

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-1991

(P2017-1991A)

(43) 公開日 平成29年1月5日 (2017. 1. 5)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 263/58 (2006. 01)	C O 7 D 263/58 C S P	4 C O 5 6
C O 7 D 413/12 (2006. 01)	C O 7 D 413/12	4 C O 6 3
C O 7 D 413/04 (2006. 01)	C O 7 D 413/04	4 C O 8 4
C O 7 D 413/14 (2006. 01)	C O 7 D 413/14	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/423 (2006. 01)	A 6 1 K 31/423	
審査請求 未請求 請求項の数 33 O L (全 130 頁) 最終頁に続く		

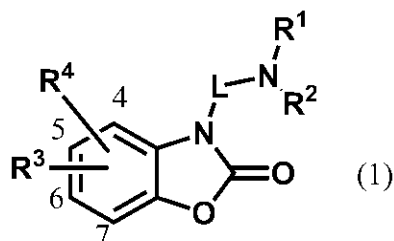
(21) 出願番号	特願2015-118562 (P2015-118562)	(71) 出願人	000002912
(22) 出願日	平成27年6月11日 (2015. 6. 11)		大日本住友製薬株式会社
			大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号
		(74) 代理人	100136272
			弁理士 堀川 環
		(74) 代理人	100152467
			弁理士 伊藤 幸紀
		(72) 発明者	筑木 保知
			大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号
			大日本住友製薬株式会社内
		(72) 発明者	小宮 正文
			大阪府吹田市江の木町3番94号 大日本住友製薬株式会社内
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 新規ベンズオキサゾロン化合物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、小径線維ニューロパチー、肢端紅痛症、発作性激痛症、排尿障害または多発性硬化症等の疾患に対する治療薬の提供。

【解決手段】 式 (1) で表されるベンズオキサゾロン化合物又はその薬学上許容される塩



[R¹ 及び R² は各々独立に H 又は C₁ - 6 アルキル (該アルキルは、ヒドロキシ、C₁ - 4 アルキルスルホニル、アミノカルボニル又は 4 ~ 7 員のヘテロシクロアルキルによって置換されていてもよい) 等 ; L は C₁ - 6 アルキレン ; R³ は C₁ - 6 アルキル、C₃ - 7 シクロアルキル (該シクロアルキルはハロゲン又はヒドロキシ等によって置換されていてもよい)、C₆ - 10 アリール (該アリールは、ハロゲン、C₁ - 4 アルキル又は C₁ - 4 ハロアルキル等によって置換されていてもよい) ; R⁴ は H、ハロゲン又は C₁ - 4 アルキル]

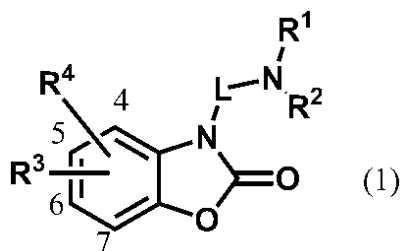
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (1) ;

【化 1】



10

〔式 (1) 中、

R^1 および R^2 は、各々独立して、水素、 C_{1-6} アルキル（該アルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルチオ、アミノカルボニル（該アミノカルボニルのアミノ部分は、置換されていてもよい C_{1-4} アルキルによってモノまたはジ置換されていてもよい）、置換されていてもよい 4～7 員のヘテロシクロアルキルおよび置換されていてもよい 4～7 員のヘテロシクロアルキルカルボニルからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{4-7} シクロアルケニルまたは 4～7 員のヘテロシクロアルキル（該シクロアルキル、該シクロアルケニルおよび該ヘテロシクロアルキルは、それぞれ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシおよび C_{1-4} アルコキシからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

20

L は、 C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシおよび C_{1-4} アルコキシからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい）を表し、ここにおいて、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルであるとき、 R^1 と L 上の炭素原子が一緒になって、 R^1 が結合する窒素原子と共に 4～7 員の飽和複素環を形成してもよく、

R^3 は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル（該アルキル、該アルケニルおよび該アルキニルは、それぞれハロゲン、置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル、置換されていてもよい 4～7 員のヘテロシクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルチオ、置換されていてもよい C_{6-10} アリールおよび置換されていてもよい C_{6-10} アリールオキシからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{4-7} シクロアルケニル、4～7 員のヘテロシクロアルキル（該シクロアルキル、該シクロアルケニル、該ヘテロシクロアルキルは、それぞれ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシおよび C_{1-4} アルコキシからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{6-10} アリール（該アリールは、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、シアノおよび C_{1-4} アルコキシカルボニルからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{6-10} アリールオキシ（該アリールオキシのアリール部分は、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい）または 5～10 員のヘテロアリール（該ヘテロアリールは、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシおよび C_{1-4} ハロアルコキシからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

30

40

R^4 は、水素、ハロゲンまたは C_{1-4} アルキルを表す]

50

で表される化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

置換されていてもよい C_{6-10} アリール、置換されていてもよい C_{6-10} アリールオキシおよび置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキルにおける置換基が、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基であり、

置換されていてもよい C_{1-4} アルキルおよび置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシにおける置換基が、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシからなる群から独立して選択される 1～2 個の置換基であり、

置換されていてもよい 4～7 員のヘテロシクロアルおよび置換されていてもよい 4～7 員のヘテロシクロアルキルカルボニルのヘテロシクロアルキルにおける置換基が、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、オキソおよびヒドロキシからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 3】

置換されていてもよい C_{6-10} アリール、置換されていてもよい C_{6-10} アリールオキシおよび置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキルにおける置換基が、1～3 個のハロゲンであり、

置換されていてもよい C_{1-4} アルキルおよび置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシにおける置換基が、1～2 個の C_{1-2} アルコキシであり、

置換されていてもよい 4～7 員のヘテロシクロアルおよび置換されていてもよい 4～7 員のヘテロシクロアルキルカルボニルのヘテロシクロアルキルにおける置換基が、 C_{1-2} アルキルおよびオキソからなる群から独立して選択される 1～2 個の置換基である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 4】

R^1 および R^2 が、各々独立して、水素、 C_{1-6} アルキル（該アルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノカルボニル（該アミノカルボニルのアミノ部分は、 C_{1-4} アルキルによってモノまたはジ置換されていてもよい）、4～7 員のヘテロシクロアルキルおよび 4～7 員のヘテロシクロアルキルカルボニル（該 4～7 員のヘテロシクロアルキルおよび該 4～7 員のヘテロシクロアルキルカルボニルのヘテロシクロアルキル部分は、それぞれ C_{1-2} アルキルおよびオキソからなる群から独立して選択される 1～2 個の置換基によって置換されていてもよい）からなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい）または 4～7 員のヘテロシクロアルキル（該ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、および C_{1-4} アルコキシからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい）である、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 5】

R^1 および R^2 が、各々独立して、水素、 C_{1-4} アルキル（該アルキルは、ヒドロキシ、 C_{1-2} アルキルスルホニル、アミノカルボニル（該アミノカルボニルのアミノ部分は、 C_{1-2} アルキルによってモノ置換されていてもよい）、4～5 員のヘテロシクロアルキルおよび 4～6 員のヘテロシクロアルキルカルボニル（該 4～7 員のヘテロシクロアルキルおよび該 4～7 員のヘテロシクロアルキルカルボニルのヘテロシクロアルキルは、それぞれ C_{1-2} アルキルおよびオキソからなる群から独立して選択される 1～2 個の置換基によって置換されていてもよい）からなる群から独立して選択される 1～2 個の置換基で置換されていてもよい）または 4～5 員のヘテロシクロアルキル（該ヘテロシクロアルキルは、1～2 個のハロゲンによって置換されていてもよい）である、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 6】

R^1 が、水素または C_{1-4} アルキルであり、 R^2 が、 C_{1-4} アルキル（該アルキルは、ヒドロキシ、 C_{1-2} アルキルスルホニルおよびアミノカルボニル（該アミノカルボニルのアミノ部分は、 C_{1-2} アルキルによってモノ置換されていてもよい）からなる群か

50

ら独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい)または4～5員のヘテロシクロアルキル(該ヘテロシクロアルキルは、 C_{1-2} アルキルおよびオキソからなる群から独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい)である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項7】

Lが、 C_{1-6} アルキレン(該アルキレンは、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシおよび C_{1-4} アルコキシからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)であり、ここにおいて、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルであるとき、 R^1 とL上の炭素原子が一緒になって、 R^1 が結合する窒素原子と共に4～7員の飽和複素環を形成してもよい、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項8】

Lが、 C_{1-4} アルキレン(該アルキレンは、 C_{1-2} アルキルおよびヒドロキシからなる群から独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい)であり、ここにおいて、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルであるとき、 R^1 とL上の炭素原子が一緒になって、 R^1 が結合する窒素原子と共に4～6員の飽和複素環を形成してもよい、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項9】

Lが、 C_{1-3} アルキレン(該アルキレンは、 C_{1-2} アルキルおよびヒドロキシからなる群から独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい)である、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項10】

Lが、 C_{1-3} アルキレンであり、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルであり、 R^1 とL上の炭素原子が一緒になって、 R^1 が結合する窒素原子と共にアゼチジン、ピペリジンまたはピロリジンを形成している、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項11】

R^3 が、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル(該アルキルおよび該アルケニルは、それぞれハロゲン、 C_{3-7} シクロアルキル(該シクロアルキルは、1～2個のハロゲンによって置換されていてもよい)、4～7員のヘテロシクロアルキル(該ヘテロシクロアルキルは、 C_{1-2} アルキルおよびオキソからなる群から独立して選択される1～2個の置換基によって置換されていてもよい)、 C_{6-10} アリールおよび C_{6-10} アリールオキシ(該アリールおよび該アリールオキシは、それぞれ1～3個のハロゲンによって置換されていてもよい)からなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{4-7} シクロアルケニル、4～7員のヘテロシクロアルキル(該シクロアルキル、該シクロアルケニル、該ヘテロシクロアルキルは、それぞれ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキルおよびハロゲンからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)、 C_{6-10} アリール(該アリールは、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ(該アルキルおよび該アルコキシは、それぞれ1～2個の C_{1-2} アルコキシによって置換されていてもよい)、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルコキシ、シアノおよび C_{1-4} アルコシカルボニルからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)または5～10員のヘテロアリール(該ヘテロアリールは、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシおよび C_{1-4} ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)である、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

40

【請求項12】

R^3 が、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル(該アルキルおよび該アルケニルは、それぞれハロゲン、 C_{4-6} シクロアルキル(該シクロアルキルは、1～2個のハロゲンによって置換されていてもよい)、置換されていてもよい4～6員のヘテロシク

50

ロアルキル（該ヘテロシクロアルキルは、 C_{1-2} アルキルおよびオキソからなる群から独立して選択される1～2個の置換基によって置換されていてもよい）、 C_{6-10} アリールおよび C_{6-10} アリールオキシ（該アリールおよび該アリールオキシは、それぞれ1～2個のハロゲンによって置換されていてもよい）からなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニル、4～6員のヘテロシクロアルキル（該シクロアルキル、該シクロアルケニル、該ヘテロシクロアルキルは、1～3個のハロゲンによって置換されていてもよい）、 C_{6-10} アリール（該アリールは、ハロゲン、 C_{1-2} アルキル、 C_{1-2} アルコキシ（該アルキルおよび該アルコキシは、それぞれ1～2個の C_{1-2} アルコキシによって置換されていてもよい）、 C_{1-2} ハロアルキル、 C_{1-2} ハロアルコキシ、シアノおよび C_{1-2} アルコキシカルボニルからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい）または6員のヘテロアリール（該ヘテロアリールは、ハロゲンおよび C_{1-2} ハロアルキルからなる群から独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい）である、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項13】

R^3 が、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6員のヘテロシクロアルキル（該シクロアルキルおよび該ヘテロシクロアルキルは、1～3個のハロゲンによって置換されていてもよい）、フェニル（該フェニルは、ハロゲン、 C_{1-2} アルキル、 C_{1-2} ハロアルキル、 C_{1-2} アルコキシおよび C_{1-2} ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい）または6員のヘテロアリール（該ヘテロアリールは、1～2個の C_{1-2} ハロアルキルによって置換されていてもよい）である、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項14】

R^4 が、水素、ハロゲンまたは C_{1-2} アルキルである、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項15】

R^4 が、水素である、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項16】

R^1 および R^2 が、各々独立して、水素、 C_{1-6} アルキル（該アルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノカルボニル（該アミノカルボニルのアミノ部分は、 C_{1-4} アルキルによってモノまたはジ置換されていてもよい）、4～7員のヘテロシクロアルキルおよび4～7員のヘテロシクロアルキルカルボニル（該4～7員のヘテロシクロアルキルおよび該4～7員のヘテロシクロアルキルカルボニルのヘテロシクロアルキル部分は、それぞれ C_{1-2} アルキルおよびオキソからなる群から独立して選択される1～2個の置換基によって置換されていてもよい）からなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい）または4～7員のヘテロシクロアルキル（該ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、および C_{1-4} アルコキシからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい）であり、

30

40

Lが、 C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシおよび C_{1-4} アルコキシからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい）であり、ここにおいて、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルであるとき、 R^1 とL上の炭素原子が一緒になって、 R^1 が結合する窒素原子と共に4～7員の飽和複素環を形成してもよく、

R^3 が、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル（該アルキルおよび該アルケニルは、それぞれハロゲン、 C_{3-7} シクロアルキル（該シクロアルキルは、1～2個のハロゲンによって置換されていてもよい）、4～7員のヘテロシクロアルキル（該ヘテロシクロアルキルは、 C_{1-2} アルキルおよびオキソからなる群から独立して選択される1

50

～2個の置換基によって置換されていてもよい)、 C_{6-10} アリールおよび C_{6-10} アリールオキシ(該アリールおよび該アリールオキシは、それぞれ1～3個のハロゲンによって置換されていてもよい)からなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{4-7} シクロアルケニル、4～7員のヘテロシクロアルキル(該シクロアルキル、該シクロアルケニル、該ヘテロシクロアルキルは、それぞれ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキルおよびハロゲンからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)、 C_{6-10} アリール(該アリールは、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、シアノおよび C_{1-4} アルコキシカルボニルからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)または5～10員のヘテロアリール(該ヘテロアリールは、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシおよび C_{1-4} ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)であり、

R^4 が、水素、ハロゲンまたは C_{1-2} アルキルである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項17】

R^1 および R^2 が、各々独立して、水素、 C_{1-4} アルキル(該アルキルは、ヒドロキシ、 C_{1-2} アルキルスルホニル、アミノカルボニル(該アミノカルボニルのアミノ部分は、 C_{1-2} アルキルによってモノ置換されていてもよい)、4～5員のヘテロシクロアルキルおよび4～6員のヘテロシクロアルキルカルボニル(該4～7員のヘテロシクロアルキルおよび該4～7員のヘテロシクロアルキルカルボニルのヘテロシクロアルキルは、それぞれ C_{1-2} アルキルおよびオキソからなる群から独立して選択される1～2個の置換基によって置換されていてもよい)からなる群から独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい)または4～5員のヘテロシクロアルキル(該ヘテロシクロアルキルは、1～2個のハロゲンによって置換されていてもよい)であり、

Lが、 C_{1-4} アルキレン(該アルキレンは、 C_{1-2} アルキルおよびヒドロキシからなる群から独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい)であり、ここにおいて、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルであるとき、 R^1 とL上の炭素原子が一緒になって、 R^1 が結合する窒素原子と共に4～6員の飽和複素環を形成してもよく、

R^3 が、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル(該アルキルおよび該アルケニルは、それぞれハロゲン、 C_{4-6} シクロアルキル(該シクロアルキルは、1～2個のハロゲンによって置換されていてもよい)、4～6員のヘテロシクロアルキル(該ヘテロシクロアルキルは、 C_{1-2} アルキルおよびオキソからなる群から独立して選択される1～2個の置換基によって置換されていてもよい)、 C_{6-10} アリールおよび C_{6-10} アリールオキシ(該アリールおよび該アリールオキシは、それぞれ1～2個のハロゲンによって置換されていてもよい)からなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニル、4～6員のヘテロシクロアルキル(該シクロアルキル、該シクロアルケニル、該ヘテロシクロアルキルは、1～3個のハロゲンによって置換されていてもよい)、 C_{6-10} アリール(該アリールは、ハロゲン、 C_{1-2} アルキル、 C_{1-2} アルコキシ(該アルキルおよび該アルコキシは、それぞれ1～2個の C_{1-2} アルコキシによって置換されていてもよい)、 C_{1-2} ハロアルキル、 C_{1-2} ハロアルコキシ、シアノおよび C_{1-2} アルコキシカルボニルからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)または6員のヘテロアリール(該ヘテロアリールは、ハロゲンおよび C_{1-2} ハロアルキルからなる群から独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい)であり、 R^4 が、水素、ハロゲンまたは C_{1-2} アルキルである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項18】

R^1 が、水素であり、

R^2 が、 C_{1-4} アルキル(該アルキルは、ヒドロキシおよび C_{1-2} アルキルスルホニ

10

20

30

40

50

ルからなる群から独立して選択される 1～2 個の置換基で置換されていてもよい) または 4～5 員のヘテロシクロアルキル (該ヘテロシクロアルキルは、C₁₋₂ アルキルおよびオキソからなる群から独立して選択される 1～2 個の置換基で置換されていてもよい) であり、

L が、C₁₋₃ アルキレン (該アルキレンは、C₁₋₂ アルキルおよびヒドロキシからなる群から独立して選択される 1～2 個の置換基で置換されていてもよい) であり、

R³ が、C₃₋₆ シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキル (該シクロアルキルおよび該ヘテロシクロアルキルは、1～3 個のハロゲンによって置換されていてもよい)、フェニル (該フェニルは、ハロゲン、C₁₋₂ アルキル、C₁₋₂ アルコキシ、C₁₋₂ ハロアルキル、C₁₋₂ ハロアルコキシ、シアノおよび C₁₋₂ アルコキシカルボニルからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい) または 6 員のヘテロアリール (該ヘテロアリールは、1～2 個の C₁₋₂ ハロアルキルによって置換されていてもよい) であり、

R⁴ が、水素である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

R¹ が、C₁₋₄ アルキルであり、

R² が、C₁₋₄ アルキル (該アルキルは、ヒドロキシおよび C₁₋₂ アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される 1～2 個の置換基で置換されていてもよい) または 4～5 員のヘテロシクロアルキル (該ヘテロシクロアルキルは、C₁₋₂ アルキルおよびオキソからなる群から独立して選択される 1～2 個の置換基で置換されていてもよい) であり、

L が、C₁₋₃ アルキレンであり、R¹ のアルキルと L 上の炭素原子が一緒になって、R¹ が結合する窒素原子と共にアゼチジン、ピペリジンまたはピロリジンを形成しており、

R³ が、C₃₋₆ シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキル (該シクロアルキルおよび該ヘテロシクロアルキルは、1～3 個のハロゲンによって置換されていてもよい)、フェニル (該フェニルは、ハロゲン、C₁₋₂ アルキル、C₁₋₂ アルコキシ、C₁₋₂ ハロアルキル、C₁₋₂ ハロアルコキシ、シアノおよび C₁₋₂ アルコキシカルボニルからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい) または 6 員のヘテロアリール (該ヘテロアリールは、1～2 個の C₁₋₂ ハロアルキルによって置換されていてもよい) であり、

R⁴ が、水素である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

以下の化合物群から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

3- (2- ((2- (メチルスルホニル) エチル) アミノ) エチル) -5- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン；

(S) -2- ((2- (2-オキソ-5- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) ベンゾ [d] オキサゾール-3 (2H) -イル) エチル) アミノ) プロパンアミド；

2- ((2- (2-オキソ-5- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) ベンゾ [d] オキサゾール-3 (2H) -イル) エチル) アミノ) アセトアミド；

(R) -2- ((2- (2-オキソ-5- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) ベンゾ [d] オキサゾール-3 (2H) -イル) エチル) アミノ) プロパンアミド；

3- (2- ((2- (メチルスルホニル) エチル) アミノ) エチル) -5- (4- (トリフルオロメトキシ) フェニル) ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン；

3- (2- (オキセタン-3-イルアミノ) エチル) -5- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン；

5- (4-フルオロフェニル) -4-メチル-3- (2- ((2- (メチルスルホニル) エチル) アミノ) エチル) ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン；

3- (2-メチル-3- ((2- (メチルスルホニル) エチル) アミノ) プロピル) -5

10

20

30

40

50

ー（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）ベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン；

５－（４－フルオロフェニル）－３－（２－ヒドロキシ－３－（（２－（メチルスルホニル）エチル）アミノ）プロピル）ベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン；

５－（４－フルオロフェニル）－３－（３－（オキセタン－３－イルアミノ）プロピル）ベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン；

３－（３－（（２－（メチルスルホニル）エチル）アミノ）プロピル）－５－フェニルベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン；

５－（３－フルオロフェニル）－３－（３－（（２－（メチルスルホニル）エチル）アミノ）プロピル）ベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン；

３－（３－（（２－（メチルスルホニル）エチル）アミノ）プロピル）－５－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン；

５－（４－フルオロフェニル）－３－（３－（（２－（メチルスルホニル）エチル）アミノ）プロピル）ベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン；

３－（３－（（２－（メチルスルホニル）エチル）アミノ）プロピル）－５－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）ベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン；

３－（３－（（２－（メチルスルホニル）エチル）アミノ）プロピル）－５－（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）ベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン；

５－（４－フルオロフェニル）－４－メチル－３－（３－（（２－（メチルスルホニル）エチル）アミノ）プロピル）ベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン；

５－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３－（２－（（２－（メチルスルホニル）エチル）アミノ）エチル）ベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン；

６－フルオロ－３－（２－（（２－（メチルスルホニル）エチル）アミノ）エチル）－５－（テトラヒドロ－２H－ピラン－４－イル）ベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン；

３－（２－（（２－（メチルスルホニル）エチル）アミノ）エチル）－５－（テトラヒドロ－２H－ピラン－４－イル）ベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン；

５－シクロブチル－３－（３－（（２－（メチルスルホニル）エチル）アミノ）プロピル）ベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン；

５－シクロペンチル－３－（２－（（２－（メチルスルホニル）エチル）アミノ）エチル）ベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン；

５－ブチル－３－（３－（（２－（メチルスルホニル）エチル）アミノ）プロピル）ベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン；

３－（３－（（２－（メチルスルホニル）エチル）アミノ）プロピル）－７－（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）ベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン；

５－（４－フルオロフェニル）－３－（３－（（２－（メチルスルホニル）エチル）アミノ）ブチル）ベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン；

５－（３，３－ジフルオロシクロブチル）－３－（３－（（２－（メチルスルホニル）エチル）アミノ）プロピル）ベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン；

５－（３，３－ジフルオロシクロブチル）－３－（１－（２－（メチルスルホニル）エチル）アゼチジン－３－イル）ベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン；

５－（３，３－ジフルオロシクロブチル）－３－（２－（（２－（メチルスルホニル）エチル）アミノ）エチル）ベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン；

５－（３，３－ジフルオロシクロブチル）－３－（４－（（２－（メチルスルホニル）エチル）アミノ）ブチル）ベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン；

５－（３，３－ジフルオロシクロブチル）－３－（１－（２－（メチルスルホニル）エチル）ピペリジン－４－イル）ベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン；

２－（３－（５－（３，３－ジフルオロシクロブチル）－２－オキサベンゾ[d]オキサ

10

20

30

40

50

ゾール-3 (2H)-イル) アゼチジン-1-イル) アセトアミド;
 2-(4-(5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-2-オキソベンゾ[d]オキサ
 ゾール-3 (2H)-イル) ピペリジン-1-イル) アセトアミド; または
 5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-3-(3-(2-ヒドロキシ-2-メチル
 プロピル) アミノ) プロピル) ベンゾ[d]オキサゾール-2 (3H)-オン。

【請求項 2 1】

以下の化合物群から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩:

5-(4-フルオロフェニル)-3-(2-ヒドロキシ-3-(2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)プロピル)ベンゾ[d]オキサゾール-2 (3H)-オン;

5-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)プロピル)ベンゾ[d]オキサゾール-2 (3H)-オン;

3-(3-(2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)プロピル)-5-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2 (3H)-オン;

5-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-(2-(2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)エチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2 (3H)-オン;

3-(2-(2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)エチル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2 (3H)-オン;

5-シクロブチル-3-(3-(2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)プロピル)ベンゾ[d]オキサゾール-2 (3H)-オン;

3-(3-(2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)プロピル)-7-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2 (3H)-オン;

5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-3-(3-(2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)プロピル)ベンゾ[d]オキサゾール-2 (3H)-オン;

5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-3-(2-(2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)エチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2 (3H)-オン;

5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-3-(1-(2-(メチルスルホニル)エチル)ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2 (3H)-オン;

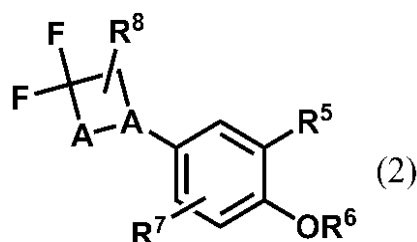
2-(4-(5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-2-オキソベンゾ[d]オキサ
 ゾール-3 (2H)-イル) ピペリジン-1-イル) アセトアミド; または

5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-3-(3-(2-ヒドロキシ-2-メチル
 プロピル) アミノ) プロピル) ベンゾ[d]オキサゾール-2 (3H)-オン。

【請求項 2 2】

下記式 (2);

【化 2】



[式 (2) 中、

R⁵ は、ニトロ、アミノ (該アミノは、C₁-4 アルキルオキシカルボニル、フェニルメチル、フェニルメチルオキシカルボニル (該フェニルメチル、該フェニルメチルオキシカルボニルにおけるフェニルメチル部分は、ハロゲン、C₁-2 アルキルおよび C₁-2 アルコキシからなる群から独立して選択される 1~6 個の置換基で置換されていてもよい)、フルオレニルメチルカルボニル、ベンゼンスルホニル (該ベンゼンスルホニルは、ニ

10

20

30

40

50

トロによって1～2個置換されていてもよい)からなる群から独立して選択される1～2個の置換基によって置換されていてもよい)またはフタルイミド(該フタルイミドのフェニル部分は、 C_{1-2} アルキルによって1～3個置換されていてもよい)であり、

R^6 は、水素または C_{1-2} アルキル(該アルキルは、 C_{1-2} アルコキシ、フェニルおよび4-メトキシフェニルからなる群から独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい)であり、

R^7 は、水素または C_{1-2} アルキルであり、

R^8 は、ヨウ素、臭素、塩素または水素であり、ここにおいて、 R^8 がヨウ素、臭素または塩素であるとき、置換可能な位置に1～2個置換していてもよく、

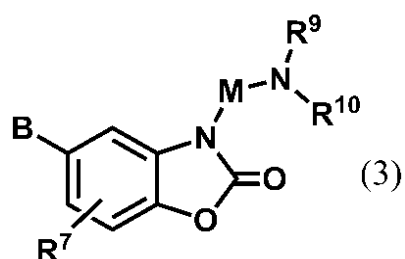
A-Aは、C-CまたはC=Cである]

で表される化合物またはその塩。

【請求項23】

下記式(3)；

【化3】



[式(3)中、

R^7 は、水素または C_{1-2} アルキルであり、

R^9 は、 C_{1-4} アルキルオキシカルボニル、フェニルメチルオキシカルボニル(該フェニルメチルオキシカルボニルのフェニルメチル部分は、 C_{1-2} アルキルおよび C_{1-2} アルコキシからなる群から独立して選択される1～6個の置換基で置換されていてもよい)、フルオレニルメチルカルボニルまたはベンゼンスルホニル(該ベンゼンスルホニルは、ニトロによって1～2個置換されていてもよい)であり、

R^{10} は、水素または C_{1-2} アルキルであり、ここにおいて、 R^9 および R^{10} が一緒になって、 R^9 および R^{10} が結合する窒素原子と共にフタルイミド(該フタルイミドのフェニル部分は、 C_{1-2} アルキルによって1～3個置換されていてもよい)を形成してもよく、

Mは、 C_{1-4} アルキレンであり、ここにおいて、 R^{10} が C_{1-2} アルキルであるとき、 R^{10} とM上の炭素原子が一緒になって、 R^{10} が結合する窒素原子と共に4～6員の飽和複素環を形成してもよく、

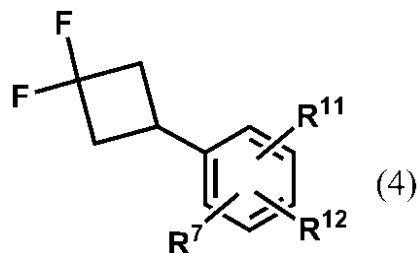
Bは、ハロゲンである]

で表される化合物またはその塩。

【請求項24】

下記式(4)；

【化4】



[式(4)中、

R^7 は、水素、または C_{1-2} アルキルであり、

R^{11} および R^{12} は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-4} アルキル(該アルキルは、

10

20

30

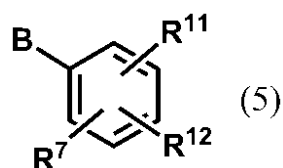
40

50

C₁ - 4 アルコキシまたはフェニルによって置換されていてもよい)、C₁ - 4 ハロアルキル、C₁ - 4 ハロアルコキシ、ニトロ、アミノ (該アミノは、C₁ - 4 アルキルオキシカルボニル、フェニルメチル、フェニルメチルオキシカルボニル (該フェニルメチルおよび該フェニルメチルオキシカルボニルにおけるフェニルメチル部分は、ハロゲン、C₁ - 2 アルキルおよび C₁ - 2 アルコキシからなる群から独立して選択される 1 ~ 6 個の置換基で置換されていてもよい)、フルオレニルメチルカルボニル、ベンゼンスルホニル (該ベンゼンスルホニルは、ニトロによって 1 ~ 2 個置換されていてもよい) からなる群から独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基によって置換されていてもよい)、フタルイミド (該フタルイミドのフェニル部分は、C₁ - 2 アルキルによって 1 ~ 3 個置換されていてもよい) または C₁ - 2 アルコキシ (該アルコキシにおけるアルキル部分は、C₁ - 2 アルコキシ、フェニルおよび 4-メトキシフェニルからなる群から独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されていてもよい) であり、ここにおいて、R^{1 1} および R^{1 2} が互いにオルト位である場合は、R^{1 1} と R^{1 2} がフェニルと一緒に becoming ベンズオキサゾロン環、インドール環またはインダゾール環を形成してもよい]

で表される化合物またはその塩の製造方法であって、下記式 (5)

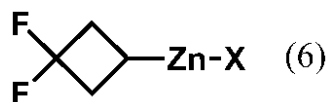
【化 5】



[式 (5) 中、

R⁷、R^{1 1} および R^{1 2} は、上記式 (4) と同じであり、B は、ハロゲンである] で表される化合物と、下記式 (6)

【化 6】



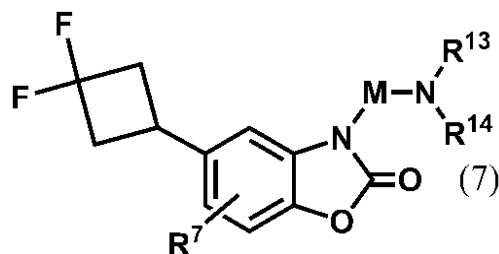
[式 (6) 中、

X は、ヨウ素、臭素または塩素である] で表される化合物を、パラジウム触媒を用いてカップリングさせる工程を含む製造方法。

【請求項 2 5】

下記式 (7) ;

【化 7】



[式 (7) 中、

R⁷ は、水素または C₁ - 2 アルキルであり、

R^{1 3} は、C₁ - 4 アルキルオキシカルボニル、フェニルメチル、フェニルメチルオキシカルボニル (該フェニルメチルおよび該フェニルメチルオキシカルボニルにおけるフェニルメチル部分は、ハロゲン、C₁ - 2 アルキルおよび C₁ - 2 アルコキシからなる群から独立して選択される 1 ~ 6 個の置換基で置換されていてもよい)、フルオレニルメチルカルボニル、ベンゼンスルホニル (該ベンゼンスルホニルは、ニトロによって 1 ~ 2 個置換されていてもよい) であり、

R^{1 4} は、水素、C₁ - 2 アルキル、C₁ - 4 アルキルオキシカルボニル、フェニルメ

10

20

30

40

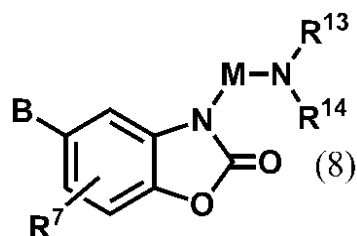
50

チル、フェニルメチルオキシカルボニル（該フェニルメチルおよび該フェニルメチルオキシカルボニルにおけるフェニルメチル部分は、ハロゲン、 C_{1-2} アルキルおよび C_{1-2} アルコキシからなる群から独立して選択される1～6個の置換基で置換されていてもよい）、フルオレニルメチルカルボニルまたはベンゼンスルホニル（該ベンゼンスルホニルは、ニトロによって1～2個置換されていてもよい）であり、ここにおいて、 R^{13} および R^{14} が一緒になって、 R^{13} および R^{14} が結合する窒素原子と共にフタルイミド（該フタルイミドのフェニル部分は、 C_{1-2} アルキルによって1～3個置換されていてもよい）を形成してもよく、

Mは、 C_{1-4} アルキレンであり、ここにおいて、 R^{14} が C_{1-2} アルキルであるとき、 R^{14} とM上の炭素原子が一緒になって、 R^{14} が結合する窒素原子と共に4～6員の飽和複素環を形成してもよい]

で表される化合物またはその塩の製造方法であって、下記式（8）

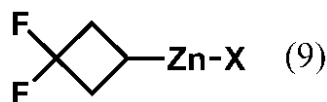
【化8】



〔式（8）中、

R^7 、 R^{13} 、 R^{14} およびMは、上記式（7）と同じであり、Bは、ハロゲンである〕で表される化合物と、下記式（9）

【化9】



〔式（9）中、

Xは、ヨウ素、臭素または塩素である〕で表される化合物を、パラジウム触媒を用いてカップリングさせる工程を含む製造方法。

【請求項26】

請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物。

【請求項27】

請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、Nav1.7（SCN9A）、Nav1.8（SCN10A）またはNav1.7およびNav1.8の両方が関与する疾病の治療薬。

【請求項28】

請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、Nav1.7（SCN9A）が関与する疾病の治療薬。

【請求項29】

請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、Nav1.8（SCN10A）が関与する疾病の治療薬。

【請求項30】

請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、小径線維ニューロパチー、肢端紅痛症、発作性激痛症、排尿障害または多発性硬化症の治療薬。

【請求項31】

請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、Nav1.7（SCN9A）、Nav1.8（SCN10A）または

10

20

30

40

50

Nav1.7およびNav1.8の両方が関与する疾病の治療薬と、抗てんかん薬、抗うつ薬、麻薬性鎮痛薬、抗炎症薬、還元酵素阻害剤、プロスタグランジン誘導体制剤から選択される少なくとも1種以上の薬剤とを組み合わせる医療。

【請求項32】

神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、小径線維ニューロパチー、肢端紅痛症、発作性激痛症、排尿障害または多発性硬化症の治療薬を製造するための、請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項33】

治療が必要な患者に、治療上の有効量の請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを特徴とする、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、小径線維ニューロパチー、肢端紅痛症、発作性激痛症、排尿障害または多発性硬化症を治療するための方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ベンズオキサゾロン骨格を有する新規な化合物またはそれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有する、Naチャンネル、特にSCN9A(Nav1.7)ならびにSCN10A(Nav1.8)が関与する病態に対する治療薬または予防薬に関する。具体的には、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、小径線維ニューロパチー、肢端紅痛症、発作性激痛症、排尿障害または多発性硬化症等の疾患の治療薬または

【背景技術】

【0002】

電位依存性Naチャンネルのポアを形成するαサブユニットは現在9種類存在することが知られている。近年、かかるサブユニットの内、特にSCN9AおよびSCN10Aが急性ならびに慢性疼痛の情報伝達に幅広く関与するエビデンスが得られてきた。

SCN9A(Nav1.7)は、末梢の感覚神経ないしは交感神経に局在するテトロドトキシン(TTX)感受性Naチャンネルで、NENNAまたはPN1とも呼ばれる。生理的にはNav1.7チャンネルは感覚神経終末で疼痛シグナルを増幅する(起動電位を発生する)機能を果たしており、遺伝学的研究から、SCN9A遺伝子に機能喪失変異を有するヒトは先天性無痛症を呈することが明らかとなった。反対に、肢端紅痛症あるいは発作性激痛症といった重篤な希少疾患患者には、SCN9Aの機能獲得変異が認められてきた。更に、小径線維ニューロパチー患者の実に3割にNav1.7機能が亢進する遺伝子多型が存在するという報告が寄せられている(非特許文献1)。また、慢性疼痛モデル動物のDRGニューロンにおいて発現レベルおよび活性が上昇することや、ノックアウト実験で神経障害性疼痛および炎症性疼痛が減弱することから、Nav1.7チャンネル機能が疼痛病態におけるDRGニューロンの過剰興奮に直接関与することが示唆されている(非特許文献2)。

SCN10A(Nav1.8)は、後根神経節の小径ニューロン(C繊維)にドミナントに発現するテトロドトキシン(TTX)抵抗性Naチャンネルであり、SNSまたはPN3とも呼ばれる。生理的には、C繊維において活動電位を発生させることで侵害受容情報を伝達し、中でも冷痛覚に対しては重要な役割を果たすことがノックアウトマウスの表現型解析等から示唆されている。慢性疼痛病態ではNav1.7と同様、Nav1.8に関しても発現レベルと活性の両方が上昇し、アンチセンス核酸やsiRNA投与により神経障害性疼痛あるいは炎症性疼痛モデル動物が示す痛覚過敏およびアロディニアが減弱することが報告されている(非特許文献3、4)。更に、臨床においても、小径線維ニューロパチー患者の一部にNav1.8の機能獲得変異が発見されており、これらの変異がDRGニューロンの興奮性を高めることが確かめられている(非特許文献5)。

従って、Nav1.7あるいはNav1.8の阻害剤、好ましくは両サブタイプを阻害する化合物は、C繊維やAδ繊維等の末梢神経が関与する痛み、しびれ感、灼熱感、鈍痛

10

20

30

40

50

、刺痛、電撃痛等の自発痛、機械刺激や冷熱刺激に対する痛覚過敏あるいはアロディニアを伴う神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、小径線維ニューロパチー、肢端紅痛症および発作性激痛症などの疾患に対して鎮痛効果を示す薬剤になり得ると考えられた。さらにNav1.7およびNav1.8が非神経組織や中枢神経系にはほとんど発現しないことから、Nav1.7あるいはNav1.8、好ましくは両サブタイプを選択的に阻害する薬剤は、既存薬で問題となっている心臓や中枢神経由来の副作用を示さない薬剤になり得ると考えられた。

【0003】

また、排尿障害においては、その主症状である頻尿はNav1.8の感作を介したC繊維の過活動に起因すること、すなわち、過活動膀胱や膀胱痛には下部尿路からの求心性知覚神経路の機能異常が関与しており、Naチャンネル阻害による膀胱からのC線維知覚神経の抑制が奏効することが示唆されている（非特許文献6）。従って、Nav1.8を阻害する薬剤は、新規な作用点を有する排尿障害の治療薬または予防薬となることが期待される。

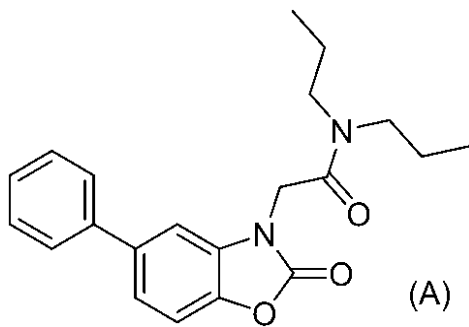
一方、通常ではC繊維にしか認められないNav1.8が、多発性硬化症患者の小脳プルキンエ細胞において異所的に発現し、小脳の異常発火パターンの発生に関与することが報告されている（非特許文献7）。従って、Nav1.8阻害薬は、多発性硬化症において、Nav1.8発現に伴う小脳神経の異常発火によって誘発される運動失調などの症状に対する、初めての治療薬または予防薬となることが期待される。

【0004】

特許文献1には、ベンゾジアゼピン ω_3 受容体リガンドに関する化合物が具体的に開示されている。該特許文献に記載の化合物は、具体的には下記式（A）で表されるように、ベンゾオキサゾロン環内窒素原子上の置換基としてアルキルアミド基を有するのが構造的特徴であり、本発明化合物を含まない点において相違する。また、該特許文献1には本発明を示唆する記載は一切なされていない。

【0005】

【化1】



【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】国際公開第2005/080334号

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Nat Rev Neurosci. 14: 49, 2013

【非特許文献2】Nat Commun. 3: 791, 2012

【非特許文献3】Brain Res Rev. 60: 65, 2009

【非特許文献4】Pain Med. 12: S93, 2011

【非特許文献5】Proc Natl Acad Sci USA. 109: 19444, 2012

【非特許文献6】Neurol Urodyn. 29: 128, 2010

【非特許文献7】Ann Neurol. 71: 186, 2012

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明の課題は、Nav1.7またはNav1.8が関与する病態、具体的には神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、小径線維ニューロパチー、肢端紅痛症、発作性激痛症、排尿障害または多発性硬化症等の疾患に対する治療薬または予防薬を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0009】

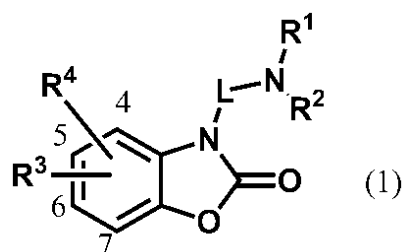
本発明者らは上記課題を達成するために、鋭意検討した結果、後述するベンズオキサゾロン環を有する2環性化合物またはその薬学的に許容される塩が、Nav1.7遺伝子発現細胞および／またはNav1.8遺伝子発現細胞において、Naチャネルを介した膜電位変化ないしはNaイオン電流そのものを阻害すること、すなわちNav1.7およびNav1.8の片方又は両方に対して阻害活性を持つことを見出した。更に、該誘導体はまた、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、小径線維ニューロパチー、肢端紅痛症、発作性激痛症、排尿障害または多発性硬化症等の疾患に対する治療薬または予防薬として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。本発明によれば、下記式(1)で表されるベンズオキサゾロン化合物(以下、「本発明の化合物」、「式(1)で表される化合物」または「式(1)の化合物」と称することもある)又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0010】

[項1] 下記式(1)；

【0011】

【化2】



[式(1)中、

R¹およびR²は、各々独立して、水素、C₁ - 6アルキル(該アルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン、C₁ - 4アルコキシ、C₁ - 4アルキルスルホニル、C₁ - 4アルキルチオ、アミノカルボニル(該アミノカルボニルのアミノ部分は、置換されていてもよいC₁ - 4アルキルによってモノまたはジ置換されていてもよい)、置換されていてもよい4~7員のヘテロシクロアルキルおよび置換されていてもよい4~7員のヘテロシクロアルキルカルボニルからなる群から独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい)、C₃ - 7シクロアルキル、C₄ - 7シクロアルケニルまたは4~7員のヘテロシクロアルキル(該シクロアルキル、該シクロアルケニルおよび該ヘテロシクロアルキルは、それぞれC₁ - 4アルキル、C₁ - 4ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシおよびC₁ - 4アルコキシからなる群から独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい)を表し、

Lは、C₁ - 6アルキレン(該アルキレンは、C₁ - 4アルキル、ハロゲン、ヒドロキシおよびC₁ - 4アルコキシからなる群から独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい)を表し、ここにおいて、R¹が、C₁ - 6アルキルであるとき、R¹とL上の炭素原子が一緒になって、R¹が結合する窒素原子と共に4~7員の飽和複素環を形成してもよく、

R³は、ハロゲン、C₁ - 6アルキル、C₂ - 6アルケニル、C₂ - 6アルキニル(該アルキル、該アルケニルおよび該アルキニルは、それぞれハロゲン、置換されていてもよい

C₃₋₇ シクロアルキル、置換されていてもよい4～7員のヘテロシクロアルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、C₁₋₄ アルキルスルホニル、C₁₋₄ アルキルチオ、置換されていてもよいC₆₋₁₀ アリールおよび置換されていてもよいC₆₋₁₀ アリールオキシからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)、C₃₋₇ シクロアルキル、C₄₋₇ シクロアルケニル、4～7員のヘテロシクロアルキル(該シクロアルキル、該シクロアルケニル、該ヘテロシクロアルキルは、それぞれC₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシおよびC₁₋₄ アルコキシからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)、C₆₋₁₀ アリール(該アリールは、ハロゲン、置換されていてもよいC₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ ハロアルキル、置換されていてもよいC₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、シアノおよびC₁₋₄ アルコキシカルボニルからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)、C₆₋₁₀ アリールオキシ(該アリールオキシのアリール部分は、ハロゲン、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ ハロアルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)または5～10員のヘテロアリール(該ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ ハロアルキル、C₁₋₄ アルコキシおよびC₁₋₄ ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)を表し、

R⁴ は、水素、ハロゲンまたはC₁₋₄ アルキルを表す]

で表される化合物またはその薬学的に許容される塩;

[項2]

置換されていてもよいC₆₋₁₀ アリール、置換されていてもよいC₆₋₁₀ アリールオキシおよび置換されていてもよいC₃₋₇ シクロアルキルにおける置換基が、ハロゲン、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ ハロアルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1～3個の置換基であり、

置換されていてもよいC₁₋₄ アルキルおよび置換されていてもよいC₁₋₄ アルコキシにおける置換基が、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1～2個の置換基であり、

置換されていてもよい4～7員のヘテロシクロアルおよび置換されていてもよい4～7員のヘテロシクロアルキルカルボニルのヘテロシクロアルキルにおける置換基が、C₁₋₄ アルキル、ハロゲン、オキソおよびヒドロキシからなる群から独立して選択される1～3個の置換基である、項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩;

[項3]

置換されていてもよいC₆₋₁₀ アリール、置換されていてもよいC₆₋₁₀ アリールオキシおよび置換されていてもよいC₃₋₇ シクロアルキルにおける置換基が、1～3個のハロゲンであり、

置換されていてもよいC₁₋₄ アルキルおよび置換されていてもよいC₁₋₄ アルコキシにおける置換基が、1～2個のC₁₋₂ アルコキシであり、

置換されていてもよい4～7員のヘテロシクロアルおよび置換されていてもよい4～7員のヘテロシクロアルキルカルボニルのヘテロシクロアルキルにおける置換基が、C₁₋₂ アルキルおよびオキソからなる群から独立して選択される1～2個の置換基である、項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩;

[項4]

R¹ および R² が、各々独立して、水素、C₁₋₆ アルキル(該アルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキルスルホニル、アミノカルボニル(該アミノカルボニルのアミノ部分は、C₁₋₄ アルキルによってモノまたはジ置換されていてもよい)、4～7員のヘテロシクロアルキルおよび4～7員のヘテロシクロアルキルカルボニル(該4～7員のヘテロシクロアルキルおよび該4～7員のヘテロシクロアルキルカルボニルのヘテロシクロアルキル部分は、それぞれC₁₋₂ アルキルおよびオキソからなる群から独立して選択される1～2個の置換基によって置換されていてもよい)からな

10

20

30

40

50

る群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい) または 4～7 員のヘテロシクロアルキル (該ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、および C_{1-4} アルコキシからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい) である、項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩；

[項 5]

R^1 および R^2 が、各々独立して、水素、 C_{1-4} アルキル (該アルキルは、ヒドロキシ、 C_{1-2} アルキルスルホニル、アミノカルボニル (該アミノカルボニルのアミノ部分は、 C_{1-2} アルキルによってモノ置換されていてもよい)、4～5 員のヘテロシクロアルキルおよび 4～6 員のヘテロシクロアルキルカルボニル (該 4～7 員のヘテロシクロアルキルおよび該 4～7 員のヘテロシクロアルキルカルボニルのヘテロシクロアルキルは、それぞれ C_{1-2} アルキルおよびオキシからなる群から独立して選択される 1～2 個の置換基によって置換されていてもよい) からなる群から独立して選択される 1～2 個の置換基で置換されていてもよい) または 4～5 員のヘテロシクロアルキル (該ヘテロシクロアルキルは、1～2 個のハロゲンによって置換されていてもよい) である、項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩；

[項 6]

R^1 が、水素または C_{1-4} アルキルであり、 R^2 が、 C_{1-4} アルキル (該アルキルは、ヒドロキシ、 C_{1-2} アルキルスルホニルおよびアミノカルボニル (該アミノカルボニルのアミノ部分は、 C_{1-2} アルキルによってモノ置換されていてもよい) からなる群から独立して選択される 1～2 個の置換基で置換されていてもよい) または 4～5 員のヘテロシクロアルキル (該ヘテロシクロアルキルは、 C_{1-2} アルキルおよびオキシからなる群から独立して選択される 1～2 個の置換基で置換されていてもよい) である、項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩；

[項 7]

L が、 C_{1-6} アルキレン (該アルキレンは、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシおよび C_{1-4} アルコキシからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい) であり、ここにおいて、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルであるとき、 R^1 と L 上の炭素原子が一緒になって、 R^1 が結合する窒素原子と共に 4～7 員の飽和複素環を形成してもよい、項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩；

[項 8]

L が、 C_{1-4} アルキレン (該アルキレンは、 C_{1-2} アルキルおよびヒドロキシからなる群から独立して選択される 1～2 個の置換基で置換されていてもよい) であり、ここにおいて、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルであるとき、 R^1 と L 上の炭素原子が一緒になって、 R^1 が結合する窒素原子と共に 4～6 員の飽和複素環を形成してもよい、項 7 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩；

[項 9]

L が、 C_{1-3} アルキレン (該アルキレンは、 C_{1-2} アルキルおよびヒドロキシからなる群から独立して選択される 1～2 個の置換基で置換されていてもよい) である、項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩；

[項 10]

L が、 C_{1-3} アルキレンであり、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルであり、 R^1 と L 上の炭素原子が一緒になって、 R^1 が結合する窒素原子と共にアゼチジン、ピペリジン、ピロリジンを形成している、項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩；

[項 11]

R^3 が、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル (該アルキルおよび該アルケニルは、それぞれハロゲン、 C_{3-7} シクロアルキル (該シクロアルキルは、1～2 個のハロゲンによって置換されていてもよい)、4～7 員のヘテロシクロアルキル (該ヘテロシクロアルキルは、 C_{1-2} アルキルおよびオキシからなる群から独立して選択される 1

～2個の置換基によって置換されていてもよい)、 C_{6-10} アリールおよび C_{6-10} アリールオキシ(該アリールおよび該アリールオキシは、それぞれ1～3個のハロゲンによって置換されていてもよい)からなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{4-7} シクロアルケニル、4～7員のヘテロシクロアルキル(該シクロアルキル、該シクロアルケニル、該ヘテロシクロアルキルは、それぞれ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキルおよびハロゲンからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)、 C_{6-10} アリール(該アリールは、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ(該アルキルおよび該アルコキシは、それぞれ1～2個の C_{1-2} アルコキシによって置換されていてもよい)、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルコキシ、シアノおよび C_{1-4} アルコキシカルボニルからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)または5～10員のヘテロアリール(該ヘテロアリールは、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシおよび C_{1-4} ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)である、項1～10のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩；

[項12]

R^3 が、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル(該アルキルおよび該アルケニルは、それぞれハロゲン、 C_{4-6} シクロアルキル(該シクロアルキルは、1～2個のハロゲンによって置換されていてもよい)、置換されていてもよい4～6員のヘテロシクロアルキル(該ヘテロシクロアルキルは、 C_{1-2} アルキルおよびオキシからなる群から独立して選択される1～2個の置換基によって置換されていてもよい)、 C_{6-10} アリールおよび C_{6-10} アリールオキシ(該アリールおよび該アリールオキシは、それぞれ1～2個のハロゲンによって置換されていてもよい)からなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニル、4～6員のヘテロシクロアルキル(該シクロアルキル、該シクロアルケニル、該ヘテロシクロアルキルは、1～3個のハロゲンによって置換されていてもよい)、 C_{6-10} アリール(該アリールは、ハロゲン、 C_{1-2} アルキル、 C_{1-2} アルコキシ(該アルキルおよび該アルコキシは、それぞれ1～2個の C_{1-2} アルコキシによって置換されていてもよい)、 C_{1-2} ハロアルキル、 C_{1-2} ハロアルコキシ、シアノおよび C_{1-2} アルコキシカルボニルからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)または6員のヘテロアリール(該ヘテロアリールは、ハロゲンおよび C_{1-2} ハロアルキルからなる群から独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい)である、項1～10のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩；

[項13]

R^3 が、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6員のヘテロシクロアルキル(該シクロアルキルおよび該ヘテロシクロアルキルは、1～3個のハロゲンによって置換されていてもよい)、フェニル(該フェニルは、ハロゲン、 C_{1-2} アルキル、 C_{1-2} ハロアルキル、 C_{1-2} アルコキシおよび C_{1-2} ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)または6員のヘテロアリール(該ヘテロアリールは、1～2個の C_{1-2} ハロアルキルによって置換されていてもよい)である、項1～10のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩；

[項14]

R^4 が、水素、ハロゲンまたは C_{1-2} アルキルである、項1～13のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩；

[項15]

R^4 が、水素である、項1～13のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩；

[項16]

R^1 および R^2 が、各々独立して、水素、 C_{1-6} アルキル(該アルキルは、ヒドロキシ

、ハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノカルボニル（該アミノカルボニルのアミノ部分は、 C_{1-4} アルキルによってモノまたはジ置換されていてもよい）、4～7員のヘテロシクロアルキルおよび4～7員のヘテロシクロアルキルカルボニル（該4～7員のヘテロシクロアルキルおよび該4～7員のヘテロシクロアルキルカルボニルのヘテロシクロアルキル部分は、それぞれ C_{1-2} アルキルおよびオキソからなる群から独立して選択される1～2個の置換基によって置換されていてもよい）からなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい）または4～7員のヘテロシクロアルキル（該ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、および C_{1-4} アルコキシからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい）であり、

Lが、 C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシおよび C_{1-4} アルコキシからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい）であり、ここにおいて、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルであるとき、 R^1 とL上の炭素原子が一緒になって、 R^1 が結合する窒素原子と共に4～7員の飽和複素環を形成してもよく、

R^3 が、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル（該アルキルおよび該アルケニルは、それぞれハロゲン、 C_{3-7} シクロアルキル（該シクロアルキルは、1～2個のハロゲンによって置換されていてもよい）、4～7員のヘテロシクロアルキル（該ヘテロシクロアルキルは、 C_{1-2} アルキルおよびオキソからなる群から独立して選択される1～2個の置換基によって置換されていてもよい）、 C_{6-10} アリールおよび C_{6-10} アリールオキシ（該アリールおよび該アリールオキシは、それぞれ1～3個のハロゲンによって置換されていてもよい）からなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{4-7} シクロアルケニル、4～7員のヘテロシクロアルキル（該シクロアルキル、該シクロアルケニル、該ヘテロシクロアルキルは、それぞれ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキルおよびハロゲンからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{6-10} アリール（該アリールは、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、シアノおよび C_{1-4} アルコキシカルボニルからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい）または5～10員のヘテロアリール（該ヘテロアリールは、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシおよび C_{1-4} ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい）であり、

R^4 が、水素、ハロゲンまたは C_{1-2} アルキルである、項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩；

[項17]

R^1 および R^2 が、各々独立して、水素、 C_{1-4} アルキル（該アルキルは、ヒドロキシ、 C_{1-2} アルキルスルホニル、アミノカルボニル（該アミノカルボニルのアミノ部分は、 C_{1-2} アルキルによってモノ置換されていてもよい）、4～5員のヘテロシクロアルキルおよび4～6員のヘテロシクロアルキルカルボニル（該4～7員のヘテロシクロアルキルおよび該4～7員のヘテロシクロアルキルカルボニルのヘテロシクロアルキルは、それぞれ C_{1-2} アルキルおよびオキソからなる群から独立して選択される1～2個の置換基によって置換されていてもよい）からなる群から独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい）または4～5員のヘテロシクロアルキル（該ヘテロシクロアルキルは、1～2個のハロゲンによって置換されていてもよい）であり、

Lが、 C_{1-4} アルキレン（該アルキレンは、 C_{1-2} アルキルおよびヒドロキシからなる群から独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい）であり、ここにおいて、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルであるとき、 R^1 とL上の炭素原子が一緒になって、 R^1 が結合する窒素原子と共に4～6員の飽和複素環を形成してもよく、

R^3 が、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル（該アルキルおよび該アルケニルは、それぞれハロゲン、 C_{4-6} シクロアルキル（該シクロアルキルは、1～2個の

10

20

30

40

50

ハロゲンによって置換されていてもよい)、4～6員のヘテロシクロアルキル(該ヘテロシクロアルキルは、 C_{1-2} アルキルおよびオキソからなる群から独立して選択される1～2個の置換基によって置換されていてもよい)、 C_{6-10} アリーールおよび C_{6-10} アリーールオキシ(該アリーールおよび該アリーールオキシは、それぞれ1～2個のハロゲンによって置換されていてもよい)からなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニル、4～6員のヘテロシクロアルキル(該シクロアルキル、該シクロアルケニル、該ヘテロシクロアルキルは、1～3個のハロゲンによって置換されていてもよい)、 C_{6-10} アリーール(該アリーールは、ハロゲン、 C_{1-2} アルキル、 C_{1-2} アルコキシ(該アルキルおよび該アルコキシは、それぞれ1～2個の C_{1-2} アルコキシによって置換されていてもよい)、 C_{1-2} ハロアルキル、 C_{1-2} ハロアルコキシ、シアノおよび C_{1-2} アルコキシカルボニルからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)または6員のヘテロアリーール(該ヘテロアリーールは、ハロゲンおよび C_{1-2} ハロアルキルからなる群から独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい)であり、 R^4 が、水素、ハロゲンまたは C_{1-2} アルキルである、項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩；

[項18]

R^1 が、水素であり、

R^2 が、 C_{1-4} アルキル(該アルキルは、ヒドロキシおよび C_{1-2} アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい)または4～5員のヘテロシクロアルキル(該ヘテロシクロアルキルは、 C_{1-2} アルキルおよびオキソからなる群から独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい)であり、

Lが、 C_{1-3} アルキレン(該アルキレンは、 C_{1-2} アルキルおよびヒドロキシからなる群から独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい)であり、

R^3 が、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6員のヘテロシクロアルキル(該シクロアルキルおよび該ヘテロシクロアルキルは、1～3個のハロゲンによって置換されていてもよい)、フェニル(該フェニルは、ハロゲン、 C_{1-2} アルキル、 C_{1-2} アルコキシ、 C_{1-2} ハロアルキル、 C_{1-2} ハロアルコキシ、シアノおよび C_{1-2} アルコキシカルボニルからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)または6員のヘテロアリーール(該ヘテロアリーールは、1～2個の C_{1-2} ハロアルキルによって置換されていてもよい)であり、

R^4 が、水素である、項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩；

[項19]

R^1 が、 C_{1-4} アルキルであり、

R^2 が、 C_{1-4} アルキル(該アルキルは、ヒドロキシおよび C_{1-2} アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい)または4～5員のヘテロシクロアルキル(該ヘテロシクロアルキルは、 C_{1-2} アルキルおよびオキソからなる群から独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい)であり、

Lが、 C_{1-3} アルキレンであり、 R^1 のアルキルとL上の炭素原子が一緒になって、 R^1 が結合する窒素原子と共にアゼチジン、ピペリジンまたはピロリジンを形成しており、

R^3 が、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6員のヘテロシクロアルキル(該シクロアルキルおよび該ヘテロシクロアルキルは、1～3個のハロゲンによって置換されていてもよい)、フェニル(該フェニルは、ハロゲン、 C_{1-2} アルキル、 C_{1-2} アルコキシ、 C_{1-2} ハロアルキル、 C_{1-2} ハロアルコキシ、シアノおよび C_{1-2} アルコキシカルボニルからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)または6員のヘテロアリーール(該ヘテロアリーールは、1～2個の C_{1-2} ハロアルキルによって置換されていてもよい)であり、

10

20

30

40

50

R⁴ が、水素である、項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩；

[項 20]

以下の化合物群から選択される、項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：
3-（2-（（2-（メチルスルホニル）エチル）アミノ）エチル）-5-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）ベンゾ[d]オキサゾール-2（3H）-オン（実施例 14）；

（S）-2-（（2-（2-オキソ-5-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）ベンゾ[d]オキサゾール-3（2H）-イル）エチル）アミノ）プロパンアミド（実施例 16）；

2-（（2-（2-オキソ-5-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）ベンゾ[d]オキサゾール-3（2H）-イル）エチル）アミノ）アセトアミド（実施例 19）；

（R）-2-（（2-（2-オキソ-5-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）ベンゾ[d]オキサゾール-3（2H）-イル）エチル）アミノ）プロパンアミド（実施例 20）；

3-（2-（（2-（メチルスルホニル）エチル）アミノ）エチル）-5-（4-（トリフルオロメトキシ）フェニル）ベンゾ[d]オキサゾール-2（3H）-オン（実施例 34）；

3-（2-（オキセタン-3-イルアミノ）エチル）-5-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）ベンゾ[d]オキサゾール-2（3H）-オン（実施例 42）；

5-（4-フルオロフェニル）-4-メチル-3-（2-（（2-（メチルスルホニル）エチル）アミノ）エチル）ベンゾ[d]オキサゾール-2（3H）-オン（実施例 44）；

3-（2-メチル-3-（（2-（メチルスルホニル）エチル）アミノ）プロピル）-5-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）ベンゾ[d]オキサゾール-2（3H）-オン（実施例 67）；

5-（4-フルオロフェニル）-3-（2-ヒドロキシ-3-（（2-（メチルスルホニル）エチル）アミノ）プロピル）ベンゾ[d]オキサゾール-2（3H）-オン（実施例 70）；

5-（4-フルオロフェニル）-3-（3-（オキセタン-3-イルアミノ）プロピル）ベンゾ[d]オキサゾール-2（3H）-オン（実施例 72）；

3-（3-（（2-（メチルスルホニル）エチル）アミノ）プロピル）-5-フェニルベンゾ[d]オキサゾール-2（3H）-オン（実施例 75）；

5-（3-フルオロフェニル）-3-（3-（（2-（メチルスルホニル）エチル）アミノ）プロピル）ベンゾ[d]オキサゾール-2（3H）-オン（実施例 76）；

3-（3-（（2-（メチルスルホニル）エチル）アミノ）プロピル）-5-（4-（トリフルオロメトキシ）フェニル）ベンゾ[d]オキサゾール-2（3H）-オン（実施例 84）；

5-（4-フルオロフェニル）-3-（3-（（2-（メチルスルホニル）エチル）アミノ）プロピル）ベンゾ[d]オキサゾール-2（3H）-オン（実施例 88）；

3-（3-（（2-（メチルスルホニル）エチル）アミノ）プロピル）-5-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）ベンゾ[d]オキサゾール-2（3H）-オン（実施例 92）；

3-（3-（（2-（メチルスルホニル）エチル）アミノ）プロピル）-5-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）ベンゾ[d]オキサゾール-2（3H）-オン（実施例 93）；

5-（4-フルオロフェニル）-4-メチル-3-（3-（（2-（メチルスルホニル）エチル）アミノ）プロピル）ベンゾ[d]オキサゾール-2（3H）-オン（実施例 99）；

5-（4, 4-ジフルオロシクロヘキシル）-3-（2-（（2-（メチルスルホニル）エチル）アミノ）エチル）ベンゾ[d]オキサゾール-2（3H）-オン（実施例 100）

10

20

30

40

50

）；

6-フルオロ-3-(2-(2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)エチル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(実施例101)；

3-(2-(2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)エチル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(実施例102)；

5-シクロブチル-3-(3-(2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)プロピル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(実施例111)；

5-シクロペンチル-3-(2-(2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)エチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(実施例118)；

5-ブチル-3-(3-(2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)プロピル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(実施例124)；

3-(3-(2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)プロピル)-7-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(実施例149)；

5-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)ブチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(実施例150)；

5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-3-(3-(2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)プロピル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(実施例155)；

5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-3-(1-(2-(メチルスルホニル)エチル)アゼチジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(実施例156)；

5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-3-(2-(2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)エチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(実施例157)；

5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-3-(4-(2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)ブチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(実施例158)；

5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-3-(1-(2-(メチルスルホニル)エチル)ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(実施例159)；

2-(3-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-3(2H)-イル)アゼチジン-1-イル)アセトアミド(実施例162)；

2-(4-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-3(2H)-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド(実施例163)；または

5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-3-(3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)プロピル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(実施例165)；

[項21]

以下の化合物群から選択される、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

5-(4-フルオロフェニル)-3-(2-ヒドロキシ-3-(2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)プロピル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(実施例70)；

5-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)プロピル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(実施例88)；

3-(3-(2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)プロピル)-5-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

10

20

30

40

50

(実施例 93) ;

5-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-(2-((2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)エチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(実施例100)

3-(2-((2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)エチル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(実施例102) ;

5-シクロブチル-3-(3-((2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)プロピル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(実施例111) ;

3-(3-((2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)プロピル)-7-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(実施例149) ;

5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-3-(3-((2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)プロピル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(実施例155) ;

5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-3-(2-((2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)エチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(実施例157) ;

5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-3-(1-(2-(メチルスルホニル)エチル)ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(実施例159) ;

2-(4-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-3(2H)-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド(実施例163) ; または

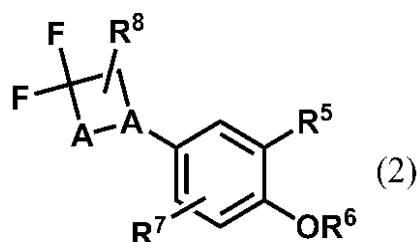
5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-3-(3-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)プロピル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(実施例165) ;

[項22]

下記式(2) ;

【0012】

【化3】



[式(2)中、

R⁵は、ニトロ、アミノ(該アミノは、C₁-4アルキルオキシカルボニル、フェニルメチル、フェニルメチルオキシカルボニル(該フェニルメチル、該フェニルメチルオキシカルボニルにおけるフェニルメチル部分は、ハロゲン、C₁-2アルキルおよびC₁-2アルコキシからなる群から独立して選択される1~6個の置換基で置換されていてもよい)、フルオレニルメチルカルボニル、ベンゼンスルホニル(該ベンゼンスルホニルは、ニトロによって1~2個置換されていてもよい)からなる群から独立して選択される1~2個の置換基によって置換されていてもよい)またはフタルイミド(該フタルイミドのフェニル部分は、C₁-2アルキルによって1~3個置換されていてもよい)であり、

R⁶は、水素またはC₁-2アルキル(該アルキルは、C₁-2アルコキシ、フェニルおよび4-メトキシフェニルからなる群から独立して選択される1~2個の置換基で置換されていてもよい)であり、

10

20

30

40

50

R^7 は、水素または C_{1-2} アルキルであり、
 R^8 は、ヨウ素、臭素、塩素または水素であり、ここにおいて、 R^8 がヨウ素、臭素または塩素であるとき、置換可能な位置に 1～2 個置換していてもよく、

$A-A$ は、 $C-C$ または $C=C$ である]

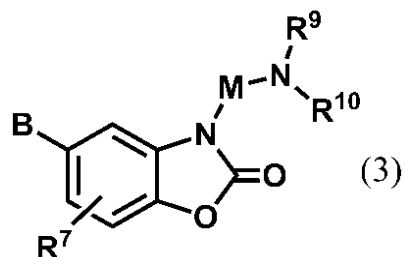
で表される化合物またはその塩；

[項 2 3]

下記式 (3)；

【0013】

【化 4】



10

[式 (3) 中、

R^7 は、水素または C_{1-2} アルキルであり、

R^9 は、 C_{1-4} アルキルオキシカルボニル、フェニルメチルオキシカルボニル（該フェニルメチルオキシカルボニルのフェニルメチル部分は、 C_{1-2} アルキルおよび C_{1-2} アルコキシからなる群から独立して選択される 1～6 個の置換基で置換されていてもよい）、フルオレニルメチルカルボニルまたはベンゼンスルホニル（該ベンゼンスルホニルは、ニトロによって 1～2 個置換されていてもよい）であり、

20

R^{10} は、水素または C_{1-2} アルキルであり、ここにおいて、 R^9 および R^{10} が一緒になって、 R^9 および R^{10} が結合する窒素原子と共にフタルイミド（該フタルイミドのフェニル部分は、 C_{1-2} アルキルによって 1～3 個置換されていてもよい）を形成してもよく、

M は、 C_{1-4} アルキレンであり、ここにおいて、 R^{10} が C_{1-2} アルキルであるとき、 R^{10} と M 上の炭素原子が一緒になって、 R^{10} が結合する窒素原子と共に 4～6 員の飽和複素環を形成してもよく、

30

B は、ハロゲンである]

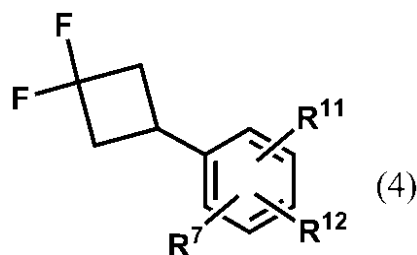
で表される化合物またはその塩；

[項 2 4]

下記式 (4)；

【0014】

【化 5】



40

[式 (4) 中、

R^7 は、水素、または C_{1-2} アルキルであり、

R^{11} および R^{12} は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-4} アルキル（該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシまたはフェニルによって置換されていてもよい）、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルコキシ、ニトロ、アミノ（該アミノは、 C_{1-4} アルキルオキシカルボニル、フェニルメチル、フェニルメチルオキシカルボニル（該フェニルメチルおよ

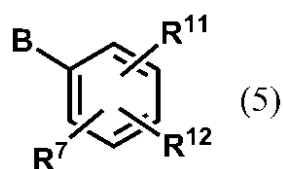
50

び該フェニルメチルオキシカルボニルにおけるフェニルメチル部分は、ハロゲン、 C_{1-2} アルキルおよび C_{1-2} アルコキシからなる群から独立して選択される1～6個の置換基で置換されていてもよい)、フルオレニルメチルカルボニル、ベンゼンスルホニル(該ベンゼンスルホニルは、ニトロによって1～2個置換されていてもよい)からなる群から独立して選択される1～2個の置換基によって置換されていてもよい)、フタルイミド(該フタルイミドのフェニル部分は、 C_{1-2} アルキルによって1～3個置換されていてもよい)または C_{1-2} アルコキシ(該アルコキシにおけるアルキル部分は、 C_{1-2} アルコキシ、フェニルおよび4-メトキシフェニルからなる群から独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい)であり、ここにおいて、 R^{11} および R^{12} が互いにオルト位である場合は、 R^{11} と R^{12} がフェニルと一緒に becoming ベンズオキサゾロン環、インドール環またはインダゾール環を形成してもよい]

で表される化合物またはその塩の製造方法であって、下記式(5)

【0015】

【化6】



10

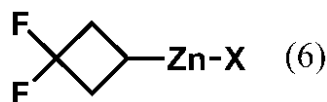
20

[式(5)中、

R^7 、 R^{11} および R^{12} は、上記式(4)と同じであり、
Bは、ハロゲンである]で表される化合物と、下記式(6)

【0016】

【化7】



[式(6)中、

Xは、ヨウ素、臭素または塩素である]で表される化合物を、パラジウム触媒を用いてカップリングさせる工程を含む製造方法。

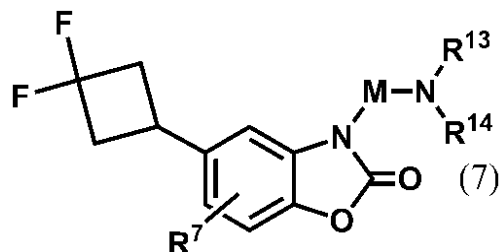
30

[項25]

下記式(7)；

【0017】

【化8】



40

[式(7)中、

R^7 は、水素または C_{1-2} アルキルであり、

R^{13} は、 C_{1-4} アルキルオキシカルボニル、フェニルメチル、フェニルメチルオキシカルボニル(該フェニルメチルおよび該フェニルメチルオキシカルボニルにおけるフェニルメチル部分は、ハロゲン、 C_{1-2} アルキルおよび C_{1-2} アルコキシからなる群から独立して選択される1～6個の置換基で置換されていてもよい)、フルオレニルメチルカルボニル、ベンゼンスルホニル(該ベンゼンスルホニルは、ニトロによって1～2個置

50

換されていてもよい)であり、

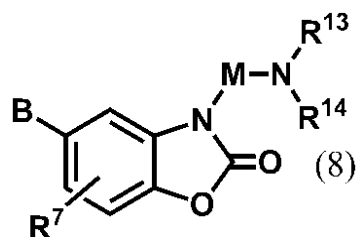
R^{1-4} は、水素、 C_{1-2} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシカルボニル、フェニルメチル、フェニルメチルオキシカルボニル(該フェニルメチルおよび該フェニルメチルオキシカルボニルにおけるフェニルメチル部分は、ハロゲン、 C_{1-2} アルキルおよび C_{1-2} アルコキシからなる群から独立して選択される1~6個の置換基で置換されていてもよい)、フルオレニルメチルカルボニルまたはベンゼンスルホニル(該ベンゼンスルホニルは、ニトロによって1~2個置換されていてもよい)であり、ここにおいて、 R^{1-3} および R^{1-4} が一緒になって、 R^{1-3} および R^{1-4} が結合する窒素原子と共にフタルイミド(該フタルイミドのフェニル部分は、 C_{1-2} アルキルによって1~3個置換されていてもよい)を形成してもよく、

Mは、 C_{1-4} アルキレンであり、ここにおいて、 R^{1-4} が C_{1-2} アルキルであるとき、 R^{1-4} とM上の炭素原子が一緒になって、 R^{1-4} が結合する窒素原子と共に4~6員の飽和複素環を形成してもよい]

で表される化合物またはその塩の製造方法であって、下記式(8)

【0018】

【化9】

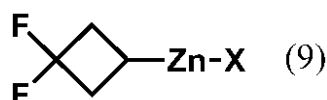


[式(8)中、

R^7 、 R^{1-3} 、 R^{1-4} およびMは、上記式(7)と同じであり、Bは、ハロゲンである]で表される化合物と、下記式(9)

【0019】

【化10】



[式(9)中、

Xは、ヨウ素、臭素または塩素である]で表される化合物を、パラジウム触媒を用いてカップリングさせる工程を含む製造方法。

[項26]

請求項1~21のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物；

[項27]

請求項1~21のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、Nav1.7(SCN9A)、Nav1.8(SCN10A)またはNav1.7およびNav1.8の両方が関与する疾病の治療薬；

[項28]

請求項1~21のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、Nav1.7(SCN9A)が関与する疾病の治療薬；

[項29]

請求項1~21のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、Nav1.8(SCN10A)が関与する疾病の治療薬；

[項30]

請求項1~21のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成

10

20

30

40

50

分として含有する神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、小径線維ニューロパチー、肢端紅痛症、発作性激痛症、排尿障害または多発性硬化症の治療薬；

〔項 3 1〕

請求項 1～2 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、N a v 1 . 7 (S C N 9 A)、N a v 1 . 8 (S C N 1 0 A) または N a v 1 . 7 および N a v 1 . 8 の両方が関与する疾病の治療薬と、抗てんかん薬、抗うつ薬、麻薬性鎮痛薬、抗炎症薬、還元酵素阻害剤、プロスタグランジン誘導体製剤から選択される少なくとも 1 種以上の薬剤とを組み合わせるなる医薬；

〔項 3 2〕

神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、小径線維ニューロパチー、肢端紅痛症、発作性激痛症、排尿障害または多発性硬化症の治療薬を製造するための、請求項 1～2 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用；

〔項 3 3〕

治療が必要な患者に、治療上の有効量の請求項 1～2 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを特徴とする、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、小径線維ニューロパチー、肢端紅痛症、発作性激痛症、排尿障害または多発性硬化症を治療するための方法。

【発明の効果】

【0 0 2 0】

本発明により、新規ベンズオキサゾロンまたはそれらの薬学的に許容される塩を含む N a v 1 . 7 および／または N a v 1 . 8 の阻害剤が提供される。本発明の化合物は、N a v 1 . 7 (S C N 9 A) あるいは N a v 1 . 8 (S C N 1 0 A)、またはその両方が関与する病態全般に対する治療薬または予防薬として有用であり、具体的には、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、小径線維ニューロパチー、肢端紅痛症、発作性激痛症、排尿障害または多発性硬化症等の患者に適用可能である。

【発明を実施するための形態】

【0 0 2 1】

以下に、本発明をさらに詳細に説明する。本明細書において「置換基」の定義における炭素の数を、例えば、「C₁₋₆」などと表記する場合もある。具体的には、「C₁₋₆ アルキル」なる表記は、炭素数 1 から 6 のアルキルと同義である。また、本明細書において、「置換されていてもよい」または「置換されている」なる用語を特に明示していない置換基については、「非置換」の置換基を意味する。例えば、「C₁₋₆ アルキル」とは、「非置換 C₁₋₆ アルキル」であることを意味する。

【0 0 2 2】

また、本明細書における置換基の説明において、「基」なる用語を省略する場合もある。尚、「置換されていてもよい」で定義される場合において、置換基が存在するときの置換基の数は、置換可能であれば特に制限はなく、1 または複数である。すなわち、該当する基における置換可能な炭素原子、又は炭素原子および窒素原子上における置換可能な数の置換基によって置換されていてもよい事を示す。また、特に指示した場合を除き、各々の基の説明はその基が他の基の一部分または置換基である場合にも該当する。

【0 0 2 3】

「ハロゲン」としては、例えばフッ素、塩素、臭素またはヨウ素等が挙げられる。好ましくは、フッ素または塩素である。

【0 0 2 4】

「C₁₋₂ アルキル」、「C₁₋₄ アルキル」、「C₁₋₆ アルキル」とは、それぞれ、炭素数が 1～2 個、1～4 個、1～6 個の直鎖状または分枝鎖状の飽和炭化水素基を意味する。例えば、「C₁₋₂ アルキル」としては、メチル、エチルが挙げられ、「C₁₋₄ アルキル」としては、「C₁₋₂ アルキル」に加え n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルが挙げられ、「C₁₋₆ アルキル」としては、「C₁₋₄ アルキル」に加え、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、

n-ヘキシル、ならびにそれらの構造異性体が挙げられる。当該「C₁-6アルキル」または「C₁-4アルキル」としては、C₁-3アルキルが好ましく、メチルおよびエチルがより好ましい。「C₁-2アルキル」としては、メチル、エチルが好ましい。「置換されていてもよいC₁-4アルキル」における置換基は、下記置換基群[A]から選択され、置換可能な位置にそれぞれ独立して1~3個置換されていてもよい。

【0025】

「C₃-6シクロアルキル」、「C₄-6シクロアルキル」、「C₃-7シクロアルキル」とは、それぞれ、炭素数3~6個、4~7個、3~7個を有する、環状の飽和炭化水素基を意味する。「C₃-6シクロアルキル」または「C₃-7シクロアルキル」として好ましくは、炭素数3~6個の「C₃-6シクロアルキル」である。「C₄-6シクロアルキル」として好ましくは、炭素数4~6個のシクロアルキルである。「C₃-6シクロアルキル」の具体例としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられ、「C₃-7シクロアルキル」としては、上記に加えシクロヘプチル等が挙げられる。「C₄-6シクロアルキル」の具体例としては、例えば、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられる。「置換されていてもよいC₃-7シクロアルキル」における置換基は、下記置換基群[B]から選択され、置換可能な位置にそれぞれ独立して1~3個置換されていてもよい。

10

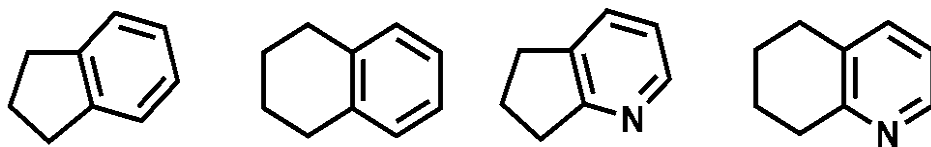
【0026】

前記「C₃-7シクロアルキル」には、「C₃-7シクロアルキル」と、フェニルまたは5員もしくは6員の窒素、硫黄または酸素から選ばれるヘテロ原子を1個または同一または異なって2個以上（例えば2~4個）含有する環とが縮環した2環式の基も包含される。該基の具体例としては、例えば、下記式で表される基等が挙げられる。

20

【0027】

【化11】



(式中、結合位置は、シクロアルキル環の炭素原子上であり、化学的に結合可能な任意の位置である。)

30

【0028】

「C₆-10アリール」とは、炭素数6~10個を有する芳香族炭化水素基を意味する。好ましくはフェニルである。「C₆-10アリール」の具体例としては、例えば、フェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチル等が挙げられる。「置換されていてもよいC₆-10アリール」における置換基は、下記置換基群[B]から選択され、置換可能な位置にそれぞれ独立して1~3個置換されていてもよい。

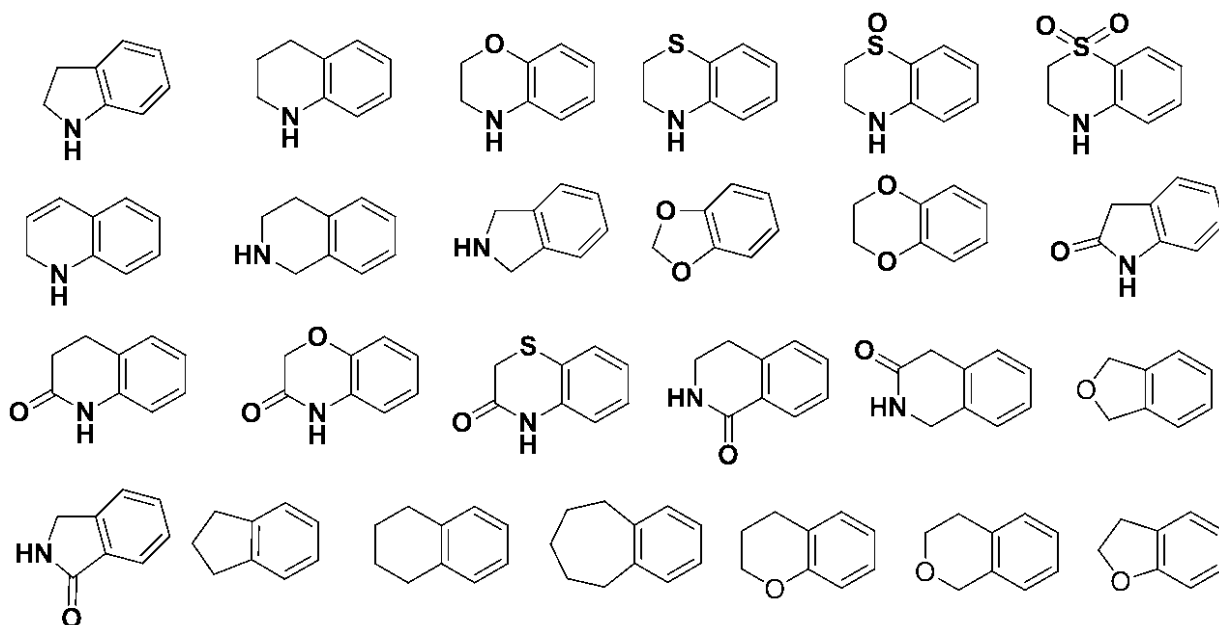
【0029】

前記「C₆-10アリール」には、「フェニル」と、窒素、硫黄または酸素から選ばれるヘテロ原子を1個または同一または異なって2個以上（例えば2~4個）含有する5もしくは6員の環、または5~7員のシクロアルキル環（例えばシクロペンタン、シクロヘキサンまたはシクロヘプタン）とが縮環した基も包含される。該基の具体例としては、例えば、下記式で表される基等が挙げられる。

40

【0030】

【化 1 2】



10

【0031】

(式中、結合位置は、芳香環の炭素原子上であり、化学的に結合可能な任意の位置である。)

20

【0032】

「4～7員のヘテロシクロアルキル」「4～6員のヘテロシクロアルキル」「4～5員のヘテロシクロアルキル」とは、環を構成する原子として炭素に加えて、窒素、硫黄または酸素から選ばれるヘテロ原子を1個または同一または異なって2個以上（例えば2～4個）含有する、それぞれ、4～7員、4～6員、4～5員の飽和の環状基を意味し、一部不飽和であるものも含まれる。「4～7員のヘテロシクロアルキル」「4～6員のヘテロシクロアルキル」として好ましくは、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ-2H-ピラニルである。「4～5員のヘテロシクロアルキル」として好ましくは、ピロリジニル、テトラヒドロフラニルである。「置換されていてもよい4～7員のヘテロシクロアルキル」における置換基は、下記置換基群〔C〕から選択され、置換可能な位置にそれぞれ独立して1～3個置換されていてもよい。

30

【0033】

「4～7員のヘテロシクロアルキルカルボニル」とは、前述の「4～7員のヘテロシクロアルキル」で置換されたカルボニル基を意味し、具体的には、ピロリジニルカルボニル、ピペリジニルカルボニル、ピペラジニルカルボニルが挙げられる。好ましくはピペラジニルカルボニルが挙げられる。「置換されていてもよい4～7員のヘテロシクロアルキルカルボニル」における置換基は、下記置換基群〔C〕から選択され、置換可能な位置にそれぞれ独立して1～3個置換されていてもよい。

【0034】

「C₄₋₆シクロアルケニル」、「C₄₋₇シクロアルケニル」とは、1個以上の2重結合を有する、それぞれ、炭素数4～6個、4～7個を有する環状の炭化水素基を意味する。「C₄₋₆シクロアルケニル」として具体的には、シクロペンテニル、シクロヘキセニルが挙げられ、「C₄₋₇シクロアルケニル」としては上記に加え、シクロヘプテニルが挙げられる。好ましくはシクロヘキセニルが挙げられる。

40

【0035】

「5～10員のヘテロアリール」とは、環を構成する原子として炭素に加えて、窒素、硫黄または酸素から選ばれるヘテロ原子を1個または同一または異なって2個以上（例えば2～4個）含有する単環式もしくは多環式の芳香族基を意味する。好ましくは5または6員の単環式ヘテロアリールである。

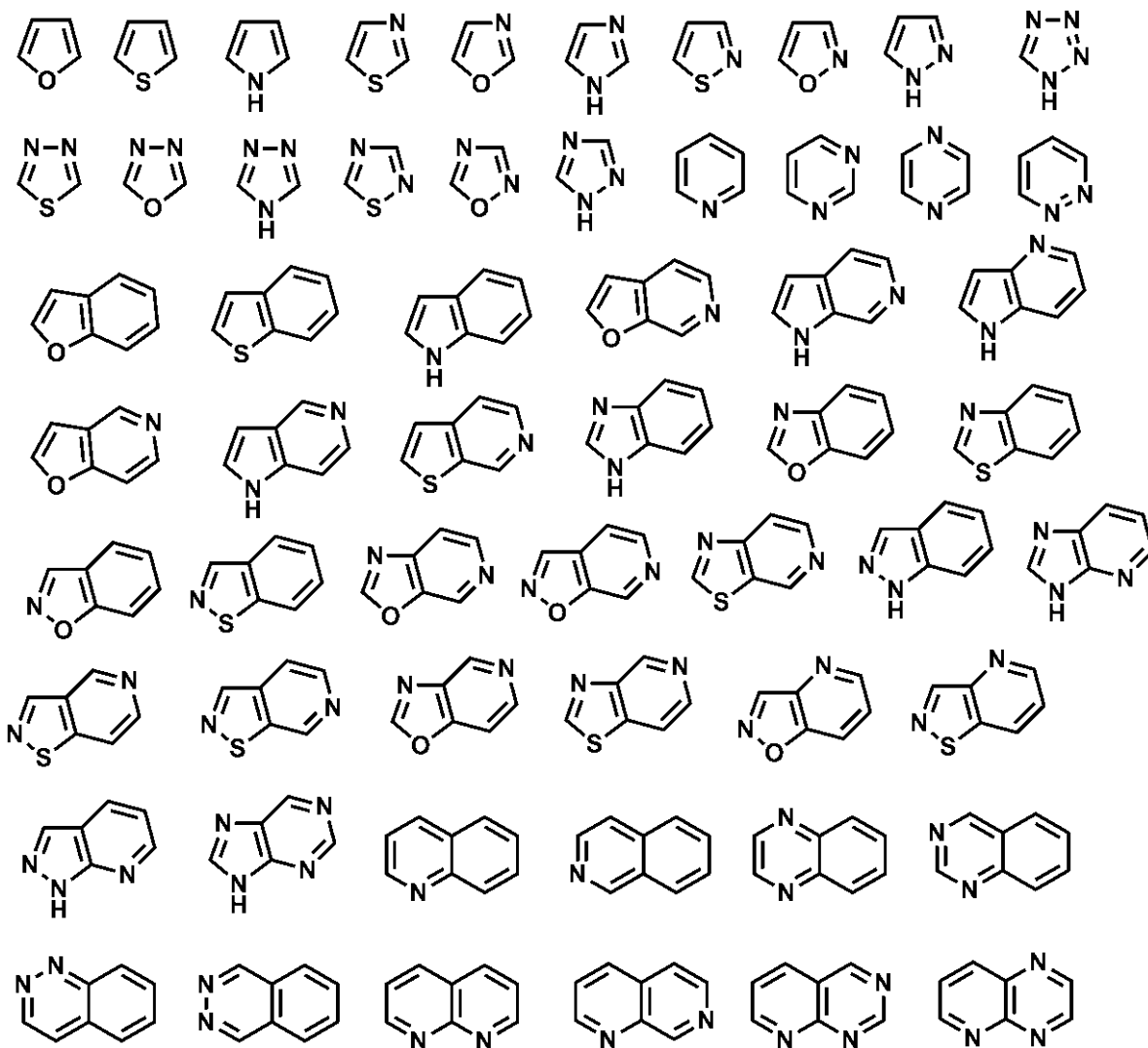
50

【0036】

前記5～10員のヘテロアリアルールのうち、多環式ヘテロアリアルールには、単環式ヘテロアリアルールと芳香環（例えばベンゼン、ピリジンなど）または非芳香族環（例えばシクロヘキシルなど）とが縮環したものも包含される。「5～10員のヘテロアリアルール」の具体例としては、例えば、下記式で表される基が挙げられる。中でも好ましくは、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニルである。

【0037】

【化13】



10

20

30

【0038】

（式中、単環式ヘテロアリアルールにおける結合位置は、化学的に結合可能な任意の位置である。また、多環式ヘテロアリアルールにおける結合位置は、ヘテロアリアルール環上であり、化学的に結合可能な任意の位置である。）

40

【0039】

「4～6員の飽和複素環」、「4～7員の飽和複素環」とは、環を構成する原子として炭素に加えて、窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を1個または同一または異なって2～3個有する、それぞれ、4～6員、4～7員の環状飽和炭化水素基を意味する。「4～6員の飽和複素環」の具体例としては、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、テトラヒドロフランニル、アゼチジニル等が挙げられ、「4～7員の飽和複素環」としては上記に加え、アゼパニル等が挙げられる。「4～6員の飽和複素環」または「4～7員の飽和複素環」として好ましくは、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニルである。

【0040】

50

「 C_{1-2} アルコキシ」、「 C_{1-4} アルコキシ」とは、それぞれ、前記「 C_{1-2} アルキル」、「 C_{1-4} アルキル」で置換されたオキシ基を意味する。「 C_{1-2} アルコキシ」の具体例としては、メトキシ、エトキシが挙げられ、「 C_{1-4} アルコキシ」としては上記に加え、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等が挙げられる。「 C_{1-2} アルコキシ」として好ましくは、メトキシ、エトキシが挙げられ、「 C_{1-4} アルコキシ」として好ましくは、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシが挙げられる。「置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ」における置換基は、下記置換基群 [A] から選択され、置換可能な位置にそれぞれ独立して1～3個置換されていてもよい。

【0041】

「 C_{1-2} ハロアルキル」、「 C_{1-4} ハロアルキル」とは、それぞれ、ハロゲンで置換された C_{1-2} アルキル基、 C_{1-4} アルキル基を意味する。「 C_{1-2} ハロアルキル」、「 C_{1-4} ハロアルキル」の具体例としては、トリフルオロメチル、フルオロエチル、トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル等が挙げられる。中でも好ましくは、トリフルオロメチルである。

【0042】

「 C_{1-2} ハロアルコキシ」、「 C_{1-4} ハロアルコキシ」とは、それぞれ、前記「 C_{1-2} ハロアルコキシ」、「 C_{1-4} ハロアルキル」で置換されたオキシ基を意味する。「 C_{1-2} ハロアルコキシ」、「 C_{1-4} ハロアルコキシ」の具体例としては、トリフルオロメチルオキシ、1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチルオキシ、ジフルオロメチルオキシ等が挙げられる。中でも好ましくは、トリフルオロメチルである。

【0043】

「 C_{6-10} アリールオキシ」とは、前記「 C_{6-10} アリール」で置換されたオキシ基を意味する。「 C_{6-10} アリールオキシ」の具体例としては、例えばフェニルオキシ、ナフチルオキシ等が挙げられ、好ましくはフェニルオキシである。「置換されていてもよい C_{6-10} アリールオキシ」における置換基は、下記置換基群 [B] から選択され、置換可能な位置にそれぞれ独立して1～3個置換されていてもよい。

【0044】

「 C_{1-3} アルキレン」、「 C_{1-4} アルキレン」、「 C_{1-6} アルキレン」とは、それぞれ、炭素数が1～3、1～4、1～6の、直鎖または分岐鎖の炭素リンカーを意味する。「 C_{1-3} アルキレン」の具体例としては、メチレン、エチレン、プロピレンが挙げられ、「 C_{1-4} アルキレン」としては、「 C_{1-3} アルキレン」に加え、2-メチルプロピレン、ブチレン等が挙げられ、「 C_{1-6} アルキレン」としては、「 C_{1-4} アルキレン」に加え、2, 2-ジメチルプロピレン、ペンチレン、ヘキシレン等が挙げられる。好ましくはエチレン、プロピレンである。

【0045】

「 C_{2-4} アルケニル」、「 C_{2-6} アルケニル」とは、それぞれ、1個以上の二重結合を有する炭素数が2～4個、2～6個の、直鎖状または分枝鎖状の不飽和の脂肪族炭化水素基を意味する。好ましくは「 C_{2-3} アルケニル」である。「 C_{2-4} アルケニル」の具体例としては、例えば、エテニル、プロベニル、クロチル、ブテニルが挙げられ、「 C_{2-6} アルケニル」としては、上記に加え、ペンテニルおよびヘキセニル等、ならびにそれらの構造異性体や幾何異性体が挙げられる。なお、当該「 C_{2-6} アルケニル」における結合手は不飽和炭素原子上にあることが好ましく、例えば、1-エテニルまたは1-プロベニルが挙げられる。

【0046】

「 C_{2-6} アルキニル」とは、1個以上の三重結合を有する炭素数が2～6個の直鎖状または分枝鎖状の不飽和の脂肪族炭化水素基を意味する。好ましくは「 C_{2-3} アルキニル」である。「 C_{2-6} アルキニル」の具体例としては、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、およびヘキシニル等、ならびにそれらの構造異性体が挙げられる。なお、当該「 C_{2-6} アルキニル」における結合手は不飽和炭素原子上にあることが好

10

20

30

40

50

ましく、例えば、1-エチニルまたは1-プロピニルが挙げられる。

【0047】

「C₁₋₂アルキルスルホニル」、「C₁₋₄アルキルスルホニル」とは、それぞれ、前記「C₁₋₂アルキル」、「C₁₋₄アルキル」で置換されたスルホニル基を意味する。「C₁₋₂アルキルスルホニル」の具体例としては、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルが挙げられ、「C₁₋₄アルキルスルホニル」としては、上記に加え、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル等が挙げられる。好ましくはメチルスルホニルである。

【0048】

「C₁₋₄アルキルチオ」とは、前記「C₁₋₄アルキル」で置換されたチオ基を意味する。「C₁₋₄アルキルチオ」の具体例としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ等が挙げられ、好ましくはメチルチオである。

10

【0049】

上記の置換基群 [A]、[B] および [C] を以下に示す。

[A] : C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ

[B] : ハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ

[C] : C₁₋₄アルキル、ハロゲン、オキソ、ヒドロキシ

【0050】

上記の置換基群 [A] として好ましくは、C₁₋₂アルコキシまたはC₁₋₂ハロアルコキシであり、[B] として好ましくは、フッ素、C₁₋₂アルキル、C₁₋₂ハロアルキル、C₁₋₂アルコキシまたはC₁₋₄ハロアルコキシであり、[C] として好ましくは、C₁₋₂アルキル、フッ素またはオキソである。

20

【0051】

前記式 (1) で表される本発明の化合物を更に具体的に開示するため、式 (1) において用いられる各種記号につき、その好適な具体例を挙げて更に詳細に説明する。

【0052】

R¹ および R² として好ましくは、それぞれ独立して、水素、C₁₋₆アルキル（該アルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルスルホニル、アミノカルボニル（該アミノカルボニルのアミノ部分は、置換されていてもよいC₁₋₄アルキルによってモノまたはジ置換されていてもよい）、置換されていてもよい4~7員のヘテロシクロアルキルおよび置換されていてもよい4~7員のヘテロシクロアルキルカルボニルからなる群から独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい）または4~7員のヘテロシクロアルキル（該ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、およびC₁₋₄アルコキシからなる群から独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい）であり、より好ましくは、それぞれ独立して、水素、C₁₋₄アルキル（該アルキルは、ヒドロキシ、C₁₋₂アルキルスルホニル、アミノカルボニル（該アミノカルボニルのアミノ部分は、C₁₋₂アルキルによってモノ置換されていてもよい）、置換されていてもよい4~5員のヘテロシクロアルキルおよび置換されていてもよい4~6員のヘテロシクロアルキルカルボニルからなる群から独立して選択される1~2個の置換基で置換されていてもよい）または4~5員のヘテロシクロアルキル（該ヘテロシクロアルキルは、1~2個のハロゲンによって置換されていてもよい）であり、さらに好ましくは、それぞれ独立して、水素またはC₁₋₄アルキル（該アルキルは、ヒドロキシおよびC₁₋₂アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される1~2個の置換基で置換されていてもよい）または4~5員のヘテロシクロアルキル（該ヘテロシクロアルキルは、C₁₋₂アルキルおよびオキソからなる群から独立して選択される1~2個の置換基で置換されていてもよい）である。

30

40

R¹ および R² の好ましい具体例としては、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ジメチルアミノカルボニルメチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、2-メチ

50

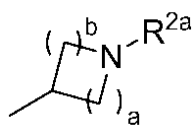
ルスルホニルエチル、2-エチルスルホニルエチル、2-オキソイミダゾリジニルエチル、2-イソプロピルスルホニルエチル、アミノカルボニルメチル、1-アミノカルボニルエチル、1-アミノカルボニル-1-メチルエチル、4-メチルピペラジニルカルボニルメチル、2-メチルスルホニル-2-メチルプロピル、3-メチルスルホニルプロピルが挙げられ、中でも好ましくは水素、ジメチルアミノカルボニルメチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、2-メチルスルホニルエチルである。

【0053】

Lとして好ましくは、 C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシおよび C_{1-4} アルコキシからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい）であり、より好ましくは、 C_{1-4} アルキレン（該アルキレンは、 C_{1-2} アルキルおよびヒドロキシからなる群から独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい）である。また、 R^1 が C_{1-6} アルキルであるとき、 R^1 とL上の炭素原子が一緒になって、 R^1 が結合する窒素原子と共に下記式（10）

【0054】

【化14】



(10)

（式中、 a は、1、2または3であり、 b は、1または2であり、 R^{2a} は前記〔1〕に記載の R^2 の定義と同義である。）で表される4～7員の飽和複素環を形成したものの好ましい。

上記式（10）中、 a として、好ましくは1、2または3であり、より好ましくは1または2である。

b として、好ましくは、1または2である。

R^{2a} として、好ましくは、ジメチルアミノカルボニルメチル、アミノカルボニルメチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、2-メチルスルホニルエチル、2-エチルスルホニルエチルが挙げられ、より好ましくは2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、2-メチルスルホニルエチル、アミノカルボニルメチルであり、最も好ましくは2-メチルスルホニルエチル、アミノカルボニルメチルである。

上記式（10）で表される4～7員の飽和複素環の好ましい具体例としては、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジルが挙げられる。

Lの好ましい具体例としては、エチレン、プロピレン、ブチレン、1-メチルプロピレン、2-メチルプロピレン、3-メチルプロピレン、2-ヒドロキシプロピレン、2,2-ジメチルプロピレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン、1,1-ジメチルエチレンが挙げられ、中でも好ましくは、エチレン、プロピレン、アゼチジニレン、ピペリジニレンが挙げられる。

Lのうち、上記式（10）を含むリンカーとして好ましい具体例としては、アゼチジニレン、アゼチジニルメチレン、ピペリジニレン、ピロリジニレンが挙げられる。

【0055】

R^3 として好ましくは、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル（該アルキルおよび該アルケニルは、それぞれハロゲン、置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル、置換されていてもよい4～7員のヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい C_{6-10} アリールおよび置換されていてもよい C_{6-10} アリールオキシからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{4-7} シクロアルケニル、4～7員のヘテロシクロアルキル（該シクロアルキル、該

シクロアルケニル、該ヘテロシクロアルキルは、それぞれ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキルおよびハロゲンからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい)、 C_{6-10} アリール (該アリールは、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、シアノおよび C_{1-4} アルコキシカルボニルからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい) または 5～10 員のヘテロアリール (該ヘテロアリールは、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシおよび C_{1-4} ハロアルコキシからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい) であり、より好ましくはハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル (該アルキルおよび該アルケニルは、それぞれハロゲン、置換されていてもよい C_{4-6} シクロアルキル、置換されていてもよい 4～6 員のヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい C_{6-10} アリールおよび置換されていてもよい C_{6-10} アリールオキシからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい)、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニル、4～6 員のヘテロシクロアルキル (該シクロアルキル、該シクロアルケニル、該ヘテロシクロアルキルは、1～3 個のハロゲンによって置換されていてもよい)、 C_{6-10} アリール (該アリールは、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-2} アルキル、 C_{1-2} ハロアルキル、置換されていてもよい C_{1-2} アルコキシ、 C_{1-2} ハロアルコキシ、シアノおよび C_{1-2} アルコキシカルボニルからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい) または 5～10 員のヘテロアリール (該ヘテロアリールは、ハロゲンおよび C_{1-2} ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1～2 個の置換基で置換されていてもよい) であり、更に好ましくは C_{3-6} シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキル (該シクロアルキル、該ヘテロシクロアルキルは、1～3 個のハロゲンによって置換されていてもよい)、 C_{6-10} アリール (該アリールは、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-2} アルキル、 C_{1-2} ハロアルキル、置換されていてもよい C_{1-2} アルコキシ、 C_{1-2} ハロアルコキシ、シアノおよび C_{1-2} アルコキシカルボニルからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい) または 5～10 員のヘテロアリール (該ヘテロアリールは、ハロゲンおよび C_{1-2} ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1～2 個の置換基で置換されていてもよい) である。

R^3 の好ましい具体例としては、水素、フッ素、塩素、臭素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、4-シアノフェニル、4-フルオロ-2-メチルフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、2-フルオロフェニル、フェノキシ、4-フルオロフェノキシ、4-フルオロフェニル、2-メトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、3, 5-ジフルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、4-フルオロフェニル、4-フルオロ-3-メチルフェニル、フェニル、トリフルオロメチル、4-メトキシフェニル、2-フェニルエチル、3-メトキシフェニル、4-ジフルオロメトキシフェニル、3, 4, 5-トリフルオロフェニル、2-メトキシ-4-トリフルオロメチルフェニル、2-ピリジル、5-フルオロピリジン-2-イル、2-トリフルオロメチルピリジン-5-イル、フェニルエチニル、4-フルオロフェニルメチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、3, 3-ジフルオロシクロブチル、5-メチルピリジン-2-イル、5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル、5-メトキシピリジン-2-イル、4-フルオロフェノキシメチル、4-メトキシエトキシ、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピラニルメチル、2-メチルプロピル、3-メチルブチル、4, 4-ジフルオロシクロヘキシルが挙げられ、中でも好ましくは、4-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、4-フルオロフェニル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 n -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、3, 3-ジフルオロシクロブチル、5-メチルピリジン-2-イル、5-トリフルオロメチルピリジン-2-

10

20

30

40

50

イル、5-メトキシピリジン-2-イル、テトラヒドロピラニル、4, 4-ジフルオロシクロヘキシルであり、最も好ましくは、4-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、4-フルオロフェニル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、3, 3-ジフルオロシクロブチル、5-メチルピリジン-2-イル、5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル、5-メトキシピリジン-2-イル、テトラヒドロピラニル、4, 4-ジフルオロシクロヘキシルである。

【0056】

R⁴として好ましくは、水素、ハロゲンまたはC₁ - C₂アルキルであり、より好ましくは水素である。

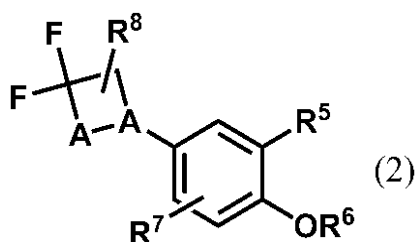
【0057】

10

前記式(2)で表される化合物を更に具体的に開示するため、式(2)において用いられる各種記号につき、その好適な具体例を挙げて詳細に説明する。

【0058】

【化15】



20

R⁵として好ましくは、ニトロ、アミノ(該アミノは、C₁ - C₄アルキルオキシカルボニル、フェニルメチル、フェニルメチルオキシカルボニル、フルオレニルメチルカルボニル、ベンゼンスルホニル(該ベンゼンスルホニルは、ニトロによって1~2個置換されていてもよい)からなる群から独立して選択される1~2個の置換基によって置換されていてもよい)またはフタルイミドであり、中でも好ましくは、ニトロまたはNH₂である。

R⁵の好ましい具体例としては、ニトロ、NH₂、C₁ - C₄アルキルオキシカルボニルアミノ、ベンジルアミノ、(ジベンジル)アミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、フルオレニルメチルカルボニルアミノ、2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ、4-ニトロベンゼンスルホニルアミノ、2, 4-ジニトロベンゼンスルホニルアミノ、フタルイミドが挙げられ、中でも好ましくは、ニトロ、NH₂、tert-ブトキシカルボニルアミノ、ベンジルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、2-ニトロベンゼンスルホニルアミノが挙げられる。

30

R⁶として、好ましくは、水素、メチル、エチル、メトキシメチル、ベンジル、4-メトキシベンジルであり、中でも好ましくは、メチル、エチル、ベンジルである。

R⁷として好ましくは、水素又はメチルであり、より好ましくは水素である。

R⁸として好ましくは、塩素または水素である。

A-Aは、C-CまたはC=Cであり、R⁸が、塩素である場合、A-Aとして好ましくはC=Cであり、R⁸が、水素である場合、A-Aとして好ましくはC-Cである。

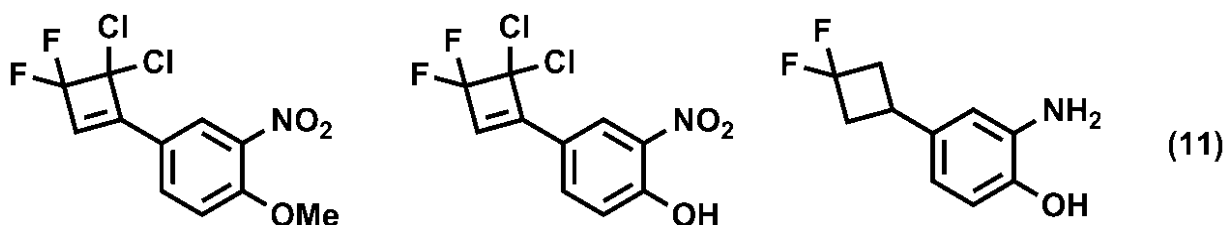
40

【0059】

前記式(2)で表される化合物としては、下記式(11)に示す化合物が好ましい。

【0060】

【化16】



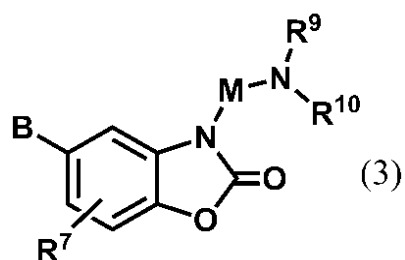
50

【0061】

前記式(3)で表される化合物を更に具体的に開示するため、式(3)において用いられる各種記号につき、その好適な具体例を挙げて詳細に説明する。

【0062】

【化17】



10

R⁷として好ましくは、水素またはメチルであり、より好ましくは水素である。

R⁹の具体例としては、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、フルオレニルメチルカルボニルまたは2-ニトロベンゼンスルホニルが挙げられ、好ましくは、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルである。

R¹⁰の具体例としては、水素、メチルであるか、R⁹およびR¹⁰が一緒になってフタルイミドが挙げられ、好ましくは水素である。

Mの具体例としては、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、アゼチジニレン、アゼチジニルメチレン、ピペリジニレン、ピロリジニレンが挙げられる。好ましくはエチレン、プロピレン、アゼチジニレン、ピペリジニレンであり、より好ましくはエチレンまたはプロピレンである。

20

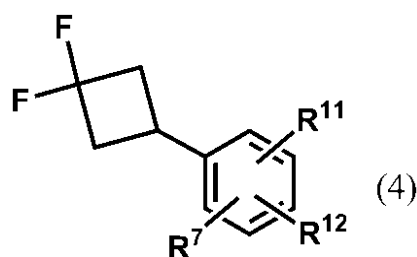
Bの具体例としては、ヨウ素、臭素、塩素またはフッ素が挙げられ、好ましくはヨウ素、臭素、塩素である。

【0063】

前記式(4)で表される化合物を更に具体的に開示するため、式(4)において用いられる各種記号につき、その好適な具体例を挙げて詳細に説明する。

【0064】

【化18】



30

R⁷として好ましくは、水素、またはメチルであり、より好ましくは水素である。

R¹¹およびR¹²における保護基のついたアミノとは、上記式(2)における定義と同じである。

40

R¹¹およびR¹²として好ましくは、それぞれ独立して、水素、C₁ - 4アルキル、ニトロ、アミノ(該アミノは、C₁ - 4アルキルオキシカルボニル、フェニルメチル、フェニルメチルオキシカルボニル、フルオレニルメチルカルボニル、ベンゼンスルホニル(該ベンゼンスルホニルは、ニトロによって1~2個置換されていてもよい)からなる群から独立して選択される1~2個の置換基によって置換されていてもよい)、フタルイミドまたはC₁ - 2アルコキシ(該アルコキシにおけるアルキル部分は、C₁ - 2アルコキシ、フェニルおよび4-メトキシフェニルからなる群から独立して選択される1~2個の置換基で置換されていてもよい)であるか、互いにオルト位に結合したR¹¹およびR¹²がフェニルと一緒に形成したベンゾオキサゾロン環、インドール環またはインダゾール環であり、中でも好ましくはニトロ、アミノ(該アミノは、C₁ - 4アルキルオキシ

50

カルボニル、フェニルメチルオキシカルボニル、からなる群から独立して選択される 1 ～ 2 個の置換基によって置換されていてもよい)、または C_{1-2} アルコキシ (該アルコキシにおけるアルキル部分は、 C_{1-2} アルコキシおよびフェニルからなる群から独立して選択される 1 ～ 2 個の置換基で置換されていてもよい) であるか、互いにオルト位に結合した R^{11} および R^{12} がフェニルと一緒に形成したベンズオキサゾロン環である。

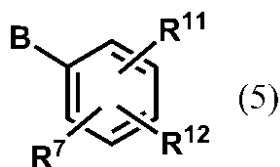
R^{11} および R^{12} の好ましい具体例としては、それぞれ独立して、水素、メチル、エチル、メトキシ、メトキシメトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、ベンジルオキシ、4-メトキシベンジルオキシ、tert-ブトキシカルボニルアミノ、ベンジルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノであるか、互いにオルト位に結合した R^{11} および R^{12} がフェニルと一緒に形成したベンズオキサゾロン、インドールまたはインダゾールが挙げられ中でも好ましくは、メトキシ、メトキシメトキシ、ベンジルオキシ、4-メトキシベンジルオキシ、tert-ブトキシカルボニルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノであるか、互いにオルト位に結合した R^{11} および R^{12} がフェニルと一緒に形成したベンズオキサゾロンであり、より好ましくは、メトキシ、ベンジルオキシ、tert-ブトキシカルボニルアミノであるか、 R^{11} および R^{12} が隣接してフェニルに置換して、フェニルと一緒に形成したベンズオキサゾロンである。

【0065】

前記式 (5) で表される化合物を更に具体的に開示するため、式 (5) において用いられる各種記号につき、その好適な具体例を挙げて詳細に説明する。

【0066】

【化19】



R^7 、 R^{11} および R^{12} は、上記式 (4) における定義と同じである。

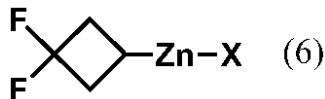
B は、上記式 (3) における定義と同じである。

【0067】

前記式 (6) で表される化合物を更に具体的に開示するため、式 (6) において用いられる記号につき、その好適な具体例を挙げて詳細に説明する。

【0068】

【化20】



X として好ましくはヨウ素または臭素であり、より好ましくは臭素である。

【0069】

上記式 (5) の化合物と上記式 (6) の化合物との反応において、その好適な反応条件を具体例を挙げて詳細に説明する。

化合物 (5) に対して、パラジウム触媒存在下に化合物 (6) を作用させることにより化合物 (4) を製造することができる。パラジウム触媒としては例えば、ビス(トリステルブチルホスフィン)パラジウム、ビス(トリスコートリルホスフィン)ジクロロパラジウム、ビス(トリスコートリルホスフィン)パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ジクロロパラジウム(アセトニトリル)、ビス(トリスコートリルホスフィン)ジクロロパラジウム、(1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム、PEPPSITM・IPr ((1, 3-ビス(2, 6

ージイソプロピルフェニル) イミダゾリデン) (3-クロロピリジル) パラジウム (I I) ジクロライド)、Pd-PEPPSITM-IPent ((1, 3-ビス(2, 6-ジイソペンチルフェニル) イミダゾリデン) (3-クロロピリジル) パラジウム (I I) ジクロライド) などの触媒が挙げられる。また、酢酸パラジウムや塩化パラジウムに対して、palladium reagents and catalysts, John Wiley & Sons Inc. (2004年)に記載されている配位子またはその類縁配位子から適切なものを選択して使用することもできる。パラジウム触媒として好ましくは、PEPPSITM・IPr、Pd-PEPPSITM-IPentであり、さらに好ましくは、Pd-PEPPSITM-IPentである。溶媒としては、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、メチルシクロペンチルエーテル、アニソールまたは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼンまたはキシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチルまたは酢酸メチル等のエステル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、またはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、またはそれらの混合物が挙げられる。溶媒として好ましくは、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、メチルシクロペンチルエーテルである。反応温度は、用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常約0℃～約250℃であり、好ましくは約20℃～約100℃である。反応時間は、通常1時間から72時間であり、好ましくは1時間から48時間である。

10

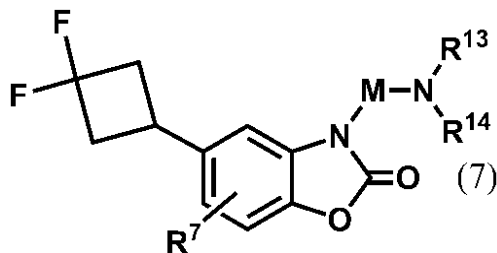
20

【0070】

前記式(7)で表される化合物を更に具体的に開示するため、式(7)において用いられる各種記号につき、その好適な具体例を挙げて詳細に説明する。

【0071】

【化21】



30

R⁷として好ましくは、水素またはメチルであり、より好ましくは水素である。

R¹³として好ましくは、C₁₋₄アルキルオキシカルボニル、フェニルメチルオキシカルボニル、フルオレニルメチルカルボニル、ベンゼンスルホニル(該ベンゼンスルホニルは、ニトロによって1～2個置換されていてもよい)であり、より好ましくはC₁₋₄アルキルオキシカルボニルまたはフェニルメチルオキシカルボニルである。R¹⁴として好ましくは、水素またはメチルである。

Mは、上記式(3)における定義と同じである。

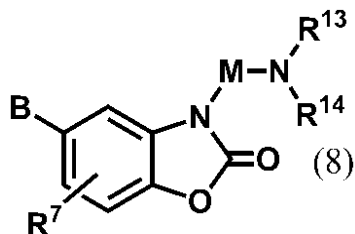
40

【0072】

下記式(8)表される化合物を更に具体的に開示するため、式(8)において用いられる各種記号につき、その好適な具体例を挙げて詳細に説明する。

【0073】

【化 2 2】



R^7 、 R^{13} および R^{14} は、上記式 (7) における定義と同じである。

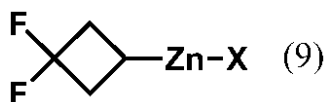
10

【0074】

前記式 (9) で表される化合物を更に具体的に開示するため、式 (9) において用いられる記号につき、その好適な具体例を挙げて詳細に説明する。

【0075】

【化 2 3】



X として好ましくはヨウ素または臭素であり、より好ましくは臭素である。

20

【0076】

上記式 (8) と上記式 (9) の化合物との反応において、その好適な反応条件を具体例を挙げて詳細に説明する。

化合物 (8) に対して、パラジウム触媒存在下に化合物 (9) を作用させることにより化合物 (7) を製造することができる。好ましい反応条件は、上記化合物 (5) と化合物 (6) との反応における条件と同じである。

【0077】

化合物 (1) の製造方法：

次に本発明の化合物の製造方法について以下に説明する。

【0078】

30

式 (1) で表される化合物は、公知化合物から、例えば以下に示す製造法 1 ～ 12 に示す方法、下記の製造法に類似の方法、又は当業者に周知の合成方法を適宜組み合わせて製造することができる。

【0079】

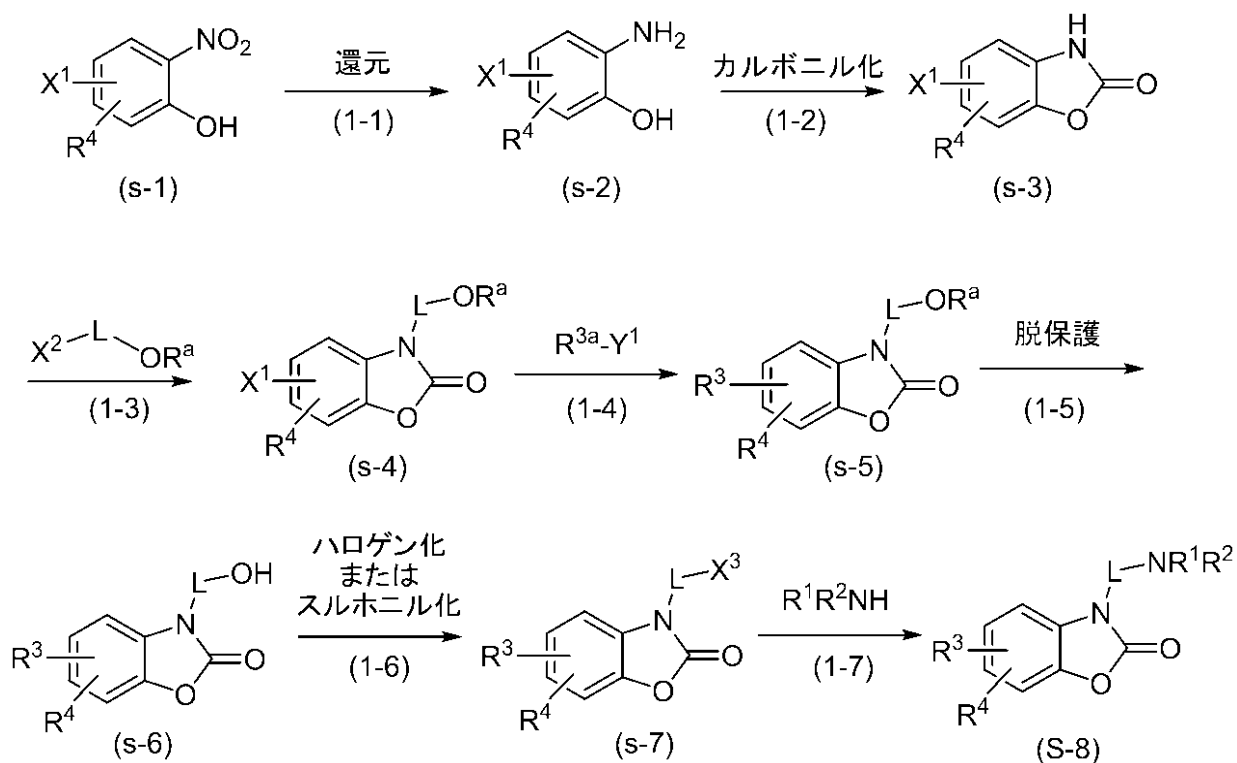
製造法 1：

式 (1) で表される化合物のうち、化合物 (S-8) またはその薬学的に許容される塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。ただし、 R^3 がハロゲンである場合は、 X^1 がハロゲンである化合物を用い、(1-4) の工程を経ないことにより製造される。製造法 2 ～ 7 においても同様である。

【0080】

40

【化 2 4】



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および L は、前記項1に定義されるとおりである。 X^1 、 X^2 および X^3 は、各々独立し、ハロゲン、トリフルオロメタンスルホニルオキシまたはメタンスルホニルオキシなどの脱離基を表し、 R^a は、ベンジル、アセチル、ベンゾイル、*tert*-ブチルジメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリルまたは*tert*-ブチルジフェニルシリル等の保護基を表し、 R^{3a} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{4-7} シクロアルケニル、4～7員のヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリールオキシまたは5～10員のヘテロアリールを表す。 $R^{3a}-Y^1$ は、下記工程(1-4)に示す有機ホウ素化合物、有機亜鉛化合物、アルケニル化合物、アルキニル化合物またはヒドロキシ化合物等を表す。〕

30

【0081】

工程(1-1)：

2-ニトロフェノール化合物(s-1)のニトロ基をアミノ基に還元することにより2-アミノフェノール化合物(s-2)を製造することができる。ニトロ基の還元方法としては通常の還元条件が用いられ、例えば接触還元または金属還元等が挙げられる。

【0082】

接触還元を用いる場合、例えばパラジウム炭素、ラネーニッケル、または、酸化白金等の触媒の存在下、ニトロ化合物(s-1)と水素を反応させることによりアミノ化合物(s-2)が得られる。溶媒は、本工程の反応条件で反応しない溶媒であれば使用できる。溶媒としては、例えば、エタノール、メタノールのようなアルコール系溶媒、酢酸エチルまたは酢酸メチル等のエステル系溶媒、テトラヒドロフラン、または1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒、酢酸等のプロトン性極性溶媒、もしくは水、またはそれらの混合物が挙げられる。反応温度は用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常約0℃～約80℃で行われ、好ましくは20℃から50℃であり、常圧または加圧下に行われる。反応時間は、通常30分から48時間であり、好ましくは1時間から24時間である。

40

【0083】

金属還元を用いる場合、ニトロ化合物(s-1)を、(1)鉄、亜鉛またはスズ等の金

50

属、または塩化第一スズ等の金属塩と塩酸、酢酸等の酸との組み合わせ、または(2)鉄または塩化第一スズ単独で反応させることにより、アミノ化合物(s-2)が得られる。溶媒は、本工程の反応条件で反応しない溶媒であれば使用できる。溶媒としては、例えば、エタノール、メタノールのようなアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、酢酸等のプロトン性極性溶媒、もしくは水、またはそれらの混合物が挙げられる。反応温度は用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常約0℃～約100℃で行われ、好ましくは20℃から80℃である。反応時間は、通常30分間から48時間であり、好ましくは1時間から24時間である。

【0084】

工程(1-2)：

ベンズオキサゾロン化合物(s-3)は、塩基の存在下あるいは非存在下、不活性溶媒中、2-アミノフェノール化合物(s-2)をカルボニル化反応させることにより製造することができる。カルボニル化試薬としては、例えば、カルボニルジイミダゾール、トリホスゲン、ホスゲン等が用いられる。溶媒は、本工程の反応条件で反応しない溶媒であれば使用できる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン等のエーテル溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、ケトン類(アセトン等)、又はこれらの混合溶媒が挙げられる。塩基としては、例えば、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、DBU、DBN、DABCO、ピリジン等の有機塩基が挙げられる。反応温度としては、通常-78～150℃の範囲から選択することができ、好ましくは0～100℃の範囲で行われる。反応時間は、通常30分間から48時間であり、好ましくは1時間から24時間である。

【0085】

工程(1-3)：

化合物(s-4)は、塩基の存在下、ベンズオキサゾロン化合物(s-3)とハロゲン化合物を反応させることにより製造することができる。溶媒は、本工程の反応条件で反応しない溶媒であれば使用できる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン等のエーテル溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒が挙げられる。塩基としては、例えば炭酸セシウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリ金属、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド、DBU、DBN、DABCOなどの有機塩基等が挙げられ、好ましくは、炭酸カリウム、水素化ナトリウムが挙げられる。反応温度としては、通常約0～150℃で行われ、好ましくは0～100℃の範囲で行われる。反応時間は、通常30分間から48時間であり、好ましくは1時間から24時間である。

【0086】

工程(1-4)：

化合物(s-4)に対して、塩基および金属触媒存在下に有機ホウ素化合物(例えば R^3 -B(OH)₂等)、有機亜鉛化合物(例えば R^3 -ZnBr等)、アルケニル化合物、アルキニル化合物またはヒドロキシ化合物(例えば R^3 -OH等)等を作用させることにより種々のカップリング反応を行い、(s-5)の化合物を製造することができる。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、フッ化カリウム等の無機塩基、または、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、DBN、DABCO、DBU、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピコリン、またはNMM等の有機塩基が用いられる。カップリングの種類により、塩基を用いない場合もある。金属触媒としては例えば、ビス(トリステrt-ブチルホスフィン)パラジウム、ビス(トリソートリルホスフィン)ジクロロパラ

10

20

30

40

50

ジウム、ビス(トリス α -トリルホスフィン)パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ジクロロパラジウム(アセトニトリル)、ビス(トリス α -トリルホスフィン)ジクロロパラジウム、(1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム、 $\text{PEPPSI}^{\text{TM}} \cdot \text{IPr}$ ((1, 3-ビス(2, 6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾリデン)(3-クロロピリジル)パラジウム(II)ジクロライド)などの触媒が使用できる。酢酸パラジウムや塩化パラジウムに対して、*palladium reagents and catalysts*, John Wiley & Sons Inc. (2004年)に記載されている配位子またはその類縁配位子から適切なものを選択して使用することもできる。溶媒としては、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、メチルシクロペンチルエーテル、アニソールまたは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼンまたはキシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチルまたは酢酸メチル等のエステル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、またはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、もしくは水、またはそれらの混合物が挙げられる。反応温度は、用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常約0℃～約250℃であり、好ましくは約20℃～約200℃である。反応時間は、通常30分間から48時間であり、好ましくは1時間から24時間である。

10

【0087】

工程(1-5)：

20

化合物(s-5)の水酸基を脱保護することにより、化合物(s-6)を製造することができる。本工程を実施するには、*Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons Inc. (1981年)に記載されている方法等が挙げられる。

例えば、塩基もしくは酸を用いて化合物(s-6)へ導くことができる。塩基としては、例えばテトラブチルアンモニウムフルオリド、フッ化水素ピリジン錯体等のフッ化物イオン類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の各種アルカリまたはアルカリ土類金属アルコキシド等を用いることができ、中でもテトラブチルアンモニウムフルオリドが好ましい。反応温度は、用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常約0℃～約80℃であり、好ましくは約20℃～約40℃である。反応時間は、通常30分間から48時間であり、好ましくは1時間から24時間である。

30

【0088】

酸としては、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸等のカルボン酸類、塩酸、硫酸等の鉱酸類、三臭素化ホウ素、ヨウ化トリメチルシリル等のルイス酸類を用いることができる。反応温度は、0℃から加熱還流の温度範囲であり、好ましくは20℃～60℃である。反応時間は通常30分間から48時間であり、好ましくは1時間から24時間である。

【0089】

工程(1-6)：

40

化合物(s-6)の水酸基をハロゲン化もしくはスルホニルエステル化することにより、化合物(s-7)を製造することができる。ハロゲン化を行う場合は、トリフェニルホスフィンの存在下、(s-6)に四塩化炭素もしくは四臭化炭素を作用させることにより製造することができる。クロロ化を行う場合、塩化チオニル、二塩化オキサリルを用いても製造することができる。溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、クロロベンゼンまたはキシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン溶媒が挙げられる。反応温度は、用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常約0℃～約150℃であり、好ましくは約20℃～約50℃である。反応時間は、通常30分間から48時間であり、好ましくは1時間から24時間である。

【0090】

スルホニルエステル化を行う場合は、塩基存在下、スルホン酸塩化合物と作用させることにより製造することができる。スルホン酸塩化合物としては、例えば、メタンスルホニルク

50

ロリド、p-トルエンスルホニルクロリドなどを用いることができる。塩基としては、例えば塩基としては、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド等の無機塩基、または、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、DBN、DABCO、DBU、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピコリン、またはNMM等の有機塩基が用いられる。溶媒としては、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、メチルシクロペンチルエーテル、アニソールまたは1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼンまたはキシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチルまたは酢酸メチル等のエステル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、またはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン溶媒が挙げられる。反応温度は、用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常約-10℃～約100℃であり、好ましくは約0℃～約40℃である。反応時間は、通常30分から48時間であり、好ましくは1時間から24時間である。

【0091】

工程(1-7)：

化合物(s-7)に対して、塩基存在下アミン化合物を作用させることにより、化合物(S-8)またはその薬学的に許容される塩を製造することができる。溶媒は、本工程の反応条件で反応しない溶媒であれば使用できる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン等のエーテル溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒が挙げられる。塩基としては、例えば炭酸セシウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリ金属、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド、DBU、DBN、DABCOなどの有機塩基等が挙げられ、好ましくは、炭酸カリウムが挙げられる。反応温度としては、通常約0～150℃で行われ、好ましくは20～100℃の範囲で行われる。反応時間は、通常30分から48時間であり、好ましくは1時間から24時間である。

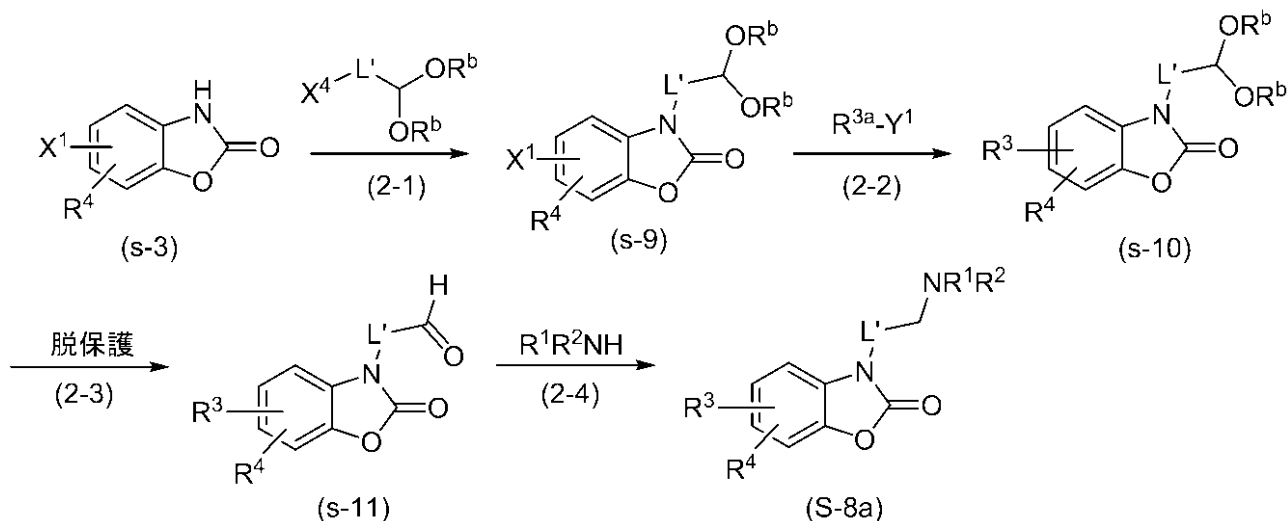
【0092】

製造法2：

製造法1に記載の化合物(S-8)またはその薬学的に許容される塩のうち、(S-8a)またはその薬学的に許容される塩は、製造法1に記載の化合物(s-3)を用いて、以下の工程(2-1)から(2-4)に従って製造することもできる。

【0093】

【化25】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および $R^{3a}-Y$ は、製造法1と同義である。 L' は、 C_{1-5} アルキレンであり、該アルキレンの置換基は請求項1に記載の L と同義であり、 X^4 は製造法1における X^2 と同義である。 R^b は C_{1-4} アルキルであり、2個の R^b が、一緒になって環を形成してもよい。)

【0094】

工程(2-1)：

本工程は、化合物(s-3)およびアセタール化合物を用いて、製造法1に記載の工程(1-3)に準じた条件に従い、化合物(s-9)を得る工程である。

【0095】

工程(2-2)：

本工程は、化合物(s-9)を用いて、製造法1に記載の工程(1-4)に準じた条件に従い、化合物(s-10)を得る工程である。

【0096】

工程(2-3)：

アセタール化合物(s-10)の脱保護反応をおこなうことにより、アルデヒド化合物(s-11)を製造することができる。

本工程を実施するには、Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons Inc. (1981年)に記載されている方法等が挙げられる。

例えば、以下のような酸加水分解によってアルデヒド化合物(s-11)へと導くことができる。酸としては、塩酸、硫酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸、トルエンスルホン酸等の有機酸などが用いられ、好ましくはトリフルオロ酢酸、トルエンスルホン酸または塩酸が挙げられる。溶媒は、本工程の反応条件で反応しない溶媒であれば使用できる。溶媒としては、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メチルシクロペンチルエーテル、アニソール、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン溶媒、アセトン、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、もしくは水、またはそれらの混合物が挙げられる。反応温度は通常、 -20°C から加熱還流の温度範囲で、反応時間は30分間から48時間反応させることにより、式(s-11)の化合物を得ることができる。反応温度として好ましくは 0°C ~ 60°C であり、反応時間として好ましくは1時間から24時間である。

【0097】

工程(2-4)：

化合物(s-11)を用いて、還元剤および酸の存在下、アミン化合物を作用させることにより、化合物(S-8a)またはその薬学的に許容される塩を製造することができる。

還元剤としては、例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム等を用いることができ、中でもトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムが好ましい。酸としては、酢酸が好ましい。

溶媒は、本工程の反応条件で反応しない溶媒であれば使用できる。溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族系溶媒、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒等を単独でまたはそれらを混合して用いることができ、中でもジクロロメタンが好ましい。

【0098】

製造法3：

製造法2に記載の化合物(S-8)またはその薬学的に許容される塩のうちスルホニル

10

20

30

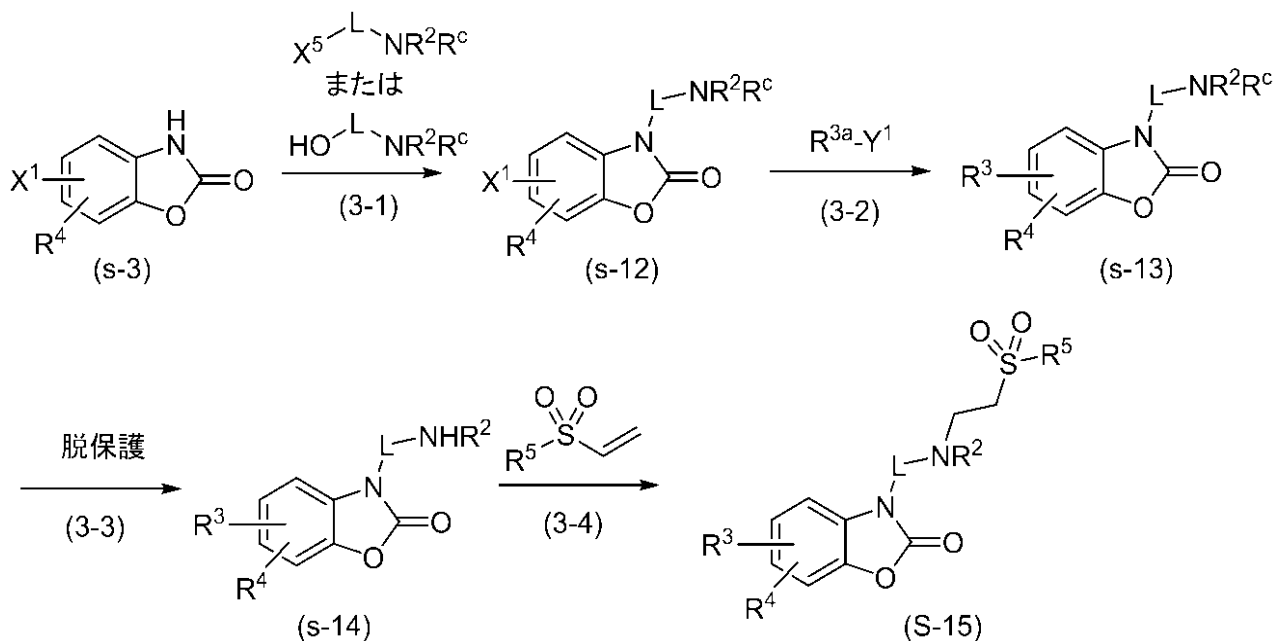
40

50

化合物 (S-15) またはその薬学的に許容される塩は、製造法 1 に記載の化合物 (s-3) を用いて、以下の工程 (3-1) から (3-4) に従って製造することもできる。

【0099】

【化26】



(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L 、および $R^{3a}-Y^1$ は、製造法 1 と同義である。 X^5 は製造法 1 における X^2 と同義である。 R^5 は C_{1-4} アルキルを表し、 R^c はベンジルオキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル等の保護基を表す。)

【0100】

工程 (3-1) :

化合物 (s-3) を用いて、製造法 2 に記載の工程 (2-1) に準じた条件に従い化合物 (s-12) を製造することができる。また、化合物 (s-12) は化合物 (s-3) を用いて、トリフェニルホスフィン存在下、アルキルアルコールおよびジイソプロピルアゾジカルボキシレートまたはジエチルアゾジカルボキシレートを作用させることによって製造することができる。溶媒は、本工程の反応条件で反応しない溶媒であれば使用できる。溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒等を単独でまたはそれらを混合して用いることができ、中でもテトラヒドロフランが好ましい。反応温度としては、通常約 $0^{\circ}C \sim 100^{\circ}C$ で行われ、好ましくは $0 \sim 40^{\circ}C$ の範囲で行われる。反応時間は、通常 1 ~ 24 時間であり、好ましくは 2 ~ 12 時間である。

【0101】

工程 (3-2) :

本工程は、化合物 (s-12) を用いて、製造法 1 に記載の工程 (1-4) に準じた条件に従い、化合物 (s-13) を得る工程である。

【0102】

工程 (3-3) :

化合物 (s-14) は、酸又は塩基存在下、化合物 (s-13) を脱保護することにより製造することができる。酸としては、例えば塩酸、硫酸等の鉱酸やトリフルオロ酢酸等の有機酸が挙げられ、塩基としては、例えば、水酸化アルカリ金属 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等) が挙げられる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、1-ブタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、

水、又はこれらの混合溶媒が挙げられる。反応温度としては、通常 $0 \sim 100^{\circ}\text{C}$ の範囲から選択され、好ましくは $0 \sim 50^{\circ}\text{C}$ の範囲で行われる。反応時間は、通常 $1 \sim 24$ 時間であり、好ましくは $1 \sim 12$ 時間である。

【0103】

また、化合物 (s-13) の R^c がベンジルオキシカルボニルの場合、製造法 1 に記載の工程 (1-1) に記載の接触還元法を用いても化合物 (s-14) を製造することができる。

工程 (3-4) :

本工程は、化合物 (s-14) を用いて、塩基の存在下あるいは非存在下、アルキルビニルスルホンに作用させることにより、化合物 (S-15) またはその薬学的に許容される塩を得る工程である。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、DBN、DABCO、DBU、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピコリン、またはNMM等の有機塩基が用いられる。溶媒は、本工程の反応条件で反応しない溶媒であれば使用できる。溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、n-プロパノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒等を単独でまたはそれらを混合して用いることができ、中でもエタノールが好ましい。

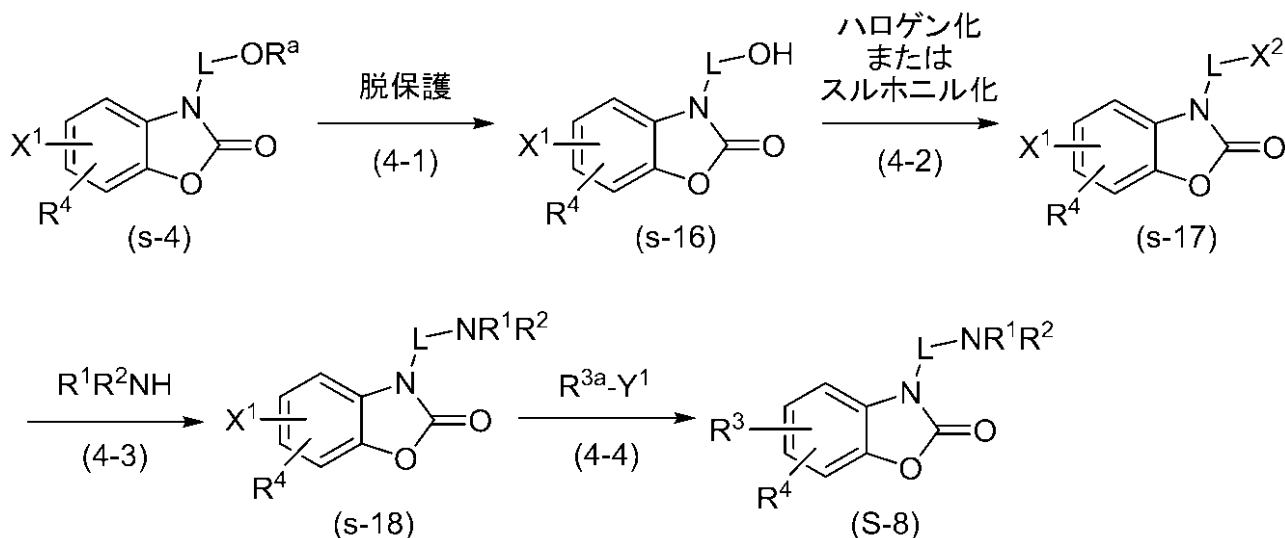
【0104】

製造法 4 :

製造法 1 に記載の化合物 (S-8) またはその薬学的に許容される塩は、製造法 1 に記載の化合物 (s-4) を用いて、以下の工程 (4-1) から (4-4) に従って製造することもできる。

【0105】

【化 27】



(式中の記号は、製造法 1 と同義である。)

【0106】

工程 (4-1) :

本工程は、化合物 (s-4) を用いて、製造法 1 に記載の工程 (1-5) に準じた条件に従い、化合物 (s-16) を得る工程である。

【0107】

工程 (4-2) :

本工程は、化合物 (s-16) を用いて、製造法 1 に記載の工程 (1-6) に準じた条件に従い、化合物 (s-17) を得る工程である。

【0108】

工程（4-3）：

本工程は、化合物（s-17）を用いて、製造法1に記載の工程（1-7）に準じた条件に従い、化合物（s-18）を得る工程である。

【0109】

工程（4-4）：

本工程は、化合物（s-18）を用いて、製造法1に記載の工程（1-4）に準じた条件に従い、化合物（S-8）またはその薬学的に許容される塩を得る工程である。

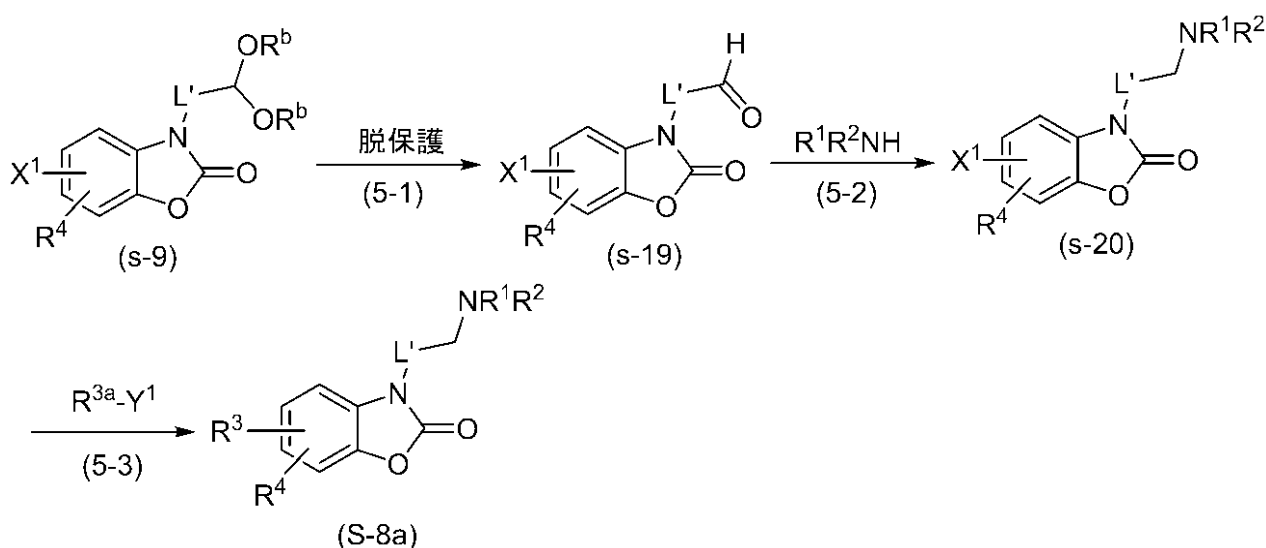
【0110】

製造法5：

製造法2に記載の化合物（S-8a）は、製造法2に記載の化合物（s-9）を用いて、以下の工程（5-1）から（5-3）に従って製造することもできる。

【0111】

【化28】



（式中の記号は製造法2と同義である。）

【0112】

工程（5-1）：

本工程は、化合物（s-9）を用いて、製造法2に記載の工程（2-3）に準じた条件に従い、化合物（s-19）を得る工程である。

【0113】

工程（5-2）：

本工程は、化合物（s-19）を用いて、製造法2に記載の工程（2-4）に準じた条件に従い、化合物（s-20）を得る工程である。

【0114】

工程（5-3）：

本工程は、化合物（s-20）を用いて、製造法1に記載の工程（1-4）に準じた条件に従い、化合物（S-8a）またはその薬学的に許容される塩を得る工程である。

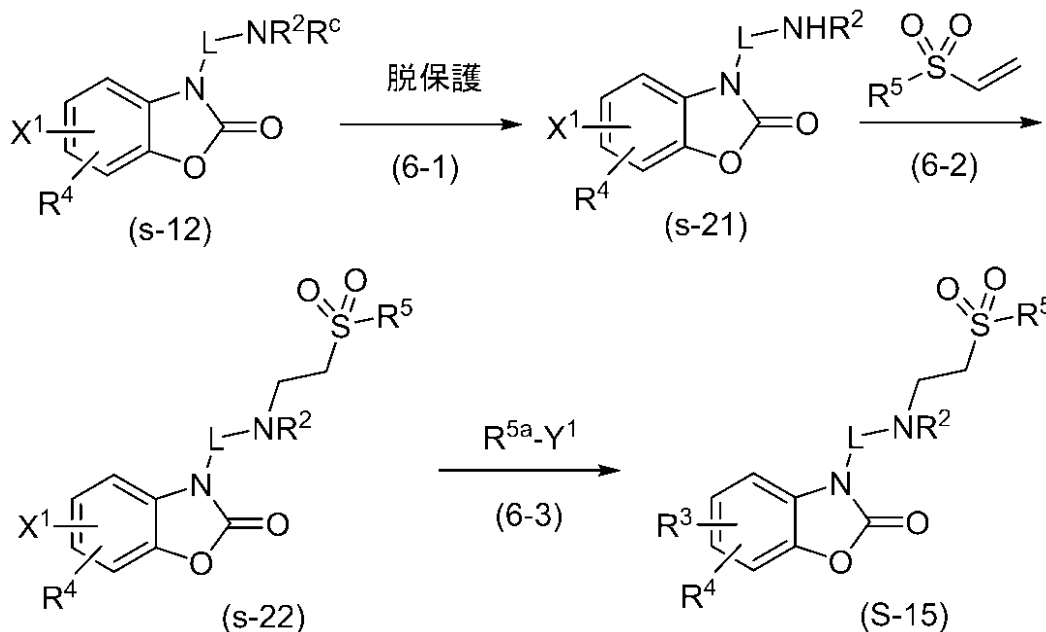
【0115】

製造法6：

製造法3に記載の化合物（S-15）またはその薬学的に許容される塩は、製造法3に記載の化合物（s-12）を用いて、以下の工程（6-1）から（6-3）に従って製造することもできる。

【0116】

【化 2 9】



10

(式中の記号は、製造法 3 と同義である。)

20

【0117】

工程 (6-1) :

本工程は、化合物 (s-12) を用いて、製造法 3 に記載の工程 (3-3) に準じた条件に従い、化合物 (s-21) を得る工程である。

【0118】

工程 (6-2) :

本工程は、化合物 (s-21) を用いて、製造法 3 に記載の工程 (3-4) に準じた条件に従い、化合物 (s-22) を得る工程である。

【0119】

工程 (6-3) :

本工程は、化合物 (s-22) を用いて、製造法 1 に記載の工程 (1-4) に準じた条件に従い、化合物 (S-15) またはその薬学的に許容される塩を得る工程である。

30

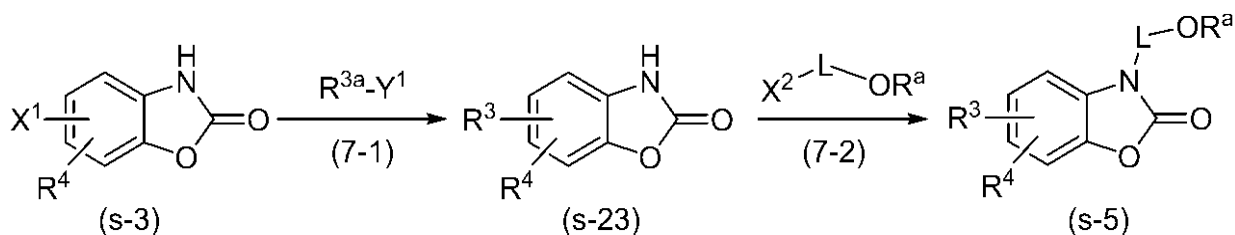
【0120】

製造法 7 :

製造法 1 に記載の化合物 (s-5) は、製造法 1 に記載の化合物 (s-3) を用いて、以下の工程 (7-1) から (7-2) に従って製造することもできる。

【0121】

【化 3 0】



40

(式中の記号は、製造法 1 と同義である。)

【0122】

工程 (7-1) :

本工程は、化合物 (s-3) を用いて、製造法 1 に記載の工程 (1-4) に準じた条件

50

に従い、化合物 (s-23) を得る工程である。

【0123】

工程 (7-2) :

本工程は、化合物 (s-23) を用いて、製造法 1 に記載の工程 (1-3) に準じた条件に従い、化合物 (s-5) を得る工程である。

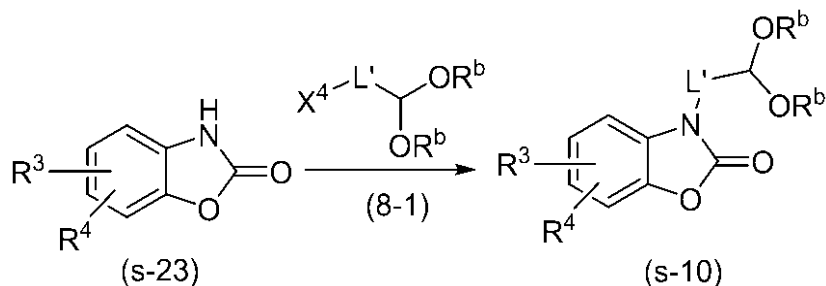
【0124】

製造法 8 :

製造法 2 に記載の化合物 (s-10) は、製造法 7 に記載の化合物 (s-23) を用いて、以下の工程 (8-1) に従って製造することもできる。

【0125】

【化 3 1】



10

20

(式中の記号は、製造法 2 と同義である。)

【0126】

工程 (8-1) :

本工程は、化合物 (s-23) を用いて、製造法 2 に記載の工程 (2-1) に準じた条件に従い、化合物 (s-10) を得る工程である。

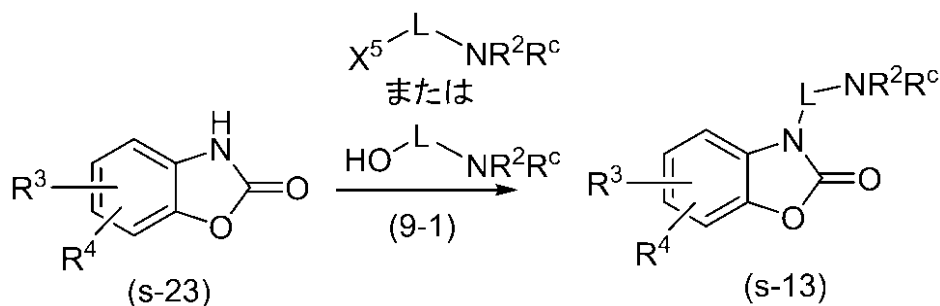
【0127】

製造法 9 :

製造法 3 に記載の化合物 (s-13) は、製造法 7 に記載の化合物 (s-23) を用いて、以下の工程 (9-1) に従って製造することもできる。

【0128】

【化 3 2】



30

40

(式中の記号は、製造法 3 と同義である。)

【0129】

工程 (9-1) :

本工程は、化合物 (s-23) を用いて、製造法 3 に記載の工程 (3-1) に準じた条件に従い、化合物 (s-13) を得る工程である。

【0130】

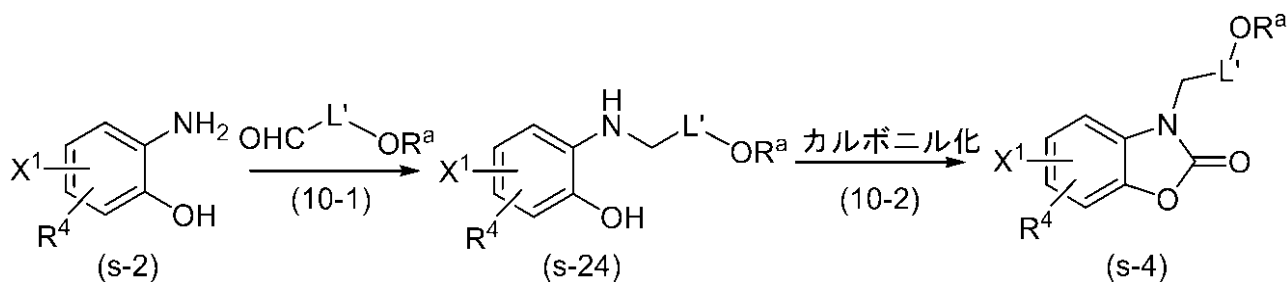
製造法 10 :

製造法 1 に記載の化合物 (s-4) のうち、(s-4a) は、製造法 1 に記載の化合物 (s-2) を用いて、以下の工程 (10-1) から (10-2) に従って製造することもできる。

50

【0131】

【化33】



10

(式中、 R^4 、 X^1 、および R^a は製造法 1 と同義であり、 L' は製造法 2 と同義である。)

【0132】

工程 (10-1) :

本工程は、化合物 (s-2) を用いて、製造法 2 に記載の工程 (2-4) に準じた条件に従い、化合物 (s-24) を得る工程である。

【0133】

工程 (10-2) :

本工程は、化合物 (s-24) を用いて、製造法 1 に記載の工程 (1-2) に準じた条件に従い、化合物 (s-4a) を得る工程である。

20

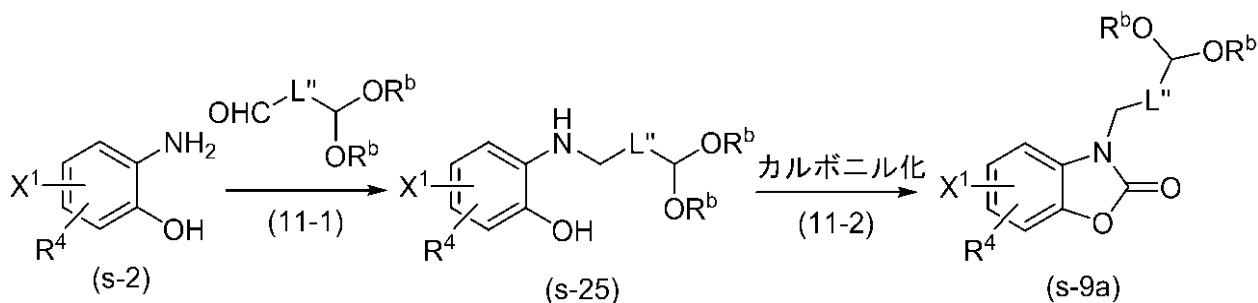
【0134】

製造法 11 :

製造法 2 に記載の化合物 (s-9) のうち、(s-9a) は、製造法 1 に記載の化合物 (s-2) を用いて、以下の工程 (11-1) から (11-2) に従って製造することもできる。

【0135】

【化34】



30

(式中 R^4 、 X^1 は製造法 1 と同義であり、 R^b は製造法 2 と同義である。 L'' は、 C_{1-4} アルキレンであり、該アルキレンの置換基は請求項 1 に記載の L と同義である。)

【0136】

工程 (11-1) :

本工程は、化合物 (s-2) を用いて、製造法 2 に記載の工程 (2-4) に準じた条件に従い、化合物 (s-25) を得る工程である。

40

【0137】

工程 (11-2) :

本工程は、化合物 (s-25) を用いて、製造法 1 に記載の工程 (1-2) に準じた条件に従い、化合物 (s-9a) を得る工程である。

【0138】

製造法 12 :

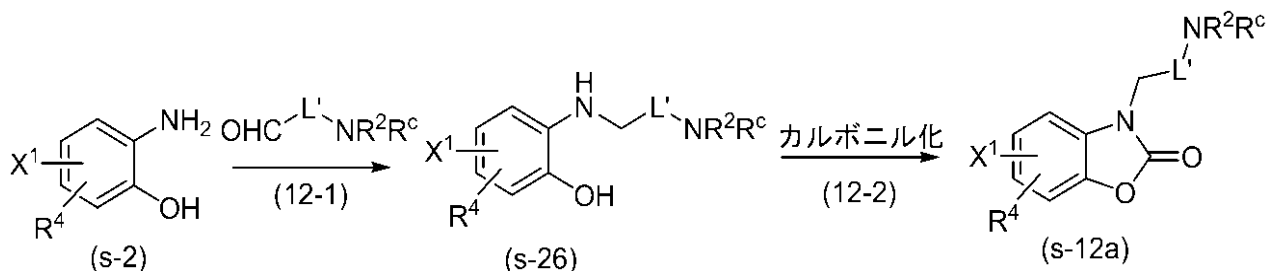
製造法 3 に記載の化合物 (s-12) のうち、(s-12a) は、製造法 1 に記載の化

50

化合物 (s-2) を用いて、以下の工程 (12-1) から (12-2) に従って製造することもできる。

【0139】

【化35】



10

(式中 R^4 および X^1 は製造法 1 と同義である。 R^c は製造法 3 と同義であり、 L' は、製造法 2 と同義である。)

【0140】

工程 (12-1) :

本工程は、化合物 (s-2) を用いて、製造法 2 に記載の工程 (2-4) に準じた条件に従い、化合物 (s-26) を得る工程である。

【0141】

工程 (12-2) :

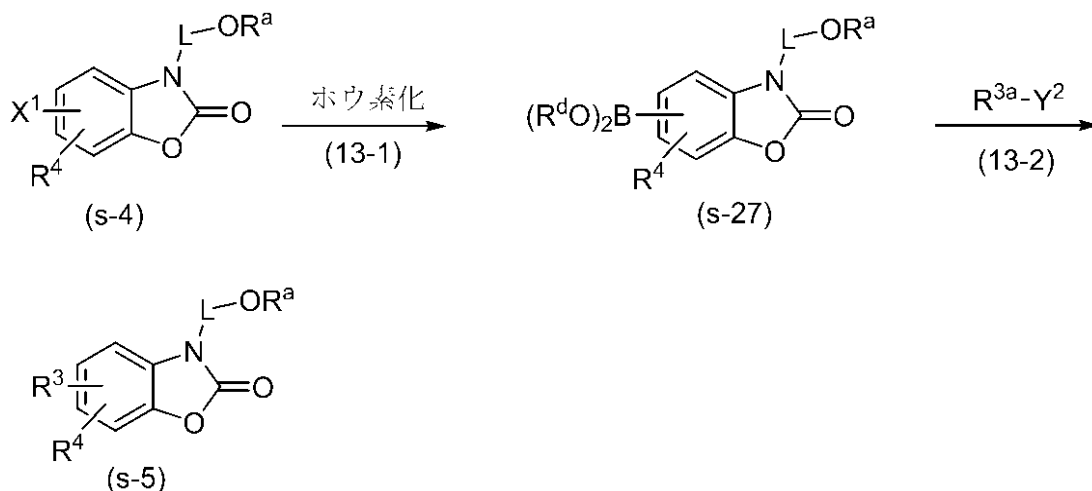
本工程は、化合物 (s-26) を用いて、製造法 1 に記載の工程 (1-2) に準じた条件に従い、化合物 (s-12a) を得る工程である。

製造法 13 :

製造法 1 に記載の化合物 (s-5) は、製造法 1 に記載の化合物 (s-4) を用いて、以下の工程 (13-1) から (13-2) に従って製造することもできる。また、製造法 2、3、4、5、6、7 においても同様に、ベンズオキサゾロン環側の脱離基をホウ素化することによりカップリング反応をすることもできる。

【0142】

【化36】



30

40

(式中 R^a 、 R^3 、 R^{3a} 、 R^4 、 L 、および X^1 は製造法 1 と同義である。 R^d は水素原子または C_{1-4} アルキル基を示し、2 個の R^d がアルキル基である場合は、一緒になって結合する酸素原子およびホウ素原子と共に 5~6 員環を形成しても良い。 Y^2 はハロゲン、トリフルオロメタンスルホニルオキシまたはメタンスルホニルオキシなどの脱離基を示す。)

工程 (13-1)

50

化合物 (s-4) に対して、塩基および金属触媒存在下に有機ホウ素化合物を作用させることにより (s-27) の化合物を製造することができる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、フッ化カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等の無機塩基が用いられる。金属触媒としては例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ジクロロパラジウム (アセトニトリル)、(1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン) ジクロロパラジウム等の触媒が使用できる。有機ホウ素化合物としては、ビスピナコレートジボラン、ビスネオペンチルグリコレートジボラン等が用いられる。溶媒としては、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、メチルシクロペンチルエーテル、アニソールまたは 1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼンまたはキシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチルまたは酢酸メチル等のエステル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、またはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、またはそれらの混合物が挙げられる。反応温度は、用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常約 0℃~約 250℃であり、好ましくは約 20℃~約 100℃である。反応時間は、通常 30 分間から 48 時間であり、好ましくは 1 時間から 24 時間である。

10

【0143】

また、金属触媒を用いずに製造することもできる。その場合、塩基として n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウムが用いられる。有機ホウ素化合物としては、トリメトキシボラン、トリエトキシボラン、トリブトキシボラン、トリイソプロポキシボラン、イソプロピルピナコールボレートなどが用いられる。溶媒としては、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、メチルシクロペンチルエーテル、アニソールまたは 1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼンまたはキシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、またはそれらの混合物が挙げられる。反応温度は、用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常約 -78℃~約 100℃であり、好ましくは約 -78℃~約 30℃である。反応時間は、通常 30 分間から 48 時間であり、好ましくは 1 時間から 24 時間である。

20

【0144】

得られたアルコキシホウ素化合物は、酸性条件下で後処理することでボロン酸化合物へ導くことができる。酸として、塩酸または硫酸等が用いられる。

30

工程 (13-2)

化合物 (s-27) に対して、塩基および金属触媒存在下、 R^3a-Y^2 を作用させることにより (s-5) の化合物を製造することができる。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ナトリウムメトキサイド、ナトリウム tert-ブトキサイド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、フッ化カリウム等の無機塩基、または、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、DBN、DABCO、DBU、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピコリン、または NMM 等の有機塩基が用いられる。金属触媒としては例えば、ビス (トリス tert-ブチルホスフィン) パラジウム、ビス (トリス o-トリルホスフィン) ジクロロパラジウム、ビス (トリス o-トリルホスフィン) パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ジクロロパラジウム (アセトニトリル)、ビス (トリス o-トリルホスフィン) ジクロロパラジウム、(1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン) ジクロロパラジウム、PEPPSITM・IPr ((1, 3-ビス (2, 6-ジイソプロピルフェニル) イミダゾリデン) (3-クロロピリジル) パラジウム (II) ジクロライド) などの触媒が使用できる。酢酸パラジウムや塩化パラジウムに対して、palladium reagents and catalysts, John Wiley & Sons Inc. (2004 年) に記載されている配位子またはその類縁配位子から適切なものを選択して使用することもできる。溶媒としては、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、メチルシクロペンチルエーテル、ア

40

50

ニソールまたは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼンまたはキシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチルまたは酢酸メチル等のエステル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、またはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、もしくは水、またはそれらの混合物が挙げられる。反応温度は、用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常約0℃～約250℃であり、好ましくは約20℃～約200℃である。反応時間は、通常30分から48時間であり、好ましくは1時間から24時間である。

【0145】

上記製造法における出発原料および中間体は、公知化合物であるか、公知化合物から公知の方法により合成することができる。また、上記製造法において、反応点以外の何れかの官能基が、説明した反応条件下で変化するか、または説明した方法を実施するのに不適切な場合は、反応点以外を保護し、反応させた後、脱保護することにより目的化合物を得ることができる。保護基としては、例えば前述の *Protective Groups in Organic Synthesis* 等に記載されているような通常の保護基を用いることができる。具体的には、アミンの保護基としては、例えば、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、アセチル、ベンジル等を、また水酸基の保護基としては、例えば、トリ低級アルキルシリル、アセチル、ベンジル等を挙げることができる。

【0146】

保護基の導入および脱離は、有機合成化学で常用される方法（例えば、上記のプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス参照）、あるいはそれらに準じた方法により行うことができる。

【0147】

また、上記製造方法における、中間体、または最終生成物は、その官能基を適宜変換することにより、本発明に含まれる別の化合物へ導く事もできる。官能基の変換は、通常行われる一般的方法（例えば、*Comprehensive Organic Transformations*, R. C. Larock 著（1989年）等参照）により行うことができる。

【0148】

上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば中和、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等によって単離精製することができる。また、中間体については、特に精製することなく次の反応に用いることも可能である。

また、光学異性体は前記製造法の適切な工程で、光学活性カラムを用いた方法、分別結晶化法などの公知の分離工程を実施することで分離することができる。また、出発原料として光学活性体を使用することもできる。

本発明の化合物は、光学異性体、立体異性体、ケトエノール体のような互変異性体、および／または幾何異性体を有する場合もあるが、本発明の化合物は、これらを含め全ての可能な異性体およびそれらの混合物を包含する。

【0149】

本発明の化合物は、上記の異性体に加え、式（1）で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬学的に許容される塩を包含する。また、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も包含する。さらに、本発明の化合物は、あらゆる態様の結晶形のものおよび化合物を構成する原子の一部または全部を同位体に変換した化合物（例えば、水素を重水素化した化合物や、 ^{12}C を ^{14}C に変換した化合物）も包含する。

【0150】

本明細書における「式（1）の化合物のプロドラッグ」なる用語は、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により式（1）の化合物に変換される化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして式（1）の化合物に変化する化合物、胃酸

10

20

30

40

50

等により加水分解を起こして化合物（１）の化合物に変化する化合物を意味する。

【０１５１】

「薬学的に許容される塩」としては、例えば、塩基付加塩または酸付加塩が挙げられる。塩基付加塩としては、例えば、カリウム塩、ナトリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、Ｎ－メチルグルカミン（メグルミン）等の水溶性アミン付加塩、または有機アミンの低級アルカノールアンモニウム塩が挙げられる。酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、酒石酸水素塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、サッカラート、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、パモエート〔１，１’－メチレンビス－（２－ヒドロキシ－３－ナフトエート）〕等の塩が挙げられる。

10

【０１５２】

本発明の化合物の塩は以下の方法などにより取得することができる。例えば、本発明の化合物が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよい。また、本発明の化合物が遊離の形で得られる場合には、適当な有機溶媒に溶解または懸濁させ、上記の塩を形成しうる酸または塩基を加えて、通常の方法により塩を形成させればよい。

【０１５３】

上記で示す製造方法で得られた式（１）の化合物は、抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶、再沈殿のような常法に従って単離・精製される。抽出溶媒としては、例えばジエチルエーテル、酢酸エチル、クロロホルム、ジクロロメタン、トルエン等が挙げられる。カラムクロマトグラフィーによる精製は、例えば、酸性、塩基性もしくは各種化学処理をしたシリカゲルまたはアルミナ等を用いて行われる。溶出溶媒としては、例えば、ヘキサン／酢酸エチル、ヘキサン／クロロホルム、酢酸エチル／メタノール、クロロホルム／メタノール、アセトニトリル／水、メタノール／水等が用いられる。

20

【０１５４】

本発明のベンズオキサゾロン環を有する新規化合物またはその医薬として許容される塩は、N a v 1． 7およびN a v 1． 8の一方または両方を阻害する特性を有し、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、小径線維ニューロパチー、肢端紅痛症、発作性激痛症等に対する治療剤または予防剤として使用できる。ここでいう神経障害性疼痛としては、例えば糖尿病性ニューロパチー、帯状疱疹後神経痛、化学療法による神経障害、癌性疼痛、ヒト免疫不全症候群ウイルス感染性感覚神経障害、三叉神経痛、複合性局所疼痛症候群、反射性交感神経性ジストロフィー、腰部術後神経痛、幻肢痛、脊髄損傷後疼痛、遷延性術後疼痛、炎症性の脱髄性多発神経根障害、アルコール性神経障害、絞扼性末梢神経障害、医原性神経障害、突発性感覚神経障害、栄養障害による神経障害、放射線照射後神経障害、神経根障害、有毒性末梢神経障害、外傷性末梢性神経障害、腕神経叢引き抜き損傷、舌因神経痛、自己免疫性神経障害、慢性馬尾障害などが挙げられる。侵害受容性疼痛ないしは炎症性疼痛としては、腰痛、腹痛、慢性関節リウマチ、変形性関節症による疼痛、筋肉痛、急性術後痛、骨折痛、熱傷性疼痛などが挙げられる。また、本発明の化合物またはその医薬として許容される塩は、排尿障害に対する治療剤または予防剤としても使用できる。ここでいう排尿障害としては、頻尿、前立腺肥大による膀胱痛などが挙げられる。さらに、多発性硬化症における小脳の異常神経発火を抑える運動失調に対する治療剤または予防剤としても使用できる。非神経組織や中枢神経系由来の副作用がない薬剤としては、N a v 1． 7またはN a v 1． 8の選択的阻害活性を有する化合物がより好ましい。

30

40

【０１５５】

本発明の化合物の投与経路としては、経口投与、非経口投与又は直腸内投与のいずれでもよく、その一日投与量は、化合物の種類、投与方法、患者の症状・年齢等により異なる。例えば、経口投与の場合は、通常、ヒト又は哺乳動物１ｋｇ体重当たり約０． ０１～１０００ｍｇ、更に好ましくは約０． １～５００ｍｇを１～数回に分けて投与することができる。静注等の非経口投与の場合は、通常、例えば、ヒト又は哺乳動物１ｋｇ体重当たり

50

約 0.01 mg ~ 300 mg、更に好ましくは約 1 mg ~ 100 mg を投与することができる。

【0156】

本発明化合物は、経口投与又は非経口投与により、直接又は適当な剤形を用いて製剤にし、投与することができる。剤形は、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤、懸濁剤、注射剤、貼付剤、ハップ剤等が挙げられるがこれに限らない。製剤は、薬学的に許容される添加剤を用いて、公知の方法で製造される。添加剤は、目的に応じて、賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤、コーティング剤、溶解剤、溶解補助剤、増粘剤、分散剤、安定化剤、甘味剤、香料等を用いることができる。具体的には、例えば、乳糖、マンニトール、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、部分 α 化デンプン、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、酸化チタン、タルク等が挙げられる。

10

【0157】

本発明の化合物およびその薬学的に許容される塩は、その作用の増強を目的として、例えば、セレコキシブ、ボルタレン、イブプロフェン、ロキソプロフェン、アセトアミノフェン、ジクロフェナク、デキサメサゾンなどの非ステロイド系抗炎症薬や、トラマドール、モルヒネ、オキシコドンなどのオピオイド系鎮痛薬とも組み合わせて用いることができる。また、プレガバリン、カルバマゼピンなどの抗てんかん薬、エパルレスタットなどのアルドース還元酵素阻害剤、リマプロスト アルファデクスなどのプロスタグランジン誘導体製剤、アミトリプチリン、デュロキセチンなどの抗うつ薬、抗痙攣薬、抗不安薬、ドーパミン受容体作動薬、パーキンソン病治療薬、ホルモン製剤、偏頭痛治療薬、アドレナリン β 受容体拮抗薬、認知症治療薬、気分障害治療薬などの薬剤とも組み合わせて用いることができる。本発明の化合物およびその薬学的に許容される塩と組み合わせて用いる薬剤として好ましくは、プレガバリン、カルバマゼピンなどの抗てんかん薬、アミトリプチリン、デュロキセチンなどの抗うつ薬、モルヒネ、オキシコドン、トラマドールなどの麻薬性鎮痛薬、アセトアミノフェン、ジクロフェナク、デキサメサゾンなどの抗炎症薬、エパルレスタットなどのアルドース還元酵素阻害剤、リマプロスト アルファデクスなどのプロスタグランジン誘導体が挙げられる。また、その副作用抑制を目的として、制吐剤、睡眠導入剤などの薬剤と組み合わせて用いることができる。本発明の化合物及び併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、適当な間隔をおいて投与してもよい。また、本発明の化合物と併用薬剤の合剤としても良い。併用薬剤の投与量は、临床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明の化合物 1 重量部に対し、併用薬剤を 0.01 ~ 1000 重量部用いればよい。

20

30

【実施例】

【0158】

以下に参考例、実施例および試験例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本願発明の技術的範囲はこれら実施例等に限定されるものではない。参考例および実施例におけるシリカゲルクロマトグラフィーは、山善株式会社製のシリカゲルカラムまたはアミノシリカゲルカラムを用いた。化合物の同定はプロトン核磁気共鳴吸収スペクトル ($^1\text{H-NMR}$)、高速液体クロマト質量分析計；LCMS等を用いて行った。 $^1\text{H-NMR}$ は、JNM-LA300（日本電子）またはJNM-AL400（日本電子）を用いて測定した。

40

【0159】

高速液体クロマト質量分析計；LCMSの測定条件は、以下の通りであり、観察された質量分析の値 $[\text{MS} (\text{m/z})]$ を $\text{M} + \text{H}$ で示す。

MS detector: ACQUITY SQD

50

HPLC: ACQUITY UPLC

カラム: ACQUITY BEH C18 1.7 μm 2.1 $\times$ 50 mm

流速: 0.75 ml/min

測定波長: 254 nm

移動層: A液; 0.05%ギ酸水溶液

B液; アセトニトリル

タイムプログラム:

ステップ 時間 (分)

1 0.0-1.3 A液:B液=90:10 $\rightarrow$ 1:99

2 1.3-1.5 A液:B液=1:99

3 1.5-2.0 A液:B液=90:10

10

【0160】

原料化合物、反応試薬および溶媒は、特に断りのない限り、市販のものを用いるか、または公知の方法に準じて製造したものを使用した。

【0161】

製造法、参考例および実施例において、本明細書の記載を簡略化するために次に示すような略号を用いることもある。Me:メチル、Et:エチル、Pr:プロピル、Bu:ブチル、Ms:メタンスルホニル、n-:ノルマル、i-:イソ、sec-:セカンダリー、tert-またはtert-:ターシャリー、THF:テトラヒドロフラン、DMF:N,N-ジメチルホルムアミド、DBN:1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、DABCO:1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、DBU:1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、NMM:N-メチルモルホリン、TBS:tert-ブチルジメチルシリル、J:結合定数、s:一重線、d:二重線、t:三重線、q:四重線、dd:二重の二重線、td:三重の二重線、tt:三重の三重線、m:多重線、br:幅広い。

20

【0162】

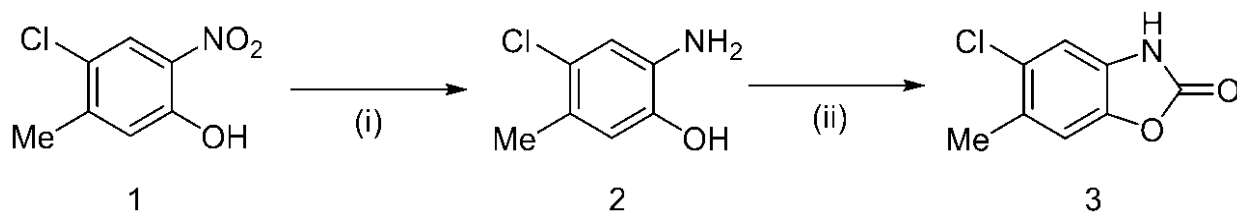
参考例1:

5-クロロ-6-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【0163】

【化37】

30



【0164】

工程(i):

化合物1(0.500g)、還元鉄(0.810g)、酢酸(0.481g)、エタノール(10mL)および水(3.0mL)の混合物を80℃で1時間攪拌した。反応混合液をセライトろ過し、ろ液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し化合物2(0.270g)を得た。

40

【0165】

工程(ii):

化合物2(0.050g)、1,1'-カルボニルジイミダゾール(0.077g)、ジイソプロピルエチルアミン(0.166mL)およびTHF(1.5mL)の混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製し、表題化合物3(0.041g)を得た。

【0166】

50

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.30 (3H, s), 7.12 (1H, s), 7.31 (1H, s), 11.68 (1H, s).

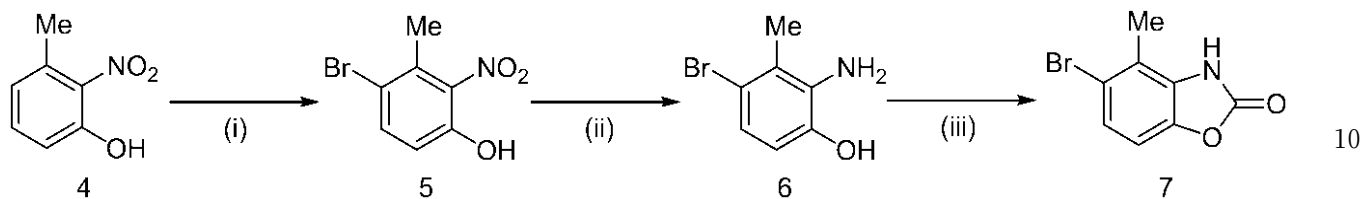
【0167】

参考例 2:

5-ブロモ-4-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【0168】

【化38】



【0169】

工程 (i):

化合物 4 (1.00 g)、N-ブロモスクシンイミド (1.74 g)、酢酸 (0.784 g) および DMF (33 mL) の混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル = 6/1) で精製し、化合物 5 (0.530 g) を得た。

【0170】

工程 (ii):

化合物 5 (0.510 g) を用いて、参考例 1 の工程 (i) と同様の方法に従い、化合物 6 (0.301 g) を得た。

【0171】

工程 (iii):

化合物 6 (0.050 g) を用いて、参考例 1 の工程 (ii) と同様の方法に従い、表題化合物 7 (0.040 g) を得た。

【0172】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.29 (3H, s), 7.08-7.10 (1H, m), 7.28-7.31 (1H, m), 11.94 (1H, s).

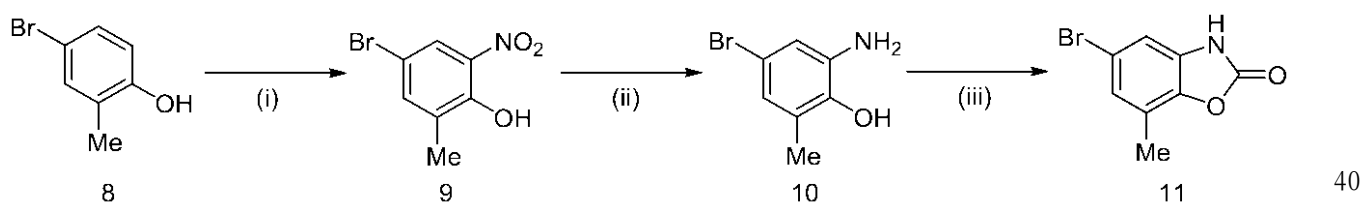
【0173】

参考例 3:

5-ブロモ-7-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【0174】

【化39】



【0175】

工程 (i):

化合物 8 (1.00 g) および酢酸 (0.784 g) の混合物に、0 °C で、硝酸 (0.506 g) を加え、同温で 1 時間攪拌した。反応混合液に氷を加え、析出した固体をろ取し、化合物 9 (1.01 g) を得た。

【0176】

工程 (ii):

化合物 9 (0.99 g) を用いて、参考例 1 の工程 (i) と同様の方法に従い、化合物 10 (0.700 g) を得た。

10

20

30

40

50

【0177】

工程 (iii) :

化合物 10 (0.700 g) を用いて、参考例 1 の工程 (i) と同様の方法に従い、表題化合物 11 (0.510 g) を得た。

【0178】

 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.27 (3H, s), 7.07 (1H, s), 7.13 (1H, s), 11.74 (1H, brs).

【0179】

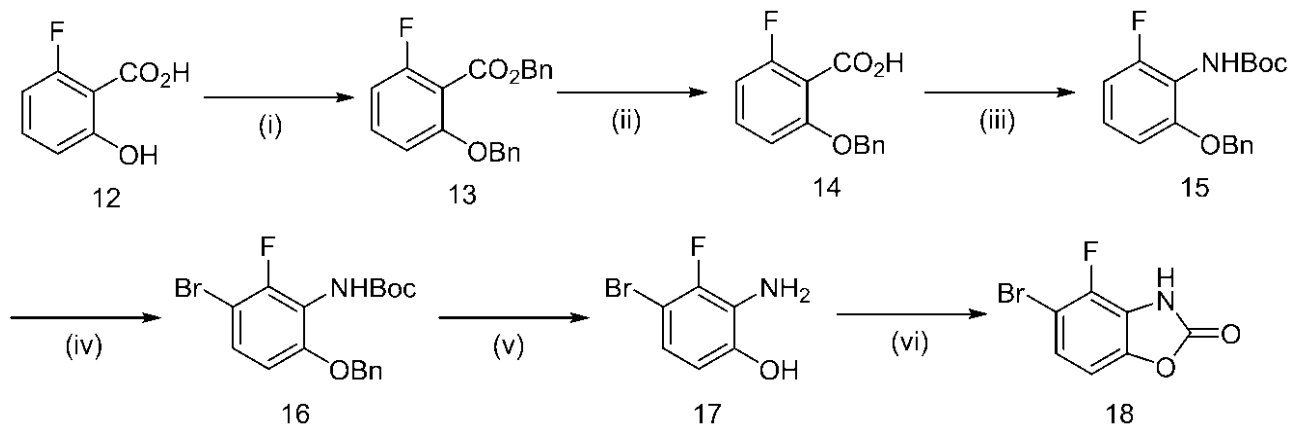
参考例 4 :

5-ブロモ-4-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【0180】

10

【化40】



20

【0181】

工程 (i) :

化合物 12 (2.60 g)、ベンジルブロミド (8.57 g)、炭酸カリウム (6.92 g) および DMF (17 mL) の混合物を室温で 6 時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル = 9/1) で精製し、化合物 13 (4.70 g) を得た。

30

【0182】

工程 (ii) :

化合物 13 (4.70 g)、4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (4.20 mL) およびメタノール (14 mL) の混合物を 50 °C で 14 時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮後、水および 4 mol/L 塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製し、化合物 14 (2.98 g) を得た。

【0183】

工程 (iii) :

化合物 14 (2.96 g)、ジフェニルホスホリルアジド (5.47 g)、トリエチルアミン (3.89 mL)、tert-ブチルアルコール (10 mL) およびトルエン (10 mL) の混合物を 90 °C で 15 時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製し、化合物 15 (2.80 g) を得た。

40

【0184】

工程 (iv) :

化合物 15 (1.20 g) を用いて、参考例 2 の工程 (i) と同様の方法に従い、化合物 16 (1.12 g) を得た。

【0185】

50

工程 (v) :

化合物 16 (1.10 g)、12 mol/L 塩酸 (3.00 mL) および 1,4-ジオキサン (0.5 mL) の混合物を 80 °C で 5 時間攪拌した。反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、化合物 17 (0.510 g) を得た。

【0186】

工程 (vi) :

化合物 17 (0.510 g) を用いて、参考例 1 の工程 (ii) と同様の方法に従い、表題化合物 18 (0.420 g) を得た。

【0187】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.14-7.16 (1H, m), 7.36-7.39 (1H, m), 12.49 (1H, s).

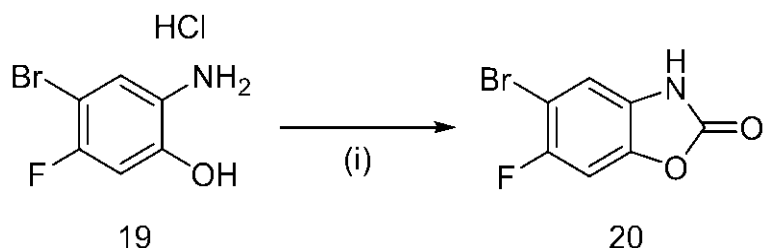
【0188】

参考例 5 :

5-ブロモ-6-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【0189】

【化41】



【0190】

工程 (i) :

化合物 19 (0.200 g) を用いて、参考例 1 の工程 (ii) と同様の方法に従い、表題化合物 20 (0.168 g) を得た。

【0191】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.36-7.38 (1H, m), 7.54-7.57 (1H, m), 11.88 (1H, brs).

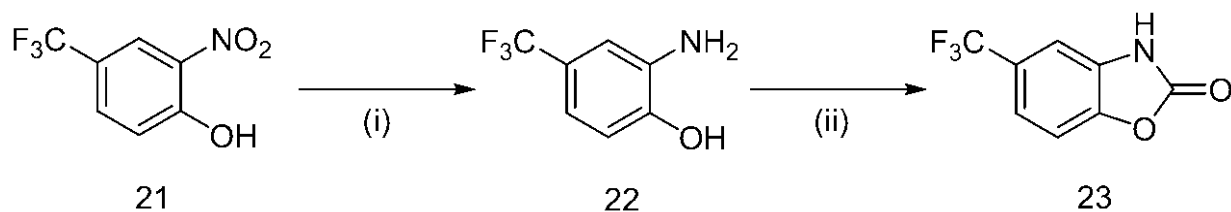
【0192】

参考例 6 :

5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【0193】

【化42】



【0194】

工程 (i) :

化合物 21 (0.500 g)、ギ酸アンモニウム (0.761 g)、10% Pd/C (0.050 g) およびメタノール (12 mL) の混合物を 50 °C で 1 時間攪拌した。反応混合液をセライトろ過し、減圧濃縮後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、化合物 22 (0.410 g) を得た。

【0195】

工程 (ii) :

化合物 22 (0.410 g) を用いて、参考例 1 の工程 (ii) と同様の方法に従い、

10

20

30

40

50

【 0 1 9 6 】

【 0 1 9 7 】

【 0 1 9 8 】

【化 4 3】



【 0 1 9 9 】

20

【 0 2 0 0 】

【 0 2 0 1 】

【 0 2 0 2 】

【 0 2 0 3 】

【化 4 4】



【 0 2 0 4 】

【 0 2 0 5 】

50

3 (1H, br s).

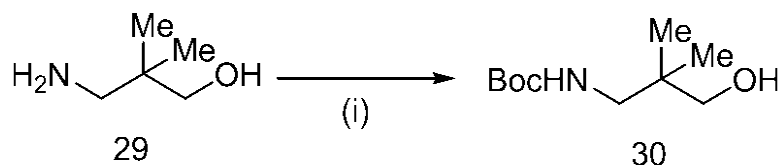
【0206】

参考例 9 :

t e r t -ブチル (3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル) カルバメート

【0207】

【化45】



10

【0208】

工程 (i) :

化合物 29 (0.345 g)、二炭酸 t e r t -ブチル (0.730 g) および T H F (50 ml) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール = 95/5) で精製し、表題化合物 30 (0.658 g) を得た。

【0209】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.83 (6H, s), 1.43 (9H, s), 2.94 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.17 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.64 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.81 (1H, br s).

20

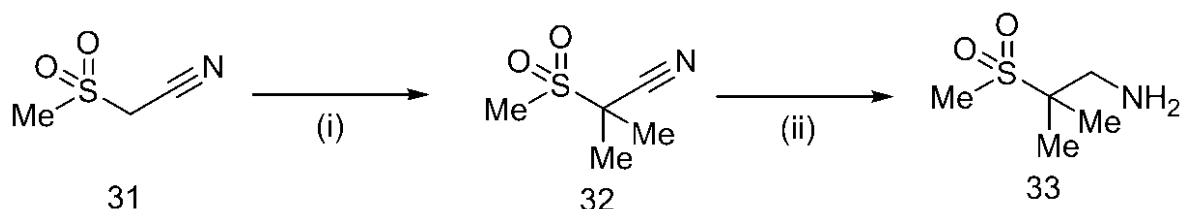
【0210】

参考例 10 :

2-メチル-2-(メチルスルホニル)プロパン-1-アミン

【0211】

【化46】



30

【0212】

工程 (i) :

化合物 31 (0.953 g)、水素化ナトリウム (0.663 g)、ヨウ化メチル (2.04 g) および T H F (40 mL) の混合物を 0 °C で 30 分攪拌後、室温で 1 時間攪拌した。反応混合液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル = 6/1) で精製し、化合物 32 (0.730 g) を得た。

【0213】

工程 (ii) :

化合物 32 (0.700 g) および T H F (2.0 mL) の混合物を 45 °C で、0.95 mol/L ボラン・T H F 錯体 (T H F 溶液、10 mL) に対して滴下し、室温で 15 時間攪拌した。反応混合液を 0 °C で、メタノール (20 mL) に滴下し、減圧濃縮した。得られた残渣のメタノール (20 mL) 溶液に、4 mol/L 塩化水素-1,4-ジオキサン溶液 (40 mL) を加え、80 °C で 1 時間攪拌した。混合液に 0 °C で、クロロホルム (30 mL) を加え、固体をろ取した。固体をメタノールに (20 mL) 溶解させ、ナトリウムメトキシドを pH が 9 になるまで加えた。反応液にクロロホルムを加え、セライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール = 9/1) で精製し、表題化合物 33 (0.480 g) を得

40

50

た。

【0214】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.21 (6H, s), 1.61 (2H, m), 2.78 (2H, m), 2.91 (3H, s).

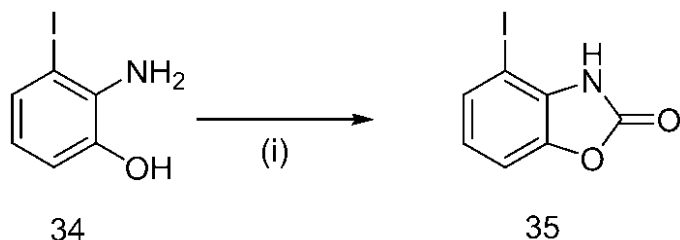
【0215】

参考例 11:

4-ヨードベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【0216】

【化47】



10

【0217】

工程 (i):

化合物 34 (2.00 g) を用いて、参考例 1 の工程 (ii) と同様の方法に従い、表題化合物 35 (1.00 g) を得た。

【0218】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.91-6.94 (1H, m), 7.16-7.19 (1H, m), 7.45-7.47 (1H, m), 8.70 (1H, s).

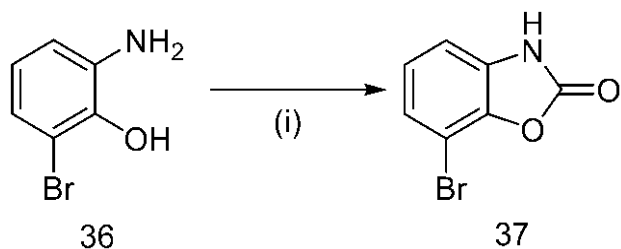
【0219】

参考例 12:

7-ブロモベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【0220】

【化48】



30

【0221】

工程 (i):

化合物 36 (1.59 g) を用いて、参考例 1 の工程 (ii) と同様の方法に従い、表題化合物 37 (1.02 g) を得た。

【0222】

LC/MS: m/z = 213, 215 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0223】

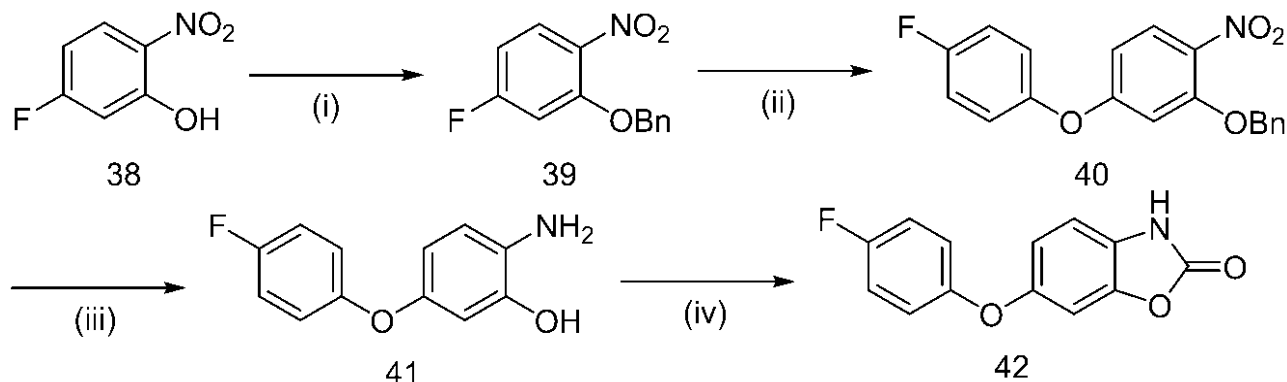
参考例 13:

6-(4-フルオロフェノキシ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【0224】

40

【化 4 9】



10

【0 2 2 5】

工程 (i) :

化合物 3 8 (1 5 . 9 g) を用いて、参考例 4 の工程 (i) と同様の方法に従い、化合物 3 9 (2 4 . 7 g) を得た。

【0 2 2 6】

工程 (i i) :

化合物 3 9 (2 4 . 7 g) 、4-フルオロフェノール (1 3 . 4 g) 、炭酸セシウム (4 9 . 0 g) および DMF (4 0 m L) の混合物を 8 0 ° C で 4 時間攪拌した。反応混合液に水を加え、固体をろ取し、化合物 4 0 (3 3 . 9 g) を得た。

20

【0 2 2 7】

工程 (i i i) :

化合物 4 0 (5 . 4 0 g) 、1 0 % Pd / C (0 . 5 4 0 g) 、メタノール (1 0 m L) および酢酸エチル (2 0 m L) の混合物を水素雰囲気下、5 0 ° C で 1 2 時間攪拌した。反応混合液をセライトろ過、減圧濃縮し、化合物 4 1 (3 . 4 9 g) を得た。

【0 2 2 8】

工程 (i v) :

化合物 4 1 (0 . 3 0 0 g) を用いて、参考例 1 の工程 (i i) と同様の方法に従い、表題化合物 4 2 (0 . 3 0 0 g) を得た。

30

【0 2 2 9】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.80-7.07 (7H, m).

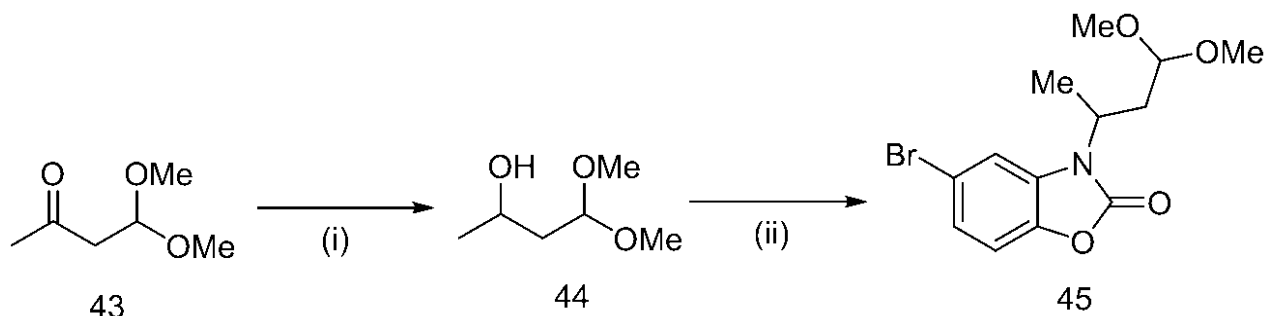
【0 2 3 0】

参考例 1 4 :

5-ブロモ-3-(4,4-ジメトキシブタン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【0 2 3 1】

【化 5 0】



40

【0 2 3 2】

工程 (i) :

化合物 4 3 (0 . 6 6 1 g) 、水素化ホウ素ナトリウム (0 . 3 7 8 g) およびメタノ

50

【 0 2 3 3 】

化合物 44 (0.620 g)、5-ブロモベンズオキサゾロン (0.989 g)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (1.12 g)、トリフェニルホスフィン (1.82 g) および THF (23 mL) の混合物を 0℃ で 15 分攪拌後、室温にて 18 時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) で精製し、表題化合物 45 (0.960 g) を得た。

【 0 2 3 4 】

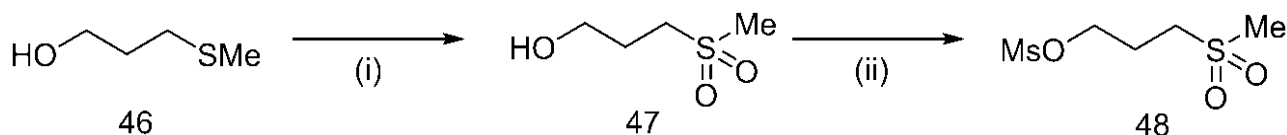
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.44 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.93-1.96 (1H, m), 2.24-2.28 (1H, m), 3.08 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.29-4.31 (2H, m), 7.29-7.29 (2H, m), 7.63 (1H, s).

【 0 2 3 5 】

3 - (メチルスルホニル) プロピル メタンスルホネート

【 0 2 3 6 】

【化 5 1】



【 0 2 3 7 】

化合物 46 (2.00 g)、メタクロロ過安息香酸 (9.40 g) および塩化メチレン (60 mL) の混合物を室温にて 16 時間攪拌した。反応混合液をセライトろ過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール = 9/1) で精製し、化合物 47 (0.660 g) を得た。

【 0 2 3 8 】

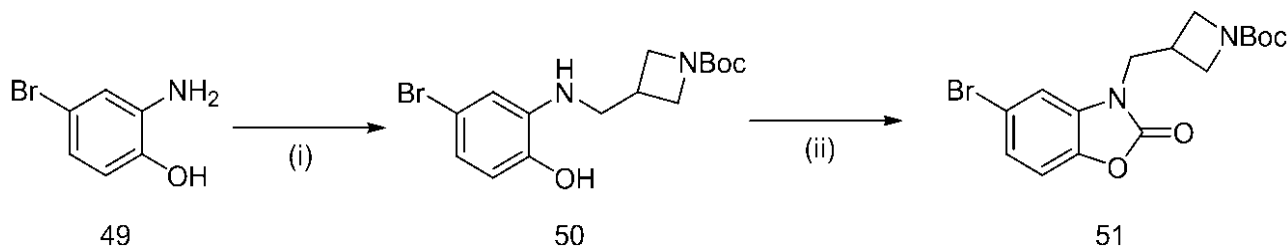
化合物 47 (0.100 g)、メタンスルホニルクロリド (0.067 mL)、トリエチルアミン (0.120 mL) および塩化メチレン (2.0 mL) の混合物を室温にて 1 時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮し、表題化合物 48 の粗生成物を得た。そのまま全量を次の反応へ用いた。

【 0 2 3 9 】

tert-ブチル 3-([5-ブロモ-2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-3(2H)-イル]メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート

【 0 2 4 0 】

【化 5 2】



【 0 2 4 1 】

工程 (i) :

化合物 49 (1.00 g)、tert-ブチル 3-ホルミルアゼチジン-1-カルボキシレート (1.00 g)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.30 g)、テトライソプロポキシチタン (8.00 mL) および THF (25 mL) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製し、化合物 50 (1.48 g) を得た。

【0242】

工程 (ii) :

化合物 50 (0.500 g) を用いて、参考例 1 の工程 (ii) と同様の方法に従い、表題化合物 51 (0.350 g) を得た。

【0243】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (9H, s), 2.98-3.12 (1H, m), 3.75-3.78 (2H, m), 4.03-4.06 (4H, m), 7.09-7.13 (2H, m), 7.25-7.28 (1H, m).

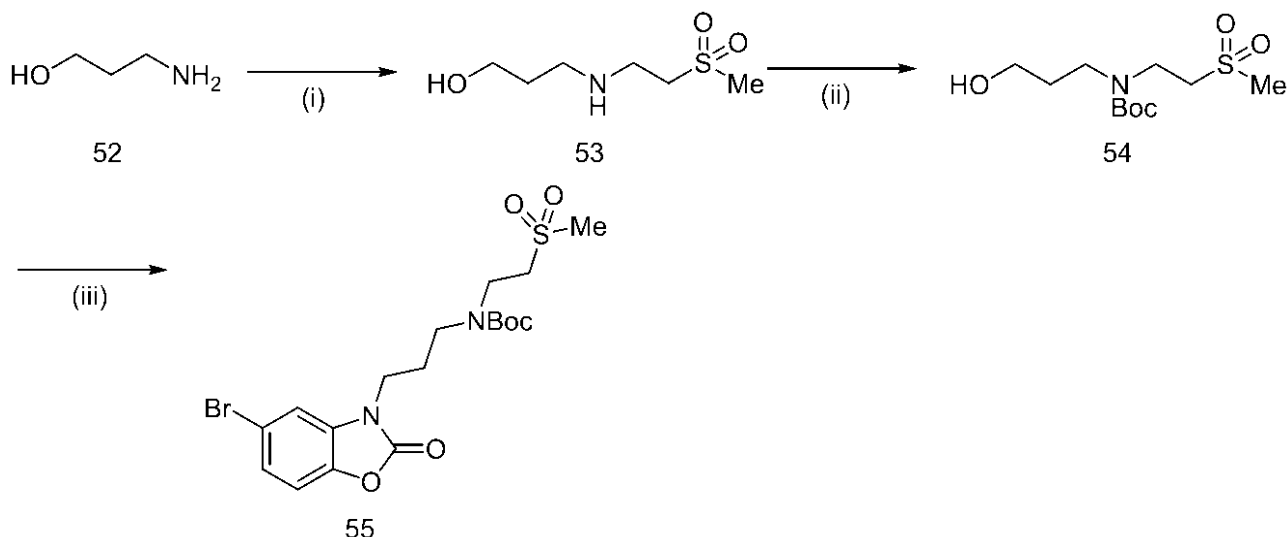
【0244】

参考例 17 :

tert-ブチル {3-[5-ブromo-2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-3(2H)-イル]プロピル}[2-(メチルスルホニル)エチル]カーバメート

【0245】

【化53】



【0246】

工程 (i) :

化合物 52 (2.00 g) のメタノール (50 mL) 溶液にメチルビニルスルホン (2.1 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して化合物 53 の粗生成物を得た。このものは精製せずに全量を次工程に用いた。

【0247】

工程 (ii) :

化合物 53 の粗生成物、二炭酸 tert-ブチル (5.20 g) および 1,4-ジオキサン (50 mL) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液を 1 mol/L 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ液を減圧濃縮した。残渣をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、アミノシリカゲル (40 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。混合液をろ過した後、ろ液を減圧濃縮して表題化合物 54 (4.80 g) を得た。

【0248】

10

20

30

40

50

工程 (i i i) :

化合物 5 4 (4 . 2 2 g) を用いて、参考例 1 4 の工程 (i i) と同様の方法に従い、表題化合物 5 5 (7 . 0 3 g) を得た。

【 0 2 4 9 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (9H, s), 2.07-1.99 (2H, m), 2.95 (3H, s), 3.38-3.31 (4H, m), 3.69 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.80 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz).

【 0 2 5 0 】

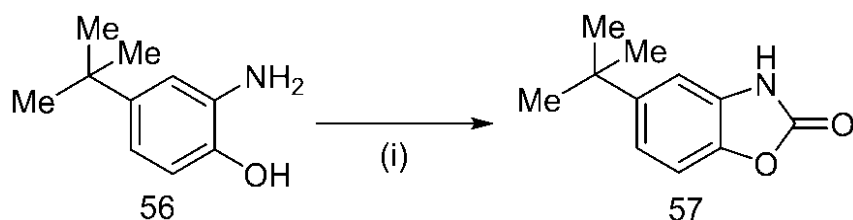
参考例 1 8 :

5 - (t e r t - ブチル) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン

10

【 0 2 5 1 】

【化 5 4】



【 0 2 5 2 】

工程 (i) :

20

化合物 5 6 (1 . 0 0 g) を用いて、参考例 1 の工程 (i i) と同様の方法に従い、表題化合物 5 7 (0 . 5 5 g) を得た。

【 0 2 5 3 】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.27 (9H, s), 7.03 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 1.8, 7.9$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 11.49 (1H, s).

【 0 2 5 4 】

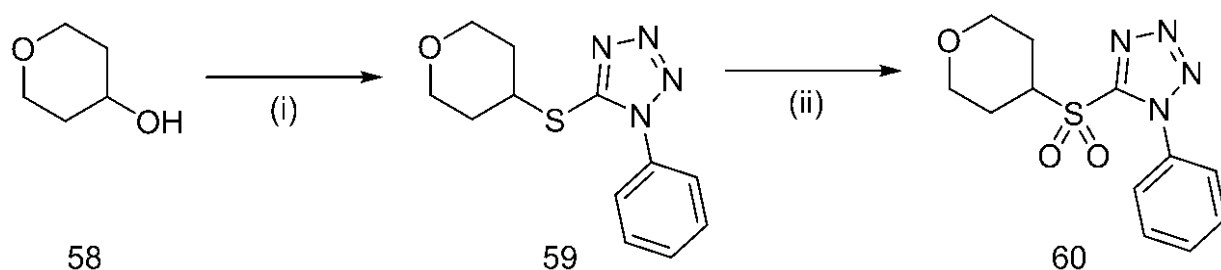
参考例 1 9 :

1 - フェニル - 5 - [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) スルホニル] - 1 H - テトラゾール

【 0 2 5 5 】

30

【化 5 5】



【 0 2 5 6 】

40

工程 (i) :

化合物 5 8 (0 . 6 4 2 m l) および 1 - フェニル - 5 - メルカプトテトラゾール (1 . 0 0 g) を用いて、参考例 1 4 の工程 (i i) と同様の方法に従い、化合物 5 9 (1 . 0 6 g) を得た。

【 0 2 5 7 】

工程 (i i) :

化合物 5 9 (1 . 0 6 g)、30%過酸化水素水 (4 . 1 m l)、モリブデン酸アンモニウム 4 水和物 (0 . 9 9 9 m g) およびエタノール (4 0 m l) の混合物を室温で 4 時間攪拌した。0℃でチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (

50

溶出液：ヘキサン／酢酸エチル＝３／１）で精製し、表題化合物６０（０．９７０ｇ）を得た。

【０２５８】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.95-2.06 (2H, m), 2.12-2.17 (2H, m), 3.49 (2H, m), 4.09-4.17 (3H, m), 7.56-7.67 (5H, m).

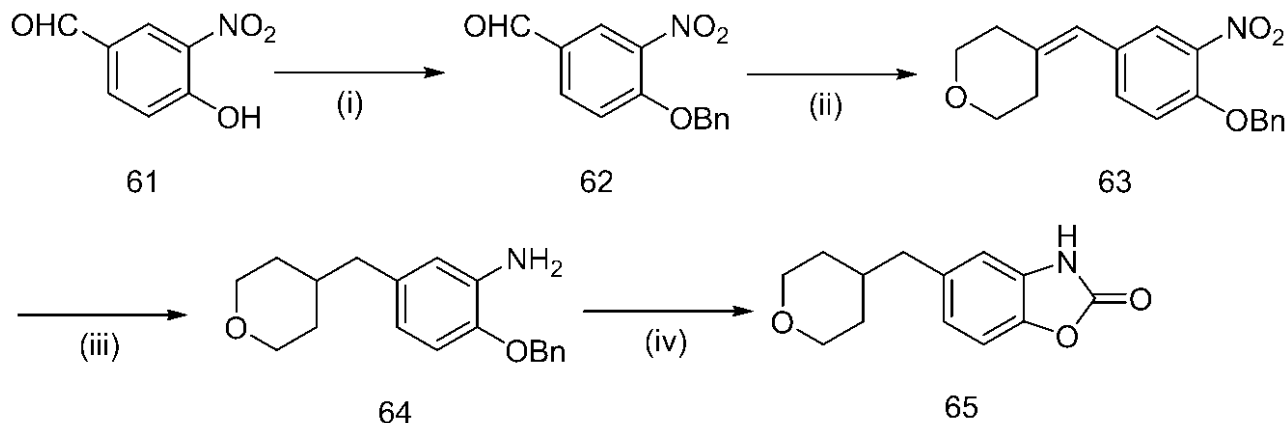
【０２５９】

参考例２０：

５－〔（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル〕ベンゾ〔ｄ〕オキサゾール－２（３Ｈ）－オン

【０２６０】

【化５６】



【０２６１】

工程（ｉ）：

化合物６１（１．００ｇ）を用いて、参考例４の工程（ｉ）と同様の方法に従い、化合物６２（１．１５ｇ）を得た。

【０２６２】

工程（ｉｉ）：

参考例１９の化合物６０（０．８２０ｇ）とＴＨＦ（３０ｍＬ）の混合物に対して、－７８℃で、１．３ｍｏｌ／Ｌ リチウムヘキサメチルジシラジド（ＴＨＦ溶液、２．３６ｍＬ）を滴下し、１０分攪拌した。化合物６２（０．８６２ｇ）のＴＨＦ（５．０ｍＬ）溶液を、－７８℃で滴下し、室温まで自然昇温しながら１．５時間攪拌した。反応混合液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル＝８／１）で精製し、化合物６３（０．７４０ｇ）を得た。

【０２６３】

工程（ｉｉｉ）：

化合物６３（０．８８０ｇ）、１０％ Pd／C（０．０９４ｇ）およびＴＨＦ（３．０ｍＬ）の混合物を水素雰囲気下、室温で２時間攪拌した。混合液をセライトろ過し、減圧濃縮を行い、化合物６４を粗生成物として得た。全量を次の反応に用いた。

【０２６４】

工程（ｉｖ）：

化合物６４の粗生成物を用いて、参考例１の工程（ｉｉ）と同様の方法に従い、表題化合物６５（０．４１２ｇ）を得た。

【０２６５】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$) δ : 1.11-1.22 (2H, m), 1.44 (2H, m), 1.69 (1H, br s), 2.47-2.52 (2H, m), 3.20 (2H, m), 3.79 (2H, m), 6.83-6.88 (2H, m), 7.15 (1H, m), 11.52 (1H, br s).

【０２６６】

10

20

30

40

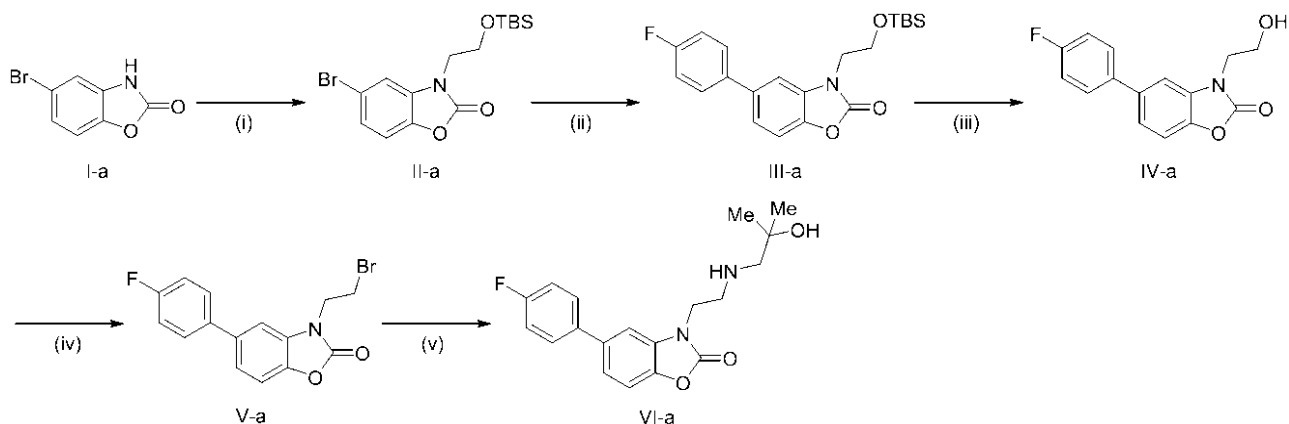
50

実施例 1 (A) :

5-(4-フルオロフェニル)-3-{2-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ]エチル}ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【0267】

【化57】



10

【0268】

工程 (i) :

化合物 I-a (4.20 g)、2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチルブロミド (5.10 mL)、リチウムブロミド (3.50 g)、水素化ナトリウム (0.960 g) および DMF (100 mL) の混合物を 80℃ で 2 時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル = 8/1) で精製し、化合物 II-a (3.10 g) を得た。

20

【0269】

工程 (ii) :

化合物 II-a (3.10 g)、4-フルオロフェニルボロン酸 (1.70 g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.48 g)、炭酸カリウム (3.40 g)、1,4-ジオキサン (80 mL) および水 (10 mL) の混合物を 90℃ で 6 時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル = 8/1) で精製し、化合物 III-a (3.20 g) を得た。

30

【0270】

工程 (iii) :

化合物 III-a (3.20 g)、1.0 mol/L テトラブチルアンモニウムフルオリド (THF 溶液、9.9 mL)、酢酸 (0.566 mL) および THF (83 mL) の混合物を室温で 14 時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) で精製し、化合物 IV-a (1.63 g) を得た。

40

【0271】

工程 (iv) :

化合物 IV-a (1.63 g)、四臭化炭素 (5.20 g)、トリフェニルホスフィン (2.00 g) および塩化メチレン (60 mL) の混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル = 6/1) で精製し、化合物 V-a (1.47 g) を得た。

【0272】

工程 (v) :

化合物 V-a (0.100 g)、3-アミノ-2-メチル-2-プロパノール (0.0

50

80 g)、炭酸カリウム (0.124 g) およびアセトニトリル (1.5 mL) の混合物を 70 °C で 18 時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル = 6/1) で精製し、表題化合物 VI-a (0.081 g) を得た。

【0273】

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (6H, s), 2.59 (2H, s), 3.06 (2H, m), 3.97 (2H, m), 7.09-7.26 (5H, m), 7.47-7.52 (2H, m).

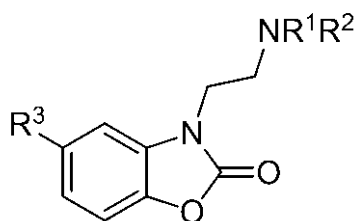
【0274】

実施例 2 ~ 23:

実施例 1 (A) と同様にして、表 1 ~ 3 に示す実施例 2 ~ 23 の化合物を製造した。

【0275】

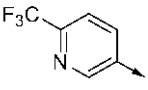
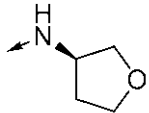
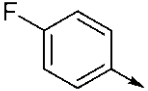
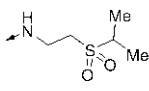
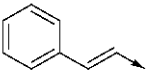
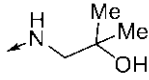
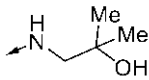
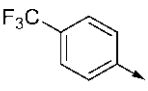
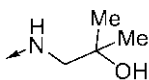
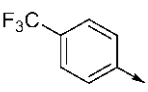
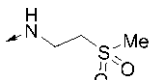
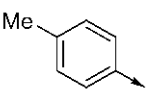
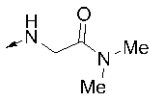
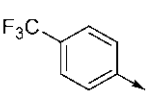
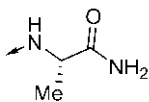
【表 1】



実施例	R ³	NR ¹ R ²	Spectrum data
2			¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.62–1.73 (1H, m), 2.03–2.11 (1H, m), 2.96–3.10 (2H, m), 3.42–3.44 (1H, m), 3.54–3.57 (1H, m), 3.73–3.77 (2H, m), 3.85–3.90 (1H, m), 3.97–3.99 (2H, m), 7.11–7.17 (3H, m), 7.25–7.27 (2H, m), 7.49–7.51 (2H, m).
3			¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.23–1.26 (2H, m), 2.91 (3H, s), 3.06–3.19 (4H, m), 3.98–3.99 (2H, m), 7.14–7.16 (3H, m), 7.24–7.28 (2H, m), 7.49–7.52 (2H, m).
4			¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.81–2.83 (2H, m), 3.06–3.09 (2H, m), 3.29–3.41 (6H, m), 3.96–3.98 (2H, m), 7.12–7.18 (3H, m), 7.25–7.26 (2H, m), 7.51–7.54 (2H, m).
5			¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.14 (6H, s), 2.59 (2H, s), 3.10–3.12 (2H, m), 3.97–3.99 (2H, m), 7.20–7.20 (1H, m), 7.31–7.34 (2H, m), 7.68–7.73 (4H, m).
6			¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.15 (6H, s), 2.61 (2H, s), 3.09–3.11 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.97–3.99 (2H, m), 6.97–7.00 (2H, m), 7.13–7.16 (1H, m), 7.21–7.29 (2H, m), 7.47–7.49 (2H, m).
7			¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.15 (6H, s), 1.63–1.72 (2H, m), 1.73–1.84 (2H, m), 2.17–2.25 (2H, m), 2.38–2.40 (2H, m), 2.60 (2H, s), 3.07–3.13 (2H, m), 3.93–3.95 (2H, m), 6.05–6.08 (1H, m), 6.99–7.00 (1H, m), 7.12–7.15 (2H, m).
8			¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.20 (6H, s), 2.61 (2H, s), 3.11–3.13 (2H, m), 4.00–4.02 (2H, m), 7.24–7.28 (3H, m), 7.77–7.79 (1H, m), 8.03–8.06 (1H, m), 8.90–8.93 (1H, m).

【 0 2 7 6 】

【表 2】

9			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64–1.69 (1H, m), 2.03–2.14 (1H, m), 3.03–3.07 (2H, m), 3.39–3.45 (1H, m), 3.53–3.60 (1H, m), 3.70–3.95 (3H, m), 3.99–4.01 (2H, m), 7.30–7.35 (3H, m), 7.77–7.80 (1H, m), 8.00–8.04 (1H, m), 8.91 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).
10			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.08–3.18 (7H, m), 3.96–3.98 (2H, m), 7.10–7.15 (3H, m), 7.23–7.26 (2H, m), 7.45–7.54 (2H, m).
11			LC/MS: $m/z = 353$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
12			$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.99 (6H, s), 2.39 (2H, s), 2.83 (2H, m), 3.85 (2H, m), 4.10 (1H, s), 7.28 (2H, m), 7.65 (1H, s).
13			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (6H, s), 2.61 (2H, s), 3.11 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 4.00 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 7.20–7.35 (3H, m), 7.65–7.72 (4H, m).
14			$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.10 (3H, s), 3.43–3.57 (6H, m), 4.26 (2H, m), 7.48–7.56 (2H, m), 7.81–7.98 (5H, m).
15			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.37 (3H, s), 2.91 (6H, s), 3.03 (2H, m), 3.41 (2H, m), 3.95 (2H, m), 7.15–7.22 (5H, m), 7.35–7.44 (2H, m).
16			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 3.01–3.09 (2H, m), 3.24 (1H, m), 4.00 (2H, m), 7.17–7.36 (3H, m), 7.63–7.72 (4H, m).

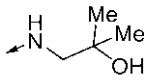
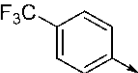
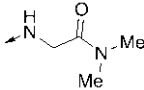
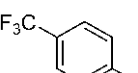
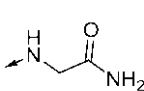
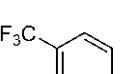
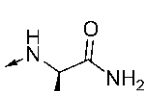
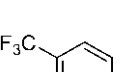
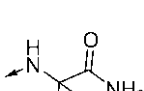
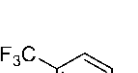
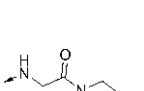
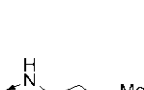
10

20

30

40

【表 3】

17			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (2H, m), 0.97 (2H, m), 1.15 (6H, s), 1.93 (1H, m), 2.59 (2H, s), 3.05 (2H, m), 3.91 (2H, m), 6.71 (1H, m), 6.82–6.85 (1H, m), 7.07 (1H, m).
18			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.90 (6H, s), 3.04 (2H, m), 3.42 (2H, m), 3.97 (2H, m), 7.22–7.31 (3H, m), 7.66 (4H, s).
19			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.10 (2H, m), 3.33 (2H, s), 4.01 (2H, m), 7.16–7.37 (3H, m), 7.63–7.73 (4H, m).
20			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.98–3.10 (2H, m), 3.24 (1H, m), 4.00 (2H, m), 7.17–7.36 (3H, m), 7.62–7.72 (4H, m).
21			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (6H, s), 2.99 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.99 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 7.19–7.37 (3H, m), 7.60–7.73 (4H, m).
22			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30 (3H, s), 2.32 (4H, m), 3.04 (2H, m), 3.35 (2H, m), 3.43 (2H, s), 3.67 (2H, m), 3.98 (2H, m), 7.23–7.31 (3H, m), 7.66 (4H, m).
23			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.88 (3H, s), 3.04 (2H, m), 3.08–3.20 (4H, m), 3.85 (3H, s), 3.95 (2H, m), 7.12 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.20–7.31 (3H, m), 7.38 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

10

20

30

40

【0278】

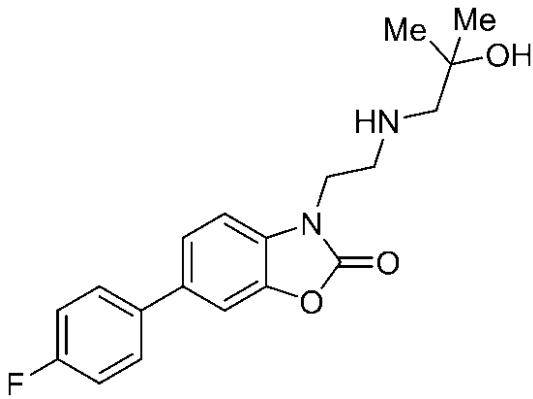
実施例 24:

6-(4-フルオロフェニル)-3-(2-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)エチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

6-ブロモベンゾオキサゾロンを用いて、実施例 1 (A) と同様にして、表題化合物を製造した。

【0279】

【化 5 8】



10

【0 2 8 0】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (6H, s), 2.61 (2H, s), 3.10 (2H, t, $J = 6.1\text{Hz}$), 3.97 (2H, t, $J = 6.1\text{Hz}$), 7.06-7.16 (3H, m), 7.35-7.39 (2H, m), 7.48-7.52 (2H, m).

実施例 2 5 :

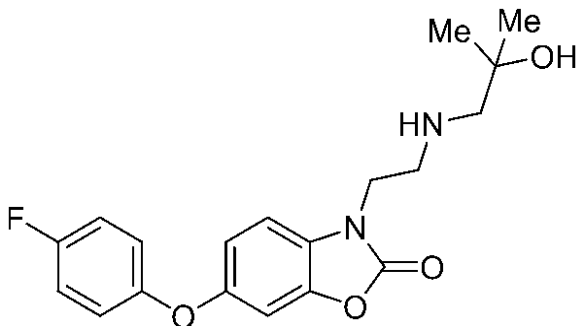
6-(4-フルオロフェノキシ)-3-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)エチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

参考例 1 3 の化合物 4 2 を用いて、実施例 1 (A) と同様にして、表題化合物を製造した。

20

【0 2 8 1】

【化 5 9】



30

【0 2 8 2】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, s), 2.76 (2H, s), 3.19 (2H, t, $J = 6.0\text{ Hz}$), 4.04 (2H, t, $J = 6.0\text{ Hz}$), 6.83-7.03 (7H, m).

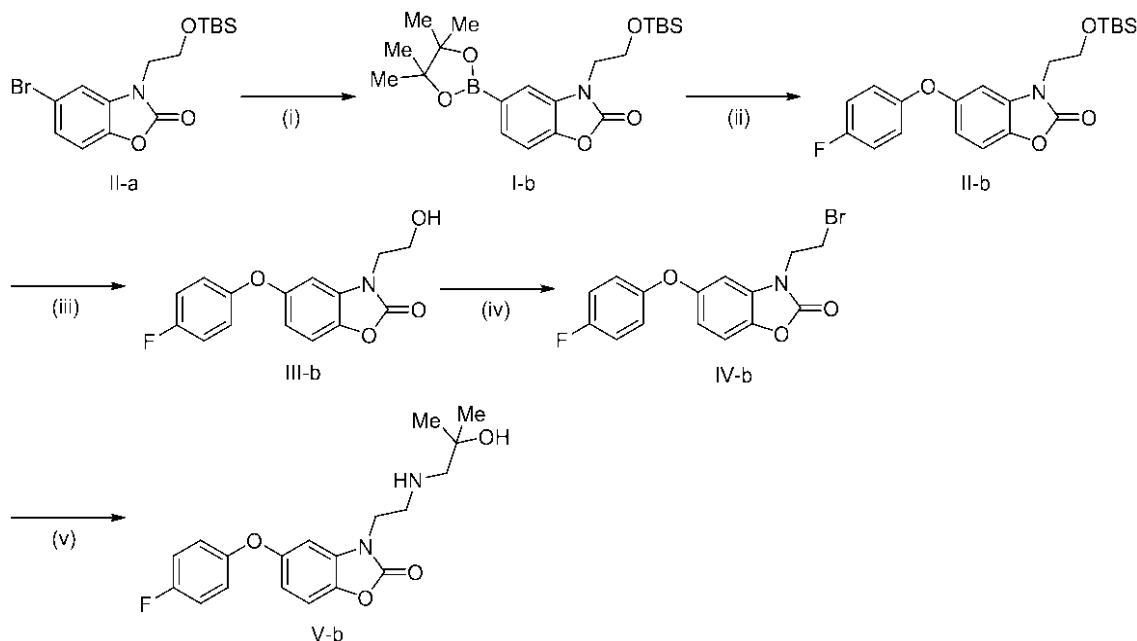
【0 2 8 3】

実施例 2 6 (B) :

5-(4-フルオロフェノキシ)-3-{2-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ]エチル}ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【0 2 8 4】

【化 60】



10

【0285】

工程 (i) :

化合物 II-a (1.10 g)、ビス(ピナコレート)ジボロン (1.70 g)、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム (0.110 g)、酢酸カリウム (0.883 g) および 1,4-ジオキサン (15 mL) の混合物を 90 °C で 14 時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル = 8/1) で精製し、化合物 I-b (1.26 g) を得た。

20

【0286】

工程 (ii) :

化合物 I-b (0.420 g)、4-フルオロフェノール (0.224 g)、酢酸銅 (0.272 g)、トリエチルアミン (0.697 mL) および アセトニトリル (5 mL) の混合物を 40 °C で 16 時間攪拌した。反応混合液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル = 6/1) で精製し、化合物 II-b (0.189 g) を得た。

30

【0287】

工程 (iii) :

化合物 II-b (0.189 g) を用いて、実施例 A の工程 (iii) と同様の方法に従い、化合物 III-b (0.091 g) を得た。

【0288】

工程 (iv) :

化合物 III-b (0.091 g) を用いて、実施例 A の工程 (iv) と同様の方法に従い、化合物 IV-b (0.074 g) を得た。

40

【0289】

工程 (v) :

化合物 IV-b (0.036 g) を用いて、実施例 A の工程 (v) と同様の方法に従い、表題化合物 V-b (0.0084 g) を得た。

【0290】

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (6H, s), 2.56 (2H, s), 3.03 (2H, t, J = 6.1Hz), 3.87 (2H, t, J = 6.1Hz), 6.68-6.72 (2H, m), 6.93-7.07 (4H, m), 7.13 (1H, m).

【0291】

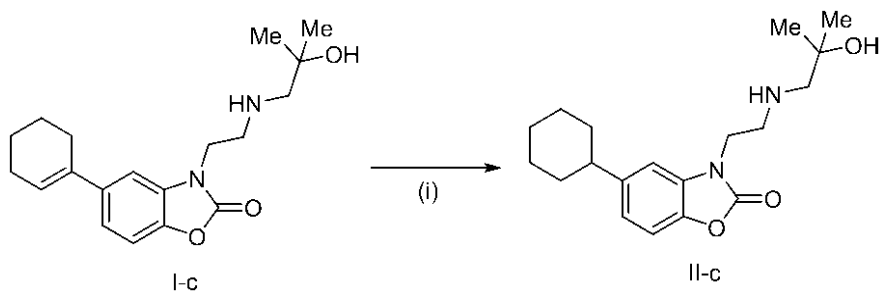
50

実施例 27 (C) :

5-シクロヘキシル-3-{2-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ]エチル}ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【0292】

【化61】



10

【0293】

工程 (i) :

化合物 I-c (実施例 7) (0.040 g)、10% Pd/C (0.010 g) およびメタノール (3.0 mL) の混合物を水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。混合液をセライトろ過し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール = 19/1) で精製し、表題化合物 II-c (0.029 g) を得た。

20

【0294】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (6H, s), 1.36-1.43 (5H, m), 1.77-1.83 (5H, m), 2.53 (1H, m), 2.60 (2H, s), 3.06-3.08 (2H, m), 3.92-3.94 (2H, m), 6.85-6.86 (1H, m), 6.94-6.97 (1H, m), 7.10-7.13 (1H, m).

【0295】

実施例 28 :

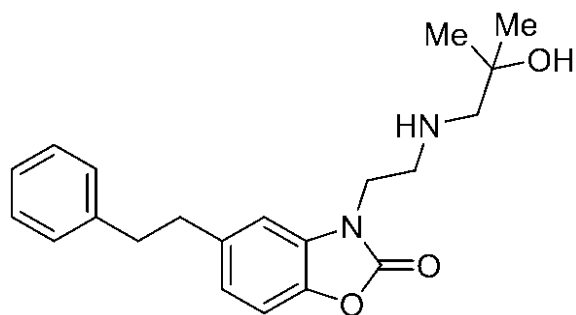
3-{2-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ]エチル}-5-フェネチルベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

実施例 11 の化合物を用いて、実施例 27 (C) と同様の方法で、表題化合物を製造した。

30

【0296】

【化62】



40

【0297】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (6H, s), 2.59 (2H, s), 2.92-3.06 (6H, m), 3.88 (2H, m), 6.71 (1H, m), 6.89-6.93 (1H, m), 7.09-7.30 (6H, m)

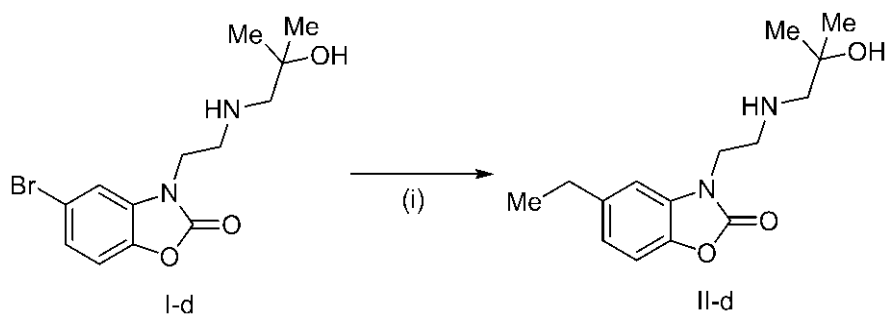
【0298】

実施例 29 (D) :

5-エチル-3-{2-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ]エチル}ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【0299】

【化 6 3】



10

【0300】

工程 (i) :

化合物 I - d (実施例 12) (0.033 g)、1 mol/L ジエチル亜鉛 (THF 溶液、0.300 mL)、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム (0.010 g) および THF (0.5 mL) の混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応混合液をセライトろ過し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール = 19/1) で精製し、表題化合物 II - d (0.014 g) を得た。

【0301】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.03 (6H, s), 1.18 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.52 (2H, s), 2.59 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 2.94 (2H, m), 3.91 (2H, m), 6.92-6.95 (1H, m), 7.18-7.21 (2H, m).

20

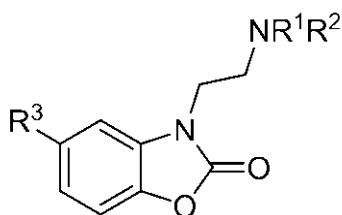
【0302】

実施例 30 ~ 31 :

実施例 29 (D) と同様にして、表 4 に示す実施例 30 ~ 31 の化合物を製造した。

【0303】

【表 4】



30

実施例	R^3	NR^1R^2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)
30			δ : 0.89-0.91 (3H, m), 1.18 (6H, s), 1.27-1.35 (3H, m), 1.54-1.66 (3H, m), 2.61-2.64 (4H, m), 3.06-3.08 (2H, m), 3.92-3.94 (2H, m), 6.82-6.83 (1H, m), 6.90-6.93 (1H, m), 7.09-7.11 (1H, m).
31			δ : 1.11 (6H, s), 2.55 (2H, s), 3.02 (2H, m), 3.87 (2H, m), 3.97 (2H, s), 6.79 (1H, m), 6.90-6.97 (3H, m), 7.10-7.15 (3H, m).

40

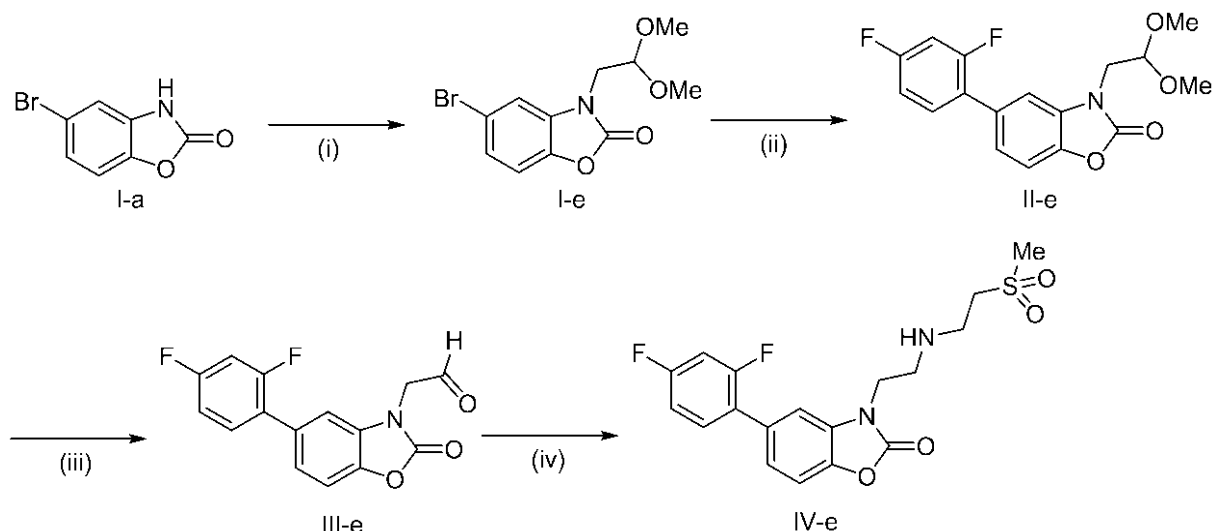
【0304】

実施例 32 (E) :

5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(2-{[2-(メチルスルホニル)エチル]アミノ}エチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【0305】

【化 6 4】



10

【0306】

工程 (i) :

化合物 I-a (実施例 1) (1.00 g)、1 mol/L カリウムヘキサメチルジシラジド (THF 溶液、5.00 mL)、プロモアセトアルデヒドジメチルアセタール (0.587 mL) および DMF (5 mL) の混合物を 90 °C で 16 時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル = 6/1) で精製し、化合物 I-e (1.50 g) を得た。

20

【0307】

工程 (ii) :

化合物 I-e (0.080 g) および 2,4-ジフルオロフェニルボロン酸 (0.084 g) を用いて、実施例 1 (A) の工程 (ii) と同様の方法に従い、化合物 II-e (0.082 g) を得た。

【0308】

工程 (iii) :

化合物 II-e (0.082 g)、5 mol/L 塩酸 (1.00 mL) の混合物を 50 °C で 1 時間攪拌した。反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた化合物 III-e の粗生成物を、全量次の反応へ用いた。

30

【0309】

工程 (iv) :

化合物 III-e の粗生成物、2-(メタンスルホニル)エチルアミン (0.049 g)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.168 g)、酢酸 (0.032 g) およびクロロホルム (1.5 mL) の混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール = 49/1) で精製し、表題化合物 IV-e (0.085 g) を得た。

40

【0310】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.86-2.91 (7H, m), 3.13-3.15 (2H, m), 3.89-3.91 (2H, m), 7.22-7.24 (2H, m), 7.39-7.41 (2H, m), 7.47 (1H, s), 7.59-7.61 (1H, m).

【0311】

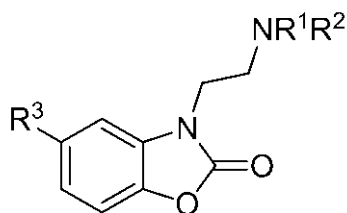
実施例 33~42 :

実施例 32 (E) と同様にして、表 5 に示す実施例 33~42 の化合物を製造した。

【0312】

50

【表 5】



実施例	R ³	NR ¹ R ²	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
3 3			δ : 2.34 (3H, s), 2.88–2.92 (7H, m), 3.14–3.16 (2H, m), 3.93–3.95 (2H, m), 7.25–7.28 (2H, m), 7.37 (2H, s), 7.57–7.59 (3H, m).
3 4			δ : 2.88–2.92 (7H, m), 3.14–3.17 (2H, m), 3.93–3.95 (2H, m), 7.43–7.46 (4H, m), 7.65 (1H, s), 7.79–7.82 (2H, m).
3 5			δ : 2.30 (3H, s), 2.89–2.91 (7H, m), 3.14–3.16 (2H, m), 3.93–3.95 (2H, m), 7.44–7.50 (4H, m), 7.64–7.67 (1H, m), 7.79–7.83 (1H, m).
3 6			δ : 2.90–2.93 (7H, m), 3.14–3.17 (2H, m), 3.93–3.95 (2H, m), 7.20–7.23 (1H, m), 7.35–7.38 (2H, m), 7.54–7.59 (3H, m).
3 7			δ : 2.24 (3H, s), 2.88–2.90 (7H, m), 3.11–3.13 (2H, m), 3.87–3.91 (2H, m), 7.02–7.38 (6H, m).
3 8			δ : 2.90–2.92 (7H, m), 3.14–3.16 (2H, m), 3.94–3.95 (2H, m), 7.21–7.24 (1H, m), 7.41 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.49 (3H, dd, J = 4.7, 2.7 Hz), 7.73 (1H, s).
3 9			δ : 2.87–2.90 (7H, m), 3.14–3.17 (2H, m), 3.28 (1H, s), 3.87 (3H, s), 3.94–3.97 (2H, m), 7.43–7.46 (2H, m), 7.70–7.73 (1H, m), 7.85–7.87 (2H, m), 8.02–8.05 (2H, m).
4 0			δ : 1.44 (6H, s), 3.06 (3H, s), 3.45–3.48 (4H, m), 4.32–4.35 (2H, m), 7.30–7.33 (2H, m), 7.44 (2H, br s), 7.73–7.81 (3H, m).
4 1			δ : 2.79–2.83 (2H, m), 3.87–3.90 (3H, m), 4.25–4.26 (2H, m), 4.56–4.58 (2H, m), 7.32–7.36 (4H, m), 7.61 (1H, br s), 7.70–7.73 (2H, m).
4 2			δ : 2.80–2.83 (2H, m), 3.89–3.92 (3H, m), 4.24–4.26 (2H, m), 4.56–4.58 (2H, m), 7.45–7.47 (2H, m), 7.71 (1H, s), 7.81–7.84 (2H, m), 7.90–7.93 (2H, m).

10

20

30

40

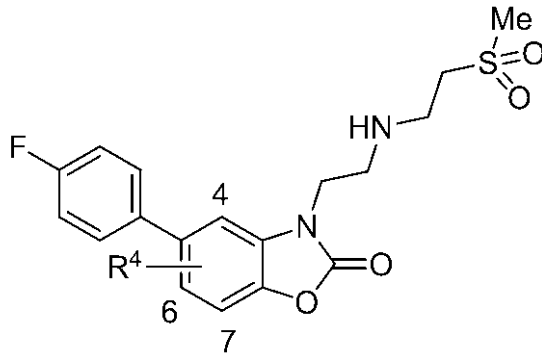
【0313】

実施例 4 3～4 7 :

参考例 1～5 の化合物 3、7、11、18 および 20 を用いて、実施例 3 2 (E) と同様にして、表 6 に示す実施例 4 3～4 7 の化合物を製造した。

【0314】

【表 6】



10

実施例	R ⁴	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
4 3	6-Me	δ : 2.23 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.49-3.53 (6H, m), 4.16 (2H, m), 7.27-7.33 (4H, m), 7.38-7.40 (2H, m).
4 4	4-Me	δ : 2.34 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.42-3.53 (6H, m), 4.33-4.37 (2H, m), 7.00-7.03 (1H, m), 7.29-7.31 (5H, m).
4 5	7-Me	δ : 2.38 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.40-3.42 (4H, m), 3.51-3.53 (2H, m), 4.20-4.22 (2H, m), 7.29-7.31 (3H, m), 7.54 (1H, s), 7.73-7.75 (2H, m).
4 6	4-F	δ : 2.90-2.93 (7H, m), 3.15-3.17 (2H, m), 3.93-3.96 (2H, m), 7.22-7.32 (4H, m), 7.57-7.59 (2H, m).
4 7	6-F	δ : 3.11 (3H, s), 3.40-3.43 (4H, m), 3.50-3.54 (2H, m), 4.19-4.22 (2H, m), 7.33-7.36 (2H, m), 7.57-7.65 (4H, m).

20

【0315】

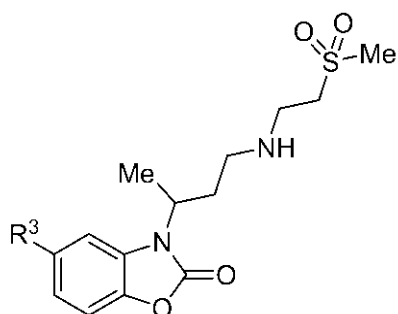
30

実施例 4 8 ~ 4 9 :

参考例 1 4 の化合物 4 5 を用いて、実施例 3 2 (E) と同様にして、表 7 に示す実施例 4 8 ~ 4 9 の化合物を製造した。

【0316】

【表 7】



実施例	R ³	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
48		δ : 1.48 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.94–2.08 (2H, m), 2.44–2.47 (2H, m), 2.81–2.83 (2H, m), 2.93 (3H, s), 3.11–3.13 (2H, m), 4.50–4.53 (1H, m), 7.26–7.42 (4H, m), 7.59 (1H, s), 7.71–7.74 (2H, m).
49		δ : 1.49 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.90–1.94 (2H, m), 1.90–1.94 (1H, m), 1.92–1.95 (1H, m), 2.81–2.83 (2H, m), 2.93 (3H, s), 3.10–3.13 (2H, m), 4.52–4.55 (1H, m), 7.45–7.48 (2H, m), 7.70 (1H, s), 7.79–7.82 (2H, m), 7.91–7.93 (2H, m).

10

20

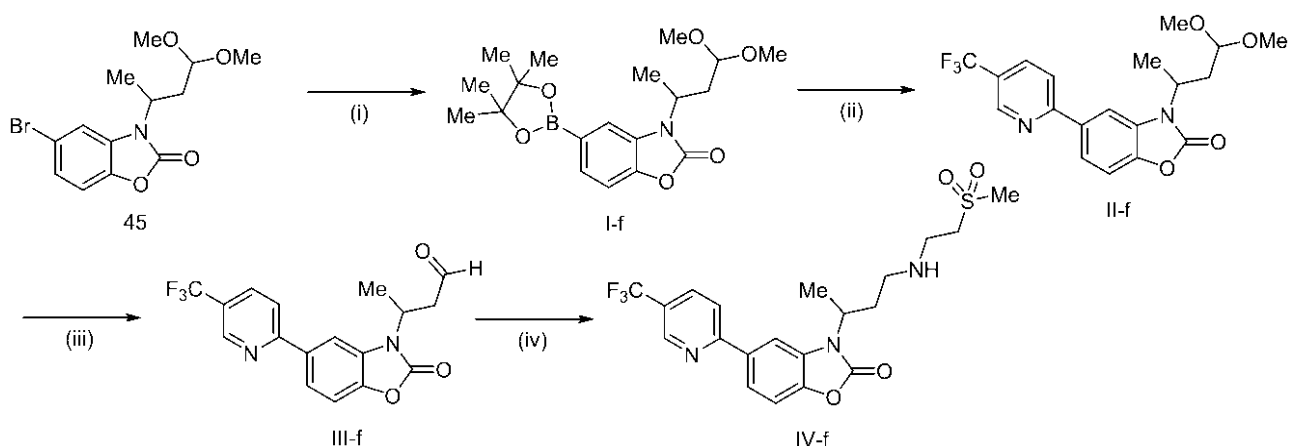
【0317】

実施例 50 (F) :

3-(4-{[2-(メチルスルホニル)エチル]アミノ}ブタン-2-イル)-5-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【0318】

【化65】



30

40

【0319】

工程 (i) :

参考例 14 の化合物 45 (0.200 g) を用いて、実施例 26 (B) の工程 (i) と同様の方法に従い、化合物 I-f (0.080 g) を得た。

【0320】

工程 (ii) :

化合物 I-f (0.080 g)、2-ブロモ-5-トリフルオロメチルピリジン (0.072 g)、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム (0.031 g)、3mol/L 炭酸ナトリウム水溶液 (0.212 mL) および 1,4-ジオキサン (1.0 mL) の混合物を 80℃ で 2 時間攪拌した。反応混合液に水を加

50

え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）で精製し、化合物ⅠⅠ－f（０．０９０ｇ）を得た。

【０３２１】

工程（iii）：

化合物ⅠⅠ－f（０．０９０ｇ）を用いて、実施例３２（E）の工程（iii）と同様の方法に従い、化合物ⅠⅠⅠ－fを粗生成物として得た。全量をそのまま次の反応に用いた。

【０３２２】

工程（iv）：

10

化合物ⅠⅠⅠ－fの粗生成物を用いて、実施例３２（E）の工程（iv）と同様の方法に従い、表題化合物ⅠⅤ－f（０．０７３ｇ）得た。

【０３２３】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.50 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.91-1.94 (1H, m), 2.13-2.16 (1H, m), 2.81-2.82 (2H, m), 2.93 (3H, s), 3.12-3.14 (2H, m), 4.51-4.54 (1H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 7.97-7.99 (1H, m), 8.08 (1H, s), 8.29-8.31 (2H, m), 9.04 (1H, s).

【０３２４】

実施例５１：

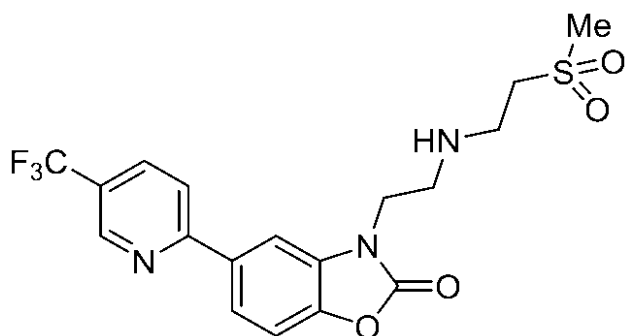
20

３－（２－（（２－（メチルスルホニル）エチル）アミノ）エチル）－５－（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）ベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン

実施例３２（E）の化合物Ⅰ－eを用いて、実施例５０（F）と同様の方法により表題化合物を製造した。

【０３２５】

【化６６】



30

【０３２６】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.89-2.92 (7H, m), 3.14-3.16 (2H, m), 3.95-3.99 (2H, m), 7.46-7.49 (1H, m), 7.95-7.99 (1H, m), 8.08 (1H, s), 8.26-8.29 (2H, m), 9.03 (1H, s).

【０３２７】

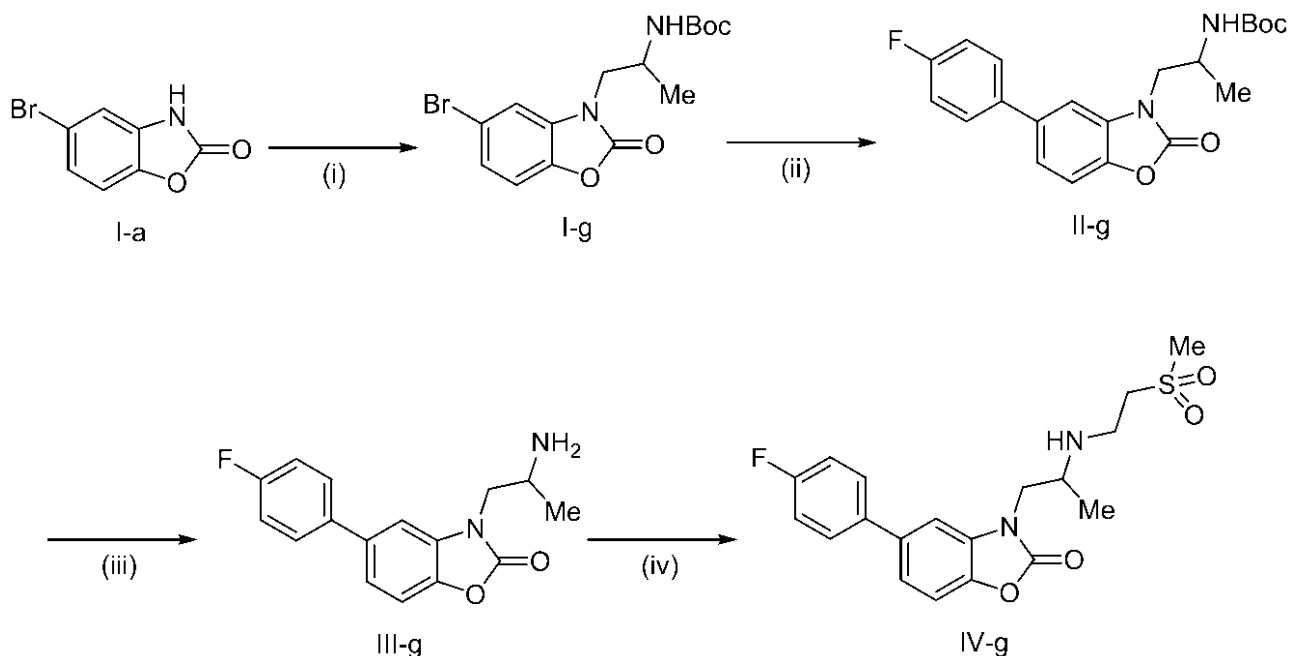
実施例５２（G）：

40

５－（４－フルオロフェニル）－３－（２－{[２－（メチルスルホニル）エチル]アミノ}プロピル）ベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン

【０３２８】

【化 6 7】



10

【0329】

工程 (i) :

化合物 I-a (0.214 g) および tert-ブチル (1-ヒドロキシプロパン-2-イル) カルバメート (0.210 g) を用いて、参考例 14 の工程 (ii) と同様の方法に従い、化合物 I-g (0.275 g) を得た。

20

【0330】

工程 (ii) :

化合物 I-g (0.100 g) を用いて、実施例 1 (A) の工程 (ii) と同様の方法に従い、化合物 II-g (0.095 g) を得た。

【0331】

工程 (iii) :

化合物 II-g (0.095 g)、トリフルオロ酢酸 (2.00 mL) およびクロロホルム (0.5 mL) の混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた化合物 III-g の粗生成物を、全量次の反応へ用いた。

30

【0332】

工程 (iv) :

化合物 III-g の粗生成物を用いて、参考例 17 の工程 (i) と同様の方法に従い、表題化合物 IV-g (0.014 g) を得た。

【0333】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.36 (3H, d, $J = 6.1\text{Hz}$), 3.13 (3H, s), 3.49-3.54 (4H, m), 3.82-3.86 (1H, m), 4.11-4.23 (2H, m), 7.32-7.41 (4H, m), 7.74-7.77 (3H, m).

40

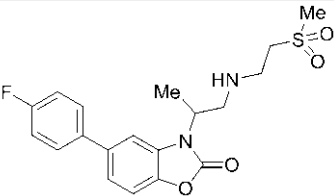
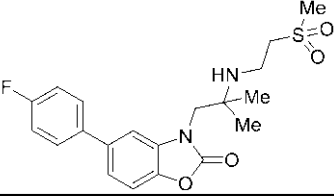
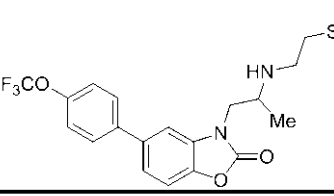
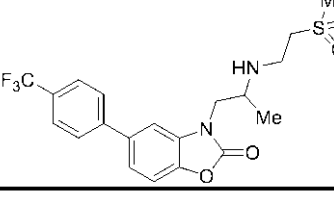
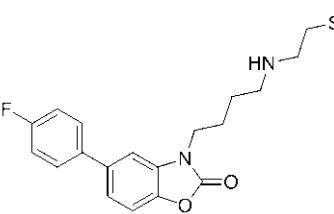
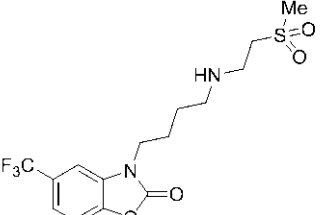
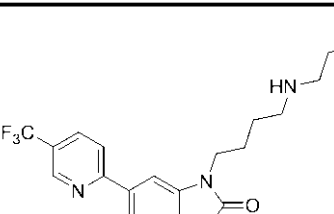
【0334】

実施例 53 ~ 59 :

実施例 52 (G) の製造法の工程 (i) においては対応するカルバメートを、工程 (ii) では対応するボロン酸を用いて、同様の方法により、表 8 に示す実施例 53 ~ 59 の化合物を製造した。ただし、実施例 58 の化合物の製造の際は、原料に 6-トリフルオロメチルベンズオキサゾロンを、実施例 60 の製造の際は参考例 18 の化合物 57 をそれぞれ用いた。

【0335】

【表 8】

実施例	構造式	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
5 3		δ : 1.45 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.83–2.91 (6H, m), 3.12–3.20 (3H, m), 4.43–4.49 (1H, m), 7.26–7.40 (4H, m), 7.58 (1H, s), 7.70–7.73 (2H, m).
5 4		δ : 1.44 (6H, s), 3.17 (3H, s), 3.46–3.49 (4H, m), 4.16–4.20 (2H, m), 7.31–7.33 (2H, m), 7.46–7.46 (2H, m), 7.70–7.77 (3H, m).
5 5		δ : 1.37 (3H, d, J = 6.4 Hz), 3.13 (3H, s), 3.34–3.59 (4H, m), 3.82–3.86 (1H, m), 4.14–4.21 (2H, m), 7.46–7.48 (4H, m), 7.82–7.87 (3H, m).
5 6		δ : 1.37 (3H, d, J = 6.6 Hz), 3.13 (3H, s), 3.45–3.56 (4H, m), 3.83–3.88 (1H, m), 4.14–4.26 (2H, m), 7.51–7.55 (2H, m), 7.82–7.84 (2H, m), 7.90 (1H, s), 7.95–7.97 (2H, m).
5 7		δ : 1.43–1.46 (2H, m), 1.72–1.74 (2H, m), 2.50–2.53 (2H, m), 2.85–2.87 (2H, m), 2.96 (3H, s), 3.15–3.17 (2H, m), 3.87–3.89 (2H, m), 7.29–7.31 (2H, m), 7.38–7.41 (2H, m), 7.61 (1H, s), 7.71–7.74 (2H, m).
5 8		δ : 1.40–1.44 (2H, m), 1.69–1.73 (2H, m), 2.49–2.53 (2H, m), 2.85–2.87 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.15–3.18 (2H, m), 3.87–3.89 (2H, m), 7.53–7.55 (2H, m), 7.77 (1H, s).
5 9		δ : 1.43–1.47 (2H, m), 1.75–1.78 (2H, m), 2.51–2.54 (2H, m), 2.85–2.87 (2H, m), 2.96 (3H, s), 3.16–3.18 (2H, m), 3.90–3.92 (2H, m), 7.48–7.51 (1H, m), 7.98–8.01 (1H, m), 8.08 (1H, s), 8.26–8.28 (2H, m), 9.04 (1H, s).

10

20

30

40

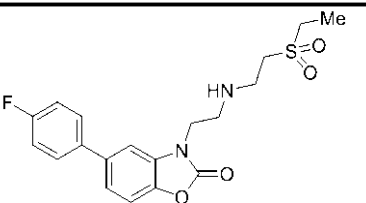
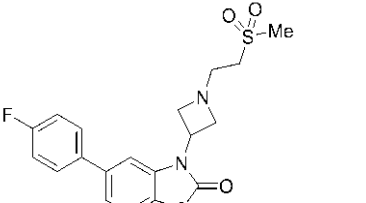
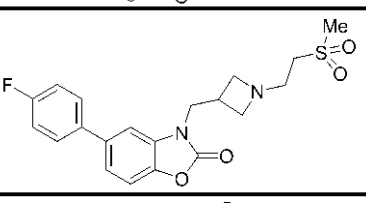
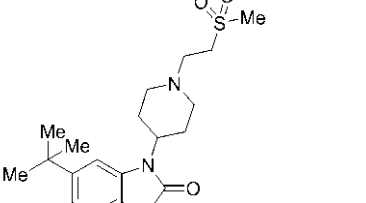
【0336】

実施例 61～64：

実施例 52 (G) と同様にして、表 9 に示す実施例 61～64 の化合物を製造した。実施例 61 においてはエチルビニルスルホンを用いて製造した。また、実施例 63 の化合物においては、参考例 16 の化合物 51 を、実施例 64 の化合物においては参考例 18 の化合物 57 をそれぞれ用いて製造した。

【0337】

【表 9】

実施例	構造式	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
6 1		δ : 1.05 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.87–3.01 (6H, m), 3.09–3.11 (2H, m), 3.93–3.95 (2H, m), 7.30–7.38 (4H, m), 7.60 (1H, s), 7.71–7.74 (2H, m).
6 2		δ : 3.12 (3H, s), 3.50–3.91 (4H, m), 4.30–4.84 (3H, m), 4.88–5.03 (1H, m), 5.13–5.37 (1H, m), 7.31 (2H, m), 7.45 (2H, s), 7.59–7.82 (3H, m).
6 3		δ : 3.09 (3H, s), 3.17–3.29 (1H, m), 3.44–3.57 (2H, m), 3.57–3.71 (2H, m), 3.87–4.33 (6H, m), 7.31 (2H, m), 7.41 (2H, s), 7.65–7.80 (3H, m).
6 4		δ : 1.30 (9H, s), 1.77 (2H, d, J = 9.2 Hz), 2.13–2.32 (4H, m), 2.76 (2H, s), 3.01–3.07 (2H, m), 3.07 (3H, s), 3.28–3.34 (2H, m), 4.15 (1H, br s), 7.13 (1H, dd, J = 1.8, 8.5 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.30 (1H, br s).

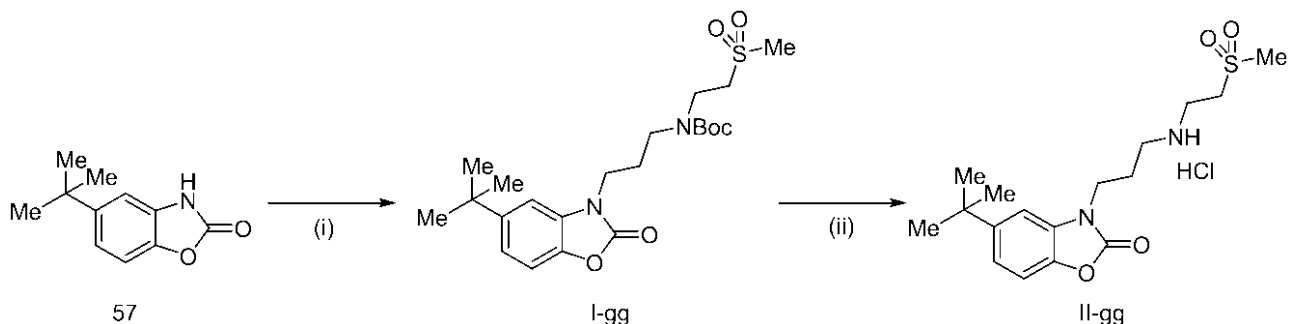
【0338】

実施例 65 (GG) :

5-(tert-ブチル)-3-(3-{[2-(メチルスルホニル)エチル]アミノ}プロピル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン 塩酸塩

【0339】

【化 68】



【0340】

工程 (i) :

参考例 18 の化合物 57 (0.062 g) および参考例 17 の化合物 54 (0.110 g) を用いて、参考例 14 の工程 (ii) と同様の方法に従い、化合物 I-gg (0.079 g) を得た。

【0341】

工程 (ii) :

化合物 I-gg および 4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (2.00 mL) の混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮後、酢酸エチルを加え、1 時間攪拌し

た。固体をろ取り表題化合物 I I - g g (0 . 0 5 4 g) を得た。

【 0 3 4 2 】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 1.31 (9H, s), 2.02-2.10 (2H, m), 3.05 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.10 (3H, s), 3.32 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 3.55 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.94 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 9.26 (2H, br s).

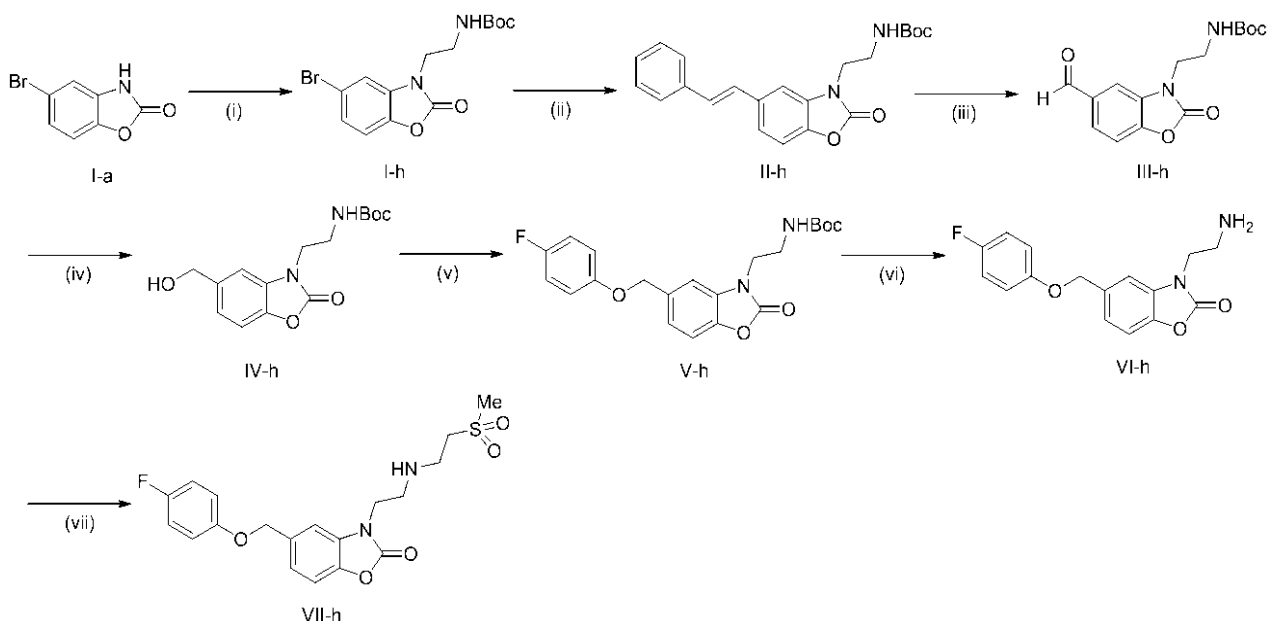
【 0 3 4 3 】

実施例 6 6 (H) :

5 - [(4 - フルオロフェノキシ) メチル] - 3 - (2 - { [2 - (メチルスルホニル) エチル] アミノ } エチル) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン

【 0 3 4 4 】

【 化 6 9 】



【 0 3 4 5 】

工程 (i) :

t e r t - ブチル (2 - ヒドロキシエチル) カルバメート (0 . 9 0 3 g) を用いて、参考例 1 4 の工程 (i i) と同様の方法に従い、化合物 I - h (0 . 7 6 0 g) を得た。

工程 (i i) :

化合物 I - h (1 . 0 0 g) を用いて、実施例 1 (A) の工程 (i i) と同様の方法に従い、化合物 I I - h を粗生成物 (0 . 7 6 0 g) として得た。

【 0 3 4 6 】

工程 (i i i) :

化合物 I I - h の粗生成物 (0 . 7 6 0 g) および塩化メチレン (5 . 0 m L) の混合物に対して、 -78°C でオゾンガスを吹き込みながら 1 時間攪拌した。ジメチルスルフィド (1 . 0 0 g) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 : ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1) で精製し、化合物 I I I - h (0 . 1 2 0 g) を得た。

【 0 3 4 7 】

工程 (i v) :

化合物 I I I - h (0 . 1 2 0 g) を用いて、参考例 1 4 の工程 (i) と同様の方法に従い、化合物 I V - h (0 . 1 1 1 g) を得た。

【 0 3 4 8 】

工程 (v) :

10

20

30

40

50

化合物 I V-h (0.050 g)、4-フルオロフェノール (0.027 g)、アゾジカルボニルジピペリジン (0.061 g)、トリブチルホスフィン (0.060 mL) および THF (1.0 mL) の混合物を室温にて 18 時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) で精製し、化合物 V-h (0.036 g) を得た。

【0349】

工程 (v i) :

化合物 V-h (0.036 g) を用いて、実施例 52 (G) の工程 (i i i) と同様の方法に従い、化合物 V I-h を粗生成物として得た。

【0350】

工程 (v i i) :

化合物 V I-h の粗生成物を用いて、参考例 17 の工程 (i) と同様の方法に従い、表題化合物 V I I-h (0.020 g) を得た。

【0351】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.11 (3H, s), 3.36-3.46 (4H, m), 3.50-3.57 (2H, m), 4.18 (2H, m), 5.07 (2H, s), 7.04 (2H, m), 7.13 (2H, m), 7.24 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.52 (1H, s), 9.29 (1H, br s).

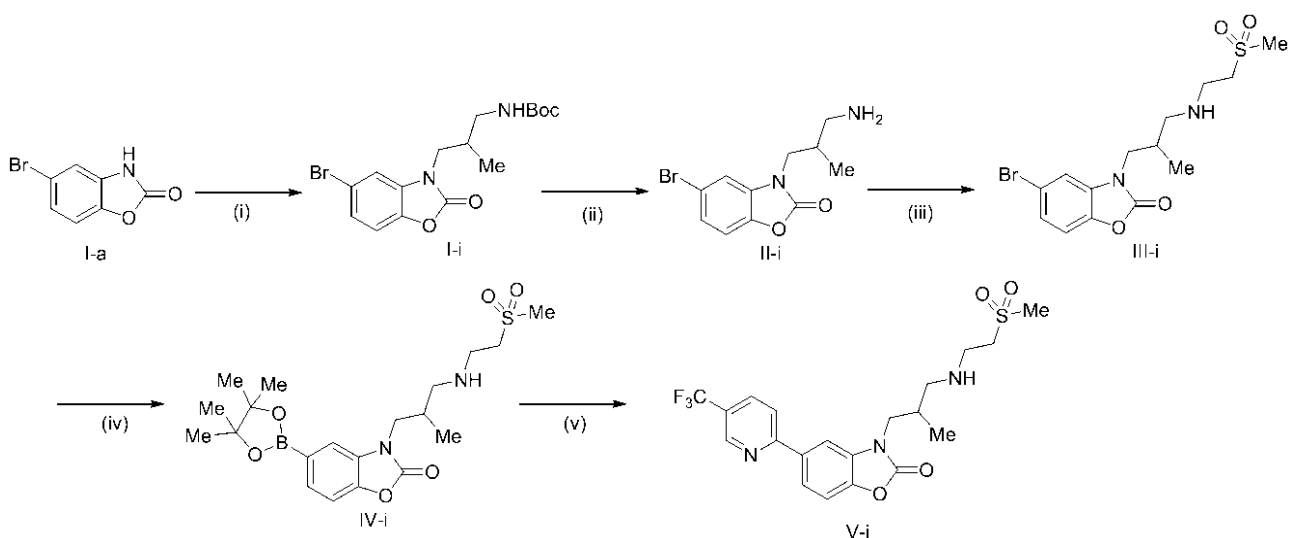
【0352】

実施例 67 (I) :

3-(2-メチル-3-{[2-(メチルスルホニル)エチル]アミノ}プロピル)-5-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【0353】

【化70】



【0354】

工程 (i) :

参考例 8 の化合物 28 (0.394 g) を用いて、参考例 14 の工程 (i i) と同様の方法に従い、化合物 I-i (0.500 g) を得た。

【0355】

工程 (i i) :

化合物 I-i (0.450 g) を用いて、実施例 52 (G) の工程 (i i i) と同様の方法に従い、化合物 I I-i を粗生成物として得た。全量を次の反応に用いた。

【0356】

工程 (i i i) :

化合物 I I-i の粗生成物を用いて、参考例 17 の工程 (i) と同様の方法に従い、化合物 I I I-i (0.320 g) を得た。

10

20

30

40

50

【0357】

工程 (iv) :

化合物 III-i (0.060 g) を用いて、実施例 26 (B) の工程 (i) と同様の方法に従い、化合物 IV-i を粗生成物として得た。全量を次の反応に用いた。

【0358】

工程 (v) :

化合物 IV-i の粗生成物を用いて、実施例 50 (F) の工程 (ii) と同様の方法に従い、表題化合物 V-i (0.013 g) を得た。

【0359】

LC/MS: $m/z = 458 (M+H)^+$

10

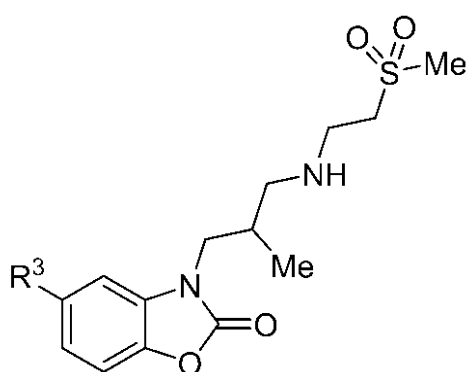
【0360】

実施例 68 ~ 69 :

実施例 67 (I) と同様にして、表 10 に示す実施例 68 ~ 69 の化合物を製造した。

【0361】

【表 10】



20

実施例	R ³	Spectrum data
68		LC/MS: $m/z = 407 (M+H)^+$
69		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 0.90 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.14-2.19 (1H, m), 2.87-3.02 (5H, m), 3.16-3.19 (2H, m), 3.27-3.37 (2H, m), 3.71-3.75 (1H, m), 3.87-3.90 (1H, m), 7.47-7.48 (2H, m), 7.66-7.70 (1H, m), 7.82-7.91 (4H, m).

30

【0362】

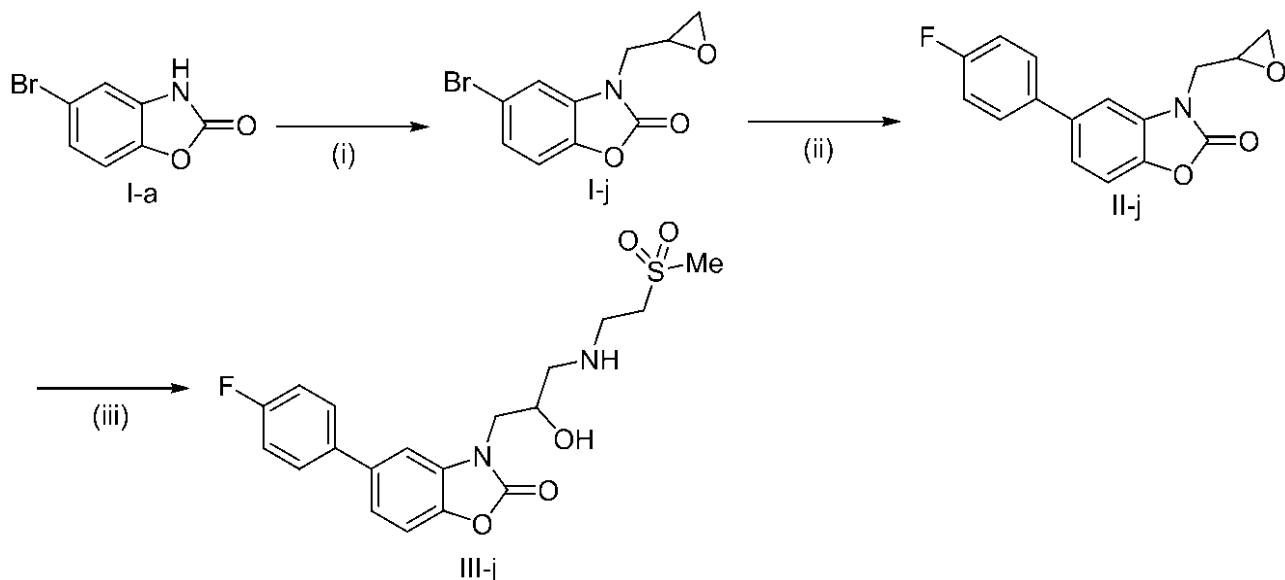
実施例 70 (J) :

5-(4-フルオロフェニル)-3-(2-ヒドロキシ-3-{[2-(メチルスルホニル)エチル]アミノ}プロピル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【0363】

40

【化 7 1】



10

【0364】

工程 (i) :

グリシドール (0.260 g) を用いて、参考例 14 の工程 (ii) と同様の方法に従い、化合物 I-j (0.080 g) を得た。

20

【0365】

工程 (ii) :

化合物 I-j (0.076 g) を用いて、実施例 1 (A) の工程 (ii) と同様の方法に従い、化合物 II-j (0.034 g) を得た。

【0366】

工程 (iii) :

化合物 II-j (0.028 g)、2-(メタンスルホニル)エチルアミン (0.038 g) およびエタノール (1.0 mL) の混合物を 80 °C にて 2 時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール = 19/1) で精製し、表題化合物 III-j (0.013 g) を得た。

30

【0367】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.55-2.68 (2H, m), 2.93 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.22 (2H, m), 3.76-3.99 (3H, m), 5.12 (1H, d, $J = 5.1\text{Hz}$), 7.30 (2H, m), 7.34-7.41 (2H, m), 7.56 (1H, m), 7.69 (2H, m).

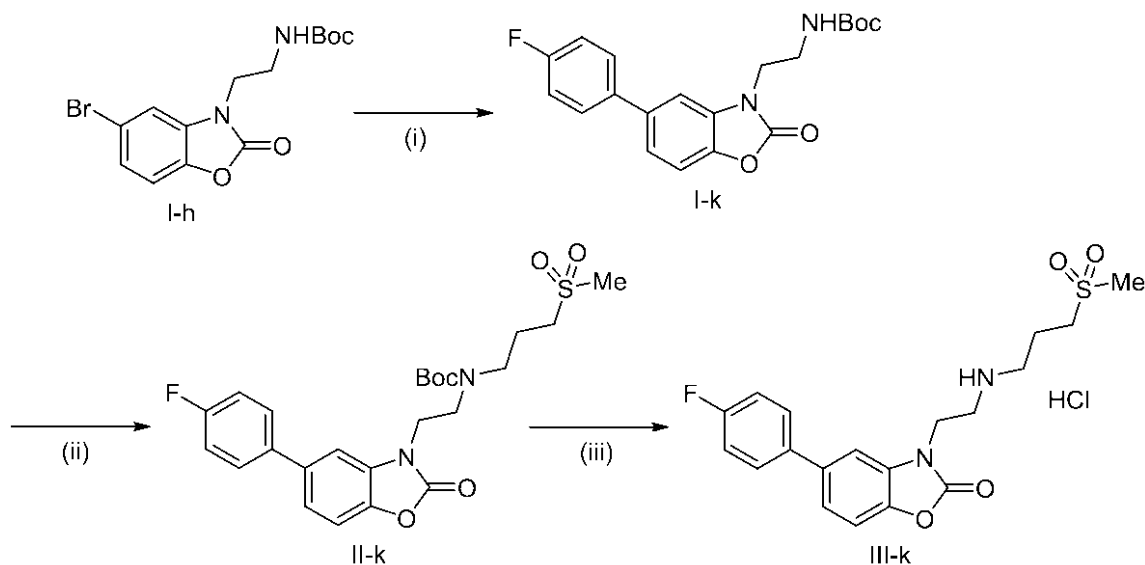
【0368】

実施例 71 (K) :

5-(4-フルオロフェニル)-3-(2-{[3-(メチルスルホニル)プロピル]アミノ}エチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン 塩酸塩

【0369】

【化 7 2】



10

【0370】

工程 (i) :

化合物 I-h (実施例 66) (0.050 g) を用いて、実施例 1 (A) の工程 (ii) と同様の方法に従い、化合物 I-k (0.048 g) を得た。

20

【0371】

工程 (ii) :

化合物 I-k (0.048 g)、参考例 15 の化合物 48、炭酸セシウム (0.088 g) および DMF (1.0 mL) の混合物を 90℃ で 2 時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた化合物 II-k の粗生成物を全量次の反応へ用いた。

【0372】

工程 (iii) :

化合物 II-k の粗生成物および 4 mol/L 塩化水素-1,4-ジオキサン溶液 (1.00 mL) の混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮後、ジエチルエーテルを加え、1 時間攪拌した。固体をろ取し表題化合物 III-k (0.014 g) を得た。

30

【0373】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.41-1.62 (2H, m), 2.56-2.68 (2H, m), 3.08 (3H, s), 3.17-3.26 (2H, m), 3.38-3.53 (4H, m), 7.05 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.30-7.45 (3H, m), 7.54 (2H, m), 8.84 (2H, br s).

【0374】

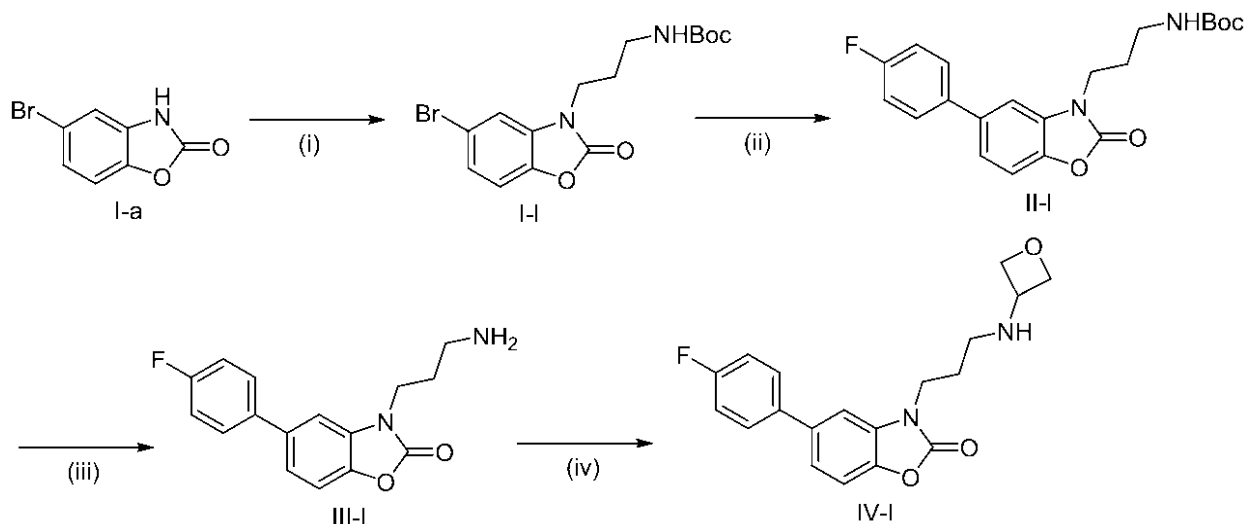
実施例 72 (L) :

5-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(オキセタン-3-イルアミノ)プロピル]ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

40

【0375】

【化 7 3】



10

【0376】

工程 (i) :

tert-ブチル (3-ヒドロキシプロピル) カルバメート (0.210 g) を用いて、参考例 14 の工程 (ii) と同様の方法に従い、化合物 I-1 (0.330 g) を得た。

20

【0377】

工程 (ii) :

化合物 I-1 (0.050 g) を用いて、実施例 1 (A) の工程 (ii) と同様の方法に従い、化合物 II-1 (0.040 g) を得た。

【0378】

工程 (iii) :

化合物 II-1 (0.040 g) を用いて、実施例 52 (G) の工程 (iii) と同様の方法に従い、化合物 III-1 を粗生成物として得た。全量を次の反応に用いた。

【0379】

工程 (iv) :

化合物 III-1 の粗生成物、3-オキセタノン (0.015 g)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.86 g)、酢酸 (0.024 g) およびクロロホルム (1.0 mL) の混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール = 4/1) で精製し、表題化合物 IV-1 (0.019 g) を得た。

30

【0380】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.78-1.81 (2H, m), 3.29-3.32 (2H, m), 3.75-3.79 (1H, m), 3.90-3.93 (2H, m), 4.27-4.29 (2H, m), 4.55-4.57 (2H, m), 7.29-7.32 (2H, m), 7.37-7.40 (2H, m), 7.58-7.61 (1H, m), 7.69-7.71 (2H, m).

40

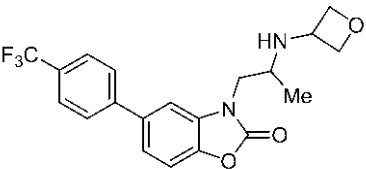
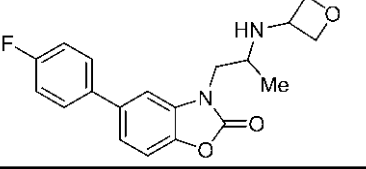
【0381】

実施例 73 ~ 74 :

実施例 52 (G) における化合物 III-g 又は III-g に相当する化合物を用いて、実施例 72 (L) の方法を参考に、表 11 に示す実施例 73 ~ 74 の化合物を製造した。

【0382】

【表 1 1】

実施例	構造式	Spectrum data
7 3		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.95 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.04–3.08 (1H, m), 3.73–3.75 (2H, m), 3.96–3.99 (1H, m), 4.19–4.26 (2H, m), 4.53–4.59 (2H, m), 7.44–7.48 (2H, m), 7.68–7.71 (1H, m), 7.83–7.91 (4H, m).
7 4		LC/MS: $m/z = 343$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

10

【0 3 8 3】

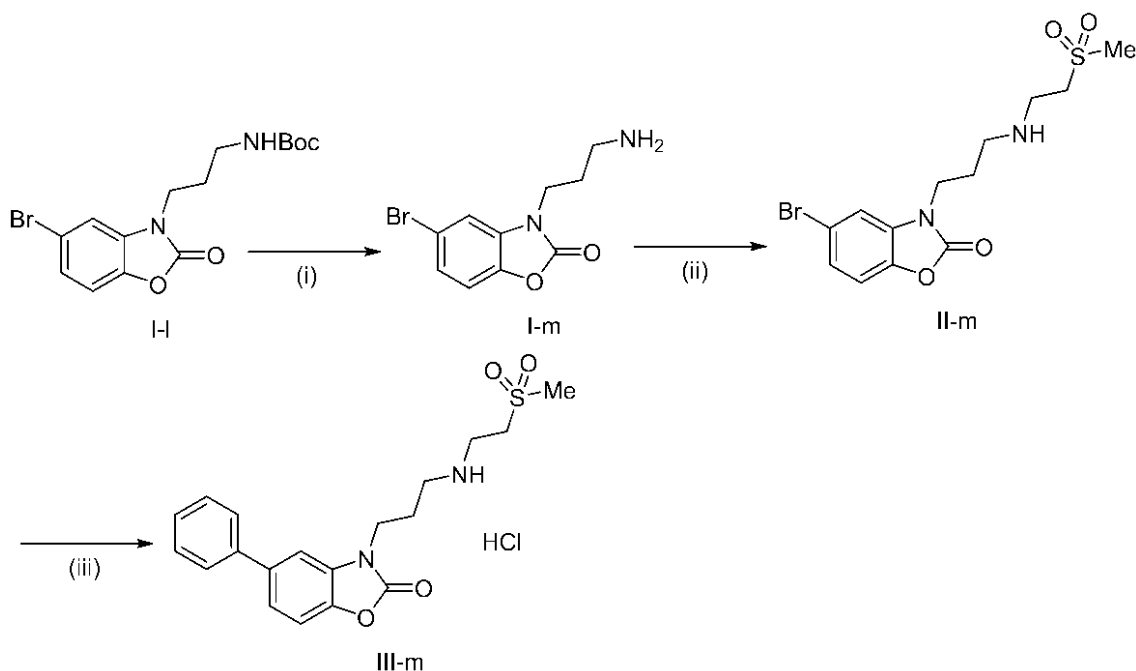
実施例 7 5 (M) :

3-(3-{[2-(メチルスルホニル)エチル]アミノ}プロピル)-5-フェニルベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン 塩酸塩

【0 3 8 4】

【化 7 4】

20



30

【0 3 8 5】

工程 (i) :

化合物 I-1 (実施例 7 2) (0.500 g) を用いて、実施例 5 2 (G) の工程 (iii) と同様の方法に従い、化合物 I-m を粗生成物として得た。全量を次の反応に用いた。

【0 3 8 6】

工程 (ii) :

化合物 I-m の粗生成物を用いて、参考例 1 7 の工程 (i) と同様の方法に従い、化合物 II-m (0.240 g) を得た。

【0 3 8 7】

工程 (iii) :

化合物 II-m (0.050 g)、フェニル硼酸 (0.055 g)、ビス(トリ-

50

t e r t -ブチルホスフィン) パラジウム (0. 0 0 5 g)、炭酸カリウム (0. 0 8 0 g)、アセトニトリル (1. 0 m L) および水 (0. 2 m L) の混合物を 8 0 °C で 3 時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン / 酢酸エチル = 8 / 1) で精製した。得られた化合物、酢酸エチル (1. 0 m L) および 4 m o l / L 塩化水素 - 1, 4 -ジオキサン溶液 (1. 0 0 m L) の混合物を室温で 1 時間攪拌後、混合溶液を減圧濃縮した。析出した結晶を酢酸エチルで懸濁攪拌後、ろ取り表題化合物 I I I - m (0. 0 4 9 g) を得た。

【0 3 8 8】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.04-2.19 (2H, m), 3.03-3.12 (5H, m), 3.27-3.38 (2H, m), 3.51-3.60 (2H, m), 4.00 (2H, m), 7.33-7.51 (5H, m), 7.67-7.74 (3H, m), 9.32 (2H, b r s).

10

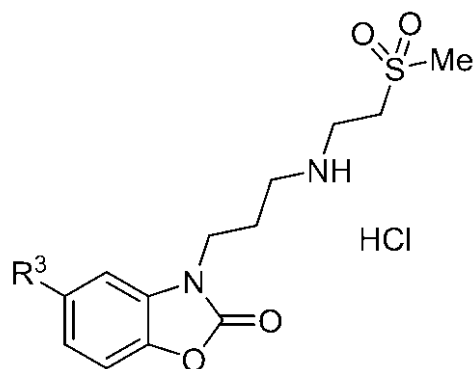
【0 3 8 9】

実施例 7 6 ~ 9 1 :

実施例 7 5 (M) と同様の方法にて、表 1 2 ~ 1 3 に示す実施例 7 6 ~ 9 1 の化合物を製造した。

【0 3 9 0】

【表 1 2】



10

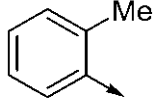
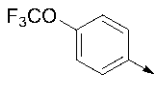
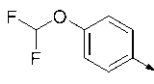
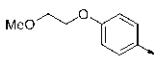
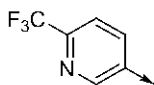
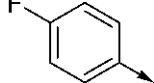
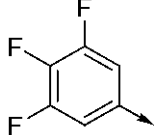
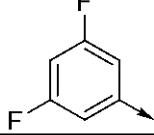
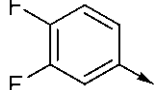
実施例	R ³	Spectrum data
7 6		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.05–2.17 (2H, m), 3.00–3.18 (5H, m), 3.30–3.39 (2H, m), 3.50–3.60 (2H, m), 4.00 (2H, m), 7.20 (1H, m), 7.40–7.62 (5H, m), 7.78 (1H, s), 9.20 (2H, br s).
7 7		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.00–2.15 (2H, m), 3.00–3.12 (5H, m), 3.24–3.38 (2H, m), 3.52–3.60 (2H, m), 3.97 (2H, m), 7.26–7.36 (3H, m), 7.38–7.48 (2H, m), 7.53–7.60 (2H, m), 9.29 (2H, br s).
7 8		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.05–2.17 (2H, m), 3.01–3.14 (5H, m), 3.28–3.39 (2H, m), 3.52–3.60 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.99 (2H, m), 7.02 (2H, m), 7.38 (2H, s), 7.61–7.69 (3H, m), 9.32 (2H, br s).
7 9		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.04–2.17 (2H, m), 3.04–3.14 (5H, m), 3.28–3.38 (2H, m), 3.47–3.60 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.96–4.05 (2H, m), 6.95 (1H, m), 7.18–7.29 (2H, m), 7.32–7.46 (3H, m), 7.64–7.75 (1H, m), 9.41 (2H, br s).
8 0		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.00–2.13 (2H, m), 3.02–3.13 (5H, m), 3.27–3.40 (2H, m), 3.49–3.58 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.94 (2H, m), 7.03 (1H, m), 7.12 (1H, m), 7.22 (1H, m), 7.28–7.39 (3H, m), 7.43 (1H, m), 9.37 (2H, br s).
8 1		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.05–2.18 (2H, m), 2.31–2.35 (3H, m), 3.01–3.14 (5H, m), 3.29–3.37 (2H, m), 3.51–3.61 (2H, m), 4.00 (2H, m), 7.27 (2H, m), 7.40 (2H, s), 7.61 (2H, m), 7.69 (1H, s), 9.32 (2H, br s).
8 2		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.04–2.18 (2H, m), 2.38 (3H, s), 3.03–3.14 (5H, m), 3.47 (2H, s), 3.51–3.59 (2H, m), 4.00 (2H, m), 7.18 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.41 (2H, s), 7.49 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.69 (1H, s), 9.21 (2H, br s).

20

30

40

【表 1 3】

8 3		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.06–2.18 (2H, m), 3.05–3.14 (5H, m), 3.26 (3H, s), 3.32–3.41 (2H, m), 3.49–3.58 (2H, m), 4.01 (2H, m), 7.49 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.84 (1H, s), 8.00 (4H, s), 9.17 (2H, br s).
8 4		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.04–2.17 (2H, m), 3.03–3.14 (5H, m), 3.29–3.37 (2H, m), 3.48–3.57 (2H, m), 4.00 (2H, m), 7.48 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.84 (1H, m), 7.95 (4H, s), 9.12 (2H, s).
8 5		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.05–2.18 (2H, m), 3.02–3.14 (5H, m), 3.28–3.41 (2H, m), 3.50–3.61 (2H, m), 4.00 (2H, m), 7.27 (2H, m), 7.29 (1H, m), 7.42 (2H, s), 7.72–7.81 (3H, m), 9.36 (2H, br s).
8 6		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.04–2.19 (2H, m), 3.02–3.13 (5H, m), 3.29–3.37 (5H, m), 3.50–3.59 (2H, m), 3.63–3.70 (2H, m), 3.99 (2H, m), 4.10–4.16 (2H, m), 7.03 (2H, m), 7.38 (2H, s), 7.58–7.67 (3H, m), 9.24 (2H, s).
8 7		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.08–2.18 (2H, m), 3.02–3.12 (5H, m), 3.48–3.58 (4H, m), 4.01 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.53 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.94 (1H, m), 8.01 (1H, m), 8.43 (1H, m), 9.05–9.25 (2H, m).
8 8		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.07–2.10 (2H, m), 2.48–2.50 (2H, m), 3.08–3.11 (5H, m), 3.47–3.52 (2H, m), 3.97–3.99 (2H, m), 7.30–7.33 (2H, m), 7.41–7.42 (2H, m), 7.68–7.76 (3H, m), 8.94 (2H, br s).
8 9		LC/MS: $m/z = 429$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
9 0		LC/MS: $m/z = 411$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
9 1		LC/MS: $m/z = 411$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

10

20

30

40

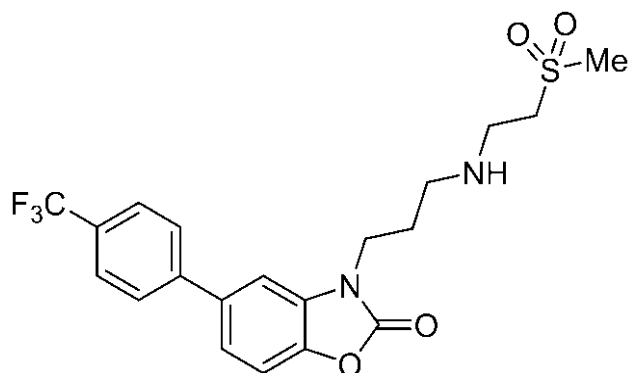
実施例 9 2 :

3 - (3 - { [2 - (メチルスルホニル) エチル] アミノ } プロピル) - 5 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン

実施例 7 5 (M) と同様の方法にて、表題化合物を製造した。ただし、工程 (i i i) の塩酸塩化の操作は行わず、遊離体として得た。

【 0 3 9 2 】

【化 7 5】



10

【 0 3 9 3】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.83-1.86 (2H, m), 2.56-2.59 (2H, m), 2.88-2.90 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.15-3.18 (2H, m), 3.92-3.95 (2H, m), 7.47-7.48 (2H, m), 7.70 (1H, br s), 7.82-7.92 (4H, m).

【 0 3 9 4】

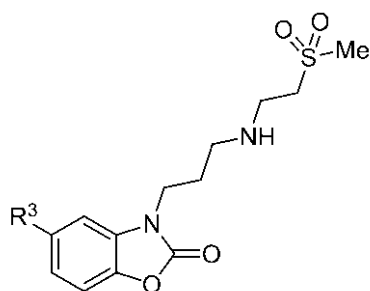
実施例 9 3 ~ 9 7 :

実施例 6 7 (I) と同様にして、実施例 7 5 (M) の化合物 I I - m を用いて、表 1 4 に示す実施例 9 3 ~ 9 7 の化合物を製造した。

【 0 3 9 5】

20

【表 1 4】



実施例	R ³	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
9 3		δ : 1.84-1.86 (2H, m), 2.56-2.58 (2H, m), 2.87-2.89 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.19-3.21 (2H, m), 3.94-3.96 (2H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 7.97-8.00 (1H, m), 8.08-8.09 (1H, m), 8.24-8.31 (2H, m), 9.03 (1H, br s).
9 4		δ : 2.11-2.14 (2H, m), 2.39 (3H, s), 3.08-3.12 (5H, m), 3.31-3.35 (2H, m), 3.53-3.55 (2H, m), 4.00-4.03 (2H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 7.87-7.90 (2H, m), 8.06-8.10 (2H, m), 8.55-8.59 (1H, m).
9 5		δ : 1.83-1.85 (2H, m), 2.56-2.58 (2H, m), 2.86-2.89 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.18-3.20 (2H, m), 3.92-3.95 (2H, m), 7.42-7.45 (1H, m), 7.83-7.86 (2H, m), 7.94-7.97 (1H, m), 8.08-8.11 (1H, m), 8.65-8.66 (1H, m).
9 6		δ : 1.84-1.87 (2H, m), 2.55-2.57 (2H, m), 2.87-2.89 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.19-3.21 (2H, m), 3.93-3.95 (2H, m), 7.35-7.37 (1H, m), 7.42-7.45 (1H, m), 7.87-7.89 (2H, m), 8.00-8.02 (2H, m), 8.66-8.67 (1H, m).
9 7		δ : 1.83-1.85 (2H, m), 2.56-2.58 (2H, m), 2.86-2.89 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.19-3.21 (2H, m), 3.88-3.94 (5H, m), 7.38-7.41 (1H, m), 7.47-7.50 (1H, m), 7.78-7.81 (1H, m), 7.94-7.96 (2H, m), 8.37-8.38 (1H, m).

10

20

30

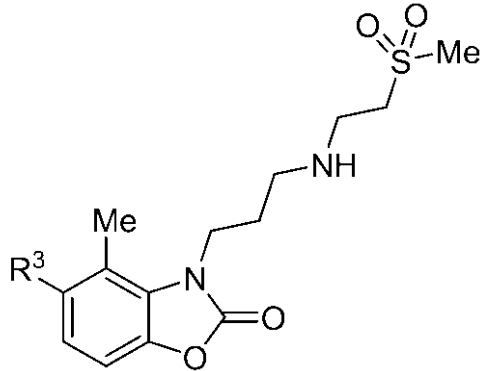
【0396】

実施例 98～99：

実施例 67 (I) または実施例 75 (M) と同様にして、参考例 2 の化合物 7 を用いて、表 15 に示す実施例 98 および 99 の化合物を製造した。実施例 99 の化合物の製造の際、実施例 75 の工程 (iii) の塩酸塩化は行わず、遊離体として得た。

【0397】

【表 15】



実施例	R ³	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
98		δ : 1.84–1.90 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.60–2.64 (2H, m), 2.93–2.97 (5H, m), 3.17–3.21 (2H, m), 4.05–4.09 (2H, m), 7.18–7.21 (1H, m), 7.31–7.34 (1H, m), 7.73–7.75 (1H, m), 8.29–8.33 (2H, m), 9.04–9.07 (1H, br s).
99		δ : 1.80–1.83 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.55–2.59 (2H, m), 2.88–2.90 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.16–3.18 (2H, m), 4.02–4.06 (2H, m), 6.96–6.98 (1H, m), 7.25–7.31 (5H, m).

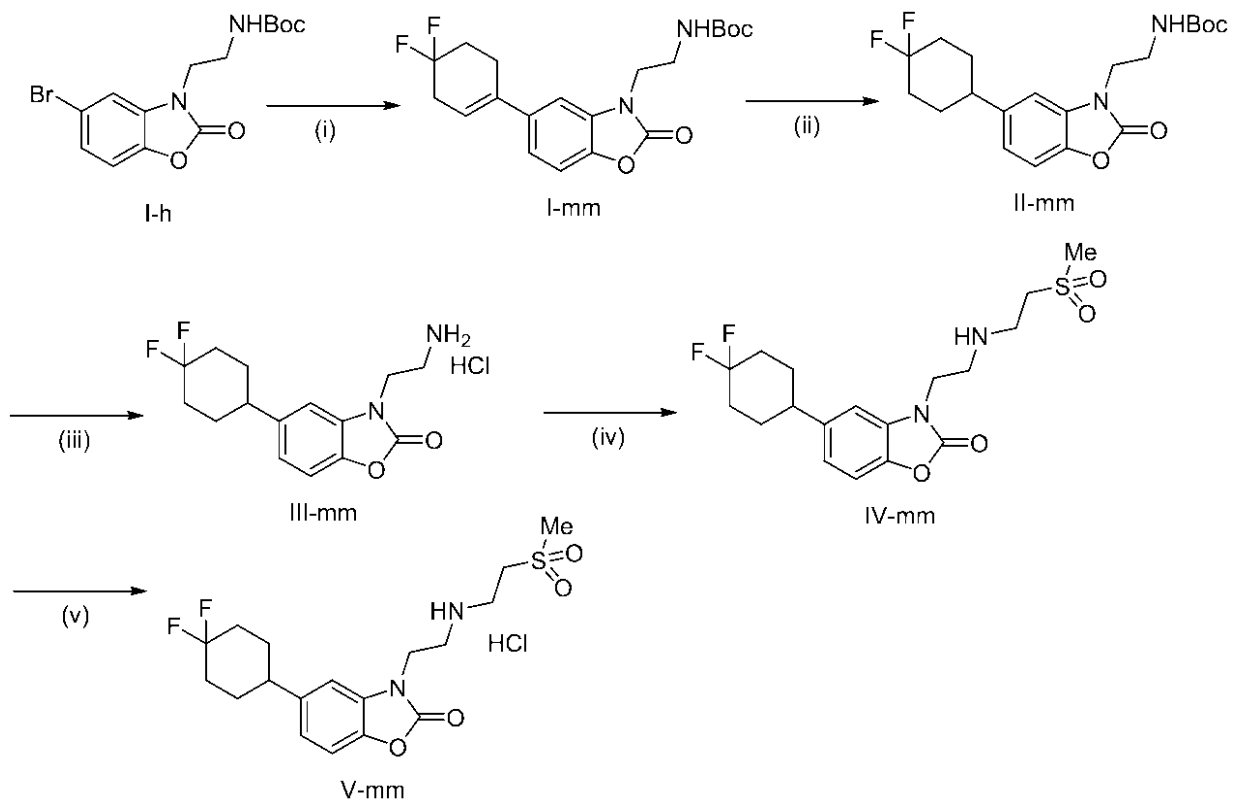
【0398】

実施例100 (MM) :

5-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-(2-((2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)エチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン 塩酸塩

【0399】

【化76】



【0400】

工程(i) :

化合物 I-h (実施例 66) (0.386 g) および 2-(4,4-ジフルオロシクロヘキセン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (1.000 g) を用いて、実施例 1 (A) の工程 (ii) と同様の方法に従い、化合物 I-mm (0.720 g) を得た。

【0401】

工程 (iii) :

化合物 I-mm (0.720 g) を用いて、実施例 27 (C) の工程 (i) と同様の方法に従い、化合物 I I-mm (0.724 g) を得た。

【0402】

工程 (iii) :

化合物 I I-mm (0.724 mg) を用いて、実施例 65 (GG) の工程 (ii) と同様の方法に従い、化合物 I I I-mm (0.582 g) を得た。

【0403】

工程 (iv) :

化合物 I I I-mm (0.619 g)、ジイソプロピルアミン (0.721 g) およびエタノール (18 mL) の混合物に、メチルビニルスルホン (0.237 g) を加え、室温にて 7 時間攪拌した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール = 97/3) で精製し、化合物 I V-mm を得た。全量を次の反応に用いた。

【0404】

工程 (v) :

化合物 I V-mm を用いて、実施例 71 (K) の工程 (iii) と同様の方法に従い、表題化合物 V-mm (0.517 g) を得た。

【0405】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 1.67-1.80 (2H, m), 1.84-2.16 (6H, m), 2.74 (1H, t, $J = 11.9$ Hz), 3.11 (3H, s), 3.35 (2H, m), 3.41-3.46 (2H, m), 3.55 (2H, m), 4.17 (2H, m), 7.03 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.36 (1H, s), 9.37 (2H, br s).

【0406】

実施例 101 ~ 110 :

実施例 100 (MM) と同様にして、表 16 ~ 17 に示す実施例 101 ~ 110 の化合物を製造した。実施例 102、103、106、および 110 に関しては 5-ブロモベンズオキサゾロンを、実施例 104 および 105 に関しては 6-ブロモベンズオキサゾロンを、実施例 107 および 108 に関しては参考例 20 の化合物 65 を、実施例 109 に関しては参考例 5 の化合物を用い、対応するカーバメートを用いて製造した。また、実施例 104 および 106 の化合物の製造においては塩酸化は行わず、遊離体として得た。

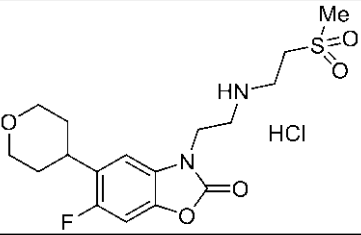
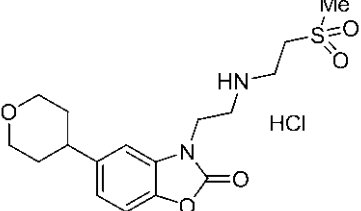
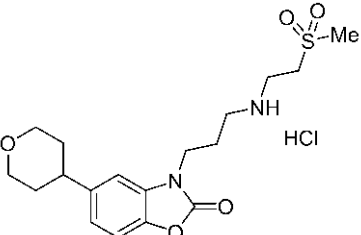
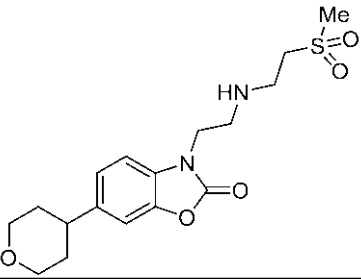
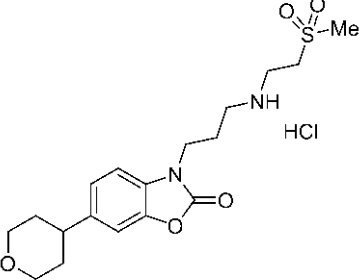
【0407】

10

20

30

【表 16】

実施例	構造式	Spectrum data
101		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.60–1.65 (2H, m), 1.75–1.86 (2H, m), 3.04–3.12 (1H, m), 3.11 (3H, s), 3.34–3.55 (8H, m), 3.92–3.97 (2H, m), 4.17 (2H, br s), 7.38–7.45 (2H, m), 9.30 (2H, br s).
102		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.66–1.80 (4H, m), 2.75–2.84 (1H, m), 3.11 (3H, s), 3.33–3.46 (6H, m), 3.57 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.95 (2H, m), 4.19 (2H, m), 7.03 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.41 (1H, s), 9.53 (2H, br s)..
103		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.66–1.78 (4H, m), 1.99–2.07 (2H, m), 2.77–2.85 (1H, m), 3.05 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.10 (3H, s), 3.33 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.43–3.48 (4H, m), 3.89–3.97 (4H, m), 7.02 (1H, m), 7.26 (1H, m), 7.30 (1H, m), 8.92 (2H, br s)..
104		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66–1.78 (4H, m), 2.67–2.76 (1H, m), 2.85 (3H, s), 2.97 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.04–3.13 (4H, m), 3.43–3.49 (2H, m), 3.86 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 4.00–4.04 (2H, m), 6.86 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.98 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.03 (2H, s).
105		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 1.64–1.70 (4H, m), 1.99–2.07 (2H, m), 2.76–2.84 (1H, m), 3.03 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.10 (3H, s), 3.29–3.34 (2H, m), 3.38–3.45 (2H, m), 3.50 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.87–3.95 (4H, m), 7.14 (1H, m), 7.27 (1H, m), 7.29 (1H, br s), 8.94 (2H, br s).

10

20

30

【0408】

【表 17】

106		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 1.66–1.79 (6H, m), 2.12–2.32 (4H, m), 2.76 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.78–2.86 (1H, m), 3.03 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.29–3.33 (2H, m), 3.39–3.45 (2H, m), 3.93 (1H, br s), 3.96 (1H, m), 4.07–4.16 (1H, m), 7.00 (1H, m), 7.23 (2H, m), 7.27 (2H, m).
107		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 1.14–1.26 (4H, m), 1.48 (2H, m), 1.67–1.82 (1H, m), 2.55 (2H, m), 3.11 (3H, s), 3.22 (2H, m), 3.31–3.38 (4H, m), 3.42 (2H, br s), 3.53 (2H, m), 3.81 (2H, m), 4.16 (2H, br s), 6.95 (1H, m), 7.23–7.28 (2H, m), 9.30 (2H, br s).
108		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 1.14–1.25 (2H, m), 1.47 (2H, d, $J = 11.0$ Hz), 1.70–1.79 (1H, m), 2.01–2.08 (2H, m), 2.54 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.05 (2H, m), 3.10 (3H, s), 3.22 (2H, m), 3.30–3.35 (2H, m), 3.54 (2H, m), 3.81 (2H, m), 3.89 (2H, m), 6.93 (1H, m), 7.21–7.25 (2H, m), 9.16 (2H, br s).
109		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.61–1.64 (2H, m), 1.76–1.87 (2H, m), 2.00–2.07 (2H, m), 3.03–3.14 (3H, m), 3.11 (3H, s), 3.29–3.34 (2H, m), 3.46 (2H, m), 3.50–3.57 (2H, m), 3.91–3.97 (4H, m), 7.38 (1H, m), 7.41 (1H, m), 9.13 (2H, br s).
110		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 1.67–1.79 (2H, m), 1.84–2.15 (8H, m), 2.75 (1H, m), 3.05 (2H, m), 3.10 (3H, s), 3.30–3.35 (2H, m), 3.52 (2H, m), 3.91 (2H, m), 7.02 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.31 (1H, s), 9.03 (2H, br s).

【0409】

実施例 111 (N) :

5-シクロブチル-3-(3-{[2-(メチルスルホニル)エチル]アミノ}プロピル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン 塩酸塩

【0410】

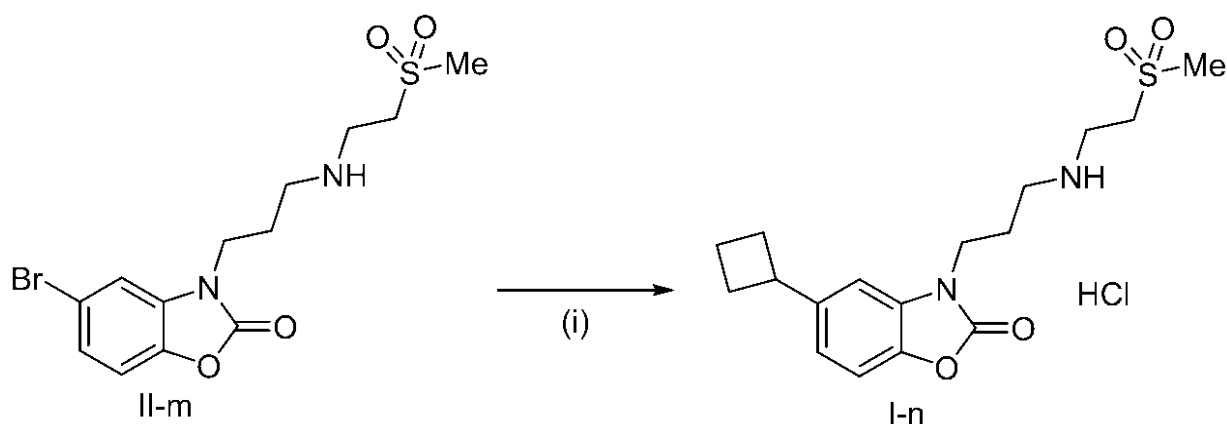
10

20

30

40

【化 7 7】



10

【0 4 1 1】

工程 (i) :

化合物 II-m (実施例 75) (0.050 g) および 0.5 mol/L シクロブチル
 ジンクプロミド (THF 溶液、0.260 mL) を用いて、実施例 29 (D) の工程 (i)
) と同様の方法に従い製造した化合物に、酢酸エチル (1.0 mL) および 4 mol/L
 塩化水素-1,4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌後、混合溶
 液を減圧濃縮した。析出した結晶を酢酸エチルで懸濁攪拌後、ろ取し表題化合物 I-n (

20

0.039 g) を得た。

【0 4 1 2】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.75-1.86 (1H, m), 1.90-2.19 (5H, m), 2.25-2.35 (2H, m), 3.
 01-3.09 (2H, m), 3.10 (3H, s), 3.30-3.36 (2H, m), 3.48-3.60 (3H, m), 3.92 (2H, m),
 6.98 (1H, m), 7.24 (1H, m), 7.27 (1H, s), 9.07 (2H, br s).

【0 4 1 3】

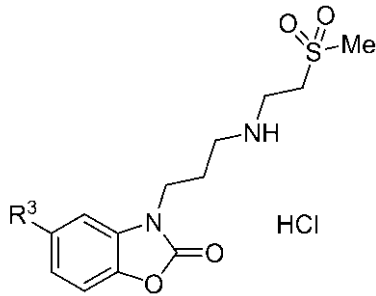
実施例 112 ~ 115 :

実施例 111 (N) と同様にして、表 18 に示す実施例 112 ~ 115 の化合物を製造
 した。

【0 4 1 4】

30

【表 18】



実施例	R ³	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
112		δ : 1.99–2.09 (2H, m), 3.01–3.08 (2H, m), 3.11 (3H, s), 3.28–3.37 (2H, m), 3.51–3.59 (2H, m), 3.88 (2H, m), 3.96 (2H, s), 6.99 (1H, m), 7.10 (2H, m), 7.23–7.35 (4H, m), 9.23 (2H, br s).
113		δ : 1.50–1.84 (6H, m), 1.93–2.08 (4H, m), 2.94–3.15 (6H, m), 3.29–3.37 (2H, m), 3.47–3.55 (2H, m), 3.90 (2H, m), 7.01 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.27 (1H, s), 9.06 (2H, br s).
114		δ : 1.19–1.53 (5H, m), 1.67–1.84 (5H, m), 1.98–2.10 (2H, m), 2.49–2.59 (1H, m), 2.99–3.14 (5H, m), 3.30–3.40 (2H, m), 3.48–3.57 (2H, m), 3.90 (2H, m), 6.98 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.26 (1H, m), 9.05 (2H, br s).
115		δ : 0.87 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.78–1.93 (1H, m), 1.98–2.11 (2H, m), 2.45–2.49 (2H, m), 2.99–3.13 (5H, m), 3.26–3.39 (2H, m), 3.50–3.58 (2H, m), 3.89 (2H, m), 6.91 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.23 (1H, m), 9.18 (2H, br s).

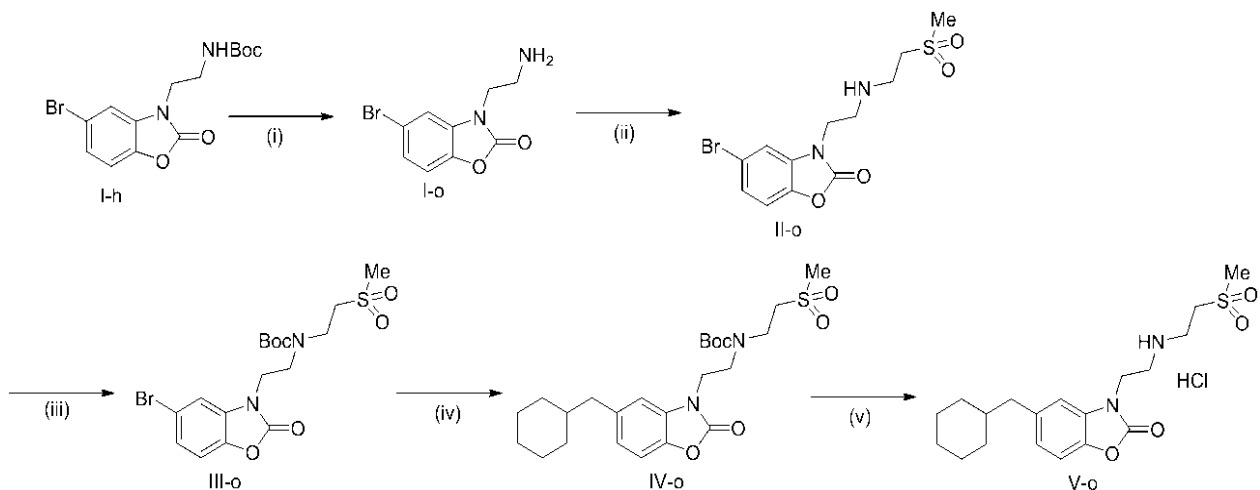
【0415】

実施例 116 (O) :

5-(シクロヘキシルメチル)-3-(2-{[2-(メチルスルホニル)エチル]アミノ}エチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン 塩酸塩

【0416】

【化78】



工程 (i) :

化合物 I-h (実施例 66) (5.71 g) を用いて、実施例 52 (G) の工程 (ii)

i)と同様の方法に従い、化合物 I-o を粗生成物として得た。全量を次の反応に用いた。

【0417】

工程 (ii) :

化合物 I-o の粗生成物を用いて、参考例 17 の工程 (i) と同様の方法に従い、化合物 II-o (0.936 g) を得た。

【0418】

工程 (iii) :

化合物 II-o (1.16 g) を用いて、参考例 9 の工程 (i) と同様の方法に従い、化合物 III-o (1.25 g) を得た。

10

【0419】

工程 (iv) :

化合物 III-o (0.133 g) を用いて、実施例 29 (D) の工程 (i) と同様の方法に従い、化合物 IV-o (0.119 g) を得た。

【0420】

工程 (v) :

化合物 IV-o (0.119 g) を用いて、実施例 71 (K) の工程 (iii) と同様の方法に従い、表題化合物 V-o (0.050 g) を得た。

【0421】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.94-1.04 (2H, m), 1.16-1.22 (3H, m), 1.54-1.61 (1H, m), 1.67-1.73 (5H, m), 2.56 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 3.11 (3H, s), 3.52-3.59 (4H, m), 3.62-3.67 (2H, m), 4.26 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 1.7$ Hz) 7.19 (1H, d, $J = 8.3$ Hz).

20

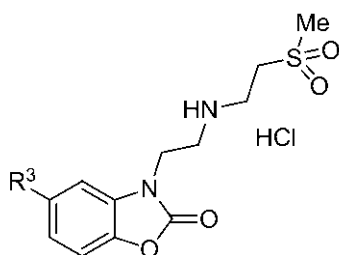
【0422】

実施例 117 ~ 122 :

実施例 116 (O) と同様にして、表 19 に示す実施例 117 ~ 122 の化合物を製造した。

【0423】

【表 19】



実施例	R ³	¹ H-NMR (CD ₃ OD)
1 1 7		δ : 1.84–1.92 (1H, m), 1.99–2.12 (1H, m), 2.14–2.24 (2H, m), 2.33–2.42 (2H, m), 3.11 (3H, s), 3.53–3.67 (7H, m), 4.28 (2H, t, J = 5.7 Hz), 7.05–7.08 (1H, m), 7.20 (2H, s), 7.21 (2H, d, J = 6.1 Hz).
1 1 8		δ : 1.58–1.78 (4H, m), 1.80–1.90 (2H, m), 2.06–2.13 (2H, m), 3.11 (3H, s), 3.04–3.13 (1H, m), 3.53–3.67 (6H, m), 4.28 (2H, t, J = 5.6 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.20 (2H, d, J = 9.8 Hz), 7.21 (2H, s)
1 1 9		δ : 0.95 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.38 (2H, td, J = 14.9, 7.5 Hz), 1.60–1.68 (2H, m), 2.70 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.11 (3H, s), 3.52–3.59 (4H, m), 3.63–3.66 (2H, m), 4.27 (2H, t, J = 5.7 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 8.3, 1.7 Hz), 7.15 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.3 Hz)
1 2 0		δ : 0.91 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.29–1.42 (4H, m), 1.62–1.70 (2H, m), 2.69 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.11 (3H, s), 3.53–3.67 (6H, m), 4.27 (2H, t, J = 5.7 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 8.3, 1.7 Hz), 7.16 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.3 Hz).
1 2 1		δ : 0.90 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.40–1.30 (6H, m), 1.69–1.61 (2H, m), 2.69 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.10 (3H, s), 3.58–3.51 (4H, m), 3.65–3.61 (2H, m), 4.26 (2H, t, J = 5.7 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 8.3, 1.4 Hz), 7.15 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.3 Hz).
1 2 2		δ : 0.96 (3H, s), 0.97 (3H, s), 1.65–1.51 (3H, m), 2.68–2.72 (2H, m), 3.10 (3H, s), 3.51–3.57 (4H, m), 3.63 (2H, td, J = 6.9, 1.7 Hz), 4.26 (2H, t, J = 5.7 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.15 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.3 Hz).

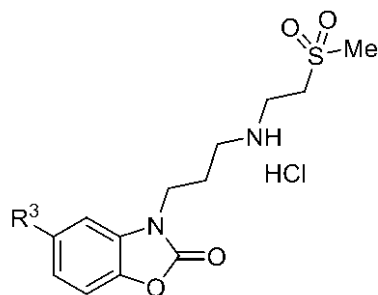
【0424】

実施例 1 2 3 ~ 1 2 7 :

実施例 1 1 6 (O) と同様にして、参考例 1 7 の化合物 5 5 を用いて表 2 0 に示す実施例 1 2 3 ~ 1 2 7 の化合物を製造した。

【0425】

【表 20】



実施例	R ³	¹ H-NMR (CD ₃ OD)
1 2 3		δ : 0.93–1.03 (2H, m), 1.16–1.28 (3H, m), 1.52–1.60 (1H, m), 1.67–1.73 (5H, m), 2.15–2.23 (2H, m), 2.56 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.10 (3H, s), 3.19–3.23 (2H, m), 3.55 (4H, t, J = 3.4 Hz), 4.00 (2H, t, J = 6.7 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 8.2, 1.6 Hz), 7.08 (1H, d, J = 1.2 Hz) 7.17 (1H, d, J = 8.0 Hz).
1 2 4		δ : 0.95 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.38 (2H, td, J = 14.9, 7.5 Hz), 1.59–1.67 (2H, m), 2.16–2.24 (2H, m), 2.69 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.10 (3H, s), 3.19–3.23 (2H, m), 3.55–3.58 (4H, m), 4.01 (2H, t, J = 6.7 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 8.2, 1.6 Hz), 7.13 (1H, d, J = 1.5 Hz) 7.17 (1H, d, J = 8.5 Hz).
1 2 5		δ : 0.91 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.29–1.40 (4H, m), 1.61–1.69 (2H, m), 2.16–2.24 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.10 (3H, s), 3.19–3.25 (2H, m), 3.53–3.60 (4H, m), 4.01 (2H, t, J = 6.7 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.0, 1.7 Hz), 7.13 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.3 Hz).
1 2 6		δ : 0.90 (3H, t, J = 7.1 Hz) 1.29–1.38 (6H, m), 1.61–1.68 (2H, m), 2.15–2.22 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.10 (3H, s), 3.17–3.21 (2H, m), 3.54 (4H, t, J = 2.5 Hz), 4.00 (2H, t, J = 6.6 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.11 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.3 Hz).
1 2 7		δ : 0.96 (3H, s), 0.97 (3H, s), 1.50–1.64 (3H, m), 2.15–2.22 (2H, m), 2.67–2.71 (2H, m), 3.10 (3H, s), 3.17–3.21 (2H, m), 3.54 (4H, t, J = 2.8 Hz), 4.00 (2H, t, J = 6.6 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.11 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.3 Hz).

10

20

30

40

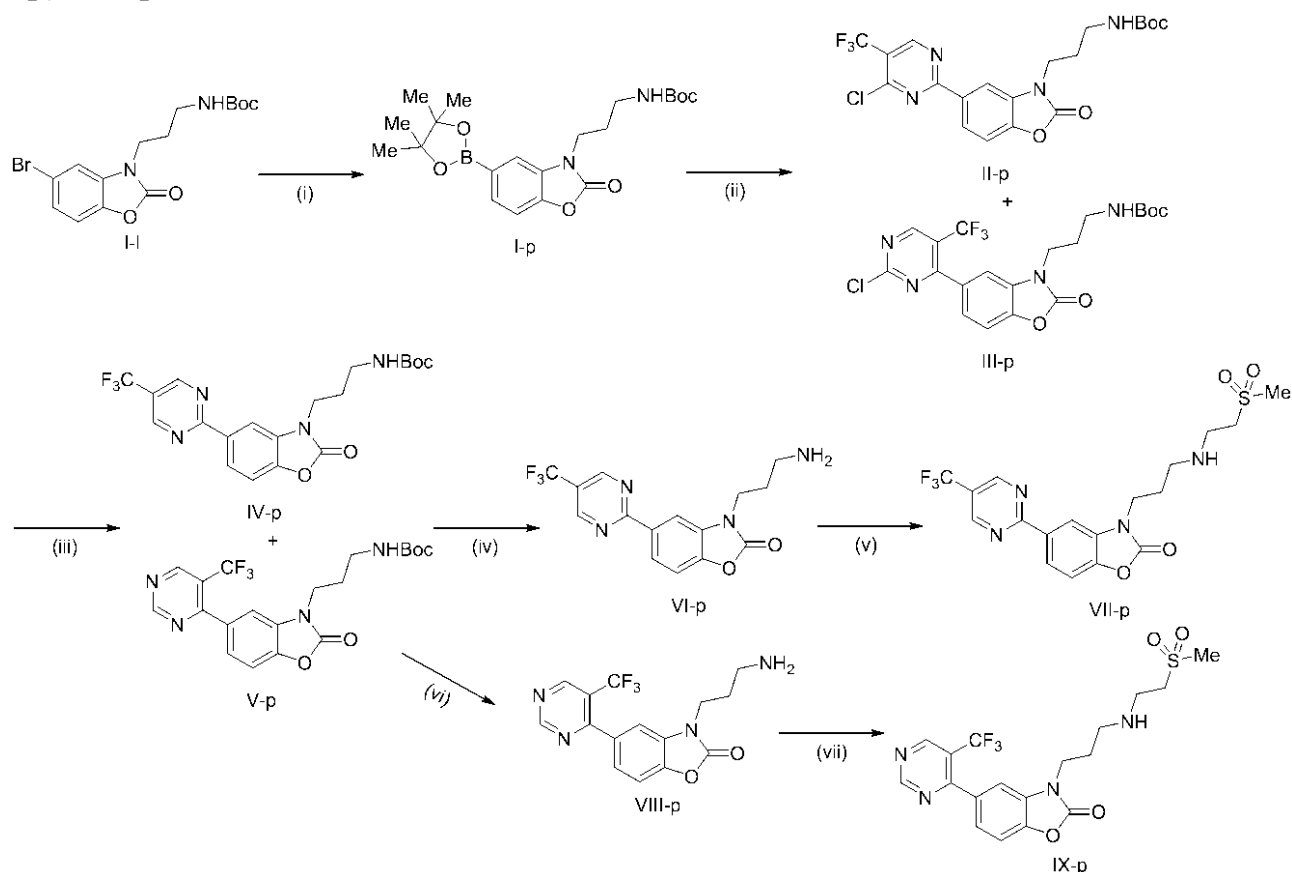
【0426】

実施例 1 2 8 および 1 2 9 (P) :

3-(3-{[2-(メチルスルホニル)エチル]アミノ}プロピル)-5-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(1 2 8) および、3-(3-{[2-(メチルスルホニル)エチル]アミノ}プロピル)-5-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(1 2 9)

【0427】

【化 7 9】



10

20

【0428】

工程 (i) :

化合 I-1 (実施例 67) (1.40 g) を用いて、実施例 26 (B) の工程 (i) と同様の方法に従い、化合物 I-p (1.30 g) を得た。

【0429】

工程 (ii) :

化合物 I-p (0.125 g) および 2,4-ジクロロ-5-トリフルオロメチルピリミジン (0.065 g) を用いて、実施例 50 (F) の工程 (ii) と同様の方法に従い、化合物 II-p および化合物 III-p を混合物として得た。全量を次の反応に用いた。

30

【0430】

工程 (iii) :

化合物 II-p および化合物 III-p の混合物を用いて、参考例 6 の工程 (i) と同様の方法に従い、化合物 IV-p (0.010 g) および化合物 V-p (0.028 g) をそれぞれ得た。

40

【0431】

工程 (iv) :

化合物 IV-p (0.010 g) を用いて、実施例 52 (G) の工程 (iii) と同様の方法に従い、化合物 VI-p を粗生成物として得た。全量を次の反応に用いた。

【0432】

工程 (v) :

化合物 VI-p の粗生成物を用いて、参考例 17 の工程 (i) と同様の方法に従い、表題化合物 VII-p (0.0065 g) を得た。

【0433】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.82-1.86 (2H, m), 2.55-2.58 (2H, m), 2.86-2.88 (2H, m), 2.

50

98 (3H, s), 3.21-3.23 (2H, m), 3.95-3.97 (2H, m), 7.52-7.55 (1H, m), 8.29-8.32 (2H, m), 9.32-9.35 (2H, m).

【0434】

工程(vi)：

化合物V-p (0.028 g)を用いて、実施例52(G)の工程(iii)と同様の方法に従い、化合物VII-pを粗生成物として得た。全量を次の反応に用いた。

【0435】

工程(vii)：

化合物VII-pの粗生成物を用いて、参考例17の工程(i)と同様の方法に従い、表題化合物IX-p (0.017 g)を得た。

10

【0436】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.78-1.82 (2H, m), 2.53-2.56 (2H, m), 2.85-2.87 (2H, m), 2.96 (3H, s), 3.15-3.17 (2H, m), 3.87-3.91 (2H, m), 7.31-7.33 (1H, m), 7.50-7.52 (2H, m), 9.32-9.35 (1H, m), 9.50-9.54 (1H, m).

【0437】

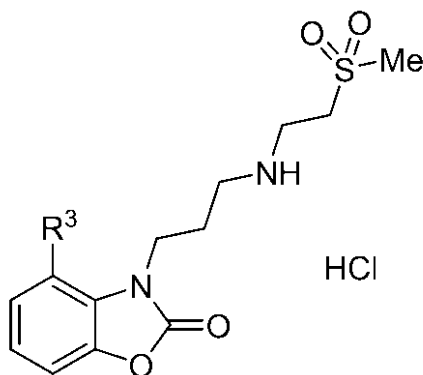
実施例130～134：

実施例75(M)と同様にして、参考例11の化合物35を用いて、表21に示す実施例130～134の化合物を製造した。

【0438】

【表21】

20



30

実施例	R ³	Spectrum data
130		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.41-1.62 (2H, m), 2.56-2.68 (2H, m), 3.08 (3H, s), 3.17-3.26 (2H, m), 3.38-3.53 (4H, m), 7.05 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.21 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.30-7.45 (3H, m), 7.54 (2H, dd, J = 8.3, 5.6 Hz), 8.84 (2H, br s).
131		LC/MS: m/z = 393 (M+H) ⁺
132		LC/MS: m/z = 393 (M+H) ⁺
133		LC/MS: m/z = 389 (M+H) ⁺
134		LC/MS: m/z = 459 (M+H) ⁺

40

50

【0439】

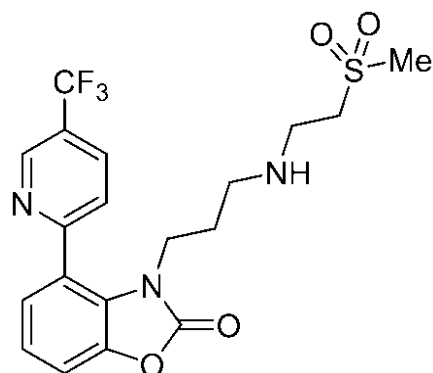
実施例135：

3-(3-{[2-(メチルスルホニル)エチル]アミノ}プロピル)-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

実施例75(M)と同様の方法にて、参考例11の化合物35を用いて、表題化合物を製造した。ただし、工程(iii)の塩酸塩化の操作は行わず、遊離体として得た。

【0440】

【化80】



10

【0441】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.15-1.18 (2H, m), 2.08-2.10 (2H, m), 2.66-2.74 (2H, m), 2.92 (3H, s), 3.02-3.04 (2H, m), 3.72-3.74 (2H, m), 7.28-7.30 (2H, m), 7.51-7.53 (1H, m), 7.95-7.98 (1H, m), 8.39-8.41 (1H, m), 9.12 (1H, br s). 20

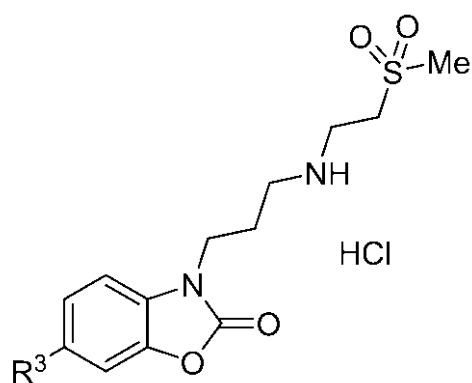
【0442】

実施例136～142：

実施例75(M)と同様にして、市販の6-ブロモベンゾオキサゾロンを用いて、表2に示す実施例136～142の化合物を製造した。

【0443】

【表 2 2】



10

実施例	R ³	Spectrum data
1 3 6		LC/MS: m/z = 393 (M+H) ⁺
1 3 7		LC/MS: m/z = 393 (M+H) ⁺
1 3 8		LC/MS: m/z = 393 (M+H) ⁺
1 3 9		LC/MS: m/z = 405 (M+H) ⁺
1 4 0		LC/MS: m/z = 389 (M+H) ⁺
1 4 1		LC/MS: m/z = 443 (M+H) ⁺
1 4 2		LC/MS: m/z = 459 (M+H) ⁺

20

30

【0 4 4 4】

実施例 1 4 3 :

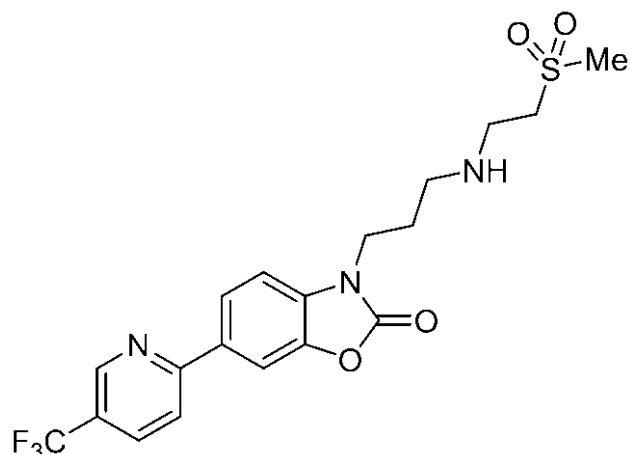
3 - (3 - { [2 - (メチルスルホニル) エチル] アミノ } プロピル) - 6 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン

40

実施例 7 5 (M) と同様の方法にて、市販の 6 - ブロモベンズオキサゾロンを用いて、表題化合物を製造した。ただし、工程 (i i i) の塩酸塩化の操作は行わず、遊離体として得た。

【0 4 4 5】

【化 8 1】



10

【0 4 4 6】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.82-1.84 (2H, m), 2.49-2.58 (2H, m), 2.86-2.89 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.18-3.20 (2H, m), 3.90-3.92 (2H, m), 7.46-7.48 (1H, m), 8.11-8.14 (2H, m), 8.23-8.28 (2H, m), 9.01 (1H, br s).

【0 4 4 7】

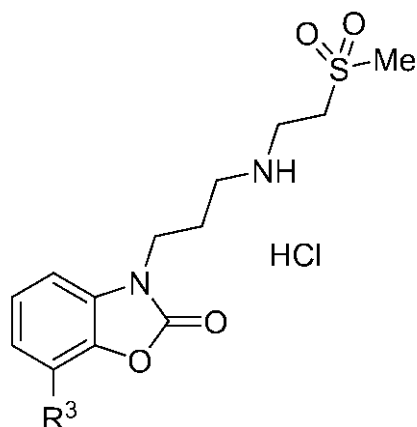
実施例 1 4 4 ~ 1 4 8 :

実施例 7 5 (M) と同様にして、参考例 1 2 の化合物 3 7 を用いて、表 2 3 に示す実施例 1 4 4 ~ 1 4 8 の化合物を製造した。

20

【0 4 4 8】

【表 2 3】



10

実施例	R ³	Spectrum data
1 4 4		LC/MS: m/z = 393 (M+H) ⁺
1 4 5		LC/MS: m/z = 393 (M+H) ⁺
1 4 6		LC/MS: m/z = 393 (M+H) ⁺
1 4 7		LC/MS: m/z = 443 (M+H) ⁺
1 4 8		LC/MS: m/z = 459 (M+H) ⁺

20

30

【0 4 4 9】

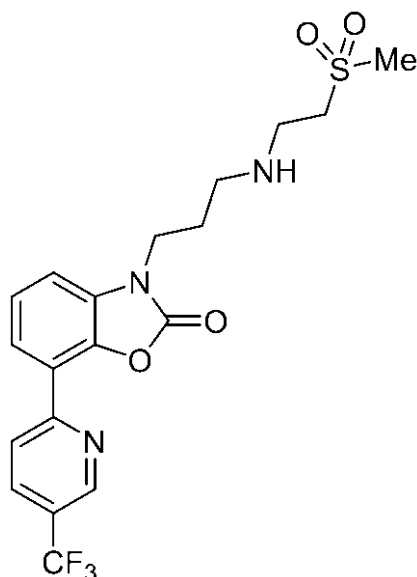
実施例 1 4 9 :

3 - (3 - { [2 - (メチルスルホニル) エチル] アミノ } プロピル) - 7 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オンの製造

実施例 7 5 (M) と同様の方法にて、参考例 1 2 の化合物 3 7 を用いて、表題化合物を製造した。ただし、工程 (i i i) の塩酸塩化の操作は行わず、遊離体として得た。

【0 4 5 0】

【化 8 2】



10

【0 4 5 1】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.80-1.85 (2H, m), 2.54-2.56 (2H, m), 2.87-2.89 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.18-3.20 (2H, m), 3.85-3.95 (2H, m), 7.31-7.48 (2H, m), 7.91-7.94 (1H, m), 8.25-8.28 (1H, m), 8.39-8.42 (1H, m), 9.12 (1H, br s).

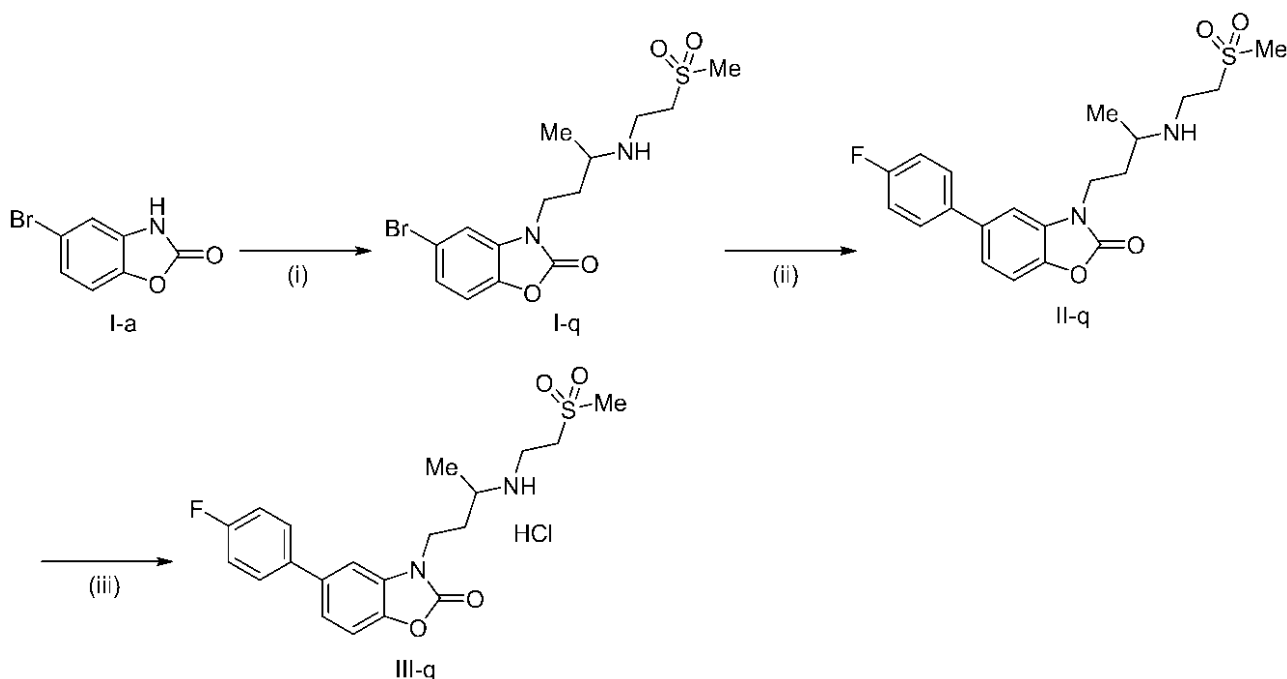
20

実施例 150 (Q):

5-(4-フルオロフェニル)-3-(3-{[2-(メチルスルホニル)エチル]アミノ}ブチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン 塩酸塩

【0 4 5 2】

【化 8 3】



30

40

【0 4 5 3】

工程 (i):

参考例 7 の化合物 26 (0.280 g) を用いて、参考例 14 の工程 (ii) と同様の方法に従い、化合物 I-q (0.365 g) を得た。

【0 4 5 4】

工程 (ii):

化合物 I-q (0.120 g) を用いて、実施例 1 (A) の工程 (ii) と同様の方法

50

に従い、化合物 I I - q (0.077 g) を得た。

【0455】

工程 (iii) :

化合物 I I - q (0.077 g) および 4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (0.40 mL) の混合物を室温で 1 時間攪拌した。固体をろ取し、表題化合物 I I I - q (0.080 g) を得た。

【0456】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.36 (3H, d, J = 6.1Hz), 1.88-1.91 (1H, m), 2.25-2.28 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.32-3.35 (3H, m), 3.47-3.50 (2H, m), 3.99-4.02 (2H, m), 7.30-7.33 (2H, m), 7.42-7.45 (2H, m), 7.67-7.77 (3H, m).

10

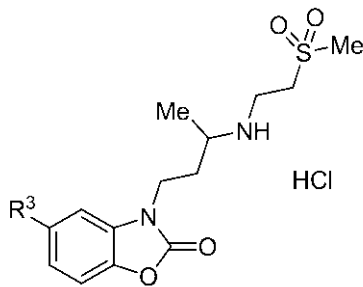
【0457】

実施例 151 ~ 153 :

実施例 150 (Q) と同様にして、表 24 に示す実施例 151 ~ 153 の化合物を製造した。

【0458】

【表 24】



20

実施例	R ³	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
151		δ : 1.37 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.89-1.92 (1H, m), 2.24-2.28 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.30-3.34 (3H, m), 3.51-3.54 (2H, m), 4.01-4.03 (2H, m), 7.38-7.46 (5H, m), 7.70-7.72 (3H, m), 9.08-9.19 (2H, br s).
152		δ : 1.36 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.88-1.91 (1H, m), 2.24-2.28 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.30-3.33 (3H, m), 3.46-3.49 (2H, m), 3.99-4.02 (2H, m), 7.45-7.49 (4H, m), 7.71 (1H, br s), 7.81-7.84 (2H, m), 8.85-8.93 (2H, br s).
153		δ : 1.34 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.88-1.91 (1H, m), 2.24-2.28 (1H, m), 3.13 (3H, s), 3.31-3.41 (5H, m), 4.01-4.05 (2H, m), 7.51-7.54 (1H, m), 8.01-8.02 (1H, m), 8.11-8.15 (1H, m), 8.26-8.34 (2H, m), 8.89-9.15 (3H, m).

30

40

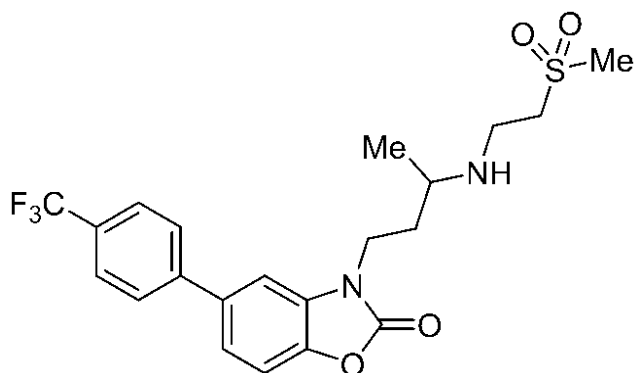
実施例 154 :

3-(3-(2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)ブチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

実施例 150 (Q) と同様の方法にて、表題化合物を製造した。ただし、工程 (iii) の塩酸塩化の操作は行わず、遊離体として得た。

【0459】

【化 8 4】



10

【0 4 6 0】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.04 (3H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.73-1.76 (3H, m), 2.48-2.68 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.14-3.16 (2H, m), 3.93-3.96 (2H, m), 7.47-7.48 (2H, m), 7.67 (1H, br s), 7.82-7.92 (4H, m).

【0 4 6 1】

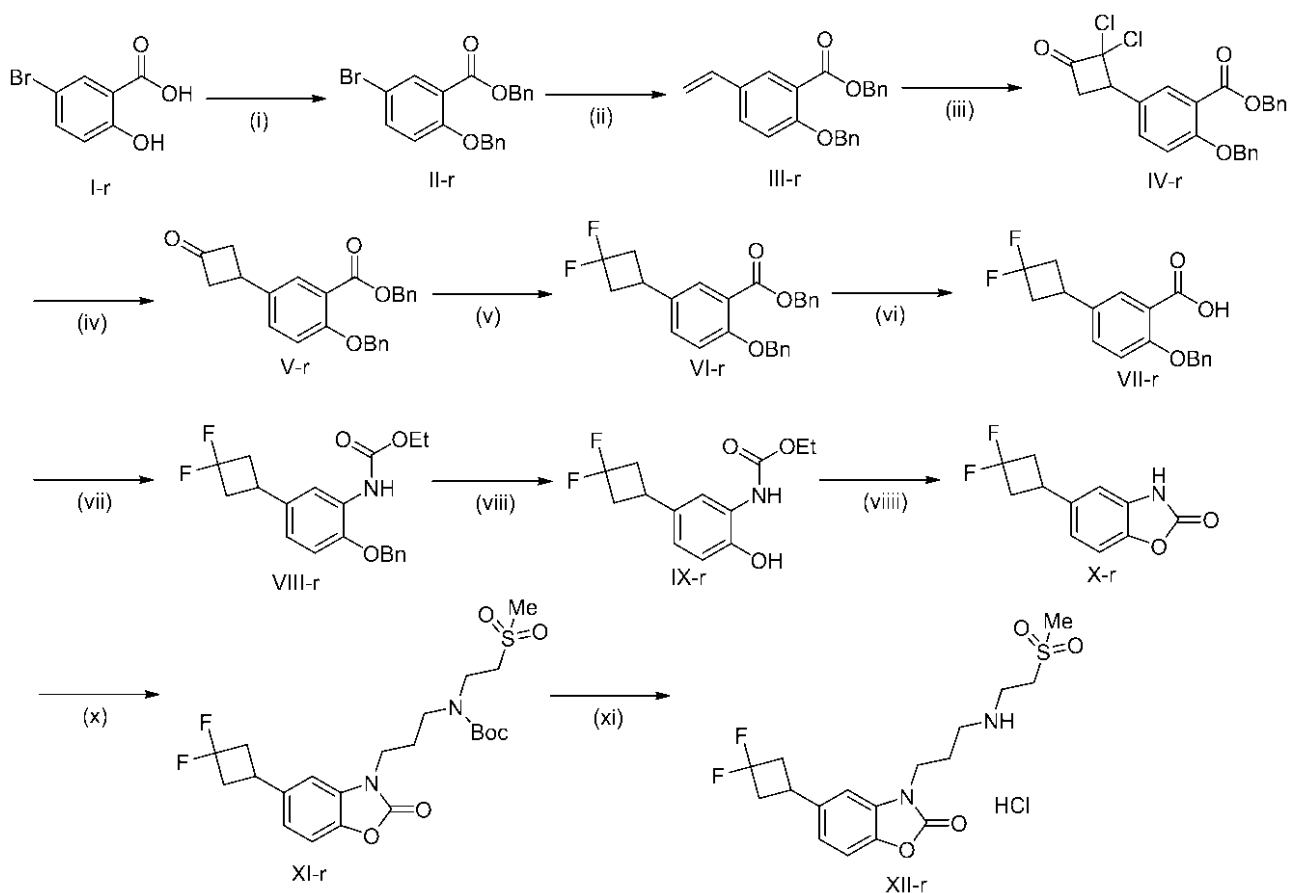
実施例 155 (R) :

5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-3-(3-{[2-(メチルスルホニル)エチル]アミノ}プロピル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン 塩酸塩

【0 4 6 2】

20

【化 8 5】



30

40

【0 4 6 3】

工程 (i) :

化合物 I-r (10.0 g)、炭酸セシウム (44.0 g)、臭化ベンジル (10.4 mL) およびアセトン (100 mL) の混合物を 2 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、ろ液を減圧濃縮した。得られた固体をヘキサン中で懸濁攪拌後、ろ取り、化合物

50

II-r (15.0 g) を得た。

【0464】

工程 (ii) :

化合物 II-r (12.0 g)、ビニルボロン酸無水物ピリジン錯体 (8.70 g)、フッ化カリウム (7.00 g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (3.50 g)、水 (10 mL) および 1,4-ジオキサン (50 mL) の混合物を 90℃ にて 2 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過した後、ろ液を減圧濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製し、化合物 III-r (8.70 g) を得た。

10

【0465】

工程 (iii) :

化合物 III-r (8.70 g)、亜鉛-銅合金 (25.0 g)、ジエチルエーテル (10 mL) および ジメトキシエタン (30 mL) の混合物にトリクロロアセチルクロライド (14 mL) を滴下し、室温で 12 時間攪拌した。混合液をセライト濾過し、ろ液に水を加え室温で 1 時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、ろ液を減圧濃縮して化合物 IV-r を粗生成物として得た。全量を次工程に用いた。

【0466】

工程 (iv) :

化合物 IV-r の粗生成物、亜鉛粉末 (16.5 g)、塩化アンモニウム (20.0 g) および メタノール (50 mL) の混合物を 1 時間加熱還流した。反応液をセライト濾過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、ろ液を減圧濃縮し、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製し、化合物 V-r (5.50 g) を得た。

20

【0467】

工程 (v) :

化合物 V-r (5.50 g) のジクロロメタン (20 mL) 溶液に -78℃ で (ジエチルアミノ) サルファートリフルオライド (9.3 mL) を滴下した。反応液を室温で 3 日間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に滴下し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過した後、ろ液を減圧濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製し、化合物 VI-r (2.20 g) を得た。

30

【0468】

工程 (vi) :

化合物 VI-r (2.20 g)、メタノール (15 mL) および 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (14 mL) の混合物を 3 時間加熱還流した。反応液を 1 mol/L 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過した後、ろ液を減圧濃縮した。得られる残渣をヘキサン中懸濁攪拌後、ろ取、乾燥し化合物 VII-r (1.50 g) を得た。

40

【0469】

工程 (vii) :

化合物 VII-r (0.500 g)、ジフェニルホスホリルアジド (0.5 mL)、ジイソプロピルエチルアミン (0.4 mL) および トルエン (10 mL) の混合物を室温で 30 分間攪拌後、1.5 時間過熱還流した。反応液にエタノール (3 mL) を加えさらに 1 時間加熱還流した。反応液を 1 mol/L 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過した後、ろ液を減圧濃縮し得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製し、化合物 VIII-r (0.320 g) を得た。

50

【0470】

工程 (v i i i) :

化合物 V I I I - r (0.320 g) 及び 10% Pd/C (0.040 g) およびエタノール (5 mL) の混合物を水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテル及びヘキサンの混合液より再結晶して化合物 I X - r (0.150 g) を得た。

【0471】

工程 (i x) :

化合物 I X - r (0.150 g)、カリウム t e r t - ブトキシド (0.120 g) およびトルエン (5.0 mL) の混合物を 1 時間加熱還流した。反応液を 1 mol/L 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過した後、ろ液を減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製し、化合物 X - r (0.110 g) を得た

10

【0472】

工程 (x) :

化合物 X - r (0.050 g)、参考例 17 の化合物 54 (0.080 g)、トリフェニルホスフィン (0.075 g)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (0.053 mL) およびトルエン (2.0 mL) の混合物を、室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過した後、ろ液を減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製し、化合物 X I - r (0.046 g) を得た

20

【0473】

工程 (x i) :

化合物 X I - r (0.046 g) および 4 mol/L 塩化水素 - 1,4 - ジオキサン溶液 (3.0 mL) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた固体をヘキサン及び酢酸エチルの混合液に懸濁させてろ取、乾燥して表題化合物 X I I - r (0.031 g) を得た。

【0474】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.00-2.05 (2H, m), 2.64-2.82 (2H, m), 2.92-3.10 (8H, m), 3.42-3.53 (4H, m), 3.91-3.93 (2H, m), 7.06-7.08 (1H, m), 7.29-7.31 (1H, m), 7.38 (1H, br s), 9.11 (2H, br s).

30

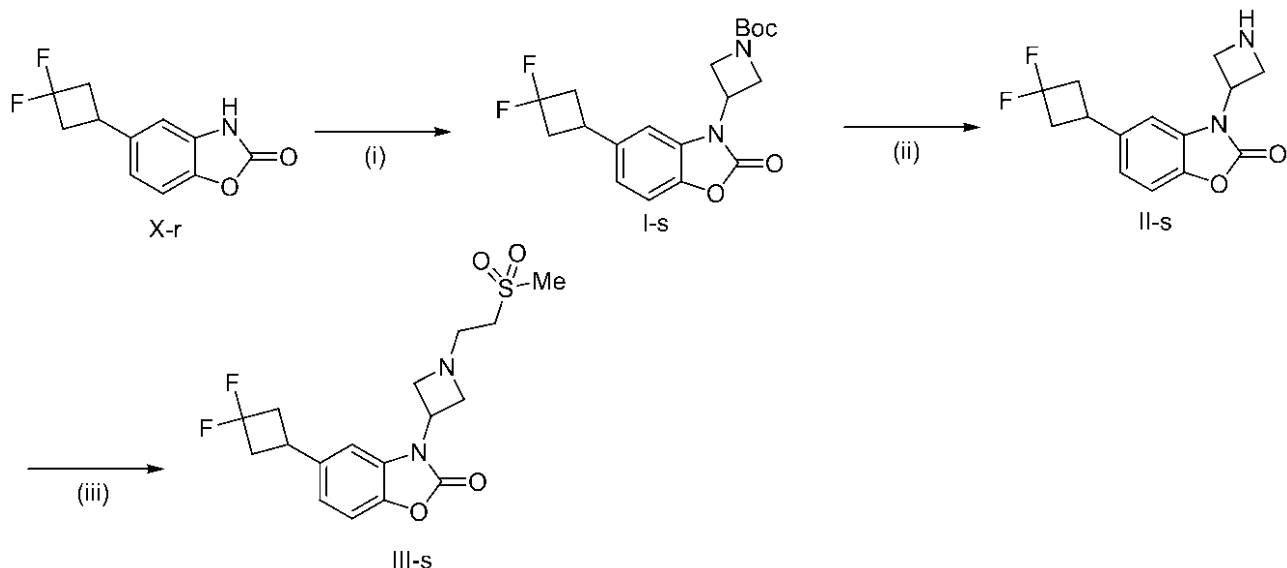
【0475】

実施例 156 (S) :

5 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) - 3 - {1 - [2 - (メチルスルホニル) エチル]アゼチジン - 3 - イル}ベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3H) - オン

【0476】

【化 8 6】



10

【0 4 7 7】

工程 (i) :

化合物 X-r (実施例 155) (0.300 g) および tert-ブチル 3-ヒドロキシシアゼチジン-1-カルバメート (0.277 g) を用いて、参考例 14 の工程 (i i) と同様の方法に従い、化合物 I-s (0.178 g) を得た。

20

【0 4 7 8】

工程 (i i) :

化合物 I-s (0.178 g) を用いて、実施例 52 (G) の工程 (i i i) と同様の方法に従い、化合物 II-s (0.100 g) を得た。

【0 4 7 9】

工程 (i i i) :

化合物 II-s (0.062 g) を用いて、参考例 17 の工程 (i) と同様の方法に従い、表題化合物 III-s (0.015 g) を得た。

【0 4 8 0】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 2.69-2.83 (2H, m), 2.94-3.03 (2H, m), 3.11 (3H, s), 3.35-3.44 (6H, m), 3.57 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 4.19 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.50 (1H, s).

30

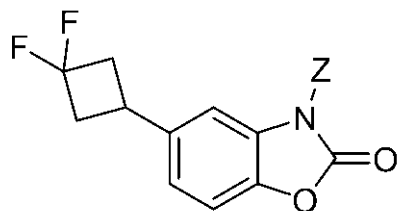
【0 4 8 1】

実施例 157 ~ 161 :

実施例 156 (S) と同様にして、表 25 に示す実施例 157 ~ 161 の化合物を製造した。

【0 4 8 2】

【表 2 5】



実施例	Z	¹ H-NMR (solvent)
1 5 7		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 2.69–2.83 (2H, m), 2.94–3.03 (2H, m), 3.11 (3H, s), 3.35–3.44 (5H, m), 3.57 (2H, t, J = 7.7 Hz), 4.19 (2H, t, J = 5.6 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.50 (1H, s), 9.56 (2H, s).
1 5 8		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 1.60–1.67 (2H, m), 1.72–1.79 (2H, m), 2.70–2.77 (2H, m), 2.94–3.04 (4H, m), 3.27–3.33 (2H, m), 3.43 (1H, dq, J = 7.8, 8.9 Hz), 3.52 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.86 (2H, t, J = 6.7 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.3, 1.2 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.35 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.97 (2H, s).
1 5 9		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 2.04 (2H, d, J = 12.4 Hz), 2.72–2.85 (4H, m), 2.94–3.04 (2H, m), 3.13 (3H, s), 3.21–3.23 (2H, m), 3.40–3.52 (3H, m), 3.68 (2H, d, J = 10.7 Hz), 3.81–3.83 (2H, m), 4.50 (1H, t, J = 12.1 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.71 (1H, s), 11.83 (1H, br s).
1 6 0		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.17–2.26 (1H, m), 2.31–2.38 (1H, m), 2.46–2.53 (1H, br m), 2.57–2.69 (2H, m), 2.76–2.81 (1H, m), 2.98 (3H, s), 2.99–3.11 (4H, m), 3.15–3.26 (4H, m), 3.38–3.47 (1H, m), 4.95–5.03 (1H, m), 6.98 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.39 (1H, d, J = 1.2 Hz).
1 6 1		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 1.08 (6H, s), 2.64–2.77 (2H, m), 2.97–3.02 (4H, m), 3.13 (3H, s), 3.32–3.34 (2H, m), 3.41–3.50 (1H, m), 3.63 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.84 (2H, s), 7.07 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.43 (1H, s), 8.91 (2H, s).

10

20

30

40

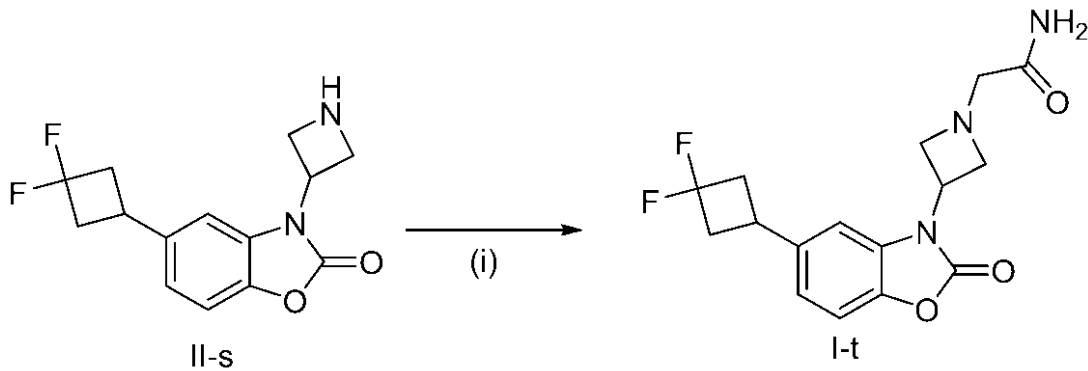
【0 4 8 3】

実施例 1 6 2 (T) :

2-(3-(5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-3(2H)-イル)アゼチジン-1-イル)アセトアミド

【0 4 8 4】

【化 8 7】



10

【0 4 8 5】

工程 (i) :

化合物 I I - s (実施例 1 5 6) (0. 0 2 2 g)、2-ブロモアセトアミド (0. 0 1 4 g)、ジイソプロピルエチルアミン (0. 0 3 6 mL) および T H F (1. 0 mL) の混合物を 6 0 °C にて 3 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過した後、ろ液を減圧濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール = 9 5 / 5) で精製し、表題化合物 I - t (0. 0 1 6 g) を得た。

【0 4 8 6】

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.58-2.70 (2H, m), 2.99-3.10 (2H, m), 3.33 (2H, s), 3.35-3.46 (1H, m), 3.87-3.93 (4H, m), 4.84-4.91 (1H, m), 5.75 (1H, br s), 6.68 (1H, br s), 6.98-7.00 (1H, m), 7.14-7.18 (2H, m).

20

【0 4 8 7】

実施例 1 6 3 ~ 1 6 4 :

実施例 1 5 6 (S)、1 6 2 (T) および 1 0 0 (MM) を参考にして、表 2 6 に示す実施例 1 6 3 ~ 1 6 4 の化合物を製造した。

【0 4 8 8】

【表 2 6】

実施例	構造式	¹ H-NMR
1 6 3		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.87 (2H, dd, J = 11.8, 2.1 Hz), 2.32-2.51 (4H, m), 2.58-2.72 (2H, m), 2.98-3.08 (6H, m), 4.00-4.08 (1H, m), 5.83 (1H, br s), 6.92-6.98 (2H, m), 7.00 (1H, br s), 7.14 (1H, d, J = 8.0 Hz).
1 6 4		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 1.67-1.79 (6H, m), 2.24 (2H, t, J = 11.0 Hz), 2.31-2.41 (2H, m), 2.79-2.87 (1H, m), 2.90 (2H, s), 2.94 (2H, d, J = 11.0 Hz), 3.42 (2H, m), 3.95 (2H, m), 4.05-4.13 (1H, m), 7.00 (1H, m), 7.16 (1H, s), 7.24 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.36 (1H, m).

30

40

【0 4 8 9】

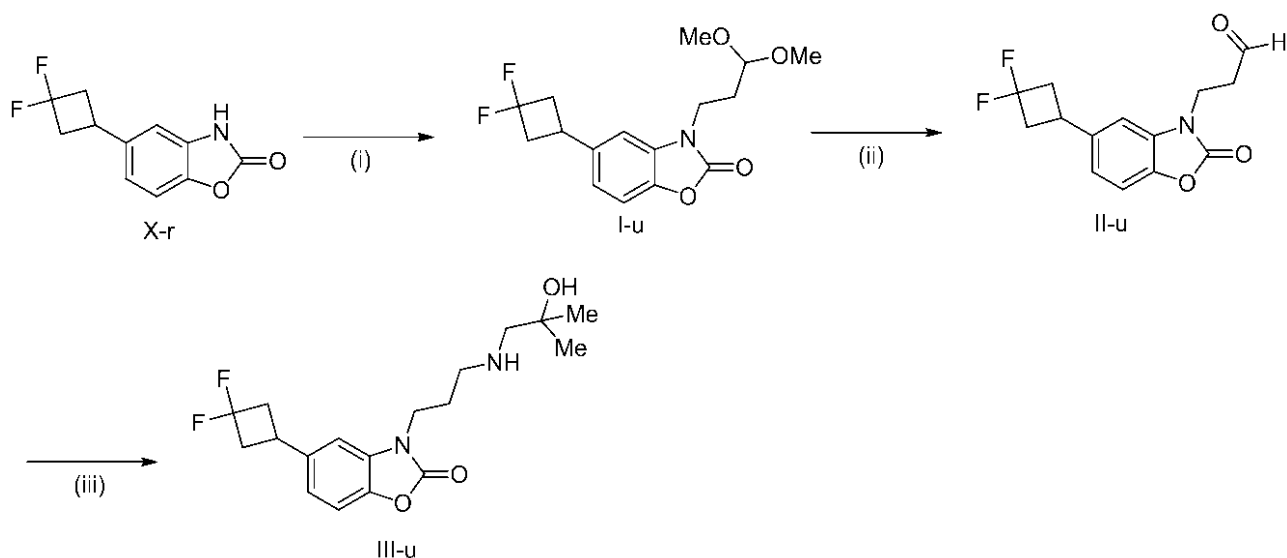
実施例 1 6 5 (U) :

5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-3-{3-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) アミノ]プロピル}ベンゾ[d]オキサゾール-2 (3 H)-オン

50

【0490】

【化88】



10

【0491】

工程 (i) :

化合物 X-r (実施例 155) (0.451 g) および 3-ブロモ-1,1-ジメトキシプロパン (0.549 g) を用いて、実施例 32 (E) の工程 (i) と同様の方法に従い化合物 I-u (0.655 g) を得た。

20

【0492】

工程 (ii) :

化合物 I-u (0.327 g) を用いて、実施例 E の工程 (iii) と同様の方法に従い、化合物 II-u を粗生成物として得た。全量を次の反応に用いた。

【0493】

工程 (iii) :

化合物 II-u の粗生成物および 1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール (0.178 g) を用いて、参考例 17 の工程 (i) と同様の方法に従い、表題化合物 III-u (0.064 g) を得た。

30

【0494】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.17 (6H, s), 2.06-2.16 (2H, m), 2.64-2.84 (4H, m), 2.89-3.11 (4H, m), 3.32 (2H, s), 3.39-3.54 (1H, m), 3.89-3.94 (2H, m), 5.15 (1H, s), 7.06-7.09 (1H, m), 7.29-7.31 (1H, m), 7.39 (1H, m).

【0495】

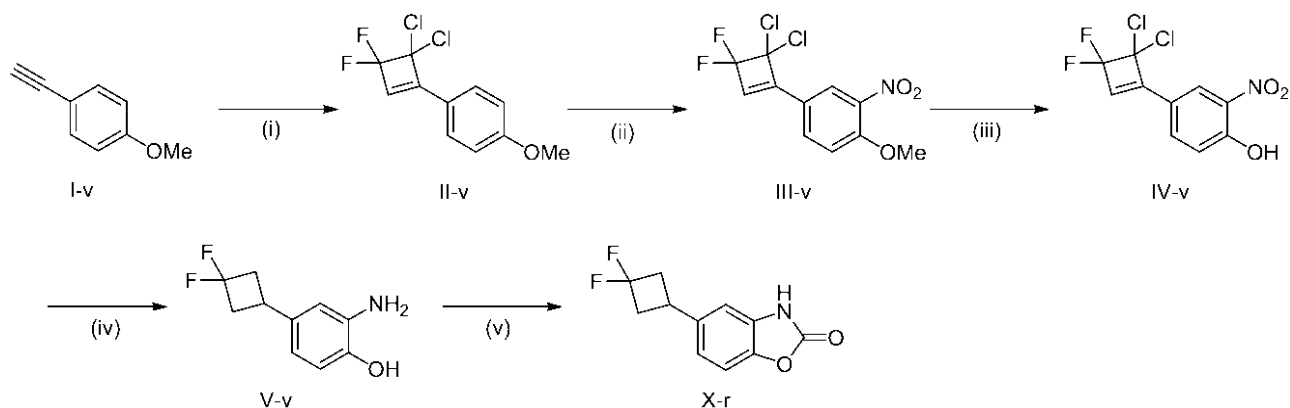
実施例 155 (R) の化合物 X-r は以下方法によっても製造される。

5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン (X-r)

【0496】

40

【化 8 9】



10

【0497】

実施例 166 (V) :

4-(4,4-ジクロロ-3,3-ジフルオロシクロ-1-ブテン-1-イル)-1-メトキシ-2-ニトロベンゼン (III-v)

工程 (i) :

化合物 I-v (0.93 g) および 1,1-ジクロロ-2,2-ジフルオロエテン (9.35 g) を耐圧容器に封入し、130℃で7時間撹拌した。室温に冷却後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル = 9/1 ~ 4/1) で精製し、化合物 III-v (1.00 g) を得た。

20

【0498】

工程 (ii) :

化合物 III-v (0.75 g)、酢酸 (26.25 mL) および無水酢酸 (3.75 mL) の混合物に、70%硝酸 (410 mg) 及び濃硫酸 (331 mg) を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物に水 (100 g) を加え析出した固体をろ取り、水で洗浄した。50℃で9時間減圧乾燥した固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル = 8/1 ~ 2/1) で精製し、化合物 III-v (0.70 g) を得た。

30

【0499】

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.05 (s, 3H), 6.43 (dd, J = 1.8, 1.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H)

【0500】

実施例 167 (V) :

4-(4,4-ジクロロ-3,3-ジフルオロシクロ-1-ブテン-1-イル)-2-ニトロフェノール (IV-v)

工程 (iii) :

化合物 III-v (0.62 g) のジクロロメタン (9 mL) 溶液に氷冷下、1 mol/L 三臭化ホウ素 (ジクロロメタン溶液、2.4 mL) を加え1.5時間撹拌した。反応混合物に水を滴下し、酢酸エチルを加え、室温に昇温した。ヘキサンを加え分液後、得られた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル = 8/1 ~ 2/1) で精製し、化合物 IV-v (0.46 g) を得た。

40

【0501】

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.46 (dd, J = 1.8, 1.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 10.88 (s, 1H).

【0502】

実施例 168 (V) :

2-アミノ-4-(3,3-ジフルオロシクロブチル)フェノール (V-v)

工程 (iv) :

50

化合物 I V - v (0 . 4 6 g) を用いて、実施例 2 7 の工程 (i) と同様の方法に従い、化合物 V - v (0 . 3 3 g) を得た。

【 0 5 0 3 】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 2.52-2.69 (m, 2H), 2.91-3.06 (m, 2H), 3.28-3.42 (m, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H).

【 0 5 0 4 】

工程 (v) :

化合物 V - v (0 . 3 3 g) およびテトラヒドロフラン (1 0 m L) の混合物に 1 , 1' - カルボニルジイミダゾール (0 . 3 7 7 g) を加え、還流下 1 . 5 時間攪拌した。室温に冷却後、酢酸エチルで希釈し、1 m o l / L 塩酸を加え分液した。得られた有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 : ヘキサン / 酢酸エチル = 4 / 1 ~ 1 / 1) で精製し、表題化合物 X - r (0 . 2 4 g) を得た。

【 0 5 0 5 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.57-2.73 (m, 2H), 2.96-3.10 (m, 2H), 3.42 (dddd, $J = 8.8, 8.8, 8.8, 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.99 (ddd, $J = 8.7, 1.8, 0.6$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 1.8, 0.6$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

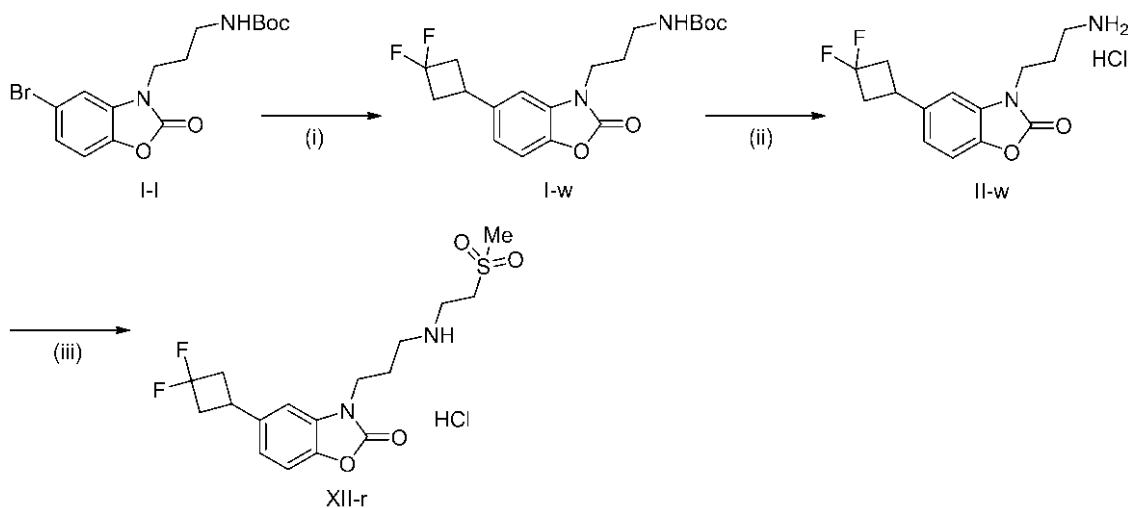
【 0 5 0 6 】

実施例 1 5 5 (R) の化合物 X I I - r は以下方法によっても製造される。

5 - (3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) - 3 - (3 - { [2 - (メチルスルホニル) エチル] アミノ } プロピル) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン 塩酸塩 (X I I - r)

【 0 5 0 7 】

【 化 9 0 】



【 0 5 0 8 】

実施例 1 6 9 (W) :

t e r t - ブチル (3 - (5 - (3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) - 2 - オキシベンゾ [d] オキサゾール - 3 (2 H) - イル) プロピル) カルバメート (I - w) の製造工程 (i) :

1 - ブロモ - 3 , 3 - ジフルオロシクロブタン (0 . 1 3 0 g) 、 5 . 0 g / d L リーケ亜鉛 (T H F 溶液、 1 . 2 m L) および T H F (0 . 7 6 m L) の混合物に内部標準液としてドデカン (0 . 1 m L) を加え室温にて 5 時間攪拌した。その後、化合物 I - l (実施例 7 2) (0 . 2 2 5 g) 、 P d - P E P P S I - I P e n t (0 . 0 1 4 6 g) の T H F (1 . 5 m L) 溶液を加え室温にて 1 6 時間攪拌した。更に P d - P E P P S I - I P e n t (0 . 0 1 4 9 g) を追加し室温にて 9 時間攪拌した。反応混合物に水を加

え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル＝9／1～1／1）で精製し、化合物 I－w（0.0631 g）を得た。

【0509】

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.43 (s, 9H), 1.95 (m, 2H), 2.59-2.75 (m, 2H), 2.97-3.10 (m, 2H), 3.18 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.90 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 5.05 (brs, 1H), 6.84 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

【0510】

工程 (i i) :

化合物 I－w（0.380 g）を用いて、実施例 71（K）の工程 (i i i) と同様の方法に従い、化合物 I I－w（0.240 g）を得た。

【0511】

工程 (i i i) :

化合物 I I－w（0.050 g）、メチルビニルスルホン（0.021 ml）およびジイソプロピルエチルアミン（0.080 ml）の混合物を、室温で4時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム／メタノール＝100／0～95／5）で精製した。得られた化合物および 4 mol/L 塩化水素－酢酸エチル溶液（1.0 mL）の混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し表題化合物 X I I－r（0.043 g）を得た。

【0512】

試験例 1

電位依存性 Na チャネル遺伝子発現細胞を用いた膜電位変化の測定

ヒト SCN9A（テトラサイクリン誘導型）あるいはヒト SCN10A 遺伝子を安定発現させた CHO－K1 細胞株を用いて、それぞれ Nav1.7、Nav1.8 電流由来の膜電位変化に対する本発明化合物の阻害作用を評価した。

すなわち、膜電位感受性色素を 15～30 分間ロード（37℃, 5% CO₂）したコンフルエントな状態の発現細胞に被験化合物を添加し、そのおよそ5分後に、ベラトリジン（Na チャネル開口薬）を加えることで誘導される蛍光強度変化を測定し、Nav1.7 あるいは Nav1.8 を介した膜電位上昇に対する阻害作用を評価した。測定装置には FLIPR^{TE}TRA（Molecular Device）を使用した。各チャネルの試験条件を表 27 に示す。

【0513】

【表 27】

アイソフォーム	発現誘導	色素ロード	開口刺激
Nav1.7	2 ug/mL テトラサイクリンで4時間以上	TTX非存在下	25 μM ベラトリジン
Nav1.8	なし	1 μM TTX 存在下	50 μM ベラトリジン

【0514】

被験化合物の Na チャネル阻害率は以下の計算式によって求めた。

Nav1.7 阻害率 (%) = 100 × [(評価化合物非存在下でのベラトリジン刺激のピーク値) - (評価化合物存在下でのベラトリジン刺激のピーク値)] / [(評価化合物非存在下でのベラトリジン刺激のピーク値) - (刺激なしのピーク値)]

Nav1.8 阻害率 (%) = 100 × [(評価化合物非存在下でのベラトリジン刺激の AUC) - (評価化合物存在下でのベラトリジン刺激の AUC)] / [(評価化合物非存在下でのベラトリジン刺激の AUC) - (刺激なしの AUC)]

【0515】

試験結果

実施例で得られた化合物について、Naチャネルを介した膜電位上昇に対する阻害作用を評価した結果、本発明化合物がNav1.7およびNav1.8の両方に阻害作用を示すことが観察された。化合物濃度が $40\text{ }\mu\text{mol/L}$ のときの各アイソフォーム阻害率(%)を表28～30に示す。なお、表中に($10\text{ }\mu\text{mol/L}$)と記載している場合は、化合物濃度が $10\text{ }\mu\text{mol/L}$ のときの各アイソフォーム阻害率(%)を示し、表中にーと記載している場合は、未測定であることを示す。

【0516】

Nav1.7 阻害

10

【0517】

【表 28】

実施例	阻害率(%)	実施例	阻害率(%)	実施例	阻害率(%)
1	99	2	98	3	23
4	100	5	32	6	98
7	98	8	87	9	70
10	37	11	97	12	44
13	90	14	95	15	78
16	98	17	56	18	100
19	96	20	90	21	98
22	94	23	73	24	100
25	100	26	100	27	100
28	88(10 μ mol/L)	29	16	30	91
31	100	32	17	33	63
34	100	35	51	36	16
37	32	38	26	39	13
40	56	41	6(10 μ mol/L)	42	100
43	15	44	100	45	21
46	11	47	11	48	96
49	93	50	97	51	12
52	36	53	37	54	66
55	100	56	100	57	100
58	16	59	90	60	—
61	30	62	72	63	78
64	—	65	18	66	31
67	71	68	94	69	94
70	91	71	34	72	53
73	100	74	25	75	87
76	85	77	73	78	88
79	71	80	32	81	100
82	95	83	73	84	100
85	84	86	21	87	51
88	100	89	94	90	87
91	89	92	99	93	92
94	57	95	50	96	7
97	23	98	39	99	99
100	7	101	10	102	—
103	—	104	9	105	4

10

20

30

40

【0518】

Navl. 7 阻害のつづき

【0519】

【表 2 9】

106	—	107	7	108	4
109	7	110	—	111	66
112	100	113	95	114	100
115	74	116	97	117	—
118	—	119	5	120	100
121	88	122	77	123	95
124	100	125	100	126	89
127	100	128	53	129	17(10umol/L)
130	29	131	94	132	90
133	88	134	72	135	4(10umol/L)
136	59	137	97	138	88
139	15	140	28	141	20
142	10	143	—	144	100
145	93	146	87	147	60
148	58	149	56	150	91
151	100	152	94	153	79
154	97	155	26	156	—
157	—	158	51	159	—
160	7	161	17	162	—
163	8	164	—	165	59

10

20

【0 5 2 0】

N a v 1 . 8 阻 害

【0 5 2 1】

【表 3 0】

実施例	阻害率(%)	実施例	阻害率(%)	実施例	阻害率(%)
1	99	23	9	44	100
48	100	49	100	50	81
55	58	56	58	58	43
67	59	68	94	69	68
70	39	71	43	72	97
73	43	74	97	76	100
77	100	78	100	81	100
83	100	85	100	87	92
92	99	93	93	95	14
96	12(10umol/L)	111	94	112	100
113	81	114	100	115	64
128	13(10umol/L)	129	5	130	100
135	18	143	46	151	100
152	82	153	34	154	73

30

40

【0 5 2 2】

試験例 2

電位依存性 N a チャネル遺伝子発現細胞を用いた N a イオン電流の測定

50

Nav1.7電流は、ヒトSCN9A安定発現細胞を用いて、オートパッチクランプ法により測定した。

・ヒトSCN9A安定発現細胞

テトラサイクリン誘導型SCN9A安定発現細胞はChanTest社より入手した。細胞は、10%ウシ胎児血清、100units/mL Penicilline-Streptomycin、0.01mg/mL Blastidin、0.4mg/mL Zeocinを含むHam's F-12培地で継代維持した。測定前日に、1μg/mL テトラサイクリン、100μmol/L Sodium butyrate、10%ウシ胎児血清、100units/mL Penicilline-Streptomycinを含むHam's F-12培地に交換し、翌日オートパッチクランプ法にてNaイオン電流を測定した。

10

・Naイオン電流の電気生理学的測定

Naイオン電流は、オートパッチクランプ法により、以下の細胞外液、細胞内液を用いて測定した。

・細胞外液 (mmol/L) : NaCl 130、MgCl₂ 2、CaCl₂ 2、CdCl₂ 0.1、NiCl₂ 0.1、Tetraethylammonium-Cl 18、4-aminopyridine 1、HEPES 10、(NaOHでpH 7.4に調整)

・細胞内液 (mmol/L) : CsF 120、EGTA 10、NaCl 15、HEPES 10、(CsOHでpH 7.2に調整)

20

刺激パルスの制御およびデータ取得は、EPC10およびPatch Masterソフトウェア(HEKA)を用いて実施した。データのサンプリングは10kHzで実施し、3kHzのローパスフィルタでノイズ除去した。測定はすべて室温で行った。保持電位はNav1.7チャンネルの50%不活性化電位(-60mV付近)とし、20ミリ秒の脱分極パルス(+10mV)を1回与えた。被験化合物の阻害率は、脱分極パルスを与えた時のピーク電流が500pA以上の細胞で、かつ、データ取得の終了までホールセルパラメーターの大きな変化がなかった細胞の結果から算出した。被験化合物のNaイオン電流に対する阻害率は、脱分極パルスによって生じた電流ピーク値をもとに、以下の計算式によって求めた。

Naイオン電流阻害率(%) = $100 \times \frac{(\text{評価化合物非存在下での電流ピーク値}) - (\text{評価化合物存在下での電流ピーク値})}{(\text{評価化合物非存在下での電流ピーク値})}$

30

【0523】

試験結果

実施例で得られた化合物について、Naイオン電流に対する阻害作用を評価した結果、本発明化合物がNav1.7に対して阻害作用を示すことが観察された。化合物濃度が10μmol/Lのときの阻害率(%)を表31に示す。

【0524】

Nav1.7阻害

【0525】

【表31】

40

実施例	阻害率(%)	実施例	阻害率(%)	実施例	阻害率(%)
60	42	64	31	100	68
102	71	103	53	106	81
110	65	117	46	118	11
143	85	156	50	157	33
159	58	162	79	164	53

【0526】

試験例3

50

電位依存性Naチャンネル遺伝子発現細胞を用いたNaイオン電流の測定

Nav1.8由来電流は、ヒトSCN10A一過性発現細胞を用いて、マニュアルパッチクランプ法により測定した。

・ヒトSCN10A一過性発現細胞

宿主細胞であるND7/23細胞は、ECACC (European Collection of Cell Cultures 社) より入手した。細胞は、10%ウシ胎児血清、100units/mL Penicilline-Streptomycin、2mmol/L GlutaMAX (Invitrogen) を含むDMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) 培地で継代維持した。スライドガラスに播種したND7/23細胞に、ヒトSCN10A遺伝子を組み込んだNav1.8発現プラスミドとGFP発現プラスミド (Promega) をPlus Reagent (Invitrogen 社) とLipofectamine 2000 (Invitrogen 社) を用いて、2mmol/L GlutaMAX (Invitrogen 社) を含むDMEM培地中で導入した。4時間後に継代用培地に交換し、翌日マニュアルパッチクランプ法にてNaイオン電流を測定した。

・Naイオン電流の電気生理学的測定

Naイオン電流は、マニュアルパッチクランプ法により、以下の細胞外液、細胞内液を用いて測定した。

・細胞外液 (mmol/L) : NaCl 130、MgCl₂ 2、CaCl₂ 2、CdCl₂ 0.1、NiCl₂ 0.1、Tetraethylammonium-Cl 18、4-aminopyridine 1、HEPES (4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid) 10、TTX 0.0005 (NaOHでpH7.4に調整)

・細胞内液 (mmol/L) : CsF 120、EGTA (ethylene glycol tetraacetic acid) 10、NaCl 15、HEPES 10、(CsOHでpH7.2に調整)

刺激パルスの制御およびデータ取得は、Axopatch 200BおよびClampexソフトウェア (Molecular Devices)、または、EPC10およびPatch Masterソフトウェア (HEKA社製) を用いて実施した。データのサンプリングは20kHzで実施し、2kHzのローパスフィルタでノイズ除去した。測定はすべて室温で行った。保持電位はNav1.8チャンネルの20%不活性化電位 (-85mV付近) とし、20ミリ秒の脱分極パルス (10mV付近) を10Hzの頻度で30回与えた。被験化合物の阻害率は、上記刺激パルス1回目のピーク電流が500pA以上の細胞で、かつ、データ取得の終了までホールセルパラメーターの大きな変化がなかった細胞の結果から算出した。被験化合物のNaイオン電流に対する阻害率は、30回目の脱分極パルスによって生じた電流ピーク値をもとに、以下の計算式によって求めた。

Naイオン電流阻害率 (%) = $100 \times [(\text{評価化合物非存在下での電流ピーク値}) - (\text{評価化合物存在下での電流ピーク値})] / (\text{評価化合物非存在下での電流ピーク値})$

【0527】

試験結果

実施例で得られた化合物について、Naイオン電流に対する阻害作用を評価した結果、本発明化合物がNav1.8に対して阻害作用を示すことが観察された。化合物濃度が10μmol/Lのときの阻害率 (%) を表32に示す。なお、表中に5μmol/Lと記載している場合は、化合物濃度が5μmol/Lのときの阻害率 (%) を示す。

【0528】

Nav1.8阻害

【0529】

10

20

30

40

【表 3 2】

実施例	阻害率(%)	実施例	阻害率(%)	実施例	阻害率(%)
2	83	3	68	4	91
5	36	6	95	7	96
8	38	11	92	14	85
18	98(5umol/L)	19	70	26	43
27	35	28	91	30	86
31	67	33	54	34	88
42	42	52	65	75	91
82	91	99	100	149	5
150	91	155	48	158	100

10

【産業上の利用可能性】

【0530】

本発明の化合物は、N a v 1 . 7 および／または N a v 1 . 8 の関与する病態、具体的には、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、小径線維ニューロパチー、肢端紅痛症、発作性激痛症、排尿障害、多発性硬化症などの疾患に対して優れた治療剤として使用しうる。従って、本発明の化合物は、非常に有用な医薬となり得る。

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K	31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/02
A 6 1 P	13/02	(2006.01)	A 6 1 P 13/02

- (72)発明者 古田 智行
大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 大日本住友製薬株式会社内
- (72)発明者 岩本 浩平
大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 大日本住友製薬株式会社内
- (72)発明者 ▲高▼橋 洋子
大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 大日本住友製薬株式会社内
- (72)発明者 野々山 彰人
大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 大日本住友製薬株式会社内

F ターム (参考) 4C056 AA01 AB01 AC02 AD03 AE02 AF01 AF05 CA18 CC05 CD03
4C063 AA01 AA03 BB01 BB09 CC72 CC73 CC78 DD02 DD03 DD10
DD11 DD23 DD52 EE01
4C084 AA19 MA02 NA05 ZA062 ZA082 ZA122 ZB112 ZC122 ZC202
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC70 GA02 GA07 GA08 GA09 MA01
MA02 MA04 NA14 ZA01 ZA08 ZA81 ZC41