち、AcOH、MeOH、EtOH、iPrOH)。

【0144】

(使用、処方物および投与)

(薬学的に受容可能な組成物)

上で議論されたように、本発明は、電位開口型ナトリウムイオンチャネルの阻害剤である化合物を提供し、従って、本発明の化合物は、急性、慢性、神経障害性、もしくは炎症性の疼痛、関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、ヘルペス性神経痛、全身性神経痛、癲癇もしくは癲癇状態、神経変性障害、精神障害 (例えば、不安症およびうつ病)、筋緊張症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、および失禁が挙げられるがこれらに限定されない、疾患、障害、および状態の処置のために有用である。従って、本発明の別の局面において、薬学的に受容可能な組成物が提供され、これらの組成物は、本明細書中に記載されるような化合物のいずれかを含むし、そして必要に応じて、薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクルを含む。特定の実施形態において、これらの組成物は必要に応じて、1種以上のさらなる治療

30

40

【0145】

本発明の化合物のある特定のものは、処置のために遊離形態で存在することができ、または適切な場合には、薬学的に許容されるその誘導体として存在することも理解される。本発明によれば、薬学的に許容される誘導体には、限定するものではないが、薬学的に許容される塩、エステル、そのようなエステルの塩、または任意のその他の付加物もしくは誘導体であって、必要がある患者に投与したときに他の部分は本明細書に記載されるような化合物を直接または間接的に提供することが可能なもの、またはその代謝産物もしくは残留物が含まれる。

【0146】

50

本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容される塩」は、正しい医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、およびアレルギー応答などを引き起こすことなくヒトおよび下等動物の組織に接触させて使用するのに適しており、かつ妥当なベネフィット/リスク比に釣り合う塩をいう。「薬学的に許容される塩」は、任意の無毒性塩または本発明の化合物のエステルの塩であって、レシipientに投与したときに本発明の化合物を直接または間接的に提供することが可能なもの、または阻害的に活性なその代謝産物もしくは残留物を意味する。本明細書中で使用される場合、用語「阻害的に活性なその代謝産物もしくは残留物」とは、その代謝産物もしくは残留物もまた、電位開口型ナトリウムイオンチャネルの阻害剤であることを意味する。

#### 【0147】

薬学的に許容される塩は、当技術分野で周知である。例えば、S. M. Bergeらは、参照により本明細書に援用されるJ. Pharmaceutical Sciences、66巻：1977年、66、1-19で、薬学的に許容される塩について詳細に述べている。本発明の化合物の、薬学的に許容される塩には、適切な無機酸および有機酸、ならびに無機塩基および有機塩基から得られたものが含まれる。薬学的に許容される無毒性の酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、および過塩素酸などの無機酸と、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、またはマロン酸などの有機酸と、またはイオン交換などの当技術分野で使用されるその他の方法を使用することによって形成されたアミノ基の塩である。その他の薬学的に許容される塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトネート、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモエート、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、および吉草酸塩などが含まれる。適切な塩基から得られた塩には、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、および $N^+(C_1 - 4 \text{ アルキル})_4$ 塩が含まれる。本発明は、本明細書に開示された化合物の、任意の塩基性窒素含有基の4級化についても考える。水または油に可溶なまたは分散可能な生成物は、そのような4級化によって得てもよい。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、およびマグネシウムなどが含まれる。他の薬学的に許容される塩には、適切な場合には、ハロゲン化物イオン、水酸化物イオン、カルボン酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、低級アルキルスルホン酸イオン、およびアリアルスルホン酸イオンなどの対イオンを使用して形成された無毒性アンモニウム、第4級アンモニウム、およびアミン陽イオンが含まれる。

#### 【0148】

上述のように、本発明の、薬学的に許容される組成物はさらに、薬学的に許容されるキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含み、これらは、本明細書で使用される場合、任意のおよび全ての溶媒、賦形剤、またはその他の液体ビヒクル、分散助剤もしくは懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤、または乳化剤、保存剤、固体結合剤、および滑沢剤などであって、所望の特定の剤形に適するようなものを含む。Remington's Pharmaceutical Sciences、第16版、E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)は、薬学的に許容される組成物を配合するのに使用される様々なキャリアとその公知の調製技法を開示する。任意の望ましくない生物学的作用をもたらす、またはその他の手法によって、

10

20

30

40

50

薬学的に許容される組成物の任意のその他の（１種または複数の）成分に有害なやり方で相互に作用するなど、任意の従来のキャリア媒体が本発明の化合物に適合しない範囲を除き、その使用は、本発明の範囲内であることが企図される。薬学的に許容されるキャリアとして働くことができる材料のいくつかの例には、限定するものではないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、ホスフェート、グリシン、ソルビン酸、またはソルビン酸カリウムなどの緩衝物質、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩、または電解質（例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩など）、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレンブロックポリマー、羊毛脂、ラクトースやグルコース、スクロースなどの糖；トウモロコシデンプンやジャガイモデンプンなどのデンプン；セルロースと、カルボキシメチルセルロースナトリウムやエチルセルロース、酢酸セルロースなどのその誘導体；粉末化トラガカント；麦芽；ゼラチン；滑石；ココアバターや坐剤蠟などの賦形剤；ピーナツ油、綿実油；紅花油；ゴマ油；オリーブ油；トウモロコシ油；および大豆油などの油；プロピレングリコールやポリエチレングリコールなどのグリコール；オレイン酸エチルやラウリン酸エチルなどのエステル；寒天；水酸化マグネシウムや水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；発熱性物質を含まない水；等張食塩水；リンガー液；エチルアルコール、およびリン酸緩衝溶液、ならびにラウリル硫酸ナトリウムやステアリン酸マグネシウムなどのその他の無毒性適合滑沢剤、ならびに着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、矯味矯臭剤および芳香剤、防腐剤、および酸化防止剤が含まれ、これらは、配合者の判断に応じて組成物中に存在し得る。

10

20

**【 0 1 4 9 】**

（化合物および薬学的に受容可能な組成物の使用）

なお別の局面において、急性、慢性、神経障害性、もしくは炎症性の疼痛、関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、ヘルペス性神経痛、全身性神経痛、癲癇もしくは癲癇状態、神経変性障害、精神障害（例えば、不安症およびうつ病）、双極性障害、筋緊張症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、内臓痛、変形性関節症痛、ヘルペス後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、根痛、坐骨神経痛、背痛、頭痛もしくは頸痛、激痛もしくは難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後疼痛、または癌性疼痛の処置またはこれらの重篤度の軽減のための方法が提供され、この方法は、有効量の化合物、または化合物を含有する薬学的に受容可能な組成物を、その必要がある被験体に投与する工程を包含する。

30

**【 0 1 5 0 】**

特定の実施形態において、卒中、脳虚血、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、ストレスもしくは運動誘発性狭心症、動悸、高血圧、片頭痛、または異常な胃腸運動性の処置またはこれらの重篤度の軽減のための方法が提供され、この方法は、有効量の化合物、または化合物を含有する薬学的に受容可能な組成物を、その必要がある被験体に投与する工程を包含する。

**【 0 1 5 1 】**

特定の実施形態において、急性、慢性、神経障害性、もしくは炎症性の疼痛の処置またはこれらの重篤度の軽減のための方法が提供され、この方法は、有効量の化合物、または化合物を含有する薬学的に受容可能な組成物を、その必要がある被験体に投与する工程を包含する。特定の他の実施形態において、根痛、坐骨神経痛、背痛、頭痛もしくは頸痛の処置またはこれらの重篤度の軽減のための方法が提供され、この方法は、有効量の化合物、または化合物を含有する薬学的に受容可能な組成物を、その必要がある被験体に投与する工程を包含する。なお他の実施形態において、激痛もしくは難治性疼痛、急性疼痛、術後疼痛、背痛、耳鳴または癌性疼痛の処置またはこれらの重篤度の軽減のための方法が提供され、この方法は、有効量の化合物、または化合物を含有する薬学的に受容可能な組成物を、その必要がある被験体に投与する工程を包含する。

40

**【 0 1 5 2 】**

50

特定の実施形態において、大腿骨癌性疼痛；非悪性慢性骨痛；慢性関節リウマチ；変形性関節症；脊髄狭窄；神経障害性腰痛；神経障害性腰痛；筋筋膜性疼痛症候群；線維筋痛症；側頭下顎関節痛；腹痛を含めた慢性内臓痛；膵臓痛；IBS痛；慢性および急性頭痛；片頭痛；群発性頭痛を含めた緊張性頭痛；ヘルペス後神経痛を含めた慢性および急性神経障害性疼痛；糖尿病性ニューロパチー；HIV関連ニューロパチー；三叉神経痛；シャルコー-マリートウスニューロパチー；遺伝性感覚ニューロパチー；末梢神経損傷；疼痛性神経腫；異所性近位および遠位興奮；神経根症；化学療法誘発性神経障害性疼痛；放射線療法誘発性神経障害性疼痛；乳房切除後疼痛；中枢性疼痛；脊髄損傷疼痛；卒中後疼痛；視床痛；複合性局所疼痛症候群；幻肢痛；難治性疼痛；急性疼痛、急性術後疼痛；急性筋骨格疼痛；関節痛；機械的腰痛；頸痛；腱炎；損傷／運動痛；腹痛を含めた急性内臓痛；腎盂腎炎、虫垂炎、胆嚢炎、腸閉塞、ヘルニアなど；心臓痛を含めた胸痛；骨盤痛、腎臓痛、陣痛を含めた急性の産科的疼痛；帝王切開疼痛；急性の炎症性、熱傷、および外傷疼痛；子宮内膜症を含めた急性間欠的疼痛；急性带状疱疹疼痛；鎌状赤血球貧血；急性膵炎；突出痛；副鼻腔炎痛、歯痛を含めた口腔顔面痛；多発性硬化症（MS）疼痛；うつ病の疼痛；ハンセン病疼痛；ベーチェット病疼痛；有痛脂肪症；静脈炎疼痛；ギランバレー疼痛；痛む脚と動く足趾；ハグルンド症候群；肢端紅痛症疼痛；ファブリー病疼痛；尿失禁を含めた膀胱および泌尿生殖器疾患；機能亢進膀胱；有痛性膀胱症候群；間質性膀胱炎（IC）；または前立腺炎；複合性局所疼痛症候群（CRPS）I型およびII型；あるいは狭心症誘発性疼痛の処置またはこれらの重篤度の軽減のための方法が提供され、この方法は、有効量の化合物、または薬学的に受容可能な組成物を、その必要がある被験体に投与する工程を包含する。

10

20

#### 【0153】

本発明の特定の実施形態において、化合物または薬学的に受容可能な組成物の「有効量」とは、急性、慢性、神経障害性、もしくは炎症性の疼痛、関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、ヘルペス性神経痛、全身性神経痛、癲癇もしくは癲癇状態、神経変性障害、精神障害（例えば、不安症およびうつ病）、筋緊張症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、内臓痛、変形性関節症痛、ヘルペス後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、根痛、坐骨神経痛、背痛、頭痛もしくは頸痛、激痛もしくは難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後疼痛、耳鳴または癌性疼痛のうちの1つ以上を処置するため、またはその重篤度を軽減するために有効な量である。

30

#### 【0154】

これらの化合物および組成物は、本発明の方法によれば、急性、慢性、神経障害性、もしくは炎症性の疼痛、関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、ヘルペス性神経痛、全身性神経痛、癲癇もしくは癲癇状態、神経変性障害、精神障害（例えば、不安症およびうつ病）、筋緊張症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、内臓痛、変形性関節症痛、ヘルペス後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、根痛、坐骨神経痛、背痛、頭痛もしくは頸痛、激痛もしくは難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後疼痛、耳鳴または癌性疼痛のうちの1つ以上の処置またはその重篤度の軽減のために有効な、任意の量および任意の投与経路を使用して投与され得る。必要とされる正確な量は、被験体ごとに、その被験体の種、年齢および性別、感染の重篤度、特定の剤、その投与方法などに依存して変化する。本発明の化合物は、好ましくは、投与を容易にしかつ投薬量を均一にするために、単位剤形に配合される。本明細書で使用する「単位剤形」という表現は、治療がなされる患者に適した薬剤の、物理的に切り離された単位をいう。しかし、本発明の化合物および組成物の1日当たりの総使用量は、正しい医学的判断の範囲内で主治医によって決定されることになることが理解される。任意の特定の患者または生物に特異的な有効用量レベルは、治療される障害および障害の重症度；用いられる特定の化合物の活性；用いられる特定の組成物；患者の年齢、体重、全身の健康、性別、および食事；用いられる特定の化合物の投与時間、投与経路、および排出速度；治療の持続期間；用いられる特定の化合物と組み合わせるまたは同時に使用される薬物；および医療分野で周知の同様の要因を含めた様々な要因に依存する。用語「被験体」または

40

50

「患者」とは、本明細書中で使用される場合、動物、好ましくは哺乳動物、そして最も好ましくはヒトを意味する。

【0155】

単一剤形に組成物を生成するのにキャリア材料と組み合わせることができる本発明の化合物の量は、治療される宿主、特定の投与形態に応じて変わる。本発明の、薬学的に許容される組成物は、ヒトおよびその他の動物に、治療がなされる感染の重症度に応じて経口的に、経直腸的に、非経口的に、大槽内に、腔内に、腹腔内に、局所的に（散剤、軟膏剤、またはドロップ剤などによる）、経類的に、または経口スプレー剤もしくは経鼻スプレー剤などとして投与することができる。ある実施形態では、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るために、1日に1回または複数回、1日当たりの被験体体重に対して約0.01mg/kgから約50mg/kg、好ましくは約1mg/kgから約25mg/kgの投薬レベルで経口的にまたは非経口的に投与され得る。

10

【0156】

経口投与用の液体剤形には、限定するものではないが薬学的に許容される乳剤、マイクロエマルジョン剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、およびエリキシル剤が含まれる。活性化化合物に加え、液体剤形は、例えば水またはその他の溶媒などの当技術分野で一般に使用される不活性希釈剤、可溶化剤、および乳化剤であって、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにこれらの混合物などを含有してもよい。不活性希釈剤の他、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤、および懸濁化剤などのアジュバントと、甘味剤、矯味矯臭剤、および芳香剤も含むことができる。

20

【0157】

注射剤、例えば滅菌注射用の水性または油性の懸濁剤は、適切な分散または湿潤剤および懸濁化剤を使用する公知の技術により配合され得る。滅菌注射剤は、無毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射溶液、懸濁液、または乳濁液、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液であってもよい。用いることができる、許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンガー液、U.S.P.、および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌不揮発性油は、溶媒または懸濁媒体として従来通り用いられる。この目的で、合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドを含めた任意のブランド不揮発性油を用いることができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸は、注射物質の調製に使用される。

30

【0158】

注射剤は、使用前に、例えば細菌保持フィルタを通した濾過によって、または滅菌水もしくはその他の滅菌注射媒体に溶解もしくは分散させることができる滅菌固体組成物の形の滅菌剤を組み込むことによって、滅菌することができる。

【0159】

本発明の化合物の効果を長続きさせるために、皮下または筋肉内注射からの化合物の吸収を遅くすることがしばしば望ましい。これは、水溶性に乏しい結晶質または非晶質材料の液体懸濁液を使用することによって実現され得る。したがって化合物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、この溶解速度は、結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与される化合物形態の遅延吸収は、油ビヒクルへの化合物の溶解または懸濁によって実現される。注射デポ形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなど、生分解性ポリマー内で化合物のマイクロカプセル化マトリックスを形成することによって作製される。化合物とポリマーとの比、および用いられる特定のポリマーの性質に応じて、化合物放出速度を制御することができる。その他の生分解性ポリマーの例には、ポリ（オルトエステル）およびポリ（酸無水物）が含まれる。デポ注射剤は、体組織に適合するリポソームまたはマイクロエマルジョン内に化合物を捕捉することによっても調製される。

40

50

## 【0160】

直腸投与または膣投与のための組成物は、好ましくは本発明の化合物と、周囲温度で固体であるが体温で液体であり、したがって直腸または膣腔内で溶解し活性化合物を放出するココアバター、ポリエチレングリコール、または坐剤蠟などの、適切な非刺激性賦形剤またはキャリアとを混合することによって調製できる坐薬である。

## 【0161】

経口投与用の固体剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、および顆粒剤が含まれる。そのような固体剤形では、活性化合物を、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムなどの少なくとも1種の不活性な薬学的に許容される賦形剤またはキャリア、および/またはa)デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸などの充填剤もしくは増量剤、b)例えばカルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、およびアカシアなどの結合剤、c)グリセロールなどの保湿剤、d)寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のシリケート、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e)パラフィンなどの溶解遅延剤、f)第4級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g)例えばセチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、h)カオリンおよびベントナイトクレイなどの吸収剤、およびi)滑石、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびこれらの混合物などの滑沢剤と混合する。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合、剤形は、緩衝剤を含んでもよい。

## 【0162】

同様のタイプの固体組成物は、ラクトースや乳糖などの賦形剤ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどを使用した軟質および硬質充填ゼラチンカプセル内の充填剤として用いてもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティングおよび医薬品配合の技術分野で周知のその他のコーティングなどの、コーティングおよびシェルを用いて調製することができる。これらは、不透明化剤を必要に応じて含有してもよく、また、必要に応じて遅延する様式で、腸管のある部分のみまたは優先的にその部分に(1種または複数の)活性成分を放出する組成物にすることもできる。使用することができる埋め込み組成物の例には、ポリマー物質および蠟が含まれる。同様のタイプの固体組成物は、ラクトースや乳糖などの賦形剤ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどを使用する、軟質および硬質充填ゼラチンカプセルの充填剤として用いてもよい。

## 【0163】

活性化合物は、上述の1種または複数の賦形剤を有するマイクロカプセル化形態にすることもできる。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティング、放出制御コーティング、および医薬品配合の分野で周知のその他のコーティングなどの、コーティングおよびシェルを用いて調製することができる。そのような固体剤形では、活性化合物を、スクロースやラクトース、デンプンなどの少なくとも1種の不活性希釈剤と混合してもよい。そのような剤形は、通常の実施の場合と同様に、不活性希釈剤以外のさらなる物質、例えば錠剤成形滑沢剤およびステアリン酸マグネシウムや微結晶性セルロースなどその他の錠剤成形助剤を含んでもよい。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合、剤形は、緩衝剤を含んでもよい。これらは、不透明化剤を必要に応じて含有してもよく、また、必要に応じて遅延する様式で、腸管のある部分のみまたは優先的にその部分に(1種または複数の)活性成分を放出する組成物にすることもできる。使用することができる埋め込み組成物の例には、ポリマー物質および蠟が含まれる。

## 【0164】

本発明の化合物の局所投与用剤形または経皮投与用剤形には、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、散剤、液剤、スプレー剤、吸入剤、またはパッチ剤が含まれる。活性化合物は、滅菌条件下で、薬学的に許容されるキャリアおよび任意の必要とされる防腐剤または緩衝剤と、必要に応じて混合される。眼科用製剤、点耳薬、および

点眼薬も、本発明の範囲内にあると考えられる。さらに本発明は、身体に対して制御された化合物送達を行うことができるというさらなる利点を有する、経皮パッチの使用を企図するものである。そのような剤形は、適切な媒体に化合物を溶解しまたは分散させることによって調製される。吸収増強剤もまた、皮膚を横断する化合物の流れを増大させるために使用することができる。その速度は、速度制御膜を設けることによって、または化合物をポリマーマトリックスもしくはゲルに分散させることによって、制御することができる。

#### 【0165】

上に一般的に記載されたように、本発明の化合物は、電位開口型ナトリウムイオンチャネルの阻害剤として有用である。1つの実施形態において、本発明の化合物および組成物は、NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8、またはNaV1.9のうちの1つ以上の阻害剤であり、従って、いずれの特定の理論によっても束縛されることを望まないが、これらの化合物および組成物は、NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8、またはNaV1.9のうちの1つ以上の活性化または過剰活性が疾患、状態、または障害に関与する、疾患、状態、または障害の処置またはその重篤度の軽減のために、特に有用である。NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8、またはNaV1.9の活性化または過剰活性が特定の疾患、状態、または障害に関与する場合、その疾患、状態、または障害は、「NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8またはNaV1.9により媒介される疾患、状態または障害」ともまた称され得る。従って、別の局面において、本発明は、NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8、またはNaV1.9のうちの1つ以上の活性化または過剰活性が疾患状態に関与する疾患、状態、または障害の処置またはその重篤度の軽減のための方法を提供する。

#### 【0166】

本発明において利用される化合物の、NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8、またはNaV1.9の阻害剤としての活性は、本明細書中の実施例において一般的に記載される方法に従って、または当業者に利用可能な方法に従って、評価され得る。

#### 【0167】

特定の例示的な実施形態において、本発明の化合物は、NaV1.7および/またはNaV1.8の阻害剤として有用である。

#### 【0168】

本発明の化合物および薬学的に許容される組成物は、併用療法において用いることができ、すなわち、化合物および薬学的に許容される組成物は、1種または複数のその他の所望の治療薬または医学的手順と同時に、またはその前に、またはその後に投与することも理解される。組合せレジメンで用いられる療法（治療薬または手順）の特定の組合せは、所望の治療薬および/または手順と、達成されるべき所望の治療効果との適合性を考慮する。用いられる療法は、同じ障害に対して所望の効果を達成できること（例えば、本発明の化合物を、同じ障害の治療に使用される別の薬剤と同時に投与してもよい）、または異なる効果を発揮できること（例えば、任意の有害な作用の制御）も理解される。本明細書で使用される、特定の疾患または状態を治療または予防するのに通常投与されるさらなる治療薬は、「治療がなされる疾患または状態に適切である」ことが既知である。例えば、例示的なさらなる治療薬には、限定するものではないが：非オピオイド鎮痛薬（エトドラク、インドメタシン、スリダク、トルメチンなどのインドール；ナブメトンなどのナフチルアルカノン；ピロキシカムなどのオキシカム；アセトアミノフェンなどのパラ-アミノフェノール誘導体；フェノプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、ナプロキセンナトリウム、オキサプロジンなどのプロピオ



ン酸；アスピリン、コリンマグネシウムトリサリチレート、ジフルニサルなどのサリチレート；メクロフェナム酸、メフェナム酸などのフェナメート；およびフェニルブタゾンなどのピラゾール）；または、オピオイド（麻薬）作動薬（コデイン、フェンタニル、ヒドロモルホン、レボルファノール、メペリジン、メタドン、モルヒネ、オキシコドン、オキシモルホン、プロボキシフェン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、デゾシン、ナルブフィン、およびペンタゾシンなど）が含まれる。さらに、非薬物鎮痛薬によるアプローチは、本発明の1種または複数の化合物の投与と併せて利用してもよい。例えば、麻酔学的（髄腔内輸液、神経遮断）、神経外科的（CNS経路の神経剥離術）、神経刺激的（経皮的電気神経刺激、脊髄後索刺激）、理学療法的（理学療法、矯正機器、ジアテルミー）、または心理的（認知法 - 催眠、バイオフィードバック、または行動論的方法）アプローチを利用してよい。さらなる適切な治療薬またはアプローチは、参照によりその内容全体が本明細書に援用されるThe Merck Manual、第17版、編者Mark H. BeersおよびRobert Berkow、Merck Research Laboratories、1999年、およびthe Food and Drug Administrationのウェブサイト、www.fda.govに概略的に記載されている。

10

#### 【0169】

別の実施形態において、さらなる適切な治療剤は、以下のものから選択される：

（1）オピオイド鎮痛薬、例えば、モルヒネ、ヘロイン、ヒドロモルホン、オキシモルホン、レボルファノール、レバロルファン、メタドン、メペリジン、フェンタニール、コカイン、コデイン、ジヒドロコデイン、オキシコドン、ヒドロコドン、プロボキシフェン、ナルメフェン、ナロルフィン、ナロキソン、ナルトレキソン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、ナルブフィンまたはペンタゾシン；

20

（2）非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、例えば、アスピリン、ジクロフェナク、ジフルニサル（diflusal）、エトドラク、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルフェニサル、フルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラク、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、ナブメトン、ナブロキセン、ニメスリド、ニトロフルルビプロフェン、オルサラジン、オキサプロジン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、スルファサラジン、スリンダク、トルメチンまたはゾメピラック；

30

（3）バルビツレート鎮静薬、例えば、アモバルビタール、アプロバルビタール、ブタバルビタール、ブタビタール（butabital）、メフォバルビタール、メタルビタール、メトヘキシタール、ペントバルビタール、フェノバルビタール、セコバルビタール、タルブタール、チアミラール（theamylal）またはチオペンタール；

（4）鎮静作用を有するベンゾジアゼピン、例えば、クロルジアゼポキシド、クロラゼペート、ジアゼパム、フルラゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、テマゼパムまたはトリアゾラム；

（5）鎮静作用を有するHiアンタゴニスト、例えば、ジフェンヒドラミン、ピリラミン、プロメタジン、クロルフェニラミンまたはクロルサイクリジン；

（6）鎮静薬、例えば、グルテチミド、メプロバメート、メタクワロンまたはジクロラルフェナゾン；

40

（7）骨格筋弛緩薬、例えば、バクロフェン、カリソプロドール、クロルゾキサゾン、シクロベンザプリン、メトカルバモールまたはオルフェナドリン（orphrenadine）；

（8）NMDAレセプターアンタゴニスト、例えば、デキストロメトルファン（（+）-3-ヒドロキシ-N-メチルモルフィナン）またはその代謝産物であるデキストロメトルファン（（+）-3-ヒドロキシ-N-メチルモルフィナン）、ケタミン、メマンチン、ピロキノリンキニーネ、シス-4-（ホスホノメチル）-2-ピペリジンカルボン酸、ブジピン、EN-3231（MorphiDex（R）、モルヒネとデキストロメトルファンとの併用処方物）、トピラマート、ネラメキサンまたはペルジンフォテル（perzi

50

n f o t e l ) ( N R 2 B アンタゴニストが挙げられる )、例えば、イフェンプロジル、トラキソプロジル ( t r a x o p r o d i l ) または ( - ) - ( R ) - 6 - { 2 - [ 4 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル ] - 1 - ヒドロキシエチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 ( 1 H ) - キノリノン ;

( 9 ) - アドレナリン作用性物質、例えば、ドキサゾシン、タムスロシン、クロニジン、グアンファシン、デキシメタトミジン ( d e x m e t a t o m i d i n e )、モダフィニル、または 4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ( 5 - メタン - スルホンアミド - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノロ - 2 - イル ) - 5 - ( 2 - ピリジル ) キナゾリン ;

( 10 ) 三環系抗鬱薬、例えば、デシプラミン、イミプラミン、アミトリプチリンまたはノルトリプチリン ;

( 11 ) 鎮痙薬、例えば、カルバマゼピン、ラモトリジン、トピラマートまたはバルプロアート ;

( 12 ) タキキニン ( N K ) アンタゴニスト、特に、N K - 3 アンタゴニスト、N K - 2 アンタゴニストまたは N K - I アンタゴニスト、例えば、( [ ] R , 9 R ) - 7 - [ 3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル ] - 8 , 9 , 10 , 11 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 5 - ( 4 - メチルフェニル ) - 7 H - [ 1 , 4 ] ジアゾシノ [ 2 , 1 - g ] [ 1 , 7 ] - ナフチリジン - 6 - 13 - ジオン ( T A K - 637 )、5 - [ [ ( 2 R , 3 S ) - 2 - [ ( 1 R ) - 1 - [ 3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル ] エトキシ - 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 4 - モルホリニル ] - メチル ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ( M K - 869 )、アブレピタント、ラネピタント ( l a n e p i t a n t )、ダピタント ( d a p i t a n t ) または 3 - [ [ 2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] - メチルアミノ ] - 2 - フェニルピペリジン ( 2 S , 3 S ) ;

( 13 ) ムスカリン性アンタゴニスト、例えば、オキシブチニン、トルテロジン、プロピペリン、塩化トロスピウム ( t r o p s i u m c h l o r i d e )、ダリフェナシン、ソリフェナシン、テミペリンおよびイプラトロピウム ;

( 14 ) C O X - 2 選択的阻害剤、例えば、セレコキシブ、ロフェコキシブ、パレコキシブ、バルデコキシブ、デラコキシブ ( d e r a c o x i b )、エトリコキシブ、またはルミラコキシブ ( l u m i r a c o x i b ) ;

( 15 ) コールタール鎮痛薬、特に、パラセタモール ;

( 16 ) 精神遮断薬、例えば、ドロペリドール、クロルプロマジン、ハロペリドール、ペルフェナジン、チオリダジン、メソリダジン、トリフロペラジン、フルフェナジン、クロザピン、オランザピン、リスペリドン、ジブラシドン、クエチアピン、セルチンドール、アリピプラゾール、ソネピプラゾール ( s o n e p i p r a z o l e )、プロナンセリン、イロペリドン、ペロスピロン、ラクロプリド、ゾテピン、ビフェブルノックス ( b i f e p r u n o x )、アセナピン、ルラシドン、アミスプリド、パリペリドン ( b a l a p e r i d o n e )、パリンドレ ( p a l i n d o r e )、エブリバンセリン、オサネタント ( o s a n e t a n t )、リモナバント ( r i m o n a b a n t )、メクリネルタント ( m e c l i n e r t a n t )、M i r a x i o n ( R ) またはサリゾタン ( s a r i z o t a n ) ;

( 17 ) バニロイドレセプターアゴニスト (例えば、レシニフェラトキシニン ( r e s i n f e r a t o x i n ) ) またはアンタゴニスト (例えば、カブサゼピン) ;

( 18 ) - アドレナリン作用性、例えば、プロプラノロール ;

( 19 ) 局所麻酔薬、例えば、メキシレチン ;

( 20 ) コルチコステロイド、例えば、デキサメタゾン ;

( 21 ) 5 - H T レセプターアゴニストまたはアンタゴニスト、特に、5 - H T i B / I D アゴニスト、例えば、エレトリプタン、スマトリプタン、ナラトリプタン、ゾルミトリプタンまたはリザトリプタン ;

( 22 ) 5 - H T 2 A レセプターアンタゴニスト、例えば、R ( + ) - - ( 2 , 3 -

10

20

30

40

50

ジメトキシ - フェニル) - 1 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニルエチル ) ] - 4 - ピペリジンメタノール ( MDL - 100907 ) ;

( 23 ) コリン作用性 ( ニコチン様 ) 鎮痛薬、例えば、イスプロニクリン ( TC - 1734 )、( E ) - N - メチル - 4 - ( 3 - ピリジニル ) - 3 - プテン - 1 - アミン ( RJR - 2403 )、( R ) - 5 - ( 2 - アゼチジニルメトキシ ) - 2 - クロロピリジン ( ABT - 594 ) またはニコチン ;

( 24 ) Tramadol ( R ) ;

( 25 ) PDEV 阻害剤、例えば、5 - [ 2 - エトキシ - 5 - ( 4 - メチル - 1 - ピペラジニル - スルホニル ) フェニル ] - 1 - メチル - 3 - n - プロピル - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン ( シルデナフィル )、( 6R, 12aR ) - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 2 - メチル - 6 - ( 3, 4 - メチレンジオキシフェニル ) - ピラジノ [ 2', 1' : 6, 1 ] - ピリド [ 3, 4 - b ] インドール - 1, 4 - ジオン ( IC - 351 またはタダラフィル )、2 - [ 2 - エトキシ - 5 - ( 4 - エチル - ピペラジン - 1 - イル - 1 - スルホニル ) - フェニル ] - 5 - メチル - 7 - プロピル - 3 H - イミダゾ [ 5, 1 - f ] [ 1, 2, 4 ] トリアジン - 4 - オン ( バルデナフィル )、5 - ( 5 - アセチル - 2 - ブトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - エチル - 2 - ( 1 - エチル - 3 - アゼチジニル ) - 2, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、5 - ( 5 - アセチル - 2 - プロボキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - エチル - 2 - ( 1 - イソプロピル - 3 - アゼチジニル ) - 2, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、5 - [ 2 - エトキシ - 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル ) ピリジン - 3 - イル ] - 3 - エチル - 2 - [ 2 - メトキシエチル ] - 2, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、4 - [ ( 3 - クロロ - 4 - メトキシベンジル ) アミノ ] - 2 - [ ( 2S ) - 2 - ( ヒドロキシメチル ) ピロリジン - 1 - イル ] - N - ( ピリミジン - 2 - イルメチル ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、3 - ( 1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) - N - [ 2 - ( 1 - メチルピロリジン - 2 - イル ) エチル ] - 4 - プロボキシベンゼンスルホンアミド ;

- 2 - リガンド、例えば、ガバペンチン、プレガバリン、3 - メチルガバペンチン、( 1 [ ], 3 [ ], 5 [ ] ) ( 3 - アミノ - メチル - ビシクロ [ 3.2.0 ] ヘプタ - 3 - イル ) - 酢酸、( 3S, 5R ) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ヘプタン酸、( 3S, 5R ) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ヘプタン酸、( 3S, 5R ) - 3 - アミノ - 5 - メチル - オクタン酸、( 2S, 4S ) - 4 - ( 3 - クロロフェノキシ ) プロリン、( 2S, 4S ) - 4 - ( 3 - フルオロベンジル ) - プロリン、[ ( 1R, 5R, 6S ) - 6 - ( アミノメチル ) ビシクロ [ 3.2.0 ] ヘプタ - 6 - イル ] 酢酸、3 - ( 1 - アミノメチル - シクロヘキシルメチル ) - 4 H - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール - 5 - オン、C - [ 1 - ( IH - テトラゾール - 5 - イルメチル ) - シクロヘプチル ] - メチルアミン、( 3S, 4S ) - ( 1 - アミノメチル - 3, 4 - ジメチル - シクロペンチル ) - 酢酸、( 3S, 5R ) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクタン酸、( 3S, 5R ) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ノナン酸、( 3S, 5R ) - 3 - アミノ - 5 - メチル - オクタン酸、( 3R, 4R, 5R ) - 3 - アミノ - 4, 5 - ジメチル - ヘプタン酸および ( 3R, 4R, 5R ) - 3 - アミノ - 4, 5 - ジメチル - オクタン酸 ;

( 26 ) カンナビノイド ;

( 27 ) 代謝生成物産生グルタメートサブタイプ 1 レセプター ( mGluR1 ) アンタゴニスト ;

( 28 ) セロトニン再取り込み阻害剤、例えば、セルトラリン、セルトラリン代謝産物であるデメチルセルトラリン、フルオキシセチン、ノルフルオキシセチン ( フルオキシセチンデスメチル代謝産物 )、フルボキサミン、パロキシセチン、シタロプラム、シタロプラム代謝産物であるデスメチルシタロプラム、エスシタロプラム、d, 1 - フェンフルアミン、フェモキシセチン、イボキシセチン、シアノドチエピン、リトキシセチン、ダボキシセチン、ネファゾドン、セリクラミンおよびトラゾドン ;

10

20

30

40

50

(29) ノルアドレナリン(ノルエピネフリン)再取り込み阻害剤、例えば、マプロチリン、ロフェプラミン、ミルタザピン(mirtazepine)、オキサプロチリン、フェゾラミン、トモキセチン、ミアンセリン、ブプロピオン(bupropion)、ブプロピオンの代謝産物であるヒドロキシブプロピオン、ノミフェンシンおよびピロキサジン(Vivalan(R))、特に、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、例えば、レボキセチン、特に、(S, S)-レボキセチン；

(30) 二重セロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、例えば、ベンラファキシン、ベンラファキシンの代謝産物であるO-デスメチルベンラファキシン、クロミプラミン、クロミプラミン代謝産物であるデスメチルクロミプラミン、デュロキセチン、ミルナシبرانおよびイミプラミン；

(31) 誘導一酸化窒素シンターゼ(iNOS)阻害剤、例えば、S-[2-[(1-イミノエチル)アミノ]エチル]-L-ホモシステイン、S-[2-[(1-イミノエチル)-アミノ]エチル]-4,4-ジオキソ-L-システイン、S-[2-[(1-イミノエチル)アミノ]エチル]-2-メチル-L-システイン、(2S,5Z)-2-アミノ-2-メチル-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸、2-[[[(1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-(5-チアゾリル)-ブチル]チオ]-S-クロロ-S-ピリジンカルボニトリル；2-[[[(1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-(5-チアゾリル)-ブチル]チオ]-4-クロロベンゾニトリル、(2S,4R)-2-アミノ-4-[[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]チオ]-5-チアゾールブタノール、2-[[[(1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-(5-チアゾリル)-ブチル]チオ]-6-(トリフルオロメチル)-3ピリジンカルボニトリル、2-[[[(1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-(5-チアゾリル)-ブチル]チオ]-5-クロロベンゾニトリル、N-[4-[2-(3-クロロベンジルアミノ)エチル]フェニル]チオフエン-2-カルボキサミド、またはグアニジノエチルジスルフィド；

(32) アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、例えば、ドネベジル；

(33) プロスタグランジンE2サブタイプ4(EP4)アンタゴニスト、例えば、7V-[(2-[4-(2-エチル-4,6-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]エチル)アミノ)-カルボニル]-4-メチルベンゼンスルホンアミドまたは4-[(15)-1-(5-クロロ-2-(3-フルオロフェノキシ)ピリジン-3-イル)カルボニル)アミノ]エチル]安息香酸；

(34) ロイコトリエンB4アンタゴニスト；例えば、1-(3-ビフェニル-4-イルメチル-4-ヒドロキシ-クロマン-7-イル)-シクロペンタンカルボン酸(CP-105696)、5-[2-(2-カルボキシエチル)-3-[6-(4-メトキシフェニル)-5E-ヘキセニル]オキシフェノキシ]-吉草酸(ONO-4057)またはDPC-11870、

(35) 5-リポキシゲナーゼ阻害剤、例えば、ジロイトン、6-[(3-フルオロ-5-[4-メトキシ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル])フェノキシ-メチル]-1-メチル-2-キノロン(ZD-2138)、または2,3,5-トリメチル-6-(3-ピリジルメチル),1,4-ベンゾキノン(CV-6504)；

(36) ナトリウムチャネル遮断薬、例えば、リドカイン；

(36) 5-HT3アンタゴニスト、例えば、オンダンセトロン；ならびにこれらの薬学的に受容可能な塩および溶媒和物。

#### 【0170】

本発明の組成物中に存在するさらなる治療薬の量は、唯一の活性剤としてその治療薬を含む組成物で通常投与される量以下になる。好ましくは、本開示の組成物中のさらなる治療薬の量は、唯一の治療上活性な剤としてその剤を含む組成物中に通常存在する量の約50%から100%に及ぶことになる。

#### 【0171】

本発明の化合物または薬学的に許容されるその組成物は、プロテアーゼ、人工弁、血管グ

10

20

30

40

50

ラフト、ステント、およびカテーテルなどの埋め込み可能な医療用デバイスをコーティングするための組成物に組み込んでもよい。したがって本発明は、別の局面において、一般に上述のような、また本明細書のクラスおよびサブクラスにあるような、本発明の化合物と、前記埋め込み可能なデバイスをコーティングするのに適したキャリアを含む、埋め込み可能なデバイスをコーティングするための組成物を含む。さらに別の局面では、本発明は、一般に上述のような、また本明細書のクラスおよびサブクラスにあるような、本発明の化合物と、前記埋め込み可能なデバイスをコーティングするのに適したキャリアとを含む組成物でコーティングされた、埋め込み可能なデバイスを含む。適切なコーティングと、コーティングされた埋め込み可能なデバイスの一般的作製方法は、米国特許第6,099,562号；第5,886,026号；および第5,304,121号に記載されている。コーティングは、典型的には、ヒドロゲルポリマー、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレン酢酸ビニル、およびこれらの混合物などの生体適合性ポリマー材料である。コーティングは、組成物に制御放出特性を与えるため、フルオロシリコーン、多糖類、ポリエチレングリコール、リン脂質、またはこれらの組合せの適切なトップコートによって、必要に応じてさらに覆ってもよい。

#### 【0172】

本発明の別の局面は、生物学的サンプルまたは被験体におけるNaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8、またはNaV1.9のうちの1つの活性の阻害に関し、この方法は、式Iの化合物または前記化合物を含む組成物を患者に投与するステップ、またはそれらを前記生物学的サンプルに接触させるステップを含む。本明細書で使用される場合、用語「生物学的サンプル」は、限定するものではないが細胞培養物またはその抽出物；哺乳類から得られた生検材料またはその抽出物；および血液、唾液、尿、便、精液、涙、もしくはその他の体液またはその抽出物を含む。

#### 【0173】

生物学的サンプル中のNaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8、またはNaV1.9のうちの1つの活性の阻害は、当業者に公知の様々な目的に有用である。そのような目的の例には、限定するものではないが、生物学的および病理学的現象でのナトリウムイオンチャネルの研究；ならびに新しいナトリウムイオンチャネル阻害剤の比較評価が含まれる。

#### 【実施例】

#### 【0174】

一般方法。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) スペクトルおよび<sup>13</sup>C NMR (100 MHz) スペクトルを、ジウテリオアセトニトリル (CD<sub>3</sub>CN)、クロロホルム-d (CDCl<sub>3</sub>) またはジメチルスルホキシド-D<sub>6</sub> (DMSO) 中の溶液として得た。質量分析 (MS) を、Phenomenex 50 x 4.60 mm Luna-5 μC18 カラムを備える Applied Biosystems API EX LC/MS システムを使用して得た。LC/MS 溶出系は、0.035 % v/v のトリフルオロ酢酸または 5 mM の HCl を含む、H<sub>2</sub>O 中 10 % から 99 % のアセトニトリルであり、3 分、4 分、5 分、6 分または 15 分の直線勾配および 4.0 mL / 分の流量を使用した。シリカゲルクロマトグラフィーを、230 ~ 400 メッシュの粒子サイズを有するシリカゲル-60 を使用して実施した。ピリジン、ジクロロメタン (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)、テトラヒドロフラン (THF)、ジメチルホルムアミド (DMF)、アセトニトリル (ACN)、メタノール (MeOH)、および 1,4-ジオキサンは、乾燥窒素下に維持した Aldrich Sure-Seal ピンから用いた。他に記載されない限り、全ての反応を、磁気で撹拌した。

#### 【0175】

スピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 4 - オン塩化水素

工程 1 : 4 - オキソスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボン酸 tert - ブチル

10

20

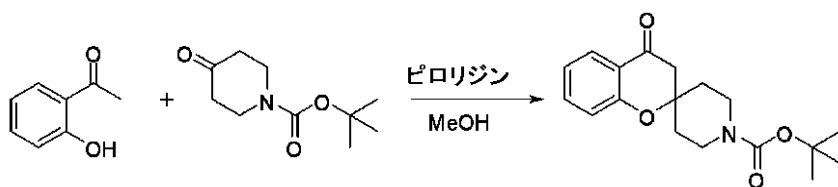
30

40

50

【 0 1 7 6 】

【 化 4 7 】



4 - オキシピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 93 . 67 g , 470 . 1 mmol ) の、ピロリジン ( 56 . 2 mL , 673 . 3 mmol ) および無水 MeOH ( 112 mL ) 中の溶液に、1 - ( 2 - ヒドロキシフェニル ) エタノン ( 56 . 36 mL , 468 . 2 mmol ) を添加した。この反応混合物を 80 で 2 . 5 時間撹拌した。メタノールを減圧下で除去した。得られた残渣を EtOAc ( 150 mL ) に溶解させ、1 N の HCl ( 150 mL ) およびブライン ( 2 × 100 mL ) で洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、黄色油状物を得た。この油状物をヘキサン ( 400 mL ) で希釈し、そしてこの混合物を、溶液になるまで 60 で加熱した。溶解したら、この溶液を周囲温度まで冷却した。その触媒を減圧濾過により集め、そしてヘキサンですすいで、4 - オキソスピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - カルボン酸 tert - ブチル ( 105 g , 70 % ) を淡黄色固体として得た。ESI - MS m/z 計算値 317 . 2 , 実測値 318 . 2 ( M + 1 ) <sup>+</sup> ; 保持時間 : 2 . 54 分 ( 4 分間の実行 ) 。 <sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 7 . 87 ( dd , J = 7 . 8 , 1 . 6 Hz , 1 H ) , 7 . 53 - 7 . 46 ( m , 1 H ) , 7 . 05 - 6 . 96 ( m , 2 H ) , 3 . 88 ( d , J = 13 . 2 Hz , 2 H ) , 3 . 27 - 3 . 16 ( m , 2 H ) , 2 . 72 ( s , 2 H ) , 2 . 03 ( d , J = 13 . 6 Hz , 2 H ) , 1 . 66 - 1 . 56 ( m , 2 H ) , 1 . 46 ( s , 9 H ) 。

【 0 1 7 7 】

以下の化合物を、上で報告した手順を使用して調製した：

【 0 1 7 8 】

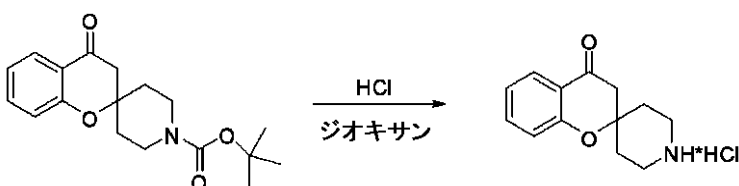
【 化 4 8 】

ケトン	生成物
1-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)エタノン	5-フルオロ-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸 tert-ブチル
1-(5-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル)エタノン	6-ブロモ-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸 tert-ブチル

工程 2 : スピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 4 - オン塩化水素

【 0 1 7 9 】

【 化 4 9 】



1 L のフラスコに、4 - オキソスピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - カルボン酸 tert - ブチル ( 30 . 0 g , 94 . 5 mmol ) および 1 , 4 - ジオキサン ( 200 mL ) を加えた。ジオキサン中の HCl ( 118 mL の 4 . 0 M , 472 mmol )

1) を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で一晩攪拌した。この混合物を濃縮して、スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン塩化水素(23.9 g, 99%)を得た。ESI-MS  $m/z$  計算値217.1, 実測値218.2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; 保持時間: 0.42分(3分間の実行)。

【0180】

以下の化合物を、上で報告した手順を使用して調製した:

6-ブロモスピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン。

【0181】

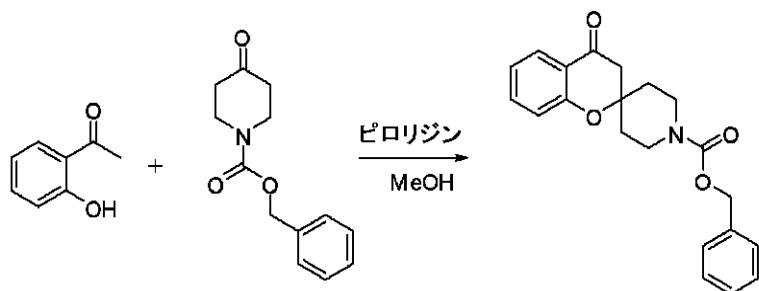
スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン

工程1: 4-オキソスピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸ベンジル

10

【0182】

【化50】



20

フラスコに、1-(2-ヒドロキシフェニル)エタノン(100 g, 735 mmol)、4-オキソピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(145 mL, 735 mmol)、ピロリジン(123 mL, 1.47 mol)およびメタノール(24 mL)を入れ、これにより、透明な琥珀色の溶液を得た。この混合物を80℃で20時間加熱した。この暗色溶液を25℃まで冷却し、酢酸エチル(1000 mL)で希釈し、そして1 MのHCl(800 mL)で分配した。その水層を廃液し、そして残った有機層を1 MのHCl(2×800 mL)、水(800 mL)、飽和塩化ナトリウム溶液(800 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧下で濃縮して、琥珀色の油状物を得た。その残渣を、ヘキサン中0%から30%の酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物画分を合わせ、そして減圧下でエバポレートして、4-オキソスピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸ベンジル(207 g, 80%)を得た。ESI-MS  $m/z$  計算値351.2, 実測値352.3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; 保持時間: 2.41分(3分間の実行)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.86 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (dd,  $J$  = 11.3, 4.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 5H), 7.00 (dd,  $J$  = 15.4, 7.8 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.12 - 1.96 (m, 2H), 1.68 - 1.54 (m, 2H)。

30

40

【0183】

以下の化合物を、上で報告した手順を使用して調製した:

【0184】

## 【化 5 1】

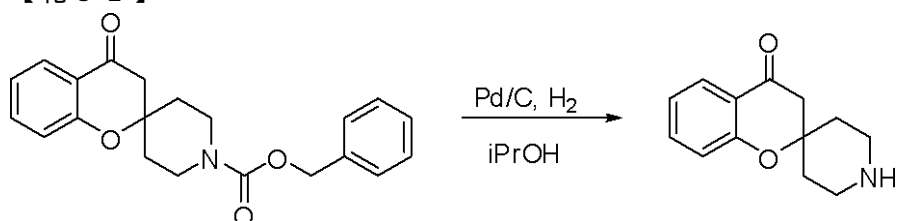
ケトン	生成物
1-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)エタノン	6-フルオロ-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸ベンジル
1-(3,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)エタノン	6,8-ジフルオロ-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸ベンジル
1-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)エタノン	8-フルオロ-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸ベンジル
1-(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)エタノン	7-フルオロ-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸ベンジル

10

工程 2 : スピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 4 - オン

## 【 0 1 8 5 】

## 【化 5 2】



20

## 【 0 1 8 6 】

4 - オキソスピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - カルボン酸ベンジル ( 3 . 5 0 g , 9 . 9 6 m m o l ) に、 i - P r O H ( 3 9 m L ) および 1 0 % の P d / C ( 5 3 0 m g , 0 . 4 9 8 m m o l ) を添加した。水素バルーンを取り付け、そしてこの反応物を 2 5 ° で一晩攪拌した。この混合物を濾過し、そしてその濾液をエバポレートして、スピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 4 - オン ( 2 . 1 1 g , 9 8 % ) を得た。ESI - MS m / z 計算値 2 1 7 . 1 , 実測値 2 1 8 . 2 ( M + 1 ) <sup>+</sup> ; 保持時間 : 0 . 4 1 分 ( 3 分間の実行 ) 。

30

## 【 0 1 8 7 】

以下の化合物を、上で報告した手順を使用して調製した :

- 6 - フルオロスピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 4 - オン ;
- 6 , 8 - ジフルオロスピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 4 - オン ;
- 8 - フルオロスピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 4 - オン ;
- 7 - フルオロスピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 4 - オン。

## 【 0 1 8 8 】

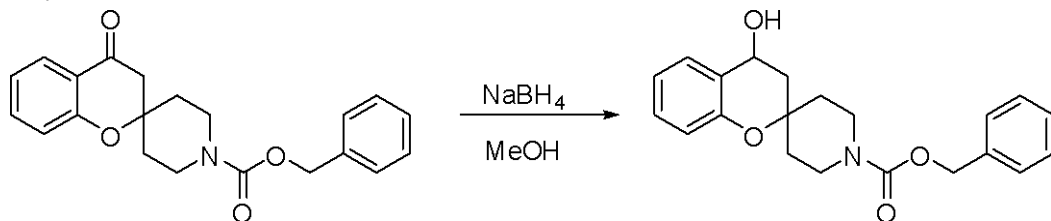
4 - イソプロポキシスピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ]

工程 1 : 4 - ヒドロキシスピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - カルボン酸ベンジル

40

## 【 0 1 8 9 】

## 【化 5 3】



## 【 0 1 9 0 】

4 - オキソスピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - カルボン酸ベンジル (

50



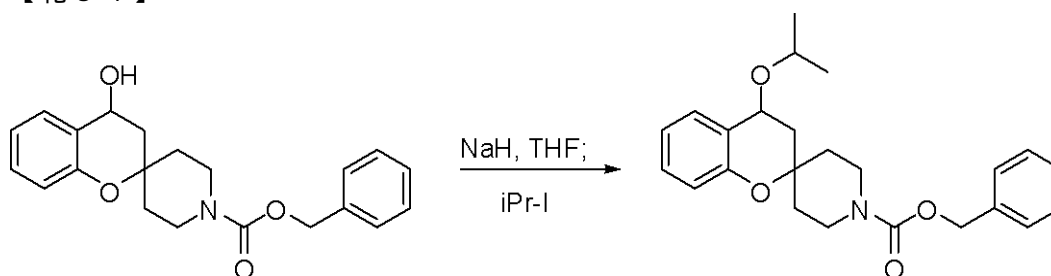
2.00 g, 5.69 mmol) と MeOH (25 mL) との混合物を 0℃ まで冷却し、その後、NaBH<sub>4</sub> (646 mg, 17.1 mmol) を少しずつ添加した。この反応混合物を 30 分間攪拌し、その後、これを 1 M の HCl でクエンチした。この混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した (3 回)。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そしてエバポレートして、4-ヒドロキシスピロ-[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸ベンジル (1.97 g, 98%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 353.2, 実測値 354.2 (M+1)<sup>+</sup>; 保持時間: 2.94 分 (5 分間の実行)。

【0191】

工程 2: 4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート

【0192】

【化 54】



【0193】

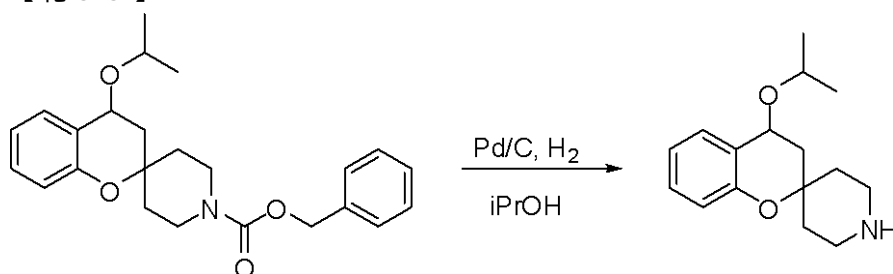
4-ヒドロキシスピロ-[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸ベンジル (160 mg, 0.453 mmol) と THF (1.5 mL) との混合物を 0℃ まで冷却した。NaH (22 mg, 0.54 mmol) を少しずつ添加し、そしてこの混合物を 20 分間攪拌した。2-ヨードプロパン (90 μL, 0.91 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を 25℃ で一晩攪拌した。この反応混合物を濃縮し、そしてその残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 3% から 70% の酢酸エチル) により精製して、4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (135 mg, 75%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 395.2, 実測値 396.2 (M+1)<sup>+</sup>; 保持時間: 2.13 分 (3 分間の実行)。

【0194】

工程 3: 4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]

【0195】

【化 55】



【0196】

4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸ベンジル (247 mg, 0.6245 mmol) に、Pd/C (66 mg, 0.062 mmol) およびイソプロパノール (3 mL) を添加した。この反応フラスコにセプタムを備え付け、そして水素バルーンを取り付けた。この反応物を 25℃ で一晩攪拌し、その後、これを濾過した。その溶媒を除去して、4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン] (134 mg, 82%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 261.2, 実測値 262.3 (M+1)<sup>+</sup>; 保持時間: 1.18 分 (3 分間の実行)。

【0197】

以下の化合物を、上で報告された手順を使用して調製した:

10

20

30

40

50

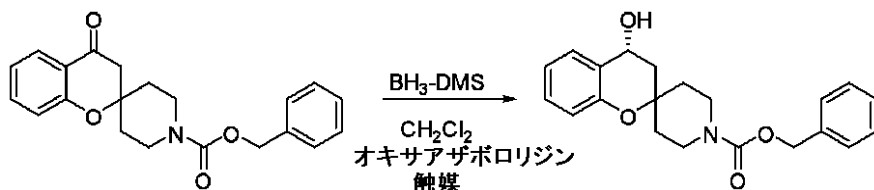
4 (R) 4 - エトキシ - 6 - フルオロ - スピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ]。

【 0 1 9 8 】

( R ) - 4 - ヒドロキシスピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - カルボン酸ベンジル

【 0 1 9 9 】

【 化 5 6 】



10

乾燥させた 250 mL の丸底フラスコに、4 - オキソスピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - カルボン酸ベンジル ( 6 . 0 g , 17 . 1 mmol ) およびジクロロメタン ( 24 mL ) を加えた。このフラスコを窒素でパージし、そして - 20 °C まで冷却したイソプロパノール ( 1 . 03 g , 1 . 31 mL , 17 . 1 mmol ) を添加し、その後、ボラン - DMS 錯体 ( 3 . 2 g , 3 . 8 mL , 42 . 7 mmol ) を添加し、そしてこの反応物を - 30 °C で 30 分間撹拌した。LCMS によれば、このケトンの還元は観察されなかった。( 3 S ) - 1 - メチル - 3 , 3 - ジフェニル - 3 a , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピロロ [ 1 , 2 - c ] [ 1 , 3 , 2 ] オキサザボロール ( 3 . 4 mL の THF 中 1 M 溶液 , 3 . 4 mmol ) を添加し、そしてこの反応物を - 30 °C で 30 分間保持し、次いで、45 分間かけてゆっくりと 15 °C まで温めた。アルコールへの完全な転換が、LCMS により決定された。この反応をメタノールで 15 °C でクエンチした。次いで、この反応フラスコをエバポレートして、溶媒および揮発性物質を除去した。その粗製反応物をカラムクロマトグラフィー ( DCM : EtOAc 、ジクロロメタン中 0 % から 20 % の EtOAc ) により精製し、そして白色泡状物として単離した。その生成物は、キラル HPLC ( カラム : Chiral Pak AD - H ( 250 × 4 . 6 mm ) , 5 μm ; 移動相 : 40 % の MeOH ( 0 . 1 % の DEA を含む ) 、60 % CO<sub>2</sub> ; 流量 : 3 . 0 mL / 分 ) により、96 . 3 の ee を有することが決定された。ESI - MS m/z 計算値 353 . 2 , 実測値 354 . 2 ( M + 1 )<sup>+</sup> ; 保持時間 : 2 . 94 分 ( 5 分間の実行 ) 。

20

30

【 0 2 0 0 】

以下の化合物を、上で報告した手順を使用して、触媒の適切なエナンチオマーを使用して調製した：

【 0 2 0 1 】

## 【化 5 7】

ケトン	生成物
4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸ベンジル	(S)-4-ヒドロキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸ベンジル
6-フルオロ-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸ベンジル	(R)-4-ヒドロキシスピロ[6-フルオロクロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸ベンジル
6,8-ジフルオロ-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸ベンジル	(R)-4-ヒドロキシスピロ[6,8-ジフルオロクロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸ベンジル
6-フルオロ-1'-(4-イソプロポキシ-3-メトキシベンゾイル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン	(R)-(6-フルオロ-4-ヒドロキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)メタノン
6-フルオロ-1'-(4-イソプロポキシ-3-メチルベンゾイル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン	(R)-(6-フルオロ-4-ヒドロキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)(4-イソプロポキシ-3-メチルフェニル)メタノン
6-フルオロ-1'-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-メチルベンゾイル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン	(R)-(6-フルオロ-4-ヒドロキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-メチルフェニル)メタノン
6-フルオロ-1'-(4-イソプロポキシ-3-メチルベンゾイル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン	(S)-(6-フルオロ-4-ヒドロキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)(4-イソプロポキシ-3-メチルフェニル)メタノン

10

20

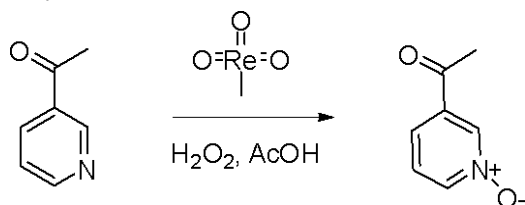
スピロ[3H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-2,4'-ピペリジン]-4-オン塩  
化水素

30

工程 1 : 1 - (1 - オキシドピリジン - 1 - イウム - 3 - イル) エタノン

【 0 2 0 2 】

【 化 5 8 】



【 0 2 0 3 】

40

1 - (3 - ピリジル) エタノン (9.54 g, 78.8 mmol) の氷酢酸 (97 mL) 中の溶液に、メチル (トリオキソ) レニウム (982 mg, 3.94 mmol) を添加した。過酸化水素 (16.4 mL の 30% w/w, 161 mmol) をゆっくりと添加し、そしてこの混合物を室温で 16 時間攪拌した。この混合物を濃縮し、その酢酸を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で中和し、そしてこの混合物をジクロロメタン (3 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてその溶媒を減圧下でエバポレートして、1 - (1 - オキシドピリジン - 1 - イウム - 3 - イル) エタノン (6.00 g, 56%) を得た。ESI-MS  $m/z$  計算値 137.1, 実測値 138.1 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; 保持時間: 0.23 分 (3 分間の実行)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) 8.65 (s, 1H), 8.43 (d, J =

50

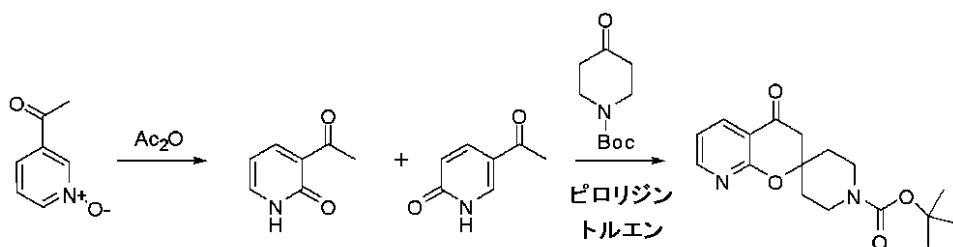
6.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.48 (m, 1H), 2.61 (s, 3H)。

【0204】

工程2：3 - アセチル - 1H - ピリジン - 2 - オンおよび5 - アセチル - 1H - ピリジン - 2 - オン

【0205】

【化59】



10

1 - (1 - オキシドピリジン - 1 - イウム - 3 - イル) エタノン (1.93 g, 14.0 mmol) の無水酢酸 (21.6 mL, 229 mmol) 中の懸濁物を64時間加熱還流した。その溶媒を減圧下でエバポレートし、そしてその粗製残渣を酢酸エチルに溶解させた。シリカゲルを添加し、そしてそのスラリーを撹拌した。そのスラリーを酢酸エチルを使用して濾過し、そしてその濾液を減圧下でエバポレートして、3 - アセチルピリジン - 2 (1H) - オンと5 - アセチルピリジン - 2 (1H) - オンとの混合物を得た。この混合物に、4 - オキソピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (2.78 g, 14.0 mmol)、ピロリジン (2.57 mL, 30.7 mmol) およびトルエン (19 mL) を添加した。モレキュラーシーブ (1 g) を添加し、そしてこの混合物を110で17時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、そして酢酸エチルを使用して濾過した。その濾液を水 (2 x 50 mL) で洗浄した。合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてその溶媒を減圧下でエバポレートした。その粗製残渣を、ヘキサン中0%から100%の酢酸エチルの勾配を利用するシリカゲルで精製して、4 - オキソスピロ [3H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボン酸 tert - ブチル (614 mg, 14%) を得た。ESI - MS m/z 計算値 318.2, 実測値 319.5 (M + 1)<sup>+</sup>; 保持時間: 1.32分 (3分間の実行)。

20

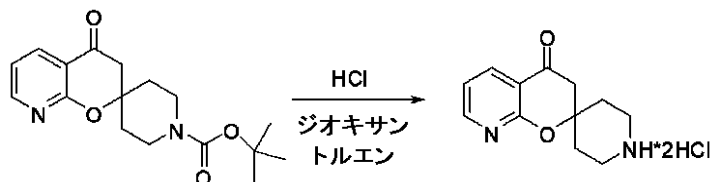
30

【0206】

工程3：スピロ [3H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 2, 4' - ピペリジン] - 4 - オン二塩酸塩

【0207】

【化60】



40

4 - オキソスピロ [3H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボン酸 tert - ブチル (614 mg, 1.93 mmol) をトルエン (4.6 mL) に溶解させた。ジオキサン中のHCl (2.4 mLの4.0 M, 9.6 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を室温で40分間撹拌した。その溶媒を減圧下でエバポレートして、スピロ [3H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 2, 4' - ピペリジン] - 4 - オン二塩酸塩を得た。ESI - MS m/z 計算値 218.1, 実測値 219.5 (M + 1)<sup>+</sup>; 保持時間: 0.20分 (3分間の実行)。

【0208】

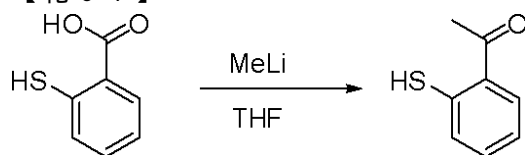
スピロ [ピペリジン - 4, 2' - チオクロマン] - 4' - オン

50

## 工程 1 : 1 - ( 2 - スルファニルフェニル ) エタノン

【 0 2 0 9 】

【 化 6 1 】



【 0 2 1 0 】

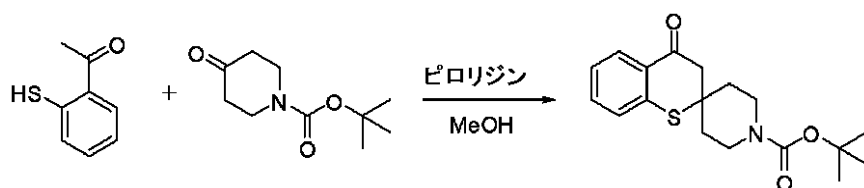
2 - スルファニル安息香酸 ( 2 5 . 0 g , 1 6 2 m m o l ) の T H F ( 8 1 0 m L ) 中の溶液に、メチルリチウム ( 3 3 4 m L の 1 . 6 M , 5 3 5 m m o l ) を 0 で 1 時間かけて添加した。この混合物を周囲温度で一晩攪拌し、その後、これを水および飽和水性 N H <sub>4</sub> C l でクエンチした。この混合物を、1 N の H C l の添加により酸性 ( p H 約 2 ) にした。その層を分離し、そしてその水相を酢酸エチルで抽出した ( 3 回 ) 。合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー ( 0 % から 1 0 0 % の酢酸エチル / ヘキサン ) により精製して、1 - ( 2 - スルファニルフェニル ) エタノン ( 2 3 . 6 g , 9 1 % ) を橙色油状物として得た。E S I - M S m / z 計算値 1 5 2 . 0 , 実測値 1 5 3 . 1 ( M + 1 ) <sup>+</sup> ; 保持時間 : 1 . 1 0 分 ( 3 分間の実行 ) 。 <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 8 8 ( d , J = 8 . 0 H z , 1 H ) , 7 . 3 1 ( d , J = 3 . 8 H z , 2 H ) , 7 . 2 5 - 7 . 1 2 ( m , 1 H ) , 4 . 4 8 ( s , 1 H ) , 2 . 6 3 ( s , 3 H ) 。

【 0 2 1 1 】

工程 2 : 4 ' - オキソスピロ [ ピペリジン - 4 , 2 ' - チオクロマン ] - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【 0 2 1 2 】

【 化 6 2 】



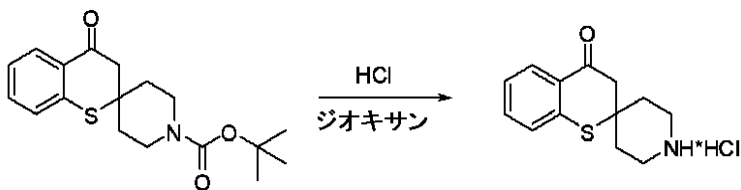
4 - オキソピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 3 4 2 m g , 1 . 7 2 m m o l ) の、ピロリジン ( 2 8 5 μ L , 3 . 4 2 m m o l ) および無水 M e O H ( 4 6 0 μ L ) 中の溶液に、1 - ( 2 - スルファニルフェニル ) エタノン ( 2 6 0 m g , 1 . 7 1 m m o l ) を添加した。この反応混合物を 8 0 で 2 . 5 時間攪拌した。メタノールを減圧下で除去した。得られた残渣を酢酸エチル ( 2 5 m L ) に溶解させ、1 N の H C l ( 2 5 m L ) およびブライン ( 2 5 m L ) で洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、黄色油状物を得た。この油状物をヘキサン ( 2 5 m L ) で希釈し、そして溶液になるまで 6 0 で加熱した。溶解したら、この溶液を濾過し、そして周囲温度まで冷却した。触媒を減圧濾過により集め、そしてヘキサンですすいで、4 ' - オキソスピロ [ ピペリジン - 4 , 2 ' - チオクロマン ] - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 3 5 0 m g , 6 1 % ) を淡黄褐色固体として得た。E S I - M S m / z 計算値 3 3 3 . 1 , 実測値 3 3 4 . 2 ( M + 1 ) <sup>+</sup> ; 保持時間 : 1 . 8 7 分 ( 3 分間の実行 ) 。 <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 8 . 0 8 ( d d , J = 7 . 9 , 1 . 1 H z , 1 H ) , 7 . 4 6 - 7 . 3 6 ( m , 1 H ) , 7 . 3 0 - 7 . 2 3 ( m , 1 H ) , 7 . 2 3 - 7 . 1 4 ( m , 1 H ) , 3 . 8 5 ( s , 2 H ) , 3 . 2 3 ( t , J = 1 2 . 0 H z , 2 H ) , 2 . 9 3 ( s , 2 H ) , 1 . 9 2 ( d , J = 1 3 . 6 H z , 2 H ) , 1 . 7 4 - 1 . 5 7 ( m , 2 H ) , 1 . 4 5 ( s , 9 H ) 。

## 【0213】

工程3：スピロ[ピペリジン-4, 2'-チオクロマン]-4'-オン塩酸塩

## 【0214】

## 【化63】



10

4'-オキソスピロ[ピペリジン-4, 2'-チオクロマン]-1-カルボン酸tert-ブチル(7.98g, 23.9mmol)およびジオキサン中のHCl(18mLの4.0M, 72mmol)のiPrOH(120mL)中の混合物を50℃で30分間撹拌した。この混合物を減圧中で濃縮して、スピロ[ピペリジン-4, 2'-チオクロマン]-4'-オン塩酸塩(6.4g, 99%)を淡褐色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値233.1, 実測値234.2 (M+1)<sup>+</sup>; 保持時間: 0.74分(3分間の実行)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) 8.98 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 2H), 3.14 - 2.94 (m, 4H), 2.00 (dd, J = 9.0, 4.2 Hz, 4H)。

20

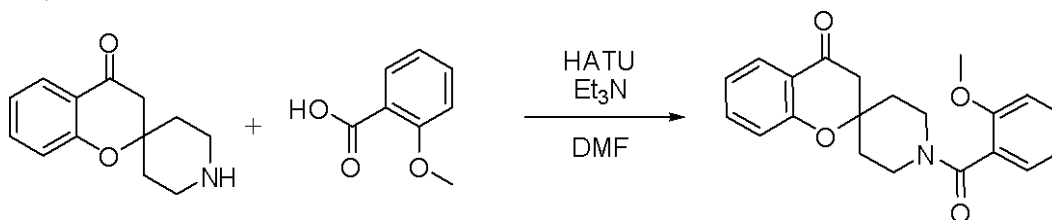
## 【0215】

(2-メトキシフェニル)-(4-メトキシスピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン

工程1：1'-(2-メトキシベンゾイル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン

## 【0216】

## 【化64】



30

## 【0217】

2-メトキシ安息香酸(609mg, 4.00mmol)、HATU(1.67g, 4.40mmol)、DMF(4mL)、およびEt<sub>3</sub>N(1.67mL, 12.0mmol)の混合物を室温で10分間撹拌した。スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン(869mg, 4.00mmol)を添加し、そしてこの混合物を3時間撹拌した。この反応をブラインでクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した(3回)。合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そしてその溶媒をエバポレートした。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(3%から70%の酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、1'-(2-メトキシベンゾイル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オンを白色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値351.2, 実測値352.5 (M+1)<sup>+</sup>; 保持時間: 1.49分(3分間の実行)。

40

## 【0218】

以下の化合物を、上に報告した手順を使用して調製した：

## 【0219】

## 【化 6 5】

生成物	アミン	カルボン酸
1'-(2-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン	スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン	2-(トリフルオロメトキシ)安息香酸
1'-(2-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン	スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン	2-(ジフルオロメトキシ)安息香酸
2-イソプロポキシ-5-(4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ベンゾニトリル	スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン	3-シアノ-4-イソプロポキシ安息香酸
1'-(4-tert-ブチル-3-メトキシベンゾイル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン	スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン	4-tert-ブチル-3-メトキシ安息香酸
1'-(4-ブromo-3-メトキシベンゾイル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン	スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン	4-ブromo-3-メトキシ安息香酸
6-ブromo-1'-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-メチルベンゾイル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン	6-ブromospiro[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン	4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-メチル安息香酸

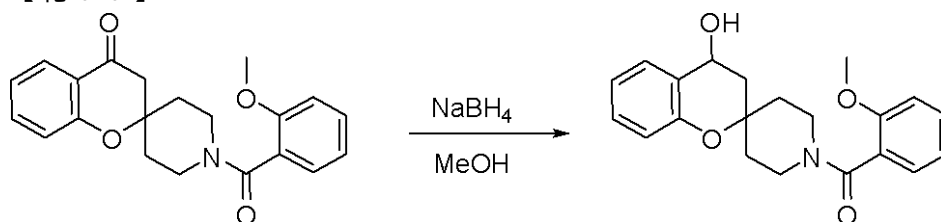
10

20

工程 2 : ( 4 - ヒドロキシスピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ) - ( 2 - メトキシフェニル ) メタノン

【 0 2 2 0】

## 【化 6 6】



30

【 0 2 2 1】

1'-(2-メトキシベンゾイル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン (351 mg, 1.00 mmol) の MeOH (4 mL) 中の混合物を 0℃ まで冷却した。水素化ホウ素ナトリウム (75 mg, 2.0 mmol) を少しずつ添加し、そしてこの混合物を室温まで温めた。この反応物を濃縮し、飽和水性 NH<sub>4</sub>Cl でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した (3 回)。合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そしてその溶媒をエバポレートした。その残渣を DMF に溶解させ、そして分取 HPLC (1% から 99% の MeOH : H<sub>2</sub>O) により精製して、(4-ヒドロキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)-(2-メトキシフェニル)メタノンを得た。ESI-MS m/z 計算値 353.2, 実測値 354.3 (M+1)<sup>+</sup>; 保持時間: 1.37 分 (3 分間の実行)。

40

【 0 2 2 2】

以下の化合物を、上に報告した手順を使用して調製した:

【 0 2 2 3】

## 【化 6 7】

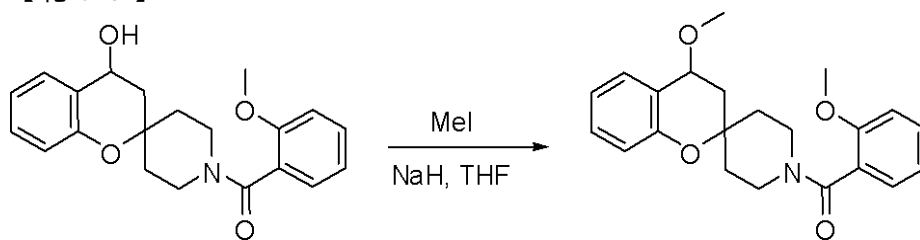
ケトン	アルコール
1'-(4-tert-ブチル-3-メトキシベンゾイル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン	(4-tert-ブチル-3-メトキシフェニル)(4-ヒドロキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン
1'-(4-ブromo-3-メトキシ-ベンゾイル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン	(4-ブromo-3-メトキシフェニル)(4-ヒドロキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン
5-フルオロ-1'-(4-イソプロポキシ-3-メチルベンゾイル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン	(5-フルオロ-4-ヒドロキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)(4-イソプロポキシ-3-メチルフェニル)メタノン

10

工程 3 : ( 2 - メトキシフェニル ) - ( 4 - メトキシスピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ) メタノン

【 0 2 2 4】

【化 6 8】



20

【 0 2 2 5】

( 4 - ヒドロキシスピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ) - ( 2 - メトキシフェニル ) - メタノン ( 3 5 m g , 0 . 1 0 m m o l ) の T H F ( 1 m L ) 中の溶液に、NaH ( 6 m g , 0 . 1 5 m m o l , 6 0 % ) を添加した。MeI ( 7 . 5  $\mu$  L , 0 . 1 2 m m o l ) を添加し、そしてこの混合物を室温で一晩攪拌し、その後、これを濾過し、そして分取 H P L C ( 1 % から 9 9 % の MeOH : H<sub>2</sub>O ) により精製して、( 2 - メトキシフェニル ) - ( 4 - メトキシスピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ) メタノンを得た。ESI-MS m/z 計算値 3 6 7 . 2 , 実測値 3 6 8 . 3 ( M + 1 )<sup>+</sup> ; 保持時間 : 1 . 6 5 分 ( 3 分間の実行 ) 。

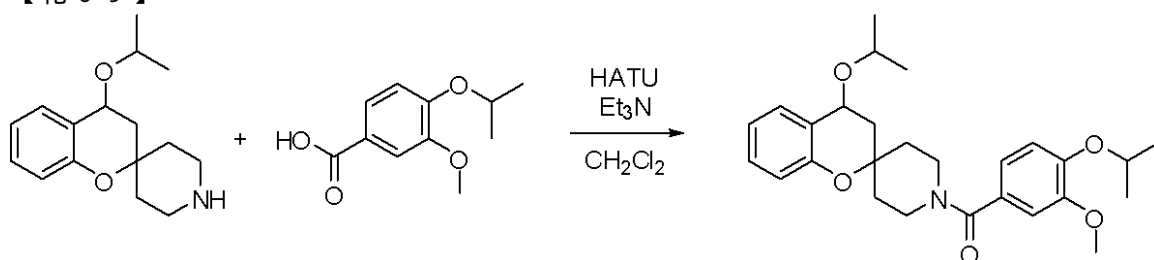
30

【 0 2 2 6】

( 4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシフェニル ) ( 4 - イソプロポキシスピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ) メタノン

【 0 2 2 7】

【化 6 9】



40

【 0 2 2 8】

4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ安息香酸 ( 2 1 m g , 0 . 1 0 m m o l ) 、 H A T U ( 4 2 m g , 0 . 1 1 m m o l ) 、 D M F ( 0 . 7 m L ) 、 および Et<sub>3</sub>N ( 4 2  $\mu$  L , 0 . 3 0 m m o l ) の混合物を室温で 1 0 分間攪拌した。4 - イソプロポキシスピロ [

50



クロマン-2,4'-ピペリジン] (26 mg, 0.10 mmol) を添加し、そしてこの混合物を3時間撹拌した。この反応をブラインでクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した(3回)。合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そしてその溶媒をエバポレートした。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(3%から70%の酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)(4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノンを白色固体として得た。ESI-MS  $m/z$  計算値 453.3, 実測値 454.7 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; 保持時間: 2.00分(3分間の実行)。

【0229】

以下の化合物を、上で報告した手順を使用して調製した:

【0230】

【化70-1】

生成物	アミン	カルボン酸
(4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)-(4-イソプロピルスルホニルフェニル)メタノン	4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-イソプロピルスルホニル安息香酸
(S)-(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)(4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン	(S)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-イソプロポキシ-3-メトキシ安息香酸
(R)-(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)(4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン	(R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-イソプロポキシ-3-メトキシ安息香酸
(4-イソプロポキシ-3-メチルフェニル)(4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン	4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-イソプロポキシ-3-メチル安息香酸
(R)-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)(4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン	(R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)安息香酸
(R)-(3-(ヒドロキシメチル)-4-イソプロポキシフェニル)(4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン	(R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	3-(ヒドロキシメチル)-4-イソプロポキシ安息香酸
(R)-4-(4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-N-イソプロピルベンゼンスルホンアミド	(R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-(N-イソプロピルスルファモイル)-安息香酸

【0231】

10

20

30

40

## 【化 7 0 - 2】

生成物	アミン	カルボン酸
(R)-(4-イソプロポキシフェニル)(4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン	(R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-イソプロポキシ安息香酸
(R)-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル)(4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン	(R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)安息香酸
(R)-(4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)(2-(メトキシメチル)フェニル)メタノン	(R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	2-(メトキシメチル)安息香酸
(R)-2-イソプロポキシ-5-(4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ベンゾニトリル	(R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	3-シアノ-4-イソプロポキシ安息香酸
(R)-(4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)(3-メチル-4-(メチルスルホニル)フェニル)メタノン	(R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	3-メチル-4-(メチルスルホニル)安息香酸
(R)-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-メチルフェニル)(4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン	(R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-メチル安息香酸
[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-(5-イソプロピルスルホニル-2-ピリジル)メタノン	(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	5-イソプロピル スルホニルピリジン-2-カルボン酸
[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-3-メトキシフェニル]-[(4R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン	(4R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-3-メトキシ安息香酸

## 【 0 2 3 2】

10

20

30

## 【化 7 0 - 3】

生成物	アミン	カルボン酸
[3-(ヒドロキシメチル)-4-イソプロポキシ-フェニル]-[(4S)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン	(4S)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	3-(ヒドロキシメチル)-4-イソプロポキシ-安息香酸
[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-3-メチル-フェニル]-[(4S)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン	(4S)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-3-メチル-安息香酸
[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-3-メトキシ-フェニル]-[(4S)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン	(4S)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-3-メトキシ-安息香酸
2-イソプロポキシ-5-[(4S)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボニル]ベンゾニトリル	(4S)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	3-シアノ-4-イソプロポキシ-安息香酸
[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-[3-(ヒドロキシメチル)-4-イソプロポキシ-フェニル]メタノン	(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	3-(ヒドロキシメチル)-4-イソプロポキシ-安息香酸
[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-[3-メチル-4-(オキセタン-3-イルオキシ)フェニル]メタノン	(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	3-メチル-4-(オキセタン-3-イルオキシ)安息香酸
[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-3-メトキシ-フェニル]メタノン	(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-3-メトキシ-安息香酸

10

20

30

## 【 0 2 3 3】

## 【化 7 0 - 4】

生成物	アミン	カルボン酸
[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-[3-メトキシ-4-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル]オキシ-フェニル]メタノン	(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	3-メトキシ-4-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル]オキシ-安息香酸
[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-メトキシ-フェニル]メタノン	(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-メトキシ-安息香酸
(4-ヒドロキシ-3-メチル-フェニル)-[(4S)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン	(4S)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-ヒドロキシ-3-メチル-安息香酸
[7-(ジフルオロメチル)-5-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]-[(4S)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン	(4S)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	7-(ジフルオロメチル)-5-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸
(4-ヒドロキシ-2-メトキシ-フェニル)-[(4S)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン	(4S)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-ヒドロキシ-2-メトキシ-安息香酸
[(4S)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-[4-メトキシ-3-メチル-フェニル]メタノン	(4S)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-メトキシ-3-メチル-安息香酸
[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)フェニル]-[(4S)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン	(4S)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)安息香酸

10

20

30

## 【 0 2 3 4】

## 【化 7 0 - 5】

生成物	アミン	カルボン酸
(4-ヒドロキシ-3-メチル-フェニル)- [(4R)-4-イソプロポキシスピロ[クロ マン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタ ノン	(4R)-4-イソプロポキシス ピロ[クロマン-2,4'-ピペリ ジン]	4-ヒドロキシ-3-メチ ル-安息香酸
[7-(ジフルオロメチル)-5-メチル- ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]- [(4R)-4-イソプロポキシスピロ[クロ マン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタ ノン	(4R)-4-イソプロポキシス ピロ[クロマン-2,4'-ピペリ ジン]	7-(ジフルオロメチル) -5-メチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カル ボン酸
(4-ヒドロキシ-2-メトキシ-フェニル) -[(4R)-4-イソプロポキシスピロ[ク ロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]メ タノン	(4R)-4-イソプロポキシス ピロ[クロマン-2,4'-ピペリ ジン]	4-ヒドロキシ-2-メトキ シ-安息香酸
[(4R)-4-イソプロポキシスピロ[クロ マン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-(4- メトキシ-3-メチル-フェニル)メタノ ン	(4R)-4-イソプロポキシス ピロ[クロマン-2,4'-ピペリ ジン]	4-メトキシ-3-メチル- 安息香酸
[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-3-メ トキシ-フェニル]-[(4R)-4-イソプロ ポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリ ジン]-1'-イル]メタノン	(4R)-4-イソプロポキシス ピロ[クロマン-2,4'-ピペリ ジン]	4-(3-ヒドロキシプロ ポキシ)-3-メトキシ- 安息香酸
[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-3-メ トキシ-フェニル]-[(4S)-4-イソプロ ポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリ ジン]-1'-イル]メタノン	(4S)-4-イソプロポキシス ピロ[クロマン-2,4'-ピペリ ジン]	4-(3-ヒドロキシプロ ポキシ)-3-メトキシ- 安息香酸
(5-イソプロポキシ-6-メチル-2-ピ リジル)-[(4R)-4-イソプロポキシス ピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'- イル]メタノン	(4R)-4-イソプロポキシス ピロ[クロマン-2,4'-ピペリ ジン]	5-イソプロポキシ-6- メチル-ピリジン-2-カ ルボン酸

10

20

30

## 【 0 2 3 5】

## 【化 7 0 - 6】

生成物	アミン	カルボン酸
(5-イソプロポキシ-6-メチル-2-ピリジル)-[(4S)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン	(4S)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	5-イソプロポキシ-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸
[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-(3-メチル-4-メチルスルホニル-フェニル)メタノン	(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	3-メチル-4-メチルスルホニル-安息香酸
[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-(4-イソプロピルスルホニル-フェニル)メタノン	(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-イソプロピルスルホニル-安息香酸
1H-インダゾール-5-イル-[(4S)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン	(4S)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	1H-インダゾール-5-カルボン酸
[(4S)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-(1-メチルインダゾール-5-イル)メタノン	(4S)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	1-メチルインダゾール-5-カルボン酸
[(4R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-(1-メチルインダゾール-5-イル)メタノン	(4R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	1-メチルインダゾール-5-カルボン酸
1H-インダゾール-5-イル-[(4R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン	(4R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	1H-インダゾール-5-カルボン酸
(4-イソプロポキシ-3-メチル-フェニル)-(4-イソプロポキシスピロ[1,4,5,7-テトラヒドロインダゾール-6,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン	4-イソプロポキシスピロ[1,4,5,7-テトラヒドロインダゾール-6,4'-ピペリジン]	4-イソプロポキシ-3-メチル-安息香酸

## 【 0 2 3 6】

10

20

30

## 【化 7 0 - 7】

生成物	アミン	カルボン酸
(4-イソプロポキシ-3-メチル-フェニル)-(5-イソプロポキシスピロ[6.8]-ジヒドロ-5H-キナゾリン-7,4'-ピペリジン)-1'-イル)メタノン	5-イソプロポキシスピロ[6.8]-ジヒドロ-5H-キナゾリン-7,4'-ピペリジン]	4-イソプロポキシ-3-メチル-安息香酸
(4-イソプロポキシ-3-メチル-フェニル)-(4-イソプロポキシ-1-メチル-スピロ[5.7]-ジヒドロ-4H-インダゾール-6,4'-ピペリジン)-1'-イル)メタノン	4-イソプロポキシ-1-メチル-スピロ[5.7]-ジヒドロ-4H-インダゾール-6,4'-ピペリジン]	4-イソプロポキシ-3-メチル-安息香酸
(4-tert-ブチルスルホニルフェニル)-[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン	(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-tert-ブチルスルホニル安息香酸
(4-シクロプロピルスルホニルフェニル)-[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン	(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-シクロプロピルスルホニル安息香酸
[4-(ジフルオロメチルスルホニル)フェニル]-[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン	(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-(ジフルオロメチルスルホニル)安息香酸
(7-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)-(4-イソプロポキシ-3-メトキシ-フェニル)メタノン	7-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-イソプロポキシ-3-メトキシ-安息香酸
[3-フルオロ-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)フェニル]-(7-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン	7-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	3-フルオロ-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)安息香酸

10

20

30

## 【 0 2 3 7】

## 【化 7 0 - 8】

生成物	アミン	カルボン酸
[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-(4-イソプロピルスルホニル-2-メチル-フェニル)メタノン	(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-イソプロピルスルホニル-2-メチル-安息香酸
[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-(4-イソプロピルスルホニル-3-メチル-フェニル)メタノン	(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-イソプロピルスルホニル-3-メチル-安息香酸
(4-エチルスルホニルフェニル)-[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン	(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-エチルスルホニル安息香酸
[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-(2-メチル-4-メチルスルホニル-フェニル)メタノン	(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	2-メチル-4-メチルスルホニル-安息香酸
5-(6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボニル)-2-イソプロピルスルホニル-ベンゾニトリル	6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	3-シアノ-4-イソプロピルスルホニル-安息香酸
(4-エチルスルホニル-3-メチル-フェニル)-[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン	(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-エチルスルホニル-3-メチル-安息香酸
5-[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボニル]-2-イソプロピルスルホニル-ベンゾニトリル	(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	3-シアノ-4-イソプロピルスルホニル-安息香酸

10

20

30

## 【 0 2 3 8】



## 【化 7 0 - 9】

生成物	アミン	カルボン酸
[(4R)-6,8-ジフルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-(4-イソプロピルスルホニルフェニル)メタノン	(4R)-6,8-ジフルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-イソプロピルスルホニル安息香酸
[(4R)-6,8-ジフルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-(4-エチルスルホニル-3-メチル-フェニル)メタノン	(4R)-6,8-ジフルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-エチルスルホニル-3-メチル-安息香酸
[(4R)-6,8-ジフルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-(4-イソプロピルスルホニル-3-メチル-フェニル)メタノン	(4R)-6,8-ジフルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-イソプロピルスルホニル-3-メチル-安息香酸
[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-(4-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル)メタノン	(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-(トリフルオロメチルスルホニル)安息香酸
[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-(4-(1-ヒドロキシシクロペンチル)フェニル)メタノン	(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-(1-ヒドロキシシクロペンチル)安息香酸
[2-(ジフルオロメトキシ)-4-イソプロポキシ-フェニル]-[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン	(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	2-(ジフルオロメトキシ)-4-イソプロポキシ-安息香酸
[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-(5-イソプロピルスルホニル-2-ピリジル)メタノン	(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	5-イソプロピルスルホニルピリジン-2-カルボン酸

10

20

30

## 【 0 2 3 9】

## 【化 7 0 - 1 0】

生成物	アミン	カルボン酸
[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-3-メトキシ-フェニル]-[(4R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン	(4R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-3-メトキシ-安息香酸
[3-(ヒドロキシメチル)-4-イソプロポキシ-フェニル]-[(4S)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン	(4S)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	3-(ヒドロキシメチル)-4-イソプロポキシ-安息香酸
[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-3-メチル-フェニル]-[(4S)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン	(4S)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-3-メチル-安息香酸
[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-3-メトキシ-フェニル]-[(4S)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン	(4S)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-3-メトキシ-安息香酸
2-イソプロポキシ-5-[(4S)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボニル]ベンゾニトリル	(4S)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	3-シアノ-4-イソプロポキシ-安息香酸
[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-[3-(ヒドロキシメチル)-4-イソプロポキシ-フェニル]メタノン	(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	3-(ヒドロキシメチル)-4-イソプロポキシ-安息香酸
(R)-2-(4-(4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-2-メトキシフェニル)-2-メチルプロパナール	(4R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	3-メトキシ-4-(2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)安息香酸

10

20

30

## 【 0 2 4 0】

## 【化 7 0 - 1 1】

生成物	アミン	カルボン酸
(S)-2-(4-(4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-2-メトキシフェニル)-2-メチルプロパナール	(4S)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	3-メトキシ-4-(2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)安息香酸
(R)-(6-フルオロ-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)(4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-3-メトキシフェニル)メタノン	(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	3-メトキシ-4-(2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)安息香酸
(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)(4-(イソプロポキシメチル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン	4-(イソプロポキシメチル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-イソプロポキシ-3-メトキシ安息香酸
(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)(4-(イソプロポキシメチル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン	4-(イソプロポキシメチル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)安息香酸
(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-メトキシフェニル)(4-(イソプロポキシメチル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン	4-(イソプロポキシメチル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-メトキシ安息香酸
(3-(ヒドロキシメチル)-4-イソプロポキシフェニル)(4-(イソプロポキシメチル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン	4-(イソプロポキシメチル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	3-(ヒドロキシメチル)-4-イソプロポキシ安息香酸
(8-フルオロ-4-(トリジュウテリオメトキシメチル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-メチルフェニル)メタノン	8-フルオロ-4-(トリジュウテリオメトキシメチル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-メチル安息香酸

10

20

30

## 【 0 2 4 1】

## 【化 7 0 - 1 2】

生成物	アミン	カルボン酸
(8-フルオロ-4-(トリジュウテリオメトキシメチル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)メタノン	8-フルオロ-4-(トリジュウテリオメトキシメチル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)安息香酸
(8-フルオロ-4-(メトキシメチル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)メタノン	8-フルオロ-4-(トリジュウテリオメトキシメチル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-イソプロポキシ-3-メトキシ安息香酸
[3-フルオロ-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)フェニル]-[(4R)-7-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン	(4R)-7-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	3-フルオロ-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)安息香酸
[3-フルオロ-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)フェニル]-[(4S)-7-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン	(4S)-7-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	3-フルオロ-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)安息香酸
[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-(5-イソプロピルスルホニル-6-メチル-2-ピリジル)メタノン	(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	5-イソプロピルスルホニル-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸
[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-(4-イソブチルスルホニルフェニル)メタノン	(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-イソブチルスルホニル安息香酸

## 【 0 2 4 2】

10

20

30

## 【化 7 0 - 1 3】

生成物	アミン	カルボン酸
[(4R)-4-エトキシ-6-フルオロ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-(4-イソプロピルスルホニルフェニル)メタノン	(4R)-4-エトキシ-6-フルオロ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-イソプロピルスルホニル安息香酸
5-[(4R)-4-エトキシ-6-フルオロ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボニル]-2-イソプロピルスルホニル-ベンゾニトリル	(4R)-4-エトキシ-6-フルオロ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	3-シアノ-4-イソプロピルスルホニル-安息香酸
[(4R)-4-エトキシ-6-フルオロ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-(4-イソブチルスルホニルフェニル)メタノン	(4R)-4-エトキシ-6-フルオロ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-イソブチルスルホニル安息香酸
[4-(ジフルオロメチルスルホニル)フェニル]-[(4R)-4-エトキシ-6-フルオロ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン	(4R)-4-エトキシ-6-フルオロ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-(ジフルオロメチルスルホニル)安息香酸
[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メタノン	(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	2-(トリフルオロメトキシ)安息香酸
(3-フルオロ-4-イソプロポキシ-フェニル)-[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン	(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	3-フルオロ-4-イソプロポキシ-安息香酸
[3-フルオロ-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)フェニル]-[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン	(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	3-フルオロ-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)安息香酸
(5-エチル-2-ピリジル)-[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン	(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	5-エチルピリジン-2-カルボン酸

10

20

30

## 【 0 2 4 3】

## 【化 7 0 - 1 4】

生成物	アミン	カルボン酸
(5-エトキシ-2-ピリジル)-[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ビペリジン]-1'-イル]メタノン	(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ビペリジン]	5-エトキシピリジン-2-カルボン酸
[5-(シクロプロピルメチルスルホニル)-2-ピリジル]-(6-フルオロ-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ビペリジン]-1'-イル)メタノン	6-フルオロ-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ビペリジン]	5-(シクロプロピルメチルスルホニル)ピリジン-2-カルボン酸
[4-(ジフルオロメトキシ)-3-メトキシ-フェニル]-[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ビペリジン]-1'-イル]メタノン	(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ビペリジン]	4-(ジフルオロメトキシ)-3-メトキシ-安息香酸
(4-エチル-3-メトキシ-フェニル)-[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ビペリジン]-1'-イル]メタノン	(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ビペリジン]	4-エチル-3-メトキシ-安息香酸
[5-(シクロブチルメチルスルホニル)-2-ピリジル]-[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ビペリジン]-1'-イル]メタノン	(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ビペリジン]	5-(シクロブチルメチルスルホニル)ピリジン-2-カルボン酸
(3-ヒドロキシ-4-イソプロポキシ-フェニル)-[(4R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ビペリジン]-1'-イル]メタノン	(4R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ビペリジン]	3-ヒドロキシ-4-イソプロポキシ-安息香酸
[(4R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ビペリジン]-1'-イル]-(2-メトキシ-6-メチル-3-ピリジル)メタノン	(4R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ビペリジン]	2-メトキシ-6-メチル-ピリジン-3-カルボン酸
[(4R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ビペリジン]-1'-イル]-(8-キノリル)メタノン	(4R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ビペリジン]	キノリン-8-カルボン酸

10

20

30

## 【 0 2 4 4】

## 【化 7 0 - 1 5】

生成物	アミン	カルボン酸
(6-イソプロポキシ-3-ピリジル)-[(4R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン	(4R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	6-イソプロポキシピリジン-3-カルボン酸
[4-(ジフルオロメトキシ)-3-メトキシ-フェニル]-[(4R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン	(4R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-(ジフルオロメトキシ)-3-メトキシ-安息香酸
[3-フルオロ-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)フェニル]-[(4R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン	(4R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	3-フルオロ-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)安息香酸
(3-フルオロ-4-イソプロポキシ-フェニル)-[(4R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン	(4R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	3-フルオロ-4-イソプロポキシ-安息香酸
(2-フルオロ-4-イソプロポキシ-フェニル)-[(4R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン	(4R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	2-フルオロ-4-イソプロポキシ-安息香酸
(4-エチル-3-メトキシ-フェニル)-[(4R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン	(4R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-エチル-3-メトキシ-安息香酸
(4-イソプロポキシ-2-メチル-フェニル)-[(4R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン	(4R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-イソプロポキシ-2-メチル-安息香酸
(4-エトキシ-3-フルオロ-フェニル)-[(4R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン	(4R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-エトキシ-3-フルオロ-安息香酸

10

20

30

## 【 0 2 4 5】

## 【化 7 0 - 1 6】

生成物	アミン	カルボン酸
(4-イソプロポキシ-3-メチル-フェニル)-[(4R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン	(4R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-イソプロポキシ-3-メチル-安息香酸
(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-フェニル)-[(4R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン	(4R)-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-ヒドロキシ-3-メトキシ-安息香酸
[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-(4-イソプロピルスルフィニルフェニル)メタノン	(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-イソプロピルスルフィニル安息香酸
[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-(4-イソプロピルスルファニルフェニル)メタノン	(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-イソプロピルスルファニル安息香酸
N-[4-[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボニル]フェニル]プロパン-2-スルホンアミド	(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	4-(イソプロピルスルホニル-アミノ)安息香酸
5-[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボニル]-2-イソプロポキシ-ベンゾニトリル	(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	3-シアノ-4-イソプロポキシ-安息香酸
[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-(5-ヒドロキシ-2-ピリジル)メタノン	(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	5-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸

10

20

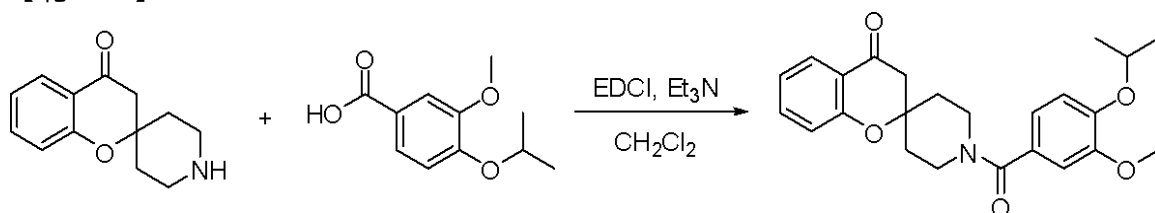
30

(4-イソプロポキシ-3-メトキシ-フェニル)-(4-メトキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン

工程 1: 1'-(4-イソプロポキシ-3-メトキシ-ベンゾイル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン

## 【 0 2 4 6】

## 【化 7 1】



40

## 【 0 2 4 7】

スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン (3.26 g, 12.9 mmol)、4-イソプロポキシ-3-メトキシ-安息香酸 (2.97 g, 14.1 mmol)、 $\text{Et}_3\text{N}$  (6.50 mL, 46.6 mmol)、および EDCI (2.71 g, 14.1 mmol) を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (35 mL) 中で合わせた。この反応混合物を室温で 16

50



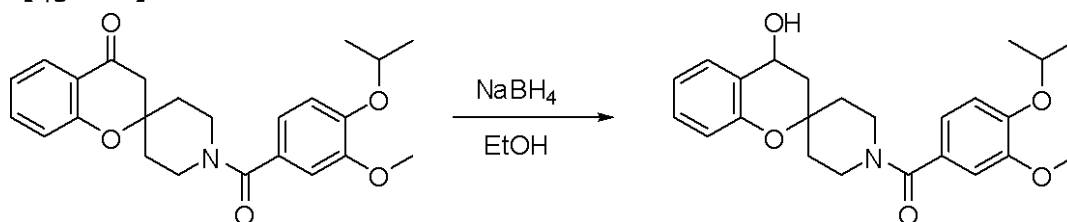
時間撹拌した。この反応混合物を塩酸の1 M溶液で3回洗浄し、その後、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で3回洗浄し、その後、塩化ナトリウムの飽和水溶液で3回洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートして乾固させて、1' - (4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - ベンゾイル)スピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 4 - オン (5.14 g, 97%) を淡黄色固体として得た。ESI - MS  $m/z$  計算値 409.2, 実測値 410.5 ( $M + 1$ )<sup>+</sup>; 保持時間: 1.61分 (3分間の実行)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) 7.73 (dd,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.66 - 7.51 (m, 1H), 7.14 - 6.88 (m, 5H), 4.59 (hept,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.38 - 3.82 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.87 (s, 2H), 2.06 - 1.62 (m, 4H), 1.26 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H)。

## 【0248】

工程2: (4 - ヒドロキシスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - (4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - フェニル)メタノン

## 【0249】

## 【化72】



## 【0250】

1' - (4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - ベンゾイル)スピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 4 - オン (1.74 g, 4.24 mmol) を EtOH (10 mL) に溶解させた。NaBH<sub>4</sub> (80 mg, 2.1 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を室温で6時間撹拌した。次いで、この反応混合物を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液と酢酸エチルとの間で分配した。その層を分離し、そしてその有機層を塩化ナトリウムの飽和水溶液で洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートして乾固させて、(4 - ヒドロキシスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - (4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - フェニル)メタノン (1.45 g, 83%) を白色固体として得た。ESI - MS  $m/z$  計算値 411.2, 実測値 412.5 ( $M + 1$ )<sup>+</sup>; 保持時間: 1.47分 (3分間の実行)。

## 【0251】

以下の化合物を、上に報告した手順を使用して調製した:

## 【0252】

## 【化 7 3】

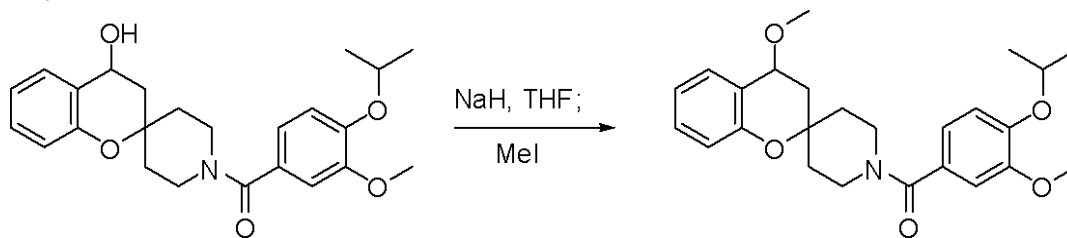
ケトン	アルコール
1'-(2-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル)スピロ[クロマン-2,4'- -ピペリジン]-4-オン	(4-ヒドロキスピロ[クロマン-2,4'- -ピペリジン]-1'-イル)(2-(トリフル オロメトキシ)フェニル)メタノン
1'-(2-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル)スピロ[クロマン-2,4'- -ピペリジン]-4-オン	(2-(ジフルオロメトキシ)フェニル) (4-ヒドロキスピロ[クロマン-2,4'- -ピペリジン]-1'-イル)メタノン
2-イソプロポキシ-5-(4-オキソスピロ[クロマン-2,4'- -ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ベンゾニトリル	5-(4-ヒドロキスピロ[クロマン- 2,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニ ル)-2-イソプロポキシベンゾニト リル

10

工程 3 : ( 4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - フェニル ) - ( 4 - メトキシスピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ) メタノン

## 【 0 2 5 3 】

## 【化 7 4】



20

## 【 0 2 5 4 】

バイアルに、( 4 - ヒドロキスピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ) - ( 4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - フェニル ) メタノン ( 5 0 m g , 0 . 1 2 m m o l ) および T H F ( 1 m L ) を加えた。このバイアルを 0 ° C まで冷却し、その後、NaH ( 7 . 3 m g , 0 . 1 8 m m o l , 6 0 % ) を添加した。この混合物を 1 0 分間攪拌し、その後、MeI ( 5 1 m g , 0 . 3 6 m m o l ) を添加した。この混合物を一晩攪拌し、その後、これを濾過し、そして濃縮した。その残渣を D M F に溶解させ、そして分取 H P L C ( 2 0 % から 9 9 % の M e O H : H <sub>2</sub> O ) により精製して、( 4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - フェニル ) - ( 4 - メトキシスピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ) メタノンを得た。E S I - M S m / z 計算値 4 2 5 . 2 , 実測値 4 2 6 . 3 ( M + 1 ) <sup>+</sup> ; 保持時間 : 1 . 8 1 分 ( 3 分間の実行 ) 。

30

## 【 0 2 5 5 】

以下の化合物を、上で報告した手順を使用して調製した :

## 【 0 2 5 6 】

## 【化 7 5 - 1】

生成物	ハロゲン化アルキル
(4-エトキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル) (4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)メタノン	ヨードエタン
(4-(シクロプロピルメトキシ)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)メタノン	(ヨードメチル)シクロプロパン
(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)(4-(ピリジン-3-イルメトキシ)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン	3-(ブロモメチル)ピリジン臭化水素酸塩
(4-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)メタノン	2-ブロモ-N,N-ジエチルエタンアミン臭化水素酸塩
(4-シクロプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)メタノン	ブロモシクロプロパン
(R)-(6-フルオロ-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)メタノン	2-ブロモプロパン
(4-(アリルオキシ)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)メタノン	臭化アリル
(4'-イソプロポキシ-3',4'-ジヒドロスピロ[ピペリジン-4,2'-ピラノ[3,2-c]ピリジン]-1'-イル)(4-イソプロポキシ-3-メチルフェニル)メタノン	2-ブロモプロパン
(4'-イソプロポキシ-3',4'-ジヒドロスピロ[ピペリジン-4,2'-ピラノ[2,3-c]ピリジン]-1'-イル)(4-イソプロポキシ-3-メチルフェニル)メタノン	2-ブロモプロパン
2-(1'-(4-イソプロポキシ-3-メトキシベンゾイル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-イルオキシ)ベンゾニトリル	2-フルオロベンゾニトリル

10

20

30

## 【 0 2 5 7 】

## 【化 7 5 - 2】

生成物	ハロゲン化アルキル
(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)(4-(ピリジン-3-イルオキシ)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン	3-フルオロピリジン
5-(1'-(4-イソプロポキシ-3-メトキシベンゾイル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-イルオキシ)ニコチノニトリル	5-フルオロニコチノニトリル

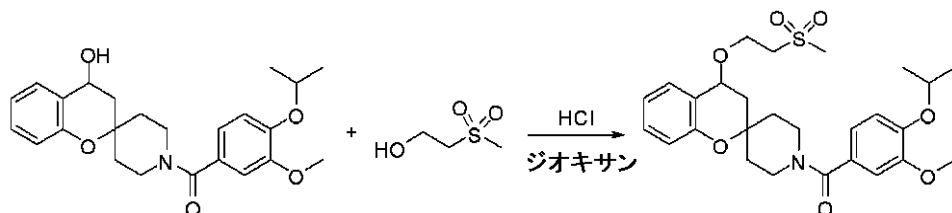
40

(4-イソプロポキシ-3-メトキシ-フェニル)-[4-(2-メチルスルホニルエトキシ)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン

## 【 0 2 5 8 】

50

## 【化 7 6】



バイアルに、(4-ヒドロキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)-(4-イソプロポキシ-3-メトキシ-フェニル)メタノン(21mg, 0.050mmol)、2-(メチルスルホニル)エタノール(19mg, 0.15mmol)、ジオキサン(0.5mL)、およびHCl(38μL, 0.15mmol, ジオキサン中4.0M)を加えた。この混合物を65℃で6時間加熱し、その後、これを濾過し、そして分取HPLC(20%から99%のMeOH:H<sub>2</sub>O)により精製して、(4-イソプロポキシ-3-メトキシ-フェニル)-[4-(2-メチルスルホニルエトキシ)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノンを得た。ESI-MS m/z 計算値517.2, 実測値518.1(M+1)<sup>+</sup>; 保持時間: 1.63分(3分間の実行)。

10

## 【0259】

以下の化合物を、上に報告した手順を使用して調製した：

20

## 【0260】

## 【化 7 7】

生成物	アルコール
(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)(4-((S)-1-メトキシプロパン-2-イルオキシ)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン	(S)-1-メトキシプロパン-2-オール
(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)(4-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン	(R)-テトラヒドロフラン-3-オール
(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)(4-((R)-1-メトキシプロパン-2-イルオキシ)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン	(R)-1-メトキシプロパン-2-オール
(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)(4-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン	(S)-テトラヒドロフラン-3-オール
(4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メタノン	プロパン-2-オール
(2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)(4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン	プロパン-2-オール
2-イソプロポキシ-5-(4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ベンゾニトリル	プロパン-2-オール
(4-シクロブトキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)メタノン	シクロブタノール
(4-tert-ブチル-3-メトキシフェニル)(4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン	プロパン-2-オール
(4-ブromo-3-メトキシフェニル)(4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン	プロパン-2-オール
(2S)-2-(1'-(4-イソプロポキシ-3-メトキシベンゾイル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-イルオキシ)プロパン酸メチル	(S)-2-ヒドロキシプロパン酸メチル

10

20

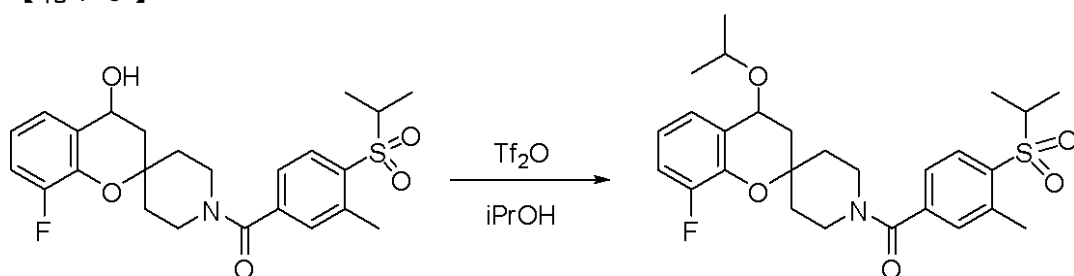
30

( 8 - フルオロ - 4 - イソプロポキシ - スピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ) - ( 4 - イソプロピルスルホニル - 3 - メチル - フェニル ) メタノン

【 0 2 6 1】

40

## 【化 7 8】



【 0 2 6 2】

( 8 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - スピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' -

50

-イル)-(4-イソプロピルスルホニル-3-メチル-フェニル)メタノン(134 mg, 0.29 mmol)のiPrOH(0.5 mL)中の溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸トリフルオロメチルスルホニル(8.2 mg, 4.9  $\mu$ L, 0.029 mmol)を添加した。この溶液をマイクロ波照射下110 で30分間加熱した。1時間静置した後に、この反応混合物を濾過して、結晶性白色固体を集めた。これをDMFに溶解させ、そしてUVで誘発されるHPLC(UV-triggered HPLC)により精製して、(8-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)-(4-イソプロピルスルホニル-3-メチル-フェニル)メタノンを無色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 1H), 6.86 (td, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 14.2 Hz, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 1H), 3.67 - 3.20 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.32 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.18 - 1.94 (m, 3H), 1.79 (dd, J = 25.7, 10.1 Hz, 2H), 1.57 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.28 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 1.22 (s, 3H)。ESI-MS m/z 計算値503.21417, 実測値504.4 (M+1)<sup>+</sup>; 保持時間: 1.88分間。

10

20

## 【0263】

以下の化合物を、上で報告した手順を使用して調製した:

(8-フルオロ-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)-(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)メタノン;

(8-フルオロ-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)-(4-(イソプロピルスルホニル)フェニル)メタノン。

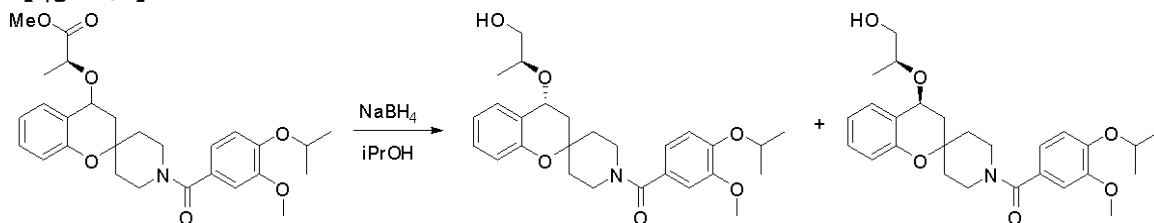
## 【0264】

((R)-4-((S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イルオキシ)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)-(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)メタノンおよび((S)-4-((S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イルオキシ)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)-(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)メタノン

30

## 【0265】

## 【化79】



40

## 【0266】

((2S)-2-[1'-(4-イソプロポキシ-3-メトキシ-ベンゾイル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-イル]オキシプロパン酸メチル(20 mg, 0.040 mmol)を含むバイアルに、iPrOH(2 mL)およびNaBH<sub>4</sub>(4.6 mg, 0.12 mmol)を添加した。この混合物を周囲温度で3時間撹拌した。この混合物を濾過し、そして分取HPLC(20%から99%のMeOH:H<sub>2</sub>O)により精製して、((R)-4-((S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イルオキシ)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)-(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)メタノン[ESI-MS m/z 計算値469.3, 実測値470.5 (M+1)<sup>+</sup>; 保持時間: 1.64分(3分間の実行)]および((S)-4-((S)-1

50

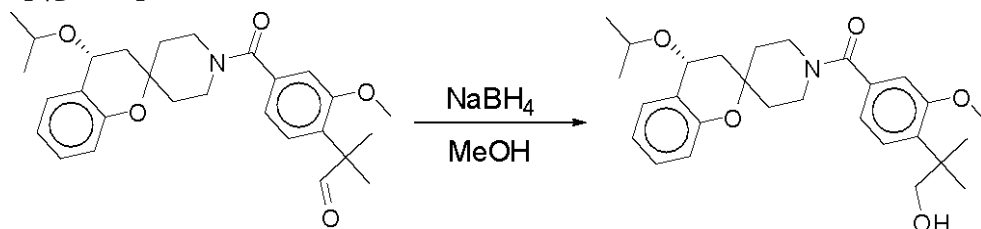
- ヒドロキシプロパン - 2 - イルオキシ)スピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)(4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシフェニル)メタノン [ESI - MS  $m/z$  計算値 469.3, 実測値 470.5 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; 保持時間: 1.58分(3分間の実行)]を得た。

【0267】

(R) - (4 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 3 - メトキシフェニル)(4 - イソプロポキシスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)メタノン

【0268】

【化80】



【0269】

水素化ホウ素ナトリウム(26.8mg, 0.7mmol)を、(R) - 2 - (4 - (4 - イソプロポキシスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルカルボニル) - 2 - メトキシフェニル) - 2 - メチルプロパナール(110mg, 0.24mmol)のメタノール中の溶液に室温で添加した。30分後、この混合物を濾過し、そして濃縮し、そして質量により誘発されるHPLC(mass triggered HPLC)(10%から99%)ACN:H<sub>2</sub>Oにより、改質剤を用いずに精製した。ESI - MS  $m/z$  計算値 467.4, 実測値 468.6 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; 保持時間: 5.85分(15分間の実行)。

【0270】

以下の化合物を、上で報告した手順を使用して調製した:

(S) - (4 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 3 - メトキシフェニル)(4 - イソプロポキシスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)メタノン;

(R) - (6 - フルオロ - 4 - イソプロポキシスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)(4 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 3 - メトキシフェニル)メタノン。

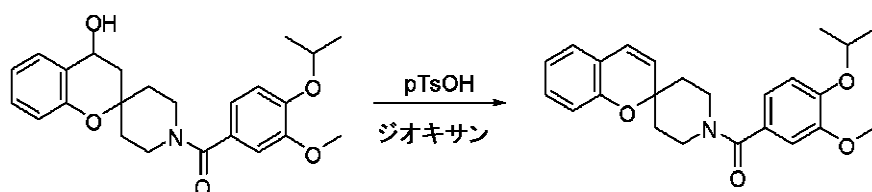
【0271】

(4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシフェニル)(4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)メタノン

工程1: (4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - スピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル - メタノン

【0272】

【化81】



(4 - ヒドロキシスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - (4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - フェニル)メタノン(1.45g, 3.52mmol)をジオキサン(10mL)に溶解させた。4 - メチルベンゼンスルホン酸水和物(771mg, 4.05mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を90℃で2時間加熱した。

次いで、この反応混合物を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液と酢酸エチルとの間で分配した。その酢酸エチルの層を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で2回洗浄し、塩化ナトリウムの飽和水溶液で1回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートして乾固させて、(4-イソプロポキシ-3-メトキシ-フェニル)-スピロ[クロメン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル-メタノン(1.40g, 99%)を淡黄色油状物として得た。ESI-MS  $m/z$  計算値393.2, 実測値394.5 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; 保持時間: 1.85分(3分間の実行)。

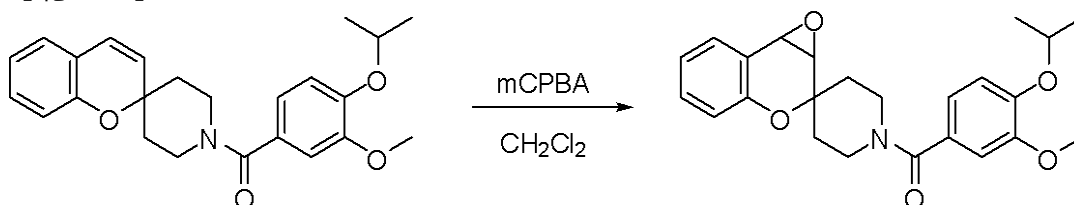
【0273】

工程2: (1a, 7b-ジヒドロスピロ[オキシレノ[2,3-c]クロメン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)メタノン

10

【0274】

【化82】



【0275】

20

(4-イソプロポキシ-3-メトキシ-フェニル)-スピロ[クロメン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル-メタノン(180mg, 0.458mmol)およびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4mL)にmCPBA(154mg, 0.686mmol)を添加し、そしてこの混合物を25℃で2時間撹拌した。この反応混合物を水性亜硫酸ナトリウムでクエンチし、そして30分間撹拌した。この混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した(2回)。合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そしてエバポレートした。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(10%から70%の酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、(1a, 7b-ジヒドロスピロ[オキシレノ[2,3-c]クロメン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)メタノンを無色油状物として得た。

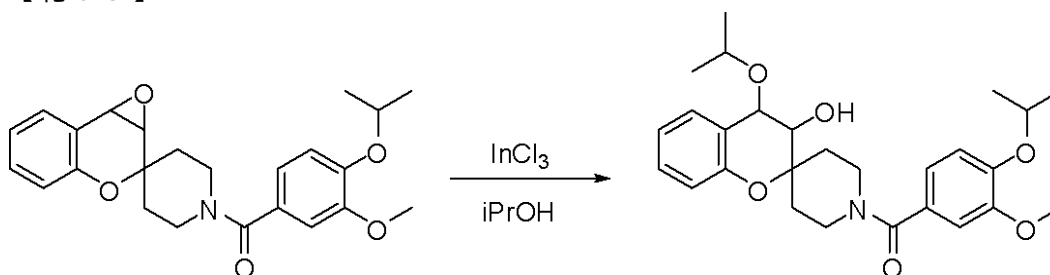
30

【0276】

工程3: (3-ヒドロキシ-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)メタノン

【0277】

【化83】



40

【0278】

(1a, 7b-ジヒドロスピロ[オキシレノ[2,3-c]クロメン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)メタノン(27mg, 0.066mmol)にiPrOH(720μL, 9.40mmol)を添加し、その後、InCl<sub>3</sub>(10.1mg, 0.0459mmol)を添加した。この混合物を2時間撹拌し、その後、これを濾過し、そして分取HPLC(20%から99%のMeOH:H<sub>2</sub>O)により精製して、(4-イソプロポキシ-3-メトキシ-フェニル)-[(3S, 4R)-4-イソプロポキシ-3-メトキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペ

50



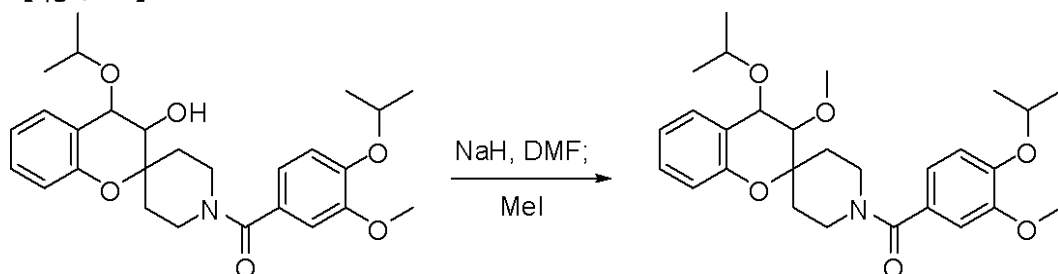
リジン] - 1' - イル]メタノン (33 mg, 14%) を白色固体として得た。ESI-MS  $m/z$  計算値 469.3, 実測値 470.5 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; 保持時間: 1.71 分 (3 分間の実行)。

【0279】

工程 4: (4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシフェニル) (4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)メタノン

【0280】

【化 84】



10

【0281】

(4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - [(3S, 4R) - 4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - スピロ - [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル]メタノン (33 mg, 0.07 mmol) に、DMF (1 mL)、NaH (20 mg, 0.50 mmol)、および MeI (31  $\mu$ L, 0.50 mmol) を添加した。この混合物を周囲温度で 30 分間攪拌し、その後、これを濾過し、そして分取 HPLC (20% から 99% の MeOH : H<sub>2</sub>O) により精製して、(4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシフェニル) (4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)メタノンを得た。ESI-MS  $m/z$  計算値 483.3, 実測値 484.5 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; 保持時間: 1.92 分 (3 分間の実行)。

20

【0282】

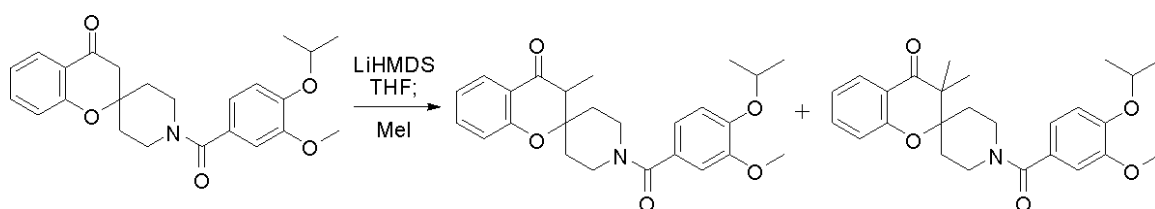
(4 - ヒドロキシ - 3 - メチルスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) (4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシフェニル)メタノンおよび (4 - ヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) (4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシフェニル)メタノン

30

工程 1: 1' - (4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシベンゾイル) - 3 - メチルスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 4 - オンおよび 1' - (4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシベンゾイル) - 3, 3 - ジメチルスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 4 - オン

【0283】

【化 85】



40

【0284】

1' - (4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - ベンゾイル)スピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 4 - オン (265 mg, 0.647 mmol) および THF (3.0 mL) の混合物を -78℃ まで冷却し、そして 10 分間攪拌した。LiHMDS (650  $\mu$ L, THF 中 1.0 M, 0.65 mmol) を滴下により添加し、そしてこの混合物を -78℃ 30 分間攪拌した。0.5 mL の THF に溶解させた MeI (41  $\mu$ L, 0.65 mmol) を -78℃ で添加し、そしてこの反応混合物を室温まで一晩温めた。この反応混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl でクエンチし、そして EtOAc で抽出した (3 回)。合わせ

50

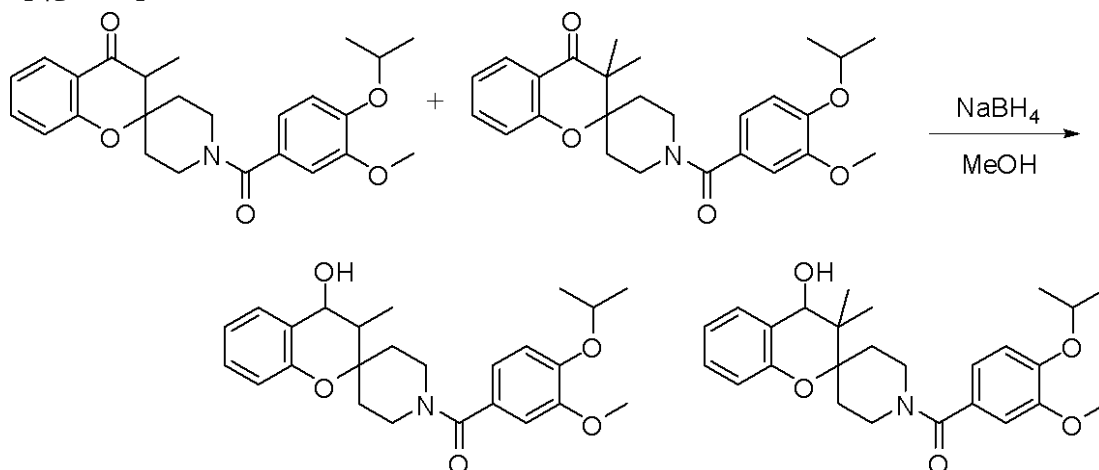
た有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そしてエバポレートして、1' - (4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシベンゾイル) - 3 - メチルスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 4 - オンと1' - (4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシベンゾイル) - 3, 3 - ジメチルスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 4 - オンとの混合物を得た。

【0285】

工程2: (4 - ヒドロキシ - 3 - メチルスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) (4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシフェニル) メタノンおよび (4 - ヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) (4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシフェニル) メタノン

【0286】

【化86】



【0287】

1' - (4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシベンゾイル) - 3 - メチルスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 4 - オンおよび1' - (4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシベンゾイル) - 3, 3 - ジメチルスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 4 - オンの、MeOH (5 mL) 中の、0 に冷却した混合物に、NaBH<sub>4</sub> (50 mg, 1.3 mmol) を添加した。この反応混合物を30分間かけて室温まで温めた。その溶媒をエバポレートし、そしてその残渣を飽和NH<sub>4</sub>Clでクエンチした。この混合物を酢酸エチルで抽出した (3回)。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そしてエバポレートした。その残渣を分取HPLC (20%から99%のMeOH:H<sub>2</sub>O) により精製して、(4 - ヒドロキシ - 3 - メチルスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) (4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシフェニル) メタノン (ESI-MS m/z 計算値425.2, 実測値426.3 (M+1)<sup>+</sup>; 保持時間: 1.56分 (3分間の実行))、および (4 - ヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) (4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシフェニル) メタノン (ESI-MS m/z 計算値439.2, 実測値440.3 (M+1)<sup>+</sup>; 保持時間: 1.63分 (3分間の実行)) を得た。

【0288】

(4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシフェニル) (4 - イソプロポキシ - 3 - メチルスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) メタノン

【0289】

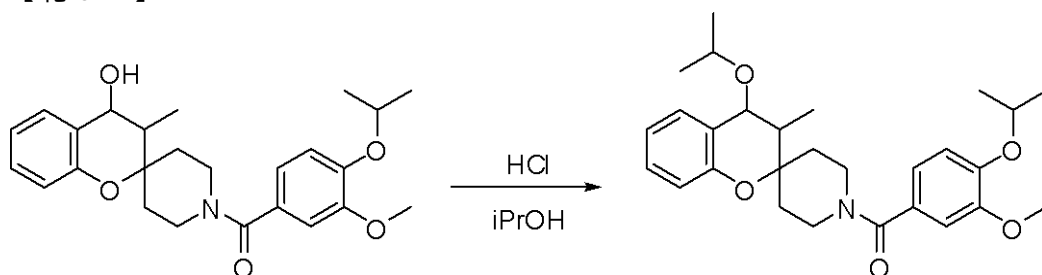
10

20

30

40

## 【化 8 7】



## 【 0 2 9 0 】

(4-ヒドロキシ-3-メチルスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)(4-イソプロポキシ-3-メトキシ-フェニル)メタノン(265 mg, 0.647 mmol)および*i*PrOH(495  $\mu$ L, 6.47 mmol)にHCl(16  $\mu$ L, ジオキサン中4.0 M, 0.064 mmol)を添加した。この反応混合物を65 で5時間加熱した。この混合物を濾過し、そして分取HPLC(20%から99%のMeOH:H<sub>2</sub>O)により精製して、(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)(4-イソプロポキシ-3-メチルスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノンを白色固体として得た。ESI-MS  $m/z$  計算値467.3, 実測値468.5 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; 保持時間: 2.06分(3分間の実行)。

10

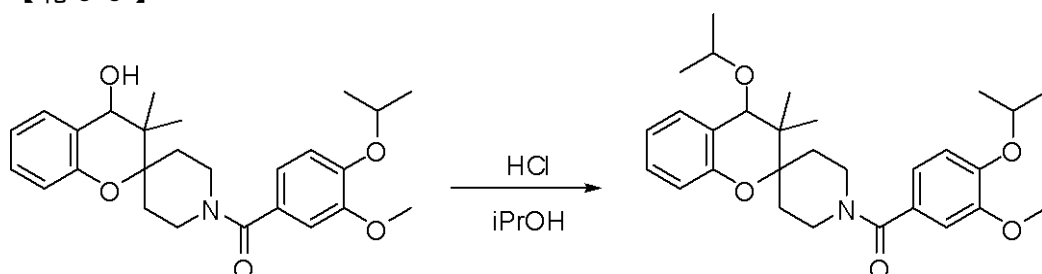
## 【 0 2 9 1 】

(4-イソプロポキシ-3,3-ジメチルスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)メタノン

20

## 【 0 2 9 2 】

## 【化 8 8】



30

## 【 0 2 9 3 】

(4-ヒドロキシ-3,3-ジメチルスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)メタノン(265 mg, 0.647 mmol)および*i*PrOH(495  $\mu$ L, 6.47 mmol)にHCl(16  $\mu$ L, ジオキサン中4.0 M, 0.064 mmol)を添加した。この反応混合物を65 で5時間加熱した。この混合物を濾過し、そして分取HPLC(20%から99%のMeOH:H<sub>2</sub>O)により精製して、(4-イソプロポキシ-3,3-ジメチルスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)メタノンを白色固体として得た。ESI-MS  $m/z$  計算値481.3, 実測値482.5 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; 保持時間: 2.13分(3分間の実行)。

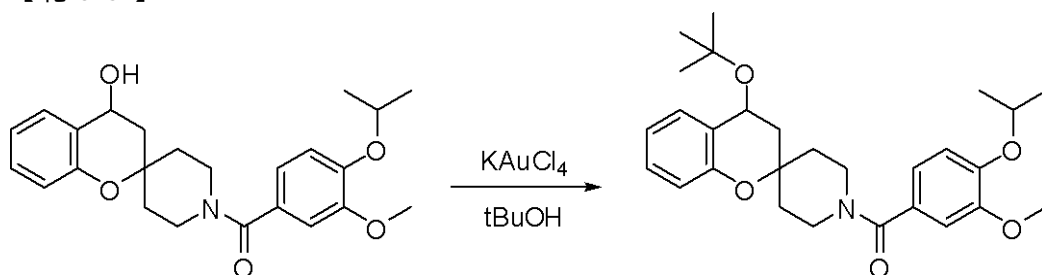
40

## 【 0 2 9 4 】

(4-tert-ブトキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)-(4-イソプロポキシ-3-メトキシ-フェニル)メタノン

## 【 0 2 9 5 】

## 【化 89】



## 【0296】

tBuOH (630  $\mu$ L) 中の (4 - ヒドロキスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - (4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - メタノン (65 mg, 0.16 mmol) に、KAuCl<sub>4</sub> (1.6 mg, 0.0079 mmol) を添加した。この混合物を密封し、そして70 で48時間加熱した。この混合物を濾過し、そして分取HPLC (20%から99%のMeOH : H<sub>2</sub>O) に供して、(4 - tert - ブトキシスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - (4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシフェニル) - メタノンを得た。ESI - MS m/z 計算値 467.3, 実測値 468.3 (M + 1)<sup>+</sup>; 保持時間: 2.13分 (3分間の実行)。

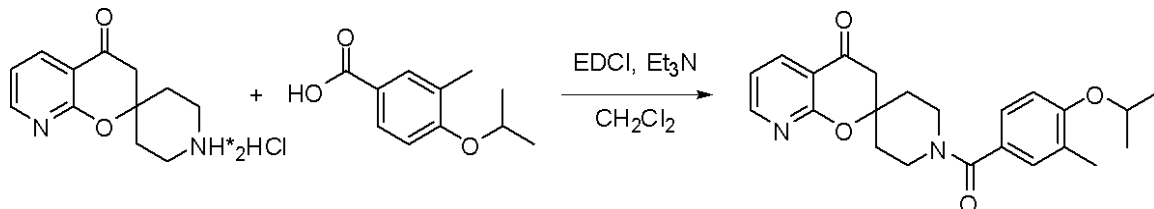
## 【0297】

(4' - イソプロポキシ - 3', 4' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 2' - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン] - 1 - イル) (4 - イソプロポキシ - 3 - メチルフェニル) メタノン

工程1: 1 - (4 - イソプロポキシ - 3 - メチルベンゾイル) スピロ [ピペリジン - 4, 2' - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン] - 4' (3' H) - オン

## 【0298】

## 【化 90】



## 【0299】

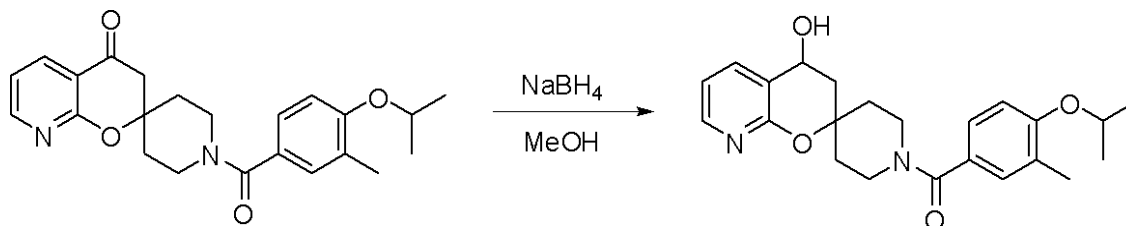
スピロ [3H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 2, 4' - ピペリジン] - 4 - オン二塩酸塩 (264 mg, 0.900 mmol)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL) および Et<sub>3</sub>N (505  $\mu$ L, 3.62 mmol) の混合物を室温で10分間撹拌した。4 - イソプロポキシ - 3 - メチル安息香酸 (176 mg, 0.900 mmol) を添加し、そしてこの混合物を5分間撹拌した。EDCI (191 mg, 1.00 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を室温で14時間撹拌した。この反応混合物を塩酸の1M溶液 (3 x 3 mL) で3回洗浄し、その後、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液 (3 x 3 mL) で3回洗浄し、その後、塩化ナトリウムの飽和水溶液 (3 x 3 mL) で3回洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートして乾固させた。この粗製生成物を、ヘキサン中0%から100%の酢酸エチルの勾配を利用するシリカゲルで精製して、1 - (4 - イソプロポキシ - 3 - メチルベンゾイル) スピロ [ピペリジン - 4, 2' - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン] - 4' (3' H) - オンを黄色粘性固体として得た。ESI - MS m/z 計算値 394.2, 実測値 395.3 (M + 1)<sup>+</sup>; 保持時間: 1.51分 (3分間の実行)。

## 【0300】

工程2: (4' - ヒドロキシ - 3', 4' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 2' - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン] - 1 - イル) (4 - イソプロポキシ - 3 - メチルフェニル) メタノン

【0301】

【化91】



【0302】

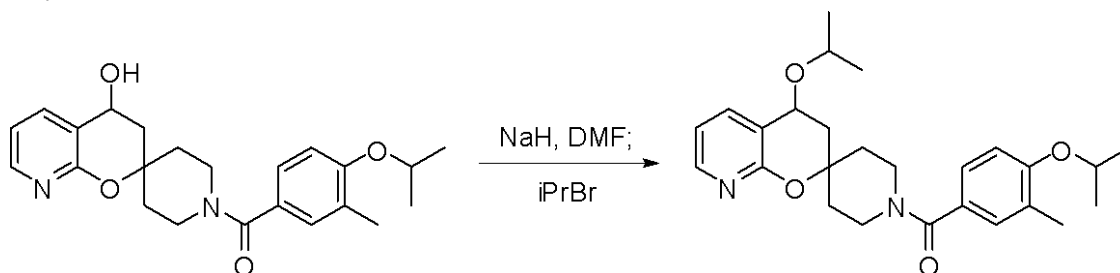
MeOH (5.8 mL) 中の 1 - (4 - イソプロポキシ - 3 - メチルベンゾイル) スピロ [ピペリジン - 4, 2' - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン] - 4' (3' H) - オン (302 mg, 0.760 mmol) に、NaBH<sub>4</sub> (51.4 mg, 1.36 mmol) を添加し、そしてこの混合物を室温で 35 分間撹拌した。この反応混合物を NH<sub>4</sub>Cl の飽和水溶液 (3 mL) でクエンチした。水 (3 mL) をこの混合物に添加し、そしてこれを酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてその溶媒を減圧下でエバポレートして、(4' - ヒドロキシ - 3', 4' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 2' - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン] - 1 - イル) (4 - イソプロポキシ - 3 - メチルフェニル) メタノンを得た。ESI - MS m/z 計算値 396.2, 実測値 397.3 (M + 1)<sup>+</sup>; 保持時間: 1.17 分 (3 分間の実行)。

【0303】

工程 3: (4' - イソプロポキシ - 3', 4' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 2' - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン] - 1 - イル) (4 - イソプロポキシ - 3 - メチルフェニル) メタノン

【0304】

【化92】



【0305】

(4' - ヒドロキシ - 3', 4' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 2' - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン] - 1 - イル) (4 - イソプロポキシ - 3 - メチルフェニル) メタノン (280 mg, 0.71 mmol) および DMF (2 mL) の混合物に、N<sub>2</sub> 雰囲気下で、NaH (85 mg, 2.13 mmol) を添加し、そしてこの混合物を室温で 10 分間撹拌した。2 - ブロモプロパン (638 μl, 6.79 mmol) および 4 - ジメチルアミノピリジン (0.14 mmol) を添加し、そしてこの混合物を 35 °C で撹拌した。この反応物に、さらに 6 回、NaH および 2 - ブロモプロパンを再度入れた。MeOH をこの反応物に添加し、そしてこの混合物を濾過した。その溶媒を減圧下でエバポレートし、そしてその残渣を酢酸エチル (10 mL) に溶解させ、次いで水 (5 mL)、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液 (5 mL)、および塩化ナトリウムの飽和水溶液 (5 mL) で洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてその溶媒を減圧下でエバポレートして混合物を得、これを、ヘキサン中 0% から 100% の酢酸エチルの勾配を利用するシリカゲルで精製して、(4' - イソプロポキシ - 3', 4' - ジヒドロスピロ [ピペリジン - 4, 2' - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン] - 1 - イル) (4 - イソプロポキシ - 3 - メチルフェニル) メタノン (75 mg, 23%) を黄色固体として得た。ESI - MS m/z 計算値 438.3, 実測値 439.5 (M + 1)<sup>+</sup>; 保持時間: 4

． 0 1 分（ 1 5 分間の実行）。<sup>1</sup> H NMR（ 4 0 0 M H z , D M S O） 8 . 1 4 - 8 . 0 3（ m , 1 H） , 7 . 7 0（ d , J = 6 . 8 H z , 1 H） , 7 . 2 7 - 7 . 1 8（ m , 2 H） , 7 . 0 7 - 6 . 9 0（ m , 2 H） , 4 . 7 1 - 4 . 5 6（ m , 2 H） , 4 . 3 5 - 3 . 1 8（ m , 5 H） , 2 . 2 6 - 2 . 1 5（ m , 1 H） , 2 . 1 4（ s , 3 H） , 1 . 9 9 - 1 . 6 5（ m , 5 H） , 1 . 2 9（ d , J = 6 . 0 H z , 6 H） , 1 . 2 2（ d , J = 6 . 0 H z , 3 H） , 1 . 1 5（ d , J = 6 . 1 H z , 3 H）。

【 0 3 0 6 】

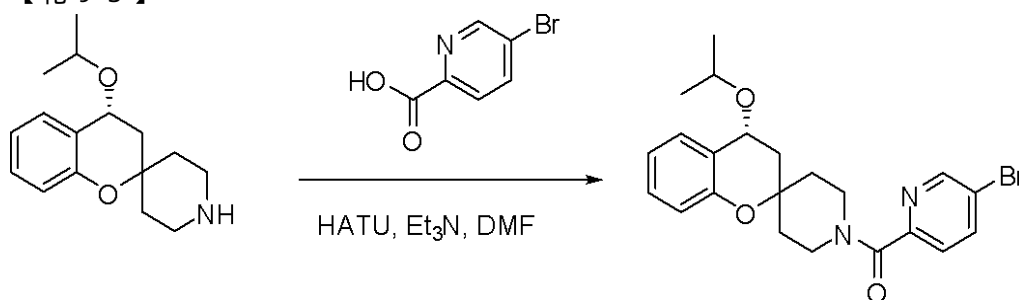
（ 4 ' - イソプロポキシ - 3 ' , 4 ' - ジヒドロスピロ [ ピペリジン - 4 , 2 ' - ピラノ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ] - 1 - イル）（ 4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシフェニル）メタノンを、上に記載された手順と類似の手順に従って調製した。この粗製生成物を、ヘキサン中 0 % から 1 0 0 % の酢酸エチルの勾配を利用するシリカゲルで精製して、黄色固体（ 6 7 m g , 7 % ）を得た。E S I - M S m / z 計算値 4 5 4 . 3 , 実測値 4 5 5 . 7（ M + 1 ）<sup>+</sup> ; 保持時間： 3 . 0 5 分（ 1 5 分間の実行）。<sup>1</sup> H NMR（ 4 0 0 M H z , D M S O） 8 . 1 5 - 8 . 0 4（ m , 1 H） , 7 . 7 0（ d , J = 7 . 4 H z , 1 H） , 7 . 0 6 - 6 . 8 9（ m , 4 H） , 4 . 6 7 - 4 . 5 0（ m , 2 H） , 4 . 3 4 - 3 . 8 1（ m , 2 H） , 3 . 7 7（ s , 3 H） , 3 . 6 7 - 3 . 2 1（ m , 3 H） , 2 . 2 5 - 2 . 1 2（ m , 1 H） , 2 . 0 4 - 1 . 6 7（ m , 5 H） , 1 . 2 6（ d , J = 6 . 0 H z , 6 H） , 1 . 2 2（ d , J = 6 . 0 H z , 3 H） , 1 . 1 5（ d , J = 6 . 1 H z , 3 H）。

【 0 3 0 7 】

（ R ） - （ 5 - ブロモピリジン - 2 - イル）（ 4 - イソプロポキシスピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル）メタノン

【 0 3 0 8 】

【 化 9 3 】



【 0 3 0 9 】

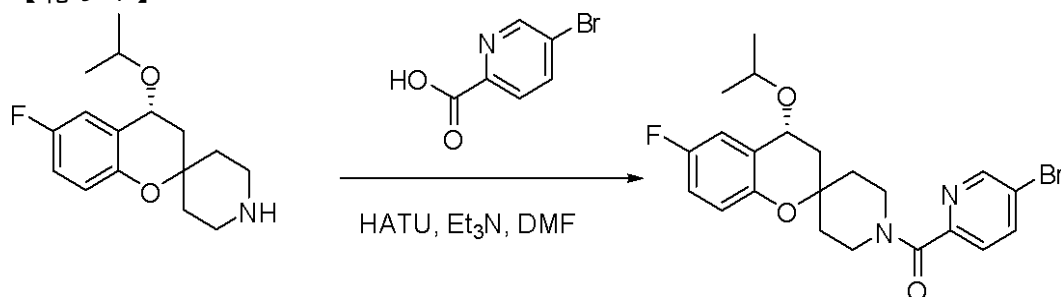
2 5 0 m L の丸底フラスコに、 5 - ブロモピリジン - 2 - カルボン酸（ 2 . 1 g , 1 0 . 2 m m o l ） , H A T U（ 3 . 9 g , 1 0 . 2 m m o l ） , D M F（ 3 0 m L ） , およびトリエチルアミン（ 4 . 1 m L , 2 9 . 1 m m o l ）を加えた。この反応物を 1 0 分間攪拌した。（ 4 R ） - 4 - イソプロポキシスピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ]（ 2 . 5 g , 9 . 7 m m o l ）（ 1 0 m L の D M F に溶解させた）を添加し、そしてこの反応物を室温で 1 時間攪拌した。1 c m s により、この反応が完了したことが分かったので、この反応をブラインでクエンチした。この混合物を E t O A c で 3 回抽出し、そしてその有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そしてエバポレートした。その粗製反応混合物をカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中（ 0 % から 3 0 % ）の E t O A c ）により精製してた。（ 5 - ブロモ - 2 - ピリジル） - [（ 4 R ） - 4 - イソプロポキシスピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル]メタノン（ 3 . 3 g , 7 7 % ）が濃厚な黄色油状物として単離され、これは、ジクロロメタン中 1 2 % の E t O A c でカラムから溶出した。E S I - M S m / z 計算値 4 4 4 . 1 , 実測値 4 4 5 . 1（ M + 1 ）<sup>+</sup> ; 保持時間： 1 . 9 2 分（ 3 分間の実行）。

## 【0310】

(R) - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) (6 - フルオロ - 4 - イソプロポキシスピロ [クロマン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル) メタノン

## 【0311】

## 【化94】



10

## 【0312】

100 mL の丸底フラスコに、5 - ブロモピリジン - 2 - カルボン酸 (721 mg, 3.6 mmol)、HATU (1.4 g, 3.6 mmol)、DMF (10 mL)、およびトリethylアミン (1.0 g, 1.4 mL, 10.2 mmol) を加えた。この反応物を10分間攪拌し、次いで (4R) - 6 - フルオロ - 4 - イソプロポキシ - スピロ [クロマン - 2 , 4' - ピペリジン] (949 mg, 3.4 mmol) の DMF (10 mL) 中の溶液を添加し、そしてこの反応物を室温で3時間攪拌した。1 cm s により、この反応が完了したことが分かったので、この反応をブラインでクエンチした。この反応物を EtOAc で3回抽出し、そしてその有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そしてエバポレートした。その粗製反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 (0% から 60%) の EtOAc) により精製した。その生成物は、ジクロロメタン中 25% の EtOAc で溶出する。(5 - ブロモ - 2 - ピリジル) - [(4R) - 6 - フルオロ - 4 - イソプロポキシ - スピロ [クロマン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル] メタノン (920 mg, 58%) を、桃色油状物として単離した。ESI - MS m/z 計算値 462.1, 実測値 465.0 (M + 1)<sup>+</sup>; 保持時間: 1.95 分 (3 分間の実行)。

20

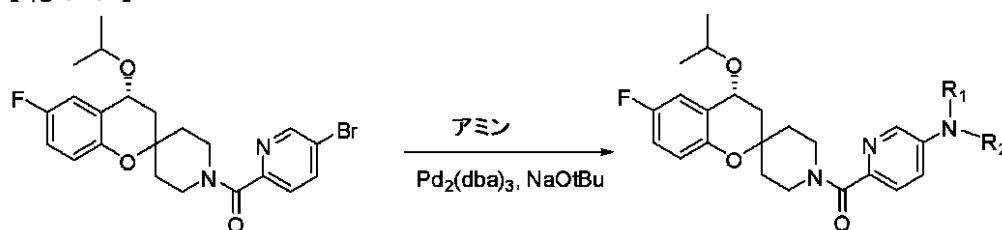
## 【0313】

バッチごとのカップリング手順

30

## 【0314】

## 【化95】



攪拌棒を備え付けた 2 mL のマイクロ波バイアルに、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (3.6 mg, 0.004 mmol)、Xantphos (6.9 mg, 0.12 mmol)、およびナトリウム tert - ブトキシド (19.2 mg, 0.2 mmol) を加えた。この反応バイアルにキャップをし、そして窒素でパージした。(R) - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) (6 - フルオロ - 4 - イソプロポキシスピロ [クロマン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル) メタノン (46.3 mg, 0.1 mmol) の THF (0.5 mL) 中の溶液を添加し、その後、上記アミン (0.2 mmol) を添加した。この反応物を予熱した 80 °C の油浴に入れ、そして一晩攪拌した。この反応物をこの油浴から外し、そして室温まで冷却した。この反応物を DMF (0.5 mL) で希釈し、そしてフリットで濾過したその粗製反応混合物を、(10% から 99%) の ACN : H<sub>2</sub>O での 0.1% の HCl 改質剤を用いる HPLC により精製した。

40

## 【0315】

50

以下の化合物を、上記一般手順によって、適切な臭化物およびアミンを使用して調製した。

【 0 3 1 6 】

[ ( 4 R ) - 6 - フルオロ - 4 - イソプロポキシ - スピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ] - ( 5 - モルホリノ - 2 - ピリジル ) メタノン ;

[ ( 4 R ) - 6 - フルオロ - 4 - イソプロポキシ - スピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ] - [ 5 - ( プロピルアミノ ) - 2 - ピリジル ] メタノン ;

[ ( 4 R ) - 6 - フルオロ - 4 - イソプロポキシ - スピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ] - [ 5 - ( イソプロピルアミノ ) - 2 - ピリジル ] メタノン ;

[ ( 4 R ) - 6 - フルオロ - 4 - イソプロポキシ - スピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ] - [ 5 - [ イソプロピル ( メチル ) アミノ ] - 2 - ピリジル ] メタノン ;

10

[ 5 - ( t e r t - ブチルアミノ ) - 2 - ピリジル ] - [ ( 4 R ) - 6 - フルオロ - 4 - イソプロポキシ - スピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ] メタノン ;

[ ( 4 R ) - 6 - フルオロ - 4 - イソプロポキシ - スピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ] - [ 5 - [ ( 2 S ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ] - 2 - ピリジル ] メタノン ;

[ ( 4 R ) - 6 - フルオロ - 4 - イソプロポキシ - スピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ] - [ 5 - ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ピリジル ] メタノン ;

20

[ ( 4 R ) - 6 - フルオロ - 4 - イソプロポキシ - スピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ] - [ 5 - ( 3 - メチルスルホニルアゼチジン - 1 - イル ) - 2 - ピリジル ] メタノン ;

[ ( 4 R ) - 6 - フルオロ - 4 - イソプロポキシ - スピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ] - [ 5 - ( 4 - メトキシ - 1 - ピペリジル ) - 2 - ピリジル ] メタノン ;

[ 5 - [ 2 - ジメチルアミノエチル ( メチル ) アミノ ] - 2 - ピリジル ] - [ ( 4 R ) - 6 - フルオロ - 4 - イソプロポキシ - スピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ] メタノン ;

30

[ ( 4 R ) - 6 - フルオロ - 4 - イソプロポキシ - スピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ] - [ 5 - [ ( 3 - メチルオキセタン - 3 - イル ) アミノ ] - 2 - ピリジル ] メタノン ;

[ ( 4 R ) - 6 - フルオロ - 4 - イソプロポキシ - スピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ] - [ 5 - [ ( 2 R ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ] - 2 - ピリジル ] メタノン ;

[ ( 4 R ) - 6 - フルオロ - 4 - イソプロポキシ - スピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ] - [ 5 - ( 4 - メチル - 1 - ピペリジル ) - 2 - ピリジル ] メタノン ;

[ ( 4 R ) - 6 - フルオロ - 4 - イソプロポキシ - スピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ] - [ 5 - [ [ ( 1 S ) - 1 - メチルプロピル ] アミノ ] - 2 - ピリジル ] メタノン ;

40

[ ( 4 R ) - 6 - フルオロ - 4 - イソプロポキシ - スピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ] - [ 5 - [ [ ( 1 R ) - 1 - メチルプロピル ] アミノ ] - 2 - ピリジル ] メタノン ;

[ ( 4 R ) - 4 - イソプロポキシスピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ] - ( 5 - ピロリジン - 1 - イル - 2 - ピリジル ) メタノン ;

( 5 - ( 2 , 6 - ジメチルモルホリノ ) ピリジン - 2 - イル ) ( ( 4 R ) - 6 - フルオロ - 4 - イソプロポキシスピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ) メタノン ;

50



(5 - (3 - エチルモルホリノ)ピリジン - 2 - イル)((4R) - 6 - フルオロ - 4 - イソプロポキシスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)メタノン;  
 ((4R) - 6 - フルオロ - 4 - イソプロポキシスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)(5 - (2 - メチルピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)メタノン;

(5 - (2 - オキサ - 5 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 5 - イル)ピリジン - 2 - イル)((4R) - 6 - フルオロ - 4 - イソプロポキシスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)メタノン;

((4R) - 6 - フルオロ - 4 - イソプロポキシスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)(5 - (3 - メチルピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)メタノン。

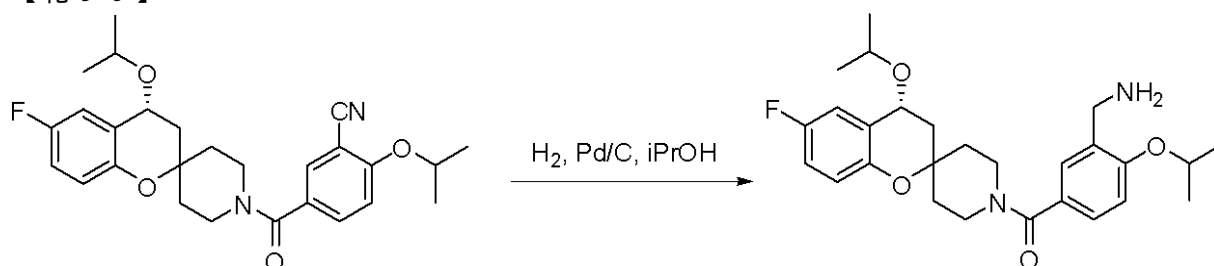
10

## 【0317】

((4R) - (3 - (アミノメチル) - 4 - イソプロポキシフェニル)(6 - フルオロ - 4 - イソプロポキシスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)メタノン

## 【0318】

## 【化96】



20

## 【0319】

100 mL のフラスコに、5 - [(4R) - 6 - フルオロ - 4 - イソプロポキシ - スピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボニル] - 2 - イソプロポキシ - ベンゾニトリル (450 mg, 0.97 mmol)、C担持Pd (湿潤、Degussa) (127 mg) およびイソプロパノール (10 mL) を加えた。この反応物を窒素でパージし、そして水素のバルーンを取り付けた。この反応物を40℃で一晩加熱し、そして1 cm sにより生成物が示された。この反応物を濾過し、そしてその溶媒をエバポレートした。その粗製反応混合物を(10%から99%)のACN:H<sub>2</sub>Oでの改質剤を用いないhplcにより精製した。ESI-MS m/z 計算値470.2, 実測値471.2 (M+1)<sup>+</sup>; 保持時間: 1.6分(3分間の実行)。

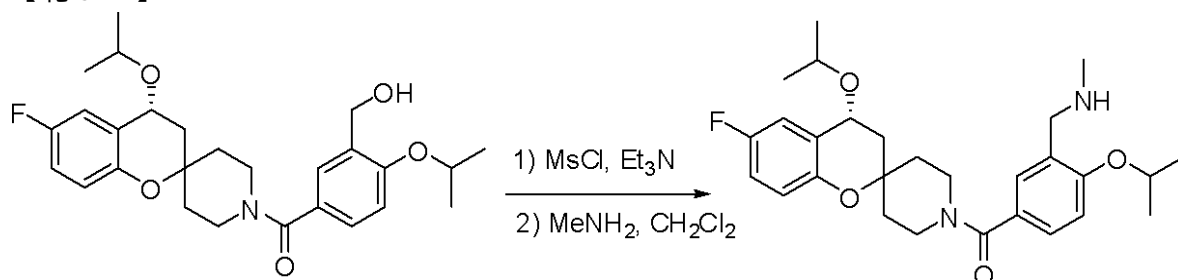
30

## 【0320】

((R) - (6 - フルオロ - 4 - イソプロポキシスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)(4 - イソプロポキシ - 3 - ((メチルアミノ)メチル)フェニル)メタノン

## 【0321】

## 【化97】



40

## 【0322】

25 mL の丸底フラスコに、[(4R) - 6 - フルオロ - 4 - イソプロポキシ - スピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] - [3 - (ヒドロキシメチル) - 4

50

- イソプロポキシ - フェニル ] メタノン ( 200 mg , 0.42 mmol ) およびジクロロメタン ( 2 mL ) を加え、そしてこの反応物を 0℃ まで冷却した。トリエチルアミン ( 177  $\mu$ L , 1.3 mmol ) を添加し、その後、メタンスルホニルクロリド ( 36  $\mu$ L , 0.47 mmol ) を添加し、そしてこの反応物を 1 時間攪拌し、この間に 25℃ まで温まった。

【 0323 】

10 mL の丸底フラスコに、1 mL の上記反応混合物を加え、そしてメチルアミンを添加した。この反応物を室温で 1 時間攪拌し、そして 1 cm s によれば完了した。この反応物を濾過し、そして ( 10% から 99% ) の ( ACN : H<sub>2</sub>O ) での HPLC により精製した。ESI - MS m/z 計算値 484.27374 , 実測値 485.6 ( M + 1 )<sup>+</sup> ; 保持時間 : 1.64 分 ( 3 分間の実行 ) 。

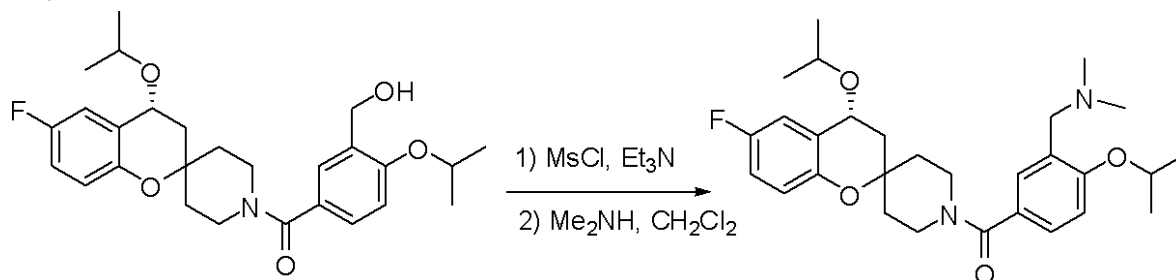
10

【 0324 】

( R ) - ( 3 - ( (ジメチルアミノ)メチル) - 4 - イソプロポキシフェニル ) ( 6 - フルオロ - 4 - イソプロポキシスピロ [ クロマン - 2 , 4' - ピペリジン ] - 1' - イル ) メタノン

【 0325 】

【 化 98 】



20

【 0326 】

25 mL の丸底フラスコに、[ ( 4 R ) - 6 - フルオロ - 4 - イソプロポキシ - スピロ [ クロマン - 2 , 4' - ピペリジン ] - 1' - イル ] - [ 3 - ( ヒドロキシメチル ) - 4 - イソプロポキシ - フェニル ] メタノン ( 200 mg , 0.42 mmol ) およびジクロロメタン ( 2 mL ) を加え、そしてこの反応物を 0℃ まで冷却した。トリエチルアミン ( 177  $\mu$ L , 1.27 mmol ) を添加し、その後、メタンスルホニルクロリド ( 36  $\mu$ L , 0.47 mmol ) を添加し、そしてこの反応物を 1 時間攪拌し、この間に 25℃ まで温まった。

30

【 0327 】

10 mL の丸底フラスコに、1 mL の上記反応混合物を加え、そしてジメチルアミン ( 318  $\mu$ L の THF 中 2 M の溶液 , 0.64 mmol ) を添加した。この反応物を室温で 1 時間攪拌した。この反応物を濾過し、そして ( 10% から 99% ) の ( ACN : H<sub>2</sub>O ) での HPLC により精製した。ESI - MS m/z 計算値 498.3 , 実測値 499.5 ( M + 1 )<sup>+</sup> ; 保持時間 : 1.63 分 ( 3 分間の実行 ) 。

【 0328 】

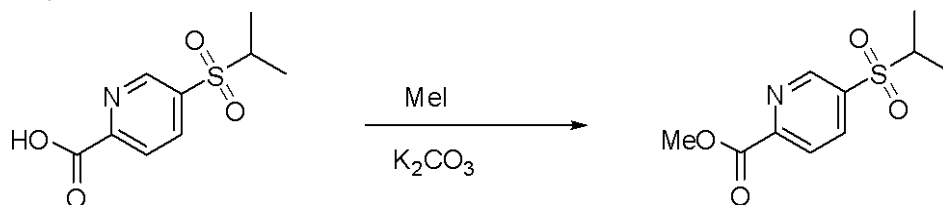
( R ) - ( 6 - フルオロ - 4 - イソプロポキシスピロ [ クロマン - 2 , 4' - ピペリジン ] - 1' - イル ) ( 5 - ( イソプロピルスルホニル ) - 6 - メチルピリジン - 2 - イル ) メタノン

40

工程 1 : 5 - イソプロピルスルホニルピリジン - 2 - カルボン酸メチル

【 0329 】

## 【化 9 9】



## 【0330】

100 mL の丸底フラスコに、5 - イソプロピルスルホニルピリジン - 2 - カルボン酸 (300 mg, 1.3 mmol)、炭酸カリウム (360 mg, 2.6 mmol) および DMF (6 mL) を加え、そしてこの反応物を 10 分間撹拌した。ヨードメタン (89  $\mu$ L, 1.4 mmol) を添加し、そしてこの反応物を室温で 1 時間撹拌した。この反応をブラインでクエンチした。この反応物を EtOAc で 3 回抽出し、そしてその有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そしてエバポレートした。5 - イソプロピルスルホニルピリジン - 2 - カルボン酸メチル (310 mg) を単離し、これを精製せずに次の工程で使用した。

10

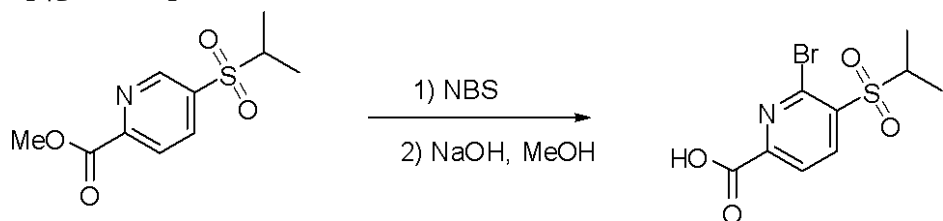
## 【0331】

工程 2 : 6 - ブロモ - 5 - イソプロピルスルホニル - ピリジン - 2 - カルボン酸メチル

## 【0332】

## 【化 100】

20



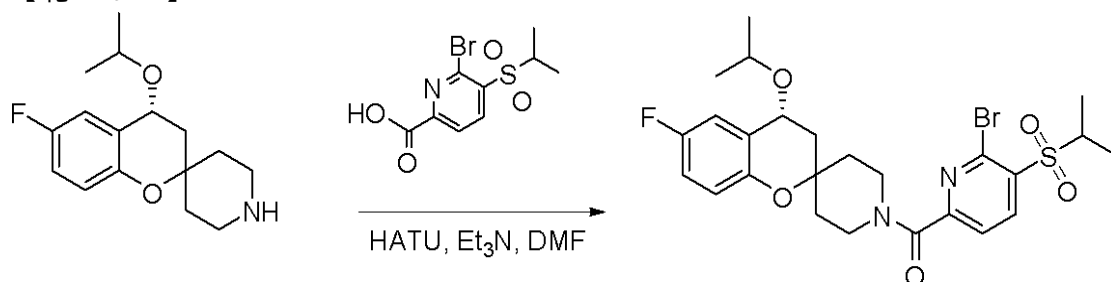
## 【0333】

20 mL のマイクロ波バイアルに、5 - イソプロピルスルホニルピリジン - 2 - カルボン酸メチル (310 mg)、N - ブロモスクシンイミド (2.3 g, 13 mmol)、クロロホルム (6 mL)、およびメタノール (1.5 mL) を加え、そしてこの反応容器を密封した。この反応物を 80 °C で 24 時間加熱し、そしてこの反応は、ほんの部分的な転換および出発物質を示した。この反応を止め、そして 25 °C まで温めた。この反応物を濾過し、そして (1% から 99%) の ACN : H<sub>2</sub>O での 0.1% の TFA を用いる HPLC により精製した。6 - ブロモ - 5 - イソプロピルスルホニル - ピリジン - 2 - カルボン酸メチル (131 mg, 31%) をオフホワイトの固体として単離した。

30

## 【0334】

## 【化 101】



40

## 【0335】

工程 3 : (R) - (6 - ブロモ - 5 - (イソプロピルスルホニル)ピリジン - 2 - イル) (6 - フルオロ - 4 - イソプロボキシスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) メタノン

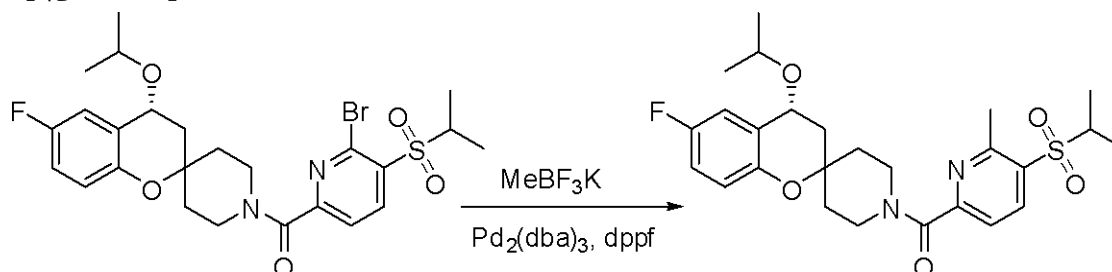
丸底フラスコに、6 - ブロモ - 5 - (イソプロピルスルホニル)ピコリン酸 (48 mg

50

, 0.16 mmol), HATU (60 mg, 0.16 mmol), DMF (1 mL), およびトリエチルアミン (62  $\mu$ L, 0.45 mmol) を加え、そしてこの反応物を室温で10分間撹拌した。(R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン] (42 mg, 0.15 mmol) を添加し、そしてこの反応物を室温で1時間撹拌した。この反応物を濾過し、そしてこの粗製反応混合物を(10%から99%)のACN:H<sub>2</sub>Oでの改質剤を用いないHPLCにより精製した。ESI-MS m/z 計算値569.4, 実測値571.2 (M+1)<sup>+</sup>; 保持時間: 1.96分(3分間の実行)。

【0336】

【化102】



10

【0337】

工程4: [(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-イル]-(5-イソプロピルスルホニル-6-メチル-2-ピリジル)メタノン

20

マイクロ波バイアルに、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (6.4 mg, 0.007 mmol), dppf (7.7 mg, 0.014 mmol), カリウムトリフルオロ(メチル)ボラヌイド (25 mg, 0.21 mmol), およびTHF (3 mL) を加え、そしてこの反応物を窒素でバージした。THF (0.3 mL) に溶解させた(6-ブロモ-5-イソプロピルスルホニル-2-ピリジル)-[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン (40 mg, 0.07024 mmol) を添加し、その後、炭酸カリウム (210  $\mu$ Lの3M, 0.63 mmol) を添加した。この反応物を80℃で一晩加熱した。LCMSにより、この反応は生成物を示した。この反応物を濾過し、そしてエバポレートした。この粗製反応混合物を、(10%から99%)のACN:H<sub>2</sub>Oでの改質剤を用いないHPLCにより精製した。ESI-MS m/z 計算値504.2, 実測値505.2 (M+1)<sup>+</sup>; 保持時間: 1.84分(3分間の実行)。

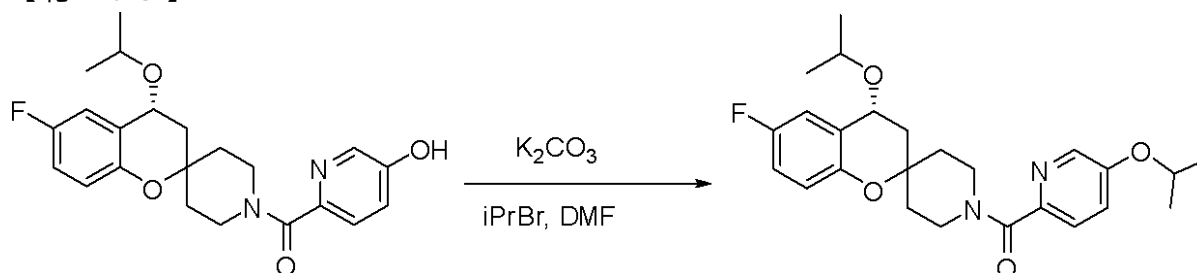
30

【0338】

[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-イル]-(5-イソプロポキシ-2-ピリジル)メタノン

【0339】

【化103】



40

【0340】

[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-イル]-(5-ヒドロキシ-2-ピリジル)メタノン (41 mg, 0.10 mmol) を含むバイアルに、DMF (1 mL) を添加し、その後、炭酸カリウム (42 mg, 0.30 mmol) を添加した。この反応物を10分間撹拌し、次いで、2-

50

ブロモプロパン (28  $\mu$ L, 0.31 mmol) を添加した。この反応物を一晩撹拌した。この反応物を濾過し、そして (10% から 99%) の ACN : H<sub>2</sub>O での改質剤を用いない hplc により精製した。[(4R)-6-フルオロ-4-イソプロポキシ-スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-(5-イソプロポキシ-2-ピリジル)メタノン (24 mg, 52%) を黄色油状物として単離した。ESI-MS  $m/z$  計算値 442.2, 実測値 443.4 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; 保持時間: 1.96 分 (3 分間の実行)。

【0341】

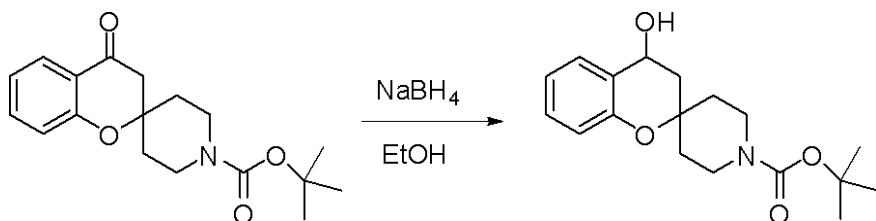
1'-(4-イソプロポキシ-3-メトキシベンゾイル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-3-オン

10

工程 1: 4-ヒドロキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸 tert-ブチル

【0342】

【化104】



20

【0343】

4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸 tert-ブチル (5.00 g, 15.8 mmol) の EtOH (25 mL) 中の溶液を、NaBH<sub>4</sub> (435 mg, 11.5 mmol) の EtOH (7.4 mL) 中の懸濁物に、45 分間かけてゆっくりと添加した。次いで、この反応混合物を 75 °C で 2 時間加熱した。この反応混合物をエバポレートして乾固させ、そしてその残渣を酢酸エチルと重炭酸ナトリウムの飽和水溶液との間で分配した。その層を分離し、そしてその有機層を塩化ナトリウムの飽和水溶液で洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートして乾固させて、4-ヒドロキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸 tert-ブチルを白色固体として得た。ESI-MS  $m/z$  計算値 319.2, 実測値 320.5 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; 保持時間: 1.63 分 (3 分間の実行)。

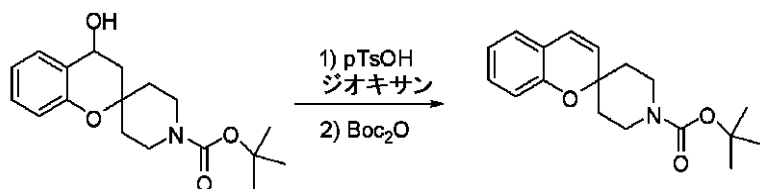
30

【0344】

工程 2: スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸 tert-ブチル

【0345】

【化105】



40

4-ヒドロキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸 tert-ブチル (5.00 g, 15.8 mmol) をジオキサン (30 mL) に溶解させた。4-メチルベンゼンスルホン酸水和物 (3.34 g, 17.6 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を 60 °C で 1 時間加熱した。4-メチルベンゼンスルホン酸水和物 (3.34 g, 17.6 mmol) のさらなるアリコートを追加し、そしてこの反応混合物を 90 °C で 1 時間加熱した。この反応混合物をエバポレートして乾固させ、そしてその残渣を酢酸エチルと 1 M の塩酸水溶液との間で分配した。その層を分離し、そしてその有機層を 1 M の塩酸水溶液で 3 回洗浄した。合わせた水層を、水酸化ナトリウムの 6 M の水溶液

50

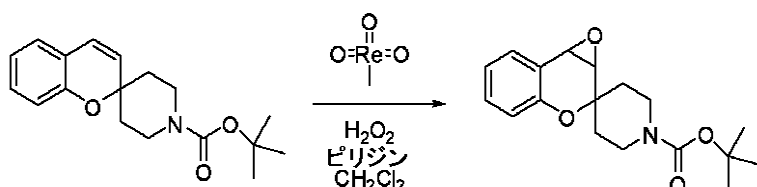
を用いて塩基性にした。次いで、この溶液を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートして乾固させて、赤色油状物を得た。次いで、この油状物をトリエチルアミン(4.40 mL, 31.5 mmol)および $\text{Boc}_2\text{O}$ (3.80 mL, 16.5 mmol)を含有するジクロロメタン(30 mL)に溶解させ、そしてこの反応混合物を室温で10分間撹拌した。この反応混合物を塩酸の1 Mの溶液で3回洗浄し、その後、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で3回洗浄し、その後、塩化ナトリウムの飽和水溶液で3回洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートして乾固させた。その粗製物質を、ヘキサン中0%から25%の酢酸エチルの勾配を利用するシリカゲルで精製して、スピロ[クロメン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸tert-ブチル(3.73 g, 78%)を無色油状物として得た。ESI-MS m/z 計算値301.2, 実測値302.5 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; 保持時間: 2.14分(3分間の実行)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) 7.12 (td, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.91 - 6.79 (m, 2H), 6.48 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.75 - 3.63 (m, 2H), 3.30 - 3.11 (m, 2H), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 1.68 - 1.53 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)。

【0346】

工程3: 1a, 7b-ジヒドロスピロ[オキシレノ[2,3-c]クロメン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸tert-ブチル

【0347】

【化106】



スピロ[クロメン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸tert-ブチル(3.73 g, 12.4 mmol)およびメチル(トリオキソ)レニウム(61.7 mg, 0.250 mmol)を、ジクロロメタン(34 mL)中で合わせた。この反応混合物を、窒素の雰囲気下で0℃まで冷却し、そしてピリジン(250 μL, 3.1 mmol)を、この混合物にゆっくりと添加した。次いで、過酸化水素(3.5 mLの30% w/v, 3.1 mmol)を滴下の様式で添加し、そして得られた混合物を0℃で10分間撹拌した。次いで、この反応混合物を室温で16時間撹拌した。次亜塩素酸ナトリウム(2.50 mLの6.15% w/v, 2.07 mmol)(Chloroxブランドの化学漂白剤)を添加し、そしてこの反応混合物を10分間撹拌した。次いで、この反応混合物を氷に注ぎ、そしてジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機物を塩化ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートして乾固させて、スピロ[1a, 7b-ジヒドロオキシレノ[2,3-c]クロメン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸tert-ブチル(4.07 g, 99%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) 7.46 (dd, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.27 (td, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 1H), 3.82 - 3.69 (m, 1H), 3.72 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.29 - 3.12 (m, 1H), 3.11 - 2.88 (m, 1H), 1.87 -

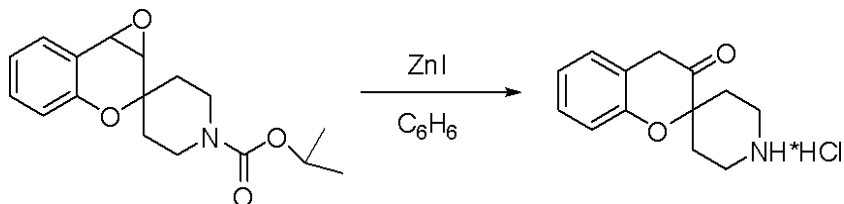
1.80 (m, 2H), 1.68 - 1.55 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.38 - 1.28 (m, 1H)。

【0348】

工程4：スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-3-オン塩酸塩

【0349】

【化107】



10

【0350】

スピロ[1a, 7b-ジヒドロオキシレノ[2,3-c]クロメン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸tert-ブチル(650mg, 2.05mmol)を無水ベンゼン(6.5mL)に溶解させた。ヨウ化亜鉛(275mg, 0.860mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を遮光し、そして室温で25時間撹拌した。次いで、この反応混合物を濾過し、エバポレートして乾固させ、そしてその残渣をジオキサン中のHCl(3.0mLの4.0M, 12mmol)で処理した。この反応混合物を5分間静置し、その後、これを濃縮して、スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-3-オン塩酸塩を得た。ESI-MS m/z 計算値217.1, 実測値218.5(M+1)<sup>+</sup>; 保持時間: 0.83分(3分間の実行)。

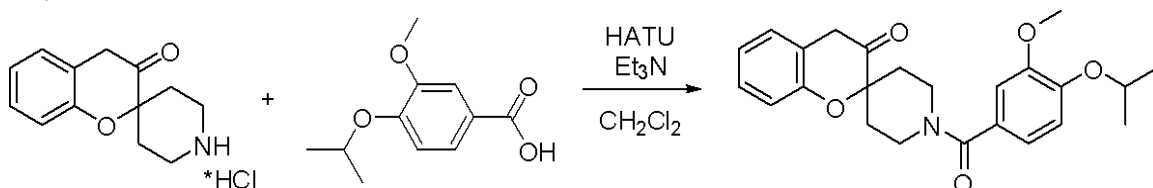
20

【0351】

工程5：1'-(4-イソプロポキシ-3-メトキシベンゾイル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-3-オン

【0352】

【化108】



30

【0353】

粗製スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-3-オン塩酸塩(520mg, 2.05mmol)、4-イソプロポキシ-3-メトキシ安息香酸(431mg, 2.05mmol)、Et<sub>3</sub>N(856μL, 6.14mmol)、およびHATU(779mg, 2.05mmol)を、ジクロロメタン(5mL)中で合わせた。この反応混合物を室温で1時間撹拌し、次いで、エバポレートして乾固させた。その粗製物質を、ヘキサン中0%から50%の酢酸エチルの勾配を利用するシリカゲルで精製した。この半精製した1'-(4-イソプロポキシ-3-メトキシベンゾイル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-3-オン(462mg, 55%)をさらに精製せずに、次の工程で利用した。ESI-MS m/z 計算値409.2, 実測値410.5(M+1)<sup>+</sup>; 保持時間: 1.79分(3分間の実行)。

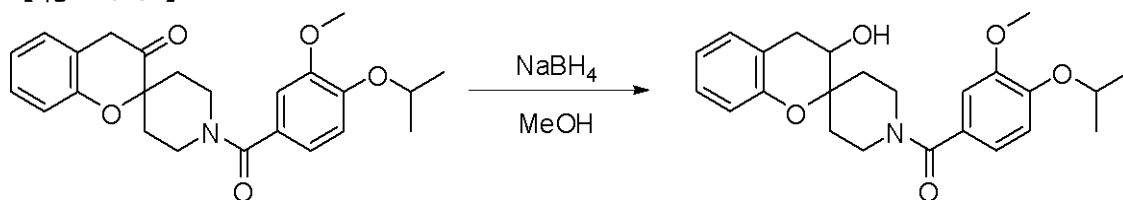
40

【0354】

工程1：(3-ヒドロキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)メタノン

【0355】

## 【化109】



## 【0356】

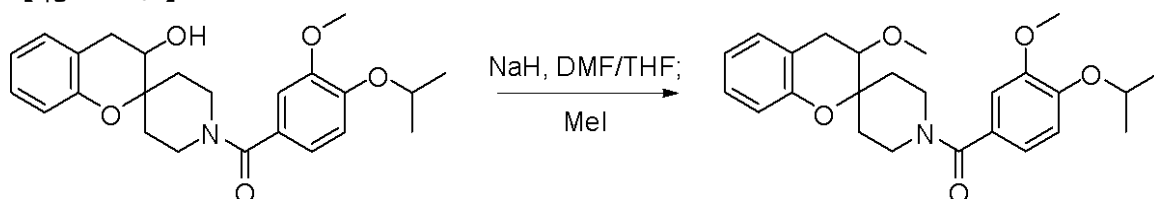
1' - (4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - ベンゾイル)スピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 3 - オン (224 mg, 0.550 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解させた。NaBH<sub>4</sub> (10.3 mg, 0.27 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を室温で5分間撹拌した。この反応混合物をエバポレートして乾固させ、そしてその残渣を、ヘキサン中10%から100%の酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、(3 - ヒドロキシスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - (4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - フェニル)メタノン (122 mg, 54%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 411.2, 実測値 412.5 (M + 1)<sup>+</sup>; 保持時間: 1.54 分 (3分間の実行)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) 7.12 - 7.04 (m, 2H), 7.01 - 6.91 (m, 3H), 6.87 - 6.76 (m, 2H), 5.19 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.59 (sept., 1H), 4.51 - 4.10 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.73 - 3.64 (m, 1H), 3.54 - 2.98 (m, 3H), 2.92 (dd, J = 17.0, 5.0 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 16.8, 6.8 Hz, 1H), 1.92 - 1.42 (m, 4H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

## 【0357】

工程2: (4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシフェニル) (3 - メトキシスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)メタノン

## 【0358】

## 【化110】



## 【0359】

(3 - ヒドロキシスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - (4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - フェニル)メタノン (122 mg, 0.30 mmol) を、THF (0.1 mL) と DMF (0.9 mL) との混合物に溶解させた。NaH (12 mg, 0.30 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を3分間撹拌した。ヨードメタン (18 μL, 0.30 mmol) を添加し、次いで、この反応混合物を30分間撹拌した。この反応混合物をエバポレートして乾固させた。その粗製物質を、ヘキサン中0%から100%の酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、(4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - (3 - メトキシスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)メタノン (101 mg, 78%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値 425.2, 実測値 426.5 (M + 1)<sup>+</sup>; 保持時間: 1.82 分 (3分間の実行)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) 7.12 - 7.06 (m, 2H), 7.01 - 6.91 (m, 3H), 6.87 - 6.78 (m, 2H), 4.59 (hept, J = 6.0 Hz, 1H), 4.47 - 4.07 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.44 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.3



2 (s, 3H), 3.38 - 3.05 (m, 3H), 2.98 (dd, J = 17.1, 4.4 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 17.2, 5.3 Hz, 1H), 1.96 - 1.48 (m, 4H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

【0360】

(3-エトキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)メタノンおよび(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)(3-イソプロポキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノンを、上で報告された手順と類似の手順を使用して調製した。

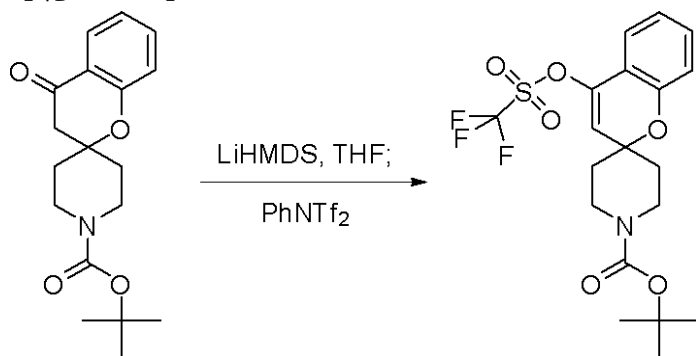
【0361】

(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)(4-(メトキシメチル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン

工程1: 4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)スピロ[クロメン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸tert-ブチル

【0362】

【化111】



【0363】

4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸tert-ブチル(4.00g, 11.5mmol)のTHF(10mL)中の溶液に、-78で、リチウムビス(トリメチルシリル)アザニド(14mLの1.0M, 14mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を-78で1時間撹拌した。THF(7mL)に溶解させた1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド(4.95g, 13.9mmol)の溶液を滴下により添加した。この反応混合物をゆっくりと25まで温め、そして一晩撹拌した。この反応を氷水でクエンチし、そして酢酸エチルで3回抽出した。その有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そしてエバポレートした。その残渣を、0%から20%の酢酸エチル:ヘキサンの勾配を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)スピロ[クロメン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸tert-ブチルを淡黄色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値449.4, 実測値450.2(M+1)<sup>+</sup>; 保持時間: 2.37分(3分間の実行)。

【0364】

以下の化合物を、上記手順により調製した:

4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-7-フルオロ-スピロ[クロメン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸tert-ブチル;

4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-8-フルオロ-スピロ[クロメン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸tert-ブチル。

【0365】

工程2: 4-(ベンジルオキシメチル)スピロ[クロメン-2,4'-ピペリジン]塩酸塩

【0366】

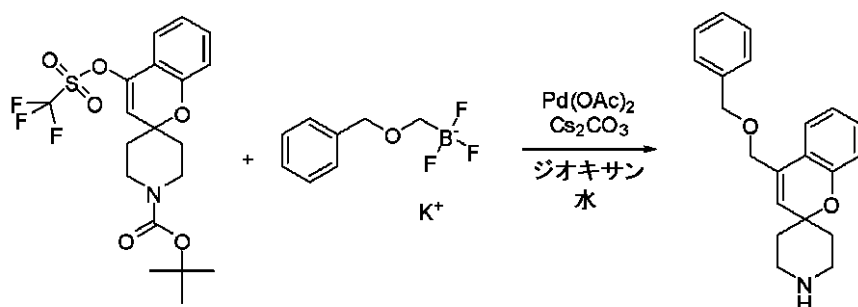
10

20

30

40

## 【化 1 1 2】



10

マイクロ波バイアルに、炭酸セシウム (3.37 g, 10.4 mmol)、(ベンジロキシメチル)トリフルオロホウ酸カリウム (1.18 g, 5.17 mmol)、酢酸パラジウム (II) (116 mg, 0.520 mmol)、およびジシクロヘキシル-[2-(2,6-ジイソプロポキシフェニル)フェニル]-ホスフェート (483 mg, 1.03 mmol)を加えた。このバイアルにキャップをし、そして窒素で10分間パージした。ジオキサン (12.4 mL)に溶解させた4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)スピロ[クロメン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸tert-ブチル (1.55 g, 3.45 mmol)を添加し、その後、水 (1.38 mL)を添加した。この反応混合物を予熱した100℃の油浴に一晩入れた。この反応をブラインでクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した (3回)。その有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そしてエバポレートした。その残渣をカラムクロマトグラフィー (5%から40%の酢酸エチル-ヘキサン)により精製して、BOC保護された中間体を透明油状物として得た。次いで、このBOC保護されたアミンをジクロロメタン (5 mL)に溶解させ、そしてHCl (4.3 mLの4.0 M, 17 mmol)で処理した。この混合物を3時間撹拌した。その溶媒をエバポレートして、4-(ベンジロキシメチル)スピロ[クロメン-2,4'-ピペリジン]塩酸塩を得た。ESI-MS m/z 計算値321.2, 実測値322.5 (M+1)<sup>+</sup>; 保持時間: 1.41分 (3分間の実行)。

20

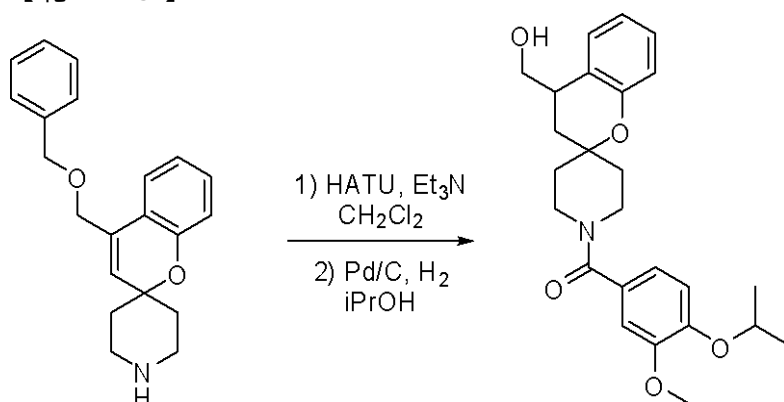
## 【0367】

工程3: (4-(ヒドロキシメチル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)メタノン

30

## 【0368】

## 【化 1 1 3】



40

## 【0369】

250 mLの丸底フラスコに、4-イソプロポキシ-3-メトキシ-安息香酸 (517 mg, 2.46 mmol)、HATU (935 mg, 2.45 mmol)、DMF (5 mL)およびEt<sub>3</sub>N (1.56 mL, 11.2 mmol)を加えた。この反応混合物を10分間撹拌した。DMF (15 mL)に溶解させた4-(ベンジロキシメチル)スピロ[クロメン-2,4'-ピペリジン] (800 mg, 2.23 mmol)をこの反応フラスコに加え、そしてこの混合物を4時間撹拌した。この反応混合物をブラインでクエンチ

50

し、酢酸エチルで3回抽出し、そしてその有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そしてエバポレートした。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中3%から70%の酢酸エチル）により精製して、（4-（ベンジルオキシメチル）スピロ[クロメン-2, 4'-ピペリジン]-1'-イル）（4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル）メタノン（1.30g, 99%）を淡青色油状物として得た。

【0370】

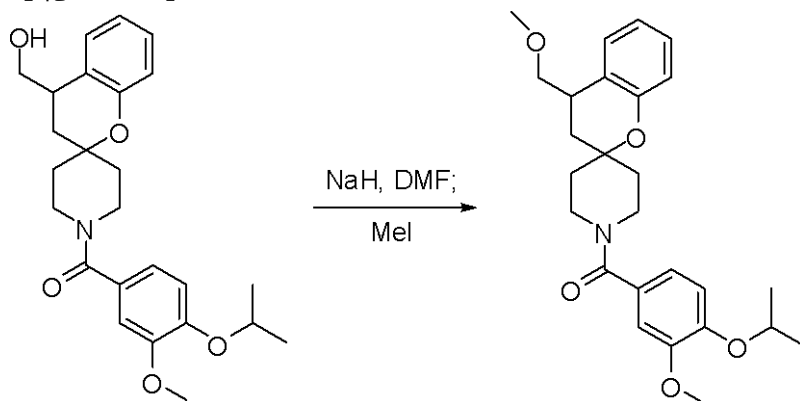
〔4-（ベンジルオキシメチル）スピロ[クロメン-2, 4'-ピペリジン]-1'-イル〕-（4-イソプロポキシ-3-メトキシ-フェニル）メタノンを含む250mLの丸底フラスコに、活性炭担持Pd（0.13g, 0.12mmol）を加え、そしてこの反応フラスコを窒素で10分間パージした。イソプロパノール（15mL）を添加し、そしてこの反応混合物を5分間撹拌した。水素ガスで満たしたバルーンをこのフラスコの頂部に取り付け、そしてこの混合物を一晩撹拌した。この反応混合物を濾過し、そしてそのフィルターケーキをイソプロパノールで洗浄した。その溶媒をエバポレートして、（4-（ヒドロキシメチル）スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-イル）（4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル）メタノン（547mg, 99%）を得た。ESI-MS m/z 計算値425.5, 実測値426.2 (M+1)<sup>+</sup>; 保持時間: 1.51分（3分間の実行）。

【0371】

工程4:（4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル）（4-（メトキシメチル）スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-イル）メタノン

【0372】

【化114】



【0373】

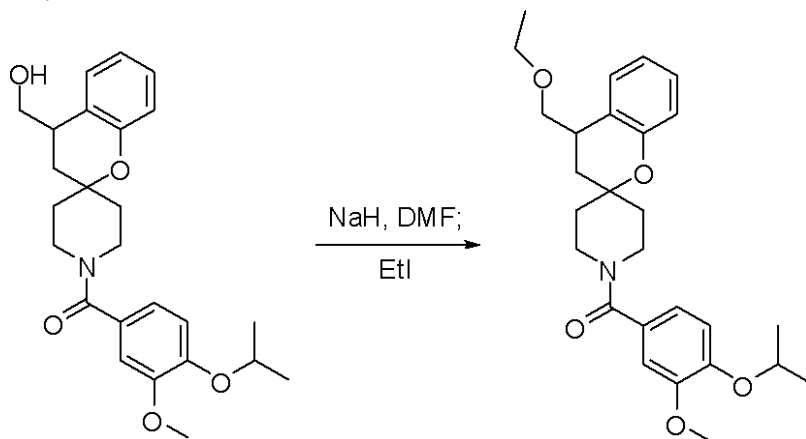
〔4-（ヒドロキシメチル）スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-イル〕-（4-イソプロポキシ-3-メトキシ-フェニル）メタノン（13mg, 0.020mmol）を含むバイアルに、DMF（0.5mL）およびNaH（1.8mg, 0.040mmol）を加えた。この反応混合物を5分間撹拌した。ヨウ化メチル（2.1μL, 0.030mmol）を添加し、そしてこの反応混合物を10分間撹拌した。この反応混合物を濾過し、そして分取HPLC（20%から99%のMeOH:H<sub>2</sub>O（改質剤なし））により精製して、（4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル）（4-（メトキシメチル）スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-イル）メタノンを白色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値439.5, 実測値440.5 (M+1)<sup>+</sup>; 保持時間: 1.86分（3分間の実行）。

【0374】

（4-（エトキシメチル）スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-イル）（4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル）メタノン

【0375】

## 【化 1 1 5】



10

## 【 0 3 7 6】

[ 4 - ( ヒドロキシメチル ) スピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ] - ( 4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - フェニル ) メタノン ( 13 mg , 0 . 020 mmol ) を含むバイアルに、DMF ( 0 . 5 mL ) および NaH ( 1 . 8 mg , 0 . 040 mmol ) を加えた。この反応混合物を 5 分間撹拌した。ヨウ化エチル ( 2 . 6  $\mu$ L , 0 . 030 mmol ) を添加し、そしてこの反応混合物を 10 分間撹拌した。この反応物を濾過し、そして分取 HPLC ( 20 % から 99 % の MeOH : H<sub>2</sub>O ( 改質剤なし ) ) により精製して、( 4 - ( エトキシメチル ) スピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ) ( 4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシフェニル ) メタノンを白色固体として得た。ESI - MS  $m/z$  計算値 453 . 6 , 実測値 454 . 3 (  $M + 1$  )<sup>+</sup> ; 保持時間 : 1 . 96 分 ( 3 分間の実行 ) 。

20

## 【 0 3 7 7】

以下の化合物を、上で報告した手順を使用して調製した :

## 【 0 3 7 8】

## 【化 1 1 6】

生成物	求電子試薬
(4-((2,2-ジフルオロエトキシ)メチル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)メタノン	メタンスルホン酸 2,2-ジフルオロエチル
(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)(4-(トリジュウテリオメキシメチル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン	ヨウ化トリジュウテリオメチル
(7-フルオロ-4-(トリジュウテリオメキシメチル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)メタノン	ヨウ化トリジュウテリオメチル
(7-フルオロ-4-(トリジュウテリオメキシメチル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)メタノン	ヨウ化トリジュウテリオメチル

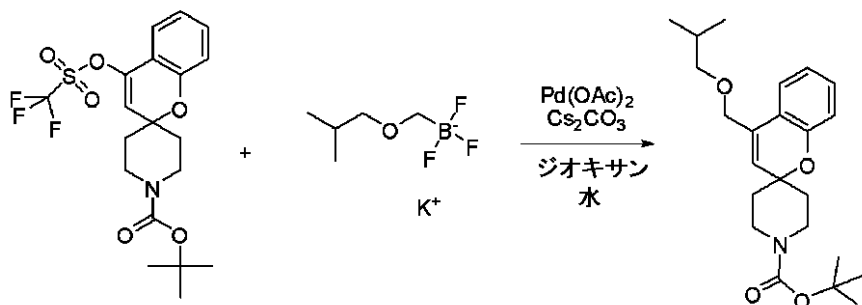
30

40

4 - ( イソプロポキシメチル ) スピロ [ クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - カルボン酸 tert - ブチル

## 【 0 3 7 9】

## 【化 1 1 7】



10

20 mLのマイクロ波バイアルに、炭酸セシウム(4.431 g, 13.60 mmol)、(イソプロポキシメチル)トリフルオロホウ酸カリウム(1.06 g, 5.9 mmol)、酢酸パラジウム(II)(152 mg, 0.68 mmol)、およびRUPHOS(634 mg, 1.36 mmol)を加え、そしてこの反応容器にキャップをし、そして窒素で10分間パージした。ジオキサン(10 mL)を添加し、そしてこの反応物を5分間攪拌した。4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)スピロ[クロメン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸tert-ブチル(2.04 g, 4.53 mmol)(6 mLのジオキサンに溶解させた)を添加し、その後、水(1.6 mL)を添加した。この反応容器を100℃の予熱した油浴に入れ、そして一晩攪拌した。この反応をブラインでクエンチし、そしてEtOAcで抽出した(3回)。その有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そしてその溶媒を除去した。その粗製反応混合物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中(2%から30%)のEtOAc)により精製した。4-(イソプロポキシメチル)スピロ[クロメン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸tert-ブチル(640 mg, 1.714 mmol, 38%)がヘキサン中12%のEtOAcで溶出し、これを濃厚な黄色油状物として単離した。ESI-MS m/z 計算値373.4, 実測値374.4 (M+1)<sup>+</sup>; 保持時間: 2.3分(3分間の実行)。

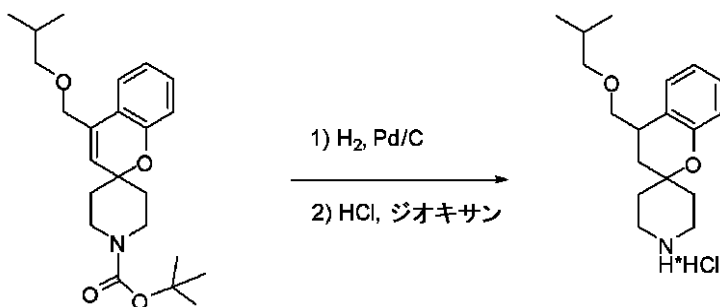
20

## 【0380】

4-(イソプロポキシメチル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]塩酸塩

## 【0381】

## 【化 1 1 8】



30

4-(イソプロポキシメチル)スピロ[クロメン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸tert-ブチル(640 mg, 1.7 mmol)を含む100 mLのフラスコに、イソプロパノール(5 mL)およびC担持Pd(湿潤, Degussa)(547 mg, 0.51 mmol)を加えた。この反応物を窒素でパージした。水素のバルーンを加え、そしてこの反応物を一晩攪拌した。この反応物をセライトのフリットで即座に濾過し、そしてイソプロパノールで洗浄した。その溶媒をエバポレートして、4-(イソプロポキシメチル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸tert-ブチルを得た。ESI-MS m/z 計算値375.2, 実測値376.4 (M+1)<sup>+</sup>; 保持時間: 2.37分(3分間の実行)。

40

## 【0382】

4-(イソプロポキシメチル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カ

50

ルボン酸 *tert*-ブチル (640 mg, 1.7 mmol) を含む 100 mL のフラスコに、ジクロロメタン (3 mL) およびジオキサン中の HCl (1.28 mL の 4 M, 5.14 mmol) を加えた。この反応物を 25 °C で 1 時間攪拌した。この反応物をエバポレートし、そして 4-(イソプロポキシメチル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]塩酸塩を粘性黄褐色固体として単離した。ESI-MS  $m/z$  計算値 275.2, 実測値 276.2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; 保持時間: 1.01 分 (3 分間の実行)。

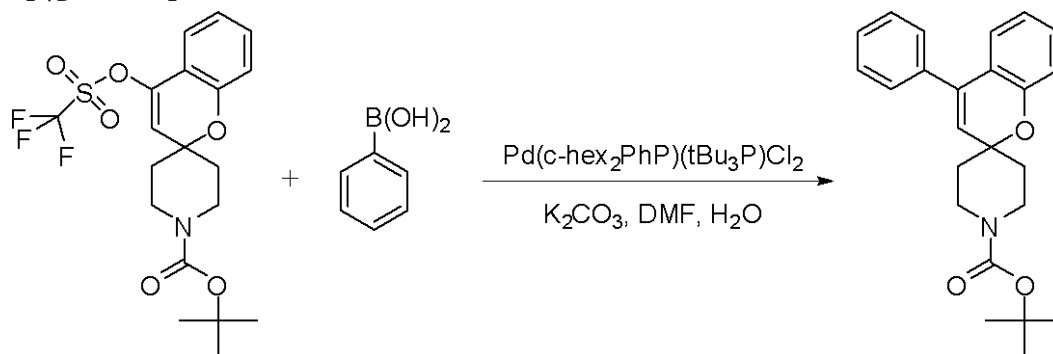
【0383】

(3, 4-ジメトキシフェニル)-(4-フェニルスピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン

工程 1: 4-フェニルスピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸 *tert*-ブチル

【0384】

【化119】



【0385】

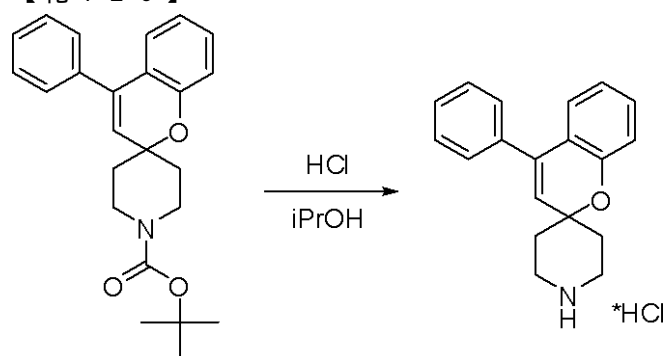
4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸 *tert*-ブチル (300 mg, 0.613 mmol)、フェニルボロン酸 (150 mg, 1.24 mmol)、ジクロロ-[ジシクロヘキシル(フェニル)ホスファニウム]-トリ *tert*-ブチルホスファニウム-パラジウム (dichloro-[dicyclohexyl(phenyl)phosphonium]-tritertert-butylphosphonium-palladium) (20 mg, 0.031 mmol)、水性  $K_2CO_3$  (770  $\mu$ L の 2.0 M, 1.5 mmol)、および DMF (3 mL) を、シンチレーションバイアル中で合わせた。この混合物を 80 °C で一晩加熱し、その後、これを 25 °C まで冷却した。その DMF を減圧下で除去し、そしてその残渣を酢酸エチルと水との間で分配した。その有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濃縮して、4-フェニルスピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸 *tert*-ブチルを得た。ESI-MS  $m/z$  計算値 377.2, 実測値 378.2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; 保持時間: 2.20 分 (3 分間の実行)。

【0386】

工程 2: 4-フェニルスピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]塩酸塩

【0387】

【化120】



10

20

30

40

50

## 【0388】

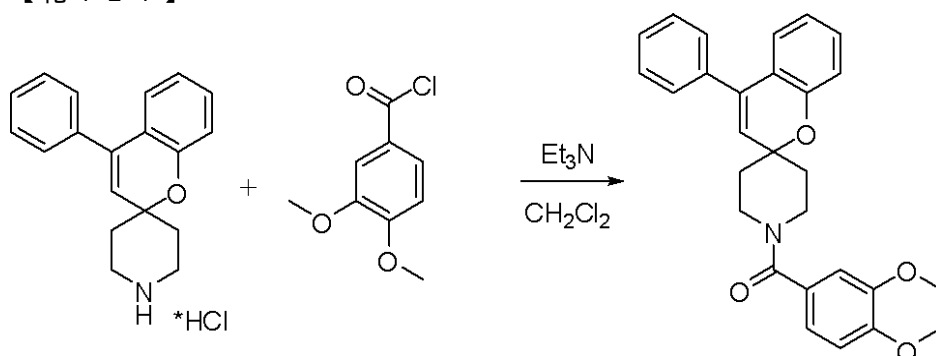
4 - フェニルスピロ [クロメン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 300 mg , 0.795 mmol ) およびジオキサン中の HCl ( 600  $\mu$ L の 4.0 M , 2.4 mmol ) の、iPrOH ( 4.5 mL ) 中の混合物を 50 で 30 分間撹拌した。この混合物を減圧中で濃縮して、4 - フェニルスピロ [クロメン - 2 , 4' - ピペリジン] 塩酸塩 ( 240 mg , 96 % ) を白色固体として得た。ESI - MS  $m/z$  計算値 277.2 , 実測値 278.2 (  $M+1$  )<sup>+</sup> ; 保持時間 : 1.11 分 ( 3 分間の実行 )。

## 【0389】

工程 3 : ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - ( 4 - フェニルスピロ [クロメン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル ) メタノン

## 【0390】

## 【化121】



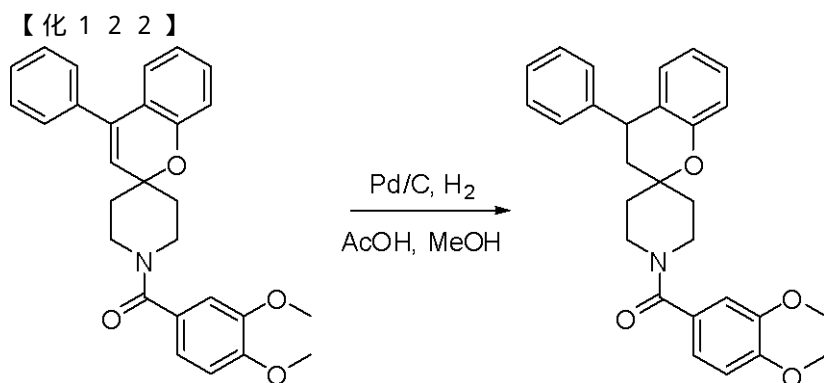
## 【0391】

3 , 4 - ジメトキシベンゾイルクロリド ( 307 mg , 1.53 mmol ) を、4 - フェニルスピロ [クロメン - 2 , 4' - ピペリジン] 塩酸塩 ( 240 mg , 0.765 mmol )、Et<sub>3</sub>N ( 533  $\mu$ L , 3.82 mmol )、および CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 5 mL ) の混合物に室温で添加した。この混合物を室温で一晩撹拌し、その後、これを CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 100 mL ) で希釈し、そして 1 N の HCl、水、次いでブラインで洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。その残渣に対するカラムクロマトグラフィー ( 10 % から 50 % の酢酸エチル / ヘキサン ) により、( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - ( 4 - フェニルスピロ [クロメン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル ) メタノン ( 259 mg , 75 % ) を得た。ESI - MS  $m/z$  計算値 441.2 , 実測値 442.2 (  $M+1$  )<sup>+</sup> ; 保持時間 : 1.11 分 ( 3 分間の実行 )。 <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO ) 7.47 - 7.39 ( m , 3 H ) , 7.35 - 7.33 ( m , 2 H ) , 7.22 ( dd , J = 1.6 , 15.2 Hz , 1 H ) , 7.00 - 6.87 ( m , 6 H ) , 5.82 ( s , 1 H ) , 4.15 ( br s , 1 H ) , 3.79 ( d , J = 1.8 Hz , 6 H ) , 3.54 - 3.40 ( m , 3 H ) , 2.02 - 1.90 ( m , 2 H ) , 1.84 - 1.79 ( m , 2 H )。

## 【0392】

工程 4 : ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - ( 4 - フェニルスピロ [クロマン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル ) メタノン

## 【0393】



10

## 【 0 3 9 4 】

(3,4-ジメトキシフェニル)-(4-フェニルスピロ[クロメン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン(30mg, 0.066mmol)のMeOH(2mL)およびAcOH(0.2mL)中の懸濁物に、Pd/C(10%, 7.1mg, 0.066mmol)を添加した。この混合物を水素のバルーン下室温で1時間撹拌した。この混合物を濾過し、そしてその濾液を濃縮した。その残渣を酢酸エチルに溶解させ、そしてその溶液を飽和水性NaHCO<sub>3</sub>、次いでブラインで洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮して、(3,4-ジメトキシフェニル)-(4-フェニルスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノンを白色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値443.2, 実測値444.2(M+1)<sup>+</sup>; 保持時間: 2.83分(3分間の実行)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.27 - 7.16 (m, 2H), 7.12 - 7.04 (m, 4H), 6.94 - 6.92 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 8.3, 19.2 Hz, 2H), 6.70 (dd, J = 7.6, 14.3 Hz, 2H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 4.05 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.65 - 3.54 (m, 2H), 2.00 - 1.96 (m, 2H), 1.80 (dd, J = 6.8, 13.9 Hz, 1H), 1.70 - 1.52 (m, 2H) and 1.24 - 1.14 (m, 2H)。

20

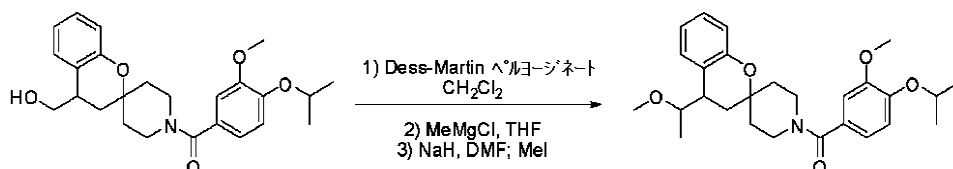
## 【 0 3 9 5 】

(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)-(4-(1-メトキシエチル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン

30

## 【 0 3 9 6 】

## 【化 1 2 3】



25 mLの丸底フラスコに、[4-(ヒドロキシメチル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)メタノン(160mg, 0.37mmol)を加え、その後、ジクロロメタン(1mL)およびDess-Martinペルヨージネート(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中0.3Mを2.50mL, 0.75mmol)を加えた。この反応混合物を3時間撹拌した。この反応物をセライトのプラグで濾過し、そしてその濾液を濃縮した。その粗製残渣をTHF(2mL)に溶解させ、そしてこの混合物を0℃まで冷却した。メチルマグネシウムクロリド(150μLの3.0M, 0.45mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を25℃まで温め、そして1時間撹拌した。この反応物を濾過し、そしてその濾液を濃縮した。その残渣を逆相分取HPLC(20%から99%のMeOH-H<sub>2</sub>O)により精製して、[4-(1-ヒドロキシエチル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-(4-イ

40

50



ソプロポキシ - 3 - メトキシ - フェニル)メタノンを白色固体 (40 mg, 24%) として得た。ESI-MS  $m/z$  計算値 439.5, 実測値 440.5 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; 保持時間: 1.57分 (3分間の実行)。

【0397】

[4 - (1 - ヒドロキシエチル)スピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] - (4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - フェニル)メタノン (30 mg, 0.070 mmol) をバイアルに加え、そして DMF (1 mL) を添加し、その後、NaH (14 mg, 0.56 mmol) を添加した。ヨードメタン (30  $\mu$ L, 0.49 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を 30 分間撹拌した。この反応物を濾過し、そして MeOH:H<sub>2</sub>O (20% から 99%) の勾配を使用する逆相分取 HPLC により精製して、(4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシフェニル) (4 - (1 - メトキシエチル)スピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)メタノンを得た。ESI-MS  $m/z$  計算値 453.6, 実測値 454.5 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; 保持時間: 1.88分 (3分間の実行)。

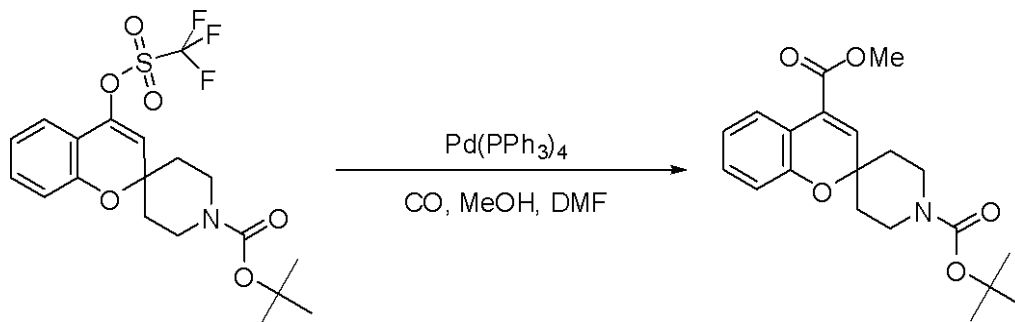
【0398】

(4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシフェニル) (4 - (メチルチオメチル)スピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)メタノン

工程 1: スピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1', 4 - ジ炭酸 1' - tert - ブチル 4 - メチル

【0399】

【化 124】



【0400】

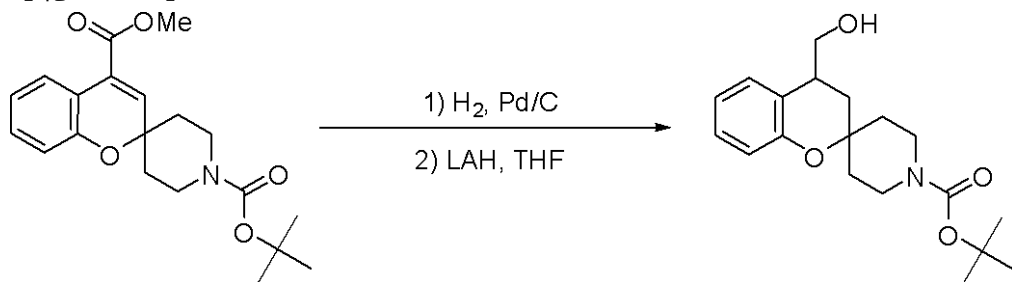
4 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ)スピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボン酸 tert - ブチル (13 g, 28.92 mmol) の MeOH (58 mL) および DMF (115 mL) 中の溶液を脱気し、そして N<sub>2</sub> の雰囲気下に置いた。この混合物をジイソプロピルエチルアミン (17.6 mL, 101.2 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (2.0 g, 1.7 mmol) で処理した。この混合物を一酸化炭素雰囲気下 (1 atm, バルーン) に置き、そして 50 で 20 時間温めた。この反応物を冷却し、そして飽和水性 NaCl でクエンチした。そのメタノールを減圧下で除去し、そしてこの混合物を DCM (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機物を飽和水性 NaCl で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。この粗製生成物を EtOAc で希釈し、そして形成した固体生成物を減圧濾過により集めた。これをさらに 2 回繰り返した後に、残った濾液をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (1% から 30% の EtOAc / ヘキサン) により精製して、スピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1', 4 - ジ炭酸 1' - tert - ブチル 4 - メチル (9.8 g, 94%) を黄色固体として得た。ESI-MS  $m/z$  計算値 359.4, 実測値 360.5 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; 保持時間: 2.2分 (3分間の実行)。

【0401】

工程 2: 4 - (ヒドロキシメチル)スピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボン酸 tert - ブチル

【0402】

【化125】



10

【0403】

スピロ[クロメン-2,4'-ピペリジン]-1',4'-ジ炭酸1'-tert-ブチル4-メチル(3.77g, 10.49mmol)とiPrOH(260mL)との混合物を、窒素で10分間パージした。この混合物をPd(炭素担持、10%)(3.5g, 3.25mmol)で処理し、そしてH<sub>2</sub>雰囲気下(バルーン)に置いた。この反応混合物を48時間攪拌し、そしてセライトで濾過した。その濾液を減圧下で濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>, 1%から30%のEtOAc/ヘキサン)により精製して、スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1',4'-ジ炭酸1'-tert-ブチル4-メチル(3.49g, 92%)を得た。

【0404】

20

スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1',4'-ジ炭酸1'-tert-ブチル4-メチル(10g, 27.67mmol)のTHF(265mL)中の溶液を-78℃まで冷却し、そしてTHF中のLiAlH<sub>4</sub>(15.22mLの2M, 30.44mmol)で処理した。この混合物を0℃まで温め、そして1時間攪拌し、そしてH<sub>2</sub>O(0.7mL)、15%の水性NaOH(0.7mL)およびH<sub>2</sub>O(2.1mL)の添加によりクエンチした。この混合物を1時間攪拌し、セライトで濾過し、そしてH<sub>2</sub>Oで希釈した。この混合物をEtOAc(3×50mL)で抽出し、そして合わせた有機物を飽和水性NaClで洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>, 1%から70%のEtOAc-ヘキサン, ELS-D検出)による精製により、4-(ヒドロキシメチル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸tert-ブチル(6.1g, 66%)を無色泡状物として得た。ESI-MS m/z 計算値333.4, 実測値334.7(M+1)<sup>+</sup>; 保持時間: 1.85分(3分間の実行)。

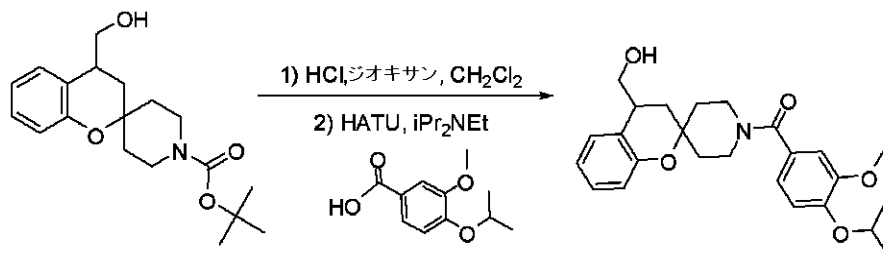
30

【0405】

工程3:スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-イルメタノール

【0406】

【化126】



40

4-(ヒドロキシメチル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸tert-ブチル(5g, 15mmol)のDCM(37mL)中の溶液を塩化水素(ジオキサン中4M)(15mLの4M, 60mmol)で処理した。この反応混合物を1時間攪拌し、そして減圧下で濃縮して、スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-イルメタノール塩化水素(3.33g, 95%)を得、これをさらに精製せずに使用

50

した。

【0407】

4-イソプロポキシ-3-メトキシ-安息香酸(693mg, 3.3mmol)およびHATU(1.7g, 4.5mmol)のDMF(15mL)中の溶液をEt<sub>3</sub>N(910mg, 1.25mL, 9.0mmol)で処理し、そして10分間撹拌した。この反応混合物をスピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-イルメタノール塩化水素(0.7g, 3.0mmol)で処理し、そして25℃で1時間撹拌した。この反応物をH<sub>2</sub>O(60mL)で希釈し、そしてEtOAc(3×20mL)で抽出した。合わせた有機物を飽和水性NaClで洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(シリカ, 30%から100%のEtOAc-ヘキサン)による精製により、[4-(ヒドロキシメチル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-イル]-(4-イソプロポキシ-3-メトキシ-フェニル)メタノン(1.25g, 97%)を無色泡状物として得た。ESI-MS m/z 計算値425.2, 実測値426.3(M+1)<sup>+</sup>; 保持時間: 1.73分(3分間の実行)。

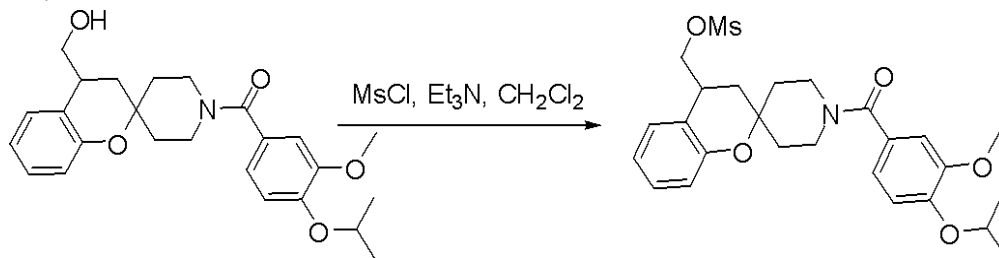
10

【0408】

工程4: メタンスルホン酸[1'-(4-イソプロポキシ-3-メトキシ-ベンゾイル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-イル]メチル

【0409】

【化127】



20

【0410】

[4-(ヒドロキシメチル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-イル]-(4-イソプロポキシ-3-メトキシ-フェニル)メタノン(750mg, 1.76mmol)およびTEA(214mg, 295μL, 2.1mmol)のDCM(35mL)中の溶液を0℃まで冷却し、そしてMsCl(222mg, 150μL, 1.9mmol)の滴下により処理した。この反応混合物を25℃まで温め、そして2時間撹拌し、そしてH<sub>2</sub>Oに注いだ。この混合物をDCM(3×30mL)で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、そして減圧下で濃縮して、メタンスルホン酸[1'-(4-イソプロポキシ-3-メトキシ-ベンゾイル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-イル]メチル(762mg, mmol, 86%)を得、これをさらに精製せずに使用した。ESI-MS m/z 計算値503, 実測値504(M+1)<sup>+</sup>; 保持時間: 1.89分(3分間の実行)。

30

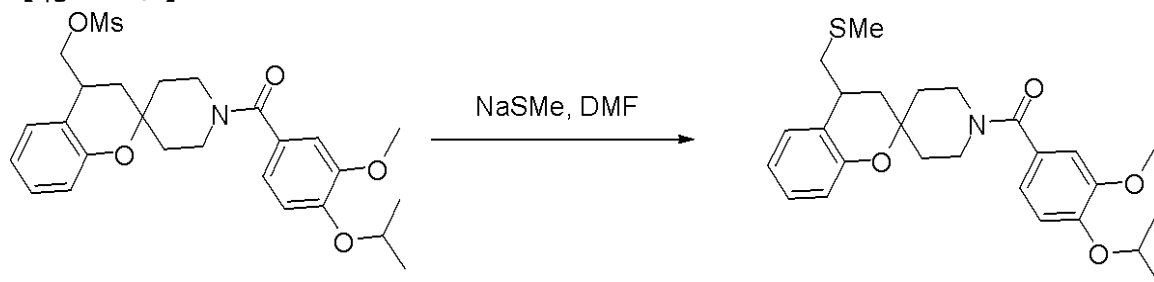
【0411】

工程5: (4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)(4-(メチルチオメチル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン

40

【0412】

## 【化128】



## 【0413】

メタンスルホン酸[1'-(4-イソプロポキシ-3-メトキシ-ベンゾイル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-イル]メチル(225mg, 0.45mmol)のDMF(2mL)中の溶液をMeSNa(88.6mg, 0.54mmol)で処理した。この反応混合物を50℃で12時間加熱し、冷却し、そして冷水に注いだ。この混合物をEtOAc(3×20mL)で抽出し、そして合わせた有機物を飽和水性NaClで洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣を逆相HPLC(1%から100%のACN/H<sub>2</sub>O, 改質剤なし)により精製して、(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)(4-(メチルチオメチル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノンを無色泡状物として得た。ESI-MS m/z 計算値455.2, 実測値456.5 (M+1)<sup>+</sup>; 保持時間: 0.84分(3分間の実行)。

## 【0414】

以下の化合物を、上で報告した手順を使用して調製した:

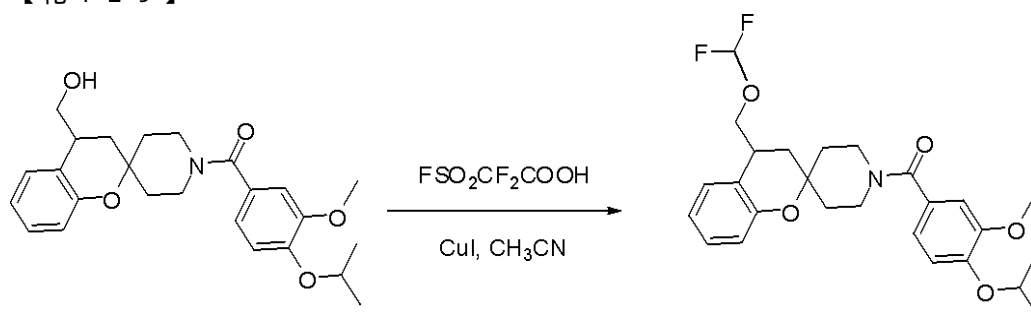
(4-(1H-ピラゾール-1-イル)メチル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)メタノン。

## 【0415】

(4-(ジフルオロメトキシ)メチル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)メタノン

## 【0416】

## 【化129】



## 【0417】

[4-(ヒドロキシメチル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-(4-イソプロポキシ-3-メトキシ-フェニル)メタノン(123mg, 0.29mmol)のアセトニトリル(1.5mL)中の脱気溶液をヨウ化銅(I)(11mg, 0.058mmol)で処理した。この反応混合物に2,2-ジフルオロ-2-フルオロスルホニル-酢酸(51.5mg, 29μL, 0.29mmol)を滴下により添加した。この反応物を45℃で4時間撹拌した。その溶媒を減圧中で除去し、そして酢酸エチル(30mL)を添加した。その有機物を水(30mL)、ブライン(30mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、そしてその溶媒を減圧中で除去した。逆相HPLC(1%から100%のACN/H<sub>2</sub>O; 改質剤なし)による精製により、所望の生成物である[4-(ジフルオロメトキシメチル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-(4-イソプロポキシ-3-メトキシ-フェニル)メタノンを得た。ESI-MS m/z 計算値455.2, 実測値456.5 (M+1)<sup>+</sup>; 保持時間: 0.84分(3分間の実行)。

I - MS  $m/z$  計算値 475.2, 実測値 476.3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; 保持時間: 2.11 分 (3 分間の実行)。

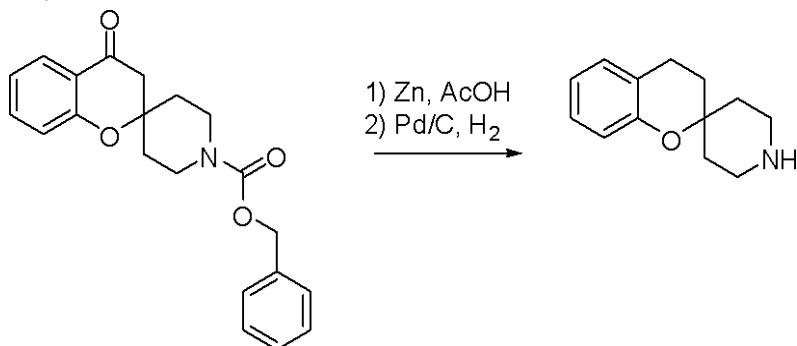
【0418】

(4-イソプロポキシ-3-メチルフェニル)(スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン

工程 1: スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸ベンジル

【0419】

【化130】



10

【0420】

4-オキソスピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸ベンジル (511 mg, 1.45 mmol) および Zn (951 mg, 14.5 mmol) の酢酸 (10 mL) 中の混合物を 100 で 3 時間加熱した。この反応混合物をエバポレートして乾固させ、そしてその残渣をジクロロメタンと 1N の NaOH との間で分配した。その有機物を分離し、そしてブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そしてエバポレートして、スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸ベンジルを得た。ESI-MS  $m/z$  計算値 337.4, 実測値 338.5 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; 保持時間: 2.11 分 (3 分間の実行)。

20

【0421】

スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸ベンジル (490 mg, 1.45 mmol) および Pd/C (154 mg, 0.145 mmol) をメタノール (5 mL) 中水素のバルーン下で 16 時間撹拌した。この反応物を濾過し、そしてその濾液をエバポレートして、スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン] (287 mg, 97%) を得た。ESI-MS  $m/z$  計算値 203.3, 実測値 204.3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; 保持時間: 0.79 分 (3 分間の実行)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) 7.07 - 6.98 (m, 2H), 6.82 - 6.72 (m, 2H), 3.08 - 2.94 (m, 2H), 2.91 - 2.71 (m, 4H), 1.84 - 1.73 (m, 4H), 1.65 - 1.52 (m, 2H)。

30

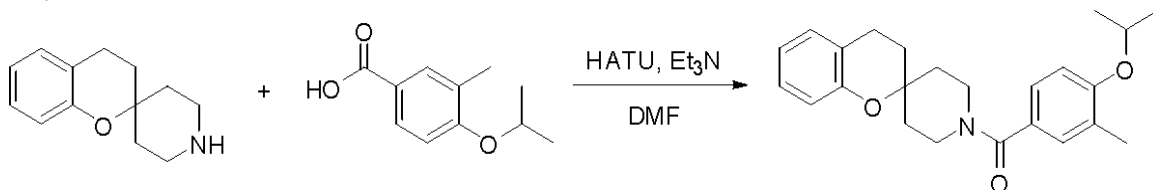
【0422】

工程 2: (4-イソプロポキシ-3-メチルフェニル)(スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン

40

【0423】

【化131】



【0424】

スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン] (20 mg, 0.1 mmol)、4-イソプロポキシ-3-メチル安息香酸 (19 mg, 0.1 mmol)、HATU (38 mg,

50

0.1 mmol)、およびトリエチルアミン(28  $\mu$ L, 0.2 mmol)のDMF(1 mL)中の混合物を2時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、そして逆相分取HPLCにより精製して、(4-イソプロポキシ-3-メチルフェニル)(スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノンを得た。ESI-MS  $m/z$  計算値379.5, 実測値380.5 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; 保持時間: 2.16分(3分間の実行)。

#### 【0425】

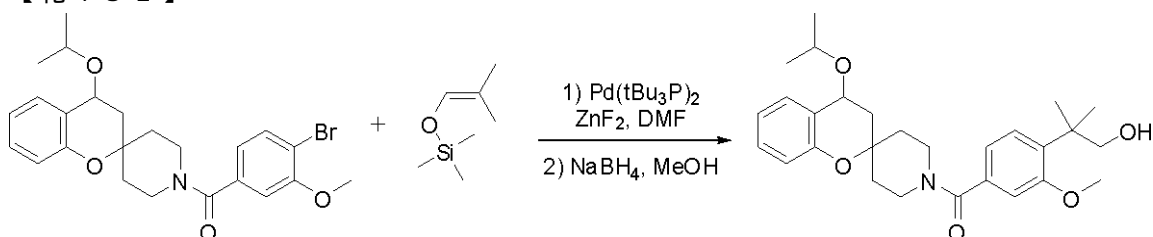
(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)(スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノンおよび(4-(イソプロピルスルホニル)フェニル)(スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノンを、上で報告された手順と類似の手順を使用して調製した。

#### 【0426】

[4-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-3-メトキシ-フェニル]-(4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン

#### 【0427】

#### 【化132】



#### 【0428】

100 mLのフラスコに、Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>(103 mg, 0.202 mmol)、ZnF<sub>2</sub>(174 mg, 1.69 mmol)、およびDMF(1.5 mL)を加えた。この混合物を窒素でパージし、そして10分間撹拌した。DMF(1 mL)中の(4-ブromo-3-メトキシ-フェニル)-(4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン(320 mg, 0.675 mmol)を添加し、その後、トリメチル(2-メチルプロパ-1-エノキシ)シラン(487 mg, 620  $\mu$ L, 3.37 mmol)を添加した。この混合物を80 °Cで3時間加熱した。この混合物をブラインでクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した(3回)。合わせた有機物を分離し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。その溶媒をエバポレートし、そしてその粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(3%から70%の酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、2-(4-(4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-2-メトキシフェニル)-2-メチルプロパノールを白色固体として得た。この固体に0 °CでMeOH(1 mL)を添加し、その後、NaBH<sub>4</sub>(51 mg, 1.3 mmol)を添加した。30分後、この混合物を濃縮し、そしてその残渣を分取HPLC(20%から99%のMeOH:H<sub>2</sub>O(改質剤なし))により精製して、[4-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-3-メトキシ-フェニル]-(4-イソプロポキシスピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノンをオフホワイトの固体として得た。ESI-MS  $m/z$  計算値467.3, 実測値468.7 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; 保持時間: 1.89分(3分間の実行)。

#### 【0429】

(4-イソプロポキシ-1,1-ジオキソ-スピロ[3,4-ジヒドロチオクロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)-(4-イソプロポキシ-3-メトキシ-フェニル)メタノン

工程1: 1-(4-イソプロポキシ-3-メトキシ-ベンゾイル)スピロ[ピペリジン-4,2'-チオクロマン]-4'-オン

#### 【0430】

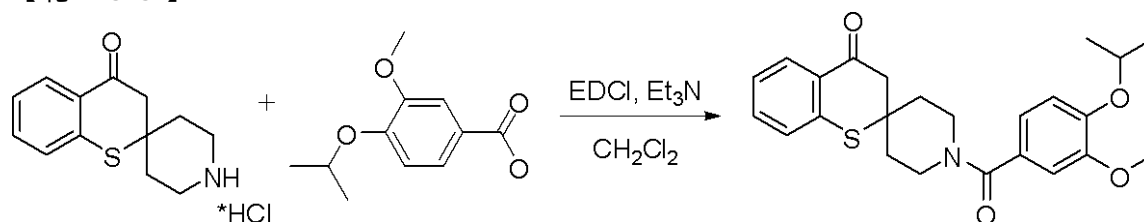
10

20

30

40

## 【化 1 3 3】



## 【0 4 3 1】

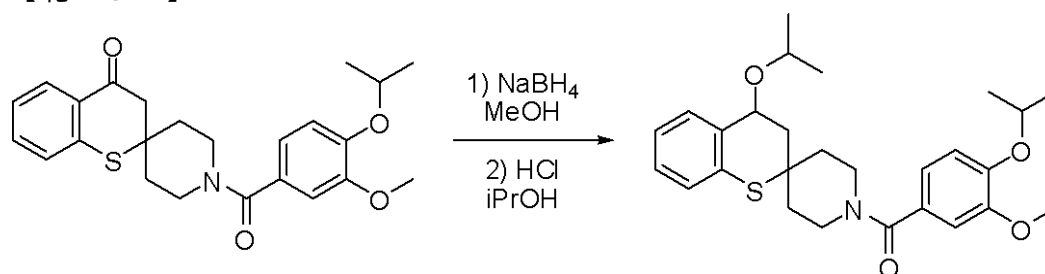
Et<sub>3</sub>N (4.13 mL, 29.7 mmol) を、スピロ[ピペリジン-4, 2'-チオクロマン]-4'-オン (2.00 g, 7.41 mmol)、4-イソプロポキシ-3-メトキシ-安息香酸 (1.56 g, 7.41 mmol)、EDCI (1.42 g, 7.41 mmol)、および CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) の混合物に室温で添加した。この混合物を室温で一晩攪拌し、次いで 1 N の HCl、およびブラインで洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣に対するカラムクロマトグラフィー (0% から 100% の酢酸エチル/ヘキサン) により、1-(4-イソプロポキシ-3-メトキシ-ベンゾイル)スピロ[ピペリジン-4, 2'-チオクロマン]-4'-オン (2.31 g, 73%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 425.2, 実測値 426.1 (M+1)<sup>+</sup>; 保持時間: 1.72 分 (3 分間の実行)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.56 (dt, J = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.01 (s, J = 26.0 Hz, 2H), 1.75 (s, 2H), 1.61 (s, 2H), 1.37 (d, J = 6.1 Hz, 6H)。

## 【0 4 3 2】

工程 2: (4-イソプロポキシ-3-メトキシ-フェニル)-(4'-イソプロポキシスピロ[ピペリジン-4, 2'-チオクロマン]-1-イル)メタノン

## 【0 4 3 3】

## 【化 1 3 4】



## 【0 4 3 4】

1-(4-イソプロポキシ-3-メトキシ-ベンゾイル)スピロ[ピペリジン-4, 2'-チオクロマン]-4'-オン (750 mg, 1.76 mmol) および MeOH (15 mL) に NaBH<sub>4</sub> (133 mg, 3.52 mmol) を添加した。この混合物を 10 分間攪拌し、その後、これを飽和 NH<sub>4</sub>Cl でクエンチした。この混合物の pH を、1 N の HCl を用いて約 7 に調整し、そしてこの混合物を酢酸エチルで抽出した (3 回)。合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、(4'-ヒドロキシスピロ[ピペリジン-4, 2'-チオクロマン]-1-イル)(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)メタノンを得た。ESI-MS m/z 計算値 427.2, 実測値 428.3 (M+1)<sup>+</sup>; 保持時間: 1.60 分 (3 分間の実行)。

## 【0 4 3 5】

(4'-ヒドロキシスピロ[ピペリジン-4,2'-チオクロマン]-1-イル)(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)-メタノンに  $iPrOH$  (13.5 mL, 176 mmol) を添加し、その後、 $HCl$  (ジオキサン中 4.0 M を 88  $\mu L$ , 0.35 mmol) およびジオキサン (15 mL) を添加した。この混合物を 60 で 5 時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、そして飽和水性  $NaHCO_3$  で処理した。この混合物を酢酸エチルで抽出した (3 回)。合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、(4-イソプロポキシ-3-メトキシ-フェニル)-(4'-イソプロポキシスピロ[ピペリジン-4,2'-チオクロマン]-1-イル)メタノン (170 mg, 20%) [ESI-MS  $m/z$  計算値 469.2, 実測値 470.2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; 保持時間: 2.02 分 (3 分間の実行)] を得た。これは、1-(4-イソプロポキシ-3-メトキシ-ベンゾイル)スピロ[ピペリジン-4,2'-チオクロマン]-4'-オンおよび脱離反応生成物で汚染されていた。この混合物をさらに操作せずに使用した。

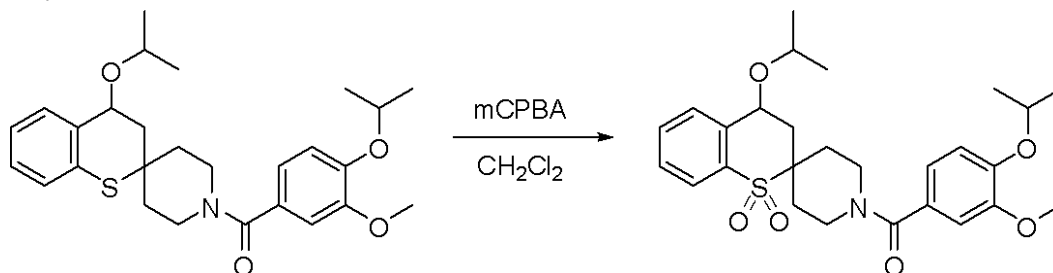
10

## 【0436】

工程 3: (4-イソプロポキシ-1,1-ジオキソ-スピロ[3,4-ジヒドロチオクロメン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)-(4-イソプロポキシ-3-メトキシ-フェニル)メタノン

## 【0437】

## 【化135】



20

## 【0438】

(4-イソプロポキシ-3-メトキシ-フェニル)-(4'-イソプロポキシスピロ[ピペリジン-4,2'-チオクロマン]-1-イル)メタノン (150 mg, 0.319 mmol)、 $mCPBA$  (251 mg, 1.12 mmol)、および  $CH_2Cl_2$  (3 mL) の混合物を室温で 1 時間攪拌した。この混合物を濃縮し、そしてその残渣をカラムクロマトグラフィー (0% から 100% の酢酸エチル/ヘキサン)、次いで分取 HPLC (0% から 99% の  $ACN$ /水; 改質剤なし) により精製して、(4-イソプロポキシ-1,1-ジオキソ-スピロ[3,4-ジヒドロチオクロメン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)-(4-イソプロポキシ-3-メトキシ-フェニル)メタノン (45 mg, 28%) を白色固体として得た。ESI-MS  $m/z$  計算値 501.2, 実測値 502.2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; 保持時間: 1.68 分 (3 分間の実行)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.94 (dd,  $J$  = 7.1, 4.1 Hz, 1 H), 7.69 - 7.55 (m, 2 H), 7.51 (dd,  $J$  = 10.8, 7.2 Hz, 1 H), 7.05 - 6.93 (m, 2 H), 6.87 (dd,  $J$  = 8.2, 4.1 Hz, 1 H), 4.89 - 4.76 (m, 1 H), 4.65 - 4.50 (m, 1 H), 3.92 (dd,  $J$  = 11.1, 5.1 Hz, 1 H), 3.87 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 3 H), 3.40 (dd,  $J$  = 13.7, 9.9 Hz, 2 H), 2.67 - 2.54 (m, 1 H), 2.53 - 2.40 (m, 1 H), 2.40 - 2.16 (m,  $J$  = 39.2 Hz, 2 H), 1.90 (s, 1 H), 1.70 (s, 1 H), 1.58 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 2 H), 1.38 (dd,  $J$  = 6.0, 4.1 Hz, 6 H), 1.35 - 1.22 (m, 6 H)。

30

40

## 【0439】

50



(4 - イソプロポキシ - 1 , 1 - ジオキソ - スピロ [ 3 , 4 - ジヒドロチオクロメン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ) - ( 4 - イソプロポキシフェニル ) メタノンおよび [ ( 4 S ) - 4 - イソプロポキシ - 1 , 1 - ジオキソ - スピロ [ 3 , 4 - ジヒドロチオクロメン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ] - ( 4 - イソプロポキシ - 3 - メチル - フェニル ) メタノンを、上記手順を使用して調製した。

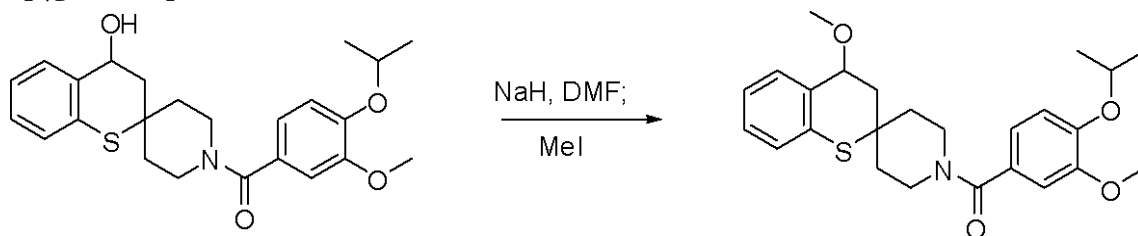
【 0 4 4 0 】

( 4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - フェニル ) - ( 4 - メトキシ - 1 , 1 - ジオキソ - スピロ [ 3 , 4 - ジヒドロチオクロメン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ) メタノン

工程 1 : ( 4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - フェニル ) - ( 4 ' - メトキシスピロ [ ピペリジン - 4 , 2 ' - チオクロマン ] - 1 - イル ) メタノン

【 0 4 4 1 】

【 化 1 3 6 】



【 0 4 4 2 】

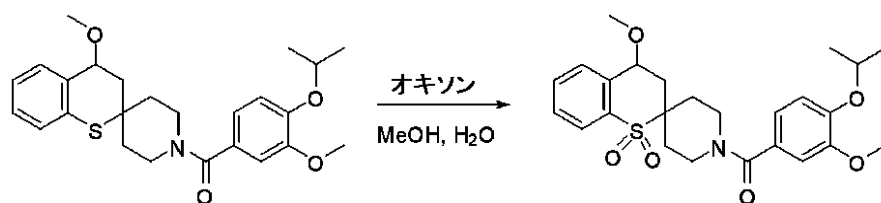
( 4 ' - ヒドロキシスピロ [ ピペリジン - 4 , 2 ' - チオクロマン ] - 1 - イル ) - ( 4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - フェニル ) メタノン ( 1 9 0 m g , 0 . 4 4 4 m m o l ) および D M F ( 1 m L ) の混合物に、 N a H ( 5 3 m g , 1 . 3 m m o l ) を添加した。この混合物を室温で 1 0 分間攪拌し、その後、 M e I ( 1 1 1 μ L , 1 . 7 8 m m o l ) を添加した。この反応混合物を室温で 1 4 時間攪拌した。メタノールをこの反応物に添加し、そしてこれを濾過した。その濾液を減圧下でエバポレートし、そしてその残渣を酢酸エチル ( 5 m L ) に溶解させ、そして水 ( 3 m L ) 、 1 M の塩酸 ( 3 m L ) 、 重炭酸ナトリウムの飽和水溶液 ( 3 m L ) および塩化ナトリウムの飽和水溶液 ( 3 m L ) で洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてその溶媒を減圧下でエバポレートして、 ( 4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - フェニル ) - ( 4 ' - メトキシ

【 0 4 4 3 】

工程 2 : ( 4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - フェニル ) - ( 4 - メトキシ - 1 , 1 - ジオキソ - スピロ [ 3 , 4 - ジヒドロチオクロメン - 2 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ) メタノン

【 0 4 4 4 】

【 化 1 3 7 】



( 4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - フェニル ) - ( 4 ' - メトキシスピロ [ ピペリジン - 4 , 2 ' - チオクロマン ] - 1 - イル ) メタノン ( 1 5 7 m g , 0 . 3 5 5 m m o l ) を M e O H ( 3 . 9 m L ) に溶解させ、その後、水 ( 3 8 8 μ L ) およびオキシソ ( 4 3 7 m g , 0 . 7 1 1 m m o l ) を添加した。この反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。この混合物を濾過し、そしてその濾液をジクロロメタン ( 5 m L ) で希釈した。その溶

液を水 (2 × 5 mL) および塩化ナトリウムの飽和水溶液 (5 mL) で洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてその溶媒を減圧下でエバポレートした。その残渣をカラムクロマトグラフィー (0% から 100% の酢酸エチル / ヘキサン) により精製して、(4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - (4 - メトキシ - 1, 1 - ジオキソ - スピロ [3, 4 - ジヒドロチオクロメン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) メタノンとして得た。ESI - MS  $m/z$  計算値 473.2, 実測値 474.3 ( $M + 1$ )<sup>+</sup>; 保持時間: 3.90 分 (15 分間の実行)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) 7.84 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.07 - 6.91 (m, 3H), 4.73 - 4.51 (m, 2H), 4.27 - 3.64 (m, 5H), 3.56 - 3.37 (m, 5H), 2.84 - 2.71 (m, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.13 - 1.68 (m, 4H), 1.26 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H)。

#### 【0445】

(4 - エトキシ - 1, 1 - ジオキソ - スピロ [3, 4 - ジヒドロチオクロメン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - (4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - フェニル) メタノンもまた、上記手順を使用して調製した。

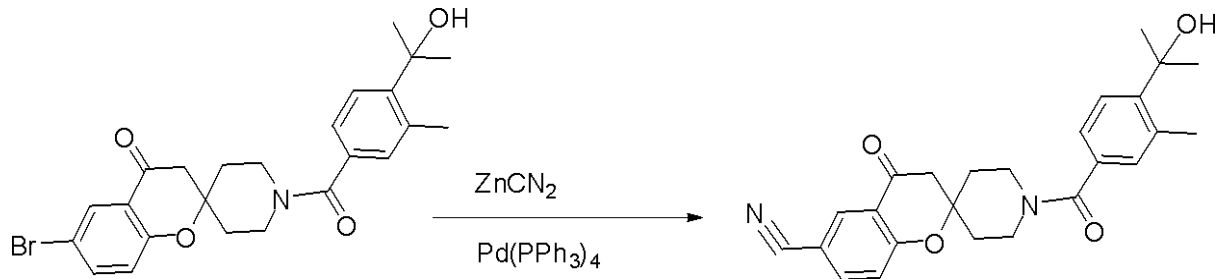
#### 【0446】

1' - (4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 3 - メチルベンゾイル) - 4 - イソプロポキシスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 6 - カルボニトリル

工程 1: 1' - (4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 3 - メチルベンゾイル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 6 - カルボニトリル

#### 【0447】

#### 【化 138】



#### 【0448】

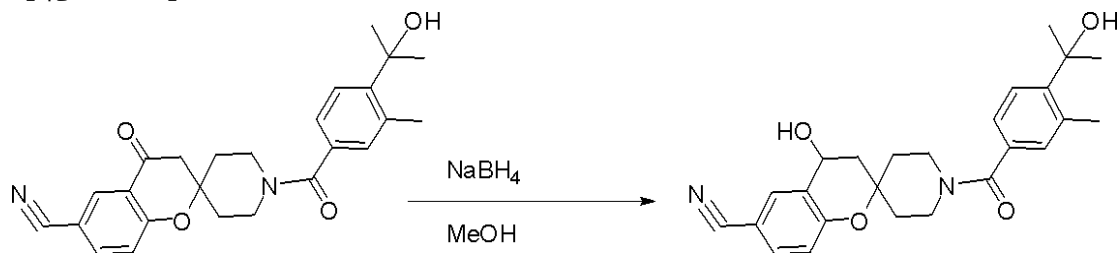
6 - ブロモ - 1' - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 3 - メチル - ベンゾイル]スピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 4 - オン (353 mg, 0.75 mmol) の DMF (1.5 mL) 中の溶液をジシアノ亜鉛 (88 mg, 47  $\mu$ L, 0.75 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (86 mg, 0.075 mmol) で処理した。この反応混合物を 90 °C まで 90 分間温め、冷却し、そして DCM および水で希釈した。この混合物を DCM (3 × 15 mL) で抽出し、そして合わせた有機物を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、そして減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 1% から 100% の EtOAc / ヘキサン) による精製により、1' - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 3 - メチル - ベンゾイル] - 4 - オキソ - スピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 6 - カルボニトリル (303 mg, 97%) を無色油状物として得た。ESI - MS  $m/z$  計算値 418.2, 実測値 419.5 ( $M + 1$ )<sup>+</sup>; 保持時間: 1.61 分 (3 分間の実行)。

#### 【0449】

工程 2: 4 - ヒドロキシ - 1' - (4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 3 - メチルベンゾイル)スピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 6 - カルボニトリル

【 0 4 5 0 】

【 化 1 3 9 】



【 0 4 5 1 】

10

1' - [ 4 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル ) - 3 - メチル - ベンゾイル ] - 4 - オキソ - スピロ [ クロマン - 2 , 4' - ピペリジン ] - 6 - カルボニトリル ( 289 mg , 0.69 mmol ) の MeOH ( 3.5 mL ) 中の溶液を NaBH<sub>4</sub> ( 52 mg , 1.38 mmol ) で処理した。この反応混合物を 1 時間攪拌し、そして飽和水性 NH<sub>4</sub>Cl の添加によりクエンチした。そのメタノールを減圧下で除去し、そしてこの混合物を DCM ( 3 × 30 mL ) で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、濾過し、そして減圧下で濃縮して、4 - ヒドロキシ - 1' - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 3 - メチルベンゾイル ) スピロ [ クロマン - 2 , 4' - ピペリジン ] - 6 - カルボニトリル ( 270 mg , 93% ) を得、これをさらに精製せずに使用した。ESI - MS m/z 計算値 420.2 , 実測値 421.5 ( M + 1 )<sup>+</sup> ; 保持時間 : 1.52 分 ( 3 分間の実行 )。

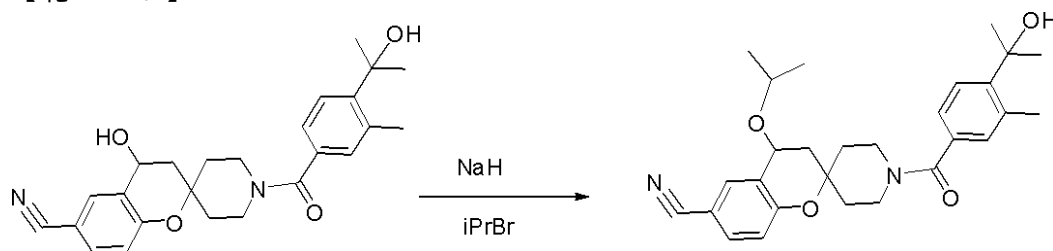
20

【 0 4 5 2 】

工程 3 : 1' - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 3 - メチルベンゾイル ) - 4 - イソプロポキシスピロ [ クロマン - 2 , 4' - ピペリジン ] - 6 - カルボニトリル

【 0 4 5 3 】

【 化 1 4 0 】



30

【 0 4 5 4 】

4 - ヒドロキシ - 1' - [ 4 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル ) - 3 - メチル - ベンゾイル ] スピロ [ クロマン - 2 , 4' - ピペリジン ] - 6 - カルボニトリル ( 313 mg , 0.74 mmol ) の DMF ( 4.5 mL ) 中の溶液を 0 °C まで冷却し、そして水素化ナトリウム ( 65 mg , 1.63 mmol ) を添加した。5 分後、2 - ブロモプロパン ( 109 mg , 84 μL , 0.89 mmol ) を添加し、そしてこの反応物を 25 °C まで温め、そして 20 分間攪拌した。この反応物を濾過し、そして逆相 hplc ( 10% から 99% , 改質剤なし ) の ACN : H<sub>2</sub>O により精製して、1' - [ 4 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル ) - 3 - メチル - ベンゾイル ] - 4 - イソプロポキシ - スピロ [ クロマン - 2 , 4' - ピペリジン ] - 6 - カルボニトリルを無色油状物として得た。ESI - MS m/z 計算値 462.2 , 実測値 463.5 ( M + 1 )<sup>+</sup> ; 保持時間 : 1.92 分 ( 3 分間の実行 )。

40

【 0 4 5 5 】

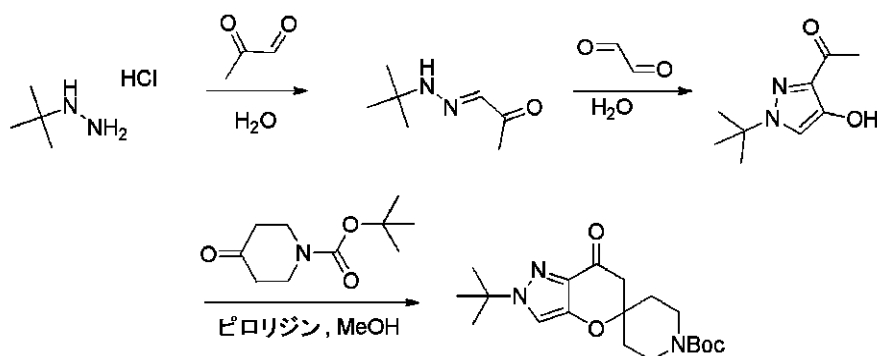
( 2' - ( tert - ブチル ) - 7' - イソプロポキシ - 6' , 7' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ ピペリジン - 4 , 5' - ピラノ [ 3 , 2 - c ] ピラゾール ] - 1 - イル ) ( 4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシフェニル ) メタノン

50

工程 1 : 2 - tert - ブチル - 7 - オキソ - スピロ [ 6 H - ピラノ [ 3 , 2 - c ] ピラゾール - 5 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - カルボン酸 tert - ブチル

【 0 4 5 6 】

【 化 1 4 1 】



10

250 mL のフラスコに、 $H_2O$  (55 mL) 中の tert - ブチルヒドラジン塩酸塩 (6.7 g, 54 mmol) を加え、そしてこの溶液を全ての固体が溶解するまで 25 で 15 分間撹拌した。2 - オキソプロパナール (7.5 g, 42 mmol) を添加し、そしてこの混合物を 4 時間撹拌し、この時間の間に、色が明黄色になった (2 つの層を形成した)。この混合物を MTBE (2 × 40 mL) で抽出し、そして合わせた有機物を 1 N の NaOH (2 × 50 mL)、 $H_2O$  で洗浄し、そして濃縮した。その粗製物質を  $H_2O$  (55 mL) で希釈し、そしてオキシアリデヒド (oxaldehyde) (13.9 g, 11.0 mL の 40 % w/w, 96 mmol) で処理した。この反応混合物を 95 まで 1 時間温め、25 まで冷却し、そして MTBE (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機物を 1 N の NaOH (2 × 50 mL) で洗浄し、そして合わせた水層を 5 まで冷却し、HCl (水中 33 から 40 wt/wt %) を用いて pH 3 まで酸性化し、次いで MTBE (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を  $H_2O$  で洗浄し、そして減圧下で濃縮した。この濃縮物に、MeOH (83 mL)、4 - オキソピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (8.46 g, 42.5 mmol)、およびピロリジン (592 mg, 695  $\mu$ L, 8.3 mmol) を添加した。この反応混合物を 68 で 24 時間加熱し、25 まで冷却し、そして 1 N の HCl で中和した。この混合物を濃縮し、そして飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> で洗浄した。この混合物を EtOAc (3 × 150 mL) で抽出し、そして合わせた有機物を飽和水性 NaCl で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 1 % から 50 % の EtOAc - ヘキサン) による精製により、2 - tert - ブチル - 7 - オキソ - スピロ [ 6 H - ピラノ [ 3 , 2 - c ] ピラゾール - 5 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - カルボン酸 tert - ブチル (9 g, 59 %) を黄色固体として得た。ESI - MS m/z 計算値 363.5, 実測値 364.5 (M + 1)<sup>+</sup>; 保持時間: 1.83 分 (3 分間の実行)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.21 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.16 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.69 - 1.54 (m, 11H), 1.45 (s, 9H)。

20

30

40

【 0 4 5 7 】

以下の化合物を、上記手順により調製した:

2' - メチル - 7' - オキソ - 6', 7' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ ピペリジン - 4 , 5' - ピラノ [ 3 , 2 - c ] ピラゾール ] - 1 - カルボン酸 tert - ブチル。

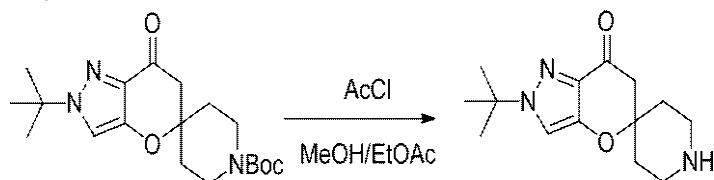
【 0 4 5 8 】

工程 2 : 2 - tert - ブチルスピロ [ 6 H - ピラノ [ 3 , 2 - c ] ピラゾール - 5 , 4 ' - ピペリジン ] - 7 - オン

【 0 4 5 9 】

50

## 【化 1 4 2】



## 【 0 4 6 0】

2 - tert - ブチル - 7 - オキソ - スピロ [ 6 H - ピラノ [ 3 , 2 - c ] ピラゾール - 5 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - カルボキシレート ( 1 . 2 g , 3 . 3 0 m m o l ) の MeOH ( 3 . 5 m L ) および EtOAc ( 1 3 m L ) 中の溶液を 0 °C まで冷却し、そして塩化アセチル ( 1 . 8 g , 1 . 6 m L , 2 2 . 5 m m o l ) で滴下により 3 0 分間にわたって処理した。この反応混合物を 2 5 °C まで温め、そして 4 時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、そして DCM で希釈した。この混合物を 1 N の NaOH で塩基性化し、そして DCM ( 3 × 1 0 0 m L ) で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、濾過し、そして減圧下で濃縮して、2 - tert - ブチルスピロ [ 6 H - ピラノ [ 3 , 2 - c ] ピラゾール - 5 , 4 ' - ピペリジン ] - 7 - オン ( 5 0 8 m g , 5 8 % ) を黄色固体として得、これをさらに精製せずに使用した。ESI - MS m/z 計算値 2 6 3 . 3 , 実測値 2 6 4 . 3 ( M + 1 )<sup>+</sup> ; 保持時間 : 0 . 7 5 分 ( 3 分間の実行 )

10

## 【 0 4 6 1】

以下の化合物を、上記手順により調製した :

2 ' - メチル - 2 ' H - スピロ [ ピペリジン - 4 , 5 ' - ピラノ [ 3 , 2 - c ] ピラゾール ] - 7 ' ( 6 ' H ) - オン。

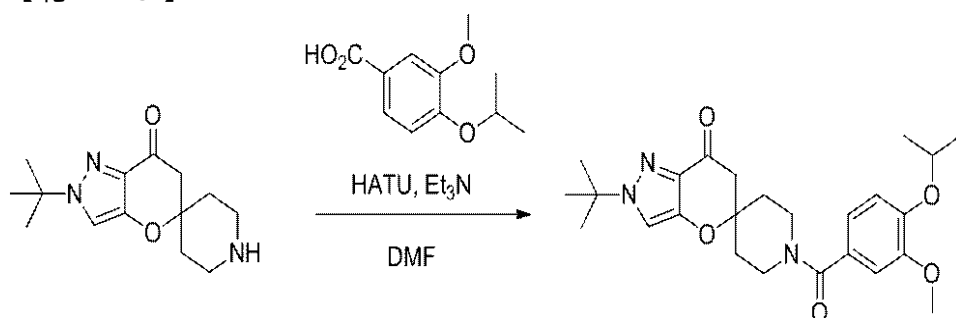
20

## 【 0 4 6 2】

工程 3 : 2 - tert - ブチル - 1 ' - ( 4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - ベンゾイル ) スピロ [ 6 H - ピラノ [ 3 , 2 - c ] ピラゾール - 5 , 4 ' - ピペリジン ] - 7 - オン

## 【 0 4 6 3】

## 【化 1 4 3】



30

## 【 0 4 6 4】

4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - 安息香酸 ( 2 6 3 m g , 1 . 2 5 m m o l ) および HATU ( 6 5 0 m g , 1 . 7 m m o l ) の DMF ( 6 . 4 m L ) 中の溶液を Et<sub>3</sub>N ( 4 8 0 μ L , 3 . 4 m m o l ) で処理し、そして 1 0 分間撹拌した。この反応混合物を 2 - tert - ブチルスピロ [ 6 H - ピラノ [ 3 , 2 - c ] ピラゾール - 5 , 4 ' - ピペリジン ] - 7 - オン ( 3 0 0 m g , 1 . 1 4 m m o l ) で処理し、そして 2 5 °C で 1 時間撹拌した。この反応混合物を H<sub>2</sub>O ( 6 0 m L ) で希釈し、そして EtOAc ( 3 × 2 0 m L ) で抽出した。合わせた有機物を飽和水性 NaCl で洗浄し、乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、濾過し、そして減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub> , 3 0 % から 1 0 0 % の EtOAc - ヘキサン ) による精製により、2 - tert - ブチル - 1 ' - ( 4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - ベンゾイル ) スピロ [ 6 H - ピラノ [ 3 , 2 - c ] ピラゾール - 5 , 4 ' - ピペリジン ] - 7 - オン ( 4 9 8 m g , 9 6 % ) を無色泡状物として得た。ESI - MS m/z 計算値 4 5 5 . 2 , 実測値 4 5 6 . 1 ( M + 1 )<sup>+</sup>

40

50

+ ; 保持時間 : 1 . 7 1 分 ( 3 分間の実行 ) 。

【 0 4 6 5 】

以下の化合物を、上記手順により調製した :

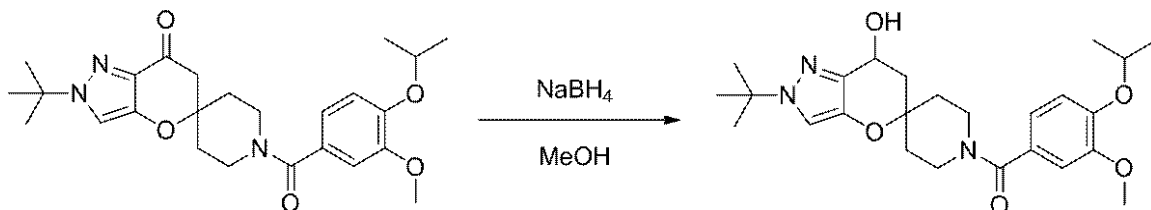
1 - ( 4 - イソプロポキシ - 3 - メチルベンゾイル ) - 2 ' - メチル - 2 ' H - スピロ [ ピペリジン - 4 , 5 ' - ピラノ [ 3 , 2 - c ] ピラゾール ] - 7 ' ( 6 ' H ) - オン。

【 0 4 6 6 】

工程 4 : ( 2 - tert - ブチル - 7 - ヒドロキシ - スピロ [ 6 , 7 - ジヒドロピラノ [ 3 , 2 - c ] ピラゾール - 5 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ) - ( 4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - フェニル ) メタノン

【 0 4 6 7 】

【 化 1 4 4 】



【 0 4 6 8 】

2 - tert - ブチル - 1 ' - ( 4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - ベンゾイル ) スピロ [ 6 H - ピラノ [ 3 , 2 - c ] ピラゾール - 5 , 4 ' - ピペリジン ] - 7 - オン ( 5 1 8 m g , 1 . 1 4 m m o l ) の MeOH ( 6 . 2 m L ) 中の溶液を NaBH<sub>4</sub> ( 8 6 m g , 2 . 2 7 m m o l ) で処理した。この反応混合物を 1 時間攪拌し、そして飽和水性 NH<sub>4</sub>Cl の添加によりクエンチした。そのメタノールを減圧下で除去し、そしてこの混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 3 × 3 0 m L ) で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 、濾過し、そして減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub> , 2 4 g , 1 % から 1 0 0 % の EtOAc - ヘキサン ) による精製により、( 2 - tert - ブチル - 7 - ヒドロキシ - スピロ [ 6 , 7 - ジヒドロピラノ [ 3 , 2 - c ] ピラゾール - 5 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ) - ( 4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - フェニル ) メタノン ( 4 8 7 m g , 9 4 % ) を得た。ESI - MS m/z 計算値 4 5 7 . 3 , 実測値 4 5 8 . 5 ( M + 1 ) <sup>+</sup> ; 保持時間 : 1 . 6 4 分 ( 3 分間の実行 ) 。

【 0 4 6 9 】

以下の化合物を、上記手順により調製した :

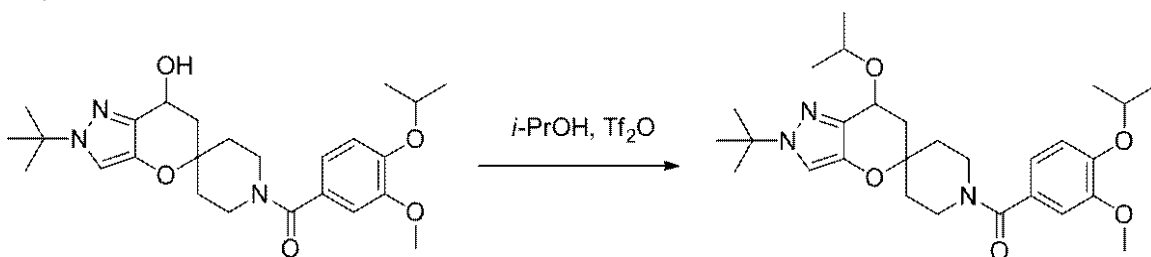
( 7 ' - ヒドロキシ - 2 ' - メチル - 6 ' , 7 ' - ジヒドロ - 2 ' H - スピロ [ ピペリジン - 4 , 5 ' - ピラノ [ 3 , 2 - c ] ピラゾール ] - 1 - イル ) ( 4 - イソプロポキシ - 3 - メチルフェニル ) メタノン。

【 0 4 7 0 】

工程 5 : ( 2 ' - ( tert - ブチル ) - 7 ' - イソプロポキシ - 6 ' , 7 ' - ジヒドロ - 2 ' H - スピロ [ ピペリジン - 4 , 5 ' - ピラノ [ 3 , 2 - c ] ピラゾール ] - 1 - イル ) ( 4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシフェニル ) メタノン

【 0 4 7 1 】

【 化 1 4 5 】



【 0 4 7 2 】

( 2 - tert - ブチル - 7 - ヒドロキシ - スピロ [ 6 , 7 - ジヒドロピラノ [ 3 , 2

10

20

30

40

50

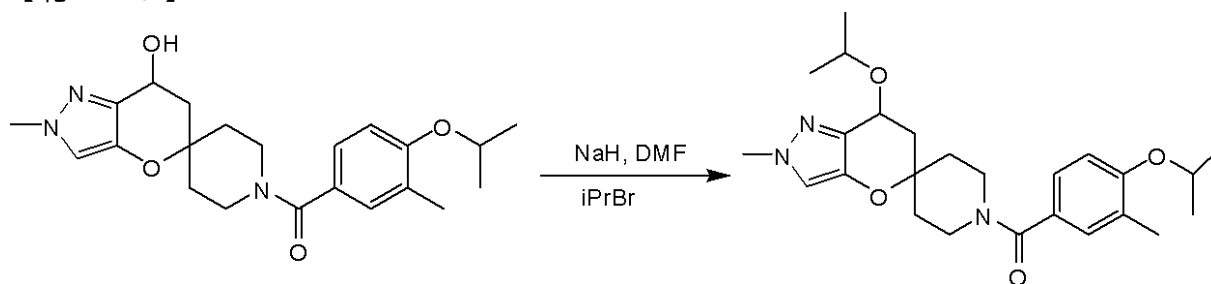
- c ] ピラゾール - 5 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ) - ( 4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - フェニル ) メタノン ( 103 mg , 0.23 mmol ) のイソプロピルアルコール ( 0.86 mL , 11.3 mmol ) 中の溶液を 0 °C まで冷却し、そしてトリフルオロメタンスルホン酸無水物 ( 8  $\mu$ L , 0.05 mmol ) で処理した。この反応混合物を 25 °C まで温め、そして 12 時間撹拌した。この反応混合物を飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> に注ぎ、そして EtOAc ( 3  $\times$  20 mL ) で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、濾過し、そして減圧下で濃縮した。この粗製生成物を逆相 HPLC ( 1 % から 100 % の ACN / H<sub>2</sub>O , 改質剤なし ) により精製して、( 2 ' - ( tert - ブチル ) - 7 ' - イソプロポキシ - 6 ' , 7 ' - ジヒドロ - 2 ' H - スピロ [ ピペリジン - 4 , 5 ' - ピラノ [ 3 , 2 - c ] ピラゾール ] - 1 - イル ) ( 4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシフェニル ) メタノン ( 40 mg , 36 % ) を無色泡状物として得た。ESI - MS m/z 計算値 499.3 , 実測値 500.3 ( M + 1 )<sup>+</sup> ; 保持時間 : 2.07 分 ( 3 分間の実行 )。

#### 【 0473 】

( 7 ' - イソプロポキシ - 2 ' - メチル - 6 ' , 7 ' - ジヒドロ - 2 ' H - スピロ [ ピペリジン - 4 , 5 ' - ピラノ [ 3 , 2 - c ] ピラゾール ] - 1 - イル ) ( 4 - イソプロポキシ - 3 - メチルフェニル ) メタノン

#### 【 0474 】

#### 【 化 146 】



#### 【 0475 】

水素化ナトリウム ( 54 mg , 1.4 mmol ) を、( 7 - ヒドロキシ - 2 - メチル - スピロ [ 6 , 7 - ジヒドロピラノ [ 3 , 2 - c ] ピラゾール - 5 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ) - ( 4 - イソプロポキシ - 3 - メチル - フェニル ) メタノン ( 380 mg , 0.94 mmol )、DMA P ( 11.5 mg , 0.094 mmol )、および DMF ( 7.5 mL ) の混合物に周囲温度で添加し、その後、2 - ブロモプロパン ( 1.16 g , 884  $\mu$ L , 9.4 mmol ) を添加した。この混合物を 35 °C で 8 時間撹拌し、その後、このプロセス ( NaH の添加、次いで 2 - ブロモプロパンの添加 ) を 48 時間にわたって 7 回繰り返した。この混合物を MeOH で 0 °C でクエンチした。この混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。その層を分離し、そしてその水層を酢酸エチルで抽出した ( 2 回 )。合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー ( 0 % から 100 % の酢酸エチル / ヘキサン ) により精製して、( 4 - イソプロポキシ - 3 - メチル - フェニル ) - ( 7 - イソプロポキシ - 2 - メチル - スピロ [ 6 , 7 - ジヒドロピラノ [ 3 , 2 - c ] ピラゾール - 5 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ) メタノン ( 90 mg , 21 % ) を得た。ESI - MS m/z 計算値 441.3 , 実測値 442.2 ( M + 1 )<sup>+</sup> ; 保持時間 : 1.72 分 ( 3 分間の実行 )。1H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 7.25 - 7.17 ( m , 2 H ) , 6.94 ( s , 1 H ) , 6.81 ( d , J = 8.3 Hz , 1 H ) , 4.64 ( t , J = 4.6 Hz , 1 H ) , 4.55 ( dt , J = 12.1 , 6.0 Hz , 1 H ) , 4.38 ( s , 1 H ) , 4.04 ( dt , J = 12.2 , 6.1 Hz , 1 H ) , 3.82 ( s , 3 H ) , 3.65 ( s , 1 H ) , 3.37 ( s , 2 H ) , 2.20 ( s , 3 H ) , 2.01 ( qd , J = 14.5 , 4.6 Hz , 2 H ) ,

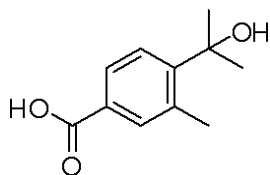
1.82 (s, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 6H)。

【0476】

4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-3-メチル-安息香酸

【0477】

【化147】



10

【0478】

4-ブロモ-3-メチル-安息香酸(3.96g, 18.4mmol)をテトラヒドロフラン(100mL)に溶解させ、そしてこの溶液を-78℃まで冷却した。ヘキサン中のn-ブチルリチウム(16.2mLの2.5M, 41mmol)を20分間かけて滴下により添加した。この反応混合物を-78℃で30分間攪拌し、次いでアセトン(1.35mL, 18.4mmol)を滴下の様式で添加した。この反応混合物を-78℃で30分間攪拌し、次いでこれを室温まで温めた。次いで、この反応混合物を100mLの1M水性水酸化ナトリウムで希釈した。その有機層を廃棄し、そしてその水層を4Mの水性塩酸を用いて酸性にした。次いで、その水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いでエバポレートして乾固させた。この粗製物質を、ジクロロメタン中0%から10%のメタノールの勾配を利用してシリカゲルでさらに精製して、4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-3-メチル-安息香酸(1.51g, 42%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) 12.74 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 3.9, 2.5 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.51 (s, 6H)。

20

【0479】

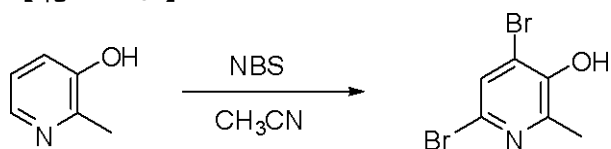
5-イソプロポキシ-6-メチルピコリン酸

工程1: 4, 6-ジブロモ-2-メチルピリジン-3-オール

30

【0480】

【化148】



【0481】

2-メチル-3-ピリジノール(8.3g, 76.1mmol)をアセトニトリル(125mL)に懸濁させた。NBS(27.7g, 155.6mmol, 2.05当量)のアセトニトリル(275mL)中の溶液をこの懸濁物に滴下により1時間かけて添加した。この混合物を1.5時間加熱還流した。この混合物を濃縮し、そしてその残渣をカラムクロマトグラフィー(DCM)により精製して、4, 6-ジブロモ-2-メチルピリジン-3-オール(15.8g, 78%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.41 (s, 3H), 7.70 (s, 1H), 9.98 (s, 1H)。

40

【0482】

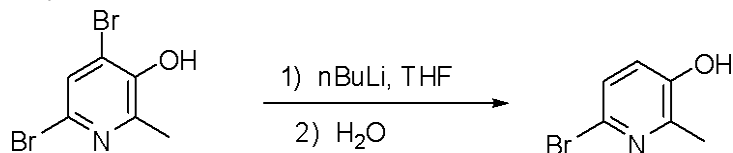
工程2: 6-ブロモ-2-メチルピリジン-3-オール

【0483】

50



## 【化 1 4 9】



## 【0 4 8 4】

4, 6 - ジブロモ - 2 - メチルピリジン - 3 - オール ( 1 5 . 8 g , 5 9 . 4 m m o l ) を T H F ( 2 0 0 m L ) に溶解させた。この溶液を - 7 8 °C まで冷却し、そしてその温度を - 7 8 °C に維持しながら、n - B u L i ( 5 0 m L , 1 2 5 m m o l , ヘキサン中 2 . 5 M ) を滴下により添加した。この混合物をこの温度で 2 時間攪拌した。この混合物を水 ( 5 0 m L ) でクエンチし、そして 2 N の H C l で中和した。この水性混合物をジクロロメタンで抽出した ( 2 回 )。合わせた有機層を乾燥させ ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> )、そして濃縮して、6 - ブロモ - 2 - メチルピリジン - 3 - オール ( 1 0 . 5 g , 9 5 % ) を黄色油状物として得た。<sup>1</sup> H - N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 2 . 2 9 ( s , 3 H ) , 7 . 0 8 ( d , 1 H ) , 7 . 2 6 ( d , 1 H ) , 1 0 . 0 8 ( s , 1 H )。

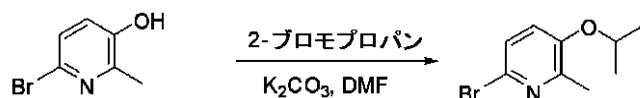
10

## 【0 4 8 5】

工程 3 : 6 - ブロモ - 3 - イソプロポキシ - 2 - メチルピリジン

## 【0 4 8 6】

## 【化 1 5 0】



6 - ブロモ - 2 - メチルピリジン - 3 - オール ( 1 0 . 5 g , 5 5 . 9 m m o l ) を D M F ( 1 0 0 m L ) に溶解させた。K<sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 1 9 . 3 g , 1 3 9 . 6 m m o l ) および 2 - ブロモプロパン ( 1 3 . 1 m L , 1 3 9 . 6 m m o l ) をこの溶液に添加し、そしてこの混合物を 1 0 0 °C で一晩加熱した。この混合物を、水と E t O A c との混合物 ( 2 0 0 m L ) に注いだ。その層を分離し、そしてその水層を E t O A c で抽出した ( 2 回 )。合わせた有機層を乾燥させ ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> )、そして濃縮した。この粗製油状物をカラムクロマトグラフィー ( 0 % から 2 0 % の酢酸エチル / ヘプタン ) により精製して、6 - ブロモ - 3 - イソプロポキシ - 2 - メチルピリジン ( 1 0 . 9 g , 8 5 % ) を黄色油状物として得た。<sup>1</sup> H - N M R ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 1 . 4 2 ( d , 6 H ) , 2 . 4 8 ( s , 3 H ) , 4 . 6 5 ( m , 1 H ) , 7 . 2 0 ( d , 1 H ) , 8 . 0 4 ( d , 1 H )。

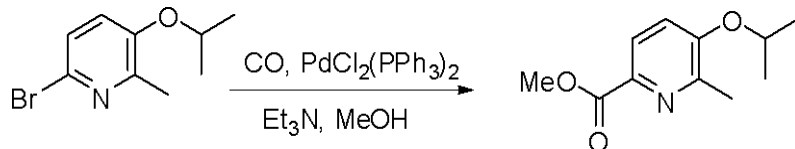
30

## 【0 4 8 7】

工程 4 : 5 - イソプロポキシ - 6 - メチルピコリン酸メチル

## 【0 4 8 8】

## 【化 1 5 1】



40

## 【0 4 8 9】

6 - ブロモ - 3 - イソプロポキシ - 2 - メチルピリジン ( 2 . 0 0 g , 8 . 7 0 m m o l )、P d C l <sub>2</sub> ( P P h <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ( 0 . 1 8 g , 0 . 2 6 m m o l ) および E t <sub>3</sub> N ( 1 . 8 m L , 1 3 . 0 4 m m o l ) を、B e r g h o f f 反応器内で M e O H ( 5 . 2 m L ) およびアセトニトリル ( 2 0 m L ) に添加した。この反応器に 1 0 バールの C O ( g ) を入れ、そして 6 0 °C で一晩加熱した。この混合物を濃縮し、そしてその残渣を D C M と水との間で分配した。その層を分離し、そしてその有機層をブラインで洗浄し、そして乾燥させた ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> )。この混合物を濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィーによ

50

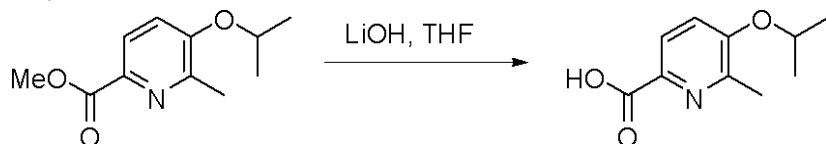
り精製して、5 - イソプロポキシ - 6 - メチルピコリン酸メチル (1.3 g, 71%) を黄色油状物として得た。<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.40 (d, 6H), 2.53 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.62 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.98 (d, 1H)。

【0490】

工程5：5 - イソプロポキシ - 6 - メチルピコリン酸

【0491】

【化152】



10

【0492】

5 - イソプロポキシ - 6 - メチルピコリン酸メチル (1.3 g, 6.22 mmol) を THF / 水 2 : 1 (9 mL) に溶解させた。LiOH · H<sub>2</sub>O (0.26 g, 6.22 mmol) を添加し、そしてこの混合物を室温で一晩撹拌した。この混合物を、水と EtOAc との混合物に注ぎ、そしてその層を分離した。その水層を 2 N の HCl で pH 4 まで酸性化し、そして EtOAc で抽出した (2 回)。合わせた有機物を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、そして濃縮して、5 - イソプロポキシ - 6 - メチルピコリン酸 (860 mg, 74%) をベージュ色の固体として得た。

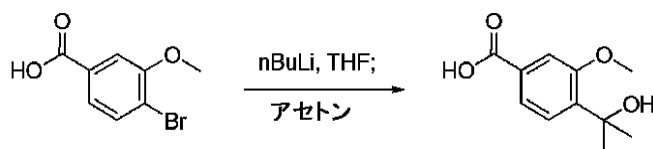
20

【0493】

4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 3 - メトキシ安息香酸

【0494】

【化153】



4 - ブロモ - 3 - メトキシ - 安息香酸 (2.00 g, 8.67 mmol) を THF (50 mL) に溶解させ、そしてこの溶液を - 78 °C まで冷却した。ヘキサン中の n - BuLi (7.6 mL の 2.5 M, 19 mmol) を 15 分間かけて滴下により添加した。この反応混合物を - 78 °C で 30 分間撹拌し、次いでアセトン (640 μL, 8.9 mmol) を滴下の様式で添加した。この反応混合物を - 78 °C で 30 分間撹拌し、次いでこれを室温まで温めた。次いで、この反応混合物を 100 mL の 1 M 水性水酸化ナトリウムで希釈した。その有機層を廃棄し、そしてその水層を 4 M の水性塩酸を用いて酸性にした。次いで、その水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、エバポレートして乾固させた。この粗製物質を、ジクロロメタン中 0% から 5% のメタノールの勾配を利用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 3 - メトキシ安息香酸 (618 mg, 34%) を得た。ESI - MS m/z 計算値 210.1, 実測値 209.1 (M - 1)<sup>-</sup>; 保持時間: 0.68 分 (3 分間の実行)。

30

40

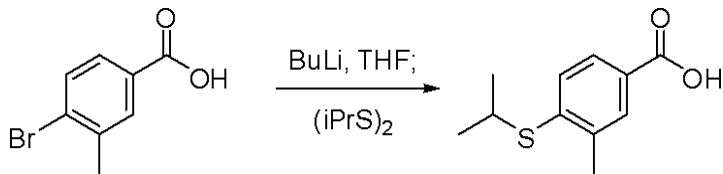
【0495】

4 - (イソプロピルスルホニル) - 3 - メチル安息香酸

工程1：4 - (イソプロピルチオ) - 3 - メチル安息香酸

【0496】

## 【化 1 5 4】



## 【0 4 9 7】

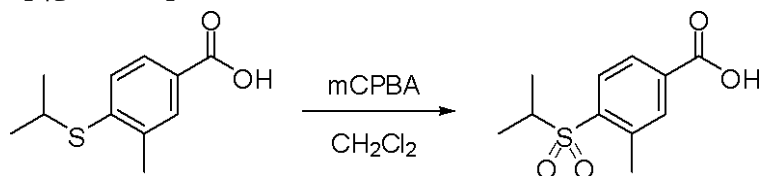
ブチルリチウム (16 mL の 1.6 M, 26 mmol) を、4-ブロモ-3-メチル安息香酸 (2.5 g, 12 mmol) と THF (63 mL) との混合物に -78 で滴下により添加した。この混合物を -78 で 30 分間攪拌し、その後、2-イソプロピルジスルファニルプロパン (1.7 g, 12 mmol) の THF (2 mL) 中の溶液を滴下により添加した。この混合物を -78 で 30 分間、次いで室温で 30 分間攪拌した。次いで、この反応混合物を 100 mL の 1 M 水性水酸化ナトリウムで希釈した。その有機層を廃棄し、そしてその水層を 4 M の水性塩酸を用いて酸性にした。次いで、その水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、エバポレートして乾固させた。その粗製物質を、ジクロロメタン中 0% から 5% の MeOH の勾配を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-(イソプロピルチオ)-3-メチル安息香酸 (870 mg, 18%) を得た。MS  $m/z$  計算値 210.3, 実測値 211.2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。保持時間: 2.32 分 (3 分間の実行)。

## 【0 4 9 8】

工程 2: 4-(イソプロピルスルホニル)-3-メチル安息香酸

## 【0 4 9 9】

## 【化 1 5 5】



## 【0 5 0 0】

3-クロロベンゼンペルオキシカルボン酸 (chlorobenzenecarboxy peroxoic acid) (930 mg, 4.2 mmol) を、4-(イソプロピルチオ)-3-メチル安息香酸 (250 mg, 1.2 mmol) とジクロロメタン (5.0 mL) との混合物に 25 で添加した。この混合物を 25 で 2 時間攪拌し、その後、これを減圧下で濃縮した。その白色固体物質をジクロロメタンに溶解させ、そしてカラムクロマトグラフィー (0% から 2% の MeOH / ジクロロメタン) に供して、4-イソプロピルスルホニル-3-メチル安息香酸 (90 mg, 31%) を白色固体として得た。ESI-MS  $m/z$  計算値 242.3, 実測値 243.2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。保持時間: 1.57 分 (3 分間の実行)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) 13.50 (s, 1H), 8.50 - 7.66 (m, 3H), 3.50 - 3.47 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.19 (d, J = 1.16 Hz, 6H)。

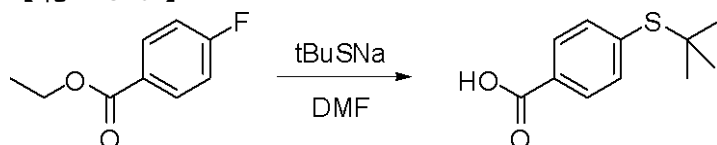
## 【0 5 0 1】

4-(tert-ブチルスルホニル)安息香酸

工程 1: 4-(tert-ブチルチオ)安息香酸

## 【0 5 0 2】

## 【化 1 5 6】



10

20

30

40

50

## 【0503】

4 - フルオロ安息香酸エチル (1.5 g, 8.9 mmol) および *tert* - ブチルスルファニルナトリウム (2.00 g, 17.8 mmol) を、*N,N* - ジメチルホルムアミド (10 mL) 中で合わせた。この反応混合物を 80 ° で 2 時間加熱した。多量の沈殿物が形成されたので、さらに 15 mL の *N,N* - ジメチルホルムアミドを添加し、そしてこの反応混合物を 80 ° でさらに 20 時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル (100 mL) と水 (100 mL) との間で分配した。その有機層を廃棄し、そしてその水層を 4 M の塩酸で酸性にした。その水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートして乾固させて、4 - (*tert* - ブチルチオ) 安息香酸を無色油状物として得た。ESI - MS  $m/z$  計算値 210.3, 実測値 211.1 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。保持時間: 1.74 分 (3 分間の実行)。

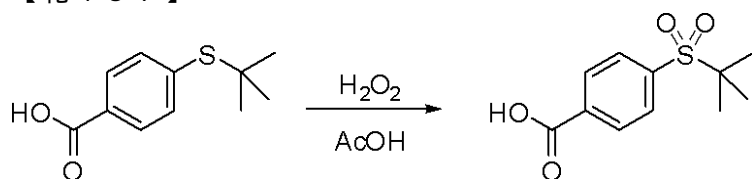
10

## 【0504】

工程 2: 4 - (*tert* - ブチルスルホニル) 安息香酸

## 【0505】

## 【化157】



20

## 【0506】

4 - (*tert* - ブチルチオ) 安息香酸 (工程 1 から) を AcOH (10 mL) に溶解させ、そして過酸化水素 (5.0 mL の 30 % w/w, 52 mmol) をこの反応混合物に添加した。この反応混合物を 80 ° で 2 時間加熱した。次いで、この反応混合物を室温まで冷却し、そして 50 mL の水および 100 mL の酢酸エチルで希釈した。その層を分離し、そしてその水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸ナトリウム抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートして乾固させて、白色固体を得た。次いで、この白色固体をジクロロメタンに溶解させ、そしてエバポレートして乾固させた。次いで、この固体を減圧下で 16 時間乾燥させて、4 - *tert* - ブチルスルホニル安息香酸 (2.2 g, 92 %) を白色固体として得た。ESI - MS  $m/z$  計算値 242.1, 実測値 243.1 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。保持時間: 1.15 分 (3 分間の実行)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) 8.18 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.94 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 1.25 (s, 9H)。

30

## 【0507】

4 - (エチルスルホニル) 安息香酸および 4 - (2 - プロピルスルホニル) 安息香酸もまた、上記手順を使用して合成した。

## 【0508】

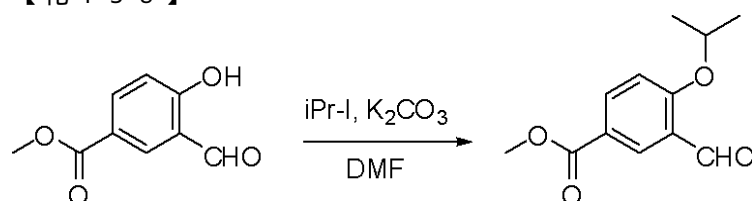
3 - ホルミル - 4 - イソプロポキシ安息香酸

工程 1: 3 - ホルミル - 4 - イソプロポキシ安息香酸メチル

40

## 【0509】

## 【化158】



## 【0510】

3 - ホルミル - 4 - ヒドロキシ - 安息香酸メチル (10.0 g, 55.5 mmol)、炭酸カリウム (30.7 g, 222 mmol) および *N,N* - ジメチルホルムアミド (6

50

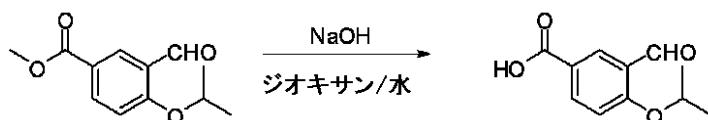
3 mL) に、2 - ヨードプロパン (11.1 mL, 111 mmol) を添加した。この混合物を 60 で 18 時間加熱した。この混合物を酢酸エチル (200 mL) を使用して濾過し、そしてその溶媒を減圧下でエバポレートした。その残渣を酢酸エチル (150 mL) に溶解させ、そして水 (3 × 75 mL) および塩化ナトリウムの飽和水溶液 (1 × 75 mL) で洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてその溶媒を減圧下でエバポレートして、3 - ホルミル - 4 - イソプロポキシ - 安息香酸メチル (98%) を黄色の粘性液体として得た。ESI-MS  $m/z$  計算値 222.2, 実測値 223.3 (M + 1)<sup>+</sup>; 保持時間: 1.51 分 (3 分間の実行)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) 10.35 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.98 - 4.83 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

【0511】

工程 2: 3 - ホルミル - 4 - イソプロポキシ安息香酸

【0512】

【化159】



エステル (前の工程から) のジオキサン (4 mL) 中の溶液に、2 mL の水酸化ナトリウム溶液 (5 N) を添加した。この反応混合物を 65 で 4 時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして 20 mL の水で希釈した。その水層を 20 mL ずつの酢酸エチルで抽出した (2 回)。その有機抽出物を廃棄し、そしてその水層を 1 M の HCl を用いて酸性にした。次いで、得られた生成物を酢酸エチルに抽出し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートして乾固させて、3 - ホルミル - 4 - イソプロポキシ - 安息香酸 (320 mg, 2 工程にわたって 55%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) 10.36 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 2.5, 8.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.96 - 4.87 (m, 1H), 1.37 (d, J = 5.6 Hz, 6H)。

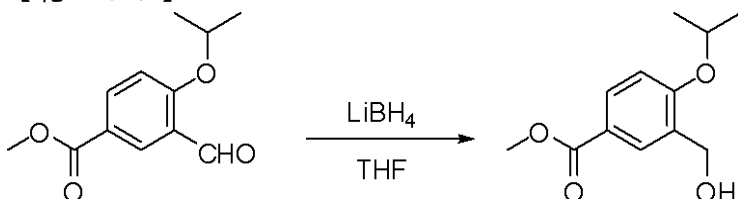
【0513】

3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - イソプロポキシ - 安息香酸

工程 1: 3 - ホルミル - 4 - イソプロポキシ - 安息香酸メチル

【0514】

【化160】



【0515】

3 - ホルミル - 4 - イソプロポキシ - 安息香酸メチル (180 mg, 0.81 mmol) をテトラヒドロフラン (4.8 mL) に溶解させ、そして LiBH<sub>4</sub> (35 mg, 1.6 mmol) を添加した。この反応物を室温で 30 分間攪拌し、その後、これをメタノール (3 mL) でクエンチした。この反応物を、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液 (3 mL) の添加により中和し、次いで酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機物を塩化ナトリウムの飽和水溶液 (1 × 10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾

10

20

30

40

50

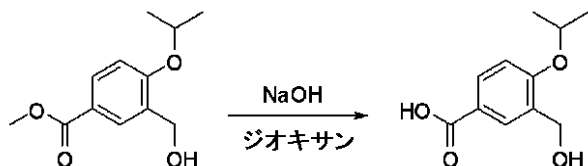
過し、そしてその溶媒を減圧下でエバポレートして、3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - イソプロポキシ - 安息香酸メチル (99%) を粘性液体として得た。ESI - MS  $m/z$  計算値 224.3, 実測値 225.3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; 保持時間: 1.26 分 (3 分間の実行)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) 8.09 (s, 1H), 7.89 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 5.25 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.86 - 4.68 (m, 1H), 4.54 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.35 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H)。

【0516】

工程 2: 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - イソプロポキシ - 安息香酸

【0517】

【化161】



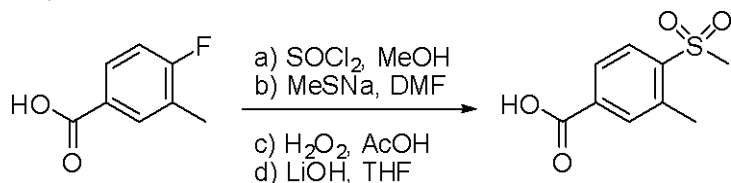
3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - イソプロポキシ - 安息香酸メチル (180 mg, 0.80 mmol) および 1, 4 - ジオキサン (1.895 mL) に水酸化ナトリウム (2.1 mL の 1.0 M, 2.1 mmol) を添加し、そしてこの混合物を 80 °C で 50 分間加熱した。その溶媒を減圧下でエバポレートした。この粗製混合物を水 (10 mL) に溶解させ、そして酢酸エチル (3 × 10 mL) で洗浄し、これを廃棄した。その水層を塩酸で酸性化した。その水層を酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてその溶媒を減圧下でエバポレートして、3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - イソプロポキシ - 安息香酸 (89%) を白色固体として得た。ESI - MS  $m/z$  計算値 210.2, 実測値 211.3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; 保持時間: 1.01 分 (3 分間の実行)。

【0518】

3 - メチル - 4 - メチルスルホニル - 安息香酸

【0519】

【化162】



【0520】

塩化チオニル (3.55 mL, 48.7 mmol) を、4 - フルオロ - 3 - メチル - 安息香酸 (2.50 g, 16.2 mmol) のメタノール (102 mL) 中の溶液に滴下により 0 °C で添加した。この混合物を 50 °C で 2 時間撹拌した。この反応混合物をエバポレートして乾固させ、次いで、その粗製エステルを N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解させた。ナトリウムチオメトキシド (2.50 g, 35.7 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を 80 °C で 15 時間加熱した。次いで、この反応混合物を 1 M の塩酸と酢酸エチルとの間で分配した。その層を分離し、そしてその有機層を 1 M の塩酸で洗浄した。次いで、その酢酸エチルの層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートして乾固させた。得られた酸とエステルとの混合物を酢酸 (20 mL) に懸濁させた。過酸化水素 (5.0 mL の 30% w/w) を添加し、そしてこの反応混合物を 80 °C で 2 時間加熱した。この反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、そして得られた混合物を 50 mL ずつの酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機物をエバポレートして乾

10

20

30

40

50

固させ、そしてその残渣をテトラヒドロフラン(10 mL)に溶解させた。次いで、水(10 mL)および水酸化リチウム(1.17 g, 48.7 mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を65℃で4時間加熱した。この反応混合物を水(20 mL)で希釈し、そして得られた混合物を20 mLずつの酢酸エチルで3回抽出した。次いで、その水層を水性6 M塩酸で酸性にし、そして50 mLずつの酢酸エチルで3回抽出した。合わせた酢酸ナトリウム抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートして乾固させて、3-メチル-4-メチルスルホニル-安息香酸(2.25 g, 72%)を白色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値214.0, 実測値215.0 (M+1)<sup>+</sup>; 保持時間: 0.97分(3分間の実行)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) 13.48 (s, 1H), 8.07 - 7.94 (m, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.70 (s, 3H)。

10

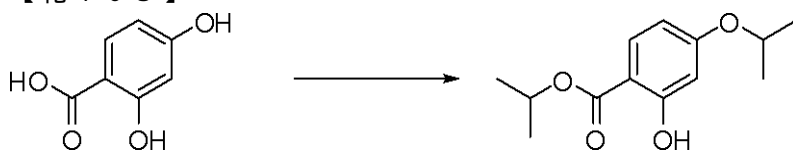
## 【0521】

2-(ジフルオロメトキシ)-4-イソプロポキシ-安息香酸

工程1: 2-ヒドロキシ-4-イソプロポキシ-安息香酸イソプロピル

## 【0522】

## 【化163】



20

## 【0523】

2,4-ジヒドロキシ安息香酸(5.0 g, 32.4 mmol)のDMF(50 mL)中の溶液に、2-ブロモプロパン(7.98 g, 64.9 mmol)を添加し、その後、微細に粉碎した炭酸カリウム(8.97 g, 64.9 mmol)を添加した。かなりの発泡が観察された。この反応混合物を60℃で一晩撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、褐色固体にした。これを、EtOAc(75 mL)と水(75 mL)との混合物に溶解させた。層を十分に混合し、そしてその有機層を飽和重炭酸ナトリウム(1×75 mL)およびブライン(1×75 mL)で洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、4.73グラムの褐色油状物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(80グラムのシリカゲルカラム, 25分間にわたる0%から20%のEtOAc/ヘキサン勾配)により精製した。純粋な画分を合わせ、そして濃縮して、2-ヒドロキシ-4-イソプロポキシ-安息香酸イソプロピル(3.1 g, 40%)を無色透明の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.12 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.44 - 6.36 (m, 2H), 5.26 (dq, J = 12.5, 6.2 Hz, 1H), 4.58 (dt, J = 12.1, 6.1 Hz, 1H), 1.36 (dd, J = 7.7, 6.2 Hz, 12H)。ESI-MS m/z 計算値238.12051, 実測値239.2 (M+1)<sup>+</sup>; 保持時間: 2.05分間。

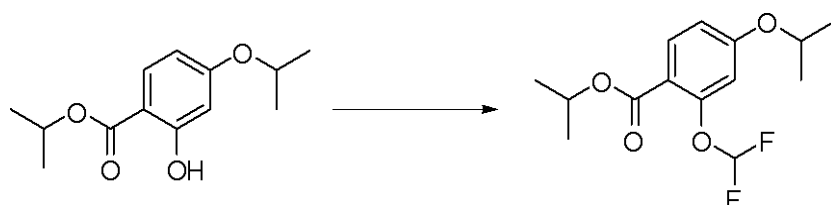
30

## 【0524】

工程2: 2-(ジフルオロメトキシ)-4-イソプロポキシ-安息香酸イソプロピル

## 【0525】

## 【化164】



40

## 【0526】

50

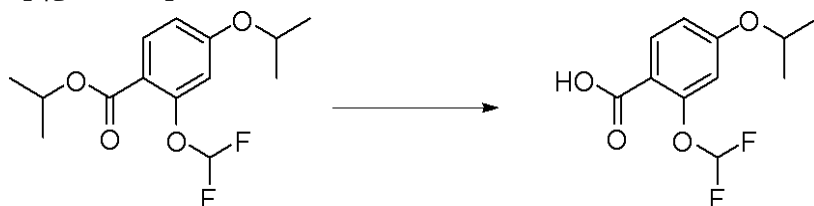
2 - クロロ - 2 , 2 - ジフルオロ - 酢酸ナトリウム ( 2 . 4 g , 1 5 . 7 m m o l ) の水 ( 2 . 2 5 m L ) および DMF ( 7 . 5 m L ) 中の溶液に、2 - ヒドロキシ - 4 - イソプロポキシ - 安息香酸イソプロピル ( 1 . 5 g , 6 . 2 9 m m o l ) を添加した。この反応混合物を 1 0 0 で 2 日間撹拌した。この反応混合物を EtOAc ( 7 5 m L ) で希釈し、そして水 ( 1 × 7 5 m L ) およびブライン ( 1 × 7 5 m L ) で洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 2 4 グラムのシリカゲルカラム , 1 5 分間にわたる 0 % から 5 % の EtOAc / ヘキサンの勾配 ; 生成物は 5 % で溶出 ) により精製した。純粋な画分を合わせ、そして濃縮して、2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - イソプロポキシ - 安息香酸イソプロピル ( 1 4 8 m g , 8 % ) を無色透明の油状物として得た。ESI - MS m / z 計算値 2 8 8 . 1 1 7 3 , 実測値 2 8 9 . 1 ( M + 1 ) <sup>+</sup> ; 保持時間 : 1 . 8 4 分。

【 0 5 2 7 】

工程 3 : 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - イソプロポキシ - 安息香酸

【 0 5 2 8 】

【 化 1 6 5 】



【 0 5 2 9 】

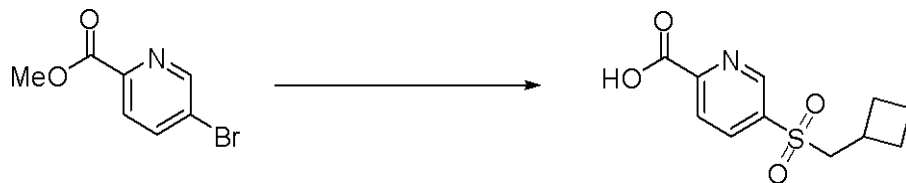
2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - イソプロポキシ - 安息香酸イソプロピル ( 1 4 8 m g , 0 . 5 1 m m o l ) のメタノール ( 2 . 5 m L ) の溶液に、水酸化ナトリウムの水溶液 ( 2 . 6 m L の 1 M , 2 . 6 m m o l ) を添加した。この反応混合物を 7 0 で 2 時間撹拌した。次いで、この混合物を EtOAc ( 7 5 m L ) で希釈し、そして 1 N の HCl ( 2 × 7 5 m L ) で洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた透明油状物を UV で誘発される HPLC ( 1 % から 9 9 % の ACN / 水の勾配 ( 改質剤を用いない ) ) により精製して、2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - イソプロポキシ - 安息香酸 ( 2 6 m g , 2 1 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 8 . 0 3 ( d , J = 8 . 8 H z , 1 H ) , 6 . 9 3 - 6 . 7 2 ( m , 2 H ) , 6 . 5 1 ( d , J = 7 4 . 5 H z , 1 H ) , 4 . 6 4 ( d d , J = 1 2 . 0 , 6 . 0 H z , 1 H ) , 1 . 3 8 ( d , J = 6 . 1 H z , 6 H ) 。 ESI - MS m / z 計算値 2 4 6 . 1 , 実測値 2 4 7 . 5 ( M + 1 ) <sup>+</sup> ; 保持時間 : 1 . 3 分。

【 0 5 3 0 】

5 - ( シクロブチルメチルスルホニル ) ピリジン - 2 - カルボン酸

【 0 5 3 1 】

【 化 1 6 6 】



【 0 5 3 2 】

1 0 0 m L の丸底フラスコに、5 - プロモピリジン - 2 - カルボン酸メチル ( 0 . 5 g , 2 . 3 m m o l ) を加え、その後、DMF ( 5 m L ) およびナトリウムスルファニド ( sodium sulfanide ) ( 2 5 9 m g , 4 . 6 m m o l ) を加えた。この反応物を 6 5 で一晩加熱し、そして LCMS により、生成物を含むことが分かった。プロ

10

20

30

40

50



モメチルシクロブタン (260  $\mu$ L, 2.3 mmol) を添加し、そしてこの反応物を室温まで冷却しながら30分間撹拌した。この反応は、1 cm s により、チオエーテル生成物を示した。次いで、この反応をブラインでクエンチし、そしてEtOAcで3回抽出した。その有機層を合わせ、そして硫酸ナトリウムで乾燥させ、そしてその溶媒をエバポレートした。次いで、この粗製反応混合物を50 mLのclorox (登録商標) 漂白剤で処理し、そして30分間撹拌した。LiOH (5 mLの3 M) を添加し、そしてこの反応物を1時間撹拌した。この反応物を酢酸エチルで抽出し、そしてその有機層を廃棄した。その水層をpH 2まで酸性化し、そして酢酸エチルで3回抽出した。その有機層を合わせ、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。この粗製生成物を、(1%から99%)のACN : H<sub>2</sub>Oでの0.1%のTFA改質剤を用いるHPLCにより精製した。5 - (シクロブチルメチルスルホニル)ピリジン - 2 - カルボン酸 (39 mg) を白色固体として単離した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) 9.11 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.80 - 2.66 (m, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 2H), 1.97 - 1.75 (m, 4H)。

10

## 【0533】

以下の化合物を、上記手順に従って調製した：

5 - (シクロプロピルメチルスルホニル)ピリジン - 2 - カルボン酸。

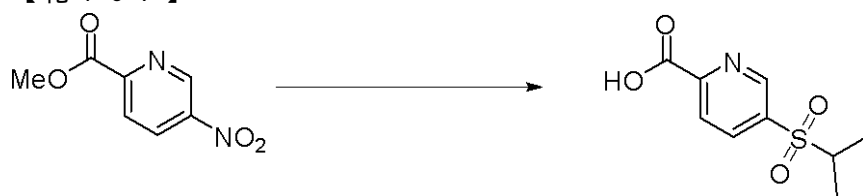
20

## 【0534】

5 - イソプロピルスルホニルピリジン - 2 - カルボン酸

## 【0535】

## 【化167】



## 【0536】

30

250 mLの丸底フラスコに、5 - ニトロピリジン - 2 - カルボン酸メチル (2.37 g, 13.0 mmol) およびDMF (20 mL) を加え、その後、イソプロピルスルファニルナトリウム (3.2 g, 32.5 mmol) を加え、そしてこの反応物を55で一晩加熱した。この反応は、1 cm s によれば完了したことがわかった。この反応物を油浴から外し、そしてブラインでクエンチした。酢酸エチルを添加し、そしてこの反応混合物を抽出し、そしてその水層を取っておいた。次いで、その水層を漂白剤 (100 mL) で処理し、そしてこの反応物を10分間撹拌した。次いで、1 NのHClを、この溶液がpH 1になるまで添加した。次いで、この反応物をEtOAcで抽出し、そしてその有機層をブラインでさらに3回洗浄した。次いで、その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そしてその溶媒を除去した。5 - イソプロピルスルホニルピリジン - 2 - カルボン酸 (1.53 g, 51%) を白色固体として単離した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.14 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 3.31 (dt, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 1.36 (t, J = 19.0 Hz, 6H)。ESI-MS m/z 計算値229.0, 実測値230.2 (M+1)<sup>+</sup>; 保持時間: 0.87分 (3分間の実行)。

40

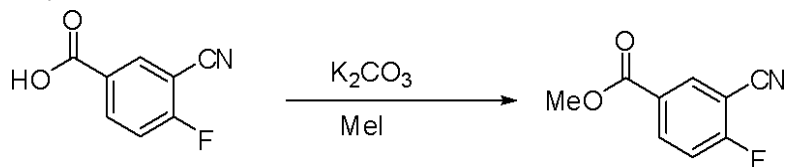
## 【0537】

3 - シアノ - 4 - イソプロピルスルホニル - 安息香酸

工程1: 3 - シアノ - 4 - フルオロ - 安息香酸メチル

## 【0538】

## 【化 1 6 8】



## 【 0 5 3 9】

100 mL の丸底フラスコに、3 - シアノ - 4 - フルオロ - 安息香酸 (2.6 g, 15.9 mmol)、炭酸カリウム (6.6 g, 47.6 mmol)、および DMF (30 mL) を加え、そしてこの反応物を 10 分間撹拌した。ヨードメタン (1.1 mL, 17.5 mmol) を滴下により添加し、そしてこの反応物を 1 時間撹拌した。この反応は、1 cm s によれば完了した。この反応をブラインでクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。その有機層をブラインで 3 回洗浄し、そしてその有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そしてエバポレートした。3 - シアノ - 4 - フルオロ - 安息香酸メチル (2.5 g, 62%) を白色固体として単離した。ESI - MS m/z 計算値 179.0, 実測値 180.0 (M + 1)<sup>+</sup>; 保持時間: 1.15 分 (3 分間の実行)。

10

## 【 0 5 4 0】

工程 2: 3 - シアノ - 4 - イソプロピルスルホニル - 安息香酸

## 【 0 5 4 1】

## 【化 1 6 9】



20

100 mL の丸底フラスコに、3 - シアノ - 4 - フルオロ - 安息香酸メチル (2.5 g, 14.0 mmol) を加え、その後、DMF (20 mL) を加えた。イソプロピルスルファニルナトリウム (3.8 g, 39.7 mmol) を添加し、そしてこの反応物を予熱した 65 の油浴に入れ、そして一晩撹拌した。この反応をブラインでクエンチし、そして EtOAc で 3 回抽出した。次いで、その水層を漂白剤 (100 mL) で処理し、そしてこの反応物を 10 分間撹拌した。次いで、1 N の HCl を、pH 1 になるまで添加した。次いで、この反応物を EtOAc で抽出し、そしてその有機層をブラインでさらに 3 回洗浄した。次いで、その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そしてその溶媒を除去した。3 - シアノ - 4 - イソプロピルスルホニル - 安息香酸 (2.24 g) を白色固体として単離した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.59 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 1H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

30

## 【 0 5 4 2】

以下の表 2 は、表 1 の化合物についての分析データを示す。

40

## 【 0 5 4 3】

【表 2 - 1】

表 2.

化合物 番号	LC/MS M+1	LC/RT (分)	NMR
1	470.11	2.73	
2	468.60	2.14	
3	514.40	1.92	
4	508.40	5.72	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.08 - 8.00 (m, 1H), 7.38 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.78 (ddd, J = 11.0, 8.4, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.84 (dt, J = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 3.67 - 3.38 (m, 2H), 3.30 (dd, J = 32.6, 13.1 Hz, 1H), 3.16 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.31 - 1.49 (m, 7H), 1.36 - 1.25 (m, 6H), 1.23 (s, 3H).
5	490.20	1.92	
6	454.50	1.88	
7	516.20	2.16	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.19 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.02 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 6.92 (td, J = 8.5, 3.2 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 4.67 - 4.55 (m, 1H), 4.43 (s, 1H),

【 0 5 4 4 】

【表 2 - 2】

化合物 番号	LC/MS M+1	LC/RT (分)	NMR
			3.94 (dt, J = 12.3, 6.1 Hz, 1H), 3.61 - 3.45 (m, 1H), 3.36 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 2.05 - 1.67 (m, 5H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.22 (s, 3H).
8	471.20	1.60	
9	490.20	5.62	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.48 - 4.33 (m, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.49 (dd, J = 9.6, 8.0 Hz, 2H), 3.25 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.16 - 3.09 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.14 (s, 2H), 1.94 (s, 2H), 1.82 - 1.71 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.4 Hz, 6H).
10	472.20	1.93	
11	504.20	5.71	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.80 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 7.59 - 7.42 (m, 1H), 7.02 (dt, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 1H), 6.84 (dd, J = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 4.60 (dt, J = 12.2, 6.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.94 (dt, J = 12.1, 6.1 Hz, 1H), 3.54 - 3.36 (m, 2H), 3.22 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.16 (ddd, J = 14.0, 8.4, 5.7 Hz, 2H), 2.03 - 1.88 (m, 2H), 1.88 - 1.55 (m, 3H), 1.26 (t, J = 7.5 Hz, 12H).
12	440.50	1.92	
13	504.20	5.90	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.02 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 8.6, 3.0 Hz, 1H), 6.87 - 6.80 (m, 1H), 4.61 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.94 (dt, J = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 3.46 (ddd, J = 20.4, 14.8, 10.6 Hz, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.13 (t, J = 17.4 Hz, 2H), 2.02 - 1.88 (m, 2H), 1.75 (d, J = 12.5 Hz, 3H), 1.29 - 1.20 (m, 12H).
14	417.13	2.88	
15	485.60	1.64	
16	456.60	1.65	
17	547.10	2.97	
18	444.10	2.83	<sup>1</sup> H NMR (400.0 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.27 - 7.16 (m, 2H), 7.12 - 7.04 (m, 4H), 6.94 - 6.92 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 8.3, 19.2 Hz, 2H), 6.70 (dd, J = 7.6, 14.3 Hz, 2H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 4.05 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.65 - 3.54 (m, 2H), 2.00 - 1.96 (m, 2H), 1.80 (dd, J = 6.8, 13.9 Hz, 1H), 1.70 - 1.52 (m, 2H), 1.24 - 1.14 (m, 2H).
19	505.10	2.04	
20	410.29	2.07	
21	452.20	2.04	
22	515.40	5.87	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 6.92 (td, J = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.68 - 4.54 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.68 - 3.57 (m, 1H), 3.57 - 3.46 (m, 1H), 3.37 (dd, J = 23.2, 11.4 Hz,

10

20

30

【表 2 - 3】

化合物 番号	LC/MS M+1	LC/RT (分)	NMR
			2H), 2.24 - 2.05 (m, 2H), 2.04 - 1.89 (m, 2H), 1.81 (d, J = 22.5 Hz, 2H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 6.6 Hz, 3H).
23	490.50	2.13	
24	488.50	4.40	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 - 7.66 (m, 1H), 7.66 - 7.50 (m, 2H), 7.06 - 6.88 (m, 3H), 4.79 - 4.69 (m, 1H), 4.68 - 4.51 (m, 1H), 4.34 - 3.59 (m, 7H), 3.54 - 3.35 (m, 2H), 2.83 - 2.70 (m, 1H), 2.57 - 2.51 (m, 1H), 2.07 - 1.71 (m, 4H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.20 (t, J = 13.1, 6.2 Hz, 3H).
25	472.20	2.05	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.65 (td, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 10.2, 2.5 Hz, 1H), 4.57 (dt, J = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.92 - 3.78 (m, 4H), 3.40 (s, 2H), 2.26 - 2.06 (m, 1H), 2.06 - 1.92 (m, 2H), 1.92 - 1.73 (m, 2H), 1.67 (s, 2H), 1.39 (dd, J = 11.7, 6.1 Hz, 6H), 1.26 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 1.21 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
26	438.40	1.89	
27	522.40	6.06	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.78 (ddd, J = 11.0, 8.4, 3.0 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.84 (dt, J = 12.2, 6.2 Hz, 1H), 3.63 - 3.21 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.24 (s, 1H), 2.16 - 1.92 (m, 3H), 1.76 (d, J = 18.5 Hz, 2H), 1.54 (s, 4H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.23 (s, 3H).
28	406.21	1.59	
29	515.40	5.83	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 6.92 (td, J = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.68 - 4.54 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.93 (dq, J = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.57 - 3.33 (m, 3H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 2.04 - 1.89 (m, 2H), 1.81 (d, J = 22.7 Hz, 3H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.22 (s, 3H).
30	503.20	1.85	
31	442.40	1.83	
32	476.20	1.79	
33	476.40	5.18	
34	500.30	2.07	
35	438.40	1.88	
36	396.29	1.83	
37	439.40	1.41	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.18 (s, 1H), 8.10 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 13.9, 6.0 Hz, 3H), 6.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.58 - 4.38 (m, 2H), 3.80 (dt, J = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 44.0 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.10 - 1.83 (m, 4H), 1.68 (s, 6H), 1.30 (t, J = 12.9 Hz, 7H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.17 (d, J =

【 0 5 4 6 】

10

20

30

【表 2 - 4】

化合物 番号	LC/MS M+1	LC/RT (分)	NMR
			6.1 Hz, 4H).
38	511.70	1.43	
39	414.50	1.71	
40	380.40	3.10	
41	498.14	2.98	
42	454.80	1.92	
43	463.50	1.90	
44	454.50	2.08	1H NMR (400 MHz, DMSO) $\delta$ 7.05 - 6.83 (m, 7H), 5.81 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.59 (hept, J = 6.0 Hz, 1H), 4.45 - 4.06 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.53 - 3.04 (m, 6H), 1.94 - 1.76 (m, 4H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 6H).
45	439.50	4.01	1H NMR (400 MHz, DMSO) $\delta$ 8.14 - 8.03 (m, 1H), 7.70 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 7.07 - 6.90 (m, 2H), 4.71 - 4.56 (m, 2H), 4.35 - 3.18 (m, 5H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.99 - 1.65 (m, 5H), 1.29 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
46	442.40	1.57	
47	453.50	1.23	
48	460.40	1.88	1H NMR (400 MHz, MeOD) $\delta$ 7.72 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 11.9, 1.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.93 (hept, J = 6.1 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 25.9 Hz, 2H), 3.30 (dt, J = 3.3, 1.6 Hz, 2H), 2.20 - 1.82 (m, 4H), 1.81 - 1.68 (m, 2H), 1.58 (d, J = 0.7 Hz, 6H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
49	468.60	1.95	
50	424.20	2.18	
51	454.50	1.99	1H NMR (400 MHz, DMSO) $\delta$ 7.13 - 7.05 (m, 2H), 7.02 - 6.90 (m, 3H), 6.88 - 6.77 (m, 2H), 4.59 (hept, J = 6.1 Hz, 1H), 4.52 - 4.07 (m, 1H), 3.83 - 3.65 (m, 4H), 3.59 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.51 - 3.04 (m, 3H), 2.97 (dd, J = 16.6, 3.9 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 17.0, 5.6 Hz, 1H), 1.95 - 1.38 (m, 4H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.13 - 1.03 (m, 6H).
52	470.40	1.58	
53	458.20	2.28	
54	482.15	3.08	
55	508.40	7.18	1H NMR (400 MHz, MeOD) $\delta$ 7.37 - 7.21 (m, 1H), 7.01 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 6.98 - 6.76 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.62 (dtd, J = 18.1, 12.1, 6.1 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.93 (dt, J = 12.1, 6.0 Hz, 1H), 3.53 - 3.22 (m, 8H), 2.10 (s, 2H), 1.92 (dd, J = 13.8, 6.9 Hz, 2H), 1.70 (d, J = 47.5 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.21 (dd, J = 8.0, 6.3 Hz, 3H).

10

20

30

【 0 5 4 7 】

【表 2 - 5】

化合物 番号	LC/MS M+1	LC/RT (分)	NMR
56	454.30	1.97	
57	454.50	1.80	
58	517.20	1.98	
59	504.20	1.98	
60	452.50	2.37	
61	482.15	3.53	
62	468.70	1.90	
63	476.30	2.09	
64	456.15	3.13	
65	406.21	1.58	
66	456.15	3.12	
67	468.12	3.12	
68	490.20	5.68	1H NMR (400 MHz, MeOD) $\delta$ 7.98 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 4.68 - 4.54 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.94 (dt, J = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 3.60 - 3.42 (m, 2H), 3.37 (dd, J = 13.7, 6.9 Hz, 2H), 2.21 - 2.08 (m, 2H), 1.92 (d, J = 26.3 Hz, 2H), 1.88 - 1.66 (m, 2H), 1.27 (t, J = 6.6 Hz, 9H), 1.22 (t, J = 6.9 Hz, 3H).
69	411.18	3.53	
70	462.20	2.00	
71	468.70	5.81	
72	438.40	2.25	
73	501.00	1.86	
74	442.40	2.16	
75	468.15	3.12	
76	449.50	1.98	
77	414.40	1.86	
78	490.20	1.80	1H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 - 6.92 (m, 1H), 6.86 (td, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.86 (dt, J = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 3.68 - 3.26 (m, 3H), 3.21 (dt, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.19 - 1.93 (m, 3H), 1.91 - 1.65 (m, 2H), 1.59 (s, 2H), 1.38 - 1.17 (m, 13H).
79	480.20	2.05	
80	439.50	1.91	
81	502.20	1.68	1H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.94 (dd, J = 7.1, 4.1 Hz, 1H), 7.69 - 7.55 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 7.05 - 6.93 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 4.89 - 4.76 (m, 1H), 4.65 - 4.50 (m, 1H), 3.92 (dd, J = 11.1, 5.1 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 4.1 Hz, 3H), 3.40 (dd, J = 13.7, 9.9 Hz, 2H), 2.67 - 2.54 (m, 1H), 2.53 - 2.40 (m, 1H), 2.40 - 2.16 (m, J = 39.2 Hz, 2H), 1.90 (s, 1H), 1.70 (s, 1H), 1.58 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 1.38 (dd, J = 6.0, 4.1 Hz, 6H), 1.35 - 1.22 (m,

【 0 5 4 8 】

10

20

30

40

【表 2 - 6】

化合物 番号	LC/MS M+1	LC/RT (分)	NMR
			6H).
82	488.20	1.86	1H NMR (400 MHz, MeOD) $\delta$ 8.01 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 1H), 6.84 (dd, J = 8.9, 4.8 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.00 - 3.85 (m, 1H), 3.43 (d, J = 40.6 Hz, 3H), 2.71 (s, 1H), 2.15 (s, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.24 (dd, J = 10.8, 5.1 Hz, 4H), 1.08 (dd, J = 7.9, 2.4 Hz, 2H).
83	456.50	0.84	
84	455.70	3.05	1H NMR (400 MHz, DMSO) $\delta$ 8.15 - 8.04 (m, 1H), 7.70 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.06 - 6.89 (m, 4H), 4.67 - 4.50 (m, 2H), 4.34 - 3.81 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.67 - 3.21 (m, 3H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 2.04 - 1.67 (m, 5H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
85	476.20	5.08	1H NMR (400 MHz, MeOD) $\delta$ 7.87 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 7.57 - 7.40 (m, 1H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.9, 4.6 Hz, 1H), 4.60 (dt, J = 16.2, 6.3 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.94 (dt, J = 12.3, 6.1 Hz, 1H), 3.53 - 3.36 (m, 2H), 3.22 (s, 1H), 3.13 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.42 (d, J = 27.9 Hz, 3H), 2.21 - 2.02 (m, 2H), 1.94 (dt, J = 13.7, 6.7 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 36.7 Hz, 2H), 1.28 (dd, J = 5.9, 2.5 Hz, 3H), 1.22 (dd, J = 10.4, 6.0 Hz, 3H).
86	518.10	1.63	
87	471.30	1.88	
88	432.50	1.92	
89	439.40	1.41	1H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 8.49 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.57 (dt, J = 18.3, 6.0 Hz, 2H), 3.88 (dt, J = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 3.54 - 3.20 (m, 2H), 2.20 (s, 4H), 2.04 (dd, J = 4.1, 1.7 Hz, 3H), 1.92 - 1.56 (m, 4H), 1.35 (d, J = 6.0 Hz, 7H), 1.31 - 1.18 (m, 7H).
90	504.40	1.88	1H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 1H), 6.86 (td, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 14.2 Hz, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 1H), 3.67 - 3.20 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.32 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.18 - 1.94 (m, 3H), 1.79 (dd, J = 25.7, 10.1 Hz, 2H), 1.57 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.28 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 1.22 (s, 3H).
91	440.00	1.89	
92	470.40	2.01	
93	498.14	3.15	
94	468.50	2.06	
95	482.08	2.72	
96	380.50	2.17	
97	485.16	2.32	



【表 2 - 7】

化合物 番号	LC/MS M+1	LC/RT (分)	NMR
98	430.50	1.60	
99	472.20	1.76	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.50 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.80 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.58 (dt, J = 12.1, 6.0 Hz, 1H), 3.91 (dt, J = 12.1, 6.1 Hz, 1H), 3.50 - 3.31 (m, 2H), 2.58 (dd, J = 14.7, 5.9 Hz, 1H), 2.45 (dd, J = 14.6, 7.0 Hz, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.23 (s, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.69 (s, 1H), 1.58 (s, 2H), 1.34 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.29 (dd, J = 18.1, 6.0 Hz, 6H).
100	440.50	1.95	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.13 - 7.05 (m, 2H), 7.02 - 6.91 (m, 3H), 6.88 - 6.77 (m, 2H), 4.59 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 4.44 - 4.08 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.73 - 3.60 (m, 1H), 3.53 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.48 - 3.36 (m, 1H), 3.38 - 3.03 (m, 3H), 2.97 (dd, J = 17.1, 4.5 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 17.1, 5.3 Hz, 1H), 1.94 - 1.49 (m, 4H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.10 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
101	505.20	1.84	
102	436.17	2.77	
103	518.05	2.80	
104	442.20	1.72	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.25 - 7.17 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.55 (dt, J = 12.1, 6.0 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.04 (dt, J = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.65 (s, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.01 (qd, J = 14.5, 4.6 Hz, 2H), 1.82 (s, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 6H).
105	503.50	1.44	
106	470.33	1.61	
107	439.40	1.91	
108	468.60	2.01	
109	474.30	3.90	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.07 - 6.91 (m, 3H), 4.73 - 4.51 (m, 2H), 4.27 - 3.64 (m, 5H), 3.56 - 3.37 (m, 5H), 2.84 - 2.71 (m, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.13 - 1.68 (m, 4H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 6H).
110	498.00	2.00	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.07 - 6.91 (m, 3H), 4.73 - 4.51 (m, 2H), 4.27 - 3.64 (m, 5H), 3.56 - 3.37 (m, 5H), 2.84 - 2.71 (m, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.13 - 1.68 (m, 4H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 6H).
111	413.40	1.82	
112	460.20	2.15	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.25 - 7.11 (m, 3H), 7.02 (dd, J = 9.1, 3.1 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 4.67 (dt, J = 12.1, 6.1 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 11.6, 5.5 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.93 (hept, J = 6.1 Hz, 1H), 3.75 - 3.37 (m, 2H), 3.31 (dt, J = 3.3, 1.6 Hz, 2H), 2.14 (dd, J =

【 0 5 5 0 】

10

20

30

【表 2 - 8】

化合物 番号	LC/MS M+1	LC/RT (分)	NMR
			13.9, 5.7 Hz, 1H), 1.95 - 1.68 (m, 4H), 1.34 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.20 (t, J = 8.3 Hz, 3H).
113	368.30	1.65	
114	454.50	1.96	
115	424.33	1.73	
116	470.32	1.70	
117	474.40	1.68	
118	460.40	1.88	1H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.62 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 6.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.9, 1.5 Hz, 1H), 6.65 (td, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 10.2, 2.5 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.84 (dt, J = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 32.4 Hz, 2H), 3.28 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.54 (d, J = 69.0 Hz, 1H), 2.23 (s, 1H), 1.98 (dd, J = 35.9, 14.3 Hz, 3H), 1.87 - 1.66 (m, 2H), 1.63 (s, 7H), 1.27 (t, J = 4.2 Hz, 4H), 1.22 (t, J = 5.9 Hz, 3H).
119	472.40	2.60	
120	486.40	6.13	
121	484.40	1.90	
122	414.40	1.86	
123	420.21	1.75	
124	425.14	3.75	
125	428.20	2.03	
126	442.40	2.23	
127	452.50	1.95	
128	468.30	1.99	
129	429.40	1.86	
130	460.40	1.73	1H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.62 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.66 (td, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 10.1, 2.5 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.84 (dt, J = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 3.49 (s, 4H), 3.31 (s, 1H), 2.24 (s, 1H), 2.01 (s, 4H), 1.69 (s, 2H), 1.65 (s, 7H), 1.61 - 1.34 (m, 4H), 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 1.25 - 1.17 (m, 4H).
131	468.20	2.15	
132	482.15	3.53	
133	410.29	2.07	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.30 - 7.20 (m, 3H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.87 (dt, J = 12.1, 6.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.15 - 2.05 (m, 3H), 1.90 (dd, J = 13.8, 6.6 Hz, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
134	414.40	1.43	
135	456.70	1.90	
136	412.40	4.49	
137	420.21	1.72	
138	414.60	1.86	
139	443.40	1.96	

【 0 5 5 1 】

10

20

30

【表 2 - 9】

化合物 番号	LC/MS M+1	LC/RT (分)	NMR
140	442.40	2.11	
141	438.50	2.24	
142	426.30	1.81	
143	476.50	1.92	
144	412.25	1.73	
145	489.40	1.38	
146	472.70	2.08	1H NMR (400 MHz, MeOD) $\delta$ 7.06 - 6.98 (m, 4H), 6.91 (td, J = 8.4, 3.1 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 4.67 - 4.54 (m, 2H), 3.94 (dt, J = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 - 3.34 (m, 3H), 2.15 (dd, J = 13.9, 5.7 Hz, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.93 (dd, J = 13.9, 7.0 Hz, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
147	504.40	2.01	
148	472.40	1.98	
149	396.29	1.81	
150	454.70	2.00	
151	482.50	2.14	
152	513.40	2.01	
153	508.20	5.71	1H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.78 (ddd, J = 11.0, 8.4, 3.0 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.84 (dt, J = 12.1, 6.1 Hz, 1H), 3.66 - 3.26 (m, 3H), 3.21 (dt, J = 13.7, 6.9 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.16 - 1.94 (m, 3H), 1.88 - 1.67 (m, 2H), 1.51 (d, J = 25.1 Hz, 2H), 1.31 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.23 (s, 3H).
154	460.20	1.73	1H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.62 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.66 (td, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 10.2, 2.5 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.84 (dt, J = 12.3, 6.1 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 28.8 Hz, 2H), 3.28 (s, 1H), 2.24 (s, 1H), 2.03 (d, J = 19.5 Hz, 4H), 1.65 (s, 8H), 1.55 (s, 2H), 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 1.22 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
155	500.40	1.88	
156	476.40	5.38	1H NMR (400 MHz, MeOD) $\delta$ 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.02 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 8.6, 3.2 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 4.69 - 4.52 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.94 (dt, J = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 9.6, 7.9 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.15 (dd, J = 13.6, 5.2 Hz, 2H), 2.04 - 1.89 (m, 2H), 1.89 - 1.62 (m, 3H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.25 - 1.18 (m, 3H).
157	450.30	2.03	
158	466.30	2.02	
159	471.33	1.87	
160	468.60	5.85	
161	474.20	1.77	1H NMR (400 MHz, MeOD) $\delta$ 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz,

10

20

30

【 0 5 5 2 】

【表 2 - 1 0】

化合物 番号	LC/MS M+1	LC/RT (分)	NMR
			1H), 6.91 (td, J = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.94 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.33 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.01 (dq, J = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 2.14 (s, 1H), 1.90 (d, J = 33.6 Hz, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.33 - 1.26 (m, 6H), 1.22 (s, 3H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
162	396.50	1.91	
163	468.60	1.98	
164	467.50	2.06	
165	426.50	1.82	1H NMR (400 MHz, DMSO) $\delta$ 7.12 - 7.06 (m, 2H), 7.01 - 6.91 (m, 3H), 6.87 - 6.78 (m, 2H), 4.59 (hept, J = 6.0 Hz, 1H), 4.47 - 4.07 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.44 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.38 - 3.05 (m, 3H), 2.98 (dd, J = 17.1, 4.4 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 17.2, 5.3 Hz, 1H), 1.96 - 1.48 (m, 4H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 6H).
166	454.60	1.88	
167	449.40	2.11	
168	440.50	1.86	
169	438.40	2.16	
170	412.28	1.73	
171	454.50	1.96	
172	466.30	2.05	
173	499.50	1.63	
174	456.60	1.57	
175	491.20	1.83	1H NMR (400 MHz, MeOD) $\delta$ 9.03 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.2, 0.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 6.92 (td, J = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.61 (dt, J = 12.5, 6.2 Hz, 1H), 4.50 - 4.36 (m, 1H), 4.00 - 3.88 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.49 - 3.41 (m, 1H), 3.41 - 3.34 (m, 1H), 2.16 (dd, J = 8.9, 5.0 Hz, 1H), 2.03 - 1.76 (m, 5H), 1.29 (dd, J = 9.8, 4.1 Hz, 9H), 1.25 - 1.18 (m, 3H).
176	498.14	3.25	
177	472.20	1.98	1H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.98 (ddd, J = 10.1, 6.9, 1.9 Hz, 3H), 6.90 - 6.82 (m, 2H), 4.56 (dt, J = 6.2, 5.0 Hz, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.13 (d, J = 25.3 Hz, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 2H), 1.88 (s, 1H), 1.68 (s, 2H), 1.56 (s, 5H), 1.38 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
178	442.40	1.62	

10

20

30

(化合物のNaV阻害特性を検出および測定するためのアッセイ)

(電気刺激を用いたE-VIPR光学膜電位アッセイ法)

ナトリウムチャンネルは、電場を適用することによって膜電位 (membrane voltage) 変化を誘導することにより活性化され得る、電位依存性タンパク質である。電気刺激機器および使用法は、本明細書中に参考として援用される Ion Channel Assay Methods PCT/US01/21652 に記載されており、E-VIPRと呼ばれる。この機器は、マイクロタイタープレートハンドラーと、クマリンおよびオキソノールの放射を記録する間にクマリン色素を励起させるための光学システムと、波形発生器と、電流または電圧制御増幅器と、ウェル内に電極を挿入するための装置とを備える。総合的なコンピュータ制御の下、この機器は、マイクロタイタープレートのウェル内の細胞に、ユーザがプログラムした電気刺激プロトコルを与える。

40

【0553】

E-VIPRでのアッセイの24時間前に、NaV 1.7のようなヒトNaVサブタイプを発現するHEK細胞を384ウェルのポリリジンコーティングプレート内に1ウェルにつき15,000~20,000細胞で播種する。他のサブタイプは、関心のあるNaVを発現する細胞株において類似した様式で実施する。HEK細胞を、10% FBS (胎仔ウシ血清, 検定済; GibcoBRL #16140-071) および1% Pen-Strep (ペニシリン-ストレプトマイシン; GibcoBRL #15140-

50

122)を補充した培地(正確な組成は、各細胞タイプおよびNaVサブタイプに固有である)中で増殖させる。細胞は、90%湿度および10% CO<sub>2</sub>にて、ベントキャップ付フラスコ内で100%のコンフルエンスまで増殖させる。これらを通常、予定される必要性に応じて、トリプシン処理によって1:10または1:20にスプリットし、次のスプリットの前に2~3日間増殖させる。

#### 【0554】

(試薬および溶液)

無水DMSO中100mg/mLのPluronic F-127(Sigma #P2443)

化合物用プレート:384ウェルの丸底プレート、例えば、Corning 384ウェルPolypropylene Round Bottom #3656 10

細胞用プレート:384ウェルの組織培養処理済プレート、例えば、Greiner #781091-1B

無水DMSO中10mMのDiSBAC<sub>6</sub>(3)(Aurora #00-100-010)

無水DMSO中10mMのCC2-DMPE(Aurora #00-100-008)

H<sub>2</sub>O中200mMのABSC1

Bath1バッファー。グルコース10mM(1.8g/L)、塩化マグネシウム(無水物)、1mM(0.095g/L)、塩化カルシウム、2mM(0.222g/L)、HEPES 10mM(2.38g/L)、塩化カリウム、4.5mM(0.335g/L)、塩化ナトリウム160mM(9.35g/L)。 20

#### 【0555】

ヘキシル色素(Hexyl Dye)溶液:Bath1バッファー+0.5%-シクロデキストリン(使用前にこれを作製する、Sigma #C4767)、8μM CC2-DMPE+2.5μM DiSBAC<sub>6</sub>(3)。溶液を作製するために、CC2-DMPE+DiSBAC<sub>6</sub>(3)の容量と等しい容量の10% Pluronic F127ストックを加える。調製の順序は、まずPluronicとCC2-DMPEを混合し、次いで、ボルテックスしながらDiSBAC<sub>6</sub>(3)を加え、その後、Bath1+-シクロデキストリンを加える。 30

#### 【0556】

(アッセイプロトコール)

1)化合物(純(neat)DMSO中)を化合物プレートに事前スポットする。ビヒクルコントロール(純DMSO)、ポジティブコントロール(20mM DMSOストックテトラカイン、アッセイにおいて最終的に125μM)および試験化合物を純DMSO中の所望の最終濃度の160倍で各ウェルに添加する。最終的な化合物プレートの容量は、80μLとなる(1μLのDMSOスポットから80倍の中間希釈;細胞プレートに移した後に、160倍の最終希釈)。アッセイにおける全てのウェルについての最終DMSO濃度は、0.625%である。

#### 【0557】

2)ヘキシル色素溶液を調製する。

#### 【0558】

3)細胞プレートを調製する。アッセイ当日、培地を吸引し、そして細胞を100μLのBath1溶液で3回洗浄し、各ウェル内に25μLの残留容量を維持する。

#### 【0559】

4)1ウェルにつき25μLのヘキシル色素溶液を細胞プレート内に分配する。室温または周囲条件にて20~35分間インキュベートする。

#### 【0560】

5)1ウェルにつき80μLのBath1を化合物プレート内に分配する。Acid Yellow-17(1mM)を添加する。塩化カリウムは、NaVのサブタイプおよび 50

アッセイの感度に依存して、4.5 mMから20 mMまで変わり得る。

【0561】

6) 細胞プレートを、1ウェルにつき100  $\mu$ LのBath 1で3回洗浄し、25  $\mu$ Lの残留容量を残す。次いで、1ウェルにつき25  $\mu$ Lを化合物プレートから細胞プレートに移す。室温/周囲条件にて、20～35分間インキュベートする。

【0562】

7) E-VIPR上でプレートを読む。刺激波パルスを代表的には9秒間送達するするために電流制御増幅器と、400 Hzのスキャン速度を用いる。刺激前の記録を0.5秒間行い、非刺激強度ベースラインを得る。刺激波形を9秒間加え、その後、0.5秒間の刺激後記録を行い、休止状態への緩和(releasing)を調べる。電気刺激の刺激波形は、各細胞タイプに対して特異的であり、最適なアッセイ信号を提供するために、加えられる電流の大きさ、継続期間および周波数を変更し得る。

【0563】

(データ分析)

データを分析し、460 nmおよび580 nmチャンネルで測定されたバックグラウンド強度を減算した放出強度の正規化された比として報告する。次いでバックグラウンド強度を各アッセイチャンネルから差し引く。バックグラウンド強度は、細胞が存在しない同一に処理されたアッセイウェルからの、同じ時間での放出強度を測定することによって得られる。次いで時間の関数としての応答を、下式を使用して得られた比として報告する：

【0564】

【数1】

(強度<sub>460 nm</sub> -バックグラウンド<sub>460 nm</sub>)

R(t)= -----

(強度<sub>580 nm</sub> -バックグラウンド<sub>580 nm</sub>)

これらのデータは、初期( $R_i$ )および最終( $R_f$ )比を計算することによって、さらに換算される。これらは、刺激前期間の一部または全ての間、および刺激期間中のサンプル点の間の、平均の比の値である。次いで刺激に対する応答

【0565】

【数2】

$$R = R_f/R_i$$

を計算し、時間の関数として報告する。

【0566】

コントロール応答は、テトラカインのような所望の性質を有する化合物の存在下で(ポジティブコントロール)、および薬理学的薬剤が存在しない状態(ネガティブコントロール)でアッセイを行うことによって得られる。ネガティブ(N)コントロールおよびポジティブ(P)コントロールに対する応答は、上述のように計算される。化合物のアンタゴニスト活性Aは、下記のように定義される：

【0567】

【数3】

$$A = \frac{R-P}{N-P} * 100$$

ここで、Rは試験化合物の応答率(ratio response)である。

【0568】

(試験化合物のNaV活性および阻害に関する電気生理学的アッセイ)

パッチクランプ電気生理学を使用して、後根神経節ニューロンでのナトリウムチャンネル遮断薬の効力および選択性を評価した。ラットのニューロンを後根神経節から単離し、NGF(50 ng/ml)の存在下で培地中に2～10日間維持した(培養培地は、B27

10

20

30

40

50

、グルタミン、および抗生物質を補充した Neurobasal A からなるものであった)。小直径のニューロン(侵害受容器、直径 8 ~ 12  $\mu\text{m}$ )を視覚により確認し、増幅器(Axon Instruments)に接続された微細なチップのガラス電極でプローブを行った。「電位クランプ」モードを使用して、-60 mV で細胞を保持する化合物の IC50 を評価した。さらに、「電流クランプ」モードを用いて、電流注入に応答した活動電位発生を遮断する化合物の効力を試験した。これらの実験の結果は、化合物の効力プロファイルの定義に寄与した。

#### 【0569】

(IonWorks アッセイ)

ナトリウム電流を、自動化パッチクランプシステム IonWorks (Molecular Devices Corporation, Inc.) を用いて記録した。Nav サブタイプを発現する細胞を組織培養物から回収し、そして、Bath 1 1 mL あたり 0.5 ~ 400 万細胞で懸濁液中に配置する。IonWorks 機器は、384 ウェルフォーマットである点を除いて、従来のパッチクランプアッセイと同様に、印加された電位クランプに応答するナトリウム電流の変化を測定する。IonWorks を用い、試験化合物の添加前および添加後に、細胞を、実験特異的な保持電位から約 0 mV の試験電位まで脱分極させることによって、電位クランプモードにおいて容量 - 応答の関係性を決定した。電流に対する化合物の影響を、試験電位において測定する。

#### 【0570】

(1 - ベンゾアゼピン - 2 - オン結合アッセイ)

本発明の化合物のナトリウムチャネル阻害特性はまた、Williams, B. S. ら、"Characterization of a New Class of Potent Inhibitors of the Voltage-Gated Sodium Channel Nav 1.7", Biochemistry, 2007, 46, 14693 - 14703 (この文献の全内容が本明細書中に参考として援用される)に記載されるアッセイ方法によっても決定され得る。

#### 【0571】

本明細書における表 1 の例示的化合物は、表 3 に示されるように、本明細書において上記したアッセイを用いて測定した際に、1 種以上のナトリウムチャネルに対して活性である。

#### 【0572】

10

20

30

【表 3 - 1】

表 3

IC50: +++ ≤ 2.0 μM < ++ ≤ 5.0 μM < +	
化合物 番号	ピン化活性 データ
1	+++
2	+++
3	+++
4	++
5	+++
6	+++
7	+++
8	+
9	+++
10	+++
11	+++
12	+++
13	+++
14	+++
15	+
16	+++
17	+++
18	+++
19	+++
20	+++
21	+++
22	+++
23	+++
24	+++
25	+++
26	+++
27	+++
28	++
29	+++
30	++
31	+++
32	++
33	+++
34	+++
35	+++
36	+++
37	+++
38	+
39	+

IC50: +++ ≤ 2.0 μM < ++ ≤ 5.0 μM < +	
化合物 番号	ピン化活性 データ
40	+
41	+++
42	+++
43	+++
44	+++
45	+++
46	+++
47	+
48	+++
49	+++
50	+++
51	+++
52	+++
53	+++
54	+++
55	+++
56	+++
57	+++
58	+++
59	+++
60	+++
61	+++
62	+++
63	+++
64	+++
65	++
66	+++
67	+++
68	+++
69	+++
70	++
71	+++
72	+++
73	++
74	+++
75	+++
76	+++
77	+++
78	+++

【 0 5 7 3 】

10

20

30

40



【表 3 - 2】

IC50: +++ ≤ 2.0 μM < ++ ≤ 5.0 μM < +	
化合物番号	ビン化活性データ
79	+++
80	+++
81	+++
82	+++
83	+++
84	+++
85	++
86	+
87	+++
88	+++
89	++
90	+++
91	+++
92	+++
93	+++
94	+++
95	+++
96	+++
97	+
98	+++
99	+++
100	+++
101	+
102	+
103	+
104	+++
105	+++
106	+++
107	+++
108	+++
109	+
110	+++
111	+
112	+++
113	+++
114	+++
115	++
116	++
117	+++

IC50: +++ ≤ 2.0 μM < ++ ≤ 5.0 μM < +	
化合物番号	ビン化活性データ
118	+++
119	+++
120	+++
121	+
122	+++
123	++
124	+
125	+++
126	+++
127	+++
128	+++
129	++
130	++
131	+++
132	+++
133	+++
134	+++
135	+++
136	+++
137	+++
138	+++
139	+++
140	+++
141	+++
142	+++
143	+++
144	+++
145	+++
146	+++
147	+++
148	+++
149	+++
150	+++
151	+++
152	+++
153	++
154	+++
155	+++
156	+++
157	+++
158	+++
159	+++
160	+++
161	+++
162	++
163	+++
164	+++
165	+++

【 0 5 7 4 】

10

20

30

40

【表 3 - 3】

IC50: +++ <= 2.0 μM < ++ <= 5.0 μM < +	
化合物 番号	ピン化活性 データ
166	+++
167	+++
168	+++
169	+++
170	+++
171	+++
172	+++
173	+++

IC50: +++ <= 2.0 μM < ++ <= 5.0 μM < +	
化合物 番号	ピン化活性 データ
174	+++
175	+++
176	+++
177	+++
178	+++

10

本明細書中に記載される実施形態の多くの改変およびバリエーションが、当業者に明らかであるように、その範囲から逸脱することなくなされ得る。本明細書中に記載される具体的な実施形態は、例のみとして与えられる。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 491/20	(2006.01)	C 0 7 D 491/20	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454	
C 0 7 D 519/00	(2006.01)	C 0 7 D 519/00	
C 0 7 D 495/10	(2006.01)	C 0 7 D 495/10	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 9/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 25/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 13/00	(2006.01)	A 6 1 P 13/00	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 21/02	(2006.01)	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 7/06	(2006.01)	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 1/18	(2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 1/02	(2006.01)	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 13/08	(2006.01)	A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 27/16	(2006.01)	A 6 1 P 27/16	

(72)発明者 ハディダ・ルアー, サラ サピナ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 3 7, ラ ホーヤ, トリー パインズ ロード 2  
3 5 6, ナンバー 1 6

(72)発明者 ミラー, マーク トーマス

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 0 9, サンディエゴ, ラ ホーヤ ブールバード  
5 0 7 5 9

(72)発明者 カレル, エドワード アダム

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 2 6, エスコンディード, ボールダー ノールズ  
ドライブ 1 0 1 6 0

(72)発明者 ベアー, ブライアン リチャード

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 5 7, オーシャンサイド, スペンサー コート 5  
1 0 8

(72)発明者 アルムガム, ビジャヤラクスミ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 7 8, サン マルコス, カミノ デ ラ パス 5  
0 6

- (72)発明者 デニノ, マイケル ポール  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92130, サンディエゴ, カーメル クリーク ロード  
11692, アpartment 107
- (72)発明者 チョウ, ジンラン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92130, サンディエゴ, ショアポイント ウェイ 4  
466
- (72)発明者 ウィ, ジョニー  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92104, サンディエゴ, ルイジアナ ストリート 3  
935
- (72)発明者 フリーマン, ブライアン エー.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92037, ラ ホーヤ, ラ ホーヤ ビレッジ ドライ  
ブ 3856

審査官 伊藤 幸司

- (56)参考文献 国際公開第2006/117669(WO, A1)  
米国特許第05206240(US, A)  
国際公開第2004/092179(WO, A1)  
国際公開第2005/003128(WO, A1)  
米国特許出願公開第2007/0066584(US, A1)  
国際公開第2006/105442(WO, A1)  
国際公開第2009/144554(WO, A1)  
国際公開第2012/077655(WO, A1)  
欧州特許出願公開第02123652(EP, A1)  
国際公開第2007/011809(WO, A1)  
国際公開第2010/027567(WO, A1)  
国際公開第2007/128782(WO, A1)  
J. Med. Chem., 2002年, 45(2), pp.492-503

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CAPLUS/REGISTRY(STN)