

(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2004-532227

(P2004-532227A)

(43) 公表日 平成16年10月21日(2004.10.21)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07D 311/58	C O 7 D 311/58	4 C O 6 2
A61K 31/353	A 6 1 K 31/353	4 C O 6 3
A61K 31/357	A 6 1 K 31/357	4 C O 8 6
A61K 31/4433	A 6 1 K 31/4433	
A61K 31/4436	A 6 1 K 31/4436	
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 366 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2002-583418 (P2002-583418)	(71) 出願人	503211596
(86) (22) 出願日	平成14年4月22日 (2002. 4. 22)		バイエル・フアーマシユーチカルズ・コーポレーション
(85) 翻訳文提出日	平成15年10月23日 (2003. 10. 23)		アメリカ合衆国コネチカット州06516
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/012940		ウエストヘブン・モーガンレーン400
(87) 国際公開番号	W02002/085891	(74) 代理人	100060782
(87) 国際公開日	平成14年10月31日 (2002. 10. 31)		弁理士 小田島 平吉
(31) 優先権主張番号	60/285, 719	(72) 発明者	オコナー, ステイブン・ジェイ
(32) 優先日	平成13年4月23日 (2001. 4. 23)		アメリカ合衆国コネチカット州06437
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ギルフオード・リトルメドウロード977
(31) 優先権主張番号	60/324, 518	(72) 発明者	ラドウシユール, ゲタン・エイチ
(32) 優先日	平成13年9月26日 (2001. 9. 26)		アメリカ合衆国コネチカット州06405
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ブランフオード・ストーンリツジレーン31
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ベータ-3アデノレセプタ作動薬として有用な2, 6-置換クロマン誘導体

(57) 【要約】

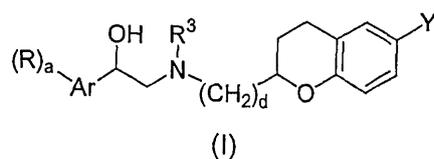
本発明は、ベータ-3アデノレセプタ介在状態の治療で用いるに有用な新規な2, 6-置換クロマン誘導体に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



10

[式中、

R は、独立して、

・ ヒドロキシ、

・ オキシ、

・ ハロ、

・ シアノ、

・ ニトロ、

・ C₁ - C₁₀ アルキル、・ C₁ - C₁₀ ハロアルキル、・ CF₃、・ NR¹R¹、・ SR¹、・ OR¹、・ SO₂R²、・ OCOR²、・ NR¹COR²、・ COR²、・ NR¹SO₂R²、

・ フェニル、または

・ O、S および N から選択されるヘテロ原子を 1 から 4 個有していて各環部分が場合によ
り

・ ヒドロキシ、

・ R¹、

・ ハロ、

・ シアノ、

・ NR¹R¹、・ SR¹、・ CF₃、・ OR¹、・ C₃ - C₈ シクロアルキル、・ NR¹COR²、・ COR²、・ SO₂R²、・ OCOR²、・ NR¹SO₂R²、・ C₁ - C₁₀ アルキル、または・ C₁ - C₁₀ アルコキシ、

で置換されていてよい 5 員もしくは 6 員の複素環、
であり、

R¹ は、

20

30

40

50

- ・水素、
- ・ $(\text{CH}_2)_d - \text{O} - (\text{CH}_2)_d \text{R}^5$ (ここで、各 d は独立して選択される)、または
- ・ 場合により各々が独立して
- ・ ヒドロキシ、
- ・ 八口、
- ・ $\text{CO}_2 \text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルキル、
- ・ $\text{CO}_2 \text{H}$ 、
- ・ $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルコキシ、
- ・ $\text{S}(\text{O})_b \text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、
- ・ 場合により八口、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルコキシ、 $\text{SO}_2 - \text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルまたは $\text{CO}_2 \text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルで置換されていてもよい $\text{S}(\text{O})_b$ - フェニル、
または
- ・ 場合により $\text{CO}_2 \text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 $\text{CO}_2 \text{H}$ 、八口または $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキルで置換されていてもよいフェニル、
から選択される 1 から 4 個の置換基で置換されていてもよい $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、または
- ・ 各々が場合により各々が独立して八口、ニトロ、オキソ、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルコキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキルチオ、 $\text{CO}_2 \text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルおよび $\text{CO}_2 \text{H}$ から選択される 1 から 4 個の置換基で置換されていてもよい $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキル、フェニルもしくはナフチル、
であり、そして
- 2 つの R^1 基が $\text{NR}^1 \text{R}^1$ として N と結合している時にはこれらの R^1 基はこれらが結合している窒素と一緒にあって C 原子を 4 から 7 個と N 原子を 1 から 2 個と O もしくは S 原子を 0 から 1 個含有する複素環式環を形成していてもよく、
- R^2 は、
- ・ R^1 、
- ・ OR^1 、
- ・ $\text{NR}^1 \text{R}^1$ 、
- ・ 場合により $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルコキシ、八口またはニトロで置換されていてもよい $\text{NHS}(\text{O})_b$ フェニル、
または
- ・ $\text{NHS}(\text{O})_b$ ナフチル、
- ・ 場合によりフルオロからパーフルオロに至るまでの度合で置換されていてもよい $\text{NHS}(\text{O})_b \text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、または
- ・ O 、 S および N から選択されるヘテロ原子を 1 個以上有している場合により複素環部分が R^1 で置換されていてもよい 5 員もしくは 6 員の複素環、
であり、
- R^3 は、水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキルまたは COR^2 であり、
- R^4 は、水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル - フェニルまたは $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル - ピリジルであり、
- R^5 は、水素または COOH であり、
- R^6 は、
- ・ 水素、
- ・ 場合により各々が独立して八口、フェニルまたはフェニル - COR^2 から選択される 1 から 4 個の置換基で置換されていてもよい $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、または
- ・ 場合により COR^2 または $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキルで置換されていてもよい $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル - $\text{S}(\text{O})_b \text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、
であり、
- Ar は、
- ・ 場合により各々が独立して O 、 S および N から選択される 1 個以上のヘテロ原子を含有する 5 員もしくは 6 員の複素環と縮合していてもよくかつ場合によりその場合の二環状部

10

20

30

40

50

分がフェニルと縮合していてもよいフェニル、または

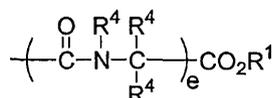
・各々が独立してN、SおよびOから選択される1個以上のヘテロ原子を含有している場合によりフェニルと縮合していてもよい5員もしくは6員の複素環、
であり、

Yは、

- ・八口、
- ・NO₂、
- ・R⁶、
- ・SR¹、
- ・S(O)_b-フェニル-CO₂R¹、

10

【化2】



(ここで、同じCに結合している2つのR⁴基が両方ともアルキルの時にはこれらは場合によりこれらが結合しているCと一緒にあってこれらがC原子数が3、5または6のスピロ環を形成するように連結していてもよいか、或はNと結合しているR⁴と隣接Cと結合している1つのR⁴が両方ともアルキルの場合にはこれらは場合によりこれらが結合している原子と一緒にあって5員もしくは6員の複素環式環を形成するように連結していてもよいが、但しeが1の時には少なくとも1つのR⁴基がC₁-C₁₀アルキル-フェニルまたはC₁-C₁₀アルキル-ピリジルでなければならないか或は2つのR⁴基が前記スピロもしくは複素環式環部分の中の1つを形成していなければならないことを条件とする)、

20

・場合により1または2個のフェニル環とか或は各々が独立してN、SおよびOから選択される1個以上のヘテロ原子を含有する5員もしくは6員の複素環と縮合していてもよいフェニル、または

・各々が独立してN、SおよびOから選択される1個以上のヘテロ原子を含有している場合によりフェニル環と縮合していてもよい5員もしくは6員の複素環、
であり、

30

ここで、各環部分は、場合により、

- ・COR²、
- ・CONR¹S(O)₂R⁹、
- ・場合によりアルキルまたはアミノで置換されていてもよいCOCH₂SO₂-チアゾリル、

・八口、

・NO₂、

・OR¹、

・R¹、

・SR¹、

40

・C₃-C₆シクロアルキルで置換されているO-C₁-C₆アルキル、

・場合によりSO₂CH₃で置換されていてもよいO-フェニル、

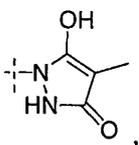
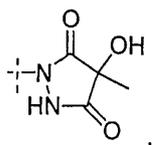
・SO₂NH₂、

・SO₂NR¹R⁷、

・NR¹R¹、

・NR¹COC₁-C₆アルキル、

【化3】



10

・ $C_1 - C_{10} COR^2$ 、

・ 場合によりハロ、 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $C_1 - C_4$ アルコキシで置換されていてもよいフェニル、

・ テトラゾロ、

から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよく、

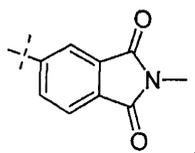
R^7 は、

・ 各々が場合により $C_1 - C_4$ アルキル、 CN 、 NO_2 、 $CO - C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシまたは $C_1 - C_4$ ハロアルキルで置換されていてもよいフェニルまたは

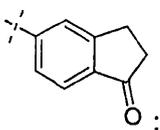
C 原子数が 3 - 6 で O 、 N または S 原子数が 1 - 3 のヘテロアリール、

・ $CO - R^8$ 、

【化4】



30



であり、

R^8 は、

・ 場合により $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $N(CH_3)_2$ または 1 個もしくは 2 個の CF_3 で置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル、

40

・ $C_3 - C_6$ シクロアルキル、

・ 場合により $C_1 - C_4$ アルコキシ、ハロまたは $C_1 - C_4$ アルキルで置換されていてもよいフェニル、

・ 場合により $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ、 $C_1 - C_4$ アルコキシまたは $C_1 - C_4$ ハロアルコキシで置換されていてもよい NH -フェニル、

・ NH -シクロヘキシル、

であり、

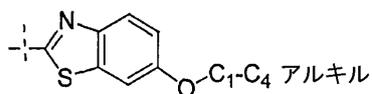
R^9 は、

・ $C_3 - C_6$ シクロアルキル、

・ 場合により $C_1 - C_4$ アルキルまたはイソキサゾリルで置換されていてもよいチエニル

50

- ・ 場合により -SO₂-C₁-C₄ アルキルで置換されていてもよいピリジル
 - ・ 場合によりハロまたは C₁-C₄ アルキルで置換されていてもよいピラゾリル、
 - ・ 場合により C₁-C₄ アルキルで置換されていてもよいイソキサゾリル、または
- 【化5】



であり、

10

a は、0、1、2、3、4 または 5 であり、

b は、0、1 または 2 であり、

d は、1、2 または 3 であり、

e は、1 または 2 である]

で表される化合物およびこれの薬学的に受け入れられる塩およびエステル。

【請求項2】

Y が、

・ ハロ、

・ R⁶、

・ SR¹、

20

・ S(O)_b-フェニル-CO₂R¹、

・ 場合により 1 または 2 個のフェニル環とか或は各々が独立して N、S および O から選択される 1 個以上のヘテロ原子を含有する 5 員もしくは 6 員の複素環と縮合していてもよいフェニル、または

・ 各々が独立して N、S および O から選択される 1 個以上のヘテロ原子を含有している場合によりフェニル環と縮合していてもよい 5 員もしくは 6 員の複素環、

であり、

ここで、各環部分が、場合により、

・ COR²、

・ ハロ、

30

・ NO₂、

・ OR¹、

・ R¹、

・ SR¹、

・ SO₂NR¹R⁷、

・ NR¹R¹、

・ NR¹CO-C₁-C₆ アルキル、

・ C₁-C₁₀ COR²、

・ フェニル、

・ テトラゾロ、

40

から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよい、

請求項1記載の化合物およびこれの薬学的に受け入れられる塩およびエステル。

【請求項3】

Y が、

・ 場合により 1 または 2 個のフェニル環とか或は各々が独立して N、S および O から選択される 1 個以上のヘテロ原子を含有する 5 員もしくは 6 員の複素環と縮合していてもよいフェニル、または

・ 各々が独立して N、S および O から選択される 1 個以上のヘテロ原子を含有している場合によりフェニル環と縮合していてもよい 5 員もしくは 6 員の複素環、

であり、

50

ここで、各環部分が、場合により、

- ・COR²、
- ・八口、
- ・NO₂、
- ・OR¹、
- ・R¹、
- ・SR¹、
- ・SO₂NR¹R⁷、
- ・NR¹R¹、
- ・NR¹COCC₁₋₆アルキル、
- ・C₁₋₁₀COR²、
- ・フェニル、
- ・テトラゾロ、

10

から独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、そして
dが1または2である、

請求項1記載の化合物およびこれの薬学的に受け入れられる塩およびエステル。

【請求項4】

Yが、

- ・場合により1または2個のフェニル環とか或は各々が独立してN、SおよびOから選択される1個以上のヘテロ原子を含有する5員もしくは6員の複素環と縮合していてもよいフェニル、または
 - ・各々が独立してN、SおよびOから選択される1個以上のヘテロ原子を含有していてもよいフェニル環と縮合していてもよい5員もしくは6員の複素環、
- であり、

20

ここで、各環部分が、場合により、

- ・COR²、
- ・八口、
- ・NO₂、
- ・OR¹、
- ・R¹、
- ・SR¹、
- ・SO₂NR¹R⁷、
- ・NR¹R¹、
- ・C₁₋₁₀COR²、
- ・フェニル、
- ・テトラゾロ、

30

から独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

Arが、

- ・場合により各々が独立してO、SおよびNから選択される1個以上のヘテロ原子を含有する5員もしくは6員の複素環と縮合していてもよくかつ場合によりその場合の二環状部分がフェニルと縮合していてもよいフェニル、または
 - ・各々が独立してN、SおよびOから選択される1個以上のヘテロ原子を含有していてもよいフェニルと縮合していてもよい5員もしくは6員の複素環、
- であり、そして

40

dが1または2である、

請求項1記載の化合物およびこれの薬学的に受け入れられる塩およびエステル。

【請求項5】

Yが、

- ・場合により1または2個のフェニル環とか或は各々が独立してN、SおよびOから選択される1個以上のヘテロ原子を含有する5員もしくは6員の複素環と縮合していてもよい

50

フェニル、または

・各々が独立してN、SおよびOから選択される1個以上のヘテロ原子を含有している場合によりフェニル環と縮合していてもよい5員もしくは6員の複素環、
であり、

ここで、各環部分が、場合により、

- ・COR²、
- ・八口、
- ・OR¹、
- ・R¹、
- ・NR¹R¹、

から独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

Arが、

・フェニル、または

・N原子を1個以上含有する5員もしくは6員の複素環、

であり、

aが0、1、2または3であり、そして

dが1である、

請求項1記載の化合物およびこれの薬学的に受け入れられる塩およびエステル。

【請求項6】

2 - [4 - (エトキシカルボニル)フェノキシ] - 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] 安息香酸 ; 20

4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 2 - イソブチル安息香酸 ;

N - { 3 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] ベンゾイル } - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド ;

4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 2 - イソプロトキシ安息香酸 ; 30

N - { 3 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] ベンゾイル } - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド ;

N - { 3 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] ベンゾイル } - 1 - プロパンスルホンアミド ;

4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - N - (4 - メトキシベンゾイル) ベンゼンスルホンアミド ; 40

N - (2 - シアノ - 4 - ニトロフェニル) - 3 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] 安息香酸 ;

N - (4 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル) - 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 2 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホンアミド ; 50

- 2 - (4 - フルオロフェノキシ) - 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] 安息香酸 ;
- 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - N - (3 - メトキシベンゾイル) ベンゼンスルホンアミド ;
- 4 - フルオロ - N - { 3 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] ベンゾイル } ベンゼンスルホンアミド ;
- 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 2 - (4 - メチルフェノキシ) 安息香酸 ; 10
- 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 2 - (2 - フェニルエチル) 安息香酸 ;
- 3 - クロロ - 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] 安息香酸 ;
- N - (4 - フルオロベンゾイル) - 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] ベンゼンスルホンアミド ; 20
- 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 3 - メトキシ安息香酸 ;
- 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 2 - フェノキシ安息香酸 ;
- N - (4 - シアノフェニル) - 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 2 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホンアミド ; 30
- 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - N - (4 - メトキシ - 6 - メチル - 2 - ピリミジニル) - 2 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホンアミド ;
- 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - N - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパノイル) ベンゼンスルホンアミド ;
- 2 - ヒドロキシ - 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] 安息香酸 ; 40
- 3 - ((1 R) - 2 - { [((2 R) - 6 - { 4 - [({ [(4 - フルオロフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) スルホニル] フェニル } - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - ヒドロキシエチル) ピリジン ;
- 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - N - (2 - ピリミジニル) ベンゼンスルホンアミド ;
- N - ベンゾイル - 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] 50

]アミノ}メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 2 - プロポキシ安息香酸;

N - ({ 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル]アミノ}メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 2 - ピリジニル}カルボニル) - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド;

3 - ((1 R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - { [((2 R) - 6 - { 4 - [({ [(4 - メチルフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)スルホニル]フェニル} - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル)メチル]アミノ}エチル)ピリジン;

3 - ((1 R) - 2 - { [((2 R) - 6 - { 4 - [({ [(4 - クロロ - 2 - メチルフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)スルホニル]フェニル} - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル)メチル]アミノ} - 1 - ヒドロキシエチル)ピリジン; 10

N - (エトキシアセチル) - 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル)エチル]アミノ}メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル]ベンゼンスルホンアミド;

N - (3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル)エチル]アミノ}メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル]ベンゼンスルホンアミド;

4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル)エチル]アミノ}メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - N - (4 - メチル - 2 - ピリミジニル)ベンゼンスルホンアミド; 20

4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル)エチル]アミノ}メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 2 - [4 - (メチルスルホニル)フェノキシ]安息香酸;

4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル)エチル]アミノ}メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 3 - メチル安息香酸;

4 - { 2 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル)エチル]アミノ}メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル]エチル}安息香酸;

N - (2, 2 - ジメチルプロパノイル) - 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル)エチル]アミノ}メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル]ベンゼンスルホンアミド; 30

3 - [(1 R) - 2 - ({ [(2 R) - 6 - (4 - { [(アニリノカルボニル)アミノ]スルホニル}フェニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル]メチル}アミノ) - 1 - ヒドロキシエチル]ピリジン;

2 - エトキシ - 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル)エチル]アミノ}メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル]安息香酸;

4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル)エチル]アミノ}メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - N - (4 - メトキシ - 6 - メチル - 2 - ピリミジニル)ベンゼンスルホンアミド; 40

3 - { (1 R) - 2 - [({ (2 R) - 6 - [4 - ({ [(シクロヘキシルアミノ)カルボニル]アミノ}スルホニル)フェニル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル}メチル)アミノ] - 1 - ヒドロキシエチル}ピリジン;

N - (シクロプロピルカルボニル) - 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル)エチル]アミノ}メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル]ベンゼンスルホンアミド;

2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル)エチル]アミノ}メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル]安息香酸; 50

4 - [(4 - [R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] 安息香酸 ;

4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 2 - メチル安息香酸 ;

2 - フルオロ - 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] 安息香酸 ;

4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 3 - プロポキシ安息香酸 ; 10

4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 2 - イソプロポキシ安息香酸 ;

4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - N - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 2 - (4 - メトキシフェノキシ) 安息香酸 ; 20

3 - (シクロプロピルメトキシ) - 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] 安息香酸 ;

4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;

5 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 4 ' - メチル - 1 , 1 ' - ビフェニル - 2 - カルボン酸 ;

N - { 6 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 3 - ピリジニル } ベンゼンスルホンアミド ; 30

4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - N - (3 - ピリジニル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 2 - メトキシ安息香酸 ;

4 - クロロ - N - { 6 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 3 - ピリジニル } ベンゼンスルホンアミド ; 40

4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 3 - イソプトキシ安息香酸 ;

N - { 6 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 3 - ピリジニル } メタンスルホンアミド ;

3 - { 2 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] エチル } 安息香酸 ; 50

- 3 - [(1 E) - 1 - ヘキセニル] - 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] 安息香酸 ;
- 3 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - N - (2 - ピリジニル) ベンゼンスルホンアミド ;
- 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 2 - (2 - メトキシエトキシ) 安息香酸 ;
- 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 2 , 6 - ジメチル安息香酸 ;
- 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - (6 - アミノ - 3 - ピリジニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] 安息香酸 ;
- 3 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - (6 - アミノ - 3 - ピリジニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] 安息香酸 ;
- (1 R) - 1 - (6 - アミノ - 3 - ピリジニル) - 2 - [({ (2 R) - 6 - [4 - (1 H - テトラアゾール - 5 - イル) フェニル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル } メチル) アミノ] エタノール ;
- 5 - { 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] フェニル } - 3 - フェニル - 1 , 2 | 5 , 3 | 5 , 4 - チアトリアゾール - 2 - カルボン酸 ;
- 5 - { 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] フェニル } - 2 - フル酸 ;
- 5 - { 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] フェニル } - 2 - チオフェンカルボン酸 ;
- 5 - { 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] フェニル } - 3 - チオフェンカルボン酸 ;
- 4 - { 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] フェニル } - 2 - チオフェンカルボン酸 ;
- 6 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - (6 - アミノ - 3 - ピリジニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] ニコチン酸 ;
- 5 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - (6 - アミノ - 3 - ピリジニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] ニコチン酸 ;
- 2 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - (6 - アミノ - 3 - ピリジニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 4 - ピリジンカルボン酸 ;
- 1 - ({ [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - (6 - アミノ - 3 - ピリジニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] カルボニル } アミノ) シクロプロパンカルボン酸 ; および
- 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] 安息香酸 (実

10

20

30

40

50

施例 3 4 4) ;

から成る群から選択される化合物。

【請求項 7】

ベータ - 3 アドレナリン作動性受容体介在状態を治療する方法であって、請求項 1 記載の化合物を薬剤有効量でそれを必要としている患者に投与する段階を含んで成る方法。

【請求項 8】

肥満症を治療する方法であって、請求項 1 記載の化合物を薬剤有効量でそれを必要としている患者に投与する段階を含んで成る方法。

【請求項 9】

糖尿病を治療する方法であって、請求項 1 記載の化合物を薬剤有効量でそれを必要としている患者に投与する段階を含んで成る方法。 10

【請求項 10】

グルコース断食が減退しているか或はグルコース耐性が減退している患者を治療する方法であって、請求項 1 記載の化合物を薬剤有効量でそれを必要としている前記患者に投与する段階を含んで成る方法。

【請求項 11】

胃腸障害を治療する方法であって、請求項 1 記載の化合物を薬剤有効量でそれを必要としている患者に投与する段階を含んで成る方法。

【請求項 12】

高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化障害または心臓血管障害を治療する方法であって、請求項 1 記載の化合物を薬剤有効量でそれを必要としている患者に投与する段階を含んで成る方法。 20

【請求項 13】

高密度リポ蛋白質の濃度を低くする方法であって、請求項 1 記載の化合物を薬剤有効量でそれを必要としている患者に投与する段階を含んで成る方法。

【請求項 14】

尿障害を治療する方法であって、請求項 1 記載の化合物を薬剤有効量でそれを必要としている患者に投与する段階を含んで成る方法。

【請求項 15】

前記尿障害が頻尿および失禁から成る群から選択される請求項 14 記載の方法。 30

【請求項 16】

ベータ - 3 アドレナリン作動性受容体介在状態を治療する方法であって、請求項 6 記載の化合物を薬剤有効量でそれを必要としている患者に投与する段階を含んで成る方法。

【請求項 17】

肥満症を治療する方法であって、請求項 6 記載の化合物を薬剤有効量でそれを必要としている患者に投与する段階を含んで成る方法。

【請求項 18】

糖尿病を治療する方法であって、請求項 6 記載の化合物を薬剤有効量でそれを必要としている患者に投与する段階を含んで成る方法。

【請求項 19】

グルコース断食が減退しているか或はグルコース耐性が減退している患者を治療する方法であって、請求項 6 記載の化合物を薬剤有効量でそれを必要としている前記患者に投与する段階を含んで成る方法。 40

【請求項 20】

胃腸障害を治療する方法であって、請求項 6 記載の化合物を薬剤有効量でそれを必要としている患者に投与する段階を含んで成る方法。

【請求項 21】

高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化障害または心臓血管障害を治療する方法であって、請求項 6 記載の化合物を薬剤有効量でそれを必要としている患者に投与する段階を含んで成る方法。 50

【請求項 2 2】

高密度リポ蛋白質の濃度を低くする方法であって、請求項 6 記載の化合物を薬剤有効量でそれを必要としている患者に投与する段階を含んで成る方法。

【請求項 2 3】

尿障害を治療する方法であって、請求項 6 記載の化合物を薬剤有効量でそれを必要としている患者に投与する段階を含んで成る方法。

【請求項 2 4】

前記尿障害が頻尿および失禁から成る群から選択される請求項 2 3 記載の方法。

【請求項 2 5】

請求項 1 記載の化合物またはこれの薬学的に受け入れられる塩またはエステルを薬学的に受け入れられる担体と一緒に有効量で含んで成る薬剤組成物。 10

【請求項 2 6】

肥満症、糖尿病、胃腸障害、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管病または尿障害を治療するための薬剤組成物であって、請求項 1 記載の化合物またはこれの薬学的に受け入れられる塩またはエステルを薬学的に受け入れられる担体と一緒に有効量で含んで成る薬剤組成物。

【請求項 2 7】

請求項 1 記載の化合物またはこれの塩またはエステルを不活性な担体と一緒に有効量で含んで成る組成物。

【請求項 2 8】

請求項 6 記載の化合物またはこれの薬学的に受け入れられる塩またはエステルを薬学的に受け入れられる担体と一緒に有効量で含んで成る薬剤組成物。 20

【請求項 2 9】

肥満症、糖尿病、胃腸障害、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管病または尿障害を治療するための薬剤組成物であって、請求項 6 記載の化合物またはこれの薬学的に受け入れられる塩またはエステルを薬学的に受け入れられる担体と一緒に有効量で含んで成る薬剤組成物。

【請求項 3 0】

請求項 6 記載の化合物またはこれの塩またはエステルを不活性な担体と一緒に有効量で含んで成る組成物。 30

【発明の詳細な説明】

【関連出願との関係】

【0001】

本出願は、2001年4月23日付けで提出した米国仮出願連続番号60/285,719および2001年9月26日付けで提出した米国仮出願連続番号60/324,518（これらの内容は引用することによって全体が本明細書に組み入れられる）の利点を請求するものである。

【技術分野】

【0002】

本発明は、新規なクロマン化合物、前記化合物を含有させた薬剤組成物、そして前記組成物を用いてベータ-3アデノレセプタ介在状態(beta-3 adrenoceptor-mediated conditions)を治療する方法に関する。 40

【背景技術】

【0003】

アデノレセプタ、即ちアドレナリン作動性受容体は、交感神経系の神経節後のアドレナリン作動性線維によって支配される(inner vated)効果器器官(effector organs)の上に位置する部位であり、これはアルファ-アドレナリン作動性もしくはベータ-アドレナリン作動性受容体のいずれかとして分類分けされる。アルファ-アドレナリン作動性受容体はノルエピネフリンおよびフェノキシベンズアミンおよびフェントールアミンなどの如きブロッキング剤(blocking agents)に反応す 50

る一方、ベータ - アドレナリン作動性受容体はエピネフリンおよびプロプラノロールの如きブロッキング剤に反応する。

【0004】

ベータ - アドレナリン作動性受容体はベータ - 1、ベータ - 2 およびベータ - 3 アデノレセプタとして副次的分類分けされる (sub-classified)。一般的には、ベータ - 1 の刺激によって心臓刺激が引き起こされる一方、ベータ - 2 の刺激によって気管支拡張および血管拡張が引き起こされる。

【0005】

ベータ - 3 受容体は白色脂肪細胞と褐色脂肪細胞の両方の細胞表面に見られ、それらの刺激によって脂肪分解およびエネルギー消費の両方が助長される。ベータ - 3 アデノレセプタの作動薬は哺乳動物における高血糖症 (糖尿病) および肥満症の治療で用いるに有用なばかりでなく胃腸障害および神経性炎症の治療で用いるにも有用であることが知られている (特許文献 1)。加うるに、それらは哺乳動物においてトリグリセリドおよびコレステロールの濃度を下げかつ高密度リポ蛋白質の濃度を高くすることも知られている (特許文献 2)。従って、それらは高トリグリセリド血症、高コレステロール血症などの如き状態の治療で用いるに有用でありかつ高密度リポ蛋白質の濃度を下げるに有用である。それらはまた X 症候群 (Syndrome X)、グルコース断食の減退 (impaired fasting glucose) および / またはグルコース耐性の減退 (impaired glucose tolerance) を伴う患者の治療で用いるにも有用であるばかりでなくアテローム性動脈硬化および心臓血管病および関連した状態の治療で用いるにも有用である。

10

20

【0006】

加うるに、また、本発明の化合物は眼高血圧症および緑内障の治療そして尿障害 (頻尿および失禁を包含) の治療ばかりでなく前立腺病の治療で用いるにも有効でありかつ局所的抗炎症剤として用いるにも有効であると考えている。

【0007】

ここに、新規な特定のクロマン誘導体がベータ - 3 作動薬として有効でありかつベータ - 3 アデノレセプタ介在状態の治療で用いるに有用であることを見いだした。

【特許文献 1】

米国特許第 5, 561, 142 号

30

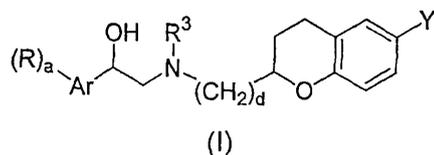
【特許文献 2】

米国特許第 5, 451, 677 号

【発明の開示】

【0008】

【化 1】



40

【0009】

[ここで、

R は、独立して、

- ・ヒドロキシ、
- ・オキシ、
- ・ハロ、
- ・シアノ、
- ・ニトロ、
- ・C₁ - C₁₀ アルキル、
- ・C₁ - C₁₀ ハロアルキル、

50

- ・ CF_3 、
 - ・ NR^1R^1 、
 - ・ SR^1 、
 - ・ OR^1 、
 - ・ SO_2R^2 、
 - ・ OCOR^2 、
 - ・ NR^1COR^2 、
 - ・ COR^2 、
 - ・ $\text{NR}^1\text{SO}_2\text{R}^2$ 、
 - ・ フェニル、または
 - ・ O、SおよびNから選択されるヘテロ原子を1から4個有して各環部分の場合により
- 10
- ・ ヒドロキシ、
 - ・ R^1 、
 - ・ 八口、
 - ・ シアノ、
 - ・ NR^1R^1 、
 - ・ SR^1 、
 - ・ CF_3 、
 - ・ OR^1 、
 - ・ $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキル、
 - ・ NR^1COR^2 、
 - ・ COR^2 、
 - ・ SO_2R^2 、
 - ・ OCOR^2 、
 - ・ $\text{NR}^1\text{SO}_2\text{R}^2$ 、
 - ・ $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、または
 - ・ $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルコキシ、
- 20
- で置換されていてもよい5員もしくは6員の複素環、
- であり、
- 30
- R^1 は、
- ・ 水素、
 - ・ $(\text{CH}_2)_d - \text{O} - (\text{CH}_2)_d \text{R}^5$ (ここで、各dは独立して選択される)、または
 - ・ 場合により各々が独立して
 - ・ ヒドロキシ、
 - ・ 八口、
 - ・ $\text{CO}_2\text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルキル、
 - ・ CO_2H 、
 - ・ $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルコキシ、
 - ・ $\text{S}(\text{O})_b \text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、
 - ・ 場合により八口、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルコキシ、 $\text{SO}_2 - \text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルまたは $\text{CO}_2\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルで置換されていてもよい $\text{S}(\text{O})_b$ - フェニル、
 - または
 - ・ 場合により $\text{CO}_2\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 CO_2H 、八口または $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキルで置換されていてもよいフェニル、
 - から選択される1から4個の置換基で置換されていてもよい $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、または
 - は
 - ・ 各々が場合により各々が独立して八口、ニトロ、オキソ、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルコキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキルチオ、 $\text{CO}_2\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルおよび CO_2H から選択される1から4個の置換基で置換されていてもよい $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキ
- 40
- 50

ル、フェニルもしくはナフチル、
であり、そして

2つの R^1 基が NR^1R^1 としてNと結合している時にはこれらの R^1 基はこれらが結合している窒素と一緒にあってC原子を4から7個とN原子を1から2個とOもしくはS原子を0から1個含有する複素環式環を形成していてもよく、

R^2 は、

- ・ R^1 、
- ・ OR^1 、
- ・ NR^1R^1 、

・ 場合により $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、ハロまたはニトロで置換されていてもよい $NHS(O)_b$ フェニル、

・ $NHS(O)_b$ ナフチル、

・ 場合によりフルオロからパーフルオロに至るまでの度合で置換されていてもよい $NHS(O)_bC_1 - C_4$ アルキル、または

・ O、SおよびNから選択されるヘテロ原子を1個以上有している場合により複素環部分が R^1 で置換されていてもよい5員もしくは6員の複素環、

であり、

R^3 は、水素、 $C_1 - C_{10}$ アルキルまたは COR^2 であり、

R^4 は、水素、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_1 - C_{10}$ アルキル-フェニルまたは $C_1 - C_{10}$ アルキル-ピリジルであり、

R^5 は、水素または $COOH$ であり、

R^6 は、

・ 水素、

・ 場合により各々が独立してハロ、フェニルまたはフェニル- COR^2 から選択される1から4個の置換基で置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ アルキル、または

・ 場合により COR^2 または $C_3 - C_8$ シクロアルキルで置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ アルキル-S(O)_b $C_1 - C_{10}$ アルキル、

であり、

Arは、

・ 場合により各々が独立してO、SおよびNから選択される1個以上のヘテロ原子を含有する5員もしくは6員の複素環と縮合していてもよくかつ場合によりその場合の二環状部分がフェニルと縮合していてもよいフェニル、または

・ 各々が独立してN、SおよびOから選択される1個以上のヘテロ原子を含有している場合によりフェニルと縮合していてもよい5員もしくは6員の複素環、

であり、

Yは、

・ ハロ、

・ NO_2 、

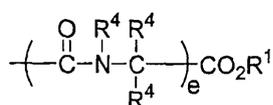
・ R^6 、

・ SR^1 、

・ $S(O)_b$ -フェニル- CO_2R^1 、

【0010】

【化2】



【0011】

(ここで、同じCに結合している2つの R^4 基が両方ともアルキルの時にはこれらは場合によりこれらが結合しているCと一緒にあってこれらがC原子数が3、5または6のスビ

10

20

30

40

50

口環を形成するように連結していてもよいが、或はNと結合しているR⁴と隣接Cと結合している1つのR⁴が両方ともアルキルの場合にはこれらは場合によりこれらが結合している原子と一緒にあって5員もしくは6員の複素環式環を形成するように連結していてもよいが、但しeが1の時には少なくとも1つのR⁴基がC₁-C₁₀アルキル-フェニルまたはC₁-C₁₀アルキル-ピリジルでなければならないか或は2つのR⁴基が前記スピロもしくは複素環式環部分の中の1つを形成していなければならないことを条件とする)、

・場合により1または2個のフェニル環とか或は各々が独立してN、SおよびOから選択される1個以上のヘテロ原子を含有する5員もしくは6員の複素環と縮合していてもよいフェニル、または

・各々が独立してN、SおよびOから選択される1個以上のヘテロ原子を含有していてもよいフェニル環と縮合していてもよい5員もしくは6員の複素環、

ここで、各環部分は、場合により、

・COR²、

・CONR¹S(O)₂R⁹、

・場合によりアルキルまたはアミノで置換されていてもよいCOCH₂SO₂-チアゾリル、

・ハロ、

・NO₂、

・OR¹、

・R¹、

・SR¹、

・C₃-C₆シクロアルキルで置換されているO-C₁-C₆アルキル、

・場合によりSO₂CH₃で置換されていてもよいO-フェニル、

・SO₂NH₂、

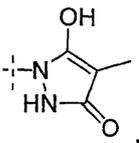
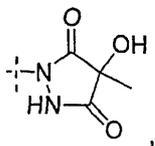
・SO₂NR¹R⁷、

・NR¹R¹、

・NR¹COC₁-C₆アルキル、

【0012】

【化3】



【0013】

・C₁-C₁₀COR²、

・場合によりハロ、C₁-C₄アルキルまたはC₁-C₄アルコキシで置換されていてもよいフェニル、

・テトラゾロ、

から独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

R⁷は、

・各々が場合によりC₁-C₄アルキル、CN、NO₂、CO-C₁-C₄アルキル、C

10

20

30

40

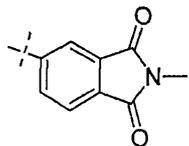
50

$C_1 - C_4$ アルコキシまたは $C_1 - C_4$ ハロアルキルで置換されていてもよいフェニルまたは C 原子数が 3 - 6 で O 、 N または S 原子数が 1 - 3 のヘテロアリアル、

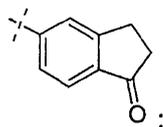
・ $CO - R^8$ 、

【0014】

【化4】



10



【0015】

であり、

R^8 は、

・ 場合により $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $N(CH_3)_2$ または 1 個もしくは 2 個の CF_3 で置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル、

・ $C_3 - C_6$ シクロアルキル、

・ 場合により $C_1 - C_4$ アルコキシ、ハロまたは $C_1 - C_4$ アルキルで置換されていてもよいフェニル、

・ 場合により $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ、 $C_1 - C_4$ アルコキシまたは $C_1 - C_4$ ハロアルコキシで置換されていてもよい NH -フェニル、

・ NH -シクロヘキシル、

であり、

R^9 は、

・ $C_3 - C_6$ シクロアルキル、

・ 場合により $C_1 - C_4$ アルキルまたはイソキサゾリルで置換されていてもよいチエニル

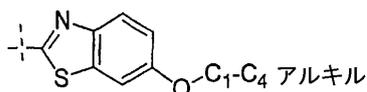
・ 場合により $-SO_2 - C_1 - C_4$ アルキルで置換されていてもよいピリジル

・ 場合によりハロまたは $C_1 - C_4$ アルキルで置換されていてもよいピラゾリル、

・ 場合により $C_1 - C_4$ アルキルで置換されていてもよいイソキサゾリル、または

【0016】

【化5】



40

【0017】

であり、

a は、0、1、2、3、4 または 5 であり、

b は、0、1 または 2 であり、

d は、1、2 または 3 であり、

e は、1 または 2 である]

およびこれの薬学的に受け入れられる塩およびエステル。

【0018】

50

この上に示した用語は全体に渡って下記の意味を有する。

【0019】

$C_1 - C_{10}$ アルキルは、炭素原子を1から約10個有して飽和、不飽和または部分飽和であってもよい直鎖もしくは分枝鎖アルキル基を意味する。そのような基にはメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 s -ブチル、 t -ブチルばかりでなくビニル、アリル、プロピニル、ブテニル、ブタジエニル、イソプロペニル、メチレニル、エチレニル、プロペニル、エチニルなども含まれる。

【0020】

$C_1 - C_{10}$ ハロアルキルは、炭素原子を約1から約10個有して如何なるC-C結合も飽和もしくは不飽和であってもよくて可能ないずれかの炭素原子の所が1個以上のハロゲン原子で置換されている直鎖もしくは分枝鎖アルキル基を意味し、これには、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、フルオロメチル、6-クロロヘキシルなどの如き基が含まれる。

10

【0021】

用語 $C_1 - C_{10}$ アルコキシは、炭素原子を1から約10個有して如何なるC-C結合も飽和もしくは不飽和であってもよい直鎖もしくは分枝鎖アルコキシ基を意味し、これには、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、 s -ブトキシ、 t -ブトキシなどの如き基が含まれる。

【0022】

用語 $C_1 - C_{10}$ アルキルチオは、炭素原子を1から約10個有して如何なるC-C結合も飽和もしくは不飽和であってもよい直鎖もしくは分枝鎖アルキルチオ基を意味し、これには、メチルチオ、エチルチオ、 n -プロピルチオ、イソプロピルチオ、 n -ブチルチオ、イソブチルチオ、 s -ブチルチオ、 t -ブチルチオなどの如き基が含まれる。

20

【0023】

$C_3 - C_8$ シクロアルキルは、炭素原子数が3から約8の飽和単環状アルキル基を意味し、これにはシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの如き基が含まれる。

【0024】

ハロには、他の様式で具体的に述べない限り、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨードが含まれる。

【0025】

R 、 R^2 、 A_r および Y の各々には、1個以上のN、SまたはO原子の任意組み合わせを有する5員もしくは6員の飽和もしくは不飽和複素環式基のいずれも含まれ、結合地点は複素環式環上の可能ないずれかの地点である。単一の環状基の中にヘテロ原子が2個以上存在する場合、各場合とも、各ヘテロ原子は他の如何なるヘテロ原子からも独立して選択されるが、但し如何なる単一複素環式環も酸素原子も硫黄原子も3個以上は含有し得ないことを条件とする。そのような部分にはフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、テトラヒドロフリル、ジヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、ジヒドロチエニル、テトラヒドロチエニル、ジオキサリル、ジチオラニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリニル、イソキサゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリニル、イソチアゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、トリアゾリル、トリアゾリニル、トリアゾリジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、テトラゾリルなどの如き5員の複素環式基が含まれる。それにはまたピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラニル、ジヒドロピラニル、チオピラニル、トリアジニル、ジオキサニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラジニル、モルホリニルなどの如き6員の複素環式基も含まれる。

30

40

【0026】

A_r および Y の各々には、また、飽和もしくは不飽和であってもよくかつ1個以上のN、SもしくはO原子の任意組み合わせを有していてもよい二環状部分を形成するようにこの上に記述したいずれかの5員もしくは6員の複素環式環と縮合しているフェニルも含まれ

50

、結合地点はフェニル環上の可能な地点のいずれかである。それらには、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリル、インダゾリル、インドリニル、インダゾリニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾキサゾリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアゾリニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾリニル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソキサゾリニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンズイソチアジアゾリル、ベンズイソチアゾリニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾキサチジアゾリル、ベンゾキサジアゾリニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾピラゾリニルなどの如きフェニル縮合5員複素環式基が含まれる。それにはまたキノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、シンノリニル、クロメニル、フタラジニル、ジヒドロベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニル、ベンゾキサジニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキセニルなどの如きフェニル縮合6員複素環式基も含まれる。

10

【0027】

Arには、また、この上に記述した如き二環状部分を形成するようにいずれかの5員もしくは6員の複素環式環と縮合しておりかつ更に前記複素環式環が2番目のフェニル環と縮合して三環状系を形成しているフェニルも含まれ、式Iで表される化合物の中心構造との結合地点は1番目のフェニル環の可能ないずれかの地点である。それらにはカルバゾリル、カルバゾリニル、アクリジニル、キサントニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フェナントリジニル、ジベンゾフリル、ジベンゾピラニル、ジベンゾジオキサニル、フェナジニル、チアントレニルなどの如き基が含まれる。

【0028】

Arには、また、この上に記述した如き1個以上のN、SまたはO原子の任意組み合わせを有して更にフェノール環と縮合している5員もしくは6員の飽和もしくは不飽和複素環式環のいずれも含まれ、式Iの中心分子との結合地点は複素環式環上の可能ないずれかの地点である。それらには、5員の複素環と縮合しているフェニルである二環状部分、例えばベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリル、インダゾリル、インドリジニル、インドリニル、インダゾリニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾキサゾリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアゾリニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾリニル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソキサゾリニル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイソチアゾリニル、ベンゾピラゾリニルなどが含まれる。それには、また、6員の複素環と縮合しているフェニルである二環状基、例えばキノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、シンノリニル、クロメニル、フタラジニル、ジヒドロベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニル、ベンゾキサジニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキセニルなどが含まれる。

20

30

【0029】

C₁ - C₁₀ アルキル - フェニルは、フェニル部分がアルキル基上の可能ないずれかの地点に結合している炭素原子数が1から約10の飽和直鎖もしくは分枝鎖アルキル基を意味する。そのような部分の例にはベンジル、2 - フェニルエチル、3 - フェニルプロピル、2 - フェニルプロピル、1 - メチル - 2 - フェニルエチル、5 - フェニルペンチル、4 - フェニルヘキシルなどが含まれる。

【0030】

C₁ - C₁₀ アルキル - ピリジルは、ピリジル部分がアルキル基上の可能ないずれかの地点に結合している炭素原子数が1から約10の飽和直鎖もしくは分枝鎖アルキル基を意味する。このピリジル基はピリジン環上の可能ないずれかの地点でアルキル基と結合していてもよい。これらの例にはピリジル、2 - (2 - ピリジル)エチル、3 - (4 - ピリジル) - プロピル、2 - (3 - ピリジル) - プロピル、1 - メチル - 2 - (3 - ピリジル) - エチル、5 - (3 - ピリジル) - ペンチル、4 - (4 - ピリジル) - ヘキシルなどが含まれる。

40

【0031】

S(O)_b - フェニル - CO₂R¹は、CO₂R¹部分がフェニル環上の可能ないずれかの地点に結合しているフェニルチオ、フェニルスルフィニルまたはフェニルスルホニル基

50

を意味する。

【0032】

いずれかの部分が置換されていると記述する場合、それはその示した置換基を1個以上有していてもよく、その置換基は、その部分の可能な如何なる地点に位置していてもよい。いずれかの部分に置換基が2個以上存在する場合、各用語を各場合とも他のいずれからも独立させて定義する。例えば NR^1R^1 は NH_2 、 NHCH_3 、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ などを表し得る。

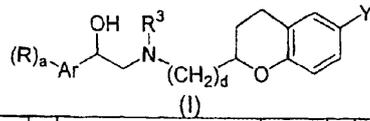
【0033】

式Iで表される化合物の例を表1に挙げるが、これらは本発明の具体例であり、決して限定するものでない。

【0034】

【表1】

表1
本発明の具体例



記載 番号	R	a	Ar	R ³	d	Y
1		1		H	1	
2		1		H	2	
3		1		H	3	
4	6-NH ₂	1		H	1	
5	6-NH ₂	1		H	1	Br
6	6-NH ₂	1		H	1	-NO ₂
7	6-NH ₂	1		H	1	-t-Bu
8	6-NH ₂	1		H	1	-Ph
9	6-NH ₂	1		H	1	-S-CH ₂ -CO ₂ Et
10	6-NH ₂	1		H	2	-S-CH ₂ -CO ₂ H
11	6-NH ₂	1		H	1	$\begin{matrix} \text{SCH}_3 \\ \text{-CH-CO}_2\text{Et} \end{matrix}$

10

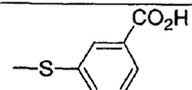
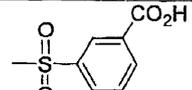
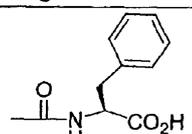
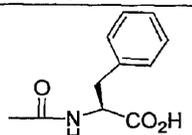
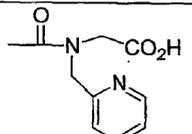
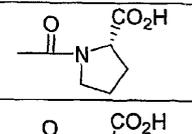
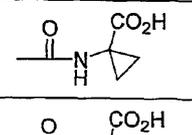
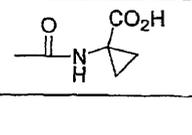
20

30

40

【 0 0 3 5 】

【 表 2 】

記載 番号	R	a	Ar	R ³	d	Y
12	6-NH ₂	1		H	2	$\begin{matrix} \text{SCH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \end{matrix}$
13	6-NH ₂	1		H	1	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{H}$
14	6-NH ₂	1		H	2	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{H}$
15	6-NH ₂	1		H	3	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{H}$
16	-	0	Ph	H	1	
17	-	0	Ph	H	1	
18	-	0		H	1	
19	-	0		H	2	
20	6-NH ₂	1		H	1	
21	-	0		H	1	
22	-	0		H	1	
23	-	0		H	2	

10

20

30

40

【 0 0 3 6 】

【 表 3 】

記載 番号	R	a	Ar	R ³	d	Y
24	-	0		H	1	
25	-	0		H	1	
26	-	0	Ph	H	1	
27	-	0		H	3	
28	-	0		H	1	
29	-	0		H	1	
30	-	0		H	1	
31	-	0		H	1	
32	-	0		H	1	
33	-	0		H	1	
34	-	0		H	1	
35	-	0		H	1	
36	-	0		H	1	

10

20

30

【 0 0 3 7 】

【 表 4 】

40

記載号	R	a	Ar	R ³	d	Y
37	-	0		H	1	
38	-	0		H	1	
39	-	0		H	1	
40	-	0		H	1	
41	-	0		H	1	
42	-	0		H	1	
43	-	0		H	1	
44	-	0		H	1	
45	-	0		H	1	
46	-	0		H	1	
47	-	0		H	1	

10

20

30

【 0 0 3 8 】

【 表 5 】

40

記載 番号	R	a	Ar	R ³	d	Y
48	-	0	Ph	H	1	
49	-	0	Ph	H	2	
50	-	0	Ph	H	3	
51	6-NH ₂	1		H	1	
52	6-NH ₂	1		H	2	
53	6-NH ₂	1		H	3	
54	-	0		H	1	
55	-	0		H	1	
56	-	0		H	1	
57	-	0		H	1	
58	-	0		H	1	
59	-	0		H	1	
60	-	0		H	1	
61	-	0		H	1	

10

20

30

【 0 0 3 9 】

【 表 6 】

40

記載 番号	R	a	Ar	R ³	d	Y
62	-	0		H	1	
63	-	0		H	1	
64	-	0		H	1	
65	-	0		H	1	
66	-	0		H	1	
67	-	0		H	1	
68	-	0		H	1	
69	-	0		H	1	
70	-	0		H	1	
71	-	0		H	1	
72	-	0		H	1	
73	-	0		H	1	
74	-	0		H	1	

10

20

30

40

【 0 0 4 0 】

【 表 7 】

記載番号	R	a	Ar	R ³	d	Y
75	-	0		H	1	
76	-	0		H	1	
77	-	0		H	1	
78	-	0		H	1	
79	-	0		H	1	
80	-	0		H	2	
81	-	0		H	3	
82	-	0		CO ₂ - -t- Bu	1	
83	-	0		H	1	
84	6-NH ₂	1		H	1	
85	-	0	Ph	h	1	
86	-	0		CO ₂ - -t- Bu	1	
87	-	0		H	1	

10

20

30

40

【 0 0 4 1 】

【 表 8 】

記載 番号	R	a	Ar	R ³	d	Y
88	-	0		H	1	
89	-	0		H	1	
90	-	0		H	1	
91	-	0		H	1	
92	-	0		H	1	
93	-	0		H	1	
94	-	0		H	1	
95	-	0		H	1	
96	-	0		H	1	
97	-	0		H	1	
98	-	0		H	1	
99	-	0		H	1	
100	-	0		H	1	

10

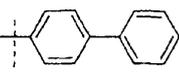
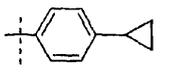
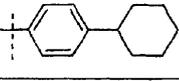
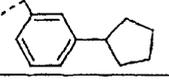
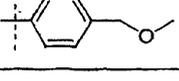
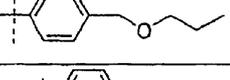
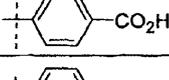
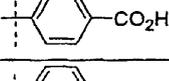
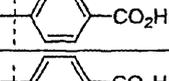
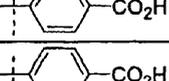
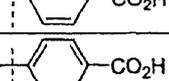
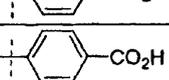
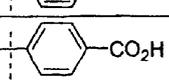
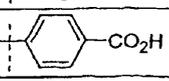
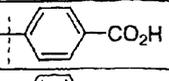
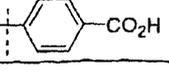
20

30

40

【 0 0 4 2 】

【 表 9 】

記載番号	R	a	Ar	R ³	d	Y
101	-	0		H	1	
102	-	0		H	1	
103	-	0		H	1	
104	-	0		H	1	
105	-	0		H	1	
106	-	0		H	1	
107	4-OH	1	Ph	H	1	
108	6-OH	1		H	1	
109	4-CN	1	Ph	H	1	
110	2-Me	1	Ph	H	1	
111	3-Et	1	Ph	H	1	
112	3-CF ₃	1	Ph	H	1	
113	3-NH ₂	1	Ph	H	1	
114	3-NH-Me	1	Ph	H	1	
115	3-N(Et) ₂	1	Ph	H	1	
116	4-OMe	1	Ph	H	1	
117	2,3,5,6-テトラ-Cl	4	Ph	H	1	

10

20

30

40

【 0 0 4 3 】

【 表 1 0 】

記載 番号	R	a	Ar	R ³	d	Y
118	4-OEt	1	Ph	H	1	
119	4-O-cyc-Pr	1	Ph	H	1	
120	2,3,4,5,6-ペンタ-F	5	Ph	H	1	
121	2,4-ジ-Cl	2	Ph	H	1	
122	2,4-ジ-Me	2	Ph	H	1	
123	2,4-ジ-Cl	2	Ph	CO ₂ - <i>t</i> -Bu	1	
124	2,4,5-トリ-Cl	3	Ph	H	1	
125	3-CONH- <i>t</i> -Bu	1	Ph	H	1	
126	2,4-ジ-Me-6-Cl	3	Ph	H	1	
127	4-	1	Ph	H	1	
128	3-NO ₂	1	Ph	H	1	
129	2-Cl	1	Ph	H	1	
130	4-SMe	1	Ph	H	1	
131	3-SO ₂ Me	1	Ph	H	1	
132	4-O-C(=O)Me	1	Ph	H	1	
133	4-C(=O)Me	1	Ph	H	1	
134	3-CO ₂ H	1	Ph	H	1	
135	3-NH-SO ₂ Me	1	Ph	H	1	

10

20

30

40

【 0 0 4 4 】

【 表 1 1 】

記載番号	R	a	Ar	R ³	d	Y
136	4-NH-C(=O)Me	1	Ph	H	1	
137	-	0		H	1	
138	-	0		H	1	
139	-	0		H	1	
140	2-Me	1		H	1	
141	-	0		H	1	
142	-	0		H	1	
143	-	0		H	1	
144	-	0		H	1	
145	-	0		H	1	
146	-	0	Ph	CO ₂ - t-Bu	1	
147	6-NH ₂	1		CO ₂ Me	1	
148	-	0	Ph	CO NH ₂	1	
149	-	0	Ph	Me	1	
150	6-NH ₂	1		Et	1	

10

20

30

40

【 0 0 4 5 】

【 表 1 2 】

記載 番号	R	a	Ar	R ³	d	Y
151	-	0		CO Me	1	
152	6-NH ₂	1		H	1	
153	-	0		H	1	
154	-	0		H	1	
155	-	0		H	1	
156	-	0		H	1	
157	-	0		H	1	
158	-	0		H	1	
159	-	0		H	1	
160	-	0		H	1	
161	-	0		H	1	
162	-	0		H	2	
163	-	0		H	2	

10

20

30

40

【 0 0 4 6 】

【 表 1 3 】

記載 番号	R	a	Ar	R ³	d	Y
164	-	0		H	1	
165	-	0		H	1	
166	-	0		H	2	
167	-	0		H	1	
168	-	0		H	1	
169	-	0		H	1	
170	-	0		H	1	
171	-	0		H	1	
172	-	0		H	1	
173	-	0		H	1	
174	-	0		H	1	
175	-	0		H	2	

10

20

30

【 0 0 4 7 】

【 表 1 4 】

記載 番号	R	a	Ar	R ³	d	Y
176	2-オキゾ-3-CH ₃ -	2		H	1	
177	-	0		H	1	
178	3,5-Cl ₂ -	2		H	1	
179	4-Ph	1	Ph	H	1	
180		1	Ph	H	1	
181		1	Ph	H	1	
182		1	Ph	H	1	
183	4-Br	1	Ph	H	1	
184	3-I	1	Ph	H	1	
185	3-CF ₃ CF ₂ -	1	Ph	H	1	
186	4-CH ₂ =CHCH ₂ -	1	Ph	H	1	
187	4-t-Bu-	1	Ph	H	1	
188	4-n-ヘキシル-	1	Ph	H	1	
189	4-n-ドデシル-	1	Ph	H	1	
190	2-CF ₃ (CH ₂) ₃ -	1	Ph	H	1	
191		1	Ph	H	1	

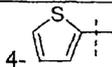
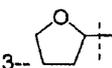
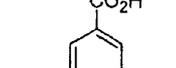
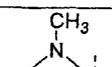
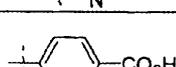
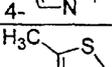
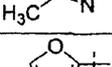
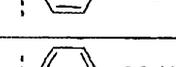
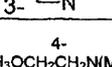
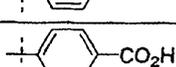
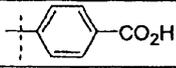
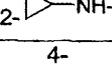
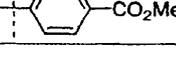
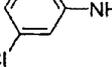
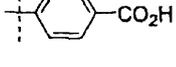
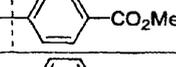
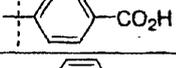
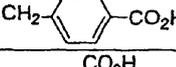
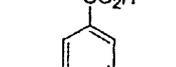
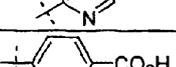
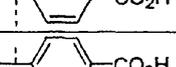
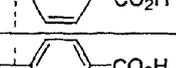
10

20

30

【 0 0 4 8 】

【 表 1 5 】

記載番号	R	a	Ar	R ³	d	Y
192		1	Ph	H	1	
193		1	Ph	H	1	
194		1	Ph	H	1	
195		1	Ph	H	1	
196		1	Ph	H	1	
197		1	Ph	H	1	
198	3-Ph-NH-	1	Ph	H	1	
199		1	Ph	H	1	
200		1	Ph	H	1	
201	-	0		H	1	
202	-	0		H	1	
203	-	0		H	1	
204	-	0		H	1	
205	-	0		H	1	
206	-	0		H	1	
207	2-Me	1		H	1	

10

20

30

【 0 0 4 9 】

【 表 1 6 】

記載 番号	R	a	Ar	R ³	d	Y
208	-	0		H	1	
209	-	0		H	1	
210	2-Me	1		H	1	
211	2-Me-	1		H	1	
212	2-Me-	1		H	1	
213	2-Me	1		H	1	
214	-	0		H	1	
215	-	0		H	1	
216	-	0		H	1	
217	-	0		H	1	
218	-	0		H	1	
219	5-Me	1		H	1	
220	-	0		H	1	
221	-	0		H	1	
222	-	0		H	1	
223	5-Me-	1		H	1	

10

20

30

【 0 0 5 0 】

【 表 1 7 】

記載 番号	R	a	Ar	R ³	d	Y
224	5-Me-	1		H	1	
225	-	0		H	1	
226	-	0		H	1	
227	-	0		H	1	
228	-	0		H	1	
229	-	0		H	1	
230	-	0		H	1	
231	5-Me	1		H	1	
232	-	0		H	1	
233	-	0		H	1	
234	-	0		H	1	
235	-	0		H	1	
236	-	0		H	1	
237	-	0		H	1	

10

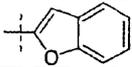
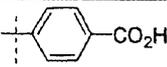
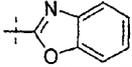
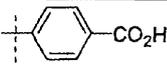
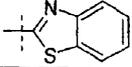
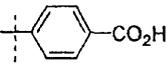
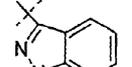
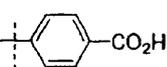
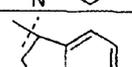
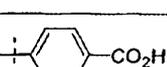
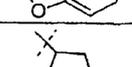
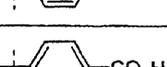
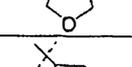
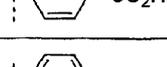
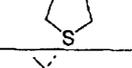
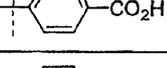
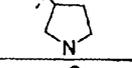
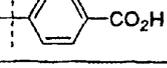
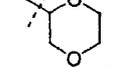
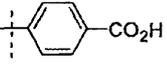
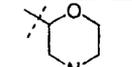
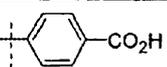
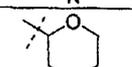
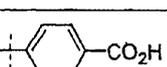
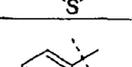
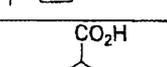
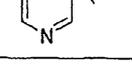
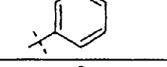
20

30

【 0 0 5 1 】

【 表 1 8 】

40

記載番号	R	a	Ar	R ³	d	Y
238	-	0		H	1	
239	-	0		H	1	
240	H	0		H	1	
241	3-Me	1		H	1	
242	-	0		H	1	
243	-	0		H	1	
244	-	0		H	1	
245	3-Me	1		H	1	
246	-	0		H	1	
247	3-Me	1		H	1	
248	3-Me	1		H	1	
249	6-NH ₂	1		H	1	
250	6-NH ₂	1		H	1	
251	6-NH ₂	1		H	2	

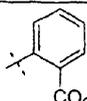
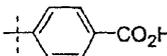
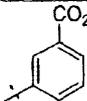
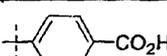
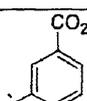
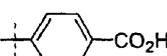
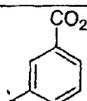
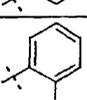
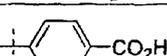
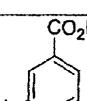
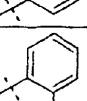
10

20

30

【 0 0 5 2 】

【 表 1 9 】

記載 番号	R	a	Ar	R ³	d	Y
252	2-NH ₂	1		H	1	
253	2-NH ₂	1		H	1	
254	2-NH ₂	1		H	1	
255	2-NH ₂	1		H	1	
256	2-NH ₂	1		H	2	
257	2-NH ₂	1		H	2	
258	4-NH ₂	1		H	1	
259	4-NH ₂	1		H	1	
260	4-NH ₂	1		H	1	
261	4-NH ₂	1		H	2	
262	4-NH ₂	1		H	2	
263	4-NH ₂	1		H	2	

10

20

30

【 0 0 5 3 】

【 表 2 0 】

記載 番号	R	a	Ar	R ³	d	Y
264	-	0		H	1	
265	-	0		H	1	
266	-	0		H	1	
267	-	0		H	1	
268	-	0		H	1	
269	-	0		H	1	
270	-	0		H	1	
271	-	0		H	1	
272	-	0		H	1	
273	-	0		H	1	
274	-	0		H	2	
275	-	0		H	2	
276	-	0		H	2	
277	-	0		H	1	

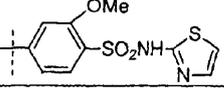
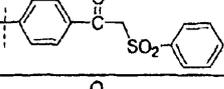
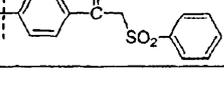
10

20

30

【 0 0 5 4 】

【 表 2 1 】

記載 番号	R	a	Ar	R ³	d	Y
278	-	0		H	2	
279	-	0		H	1	
280	-	0		H	2	

10

【0055】

本発明には、Yが八口、R⁶、SR¹、S(O)_b-フェニル-CO₂R¹、または場合により1または2個のフェニル環とか或は各々が独立してN、SおよびOから選択される1個以上のヘテロ原子を含有する5員もしくは6員の複素環と縮合していてもよいフェニル、または各々が独立してN、SおよびOから選択される1個以上のヘテロ原子を含有している場合によりフェニル環と縮合していてもよい5員もしくは6員の複素環であり、ここで、各環部分が場合によりCOR²、八口、NO₂、OR¹、R¹、SR¹、SO₂NR¹R⁷、NR¹R¹、C₁-C₁₀COR²、フェニルまたはテトラゾロから独立して

20

【0056】

式Iで表される別の組の化合物には、Yが場合により1または2個のフェニル環とか或は各々が独立してN、SおよびOから選択される1個以上のヘテロ原子を含有する5員もしくは6員の複素環と縮合していてもよいフェニル、または各々が独立してN、SおよびOから選択される1個以上のヘテロ原子を含有している場合によりフェニル環と縮合していてもよい5員もしくは6員の複素環であり、ここで、各環部分が場合によりCOR²、八口、NO₂、OR¹、R¹、SR¹、SO₂NR¹R⁷、NR¹R¹、C₁-C₁₀COR²、フェニルまたはテトラゾロから独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、そしてdが1または2である化合物が含まれる。

30

【0057】

式Iで表される別の組の化合物には、Yが場合により1または2個のフェニル環とか或は各々が独立してN、SおよびOから選択される1個以上のヘテロ原子を含有する5員もしくは6員の複素環と縮合していてもよいフェニル、または各々が独立してN、SおよびOから選択される1個以上のヘテロ原子を含有している場合によりフェニル環と縮合していてもよい5員もしくは6員の複素環であり、ここで、各環部分が場合によりCOR²、八口、NO₂、OR¹、R¹、SR¹、SO₂NR¹R⁷、NR¹R¹、C₁-C₁₀COR²、フェニルまたはテトラゾロから独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、dが1または2であり、そしてArが場合により各々が独立してO、SおよびNから選択される1個以上のヘテロ原子を含有する5員もしくは6員の複素環と縮合していてもよいフェニル、または各々が独立してN、SおよびOから選択される1個以上のヘテロ原子を含有している場合によりフェニルと縮合していてもよい5員もしくは6員の複素環である化合物が含まれる。

40

【0058】

式Iで表される別の組の化合物には、Yが場合により1または2個のフェニル環とか或は各々が独立してN、SおよびOから選択される1個以上のヘテロ原子を含有する5員もしくは6員の複素環と縮合していてもよいフェニル、または各々が独立してN、SおよびOから選択される1個以上のヘテロ原子を含有している場合によりフェニル環と縮合していてもよい5員もしくは6員の複素環であり、ここで、各環部分が場合によりCOR²、八口、OR¹、R¹またはNR¹R¹から独立して選択される1個以上の置換基で置換され

50

ていてもよく、dが1であり、Arがフェニル、またはN原子を1個以上含有する5員もしくは6員の複素環であり、そしてaが0、1、2または3である化合物が含まれる。

【0059】

加うるに、本発明は具体的に下記の化合物も包含する：

2 - [4 - (エトキシカルボニル)フェノキシ] - 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] 安息香酸 (実施例 1 9 7) ;

4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 2 - イソブチル安息香酸 (実施例 2 1 1) ;

N - { 3 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] ベンゾイル } - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド (実施例 9 1) ;

4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 2 - イソプトキシ安息香酸 (実施例 1 8 3) ;

N - { 3 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] ベンゾイル } - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド (実施例 9 2) ;

N - { 3 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] ベンゾイル } - 1 - プロパンスルホンアミド (実施例 9 7) ;

4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - N - (4 - メトキシベンゾイル) ベンゼンスルホンアミド (実施例 3 0 0) ;

N - (2 - シアノ - 4 - ニトロフェニル) - 3 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] ベンゼンスルホンアミド (実施例 2 5 9) ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] 安息香酸 (実施例 1 9 4) ;

N - (4 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル) - 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 2 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホンアミド (実施例 2 7 4) ;

2 - (4 - フルオロフェノキシ) - 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] 安息香酸 (実施例 1 9 3) ;

4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - N - (3 - メトキシベンゾイル) ベンゼンスルホンアミド (実施例 2 9 3) ;

4 - フルオロ - N - { 3 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] ベンゾイル } ベンゼンスルホンアミド (実施例 2 9 5) ;

4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 2 - (4 - メチルフェノキシ) 安息香酸 (実施例 1 9 5) ;

4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 2 - (2 - フェニルエチル) 安息香酸 (実施例 2 1 3) ;

10

20

30

40

50

- 3 - クロロ - 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] 安息香酸 (実施例 1 2 4) ;
- N - (4 - フルオロベンゾイル) - 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] ベンゼンスルホンアミド (実施例 2 9 5) ;
- 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 3 - メトキシ安息香酸 (実施例 1 2 5) ;
- 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 2 - フェノキシ安息香酸 (実施例 1 9 2) ;
- N - (4 - シアノフェニル) - 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 2 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホンアミド (実施例 2 6 2) ;
- 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - N - (4 - メトキシ - 6 - メチル - 2 - ピリミジニル) - 2 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホンアミド (実施例 2 7 5) ;
- 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - N - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパノイル) ベンゼンスルホンアミド (実施例 2 8 4) ;
- 2 - ヒドロキシ - 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] 安息香酸 (実施例 1 8 0) ;
- 3 - ((1 R) - 2 - { [((2 R) - 6 - { 4 - [({ [(4 - フルオロフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) スルホニル] フェニル } - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - ヒドロキシエチル) ピリジン (実施例 3 2 7) ;
- 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - N - (2 - ピリミジニル) ベンゼンスルホンアミド (実施例 2 4 9) ;
- N - ベンゾイル - 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] ベンゼンスルホンアミド (実施例 2 9 4) ;
- 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 2 - プロポキシ安息香酸 (実施例 1 8 6) ;
- N - ({ 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 2 - ピリジニル } カルボニル) - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド (実施例 8 0) ;
- 3 - ((1 R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - { [((2 R) - 6 - { 4 - [({ [(4 - メチルフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) スルホニル] フェニル } - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル) メチル] アミノ } エチル) ピリジン (実施例 3 2 6) ;
- 3 - ((1 R) - 2 - { [((2 R) - 6 - { 4 - [({ [(4 - クロロ - 2 - メチルフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) スルホニル] フェニル } - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - ヒドロキシエチル) ピリジン (実施例 3 3 0) ;
- N - (エトキシアセチル) - 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン -

- 6 - イル]ベンゼンスルホンアミド(実施例286);
 N - (3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - [(2R) - 2 - ({ [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル)エチル]アミノ}メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 6 - イル]ベンゼンスルホンアミド(実施例287);
 4 - [(2R) - 2 - ({ [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル)エチル]アミノ}メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 6 - イル] - N - (4 - メチル - 2 - ピリミジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例268);
 4 - [(2R) - 2 - ({ [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル)エチル]アミノ}メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 6 - イル] - 2 - [4 - (メチルスルホニル)フェノキシ]安息香酸(実施例198); 10
 4 - [(2R) - 2 - ({ [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル)エチル]アミノ}メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 6 - イル] - 3 - メチル安息香酸(実施例88);
 4 - {2 - [(2R) - 2 - ({ [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル)エチル]アミノ}メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 6 - イル]エチル}安息香酸(実施例215);
 N - (2, 2 - ジメチルプロパノイル) - 4 - [(2R) - 2 - ({ [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル)エチル]アミノ}メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 6 - イル]ベンゼンスルホンアミド(実施例292);
 3 - [(1R) - 2 - ({ [(2R) - 6 - (4 - { [(アニリノカルボニル)アミノ]スルホニル}フェニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 2 - イル]メチル}アミノ) - 1 - ヒドロキシエチル]ピリジン(実施例328); 20
 2 - エトキシ - 4 - [(2R) - 2 - ({ [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル)エチル]アミノ}メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 6 - イル]安息香酸(実施例185);
 4 - [(2R) - 2 - ({ [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル)エチル]アミノ}メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 6 - イル] - N - (4 - メトキシ - 6 - メチル - 2 - ピリミジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例273);
 3 - {(1R) - 2 - [(2R) - 6 - [4 - (4 - { [(シクロヘキシルアミノ)カルボニル]アミノ}スルホニル)フェニル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 2 - イル}メチル]アミノ} - 1 - ヒドロキシエチル}ピリジン(実施例329); 30
 N - (シクロプロピルカルボニル) - 4 - [(2R) - 2 - ({ [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル)エチル]アミノ}メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 6 - イル]ベンゼンスルホンアミド(実施例285);
 2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - [(2R) - 2 - ({ [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル)エチル]アミノ}メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 6 - イル]安息香酸(実施例122);
 4 - [(4 - [R) - 2 - ({ [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル)エチル]アミノ}メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 6 - イル]安息香酸(実施例148); 40
 4 - [(2R) - 2 - ({ [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル)エチル]アミノ}メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 6 - イル] - 2 - メチル安息香酸(実施例149);
 2 - フルオロ - 4 - [(2R) - 2 - ({ [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル)エチル]アミノ}メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 6 - イル]安息香酸(実施例150);
 4 - [(2R) - 2 - ({ [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル)エチル]アミノ}メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 6 - イル] - 3 - プロポキシ安息香酸(実施例130);
 4 - [(2R) - 2 - ({ [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル)エチル]アミノ}メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 6 - イル] - 3 - プロポキシ安息香酸(実施例130); 50

]アミノ}メチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル]-2-イソプロポキシ安息香酸(実施例188);

4-[(2R)-2-({[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル]アミノ}メチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル]-N-(1, 3-チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(実施例265);

4-[(2R)-2-({[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル]アミノ}メチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル]-2-(4-メトキシフェノキシ)安息香酸(実施例196);

3-(シクロプロピルメトキシ)-4-[(2R)-2-({[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル]アミノ}メチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル]安息香酸(実施例132);

4-[(2R)-2-({[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル]アミノ}メチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル]ベンゼンスルホンアミド(実施例325);

5-[(2R)-2-({[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル]アミノ}メチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル]-4'-メチル-1, 1'-ビフェニル-2-カルボン酸(実施例205);

N-{6-[(2R)-2-({[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル]アミノ}メチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル]-3-ピリジニル}ベンゼンスルホンアミド(実施例319);

4-[(2R)-2-({[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル]アミノ}メチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル]-N-(3-ピリジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例253);

4-[(2R)-2-({[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル]アミノ}メチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル]-2-メトキシ安息香酸(実施例184);

4-クロロ-N-{6-[(2R)-2-({[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル]アミノ}メチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル]-3-ピリジニル}ベンゼンスルホンアミド(実施例320);

4-[(2R)-2-({[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル]アミノ}メチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル]-3-イソプトキシ安息香酸(実施例133);

N-{6-[(2R)-2-({[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル]アミノ}メチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル]-3-ピリジニル}メタンスルホンアミド(実施例321);

3-{2-[(2R)-2-({[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル]アミノ}メチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル]エチル}安息香酸(実施例216);

3-[(1E)-1-ヘキセニル]-4-[(2R)-2-({[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル]アミノ}メチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル]安息香酸(実施例128);

3-[(2R)-2-({[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル]アミノ}メチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル]-N-(2-ピリミジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例261);

4-[(2R)-2-({[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル]アミノ}メチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル]-2-(2-メトキシエトキシ)安息香酸(実施例187);

4-[(2R)-2-({[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル]アミノ}メチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル]-2, 6-ジメチル安息香酸(実施例121);

10

20

30

40

50

- 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - (6 - アミノ - 3 - ピリジニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] 安息香酸 (実施例 3 8 5) ;
- 3 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - (6 - アミノ - 3 - ピリジニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] 安息香酸 (実施例 3 8 6) ;
- (1 R) - 1 - (6 - アミノ - 3 - ピリジニル) - 2 - [({ (2 R) - 6 - [4 - (1 H - テトラアゾール - 5 - イル) フェニル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル } メチル) アミノ] エタノール (実施例 3 8 4) ;
- 5 - { 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] フェニル } - 3 - フェニル - 1 , 2 | 5 , 3 | 5 , 4 - チアトリアゾール - 2 - カルボン酸 (実施例 1 6 6) ;
- 5 - { 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] フェニル } - 2 - フル酸 (実施例 1 5 9) ;
- 5 - { 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] フェニル } - 2 - チオフェンカルボン酸 (実施例 1 5 4) ;
- 5 - { 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] フェニル } - 3 - チオフェンカルボン酸 (実施例 1 5 6) ;
- 4 - { 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] フェニル } - 2 - チオフェンカルボン酸 (実施例 1 5 7) ;
- 6 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - (6 - アミノ - 3 - ピリジニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] ニコチン酸 (実施例 1 5 1) ;
- 5 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - (6 - アミノ - 3 - ピリジニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] ニコチン酸 (実施例 1 4 2) ;
- 2 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - (6 - アミノ - 3 - ピリジニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 4 - ピリジンカルボン酸 (実施例 1 5 8) ;
- 1 - ({ [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - (6 - アミノ - 3 - ピリジニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] カルボニル } アミノ) シクロプロパンカルボン酸 (実施例 3 6 6) ; および
- 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] 安息香酸 (実施例 3 4 4) 。

【 0 0 6 0 】

式 I で表される化合物の代表的な塩には、通常は無毒塩および第四級アンモニウム塩が含まれ、これらは例えば本技術分野で良く知られた手段で無機もしくは有機酸もしくは塩基から生じる。そのような酸付加塩には、例えば酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、桂皮酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、カブロン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩、イタコン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、2 - ナフタレンスルホン酸塩、ニコ

チン酸塩、硝酸塩、しゅう酸塩、パモエート (p a m o a t e)、ペクチン酸塩 (p e c t i n a t e)、過硫酸塩、3 - フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、トリメチル酢酸塩、プロピオン酸塩、こはく酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシレート (t o s y l a t e) およびウンデカン酸塩が含まれる。

【 0 0 6 1 】

塩基塩には、アルカリ金属塩、例えばカリウム塩およびナトリウム塩など、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩およびマグネシウム塩など、アンモニウム塩、そして有機塩基の塩、例えばジシクロヘキシルアミンの塩および N - メチル - D - グルカミンの塩などが含まれる。加うるに、塩基性窒素を含有する基に第四級化を低級アルキルのハロゲン化物、例えば塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、プロピルおよびブチルなど、硫酸ジアルキル、例えば硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチル、ジアミルなど、長鎖ハロゲン化物、例えば塩化、臭化およびヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルなど、ハロゲン化アルキル、例えば臭化ベンジルおよびフェネチルなどの如き作用剤を用いて受けさせることも可能である。

10

【 0 0 6 2 】

本発明におけるエステルは薬学的に受け入れられる無毒のエステル、例えばアルキルエステル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルまたはペンチルエステルなどである。追加的エステル、例えばフェニル - C₁ - C₅ アルキルエステルなどを用いることも可能であるが、メチルエステルが好適である。式 I で表される化合物にエステル化をいろいろな通常手順で受けさせてもよく、そのような手順には、式 I で表される化合物が有するアルコール基を適切な無水物、カルボン酸または酸クロライドと反応させることが含まれる。そのようなアルコールと適切な無水物をアシル化用触媒、例えば 1, 8 - ビス [ジメチルアミノ] ナフタレンまたは N, N - ジメチルアミノピリジンなどの存在下で反応させる。そのようなアルコールと適切なカルボン酸を脱水剤、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1 - [3 - ジメチルアミノプロピル] - 3 - エチルカルボジイミド、または水を除去して反応を進行させる目的で用いられる他の水溶性脱水剤などおよび場合によりアシル化用触媒の存在下で反応させることも可能である。また、適切なカルボン酸を無水トリフルオロ酢酸および場合によりピリジンの存在下でか或は N, N - カルボニルジイミダゾールとピリジンの存在下で用いてエステル化を達成することも可能である。そのようなアルコールと酸クロライドの反応はアシル化用触媒、例えば 4 - D M A P またはピリジンなどを用いて実施可能である。

20

30

【 0 0 6 3 】

式 I で表される化合物が敏感または反応性基を有する場合、上述したエステルを生じさせる方法のいずれかを実施する時にそれを保護する必要があり得ることから、本技術分野で良く知られた通常の方法を用いて保護基を付加させそして除去してもよい。

【 0 0 6 4 】

本分野の技術者はそれを成功裏に実施する方法ばかりでなくアルコールをエステル化する他の方法も容易に認識するであろう。

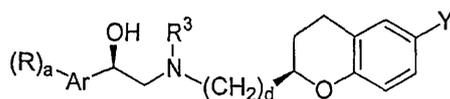
【 0 0 6 5 】

本発明の化合物が不斉中心を有するか或は回転が制限されると言った性質のいずれかを有する場合、これらは異性体の形態で存在し得る。(R) - 、(S) - または (R , S) 形態の中で活性が最も高いいずれかの異性体形態で存在させてもよく、好適には (R) - または (S) - 形態で存在させてもよい。A r - X 部分を含有する側鎖に結合しているヒドロキシル基とジヒドロクロメル環に結合している (C H₂)₂ 基の両方が以下に描写するように面の上方に位置する形態の式 I で表される異性体が好適である。

40

【 0 0 6 6 】

【 化 6 】



【 0 0 6 7 】

本発明の化合物のあらゆる異性体を本発明の範囲内に包含させる [それらが分離されているか、高純度であるか、ある程度高純度であるか、或はラセミ混合物の状態であるかに拘わらず]。前記異性体の精製および前記異性体混合物の分離は本技術分野で公知の標準的技術を用いて達成可能である。

【 0 0 6 8 】

二重結合または環の周りに置換基を有する性質を持つ幾何異性体はシス (= Z -) またはトランス (= E -) 形態で存在する可能性があり、両方の異性体形態とも本発明の範囲内に包含させる。

【 0 0 6 9 】

本発明の化合物の調製で用いるべき個々の方法は所望の具体的化合物に依存する。いろいろな部分に持たせる具体的な Ar および Y 部分および具体的な置換基の選択などの如き要因の全部が本発明の具体的な化合物を調製する時に従うべき経路である役割を果たす。そのような要因を本分野の通常の技術者は容易に理解するであろう。

【 0 0 7 0 】

所定の化合物を合成する場合、本分野の技術者は、特定の置換基を含有する化合物を合成する時に保護基を用いる必要があり得ることを認識するであろう。適切な保護基そしてそのような保護基を付加させそして除去する適切な方法の記述を Protective Groups in Organic Synthesis、第2版、T. W. Greene、John Wiley および Sons、ニューヨーク、1991に見ることができる。例えば、ある化合物を反応スキーム1に従って調製した後、最終生成物を例えばフラッシュクロマトグラフィーなどで精製することができるようにする目的で、R³ が H である式Iで表される化合物に選択的保護を受けさせてもよく、例えばそれを例えばジ-t-ブチルジカーボネートの如き反応体で処理するか或は本技術分野で公知の他の手段を用いてカルバメート誘導体を得てもよい。精製を行った後、酸、例えば HCl またはトリフルオロ酢酸などを用いた処理を本技術分野で公知の手段で行うことで、カルバメート基を容易に除去することができる。

【 0 0 7 1 】

以下に示す反応スキームにおいて、本分野の技術者は、実際に用いる反応体および溶媒を有効な相当物であることが本技術分野で良く知られている数種の反応体および溶媒から選択することができることを認識するであろう。従って、反応スキームに特定の反応体または溶媒を示す場合、それらはその特別な反応スキームを実施する時の望ましい条件の説明的例であることを意味する。付随する本文の中に示さなかった省略形を後で本開示の「省略形および頭文字」の下に挙げる。

(式Iで表される化合物の一般的調製方法)

式Iで表される化合物の調製は一般に本技術分野で公知の標準的技術およびそれに類似した公知方法を用いて実施可能である。詳細には、そのような3種類の標準的方法を用いることができるが、それらの選択は、とりわけ、必要な個々の出発材料の入手性の考慮が基になり得る。そのような3種類の方法を以下の反応スキーム1、2および3に示す。

【 0 0 7 2 】

各変数がこの変数の定義の範囲内のいずれか (any moiety) であり得る式Iで表される化合物の合成は反応スキーム1に従って実施可能であり、この反応スキーム1では、適切なエポキシド1aまたはクロロヒドリン1b (1aの調製はWO 99/32475に記述されている) と適切なアミン2 (2の調製を以下の反応スキーム12、13および14に記述する) を連成させる。このような反応スキーム1の反応を典型的には非プロトン溶媒、例えばジメチルスルホキサイド、ジメチルホルムアミド、アセトニトリルな

10

20

30

40

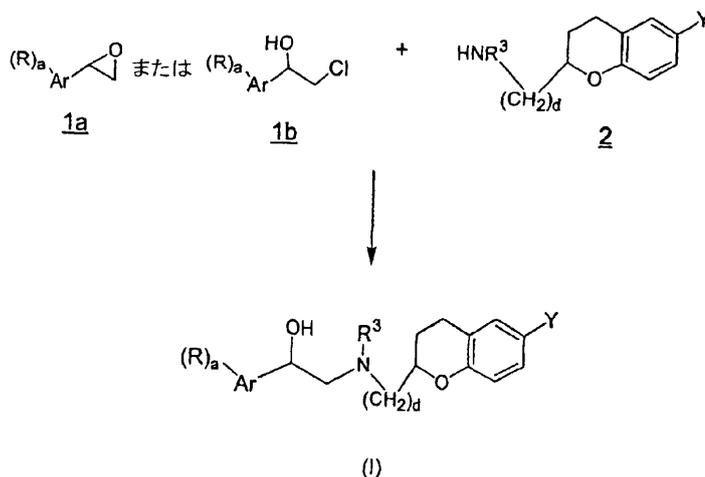
50

ど中なか或はアルコール、例えばエタノール、イソプロパノールまたはプロパノールなど中で約 - 10 から還流に至る温度で実施する。R³ が水素以外である化合物の調製は、R³ がHである化合物Iと式R³ - ハロ（式中、R³ はアシルまたはアルキルである）または [R³]₂ O（式中、R³ はアシルである）で表される公知化合物を選択的N - アルキル置換もしくはN - アシル化反応で反応させることで実施可能である。N - アルキル置換反応を実施する前にヒドロキシル基を例えばTBDMSエーテルなどとして保護する必要がある得、O - 脱保護を本技術分野で良く知られている標準的条件下で実施する。

【 0 0 7 3 】

【 化 7 】

反応スキーム1



10

20

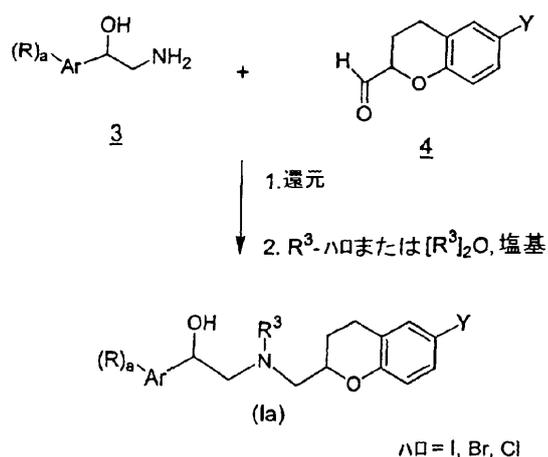
【 0 0 7 4 】

別法として、d = 1 である以外は各変数がこの変数の定義の範囲内のいずれかであり得る式Iで表される化合物の調製を反応スキーム2に示す如き還元アミノ化で実施することも可能である。式4で表されるアルデヒド（調製を以下の反応スキーム9に記述）を式3で表されるアミノアルコール（調製はWO 98 / 32475に記述されている）と反応させた後、それに還元を受けさせることで、それを所望の式Iaで表される化合物に変化させる。R³ が水素以外である化合物の調製は、R³ がHである化合物Iaと式R³ - ハロ（式中、R³ はアルキルまたはアシルである）または [R³]₂ O（式中、R³ はアシルである）で表される公知化合物を選択的N - アルキル置換もしくはN - アシル化反応で反応させることで実施可能である。N - アルキル置換反応を実施する前にヒドロキシル基を例えばTBDMSエーテルなどとして保護する必要がある得。O - 脱保護を本技術分野で良く知られている標準的条件下で実施する。

30

【 0 0 7 5 】

【 化 8 】

反応スキーム2

10

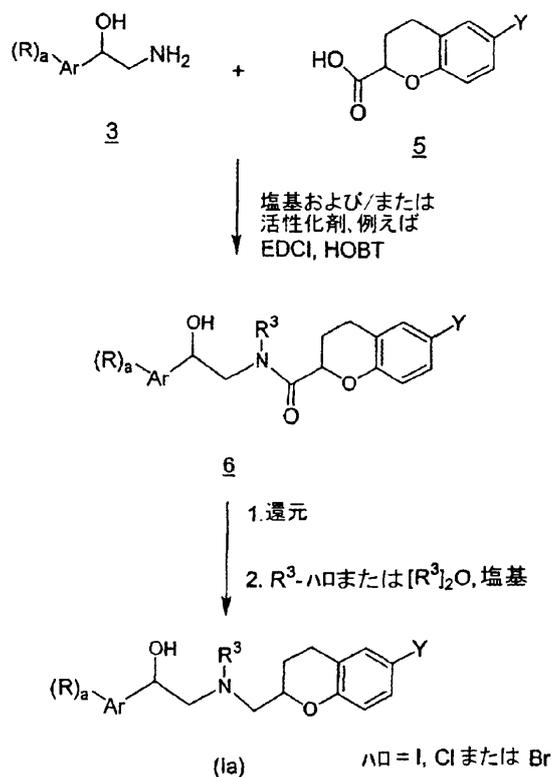
【0076】

$d = 1$ である以外は各変数がこの変数の定義の範囲内のいずれかであり得る式 I で表される化合物を生じさせる 3 番目の一般的経路を反応スキーム 3 に示す。アミノアルコール 3 とカルボン酸 5 (調製を以下の反応スキーム 10 および 11 に記述) を連成させることで式 6 で表されるアミドを生じさせる。式 6 で表されるアミドに適切な反応体、例えばボラン-ジメチルスルフィド錯体などを用いた還元を受けさせることで R^3 が H である式 I で表される化合物を生じさせる。 R^3 が H 以外である式 I で表される化合物の調製はこの上に反応スキーム 1 および 2 で記述したのと同様に実施可能である。

20

【0077】

【化9】

反応スキーム3

30

40

50

【0078】

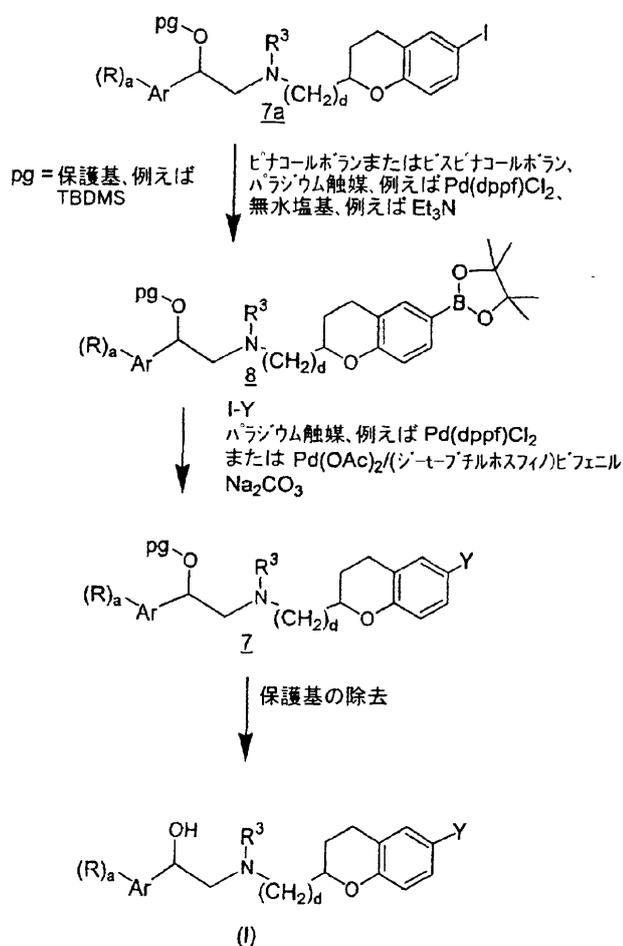
反応スキーム4に、Yがアルケニル、シクロアルケニル、フェニルまたは5員もしくは6員の複素環式環のいずれかである式Iもしくは式Iaで表される化合物の調製を示し、これは、以下に記述する追加的方法を用い、Yがハロゲンである式Iもしくは式Iaで表される化合物を用いて実施可能である。例えば、Yがヨードである式Iで表される化合物の調製は、反応スキーム1により、Yがヨードである相当する出発材料2または4（これらの各々の調製はそれぞれ反応スキーム12または9で実施可能である）を用いて実施可能である。次に、その結果として生じた式Iで表される化合物に標準的な方法による保護を受けさせることで式7aで表される化合物を生じさせる。次に、反応スキーム4に示すように、前記式7aで表される化合物をホウ素酸エステル（boronic ester）8に変化させた後、それにハロ-Y化合物（ここで、Yはアルケニル、シクロアルケニル、フェニル、ナフチルまたは5員もしくは6員の複素環のいずれかである）を用いたSuzuki連成反応を受けさせることで式7で表される化合物を生じさせる。式7で表される化合物に酸またはフッ化物を触媒として用いた加水分解で脱保護を受けさせることで相当する式Iで表される化合物を生じさせる。

10

【0079】

【化10】

反応スキーム4



20

30

40

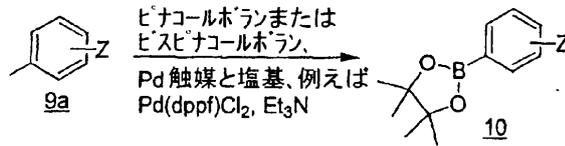
【0080】

前記連成をまた逆の様式で実施することも可能である、即ち反応スキーム5に示すように、ハロフェニル化合物9から生じさせたホウ素酸エステル誘導体10を式7bで表されるヨード化合物に添加することで式Ibで表される化合物を生じさせることも可能である。

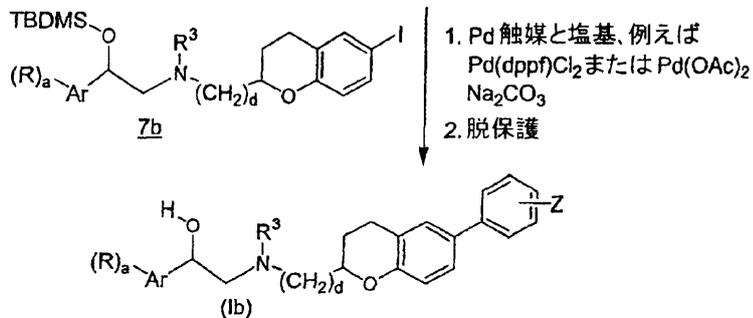
50

【 0 0 8 1 】

【 化 1 1 】

反応スキーム5

10



20

$Z = \text{CO}_2\text{R}^1, \text{F}, \text{R}^1, \text{OR}^1, \text{フェニル}$ または テラゾロ
 $\text{ハロ} = \text{I}, \text{Cl}$, または Br

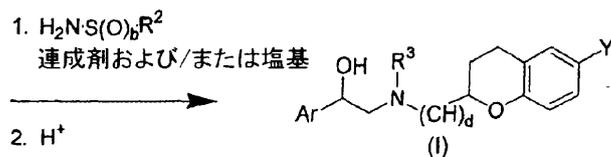
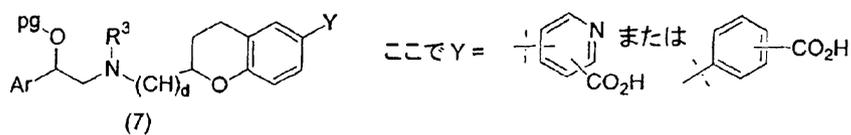
【 0 0 8 2 】

Y が $\text{S}(\text{O})_b\text{R}^2$ または $\text{NHS}(\text{O})_b\text{R}^2$ 基で更に置換されているアリール基である式 I で表される化合物の調製は、反応スキーム 6 に示すように、 Y が CO_2H で置換されているアリール基である相当する式 7 で表される化合物に加工を受けさせることで実施可能である。

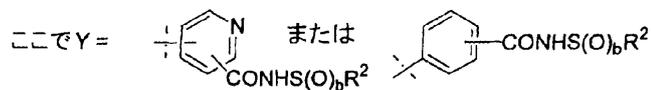
【 0 0 8 3 】

30

【 化 1 2 】

反応スキーム6

40



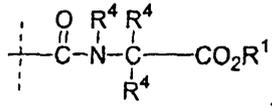
【 0 0 8 4 】

Y が

【 0 0 8 5 】

50

【化13】



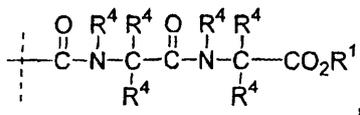
【0086】

でありそして R¹ および R⁴ がこの上に記述した通りである式 I で表される化合物の調製は、反応スキーム 7 に示す手順に従って実施可能である。式 7a で表されるヨード化合物にパラジウム触媒を用いたカルボキシル化を受けさせることでそれを式 7c で表されるカルボン酸に変化させることができる。次に、これとアミノ酸を標準的ペプチド合成技術で連成させ、それに脱保護そして加水分解を受けさせることで、式 Ic で表される化合物を生じさせる。式 Ic で表される化合物に対して実施した反応に類似した手順を用いて、前記方法を繰り返すことで、Y が

10

【0087】

【化14】



20

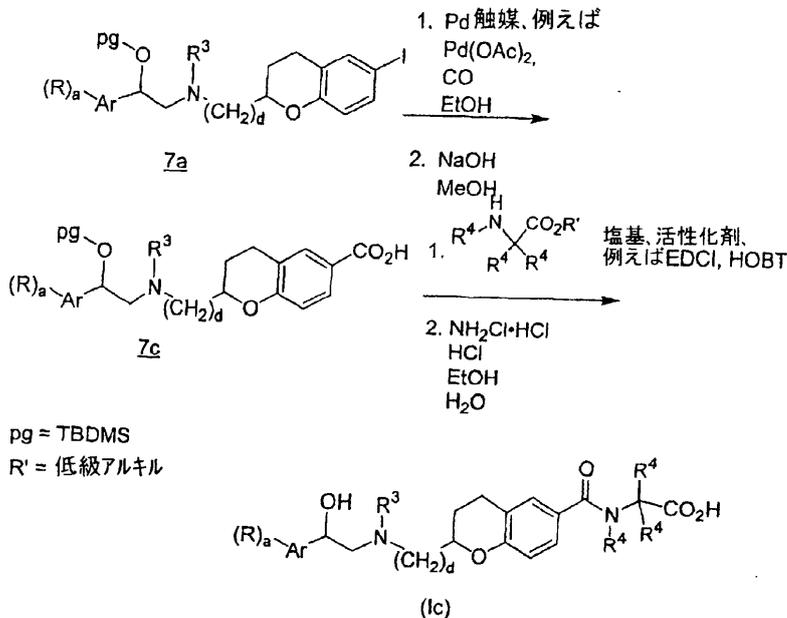
【0088】

である式 I で表される化合物を生じさせることができる。

【0089】

【化15】

反応スキーム7



30

40

【0090】

反応スキーム 8 に示す式 Id で表される化合物の調製は、反応スキーム 1 または 3 に従い、Y = NO₂ である式 5 で表される公知化合物 (米国特許第 6,051,586 号) から出発して実施可能である。Y が NR¹R¹ である式 I で表される他の化合物の調製は、式

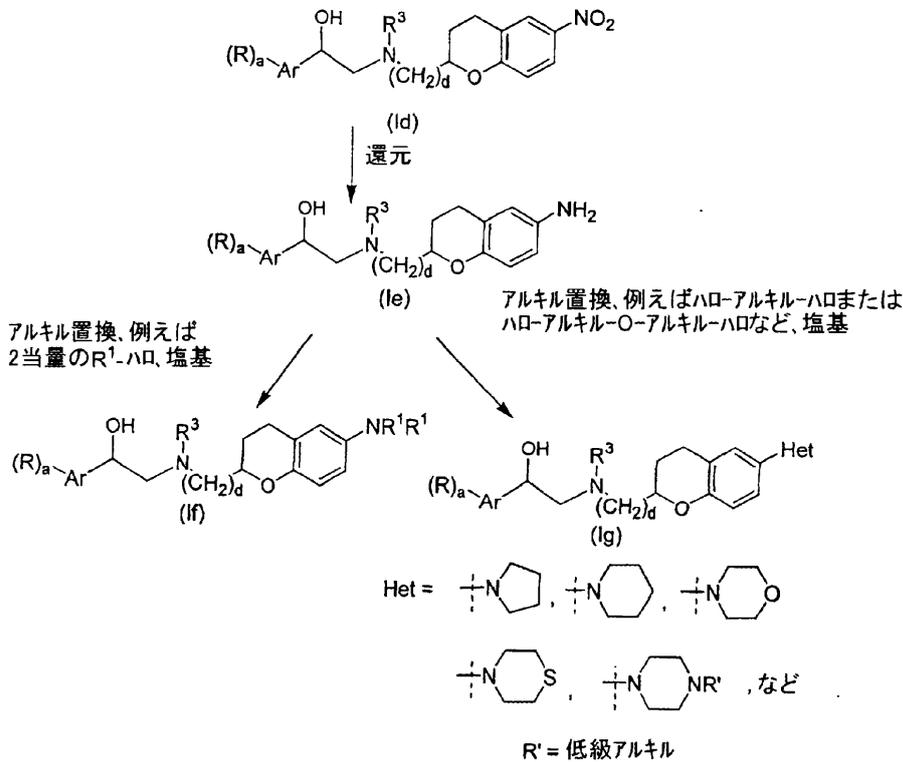
50

I d で表されるニトロ化合物に還元を受けさせて I e を生じさせた後に適切なアルキル化剤、例えば R^1 - ハロ、 R^1 - OT または R^1 - OM などを用いたジアルキル置換で I f を生じさせることで実施可能である（反応スキーム 7）。

【 0 0 9 1 】

【 化 1 6 】

反応スキーム 8



10

20

30

40

【 0 0 9 2 】

反応スキーム 9 に、Y が $S(O)_b Ph - CO_2 R^1$ でありそして b が 0 である式 I で表される他の化合物を調製する方法を示し、これは、I e にジアゾ化そしてアリアルチオールによる求核置換を受けさせて式 I h で表されるアリアルチオエテルを生じさせることを通して実施可能である。前記式 I h で表される化合物に mCPBA または Oxone (商標) による酸化を受けさせると、この反応で用いる酸化剤の当量数に応じて、Y が $-S(O)_b Ph - CO_2 R^1$ でありそして b = 1 である式 I i で表される化合物、または Y が $-S(O)_b Ph - CO_2 R^1$ でありそして b = 2 である式 I j で表される化合物が生じる。

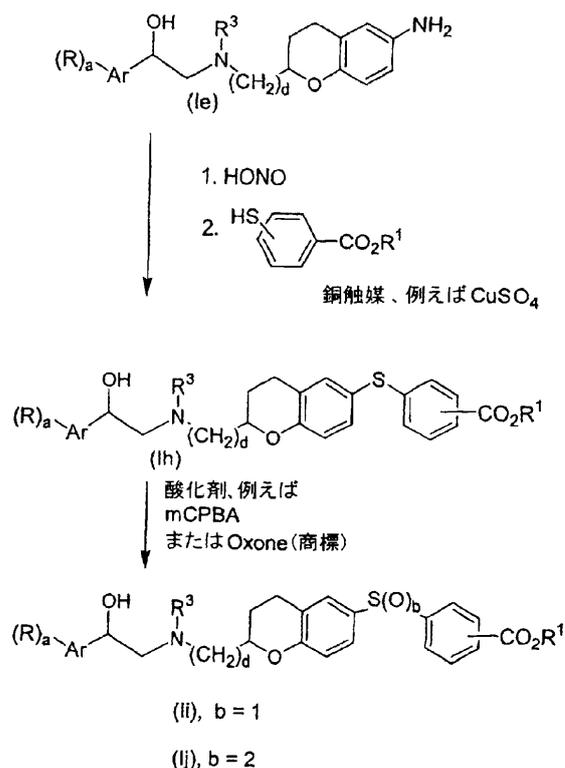
【 0 0 9 3 】

Y が SR^1 である式 I で表される化合物の調製は、反応スキーム 9 に類似した方法を用いて 1 番目の段階でアリアルチオールの代わりに HSR^1 を用いることで同様に実施可能である。

【 0 0 9 4 】

【 化 1 7 】

反応スキーム9



10

20

【0095】

本発明の式 I で表される化合物の塩およびエステルの調製は通常の方法を用いて容易に実施可能である。

(中間体の一般的調製方法)

この上に記述した反応を実施する時に必要な出発材料(例えばエポキシド 1 a、クロロヒドリン 1 b、アミン 2、アミノアルコール 3、アルデヒド 4 およびカルボン酸 5)は、多くの場合、商業的に入手可能であるか、或は本分野の技術者に公知の方法を用いて容易に調製可能である。以下に示す経路がそのような方法の例であるが、決して限定を意図するものでない。

30

【0096】

反応スキーム 1 に示したエポキシド 1 a は商業的に入手可能であるか或は本分野の技術者に公知の文献に記述されているいろいろな手順の 1 つに従って調製可能である。式 1 a で表されるエポキシドの調製では、例えば WO 99/32475 に記述されているように、アリアルメチルケトンと選択したハロゲン化剤、例えば NBS などを反応させた後、ケトンに還元を例えばホウ水素化ナトリウムなどで受けさせてクロロヒドリン 1 b (ハロアルコール)を生じさせることを通して調製可能である。前記アルコールに塩基触媒、例えば炭酸カリウムなどを用いた環化を受けさせることで式 1 a で表されるエポキシドを生じさせる。このような方法は一般式 $(R)_a - Ar - C(=O)CH_3$ で表される置換メチルアリアルケトンに相当する式 1 a で表されるエポキシドに変化させる時の一般的方法である。

40

【0097】

アミノアルコール 3 の調製では、エポキシド 1 a に窒素求核剤、例えばフタルイミドなどによる開環を塩基の存在下で受けさせて中間体を生じさせた後、これに開裂または加水分解を WO 98/32475 に記述されているように受けさせてもよい。この手順は、式 1 a で表されるエポキシドを式 3 で表されるアミノアルコールに変化させる時の一般的手順である。

50

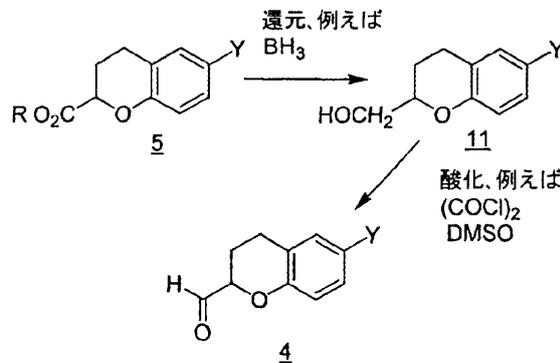
【0098】

式4で表されるアルデヒドである出発材料の合成は、例えば反応スキーム10に示すように、式5で表されるカルボン酸にボランを用いた還元が続いて酸化をSwern条件下で受けさせることで達成可能である。このような方法は幅広く多様なY基に適用可能であるが、ある場合には、また、保護基を用いそして次の段階でそれを除去することも可能である。

【0099】

【化18】

反応スキーム10



10

20

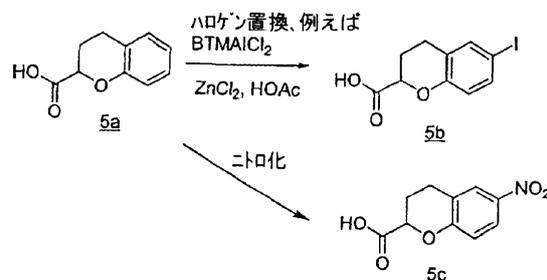
【0100】

式5で表されるカルボン酸は、一般に、公知の置換されていないクロマンカルボン酸5a (WO 99/32476)のクロマン環の6位の所にいろいろな芳香置換反応を受けさせそしてその生成物にさらなる加工を受けさせることで入手可能である。例えば、反応スキーム11に示すように、5aにハロゲン置換(例えばヨウ素置換)を受けさせると6-ヨード化合物5bがもたらされ、そしてそれにニトロ化を受けさせると主に6-ニトロ類似物5cがもたらされる(米国特許第6,051,586号)。

【0101】

【化19】

反応スキーム11



30

40

【0102】

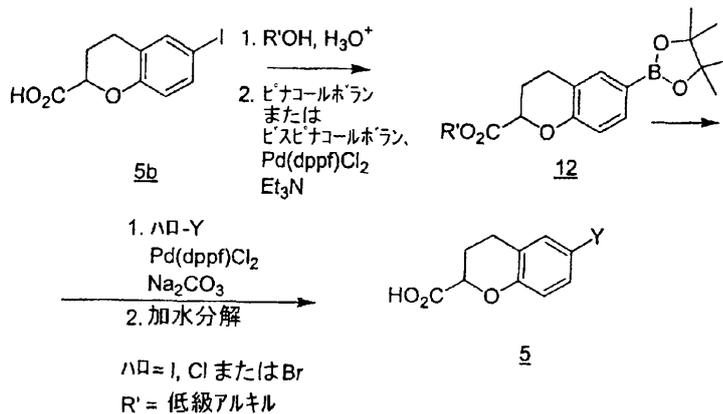
Yがアルケニル、シクロアルケニル、フェニル、ナフチルまたは5員もしくは6員の複素環のいずれかである式5で表される化合物の調製は、ヨードクロマン酸5bから生じさせたヨードクロマンホウ素酸エステル12にハロ-Y基を用いたSuzuki連成を受けさせることで実施可能である。

【0103】

50

【化20】

反応スキーム12



10

【0104】

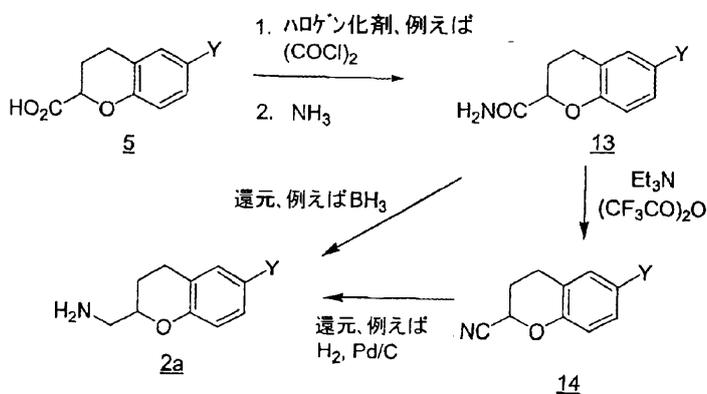
d = 1 である式 2 で表されるアミンである出発材料は、一般に、カルボン酸 5 を式 13 で表されるアミドに変化させることを伴う標準的方法を用いて入手可能である。式 13 で表されるアミドにボランを用いた還元を受けさせるか或はさらなる変換を受けさせて式 14 で表されるニトリルを生じさせそして次に水添による還元を受けさせることで所望の式 2a で表される化合物を生じさせる。この手順を反応スキーム 13 に d = 1 でありそして R³ が H である式 2 で表されるアミンに関して示す。R³ が H 以外である式 2 で表されるアミンの調製は本技術分野で公知の標準的アルキル置換またはアシル化方法で実施可能である。

20

【0105】

【化21】

反応スキーム13



30

40

【0106】

d が 2 または 3 である式 2 で表されるアミンの調製は、d = 1 であるいろいろな公知中間体に標準的同族化 (homologation) 手順を受けさせることで実施可能である。例えば、良く知られている手順、例えば Wittig 他が記述した手順 (Chem. Ber., 2514, 1962) などに従って式 4 で表されるアルデヒドにアルキル鎖伸長を受けさせてもよく、そして反応スキーム 13 に類似した方法を用いた工程を繰り返して式 5 で表される酢酸同族体およびプロピオン酸同族体を生じさせることで、d = 2 または

50

3である式2で表されるいろいろなアミンを生じさせることができる。

【0107】

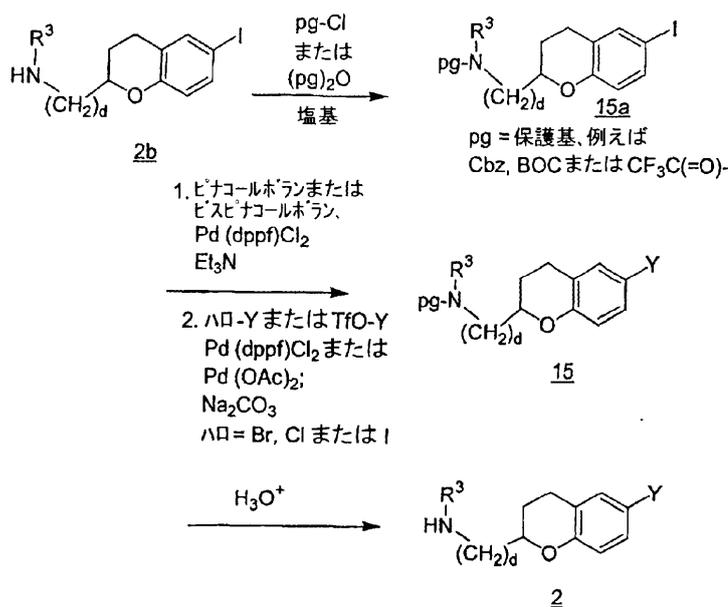
Yが水素でもハロでもない式2で表されるアミンの調製は、反応スキーム14に示すように、式15aで表されるN保護アミンにパラジウム触媒を用いた連成反応を受けさせた後に脱保護を受けさせることで実施可能である。このようにして生じさせたY基が酸、エステル、アルコール、ケトン、スルフィドまたはニトロ基で置換されている式2で表されるアミンが有するY基に直接加水分解、エステル化、還元、酸化または還元反応を受けさせてそのような官能基を操作することで、式2で表される追加的アミンを生じさせることができる。

【0108】

10

【化22】

反応スキーム14



20

30

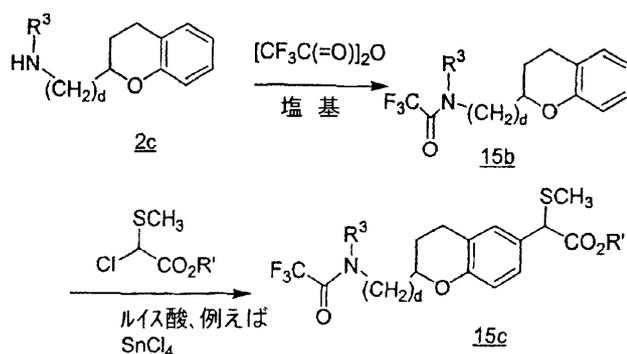
【0109】

同様に、アミン2cに保護を受けさせた後、クロマンの6位の所に直接置換をフリーデルクラフツアルキル置換条件下で受けさせることで、Yがアルキルまたはシクロアルキル基のいずれかである式15で表される化合物を生じさせることができる。Yが場合により置換されていてもよいアルカン酸基である前記の例(15c)を反応スキーム15に示す。

【0110】

【化23】

反応スキーム15



R' = 低級アルキル

10

20

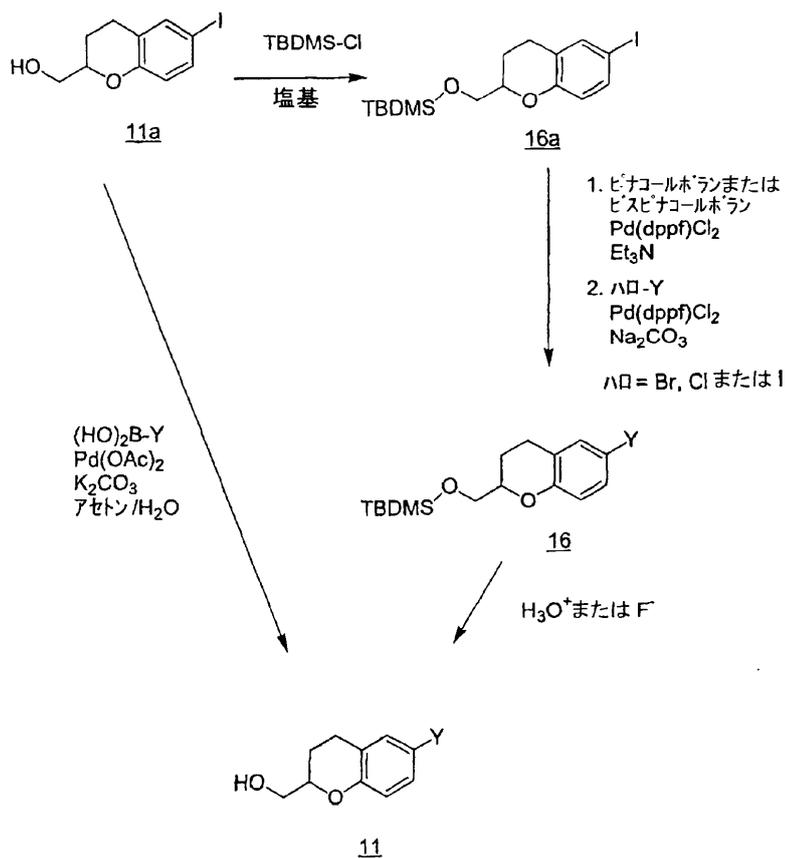
【0111】

Yが水素でもハロゲンでもない式11で表されるアルコールである中間体の調製は、また、反応スキーム16に示すように、ヨードアルコール11aにこの上に記述したSuzuki連成方法技術を受けさせることでも実施可能である。これは直接にか或は前記アルコールに保護を例えばt-ブチルジメチルシリルエーテルとして受けさせて16aを生じさせ、そのヨウ化物をホウ素酸エステルに変化させ、Suzuki連成で16を生じさせそして最終的な脱保護で11を生じさせることを伴う4段階手順で達成可能である。

【0112】

【化24】

反応スキーム16



10

20

【0113】

反応スキーム12、14および16で用いたハロ-Y化合物(ここで、ハロはヨード、クロロまたはプロモであり、そしてYは、アルケニル、シクロアルケニル、フェニル、ナフチルまたは5員もしくは6員の複素環のいずれかである)は商業的に入手可能であるか或は本分野の技術者に公知の標準的方法で合成可能である。そのような1つの標準的方法は、式H-Yで表される化合物(これは商業的に入手可能であるか或は本技術分野で公知である)に直接ハロゲン置換を受けさせる方法である。他の方法には、HO-YまたはH₂N-Y化合物の官能基に変換を標準的置換方法で受けさせてハロ-YまたはTfO-Y化合物を生じさせる方法が含まれる。

30

【0114】

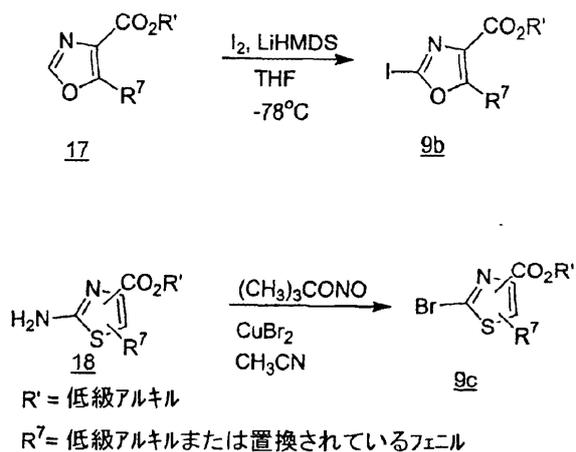
この特別な具体例は、Yがオキサゾールまたはチアゾールを表す式9bもしくは9cで表されるハロ-Y化合物の調製であり、これは、反応スキーム17に示すように、置換されていない化合物に直接ハロゲン置換を受けさせるか或は相当するアミノ基にジアゾ化を受けさせることで調製可能である。

40

【0115】

【化25】

反応スキーム17



10

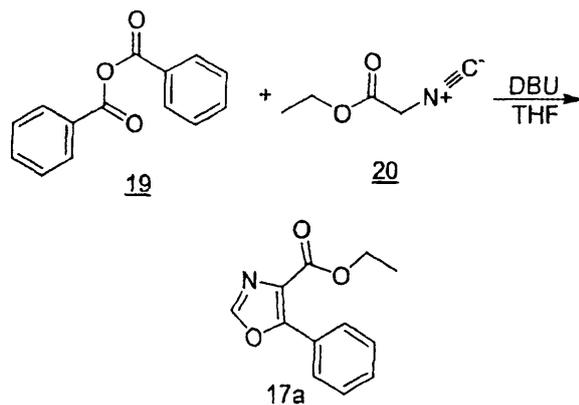
【0116】

9bおよび9cを調製する時に用いる複素環式中間体17および18は、標準的方法を用いて非環状材料から入手可能である。そのような複素環の3例を反応スキーム18、19および20に示す。

【0117】

【化26】

反応スキーム18

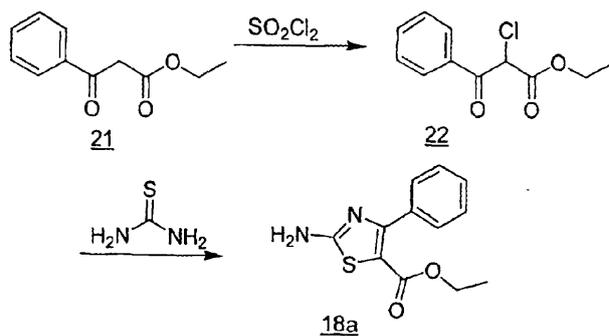


30

【0118】

【化27】

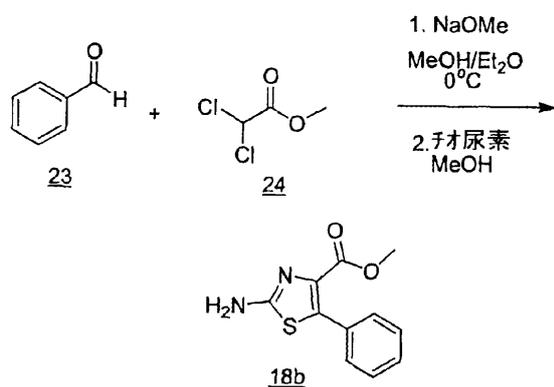
40

反応スキーム19

10

【0119】

【化28】

反応スキーム20

20

【0120】

この上に示した反応スキームと本分野の技術者の知識の組み合わせを用いることで式Iで表される化合物の全部を調製することができる。

30

【0121】

以下の具体的実施例は本明細書に記述する発明を更に説明する目的で示すものであり、それらは決して本発明の範囲を制限することを意図するものでなく、そのように解釈されるべきでない。

省略形および頭文字

下記の省略形を本明細書で用いる場合、これらは下記の意味を有する：

Ac ₂ O	無水酢酸	
anhy	無水	
BH ₃	ボラン	
BOC	t-ブチルオキシカルボニル	
BTMAICl ₂	ベンジルトリメチルアンモニウムジクロリオデート (dichloriodate)	
n-BuLi	n-ブチルリチウム	10
t-BuLi	t-ブチルリチウム	
Cbz	ベンジルオキシカルボニル	
CDI	カルボニルジイミダゾール	
Celite (R)	ケイソウ土である濾過剤、(商標) Celite Corp.	
CI-MS	化学イオン化質量分光測定	
conc.	濃	20
mCPBA	3-クロロ過安息香酸	
dec.	分解	
DBU	1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセ-7-エン	
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン	
DME	ジメトキシエタン	
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド	30
DMSO	ジメチルスルホキサイド	
EDCI	1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド	
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール (100%)	
Et ₂ O	ジエチルエーテル	
Et ₃ N	トリエチルアミン	40
HPLC ES-MS	高性能液クロ-エレクトロスプレー質量分光測定	

HOBT	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水化物	
KOtBU	カリウムt-ブトキシド	
LiAlH ₄	水素化リチウムアルミニウム	
LiBH ₄	ホウ水素化リチウム	
LiHMDS	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド	
MeOH	メタノール	
MSTFA	N-メチル-N-(トリメチルシリル)トリフルオロアセ トアミド	10
NaBH ₄	ホウ水素化ナトリウム	
Na(OAc) ₃ BH	トリアセトキシホウ水素化ナトリウム	
NMM	4-メチルモルホリン	
Oxone (R)	ペルオキシ-硫酸カリウム、(商標) E. I. du Po nt de Nemours & Co., Inc. Co rp.	20
Ph ₃ P	トリフェニルホスフィン	
Pd(dppf)Cl ₂	[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム(II)	
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)	
Pd(OAc) ₂	酢酸パラジウム	
rt	室温	30
TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム	
TBDMS	t-ブチルジメチルシリル	
TBDMSCl	t-ブチルジメチルシリルクロライド	
TBDMSOTf	トリフルオロメタンスルホン酸t-ブチルジメチルシリ ル	
THF	テトラヒドロフラン	
TFA	トリフルオロ酢酸	40
TLC	薄層クロマトグラフィー	
Tf	トリフルオロアセチル	

(一般的実験手順)

クオータナリーポンプ(quarterary pump)、波長可変検出器、2.0 m
m x 23 mmのYMC Pro C18カラムおよびエレクトロスプレーイオン化による
Finnigan LCQイオントラップマスマスペクトロメーター(ion trap
mass spectrometer)が備わっているHewlett-Packard 50

1100 HPLCを用いて、HPLC-エレクトロスプレーマススペクトル(HPLC ES-MS)を得た。このHPLCでは4分間で90%Aから95%Bに至る勾配溶離を用いた。緩衝液Aは水が98%でアセトニトリルが2%でTFAが0.02%であった。緩衝液Bはアセトニトリルが98%で水が2%でTFAが0.018%であった。源のイオン数に応じて可変イオン時間(variable ion time)を用いてスペクトルを140-1200 amuで走査した。

【0122】

Teflon内張りスクリューキャップ(screw caps)が付いている8mLのガラス製びんを用いるか或は各反応ウエル(wells)に15-45ミクロンのポリエチレン製フリット(frit)が組み込まれている2.0mLの反応ウエルが96個備わっている8x12マトリックス(matrix)で構成されているポリプロピレン製反応ブロック(reaction block)を用いて組み合わせ/並行反応を実施した。この種類の反応ブロックはRobbins Scientific Corporation(Sunnyvale, CA)からFlexChem(商標)反応槽ブロックとして商業的に入手可能である。この反応槽ブロックをゴム製ガasketとクランピングデバイス(clamping device)で密封し、それをオープン(Robbins Scientific)の中に入れて回転させることで、混合を行いながら加熱を行うことができる。

10

【実施例】

【0123】

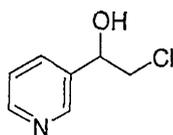
20

実施例1

方法A. ラセミ型2-クロロ-1-(3-ピリジニル)エタノールの調製

【0124】

【化29】



【0125】

30

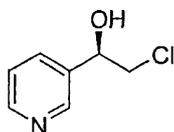
塩酸2-クロロ-1-(3-ピリジニル)エタノン(500mg、2.6ミリモル)をエタノール(13mL)に入れることで生じさせた0の懸濁液にホウ水素化ナトリウム(198mg、5.2ミリモル)を加えた。この反応物を0で1時間攪拌した後、1NのHCl水溶液を用いてpHを5に調整した。この溶液に濃縮を真空下で受けさせることでエタノールを除去した後、その残留物をジクロロメタンと水の間で分離させた。その有機層を分離し、乾燥(Na₂SO₄)させた後、濃縮することで、表題の化合物を粗材料として得て、これを次の段階で直接用いた：¹H NMR (CDCl₃) δ 8.54 (s, 1 H), 8.48 (d, J = 6.2 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.32-7.28 (m, 1 H), 4.95-4.91 (m, 1 H), 3.75-3.62 (m, 2 H)。

方法B. (1R)-2-クロロ-1-(3-ピリジニル)エタノールの調製

40

【0126】

【化30】



【0127】

塩酸3-(2-クロロアセチル)ピリジン(120g、624ミリモル)を500mLのH₂Oに入れることで生じさせた溶液を冷却(氷浴)しながらこれにNaHCO₃(52

50

8 g、624ミリモル)をゆっくり添加した。添加後、 CH_2Cl_2 を500 mL加えた後、この混合物を10分間攪拌した。その有機層を分離した後、水層を CH_2Cl_2 ($2 \times 150 \text{ mL}$)で洗浄した。その有機層を一緒にして無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、固体を濾過で除去した後、溶媒を真空下室温で除去した。その残留物に無水 THF (600 mL)を加えた後、その結果として得た粗クロロケトンが入っている溶液を以下に記述する如く使用するまで Ar 下で冷えた状態(氷浴)で保持した。

【0128】

オープンで乾燥させておいた5 Lの丸底フラスコに、(R) - (+) - 2 - (,) - ジフェニルプロリノール (7.8 g、31.2ミリモル)を600 mLの無水 THF に入れることで生じさせた溶液を入れて、 Ar 下室温で攪拌しながら、これに $\text{B}(\text{OCH}_3)_3$ (4.8 mL、42ミリモル)を加えた後、その溶液を室温で1時間攪拌した。次に、2 Mの $\text{BH}_3\text{S}(\text{CH}_3)_2/\text{THF}$ (624 mL、1.25モル)を加えた。次に、この溶液を室温で20分間攪拌した後、前記冷クロロケトン THF 溶液を室温で30 mL/時の遅い添加速度で添加した。この添加後、 HPLC 分析で反応が完了したことが示され、それによって、クロロヒドリンの所望エナンチオマーが97%生じた。 MeOH (200 mL)をゆっくり加えた後、その溶液を20 未満の温度に保持した。この反応混合物に濃縮を真空下40 未満で受けさせた。この生成物をさらなる精製なしに用いた。

10

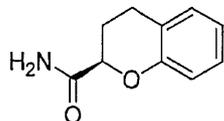
実施例 2

(2R) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - カルボキサミドの調製

【0129】

20

【化31】



【0130】

無水ジクロロメタン (170 mL) に N, N -ジメチルホルムアミドを4滴入れて氷水浴で冷却しながらこれに(2R) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - カルボン酸 (WO 99/32476) (17.8 g、0.1モル)を入れることで生じさせた溶液に、アルゴン下で、シリンジを用いて塩化オクザリル (13.4 mL、0.16モル)を10分かけて加えた。次に、その結果として得た混合物を室温で15時間攪拌した。溶媒を真空下で除去することで酸クロライドを綺麗な状態で得た： $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ,) : 2.31-2.51 (m, 2H), 2.72-2.91 (m, 2H), 5.01 (t, $J = 4.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.04-7.06 (t, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H), 7.03-7.06 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 1H); 7.13-7.18 (t, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H)。

30

【0131】

2 Lの3つ口丸底フラスコに酢酸エチル (633 mL) および水酸化アンモニウム (158.2 mL)を入れて氷水浴で冷却しつつ激しく攪拌しながら、これに、前記酸クロライドを酢酸エチル (159 mL)に入れることで生じさせた溶液を15分かけて加えた。この反応混合物を更に20分間攪拌した。その有機層を分離し、水 (200 mL)そして食塩水 (200 mL)で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を真空下で除去することでクロマンアミドを白色固体として得た (16.9 g、95%収率) : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ,) : 2.01-2.14 (m, 1H), 2.37-2.46 (m, 1H), 2.75-2.95 (m, 2H), 4.53-4.57 (dd, $J = 9.3, 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 5.75 (s, 幅広, 1H), 6.60 (s, 幅広, 1H), 6.86-6.93 (m, 2H); 7.07-7.16 (m, 2H); $\text{CI-MS } m/z = 178 (\text{M} + \text{H}^+)$ 。

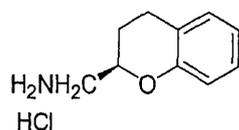
40

実施例 3

(2R) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イルメチルアミン塩酸塩の調製

【0132】

【化32】



【0133】

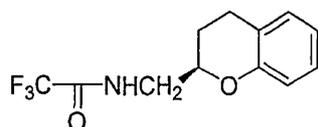
乾燥させた 1 L の 3 つ口丸底フラスコに実施例 2 で得たアミド (16 . 9 g 、 95 ミリモル) およびテトラヒドロフラン (100 mL) を仕込んだ。この混合物をアルゴン下で攪拌しながら還流に加熱することで透明な溶液を得た。次に、この透明な溶液にボラン / ジメチルスルフィド錯体 (95 mL 、 THF 中 2 M) を約 30 分かけて添加した。添加終了後、この反応物を更に 1 時間還流させた。次に、この反応物に追加的ボラン / ジメチルスルフィド (80 mL) を加えた後、この混合物を更に 1 時間還流させた。加熱を止めて、氷水浴に置き換えることで、その反応混合物を室温に冷却した。次に、この反応物にメタノール (43 mL) を加えた後、これを 30 分間攪拌した。次に、この反応混合物に濃縮を真空下で受けさせることで液体を 140 mL 除去した。次に、その残留物をエーテル / HCl (1 M) で注意深く処理することで白色の懸濁液を得て、これを氷水浴で 30 分間冷却した後、真空濾過を行うことで、生成物を白色粉末として得た (16 . 3 g 、 87 % 収率) : $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 ,) : 1.60-1.77 (m, 1H), 2.00-2.08 (m, 1H), 2.65-2.85 (m, 2H), 2.95-3.20 (m, 2H), 4.20-4.30 (m, 1H), 6.75-6.85 (m, 2H), 7.04-7.09 (m, 2H); 8.30 (s, 幅広, 3H); CI-MS m/z = 164 (M + H $^+$)。 10

実施例 4

N - [(2 R) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イルメチル] - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミドの調製 20

【0134】

【化33】



【0135】

実施例 3 で得たアミン HCl 塩 (16 . 3 g 、 82 . 6 ミリモル) を 1 N の水酸化ナトリウム水溶液 (91 mL) に溶解させた後、ジクロロメタン (90 mL x 3) で抽出した。その有機層を一緒にして食塩水 (50 mL) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を真空下で除去することで遊離塩基であるクロマンアミンを無色油として得て、これをアルゴン下でジクロロメタン (136 mL) に入れてピリジン (14 . 2 mL) と混合した。 30

【0136】

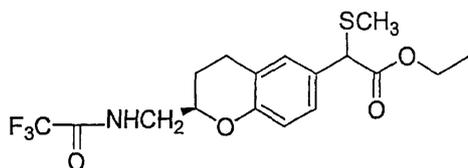
次に、この混合物を氷水浴に入れて冷却しながらこれに無水トリフルオロ酢酸 (23 . 3 mL) を約 10 分かけて注意深く加えた。冷却用浴を取り外した後、この反応物を室温で 4 時間攪拌した。次に、これを砕氷 (130 g) の上に注ぎ込んだ。有機層を分離し、食塩水 (50 mL) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を真空下で除去することで生成物を綺麗な状態で得た (19 . 7 g 、 92 % 収率) : $^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$,) : 1.75-1.86 (m, 1H), 1.99-2.12 (m, 1H), 2.76-2.97 (m, 2H), 3.46-4.26 (m, 3H), 6.80-6.91 (m, 2H), 7.03-7.14 (m, 2H); CI-MS m/z = 260 (M + H $^+$)。この粗生成物を次の段階でさらなる精製なしに用いた。 40

実施例 5

(メチルスルファニル) [(2 R) - 2 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - オキソプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] 酢酸エチルの調製

【0137】

【化34】



【0138】

N - [(2 R) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イルメチル] - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド (実施例 4 、 1 2 . 9 6 g 、 5 0 ミリモル) と - クロロ - 2 - (メチルチオ) アセテート (9 . 2 8 g 、 5 5 ミリモル) をジクロロメタン (7 5 m L) に入れることで生じさせた 0 の溶液に塩化錫 (I V) (5 5 m L 、 C H ₂ C l ₂ 中 1 M) をシリンジでゆっくり添加した。この混合物は急速に黄色になって、沈澱物が生成し始した。添加終了後、この反応物を室温で 3 0 分間攪拌した。次に、これに水 (1 0 0 m L) を添加することでクエンチを受けさせた (q u e n c h e d) 。その有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、真空下で濃縮することで、粗生成物を褐色油として得た (ジアステレオマー混合物) : ¹ H N M R (C D C l ₃ ,) : 1 . 3 0 (m , 3 H) , 1 . 7 6 (m , 2 H) , 2 . 1 8 (m , 4 H) , 2 . 9 0 (m , 2 H) , 4 . 2 0 (m , 5 H) , 6 . 6 5 - 6 . 7 9 (d d , J = 8 . 1 , 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 1 8 (m , 2 H) ; C I - M S m / z = 3 9 2 (M + H ⁺) 。この粗生成物をさらなる精製なしに用いた。

10

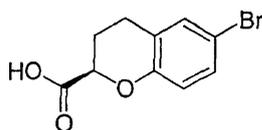
20

実施例 6

(2 R) - 6 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - カルボン酸の調製

【0139】

【化35】



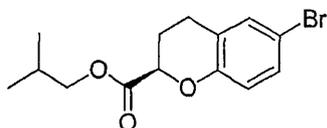
【0140】

段階 1 . (2 R) - 6 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - カルボン酸イソブチルの調製

30

【0141】

【化36】



【0142】

丸底フラスコに機械的攪拌、アルゴンガス入り口およびコンデンサを取り付けて、これにジクロロメタン (2 . 2 L) を入れた後、(2 R) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - カルボン酸イソブチル [(2 R) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - カルボン酸 (W O 9 9 / 3 2 4 7 6) のエステル化で調製] を 2 5 5 . 8 g (1 . 0 9 2 モル、9 8 % e e) 、 1 , 3 - ジブロモ - 5 , 5 - ジメチルヒダントインを 1 5 6 . 3 g (0 . 5 5 モル) およびメタンスルホン酸を 1 0 . 4 9 g (0 . 1 0 9 モル) 仕込んだ。この混合物を暗所に置いて室温で一晩攪拌した。この反応混合物に濃縮を受けさせて 7 0 0 m l にした後、固体状のヒダントインを濾過して 5 0 m l のジクロロメタンで 1 回洗浄した。その濾液に濃縮を受けさせることで明褐色固体を 3 5 5 . 7 g (粗収率 1 0 4 %) 得たが、これは、H - N M R により、残存するヒダントインを含有していた : ¹ H - N M R (D M S O - d 6 , 3 0 0 M H z) 0 . 8 5 (d , 6 H) , 1 . 8 6 (m , 1 H) , 2 . 1 3 (m , 2 H) , 2 . 5 9 (m , 1 H) , 2 .

40

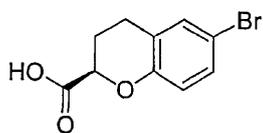
50

8.1 (m, 1H), 3.90 (d, 2H), 4.98 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.22 - 7.27 (m, 2H); EI-MS m/z 312, 314.

段階 2. (2R) - 6 - ブロモ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 2 - カルボン酸の調製

【0143】

【化37】



10

【0144】

この上に示した段階 1 で得た粗生成物 (1.092 モル) を THF (2.1 L) に溶解させて丸底フラスコに仕込んだ後、メタノールを 700 ml 仕込んだ。次に、LiOH (32.76 g、1.365 モル) を 700 ml の水に入れることで生じさせた溶液を 5 分かけて加えると、結果として温度が 10 度上昇した。この反応物を 5 分間攪拌した後、サンプルを HPLC で分析した結果、出発材料の変換率が優れていることが分かった。攪拌を 50 で 20 分間行った後、THF とメタノールを真空下で除去した。その結果として得た溶液に水 (1.1 L) を加えた後、これを丸底フラスコに仕込んだ。この溶液に 1 N の HCl を 1.4 L ゆっくり加えると生成物が沈澱して来た。この混合物を濾過することでまだ湿っている白色固体を 342 g 得た。トルエンを 700 ml 用いた共沸で水を除去した後、還流トルエンから室温にまで一晩かけて冷却することで化合物を結晶化させた。その固体状の結晶を粉碎した後、反応混合物を濾過し、そしてその固体を真空オーブンに入れて一晩乾燥させることで、オフホワイト (off-white) の固体を 185 g (66%) 得た：¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 2.07 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 4.81 (t, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.21 - 7.25 (m, 2H), 13.08 (s, 1H)。

20

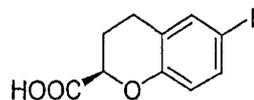
実施例 7

方法 A. (2R) - 6 - ヨード - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 2 - カルボン酸の調製

30

【0145】

【化38】



【0146】

アルゴン下で (2R) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 2 - カルボン酸 (WO 99/32476) (26.7 g、150 ミリモル) とベンジルトリメチル - アンモニウムジクロロイodate (dichloroiodate) (50.1 g、144 ミリモル) と塩化亜鉛 (25.3 g、186 ミリモル) を氷酢酸 (500 mL) に入れて室温で 18 時間攪拌した。固体を真空濾過で取り出した後、酢酸 (100 mL) で洗浄した。その濾液に濃縮を真空下で受けさせることで固体を得た後、これを水 (300 mL) に入れてスラリー状にした。真空濾過で粗生成物をピンク色の固体として得た後、乾燥させた (38.3 g、84%)：¹H-NMR (DMSO-d₆,) : 1.95 - 2.10 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.70 - 2.80 (m, 1H), 4.79 (dd, J = 6.0, 3.9 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.8 Hz, 1H)。CI

40

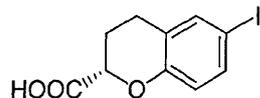
50

- MS m/z = 305 ($M + H^+$)。この粗生成物を次の段階で直接用いた。

方法 B . (2 S) - 6 - ヨード - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - カルボン酸の調製

【 0 1 4 7 】

【 化 3 9 】



10

【 0 1 4 8 】

方法 A で記述した手順と同じ手順を用いかつ (2 S) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - カルボン酸を出発材料として用いて、表題の化合物を 89% の収率で得た：¹H NMR (DMSO - d₆) 1.95 - 2.10 (m , 1 H) , 2.60 (m , 1 H) , 2.70 - 2.80 (m , 1 H) , 4.79 (dd , J = 6.0 , 3.9 Hz , 1 H) , 6.63 (d , J = 8.4 Hz , 1 H) , 7.36 (dd , J = 8.1 , 1.8 Hz , 1 H) , 7.38 (d , J = 1.8 Hz , 1 H) .

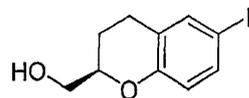
実施例 8

[(2 R) - 6 - ヨード - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メタノールの調製

20

【 0 1 4 9 】

【 化 4 0 】



【 0 1 5 0 】

(2 R) - 6 - ヨード - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - カルボン酸 (実施例 7 、 19.5 ミリモル、1.0 当量) を THF (45 mL) に入れることで生じさせた 10 の溶液にボラン - THF 錯体の溶液 (THF 中 1 M、23.4 ミリモル、1.2 当量) を滴下した。その結果として得た反応混合物を 45 で 1.5 時間攪拌した後、10 に冷却した。次に、水を加えた後、飽和 NaHCO₃ 溶液を加えた。その結果として生じた 2 相混合物を分離させた後、その水相を酢酸エチルで抽出した。その有機抽出液を一緒にして食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮することで生成物を白色固体として定量的収率で得た後、これをさらなる精製なしに用いた。GC - MS m/z 290 (M^+) .

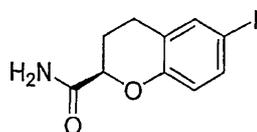
30

実施例 9

(2 R) - 6 - ヨード - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - カルボキサミドの調製

【 0 1 5 1 】

【 化 4 1 】



40

【 0 1 5 2 】

実施例 7 で得た粗カルボン酸 (30.4 g、100 ミリモル) と CDI (19.5 g、120 ミリモル) を N , N - ジメチルホルムアミド (300 mL) に入れて室温で 2 時間攪拌することで黄色溶液を得た。次に、この溶液に酢酸アンモニウム (23.1 g、300 ミリモル) を加えた。その結果として得た混合物を 3 時間攪拌した。次に、これを氷水浴

50

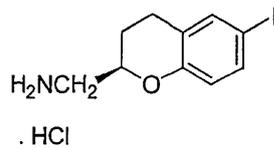
に入れて冷却した後、この反応混合物に水(400 mL)を滴下することで微細な白色沈澱物を得て、これを12時間攪拌した。固体を真空濾過で集め、水で洗浄した後、吸引を伴わせて乾燥させた(25.8 g、85%)：¹H NMR (DMSO-d₆,) : 1.75 - 1.90 (m, 1H), 2.00 - 2.15 (m, 1H), 2.55 - 2.80 (m, 2H), 4.43 - 4.47 (dd, J = 8.7, 3.3 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (m, 2H). CI-MS m/z = 304 (M + H⁺)

実施例10

塩酸[(2R)-6-ヨード-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]メチルアミンの調製 10

【0153】

【化42】



【0154】

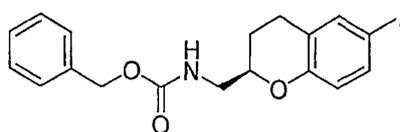
実施例9で得たカルボキサミド(25.0 g、82.5ミリモル)をアルゴン下で無水テトラヒドロフラン(200 mL)に入れて還流下で懸濁させた。次に、この懸濁液にボラン/ジメチルスルフィド錯体(83 mL、THF中2 M)を滴下した。滴下後に反応物が透明な溶液になり、これを還流下で1時間攪拌した。追加的ボラン反応体(70 mL)を加えた後、この反応物を更に1時間還流させた。加熱を止めて、この反応物を氷水浴で0℃に冷却した。この反応物にメタノール(38 mL)をゆっくり加えることでクエンチを受けさせた。この反応混合物に濃縮を真空下で受けさせることで初期体積の約40%にした。次に、その残留物をエーテル/HCl(1 M)で処理することで白色沈澱物を得て、濾過し、エーテルで洗浄した後、吸引を伴わせて乾燥させた(11.7 g、44%)：¹H NMR (DMSO-d₆,) : 1.65 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.99 (dd, J = 13.2, 8.1 Hz, 1H), 3.09 - 3.1。 30

実施例11

[(2R)-6-ヨード-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]メチルカルバミン酸ベンジルの調製

【0155】

【化43】



【0156】

テトラヒドロフラン(30 mL)に入れた実施例10の塩酸(R)-6-ヨード-クロメン-2-メチルアミン(3.3 g、10ミリモル)とベンジルクロロホルメート(1.57 mL、11ミリモル)の混合物を氷浴に入れて冷却しながらこれに1 Nの水酸化ナトリウム水溶液を20分かけてゆっくり加えた。その結果として得た混合物を1時間攪拌した。その有機層を分離した後、真空下で濃縮した。その水層を酢酸エチル(50 mL x 2)で抽出した。その酢酸エチル層を一緒にしてこの上で得た残留物と一緒にした後、水(50 mL)そして食塩水(50 mL)で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を真空下で除去することで粗生成物を白色固体として得た(4.2 g、99%)。¹H nmr (DMSO d₆) 1.5 - 1.6 (m, 2H), 1.9 2 50

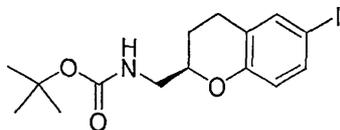
. 0 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 4.0 (m, 1H), 5.0 (s, 2H), 6.5 (d, 1H), 7.3 (m, 7H), 7.5 (t, 1H).

実施例 1 2

[(2R)-6-ヨード-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]メチルカルバミン酸 t-ブチルの調製

【0157】

【化44】



10

【0158】

塩酸 [(2R)-6-ヨード-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]メチルアミン (実施例 10、3.52 g、10.83ミリモル) を THF (20 mL) に溶解させ、2 mL に水に入れた 0.91 g (10.83ミリモル) の重炭酸ナトリウムで処理した後、ジ-t-ブチルジカーボネートを 2.36 g (10.83ミリモル) 加えた。その結果として生じた溶液を室温で 16 時間攪拌した。この時点で、前記溶液に濃縮を真空下で受けさせた後、その結果として得た残留物を水で処理しそして酢酸エチルで抽出した。その酢酸エチル層を乾燥 (Na₂SO₄) させた後、真空下で濃縮することで、生成物を黄色がかった固体として 4.02 g 得た; m/z = 389.8 [M⁺].

20

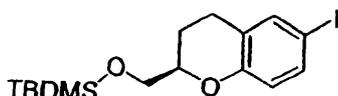
実施例 1 3

t-ブチル(ジメチル)シリル[(2R)-6-ヨード-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]メチルの調製

【0159】

【化45】

エーテル



30

【0160】

[(2R)-6-ヨード-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]メタノール (実施例 8、5 g、17.2ミリモル、1.0当量) と t-ブチルジメチルシリルクロライド (20.6ミリモル、1.2当量) とイミダゾール (43ミリモル、2.5当量) を無水 DMF (35 mL) に入れることで生じさせた反応混合物を 27 °C で一晩攪拌した。次に、その結果として得た混合物を室温に冷却し、水の中に注ぎ込んだ後、ジエチルエーテルで抽出した。その有機抽出液を水そして食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した後、中圧カラムクロマトグラフィー [Biotage 40S ノーマルフェーズ (normal phase) シリカゲルカラム] で精製することで、生成物を 79 % の収率で得た; m/z = 405 [MH⁺].

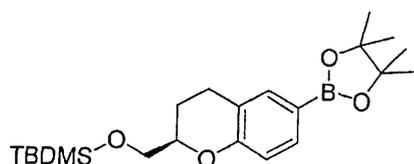
40

実施例 1 4

t-ブチル(ジメチル)シリル[(2R)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]メチルエーテルの調製

【0161】

【化46】



【0162】

t - ブチル (ジメチル) シリル [(2 R) - 6 - ヨード - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロ
 メン - 2 - イル] メチルエーテル (実施例 13、11.1ミリモル、1.0当量) をジオ
 キサン (45 mL) に入れることで生じさせた溶液の中にアルゴンを10分間吹き込んだ
 後、Pd (dppf) Cl₂ (0.306ミリモル、0.03当量)、トリエチルアミン
 (33.4ミリモル、3.0当量) および4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 -
 ジオキサボロラン (17.8ミリモル、1.6当量) を加えた。その結果として得た反応
 混合物を80 で一晩攪拌した。次に、その混合物をCelite (商標) の詰め物に通
 して濾過した。その濾液に濃縮そして中圧カラムクロマトグラフィー [Biotage
 40S ノーマルフェーズシリカゲルカラム、ヘキサン : EtOAc = 10 : 1] による精
 製を受けさせた。生成物を淡褐色の蠟状固体として94%の収率で得た。MH⁺ = 405
 .3、保持時間 (LC - MS) = 4.79分。

10

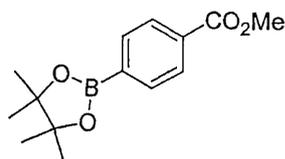
実施例 15

4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) 安息
 香酸メチルの調製

20

【0163】

【化47】



【0164】

4 - ヨード安息香酸メチル (2.00 g、7.63ミリモル) を30 mL のジオキサニ
 に入れることで生じさせた溶液に脱気をアルゴンを用いて10分間受けさせた。次に、Pd
 (dppf) Cl₂ を171 mg (3モル%)、トリエチルアミンを3.27 mL および
 ピナコールボランを1.47 g (11.45ミリモル) 加えた。その結果として生じた溶
 液を85 で16時間攪拌した。この混合物を周囲温度に冷却し、Celite (商標)
 の詰め物に通して濾過した後、真空下で濃縮することで生成物を3.97 g 得て、これを
 さらなる精製なしに用いた。m/z = 263 [M + H]⁺。

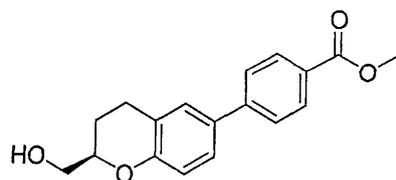
30

実施例 16

4 - [(2 R) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 -
 イル] 安息香酸メチルの調製

【0165】

【化48】



40

【0166】

方法 (1)

t - ブチル (ジメチル) シリル [(2 R) - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 ,

50

3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル]メチルエーテル(実施例14、2.47ミリモル、1.0当量)をトルエン(60 mL)に入れることで生じさせた溶液の中にアルゴンを10分間吹き込んだ。次に、Pd(dppf)Cl₂(0.164ミリモル、0.07当量)と4-ヨード安息香酸メチル(3.71ミリモル、1.5当量)を一度に加えた。その結果として得た反応混合物に脱気をアルゴンを用いて更に5分間受けさせた後、Na₂CO₃水溶液(2 M、26ミリモル、10.5当量)を加えて、その溶液を85 に一晩加熱した。この生成物混合物を室温に冷却し、水を加えた後、その2相混合物に酢酸エチルを用いた抽出を受けさせた。その有機抽出液を一緒にして無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した後、中圧カラムクロマトグラフィー[Biotage 40S ノーマルフェーズシリカゲルカラム、ヘキサン:酢酸エチル=10:1]で精製した。その精製した生成物をTHF(10 mL)に溶解させた後、フッ化テトラブチルアンモニウム塩(1 M、5 mL)を一度に加えた。その結果として得た混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を蒸発させた後、その結果として得た残留物を、中圧カラムクロマトグラフィー[Biotage 40S ノーマルフェーズシリカゲルカラム、ヘキサン:EtOAc=5:1から2:1]で精製した。生成物を白色固体として46%の収率(2段階の収率)で得た。MH⁺=299.2、保持時間(LC-MS)=2.79分。

10

方法(2)

5 Lの3つ口丸底フラスコに4-メトキシカルボニルフェニルホウ素酸(72.0 g、0.4モル)、炭酸カリウム(124.4 g、0.9モル)および水(900 mL)を仕込むことで懸濁液を得た。次に、この懸濁液に、[(2R)-6-ヨード-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]メタノール(実施例8、105.5 g、0.36モル)をアセトン(720 mL)に入れることで生じさせた溶液を加えた。その結果として得た混合物はほぼ均一な溶液になった(内部温度が20 から28 に上昇した)。次に、酢酸パラジウム(1.5 g、0.0067モル)を一度に加えた。次に、この反応混合物をアルゴン下で65 に2時間加熱した。それが懸濁液に変わった。加熱を止めて、この反応物を室温に冷却した。次に、固体(金属色)を濾過で集めた後、吸引を伴わせて乾燥させた。次に、この粗生成物をクロロホルム(2 L)に溶解させ、Celite(商標)の詰め物(100 g)に通して真空下でゆっくり濾過することでパラジウムを除去した。溶媒を真空下で除去することで所望化合物を白色固体として得た(90 g、84%収率):

¹H NMR (CDCl₃,) : 1.82 - 2.12 (m, 3 H), 2.80 - 3.02 (m, 2 H), 3.75 - 3.90 (m, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 4.20 (m, 1 H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.37 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 9 Hz, 2 H), 8.06 (d, J = 8.7 Hz, 2 H).

20

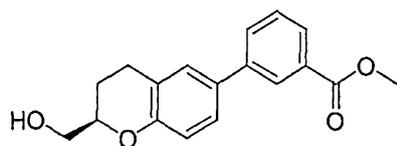
30

実施例17

3 - [(2R)-2-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル]安息香酸メチルの調製

【0167】

【化49】



【0168】

本質的に実施例16の方法(1)と同じ手順を用い、適切な出発材料を代わりに用いることで、3-[(2R)-2-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル]安息香酸メチルを68%の収率(2段階)で得た。MH⁺=313.1、保

50

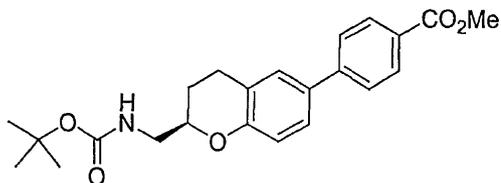
持時間 (L C - M S) = 3 . 0 0 分。

実施例 1 8

4 - ((2 R) - 2 - { [(t - ブトキシカルボニル) アミノ] メチル } - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル) 安息香酸メチルの調製

【 0 1 6 9 】

【 化 5 0 】



10

【 0 1 7 0 】

4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) 安息香酸メチル (実施例 1 5 、 1 . 6 7 g 、 6 . 3 6 ミリモル) を 1 3 0 m L のトルエンと 2 7 m L の 1 , 4 - ジオキササンに入れることで生じさせた溶液に脱気をアルゴンを用いて 1 0 分間受けさせた。次に、 [(2 R) - 6 - ヨード - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチルカルバミン酸 t - プチル (実施例 1 2 、 1 . 6 5 g) および P d (d p p f) C l ₂ を 2 6 5 m g (3 モル %) 加えた後、この溶液に脱気をアルゴンを用いて更に 5 分間受けさせた。最後に、 2 M の炭酸ナトリウム水溶液を 2 6 . 5 m L 加えた後、この溶液を 8 5 °C で 1 6 時間攪拌した。次に、この混合物を周囲温度に冷却し、 C e l i t e (商標) の詰め物に通して濾過した後、真空下で濃縮した。次に、生成物を B i o t a g e (1 0 0 % 塩化メチレンから 3 % M e O H : 塩化メチレン) で精製することで生成物を 1 . 4 0 g 得た。 m / z = 3 9 7 . 9 [M +] 。

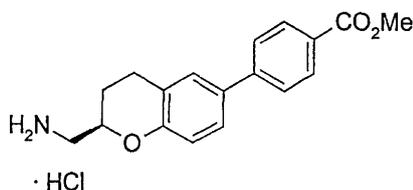
20

実施例 1 9

4 - [(2 R) - 2 - (アミノメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] 安息香酸メチルの調製

【 0 1 7 1 】

【 化 5 1 】



30

【 0 1 7 2 】

4 - ((2 R) - 2 - { [(t - ブトキシカルボニル) アミノ] メチル } - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル) 安息香酸メチル (実施例 1 8 、 0 . 9 4 g 、 2 . 3 7 ミリモル) を 5 m L の 1 , 4 - ジオキササンに入れることで生じさせた溶液に 1 , 4 - ジオキササン中 4 M の塩酸を 1 m L 滴下した。その結果として生じた溶液を室温で 1 6 時間攪拌した後、真空下で濃縮した。この時点でジエチルエーテルを加えた後、固体を集めることで、生成物を白色固体として 5 8 7 m g 得た。 m / z = 2 9 8 . 2 [M H +] 。

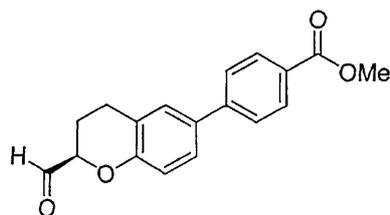
40

実施例 2 0

4 - [(2 R) - 2 - ホルミル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] 安息香酸メチルの調製

【 0 1 7 3 】

【 化 5 2 】



【0174】

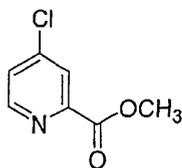
33 mg (0.425ミリモル)のジメチルスルホキサイドを2 mLの塩化メチレンに入れることで生じさせた-78の溶液に2 Mの塩化オクザリルを0.14 mL (0.272ミリモル)加えた。この溶液を前記温度で10分間攪拌した後、50 mg (0.17ミリモル)の4-[(2R)-2-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル]安息香酸メチル(実施例16)を2 mLの塩化メチレンに入れることで生じさせた溶液を滴下し、その結果として得た混合物を-78で更に1.6時間攪拌した。この時点で前記混合物に0.14 mL (1.02ミリモル)のトリエチルアミンをゆっくり加えた後、それを15分かけて室温に温めた。所望生成物が入っている溶液をさらなる精製なしに用いた。

実施例21

4-クロロ-2-ピリジンカルボン酸メチルの調製

【0175】

【化53】



【0176】

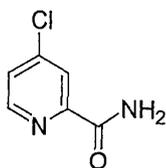
50の塩化チオニル(14.8 mL、203.1ミリモル、5.0当量)に乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(0.62 mL、8.12ミリモル、0.20当量)を加えた。この溶液を15分間攪拌した後、ピコリン酸(5.0 g、40.6ミリモル)を固体として加えた。この反応物を即座に還流にまで温めた。この混合物を還流下に16時間置いた後、室温に冷却し、そしてロータリーエバポレーターで濃縮した。その残留物をトルエンで希釈した後、再び濃縮した。その結果として得た油をモル過剰量のメタノールの中に注ぎ込んで室温で1時間攪拌した。メタノールをロータリーエバポレーターで除去した後、その結果として得た粗生成物を酢酸エチルと水の間で分離させた。その水層のpHを1 Nの水酸化ナトリウム水溶液で7に調整した後、層分離を起こさせた。その有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させた後、真空下で濃縮することで暗色の油を得た。シリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィーでヘキサン/酢酸エチルが100:0から70:30に至る勾配を用いて溶離させることによる精製で表題の化合物を淡オレンジ色の固体として得た(3.5 g、50%)：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.61 (d, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 3.98 (s, 3 H); MS m/z 172.1 (MH⁺)

実施例22

4-クロロ-2-ピリジンカルボキサミドの調製

【0177】

【化54】



【0178】

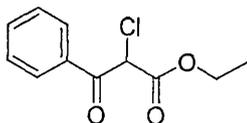
実施例 2 1 に記述した手順と同じ手順を用い、メタノールの代わりにアンモニア水 (28%) を用いることで、表題の化合物を濾過で得た (1.91 g、76% 収率) : MS m/z 157.8 (MH^+)。保持時間 (LC-MS) = 1.08 分。

実施例 2 3

2-クロロ-3-オキシ-3-フェニルプロピオン酸エチルの調製

【0179】

【化55】



【0180】

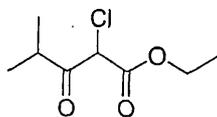
ベンゾイル酢酸エチル (12.4 ミリモル) をトルエン (20 mL) に入れることで生じさせた溶液に室温で塩化スルフリル (12.4 ミリモル) をトルエン (5 mL) に入れることで生じさせた溶液を滴下漏斗経由で 5 分間かけて滴下した。その結果として得た混合物を室温で一晩攪拌した。水をゆっくり加えた後、その結果として生じた 2 相混合物を飽和 $NaHCO_3$ で塩基性にして、酢酸エチルで抽出した。その有機抽出液を一緒にして食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、蒸発させることで、生成物を淡黄色油として 2.2 g (84%) 得た ; MH^+ = 227.0、保持時間 (LC-MS) = 2.77 分。

実施例 2 4

2-クロロ-4-メチル-3-オキシペンタン酸エチルの調製

【0181】

【化56】



【0182】

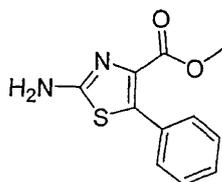
実施例 2 3 に記述した方法を用いることで生成物 (粗) を 6.7% の収率で得た。 MH^+ = 193.0、保持時間 (LC-MS) = 2.45 分。

実施例 2 5

2-アミノ-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メチルの調製

【0183】

【化57】



【0184】

ジクロロ酢酸メチル (13.4 ミリモル) とベンズアルデヒド (14.8 ミリモル、1.1 当量) をジエチルエーテル (8 mL) に入れることで生じさせた溶液に 0 で $MeOH$

10

20

30

40

50

中 2.5 重量%の NaOMe 溶液 (13.4 ミリモル) を滴下した。この反応混合物を 0 で 1 時間攪拌した後、ジエチルエーテルと食塩水を加えた。その有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、蒸発させることで、粗材料を得て、これを、チオ尿素 (11.4 ミリモル、0.85 当量) を入れておいた MeOH (16 mL) に溶解させた。その結果として得た反応混合物を還流に 18 時間加熱した。この粗生成物混合物に濃縮を真空下で受けさせ、中和を 1.8 M の NH₄OH を用いて受けさせると、この時点で生成物が白色固体として沈澱してきた。この生成物を CH₂Cl₂ (2x) そして水で洗浄した後、濾過で集めることで生成物を 1.88 g (70%) 得た; MH⁺ = 235.1、R_f = 0.18 (ヘキサン: EtOAc = 1:1)、保持時間 (LC-MS) = 1.86 分。

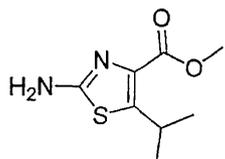
実施例 26

2 - アミノ - 5 - イソプロピル - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルの調製

10

【0185】

【化58】



【0186】

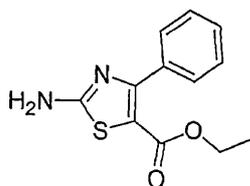
実施例 25 の方法に従って表題の化合物を 88% の収率で調製した。MH⁺ = 201.0、保持時間 (LC-MS) = 1.48 分。 20

実施例 27

2 - アミノ - 4 - フェニル - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸エチルの調製

【0187】

【化59】



30

【0188】

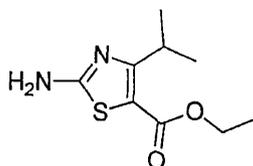
2 - クロロ - 3 - オキソ - 3 - フェニルプロピオン酸エチル (実施例 23、9.73 ミリモル) とチオ尿素 (9.73 ミリモル) を EtOH (25 mL) に入れることで生じさせた溶液を還流下に一晚加熱した。その結果として得た混合物に濃縮を真空下で受けさせ、中和を 1.8 M の NH₄OH を用いて受けさせた後、抽出を CH₂Cl₂ を用いて受けさせた。その有機相を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濃縮することで黄色の固体を得て、これを MeOH (3 mL) で洗浄した後、乾燥させることで、生成物を淡黄色の固体として 89% の収率で得た。MH⁺ = 249.1、R_f = 0.29 (ヘキサン: EtOAc = 1:1)、MH⁺ = 249.1、保持時間 (LC-MS) = 2.37 分。 40

実施例 28

2 - アミノ - 4 - イソプロピル - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸エチルの調製

【0189】

【化60】



【0190】

実施例27の方法に従って表題の化合物を65%の収率で調製した。 $MH^+ = 215.1$ 、 $R_f = 0.66$ (ヘキサン: EtOAc = 1:1)、保持時間(LC-MS) = 1.98分。

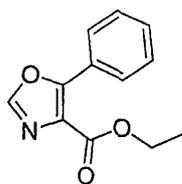
10

実施例29

5-フェニル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸エチルの調製

【0191】

【化61】



20

【0192】

THF (12 mL) に入れたイソシアノ酢酸エチル (8.74 ミリモル) と 1,8-ジアザビシクロ (5.4.0) ウンデセ-7-エン (8.84 ミリモル) の混合物を 10 で攪拌しながら、これに、無水安息香酸 (8.84 ミリモル) を THF (2 mL) に入れることで生じさせた溶液を加えた。その結果として得た混合物を室温で激しい攪拌に 18 時間保持した。溶媒を蒸発させることで残留物を得た後、これを EtOAc と水の間で分離させた。その有機抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濃縮することで黄褐色の油を得て、これを中圧カラムクロマトグラフィー (Biotage 40S ノーマルフェーズシリカゲルカラム、ヘキサン: EtOAc = 6:1 から 4:1 そして 2:1) で精製した。生成物を透明な油として 42% 得た。 $MH^+ = 218.1$ 、保持時間(LC-MS) = 2.52分。

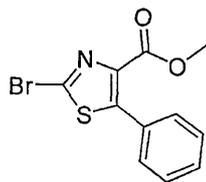
30

実施例30

2-ブromo-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メチルの調製

【0193】

【化62】



40

【0194】

コンデンサが備わっている 2 口丸底フラスコにアセトニトリル (5 mL) を入れて、これに臭化銅 (II) (3.85 ミリモル、3 当量) を入れることで生じさせた暗褐色の溶液に室温で t-ブチルナイトライト (1.92 ミリモル、1.5 当量) をゆっくり加えた。その結果として得た混合物を 60 に加熱し、その時点で、2-アミノ-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メチル (実施例25、1.28 ミリモル) をアセトニトリル (7 mL) に入れることで生じさせた懸濁液を滴下した。その結果として得た反応混合物を 60 に 3 時間加熱し、室温に冷却して 1 M の NaOH 水溶液に注ぎ込んだ後、EtOAc で抽出した。その有機抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した後

50

、中圧カラムクロマトグラフィー（Biotope 40S ノーマルフェーズシリカゲルカラム、ヘキサン：EtOAc = 5：1）で精製した。生成物を淡黄色の油として88%得た。MH⁺ = 298.0、R_f = 0.74（ヘキサン：EtOAc = 2：1）、保持時間（LC-MS）= 3.01分。

（実施例31-33）

2-プロモ-5-イソプロピル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メチル、2-プロモ-4-フェニル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸エチルおよび2-プロモ-4-イソプロピル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸エチルの調製

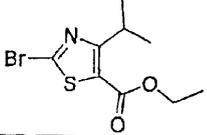
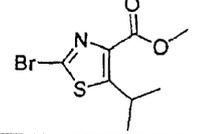
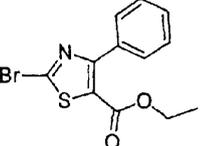
実施例30の方法に従う手順と本質的に同じ手順を用いそして適切な出発アミノ化合物を代わりに用いることで下記のプロモチアゾールを調製しかつ特徴付けを行った。

10

【0195】

【表22】

表2

実施例番号	構造	MS [M+H] ⁺	出発材料 (実施例番号)	R _f	RT(分, LC-MS)
31		264.0	28	0.51 ヘキサン： EtOAc 6:1	2.83
32		312.1	26	0.65 ヘキサン： EtOAc 6:1	3.46
33		278.2	27	0.74 ヘキサン： EtOAc 6:1	3.54

20

30

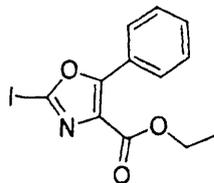
【0196】

実施例34

2-ヨード-5-フェニル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸エチルの調製

【0197】

【化63】



40

【0198】

5-フェニル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸エチル（実施例29、0.921ミリモル、1当量）をTHF（7mL）に入れることで生じさせた-78の溶液に、シリンジを用いて、リチウムビス（トリメチルシリル）アミドをTHFに入れることで生じさせた溶液（1M、1.11ミリモル、1.2当量）を滴下した。その結果として生じた溶液を-78で1時間攪拌し、この時点でシリンジを用いてヨウ素溶液（2mLのTHFに入れた1.38ミリモル、1.5当量）を滴下した。この反応混合物を室温に温めてこの温度で1.5時間攪拌した。その結果として得た溶液を10%のNa₂S₂O₃水溶液

50

(15 mL) に注ぎ込んだ後、酢酸エチルで抽出した。その有機抽出液を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した後、中圧カラムクロマトグラフィー (Biotage 40S ノーマルフェーズシリカゲルカラム、ヘキサン : EtOAc = 9 : 1) で精製した。生成物を淡黄色の固体として 82% の収率で得た。MH⁺ = 344.0、R_f = 0.31 (ヘキサン : EtOAc = 6 : 1)、保持時間 (LC-MS) = 3.01 分。

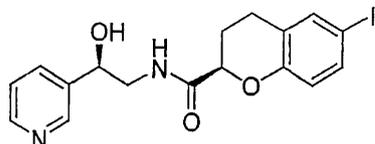
実施例 35

方法 A . (2R) - N - [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] - 6 - ヨード - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - カルボキサミドの調製

【0199】

10

【化64】



【0200】

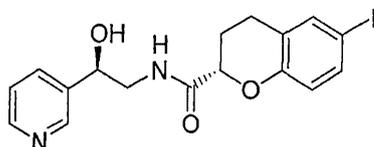
(2R) - 6 - ヨード - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - カルボン酸 (実施例 7 の方法 A、7.50 g、24.7 ミリモル) をジクロロメタン (100 mL) に入れることで生じさせた溶液を攪拌しながらこれに逐次的に二塩酸 (1R) - 2 - アミノ - 1 - (3 - ピリジニル) エタノール (米国特許第 6,051,586 号) (5.73 g、27.1 ミリモル)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (6.67 g、49.3 ミリモル)、塩酸 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (9.46 g、49.3 ミリモル) そしてトリエチルアミン (13.8 mL、9.98 g、98.7 ミリモル) を加えた。この反応物を 18 時間攪拌した後、ジクロロメタン (300 mL) で希釈した。この溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (300 mL) で洗浄した後、その水層にジクロロメタン (2 x 100 mL) を用いた逆抽出を受けさせた。その有機抽出液を一緒にして食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、真空下で濃縮した。その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィーにかけて 5 - 10% メタノール / 酢酸エチルを用いることで生成物を白色固体 (7.80 g、74%) として得た。30

¹H NMR (アセトン - d₆,) : 8.55 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.44 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1 H), 7.71 (ddd, J = 7.9, 1.8, 1.8 Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.35 - 7.42 (m, 2 H), 7.27 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1 H), 6.63 (d, 9.6 Hz, 1 H), 4.98 (d, J = 4.2 Hz, 1 H), 4.85 - 4.93 (m, 1 H), 4.53 (dd, J = 8.8, 3.4 Hz, 1 H), 3.38 - 3.70 (m, 2 H), 2.61 - 2.91 (m, 4 H), 2.16 - 2.28 (m, 2 H), 1.85 - 1.99 (m, 1 H); 質量分光測定で m/z = 425.1 [M + H]⁺ であることが示された。40

方法 B . (2S) - N - [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] - 6 - ヨード - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - カルボキサミドの調製

【0201】

【化65】



50

【0202】

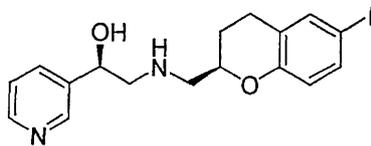
方法Aに記述した手順と同じ手順を用い、(2S)-6-ヨード-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボン酸(実施例7の方法B)および二塩酸(1R)-2-アミノ-1-(3-ピリジニル)エタノール(米国特許第6,051,586号)を用いることで、表題の化合物を白色固体として87%の収率で得た：¹H NMR (DMSO-d₆) 8.47 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.43 (dd, J = 6.6, 1.8 Hz, 1 H), 7.90 (t, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.69-7.60 (m, 1 H), 7.40-7.37 (m, 2 H), 7.30-7.26 (m, 1 H), 6.66 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 5.66 (d, J = 4.6 Hz, 1 H), 4.72 (q, J = 5.0 Hz, 1 H), 4.52 (dd, J = 8.3, 3.3 Hz, 1 H), 4.12 (dd, J = 6.1, 1.8 Hz, 1 H), 3.36-3.32 (m, 1 H), 2.77-2.65 (m, 1 H), 2.58-2.52 (m, 1 H), 2.08-2.00 (m, 1 H), 1.85-1.73 (m, 1 H)。LC-MS m/z 425.1 (MH⁺), RT = 2.07分。

実施例36

方法A. (1R)-2-({[(2R)-6-ヨード-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]メチル}アミノ)-1-(3-ピリジニル)エタノールの調製

【0203】

【化66】



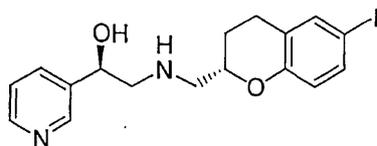
【0204】

(2R)-N-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル]-6-ヨード-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド(実施例35の方法A、7.75g、18.3ミリモル)をテトラヒドロフラン(300mL)に入れることで生じさせた溶液を冷却(0)しつつ攪拌しながらこれにボラン-ジメチルスルフィド錯体(テトラヒドロフラン中2.0M、46mL、92ミリモル)を滴下(20分間)した。この溶液を温めて還流に1時間置いた後、室温に冷却した。この溶液にメタノール(12mL)と2Mの塩酸(95mL)を添加してクエンチを受けさせた後、その結果として生じた溶液を還流に1時間加熱した。この反応物を室温に冷却した後、1Mの水酸化ナトリウム水溶液を用いて溶液のpHを9に調整した。この混合物を食塩水(500mL)で希釈した後、層分離を起こさせた。その水層を酢酸エチル(2x200mL)で抽出した後、その有機抽出液を一緒にして食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、真空下で濃縮した。その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィーにかけて30-50%酢酸エチル/ヘキサンを用いることで生成物(6.32g、84%)を黄色蠟状固体として得た：¹H NMR (アセトン-d₆, d): 8.59 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.44 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1 H), 7.77 (ddd, J = 8.0, 1.8, 1.8 Hz, 1 H), 7.25-7.39 (m, 3 H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.80 (dd, J = 8.4, 4.0 Hz, 1 H), 4.08-4.18 (m, 1 H), 2.67-3.00 (m, 10 H), 1.67-1.82 (m, 1 H); 質量分光測定でm/z = 410.9 [M+H]⁺であることが示された。

方法B. (1R)-2-({[(2S)-6-ヨード-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]メチル}アミノ)-1-(3-ピリジニル)エタノールの調製

【0205】

【化67】



【0206】

方法Aに記述した手順と同じ手順を用い、(2S)-N-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル]-6-ヨード-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド(実施例35の方法B)を用いることで、クエンチそして抽出処理の後に表題の化合物を粗油として得た。この粗材料を精製なしに次の段階で用いた。LC-MS m/z 411.3 (MH^+)、RT = 2.23分。

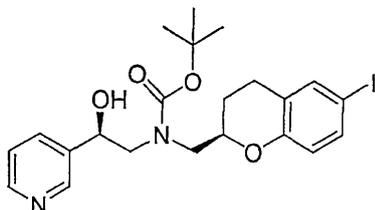
10

実施例37

方法A. (2R)-2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル{[(2R)-6-ヨード-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]メチル}カルバミン酸t-ブチルの調製

【0207】

【化68】



20

【0208】

(1R)-2-({[(2R)-6-ヨード-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]メチル}アミノ)-1-(3-ピリジニル)エタノール(実施例36の方法A、6.20g、15.1ミリモル)をテトラヒドロフラン(75mL)に入れることで生じさせた溶液を冷却(0)しつつ攪拌しながら、これに、ジ-t-ブチルジカーボネート(3.46g、15.9ミリモル)をテトラヒドロフラン(20+5mLの濯ぎ)に入れることで生じさせた溶液を加えた。この混合物を0で1時間攪拌し、室温に温めた後、18時間攪拌した。この溶液に濃縮を真空下で受けさせた後、その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィーにかけて酢酸エチルを用いることで生成物(7.23g、93%)を白色ガラス状固体として得た： 1H NMR (アセトン- d_6)：8.57 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.70 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.27-7.40 (m, 3 H), 6.57 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.76-5.11 (m, 2 H), 4.17-4.28 (m, 1 H), 3.42-3.75 (m, 4 H), 2.69-2.90 (m, 1 H), 1.94-2.06 (m, 1 H), 1.58-1.75 (m, 1 H), 1.41 (d, J = 7.6 Hz, 9 H)；質量分光測定で m/z = 510.9 [$M+H$] $^+$ であることが示された。

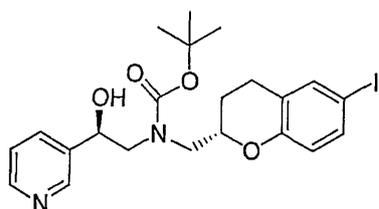
30

40

方法B. (2R)-2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル{[(2S)-6-ヨード-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]メチル}カルバミン酸t-ブチルの調製

【0209】

【化69】



【0210】

方法Aに記述した手順と同じ手順を用い、(1R)-2-({[(2S)-6-ヨード-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]メチル}アミノ)-1-(3-ピリジニル)エタノール(実施例36の方法B)を用いることで、表題の化合物を得た(還元でアミンを生じさせそしてカルバメートとして保護を受けさせた時の全体収率55%)。LC-MS m/z 511.1 (MH^+)、RT = 2.59分。

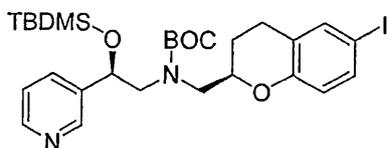
10

実施例38

方法A. (2R)-2-{{[t-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(3-ピリジニル)エチル}{[(2R)-6-ヨード-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]メチル}カルバミン酸t-ブチルの調製

【0211】

【化70】



20

【0212】

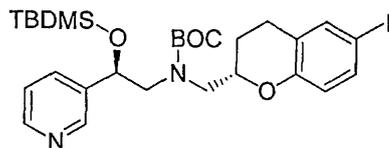
DMF (10 mL) に入れた (2R)-2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル{[(2R)-6-ヨード-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]メチル}カルバミン酸t-ブチル(実施例37の方法A、6.35 g、12.4ミリモル)とTBDMSCI (2.25 g、14.9ミリモル)とイミダゾール(2.10 g、30.9ミリモル)の混合物をアルゴン下室温で24時間攪拌した。次に、この反応混合物を飽和NaHCO₃溶液(50 mL)の中に注ぎ込んだ。この混合物をエーテル(100 mL x 2)で抽出した。そのエーテル層を水(50 mL)で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を真空下で除去することでほぼ白色のシロップを得た後、これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル:5/1体積/体積)で精製することで、所望化合物を無色油として得た。LC-MS m/z 625.0 (MH^+)、RT = 4.09分。

30

方法B. (2R)-2-{{[t-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(3-ピリジニル)エチル}{[(2S)-6-ヨード-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]メチル}カルバミン酸t-ブチルの調製

【0213】

【化71】



40

【0214】

方法Aに記述した手順と同じ手順を用い、(2R)-2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル{[(2S)-6-ヨード-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]メチル}カルバミン酸t-ブチル(実施例37の方法B)を出発材料として用いることで、表題の化合物を65%の収率で得た。LC-MS m/z 625.3 (MH^+)

50

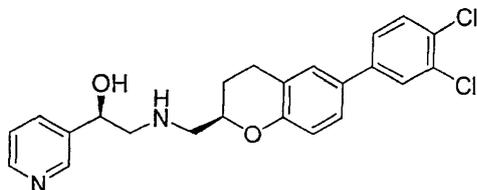
)、RT = 3.54分。

実施例 39

(1R)-2-({[(2R)-6-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]メチル}アミノ)-1-(3-ピリジニル)エタノールの調製

【0215】

【化72】



10

【0216】

(2R)-2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル{ [(2R)-6-ヨード-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]メチル}カルバミン酸t-ブチル(実施例37、60mg、0.12ミリモル)をトルエン(2mL)に入れることで生じさせた溶液に、逐次的に、3,4-ジクロロフェニルホウ素酸(34mg、0.18ミリモル)、酢酸パラジウム(3mg、0.01ミリモル)とトリフェニルホスフィン(12mg、0.05ミリモル)をトルエン(1mL)に入れることで生じさせた溶液、そして2Mの炭酸ナトリウム水溶液(1mL)を加えた。この混合物を加熱(80℃)して16時間撹拌した。この反応物を冷却した後、ジクロロメタン(5mL)で希釈して、層分離を起こさせた。その有機層に濃縮を真空下で受けさせた後、その残留物をジオキサン中4Mの塩化水素溶液(4mL)に溶解させた。この溶液を16時間撹拌した後、真空下で濃縮した。その残留物を調製用逆相HPLCにかけてアセトニトリル/水を用いることで所望生成物を10.3mg(20%)得た(保持時間=2.19分): ¹H NMR (CD₃OD,) : 8.71 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.59 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1 H), 8.11 (ddd, J = 7.9, 1.7, 1.7 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.61 (dd, J = 7.9, 5.1 Hz, 1 H), 7.37-7.56 (m, 4 H), 6.99 (d, 9.2 Hz, 1 H), 5.22 (dd, J = 10.5, 2.9 Hz, 1 H), 4.43-4.54 (m, 1 H), 3.26-3.55 (m, 4 H), 2.87-3.10 (m, 2 H), 2.11-2.22 (m, 1 H), 1.76-1.92 (m, 1 H); 質量分光測定で m/z = 429.2 [M + H]⁺ であることが示された。

20

30

【0217】

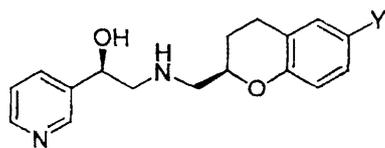
実施例39に記述した方法と本質的に同じ方法を用い、実施例37および適切に置換されているフェニルホウ素酸を出発材料として用いて、下記の化合物を調製しそしてその特徴を表3に示した。

40

【0218】

【表23】

表3



実施例 番号	Y	MS [M+H ⁺]	HPLC RT (分)
40		429.2	2.00
41		395.2	2.03
42		406.2	1.86
43		391.2	1.75
44		429.2	2.07
45		375.2	1.94
46		395.2	1.99
47		437.3	2.27

10

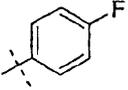
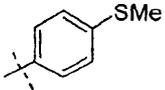
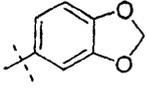
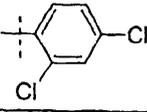
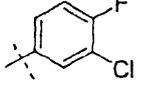
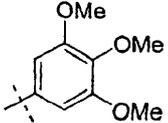
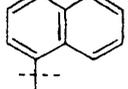
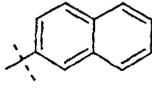
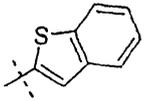
20

30

40

【 0 2 1 9 】

【 表 2 4 】

実施例 番号	Y	MS [M+H ⁺]	HPLC RT (分)
48		379.2	1.86
49		407.2	1.98
50		405.2	1.80
51		429.2	2.14
52		413.2	2.04
53		451.2	1.72
54		411.2	2.09
55		411.2	2.15
56		367.2	1.77
57		367.2	1.74
58		417.2	2.09

10

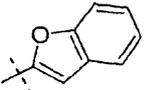
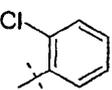
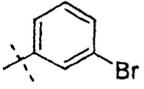
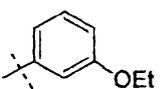
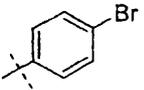
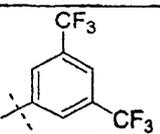
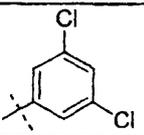
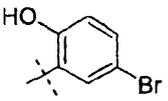
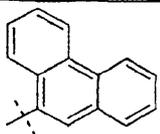
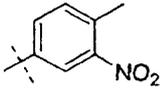
20

30

40

【 0 2 2 0 】

【 表 2 5 】

実施例 番号	Y	MS [M+H ⁺]	HPLC RT (分)
59		401.2	2.04
60		375.2	1.92
61		395.2	1.95
62		439.2	2.06
63		405.2	1.95
64		439.2	2.06
65		497.2	2.30
66		429.1	2.20
67		455.2	1.93
68		461.3	2.32
69		420.2	1.99

10

20

30

40

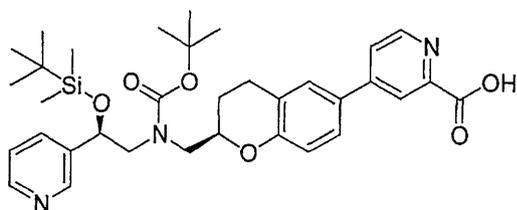
【0221】

実施例70

4 - { (2R) - 2 - [([(2R) - 2 - { [(1, 1 - ジメチルエチル) (ジメチル) シリル] オキシ } - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] { [(1, 1 - ジメチルエチル) オキシ] カルボニル } アミノ) メチル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 6 - イル } 2 - ピリジンカルボン酸の調製

【0222】

【化73】



【0223】

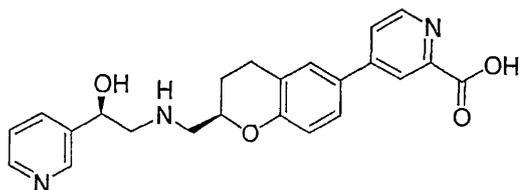
トルエン(2 mL)とエタノール(2 mL)と2 Mの炭酸ナトリウム水溶液(2 mL)に入れた(1R)-1-(3-ピリジニル)-2-({[(2R)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]メチル}アミノ)エタノール(実施例81、I、0.50 g、0.80ミリモル)と4-クロロ-2-ピリジンカルボン酸メチル(実施例21、0.15 g、0.88ミリモル、1.1当量)の混合物の中にアルゴンを15分間吹き込んだ。トリフェニルホスフィン(0.04 g、0.16ミリモル、0.2当量)および酢酸パラジウム(II)(0.01 g、0.04ミリモル、0.05当量)を加えた後、この混合物をアルゴン下85℃で一晩激しく撹拌した。この反応物を冷却した後、Celite(商標)の詰め物を通して酢酸エチルを補助で用いて濾過した。その濾液を分液漏斗に移して層分離を起こさせた。その有機層に濃縮を真空下で受けさせることで余分な溶媒を除去した後、その結果として得た油を酢酸エチルに溶解させた。その酢酸エチル溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液と水が1:1の溶液で抽出した。1 NのHCl水溶液を用いて水層のpHを4に調整した後、クロロホルム(2x)で抽出した。その有機層を一緒にして乾燥(Na₂SO₄)させた後、真空下で濃縮することで、表題の化合物をオレンジ色の油として得た(0.24 g、48%)：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.62 (d, 1 H), 8.55 (幅広 s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.78 - 7.66 (m, 2 H), 7.51 - 7.48 (m, 1 H), 7.42 (幅広 s, 2 H), 7.34 - 7.31 (m, 1 H), 6.82 (dd, 1 H), 5.15 - 4.97 (m, 1 H), 4.24 - 4.12 (m, 3 H), 3.76 - 3.61 (m, 1 H), 3.46 - 3.30 (m, 1 H), 2.88 - 2.83 (m, 1 H), 2.05 - 1.95 (m, 1 H), 1.72 - 1.62 (m, 2 H), 1.21 (s, 9 H), 0.86 (s, 9 H), 0.03 (s, 3 H), -0.15 (s, 3 H); MS m/z 620.3 (M H⁺)。

実施例71

4-[(2R)-2-({[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル]アミノ}メチル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル]-2-ピリジンカルボン酸の調製

【0224】

【化74】



【0225】

4-{(2R)-2-[(2R)-2-({[(1,1-ジメチルエチル)(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(3-ピリジニル)エチル]{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}アミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル

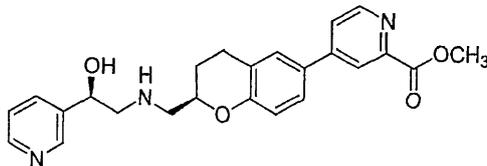
}-2-ピリジンカルボン酸(実施例70、29mg、0.05ミリモル)を過剰量のジ
オキサン中4MのHClに入れて室温で18時間攪拌した。揮発性成分をロータリーエバ
ポレーターで除去した後、その残留物をジクロロメタンで洗浄した。乾燥を真空下で行っ
た後、表題の化合物を三塩酸塩として集めた(23mg、93%)：¹H NMR (3
00 MHz, CD₃OD) 9.07 (幅広 s, 1 H), 8.90
(d, 1 H), 8.83-8.78 (m, 3 H), 8.49 (d, 1
H), 8.18 (t, 1 H), 7.94-7.89 (m, 2 H), 7
.20 (d, 1 H), 5.52-5.46 (m, 1 H), 4.67-4
.61 (m, 1 H), 3.76-3.57 (m, 2 H), 3.51-3
.39 (m, 2 H), 3.10-3.05 (m, 2 H), 2.29-2
.20 (m, 1 H), 1.95-1.83 (m, 1 H); MS m/z
406.2 (遊離塩基のMH⁺)。 10

実施例72

4-[(2R) - 2 - ({ [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル
] アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 2 - ピリジンカ
ルボン酸メチルの調製

【0226】

【化75】



20

【0227】

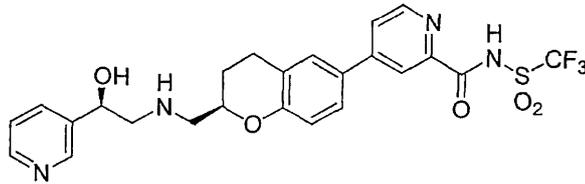
トルエン(2mL)とエタノール(2mL)と2Mの炭酸ナトリウム水溶液(2mL)に
入れた(1R)-1-(3-ピリジニル)-2-({ [(2R) - 6 - (4, 4, 5, 5
-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H
-クロメン-2-イル] メチル } アミノ)エタノール(実施例81、0.50g、0.8
0ミリモル)と4-クロロ-2-ピリジンカルボン酸メチル(実施例21、0.15g、
0.88ミリモル、1.1当量)の混合物の中にアルゴンを15分間吹き込んだ。トリフ
ェニルホスフィン(0.04g、0.16ミリモル、0.2当量)および酢酸パラジウム
(II)(0.01g、0.04ミリモル、0.05当量)を加えた後、この混合物をアル
ゴン下85 で一晩激しく攪拌した。この反応物を冷却した後、Celite(商標)
の詰め物に通して酢酸エチルを補助で用いて濾過した。その濾液を分液漏斗に移して層分
離を起こさせた。その有機層を乾燥(Na₂SO₄)させた後、真空下で濃縮した。その
残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィーにかけて酢酸エチルでフラッシュ
洗浄した後に95:5のクロロホルム/メタノールで溶離させることで精製した。連成用
生成物を黄色油として得た(63mg、12%); MS m/z 634.3 (MH⁺)
。この中間体である油をジオキサン中4NのHClに入れて室温で一晩攪拌した。この反
応物に濃縮を真空下で受けさせた後、その残留物をジクロロメタンで洗浄することで、表
題の化合物を三塩酸塩として得た(32mg、77%)：¹H NMR (300 MHz
z, DMSO-d₆) 9.51 (幅広 s, 1 H), 9.36 (幅広
s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.89 (d, 1 H),
8.71 (d, 1 H), 8.62 (d, 1 H), 8.27 (s, 1
H), 8.10-8.06 (m, 1 H), 7.96-7.94 (m, 1
H), 7.70-7.65 (m, 2 H), 6.98 (d, 1 H),
5.42-5.39 (m, 2 H), 4.60-4.55 (m, 1 H),
3.91 (s, 3 H), 3.46-3.30 (m, 4 H), 2.94-
2.88 (m, 1 H), 2.16-2.12 (m, 1 H), 1.83-
1.68 (m, 1 H); MS m/z 420.1 (遊離塩基のMH⁺)。 30
40
50

実施例 73

トリフルオロ - N - ({ 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 2 - ピリジニル } カルボニル) メタン スルホン アミド の 調 製

【 0 2 2 8 】

【 化 7 6 】



10

【 0 2 2 9 】

4 - { (2 R) - 2 - [([(2 R) - 2 - { [(1 , 1 - ジメチルエチル) (ジメチル) シリル] オキシ } - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] { [(1 , 1 - ジメチルエチル) オキシ] カルボニル } アミノ) メチル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル } 2 - ピリジンカルボン酸 (実施例 70、113 mg、0.18ミリモル) をジクロロメタン (2 mL) に入れることで生じさせた溶液にトリフルオロメチルスルホンアミド (30 mg、0.20ミリモル、1.1当量)、塩酸 1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド (42 mg、0.22ミリモル、1.2当量) および N, N - ジメチルアミノピリジン (22 mg、0.18ミリモル、1.0当量) を加えた。この溶液を室温で一晩攪拌した後、真空下で濃縮することで揮発性成分を除去した。その粗残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィーにかけて酢酸エチルでフラッシュ洗浄した後に 3 : 1 の酢酸エチル / メタノールで溶離させることで精製した。連成用生成物を黄色油として得た (36 mg、27%) ; MS m / z 751.2 (MH⁺)。この保護を受けさせた中間体を過剰量のジオキササン中 4 N の HCl に入れて室温で一晩攪拌した。この反応物に濃縮を真空下で受けさせた後、その残留物をジクロロメタンで洗浄することで、表題の化合物を三塩酸塩として得た (19 mg、61%) : ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 9.11 (s, 1 H), 8.89 (d, 1 H), 8.75 - 8.60 (m, 2 H), 8.34 (d, 1 H), 8.18 (t, 1 H), 7.92 - 7.74 (m, 2 H), 7.68 - 7.54 (m, 1 H), 7.20 - 7.08 (m, 1 H), 4.70 - 4.60 (m, 1 H), 3.74 - 3.59 (m, 5 H), 3.02 - 2.90 (m, 2 H), 2.24 - 2.16 (m, 1 H), 1.89 - 1.77 (m, 1 H) ; MS m / z 537.1 (遊離塩基の MH⁺)

20

30

【 0 2 3 0 】

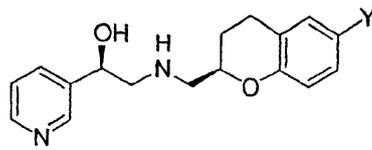
実施例 73 に記述した方法を用い、実施例 70 の化合物に加えて適切なアミドもしくはスルホンアミドを出発材料として用いて、下記を同様に調製しかつ特徴付けた。

【 0 2 3 1 】

【 表 2 6 】

40

表4



実施例番号	R'	Y	計算したMW	MS [M+H ⁺]	RT(分) LC-MS
74			418.2	419.2	0.93
75			480.22	481.2	2.01
76			516.2	517.2	2.18
77			482.16	483.1	0.75
78			510.19	511.2	1.03
79			562.17	563.2	2.02
80			574.19	575.2	1.73

10

20

30

40

50

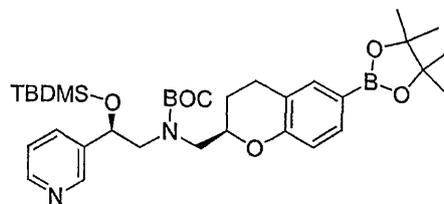
【0232】

実施例 81

方法 A . (1 R) - 1 - (3 - ピリジニル) - 2 - ({ [(2 R) - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル } アミノ) エタノールの調製

【0233】

【化77】



【0234】

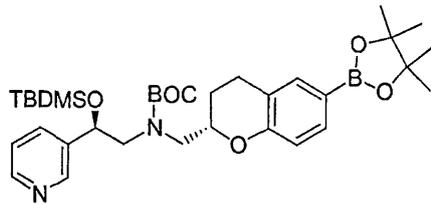
Murata 他 (J . Org . Chem . 62 : 6458、1997) の手順に従い、(2 R) - 2 - { [t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 2 - (3 - ピリジニル] エチル { [(2 R) - 6 - ヨード - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル } カルバミン酸 t - ブチル (実施例 38、方法 A、3.90 g、6.126 ミリモル) のジオキサン溶液 (40 mL) に Ar を 10 分間吹き込んだ。次に、この溶液に Pd (dppf) Cl₂ (100 mg) および Et₃N (4.0 mL) を加えた後、シリンジを用いてピナコールボラン (2.0 mL、13.78 ミリモル、Aldrich Chemi c

a l C o .) をゆっくり加えた。この反応混合物を 80 で 12 時間攪拌した後、室温に冷却した。これを Celite (商標) の詰め物に通して濾過した後、真空下で濃縮することで油状残留物を得た。この残留物をシリカゲルの上に置いて EtOAc - ヘキサン (1 : 4) を溶離剤として用いて精製することで (I I) を得た (3 . 7 3 g 、 9 7 %) : ¹ H NMR (CDCl₃ ,) : - 0 . 1 (s , 3 H) , 0 . 1 0 (s , 3 H) , 0 . 9 0 (s , 9 H) , 1 . 3 2 (s , 1 2 H) , 1 . 5 0 (s , 9 H) , 1 . 6 0 - 1 . 8 0 (m , 1 H) , 1 . 9 5 - 2 . 1 0 (m , 1 H) , 2 . 8 0 (d d , 2 H) , 3 . 3 0 - 3 . 5 0 (m , 2 H) , 3 . 6 0 - 3 . 6 4 (d d , 1 H) , 3 . 7 6 - 3 . 8 0 (d d , 1 H) , 4 . 2 0 - 4 . 2 6 (m , 1 H) , 5 . 0 2 (b s , 1 H) , 6 . 7 8 (d , 1 H) , 7 . 4 0 (s , 1 H) , 7 . 5 0 (m , 2 H) , 7 . 7 5 (m , 1 H) , 8 . 5 4 (m , 2 H) ; m / z = 6 2 5 . 4 [M + H]⁺ .

方法 B . (1 R) - 1 - (3 - ピリジニル) - 2 - ({ [(2 S) - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル } アミノ) エタノールの調製

【 0 2 3 5 】

【 化 7 8 】



【 0 2 3 6 】

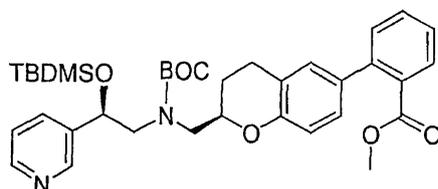
方法 A に記述した手順と同じ手順を用い、(2 R) - 2 - { [t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 2 - (3 - ピリジニル] エチル { [(2 S) - 6 - ヨード - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル } カルバミン酸 t - ブチル (実施例 3 8 、 方法 B) を用いて、表題の化合物を 6 3 % の収率で得た。 ¹ H NMR (DMSO - d₆) 8 . 5 2 - 8 . 4 8 (m , 2 H) , 7 . 7 2 - 7 . 6 7 (m , 1 H) , 7 . 4 0 - 7 . 3 2 (m , 3 H) , 6 . 6 7 (d , J = 8 . 2 Hz , 1 H) , 5 . 0 9 - 5 . 0 0 (m , 1 H) , 4 . 2 6 - 4 . 1 6 (m , 1 H) , 3 . 5 6 - 3 . 3 8 (m , 4 H) , 2 . 7 6 - 2 . 6 9 (m , 2 H) , 1 . 9 5 - 1 . 8 9 (m , 1 H) , 1 . 6 3 - 1 . 5 2 (m , 1 H) , 1 . 2 5 (s , 9 H) , 0 . 8 2 (s , 9 H) , 0 . 0 0 s , 3 H) , - 0 . 1 5 (s , 3 H) . LC - MS m / z 6 2 5 . 4 (M H⁺) , RT = 3 . 6 6 分。

実施例 8 2

2 - [(2 R) - 2 - ({ (t - ブトキシカルボニル) [(2 R) - 2 - { [t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] 安息香酸メチルの調製

【 0 2 3 7 】

【 化 7 9 】



【0238】

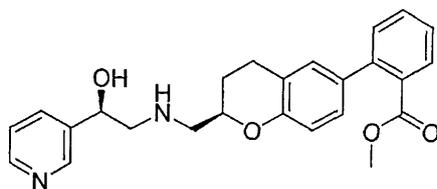
(1R) - 1 - (3 - ピリジニル) - 2 - ({ [(2R) - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 2 - イル] メチル } アミノ) エタノール (実施例 81、115 mg、0.184 ミリモル) をトルエン (5 mL) とジオキサン (1 mL) に入れることで生じさせた溶液の中にアルゴンガスを 10 分間吹き込んだ後、Pd (dppf) Cl₂ (10 mg) および 2 - ヨード安息香酸メチル (72 mg、0.276 ミリモル、Aldrich Chemical Co.) を加えて、その混合物の中にアルゴンを更に 5 分間吹き込んだ。この混合物を Na₂CO₃ (2.0 M の水溶液を 1.0 mL) で処理した後、その 2 相混合物を Ar 下 85 で 12 時間激しく攪拌した。この反応混合物を冷却して Celite (商標) の詰め物に通して濾過した後、その濾液を EtOAc (2 x 20 mL) で抽出した。その有機抽出液に濃縮を真空下で受けさせそしてシリカゲルを用いた精製を 20 - 30 % EtOAc / ヘキサンの勾配で受けさせることで生成物を無色油として得た (61 mg、52 %); ¹H NMR (CDCl₃,) : 0.01 (s, 3H), 0.20 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 1.59 (s, 9H), 1.64 - 1.82 (m, 1H), 1.98 - 2.10 (m, 1H), 2.80 - 3.00 (dd, 2H), 3.40 - 3.58 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.80 - 3.90 (dd, 1H), 4.20 - 4.40 (m, 2H), 5.02 (bs, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.10 (bs, 2H), 7.40 - 7.60 (m, 3H), 7.90 - 8.00 (m, 3H), 8.60 - 8.80 (m, 2H); MS: [M+H]⁺ 633.3。

実施例 83

2 - [(2R) - 2 - ({ [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 6 - イル] 安息香酸メチルの調製

【0239】

【化 80】



【0240】

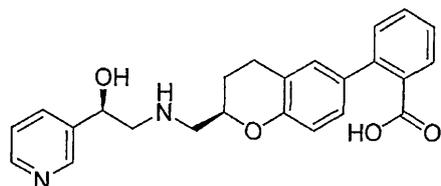
2 - [(2R) - 2 - ({ (t - ブトキシカルボニル) [(2R) - 2 - { [t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 6 - イル] 安息香酸メチル (実施例 82、61 mg、0.096 ミリモル) を MeOH (0.50 mL) に入れることで生じさせた溶液を室温で攪拌しながらジオキサン中の HCl (ジオキサン中 4 N の溶液を 1 mL、Aldrich Chemical Co.) で処理した後、攪拌を 60 分間継続した。この混合物に濃縮を真空下で受けさせそしてシリカゲルを用いた精製を 5 - 10 % MeOH / EtOAc の勾配で受けさせることで生成物を無色油として 31 mg 得た (77 %); ¹H NMR (DMSO - d₆,) : 1.65 - 2.04 (m, 2H), 2.50 - 3.10 (m, 6H), 3.65 (s, 3H), 4.10 (dd, 1H), 4.80 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.00 (bs, 2H), 7.25 - 7.40 (m, 3H), 7.42 - 7.52 (m, 1H), 7.78 - 7.80 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.60 (s, 1H); MS: m/z = 419.3 [M+H]⁺。

実施例 8 4

2 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] 安息香酸の調製

【 0 2 4 1 】

【 化 8 1 】



10

【 0 2 4 2 】

2 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] 安息香酸メチル (実施例 8 3、60 mg、0.143 ミリモル) を THF (0.50 mL) と MeOH (0.50 mL) に入れることで生じさせた溶液に LiOH (2.0 M の水溶液を 1.0 mL) を加えた後、この混合物を室温で 2 時間攪拌した。この混合物を 1.0 mL の H₂O で希釈した後、調製用 HPLC (100 : 0 の 0.1 % TFA / H₂O : アセトニトリル から 30 : 70 の 0.1 % TFA / H₂O : アセトニトリルに至る勾配) で精製した。興味
の持たれるピークを集めた後、真空下で濃縮することで、所望の最終生成物をピストリフ
ルオ酢酸 (TFA) 塩として 41 mg 得た : ¹H NMR (DMSO - d₆ ,)
: 1.68 - 1.80 (m , 1 H) , 2.04 - 2.18 (m , 1 H)
, 2.72 - 2.90 (m , 2 H) , 3.22 - 3.50 (m , 4 H)
, 4.58 (dd , 1 H) , 5.41 (d , 1 H) , 6.82
(d , 1 H) , 7.02 (d , 1 H) , 7.04 (s , 1 H) ,
7.30 - 7.40 (m , 2 H) , 7.50 (t , 1 H) , 7.62
(d , 1 H) , 8.01 (t , 1 H) , 8.58 (d , 1 H) ,
8.82 (d , 1 H) , 8.90 (s , 1 H) , 9.44 (bs ,
1 H) , 9.64 (bs , 1 H) MS : m / z = 415.2 [M +
H]⁺。

20

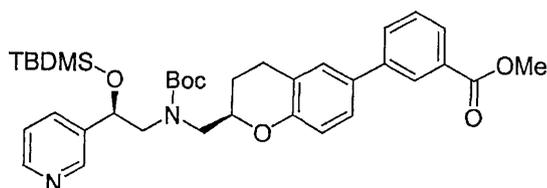
30

実施例 8 5

3 - [(2 R) - 2 - ({ (t - ブトキシカルボニル) [(2 R) - 2 - { [t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] 安息香酸メチルの調製

【 0 2 4 3 】

【 化 8 2 】



40

【 0 2 4 4 】

実施例 8 1 の化合物 (5 g、8 ミリモル) をトルエン (100 mL) に入れることで生じ
させた溶液の中にアルゴンを 10 分間吹き込んだ。次に、[1 , 1 ' - ビス (ジフェニル
ホスフィノ) - フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (460 mg、0.56 ミリモ
ル) および 3 - プロモ安息香酸メチル (2.6 g、12 ミリモル) を一度に加えた。その
結果として得た反応混合物に脱気をアルゴンをを用いて更に 5 分間受けさせた後、Na₂C
O₃ 水溶液 (2 M、40 mL、80 ミリモル) を加えて、この溶液を 85 °C に一晩加熱し
た。この生成物混合物を室温に冷却し、水を加えた後、その 2 相混合物を酢酸エチルで抽

50

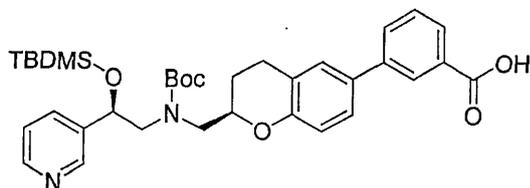
出した。その有機抽出液を一緒にして無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した後、Biotageカラムにかけて10-30%酢酸エチル/ヘキサンの勾配を用いて精製することで表題の化合物を3.83g(77%)得た。 $MH^+ = 633.5$ 。

実施例86

3 - [(2 R) - 2 - ({ (t - ブトキシカルボニル) [(2 R) - 2 - { [t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] 安息香酸の調製

【0245】

【化83】



10

【0246】

実施例85の生成物(3.0g、4.8ミリモル)を各々が10mLのテトラヒドロフランと水とメタノールで希釈し、1Nの水酸化ナトリウムを15mL(14.4ミリモル)加えた後の溶液を室温で一晩攪拌した。この溶液を濃縮し、水を加えた後、1Nのリン酸で中性にした。その水層を塩化メチレンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、真空で濃縮した。Biotageを用いて10-30%酢酸エチル/ヘキサンの勾配に続いてカラムを酢酸エチルから5%メタノール/酢酸エチルに至るようにフラッシュ洗浄することで精製を行った。生成物を2.3g(78%)得た。 $MH^+ = 619.6$ 。

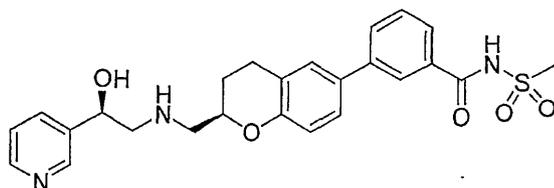
20

実施例87

N - { 3 - [(2 R) - 2 - ({ ([(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] ベンゾイル } メタンスルホンアミドの調製

【0247】

【化84】



30

【0248】

実施例86の生成物(100mg、0.16ミリモル)、1-[(3 - ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド(36mg、0.19ミリモル)、ジメチルアミノピリジン(20mg、0.16ミリモル)およびメチルスルホンアミド(17mg、0.18ミリモル)を2mLの塩化メチレンに溶解させた後、室温で一晩攪拌した。この混合物に1,4-ジオキササン中4MのHCl(0.5mL)を添加して処理を受けさせ、この溶液を0.5時間攪拌し、濃縮乾固させた後、その残留物を調製用HPLCで精製することで表題の化合物を得た(47mg、62%)。 1H NMR (CD₃CN-d₃)

: 8.91 (s, 1 H), 8.76 (d, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.97 (t, 1 H), 7.88 - 7.83 (m, 2 H), 7.62 - 7.56 (m, 1 H), 7.50 - 7.47 (m, 2 H), 6.98 (d, 1 H), 5.46 (d, 1 H), 4.54 - 4.47 (m, 1 H), 3.52 (dd, 2 H), 3.37 (s, 3 H), 3.39 - 3.25 (m, 2 H), 2.99 - 2.90 (m, 2 H), 2.14 -

40

50

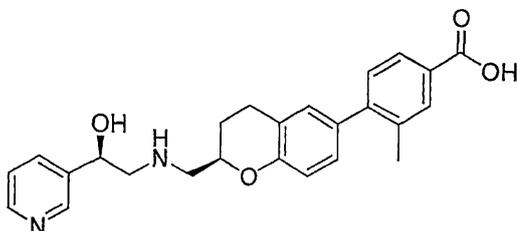
2.09 (m, 1 H), 1.86 - 1.79 (m, 1 H). MH + = 482.2。

実施例 88

方法 A. 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 3 - メチル安息香酸の調製

【 0 2 4 9 】

【 化 8 5 】



10

【 0 2 5 0 】

実施例 81 の化合物 (100 mg、0.16 ミリモル) をトルエン (2 mL) に入れることで生じさせた溶液の中にアルゴンを 10 分間吹き込んだ。次に、酢酸パラジウム (2 mg、0.008 ミリモル)、2 - (ジ - t - ブチルホスフィノ) ビフェニル (5 mg、0.016 ミリモル) および 4 - ブロモ - 3 - メチル安息香酸メチル (55 mg、0.24 ミリモル) を一度に加えた。その結果として得た反応混合物に脱気をアルゴンを用いて更に 5 分間受けさせた後、Na₂CO₃ 水溶液 (2 M、1 mL、1.68 ミリモル) を加えて、この溶液を 85 に一晩加熱した。この生成物混合物を室温に冷却し、水を加えた後、その 2 相混合物を酢酸エチルで抽出した。その有機抽出液を一緒にしてこれに 4 M の HCl / ジオキサンを 1 mL 加えて 0.5 時間攪拌した後、真空下で濃縮した。次に、1 N の水酸化ナトリウムを 1 mL 加えて 0.5 時間攪拌し、濾過した後、調製用 HPLC で精製することで 8 を得た (7 mg、11%)。MH⁺ = 419.3。

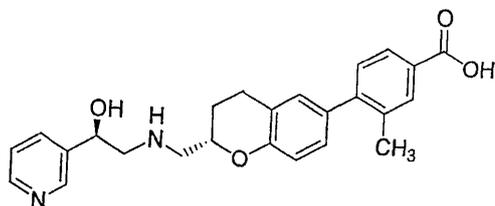
20

方法 B. 4 - [(2 S) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 3 - メチル安息香酸の調製

30

【 0 2 5 1 】

【 化 8 6 】



40

【 0 2 5 2 】

方法 A に記述した手順と同じ手順を用い、(1 R) - 1 - (3 - ピリジニル) - 2 - ({ [(2 S) - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル } アミノ) エタノール (実施例 81、方法 B) を用いて、表題の化合物を 38% の収率で得た：¹H NMR (CD₃OD) 7.08 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.95 (dd, J = 5.1, 1.8 Hz, 1 H), 6.41 - 6.37 (m, 1 H), 6.30 - 6.28 (m, 1 H), 6.24 - 6.21 (m, 1 H), 5.94 - 5.89 (m, 1 H), 5.60 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.50 - 5.47 (m, 2 H), 5.33 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.52 (dd, J = 9.

50

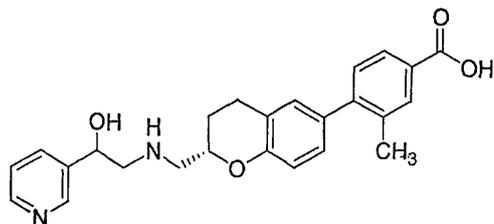
6, 3.6 Hz, 1 H), 3.38 - 3.33 (m, 1 H), 2.84 - 2.78 (m, 1 H), 1.78 (s, 3 H), 1.75 - 1.72 (m, 1 H), 1.68 - 1.60 (m, 1 H), 1.43 - 1.33 (m, 1 H), 1.31 - 1.25 (m, 1 H), 0.58 - 0.52 (m, 1 H), 0.32 - 0.23 (m, 1 H). LC-MS m/z 419.2 (MH⁺).

方法 C. 4 - [(2S) - 2 - ({ [2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 3 - メチル安息香酸の調製

【0253】

10

【化87】



【0254】

この上に示した方法 A および実施例 35 - 38 に記述した手順を用い、(2S) - 6 - ヨード - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - カルボン酸 (実施例 7、方法 B) およびラセミ型二塩酸 2 - アミノ - 1 - (3 - ピリジニル) エタノールを用いて出発して、表題の化合物を調製した。LC-MS m/z 419.2 (MH⁺)、RT = 1.45 分。

20

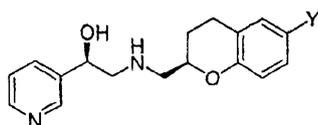
【0255】

実施例 69 - 88 に概略を示した手順を用いかつ適切なアリールハライド、トリフルオロメタンスルホネート、スルホンアミドおよび/またはベンゾエートを用いることで、下記の化合物を調製しかつ特徴付けた。

【0256】

【表27】

表5



実施例	R'	Y	計算したMW	MS [M+H ⁺]	RT(分) LC-MS
89			481	482.2	1.33
90			557	558.2	2.05
91			557	558.31	2.01
92			573	574.2	1.98
93			561	562.2	2
94			577	578.2	2.15
95			591	592.2	2.25
96			644	645.2	2.24
97			509	510.2	1.76
98			509	510	1.75
99			481	482.2	1.14

10

20

30

40

【 0 2 5 7 】

【 表 2 8 】

実施例	R'	Y	計算したMW	MS [M+H ⁺]	RT(分) LC-MS
100			543	544.2	1.88
101			573	574.2	1.86
102			561	562.2	1.89
103			557	558.3	1.96
104			557	558.2	1.9
105			577	578.2	2.02
106			584	583,585	2.01
107			509	510	0.39
108			495	496	0.17
109			596	595,597	1.68
110			616	617	1.89
111			636	637	1.16

10

20

30

40

【 0 2 5 8 】

【 表 2 9 】

実施例	R'	Y	計算したMW	MS [M+H ⁺]	RT(分) LC-MS
112			558	559	0.47
113			549	550	1.79
114			509	510	2.04
115			523	524	2.12
116			535	536	0.8
117			507	508	1.9
118			562	563	3.4

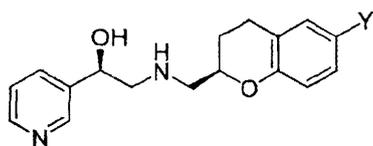
10

20

【 0 2 5 9 】

【 表 3 0 】

表6



実施例番号	Y	MS [M+H] ⁺	HPLC RT (分)
119		419.3	1.61
120		465.1	1.37
121		433	1.42
122		457	1.68
123		462	1.56
124		439	1.1
125		435	0.92
126		477.2	
127		537.3	2.30

10

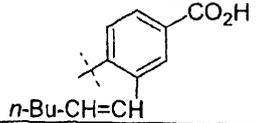
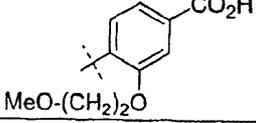
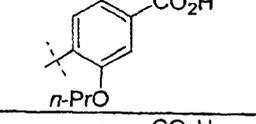
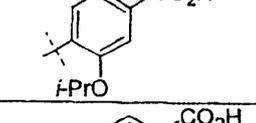
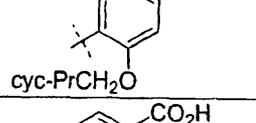
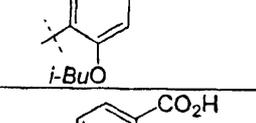
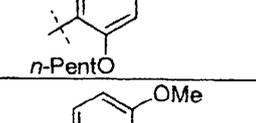
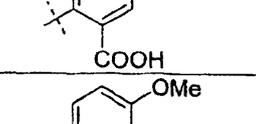
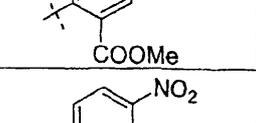
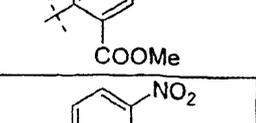
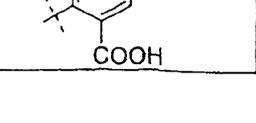
20

30

40

【 0 2 6 0 】

【 表 3 1 】

実施例番号	Y	MS [M+H] ⁺	HPLC RT (分)
128	 <i>n</i> -Bu-CH=CH	487.4	2.21
129	 MeO-(CH ₂) ₂ O	479.2	1.74
130	 <i>n</i> -PrO	463.2	1.86
131	 <i>i</i> -PrO	463.1	1.88
132	 cyc-PrCH ₂ O	475.2	1.95
133	 <i>i</i> -BuO	477.2	2.08
134	 <i>n</i> -PentO	491.2	2.17
135	 COOH	435.2	1.66
136	 COOMe	449.2	1.87
137	 COOMe	464.2	1.91
138	 COOH	450.2	1.59

10

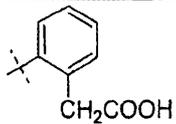
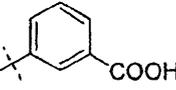
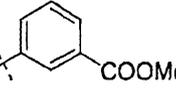
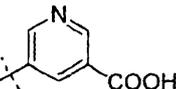
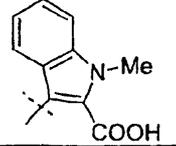
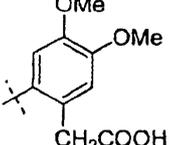
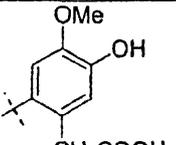
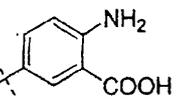
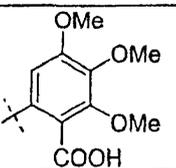
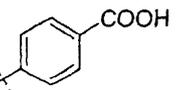
20

30

40

【 0 2 6 1 】

【 表 3 2 】

実施例番号	Y	MS [M+H] ⁺	HPLC RT (分)
139		419.5	1.68
140		405.2	1.68
141		419.2	1.91
142		406.2	0.79
143		458.2	1.95
144		479.3	1.55
145		465.3	1.13
146		420.2	1.15
147		495.3	1.63
148		405.2	1.53

10

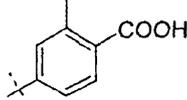
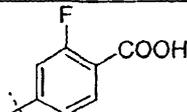
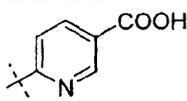
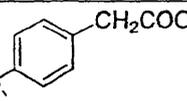
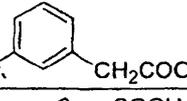
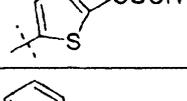
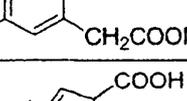
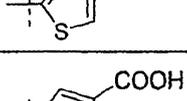
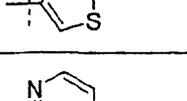
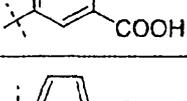
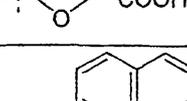
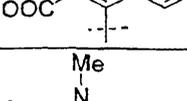
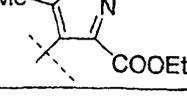
20

30

40

【 0 2 6 2 】

【 表 3 3 】

実施例番号	Y	MS [M+H] ⁺	HPLC RT (分)
149		419.2	1.55
150		423.2	1.26
151		406.2	0.62
152		419.3	1.58
153		419.2	1.69
154		411.1	1.18
155		433.3	1.94
156		411.3	1.52
157		411.3	1.33
158		406.3	0.62
159		395.2	1.07
160		455.3	1.99
161		451.3	1.17

10

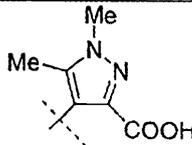
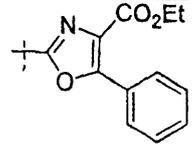
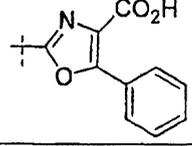
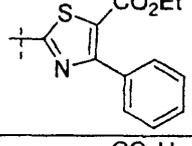
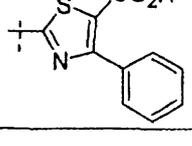
20

30

40

【 0 2 6 3 】

【 表 3 4 】

実施例番号	Y	MS [M+H] ⁺	HPLC RT (分)
162		423.3	0.63
163		500.6	2.27
164		472.4	1.99
165		516.5	2.38
166		488.3	1.96

10

20

【0264】

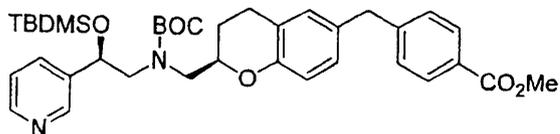
実施例167

4 - [((2 R) - 2 - { [(t - ブトキシカルボニル) ((2 R) - 2 - (3 - ピリジニル) - 2 - { [(1 , 1 , 2 , 2 - テトラメチルプロピル) シリル] オキシ } エチル) アミノ] メチル } - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル) メチル] 安息香酸メチルの調製

30

【0265】

【化88】



【0266】

100 mg (0.16ミリモル)の(1R)-1-(3-ピリジニル)-2-({ [(2 R) - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル } アミノ) エタノール (実施例81) をトルエン (5 mL) と 1 , 4 - ジオキサン (1 mL) に溶解させた溶液の中にアルゴンを10分間吹き込んだ。次に、10 mg (0.0122ミリモル) の Pd (dpfp) Cl₂ 錯体と塩化メチレン (1 : 1) および 54.98 g (0.24ミリモル) の 4 - (プロモメチル) 安息香酸メチル (Aldrich Chemical Co.) を加えた後、その混合物の中にアルゴンを更に5分間吹き込んだ。最後に、2 M の炭酸ナトリウム水溶液を 1.0 mL (2.0ミリモル) 加えた後、この混合物をアルゴン下 85 で 16 時間攪拌した。その後、この混合物を周囲温度に冷却し、Celite (商標) に

40

50

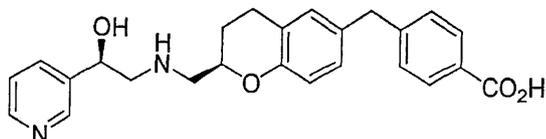
通して濾過し、エチルエーテルで濯いだ後、真空下で濃縮した。生成物に30%酢酸エチル/ヘキサンを溶離剤として用いたフラッシュクロマトグラフィーによる精製を受けさせることで生成物を77.2 mg 得た；MH+647.4。

実施例168

4 - { [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] メチル } 安息香酸の調製

【0267】

【化89】



10

【0268】

77.2 mg (0.11ミリモル)の4 - [((2 R) - 2 - { [(t - ブトキシカルボニル) (2 R) - 2 - (3 - ピリジニル) - 2 - { [(1 , 1 , 2 , 2 - テトラメチルプロピル) シリル] オキシ } エチル) アミノ] メチル } - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル) メチル] 安息香酸メチル (実施例 167) を 1 mL のテトラヒドロフランに入れることで生じさせた溶液に 1 M の LiOH を 0.54 mL およびメタノールを 0.27 mL 加えた。この混合物を室温で 3 時間攪拌した後、この時点で、その溶液に 1 N のリン酸を 0.5 mL 加えた。この混合物を酢酸エチル (3 x 5 mL) と水 (5 mL) の間で分離させた。その有機層を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後、濃縮した。その残留物にジオキサン中の塩酸を 0.4 mL 加えた。この溶液を室温で 0.5 時間攪拌した。次に、この溶液を水で洗浄し、真空下で濃縮した後、調製用 HPLC (100 : 0 の 0.1 % TFA / H₂O : アセトニトリルから 30 : 70 の 0.1 % TFA / H₂O : アセトニトリルに至る勾配) で精製することで、生成物を TFA 塩として 16.4 mg 得た：¹H NMR (DMSO d₆ ,) : 8.89 (br. s , 1 H) , 8.63 (s , 1 H) , 8.57 (d , 1 H) , 7.88 (dt , 1 H) , 7.85 (s , 1 H) , 7.82 (s , 1 H) , 7.50 (dd , 1 H) , 7.32 (s , 1 H) , 7.29 (s , 1 H) , 6.96 (m , 2 H) , 6.73 (d , 1 H) , 6.38 (br. s , 1 H) , 5.08 (m , 1 H) , 4.38 (m , 1 H) , 2.76 (m , 1 H) , 2.71 (m , 1 H) , 1.99 (m , 1 H) , 1.67 (m , 1 H) 。

20

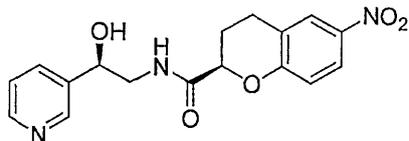
30

実施例169

(2 R) - N - [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] - 6 - ニトロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - カルボキサミドの調製

【0269】

【化90】



40

【0270】

(2 R) - 6 - ニトロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - カルボン酸 (4.1 g 、 18ミリモル) と (1 R) - 2 - アミノ - 1 - (3 - ピリジニル) エタノール (5.0 g 、 24ミリモル) (両方とも米国特許第 6 , 051 , 586 号に記述) を CH₂Cl₂ に入れて懸濁させて激しく攪拌した。トリエチルアミン (9.2 mL 、 66ミリモル) に続いてヒドロキシベンゾトリアゾール (4.9 g 、 36ミリモル) および EDCI (6. 50

50

9 g、36ミリモル)を加えた後、この反応物を一晩攪拌した。18時間後、TLCで出発材料である酸が残存しないことが示され、その結果として、この反応物を水とCH₂Cl₂の間で分離させた後、その有機層を3×10mLの水で洗浄した。この有機層を1NのHClで洗浄することで、生成物を有機層から水層の中に入り込ませた。この水層をCH₂Cl₂で洗浄した後、有機物を廃棄した。次に、その水溶液を塩基性になると、白色沈澱物が生じることで曇ってきた。この塩基性の混合物を3×100mLのCH₂Cl₂で抽出した。

【0271】

その有機層を一緒にして濃縮することで、生成物(4.5g)を明黄色の発泡体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆,) : 8.4 (d, 2H), 8.1 (t, 1H), 8.0 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.0 (d, 1H), 5.6 (s, 1H), 4.7 (m, 2H), 3.3 (m, 2H) 2.8 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.9 (m, 1H); LC/MS: m/z 343, MH⁺ 344。

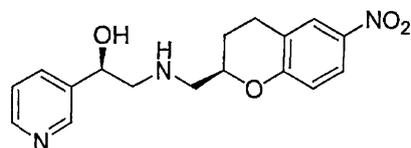
10

実施例170

(1R)-2-({[(2R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]メチル}アミノ)-1-(3-ピリジニル)エタノールの調製

【0272】

【化91】



20

【0273】

(2R)-N-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル]-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド(実施例169、1.0g、3ミリモル)を15mLのTHFに溶解させた後、ボラン-ジメチルスルフィド錯体(1.4mL、12.6ミリモル)を滴下した。この反応物を1時間還流させた後、TLCで出発材料が残存しないことが示された。次に、メタノール(0.5mL)に続いて6NのHCl(0.5mL)を滴下した後、この反応物を更に1.5時間還流させた。次に、この溶液を冷却し、水および酢酸エチルで希釈した後、1NのNaOHを用いてpHを約9に調整した。その有機層を乾燥させた後、蒸発させることで、生成物(650mg)を黄色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆,) : 8.6 (s, 1H), d 8.5 (d, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.0 (d, 1H), 5.6 (s, 1H), 4.8 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 3.2 (s, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 1.8 (m, 1H); LC/MS: m/z 329, MH⁺ 330。

30

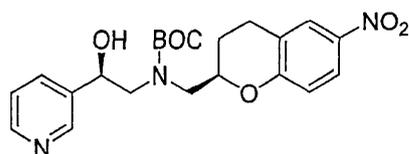
40

実施例171

(2R)-2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル{ [(2R)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]メチル}カルバミン酸t-ブチルの調製

【0274】

【化92】



【0275】

(1R) - 2 - ({ [(2R) - 6 - ニトロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル } アミノ) - 1 - (3 - ピリジニル) エタノール (実施例 170、650 mg、2ミリモル) を 12 mL の THF に溶解させ、ジ - t - ブチルジカーボネート (440 mg、2ミリモル) を加えた後、この反応物を攪拌しながら TLC で監視した。出発材料の消失を観察して完了を確認した時点で反応物を水と酢酸エチルの間で分離させた。その有機層の濃縮で得た粗生成物をシリカの詰め物に通して濾過して精製することで材料を白色発泡体として 777 mg 得た。¹H NMR (DMSO - d₆) : 8.4 (m , 2 H) , 8.1 (s , 1 H) , 7.9 (d , 1 H) , 7.7 (m , 1 H) , 7.4 (m , 1 H) , 6.9 (d , 1 H) , 5.6 (d , 1 H) , 4.8 (m , 1 H) , 4.4 (m , 1 H) , 3.5 (m , 4 H) , 2.8 (m , 2 H) , 2.0 (m , 1 H) , 1.6 (m , 1 H) , 1.2 (s , 9 H) ; LC / MS : m / z 429 , MH⁺ 430。

10

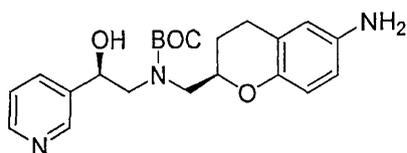
実施例 172

[(2R) - 6 - アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] カルバミン酸 t - ブチルの調製

20

【0276】

【化93】



【0277】

脱気を受けさせておいた THF に (2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル { [(2R) - 6 - ニトロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル } カルバミン酸 t - ブチル (実施例 171、500 mg、1.2ミリモル) を溶解させた後、この溶液にアルゴン下で Pd / C (50 mg、10%) を加えて 0 に冷却した。NaBH₄ をエタノールに溶解させて前記反応物に過度の泡立ちを回避するようにゆっくり加えた。気体の発生が止んだ後、この反応物を室温に温めて TLC で監視した。完了後の反応物を 0 に冷却して、これに氷を添加することでクエンチを受けさせた。次に、黒色の沈澱物を Celite (商標) に通して濾過した後、その濾液に濃縮を真空下で曇りが生じるまで受けさせた。次に、その濾液を酢酸エチルで抽出した後、その粗材料をフラッシュクロマトグラフィーで精製することで生成物 (30%) を得た。¹H NMR (DMSO - d₆) : 8.4 (m , 2 H) , 7.7 (m , 1 H) , 7.4 (m , 1 H) , 6.4 (d , 1 H) , 6.3 (s , 1 H) , 6.2 (d , 1 H) , 5.6 (d , 1 H) , 4.8 (m , 1 H) , 4.5 (m , 1 H) , 3.5 (m , 2 H) , 3.4 (m , 2 H) , 2.8 (m , 2 H) , 1.8 (m , 1 H) , 1.5 (m , 1 H) , 1.2 (d , 9 H) ; LC / MS : m / z 399 , MH⁺ 400。

30

40

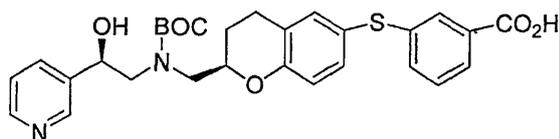
実施例 173

3 - { [(2R) - 2 - ({ (t - ブトキシカルボニル) [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] スルファニル } 安息香酸の調製

50

【0278】

【化94】



【0279】

Schutz (EP 0067352 B2) が報告した手順を用い、510 mg (1.25ミリモル)の実施例172を15 mLのアセトンに入れることで生じさせた溶液を0 に冷却した後、2 Nの塩酸を1.3 mL (2.5ミリモル)加えた。亜硝酸ナトリウム (95 mg、1.38ミリモル)を1.3 mLの水に0 で溶解させて反応フラスコにゆっくり加えた。

【0280】

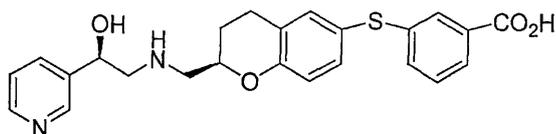
次に、その結果として得た混合物を0 で1時間攪拌したが、その間に、270 mg (1.75ミリモル)の3-メルカプト安息香酸と279 mg (1.75ミリモル)の硫酸銅をと1.24 mLの水を一緒にして室温で0.5時間混合した。その後、この室温の溶液に前記冷(0)溶液をゆっくり加えた。その結果として得た混合物を室温で16時間攪拌した。次に、この反応混合物を100 mLの水に加えた後、25 mLの酢酸エチルで3回抽出した。その有機相を一緒にして水そして食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後、真空下で濃縮した。この粗生成物をさらなる精製なしに用いた。

実施例174

3 - { [(2R) - 2 - ({ [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] スルファニル } 安息香酸の調製

【0281】

【化95】



【0282】

670 mg (1.25ミリモル)の粗3 - { [(2R) - 2 - ({ (t - ブトキシカルボニル) [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] スルファニル } 安息香酸 (実施例173)を5 mLの1,4 - ジオキサソランに入れて希釈した後、これに0.5 mLの6 N塩酸をゆっくり加えた。その結果として得た混合物を45 で2時間攪拌した。その後、この混合物を真空下で濃縮し、2 mLの1 : 1のメタノールと水に溶解させた後、HPLC (0 - 70%アセトニトリル / 0.1% TFA)で精製することで、所望生成物をピストン塩として28.5 mg (5%収率)得た。¹H NMR (CDCl₃,) : 8.91 (br. s, 1 H), 8.63 (d, 1 H), 8.56 (dd, 1 H), 7.89 (m, 1 H), 7.72 (dt, 1 H), 7.62 (m, 1 H), 7.49 (m, 1 H), 7.39 (m, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 7.27 (m, 1 H), 7.24 (dd, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 6.35 (br. s, 1 H), 5.07 (m, 1 H), 4.48 (m, 1 H), 3.32 (m, 4 H), 3.16 (m, 1 H), 2.78 (m, 2 H), 2.04 (m, 1 H), 1.71 (m, 1 H)。

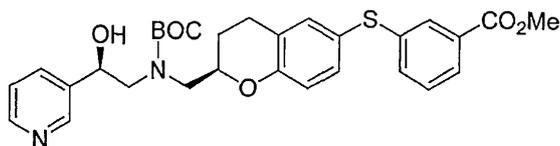
実施例175

3 - { [(2R) - 2 - ({ (t - ブトキシカルボニル) [(2R) - 2 - ヒドロキシ -

2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ} メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] スルファニル} 安息香酸メチルの調製

【0283】

【化96】



【0284】

650 mg (1.25 ミリモル) の 3 - { [(2R) - 2 - ((t - ブトキシカルボニル) [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ} メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] スルファニル} 安息香酸 (実施例 173) を 10 mL の 1 : 1 のメタノール / 酢酸エチルに溶解させた後、これに 2 M のトリメチルシリルジアゾメタンを 3 mL 滴下した。次に、その結果として生じた溶液を室温で 16 時間攪拌した。次に、この溶液を酢酸エチルで希釈し、水そして食塩水で洗浄した後、真空下で濃縮した。この粗混合物を 75 % 酢酸エチル / ヘキサンを用いた Biota g e で精製することで生成物を 223 mg (33 % 収率) 得た ; M H + 551 . 2。

10

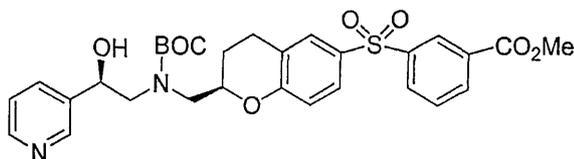
実施例 176

3 - { [(2R) - 2 - ((t - ブトキシカルボニル) [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ} メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] スルホニル} 安息香酸メチルの調製

20

【0285】

【化97】



【0286】

0.5 mL (3.6 ミリモル) の無水トリフルオロ酢酸を 2 mL の塩化メチレンに入れることで生じさせた溶液を 0 に冷却し、この溶液に 30 % の過酸化水素を 0.11 mL (1.1 ミリモル) ゆっくり加えた後、この溶液を前記温度で 5 分間攪拌した。次に、200 mg (0.36 ミリモル) の 3 - { [(2R) - 2 - ((t - ブトキシカルボニル) [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ} メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] スルファニル} 安息香酸メチル (実施例 175) を 1 mL の塩化メチレンに入れることで生じさせた溶液を前記冷溶液に滴下した後、この反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、続いて攪拌を室温で 0.5 時間行った。この混合物を 10 mL のエチルエーテルで希釈した後、20 mL の 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。その水層をエチルエーテルで抽出した後、その有機相を逐次的に 20 % の亜硫酸ナトリウム水溶液、水そして食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後、真空下で濃縮することで、粗生成物を 66.3 mg (21 % 収率) 得た ; M H + 583 . 2。

30

実施例 177

3 - { [(2R) - 2 - ((t - ブトキシカルボニル) [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ} メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] スルホニル} 安息香酸の調製

40

【0287】

【化98】



【0288】

66.3 mg (0.11ミリモル)の3- {[(2R) - 2 - ({ (t - ブトキシカルボニル) [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 6 - イル] スルホニル } 安息香酸メチル (実施例176) を5 mLの1, 4 - ジオキサソランに入れて希釈した溶液に6 Nの塩酸を0.05 mLゆっくり加えた。次に、その結果として得た混合物を45 °Cで2時間撹拌した。この粗混合物を真空下で濃縮した後、調製用HPLCで精製した。次に、この精製した中間体生成物を0.8 mLの2 N水酸化ナトリウムで処理し、36時間撹拌した後、真空下で濃縮した。次に、その粗生成物を調製用HPLC (0 - 70% アセトニトリル / 0.1% TFA水溶液) で精製することで、生成物をビス - TFA塩として6.5 mg得た。MH + 469.3 (遊離塩基)

10

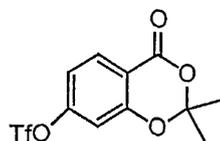
実施例178

トリフルオロメタンスルホン酸 2, 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 4H - 1, 3 - ベンゾジ
オキシソ - 7 - イルの調製

【0289】

20

【化99】



【0290】

2, 4 - ジヒドロキシ安息香酸 (Aldrich) (10.0 g、64.9ミリモル、1.0当量) に0 °Cでトリフルオロ酢酸 (80 mL)、無水トリフルオロ酢酸 (50 mL) およびアセトン (10 mL) を加えた。この反応混合物をゆっくり温めて室温にして48時間撹拌した。次に、この混合物に濃縮を減圧下で受けさせた。その結果として得た残留物を飽和重炭酸ナトリウム (100 mL) で洗浄した後、酢酸エチル (3 x 100 mL) で抽出した。その抽出液を一緒にして硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、減圧下で濃縮することで、粗生成物を黄色固体として9.2 g得た。

30

【0291】

この粗生成物に無水トリフルオロメタンスルホン酸 (8.8 mL、52.11ミリモル、1.1当量) による処理をピリジン (50 mL) の存在下0 °Cで8時間受けさせた。次に、その結果として得た混合物を蒸留水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出した後、飽和重炭酸ナトリウム (60 mL) そして食塩水 (100 mL) で洗浄した。その抽出液を一緒にして硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することで褐色油を得た。シリカゲルカラムを用いたフラッシュクロマトグラフィー (20% - 40% 酢酸エチル / ヘキサン) で精製を行うことで所望生成物を白色固体として得た (8.3 g、40%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.08 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 1.77 (s, 6H), GC - MS: 326 (M⁺), 保持時間: 7.557分。

40

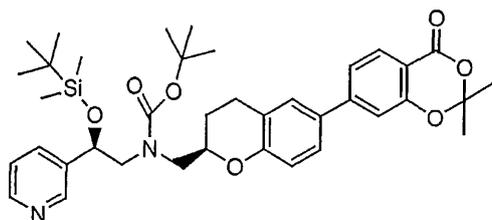
実施例179

(2R) - 2 - { [t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 2 - (3 - ピリジニル)
エチル { [(2S) - 6 - (2, 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 4H - 1, 3 - ベンゾジ
オキシソ - 7 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 2 - イル] メチル } カルバミ
ン酸 t - ブチルの調製

50

【 0 2 9 2 】

【 化 1 0 0 】



【 0 2 9 3 】

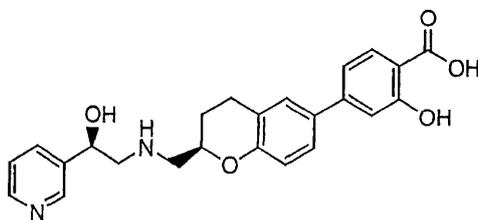
実施例 85 に記述した手順を用いて実施例 178 の化合物と実施例 81 の化合物を連成させることで所望化合物を得た。LC - MS : 421.4 (MH⁺ - Boc)、保持時間 : 1.54 分。

実施例 180

2 - ヒドロキシ - 4 - [(2 S) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] 安息香酸の調製

【 0 2 9 4 】

【 化 1 0 1 】



【 0 2 9 5 】

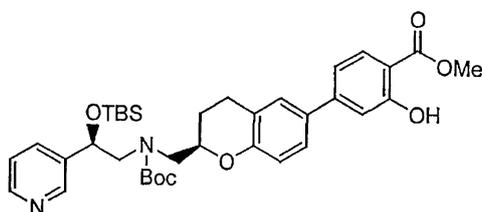
(2 R) - 2 - { [t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 2 - (3 - ピリジニル) エチル { [(2 S) - 6 - (2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 4 H - 1 , 3 - ベンゾジオキシン - 7 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル } カルバミン酸 t - ブチル (実施例 179、0.07 g、0.104 ミリモル、1.0 当量) をテトラヒドロフラン (3 mL) に入れることで生じさせた溶液に室温で 1 , 4 - ジオキサン中 4 N の塩酸 (2 mL) を加えた。この反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。次に、この混合物に濃縮を減圧下で受けさせた。HPLC による精製で所望の HCl 塩を白色固体として得た (0.005 g、10%)。LC - MS : 421.4 (MH⁺)、保持時間 : 1.54 分。

実施例 181

4 - [(2 S) - 2 - ({ (t - ブトキシカルボニル) [(2 R) - 2 - { [t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 2 - ヒドロキシ安息香酸メチルの調製

【 0 2 9 6 】

【 化 1 0 2 】



【 0 2 9 7 】

10

20

30

40

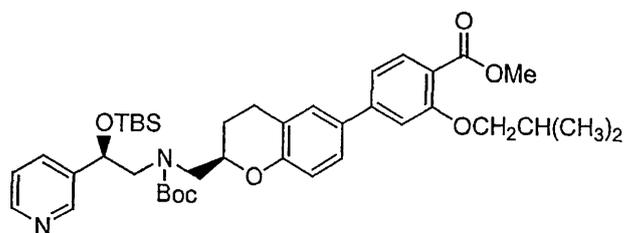
50

実施例 179 の化合物をメタノール (10 mL) に入れることで生じさせた溶液に室温で炭酸カリウム (0.12 g) を加えた。この反応混合物を室温で 18 時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。その結果として得た残留物を蒸留水 (10 mL) で洗浄した後、酢酸エチル (3 x 10 mL) で抽出した。その抽出液を一緒にして硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、減圧下で濃縮することで、所望の生成物を淡黄色の油として得た (0.68 g、94%)。LC-MS: 649.8 (MH⁺)、保持時間: 3.80 分。

実施例 182

4 - [(2S) - 2 - ({ (t - ブトキシカルボニル) [(2R) - 2 - { [t - プチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 6 - イル] - 2 - イソプトキシ安息香酸メチルの調製
【0298】
【化103】

10



【0299】

実施例 181 の化合物 (0.097 g、0.0015 ミリモル、1.0 当量) を N, N - ジメチルホルムアミド (0.5 mL) に入れることで生じさせた溶液に 1 - ヨード - 2 - メチルプロパン (0.10 mL) および炭酸カリウム (0.10 g) を加えた。この反応混合物を 60 で 16 時間攪拌した。この混合物を蒸留水 (2 mL) で希釈した後、酢酸エチル (3 x 2 mL) で抽出した。その抽出液を一緒にして硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、減圧下で濃縮することで、粗生成物を透明な油として得た (0.076 g、74%)。LC-MS: 705.3 (MH⁺)、保持時間: 4.01 分。

20

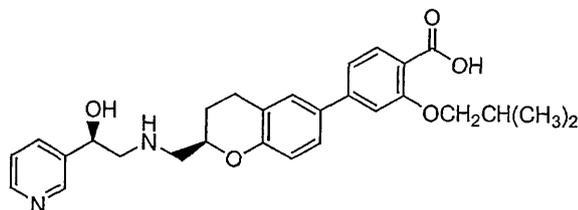
実施例 183

4 - [(2S) - 2 - ({ [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 6 - イル] - 2 - イソプトキシ安息香酸の調製

30

【0300】

【化104】



【0301】

実施例 182 の化合物 (0.076 g、0.11 ミリモル、1.0 当量) をメタノール (1.0 mL) に入れることで生じさせた溶液に 1 M の水酸化リチウム (1.0 mL) を加えた。この反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。この混合物を 1 N の塩酸で中和した後、酢酸エチル (3 x 2 mL) で抽出した。この抽出液を減圧下で濃縮することで白色固体を得た。この粗生成物に 1, 4 - ジオキサン中 4 N の塩酸 (1.5 mL) を加えた後、この混合物を室温で 3 時間攪拌した。その結果として得た混合物に濃縮を減圧下で受けさせることで白色固体を得た。HPLC による精製で所望の HCl 塩を白色固体として得た (15.7 mg、26%)。LC-MS: 477.2 (MH⁺)、保持時間: 1.97 分。

40

【0302】

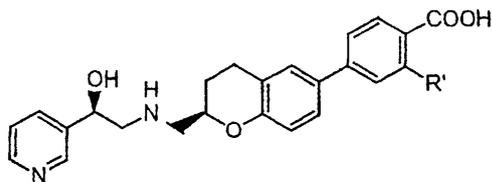
実施例 182 および 183 に記述した手順を用いて下記の類似物を調製した。

50

【 0 3 0 3 】

【 表 3 5 】

表7



実施例	R'	計算したMW	MS [M+H ⁺]	RT(分) LC-MS
184		434	435.1	1.45
185		448	449.1	1.73
186		462	463.2	1.87
187		478	479.2	1.63
188		462	463.2	1.83

10

20

【 0 3 0 4 】

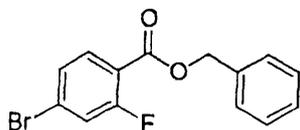
実施例 1 8 9

30

4 - ブロモ - 2 - フルオロ安息香酸フェニルメチルの調製

【 0 3 0 5 】

【 化 1 0 5 】



【 0 3 0 6 】

40

4 - ブロモ - 2 - フルオロ安息香酸 (1 . 0 g 、 4 . 6 ミリモル) と 1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデセ - 7 - エン (1 . 3 6 m L 、 9 . 2 ミリモル 、 2 . 0 当量) を無水アセトニトリル (2 0 m L) に入れることで生じさせた溶液に臭化ベンジル (0 . 8 6 g 、 5 . 0 ミリモル 、 1 . 1 当量) を混ぜ物なしに加えた。この反応物を室温で 1 8 時間攪拌した後、溶媒を真空下で除去した。その残留物をエーテルで希釈した後、水、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液そして食塩水で洗浄した。その有機層を乾燥 (M g S O ₄) させた後、真空下で濃縮することで、表題の化合物を淡黄色の油として得たが、これを放置すると結晶化が起って長い針状物が生じた (1 . 4 g 、 9 9 %) : ¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 8 2 (t , 1 H) , 7 . 4 2 - 7 . 3 1 (m , 7 H) , 5 . 3 5 (s , 2 H) ;

50

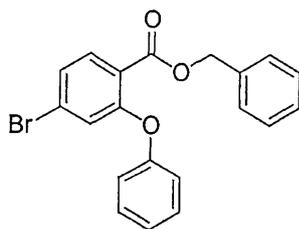
GC/MS m/z 308/310 (M⁺ および M⁺²)。

実施例 190

4 - ブロモ - 2 - (フェニルオキシ) 安息香酸フェニルメチルの調製

【0307】

【化106】



10

【0308】

4 - ブロモ - 2 - フルオロ安息香酸フェニルメチル (実施例 189、260 mg、0.84 ミリモル) を無水 N, N - ジメチルホルムアミドに入れてフェノール (160 mg、1.68 ミリモル、2.0 当量) および固体状の炭酸カリウム (580 mg、4.21 ミリモル、5.0 当量) と一緒にして 80 に 5 時間加熱した。この混合物を冷却した後、ジエチルエーテルと水の間で分離させた。その水層を分離して新鮮なエーテルで抽出した。その有機層を一緒にして食塩水 (4 x) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させた後、真空下で濃縮することで、粗油を得た。この粗生成物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィーにかけて 95 : 5 のヘキサン / エーテルで溶離させることで精製して、表題の化合物を無色の油として得たが、これは放置すると結晶化した (110 mg、34%) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.84 (d, 1 H), 7.39 - 7.27 (m, 7 H), 7.17 - 7.10 (m, 1 H), 6.98 - 6.91 (m, 2 H), 6.85 (d, 2 H), 5.30 (s, 2 H); R_f 0.51 (4 : 1 のヘキサン / ジエチルエーテル) 。

20

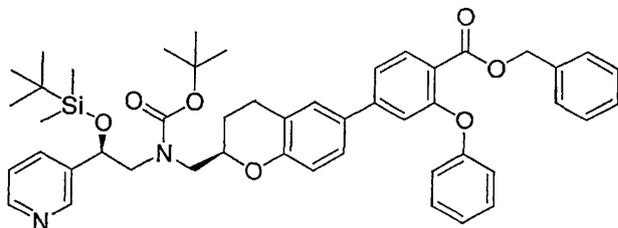
実施例 191

4 - { (2R) - 2 - [([(2R) - 2 - { [(1, 1 - ジメチルエチル) (ジメチル) シリル] オキシ } - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] { [(1, 1 - ジメチルエチル) オキシ] カルボニル } アミノ) メチル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 6 - イル } - 2 - (フェニルオキシ) 安息香酸フェニルメチルの調製

30

【0309】

【化107】



40

【0310】

実施例 81 の化合物 (160 mg、0.25 ミリモル) をトルエン (5 mL) とジオキサソ (1 mL) と Na₂CO₃ 水溶液 (2.0 M の溶液を 0.5 mL) に入れることで生じさせた溶液の中にアルゴンガスを 10 分間吹き込んだ。Pd (dppf) Cl₂ (20 mg、0.025 ミリモル、0.1 当量) および 4 - ブロモ - 2 - (フェニルオキシ) 安息香酸フェニルメチル (実施例 190、110 mg、0.27 ミリモル、1.1 当量) を加え、この混合物の中にアルゴンガスを更に 5 分間吹き込んだ後、85 で 3 時間激しく攪拌した。この反応混合物を冷却した後、Celite (商標) の詰め物に通して酢酸エチルを補助で用いて濾過した。その濾液を分液漏斗に移して、水層を除去した。その有機層を乾燥 (MgSO₄) させた後、真空下で濃縮することで粗油を得た。この粗生成物をシリカ

50

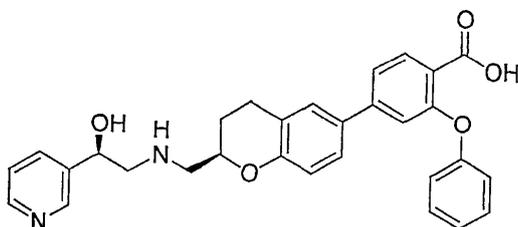
ゲル使用フラッシュクロマトグラフィーにかけてヘキサン/酢酸エチルが100:0から70:30に至る勾配を用いて溶離させることで精製して、表題の化合物を無色油として得た(69mg、34%)；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.58 - 8.47 (m, 2 H), 7.96 (d, 1 H), 7.64 (dd, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.27 - 7.20 (m, 1 H), 7.17 - 7.12 (m, 1 H), 7.00 (t, 1 H), 6.89 (d, 2 H), 6.72 (d, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 5.11 - 4.90 (m, 1 H), 4.21 - 4.03 (m, 1 H), 3.73 (d, 1 H), 3.63 - 3.54 (m, 1 H), 3.42 - 3.14 (m, 2 H), 2.81 - 2.70 (m, 2 H), 1.98 - 1.89 (m, 1 H), 1.68 - 1.60 (m, 1 H), 1.42 (s, 9 H), 0.83 (s, 9 H), -0.01 (s, 3 H), -0.018 (s, 3 H)；MS m/z 801.2 (MH⁺)。

実施例192

4 - [(2R) - 2 - ([(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル)エチル]アミノ)メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 6 - イル] - 2 - (フェニルオキシ)安息香酸の調製

【0311】

【化108】



【0312】

4 - {(2R) - 2 - [(2R) - 2 - {(1, 1 - ジメチルエチル) (ジメチル)シリル]オキシ} - 2 - (3 - ピリジニル)エチル] [(1, 1 - ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}アミノ)メチル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 6 - イル} - 2 - (フェニルオキシ)安息香酸フェニルメチル(実施例191、69mg、0.086ミリモル)をエタノール(5mL)に10% Pd/C(7mg)と一緒に入れることで生じさせた懸濁液を水素雰囲気下で15時間攪拌した。固体をCelite(商標)を用いた濾過で除去した後、その濾液に濃縮を真空下で受けさせた。中間体であるカルボン酸を無色油として集めた(25mg、41%)：¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 8.66 - 8.58 (m, 2 H), 7.99 (d, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.58 - 7.54 (m, 2 H), 7.51 - 7.41 (m, 2 H), 7.37 - 7.34 (m, 2 H), 7.21 - 7.16 (m, 2 H), 7.10 (d, 2 H), 6.86 (d, 1 H), 5.27 - 5.15 (m, 1 H), 4.38 - 4.31 (m, 1 H), 3.86 - 3.54 (m, 4 H), 2.96 - 2.90 (m, 2 H), 2.13 - 2.00 (m, 1 H), 1.87 - 1.75 (m, 1 H), 1.56 (d, 9 H), 1.00 (s, 9 H), 0.18 (d, 3 H), 0.00 (s, 3 H)。この中間体であるカルボン酸(25mg、0.04ミリモル)を過剰量のジオキサン中4MのHClに入れて室温で18時間攪拌した。揮発性成分をロータリーエバポレーターで除去した後、その残留物をジクロロメタンで洗浄した。乾燥を真空下で行った後、表題の化合物を二塩酸塩として集めた(16mg、80%)：¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 9.04 (幅広 s, 1 H), 8.89 (幅広 s, 1 H), 8.77 (d

, 1 H), 8.15 (t, 1 H), 8.00 (d, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.38 - 7.33 (m, 4 H), 7.14 - 7.08 (m, 2 H), 6.98 (d, 3 H), 5.45 (d, 1 H), 4.50 (t, 1 H), 3.76 - 3.55 (m, 5 H), 3.52 - 3.35 (m, 2 H), 2.99 - 2.85 (m, 2 H), 2.18 - 2.11 (m, 1 H), 1.85 - 1.75 (m, 1 H); MS m/z 497.2 (遊離塩基のMH⁺).

【0313】

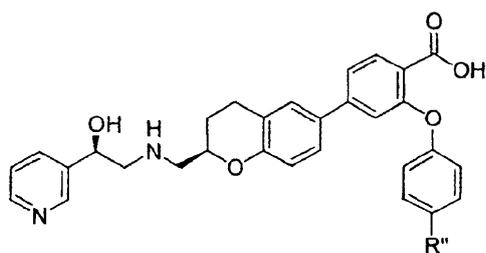
この上に示した実施例190 - 192で記述した方法を用いて下記を同様に調製しかつ特徴付けた:

10

【0314】

【表36】

表8



20

実施例番号	R''	計算したMW	MS [M+H ⁺]	LC-MS RT(分)
193	-F	514.19	515.1	1.88
194	-Cl	530.16	531.2	2.01
195	-CH ₃	510.22	511.2	1.96
196	-OCH ₃	526.21	527.2	1.94
197	-CO ₂ Et	568.22	569.2	1.99
198	-SO ₂ CH ₃	574.18	575.1	1.77

30

【0315】

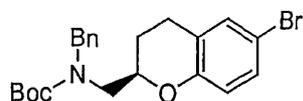
実施例199

ベンジル{[(2S)-6-プロモ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]メチル}カルバミン酸t-ブチルの調製

40

【0316】

【化109】



【0317】

N-ベンジル[(2R)-6-プロモ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]メタンアミン(実施例217、20.0g、60.2ミリモル、1.0当量)をテトラヒ

50

ドロフラン (200 mL) に入れることで生じさせた溶液に室温でジ-t-ブチルジカーボネート (14.45 g、66.22 ミリモル、1.1 当量) を加えた。この反応混合物を室温で18時間攪拌した後、これに蒸留水 (100 mL) を用いたクエンチを受けさせた。その結果として得た混合物を酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した後、飽和重炭酸ナトリウム (50 mL) そして食塩水 (80 mL) で洗浄した。その抽出液を一緒にして硫酸マグネシウムで乾燥させ、シリカゲルに通して濾過した後、減圧下で濃縮することで、所望生成物を無色油として得て、これをさらなる精製なしに用いた (25 g、100%)。

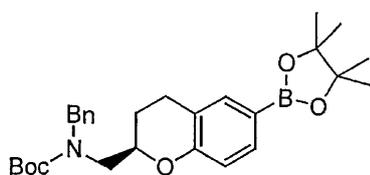
実施例 200

ベンジル { [(2R) - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボ
ロラン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル } カルバミ
ン酸 t - ブチルの調製

10

【0318】

【化110】



20

【0319】

実施例 199 の化合物 (15.0 g、57.24 ミリモル、1.0 当量) をジメチルスルホキシド (120 mL) に入れることで生じさせた溶液に脱気を受けさせた後、これにアルゴン雰囲気下室温でビス(ピナコラト)ジホウ素 (15.0 g、57.24 ミリモル、1.0 当量)、ジクロロ [1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] パラジウム (II) ジクロロメタン付加体 (1.46 g、1.72 ミリモル、0.03 当量) および酢酸カリウム (17.0 g、171.72 ミリモル、3.0 当量) を加えた。この反応混合物をアルゴン雰囲気下で 85 °C に加熱して 24 時間置いた。次に、この混合物を室温に冷却した後、シリカゲルに通して濾過した。その濾液をジエチルエーテル (3 × 100 mL) で抽出した。その抽出液を一緒にして飽和重炭酸ナトリウム (50 mL) そして食塩水 (80 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、シリカゲルに通して濾過した後、減圧下で濃縮することで黄色油を得た。シリカゲルカラムを用いたフラッシュクロマトグラフィ (5% - 10% の酢酸エチル / ヘキサン) による精製で所望生成物を黄色油として得た (13.5 g、81%)。LC-MS: 479.9 (MH⁺)、保持時間: 4.41 分。

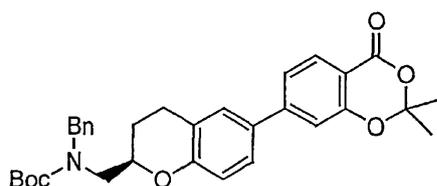
30

実施例 201

ベンジル { [(2R) - 6 - (2, 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 4 H - 1, 3 - ベンゾジ
オキシ - 7 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル } カルバ
ミン酸 t - ブチルの調製

【0320】

【化111】



40

【0321】

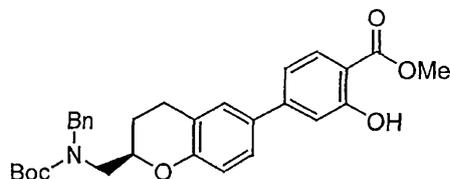
実施例 85 に記述した手順を用いて実施例 200 の化合物と実施例 178 の化合物を連成させることで所望化合物を得た。LC-MS: 529.9 (MH⁺)、保持時間: 4.3

50

6分。

実施例 202

4 - ((2 R) - 2 - { [ベンジル (t - ブトキシカルボニル) アミノ] メチル } - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシ安息香酸メチルの調製
 【 0 3 2 2 】
 【 化 1 1 2 】



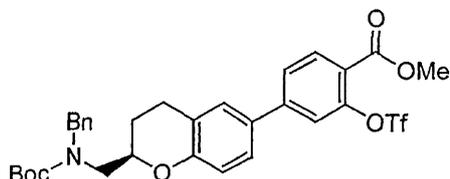
10

【 0 3 2 3 】

実施例 181 に記述した手順を用いて表題の化合物を調製した。LC - MS : 503.7 (MH⁺)、保持時間 : 4.51 分。

実施例 203

4 - ((2 R) - 2 - { [ベンジル (t - ブトキシカルボニル) アミノ] メチル } - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル) - 2 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } 安息香酸メチルの調製
 【 0 3 2 4 】
 【 化 1 1 3 】



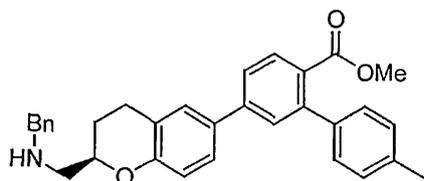
20

【 0 3 2 5 】

実施例 12 に記述した手順を用いて実施例 202 の化合物を表題の化合物に変化させた。LC - MS : 635.6 (MH⁺)、保持時間 : 4.48 分。

実施例 204

5 - { (2 R) - 2 - [(ベンジルアミノ) メチル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル } - 4 ' - メチル - 1 , 1 ' - ビフェニル - 2 - カルボン酸メチルの調製
 【 0 3 2 6 】
 【 化 1 1 4 】



40

【 0 3 2 7 】

実施例 203 の化合物 (0.31 g、0.49 ミリモル、1.0 当量) をトルエン (1.0 mL) に入れることで生じさせた溶液に脱気を受けさせた後、これにアルゴン雰囲気下室温で 4 - メチルフェニルホウ素酸 (0.10 g、0.73 ミリモル、1.5 当量)、ジクロロ [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロロメタン付加体 (0.028 g、0.034 ミリモル、0.07 当量) および 2 M の炭酸ナトリウム (2.4 mL、4.88 ミリモル、10.0 当量) を加えた。この反応混合物をアルゴン雰囲気下で 80 に加熱して 18 時間置いた。この混合物を蒸留水 (3 mL) で希釈した後、ジエチルエーテル (3 x 2 mL) で抽出した。その抽出液を一緒にして

50

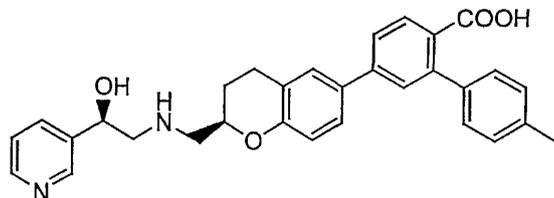
硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、減圧下で濃縮した。次に、その結果として得た残留物をテトラヒドロフラン(3 mL)中4 Nの塩酸(1.0 mL)で処理して室温で48時間攪拌した。この混合物に濃縮を減圧下で受けさせることで白色固体を得た。その後HPLCで精製することで所望生成物を透明な油として得た(0.18 g、77%)。LC-MS: 578.0 (MH⁺)、保持時間: 4.63分。

実施例205

5 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 4 ' - メチル - 1 , 1 ' - ビフェニル - 2 - カルボン酸の調製

【0328】

【化115】



【0329】

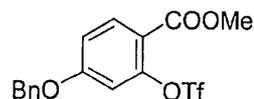
実施例204の化合物(0.18 g、0.38ミリモル、1.0当量)をイソプロパノール(4.0 mL)に入れることで生じさせた溶液に室温で実施例1の化合物(0.09 g、0.57ミリモル、1.5当量)および炭酸カリウム(0.16 g、1.13ミリモル、3.0当量)を加えた。この反応混合物を95 に加熱して16時間置いた。この混合物を蒸留水(6 mL)で希釈した後、酢酸エチル(3 x 6 mL)で抽出した。この抽出液を一緒にして硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、減圧下で濃縮した。HPLCによる精製で中間体を無色油として得た。次に、この高純度の中間体に1 Mの水酸化リチウム(1.0 mL)による処理をメタノール(2.0 mL)の存在下で受けさせた後、攪拌を80 で15時間行った。この混合物を1 Nの塩酸で中和した後、酢酸エチル(3 x 2 mL)で抽出した。その抽出液に濃縮を減圧下で受けさせることで白色固体を得た。この粗生成物をメタノール(1 mL)に入れてこれにアルゴン雰囲気下で水酸化パラジウム(0.04 g)および蟻酸アンモニウム(0.045 g)を加えて、この混合物を65 で14時間攪拌した。その結果として得た混合物をセライトに通して濾過した後、減圧下で濃縮することで白色固体を得た。HPLCによる精製で所望のTFA塩を白色固体として得た(10 mg、10%)。LC-MS: 585.3 (MH⁺)、保持時間: 2.35分。

実施例206

4 - (ベンジルオキシ) - 2 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } 安息香酸メチルの調製

【0330】

【化116】



【0331】

メチル - 4 - ベンジルオキシ - 2 - ヒドロキシベンゾエート(5.34 g、21ミリモル)とピリジン(2.5 g、31.5ミリモル)をジクロロメタン(100 mL)に入れることで生じさせた溶液に無水トリフルオロメタンスルホン酸(8.17 g、29ミリモル)をゆっくり加えた。その結果として得た混合物を一晩攪拌した後、1 NのHClそして食塩水で洗浄し、乾燥させた後、蒸発させることで黄色固体を4.3 g得た(53%収率)。¹H NMR クロロホルム - d 4.01 (d, 3H), 5.17 (d, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.30 - 7

10

20

30

40

50

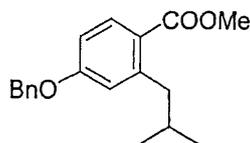
. 41 (m, 5H), 8.10 (t, 1H). Rf = 0.37 酢酸エチル/ヘキサン(1/9)。

実施例 207

4 - (ベンジルオキシ) - 2 - イソブチル安息香酸メチルの調製

【0332】

【化117】



10

【0333】

2 - メチル - 1 - プロパンを THF (10 mL) に入れて -78 で凝縮させた液体に 0.5 M の 9 - BBN (3 mL, 1.5 ミリモル) を加え、この混合物を攪拌しながら室温にまで温めた。この混合物を、シリンジで、実施例 206 の化合物 (0.5 g, 1.3 ミリモル) と Pd(dppf)Cl₂ (82 mg, 0.1 ミリモル) と K₂CO₃ (0.23 g, 1.7 ミリモル) と水 (2 mL) を DMF (21 mL) に入れて脱気を受けさせておいた溶液に移した。その結果として得た混合物を 60 に一晩加熱した。溶媒を除去した後、その残留物をクロマトグラフィーで精製することで表題の化合物を得た (0.11 g, 31% 収率)。¹H NMR クロロホルム - d 0.85 (d, 6H), 1.75 - 1.80 (m, 1H), 2.88 (d, 2H), 3.78 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.71 - 6.80 (m, 2H), 7.30 - 7.41 (m, 5H), 7.90 (d, 1H). Rf = 0.65 酢酸エチル/ヘキサン(1/9)。

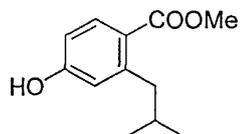
20

実施例 208

4 - (ヒドロキシ) - 2 - イソブチル安息香酸メチルの調製

【0334】

【化118】



30

【0335】

実施例 207 の化合物 (0.8 g, 2.6 ミリモル) を MeOH (30 mL) に入れることで生じさせた溶液に水添を 10% Pd - C を用いて一晩受けさせた。この混合物を Celite (商標) に通した後、濃縮することで黄色残留物を得た (0.5 g, 89% 収率)。¹H NMR クロロホルム - d 0.90 (d, 6H), 1.82 - 1.90 (m, 1H), 2.89 (d, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.73 - 6.80 (m, 2H), 7.88 (d, 1H). Rf = 0.41 酢酸エチル/ヘキサン(4/6)。

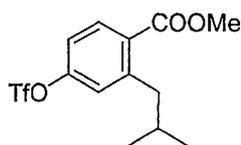
40

実施例 209

2 - イソブチル - 4 - { [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ } 安息香酸メチルの調製

【0336】

【化119】



【0337】

実施例198の化合物(0.5g、2.4ミリモル)とピリジン(0.21g、2.6ミリモル)をジクロロメタン(50mL)に入れることで生じさせた溶液に無水トリフルオロメタンスルホン酸(0.75g、2.6ミリモル)をゆっくり加えた。その結果として得た混合物を一晩攪拌した後、1NのHClそして食塩水で洗浄し、乾燥させた後、蒸発させることで黄色固体を0.51g得た(64%収率)。Rf = 0.63 酢酸エチル/ヘキサン(1/9)。

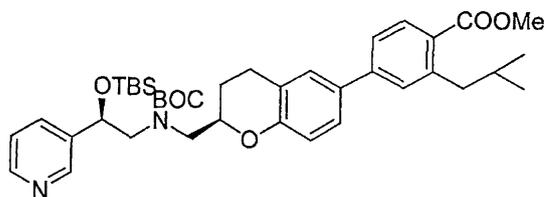
10

実施例210

4 - { (2S) - 2 - [(4S) - 4 - { [t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 4 - (3 - ピリジニル) ブチル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル } - 2 - イソブチル安息香酸メチルの調製

【0338】

【化120】



20

【0339】

トルエン(20mL)に入れた実施例81の化合物(1.3g、2.1ミリモル)と実施例209の化合物(0.7g、2.1ミリモル)と炭酸カリウム(0.9g、6.3ミリモル)の反応混合物にArによるフラッシュ洗浄を5分間受けさせた後、この反応物にPd(PPh₃)₄を迅速に加えた。この反応混合物を45°Cで一晩還流させた。溶媒を真空下で除去した後、この粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することで0.32gの白色固体を23%の収率で得た。Rf = 0.63 酢酸エチル/ヘキサン(3/7)、MS : m/z (M+1) 690.43。

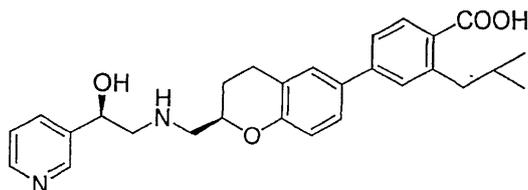
30

実施例211

4 - [(2R) - 2 - ({ [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル } - 2 - イソブチル安息香酸の調製

【0340】

【化121】



40

【0341】

実施例210の化合物(0.3g、0.4ミリモル)をジオキサン中4.0MのHCl(30mL)に溶解させて一晩攪拌した。溶媒を除去した後、その残留物をMeOH-THF(1:1)(26mL)に溶解させた。この溶液にNaOH(0.6g)および水(3mL)を加えた後、3時間還流させた。この反応物を室温に冷却した後、2NのHClを加えてpH = 3にした。白色固体が生じ、この白色固体を濾過で集めた。この固体をHP

50

LCで精製することで黄色固体を0.15 g得た(50%収率)。¹H NMR メタノール-d₄ 0.93 (d, 2H), 1.81 - 1.91 (m, 2H), 2.20 - 2.25 (m, 1H), 2.91 - 3.08 (m, 4H), 3.35 - 3.41 (m, 4H), 4.53 (t, 1H), 5.43 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.43 - 7.50 (m, 4H), 7.95 (d, 1H), 8.09 (t, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.0 (s, 1H). R_f = 0.21 メタノール/ジクロロメタン(2/8), MS: m/z (M+1) 461.30.

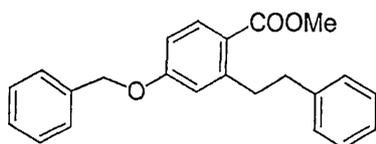
実施例 2 1 2

4 - (ベンジルオキシ) - 2 - (2 - フェニルエチル)安息香酸メチルの調製

10

【0342】

【化122】



【0343】

スチレンをTHF(50 mL)に入れることで生じさせた溶液に9-BBNをゆっくり加えた後、室温で一晩攪拌した。この溶液に脱気を5分間受けさせた後、実施例206の化合物、Pd(dppf)Cl₂およびEt₃Nを一度に加えた。この反応混合物を還流に3-4時間加熱した。溶媒を留出させた。残留物をEtOAcとH₂O(100 mL/50 mL)の間で分離させ、水層をEtOAc(2×100 mL)で抽出した。有機溶媒を無水Na₂SO₄で乾燥させた後、減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製することで所望化合物を0.40 g得た(25%)。¹H NMR (MeOH-d₄, ppm): 8.10 - 8.18 (m, 2H), 10.28 - 10.32 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 7.11 - 7.18 (m, 2H), 7.10 - 7.31 (m, 10H), 8.20 - 8.91 (m, 2H), 8.01 (d, 1H). R_f = 0.51 (CH₂Cl₂: MeOH = 95:5)。

20

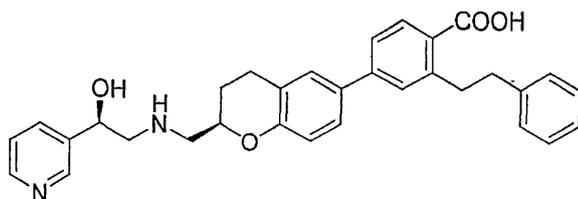
30

実施例 2 1 3

4 - [(2R) - 2 - ({[(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル } - 2 - (2 - フェニルエチル)安息香酸

【0344】

【化123】



40

【0345】

実施例208-211に概略を示した手順を用いて実施例212を表題の化合物に変化させた。MS [M+H]⁺ 508.2、R_f = 0.24 (CH₂Cl₂: MeOH = 95:5)。¹H NMR (MeOD-d₄, ppm): 1.64 (2H, d), 1.73 - 1.85 (1H, m), 2.07 - 2.10 (1H, m), 2.90 - 2.96 (2H, m), 3.31 (2H, d), 3.36 - 3.56 (4H, m), 4.47 (1H, m), 5.38 (1H, dd), 6.95 (1H, dd), 7.13 - 7.46 (9H, m), 7.87 (

50

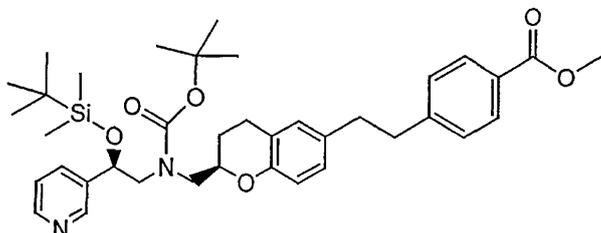
1 H, d), 8.03 - 8.05 (1 H, m), 8.60 (1 H, d),
8.82 (1 H, br. s.), 8.95 (1 H, br. s.)。

実施例 2 1 4

4 - { 2 - [(2 S) - 2 - ({ (t - ブトキシカルボニル) [(2 R) - 2 - { [t -
ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル
)- 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] エチル } 安息香酸メチルの調製

【 0 3 4 6 】

【 化 1 2 4 】



10

【 0 3 4 7 】

実施例 2 1 2 に概略を示した手順を用いて、4 - ビニル安息香酸メチルに 9 - B B N によるヒドロボウ素化を受けさせ (hydroborated) そして実施例 3 8 の化合物による連成を受けさせることで表題の化合物を得た。MS [M + H] + 6 6 1 . 4、R f = 0 . 4 3 (Hex : EtOAc = 2 : 1)。H¹ NMR (CDCl₃ , ppm) : 0 . 1 2 (s , 6 H) , 0 . 6 7 - 0 . 7 2 (s , 9 H) , 1 . 4 3 (s , 9 H) , 1 . 5 5 - 1 . 5 9 (m , 1 H) , 1 . 8 1 - 1 . 9 5 (m , 2 H) , 2 . 6 8 - 2 . 9 3 (m , 5 H) , 3 . 1 5 - 3 . 7 2 (m , 4 H) , 3 . 8 0 (s , 3 H) , 4 . 0 1 - 4 . 2 1 (m , 1 H) , 4 . 9 1 - 5 . 0 2 (m , 1 H) , 6 . 5 5 - 6 . 6 0 (m , 1 H) , 6 . 7 0 - 6 . 7 8 (m , 2 H) , 7 . 2 5 - 7 . 3 8 (m , 3 H) , 7 . 6 0 - 7 . 7 3 (m , 1 H) , 7 . 8 3 - 7 . 9 2 (m , 2 H) , 8 . 4 1 - 8 . 5 8 (m , 2 H) 。

20

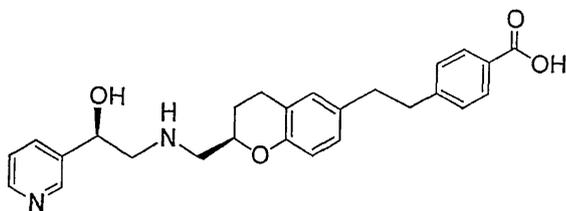
実施例 2 1 5

4 - { 2 - [(2 S) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル)
エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] エチル } 安
息香酸の調製

30

【 0 3 4 8 】

【 化 1 2 5 】



40

【 0 3 4 9 】

実施例 2 0 8 - 2 1 1 に概略を示した手順を用いて、実施例 2 1 4 の化合物を表題の化合物に変化させた。MS [M + H] + 4 3 2 . 2、R f = 0 . 5 (CH₂Cl₂ : MeOH = 7 : 3)。H¹ NMR (MeOH - d₄ , ppm) : 1 . 6 6 - 1 . 8 0 (1 H , m) , 2 . 0 1 - 2 . 1 2 (1 H , m) , 2 . 8 2 - 2 . 9 2 (6 H , m) , 3 . 1 8 - 3 . 3 0 (6 H , m) , 4 . 3 2 (1 H , t) , 5 . 1 0 (1 H , dd) , 6 . 7 2 (1 H , d) , 6 . 8 5 - 6 . 8 8 (2 H , m) , 7 . 1 6 (2 H , d) , 7 . 4 8 (1 H , dd) , 7 . 8 4 (2 H , d) , 7 . 9 4 (1 H , d) , 8 . 5 1 (1 H , d) , 8 . 6 3 (1 H , s) 。

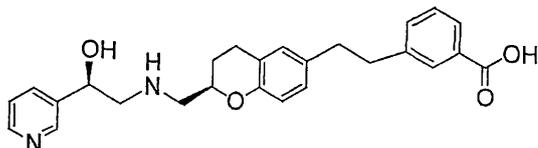
50

実施例 2 1 6

3 - { 2 - [(2 S) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル)
エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] エチル } 安
 息香酸の調製

【 0 3 5 0 】

【 化 1 2 6 】



10

【 0 3 5 1 】

実施例 2 0 8 - 2 1 1 に概略を示した手順を用いて、実施例 2 1 5 の化合物を表題の化合物に変化させた。MS [M + H] + 4 3 2 . 2、R f = 0 . 5 (C H 2 C l 2 : M e O H = 7 : 3) H ¹ NMR (M e O H - d 4 , ppm) : 1 . 6 6 - 1 . 8 0 (1 H , m) , 1 . 9 9 - 2 . 1 2 (1 H , m) , 2 . 8 0 - 2 . 9 2 (6 H , m) , 3 . 1 8 - 3 . 3 0 (6 H , m) , 4 . 3 2 (1 H , t) , 5 . 1 0 (1 H , d d) , 6 . 7 2 (1 H , d) , 6 . 8 5 - 6 . 8 8 (2 H , m) , 7 . 1 5 - 7 . 1 7 (2 H , m) , 7 . 4 6 (1 H , d d) , 7 . 8 1 - 7 . 8 5 (2 H , m) , 7 . 9 4 (1 H , d) , 8 . 5 1 (1 H , d) , 8 . 6 3 (1 H , s)

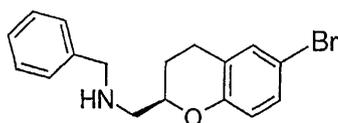
20

実施例 2 1 7

N - ベンジル - N - { [(2 R) - 6 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2
- イル] メチル } アミンの調製

【 0 3 5 2 】

【 化 1 2 7 】



30

【 0 3 5 3 】

3 0 L の反応槽に蟻酸を 1 1 . 4 L 入れて、これに臭化水素酸 N - ベンジル [(2 R) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メタンアミン (2 1 7 3 g、6 . 5 モル、1 . 0 当量) を入れて懸濁させた。この懸濁液を 1 6 に冷却した後、反応温度を 1 5 から 1 6 に保持しながら臭素 (1 0 7 1 g、6 . 7 モル、1 . 0 3 当量) を 6 0 分かけて加えた。7 0 分後、HPLC プロブで反応が完了したことが示された。次に、この反応混合物に水を 1 5 . 6 L 加えた (温度が 2 1 にまで上昇した)。次に、この明るい (l i g h t) 反応混合物を室温で 3 0 分間攪拌した後、生成物を濾過して 3 . 9 L の水で洗浄した。次に、この湿っている明灰色の生成物 (3 . 1 4 k g) を 9 . 7 5 L のジクロロメタンに入れて懸濁させた。この懸濁液に 1 M の N a H C O 3 を 1 3 L 加えた。泡立ちが続いて起こり、この懸濁液が 2 相溶液になった。その水相 (1 4 . 5 L ; p H = 8) を分離した後、その有機相を 6 . 5 L の水で洗浄した。相分離を起こさせた後、その有機相に蒸発を 4 5 で受けさせることで、N - ベンジル - N - { [(2 R) - 6 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル } アミンを 1 8 2 0 g 得た。

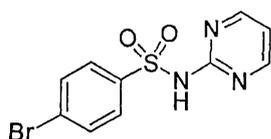
40

実施例 2 1 8

4 - ブロモ - N - (2 - ピリミジニル) ベンゼン - スルホンアミドの調製

【 0 3 5 4 】

【 化 1 2 8 】



【0355】

無水ピリジン (23 mL) に入れた 4 - ブロモベンゼンスルホニルクロライド (3.0 g、11.74 ミリモル) と 2 - アミノピリミジン (1.17 g、12.3 ミリモル、1.05 当量) の混合物を 50 で 17 時間攪拌した。この反応物に 2 N の塩酸水溶液 (100 mL) を用いたクエンチを受けさせた後、その結果として得た反応混合物を酢酸エチル (2 x 150 mL) で抽出した。その有機層を一緒にして水 (1 x 100 mL) そして食塩水 (1 x 100 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濾過した後、減圧下で蒸発させた。酢酸エチル - ジクロロメタンを用いた再結晶化で所望生成物を白色固体として得た (2.95 g、80%)。LC - MS (ES MH⁺ = 314 / 316) ; TLC (R_f = 0.42、75% 酢酸エチル - ヘキサン)。

10

【0356】

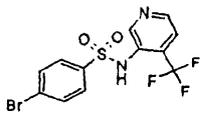
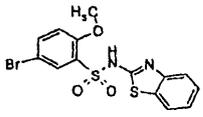
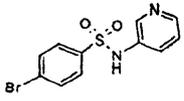
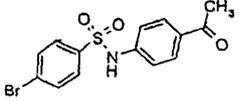
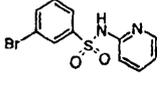
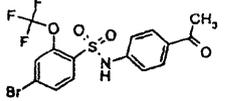
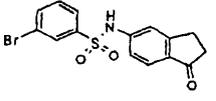
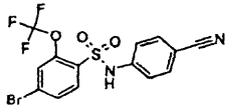
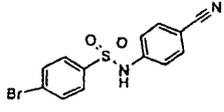
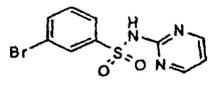
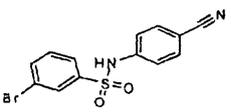
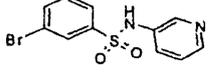
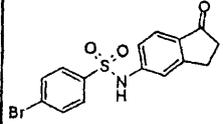
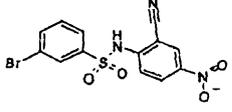
実施例 208 に概略を示した手順を用いかつ適切なアミンとスルホニルクロライドを用いることで下記のスルホンアミドを調製した。

【0357】

【表 37】

20

表9

実施例番号	構造	実施例番号	構造
219		226	
220		227	
221		228	
222		229	
223		230	
224		231	
225		232	

10

20

30

【 0 3 5 8 】

【 表 3 8 】

実施例番号	構造	実施例番号	構造
233		240	
234		241	
235		242	
236		243	
237		244	
238		245	
239		246	

10

20

30

【0359】

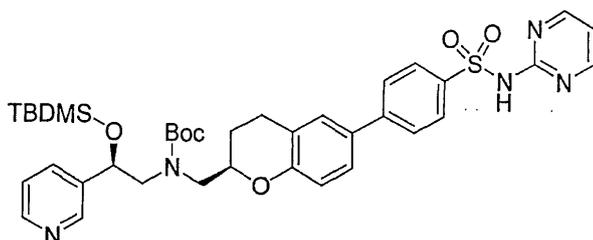
実施例247

(2R)-2-{[t-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(3-ピリジニル)エチル[(2R)-6-{4-[(2-ピリミジニルアミノ)スルホニル]フェニル}-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル)メチル]カルバミン酸t-ブチルの調製

【0360】

【化129】

40



【0361】

実施例81の化合物(1.08g、1.73ミリモル)をトルエン(10mL)とエタノール(10mL)に入れることで生じさせた溶液にアルゴンを用いた脱気を10分間受け

50

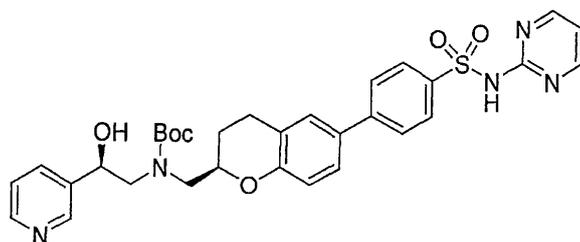
させた。この時点で実施例 218 の化合物 (815 mg、2.59 ミリモル) に続いて [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウム(II)錯体とジクロロメタン(1:1)(98 mg、0.12 ミリモル)および 2 M の Na_2CO_3 水溶液(8.5 mL)を加えた。この反応物にアルゴンを更に 10 分間吹き込んだ後、80 に一晩加熱した。この反応物を酢酸エチルで希釈し、水そして食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した後、その残留物をシリカの上に覆うように置いた。そのシリカを覆っている生成物を MPLC (Biotage) にかけてヘキサン中 30 - 100 % の酢酸エチルに続いて塩化メチレン中 2 % のメタノールを用いて精製することで生成物を 796 mg (1.09 ミリモル、63 %) 得た。LC-MS ($\text{ES}^+ \text{MH}^+ = 732$ 、 $\text{Rt} = 3.27$ 分); TLC ($\text{R}_f = 0.31$ 、100 % 酢酸エチル)。

実施例 248

(2R)-2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル[(2R)-6-{3-[(2-ピリミジニルアミノ)スルホニル]フェニル}-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル)メチル]カルバミン酸 t-ブチルの調製

【0362】

【化130】



20

【0363】

実施例 247 の化合物 (796 mg、1.09 ミリモル) をテトラヒドロフラン (20 mL) に入れることで生じさせた溶液をテトラヒドロフラン中 1.0 M のフッ化テトラブチルアンモニウム溶液 (4.4 mL、4.40 ミリモル) で処理した。この反応物を室温で 2 時間攪拌した。この時点で、生成物をシリカの上に覆うように置いて、減圧下で濃縮した後、MPLC (Biotage) にかけて塩化メチレン中 2 - 4 % のメタノールを用いて精製することで所望生成物を 650 mg (1.05 ミリモル、96 %) 得た。TLC ($\text{R}_f = 0.13$ 、100 % 酢酸エチル)。

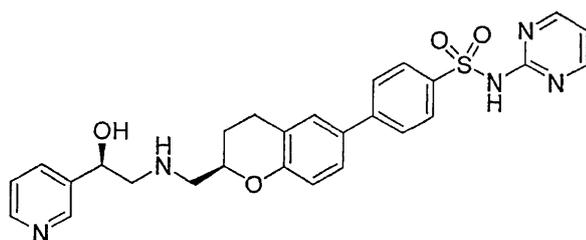
30

実施例 249

方法 A. 4-[(2R)-2-({[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル]アミノ}メチル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル]-N-(2-ピリミジニル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【0364】

【化131】



40

【0365】

実施例 248 の化合物 (1.32 g、2.13 ミリモル) を酢酸エチル (20 mL) と塩化メチレン (2 mL) に入れることで生じさせた溶液を 1, 4-ジオキサン中 4 N の HCl (5.5 mL、22.0 ミリモル) で処理した。懸濁液が生じ、これをアルゴン下室温で一晩攪拌した。次に、この反応物をジエチルエーテルで希釈した後、デカンテーション

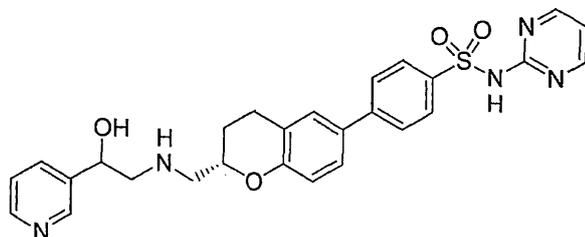
50

を行った (decanted)。その固体をジエチルエーテルで数回濯いだ後、高真空下で乾燥させることで、生成物を塩酸塩として 1.13 g (1.80 ミリモル、85%) 得た。¹H-NMR (CD₃OD-d₆) 9.04 (s, 1H), 8.88 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.17 (dd, J = 5.8 Hz, 8.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 7.02 - 6.96 (m, 2H), 5.44 (dd, J = 3.0 Hz, 10.5 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 3.62 - 3.35 (m, 4H), 3.02 - 2.94 (m, 2H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 1.87 - 1.80 (m, 1H); LC-MS (ES MH⁺ = 518), R_t = 1.05 分。

方法 B.4 - [(2S) - 2 - ({ [- 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 6 - イル] - N - (2 - ピリミジニル) ベンゼンスルホンアミドの調製

【0366】

【化132】



20

【0367】

(2S) - 6 - ヨード - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 2 - カルボン酸 (実施例 7、方法 B) および二塩酸 2 - アミノ - 1 - (3 - ピリジニル) エタノールを用いて出発して、この上に示した方法 A および実施例 247 - 248 に記述した手順に従うことで、表題の化合物を調製した。¹H NMR (CD₃OD) 9.10 (s, 1H), 8.93 - 8.85 (m, 1H), 8.61 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.55 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.23 - 8.17 (m, 1H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.3, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 5.58 - 5.53 (m, 1H), 4.60 - 4.52 (m, 1H), 3.75 - 3.50 (m, 3H), 3.52 - 3.41 (m, 1H), 3.08 - 2.88 (m, 2H), 2.22 - 2.18 (m, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 1H). LC-MS m/z 518.2 (MH⁺), R_t = 0.71 分。

40

【0368】

実施例 247 - 248 に記述した手順を用いかつ実施例 218 - 246 に記述した出発材料を用いて下記の化合物を調製した：

【0369】

【表39】

表10

実施例番号	構造	MS [M+H ⁺]	RT(分, LC-MS)
250		518	1.01
251		585	1.91
252		599	1.94
253		517	1.53
254		517	1.44
255		570	1.96

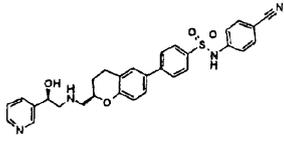
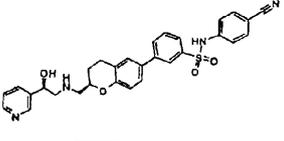
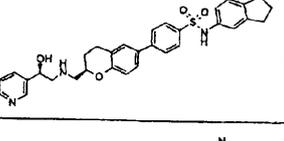
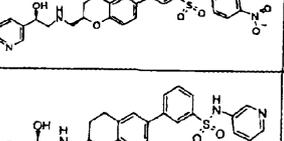
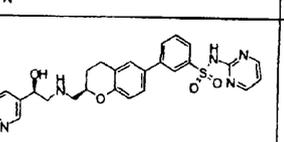
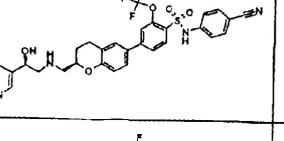
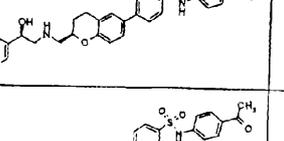
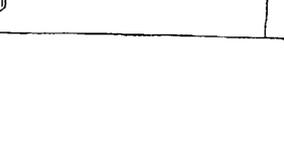
10

20

30

【 0 3 7 0 】

【 表 4 0 】

実施例番号	構造	MS [M+H ⁺]	RT(分, LC-MS)
256		541	2.02
257		541	2.02
258		570	1.94
259		586	2.04
260		517	1.55
261		518	1.37
262		625	2.14
263		642	2.17
264		558	2.01

10

20

30

40

【 0 3 7 1 】

【 表 4 1 】

実施例番号	構造	MS [M+H ⁺]	RT(分, LC-MS)
265		523	1.55
266		653	2.32
267		578	1.95
268		532	1.35
269		562	1.53
270		608	1.92
271		592	1.66
272		548	1.3

10

20

30

【 0 3 7 2 】

【 表 4 2 】

実施例番号	構造	MS [M+H ⁺]	RT(分. LC-MS)
273		562	1.52
274		662	2.14
275		616	1.74
276		573	2.07
277		571	1.94
278		603	2.03
279		517	1.23
280		588	1.87

10

20

30

【0373】

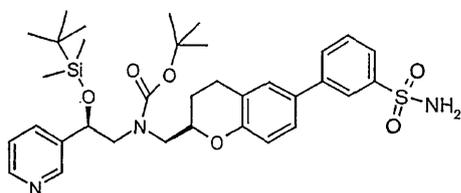
実施例281

tert - ブチル { (2 S) - 6 - [3 - (アミノスルホニル) フェニル] - 3 , 4 - ジ
ヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル } メチル [(2 R) - 2 - { [tert - ブチル (ジ
メチル) シリル] オキシ } - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] カルバメート

40

【0374】

【化133】



50

【0375】

Na₂CO₃ (2 N、6 mL)、トルエン (6 mL) およびエタノール (6 mL) の溶液を10分間脱気した。次いで実施例81の化合物 (1001 mg、1.62ミリモル)、3-プロモベンゼンスルホンアミド (458 mg、1.94ミリモル) およびPdCl₂ (dppf) (132 mg、0.16ミリモル) を上記溶液に加え、そしてこれをさらに5分間脱気した。次いで反応混合物を一晩、加熱還流した。これを冷却した後、反応混合物を水に注ぎ、そしてEtOAcで抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄しNa₂SO₄ 上で乾燥させ、そして濃縮した。ヘキサン中の20%~30%酢酸エチルを用いたクロマトグラフィーにより表題化合物 (670 mg) を淡黄色の油として得た。ESLC-MS: $m/z = 654$ (MH⁺); ¹H NMR (MeOH-d₄): 8.576 ~ 8.451 (m, 2H), 8.077 (s, 1H), 7.906 ~ 7.752 (m, 3H), 7.565 (t, 1H), 7.459 (m, 1H), 7.383 (m, 2H), 6.813 (d, 1H), 5.185 ~ 5.050 (m, 1H), 4.251 (t, 1H), 3.772 ~ 3.348 (m, 4H), 2.879 (m, 2H), 2.045 (m, 1H), 1.741 (m, 1H), 1.447 (d, 9H), 0.897 (s, 9H), 0.083 (s, 3H), -0.102 (s, 3H).

10

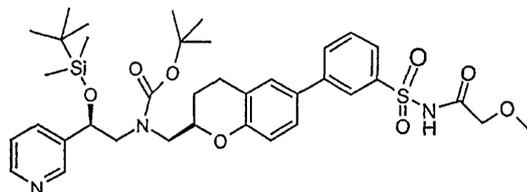
実施例282

tert-ブチル (2R) - 2 - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 2 - (3-ピリジニル) エチル } { [(2S) - 6 - (3 - { [(メトキシアセチル) アミノ] スルホニル } フェニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 2 - イル] メチル } カルバメート

20

【0376】

【化134】



【0377】

実施例281の化合物 (60 mg、0.091ミリモル)、メドシ酢酸 (13 mg、0.13ミリモル)、EDCl (26 mg、0.14ミリモル) およびDMAP (11 mg、0.091ミリモル) の溶液 (1.5 mLのCH₂Cl₂中) を、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、そして粗生成物を調製用TLCプレートによりCH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (90:15:2) を用いて精製して得た (60 mg)。ESLC-MS: $m/z = 725$ (MH⁺); ¹H NMR (MeOH-d₄): 8.566 ~ 8.439 (m, 2H), 8.077 (s, 1H), 7.889 ~ 7.780 (m, 1H), 7.675 (m, 1H), 7.453 (m, 2H), 7.313 (m, 2H), 6.767 (d, 1H), 5.180 ~ 5.035 (m, 1H), 4.220 (s, b, 1H), 3.907 (s, 2H), 3.760 ~ 3.333 (m, 4H), 2.835 (m, 2H), 2.041 (m, 1H), 1.711 (m, 1H), 1.445 (d, 9H), 0.892 (s, 9H), 0.076 (s, 3H), 0 - 0.109 (s, 3H).

30

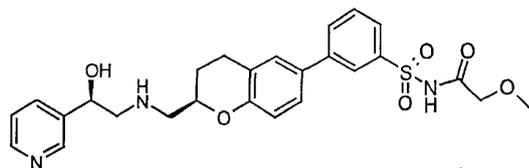
40

実施例283

3 - [(2S) - 2 - ({ [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3-ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 6 - イル] - N - (メトキシアセチル) ベンゼンスルホンアミド

【0378】

【化135】



【0379】

実施例249に記載した手順を使用して、表題化合物を調製した。ESLC-MS $m/z = 512$ (MH⁺)、HPLC保持時間 = 1.53分。実施例281-283に記載した手順を使用して、以下に記載する化合物を同様に調製した。

10

【0380】

【表43】

表11

実施例 番号	構造	MS [M+H ⁺]	RT(分, LC-MS)
284		550.1	1.97
285		508.2	1.75
286		526.2	1.89

20

30

【0381】

【表44】

実施例 番号	構造	MS [M+H ⁺]	RT(分. LC-MS)
287		528.2	0.54
288		618.1	2.04
289		538.3	0.36
290		510.2	0.25
291		512.2	0.21
292		524	2.01
293		574	1.86
294		544	1.55
295		562	1.93

10

20

30

【 0 3 8 2 】

【 表 4 5 】

実施例 番号	構造	MS [M+H ⁺]	RT (分, LC-MS)
296		558	2.01
297		558	2.01
298		574	2.18
299		558	2.13
300		573	2.15
301		577	2.27
302		577	2.26
303		574	1.94

10

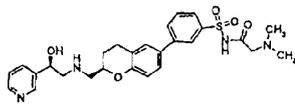
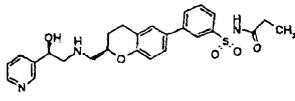
20

30

40

【 0 3 8 3 】

【 表 4 6 】

実施例 番号	構造	MS [M+H ⁺]	RT(分. LC-MS)
304		525	0.76
305		496	1.57

10

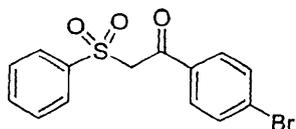
【0384】

実施例306

1 - (4 - プロモフェニル) - 2 - [(フェニル)スルホニル] エタン - 1 - オンの調製

【0385】

【化136】



20

【0386】

ベンゼンスルホニルクロライド (0.5 mL、3.92ミリモル) (20 mLの4:1容量/容量のテトラヒドロフラン - 水中) に、亜鉛 (282 mg、4.31ミリモル、1.1当量) を加え、続いて4 - プロモフェナシルプロミド (1.31 g、4.70ミリモル、1.2当量) を加えた。反応混合物を室温で17時間攪拌した。揮発性溶媒を減圧下で蒸発させ、そして水に注いだ。反応物を酢酸エチルで抽出し (2 × 150 mL)、そして合わせた有機層をブラインで洗浄し (1 × 100 mL)、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、そして減圧下で蒸発させた。粗生成物は5:1容量/容量のヘキサン - 酢酸エチルで溶出するMPLC (バイオテージ: Biota_ge) を使用して精製した。ジクロロメタン - ヘキサンからの結晶化により所望の生成物を白色の毛羽状固体 (486 mg、36.6% 収率) で得た。MS LC - MS (ES MH⁺ = 340); TLC (R_f = 0.30、25% 酢酸エチル - ヘキサン)

30

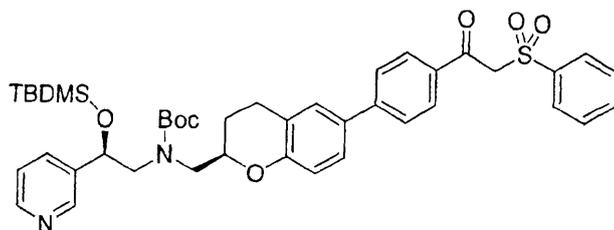
実施例307

tert - ブチル (2R) - 2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 2 - (3 - ピリジニル) エチル [((2R) - 6 - { 4 - [(フェニルスルホニル) アセチル] フェニル } - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 2 - イル) メチル] カルバメートの調製

40

【0387】

【化137】



【0388】

10

この手順は4-プロモ-N-(2-ピリジニル)ベンゼン-スルホンアミドの代わりに1-(4-プロモフェニル)-2-[(フェニル)スルホニル]エタン-1-オンを使用することを除き、実施例247に記載した手順に準じた。TLC ($R_f = 0.16$ 、40%酢酸エチル-ヘキサン); LC-MS (ES $MH^+ = 757$)、 $R_t = 3.70$ 分。

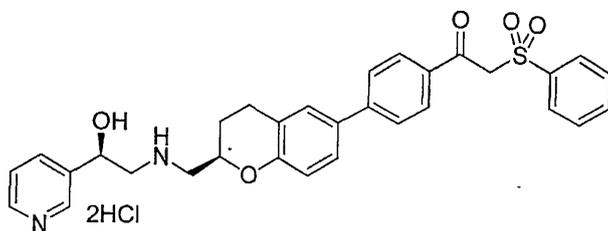
実施例308

1-{4-[(2R)-2-({[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル]アミノ}メチル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル]フェニル}-2-(フェニルスルホニル)エタノン ジヒドロクロライドの調製

【0389】

【化138】

20



【0390】

実施例248および249に記載の手順を使用して表題化合物を調製した。 ^1H-NMR (CD_3OD-d_6) 9.02 (s, 1H), 8.86 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 2H), 7.92 - 7.41 (m, 10H), 7.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.44 (dd, $J = 2.9$ Hz, 10.7 Hz, 1H), 4.52 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.65 - 3.33 (m, 6H), 3.15 - 2.89 (m, 2H), 2.22 - 2.15 (m, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 1H); LC-MS (ES $MH^+ = 543$)、 $R_t = 2.06$ 分。

【0391】

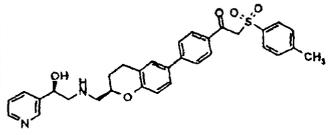
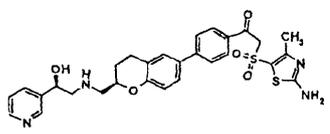
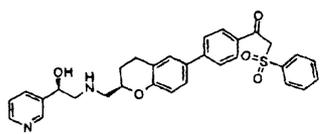
実施例306~308に記載の手順を使用し、そして適当なスルホニルクロライドを使用して以下の化合物を同様に調製した。

【0392】

【表47】

40

表12

実施例 番号	構造	MS [M+H] ⁺	RT(分, LC-MS)
309		557	2.06
310		578	1.83
311		543	2.06

10

20

【0393】

実施例312

1 - (3 - プロモフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 H -
ピラゾール - 3 - オンの調製

【0394】

【化139】



30

【0395】

1 - (3 - プロモフェニル) ヒドラジンヒドロクロライド (1.0 g、4.47ミリモル) の懸濁液 (8.9 mL のエタノール中) に、エタノール中 2.0 M のナトリウムエトキシド (0.77 mL、9.84ミリモル、2.2当量) を滴下した。次いでジエチル - 2 - メチルマロネート (0.85 mL、4.92ミリモル、1.1当量) を加えた。反応混合物を 90 で 16 時間攪拌し、そして次いで 2 N の塩酸水 (50 mL) で止めた。反応物を酢酸エチルで抽出し (3 x 50 mL)、そして合わせた有機層を乾燥 (MgSO₄)、濾過、そして減圧下で蒸発させた。3 : 1 容量 / 容量の酢酸エチル - ヘキサンで溶出する MPLC (バイオテージ: Biotage) を使用して精製して、所望の生成物を白色固体として得た (125 mg、0.46ミリモル、10.4% 収率)。MS LC-MS (ES MH⁺ = 269 / 271); TLC (R_f = 0.10、50% 酢酸エチル - ヘキサン)。

40

実施例313

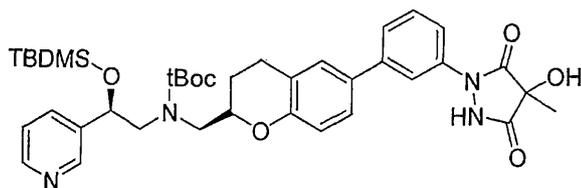
tert - ブチル (2R) - 2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} -
2 - (3 - ピリジニル) エチル ({ (2S) - 6 - [3 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチル -
3, 5 - ジオキソ - 1 - ピラゾリジニル) フェニル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロ

50

メン - 2 - イル }) メチル) カルバメートの調製

【 0 3 9 6 】

【 化 1 4 0 】



【 0 3 9 7 】

実施例 2 4 7 に記載した手順を使用して、実施例 3 1 2 を表題化合物に転換した。LC - MS (ES MH⁺ = 7 8 3) ; TLC (R_f = 0 . 1 9、2 0 %メタノール - ジクロロメタン)。

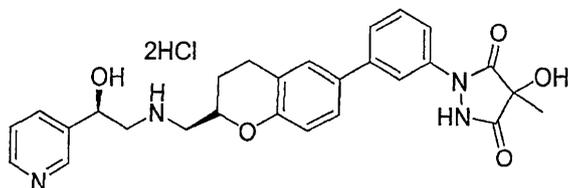
【 0 3 9 8 】

実施例 3 1 4

4 - ヒドロキシ - 1 - { 3 - [(2 S) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] フェニル } - 4 - メチル - 3 , 5 - ピラゾリジンジオン ジヒドロクロライドの調製

【 0 3 9 9 】

【 化 1 4 1 】



【 0 4 0 0 】

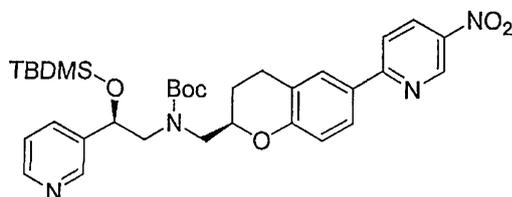
実施例 2 4 8 および 2 4 9 に記載の手順を使用して、表題化合物を調製した。¹ H - NMR (CD₃OD - d₆) 8 . 9 6 (s , 1 H) , 8 . 8 4 (d , J = 5 . 4 H z , 1 H) , 8 . 6 4 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 8 . 0 7 (d d , J = 8 . 0 7 H z , 6 . 0 H z , 1 H) , 7 . 9 1 (s , 1 H) , 7 . 5 8 (d t , J = 7 . 2 H z , 2 . 1 H z , 1 H) , 7 . 4 9 から 7 . 4 1 (m , 4 H) , 7 . 0 0 (d , J = 9 . 6 H z , 1 H) , 5 . 3 8 (d d , J = 1 0 . 8 H z , 2 . 7 H z , 1 H) , 4 . 4 8 (t , J = 7 . 2 H z , 1 H) , 3 . 6 5 から 3 . 3 5 (m , 4 H) , 3 . 1 3 から 2 . 9 5 (m , 3 H) , 2 . 1 9 から 2 . 1 4 (m , 1 H) , 1 . 8 7 から 1 . 7 5 (m , 1 H) , 1 . 7 0 から 1 . 6 4 (m , 1 H) , 1 . 5 1 (s , 3 H) , 1 . 4 4 から 1 . 2 8 (m , 2 H) ; LC - MS (ES MH⁺ = 4 8 9)、R t = 1 . 1 0 分。

実施例 3 1 5

tert - ブチル (2 R) - 2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 2 - (3 - ピリジニル) エチル { [(2 R) - 6 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル } カルバメートの調製

【 0 4 0 1 】

【 化 1 4 2 】



10

20

30

40

50

【0402】

この手順は3-ブロモ-N-(2-ピリジニル)ベンゼン-スルホンアミドの代わりにメチル2-クロロ-5-ニトロピリジンを使用することを除き、実施例247の手順に準じた。LC-MS (ES MH⁺ = 621)、Rt = 3.68分; TLC (R_f = 0.05, 25% 酢酸エチル-ヘキサン)。

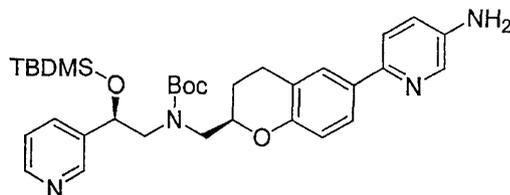
実施例316

tert-ブチル[(2R)-6-(5-アミノ-2-ピリジニル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]メチル[(2R)-2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(3-ピリジニル)エチル]カルバメートの調製

【0403】

10

【化143】



【0404】

アルゴン下で乾燥したフラスコにC上の10% Pd(50mg)およびエタノール(10mL)を付加し、続いて実施例315(700mg、1.13ミリモル)を付加した。反応物は水素下(1気圧)で一晩撹拌した。TLC分析が反応の完了を示した。次いで反応物をセライトを通して濾過し、そして濾液を減圧下で濃縮した。次いで粗生成物は100%酢酸エチルを用いたMPLC(バイオテージ)で精製し、所望する生成物を得た(610mg、91%)。LC-MS (ES MH⁺ = 591)、Rt = 2.57分; TLC (R_f = 0.27、100%酢酸エチル)。

20

実施例317

(1R)-2-({[(2R)-6-(5-アミノ-2-ピリジニル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]メチル}アミノ)-1-(3-ピリジニル)エタノールテトラヒドロクロライドの調製

【0405】

30

【化144】



【0406】

実施例248および249に記載の手順を使用して、表題化合物を調製した。¹H-NMR (CD₃OD-d₆) 9.06 (s, 1H), 8.89 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 6.1および8.2 Hz, 1H), 7.96-7.91 (m, 2H), 7.75 (dd, J = 2.6 Hzおよび9.2 Hz, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.75-3.36 (m, 4H), 3.13-2.92 (m, 2H), 2.26-2.20 (m, 1H), 1.91-1.84 (m, 1H); LC-MS (ES MH⁺ = 377)、Rt = 0.70分。

40

実施例318

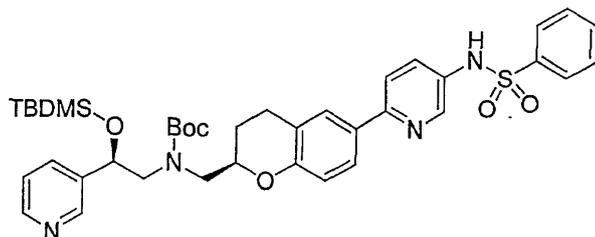
tert-ブチル(2R)-2-{{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(3-ピリジニル)エチル}[(2R)-6-{{5-[(フェニルスルホニル)アミ

50

ノ] - 2 - ピリジニル} - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル) メチル)] カ
ルバメートの調製

【0407】

【化145】



10

【0408】

実施例316 (80 mg、0.135ミリモル) およびベンゼンスルホニルクロライド (41 mg、0.233ミリモル) の溶液 (1.5 mL のピリジン中) を、50 で一晩攪拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、そして硫酸マグネシウム上で乾燥させた。粗生成物をシリカ上にコートし、そして40 ~ 70 % 酢酸エチル (ヘキサン中) を用いてMPLC (バイオテージ) で精製して、所望する生成物 (91 mg、92 %) を得た。LC-MS (ES MH⁺ = 731)、Rt = 3.32分、TLC R_f = 0.25 (ヘキサン中の60% 酢酸エチル)。

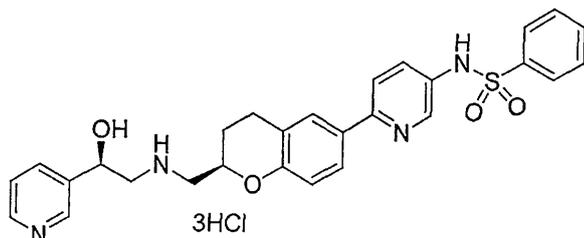
実施例319

20

N - { 6 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル)
エチル] アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] - 3 - ピリ
ジニル} ベンゼンスルホンアミド トリヒドロクロライドの調製

【0409】

【化146】



30

【0410】

実施例248および249に記載の手順を使用して、実施例318を表題化合物に転換した。¹H-NMR (CD₃OD-d₆) 9.05 (s, 1H), 8.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.7, 1H), 8.18 - 7.90 (m, 5H), 7.70 - 7.55 (m, 5H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.67 - 3.32 (m, 4H), 3.11 - 2.92 (m, 2H), 2.26 - 2.19 (m, 1H), 1.91 - 1.84 (m, 1H); LC-MS (ES MH⁺ = 517), Rt = 1.70分。

40

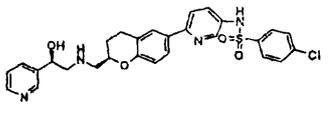
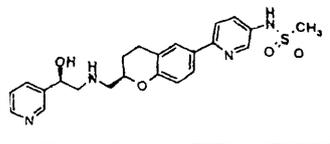
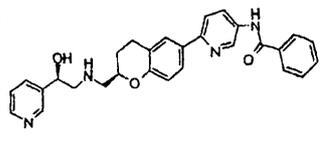
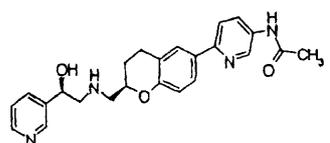
【0411】

実施例318および319に記載した手順、および適当なアシルまたはスルホニルクロライドを使用して、以下の化合物を調製した。

【0412】

【表48】

表13

実施例番号	構造	MS [M+H ⁺]	RT(分, LC-MS)
320		551	1.98
321		455	0.8
322		481	1.41
323		419	0.74

10

20

【0413】

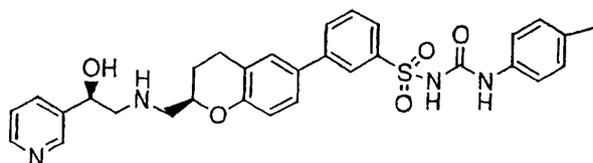
実施例324

3 - ((1 R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - { [((2 R) - 6 - { 3 - [({ [(4 - メチルフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) スルホニル] フェニル } - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル) メチル] アミノ } エチル) ピリジン ヒドロクロライドの調製

30

【0414】

【化147】



HCl

【0415】

実施例281 (45 mg) の攪拌溶液 (10 mL のジクロロメタン中) に、Et₃N (0.014 mL) および 4 - メチルフェニル イソシアネート (0.013 mL) を加えた。攪拌を室温で 2 ~ 3 時間続行した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をコンピフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して所望する生成物の遊離塩基を得た (27 mg、50% 収率)。この材料をジオキサン中の HCl (4 M) で処理し、そして室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去して粗生成物を得、これを調製用 HPLC により精製して表題化合物を得た。MS [M+H]⁺ 573.21, R_f = 0.68 (CH₂Cl₂ : MeOH = 50 : 50); ¹H NMR (MeOH-d₄, ppm): 2.25 (s, 3H), 2.85 - 3.08 (m, 2H), 3.38 - 3.67 (m, 6H), 4.50 - 4.54 (m, 1H), 5.45 - 5.47 (m, 1H), 7.04 - 7.07 (m

40

50

, 4 H), 7.24 (d, 2 H, J = 6.3 Hz), 7.40 (dd, 1 H, J = 6.3 Hz), 7.42 - 7.45 (m, 2 H), 7.63 (t, 1 H, J = 6.0 Hz), 7.87 (d, 1 H, J = 6.0 Hz), 7.93 (d, 1 H, J = 6.0 Hz), 8.10 - 8.20 (m, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.78 - 8.79 (m, 1 H)。

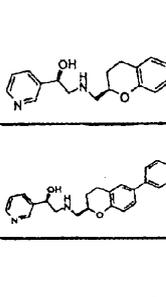
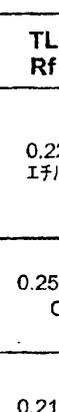
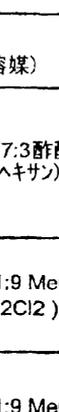
【0416】

実施例281および324に概説された手順を使用して、以下の化合物を同様に調製した。

【0417】

【表49】

表14

実施例番号	構造	MS [M+H] ⁺	HPLC (RT)	TLC R _f (溶媒)
325		654.3		0.22 (7:3 酢酸 エチル/ヘキサン)
326		573.2		0.25 (1:9 MeOH CH2Cl2)
327		577.3		0.21 (1:9 MeOH CH2Cl2)
328		559.3		0.23 (1:9 MeOH CH2Cl2)
329		565.37		0.31 (1:9 MeOH CH2Cl2)
330		629.34		0.21 (1:9 MeOH CH2Cl2)
331		595.42		0.22 (1:9 MeOH CH2Cl2)
332		559.2	8.2分	

10

20

30

40

【0418】

【表50】

実施例番号	構造	MS [M+H] ⁺	HPLC (RT)	TLC Rf (溶媒)
333		577.2	9.3	
334		589.2	6.6	
335		592.2	10.1	
336		577.2	6.4	
337		627.2	5.7	
338		577.31		0.23 (1:9 MeOH CH ₂ Cl ₂)
339		525.32		0.27 (1:9 MeOH CH ₂ Cl ₂)
340		593.31		0.31 (1:9 MeOH CH ₂ Cl ₂)

10

20

30

40

50

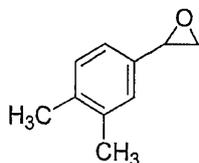
【 0 4 1 9 】

実施例 3 4 1

3, 4 - ジメチルフェニルオキシランの調製

【 0 4 2 0 】

【 化 1 4 8 】



【 0 4 2 1 】

この手順は Brandes and Jacobsen (Tetrahedron Asym. 8: 3927, 1997); および Kaufman (Syn. Commun. 23

: 473, 1993) により記載された方法に基づいた。トリメチルスルホニウム メチル
 ルスルフェート (3.95 g, 0.021 モル) の溶液 (8 mL の水中) を、50% Na
 OH (20 mL)、3,4-ジメチル-ベンズアルデヒド (1.34 g, 0.01 ミリ
 モル)、テトラブチルアンモニウム プロミド (0.025 g, 0.0782 ミリモル)
 および CH_2Cl_2 (26 mL) の二相混合物にゆっくりと加えた。反応物を 50 で
 13 時間加熱し、そして次に室温に冷却した。反応物をブライン (50 mL) およびジエ
 チルエーテル (3 x 70 mL) で慎重に希釈し、次いで固体を濾過した。水性層をジエチ
 ルエーテル (3 x 70 mL) で抽出し、そして合わせた有機層をブライン (50 mL) で
 洗浄し、そして Na_2SO_4 上で乾燥さて、濾過し、そして真空下で濃縮して生成物であ
 る 3,4-ジメチルフェニル オキシランを明るい黄色の油として得た (1.15 g、収
 率 78%)。TLC $R_f = 0.9$ (1:2 EtOAc / ヘキサン); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.39 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.1
 9 (s, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.80 (m, 1H)
 , 2.23 (s, 6H) .

10

実施例 342 ~ 354

エポキシドをカップリングするための一般的手順

(4 - [(2R) - 2 - ({ [2 - (3,4-ジメチルフェニル) - 2 - ヒドロキシエチ
 ル] アミノ } メチル) - 3,4-ジヒドロ - 2H - クロメン - 6 - イル] 安息香酸)

工程 1: クロマンアミンとエポキシドの縮合

8 - mL のネジ - ふた付きバイアルに、200 μL の 6 - (4 - メトキシカルボニルフェ
 ニル) - (R) - クロマン - 2 - メチルアミン (実施例 19 の遊離塩基、0.01 ミリモ
 ル) の 0.5 M 溶液および 200 μL の適当なエポキシド溶液 (市販されたものか、また
 は実施例 341 のように調製、0.01 ミリモル) を分配した。次いでジオキサン (50
 0 μL) および水 (100 μL) を各バイアルに加え、そして混合物は軌道シェーカーに
 より 2 日間混合しながら 80 で加熱した。混合物を室温に冷却した後、溶媒は多サンプ
 ルエバポレーター (ジーンバック: GeneVac) を使用することにより減圧下で除去
 した。

20

工程 2: メチルエステルの加水分解

前記手順から得た残渣を、1 mL の 2 M 水酸化リチウム溶液 (3:1 のメタノール / 水中
) 中で、60 にて一晩加熱した。反応混合物を室温に冷却した後、1.1 mL の塩酸 (
 2 N) を各バイアルにゆっくりと加えた。バイアル中に沈殿が形成した。溶媒は多サンプ
 ルエバポレーター (ジーンバック: GeneVac) を使用することにより減圧下で除去
 した。残渣を 1 mL の MeOH に溶解し、そして次いで調製用逆相 HPLC により溶出液
 として 0.1% トリフルオロ酢酸を含む水性 MeCN を使用して精製した。

30

【0422】

典型的な例では、6 - (4 - メトキシカルボニルフェニル) - (R) - クロマン - 2 - メ
 チルアミンおよび 3,4-ジメチルフェニル オキシランを上記の手順に従い反応させて
 、4 - [(2R) - 2 - ({ [2 - (3,4-ジメチルフェニル) - 2 - ヒドロキシエチ
 ル] アミノ } メチル) - 3,4-ジヒドロ - 2H - クロメン - 6 - イル] 安息香酸をトリ
 フルオロ酢酸塩 (17% 収率) とし得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) 7
 .95 (d, 2 H), 7.72 (d, 2 H), 7.50 (d, 2 H), 7.15 - 7
 .00 (m, 3 H), 6.95 (m, 1 H), 4.45 (m, 2 H), 3.80 (m, 1
 H), 3.30 (s, 4 H), 2.95 - 2.80 (m, 2 H), 2.10 (d, 6 H)
 , 1.70 (m, 1 H); LC-MS m/z 432 (MH^+)、保持時間 2.19 分
 。

40

上記に概説した手順を使用して、実施例 342 ~ 354 を調製した。

【0423】

【表 51】

表15

実施例 番号	構造	LC/MS RT(分)	MS+ [M+H] ⁺
342		2.19	432
343		1.82	435
344		2.12	438
345		2.04	404

10

20

【 0 4 2 4 】

【 表 5 2 】

実施例 番号	構造	LC/MS RT(分)	MS+ [M+H] ⁺
346		2.04	404
347		2.09	449
348		2.19	474
349		2.12	456
350		2.19	436
351		2.13	448
352		2.25	456
353		2.27	472
354		2.32	472

10

20

30

40

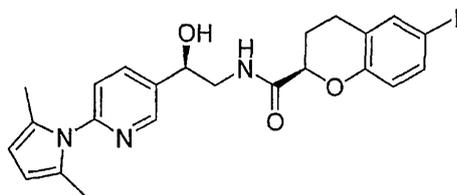
【 0 4 2 5 】

実施例 3 5 5

(2 R) - N - { (2 R) - 2 - [6 - (2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 3 - ピリジニル] - 2 - ヒドロキシエチル } - 6 - ヨード - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - カルボキサミドの調製

【 0 4 2 6 】

【 化 1 4 9 】



【0427】

(2R) - 6 - ヨード - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - カルボン酸 (実施例 7、5.39ミリモル、1.0当量)、(1R) - 2 - アミノ - 1 - [6 - (2,5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 3 - ピリジニル]エタノール ジヒドロクロライド (米国特許第 6,051,586号明細書) (6.47ミリモル、1.2当量)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド ヒドロクロライド (EDCI、10.8ミリモル、2.0当量)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBt、10.8ミリモル、2.0当量)、およびトリエチルアミン (16.2ミリモル、3.0当量) を含む反応混合物 (30 mL の CH_2Cl_2 中) を、室温で 18 時間撹拌した。水を反応混合物に加え、そして生成した 2 - 相混合物を CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機抽出物を水、そしてブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、そして中圧カラムクロマトグラフィー (バイオテージ 40 S 順相シリカゲルカラム、 CH_2Cl_2 : MeOH = 100 : 4) により精製した。生成物は淡黄色の泡沫として 56% 収率で得られた。MH⁺ = 518.2、RT = 3.74 分。

10

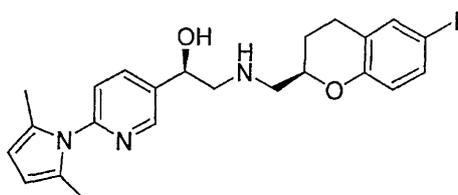
20

実施例 356

(1R) - 1 - [6 - (2,5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 3 - ピリジニル] - 2 - ([(2R) - 6 - ヨード - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル]メチル) アミノ) エタノールの調製

【0428】

【化150】



30

【0429】

(2R) - N - { (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 3 - ピリジニル] - 2 - ヒドロキシエチル } - 6 - ヨード - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - カルボキサミド (実施例 355、7.67ミリモル、1当量) の溶液 (150 mL の THF 中) に、室温でゆっくりとボラン - 硫化メチル錯体 (THF 中の 2 M、38.4ミリモル、5.0当量) を加えた。添加が完了した後、反応混合物を 2 時間、加熱還流し、そして室温に冷却した。過剰なボランは EtOH (9 mL) を滴下し、続いて 2 M の HCl (40 mL) をゆっくり加えることにより止めた。生成した混合物を 1 時間、加熱還流し、そして室温に冷却した。混合物を 1 N NaOH で塩基性とし、そして酢酸エチルで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、そして中圧カラムクロマトグラフィー (バイオテージ 40 S 順相シリカゲルカラム、1 : 4 のヘキサン : EtOAc から 1 : 10 の MeOH : EtOAc の勾配を使用して) 精製した。生成物は淡黄色の油として 63% 収率で得られた。MH⁺ = 503.9、RT = 3.23 分。

40

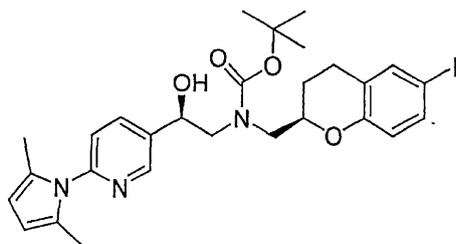
実施例 357

tert - ブチル (2R) - 2 - [6 - (2,5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 3 - ピリジニル] - 2 - ヒドロキシエチル { [(2R) - 6 - ヨード - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル]メチル } カルバメートの調製

50

【0430】

【化151】



10

【0431】

(1R) - 1 - [6 - (2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 3 - ピリジニル] - 2 - ({ [(2 R) - 6 - ヨード - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル } アミノ) エタノール (実施例 3 5 6 、 3 . 2 8 ミリモル 、 1 . 0 当量) およびジ - tert - ブチル ジカーボネート (3 . 4 4 ミリモル 、 1 . 0 5 当量) を含む反応混合物 (1 5 m L の T H F 中) を 、 室温で 1 8 時間撹拌した。

【0432】

溶媒を蒸発させ、そして残渣を中圧カラムクロマトグラフィー (バイオテージ 4 0 S 順相シリカゲルカラム、2 : 1 のヘキサン : E t O A c) により精製した。生成物はベージュ色の泡沫として 6 8 % 収率で得られた。M H ⁺ = 6 0 3 . 9 、 R T = 4 . 4 3 分。

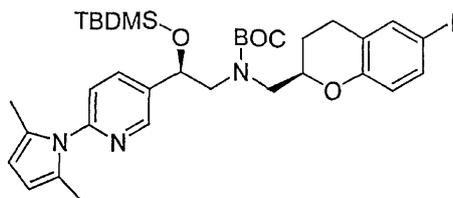
20

実施例 3 5 8

tert - ブチル (2 R) - 2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 2 - [6 - (2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 3 - ピリジニル] エチル { [(2 R) - 6 - ヨード - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル } カルバメートの調製

【0433】

【化152】



30

【0434】

tert - ブチル (2 R) - 2 - [6 - (2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 3 - ピリジニル] - 2 - ヒドロキシエチル { [(2 R) - 6 - ヨード - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル } カルバメート (実施例 3 5 7 、 7 . 5 g 、 1 2 . 4 ミリモル) 、 T B D M S C l (2 . 2 5 g 、 1 4 . 9 ミリモル) 、 およびイミダゾール (2 . 1 0 g 、 3 0 . 9 ミリモル) の混合物 (1 0 m L の D M F 中) を 、 室温でアルゴン下にて 2 4 時間撹拌した。次いで反応混合物を飽和 N a H C O ₃ 溶液 (5 0 m L) に注いだ。混合物をエーテルで抽出した (1 0 0 m L x 2) 。このエーテル層を水 (5 0 m L) で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を真空下で除去してほぼ白色のシロップを得、これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン / 酢酸エチル (5 / 1 、 容量 / 容量)) により精製し、そして所望する化合物を無色の油として得た (6 . 5 g 、 7 2 %) 。

40

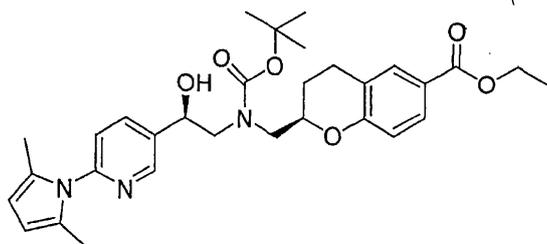
実施例 3 5 9

エチル (2 R) - 2 - [((tert - ブトキシカルボニル) { (2 R) - 2 - [6 - (2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 3 - ピリジニル] - 2 - ヒドロキシエチル } アミノ) メチル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - カルボキシレートの調製

50

【0435】

【化153】



【0436】

10

tert-ブチル(2R)-2-[6-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-3-ピリジニル]-2-ヒドロキシエチル{[(2R)-6-ヨード-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]メチル}カルバメート(実施例357、1.72ミリモル、1.0当量)の溶液(6.5mLのEtOH中)を、Pd(OAc)₂(0.09ミリモル、0.05当量)およびトリエチルアミン(4.31ミリモル、2.5当量)で処理した。反応混合物を激しく攪拌し、そしてアルゴンで脱気した。懸濁液は1気圧の一酸化炭素下で18時間、加熱還流した。生成した溶液を室温に冷却し、そしてさらにEtOHで洗浄しながらCelite(商標)パットを通して濾過した。濾液を濃縮し、そして中圧カラムクロマトグラフィー(8:1から2:1のヘキサン:EtOAc勾配を使用したバイオテージ40S順相シリカゲルカラム)により精製した。生成物は無色の油として62%収率で得られた。MH⁺ = 550.3、3.79分。

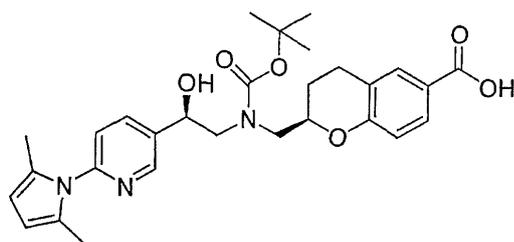
20

実施例360

(2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル){(2R)-2-[6-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-3-ピリジニル]-2-ヒドロキシエチル}アミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-カルボン酸の調製

【0437】

【化154】



30

【0438】

エチル(2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル){(2R)-2-[6-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-3-ピリジニル]-2-ヒドロキシエチル}アミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-カルボキシレート(実施例359、0.21ミリモル、1.0当量)および1N NaOH(0.63ミリモル、3.0当量)溶液(2mLのEtOH中)を1.5時間、加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、そして真空下で濃縮して残渣を得、これを中圧カラムクロマトグラフィー(バイオテージ40S順相シリカゲルカラム、100:5のCH₂Cl₂:MeOH)により精製した。生成物は白色の泡沫として72%収率で得られた。MH⁺ = 522.3、RT = 3.11分。

40

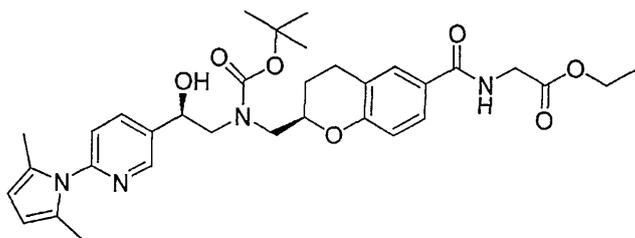
実施例361

エチルN-[(2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル){(2R)-2-[6-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-3-ピリジニル]-2-ヒドロキシエチル}アミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル}カルボニル]グリシネートの調製

50

【0439】

【化155】



【0440】

この生成物は、実施例355に関して記載した方法を使用して(2R)-2-[((tert-ブトキシカルボニル){(2R)-2-[6-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-3-ピリジニル]-2-ヒドロキシエチル}アミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-カルボン酸(実施例360)とグリシン エチル エステルとの間のカップリング反応を介して44%の収率で得られた; $MH^+ = 607.3$ 、 $RT = 3.18$ 分。

10

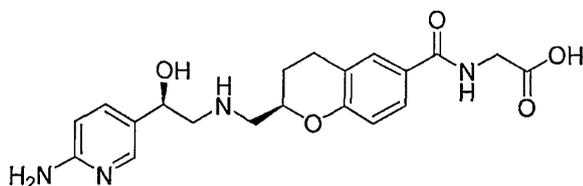
実施例362

N-{[(2R)-2-({[(2R)-2-(6-アミノ-3-ピリジニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}メチル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル]カルボニル}グリシンの調製

20

【0441】

【化156】



【0442】

エチルN-({(2R)-2-[((tert-ブトキシカルボニル){(2R)-2-[6-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-3-ピリジニル]-2-ヒドロキシエチル}アミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル}カルボニル)グリシネート(実施例361、0.08ミリモル、1.0当量)の混合物(0.8 mL / 0.2 mLのEtOH/H₂O中)を、2N HCl(0.42ミリモル、5.0当量)、続いてヒドロキシラミン ヒドロクロライド(0.084ミリモル、1.0当量)で処理した。生成した反応混合物を18時間、加熱還流した。溶媒を真空下で蒸発させ、そして茶色い残渣を逆層HPLCにより精製した。生成物はTFA塩として15%で得られた。 $MH^+ = 401.1$ 、 $RT = 0.79$ 分。

30

【0443】

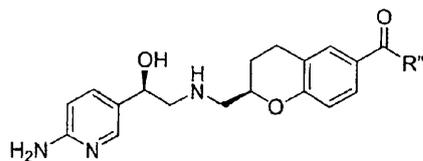
実施例361~362について上に記載した手順に従い、そして実施例360および適当なアミノ酸エステルを出発材料として使用して、以下の化合物を同様に調製した：

40

【0444】

【表53】

表16



実施例番号	R''	RT (LC-MS分)	MS [M+H] ⁺
363		0.79	441.2
364		0.78	455.2
365		0.76	492.2
366		0.77	
367		0.62	441.3
368		1.26	505.2
369		1.52	491.2

10

20

30

40

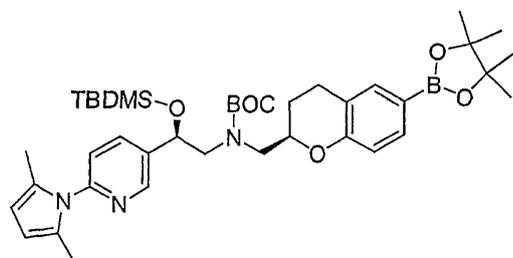
【0445】

実施例370

tert-ブチル(2R)-2- {[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-
 2-[6-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-3-ピリジニル]エチル
 {[(2R)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-
 2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]メチル}カルバメートの調
 製

【0446】

【化157】



【0447】

この生成物は tert-ブチル(2R)-2- {[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-[6-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-3-ピリジニル]エチル{[(2R)-6-ヨード-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]メチル}カルバメート(実施例358)から、実施例81について記載した方法に従い調製した。

10

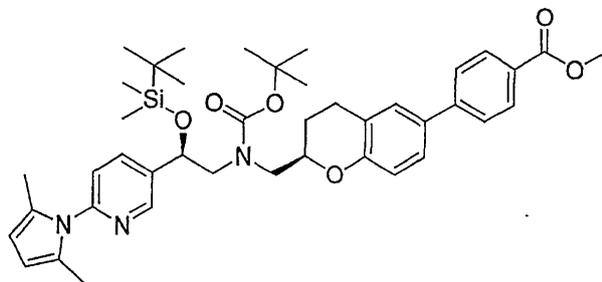
実施例371

tert-ブチル(2R)-2- {[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-[6-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-3-ピリジニル]エチル{[(2R)-6-ヨード-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]メチル}カルバメートの調製

【0448】

20

【化158】



【0449】

30

アルゴンを tert-ブチル(2R)-2- {[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-[6-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-3-ピリジニル]エチル{[(2R)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]メチル}カルバメート(実施例370、395 mg、0.55ミリモル)の溶液(15 mLのトルエンよび3 mLの1,4-ジオキササン中)に10分間通気した。ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(40 mg)およびメチル4-ヨードベンゾエート(216 mg、0.83ミリモル)を加え、そしてアルゴンの通気をさらに5分間続行した。2Nの水性炭酸ナトリウム(3 mL、6ミリモル)を加え、そして反応混合物を16時間加熱(85)した。冷却後、混合物はシリカゲルおよびCelite(商標)のパットを介してすすぎに酢酸エチルを使用して濾過した。濾液を真空化で濃縮し、そして次いで残渣を20%酢酸エチル/ヘキサンを使用したシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより276 mg(69%)の所望の生成物を得た。この生成物は：¹H NMR(CDC1₃,) : 8.65(d, J = 20.0 Hz, 1H), 8.13(d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.91(dd, J = 16.8, 8.1 Hz, 1H), 7.67(d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.24-7.47(m, 3H), 6.93(dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 5.98(d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.23(dd, J = 4.3, 5.5 Hz, 1H), 4.21-4.43(m, 1H), 4.00(s, 3H), 3.37-3.95(m, 4H), 2.84-3.09(m, 2H), 2.22(s, 3H), 2.20(s, 3H), 2.03-2.18(m, 1H), 1.74-1.91(

40

50

m, 1H), 1.59 (d, J = 10.4 Hz, 9H), 0.99 (s, 9H), 0.17 (s, 3H), 0.00 (s, 3H) を有した; マススペクトロスコピーは m/z = 726.4 [M+H]⁺ (C₄₂H₅₅N₃O₆Si について計算された正確な質量 = 725.4) を与えた。

【0450】

実施例 371 について上に記載した方法を使用して、以下の化合物は実施例 81 および適当なハロベンゼン出発材料を使用して同様に調製した:

【0451】

【表 54】

表17

実施例番号	構造	MS [M+H] ⁺	HPLC RT(分)
372		726.4	5.18
373		765.4	4.85
374		978	5.29

10

20

30

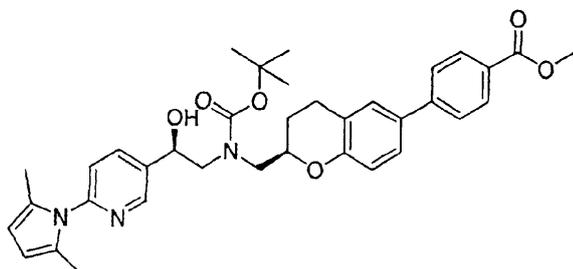
【0452】

実施例 375

メチル 4 - { (2 R) - 2 - [((tert - ブトキシカルボニル) { (2 R) - 2 - [6 - (2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 3 - ピリジニル] - 2 - ヒドロキシエチル } アミノ) メチル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル } ベンゾエートの調製

【0453】

【化 159】



40

50

【0454】

メチル 4 - { (2 R) - 2 - [((tert - ブトキシカルボニル) { (2 R) - 2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] - オキシ } - 2 - [6 - (2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 3 - ピリジニル] エチル } - アミノ) メチル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル } ベンゾエート (実施例 371、213 mg、0.29 ミリモル) の溶液 (5 mL の THF 中) に、1 M のテトラブチルアンモニウムフルオリド (0.59 mL、0.59 ミリモル) 溶液を加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌し、そして次に真空下で濃縮した。40% 酢酸エチル / ヘキサンを使用したシリカゲルでの残渣のフラッシュクロマトグラフィーにより、213 mg (92%) の所望の生成物を得た。生成物は：¹H NMR (CDCl₃) : 8.62 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.31 - 7.40 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 5.10 - 5.26 (m, 2H), 4.21 - 4.50 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.56 - 3.88 (m, 4H), 3.15 - 3.42 (m, 1H), 2.78 - 3.04 (m, 2H), 2.12 (s, 6H), 1.65 - 1.83 (m, 2H), 1.50 (s, 9 H) を有した。

10

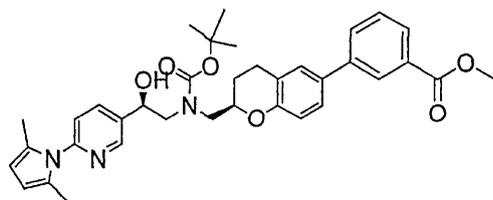
実施例 376

メチル 3 - { (2 R) - 2 - [((tert - ブトキシカルボニル) { (2 R) - 2 - [6 - (2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 3 - ピリジニル] - 2 - ヒドロキシエチル } アミノ) メチル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル } ベンゾエートの調製

20

【0455】

【化160】



30

【0456】

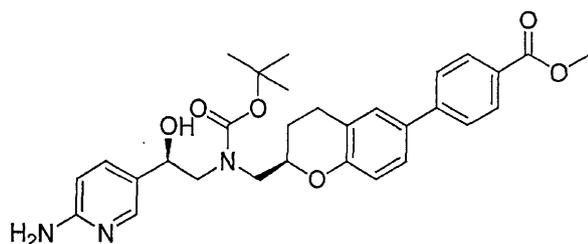
実施例 375 について上に記載した様式に準じて、表題化合物を実施例 372 から調製し、そしてさらに精製することなく使用した。

実施例 377

メチル 4 - ((2 R) - 2 - { [[(2 R) - 2 - (6 - アミノ - 3 - ピリジニル) - 2 - ヒドロキシエチル] (tert - ブトキシカルボニル) アミノ] メチル } - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル) ベンゾエートの調製

【0457】

【化161】



40

【0458】

メチル 4 - { (2 R) - 2 - [((tert - ブトキシカルボニル) { (2 R) - 2 - [6 - (2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 3 - ピリジニル] - 2 - ヒドロキシエチル } アミノ) メチル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル } ベンゾ

50

エート（実施例 375、162 mg、0.26 ミリモル）の溶液（4 mL のエタノール中）に、ヒドロキシルアミン 1 水和物（182 mg、2.65 ミリモル）および 2 N の水性水酸化カリウム（0.66 mL、1.32 ミリモル）を加えた。この混合物を室温で 70 時間攪拌し、そして真空下で濃縮した。10% メタノール / 酢酸エチルを使用した残渣のフラッシュクロマトグラフィーにより、微量の不純物を含む 80 mg（43%）の所望する生成物を得た。この材料をさらに精製することなく採取した。マスペクトロメトリーでは $m/z = 534.3 [M+H]^+$ （ $C_{30}H_{35}N_3O_6$ について計算された正確な質量 = 533.3）を与えた。

【0459】

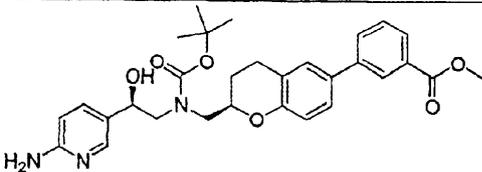
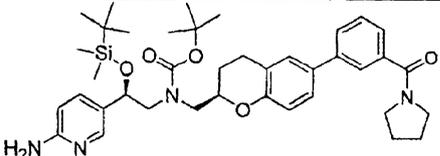
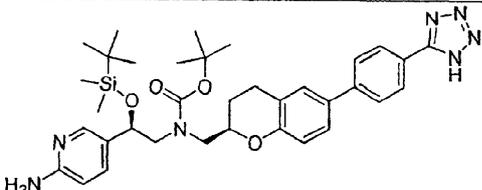
実施例 377 について上に記載した方法を使用し、そして適当な出発材料に代えて、以下の化合物を作成し、そして特性を決定した：

10

【0460】

【表 55】

表18

実施例番号	構造	MS [M+H ⁺]	出発材料	HPLC RT (分)
378		used crude	370	-
379		687.4	367	3.08
380		658.3	368	2.95

20

30

【0461】

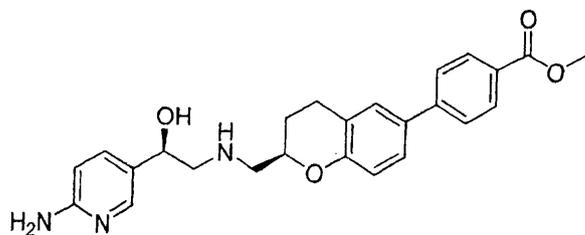
実施例 381

メチル 4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - (6 - アミノ - 3 - ピリジニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ } - メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル] ベンゾエートの調製

40

【0462】

【化 162】



【0463】

メチル 4 - ((2 R) - 2 - { [[(2 R) - 2 - (6 - アミノ - 3 - ピリジニル) - 2 - ヒドロキシエチル] (tert - ブトキシカルボニル) - アミノ } - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 6 - イル) ベンゾエート (実施例 377、80 mg、0.15 ミリモル) を、4 M の塩酸 (3 mL のジオキササン中、12 ミリモル) に加えた。溶液を室温で 18 時間攪拌し、そして次いで真空下で濃縮した。残渣は調製用 HPLC により精製して、40 mg (62%) の所望を生成物を得た。生成物は：¹H NMR (CD₃OD) : 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.89 - 8.03 (m, 2 H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.42 - 7.49 (m, 2 H), 6.95 - 7.07 (m, 2 H), 5.02 - 5.10 (m, 1 H), 4.24 - 4.52 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.20 - 3.52 (m, 4 H), 2.81 - 3.04 (m, 2 H), 2.11 - 2.24 (m, 1 H), 1.74 - 1.92 (m, 1 H) を有した；マスマスペクトロスコピーは m/z = 434.2 [M + H]⁺ (C₂₅H₂₇N₃O₄) について計算された正確な質量 = 433.2) 。
実施例 381 について上に記載した方法を使用し、そして適当な出発材料に代えて、以下の化合物を作成し、そして特性を決定した：

【0464】

【表 56】

表19

実施例番号	構造	MS [M+H] ⁺	出発材料	HPLC RT(分)
382		434.2	372	1.95
383		473.3	373	1.56
384		444.2	374	1.46

【0465】

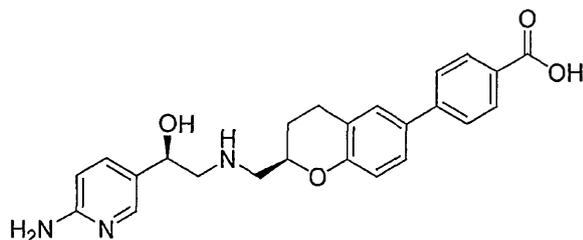
実施例 385

4 - [(2 R) - 2 - ({ [(2 R) - 2 - (6 - アミノ - 3 - ピリジニル) - 2 - ヒド

ロキシエチル]アミノ}メチル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル]安息香酸の調製

【0466】

【化163】



10

【0467】

メチル4-[(2R)-2-({[(2R)-2-(6-アミノ-3-ピリジニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}-メチル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル]ベンゾエート(実施例381、40mg、0.1ミリモル)の溶液(2mLのTHFおよび2mLのメタノール中)に、2Mの水性水酸化リチウム(0.5mL、1ミリモル)を加えた。混合物を室温で18時間攪拌し、そして次に真空下で濃縮した。残渣の調製用HPLCにより10.8mg(28%)の所望する生成物を得た。生成物は：¹H NMR(CDCl₃,) : 7.96(d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.90(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.49-7.56(m, 3H), 7.32-7.39(m, 2H), 6.82(d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.59(d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.70(dd, J = 8.3, 4.4 Hz, 1H), 4.14-4.23(m, 1H), 2.75-3.02(m, 6H), 1.99-2.10(m, 1H), 1.70-1.85(m, 1H)を有した; マススペクトロスコピーはm/z = 420.2 [M+H]⁺ (C₂₄H₂₅N₃O₄について計算した正確な質量 = 419.2)を与えた。

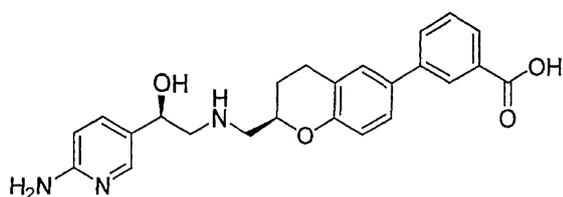
20

実施例386

3-[(2R)-2-({[(2R)-2-(6-アミノ-3-ピリジニル)-2-ヒドロキシ]アミノ}メチル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル]安息香酸の調製

【0468】

【化164】



30

【0469】

表題化合物は、実施例385について上に記載した方法を使用して実施例382から作成し、そして特性決定した; m/z = 420.2 [M+H]⁺; RT 1.9分。

40

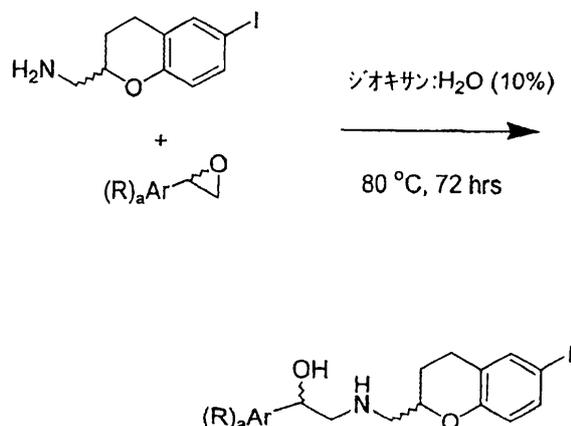
実施例387~388

クロマン-2-メチルアミンとエポキシドとの反応:

組み合わせ/平行合成に関する方法

【0470】

【化165】



10

20

30

40

50

【0471】

使用した装置は上記の一般的実験法に記載したものであった。典型的な手順では、(2R)-6-ヨード-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]メチルアミン(実施例10)およびエポキシド(市販されているか、または国際公開第99/32475号パンフレットに記載されているように調製した)の溶液を、ジオキサン中の0.5M溶液として新たに調製した。ポリプロピレン反応ブロック中の各反応ウェルに、所望するアミン(200 μ L、0.1ミリモル)の溶液、所望するエポキシド(200 μ L、0.1ミリモル)の溶液および500 μ Lのジオキサンならびに100 μ Lの水を加えた。反応ブロックをゴム製のガスケットで密閉し、そして挟み、次いで回転により混合しながら80で72時間加熱した。反応ブロックを室温に冷却した後、ブロックを解体し、そして反応ウェル内容物を回収96ウェルの深いウェルのマイクロタイタープレート中に濾過し、2部の200 μ Lジオキサンの洗浄した。濾液は多サンプル遠心真空エバポレーターを使用して蒸発乾固した。生成物はLC/MSにより純度および正確な同一性について分析した。

【0472】

上記手順を使用し、そして(2R)-6-ヨード-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]メチルアミン(実施例10)および適当なエポキシド出発材料から出発して、以下の化合物を調製し、そして特性を決定した：

【0473】

【表57】

表20

実施例番号	構造	RT(分) LC/MS	MS m/z [M+H] ⁺
387		2.52	410
388		2.63	444

【0474】

本発明の態様は、糖尿病、肥満症、過敏症腸症候群および腸管の過剰運動性障害を含む胃腸管障害、消化性潰瘍、食道炎、胃炎および十二指腸炎、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病および直腸炎を含む腸管の潰瘍、および胃腸管潰瘍ならびに咳きおよび喘息のような神経性炎症、および鬱のようなベータ - 3 アドレナリン受容体が媒介する状態を処置するために、本発明の化合物をヒトまたは動物へ投与することである。また本発明の化合物は高トリグリセリド血症、高コレステロール血症および低および高密度リポタンパク質レベル、アテローム効果症疾患および心血管疾患および関連する状態の処置に効果的であると考えられる。さらにまた本発明の化合物は眼圧上昇 (ocular hypertension) および緑内障の処置に、および頻尿症および尿失禁を含む泌尿器障害の処置に、ならびに前立腺疾患の処置に、および局所的抗 - 炎症剤として効果的であると考えられる。

10

【0475】

したがって本発明の化合物は治療薬として価値があると期待される。本発明の一態様には、哺乳動物のベータ - 3 アドレナリン受容体が媒介する状態を処置する方法を含み、この方法は該哺乳動物に標的とする状態を処置するために効果的な式 I の化合物の有効量を含む組成物を投与することを含んでなる。

【0476】

ベータ - 3 アドレナリン受容体アゴニストとしての本発明の化合物の特異性は、標準的および周知の手順を使用して種々のベータアドレナリン受容体サブタイプに対する化合物の特異性を評価し、そして活性と種々の受容体サブタイプの親和性を比較して特異性ならびに活性を見いだすことにより容易に決定することができる。そのような手順は以下の具体的実施例でより詳細に説明する。

20

実施例 389

化合物の生物学的評価

本発明の化合物の用途は、以下の手順により証明することができる。

【0477】

完全長のヒト ベータ - 3 - アドレナリン受容体を安定に発現するチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞 (Granneman et al., Mol. Pharmacol. 44: 264 - 270, 1993) は、以下の手順で使用することができる。細胞系は 90% F12 栄養混合物 (HAM)、10% ウシ胎児血清、100 単位 / ml のペニシリン G ナトリウム、100 mg / ml の硫酸ストレプトマイシンおよび 2 mM L - グルタミン中で、37 °C にて 95% 空気および 5% CO₂ 中で成長させる。トランスフェクトした細胞系を G - 418 (800 μg / ml) を用いて維持する。

30

【0478】

アゴニスト活性を試験するために、細胞を試験化合物に暴露し、そして cAMP 生産についてアッセイする。CHO 細胞 (100 μl) を 96 - ウェルプレート (コスター (Costar)、ケンブリッジ、マサチューセッツ州) に 5 × 10⁴ 細胞 / ウェルでまいて、翌日 70% の集密度にする。37 °C で一晩インキューベーションした後、培地を除去し、そして細胞を 30 分間、37 °C で KRP バッファー (120 mM NaCl、5.1 mM KCl、0.6 mM MgSO₄ · 7H₂O、0.8 mM CaCl₂ · H₂O、12.5 μM リン酸バッファー、20 μM Hepes pH 7.4) + 0.2 μM IBMX (100 μM / ウェル)、+ 1% DMSO、+ / - 試験化合物 (10 μM DMSO ストック) を用いて処理する。試験化合物は 10 μM から 3 nM まで 3 倍の連続希釈でアッセイする。対照アゴニストであるイソプロフェノール (isoproterenol) (1.1 mM のアルコールベート中の 10 mM ストック)、を 1 μM から始まる 3 倍希釈によりアッセイする。試験化合物と 30 分間インキューベーションした後、バッファー / 化合物混合物を除去する。細胞を溶解し、そして cAMP レベルは cAMP SPA スクリーニングアッセイシステム (アマーシャム (Amersham)、アリントンハイツ、イリノイ州) を使用して測定する。次いで cAMP 値をプロットして試験した各化合物の EC₅₀ を決定する。

40

50

【0479】

上記の手順を使用した試験では、本発明の化合物は表21にまとめた活性レベルを持つベータ-3アドレナリンアゴニスト活性を有することが分かった。

【0480】

【表58】

表21
ベータ-3アゴニスト活性

≤1 μMのEC ₅₀ 値を持つ化合物 (実施例番号)	>1 μMのEC ₅₀ 値を持つ化合物 (実施例番号)
36	39
40	41
47	42
48	43
54	45
184-188	363
192	364
193-198	365
205	367
211	
215	
216	
249A	
249B	
250-280	
283-305	
308-311	
314	
317	
319-340	
343	
344	
348	
352	
362	
366	
369	
381-386	

10

20

30

40

【0481】

ベータ-3アドレナリン受容体アゴニストは、2種類の前糖尿病状態、耐糖能異常(Harris, Diabetes Care 12:464-474, 1989)および空腹時耐糖能異常(Weyer et al., Diabetes 48:2197-2203, 1999)の基にあるインスリン耐性を矯正するために有用となり得る。インスリン感受性を回復するためのベータ-3アドレナリン受容体アゴニストの能力は、顕著なイン

50

スリン耐性である糖尿病動物モデルを対象として証明された。ベータ - 3 アドレナリン受容体アゴニストを用いた K K - A y / T a 糖尿病性肥満症のマウスの処置により、インスリンに対する動物の応答に顕著な改善がもたらされた (K a t o e t a l . , D i a b e t e s 5 0 : 1 1 3 - 1 2 2 , 2 0 0 1) 。耐糖能異常のヒト個体のインスリン耐性は、別の種類のインスリン感作物質であるトログリタゾン (t r o g l i t a z o n e) により処置された (S a l t i e l e t a l . , D i a b e t e s 4 5 : 1 6 6 1 - 1 6 6 9 , 1 9 9 6 ; S a l e h e t a l . , D i a b e t e s R e v . 7 : 5 5 - 7 6 , 1 9 9 9) 。そのような実験では、これら個体のインスリン応答における改善が証明された。これらの総合的知見は、2型糖尿病の発症を遅らせるか、または防ぐために前糖尿病状態でベータ - 3 アドレナリン受容体アゴニストを含むインスリン感作物質を用いて処置することを支持する。

10

【0482】

化合物の受容体部位の障害を評価するために知られている上記および他の標準的な研究室の技術に基づき、標準的な毒性試験により、および哺乳動物で確認される上記のベータ - 3 アドレナリン受容体が媒介する状態の処置を決定するための標準的な薬理学的アッセイにより、ならびにこれらの状態を処置するために使用されている既知の薬剤の結果と比較することにより、本発明の化合物の有効な投薬用量をそれぞれ所望する兆候を処置するために直ちに決定することができる。これら状態の1つの処置に投与すべき有効成分の量は、使用する特定の化合物および投薬単位、投薬様式、処置期間、処置する患者の年齢および性別、ならびに処置する状態の性質および程度のような考察に依存して広く変動し得る。

20

【0483】

投与する有効成分の総量は、一般に1日あたり約 0 . 0 1 m g / k g ~ 約 1 0 0 m g / k g 、そして好ましくは約 0 . 1 m g / k g ~ 約 2 0 m g / k g (体重) である。単位用量は約 5 m g ~ 約 1 5 0 0 m g の有効成分を含むことができ、そして1日に1回以上投与することができる。もちろん各患者について特別な初期および継続用量の処方、担当医師により決定される状態の性質および重篤度に従い変動するだろう。

【0484】

本発明の化合物は適当に配合された製薬学的組成物で、それらが必要な患者に投与することにより所望する薬理学的効果を達成するために使用することができる。本発明の目的の患者は、特定のベータ - 3 アドレナリン受容体が媒介する状態または疾患の処置が必要なヒトを含む哺乳動物である。したがって本発明には製薬学的に許容され得る担体および製薬学的に有効量の式 I の化合物またはそれらの製薬学的に許容される塩もしくはエステルを含んでなる製薬学的組成物を含む。製薬学的に許容され得る担体は比較的非毒性で、しかも有効成分の効果的な活性と一致する濃度で患者に対して無害であるので、担体に起因する副作用は有効成分の有益な効果を損なわない。化合物の製薬学的に有効な量は、処置する特定の状態に結果を生じる、または影響を及ぼす量である。式 I の化合物は、即時および限放出用調製物、経口的、非経口的、局所用等を含め任意の効果的な通例の単位剤形を使用して製薬学的に許容される担体と共に投与することができる。

30

【0485】

経口投与には、化合物はカプセル、ピル、錠剤、トローチ、ロゼンジ、メルト、粉末、溶液、懸濁液、座薬または乳液のような固体または液体調製物に製剤することができ、そして製薬学的組成物の製造に当該技術分野で周知な方法に従い調製することができる。固体の単位剤形は、例えば表面活性剤、潤滑剤およびラクトース、シュクロース、リン酸カルシウムおよびコーンスターチのような不活性な充填剤を含む通常の硬質 - または軟質 - 殻ゼラチン型のカプセルであり得ることができる。

40

【0486】

別の態様では、本発明の化合物はラクトース、シュクロースおよびコーンスターチのような通例の錠剤基剤を用いて、アカシア、コーンスターチまたはゼラチンのような結合剤と ; ジャガイモ澱粉、アルギン酸、コーンスターチおよびグアガムのような投与後に錠剤の

50

分解および溶解を助ける崩壊剤と；錠剤造粒の流れを向上させ、そして錠剤ダイおよびパンチの表面に錠剤材料が付着することを防止するための潤滑剤、例えばタルク、ステアリン酸、またはマグネシウム、カルシウムもしくはステアリン酸亜鉛と；色素と；着色剤と；および錠剤の美的品質を強化し、そして患者が錠剤を受け入れやすくするための風味剤と組み合わせて製剤することができる。経口の液体剤形で使用するために適当な賦形剤には、水およびアルコール、例えばエタノール、ベンジルアルコールおよびポリエチレンアルコールのような希釈剤を、さらなる製薬学的に許容される表面活性剤、沈殿防止剤または乳剤を用いて、または用いずに含む。

【0487】

分散性の粉末および粒子は、水性懸濁液の調製に適当である。それらは分散または湿潤剤、沈殿防止剤および1以上の保存剤との混合物中に有効成分を提供する。適当な分散または湿潤剤および沈殿防止剤はすでに上に挙げたものに例示されている。さらなる賦形剤、例えば甘味剤、風味剤および上記の着色剤も存在してよい。

【0488】

本発明の製薬学的組成物は、水中油型の乳液でもよい。油相は液体パラフィンのような植物油または植物油の混合物でもよい。適当な乳化剤は(1)アラビアガムおよびトラガカントガムのような自然に存在するガム、(2)大豆およびレシチンのような自然に存在するホスファチド、(3)脂肪酸および無水ヘキシトールに由来するエステルまたは部分エステル、例えばソルビタンモノオレート、(4)該部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、であることができる。乳液はまた甘味剤および風味剤を含んでもよい。

【0489】

油性懸濁液は、有効成分を例えば落花生油、オリーブ油、ゴマ油またはヤシ油のような植物油中、または液体パラフィンのような鉱物油に懸濁することにより配合することができる。油性懸濁液は例えば蜜蝋、硬質パラフィンまたはセチルアルコールのような増粘剤を含んでもよい。また懸濁液は1以上の保存剤、例えばエチルまたはn-プロピルp-ヒドロキシベンゾエート；1以上の着色剤；1以上の風味剤；およびシュクロースまたはサッカリンのような1以上の甘味剤を含むことができる。

【0490】

シロップおよびエリキシルは、例えばグリセロール、プロピングリコール、ソルビトールまたはシュクロースのような甘味剤を用いて配合することができる。そのような製剤には粘滑剤および保存剤、風味および着色剤を含んでもよい。

【0491】

本発明の化合物は非経口的、すなわち皮下、静脈内、筋肉内または腹腔内に、製薬学的担体を含む生理学的に許容される希釈剤中の化合物の注入可能な用量として投与してもよく、製薬学的に許容されるキャリアーは滅菌された液体、あるいは水；塩水；水性デキストロースおよび関連する糖溶液；エタノール、イソプロパノール、またはヘキサデシルアルコールのようなアルコール；プロピレングリコールまたはポリエチレングリコールのようなグリコール；2,2-ジメチル-1,1-ジオキソラン-4-メタノールのようなグリセロールケタール、ポリ(エチレングリコール)400のようなエーテル；油；脂肪酸；脂肪酸エステルまたはグリセリド；またはアセチル化脂肪酸グリセリドのような液体の混合物でよく、さらにセッケンまたは界面活性剤のような製薬学的に許容される表面活性剤；ペクチン、カーボマー、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはカルボキシメチルセルロースのような沈殿防止剤、または乳化剤もしくは他の製薬学的な補助剤を加えても加えなくてもよい。

【0492】

本発明の非経口製剤に使用することができる油の具体的例は、石油、動物、植物または合成起源の油、例えばピーナツ油、ダイズ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油、オリーブ油、石油および鉱物油である。適当な脂肪酸にはオレイン酸、ステアリン酸およびイソステアリン酸を含む。適当な脂肪酸エステルは例えば、オレイン酸エチルおよびミリスチ

ン酸イソプロピルである。適当なセッケンには脂肪アルカリ金属、アンモニウムおよびトリエタノールアミン塩を含み、そして適当な界面活性剤にはカチオン性界面活性剤、例えばジメチルジアルキルアンモニウムハライド、アルキルピリジニウムハライドおよびアルキルアミンアセテート；アニオン性界面活性剤、例えばアルキル、アリアルおよびオレフィンスルホネート、アルキル、オレフィン、エーテルおよびモノグリセリドスルフェートおよびスルホスクシネート；非イオン性界面活性剤は、例えば脂肪アミンオキシド、脂肪酸アルカノールアミドおよびポリオキシエチレンポリプロピレンコポリマー；および両イオン性表面活性剤、例えばアルキル-ベータ-アミノプロピオネート、および2-アルキルイミダゾリン4級アンモニウム塩、ならびに混合物を含む。

【0493】

本発明の非経口組成物は、典型的には溶液中に約0.5%～約25重量%の有効成分を含む。保存剤およびバッファーも有利に使用することができる。注入部位での刺激を最小、または排除するために、そのような組成物は、約12～約17の親水性-親油性バランス(HLB)を有する非イオン性の表面活性剤を含んでもよい。そのような製剤中の表面活性剤の量は、約5%～約15重量%の範囲である。表面活性剤は上記HLBを有する単一成分であるり得るか、または所望のHLBを有する2以上の成分の混合物であることができる。

10

【0494】

非経口製剤に使用する表面活性剤の具体例は、ポリエチレンソルビタン脂肪酸エステルの種類、例えばソルビタンモノオレートおよびポリエチレンオキシドとプロピレングリコールの縮合により形成されるエチレンオキシドと疎水性基剤との高分子量付加物である。

20

【0495】

製薬学的組成物は滅菌された注入可能な水性懸濁液の状態でもよい。そのような懸濁液は適当な分散剤または湿潤剤および沈殿防止剤、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル-セルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガムおよびアラビアガム；

レシチンのような自然に存在するホスファチド、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、例えばポリオキシエチレンステアレート、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレートのようなエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物、またはエチレンオキシドと脂肪酸および無水ヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレートのような分散剤または湿潤剤を使用して既知の方法に従い配合することができる。

30

【0496】

滅菌された注射可能な調製物は、非毒性の非経口的に許容され得る希釈剤または溶媒中の滅菌された注射可能な溶液または懸濁液でもあり得る。使用できる希釈剤または溶媒は、例えば水、リンゲル溶液および等張性の塩化ナトリウム溶液である。さらに滅菌された固定油は溶媒または沈殿防止媒質として通常使用されている。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含む任意のマイルドな(bland)固定油を使用することができる。さらにオレイン酸のような脂肪酸も注入可能な調製物に使用することができる。

40

【0497】

本発明の組成物は薬剤を直腸投与するための座薬状態で投与してもよい。これらの組成物は薬剤を、常温で固体であるが直腸内温度では液体である適当な非-刺激性の補形剤と混合することにより調製でき、したがって直腸内で融解して薬剤を放出する。そのような材料はたとえばヤシ油およびポリエチレングリコールである。

【0498】

本発明の方法に使用する別の製剤は、経皮送達デバイス(パッチ)を使用する。そのような経皮パッチを使用して本発明の化合物の連続的または断続注入を制御された量で提供することができる。医薬品を送達するための経皮パッチの構造および使用は当該技術分野では周知である(例えば引用により本明細書に編入する米国特許第5,023,252号明細書を参

50

照にされたい)。そのようなパッチは連続性、拍動性、または医薬品送達の需要に応じて構成することができる。

【0499】

製薬学的組成物は医療用送達デバイスを介して患者に導入することが望ましいか、または必要となるかもしれない。医薬品を送達するための医療用送達デバイスの構造および使用は当該技術分野では周知である。例えば薬剤を脳に直接投与するための直接的技法には通常、血液脳関門をバイパスするために患者の血管系に薬剤送達カテーテルを配置することを含む。身体の特別な解剖学的領域に薬剤を輸送するために使用する1つのそのような移植可能な送達系は、米国特許第5,011,472号明細書に記載されている。

【0500】

本発明の組成物は、一般に担体または希釈剤と呼ばれる別の通例の製薬学的に許容される製剤材料を必要に応じて、または所望により含んでもよい。本発明の任意の組成物は、アスコルビン酸のような酸化防止剤または他の適当な保存剤の添加により保存することができる。そのような組成物を適当な剤形に調製するための通例の手順を利用することができる。

10

実施例390

カプセル処方

式Iの化合物	40mg
澱粉	109mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg

20

から調製される。

【0501】

成分をブレンドし、適当なメッシュの篩にかけ、そして硬質ゼラチンカプセルに充填する。

実施例391

錠剤は

式Iの化合物	25mg
セルロース、微晶質	200mg
コロイド状二酸化珪素	10mg
ステアリン酸	5.0mg

30

から調製される。

【0502】

材料を混合し、そして錠剤に圧縮する。

【0503】

本発明の化合物は単一の薬剤として、または1以上の他の薬剤との組み合わせ物として投与することができ、ここで組み合わせ物は許容できない悪い効果を生じない。例えば本発明の化合物は既知の抗肥満剤または他の適応剤(indication agent)等と、ならびにそれらの混合物および組み合わせと組み合わせてもよい。

【0504】

式Iの化合物は組成物中で遊離塩基の状態、研究および診断に、あるいは分析用の参照標準等に利用することもできる。したがって本発明は、不活性担体および式Iの化合物またはそれらの塩もしくはエステルの有効量を含んでなる組成物を含む。不活性担体は運ばれる化合物と相互作用せず、しかも運ばれる化合物に対して支持、輸送、嵩、追跡材料等の手段となる任意の材料である。化合物の有効量は、行う特定の手順に結果をもたらす、または影響を及ぼす量である。

40

【0505】

当業者には本明細書に説明する本発明の精神または範囲から逸脱することなく、変更および修飾を行うことができることが明白である。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
31 October 2002 (31.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/085891 A1

- (51) International Patent Classification: C07D 401/14, 401/12, 311/58, A61P 5/48, 3/04
- (21) International Application Number: PCT/US02/12940
- (22) International Filing Date: 22 April 2002 (22.04.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/285,719 23 April 2001 (23.04.2001) US
60/324,518 26 September 2001 (26.09.2001) US
- (71) Applicant: BAYER CORPORATION [US/US]; 100 Bayer Road, Pittsburgh, PA 15205 (US)
- (72) Inventors: O'CONNOR, Stephen, J.; 977 Little Meadow Road, Guilford, CT 06437 (US). LADOUCEUR, Gaetan, H.; 31 Stone Ridge Lane, Branford, CT 06405 (US). BULLOCK, William, H.; 60 Herrmann Lane, Haston, CT 06612 (US). CAMPBELL, Ann-Marie; 69 Lynn Drive, Monroe, CT 06468 (US). DAL, Miao; 83-72 Daniels Street, Briarwood, NY 11435 (US). DALLY, Robert; 9656 Loganberry Lane, Indianapolis, IN 46256 (US). DUMAS, Jacques; 98 Harmview Road, Bethany, CT 06524 (US). HATOUM-MOKDAD, Holia, N.; 43 Joseph Lane, Hamden, CT 06514 (US). KHIRE, Uday; 101 Tanglewood Drive, Hamden, CT 06518 (US). LEE, Wendy; 282 Evergreen Avenue, Hamden, CT 06518 (US). LIU, Qingjie; 70 Lookout Hill Road, Milford, CT 06460 (US). LOWE, Derek, B.; 31 Bittersweet Lane, Hamden, CT 06518 (US). MAGNUSON, Steven, R.; 12 Killen Road, Wallingford, CT 06492 (US). QI, Ning; 109 Kaye Vns Dr. 11, Hamden, CT 06514 (US). SHELEKHIN, Tatiana, E.; 4 High Valley Road, Ridgefield, CT 06877 (US). SHEN, Quanrong; 10565 Harlowe Drive, Fishers, IN 46038 (US). SMITH, Roger, A.; 65 Winterhill Road, Madison, CT 06443 (US). WANG, Ming; 32 Milford Hunt Lane, Milford, CT 06460 (US).
- (74) Agents: GREENMAN, Jeffrey, M. et al.; Bayer Corporation, 400 Morgan Lane, West Haven, CT 06516 (US).
- (81) Designated States (national): AI, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BI, CI, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, MI, MR, NE, SN, TD, TG).
- Declarations under Rule 4.17:
— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for all designations
— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations
- Published:
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/085891 A1

(54) Title: 2,6-SUBSTITUTED CHROMAN DERIVATIVES USEFUL AS BETA-3 ADRENORECEPTOR AGONISTS

(57) Abstract: This invention relates to novel 2,6-substituted chroman derivatives which are useful in the treatment of beta-3 adrenoceptor-mediated conditions.

WO 02/085891

PCT/US02/12940

**2,6-SUBSTITUTED CHROMAN DERIVATIVES USEFUL
AS BETA-3 ADRENORECEPTOR AGONISTS**

5 This application claims benefit of U.S. Provisional Application Serial No.
60/285,719, filed April 23, 2001, and U.S. Provisional Application Serial No. 60/324,518,
filed on September 26, 2001, the contents of which are incorporated herein by reference
in their entirety.

FIELD OF THE INVENTION

10 This invention relates to novel chroman compounds, pharmaceutical
compositions containing such compounds, and methods of treating beta-3
adrenoreceptor-mediated conditions with such compositions.

BACKGROUND OF THE INVENTION

15 Adrenoreceptors, or adrenergic receptors, are sites on effector organs that are
innervated by postganglionic adrenergic fibers of the sympathetic nervous system, and
are classified as either alpha-adrenergic or beta-adrenergic receptors. Alpha-adrenergic
receptors respond to norepinephrine and to such blocking agents as phenoxybenzamine
and phentolamine, whereas beta-adrenergic receptors respond to epinephrine and to
20 such blocking agents as propranolol.

Beta-adrenergic receptors are sub-classified as beta-1, beta-2, and beta-3
adrenoreceptors. Generally, beta-1 stimulation causes cardiac stimulation, whereas beta-
2 stimulation causes bronchodilation and vasodilation.

25 Beta-3 receptors are found on the cell surface of both white and brown
adipocytes where their stimulation promotes both lipolysis and energy expenditure.
Agonists of beta-3 adrenoreceptors are known to be useful in the treatment of
hyperglycemia (diabetes) and obesity in mammals, as well as in the treatment of
gastrointestinal disorders and neurogenetic inflammation (U.S. Patent No. 5,561,142).
30 Additionally, they are known to lower triglyceride and cholesterol levels and to raise high-
density lipoprotein levels in mammals (U.S. Patent No. 5,451,677). Accordingly, they
are useful in the treatment of conditions such as hypertriglyceridemia,
hypercholesterolemia, and in lowering high-density lipoprotein levels. They also may be
useful in treating patients with Syndrome X, impaired fasting glucose, and/or impaired
glucose tolerance, as well as in the treatment of atherosclerotic and cardiovascular
35 diseases and related conditions.

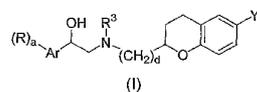
WO 02/085891

PCT/US02/12940

Additionally, it is also believed that the compounds of this invention are effective in the treatment of ocular hypertension and glaucoma, and in the treatment of urinary disorders including pollakiuria and incontinence, as well as in the treatment of prostate disease and as topical anti-inflammatory agents.

5 It has now been found that certain novel chroman derivatives are effective as beta-3 agonists and are useful in the treatment of beta-3 adrenoreceptor-mediated conditions.

DESCRIPTION OF THE INVENTION



wherein,

R is independently

- 15
- hydroxy,
 - oxo,
 - halo,
 - cyano,
 - nitro,
 - C₁-C₁₀ alkyl,
 - 20 • C₁-C₁₀ haloalkyl,
 - CF₃,
 - NR¹R¹,
 - SR¹,
 - OR¹,
 - 25 • SO₂R²,
 - OCOR²,
 - NR¹COR²,
 - COR²,
 - NR¹SO₂R²,
 - 30 • phenyl, or
 - a 5- or 6-membered heterocycle with from 1 to 4 heteroatoms selected from O, S, and N;
- each cyclic moiety being optionally substituted with

WO 02/085891

PCT/US02/12940

- 5
- hydroxy,
 - R¹,
 - halo,
 - cyano,
 - NR¹R¹,
 - SR¹,
 - CF₃,
 - OR¹,
 - C₃-C₈ cycloalkyl,
 - 10 • NR¹COR²,
 - COR²,
 - SO₂R²,
 - OCOR²,
 - NR¹SO₂R²,
 - 15 • C₁-C₁₀ alkyl, or
 - C₁-C₁₀ alkoxy;
- R¹ is
- 20
- hydrogen,
 - (CH₂)_d-O-(CH₂)_dR⁵ where each d is selected independently, or
 - C₁-C₁₀ alkyl optionally substituted with 1 to 4 substituents each independently selected from
 - 25 • hydroxy,
 - halo,
 - CO₂C₁-C₄-alkyl,
 - CO₂H,
 - C₁-C₁₀ alkoxy,
 - S(O)₀-C₁-C₁₀ alkyl,
 - S(O)₀-phenyl optionally substituted with halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy,
 - 30 SO₂-C₁-C₄alkyl, or CO₂-C₁-C₄alkyl; or
 - phenyl optionally substituted with CO₂C₁-C₄-alkyl, CO₂H, halo, or C₁-C₁₀ alkyl;
 - or
 - C₃-C₈ cycloalkyl, phenyl, or naphthyl, each optionally substituted with 1 to 4
 - 35 substituents each independently selected from halo, nitro, oxo,

WO 02/085891

PCT/US02/12940

C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, C_{1-10} alkylthio, CO_2C_{1-4} -alkyl, and CO_2H ,

and

when two R^1 groups are attached to N as NR^1R^1 , these R^1 groups may form together with the nitrogen to which they are attached, a heterocyclic ring containing 4 to 7 C atoms, 1 to 2 N atoms, and 0 to 1 O or S atoms;

5

R^2 is

- R^1 ,
- OR^1 ,
- NR^1R^1 ,
- $NHS(O)_0$ phenyl optionally substituted with C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, halo or nitro;
- $NHS(O)_0$ naphthyl,
- $NHS(O)_0C_{1-10}$ alkyl optionally substituted with fluoro up to the perfluoro level,
- or
- a 5- or 6-membered heterocycle with one or more heteroatoms selected from O, S, and N, said heterocyclic moiety being optionally substituted with R^1 ;

10

15

20

R^3 is hydrogen, C_{1-10} alkyl, or COR^2 ;

R^4 is hydrogen, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkyl-phenyl, or C_{1-10} alkyl-pyridyl;

R^5 is hydrogen or $COOH$;

R^6 is

- hydrogen,
- C_{1-10} alkyl optionally substituted with 1 to 4 substituents each independently selected from halo, phenyl, or phenyl- COR^2 , or
- C_{1-10} alkyl- $S(O)_0C_{1-10}$ alkyl optionally substituted with COR^2 or C_3-C_8 cycloalkyl;

25

30

Ar is

- phenyl optionally fused to a 5- or 6-membered heterocycle containing one or more heteroatoms each independently selected from O, S, and N, said bicyclic moiety being optionally fused to a phenyl, or
- a 5- or 6-membered heterocycle containing one or more heteroatoms each independently selected from N, S, and O, optionally fused to phenyl;

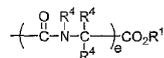
35

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Y is

- halo,
- NO₂,
- R⁶,
- 5 • SR¹,
- S(O)_e-phenyl-CO₂R¹,
-



10 where, when the two R⁴ groups attached to the same C are both alkyl, they optionally may be joined so that, when taken together with the C to which they are attached, they form a spiro ring of 3, 5, or 6 C atoms, or where the R⁴ attached to N and one R⁴ attached to the adjacent C are both alkyl, they optionally may be joined so that, taken together with the

15 atoms to which they are attached, they form a 5- or 6-membered heterocyclic ring;

with the proviso that when e is 1, at least one R⁴ group must be C₁-C₁₀ alkyl-phenyl or C₁-C₁₀ alkyl-pyridyl, or two R⁴ groups must form one of said spiro or heterocyclic ring moieties,

- 20 • phenyl optionally fused to one or two phenyl rings, or to a 5- or 6-membered heterocycle containing one or more heteroatoms each independently selected from N, S, and O, or
- a 5- or 6- membered heterocycle containing one or more heteroatoms each independently selected from N, S and O, optionally fused to a phenyl ring,
- 25 each cyclic moiety being optionally substituted with one or more substituents independently selected from

- COR²,
- CONR¹S(O)₂R³,
- COCH₂SO₂-thiazolyl optionally substituted with alkyl or amino,
- 30 • halo,
- NO₂,
- OR¹,
- R¹,

WO 02/085891

PCT/US02/12940

- 5
- SR¹,
 - O-C₁-C₈-alkyl substituted by C₃-C₆-cycloalkyl,
 - O-phenyl optionally substituted by SO₂CH₃,
 - SO₂NH₂,
 - SO₂NR¹R⁷,
 - NR¹R¹,
 - NR¹COC₁₋₈alkyl,

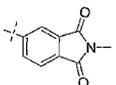


- 15
- C₁-C₁₀COR²,
 - phenyl optionally substituted with halo, C₁-C₄ alkyl, or C₁-C₄ alkoxy,
 - tetrazolo;

R⁷ is

- 20
- phenyl or heteroaryl containing 3-6 C and 1-3 O, N, or S atoms, each optionally substituted by C₁-C₄ alkyl, CN, NO₂, CO-C₁-C₄alkyl, C₁-C₄ alkoxy, or C₁-C₄ haloalkyl,

- CO-R⁸,



WO 02/085891

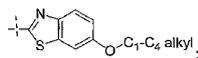
PCT/US02/12940

R⁸ is

- C₁-C₈ alkyl optionally substituted with C₁-C₄ alkoxy, N(CH₃)₂, or one or two CF₃,
- C₃-C₆-cycloalkyl,
- phenyl optionally substituted with C₁-C₄ alkoxy, halo, or C₁-C₄ alkyl,
- NH-phenyl optionally substituted with C₁-C₄ alkyl, halo, C₁-C₄ alkoxy, or C₁-C₄ haloalkoxy,
- NH-cyclohexyl;

R⁹ is

- C₃-C₆ cycloalkyl,
- thienyl optionally substituted with C₁-C₄ alkyl or isoxazolyl,
- pyridyl optionally substituted with -SO₂-C₁-C₄alkyl,
- pyrazolyl optionally substituted with halo or C₁-C₄ alkyl,
- isoxazolyl optionally substituted with C₁-C₄ alkyl, or
-



- a is 0, 1, 2, 3, 4, or 5;
- b is 0, 1, or 2;
- d is 1, 2, or 3;
- e is 1 or 2;

25 and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof.

The terms identified above have the following meaning throughout:

- C₁-C₁₀ alkyl means straight or branched chain alkyl groups having from one to about ten carbon atoms, which may be saturated, unsaturated, or partially saturated.
- Such groups include methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, as well as vinyl, allyl, propynyl, butenyl, butadienyl, isopropenyl, methyleneyl,

WO 02/085891

PCT/US02/12940

ethylenyl, propenyl, ethynyl, and the like.

C₁-C₁₀ haloalkyl means straight or branched chain alkyl groups having from about one to about ten carbon atoms where any C-C bond may be saturated or unsaturated, the alkyl groups being substituted at any available carbon atom with one or more halogen atoms, and includes such groups as trifluoromethyl, trichloromethyl, pentafluoroethyl, fluoromethyl, 6-chlorohexyl, and the like.

The term C₁-C₁₀ alkoxy means straight or branched chain alkoxy groups having from one to about ten carbon atoms where any C-C bond may be saturated or unsaturated, and includes such groups as methoxy, ethoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy, isobutoxy, *sec*-butoxy, *tert*-butoxy, and the like.

The term C₁-C₁₀ alkylthio means straight or branched chain alkylthio groups having from one to about ten carbon atoms where any C-C bond may be saturated or unsaturated, and includes such groups as methylthio, ethylthio, *n*-propylthio, isopropylthio, *n*-butylthio, isobutylthio, *sec*-butylthio, *tert*-butylthio, and the like.

C₃-C₈ cycloalkyl means saturated mono cyclic alkyl groups of from 3 to about 8 carbon atoms, and includes such groups as cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and the like.

Halo includes fluoro, chloro, bromo, and iodo, unless specifically stated otherwise.

R, R², Ar, and Y each include any 5- or 6-membered saturated or unsaturated heterocyclic group having any combination of one or more N, S, or O atoms with the point of attachment being at any available position on the heterocyclic ring. Where there is more than one heteroatom in a single cyclic group, each heteroatom shall be chosen independently of any other heteroatom, in each occurrence, with the proviso that any single heterocyclic ring may not contain more than two oxygen or sulfur atoms. These moieties include such 5-membered heterocyclic groups as furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, tetrahydrofuryl, dihydrofuryl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, dihydrothienyl, tetrahydrothienyl, dioxolyl, dithiolanyl, oxazolanyl, oxazolidinyl, isoxazolanyl, isoxazolidinyl, thiazolanyl, thiazolidinyl, isothiazolanyl, isothiazolidinyl, imidazolanyl, imidazolidinyl, pyrazolanyl, pyrazolidinyl, triazolyl, triazolanyl, triazolidinyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, furazanyl, tetrazolyl, and the like. It also includes such 6-membered heterocyclic rings such as pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyranyl, dihydropyranyl, thiopyranyl, triazinyl, dioxanyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrazinyl, morpholinyl, and the like.

Ar and Y also each include phenyl fused to any 5- or 6-membered heterocyclic

WO 02/085891

PCT/US02/12940

ring described above to form a bicyclic moiety, which may be saturated or unsaturated and may have any combination of one or more N, S, or O atoms with the point of attachment being any at available position on the phenyl ring. These include such phenyl fused 5-membered heterocyclic groups as benzofuryl, dihydrobenzofuryl, benzothienyl, dihydrobenzothienyl, indolyl, indazolyl, indolyl, indazolyl, benzoxazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, benzimidazolyl, benzisoxazolyl, benzisoxazolyl, benzothiadiazolyl, benzisothiazolyl, benzisothiazolyl, benzotriazolyl, benzoxadiazolyl, benzoxadiazolyl, benzothiadiazolyl, benzopyrazolyl, and the like. It also includes such phenyl fused 6-membered heterocyclic groups as quinolyl, isoquinolyl, quinazolyl, quinoxalyl, cinnolyl, chromenyl, phthalazyl, dihydrobenzopyranyl, benzothiopyranyl, dihydrobenzothiopyranyl, benzoxazyl, benzodioxanyl, benzodioxanyl, and the like.

Ar also includes phenyl fused to any 5- or 6-membered heterocyclic ring to form a bicyclic moiety as described above, which is further fused on the heterocyclic ring to a second phenyl ring, forming a tricyclic system, with the point of attachment to the core structure of the compound of Formula I being at any available position of the first phenyl ring. These include such groups as carbazolyl, carbazolyl, acridinyl, xanthenyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phenanthridinyl, dibenzofuryl, dibenzopyranyl, dibenzodioxanyl, phenazinyl, thianthrenyl, and the like.

Ar also includes any 5- or 6-membered saturated or unsaturated heterocyclic ring having any combination of one or more N, S, or O atoms as described above, which is further fused to a phenyl ring, with the point of attachment to the core molecule of Formula I being at any available position on the heterocyclic ring. These include such phenyl-fused with 5-membered hetero-bicyclic moieties as benzofuryl, dihydrobenzofuryl, benzothienyl, dihydrobenzothienyl, indolyl, indazolyl, indolizyl, indolyl, indazolyl, benzoxazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, benzimidazolyl, benzisoxazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, benzisothiazolyl, benzopyrazolyl and the like. It also includes such phenyl-fused with 6-membered hetero-bicyclic groups as quinolyl, isoquinolyl, quinazolyl, quinoxalyl, cinnolyl, chromenyl, phthalazyl, dihydrobenzopyranyl, benzothiopyranyl, dihydrobenzothiopyranyl, benzoxazyl, benzodioxanyl, benzodioxanyl, and the like.

C₁-C₁₀-alkyl-phenyl means saturated straight or branched chain alkyl groups having from one to about ten carbon atoms where the phenyl moiety is attached at any available position on the alkyl group. Examples of these moieties include benzyl, 2-phenylethyl, 3-phenylpropyl, 2-phenylpropyl, 1-methyl-2-phenylethyl, 5-phenylpentyl, 4-

WO 02/085891

PCT/US02/12940

phenylhexyl, and the like.

C₁-C₁₀-alkyl-pyridyl means straight or branched chain saturated alkyl groups having from one to about ten carbon atoms where the pyridyl moiety is attached at any available position on the alkyl group. The pyridyl group may be attached to the alkyl group from any available position on the pyridine ring. Examples of these include pyridyl, 2-(2-pyridyl)ethyl, 3-(4-pyridyl)-propyl, 2-(3-pyridyl)-propyl, 1-methyl-2-(3-pyridyl)-ethyl, 5-(3-pyridyl)-pentyl, 4-(4-pyridyl)-hexyl, and the like.

S(O)_n-phenyl-CO₂R¹ means a phenylthio, a phenylsulfinyl, or a phenylsulfonyl group, where the CO₂R¹ moiety is attached at any available position on the phenyl ring.

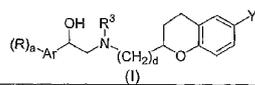
When any moiety is described as being substituted, it can have one or more of the indicated substituents that can be located at any available position on the moiety. When there are two or more substituents on any moiety, each term shall be defined independently of any other in each occurrence. For example, NR¹R¹ may represent NH₂, NHCH₃, N(CH₃)CH₂CH₂CH₃, and the like.

Examples of the compound of Formula I, which are illustrative of the present invention but not limiting in any way, are listed in Table 1.

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Table 1
Illustrative Examples of the Invention



5

Entry No.	R	a	Ar	R ³	d	Y
1		1		H	1	
2		1		H	2	
3		1		H	3	
4	6-NH ₂	1		H	1	H
5	6-NH ₂	1		H	1	Br
6	6-NH ₂	1		H	1	-NO ₂
7	6-NH ₂	1		H	1	-i-Bu
8	6-NH ₂	1		H	1	-Ph
9	6-NH ₂	1		H	1	-S-CH ₂ -CO ₂ Et
10	6-NH ₂	1		H	2	-S-CH ₂ -CO ₂ H
11	6-NH ₂	1		H	1	SCH ₃ -CH-CO ₂ Et

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Entry No.	R	a	Ar	R ³	d	Y
12	6-NH ₂	1		H	2	$\begin{matrix} \text{SCH}_3 \\ \\ \text{CH-CO}_2\text{H} \end{matrix}$
13	6-NH ₂	1		H	1	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{H}$
14	6-NH ₂	1		H	2	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{H}$
15	6-NH ₂	1		H	3	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{H}$
16	-	0	Ph	H	1	$-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{H}$
17	-	0	Ph	H	1	$-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{H}$
18	-	0		H	1	$\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{H} \end{matrix} \text{CO}_2\text{H}$
19	-	0		H	2	$\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{H} \end{matrix} \text{CO}_2\text{H}$
20	6-NH ₂	1		H	1	$\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{H} \end{matrix} \text{CO}_2\text{H}$
21	-	0		H	1	$\begin{matrix} \text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{H} \end{matrix}$
22	-	0		H	1	$\begin{matrix} \text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{H} \end{matrix}$
23	-	0		H	2	$\begin{matrix} \text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{H} \end{matrix}$

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Entry No.	R	a	Ar	R ³	d	Y
24	-	0		H	1	
25	-	0		H	1	
26	-	0	Ph	H	1	
27	-	0		H	3	
28	-	0		H	1	
29	-	0		H	1	
30	-	0		H	1	
31	-	0		H	1	
32	-	0		H	1	
33	-	0		H	1	
34	-	0		H	1	
35	-	0		H	1	
36	-	0		H	1	

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Entry No.	R	a	Ar	R ³	d	Y
37	-	0		H	1	
38	-	0		H	1	
39	-	0		H	1	
40	-	0		H	1	
41	-	0		H	1	
42	-	0		H	1	
43	-	0		H	1	
44	-	0		H	1	
45	-	0		H	1	
46	-	0		H	1	
47	-	0		H	1	

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Entry No.	R	a	Ar	R ³	d	Y
48	-	0	Ph	H	1	
49	-	0	Ph	H	2	
50	-	0	Ph	H	3	
51	6-NH ₂	1		H	1	
52	6-NH ₂	1		H	2	
53	6-NH ₂	1		H	3	
54	-	0		H	1	
55	-	0		H	1	
56	-	0		H	1	
57	-	0		H	1	
58	-	0		H	1	
59	-	0		H	1	
60	-	0		H	1	
61	-	0		H	1	

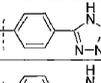
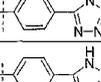
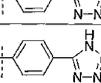
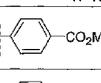
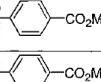
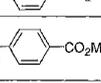
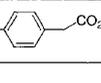
WO 02/085891

PCT/US02/12940

Entry No.	R	a	Ar	R ³	d	Y
62	-	0		H	1	
63	-	0		H	1	
64	-	0		H	1	
65	-	0		H	1	
66	-	0		H	1	
67	-	0		H	1	
68	-	0		H	1	
69	-	0		H	1	
70	-	0		H	1	
71	-	0		H	1	
72	-	0		H	1	
73	-	0		H	1	
74	-	0		H	1	

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Entry No.	R	a	Ar	R ³	d	Y
75	-	0		H	1	
76	-	0		H	1	
77	-	0		H	1	
78	-	0		H	1	
79	-	0		H	1	
80	-	0		H	2	
81	-	0		H	3	
82	-	0		- CO ₂ - - Bu	1	
83	-	0		H	1	
84	6-NH ₂	1		H	1	
85	-	0	Ph	h	1	
86	-	0		- CO ₂ - - Bu	1	
87	-	0		H	1	

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Entry No.	R	a	Ar	R ³	d	Y
88	-	0		H	1	
89	-	0		H	1	
90	-	0		H	1	
91	-	0		H	1	
92	-	0		H	1	
93	-	0		H	1	
94	-	0		H	1	
95	-	0		H	1	
96	-	0		H	1	
97	-	0		H	1	
98	-	0		H	1	
99	-	0		H	1	
100	-	0		H	1	

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Entry No.	R	a	Ar	R ³	d	Y
101	-	0		H	1	
102	-	0		H	1	
103	-	0		H	1	
104	-	0		H	1	
105	-	0		H	1	
106	-	0		H	1	
107	4-OH	1	Ph	H	1	
108	6-OH	1		H	1	
109	4-CN	1	Ph	H	1	
110	2-Me	1	Ph	H	1	
111	3-Et	1	Ph	H	1	
112	3-CF ₃	1	Ph	H	1	
113	3-NH ₂	1	Ph	H	1	
114	3-NH-Me	1	Ph	H	1	
115	3-N(Et) ₂	1	Ph	H	1	
116	4-OMe	1	Ph	H	1	
117	2,3,5,6-tetra-Cl	4	Ph	H	1	

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Entry No.	R	a	Ar	R ³	d	Y
118	4-OEt	1	Ph	H	1	
119	4-O-cyc-Pr	1	Ph	H	1	
120	2,3,4,5,6- penta-F	5	Ph	H	1	
121	2,4-di-Cl	2	Ph	H	1	
122	2,4-di-Me	2	Ph	H	1	
123	2,4-di-Cl	2	Ph	CO ₂ -t-Bu	1	
124	2,4,5-tri-Cl	3	Ph	H	1	
125	3-CONH-t-Bu	1	Ph	H	1	
126	2,4-di-Me-6-Cl	3	Ph	H	1	
127	4-	1	Ph	H	1	
128	3-NO ₂	1	Ph	H	1	
129	2-Cl	1	Ph	H	1	
130	4-SMe	1	Ph	H	1	
131	3-SO ₂ Me	1	Ph	H	1	
132	4-O-C(=O)Me	1	Ph	H	1	
133	4-C(=O)Me	1	Ph	H	1	
134	3-CO ₂ H	1	Ph	H	1	
135	3-NH-SO ₂ Me	1	Ph	H	1	

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Entry No.	R	a	Ar	R ³	d	Y
136	4-NH-C(=O)Me	1	Ph	H	1	
137	-	0		H	1	
138	-	0		H	1	
139	-	0		H	1	
140	2-Me	1		H	1	
141	-	0		H	1	
142	-	0		H	1	
143	-	0		H	1	
144	-	0		H	1	
145	-	0		H	1	
146	-	0	Ph	CO ₂ - t-Bu	1	
147	6-NH ₂	1		CO ₂ - Me	1	
148	-	0	Ph	CO NH ₂	1	
149	-	0	Ph	Me	1	
150	6-NH ₂	1		Et	1	

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Entry No.	R	a	Ar	R ³	d	Y
151	-	0		CO Me	1	
152	6-NH ₂	1		H	1	
153	-	0		H	1	
154	-	0		H	1	
155	-	0		H	1	
156	-	0		H	1	
157	-	0		H	1	
158	-	0		H	1	
159	-	0		H	1	
160	-	0		H	1	
161	-	0		H	1	
162	-	0		H	2	
163	-	0		H	2	

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Entry No.	R	a	Ar	R ³	d	Y
164	-	0		H	1	
165	-	0		H	1	
166	-	0		H	2	
167	-	0		H	1	
168	-	0		H	1	
169	-	0		H	1	
170	-	0		H	1	
171	-	0		H	1	
172	-	0		H	1	
173	-	0		H	1	
174	-	0		H	1	
175	-	0		H	2	

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Entry No.	R	a	Ar	R ³	d	Y
176	2-oxo-3-CH ₃ -	2		H	1	
177	-	0		H	1	
178	3,5-Cl ₂ -	2		H	1	
179	4-Ph	1	Ph	H	1	
180		1	Ph	H	1	
181		1	Ph	H	1	
182		1	Ph	H	1	
183	4-Br	1	Ph	H	1	
184	3-I	1	Ph	H	1	
185	3-CF ₃ CF ₂ -	1	Ph	H	1	
186	4-CH ₂ =CHCH ₂ -	1	Ph	H	1	
187	4- <i>t</i> -Bu-	1	Ph	H	1	
188	4- <i>n</i> -hexyl-	1	Ph	H	1	
189	4- <i>n</i> -docecyl-	1	Ph	H	1	
190	2-CF ₃ (CH ₂) ₃ -	1	Ph	H	1	
191		1	Ph	H	1	

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Entry No.	R	a	Ar	R ³	d	Y
192		1	Ph	H	1	
193		1	Ph	H	1	
194		1	Ph	H	1	
195		1	Ph	H	1	
196		1	Ph	H	1	
197	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})-$	1	Ph	H	1	
198	3-Ph-NH-	1	Ph	H	1	
199		1	Ph	H	1	
200		1	Ph	H	1	
201	-	0		H	1	
202	-	0		H	1	
203	-	0		H	1	
204	-	0		H	1	
205	-	0		H	1	
206	-	0		H	1	
207	2-Me	1		H	1	

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Entry No.	R	a	Ar	R ³	d	Y
208	-	0		H	1	
209	-	0		H	1	
210	2-Me	1		H	1	
211	2-Me-	1		H	1	
212	2-Me-	1		H	1	
213	2-Me	1		H	1	
214	-	0		H	1	
215	-	0		H	1	
216	-	0		H	1	
217	-	0		H	1	
218	-	0		H	1	
219	5-Me	1		H	1	
220	-	0		H	1	
221	-	0		H	1	
222	-	0		H	1	
223	5-Me-	1		H	1	

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Entry No.	R	a	Ar	R ³	d	Y
224	5-Me-	1		H	1	
225	-	0		H	1	
226	-	0		H	1	
227	-	0		H	1	
228	-	0		H	1	
229	-	0		H	1	
230	-	0		H	1	
231	5-Me-	1		H	1	
232	-	0		H	1	
233	-	0		H	1	
234	-	0		H	1	
235	-	0		H	1	
236	-	0		H	1	
237	-	0		H	1	

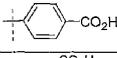
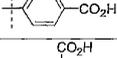
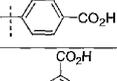
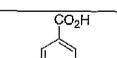
WO 02/085891

PCT/US02/12940

Entry No.	R	a	Ar	R ³	d	Y
238	-	0		H	1	
239	-	0		H	1	
240	H	0		H	1	
241	3-Me	1		H	1	
242	-	0		H	1	
243	-	0		H	1	
244	-	0		H	1	
245	3-Me	1		H	1	
246	-	0		H	1	
247	3-Me	1		H	1	
248	3-Me	1		H	1	
249	6-NH ₂	1		H	1	
250	6-NH ₂	1		H	1	
251	6-NH ₂	1		H	2	

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Entry No.	R	a	Ar	R ³	d	Y
252	2-NH ₂	1		H	1	
253	2-NH ₂	1		H	1	
254	2-NH ₂	1		H	1	
255	2-NH ₂	1		H	1	
256	2-NH ₂	1		H	2	
257	2-NH ₂	1		H	2	
258	4-NH ₂	1		H	1	
259	4-NH ₂	1		H	1	
260	4-NH ₂	1		H	1	
261	4-NH ₂	1		H	2	
262	4-NH ₂	1		H	2	
263	4-NH ₂	1		H	2	

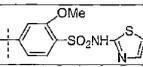
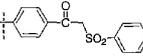
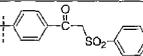
WO 02/085891

PCT/US02/12940

Entry No.	R	a	Ar	R ³	d	Y
264	-	0		H	1	
265	-	0		H	1	
266	-	0		H	1	
267	-	0		H	1	
268	-	0		H	1	
269	-	0		H	1	
270	-	0		H	1	
271	-	0		H	1	
272	-	0		H	1	
273	-	0		H	1	
274	-	0		H	2	
275	-	0		H	2	
276	-	0		H	2	
277	-	0		H	1	

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Entry No.	R	a	Ar	R ³	d	Y
278	-	0		H	2	
279	-	0		H	1	
280	-	0		H	2	

WO 02/085891

PCT/US02/12940

The present invention includes compounds of Formula I wherein Y is halo; R⁶; SR¹; S(O)_n-phenyl-CO₂R¹; or phenyl optionally fused to one or two phenyl rings or to a 5- or 6-membered heterocycle containing one or more heteroatom each independently selected from N, S, and O; or a 5- or 6-membered heterocycle containing one or more heteroatom each independently selected from N, S, and O, optionally fused to a phenyl ring; each cyclic moiety being optionally substituted with one or more substituents independently selected from COR², halo, NO₂, OR¹, R¹, SR¹, SO₂NR¹R⁷, NR¹R¹, C₁-C₁₀COR², phenyl, or tetrazolo.

Another set of compounds of Formula I includes those compounds wherein Y is phenyl optionally fused to one or two phenyl rings or to a 5- or 6-membered heterocycle containing one or more heteroatom independently selected from N, S, and O; or a 5- or 6-membered heterocycle containing one or more heteroatom each independently selected from N, S, and O, optionally fused to a phenyl ring; each cyclic moiety being optionally substituted with one or more substituents independently selected from COR², halo, NO₂, OR¹, R¹, SR¹, SO₂NR¹R⁷, NR¹R¹, C₁-C₁₀COR², phenyl, or tetrazolo; and d is 1 or 2.

Another set of compounds of Formula I includes those compounds wherein Y is phenyl optionally fused to one or two phenyl rings or to a 5- or 6-membered heterocycle containing one or more heteroatom each independently selected from N, S, and O; or a 5- or 6-membered heterocycle containing one or more heteroatom each independently selected from N, S, and O, optionally fused to a phenyl ring; each cyclic moiety being optionally substituted with one or more substituents independently selected from COR², halo, NO₂, OR¹, R¹, SR¹, SO₂NR¹R⁷, NR¹R¹, C₁-C₁₀COR², phenyl, or tetrazolo; d is 1 or 2; and Ar is phenyl optionally fused to a 5- or 6-membered heterocycle containing one or more heteroatoms each independently selected from O, S, and N; or a 5- or 6-membered heterocycle containing one or more heteroatoms each independently selected from N, S, and O, optionally fused to phenyl.

Another set of compounds of Formula I includes those compounds wherein Y is phenyl optionally fused to one or two phenyl rings or to a 5- or 6-membered heterocycle containing one or more heteroatom each independently selected from N, S, and O; or a 5- or 6-membered heterocycle containing one or more heteroatom each independently selected from N, S, and O, optionally fused to a phenyl ring; each cyclic moiety being optionally substituted with one or more substituents independently selected from COR², halo, OR¹, R¹ or NR¹R¹; d is 1; Ar is phenyl or a 5- or 6-membered heterocycle containing one or more N atoms; and a is 0, 1, 2, or 3.

WO 02/085891

PCT/US02/12940

In addition, the present invention specifically includes the following compounds:

- 2-[4-(ethoxycarbonyl)phenoxy]-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoic acid (Example 197);
- 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-2-isobutylbenzoic acid (Example 211);
- 5 N-[3-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoyl]-2-methylbenzenesulfonamide (Example 91);
- 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-2-isobutoxybenzoic acid (Example 183);
- 10 N-[3-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoyl]-4-methoxybenzenesulfonamide (Example 92);
- N-[3-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoyl]-1-propanesulfonamide (Example 97);
- 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-N-(4-methoxybenzoyl)benzenesulfonamide (Example 300);
- 15 N-(2-cyano-4-nitrophenyl)-3-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzenesulfonamide (Example 259);
- 2-(4-chlorophenoxy)-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoic acid (Example 194);
- 20 N-(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-2-(trifluoromethoxy)benzenesulfonamide (Example 274);
- 2-(4-fluorophenoxy)-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoic acid (Example 193);
- 25 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-N-(3-methoxybenzoyl)benzenesulfonamide (Example 293);
- 4-fluoro-N-[3-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoyl]benzenesulfonamide (Example 295);
- 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-2-(4-methylphenoxy)benzoic acid (Example 195);
- 30 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-2-(2-phenylethyl)benzoic acid (Example 213);
- 3-chloro-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoic acid (Example 124);

WO 02/085891

PCT/US02/12940

- N-(4-fluorobenzoyl)-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzenesulfonamide (Example 295);
- 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-3-methoxybenzoic acid (Example 125);
- 5 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-2-phenoxybenzoic acid (Example 192);
- N-(4-cyanophenyl)-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-2-(trifluoromethoxy)benzenesulfonamide (Example 262);
- 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-N-(4-methoxy-6-methyl-2-pyrimidinyl)-2-(trifluoromethoxy)benzenesulfonamide (Example 275);
- 10 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-N-(3,3,3-trifluoropropanoyl)benzenesulfonamide (Example 284);
- 2-hydroxy-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoic acid (Example 180);
- 15 3-((1R)-2-(((2R)-6-(4-(((4-fluorophenyl)amino)carbonyl)amino)sulfonyl]phenyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl)amino)-1-hydroxyethyl)pyridine (Example 327);
- 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-N-(2-pyrimidinyl)benzenesulfonamide (Example 249);
- 20 N-benzoyl-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzenesulfonamide (Example 294);
- 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-2-propoxybenzoic acid (Example 186);
- N-(4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-2-pyridinyl)carbonyl)-4-methoxybenzenesulfonamide (Example 80);
- 25 3-((1R)-1-hydroxy-2-(((2R)-6-(4-(((4-methylphenyl)amino)carbonyl)amino)sulfonyl]phenyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl)amino)ethyl)pyridine (Example 326);
- 3-((1R)-2-(((2R)-6-(4-(((4-chloro-2-methylphenyl)amino)carbonyl)amino)sulfonyl]phenyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl)amino)-1-hydroxyethyl)pyridine (Example 330);
- 30 N-(ethoxyacetyl)-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzenesulfonamide (Example 286);
- N-(3,3-dimethylbutanoyl)-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzenesulfonamide (Example 287);
- 35

WO 02/085891

PCT/US02/12940

- 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-N-(4-methyl-2-pyrimidinyl)benzenesulfonamide (Example 268);
- 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-2-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]benzoic acid (Example 198);
- 5 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-3-methylbenzoic acid (Example 88);
- 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]ethylbenzoic acid (Example 215);
- N-(2,2-dimethylpropanoyl)-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzenesulfonamide (Example 292);
- 10 3-[(1R)-2-(((2R)-6-(4-((anilino)carbonyl)amino)sulfonyl)phenyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl]amino-1-hydroxyethylpyridine (Example 328);
- 2-ethoxy-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoic acid (Example 185);
- 15 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-N-(4-methoxy-6-methyl-2-pyrimidinyl)benzenesulfonamide (Example 273);
- 3-[(1R)-2-(((2R)-6-[4-(((cyclohexylamino)carbonyl)amino)sulfonyl]phenyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl]amino-1-hydroxyethylpyridine (Example 329);
- 20 N-(cyclopropylcarbonyl)-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzenesulfonamide (Example 285);
- 2-chloro-5-fluoro-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoic acid (Example 122);
- 25 4-[(4-R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoic acid (Example 148);
- 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-2-methylbenzoic acid (Example 149);
- 2-fluoro-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoic acid (Example 150);
- 30 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-3-propoxybenzoic acid (Example 130);
- 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-2-isopropoxybenzoic acid (Example 188);
- 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-N-(1,3-thiazol-2-yl)benzenesulfonamide (Example 265);
- 35

WO 02/085891

PCT/US02/12940

- 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-2-(4-methoxyphenoxy)benzoic acid (Example 196);
3-(cyclopropylmethoxy)-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoic acid (Example 132);
5 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzenesulfonamide (Example 325);
5-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-4'-methyl-1,1'-biphenyl-2-carboxylic acid (Example 205);
N-[6-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-
10 chromen-6-yl]-3-pyridinyl]benzenesulfonamide (Example 319);
4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-N-(3-pyridinyl)benzenesulfonamide (Example 253);
4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-2-methoxybenzoic acid (Example 184);
15 4-chloro-N-[6-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-3-pyridinyl]benzenesulfonamide (Example 320);
4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-3-isobutoxybenzoic acid (Example 133);
N-[6-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-
20 chromen-6-yl]-3-pyridinyl]methanesulfonamide (Example 321);
3-2-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]ethyl]benzoic acid (Example 216);
3-[(1E)-1-hexenyl]-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoic acid (Example 128);
25 3-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-N-(2-pyrimidinyl)benzenesulfonamide (Example 261);
4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-2-(2-methoxyethoxy)benzoic acid (Example 187);
4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-2,6-dimethylbenzoic acid (Example 121);
30 4-[(2R)-2-(((2R)-2-(6-amino-3-pyridinyl)-2-hydroxyethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoic acid (Example 385);
3-[(2R)-2-(((2R)-2-(6-amino-3-pyridinyl)-2-hydroxyethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoic acid (Example 386);

WO 02/085891

PCT/US02/12940

- (1R)-1-(6-amino-3-pyridinyl)-2-(((2R)-6-[4-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl)amino]ethanol (Example 384);
- 5-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]phenyl]-3-phenyl-1,2,5,3,4-thiazole-2-carboxylic acid (Example 166);
- 5-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]phenyl]-2-furoic acid (Example 159);
- 5-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]phenyl]-2-thiophenecarboxylic acid (Example 154);
- 5-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]phenyl]-3-thiophenecarboxylic acid (Example 156);
- 4-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]phenyl]-2-thiophenecarboxylic acid (Example 157);
- 6-[(2R)-2-(((2R)-2-(6-amino-3-pyridinyl)-2-hydroxyethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]nicotinic acid (Example 151);
- 5-[(2R)-2-(((2R)-2-(6-amino-3-pyridinyl)-2-hydroxyethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]nicotinic acid (Example 142);
- 2-[(2R)-2-(((2R)-2-(6-amino-3-pyridinyl)-2-hydroxyethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-4-pyridinecarboxylic acid (Example 158);
- 1-(((2R)-2-(((2R)-2-(6-amino-3-pyridinyl)-2-hydroxyethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]carbonyl]amino)cyclopropanecarboxylic acid (Example 366); and
- 4-[(2R)-2-(((2R)-2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoic acid (Example 344).

Representative salts of the compounds of Formula I include the conventional non-toxic salts and the quaternary ammonium salts which are formed, for example, from inorganic or organic acids or bases by means well known in the art. For example, such acid addition salts include acetate, adipate, alginate, ascorbate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate, bisulfate, butyrate, citrate, camphorate, camphorsulfonate, cinnamate, cyclopentanepropionate, digluconate, dodecylsulfate, ethanesulfonate, fumarate, glucoheptanoate, glycerophosphate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethanesulfonate, itaconate, lactate, maleate, mandelate, methanesulfonate, 2-naphthalenesulfonate, nicotinate, nitrate, oxalate, pamoate, pectinate, persulfate, 3-phenylpropionate, picrate, pivalate, propionate, succinate, sulfonate, tartrate, thiocyanate, tosylate, and undecanoate.

Base salts include alkali metal salts such as potassium and sodium salts, alkaline earth metal salts such as calcium and magnesium salts, and ammonium salts with

WO 02/085891

PCT/US02/12940

organic bases such as dicyclohexylamine salts and *N*-methyl-D-glucamine. Additionally, basic nitrogen containing groups may be quaternized with such agents as lower alkyl halides such as methyl, ethyl, propyl, and butyl chlorides, bromides and iodides; dialkyl sulfates like dimethyl, diethyl, and dibutyl sulfate; and diamyl sulfates, long chain halides such as decyl, lauryl, myristyl and stearyl chlorides, bromides and iodides, aralkyl halides like benzyl and phenethyl bromides and others.

The esters in the present invention are non-toxic, pharmaceutically acceptable esters such as alkyl esters such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl or pentyl esters. Additional esters such as phenyl-C₁-C₆ alkyl may be used, although methyl ester is preferred. The compound of Formula I may be esterified by a variety of conventional procedures including reacting the appropriate anhydride, carboxylic acid, or acid chloride with the alcohol group of the Formula I compound. The appropriate anhydride is reacted with the alcohol in the presence of an acylation catalyst such as 1,8-bis(dimethylamino)naphthalene or *N,N*-dimethylaminopyridine. An appropriate carboxylic acid may be reacted with the alcohol in the presence of a dehydrating agent such as dicyclohexylcarbodiimide, 1-[3-dimethylaminopropyl]-3-ethylcarbodiimide or other water soluble dehydrating agents which are used to drive the reaction by the removal of water, and optionally, an acylation catalyst. Esterification may also be reached using the appropriate carboxylic acid in the presence of trifluoroacetic anhydride and optionally, pyridine, or in the presence of *N,N*-carbonyldiimidazole with pyridine. Reaction of an acid chloride with the alcohol may be carried out with an acylation catalyst such as 4-DMAP or pyridine.

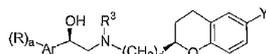
Sensitive or reactive groups on the compound of Formula I may need to be protected during any of the above methods for forming esters, and protecting groups may be added and removed by conventional methods well known in the art.

One skilled in the art would readily know how to successfully carry out these as well as other methods of esterification of alcohols.

The compounds of this invention may, either by nature of asymmetric centers or by restricted rotation, be present in the form of isomers. Any isomer may be present in the (*R*)-, (*S*)-, or (*R,S*) configuration, preferably in the (*R*)- or (*S*)- configuration, whichever is most active. The configurational isomers of Formula I, in which both the hydroxyl group attached to the side chain containing the Ar-X- moiety and the (CH₂)₄ group attached to the dihydrochromenyl ring are above the plane, as depicted below, are preferred.

WO 02/085891

PCT/US02/12940



All isomers, whether separated, pure, partially pure, or in racemic mixture, of the compounds of this invention are encompassed within the scope of this invention. The purification of said isomers and the separation of said isomeric mixtures may be accomplished by standard techniques known in the art.

Geometric isomers by nature of substituents about a double bond or a ring may be present in *cis* (= *Z*-) or *trans* (= *E*-) form, and both isomeric forms are encompassed within the scope of this invention.

The particular process to be utilized in the preparation of the compounds of this invention depends upon the specific compound desired. Such factors as the selection of the specific Ar and Y moieties and the specific substituents on the various moieties, all play a role in the path to be followed in the preparation of the specific compounds of this invention. These factors are readily recognized by one of ordinary skill in the art.

For synthesis of any particular compound, one skilled in the art will recognize that the use of protecting groups may be required for the synthesis of compounds containing certain substituents. A description of suitable protecting groups and appropriate methods of adding and removing such groups may be found in: *Protective Groups in Organic Synthesis, Second Edition*, T. W. Greene, John Wiley and Sons, New York, 1991. For example, after preparation of a compound according to Reaction Scheme 1, in order to enable purification of the end product by, for example, flash chromatography, compounds of Formula I wherein R³ is H, may be selectively protected, for example, as a carbamate derivative obtained by, for example, treatment with a reagent such as di-*tert*-butyl dicarbonate or other means known in the art. After purification, the carbamate group can easily be removed by treatment with an acid such as HCl or trifluoroacetic acid by means known in the art.

In the Reaction Schemes below, one skilled in the art will recognize that reagents and solvents actually used may be selected from several reagents and solvents well known in the art to be effective equivalents. When specific reagents or solvents are shown in a Reaction Scheme, therefore, they are meant to be illustrative examples of conditions desirable for the execution of that particular Reaction Scheme. Abbreviations not identified in accompanying text are listed later in this disclosure under "Abbreviations and Acronyms."

WO 02/085891

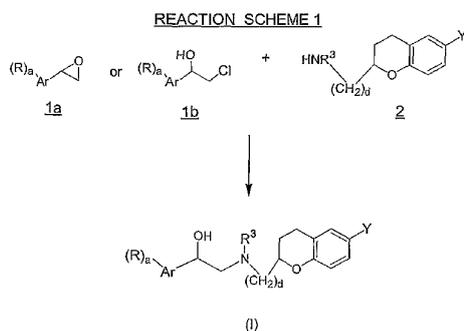
PCT/US02/12940

GENERAL METHODS OF PREPARATION OF FORMULA I COMPOUNDS

In general, Formula I compounds may be prepared by standard techniques known in the art and by known processes analogous thereto. In particular, three such standard methods may be used, the selection of which may be based, among other considerations, upon the availability of the required individual starting materials. These three methods are illustrated in Reaction Schemes 1, 2, and 3 below.

The compounds of Formula I where each variable may be any moiety within that variable's definition may be synthesized according to Reaction Scheme 1 wherein an appropriate epoxide **1a**, or chlorohydrin **1b** (preparation of **1a** is described in WO 99/32475) is coupled with the appropriate amine **2** (preparation of **2** is described below in Reaction Schemes 12, 13, and 14). This reaction of Reaction Scheme 1 is typically carried out in an aprotic solvent such as dimethyl sulfoxide, dimethyl formamide, acetonitrile, or in an alcohol such as ethanol, isopropanol, or propanol at temperature from about -10°C to reflux. Compounds in which R³ is other than hydrogen may be prepared by reaction of compound I in which R³ is H, by selective N-alkylation of N-acylation reactions with known compounds of formula R³-halo (where R³ is acyl or alkyl) or [R³]₂O (where R³ is acyl). Protection of the hydroxyl group, for example as a TBDMS ether, may be required prior to N-alkylation reactions; O-deprotection is carried out under standard conditions well known in the art.

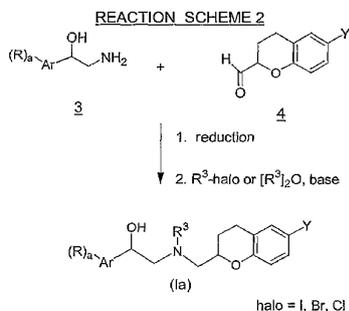
20



WO 02/085891

PCT/US02/12940

Alternatively, Formula I compounds, where each variable may be any moiety within that variable's definition, except that $d = 1$, may be prepared by a reductive amination as shown in Reaction Scheme 2. Reaction of an aldehyde of Formula 4 (preparation described below in Reaction Scheme 9) with an amino alcohol of Formula 3 (preparation described in WO 98/32475) followed by reduction gives the desired transformation to Formula Ia compounds. Compounds in which R^3 is other than hydrogen may be prepared by reaction of compound Ia in which R^3 is H by selective N-alkylation or N-acylation reactions with known compounds of formula R^3 -halo (where R^3 is alkyl or acyl) or $[R^3]_2O$ (where R^3 is acyl). Protection of the hydroxyl group, for example, as a TBDMS ether, may be required prior to N-alkylation reactions. O-deprotection is carried out under standard conditions well known in the art.



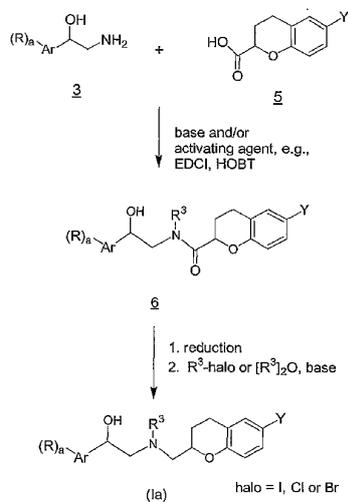
15

A third general route to Formula I compounds, where each variable may be any moiety within that variable's definition except that $d = 1$, is shown in Reaction Scheme 3. An amino alcohol 3 and a carboxylic acid 5 (preparation described in Reaction Schemes 10 and 11) are coupled to provide an amide of Formula 6. Reduction of the Formula 6 amides with an appropriate reagent such as borane-dimethylsulfide complex provides the Formula I compounds where R^3 is H. Formula I compounds in which R^3 is other than H may be similarly prepared as described above for Reaction Schemes 1 and 2.

WO 02/085891

PCT/US02/12940

REACTION SCHEME 3



5

Reaction Scheme 4 shows that compounds of Formula I or Formula Ia where Y is any alkenyl, cycloalkenyl, phenyl, or a 5- or 6-membered heterocyclic ring may be prepared from compounds of Formula I or Formula Ia where Y is a halogen, using the following additional methods described below. For example, a compound of Formula I, wherein Y is iodo, may be prepared by Reaction Scheme 1 using corresponding starting materials 2 or 4, where Y is iodo, each of which may be prepared by Reaction Schemes 12 or 9, respectively. The resulting Formula I compound is then protected by standard methods to give a compound of Formula Ia. The compound of Formula Ia is then converted to the boronic ester 8, which is then subjected to Suzuki coupling reactions with a halo-Y compound, in which Y is any alkenyl, cycloalkenyl, phenyl, naphthyl, or a

10

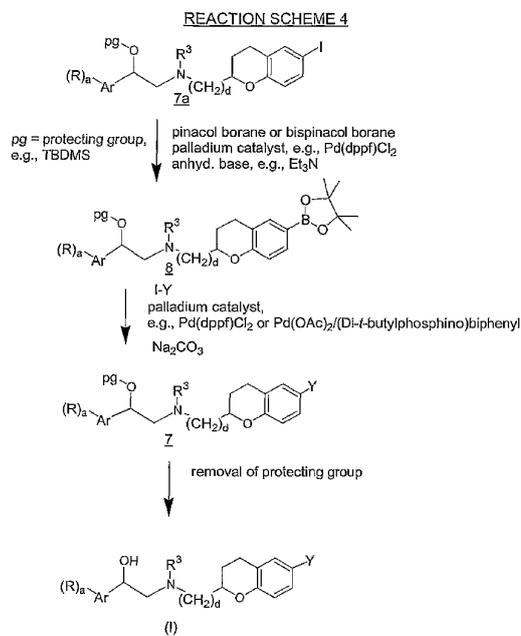
15

WO 02/085891

PCT/US02/12940

5- or 6-membered heterocycle to provide Formula Z compounds as shown in Reaction Scheme 4. Deprotection of Formula Z compounds by acid or fluoride-catalyzed hydrolysis provides the corresponding Formula I compounds.

5



The coupling may also be performed in the reverse manner, that is, a boronic ester derivative **10** prepared from a halophenyl compound **9** may be added to the iodo compound of Formula **Zb**, as shown in Reaction Scheme 5 to give Formula Ib compounds.

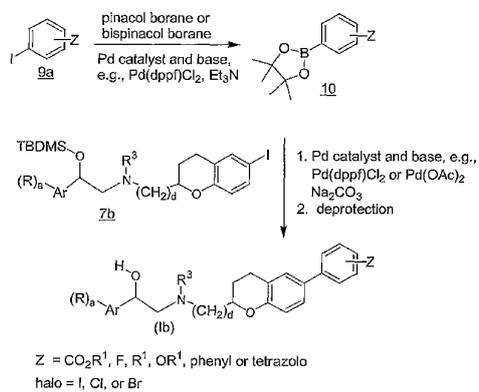
10

WO 02/085891

PCT/US02/12940

5

REACTION SCHEME 5

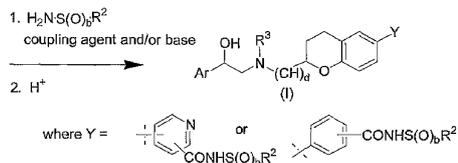
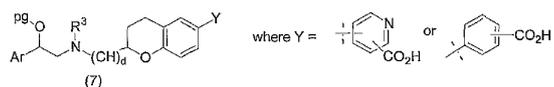


Formula I compounds in which Y is an aryl group further substituted by a S(O)_nR² or NHS(O)_nR² group may be prepared by elaboration of the corresponding Formula 7 compounds in which Y is an aryl group substituted by CO₂H as shown in Reaction Scheme 6.

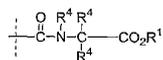
Reaction Scheme 6

WO 02/085891

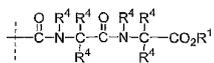
PCT/US02/12940



Formula I compounds wherein Y is



5 and R^1 and R^4 are as described above, may be prepared by a sequence shown in Reaction Scheme 7. The iodo compound of Formula 7a may be converted to the carboxylic acid of Formula 7c by palladium-catalyzed carboxylation. This may then be coupled with an amino acid using standard peptide synthesis techniques, deprotected and hydrolyzed to give compounds of Formula Ic. This method may be repeated to give Formula I compounds where Y is

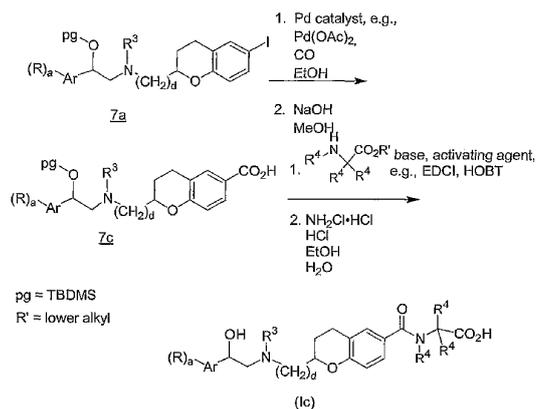


10 performed on the Formula Ic compounds.

REACTION SCHEME 7

WO 02/085891

PCT/US02/12940

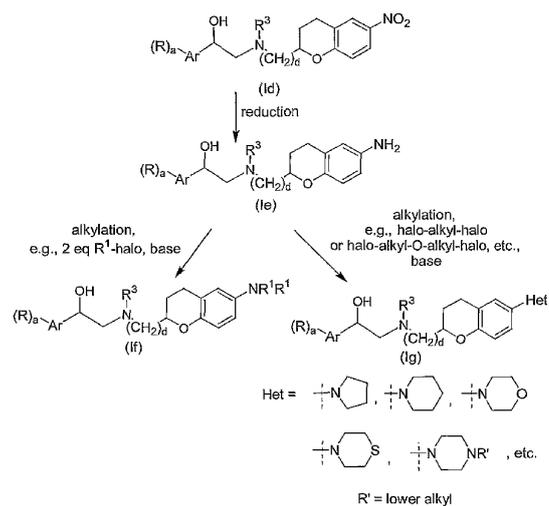


Formula Id compounds of Reaction Scheme 8 may be prepared according to Reaction Scheme 1 or 3, starting from the known Formula 5 compound (U.S. Patent No. 6,051,586) in which Y = NO₂. Other Formula I compounds wherein Y is NR¹R¹ may be prepared from the nitro compound of Formula Id by reduction to 1e followed by dialkylation with the appropriate alkylating agents, such as R¹-halo, R¹-OTs, or R¹-OMs to 1f (Reaction Scheme 7).

REACTION SCHEME 8

WO 02/085891

PCT/US02/12940



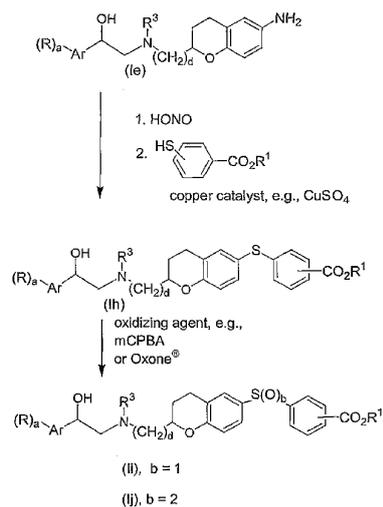
Reaction Scheme 9 shows how other Formula 1 compounds in which Y is S(O)_bPh-CO₂R¹ and b is 0 may be prepared by diazotization of Ie and nucleophilic displacement with an arylthiol to give arylthioethers of Formula Ih. Oxidation of the Formula Ih compound with mCPBA or Oxone[®] gives the Formula Ii compound in which Y is -S(O)_bPh-CO₂R¹ and b = 1 or the Formula Ij compound in which Y is -S(O)_bPh-CO₂R¹ and b = 2, depending on the number of equivalents of oxidant used in the reaction.

Formula 1 compounds in which Y is SR¹ may be similarly prepared by methods analogous to Reaction Scheme 9, by substituting HSR¹ in place of the arylthiol in the first step.

REACTION SCHEME 9

WO 02/085891

PCT/US02/12940



The salts and esters of the Formula I compounds of the invention may be readily prepared by conventional chemical processes.

5

GENERAL METHOD OF PREPARATION OF INTERMEDIATES

The starting materials required to carry out the above described reactions (e.g., epoxides 1a, chlorohydrins 1b, amines 2, amino alcohols 3, aldehydes 4, and carboxylic acids 5) are in many cases commercially available or may be readily prepared by methods known to those skilled in the art. The following routes are exemplary of such methods, but are not intended to be limiting in any way.

10

The epoxides 1a of Reaction Scheme 1 are commercially available or may be prepared according to one of the many procedures described in the literature known to those skilled in the art. For example, as described in WO 99/32475, the epoxides of formula 1a may be prepared by the reaction of an aryl methyl ketone with a selective halogenating agent such as NBS, followed by ketone reduction with, for example,

15

WO 02/085891

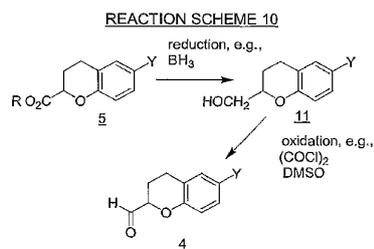
PCT/US02/12940

sodium borohydride to give a chlorohydrin 1b (a halo alcohol). Base-catalyzed cyclization of this alcohol with, for example, potassium carbonate, gives the epoxides of formula 1a. This method is general for the conversion of substituted methyl aryl ketones of general formula $(R)_2\text{-Ar-C(=O)CH}_3$ to the corresponding epoxides of formula 1a.

5 The amino alcohols 3 may be prepared by ring opening of the epoxides 1a with a nitrogen nucleophile, such as phthalimide, in the presence of a base to form an intermediate which may be cleaved or hydrolyzed as described in WO 98/32475. This sequence is general for conversion of epoxides of formula 1a to the amino alcohols of formula 3.

10 Synthesis of aldehyde starting materials of Formula 4 may be accomplished from the carboxylic acid of Formula 5 by reduction with borane followed by oxidation, for example, under Swern conditions as shown in Reaction Scheme 10. This method is compatible with a wide variety of Y groups, although in some cases, a protecting group may also be employed and removed in a subsequent step.

15



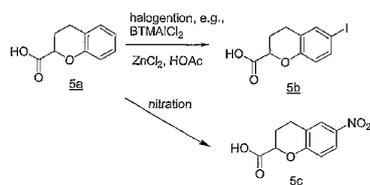
20 The carboxylic acids of Formula 5 are generally available from the known unsubstituted chroman carboxylic acid 5a (WO 99/32476) by various aromatic substitution reactions at the 6-position of the chroman ring and further elaboration of these products. For example, halogenation (e.g., iodination) of 5a gives the 6-iodo compound 5b and nitration gives predominantly the 6-nitro analog 5c (U.S. Patent No. 6,051,586) as shown in Reaction Scheme 11.

25

REACTION SCHEME 11

WO 02/085891

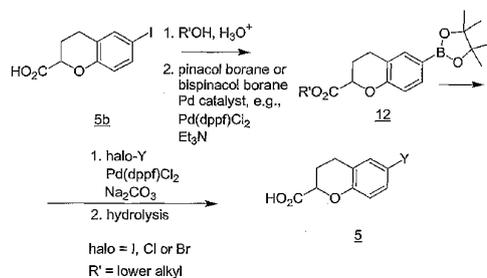
PCT/US02/12940



Compounds of Formula 5 where Y is any alkenyl, cycloalkenyl, phenyl, naphthyl, or a 5- or 6-membered heterocycle may be prepared by Suzuki coupling of a halo-Y group to an iodo chroman boronic ester 12 prepared from the iodo chroman acid 5b.

5

REACTON SCHEME 12



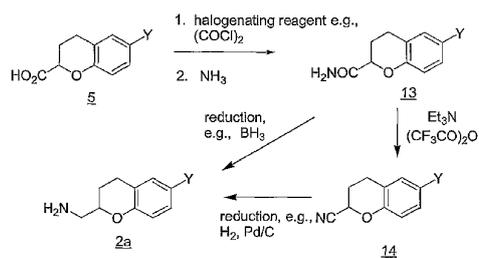
The amine starting materials of Formula 2, in which d = 1, are generally available by standard methods involving conversion of a carboxylic acid 5 to an amide of Formula 13. Reduction with borane or further conversion of the Formula 13 amide to the nitrile of Formula 14 and then reduction by hydrogenation gives the desired Formula 2a compounds. This sequence is shown in Reaction Scheme 13 for Formula 2 amines wherein d = 1 and R³ is H. Formula 2 amines in which R³ is other than H may be prepared by standard alkylation or acylation methods known in the art.

15

REACTION SCHEME 13

WO 02/085891

PCT/US02/12940



Formula 2 amines in which d is 2 or 3 may be prepared by standard
homologation sequences of a variety of known intermediates where d = 1. For example,
aldehydes of Formula 4 can undergo an alkyl chain extension according to well known
procedures such as that described by Wittig et al., (*Chem. Ber.*, 2514, 1962) and the
process may be repeated in order to prepare the acetic and propionic acid homologues
of Formula 5 by a method analogous to Reaction Scheme 13, to provide a variety of
Formula 2 amines in which d = 2 or 3.

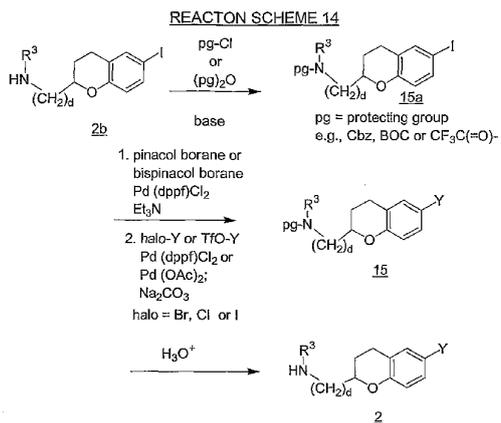
Formula 2 amines in which Y is other than hydrogen or halo may be prepared by
palladium-catalyzed coupling reactions on the N-protected amine of Formula 15a
followed by deprotection, as shown in Reaction Scheme 14. Formula 2 amines
prepared in this way in which the Y group is substituted by an acid, ester, alcohol,
ketone, sulfide, or nitro group may provide additional Formula 2 amines by manipulation
of those functional groups by directed hydrolysis, esterification, reduction, oxidation, or
reduction reactions of the Y group.

20

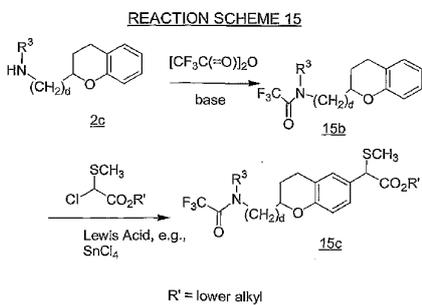
25

WO 02/085891

PCT/US02/12940



Similarly, the amine 2c, after protection, may be directly substituted at the 6-position of the chroman under Friedel-Crafts alkylation conditions to provide the compounds of Formula 15 in which Y is any alkyl or cycloalkyl group. An example of this where Y is an optionally substituted alkanic acid group (15c) is shown in Reaction Scheme 15.

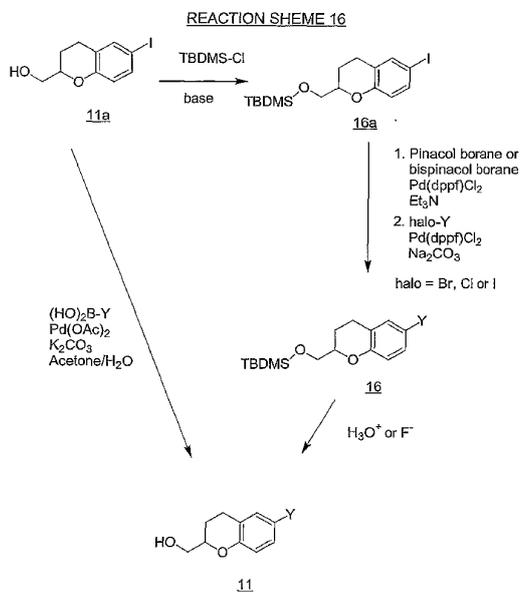


10

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Alcohol intermediates of Formula **11** in which Y is other than hydrogen or halo may also be prepared from the iodo alcohol **11a** by the previously described Suzuki coupling methodology as shown in Reaction Scheme 16. This may be accomplished either directly or via a 4-step sequence involving protection of the alcohol to **16a**, for example, as a *t*-butyldimethylsilyl ether, conversion of the iodide to the boronic ester, Suzuki coupling to **16**, and finally deprotection to **11**.



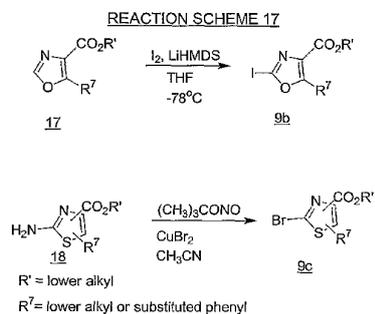
The halo-Y compounds used in Reaction Schemes 12, 14, and 16 where halo is iodo, chloro, or bromo and Y is any alkenyl, cycloalkenyl, phenyl, naphthyl, or a 5- or 6-membered heterocycle, are either commercially available or synthesized by standard methods known to those skilled in the art. One such standard method is direct halogenation of compounds of formula H-Y which are either commercially available or

WO 02/085891

PCT/US02/12940

known in the art. Other methods include the functional group conversion of HO-Y or H₂N-Y compounds to halo-Y or TfO-Y compounds by standard substitution methods.

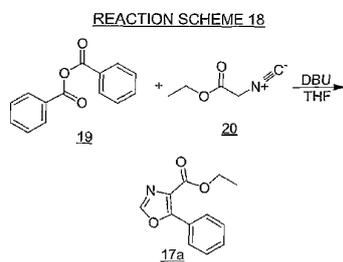
Particular illustrations of this are the preparation of halo-Y compounds of Formula 9b or 9c, where Y represents an oxazole or a thiazole, prepared by direct halogenation of the unsubstituted compound or by diazotization of a corresponding amino group as shown in Reaction Scheme 17.



10

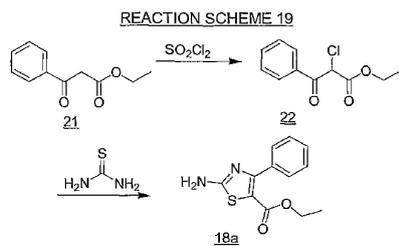
The heterocyclic intermediates 17 and 18 used to prepare 9b and 9c are accessible by standard methods from acyclic materials. Three examples of such heterocycles are shown in Reaction Schemes 18, 19, and 20.

15

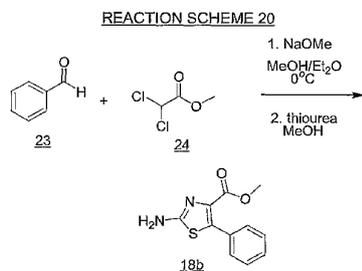


WO 02/085891

PCT/US02/12940



5



Using a combination of the above Reaction Schemes and the knowledge of one skilled in the art, all of compounds of Formula I may be prepared.

10 The following specific examples are presented to further illustrate the invention described herein, but they are not intended nor should they be construed to limit the scope of the invention in any way.

ABBREVIATIONS AND ACRONYMS

When the following abbreviations are used herein, they have the following meaning:

15	Ac ₂ O	acetic anhydride
	anhy	anhydrous
	BH ₃	borane
	BOC	<i>tert</i> -butyloxycarbonyl
	BTMAICl ₂	benzyltrimethylammonium dichloriodate

WO 02/085891

PCT/US02/12940

	<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butyllithium
	<i>t</i> -BuLi	<i>t</i> -butyllithium
	Cbz	benzyloxycarbonyl
	CDI	carbonyldiimidazole
5	Celite®	diatomaceous earth filter agent, © Celite Corp.
	CI-MS	chemical ionization mass spectroscopy
	conc.	concentrated
	mCPBA	3-chloroperoxybenzoic acid
	dec.	decomposition
10	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
	DMAP	4-dimethylaminopyridine
	DME	dimethoxyethane
	DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
	DMSO	dimethylsulfoxide
15	EDCI	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide
	EtOAc	ethyl acetate
	EtOH	ethanol (100%)
	Et ₂ O	diethyl ether
	Et ₃ N	triethylamine
20	HPLC ES-MS	high performance liquid chromatography-electrospray mass spectroscopy
	HOBT	1-hydroxybenzotriazole hydrate
	KOtBu	potassium <i>tert</i> -butoxide
	LiAlH ₄	lithium aluminum hydride
25	LiBH ₄	lithium borohydride
	LiHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amide
	MeOH	methanol
	MSTFA	<i>N</i> -methyl- <i>N</i> -(trimethylsilyl)trifluoroacetamide
	NaBH ₄	sodium borohydride
30	Na(OAc) ₃ BH	sodium triacetoxyborohydride
	NMM	4-methylmorpholine
	Oxone®	potassium peroxymonosulfate, © E.I. du Pont de Nemours & Co., Inc. Corp.
	Ph ₃ P	triphenylphosphine
35	Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II)
	Pd(PPh ₃) ₄	tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)

WO 02/085891

PCT/US02/12940

	Pd(OAc) ₂	palladium acetate
	rt	room temperature
	TBAF	tetrabutylammonium fluoride
	TBDMS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
5	TBDMSCl	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl chloride
	TBDMSOTf	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate
	THF	tetrahydrofuran
	TFA	trifluoroacetic acid
	TLC	thin layer chromatography
10	Tf	trifluoroacetyl

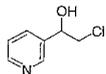
GENERAL EXPERIMENTAL PROCEDURES

HPLC-electrospray mass spectra (HPLC ES-MS) were obtained using a Hewlett-Packard 1100 HPLC equipped with a quaternary pump, a variable wavelength detector, a YMC Pro C18 2.0 mm x 23 mm column, and a Finnigan LCQ ion trap mass spectrometer with electrospray ionization. Gradient elution from 90% A to 95% B over 4 minutes was used on the HPLC. Buffer A was 98% water, 2% Acetonitrile, and 0.02% TFA. Buffer B was 98% Acetonitrile, 2% water, and 0.018% TFA. Spectra were scanned from 140-1200 amu using a variable ion time according to the number of ions in the source.

Combinatorial/parallel reactions were carried out in 8-mL glass vials with Teflon-lined screw caps, or in a polypropylene reaction block consisting of a 8x12 matrix of ninety-six 2.0-mL reaction wells, with each reaction well incorporating a 15-45 micron polyethylene frit. Reaction blocks of this type are commercially available as FlexChem™ reactor blocks from Robbins Scientific Corporation, Sunnyvale, CA. The reactor blocks are sealed with rubber gaskets and a clamping device, and can be heated with mixing by rotation in an oven (Robbins Scientific).

Example 1

30 Method A. Preparation of racemic 2-chloro-1-(3-pyridinyl)ethanol



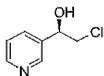
Sodium borohydride (198 mg, 5.2 mmol) was added to a 0°C suspension of 2-chloro-1-(3-pyridinyl)ethanone hydrochloride (500 mg, 2.6 mmol) in ethanol (13 mL).

WO 02/085891

PCT/US02/12940

After stirring at 0°C for 1 hour, the reaction was adjusted to pH 5 with 1 N aqueous HCl. The solution was concentrated *in vacuo* to remove ethanol, and the residue was partitioned between dichloromethane and water. The organic layer was separated, dried (Na₂SO₄), and concentrated to provide the title compound as a crude material that was used directly in following steps: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.54 (s, 1 H), 8.48 (d, *J* = 6.2 Hz, 1 H), 7.76 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.32-7.28 (m, 1 H), 4.95-4.91 (m, 1 H), 3.75-3.62 (m, 2 H).

Method B: Preparation of (1*R*)-2-chloro-1-(3-pyridinyl)ethanol



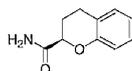
To a cold (ice bath) solution of 3-(2-chloroacetyl)pyridine hydrochloride (120 g, 624 mmol) in 500 mL of H₂O, was added NaHCO₃ (52.8 g, 624 mmol) slowly. After addition, 500 mL of CH₂Cl₂ was added, and this mixture was stirred for 10 minutes. The organic layer was separated, and the aqueous layer was washed with CH₂Cl₂ (2 x 150 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, the solids removed by filtration, and solvent removed *in vacuo* at room temperature. Anhydrous THF (600 mL) was added to the residue, and the resulting solution of this crude chloroketone was kept cold (dry ice) under Ar, until used as described below.

In an oven-dried 5 L round bottom flask, a solution of (*R*)-(+)-2-(*α,α*-diphenylprolinol) (7.8 g, 31.2 mmol) in 600 mL anhydrous THF was stirred at room temperature under Ar and to it, was added B(OCH₃)₃ (4.8 mL, 42 mmol), and the solution was stirred at room temperature for one hour. BH₃S(CH₃)₂ 2M/THF (624 mL, 1.25 mol) was then added. After the solution was stirred at room temperature for 20 minutes, the cold chloroketone THF solution was then slowly added at a rate of 30 mL/hour at room temperature. After the addition, HPLC analysis showed the reaction was complete providing 97% for the desired enantiomer of chlorohydrin. MeOH (200 mL) was added slowly and solution was maintained at a temperature below 20°C. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* below 40°C. The product was used without further purification.

30

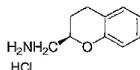
WO 02/085891

PCT/US02/12940

Example 2Preparation of (2R)-3,4-dihydro-2H-chromene-2-carboxamide

To a solution of (2R)-3,4-dihydro-2H-chromene-2-carboxylic acid (WO 99/32476) (17.8 g, 0.1 mol) in anhydrous dichloromethane (170 mL), cooled in an ice-water bath containing 4 drops of *N,N*-dimethylformamide, were added oxalyl chloride (13.4 mL, 0.16 mol) via a syringe in 10 minutes under argon. The resulting mixture was then stirred at room temperature for 15 hours. Solvent was removed *in vacuo* to afford the acid chloride cleanly: ¹H NMR (CDCl₃, δ): 2.31-2.51 (m, 2H), 2.72-2.91 (m, 2H), 5.01 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.04-7.06 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.03-7.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H); 7.13-7.18 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H).

To a 2-L 3-necked round-bottomed flask containing ethyl acetate (633 mL) and ammonium hydroxide (158.2 mL), cooled in an ice-water bath with vigorous stirring, was added a solution of the above acid chloride in ethyl acetate (159 mL) dropwise in 15 minutes. The reaction mixture was stirred for additional 20 minutes. The organic layer was separated and washed with water (200 mL), brine (200 mL), and dried over anhydrous sodium sulfate. Removal of the solvent *in vacuo* afforded the chroman amide as a white solid (16.9 g, 95% yield): ¹H NMR (CDCl₃, δ): 2.01-2.14 (m, 1H), 2.37-2.46 (m, 1H), 2.75-2.95 (m, 2H), 4.53-4.57 (dd, *J* = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 5.75 (s, broad, 1H), 6.60 (s, broad, 1H), 6.86-6.93 (m, 2H); 7.07-7.16 (m, 2H); CI-MS *m/z* = 178 (M + H⁺).

Example 3Preparation of (2R)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-ylmethylamine hydrochloride

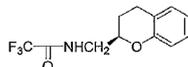
In a dry 1-L 3-necked round-bottomed flask were charged the amide of Example 2 (16.9 g, 95 mmol) and tetrahydrofuran (100 mL). The mixture was heated to reflux under argon with stirring to obtain a clear solution. To this solution was then added borane/dimethyl sulfide complex (95 mL, 2M in THF) in about 30 minutes. After completion of addition, the reaction was further refluxed for 1 hour. Additional borane/dimethyl sulfide (80 mL) was then added to the reaction and the mixture was further refluxed for 1 hour. Heating was removed and replaced with an ice-water bath to

WO 02/085891

PCT/US02/12940

cool the reaction mixture to room temperature. Methanol (43 mL) was then added to the reaction and it was stirred for 30 minutes. The reaction mixture was then concentrated *in vacuo* to remove 140 mL of liquid. The residue was then treated with ether/HCl (1 M) carefully to obtain a white suspension which was cooled in an ice-water bath for 30 minutes before vacuum filtration to obtain the product as a white powder (16.3g, 87% yield); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ): 1.60-1.77 (m, 1H), 2.00-2.08 (m, 1H), 2.65-2.85 (m, 2H), 2.95-3.20 (m, 2H), 4.20-4.30 (m, 1H), 6.75-6.85 (m, 2H), 7.04-7.09 (m, 2H); 8.30 (s, broad, 3H); CI-MS m/z = 164 (M + H⁺).

10

Example 4Preparation of *N*-[(2*R*)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-ylmethyl]-2,2,2-trifluoroacetamide

The amine HCl salt of Example 3 (16.3 g, 82.6 mmol) was dissolved in 1N aqueous sodium hydroxide solution (91 mL) followed by extraction with dichloromethane (90 mL X 3). The combined organic layer was washed with brine (50 mL) and dried over anhydrous sodium sulfate. Removal of solvent *in vacuo* afforded the free base chroman amine as colorless oil which was mixed with pyridine (14.2 mL) in dichloromethane (136 mL) under argon.

15

To this mixture cooled in an ice-water bath was then added trifluoroacetic anhydride (23.3 mL) carefully in about 10 minutes. Cooling bath was removed and the reaction was stirred at room temperature for 4 hours. It was then poured onto crushed ice (130 g). The organic layer was separated, washed with brine (50 mL), and dried over anhydrous sodium sulfate. Removal of solvent *in vacuo* afforded the product cleanly (19.7g, 92% yield); ¹H NMR (CDCl₃, δ): 1.75-1.86 (m, 1H), 1.99-2.12 (m, 1H), 2.76-2.97 (m, 2H), 3.46-4.26 (m, 3H), 6.80-6.91 (m, 2H), 7.03-7.14 (m, 2H); CI-MS m/z = 260 (M + H⁺). The crude product was used for next step without further purification.

20

25

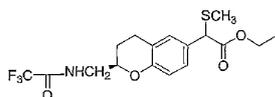
30

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Example 5

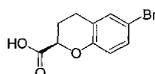
Preparation of ethyl (methylsulfanyl)((2*R*)-2-(3,3,3-trifluoro-2-oxopropyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-6-yl)acetate



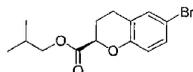
- 5 To a solution of *N*-[(2*R*)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-ylmethyl]-2,2,2-trifluoroacetamide (Example 4, 12.96 g, 50 mmol) and α -chloro-2-(methylthio) acetate (9.28 g, 55 mmol) in dichloromethane (75 mL) at 0°C was slowly added tin(IV) chloride (55 mL, 1M in CH₂Cl₂) via a syringe. The mixture became yellow rapidly and precipitation started to form. After completion of addition, the reaction was stirred at
- 10 room temperature for 30 minutes. It was then quenched by addition of water (100 mL). The organic layer was separated and dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to afford the crude product as a brown oil (diastereomeric mixture): ¹H NMR (CDCl₃, δ): 1.30 (m, 3H), 1.76 (m, 2H), 2.18 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 4.20 (m, 5H), 6.65-6.79 (dd, *J* = 8.1, 7.8 Hz, 1H), 7.18 (m, 2H); CI-MS *m/z* = 392 (*M* + *H*⁺). The crude was used without further purification.
- 15

Example 6

Preparation of (2*R*)-6-bromo-3,4-dihydro-2*H*-chromene-2-carboxylic acid



- 20 **Step 1. Preparation of isobutyl (2*R*)-6-bromo-3,4-dihydro-2*H*-chromene-2-carboxylate**



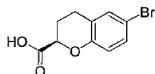
- To dichloromethane (2.2 L) in a round-bottom flask equipped with a mechanical stirrer, argon gas inlet, and condenser were charged 255.8 g (1.092 moles, 98% ee) isobutyl (2*R*)-3,4-dihydro-2*H*-chromene-2-carboxylate [prepared by esterification of (2*R*)-3,4-dihydro-2*H*-chromene-2-carboxylic acid (WO 99/32476)], 156.3 g (0.55 moles) 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin, and 10.49 g (0.109 moles) methanesulfonic acid. The mixture was stirred in the dark overnight at room temperature. The reaction mixture was
- 25

WO 02/085891

PCT/US02/12940

concentrated to 700 ml and the solid hydantoin was filtered and washed once with 50 ml of dichloromethane. The filtrate was concentrated to afford 355.7 g (104 % crude yield) of a light brown solid, which by ¹H-NMR, contained residual hydantoin: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.85 (d, 6H), 1.86 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.90 (d, 2H), 4.98 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H); EI-MS m/z 312, 314.

Step 2. Preparation of (2R)-6-bromo-3,4-dihydro-2H-chromene-2-carboxylic acid

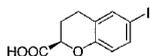


The crude product from step 1 above (1.092 moles) was dissolved in THF (2.1 L) and charged to a round-bottom flask, followed by 700 ml of methanol. A solution of LiOH (32.76 g, 1.365 moles) in 700 ml of water was then added over five minutes, resulting in a 10 degree rise in temperature. The reaction was stirred for five minutes and a sample analyzed by HPLC indicated excellent conversion of the starting material. After stirring for twenty minutes at 50°C, THF and methanol were removed *in vacuo*. Water (1.1 L) was added to the resulting solution, which was then charged to a round-bottom flask. 1.4 L of 1N HCl was slowly added to the solution to precipitate the product. The mixture was filtered to obtain 342 g of a white solid that was still wet. Water was removed by azeotroping with 700 ml of toluene and the compound was allowed to crystallize upon cooling from refluxing toluene to room temperature overnight. Upon breaking up the solid crystal, the reaction mixture was filtered, and the solid was dried in a vacuum oven overnight to obtain 185 g (66%) of an off-white solid: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.07 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 4.81 (t, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 13.08 (s, 1H).

25

Example 7

Method A. Preparation of (2R)-6-iodo-3,4-dihydro-2H-chromene-2-carboxylic acid



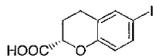
(2R)-3,4-Dihydro-2H-chromene-2-carboxylic acid (WO 99/32476) (26.7 g, 150 mmol), benzyltrimethyl-ammonium dichloriodate (50.1 g, 144 mmol), and zinc chloride (25.3 g, 186 mmol) were stirred in glacial acetic acid (500 mL) under argon at room temperature for 18 hours. The solid was removed by vacuum filtration and then washed

WO 02/085891

PCT/US02/12940

with acetic acid (100 mL). The filtrate was concentrated *in vacuo* to obtain a solid which was slurried in water (300 mL). The crude product was obtained as a pink solid after vacuum filtration and dried (38.3g, 84%): $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, δ): 1.95-2.10 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.70-2.80 (m, 1H), 4.79 (dd, $J = 6.0, 3.9$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H). CI-MS $m/z = 305$ ($\text{M} + \text{H}^+$). The crude was used for next step directly.

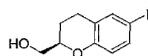
Method B. Preparation of (2S)-6-iodo-3,4-dihydro-2H-chromene-2-carboxylic acid



Using the same procedure described in for Method A and (2S)-3,4-dihydro-2H-chromene-2-carboxylic acid as starting material, the title compound was obtained in 89 % yield: $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 1.95-2.10 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.70-2.80 (m, 1H), 4.79 (dd, $J = 6.0, 3.9$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

Example 8

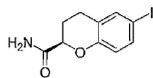
Preparation of ((2R)-6-iodo-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methanol



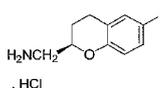
To a solution of (2R)-6-iodo-3,4-dihydro-2H-chromene-2-carboxylic acid (Example 7, 19.5 mmol, 1.0 eq.) in THF (45 mL) at 10°C was added dropwise a solution of borane-THF complex (1M in THF, 23.4 mmol, 1.2 eq). The resulting reaction mixture was stirred at 45°C for 1.5 hours and was then cooled to 10°C. Next, water was added followed by saturated NaHCO_3 solution. The resulting two-phase mixture was separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, concentrated to afford the product as a white solid in quantitative yield that was used without further purification. GC-MS m/z 290 (M^+)

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Example 9Preparation of (2R)-6-iodo-3,4-dihydro-2H-chromene-2-carboxamide

The crude carboxylic acid of Example 7 (30.4 g, 100 mmol) and CDI (19.5 g, 120 mmol) were stirred in *N,N*-dimethylformamide (300 mL) at room temperature for 2 hours to obtain a yellow solution. To this solution was then added ammonium acetate (23.1 g, 300 mmol). The resulting mixture was stirred for 3 hours. It was then cooled in an ice-water bath and water (400 mL) was then added dropwise to the reaction mixture to obtain a fine white precipitation which was stirred for 12 hours. The solid was collected by vacuum filtration, washed with water, and dried by suction (25.8g, 85%): ¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ): 1.75-1.90 (m, 1H), 2.00-2.15 (m, 1H), 2.55-2.80 (m, 2H), 4.43-4.47 (dd, *J* = 8.7, 3.3 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (m, 2H). CI-MS *m/z* = 304 (M + H⁺)

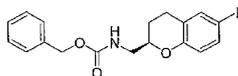
Example 10Preparation of [(2R)-6-iodo-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methylamine hydrochloride

. HCl

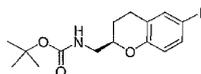
The carboxamide of Example 9 (25.0 g, 82.5 mmol) was suspended in anhydrous tetrahydrofuran (200 mL) at reflux under argon. To this suspension was then added borane/dimethyl sulfide complex (83 mL, 2M in THF) dropwise. The reaction became a clear solution after the addition which was stirred at reflux for 1 hour. Additional borane reagent (70 mL) was added and the reaction was further refluxed for 1 hour. Heating was removed and the reaction was cooled to 0°C with an ice-water bath. Methanol (38 mL) was added slowly to quench the reaction. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* to about 40% of its initial volume. The residue was then treated with ether/HCl (1 M) to obtain white precipitate which was filtered, washed with ether, and dried by suction (11.7g, 44%): ¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ): 1.65 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.99 (dd, *J* = 13.2, 8.1 Hz, 1H), 3.09-3.1

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Example 11**Preparation of benzyl [(2*R*)-6-iodo-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methylcarbamate**

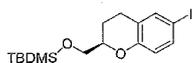
To a mixture of (*R*)-6-iodo-chroman-2-methylamine hydrochloride of Example 10 (3.3 g, 10 mmol) and benzylchloroformate (1.57 mL, 11 mmol) in tetrahydrofuran (30 mL) cooled in an ice-water bath was added slowly 1*N* aqueous sodium hydroxide in 20 minutes. The resulting mixture was stirred for 1 hour. The organic layer was separated and concentrated *in vacuo*. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (50 mL X 2). The combined ethyl acetate layer was combined with the above residue and washed with water (50 mL), brine (50 mL), and dried over anhydrous sodium sulfate. Removal of the solvent in *vacuo* afforded the crude product as a white solid (4.2 g, 99%). ¹H nmr (DMSO *d*₆) δ 1.5-1.6 (m, 2H), 1.9 2.0 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 4.0 (m, 1H), 5.0 (s, 2H), 6.5 (d, 1H), 7.3 (m, 7H), 7.5 (t, 1H).

Example 12**Preparation of *tert*-butyl [(2*R*)-6-iodo-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methylcarbamate**

[(2*R*)-6-iodo-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methylamine hydrochloride (Example 10, 3.52 g, 10.83 mmol) was dissolved in THF (20 mL), and treated with 0.91 g (10.83 mmol) of sodium bicarbonate in 2 mL of water, followed by the addition of 2.36 g (10.83 mmol) of di-*t*-butyldicarbonate. The resulting solution was allowed to stir for 16 hours at room temperature. At this point the solution was concentrated *in vacuo* and the resulting residue was treated with water and extracted with ethyl acetate. The dried (Na₂SO₄) ethyl acetate layers were concentrated *in vacuo* to obtain 4.02 g of product as a yellowish solid; *m/z* = 389.8 [M⁺].

WO 02/085891

PCT/US02/12940

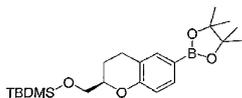
Example 13Preparation of *tert*-butyl(dimethyl)silyl [(2*R*)-6-iodo-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methyl ether

5

A reaction mixture containing [(2*R*)-6-iodo-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methanol (Example 8, 5 g, 17.2 mmol, 1.0 eq), *tert*-butyldimethylsilyl chloride (20.6 mmol, 1.2 eq), and imidazole (43 mmol, 2.5 eq) in anhydrous DMF (35 mL) was stirred at 27°C overnight. The resulting mixture was then cooled to room temperature, poured into water, and extracted with diethyl ether. The organic extract was washed with water, brine, dried over anhydrous sodium sulfate, concentrated, and purified by medium pressure column chromatography (Biotage 40S normal phase silica gel column) providing the product in 79% yield; $m/z = 405$ [MH⁺].

10

15

Example 14Preparation of *tert*-butyl(dimethyl)silyl [(2*R*)-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methyl ether

20

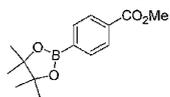
Argon was bubbled through a solution of *tert*-butyl(dimethyl)silyl [(2*R*)-6-iodo-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methyl ether (Example 13, 11.1 mmol, 1.0 eq.) in dioxane (45 mL) for 10 minutes before Pd(dppf)Cl₂ (0.306 mmol, 0.03 eq.), triethylamine (33.4 mmol, 3.0 eq.), and 4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (17.8 mmol, 1.6 eq.) were added. The resulting reaction mixture was stirred at 80°C overnight. The mixture was then filtered through a Celite[®] pad. The filtrate was concentrated and purified by medium pressure column chromatography (Biotage 40S normal phase silica gel column, hexanes: EtOAc = 10:1). The product was obtained as a pale brown waxy solid in 94% yield. MH⁺ = 405.3, retention time (LC-MS) = 4.79 min.

25

30

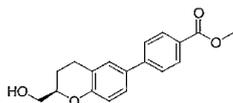
WO 02/085891

PCT/US02/12940

Example 15Preparation of methyl 4-((4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoate

5 A solution of methyl 4-iodobenzoate (2.00 g, 7.63 mmol) in 30 mL of dioxane was degassed with argon for 10 minutes. Then, 171 mg (3 mol%) Pd(dppf)Cl₂, 3.27 mL triethylamine, and 1.47 g (11.45 mmol) pinacolborane were added. The resulting solution was stirred at 85°C for 16 hours. The mixture was allowed to cool to ambient temperature, filtered through a pad of Celite®, and concentrated *in vacuo* to obtain 3.97 g of product which was used without further purification. *m/z* = 263 [M+H]⁺

10

Example 16Preparation of methyl 4-[(2R)-2-(hydroxymethyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoateMethod (1)

15 Argon was bubbled through a solution of *tert*-butyl(dimethyl)silyl [(2R)-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methyl ether, Example 14, 2.47 mmol, 1.0 eq.) in toluene (60 mL) for 10 minutes. Next, Pd(dppf)Cl₂ (0.164 mmol, 0.07 eq.) and methyl 4-iodobenzoate (3.71 mmol, 1.5 eq.) were added in a single portion. The resulting reaction mixture was degassed with argon for an additional 5

20 minutes before aqueous Na₂CO₃ (2 M, 26 mmol, 10.5 eq.) was added and the solution was heated at 85°C overnight. The product mixture was allowed to cool to room temperature, water was added and the two phase mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over anhydrous sodium sulfate,

25 concentrated, and purified by medium pressure column chromatography (Biotage 40S normal phase silica gel column, hexane: ethyl acetate 10:1). The purified product was dissolved in THF (10 mL) and tetrabutylammonium fluoride (1 M, 5 mL) was added in a single portion. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The solvents were evaporated and the resulting residue was purified by medium pressure

WO 02/085891

PCT/US02/12940

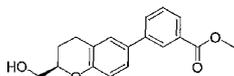
column chromatography (Biotage 40S normal phase silica gel column, hexanes: EtOAc = 5:1 to 2:1). The product was obtained as a white solid in yield of 46% (two step yield). MH^+ = 299.2, retention time (LC-MS) = 2.79 min.

5 Method (2)

To a 5-L 3-necked round-bottomed flask were charged 4-methoxycarbonyl phenylboronic acid (72.0 g, 0.4 mol), potassium carbonate (124.4 g, 0.9 mol), and water (900 mL) to obtain a suspension. To this suspension was then added a solution of [(2*R*)-6-iodo-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methanol (Example 8, 105.5 g, 0.36 mol) in acetone (720 mL). The resultant mixture became a near homogeneous solution (internal temperature rose from 20 to 28°C). Palladium acetate (1.5 g, 0.0067 mol) was then added in one portion. The reaction mixture was then heated at 65°C under argon for 2 hours. It turned into a suspension. Heating was removed and the reaction was allowed to cool to room temperature. The solid (metallic color) was then collected by filtration and dried by suction. The crude was then dissolved in chloroform (2 L) and filtered through a pad of Celite® (100 g) under vacuum slowly to remove palladium. Removal of solvent in vacuo afforded the desired compound as a white solid (90 g, 84% yield): 1H NMR ($CDCl_3$, δ): 1.82-2.12 (m, 3 H), 2.80-3.02 (m, 2H), 3.75-3.90 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.20 (m, 1H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H).

Example 17

Preparation of methyl 3-[(2*R*)-2-(hydroxymethyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-6-yl]benzoate

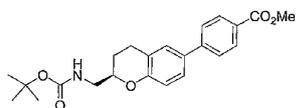


25 Using essentially the same procedure as Example 16, Method (1), and substituting the appropriate starting materials, methyl 3-[(2*R*)-2-(hydroxymethyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-6-yl]benzoate was prepared in yield of 68% (two steps). MH^+ = 313.1, retention time (LC-MS) = 3.00 min.

30

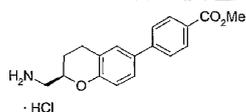
WO 02/085891

PCT/US02/12940

Example 18**Preparation of methyl 4-((2*R*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl) benzoate**

5 A solution of methyl 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoate (Example 15, 1.67 g, 6.36 mmol) in 130 mL toluene and 27 mL 1,4-dioxane was degassed with argon for 10 minutes. *tert*-Butyl ((2*R*)-6-iodo-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methylcarbamate (Example 12, 1.65 g) and 265 mg (3 mol%) Pd(dppf)Cl₂ were then added, and the solution was degassed with argon for an additional 5 minutes. Finally, 10 26.5 mL of 2M aqueous sodium carbonate was added and the solution was stirred at 85°C for 16 hours. This mixture was then cooled to ambient temperature, filtered through a pad of Celite[®], and concentrated *in vacuo*. The product was then purified by Biotage (100 % methylene chloride to 3% MeOH: methylene chloride) to obtain 1.40 g of product. *m/z* = 397.9 [M⁺].

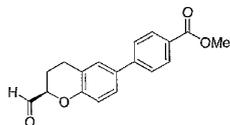
15

Example 19**Preparation of methyl 4-[(2*R*)-2-(aminomethyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoate**

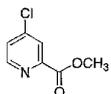
20 To a solution of methyl 4-((2*R*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl) benzoate (Example 18, 0.94 g, 2.37 mmol) in 5 mL 1,4-dioxane was added 1 mL of 4M hydrochloric acid in 1,4-dioxane dropwise. The resulting solution was allowed to stir at room temperature for 16 hours, followed by concentration *in vacuo*. At this point, diethyl ether was added and the solid was collected to provide 25 587 mg of product as a white solid. *m/z* = 298.2 [MH⁺].

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Example 20Preparation of methyl 4-[(2R)-2-formyl-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoate

5 To a solution of 33 mg (0.425 mmol) dimethyl sulfoxide in 2 mL of methylene chloride at -78°C , was added 0.14 mL (0.272 mmol) 2M oxalyl chloride. After the solution had stirred at this temperature for 10 minutes, a solution of 50 mg (0.17 mmol) methyl 4-[(2R)-2-(hydroxymethyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoate (Example 16) in 2 mL of methylene chloride was added dropwise and the resulting mixture was stirred at -78°C for an additional 1.6 hours. At this time, 0.14 mL (1.02 mmol) triethylamine was added to the mixture slowly, and then it was allowed to warm to room temperature over 10 15 minutes. The solution of desired product was used without further purification.

Example 21Preparation of methyl 4-chloro-2-pyridinecarboxylate

15 To 50°C thionyl chloride (14.8 mL, 203.1 mmol, 5.0 eq.) was added dry *N,N*-dimethylformamide (0.62 mL, 8.12 mmol, 0.20 eq.). The solution was stirred for 15 minutes before picolinic acid (5.0 g, 40.6 mmol) was added as a solid. The reaction was immediately warmed to reflux. After 16 hours at reflux, the mixture was cooled to room 20 temperature and concentrated by rotary evaporation. The residue was diluted with toluene and concentrated again. The resulting oil was poured into a molar excess of methanol and stirred for 1 hour at room temperature. The methanol was removed by rotary evaporation, and the resulting crude was partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer was adjusted to pH 7 with 1N aqueous sodium hydroxide, and 25 the layers were separated. The organic layer was washed with brine, dried (MgSO_4), and concentrated *in vacuo* to a dark oil. Purification by flash chromatography on silica gel eluted on a gradient from 100:0 to 70:30 hexanes / ethyl acetate provided the title

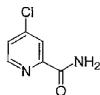
WO 02/085891

PCT/US02/12940

compound as a pale orange solid (3.5 g, 50%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (d, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 3.98 (s, 3 H); MS m/z 172.1 (MH^+).

Example 22

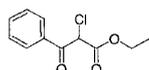
Preparation of 4-chloro-2-pyridinecarboxamide



Using the same procedure described in Example 21 and substituting aqueous ammonia (28%) for methanol, the title compound was obtained by filtration (1.91 g, 76% yield); MS m/z 157.8 (MH^+), retention time (LC-MS) = 1.08 minutes.

Example 23

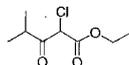
Preparation of ethyl 2-chloro-3-oxo-3-phenylpropanoate



A solution of sulfuryl chloride (12.4 mmol) in toluene (5 mL) was added dropwise via an additional funnel to a solution of ethyl benzoylacetate (12.4 mmol) in toluene (20 mL) over 5 minutes at room temperature. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. Water was added slowly and resulting two-phase mixture was basified with saturated NaHCO_3 and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and evaporated to afford 2.2 g (84%) of product as a pale yellow oil; MH^+ = 227.0, retention time (LC-MS) = 2.77 min.

Example 24

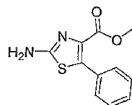
Preparation of ethyl 2-chloro-4-methyl-3-oxopentanoate



Utilizing the method described for Example 23, the product was obtained in 67% yield (crude). MH^+ = 193.0, retention time (LC-MS) = 2.45 min.

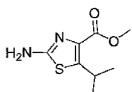
WO 02/085891

PCT/US02/12940

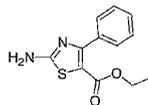
Example 25Preparation of methyl 2-amino-5-phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylate

5 A solution of 25 wt% NaOMe in MeOH (13.4 mmol) was added to a solution of methyl dichloroacetate (13.4 mmol) and benzaldehyde (14.8 mmol, 1.1eq.) in diethyl ether (8 mL) dropwise at 0°C. The reaction mixture was stirred at 0°C for 1 hour before diethyl ether and brine were added. The organic layer was separated, dried over anhydrous sodium sulfate, and evaporated to give a crude material which was dissolved in MeOH (16 mL) containing thiourea (11.4 mmol, 0.85eq.). The resulting reaction
10 mixture was heated to reflux for 18 hours. The crude product mixture was concentrated *in vacuo*, neutralized with 18M-NH₄OH at which time the product precipitated as a white solid. The product was washed with CH₂Cl₂ (2x), water and was collected by filtration to afford 1.88 g (70%) of product; MH⁺ = 235.1, R_f = 0.18 (Hexanes : EtOAc = 1:1), retention time (LC-MS) = 1.86 min.

15

Example 26Preparation of methyl 2-amino-5-isopropyl-1,3-thiazole-4-carboxylate

20 The title compound was prepared according to method of Example 25 in 88% yield. MH⁺ = 201.0, retention time (LC-MS) = 1.48 min.

Example 27Preparation of ethyl 2-amino-4-phenyl-1,3-thiazole-5-carboxylate

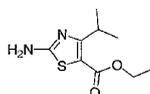
WO 02/085891

PCT/US02/12940

A solution of ethyl 2-chloro-3-oxo-3-phenylpropanoate (Example 23, 9.73 mmol) and thiourea (9.73 mmol) in EtOH (25 mL) was heated at reflux overnight. The resulting mixture was concentrated *in vacuo*, neutralized with 18M-NH₄OH, and extracted with CH₂Cl₂. The organic phase was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated to afford a yellow solid that was washed with MeOH (3 mL) and dried to afford the product in 89% yield as a pale yellow solid. MH⁺ = 249.1, R_f = 0.29 (Hexanes : EtOAc = 1:1). MH⁺ = 249.1, retention time (LC-MS) = 2.37 min.

Example 28

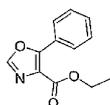
10 Preparation of ethyl 2-amino-4-isopropyl-1,3-thiazole-5-carboxylate



The title compound was prepared according to method of Example 27 in 65% yield. MH⁺ = 215.1, R_f = 0.66 (hexanes : EtOAc = 1:1), retention time (LC-MS) = 1.98 min.

Example 29

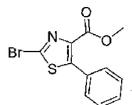
15 Preparation of ethyl 5-phenyl-1,3-oxazole-4-carboxylate



20 To a mixture of ethyl isocyanoacetate (8.74 mmol) and 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene (8.84 mmol) in THF (12 mL) was added a solution of benzoic anhydride (8.84 mmol) in THF (2 mL) at 10°C with stirring. The resulting mixture was maintained with vigorous stirring for 18 hours at room temperature. The solvent was evaporated to afford a residue that was partitioned between EtOAc and water. The organic extract was dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated to afford an amber oil which was purified by medium pressure column chromatography (Biotage 40S normal phase silica gel column, hexanes : EtOAc = 6:1 to 4:1 to 2:1). The product was obtained as a clear oil in 42%. MH⁺ = 218.1, retention time (LC-MS) = 2.52 min.

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Example 30Preparation of methyl 2-bromo-5-phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylate

To a dark brown solution of copper(II) bromide (3.85 mmol, 3eq.) in acetonitrile (5 mL) in a two-neck round-bottomed flask equipped with a condenser was added *tert*-butyl nitrite (1.92 mmol, 1.5 eq.) slowly at room temperature. The resulting mixture was heated to 60°C at which time a suspension of methyl 2-amino-5-phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylate (Example 25, 1.28 mmol) in acetonitrile (7 mL) was added dropwise. The resulting reaction mixture was heated at 60°C for 3 hours, allowed to cool to room temperature, poured to 1M NaOH aqueous, and extracted with EtOAc. The organic extracts were dried over anhydrous sodium sulfate, concentrated, and purified by medium pressure column chromatography (Biotage 40S normal phase silica gel column, hexanes: EtOAc = 5:1). The product was obtained as a pale yellow oil in 88%. MH^+ = 298.0, R_f = 0.74 (hexanes : EtOAc = 2:1), retention time (LC-MS) = 3.01 min.

Examples 31-33

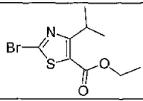
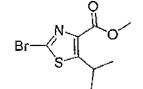
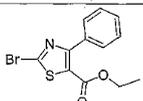
Preparation of methyl 2-bromo-5-isopropyl-1,3-thiazole-4-carboxylate,
ethyl 2-bromo-4-phenyl-1,3-thiazole-5-carboxylate and
ethyl 2-bromo-4-isopropyl-1,3-thiazole-5-carboxylate

Using essentially the same procedure and substituting the appropriate starting amino compound, the following bromothiazoles were prepared and characterized according to method of Example 30:

WO 02/085891

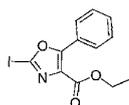
PCT/US02/12940

Table 2.

Ex. No.	Structure	MS [M+H ⁺]	Starting Material (Ex. No.)	R _f	RT (min, LC-MS)
31		264.0	28	0.51 hexanes : EtOAc 6:1	2.83
32		312.1	26	0.65 hexanes : EtOAc 6:1	3.46
33		278.2	27	0.74 hexanes : EtOAc 6:1	3.54

Example 34

Preparation of ethyl 2-iodo-5-phenyl-1,3-oxazole-4-carboxylate



5

To a solution of ethyl 5-phenyl-1,3-oxazole-4-carboxylate (Example 29, 0.921 mmol, 1 eq.) in THF (7 mL) at -78°C was added a solution of lithium bis(trimethylsilyl)amide in THF (1M, 1.11 mmol, 1.2 eq.) dropwise by syringe. The resulting solution was stirred at -78°C for 1 hour at which time a solution of iodine (1.38 mmol, 1.5 eq. in 2 mL THF) was added dropwise by a syringe. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred at this temperature for 1.5 hours. The resulting solution was poured onto 10% aqueous Na₂S₂O₃ (15 mL) and extracted with ethyl acetate. The organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, concentrated *in vacuo* and purified by medium pressure column chromatography (Biotage 40S normal phase silica gel column, hexanes: EtOAc = 9:1). The product was obtained as a pale yellow solid in 82% yield. MH⁺ = 344.0, R_f = 0.31 (hexanes : EtOAc = 6:1), retention time (LC-MS) = 3.01 min.

10

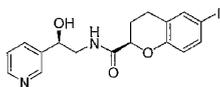
15

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Example 35

Method A. Preparation of (2R)-N-[(2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]-6-iodo-3,4-dihydro-2H-chromene-2-carboxamide

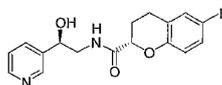


5

(1R)-2-Amino-1-(3-pyridinyl)ethanol dihydrochloride (U.S. Patent No. 6,051,586) (5.73 g, 27.1 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (6.67 g, 49.3 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (9.46 g, 49.3 mmol), and triethylamine (13.8 mL, 9.98 g, 98.7 mmol) were added successively to a stirred solution of (2R)-6-iodo-3,4-dihydro-2H-chromene-2-carboxylic acid (Example 7, Method A, 7.50 g, 24.7 mmol) in dichloromethane (100 mL). The reaction was stirred for 18 hours and then diluted with dichloromethane (300 mL). The solution was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate (300 mL) and then the aqueous layer was back-extracted with dichloromethane (2 x 100 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography of the residue over silica gel using 5-10% methanol/ethyl acetate gave the product (7.80 g, 74%) as a white solid: $^1\text{H NMR}$ (acetone- d_6 , δ): 8.55 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 8.44 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1 H), 7.71 (ddd, $J = 7.9, 1.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1 H), 7.35-7.42 (m, 2 H), 7.27 (dd, $J = 7.9, 4.7$ Hz, 1 H), 6.63 (d, 9.6 Hz, 1 H), 4.98 (d, $J = 4.2$ Hz, 1 H), 4.85-4.93 (m, 1 H), 4.53 (dd, $J = 8.8, 3.4$ Hz, 1 H), 3.38-3.70 (m, 2 H), 2.61-2.91 (m, 4 H), 2.16-2.28 (m, 2 H), 1.85-1.99 (m, 1 H); mass spectroscopy gave $m/z = 425.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

Method B. Preparation of (2S)-N-[(2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]-6-iodo-3,4-dihydro-2H-chromene-2-carboxamide



Using the same procedure described in Method A, using (2S)-6-iodo-3,4-dihydro-2H-chromene-2-carboxylic acid (Example 7, Method B) and (1R)-2-amino-1-(3-pyridinyl)ethanol dihydrochloride (U.S. Patent No. 6,051,586), the title compound was obtained as a white solid in 87% yield. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.47 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H),

30

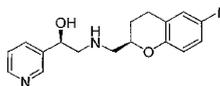
WO 02/085891

PCT/US02/12940

8.43 (dd, $J = 6.6, 1.8$ Hz, 1 H), 7.90 (t, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 7.69-7.60 (m, 1 H), 7.40-7.37 (m, 2 H), 7.30-7.26 (m, 1 H), 6.66 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 5.66 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H), 4.72 (q, $J = 5.0$ Hz, 1 H), 4.52 (dd, $J = 8.3, 3.3$ Hz, 1 H), 4.12 (dd, $J = 6.1, 1.8$ Hz, 1 H), 3.36-3.32 (m, 1 H), 2.77-2.65 (m, 1 H), 2.58-2.52 (m, 1 H), 2.08-2.00 (m, 1 H), 1.85-1.73 (m, 1 H). LC-MS m/z 425.1 (MH^+), RT = 2.07 minutes.

Example 36

Method A. Preparation of (1*R*)-2-((2*R*)-6-iodo-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methylamino)-1-(3-pyridinyl)ethanol



10

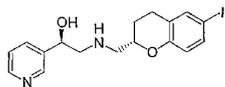
Borane-dimethylsulfide complex (2.0 M in tetrahydrofuran, 46 mL, 92 mmol) was added dropwise (20 minutes) to a cooled (0°C) and stirred solution of (2*R*)-*N*-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]-6-iodo-3,4-dihydro-2*H*-chromene-2-carboxamide (Example 35, Method A, 7.75 g, 18.3 mmol) in tetrahydrofuran (300 mL). The solution was warmed to reflux for 1 hour and then cooled to room temperature. The reaction was quenched with addition of methanol (12 mL) and 2 M hydrochloric acid (95 mL), and then the resulting solution was heated at reflux for 1 hour. The reaction was cooled to room temperature and then the solution was adjusted to pH 9 using 1 M aqueous sodium hydroxide. The mixture was diluted with brine (500 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 200 mL) and then the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography of the residue over silica gel using 30-50% ethyl acetate/hexane afforded product (6.32 g, 84%) as a waxy yellow solid: 1H NMR (acetone- d_6 , δ): 8.59 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 8.44 (dd, $J = 5.0, 1.5$ Hz, 1 H), 7.77 (ddd, $J = 8.0, 1.8, 1.8$ Hz, 1 H), 7.25-7.39 (m, 3 H), 6.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.80 (dd, $J = 8.4, 4.0$ Hz, 1 H), 4.08-4.18 (m, 1 H), 2.67-3.00 (m, 10 H), 1.67-1.82 (m, 1 H); mass spectroscopy gave $m/z = 410.9 [M+H]^+$.

30

WO 02/085891

PCT/US02/12940

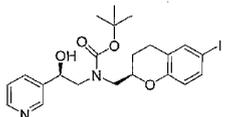
Method B. Preparation of (1R)-2-(((2S)-6-iodo-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methylamino)-1-(3-pyridinyl)ethanol



Using the same procedure described in Method A using (2S)-N-[(2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]-6-iodo-3,4-dihydro-2H-chromene-2-carboxamide (Example 35, Method B), the title compound was obtained as a crude oil after quench and extractive workup. The crude material was not purified before carrying on to the next step. LC-MS m/z 411.3 (MH⁺), RT = 2.23 minutes.

Example 37

Method A. Preparation of tert-butyl (2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl(((2R)-6-iodo-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl)carbamate



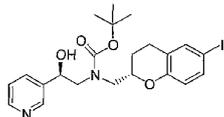
A solution of di-*tert*-butyl dicarbonate (3.46 g, 15.9 mmol) in tetrahydrofuran (20 + 5 mL rinse) was added to a cooled (0°C) and stirred solution of (1R)-2-(((2R)-6-iodo-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methylamino)-1-(3-pyridinyl)ethanol (Example 36, Method A, 6.20 g, 15.1 mmol) in tetrahydrofuran (75 mL). The mixture was stirred at 0°C for 1 hour, warmed to room temperature, and stirred for 18 hours. The solution was concentrated *in vacuo* and then flash chromatography of the residue over silica gel using ethyl acetate gave product (7.23 g, 93%) as a glassy white solid: ¹H NMR (acetone-*d*₆, δ): 8.57 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.70 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.27-7.40 (m, 3 H), 6.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 4.76-5.11 (m, 2 H), 4.17-4.28 (m, 1 H), 3.42-3.75 (m, 4 H), 2.69-2.90 (m, 1 H), 1.94-2.06 (m, 1 H), 1.58-1.75 (m, 1 H), 1.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 9 H); mass spectroscopy gave m/z = 510.9 [M+H]⁺.

25

WO 02/085891

PCT/US02/12940

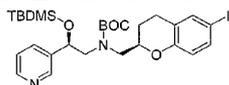
Method B. Preparation of *tert*-butyl (2*R*)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl[[(2*S*)-6-iodo-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl]carbamate



Using the same procedure described in Method A, with (1*R*)-2-([(2*S*)-6-iodo-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl)amino)-1-(3-pyridinyl)ethanol (Example 36, Method B), the title compound was obtained (55 % overall yield for the reduction to the amine and protection as the carbamate). LC-MS *m/z* 511.1 (MH⁺), RT = 2.59 minutes.

Example 38

Method A. Preparation of *tert*-butyl (2*R*)-2-[(*tert*-butyl(dimethyl)silyloxy)-2-(3-pyridinyl)ethyl]ethyl[[(2*R*)-6-iodo-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl]carbamate



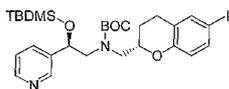
A mixture of *tert*-butyl (2*R*)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl[[(2*R*)-6-iodo-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl]carbamate (Example 37, Method A, 6.35 g, 12.4 mmol), TBDMSCl (2.25 g, 14.9 mmol) and imidazole (2.10 g, 30.9 mmol) in DMF (10 mL) was stirred at room temperature under argon for 24 hours. The reaction mixture was then poured into a saturated NaHCO₃ solution (50 mL). The mixture was extracted with ether (100 mL X 2). The ether layer was washed with water (50 mL) and dried over anhydrous sodium sulfate. Removal of the solvent *in vacuo* afforded a near white syrup which was purified by column chromatography (silica gel, hexanes/ethyl acetate (5/1, v/v)) giving the desired compound as a colorless oil. LC-MS *m/z* 625.0 (MH⁺), RT = 4.09 minutes.

25

WO 02/085891

PCT/US02/12940

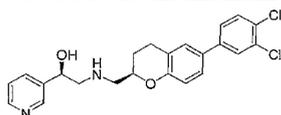
Method B. Preparation of *tert*-butyl (2*R*)-2-((*tert*-butyl(dimethyl)silyloxy)-2-(3-pyridinylethyl)((2*S*)-6-iodo-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl)carbamate



Using the same procedure described in Method A, using *tert*-butyl (2*R*)-2-hydroxy-2-(3-pyridinylethyl)((2*S*)-6-iodo-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl)carbamate (Example 37, Method B) as starting material, the title compound was obtained in 65% yield. LC-MS m/z 625.3 (MH^+), RT = 3.54 minutes.

Example 39

Preparation of (1*R*)-2-(((2*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl)amino)-1-(3-pyridinylethanol



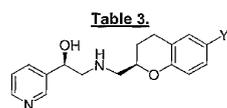
3,4-Dichlorophenylboronic acid (34 mg, 0.18 mmol), a solution of palladium acetate (3 mg, 0.01 mmol) and triphenylphosphine (12 mg, 0.05 mmol) in toluene (1 mL), and 2 M aqueous sodium carbonate (1 mL) were added successively to a solution of *tert*-butyl (2*R*)-2-hydroxy-2-(3-pyridinylethyl)((2*R*)-6-iodo-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl)carbamate (Example 37, 60 mg, 0.12 mmol) in toluene (2 mL). The mixture was heated (80°C) and stirred for 16 hours. After cooling the reaction was diluted with dichloromethane (5 mL) and the layers were separated. The organic layer was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in a solution of 4 M hydrogen chloride in dioxane (4 mL). The solution was stirred for 16 hours and then concentrated *in vacuo*. Preparative reverse phase HPLC of the residue using acetonitrile/water afforded 10.3 mg (20%) of the desired product (retention time = 2.19 min.): 1H NMR (CD_3OD , δ): 8.71 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 8.59 (dd, $J = 5.1, 1.5$ Hz, 1 H), 8.11 (ddd, $J = 7.9, 1.7, 1.7$ Hz, 1 H), 7.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 7.61 (dd, $J = 7.9, 5.1$ Hz, 1 H), 7.37-7.56 (m, 4 H), 6.99 (d, 9.2 Hz, 1 H), 5.22 (dd, $J = 10.5, 2.9$ Hz, 1 H), 4.43-4.54 (m, 1 H), 3.26-3.55 (m, 4 H), 2.87-3.10 (m, 2 H), 2.11-2.22 (m, 1 H), 1.76-1.92 (m, 1 H); mass spectroscopy gave $m/z = 429.2 [M+H]^+$.

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Using essentially the same method as described for Example 39 and using Example 37 and the appropriate substituted phenylboronic acid as starting materials, the following compounds were prepared and characterized in Table 3.

5



Example No.	Y	MS [M+H] ⁺	HPLC RT (min)
40		429.2	2.00
41		395.2	2.03
42		406.2	1.86
43		391.2	1.75
44		429.2	2.07
45		375.2	1.94
46		395.2	1.99
47		437.3	2.27

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Example No.	Y	MS [M+H ⁺]	HPLC RT (min)
48		379.2	1.86
49		407.2	1.98
50		405.2	1.80
51		429.2	2.14
52		413.2	2.04
53		451.2	1.72
54		411.2	2.09
55		411.2	2.15
56		367.2	1.77
57		367.2	1.74
58		417.2	2.09

WO 02/085891

PCT/US02/12940

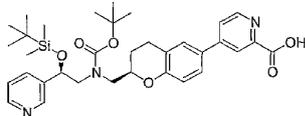
Example No.	Y	MS [M+H] ⁺	HPLC RT (min)
59		401.2	2.04
60		375.2	1.92
61		395.2	1.95
62		439.2	2.06
63		405.2	1.95
64		439.2	2.06
65		497.2	2.30
66		429.1	2.20
67		455.2	1.93
68		461.3	2.32
69		420.2	1.99

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Example 70

Preparation of 4-((2*R*)-2-(((2*R*)-2-((1,1-dimethylethyl)oxy)dimethyl)silyloxy)-2-(3-pyridinyl)ethyl)l(((1,1-dimethylethyl)oxy)carbonyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2*H*-chromen-6-yl)-2-pyridinecarboxylic acid



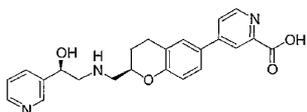
Argon was bubbled through a mixture of (1*R*)-1-(3-pyridinyl)-2-(((2*R*)-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl) amino)ethanol (Example 81, I, 0.50 g, 0.80 mmol) and methyl 4-chloro-2-pyridinecarboxylate (Example 21, 0.15 g, 0.88 mmol, 1.1 eq.) in toluene (2 mL), ethanol (2 mL), and 2M aqueous sodium carbonate (2 mL) for 15 minutes. Triphenylphosphine (0.04 g, 0.16 mmol, 0.2 eq.) and palladium (II) acetate (0.01 g, 0.04 mmol, 0.05 eq.) were added, and the mixture was stirred vigorously under argon at 85°C overnight. The reaction was cooled and filtered through a pad of Celite® with the aid of ethyl acetate. The filtrate was transferred to a separatory funnel where the layers were separated. The organic layer was concentrated *in vacuo* to remove excess solvents, and the resulting oil was dissolved in ethyl acetate. The ethyl acetate solution was extracted with a 1:1 solution of saturated aqueous sodium bicarbonate and water. The aqueous layer was adjusted to pH 4 with 1N aqueous HCl, then extracted with chloroform (2x). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo* to provide the title compound as an orange oil (0.24 g, 48%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (d, 1 H), 8.55 (broad s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.78-7.66 (m, 2 H), 7.51-7.48 (m, 1 H), 7.42 (broad s, 2 H), 7.34-7.31 (m, 1 H), 6.82 (dd, 1 H), 5.15-4.97 (m, 1 H), 4.24-4.12 (m, 3 H), 3.76-3.61 (m, 1 H), 3.46-3.30 (m, 1 H), 2.88-2.83 (m, 1 H), 2.05-1.95 (m, 1 H), 1.72-1.62 (m, 2 H), 1.21 (s, 9 H), 0.86 (s, 9 H), 0.03 (s, 3 H), -0.15 (s, 3 H); MS *m/z* 620.3 (MH⁺).

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Example 71

Preparation of 4-((2*R*)-2-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-6-yl)-2-pyridinecarboxylic acid



5

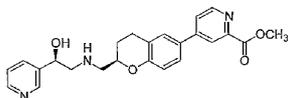
4-((2*R*)-2-(((2*R*)-2-(((1,1-Dimethylethyl)(dimethyl)silyloxy)-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-6-yl)-2-pyridinecarboxylic acid (Example 70, 29 mg, 0.05 mmol) was stirred in an excess of 4M HCl in dioxane at room temperature for 18 hours. The volatile components were removed by rotary evaporation, and the residue was washed with dichloromethane. After drying under vacuum, the title compound was collected as the tri-hydrochloride salt (23 mg, 93 %): ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9.07 (broad s, 1 H), 8.90 (d, 1 H), 8.83-8.78 (m, 3 H), 8.49 (d, 1 H), 8.18 (t, 1 H), 7.94-7.89 (m, 2 H), 7.20 (d, 1 H), 5.52-5.46 (m, 1 H), 4.67-4.61 (m, 1 H), 3.76-3.57 (m, 2 H), 3.51-3.39 (m, 2 H), 3.10-3.05 (m, 2 H), 2.29-2.20 (m, 1 H), 1.95-1.83 (m, 1 H); MS *m/z* 406.2 (MH⁺ of the free base).

10

15

Example 72

Preparation of methyl 4-((2*R*)-2-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-6-yl)-2-pyridinecarboxylate



20

Argon was bubbled through a mixture of (1*R*)-1-(3-pyridinyl)-2-(((2*R*)-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl)amino)ethanol (Example 81, 0.50 g, 0.80 mmol) and methyl 4-chloro-2-pyridinecarboxylate (Example 21, 0.15 g, 0.88 mmol, 1.1 eq.) in toluene (2 mL), ethanol (2 mL), and 2M aqueous sodium carbonate (2 mL) for 15 minutes. Triphenylphosphine (0.04 g, 0.16 mmol, 0.2 eq.) and palladium (II) acetate (0.01 g, 0.04 mmol, 0.05 equivalent) were added, and the mixture was stirred vigorously under argon at 85 °C overnight. The reaction was cooled and filtered through a pad of Celite® with the aid of ethyl acetate. The filtrate was

25

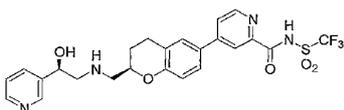
WO 02/085891

PCT/US02/12940

transferred to a separatory funnel where the layers were separated. The organic layer was dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel flushed with ethyl acetate followed by elution with 95:5 chloroform/methanol. The coupling product was obtained as a yellow oil (63 mg, 12%); MS m/z 634.3 (MH^+). The intermediate oil was stirred in 4N HCl in dioxane overnight at room temperature. The reaction was concentrated *in vacuo* and the residue was washed with dichloromethane to provide the title compound as the tri-hydrochloride salt (32 mg, 77%): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.51 (broad s, 1 H), 9.36 (broad s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.89 (d, 1 H), 8.71 (d, 1 H), 8.62 (d, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.10-8.06 (m, 1 H), 7.96-7.94 (m, 1 H), 7.70-7.65 (m, 2 H), 6.98 (d, 1 H), 5.42-5.39 (m, 2 H), 4.60-4.55 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.46-3.30 (m, 4 H), 2.94-2.88 (m, 1 H), 2.16-2.12 (m, 1 H), 1.83-1.68 (m, 1 H); MS m/z 420.1 (MH^+ of the free base).

Example 73

Preparation of trifluoro-*N*-(4-((2*R*)-2-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-6-yl)-2-pyridinyl)carbonyl)methanesulfonamide



Into a solution of 4-((2*R*)-2-(((2*R*)-2-(((1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyloxy)-2-(3-pyridinyl)ethyl)oxy)carbonyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-6-yl)-2-pyridinecarboxylic acid (Example 70, 113 mg, 0.18 mmol) in dichloromethane (2 mL) was added trifluoromethylsulfonamide (30 mg, 0.20 mmol, 1.1 eq.), 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (42 mg, 0.22 mmol, 1.2 eq.), and *N,N*-dimethylaminopyridine (22 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq.). The solution was stirred overnight at room temperature before being concentrated *in vacuo* to remove volatile components. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel flushed with ethyl acetate followed by elution with 3:1 ethyl acetate/methanol. The coupling product was obtained as a yellow oil (36 mg, 27%); MS m/z 751.2 (MH^+). The protected intermediate was stirred in an excess of 4N HCl in dioxane overnight at room temperature. The reaction was concentrated *in vacuo*, and the residue was washed with dichloromethane to provide the title compound as the tri-hydrochloride salt (19 mg, 61%): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 9.11 (s, 1 H), 8.89 (d, 1 H), 8.75-8.60 (m, 2 H), 8.34

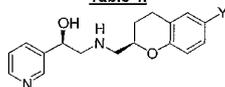
WO 02/085891

PCT/US02/12940

(d, 1 H), 8.18 (t, 1 H), 7.92-7.74 (m, 2 H), 7.68-7.54 (m, 1 H), 7.20-7.08 (m, 1 H), 4.70-4.60 (m, 1 H), 3.74-3.59 (m, 5 H), 3.02-2.90 (m, 2 H), 2.24-2.16 (m, 1 H), 1.89-1.77 (m, 1 H); MS m/z 537.1 (MH^+ of the free base).

By employing the methods described in Example 73 and by using the compound of Example 70 with the appropriate amide or sulfonamide as starting materials, the following were similarly prepared and characterized:

Table 4.



10

Example No.	R'	Y	Calculated MW	MS [M+H] ⁺	RT (minutes) LC-MS
74			418.2	419.2	0.93
75			480.22	481.2	2.01
76			516.2	517.2	2.18
77			482.16	483.1	0.75
78			510.19	511.2	1.03
79			562.17	563.2	2.02
80			574.19	575.2	1.73

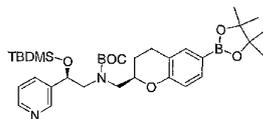
15

WO 02/085891

PCT/US02/12940

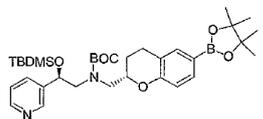
Example 81

Method A. Preparation of (1*R*)-1-(3-pyridinyl)-2-(((2*R*)-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl)amino)ethanol



5 According to the procedure of Murata et al., (J. Org. Chem. 62:6458, 1997), Ar was bubbled into a dioxane solution (40 mL) of (*tert*-butyl (2*R*)-2-(((*tert*-butyl(dimethyl)silyloxy)-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)ethoxy)carbamate (Example 38, Method A, 3.90 g, 6.126 mmol) for 10 minutes. To this solution was then added Pd(dppf)Cl₂ (100 mg) and Et₃N (4.0 mL), and then
10 pinacolborane (2.0 mL, 13.78 mmol, Aldrich Chemical Co.) was added slowly via syringe. The reaction mixture was stirred at 80°C for 12 hours and allowed to cool to room temperature. It was filtered through a pad of Celite® and concentrated *in vacuo* to an oily residue. The residue was purified on silica gel with EtOAc-Hexane (1:4) as the eluant to provide (II) (3.73 g, 97%): ¹H NMR (CDCl₃, δ): -0.1 (s, 3H), 0.10 (s, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 1.32 (s, 12 H), 1.50 (s, 9 H), 1.60-1.80 (m, 1 H), 1.95-2.10 (m, 1 H), 2.80 (dd, 2 H), 3.30-3.50 (m, 2 H), 3.60-3.64 (dd, 1 H), 3.76-3.80 (dd, 1 H), 4.20-4.26 (m, 1 H), 5.02 (bs, 1 H), 6.78 (d, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.50 (m, 2 H), 7.75 (m, 1 H), 8.54 (m, 2 H); *m/z* = 625.4 [M+H]⁺.

20 **Method B. Preparation of (1*R*)-1-(3-pyridinyl)-2-(((2*S*)-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl)amino)ethanol**



25 Using the same procedure described in Method A, with *tert*-butyl (2*R*)-2-(((*tert*-butyl(dimethyl)silyloxy)-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)ethoxy)carbamate (Example 38, Method B), the title compound was obtained in 63 % yield. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.52-8.48 (m, 2 H), 7.72-7.67 (m, 1 H), 7.40-7.32 (m, 3 H),

WO 02/085891

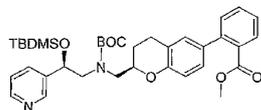
PCT/US02/12940

6.67 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 5.09-5.00 (m, 1 H), 4.26-4.16 (m, 1 H), 3.56-3.38 (m, 4 H), 2.76-2.69 (m, 2 H), 1.95-1.89 (m, 1 H), 1.63-1.52 (m, 1 H), 1.25 (s, 9 H), 0.82 (s, 9 H), 0.00 s, 3 H), -0.15 (s, 3 H). LC-MS m/z 625.4 (MH^+), RT = 3.66 minutes.

5

Example 82

Preparation of methyl 2-((2*R*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl))((2*R*)-2-((*tert*-butyl(dimethyl)silyloxy)-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl)benzoate



10 Argon gas was bubbled through a solution of (1*R*)-1-(3-pyridinyl)-2-(((2*R*)-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl)amino)ethanol (Example 81, 115 mg, 0.184 mmol) in toluene (5 mL) and dioxane (1 mL) for 10 minutes and then Pd(dppf) Cl_2 (10 mg) and methyl 2-iodobenzoate (72 mg, 0.276 mmol, Aldrich Chemical Co.) were added and the mixture was bubbled with argon for an additional 5 minutes. The mixture was treated with Na_2CO_3 (1.0 mL of a 2.0 M aq.) and the bi-phase mixture stirred vigorously under Ar at 85°C for 12 hours. The cooled reaction mixture was filtered through a pad of Celite® and the filtrate was extracted with EtOAc (2x20 mL). Concentration of the organic extracts *in vacuo* and purification on silica gel using a gradient of 20-30% EtOAc/Hexanes provided the product as colorless oil (61 mg, 52%); 1H NMR ($CDCl_3$, δ): 0.01 (s, 3H), 0.20 (s, 3 H), 0.99 (s, 9 H), 1.59 (s, 9 H), 1.64-1.82 (m, 1 H), 1.98-2.10 (m, 1 H), 2.80-3.00 (dd, 2 H), 3.40-3.58 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.80-3.90 (dd, 1 H), 4.20-4.40 (m, 2 H), 5.02 (bs, 1 H), 6.78 (d, 1 H), 7.10 (bs, 2 H), 7.40-7.60 (m, 3 H), 7.90-8.00 (m, 3 H), 8.60-8.80 (m, 2 H); MS: $[M+H]^+$ 633.3

15

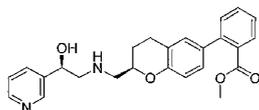
20

25

30

WO 02/085891

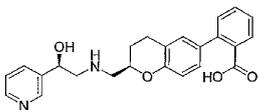
PCT/US02/12940

Example 83Preparation of methyl 2-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoate

5 A stirred solution of methyl 2-[(2R)-2-(((tert-butoxycarbonyl)[(2R)-2-[[tert-butyl(dimethyl)silyloxy]-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoate (Example 82, 61 mg, 0.096 mmol) in MeOH (0.50 mL) was treated with HCl in dioxane (1 mL of a 4N solution in dioxane, Aldrich Chemical Co.) at room temperature and stirring continued for 60 minutes. The mixture was concentrated *in vacuo* and

10 purified on silica gel using a gradient of 5-10% MeOH/EtOAc to provide 31 mg of product as colorless oil (77%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ): 1.65-2.04 (m, 2 H), 2.50-3.10 (m, 6 H), 3.65 (s, 3 H), 4.10 (dd, 1 H), 4.80 (d, 1 H), 6.80 (d, 1 H), 7.00 (bs, 2 H), 7.25-7.40 (m, 3 H), 7.42-7.52 (m, 1 H), 7.78-7.80 (m, 2 H), 8.52 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H); MS: m/z = 419.3 [M+H]⁺.

15

Example 84Preparation of 2-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoic acid

20 To a solution of methyl 2-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoate (Example 83, 60 mg, 0.143 mmol) in THF (0.50 mL) and MeOH (0.50 mL) was added LiOH (1.0 mL of a 2.0 M aq solution), and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The mixture was diluted with 1.0 mL H₂O and purified via preparative HPLC (gradient of 100:0 0.1%

25 TFA/H₂O:acetonitrile to 30:70 0.1% TFA/H₂O:acetonitrile). The peak of interest was collected and concentrated *in vacuo* to provide 41 mg of desired final product as a bis-trifluoroacetic acid (TFA) salt; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ): 1.68-1.80 (m, 1 H), 2.04-2.18 (m, 1 H), 2.72-2.90 (m, 2 H), 3.22-3.50 (m, 4 H), 4.58 (dd, 1 H), 5.41 (d, 1 H), 6.82 (d, 1 H),

WO 02/085891

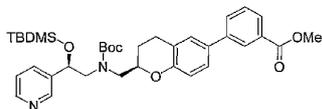
PCT/US02/12940

7.02 (d, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 7.30-7.40 (m, 2 H), 7.50 (t, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 8.01 (t, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 8.82 (d, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 9.44 (bs, 1 H), 9.64 (bs, 1 H) MS: $m/z = 415.2$ $[M+H]^+$.

5

Example 85

Preparation of Methyl 3-((2R)-2-((tert-butoxycarbonyl)((2R)-2-((tert-butyl(dimethyl)silyloxy)-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl)benzoate

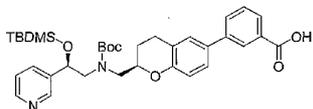


Argon was bubbled through a solution of the compound of Example 81 (5 g, 8 mmol) in toluene (100 mL) for 10 minutes. Then, [1,1'-bis(diphenylphosphino)-ferrocene] dichloropalladium (II) (480 mg, 0.56 mmol) and methyl 3-bromobenzoate (2.6 g, 12 mmol) were added in a single portion. The resulting reaction mixture was degassed with argon for an additional 5 minutes before aqueous Na_2CO_3 (2M, 40 mL, 80 mmol) was added and the solution was heated at 85°C overnight. The product mixture was allowed to cool to room temperature, water was added and the biphasic mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over anhydrous sodium sulfate, concentrated and purified with a Biotage column, gradient 10 – 30 % ethyl acetate / hexanes to obtain 3.83 g (77 %) of the title compound. $MH^+ = 633.5$

20

Example 86

Preparation of 3-((2R)-2-((tert-Butoxycarbonyl)((2R)-2-((tert-butyl(dimethyl)silyloxy)-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl)benzoic acid



25

The product from Example 85 (3.0 g, 4.8 mmol) was diluted with 10 mL each of tetrahydrofuran, water, and methanol; 15 mL of 1 N sodium hydroxide (14.4 mmol) was added; and allowed solution to stir overnight at room temperature. The solution was

WO 02/085891

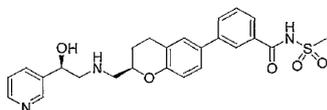
PCT/US02/12940

concentrated, water added, and neutralized with 1 N phosphoric acid. The aqueous layer was extracted with methylene chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. Purified by Biotage in gradient 10 – 30 % ethyl acetate / hexanes, then flushed column with ethyl acetate to 5 % methanol / ethyl acetate.

5 Yielded 2.3 g (78 %) of product. $MH^+ = 619.6$

Example 87

Preparation of *N*-[3-[(2*R*)-2-[[[(2*R*)-2-Hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino)methyl]-3,4-dihydro-2*H*-chromen-6-yl]benzoyl]methanesulfonamide



10

The product of Example 86 (100 mg, 0.16 mmol), 1-[(3-dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide (36 mg, 0.19 mmol), dimethylaminopyridine (20 mg, 0.16 mmol), and methylsulfonamide (17 mg, 0.18 mmol) were dissolved in 2 mL methylene chloride and stirred overnight at room temperature. The mixture was treated with 0.5 mL 4 M HCl in 1,4-dioxane was added, the solution stirred for 0.5 hours, concentrated to dryness and the residue was purified by preparative HPLC to obtain the title compound (47 mg, 62 %). 1H NMR (CD_3CN-d_3) δ : 8.91 (s, 1 H), 8.76 (d, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.97 (t, 1 H), 7.88 – 7.83 (m, 2 H), 7.62 – 7.56 (m, 1 H), 7.50 – 7.47 (m, 2 H), 6.98 (d, 1 H), 5.46 (d, 1 H), 4.54 – 4.47 (m, 1 H), 3.52 (dd, 2 H), 3.37 (s, 3 H), 3.39 – 3.25 (m, 2 H), 2.99 – 2.90 (m, 2 H), 2.14 – 2.09 (m, 1 H), 1.86 – 1.79 (m, 1 H). $MH^+ = 482.2$

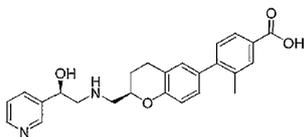
15

20

Example 88

Method A. Preparation of 4-[(2*R*)-2-[[[(2*R*)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino)methyl]-3,4-dihydro-2*H*-chromen-6-yl]-3-methylbenzoic acid

25

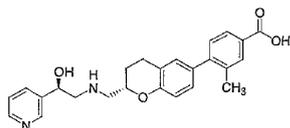


WO 02/085891

PCT/US02/12940

Argon was bubbled through a solution of Example 81 (100 mg, 0.16 mmol) in toluene (2 mL) for 10 minutes. Then, palladium acetate (2 mg, 0.008 mmol), 2-(di-*tert*-butylphosphino)biphenyl (5 mg, 0.016 mmol), and methyl 4-bromo-3-methylbenzoate (55 mg, 0.24 mmol) were added in a single portion. The resulting reaction mixture was degassed with argon for an additional 5 minutes before aqueous Na₂CO₃ (2M, 1 mL, 1.68 mmol) was added and the solution was heated at 85°C overnight. The product mixture was allowed to cool to room temperature, water was added, and the biphasic mixture was extracted with ethyl acetate. 1 mL of 4 M HCl / dioxane was added to the combined organic extracts, stirred for 0.5 hour, and concentrated *in vacuo*. Then, 1 mL of 1 N sodium hydroxide was added, stirred for 0.5 hour, filtered, and purified by preparative HPLC to obtain 8 (7 mg, 11 %). MH⁺ = 419.3

Method B. Preparation of 4-[(2S)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethylamino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-3-methylbenzoic acid

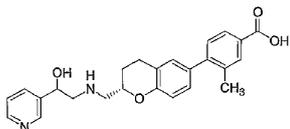


Using the same procedure described in Method A with (1R)-1-(3-pyridinyl)-2-(((2S)-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl) amino)ethanol (Example 81, Method B), the title compound was obtained in 38 % yield: ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.08 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 6.95 (dd, *J* = 5.1, 1.8 Hz, 1 H), 6.41-6.37 (m, 1 H), 6.30-6.28 (m, 1 H), 6.24-6.21 (m, 1 H), 5.94-5.89 (m, 1 H), 5.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 5.50-5.47 (m, 2 H), 5.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 3.52 (dd, *J* = 9.6, 3.6 Hz, 1 H), 3.38-3.33 (m, 1 H), 2.84-2.78 (m, 1 H), 1.78 (s, 3 H), 1.75-1.72 (m, 1 H), 1.68-1.60 (m, 1 H), 1.43-1.33 (m, 1 H), 1.31-1.25 (m, 1 H), 0.58-0.52 (m, 1 H), 0.32-0.23 (m, 1 H). LC-MS *m/z* 419.2 (MH⁺).

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Method C. Preparation of 4-[(2*S*)-2-((2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethylamino)methyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-6-yl]-3-methylbenzoic acid



Starting with the (2*S*)-6-iodo-3,4-dihydro-2*H*-chromene-2-carboxylic acid
5 (Example 7, Method B) and racemic 2-amino-1-(3-pyridinyl)ethanol dihydrochloride, and
using the procedures described in Examples 35-38 and Method A above, the title
compound was prepared. LC-MS m/z 419.2 (MH^+), RT = 1.45 minutes.

Using the procedures outlined in Examples 69-88 and using the appropriate aryl
10 halides, trifluoromethanesulfonates, sulfonamides and/or benzoates, the following
compounds were prepared and characterized.

15

20

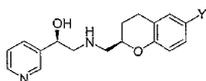
25

30

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Table 5.



Example	R ¹	Y	Calculated MW	MS [M+H] ⁺	RT (minutes) LC-MS
89			481	482.2	1.33
90			557	558.2	2.05
91			557	558.31	2.01
92			573	574.2	1.98
93			561	562.2	2
94			577	578.2	2.15
95			591	592.2	2.25
96			644	645.2	2.24
97			509	510.2	1.76
98			509	510	1.75
99			481	482.2	1.14

WO 02/085891

PCT/US02/12940

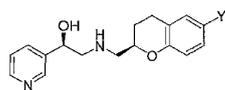
Example	R'	Y	Calculated MW	MS [M+H] ⁺	RT (minutes) LC-MS
100			543	544.2	1.88
101			573	574.2	1.86
102			561	562.2	1.89
103			557	558.3	1.96
104			557	558.2	1.9
105			577	578.2	2.02
106			584	583,585	2.01
107			509	510	0.39
108			495	496	0.17
109			596	595,597	1.68
110			616	617	1.89
111			636	637	1.16

WO 02/085891

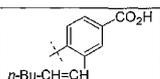
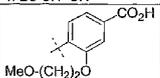
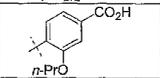
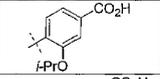
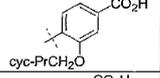
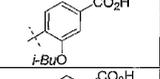
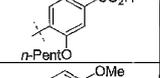
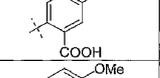
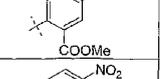
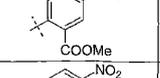
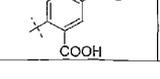
PCT/US02/12940

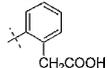
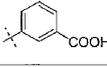
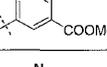
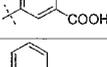
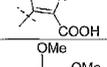
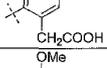
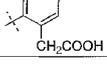
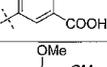
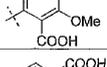
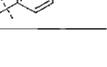
Example	R'	Y	Calculated MW	MS [M+H ⁺]	RT (minutes) LC-MS
112			558	559	0.47
113			549	550	1.79
114			509	510	2.04
115			523	524	2.12
116			535	536	0.8
117			507	508	1.9
118			562	563	3.4

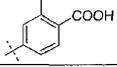
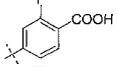
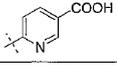
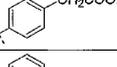
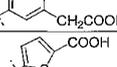
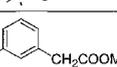
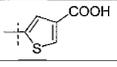
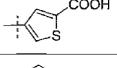
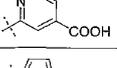
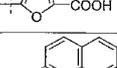
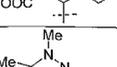
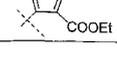
Table 6.



Example No	Y	MS [M+H] ⁺	HPLC RT (min)
119		419.3	1.61
120		465.1	1.37
121		433	1.42
122		457	1.68
123		462	1.56
124		439	1.1
125		435	0.92
126		477.2	
127		537.3	2.30

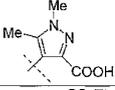
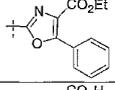
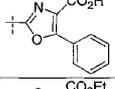
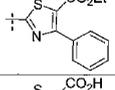
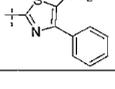
Example No	Y	MS [M+H] ⁺	HPLC RT (min)
128		487.4	2.21
129		479.2	1.74
130		463.2	1.86
131		463.1	1.88
132		475.2	1.95
133		477.2	2.08
134		491.2	2.17
135		435.2	1.66
136		449.2	1.87
137		464.2	1.91
138		450.2	1.59

Example No	Y	MS [M+H] ⁺	HPLC RT (min)
139		419.5	1.68
140		405.2	1.68
141		419.2	1.91
142		406.2	0.79
143		458.2	1.95
144		479.3	1.55
145		465.3	1.13
146		420.2	1.15
147		495.3	1.63
148		405.2	1.53

Example No	Y	MS [M+H] ⁺	HPLC RT (min)
149		419.2	1.55
150		423.2	1.26
151		406.2	0.62
152		419.3	1.58
153		419.2	1.69
154		411.1	1.18
155		433.3	1.94
156		411.3	1.52
157		411.3	1.33
158		406.3	0.62
159		395.2	1.07
160		455.3	1.99
161		451.3	1.17

WO 02/085891

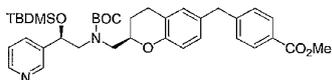
PCT/US02/12940

Example No	Y	MS [M+H] ⁺	HPLC RT (min)
162		423.3	0.63
163		500.6	2.27
164		472.4	1.99
165		516.5	2.38
166		488.3	1.96

Example 167

Preparation of methyl 4-[[[(2R)-2-[[[tert-butoxycarbonyl]((2R)-2-(3-pyridinyl)-2-[[[(1,1,2,2-tetramethylpropyl)silyloxy]ethyl]amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl)methyl]benzoate

5



10 A solution of 100 mg (0.16 mmol) of (1R)-1-(3-pyridinyl)-2-[[[(2R)-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methyl]amino]ethanol (Example 81) dissolved in 5 mL of toluene and 1 mL 1,4-dioxane, was bubbled under argon for 10 minutes. Then, 10 mg (0.0122 mmol) of Pd(dppf)Cl₂ complex with methylene chloride (1:1) and 54.98 mg (0.24 mmol) of methyl 4-(bromomethyl)benzoate (Aldrich Chemical Co.) were added, and the mixture was bubbled under argon for another 5 minutes. Finally, 1.0 mL (2.0 mmol) of 2M aqueous sodium carbonate was

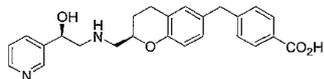
WO 02/085891

PCT/US02/12940

added, and the mixture was stirred under argon at 85°C for 16 hours. After this time, the mixture was allowed to cool to ambient temperature, filtered through Celite®, rinsed with ethyl ether, and concentrated *in vacuo*. The product was purified by flash chromatography using 30% ethyl acetate/ hexanes as the eluant to provide 77.2 mg of product; MH+ 647.4.

Example 168

Preparation of 4-(((2*R*)-2-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-6-yl)methyl]benzoic acid



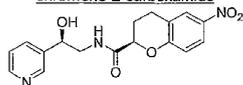
To a solution of 77.2 mg (0.11 mmol) methyl 4-(((2*R*)-2-(((*tert*-butoxycarbonyl)((2*R*)-2-(3-pyridinyl)-2-(((1,1,2,2-tetramethylpropyl)silyloxy)ethyl)amino)-methyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-6-yl)methyl]benzoate (Example 167) in 1 mL of tetrahydrofuran was added 0.54 mL of 1M LiOH and 0.27 mL methanol. The mixture was stirred at room temperature for 3 hours after which point 0.5 mL of 1N phosphoric acid was added to the solution. The mixture was partitioned between ethyl acetate (3 x 5 mL) and water (5 mL). The organic layer was washed with saturated sodium chloride, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. To the residue was added 0.4 mL of hydrochloric acid in dioxane. This solution was stirred at room temperature for 0.5 hour. The solution was then washed with water and concentrated *in vacuo*, followed by purification by preparative HPLC (gradient of 100:0 0.1% TFA/H₂O:acetonitrile to 30:70 0.1% TFA/H₂O:acetonitrile) to obtain 16.4 mg of product as the TFA salt. MH+ 419.3.

¹H NMR (DMSO *d*₆, δ): 8.89 (br. s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.57 (d, 1 H), 7.88 (dt, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.50 (dd, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 6.96 (m, 2 H), 6.73 (d, 1 H), 6.38 (br. s, 1 H), 5.08 (m, 1 H), 4.38 (m, 1 H), 2.76 (m, 1 H), 2.71 (m, 1 H), 1.99 (m, 1 H), 1.67 (m, 1 H).

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Example 169

Preparation of (2R)-N-((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)-6-nitro-3,4-dihydro-2H-chromene-2-carboxamide

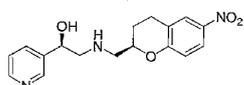
5 (2R)-6-Nitro-3,4-dihydro-2H-chromene-2-carboxylic acid (4.1 g, 18 mmol) and (1R)-2-amino-1-(3-pyridinyl)ethanol (5.0 g, 24 mmol) (both described in U.S. Patent No. 6,051,586) were suspended in CH_2Cl_2 and stirred vigorously. Triethylamine (9.2 mL, 66 mmol) was added followed by hydroxybenzotriazole (4.9 g, 36 mmol) and EDCI (6.9 g, 36 mmol), and the reaction was stirred overnight. After 18 hours, TLC showed no remaining acid starting material, so the reaction was partitioned between water and

10 CH_2Cl_2 and the organic layer was washed 3 x 100 mL of water. The organic layer was washed with 1N HCl, which removed the product into the aqueous layer. This aqueous layer was washed with CH_2Cl_2 and the organic was discarded. The aqueous solution was then basified and became cloudy with a white precipitate. The basified mixture was extracted with 3 x 100mL of CH_2Cl_2 .

15 The combined organic layer was concentrated, affording the product (4.5g) as a light yellow foam. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 8.4 (d, 2H), 8.1 (t, 1H), 8.0 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.0 (d, 1H), 5.6 (s, 1H), 4.7 (m, 2H), 3.3 (m, 2H) 2.8 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.9 (m, 1H); LC/MS: m/z 343, MH^+ 344.

20

Example 170

Preparation of (1R)-2-(((2R)-6-nitro-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl)amino)-1-(3-pyridinyl)ethanol

25 (2R)-N-((2R)-2-Hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)-6-nitro-3,4-dihydro-2H-chromene-2-carboxamide (Example 169, 1.0 g, 3 mmol) was dissolved in 15 mL of THF and borane-dimethylsulfide complex (1.4 mL, 12.6 mmol) was added dropwise. The reaction was refluxed for one hour after which TLC showed no remaining starting material. Methanol (0.5 mL) was then added dropwise followed by 6N HCl (0.5mL) and the reaction was

30 refluxed an additional 1.5 hours. The solution was then cooled and diluted with water and ethyl acetate, and adjusted to about pH 9 with 1N NaOH. The organic layer was

WO 02/085891

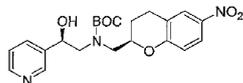
PCT/US02/12940

dried and evaporated to afford the product (650 mg) as a yellow solid. ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ): 8.6 (s, 1H), δ 8.5 (d, 1H), δ 8.1 (s, 1H), δ 8.0 (d, 1H), δ 7.8 (d, 1H), δ 7.4 (m, 1H), δ 7.0 (d, 1H), δ 5.6 (s, 1H), δ 4.8 (m, 1H), δ 4.3 (m, 1H), δ 3.2 (s, 1H), δ 2.9 (m, 2H), δ 2.8 (m, 2H), δ 2.1 (m, 1H), δ 1.8 (m, 1H); LC/MS: m/z 329, MH^+ 330

5

Example 171

Preparation of *tert*-butyl ((2*R*)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)((2*R*)-6-nitro-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl)carbamate

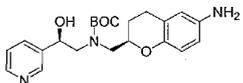


(1*R*)-2-(((2*R*)-6-nitro-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl)amino)-1-(3-pyridinyl)ethanol (Example 170, 650 mg, 2 mmol) was dissolved in 12 mL THF, di-*tert*-butyl-dicarbonate (440 mg, 2 mmol) was added, and the reaction was stirred and monitored by TLC. Upon completion, when the disappearance of starting material was observed, the reaction was partitioned between water and ethyl acetate. The crude product obtained by concentration of the organic layer was purified by filtration through a silica plug to give 777 mg of material as a white foam. ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ): 8.4 (m, 2H), 8.1 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.4 (m, 1H), 6.9 (d, 1H), 5.6 (d, 1H), 4.8 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 3.5 (m, 4H), 2.8 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.6 (m, 1H), 1.2 (s, 9H); LC/MS: m/z 429, MH^+ 430.

20

Example 172

Preparation of *tert*-butyl ((2*R*)-6-amino-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl((2*R*)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)carbamate



tert-Butyl ((2*R*)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)((2*R*)-6-nitro-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl)carbamate (Example 171, 500 mg, 1.2 mmol) was dissolved in degassed THF, and to the solution was added Pd/C (50 mg, 10%) under argon and cooled to 0°C. NaBH_4 was dissolved in ethanol and added to the reaction slowly to avoid excessive bubbling. After gas evolution had stopped, the reaction was warmed to

25

WO 02/085891

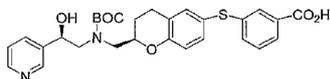
PCT/US02/12940

room temperature and monitored by TLC. When complete, the reaction was cooled to 0°C and quenched by the addition of ice. The black precipitate was then filtered through Celite® and the filtrate was concentrated *in vacuo* until cloudy. The filtrate was then extracted with ethyl acetate and the crude material was purified via flash chromatography to yield the product (30%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ): 8.4 (m, 2H), 7.7 (m, 1H), 7.4 (m, 1H), 6.4 (d, 1H), 6.3 (s, 1H), 6.2 (d, 1H), 5.6 (d, 1H), 4.8 (m, 1H), 4.5 (m, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.5 (m, 1H), 1.2 (d, 9H); LC/MS: m/z 399, MH⁺ 400

10

Example 173

Preparation of 3-((2*R*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)((2*R*)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-6-yl)sulfanyl)benzoic acid



15

Utilizing a procedure reported by Schutze (EP 0067352 B2), a solution of 510 mg (1.25 mmol) of Example 172 in 15 mL of acetone was cooled to 0°C, and 1.3 mL (2.5 mmol) of 2N hydrochloric acid was added. Sodium nitrite (95 mg, 1.38 mmol) dissolved in 1.3 mL of water at 0°C was added slowly to the reaction flask.

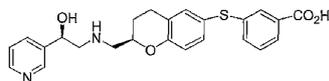
20

The resulting mixture was then allowed to stir at 0°C for 1 hour while 270 mg (1.75 mmol) 3-mercaptopbenzoic acid, 279 mg (1.75 mmol) copper sulfate, and 1.24 mL water were mixed together at room temperature for 0.5 hour. After this time, the cold (0°C) solution was added slowly to the room temperature solution. The resulting mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was then added to 100 mL water and extracted 3 times with 25 mL ethyl acetate. The combined organic phases were washed with water and brine, and dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was used without further purification.

30

WO 02/085891

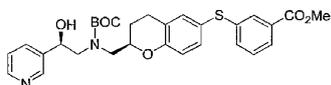
PCT/US02/12940

Example 174Preparation of 3-[[[(2R)-2-[[[(2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]sulfanyl]benzoic acid

5 To 670 mg (1.25 mmol) of crude 3-[[[(2R)-2-[[[(*tert*-butoxycarbonyl)][(2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]sulfanyl]benzoic acid (Example 173) diluted in 5 mL 1,4-dioxane, was added 0.5 mL of 6N hydrochloric acid slowly. The resulting mixture was stirred at 45°C for 2 hours. After this time the mixture was concentrated *in vacuo*, dissolved in 2 mL of 1:1 methanol to water, and

10 purified by HPLC (0 – 70% acetonitrile/0.1% TFA) to afford 28.5 mg (5% yield) of the desired product as the bis TFA salt. MH+ 437.3. ¹H NMR (CDCl₃, δ): 8.91(br. S, 1 H), 8.63 (d, 1 H), 8.56 (dd, 1 H), 7.89 (m, 1 H), 7.72 (dt, 1 H), 7.62 (m, 1 H), 7.49 (m, 1 H), 7.39 (m, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 7.27 (m, 1 H), 7.24 (dd, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 6.35 (br. S, 1 H), 5.07 (m, 1 H), 4.48 (m, 1 H), 3.32 (m, 4 H), 3.16 (m, 1 H), 2.78 (m, 2 H), 2.04 (m, 1 H), 1.71 (m, 1 H).

15

Example 175Preparation of methyl 3-[[[(2R)-2-[[[(*tert*-butoxycarbonyl)][(2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]sulfanyl]benzoate

20 To 650 mg (1.25 mmol) of 3-[[[(2R)-2-[[[(*tert*-butoxycarbonyl)][(2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]sulfanyl]benzoic acid (Example 173) dissolved in 10 mL 1:1 methanol/ethyl acetate, was added 3 mL of 2M trimethylsilyl diazomethane dropwise. The resulting solution was then allowed to stir at

25 room temperature for 16 hours. The solution was then diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was purified by Biotage with 75% ethyl acetate/hexanes to obtain 223 mg (33% yield) of product; MH+ 551.2.

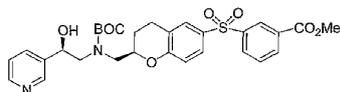
30

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Example 176

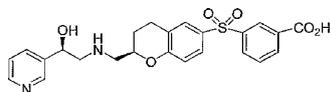
Preparation of methyl 3-(((2R)-2-((tert-butoxycarbonyl)((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl)sulfonyl)benzoate



5 A solution of 0.5 mL (3.6 mmol) of trifluoroacetic anhydride in 2 mL methylene chloride was cooled to 0°C, and then 0.11 mL (1.1 mmol) of 30% hydrogen peroxide was added to the solution slowly, allowing the solution to stir at this temperature for 5 minutes. Then a solution of 200 mg (0.36 mmol) methyl 3-(((2R)-2-((tert-butoxycarbonyl)((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl)sulfonyl)benzoate (Example 175) in 1 mL of methylene chloride was added to the cold solution dropwise and the reaction mixture was stirred at 0°C for 1 hour, followed by stirring at room temperature for 0.5 hour. The mixture was diluted with 10 mL ethyl ether and washed with 20 mL of 1N aqueous sodium hydroxide. The aqueous layer was extracted with ethyl ether, and the organic phase was washed sequentially with 20% aqueous sodium sulfite, water and brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to obtain 66.3 mg (21 % yield) of crude product; MH+ 583.2.

Example 177

20 Preparation of 3-(((2R)-2-((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl)sulfonyl)benzoic acid



25 To a solution of 66.3 mg (0.11 mmol) methyl 3-(((2R)-2-((tert-butoxycarbonyl)((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl)sulfonyl)benzoate (Example 176) diluted in 5 mL 1,4-dioxane, was slowly added 0.05 mL of 6N hydrochloric acid. The resulting mixture was then stirred at 45°C for 2 hours. The crude mixture was concentrated *in vacuo*, then purified by preparative HPLC. The purified intermediate product was then treated with 0.8 mL of 2N sodium hydroxide and allowed to stir for 36 hours and then concentrated *in vacuo*. The crude

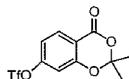
WO 02/085891

PCT/US02/12940

product was then purified by preparative HPLC (0-70% Acetonitrile/0.1% aq TFA) to obtain 6.5 mg of product as the bis-TFA salt. MH+ 469.3 (free base)

Example 178

5 Preparation of 2,2-dimethyl-4-oxo-4H-1,3-benzodioxin-7-yl trifluoromethanesulfonate



To 2,4-dihydroxybenzoic acid (Aldrich) (10.0 g, 64.9 mmol, 1.0 eq.) was added trifluoroacetic acid (80 mL), trifluoroacetic anhydride (50 mL), and acetone (10 mL) at 0°C. The reaction mixture was allowed to warm up slowly to room temperature and stirred for 48 hours. The mixture was then concentrated under reduced pressure. The resulting residue was washed with saturated sodium bicarbonate (100 mL), extracted with ethyl acetate (3x100 mL). The combined extracts were dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to give crude product 9.2 g as yellow solid.

15 The crude product was treated with trifluoromethanesulfonic anhydride (8.8 mL, 52.11 mmol, 1.1 eq.) in the presence of pyridine (50 mL) at 0°C for 8 hours. The resulting mixture was then diluted with distilled water (100 mL), extracted with ethyl acetate (3x50 mL), and washed with saturated sodium bicarbonate (60 mL) and brine (100 mL). The combined extracts were dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to give brown oil. Purification by flash chromatography on a silica gel column (20%-40% ethyl acetate/hexanes) yielded the desired product as a white solid (8.3 g, 40%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.08 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 1.77 (s, 6H), GC-MS: 326 (M⁺), retention time: 7.557 min.

25

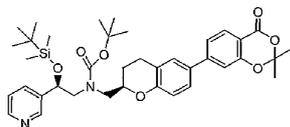
30

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Example 179

Preparation of *tert*-butyl (2*R*)-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyloxy]-2-(3-pyridinyl)ethyl]((2*S*)-6-(2,2-dimethyl-4-oxo-4*H*-1,3-benzodioxin-7-yl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl]carbamate

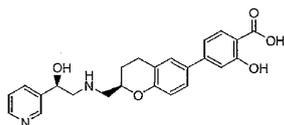


5

By using procedure described in Example 85, the compounds of Example 178 and Example 81 were coupled to provide the desired compound. LC-MS: 421.4 (MH^+ -Boc), retention time: 1.54 min.

Example 180

Preparation of 2-hydroxy-4-[(2*S*)-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyloxy]-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]methyl]-3,4-dihydro-2*H*-chromen-6-yl]benzoic acid



10

To a solution of *tert*-butyl (2*R*)-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyloxy]-2-(3-pyridinyl)ethyl]((2*S*)-6-(2,2-dimethyl-4-oxo-4*H*-1,3-benzodioxin-7-yl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl]carbamate (Example 179, 0.07 g, 0.104 mmol, 1.0 eq.) in tetrahydrofuran (3 mL) was added 4*N* hydrochloric acid in 1,4-dioxane (2 mL) at room temperature. The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 16 hours. The mixture was then concentrated under reduced pressure. Purification by HPLC afforded the desired HCl salt as a white solid (0.005 g, 10%). LC-MS: 421.4 (MH^+), retention time: 1.54 min.

15

20

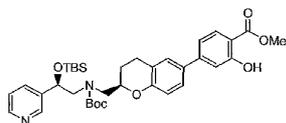
25

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Example 181

Preparation of methyl 4-[(2S)-2-((tert-butoxycarbonyl)((2R)-2-((tert-butyl(dimethyl)silyloxy)-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-2-hydroxybenzoate



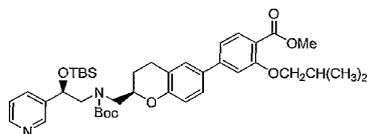
5

To a solution of the compound of Example 179 in methanol (10 mL) was added potassium carbonate (0.12 g) at room temperature. The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 18 hours and then concentrated under reduced pressure. The resulting residue was washed with distilled water (10 mL) and extracted with ethyl acetate (3x10 mL). The combined extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the desired product as pale yellow oil (0.68 g, 94%). LC-MS: 649.8 (MH⁺), retention time: 3.80 min.

10

Example 182

Preparation of methyl 4-[(2S)-2-((tert-butoxycarbonyl)((2R)-2-((tert-butyl(dimethyl)silyloxy)-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-2-isobutoxybenzoate



20

To a solution of the compound of Example 181 (0.097 g, 0.0015 mmol, 1.0 eq.) in *N,N*-dimethylformamide (0.5 mL) were added 1-iodo-2-methylpropane (0.10 ml) and potassium carbonate (0.10 g). The reaction mixture was stirred at 60°C for 16 hours. The mixture was diluted with distilled water (2 mL) and extracted with ethyl acetate (3x2 mL). The combined extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to give the crude as clear oil (0.076 g, 74%). LC-MS: 705.3 (MH⁺), retention time: 4.01 min.

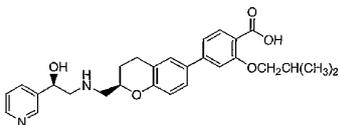
25

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Example 183

Preparation of 4-[(2S)-2-((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethylamino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-2-isobutoxybenzoic acid



5 To a solution of the compound of Example **182** (0.076 g, 0.11 mmol, 1.0 eq.) in methanol (1.0 mL) was added 1M lithium hydroxide (1.0 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The mixture was neutralized by 1N hydrochloric acid and then extracted with ethyl acetate (3x2 mL). The extracts were concentrated under reduced pressure to give white solid. To this crude was added 4N hydrochloric acid in 1, 4-dioxane (1.5 mL) and the mixture was stirred for 3 hours at room temperature. The resulting mixture was concentrated under reduced pressure to give white solid. Purification by HPLC yielded the desired HCl salt as a white solid (15.7 mg, 26%). LC-MS: 477.2 (MH⁺), retention time: 1.97 min.

15 By using procedure described in Examples **182** and **183**, the following analogs were prepared.

20

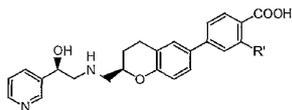
25

30

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Table 7.

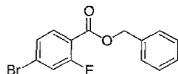


Example	R'	Calculated MW	MS [M+H ⁺]	RT (minutes) LC-MS
184		434	435.1	1.45
185		448	449.1	1.73
186		462	463.2	1.87
187		478	479.2	1.63
188		462	463.2	1.83

Example 189

5

Preparation of phenylmethyl 4-bromo-2-fluorobenzoate



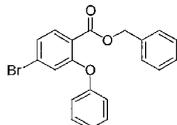
10

Benzyl bromide (0.86 g, 5.0 mmol, 1.1 eq.) was added neat to a solution of 4-bromo-2-fluorobenzoic acid (1.0 g, 4.6 mmol) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (1.36 mL, 9.2 mmol, 2.0 eq.) in anhydrous acetonitrile (20 mL). The reaction was stirred at room temperature for 18 hours before removing the solvent *in vacuo*. The residue was diluted with ether and washed with water, saturated aqueous sodium bicarbonate, saturated aqueous ammonium chloride, and brine. The organic layer was dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to provide the title compound as a pale yellow oil that crystallized into long needles upon standing (1.4 g, 99%): ¹H NMR (300 MHz,

WO 02/085891

PCT/US02/12940

CDCl_3 δ 7.82 (t, 1 H), 7.42-7.31 (m, 7 H), 5.35 (s, 2 H); GC/MS m/z 308/310 (M^+ and M^{+2}).

Example 190**Preparation of phenylmethyl 4-bromo-2-(phenyloxy)benzoate**

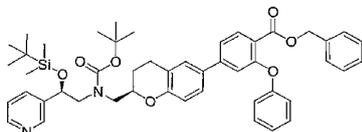
5 Phenylmethyl 4-bromo-2-fluorobenzoate (Example 189, 260 mg, 0.84 mmol) was combined with phenol (160 mg, 1.68 mmol, 2.0 eq.) and solid potassium carbonate (580 mg, 4.21 mmol, 5.0 eq.) in anhydrous *N,N*-dimethylformamide and was heated at 85°C for 5 hours. The mixture was cooled and partitioned between diethyl ether and water.

10 The aqueous layer was separated and extracted with fresh ether. The organic layers were combined, washed with brine (4x), dried (MgSO_4), and concentrated *in vacuo* to a crude oil. The crude was purified by flash chromatography on silica gel eluted with 95:5 hexanes / ether to provide the title compound as a colorless oil that crystallized upon standing (110 mg, 34%): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, 1 H), 7.39-7.27 (m, 7 H),

15 7.17-7.10 (m, 1 H), 6.98-6.91 (m, 2 H), 6.85 (d, 2 H), 5.30 (s, 2 H); R_f 0.51 (4:1 hexanes / diethyl ether).

Example 191

20 **Preparation of phenylmethyl 4-((2*R*)-2-(((2*R*)-2-(((1,1-dimethylethyl) (dimethyl)silyloxy)-2-(3-pyridinylethyl)oxy)carbonylamino) methyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-6-yl)-2-(phenyloxy)benzoate**



Argon gas was bubbled through a solution of the compound of Example 81 (160 mg, 0.25 mmol) in toluene (5 mL), dioxane (1 mL), and aqueous Na_2CO_3 (0.5 mL of a 2.0 M solution) for 10 minutes. $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (20 mg, 0.025 mmol, 0.1 eq.) and

25

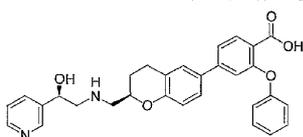
WO 02/085891

PCT/US02/12940

phenylmethyl 4-bromo-2-(phenyloxy)benzoate (Example 190, 110 mg, 0.27 mmol, 1.1 eq.) were added, and argon was bubbled through the mixture for an additional 5 minutes before being stirred vigorously at 85°C for 3 hours. The reaction mixture was cooled and filtered through a pad of Celite® with the aid of ethyl acetate. The filtrate was transferred to a separatory funnel where the water layer was removed. The organic layer was dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to a crude oil. The crude was purified by flash chromatography on silica gel eluted on a gradient from 100:0 to 70:30 hexanes / ethyl acetate to provide the title compound as a colorless oil (69 mg, 34%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.58-8.47 (m, 2 H), 7.96 (d, 1 H), 7.64 (dd, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.27-7.20 (m, 10 H), 7.17-7.12 (m, 1 H), 7.00 (t, 1 H), 6.89 (d, 2 H), 6.72 (d, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 5.11-4.90 (m, 1 H), 4.21-4.03 (m, 1 H), 3.73 (d, 1 H), 3.63-3.54 (m, 1 H), 3.42-3.14 (m, 2 H), 2.81-2.70 (m, 2 H), 1.98-1.89 (m, 1 H), 1.68-1.60 (m, 1 H), 1.42 (s, 9 H), 0.83 (s, 9 H), -0.01 (s, 3 H), -0.018 (s, 3 H); MS m/z 801.2 (MH⁺).

Example 192

Preparation of 4-((2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl)-2-(phenyloxy)benzoic acid



Phenylmethyl 4-((2R)-2-(((2R)-2-(((1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyloxy)-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-2-(phenyloxy)benzoate (Example 191, 69 mg, 0.086 mmol) was stirred over a suspension of 10% Pd/C (7 mg) in ethanol (5 mL) under a hydrogen atmosphere for 15 hours. Solids were removed by filtration through Celite®, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The carboxylic acid intermediate was collected as a colorless oil (25 mg, 41%): ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.66-8.58 (m, 2 H), 7.99 (d, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.58-7.54 (m, 2 H), 7.51-7.41 (m, 2 H), 7.37-7.34 (m, 2 H), 7.21-7.16 (m, 2 H), 7.10 (d, 2 H), 6.86 (d, 1 H), 5.27-5.15 (m, 1 H), 4.38-4.31 (m, 1 H), 3.86-3.54 (m, 4 H), 2.96-2.90 (m, 2 H), 2.13-2.00 (m, 1 H), 1.87-1.75 (m, 1 H), 1.56 (d, 9 H), 1.00 (s, 9 H), 0.18 (d, 3 H), 0.00 (s, 3 H). The carboxylic acid intermediate (25 mg, 0.04 mmol) was stirred in an excess of 4M HCl in dioxane at room temperature for 18 hours. The volatile

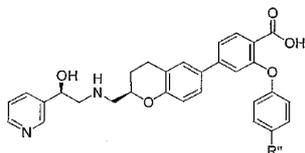
WO 02/085891

PCT/US02/12940

components were removed by rotary evaporation, and the residue was washed with dichloromethane. After drying under vacuum, the title compound was collected as the di-hydrochloride salt (16 mg, 80 %): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 9.04 (broad s, 1 H), 8.89 (broad s, 1 H), 8.77 (d, 1 H), 8.15 (t, 1 H), 8.00 (d, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.38-7.33 (m, 4 H), 7.14-7.08 (m, 2 H), 6.98 (d, 3 H), 5.45 (d, 1 H), 4.50 (t, 1 H), 3.76-3.55 (m, 5 H), 3.52-3.35 (m, 2 H), 2.99-2.85 (m, 2 H), 2.18-2.11 (m, 1 H), 1.85-1.75 (m, 1 H); MS m/z 497.2 (MH^+ of the free base).

By employing the methods described above for Examples 190-192, the following were similarly prepared and characterized:

10

Table 8.

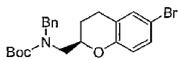
Example No.	R''	Calculated MW	MS [M+H+]	LC-MS RT (min)
193	-F	514.19	515.1	1.88
194	-Cl	530.16	531.2	2.01
195	-CH ₃	510.22	511.2	1.96
196	-OCH ₃	526.21	527.2	1.94
197	-CO ₂ Et	568.22	569.2	1.99
198	-SO ₂ CH ₃	574.18	575.1	1.77

15

20

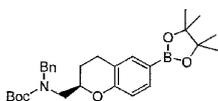
WO 02/085891

PCT/US02/12940

Example 199Preparation of *tert*-butyl benzyl[(2*S*)-6-bromo-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methylcarbamate

5 To a solution of *N*-benzyl[(2*R*)-6-bromo-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methanamine (Example 217, 20.0 g, 60.2 mmol, 1.0 mmol) in tetrahydrofuran (200 mL) was added di-*tert*-butyl dicarbonate (14.45 g, 66.22 mmol, 1.1 eq.) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours and then quenched with distilled water (100 mL). The resulting mixture was extracted with ethyl acetate (3x50 mL) and washed with saturated sodium bicarbonate (50 mL) and

10 brine (80 mL). The combined extracts were dried over magnesium sulfate, filtered through silica gel, and concentrated under reduced pressure to yield the desired product as colorless oil which was used without further purification (25 g, 100%).

Example 200Preparation of *tert*-butyl benzyl[(2*R*)-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methylcarbamate

20 To a degassed solution of the compound of Example 199 (15.0 g, 57.24 mmol, 1.0 mmol) in dimethyl sulfoxide (120 mL) was added bis(pinacolato)diboron (15.0 g, 57.24 mmol, 1.0 eq.), dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) dichloromethane adduct (1.46 g, 1.72 mmol, 0.03 eq.) and potassium acetate (17.0 g, 171.72 mmol, 3.0 eq.) under argon atmosphere at room temperature. The reaction mixture was allowed to heat up at 85°C under argon atmosphere for 24 hours. The mixture was then allowed to cool down to room temperature and filter through silica gel. The filtrates were extracted with diethyl ether (3x100 mL). The combined extracts were washed with saturated sodium bicarbonate (50 mL) and brine (80 mL), dried over magnesium sulfate, filtered through silica gel, and concentrated under reduced pressure

25 to yield yellow oil. Purification by flash chromatography on a silica gel column (5%-10%

30

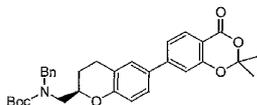
WO 02/085891

PCT/US02/12940

ethyl acetate/hexanes) yielded the desired product as yellow oil (13.5 g, 81%). LC-MS: 479.9 (MH⁺), retention time: 4.41 min.

Example 201

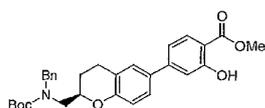
- 5 Preparation of *tert*-butyl benzyl(((2*R*)-6-(2,2-dimethyl-4-oxo-4*H*-1,3-benzodioxin-7-yl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl)carbamate



- 10 By using the procedure described in Example 85, the compounds of Example 200 and Example 178 were coupled to provide the desired compound. LC-MS: 529.9 (MH⁺), retention time: 4.36 min.

Example 202

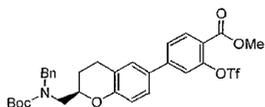
- 15 Preparation of methyl 4-((2*R*)-2-((benzyl(*tert*-butoxycarbonyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-6-yl)-2-hydroxybenzoate



- By using the procedure described in Example 181, the title compound was prepared. LC-MS: 503.7 (MH⁺), retention time: 4.51 min.

Example 203

- 20 Preparation of methyl 4-((2*R*)-2-((benzyl(*tert*-butoxycarbonyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-6-yl)-2-((trifluoromethyl)sulfonyloxy)benzoate



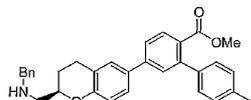
- 25 By using the procedure described in Example 12, the compound of Example 202 was converted into the title compound. LC-MS: 635.6 (MH⁺), retention time: 4.48 min.

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Example 204

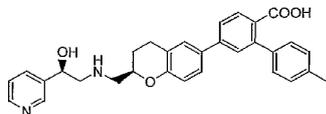
Preparation of methyl 5-((2*R*)-2-((benzylamino)methyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-6-yl)-4'-methyl-1,1'-biphenyl-2-carboxylate



5 To a degassed solution of the compound of Example **203** (0.31 g, 0.49 mmol, 1.0 eq.) in toluene (1.0 mL) was added 4-methylphenylboronic acid (0.10g, 0.73 mmol, 1.5 eq.), dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) dichloromethane adduct (0.028 g, 0.034 mmol, 0.07 eq.) and 2M sodium carbonate (2.4 mL, 4.88 mmol, 10.0 eq.) under argon atmosphere at room temperature. The reaction mixture was allowed to heat up at 80°C under argon atmosphere for 18 hours. The mixture was diluted with distilled water (3 mL) and extracted with diethyl ether (3x2 mL). The combined extracts were dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was then treated with 4N hydrochloric acid (1.0 mL) in tetrahydrofuran (3 ml) and stirred at room temperature for 48 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure to give white solid. Purification by HPLC followed yielded the desired product as clear oil (0.18 g, 77%). LC-MS: 578.0 (MH⁺), retention time: 4.63 min.

Example 205

20 Preparation of 5-((2*R*)-2-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-6-yl)-4'-methyl-1,1'-biphenyl-2-carboxylic acid

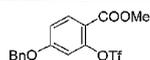


25 To a solution of the compound of Example **204** (0.18 g, 0.38 mmol, 1.0 eq.) in isopropanol (4.0 mL) were added the compound of Example **1** (0.09 g, 0.57 mmol, 1.5 eq.) and potassium carbonate (0.16 g, 1.13 mmol, 3.0 eq.) at room temperature. The reaction mixture was allowed to heat up at 95°C for 16 hours. The mixture was diluted with distilled water (6 mL) and extracted with ethyl acetate (3x6 mL). The combined extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced

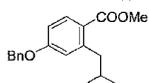
WO 02/085891

PCT/US02/12940

pressure. Purification by HPLC yielded the intermediate as a colorless oil. The pure intermediate was then treated with 1M lithium hydroxide (1.0 mL) in the presence of methanol (2.0 mL) and stirred at 80°C for 15 hours. The mixture was neutralized by 1N hydrochloric acid and then extracted with ethyl acetate (3x2 mL). The extracts were concentrated under reduced pressure to give white solid. To this crude in methanol (1 mL) was added palladium hydroxide (0.04 g) and ammonium formate (0.045 g) under argon atmosphere and the mixture was stirred at 65°C for 14 hours. The resulting mixture was filtered through celite and concentrated under reduced pressure to give white solid. Purification by HPLC yielded the desired TFA salt as a white solid (10 mg, 10%). LC-MS: 585.3 (MH⁺), retention time: 2.35 min.

Example 206Preparation of methyl 4-(benzyloxy)-2-((trifluoromethyl)sulfonyloxy)benzoate

To a solution of methyl-4-benzyloxy-2-hydroxybenzoate (5.34 g, 21 mmol) and pyridine (2.5 g, 31.5 mmol) in dichloromethane (100 mL) was added trifluoromethanesulfonic anhydride (8.17 g, 29 mmol) slowly. The resulting mixture was stirred overnight, washed with 1N HCl, brine, dried, evaporated to afford 4.3 g yellow solid. (53% yield). ¹HNMR Chloroform-d δ 4.01 (d, 3H), 5.17 (d, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.30-7.41 (m, 5H), 8.10 (t, 1H). Rf = 0.37 ethyl acetate/hexane (1/9).

Example 207Preparation of methyl 4-(benzyloxy)-2-isobutylbenzoate

To a condensed liquid 2-methyl-1-propene in THF (10 mL) at -78 °C was added 0.5 M 9-BBN (3 mL, 1.5 mmol), the mixture was allowed to warm up to room temperature with stirring. The mixture was transferred via a syringe to a degassed solution containing the compound of Example 206 (0.5 g, 1.3 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (82 mg, 0.1 mmol), K₂CO₃ (0.23 g, 1.7 mmol), water (2 mL) in DMF (21 mL). The resulting mixture was heated at 60°C overnight. After removal of solvent, the residue was purified by chromatography to afford the title compound (0.11 g, 31% yield). ¹HNMR Chloroform-

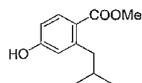
WO 02/085891

PCT/US02/12940

δ 0.85 (d, 6H), 1.75-1.80 (m, 1H), 2.88 (d, 2H), 3.78 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.71-6.80 (m, 2H), 7.30-7.41 (m, 5H), 7.90 (d, 1H). Rf = 0.65 ethyl acetate/hexane (1/9).

Example 208

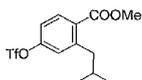
5 **Preparation of methyl 4-(hydroxy)-2-isobutylbenzoate**



A solution of the compound of Example 207 (0.8 g, 2.6 mmol), 10% Pd-C in MeOH (30 mL) was hydrogenated overnight. The mixture passed through Celite® and concentrated to yellow residue (0.5 g, 89% yield). ¹HNMR Chloroform-d δ 0.90 (d, 6H), 1.82-1.90 (m, 1H), 2.89 (d, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.73-6.80 (m, 2H), 7.88 (d, 1H). Rf = 0.41 ethyl acetate/hexane (4/6).

Example 209

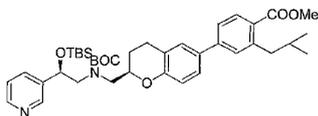
15 **Preparation of methyl 2-isobutyl-4-((trifluoromethyl)sulfonyloxy)benzoate**



To a solution of the compound of Example 198 (0.5 g, 2.4 mmol) and pyridine (0.21 g, 2.6 mmol) in dichloromethane (50 mL) was added trifluoromethanesulfonic anhydride (0.75 g, 2.6 mmol) slowly. The resulting mixture was stirred overnight, washed with 1N HCl, brine, dried, evaporated to afford 0.51 g yellow solid. (64% yield). Rf = 0.63 ethyl acetate/hexane (1/9).

Example 210

25 **Preparation of methyl 4-((2S)-2-((4S)-4-((tert-butyl(dimethyl)silyloxy)-4-(3-pyridinyl)butyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl)-2-isobutylbenzoate**



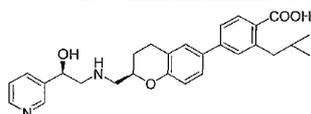
WO 02/085891

PCT/US02/12940

The reaction mixture of the compound of Example 81 (1.3 g, 2.1 mmol), the compound of Example 209 (0.7 g, 2.1 mmol) and potassium carbonate (0.9 g, 6.3 mmol) in toluene (20 mL) was flushed with Ar for 5 minutes, and Pd(PPh₃)₄ was added quickly to the reaction. The reaction mixture was refluxed overnight at 45 °C. After removal of solvent *in vacuo*, the crude product was purified by silica gel chromatography to afford 0.32 g of white solid in 23% yield. R_f = 0.63 ethyl acetate/hexane (3/7), MS: m/z (M+1) 690.43.

Example 211

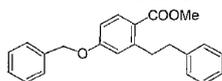
10 Preparation 4-((2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl)-2-isobutylbenzoic acid



The compound of Example 210 (0.3 g, 0.4 mmol) was dissolved in 4.0 M HCl in dioxane (30 mL) and stirred overnight. After removal of the solvent, the residue was dissolved in MeOH-THF (1:1) (26 mL). NaOH (0.6 g), water (3 mL) was added to the solution and refluxed for 3 hours. After the reaction cooled to room temperature, 2N HCl was added to pH = 3. White solid was formed and filtered to collect the white solid. The solid was purified by HPLC to afford 0.15 g yellow solid (50% yield). ¹HNMR Methanol-d₄ δ 0.93 (d, 2H), 1.81-1.91 (m, 2H), 2.20-2.25 (m, 1H), 2.91-3.08 (m, 4H), 3.35-3.41 (m, 4H), 4.53 (t, 1H), 5.43 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.43-7.50 (m, 4H), 7.95 (d, 1H), 8.09 (t, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.0 (s, 1H). R_f = 0.21 methanol/dichloromethane (2/8), MS: m/z (M+1) 461.30.

Example 212

25 Preparation of methyl 4-(benzyloxy)-2-(2-phenylethyl)benzoate



To a solution of styrene in THF (50 mL), 9-BBN was added slowly, stirring at room temperature for overnight. The solution was degassed for 5 minutes and the compound of Example 206, Pd(dppf)Cl₂, and Et₃N were added at once. The reaction

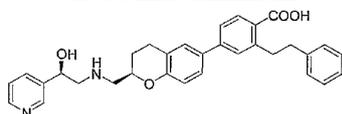
WO 02/085891

PCT/US02/12940

mixture was heated to reflux for 3-4 hours. The solvent was stripped. Residue was partitioned between EtOAc and H₂O (100 mL/50 mL), aqueous layer was extracted with EtOAc (2x100 mL). Organic solvent was dried over anhydrous Na₂SO₄ and removed under the reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography to give 0.40 g of the desired compound (25%). ¹H NMR (MeOH-d₄, δ ppm): 8.10-8.18 (m, 2H), 10.28-10.32 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 7.11-7.18 (m, 2H), 7.10-7.31 (m, 10H), 8.20-8.91 (m, 2H), 8.01 (d, 1H). Rf = 0.51 (CH₂Cl₂:MeOH = 95:5)

Example 213

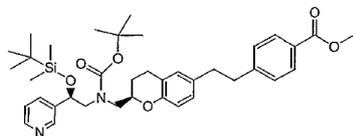
10 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-2-(2-phenylethyl)benzoic acid



Using the procedures outlined in Examples 208-211, Example 212 was converted to the title compound. MS [M+H]⁺ 508.2, Rf = 0.24 (CH₂Cl₂:MeOH=95:5). ¹H NMR (MeOD-d₄, δ ppm): 1.64 (2H, d), 1.73-1.85 (1H, m), 2.07-2.10 (1H, m), 2.90-2.96 (2H, m), 3.31 (2H, d), 3.36-3.56 (4H, m), 4.47 (1H, m), 5.38 (1H, dd), 6.95 (1H, dd), 7.13-7.46 (9H, m), 7.87 (1H, d), 8.03-8.05 (1H, m), 8.60 (1H, d), 8.82 (1H, br.s.), 8.95 (1H, br.s.)

Example 214

20 Preparation of methyl 4-[(2S)-2-(((tert-butoxycarbonyl)((2R)-2-((tert-butyl(dimethyl)silyloxy)-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl)ethyl]benzoate



Using the procedure outlined in Example 212, methyl 4-vinylbenzoate was hydroborated with 9-BBN and coupled with the compound of Example 38 to provide the title compound. MS [M+H]⁺661.4, Rf= 0.43 (Hex:EtOAc= 2:1). ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 0.12 (s, 6H), 0.67-0.72 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.55-1.59 (m, 1H), 1.81-1.95 (m, 2H), 2.68-

WO 02/085891

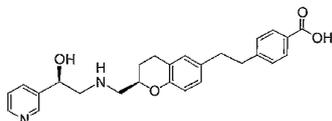
PCT/US02/12940

2.93 (m, 5H), 3.15-3.72 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.01-4.21 (m, 1H), 4.91-5.02 (m, 1H), 6.55-6.60 (m, 1H), 6.70-6.78 (m, 2H), 7.25-7.38 (m, 3H), 7.60-7.73 (m, 1H), 7.83-7.92 (m, 2H), 8.41-8.58 (m, 2H).

5

Example 215

Preparation of 4-(2-((2S)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl)ethyl)benzoic acid

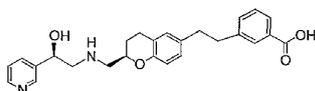


Using the procedures outlined in Examples **208-211**, the compound of Example **214** was converted to the title compound. MS [M+H]⁺ 432.2, Rf = 0.5 (CH₂Cl₂:MeOH=7:3) H¹ NMR (MeOH-d₄, δ ppm): 1.66-1.80 (1H, m), 2.01-2.12 (1H, m), 2.82-2.92 (6H, m), 3.18-3.30 (6H, m), 4.32 (1H, t), 5.10 (1H, dd), 6.72 (1H, d), 6.85-6.88 (2H, m), 7.16 (2H, d), 7.48 (1H, dd), 7.84 (2H, d), 7.94 (1H, d), 8.51 (1H, d), 8.63 (1H, s)

15

Example 216

Preparation of 3-(2-((2S)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl)ethyl)benzoic acid

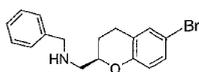


Using the procedures outlined in Examples **208-211**, the compound of Example **215** was converted to the title compound. MS [M+H]⁺ 432.2, Rf = 0.5 (CH₂Cl₂:MeOH=7:3) H¹ NMR (MeOH-d₄, δ ppm): 1.66-1.80 (1H, m), 1.99-2.12 (1H, m), 2.80-2.92 (6H, m), 3.18-3.30 (6H, m), 4.32 (1H, t), 5.10 (1H, dd), 6.72 (1H, d), 6.85-6.88 (2H, m), 7.15-7.17 (2H, m), 7.46 (1H, dd), 7.81-7.85 (2H, m), 7.94 (1H, d), 8.51 (1H, d), 8.63 (1H, s)

25

WO 02/085891

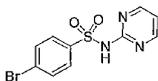
PCT/US02/12940

Example 217Preparation of *N*-benzyl-*N*-[[(2*R*)-6-bromo-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl]amine.

5 In a 30 L reaction vessel, *N*-benzyl[[(2*R*)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methanamine hydrobromide (2173 g, 6.5 moles, 1.0 eq.) was suspended in 11.4 L formic acid. The suspension was cooled to 16°C, then bromine (1071 g, 6.7 moles, 1.03 eq.) was added over a 60 minutes, maintaining the reaction temperature between 15 and 16°C. After 70 minutes, a HPLC probe indicated the reaction to be complete. To the reaction mixture was then added 15.6 L water (temperature increased to 21°C). The light reaction mixture was then stirred for 30 minutes at room temperature, then the product was filtered and washed with 3.9 L water. The 3.14 kg of light gray moist product was then suspended in 9.75 L dichloromethane. To this suspension was added 13 L 1M NaHCO₃. Foaming ensued and the suspension became a bi-phasic solution. The aqueous phase was separated (14.5 L; pH=8) and the organic phase was washed with 6.5 L water. The phases were separated and the organic phase evaporated at 45°C to yield 1820 g of *N*-benzyl-*N*-[[(2*R*)-6-bromo-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl]amine.

10

15

Example 218Preparation of 4-bromo-*N*-(2-pyrimidinyl)benzene-sulfonamide

20

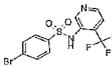
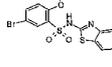
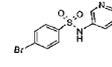
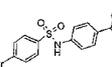
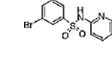
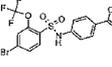
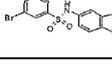
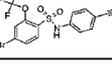
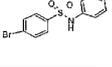
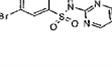
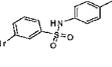
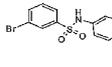
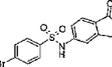
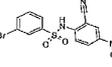
WO 02/085891

PCT/US02/12940

A mixture of 4-bromobenzene sulfonyl chloride (3.0 g, 11.74 mmol) and 2-aminopyrimidine (1.17 g, 12.3 mmol, 1.05 eq) in anhydrous pyridine (23 mL) was stirred at 50°C for 17 hours. The reaction was quenched with 2N aqueous hydrochloric acid (100 mL) and the resultant reaction mixture was extracted with ethyl acetate (2 x 5
150mL). The combined organic layers were washed with water (1 x 100mL) and brine (1 x 100mL), dried (Na₂SO₄), filtered, and evaporated under reduced pressure. Recrystallization from ethyl acetate – dichloromethane gave the desired product as a white solid (2.95 g, 80%). LC-MS (ES MH⁺ = 314/316); TLC (R_f = 0.42, 75% ethyl acetate – hexane).

10 Using the procedure outline in Example 206 and the appropriate amine and sulfonyl chloride, the following sulfonamides were prepared.

Table 9.

Example No.	Structure	Example No.	Structure
219		226	
220		227	
221		228	
222		229	
223		230	
224		231	
225		232	

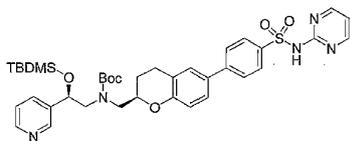
Example No.	Structure	Example No.	Structure
233		240	
234		241	
235		242	
236		243	
237		244	
238		245	
239		246	

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Example 247

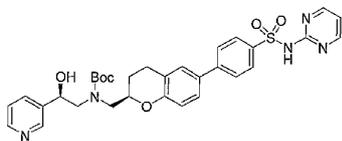
Preparation of *tert*-butyl (2*R*)-2-[(*tert*-butyl(dimethyl)silyloxy)-2-(3-pyridinyl)ethyl]((2*R*)-6-[4-(2-pyrimidinylamino)sulfonyl]phenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methylcarbamate



5 A solution of the compound of Example **81**, (1.08 g, 1.73 mmol) in toluene (10 mL) and ethanol (10 mL) was degassed with argon for 10 minutes. At this time, the compound of Example **218** (815 mg, 2.59 mmol) was added followed by [1,1'-bis(diphenylphosphino)-ferrocene]dichloropalladium(II) complex with dichloromethane (1:1) (98 mg, 0.12 mmol) and 2M aqueous Na₂CO₃ (8.5 mL). The reaction was bubbled with argon for another 10 minutes and then heated to 80°C overnight. The reaction was diluted with ethyl acetate, washed with water, brine, and dried over magnesium sulfate. The solvent was removed at reduced pressure and the residue was coated on silica. The silica coated product was purified on the MPLC (Biotage) with 30-100% ethyl acetate in hexanes then 2% methanol in methylene chloride to afford 796 mg (1.09 mmol, 63%) of product. LC-MS (ES MH⁺ = 732, Rt = 3.27 min); TLC (R_f = 0.31, 100% ethyl acetate).

Example 248

20 Preparation of *tert*-butyl (2*R*)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]((2*R*)-6-[3-(2-pyrimidinylamino)sulfonyl]phenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methylcarbamate



A solution of the compound of Example **247** (796 mg, 1.09 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) was treated with a 1.0 M solution of tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran (4.4 mL, 4.40 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 2 hours. At this time, the product was coated on silica, concentrated at

WO 02/085891

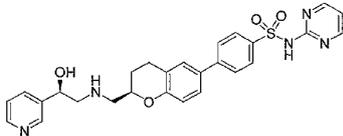
PCT/US02/12940

reduced pressure, and purified on the MPLC (Biotage) with 2-4% methanol in methylene chloride to afford 650 mg (1.05 mmol, 96%) of the desired product. TLC (R_f = 0.13, 100% ethyl acetate).

5

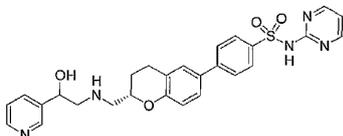
Example 249

Method A. Preparation of 4-[(2*R*)-2-((2*R*)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethylamino)methyl]-3,4-dihydro-2*H*-chromen-6-yl]-*N*-(2-pyrimidinyl)benzenesulfonamide



A solution of the compound of Example 248 (1.32 g, 2.13 mmol) in ethyl acetate (20 mL) and methylene chloride (2 mL) was treated with 4 N HCl in 1,4-dioxane (5.5 mL, 22.0 mmol). A suspension was formed and was allowed to stir at room temperature under argon overnight. The reaction was then diluted with diethyl ether and decanted. The solid was rinsed several times with diethyl ether and dried on high vacuum to afford 1.13 g (1.80 mmol, 85%) of product as the hydrochloride salt. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD}-d_6$) δ 9.04 (s, 1H), 8.88 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.17 (dd, J = 5.8 Hz, 8.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.02-6.96 (m, 2H), 5.44 (dd, J = 3.0 Hz, 10.5 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 3.62-3.35 (m, 4H), 3.02-2.94 (m, 2H), 2.21-2.14 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H); LC-MS (ES MH^+ = 518), R_t = 1.05 min.

Method B. Preparation of 4-[(2*S*)-2-((2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethylamino)methyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-6-yl]-*N*-(2-pyrimidinyl)benzenesulfonamide



Starting with the (2*S*)-6-iodo-3,4-dihydro-2*H*-chromene-2-carboxylic acid (Example 7, Method B) and 2-amino-1-(3-pyridinyl)ethanol dihydrochloride and following the procedures described in Examples 247-248 and Method A above, the title compound

25

WO 02/085891

PCT/US02/12940

was prepared. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 9.10 (s, 1 H), 8.93-8.85 (m, 1 H), 8.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 2 H), 8.55 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H), 8.23-8.17 (m, 1 H), 8.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.74 (d, $J = 8.3$, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.12-7.08 (m, 1 H), 7.06-7.01 (m, 1 H), 5.58-5.53 (m, 1 H), 4.60-4.52 (m, 1 H), 3.75-3.50 (m, 3 H), 3.52-3.41 (m, 1 H), 3.08-2.88 (m, 2 H), 2.22-2.18 (m, 1 H), 1.90-1.75 (m, 1 H). LC-MS m/z 518.2 (MH^+), $R_t = 0.71$ minutes.

5

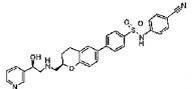
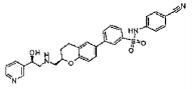
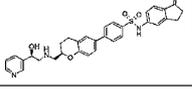
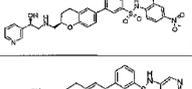
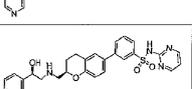
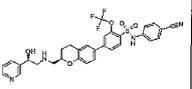
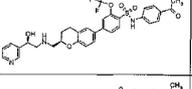
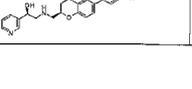
Using the procedures described in Examples 247-248, and the starting materials described in Examples 218-246, the following compounds were prepared:

Table 10.

Example No.	Structure	MS [M+H ⁺]	RT (min, LC-MS)
250		518	1.01
251		585	1.91
252		599	1.94
253		517	1.53
254		517	1.44
255		570	1.96

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Example No.	Structure	MS [M+H ⁺]	RT (min, LC-MS)
256		541	2.02
257		541	2.02
258		570	1.94
259		586	2.04
260		517	1.55
261		518	1.37
262		625	2.14
263		642	2.17
264		558	2.01

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Example No.	Structure	MS [M+H ⁺]	RT (min, LC-MS)
265		523	1.55
266		653	2.32
267		578	1.95
268		532	1.35
269		562	1.53
270		608	1.92
271		592	1.66
272		548	1.3

WO 02/085891

PCT/US02/12940

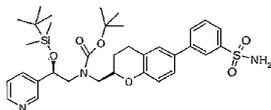
Example No.	Structure	MS [M+H ⁺]	RT (min, LC-MS)
273		562	1.52
274		662	2.14
275		616	1.74
276		573	2.07
277		571	1.94
278		603	2.03
279		517	1.23
280		588	1.87

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Example 281

tert-Butyl ((2*S*)-6-[3-(aminosulfonyl)phenyl]-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl
 [(2*R*)-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyloxy]-2-(3-pyridinyl)ethyl]carbamate



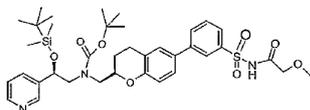
5 The solution of Na₂CO₃ (2 N, 6 mL), toluene (6 mL), and ethanol (6 mL) was degassed for 10 minutes. Then the compound of Example 81 (1001 mg, 1.62 mmol), 3-bromobenzene-sulphonamide (458 mg, 1.94 mmol) and PdCl₂(dppf) (132 mg, 0.16 mmol) were added to the above solution and it was degassed for another 5 minutes. Then, the reaction mixture was heated to reflux overnight. After it was allowed to cool down, the reaction mixture was poured into water and was extracted with EtOAc. The combined organic layer was washed by water, brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated. Chromatography with 20% ~30% ethyl acetate in hexane provided the title compound (670 mg) as a pale yellow oil. ES/MS: *m/z* = 654 (MH⁺); ¹H NMR (MeOH-d₄): 8.576~8.451 (m, 2H), 8.077 (s, 1H), 7.906~7.752 (m, 3H), 7.565 (t, 1H), 7.459 (m, 1H), 7.383 (m, 2H), 6.813 (d, 1H), 5.185~5.050 (m, 1H), 4.251 (t, 1H), 3.772~3.348 (m, 4H), 2.879 (m, 2H), 2.045 (m, 1H), 1.741 (m, 1H), 1.447 (d, 9H), 0.897 (s, 9H), 0.083 (s, 3H), -0.102 (s, 3H).

10

15

Example 282

20 *tert*-Butyl (2*R*)-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyloxy]-2-(3-pyridinyl)ethyl]((2*S*)-6-[3-((methoxyacetyl)amino)sulfonyl]phenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methylcarbamate



25 A solution of the compound of Example 281 (60 mg, 0.091 mmol), methoxyacetic acid (13 mg, 0.13 mmol), EDCI (26 mg, 0.14 mmol), and DMAP (11 mg, 0.091 mmol) in CH₂Cl₂ (1.5 mL) was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated down and the crude product was purified by preparative TLC plate with

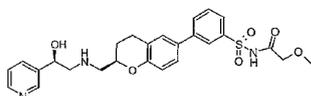
WO 02/085891

PCT/US02/12940

CH₂Cl₂: MeOH: NH₄OH (90:15:2) to obtain (60 mg). ES/MS: *m/z* = 725 (M⁺); ¹H NMR (MeOH-d₄): 8.566–8.439 (m, 2H), 8.077 (s, 1H), 7.839–7.780 (m, 1H), 7.675 (m, 1H), 7.453 (m, 2H), 7.313 (m, 2H), 6.767 (d, 1H), 5.180–5.035 (m, 1H), 4.220 (s, b, 1H), 3.907 (s, 2H), 3.760–3.333 (m, 4H), 2.835 (m, 2H), 2.041 (m, 1H), 1.711 (m, 1H), 1.445 (d, 9H), 0.892 (s, 9H), 0.076 (s, 3H), -0.109 (s, 3H).

Example 283

3-[(2S)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-N-(methoxyacetyl)benzenesulfonamide



10

Using the procedure described in Example 249, the title compound was prepared. ES/MS *m/z* = 512 (M⁺), HPLC retention time = 1.53 min.

Using the procedures described in Examples 281-283, the compounds described below were similarly prepared.

15

Table 11.

Example No.	Structure	MS [M+H ⁺]	RT (min, LC-MS)
284		550.1	1.97
285		508.2	1.75
286		526.2	1.89

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Example No.	Structure	MS [M+H ⁺]	RT (min, LC-MS)
287		528.2	0.54
288		618.1	2.04
289		538.3	0.36
290		510.2	0.25
291		512.2	0.21
292		524	2.01
293		574	1.86
294		544	1.55
295		562	1.93

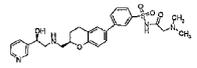
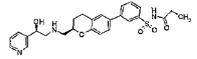
WO 02/085891

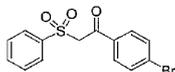
PCT/US02/12940

Example No.	Structure	MS [M+H] ⁺	RT (min, LC-MS)
296		558	2.01
297		558	2.01
298		574	2.18
299		558	2.13
300		573	2.15
301		577	2.27
302		577	2.26
303		574	1.94

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Example No.	Structure	MS [M+H] ⁺	RT (min, LC-MS)
304		525	0.76
305		496	1.57

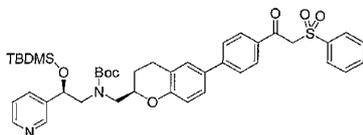
Example 306**Preparation of 1-(4-bromophenyl)-2-[(phenyl)sulfonyl]ethan-1-one**

5

To benzenesulfonyl chloride (0.5 mL, 3.92 mmol) in 4:1 v/v tetrahydrofuran – water (20 mL) was added powdered zinc (282 mg, 4.31 mmol, 1.1 eq.) followed by 4-bromophenacyl bromide (1.31 g, 4.70 mmol, 1.2 eq.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 17 hours. The volatile solvent was evaporated under reduced pressure and poured into water. The reaction was extracted with ethyl acetate (2x150 mL), and the combined organic layers were washed with brine (1x100 mL), dried (MgSO₄), filtered, and evaporated under reduce pressure. The crude product was purified using MPLC (Biotage) eluted with 5:1 v/v hexane – ethyl acetate. Crystallization from dichloromethane - hexane gave the desired product as a white fluffy solid (486 mg, 36.6% yield). MS LC-MS (ES MH⁺ = 340); TLC (R_f = 0.30, 25% ethyl acetate – hexane)

10

15

Example 307**Preparation of *tert*-butyl (2R)-2-[(*tert*-butyl(dimethyl)silyloxy)-2-(3-pyridinyl)ethyl] [(2R)-6-[4-[(phenylsulfonyl)acetyl]phenyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl] carbamate**

20

WO 02/085891

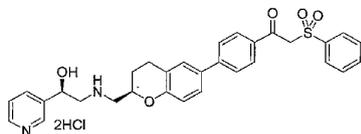
PCT/US02/12940

The procedure was analogous to that described in Example 247 except 1-(4-bromophenyl)-2-((phenylsulfonyl)ethan-1-one) was used instead of 4-bromo-N-(2-pyrimidinyl)benzene-sulfonamide. TLC ($R_f = 0.16$, 40% ethyl acetate – hexane); LC-MS (ES $MH^+ = 757$), $R_t = 3.70$ min.

5

Example 308

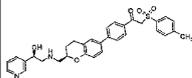
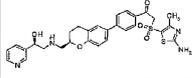
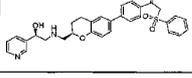
Preparation of 1-(4-((2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethylamino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl)phenyl)-2-(phenylsulfonyl)ethanone dihydrochloride



WO 02/085891

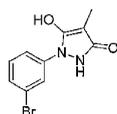
PCT/US02/12940

Table 12.

Example No.	Structure	MS [M+H] ⁺	RT (min, LC-MS)
309		557	2.06
310		578	1.83
311		543	2.06

Example 312

5 Preparation of 1-(3-bromophenyl)-5-hydroxy-4-methyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one



To a suspension of 1-(3-bromophenyl)hydrazine hydrochloride (1.0 g, 4.47 mmol) in ethanol (8.9 mL) was added dropwise 2.0 M sodium ethoxide in ethanol (0.77 mL, 9.84 mmol, 2.2 eq.). Diethyl 2-methylmalonate (0.85 mL, 4.92 mmol, 1.1 eq.) was then added. The reaction mixture was stirred at 90°C for 16 hours and then quenched with 2 N aqueous hydrochloric acid (50 mL). The reaction was extracted with ethyl acetate (3x 50 mL), and the combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered, and evaporated under reduced pressure. Purification using MPLC (Biotage) eluted with 3:1 v/v ethyl acetate – hexane gave the desired product as a white solid (125 mg, 0.46 mmol, 10.4% yield). MS LC-MS (ES MH⁺ = 269/271); TLC (R_f = 0.10, 50% ethyl acetate – hexane).

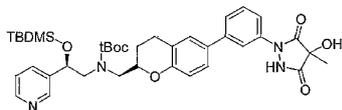
20

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Example 313

Preparation of *tert*-butyl (2*R*)-2-[(*tert*-butyl(dimethyl)silyloxy)-2-(3-pyridinyl)ethyl]((2*S*)-6-[3-(4-hydroxy-4-methyl-3,5-dioxo-1-pyrazolidinyl)phenyl]-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl)carbamate



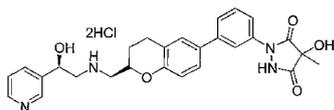
5

Using the procedures described in Example 247, Example 312 was converted to the title compound. LC-MS (ES MH^+ = 783); TLC (R_f = 0.19, 20% methanol – dichloromethane).

10

Example 314

Preparation of 4-hydroxy-1-[(2*S*)-2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethylamino)methyl]-3,4-dihydro-2*H*-chromen-6-yl]phenyl-4-methyl-3,5-pyrazolidinedione dihydrochloride



15

Using the procedure described in Examples 248 and 249, the title compound was prepared. 1H -NMR (CD_3OD-d_6) δ 8.96 (s, 1H), 8.84 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.07 Hz, 6.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.58 (dt, J = 7.2 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.49 to 7.41 (m, 4H), 7.00 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 10.8 Hz, 2.7 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.65 to 3.35 (m, 4H), 3.13 to 2.95 (m, 3H), 2.19 to 2.14 (m, 1H), 1.87 to 1.75 (m, 1H), 1.70 to 1.64 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.44 to 1.28 (m, 2H); LC-MS (ES MH^+ = 489), R_t = 1.10 min.

20

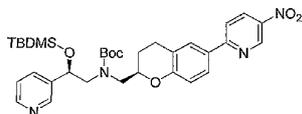
25

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Example 315

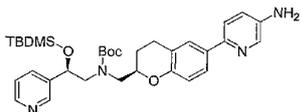
Preparation of *tert*-butyl (2*R*)-2-((*tert*-butyl(dimethyl)silyloxy)-2-(3-pyridinyl)ethyl)((2*R*)-6-(5-nitro-2-pyridinyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl)carbamate



5 The procedure was analogous to that of Example 247 except methyl 2-chloro-5-nitropyridine was used instead of 3-bromo-*N*-(2-pyrimidinyl)benzene-sulfonamide. LC-MS (ES MH⁺ = 621), Rt = 3.68 min; TLC (R_f = 0.05, 25% ethyl acetate – hexane).

Example 316

10 Preparation of *tert*-butyl ((2*R*)-6-(5-amino-2-pyridinyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl((2*R*)-2-((*tert*-butyl(dimethyl)silyloxy)-2-(3-pyridinyl)ethyl)carbamate

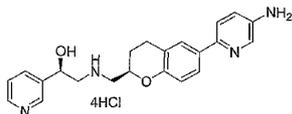


15 A dry flask under argon was charged with 10% Pd on C (50 mg) and ethanol (10 mL) followed by the addition of Example 315 (700 mg, 1.13 mmol). The reaction was stirred under hydrogen (1 atm) overnight. TLC analysis showed complete reaction. The reaction was then filtered through celite and the filtrate was concentrated at reduced pressure. The crude product was then purified on the MPLC (biotage) with 100% ethyl acetate to afford the desired product (610 mg, 91%). LC-MS (ES MH⁺ = 591), Rt = 2.57 min; TLC (R_f = 0.27, 100% ethyl acetate).

20

Example 317

Preparation of (1*R*)-2-(((2*R*)-6-(5-amino-2-pyridinyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl)amino)-1-(3-pyridinyl)ethanol tetrahydrochloride



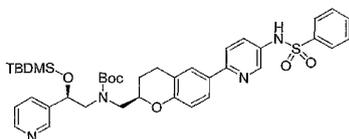
WO 02/085891

PCT/US02/12940

Using the procedure described in Examples 248 and 249, the title compound was prepared. ¹H-NMR (CD₃OD-d₆) δ 9.06 (s, 1H), 8.89 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 6.1 and 8.2 Hz, 1H), 7.96-7.91 (m, 2H), 7.75 (dd, J = 2.6 Hz and 9.2 Hz, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.75-3.36 (m, 4H), 3.13-2.92 (m, 2H), 2.26-2.20 (m, 1H), 1.91-1.84 (m, 1H); LC-MS (ES MH⁺ = 377), Rt = 0.70 min.

Example 318

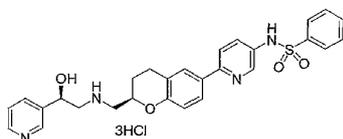
Preparation of *tert*-butyl (2*R*)-2-[(*tert*-butyl(dimethyl)silyloxy)-2-(3-pyridinyl)ethyl][(2*R*)-6-[5-[(phenylsulfonyl)amino]-2-pyridinyl]-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl]carbamate



A solution of Example 316 (80 mg, 0.135 mmol) and benzene sulfonyl chloride (41 mg, 0.233 mmol) in pyridine (1.5 mL) was stirred at 50°C overnight. The reaction was diluted with ethyl acetate, washed with water, brine, and dried over magnesium sulfate. The crude product was coated on silica and purified on the MPLC (Biotage) with 40-70% ethyl acetate in hexanes to afford the desired product (91 mg, 92%). LC-MS (ES MH⁺ = 731), Rt = 3.32 min, TLC R_f = 0.25 60% ethyl acetate in hexanes.

Example 319

Preparation of *N*-6-[(2*R*)-2-[(*tert*-butyl-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino]methyl]-3,4-dihydro-2*H*-chromen-6-yl]-3-pyridinyl]benzenesulfonamide trihydrochloride



Using the procedure described in Examples 248 and 249, Example 318 was converted to the title compound. ¹H-NMR (CD₃OD-d₆) δ 9.05 (s, 1H), 8.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.7, 1H), 8.18-7.90 (m, 5H), 7.70-7.55 (m,

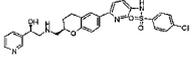
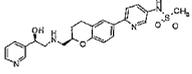
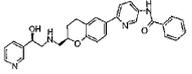
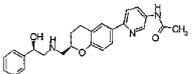
WO 02/085891

PCT/US02/12940

5H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.67-3.32 (m, 4H), 3.11-2.92 (m, 2H), 2.28-2.19 (m, 1H), 1.91-1.84 (m, 1H); LC-MS (ES MH⁺ = 517), Rt = 1.70 min.

- 5 Using the procedures described in Examples 318 and 319, and using the appropriate acyl or sulfonyl chloride, the following compounds were prepared.

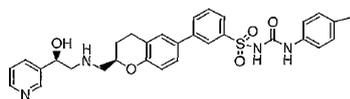
Table 13.

Example No.	Structure	MS [M+H] ⁺	RT (min, LC-MS)
320		551	1.98
321		455	0.8
322		481	1.41
323		419	0.74

10

Example 324

Preparation of 3-((1*R*)-1-hydroxy-2-(((2*R*)-6-(3-(((4-methylphenyl) amino)carbonyl) amino)sulfonyl)phenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl) methylamino)ethyl)pyridine hydrochloride



15

HCl

To a stirred solution of Example 281 (45 mg) in dichloroethane (10 mL), were added Et₃N (0.014 mL) and 4-methylphenyl isocyanate (0.013 mL). Stirring was

WO 02/085891

PCT/US02/12940

continued at room temperature over a 2-3 hour period. The solvent was removed under reduced pressure. Crude product was purified by combiflash column chromatography to give the free base of the desired product (27 mg, 50% yield). This material was treated with HCl (4 M) in dioxane and stirred at room temperature overnight. The solvent was removed under reduced pressure to provide the crude product, which was purified by preparative HPLC to provide the title compound. MS [M+H]⁺ 573.21, Rf = 0.68

(CH₂Cl₂:MeOH = 50:50); ¹H NMR (MeOH-d₄, δ ppm): 2.25 (s, 3H), 2.85-3.08 (m, 2H), 3.38-3.67 (m, 6H), 4.50 4.54(m, 1H), 5.45-5.47 (m, 1H), 7.04-7.07 (m, 4H), 7.24 (d, 2H, J=6.3 Hz), 7.40 (dd, 1H, J= 6.3 Hz), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.63 (t, 1H, J=6.0 Hz), 7.87 (d, 1H, J=6.0 Hz), 7.93 (d, 1H, J=6.0 Hz), 8.10-8.20 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.78-8.79 (m, 1H).

Using the procedures outline in Examples **281** and **324**, the following compounds were similarly prepared.

15

20

25

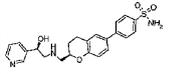
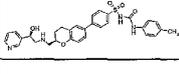
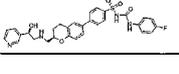
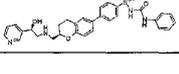
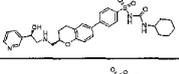
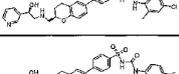
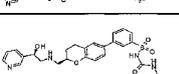
30

35

WO 02/085891

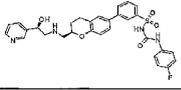
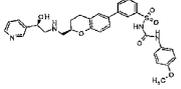
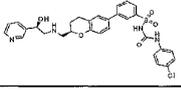
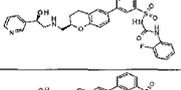
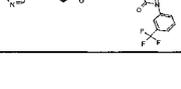
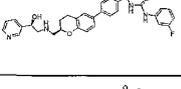
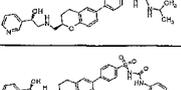
PCT/US02/12940

Table 14

Example No.	Structure	MS [M+H] ⁺	HPLC (RT)	TLC R _f (solvent)
325		664.3		0.22 (7:3 ethyl acetate/hexanes)
326		573.2		0.25 (1:9 MeOH CH ₂ Cl ₂)
327		577.3		0.21 (1:9 MeOH CH ₂ Cl ₂)
328		569.3		0.23 (1:9 MeOH CH ₂ Cl ₂)
329		565.37		0.31 (1:9 MeOH CH ₂ Cl ₂)
330		629.34		0.21 (1:9 MeOH CH ₂ Cl ₂)
331		595.42		0.22 (1:9 MeOH CH ₂ Cl ₂)
332		559.2	8.2 min	

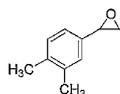
WO 02/085891

PCT/US02/12940

Example No.	Structure	MS [M+H] ⁺	HPLC (RT)	TLC Rf (solvent)
333		577.2	9.3	
334		589.2	6.6	
335		592.2	10.1	
336		577.2	6.4	
337		627.2	5.7	
338		577.31		0.23 (1:9 MeOH CH ₂ Cl ₂)
339		525.32		0.27 (1:9 MeOH CH ₂ Cl ₂)
340		593.31		0.31 (1:9 MeOH CH ₂ Cl ₂)

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Example 341Preparation of 3,4-Dimethylphenyloxirane

5 The procedure was based on methods described by Brandes and Jacobsen, (Tetrahedron Asym. 8:3927, 1997); and Kaufman (Syn. Commun. 23:473, 1993). A solution of trimethylsulfonium methylsulfate (3.95 g, 0.021 mol) in 8 mL water was added slowly to a biphasic mixture of 50% NaOH (20 mL), 3,4-dimethyl-benzaldehyde (1.34 g, 0.01 mmol), tetrabutylammonium bromide (0.025 g, 0.0782 mmol), and CH₂Cl₂ (26 mL). The reaction was heated at 50°C for 13 hours and then cooled to room temperature.

10 The reaction was diluted carefully with brine (50 mL) and diethyl ether (3x70 mL), then filtered to remove the solids. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3x70 mL), and the combined organic layers were washed with brine (50 mL) and dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo* to afford the product 3,4-dimethylphenyl oxirane as a light yellow oil (1.15 g, yield 78%). TLC R_f = 0.9 (1:2 EtOAc/Hexane); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (s, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 3.80 (m, 1 H), 3.17 (m, 1 H), 2.80 (m, 1 H), 2.23 (s, 6 H).

Example 342-354General Procedure for Coupling Epoxides

20 (4-[(2*R*)-2-({[2-(3,4-dimethylphenyl)-2-hydroxyethyl]amino)methyl]-3,4-dihydro-2*H*-chromen-6-yl]benzoic acid)

Step 1: Condensation of the Chroman Amine with Epoxides

25 Into an 8-mL screw-cap vial were dispensed 200 μL of a 0.5 M solution of 6-(4-methoxycarbonylphenyl)-(*R*)-chroman-2-methylamine (Example 19 free base, 0.01 mmol) and 200 μL of the appropriate epoxide solution (commercial or prepared as in Example 341, 0.01 mmol). Dioxane (500 μL) and water (100 μL) were then added to each vial, and the mixture was heated at 80°C with mixing by orbital shaking for 2 days. After the mixture was allowed to cool to room temperature, the solvent was removed under reduced pressure by using a multiple sample evaporator (GeneVac).

30

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Step 2: Hydrolysis of the Methyl Ester

The residue obtained from the previous procedure was heated in 1 mL 2 M lithium hydroxide solution in 3:1 methanol/water at 60°C overnight. After allowing the reaction mixture to cool to room temperature, 1.1 mL hydrochloric acid (2 N) was slowly added to each vial. Precipitate was formed in the vial. The solvent was removed under reduced pressure by using a multiple sample evaporator (GeneVac). The residue was dissolved in 1 mL MeOH, and then purified by preparative reversed phase HPLC, using aqueous MeCN containing 0.1% trifluoroacetic acid as eluant.

In a typical example, 6-(4-methoxycarbonylphenyl)-(R)-chroman-2-methylamine and 3,4-dimethylphenyl oxirane were reacted by following the procedure described above to provide 4-[(2R)-2-({[2-(3,4-dimethylphenyl)-2-hydroxyethyl]amino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoic acid as the trifluoroacetate salt (17 % yield). ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.95 (d, 2 H), 7.72 (d, 2 H), 7.50 (d, 2 H), 7.15-7.00 (m, 3 H), 6.95 (m, 1 H), 4.45 (m, 2 H), 3.80 (m, 1 H), 3.30 (s, 4 H), 2.95-2.80 (m, 2 H), 2.10 (d, 6 H), 1.70 (m, 1 H); LC-MS *m/z* 432 (MH⁺), ret. time 2.19 min.

Using the procedure outlined above, Examples 342-354 were prepared.

Table 15.

Example No.	Structure	LC/MS RT (min)	MS+ [M+H] ⁺
342		2.19	432
343		1.82	435
344		2.12	438
345		2.04	404

WO 02/085891

PCT/US02/12940

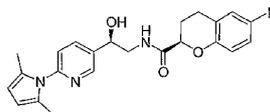
Example No.	Structure	LC/MS RT (min)	MS+ [M+H] ⁺
346		2.04	404
347		2.09	449
348		2.19	474
349		2.12	456
350		2.19	436
351		2.13	448
352		2.25	456
353		2.27	472
354		2.32	472

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Example 355

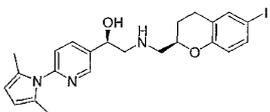
Preparation of (2*R*)-*N*-((2*R*)-2-[6-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-3-pyridinyl]-2-hydroxyethyl)-6-iodo-3,4-dihydro-2*H*-chromene-2-carboxamide



5 A reaction mixture containing (2*R*)-6-iodo-3,4-dihydro-2*H*-chromene-2-carboxylic acid (Example 7, 5.39 mmol, 1.0 eq.), (1*R*)-2-amino-1-[6-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-3-pyridinyl]ethanol dihydrochloride (U.S. Patent No. 6,051,586) (6.47 mmol, 1.2 eq.), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDCI, 10.8 mmol, 2.0 eq.), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (HOBT, 10.8 mmol, 2.0 eq.), and triethylamine (16.2
10 mmol, 3.0 eq.) in CH₂Cl₂ (30 mL) was stirred at room temperature for 18 hours. Water was added to the reaction mixture and the resulting two-phase mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, concentrated and purified by medium pressure column chromatography (Biotage 40S normal phase silica gel column, CH₂Cl₂ : MeOH = 100:4).
15 The product was obtained as a pale yellow foam in 56% yield. MH⁺ = 518.2, RT = 3.74 min.

Example 356

20 Preparation of (1*R*)-1-[6-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-3-pyridinyl]-2-((2*R*)-6-iodo-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methylamino)ethanol



To a solution of (2*R*)-*N*-((2*R*)-2-[6-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-3-pyridinyl]-2-hydroxyethyl)-6-iodo-3,4-dihydro-2*H*-chromene-2-carboxamide (Example 355, 7.67
25 mmol, 1 eq.) in THF (150 mL) at room temperature was added slowly borane-methyl sulfide complex (2*M* in THF, 38.4 mmol, 5.0 eq.). After completion of the addition, the reaction mixture was heated to reflux for 2 hours and was then cooled to room temperature. The excess borane was quenched by the dropwise addition of EtOH (9 mL) followed by the slow addition of 2 *M* HCl (40 mL). The resulting mixture was heated

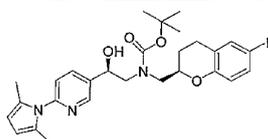
WO 02/085891

PCT/US02/12940

to reflux for 1 hour and was then allow to cool to room temperature. The mixture was basified with 1N NaOH and extracted with ethyl acetate. The organic extract was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, concentrated, and purified by medium pressure column chromatography (Biotage 40S normal phase silica gel column, using a gradient of 1:4 hexanes: EtOAc to 1: 10 MeOH : EtOAc). The product was obtained as a pale yellow oil in 63% yield. MH^+ = 503.9, RT = 3.23 min.

Example 357

Preparation of *tert*-butyl (2*R*)-2-[6-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-3-pyridinyl]-2-hydroxyethyl[[(2*R*)-6-iodo-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl]carbamate

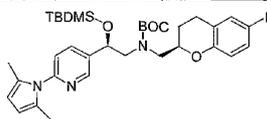


A reaction mixture containing (1*R*)-1-[6-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-3-pyridinyl]-2-[[[(2*R*)-6-iodo-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl]amino]ethanol (Example 356, 3.28 mmol, 1.0 eq.) and *di-tert*-butyl dicarbonate (3.44 mmol, 1.05 eq.) in THF (15 mL) was stirred at room temperature for 18 hours.

The solvent was evaporated and the residue was purified by medium pressure column chromatography (Biotage 40S normal phase silica gel column, 2:1 hexanes : EtOAc). The product was obtained as a beige foam in 68% yield. MH^+ = 603.9, RT = 4.43min.

Example 358

Preparation of *tert*-butyl (2*R*)-2-[(*tert*-butyl(dimethyl)silyloxy)-2-[6-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-3-pyridinyl]ethyl[[(2*R*)-6-iodo-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl]carbamate



A mixture of *tert*-butyl (2*R*)-2-[6-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-3-pyridinyl]-2-hydroxyethyl[[(2*R*)-6-iodo-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl]carbamate (Example

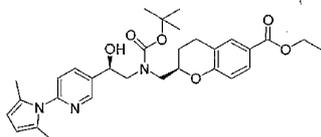
WO 02/085891

PCT/US02/12940

357, 7.5 g, 12.4 mmol), TBDMSCl (2.25 g, 14.9 mmol), and imidazole (2.10 g, 30.9 mmol) in DMF (10 mL) was stirred at room temperature under argon for 24 hours. The reaction mixture was then poured into a saturated NaHCO₃ solution (50 mL). The mixture was extracted with ether (100 mLx2). The ether layer was washed with water (50 mL) and dried over anhydrous sodium sulfate. Removal of the solvent *in vacuo* afforded a near white syrup which was purified by column chromatography (silica gel, hexanes/ethyl acetate (5/1, v/v)) and gave the desired compound as a colorless oil (6.5 g, 72%).

10 Example 359

Preparation of ethyl (2*R*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl){(2*R*)-2-[6-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-3-pyridinyl]-2-hydroxyethyl}amino)methyl]-3,4-dihydro-2*H*-chromene-6-carboxylate



15 A solution of *tert*-butyl (2*R*)-2-[6-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-3-pyridinyl]-2-hydroxyethyl{[(2*R*)-6-iodo-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl}carbamate (Example 357, 1.72 mmol, 1.0 eq.) in EtOH (6.5 mL) was treated with Pd(OAc)₂ (0.09 mmol, 0.05 eq.) and triethylamine (4.31 mmol, 2.5 eq.). The reaction mixture was vigorously stirred and degassed with argon. This suspension was heated to reflux for 18 hours under 1 atmosphere of carbon monoxide. The resulting solution was cooled to room temperature and filtered through a Celite[®] pad, washing with more EtOH. The filtrate was concentrated and purified by medium pressure column chromatography (Biotage 40S normal phase silica gel column, using a gradient of 8:1 to 2:1 hexanes : EtOAc). The product was obtained as a colorless oil in 62%. MH⁺ = 550.3, 3.79 min.

25

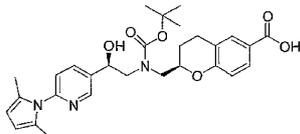
30

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Example 360

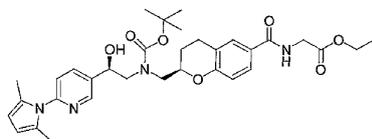
Preparation of (2R)-2-[(tert-butoxycarbonyl){(2R)-2-[6-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-3-pyridinyl]-2-hydroxyethyl}amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromene-6-carboxylic acid



5 A solution of ethyl (2R)-2-[(tert-butoxycarbonyl){(2R)-2-[6-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-3-pyridinyl]-2-hydroxyethyl}amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromene-6-carboxylate (Example 359, 0.21 mmol, 1.0 eq.) and 1N NaOH (0.63 mmol, 3.0 eq.) in EtOH (2 mL) was heated to reflux for 1.5 hours. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and was concentrated *in vacuo* to afford a residue that was purified by medium pressure column chromatography (Biotage 40S normal phase silica gel column, 100:5 CH₂Cl₂ : MeOH). The product was obtained as a white foam in 72% yield. MH⁺ = 522.3, RT = 3.11 min.

Example 361

15 Preparation of ethyl N-[(2R)-2-[(tert-butoxycarbonyl){(2R)-2-[6-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-3-pyridinyl]-2-hydroxyethyl}amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]carbonyl]glycinate



20 The product was obtained in 44% yield via a coupling reaction between (2R)-2-[(tert-butoxycarbonyl){(2R)-2-[6-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-3-pyridinyl]-2-hydroxyethyl}amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromene-6-carboxylic acid (Example 360) and glycine ethyl ester hydrochloride utilizing the method described for Example 355; MH⁺ = 607.3, RT = 3.18 min.

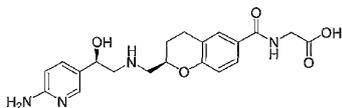
25

WO 02/085891

PCT/US02/12940

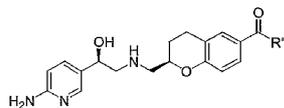
Example 362

Preparation of *N*-[[(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(6-amino-3-pyridinyl)-2-hydroxyethyl]amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]carbonyl]glycine



5 A mixture of ethyl *N*-[[(2*R*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)((2*R*)-2-[6-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-3-pyridinyl]-2-hydroxyethyl]amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]carbonyl]glycinate (Example 361, 0.08 mmol, 1.0 eq.) in EtOH/H₂O (0.8 mL/0.2 mL) was treated with 2 N HCl (0.42 mmol, 5.0 eq), followed by hydroxylamine hydrochloride (0.084 mmol, 10.0 eq.). The resulting reaction mixture was heated at reflux for 18
10 hours. Solvents were evaporated *in vacuo* and the brown residue was purified by reverse phase HPLC. The product was obtained as the TFA salt in 15%. *MH*⁺ = 401.1, RT = 0.79 min.

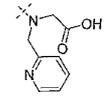
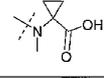
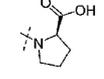
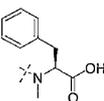
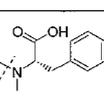
Following the procedures described above for Examples 361-362, and using Example 360 and the appropriate amino acid esters as starting materials, the following
15 compounds were similarly prepared:

Table 16.

Example No.	R''	RT (LC-MS min.)	MS [M+H] ⁺
363		0.79	441.2
364		0.78	455.2

WO 02/085891

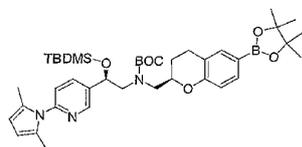
PCT/US02/12940

Example No.	R ^m	RT (LC-MS min.)	MS [M+H] ⁺
365		0.76	492.2
366		0.77	
367		0.62	441.3
368		1.26	505.2
369		1.52	491.2

Example 370

Preparation of *tert*-butyl (2*R*)-2-[(*tert*-butyl(dimethyl)silyloxy)-2-[6-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-3-pyridinyl]ethyl][(2*R*)-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl]carbamate

5



WO 02/085891

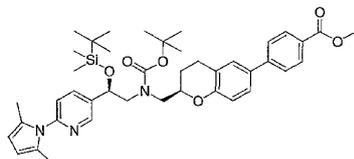
PCT/US02/12940

The product was prepared from *tert*-butyl (2*R*)-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyloxy]-2-[6-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-3-pyridinyl]ethyl]((2*R*)-6-iodo-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl]carbamate (Example 358) according to the method described for Example 81.

5

Example 371

Preparation of methyl 4-((2*R*)-2-(((*tert*-butoxycarbonyl)((2*R*)-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyloxy]-2-[6-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-3-pyridinyl]ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2*H*-chromen-6-yl)benzoate



10 Argon was bubbled through a solution of *tert*-butyl (2*R*)-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyloxy]-2-[6-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-3-pyridinyl]ethyl]((2*R*)-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl]carbamate (Example 370, 395 mg, 0.55 mmol) in toluene (15 mL) and 1,4-dioxane (3 mL) for 10 minutes. Bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium (40 mg) and methyl 4-iodobenzoate (216 mg, 0.83 mmol) were added, and bubbling with argon was

15 continued for another 5 minutes. 2 N aq. sodium carbonate solution (3 mL, 6 mmol) was added and the reaction mixture was heated (85°C) for 16 hours. After cooling, the mixture was filtered through a pad of silica gel and Celite[®] using ethyl acetate to rinse. The filtrate was concentrated *in vacuo* and then flash chromatography of the residue

20 over silica gel using 20% ethyl acetate/hexanes afforded 276 mg (69%) of the desired product. The product had: ¹H NMR (CDCl₃, δ): 8.65 (d, *J* = 20.0 Hz, 1 H), 8.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 7.91 (dd, *J* = 16.8, 8.1 Hz, 1 H), 7.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.24-7.47 (m, 3 H), 6.93 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1 H), 5.98 (d, *J* = 3.9 Hz, 1 H), 5.23 (dd, *J* = 43.5, 5.5 Hz, 1 H), 4.21-4.43 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.37-3.95 (m, 4 H), 2.84-3.09 (m, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 2.03-2.18 (m, 1 H), 1.74-1.91 (m, 1 H), 1.59 (d, *J* = 10.4 Hz, 9 H), 0.99 (s, 9 H), 0.17 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H); mass spectroscopy gave *m/z* = 726.4 [M+H]⁺ (calc'd exact mass for C₄₂H₅₈N₃O₈Si = 725.4).

25

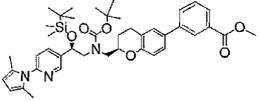
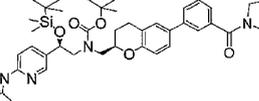
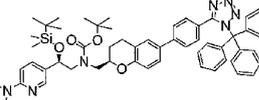
WO 02/085891

PCT/US02/12940

Using the method described above for Example 371, the following compounds were similarly prepared using Example 81 and the appropriate halobenzene starting material:

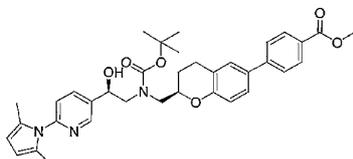
5

Table 17.

Example No.	Structure	MS [M+H] ⁺	HPLC RT (min)
372		726.4	5.18
373		765.4	4.85
374		978	5.29

Example 375

Preparation of methyl 4-((2R)-2-((tert-butoxycarbonyl)((2R)-2-[6-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-3-pyridinyl]-2-hydroxyethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl)benzoate



10

To a solution of methyl 4-((2R)-2-((tert-butoxycarbonyl)((2R)-2-((tert-butyl(dimethyl)silyl)-oxy)-2-[6-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-3-pyridinyl]ethyl)-

WO 02/085891

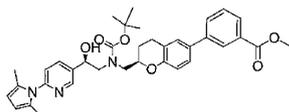
PCT/US02/12940

amino)methyl]-3,4-dihydro-2*H*-chromen-6-yl]benzoate (Example 371, 213 mg, 0.29 mmol) in THF (5 mL) was added a solution of 1 M tetrabutylammonium fluoride (0.59 mL, 0.59 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 16 hours and then concentrated *in vacuo*. Flash chromatography of the residue over silica gel using 40% ethyl acetate/hexanes afforded 213 mg (92%) of the desired product. The product had:

¹H NMR (CDCl₃δ): 8.62 (s, 1 H), 8.06 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 7.92 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.31-7.40 (m, 2 H), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 6.89 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 5.89 (s, 2 H), 5.10-5.26 (m, 2 H), 4.21-4.50 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.56-3.88 (m, 4 H), 3.15-3.42 (m, 1 H), 2.78-3.04 (m, 2 H), 2.12 (s, 6 H), 1.65-1.83 (m, 2 H), 1.50 (s, 9 H).

Example 376

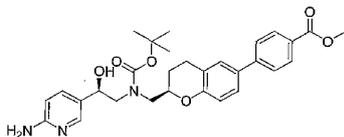
Preparation of methyl 3-((2*R*)-2-(((2*R*)-2-(6-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-3-pyridinyl)-2-hydroxyethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2*H*-chromen-6-yl]benzoate



In similar fashion to that described above for Example 375, the title compound was prepared from Example 372 and used without further purification.

Example 377

Preparation of methyl 4-((2*R*)-2-(((2*R*)-2-(6-amino-3-pyridinyl)-2-hydroxyethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2*H*-chromen-6-yl]benzoate



To a solution of methyl 4-((2*R*)-2-(((2*R*)-2-(6-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-3-pyridinyl)-2-hydroxyethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2*H*-chromen-6-yl]benzoate (Example 375, 162 mg, 0.26 mmol) in ethanol (4 mL) was added hydroxylamine monohydrate (182 mg, 2.65 mmol) and 2 N aq. potassium hydroxide

WO 02/085891

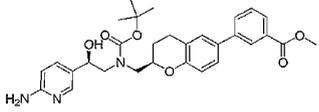
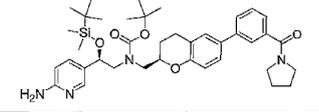
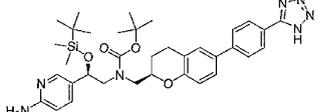
PCT/US02/12940

(0.66 mL, 1.32 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 70 hours and then concentrated *in vacuo*. Flash chromatography of the residue using 10% methanol/ethyl acetate afforded 80 mg (43%) of the desired product containing trace impurities. This material was taken on without further purification. Mass spectroscopy gave $m/z = 534.3 [M+H]^+$ (calc'd exact mass for $C_{30}H_{35}N_5O_6 = 533.3$).

5

Using the method described above for Example 377 and substituting the appropriate starting materials, the following compounds were made and characterized:

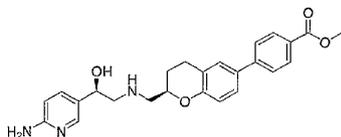
Table 18.

Example No.	Structure	MS [M+H] ⁺	Starting Material	HPLC RT (min)
378		used crude	370	-
379		687.4	367	3.08
380		658.3	368	2.95

10

Example 381

Preparation of methyl 4-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-(6-amino-3-pyridinyl)-2-hydroxyethylamino)-methyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-6-yl]benzoate



WO 02/085891

PCT/US02/12940

Methyl 4-((2*R*)-2-(((2*R*)-2-(6-amino-3-pyridinyl)-2-hydroxyethyl)(*tert*-butoxycarbonyl)-amino)methyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-6-yl)benzoate (Example 377, 80 mg, 0.15 mmol) was added to 4 M hydrochloric acid in dioxane (3 mL, 12 mmol). The solution was stirred at room temperature for 18 hours and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by prep. HPLC, afforded 40 mg (62%) of the desired product. The product had: ¹H NMR (CD₃OD δ): 8.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.89-8.03 (m, 2 H), 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.42-7.49 (m, 2 H), 6.95-7.07 (m, 2 H), 5.02-5.10 (m, 1 H), 4.24-4.52 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.20-3.52 (m, 4 H), 2.81-3.04 (m, 2 H), 2.11-2.24 (m, 1 H), 1.74-1.92 (m, 1 H); mass spectroscopy gave *m/z* = 434.2 [M+H]⁺ (calc'd exact mass for C₂₉H₂₇N₃O₄ = 433.2).

Using the method described above for Example 381 and substituting the appropriate starting materials, the following compounds were made and characterized:

Table 19.

Example No.	Structure	MS [M+H] ⁺	Starting Material	HPLC RT (min)
382		434.2	372	1.95
383		473.3	373	1.56
384		444.2	374	1.46

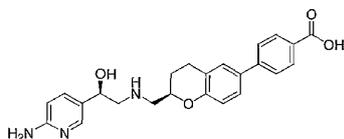
15

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Example 385

Preparation of 4-[(2*R*)-2-([(2*R*)-2-(6-amino-3-pyridinyl)-2-hydroxyethyl]amino)methyl]-3,4-dihydro-2*H*-chromen-6-yl]benzoic acid

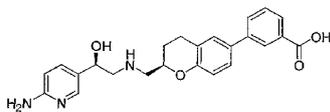


5 To a solution of methyl 4-[(2*R*)-2-([(2*R*)-2-(6-amino-3-pyridinyl)-2-hydroxyethyl]amino)-methyl]-3,4-dihydro-2*H*-chromen-6-yl]benzoate (Example 381, 40 mg, 0.1 mmol) in THF (2 mL) and methanol (2 mL) was added 2 M aq. lithium hydroxide (0.5 mL, 1 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 18 hours and then concentrated *in vacuo*. Prep. HPLC of the residue afforded 10.8 mg (28%) of the
 10 desired product. The product had: ¹H NMR (CDCl₃, δ): 7.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.90 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 7.49-7.56 (m, 3 H), 7.32-7.39 (m, 2 H), 6.82 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 6.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 4.70 (dd, *J* = 8.3, 4.4 Hz, 1 H), 4.14-4.23 (m, 1 H), 2.75-3.02 (m, 6 H), 1.99-2.10 (m, 1 H), 1.70-1.85 (m, 1 H); mass spectroscopy gave *m/z* = 420.2 [M+H]⁺ (calc'd exact mass for C₂₉H₂₉N₃O₄ = 419.2).

15

Example 386

Preparation of 3-[(2*R*)-2-([(2*R*)-2-(6-amino-3-pyridinyl)-2-hydroxyethyl]amino)methyl]-3,4-dihydro-2*H*-chromen-6-yl]benzoic acid



20 The title compound was made from Example 382 and characterized using the method described above for Example 385; *m/z* = 420.2 [M+H]⁺; RT 1.9 min.

25

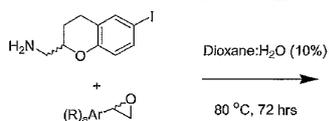
WO 02/085891

PCT/US02/12940

Examples 387-388

Reaction of Chroman-2-Methylamines with Epoxides:

Method for combinatorial/parallel synthesis



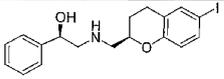
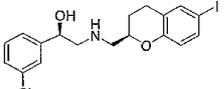
5

The apparatus used was as described in the general experimental methods above. In a typical procedure, a solution of (2*R*)-6-iodo-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methylamine (Example 10) and an epoxide (commercially-available or prepared as described in WO99/32475) were freshly prepared as a 0.5 M solution in dioxane. To each reaction well in a polypropylene reaction block was added a solution of the desired amine (200 μ L, 0.1 mmol), a solution of the desired epoxide (200 μ L, 0.1 mmol), and 500 μ L of dioxane as well as 100 μ L of water. The reaction block was sealed with rubber gaskets and clamped, then heated at 80°C for 72 hours, with mixing by rotation. After allowing the reaction block to cool to room temperature, the block was disassembled, and the reaction well contents were filtered into a collection 96-well deep-well microtiter plate, washing with 2 portion of 200 μ L of dioxane. The filtrate solutions were evaporated to dryness using a multiple sample centrifugal vacuum evaporator. Products were analyzed for purity and correct identity by LC/MS.

Utilizing the above procedures and starting from (2*R*)-6-iodo-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methylamine (Example 10) and the appropriate epoxide starting material, the following compounds were prepared and characterized:

25

Table 20.

Example No.	Structure	RT (min) LC/MS	MS m/z [M+H] ⁺
387		2.52	410
388		2.63	444

An embodiment of the present invention is the administration of the compounds of this invention to a human or animal for the treatment of beta-3 adrenergic receptor mediated conditions such as diabetes, obesity, gastrointestinal disorders including irritable bowel syndrome and intestinal hypermotility disorders, peptic ulcerations, esophagitis, gastritis, and duodenitis, intestinal ulcerations including inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease and proctitis, and gastrointestinal ulcerations, as well as neurogenetic inflammation such as cough and asthma, and depression. It is also believed that the compounds of this invention are effective in the treatment of hyper-triglyceridemia, hypercholesterolemia and conditions of low or high density lipoprotein levels, arteriosclerotic disease and cardiovascular disease and related conditions. Additionally, it is also believed that the compounds of this invention are effective in the treatment of ocular hypertension and glaucoma, and in the treatment of urinary disorders including pollakiuria and incontinence, as well as in the treatment of prostate disease and as topical anti-inflammatory agents.

Therefore, the compounds of this invention are expected to be valuable as therapeutic agents. An embodiment of this invention includes a method of treating beta-3 adrenergic receptor mediated conditions in a mammal which comprises administering to said mammal a composition containing an amount of the compound of Formula I that is effective in treating the target condition.

The specificity of the compounds of this invention as beta-3 adrenergic receptor agonists can readily be determined by evaluating the affinity of the compound for the different beta adrenergic receptor subtypes and comparing the activity with various receptor subtypes affinities to discover specificity as well as activity using standard and

WO 02/085891

PCT/US02/12940

well-known procedures. Such a procedure is described in more detail in the specific example below.

Example 389

Biological Evaluation of Compounds

5 The utility of the compounds of this invention can be demonstrated by the following procedure.

Chinese hamster ovary (CHO) cells that stably express full-length human beta-3-adrenergic receptor (Granneman et al., Mol. Pharmacol. 44:264-270, 1993) can be used in the following procedure. The cell line is grown in 90% F12 nutrient mixture (HAM), 10% fetal bovine serum, 100 units/ml penicillin G sodium, 100 mg/ml streptomycin sulfate, and 2 mM L-glutamine at 37°C in 95% air and 5% CO₂. The transfected cell line is maintained with G-418 (800 µg/ml).

To test the agonist activity, cells are exposed to test compound and then assayed for cAMP production. CHO cells (100 µl) are plated at 5x10⁴ cells/well of a 96-well plate (Costar, Cambridge, MA) to achieve 70% confluency the next day. After overnight incubation at 37°C, media is removed and the cells are treated for 30 minutes at 37°C with KRP buffer (120 mM NaCl, 5.1 mM KCl, 0.6 mM MgSO₄·7H₂O, 0.8 mM CaCl₂·H₂O, 12.5 µM phosphate buffer, 20 µM Hepes pH 7.4) + 0.2 µM IBMX (100 µM/well), + 1% DMSO, +/- test compounds (10 µM DMSO stocks). Test compounds are assayed from 10 µM to 3 nM with 3-fold serial dilutions. The control agonist, isoproterenol (10 mM stock in 1.1 mM ascorbate), is assayed by 3-fold dilution beginning at 1 µM. After a 30-minute incubation with the test compounds, the buffer/compound mixture is removed. The cells are lysed and cAMP levels are measured using the cAMP SPA screening assay system (Amersham, Arlington Heights, IL). The cAMP values are then plotted to determine the EC₅₀ of each compound tested.

25 In tests utilizing the above described procedure, the compounds of the present invention were found to have beta-3 adrenergic agonist activity with levels of activity summarized in Table 21.

30

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Table 21.
Beta-3 Agonistic Activity

Compounds with EC ₅₀ values ≤ 1 μM (Example No.)	Compounds with EC ₅₀ values > 1 μM (Example No.)
36	39
40	41
47	42
48	43
54	45
184-188	363
192	364
193-198	365
205	367
211	
215	
216	
249A	
249B	
250-280	
283-305	
308-311	
314	
317	
319-340	
343	
344	
348	
352	
362	
366	
369	
381-386	

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Beta-3 adrenergic receptor agonists may be useful for correcting the insulin resistance that underlies two prediabetic states, impaired glucose tolerance (Harris, *Diabetes Care* 12:464-474, 1989) and impaired fasting glucose (Weyer et al., *Diabetes* 48:2197-2203, 1999). The ability of a beta-3 adrenergic receptor agonist to restore insulin sensitivity has been demonstrated in a diabetic animal model with marked insulin resistance. Treatment of KK-Ay/Ta diabetic obese mice with a beta-3 adrenergic receptor agonist resulted in marked improvement in the animals' responses to insulin (Kato et al., *Diabetes* 50:113-122, 2001). Insulin resistance in human subjects with impaired glucose tolerance has been treated by troglitazone, another class of insulin sensitizers (Saltiel et al., *Diabetes* 45:1661-1669, 1996; Saleh et al., *Diabetes Rev.* 7:55-76, 1999). In such studies, improvement in the insulin responses of these subjects were demonstrated. These overall findings support treating the insulin resistance in prediabetic conditions with insulin sensitizers, including beta-3 adrenergic receptor agonists, to delay or prevent the onset of type 2 diabetes.

Based upon the above and other standard laboratory techniques known to evaluate compound receptor site inhibition, by standard toxicity tests and by standard pharmacological assays for the determination of treatment of the beta-3 adrenergic receptor mediated conditions identified above in mammals, and by comparison of these results with the results of known medicaments that are used to treat these conditions, the effective dosage of the compounds of this invention can readily be determined for treatment of each desired indication. The amount of the active ingredient to be administered in the treatment of one of these conditions can vary widely according to such considerations as the particular compound and dosage unit employed, the mode of administration, the period of treatment, the age and sex of the patient treated, and the nature and extent of the condition treated.

The total amount of the active ingredient to be administered will generally range from about 0.01 mg/kg to about 100 mg/kg, and preferably from about 0.1 mg/kg to about 20 mg/kg body weight per day. A unit dosage may contain from about 5 mg to about 1500 mg of active ingredient, and may be administered one or more times per day. Of course, the specific initial and continuing dosage regimen for each patient will vary according to the nature and severity of the condition as determined by the attending diagnostician.

The compounds of this invention may be utilized to achieve the desired pharmacological effect by administration to a patient in need thereof in an appropriately formulated pharmaceutical composition. A patient, for the purpose of this invention, is a

WO 02/085891

PCT/US02/12940

mammal, including a human, in need of treatment for a particular beta-3 adrenergic receptor mediated condition or disease. Therefore, the present invention includes pharmaceutical compositions which are comprised of a pharmaceutically acceptable carrier and a pharmaceutically effective amount of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof. A pharmaceutically acceptable carrier is any carrier which is relatively non-toxic and innocuous to a patient at concentrations consistent with effective activity of the active ingredient so that any side effects ascribable to the carrier do not vitiate the beneficial effects of the active ingredient. A pharmaceutically effective amount of compound is that amount which produces a result or exerts an influence on the particular condition being treated. The compounds of Formula I may be administered with a pharmaceutically-acceptable carrier using any effective conventional dosage unit forms, including immediate and timed release preparations, orally, parenterally, topically, or the like.

For oral administration, the compounds may be formulated into solid or liquid preparations such as capsules, pills, tablets, troches, lozenges, melts, powders, solutions, suspensions, or emulsions, and may be prepared according to methods known to the art for the manufacture of pharmaceutical compositions. The solid unit dosage forms may be a capsule which can be of the ordinary hard- or soft-shelled gelatin type containing, for example, surfactants, lubricants, and inert fillers such as lactose, sucrose, calcium phosphate, and corn starch.

In another embodiment, the compounds of this invention may be tableted with conventional tablet bases such as lactose, sucrose, and cornstarch in combination with binders such as acacia, cornstarch, or gelatin; disintegrating agents intended to assist the break-up and dissolution of the tablet following administration such as potato starch, alginic acid, corn starch, and guar gum; lubricants intended to improve the flow of tablet granulation and to prevent the adhesion of tablet material to the surfaces of the tablet dies and punches, for example, talc, stearic acid, or magnesium, calcium, or zinc stearate; dyes; coloring agents; and flavoring agents intended to enhance the aesthetic qualities of the tablets and make them more acceptable to the patient. Suitable excipients for use in oral liquid dosage forms include diluents such as water and alcohols, for example, ethanol, benzyl alcohol, and polyethylene alcohols, either with or without the addition of a pharmaceutically acceptable surfactant, suspending agent, or emulsifying agent.

Dispersible powders and granules are suitable for the preparation of an aqueous suspension. They provide the active ingredient in admixture with a dispersing or wetting

WO 02/085891

PCT/US02/12940

agent, a suspending agent, and one or more preservatives. Suitable dispersing or wetting agents and suspending agents are exemplified by those already mentioned above. Additional excipients, for example those sweetening, flavoring, and coloring agents described above, may also be present.

5 The pharmaceutical compositions of this invention may also be in the form of oil-in-water emulsions. The oily phase may be a vegetable oil such as liquid paraffin or a mixture of vegetable oils. Suitable emulsifying agents may be (1) naturally occurring gums such as gum acacia and gum tragacanth, (2) naturally occurring phosphatides such as soy bean and lecithin, (3) esters or partial esters derived from fatty acids and
10 hexitol anhydrides, for example, sorbitan monooleate, (4) condensation products of said partial esters with ethylene oxide, for example, polyoxyethylene sorbitan monooleate. The emulsions may also contain sweetening and flavoring agents.

Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredient in a vegetable oil such as, for example, arachis oil, olive oil, sesame oil, or coconut oil, or in a mineral oil such as liquid paraffin. The oily suspensions may contain a thickening agent such as, for example, beeswax, hard paraffin, or cetyl alcohol. The suspensions may also contain one or more preservatives, for example, ethyl or *n*-propyl *p*-hydroxybenzoate; one or more coloring agents; one or more flavoring agents; and one or more sweetening agents such as sucrose or saccharin.

20 Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents such as, for example, glycerol, propylene glycol, sorbitol, or sucrose. Such formulations may also contain a demulcent, and preservative, flavoring, and coloring agents.

The compounds of this invention may also be administered parenterally, that is, subcutaneously, intravenously, intramuscularly, or interperitoneally, as injectable
25 dosages of the compound in a physiologically acceptable diluent with a pharmaceutical carrier which can be a sterile liquid or mixture of liquids such as water; saline; aqueous dextrose and related sugar solutions; an alcohol such as ethanol, isopropanol, or hexadecyl alcohol; glycols such as propylene glycol or polyethylene glycol; glycerol ketals such as 2,2-dimethyl-1,1-dioxolane-4-methanol; ethers such as
30 poly(ethyleneglycol) 400; an oil; a fatty acid; a fatty acid ester or glyceride; or an acetylated fatty acid glyceride with or without the addition of a pharmaceutically acceptable surfactant such as a soap or a detergent; suspending agent such as pectin, carbomers, methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, or carboxymethylcellulose; or emulsifying agent and other pharmaceutical adjuvants.

35 Illustrative of oils which may be used in the parenteral formulations of this

WO 02/085891

PCT/US02/12940

invention are those of petroleum, animal, vegetable, or synthetic origin, for example, peanut oil, soybean oil, sesame oil, cottonseed oil, corn oil, olive oil, petrolatum, and mineral oil. Suitable fatty acids include oleic acid, stearic acid, and isostearic acid.

Suitable fatty acid esters are, for example, ethyl oleate and isopropyl myristate. Suitable soaps include fatty alkali metal, ammonium, and triethanolamine salts and suitable detergents include cationic detergents, for example, dimethyl dialkyl ammonium halides, alkyl pyridinium halides, and alkylamine acetates; anionic detergents, for example, alkyl, aryl, and olefin sulfonates, alkyl, olefin, ether, and monoglyceride sulfates, and sulfosuccinates; nonionic detergents, for example, fatty amine oxides, fatty acid alkanolamides, and polyoxyethylenepolypropylene copolymers; and amphoteric detergents, for example, alkyl-beta-aminopropionates, and 2-alkylimidazoline quaternary ammonium salts, as well as mixtures.

The parenteral compositions of this invention will typically contain from about 0.5% to about 25% by weight of the active ingredient in solution. Preservatives and buffers may also be used advantageously. In order to minimize or eliminate irritation at the site of injection, such compositions may contain a non-ionic surfactant having a hydrophile-lipophile balance (HLB) of from about 12 to about 17. The quantity of surfactant in such formulation may range from about 5% to about 15% by weight. The surfactant may be a single component having the above HLB or may be a mixture of two or more components having the desired HLB.

Illustrative of surfactants used in parenteral formulations are the class of polyethylene sorbitan fatty acid esters, for example, sorbitan monooleate and the high molecular weight adducts of ethylene oxide with a hydrophobic base, formed by the condensation of propylene oxide with propylene glycol.

The pharmaceutical compositions may be in the form of sterile injectable aqueous suspensions. Such suspensions may be formulated according to known methods using suitable dispersing or wetting agents and suspending agents such as, for example, sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, sodium alginate, polyvinylpyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia; dispersing or wetting agents which may be a naturally occurring phosphatide such as lecithin, a condensation product of an alkylene oxide with a fatty acid, for example, polyoxyethylene stearate, a condensation product of ethylene oxide with a long chain aliphatic alcohol, for example, heptadecaethyleneoxyoctanol, a condensation product of ethylene oxide with a partial ester derived from a fatty acid and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or a condensation product of an ethylene oxide

WO 02/085891

PCT/US02/12940

with a partial ester derived from a fatty acid and a hexitol anhydride, for example, polyoxyethylene sorbitan monooleate.

The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally acceptable diluent or solvent. Diluents and solvents that may be employed are, for example, water, Ringer's solution, and isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile fixed oils are conventionally employed as solvents or suspending media. For this purpose, any bland, fixed oil may be employed including synthetic mono or diglycerides. In addition, fatty acids such as oleic acid may be used in the preparation of injectables.

A composition of the invention may also be administered in the form of suppositories for rectal administration of the drug. These compositions can be prepared by mixing the drug with a suitable non-irritation excipient which is solid at ordinary temperatures but liquid at the rectal temperature and will therefore melt in the rectum to release the drug. Such materials are, for example, cocoa butter and polyethylene glycol.

Another formulation employed in the methods of the present invention employs transdermal delivery devices ("patches"). Such transdermal patches may be used to provide continuous or discontinuous infusion of the compounds of the present invention in controlled amounts. The construction and use of transdermal patches for the delivery of pharmaceutical agents is well known in the art (see, e.g., U.S. Patent No. 5,023,252, incorporated herein by reference). Such patches may be constructed for continuous, pulsatile, or on demand delivery of pharmaceutical agents.

It may be desirable or necessary to introduce the pharmaceutical composition to the patient via a mechanical delivery device. The construction and use of mechanical delivery devices for the delivery of pharmaceutical agents is well known in the art. Direct techniques for, for example, administering a drug directly to the brain usually involve placement of a drug delivery catheter into the patient's ventricular system to bypass the blood-brain barrier. One such implantable delivery system, used for the transport of agents to specific anatomical regions of the body, is described in U.S. Patent No. 5,011,472.

The compositions of the invention may also contain other conventional pharmaceutically acceptable compounding ingredients, generally referred to as carriers or diluents, as necessary or desired. Any of the compositions of this invention may be preserved by the addition of an antioxidant such as ascorbic acid or by other suitable preservatives. Conventional procedures for preparing such compositions in appropriate dosage forms can be utilized.

WO 02/085891

PCT/US02/12940

Example 390

A capsule formula is prepared from

	A compound of Formula I	40 mg
	Starch	109 mg
5	Magnesium stearate	1 mg

The components are blended, passed through an appropriate mesh sieve, and filled into hard gelatin capsules.

10

Example 391

A tablet is prepared from

	A compound of Formula I	25 mg
	Cellulose, microcrystalline	200 mg
15	Colloidal silicon dioxide	10 mg
	Stearic acid	5.0 mg

The ingredients are mixed and compressed to form tablets.

20 The compound of this invention may be administered as the sole pharmaceutical agent or in combination with one or more other pharmaceutical agents where the combination causes no unacceptable adverse effects. For example, the compounds of this invention may be combined with known antiobesity or other indication agents, and the like, as well as with admixtures and combinations thereof.

25 The compounds of Formula I may also be utilized, in free base form or in compositions, in research and diagnostics, or as analytical references standards, and the like. Therefore, the present invention includes compositions which are comprised of an inert carrier and an effective amount of a compound of Formula I, or a salt or ester thereof. An inert carrier is any material which does not interact with the compound to be carried and which lends support, means of conveyance, bulk, traceable material, and the
30 like, to the compound to be carried. An effective amount of compound is that amount which produces a result or exerts an influence on the particular procedure being performed.

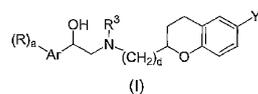
35 It should be apparent to one of ordinary skill in the art that changes and modifications can be made to this invention without departing from the spirit or scope of the invention as it is set forth herein.

WO 02/085891

PCT/US02/12940

We claim:

1. A compound of Formula I



5

wherein,

R is independently

- hydroxy,
 - oxo,
 - halo,
 - cyano,
 - nitro,
 - C₁-C₁₀ alkyl,
 - C₁-C₁₀ haloalkyl,
 - CF₃,
 - NR¹R¹,
 - SR¹,
 - OR¹,
 - SO₂R²,
 - OCOR²,
 - NR¹COR²,
 - COR²,
 - NR¹SO₂R²,
 - phenyl, or
 - a 5- or 6-membered heterocycle with from 1 to 4 heteroatoms selected from O, S, and N;
- each cyclic moiety being optionally substituted with
- hydroxy,
 - R¹,
 - halo,
 - cyano,

30

WO 02/085891

PCT/US02/12940

- NR^1R^1 ,
 - SR^1 ,
 - CF_3 ,
 - OR^1 ,
 - 5 • $\text{C}_3\text{-C}_6$ cycloalkyl,
 - NR^1COR^2 ,
 - COR^2 ,
 - SO_2R^2 ,
 - OCOR^2 ,
 - 10 • $\text{NR}^1\text{SO}_2\text{R}^2$,
 - $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, or
 - $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkoxy;
- R^1 is
- 15 • hydrogen,
 - $(\text{CH}_2)_d\text{-O-(CH}_2)_d\text{R}^5$ where each d is selected independently, or
 - $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl optionally substituted with 1 to 4 substituents each independently selected from
 - 20 • hydroxy,
 - halo,
 - $\text{CO}_2\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyl,
 - CO_2H ,
 - $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkoxy,
 - $\text{S(O)}_0\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl,
 - 25 • S(O)_0 -phenyl optionally substituted with halo, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxy, $\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4$ alkyl, or $\text{CO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4$ alkyl; or
 - phenyl optionally substituted with $\text{CO}_2\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyl, CO_2H , halo, or $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl;
 - or
 - 30 • $\text{C}_3\text{-C}_6$ cycloalkyl, phenyl, or naphthyl, each optionally substituted with 1 to 4 substituents each independently selected from halo, nitro, oxo, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkoxy, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylthio, $\text{CO}_2\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyl, and CO_2H ,
 - and
 - 35 when two R^1 groups are attached to N as NR^1R^1 , these R^1 groups may form together with the nitrogen to which they are attached, a heterocyclic ring

WO 02/085891

PCT/US02/12940

containing 4 to 7 C atoms, 1 to 2 N atoms, and 0 to 1 O or S atoms;

R² is

- R¹,
- OR¹,
- NR¹R¹,
- NHS(O)_nphenyl optionally substituted with C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, halo or nitro;
- NHS(O)_nnaphthyl,
- NHS(O)_nC₁-C₁₀ alkyl optionally substituted with fluoro up to the perfluoro level,
- or
- a 5- or 6-membered heterocycle with one or more heteroatoms selected from O, S, and N, said heterocyclic moiety being optionally substituted with R¹;

R³ is hydrogen, C₁-C₁₀ alkyl, or COR²;

R⁴ is hydrogen, C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₁₀ alkyl-phenyl, or C₁-C₁₀ alkyl-pyridyl;

R⁵ is hydrogen or COOH;

R⁶ is

- hydrogen,
- C₁-C₁₀ alkyl optionally substituted with 1 to 4 substituents each independently selected from halo, phenyl, or phenyl-COR², or
- C₁-C₁₀ alkyl-S(O)_nC₁-C₁₀ alkyl optionally substituted with COR² or C₃-C₈ cycloalkyl;

Ar is

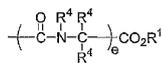
- phenyl optionally fused to a 5- or 6-membered heterocycle containing one or more heteroatoms each independently selected from O, S, and N, said bicyclic moiety being optionally fused to a phenyl, or
- a 5- or 6-membered heterocycle containing one or more heteroatoms each independently selected from N, S, and O, optionally fused to phenyl;

Y is

- halo,
- NO₂,
- R⁶,
- SR¹,
- S(O)_n-phenyl-CO₂R¹,

WO 02/085891

PCT/US02/12940



5 where, when the two R⁴ groups attached to the same C are both alkyl, they optionally may be joined so that, when taken together with the C to which they are attached, they form a spiro ring of 3, 5, or 6 C atoms, or where the R⁴ attached to N and one R⁴ attached to the adjacent C are both alkyl, they optionally may be joined so that, taken together with the atoms to which they are attached, they form a 5- or 6-membered

10 heterocyclic ring;
with the proviso that when e is 1, at least one R⁴ group must be C₁-C₁₀ alkyl-phenyl or C₁-C₁₀ alkyl-pyridyl, or two R⁴ groups must form one of said spiro or heterocyclic ring moieties;

15 • phenyl optionally fused to one or two phenyl rings, or to a 5- or 6-membered heterocycle containing one or more heteroatoms each independently selected from N, S, and O, or

• a 5- or 6-membered heterocycle containing one or more heteroatoms each independently selected from N, S and O, optionally fused to a phenyl ring, each cyclic moiety being optionally substituted with one or more substituents

20 independently selected from

- COR²,
- CONR¹S(O)₂R³,
- COCH₂SO₂-thiazolyl optionally substituted with alkyl or amino,
- halo,
- 25 • NO₂,
- OR¹,
- R¹,
- SR¹,
- O-C₁-C₆-alkyl substituted by C₃-C₆-cycloalkyl,
- 30 • O-phenyl optionally substituted by SO₂CH₃,
- SO₂NH₂,
- SO₂NR¹R²,
- NR¹R¹,

WO 02/085891

PCT/US02/12940

- $\text{NR}^1\text{COC}_{1-6}\text{alkyl}$,

•



•



5

- $\text{C}_{1-10}\text{COR}^2$,
- phenyl optionally substituted with halo, C_{1-2} alkyl, or C_{1-2} alkoxy,
- tetrazolo;

10

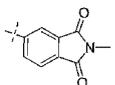
 R^7 is

- phenyl or heteroaryl containing 3-6 C and 1-3 O, N, or S atoms, each optionally substituted by C_{1-4} alkyl, CN, NO_2 , $\text{CO-C}_{1-4}\text{alkyl}$, C_{1-4} alkoxy, or C_{1-4} haloalkyl,

15

- CO-R^8 ,

•



•



20

 R^8 is

- C_{1-6} alkyl optionally substituted with C_{1-4} alkoxy, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, or one or two CF_3 ,
- $\text{C}_3\text{-C}_6$ -cycloalkyl,
- phenyl optionally substituted with C_{1-4} alkoxy, halo, or C_{1-4} alkyl,
- NH-phenyl optionally substituted with C_{1-4} alkyl, halo, C_{1-4} alkoxy, or

25

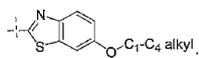
WO 02/085891

PCT/US02/12940

- C₁-C₄ haloalkoxy,
- NH-cyclohexyl;

R⁹ is

- C₃-C₆ cycloalkyl,
- thienyl optionally substituted with C₁-C₄ alkyl or isoxazolyl,
- pyridyl optionally substituted with -SO₂-C₁-C₄alkyl,
- pyrazolyl optionally substituted with halo or C₁-C₄ alkyl,
- isoxazolyl optionally substituted with C₁-C₄ alkyl, or
-



a is 0, 1, 2, 3, 4, or 5;

b is 0, 1, or 2;

15 d is 1, 2, or 3;

e is 1 or 2;

and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof.

20 2. The compound of claim 1 wherein Y is

- halo,
 - R⁶,
 - SR¹,
 - S(O)_a-phenyl-CO₂R¹,
 - phenyl optionally fused to one or two phenyl rings, or to a 5- or 6-membered heterocycle containing one or more heteroatoms each independently selected from N, S, and O, or
 - a 5- or 6-membered heterocycle containing one or more heteroatoms each independently selected from N, S and O, optionally fused to a phenyl ring,
- 30 each cyclic moiety being optionally substituted with one or more substituents independently selected from
- COR²,
 - halo,

WO 02/085891

PCT/US02/12940

- NO₂,
- OR¹,
- R¹,
- SR¹,
- 5 • SO₂NR¹R⁷,
- NR¹R¹,
- NR¹COC₁₋₆alkyl,
- C₁₋₁₀COR²,
- phenyl,
- 10 • tetrazolo;

and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof.

3. The compound of claim 1 wherein Y is
- 15 • phenyl optionally fused to one or two phenyl rings, or to a 5- or 6-membered heterocycle containing one or more heteroatoms each independently selected from N, S, and O, or
 - a 5- or 6- membered heterocycle containing one or more heteroatoms each independently selected from N, S and O, optionally fused to a phenyl ring,
 - 20 each cyclic moiety being optionally substituted with one or more substituents independently selected from
 - COR²,
 - halo,
 - NO₂,
 - 25 • OR¹,
 - R¹,
 - SR¹,
 - SO₂NR¹R⁷,
 - NR¹R¹,
 - 30 • NR¹COC₁₋₆alkyl,
 - C₁₋₁₀COR²,
 - phenyl,
 - tetrazolo;
 - 35 and d is 1 or 2;

WO 02/085891

PCT/US02/12940

and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof.

4. The compound of claim 1 wherein

Y is

- 5
- phenyl optionally fused to one or two phenyl rings, or to a 5- or 6-membered heterocycle containing one or more heteroatoms each independently selected from N, S, and O, or
 - a 5- or 6- membered heterocycle containing one or more heteroatoms each independently selected from N, S and O, optionally fused to a phenyl ring,
- 10 each cyclic moiety being optionally substituted with one or more substituents independently selected from
- COR²,
 - halo,
 - NO₂,
 - 15 • OR¹,
 - R¹,
 - SR¹,
 - SO₂NR¹R²,
 - NR¹R¹,
 - 20 • C₁-C₁₀COR²,
 - phenyl,
 - tetrazolo;

Ar is

- 25
- phenyl optionally fused to a 5- or 6-membered heterocycle containing one or more heteroatoms each independently selected from O, S, and N, said bicyclic moiety being optionally fused to a phenyl, or
 - a 5- or 6-membered heterocycle containing one or more heteroatoms each independently selected from N, S, and O, optionally fused to phenyl;
- 30

and d is 1 or 2;

and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof.

35

WO 02/085891

PCT/US02/12940

5. The compound of claim 1 wherein

Y is

- phenyl optionally fused to one or two phenyl rings, or to a 5- or 6-membered heterocycle containing one or more heteroatoms each independently selected from N, S, and O, or
- a 5- or 6- membered heterocycle containing one or more heteroatoms each independently selected from N, S and O, optionally fused to a phenyl ring, each cyclic moiety being optionally substituted with one or more substituents independently selected from
 - COR²,
 - halo,
 - OR¹,
 - R¹,
 - NR¹R¹,

Ar is

- phenyl or
 - a 5- or 6-membered heterocycle containing one or more N atoms;
- a is 0, 1, 2, or 3; and
- d is 1;

and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof.

6. A compound selected from the group consisting of:

- 2-[4-(ethoxycarbonyl)phenoxy]-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoic acid;
- 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-2-isobutylbenzoic acid;
- N-{3-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoyl}-2-methylbenzenesulfonamide;
- 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-2-isobutoxybenzoic acid;
- N-{3-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoyl}-4-methoxybenzenesulfonamide;
- N-{3-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoyl}-1-propanesulfonamide;

WO 02/085891

PCT/US02/12940

- 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-N-(4-methoxybenzoyl)benzenesulfonamide;
 N-(2-cyano-4-nitrophenyl)-3-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzenesulfonamide;
- 5 2-(4-chlorophenoxy)-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoic acid;
 N-(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-2-(trifluoromethoxy)benzenesulfonamide;
- 10 2-(4-fluorophenoxy)-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoic acid;
 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-N-(3-methoxybenzoyl)benzenesulfonamide;
 4-fluoro-N-(3-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoyl)benzenesulfonamide;
- 15 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-2-(4-methylphenoxy)benzoic acid;
 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-2-(2-phenylethyl)benzoic acid;
- 20 3-chloro-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoic acid;
 N-(4-fluorobenzoyl)-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzenesulfonamide;
 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-3-methoxybenzoic acid;
- 25 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-2-phenoxybenzoic acid;
 N-(4-cyanophenyl)-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-2-(trifluoromethoxy)benzenesulfonamide;
- 30 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-N-(4-methoxy-6-methyl-2-pyrimidinyl)-2-(trifluoromethoxy)benzenesulfonamide;
 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-N-(3,3-trifluoropropanoyl)benzenesulfonamide;

WO 02/085891

PCT/US02/12940

- 2-hydroxy-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoic acid;
- 3-((1R)-2-(((2R)-6-{4-(((4-fluorophenyl)amino)carbonyl)amino)sulfonyl}phenyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl)amino)-1-hydroxyethyl]pyridine;
- 5 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-N-(2-pyrimidinyl)benzenesulfonamide;
- N-benzoyl-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzenesulfonamide;
- 10 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-2-propoxybenzoic acid;
- N-((4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-2-pyridinyl)carbonyl)-4-methoxybenzenesulfonamide;
- 3-((1R)-1-hydroxy-2-(((2R)-6-{4-(((4-methylphenyl)amino)carbonyl)amino)sulfonyl}phenyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl)amino)ethyl]pyridine;
- 15 3-((1R)-2-(((2R)-6-{4-(((4-chloro-2-methylphenyl)amino)carbonyl)amino)sulfonyl}phenyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl)amino)-1-hydroxyethyl]pyridine;
- N-(ethoxyacetyl)-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzenesulfonamide;
- 20 N-(3,3-dimethylbutanoyl)-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-N-(4-methyl-2-pyrimidinyl)benzenesulfonamide;
- 25 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-2-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]benzoic acid;
- 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-3-methylbenzoic acid;
- 30 4-[2-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]ethyl]benzoic acid;
- N-(2,2-dimethylpropanoyl)-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzenesulfonamide;
- 3-[(1R)-2-(((2R)-6-(4-((anilino)carbonyl)amino)sulfonyl}phenyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl)amino)-1-hydroxyethyl]pyridine;

WO 02/085891

PCT/US02/12940

- 2-ethoxy-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoic acid;
- 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-N-(4-methoxy-6-methyl-2-pyrimidinyl)benzenesulfonamide;
- 5 3-[(1R)-2-(((2R)-6-[4-(((cyclohexylamino)carbonyl)amino)sulfonyl]phenyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl)amino]-1-hydroxyethyl)pyridine;
- N-(cyclopropylcarbonyl)-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzenesulfonamide;
- 10 2-chloro-5-fluoro-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoic acid;
- 4-[(4R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoic acid;
- 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-2-methylbenzoic acid;
- 15 2-fluoro-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoic acid;
- 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-3-propoxybenzoic acid;
- 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-2-isopropoxybenzoic acid;
- 20 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-N-(1,3-thiazol-2-yl)benzenesulfonamide;
- 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-2-(4-methoxyphenoxy)benzoic acid;
- 25 3-(cyclopropylmethoxy)-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoic acid;
- 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzenesulfonamide;
- 5-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-4'-methyl-1,1'-biphenyl-2-carboxylic acid;
- 30 N-(6-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-3-pyridinyl)benzenesulfonamide;
- 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-N-(3-pyridinyl)benzenesulfonamide;

WO 02/085891

PCT/US02/12940

- 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-2-methoxybenzoic acid;
- 4-chloro-N-[6-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-3-pyridinyl]benzenesulfonamide;
- 5 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-3-isobutoxybenzoic acid;
- N-[6-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-3-pyridinyl]methanesulfonamide;
- 10 3-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]ethyl]benzoic acid;
- 3-[(1E)-1-hexenyl]-4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoic acid;
- 3-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-N-(2-pyrimidinyl)benzenesulfonamide;
- 15 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-2-(2-methoxyethoxy)benzoic acid;
- 4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-2,6-dimethylbenzoic acid;
- 20 4-[(2R)-2-(((2R)-2-(6-amino-3-pyridinyl)-2-hydroxyethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoic acid;
- 3-[(2R)-2-(((2R)-2-(6-amino-3-pyridinyl)-2-hydroxyethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoic acid;
- (1R)-1-(6-amino-3-pyridinyl)-2-(((2R)-6-[4-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl)amino]ethanol;
- 25 5-[4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]phenyl]-3-phenyl-1,2,5,3,4-thiazole-2-carboxylic acid;
- 5-[4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]phenyl]-2-furoic acid;
- 30 5-[4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]phenyl]-2-thiophenecarboxylic acid;
- 5-[4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]phenyl]-3-thiophenecarboxylic acid;
- 4-[4-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]phenyl]-2-thiophenecarboxylic acid;

WO 02/085891

PCT/US02/12940

- 6-[[2R)-2-(((2R)-2-(6-amino-3-pyridinyl)-2-hydroxyethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]nicotinic acid;
- 5-[[2R)-2-(((2R)-2-(6-amino-3-pyridinyl)-2-hydroxyethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]nicotinic acid;
- 5 2-[[2R)-2-(((2R)-2-(6-amino-3-pyridinyl)-2-hydroxyethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]-4-pyridinecarboxylic acid;
- 1-(((2R)-2-(((2R)-2-(6-amino-3-pyridinyl)-2-hydroxyethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]carbonyl)amino)cyclopropanecarboxylic acid; and
- 10 4-[[2R)-2-(((2R)-2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl]benzoic acid (Example 344).
7. A method of treating a beta-3 adrenergic receptor-mediated condition comprising the step of administering to a patient in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of claim 1.
- 15 8. A method of treating obesity comprising the step of administering to a patient in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of claim 1.
9. A method of treating diabetes comprising the step of administering to a patient in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of claim 1.
- 20 10. A method of treating a patient with impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance comprising the step of administering to said patient in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of claim 1.
11. A method of treating gastrointestinal disorders comprising the step of administering to a patient in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of claim 1.
- 25 12. A method of treating hypertriglyceridemia, hypercholesteolemia, atherosclerotic disorders, or cardiovascular disorders comprising the step of administering to a patient in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of claim 1.
- 30 13. A method for lowering high-density lipoprotein levels comprising the step of administering to a patient in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of claim 1.

WO 02/085891

PCT/US02/12940

14. A method for treating urinary disorders comprising the step of administering to a patient in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of claim 1.
- 5 15. The method of claim 14, wherein said urinary disorders is selected from the group consisting of pollakiuria and incontinence.
16. A method of treating a beta-3 adrenergic receptor-mediated condition comprising the step of administering to a patient in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of claim 6.
- 10 17. A method of treating obesity comprising the step of administering to a patient in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of claim 6.
18. A method of treating diabetes comprising the step of administering to a patient in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of claim 6.
- 15 19. A method of treating a patient with impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance comprising the step of administering to said patient in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of claim 6.
20. A method of treating gastrointestinal disorders comprising the step of administering to a patient in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of claim 6.
- 20 21. A method of treating hypertriglyceridemia, hypercholesteolemia, atherosclerotic disorders, or cardiovascular disorders comprising the step of administering to a patient in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of claim 6.
- 25 22. A method for lowering high-density lipoprotein levels comprising the step of administering to a patient in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of claim 6.
23. A method for treating urinary disorders comprising the step of administering to a patient in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of claim 6.
24. The method of claim 23, wherein said urinary disorders is selected from the group

WO 02/085891

PCT/US02/12940

consisting of pollakiuria and incontinence.

25. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt and esters thereof in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.
- 5
26. A pharmaceutical composition for the treatment of obesity, diabetes, gastrointestinal disorders, hypertriglyceridaemia, hypercholesterolaemia, atherosclerosis, cardiovascular diseases, or urinary disorders comprising an effective amount of a compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt and ester thereof in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.
- 10
27. A composition comprising an effective amount of a compound of claim 1 or a salt and esters thereof in combination with an inert carrier.
- 15
28. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim 6 or a pharmaceutically acceptable salt and esters thereof in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.
- 20
29. A pharmaceutical composition for the treatment of obesity, diabetes, gastrointestinal disorders, hypertriglyceridaemia, hypercholesterolaemia, atherosclerosis, cardiovascular diseases, or urinary disorders comprising an effective amount of a compound of claim 6 or a pharmaceutically acceptable salt and ester thereof in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.
- 25
30. A composition comprising an effective amount of a compound of claim 6 or a salt and esters thereof in combination with an inert carrier.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inte PC1/US 02/12940	Application No 02/12940
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER			
IPC 7 C07D401/14 C07D401/12 C07D311/58 A61P5/48 A61P3/04			
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC			
B. FIELDS SEARCHED			
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)			
IPC 7 C07D A61P			
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched			
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)			
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data			
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	
A	WO 99 32476 A (BAYER AG) 1 July 1999 (1999-07-01) page 1, line 9 -page 2, line 1; claims 1-14; examples 19-27	1-12	
A	FR 2 746 395 A (ADIR) 26 September 1997 (1997-09-26) page 23, preparation I page 1, line 17 -page 1, line 25; claims 1-12	1-30	
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.			
* Special categories of cited documents:			
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report	
24 July 2002		01/08/2002	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Schmid, A	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US 02/12940
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)	
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Although claims 7-24 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.	
2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:	
3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:	
1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
Remark on Protest	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International Application No. PCT/US 02/12940				
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	Publication date	Publication date			
WO 9932476	A	01-07-1999	AU 1830099	A	12-07-1999			
			BG 104593	A	28-09-2001			
			BR 9814302	A	10-10-2000			
			CA 2316971	A1	01-07-1999			
			CN 1284952	T	21-02-2001			
			EP 1040106	A1	04-10-2000			
			HU 0004565	A2	28-08-2001			
			JP 2001526282	T	18-12-2001			
			NO 20003083	A	15-08-2000			
			PL 341229	A1	26-03-2001			
			SK 9362000	A3	11-09-2001			
			TR 200001927	T2	21-06-2001			
			WO 9932476	A1	01-07-1999			
			FR 2746395	A	26-09-1997	FR 2746395	A1	26-09-1997

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4439	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/506	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/69	A 6 1 K 31/69	
A 6 1 P 1/04	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 3/04	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/06	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 13/12	
C 0 7 D 405/12	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 405/14	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 407/04	C 0 7 D 407/04	
C 0 7 D 407/14	C 0 7 D 407/14	
C 0 7 D 409/14	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 413/14	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 417/14	C 0 7 D 417/14	
// C 0 7 M 7:00	C 0 7 M 7:00	

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

- (72) 発明者 バロツク, ウイリアム・エイチ
アメリカ合衆国コネチカッツ州 0 6 6 1 2 イーストン・ハーマンレーン 6 0
- (72) 発明者 キャンベル, アン - マリー
アメリカ合衆国コネチカッツ州 0 6 4 6 8 モンロー・リンドライブ 6 9
- (72) 発明者 ダイ, ミアオ
アメリカ合衆国ニューヨーク州 1 1 4 3 5 ブライアーウッド・ダニエルズストリート 8 3 - 7 2
- (72) 発明者 ダリー, ロバート
アメリカ合衆国インディアナ州 4 6 2 5 6 インディアナポリス・ローガンベリーレーン 9 6 5 6
- (72) 発明者 デュマ, ジャック
アメリカ合衆国コネチカッツ州 0 6 5 2 4 ベサニー・ファームビュロード 9 8
- (72) 発明者 ハトウム - モクダド, ホリア・エヌ
アメリカ合衆国コネチカッツ州 0 6 5 1 4 ハムデン・ジヨセフレーン 4 3
- (72) 発明者 キレ, ウダイ
アメリカ合衆国コネチカッツ州 0 6 5 1 8 ハムデン・タングルウツドドライブ 1 0 1
- (72) 発明者 リー, ウエンデイ
アメリカ合衆国コネチカッツ州 0 6 5 1 8 ハムデン・エバーグリーンアベニュー 2 8 2
- (72) 発明者 リウ, シンジー
アメリカ合衆国コネチカッツ州 0 6 4 6 0 ミルフオード・ルツクアウトヒルロード 7 0
- (72) 発明者 ロウエ, デレク・ビー
アメリカ合衆国コネチカッツ州 0 6 5 1 8 ハムデン・ピタースイートレーン 3 1
- (72) 発明者 マグヌソン, ステイブ・アール
アメリカ合衆国コネチカッツ州 0 6 4 9 2 ウオリングフオード・キレンロード 1 2
- (72) 発明者 シー, ニング

- アメリカ合衆国コネチカッツ州 0 6 5 1 4 ハムデン・カイクードライブ 1 イー 1 0 9
 (72)発明者 シエレキン, タチアナ・イー
 アメリカ合衆国コネチカッツ州 0 6 8 7 7 リツジフィールド・ハイバリーロード 4
 (72)発明者 シエン, クアンロング
 アメリカ合衆国インディアナ州 4 6 0 3 8 ファイシャーズ・ハーロードライブ 1 0 5 6 5
 (72)発明者 スミス, ロジャー・エイ
 アメリカ合衆国コネチカッツ州 0 6 4 4 3 マデイソン・ウインターヒルロード 6 5
 (72)発明者 ワング, ミング
 アメリカ合衆国コネチカッツ州 0 6 4 6 0 ミルフオード・ミルフオードハントレーン 3 2

F ターム(参考) 4C062 FF65

4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 BB09 CC79 CC82 CC92 CC94 DD12
 DD29 DD52 DD79 EE01
 4C086 AA01 AA02 AA03 BA08 BA15 BC17 BC36 BC42 BC62 BC67
 BC84 DA43 GA02 GA04 GA07 GA08 GA16 MA01 MA04 NA14
 ZA40 ZA66 ZA68 ZA70 ZA81 ZC33 ZC35