

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-519343

(P2011-519343A)

(43) 公表日 平成23年7月7日(2011.7.7)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 311/96 (2006.01)	C07D 311/96	4C023
A61K 31/352 (2006.01)	A61K 31/352	4C062
C07D 409/12 (2006.01)	C07D 409/12	4C063
A61K 31/36 (2006.01)	A61K 31/36	4C086
C07D 405/12 (2006.01)	C07D 405/12	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 101 頁) 最終頁に続く

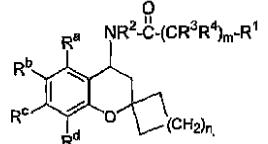
(21) 出願番号	特願2010-539048 (P2010-539048)	(71) 出願人	510168852 グレンマーク ファーマシューティカルズ , エセ. アー. イスラエル ツェーハー 2300 ラ シ ヨードーフォン, シュマン ド ラ コンペタ 5
(86) (22) 出願日	平成20年12月16日 (2008.12.16)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(85) 翻訳文提出日	平成22年8月4日 (2010.8.4)	(74) 代理人	100062409 弁理士 安村 高明
(86) 國際出願番号	PCT/IN2008/000838	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(87) 國際公開番号	W02009/084034		
(87) 國際公開日	平成21年7月9日 (2009.7.9)		
(31) 優先権主張番号	2481/MUM/2007		
(32) 優先日	平成19年12月18日 (2007.12.18)		
(33) 優先権主張国	インド (IN)		
(31) 優先権主張番号	647/MUM/2008		
(32) 優先日	平成20年3月26日 (2008.3.26)		
(33) 優先権主張国	インド (IN)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 TRPV3 モジュレーターとしてのクロマン誘導体

(57) 【要約】

本発明は、一過性受容体電位バニロイド (TRPV) モジュレーターを提供する。詳細には、本明細書に記載の化合物は、TRPV3 によってモジュレートされる疾患、状態、および / または障害の治療または予防に有用である。また、本明細書に記載の化合物、その合成で使用する中間体、その医薬組成物の調製方法、ならびに TRPV3 によってモジュレートされる疾患、状態、および / または障害を治療または予防する方法も提供する。上記疾患、状態、および / または障害としては、偏頭痛、関節痛、虚血心筋から生じる心臓痛、急性痛、慢性痛、神経因性疼痛、術後疼痛、神経痛 (たとえばヘルペス後神経痛または三叉神経痛) による疼痛、糖尿病性ニューロパシーによる疼痛、歯痛、および癌性疼痛、炎症性の疼痛状態 (たとえば関節炎および変形性関節症) が挙げられる。

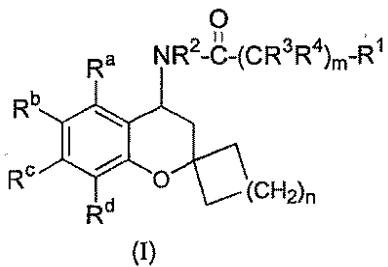


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1 1 1】



10

20

30

40

50

の化合物、またはその類似体、互変異性体、レジオマー (regiomer)、立体異性体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、もしくは薬学的に許容できる塩であって、式中、R¹は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換複素環基、または置換もしくは非置換シクロアルキルから選択され、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、一、二もしくは三環式であり、また完全または部分的に芳香族であり、

アリール、ヘテロアリール、複素環、およびシクロアルキル上の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換アルキル、直鎖もしくは分枝鎖アルキル、直鎖もしくは分枝鎖アルコキシ、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルコキシ、置換もしくは非置換ハロアルキル、完全もしくは部分的に置換されたハロアルキル、置換もしくは非置換ハロアルキルオキシ、完全もしくは部分的に置換されたハロアルキルオキシ、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルコキシ、置換もしくは非置換シクロアルキルアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキルアルコキシ、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アリールオキシ、置換もしくは非置換アリールアルキル、置換もしくは非置換アリールアルコキシ、置換もしくは非置換複素環基、置換もしくは非置換ヘテロアリール、-S(O)_pR^a、-NHS(O)_pR^a、-O(CH₂)_mNR^aR^b、-C(O)-R^a、または-C(O)NR^aR^bからなる群からそれぞれ独立に選択され、

R²は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アリールアルキル、置換もしくは非置換ヘテロアリール、または置換もしくは非置換複素環基からなる群から選択され、

R^a、R^b、R^cおよびR^dは、存在する毎に、水素、ニトロ、シアノ、ハロゲン、-OR^e、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換複素環基からそれぞれ独立に選択され、

R^eは、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、または置換もしくは非置換複素環基からなる群から選択され、

R³およびR⁴は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換アルキル、直鎖もしくは分枝鎖アルキル、直鎖もしくは分枝鎖アルコキシ、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルコキシ、置換もしくは非置換ハロアルキル、完全もしくは部分的に置換されたハロアルキル、置換もしくは非置換ハロアルキルオキシ、完全もしくは部分的に置換されたハロアルキルオキシ、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルコキシ、置換もしくは非置換シクロアルキルアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキルアルコキシ、置換もしくは非置換アリールからそれぞれ独立に選択され、

「m」は、1～4から選択される整数であり、

「n」は、0～3から選択される整数であり、

「p」は、0～2から選択される整数であり、

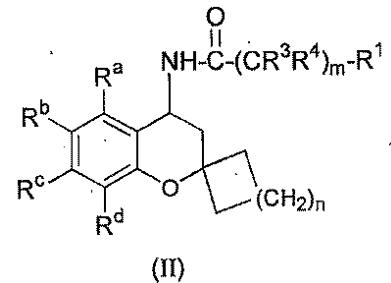
但し、R^bは、-OR^e、-NR³R⁴またはC(O)NR³R⁴から選択される基ではない、

化合物、またはその類似体、互変異性体、レジオマー、立体異性体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、もしくは薬学的に許容できる塩。

【請求項2】

式(I)：

【化112】



10

20

30

40

50

によって表されるか、またはその類似体、互変異性体、レジオマー、立体異性体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、もしくは薬学的に許容できる塩である、請求項1に記載の化合物であって、式中、

R¹は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換複素環基、または置換もしくは非置換シクロアルキルから選択され、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、一、二もしくは三環式であり、また完全もしくは部分的に芳香族であり、

アリール、ヘテロアリール、複素環、およびシクロアルキル上の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、置換もしくは非置換アルキル、直鎖もしくは分枝鎖アルキル、直鎖もしくは分枝鎖アルコキシ、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルコキシ、置換もしくは非置換ハロアルキル、完全もしくは部分的に置換されたハロアルキル、置換もしくは非置換ハロアルキルオキシ、完全もしくは部分的に置換されたハロアルキルオキシ、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルコキシ、置換もしくは非置換シクロアルキルアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキルアルコキシ、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アリールオキシ、置換もしくは非置換アリールアルキル、置換もしくは非置換アリールアルコキシ、置換もしくは非置換複素環基、置換もしくは非置換ヘテロアリール、-S(O)_pR^a、-NH_pR^a、-O(CH₂)_mNR^aR^b、-C(O)-R^a、または-C(O)NR^aR^bからなる群からそれぞれ独立に選択され、

R^a、R^b、R^cおよびR^dは、存在する毎に、水素、ニトロ、シアノ、ハロゲン、-OR^e、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換複素環基からそれぞれ独立に選択され、

R^eは、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、または置換もしくは非置換複素環基からなる群から選択され、

R³およびR⁴は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換アルキル、直鎖もしくは分枝鎖アルキル、直鎖もしくは分枝鎖アルコキシ、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルコキシ、置換もしくは非置換ハロアルキル、完全もしくは部分的に置換されたハロアルキル、置換もしくは非置換ハロアルキルオキシ、完全もしくは部分的に置換されたハロアルキルオキシ、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルコキシ、置換もしくは非置換シクロアルキルアルキル

、置換もしくは非置換シクロアルキルアルコキシ、置換もしくは非置換アリールからそれぞれ独立に選択され、

「 m 」は、1～4から選択される整数であり、

「 n 」は、0～3から選択される整数であり、

「 p 」は、0～2から選択される整数であり、

但し、 R^b は、 $-OR^e$ 、 $-NR^3R^4$ または $C(O)NR^3R^4$ から選択される基ではない、

化合物。

【請求項3】

R^3 および R^4 が水素である、請求項1または2に記載の化合物。

10

【請求項4】

R^3 および R^4 の一方が水素であり、他方がヒドロキシまたはアルキル(メチル)である、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項5】

「 m 」が整数1である、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項6】

「 m 」が整数2である、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項7】

「 m 」が整数3である、請求項1または2に記載の化合物。

20

【請求項8】

4員環とするために「 n 」が整数1である、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

5員環とするために「 n 」が整数2である、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

6員環とするために「 n 」が整数3である、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

R^2 が水素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】

R^a 、 R^b 、 R^c および R^d のいずれかが水素またはハロゲンである、請求項1または2に記載の化合物。

30

【請求項13】

ハロゲンがフッ素または塩素である、請求項12に記載の化合物。

【請求項14】

R^a 、 R^c および R^d のいずれかが、水素、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシまたはアリールアルコキシである、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項15】

アルキルがメチルである、請求項14に記載の化合物。

【請求項16】

アルコキシがメトキシである、請求項14に記載の化合物。

40

【請求項17】

アリールアルコキシがベンジルオキシである、請求項14に記載の化合物。

【請求項18】

R^1 が置換または非置換アリールであり、アリールは、完全もしくは部分的に芳香族であるか、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項19】

アリールが置換フェニルである、請求項18に記載の化合物。

【請求項20】

アリールがフェニルである、請求項18に記載の化合物。

【請求項21】

50

アリールが置換または非置換ナフチルである、請求項 1 8 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

アリールが部分的に芳香族である、請求項 1 8 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

アリールがテトラヒドロナフタレンである、請求項 1 8 または 2 2 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

ヘテロアリールが、一、二または三環式である、請求項 1 8 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

単環式ヘテロアリールがピリジンである、請求項 1 8 または 2 4 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

二環式ヘテロアリールが、インドール、ベンゾジオキソール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾフラン、キノリン、またはベンゾジオキシンである、請求項 1 8 または 2 4 に記載の化合物。

10

【請求項 2 7】

三環式ヘテロアリールがジベンゾフランである、請求項 1 8 または 2 4 に記載の化合物。

【請求項 2 8】

置換基が、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、アリールアルキルオキシ、アルキルスルホニルアミノ、アルキルアミノアルコキシ、またはヘテロアリールを含む、請求項 1 8 、 1 9 または 2 1 に記載の化合物。

20

【請求項 2 9】

ハロゲンが、F 、 C l 、 B r または I である、請求項 2 8 に記載の化合物。

【請求項 3 0】

アルキルがメチルである、請求項 2 8 に記載の化合物。

【請求項 3 1】

アルコキシが、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、n - ブトキシ、または i - プロポキシである、請求項 2 8 に記載の化合物。

【請求項 3 2】

ハロアルコキシが完全または部分的に置換されている、請求項 2 8 に記載の化合物。

30

【請求項 3 3】

部分的に置換されたハロアルコキシが O C H F ₂ である、請求項 3 2 に記載の化合物。

【請求項 3 4】

シクロアルキルオキシがシクロペンチルオキシである、請求項 2 8 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

シクロアルキルアルコキシがシクロプロピルメトキシである、請求項 2 8 に記載の化合物。

【請求項 3 6】

ヘテロアリールがピリジンである、請求項 2 8 に記載の化合物。

【請求項 3 7】

アリールアルキルオキシがベンジルオキシである、請求項 2 8 に記載の化合物。

40

【請求項 3 8】

アルキルスルホニルアミノが - N H S (O) ₂ C H ₃ または N H S (O) ₂ C H (C H ₃) ₂ である、請求項 2 8 に記載の化合物。

【請求項 3 9】

アルキルアミノアルコキシが - O C H ₂ C H ₂ N (C H ₃) ₂ である、請求項 2 8 に記載の化合物。

【請求項 4 0】

N - (8 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 1) 、

50

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4
 - イル) - 2 - (2 - メトキシフェニル) アセトアミド (化合物番号 2) 、
 N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブロパン] -
 4 - イル) - 2 - { 2 - [(メチルスルホニル) - アミノ] フェニル } アセトアミド (化
 合物番号 3) 、
 N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4
 - イル) - 2 - (2 - (シクロペンチルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) アセトアミド
 (化合物番号 4) 、
 N - [(4 R) - 8 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブ
 タン] - 4 - イル] - 2 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシ) フェニルアセト
 アミド (化合物番号 5) 、
 N - [(4 S) - 8 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブ
 タン] - 4 - イル] - 2 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシ) フェニルアセト
 アミド (化合物番号 6) 、
 N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4
 - イル) - 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) アセトアミド (化合物番号 7) 、
 N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4
 - イル) - 2 - ピリジン - 2 - イルアセトアミド (化合物番号 8) 、
 N - (3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 2
 - (1 - ナフチル) アセトアミド (化合物番号 9) 、
 N - (6 - フルオロ - (3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン]
 - 4 - イル) - 2 - (1 - ナフチル) アセトアミド (化合物番号 10) 、
 N - [(4 R) - 6 , 8 - ジフルオロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' -
 シクロブタン] - 4 - イル] - 2 - (1 - ナフチル) - アセトアミド (化合物番号 11)
 、
 N - [(4 R) - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブ
 タン] - 4 - イル] - 2 - (1 - ナフチル) - アセトアミド (化合物番号 12) 、
 N - [(4 S) - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブ
 タン] - 4 - イル] - 2 - (1 - ナフチル) アセトアミド (化合物番号 13) 、
 N - (7 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4
 - イル) - 2 - (1 - ナフチル) アセトアミド (化合物番号 14) 、
 N - [(4 R) - 8 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブ
 タン] - 4 - イル] - 2 - (1 - ナフチル) - アセトアミド (化合物番号 15) 、
 N - [(4 S) - 8 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブ
 タン] - 4 - イル] - 2 - (1 - ナフチル) アセトアミド (化合物番号 16) 、
 N - (5 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン]
 - 4 - イル) - 2 - (1 - ナフチル) アセトアミド (化合物番号 17) 、
 N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4
 - イル) - 2 - (2 - ナフチル) アセトアミド (化合物番号 18) 、
 N - [(4 R) - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブ
 タン] - 4 - イル] - 2 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) プロパンアミド (化合物番号
 19) 、
 N - [(4 S) - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブ
 タン] - 4 - イル] - 2 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) プロパンアミド (化合物番号
 20) 、
 N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4
 - イル) - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) アセトアミド (化
 合物番号 21) 、
 N - [(6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] -
 4 - イル)] - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) アセトアミ
 10
 20
 30
 40
 50

番号 3 9) 、

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (3 - クロロ - 4 - メトキシ) フェニルプロパンアミド (化合物番号 4 0) 、

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (2 - シクロプロピルメトキシ - 3 - メトキシ) フェニルプロパンアミド (化合物番号 4 1) 、

N - [(4 R) - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル)] - 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシ) フェニルプロパンアミド (化合物番号 4 2) 、

N - [(4 S) - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル)] - 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシ) フェニルプロパンアミド (化合物番号 4 3) 、

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - エトキシ) フェニルプロパンアミド (化合物番号 4 4) 、

N - (7 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシ) フェニルプロパンアミド (化合物番号 4 5) 、

N - (8 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (2 - エトキシ - 3 - メトキシ) フェニルプロパンアミド (化合物番号 4 6) 、

N - [(4 R) - 8 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル)] - 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシ) フェニルプロパンアミド (化合物番号 4 7) 、

N - [(4 S) - (8 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシ) フェニルプロパンアミド (化合物番号 4 8) 、

N - (6 - クロロ - 7 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシ) フェニルプロパンアミド (化合物番号 4 9) 、

N - (5 - ベンジルオキシ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシ) フェニルプロパンアミド (化合物番号 5 0) 、

N - (5 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシ) フェニルプロパンアミド (化合物番号 5 1) 、

N - (3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 5 - メトキシ - 4 - イル) - 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシ) フェニルプロパンアミド (化合物番号 5 2) 、

(4 R) - 6 - クロロ - N - (3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メチル) フェニルプロパンアミド (化合物番号 5 3) 、

(4 S) - 6 - クロロ - N - (3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メチル) フェニルプロパンアミド (化合物番号 5 4) 、

N - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル - 3 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) プロパンアミド (化合物番号 5 5) 、

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4

10

20

30

40

50

- イル) - 3 - (2 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシ) フェニルプロパンアミド (化合物番号 5 6) 、

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 2 - { 2 - イソプロポキシ - 3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル } プロパンアミド (化合物番号 5 7) 、

N - (8 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 2 - { 2 - イソプロポキシ - 3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル } プロパンアミド (化合物番号 5 8) 、

N - (6 , 8 - ジクロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシ) フェニルプロパンアミド (化合物番号 5 9) 、

N - (6 , 8 - ジクロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 2 - { [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ - 3 - メトキシ] フェニル } プロパンアミド (化合物番号 6 0) 、

N - (6 , 8 - ジクロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 2 - { 2 - プロポキシ - 3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル } プロパンアミド (化合物番号 6 1) 、

N - (6 , 8 - ジクロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 2 - { 2 - イソプロポキシ - 5 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル } プロパンアミド (化合物番号 6 2) 、

N - (6 , 8 - ジクロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 2 - { 2 - ブトキシ - 3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル } プロパンアミド (化合物番号 6 3) 、

N - (6 , 8 - ジクロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 2 - { 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル } プロパンアミド (化合物番号 6 4) 、

N - (6 , 8 - ジクロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 2 - { 2 - イソプロポキシ - 3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル } プロパンアミド (化合物番号 6 5) 、

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (1 - ナフチル) - プロパンアミド (化合物番号 6 6) 、

N - [4 (S) - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (4 - メトキシ) - 1 - ナフチルプロパンアミド (化合物番号 6 7)) 、

N - [4 R - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (4 - メトキシ) - 1 - ナフチルプロパンアミド (化合物番号 6 8)) 、

N - [(4 R) - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (4 - メトキシ) - 1 - ナフチルプロパンアミド (化合物番号 6 9) 、

N - [(4 S) - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (4 - メトキシ) - 1 - ナフチルプロパンアミド (化合物番号 7 0) 、

(4 R) - 6 - クロロ - N - (3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (4 - ジフルオロメトキシ - 1 - ナフチル) プロパンアミド (化合物番号 7 1) 、

(4 S) - 6 - クロロ - N - (3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (4 - ジフルオロメトキシ - 1 - ナフチル) プロパンアミド (化合物番号 7 2) 、

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4

10

20

30

40

50

- イル) - 3 - (1 - ナフチル) - プロパンアミド (化合物番号 7 3) 、
N - [4 R - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタ
ン] - 4 - イル) - 3 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) プロパンアミド (化合物番号 7
4) 、
N - [4 S - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタ
ン] - 4 - イル) - 3 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) プロパンアミド (化合物番号 7
5) 、
N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4
- イル) - 3 - (キノリン - 2 - イル) プロパンアミド (化合物番号 7 6) 、
N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4
- イル) - 3 - (1 H - インドール - 3 - イル) プロパンアミド (化合物番号 7 7) 、
N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4
- イル) - 2 - (2 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 4 - イル) プロパンアミド (化合物番
号 7 8) 、
N - [(4 R) - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブ
タン] - 4 - イル] - 3 - (7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル)
プロパンアミド (化合物番号 7 9) 、
N - [(4 S) - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブ
タン] - 4 - イル] - 3 - (7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル)
プロパンアミド (化合物番号 8 0) 、
3 - (1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル) - N - (6 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ
スピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) プロパンアミド (化合物番号
8 1) 、
3 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル) - N - [6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ
スピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル] プロパンアミド (化合物番号
8 2) 、
3 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル) - N - (8 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ
スピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) プロパンアミド (化合物番号
8 3) 、
3 - (1 , 4 - ベンゾジオキシン - 5 - イル) - N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロス
ピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) プロパンアミド (化合物番号 8
4) 、
3 - ジベンゾ [b , d] フラン - 2 - イル - N - [(4 R) - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒ
ドロ - 2 H - クロメン - 4 - イル] アセトアミド (化合物番号 8 5) 、
N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロペンタン] -
4 - イル) - 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシ) プロパンアミド (化合物
番号 8 6) 、
N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロヘキサン] -
4 - イル) - 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシ) フェニルプロパンアミド
(化合物番号 8 7) 、
N - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 4 - イル) - 3 - (2 -
シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシ) フェニルプロパンアミド (化合物番号 8 8) 、
N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チオクロメン - 4 - イル) - 4 - (2 -
シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシフェニル) プロパンアミド (化合物番号 8 9) 、
N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チオクロメン - 4 - イル) - 3 - (2 - メ
トキシ - 1 - ナフチル) プロパンアミド (化合物番号 9 0) 、
N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4
- イル) - 4 - (2 - シクロペンチルオキシフェニル) ブタンアミド (化合物番号 9 1)
、
N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4
- イル) - 4 - (2 - シクロペンチルオキシフェニル) ブタンアミド (化合物番号 9 1)
、

- イル) - 4 - [2 - (シクロペンチルオキシ) - 3 - メトキシフェニル] ブタンアミド (化合物番号 9 2) 、

N - (4 R) - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル - 4 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシフェニル) ブタンアミド (化合物番号 9 3) 、

N - { (4 S) - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル } - 4 - [(2 - (シクロペンチルオキシ) - 3 - メトキシフェニル] ブタンアミド (化合物番号 9 4) 、

(4 R) - N - (8 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 4 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシフェニル) ブタンアミド (化合物番号 9 5) 、

(4 S) - N - (8 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 4 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシフェニル) ブタンアミド (化合物番号 9 6) 、

N - (8 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 4 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシフェニル) ブタンアミド (化合物番号 9 7) 、

N - (6 , 8 - ジクロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 4 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシフェニル) ブタンアミド (化合物番号 9 8) 、

N - (7 - ベンジルオキシ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 4 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシフェニル) ブタンアミド (化合物番号 9 9) 、

N - (7 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 4 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシフェニル) ブタンアミド (化合物番号 1 0 0) 、

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 4 - オキソ - 4 - (4 - メトキシナフチル) ブタンアミド (化合物番号 1 0 1) 、

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メトキシナフチル) ブタンアミド (化合物番号 1 0 2) 、

N - (6 - クロロ - 2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 4 - イル) - 4 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシ) フェニルブタンアミド (化合物番号 1 0 3) 、 および

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チオクロメン - 4 - イル) - 4 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシフェニル) ブタンアミド (化合物番号 1 0 4) またはその類似体、互変異性体、レジオマー、立体異性体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、もしくは薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4 1】

遊離塩基または薬学的に許容される塩の形態としての請求項 1 から 4 0 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 4 2】

前記薬学的に許容される賦形剤が担体または希釈剤である、請求項 4 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 3】

その必要のある対象において、バニロイド受容体に媒介される疾患、障害、または症候群を予防し、寛解させ、または治療する方法であって、該対象に請求項 1 から 4 0 のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を投与することを含む方法。

10

20

30

40

50

【請求項 4 4】

前記バニロイド受容体に媒介される疾患、障害、または症候群が、TRPV3に媒介される疼痛または炎症性の疾患、障害もしくは症候群である、請求項43に記載の方法。

【請求項 4 5】

TRPV3機能に関連する疾患、障害、症候群、または状態の症状が、疼痛、急性痛、慢性痛、侵害疼痛、神経因性疼痛、術後疼痛、歯痛、癌性疼痛、虚血心筋から生じる心臓痛、偏頭痛による疼痛、関節痛、ニューロパシー、神経痛、三叉神経痛神経傷害、糖尿病性ニューロパシー、神経変性、網膜症、神経性皮膚障害、卒中、膀胱過敏症、尿失禁、外陰部痛、過敏性大腸症候群などの胃腸障害、胃食道逆流疾患、腸炎、回腸炎、胃十二指腸潰瘍、炎症性腸疾患、クローン病、セリアック病、膀胱などの炎症性疾患；アレルギー性および非アレルギー性鼻炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患などの呼吸器障害；皮膚、眼、または粘膜の刺激、皮膚炎、尿毒症性そう痒症などのそう痒性状態、体温上昇、筋痙攣、嘔吐、ジスキネジア、うつ病、ハンチントン病、記憶障害、脳機能の制限、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、認知症、関節炎、変形性関節症、糖尿病、肥満、じんま疹、日光性角化症、角化棘細胞腫、脱毛症、メニエール病、耳鳴、聴覚過敏、不安障害、ならびに良性前立腺肥大症からなる群より選択される、請求項43に記載の方法。

10

【請求項 4 6】

その必要のある対象における疼痛の治療方法であって、該対象に、請求項1から40のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を投与することを含む方法。

20

【請求項 4 7】

前記疼痛が急性痛である、請求項46に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記疼痛が慢性痛である、請求項46に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記疼痛が術後疼痛である、請求項46に記載の方法。

【請求項 5 0】

その必要のある対象における神経因性疼痛の治療方法であって、該対象に、請求項1から40のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を投与することを含む方法。

30

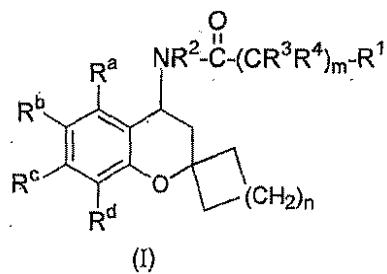
【請求項 5 1】

その必要のある対象における炎症の治療方法であって、該対象に、請求項1から40のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を投与することを含む方法。

【請求項 5 2】

式(I)：

【化113】



40

の化合物を調製するためのプロセスであって、式中、

R¹は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換複素環基、または置換もしくは非置換シクロアルキルから選択され、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、一、二もしくは三環式であり、また完全もしくは部分的に芳香族であり、

アリール、ヘテロアリール、複素環、およびシクロアルキル上の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換アルキル、直鎖もしくは分枝鎖アルキル、直鎖もしくは分枝鎖アルコキシ、置換もしくは非置換アル

50

ケニル、置換もしくは非置換アルコキシ、置換もしくは非置換ハロアルキル、完全もしくは部分的に置換されたハロアルキル、置換もしくは非置換ハロアルキルオキシ、完全もしくは部分的に置換されたハロアルキルオキシ、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルコキシ、置換もしくは非置換シクロアルキルアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキルアルコキシ、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アリールオキシ、置換もしくは非置換アリールアルキル、置換もしくは非置換アリールアルコキシ、置換もしくは非置換複素環基、置換もしくは非置換ヘテロアリール、-S(O)_pR^a、-NHS(O)_pR^a、-O(CH₂)_mNR^aR^b、-C(O)-R^a、または-C(O)NR^aR^bからなる群からそれぞれ独立に選択され、

R^2 は、水素であり、

10

R^a 、 R^b 、 R^c および R^d は、存在する毎に、水素、ニトロ、シアノ、ハロゲン、-O-
 R^e 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換複素環基からそれぞれ独立に選択され、

R^e は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、または置換もしくは非置換複素環基からなる群から選択され、

R^3 および R^4 は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換アルキル、直鎖もしくは分枝鎖アルキル、直鎖もしくは分枝鎖アルコキシ、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルコキシ、置換もしくは非置換ハロアルキル、完全もしくは部分的に置換されたハロアルキル、置換もしくは非置換ハロアルキルオキシ、完全もしくは部分的に置換されたハロアルキルオキシ、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルコキシ、置換もしくは非置換シクロアルキルアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキルアルコキシ、置換もしくは非置換アリールからそれぞれ独立に選択され、

20

「 m 」は、1～4から選択される整数であり、

「n」は、0～3から選択される整数であり、

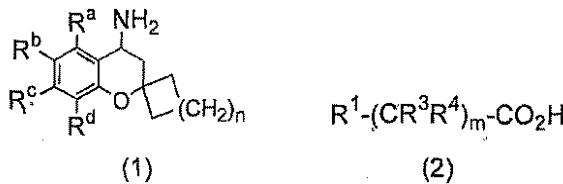
「p」は、0～2から選択される整数であり、

但し、 R^b は、 $-OR^e$ 、 $-NR^3R^4$ 、または $C(O)NR^3R^4$ から選択される基ではなく、該プロセスは、

30

式（1）の化合物と式（2）の化合物：

【化 1 1 4 】



を、適切なカップリング剤の組合せおよび適切な溶媒の存在下で結合させることにより、式(Ⅰ)の化合物(R^2 がHであるとき)を得るステップを含む、プロセス。

40

【請求項 5 3】

カップリング剤の組合せが、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(H O B t)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチル-カルボジイミド塩酸塩(E D C I)、およびトリエチルアミンの群から選択される、請求項52に記載のプロセス。

【請求項 5 4】

適切な溶媒がジクロロメタンである、請求項 5 2 に記載のプロセス。

【請求項 5 5】

塩基がトリエチルアミンである、請求項 5.2 に記載のプロセス。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

関連出願

この出願は、2007年12月18日に出願されたインド国特許出願第2481/MUM/2007号および2008年3月26日に出願された同第647/MUM/2008号および2008年1月9日に出願された米国仮出願第61/019,995号および2008年4月10日に出願された同第61/043,931号（これらの全ては、参考として本明細書に援用される）の利益を主張する。

【0002】

技術分野

本特許出願は、一過性受容体電位バニロイド3（TRPV3）活性を有するクロマン誘導体に関する。

【背景技術】

【0003】

細胞膜を横切るイオンの移動は、特殊化したタンパク質によって行われる。TRPチャネルは、イオン流動および膜電位の調節を助ける機能を有する非選択的陽イオンチャネルの大きなファミリーである。TRPチャネルは、TRPVファミリーを含めた6つのサブファミリーに細分される。TRPV3は、TRPチャネルのTRPVクラスの一員である。

【0004】

TRPV3は、カルシウム透過性チャネル、詳細にはカルシウム透過性非選択的陽イオンチャネルである。TRPV3チャネルは、カルシウムイオンに加えて、他の陽イオン、たとえばナトリウムに対しても透過性である。すなわち、TRPV3チャネルは、カルシウムイオンやナトリウムイオンなどの陽イオンの流動をモジュレートすることにより、膜電位をモジュレートする。TRPV3受容体は、電位開口型カルシウムチャネルとは機械的に異なる。一般に、電位開口型カルシウムチャネルは、膜脱分極に応答し、開口して細胞外媒体からのカルシウムの流入を可能にし、それによって細胞内のカルシウムレベルまたは濃度が増大する。対照的に、非選択的陽イオンチャネルであるTRPチャネルは、一般的に、（2-アミノエトキシジフェニルボラート[2-APB]、熱、バニロイドなどの）リガンド開口型であり、長時間作用性であり、そしてイオン濃度のより長時間の変化をもたらす。これらの機械的な違いは、電位開口型チャネルとTRPチャネルの構造的な違いを伴う。すなわち、多くの多様なチャネルが、様々な細胞型において、また非常に多くの刺激に応答してイオン流動および膜電位を調節する働きをするととも、異なるクラスのイオンチャネル間にはかなりの構造的、機能的、および機械的な相違があることを認識することが重要である。

【0005】

TRPV3タンパク質は、皮膚細胞（非特許文献1）、脊髄神経節、三叉神経節、脊髄、および脳（非特許文献2；非特許文献3）において発現される温度感受性チャネルである。TRPV3はまた皮膚で高度に発現されている。ケラチノサイト細胞系において、TRPV3を刺激すると、インターロイキン1を含めた炎症メディエーターが放出される。すなわち、TRPV3は、炎症性の刺激物の放出によって生じる炎症および疼痛の調節においても重要な役割を果たし得る。TRPV3の機能をモジュレートする化合物を同定する、本明細書で記載するようなスクリーニングアッセイで使用することのできる特定のTRPV3タンパク質としては、ヒトTRPV3、マウスTRPV3、ラットTRPV3、およびショウジョウバエTRPV3が挙げられるがこの限りではない。特許文献1（‘537出願）は、ヒト、マウス、およびショウジョウバエTRPV3に対応する配列を開示している。たとえば、「537出願の配列番号106および107は、それぞれヒトの核酸およびアミノ酸配列に対応するものであった。‘537出願の配列番号108および109は、それぞれマウスの核酸およびアミノ酸配列に対応するものであった。

【0006】

10

20

30

40

50

TRPV3機能は本来、痛みの受容および伝達と関連付けられてきた。したがって、TRPV3の1つまたは複数の機能をモジュレートすることのできる化合物を同定し、製造することが望ましいはずである。

【0007】

特許文献2および特許文献3は、様々な疾患に媒介されるTRPV3を治療するためのTRPV3モジュレーター、特にアンタゴニストを開示している。

【0008】

特許文献4および特許文献5は、ベンゾピラン誘導体を開示している。

【先行技術文献】

【特許文献】

10

【0009】

【特許文献1】米国特許出願公開第2004/0009537号明細書

【特許文献2】国際公開第2007/056124号

【特許文献3】国際公開第2006/017995号

【特許文献4】国際公開第2006/065686号

【特許文献5】国際公開第2007/042906号

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】Peierら、Science(2002年)、第296巻、2046~2049頁

20

【非特許文献2】Xuら、Nature(2002年)、第418巻、181~185頁

【非特許文献3】Smithら、Nature(2002年)、第418巻、186~188頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

よりよい鎮痛薬を発見する取り組みの中で、TRPV3によってモジュレートされる疾患、状態、および/または障害の治療処置が依然として求められている。

【課題を解決するための手段】

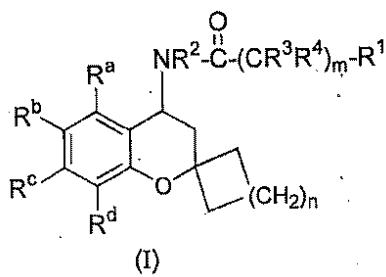
【0012】

30

本特許出願は、TRPチャネルモジュレート活性、特にTRPV3モジュレート活性を有するクロマン化合物を対象とする。本特許出願は、式(I):

【0013】

【化1】



40

の化合物に關し、式中、

R¹は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換複素環基、または置換もしくは非置換シクロアルキルから選択され、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、一、二もしくは三環式であり、また完全または部分的に芳香族であり、

アリール、ヘテロアリール、複素環、およびシクロアルキル上の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換アルキル、直鎖もしくは分枝鎖アルキル、直鎖もしくは分枝鎖アルコキシ、置換もしくは非置換アル

50

ケニル、置換もしくは非置換アルコキシ、置換もしくは非置換ハロアルキル、完全もしくは部分的に置換されたハロアルキル、置換もしくは非置換ハロアルキルオキシ、完全もしくは部分的に置換されたハロアルキルオキシ、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルコキシ、置換もしくは非置換シクロアルキルアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキルアルコキシ、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アリールオキシ、置換もしくは非置換アリールアルキル、置換もしくは非置換アリールアルコキシ、置換もしくは非置換複素環基、置換もしくは非置換ヘテロアリール、- S (O)_p R^a、- NH S (O)_p R^a、- O (CH₂)_m NR^a R^b、- C (O) - R^a、または- C (O) NR^a R^b からなる群からそれぞれ独立に選択され、

R² は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アリールアルキル、置換もしくは非置換ヘテロアリール、または置換もしくは非置換複素環基からなる群から選択され、

R^a、R^b、R^c および R^d は、存在する毎に、水素、ニトロ、シアノ、ハロゲン、- O R^e、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換複素環基からそれぞれ独立に選択され、

R^e は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、または置換もしくは非置換複素環基から選択され、

R³ および R⁴ は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換アルキル、直鎖もしくは分枝鎖アルキル、直鎖もしくは分枝鎖アルコキシ、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルコキシ、置換もしくは非置換ハロアルキル、完全もしくは部分的に置換されたハロアルキル、置換もしくは非置換ハロアルキルオキシ、完全もしくは部分的に置換されたハロアルキルオキシ、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルコキシ、置換もしくは非置換シクロアルキルアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキルアルコキシ、置換もしくは非置換アリールからそれぞれ独立に選択され、

「m」は、1 ~ 4 から選択される整数であり、

「n」は、0 ~ 3 から選択される整数であり、

「p」は、0 ~ 2 から選択される整数であり、

但し、R^b は、- OR^e、- NR^a R^b、または C (O) NR^a R^b から選択される基ではない。

【0014】

式(I)は、構造に関して、本明細書に記載の種類の化学構造から考えることのできるすべての立体異性体、鏡像異性体、およびジアステレオ異性体、ならびに薬学的に許容される塩を包含することを理解されたい。

【0015】

本発明の一実施形態によれば、「n」は整数1である。

【0016】

本発明の別の実施形態によれば、「n」は整数2である。

【0017】

本発明の別の実施形態によれば、「n」は整数3である。

【0018】

本発明の別の態様によれば、R¹ は、置換もしくは非置換単環式のアリール、好ましくはフェニルである。この実施形態では、置換基は、1個または複数であり、ハロゲン(たとえばF、ClまたはBr)、ヒドロキシル、アルキル(たとえばメチル)、アルコキシ(たとえばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、n-ブトキシ、i-プロポキシ)、シクロアルキルオキシ(たとえばシクロペンチルオキシ)からそれぞれ独立に選択され、「m」は、1、2または3、好ましくは2である。

10

20

20

30

40

50

【0019】

本発明の別の実施形態によれば、R^bは、ハロゲン（たとえばF、ClまたはBr）である。

【0020】

本発明の別の実施形態によれば、R^a、R^cおよびR^dは、水素またはヒドロキシからそれぞれ独立に選択される。

【0021】

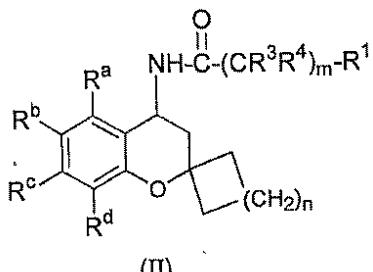
本発明の別の実施形態によれば、R³およびR⁴は水素である。

【0022】

本発明の別の好ましい実施形態は、式（II）：

【0023】

【化2】



10

20

の化合物であり、式中、

R¹は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換複素環基、または置換もしくは非置換シクロアルキルから選択され、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、一、二もしくは三環式であり、また完全もしくは部分的に芳香族であり、

アリール、ヘテロアリール、複素環、およびシクロアルキル上の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、置換もしくは非置換アルキル、直鎖もしくは分枝鎖アルキル、直鎖もしくは分枝鎖アルコキシ、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルコキシ、置換もしくは非置換ハロアルキル、完全もしくは部分的に置換されたハロアルキル、置換もしくは非置換ハロアルキルオキシ、完全もしくは部分的に置換されたハロアルキルオキシ、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルコキシ、置換もしくは非置換シクロアルキルアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキルアルコキシ、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アリールオキシ、置換もしくは非置換アリールアルキル、置換もしくは非置換アリールアルコキシ、置換もしくは非置換複素環基、置換もしくは非置換ヘテロアリール、-S(O)_pR^a、-NH-S(O)_pR^a、-O(CH₂)_mNR^aR^b、-C(O)-R^a、または-C(O)NR^aR^bからなる群からそれぞれ独立に選択され、

R^a、R^b、R^cおよびR^dは、存在する毎に、水素、ニトロ、シアノ、ハロゲン、-O-R^e、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換複素環基からそれぞれ独立に選択され、

R^eは、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、または置換もしくは非置換複素環基からなる群から選択され、

R³およびR⁴は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換アルキル、直鎖もしくは分枝鎖アルキル、直鎖もしくは分枝鎖アルコキシ、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルコキシ、置換もしくは非置換ハロアルキル、完全もしくは部分的に置換されたハロアルキル、置換もしくは非置換ハロアルキルオキシ、完全もしくは部分的に置換されたハロアルキルオキシ、置換もしくは非置換シクロアルキ

30

40

40

50

ル、置換もしくは非置換シクロアルコキシ、置換もしくは非置換シクロアルキルアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキルアルコキシ、置換もしくは非置換アリールからそれぞれ独立に選択され、

「m」は、1～4から選択される整数であり、

「n」は、0～3から選択される整数であり、

「p」は、0～2から選択される整数であり、

但し、R^bは、-OR^e、-NR^aR^b、またはC(O)NR^aR^bから選択される基ではない。

【0024】

式(II)は、構造に関して、本明細書に記載の種類の化学構造から考えることのできるすべての立体異性体、鏡像異性体、およびジアステレオ異性体、ならびに薬学的に許容される塩を包含することを理解されたい。

【0025】

本発明の一実施形態によれば、「n」は整数1である。

【0026】

本発明の一実施形態によれば、R¹は、置換もしくは非置換アリールであり、アリールは、単環式、二環式、または三環式の環系、好ましくは単環式または二環式の環である。この実施形態では、「m」は、1、2または3である。

【0027】

本発明の別の実施形態によれば、R¹は、置換もしくは非置換単環式アリール、好ましくはフェニルである。この実施形態では、1個または複数の置換基は、ハロゲン(たとえばF、ClまたはBr)、ヒドロキシル、アルキル(たとえばメチル)、アルコキシ(たとえばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、n-ブトキシ、i-プロポキシ)、シクロアルキルオキシ(たとえばシクロペンチルオキシ)、シクロアルキルアルコキシ(たとえばシクロプロピルメトキシ)、アルキルスルホニルアミノ(たとえば-NHS(O)₂CH₃、-NHS(O)₂CH(CH₃)₂)、アルキルアミノアルコキシ(たとえば-OCH₂CH₂N(CH₃)₂)、アリールアルキルオキシ(たとえばベンジルオキシ)、またはヘテロアリール(たとえばピリジンまたはピリミジン)からそれぞれ独立に選択され、「m」は、1、2または3である。

【0028】

本発明の別の実施形態によれば、R¹は、置換もしくは非置換二環式アリール、好ましくはナフチルである。この実施形態では、1個または複数の置換基は、アルコキシ(たとえばメトキシ、エトキシ、またはi-プロポキシ)、または完全もしくは部分的に置換されたハロアルコキシ(OCH₂F₂)からそれぞれ独立に選択され、「m」は、1、2または3である。

【0029】

本発明の別の実施形態によれば、R¹は、置換もしくは非置換二環式アリールである。この実施形態では、アリールは、部分的に芳香族の環、好ましくはテトラヒドロナフタレンであり、「m」は、1、2または3である。

【0030】

本発明の別の実施形態によれば、R¹は、置換もしくは非置換複素環基であり、複素環基は、一、二、または三環系であり、完全または部分的に芳香族である。

【0031】

本発明の別の実施形態によれば、R¹は、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、ヘテロアリールは、単環式、二環式、または三環式の環系である。この実施形態では、「m」は、1、2または3である。

【0032】

本発明の別の実施形態によれば、R¹は、置換もしくは非置換単環式ヘテロアリール、好ましくはピリジンである。この実施形態では、「m」は、1、2または3である。

【0033】

10

20

30

40

50

本発明の別の実施形態によれば、R¹は、置換もしくは非置換二環式ヘテロアリール、好ましくはインドール、ベンゾジオキソール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾフラン、キノリン、またはベンゾジオキシンである。この実施形態では、1個または複数の置換基が、ハロゲン（たとえばF、ClまたはBr）、アルキル（たとえばメチル）、またはアルコキシ（たとえばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、n-ブトキシ、i-プロポキシ）からそれぞれ独立に選択され、「m」は、1、2または3である。

【0034】

本発明の別の実施形態によれば、R¹は、置換もしくは非置換三環式ヘテロアリール、好ましくはジベンゾフランである。この実施形態では、「m」は、1、2または3である。

10

【0035】

本発明の別の実施形態によれば、R^bは、水素またはハロゲン（たとえばフッ素、塩素、または臭素）から選択される。

【0036】

本発明の別の実施形態によれば、R^a、R^cおよびR^dは、水素、ハロゲン（たとえばフッ素、塩素、または臭素）、置換もしくは非置換アルキル（たとえばメチル）からそれぞれ独立に選択される。

【0037】

本発明の別の実施形態によれば、R^a、R^cおよびR^dは、水素または-O-R^eからそれぞれ独立に選択され、R^eは、水素、置換もしくは非置換アルキル（たとえばメチル）、または置換もしくは非置換アリール（たとえばフェニル）、または置換もしくは非置換アリールアルキル（たとえばベンジル）である。

20

【0038】

本発明の別の実施形態によれば、R³およびR⁴は、それぞれ独立に、水素、ヒドロキシル、またはアルキル（メチル）である。この実施形態では、「m」は、1、2または3である。

【0039】

以下は、代表的な化合物であるが、例示的な性質のものにすぎず、本発明の範囲を限定するものではない。

N-(8-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-2-フェニルアセトアミド（化合物番号1）、

N-(6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-2-(2-メトキシフェニル)アセトアミド（化合物番号2）、

N-(6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロプロパン]-4-イル)-2-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}アセトアミド（化合物番号3）、

N-(6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-2-(2-(シクロペンチルオキシ)-3-メトキシフェニル)アセトアミド（化合物番号4）、

N-[(4R)-8-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル]-2-(2-シクロペンチルオキシ-3-メトキシ)フェニルアセトアミド（化合物番号5）、

N-[(4S)-8-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル]-2-(2-シクロペンチルオキシ-3-メトキシ)フェニルアセトアミド（化合物番号6）、

N-(6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)アセトアミド（化合物番号7）、

N-(6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-2-ピリジン-2-イルアセトアミド（化合物番号8）、

N-(3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-2-

30

40

50

- (1 - ナフチル) アセトアミド (化合物番号 9) 、
 N - (6 - フルオロ - (3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 2 - (1 - ナフチル) アセトアミド (化合物番号 10) 、
 N - [(4 R) - 6 , 8 - ジフルオロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル] - 2 - (1 - ナフチル) アセトアミド (化合物番号 11) 、
 N - [(4 R) - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル] - 2 - (1 - ナフチル) アセトアミド (化合物番号 12) 、
 N - [(4 S) - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル] - 2 - (1 - ナフチル) アセトアミド (化合物番号 13) 、
 N - (7 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 2 - (1 - ナフチル) アセトアミド (化合物番号 14) 、
 N - [(4 R) - 8 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル] - 2 - (1 - ナフチル) アセトアミド (化合物番号 15) 、
 N - [(4 S) - 8 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル] - 2 - (1 - ナフチル) アセトアミド (化合物番号 16) 、
 N - (5 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 2 - (1 - ナフチル) アセトアミド (化合物番号 17) 、
 N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 2 - (2 - ナフチル) アセトアミド (化合物番号 18) 、
 N - [(4 R) - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル] - 2 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) プロパンアミド (化合物番号 19) 、
 N - [(4 S) - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル] - 2 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) プロパンアミド (化合物番号 20) 、
 N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) アセトアミド (化合物番号 21) 、
 N - [(6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル)] - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) アセトアミド (化合物番号 22) 、
 2 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) アセトアミド (化合物番号 23) 、
 N - (6 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 2 - (5 - フルオロ - 3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) アセトアミド (化合物番号 24) 、
 N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 2 - (5 - メトキシ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (化合物番号 25) 、
 2 - (1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール - 3 - イル) - N - [(4 R) - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) アセトアミド (化合物番号 26) 、
 2 - (1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール - 3 - イル) - N - [(4 S) - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) アセトアミド (化合物番号 27) 、
 N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (2 - シクロペンチルオキシフェニル) プロパンアミド (化合物番号 28) 、
 N - [(4 R) - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブ

10

20

30

40

50

タン] - 4 - イル] - 3 - (2 - シクロペンチルオキシ) フェニルプロパンアミド (化合物番号 29) 、

N - [(4 S) - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル] - 3 - (2 - シクロペンチルオキシ) フェニルプロパンアミド (化合物番号 30) 、

N - [(4 S) - (8 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (4 - メトキシ) - 1 - ナフチルプロパンアミド (化合物番号 3 1) 、

N - [(4 S) - 8 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン - 4 - イル] - 2 - [2 - (シクロペンチルオキシ) フェニルプロアンアミド (化合物番号 32) 、

7 - ベンジルオキシ - N - (3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (2 - シクロペンチルオキシフェニル) プロパンアミド (化合物番号 33) 、

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロプロタン] - 4 - イル) - 3 - { 2 - [(イソプロピルスルホニル) アミノ] フェニル } プロパンアミド (化合物番号 34) 、

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (2 - ピリジン - 2 - イルフェニル) プロパンアミド (化合物番号 35)

N - (6 , 8 - ジクロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (2 - ピリジン - 3 - イルフェニル) プロパンアミド (化合物番号 36) 、

N-(3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-3-(2-シクロペンチルオキシ-3-メトキシ)フェニルプロパンアミド(化合物番号37)、

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (2 , 3 - ジメトキシ) フェニルプロパンアミド (化合物番号 38) 、 N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4

- イル) - 3 - (3 - クロロ - 4 - メトキシ) フェニルプロパンアミド (化合物番号 40) 、
N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4

- イル) - 3 - (2 - シクロプロピルメトキシ - 3 - メトキシ) フェニルプロパンアミド (化合物番号 41) 、
 N - [(4 R) - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブ

タン] - 4 - イル)] - 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシ) フェニルプロパンアミド (化合物番号 42) 、
 N - [(4 S) - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブ

タン] - 4 - イル)] - 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシ) フェニルプロパンアミド (化合物番号 43) 、
 N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4

- イル) - 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - エトキシ) フェニルプロパンアミド (化合物番号 44) 、
 N - (7 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1' - シクロブタン] - 4

N-(8-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-

- イル) - 3 - (2 - エトキシ - 3 - メトキシ) フェニルプロパンアミド (化合物番号 46) 、

N - [(4 R) - 8 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル)] - 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシ) フェニルプロパンアミド (化合物番号 47) 、

N - [(4 S) - (8 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシ) フェニルプロパンアミド (化合物番号 48) 、

N - (6 - クロロ - 7 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシ) フェニルプロパンアミド (化合物番号 49) 、

N - (5 - ベンジルオキシ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシ) フェニルプロパンアミド (化合物番号 50) 、

N - (5 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシ) フェニルプロパンアミド (化合物番号 51) 、

N - (3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 5 - メトキシ - 4 - イル) - 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシ) フェニルプロパンアミド (化合物番号 52) 、

(4 R) - 6 - クロロ - N - (3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メチル) フェニルプロパンアミド (化合物番号 53) 、

(4 S) - 6 - クロロ - N - (3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メチル) フェニルプロパンアミド (化合物番号 54) 、

N - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル - 3 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) プロパンアミド (化合物番号 55) 、

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (2 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシ) フェニルプロパンアミド (化合物番号 56) 、

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 2 - { 2 - イソプロポキシ - 3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル } プロパンアミド (化合物番号 57) 、

N - (8 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 2 - { 2 - イソプロポキシ - 3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル } プロパンアミド (化合物番号 58) 、

N - (6 , 8 - ジクロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシ) フェニルプロパンアミド (化合物番号 59) 、

N - (6 , 8 - ジクロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 2 - { [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ - 3 - メトキシ] フェニル } プロパンアミド (化合物番号 60) 、

N - (6 , 8 - ジクロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 2 - { 2 - プロポキシ - 3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル } プロパンアミド (化合物番号 61) 、

N - (6 , 8 - ジクロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 2 - { 2 - イソプロポキシ - 5 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル } プロパンアミド (化合物番号 62) 、

10

20

30

40

50

N - (6 , 8 - ジクロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 2 - { 2 - プトキシ - 3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル } プロパンアミド (化合物番号 6 3) 、

N - (6 , 8 - ジクロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 2 - { 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル } プロパンアミド (化合物番号 6 4) 、

N - (6 , 8 - ジクロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 2 - { 2 - イソプロポキシ - 3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル } プロパンアミド (化合物番号 6 5) 、

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (1 - ナフチル) プロパンアミド (化合物番号 6 6) 、

N - [4 (S) - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (4 - メトキシ) - 1 - ナフチルプロパンアミド (化合物番号 6 7) 、

N - [4 R - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (4 - メトキシ) - 1 - ナフチルプロパンアミド (化合物番号 6 8) 、

N - [(4 R) - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (4 - メトキシ) - 1 - ナフチルプロパンアミド (化合物番号 6 9) 、

N - [(4 S) - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (4 - メトキシ) - 1 - ナフチルプロパンアミド (化合物番号 7 0) 、

(4 R) - 6 - クロロ - N - (3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (4 - ジフルオロメトキシ - 1 - ナフチル) プロパンアミド (化合物番号 7 1) 、

(4 S) - 6 - クロロ - N - (3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (4 - ジフルオロメトキシ - 1 - ナフチル) プロパンアミド (化合物番号 7 2) 、

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (1 - ナフチル) プロパンアミド (化合物番号 7 3) 、

N - [4 R - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) プロパンアミド (化合物番号 7 4) 、

N - [4 S - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) プロパンアミド (化合物番号 7 5) 、

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (キノリン - 2 - イル) プロパンアミド (化合物番号 7 6) 、

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (1 H - インドール - 3 - イル) プロパンアミド (化合物番号 7 7) 、

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 2 - (2 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 4 - イル) プロパンアミド (化合物番号 7 8) 、

N - [(4 R) - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル] - 3 - (7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル) プロパンアミド (化合物番号 7 9) 、

N - [(4 S) - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル] - 3 - (7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル) プロパンアミド (化合物番号 8 0) 、

10

20

30

40

50

3 - (1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル) - N - (6 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) プロパンアミド (化合物番号 81) 、

3 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル) - N - [6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル] プロパンアミド (化合物番号 82) 、

3 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル) - N - (8 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) プロパンアミド (化合物番号 83) 、

3 - (1 , 4 - ベンゾジオキシン - 5 - イル) - N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) プロパンアミド (化合物番号 84) 、

3 - ジベンゾ [b , d] フラン - 2 - イル - N - [(4 R) - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 4 - イル] アセトアミド (化合物番号 85) 、

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロペンタン] - 4 - イル) - 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシ) プロパンアミド (化合物番号 86) 、

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロヘキサン] - 4 - イル) - 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシ) フェニルプロパンアミド (化合物番号 87) 、

N - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 4 - イル) - 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシ) フェニルプロパンアミド (化合物番号 88) 、

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チオクロメン - 4 - イル) - 4 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシフェニル) プロパンアミド (化合物番号 89) 、

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チオクロメン - 4 - イル) - 3 - (2 - メトキシ - 1 - ナフチル) プロパンアミド (化合物番号 90) 、

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 4 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシフェニル) ブタンアミド (化合物番号 91) 、

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 4 - [2 - (シクロペンチルオキシ) - 3 - メトキシフェニル] ブタンアミド (化合物番号 92) 、

N - (4 R) - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル - 4 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシフェニル) ブタンアミド (化合物番号 93) 、

N - { (4 S) - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル } - 4 - [(2 - (シクロペンチルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) ブタンアミド (化合物番号 94) 、

(4 R) - N - (8 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 4 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシフェニル) ブタンアミド (化合物番号 95) 、

(4 S) - N - (8 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 4 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシフェニル) ブタンアミド (化合物番号 96) 、

N - (8 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 4 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシフェニル) ブタンアミド (化合物番号 97) 、

N - (6 , 8 - ジクロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 4 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシフェニル) ブタンアミド (化合物番号 98) 、

10

20

30

40

50

N - (7 - ベンジルオキシ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 4 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシフェニル) ブタンアミド (化合物番号 99) 、

N - (7 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 4 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシフェニル) ブタンアミド (化合物番号 100) 、

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 4 - (4 - メトキシナフチル) ブタンアミド (化合物番号 101) 、

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メトキシナフチル) ブタンアミド (化合物番号 102) 、

N - (6 - クロロ - 2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル) - 4 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシ) フェニルブタンアミド (化合物番号 103) 、

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - チオクロメン - 4 - イル) - 4 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシフェニル) ブタンアミド (化合物番号 104) および化合物 1 ~ 104 の立体異性体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、ならびに薬学的に許容される塩も企図する。

【 0040 】

本特許出願は、少なくとも 1 種の本明細書に記載の化合物と、少なくとも 1 種の薬学的に許容される賦形剤 (薬学的に許容される担体や希釈剤など) とを含む医薬組成物も提供する。医薬組成物は、治療有効量の少なくとも 1 種の本明細書に記載の化合物を含むことが好ましい。本発明の化合物は、薬学的に許容される賦形剤 (担体や希釈剤など) を伴っていてもよいし、または担体で希釈されていてもよいし、またはカプセル、小袋、紙、もしくは他の容器の形態であり得る担体に封入されていてもよい。

【 0041 】

本明細書に記載の化合物および医薬組成物は、TRPV3 受容体によってモジュレートされる疾患、状態、および / または障害の治療において有用である。

【 0042 】

本発明はさらに、その必要のある対象において、TRPV3 受容体によってモジュレートされる疾患、状態、および / または障害を、その対象に 1 種または複数の本明細書に記載の化合物をそのような受容体の阻害を引き起こす有効量で投与することにより治療する方法も提供する。

【 0043 】

本明細書に記載の化合物を調製するためのプロセスも本明細書で提供する。

【 発明を実施するための形態 】

【 0044 】

本特許出願は、TRPV3 モジュレーターとして使用することのできるクロマン誘導体およびこうした化合物を合成するためのプロセスを提供する。同じ種類の活性をもち得る、こうした化合物の薬学的に許容される塩、鏡像異性体、ジアステレオ異性体も提供される。TRPV3 に媒介される疾患、状態、および / または障害の治療に使用することができる、記載の化合物と共に、薬学的に許容される担体、賦形剤、または希釈剤を含有する医薬組成物もさらに提供される。

【 0045 】

以下の定義は、本明細書で使用する用語に適用される。

【 0046 】

用語「ハロゲン」または「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を包含する。

【 0047 】

用語「アルキル」とは、炭素原子および水素原子のみからなり、不飽和を含まず、1 個

10

20

30

40

50

~ 8 個の炭素原子を有し、分子の残部に単結合によって結合している線状または分枝状炭化水素鎖基、たとえば、メチル、エチル、n - プロピル、1 - メチルエチル(イソプロピル)、n - ブチル、n - ペンチル、および1, 1 - ジメチルエチル(t - ブチル)を指す。用語「C₁ ~ 6 アルキル」とは、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル鎖を指す。

【0048】

用語「アルケニル」とは、炭素 - 炭素二重結合を含んでおり、2 個 ~ 約 10 個の炭素原子を有する直鎖でも分枝鎖でもよい脂肪族炭化水素基、たとえば、エテニル、1 - プロペニル、2 - プロペニル(アリル)、iso - プロペニル、2 - メチル - 1 - プロペニル、1 - ブテニル、および2 - ブテニルを指す。

【0049】

用語「アルキニル」とは、少なくとも 1 個の炭素 - 炭素三重結合を有し、2 個 ~ 約 12 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖ヒドロカルビル基(2 個 ~ 約 10 個の炭素原子を有する基が好ましい)、たとえば、エチニル、プロピニル、およびブチニルを指す。

【0050】

用語「アルコキシ」とは、分子の残部に酸素の結合を介して結合したアルキル基を意味する。そのような基の代表例は、-OCH₃ および -OC₂H₅ である。

【0051】

用語「シクロアルキル」とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど、3 個 ~ 約 12 個の炭素原子の芳香族ではない単環式または多環式の環系を意味する。多環式シクロアルキル基の例としては、ペルヒドロナフチル、アダマンチル、およびノルボルニル基、架橋環式基、またはスピロ二環式基、たとえばスピロ(4, 4)ノン - 2 - イルが挙げられるがこの限りではない。

【0052】

用語「シクロアルキルアルキル」とは、アルキル基に直接に結合した 3 個 ~ 約 8 個の炭素原子を有する環状の環含有基を指す。シクロアルキルアルキル基は、アルキル基中の、安定な構造の生成をもたらす任意の炭素原子のところで主構造に結合することができる。そのような基の非限定的な例として、シクロプロピルメチル、シクロブチルエチル、およびシクロペンチルエチルが挙げられる。

【0053】

用語「シクロアルケニル」とは、シクロプロペニル、シクロブテニル、およびシクロペンテニルなど、少なくとも 1 個の炭素 - 炭素二重結合と共に、3 個 ~ 約 8 個の炭素原子を有する環式の環含有基を指す。

【0054】

用語「アリール」とは、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ビフェニルなど、6 ~ 14 個の炭素原子を有する芳香族基を指す。

【0055】

用語「アリールアルキル」とは、上で規定したようなアルキル基に直接に結合した、上で規定したようなアリール基、たとえば、-CH₂C₆H₅ および -C₂H₅C₆H₅ を指す。

【0056】

用語「ヘテロシリル」および「複素環」とは、炭素原子と、窒素、リン、酸素、および硫黄から選択される 1 個 ~ 5 個のヘテロ原子とからなる安定な 3 ~ 15 員環基を指す。本発明の目的では、複素環基は、縮合、架橋、またはスピロ環系を含めてよい、単環式、二環式、または三環式の環系でよく、複素環基中の窒素、リン、炭素、酸素、または硫黄原子は、任意選択で酸化して、様々な酸化状態にあってもよい。さらに、窒素原子は、四級化されていてもよく、環基は、部分的または完全に飽和していてもよい(すなわち、複素環またはヘテロアリール)。そのような複素環基の例としては、アゼチジニル、アクリジニル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾフラニル、カルバゾリル、シンノニリル、ジオキソラニル、インドリジニル、ナフチリジニル、ペルヒドロアゼピニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピリジル、ブ

10

20

30

40

50

テリジニル、プリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラゾリル、イミダゾリル、テトラヒドロイソキノリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキソアゼビニル、アゼピニル、ピロリル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、トリアゾリル、インダニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリル、チアゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、キヌクリジニル、イソチアゾリジニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、キノリル、イソキノリル、デカヒドロイソキノリル、ベンゾイミダゾリル、チアジアゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、フリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、チニル、ベンゾチエニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、ジオキサホスホラニル、オキサジアゾリル、クロマニル、およびイソクロマニルが挙げられるがこれに限らない。複素環基は、安定な構造の生成をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子のところで主構造に結合することができる。

【0057】

用語「ヘテロシクリルアルキル」とは、アルキル基に直接に結合した複素環基を指す。ヘテロシクリルアルキル基は、安定な構造の生成をもたらす、アルキル基中の任意の炭素原子のところで主構造に結合することができる。

【0058】

用語「ヘテロアリール」とは、芳香族複素環基を指す。ヘテロアリール環基は、安定な構造の生成をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子のところで主構造に結合することができる。

【0059】

用語「ヘテロアリールアルキル」とは、アルキル基に直接に結合したヘテロアリール環基を指す。ヘテロアリールアルキル基は、安定な構造の生成をもたらす、アルキル基中の任意の炭素原子のところで主構造に結合することができる。

【0060】

特に指定しない限り、用語「置換」とは、本明細書では、ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシル、シアノ、ニトロ、オキソ(=O)、チオ(=S)、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルコキシ、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アリールアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニルアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリルアルキル環、置換もしくは非置換ヘテロアリールアルキル、置換もしくは非置換複素環、置換もしくは非置換グアニジン、-COOR^x、-C(O)R^x、-C(S)R^x、-C(O)NR^xR^y、-C(O)ONR^xR^y、-NR^xCONR^yR^z、-N(R^x)SOR^y、-N(R^x)SO₂R^y、-(=N-N(R^x)R^y)、-NR^xC(O)OR^y、-NR^xR^y、-NR^xC(O)R^y、-NR^xC(S)R^y、-NR^xC(S)NR^yR^z、-SONR^xR^y、-SO₂NR^xR^y、-OR^x、-OR^xC(O)NR^yR^z、-OR^xC(O)OR^y、-OC(O)R^x、-OC(O)NR^xR^y、-R^xNR^yC(O)R^z、-R^xOR^y、-R^xC(O)OR^y、-R^xC(O)NR^yR^z、-R^xC(O)R^y、-R^xOC(O)R^y、-SR^x、-SOR^x、-SO₂R^x、および-ONO₂を含む置換基の1つまたは複数を指し、R^x、R^yおよびR^zは、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルコキシ、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリルアルキル環、置換もしくは非置換ヘテロアリールアルキル

10

20

30

40

50

ル、または置換もしくは非置換複素環からそれぞれ独立に選択される。前述の「置換」の基にある置換基が、それ以上置換されることはない。たとえば、「置換アルキル」上の置換基が「置換アリール」であるとき、「置換アリール」上の置換基が「置換アルケニル」になることはない。

【0061】

状態 (state)、障害または状態 (condition) を「治療する」またはその「治療」という用語は、以下を包含する。

(1) 状態 (state)、障害もしくは状態 (condition) を悪い、またはその素因があり得るが、その状態 (state)、障害もしくは状態 (condition) の臨床的または準臨床的症状を未だ経験も顯示もしていない対象において発症する状態 (state)、障害もしくは状態 (condition) の臨床症状の出現を予防し、または遅らせること、
10

(2) 状態 (state)、障害もしくは状態 (condition) を抑制する、すなわち、疾患、またはその少なくとも1つの臨床的もしくは準臨床的症状の発症を阻止または軽減すること、または

(3) 疾患を緩和する、すなわち、状態 (state)、障害もしくは状態 (condition)、またはその臨床的もしくは準臨床的症状の少なくとも1つを後退させること。
20

【0062】

治療を受ける対象の利益は、統計学的に有意であるか、または少なくとも対象もしくは医師によって認知できるものである。

【0063】

用語「対象」は、家畜（たとえば、ネコおよびイヌを含めた家庭用愛玩動物）や（野生動物などの）非家畜動物など、哺乳動物（特にヒト）および他の動物を包含する。

【0064】

「治療有効量」とは、体質、障害または状態を治療するために対象に投与されたとき、そのような治療を行うのに十分な化合物の量を意味する。「治療有効量」は、化合物、疾患およびその重症度、ならびに治療を受ける対象の年齢、体重、身体的状態、および応答性に応じて変動する。
30

【0065】

本特許出願に記載の化合物は、塩を形成する場合もある。本特許出願の一部をなす薬学的に許容される塩の非限定的な例としては、無機塩基由来の塩、有機塩基の塩、キラル塩基の塩、天然アミノ酸の塩、非天然アミノ酸の塩が挙げられる。本特許出願の特定の化合物は、立体異性体の形態（たとえば、ジアステレオ異性体および鏡像異性体）として存在し得る。式(I)によって示す全化合物に関して、本特許出願は、これらの立体異性体形態およびその混合物をカバーする。先行技術によって特定の立体異性体の合成または分離が教示されている程度までは、本特許出願の異なる立体異性体形態を、当該分野で公知の方法によって互いに分離することができ、または立体特異的合成もしくは不斉合成によって所与の異性体を得ることができる。本明細書に記載の化合物の互変異性体形態および混合物も企図される。
40

【0066】

医薬組成物

本発明で提供する医薬組成物は、少なくとも1種の本明細書に記載の化合物と、少なくとも1種の薬学的に許容される賦形剤（薬学的に許容される担体や希釈剤など）とを含む。企図する医薬組成物は、本明細書に記載の化合物を、対象においてTRPV3受容体を阻害するのに十分な量で含むことが好ましい。

【0067】

企図する対象としては、たとえば、生細胞、およびヒト哺乳動物を含めた哺乳動物が挙げられる。本発明の化合物は、薬学的に許容される賦形剤（担体や希釈剤など）を伴っていてもよいし、または担体で希釈されていてもよいし、またはカプセル、小袋、紙、もし

10

20

30

40

50

くは他の容器の形態であり得る担体に封入されていてもよい。

【0068】

適切な担体の例としては、水、塩溶液、アルコール、ポリエチレングリコール、ポリヒドロキシエトキシル化ヒマシ油、ラッカセイ油、オリーブ油、ゼラチン、ラクトース、白土、スクロース、デキストリン、炭酸マグネシウム、糖、シクロデキストリン、アミロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、セルロースのステアリン酸もしくは低級アルキルエーテル、ケイ酸、脂肪酸、脂肪酸アミン、脂肪酸モノグリセリドおよびジグリセリド、ペンタエリスリトール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、ヒドロキシメチルセルロース、およびポリビニルピロリドンが挙げられるがこれに限らない。

10

【0069】

担体または希釈剤には、単独またはろうと混合された、モノステアリン酸グリセリルやジステアリン酸グリセリルなどの徐放性材料を含めることもできる。

【0070】

医薬組成物は、1種または複数の薬学的に許容される補助剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、浸透圧に影響を及ぼす塩、緩衝剤、甘味剤、着香剤、着色剤、または前述のものの任意の組合せを含んでもよい。本発明の医薬組成物は、対象に投与された後、前述のものの急速放出、持続放出、または遅延放出をもたらすように、当該分野で公知の手順を用いて製剤することができる。

20

【0071】

本明細書に記載の医薬組成物は、たとえば「Remington: The Science and Practice of Pharmacy」、第20版、2003年(Lippincott Williams & Wilkins)に記載されているような、従来の技術によって調製することができる。たとえば、活性化合物を担体と混合し、または担体で希釈し、またはアンプル、カプセル、小袋、紙、もしくは他の容器の形態であり得る担体に封入することができる。担体は、希釈剤として使用するとき、活性化合物のためのビヒクル、賦形剤、または媒体として働く固体、半固体、または液体材料でよい。活性化合物は、たとえば小袋中の、顆粒の固体容器に吸着させることができる。

【0072】

医薬組成物は、従来の形態、たとえば、カプセル剤、錠剤、エアロゾル、溶液、懸濁液、または局所適用のための製品にすることができる。

30

【0073】

投与経路は、本発明の活性化合物を適切なまたは所望の作用部位に効果的に輸送するどんな経路でもよい。適切な投与経路としては、経口、経鼻、肺、口腔、真皮下、皮内、経皮、非経口、直腸、デポー、皮下、静脈内、尿道内、筋肉内、鼻腔内、眼科(点眼液を用いるなど)、または局所(局所用軟膏を用いるなど)が挙げられるがこれらに限らない。経口経路が好ましい。

【0074】

固体経口製剤としては、錠剤、カプセル剤(軟または硬ゼラチン)、糖衣丸(粉末またはペレット状の活性成分を含有する)、トローチ剤、およびロゼンジが挙げられるがこれらに限らない。タルクおよび/または炭水化物の担体または結合剤などを含んでいる錠剤、糖衣丸、またはカプセル剤は、経口での適用に特に適する。錠剤、糖衣丸、またはカプセル剤用の好ましい担体としては、ラクトース、トウモロコシデンプン、および/またはジャガイモデンプンが挙げられる。シロップまたはエリキシルは、甘味を付けたビヒクルを使用できる場合に用いることができる。

40

【0075】

従来の打錠技術によって調製することのできる典型的な錠剤は、(1)芯:(遊離の化合物またはその塩としての)活性化合物、250mgのコロイド状二酸化ケイ素(Aerosil(登録商標))、1.5mgの微結晶性セルロース(Avicel(登録商標))、70mgの改変セルロースガム(Ac-Di-Sol(登録商標))、および7.5

50

mg のステアリン酸マグネシウム、(2)コーティング: HPMC、約 9 mg の Mywacett 9-40 T、および約 0.9 mg のアシル化モノグリセリドを含有するものでよい。

【0076】

液体製剤としては、シロップ、乳濁液、軟ゼラチン、および水性または非水性の懸濁液または溶液などの無菌注射液が挙げられるがこれらに限らない。

【0077】

非経口の適用では、ポリヒドロキシル化ヒマシ油に溶解させた活性化合物を含有する注射用の溶液または懸濁液、好ましくは水溶液が特に適する。

【0078】

治療方法 10

本発明は、TRPV3 によってモジュレートされる疾患、状態、および/または障害の治療に有用な化合物およびその医薬製剤を提供する。治療効果と TRPV3 の阻害との関係は、たとえば、WO2007/056124; Wissenbach, U. ら、*Biology of the cell* (2004年)、第96巻、47~54頁; Nilius, B. ら、*Physiol Rev* (2007年)、第87巻、165~217頁; Okuhara, D. Y. ら、*Expert Opinion on Therapeutic Targets* (2007年)、第11巻、391~401頁; Hu, H. Z. ら、*Journal of Cellular Physiology* (2006年)、第208巻、201~212頁、およびこれら文献の中で引用される参考文献で説明されており、これら文献の全体を、記載した目的のために参照により本明細書に援用する。 20

【0079】

本特許出願はさらに、その必要のある対象において、TRPV3 によってモジュレートされる疾患、状態、および/または障害を、その対象に治療有効量の本発明の化合物または医薬組成物を投与することにより治療する方法も提供する。

【0080】

TRPV3 によってモジュレートされる疾患、状態、および/または障害としては、その限りではないが、偏頭痛、関節痛、虚血心筋から生じる心臓痛、急性痛、慢性痛、神経因性疼痛、術後疼痛、神経痛(たとえばヘルペス後神経痛または三叉神経痛)による疼痛、糖尿病性ニューロパシーによる疼痛、歯痛、および癌性疼痛、炎症性の疼痛状態(たとえば関節炎および変形性関節症)が挙げられると考えられている。 30

【0081】

また、TRPV3 によってモジュレートされる疾患、状態、および/または障害として、その限りではないが、疼痛、侵害受容性疼痛、歯痛、虚血心筋から生じる心臓痛、偏頭痛による疼痛、関節痛、ニューロパシー、神経変性、網膜症、神経性皮膚障害、卒中、膀胱過敏症、尿失禁、外陰部痛(vulvodynia)、過敏性大腸症候群などの胃腸障害、胃食道逆流疾患、腸炎、回腸炎、胃十二指腸潰瘍、炎症性腸疾患、クローン病、セリアック病、膵炎などの炎症性疾患;アレルギー性および非アレルギー性鼻炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患などの呼吸器障害;皮膚、眼、または粘膜の刺激、皮膚炎、尿毒症性そう痒症(uremic pruritus)などのそう痒性状態、体温上昇、筋痙攣、嘔吐、ジスキネジア、うつ病、ハンチントン病、記憶障害、脳機能の制限、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、認知症、関節炎、変形性関節症、糖尿病、肥満、じんま疹、日光性角化症、角化棘細胞腫、脱毛症、メニエール病、耳鳴、聴覚過敏、不安障害、ならびに良性前立腺肥大症も挙げられると考えられている。 40

【0082】

一般調製方法

一般式(I)および(II)ならびに特定の実施例の化合物を含めた本明細書に記載の化合物は、当業者に公知の技術を使用して調製する。本明細書に記載の化合物は、スキーム1および2に示す連続した反応によって調製する。考えられるすべての立体異性体も、 50

本発明の範囲内で構想される。

【0083】

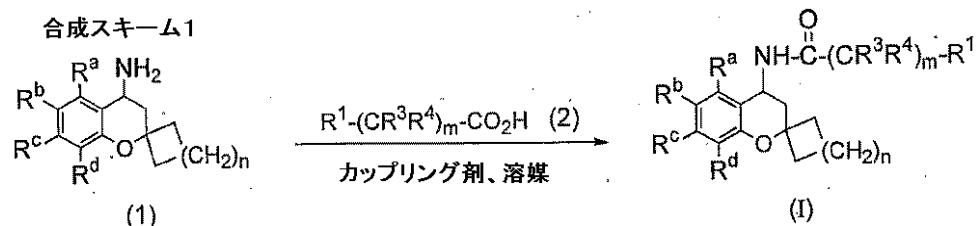
以下の反応スキームの出発材料は、市販品として入手可能であり、または当業者に公知の方法によって、もしくは本明細書に記載の方法によって調製することができる。一般に、本発明による化合物は、以下のように上記反応スキームで調製することができ、記号はすべて上で規定したとおりである。

【0084】

R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 n 、 m が上で規定したものであり、 R^2 がHである一般式(I)の化合物は、合成スキーム1に従って調製することができる。すなわち、式(1)のスピロ環式アミンを、式(2)のアリールで置換されたカルボン酸と結合させて、式(I)のアミドを生成する。アミド結合の形成は、公知の反応条件に従い、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)などの活性化剤および塩基の存在下、適切な溶媒中で、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)や1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDCI)などの適切なカップリング剤を使用して実施することができる。

【0085】

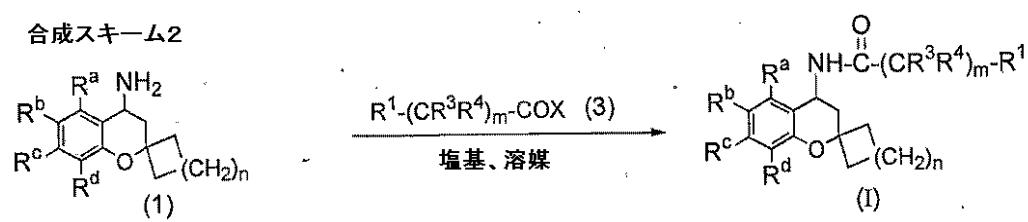
【化3】



別法として、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 n 、 m が上で規定したとおりであり、 R^2 がHである一般式(I)の化合物は、式(1)のスピロ環式アミン、およびXがハロゲンである式(3)のハロゲン化アシルから、テトラヒドロフランなどの適切な溶媒中にてトリエチルアミンなどの適切な塩基の存在下で調製して、式(I)の化合物を得ることもできる。

【0086】

【化4】



出発材料の3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-オンは、いずれも市販品として入手可能であり、またはKabbe, H.-J.ら、Angewandte Chemie(1982年)、第94巻、254~262頁に記載されているように、適切に置換された2-ヒドロキシアセトフェノンを、塩基の存在下で環式ケトンと反応させて調製した。非置換および置換3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-アミンはすべて、Ram, P.ら、Indian J. Chem. Sec. B(1981年)、第12巻、1063~1067頁に記載されているように、3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-オンから、オキシム中間体を経て2ステップで調製した。3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-アミンの光学的に純粋または光学富化された異性体は、適切なキラルな酸を分割剤として使用する、対応するアミンの分割によって調製した。光学的に純粋なN-トシリルプロリンを分割剤として使用したときに最高の結果が得られた。N-トシリルプロリンの両方の鏡像異性体は、Izumiya, N.ら、Bull. Chem. Soc. Japan.(1953年)、第26巻、53~56頁に記載のと

おりに調製した。

【0087】

研究に使用するフェニル酢酸誘導体の一部は、市販品として入手可能であった。市販品として入手可能ではない誘導体は、適切なベンズアルデヒドを同族体化して調製した。テトラヒドロナフタレン酢酸は、対応するテトラロンから、Wittig-Horner反応を経た後、接触水素化およびエステル加水分解によって調製した。インドール-3-酢酸は、Fox, S. S.ら、J. Am. Chem. Soc. (1951年)、第73巻、756~2758頁およびJacksonら、Canadian J. Res. Sec. B (1935年)、第13巻、170~172頁に記載されているように、置換フェニルヒドラジンおよび-ケト酸から、Fischerインドール合成によって調製した。ベンゾイソキサゾール酢酸は、4-ヒドロキシクマリンから、Casini, G.ら、J. Heterocyclic Chemistry (1969年)、第6巻、279~283頁に記載のとおりに調製した。

【0088】

アリールプロパン酸は、Rubensteinら、J. Chem. Soc. (1926年)、第650巻に記載されているように、芳香族アルデヒドおよびマロン酸から、Knoevenagel縮合反応を鍵反応として使用して調製した。ビアリールプロパン酸は、2-ホルミルボロン酸とハロゲン化アリールの鈴木カップリング反応を経た後、得られるアルデヒドのマロン酸縮合による同族体化によって調製した。

【0089】

アリールブタン酸はすべて、アリールアルデヒドから、連続的なWittig同族体化手法によって調製した。すなわち、置換ベンズアルデヒドは、メトキシメチレン(トリフェニル)ホスホラン塩化物を使用する一炭素の同族体化を経ると、対応するフェニルアセトアルデヒド誘導体となり、これがさらに、メチル(トリフェニルホスホニリデン)アセタートを使用する2炭素の同族体化を経て、置換されたフェニルブテン酸メチルが得られた。これを、接触水素化を経た後加水分解して、必要なアリールブタン酸誘導体を得た。

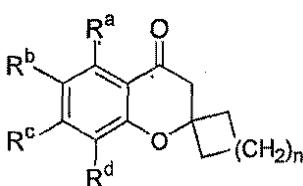
【0090】

実験手順

3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-オン：

【0091】

【化5】



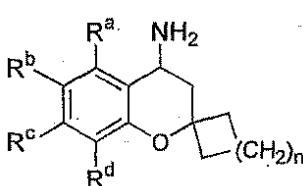
3,4-ジヒドロスピロクロメン-4-アミンの合成に必要となる出発スピロクロメン-4-オンはすべて、市販の2-ヒドロキシアセトフェノン(1当量)とシクロアルカノン(1当量)を、過剰のトリエチルアミン(2~3当量)の存在下、メタノールを還流させながら反応させて調製した。

【0092】

3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-アミン：

【0093】

【化6】



10

20

30

40

50

エタノール(10V)中の3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4(3H)-オン(1.0当量)を、NaOH水溶液(3当量)の存在下でヒドロキシリルアミン塩酸塩(1.5当量)と反応させて、(4E)-6-クロロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4(3H)-オンオキシムを良好な収率で得た。オキシム中間体(1.0当量)を、冰酢酸(10体積)中にて亜鉛粉(2~3当量)で還元して、遊離アミンを得た。この方法によって調製した4-アミノクロメン中間体(表1)はすべて、スペクトル法および分析法によって特徴付けた。

【0094】

左旋性アミン調製のための一般手順:

(±)3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-アミン誘導体(1.0当量)をイソプロパノール(10~12ml)に溶かした攪拌した溶液を10分間還流させて、透明な溶液を得た。次いでL-プロリントシラート(0.5当量)を含有するイソプロパノール(10ml)を15分間かけて加え、同じ温度で30分間さらに攪拌した。混合物を室温に冷まし、沈殿したジアステレオ異性体の塩を濾過によって収集した。沈殿を還流下でイソプロパノール(10体積)に溶解させ、ゆっくりと室温に冷ました。混合物を18時間さらに攪拌した。沈殿した塩を濾過によって収集した。塩の水中懸濁液を、K₂CO₃水溶液を加えてpH8.0に塩基性化した。溶液を酢酸エチル(3×50ml)で抽出した。有機抽出物を合わせてK₂CO₃で乾燥させ、真空中で蒸発にかけて、30~38%の純粋な鏡像異性体を得た。材料の鏡像異性体純度を、n-ヘキサン:イソプロパノール:ジエチルアミン(98:2:0.1)を移動相として使用して、250×4.6mmのCHIRALPAK-I Aカラムによって分析した。

【0095】

右旋性アミン調製のための一般手順

(±)3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-アミン誘導体(1.0当量)を、D-プロリントシラート(0.5当量)を用いて上述のように光学分割して、右旋性アミンを30~38%の単離収率で得た。材料の鏡像異性体純度を、n-ヘキサン:イソプロパノール:ジエチルアミン(98:2:0.1)を移動相として使用して、250×4.6mmのCHIRALPAK-I Aカラムによって分析した。

【0096】

調製した中間体はすべて、本発明の化合物の調製に使用する前に、スペクトル法および分析法によって特徴付けた。3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-アミンの構造の詳細および選択された物理化学的詳細を表1に示す。

【0097】

10

20

20

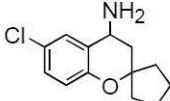
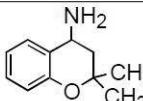
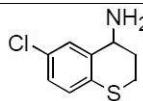
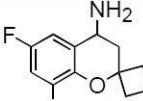
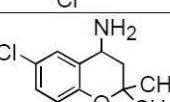
30

【表1-1】

表1:3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-アミン

Sr. 番号	構造	キラリティー	分子式	[α] _D (MeOH)
中間体1		ラセミ体	C ₁₂ H ₁₄ ClNO	-
中間体2		ラセミ体	C ₁₂ H ₁₄ ClNO	-
中間体3		R-異性体	C ₁₂ H ₁₄ ClNO	-6.63°
中間体4		S-異性体	C ₁₂ H ₁₄ ClNO	+6.30°
中間体5		ラセミ体	C ₁₂ H ₁₅ NO	
中間体6		ラセミ体	C ₁₂ H ₁₄ FNO	-
中間体7		ラセミ体	C ₁₂ H ₁₃ F ₂ NO	-
中間体8		R-異性体	C ₁₂ H ₁₄ ClNO	+8.64°
中間体9		S-異性体	C ₁₂ H ₁₄ ClNO	-8.19°,
中間体10		ラセミ体	C ₁₂ H ₁₄ ClNO	-
中間体11		ラセミ体	C ₁₉ H ₂₁ NO ₂	-
中間体12		ラセミ体	C ₁₉ H ₂₁ NO ₂	-
中間体13		ラセミ体	C ₁₂ H ₁₃ Cl ₂ NO	-
中間体14		ラセミ体	C ₁₃ H ₁₆ ClNO	-
中間体15		ラセミ体	C ₁₃ H ₁₇ NO ₂	-

【表1-2】

中間体16		ラセミ体	C ₁₃ H ₁₆ ClNO	-
中間体17		ラセミ体	C ₁₄ H ₁₈ ClNO	-
中間体18		ラセミ体	C ₁₁ H ₁₅ NO	-
中間体19		ラセミ体	C ₉ H ₁₀ ClNS	-
中間体20		ラセミ体	C ₁₂ H ₁₃ ClFNO	-
中間体21		ラセミ体	C ₁₁ H ₁₄ ClNO	-

10

20

3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-アミンの、選択されたスペクトルデータおよび分析データは、以下に示してある。

【0099】

中間体1

8-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-アミン：

構造がすべての中間体に必要となる場合はチェックする???

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.68 - 1.77 (m, 4 H), 1.74 - 1.82 (m, 1 H), 1.88 - 1.93 (m, 3 H), 2.35 - 2.57 (m, 2 H), 3.99 - 4.04 (m, 1 H), 6.69 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.04 (dd, J = 2.4, 6.3 Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H)。

【0100】

中間体2

6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-アミン：

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.68 - 1.77 (m, 4 H), 1.85 - 1.94 (m, 1 H), 2.10 - 2.20 (m, 3 H), 2.35 - 2.45 (m, 2 H), 3.93 - 3.99 (m, 1 H), 6.69 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.04 (dd, J = 2.4, 6.9 Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H)。

【0101】

中間体3

(4R)-8-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-アミン：

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.68 - 1.77 (m, 2 H), 1.74 - 1.82 (m, 2 H), 1.88 - 1.93 (m, 2 H), 1.97 - 2.05 (m, 1 H), 2.10 - 2.19 (m, 1 H), 2.23 - 2.39 (m, 1 H), 2.35 - 2.57 (m, 1 H), 3.99 - 4.04 (m, 1 H)。

30

40

50

6.80 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H); HPLC: 主な鏡像体の保持時間: 26.23分; ee = 96.06%; 比旋光度: [α]_D = -6.63°, c = 1% (メタノール)。

【0102】

中間体4

(4S)-8-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-アミン:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.68-1.77 (m, 2H), 1.74-1.82 (m, 2H), 1.88-1.93 (m, 2H), 1.97-2.05 (m, 1H), 2.10-2.19 (m, 1H), 2.23-2.39 (m, 1H), 2.35-2.57 (m, 1H), 3.99-4.04 (m, 1H), 6.80 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H); HPLC: 主な鏡像体の保持時間: 30.57分; ee = 97.14%; 比旋光度: [α]_D = +6.30°, c = 1% (メタノール)。

【0103】

中間体5

3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-アミン:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.65-1.75 (m, 3H), 1.90-2.00 (m, 3H), 2.30-2.36 (m, 2H), 3.94-4.05 (m, 1H), 5.60-5.66 (m, 2H), 6.80-6.90 (m, 2H), 7.08-7.25 (m, 2H)。

【0104】

中間体6

6-フルオロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-アミン:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.67-1.76 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.28-2.39 (m, 2H), 3.90-4.00 (m, 1H), 5.70-5.76 (m, 1H), 6.70-6.99 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H)。

【0105】

中間体7

6,8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-アミン:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.69-1.82 (m, 5H), 2.05-2.22 (m, 3H), 2.36-2.55 (m, 2H), 3.99-4.06 (m, 1H), 6.69-6.76 (m, 1H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 1H)。

【0106】

中間体8

(4R)-6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-アミン:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.68-1.77 (m, 4H), 1.74-1.82 (m, 1H), 1.88-1.93 (m, 3H), 2.35-2.57 (m, 2H), 3.99-4.04 (m, 1H), 6.69 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 2.4, 6.3 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H); HPLC: 主な鏡像体の保持時間: 26.57分; ee = 98.03%; 比旋光度: [α]_D = +8.64°, c = 50

1 % (メタノール)。

【0107】

中間体9

(4S)-6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-アミン:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.68-1.77 (m, 4H), 1.74-1.82 (m, 1H), 1.88-1.93 (m, 3H), 2.35-2.57 (m, 2H), 3.99-4.04 (m, 1H), 6.69 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.04 (dd, J=2.4, 6.3 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H); HPLC: 主な鏡像体の保持時間: 27.26分; ee = 99.88 %; 比旋光度: []_D = -8.19°, c = 1 % (メタノール)。 10

【0108】

中間体10

7-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-アミン:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.59-1.78 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.16-2.26 (m, 2H), 2.33-2.40 (m, 1H), 2.47-2.57 (m, 1H), 3.99-4.05 (m, 1H), 6.80 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J=7.8 Hz, 1H)。 20

【0109】

中間体11

5-ベンジルオキシ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-アミン:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.00-2.14 (m, 6H), 2.25-2.40 (m, 2H), 3.73 (br s, 2H), 4.29 (t, J=6.9 Hz, 1H), 5.03-5.12 (m, 2H), 6.50 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 2H), 7.07 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.33-7.40 (m, 5H)。 30

【0110】

中間体12

7-(ベンジルオキシ)-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-アミン:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.64-1.71 (m, 1H), 1.84-1.91 (m, 3H), 2.10-2.18 (m, 2H), 2.26-2.34 (m, 1H), 4.45 (br s, 1H), 5.07 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.62 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.26-7.37 (m, 5H), 8.69 (br s, 3H)。 40

【0111】

中間体13

(6,8-ジクロロ)-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-アミン:

IR (KBr) 3426, 2920, 1519, 1458, 1243, 153, 865 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 1.74-1.90 (m, 3H), 2.14-2.30 (m, 3H), 2.50-2.57 (m, 2H), 2.62-2.69 (m, 1H), 4.65-4.71 (m, 1H), 6.90-6.96 (m, 1H), 7.43 (s, 2H); ESI-MS 50

(m/z) 258.20 (M+H)⁺。

【0112】

中間体14

(6-クロロ-7-メチル)-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-アミン：

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.85-1.93 (m, 4H), 2.05-2.19 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 4.15-4.22 (m, 1H), 4.76 (br s, 2H, D₂Oと交換可能), 6.67 (s, 1H), 7.45 (s, 1H)。

【0113】

中間体15

5-メトキシ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-アミン：

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.65-1.80 (m, 1H), 1.90-2.08 (m, 3H), 2.20-2.30 (m, 4H), 2.36 (br s, 2H, D₂Oと交換可能), 3.83 (s, 3H), 4.15 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.4 Hz, 1H)。

【0114】

中間体16

6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロペンタン]-4-アミン：

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.30-1.45 (m, 4H), 1.68-1.78 (m, 4H), 2.05-2.12 (m, 2H), 3.90-4.01 (m, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H)。

【0115】

中間体17

6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロヘキサン]-4-アミン：

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.35-1.55 (m, 7H), 1.70-1.78 (m, 3H), 2.07-2.17 (m, 2H), 3.93-3.98 (s, 1H), 6.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H)。

【0116】

中間体18

2,2-ジメチルクロマン-4-アミン：

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.23 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.48-1.56 (m, 1H), 1.97-2.03 (m, 3H), 3.80-3.86 (m, 1H), 6.64 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H)。

【0117】

中間体19

6-クロロチオクロマン-4-アミン：

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 2.20-2.26 (m, 1H), 2.32-2.40 (m, 1H), 3.00-3.10 (m, 2H), 4.51 (br s, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H)。

10

20

30

40

50

【0118】

中間体20

(8-クロロ-6-フルオロ)-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-アミン：

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.74-1.86 (m, 1H), 1.92-2.05 (m, 2H), 2.15-2.29 (m, 3H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.63-2.69 (m, 1H), 4.66-4.72 (m, 1H), 7.17-7.26 (m, 2H)。

【0119】

中間体21

10

(6-クロロ)-2,2-ジメチルクロマン-4-アミン：

IR (KBr) 2977, 2924, 1522, 1482, 1223, 1150, 815 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.29 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.84-1.92 (m, 1H), 2.31-2.37 (m, 1H), 4.57-4.64 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H)。

【実施例】

【0120】

20

本発明を以下の実施例によってさらに説明するが、実施例は、本開示の範囲に制限を強いるものとは決して解釈されず、むしろ例示的なものにすぎない。

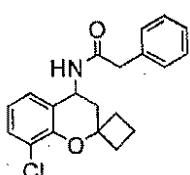
【0121】

(実施例1)

N-(8-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-2-フェニルアセトアミド：

【0122】

【化7】



30

中間体1 (200 mg、0.898 mmol) をジクロロメタン (10 ml) に溶かした十分に攪拌した溶液に、EDCI・HCl (258 mg、1.348 mmol)、HOt (206 mg、1.348 mmol)、フェニル酢酸 (183 mg、1.348 mmol)、およびトリエチルアミン (375 μl、2.696 mmol) を室温で加えた。反応混合物を窒素中にて室温で16時間攪拌した。反応混合物を水 (10 ml) で希釈し、層を分離した。水層をクロロホルム (2 × 10 ml) で抽出し、有機層を合わせて水 (2 × 30 ml)、ブライン (30 ml) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。減圧下で溶媒を蒸発させた後に得られた粗生成物を、石油エーテル中10%のアセトンを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、210 mg の生成物をオフホワイトの固体として得た。IR (KBr) 3294, 2943, 1647, 1448, 1243, 704 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.63-1.77 (m, 2H), 1.88-1.92 (m, 1H), 2.01-2.08 (m, 1H), 2.17-2.28 (m, 2H), 2.34-2.41 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 5.26 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27-7.35 (m, 6H); ESI-MS (m/z) 342.50 (M + H)⁺。

40

50

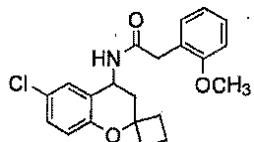
【0123】

(実施例2)

N-(6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-2-(2-メトキシフェニル)-アセトアミド:

【0124】

【化8】



10

表題化合物は、中間体2(200mg、0.763mmol)および2-メトキシフェニル酢酸(190mg、1.148mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(219mg、1.148mmol)、HOBT(175mg、1.148mmol)およびトリエチルアミン(318μl、2.289mmol)の存在下、6時間かけて実施例1に記載のとおりに調製して、206mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr)3272, 2979, 1634, 1475, 1248, 753cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃)1.6-1.74(m, 2H), 1.85-2.04(m, 2H), 2.12-2.20(m, 2H), 2.24-2.38(m, 2H), 3.62(q, J=14.7Hz, 2H), 3.85(s, 3H), 5.19(q, J=9.3Hz, 1H), 5.78(d, J=8.4Hz, 1H), 6.87-6.94(m, 3H), 7.02(d, J=8.4Hz, 1H), 7.26-7.30(m, 2H); ESI-MS(m/z)372.50(M+H)⁺。

20

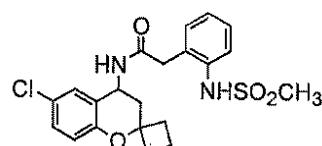
【0125】

(実施例3)

N-(6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロプロパン]-4-イル)-2-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}-アセトアミド:

【0126】

【化9】



30

ステップ1:N-(6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-2-(2-ニトロフェニル)アセトアミド:この化合物は、中間体2(500mg、1.923mmol)および2-ニトロフェニル酢酸(348mg、1.923mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(1.91mg、1.789mmol)、HOBT(153mg、1.789mmol)およびトリエチルアミン(802μl、2.289mmol)の存在下、6時間かけて実施例1に記載のとおりに調製して、550mgの生成物を白色の固体として得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃)1.67-1.84(m, 5H), 2.10-2.18(m, 2H), 2.32-2.43(m, 2H), 3.91(s, 2H), 5.19-5.27(m, 1H), 5.92-5.98(m, 1H), 6.71(d, J=9.3Hz, 1H), 7.00-7.08(m, 1H), 7.45-7.53(m, 2H), 7.64(d, J=7.5Hz, 1H), 8.05(d, J=8.9Hz, 1H)。

40

【0127】

50

ステップ2: 2-(2-アミノフェニル)-N-(6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)アセトアミド: ステップ1の中間体(200mg、0.512mmol)をエタノール(5ml)に溶かした十分に攪拌した溶液に、NH₄Cl(276mg、5.102mmol)を含有する水(3ml)を室温で加えた。反応混合物を同じ温度で15分間攪拌し、次いで15分間かけて80℃に加熱した。その同じ温度で鉄(86mg、1.552mmol)を加えた。反応混合物をさらに2時間還流させた。溶媒を蒸発させた後に得られた残渣をクロロホルム(2×50ml)で抽出した。このクロロホルム層をセライトに通した。層を分離した。有機層を水(2×30ml)、ブライン(30ml)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を蒸発させて、150mgの生成物を得た。

10

【0128】

ステップ3: N-(6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-2-{2-[(メチル-スルホニル)アミノ]フェニル}アセトアミド: ステップ2の中間体(150mg、0.420mmol)をジクロロメタン(5ml)に溶かした十分に攪拌した溶液に、0℃でピリジン(1ml)を加えた。塩化メタンスルホニル(52mg、0.462mmol)を同じ温度で滴下した。反応混合物を窒素中にて室温で終夜攪拌した。反応混合物を水(20ml)で希釈し、層を分離した。水層をクロロホルム(2×20ml)で抽出し、有機層を合わせて水(2×30ml)、ブライン(30ml)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させた後に得られた粗生成物を、石油エーテル中10%のアセトンを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、210mgの生成物をオフホワイトの固体として得た。IR(KBr) 3348, 3299, 2937, 1646, 1477, 1153, 976 cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.67-1.79(m, 3H), 2.10-2.18(m, 3H), 2.34-2.40(m, 2H), 3.10(s, 3H), 3.66(d, J=6.0Hz, 2H), 5.16(q, J=6.9Hz, 1H), 6.72(d, J=8.7Hz, 1H), 6.97(s, 1H), 7.06(d, J=9.0Hz, 1H), 7.17(d, J=7.5Hz, 1H), 7.20(s, 1H), 7.31(t, J=6.6Hz, 1H), 7.49(d, J=8.4Hz, 1H), 9.09(s, 1H); ESI-MS(m/z) 433.38(M-H)⁻。

20

20

30

30

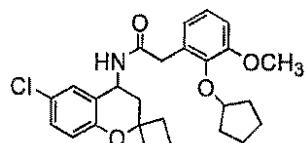
【0129】

(実施例4)

N-(6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-2-(2-(シクロペンチルオキシ)-3-メトキシフェニル)アセトアミド:
:

【0130】

【化10】



40

表題化合物は、ジクロロメタン(10ml)の中の中間体2(200mg、0.763mmol)、および[2-(シクロペンチルオキシ)-3-メトキシフェニル]酢酸(283mg、1.153mmol)から、EDCI.HCl(221mg、1.153mmol)、HOBT(178mg、1.153mmol)およびトリエチルアミン(321μl、2.307mmol)の存在下で、実施例1に記載のとおりに調製して、236mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr) 3311, 2963, 1653, 1529, 1476, 1266, 813 cm⁻¹; ¹H NMR(300

50

0 MHz, CDCl₃) 1.58 - 1.64 (m, 6 H), 1.70 - 1.80 (m, 6 H), 1.97 - 2.04 (m, 1 H), 2.13 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 2.26 - 2.33 (m, 2 H), 3.58 (q, J = 14.4 Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 4.99 (br s, 1 H), 5.09 - 5.17 (m, 1 H), 6.31 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.66 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.81 - 7.02 (m, 4 H)。

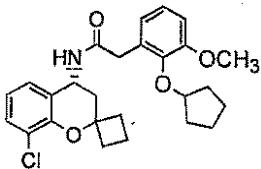
【0131】

(実施例5)

N-[(4R)-8-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル]-2-(2-シクロペンチルオキシ-3-メトキシ)フェニルアセトアミド:

【0132】

【化11】



表題化合物は、中間体3(150 mg、0.675 mmol)および2-(2-シクロペンチルオキシ-3-メトキシフェニル)酢酸(167 mg、0.675 mmol)から、ジクロロメタン(10 ml)中にてEDCI·HCl(192 mg、1.047 mmol)、HOBT(154 mg、1.047 mmol)およびトリエチルアミン(275 μl、2.008 mmol)の存在下、5時間かけて実施例1に記載のとおりに調製して、181 mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr) 3309, 2934, 1654, 1451, 1074, 968 cm⁻¹; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 1.60 - 1.74 (m, 11 H), 1.84 - 1.95 (m, 1 H), 2.04 - 2.10 (m, 1 H), 2.16 - 2.24 (m, 2 H), 2.31 - 2.44 (m, 2 H), 3.62 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 4.96 (br s, 1 H), 5.18 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.28 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.68 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.79 - 6.88 (m, 2 H), 6.96 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 1 H); APCI-MS (m/z) 454.72 (M - H)⁻。

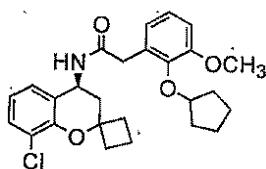
【0133】

(実施例6)

N-[(4S)-8-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル]-2-(2-シクロペンチルオキシ-3-メトキシ)フェニルアセトアミド:

【0134】

【化12】



表題化合物は、中間体4(150 mg、0.675 mmol)および2-(2-シクロペンチルオキシ-3-メトキシフェニル)酢酸(167 mg、0.675 mmol)から、ジクロロメタン(10 ml)中にてEDCI·HCl(192 mg、1.047 mmol)、HOBT(154 mg、1.047 mmol)およびトリエチルアミン(275 μl、50

1、2.008 mmol) の存在下、実施例 1 に記載のとおりに調製して、200 mg の生成物を白色の固体として得た。IR (KBr) 3308, 2934, 1654, 1527, 1451, 1074, 968 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.60-1.74 (m, 11H), 1.83-1.93 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.16-2.24 (m, 2H), 2.31-2.44 (m, 2H), 3.62 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.96 (br s, 1H), 5.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.79-6.88 (m, 2H), 6.97 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H); APCI-MS (m/z) 454.72 (M-H)⁻。

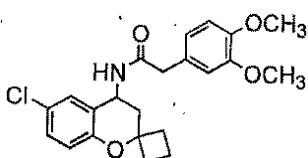
【0135】

(実施例 7)

N-(6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロプロタン]-4-イル)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)アセトアミド：

【0136】

【化13】



20

表題化合物は、中間体 2 (200 mg、0.763 mmol) および 3,4-ジメトキシフェニル酢酸 (224 mg、1.145 mmol) から、ジクロロメタン (10 mL) 中にて EDCI·HCl (219 mg、1.145 mmol)、HOBT (175 mg、1.145 mmol) およびトリエチルアミン (425 μL、3.053 mmol) の存在下、実施例 1 に記載のとおりに調製して、217 mg の生成物を白色の固体として得た。IR (KBr) 3232, 2938, 1634, 1478, 1241, 813 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.62-1.70 (m, 2H), 1.87-1.90 (m, 2H), 1.99-2.15 (m, 2H), 2.18-2.37 (m, 2H), 3.60 (q, J = 16.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 6H), 5.23 (q, J = 9.6 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.77-6.84 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 401.27 (100%)。

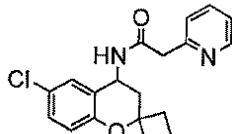
【0137】

(実施例 8)

N-(6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロプロタン]-4-イル)-2-ピリジン-2-イルアセトアミド：

【0138】

【化14】



40

表題化合物は、中間体 2 (200 mg、0.898 mmol) および 2-ピリジル酢酸 (234 mg、1.348 mmol) から、ジクロロメタン (10 mL) 中にて EDCI·HCl (258 mg、1.348 mmol)、HOBT (206 mg、1.348 mmol)

50

o 1) およびトリエチルアミン (3 7 5 μ l、2 . 6 9 6 mmol) の存在下、実施例 1 に記載のとおりに調製して、1 5 1 mg の生成物を白色の固体として得た。 I R (K B r) 3 2 7 2 , 2 9 3 6 , 1 6 4 4 , 1 4 7 7 , 1 2 6 5 , 8 1 2 cm⁻¹ ; ¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d₆) 1 . 6 5 - 1 . 8 8 (m , 3 H) , 2 . 0 2 - 2 . 2 0 (m , 3 H) , 2 . 2 5 - 2 . 3 5 (m , 2 H) , 3 . 7 1 (q , J = 1 2 . 0 H z , 2 H) , 5 . 0 0 - 5 . 1 5 (m , 1 H) , 6 . 7 3 (t , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 6 . 7 6 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 1 0 - 7 . 2 0 (m , 2 H) , 7 . 2 2 - 7 . 3 0 (m , 1 H) , 7 . 7 0 - 7 . 8 0 (m , 1 H) , 8 . 4 9 (s , 1 H) , 8 . 6 2 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) ; E S I - M S (m / z) 3 4 3 . 2 1 (M + H)⁺ 10

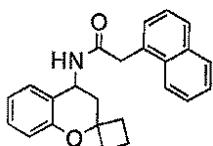
【 0 1 3 9 】

(実施例 9)

N - (3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 2 - (1 - ナフチル) アセトアミド :

【 0 1 4 0 】

【 化 1 5 】



20

表題化合物は、中間体 5 (1 5 0 m g 、 0 . 8 0 6 mmol) および 1 - ナフチル酢酸 (1 5 0 m g 、 0 . 8 0 6 mmol) から、ジクロロメタン (1 0 m l) 中にて E D C I . H C l (2 3 0 m g 、 1 . 2 0 9 mmol) 、 H O B t (1 8 5 m g 、 1 . 2 0 9 mmol) およびトリエチルアミン (3 3 6 μ l、2 . 4 1 8 mmol) の存在下、3 時間かけて実施例 1 に記載のとおりに調製して、1 5 1 m g の生成物を白色の固体として得た。 I R (K B r) 3 2 7 8 , 2 9 3 2 , 1 6 3 5 , 1 5 5 1 , 1 2 2 9 , 7 7 1 cm⁻¹ ; ¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l₃) 1 . 5 0 - 1 . 6 0 (m , 2 H) , 1 . 7 0 - 1 . 8 0 (m , 2 H) , 2 . 0 5 - 2 . 1 3 (m , 3 H) , 2 . 2 5 (d d , J = 5 . 7 , 1 3 . 5 H z , 1 H) , 4 . 1 0 (s , 2 H) , 5 . 1 8 - 5 . 2 4 (m , 1 H) , 5 . 3 5 - 5 . 4 2 (m , 1 H) , 6 . 5 8 - 6 . 7 0 (s , 3 H) , 7 . 0 0 (t , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 3 0 - 7 . 3 9 (m , 2 H) , 7 . 4 8 - 7 . 5 9 (m , 2 H) , 7 . 7 0 - 7 . 7 7 (m , 1 H) , 7 . 8 4 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 8 . 0 0 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) ; A P C I - M S (m / z) 3 5 8 . 3 6 (M + H)⁺ 30

【 0 1 4 1 】

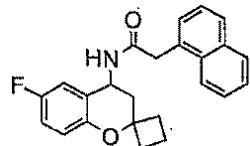
(実施例 1 0)

N - (6 - フルオロ - (3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 2 - (1 - ナフチル) アセトアミド :

40

【 0 1 4 2 】

【 化 1 6 】



50

表題化合物は、中間体 6 (3 0 0 m g 、 1 . 6 1 1 mmol) および 1 - ナフチル酢酸 (4 0 0 m g 、 1 . 9 3 3 mmol) から、ジクロロメタン (1 0 m l) 中にて E D C I

. H C l (4 6 3 m g 、 2 . 4 5 5 m m o l) 、 H O B t (2 4 6 m g 、 1 . 6 1 1 m m o l) およびトリエチルアミン (9 2 6 μ l 、 4 . 8 3 5 m m o l) の存在下、実施例 1 に記載のとおりに調製して、3 1 0 m g の生成物を白色の固体として得た。 I R (K B r) 3 2 8 0 , 2 9 3 3 , 1 6 4 3 , 1 4 8 5 , 1 2 0 2 , 7 9 5 c m ⁻¹ ; ¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 1 . 4 4 - 1 . 5 4 (m , 2 H) , 1 . 7 5 - 1 . 8 0 (m , 2 H) , 2 . 0 2 - 2 . 1 0 (m , 3 H) , 2 . 1 3 - 2 . 2 6 (m , 1 H) , 4 . 1 1 (q , J = 1 6 . 5 H z , 2 H) , 5 . 1 9 (q , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 5 . 3 2 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 6 . 4 2 (d d , J = 3 . 0 , 6 . 3 H z , 1 H) , 6 . 6 0 - 6 . 6 8 (m , 1 H) , 6 . 6 9 - 6 . 7 3 (m , 1 H) , 7 . 3 9 - 7 . 5 0 (m , 2 H) , 7 . 5 2 - 7 . 6 1 (m , 2 H) , 7 . 7 7 - 7 . 8 7 (m , 2 H) , 7 . 9 9 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) ; E S I - M S (m / z) 3 7 6 . 3 2 (M + H) ⁺ 。

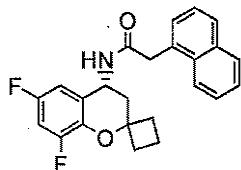
【 0 1 4 3 】

(実施例 1 1)

N - [(4 R) - 6 , 8 - ジフルオロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル] - 2 - (1 - ナフチル) アセトアミド :

【 0 1 4 4 】

【 化 1 7 】



20

表題化合物は、中間体 7 (9 5 m g 、 0 . 4 2 1 m m o l) および 1 - ナフチル酢酸 (1 1 7 m g 、 0 . 6 3 2 m m o l) から、ジクロロメタン (1 0 m l) 中にて E D C I . H C l (1 2 1 m g 、 0 . 6 3 2 m m o l) 、 H O B t (9 6 m g 、 0 . 6 3 2 m m o l) およびトリエチルアミン (1 7 6 μ l 、 1 . 2 6 5 m m o l) の存在下、実施例 1 に記載のとおりに調製して、9 1 m g の生成物をオフホワイトの固体として得た。 I R (K B r) 3 2 7 2 , 2 9 3 6 , 1 6 4 5 , 1 5 6 5 , 1 4 8 4 , 1 2 2 6 , 7 9 4 c m ⁻¹ ; ¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 1 . 5 9 - 1 . 6 1 (m , 2 H) , 1 . 7 7 - 1 . 8 7 (m , 2 H) , 2 . 1 0 - 2 . 1 8 (m , 2 H) , 2 . 2 4 - 2 . 3 0 (m , 2 H) , 4 . 1 2 (q , J = 1 6 . 5 H z , 2 H) , 5 . 1 6 - 5 . 2 4 (m , 1 H) , 5 . 3 0 - 5 . 3 6 (m , 1 H) , 6 . 2 2 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) , 6 . 5 5 - 6 . 6 2 (m , 1 H) , 7 . 3 9 - 7 . 4 4 (m , 2 H) , 7 . 5 4 - 7 . 6 1 (m , 2 H) , 7 . 7 9 (d , J = 6 . 9 H z , 1 H) , 7 . 8 5 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 7 . 9 8 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) ; E S I - M S (m / z) 4 0 9 . 1 9 (M) ⁺ 。

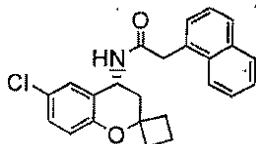
【 0 1 4 5 】

(実施例 1 2)

N - [(4 R) - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル] - 2 - (1 - ナフチル) アセトアミド :

【 0 1 4 6 】

【 化 1 8 】



50

表題化合物は、中間体8(150mg、0.674mmol)および1-ナフチル酢酸(188mg、1.011mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI·HCl(193mg、1.011mmol)、HOBT(154mg、1.011mmol)およびトリエチルアミン(281μl、2.022mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、123mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr) 3277, 2952, 1640, 1478, 1236, 751 cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.46-1.53(m, 2H), 1.75-1.81(m, 2H), 2.07-2.16(m, 3H), 2.22-2.39(m, 1H), 4.12(q, J = 16.5Hz, 2H), 5.19(q, J = 9.6Hz, 1H), 5.33(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.58(d, J = 8.7Hz, 1H), 6.66(s, 1H), 6.93(d, J = 7.2Hz, 1H), 7.23-7.42(m, 2H), 7.54(t, J = 14.1Hz, 1H), 7.62(t, J = 7.5Hz, 1H), 7.82(dd, J = 8.4, 10.2Hz, 2H), 7.99(d, J = 8.7Hz, 1H); ESI-MS(m/z) 392.49(M+H)⁺。

【0147】

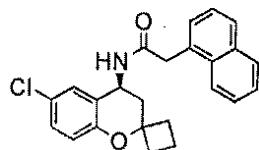
(実施例13)

N-[((4S)-6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-2-(1-ナフチル)-アセトアミド]:

20

【0148】

【化19】



表題化合物は、中間体9(200mg、0.896mmol)および1-ナフチル酢酸(200mg、1.076mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI·HCl(257mg、1.345mmol)、HOBT(206mg、1.341mmol)およびトリエチルアミン(374μl、2.692mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、169mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr) 3272, 2942, 1642, 1473, 1266, 776 cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.45-1.53(m, 2H), 1.74-1.82(m, 2H), 2.06-2.12(m, 3H), 2.14-2.28(m, 1H), 4.11(q, J = 16.5Hz, 2H), 5.19(q, J = 9.6Hz, 1H), 5.33(d, J = 9.0Hz, 1H), 6.57(d, J = 8.7Hz, 1H), 6.66(s, 1H), 6.93(d, J = 6.3Hz, 1H), 7.39-7.43(m, 2H), 7.51(t, J = 6.9Hz, 1H), 7.61(t, J = 6.9Hz, 1H), 7.70(dd, J = 1.8, 5.1Hz, 1H), 7.85(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.99(d, J = 8.1Hz, 1H); ESI-MS(m/z) 392.45(M+H)⁺。

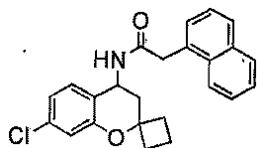
【0149】

(実施例14)

N-(7-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-2-(1-ナフチル)アセトアミド:

【0150】

【化 2 0】



表題化合物は、中間体 10 (200 mg、0.761 mmol) および 1 - ナフチル酢酸 (171 mg、0.913 mmol) から、THF (5 ml) 中にて EDCI · HCl (221 mg、1.141 mmol)、HOBT (176 mg、1.141 mmol) およびトリエチルアミン (317 μ l、2.283 mmol) の存在下、実施例 1 に記載のとおりに調製して、250 mg の生成物を白色の固体として得た。IR (KBr) 3236, 2945, 1638, 1412, 1223, 788 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.47 - 1.55 (m, 2H), 1.72 - 1.78 (m, 2H), 2.09 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 2.16 - 2.26 (m, 1H), 4.09 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 5.11 - 5.19 (m, 1H), 5.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.35 - 7.42 (m, 2H), 7.49 - 7.59 (m, 2H), 7.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H); APCI-MS (m/z) 392.12 (M + H)⁺。

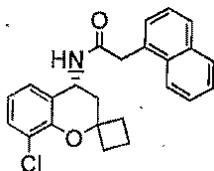
【0151】

(実施例 15)

N - [(4R) - 8 - クロロ - 3,4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2,1' - シクロブタン] - 4 - イル] - 2 - (1 - ナフチル) - アセトアミド：

【0152】

【化 2 1】



表題化合物は、中間体 3 (100 mg、0.448 mmol) および 1 - ナフチル酢酸 (99 mg、0.531 mmol) から、ジクロロメタン (10 ml) 中にて EDCI · HCl (128 mg、0.672 mmol)、HOBT (102 mg、0.672 mmol) およびトリエチルアミン (185 μ l、2.022 mmol) の存在下、実施例 1 に記載のとおりに調製して、100 mg の生成物を白色の固体として得た。IR (KBr) 3271, 2938, 1636, 1449, 1244, 778 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.62 - 1.78 (m, 5H), 2.11 - 2.30 (m, 3H), 4.09 (q, J = 16.8 Hz, 2H), 5.23 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.42 (m, 2H), 7.48 - 7.59 (m, 2H), 7.77 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 392.59 (M + H)⁺。

【0153】

(実施例 16)

N - [(4S) - 8 - クロロ - 3,4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2,1' - シクロブ

10

20

30

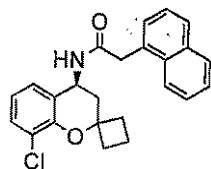
40

50

タン] - 4 - イル] - 2 - (1 - ナフチル) - アセトアミド：

【0154】

【化22】



表題化合物は、中間体4(150mg、0.668mmol)および1-ナフチル酢酸(149mg、0.801mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI·HCl(193mg、1.008mmol)およびトリエチルアミン(279μl、2.004mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、150mgの生成物をオフホワイトの固体として得た。IR(KBr) 3275, 2939, 1636, 1244, 778 cm⁻¹;
¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.61-1.79(m, 5H), 2.10-2.30(m, 3H), 4.08(q, J=16.5Hz, 2H), 5.22(q, J=8.7Hz, 1H), 5.43(d, J=8.1Hz, 1H), 6.52(t, J=7.2Hz, 1H), 6.60(d, J=7.2Hz, 1H), 7.07(d, J=7.8Hz, 1H), 7.35-7.42(m, 2H), 7.48-7.60(m, 2H), 7.77(t, J=6.3Hz, 1H), 7.84(d, J=7.8Hz, 1H), 7.98(d, J=8.1Hz, 1H); ESI-MS(m/z) 392.63(M+H)⁺。

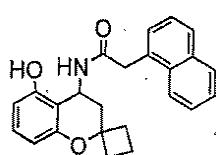
【0155】

(実施例17)

N - (5 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 2 - (1 - ナフチル) - アセトアミド：

【0156】

【化23】



ステップ1：N - (5 - ベンジルオキシ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 2 - (1 - ナフチル) アセトアミド：この化合物は、中間体11(872mg、2.954mmol)および1-ナフチル酢酸(500mg、2.685mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI·HCl(772mg、4.027mmol)、HOBT(411mg、2.685mmol)およびトリエチルアミン(1.123ml、2.274mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、420mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr) 3293, 2929, 1638, 1466, 1120, 778 cm⁻¹;
¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.25-1.35(m, 2H), 1.45-1.52(m, 1H), 1.58-1.64(m, 1H), 1.94-2.00(m, 2H), 2.15-2.25(m, 2H), 3.64-3.70(m, 1H), 3.98-4.04(m, 1H), 4.87-5.02(m, 2H), 5.23-5.30(m, 2H), 6.34-6.40(m, 2H), 7.00-7.07(m, 3H), 7.28-7.39(m, 7H), 7.67-7.75(m, 2H), 7.85-7.91(m, 1H); APCI-MS(m/z) 464.5(M+H)⁺。

10

20

30

40

50

【0157】

ステップ2: N - (5 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 2 - (1 - ナフチル) アセトアミド: ステップ1の中間体 (400 mg、0.863 mmol) の脱保護を、P a a r 装置において、メタノール (70 ml) 中 50% Pd / C (80 mg) を使用し、圧力 65 psi で 8 時間かけて行った。反応混合物をセライト床で濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、粗製の残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、115 mg の生成物を白色の固体として得た。IR (KBr) 3293, 2972, 1608, 1469, 1120, 775 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.26 - 1.35 (m, 1H), 1.89 - 1.96 (m, 2H), 2.12 - 2.22 (m, 2H), 3.64 - 3.70 (m, 1H), 3.98 - 4.04 (m, 1H), 4.85 - 4.91 (m, 1H), 5.00 - 5.08 (m, 1H), 5.20 - 2.30 (m, 2H), 6.33 - 6.42 (m, 2H), 6.99 - 7.07 (m, 2H), 7.28 - 7.42 (m, 5H), 7.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.75 - 7.86 (m, 1H), 10.02 (br s, 1H); ESI-MS (m/z) 374.37 (M + H)⁺。

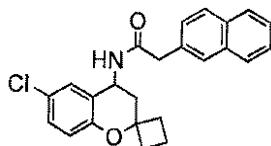
【0158】

(実施例18)

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 2 - (2 - ナフチル) アセトアミド:

【0159】

【化24】



表題化合物は、中間体2 (200 mg、0.764 mmol) および2 - ナフチル酢酸 (213 mg、1.141 mmol) から、ジクロロメタン (10 ml) 中にて EDCI · HCl (213 mg、1.145 mmol)、HOBT (176 mg、1.145 mmol) およびトリエチルアミン (425 μl、3.052 mmol) の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、193 mg の生成物を白色の固体として得た。IR (KBr) 3262, 2933, 1643, 1474, 1230, 816 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.63 - 1.77 (m, 2H), 1.84 - 1.92 (m, 2H), 1.95 - 2.02 (m, 2H), 2.16 - 2.36 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 5.24 (q, J = 9.6 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.50 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.78 - 7.86 (m, 3H); ESI-MS (m/z) 392.58 (M + H)⁺。

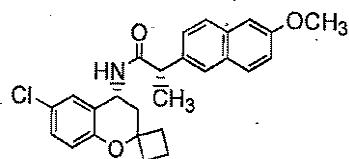
【0160】

(実施例19)

N - [(4R) - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル] - 2 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) プロパンアミド:

【0161】

【化25】



表題化合物は、中間体8(200mg、0.769mmol)および(2S)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロパン酸(213mg、0.923mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(221mg、1.153mmol)、HOBT(176mg、1.153mmol)およびトリエチルアミン(321μl、2.307mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、112mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr)3351, 2938, 1652, 1518, 1482, 1261, 857cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃)1.64(s, 3H), 1.66(s, 2H), 1.80-1.90(m, 2H), 2.08-2.14(m, 3H), 2.21-2.27(m, 1H), 3.76(q, J=6.9Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 5.16-5.24(m, 1H), 5.47(d, J=8.4Hz, 1H), 6.60-6.67(m, 1H), 6.94-7.02(m, 1H), 7.10-7.16(m, 3H), 7.36(dd, J=1.5Hz, 1.5Hz, 1H), 7.64-7.72(m, 3H); APCI-MS(m/z)436.29(M+H)⁺。

【0162】

(実施例20)

N-[((4S)-6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロプロパン]-4-イル)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロパンアミド:

【0163】

【化26】



表題化合物は、中間体9(200mg、0.769mmol)および(2S)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロパン酸(213mg、0.923mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(221mg、1.153mmol)、HOBT(176mg、1.153mmol)およびトリエチルアミン(321μl、2.307mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、103mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr)3267, 2932, 1638, 1477, 1263, 814cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆)1.65(s, 3H), 1.68-1.74(m, 2H), 1.84-1.90(m, 1H), 2.13(t, J=7.8Hz, 3H), 2.27-2.37(m, 2H), 3.74(q, J=6.9Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 5.22(d, J=9.9Hz, 1H), 5.50(d, J=8.4Hz, 1H), 6.60(d, J=9.0Hz, 1H), 6.70-6.76(m, 1H), 6.94(dd, J=1.8, 2.1Hz, 1H), 7.10-7.16(m, 2H), 7.39(d, J=8.7Hz, 1H), 7.67-7.76(m, 3H); APCI-MS(m/z)436.37(M+H)⁺。

【0164】

(実施例21)

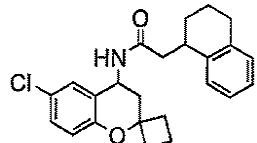
10

30

40

50

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) アセトアミド :
【 0165 】
【 化 27 】

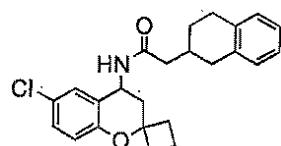


表題化合物は、中間体 2 (212 mg、0.951 mmol) および 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル酢酸 (150 mg、0.791 mmol) から、ジクロロメタン (10 ml) 中にて E D C I . H C l (227 mg、1.663 mmol) 、 H O B t (121 mg、0.791 mmol) およびトリエチルアミン (330 μ l 、 2 . 371 mmol) の存在下、実施例 1 に記載のとおりに調製して、154 mg の生成物を白色の固体として得た。 I R (K B r) 3278 , 2935 , 1637 , 1474 , 1263 , 818 cm⁻¹ ; ¹ H N M R (300 M H z , C D C l₃) 1.70 - 1.87 (m , 6 H) , 2.03 - 2.18 (m , 3 H) , 2.20 - 2.46 (m , 3 H) , 2.60 - 2.70 (m , 1 H) , 2.77 (b r s , 2 H) , 3.47 (b r s , 2 H) , 5.27 (q , J = 9.3 H z , 1 H) , 5.45 (d , J = 7.8 H z , 1 H) , 6.70 (d , J = 8.7 H z , 1 H) , 7.05 - 7.18 (m , 6 H) ; E S I - M S (m / z) 394.76 (M + H)⁺ 。
10
20

【 0166 】

(実施例 22)

N - [(6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル)] - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) アセトアミド :
【 0167 】
【 化 28 】



表題化合物は、中間体 2 (218 mg、1.053 mmol) および 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル酢酸 (200 mg、1.053 mmol) から、ジクロロメタン (10 ml) 中にて E D C I . H C l (302 mg、1.585 mmol) 、 H O B t (241 mg、1.585 mmol) およびトリエチルアミン (439 μ l 、 3 . 165 mmol) の存在下、実施例 1 に記載のとおりに調製して、40 mg の生成物を白色の固体として得た。 I R (K B r) 3250 , 2931 , 2343 , 1635 , 1474 , 1232 , 738 cm⁻¹ ; ¹ H N M R (300 M H z , C D C l₃) 1.67 - 1.82 (m , 3 H) , 1.83 - 1.95 (m , 2 H) , 2.21 - 2.29 (m , 3 H) , 2.30 - 2.39 (m , 4 H) , 2.48 - 2.59 (m , 1 H) , 2.85 - 2.96 (m , 3 H) , 5.32 (q , J = 7.8 H z , 1 H) , 5.59 (d , J = 7.8 H z , 1 H) , 6.73 (d , J = 8.4 H z , 1 H) , 7.08 - 7.14 (m , 6 H) ; E S I - M S (m / z) 396.95 (M + H)⁺ 。
30
40

【 0168 】

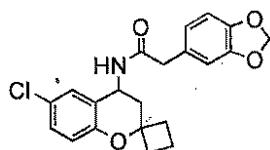
(実施例 23)

2 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ

スピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)アセトアミド：

【0169】

【化29】



表題化合物は、中間体2(200mg、0.892mmol)および1,3-ベンゾジオキソール-4-イル酢酸(161mg、0.881mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(256mg、1.343mmol)、HOBT(205mg、1.343mmol)およびトリエチルアミン(366μl、2.683mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、125mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr)3059, 2941, 1634, 1488, 1243, 1045cm⁻¹;¹H NMR(300MHz, CDCl₃)1.63-1.72(m, 2H), 1.83-1.89(m, 1H), 2.00-2.07(m, 1H), 2.12-2.18(m, 2H), 2.25-2.38(m, 2H), 3.55(d, J=2.4Hz, 2H), 5.21(q, J=9.9Hz, 1H), 5.49(d, J=8.1Hz, 1H), 5.94(s, 2H), 6.68-6.76(m, 4H), 6.93(s, 1H), 7.04(dd, J=2.4, 6.3Hz, 1H); ESI-MS(m/z)384.16(M-H)⁺。

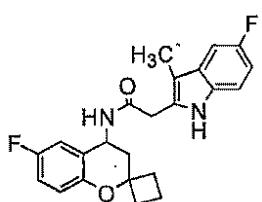
【0170】

(実施例24)

N-(6-フルオロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-2-(5-フルオロ-3-メチル-1H-インドール-2-イル)アセトアミド：

【0171】

【化30】



表題化合物は、中間体6(200mg、0.963mmol)および(5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)酢酸(200mg、0.963mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(276mg、1.145mmol)、HOBT(221mg、1.145mmol)およびトリエチルアミン(401μl、3.003mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、18mgの生成物を白色の固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆)1.52-1.74(m, 4H), 1.88-1.95(m, 2H), 2.08-2.25(m, 2H), 2.40(s, 3H), 3.70(s, 2H), 5.23(q, J=8.7Hz, 1H), 5.68(d, J=9.0Hz, 1H), 6.61-6.66(m, 2H), 6.72-6.89(m, 2H), 7.07-7.18(m, 2H), 8.01(s, 1H); ESI-MS(m/z)397.33(M+H)⁺。

【0172】

(実施例25)

N-(6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-

10

20

30

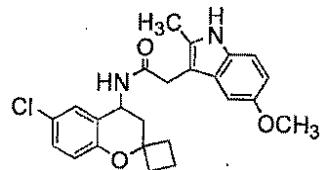
40

50

- イル) - 2 - (5 - メトキシ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド :

【 0 1 7 3 】

【 化 3 1 】



表題化合物は、中間体 2 (2 0 0 m g 、 0 . 8 9 6 m m o l) および (5 - メトキシ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸 (1 9 5 m g 、 0 . 8 9 6 m m o l) から、ジクロロメタン (1 0 m l) 中にて E D C I . H C l (2 5 6 m g 、 1 . 3 4 5 m m o l) 、 H O B t (2 0 5 m g 、 1 . 3 4 5 m m o l) およびトリエチルアミン (3 7 4 μ l 、 3 . 0 0 3 m m o l) の存在下、実施例 1 に記載のとおりに調製して、 3 5 m g の生成物を白色の固体として得た。 I R (K B r) 3 3 8 3 , 2 9 3 4 , 2 3 4 3 , 1 6 4 8 , 1 4 7 5 , 1 2 1 7 , 8 2 0 c m ⁻¹ ; ¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 1 . 5 0 - 1 . 6 5 (m , 5 H) , 1 . 8 3 - 1 . 9 5 (m , 3 H) , 2 . 4 0 (s , 3 H) , 3 . 7 3 (s , 3 H) , 3 . 8 2 (s , 2 H) , 5 . 2 3 (q , J = 9 . 6 H z , 1 H) , 5 . 7 6 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) , 6 . 6 2 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 6 . 7 7 (d d , J = 2 . 4 , 6 . 6 H z , 1 H) , 6 . 8 2 - 6 . 8 9 (m , 2 H) , 6 . 9 8 (d d , J = 2 . 1 , 6 . 3 H z , 1 H) , 7 . 1 4 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 8 4 (s , 1 H) ; E S I - M S (m / z) 4 2 3 . 5 8 (M - H) ⁺ 。

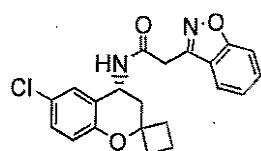
【 0 1 7 4 】

(実施例 2 6)

2 - (1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール - 3 - イル) - N - [(4 R) - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) アセトアミド :

【 0 1 7 5 】

【 化 3 2 】



表題化合物は、中間体 8 (2 0 0 m g 、 0 . 7 6 3 m m o l) および 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール - 3 - イル酢酸 (1 4 8 m g 、 0 . 8 3 9 m m o l) から、ジクロロメタン (1 0 m l) 中にて E D C I . H C l (2 1 9 m g 、 1 . 1 4 5 m m o l) 、 H O B t (1 7 5 m g 、 1 . 1 4 5 m m o l) およびトリエチルアミン (4 2 5 μ l 、 3 . 0 5 3 m m o l) の存在下、実施例 1 に記載のとおりに調製して、 1 7 6 m g の生成物を白色の固体として得た。 I R (K B r) 3 3 1 4 , 2 9 4 0 , 1 6 5 4 , 1 5 3 3 , 1 2 3 5 , 7 4 9 c m ⁻¹ ; ¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 1 . 6 1 - 1 . 6 8 (m , 1 H) , 1 . 7 7 - 1 . 8 7 (m , 2 H) , 2 . 0 3 - 2 . 1 4 (m , 3 H) , 2 . 2 9 - 2 . 3 8 (m , 2 H) , 4 . 0 6 (s , 2 H) , 5 . 2 4 (q , J = 7 . 2 H z , 1 H) , 6 . 3 4 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) , 6 . 6 8 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 6 . 9 2 (s , 1 H) , 7 . 0 2 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 7 . 2 8 - 7 . 3 8 (m , 1 H) , 7 . 5 7 (s , 2 H) , 7 . 8 0 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) ; E S I - M S (m / z) 3 8 3 . 5 0 (M + H) ⁺ 。

10

20

30

40

50

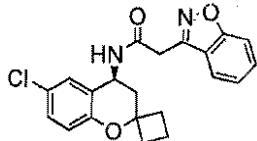
【0176】

(実施例27)

2-(1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル)-N-[(4S)- (6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロプロタン]-4-イル)アセトアミド:

【0177】

【化33】



10

表題化合物は、中間体9(200mg、0.763mmol)および1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル酢酸(148mg、0.839mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(219mg、1.145mmol)、HOBT(175mg、1.145mmol)およびトリエチルアミン(425μl、3.053mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、176mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr)3314, 2940, 1654, 1533, 1235, 749 cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃)1.60-1.67(m, 1H), 1.79-1.87(m, 2H), 2.05-2.18(m, 3H), 2.29-2.38(m, 2H), 4.05(s, 2H), 5.24(q, J=7.2Hz, 1H), 6.34(d, J=8.7Hz, 1H), 6.68(d, J=8.4Hz, 1H), 6.92(s, 1H), 7.02(d, J=9.0Hz, 1H), 7.28-7.38(m, 1H), 7.57(s, 2H), 7.80(d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS(m/z)383.50(M+H)⁺。

20

【0178】

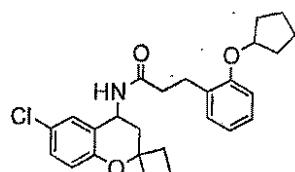
(実施例28)

N-(6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロプロタン]-4-イル)-3-(2-シクロペンチルオキシフェニル)プロパンアミド:

30

【0179】

【化34】



表題化合物は、中間体2(200mg、0.779mmol)および3-[(2-シクロペンチルオキシフェニル)プロパン酸(181mg、0.779mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(222mg、1.152mmol)、HOBT(177mg、1.152mmol)およびトリエチルアミン(427μl、3.116mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、150mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr)3316, 2952, 1651, 1488, 749 cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃)1.58-1.65(m, 3H), 1.72-1.87(m, 8H), 2.02-2.12(m, 3H), 2.26-2.36(m, 2H), 2.56(t, J=6.9Hz, 2H), 2.95(t, J=7.5Hz, 2H), 4.72(br s, 1H), 5.15(q, J=8.7Hz, 1H), 5.59(d, J=7.8Hz, 1H), 6.80-6.88(m, 3H), 7.04(dd, J=2.4, 5.4Hz, 1H); ESI-MS(m/z)400.25(M+H)⁺。

40

50

7 Hz, 1 H), 7.14 (d, J = 7.5 Hz, 2 H); ESI-MS (m/z) 440.34 (M)⁺。

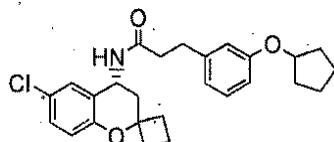
【0180】

(実施例29)

N-[(4R)-6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロプロタン]-4-イル]-3-(2-シクロペンチルオキシ)フェニルプロパンアミド:

【0181】

【化35】



10

表題化合物は、中間体8(100mg、0.448mmol)および3-[(3-シクロペンチルオキシフェニル)プロパン酸(105mg、0.448mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(128mg、0.672mmol)、HOBt(102mg、0.672mmol)およびトリエチルアミン(187μl、1.344mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、105mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr) 3019, 2400, 2973, 1663, 1215, 761 cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.64-1.70(m, 4H), 1.80-1.88(m, 7H), 2.00-2.08(m, 1H), 2.15(t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.25-2.32(m, 2H), 2.55(q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.72(br s, 1H), 5.17(q, J = 4.2 Hz, 1H), 5.40(d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.68-6.78(m, 4H), 6.93(s, 1H), 7.05(d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.18(t, J = 7.8 Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 440.54 (M+H)⁺。

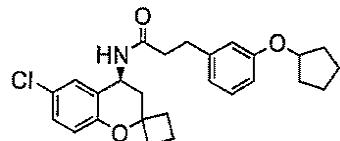
【0182】

(実施例30)

N-[(4S)-6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロプロタン]-4-イル]-3-(2-シクロペンチルオキシ)フェニルプロパンアミド:

【0183】

【化36】



30

表題化合物は、中間体9(104mg、0.444mmol)および3-[(2-シクロペンチルオキシフェニル)プロパン酸(100mg、0.444mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(128mg、0.672mmol)、HOBt(102mg、0.672mmol)およびトリエチルアミン(186μl、1.344mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、100mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr) 3293, 2934, 1694, 1532, 1216, 756 cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.62-1.70(m, 6H), 1.78-1.85(m, 5H), 2.04-2.16(m, 3H), 2.28-2.32(m, 2H), 2.54(d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.90-2.99(m, 2H), 4.72(br s, 1H), 5.18(q, J = 5.7 Hz, 1H), 5.37(d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.71-6.77(m, 3H), 6.92(

40

50

s, 1 H), 7.04 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.10 - 7.18 (m, 2 H); ESI-MS (m/z) 440.55 (M + H)⁺ .

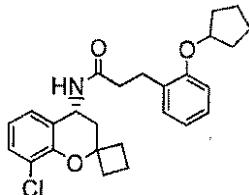
【 0 1 8 4 】

(实施例 3 1)

N - [(4 S) - (8 - クロ口 - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロ
プタン] - 4 - イル) - 3 - (4 - メトキシ) - 1 - ナフチルプロパンアミド :

【 0 1 8 5 】

【化 3 7】



表題化合物は、中間体3(100mg、0.448mmol)および3-[((2-シクロヘキサ-2,4-ジエン-1-オキシ)フェニル)プロパン酸(125mg、0.536mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI·HCl(128mg、0.672mmol)、HOBT(102mg、0.672mmol)およびトリエチルアミン(186μl、1.344mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、142mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr)3321, 2950, 1646, 1453, 1239, 989 cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.68-1.75(m, 11H), 2.05-2.17(m, 3H), 2.36-2.46(m, 2H), 2.56(t, J=7.2Hz, 2H), 2.96(t, J=6.6Hz, 2H), 4.72(br s, 1H), 5.22(q, J=8.7Hz, 1H), 5.55(d, J=8.7Hz, 1H), 6.69(s, 2H), 6.78-6.88(m, 2H), 7.14-7.19(m, 3H); ESI-MS(m/z) 440.34(M+H)⁺。

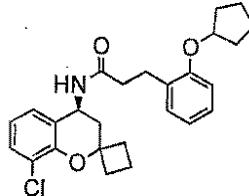
【 0 1 8 6 】

(实 施 例 3 2)

N - [(4 S) - 8 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブ
タン - 4 - イル] - 2 - [2 - (シクロペンチルオキシフェニル) プロパンアミド :

【 0 1 8 7 】

【化 3 8】



表題化合物は、中間体4(100mg、0.448mmol)および3-[[(2-シクロペンチルオキシフェニル)プロパン酸(115mg、0.494mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にTEDCI·HCl(129mg、0.674mmol)、HOBT(103mg、0.674mmol)およびトリエチルアミン(187μl、1.348mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、211mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr)3321, 2950, 1646, 1453, 1239, 989 cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃)1.68-1.75(m, 11H), 2.05-2.17(m, 3H), 2.36-2.46(m, 2H), 2.56(t, J=7.2Hz, 2H), 2.96(t, J=6.6Hz, 2H), 4.72(br s, 1H),

5.22 (q, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.55 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.78 - 6.88 (m, 2H), 7.14 - 7.19 (m, 3H); ESI-MS (m/z) 440.34 (M+H)⁺。

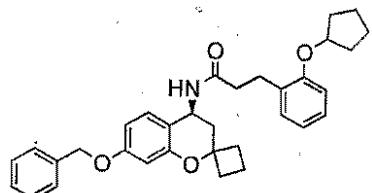
【0188】

(実施例33)

7-ベンジルオキシ-N-(3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-3-(2-シクロペンチルオキシフェニル)プロパンアミド：

【0189】

【化39】



表題化合物は、中間体12(200mg、0.603mmol)および3-(2-シクロペンチルオキシフェニル)プロパン酸(169mg、0.723mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(173mg、0.904mmol)、HOBT(138mg、0.904mmol)およびトリエチルアミン(335μl、2.413mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、163mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr) 3324, 2954, 1647, 1239, 1171, 745 cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.66 - 1.79 (m, 11H), 2.04 - 2.12 (m, 4H), 2.25 - 2.32 (m, 2H), 2.52 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.69 (br s, 1H), 4.98 (s, 2H), 5.17 (q, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.48 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.39 - 6.46 (m, 2H), 6.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.75 - 6.85 (m, 2H), 7.10 - 7.16 (m, 2H), 7.29 - 7.37 (m, 4H); ESI-MS (m/z) 510.34 (M+H)⁺。

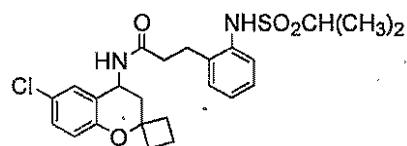
【0190】

(実施例34)

N-(6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-3-{2-[(イソプロピルスルホニル)アミノ]フェニル}プロパンアミド：

【0191】

【化40】



ステップ1：(2E)-N-(6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-3-{2-[(イソプロピルスルホニル)アミノ]フェニル}アクリルアミド：この化合物は、中間体2(150mg、0.576mmol)および(2E)-3-{2-[(イソプロピルスルホニル)アミノ]フェニル}アクリル酸(186mg、0.692mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(165mg、0.865mmol)、HOBT(132mg、0.865mmol)およびトリエチルアミン(240μl、1.732mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、125mgの生成物を白色の固体として得た。¹H N

M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 0 . 8 2 - 0 . 9 0 (m , 2 H) , 1 . 2 0 - 1 . 2 6 (m , 4 H) , 1 . 7 4 - 1 . 8 5 (m , 3 H) , 2 . 1 0 - 2 . 2 0 (m , 3 H) , 2 . 4 6 - 2 . 5 2 (m , 2 H) , 3 . 2 9 (t , J = 6 . 3 H z , 1 H) , 3 . 3 4 - 3 . 4 0 (m , 1 H) , 6 . 0 0 - 6 . 0 6 (m , 1 H) , 6 . 4 0 (d , J = 1 5 . 6 H z , 1 H) , 6 . 7 2 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 0 5 - 7 . 1 8 (m , 3 H) , 7 . 3 3 (d , J = 7 . 8 H z , 2 H) , 7 . 4 9 (d , J = 7 . 5 H z , 1 H) , 7 . 5 7 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 8 . 0 8 (d , J = 1 5 . 9 H z , 1 H) 。

【0192】

10

ステップ2: N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - { 2 - [イソプロピル - スルホニル] アミノ } フェニル } プロパンアミド: ステップ1の中間体 (1 1 0 m g 、 0 . 2 3 2 m m o l) を、 P a a r 装置において、酢酸エチル中 5 % P d / C (3 0 m g) を使用し、圧力 3 0 p s i で 1 . 5 時間かけて還元した。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗製の化合物を得、これを、石油エーテル中 1 3 % のアセトンを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、 5 1 m g の生成物を白色の固体として得た。 I R (ニート) 3 3 4 3 , 2 9 3 6 , 1 6 5 1 , 1 5 3 7 , 1 4 7 5 , 1 3 2 0 , 1 1 0 2 , 7 5 6 c m ⁻¹ ; ¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 1 . 4 0 - 1 . 5 0 (m , 5 H) , 1 . 5 6 - 1 . 6 2 (m , 2 H) , 1 . 6 5 - 1 . 7 1 (m , 2 H) , 1 . 8 5 - 1 . 9 1 (m , 1 H) , 2 . 1 0 - 2 . 2 0 (m , 3 H) , 2 . 2 7 - 2 . 3 3 (m , 2 H) , 2 . 6 0 - 2 . 6 8 (m , 2 H) , 3 . 0 4 - 3 . 1 2 (m , 2 H) , 3 . 3 2 - 3 . 3 8 (m , 1 H) , 5 . 1 5 (b r s , 1 H) , 5 . 6 0 (b r s , 1 H) , 6 . 6 6 - 6 . 7 2 (m , 2 H) , 7 . 0 3 (d , J = 6 . 9 H z , 1 H) , 7 . 1 2 - 7 . 2 0 (m , 2 H) , 7 . 4 7 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 8 . 2 2 (s , 1 H) ; E S I - M S (m / z) 4 7 7 . 9 5 (M) ⁺ 。

20

【0193】

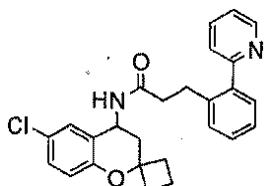
(実施例35)

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (2 - ピリジン - 2 - イルフェニル) プロパンアミド :

30

【0194】

【化41】



ステップ1: (2 E) - N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (2 - ピリジン - 2 - イルフェニル) アクリルアミド: この化合物は、中間体 2 (3 0 0 m g 、 1 . 1 5 3 m m o l) および (2 E) - 3 - (2 - ピリジン - 2 - イルフェニル) アクリル酸 (2 6 0 m g 、 1 . 1 5 3 m m o l) から、ジクロロメタン (1 0 m l) 中にて E D C I . H C l (3 3 2 m g 、 1 . 7 3 0 m m o l) 、 H O B t (1 7 7 m g 、 1 . 1 5 3 m m o l) およびトリエチルアミン (4 0 2 μ l 、 2 . 8 8 4 m m o l) の存在下、実施例 1 に記載のとおりに調製して、 4 0 0 m g の生成物を白色の固体として得た。 I R (ニート) 3 2 2 8 , 2 9 3 5 , 1 6 5 1 , 1 5 4 0 , 1 4 7 5 , 1 2 6 4 , 7 5 9 c m ⁻¹ ; ¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 1 . 8 0 - 1 . 9 0 (m , 2 H) , 2 . 0 8 - 2 . 2 0 (m , 4 H) , 2 . 3 5 - 2 . 4 9 (m , 2 H) , 3 . 4 6 (q , J = 40

50

7.2 Hz, 1 H), 5.34 (q, J = 9.3 Hz, 1 H), 5.84 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.37 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 6.73 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.33 - 7.43 (m, 4 H), 7.61 - 7.70 (m, 3 H), 8.55 - 8.61 (m, 2 H); ESI-MS (m/z) 431.24 (M + H)⁺。

【0195】

ステップ2: N-(6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-3-(2-ピリジン-2-イルフェニル)プロパンアミド: ステップ1の中間体(300 mg, 0.696)を、P a a r 装置において、メタノール中 Pd/C (50 mg)を使用し、圧力40 psiで3時間かけて還元した。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗製の化合物を得、これを、石油エーテル中25%の酢酸エチルを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、231 mgの生成物を白色の固体として得た。IR (KBr) 3270, 2972, 1674, 1635, 1449, 775 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.65 - 1.71 (m, 2 H), 1.81 - 1.89 (m, 1 H), 1.92 - 2.04 (m, 3 H), 2.07 - 2.14 (m, 4 H), 3.01 (q, J = 4.2 Hz, 2 H), 5.13 (q, J = 9.3 Hz, 1 H), 5.39 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.70 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 7.05 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.30 - 7.37 (m, 4 H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.55 (s, 2 H); ESI-MS (m/z) 433.48 (M + H)⁺。

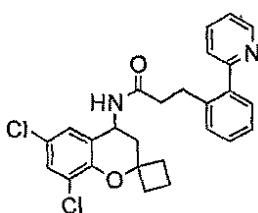
【0196】

(実施例36)

N-(6,8-ジクロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-3-(2-ピリジン-3-イル-フェニル)プロパンアミド:

【0197】

【化42】



表題化合物は、中間体13(100 mg, 0.340 mmol)および3-(2-ピリジン-2-イルフェニル)プロパン酸(85 mg, 0.374 mmol)から、ジクロロメタン(5 ml)中にて E D C I . H C l (97 mg, 0.509 mmol)、H O B t (78 mg, 0.511 mmol)およびトリエチルアミン(142 μl, 2.884 mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、59 mgの生成物を白色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.71 - 1.79 (m, 4 H), 1.98 - 2.07 (m, 2 H), 2.22 - 2.39 (m, 4 H), 2.76 - 2.84 (m, 2 H), 4.90 - 5.05 (m, 1 H), 6.83 (br s, 1 H), 7.29 - 7.49 (m, 5 H), 7.78 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.50 - 8.58 (m, 2 H)。

【0198】

(実施例37)

N-(3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-3-(2-シクロペンチルオキシ-3-メトキシ)フェニルプロパンアミド:

10

20

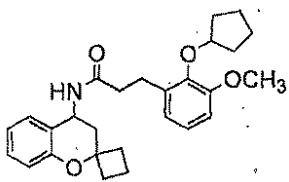
30

40

50

【0199】

【化43】



表題化合物は、中間体5(113mg、0.604mmol)および3-[2-(シクロペンチルオキシ-3-メトキシ)フェニル]プロパン酸(150mg、0.604mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(172mg、0.906mmol)、HOBT(137mg、0.906mmol)およびトリエチルアミン(249μl、1.835mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、125mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr)3282, 2949, 1640, 1454, 1232, 753 cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃)1.68-1.78(m, 11H), 2.05-2.15(m, 3H), 2.28-2.39(m, 2H), 2.55(t, J=6.6Hz, 2H), 2.98(t, J=6.6Hz, 2H), 3.79(s, 3H), 4.85(br s, 1H), 5.19(q, J=6.9Hz, 1H), 6.73-6.80(m, 5H), 6.95(t, J=7.8Hz, 1H), 7.08(t, J=7.5Hz, 1H); ESI-MS(m/z)433.30(M-H)⁺。
10

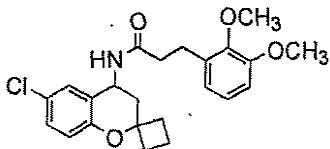
【0200】

(実施例38)

N-(6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-3-(2,3-ジメトキシ)-フェニルプロパンアミド:

【0201】

【化44】



表題化合物は、中間体2(200mg、0.898mmol)および3-(2,3-ジメトキシフェニル)プロパン酸(207mg、0.988mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(258mg、1.348mmol)、HOBT(206mg、1.348mmol)およびトリエチルアミン(372μl、2.695mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、246mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr)3051, 2942, 1642, 1475, 1263, 750 cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃)1.62-1.69(m, 2H), 1.82-1.89(m, 1H), 2.09-2.17(m, 3H), 2.25-2.36(m, 2H), 2.57(t, J=6.9Hz, 2H), 3.00(t, J=6.9Hz, 2H), 3.81(s, 6H), 5.16(q, J=8.7Hz, 1H), 5.62(d, J=7.8Hz, 1H), 6.68(d, J=9.0Hz, 1H), 6.79-6.86(m, 3H), 7.00(q, J=7.2Hz, 2H); ESI-MS(m/z)416.16(M+H)⁺。
30
40

【0202】

(実施例39)

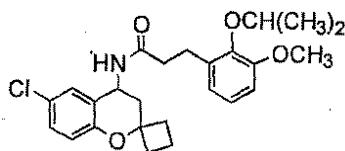
N-(6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-

50

- イル) - 3 - (2 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ) フェニルプロパンアミド :

【 0 2 0 3 】

【 化 4 5 】



表題化合物は、中間体 2 (2 0 0 m g 、 0 . 8 9 8 m m o l) および 3 - (2 - イソプロポキシ - 3 - メトキシフェニル) プロパン酸 (2 3 5 m g 、 0 . 9 8 8 m m o l) から、ジクロロメタン (1 0 m l) 中にて E D C I . H C l (2 5 8 m g 、 1 . 3 4 8 m m o l) 、 H O B t (2 0 6 m g 、 1 . 3 4 8 m m o l) およびトリエチルアミン (3 7 2 μ l 、 2 . 6 9 5 m m o l) の存在下、実施例 1 に記載のとおりに調製して、 1 5 7 m g の生成物を白色の固体として得た。 1 H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 1 . 2 3 (s , 6 H) , 1 . 8 7 (b r s , 2 H) , 2 . 1 3 - 2 . 2 6 (m , 6 H) , 2 . 5 8 (b r s , 2 H) , 3 . 0 1 (b r s , 2 H) , 3 . 7 9 (s , 3 H) , 4 . 4 9 (b r s , 1 H) , 5 . 1 5 (b r s , 1 H) , 5 . 8 4 (b r s , 1 H) , 6 . 6 7 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 6 . 7 9 - 6 . 8 6 (m , 3 H) , 6 . 9 7 - 7 . 0 4 (m , 2 H) 。

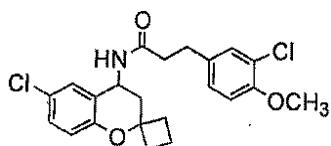
【 0 2 0 4 】

(実施例 4 0)

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (3 - クロロ - 4 - メトキシ) フェニルプロパンアミド :

【 0 2 0 5 】

【 化 4 6 】



表題の化合物は、中間体 2 (2 0 0 m g 、 0 . 7 6 3 m m o l) および 3 - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) プロパン酸 (1 9 8 m g 、 0 . 9 2 3 m m o l) から、ジクロロメタン (1 0 m l) 中にて E D C I . H C l (2 2 1 m g 、 1 . 1 5 3 m m o l) 、 H O B t (1 7 5 m g 、 1 . 1 5 3 m m o l) およびトリエチルアミン (3 2 1 μ l 、 2 . 3 0 7 m m o l) の存在下、実施例 1 に記載のとおりに調製して、 1 3 6 m g の生成物を白色の固体として得た。 I R (K B r) 3 2 7 2 , 2 9 7 2 , 1 6 4 5 , 1 4 8 4 , 1 2 2 6 , 7 9 4 c m ⁻¹ ; 1 H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 1 . 6 0 - 1 . 7 3 (m , 1 H) , 1 . 8 5 - 1 . 9 1 (m , 1 H) , 2 . 0 3 - 2 . 1 7 (m , 3 H) , 2 . 2 2 - 2 . 3 2 (m , 2 H) , 2 . 4 4 - 2 . 5 6 (m , 2 H) , 2 . 9 1 - 2 . 9 6 (m , 2 H) , 3 . 8 6 (s , 3 H) , 5 . 2 2 (q , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 5 . 4 9 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 6 . 6 9 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) , 6 . 8 3 - 6 . 9 0 (m , 2 H) , 7 . 0 5 (t , J = 7 . 8 H z , 2 H) , 7 . 2 1 (s , 1 H) ; E S I - M S (m / z) 4 5 6 . 3 8 (M + H) ⁺ 。

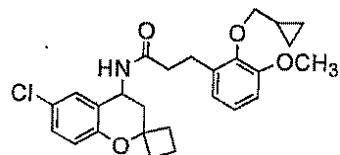
【 0 2 0 6 】

(実施例 4 1)

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (2 - シクロプロピルメトキシ - 3 - メトキシ) フェニルプロパンアミド :

【 0 2 0 7 】

【化47】



表題化合物は、中間体2(200mg、0.769mmol)および3-(2-シクロプロピルメトキシ-3-メトキシフェニル)プロパン酸(232mg、0.923mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(221mg、1.153mmol)、HOBT(176mg、1.153mmol)およびトリエチルアミン(321μl、2.307mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、134mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr)3262, 2938, 1641, 1476, 1263, 1082, 820cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃)0.26(d, J=4.8Hz, 2H), 0.51-0.57(m, 2H), 1.16-1.23(m, 1H), 1.63-1.71(m, 4H), 1.85-1.89(m, 1H), 2.01-2.16(m, 1H), 2.23-2.36(m, 2H), 2.61(t, J=7.2Hz, 2H), 3.03(t, J=7.5Hz, 2H), 3.76(s, 3H), 3.80(s, 2H), 5.15(q, J=12.0Hz, 1H), 5.77(d, J=8.7Hz, 1H), 6.77-6.83(m, 3H), 6.95-7.04(m, 2H); ESI-MS(m/z)456.38(M+H)⁺。

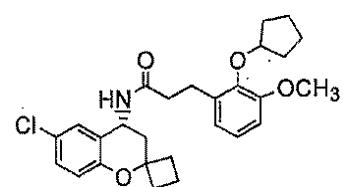
【0208】

(実施例42)

N-[(4R)-6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロプロパン]-4-イル]-3-(2-シクロペンチルオキシ-3-メトキシ)フェニルプロパンアミド:

【0209】

【化48】



表題化合物は、中間体8(150mg、0.674mmol)および3-(2-シクロペンチルオキシ-3-メトキシフェニル)プロパン酸(213mg、0.674mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(193mg、1.011mmol)、HOBT(154mg、1.011mmol)およびトリエチルアミン(281μl、2.021mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、167mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr)3274, 2956, 1643, 1475, 1263, 1079cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃)1.71-1.78(m, 8H), 2.04-2.16(m, 6H), 2.22-2.39(m, 2H), 2.54-2.59(m, 2H), 2.97(t, J=6.6Hz, 2H), 3.79(s, 3H), 4.85(br s, 1H), 5.14(q, J=8.7Hz, 1H), 5.78(d, J=8.4Hz, 1H), 6.77-6.84(m, 3H), 6.94-7.00(m, 2H); ESI-MS(m/z)392.35(M+H)⁺。

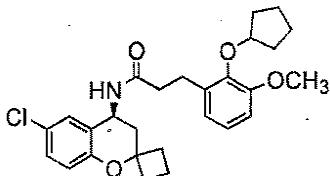
【0210】

(実施例43)

N - [(4 S) - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル)] - 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシ) フェニルプロパンアミド :

【 0 2 1 1 】

【 化 4 9 】



10

表題化合物は、中間体 9 (150 mg、0.674 mmol) および 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシフェニル) プロパン酸 (195 mg、0.741 mmol) から、ジクロロメタン (10 ml) 中にて E D C I . H C l (193 mg、1.011 mmol) 、 H O B t (154 mg、1.011 mmol) およびトリエチルアミン (281 μ l、2.022 mmol) の存在下、実施例 1 に記載のとおりに調製して、113 mg の生成物を白色の固体として得た。 I R (K B r) 3316, 2955, 1650, 1477, 1264, 1078 cm⁻¹ ; ¹ H N M R (300 M H z, C D C l₃) 1.68 - 1.72 (m , 8 H) , 1.74 - 1.82 (m , 6 H) , 2.22 - 2.39 (m , 2 H) , 2.54 - 2.59 (m , 2 H) , 2.97 (t , J = 7.5 Hz , 2 H) , 3.80 (s , 3 H) , 4.85 (b r s , 1 H) , 5.14 (q , J = 6.3 Hz , 1 H) , 5.76 (d , J = 8.4 Hz , 1 H) , 6.67 (d , J = 8.4 Hz , 1 H) , 6.77 - 6.84 (m , 3 H) , 6.94 - 7.00 (m , 2 H) ; E S I - M S (m / z) 470.42 (M) ⁺ 。

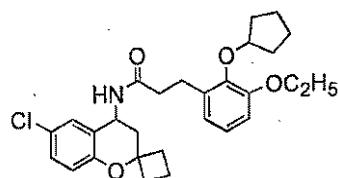
【 0 2 1 2 】

(実施例 4 4)

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - エトキシ) フェニルプロパンアミド :

【 0 2 1 3 】

【 化 5 0 】



30

表題化合物は、中間体 2 (150 mg、0.571 mmol) および 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - エトキシフェニル) プロパン酸 (177 mg、0.631 mmol) から、ジクロロメタン (10 ml) 中にて E D C I . H C l (166 mg、0.863 mmol) 、 H O B t (133 mg、0.863 mmol) およびトリエチルアミン (241 μ l、1.734 mmol) の存在下、実施例 1 に記載のとおりに調製して、180 mg の生成物を白色の固体として得た。 I R (K B r) 3327, 2953, 1646, 1476, 1263, 1071 cm⁻¹ ; ¹ H N M R (300 M H z, C D C l₃) 1.39 - 1.46 (m , 4 H) , 1.64 - 1.81 (m , 10 H) , 2.06 - 2.16 (m , 3 H) , 2.22 - 2.32 (m , 2 H) , 2.57 (t , J = 7.2 Hz , 2 H) , 2.97 (t , J = 7.5 Hz , 2 H) , 3.99 (q , J = 6.3 Hz , 2 H) , 4.84 (b r s , 1 H) , 5.14 (q , J = 5.4 Hz , 1 H) , 5.76 (d , J = 9.3 Hz , 1 H) , 6.66 - 6.91 (m , 4 H) , 7.01 (d , J = 8.4 Hz , 2 H) ; E S I - M S (m / z) 484.28 (M) ⁺ 。

40

50

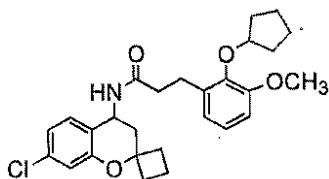
【0214】

(実施例45)

N-(7-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-3-(2-シクロペンチルオキシ-3-メトキシ)フェニルプロパンアミド:

【0215】

【化51】



10

表題化合物は、中間体10(200mg、0.769mmol)および3-(2-シクロペンチルオキシ-3-メトキシフェニル)プロパン酸(243mg、0.923mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI·HCl(221mg、1.43mmol)、HOBT(176mg、1.543mmol)およびトリエチルアミン(321μl、2.307mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、121mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr)3263, 2938, 1641, 1480, 1270, 1081, 966cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃)1.59-1.77(m, 10H), 2.13-2.27(m, 5H), 2.57(br s, 2H), 2.97(br s, 2H), 3.47(s, 1H), 3.79(s, 3H), 4.85(br s, 1H), 5.12-5.19(m, 1H), 5.69-5.77(m, 1H), 6.60-6.66(m, 2H), 6.74-6.79(m, 3H), 6.89-6.95(m, 1H); ESI-MS(m/z)470.23(M)⁺。

20

【0216】

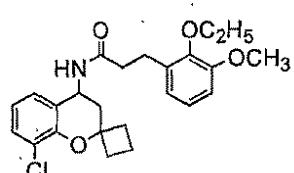
(実施例46)

N-(8-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-3-(2-エトキシ-3-メトキシ)フェニルプロパンアミド:

【0217】

【化52】

30



表題化合物は、中間体1(200mg、0.893mmol)および3-(2-エトキシ-3-メトキシフェニル)プロパン酸(240mg、1.074mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI·HCl(257mg、1.346mmol)、HOBT(205mg、1.346mmol)およびトリエチルアミン(497μl、3.563mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、132mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr)3263, 2936, 1649, 1451, 1243, 749cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃)1.33(t, J=6.9Hz, 3H), 1.63-1.74(m, 2H), 1.85-1.91(m, 1H), 2.03-2.17(m, 3H), 2.22-2.32(m, 2H), 2.40-2.50(m, 2H), 3.00(t, J=6.6Hz, 2H), 3.80(s, 3H), 4.00(q, J=6.9Hz, 2H), 5.21(q, J=8.7Hz, 1H), 5.65(d, J=8.1Hz, 1H), 6.63-6.70(m, 2H), 6.77-6.84(m, 2H), 6.88-6.97(m, 1H), 6.99-7.17(m, 1H); ESI-MS(m/z)430.31(M+H)⁺。

40

50

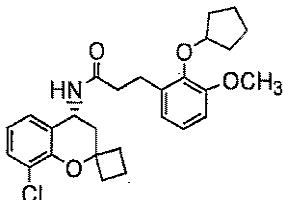
【0218】

(実施例47)

N-[(4R)-8-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル]-3-(2-シクロペンチルオキシ-3-メトキシ)フェニルプロパンアミド：

【0219】

【化53】



10

表題化合物は、中間体3(150mg、0.674mmol)および3-(2-シクロペンチルオキシ-3-メトキシフェニル)プロパン酸(213mg、0.824mmol)から、THF(10ml)中にてEDCI.HCl(193mg、1.511mmol)、HOBT(154mg、1.511mmol)およびトリエチルアミン(279μl、2.001mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、207mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr)3247, 2960, 1634, 1450, 1276, 1084, 746 cm⁻¹; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃)1.22-1.27(m, 1H), 1.68-1.91(m, 9H), 2.08-2.31(m, 4H), 2.40-2.48(m, 2H), 2.57(t, J=6.9Hz, 2H), 2.95(t, J=6.9Hz, 2H), 3.79(s, 3H), 4.85(br s, 1H), 5.20-5.30(m, 1H), 5.72(d, J=8.1Hz, 1H), 6.62-6.70(m, 2H), 6.78-6.85(m, 2H), 6.95(t, J=7.8Hz, 1H), 7.16(d, J=6.3Hz, 1H); ESI-MS(m/z)470.58(M)⁺。

20

【0220】

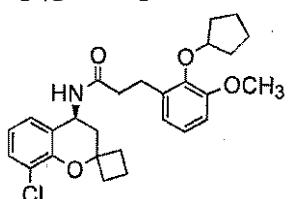
(実施例48)

30

N-[(4S)- (8-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-3-(2-シクロペンチルオキシ-3-メトキシ)フェニルプロパンアミド：

【0221】

【化54】



40

表題化合物は、中間体4(150mg、0.676mmol)および3-(2-シクロペンチルオキシ-3-メトキシフェニル)プロパン酸(212mg、0.892mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(193mg、1.013mmol)、HOBT(154mg、1.013mmol)およびトリエチルアミン(203μl、2.107mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、141mgの生成物を白色の固体として得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃)1.22-1.27(m, 1H), 1.68-1.91(m, 9H), 2.08-2.31(m, 4H), 2.40-2.48(m, 2H), 2.57(t, J=6.9Hz, 2H), 2.95(t, J=6.9Hz, 2H), 3

50

. 7 . 9 (s , 3 H) , 4 . 8 . 5 (b r s , 1 H) , 5 . 2 0 - 5 . 3 0 (m , 1 H) , 5 . 7 2 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 6 . 6 2 - 6 . 7 0 (m , 2 H) , 6 . 7 8 - 6 . 8 5 (m , 2 H) , 6 . 9 5 (t , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 1 6 (d , J = 6 . 3 H z , 1 H) ; E S I - M S (m / z) 4 7 0 . 6 8 (M) ⁺ .

【0222】

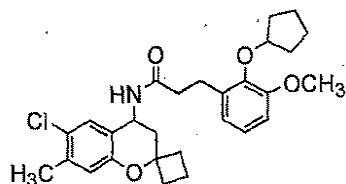
(実施例49)

N - (6 - クロロ - 7 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシ) フェニルプロパンアミド :

10

【0223】

【化55】



表題化合物は、中間体 14 (2 0 0 m g 、 0 . 8 4 1 m m o l) および 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシフェニル)) プロパン酸 (2 2 2 m g 、 0 . 8 4 1 m m o l) から、ジクロロメタン (1 0 m l) 中にて E D C I . H C l (2 4 2 m g 、 1 . 2 6 2 m m o l) 、 H O B t (1 2 9 m g 、 0 . 8 4 1 m m o l) およびトリエチルアミン (3 5 1 μ l 、 2 . 5 2 4 m m o l) の存在下、実施例 1 に記載のとおりに調製して、 7 2 m g の生成物を白色の固体として得た。 I R (K B r) 3 0 6 0 , 2 9 3 9 , 1 6 4 3 , 1 4 7 5 , 1 1 5 8 , 1 0 8 0 , 8 8 2 c m ⁻¹ ; ¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 . 6 3 - 1 . 7 8 (m , 1 2 H) , 2 . 0 3 - 2 . 2 5 (m , 3 H) , 2 . 2 0 - 2 . 2 5 (m , 4 H) , 2 . 5 5 (t , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 2 . 9 7 (t , J = 7 . 5 H z , 2 H) , 3 . 7 9 (s , 3 H) , 4 . 8 5 (b r s , 1 H) , 5 . 1 4 (q , J = 9 . 3 H z , 1 H) , 5 . 7 0 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 6 . 6 3 (s , 1 H) , 6 . 7 8 (d , J = 7 . 8 H z , 2 H) , 6 . 8 5 (s , 1 H) , 6 . 9 6 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) ; E S I - M S (m / z) 4 8 4 . 6 1 (M) ⁺ .

20

【0224】

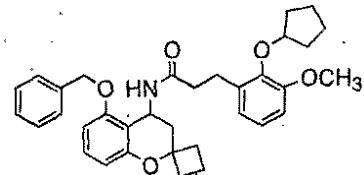
(実施例50)

N - (5 - ベンジルオキシ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシ) フェニルプロパンアミド :

30

【0225】

【化56】



40

表題化合物は、中間体 11 (2 4 6 m g 、 0 . 8 3 3 m m o l) および 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシフェニル)) プロパン酸 (2 0 0 m g 、 0 . 7 5 8 m m o l) から、ジクロロメタン (1 0 m l) 中にて E D C I . H C l (2 1 8 m g 、 1 . 1 3 7 m m o l) 、 H O B t (1 1 6 m g 、 0 . 7 5 6 m m o l) およびトリエチルアミン (3 1 6 μ l 、 2 . 2 7 4 m m o l) の存在下、実施例 1 に記載のとおりに調製して、 1

50

70 mg の生成物を白色の固体として得た。IR (KBr) 3293, 2956, 1631, 1465, 1120, 776 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.59-1.70 (m, 4H), 1.88-1.92 (m, 5H), 2.00-2.06 (m, 5H), 2.23-2.36 (m, 4H), 2.78-2.84 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.77 (br s, 1H), 4.99 (s, 2H), 5.20 (q, J = 3.0 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.43-6.50 (m, 2H), 6.67 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.83-6.89 (m, 1H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.25-7.31 (m, 4H); ESI-MS (m/z) 542.38 (M+H)⁺。

10

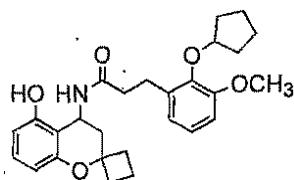
【0226】

(実施例51)

N-(5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-3-(2-シクロペンチルオキシ-3-メトキシ)フェニルプロパンアミド:

【0227】

【化57】



20

実施例50 (140 mg、0.258 mmol)を、pair装置において、メタノール中Pd/C (28 mg)を使用し、窒素中にて45psiの圧力で4時間かけて脱保護した。反応混合物をセライト床で濾過した。濾液を減圧下で濃縮して粗製の化合物を得、これを、石油エーテル中25%の酢酸エチルを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、51 mgの生成物を白色の固体として得た。IR (KBr) 3275, 2955, 1638, 1463, 1117, 783 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.20-1.30 (m, 4H), 1.76-1.88 (m, 5H), 2.05-2.17 (m, 5H), 2.50-2.56 (m, 4H), 2.92 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.87 (br s, 1H), 5.02-5.10 (m, 1H), 5.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.68-6.74 (m, 2H), 6.86 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 10.02 (br s, 1H, D₂Oと交換可能); ESI-MS (m/z) 452.51 (M+H)⁺。

30

【0228】

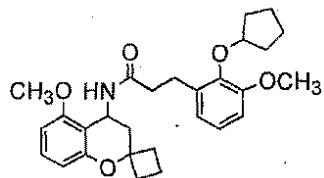
(実施例52)

N-(3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-5-メトキシ-4-イル)-3-(2-シクロペンチルオキシ-3-メトキシ)フェニルプロパンアミド:

【0229】

40

【化58】



表題化合物は、中間体15(165mg、0.757mmol)および3-(2-シクロペニチルオキシ-3-メトキシフェニル)プロパン酸(200mg、0.757mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(218mg、1.137mmol)、HOBT(116mg、0.757mmol)およびトリエチルアミン(317μl、2.273mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、80mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr)3286, 2957, 1632, 1471, 1122, 775cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆)1.64-1.89(m, 8H), 1.98-2.09(m, 6H), 2.22-2.32(m, 2H), 2.41-2.46(m, 2H), 2.93(t, J=7.8Hz, 2H), 3.70(s, 3H), 3.78(s, 3H), 4.81(br s, 1H), 5.14(q, J=3.6Hz, 1H), 5.54(d, J=6.3Hz, 1H), 6.36(d, J=7.8Hz, 1H), 6.46(d, J=8.1Hz, 1H), 6.70-6.80(m, 2H), 6.91(t, J=7.8Hz, 1H), 7.11(t, J=8.4Hz, 1H); ESI-MS(m/z)466.17(M+H)⁺。

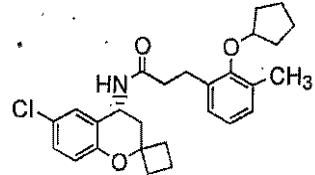
【0230】

(実施例53)

(4R)-6-クロロ-N-(3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロプロタン]-4-イル)-3-(2-シクロペニチルオキシ-3-メチル)フェニルプロパンアミド:

【0231】

【化59】



表題化合物は、中間体8(100mg、0.449mmol)および3-(2-シクロペニチルオキシ-3-メチルフェニル)プロパン酸(122mg、0.491mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(129mg、0.675mmol)、HOBT(103mg、0.673mmol)およびトリエチルアミン(187μl、1.346mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、126mgの生成物を白色の固体として得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃)1.70-1.81(m, 8H), 2.06-2.33(m, 11H), 2.64(d, J=6.0Hz, 2H), 3.03(t, J=6.3Hz, 2H), 4.74(br s, 1H), 5.18(q, J=6.0Hz, 1H), 5.99(d, J=7.8Hz, 1H), 6.72(d, J=8.7Hz, 1H), 6.87(s, 1H), 6.97-7.05(m, 4H)。

【0232】

(実施例54)

(4S)-6-クロロ-N-(3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロプロ

10

20

30

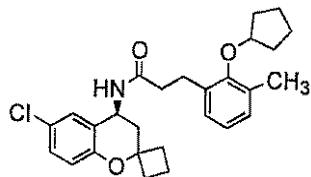
40

50

タン] - 4 - イル) - 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メチル) フェニルプロパンアミド:

【0233】

【化60】



表題化合物は、中間体9(100mg、0.449mmol)および3-(2-シクロペンチルオキシ-3-メチルフェニル)プロパン酸(122mg、0.491mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(129mg、0.675mmol)、HOBT(103mg、0.673mmol)およびトリエチルアミン(187μl、1.346mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、89mgの生成物を白色の固体として得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.70-1.81(m, 8H), 2.06-2.33(m, 11H), 2.64(d, J=6.0Hz, 2H), 3.03(t, J=6.3Hz, 2H), 4.74(br s, 1H), 5.18(q, J=6.0Hz, 1H), 5.99(d, J=7.8Hz, 1H), 6.72(d, J=8.7Hz, 1H), 6.87(s, 1H), 6.97-7.05(m, 4H)。 10

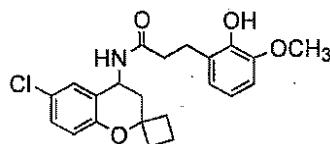
【0234】

(実施例55)

N-6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル-3-(2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)プロパンアミド:

【0235】

【化61】



ステップ1:(2E)-N-(6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-3-(2-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)アクリルアミド:この化合物は、中間体2(500mg、1.938mmol)および(2E)-3-[2-(ベンジルオキシ)-3-メトキシフェニル]アクリル酸(575mg、2.023mmol)から、ジクロロメタン(15ml)中にてEDCI.HCl(555mg、2.897mmol)、HOBT(443mg、2.897mmol)およびトリエチルアミン(806μl、5.791mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、633mgの生成物を白色の固体として得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.70-1.84(m, 3H), 2.11-2.22(m, 3H), 2.35-2.47(m, 2H), 3.89(s, 3H), 5.02(q, J=11.4Hz, 2H), 5.34(q, J=9.9Hz, 1H), 5.44(d, J=8.4Hz, 1H), 6.59(d, J=15.6Hz, 1H), 6.75(d, J=8.4Hz, 1H), 6.92-6.96(m, 1H), 7.04-7.10(m, 4H), 7.19-7.29(m, 3H), 7.41(d, J=6.6Hz, 2H), 7.69(d, J=16.2Hz, 1H)。 40

【0236】

ステップ2:N-6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル-3-(2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)プロパンアミド:

ステップ1中間体(200mg、0.408mmol)を脱保護し、p a a r装置において、酢酸エチル(20ml)中5%Pd/C(50mg)を使用し、窒素中にて45psiの圧力で4時間かけて還元した。反応混合物をセライト床で濾過した。濾液を減圧下で濃縮して粗製の化合物を得、これを、1%のメタノールクロロホルム溶液を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、121mgの生成物を白色の固体として得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.57-1.69(m, 2H), 1.83-1.88(m, 1H), 2.11-2.17(m, 3H), 2.26-2.36(m, 2H), 2.62(t, J=6.9Hz, 2H), 3.02(t, J=6.6Hz, 2H), 3.85(s, 3H), 5.17(q, J=9.9Hz, 1H), 5.60(d, J=7.8Hz, 1H), 6.07(s, 1H), 6.67-6.76(m, 4H), 6.82-6.86(m, 1H), 7.04(dd, J=6.3, 1.8Hz, 1H)。

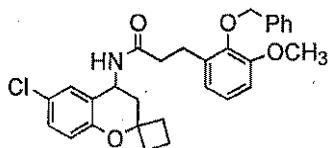
【0237】

(実施例56)

N-(6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-3-(2-ベンジルオキシ-3-メトキシ)フェニルプロパンアミド：

【0238】

【化62】



20

実施例55のN-6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル-3-(2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)プロパンアミド(150mg、0.371mmol)をジメチルホルムアミド(5ml)に溶かした攪拌した溶液に、K₂CO₃および臭化ベンジル(70mg、0.411mmol)を室温で滴下し、同じ温度で終夜攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水(2×20ml)、ブライン(20ml)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。得られた粗生成物を、石油エーテル中10%のアセトンを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、130mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr) 3283, 2939, 1644, 1476, 1263, 1082, 820 cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.63-1.86(m, 2H), 2.02(br s, 1H), 2.11-2.36(m, 5H), 2.41(t, J=7.2Hz, 2H), 2.88(t, J=7.8Hz, 2H), 3.86(s, 3H), 4.99(s, 2H), 5.06(q, J=6.0Hz, 1H), 5.40(d, J=7.8Hz, 1H), 6.67-6.83(m, 4H), 6.95-7.04(m, 2H), 7.21-7.30(m, 3H), 7.35(d, J=7.2Hz, 2H); ESI-MS(m/z) 492.14(M)⁺。

30

【0239】

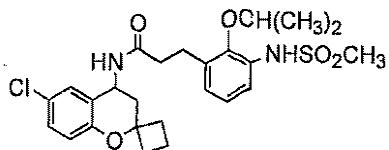
(実施例57)

N-(6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-2-{2-イソプロポキシ-3-[メチルスルホニル]アミノ}フェニルプロパンアミド：

【0240】

40

【化 6 3】



表題化合物は、中間体2(100mg、0.384mmol)および3-{2-イソブロポキシ-3-[（メチルスルホニル）アミノ]フェニル}プロパン酸(116mg、0.384mmol)から、ジクロロメタン(5ml)中にてEDC I. HCl(111mg、0.576mmol)、HOBT(59mg、0.384mmol)およびトリエチルアミン(134μl、0.961mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、122mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr)3331, 2950, 1645, 1473, 1140, 984 cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃)1.35(d, J=4.8Hz, 6H), 1.65-1.72(m, 2H), 1.89-1.95(m, 1H), 2.10-2.18(m, 3H), 2.31-2.38(m, 2H), 2.59(t, J=7.5Hz, 2H), 3.00(s, 5H), 4.22-4.28(m, 1H), 5.21(q, J=6.3Hz, 1H), 5.60(d, J=8.7Hz, 1H), 6.71(d, J=9.0Hz, 1H), 6.95(d, J=9.3Hz, 2H), 7.01-7.08(m, 2H), 7.37(d, J=7.2Hz, 1H); ESI-MS(m/z)507.39(M+H)⁺。

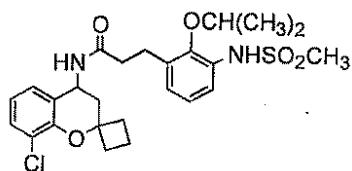
【 0 2 4 1 】

(实施例 5 8)

N - (8 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロプロタン] - 4 - イル) - 2 - { 2 - イソプロポキシ - 3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル } プロパンアミド :

[0 2 4 2]

【化 6 4】



表題化合物は、中間体1(100mg、0.384mmol)および3-{2-イソブロポキシ-3-[（メチルスルホニル）アミノ]フェニル}プロパン酸(116mg、0.384mmol)から、ジクロロメタン(5ml)中にてEDCI·HCl(111mg、0.576mmol)、HOBT(59mg、0.384mmol)およびトリエチルアミン(134μl、0.961mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、121mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr)3302, 2937, 1643, 1449, 1151, 978 cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.34(d, J = 3.9Hz, 6H), 1.68-1.79(m, 2H), 1.89-1.95(m, 1H), 2.18-2.25(m, 3H), 2.36-2.46(m, 2H), 2.58(t, J = 7.2Hz, 2H), 2.99(s, 5H), 4.23-4.29(m, 1H), 5.25(q, J = 6.9Hz, 1H), 5.58(d, J = 9.0Hz, 1H), 6.72-6.78(m, 2H), 6.85(s, 1H), 6.96(d, J = 6.6Hz, 1H), 7.04(t, J = 8.1Hz, 1H), 7.19(s, 1H), 7.37(d, J = 7.8Hz, 1H); ESI-MS(m/z) 507.46(M+H)⁺。

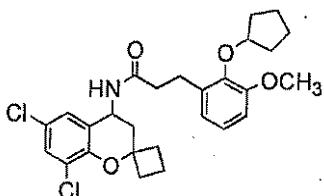
【0243】

(実施例59)

N-(6,8-ジクロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-3-(2-シクロペンチルオキシ-3-メトキシ)フェニルプロパンアミド：

【0244】

【化65】



10

表題化合物は、中間体13(150mg、0.511mmol)および3-[2-(シクロペンチルオキシ-3-メトキシ)フェニル]プロパン酸(127mg、0.511mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(147mg、0.766mmol)、HOBT(78mg、0.511mmol)およびトリエチルアミン(249μl、1.788mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、85mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr)3277, 2956, 1644, 1451, 1246, 1080, 970cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃)1.62-1.68(m, 3H), 1.74-1.88(m, 8H), 2.04-2.27(m, 4H), 2.58-2.61(m, 3H), 2.96(d, J=6.9Hz, 2H), 3.79(s, 3H), 4.85(br s, 1H), 5.17(q, J=9.3Hz, 1H), 5.81(d, J=8.1Hz, 1H), 6.77(d, J=8.4Hz, 3H), 6.96(t, J=7.8Hz, 1H), 7.17(s, 1H); ESI-MS(m/z)504.16(M)⁺。

20

【0245】

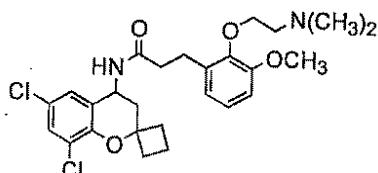
(実施例60)

N-(6,8-ジクロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-2-{[2-(ジメチルアミノ)エトキシ-3-メトキシ]フェニル}プロパンアミド：

30

【0246】

【化66】



40

表題化合物は、中間体13(100mg、0.339mmol)および3-{2-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-3-メトキシフェニル}プロパン酸(102mg、0.407mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(97mg、0.509mmol)、HOBT(78mg、0.509mmol)およびトリエチルアミン(141μl、1.017mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、57mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr)3273, 2938, 1651, 1539, 1454, 1268, 1247, 1081, 957cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃)1.17-1.25(m, 3H), 1.63-1.74(m, 2H), 1.91(br s, 1H), 2.14-2.22(m, 2H), 2.27(s, 6H), 2.30-2.36(m, 2H), 2.44-2.51(m, 1H), 2.60-2.71(m,

50

4 H), 2.95 - 3.02 (m, 2 H), 3.81 (s, 1 H), 4.05 - 4.11 (m, 2 H), 5.17 - 5.26 (m, 1 H), 6.63 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 7.5 Hz, 2 H), 6.97 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.16 (s, 1 H); APCI-MS (m/z) 507.81 (M + H)⁺。

【0247】

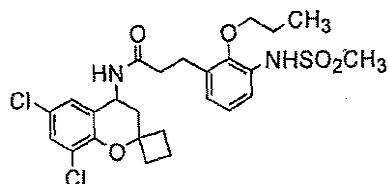
(実施例61)

N-(6,8-ジクロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-2-{2-プロポポキシ-3-[（メチルスルホニル）アミノ]フェニル}プロパンアミド：

10

【0248】

【化67】



表題化合物は、中間体13(100mg、0.339mmol)および3-{3-[（メチルスルホニル）アミノ]-2-プロポポキシフェニル}プロパン酸(103mg、0.339mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI·HCl(98mg、0.509mmol)、HOBT(52mg、0.339mmol)およびトリエチルアミン(119μl、0.848mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、119mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr)3305, 2937, 1644, 1451, 1141, 986 cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃)1.08(t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.68 - 1.75(m, 2H), 1.82 - 1.89(m, 3H), 2.14 - 2.20(m, 3H), 2.32 - 2.38(m, 1H), 2.42 - 2.50(m, 1H), 2.60(t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.04(s, 5H), 3.81(t, J = 6.9 Hz, 2H), 5.24(q, J = 6.3 Hz, 1H), 5.62(d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.81(s, 1H), 6.86(s, 1H), 6.97(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20(s, 1H), 7.38(d, J = 7.5 Hz, 1H); ESI-MS(m/z) 541.67(M)⁺。

20

【0249】

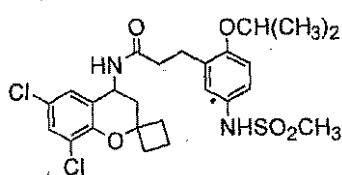
(実施例62)

N-(6,8-ジクロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-2-{2-イソプロポポキシ-5-[（メチルスルホニル）アミノ]フェニル}プロパンアミド：

30

【0250】

【化68】



表題化合物は、中間体13(100mg、0.339mmol)および3-{2-イソプロポポキシ-5-[（メチルスルホニル）アミノ]フェニル}プロパン酸(112mg、0.372mmol)から、ジクロロメタン(5ml)中にてEDCI·HCl(98mg、0.509mmol)、HOBT(78mg、0.509mmol)およびトリエチ

40

50

ルアミン (142 μ l、1.017 mmol) の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、90mgの生成物を白色の固体として得た。IR (KBr) 3275, 2935, 1648, 1497, 1152, 960 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.30 (s, 6H), 1.58-1.64 (m, 2H), 1.70-1.76 (m, 2H), 2.10-2.17 (m, 2H), 2.38-2.45 (m, 2H), 2.58-2.65 (m, 2H), 2.90-3.02 (m, 4H), 4.49 (br s, 1H), 5.21 (br s, 1H), 5.74 (br s, 1H), 6.50-6.55 (m, 1H), 6.73-6.79 (m, 2H), 6.98-7.08 (m, 2H), 7.22 (d, J = 15.6 Hz, 2H); APCI-MS (m/z) 541.60 (M+H)⁺ 10。

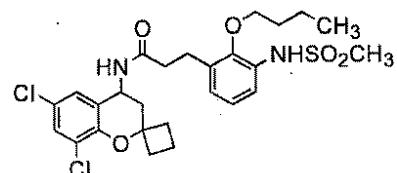
【0251】

(実施例63)

N-(6,8-ジクロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-2-{2-ブトキシ-3-[（メチルスルホニル）アミノ]フェニル}プロパンアミド：

【0252】

【化69】



表題化合物は、中間体13 (100mg、0.339 mmol) および3-{2-ブトキシ-3-[（メチルスルホニル）アミノ]フェニル}プロパン酸 (107mg、0.339 mmol) から、ジクロロメタン (10ml) 中にてEDCI·HCl (98mg、0.509 mmol)、HOBT (52mg、0.339 mmol) およびトリエチルアミン (119 μ l、0.848 mmol) の存在下、3時間かけて実施例1に記載のとおりに調製して、107mgの生成物を白色の固体として得た。IR (KBr) 3289, 2935, 1647, 1451, 1156, 979 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.47-1.54 (m, 2H), 1.68-1.80 (m, 4H), 1.83-1.98 (m, 1H), 2.04-2.16 (m, 3H), 2.32-2.45 (m, 2H), 2.60 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.04 (s, 4H), 3.84 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 5.24 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 555.32 (M)⁺。 20

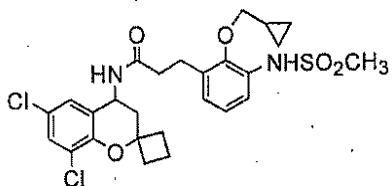
【0253】

(実施例64)

N-(6,8-ジクロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-2-{2-(シクロプロピルメトキシ)-3-[（メチルスルホニル）アミノ]フェニル}プロパンアミド：

【0254】

【化70】



表題化合物は、中間体13(100mg、0.339mmol)および3-{2-(シクロプロピルメトキシ)-3-[（メチルスルホニル）アミノ]フェニル}プロパン酸(107mg、0.339mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI·HCl(98mg、0.509mmol)、HOBT(52mg、0.339mmol)およびトリエチルアミン(119μl、0.848mmol)の存在下、3時間かけて実施例1に記載のとおりに調製して、140mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr) 3303, 2934, 1644, 1451, 1140, 982 cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 0.35(d, J=6.9Hz, 2H), 0.69(d, J=5.4Hz, 2H), 1.22-1.26(m, 2H), 1.68-1.80(m, 2H), 1.83-1.98(m, 1H), 2.12-2.20(m, 3H), 2.32-2.45(m, 2H), 2.60(t, J=7.2Hz, 2H), 3.03(s, 4H), 3.73(d, J=6.9Hz, 2H), 5.24(q, J=5.7Hz, 1H), 5.62(d, J=8.4Hz, 1H), 6.87(s, 1H), 6.97-7.07(m, 3H), 7.20(s, 1H), 7.37(d, J=7.2Hz, 1H); ESI-MS(m/z) 553.60(M)⁺。

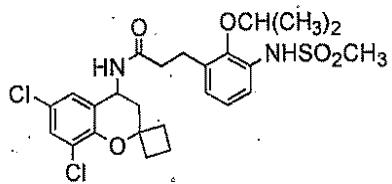
【0255】

(実施例65)

N-(6,8-ジクロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-2-{2-イソプロポキシ-3-[（メチルスルホニル）アミノ]フェニル}プロパンアミド：

【0256】

【化71】



表題化合物は、中間体13(100mg、0.339mmol)および3-{2-イソプロポキシ-3-[（メチルスルホニル）アミノ]フェニル}プロパン酸(103mg、0.339mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI·HCl(98mg、0.509mmol)、HOBT(52mg、0.339mmol)およびトリエチルアミン(119μl、0.848mmol)の存在下、3時間かけて実施例1に記載のとおりに調製して、85mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr) 3292, 2935, 1648, 1451, 1155, 979 cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 1.35(d, J=5.7Hz, 6H), 1.71(t, J=3.4Hz, 2H), 1.82-1.90(m, 1H), 2.12-2.20(m, 3H), 2.32-2.39(m, 1H), 2.40-2.48(m, 1H), 2.60(t, J=7.5Hz, 2H), 3.01(s, 5H), 4.22-4.28(m, 1H), 5.19(q, J=9.0Hz, 1H), 6.86(s, 2H), 6.96(d, J=7.8Hz, 1H), 7.00-7.08(m, 3H), 7.20(s, 1H); ESI-MS(m/z) 553.60(M)⁺。

0.6 (t, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H); ESI-MS (m/z) 540.86 (M)⁺。

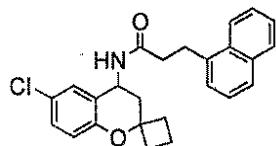
【0257】

(実施例 66)

N-(6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-3-(1-ナフチル)プロパンアミド:

【0258】

【化72】



10

表題化合物は、中間体2(200mg、0.896mmol)および1-ナフチルプロパン酸(178mg、0.896mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(256mg、1.345mmol)、HOBT(205mg、1.345mmol)およびトリエチルアミン(371μl、2.690mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、160mgの生成物を白色の固体として得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.43-1.51(m, 1H), 1.63-1.69(m, 1H), 1.81-1.97(m, 2H), 2.09-2.26(m, 4H), 2.64-2.70(m, 2H), 3.50(t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.14(q, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.26(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.65(d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.82(s, 1H), 7.01(dd, $J = 2.4, 8.7$ Hz, 1H), 7.35-7.54(m, 4H), 7.73(d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.84(d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.04(d, $J = 8.1$ Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 406.34 (M+H)⁺。

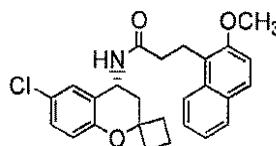
【0259】

(実施例 67)

N-[4R-(6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-3-(4-メトキシ)-1-ナフチルプロパンアミド:

【0260】

【化73】



30

表題化合物は、中間体8(100mg、0.449mmol)および3-(2-メトキシ-1-ナフチル)プロパン酸(113mg、0.494mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(129mg、0.677mmol)、HOBT(103mg、0.677mmol)およびトリエチルアミン(187μl、1.348mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、91mgの生成物を白色の固体として得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.38-1.50(m, 1H), 1.62-1.69(m, 1H), 1.89-2.10(m, 5H), 2.20-2.30(m, 1H), 2.65(t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.43-3.49(m, 2H), 3.83(s, 3H), 5.08(q, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.76(d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.67(d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.83(s, 1H), 7.00-7.10(m, 5H), 7.35-7.54(m, 4H), 7.73(d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.84(d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.04(d, $J = 8.1$ Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 406.34 (M+H)⁺。

40

50

0.3 (dd, $J = 2.4, 6.3$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.33 - 7.37 (m, 1H), 7.47 - 7.52 (m, 1H), 7.76 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)。

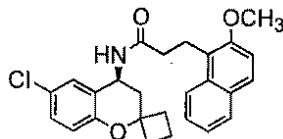
【0261】

(実施例68)

N-[4(S)-(6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-3-(4-メトキシ)-1-ナフチルプロパンアミド：

【0262】

【化74】



表題化合物は、中間体9(100mg、0.449mmol)および3-(2-メトキシ-1-ナフチル)プロパン酸(113mg、0.494mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(129mg、0.677mmol)、HOBT(103mg、0.677mmol)およびトリエチルアミン(187μl、1.348mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、117mgの生成物を白色の固体として得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.38 - 1.50 (m, 1H), 1.62 - 1.69 (m, 1H), 1.89 - 2.10 (m, 5H), 2.20 - 2.30 (m, 1H), 2.65 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.43 - 3.49 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 5.08 (q, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.03 (dd, $J = 2.4, 6.3$ Hz, 1H), 7.33 - 7.37 (m, 1H), 7.47 - 7.52 (m, 1H), 7.76 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)。

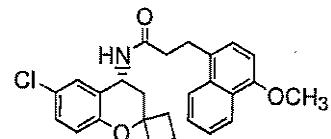
【0263】

(実施例69)

N-[((4R)-6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-3-(4-メトキシ)-1-ナフチルプロパンアミド：

【0264】

【化75】



表題化合物は、中間体8(100mg、0.449mmol)および3-(4-メトキシ-1-ナフチル)プロパン酸(102mg、0.449mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(129mg、0.677mmol)、HOBT(103mg、0.677mmol)およびトリエチルアミン(187μl、1.348mmol)の存在下、4時間かけて実施例1に記載のとおりに調製して、110mgの生成物を白色の固体として得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.62 - 1.69 (m, 1H), 1.89 - 1.95 (m, 2H), 2.09 - 2.26 (m, 5H), 2.64 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.14 (q, $J = 5.1$ Hz, 1H)。

= 8.1 Hz, 1 H), 5.26 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.73 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 7.00 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.26 - 7.30 (m, 1 H), 7.43 - 7.55 (m, 2 H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 8.1 Hz, 1 H)。

【0265】

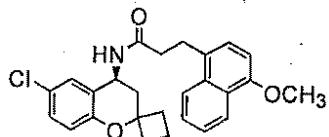
(実施例70)

N-[(4S) - 6 - クロロ - 3,4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2,1' - シクロブタン] - 4 - イル] - 3 - (4 - メトキシ) - 1 - ナフチルプロパンアミド :

10

【0266】

【化76】



表題化合物は、中間体9 (100 mg、0.449 mmol) および3 - (4 - メトキシ - 1 - ナフチル) プロパン酸 (102 mg、0.449 mmol) から、ジクロロメタン (10 ml) 中にて EDCI · HCl (129 mg、0.677 mmol)、HOBT (103 mg、0.677 mmol) およびトリエチルアミン (187 μ l、1.348 mmol) の存在下、4 時間かけて実施例1に記載のとおりに調製して、100 mg の生成物を白色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.62 - 1.69 (m, 1 H), 1.89 - 1.95 (m, 2 H), 2.09 - 2.26 (m, 5 H), 2.64 (t, J = 5.4 Hz, 2 H), 3.41 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 5.14 (q, J = 8.1 Hz, 1 H), 5.26 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.65 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.73 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 7.00 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.26 - 7.30 (m, 1 H), 7.43 - 7.55 (m, 2 H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 8.1 Hz, 1 H)。

20

【0267】

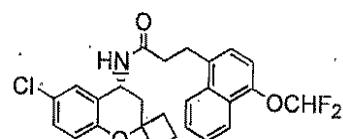
(実施例71)

(4R) - 6 - クロロ - N - (3,4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2,1' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (4 - ジフルオロ - メトキシ - 1 - ナフチル) プロパンアミド :

30

【0268】

【化77】



40

表題化合物は、中間体8 (100 mg、0.447 mmol) および3 - (4 - ジフルオロメトキシ - 1 - ナフチル) プロパン酸 (142 mg、0.536 mmol) から、ジクロロメタン (10 ml) 中にて EDCI · HCl (128 mg、0.671 mmol)、HOBT (102 mg、0.671 mmol) およびトリエチルアミン (124 μ l、0.894 mmol) の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、89 mg の生成物を白色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.53 - 1.64 (m, 2 H), 1.88 - 1.97 (m, 2 H), 2.13 - 2.25 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 5.14 (q, J = 8.1 Hz, 1 H), 5.26 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.65 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.73 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 7.00 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.26 - 7.30 (m, 1 H), 7.43 - 7.55 (m, 2 H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 8.1 Hz, 1 H)。

50

m, 5 H), 2.63 - 2.69 (m, 2 H), 3.47 (t, J = 7.5 H
 z, 2 H), 5.17 (q, J = 5.7 Hz, 1 H), 5.32 (d,
 J = 6.3 Hz, 1 H), 6.65 (t, J = 8.7 Hz, 1 H),
 6.86 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 7.02 (d, J = 8.4 H
 z, 1 H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.31 (d,
 J = 7.2 Hz, 1 H), 7.55 - 7.60 (m, 2 H), 8.03 (d,
 J = 7.5 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 7.5 Hz, 1 H)。

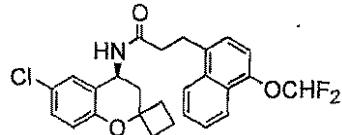
【0269】

(実施例72)

(4S)-6-クロロ-N-(3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタ
 タン]-4-イル)-3-(4-ジフルオロメトキシ-1-ナフチル)プロパンアミド: 10

【0270】

【化78】



表題化合物は、中間体9(100 mg、0.449 mmol)および3-(4-ジフル
 オロメトキシ-1-ナフチル)プロパン酸(142 mg、0.536 mmol)から、ジ
 クロロメタン(10 ml)中にてEDCI·HCl(128 mg、0.671 mmol) 20
 、HOBT(102 mg、0.671 mmol)およびトリエチルアミン(124 μl、
 0.894 mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、62 mgの生成物
 を白色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 1.53
 - 1.64 (m, 2 H), 1.88 - 1.97 (m, 2 H), 2.13 - 2.25 (20
 m, 5 H), 2.63 - 2.69 (m, 2 H), 3.47 (t, J = 7.5 H
 z, 2 H), 5.17 (q, J = 5.7 Hz, 1 H), 5.32 (d,
 J = 6.3 Hz, 1 H), 6.65 (t, J = 8.7 Hz, 1 H),
 6.86 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 7.02 (d, J = 8.4 H
 z, 1 H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.31 (d,
 J = 7.2 Hz, 1 H), 7.55 - 7.60 (m, 2 H), 8.03 (d,
 J = 7.5 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 7.5 Hz, 1 H)。 30

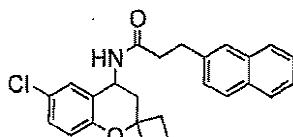
【0271】

(実施例73)

N-(6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタ
 タン]-4-イル)-3-(1-ナフチル)プロパンアミド:

【0272】

【化79】



表題化合物は、中間体2(100 mg、0.506 mmol)および3-(2-ナフチ
 ル)プロパン酸(103 mg、0.506 mmol)から、ジクロロメタン(10 ml)
 中にてEDCI·HCl(143 mg、0.751 mmol)、HOBT(114 mg、
 0.751 mmol)およびトリエチルアミン(209 μl、1.518 mmol)の存
 在下、3時間かけて実施例1に記載のとおりに調製して、101 mgの生成物を白色の固
 体として得た。IR (KBr) 3287, 2937, 1645, 1475,
 1234, 817 cm⁻¹; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃)
 1.41 - 1.48 (m, 1 H), 1.80 - 1.86 (m, 2 H), 2.06 - 2 40
 2.11 (m, 1 H), 2.63 - 2.69 (m, 2 H), 3.47 (t, J = 7.5 H
 z, 2 H), 5.17 (q, J = 5.7 Hz, 1 H), 5.32 (d,
 J = 6.3 Hz, 1 H), 6.65 (t, J = 8.7 Hz, 1 H),
 6.86 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 7.02 (d, J = 8.4 H
 z, 1 H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.31 (d,
 J = 7.2 Hz, 1 H), 7.55 - 7.60 (m, 2 H), 8.03 (d,
 J = 7.5 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 7.5 Hz, 1 H)。

. 2 . 6 (m , 4 H) , 2 . 5 6 - 2 . 6 8 (m , 2 H) , 3 . 1 9 (t , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 3 . 4 7 (s , 1 H) , 5 . 1 7 (q , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 5 . 3 5 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 6 . 6 5 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) , 6 . 9 1 (s , 1 H) , 7 . 0 1 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 3 3 - 7 . 4 2 (m , 3 H) , 7 . 6 5 (s , 1 H) , 7 . 7 7 (d , J = 8 . 1 H z , 3 H) ; E S I - M S (m / z) 4 0 6 . 5 6 (M + H) ⁺ 。

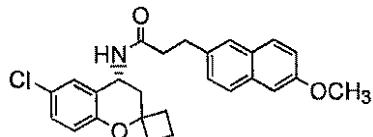
【0273】

(実施例74)

N - [4 R - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) プロパンアミド : 10

【0274】

【化80】



表題化合物は、中間体 8 (1 5 0 m g 、 0 . 6 7 4 m m o l) および 3 - (4 - メトキシ - 2 - ナフチル) プロパン酸 (1 7 0 m g 、 0 . 7 4 1 m m o l) から、ジクロロメタン (1 0 m l) 中にて E D C I . H C l (1 9 3 m g 、 1 . 0 1 7 m m o l) 、 H O B t (1 5 4 m g 、 1 . 0 1 1 m m o l) およびトリエチルアミン (2 8 1 μ l 、 2 . 0 2 2 m m o l) の存在下、実施例 1 に記載のとおりに調製して、 1 9 0 m g の生成物を白色の固体として得た。 ¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 1 . 4 2 - 1 . 5 0 (m , 1 H) , 1 . 8 0 - 1 . 8 6 (m , 2 H) , 2 . 0 6 - 2 . 2 0 (m , 4 H) , 2 . 5 4 - 2 . 6 8 (m , 2 H) , 3 . 1 5 (t , J = 6 . 6 H z , 2 H) , 3 . 8 9 (s , 3 H) , 5 . 1 5 (q , J = 6 . 0 H z , 1 H) , 5 . 3 5 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 6 . 8 9 (s , 1 H) , 7 . 0 5 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 0 9 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H) , 7 . 2 9 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 5 7 (s , 1 H) , 7 . 6 5 (d , J = 7 . 8 H z , 2 H) 。 20

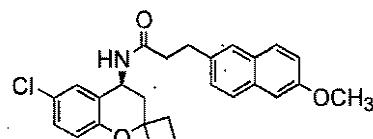
【0275】

(実施例75)

N - [4 S - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) プロパンアミド : 30

【0276】

【化81】



表題化合物は、中間体 9 (1 5 0 m g 、 0 . 6 7 4 m m o l) および 3 - (4 - メトキシ - 2 - ナフチル) プロパン酸 (1 7 0 m g 、 0 . 7 4 1 m m o l) から、ジクロロメタン (1 0 m l) 中にて E D C I . H C l (1 9 3 m g 、 1 . 0 1 7 m m o l) 、 H O B t (1 5 4 m g 、 1 . 0 1 1 m m o l) およびトリエチルアミン (2 8 1 μ l 、 2 . 0 2 2 m m o l) の存在下、実施例 1 に記載のとおりに調製して、 1 2 7 m g の生成物を白色の固体として得た。 I R (K B r) 3 2 9 3 , 2 9 5 6 , 1 6 3 1 , 1 4 6 5 , 1 1 2 0 , 7 7 6 c m ⁻¹ ; ¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 40

1 1 2 0 , 7 7 6 c m ⁻¹ ; ¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 50

1.42 - 1.50 (m, 1H), 1.80 - 1.86 (m, 2H), 2.06 - 2.20 (m, 4H), 2.54 - 2.68 (m, 2H), 3.15 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 2H); ESI-MS (m/z) 542.38 (M + H)⁺。

【0277】

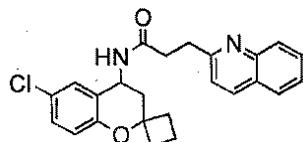
10

(実施例76)

N - (6 - クロロ - 3,4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2,1' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (キノリン - 2 - イル) プロパンアミド：

【0278】

【化82】



ステップ1：(2E) - N - (6 - クロロ - 3,4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2,1' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - キノリン - 2 - イルアクリルアミド：この化合物は、中間体2 (200 mg、0.894 mmol) および(2E) - 3 - キノリン - 2 - イルアクリル酸 (213 mg、1.073 mmol) から、ジクロロメタン (10 ml) 中にて EDC I . HCl (257 mg、1.342 mmol)、HOBT (205 mg、1.342 mmol) およびトリエチルアミン (248 μl、2.684 mmol) の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、167 mg の生成物を白色の固体として得た。¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.69 - 1.92 (m, 3H), 2.04 - 2.16 (m, 3H), 2.27 - 2.41 (m, 2H), 5.20 (q, J = 10.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.10 - 7.20 (m, 2H), 7.27 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 - 7.77 (m, 2H), 7.92 - 7.99 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H)。

20

30

【0279】

30

ステップ2：N - (6 - クロロ - 3,4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2,1' - シクロブタン] - 4 - イル) - 3 - (キノリン - 2 - イル) プロパンアミド：ステップ1の中間体 (150 mg、0.388 mmol) を、p a a r 装置において、酢酸エチル (25 ml) 中 10% Pd / C (50 mg) を使用し、窒素中にて 50 psi の圧力で 2 時間かけて還元した。反応混合物をセライト床で濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗製の化合物を得、これを、1% のメタノールクロロホルム溶液を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、121 mg の生成物を白色の固体として得た。¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.64 - 1.77 (m, 3H), 2.00 - 2.07 (m, 3H), 2.19 - 2.28 (m, 2H), 2.67 - 2.82 (m, 2H), 3.17 - 3.26 (m, 2H), 5.02 (br s, 1H), 6.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.54 (m, 2H), 7.69 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H)。

40

50

50

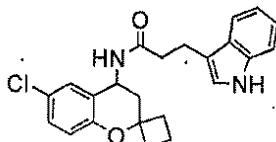
【0280】

(実施例77)

N-(6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-3-(1H-インドール-3-イル)-プロパンアミド:

【0281】

【化83】



10

表題化合物は、中間体2(200mg、0.894mmol)および3-(1H-インドール-3-イル)プロパン酸(187mg、0.988mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(258mg、1.345mmol)、HOBT(206mg、1.345mmol)およびトリエチルアミン(375μl、2.684mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、121mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr)3395, 2926, 1642, 1474, 1234, 748 cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃)1.78-1.96(m, 2H), 2.09-2.26(m, 6H), 2.63(t, J=6.3Hz, 2H), 3.17-3.21(m, 2H), 5.15(t, J=9.6Hz, 1H), 5.34(d, J=8.4Hz, 1H), 6.65(d, J=8.7Hz, 1H), 6.77(s, 1H), 6.99-7.14(m, 4H), 7.35(d, J=7.8Hz, 1H), 7.59(d, J=7.8Hz, 1H), 8.05(s, 1H); ESI-MS(m/z)395.63(M+H)⁺。

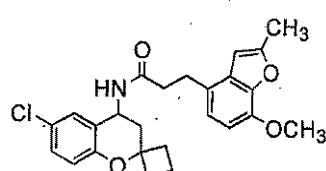
【0282】

(実施例78)

N-(6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-2-(2-メチル-1-ベンゾフラン-4-イル)-プロパンアミド:

【0283】

【化84】



30

表題化合物は、中間体2(200mg、0.896mmol)および3-(2-メチル-1-ベンゾフラン-4-イル)プロパン酸(209mg、0.896mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(256mg、1.345mmol)、HOBT(205mg、1.345mmol)およびトリエチルアミン(371μl、2.690mmol)の存在下、4時間かけて実施例1に記載のとおりに調製して、60mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr)3395, 2972, 1642, 1515, 1423, 1235, 775 cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃)1.41-1.61(m, 4H), 1.90-1.98(m, 4H), 2.46(s, 3H), 2.55-2.62(m, 2H), 3.96(s, 3H), 5.10-5.16(m, 1H), 5.26(d, J=8.4Hz, 2H), 6.40-6.46(m, 1H), 6.60-6.70(m, 3H), 6.83(s, 1H), 6.91(d, J=7.8Hz, 1H), 7.02(d, J=7.5Hz, 1H); ESI-MS(m/z)395.63(M+H)⁺。

40

50

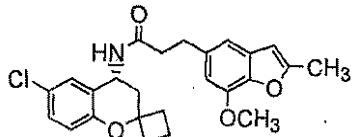
【0284】

(実施例79)

N-[(4R) - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1' - シクロブタン] - 4 - イル] - 3 - (7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル) プロパンアミド :

【0285】

【化85】



10

表題化合物は、中間体8(200mg、0.894mmol)および3-(7-メトキシ-2-メチル-1-ベンゾフラン-4-イル)プロパン酸(252mg、1.078mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(258mg、1.345mmol)、HOBT(206mg、1.345mmol)およびトリエチルアミン(375μl、2.684mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、231mgの生成物を白色の固体として得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.47 - 1.55(m, 1H), 1.63 - 1.74(m, 2H), 1.84 - 1.99(m, 5H), 2.09 - 2.18(s, 3H), 2.52 - 2.57(m, 2H), 3.11 - 3.16(m, 2H), 3.95(s, 3H), 5.14(q, J = 9.3Hz, 1H), 5.30(d, J = 7.8Hz, 1H), 6.42(s, 1H), 6.64 - 6.68(m, 2H), 6.83(s, 1H), 6.91(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.02(dd, J = 2.4, 6.9Hz, 1H)。

20

【0286】

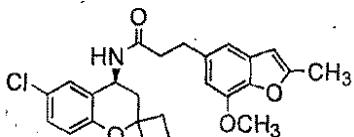
(実施例80)

N-[(4S) - 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1' - シクロブタン] - 4 - イル] - 3 - (7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル) プロパンアミド :

30

【0287】

【化86】



表題化合物は、中間体9(200mg、0.898mmol)および3-(7-メトキシ-2-メチル-1-ベンゾフラン-5-イル)プロパン酸(252mg、1.078mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(258mg、1.347mmol)、HOBT(206mg、1.347mmol)およびトリエチルアミン(375μl、2.698mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、199mgの生成物を白色の固体として得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.47 - 1.55(m, 1H), 1.63 - 1.74(m, 2H), 1.84 - 1.99(m, 5H), 2.09 - 2.18(s, 3H), 2.52 - 2.57(m, 2H), 3.11 - 3.16(m, 2H), 3.95(s, 3H), 5.14(q, J = 9.3Hz, 1H), 5.30(d, J = 7.8Hz, 1H), 6.42(s, 1H), 6.64 - 6.68(m, 2H), 6.83(s, 1H), 6.91(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.02(dd, J = 2.4, 6.9Hz, 1H)。

40

50

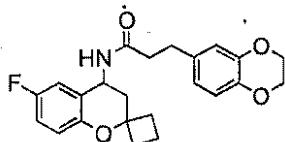
【0288】

(実施例81)

3-(1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)-N-(6-フルオロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロプロタン]-4-イル)プロパンアミド：

【0289】

【化87】



10

表題化合物は、中間体6(200mg、0.963mmol)および3-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)プロパン酸(187mg、0.963mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(276mg、1.441mmol)、HOBT(221mg、1.441mmol)およびトリエチルアミン(403μl、2.891mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、16mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr)3307, 2951, 1869, 1643, 1508, 1257, 1071, 817cm⁻¹;
¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆)1.13-1.23(m, 1H), 1.66-1.78(m, 3H), 2.04-2.13(m, 3H), 2.18-2.27(m, 2H), 2.42-2.49(m, 1H), 2.72-2.79(m, 2H), 4.17(s, 4H), 5.01(br s, 1H), 6.54(d, J=11.1Hz, 1H), 6.38-6.74(m, 4H), 6.93(t, J=8.1Hz, 1H), 8.25(d, J=8.4Hz, 1H); ESI-MS(m/z)396.66(M-H)⁻。

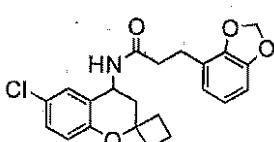
【0290】

(実施例82)

3-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-N-[6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロプロタン]-4-イル]プロパンアミド：

【0291】

【化88】



30

表題化合物は、中間体2(150mg、0.679mmol)および3-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)プロパン酸(169mg、0.892mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(192mg、1.005mmol)、HOBT(154mg、1.005mmol)およびトリエチルアミン(135μl、1.341mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、137mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr)3314, 2940, 1640, 1456, 1243, 1064cm⁻¹;
¹H NMR(300MHz, CDCl₃)1.63-1.72(m, 2H), 1.85-1.89(m, 1H), 2.04-2.17(m, 3H), 2.27-2.37(m, 2H), 2.58(t, J=6.9Hz, 2H), 2.96-3.02(m, 2H), 5.20(q, J=9.3Hz, 1H), 5.54(d, J=8.7Hz, 1H), 5.87(d, J=8.7Hz, 2H), 6.69-6.80(m, 4H), 6.92(s, 1H), 7.05(d, J=8.7Hz, 1H)。

40

50

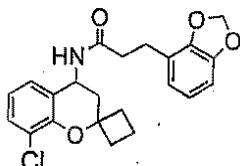
【0292】

(実施例83)

3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル) - N - (8 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2, 1' - シクロブタン] - 4 - イル) プロパンアミド：

【0293】

【化89】



10

表題化合物は、中間体1(150mg、0.679mmol)および3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル) プロパン酸(169mg、0.892mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にて EDCI · HCl(192mg、1.005mmol)、HOBT(154mg、1.005mmol)およびトリエチルアミン(135μl、1.341mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、56mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr) 3371, 2940, 1651, 1461, 1245, 1064, 934 cm⁻¹;¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.67 - 1.77(m, 2H), 1.90 - 1.95(m, 1H), 2.06 - 2.20(m, 3H), 2.32 - 2.47(m, 2H), 2.58(t, J = 7.5Hz, 2H), 2.96 - 3.02(m, 2H), 5.26(q, J = 9.3Hz, 1H), 5.55(d, J = 8.7Hz, 1H), 5.85(d, J = 13.8Hz, 2H), 6.66 - 6.80(m, 5H), 7.18(d, J = 6.9Hz, 1H); ESI-MS(m/z) 400.58(M+H)⁺。

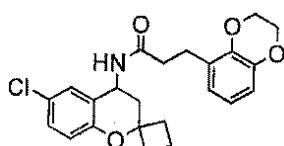
【0294】

(実施例84)

3 - (1, 4 - ベンゾジオキシン - 5 - イル) - N - (6 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2, 1' - シクロブタン] - 4 - イル) プロパンアミド：

【0295】

【化90】



30

表題化合物は、中間体2(200mg、0.769mmol)および3 - (2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 5 - イル) プロパン酸(191mg、0.923mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にて EDCI · HCl(221mg、1.153mmol)、HOBT(176mg、1.153mmol)およびトリエチルアミン(321μl、2.307mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、141mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr) 3276, 2935, 1639, 1474, 1262, 1094 cm⁻¹;¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.63 - 1.71(m, 3H), 1.89(brs, 1H), 2.13 - 2.27(m, 2H), 2.33 - 2.37(m, 2H), 2.57(t, J = 7.5Hz, 2H), 2.96(t, J = 6.9Hz, 2H), 4.19(d, J = 6.3Hz, 4H), 5.19(q, J = 8.7Hz, 1H), 5.62(d, J = 8.1Hz, 1H), 6.69 - 6.74(m, 4H), 6.95(s, 1H), 7.05(d, J = 8.1Hz, 1H); ESI-MS(m/z) 414.47(M+H)⁺

40

50

)⁺。

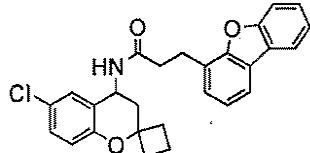
【0296】

(実施例85)

3-ジベンゾ[b, d]フラン-2-イル-N-[((4R)-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]アセトアミド:

【0297】

【化91】



10

表題化合物は、中間体2(200mg、0.896mmol)および3-ジベンゾ[b, d]フラン-4-イルプロパン酸(214mg、0.896mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(256mg、1.345mmol)、HOBT(205mg、1.345mmol)およびトリエチルアミン(371μl、2.690mmol)の存在下、4時間かけて実施例1に記載のとおりに調製して、215mgの生成物を白色の固体として得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃)

1.81-1.91(m, 3H), 2.08-2.13(m, 3H), 2.17-2.26(m, 2H), 2.72-2.79(m, 2H), 3.35-3.41(m, 2H), 5.16(q, J=9.3Hz, 1H), 5.44(d, J=8.7Hz, 1H), 6.63(d, J=8.7Hz, 1H), 6.82(s, 1H), 6.99(dd, J=6.3, 1.8Hz, 1H), 7.28-7.33(m, 3H), 7.42(t, J=6.9Hz, 1H), 7.53(d, J=8.7Hz, 1H), 7.82(d, J=6.3Hz, 1H), 7.91(d, J=8.7Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 446.29(M+H)⁺。

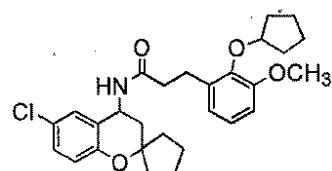
【0298】

(実施例86)

N-(6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロペンタン]-4-イル)-3-(2-シクロペンチルオキシ-3-メトキシ)プロパンアミド:

【0299】

【化92】



表題化合物は、中間体16(200mg、0.841mmol)および3-(2-シクロペンチルオキシ-3-メトキシフェニル)プロパン酸(266mg、1.009mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(241mg、1.261mmol)、HOBT(193mg、1.261mmol)およびトリエチルアミン(351μl、2.504mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、197mgの生成物を白色の固体として得た。IR(ニート)3276, 2959, 1642, 1475, 1262, 1082 cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.74-2.05(m, 18H), 2.56(t, J=6.3Hz, 2H), 3.79(s, 3H), 4.58(br s, 1H), 5.14(q, J=9.0Hz, 1H), 5.73(d, J=8.4Hz, 1H), 6.63(d, J=8.7Hz, 1H), 6.77(d, J=7.8Hz, 2

40

50

H) , 6.95 - 7.00 (m, 3H); E S I - M S (m/z) 484.64 (M)⁺。

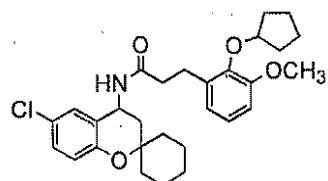
【0300】

(実施例87)

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1' - シクロヘキサン] - 4 - イル) - 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシ) フェニルプロパンアミド :

【0301】

【化93】



10

表題化合物は、中間体17 (209mg、0.833mmol) および3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシフェニル) プロパン酸 (200mg、0.758mmol) から、ジクロロメタン (10ml) 中にて E D C I . H C l (116mg、0.756mmol) 、 H O B t (218mg、1.137mmol) およびトリエチルアミン (316μl、2.274mmol) の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、250mgの生成物を白色の固体として得た。I R (KBr) 3269, 2935, 1644, 1475, 1261, 1080, 970 cm⁻¹; ¹H N M R (300MHz, CDCl₃) 1.29 - 1.51 (m, 5H), 1.70 - 1.78 (m, 8H), 2.02 - 2.08 (m, 5H), 2.56 - 2.62 (m, 4H), 2.96 (t, J = 6.0Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.85 (br s, 1H), 5.14 (q, J = 9.9Hz, 1H), 5.71 (d, J = 9.0Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.7Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.8Hz, 2H), 6.93 - 7.04 (m, 3H); E S I - M S (m/z) 498.06 (M)⁺。

20

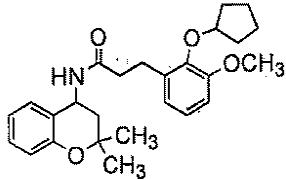
【0302】

(実施例88)

N - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル) - 3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシ) フェニルプロパンアミド :

【0303】

【化94】



30

表題化合物は、中間体18 (200mg、1.129mmol) および3 - (2 - シクロペンチルオキシ - 2 - メトキシフェニル) プロパン酸 (328mg、1.242mmol) から、ジクロロメタン (10ml) 中にて E D C I . H C l (324mg、1.671mmol) 、 H O B t (259mg、1.671mmol) およびトリエチルアミン (471μl、3.383mmol) の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、187mgの生成物を白色の固体として得た。¹H N M R (300MHz, CDCl₃) 1.27 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.48 - 1.79 (m, 8H), 2.02 - 2.10 (m, 1H), 2.55 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.92 - 2.99 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.80 (br s, 1H), 5.18 (q, J = 9.9Hz, 1H), 5.

40

50

6.7 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.70 - 6.80 (m, 5H), 6.94 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.2 Hz, 1H)。

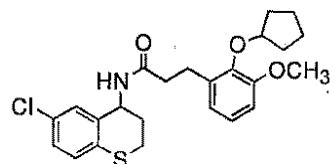
【0304】

(実施例89)

N-(6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-チオクロメン-4-イル)-4-(2-シクロペンチルオキシ-3-メトキシフェニル)プロパンアミド：

【0305】

【化95】



表題化合物は、中間体19(100mg、0.423mmol)および3-[2-(シクロペンチルオキシ)-3-メトキシフェニル]プロパン酸(134mg、0.508mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(121mg、0.635mmol)、HOBT(97mg、0.635mmol)およびトリエチルアミン(176μl、1.270mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、113mgの生成物を白色の固体として得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.57 - 1.80 (m, 8H), 1.90 - 1.96 (m, 1H), 2.12 - 2.18 (m, 1H), 2.50 - 2.56 (m, 2H), 2.75 - 2.85 (m, 2H), 2.90 - 2.98 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.82 (br s, 1H), 5.02 (br s, 1H), 5.92 (br s, 1H), 6.72 - 6.80 (m, 2H), 6.91 - 6.98 (m, 3H), 7.03 - 7.10 (m, 1H)。

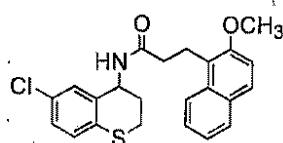
【0306】

(実施例90)

N-(6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-チオクロメン-4-イル)-3-(2-メトキシ-1-ナフチル)プロパンアミド：

【0307】

【化96】



表題化合物は、中間体19(100mg、0.423mmol)および3-(2-メトキシ-1-ナフチル)プロパン酸(146mg、0.508mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(121mg、0.635mmol)、HOBT(97mg、0.635mmol)およびトリエチルアミン(176μl、1.270mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、67mgの生成物を白色の固体として得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.79 - 1.87 (m, 1H), 2.07 - 2.14 (m, 1H), 2.52 - 2.70 (m, 4H), 3.38 - 3.45 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.97 (br s, 1H), 5.95 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.92 - 6.98 (m, 2H), 7.04 - 7.10 (m, 1H), 7.16 - 7.21 (m, 1H), 7.33 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H)。

10

20

30

40

50

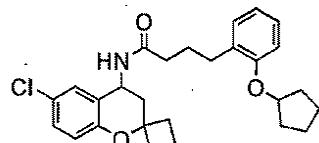
【0308】

(実施例91)

N-(6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-4-(2-シクロペンチルオキシ-フェニル)ブタンアミド：

【0309】

【化97】



10

表題化合物は、中間体2(150mg、0.579mmol)および4-(2-シクロペンチルオキシフェニル)ブタン酸(158mg、0.639mmol)から、ジクロロメタン(5ml)中にてEDCI.HCl(166mg、0.863mmol)、HOBT(133mg、0.863mmol)およびトリエチルアミン(241μl、2.043mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、153mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr)3300, 2943, 1646, 1474, 1238, 749 cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.70-2.00(m, 12H), 2.24-2.41(m, 7H), 2.64-2.70(m, 2H), 3.47(s, 1H), 4.75(br s, 1H), 5.25(d, J=6.0Hz, 1H), 5.50(d, J=6.9Hz, 1H), 6.71(d, J=8.4Hz, 1H), 6.79-6.85(m, 2H), 7.05-7.12(m, 4H); ESI-MS(m/z) 454.30(M)⁺。

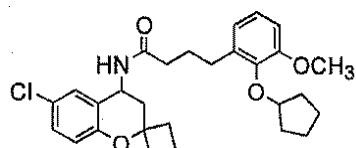
【0310】

(実施例92)

N-(6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-4-[2-(シクロペンチルオキシ)-3-メトキシフェニル]ブタンアミド：

【0311】

【化98】



30

表題化合物は、中間体2(200mg、0.772mmol)および4-(2-シクロペンチルオキシ-3-メトキシフェニル)ブタン酸(214mg、0.772mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(222mg、1.158mmol)、HOBT(118mg、0.772mmol)およびトリエチルアミン(273μl、2.702mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、210mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr)3019, 2970, 1665, 1475, 1215, 769 cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.70-1.80(m, 11H), 1.97-2.04(m, 2H), 2.14-2.20(m, 5H), 2.30-2.42(m, 2H), 2.71(t, J=6.9Hz, 2H), 3.81(s, 3H), 4.80(br s, 1H), 5.24(br s, 1H), 5.55(d, J=8.7Hz, 1H), 6.70-6.77(m, 3H), 6.94(t, J=7.2Hz, 1H), 7.06(d, J=9.9Hz, 2H); ESI-MS(m/z) 482.44(M-H)⁻。

40

50

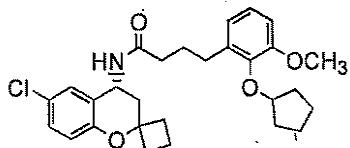
【0312】

(実施例93)

N-(4R)-6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル-4-(2-シクロペンチルオキシ-3-メトキシフェニル)ブタンアミド：

【0313】

【化99】



10

表題化合物は、中間体8(100mg、0.449mmol)および4-(2-シクロペンチルオキシ-3-メトキシフェニル)ブタン酸(124mg、0.449mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(129mg、0.672mmol)、HOBT(69mg、0.450mmol)およびトリエチルアミン(157μl、1.123mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、105mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr)3019, 2970, 1665, 1475, 1215, 769 cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.70-1.80(m, 11H), 1.97-2.04(m, 2H), 2.14-2.20(m, 5H), 2.30-2.42(m, 2H), 2.71(t, J=6.9Hz, 2H), 3.81(s, 3H), 4.80(br s, 1H), 5.24(br s, 1H), 5.55(d, J=8.7Hz, 1H), 6.70-6.77(m, 3H), 6.94(t, J=7.2Hz, 1H), 7.06(d, J=9.9Hz, 2H); ESI-MS(m/z) 482.44(M-H)⁻。

20

【0314】

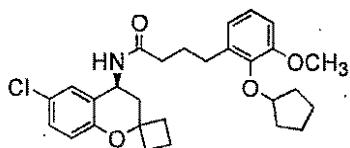
(実施例94)

N-{(4S)-6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル}-4-[(2-(シクロペンチルオキシ)-3-メトキシフェニル)ブタンアミド：

30

【0315】

【化100】



表題化合物は、中間体9(100mg、0.449mmol)および4-(2-シクロペンチルオキシ-3-メトキシフェニル)ブタン酸(132mg、0.474mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(129mg、0.672mmol)、HOBT(69mg、0.450mmol)およびトリエチルアミン(157μl、1.123mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、140mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr)3019, 2970, 1665, 1475, 1215, 769 cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.70-1.80(m, 11H), 1.97-2.04(m, 2H), 2.14-2.20(m, 5H), 2.30-2.42(m, 2H), 2.71(t, J=6.9Hz, 2H), 3.81(s, 3H), 4.80(br s, 1H), 5.24(br s, 1H), 5.55(d, J=8.7Hz, 1H), 6.70-6.77(m, 3H), 6.94(t, J=7.2Hz, 1H), 7.06(d, J=9.9Hz, 2H); ESI-MS(m/z) 482.44(M-H)⁻。

40

50

7.2 Hz, 1 H), 7.06 (d, J = 9.9 Hz, 2 H); ESI-
MS (m/z) 482.44 (M-H)⁺.

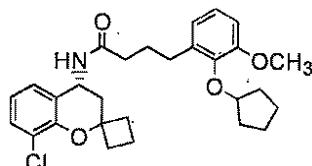
【0316】

(実施例95)

(4R)-N-(8-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-4-(2-シクロペンチルオキシ-3-メトキシフェニル)ブタンアミド:

【0317】

【化101】



10

表題化合物は、中間体3(150 mg、0.619 mmol)および4-(2-シクロペンチルオキシ-3-メトキシフェニル)ブタン酸(205 mg、0.739 mmol)から、ジクロロメタン(10 ml)中にてEDCI.HCl(193 mg、1.012 mmol)、HOBT(154 mg、1.012 mmol)およびトリエチルアミン(27.9 μl、2.043 mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、149 mgの生成物を白色の固体として得た。IR (KBr) 3315, 2945, 1642, 1438, 1244, 1040 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.57-1.70 (m, 10 H), 1.97-2.04 (m, 4 H), 2.14-2.20 (m, 4 H), 2.40-2.47 (m, 2 H), 2.66-2.72 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 4.79 (br s, 1 H), 5.28 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 5.56 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.66-6.77 (m, 3 H), 6.90-7.04 (m, 2 H), 7.14-7.20 (m, 1 H); ESI-MS (m/z) 484.26 (M)⁺.

20

【0318】

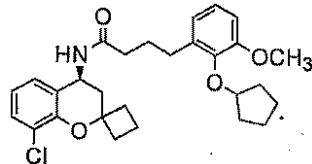
(実施例96)

(4S)-N-(8-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル)-4-(2-シクロペンチルオキシ-3-メトキシフェニル)ブタンアミド:

30

【0319】

【化102】



40

表題化合物は、中間体4(150 mg、0.619 mmol)および4-(2-シクロペンチルオキシ-3-メトキシフェニル)ブタン酸(205 mg、0.739 mmol)から、ジクロロメタン(10 ml)中にてEDCI.HCl(193 mg、1.012 mmol)、HOBT(154 mg、1.012 mmol)およびトリエチルアミン(27.9 μl、2.043 mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、153 mgの生成物を白色の固体として得た。IR (KBr) 3316, 2946, 1642, 1538, 1451, 1084 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.70-1.80 (m, 10 H), 1.97-2.04 (m, 4 H), 2.05-2.12 (m, 4 H), 2.39-2.49 (m, 2 H), 2.70 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 4.8

50

0 (br s, 1 H), 5.29 (q, J = 6.3 Hz, 1 H), 5.55 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.76 - 6.79 (m, 3 H), 6.91 - 7.05 (m, 4 H), 7.20 (s, 1 H); ESI-MS (m/z) 484.21 (M)⁺.

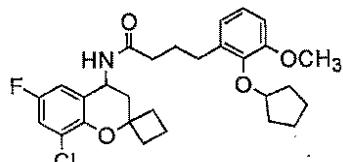
【0320】

(実施例97)

N - (8 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1' - シクロブタン] - 4 - イル) - 4 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシフェニル) ブタンアミド:

【0321】

【化103】



表題化合物は、中間体20 (200 mg、0.719 mmol) および4 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシフェニル) ブタン酸 (200 mg、0.719 mmol) から、ジクロロメタン (10 ml) 中にて EDCI · HCl (207 mg、1.079 mmol) 、HOBT (110 mg、0.719 mmol) およびトリエチルアミン (250 μl、1.798 mmol) の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、105 mg の生成物を白色の固体として得た。IR (KBr) 3313, 2956, 1645, 1463, 1214, 1083, 742 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.65 - 1.79 (m, 9 H), 1.99 - 2.05 (m, 4 H), 2.08 - 2.18 (m, 5 H), 2.38 - 2.43 (m, 2 H), 2.71 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 4.80 (br s, 1 H), 5.27 (q, J = 6.6 Hz, 1 H), 5.54 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.66 - 6.75 (m, 3 H), 6.91 - 6.96 (m, 2 H); ESI-MS (m/z) 500.38 (M - H)⁻。

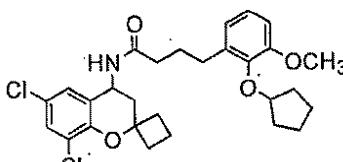
【0322】

(実施例98)

N - (6 , 8 - ジクロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1' - シクロブタン] - 4 - イル) - 4 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシフェニル) ブタンアミド:

【0323】

【化104】



表題化合物は、中間体13 (150 mg、0.511 mmol) および4 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシフェニル) ブタン酸 (142 mg、0.511 mmol) から、ジクロロメタン (10 ml) 中にて EDCI · HCl (147 mg、0.766 mmol) 、HOBT (78 mg、0.511 mmol) およびトリエチルアミン (178 μl、1.277 mmol) の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、105 mg の生成物を白色の固体として得た。IR (KBr) 3283, 2954, 1644, 1451, 1220, 1083 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.72 - 1.82 (m, 10 H), 1.97 - 2.01 (m, 5 H), 2.38 - 2.43 (m, 5 H), 2.71 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H); ESI-MS (m/z) 500.38 (M - H)⁻。

, 3 H), 2.12 - 2.20 (m, 5 H), 2.36 - 2.42 (m, 2 H),
 2.71 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 4.80 (br s, 1 H), 5.24 (q, J = 6.3 Hz, 1 H), 5.53 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.72 - 6.78 (m, 2 H), 6.91 - 6.96 (m, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H);
 E S I - M S (m/z) 518.17 (M) ⁺ .

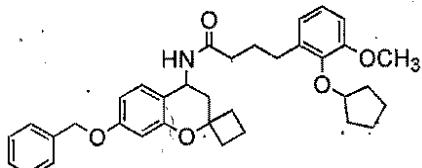
【 0 3 2 4 】

(实施例 9 9)

N - (7 - ベンジルオキシ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタ
ン] - 4 - イル) - 4 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシフェニル) ブタンア
ミド :

〔 0 3 2 5 〕

【化 1 0 5 】



表題化合物は、中間体 12 (200 mg、0.603 mmol) および 3- (2-シクロヘキサ-2,4-ジエン-1-オキシ-3-メトキシフェニル) プantan 酸 (167 mg、0.603 mmol) から、ジクロロメタン (10 ml) 中にて EDCI · HCl (173 mg、0.904 mmol) 、HOBT (138 mg、0.904 mmol) およびトリエチルアミン (335 μ l、2.413 mmol) の存在下、実施例 1 に記載のとおりに調製して、156 mg の生成物を白色の固体として得た。IR (KBr) 3254, 2960, 1639, 1269, 1134, 1019 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.68-1.81 (m, 11H), 1.97-2.02 (m, 4H), 2.18-2.25 (m, 4H), 2.32-2.37 (m, 2H), 2.69 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.79 (br s, 1H), 4.99 (s, 2H), 5.17 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.62-6.74 (m, 2H), 6.96-7.04 (m, 2H), 7.29-7.37 (m, 4H); ESI-MS (m/z) 554.40 (M-H)⁻。

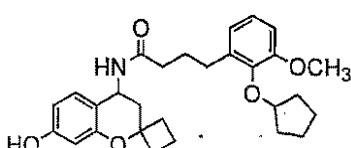
〔 0 3 2 6 〕

(实 施 例 1 0 0)

N - (7 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロプロタン] - 4 - イル) - 4 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシフェニル) ブタンアミド

[0 3 2 7]

【化 1 0 6 】



実施例 9 9 (1 0 0 m g 、 0 . 1 8 1 m m o l) の脱ベンジルを、メタノール (1 0 m l) 中 1 0 % P d / C (3 0 m g) によって、窒素中にて 5 0 p s i の圧力で 2 時間かけて実施例 1 7 ステップ 2 に記載のとおりに実施することによって表題化合物を調製し、5 3 m g の生成物を白色の固体として得た。 I R (K B r) 3 2 5 4 , 2 9 6 0 , 1 6 3 9 , 1 4 7 4 , 1 1 3 4 , 1 0 1 9 c m ⁻¹ ; ¹ H N M R (3 0 0 M

H z, C D C 1₃) 1.25 - 1.32 (m, 3 H), 1.62 - 1.72 (m, 4 H), 1.78 - 1.85 (m, 5 H), 1.94 - 1.99 (m, 2 H), 2.12 - 2.17 (m, 4 H), 2.26 - 2.35 (m, 2 H), 2.69 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 4.79 (br s, 1 H), 5.15 (q, J = 5.7 Hz, 1 H), 5.52 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.26 - 6.34 (m, 2 H), 6.72 - 6.76 (m, 2 H), 6.91 - 6.96 (m, 2 H); E S I - M S (m/z) 554.40 (M + H)⁺。

【0328】

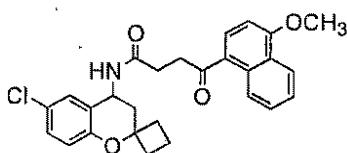
(実施例101)

10

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1' - シクロブタン] - 4 - イル) - 4 - o x o - 4 - (4 - メトキシ - ナフチル) ブタンアミド:

【0329】

【化107】



表題化合物は、中間体2 (250 mg、0.965 mmol) および4 - (4 - メトキシ - 1 - ナフチル) - 4 - オキソブタン酸 (274 mg、1.062 mmol) から、ジクロロメタン (10 ml) 中にて E D C I . H C l (277 mg、1.451 mmol) 、 H O B t (221 mg、1.459 mmol) およびトリエチルアミン (403 μ l、2.905 mmol) の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、311 mg の生成物を白色の固体として得た。 I R (K B r) 3204, 2972, 1632, 1523, 1230, 757 cm⁻¹; ¹ H N M R (300 MHz, C D C 1₃) 1.67 - 1.73 (m, 2 H), 2.06 - 2.31 (m, 6 H), 2.66 - 2.71 (m, 2 H), 3.31 - 3.39 (m, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 5.05 (br s, 1 H), 6.77 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.53 - 7.61 (m, 2 H), 8.20 - 8.28 (m, 2 H), 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.86 (d, J = 8.7 Hz, 1 H); E S I - M S (m/z) 464.17 (M + H)⁺。

20

【0330】

(実施例102)

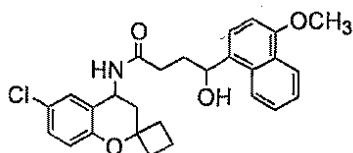
30

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1' - シクロブタン] - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メトキシナフチル) ブタンアミド:

【0331】

【化108】

40



表題化合物は、実施例101 (200 mg、0.431 mmol) を、テトラヒドロフラン (10 ml) およびメタノール (5 ml) 中にて水素化ホウ素ナトリウム (932 mg、0.864 mmol) を使用し、0 で3時間かけて還元することにより調製した。反応混合物を室温に温め、濃縮して、31 mg の生成物を白色の固体として得た。

¹ H N M R (300 MHz, C D C 1₃) 1.67 - 1.76 (m, 3 H), 2.

50

0.2 - 2.09 (m, 3H), 2.25 - 2.42 (m, 7H), 3.35 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H), 5.14 (br s, 1H), 5.36 (br s, 1H), 6.61 - 6.73 (m, 2H), 6.96 - 7.05 (m, 2H), 7.34 - 7.41 (m, 2H), 7.42 - 7.55 (m, 1H), 7.96 (br s, 1H), 8.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H)。

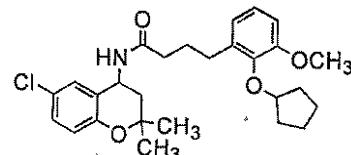
【0332】

(実施例103)

N - (6 - クロロ - 2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 4 - イル) - 4 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシ) フェニルブタンアミド：

【0333】

【化109】



表題化合物は、中間体21(200mg、0.941mmol)および4 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシフェニル)ブタン酸(261mg、0.941mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(270mg、1.411mmol)、HOBT(144mg、0.941mmol)およびトリエチルアミン(328μl、2.352mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、173mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr) 3302, 2958, 1645, 1475, 1261, 1085 cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.29 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.71 - 1.79 (m, 8H), 1.95 - 2.02 (m, 2H), 2.12 - 2.20 (m, 3H), 2.70 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.80 (br s, 1H), 5.25 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.67 - 6.77 (m, 3H), 6.90 - 6.97 (m, 1H), 7.05 - 7.13 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 472.32 (M + H)⁺。

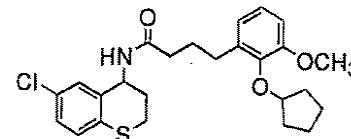
【0334】

(実施例104)

N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チオクロメン - 4 - イル) - 4 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシフェニル) - ブタンアミド：

【0335】

【化110】



表題化合物は、中間体19(100mg、0.423mmol)および4 - (2 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシフェニル)ブタン酸(141mg、0.508mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI.HCl(121mg、0.635mmol)、HOBT(97mg、0.635mmol)およびトリエチルアミン(176μl、1.270mmol)の存在下、実施例1に記載のとおりに調製して、87mgの生成物を白色の固体として得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.58 - 1.68 (m, 4H), 1.75 - 1.85 (m, 4H), 1.90 - 2.00 (m, 2H), 2.10 - 2.20 (m, 4H), 2.63 - 2.70 (m, 2H), 2.95 - 3.01 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.79 (s, 1H)。

10

20

30

40

50

b r s , 1 H) , 5.13 (b r s , 1 H) , 5.60 - 5.66 (m , 1 H) , 6.72 (d , J = 7.2 Hz , 2 H) , 6.92 (t , J = 7.8 Hz , 1 H) , 7.00 - 7.09 (m , 2 H) , 7.17 (s , 1 H) 。
 。

【0336】

薬理活性

本発明の実例となる実施例のTRPV3活性について、Toth, A.ら、Life Sciences (2003年)、第73巻、487~498頁に記載の手順の変法に従ってスクリーニングする。化合物のスクリーニングは、当業者に公知の他の方法および手順によって実施することもできる。そのようなスクリーニング法は、Hu, H-Z. ら、J. Biol. Chem. (2004年)、第279巻、35741~35748頁; Smith, G. Dら、Nature (2002年)、第418巻、186~190頁; およびPeier, A. M.ら、Science (2002年)、第296巻、2046~2049頁で見ることができる。
 10

【0337】

^{4 5} カルシウム取込みアッセイを使用したTRPV3アンタゴニストのスクリーニング:
 :

TRPV3受容体活性化の阻害を、2-APBによって誘導される細胞の放射性カルシウム取込みの阻害として追跡した。試験化合物をDMSOに溶解させて20mMの保存液を調製し、次いで、0.1%のBSAおよび1.8mMのCaCl₂を含有する単純(p1ain)培地を使用して希釈し、所望の濃度を得た。反応液中のDMSOの最終濃度は0.5% (v/v)とした。ヒトTRPV3を発現させるCHO細胞を、10%のFBS、1%のペニシリン-ストレプトマイシン溶液、400μg/mlのG-418を含有するF-12 DMEM培地において増殖させた。実験日にウェルあたり約50,000細胞となるように、アッセイの24時間前に細胞を96ウェルプレートに播種した。細胞を試験化合物で10分間かけて処理した後、最終濃度を500μMとした2-APBおよび5μCi/mlの^{4 5}Ca²⁺を4分間加えた。細胞を洗浄し、1%のTriton X-100、0.1%のデオキシコール酸塩、および0.1%のSDSを含有する緩衝液を使用して溶解させた。溶解産物中の放射能を、液体シンチラントを加えた後Packard Topcountで測定した。
 20

【0338】

濃度反応曲線は、試験アゴニストなしで得られた最大反応の%としてプロットした。IC₅₀値は、GraphPad PRISMソフトウェアを使用して、濃度反応曲線から非線形回帰分析によって算出した。

【0339】

調製した化合物を、上記アッセイ手順を使用して試験し、得られた結果を表2に示す。濃度1.0μMおよび10.0μMでの阻害パーセントと共に、選択した実施例のIC₅₀(nM)値を表に示す。

【0340】

化合物のIC₅₀(nM)値を表2に記載するが、「A」は500nM未満のIC₅₀値を指し、「B」は500.0~1000.0nMの範囲のIC₅₀値を指し、「C」は1000.01~2000.0nMの範囲のIC₅₀値を指し、「D」は2000.0nMより大きいIC₅₀値を指す。
 40

【0341】

【表2-1】

表2:本発明の化合物のin-vitroスクリーニング結果:

実施例番号	阻害パーセント		IC ₅₀ 値(nM)
	1.0 μM	10.0 μM	
実施例1	1.7	10.0	--
実施例2	12.0	79.0	D
実施例3	0.0	33.1	--
実施例4	37.2	66.2	--
実施例5	11.7	86.8	--
実施例6	35.3	89.0	--
実施例7	9.2	20.3	--
実施例8	3.8	22.5	--
実施例9	11.7	68.5	---
実施例10	13.7	92.4	--
実施例11	23.6	76.0	--
実施例12	-	-	B
実施例13	5.9	87.6	C
実施例14	9.8	78.8	--
実施例15	-	27.3	--
実施例16	0.0	35.2	--
実施例17	21.9	70.0	--
実施例18	36.1	72.3	--
実施例19	23.1	61.7	--
実施例20	19.3	50.9	--
実施例21	63.5	93.6	B
実施例22	35.3	72.1	--
実施例23	6.2	65.3	--
実施例24	26.9	89.9	C
実施例25	19.0	48.0	--
実施例26	29.4	46.1	--
実施例27	5.3	75.9	--
実施例28	58.0	84.3	--
実施例29	43.6	88.4	--
実施例30	46.8	80.6	--
実施例31	78.6	97.4	B
実施例32	24.8	43.9	--

10

20

30

【0 3 4 2】

【表2-2】

実施例33	13.5	33.9	--
実施例34	5.69	77.1	--
実施例35	44.8	97.6	--
実施例36	55.5	96.8	--
実施例37	46.3	95.7	B
実施例38	23.8	82.7	--

40

【0 3 4 3】

【表2-3】

実施例39	73.8	97.5	B
実施例40	6.8	93.5	--
実施例41	49.0	96.4	B
実施例42	47.2	95.1	B
実施例43	64.6	91.7	B
実施例44	50.8	88.8	--
実施例45	59.2	94.8	B
実施例46	53.2	99.7	B
実施例47	-	-	A
実施例48	-	-	B
実施例49	35.4	70.1	--
実施例50	52.8	77.6	B
実施例51	37.1	86.7	C
実施例52	39.6	92.5	--
実施例53	61.9	91.4	B
実施例54	36.2	63.6	--
実施例55	-	-	--
実施例56	57.5	87.5	--
実施例57	30.3	84.3	--
実施例58	61.7	98.7	--
実施例59	89.4	96.3	A
実施例60	1.2	0.0	--
実施例61	45.1	93.8	--
実施例62	13.5	82.2	--
実施例63	73.3	97.0	--
実施例64	37.6	95.4	--
実施例65	74.1	99.5	B
実施例66	44.6	92.3	--
実施例67	17.0	84.7	--
実施例68	70.6	91.0	B
実施例69	40.3	86.8	--
実施例70	66.1	91.2	B
実施例71	53.5	95.5	--
実施例72	60.3	93.3	B

10

20

30

40

【表2-4】

実施例73	61.3	83.3	B
実施例74	64.1	90.4	C
実施例75	46.6	90.4	--
実施例76	23.5	58.8	--
実施例77	39.4	81.8	--
実施例78	46.1	91.3	B
実施例79	51.5	95.5	--
実施例80	73.52	98.6	B
実施例81	29.1	54.8	--
実施例82	24.3	90.9	--
実施例83	11.0	83.2	--
実施例84	11.0	83.2	--
実施例85	76.9	90.4	A
実施例86	11.6	66.0	--
実施例87	26.7	67.3	--
実施例88	17.1	93.2	--
実施例89	38.0	87.3	--
実施例90	49.2	91.4	--
実施例91	51.0	82.5	--
実施例92	86.1	95.8	A
実施例93	72.8	94.2	B
実施例94	79.7	97.2	A
実施例95	71.8	96.5	B
実施例96	44.4	80.9	--
実施例97	60.0	90.3	C
実施例98	36.9	69.5	--
実施例99	19.9	19.6	--
実施例100	19.4	87.0	--
実施例101	26.5	63.2	--
実施例102	26.6	42.8	--
実施例103	69.4	96.4	B
実施例104	51.3	92.5	--

10

20

30

40

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 31/405 (2006.01)	A 6 1 K 31/405	
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12	
A 6 1 K 31/423 (2006.01)	A 6 1 K 31/423	
A 6 1 K 31/4433 (2006.01)	A 6 1 K 31/4433	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/357 (2006.01)	A 6 1 K 31/357	
C 0 7 D 335/06 (2006.01)	C 0 7 D 335/06	
A 6 1 K 31/382 (2006.01)	A 6 1 K 31/382	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 13/10 (2006.01)	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 7/12 (2006.01)	A 6 1 P 7/12	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 21/02 (2006.01)	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 17/16 (2006.01)	A 6 1 P 17/16	
A 6 1 P 17/14 (2006.01)	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 13/08 (2006.01)	A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 1/08 (2006.01)	A 6 1 P 1/08	

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

(72) 発明者 リンガム ブイ エス, プラサダラオ
インド国 4 0 0 7 0 9 ナビ ムンバイ, マハラシュトラ, コパークハイラネ, セクタ

— 6 , プロット ナンバー 21 , エンケー スクエア コ - オペレイティブ ハウジング
ソサイエティー リミテッド , フラット ナンバー 101 エ-

(72)発明者 トーマス , アブラハム

インド国 400 705 ナビ ムンバイ , マハラシュトラ , サンパダ , セクター 9 ,
ミレニアム タワーズ , ビルディング ナンバー , エー - 6 , 11 ティーエイチ フロ
ア , フラット ナンバー 5

(72)発明者 ガーラット , ラキシミカント アトマラム

インド国 400601 サーネ (ウエスト) , マハラシュトラ , マジワダ , ポカーラン
ロード ナンバー - 2 , ティルパティ アパートメンツ , フラット ナンバー 203

(72)発明者 ウキルド , ディーパク ビッタル

インド国 412409 プーネ , マハラシュトラ , プーネ ディストリクト , ジャナール
タルカ , ディンゴアー (ポスト オフィス)

(72)発明者 ファタンギャレ , シャンタラム カシナス

インド国 410210 ナビ ムンバイ , マハラシュトラ , カルガール , セクター - 15
, ビー - 7 / 13 , ガールカル , アカンシャ コ - オペレイティブ ハウジング ソサイエ
ティー

(72)発明者 ミンデー , アジト シャンカール

インド国 410502 プーネ , マハラシュトラ , ディストリクト - プーネ , タルカ - ジ
ャナール , エー / ピー - イエネレ

(72)発明者 カイラトカール - ジヨシ , ニーリマ

インド国 400602 サーネ (ウエスト) , マハラシュトラ , パチパカーディ , ハリ
ニワス , バークティ マンディール ロード , デブプラヤグ シーエイチエス , シー - 10
1

(72)発明者 カッティージ , ビジャ ガナパティー

インド国 400607 サーネ (ウエスト) , マハラシュトラ , オフ ゴードバンダー ロ
ード , エウレカ , 101 , パトリパダ , ヒラナンダニ エステイト

F ターム(参考) 4C023 KA02

4C062 KK01

4C063 AA01 BB09 CC79 CC81 DD51 DD79 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BA08 BA13 BA15 BB01 BC14 BC17

BC29 BC68 GA02 GA07 GA08 GA09 MA01 MA04 NA14 ZA01

ZA03 ZA08 ZA12 ZA15 ZA22 ZA33 ZA34 ZA36 ZA39 ZA59

ZA66 ZA70 ZA71 ZA81 ZA84 ZA89 ZA92 ZA94 ZA96 ZB11

ZB13 ZC02 ZC35

【要約の続き】

