

(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 I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 311/96 (2006.01)	C 0 7 D 311/96 C S P	4 C 0 2 3
A 6 1 K 31/352 (2006.01)	A 6 1 K 31/352	4 C 0 6 2
C 0 7 D 409/12 (2006.01)	C 0 7 D 409/12	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/36 (2006.01)	A 6 1 K 31/36	4 C 0 8 6
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 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		

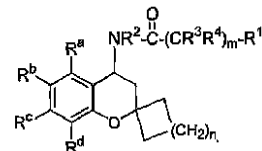
(21) 出願番号	特願2010-539048 (P2010-539048)	(71) 出願人	510168852
(86) (22) 出願日	平成20年12月16日 (2008. 12. 16)		グレンマーク ファーマシューティカルズ
(85) 翻訳文提出日	平成22年8月4日 (2010. 8. 4)		, エセ. アー.
(86) 国際出願番号	PCT/IN2008/000838		スイス国 ツェーハー 2300 ラ シ
(87) 国際公開番号	W02009/084034		ョーードーフォン, シュマン ド ラ
(87) 国際公開日	平成21年7月9日 (2009. 7. 9)		コンベタ 5
(31) 優先権主張番号	2481/MUM/2007	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成19年12月18日 (2007. 12. 18)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	インド (IN)	(74) 代理人	100062409
(31) 優先権主張番号	647/MUM/2008		弁理士 安村 高明
(32) 優先日	平成20年3月26日 (2008. 3. 26)	(74) 代理人	100113413
(33) 優先権主張国	インド (IN)		弁理士 森下 夏樹

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、一過性受容体電位パニロイド (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。



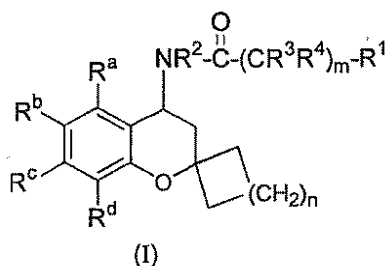
(f)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1 1 1】



10

の化合物、またはその類似体、互変異性体、レジオマー (regioomer)、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、 R^1 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、 $-S(O)_p R^a$ 、 $-NHS(O)_p R^a$ 、 $-O(CH_2)_m NR^a R^b$ 、 $-C(O)-R^a$ 、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、

20

30

R^2 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、

40

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、

「 m 」は、1 ~ 4 から選択される整数であり、

50

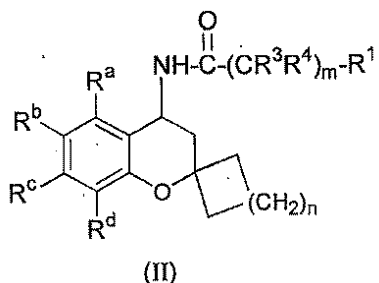
「 n 」は、0～3から選択される整数であり、
 「 p 」は、0～2から選択される整数であり、
 但し、 R^b は、 $-OR^e$ 、 $-NR^3R^4$ または $C(O)NR^3R^4$ から選択される基ではない、

化合物、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(II)：

【化112】



10

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、

20

R^1 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、 $-S(O)_pR^a$ 、 $-NHS(O)_pR^a$ 、 $-O(CH_2)_mNR^aR^b$ 、 $-C(O)-R^a$ 、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、

30

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、

40

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

50

、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。

【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。

20

【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。

【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。

40

【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 18 に記載の化合物。

【請求項 22】

アリールが部分的に芳香族である、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 23】

アリールがテトラヒドロナフタレンである、請求項 18 または 22 に記載の化合物。

【請求項 24】

ヘテロアリールが、一、二または三環式である、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 25】

単環式ヘテロアリールがピリジンである、請求項 18 または 24 に記載の化合物。

【請求項 26】

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 18 または 24 に記載の化合物。

【請求項 27】

三環式ヘテロアリールがジベンゾフランである、請求項 18 または 24 に記載の化合物。

【請求項 28】

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 18、19 または 21 に記載の化合物。

【請求項 29】

ハロゲンが、F、Cl、Br または I である、請求項 28 に記載の化合物。

【請求項 30】

アルキルがメチルである、請求項 28 に記載の化合物。

【請求項 31】

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 28 に記載の化合物。

【請求項 32】

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 28 に記載の化合物。

【請求項 33】

部分的に置換されたハロアルコキシが OCH_2F である、請求項 32 に記載の化合物。

【請求項 34】

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 28 に記載の化合物。

【請求項 35】

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 28 に記載の化合物。

【請求項 36】

ヘテロアリールがピリジンである、請求項 28 に記載の化合物。

【請求項 37】

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 28 に記載の化合物。

【請求項 38】

アルキルスルホニルアミノが $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ または $\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である、請求項 28 に記載の化合物。

【請求項 39】

アルキルアミノアルコキシが $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ である、請求項 28 に記載の化合物。

【請求項 40】

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)、

10

20

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 - (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 - [(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

ド (化合物番号 22)、
 2 - (1, 3 - ベンゾジオキサール - 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 2
 3)、
 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 - [(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) 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 - [(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) 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 - [(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 - (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 - [(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 - (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 - [(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 - (4 - メトキシ) - 1 - ナフチルプロパンアミド (化合物番
 号 31)、
 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) フェニルプロパンアミド (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
 (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 3
 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) - 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
 - 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 (化合物

10

20

30

40

50

番号 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 - 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 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 - 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 45)、

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

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 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)、

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 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 - (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 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 - 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 65)、

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 66)、

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 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 (化合物番号 68)、

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 (化合物番号 69)、

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 (化合物番号 70)、

(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 (化合物番号 71)、

(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 72)、

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 73)、
 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 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) プロパンアミド (化合物番号 74)、
 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 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) プロパンアミド (化合物番号 75)、
 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 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 - (1H - インドール - 3 - イル) プロパンアミド (化合物番号 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) - 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 78)、
 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 (化合物番号 79)、
 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 (化合物番号 80)、
 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 - [(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 (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 - 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 (化合物番号 88)、
 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 (化合物番号 89)、
 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 (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-(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(化合物番号93)、
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(化合物番号94)、
(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(化合物番号95)、
(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(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)、
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-オキソ-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)、および
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)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。

10

20

30

40

【請求項41】

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40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42】

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41に記載の医薬組成物。

【請求項43】

その必要のある対象において、パ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。

50

【請求項 4 4】

前記パ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 4 3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、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 4 3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 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。

20

【請求項 4 7】

前記疼痛が急性痛である、請求項 4 6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 4 6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 4 6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 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。

【請求項 5 1】

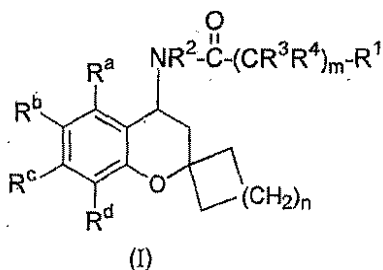
その必要のある対象における炎症の治療方法であって、該対象に、請求項 1 から 4 0 のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を投与することを含む方法。

30

【請求項 5 2】

式（I）：

【化 1 1 3】



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、 $-S(O)_p R^a$ 、 $-NHS(O)_p R^a$ 、 $-O(CH_2)_m NR^a R^b$ 、 $-C(O)-R^a$ 、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、

R^2 は、水素であり、

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、

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、

「 m 」は、1～4から選択される整数であり、

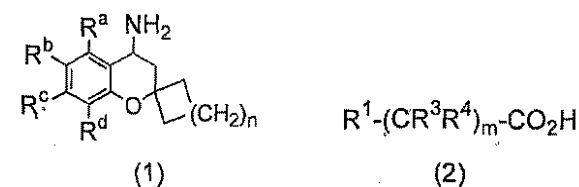
「 n 」は、0～3から選択される整数であり、

「 p 」は、0～2から選択される整数であり、

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

式(1)の化合物と式(2)の化合物：

【化114】



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。

【請求項53】

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(HOBT)、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)、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54】

適切な溶媒がジクロロメタンである、請求項52に記載のプロセス。

【請求項55】

塩基がトリエチルアミンである、請求項52に記載のプロセス。

【発明の詳細な説明】

【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、一過性受容体電位パニロイド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、パニロイドなどの）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しても、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のことができる特定の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】

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】

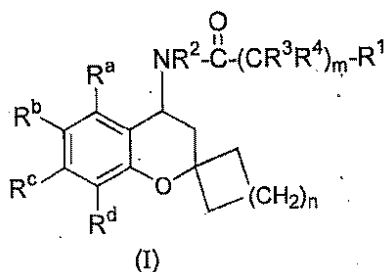
【0012】

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

の化合物に関し、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、 $-S(O)_p R^a$ 、 $-NHS(O)_p R^a$ 、 $-O(CH_2)_m NR^a R^b$ 、 $-C(O)-R^a$ 、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、

R^2 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、

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、

「 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、 R^1 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。

【 0 0 1 9 】

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。

【 0 0 2 0 】

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。

【 0 0 2 1 】

本発明の別の実施形態によれば、 R^3 および R^4 は水素である。

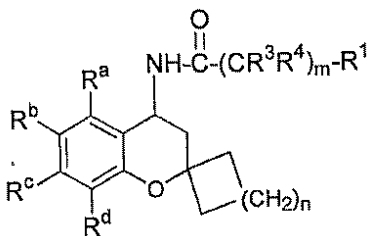
【 0 0 2 2 】

本発明の別の好ましい実施形態は、式（II）：

10

【 0 0 2 3 】

【 化 2 】



(II)

20

の化合物であり、式中、

R^1 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、 $-S(O)_p R^a$ 、 $-NHS(O)_p R^a$ 、 $-O(CH_2)_m NR^a R^b$ 、 $-C(O)-R^a$ 、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、

30

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、

40

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

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。

10

【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、 R^1 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、 R^1 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 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH(CH_3)_2$ ）、アルキルアミノアルコキシ（たとえば $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ ）、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。

20

【0028】

本発明の別の実施形態によれば、 R^1 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（ $OCHF_2$ ）からそれぞれ独立に選択され、「 m 」は、1、2または3である。

30

【0029】

本発明の別の実施形態によれば、 R^1 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、 R^1 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。

40

【0031】

本発明の別の実施形態によれば、 R^1 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、 R^1 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】

50

本発明の別の実施形態によれば、 R^1 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、 R^1 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 $-OR^e$ 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、 R^3 および R^4 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)、

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) - 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)、

40

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

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 - ベンゾジオキサール - 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 2
- 3) 、
- 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

- 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 31) 、
- 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 (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 (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 - 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 (化合物番号 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 - 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 - 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 45) 、
- 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-[(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(化合物番号47)、
 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(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)、
 (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-(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)、
 (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 - 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 - 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) - 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) 、

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 - オキソ - 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 - 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 103) 、

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 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、そ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のできる、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「 C_{1-6} 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、 $-OCH_3$ および $-OC_2H_5$ 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、 $-CH_2C_6H_5$ および $-C_2H_5C_6H_5$ を指す。

【0056】

用語「ヘテロシクリル」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もよい、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、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾフラニル、カルバゾリル、シンノニル、ジオキサラニル、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、フトラジニル、ピリジニル、プ

10

20

30

40

50

テリジニル、ブリニル、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 - オキサピペラジニル、2 - オキサピペリジニル、2 - オキサピロリジニル、2 - オキサアゼピニル、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、チエニル、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。

10

【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。

20

【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、 $-COOR^x$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-C(S)R^x$ 、 $-C(O)NR^xR^y$ 、 $-C(O)ONR^xR^y$ 、 $-NR^xC(ONR^yR^z)$ 、 $-N(R^x)SOR^y$ 、 $-N(R^x)SO_2R^y$ 、 $-(=N-N(R^x)R^y)$ 、 $-NR^xC(O)OR^y$ 、 $-NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(O)R^y$ 、 $-NR^xC(S)R^y$ 、 $-NR^xC(S)NR^yR^z$ 、 $-SONR^xR^y$ 、 $-SO_2NR^xR^y$ 、 $-OR^x$ 、 $-OR^xC(O)NR^yR^z$ 、 $-OR^xC(O)OR^y$ 、 $-OC(O)R^x$ 、 $-OC(O)NR^xR^y$ 、 $-R^xNR^yC(O)R^z$ 、 $-R^xOR^y$ 、 $-R^xC(O)OR^y$ 、 $-R^xC(O)NR^yR^z$ 、 $-R^xC(O)R^y$ 、 $-R^xOC(O)R^y$ 、 $-SR^x$ 、 $-SOR^x$ 、 $-SO_2R^x$ 、および $-ONO_2$ 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、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

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) を患い、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顕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、

(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。

【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。

【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。

【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

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。

【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。

20

【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(粉末またはベ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

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。

【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。

【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。

【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、

10

20

30

40

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】

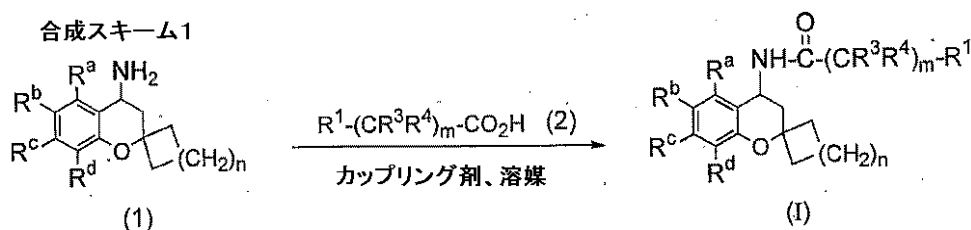
R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 n 、 m が上で規定したものであり、 R^2 がHである一般式(I)の化合物は、合成スキーム1に従って調製することができる。すなわち、式(1)のスピロ環式アミンを、式(2)のアリールで置換されたカルボン酸と結合させて、式(I)のアミドを生成する。アミド結合の形成は、公知の反応条件に従い、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)などの活性化剤および塩基の存在下、適切な溶媒中で、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)や1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDCI)などの適切な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

10

【0085】

【化3】

合成スキーム1



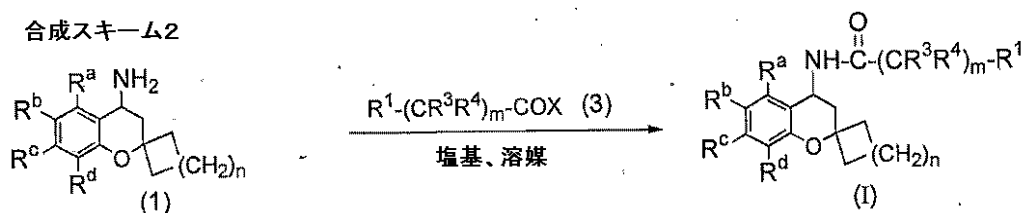
20

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】

合成スキーム2



30

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-トシルプロリンの両方の鏡像異性体は、Izumiyama, N.ら、Bull. Chem. Soc. Japan.(1953年)、第26巻、53~56頁に記載のと

40

50

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、756~758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頁に記載のとおり調製した。

10

【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。ピ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。

20

【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】

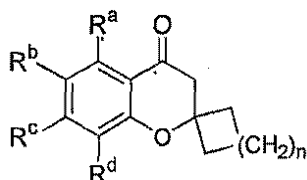
実験手順

3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-オン:

30

【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な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。

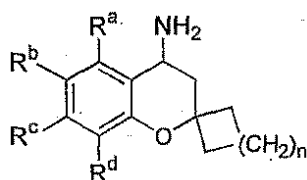
40

【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】



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、氷酢酸（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。塩の水懸濁液を、 K_2CO_3 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 K_2CO_3 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。

10

20

【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。

30

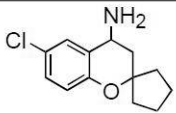
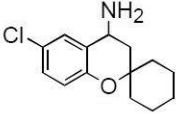
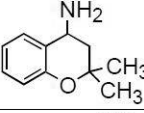

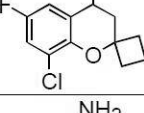
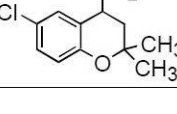
【００９７】

【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	$[\alpha]_D(\text{MeOH})$
中間体1		ラセミ体	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}$	-
中間体2		ラセミ体	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}$	-
中間体3		R-異性体	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}$	-6.63°
中間体4		S-異性体	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}$	$+6.30^\circ$
中間体5		ラセミ体	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}$	
中間体6		ラセミ体	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{FNO}$	-
中間体7		ラセミ体	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}$	-
中間体8		R-異性体	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}$	$+8.64^\circ$
中間体9		S-異性体	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}$	-8.19°
中間体10		ラセミ体	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}$	-
中間体11		ラセミ体	$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$	-
中間体12		ラセミ体	$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$	-
中間体13		ラセミ体	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}$	-
中間体14		ラセミ体	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClNO}$	-
中間体15		ラセミ体	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$	-

【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)。

30

【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)。

40

【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),

50

6.80 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (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: []_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), 7.28 (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: []_D = +6.30°, c = 1% (メタノール)。

10

【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)。

20

【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)。

30

【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)。

40

【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: []_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, CDCl_3) 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); HPLC: 主な鏡像体の保持時間: 27.26 分; e_e = 99.88 %; 比旋光度: $[\alpha]_D$ = - 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, CDCl_3) 1.59 - 1.78 (m, 2 H), 1.85 - 1.95 (m, 2 H), 2.00 - 2.10 (m, 2 H), 2.16 - 2.26 (m, 2 H), 2.33 - 2.40 (m, 1 H), 2.47 - 2.57 (m, 1 H), 3.99 - 4.05 (m, 1 H), 6.80 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 1 H)。

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, CDCl_3) 2.00 - 2.14 (m, 6 H), 2.25 - 2.40 (m, 2 H), 3.73 (br s, 2 H), 4.29 (t, J = 6.9 Hz, 1 H), 5.03 - 5.12 (m, 2 H), 6.50 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 2 H), 7.07 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 5 H)。

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, CDCl_3) 1.64 - 1.71 (m, 1 H), 1.84 - 1.91 (m, 3 H), 2.10 - 2.18 (m, 2 H), 2.26 - 2.34 (m, 1 H), 4.45 (br s, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 6.45 (s, 1 H), 6.62 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.26 - 7.37 (m, 5 H), 8.69 (br s, 3 H)。

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, 1153, 865 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 1.74 - 1.90 (m, 3 H), 2.14 - 2.30 (m, 3 H), 2.50 - 2.57 (m, 2 H), 2.62 - 2.69 (m, 1 H), 4.65 - 4.71 (m, 1 H), 6.90 - 6.96 (m, 1 H), 7.43 (s, 2 H); 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)。

【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, CDCl_3) 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

(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, CDCl_3) 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, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.23 (dd $J = 2.1, 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.47 (s, 1H)。

【実施例】

【0120】

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。

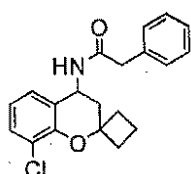
【0121】

(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】



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)、HOBt (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 \times 10 ml) で抽出し、有機層を合わせて水 (2 \times 30 ml)、ブライン (30 ml) で洗浄し、 Na_2SO_4 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, CDCl_3) 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, $J = 9.3 \text{ Hz}$, 1H), 5.48 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.72 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.27 - 7.35 (m, 6H); ESI-MS (m/z) 342.50 ($M+H$)⁺。

10

20

30

40

50

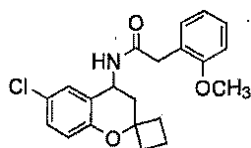
【 0 1 2 3 】

(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 :

【 0 1 2 4 】

【 化 8 】



10

表題化合物は、中間体 2 (200 mg、0.763 mmol) および 2 - メトキシフェニル酢酸 (190 mg、1.148 mmol) から、ジクロロメタン (10 ml) 中にて EDCI・HCl (219 mg、1.148 mmol)、HOBT (175 mg、1.148 mmol) およびトリエチルアミン (318 μ l、2.289 mmol) の存在下、6 時間かけて実施例 1 に記載のとおり調製して、206 mg の生成物を白色の固体として得た。IR (KBr) 3272, 2979, 1634, 1475, 1248, 753 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.65 - 1.74 (m, 2 H), 1.85 - 2.04 (m, 2 H), 2.12 - 2.20 (m, 2 H), 2.24 - 2.38 (m, 2 H), 3.62 (q, J = 14.7 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 5.19 (q, J = 9.3 Hz, 1 H), 5.78 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.67 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.87 - 6.94 (m, 3 H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.26 - 7.30 (m, 2 H); ESI - MS (m/z) 372.50 (M + H)⁺.

20

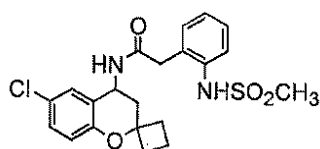
【 0 1 2 5 】

(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 :

【 0 1 2 6 】

【 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 (500 mg、1.923 mmol) および 2 - ニトロフェニル酢酸 (348 mg、1.923 mmol) から、ジクロロメタン (10 ml) 中にて EDCI・HCl (191 mg、1.789 mmol)、HOBT (153 mg、1.789 mmol) およびトリエチルアミン (802 μ l、2.289 mmol) の存在下、6 時間かけて実施例 1 に記載のとおり調製して、550 mg の生成物を白色の固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.67 - 1.84 (m, 5 H), 2.10 - 2.18 (m, 2 H), 2.32 - 2.43 (m, 2 H), 3.91 (s, 2 H), 5.19 - 5.27 (m, 1 H), 5.92 - 5.98 (m, 1 H), 6.71 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 7.00 - 7.08 (m, 1 H), 7.45 - 7.53 (m, 2 H), 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 8.05 (d, J = 8.9 Hz, 1 H).

40

【 0 1 2 7 】

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 (200 mg , 0.512 mmol) をエタノール (5 ml) に溶かした十分に撹拌した溶液に、 NH_4Cl (276 mg , 5.102 mmol) を含有する水 (3 ml) を室温で加えた。反応混合物を同じ温度で 15 分間撹拌し、次いで 15 分間かけて 80 に加熱した。その同じ温度で鉄 (86 mg , 1.552 mmol) 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 ($2 \times 50 \text{ ml}$) 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 ($2 \times 30 \text{ ml}$) 、ブライン (30 ml) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を蒸発させて、150 mg 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 : ステップ 2 の中間体 (150 mg , 0.420 mmol) をジクロロメタン (5 ml) に溶かした十分に撹拌した溶液に、0 でピリジン (1 ml) を加えた。塩化メタンスルホニル (52 mg , 0.462 mmol) 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撹拌した。反応混合物を水 (20 ml) で希釈し、層を分離した。水層をクロロホルム ($2 \times 20 \text{ ml}$) で抽出し、有機層を合わせて水 ($2 \times 30 \text{ ml}$) 、ブライン (30 ml) で洗浄し、 Na_2SO_4 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、210 mg 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 (300 MHz , CDCl_3) 1.67 - 1.79 (m , 3 H) , 2.10 - 2.18 (m , 3 H) , 2.34 - 2.40 (m , 2 H) , 3.10 (s , 3 H) , 3.66 (d , J = 6.0 Hz , 2 H) , 5.16 (q , J = 6.9 Hz , 1 H) , 6.10 (d , J = 9.0 Hz , 1 H) , 6.72 (d , J = 8.7 Hz , 1 H) , 6.97 (s , 1 H) , 7.06 (d , J = 9.0 Hz , 1 H) , 7.17 (d , J = 7.5 Hz , 1 H) , 7.20 (s , 1 H) , 7.31 (t , J = 6.6 Hz , 1 H) , 7.49 (d , J = 8.4 Hz , 1 H) , 9.09 (s , 1 H) ; ESI - MS (m/z) 433.38 (M - H)⁻。

20

30

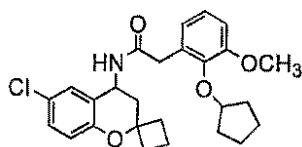
【 0129 】

(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 (10 ml) 中の中間体 2 (200 mg , 0.763 mmol) 、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 (283 mg , 1.153 mmol) から、EDCI・HCl (221 mg , 1.153 mmol) 、HOBt (178 mg , 1.153 mmol) およびトリエチルアミン (321 μl , 2.307 mmol) の存在下で、実施例 1 に記載のとおり調製して、236 mg 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 (30

50

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

【0131】

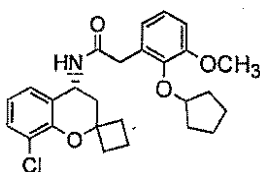
(実施例5)

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:

10

【0132】

【化11】



表題化合物は、中間体3(150mg、0.675mmol)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(167mg、0.675mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI・HCl(192mg、1.047mmol)、HOBT(154mg、1.047mmol)およびトリエチルアミン(275μl、2.008mmol)の存在下、5時間かけて実施例1に記載のとおり調製して、181mg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, 11H), 1.84 - 1.95 (m, 1H), 2.04 - 2.10 (m, 1H), 2.16 - 2.24 (m, 2H), 2.31 - 2.44 (m, 2H), 3.62 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.96 (br s, 1H), 5.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.79 - 6.88 (m, 2H), 6.96 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H); AP CI-MS (m/z) 454.72 (M-H)⁺。

20

30

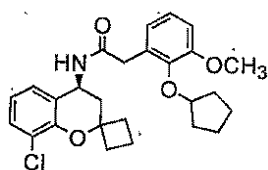
【0133】

(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(150mg、0.675mmol)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(167mg、0.675mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI・HCl(192mg、1.047mmol)、HOBT(154mg、1.047mmol)およびトリエチルアミン(275μ

40

50

1、2.008 mmol)の存在下、実施例1に記載のとおり調製して、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, CDCl_3) 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, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.96 (br s, 1H), 5.18 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.28 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.68 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.79 - 6.88 (m, 2H), 6.97 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H); AP CI - MS (m/z) 454.72 ($M - H$)⁻。 10

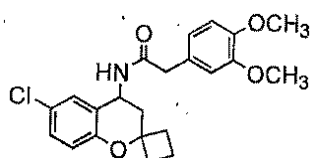
【0135】

(実施例7)

N-(6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-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, CDCl_3) 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, $J = 16.2 \text{ Hz}$, 2H), 3.85 (s, 6H), 5.23 (q, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 1H), 5.48 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.68 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.77 - 6.84 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H); ESI - MS (m/z) 401.27 (100%)。 30

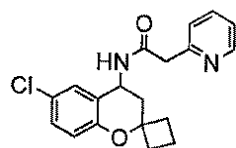
【0137】

(実施例8)

N-(6-クロロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-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)の存在下、実施例1に記載のとおり調製して、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, CDCl_3) 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, $J = 16.2 \text{ Hz}$, 2H), 3.85 (s, 6H), 5.23 (q, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 1H), 5.48 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.68 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.77 - 6.84 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H); ESI - MS (m/z) 401.27 (100%)。 50

o 1) およびトリエチルアミン (375 μ l、2.696 mmol) の存在下、実施例 1 に記載のとおり調製して、151 mg の生成物を白色の固体として得た。IR (KBr) 3272, 2936, 1644, 1477, 1265, 812 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 1.65 - 1.88 (m, 3H), 2.02 - 2.20 (m, 3H), 2.25 - 2.35 (m, 2H), 3.71 (q, J = 12.0 Hz, 2H), 5.00 - 5.15 (m, 1H), 6.73 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 - 7.20 (m, 2H), 7.22 - 7.30 (m, 1H), 7.70 - 7.80 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 343.21 ($M+H$) $^+$ 。

10

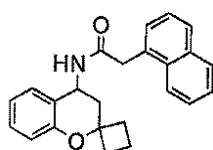
【0139】

(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:

【0140】

【化15】



20

表題化合物は、中間体 5 (150 mg、0.806 mmol) および 1 - ナフチル酢酸 (150 mg、0.806 mmol) から、ジクロロメタン (10 ml) 中にて EDCI \cdot HCl (230 mg、1.209 mmol)、HOBT (185 mg、1.209 mmol) およびトリエチルアミン (336 μ l、2.418 mmol) の存在下、3 時間かけて実施例 1 に記載のとおり調製して、151 mg の生成物を白色の固体として得た。IR (KBr) 3278, 2932, 1635, 1551, 1229, 771 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl $_3$) 1.50 - 1.60 (m, 2H), 1.70 - 1.80 (m, 2H), 2.05 - 2.13 (m, 3H), 2.25 (dd, J = 5.7, 13.5 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 5.18 - 5.24 (m, 1H), 5.35 - 5.42 (m, 1H), 6.58 - 6.70 (s, 3H), 7.00 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.39 (m, 2H), 7.48 - 7.59 (m, 2H), 7.70 - 7.77 (m, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H); APCI-MS (m/z) 358.36 ($M+H$) $^+$ 。

30

【0141】

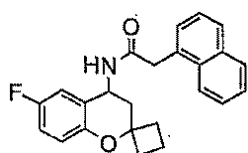
(実施例 10)

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

【0142】

【化16】



表題化合物は、中間体 6 (300 mg、1.611 mmol) および 1 - ナフチル酢酸 (400 mg、1.933 mmol) から、ジクロロメタン (10 ml) 中にて EDCI

50

・HCl (463 mg、2.455 mmol)、HOBt (246 mg、1.611 mmol) およびトリエチルアミン (926 μ l、4.835 mmol) の存在下、実施例1に記載のとおり調製して、310 mgの生成物を白色の固体として得た。IR (KBr) 3280, 2933, 1643, 1485, 1202, 795 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.44 - 1.54 (m, 2H), 1.75 - 1.80 (m, 2H), 2.02 - 2.10 (m, 3H), 2.13 - 2.26 (m, 1H), 4.11 (q, $J = 16.5 \text{ Hz}$, 2H), 5.19 (q, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.32 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.42 (dd, $J = 3.0, 6.3 \text{ Hz}$, 1H), 6.60 - 6.68 (m, 1H), 6.69 - 6.73 (m, 1H), 7.39 - 7.50 (m, 2H), 7.52 - 7.61 (m, 2H), 7.77 - 7.87 (m, 2H), 7.99 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H); ESI-MS (m/z) 376.32 ($M+H$)⁺。

10

【0143】

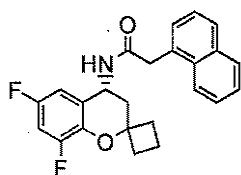
(実施例11)

N-[(4R)-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:

【0144】

【化17】

20



表題化合物は、中間体7 (95 mg、0.421 mmol) および1-ナフチル酢酸 (117 mg、0.632 mmol) から、ジクロロメタン (10 ml) 中にてEDCI・HCl (121 mg、0.632 mmol)、HOBt (96 mg、0.632 mmol) およびトリエチルアミン (176 μ l、1.265 mmol) の存在下、実施例1に記載のとおり調製して、91 mgの生成物をオフホワイトの固体として得た。IR (KBr) 3272, 2936, 1645, 1565, 1484, 1226, 794 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.59 - 1.61 (m, 2H), 1.77 - 1.87 (m, 2H), 2.10 - 2.18 (m, 2H), 2.24 - 2.30 (m, 2H), 4.12 (q, $J = 16.5 \text{ Hz}$, 2H), 5.16 - 5.24 (m, 1H), 5.30 - 5.36 (m, 1H), 6.22 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.55 - 6.62 (m, 1H), 7.39 - 7.44 (m, 2H), 7.54 - 7.61 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H); ESI-MS (m/z) 409.19 (M)⁺。

30

【0145】

40

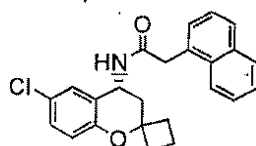
(実施例12)

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-(1-ナフチル)アセトアミド:

【0146】

【化18】

50



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 1 - ナフチル酢酸 (1 8 8 m g、1 . 0 1 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 1 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 に記載のとおり調製して、1 2 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 7 7 , 2 9 5 2 , 1 6 4 0 , 1 4 7 8 , 1 2 3 6 , 7 5 1 c m⁻¹; ¹H N M R (3 0 0 M H z , C D C l₃) 1 . 4 6 - 1 . 5 3 (m , 2 H) , 1 . 7 5 - 1 . 8 1 (m , 2 H) , 2 . 0 7 - 2 . 1 6 (m , 3 H) , 2 . 2 2 - 2 . 3 9 (m , 1 H) , 4 . 1 2 (q , J = 1 6 . 5 H z , 2 H) , 5 . 1 9 (q , J = 9 . 6 H z , 1 H) , 5 . 3 3 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 6 . 5 8 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) , 6 . 6 6 (s , 1 H) , 6 . 9 3 (d , J = 7 . 2 H z , 1 H) , 7 . 2 3 - 7 . 4 2 (m , 2 H) , 7 . 5 4 (t , J = 1 4 . 1 H z , 1 H) , 7 . 6 2 (t , J = 7 . 5 H z , 1 H) , 7 . 8 2 (d d , J = 8 . 4 , 1 0 . 2 H z , 2 H) , 7 . 9 9 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) ; E S I - M S (m / z) 3 9 2 . 4 9 (M + H)⁺。

10

【 0 1 4 7 】

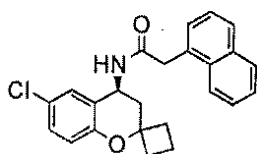
(実施例 1 3)

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] - 2 - (1 - ナフチル) - アセトアミド :

20

【 0 1 4 8 】

【 化 1 9 】



表題化合物は、中間体 9 (2 0 0 m g、0 . 8 9 6 m m o l) および 1 - ナフチル酢酸 (2 0 0 m g、1 . 0 7 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 7 m g、1 . 3 4 5 m m o l)、H O B t (2 0 6 m g、1 . 3 4 1 m m o l) およびトリエチルアミン (3 7 4 μ l、2 . 6 9 2 m m o l) の存在下、実施例 1 に記載のとおり調製して、1 6 9 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 4 2 , 1 6 4 2 , 1 4 7 3 , 1 2 6 6 , 7 7 6 c m⁻¹; ¹H N M R (3 0 0 M H z , C D C l₃) 1 . 4 5 - 1 . 5 3 (m , 2 H) , 1 . 7 4 - 1 . 8 2 (m , 2 H) , 2 . 0 6 - 2 . 1 2 (m , 3 H) , 2 . 1 4 - 2 . 2 8 (m , 1 H) , 4 . 1 1 (q , J = 1 6 . 5 H z , 2 H) , 5 . 1 9 (q , J = 9 . 6 H z , 1 H) , 5 . 3 3 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 6 . 5 7 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) , 6 . 6 6 (s , 1 H) , 6 . 9 3 (d , J = 6 . 3 H z , 1 H) , 7 . 3 9 - 7 . 4 3 (m , 2 H) , 7 . 5 1 (t , J = 6 . 9 H z , 1 H) , 7 . 6 1 (t , J = 6 . 9 H z , 1 H) , 7 . 7 0 (d d , J = 1 . 8 , 5 . 1 H z , 1 H) , 7 . 8 5 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 9 9 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) ; E S I - M S (m / z) 3 9 2 . 4 5 (M + H)⁺。

30

40

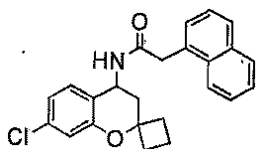
【 0 1 4 9 】

(実施例 1 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) - 2 - (1 - ナフチル) アセトアミド :

【 0 1 5 0 】

【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, CDCl_3) 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); AP CI - MS (m/z) 392.12 ($M+H$)⁺。

10

20

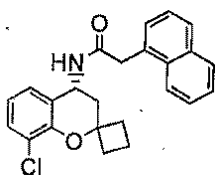
【0151】

(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】



30

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, CDCl_3) 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 ($M+H$)⁺。

40

【0153】

(実施例 16)

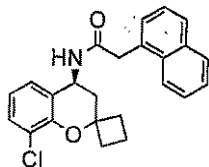
N - [(4S) - 8 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2, 1' - シクロブ

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 (150 mg、0.668 mmol) および1 - ナフチル酢酸 (149 mg、0.801 mmol) から、ジクロロメタン (10 ml) 中にてEDCI

10

.HCl (193 mg、1.008 mmol)、HOBT (154 mg、1.008 mmol) およびトリエチルアミン (279 μ l、2.004 mmol) の存在下、実施例1

に記載のとおり調製して、150 mg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 (300 MHz, CDCl_3) 1.61 - 1.79 (m, 5H)

, 2.10 - 2.30 (m, 3H), 4.08 (q, J = 16.5 Hz, 2H), 5.22 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 5.43 (d, J =

8.1 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),

7.35 - 7.42 (m, 2H), 7.48 - 7.60 (m, 2H), 7.77 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H),

20

7.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 392.63 ($M+H$)⁺.

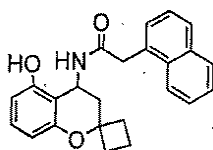
【0155】

(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】



30

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 (872 mg、2.954 mmol) および1 - ナフチル酢酸 (500 mg、2.685 mmol) から、ジクロロメタン (10 ml) 中にてEDCI.HCl (772 mg、4.027 mmol)、HOBT (411 mg、2.685 mmol) およびトリエチルアミン (1.123 ml、2.274 mmol) の存在下、実施例1に記載のと

40

おり調製して、420 mg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 (300 MHz, CDCl_3) 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); APPI-MS (m/z) 464.5 ($M+H$)⁺.

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 p s i 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, CDCl_3) 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 - 5.30 (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)⁺。

10

【0158】

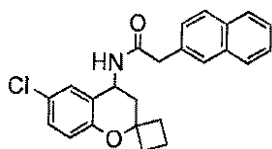
(実施例 18)

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：

20

【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, CDCl_3) 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), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 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)⁺。

30

40

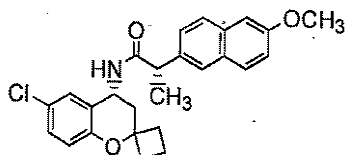
【0160】

(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 2 5】



表題化合物は、中間体 8 (200 mg、0.769 mmol) および (2S) - 2 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) プロパン酸 (213 mg、0.923 mmol) から、ジクロロメタン (10 ml) 中にて EDCI・HCl (221 mg、1.153 mmol)、HOBT (176 mg、1.153 mmol) およびトリエチルアミン (321 μ l、2.307 mmol) の存在下、実施例 1 に記載のとおり調製して、112 mg の生成物を白色の固体として得た。IR (KBr) 3351, 2938, 1652, 1518, 1482, 1261, 857 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 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, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 1H), 3.89 (s, 3H), 5.16 - 5.24 (m, 1H), 5.47 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.60 - 6.67 (m, 1H), 6.94 - 7.02 (m, 1H), 7.10 - 7.16 (m, 3H), 7.36 (dd, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 1.5 Hz, 1H), 7.64 - 7.72 (m, 3H); AP CI - MS (m/z) 436.29 ($M + H$)⁺。

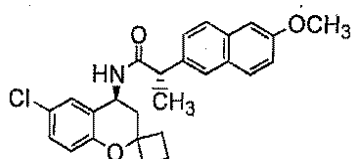
【0162】

(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' - シクロブタン] - 4 - イル] - 2 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) プロパンアミド:

【0163】

【化 2 6】



表題化合物は、中間体 9 (200 mg、0.769 mmol) および (2S) - 2 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) プロパン酸 (213 mg、0.923 mmol) から、ジクロロメタン (10 ml) 中にて EDCI・HCl (221 mg、1.153 mmol)、HOBT (176 mg、1.153 mmol) およびトリエチルアミン (321 μ l、2.307 mmol) の存在下、実施例 1 に記載のとおり調製して、103 mg の生成物を白色の固体として得た。IR (KBr) 3267, 2932, 1638, 1477, 1263, 814 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 1.65 (s, 3H), 1.68 - 1.74 (m, 2H), 1.84 - 1.90 (m, 1H), 2.13 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 3H), 2.27 - 2.37 (m, 2H), 3.74 (q, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 1H), 3.89 (s, 3H), 5.22 (d, $J = 9.9 \text{ Hz}$, 1H), 5.50 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.60 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.70 - 6.76 (m, 1H), 6.94 (dd, $J = 1.8$, 2.1 Hz, 1H), 7.10 - 7.16 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.67 - 7.76 (m, 3H); AP CI - MS (m/z) 436.37 ($M + H$)⁺。

【0164】

(実施例 21)

10

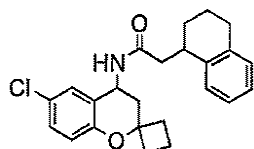
20

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 :
 【 0 1 6 5 】
 【 化 2 7 】



表題化合物は、中間体 2 (2 1 2 m g 、 0 . 9 5 1 m m o l) および 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル酢酸 (1 5 0 m g 、 0 . 7 9 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 2 7 m g 、 1 . 6 6 3 m m o l) 、 H O B t (1 2 1 m g 、 0 . 7 9 1 m m o l) およびトリエチルアミン (3 3 0 μ l 、 2 . 3 7 1 m m o l) の存在下、実施例 1 に記載のとおり調製して、1 5 4 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 5 , 1 6 3 7 , 1 4 7 4 , 1 2 6 3 , 8 1 8 cm^{-1} ; ^1H N M R (3 0 0 M H z , CDCl_3) 1 . 7 0 - 1 . 8 7 (m , 6 H) , 2 . 0 3 - 2 . 1 8 (m , 3 H) , 2 . 2 0 - 2 . 4 6 (m , 3 H) , 2 . 6 0 - 2 . 7 0 (m , 1 H) , 2 . 7 7 (b r s , 2 H) , 3 . 4 7 (b r s , 2 H) , 5 . 2 7 (q , J = 9 . 3 H z , 1 H) , 5 . 4 5 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 6 . 7 0 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) , 7 . 0 5 - 7 . 1 8 (m , 6 H) ; E S I - M S (m / z) 3 9 4 . 7 6 (M - H) ^{-} .

10

20

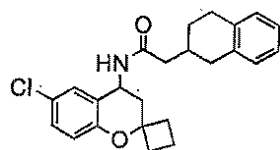
【 0 1 6 6 】

(実施例 2 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 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) アセトアミド :

【 0 1 6 7 】

【 化 2 8 】



30

表題化合物は、中間体 2 (2 1 8 m g 、 1 . 0 5 3 m m o l) および 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル酢酸 (2 0 0 m g 、 1 . 0 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 0 2 m g 、 1 . 5 8 5 m m o l) 、 H O B t (2 4 1 m g 、 1 . 5 8 5 m m o l) およびトリエチルアミン (4 3 9 μ l 、 3 . 1 6 5 m m o l) の存在下、実施例 1 に記載のとおり調製して、4 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 5 0 , 2 9 3 1 , 2 3 4 3 , 1 6 3 5 , 1 4 7 4 , 1 2 3 2 , 7 3 8 cm^{-1} ; ^1H N M R (3 0 0 M H z , CDCl_3) 1 . 6 7 - 1 . 8 2 (m , 3 H) , 1 . 8 3 - 1 . 9 5 (m , 2 H) , 2 . 2 1 - 2 . 2 9 (m , 3 H) , 2 . 3 0 - 2 . 3 9 (m , 4 H) , 2 . 4 8 - 2 . 5 9 (m , 1 H) , 2 . 8 5 - 2 . 9 6 (m , 3 H) , 5 . 3 2 (q , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 5 . 5 9 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 6 . 7 3 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 6 . 7 3 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 0 8 - 7 . 1 4 (m , 6 H) ; E S I - M S (m / z) 3 9 6 . 9 5 (M + H) ^{+} .

40

【 0 1 6 8 】

(実施例 2 3)

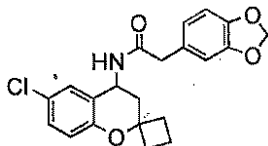
2 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ

50

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 6 9 】

【 化 2 9 】



表題化合物は、中間体 2 (2 0 0 m g、0 . 8 9 2 m m o l) および 1 , 3 - ベンゾジ
オキソール - 4 - イル酢酸 (1 6 1 m g、0 . 8 8 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 5 6 m g、1 . 3 4 3 m m o l)、H O B t (2
0 5 m g、1 . 3 4 3 m m o l) およびトリエチルアミン (3 6 6 μ l、2 . 6 8 3 m m
o l) の存在下、実施例 1 に記載のとおり調製して、1 2 5 m g の生成物を白色の固体
として得た。I R (K B r) 3 0 5 9 , 2 9 4 1 , 1 6 3 4 , 1 4 8 8 , 1
2 4 3 , 1 0 4 5 cm^{-1} ; ^1H N M R (3 0 0 M H z , CDCl_3)

10

1 . 6 3 - 1 . 7 2 (m , 2 H) , 1 . 8 3 - 1 . 8 9 (m , 1 H) , 2 . 0 0 -
2 . 0 7 (m , 1 H) , 2 . 1 2 - 2 . 1 8 (m , 2 H) , 2 . 2 5 - 2 . 3 8
(m , 2 H) , 3 . 5 5 (d , J = 2 . 4 H z , 2 H) , 5 . 2 1 (q ,
J = 9 . 9 H z , 1 H) , 5 . 4 9 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) ,
5 . 9 4 (s , 2 H) , 6 . 6 8 - 6 . 7 6 (m , 4 H) , 6 . 9 3 (s , 1 H
(m / z) 3 8 4 . 1 6 (M - H) $^+$ 。

20

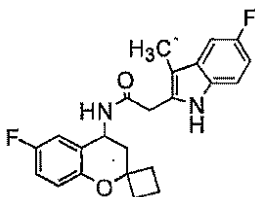
【 0 1 7 0 】

(実施例 2 4)

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 :

【 0 1 7 1 】

【 化 3 0 】



30

表題化合物は、中間体 6 (2 0 0 m g、0 . 9 6 3 m m o l) および (5 - フルオロ -
2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸 (2 0 0 m g、0 . 9 6 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 7 6 m g、1 . 1 4 5 m m
o l)、H O B t (2 2 1 m g、1 . 1 4 5 m m o l) およびトリエチルアミン (4 0 1
 μ l、3 . 0 0 3 m m o l) の存在下、実施例 1 に記載のとおり調製して、1 8 m g 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 , $\text{DMSO}-d_6$)

40

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

【 0 1 7 2 】

(実施例 2 5)

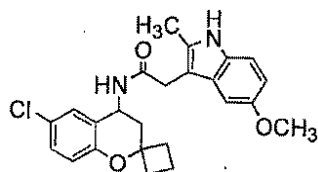
N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ[クロメン - 2 , 1' - シクロブタン] - 4

50

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

【0173】

【化31】



表題化合物は、中間体2(200mg、0.896mmol)および(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)酢酸(195mg、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(374μl、3.003mmol)の存在下、実施例1に記載のとおり調製して、35mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr) 3383, 2934, 2343, 1648, 1475, 1217, 820 cm⁻¹; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 1.50-1.65(m, 5H), 1.83-1.95(m, 3H), 2.40(s, 3H), 3.73(s, 3H), 3.82(s, 2H), 5.23(q, J = 9.6 Hz, 1H), 5.76(d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.62(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77(dd, J = 2.4, 6.6 Hz, 1H), 6.82-6.89(m, 2H), 6.98(dd, J = 2.1, 6.3 Hz, 1H), 7.14(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84(s, 1H); ESI-MS (m/z) 423.58 (M-H)⁻。

10

20

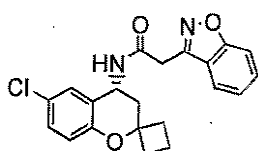
【0174】

(実施例26)

2-(1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル)-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)アセトアミド:

【0175】

【化32】



表題化合物は、中間体8(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(300 MHz, CDCl₃) 1.61-1.68(m, 1H), 1.77-1.87(m, 2H), 2.03-2.14(m, 3H), 2.29-2.38(m, 2H), 4.06(s, 2H), 5.24(q, J = 7.2 Hz, 1H), 6.34(d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.68(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92(s, 1H), 7.02(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.28-7.38(m, 1H), 7.57(s, 2H), 7.80(d, J = 7.8 Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 383.50 (M+H)⁺。

40

50

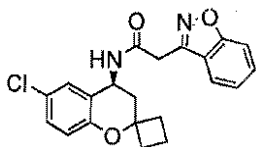
【 0 1 7 6 】

(実 施 例 2 7)

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 :

【 0 1 7 7 】

【 化 3 3 】



10

表題化合物は、中間体 9 (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 に記載のとおり調製して、176 mg の生成物を白色の固体として得た。IR (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 cm^{-1} ; ^1H NMR (3 0 0 M H z , CDCl_3)

20

1 . 6 0 - 1 . 6 7 (m , 1 H) , 1 . 7 9 - 1 . 8 7 (m , 2 H) , 2 . 0 5 - 2 . 1 8 (m , 3 H) , 2 . 2 9 - 2 . 3 8 (m , 2 H) , 4 . 0 5 (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) ^ + .

【 0 1 7 8 】

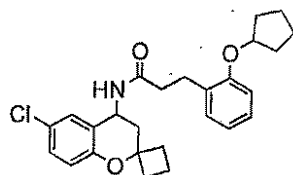
(実 施 例 2 8)

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 :

30

【 0 1 7 9 】

【 化 3 4 】



表題化合物は、中間体 2 (2 0 0 m g 、 0 . 7 7 9 m m o l) および 3 - [(2 - シクロペンチルオキシフェニル) プロパン酸 (1 8 1 m g 、 0 . 7 7 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 2 2 m g 、 1 . 1 5 2 m m o l) 、 H O B t (1 7 7 m g 、 1 . 1 5 2 m m o l) およびトリエチルアミン (4 2 7 μ l 、 3 . 1 1 6 m m o l) の存在下、実施例 1 に記載のとおり調製して、150 mg の生成物を白色の固体として得た。IR (K B r) 3 3 1 6 , 2 9 5 2 , 1 6 5 1 , 1 4 8 8 , 7 4 9 cm^{-1} ; ^1H NMR (3 0 0 M H z , CDCl_3) 1 . 5 8 - 1 . 6 5 (m , 3 H) , 1 . 7 2 - 1 . 8 7 (m , 8 H) , 2 . 0 2 - 2 . 1 2 (m , 3 H) , 2 . 2 6 - 2 . 3 6 (m , 2 H) , 2 . 5 6 (t , J = 6 . 9 H z , 2 H) , 2 . 9 5 (t , J = 7 . 5 H z , 2 H) , 4 . 7 2 (b r s , 1 H) , 5 . 1 5 (q , J = 8 . 7 H z , 1 H) , 5 . 5 9 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 6 . 6 9 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 6 . 8 0 - 6 . 8 8 (m , 3 H) , 7 . 0 4 (d d , J = 2 . 4 , 5 .

40

50

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

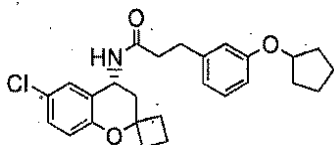
【0180】

(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:

【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), 2.97 (t, J = 6.6 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)⁺。

20

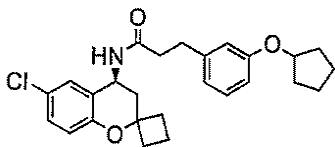
【0182】

(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:

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

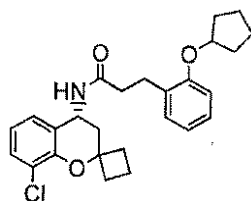
【0184】

(実施例31)

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-(4-メトキシ)-1-ナフチルプロパンアミド:

【0185】

【化37】



10

表題化合物は、中間体3(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(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 = 7.2 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 6.6 Hz, 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)⁺.

20

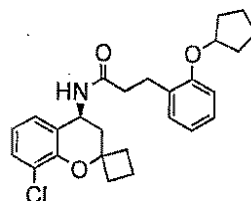
【0186】

(実施例32)

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フェニル)プロパンアミド:

【0187】

【化38】



40

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)中にてEDCI・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 = 7.2 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.72 (br s, 1H),

50

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】

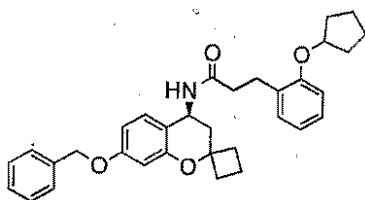
(実施例33)

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】

10



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)⁺.

20

30

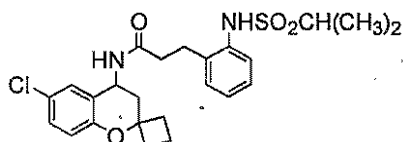
【0190】

(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】



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に記載のとおり調製して、125mgの生成物を白色の固体として得た。¹H N

50

MR (300 MHz, CDCl₃) 0.82 - 0.90 (m, 2H), 1.20 - 1.26 (m, 4H), 1.74 - 1.85 (m, 3H), 2.10 - 2.20 (m, 3H), 2.46 - 2.52 (m, 2H), 3.29 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.34 - 3.40 (m, 1H), 6.00 - 6.06 (m, 1H), 6.40 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 - 7.18 (m, 3H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 15.9 Hz, 1H)。

【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(110 mg、0.232 mmol)を、Paar装置において、酢酸エチル中5% Pd/C(30 mg)を使用し、圧力30 psi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13%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、51 mgの生成物を白色の固体として得た。IR (ニート) 3343, 2936, 1651, 1537, 1475, 1320, 1102, 756 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

20

1.40 - 1.50 (m, 5H), 1.56 - 1.62 (m, 2H), 1.65 - 1.71 (m, 2H), 1.85 - 1.91 (m, 1H), 2.10 - 2.20 (m, 3H), 2.27 - 2.33 (m, 2H), 2.60 - 2.68 (m, 2H), 3.04 - 3.12 (m, 2H), 3.32 - 3.38 (m, 1H), 5.15 (br s, 1H), 5.60 (br s, 1H), 6.66 - 6.72 (m, 2H), 7.03 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.12 - 7.20 (m, 2H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 477.95 (M)⁺。

【0193】

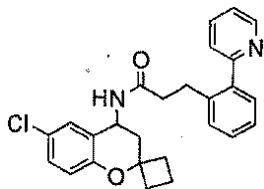
(実施例35)

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: (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-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(300 mg、1.153 mmol)および(2E)-3-(2-ピリジン-2-イルフェニル)アクリル酸(260 mg、1.153 mmol)から、ジクロロメタン(10 ml)中にてEDCI·HCl(332 mg、1.730 mmol)、HOBT(177 mg、1.153 mmol)およびトリエチルアミン(402 μl、2.884 mmol)の存在下、実施例1に記載のとおり調製して、400 mgの生成物を白色の固体として得た。IR (ニート) 3228, 2935, 1651, 1540, 1475, 1264, 759 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.80 - 1.90 (m, 2H), 2.08 - 2.20 (m, 4H), 2.35 - 2.49 (m, 2H), 3.46 (q, J =

40

50

7.2 Hz, 1H), 5.34 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.33 - 7.43 (m, 4H), 7.61 - 7.70 (m, 3H), 8.55 - 8.61 (m, 2H); 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(300mg、0.696)を、Parr装置において、メタノール中Pd/C(50mg)を使用し、圧力40psi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、231mg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, 2H), 1.81 - 1.89 (m, 1H), 1.92 - 2.04 (m, 3H), 2.07 - 2.14 (m, 4H), 3.01 (q, J = 4.2 Hz, 2H), 5.13 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.05 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.30 - 7.37 (m, 4H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.55 (s, 2H); ESI-MS (m/z) 433.48 (M+H)⁺.

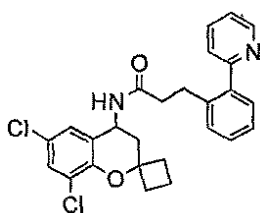
【0196】

(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(100mg、0.340mmol)および3-(2-ピリジン-2-イルフェニル)プロパン酸(85mg、0.374mmol)から、ジクロロメタン(5ml)中にてEDCI·HCl(97mg、0.509mmol)、HOBT(78mg、0.511mmol)およびトリエチルアミン(142μl、2.884mmol)の存在下、実施例1に記載のとおり調製して、59mg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, 4H), 1.98 - 2.07 (m, 2H), 2.22 - 2.39 (m, 4H), 2.76 - 2.84 (m, 2H), 4.90 - 5.05 (m, 1H), 6.83 (br s, 1H), 7.29 - 7.49 (m, 5H), 7.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 2H), 8.50 - 8.58 (m, 2H)。

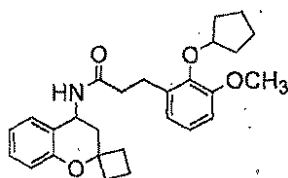
【0198】

(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:

【 0 1 9 9 】

【 化 4 3 】



表題化合物は、中間体 5 (1 1 3 m g 、 0 . 6 0 4 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 (1 5 0 m g 、 0 . 6 0 4 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 7 2 m g 、 0 . 9 0 6 m m o l) 、 H O B t (1 3 7 m g 、 0 . 9 0 6 m m o l) およびトリエチルアミン (2 4 9 μ l 、 1 . 8 3 5 m m o l) の存在下、実施例 1 に記載のとおり調製して、1 2 5 m g の生成物を白色の固体として得た。IR (K B r) 3 2 8 2 , 2 9 4 9 , 1 6 4 0 , 1 4 5 4 , 1 2 3 2 , 7 5 3 cm^{-1} ; ^1H NMR (3 0 0 M H z , CDCl_3) 1 . 6 8 - 1 . 7 8 (m , 1 1 H) , 2 . 0 5 - 2 . 1 5 (m , 3 H) , 2 . 2 8 - 2 . 3 9 (m , 2 H) , 2 . 5 5 (t , J = 6 . 6 H z , 2 H) , 2 . 9 8 (t , J = 6 . 6 H z , 2 H) , 3 . 7 9 (s , 3 H) , 4 . 8 5 (b r s , 1 H) , 5 . 1 9 (q , J = 6 . 9 H z , 1 H) , 5 . 6 4 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 6 . 7 3 - 6 . 8 0 (m , 5 H) , 6 . 9 5 (t , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 0 8 (t , J = 7 . 5 H z , 1 H) ; E S I - M S (m / z) 4 3 3 . 3 0 (M - H) ^ -

10

20

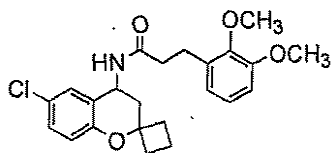
【 0 2 0 0 】

(実施例 3 8)

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 :

【 0 2 0 1 】

【 化 4 4 】



30

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 , 3 - ジメトキシフェニル) プロパン酸 (2 0 7 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 に記載のとおり調製して、2 4 6 m g の生成物を白色の固体として得た。IR (K B r) 3 0 5 1 , 2 9 4 2 , 1 6 4 2 , 1 4 7 5 , 1 2 6 3 , 7 5 0 cm^{-1} ; ^1H NMR (3 0 0 M H z , CDCl_3) 1 . 6 2 - 1 . 6 9 (m , 2 H) , 1 . 8 2 - 1 . 8 9 (m , 1 H) , 2 . 0 9 - 2 . 1 7 (m , 3 H) , 2 . 2 5 - 2 . 3 6 (m , 2 H) , 2 . 5 7 (t , J = 6 . 9 H z , 2 H) , 3 . 0 0 (t , J = 6 . 9 H z , 2 H) , 3 . 8 1 (s , 6 H) , 5 . 1 6 (q , J = 8 . 7 H z , 1 H) , 5 . 6 2 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 6 . 6 8 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 6 . 7 9 - 6 . 8 6 (m , 3 H) , 7 . 0 0 (q , J = 7 . 2 H z , 2 H) ; E S I - M S (m / z) 4 1 6 . 1 6 (M + H) ^ +

40

【 0 2 0 2 】

(実施例 3 9)

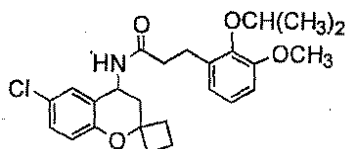
N - (6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4

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:

【0203】

【化45】



表題化合物は、中間体2(200mg、0.898mmol)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(235mg、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に記載のとおり調製して、157mgの生成物を白色の固体として得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.23(s, 6H), 1.87(br s, 2H), 2.13-2.26(m, 6H), 2.58(br s, 2H), 3.01(br s, 2H), 3.79(s, 3H), 4.49(br s, 1H), 5.15(br s, 1H), 5.84(br s, 1H), 6.67(d, J = 7.8Hz, 1H), 6.79-6.86(m, 3H), 6.97-7.04(m, 2H)。

10

20

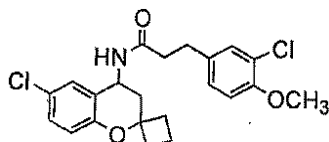
【0204】

(実施例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-(3-クロロ-4-メトキシ)フェニルプロパンアミド:

【0205】

【化46】



表題の化合物は、中間体2(200mg、0.763mmol)および3-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)プロパン酸(198mg、0.923mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI・HCl(221mg、1.153mmol)、HOBT(175mg、1.153mmol)およびトリエチルアミン(321μl、2.307mmol)の存在下、実施例1に記載のとおり調製して、136mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr) 3272, 2972, 1645, 1484, 1226, 794 cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.60-1.73(m, 1H), 1.85-1.91(m, 1H), 2.03-2.17(m, 3H), 2.22-2.32(m, 2H), 2.44-2.56(m, 2H), 2.91-2.96(m, 2H), 3.86(s, 3H), 5.22(q, J = 8.4Hz, 1H), 5.49(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.69(d, J = 8.7Hz, 1H), 6.83-6.90(m, 2H), 7.05(t, J = 7.8Hz, 2H), 7.21(s, 1H); ESI-MS (m/z) 456.38 (M+H)⁺。

30

40

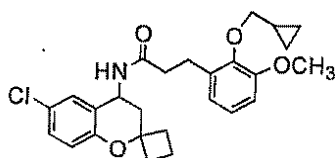
【0206】

(実施例41)

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:

【0207】

【化 4 7】



表題化合物は、中間体 2 (200 mg、0.769 mmol) 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 (232 mg、0.923 mmol)
 から、ジクロロメタン (10 ml) 中にて EDCI・HCl (221 mg、1.15
 3 mmol)、HOBT (176 mg、1.153 mmol) およびトリエチルアミン (10
 321 μ l、2.307 mmol) の存在下、実施例 1 に記載のとおり調製して、13
 4 mg の生成物を白色の固体として得た。IR (KBr) 3262, 2938,
 1641, 1476, 1263, 1082, 820 cm^{-1} ; ^1H NMR
 (300 MHz, CDCl_3) 0.26 (d, J = 4.8 Hz, 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 = 7.2 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.76 (s,
 3H), 3.80 (s, 2H), 5.15 (q, J = 12.0 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8
 20.7 Hz, 1H), 6.77 - 6.83 (m, 3H), 6.95 - 7.04 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 456.38 ($M+H$)⁺.

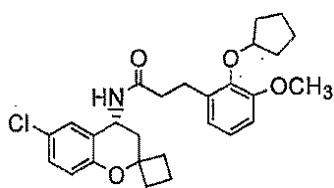
【0208】

(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:

【0209】

【化 4 8】



表題化合物は、中間体 8 (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 (213 mg、0.674 mmol)
 から、ジクロロメタン (10 ml) 中にて EDCI・HCl (193 mg、1.011
 mmol)、HOBT (154 mg、1.011 mmol) およびトリエチルアミン (2
 81 μ l、2.021 mmol) の存在下、実施例 1 に記載のとおり調製して、167
 mg の生成物を白色の固体として得た。IR (KBr) 3274, 2956,
 1643, 1475, 1263, 1079 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 M
 Hz, CDCl_3) 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 = 6.6 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.
 85 (br s, 1H), 5.14 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 5.
 78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz,
 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)

10

20

30

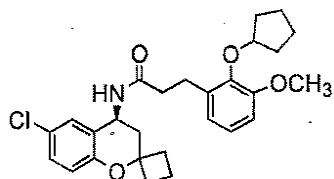
40

50

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 (1 5 0 m g 、 0 . 6 7 4 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 (1 9 5 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 1 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 に記載のとおり調製して、113 m g の生成物を白色の固体として得た。IR (K B r) 3 3 1 6 , 2 9 5 5 , 1 6 5 0 , 1 4 7 7 , 1 2 6 4 , 1 0 7 8 cm^{-1} ; ^1H NMR (3 0 0 M H z , CDCl_3) 1 . 6 8 - 1 . 7 2 (m , 8 H) , 1 . 7 4 - 1 . 8 2 (m , 6 H) , 2 . 2 2 - 2 . 3 9 (m , 2 H) , 2 . 5 4 - 2 . 5 9 (m , 2 H) , 2 . 9 7 (t , J = 7 . 5 H z , 2 H) , 3 . 8 0 (s , 3 H) , 4 . 8 5 (b r s , 1 H) , 5 . 1 4 (q , J = 6 . 3 H z , 1 H) , 5 . 7 6 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 6 . 6 7 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 6 . 7 7 - 6 . 8 4 (m , 3 H) , 6 . 9 4 - 7 . 0 0 (m , 2 H) ; E S I - M S (m / z) 4 7 0 . 4 2 (M) $^+$ 。

20

【 0 2 1 2 】

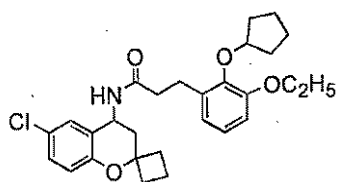
(実施例 4 4)

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 (1 5 0 m g 、 0 . 5 7 1 m m o l) 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 (1 7 7 m g 、 0 . 6 3 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 6 6 m g 、 0 . 8 6 3 m m o l) 、 H O B t (1 3 3 m g 、 0 . 8 6 3 m m o l) およびトリエチルアミン (2 4 1 μ l 、 1 . 7 3 4 m m o l) の存在下、実施例 1 に記載のとおり調製して、180 m g の生成物を白色の固体として得た。IR (K B r) 3 3 2 7 , 2 9 5 3 , 1 6 4 6 , 1 4 7 6 , 1 2 6 3 , 1 0 7 1 cm^{-1} ; ^1H NMR (3 0 0 M H z , CDCl_3) 1 . 3 9 - 1 . 4 6 (m , 4 H) , 1 . 6 4 - 1 . 8 1 (m , 1 0 H) , 2 . 0 6 - 2 . 1 6 (m , 3 H) , 2 . 2 2 - 2 . 3 2 (m , 2 H) , 2 . 5 7 (t , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 2 . 9 7 (t , J = 7 . 5 H z , 2 H) , 3 . 9 9 (q , J = 6 . 3 H z , 2 H) , 4 . 8 4 (b r s , 1 H) , 5 . 1 4 (q , J = 5 . 4 H z , 1 H) , 5 . 7 6 (d , J = 9 . 3 H z , 1 H) , 6 . 6 6 - 6 . 9 1 (m , 4 H) , 7 . 0 1 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H) ; E S I - M S (m / z) 4 8 4 . 2 8 (M) $^+$ 。

40

50

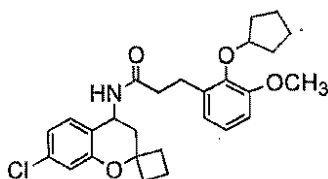
【 0 2 1 4 】

(実 施 例 4 5)

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 :

【 0 2 1 5 】

【 化 5 1 】



10

表題化合物は、中間体 10 (200 mg、0.769 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 (243 mg、0.923 mmol) から、ジクロロメタン (10 ml) 中にて EDCI・HCl (221 mg、1.543 mmol)、HOBT (176 mg、1.543 mmol) およびトリエチルアミン (321 μ l、2.307 mmol) の存在下、実施例 1 に記載のとおり調製して、121 mg の生成物を白色の固体として得た。IR (KBr) 3263, 2938, 1641, 1480, 1270, 1081, 966 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.59 - 1.77 (m, 10 H), 2.13 - 2.27 (m, 5 H), 2.57 (br s, 2 H), 2.97 (br s, 2 H), 3.47 (s, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 4.85 (br s, 1 H), 5.12 - 5.19 (m, 1 H), 5.69 - 5.77 (m, 1 H), 6.60 - 6.66 (m, 2 H), 6.74 - 6.79 (m, 3 H), 6.89 - 6.95 (m, 1 H); ESI - MS (m/z) 470.23 (M)⁺.

20

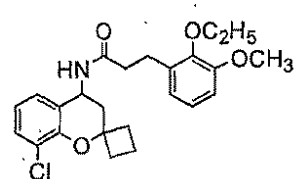
【 0 2 1 6 】

(実 施 例 4 6)

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 :

【 0 2 1 7 】

【 化 5 2 】



30

表題化合物は、中間体 1 (200 mg、0.893 mmol) および 3 - (2 - エトキシ - 3 - メトキシフェニル) プロパン酸 (240 mg、1.074 mmol) から、ジクロロメタン (10 ml) 中にて EDCI・HCl (257 mg、1.346 mmol)、HOBT (205 mg、1.346 mmol) およびトリエチルアミン (497 μ l、3.563 mmol) の存在下、実施例 1 に記載のとおり調製して、132 mg の生成物を白色の固体として得た。IR (KBr) 3263, 2936, 1649, 1451, 1243, 749 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.33 (t, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.63 - 1.74 (m, 2 H), 1.85 - 1.91 (m, 1 H), 2.03 - 2.17 (m, 3 H), 2.22 - 2.32 (m, 2 H), 2.40 - 2.50 (m, 2 H), 3.00 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 4.00 (q, J = 6.9 Hz, 2 H), 5.21 (q, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.65 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.63 - 6.70 (m, 2 H), 6.77 - 6.84 (m, 2 H), 6.88 - 6.97 (m, 1 H), 6.99 - 7.17 (m, 1 H); ESI - MS (m/z) 430.31 (M + H)⁺.

40

50

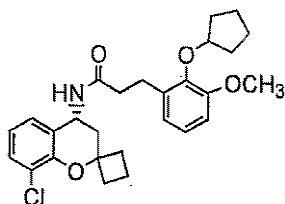
【0218】

(実施例47)

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 :

【0219】

【化53】



10

表題化合物は、中間体3 (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 (213 mg、0.824 mmol) から、THF (10 ml) 中にて EDCI・HCl (193 mg、1.511 mmol)、HOBT (154 mg、1.511 mmol) および トリエチルアミン (279 μ l、2.001 mmol) の存在下、実施例1に記載のとおり調製して、207 mg 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, CDCl_3) 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 = 6.9 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.85 (br s, 1H), 5.20 - 5.30 (m, 1H), 5.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.62 - 6.70 (m, 2H), 6.78 - 6.85 (m, 2H), 6.95 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 6.3 Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 470.58 (M)⁺。

20

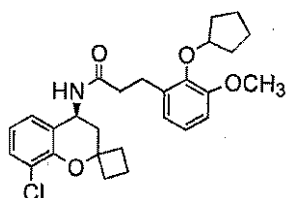
【0220】

(実施例48)

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 :

【0221】

【化54】



40

表題化合物は、中間体4 (150 mg、0.676 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 (212 mg、0.892 mmol) から、ジクロロメタン (10 ml) 中にて EDCI・HCl (193 mg、1.013 mmol)、HOBT (154 mg、1.013 mmol) および トリエチルアミン (203 μ l、2.107 mmol) の存在下、実施例1に記載のとおり調製して、141 mg の生成物を白色の固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 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 = 6.9 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3

50

. 79 (s, 3H), 4.85 (br s, 1H), 5.20 - 5.30 (m, 1H), 5.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.62 - 6.70 (m, 2H), 6.78 - 6.85 (m, 2H), 6.95 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 6.3 Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 470.68 (M)⁺。

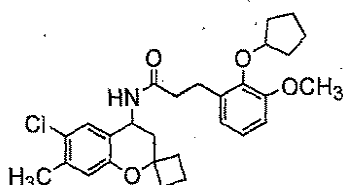
【0222】

(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:

【0223】

【化55】



表題化合物は、中間体14(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(222mg、0.841mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI・HCl(242mg、1.262mmol)、HOBT(129mg、0.841mmol)およびトリエチルアミン(351μl、2.524mmol)の存在下、実施例1に記載のとおり調製して、72mgの生成物を白色の固体として得た。IR(KBr) 3060, 2939, 1643, 1475, 1158, 1080, 882 cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 1.63 - 1.78 (m, 12H), 2.03 - 2.25 (m, 3H), 2.20 - 2.25 (m, 4H), 2.55 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.85 (br s, 1H), 5.14 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.78 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 484.61 (M)⁺。

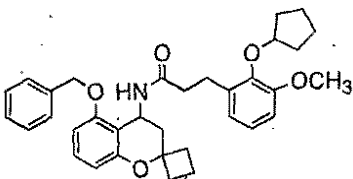
【0224】

(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:

【0225】

【化56】



表題化合物は、中間体11(246mg、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EDCI・HCl(218mg、1.137mmol)、HOBT(116mg、0.756mmol)およびトリエチルアミン(316μl、2.274mmol)の存在下、実施例1に記載のとおり調製して、1

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, CDCl_3) 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, $J = 3.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.63 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.43 - 6.50 (m, 2H), 6.67 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 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

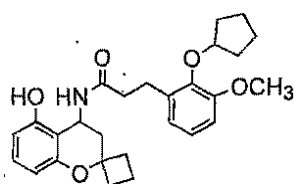
【0226】

(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、paar 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 45 psi 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, CDCl_3) 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, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.87 (br s, 1H), 5.02 - 5.10 (m, 1H), 5.96 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.33 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.41 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.68 - 6.74 (m, 2H), 6.86 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.00 (t, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 10.02 (br s, 1H, D_2O と交換可能); ESI-MS (m/z) 452.51 ($M+H$)⁺。

30

【0228】

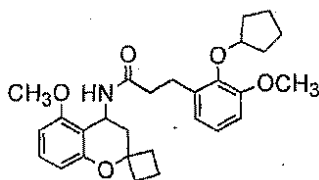
(実施例 52)

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 5 8】



表題化合物は、中間体 15 (165 mg、0.757 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 (200 mg、0.757 mmol) から、ジクロロメタン (10 ml) 中にて EDCI・HCl (218 mg、1.137 mmol)、HOBT (116 mg、0.757 mmol) およびトリエチルアミン (317 μ l、2.273 mmol) の存在下、実施例 1 に記載のとおり調製して、80 mg の生成物を白色の固体として得た。IR (KBr) 3286, 2957, 1632, 1471, 1122, 775 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 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 = 7.8 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.81 (br s, 1H), 5.14 (q, J = 3.6 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.70 - 6.80 (m, 2H), 6.91 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.4 Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 466.17 ($M+H$) $^+$.

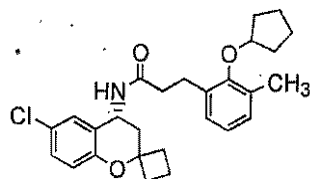
【0230】

(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:

【0231】

【化 5 9】



表題化合物は、中間体 8 (100 mg、0.449 mmol) 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 (122 mg、0.491 mmol) から、ジクロロメタン (10 ml) 中にて EDCI・HCl (129 mg、0.675 mmol)、HOBT (103 mg、0.673 mmol) およびトリエチルアミン (187 μ l、1.346 mmol) の存在下、実施例 1 に記載のとおり調製して、126 mg の生成物を白色の固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

1.70 - 1.81 (m, 8H), 2.06 - 2.33 (m, 11H), 2.64 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.74 (br s, 1H), 5.18 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.97 - 7.05 (m, 4H).

【0232】

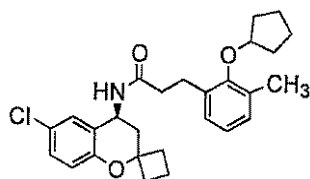
(実施例 54)

(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:

【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).

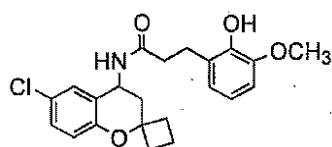
【0234】

(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).

【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 (200 mg、0.408 mmol) を脱保護し、p a a r 装置において、酢酸エチル (20 ml) 中 5 % Pd / C (50 mg) を使用し、窒素中にて 45 p s i 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、121 mg の生成物を白色の固体として得た。¹ H NMR (300 MHz, C D C l₃) 1.57 - 1.69 (m, 2 H), 1.83 - 1.88 (m, 1 H), 2.11 - 2.17 (m, 3 H), 2.26 - 2.36 (m, 2 H), 2.62 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 3.02 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 5.17 (q, J = 9.9 Hz, 1 H), 5.60 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.07 (s, 1 H), 6.67 - 6.76 (m, 4 H), 6.82 - 6.86 (m, 1 H), 7.04 (dd, J = 6.3, 1.8 Hz, 1 H)。

10

【0237】

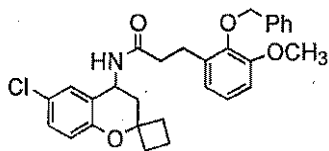
(実施例 56)

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 (150 mg、0.371 mmol) をジメチルホルムアミド (5 ml) に溶かした攪拌した溶液に、K₂CO₃ および臭化ベンジル (70 mg、0.411 mmol) 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 × 20 ml)、ブライン (20 ml) 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、130 mg 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; ¹ H NMR (300 MHz, C D C l₃) 1.63 - 1.86 (m, 2 H), 2.02 (br s, 1 H), 2.11 - 2.36 (m, 5 H), 2.41 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.88 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 4.99 (s, 2 H), 5.06 (q, J = 6.0 Hz, 1 H), 5.40 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.67 - 6.83 (m, 4 H), 6.95 - 7.04 (m, 2 H), 7.21 - 7.30 (m, 3 H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 2 H); ESI - MS (m/z) 492.14 (M)⁺。

30

40

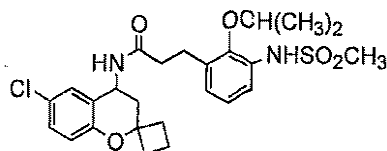
【0239】

(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】

【化 6 3】



表題化合物は、中間体 2 (100 mg、0.384 mmol) 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 (116 mg、0.384 mmol) から、ジクロロメタン (5 ml) 中にて EDCI・HCl (111 mg、0.576 mmol)、HOBT (59 mg、0.384 mmol) およびトリエチルアミン (134 μ l、0.961 mmol) の存在下、実施例 1 に記載のとおり調製して、122 mg 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 (300 MHz, CDCl_3) 1.35 (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 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, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H), 3.00 (s, 5H), 4.22 - 4.28 (m, 1H), 5.21 (q, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 1H), 5.60 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.71 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 9.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.01 - 7.08 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H); ESI-MS (m/z) 507.39 ($M+H$)⁺.

10

20

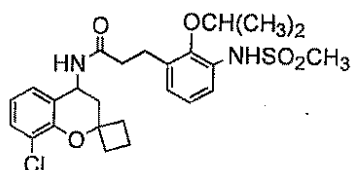
【0241】

(実施例 58)

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:

【0242】

【化 6 4】



表題化合物は、中間体 1 (100 mg、0.384 mmol) 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 (116 mg、0.384 mmol) から、ジクロロメタン (5 ml) 中にて EDCI・HCl (111 mg、0.576 mmol)、HOBT (59 mg、0.384 mmol) およびトリエチルアミン (134 μ l、0.961 mmol) の存在下、実施例 1 に記載のとおり調製して、121 mg 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 (300 MHz, CDCl_3) 1.34 (d, $J = 3.9 \text{ Hz}$, 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, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 2.99 (s, 5H), 4.23 - 4.29 (m, 1H), 5.25 (q, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 1H), 5.58 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.72 - 6.78 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.04 (t, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H); ESI-MS (m/z) 507.46 ($M+H$)⁺.

30

40

50

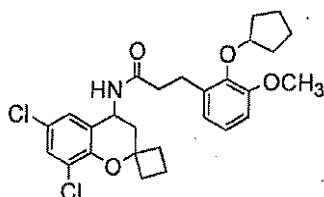
【0243】

(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 (150 mg、0.511 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 (127 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 (249 μ l、1.788 mmol) の存在下、実施例1に記載のとおり調製して、85 mg の生成物を白色の固体として得た。IR (KBr) 3277, 2956, 1644, 1451, 1246, 1080, 970 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 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, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.85 (br s, 1H), 5.17 (q, $J = 9.3 \text{ Hz}$, 1H), 5.81 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 3H), 6.96 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.17 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 504.16 (M)⁺.

20

【0245】

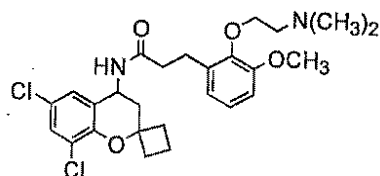
(実施例60)

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】



表題化合物は、中間体13 (100 mg、0.339 mmol) 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 (102 mg、0.407 mmol) から、ジクロロメタン (10 ml) 中にて EDCI・HCl (97 mg、0.509 mmol)、HOBT (78 mg、0.509 mmol) および トリエチルアミン (141 μ l、1.017 mmol) の存在下、実施例1に記載のとおり調製して、57 mg 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, 957 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 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,

40

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】

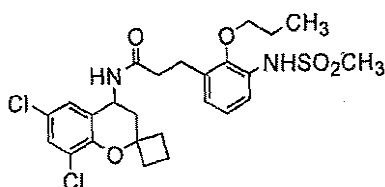
(実施例61)

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, 3 H), 1.68 - 1.75 (m, 2 H), 1.82 - 1.89 (m, 3 H), 2.14 - 2.20 (m, 3 H), 2.32 - 2.38 (m, 1 H), 2.42 - 2.50 (m, 1 H), 2.60 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 3.04 (s, 5 H), 3.81 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 5.24 (q, J = 6.3 Hz, 1 H), 5.62 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.97 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.07 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 1 H); ESI-MS (m/z) 541.67 (M)⁺.

20

30

【0249】

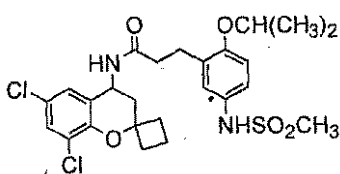
(実施例62)

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:

40

【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

50

ルアミン (142 μ l、1.017 mmol) の存在下、実施例 1 に記載のとおり調製して、90 mg 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, CDCl_3) 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); AP CI - MS (m/z) 541.60 (M + H)⁺

10

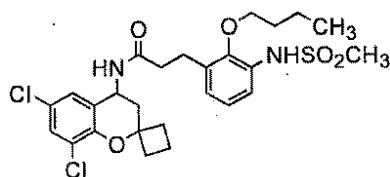
【0251】

(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】



20

表題化合物は、中間体 13 (100 mg、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 (107 mg、0.339 mmol) から、ジクロロメタン (10 ml) 中にて EDCI · HCl (98 mg、0.509 mmol)、HOBT (52 mg、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 に記載のとおり調製して、107 mg 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, CDCl_3) 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)⁺。

30

40

【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】

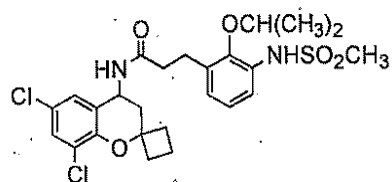
CN(S(=O)(=O)C)C1CC2C(C1)OC(=O)Nc3c(Cl)c(Cl)cc4c3O[C@H]5C6CC6C[C@H]5C4

20

(实施例 6 5)

30

【化 7 1】



50

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

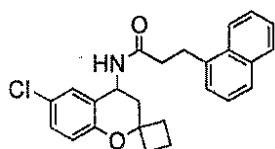
【0257】

(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)⁺。

20

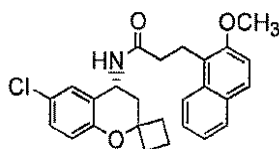
【0259】

(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.

40

50

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

【0261】

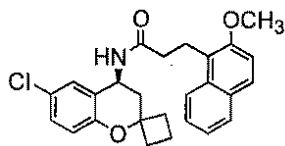
(実施例68)

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】

10



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(187 μ l、1.348mmol)の存在下、実施例1に記載のとおり調製して、117mgの生成物を白色の固体として得た。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) 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, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 3.43 - 3.49 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 5.08 (q, $J = 9.3 \text{ Hz}$, 1H), 5.76 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.67 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.03 (dd, $J = 2.4, 6.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.33 - 7.37 (m, 1H), 7.47 - 7.52 (m, 1H), 7.76 (t, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.98 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H)。

20

30

【0263】

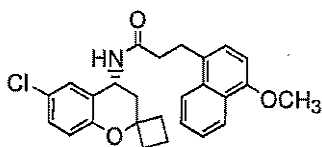
(実施例69)

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】

40



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(187 μ l、1.348mmol)の存在下、4時間かけて実施例1に記載のとおり調製して、110mgの生成物を白色の固体として得た。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) 1.62 - 1.69 (m, 1H), 1.89 - 1.95 (m, 2H), 2.09 - 2.26 (m, 5H), 2.64 (t, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 2H), 3.41 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.14 (q, J

50

= 8.1 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.00 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.30 (m, 1H), 7.43 - 7.55 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H)。

【0265】

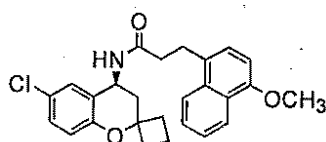
(実施例70)

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(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に記載のとおり調製して、100mg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 = 8.1 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.00 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.30 (m, 1H), 7.43 - 7.55 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H)。

20

30

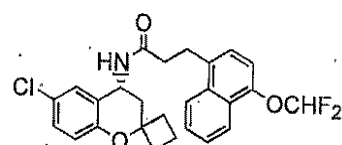
【0267】

(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:

【0268】

【化77】



40

表題化合物は、中間体8(100mg、0.447mmol)および3-(4-ジフルオロメトキシ-1-ナフチル)プロパン酸(142mg、0.536mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI・HCl(128mg、0.671mmol)、HOBT(102mg、0.671mmol)およびトリエチルアミン(124μl、0.894mmol)の存在下、実施例1に記載のとおり調製して、89mgの生成物を白色の固体として得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.53 - 1.64 (m, 2H), 1.88 - 1.97 (m, 2H), 2.13 - 2.25 (

50

m, 5 H), 2.63 - 2.69 (m, 2 H), 3.47 (t, J = 7.5 Hz, 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 Hz, 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)。

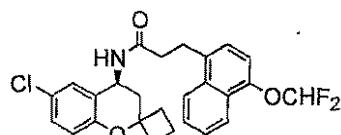
【0269】

(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:

【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)、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 (m, 5 H), 2.63 - 2.69 (m, 2 H), 3.47 (t, J = 7.5 Hz, 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 Hz, 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)。

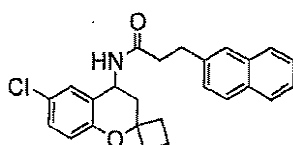
【0271】

(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 μ l、1.518 mmol) の存在下、3時間かけて実施例1に記載のとおり調製して、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

. 26 (m, 4H), 2.56 - 2.68 (m, 2H), 3.19 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.47 (s, 1H), 5.17 (q, J = 9.0 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.42 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 406.56 (M+H)⁺。

【0273】

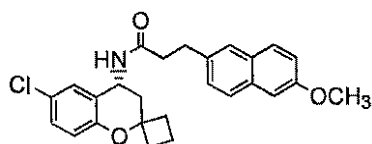
(実施例74)

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-(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(150mg、0.674mmol)および3-(4-メトキシ-2-ナフチル)プロパン酸(170mg、0.741mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI・HCl(193mg、1.017mmol)、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に記載のとおり調製して、190mgの生成物を白色の固体として得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 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 = 6.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 5.15 (q, 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, 2H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 2H)。

20

30

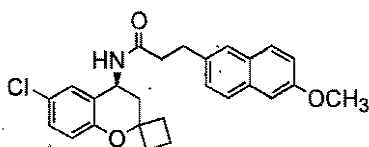
【0275】

(実施例75)

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-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロパンアミド:

【0276】

【化81】



40

表題化合物は、中間体9(150mg、0.674mmol)および3-(4-メトキシ-2-ナフチル)プロパン酸(170mg、0.741mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI・HCl(193mg、1.017mmol)、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に記載のとおり調製して、127mg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(300MHz, CDCl₃)

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 = 6.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 5.15 (q, 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, 2H), 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】

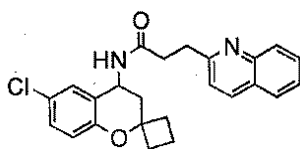
10

(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 EDCI · 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に記載のとおり調製して、167 mg の生成物を白色の固体として得た。¹H 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】

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。¹H 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

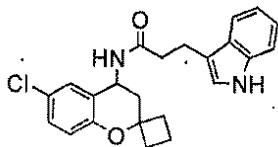
【 0 2 8 0 】

(実 施 例 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) - 3 - (1 H - インドール - 3 - イル) - プロパンアミド :

【 0 2 8 1 】

【 化 8 3 】



10

表題化合物は、中間体 2 (2 0 0 m g 、 0 . 8 9 4 m m o l) および 3 - (1 H - インドール - 3 - イル) プロパン酸 (1 8 7 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 5 m m o l) 、 H O B t (2 0 6 m g 、 1 . 3 4 5 m m o l) およびトリエチルアミン (3 7 5 μ l 、 2 . 6 8 4 m m o l) の存在下、実施例 1 に記載のとおり調製して、1 2 1 m g の生成物を白色の固体として得た。I R (K B r) 3 3 9 5 , 2 9 2 6 , 1 6 4 2 , 1 4 7 4 , 1 2 3 4 , 7 4 8 cm^{-1} ; ^1H N M R (3 0 0 M H z , CDCl_3)

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

20

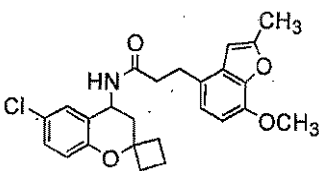
【 0 2 8 2 】

(実 施 例 7 8)

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 :

【 0 2 8 3 】

【 化 8 4 】



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 3 - (2 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 4 - イル) プロパン酸 (2 0 9 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 1 μ l 、 2 . 6 9 0 m m o l) の存在下、4 時間かけて実施例 1 に記載のとおり調製して、6 0 m g の生成物を白色の固体として得た。I R (K B r) 3 3 9 5 , 2 9 7 2 , 1 6 4 2 , 1 5 1 5 , 1 4 2 3 , 1 2 3 5 , 7 7 5 cm^{-1} ; ^1H N M R (3 0 0 M H z , CDCl_3) 1 . 4 1 - 1 . 6 1 (m , 4 H) , 1 . 9 0 - 1 . 9 8 (m , 4 H) , 2 . 4 6 (s , 3 H) , 2 . 5 5 - 2 . 6 2 (m , 2 H) , 3 . 9 6 (s , 3 H) , 5 . 1 0 - 5 . 1 6 (m , 1 H) , 5 . 2 6 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H) , 6 . 4 0 - 6 . 4 6 (m , 1 H) , 6 . 6 0 - 6 . 7 0 (m , 3 H) , 6 . 8 3 (s , 1 H) , 6 . 9 1 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 0 2 (d , J = 7 . 5 H z , 1 H) ; E S I - M S (m / z) 3 9 5 . 6 3 (M + H) $^+$.

40

50

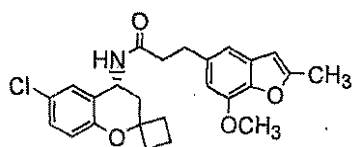
【 0 2 8 4 】

(実施例 7 9)

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 :

【 0 2 8 5 】

【 化 8 5 】



10

表題化合物は、中間体 8 (2 0 0 m g 、 0 . 8 9 4 m m o l) 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 (2 5 2 m g 、 1 . 0 7 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 5 m m o l) 、 H O B t (2 0 6 m g 、 1 . 3 4 5 m m o l) およびトリエチルアミン (3 7 5 μ l 、 2 . 6 8 4 m m o l) の存在下、実施例 1 に記載のとおり調製して、2 3 1 m g の生成物を白色の固体として得た。 ^1H NMR (3 0 0 M H z , CDCl_3) 1 . 4 7 - 1 . 5 5 (m , 1 H) , 1 . 6 3 - 1 . 7 4 (m , 2 H) , 1 . 8 4 - 1 . 9 9 (m , 5 H) , 2 . 0 9 - 2 . 1 8 (s , 3 H) , 2 . 5 2 - 2 . 5 7 (m , 2 H) , 3 . 1 1 - 3 . 1 6 (m , 2 H) , 3 . 9 5 (s , 3 H) , 5 . 1 4 (q , J = 9 . 3 H z , 1 H) , 5 . 3 0 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 6 . 4 2 (s , 1 H) , 6 . 6 4 - 6 . 6 8 (m , 2 H) , 6 . 8 3 (s , 1 H) , 6 . 9 1 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 0 2 (d d , J = 2 . 4 , 6 . 9 H z , 1 H) 。

20

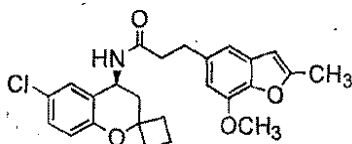
【 0 2 8 6 】

(実施例 8 0)

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 :

【 0 2 8 7 】

【 化 8 6 】



30

表題化合物は、中間体 9 (2 0 0 m g 、 0 . 8 9 8 m m o l) 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 (2 5 2 m g 、 1 . 0 7 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 7 m m o l) 、 H O B t (2 0 6 m g 、 1 . 3 4 7 m m o l) およびトリエチルアミン (3 7 5 μ l 、 2 . 6 9 8 m m o l) の存在下、実施例 1 に記載のとおり調製して、1 9 9 m g の生成物を白色の固体として得た。 ^1H NMR (3 0 0 M H z , CDCl_3) 1 . 4 7 - 1 . 5 5 (m , 1 H) , 1 . 6 3 - 1 . 7 4 (m , 2 H) , 1 . 8 4 - 1 . 9 9 (m , 5 H) , 2 . 0 9 - 2 . 1 8 (s , 3 H) , 2 . 5 2 - 2 . 5 7 (m , 2 H) , 3 . 1 1 - 3 . 1 6 (m , 2 H) , 3 . 9 5 (s , 3 H) , 5 . 1 4 (q , J = 9 . 3 H z , 1 H) , 5 . 3 0 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 6 . 4 2 (s , 1 H) , 6 . 6 4 - 6 . 6 8 (m , 2 H) , 6 . 8 3 (s , 1 H) , 6 . 9 1 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 0 2 (d d , J = 2 . 4 , 6 . 9 H z , 1 H) 。

40

50

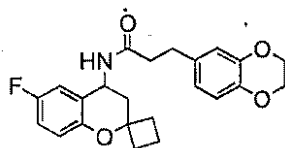
【0288】

(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' - シクロブタン] - 4 - イル) プロパンアミド:

【0289】

【化87】



10

表題化合物は、中間体6 (200 mg、0.963 mmol) 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 (187 mg、0.963 mmol) から、ジクロロメタン (10 ml) 中にて EDCI・HCl (276 mg、1.441 mmol)、HOBT (221 mg、1.441 mmol) および トリエチルアミン (403 μ l、2.891 mmol) の存在下、実施例1に記載のとおり調製して、16 mg の生成物を白色の固体として得た。IR (KBr) 3307, 2951, 1869, 1643, 1508, 1257, 1071, 817 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 1.13 - 1.23 (m, 1 H), 1.66 - 1.78 (m, 3 H), 2.04 - 2.13 (m, 3 H), 2.18 - 2.27 (m, 2 H), 2.42 - 2.49 (m, 1 H), 2.72 - 2.79 (m, 2 H), 4.17 (s, 4 H), 5.01 (br s, 1 H), 6.54 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 6.38 - 6.74 (m, 4 H), 6.93 (t, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1 H); ESI-MS (m/z) 396.66 ($M-H$) $^-$.

20

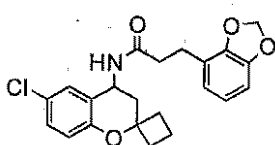
【0290】

(実施例82)

3 - (1, 3 - ベンゾジオキサール - 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:

【0291】

【化88】



30

表題化合物は、中間体2 (150 mg、0.679 mmol) および 3 - (1, 3 - ベンゾジオキサール - 4 - イル) プロパン酸 (169 mg、0.892 mmol) から、ジクロロメタン (10 ml) 中にて EDCI・HCl (192 mg、1.005 mmol)、HOBT (154 mg、1.005 mmol) および トリエチルアミン (135 μ l、1.341 mmol) の存在下、実施例1に記載のとおり調製して、137 mg の生成物を白色の固体として得た。IR (KBr) 3314, 2940, 1640, 1456, 1243, 1064 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.63 - 1.72 (m, 2 H), 1.85 - 1.89 (m, 1 H), 2.04 - 2.17 (m, 3 H), 2.27 - 2.37 (m, 2 H), 2.58 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 2.96 - 3.02 (m, 2 H), 5.20 (q, J = 9.3 Hz, 1 H), 5.54 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.87 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.69 - 6.80 (m, 4 H), 6.92 (s, 1 H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 1 H).

40

50

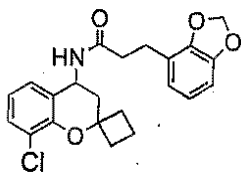
【0292】

(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 (150 mg、0.679 mmol) および 3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル) プロパン酸 (169 mg、0.892 mmol) から、ジクロロメタン (10 ml) 中にて EDCI・HCl (192 mg、1.005 mmol)、HOBT (154 mg、1.005 mmol) および トリエチルアミン (135 μ l、1.341 mmol) の存在下、実施例1に記載のとおり調製して、56 mg 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 (300 MHz, CDCl_3) 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 = 7.5 Hz, 2H), 2.96 - 3.02 (m, 2H), 5.26 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 6.66 - 6.80 (m, 5H), 7.18 (d, J = 6.9 Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 400.58 ($M+H$)⁺.

20

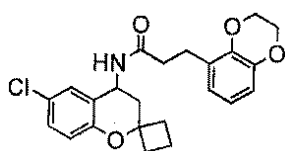
【0294】

(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 (200 mg、0.769 mmol) 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 (191 mg、0.923 mmol) から、ジクロロメタン (10 ml) 中にて EDCI・HCl (221 mg、1.153 mmol)、HOBT (176 mg、1.153 mmol) および トリエチルアミン (321 μ l、2.307 mmol) の存在下、実施例1に記載のとおり調製して、141 mg 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 (300 MHz, CDCl_3) 1.63 - 1.71 (m, 3H), 1.89 (br s, 1H), 2.13 - 2.27 (m, 2H), 2.33 - 2.37 (m, 2H), 2.57 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.19 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 5.19 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.69 - 6.74 (m, 4H), 6.95 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 414.47 ($M+H$)⁺.

40

50

) +。

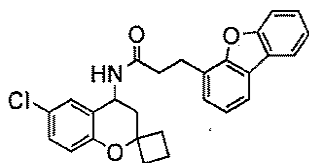
【0296】

(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)⁺。

20

【0298】

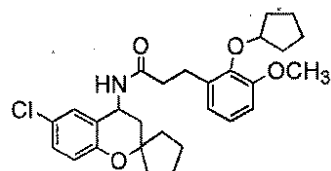
(実施例86)

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:

30

【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), 2.96(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); ESI-MS (m/z) 484.64 (M)⁺。

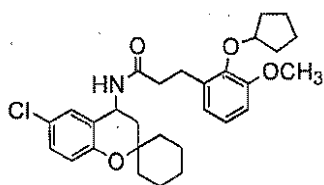
【0300】

(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EDCI・HCl(116mg、0.756mmol)、HOBT(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に記載のとおり調製して、250mgの生成物を白色の固体として得た。IR (KBr) 3269, 2935, 1644, 1475, 1261, 1080, 970 cm⁻¹; ¹H NMR (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); ESI-MS (m/z) 498.06 (M)⁺。

20

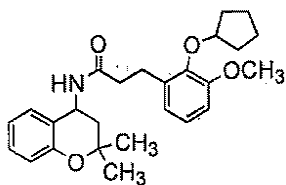
【0302】

(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】



40

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EDCI・HCl(324mg、1.671mmol)、HOBT(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に記載のとおり調製して、187mgの生成物を白色の固体として得た。¹H NMR (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.

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)。

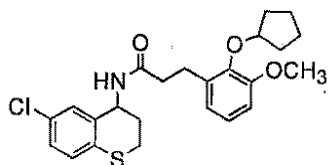
【0304】

(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】



10

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)。

20

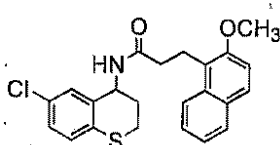
【0306】

(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】



30

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)。

40

50

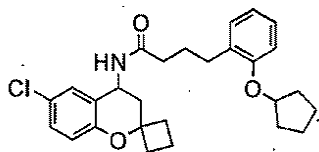
【0308】

(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 (150 mg、0.579 mmol) および4 - (2 - シクロペンチルオキシフェニル) ブタン酸 (158 mg、0.639 mmol) から、ジクロロメタン (5 ml) 中にてEDCI・HCl (166 mg、0.863 mmol)、HOBT (133 mg、0.863 mmol) およびトリエチルアミン (241 μ l、2.043 mmol) の存在下、実施例1に記載のとおり調製して、153 mg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 (300 MHz, CDCl_3)

20

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, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.50 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.71 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.79 - 6.85 (m, 2H), 7.05 - 7.12 (m, 4H); ESI-MS (m/z) 454.30 (M) $^+$ 。

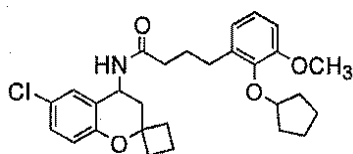
【0310】

(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 (200 mg、0.772 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 (214 mg、0.772 mmol) から、ジクロロメタン (10 ml) 中にてEDCI・HCl (222 mg、1.158 mmol)、HOBT (118 mg、0.772 mmol) およびトリエチルアミン (273 μ l、2.702 mmol) の存在下、実施例1に記載のとおり調製して、210 mg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 (300 MHz, CDCl_3) 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, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.80 (br s, 1H), 5.24 (br s, 1H), 5.55 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.70 - 6.77 (m, 3H), 6.94 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J = 9.9 \text{ Hz}$, 2H); ESI-MS (m/z) 482.44 (M-H) $^-$ 。

40

50

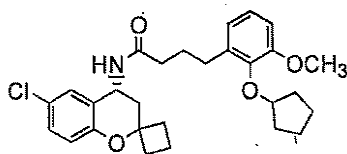
【0312】

(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 (100 mg、0.449 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 (124 mg、0.449 mmol) から、ジクロロメタン (10 ml) 中にてEDCI・HCl (129 mg、0.672 mmol)、HOBT (69 mg、0.450 mmol) およびトリエチルアミン (157 μ l、1.123 mmol) の存在下、実施例1に記載のとおり調製して、105 mg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 (300 MHz, CDCl_3) 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 = 6.9 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.80 (br s, 1H), 5.24 (br s, 1H), 5.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.70 - 6.77 (m, 3H), 6.94 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 9.9 Hz, 2H); ESI-MS (m/z) 482.44 ($M - H$)⁻.

20

【0314】

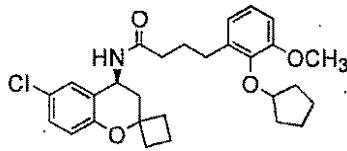
(実施例94)

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)]

30

【0315】

【化100】



表題化合物は、中間体9 (100 mg、0.449 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 (132 mg、0.474 mmol) から、ジクロロメタン (10 ml) 中にてEDCI・HCl (129 mg、0.672 mmol)、HOBT (69 mg、0.450 mmol) およびトリエチルアミン (157 μ l、1.123 mmol) の存在下、実施例1に記載のとおり調製して、140 mg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 (300 MHz, CDCl_3) 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 = 6.9 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.80 (br s, 1H), 5.24 (br s, 1H), 5.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.70 - 6.77 (m, 3H), 6.94 (t, J =

40

50

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

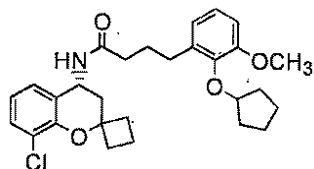
【0316】

(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(150mg、0.619mmol)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(205mg、0.739mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI・HCl(193mg、1.012mmol)、HOBT(154mg、1.012mmol)およびトリエチルアミン(279μl、2.043mmol)の存在下、実施例1に記載のとおり調製して、149mg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 (300MHz, CDCl₃) 1.57-1.70 (m, 10H), 1.97-2.04 (m, 4H), 2.14-2.20 (m, 4H), 2.40-2.47 (m, 2H), 2.66-2.72 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.79 (br s, 1H), 5.28 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.66-6.77 (m, 3H), 6.90-7.04 (m, 2H), 7.14-7.20 (m, 1H); ESI-MS (m/z) 484.26 (M)⁺。

20

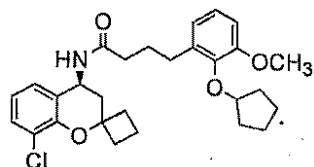
【0318】

(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:

【0319】

【化102】



40

表題化合物は、中間体4(150mg、0.619mmol)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(205mg、0.739mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI・HCl(193mg、1.012mmol)、HOBT(154mg、1.012mmol)およびトリエチルアミン(279μl、2.043mmol)の存在下、実施例1に記載のとおり調製して、153mg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 (300MHz, CDCl₃) 1.70-1.80 (m, 10H), 1.97-2.04 (m, 4H), 2.05-2.12 (m, 4H), 2.39-2.49 (m, 2H), 2.70 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.8

50

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

【0320】

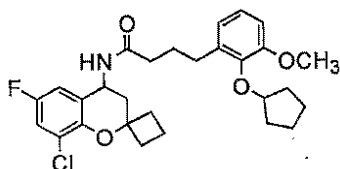
(実施例97)

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】

10

【化103】



表題化合物は、中間体20(200mg、0.719mmol)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(200mg、0.719mmol)から、ジクロロメタン(10ml)中にてEDCI・HCl(207mg、1.079mmol)、HOBT(110mg、0.719mmol)およびトリエチルアミン(250μl、1.798mmol)の存在下、実施例1に記載のとおり調製して、105mg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 (300MHz, CDCl₃) 1.65 - 1.79 (m, 9H), 1.99 - 2.05 (m, 4H), 2.08 - 2.18 (m, 5H), 2.38 - 2.43 (m, 2H), 2.71 (t, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.80 (br s, 1H), 5.27 (q, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 1H), 5.54 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.66 - 6.75 (m, 3H), 6.91 - 6.96 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 500.38 (M-H)⁻.

30

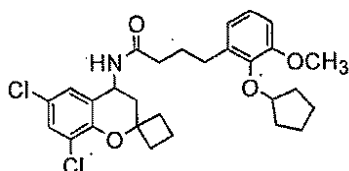
【0322】

(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】



40

表題化合物は、中間体13(150mg、0.511mmol)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(142mg、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(178μl、1.277mmol)の存在下、実施例1に記載のとおり調製して、105mg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 (300MHz, CDCl₃) 1.72 - 1.82 (m, 10H), 1.97 - 2.01 (m

50

, 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); ESI-MS (m/z) 518.17 (M)⁺.

【0324】

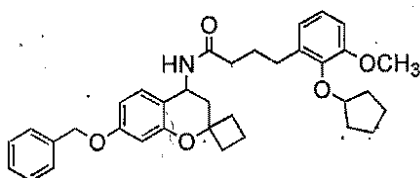
(実施例99)

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:

10

【0325】

【化105】



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-3-メトキシフェニル)ブタン酸(167mg、0.603mmol)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に記載のとおり調製して、156mg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 (300MHz, CDCl₃) 1.68 - 1.81 (m, 11 H), 1.97 - 2.02 (m, 4 H), 2.18 - 2.25 (m, 4 H), 2.32 - 2.37 (m, 2 H), 2.69 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 4.79 (br s, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 5.17 (q, J = 6.0 Hz, 1 H), 5.49 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.41 (s, 1 H), 6.50 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.62 - 6.74 (m, 2 H), 6.96 - 7.04 (m, 2 H), 7.29 - 7.37 (m, 4 H); ESI-MS (m/z) 554.40 (M-H)⁻.

20

30

【0326】

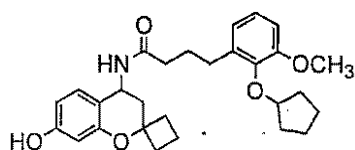
(実施例100)

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:

【0327】

【化106】

40



実施例99(100mg、0.181mmol)の脱ベンジルを、メタノール(10ml)中10%Pd/C(30mg)によって、窒素中にて50psiの圧力で2時間かけて実施例17ステップ2に記載のとおり実施することによって表題化合物を調製し、53mgの生成物を白色の固体として得た。IR (KBr) 3254, 2960, 1639, 1474, 1134, 1019 cm⁻¹; ¹H NMR (300M

50

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

【 0 3 2 8 】

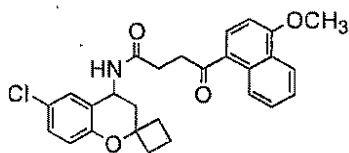
(実施例 1 0 1)

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 :

【 0 3 2 9 】

【 化 1 0 7 】



表題化合物は、中間体 2 (2 5 0 m g 、 0 . 9 6 5 m m o l) および 4 - (4 - メトキシ - 1 - ナフチル) - 4 - オキシブタン酸 (2 7 4 m g 、 1 . 0 6 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 (2 7 7 m g 、 1 . 4 5 1 m m o l) 、 H O B t (2 2 1 m g 、 1 . 4 5 9 m m o l) およびトリエチルアミン (4 0 3 μ l 、 2 . 9 0 5 m m o l) の存在下、実施例 1 に記載のとおり調製して、311 mg の生成物を白色の固体として得た。IR (K B r) 3 2 0 4 , 2 9 7 2 , 1 6 3 2 , 1 5 2 3 , 1 2 3 0 , 7 5 7 c m ⁻¹ ; ¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 1 . 6 7 - 1 . 7 3 (m , 2 H) , 2 . 0 6 - 2 . 3 1 (m , 6 H) , 2 . 6 6 - 2 . 7 1 (m , 2 H) , 3 . 3 1 - 3 . 3 9 (m , 2 H) , 4 . 0 5 (s , 3 H) , 5 . 0 5 (b r s , 1 H) , 6 . 7 7 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 7 . 0 3 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 1 4 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 2 0 (s , 1 H) , 7 . 5 3 - 7 . 6 1 (m , 2 H) , 8 . 2 0 - 8 . 2 8 (m , 2 H) , 8 . 4 3 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 8 . 8 6 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) ; E S I - M S (m / z) 4 6 4 . 1 7 (M + H) ⁺。

20

30

【 0 3 3 0 】

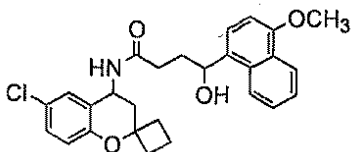
(実施例 1 0 2)

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) - 4 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メトキシナフチル) ブタンアミド :

【 0 3 3 1 】

【 化 1 0 8 】

40



表題化合物は、実施例 1 0 1 (2 0 0 m g 、 0 . 4 3 1 m m o l) を、テトラヒドロフラン (1 0 m l) およびメタノール (5 m l) 中にて水素化ホウ素ナトリウム (9 3 2 m g 、 0 . 8 6 4 m m o l) 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 (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 1 . 6 7 - 1 . 7 6 (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】

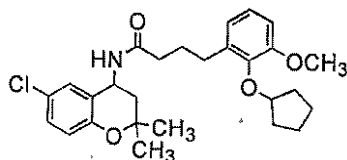
(実施例103)

N - (6 - クロロ - 2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 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:

【0333】

10

【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)⁺.

20

30

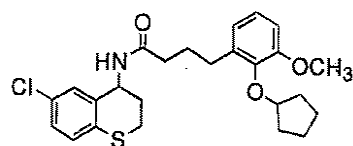
【0334】

(実施例104)

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:

【0335】

【化110】



40

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 (

50

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

【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】

⁴⁵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(plain)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⁴⁵Ca²⁺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

30

【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 μ M	10.0 μ M	
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, KG, 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

ー 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 エー

(72)発明者 トーマス, アブラハム

インド国 400705 ナビ ムンバイ, マハラシュトラ, サンパダ, セクター 9,
ミレニウム 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/ビー-イエネレ

(72)発明者 カイラトカール-ジョシ, 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, パークティ マンディール ロード, デブブラヤグ 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

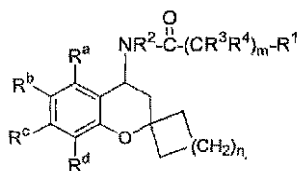
BC29 BC68 GA02 GA07 GA08 GA09 MA01 MA04 NA14 ZA01

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】



(I)