

(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2015-518048

(P2015-518048A)

(43) 公表日 平成27年6月25日 (2015. 6. 25)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 491/20 (2006. 01)	C O 7 D 491/20 C S P	4 C O 5 O
A 6 1 P 25/28 (2006. 01)	A 6 1 P 25/28	4 C O 7 2
A 6 1 K 31/424 (2006. 01)	A 6 1 K 31/424	4 C O 8 6
C O 7 D 498/20 (2006. 01)	C O 7 D 498/20	
C O 7 D 513/20 (2006. 01)	C O 7 D 513/20	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 171 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2015-515133 (P2015-515133)	(71) 出願人	508274460
(86) (22) 出願日	平成25年5月29日 (2013. 5. 29)		コメンティス, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成27年1月7日 (2015. 1. 7)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/043016		80, サウス サンフランシスコ, ユ
(87) 国際公開番号	W02013/181202		タ アベニュー 280, スイート 2
(87) 国際公開日	平成25年12月5日 (2013. 12. 5)		75
(31) 優先権主張番号	61/653, 321	(74) 代理人	100140109
(32) 優先日	平成24年5月30日 (2012. 5. 30)		弁理士 小野 新次郎
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100075270
(31) 優先権主張番号	61/782, 038		弁理士 小林 泰
(32) 優先日	平成25年3月14日 (2013. 3. 14)	(74) 代理人	100101373
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 竹内 茂雄
		(74) 代理人	100118902
			弁理士 山本 修
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 クロマン化合物

(57) 【要約】

本発明は、医薬組成物、特に、緑内障、MCI（軽度認知障害）またはアルツハイマー病が含まれるがそれらに限定されない、
 - セクレターゼ活性、
 - アミロイド前駆体タンパク質の
 - セクレターゼ部位の加水分解、および/または
 - アミロイドタンパク質の蓄積と関係する、および/またはそれにより媒介される疾患または病気、特にアルツハイマー病を予防または処置するための医薬組成物の有効成分として有用である化合物を提供する。

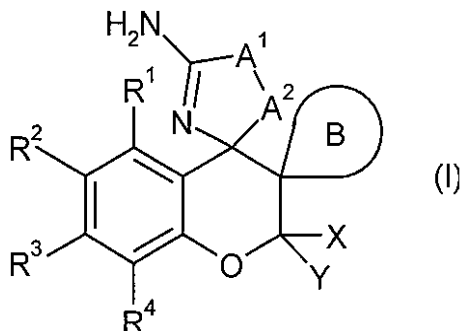
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物またはその塩：

【化 1】



10

[式中、

A^1 は O であり；

A^2 は $-C(R^{A^2 1} R^{A^2 2})-$ であり；そして

$R^{A^2 1}$ および $R^{A^2 2}$ は H であり；

B は

酸素含有単環式飽和ヘテロ環基または

シクロアルキルであり、ここで前記のシクロアルキルは未置換であるか、もしくはハロゲンで置換されており；

20

X は低級アルキルであり；

Y は低級アルキルであり；

R^1 および R^4 は H であり；

R^3 は H またはハロゲンであり；そして

R^2 は $-N(H)-C(O)-$ (ヘテロ環基) であり、式中、前記のヘテロ環基は未置換であるか、もしくは以下の基からなる群から選択される 1 個以上の置換基で置換されている：

ハロゲン、

未置換であるか、もしくはハロゲンで置換されている低級アルキル、

30

$-CN$ 、および

$-O-$ (低級アルキル)]。

【請求項 2】

R^2 が、以下の基：

$-N(H)-C(O)-$ (ピリジル) [式中、前記のピリジルは未置換であるか、または、ハロゲン、低級アルキルおよび $-CN$ である基からなる群より選択される 1 個以上の置換基で置換されている]、

$-N(H)-C(O)-$ (ピラジニル) [式中、前記のピラジニルは未置換であるか、または、 $-O-$ (低級アルキル) もしくは低級アルキルで置換されており、この $-O-$ (低級アルキル) もしくは低級アルキルは、未置換であるか、ハロゲンで置換されている]

40

および $-N(H)-C(O)-$ (ピリミジニル) [式中、前記のピリミジニルは未置換であるか、またはハロゲンで置換されている]

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 3】

B が酸素含有単環式飽和ヘテロ環基である、請求項 2 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 4】

B がオキセタニルであり、X がメチルであり、Y がメチルである、請求項 3 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 5】

50

R³ が H であり ; R² が - N (H) - C (O) - (ピリジル) であり、このピリジルは未置換であるか、ハロゲンで置換されている、請求項 4 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 6】

B がシクロアルキルであり、前記のシクロアルキルが未置換であるか、またはハロゲンで置換されている、請求項 2 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 7】

B がシクロプロピルであり ; X がメチルであり ; Y がメチルである、請求項 6 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 8】

R³ が H であり ; そして

R² が - N (H) - C (O) - (ピラジニル) であり、前記のピラジニルが未置換であるか、または

- O - (低級アルキル) もしくは

低級アルキルで置換されており、それは未置換であるか、もしくはハロゲンで置換されている、請求項 7 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 9】

以下の化合物 :

N - (2 - アミノ - 2 ' , 2 ' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4 ' - クロメン - 3 ' , 3 " - オキセタン] - 6 ' - イル) - 5 - クロロピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - (2 - アミノ - 2 ' , 2 ' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4 ' - クロメン - 3 ' , 3 " - オキセタン] - 6 ' - イル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - (2 - アミノ - 2 ' , 2 ' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4 ' - クロメン - 3 ' , 3 " - オキセタン] - 6 ' - イル) - 5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - (2 - アミノ - 2 ' , 2 ' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4 ' - クロメン - 3 ' , 3 " - オキセタン] - 6 ' - イル) - 5 - プロモピリミジン - 2 - カルボキサミド、

N - (2 - アミノ - 2 ' , 2 ' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4 ' - クロメン - 3 ' , 3 " - オキセタン] - 6 ' - イル) - 5 - クロロ - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - (2 - アミノ - 2 ' , 2 ' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4 ' - クロメン - 3 ' , 3 " - オキセタン] - 6 ' - イル) - 5 - シアノピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - (2 - アミノ - 2 ' , 2 ' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4 ' - クロメン - 3 ' , 3 " - オキセタン] - 6 ' - イル) - 5 - メトキシピラジン - 2 - カルボキサミド、

N - [(4 S) - 2 - アミノ - 2 ' , 2 ' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4 ' - クロメン - 3 ' , 3 " - オキセタン] - 6 ' - イル] - 5 - クロロピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - [(4 ' R) - 2 " - アミノ - 2 ' , 2 ' - ジメチルジスピロ [シクロプロパン - 1 , 3 ' - クロメン - 4 ' , 4 " - [1 , 3] オキサゾール] - 6 ' - イル] - 5 - メトキシピラジン - 2 - カルボキサミド、

N - [(4 ' R) - 2 " - アミノ - 2 ' , 2 ' - ジメチルジスピロ [シクロプロパン - 1 , 3 ' - クロメン - 4 ' , 4 " - [1 , 3] オキサゾール] - 6 ' - イル] - 5 - (ジフルオロメチル) ピラジン - 2 - カルボキサミド、

N - [(4 S) - 2 - アミノ - 2 ' , 2 ' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4 ' - クロメン - 3 ' , 3 " - オキセタン] - 6 ' - イル] - 5 - メトキシピラジン - 2 - カルボキサミド、

10

20

30

40

50

N - [(4 S) - 2 - アミノ - 2 ' , 2 ' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4 ' - クロメン - 3 ' , 3 " - オキセタン] - 6 ' - イル] - 5 - プロモピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - [(4 ' R) - 2 " - アミノ - 2 ' , 2 ' - ジメチルジスピロ [シクロプロパン - 1 , 3 ' - クロメン - 4 ' , 4 " - [1 , 3] オキサゾール] - 6 ' - イル] - 5 - クロロピリジン - 2 - カルボキサミド、および

N - [(4 ' R) - 2 " - アミノ - 2 ' , 2 ' - ジメチルジスピロ [シクロプロパン - 1 , 3 ' - クロメン - 4 ' , 4 " - [1 , 3] オキサゾール] - 6 ' - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - カルボキサミド

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

10

【請求項 10】

以下の化合物からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその塩：

N - [(4 S) - 2 - アミノ - 2 ' , 2 ' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4 ' - クロメン - 3 ' , 3 " - オキセタン] - 6 ' - イル] - 5 - クロロピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - [(4 ' R) - 2 " - アミノ - 2 ' , 2 ' - ジメチルジスピロ [シクロプロパン - 1 , 3 ' - クロメン - 4 ' , 4 " - [1 , 3] オキサゾール] - 6 ' - イル] - 5 - メトキシピラジン - 2 - カルボキサミド、および

N - [(4 ' R) - 2 " - アミノ - 2 ' , 2 ' - ジメチルジスピロ [シクロプロパン - 1 , 3 ' - クロメン - 4 ' , 4 " - [1 , 3] オキサゾール] - 6 ' - イル] - 5 - (ジフルオロメチル) ピラジン - 2 - カルボキサミド。

20

【請求項 11】

N - [(4 S) - 2 - アミノ - 2 ' , 2 ' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4 ' - クロメン - 3 ' , 3 " - オキセタン] - 6 ' - イル] - 5 - クロロピリジン - 2 - カルボキサミドの水和物。

【請求項 12】

請求項 1 に記載の化合物またはその塩および医薬的に許容できるキャリアーを含む医薬組成物。

【請求項 13】

請求項 1 に記載の化合物またはその塩を含む、MCI（軽度認知障害）またはアルツハイマー病を予防または処置するための医薬組成物。

30

【請求項 14】

MCI（軽度認知障害）またはアルツハイマー病を予防または処置するための医薬組成物の調製のための、請求項 1 に記載の化合物またはその塩の使用。

【請求項 15】

MCI（軽度認知障害）またはアルツハイマー病を予防または処置するための、請求項 1 に記載の化合物またはその塩の使用。

【請求項 16】

MCI（軽度認知障害）またはアルツハイマー病を予防または処置するための方法であって、それを必要とする対象に有効量の請求項 1 に記載の化合物またはその塩を投与することを含む、前記方法。

40

【請求項 17】

MCI（軽度認知障害）またはアルツハイマー病の予防または処置における使用のための、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【発明の詳細な説明】

【関連出願】

【0001】

関連出願への相互参照

[0001] この出願は、2012年5月30日に提出された米国仮特許出願第61/653,321号および2013年3月14日に提出された米国仮特許出願第61/782,038号の優先権利益

50

を主張し、その開示を本明細書にそのまま援用する。

【0002】

参照による援用

[0002] 下記の A S C I I テキストファイル (S T . 2 5 テキスト形式) での提出物の内容全体を、本明細書にそのまま援用する。

・コンピュータで読み取り可能な形式 (C R F) の配列表 (ファイル名 : 「 322732001040_Sequence_Listing.txt 」 ; 記録日 : 2 0 1 3 年 5 月 9 日 ; A S C I I テキストファイルのサイズ : 4096 バイト) 。

【技術分野】

【0003】

10

[0003] 本発明は、医薬組成物、特に、緑内障、M C I (軽度認知障害) またはアルツハイマー病が含まれるがそれらに限定されない、 - セクレターゼ活性、アミロイド前駆体タンパク質の - セクレターゼ部位の加水分解、および / または - アミロイドタンパク質の蓄積と関係する、および / またはそれにより媒介される疾患または病気、特にアルツハイマー病を予防または処置するための医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0004】

20

[0004] アルツハイマー病は、結果としてとりわけ記憶喪失、錯乱および見当識障害をもたらす、ヒトにおける進行性の精神機能低下である。アルツハイマー病は老人性認知症の大部分を占めており、成人における死亡の主因である (非特許文献 1) 。組織学的には、アルツハイマー病で苦しむ人の脳は、主として脳における - アミロイドタンパク質 (A) の蓄積による細胞内神経原線維の歪みおよびアミロイドタンパク質の核を有する粒状または糸状の銀親和性の塊からなる老人斑の存在を特徴とする。A の蓄積は、その疾患の病理発生および進行において役割を果たしており (非特許文献 2) 、それはアミロイド前駆体タンパク質 (A P P) のタンパク質分解断片である。A P P は最初に - セクレターゼ、続いて - セクレターゼにより切断されて A を生成する (非特許文献 3 および 4) 。

【0005】

30

[0005] B A C E の阻害は、卒中の回復後の認知症の予防において療法的作用を有する可能性がある (非特許文献 5) 。B A C E 1 (ベータ - セクレターゼ) 1 の阻害はダウン症候群において療法的作用を有し得ることが報告されている (非特許文献 6) 。B A C E 1 の m R N A レベルおよびパーキンソン病 (P D) およびレビー小体型認知症 (D L B) の間の関係も報告されている (非特許文献 7 および 8) 。

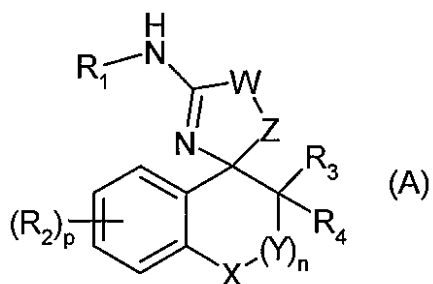
【0006】

[0006] 特許文献 1 において、化合物 (A) は B A C E 阻害剤であり、患者における高い - アミロイド沈着または - アミロイドレベルにより特性付けられる疾患または障害の処置、予防、および改善における療法剤として有用であることが記載されている。

【0007】

【化 1】

[スキーム 1]



10

[式中の記号に関しては特許文献を参照]

【 0 0 0 8 】

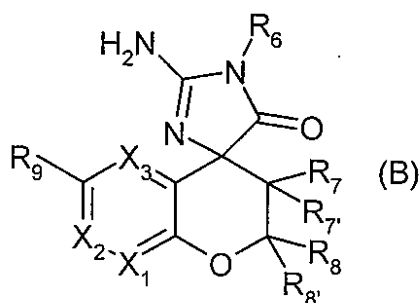
【0007】 特許文献 2 において、化合物 (B) は β -セクレターゼの酵素活性の阻害に、ならびにそれと関係する神経変性疾患、特にアルツハイマー病の療法および / または予防に有用であることが記載されている。

【 0 0 0 9 】

【化 2】

20

[スキーム 2]



30

[式中の記号に関しては特許文献を参照]

【 0 0 1 0 】

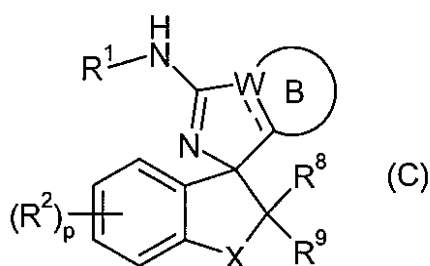
【0008】 特許文献 3 において、化合物 (C) は BACE 阻害剤であり、患者における高い β -アミロイド沈着または β -アミロイドレベルにより特性付けられる疾患または障害の処置、予防、および改善における療法剤として有用であることが記載されている。

【 0 0 1 1 】

【化 3】

40

[スキーム 3]



[式中の記号に関しては特許文献を参照]

50

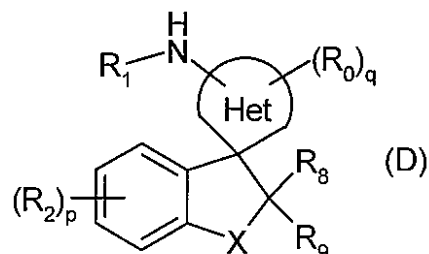
【 0 0 1 2 】

【0009】 特許文献 4 において、化合物 (D) は BACE 阻害剤であり、患者における高い β -アミロイド沈着または β -アミロイドレベルにより特性付けられる疾患または障害の処置、予防、および改善における療法剤として有用であることが記載されている。

【 0 0 1 3 】

【 化 4 】

[スキーム 4]



10

[式中の記号に関しては特許文献を参照]

【 0 0 1 4 】

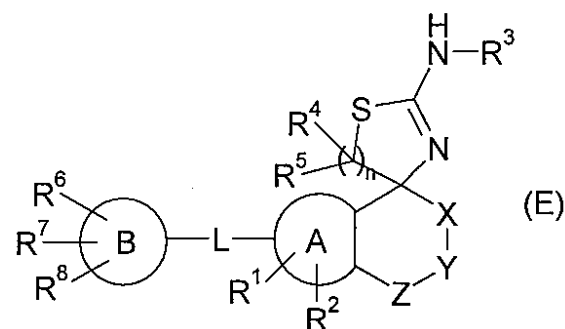
【0010】 特許文献 5 および 6 において、化合物 (E) は BACE 1 阻害活性を有し、A により引き起こされ、アルツハイマー型認知症を典型とする神経変性疾患のための予防または療法剤として有用であることおよびその医薬的使用が記載されている。

20

【 0 0 1 5 】

【 化 5 】

[スキーム 5]



30

[式中の記号に関しては特許文献を参照]

【 0 0 1 6 】

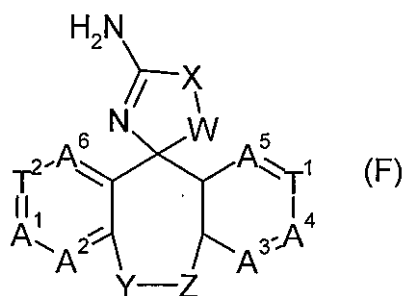
【0011】 特許文献 7 において、化合物 (F) はベータ - セクレターゼ活性の調節に有用であり、アルツハイマー病ならびにベータ - セクレターゼおよび / または斑に媒介される障害の処置に有用であることが記載されている。

40

【 0 0 1 7 】

【化 6】

[スキーム 6]



10

[式中の記号に関しては特許文献を参照]

【 0 0 1 8 】

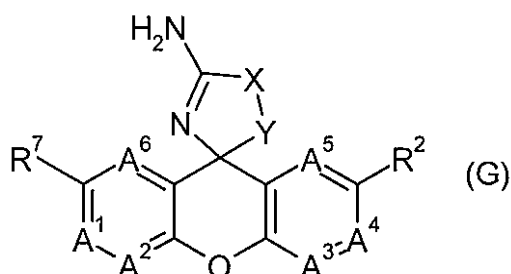
[0012] 特許文献 8 において、化合物 (G) はベータ - セクレターゼ活性の調節に有用であり、アルツハイマー病ならびにベータ - セクレターゼおよび / または斑に媒介される障害の処置に有用であることが記載されている。

【 0 0 1 9 】

【化 7】

20

[スキーム 7]



30

[式中の記号に関しては特許文献を参照]

【 0 0 2 0 】

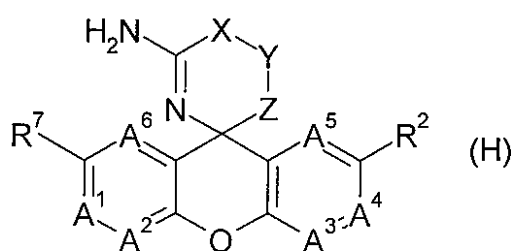
[0013] 特許文献 9 において、化合物 (H) はベータ - セクレターゼ活性の調節に有用であり、アルツハイマー病ならびにベータ - セクレターゼおよび / または斑に媒介される障害の処置に有用であることが記載されている。

【 0 0 2 1 】

【化 8】

40

[スキーム 8]



[式中の記号に関しては特許文献を参照]

【 0 0 2 2 】

[0014] 特許文献 10 において、化合物 (I) は - セクレターゼ酵素活性の阻害なら

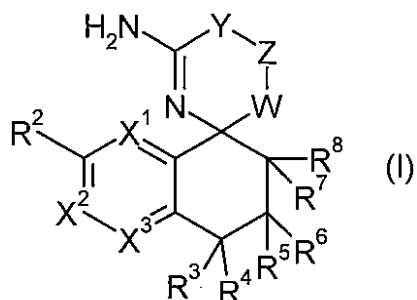
50

びにそれと関係する神経変性疾患、例えばアルツハイマー病の療法および／または予防に有用であることが記載されている。

【 0 0 2 3 】

【 化 9 】

[スキーム 9]



10

[式中の記号に関しては特許文献を参照]

【 0 0 2 4 】

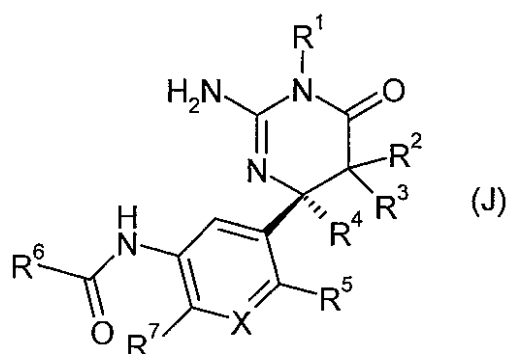
[0015] 特許文献 1 1 において、化合物 (J) は - セクレターゼ - 2 (B A C E 2) の阻害剤であり、従ってその化合物は 2 型糖尿病および他の代謝障害の処置において有用

20

【 0 0 2 5 】

【 化 1 0 】

[スキーム 1 0]



30

[式中の記号に関しては特許文献を参照]

【 0 0 2 6 】

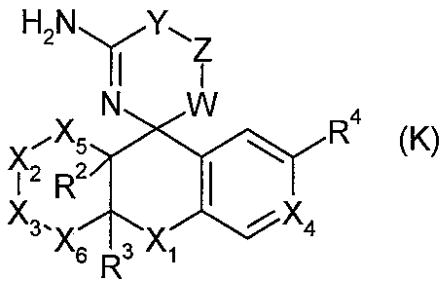
[0016] 特許文献 1 2 において、化合物 (K) は - セクレターゼ酵素活性の阻害ならびにそれと関係する神経変性疾患、例えばアルツハイマー病の療法および／または予防に有用であることが記載されている。

40

【 0 0 2 7 】

【化 1 1】

[スキーム 1 1]



10

[式中の記号に関しては特許文献を参照]

【 0 0 2 8 】

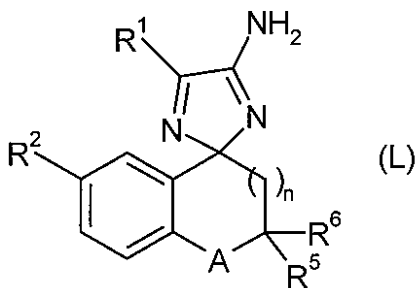
【0017】 特許文献 1 3 において、化合物 (L) は - セクレターゼの阻害剤であり、従ってアミロイド (A) ペプチドの形成を阻害し、A に関連する病理、例えばアルツハイマー病等の処置および / または予防に有用であることが記載されている。

【 0 0 2 9 】

【化 1 2】

[スキーム 1 2]

20



30

[式中の記号に関しては特許文献を参照]

【 0 0 3 0 】

【0018】 これらの特許文献のいずれにおいても、本発明の化合物の具体的な開示は存在しない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【 0 0 3 1 】

【特許文献 1】 国際公開第2010/021680号

【特許文献 2】 国際公開第2011/072064号

【特許文献 3】 国際公開第2011/106414号

【特許文献 4】 国際公開第2010/105179号

【特許文献 5】 国際公開第2010/013302号

【特許文献 6】 国際公開第2010/013794号

【特許文献 7】 国際公開第2010/030954号

【特許文献 8】 国際公開第2011/115938号

【特許文献 9】 国際公開第2011/115928号

【特許文献 1 0】 国際公開第2011/123674号

【特許文献 1 1】 国際公開第2010/128058号

40

50

【特許文献 1 2】国際公開第2012/071458号

【特許文献 1 3】国際公開第2012/087237号

【非特許文献】

【0032】

【非特許文献 1】Anderson, R. N., et al., Natl. Vital Stat. Rep. 49:1-87 (2001)

【非特許文献 2】Selkoe, D.J., Nature 399: 23-31 (1999)

【非特許文献 3】Lin, X., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:1456-1460 (2000)

【非特許文献 4】De Stropper, B., et al., Nature 391:387-390 (1998)

【非特許文献 5】Wen Y., et al., Brain Res. 1009 (1-2):1-8 (2004)

【非特許文献 6】Miners J.S., et al., J. Alzheimer's Dis. 23 (1):101-108 (2011)

10

【非特許文献 7】Coulson DT., et al., J. Alzheimer's Dis. 22 (4):1111-1122 (2010)

【非特許文献 8】Halliday GM., et al., J. Neural Transm. 118 (5):713-719 (2011)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0033】

【0022】 本発明は、医薬組成物、特に、緑内障、MCI（軽度認知障害）またはアルツハイマー病が含まれるがそれらに限定されない疾患、特にアルツハイマー病を予防または処置するための医薬組成物が含まれる、
- セクレターゼ活性、
- アミロイド前駆体タンパク質の
- セクレターゼ部位の加水分解、および / または
- アミロイドタンパク質の蓄積と関係する、
および / またはそれにより媒介される疾患または病気を予防または処置するための医薬組成物の有効成分として有用である化合物を提供する。

20

【課題を解決するための手段】

【0034】

【0023】 本発明者らはベータ - セクレターゼ阻害活性を有する化合物を広範囲にわたって研究しており、結果として、彼らは本発明の化合物であるクロマン化合物は優秀なベータ - セクレターゼ阻害活性を有し、従って、緑内障、MCI（軽度認知障害）またはアルツハイマー病が含まれるがそれらに限定されない疾患、特にアルツハイマー病を予防または処置するための医薬組成物が含まれる、
- セクレターゼ活性、
- アミロイド前駆体タンパク質の
- セクレターゼ部位の加水分解、および / または
- アミロイドタンパク質の蓄積と関係する、
および / またはそれにより媒介される疾患または病気を予防または処置するための薬剤として有用であることを見出し、それにより本発明を完成させた。

30

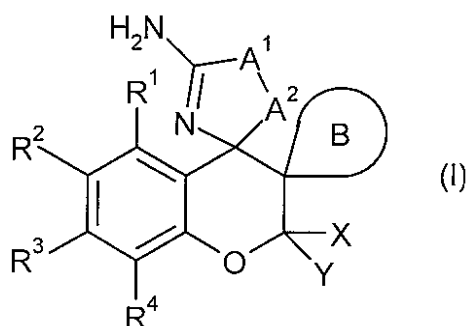
【0035】

【0024】 本発明は、以下の式 (I) の化合物またはその塩に関する：

【0036】

【化 1 3】

[スキーム 1 3]



40

【0037】

【式中、

A¹ は O、S、- C (R^{A 1 1} R^{A 1 2}) - T -、または - T - C (R^{A 1 1} R^{A 1 2}) - であり；

50

A^2 は - C ($R^{A^2 1} R^{A^2 2}$) - であり ;

T は単結合、O、または S であり ;

$R^{A^1 1}$ 、 $R^{A^1 2}$ 、 $R^{A^2 1}$ および $R^{A^2 2}$ は独立して H もしくはハロゲンであり ;

または

$R^{A^1 1}$ 、 $R^{A^1 2}$ 、 $R^{A^2 1}$ および $R^{A^2 2}$ は互いに組み合わせられてアリール基を形成しており、それは未置換もしくは置換されており ;

B は未置換もしくは置換されているヘテロ環基または未置換もしくは置換されているシクロアルキルであり ;

X および Y は独立して H、未置換もしくは置換されている低級アルキル、および未置換もしくは置換されているシクロアルキルからなる群から選択され ; または

X および Y は互いに組み合わせられてシクロアルキル基を形成しており、それは未置換もしくは置換されており ; そして

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は独立して H、ハロゲン、未置換または置換されている低級アルキル、未置換または置換されている低級アルケニル、- N (H) - (ヘテロ環基) (ここで前記のヘテロ環基は未置換または置換されている)、- N (H) - C (O) - (ヘテロ環基) (ここで前記のヘテロ環基は未置換または置換されている)、未置換または置換されているシクロアルケニル、未置換または置換されているアリール、および未置換または置換されているヘテロ環基からなる群から選択される]。

【 0 0 3 8 】

[0025] さらに、別途具体的に記載しない限り、本明細書中の式のいずれかの中の記号が他の式でも用いられている場合、同じ記号は同じ意味を示す。

[0026] さらに、本発明は、本明細書で記載されるような式 (I) の化合物またはその塩および医薬的に許容できるキャリアーを含む医薬組成物に関する。さらに、本発明は、本明細書で記載されるような式 (I) の化合物またはその塩が含まれる、 - セクレターゼ活性、 - アミロイド前駆体タンパク質の - セクレターゼ部位の加水分解、および / または - アミロイドタンパク質の蓄積と関係する、および / またはそれにより媒介される疾患または病気を予防または処置するための医薬組成物に関し、それは式 (I) の化合物またはその塩が含まれる、 - セクレターゼ活性、 - アミロイド前駆体タンパク質の - セクレターゼ部位の加水分解、および / または - アミロイドタンパク質の蓄積と関係する、および / またはそれにより媒介される疾患または病気を予防または処置するための薬剤である。

【 0 0 3 9 】

[0027] さらに、本発明は、 - セクレターゼ活性、 - アミロイド前駆体タンパク質の - セクレターゼ部位の加水分解、および / または - アミロイドタンパク質の蓄積と関係する、および / またはそれにより媒介される疾患または病気を予防または処置するための医薬組成物 (例えば医薬品) の調製のための本明細書で記載されるような式 (I) の化合物またはその塩の使用、 - セクレターゼ活性、 - アミロイド前駆体タンパク質の - セクレターゼ部位の加水分解、および / または - アミロイドタンパク質の蓄積と関係する、および / またはそれにより媒介される疾患または病気を予防または処置するための式 (I) の化合物またはその塩の使用、ならびにそれを必要とする対象に有効量の式 (I) の化合物またはその塩を投与することを含む、 - セクレターゼ活性、 - アミロイド前駆体タンパク質の - セクレターゼ部位の加水分解、および / または - アミロイドタンパク質の蓄積と関係する、および / またはそれにより媒介される疾患または病気を予防または処置するための方法に関する。

【 0 0 4 0 】

[0028] 本発明は、 - セクレターゼ活性、 - アミロイド前駆体タンパク質の - セクレターゼ部位の加水分解、および / または - アミロイドタンパク質の蓄積と関係する、および / またはそれにより媒介される疾患または病気の予防または処置における使用のための本明細書で記載されるような式 (I) の化合物またはその塩、 - セクレターゼ活性、 - アミロイド前駆体タンパク質の - セクレターゼ部位の加水分解、および / また

10

20

30

40

50

は、 β -アミロイドタンパク質の蓄積と関係する、および/またはそれにより媒介される疾患または病気を予防または処置するための式(I)の化合物またはその塩にも関する。本発明は、対象に有効量の式(I)の化合物またはその塩を投与することを含む、 β -セクレターゼ活性、 β -アミロイド前駆体タンパク質の β -セクレターゼ部位の加水分解、および/または β -アミロイドタンパク質の蓄積と関係する、および/またはそれにより媒介される疾患または病気を予防または処置するための方法にも関する。

【0041】

発明の効果

【0029】 式(I)の化合物またはその塩は β -セクレターゼ阻害活性を有し、従って例えば緑内障、MCI(軽度認知障害)またはアルツハイマー病が含まれるがそれらに限定されない、 β -セクレターゼ活性、 β -アミロイド前駆体タンパク質の β -セクレターゼ部位の加水分解、および/または β -アミロイドタンパク質の蓄積と関係する、および/またはそれにより媒介される疾患または病気を、特にアルツハイマー病等を予防または処置するための薬剤として用いることができる。一部の態様において、式(I)の化合物またはその塩は、卒中、脳血管性認知症、ダウン症候群、パーキンソン病(PD)、およびレビー小体型認知症(DLB)が含まれるがそれらに限定されない疾患または病気を予防または処置するための薬剤として用いることができる。

【図面の簡単な説明】

【0042】

【図1】 【0019】 図1の図面は実施例228bの化合物のVCDスペクトルを示す。

【図2】 【0020】 図2の図面は実施例229bの化合物のVCDスペクトルを示す。

【図3】 【0021】 図3の図面は参照例225aの化合物のVCDスペクトルを示す。

【発明を実施するための形態】

【0043】

【0030】 本発明は本明細書において下記でより詳細に説明されるであろう。さらに、「式(I)の化合物またはその塩」は、一部の場合において「本発明の化合物(I)」または「化合物(I)」として示される可能性がある。

【0044】

【0031】 本明細書において、用語「低級アルキル」は、1~6個の炭素原子を有する(以下単に C_{1-6} と呼ぶ)直鎖(線状)または分枝鎖アルキル、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル等を指す。別の態様においてそれは C_{1-4} アルキルであり、さらなる態様において C_{1-3} アルキルである。

【0045】

【0032】 用語「低級アルケニル」は、直鎖(線状)または分枝鎖 C_{2-6} アルケニル、例えば、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、1-メチルビニル、1-メチル-2-プロペニル、1,3-ブタジエニル、1,3-ペンタジエニル等を指す。別の態様においてそれは C_{2-4} アルケニルであり、さらに別の態様において C_{2-3} アルケニルである。

【0046】

【0033】 用語「低級アルキニル」は、線状または分枝鎖 C_{2-6} アルキニル、例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、1-メチル-2-プロピニル、1,3-ブタジイニル、1,3-ペンタジイニル等を指す。別の態様において、それは C_{2-4} アルキニルである。

【0047】

【0034】 用語「シクロアルキル」は C_{3-10} 飽和炭化水素環基を指し、それは架橋を有していてもよい。それは例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アダマンチル等であり、別の態様において C_{3-8} シクロアルキルであり、さらなる態様において C_{3-6} シクロアルキルである。

【0048】

10

20

30

40

50

【0035】 用語「シクロアルケニル」は、環中に少なくとも1個の二重結合を有する C_{4-15} 炭化水素環基（ただし、芳香族炭化水素環基は除外される）を指し、それは架橋を有していても、二重結合の部位においてベンゼン環と融合（例えば縮合）した環基を含む。それは例えばシクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、1-テトラヒドロナフチル、1-インデニル、9-フルオレニル等である。別の態様において、それは C_{5-10} シクロアルケニルであり、さらなる態様において C_{5-8} シクロアルケニルであり、さらなる態様において C_{5-7} シクロアルケニルである。

【0049】

【0036】 用語「アリール」は C_{6-14} 単環式～三環式芳香族炭化水素環基を指し、その二重結合部位において C_{5-8} シクロアルケンと融合した環基を含む。それは例えばフェニル、ナフチル、5-テトラヒドロナフチル、4-インデニル、1-フルオレニル等である。そして用語「アリール」は、ヘテロ原子（例えばS、N、O）を含有するアリール環を含まない。

10

【0050】

【0037】 用語「ヘテロ環」は、i) 酸素、硫黄、および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を含有する単環式3～8員ヘテロ環、ならびに別の態様において酸素、硫黄、および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5～7員ヘテロ環、ならびに ii) 単環式ヘテロ環の単環式ヘテロ環、ベンゼン環、 C_{5-8} シクロアルカン、および C_{5-8} シクロアルケンからなる群から選択される1または2個の環との縮合または環融合により形成される、酸素、硫黄、および窒素から選択される1～5個のヘテロ原子を含有する2環式または3環式ヘテロ環（ここでその2環式または3環式ヘテロ環にはスピロ環が含まれ得る）を含有する環基を意味する。

20

【0051】

【0038】 「ヘテロ環」の例には以下の態様が含まれる。

【0039】 (1) 単環式飽和ヘテロ環基、それは酸素、硫黄、および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を含有する単環式3～8員飽和環、ならびに別の態様において酸素、硫黄、および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5～7員ヘテロ環を意味する。

(a) 1～4個の窒素原子を含有する単環式飽和ヘテロ環基、例えばアゼパニル、ジアゼパニル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジル、ピペラゾリジニル、ピペラジニル、アゾカニル、ヘキサメチレンイミノ、ホモピペラジニル等；

30

(b) 1～3個の窒素原子および1～2個の硫黄原子および/または1～2個の酸素原子を含有する単環式飽和ヘテロ環基、例えばチオモルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、オキサゾリジニル、モルホリニル等；

(c) 1～2個の硫黄原子を含有する単環式飽和ヘテロ環基、例えばテトラヒドロチオピラニル等；

(d) 1～2個の硫黄原子および1～2個の酸素原子を含有する単環式飽和ヘテロ環基、例えばオキサチオラニル等；ならびに

40

(e) 1～2個の酸素原子を含有する単環式飽和ヘテロ環基、例えばオキシラニル、オキセタニル、ジオキサラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、1,4-ジオキサニル等；

【0040】 (2) 単環式不飽和ヘテロ環基、それは酸素、硫黄、および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を含有する単環式3～8員不飽和環、ならびに別の態様において酸素、硫黄、および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5～7員ヘテロ環を意味する。

(a) 1～4個の窒素原子を含有する単環式不飽和ヘテロ環基、例えばピロリル、2-ピロリニル、イミダゾリル、2-イミダゾリニル、ピラゾリル、2-ピラゾリニル、ピリジル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダ

50

ジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、ジヒドロトリアジニル、アゼピニル等；

(b) 1～3個の窒素原子および1～2個の硫黄原子および/または1～2個の酸素原子を含有する単環式不飽和ヘテロ環基、例えばチアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ジヒドロチアジニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサジニル等；

(c) 1～2個の硫黄原子を含有する単環式不飽和ヘテロ環基、例えばチエニル、チエピニル、ジヒドロジチオピラニル、ジヒドロジチオニル、2H-チオピラニル等；

(d) 1～2個の硫黄原子および1～2個の酸素原子を含有する単環式不飽和ヘテロ環基、例えばジヒドロキシチオピラニル等；ならびに

(e) 1～2個の酸素原子を含有する単環式不飽和ヘテロ環基、例えばフリル、ジヒドロフリル、ピラニル、2H-ピラニル、オキセピニル、ジオキソリル等；

[0041] (3) 融合多環式飽和ヘテロ環基、それは単環式飽和ヘテロ環の単環式飽和ヘテロ環、およびC₅ - ₈シクロアルカンからなる群から選択される1または2個の環との縮合または環融合により形成される、酸素、硫黄、および窒素から選択される1～5個のヘテロ原子を含有する2環式または3環式飽和ヘテロ環（ここでその2環式または3環式ヘテロ環にはスピロ環が含まれ得る）を意味する。

(a) 1～5個の窒素原子を含有する融合多環式飽和ヘテロ環基、例えばキヌクリジニル、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、3-アザビシクロ[3.2.2]ノナニル、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル、2,3,6,8-テトラアザスピロ[4.5]デカン-8-イル等；

(b) 1～4個の窒素原子および1～3個の硫黄原子、および/または1～3個の酸素原子を含有する融合多環式飽和ヘテロ環基、例えばトリチアジアザインデニル、ジオキソロイミダゾリジニル、6-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル、6-チア-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル等；ならびに

(c) 1～3個の硫黄原子および/または1～3個の酸素原子を含有する融合多環式飽和ヘテロ環基、例えば2,6-ジオキサビシクロ[3.2.2]オクタ-7-イル、2-オキサ-6-チアスピロ[4.5]デカン-8-イル等；

[0042] (4) 融合多環式不飽和ヘテロ環基、それは単環式ヘテロ環の単環式ヘテロ環、ベンゼン環、C₅ - ₈シクロアルカン、およびC₅ - ₈シクロアルケンからなる群から選択される1または2個の環との縮合または環融合により形成される、酸素、硫黄、および窒素から選択される1～5個のヘテロ原子を含有する2環式または3環式不飽和ヘテロ環（ここでその2環式または3環式ヘテロ環にはスピロ環が含まれ得る）を意味する。

(a) 1～5個の窒素原子を含有する融合多環式不飽和ヘテロ環基、例えばインドリル、イソインドリル、インドリニル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、ジヒドロベンズイミダゾリル、テトラヒドロベンズイミダゾリル、キノリル、テトラヒドロキノリル、イソキノリル、テトラヒドロイソキノリル、インダゾリル、イミダゾピリジル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニル、カルバゾリル、アクリジニル、キノキサリニル、ジヒドロキノキサリニル、テトラヒドロキノキサリニル、フタラジニル、ジヒドロインダゾリル、ベンゾピリミジニル、ナフチリジニル、キナゾリニル、シンノリニル、ピリドピロリジニル、トリアゾロピペリジニル、9,10-ジヒドロアクリジニル、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-3-エン-8-イル、2,3,6,8-テトラアザスピロ[4.5]デカ-1-エン-8-イル等；

(b) 1～4個の窒素原子、および1～3個の硫黄原子および/または1～3個の酸素原子を含有する融合多環式不飽和ヘテロ環基、例えばベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イミダゾチアゾリル、イミダゾチアジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾオキサジニル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、チアゾロピペリジニル、10H-フェノチアジニル、6-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-3-エン-8-イル、6-チア-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-3-エン-8-

10

20

30

40

50

イル等；

(c) 1～3個の硫黄原子を含有する融合多環式不飽和ヘテロ環基、例えばベンゾチエニル、ベンゾジチオピラニル、ジベンゾ[b , d]チエニル等；

(d) 1～3個の硫黄原子および1～3個の酸素原子を含有する融合多環式不飽和ヘテロ環基、例えばベンゾオキサチオピラニル、2 - オキサ - 6 - チアスピロ[4 . 5]デカ - 3 - エン - 8 - イル等；ならびに

(e) 1～3個の酸素原子を含有する融合多環式不飽和ヘテロ環基、例えばベンゾジオキサリル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロマニル、クロメニル、イソクロメニル、ジベンゾ[b , d]フラニル、メチレンジオキシフェニル、エチレンジオキシフェニル、キサントニル等；等。

10

【0052】

[0043] さらに、上記で記載されているような用語「アリール」、「シクロアルキル」、および「ヘテロ環」基は1価の基であることを意味するが、これらは一部の場合において2価以上の基であってよい。例えば、R²におけるアリールが置換されている場合、このアリールは1価の基により記載されるが、このアリールは2価以上の基を意味する。

【0053】

[0044] 用語「窒素含有ヘテロ環」基は少なくとも1個の窒素原子を含有するヘテロ環基を指し、それには例えば上記の「ヘテロ環」基の中の(1)(a)、(1)(b)、(2)(a)、(2)(b)、(3)(a)、(3)(b)、(4)(a)、および(4)(b)中の基が含まれるが、それらに限定されない。

20

【0054】

[0045] 用語「酸素含有単環式飽和ヘテロ環」基は、上記の(1)「単環式飽和ヘテロ環基」の中の(1)(b)中の少なくとも1個の酸素原子を含有する基または(1)(d)および(1)(e)中の基が含まれるがそれらに限定されない少なくとも1種類の酸素原子を含有する単環式飽和ヘテロ環基を指す。

【0055】

[0046] 用語「環状エーテル」基は少なくとも1個の酸素原子のみをヘテロ原子として含有する基を指し、それには例えば上記の「酸素含有単環式飽和ヘテロ環」基の中の(1)(e)中の基が含まれるが、それらに限定されない。

【0056】

30

[0047] 用語「窒素含有単環式ヘテロ環」基は少なくとも1個の窒素原子を含有する単環式ヘテロ環基を指し、それには例えば上記の「単環式飽和ヘテロ環基」および「単環式不飽和ヘテロ環基」の中の(1)(a)、(1)(b)、(2)(a)、および(2)(b)中の基が含まれるが、それらに限定されない。

【0057】

[0048] 用語「ハロゲン」はF、Cl、Br、またはIを意味する。

[0049] 本明細書において、用語「置換された」は、1～5個の置換基で置換されていることを表す。一部の態様において、用語「置換された」は、1、2、3、4または5個の置換基で置換されていることを表す。さらに、複数の置換基が含まれる場合、その置換基は互いに同じまたは異なっていてよい。

40

【0058】

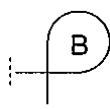
[0050] 一部の態様において、用語「1個以上の置換基で置換されている」は、1～5個の置換基で置換されていることを表す。一部の態様において、用語「1個以上の置換基で置換されている」は、1、2、3、4または5個の置換基で置換されていることを表す。

【0059】

[0051] 本明細書において、Bおよび

【0060】

【化 1 4】

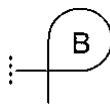


【0 0 6 1】

は両方とも、式 (I) において示されているように、それが結合しているクロマン環と炭素原子を共有している基を表す。例えば、B がオキセタニルである場合、これは

【0 0 6 2】

【化 1 5】

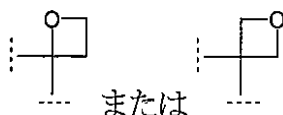


【0 0 6 3】

が

【0 0 6 4】

【化 1 6】

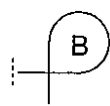


【0 0 6 5】

であることを意味し、B がシクロプロピルである場合、これは

【0 0 6 6】

【化 1 7】



【0 0 6 7】

が

【0 0 6 8】

【化 1 8】



【0 0 6 9】

であることを意味する。一部の態様において、B の基は本明細書で記載されるように 1 個以上の利用可能な位置において置換されていてよい。

[0052] 「 R^{A11} 、 R^{A12} 、 R^{A21} および R^{A22} は互いに組み合わせられてアリール基を形成している」は、 R^{A11} 、 R^{A12} 、 R^{A21} および R^{A22} がそれらが結合しているそれぞれの炭素原子と組み合わせられて C_{6-14} 単環式～3 環式芳香族炭化水素環基を形成していることを示しており、それには C_{5-8} シクロアルケンとその二重結合部位において融合した環基が含まれる。それは例えばフェニル、ナフチル、5 - テトラヒドロナフチル、4 - インデニル、1 - フルオレニル等である。

【0 0 7 0】

[0053] 例えば、 R^{A11} 、 R^{A12} 、 R^{A21} および R^{A22} が互いに組み合わせられてフェニルを形成している場合、式 (I) の化合物の構造は下記の通りである。

【0 0 7 1】

10

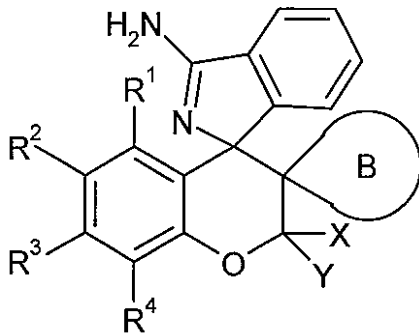
20

30

40

【化 19】

[スキーム14]



10

【0072】

[0054] 「XおよびYは互いに組み合わせられてシクロアルキル基を形成している」は、XおよびYがそれらが結合している炭素原子と組み合わせられて C_{3-10} 飽和炭化水素環基を形成していることを示しており、それは架橋を有してよい。それは例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アダマンチル等、別の態様において C_{3-8} シクロアルキル、そしてさらなる態様において C_{3-6} シクロアルキルである。

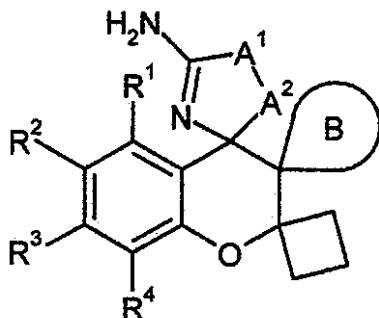
20

【0073】

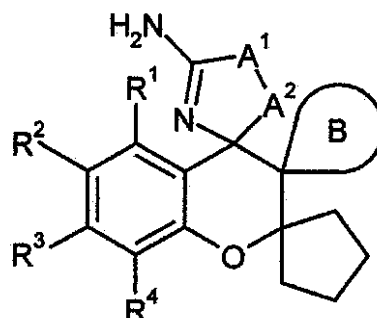
[0055] 例えば、XおよびYが互いに組み合わせられてシクロブチルまたはシクロペンチル構造を形成している場合、式(I)の化合物は下記の通りである。

【0074】

【化 20】



または



30

【0075】

[0056] 「アミロイド前駆体タンパク質」、または「APP」は、本明細書で用いられる際、 β -セクレターゼ切断部位を含むアミロイド前駆体ポリペプチドを指す。

[0057] 「 β -セクレターゼ切断部位」は、活性なメマプシン2（ β -セクレターゼ1もしくはBACE-1とも呼ばれる、またはその活性な断片、例えば米国特許第6,545,127号において記載されているもの）により切断されるアミノ酸配列である。特異的な

40

β -セクレターゼ切断部位は、以前に参照により全ての目的に関してそのまま本明細書に援用される米国出願第20040121947号および国際出願第PCT/US02/34324号（公開第WO 03/039454号）においても述べられ、論じられており、それにはSwedish変異配列および天然のアミロイド前駆体タンパク質切断配列が含まれる。従って、 β -セクレターゼ阻害剤を基質、例えばアミロイド前駆体タンパク質、アミロイド前駆体タンパク質の化合物、またはアミロイド前駆体タンパク質の断片の β -セクレターゼ切断部位の加水分解を減少させるそれらの能力に関して試験することができる。

【0076】

[0058] 「 β -セクレターゼ阻害剤」（すなわち β -セクレターゼ阻害剤）は、メマプシン-2のタンパク質分解活性を阻害剤の非存在下でのその活性と比較して低減する

50

ことができる化合物を指す。

【 0 0 7 7 】

[0059] 「メマブシン - 2」は、本明細書で用いられる際、国立生物工学情報センター（「NCBI」）受け入れ番号NP_036236により同定されるタンパク質（時々「 γ - 部位 A P P - 切断酵素 1」もしくは「BACE 1」または一般的に「 γ - セクレターゼ」もしくは「ベータ - セクレターゼ」とも呼ばれる）を、タンパク質分解活性を保持しているその相同体、イソ型およびサブドメインを含めて指す。活性なメマブシン 2 タンパク質およびタンパク質断片（およびその核酸コード配列）の配列の同一性が、以前に米国出願第20 040121947号および国際出願第PCT/US02/34324号（公開第WO 03/039454号、国際公開第WO 01/00663号、米国特許第6,545,127号）において詳細に開示され、論じられており、それを参照により全ての目的に関してそのまま本明細書に援用する。

10

【 0 0 7 8 】

[0060] 「アミロイドベータ（A または A ベータ）は、36 ~ 43 アミノ酸のペプチドを指す。アルツハイマー病との関係でアミロイド斑の構成要素として最もよく知られているが、A はアルツハイマー病を有する患者の脳中に見られる特定の沈着物の主な構成要素である。異なる A イソ型（例えば、A₄₀、A₄₂等）は、 γ - セクレターゼ経路による膜貫通 A P P の切断産物を指す。 γ - セクレターゼ（BACE 1）による切断は A の N 末端を s A P P および C 末端断片 C₉₉と一緒に遊離させる。C₉₉は続いて γ - セクレターゼにより切断されて A を生じる。

【 0 0 7 9 】

[0061] 「 γ - セクレターゼ活性、アミロイド前駆体タンパク質の γ - セクレターゼ切断部位の加水分解、および/または γ - アミロイドタンパク質の蓄積と関係する、および/またはそれにより媒介される疾患または病気」には、本明細書で用いられる際、緑内障、MCI（軽度認知障害）またはアルツハイマー病のような疾患が含まれるが、それらに限定されない。別の態様において、その用語にはMCI（軽度認知障害）またはアルツハイマー病が含まれるが、それらに限定されない。別の態様において、その用語にはアルツハイマー病が含まれるが、それらに限定されない。別の態様において、その用語にはMCI（軽度認知障害）が含まれるが、それらに限定されない。一部の態様において、式（I）の化合物またはその塩は、卒中、脳血管性認知症、ダウン症候群、パーキンソン病（PD）、およびレビー小体型認知症（DLB）が含まれるがそれらに限定されない疾患または病気を予防または処置するための薬剤として用いることができる。

20

30

【 0 0 8 0 】

[0062] 本明細書において、および添付された特許請求の範囲において用いられるように、単数形「a」、「an」、および「the」には、文脈が明確に別途示さない限り、複数への言及が含まれる。

【 0 0 8 1 】

[0063] 用語「有効量」およびこの用語と同様の語（cognates）は、本明細書で用いられる際、結果として明記された病気（例えば疾患、障害等）もしくはその症状の1種類以上に関して所望の薬理的および/または生理的作用をもたらす、および/またはその病気もしくは症状の発生を完全もしくは部分的に予防する、および/またはその病気および/またはその病気に起因し得る有害な作用に関する部分的もしくは完全な治癒の点で療法的であることができる量を指す。メマブシン 2（ γ - セクレターゼ）により媒介される病気、または γ - セクレターゼ活性、アミロイド前駆体タンパク質の γ - セクレターゼ切断部位の加水分解、および/または γ - アミロイドタンパク質の蓄積と関係する、および/またはそれにより媒介される疾患もしくは病気に関して、医薬的または療法上有効量は、とりわけ、メマブシン 2（ γ - セクレターゼ）の拮抗作用または阻害を引き起こすために十分な量を含む。緑内障に関して、医薬的または療法上有効量は、とりわけ、眼内圧を低下させる；および/または網膜神経節細胞（RGC）の喪失を止める、逆行させる、および/または減少させるために十分な量を含む。特定の態様において、その医薬的有效量は、個体に予防的に投与される場合におけるように、その病気を予防するために十分

40

50

である。

【 0 0 8 2 】

[0064] 「有効量」は、投与される組成物、処置 / 予防される病気、処置または予防される病気の重症度、その個体の年齢および相対的な健康、投与の経路および形態、治療する医師または獣医師の判断、ならびに本明細書で提供される教示を考慮して当業者により理解されている他の要因に応じて異なるであろう。

【 0 0 8 3 】

[0065] 「対象」は、その予防または処置を必要とする動物およびその予防または処置を必要とするヒトを意味し、一部の態様において、それはその予防または処置を必要とするヒトを意味する。

【 0 0 8 4 】

[0066] 本明細書で記載される処置 / 予防の方法ならびにその化合物および組成物の使用に関して用いられる際、「それを必要とする」対象は、処置すべき病気を有すると診断されている、または以前にそれに関して処置された個体であってよい。予防に関して、それを必要とする対象は病気に関する危険性（例えばその病気の家族歴、その病気に関する危険性を示す生活様式因子等）がある個体であってもよい。

【 0 0 8 5 】

[0067] 一部の变形において、その対象は本明細書で記載される病気の 1 種類以上を有することが確認されている。一部の態様において、その対象は本明細書で記載されるような病気の 1 種類以上にかかりやすいことが確認されている。対象の易罹患性は当業者により理解されているいくつかの危険因子および / または診断アプローチのいずれか 1 つ以上に基づいてよく、それには遺伝的プロファイリング、家族歴、病歴（例えば関連する病気の出現）、生活様式または習慣が含まれるが、それらに限定されない。

【 0 0 8 6 】

[0068] 「 R^{A11} 、 R^{A12} 、 R^{A21} および R^{A22} は互いに組み合わせられて置換されたアリール基を形成している」において許容可能な置換基の態様の例には、例えばハロゲンが含まれるが、それに限定されない。

【 0 0 8 7 】

[0069] B における「置換されているヘテロ環基」において許容可能な置換基の態様の例には、例えばハロゲンが含まれるが、それに限定されない。

[0070] B における「置換されているシクロアルキル」において許容可能な置換基の態様の例には、例えばハロゲンが含まれるが、それに限定されない。

【 0 0 8 8 】

[0071] X および Y における「置換されている低級アルキル」において許容可能な置換基の態様の例には、下記の i) ~ iii) において示される基が含まれるが、それらに限定されない：

- i) ハロゲン、
- ii) シクロアルキル、または
- iii) アリール。

【 0 0 8 9 】

[0072] X および Y における「置換されているシクロアルキル」において許容可能な置換基の態様の例には、下記の i) ~ iii) において示される基が含まれるが、それらに限定されない：

- i) ハロゲン、
- ii) シクロアルキル、または
- iii) アリール。

【 0 0 9 0 】

[0073] 「X および Y は互いに組み合わせられて置換されているシクロアルキル基を形成している」において許容可能な置換基の態様の例には、下記の i) ~ iii) において示される基が含まれるが、それらに限定されない：

- i) ハロゲン、
- ii) シクロアルキル、または
- iii) アリール。

【0091】

[0074] R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 における「置換されているヘテロ環基」において許容可能な置換基の態様の例には、下記の i) ~ vi) において示される基が含まれるが、それらに限定されない：

- i) ハロゲン、
- ii) 未置換であるか、もしくはハロゲンおよび - O - (低級アルキル) からなる群から選択される 1 個以上の置換基で置換されている低級アルキル、
- iii) 未置換であるか、もしくは - O - (低級アルキル) およびシクロアルキルからなる群から選択される 1 個以上の置換基で置換されている低級アルキニル、
- iv) - O - (低級アルキル)、ここで前記の低級アルキルは未置換であるか、もしくはハロゲンで置換されている、
- v) シクロアルキル、または
- vi) - CN。

10

【0092】

[0075] R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 における「置換されている低級アルキル」において許容可能な置換基の態様の例には、- O - (低級アルキル)、またはアリールが含まれるがそれらに限定されず、ここで前記のアリールは未置換であるか、または低級アルキルで置換されている。

20

【0093】

[0076] R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 における「置換されている低級アルケニル」において許容可能な置換基の態様の例には、- O - (低級アルキル) が含まれるが、それに限定されない。

【0094】

[0077] R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 における「- N(H) - (ヘテロ環基)、ここで前記のヘテロ環基は置換されている」において許容可能な置換基の態様の例には、ハロゲンまたは - O - (低級アルキル) が含まれるが、それらに限定されない。

30

【0095】

[0078] R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 における「- N(H) - C(O) - (ヘテロ環基)、ここで前記のヘテロ環基は置換されている」において許容可能な置換基の態様の例には、下記の i) ~ vii) において示される基が含まれるが、それらに限定されない：

- i) ハロゲン、
- ii) 未置換であるか、もしくはハロゲン、- O - (低級アルキル)、およびヘテロ環基からなる群から選択される 1 個以上の置換基で置換されている低級アルキル、
- iii) - CN、
- iv) - O - (低級アルキル)、ここで前記の低級アルキルは未置換であるか、もしくはハロゲンで置換されている、
- v) シクロアルキル、
- vi) アリール、または
- vii) ヘテロ環基。

40

【0096】

[0079] R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 における「- N(H) - C(O) - (ヘテロ環基)、ここで前記のヘテロ環基は置換されている」において許容可能な置換基の他の態様の例には、下記の i) ~ vii) において示される基が含まれるが、それらに限定されない：

- i) ハロゲン、
- ii) 未置換であるか、もしくはハロゲン、- O - (低級アルキル)、および窒素含有単環式ヘテロ環基からなる群から選択される 1 個以上の置換基で置換されている低級アル

50

キル、

i i i) - C N、

i v) - O - (低級アルキル)、ここで前記の低級アルキルは未置換であるか、もしくはハロゲンで置換されている、

v) シクロアルキル、

v i) アリール、または

v i i) 窒素含有単環式ヘテロ環基。

【0097】

[0080] R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 における「- N (H) - C (O) - (ヘテロ環基)、ここで前記のヘテロ環基は置換されている」において許容可能な置換基の他の態様の例には、下記の i) ~ i v) において示される基が含まれるが、それらに限定されない：

10

i) ハロゲン、

i i) 低級アルキル、

i i i) - C N、または

i v) - O - (低級アルキル)。

【0098】

[0081] R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 における「置換されているシクロアルケニル」において許容可能な置換基の態様の例には、低級アルキルが含まれるが、それに限定されない。

20

【0099】

[0082] R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 における「置換されているアリール」において許容可能な置換基の態様の例には、下記の i) ~ i x) において示される基が含まれるが、それらに限定されない：

i) - O H、

i i) ハロゲン、

i i i) 未置換であるか、またはハロゲンで置換されている低級アルキル、

i v) - O - (低級アルキル)、ここで前記の低級アルキルは未置換であるか、またはハロゲンで置換されている、

v) - S - (低級アルキル)、

v i) シクロアルキル、

30

v i i) - C N、

v i i i) 未置換であるか、もしくは - C N で置換されている低級アルケニル、または

i x) - C (O) - N (H) - (低級アルキル)。

【0100】

[0083] 本発明の式 (I) の化合物の基の態様の例を下記に示す。

(1)

(1 - 1)

A^1 は O または S であり；

A^2 は - C ($R^{A^2 1}$ $R^{A^2 2}$) - であり；そして

$R^{A^2 1}$ および $R^{A^2 2}$ は H である。

40

【0101】

(1 - 2)

(1 - 2 - 1)

A^1 は O であり；

A^2 は - C ($R^{A^2 1}$ $R^{A^2 2}$) - であり；そして

$R^{A^2 1}$ および $R^{A^2 2}$ は H である。

【0102】

(2)

(2 - 1)

(2 - 1 - 1) B はヘテロ環基 (ここで前記のヘテロ環基は未置換であるか、または

50

ハロゲンで置換されている)またはシクロアルキル(ここで前記のシクロアルキルは未置換であるか、またはハロゲンで置換されている)である。

【0103】

(2-1-2) Bはヘテロ環基またはシクロアルキルであり、ここで前記のシクロアルキルは未置換であるか、またはハロゲンで置換されている。

(2-1-3) Bは酸素含有単環式飽和ヘテロ環基またはシクロアルキルであり、ここで前記のシクロアルキルは未置換であるか、またはハロゲンで置換されている。

【0104】

(2-1-4) Bは酸素含有単環式飽和ヘテロ環基またはC₃-₆シクロアルキルであり、ここで前記のC₃-₆シクロアルキルは未置換であるか、またはハロゲンで置換されている。

10

【0105】

(2-1-5) Bは酸素含有単環式飽和ヘテロ環基またはC₃-₆シクロアルキルであり、ここで前記のC₃-₆シクロアルキルは未置換であるか、またはFで置換されている。

【0106】

(2-1-6) Bは環状エーテル基またはシクロアルキルであり、ここで前記のシクロアルキルは未置換であるか、またはハロゲンで置換されている。

(2-1-7) Bは環状エーテル基またはC₃-₆シクロアルキルであり、ここで前記のC₃-₆シクロアルキルは未置換であるか、またはハロゲンで置換されている。

20

【0107】

(2-1-8) Bは環状エーテル基またはC₃-₆シクロアルキルであり、ここで前記のC₃-₆シクロアルキルは未置換であるか、またはFで置換されている。

(2-1-9) Bはオキセタニル、テトラヒドロピラニル、シクロプロピル、シクロブチル、または3,3-ジフルオロシクロブタン-1-イルである。

【0108】

(2-1-10) Bはオキセタニル、テトラヒドロフラニル、シクロプロピル、シクロブチル、または3,3-ジフルオロシクロブタン-1-イルである。

(2-2)

(2-2-1) Bはヘテロ環基である。

30

【0109】

(2-2-2) Bは酸素含有単環式飽和ヘテロ環基である。

(2-2-3) Bは環状エーテル基である。

(2-2-4) Bはオキセタニルまたはテトラヒドロピラニルである。

【0110】

(2-2-5) Bはオキセタニルである。

(2-2-6) Bはオキセタニルまたはテトラヒドロフラニルである。

(2-3)

(2-3-1) Bはシクロアルキルであり、ここで前記のシクロアルキルは未置換であるか、またはハロゲンで置換されている。

40

【0111】

(2-3-2) BはC₃-₆シクロアルキルであり、ここで前記のC₃-₆シクロアルキルは未置換であるか、またはハロゲンで置換されている。

(2-3-3) BはC₃-₆シクロアルキルであり、ここで前記のC₃-₆シクロアルキルは未置換であるか、またはFで置換されている。

【0112】

(2-3-4) Bはシクロプロピル、シクロブチル、または3,3-ジフルオロシクロブタン-1-イルである。

(2-3-5) Bはシクロプロピルである。

【0113】

50

(3)

(3 - 1) Xは低級アルキルであり；Yは低級アルキルである。

(3 - 2) Xはメチルであり；Yはメチルである。

【 0 1 1 4 】

(4)

(4 - 1)

(4 - 1 - 1)

R¹、R²、R³およびR⁴は独立して以下の基からなる群から選択され：

H、

ハロゲン、および

10

- N (H) - C (O) - (ヘテロ環基)、ここで前記のヘテロ環基は未置換であるか

、または以下の基からなる群から選択される1個以上の置換基で置換されている：

ハロゲン、

未置換であるか、もしくはハロゲンで置換されている低級アルキル、

- C N、および

- O - (低級アルキル)。

【 0 1 1 5 】

(4 - 1 - 2)

R¹およびR⁴はHであり；R³はHまたはハロゲンであり；そして

20

R²は - N (H) - C (O) - (ヘテロ環基) であり、ここで前記のヘテロ環基は未置換であるか、または以下の基からなる群から選択される1個以上の置換基で置換されている：

ハロゲン、

未置換であるか、もしくはハロゲンで置換されている低級アルキル、

- C N、および

- O - (低級アルキル)。

【 0 1 1 6 】

(4 - 1 - 3)

R¹およびR⁴はHであり；R³はHまたはハロゲンであり；そして

30

R²は - N (H) - C (O) - (窒素含有単環式ヘテロ環基) であり、ここで前記の窒素含有単環式ヘテロ環基は未置換であるか、または以下の基からなる群から選択される1個以上の置換基で置換されている：

ハロゲン、

未置換であるか、もしくはハロゲンで置換されている低級アルキル、

- C N、および

- O - (低級アルキル)。

【 0 1 1 7 】

(4 - 1 - 4)

R¹およびR⁴はHであり；R³はHまたはハロゲンであり；そして

40

R²は以下の基からなる群から選択される：

- N (H) - C (O) - (ピリジル) [ここで前記のピリジルは未置換であるか、または以下の基からなる群から選択される1個以上の置換基で置換されている：

ハロゲン、

未置換であるか、もしくはハロゲンで置換されている低級アルキル、

- C N、および

- O - (低級アルキル)]、

- N (H) - C (O) - (ピラジニル) [ここで前記のピラジニルは未置換であるか

50

、または以下の基からなる群から選択される 1 個以上の置換基で置換されている：

ハロゲン、

未置換であるか、もしくはハロゲンで置換されている低級アルキル、

- CN、および

- O - (低級アルキル)]、ならびに

- N(H) - C(O) - (ピリミジニル) [ここで前記のピリミジニルは未置換であるか、または以下の基からなる群から選択される 1 個以上の置換基で置換されている：

ハロゲン、

未置換であるか、もしくはハロゲンで置換されている低級アルキル、

- CN、および

- O - (低級アルキル)]。

10

【0118】

(4 - 1 - 5)

R¹ および R⁴ は H であり；

R³ は H またはハロゲンであり；そして

R² は以下の基からなる群から選択される：

- N(H) - C(O) - (ピリジル) [ここで前記のピリジルは未置換であるか、または以下の基からなる群から選択される 1 個以上の置換基で置換されている：

ハロゲン、

低級アルキル、および

- CN]、

- N(H) - C(O) - (ピラジニル) [ここで前記のピラジニルは未置換であるか

20

、または以下の基で置換されている：

- O - (低級アルキル) または

未置換であるか、またはハロゲンで置換されている低級アルキル]、ならびに

- N(H) - C(O) - (ピリミジニル) [ここで前記のピリミジニルは未置換であるか、またはハロゲンで置換されている]。

【0119】

(4 - 1 - 6)

R¹ および R⁴ は H であり；

R³ は H またはハロゲンであり；そして

R² は - N(H) - C(O) - (ピリジル) であり、ここで前記のピリジルは未置換であるか、または以下の基からなる群から選択される 1 個以上の置換基で置換されている：

30

ハロゲン、

低級アルキル、および

- CN。

【0120】

(4 - 1 - 6 - 1)

R¹ および R⁴ は H であり；

R³ は H またはハロゲンであり；そして

R² は - N(H) - C(O) - (ピリジル) であり、ここで前記のピリジルは未置換であるか、またはハロゲンで置換されている。

40

【0121】

(4 - 1 - 7)

R¹ および R⁴ は H であり；

R³ は H またはハロゲンであり；そして

R² は - N(H) - C(O) - (ピラジニル) であり、ここで前記のピラジニルは未置換であるか、または以下の基で置換されている：

- O - (低級アルキル) または

50

未置換であるか、またはハロゲンで置換されている低級アルキル。

【0122】

(4 - 1 - 8)

R¹ および R⁴ は H であり；

R³ は H またはハロゲンであり；そして

R² は - N (H) - C (O) - (ピリミジニル)、ここで前記のピリミジニルは未置換であるか、またはハロゲンで置換されている。

【0123】

(4 - 2) R³ が H である (4 - 1) のいずれか 1 つの基。

[0084] さらに、本発明の式 (I) の化合物のさらに他の態様には、上記の (1) ~ (4) において記載されている基の 2 個以上の組み合わせが含まれる化合物、具体的には以下の化合物が含まれる。

10

【0124】

(5) B が (2) において記載されている通りである、式 (I) の化合物。

(6) X および Y が (3) において記載されている通りである、(5) において記載されているような化合物。

【0125】

(7) R¹、R²、R³ および R⁴ が (4) において記載されている通りである、(5) または (6) において記載されているような化合物。

(8) A¹ および A² が (1) において記載されている通りである、(5)、(6) または (7) において記載されているような化合物。

20

【0126】

[0085] さらに、本発明の式 (I) の化合物のさらに他の態様には、上記の (1) ~ (4) において記載されている基の 2 個以上の組み合わせが含まれる化合物、具体的には以下の化合物が含まれる。

【0127】

(9) A¹ および A² が (1 - 2 - 1) において記載されている通りであり、B が (2 - 1 - 3) において記載されている通りであり、X および Y が (3 - 1) において記載されている通りであり、そして R¹、R²、R³ および R⁴ が (4 - 1 - 2) において記載されている通りである、式 (I) の化合物。

30

【0128】

(10) A¹ および A² が (1 - 2 - 1) において記載されている通りであり、B が (2 - 1 - 3) において記載されている通りであり、X および Y が (3 - 1) において記載されている通りであり、そして R¹、R²、R³ および R⁴ が (4 - 1 - 5) において記載されている通りである、式 (I) の化合物。

【0129】

(11) A¹ および A² が (1 - 2 - 1) において記載されている通りであり、B が (2 - 2 - 2) において記載されている通りであり、X および Y が (3 - 1) において記載されている通りであり、そして R¹、R²、R³ および R⁴ が (4 - 1 - 5) において記載されている通りである、式 (I) の化合物。

40

【0130】

(12) A¹ および A² が (1 - 2 - 1) において記載されている通りであり、B が (2 - 3 - 1) において記載されている通りであり、X および Y が (3 - 1) において記載されている通りであり、そして R¹、R²、R³ および R⁴ が (4 - 1 - 5) において記載されている通りである、式 (I) の化合物。

【0131】

(13) A¹ および A² が (1 - 2 - 1) において記載されている通りであり、B が (2 - 2 - 5) において記載されている通りであり、X および Y が (3 - 1) において記載されている通りであり、そして R¹、R²、R³ および R⁴ が (4 - 1 - 5) において記載されている通りである、式 (I) の化合物。

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

(2 3) A¹ および A² が (1 - 2 - 1) において記載されている通りであり、B が (2 - 3 - 5) において記載されている通りであり、X および Y が (3 - 1) において記載されている通りであり、そして R¹、R²、R³ および R⁴ が (4 - 1 - 5) において記載されている通りである、式 (I) の化合物。

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

(3 3) A¹ および A² が (1 - 2 - 1) において記載されている通りであり、B が (2 - 1 - 3) において記載されている通りであり、X および Y が (3 - 1) において記載されている通りであり、そして R¹、R²、R³ および R⁴ が (4 - 1 - 3) において記載されている通りである、式 (I) の化合物。

【 0 1 5 2 】

(3 4) A¹ および A² が (1 - 2 - 1) において記載されている通りであり、 B が (2 - 1 - 3) において記載されている通りであり、 X および Y が (3 - 1) において記載されている通りであり、そして R¹、R²、R³ および R⁴ が (4 - 1 - 4) において記載されている通りである、式 (I) の化合物。

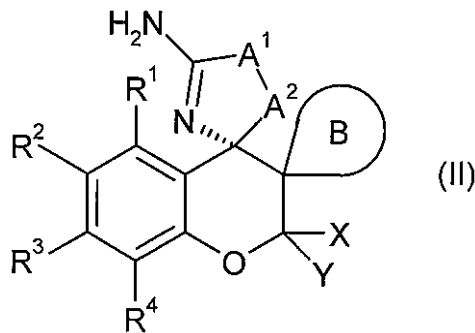
【 0 1 5 3 】

(3 5) 式 (I) の化合物が下記の式 (I I) の化合物である、(5) ~ (3 4) において記載されている通りの化合物。

【 0 1 5 4 】

【 化 2 1 】

10



【 0 1 5 5 】

20

[0086] 本発明に包含される具体的な化合物の例には以下の化合物が含まれる。本明細書において記載される一部の化合物の命名法は、IUPACまたはAdvanced Chemistry Development, Inc. (カナダ、オンタリオ州トロント) から入手可能なACD/Name バージョン 12.02 が含まれる他の命名慣習を用いて同定することができる。

【 0 1 5 6 】

N - (2 - アミノ - 2' , 2' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4' - クロメン - 3' , 3'' - オキセタン] - 6' - イル) - 5 - クロロピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - (2 - アミノ - 2' , 2' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4' - クロメン - 3' , 3'' - オキセタン] - 6' - イル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - カルボキサミド、

30

N - (2 - アミノ - 2' , 2' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4' - クロメン - 3' , 3'' - オキセタン] - 6' - イル) - 5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - (2 - アミノ - 2' , 2' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4' - クロメン - 3' , 3'' - オキセタン] - 6' - イル) - 5 - ブロモピリミジン - 2 - カルボキサミド、

N - (2 - アミノ - 2' , 2' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4' - クロメン - 3' , 3'' - オキセタン] - 6' - イル) - 5 - クロロ - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド、

40

N - (2 - アミノ - 2' , 2' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4' - クロメン - 3' , 3'' - オキセタン] - 6' - イル) - 5 - シアノピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - (2 - アミノ - 2' , 2' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4' - クロメン - 3' , 3'' - オキセタン] - 6' - イル) - 5 - メトキシピラジン - 2 - カルボキサミド、

N - [(4 S) - 2 - アミノ - 2' , 2' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4' - クロメン - 3' , 3'' - オキセタン] - 6' - イル] - 5 - クロロピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - [(4' R) - 2'' - アミノ - 2' , 2' - ジメチルジスピロ [シクロプロパン -

50

1, 3' - クロメン - 4', 4'' - [1, 3] オキサゾール] - 6' - イル] - 5 - メトキシピラジン - 2 - カルボキサミド、

N - [(4' R) - 2'' - アミノ - 2', 2' - ジメチルジスピロ [シクロプロパン - 1, 3' - クロメン - 4', 4'' - [1, 3] オキサゾール] - 6' - イル] - 5 - (ジフルオロメチル) ピラジン - 2 - カルボキサミド、

N - [(4 S) - 2 - アミノ - 2', 2' - ジメチルジスピロ [1, 3 - オキサゾール - 4, 4' - クロメン - 3', 3'' - オキセタン] - 6' - イル] - 5 - メトキシピラジン - 2 - カルボキサミド、

N - [(4 S) - 2 - アミノ - 2', 2' - ジメチルジスピロ [1, 3 - オキサゾール - 4, 4' - クロメン - 3', 3'' - オキセタン] - 6' - イル] - 5 - プロモピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - [(4' R) - 2'' - アミノ - 2', 2' - ジメチルジスピロ [シクロプロパン - 1, 3' - クロメン - 4', 4'' - [1, 3] オキサゾール] - 6' - イル] - 5 - クロロピリジン - 2 - カルボキサミド、および

N - [(4' R) - 2'' - アミノ - 2', 2' - ジメチルジスピロ [シクロプロパン - 1, 3' - クロメン - 4', 4'' - [1, 3] オキサゾール] - 6' - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - カルボキサミド。

【 0 1 5 7 】

【0087】 本発明により包含される具体的な化合物の他の例には以下の化合物が含まれる。本明細書において記載される一部の化合物の命名法は、I U P A CまたはAdvanced Chemistry Development, Inc. (カナダ、オンタリオ州トロント) から入手可能なACD/Nameバージョン 12 . 0 2 が含まれる他の命名慣習を用いて同定することができる。

【 0 1 5 8 】

N - [(4 S) - 2 - アミノ - 2', 2' - ジメチルジスピロ [1, 3 - オキサゾール - 4, 4' - クロメン - 3', 3'' - オキセタン] - 6' - イル] - 5 - クロロピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - [(4' R) - 2'' - アミノ - 2', 2' - ジメチルジスピロ [シクロプロパン - 1, 3' - クロメン - 4', 4'' - [1, 3] オキサゾール] - 6' - イル] - 5 - メトキシピラジン - 2 - カルボキサミド、および

N - [(4' R) - 2'' - アミノ - 2', 2' - ジメチルジスピロ [シクロプロパン - 1, 3' - クロメン - 4', 4'' - [1, 3] オキサゾール] - 6' - イル] - 5 - (ジフルオロメチル) ピラジン - 2 - カルボキサミド。

【 0 1 5 9 】

【0088】 本発明はその化合物または塩の水和物に関し、ここで前記の化合物はN - [(4 S) - 2 - アミノ - 2', 2' - ジメチルジスピロ [1, 3 - オキサゾール - 4, 4' - クロメン - 3', 3'' - オキセタン] - 6' - イル] - 5 - クロロピリジン - 2 - カルボキサミドである。

【 0 1 6 0 】

【0089】 一部の態様において、

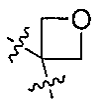
A¹ はOであり；

A² はC H₂であり；

Bは

【 0 1 6 1 】

【化 2 2 】



【 0 1 6 2 】

またはシクロプロピルであり；

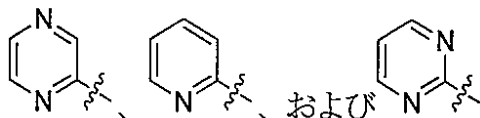
XおよびYは両方ともメチルであり、またはXおよびYは両方ともHであり；

R^1 、 R^3 、および R^4 は H であり；そして

R^2 は $-N(H)-C(O)-$ (ヘテロ環基) であり、ここで R^2 のヘテロ環基は

【0163】

【化23】



【0164】

からなる群から選択され、そのそれぞれはハロゲン、シアノ、未置換 - O - 低級アルキル、未置換低級アルキル、1個以上のハロゲンで置換された低級アルキル、1個以上のハロゲンで置換された - O - 低級アルキル、 $-OCH_3$ で置換された低級アルキル、未置換低級アルキニル、および未置換シクロアルキルからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で置換されている。一部の態様において、Bは

10

【0165】

【化24】



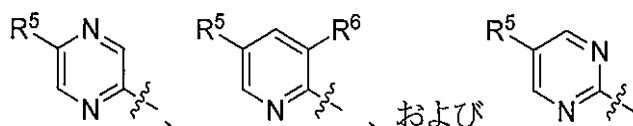
【0166】

であり、かつ X および Y は両方ともメチルである。一部の態様において、Bはシクロプロピルであり、かつ X および Y は両方とも H である。一部の態様において、 R^2 は

20

【0167】

【化25】



【0168】

からなる群から選択され；かつここで R^5 および R^6 は水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、 $-OCH_3$ 、メチル、 $-CHF_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-C(CH_3)_2$ 、およびシクロプロピルからなる群から独立して選択される。一部の態様において、 R^5 はクロロまたは $-OCH_3$ であり、かつ R^6 は水素またはフルオロである。一部の態様において、 R^5 は $-CHF_2$ または $-OCHF_2$ であり、かつ R^6 は水素である。

30

【0169】

[0090] 一部の態様において、

A^1 は O であり；

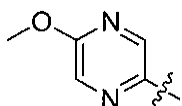
A^2 は CH_2 であり；そして

R^2 は $-N(H)-C(O)-$ (ヘテロ環基) であり、ここでそのヘテロ環基は以下である：

40

【0170】

【化26】



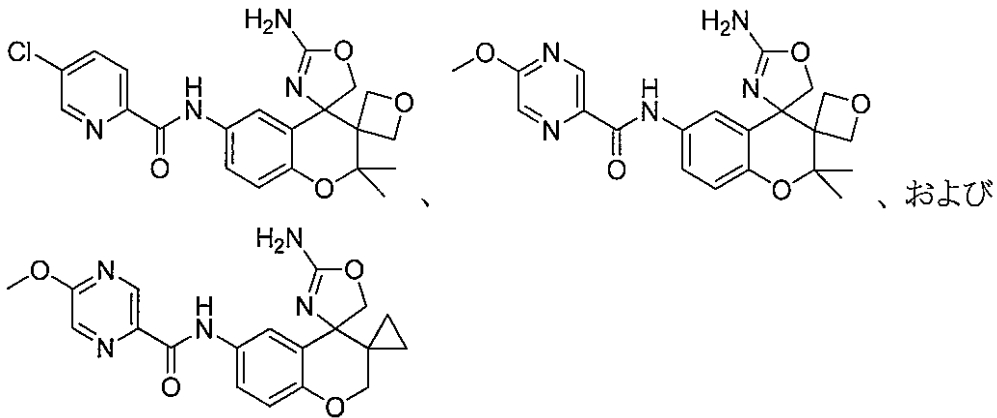
【0171】

[0091] 一部の態様において、その化合物は下記またはその塩からなる群から選択される：

【0172】

50

【化 2 7】

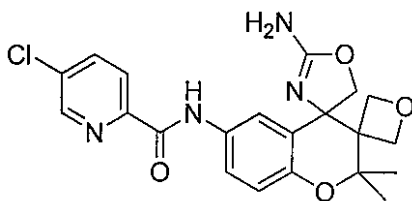


【 0 1 7 3】

[0092] 一部の態様において、その化合物は下記またはその塩である：

【 0 1 7 4】

【化 2 8】

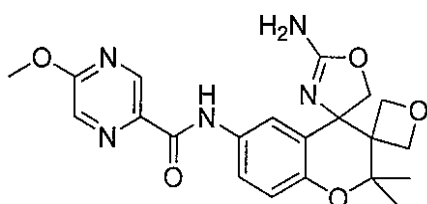


【 0 1 7 5】

[0093] 一部の態様において、その化合物は下記またはその塩である：

【 0 1 7 6】

【化 2 9】

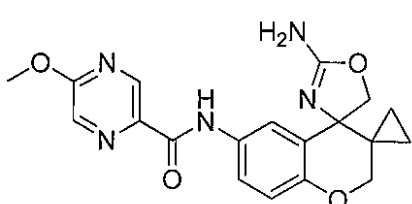


【 0 1 7 7】

[0094] 一部の態様において、その化合物は下記またはその塩である：

【 0 1 7 8】

【化 3 0】

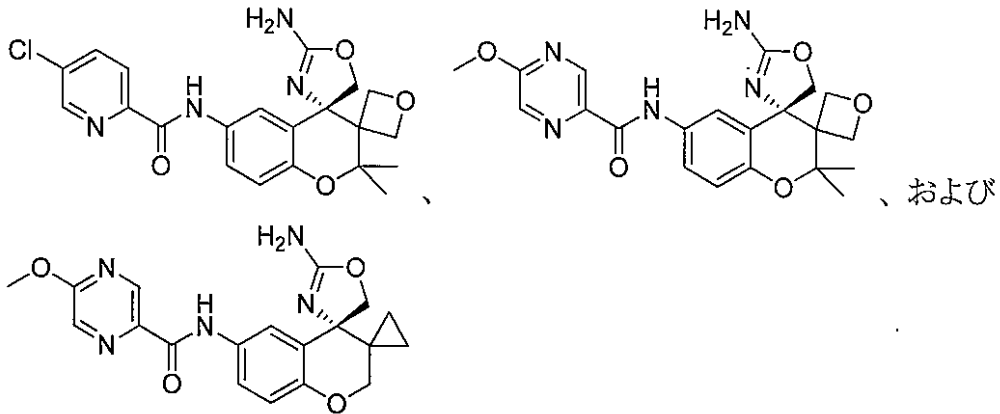


【 0 1 7 9】

[0095] 一部の態様において、その化合物は下記またはその塩からなる群より選択される：

【 0 1 8 0】

【化 3 1】



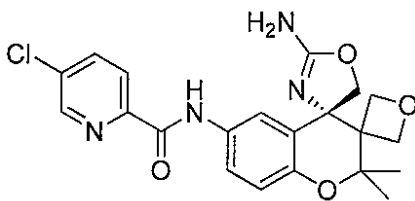
10

【 0 1 8 1】

[0096] 一部の態様において、その化合物は下記またはその塩である：

【 0 1 8 2】

【化 3 2】



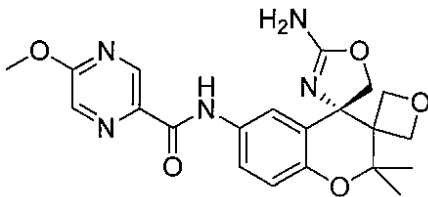
20

【 0 1 8 3】

[0097] 一部の態様において、その化合物は下記またはその塩である：

【 0 1 8 4】

【化 3 3】



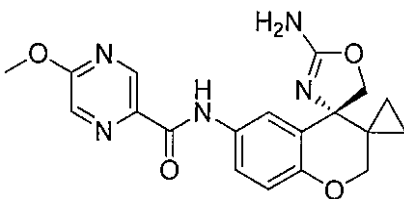
30

【 0 1 8 5】

[0098] 一部の態様において、その化合物は下記またはその塩である：

【 0 1 8 6】

【化 3 4】



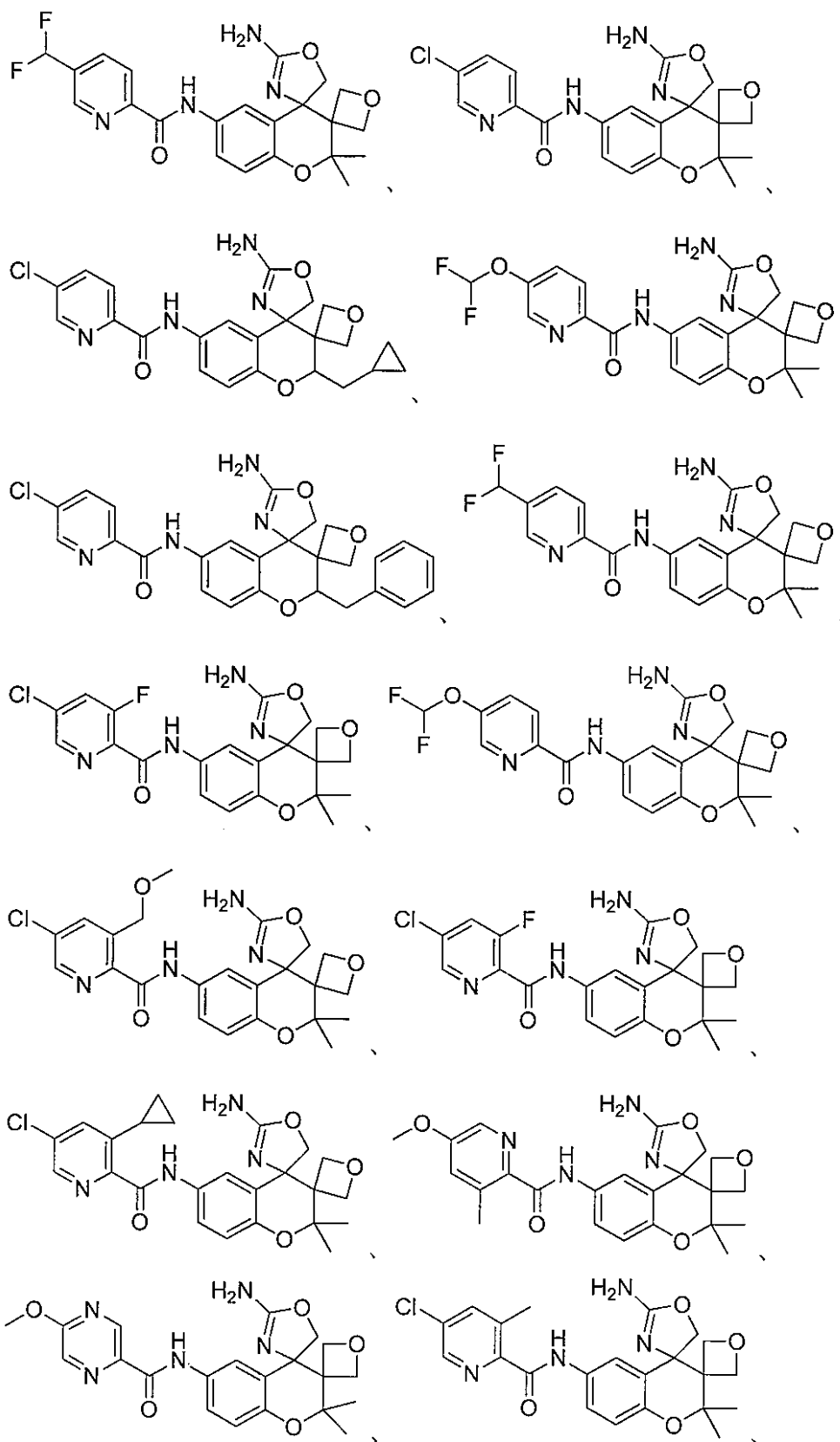
40

【 0 1 8 7】

[0099] 一部の態様において、その化合物は、下記またはその塩からなる群から選択される：

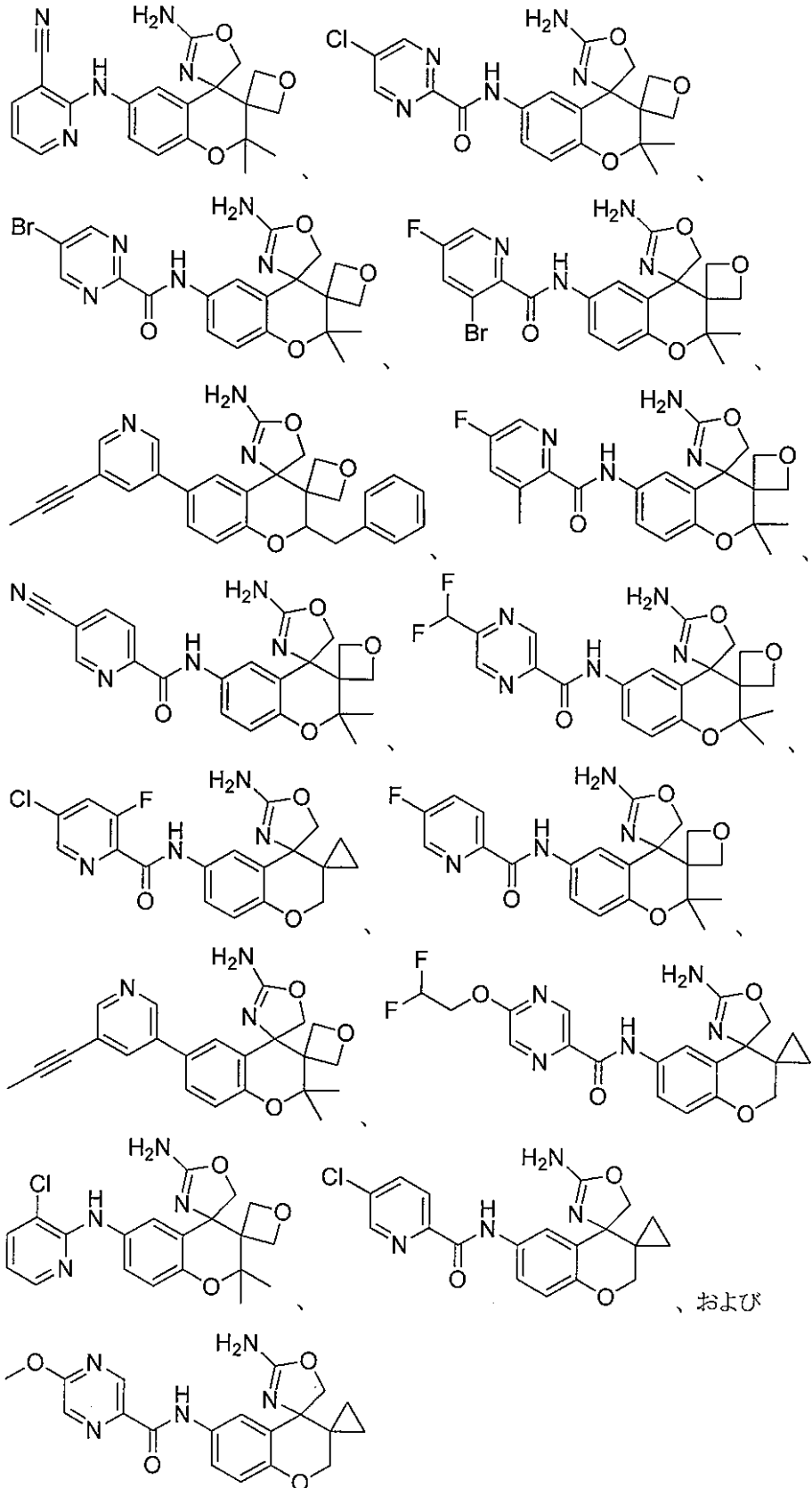
【 0 1 8 8】

【化 3 5 - 1】



【 0 1 8 9 】

【化 3 5 - 2】



10

20

30

40

50

【0190】

[0100] 式 (I) の化合物は、置換基の種類に応じて互変異性体または幾何異性体の形態で存在し得る。本明細書において、式 (I) の化合物は異性体の 1 形態のみで記載するものとするが、本発明にはそのような異性体、その異性体の単離された形態、またはそれらの混合物が含まれる。

【0191】

【0101】 加えて、式（I）の化合物は一部の場合において非対称炭素原子または軸非対称を有する可能性があり、従ってそれは光学異性体の形態で存在し得る。本発明には、式（I）の化合物の光学異性体の単離された形態またはそれらの混合物の両方が含まれる。

【0192】

【0102】 さらに、本発明には式（I）の化合物の医薬的に許容できるプロドラッグも含まれる。医薬的に許容できるプロドラッグは、加溶媒分解を通して、または生理的条件下でアミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基等に変換することができる基を有する化合物である。プロドラッグを形成する基の例には、Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985)およびPharmaceutical Research and Development, Drug Design, Hirokawa Publishing Company (1990), Vol. 7, 163-189において記載されている基が含まれ、それをそのまま本明細書に援用する。

10

【0193】

【0103】 さらに、式（I）の化合物の塩は式（I）の化合物の医薬的に許容できる塩であり、置換基の種類に応じて酸付加塩または塩基との塩を形成してよい。その具体的な例には、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等との、ならびに有機酸、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、マンデル酸、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等との酸付加塩、ならびに無機塩基、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等、または有機塩基、例えばメチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等との塩類、様々なアミノ酸またはアミノ酸誘導体、例えばアセチルロイシン等、アンモニウム塩等との塩類が含まれる。

20

【0194】

【0104】 加えて、本発明には式（I）の化合物およびその塩の様々な水和物または溶媒和物、および多形結晶物質も含まれる。加えて、本発明には様々な放射性または非放射性同位体で標識した化合物も含まれる。

【0195】

（調製法）

30

【0105】 式（I）の化合物およびその塩は、基礎構造に基づく特徴またはその置換基のタイプを用いて、そして様々な既知の合成法を適用することにより調製することができる。その調製の間、関連する官能基を適切な保護基（その官能基に用意に変換することができる基）で、出発物質から中間体への段階において置き換えることは、一部の場合におけるその製造技術におけるその官能基のタイプに応じて有効である可能性がある。そのような官能基のための保護基には、例えば「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis（第4版、2006）」, P. G. M. Wuts and T. W. Greeneにおいて記載されており、その反応条件に応じて必要に応じてこれらの1つを選択して用いることができる保護基が含まれ得る。この種の方法において、所望の化合物は保護基を導入することにより、その反応を実施することにより、そして必要に応じてその保護基を除去することにより得ることができる。

40

【0196】

【0106】 加えて、式（I）の化合物のプロドラッグは、特定の基を導入することにより、またはまさに上記で言及した保護基の場合におけるように出発物質から中間体までの段階において得られた式（I）の化合物を用いてその反応を実施することにより製造することができる。その反応は、当業者に既知の方法、例えば通常のエステル化、アミド化、脱水等を用いて実施することができる。

【0197】

【0107】 以下で式（I）の化合物に関する代表的な調製法が記載されるであろう。その製造プロセスのそれぞれは、本記載において添付されている参考文献を参照して実施する

50

こともできる。別途示さない限り、前記のスキームの全てにおいて、 A^1 、 A^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 、 Y 、および B は式(I)に関して記載した通り、またはそのあらゆる適用可能な変形である。さらに、式(I)の化合物の調製法は下記で示すような実施例に限定されない。

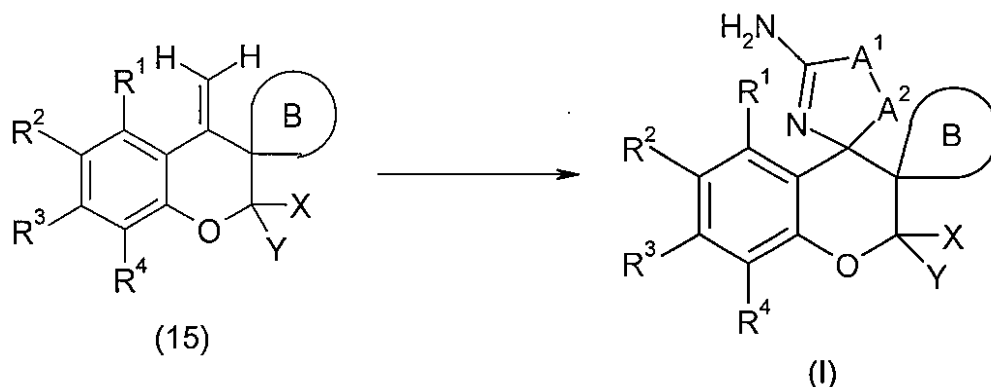
【0198】

(製造プロセス1)

【0199】

【化36】

[スキーム16]



10

20

【0200】

【0108】 化合物(I)は、化合物(15)に対して付加および環化反応を行うことにより得ることができる。

【0109】 付加反応では、化合物(15)および当量または過剰量のヨウ素およびシアン酸銀またはチオシアン酸銀を用いて、その混合物を冷却から加熱および還流までのいずれかの温度条件下で、好ましくは0 ~ 200 で、さらにもっと好ましくは20 ~ 120 で、通常0.1時間 ~ 5日間、その反応に対して不活性である溶媒中で、または溶媒なしで攪拌する。本明細書で用いられる際の溶媒の例は特に限定されないが、それにはアルコール類、例えばメタノール、エタノール、tert-ブタノール等、芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等、エーテル類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等、ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、アセトニトリル、およびそれらの混合物が含まれる。

30

【0201】

【0110】 環化反応において、その付加反応後の粗製の混合物および当量または過剰量の溶媒、例えば H_2O またはエタノール(EtOH)等の中で溶解させた NH_3 を用いて、その混合物を冷却から加熱還流までのいずれかの温度条件下で、好ましくは0 ~ 200 で、さらにもっと好ましくは20 ~ 120 で、通常0.1時間 ~ 5日間、その反応に対して不活性である溶媒中で、または溶媒なしで攪拌する。本明細書で用いられる際の溶媒の例は特に限定されないが、それにはアルコール類、例えばメタノール、エタノール、tert-ブタノール等、芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等、エーテル類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等、ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、アセトニトリル、水およびそれらの混合物が含まれる。一部の場において、その反応の円滑な進行のために、その反応を有機塩基、例えばトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等、または無機塩基、例えばナトリウムtert-ブトキシド、炭酸カリウム、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、炭酸ナトリ

40

50

ウム、水酸化カリウム等の存在下で実施することが好都合である可能性がある。

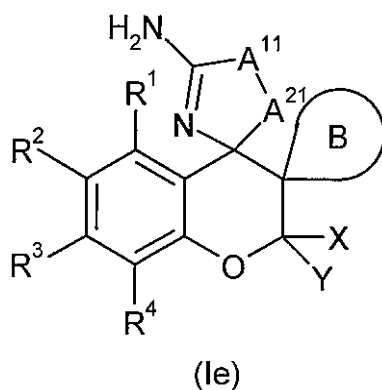
【0202】

[0111] 製造プロセス1の一部の態様において、化合物(I)は式(Ie)：

【0203】

【化37】

[スキーム17]



10

【0204】

の化合物であり、式中、 A^{11} はOまたはSを表し、 A^{21} は CH_2 を表す。

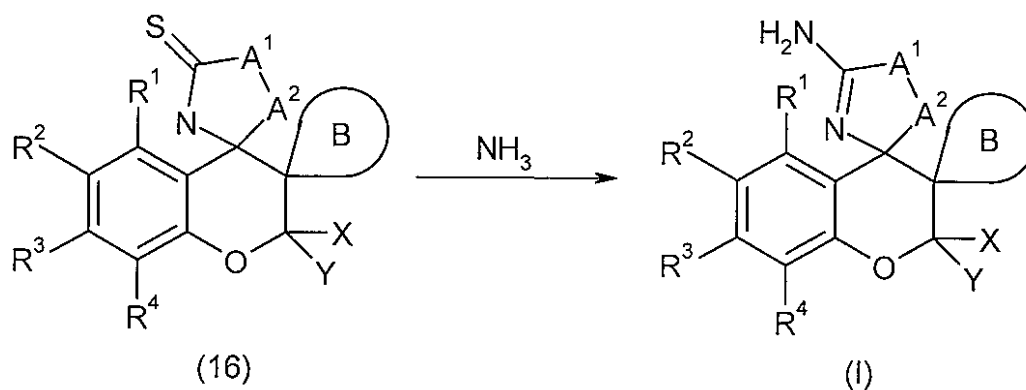
20

(製造プロセス2)

【0205】

【化38】

[スキーム18]



30

【0206】

[0112] 化合物(I)は、化合物(16)および NH_3 に対して置換反応を行うことにより得ることができる。

40

[0113] この反応において、化合物(16)および溶媒、例えば H_2O またはエタノール(EtOH)等の中で溶解させた当量または過剰量の NH_3 を用いて、その混合物を冷却から加熱および還流までのいずれかの温度条件下で、好ましくは0 ~ 200 で、さらにもっと好ましくは20 ~ 120 で、通常0.1時間 ~ 5日間、その反応に対して不活性である溶媒中で、または溶媒なしで攪拌する。一部の場において、その反応の円滑な進行のために、その反応をマイクロ波照射下で実施することが好都合である可能性がある。本明細書で用いられる際の溶媒の例は特に限定されないが、それにはアルコール類、例えばメタノール、エタノール、tert-ブタノール等、芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等、エーテル類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等、ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルス

50

ルホキシド、酢酸エチル、アセトニトリル、およびそれらの混合物が含まれる。一部の場
合において、その反応の円滑な進行のために、その反応をtert-ブチルヒドロペルオキシ
ド等の存在下で実施することが好都合である可能性がある。

【0207】

(他の製造プロセス)

【0114】 さらに、式(I)中のいくつかの置換基を、本発明の化合物(I)を出発物質
として用いることにより、当業者に明らかな反応またはそれを改変した方法を用いて容易
に他の官能基に変換することもできる。その反応は、当業者が通常用いることができるプ
ロセス、例えば加水分解、アルキル化、ハロゲン化、水素化等のあらゆる組み合わせによ
り実施することができる。そのいくつかの例を下記で示す。

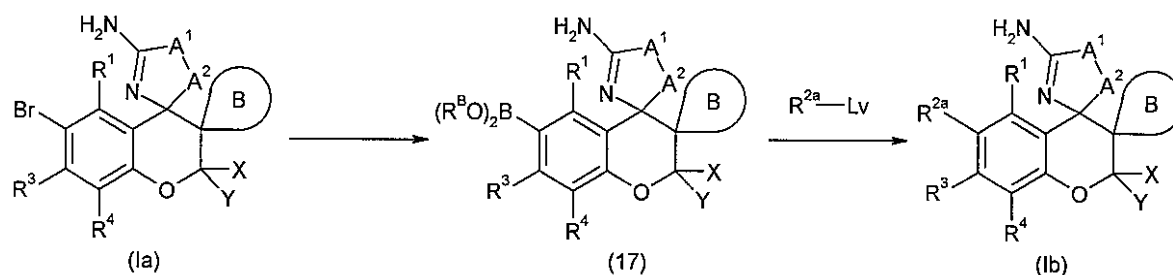
【0208】

(製造プロセス3)

【0209】

【化39】

[スキーム19]



【0210】

(式中、 R^B はHまたは低級アルキルを表し、または2個の R^B は互いに組み合わせら
れて $C_2 - 7$ アルキレンを形成しており、Lvは脱離基を表し、 R^{2a} は R^{2a} がHまた
はハロゲンであることができないことを除いて R^2 中の基を表す。一部の態様において、
 R^{2a} はアリールまたはヘテロ環基を表し、それは R^2 において芳香族性を有する。さら
に、前記のアリールは R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の「アリール」において許容可能な置
換基で置換されていてよく、前記のヘテロ環基は R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の「ヘテロ
環基」において許容可能な置換基で置換されていてよい)。

【0211】

【0115】 第1に、化合物(17)は化合物(Ia)に対してホウ素化試薬とのクロスカ
ップリング反応を行うことにより得ることができる。

【0116】 この反応では、化合物(Ia)およびホウ素化試薬の当量での混合物、または
そのどちらかが過剰量での混合物を冷却から加熱までのいずれかの温度条件下で、好まし
くは $-20 \sim 60$ で、通常0.1時間~5日間、その反応に対して不活性である溶媒
中で、有機金属化合物の存在下で攪拌する。本明細書で用いられる際の溶媒は特に限定さ
れないが、その例には芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエンまたはキシレン等、ハ
ロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等、
エーテル類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエ
タン等、DMF、DMSO、EtOAc、アセトニトリル、水、およびそれらの混合物が
含まれる。ホウ素化試薬の例には、ビス(ピナコラト)ジボロン等が含まれる。一部の場
合において、その反応の円滑な進行のために、その反応を無機塩基、例えば酢酸カリウム
またはカリウムフェノレート等の存在下で実施することが好都合である可能性がある。有
機金属化合物の例には、パラジウム触媒、例えば[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)ジクロリドが含まれる。一部の場合において、その
反応の円滑な進行のために、その反応を化合物(Ia)の $-NH_2$ を保護した後に実施す
ることが好都合である可能性がある。

【0212】

10

20

30

40

50

【0117】 さらに、化合物（I b）は化合物（17）および $R^{2a} - L_v$ に対してカップリング反応を行うことにより得ることができる。本明細書において、脱離基 L_v の例には、ハロゲン、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が含まれる。

【0213】

【0118】 この反応において、化合物（17）および当量または過剰量の $R^{2a} - L_v$ の混合物を、冷却から加熱および還流までのいずれかの温度条件下で、好ましくは 0 ~ 80 で、通常 0.1 時間 ~ 5 日間、その反応に対して不活性である溶媒中で、または溶媒なしで、鈴木・宮浦クロスカップリング反応に関して用いられる触媒を用いることにより攪拌する。本明細書で用いられる際の溶媒は特に限定されないが、その例には芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等、エーテル類、例えばジメチルエーテル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等、ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、アセトニトリル、およびそれらの混合物が含まれる。本明細書で用いられる際の触媒は特に限定されないが、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、酢酸パラジウム（II）、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）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロリド、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）-2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル等を用いることができる。加えて、金属パラジウム（0）を用いてそのカップリング反応を実施することもできる。一部の反応において、その反応の円滑な進行のために、その反応を化合物（17）の $-NH_2$ を保護した後に実施することが好都合である可能性がある。

10

20

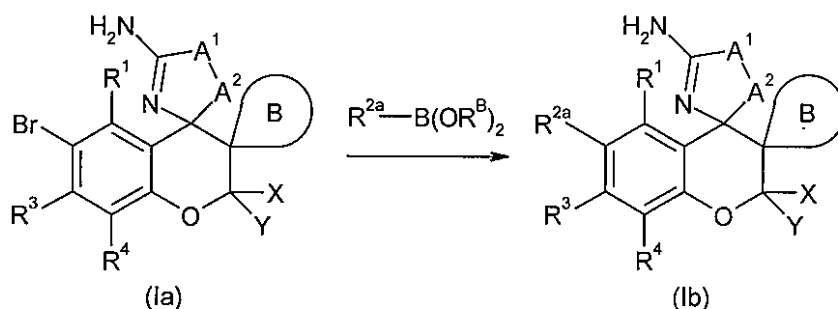
【0214】

（製造プロセス4）

【0215】

【化40】

[スキーム20]



30

【0216】

【0119】 化合物（I b）は、化合物（I a）および $R^{2a} - B(OR^B)_2$ に対してカップリング反応を行うことにより得ることができる。この反応は前記の（製造プロセス3）の反応と同じ条件により実施することができる。一部の反応において、その反応の円滑な進行のために、その反応を化合物（I a）の $-NH_2$ を保護した後に実施することが好都合である可能性がある。

40

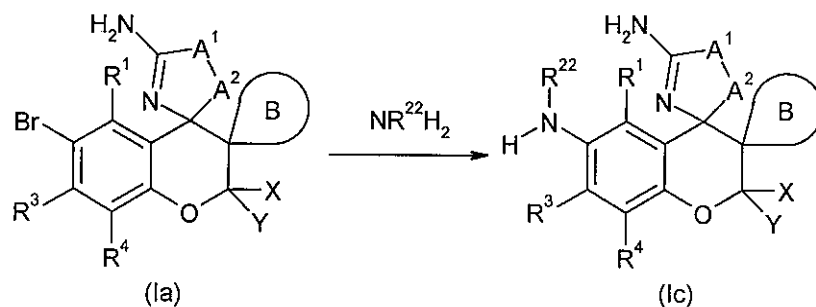
【0217】

（製造プロセス5）

【0218】

【化 4 1】

[スキーム 2 1]



10

【0219】

(式中、 R^{22} はヘテロ環基を表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の「-N(H)- (ヘテロ環基)」において許容可能な置換基で置換されていてよい)。

[0120] 本発明の化合物 (I) の中の化合物 (Ic) は、化合物 (Ia) および $NR^{22}H_2$ に対して置換反応を行うにより得ることができる。

【0220】

[0121] この反応において、化合物 (Ia) および当量または過剰量の $NR^{22}H_2$ を用いて、それらの混合物を冷却から加熱および還流までのいずれかの温度条件下で、好ましくは 0 ~ 200 で、さらにもっと好ましくは 20 ~ 120 で、通常 0.1 時間 ~ 5 日間、その反応に対して不活性である溶媒中で、または溶媒なしで攪拌する。一部の

場合において、その反応の円滑な進行のために、その反応をマイクロ波照射下で実施することが好都合である可能性がある。本明細書で用いられる際の溶媒の例は特に限定されないが、それにはアルコール類、例えばメタノール、エタノール、tert-ブタノール等、芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等、エーテル類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等、ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、アセトニトリル、およびそれらの混合物が含まれる。一部の

場合において、その反応の円滑な進行のために、その反応を有機塩基、例えばトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等、または無機塩基、例えばナトリウム tert-ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸セシウム、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム等の存在下で実施することが好都合である可能性がある。一部の

場合において、その反応の円滑な進行のために、その反応を化合物 (Ia) の -NH₂ を保護した後に実施することが好都合である可能性がある。

20

30

【0221】

[0122] さらに、その反応は触媒を用いて実施することができ、それは特に限定されないが、それにはウルマン反応、ブッフバルト・ハートウィッグ反応等のために用いられる触媒が含まれる。本明細書で用いられる際のブッフバルト・ハートウィッグ反応のための触媒は特に限定されないが、トリス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等の 4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9'-ジメチルキサンテン(キサントホス)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル(SPhos)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(XPhos)等との適切な組み合わせを用いることができる。

40

【0222】

本明細書で用いられる際のウルマン反応のための触媒は特に限定されないが、ヨウ化銅(I)等の (1R*,2R*)-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン、1,10-フェナントロリン等との適切な組み合わせを用いることができる。

50

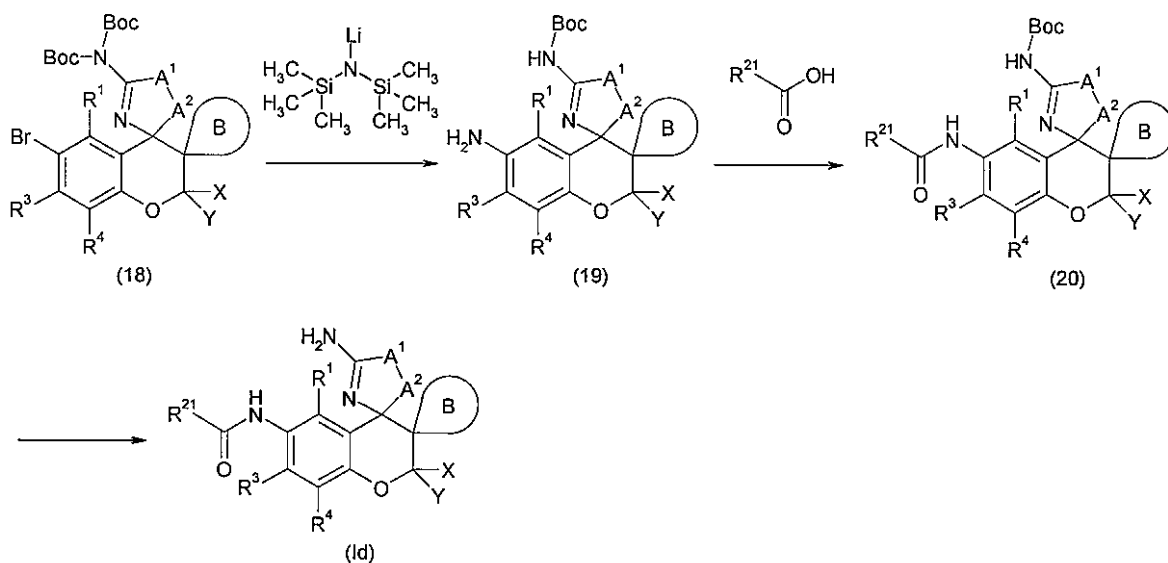
【 0 2 2 3 】

(製 造 プ ロ セ ス 6)

【 0 2 2 4 】

【 化 4 2 】

[ス キ ー ム 2 2]



10

20

【 0 2 2 5 】

[式 中、 R^{21} はヘテロ環基を表し、それは R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の「- N (H) - C (O) - (ヘテロ環基)」において許容可能な置換基で置換されていてよい。Boc は *tert*-ブトキシカルボニル基を表す]

[0123] 化合物 (1 9) は、(I a) の保護反応により得られる化合物 (1 8) およびリチウム ビス (トリメチルシリル) アミドに対してアミノ化反応を行うことにより得ることができる。

【 0 2 2 6 】

[0124] この反応において、化合物 (1 8) および当量または過剰量のリチウム ビス (トリメチルシリル) アミドを用いて、それらの混合物を冷却から加熱および還流までのいずれかの温度条件下で、好ましくは 0 ~ 200 で、さらにもっと好ましくは 20 ~ 120 で、通常 0 . 1 時間 ~ 5 日間、その反応に対して不活性である溶媒中で、または溶媒なしで、パラジウム触媒の存在下で攪拌する。そのパラジウム触媒は、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0) およびトリ - *tert* - ブチルホスホニウム テトラフルオロボレートからその場で調製することができる。本明細書で用いられる際の溶媒の例は特に限定されないが、それには芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等、エーテル類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等、ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、1, 2 - ジクロロエタン、クロロホルム等、N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、およびそれらの混合物が含まれる。

30

40

【 0 2 2 7 】

[0125] 化合物 (2 0) は、化合物 (1 9) に対してアミノ化反応を行うことができる。その反応に関して、化合物 (1 9) および当量または過剰量の R^{21} - C (= O) - OHを用いて、それらの混合物を冷却から加熱までの範囲で、好ましくは - 20 ~ 60 で、通常 0 . 1 時間 ~ 5 日間、その反応に対して不活性である溶媒中で、縮合剤の存在下で攪拌する。本明細書で用いられる際の溶媒は特に限定されないが、その例には芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等、ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、1, 2 - ジクロロエタン、クロロホルム等、エーテル類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等、DMF、DMSO、EtO

50

Ac、アセトニトリル、または水、およびそれらの混合物が含まれる。縮合剤の例にはCDI、ジフェニルホスホリルアジド、オキシ塩化リン、WSC（水・可溶性カルボジイミド、商標、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド等）、およびDCC（ジシクロヘキシルカルボジイミド）が含まれるが、それらに限定されない。一部の場において、その反応に関して添加剤、例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを用いることが好ましい可能性がある。一部の場において、その反応の円滑な進行のために、その反応を有機塩基、例えばトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、DBU、DMAP等、または無機塩基、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム等の存在下で実施することが好都合である。

【0228】

10

【0126】 さらに、 $R^{21}-C(=O)-OH$ の反応性誘導体を用いて化合物(19)と反応させる方法を用いることも可能である。カルボン酸の反応性誘導体の例には、ハロゲン化剤、例えばオキシ塩化リン、塩化チオニル等との反応により得ることができる酸ハロゲン化物、クロロギ酸イソブチル等との反応により得ることができる混合酸無水物、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等との縮合により得ることができる活性化エステル等が含まれる。反応性誘導体の化合物(19)との反応は、冷却から加熱までの範囲で、好ましくは-20 ~ 60 で、その反応に対して不活性である溶媒、例えばハロゲン化炭化水素、芳香族炭化水素、エーテル類等の中で実施することができる。

【0229】

20

【0127】 化合物(I d)は、化合物(20)に対して脱保護反応を行うことにより得ることができる。その脱保護反応は、例えば「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (第4版、2006)」, P. G. M. Wuts and T. W. Greeneを参照して実施することができる。

【0230】

【0128】 さらに、(製造プロセス6)におけるそれぞれの反応はBoc基を除く保護基により保護された化合物を用いて実施することができ、それぞれの反応は保護されていない化合物を用いて実施されてよい。

【0231】

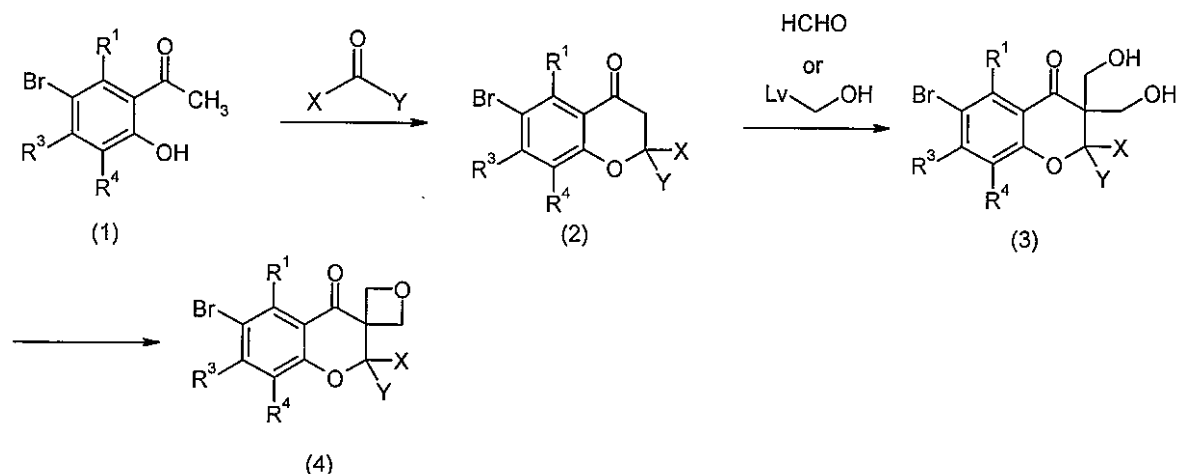
(出発物質の合成1)

【0232】

30

【化43】

[スキーム23]



40

【0233】

【0129】 化合物(2)は、化合物(1)および $X-C(=O)-Y$ に対して環化反応を行うことにより得ることができる。

【0130】 この反応において、化合物(1)および当量または過剰量の $X-C(=O)-$

50

Yを用いて、それらの混合物を冷却から加熱および還流までのいずれかの温度条件下で、好ましくは0 ~ 200 で、さらにもっと好ましくは20 ~ 120 で、通常0.1時間 ~ 5日間、その反応に対して不活性である溶媒中で、または溶媒なしで攪拌する。本明細書で用いられる際の溶媒の例は特に限定されないが、それにはアルコール類、例えばメタノール、エタノール、tert-ブタノール等、芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等、エーテル類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等、ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、アセトニトリル、およびそれらの混合物が含まれる。一部の 경우에 おいて、その反応の円滑な進行のために、その反応を有機酸または有機塩基の存在下で実施することが好都合である可能性がある。本明細書で用いられる際の有機酸の例は特に限定されないが、酢酸、トリフルオロ酢酸等が含まれ、本明細書で用いられる際の有機塩基の例は特に限定されないが、ピロリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等が含まれ、または無機塩基、例えばナトリウムtert-ブトキシド、炭酸カリウム、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸セシウム等である。

10

20

30

40

50

【0234】

[0131] 化合物(3)は、化合物(2)およびHCHOまたはLv-CH₂-OHに対して塩基の存在下で置換反応を行うことにより得ることができる。本明細書において、脱離基Lvの例にはベンゾトリアゾリル基等が含まれる。

【0235】

[0132] この反応において、化合物(2)および当量または過剰量のHCHOまたはLv-CH₂-OHを用いて、それらの混合物を冷却から加熱および還流までのいずれかの温度条件下で、好ましくは0 ~ 200 で、さらにもっと好ましくは20 ~ 120 で、通常0.1時間 ~ 5日間、その反応に対して不活性である溶媒中で、または溶媒なしで攪拌する。本明細書で用いられる際の溶媒の例は特に限定されないが、それにはアルコール類、例えばメタノール、エタノール、tert-ブタノール等、芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等、エーテル類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等、ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、アセトニトリル、水、およびそれらの混合物が含まれる。本明細書で用いられる際の有機塩基の例は特に限定されないが、ピロリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等が含まれ、または無機塩基、例えばナトリウムtert-ブトキシド、炭酸カリウム、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸セシウム等である。

【0236】

[0133] 化合物(4)は、化合物(3)に対してWarren et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2001, 2983において記載されているような改変された光延反応を行うことにより得ることができる。

【0237】

[0134] この反応において、化合物(3)を冷却から加熱までのいずれかの温度条件下で、好ましくは-20 ~ 80 で、通常0.1時間 ~ 3日間、その反応に対して不活性である溶媒中で、ビス(ジメチルジチオカルバミン酸)亜鉛、アゾ化合物および亜リン酸化合物の存在下で処理する。本明細書で用いられる際の溶媒の例は特に限定されないが、それにはエーテル類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等、ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等、芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、およびそれらの混合物が含まれる。アゾ化合物として、アゾジカルボン酸のジエステル、例えばジエチルアゾジカルボキシレー

ト、またはジイソプロピル アソジカルボキシレートを用いることができ、亜リン酸化合物として例えばトリフェニルホスフィンが適宜用いられる。

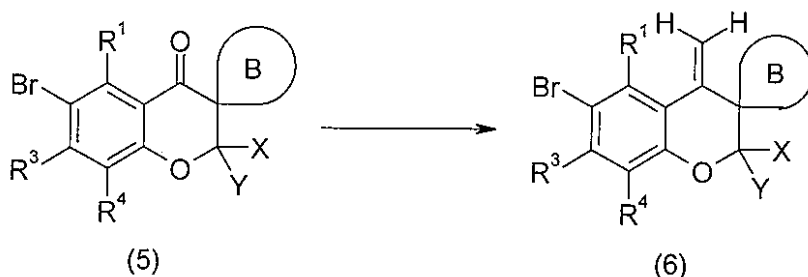
【 0 2 3 8 】

(出発物質の合成 2)

【 0 2 3 9 】

【 化 4 4 】

[スキーム 2 4]



10

【 0 2 4 0 】

[0135] 化合物 (6) は、化合物 (5) に対してウィッティヒ反応を行うことにより得ることができる。

[0136] この反応において、化合物 (5) を冷却から加熱までのいずれかの温度条件下で、好ましくは - 2 0 ~ 8 0 で、通常 0 . 1 時間 ~ 3 日間、その反応に対して不活性である溶媒中で、当量または過剰量のメチルトリフェニルホスホニウムハライド、例えばメチルトリフェニルホスホニウムプロミドの存在下で、塩基の存在下で処理する。本明細書で用いられる際の溶媒の例は特に限定されないが、それにはエーテル類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等、芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等、N , N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、およびそれらの混合物が含まれる。本明細書で用いられる際の塩基の例は特に限定されないが、それにはナトリウム ビス (トリメチルシリル) アミド、n - ブチルリチウム、カリウム t e r t - ブトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム等が含まれる。

20

30

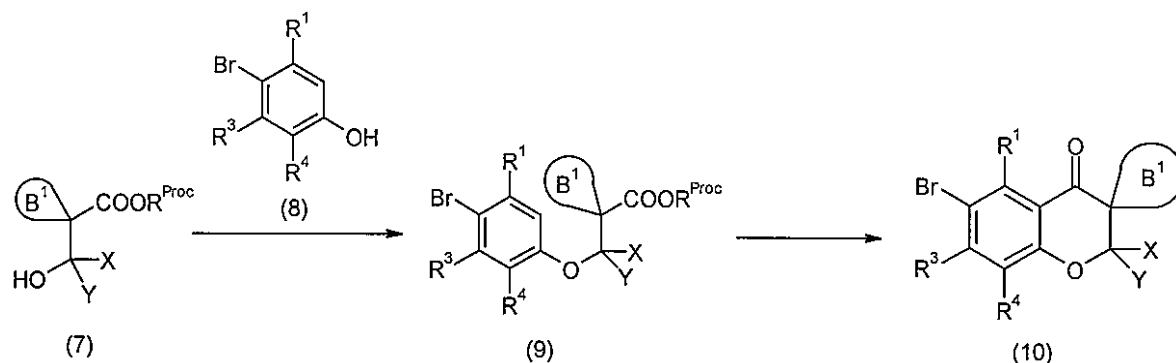
【 0 2 4 1 】

(出発物質の合成 3)

【 0 2 4 2 】

【 化 4 5 】

[スキーム 2 5]



40

【 0 2 4 3 】

[式中、R^{P r o c} は保護基を表し、B¹ はシクロアルキル基を表し、それは置換されていてよい]。

[0137] 化合物 (9) は、化合物 (7) および化合物 (8) に対して置換反応を行うことにより得ることができる。本明細書において、その反応は化合物 (7) の - O H 基を脱

50

離基、例えばメシルオキシ基（メタンスルホニルオキシ基）に変換した後実施される。

【0244】

[0138] この反応において、化合物（7）のメシレート誘導体および当量または過剰量の化合物（8）を用いて、それらの混合物を冷却から加熱および還流までのいずれかの温度条件下で、好ましくは0～200で、さらにもっと好ましくは20～120で、通常0.1時間～5日間、その反応に対して不活性である溶媒中で、または溶媒なしで攪拌する。本明細書で用いられる際の溶媒の例は特に限定されないが、それには芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等、エーテル類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等、ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、アセトニトリル、およびそれらの混合物が含まれる。10
一部の場 合 にお いて、その反 応の円滑な進 行のた めに、その反 応を酸 または塩基の存在下で実施することが好都合である可能性がある。本明細書で用いられる際の有機酸の例は特に限定されないが、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等が含まれ、本明細書で用いられる際の無機酸の例は特に限定されないが、塩酸、硫酸、硫酸水素カリウム等が含まれ、本明細書で用いられる際の有機塩基の例は特に限定されないが、ピリジン、2,6-ルチジン（2,6-ジメチルピリジン）、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン等が含まれ、本明細書で用いられる際の無機塩基の例は特に限定されないが、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、リン酸カリウム、炭酸セシウム等20
が含まれる。

【0245】

[0139] 化合物（10）は、化合物（9）のエステル基を加水分解反応によりカルボン酸基に変換し、次いで環化反応を実施することにより得ることができる。

[0140] まず、その加水分解反応は「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis（第4版、2006）」、P. G. M. Wuts and T. W. Greeneを参照して実施することができる。

【0246】

[0141] 次に、化合物（9）から得られた加水分解産物を、冷却から加熱および還流までのいずれかの温度条件下で、好ましくは0～80で、通常0.1時間～5日間、その反応に対して不活性である溶媒中で、または溶媒なしで攪拌する。本明細書で用いられる際の溶媒の例は特に限定されないが、それには芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等、エーテル類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等、ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、アセトニトリル、およびそれらの混合物が含まれる。一部の場 合 にお いて、その反 応を円滑に進める上で、その反 応を酸性条件下で実施することが好都合である。本明細書で用いられる際の酸の例は特に限定されないが、有機酸、例えばp-トルエンスルホン酸、酢酸等、および無機酸、例えば塩酸、硫酸等が含まれる。30

【0247】

（出発物質の合成4）

【0248】

10

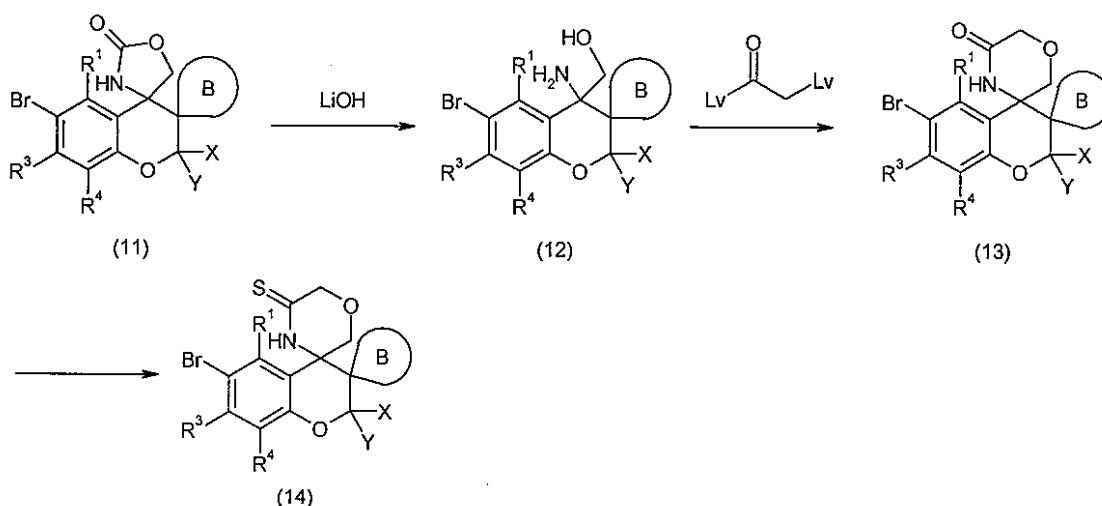
20

30

40

【化 4 6】

[スキーム 26]



10

【0249】

[0142] 化合物(12)は加水分解反応により得ることができる。

20

[0143] この反応において、化合物(11)を冷却から加熱および還流までのいずれかの温度条件下で、好ましくは0 ~ 80 で、通常0.1時間 ~ 5日間、その反応に対して不活性である溶媒中で、または溶媒なしで、塩基、例えば水酸化リチウムの存在下で攪拌する。本明細書で用いられる際の溶媒の例は特に限定されないが、それには芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等、エーテル類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等、アルコール類、例えばメタノール、エタノール、tert-ブタノール等、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、水およびそれらの混合物が含まれる。

【0250】

[0144] 化合物(13)は、化合物(12)およびLv-C(=O)-CH₂-Lvに対して置換反応および環化反応を行うことにより得ることができる。

30

[0145] 置換反応において、化合物(12)および当量または過剰量のLv-C(=O)-CH₂-Lvを用いて、それらの混合物を冷却から加熱および還流までのいずれかの温度条件下で、好ましくは0 ~ 200 で、さらにもっと好ましくは20 ~ 120 で、通常0.1時間 ~ 5日間、その反応に対して不活性である溶媒中で、または溶媒なしで攪拌する。本明細書で用いられる際の溶媒の例は特に限定されないが、それには芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等、エーテル類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等、ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、アセトニトリル、およびそれらの混合物が含まれる。一部の場において、その反応の円滑な進行のために、その反応を酸または塩基の存在下で実施することが好都合である可能性がある。本明細書で用いられる際の有機酸の例は特に限定されないが、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等が含まれ、本明細書で用いられる際の無機酸の例は特に限定されないが、塩酸、硫酸、硫酸水素カリウム等が含まれ、本明細書で用いられる際の有機塩基の例は特に限定されないが、ピリジン、2,6-ルチジン(2,6-ジメチルピリジン)、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン等が含まれ、本明細書で用いられる際の無機塩基の例は特に限定されないが、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、リン酸カリウム、炭酸セシウム等が含まれる。

40

【0251】

50

【0146】 環化反応において、化合物（１２）の置換反応後の化合物を冷却から加熱および還流までのいずれかの温度条件下で、好ましくは０～２００で、さらにもっと好ましくは２０～１２０で、通常０．１時間～５日間、その反応に対して不活性である溶媒中で、または溶媒なしで攪拌する。本明細書で用いられる際の溶媒の例は特に限定されないが、それにはアルコール類、例えばメタノール、エタノール、*tert*-ブタノール、２-メチルブタン-２-オール等、芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等、エーテル類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等、ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、１，２-ジクロロエタン、クロロホルム等、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、アセトニトリル、およびそれらの混合物が含まれる。一部の反応において、その反応の円滑な進行のために、その反応を酸または塩基の存在下で実施することが好都合である可能性がある。本明細書で用いられる際の有機酸の例は特に限定されないが、酢酸、トリフルオロ酢酸、*p*-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等が含まれ、本明細書で用いられる際の無機酸の例は特に限定されないが、塩酸、硫酸、硫酸水素カリウム等が含まれ、本明細書で用いられる際の有機塩基の例は特に限定されないが、ピリジン、２，６-ルチジン（２，６-ジメチルピリジン）、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、カリウム *tert*-ブトキシド、１，８-ジアザビシクロ〔５．４．０〕ウンデカ-７-エン等が含まれ、本明細書で用いられる際の無機塩基の例は特に限定されないが、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、リン酸カリウム、炭酸セシウム等が含まれる。

10

20

【０２５２】

【0147】 化合物（１４）は、化合物（１３）およびローソン試薬の反応により得ることができる。

【0148】 この反応において、化合物（１３）を冷却から加熱および還流までのいずれかの温度条件下で、好ましくは０～８０で、通常０．１時間～５日間、その反応に対して不活性である溶媒中で、または溶媒なしで、ローソン試薬（２，４-ビス（４-メトキシフェニル）-１，３，２，４-ジチアジホスフェタン-２，４-ジスルフィド）の存在下で攪拌する。本明細書で用いられる際の溶媒の例は特に限定されないが、それには芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等、エーテル類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等、ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、１，２-ジクロロエタン、クロロホルム等、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、およびそれらの混合物が含まれる。

30

【０２５３】

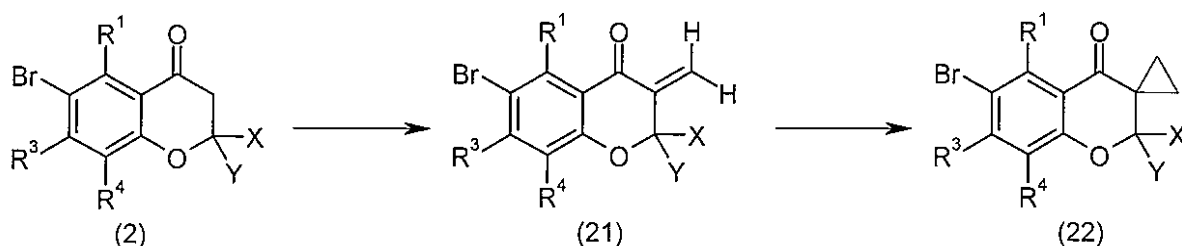
（出発物質の合成５）

【０２５４】

【化４７】

[スキーム２７]

40



【０２５５】

【0149】 化合物（２１）は化合物（２）のマンニッヒ反応および脱離反応により得るこ

50

とができる。

【0150】 この反応において、化合物(2)、N, N, N', N' - テトラメチルメタンジアミン、および酢酸の混合物を、冷却から加熱および還流までのいずれかの温度条件下で、好ましくは0 ~ 80 で、通常0.1時間 ~ 5日間、その反応に対して不活性である溶媒中で、または溶媒なしで攪拌する。本明細書で用いられる際の溶媒の例は特に限定されないが、それには芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等、エーテル類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等、ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、1, 2 - ジクロロエタン、クロロホルム等、N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、アセトニトリル、およびそれらの混合物が含まれる。続いて、無水酢酸をその混合物に添加し、その混合物を冷却から加熱および還流までのいずれかの温度条件下で、好ましくは0 ~ 80 で、通常0.1時間 ~ 5日間、その反応に対して不活性である溶媒中で、または溶媒なしで攪拌する。本明細書で用いられる際の溶媒の例は上記で記載されている。

10

【0256】

【0151】 化合物(22)は、化合物(21)に対してコーリー・チャイコフスキー型反応を行うことにより得ることができる。

【0152】 この反応において、化合物(21)および当量または過剰量のトリメチルスルホソニウムヨードを用いて、それらの混合物を冷却から加熱および還流までのいずれかの温度条件下で、好ましくは0 ~ 200 で、さらにもっと好ましくは20 ~ 120 で、通常0.1時間 ~ 5日間、その反応に対して不活性である溶媒中で、または溶媒なしで、塩基の存在下で攪拌する。本明細書で用いられる際の溶媒の例は特に限定されないが、それにはアルコール類、例えばメタノール、エタノール、tert - ブタノール等、芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等、エーテル類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等、ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、1, 2 - ジクロロエタン、クロロホルム等、N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、アセトニトリル、およびそれらの混合物が含まれる。一部の場において、その反応の円滑な進行のために、塩基およびトリメチルスルホソニウムヨードの予め形成された混合物を用いてその混合物を化合物(21)に添加することが好都合である可能性がある。本明細書で用いられる際の無機塩基の例は特に限定されないが、水素化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、リン酸カリウム、炭酸セシウム等が含まれる。

20

30

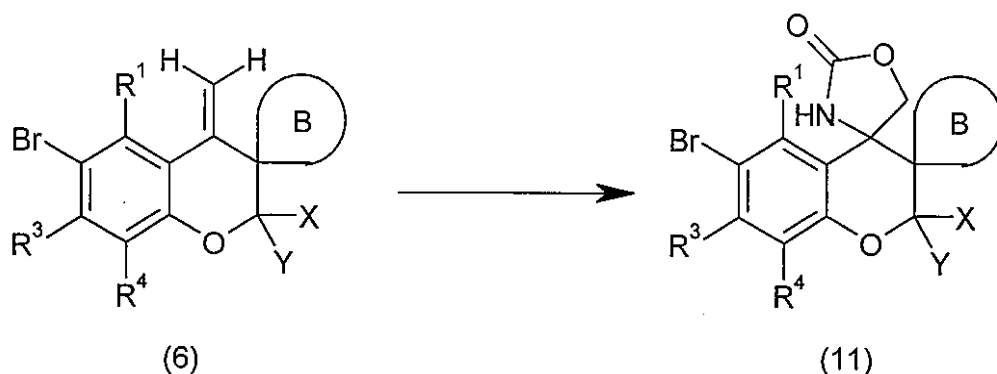
【0257】

(出発物質の合成6)

【0258】

【化48】

[スキーム28]



40

【0259】

【0153】 化合物(11)は、化合物(6)に対してシアン酸銀との反応を行うことによ

50

り得ることができる。この反応は、環化工程において過剰な NH_3 の代わりにトリエチルアミンの存在下で過剰な *tert*-ブタノールを用いることを除いて、（製造プロセス 1）における化合物（15）のシアノ酸銀との反応に関する条件と類似の条件を用いて実施することができる。

【0260】

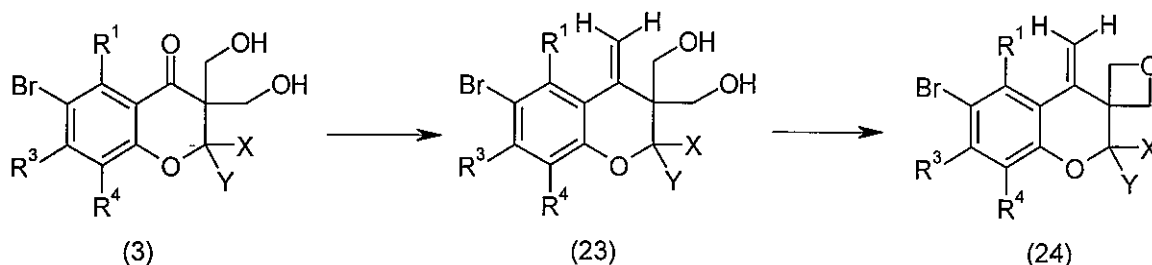
（出発物質の合成 7）

【0261】

【化 49】

[スキーム 29]

10



【0262】

[0154] 化合物（23）は、化合物（3）に対して求核性メチル化試薬との反応および脱水反応を行うことにより得ることができる。

20

[0155] この反応において、化合物（3）および求核性メチル化試薬を冷却から加熱および還流までのいずれかの温度条件下で、好ましくは $-78 \sim 80$ で、通常 0.1 時間 ~ 5 日間、その反応に対して不活性である溶媒中で、または溶媒なしで攪拌する。本明細書で用いられる際の溶媒の例は特に限定されないが、それには芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等、エーテル類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等およびそれらの混合物が含まれる。本明細書で用いられる際の求核性メチル化試薬の例は特に限定されないが、メチルマグネシウムブロミド、メチルマグネシウムクロリド、メチルマグネシウムヨージド、メチルリチウム等が含まれる。

30

【0263】

[0156] メチル化工程の後、酸を反応混合物に添加する。そして、その混合物を冷却から加熱および還流までのいずれかの温度条件下で、好ましくは $0 \sim 80$ で、通常 0.1 時間 ~ 5 日間攪拌する。本明細書で用いられる際の有機酸の例は特に限定されないが、酢酸、トリフルオロ酢酸、*p*-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等が含まれ、本明細書で用いられる際の無機酸の例は特に限定されないが、塩酸、硫酸、硫酸水素カリウム等が含まれる。

【0264】

[0157] 化合物（24）は、化合物（23）に対して環化反応を行うことにより得ることができる。

40

[0158] まず、化合物（23）およびスルホニルハライドの混合物を冷却から加熱および還流までのいずれかの温度条件下で、好ましくは $-18 \sim 50$ で、通常 0.1 時間 ~ 5 日間、その反応に対して不活性である溶媒中で、または溶媒なしで、塩基の存在下で攪拌する。本明細書で用いられる際のスルホニルハライドの例は特に限定されないが、それにはメタンスルホニルクロリド、トシルクロリド等が含まれる。本明細書で用いられる際の溶媒の例は特に限定されないが、それには芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等、エーテル類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等、ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等、酢酸エチル、アセトニトリル、およびそれらの混合物が含まれる。本明細書で用いられる際の有機塩基の例は特に限定されないが、ピリジン、トリエ

50

チルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン、N - メチルモルホリン、メチルリチウム、n - ブチルリチウム等が含まれ、または無機塩基、例えば炭酸カリウム、ナトリウム、ビス(トリメチルシリル)アミド、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等である。一部の場合において、化合物(23)を、スルホニルハライドの添加の前に、その反応の円滑な進行のためにその塩基で前処理することができる。

【0265】

[0159] そのスルホニル化工程の後、塩基をその反応混合物に添加する。そして、その反応混合物を冷却から加熱および還流までのいずれかの温度条件下で、好ましくは0 ~ 80 で、通常0.1時間~5日間攪拌する。本明細書で用いられる際の有機塩基の例は特に限定されないが、ピリジン、トリエチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン、N - メチルモルホリン、メチルリチウム、n - ブチルリチウム等が含まれ、または無機塩基、例えば炭酸カリウム、カリウム、ビス(トリメチルシリル)アミド、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等である。

【0266】

[0160] 式(I)の化合物は、それらの遊離化合物、塩類、水和物、溶媒和物、またはそれらの多形結晶物質として単離および精製することができる。式(I)の化合物の塩類は、一般に用いられる塩形成反応を実施することにより調製することができる。

【0267】

[0161] 単離および精製は、通常の化学的操作、例えば抽出、分別結晶、様々なタイプの分画クロマトグラフィー等を用いることにより実施される。

[0162] 様々な異性体は、適切な出発化合物を選択することにより調製する、またはその異性体間の物理化学的特性における違いを用いることにより分離することができる。例えば、光学異性体はラセミ生成物の光学分割をデザインするための一般的な方法(例えば、光学活性な塩基または酸とのジアステレオマー塩を誘導するための分別結晶、キラルカラム等を用いるクロマトグラフィー、および他の方法)を用いて得ることができ、さらに、その異性体は適切な光学活性な出発化合物から調製することもできる。

【0268】

[0163] 式(I)の化合物の薬理活性は、下記で示す試験により確証された。

試験例：ベータ - セクレターゼ活性の阻害

試験例1：蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)によるBACE1阻害の測定

[0164] 試験化合物の効力を、それらの蛍光基質に対するBACE1活性の阻害の測定により決定した。実験は、Ermolieff, et al. (Biochemistry 39:12450-12456 (2000)、その教示を本明細書にそのまま援用する)において記載されている手順を参照することにより実施された。簡潔には、BACE1の組み換えプロテアーゼユニットを大腸菌発現から封入体として調製し、リフォールディングし、Lin, et al., (Proc. Nat. Acad. Sci. 97:1456-1460 (2000))において記載されているように精製した。蛍光発生基質であるMCA-SEVNLDAEFK(DNP)-NH₂ (SEQ ID NO:1)を購入した(M-2485, Bachem Americas、カリフォルニア州トーランス)。その基質はヒトのアミロイド前駆体タンパク質(APP)の10アミノ酸に由来し、ベータ - セクレターゼ切断部位においてSwedish変異体アミノ酸を有する。末端のアミノ酸は、自発蛍光による検出のための官能基による誘導体化を促進するためにアルギニンからリジンに改変された。基質の「コア」ペプチドのアミノ酸配列はSEVNLDAEFK (SEQ ID NO:2)である。アミノ末端は(7 - メトキシマリニン - 4 - イル)アセチル(MCA)により誘導体化され、末端の残基(配列SEVNLDAEFK (SEQ ID NO:2)中のK)のリジン側鎖のイプシロンアミンは2, 4 - ジニトロフェニル(DNP)により誘導体化された。アッセイは0.1M酢酸ナトリウム、pH4.4、0.08% 3 - [(3 - コラミドプロピル)ジメチルアンモニオ]プロパンスルホネート(CHAPS)、0.005% Tween 80の緩衝液中で実施された。BACE1酵素(終濃度65nM)を試験化合物と共に室温で15分間前保温した。蛍光強度を基質(終濃度3μM)の添加後にTecan Safire2(商標)により60分間測定した。328nmの励起波長および393nm

mの発光波長を用いた。％阻害の計算に関して、化合物なしの蛍光強度を0％阻害に関する値として定め、酵素なしの蛍光強度を100％阻害に関する値として定めた。IC₅₀の値をGraphPad Prismバージョン5により計算した。

【0269】

[0165] さらに、阻害定数K_iをErmolieff, et al. (Biochemistry 39:12450-12456 (2000))において記載されている通りに決定した。簡潔には、一定の酵素濃度を有するが増大する阻害剤濃度を有する一連の混合物に関する蛍光発生基質の加水分解を、試験例1に関する方法において記載した方式と同じ方式で実施した。酵素の定量化は、きつく結合する阻害剤を用いた活性部位滴定(active-site titration)により達成された。阻害定数K_iを、Ermolieff, et al. (Biochemistry 39:12450-12456 (2000))において記載されている方程式に基づく活性対阻害剤濃度のプロットから決定した。

10

【0270】

[0166] 代表的な化合物の結果を下記の[表1]において示す。

[0167] 国際公開第2011/123674号のパンフレットにおいて記載されている実施例89および実施例98の化合物の阻害定数K_iを決定した。その結果において、実施例89の化合物のK_i値は0.241 μMであり、実施例98の化合物のK_i値は4.087 μMであった。

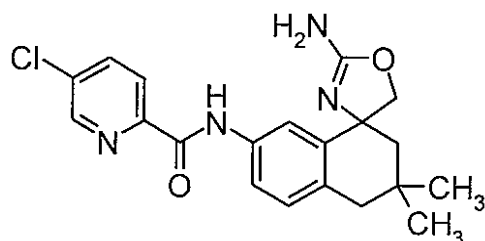
【0271】

[0168] 本明細書において、国際公開第2011/123674号のパンフレットにおいて記載されている実施例89の化合物の構造は下記のとおりであり、この化合物はラセミ混合物である。

20

【0272】

【化50】



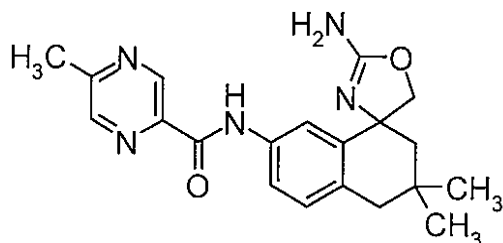
30

【0273】

[0169] 国際公開第2011/123674号のパンフレットにおいて記載されている実施例98の化合物の構造は下記のとおりであり、この化合物はラセミ混合物である。

【0274】

【化51】



40

【0275】

[0170] 代表的な化合物の結果を下記の[表1]において示す。

試験例2. 時間分解蛍光共鳴エネルギー転移(T_{RFRET})によるBACE1阻害の測定

[0171] 化合物の効力を、別の蛍光発生基質であるTruPoint BACE1基質Eu-CEVNLDAEFK-QSY 7 (SEQ ID NO:3) (AD0258, PerkinElmer, マサチューセッツ州ボストン)も用いて測定した。この基質も -セクレターゼ切断部位においてSwedish変異体アミノ酸を有し、蛍光性ユーロピウム(Eu)キレートが一方の末端に結合しており、ユーロピウム

50

の蛍光のクエンチャー（QSY7）が他方の末端にリジンを紹介して結合している。試料がBACE1活性を含有する場合、基質が切断されるため、Euキレートおよびクエンチャーが分離するであろう。Euのシグナルが増大し、基質（終濃度300nM）を添加した30分後にそれを時間分解蛍光測定（EnVision（商標））により測定することができる。

【0276】

[0172] その実験は基本的に上記の試験例1と類似の方法で実施された。

[0173] 代表的な化合物の結果を下記の[表1]において示す。

試験例3．細胞におけるA β 生成阻害の測定

[0174] BACE1活性に対する化合物の効力を、A β 生成の細胞アッセイにおいて決定した。ヒトSK-N-BE（2）神経芽細胞腫細胞（ATCC番号CRL-2271）をRPMI1640培地/10%ウシ胎児血清（FBS）/ペニシリン-ストレプトマイシン中で96,000細胞/ウェル/100 μ Lで96ウェルプレートに蒔き、37、5%CO₂で24時間培養した。試験化合物をジメチルスルホキシド中で溶解させ、ジメチルスルホキシドで希釈し、RPMI1640/5%FBS/ペニシリン-ストレプトマイシン培地中に入れた（最終的なジメチルスルホキシドの濃度は0.5%である）。96ウェルプレート中の培地を125 μ L/ウェルの試験化合物を含有する培地で置き換えた。37、5%CO₂で6時間培養した後、その培地の30 μ Lを新しい96ウェルプレート中に移し、酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）キット（#27718、Immuno-Biological Laboratories、日本）によるA β 40アッセイのために製造業者のプロトコルに従って用いた。A β アッセイのために培地の30 μ Lを取り出した後、細胞生存度をCellTiter-Glo（商標）発光細胞生存度アッセイ（#7571、Promega）により測定した。CellTiter-Glo基質をCellTiter-Glo緩衝液中で溶解させ、そのプレートに95 μ L/ウェルで添加した。そのプレートを2分間振盪した後、全試料を白色96ウェルプレート中に移し、細胞生存度としてのATPの定量化のために発光を測定した。ELISAにより測定されたA β 濃度を対応する細胞の生存度により正規化した。IC₅₀の値をGraphPad Prismバージョン5により計算した。

【0277】

[0175] 代表的な化合物の結果を下記の[表1]において示す。

試験例4．ラットにおける脳のA β の低減

[0176] ラットにおける脳のA β の低減への作用を、国際公開第2012/054510号において記載されている方法を参照して決定した。式（I）の化合物の一部はラットにおいて脳のA β の低減を示すことが確認された。具体的には、その試験は下記のような方法により実施された。

【0278】

配合

[0177] 試験化合物を、H₂O中35%HP β CDのビヒクル中で調製した。その試験化合物は経口投与と同じ日に配合された。用量（[表1]参照）は遊離塩基の当量に基づいていた。配合を容易にするために必要である場合、超音波処理を用いた。

【0279】

試験種

[0178] オスのSprague-Dawleyラット（150～300グラム）をCharles River Japan（日本、厚木）から得て、おおよそ4日間の順化を与えた。飼料および水はその試験全体を通して自由に入手可能にした。動物を試験群中に含める前に健康状態に関して目視で調べ、類似の群平均体重を達成するようにランダムに処置群および対照群に割り当てた。投与溶液（投与量5mL/kg）を齧歯類用強制栄養針を用いて胃の中に直接投与した。対照動物は等しい量のビヒクルの経口投与を受けた。

【0280】

試料採取法

[0179] 投与後の時点（例えば3時間；[表1]参照）において、動物をイソフルランで安楽死させた。血液を下大静脈からEDTA 2Kを流して洗った注射器を用いて採取

し、氷上に置いた。血漿を $15,000 \text{ rpm}$ ($20,400 \times g$) で 4 において 5 分間の遠心分離を用いて分離し、続いて -80°C で保管した。血液試料採取後、迅速に切開して環椎後頭膜を露出させた後、CSF (脳脊髄液) を 29 ゲージ針を用いて注意深く大槽から引き出した。CSF 試料を $15,000 \text{ rpm}$ ($20,400 \times g$) で 5 分間遠心分離して血液の混入がないことを確認し、 -80°C で保管した。頭を切除した直後、海馬を氷上に分離し、液体窒素中で急速に凍結させ、 -80°C で保管した。

【0281】

脳の A 42 の抽出

[0180] 海馬の断片の重量を凍結状態で量った。Complete Miniプロテアーゼ阻害剤錠剤 (カタログ番号: 11 836 153 001, Roche Diagnostics、米国インディアナ州) を補った 10 倍体積 (w : v) の TBS (トリス緩衝生理食塩水) を添加した。海馬を微量遠心チューブ中で氷上での超音波処理を用いてホモジナイズした。得られたホモジネートを冷却遠心分離機中で 4 において $100,000 \times g$ で 1 時間遠心分離した。上清を可溶性画分として集めた。

10

【0282】

A 42 の決定

[0181] 海馬の抽出物、血漿、および CSF 中の A 42 の濃度を、ELISA (ヒト/ラット A 42 ELISA、カタログ番号 292-64501、和光純薬工業株式会社、日本) を用いて分析した。それぞれの A 42 の濃度をビヒクル処置群の A 42 の平均濃度で割り、これらの比率を百分率に変換した。

20

【0283】

[0182] 代表的な化合物の結果を下記の [表 1] において示す。

試験例 5 . hERG (ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子) 分析

hERG 阻害

[0183] hERG カリウム電流を、hERG を安定発現しているチャイニーズハムスター卵巣 K1 (CHO) 細胞において測定した。その実験は、自動平面パッチクランプシステム QPatch HTX (Sophion Bioscience A/S) を用いて実施された。ギガ絶縁の形成のための圧力の適用およびホールセルパッチクランプ構成は、QPatch アッセイソフトウェアを用いて確立された。パッチクランプ実験は電位固定方式で実施され、全細胞電流を記録した。以下の刺激プロトコルを適用して、hERG カリウムチャネルへの化合物の作用を調べた。

30

【0284】

[0184] 膜電位を -80 mV で固定し、ベースラインを定める役目を果たす -50 mV への 20 ミリ秒間のパルスの後、 $+20 \text{ mV}$ に 4800 ミリ秒間繰り返し (15 秒ごとに) 脱分極させ、続いて -50 mV への 5000 ミリ秒間の再分極工程を行って、テール電流振幅を評価した。実験は室温で実施した。

【0285】

[0185] 化合物の作用を増大する 6 種類の濃度の累積適用から決定し、阻止された電流のパーセントとして計算した。そのデータの点をヒル方程式に当てはめて、最大の半分阻害する濃度 (IC_{50}) を計算した。そのアッセイで試験した最大化合物濃度はいくつかの化合物に関して $10 \mu\text{M}$ であった。 $10 \mu\text{M}$ の化合物濃度で 50 % 未満の阻害が達成された場合、その IC_{50} は $> 10 \mu\text{M}$ として報告される。

40

【0286】

[0186] 試験溶液には以下のものが含まれる：

細胞外溶液：2 mM の CaCl_2 、1 mM の MgCl_2 、10 mM の HEPES、4 mM の KCl、145 mM の NaCl、および 10 mM のグルコース；pH を NaOH で 7.4 に調節した。

【0287】

細胞内溶液：5.374 mM の CaCl_2 、1.75 mM の MgCl_2 、10 mM の HEPES、10 mM の EGTA、120 mM の KCl、および 4 mM の ATP、pH を K

50

OHで7.2に調節した。

【0288】

hERG選択性

[0187] hERG阻害と比較したBACE1阻害の選択性を、hERGのIC₅₀をBACE1のK_iで割ることにより計算した。代表的な化合物の結果を下記の[表1]において示す。上記で言及したように、hERGアッセイからの一部の結果はやむを得ず>10μMとして報告されている。選択性の計算においてこれらの値を用いることは、必然的に選択性の値が「>」計算された比率、または計算された比率「より大きい」と特性付けられることをもたらすであろう。

【0289】

[0188] 国際公開第2011/123674号のパンフレットにおいて記載されている実施例89および実施例98の化合物のhERGのIC₅₀値を決定した。その結果、実施例89の化合物のIC₅₀値は0.44μMであり、実施例98の化合物のIC₅₀値は9.46μMであった。さらに、これらの化合物のhERG阻害と比較したBACE1阻害の選択性の値を計算した。その結果、実施例89の化合物の選択性の値は1.8であり、実施例98の化合物の選択性の値は2.3であった。

【0290】

[0189] 化合物がそれらの主な薬理作用をhERG阻害を超える選択性により示すことが望ましいと考えられている(Jamieson et al. J. Med. Chem. 2006, 49, 5029)。より低いhERG選択性を有する化合物はQTc延長を引き起こすより高い危険性を有すると考えられ、それは最終的に薬物に誘発される不整脈および突然死につながる。例えば、hERG阻害と比較して約10倍またはより小さいhERG選択性はQTc延長の高い危険性に関する懸念を有することが認識されており(Kongsamut et al. Eur. J. Pharmacol. 2002, 450, 37. およびMinotti, Cardiotoxicity of Non-Cardiovascular Drugs, Wiley, 2010. p. 65)、一方で約100倍またはより大きい選択性を有する化合物はより好都合であることが認識されている(Pajouhesh et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22, 4153. ; Micheli et al. J. Med. Chem. 2010, 53, 374.)。

【0291】

[0190] 代表的な化合物の結果を下記の[表1]において示す。

[0191] [表1]において、Exは実施例番号を意味し、「試験例X」はデータを得るために用いられた上記で記載されたプロトコルを指す。さらに、数字の前に付いているRPは参照例の化合物を示す。

【0292】

10

20

30

【表 1 - 1】

[表 1]

Ex.	試験例 1 IC ₅₀ (μ M)	試験例 1 BACE1 MCAKi(μ M)	試験例 2 IC ₅₀ (μ M)	試験例 3 IC ₅₀ (μ M)	試験例 4 A β 42 低減(%)	試験例 5 hERG IC ₅₀ (μ M)	試験例 5 hERG 選択性
RP 1a	73.3						
RP 1b	138						
RP 2	59.6						
RP 3	33.8						
RP 4	12.6			7.2		>10	
RP 5	1.56			0.59		>10	
RP 6	11.7			3.9		>10	
RP 7a	39.0						
RP 7b	39.7						
RP 9a	17.3					>10	
RP 9b	24.4					>10	
RP 8	61.3						
RP 10	7.21					>10	
RP 11a	15.6						
RP 11b	17.4						
RP 12a	38.7						
RP 12b	81.3						
RP 13a	11.1						
RP 13b	19.3						
RP 14a	19.0						
RP 14b	44.2						
RP 15a	1.72			1.1		>10	

【 0 2 9 3 】

【表 1 - 2】

Ex.	試験例 1 IC ₅₀ (μM)	試験例 1 BACE1 MCAKi(μM)	試験例 2 IC ₅₀ (μM)	試験例 3 IC ₅₀ (μM)	試験例 4 Aβ42 低減(%)	試験例 5 hERG IC ₅₀ (μM)	試験例 5 hERG 選択性
RP 15b	1.01			0.44		793	
RP 16a	9.54					>10	
RP 16b	4.57			4.8		>10	
RP 17	30.2					>10	
RP 18	41.3						
RP 19	2.31			0.43			
RP 20			2.71	0.58			
RP 21			1.35	0.41			
RP 22			2.60	2.9			
RP 23	0.519			0.90			
RP 24	37.9		32.9				
RP 25	36.9						
RP 26	3.75			0.069			
27	0.0822	0.0382		0.0094		>10	>262
28	0.154	0.117		0.019		>10	>86
RP 29	0.276	0.240		0.022		>10	>42
30	0.0975	0.0515		0.0023		>10	>194
RP 31	1.06	1.03		0.061		>10	>10
RP 32	0.418	0.378		0.022		2.17	6
RP 33	1.52			0.95			
RP 34	1.24			0.26		>10	
RP 35	26.0						
RP 36	2.90			0.81			
RP 37			55.4				
RP 38	17.3						
RP 40	46.9						
RP 41	24.8			>30			

【表 1 - 3】

Ex.	試験例 1 IC ₅₀ (μ M)	試験例 1 BACE1 MCAKi(μ M)	試験例 2 IC ₅₀ (μ M)	試験例 3 IC ₅₀ (μ M)	試験例 4 A β 42 低減(%)	試験例 5 hERG IC ₅₀ (μ M)	試験例 5 hERG 選択性
RP 42	16.1			5.9		>10	
RP 43	1.96			1.4		>10	
RP 44	0.602			0.098			
RP 45	1.04			0.057		>10	
RP 46	8.94			1.4		>10	
RP 47	2.33			1.4			
RP 48	1.13			0.69			
RP 51a	48.6					>10	
RP 51b	0.172	0.137		0.072		>10	
RP 52a	0.161			0.075		4.83	
RP 53b	0.157	0.123		0.099		>10	
RP 54	0.406			0.079		>10	
RP 56				0.74		>10	
RP 57	3.69			0.61		3.48	
RP 58	1.48			0.18		5.81	
RP 59	1.11			0.076		69	
RP 60	1.48			0.16		2.78	
RP 61				0.35		922	
RP 62			1.33	1.0		4.43	
RP 63	7.90			3.3		4.48	
RP 64	6.12			2.3		1.67	
RP 65			0.388	0.049		9.77	
RP 66			135			>10	
RP 67			96.5			>10	
RP 68	0.345			0.50		6.05	
RP 69	0.397			0.040		>10	

【表 1 - 4】

Ex.	試験例 1 IC ₅₀ (μ M)	試験例 1 BACE1 MCAKi(μ M)	試験例 2 IC ₅₀ (μ M)	試験例 3 IC ₅₀ (μ M)	試験例 4 A β 42 低減(%)	試験例 5 hERG IC ₅₀ (μ M)	試験例 5 hERG 選択性
RP 70	1.75			0.96		>10	
RP 71	1.08			0.11		>10	
RP 72	0.817			0.068		822	
RP 73	0.827			0.070			
RP 74	35.4						
RP 75	3.67			1.1		>10	
RP 76	13.4					>10	
RP 77	1.43			0.92		>10	
RP 78	2.05			1.3		>10	
RP 79	1.69			0.45		>10	
RP 80	1.91			0.71		>10	
RP 81	1.89			0.51		>10	
RP 82	0.348			0.036		>10	
RP 83	0.285	0.255		0.047		>10	
RP 84	0.735			0.41		>10	
RP 85	0.319			0.077		>10	
RP 86	0.143	0.107		0.058		794	
RP 87	1.55			0.43			
RP 88	2.51			1.4		>10	
RP 89	4.67					>10	
RP 90	0.901			0.50		>10	
RP 91	0.656			0.34		>10	
RP 92	0.124	0.0879		0.037		534	
RP 93	0.629			0.37		>10	
RP 94	0.862			0.38		>10	
RP 95	0.740			0.41		>10	

【表 1 - 5】

Ex.	試験例 1 IC ₅₀ (μM)	試験例 1 BACE1 MCAKi(μM)	試験例 2 IC ₅₀ (μM)	試験例 3 IC ₅₀ (μM)	試験例 4 Aβ42 低減(%)	試験例 5 hERG IC ₅₀ (μM)	試験例 5 hERG 選択性
RP 96	0.126	0.868		0.022		>1	
RP 97	20.2			2.6		>10	
RP 98	64.1					>10	
RP 99	2.97			1.9		>10	
RP 100	2.62			0.25		>10	
RP 101	7.65					528	
RP 102	1.61			0.24		>10	
RP 103	2.19			0.45		>10	
RP 104			1.13	0.30		325	
RP 105	2.94			0.34		79	
RP 106	1.83			0.16		5.75	
RP 107	1.06			0.46		291	
RP 108	0.383	0.354	0.316	0.096		94	
RP 109	0.152	0.120		0.048		>1	
RP 110	0.137	0.0904		0.0092		>1	
RP 111	0.287	0.252		0.14		198	
RP 112	0.400			0.66		432	
RP 113	1.11			0.47			
RP 114	68.3						
RP 115	3.31			1.1		>10	
RP 116	1.27			0.70		>10	
RP 117	4.40			3.0		>10	
RP 118	1.81			0.99		>10	
RP 119	3.56						
RP 120	1.89			2.3			
RP 121	3.37						

【 0 2 9 7 】

【表 1 - 6】

Ex.	試験例 1 IC ₅₀ (μ M)	試験例 1 BACE1 MCAKi(μ M)	試験例 2 IC ₅₀ (μ M)	試験例 3 IC ₅₀ (μ M)	試験例 4 A β 42 低減(%)	試験例 5 hERG IC ₅₀ (μ M)	試験例 5 hERG 選択性
RP 122	2.74			1.1			
RP 123	3.39						
RP 124	3.59						
RP 125	2.31			0.58			
RP 126	0.696			1.2			
RP 127	2.27			1.8			
RP 128	1.68			1.5			
RP 129	2.21			7.3			
RP 130	1.87			1.7			
RP 131	2.02			3.2			
RP 132	2.45			1.2			
RP 133	1.67			2.8			
RP 134	3.63						
RP 135	3.27			1.8			
RP 136	0.635			0.66			
RP 137	0.773			0.83			
RP 138	1.67			1.5			
RP 139	0.252	0.215		0.14			
RP 140	0.389			0.41			
RP 141	0.903			1.30			
RP 142	0.401			0.15		>1	
RP 143	1.26						
RP 144	0.879			0.46			
RP 145	0.933						
RP 146	0.226	0.188		0.21			
RP 147	0.621			0.17			

【表 1 - 7】

Ex.	試験例 1 IC ₅₀ (μM)	試験例 1 BACE1 MCAKi(μM)	試験例 2 IC ₅₀ (μM)	試験例 3 IC ₅₀ (μM)	試験例 4 Aβ42 低減(%)	試験例 5 hERG IC ₅₀ (μM)	試験例 5 hERG 選択性
RP 148	0.614			0.48			
RP 149			1.593	1.1			
RP 150			0.759	0.45			
RP 151	1.36			0.28			
RP 152	0.688			0.11			
RP 153	1.13			0.13			
RP 154			0.313	0.032		>1	
RP 155			0.786	0.63			
RP 156	2.61			0.18			
RP 157	2.80			0.66			
RP 158	0.930			0.37			
RP 159	2.12						
RP 160	0.981						
RP 161	1.41						
RP 162	1.04						
RP 163			1.064				
RP 164			2.314				
RP 165	0.760						
RP 166	3.63						
RP 167	0.869						
RP 168			0.760	0.31			
RP 169	1.41		0.859	0.90			
RP 170	1.00		0.588	0.40			
RP 171	2.24		3.04	3.1			
RP 172	2.24		2.16				
RP 173	0.401		0.239	0.073			

【表 1 - 8】

Ex.	試験例 1 IC ₅₀ (μM)	試験例 1 BACE1 MCAKi(μM)	試験例 2 IC ₅₀ (μM)	試験例 3 IC ₅₀ (μM)	試験例 4 Aβ42 低減(%)	試験例 5 hERG IC ₅₀ (μM)	試験例 5 hERG 選択性
RP 174	3.35		2.18	3.4			
RP 175	3.23		1.55				
RP 176			0.994	0.85			
RP 177			2.12	1.5			
RP 178	1.15		0.747	0.81			
RP 179	3.24		2.06	1.4			
RP 180	2.03		1.77	0.49			
RP 181	2.59		2.13	0.82			
RP 182			1.45	2.5			
RP 183	1.08		0.880				
RP 184	2.82		2.72				
RP 185	2.05		1.27	0.76			
RP 186			2.42				
RP 187	3.16		1.92				
RP 188	50.6					>10	
RP 189	0.661	0.623		0.043		>10	>16
190	0.125	0.0835		0.0041		>10	>120
RP 191	0.248	0.215		0.027		>10	>47
RP 192	0.318	0.280		0.030		>10	>36
RP 193	1.04			0.081		>10	>120
RP 194	0.349	0.313		0.028		491	16
195	0.109	0.0645		0.0032		>10	>155
RP 196	0.380	0.342		0.053		3.65	11
197	0.118	0.0720		0.0057		>10	>139
RP 198	14.9					>1	
RP 199	0.736			0.24		425	
RP 200	0.128	0.0921		0.026		>10	

【 0 3 0 0 】

【表 1 - 9】

Ex.	試験例 1 IC ₅₀ (μM)	試験例 1 BACE1 MCAKi(μM)	試験例 2 IC ₅₀ (μM)	試験例 3 IC ₅₀ (μM)	試験例 4 Aβ42 低減(%)	試験例 5 hERG IC ₅₀ (μM)	試験例 5 hERG 選択性
RP 201	0.113	0.0711		0.0087			
RP 202	0.145	0.113		0.026		7.73	
RP 203	0.109	0.0676		0.0049			
RP 204	0.388			0.24		>10	
RP 205	0.126	0.0825		0.022		5.22	
RP 206	4.91			>30		>10	
RP 207	0.460			0.16		>10	
RP 208	7.76			6.1		>10	
RP 209	2.00			0.83		>10	
RP 210			4.95			3.7	
RP 211			19.4				
RP 212	17.6					>10	
RP 213			39.6	6.3		>10	
RP 214	40.3						
RP 215	1.21			0.24		>10	
RP 216	55.8						
218	0.0447	0.0103		0.00078	24% (3mg/kg 2.5 時間) 31% (10mg/kg 2.5 時間)	20.67	2007
219	0.0444	0.0102	0.0418	0.0022		>10	>980
220	0.0765	0.0429		0.0031	21% (3mg/kg 1.5 時間) 27% (10mg/kg 1.5 時間)	>10	>233
221	0.0818	0.0378		0.00016	24% (1mg/kg 3 時間) 42% (3mg/kg 3 時間)	3.25	86
222	0.138	0.0915		0.00062		>10	>109

【 0 3 0 1 】

【表 1 - 1 0】

Ex.	試験例 1 IC ₅₀ (μM)	試験例 1 BACE1 MCAKi(μM)	試験例 2 IC ₅₀ (μM)	試験例 3 IC ₅₀ (μM)	試験例 4 Aβ42 低減(%)	試験例 5 hERG IC ₅₀ (μM)	試験例 5 hERG 選択性
223	0.0991	0.0612		0.0031	19% (1mg/kg 3 時間) 34% (3mg/kg 3 時間)	20.77	339
224	0.0914	0.0527		0.00063	21% (1mg/kg 3 時間) 35% (3mg/kg 3 時間)	15.1	287
227	0.107	0.0792		0.0080		>10	>126
228a	30.3	302				>10	>03
229a	30 マイクロ Mにおいて 47.6%阻害						

10

【 0 3 0 2】

20

【0192】 上記で記載したように、式 (I) の代表的な化合物は - セクレターゼ阻害活性、A 生成阻害活性、および A 低減活性を有し、従って - セクレターゼ活性、アミロイド前駆体タンパク質の - セクレターゼ切断部位の加水分解、および / または - アミロイドタンパク質の蓄積と関係する、および / またはそれにより媒介される疾患または病気、例えば緑内障、MCI (軽度認知障害) またはアルツハイマー病、特にアルツハイマー病等に関して用いることができることが確認された。

【 0 3 0 3】

振動円二色性 (VCD) 分光法による絶対立体化学の決定
測定

【0193】 赤外および VCD スペクトルを、Bio tools ChiralIR-2X (商標) 振動円二色性 (VCD) 分光計において記録した。

30

【 0 3 0 4】

【0194】 赤外および VCD スペクトルを、BaF₂ ウィンドウを有する 100 μm 経路長のセル中に置かれた CDCl₃ 溶液中で 4 cm⁻¹ の分解能で測定し、それらのデータ収集を 5 時間実施した。

【 0 3 0 5】

計算

【0195】 立体構造検索をCONFLEX (商標) パージョン 6 プログラムを用いることにより実行した。

【 0 3 0 6】

40

【0196】 幾何学の最適化および理論上の赤外および VCD スペクトルの計算を、Gaussian 09 上の B3LYP 関数および 6-31G(d) 基本セットを用いた密度関数理論を用いて実施した。

【0197】 測定および計算されたスペクトルの比較により、実施例 228a および 228b、実施例 229a および 229b、実施例 225a および 225b の化合物の絶対立体化学を割り当てた。実施例 228b および実施例 229b の化合物の絶対立体化学に基づいて、それらの前駆体である参照例 226 の化合物の絶対立体化学を決定した。

【 0 3 0 7】

粉末 X 線回折

【0198】 粉末 X 線回折を、RIGAKU RINT-TTRII 回折計を用いて、管 : Cu、管電流 : 300 mA、管電圧 : 50 kV、試料採取幅 : 0.02°、走査速度 : 4° / 分、波長 : 1

50

． 5 4 0 5 6 オングストローム、および測定回折角（ 2 ）： 2 ． 5 ～ 4 0 ° の条件下で測定した。

【 0 3 0 8 】

[0199] さらに、角度 2 において示した粉末 X 線回折の特徴的なピーク中の用語「約」は、 $\pm 0.2^\circ$ 、別の態様において $\pm 0.1^\circ$ を意味する。それぞれの結晶を粉末 X 線回折スペクトルにより特性付けることができるが、粉末 X 線回折では、結晶格子間隔および全体的なパターンがそのデータの特性の点からの結晶の同定に重要であり、相対強度は結晶成長の方向、粒径、および測定条件に依存してわずかに変動し得るため、それは厳密に解釈されるべきではない。

【 0 3 0 9 】

配合物

[0200] 1 種類または 2 種類以上の式（ I ）により表される化合物またはその塩類を有効成分として含有する医薬組成物は、当該技術において通常用いられる賦形剤、すなわち、医薬製剤のための賦形剤、医薬製剤のためのキャリアー等を用いて調製することができる。

【 0 3 1 0 】

[0201] 「医薬的に許容できるキャリアー」は医薬組成物中の有効成分以外の成分を指し、それは対象に対して非毒性である。医薬的に許容できるキャリアーには、緩衝剤、賦形剤、安定剤、または保存剤が含まれるが、それらに限定されない。

【 0 3 1 1 】

[0202] 投与は錠剤、丸剤、カプセル、顆粒、粉末、溶液等による経口投与、または非経口投与、例えば関節内、静脈内、もしくは筋内注射等、坐剤、点眼液、眼軟膏、経皮液体製剤、軟膏、経皮パッチ、経粘膜液体製剤、経粘膜パッチ、吸入器等のどちらかにより成し遂げることができる。

【 0 3 1 2 】

[0203] 本発明に従う経口投与における使用のための固形組成物は、錠剤、粉末、顆粒等の形態で用いられる。そのような固形組成物では、1 種類以上の有効成分（単数または複数）が少なくとも 1 種類の不活性な賦形剤と混合されている。従来法に従って、その組成物は不活性な添加剤、例えば潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、崩壊剤、例えばカルボキシメチルデンプンナトリウム等、安定剤、または可溶化補助剤を含有してよい。必要であれば、錠剤または丸剤は糖または胃もしくは腸溶コーティング物質の薄膜でコートされていてよい。

【 0 3 1 3 】

[0204] 経口投与のための液体組成物は、医薬的に許容できるエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、エリキシル等を含有し、一般に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水またはエタノールも含有する。不活性な希釈剤に加えて、その液体組成物は補助剤、例えば可溶化補助剤、湿潤剤、および懸濁化剤、甘味料、香味、芳香剤、および防腐剤も含有してよい。

【 0 3 1 4 】

[0205] 非経口投与のための注射剤には、無菌の水溶液または非水溶液製剤、懸濁液およびエマルジョンが含まれる。水性溶媒には、例えば注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水性溶媒の例には、アルコール類、例えばエタノールが含まれる。そのような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定剤、または可溶化補助剤を含有してよい。これらは例えば細菌を留めるフィルターを通す濾過、殺菌剤のブレンド、または照射により滅菌される。加えて、これらは無菌の固形組成物を調製し、それをその使用の前に注射用の滅菌水または無菌の溶媒中で溶解または懸濁させることにより用いることもできる。

【 0 3 1 5 】

[0206] 外用のための薬剤には、軟膏、硬膏、クリーム、ゼリー、湿布、スプレー、ローション、点眼剤、眼軟膏等が含まれる。その薬剤は、一般に用いられる軟膏基剤、ロー

10

20

30

40

50

ション基剤、水性または非水性液体製剤、懸濁液、エマルジョン等を含む。

【0316】

[0207] 経粘膜性の薬剤、例えば吸入器、経鼻剤等として、固体、液体、または半固体状態の形態のそれらが用いられ、従来法で既知の方法に従って調製することができる。例えば、既知の賦形剤を、そしてpH調節剤、防腐剤、界面活性剤、潤滑剤、安定剤、増粘剤等も適切にそれに添加することができる。それらの投与に関して、吸入または吹き付け (blowing) のための適切な装置を用いることができる。例えば、化合物を単独で、または配合された混合物の粉末として、または医薬的に許容できるキャリアーとの組み合わせでの溶液もしくは懸濁液として、従来法で既知の装置または噴霧器、例えば計量投与吸入装置等を用いて投与することができる。乾燥粉末吸入器等を単回または多回投与使用のために用いることができ、乾燥粉末または粉末含有カプセルを用いることができる。あるいは、これは適切な噴出剤、例えば適切なガス、例えばクロロフルオロアルカン、ヒドロフルオロアルカン、二酸化炭素等、または他の形態を用いる加圧されたエアロゾルスプレーのような形態であってよい。

10

【0317】

[0208] 経口投与において、1日量は一般に体重あたり約0.001から100mg/kgまで、好ましくは0.1から30mg/kgまで、より好ましくは0.1から10mg/kgまでであり、一度に、または2~4回に分けて投与される。静脈内投与の場合、1日量は体重あたり約0.0001から10mg/kgまでを1日1回または1日2回以上適切に投与される。加えて、経粘膜性の薬剤は体重あたり約0.001から100mg/kgまでの用量で1日1回または1日2回以上投与される。その用量は、個々の症例に応じて、症状、年齢、および性別等を考慮することにより適切に決定される。

20

【0318】

[0209] 式(I)の化合物はその疾患に関する様々な療法または予防剤との組み合わせで用いることができ、ここで式(I)の化合物は上記で記載したように有効であると考えられる。組み合わせられた製剤は同時に、または別々に、かつ連続して、もしくは所望の時間間隔で投与することができる。同時投与されるべき製剤はブレンドであってよく、または個々に調製されてよい。

【実施例】

【0319】

[0210] 以下、式(I)の化合物に関する調製法が実施例に関連してより詳細に記載されるであろう。さらに、本発明は下記に記載されるような特定の実施例、参照例および調製例において記載される調製法に限定されず、式(I)の化合物は、特に本明細書で提供される詳細な教示を考慮して、その調製法または当業者に明らかである方法のあらゆる組み合わせにより調製することができる。

30

【0320】

[0211] さらに、以下の記号を下記に記載する実施例、参照例、調製例、および表において用いる。

Rf : 調製例番号、

RP : 参照例番号、

Ex : 実施例番号、

No. : 化合物番号、

Data : 物理化学的データ、

ESI⁺ : ESI-MS (陽イオン) における m/z 値を表し、別途明記しない限り [M+H]⁺ のピークを表す、

APCI/ESI⁺ : APCI/ESI-MS (陽イオン) における m/z 値、別途明記しない限り [M+H]⁺ のピークを表す、

EI : EI-MS (陽イオン) における m/z 値を表し、別途明記しない限り [M]⁺ のピークを表す、

CI⁺ : CI-MS (陽イオン) における m/z 値を表し、別途明記しない限り [M+

40

50

H] ⁺ のピークを表す、

NMR - DMSO - d₆ : DMSO - d₆ 中での ¹H - NMR における (ppm)、

NMR - CDCl₃ : CDCl₃ 中での ¹H - NMR における (ppm)、

構造 : 構造式 (HCl が構造式中に記載されている場合、構造式により表される化合物は HCl との塩を形成する。十字線により記載される二重結合を有する化合物は、シス化合物およびトランス化合物の混合物を表す)、

rel - : 相対的立体配置を表す、

Syn : 調製法 (ここで、数の前に付いた E はその化合物がその実施例番号を有する化合物と類似の調製法により調製されることを示し、数の前に付いた R はその化合物がその調製例番号を有する化合物と類似の調製法により調製されることを示し、数の前に付いた RP はその化合物がその参照例番号を有する化合物と類似の調製法により調製されることを示す)、

10

Boc / BOC : tert - ブトキシカルボニル、

CHCl₃ : クロロホルム、

CH₂Cl₂ : ジクロロメタン、

CO₂ : 二酸化炭素、

CS₂CO₃ : 炭酸セシウム、

CuBr : 臭化銅 (I)、

CuI : ヨウ化銅 (I)、

DAST : 三フッ化 N, N - ジエチルアミノ硫黄、

20

DBU : 1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ - 7 - エン、

DIBAL - H : 水素化ジイソブチルアルミニウム、

DMAP : N, N - ジメチル - 4 - アミノピリジン、

DMF : N, N - ジメチルホルムアミド、

DMSO : ジメチルスルホキシド、

Et₃N : トリエチルアミン、

AcOEt / EtOAc : 酢酸エチル、

EtOH : エタノール、

Et₂O : ジエチルエーテル、

HCOOH : ギ酸、

30

HCl : 塩化水素、

H₂O : 酸化水素、

HPLC : 高速液体クロマトグラフィー、

IPE、iPr₂O : ジイソプロピルエーテル、

K₂CO₃ : 炭酸カリウム、

K₃PO₄ : リン酸カリウム、

LiBH₄ : 水素化ホウ素リチウム、

MeCN : アセトニトリル、

MsCl : メタンスルホニルクロリド、

MeMgBr : 臭化メチルマグネシウム、

40

MeOH : メタノール、

MgSO₄ : 無水硫酸ナトリウム、

n - BuLi : n - ブチルリチウム、

NMP : 1 - メチル - 2 - ピロリドン、

NaOH : 水酸化ナトリウム、

NaHCO₃ : 炭酸水素ナトリウム、

Na₂CO₃ : 炭酸ナトリウム、

Na₂S₂O₃ : チオ硫酸ナトリウム、

Na₂SO₄ : 無水硫酸ナトリウム、

Na₂SO₄ · 10H₂O : 硫酸ナトリウム 10 水和物、

50

NH_4Cl : 塩化アンモニウム、
 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$: [1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィン) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド、
 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$: 酢酸パラジウム (II)、
 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$: テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、
 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$: ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド、
 PPh_3 : トリフェニルホスフィン、
 PtO_2 : 酸化白金 (IV)、
 SiO_2 : 二酸化ケイ素、
 THF : テトラヒドロフラン、
 $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$: p - トルエンスルホン酸 1 水和物、
 TMSOTf : トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート。

10

【 0 3 2 1 】

調製例 1

[0212] 6 - ブロモ - 4 - メチレン - 4 H - スピロ [クロメン - 3 , 3' - オキセタン] (351 mg、1.31 mmol)、シアン酸銀 (295 mg、1.97 mmol)、 EtOAc (1.7 mL)、および MeCN (3.5 mL) の混合物に、ヨウ素 (500 mg、1.97 mmol) および EtOAc (5.3 mL) の混合物を氷水浴中で添加した。1.5 時間同じ温度で攪拌した後、その混合物を周囲温度で 30 分間攪拌した。その混合物をセライトのパッドを通して濾過し (EtOAc で洗浄した)、その濾液を飽和水性 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ およびブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過した。その濾液を減圧において濃縮した後、tert - ブチルアルコール (4.4 mL) およびトリエチルアミン (0.183 mL、1.31 mmol) をその残留物に添加し、その混合物を還流下で一夜攪拌した。その反応混合物を周囲温度まで冷却し、減圧において濃縮すると、粗製の 6' - ブロモ - 2 H - ジスピロ [1 , 3 - オキサゾリジン - 4 , 4' - クロメン - 3' , 3'' - オキセタン] - 2 - オンが得られた。

20

【 0 3 2 2 】

調製例 2

[0213] ジ - tert - ブチル [6' - (3 - メトキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) ジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4' - クロメン - 3' , 3'' - オキセタン] - 2 - イル] イミドジカーボネート (34.7 mg、0.067 mmol) および炭素上 10 % パラジウム (7 mg) の EtOH (1.4 mL) 中における混合物を水素雰囲気 (4.5 kgf / cm^2) 下で 13 時間攪拌した。その混合物を濾別し、その濾液を蒸発させると、粗製のジ - tert - ブチル [6' - (3 - メトキシプロピル) ジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4' - クロメン - 3' , 3'' - オキセタン] - 2 - イル] イミドジカーボネート (34.7 mg) が得られた。

30

【 0 3 2 3 】

調製例 8

[0214] 6' - ブロモ - 2' , 2' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4' - クロメン - 3' , 3'' - オキセタン] - 2 - アミン (643 mg、1.82 mmol) の THF (12.9 mL) 中における溶液に 4 - ジメチルアミノピリジン (11 mg、0.091 mmol) および二炭酸ジ - tert - ブチル (1.19 g、5.46 mmol) を添加した。その混合物を周囲温度で一夜攪拌した。その反応混合物を減圧において蒸発させた。その残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - EtOAc 、 EtOAc の 0 から 20 % までの線形勾配) により精製すると、ジ - tert - ブチル (6' - ブロモ - 2' , 2' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4' - クロメン - 3' , 3'' - オキセタン] - 2 - イル) イミドジカーボネート (890 mg) が得られた。

40

【 0 3 2 4 】

50

調製例 2 2

[0215] 6'-プロモジスピロ[シクロプロパン-1, 3'-クロメン-4', 4''-[1, 3]オキサゾール]-2''-アミン(1.1g、3.4mmol)、二炭酸ジ-tert-ブチル(2.2g、10mmol)、およびN,N-ジメチルピリジン-4-アミン(21mg、0.17mmol)のTHF(21mL)中における混合物を周囲温度で3時間および50℃で5時間攪拌した。その混合物を真空中で濃縮した。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc=100:0~80:20)により精製すると、ジ-tert-ブチル(6'-プロモジスピロ[シクロプロパン-1, 3'-クロメン-4', 4''-[1, 3]オキサゾール]-2''-イル)イミドジカーボネート(1.5g)が得られた。

10

【0325】

調製例 2 3

[0216] 6'-プロモジスピロ[シクロブタン-1, 3'-クロメン-4', 4''-[1, 3]オキサゾール]-2''-アミン(185mg、0.57mmol)、二炭酸ジ-tert-ブチル(374mg、1.7mmol)、N,N-ジメチルピリジン-4-アミン(3.4mg、0.029mmol)、およびN,N-ジエチルエタンアミン(173mg、1.7mmol)のTHF(20mL)中における混合物を周囲温度で一夜攪拌した。その混合物を真空中で濃縮し、その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc=100:0~80:20)により精製すると、tert-ブチル(6'-プロモジスピロ[シクロブタン-1, 3'-クロメン-4', 4''-[1, 3]オキサゾール]-2''-イル)カルバメート(223mg)が得られた。

20

【0326】

調製例 2 4

[0217] 6'-プロモジスピロ[オキセタン-3, 3'-クロメン-4', 4''-[1, 3]チアゾール]-2''-アミン(214mg、0.627mmol)のTHF(2.1mL)中における溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル(411mg、1.88mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(3.8mg、0.031mmol)を添加した。その混合物を周囲温度で一夜攪拌し、二炭酸ジ-tert-ブチル(68.4mg、0.314mmol)をその反応混合物に添加した。周囲温度で2時間攪拌した後、その混合物をEtOAcおよび10重量%水性クエン酸の間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄およびシリカゲルで乾燥させ、濾過した。その濾液を蒸発させ、その残留物のシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-EtOAc、EtOAcの0から50%までの線形勾配)による精製により、ジ-tert-ブチル(6'-プロモジスピロ[オキセタン-3, 3'-クロメン-4', 4''-[1, 3]チアゾール]-2''-イル)イミドジカーボネート(279mg)が得られた。

30

【0327】

調製例 2 6

[0218] 4-プロモ-2-ヨードフェノール(3.30g、11.04mmol)、1-プロモ-5-クロロペンタン-2-オン(純度75%、3.9g、14.66mmol)、およびK₂CO₃(2.3g、16.64mmol)のアセトン(66mL)中における混合物を、周囲温度で48時間攪拌した。その不溶性の物質を濾過により除去し、EtOAcで洗浄した。その濾液を真空中で蒸発させた。その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc-ヘキサン、EtOAcの0から25%までの線形勾配)により精製すると、1-(4-プロモ-2-ヨードフェノキシ)-5-クロロペンタン-2-オン(2.12g)が得られた。

40

【0328】

調製例 2 7

[0219] カリウムtert-ブトキシド(441mg、3.93mmol)のTHF(5mL)中における溶液を、6-プロモスピロ[クロメン-2, 1'-シクロブタン]-4(3H)-オン(500mg、1.87mmol)および1H-ベンゾトリアゾール-

50

1 - メタノール (5 8 6 m g 、 3 . 9 3 m m o l) の T H F (5 m L) 中における懸濁液に、ドライアイス - アセトン浴中でアルゴン雰囲気下で 1 0 分間かけて添加した。その混合物を氷浴中で 0 . 5 時間攪拌し、次いで E t O A c (1 0 m L) で希釈した。0 . 5 時間攪拌した後、その混合物を濾別した。その濾液を 0 . 2 M 水性 N a O H (2 回) 、水およびブラインで洗浄し、M g S O ₄ およびシリカゲルで乾燥させ、濾別した。その濾液を蒸発させると、粗製の 6 - プロモ - 3 , 3 - ビス (ヒドロキシメチル) スピロ [クロメン - 2 , 1 ' - シクロブタン] - 4 (3 H) - オン (6 4 1 m g) が得られた。

【 0 3 2 9 】

調製例 2 9

[0220] ジ - t e r t - ブチル (6 ' - プロモジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4 ' - クロメン - 3 ' , 3 " - オキセタン] - 2 - イル) イミドジカーボネート (3 0 0 m g 、 0 . 5 7 1 m m o l) 、 3 - メトキシピリジン - 2 - アミン (3 5 4 m g 、 2 . 8 6 m m o l) 、 トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (1 0 5 m g 、 0 . 1 1 4 m m o l) 、 (9 , 9 - ジメチル - 9 H - キサンテン - 4 , 5 - ジイル) ビス (ジフェニルホスフィン) (1 9 8 m g 、 0 . 3 4 3 m m o l) 、 C s ₂ C O ₃ (5 5 8 m g 、 1 . 7 1 m m o l) およびジオキサン (1 5 m L) の混合物を 1 0 0 で 4 8 時間攪拌した。その反応混合物を周囲温度まで冷却し、C H C l ₃ および水で分配した。有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過した。その濾液を減圧において濃縮すると、粗製のジ - t e r t - ブチル { 6 ' - [(3 - メトキシピリジン - 2 - イル) アミノ] ジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4 ' - クロメン - 3 ' , 3 " - オキセタン] - 2 - イル } イミドジカーボネートが得られ、それをそれ以上精製せずに次の反応のために用いた。

10

20

【 0 3 3 0 】

調製例 3 0

[0221] (4 - アミノ - 6 - プロモ - 4 H - スピロ [クロメン - 3 , 3 ' - オキセタン] - 4 - イル) メタノール (2 8 0 m g 、 0 . 9 3 3 m m o l) 、 C H ₂ C l ₂ (1 0 m L) および飽和水性 N a H C O ₃ (1 0 m L) の混合物に、クロロアセチルクロリド (0 . 0 8 3 m L 、 1 . 0 2 m m o l) および C H ₂ C l ₂ (1 m L) の混合物を周囲温度で添加した。周囲温度で 3 0 分間攪拌した後、クロロアセチルクロリド (0 . 0 1 6 m L 、 0 . 1 9 7 m m o l) をその反応混合物に添加した。その混合物を周囲温度で 1 0 分間攪拌し、C H ₂ C l ₂ で希釈し、分離した。有機層を水で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧において濃縮すると、粗製の N - [6 - プロモ - 4 - (ヒドロキシメチル) - 4 H - スピロ [クロメン - 3 , 3 ' - オキセタン] - 4 - イル] - 2 - クロロアセトアミドが得られ、それをそれ以上精製せずに次の反応のために用いた。

30

【 0 3 3 1 】

調製例 3 1

[0222] 粗製の N - [6 - プロモ - 4 - (ヒドロキシメチル) - 4 H - スピロ [クロメン - 3 , 3 ' - オキセタン] - 4 - イル] - 2 - クロロアセトアミド (3 5 1 m g 、 0 . 9 3 3 m m o l) および 2 - メチルブタン - 2 - オール (6 . 3 m L) の混合物にカリウム t e r t - ブトキシド (3 5 6 m g 、 3 . 1 7 m m o l) を周囲温度で添加し、その混合物を同じ温度で 1 時間攪拌した。その反応混合物に M e O H (3 . 2 m L) を添加し、その混合物を減圧において濃縮した。残留物のシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - E t O A c 、 E t O A c の 5 0 から 1 0 0 % までの線形勾配) による精製により、6 ' - プロモ - 5 H - ジスピロ [1 , 4 - オキサジナン - 3 , 4 ' - クロメン - 3 ' , 3 " - オキセタン] - 5 - オン (2 7 7 m g) が得られた。

40

【 0 3 3 2 】

調製例 3 6

[0223] メチル (トリフェニル) ホスホニウムブロミド (8 . 1 3 g 、 2 2 . 3 m m o l) の T H F (4 4 m L) 中における懸濁液に、n - ブチルリチウム (n - ヘキサン中 1 . 6 5 M 、 1 3 . 5 m L 、 2 2 . 3 m m o l) をドライアイス - アセトン浴中でアルゴン雰囲気下で添加した。その混合物を氷浴中で 6 0 分間攪拌した。その混合物に 6 - プロモ

50

- 2, 2 - ジメチル - 4 H - スピロ [クロメン - 3, 3' - オキセタン] - 4 - オン (2.21 g、7.44 mmol) および THF (11 mL) の混合物を氷浴中で添加した。その混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。その反応を、氷水浴中で水を添加することにより停止させた。その混合物を EtOAc - ヘキサン (1:2) および水の間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、その濾液を蒸発させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc - ヘキサン、EtOAc の 0 から 20 % までの線形勾配) を用いた精製により、6 - ブロモ - 2, 2 - ジメチル - 4 - メチレン - 4 H - スピロ [クロメン - 3, 3' - オキセタン] (2.02 g) が得られた。

【0333】

調製例 48

[0224] 6 - ブロモ - 2, 2 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 4 H - クロメン - 4 - オン (1.00 g、3.92 mmol) およびジオキサン (10 mL) の混合物にホルムアルデヒド (水中 37 重量%、2.95 mL、39.2 mmol) および Na₂CO₃ (831 mg、7.84 mmol) を室温で添加した。同じ温度で一晩攪拌した後、その反応混合物を濾過した。その濾液を CHCl₃ で希釈し、1 M 水性 HCl および水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過した。その濾液を減圧において濃縮し、その残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - EtOAc、EtOAc の 0 から 50 % までの線形勾配) により精製すると、6 - ブロモ - 3, 3 - ビス (ヒドロキシメチル) - 2, 2 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 4 H - クロメン - 4 - オン (1.07 g) が得られた。

【0334】

調製例 58

[0225] 1 - (4 - ブロモ - 2 - ヨードフェノキシ) - 5 - クロロペンタン - 2 - オン (1.61 g、3.86 mmol) の THF (35 mL) 中における溶液に臭化ビニルマグネシウム (THF 中 1 M 溶液、4.3 mL) を -78 °C においてアルゴン雰囲気下で添加した。-78 °C で 1 時間攪拌した後、その混合物を 1 時間かけて -30 °C まで徐々に温めた。その反応を飽和水性 NH₄Cl 溶液を添加することにより停止し、EtOAc で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、その濾液を蒸発させた。その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc - ヘキサン、EtOAc の 0 から 20 % までの線形勾配) により精製すると、3 - [(4 - ブロモ - 2 - ヨードフェノキシ)メチル] - 6 - クロロヘキサ - 1 - エン - 3 - オール (1.35 g) が得られた。

【0335】

調製例 59

[0226] 3 - [(4 - ブロモ - 2 - ヨードフェノキシ)メチル] - 6 - クロロヘキサ - 1 - エン - 3 - オール (1.53 g、3.43 mmol)、Pd(OAc)₂ (77 mg、0.343 mmol)、PPh₃ (360 mg、1.37 mmol)、および K₂CO₃ (2.84 g、20.55 mmol) の MeCN (45 mL) 中における混合物を、アルゴン雰囲気下で 85 °C で 18 時間加熱した。Pd(OAc)₂ (23 mg、0.102 mmol) および PPh₃ (108 mg、0.412 mmol) の添加後、その混合物を 85 °C で 30 時間加熱した。その反応混合物を室温まで冷却し、不溶性物質を濾過により除去し、EtOAc で洗浄した。その濾液を真空中で蒸発させた。その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc - ヘキサン、EtOAc の 0 から 15 % までの線形勾配) により精製すると、6 - ブロモ - 4 - メチレン - 4', 5' - ジヒドロ - 3', 4 H - スピロ [クロメン - 3, 2' - フラン] および反応中間体の混合物 (598 mg) が得られた。MeCN (30 mL) 中で溶解させたその混合物に Pd(OAc)₂ (23 mg、0.102 mmol)、PPh₃ (108 mg、0.412 mmol)、および K₂CO₃ (947 mg、6.85 mmol) を添加し、その反応混合物をアルゴン雰囲気下で 85 °C で 2 時間加熱した。その反応混合物を室温まで冷却し、不溶性物質を濾過により除去し、AcOEt で洗浄した。その濾液を真空中で蒸発させた。その残留物をシ

10

20

30

40

50

リカゲルカラムクロマトグラフィー (E t O A c - ヘキサン、E t O A c の 0 から 15 % までの線形勾配) により精製すると、6 - ブロモ - 4 - メチレン - 4' , 5' - ジヒドロ - 3' H , 4 H - スピロ [クロメン - 3 , 2' - フラン] (460 mg) が得られた。

【 0336 】

調製例 60

[0227] 6' - ブロモ - 5 H - ジスピロ [1 , 4 - オキサジナン - 3 , 4' - クロメン - 3' , 3" - オキセタン] - 5 - オン (275 mg、0.808 mmol) およびジオキサン (11 mL) の混合物に 2 , 4 - ビス (4 - メトキシフェニル) - 1 , 3 , 2 , 4 - ジチアジホスフェタン 2 , 4 - ジスルフィド (236 mg、0.566 mmol) を周囲温度で添加した。80 で 2 時間攪拌した後、その反応混合物を周囲温度まで冷却し、減圧において濃縮した。その残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - E t O A c、E t O A c の 0 から 50 % までの線形勾配) により精製すると、6' - ブロモ - 5 H - ジスピロ [1 , 4 - オキサジナン - 3 , 4' - クロメン - 3' , 3" - オキセタン] - 5 - チオン (259 mg) が得られた。

10

【 0337 】

調製例 62

[0228] エチル 1 - (ヒドロキシメチル) シクロブタンカルボキシレート (1.0 g、6.3 mmol) および N , N - ジエチルエタンアミン (1.5 g、8.2 mmol) の C H ₂ C l ₂ (30 mL) 中における溶液にメタンスルホニルクロリド (869 mg、7.6 mmol) を添加した。その混合物を周囲温度で 6 時間攪拌した。C H C l ₃ および H ₂ O で希釈した後、有機層を H ₂ O で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、真空中で濃縮すると、エチル 1 - { [(メチルスルホニル) オキシ] メチル } シクロブタンカルボキシレート (1.2 g) が得られた。

20

【 0338 】

調製例 63

[0229] 6' - ブロモ - 2 H - ジスピロ [1 , 3 - オキサゾリジン - 4 , 4' - クロメン - 3' , 3" - オキセタン] - 2 - オン (1.98 g、6.07 mmol)、E t O H (9.9 mL) および水 (50 mL) の混合物に水酸化リチウム 1 水和物 (2.68 g、60.7 mmol) を添加し、その混合物を 100 で一夜攪拌した。その反応混合物を周囲温度まで冷却し、C H ₂ C l ₂ で抽出した。有機層を水で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過した。その濾液を減圧において濃縮した後、その残留物をヘキサンで摩砕処理し、濾過により集め、E t O A c - ヘキサン (1 : 3) で洗浄し、減圧において乾燥させると、(4 - アミノ - 6 - ブロモ - 4 H - スピロ [クロメン - 3 , 3' - オキセタン] - 4 - イル) メタノール (1.40 g) が得られた。

30

【 0339 】

調製例 64

[0230] ジ - t e r t - ブチル (6' - ブロモジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4' - クロメン - 3' , 3" - オキセタン] - 2 - イル) イミドジカーボネート (300 mg、0.571 mmol)、4 , 4 , 4' , 4' , 5 , 5 , 5' , 5' - オクタメチル - 2 , 2' - ビ - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (174 mg、0.685 mmol)、および P d C l ₂ (d p p f) (21 mg、0.029 mmol) のジオキサン (6 mL) 中における溶液に酢酸カリウム (112 mg、1.14 mmol) を添加した。その混合物を 110 で 3 時間攪拌した。得られた沈殿を濾過により除去し、濾液を蒸発させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (M e O H - C H C l ₃、M e O H が 3 から 10 % までの線形勾配) によりジ - t e r t - ブチル [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) ジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4' - クロメン - 3' , 3" - オキセタン] - 2 - イル] イミドジカーボネート (305 mg) が得られた。

40

【 0340 】

調製例 66

50

[0231] ジ - t e r t - ブチル (6 ' - ブロモジスピロ [シクロプロパン - 1 , 3 ' - クロメン - 4 ' , 4 " - [1 , 3] オキサゾール] - 2 " - イル) イミドジカーボネート (2 0 0 m g , 0 . 3 9 3 m m o l) 、 ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0) (2 2 . 6 m g , 0 . 0 3 9 m m o l) 、 およびトリ - t e r t - ブチルホスホニウム テトラフルオロボレート (1 1 . 6 m g , 0 . 0 3 9 m m o l) の混合物に、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (トルエン中 1 M 、 1 . 9 6 m L 、 1 . 9 6 m m o l) を周囲温度で添加した。1 0 0 で 1 時間攪拌した後、その混合物を周囲温度まで冷却した。その混合物に 1 M 水性 H C l (1 . 9 6 m L) および M e O H (1 . 9 6 m L) を周囲温度で添加し、その混合物を 3 0 分間同じ温度で攪拌した。その混合物を C H C l ₃ で抽出し、有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過した。その濾液を減圧において濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - E t O A c 、 E t O A c の 0 から 9 0 % までの線形勾配) により精製すると、t e r t - ブチル (6 ' - アミノジスピロ [シクロプロパン - 1 , 3 ' - クロメン - 4 ' , 4 " - [1 , 3] オキサゾール] - 2 " - イル) カルバメート (1 0 3 m g) が得られた。

10

【 0 3 4 1 】

調製例 6 7

[0232] アルゴン雰囲気下で、ジ - t e r t - ブチル (6 ' - ブロモ - 2 ' , 2 ' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4 ' - クロメン - 3 ' , 3 " - オキセタン] - 2 - イル) イミドジカーボネート (1 . 0 0 g , 1 . 8 1 m m o l) 、 ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0) (1 0 4 m g , 0 . 1 8 1 m m o l) およびトリ - t e r t - ブチルホスホニウム テトラフルオロボレート (5 3 . 5 m g , 0 . 1 8 1 m m o l) の混合物にリチウムビス (トリメチルシリル) アミド (トルエン中 1 . 0 M 、 9 . 0 3 m L 、 9 . 0 3 m m o l) を周囲温度で添加した。1 0 0 で 1 時間攪拌した後、その反応混合物を周囲温度まで冷却した。その混合物に 1 . 0 M 塩酸 (9 . 0 m L) および M e O H (9 . 0 m L) を添加し、その混合物を周囲温度で 3 0 分間攪拌した。その混合物を C H C l ₃ で抽出した後、有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過した。その濾液を減圧において濃縮し、その残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - E t O A c 、 E t O A c の 0 から 9 0 % までの線形勾配) により精製すると、t e r t - ブチル (6 ' - アミノ - 2 ' , 2 ' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4 ' - クロメン - 3 ' , 3 " - オキセタン] - 2 - イル) カルバメート (6 1 6 m g) が得られた。

20

30

【 0 3 4 2 】

調製例 6 9

[0233] アルゴン雰囲気下で、4 , 6 - ジクロロピリミジン (5 0 0 m g , 3 . 3 6 m m o l) 、 1 - (トリメチルシリル) - 1 - プロピン (0 . 4 9 7 m L , 3 . 3 6 m m o l) 、 フッ化テトラブチルアンモニウム (T H F 中 1 M 、 3 . 3 6 m L , 3 . 3 6 m m o l) 、 トリエチルアミン (1 . 5 4 m L , 1 1 . 1 m m o l) 、 テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (1 9 4 m g , 0 . 1 6 8 m m o l) 、 ヨウ化銅 (I) (1 9 2 m g , 1 . 0 1 m m o l) およびトルエン (2 0 m L) の混合物を 6 0 で 9 時間攪拌した。その混合物を周囲温度まで冷却し、その混合物に水を添加した。その混合物を C H C l ₃ で抽出し、有機層を M g S O ₄ で乾燥させ、濾過した。その濾液を減圧において濃縮し、残留物のシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - E t O A c 、 E t O A c の 0 から 2 0 % までの線形勾配) による精製により、4 - クロロ - 6 - (プロパ - 1 - イン - 1 - イル) ピリミジン (2 0 7 m g) が得られた。

40

【 0 3 4 3 】

調製例 7 0

[0234] t e r t - ブチル (6 ' - アミノジスピロ [シクロプロパン - 1 , 3 ' - クロメン - 4 ' , 4 " - [1 , 3] オキサゾール] - 2 " - イル) カルバメート (1 1 5 m g , 0 . 3 3 3 m m o l) 、 5 - フルオロピリジン - 2 - カルボン酸 (6 2 . 3 m g , 0 . 4 3 3 m m o l) 、 N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N ' - エチルカルボジイミ

50

ド塩酸塩 (83.0 mg、0.433 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (58.5 mg、0.433 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.074 mL、0.433 mmol) および CH_2Cl_2 (1.2 mL) の混合物を、周囲温度で 2.5 日間攪拌した。その反応混合物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - EtOAc、EtOAc の 10 から 90 % までの線形勾配) により精製すると、tert - ブチル (6' - { [(5 - フルオロピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } ジスピロ [シクロプロパン - 1, 3' - クロメン - 4', 4'' - [1, 3] オキサゾール] - 2'' - イル) カルバメート (136 mg) が得られた。

【 0344 】

調製例 7 3

[0235] tert - ブチル (6' - アミノ - 2', 2' - ジメチルジスピロ [1, 3 - オキサゾール - 4, 4' - クロメン - 3', 3'' - オキセタン] - 2 - イル) カルバメート (878 mg、2.25 mmol)、5 - クロロ - 2 - ピリジンカルボン酸 (476 mg、2.93 mmol)、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (562 mg、2.93 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (396 mg、2.93 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.502 mL、2.93 mmol) および CH_2Cl_2 (8.78 mL) の混合物を、周囲温度で 1.5 時間攪拌した。その反応混合物の減圧における濃縮後、その残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - EtOAc、EtOAc の 0 から 90 % までの線形勾配) により精製すると、tert - ブチル (6' - { [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 2', 2' - ジメチルジスピロ [1, 3 - オキサゾール - 4, 4' - クロメン - 3', 3'' - オキセタン] - 2 - イル) カルバメート (976 mg) が得られた。

【 0345 】

調製例 7 6

[0236] ジ - tert - ブチル (6' - ブロモジスピロ [1, 3 - オキサゾール - 4, 4' - クロメン - 3', 3'' - オキセタン] - 2 - イル) イミドジカーボネート (150 mg、0.286 mmol) および 3 - メトキシプロパ - 1 - イン (0.072 mL、0.86 mmol) の Et_3N (1.5 mL) 中における混合物をアルゴンでバージした。その混合物に $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (13 mg、0.011 mmol) および CuBr (4.9 mg、0.034 mmol) を添加し、その混合物をアルゴン雰囲気下で 3 時間還流させた。その混合物を CHCl_3 およびブラインの間で分配し、セライトを通して濾過した。その濾液の有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾別し、その濾液を蒸発させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc - ヘキサン、EtOAc の 0 から 25 % までの線形勾配) により、ジ - tert - ブチル [6' - (3 - メトキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) ジスピロ [1, 3 - オキサゾール - 4, 4' - クロメン - 3', 3'' - オキセタン] - 2 - イル] イミドジカーボネート (34.7 mg) が得られた。

【 0346 】

調製例 7 8

[0237] 6 - ブロモ - 4 H - スピロ [クロメン - 3, 1' - シクロプロパン] - 4 - オン (8.0 g、32 mmol)、2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (12 g、99 mmol)、およびチタン (IV) テトラエタノレート (22 g、95 mmol) の THF (160 mL) 中における混合物を、80 で 48 時間攪拌した。その混合物に H_2O (20 mL) を添加し、セライトを通して濾過し、EtOAc (50 mL) により洗浄した。その濾液を真空中で濃縮した。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 100 : 0 ~ 0 : 100) により精製すると、N - (6 - ブロモ - 4 H - スピロ [クロメン - 3, 1' - シクロプロパン] - 4 - イリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (6.5 g) が得られた。

【 0347 】

調製例 8 3

[0238] ジ - t e r t - ブチル (6 ' - プロモジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4 ' - クロメン - 3 ' , 3 " - オキセタン] - 2 - イル) イミドジカーボネート (3 0 0 m g 、 0 . 5 7 1 m m o l) 、 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) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン (3 6 0 m g 、 1 . 7 1 m m o l) 、 ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) ジクロリド (4 0 . 1 m g 、 0 . 0 5 7 m m o l) および Na_2CO_3 (1 8 2 m g 、 1 . 7 1 m m o l) のジオキサン (3 . 6 m L) および水 (0 . 9 m L) 中における混合物を、 1 0 0 で 1 時間攪拌した。その混合物を周囲温度まで冷却し、 E t O A c および水の間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、ヘキサンで希釈し、シリカゲルパッドを通して濾過した (ヘキサン中 5 0 % E t O A c で溶離した) その濾液を減圧において濃縮すると粗製のジ - t e r t - ブチル [6 ' - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4 ' - クロメン - 3 ' , 3 " - オキセタン] - 2 - イル] イミドジカーボネートが得られ、それをそれ以上精製せずに次の反応のために用いた。

10

【 0 3 4 8 】

調製例 8 5

[0239] アルゴン雰囲気下で、ジ - t e r t - ブチル [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) ジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4 ' - クロメン - 3 ' , 3 " - オキセタン] - 2 - イル] イミドジカーボネート (2 1 3 m g 、 0 . 3 7 2 m m o l) 、 3 - プロモ - 5 - (3 - メトキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) ピリジン (2 5 2 m g 、 1 . 1 2 m m o l) 、 Na_2CO_3 (1 5 8 m g 、 1 . 4 9 m m o l) 、 テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (2 1 . 5 m g 、 0 . 0 1 9 m m o l) 、 ジオキサン (3 . 4 m L) および水 (0 . 8 5 m L) の混合物を 1 1 0 で 3 時間攪拌した。その反応混合物を周囲温度まで冷却し、その混合物に水を添加した。その混合物を $\text{MeOH} - \text{CHCl}_3$ (1 : 9) で抽出し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥させた後、濾過した。その濾液を減圧において濃縮すると、粗製のジ - t e r t - ブチル { 6 ' - [5 - (3 - メトキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] ジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4 ' - クロメン - 3 ' , 3 " - オキセタン] - 2 - イル } イミドジカーボネートが得られ、それをそれ以上精製せずに次の反応のために用いた。

20

30

【 0 3 4 9 】

調製例 9 1

[0240] ジ - t e r t - ブチル [6 ' - (5 - プロモピリジン - 3 - イル) ジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4 ' - クロメン - 3 ' , 3 " - オキセタン] - 2 - イル] イミドジカーボネート (2 3 2 m g 、 0 . 3 8 5 m m o l) 、 エチニル (トリメチル) シラン (0 . 1 6 0 m L 、 1 . 1 6 m m o l) 、 ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) ジクロリド (1 3 . 5 m g 、 0 . 0 1 9 m m o l) 、 ヨウ化銅 (I) (7 . 3 m g 、 0 . 0 3 9 m m o l) およびトリエチルアミン (3 . 2 m L) の混合物を周囲温度で一夜および 5 0 で 6 日間攪拌した。エチニル (トリイソプロピル) シラン (0 . 2 5 7 m L 、 1 . 1 6 m m o l) をその反応混合物に周囲温度で添加し、その混合物を 8 5 で一夜攪拌した。その混合物を周囲温度まで冷却し、 E t O A c で希釈し、飽和水性 NH_4Cl で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過した。その濾液を減圧において濃縮した。

40

【 0 3 5 0 】

[0241] その残留物および T H F (4 . 6 m L) の混合物にフッ化テトラブチルアンモニウム (T H F 中 1 M 、 1 . 5 4 m L 、 1 . 5 4 m m o l) を添加し、その混合物を周囲温度で一夜攪拌した。その混合物を E t O A c および飽和水性 NH_4Cl で分配し、有機層をブラインで洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥させ、濾過した。その濾液を減圧において濃縮し、残留物のシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - E t O A c 、 E t O A c の 0 から 5 0 % までの線形勾配) による精製により、ジ - t e r t - ブチル

50

[6' - (5 - エチニルピリジン - 3 - イル) ジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4' - クロメン - 3' , 3'' - オキセタン] - 2 - イル] イミドジカーボネート (59.9 mg) が得られた。

【 0351 】

調製例 9 2

[0242] 6 - ブロモ - 4 H - クロメン - 4 - オン (12 g、53 mmol) の CH_2Cl_2 (24 mL) 中における溶液に、 TMSOTf (12.5 mL、69.18 mmol) を周囲温度で添加した。1時間攪拌した後、 THF (210 mL) をその混合物に周囲温度で添加し、- 78 に冷却した。その混合物に臭化 n - プロピルマグネシウム (THF 中 1.05 M 溶液、66 mL、69 mmol) を添加した。- 78 で1時間攪拌した後、1 M 水性 NH_4Cl をその混合物に添加した。その混合物を周囲温度まで温め、一夜攪拌した。その有機層および水層を分離し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、その濾液を真空中で濃縮した。その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc - ヘキサン、 EtOAc の 0 から 10 % までの線形勾配) により精製すると、6 - ブロモ - 2 - プロピル - 2 , 3 - ジヒドロ - 4 H - クロメン - 4 - オン (11.42 g) が得られた。

10

【 0352 】

調製例 9 4

[0243] 4 - (メトキシメチル) - 1 H - ピラゾール (145 mg、1.29 mmol)、6' - ブロモ - 4' H - ジスピロ [シクロブタン - 1 , 2' - クロメン - 3' , 3'' - オキセタン] - 4' - オン (200 mg、0.647 mmol)、トランス - N, N' - ジメチルシクロヘキサン - 1 , 2 - ジアミン (74 mg、0.52 mmol) および K_2CO_3 (268 mg、1.94 mmol) の NMP (2 mL) 中における混合物をアルゴンでパージした。その混合物に CuI (49 mg、0.26 mmol) を添加し、その混合物を密封し、マイクロ波照射下で 150 で1時間および 170 で 0.5 時間攪拌した。その混合物を EtOAc および飽和水性 NH_4Cl の間で分配した。有機層を水 (2 回) およびブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、その濾液を蒸発させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc - ヘキサン、 EtOAc の 0 から 45 % までの線形勾配) により、6' - [4 - (メトキシメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 4' H - ジスピロ [シクロブタン - 1 , 2' - クロメン - 3' , 3'' - オキセタン] - 4' - オン (97 mg) が得られた。

20

30

【 0353 】

調製例 9 6

[0244] 6 - ブロモ - 3 , 3 - ビス (ヒドロキシメチル) - 2 , 2 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 4 H - クロメン - 4 - オン (6.76 g、21.4 mmol)、亜鉛ビス (ジメチルジチオカルバメート) (26.2 g、85.8 mmol) およびトリフェニルホスフィン (8.44 g、32.2 mmol) の THF (0.20 L) 中における混合物にジイソプロピルアゾジカルボキシレート (トルエン中 1.9 M 溶液、16.9 mL、32.2 mmol) を氷水浴中で添加した。その混合物を周囲温度で一晩攪拌した。その混合物をトルエン (0.20 L) で希釈し、その混合物を濾別した。その濾液を 1 M 水性 NaOH (3 回)、水およびブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過した。その濾液を蒸発させると、粗生成物が得られた。その粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - EtOAc 、 EtOAc の 0 から 20 % までの線形勾配) により精製すると、6 - ブロモ - 2 , 2 - ジメチル - 4 H - スピロ [クロメン - 3 , 3' - オキセタン] - 4 - オン (2.22 g) が得られた。

40

【 0354 】

調製例 106

[0245] エチル 1 - [(4 - ブロモフェノキシ) メチル] シクロブタンカルボキシレート (1.1 g、3.5 mmol) の EtOH (11 mL) 中における溶液に 1 M 水性 NaOH (11 mL、11 mmol) を添加した。その混合物を 60 で 7 時間攪拌した。

50

その混合物を真空中で濃縮し、その溶液に 1 M 水性 HCl を添加した。

【0355】

[0246] 結果として生じた沈殿を濾過により集め、H₂O で洗浄し、真空中で乾燥させると、粗製の 1 - [(4 - ブロモフェノキシ) メチル] シクロブタンカルボン酸 (0 . 9 1 g) が得られた。

【0356】

調製例 108

[0247] 1 - (5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシフェニル) エタノン (10 . 0 g、46 . 5 mmol) および MeOH (0 . 20 L) の混合物に 3 - メチルブタナール (7 . 54 mL、69 . 8 mmol) およびピロリジン (5 . 77 mL、69 . 8 mmol) を周囲温度で添加し、その混合物を同じ温度で 3 日間攪拌した。その反応混合物の減圧における濃縮後、その残留物を EtOAc で希釈し、1 M 水性 HCl で pH 3 ~ 4 に酸性化し、EtOAc で抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過した。その濾液を減圧において濃縮した後、残留物のシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (EtOAc - ヘキサン、EtOAc の 0 から 10 % までの線形勾配) による精製により、6 - ブロモ - 2 - イソブチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 4 H - クロメン - 4 - オン (9 . 02 g) が得られた。

10

【0357】

調製例 111

[0248] 1 - (5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシフェニル) エタノン (10 g、46 . 50 mmol)、プロピオンアルデヒド (6 . 7 mL、93 mmol)、ピロリジン (3 . 9 mL、47 mmol)、および酢酸 (3 . 2 mL、56 mmol) のトルエン (20 mL) 中における混合物を 60 °C に 18 時間加熱した。室温まで冷却した後、その混合物を真空中で濃縮した。その混合物をジエチルエーテルおよび 1 M 水性 HCl で希釈した。相を分離した。有機層を 1 M 水性 NaOH、次いでブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc - ヘキサン、EtOAc の 1 から 10 % までの線形勾配) による精製により、6 - ブロモ - 2 - エチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 4 H - クロメン - 4 - オン (3 . 92 g) が得られた。

20

【0358】

調製例 112

[0249] エチル 1 - { [(メチルスルホニル) オキシ] メチル } シクロブタンカルボキシレート (1 . 50 g、6 . 3 mmol)、4 - ブロモフェノール (1 . 2 g、7 . 0 mmol)、および炭酸セシウム (4 . 13 g、7 . 0 mmol) の DMF (15 mL) 中における混合物を 135 °C で 6 時間攪拌した。EtOAc および H₂O で希釈した後、有機層を H₂O で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 100 : 0 ~ 70 : 30) により精製すると、エチル 1 - [(4 - ブロモフェノキシ) メチル] シクロブタンカルボキシレート (919 mg) が得られた。

30

【0359】

調製例 114

[0250] 硫酸 (5 mL) に氷浴中で 0 °C において 1 - [(4 - ブロモフェノキシ) メチル] シクロブタンカルボン酸 (1 . 9 g、6 . 6 mmol) を添加した。室温で 1 時間攪拌した後、氷をその混合物に一部ずつ添加した。その混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 100 : 0 ~ 70 : 30) により精製すると、6 - ブロモ - 4 H - スピロ [クロメン - 3 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - オン (649 mg) が得られた。

40

【0360】

調製例 116

50

[0251] 3, 5 - ジブロモピリジン (251 mg、1.061 mmol) およびジ - tert - ブチル (6' - プロモトリスピロ [シクロブタン - 1, 2' - クロメン - 4', 4'' - [1, 3] オキサゾール - 3', 3''' - オキセタン] - 2'' - イル) イミドジカーボネート (200 mg、0.354 mmol) のジオキサン (1.6 mL) における攪拌溶液に、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5' - オクタメチル - 2, 2' - ビ - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (93 mg、0.364 mmol)、酢酸カリウム (69 mg、0.707 mmol) および PdCl₂ (PPh₃)₂ (50 mg、0.071 mmol) を室温で添加し、その混合物を 100 で 8 時間攪拌した後、出発分子が完全に消費され、対応するボロネート中間体を得られた。この混合物に Na₂CO₃ (150 mg、1.42 mmol) および H₂O (400 μl) を添加し、その混合物を 100 で 6 時間攪拌した後、そのボロネート中間体が完全に消費された。その混合物を室温まで冷却し、蒸発させると粗製の物質を得られ、それをカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 EtOAc = 0 ~ 50%) により精製すると、ジ - tert - ブチル [6' - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) トリスピロ [シクロブタン - 1, 2' - クロメン - 4', 4'' - [1, 3] オキサゾール - 3', 3''' - オキセタン] - 2'' - イル] イミドジカーボネート (48 mg) が得られた。

10

【0361】

調製例 117

[0252] 4 - ブロモ - 1 - [(3, 3 - ジメトキシ - 1 - ビニルシクロブチル) メトキシ] - 2 - ヨードベンゼン (3.16 g、6.98 mmol) および 1 M 水性 HCl (14 mL) の THF (31 mL) における混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。次いでその混合物を 50 で 4 時間攪拌した。その混合物を室温まで冷却し、飽和水性 NaHCO₃ を添加し、EtOAc で抽出した。有機性抽出物を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させると、3 - [(4 - ブロモ - 2 - ヨードフェノキシ) メチル] - 3 - ビニルシクロブタノン (2.91 g) が得られた。

20

【0362】

調製例 119

[0253] ジイソプロピルアミン (3.2 mL、22.67 mmol) の THF (45 mL) における溶液に n - BuLi (ヘキサン中 2.69 M、7.7 mL、20.71 mmol) を - 78 においてアルゴン下で添加した。その混合物を 0 で 10 分間攪拌し、次いで - 78 に冷却し、メチル 3, 3 - ジメトキシシクロブタンカルボキシレート (3.0 g、17.22 mmol) の THF (10 mL) における溶液を添加した。その混合物を - 78 で 30 分間攪拌し、次いでアセトアルデヒド (1.9 mL、33.86 mmol) の THF (10 mL) における溶液を添加した。その混合物を - 78 で 30 分間攪拌し、水を添加した。その水層を EtOAc で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させると、メチル 1 - (1 - ヒドロキシエチル) - 3, 3 - ジメトキシシクロブタンカルボキシレート (3.33 g) が得られた。

30

【0363】

調製例 128

[0254] 氷冷下で 2 - (4 - アミノ - 6 - ブロモ - 4 H - スピロ [クロメン - 3, 1' - シクロプロパン] - 4 - イル) - 2, 2 - ジフルオロエタノール (2.24 g、6.46 mmol) のアセトン (45 mL) における溶液にイソチオシアン酸ベンゾイル (1.16 g、7.10 mmol) を添加し、その混合物を室温で 2 時間攪拌し、40 で 13 時間攪拌した。濃縮後、その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン = 1 : 99 ~ 30 : 70) により精製した後、シリカゲルクロマトグラフィー (NH - シリカゲル、EtOH / CHCl₃ = 0 : 100 ~ 10 : 90) を用いて精製すると、N - {[6 - ブロモ - 4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシエチル) - 4 H - スピロ [クロメン - 3, 1' - シクロプロパン] - 4 - イル] カルバモチオイル} ベンズアミド (684 mg) が得られた。

40

50

【0364】

調製例 131

[0255] 6 - ブロモ - 4 - メチレン - 3' - H, 4 H - スピロ [クロメン - 3, 1' - シクロブタン] - 3' - オン (148 mg、0.53 mmol) の CH_2Cl_2 (4.4 mL) 中における氷冷した溶液に DAST (0.20 mL、1.53 mmol) を添加し、その混合物を室温で 4.5 時間攪拌した。DAST (0.10 mL、0.76 mmol) の別の分をその反応混合物に添加し、その混合物を室温で 19.5 時間攪拌した。その混合物を 0 で冷却し、飽和水性 NaHCO_3 に添加し、得られた混合物を CHCl_3 で抽出した。有機性抽出物を合わせて Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc = 100 : 0 ~ 90 : 10) により精製すると、6 - ブロモ - 3', 3' - ジフルオロ - 4 - メチレン - 4 H - スピロ [クロメン - 3, 1' - シクロブタン] (65 mg) が得られた。

10

【0365】

調製例 132

[0256] N - { [6 - ブロモ - 4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシエチル) - 4 H - スピロ [クロメン - 3, 1' - シクロプロパン] - 4 - イル] カルバモチオイル } ベンズアミド (340 mg、0.684 mmol) の MeOH (1.7 mL) 中における溶液にメチルアミン (9.8 M MeOH 溶液、698 μL 、6.84 mmol) を添加した。その混合物を 3 時間周囲温度で攪拌した。その混合物をトルエンとの 3 回の共沸により濃縮すると、粗製の 1 - [6 - ブロモ - 4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシエチル) - 4 H - スピロ [クロメン - 3, 1' - シクロプロパン] - 4 - イル] チオ尿素 (268 mg) が得られた。

20

【0366】

調製例 133

[0257] 氷冷下で、N - [6 - ブロモ - 4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシエチル) - 4 H - スピロ [クロメン - 3, 1' - シクロプロパン] - 4 - イル] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (4.60 g、10.5 mmol) の THF - EtOH (50% v/v、46 mL) 中における溶液に 4 M HCl / ジオキサン (13.1 mL、52.5 mmol) を添加し、その混合物を室温で 3 時間攪拌した。氷冷下で、飽和水性 NaHCO_3 、 H_2O およびブラインをその混合物に添加し、次いでその混合物を EtOAc で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濃縮した。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン = 50 : 50 ~ 100 : 0) により精製すると、2 - (4 - アミノ - 6 - ブロモ - 4 H - スピロ [クロメン - 3, 1' - シクロプロパン] - 4 - イル) - 2, 2 - ジフルオロエタノール (2.28 g) が得られた。

30

【0367】

調製例 134

[0258] メチル 3, 3 - ジメトキシ - 1 - ビニルシクロブタンカルボキシレート (2.02 g、10.09 mmol) の THF (20 mL) 中における溶液に DIHAL - H (トルエン中 1.04 M、29 mL、30.16 mmol) を 0 においてアルゴン下で添加し、その混合物を 0 で 30 分間攪拌した。その混合物に MeOH (29 mL) および $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (29 g) を注意深く添加し、その混合物を一夜攪拌した。その混合物を濾過し、減圧下で蒸発させた。その残留物をヘキサン / EtOAc = 1 : 1 で希釈し、シリカゲルのパッドを通して濾過し、真空中で濃縮すると、(3, 3 - ジメトキシ - 1 - ビニルシクロブチル) メタノール (1.42 g) が得られた。

40

【0368】

調製例 137

[0259] 氷冷下で、 LiBH_4 (458 mg、21.0 mmol) の THF (30 mL) 中における溶液にエチル {6 - ブロモ - 4 - [(tert - ブチルスルフィニル) アミノ] - 4 H - スピロ [クロメン - 3, 1' - シクロプロパン] - 4 - イル} (ジフルオロ) アセテート (5.05 g、10.5 mmol) の THF (20 mL) 中における溶液

50

を添加し、その混合物を同じ温度で15分間攪拌し、室温で2時間攪拌した。 H_2O およびブラインを添加した後、その混合物をEtOAcで抽出した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、濃縮すると、粗製のN-[6-ブromo-4-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシエチル)-4H-スピロ[クロメン-3,1'-シクロプロパン]-4-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィナムドが得られた。所望の化合物(4.6g)をそれ以上精製せずに次の工程に適用した。

【0369】

調製例149

[0260] 活性亜鉛(3.44g、52.5mmol)のEt₂O-THF(50%v/v、80ml)中における懸濁液に、ブromोजフルオロ酢酸エチル(8.00g、39.4mmol)およびN-(6-ブromo-4H-スピロ[クロメン-3,1'-シクロプロパン]-4-イリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド(4.68g、13.1mmol)のEt₂O-THF(50%v/v、80ml)中における溶液を還流下で40分間かけてゆっくりと添加し、その混合物を同じ温度で4時間攪拌した。冷却後、その混合物をセライトのパッドを通して濾過し、EtOAcで洗浄した。その濾液に飽和水性NH₄ClおよびEtOAcを添加した。分離後、水層をEtOAcで抽出した。有機層を合わせて $MgSO_4$ で乾燥させ、濃縮した。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc:ヘキサン=20:80~100:0)により精製すると、エチル{6-ブromo-4-[(tert-ブチルスルフィニル)アミノ]-4H-スピロ[クロメン-3,1'-シクロプロパン]-4-イル}(ジフルオロ)アセテート(6.08g)が得られた。

10

20

【0370】

調製例151

[0261] メチル1-(1-ヒドロキシエチル)-3,3-ジメトキシシクロブタンカルボキシレート(3.28g、15.03mmol)およびピリジン(2.4mL、29.83mmol)のCH₂Cl₂(65mL)中における溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(3.0mL、17.86mmol)を-78で添加した。その混合物を10分間攪拌し、次いで0まで温めた。0で15分間攪拌した後、その反応混合物にDBU(9.0mL、60.18mmol)を添加し、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。その混合物を減圧下で部分的に蒸発させ、シリカゲルのパッドを通して濾過し、CH₂Cl₂で洗浄した。その濾液を飽和水性NaHCO₃で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。その残留物をヘキサン/EtOAc=4:1で希釈し、少量のCHCl₃を添加し、シリカゲルのパッドを通して濾過し、メチル3,3-ジメトキシ-1-ビニルシクロブタンカルボキシレート(2.21g)が得られた。

30

【0371】

調製例152

[0262] 氷冷下で、N-{[6-ブromo-4-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシエチル)-4H-スピロ[クロメン-3,1'-シクロプロパン]-4-イル]カルバモチオイル}ベンズアミド(340mg、0.684mmol)のCH₂Cl₂(9mL)中における溶液に1-クロロ-N,N,2-トリメチルプロパ-1-エン-1-アミン(206mg、1.54mmol)を添加し、その混合物を室温で17時間攪拌した。氷を添加し、その混合物を10%水性K₂CO₃により中和し、CH₂Cl₂で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濃縮した。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン=1:99~40:60)により精製すると、N-(6'-ブromo-5'',5''-ジフルオロ-5'',6''-ジヒドロジスピロ[シクロプロパン-1,3'-クロメン-4',4''-[1,3]チアジン]-2''-イル)ベンズアミド(198mg)が得られた。

40

【0372】

調製例154

[0263] (4S)-6'-ブromo-2',2'-ジメチルジスピロ[1,3-オキサゾ

50

ール - 4 , 4 ' - クロメン - 3 ' , 3 " - オキセタン] - 2 - アミン (4 . 4 1 g 、 1 2 . 5 m m o l) の T H F (4 4 m L) 中における溶液に二炭酸ジ - t e r t - ブチル (6 . 5 4 g 、 3 0 . 0 m m o l) および 4 - ジメチルアミノピリジン (7 6 m g 、 0 . 6 2 m m o l) を添加した。周囲温度で 1 6 時間攪拌した後、その混合物を減圧において濃縮した。その残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - E t O A c 、 E t O A c の 1 0 から 3 0 % までの線形勾配) により精製すると、ジ - t e r t - ブチル [(4 S) - 6 ' - ブロモ - 2 ' , 2 ' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4 ' - クロメン - 3 ' , 3 " - オキセタン] - 2 - イル] イミドジカーボネート (6 . 9 5 g) が得られた。

【 0 3 7 3 】

10

調製例 1 5 5

[0264] (4 ' R) - 6 ' - ブロモ - 2 ' , 2 ' - ジメチルジスピロ [シクロプロパン - 1 , 3 ' - クロメン - 4 ' , 4 " - [1 , 3] オキサゾール] - 2 " - アミン (1 . 5 4 g 、 4 . 5 7 m m o l) のテトラヒドロフラン (2 1 m L) 中における溶液に二炭酸ジ - t e r t - ブチル (2 . 4 9 g 、 1 1 . 4 m m o l) および N , N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (2 8 m g 、 0 . 2 3 m m o l) を添加した。その混合物を室温で一夜攪拌し、真空中で濃縮した。その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 3 : 1) により精製すると、ジ - t e r t - ブチル [(4 ' R) - 6 ' - ブロモ - 2 ' , 2 ' - ジメチルジスピロ [シクロプロパン - 1 , 3 ' - クロメン - 4 ' , 4 " - [1 , 3] オキサゾール] - 2 " - イル] イミドジカーボネート (1 . 9 9 g) が得られた。

20

【 0 3 7 4 】

調製例 1 5 6

[0265] 3 つ口フラスコにジメチルスルホキシド (1 7 m L) および水酸化カリウム (0 . 8 4 g 、 1 5 m m o l) を入れた。次いで、トリメチルスルホソニウムヨード (3 . 3 g 、 1 5 m m o l) を添加し、その混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。この混合物に、6 - ブロモ - 2 , 2 - ジメチル - 3 - メチレン - 2 , 3 - ジヒドロ - 4 H - クロメン - 4 - オン (2 . 0 g 、 7 . 5 m m o l) およびジメチルスルホキシド (3 m L) を添加した。その混合物を室温で 1 5 時間攪拌し、次いで水 (3 0 m L) を添加した。その混合物をヘキサン (7 0 m L) および酢酸エチル (7 0 m L) の混合物で抽出した。有機層を水 (5 0 m L) で 2 回、次いでブライン (3 0 m L) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (N H - シリカゲル、ヘキサン / 酢酸エチル = 1 0 0 : 1 ~ 2 0 : 1) により精製すると、6 - ブロモ - 2 , 2 - ジメチル - 4 H - スピロ [クロメン - 3 , 1 ' - シクロプロパン] - 4 - オン (1 . 2 g) が得られた。

30

【 0 3 7 5 】

調製例 1 5 7

[0266] ジ - t e r t - ブチル [(4 S) - 6 ' - ブロモ - 2 ' , 2 ' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4 ' - クロメン - 3 ' , 3 " - オキセタン] - 2 - イル] イミドジカーボネート (3 . 4 0 g 、 6 . 1 4 m m o l) 、ビス (ジベンジリデン アセトン) パラジウム (0) (3 5 3 m g 、 0 . 6 1 4 m m o l) 、およびトリ - t e r t - ブチルホスホニウム テトラフルオロボレート (1 7 9 m g 、 0 . 6 1 7 m m o l) の混合物にリチウムビス (トリメチルシリル) アミド (トルエン中 1 M 溶液、3 1 m L 、 3 1 m m o l) を周囲温度においてアルゴン雰囲気下で添加した。6 0 で 1 . 5 時間攪拌した後、その混合物を氷水浴中で冷却し、1 M 水性 H C l (3 1 m L) を添加した。周囲温度で 1 0 分間攪拌した後、その混合物に C H C l ₃ を添加し、その混合物をセライトのパッドを通して濾過した。その濾液を分離し、その水層を C H C l ₃ で抽出した。有機層を合わせて N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過した。その濾液を減圧において濃縮した。その残留物に M e O H (3 4 m L) およびシリカゲル (中性 ; 1 7 g) を周囲温度で添加した。4 0 で 1 時間攪拌した後、その混合物を減圧において濃縮した。その残留物をシリ

40

50

カゲル上でのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン - EtOAc、EtOAcの10から100%までの線形勾配）により精製すると、tert - ブチル [(4S) - 6' - アミノ - 2' , 2' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4' - クロメン - 3' , 3'' - オキセタン] - 2 - イル] カルバメート (2 . 38 g) が得られた。

【 0 3 7 6 】

調製例 1 5 8

[0267] ジ - tert - ブチル [(4' R) - 6' - ブロモ - 2' , 2' - ジメチルジスピロ [シクロプロパン - 1 , 3' - クロメン - 4' , 4'' - [1 , 3] オキサゾール] - 2'' - イル] イミドジカーボネート (1 . 98 g、3 . 68 mmol)、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0) (212 mg、0 . 369 mmol)、およびトリ - tert - ブチルホスホニウム テトラフルオロボレート (108 mg、0 . 371 mmol) の混合物に、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (トルエン中 1 M 溶液、18 mL、18 mmol) を室温においてアルゴン雰囲気下で添加した。その混合物を60 で2時間攪拌し、次いで飽和水性塩化アンモニウムで停止した。その混合物をクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン / 酢酸エチル = 100 : 0 ~ 50 : 50 ~ 0 : 100）により精製すると、tert - ブチル [(4' R) - 6' - アミノ - 2' , 2' - ジメチルジスピロ [シクロプロパン - 1 , 3' - クロメン - 4' , 4'' - [1 , 3] オキサゾール] - 2'' - イル] カルバメート (1 . 37 g) が得られた。

10

20

【 0 3 7 7 】

調製例 1 5 9

[0268] N , N , N' , N' - テトラメチルメタンジアミン (4 . 8 g、47 mmol) を6 - ブロモ - 2 , 2 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 4 H - クロメン - 4 - オン (3 . 0 g、12 mmol) および酢酸 (0 . 67 mL、12 mmol) のテトラヒドロフラン (43 mL) 中における溶液に添加し、その混合物を70 で24時間攪拌した。その混合物に無水酢酸 (4 . 4 mL、47 mmol) を添加し、その混合物を70 で4時間攪拌し、真空中で濃縮した。その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン / 酢酸エチル = 20 : 1）により直接精製すると、6 - ブロモ - 2 , 2 - ジメチル - 3 - メチレン - 2 , 3 - ジヒドロ - 4 H - クロメン - 4 - オン (2 . 8 g) が得られた。

30

【 0 3 7 8 】

調製例 1 6 0

[0269] メチル (トリフェニル) ホスホニウムブロミド (20 . 8 g、58 . 2 mmol) のテトラヒドロフラン (168 mL) 中における懸濁液にn - ブチルリチウム (ヘキサン中 2 . 69 M 溶液、21 . 6 mL、58 . 2 mmol) をドライアイス - アセトン浴冷却およびアルゴン雰囲気下で添加した。その混合物を0 で1時間攪拌した。その混合物に6 - ブロモ - 2 , 2 - ジメチル - 4 H - スピロ [クロメン - 3 , 1' - シクロプロパン] - 4 - オン (8 . 18 g、29 mmol) を添加した。その混合物を0 で1時間攪拌した。その反応を水を添加することにより停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン / 酢酸エチル = 20 : 1 ~ 10 : 1）により精製すると、6 - ブロモ - 2 , 2 - ジメチル - 4 - メチレン - 4 H - スピロ [クロメン - 3 , 1' - シクロプロパン] (7 . 69 g) が得られた。

40

【 0 3 7 9 】

調製例 1 6 1

[0270] tert - ブチル [(4S) - 6' - アミノ - 2' , 2' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4' - クロメン - 3' , 3'' - オキセタン] - 2 - イル] カルバメート (1 . 00 g、2 . 57 mmol) およびCH₂Cl₂ (10 mL) の混合物に5 - クロロ - 2 - ピリジンカルボン酸 (526 mg、3 . 34 mmol)、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (640 mg、3 .

50

3.4 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(451 mg、3.34 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.571 mL、3.34 mmol)を周囲温度で添加した。同じ温度で一夜攪拌した後、その反応混合物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-EtOAc、EtOAcの0から90%までの線形勾配)、次いでNH-シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-EtOAc、EtOAcの0から90%までの線形勾配)により精製すると、tert-ブチル [(4S)-6'-{[(5-クロロピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-2',2'-ジメチルジスピロ[1,3-オキサゾール-4,4'-クロメン-3',3''-オキセタン]-2-イル]カルバメート(1.02 g)が得られた。

【0380】

10

調製例 165

[0271] tert-ブチル [(4'R)-6'-アミノ-2',2'-ジメチルジスピロ[シクロプロパン-1,3'-クロメン-4',4''-[1,3]オキサゾール]-2''-イル]カルバメート(100 mg、0.268 mmol)、5-メトキシピラジン-2-カルボン酸(45 mg、0.30 mmol)および1H-ベンゾトリアゾール-1-オール(40 mg、0.29 mmol)のジクロロメタン(2 mL)中における混合物にN-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(57 mg、0.30 mmol)を添加した。その混合物を室温で3時間攪拌し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(プレカラム: NH-シリカゲル、メインカラム: 中性シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=2:1~1:1~0:1)により直接精製すると、tert-ブチル [(4'R)-6'-{[(5-メトキシピラジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-2',2'-ジメチルジスピロ[シクロプロパン-1,3'-クロメン-4',4''-[1,3]オキサゾール]-2''-イル]カルバメート(108 mg)が得られた。

20

【0381】

調製例 167

[0272] 氷水で冷却したtert-ブチル [(4'R)-6'-アミノ-2',2'-ジメチルジスピロ[シクロプロパン-1,3'-クロメン-4',4''-[1,3]オキサゾール]-2''-イル]カルバメート(430 mg、1.15 mmol)、5-(ジフルオロメチル)ピラジン-2-カルボン酸(221 mg、1.27 mmol)および1H-ベンゾトリアゾール-1-オール(170 mg、1.26 mmol)のクロロホルム(8.6 mL)中における混合物に、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(244 mg、1.28 mmol)を添加した。その混合物を室温で一夜攪拌し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(プレカラム: 塩基性シリカゲル、メインカラム: 中性シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=2:1~1:1~0:100)により直接精製すると、tert-ブチル [(4'R)-6'-{[(5-(ジフルオロメチル)ピラジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-2',2'-ジメチルジスピロ[シクロプロパン-1,3'-クロメン-4',4''-[1,3]オキサゾール]-2''-イル]カルバメート(373 mg)が得られた。

30

【0382】

40

調製例 169

[0273] 6-プロモ-2,3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オン(0.3 g、1.3 mmol)、パラホルムアルデヒド(0.48 g)、L-プロリン(61 mg、0.53 mmol)、および0.2 M水性水酸化ナトリウム(6 mL)の混合物を室温で16時間攪拌した。その混合物をCHCl₃で抽出し、真空中で濃縮した。その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl₃/MeOH=100:0~90:10)により精製すると、6-プロモ-3,3-ビス(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オン(0.33 g)が得られた。

【0383】

調製例 171

50

【0274】 6 - プロモ - 4 H - スピロ [クロメン - 3 , 3 ' - オキセタン] - 4 - オン (143 mg、0.531 mmol) の THF (2 mL) 中における溶液に、氷水浴による冷却下でテッベ試薬 ($(C_5H_5)_2TiCH_2ClAl(CH_3)_2$ 、 μ -クロロ [ジ (シクロペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - イル)] ジメチル (μ -メチレン) チタンアルミニウム、トルエン中 0.5 M、2 mL) を添加した。その反応混合物を同じ温度で 2 時間、次いで室温で 4 時間攪拌した後、1 M 水性 NaOH (1 mL) を添加した。水で希釈し、セライトで濾過した後、不溶性物質を $CHCl_3$ で洗浄した。水相を $CHCl_3$ で抽出し、有機層を合わせて真空中で濃縮した。その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製すると、6 - プロモ - 4 - メチレン - 4 H - スピロ [クロメン - 3 , 3 ' - オキセタン] (0.10 g) が得られた。

10

【0384】

調製例 173

【0275】 窒素下で、MeMgBr 溶液 (2 - メチルテトラヒドロフラン中 2.9 M 溶液、3.06 L、8.88 mol) を THF (8 L) 中に 0 ~ 5 で添加することにより希釈した。6 - プロモ - 3 , 3 - ビス (ヒドロキシメチル) - 2 , 2 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 4 H - クロメン - 4 - オン (700 g、2.22 mol) の THF (5 L) 中における溶液をその希釈した MeMgBr 溶液に滴下漏斗により温度を 5 未満で維持しながら滴加した。添加が完了した後、その反応混合物を室温まで温まらせ、30 分間攪拌した。次いでその反応混合物を還流下で一夜加熱した。その混合物を室温まで冷却した後、氷水浴で冷却し、6 M 塩酸 (3.7 L、22.2 mol) を滴下漏斗により 30 分間かけて温度を 10 未満で維持しながら滴加した。添加が完了した後、その混合物を室温まで温まらせ、20 分間攪拌した。その混合物をトルエン (5 L x 2) で抽出し、抽出物を合わせてブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。その残留物をヘキサン/トルエンの混合物 (5 : 1、2 L) で処理し、得られた懸濁液を 30 分間攪拌した。その沈殿を濾過により集め、ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させると、(6 - プロモ - 2 , 2 - ジメチル - 4 - メチレン - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 3 , 3 - ジイル) ジメタノール (500 g) が得られた。

20

【0385】

調製例 174

【0276】 窒素下で、(6 - プロモ - 2 , 2 - ジメチル - 4 - メチレン - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 3 , 3 - ジイル) ジメタノール (800 g、2.55 mol) および $MsCl$ (877.9 g、7.66 mol) の THF (4.0 L) 中における溶液に Et_3N (851 g、8.41 mol) を温度を 0 ~ 10 で維持しながら 45 分間かけて添加した。その反応混合物を室温まで温まらせ、1 時間攪拌した。 $EtOH$ (8 L) および NaOH (1021.8 g、25.55 mol) を添加し、その反応混合物を還流下で 16 時間加熱した。水 (4 L) を添加し、澄んだ溶液が得られた。溶媒のほとんどを減圧下で除去し、得られた残留物を酢酸エチルで抽出した (1.5 L x 2)。抽出物を合わせてブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。その残留物を MeOH (640 mL) 中で 60 において溶解させ、得られた溶液を室温まで放冷した。形成された沈殿を濾過して除いた。その濾液を減圧下で濃縮し、その残留物を 60 において MeOH (500 mL) 中で再溶解させた。得られた溶液を室温まで放冷し、次いでさらに 0 ~ 5 まで冷却した。その混合物を 0 ~ 5 で一夜攪拌し、沈殿した黄色固体を濾過により集めると、6 - プロモ - 2 , 2 - ジメチル - 4 - メチレン - 4 H - スピロ [クロメン - 3 , 3 ' - オキセタン] (197.2 g) が得られた。その濾液を減圧下で濃縮し、その残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 50 : 1) により精製すると、6 - プロモ - 2 , 2 - ジメチル - 4 - メチレン - 4 H - スピロ [クロメン - 3 , 3 ' - オキセタン] (143.6 g) の別のバッチが得られた。

30

40

【0386】

【0277】 下記の表において示される調製例の化合物は、上記の調製例の方法と同じ方法でそれぞれの対応する出発物質を用いて調製された。その構造および調製法を下記の [表

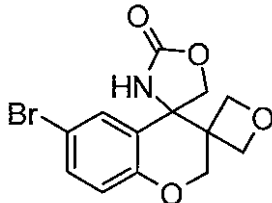
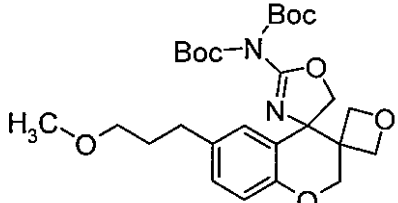
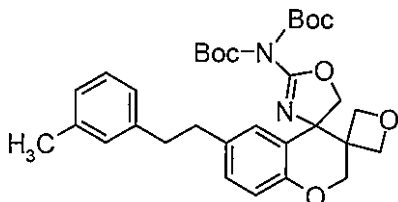
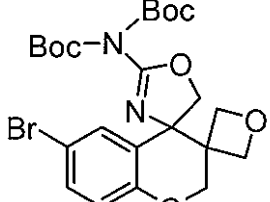
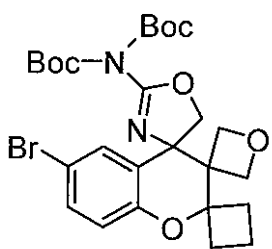
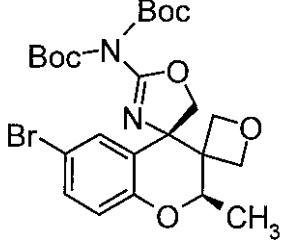
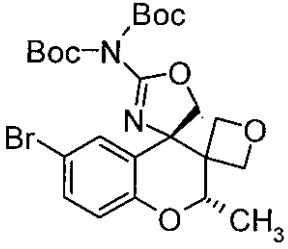
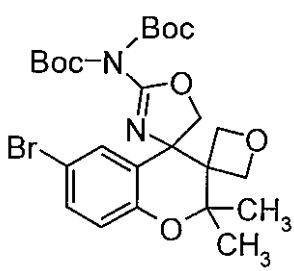
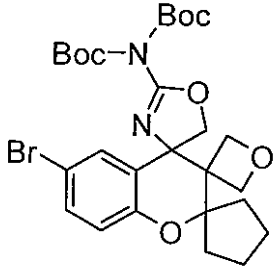
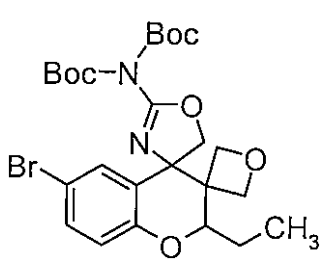
50

2]において示し、調製例の化合物に関する物理化学データを下記の[表3]において示す(racemate:ラセミ体)。

【0387】

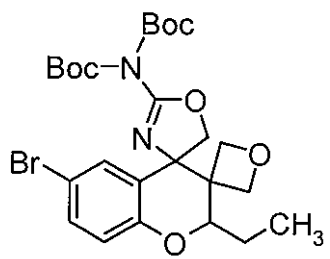
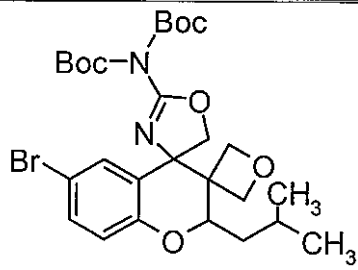
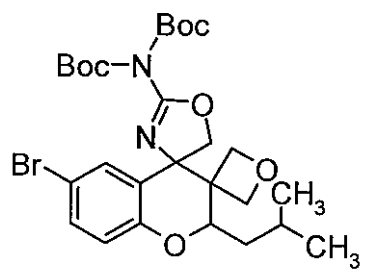
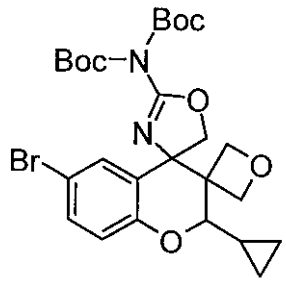
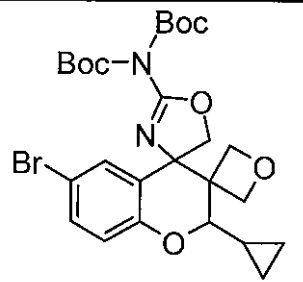
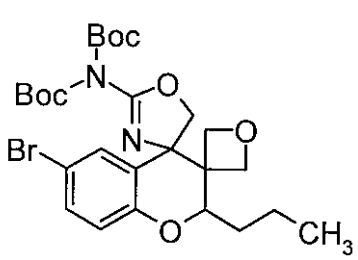
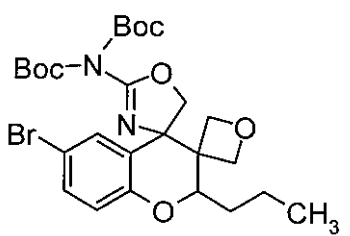
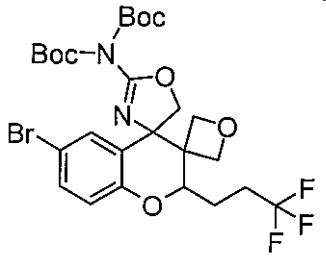
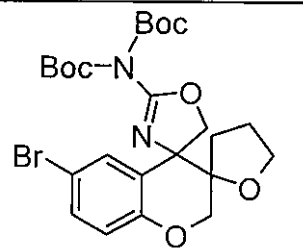
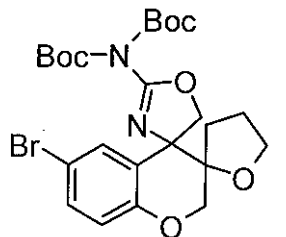
【表2-1】

[表2]

Rf	Syn	構造	Rf	Syn	構造
1	R1		2	R2	
3	R2		4	R22	
5	R22		6	R22	 racemate
7	R22	 racemate	8	R8 または R22	 racemate
9	R22		10	R22	

【0388】

【表 2 - 2】

Rf	Syn	構造	Rf	Syn	構造
11	R22		12	R22	
13	R22		14	R22	
15	R22		16	R22	
17	R22		18	R22	
19	R22		20	R22	

10

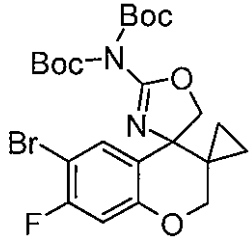
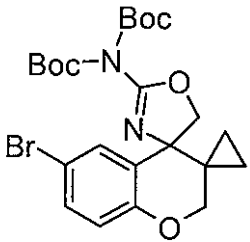
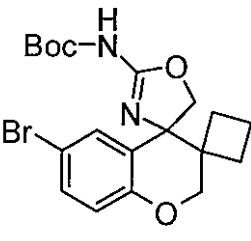
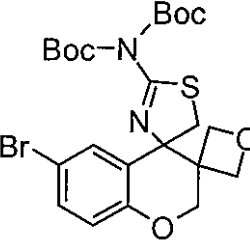
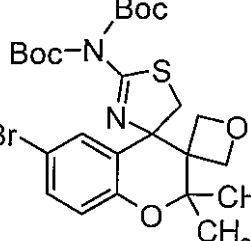
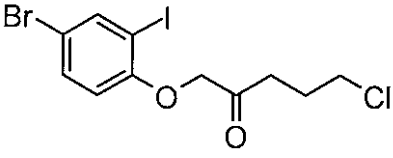
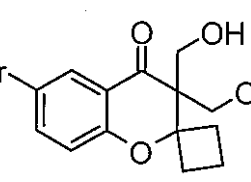
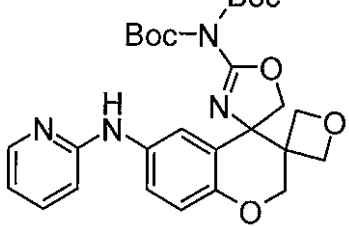
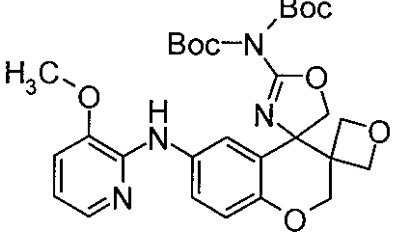
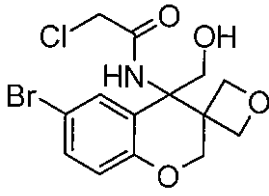
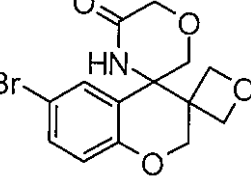
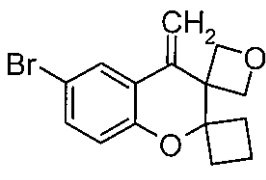
20

30

40

【 0 3 8 9 】

【表 2 - 3】

Rf	Syn	構造	Rf	Syn	構造
21	R22		22	R22	
23	R23		24	R24	
25	R24		26	R26	
27	R27		28	R29	
29	R29		30	R30	
31	R31		32	R36	

10

20

30

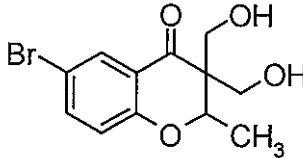
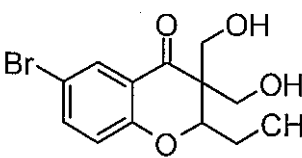
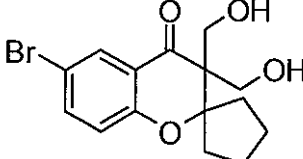
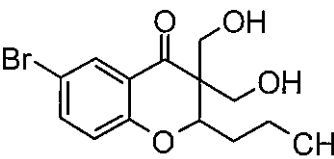
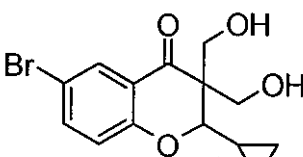
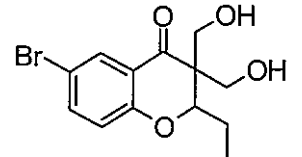
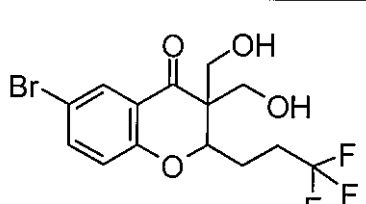
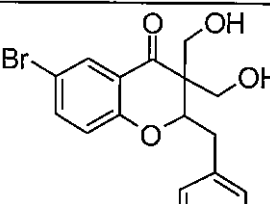
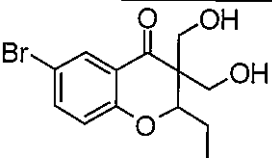
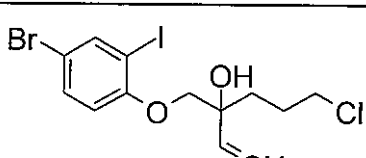
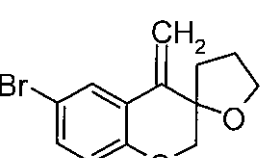
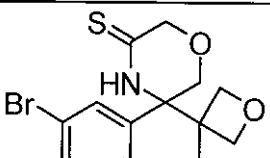
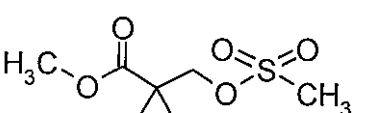
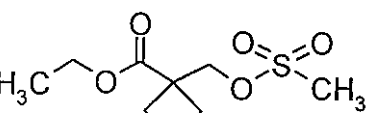
40

【表 2 - 4】

Rf	Syn	構造	Rf	Syn	構造
33	R36		34	R36	
35	R36		36	R36	
37	R36		38	R36	
39	R36		40	R36	
41	R36		42	R36	
43	R36		44	R36	
45	R36		46	R36	
47	R36		48	R48	

【 0 3 9 1 】

【表 2 - 5】

Rf	Syn	構造	Rf	Syn	構造
49	R48		50	R48	
51	R48		52	R48	
53	R48		54	R48	
55	R48		56	R48	
57	R48		58	R58	
59	R59		60	R60	
61	R62		62	R62	

【 0 3 9 2 】

【表 2 - 6】

Rf	Syn	構造	Rf	Syn	構造
63	R63		64	R64	
65	R64		66	R66	
67	R66 or R67		68a	R69	
68b	R69		69	R69	
70	R70		71	R70	
72	R70		73	R70 または R73	
74	R70		75	R70	

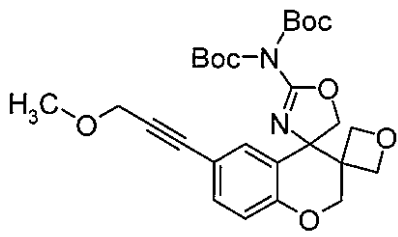
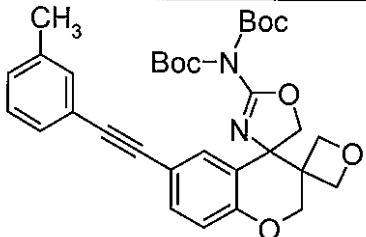
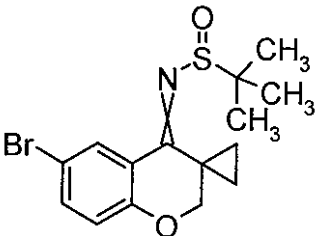
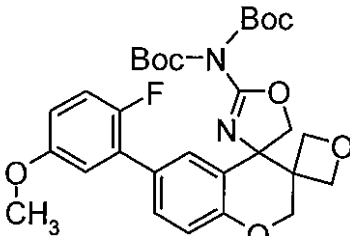
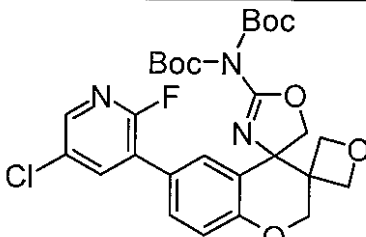
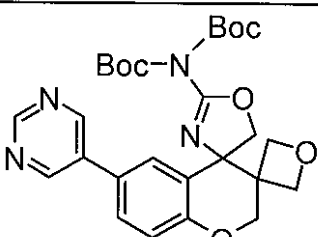
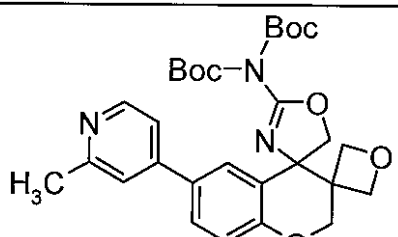
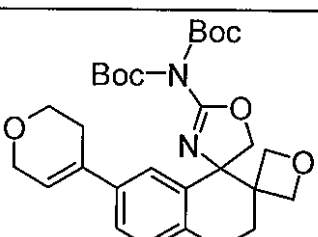
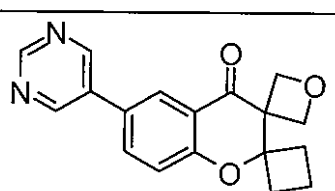
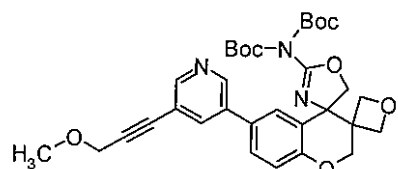
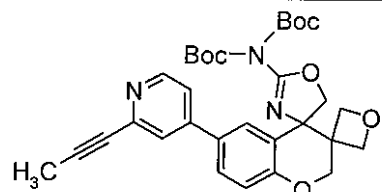
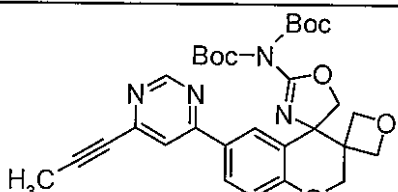
10

20

30

40

【表 2 - 7】

Rf	Syn	構造	Rf	Syn	構造
76	R76		77	R76	
78	R78		79	R83	
80	R83		81	R83	
82	R83		83	R83	
84	R83		85	R85	
86	R85		87	R85	

10

20

30

40

【 0 3 9 4 】

【表 2 - 8】

Rf	Syn	構造	Rf	Syn	構造
88	R85		89	R85	
90	R83		91	R91	
92	R92		93	R92	
94	R94		95	R96	
96	R96		97	R96	
98	R96		99	R96	
100	R96		101	R96	

10

20

30

40

【表 2 - 9】

Rf	Syn	構造	Rf	Syn	構造
102	R96		103	R96	
104	R96		105	R96	
106	R106		107	R106	
108	R108		109	R108	
110	R108		111	R111	
112	R112		113	R112	
114	R114		115	R114	
116	R116		117	R117	

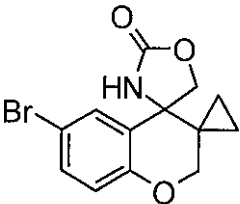
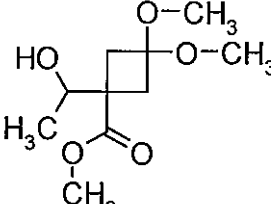
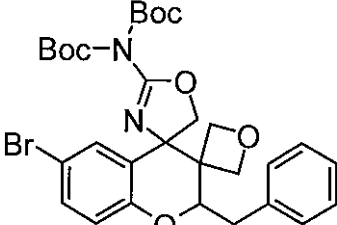
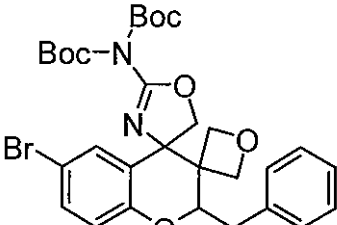
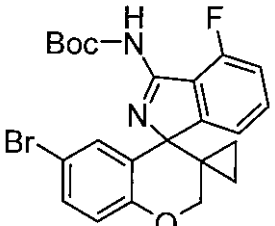
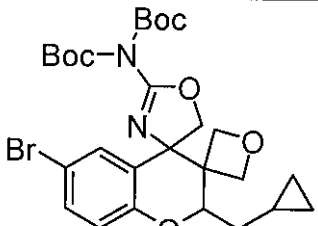
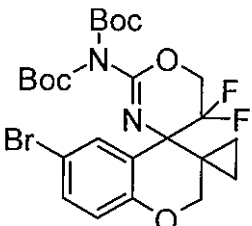
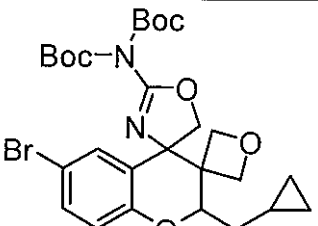
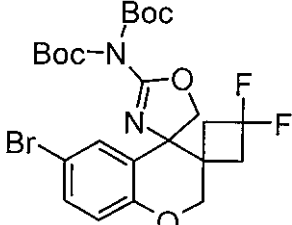
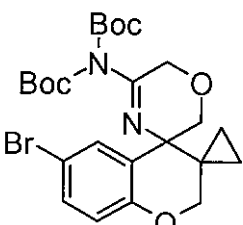
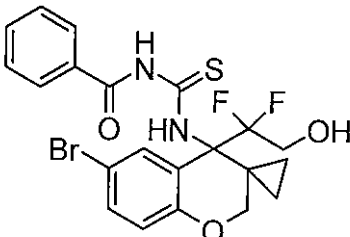
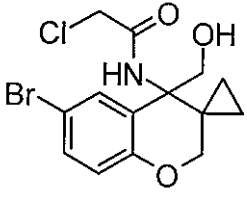
10

20

30

40

【表 2 - 10】

Rf	Syn	構造	Rf	Syn	構造
118	R1		119	R119	
120	R22		121	R22	
122	R22		123	R22	
124	R22		125	R22	
126	R22		127	R22	
128	R128		129	R30	

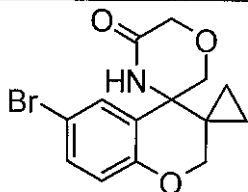
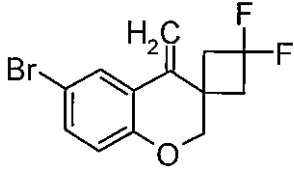

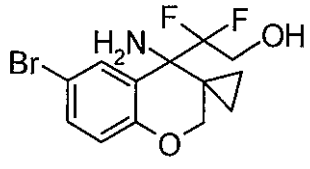
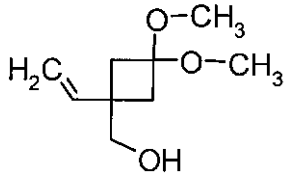
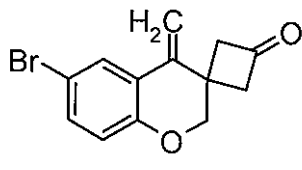
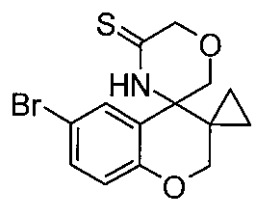
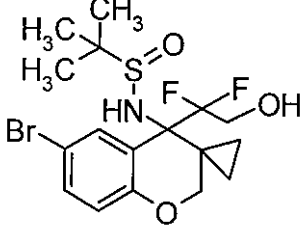
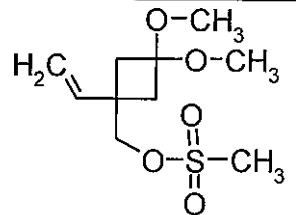
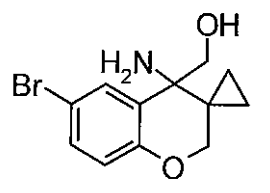
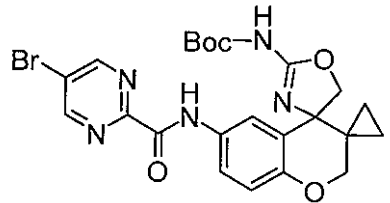
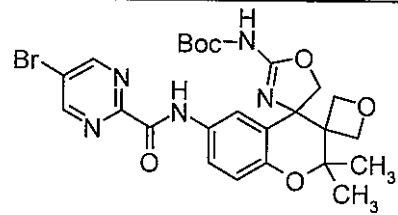
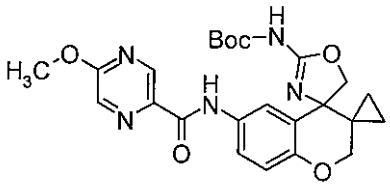
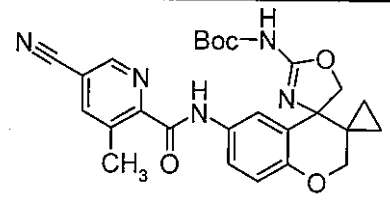
10

20

30

40

【表 2 - 1 1】

Rf	Syn	構造	Rf	Syn	構造
130	R31		131	R131	
132	R132		133	R133	
134	R134		135	R59	
136	R60		137	R137	
138	R62		139	R63	
140	R70		141	R70	
142	R70		143	R70	

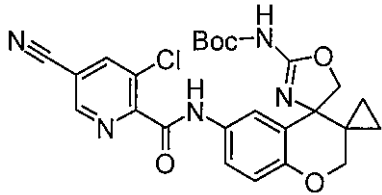
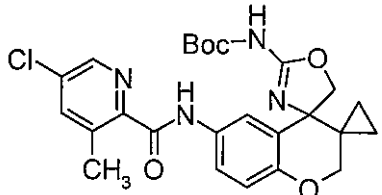
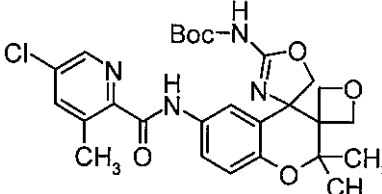
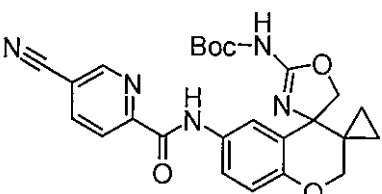
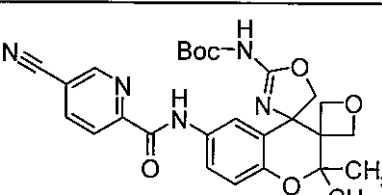
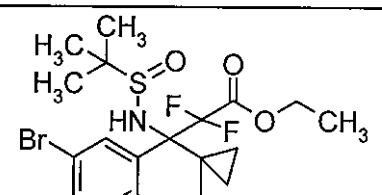
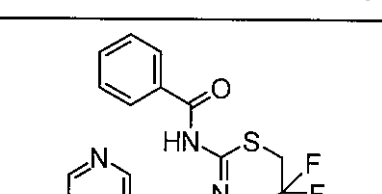
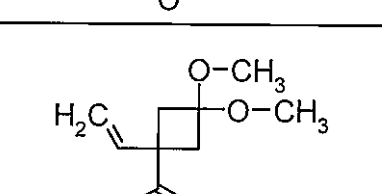
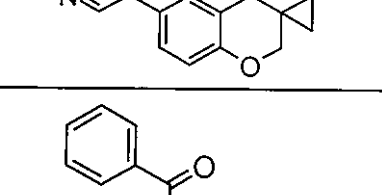
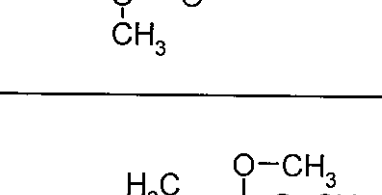
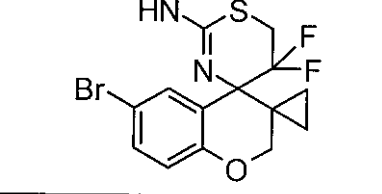
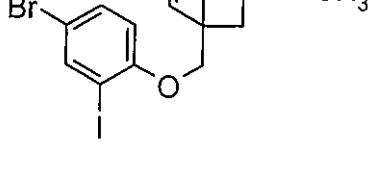
10

20

30

40

【表 2 - 1 2】

Rf	Syn	構造	Rf	Syn	構造
144	R70		145	R70	
146	R70		147	R70	
148	R70		149	R149	
150	R83		151	R151	
152	R152		153	R112	
154	R154		155	R155	

【表 2 - 1 3】

Rf	Syn	構造	Rf	Syn	構造
156	R156		157	R157	
158	R158		159	R159	
160	R160		161	R161	
162	R161		163	R161	
164	R165		165	R165	
166	R165		167	R167	

【 0 4 0 0 】

【表 2 - 1 4】

Rf	Syn	構造	Rf	Syn	構造
168	R161		169	R169	
170	R96		171	R171	
172	R64		173	R173	
174	R174		175	R64	
176	R85				

10

20

30

【 0 4 0 1 】

【表 3 - 1】

[表3]

Rf	データ
1	ESI+: 326, 328
2	ESI+: 519
3	ESI+: 565
4	ESI+: 525, 527
5	ESI+: 565, 567
6	ESI+: 539, 541
7	ESI+: 539, 541
8	ESI+: 553, 555
9	ESI+: 579, 581
10	ESI+: 553, 555; 参照例9aから調製された化合物
11	ESI+: 553, 555; 参照例9bから調製された化合物
12	ESI+: 581, 583; 参照例13aから調製された化合物
13	ESI+: 581, 583; 参照例13bから調製された化合物
14	ESI+: 565, 567; 参照例12aから調製された化合物
15	ESI+: 565, 567; 参照例12bから調製された化合物
16	ESI+: 567, 569; 参照例11aから調製された化合物
17	ESI+: 567, 569; 参照例11bから調製された化合物
18	ESI+: 621, 623; 参照例14aから調製された化合物
19	ESI+: 539, 541; 参照例1aから調製された化合物
20	ESI+: 539, 541; 参照例1bから調製された化合物
21	ESI+: 527, 529
22	ESI+: 509, 511
23	ESI+: 423, 425
24	ESI+: 541, 543
25	ESI+: 569, 571
26	ESI+: 439, 441 [M+Na] ⁺
27	APCI/ESI+: 327
28	ESI+: 539
29	
30	ESI+: 376, 378
31	ESI+: 340, 342
32	EI: 306, 308
33	APCI/ESI+: 339
34	APCI/ESI+: 307

10

20

30

40

【 0 4 0 2 】

【表 3 - 2】

Rf	データ
35	El: 280, 282
36	El: 294, 296
37	El: 264, 266
38	El: 294, 296
39	ESI+: 321, 323
40	ESI+: 309, 311
41	ESI+: 307, 309
42	ESI+: 323, 325
43	El: 362, 364
44	ESI+: 357, 359
45	El: 268, 270
46	ESI+: 321, 323
47	El: 250, 252
48	ESI+: 315, 317
49	ESI+: 301, 303
50	ESI+: 315, 317
51	ESI+: 341, 343
52	ESI+: 329, 331
53	ESI+: 327, 329
54	ESI+: 365, 367 [M+Na] ⁺
55	ESI+: 383, 385
56	ESI+: 377, 379
57	ESI+: 341, 343
58	El: 444, 446
59	ESI+: 281, 283
60	APCI/ESI+: 356, 358
61	ESI+: 209
62	ESI+: 237
63	ESI+: 300, 302
64	
65	ESI+: 601
66	ESI+: 346
67	ESI+: 390
68a	ESI+: 196, 198
68b	ESI+: 196, 198
69	ESI+: 153, 155
70	ESI+: 469
71	ESI+: 485, 487
72	ESI+: 513
73	ESI+: 529, 531
74	ESI+: 547, 549
75	ESI+: 503, 505
76	ESI+: 515

10

20

30

40

【表 3 - 3】

Rf	データ
77	ESI+: 561
78	ESI+: 356, 358
79	ESI+: 571
80	ESI+: 576
81	ESI+: 525
82	ESI+: 538
83	
84	APCI/ESI+: 309
85	
86	
87	
88	
89	ESI+: 602, 604
90	
91	ESI+: 548
92	El: 268, 270
93	El: 316, 318
94	APCI/ESI+: 341
95	ESI+: 331, 333 [M+Na] ⁺
96	El: 296, 298
97	ESI+: 297, 299
98	ESI+: 345, 347 [M+Na] ⁺
99	ESI+: 311, 313
100	ESI+: 331, 333 [M+Na] ⁺
101	ESI+: 347, 349 [M+Na] ⁺
102	ESI+: 365, 367
103	ESI+: 359, 361
104	ESI+: 323, 325
105	El: 282, 284
106	El: 284, 286
107	El: 288, 290
108	ESI+: 283, 285
109	El: 322, 324
110	ESI+: 281, 283
111	El: 254, 256
112	El: 312, 314
113	El: 302, 304
114	El: 266, 268
115	El: 270, 272
116	
117	El: 406, 408
118	
119	ESI+: 241 [M+Na] ⁺

10

20

30

40

【表 3 - 4】

Rf	データ
120	ESI+: 615, 617; 参照例15aから調製された化合物
121	ESI+: 615, 617; 参照例15bから調製された化合物
122	ESI+: 473, 475
123	ESI+: 579, 581; 参照例16aから調製された化合物
124	ESI+: 559, 561
125	ESI+: 579, 581; 参照例16bから調製された化合物
126	ESI+: 559, 561
127	ESI+: 523, 525
128	ESI+: 497, 499
129	ESI+: 360, 362
130	ESI+: 324, 326
131	EI: 300, 302
132	
133	
134	ESI+: 195 [M+Na] ⁺
135	EI: 278, 280
136	ESI+: 340, 342
137	
138	ESI+: 273 [M+Na] ⁺
139	ESI+: 284, 286
140	ESI+: 530, 532
141	ESI+: 574, 576
142	ESI+: 482
143	ESI+: 490
144	ESI+: 510, 512
145	ESI+: 499, 501
146	ESI+: 543, 545
147	ESI+: 476
148	ESI+: 520
149	ESI+: 480, 482
150	APCI/ESI+: 479
151	ESI+: 223 [M+Na] ⁺
152	ESI+: 479, 481
153	EI: 452, 454
154	ESI+: 553, 555
155	ESI+: 559, 561 [M+Na] ⁺
156	ESI+: 281, 283
157	ESI+: 390
158	ESI+: 374
159	CI+: 267, 269
160	ESI+: 279, 281
161	ESI+: 529, 531
162	ESI+: 573, 575

10

20

30

40

【表 3 - 5】

Rf	データ
163	ESI+: 526
164	ESI+: 513
165	ESI+: 510
166	ESI+: 497
167	ESI+: 530
168	ESI+: 526
169	ESI+: 287, 289
170	El: 268, 270
171	
172	ESI+: 613
173	NMR-CDCl ₃ : 1.33 (s, 6H), 2.32 (br s, 2H), 3.90 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 5.51 (s, 1H), 5.86 (s 1H), 6.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.68 (br s, 1H)
174	NMR-CDCl ₃ : 1.46 (s, 6H), 4.55 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 6.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
175	ESI+: 557
176	ESI+: 554

10

20

【 0 4 0 6 】

参照例 1 a、b

【0278】 6 - ブロモ - 4 - メチレン - 4' , 5' - ジヒドロ - 3' H , 4 H - スピロ [クロメン - 3 , 2' - フラン] (4 9 7 m g 、 1 . 7 7 m m o l) の E t O A c (2 . 5 m l) および M e C N (2 . 5 m l) 中における氷冷した溶液に、氷浴中でアルゴン雰囲気下でシアン酸銀 (3 9 7 m g 、 2 . 6 5 m m o l) を添加した。その混合物にヨウ素 (6 7 3 m g 、 2 . 6 5 m m o l) を添加した。氷浴中で 3 0 分間および周囲温度で 3 0 分間攪拌した後、その混合物をセライトを通して濾過した。その濾液を飽和水性 N a₂ S₂ O₃ で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、その濾液を蒸発させると油が得られた。その油を T H F (5 m l) 中で溶解させ、N H₃ の 2 M E t O H 溶液 (4 . 5 m l 、 9 . 0 m m o l) を氷浴での冷却の下で添加した。その混合物を氷浴での冷却の下で一夜および 7 0 ° で 1 時間攪拌した。真空中で濃縮した後、その残留物を飽和水性 N a H C O₃ で希釈し、C H C l₃ で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、その濾液を蒸発させた。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (C H C l₃ / E t O H = 1 0 0 : 0 ~ 9 0 : 1 0) により精製すると、より極性の低いジアステレオマーである 6' - ブロモ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - ジスピロ [フラン - 2 , 3' - クロメン - 4' , 4'' - [1 , 3] オキサゾール] - 2'' - アミン (1 7 8 m g) および極性ジアステレオマーである 6' - ブロモ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - ジスピロ [フラン - 2 , 3' - クロメン - 4' , 4'' - [1 , 3] オキサゾール] - 2'' - アミン (3 6 7 m g) が得られた。

30

40

【 0 4 0 7 】

参照例 6

【0279】 アルゴン雰囲気下で、6 - ブロモ - 2 , 2 - ジメチル - 4 - メチレン - 4 H - スピロ [クロメン - 3 , 3' - オキセタン] (5 0 4 m g 、 1 . 7 1 m m o l) 、シアン酸銀 (3 8 4 m g 、 2 . 5 6 m m o l) および E t O A c - M e C N (1 : 1 、 5 . 0 m l) の混合物にヨウ素 (6 4 9 m g 、 2 . 5 6 m m o l) を氷水浴中で 5 分間かけて添加した。同じ温度で 3 0 分間攪拌した後、その混合物をセライトのパッドを通して濾過した。その濾液を飽和水性 N a₂ S₂ O₃ およびブラインで洗浄し、M g S O₄ で乾燥させ、濾過した。その濾液を減圧において濃縮した後、その残留物を T H F (5 . 0 m l) 中で

50

溶解させた。その溶液をアンモニアの 2 M EtOH 溶液 (10.7 mL、21.4 mmol) に氷水浴中で添加した。その混合物をその浴中で 1 時間、および 70 で 3 時間攪拌した。周囲温度まで冷却した後、NH-シリカゲルをその反応混合物に添加し、その混合物を減圧において濃縮した。その残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (CHCl₃ - EtOH、EtOH の 0 から 20 % までの線形勾配) により精製すると、6'-プロモ-2', 2'-ジメチルジスピロ [1, 3-オキサゾール-4, 4'-クロメン-3', 3"-オキセタン] - 2-アミン (483 mg) が得られた。

【0408】

参照例 19

[0280] ジ-tert-ブチル {6'-[5-(3-メトキシプロパ-1-イン-1-イル)ピリジン-3-イル]ジスピロ [1, 3-オキサゾール-4, 4'-クロメン-3', 3"-オキセタン] - 2-イル} イミドジカーボネート (220 mg、0.372 mmol)、シリカゲル (中性; 660 mg) およびトルエン (2.2 mL) の混合物を 100 で 3 時間攪拌した。その混合物を周囲温度まで冷却し、減圧において濃縮した。残留物のシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (CHCl₃ - MeOH、MeOH の 0 から 10 % までの線形勾配) による精製により、6'-[5-(3-メトキシプロパ-1-イン-1-イル)ピリジン-3-イル]ジスピロ [1, 3-オキサゾール-4, 4'-クロメン-3', 3"-オキセタン] - 2-アミン (92.4 mg) が得られた。

【0409】

実施例 27

[0281] tert-ブチル (6'-{[(5-クロロピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-2', 2'-ジメチルジスピロ [1, 3-オキサゾール-4, 4'-クロメン-3', 3"-オキセタン] - 2-イル) カルバメート (217 mg、0.410 mmol)、シリカゲル (中性; 651 mg)、およびトルエン (4 mL) の混合物を 120 で 80 分間攪拌した。その反応混合物を周囲温度まで冷却し、減圧において濃縮した。残留物のシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (EtOH / CHCl₃ = 0 / 100 ~ 20 / 80 で溶離) による精製により、N-(2'-アミノ-2', 2'-ジメチルジスピロ [1, 3-オキサゾール-4, 4'-クロメン-3', 3"-オキセタン] - 6'-イル) - 5-クロロピリジン-2-カルボキサミド (144 mg) が得られた。

【0410】

参照例 31

[0282] tert-ブチル (6'-{[(5-フルオロピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ジスピロ [シクロプロパン-1, 3'-クロメン-4', 4"-[1, 3]オキサゾール] - 2"-イル) カルバメート (135 mg、0.288 mmol) および CH₂Cl₂ (5.4 mL) の混合物にトリフルオロ酢酸 (1.30 mL、17.0 mmol) を周囲温度で添加した。同じ温度で 2 時間攪拌した後、その混合物を減圧において濃縮した。その残留物を CHCl₃ および飽和水性 NaHCO₃ の間で分配した。有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。その濾液を減圧において濃縮し、その残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (CHCl₃ - EtOH、EtOH の 0 から 20 % までの線形勾配) により精製すると、N-(2"-アミノジスピロ [シクロプロパン-1, 3'-クロメン-4', 4"-[1, 3]オキサゾール] - 6'-イル) - 5-フルオロピリジン-2-カルボキサミド (43.6 mg) が得られた。

【0411】

参照例 39

[0283] ジ-tert-ブチル [6'-(6-メトキシピリジン-2-イル)ジスピロ [1, 3-オキサゾール-4, 4'-クロメン-3', 3"-オキセタン] - 2-イル] イミドジカーボネート (160 mg、0.289 mmol) および TsOH · H₂O (275 mg、1.45 mmol) の MeCN (3.2 mL) 中における混合物を、40 で 4 時間攪拌した。CHCl₃ で希釈した後、有機層を飽和水性 NaHCO₃ およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。その残留物をシリカゲルク

10

20

30

40

50

ロマトグラフィー (CHCl₃ : MeOH = 99 : 1 ~ 95 : 5) により精製し、次いでその残留物を EtOAc で洗浄すると、6' - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) ジスピロ [1, 3 - オキサゾール - 4, 4' - クロメン - 3', 3'' - オキセタン] - 2 - アミン (40 mg) が得られた。

【0412】

参照例 40

[0284] 2 - フルオロ - 6 - ヨードベンゾニトリル (1560 mg、6.32 mmol) の THF (16 mL) 中における溶液に、- 78 で n - ブチルリチウム (n - ヘキサン中 2.64 M 溶液、2.39 mL、6.32 mmol) を滴加した。その混合物を - 78 で 0.5 時間攪拌し、その溶液に N - (6 - ブロモ - 4 H - スピロ [クロメン - 3, 1' - シクロプロパン] - 4 - イリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (1500 mg、4.21 mmol) の THF (5 mL) 中における溶液を添加した。その混合物を - 78 で 1 時間および室温で一晩攪拌した。その混合物に飽和水性 NH₄Cl を添加した。その混合物を EtOAc で抽出し、有機層を真空中で濃縮した。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / AcOEt = 100 : 0 ~ 0 : 100、次いで CHCl₃ : MeOH = 85 : 15) により精製すると、6' - ブロモ - 4'' - フルオロジスピロ [シクロプロパン - 1, 3' - クロメン - 4', 1'' - イソインドール] - 3'' - アミン (469 mg) が得られた。

10

【0413】

参照例 41

[0285] 6 - ブロモ - 4 - メチレン - 4 H - スピロ [クロメン - 3, 3' - オキセタン] (1.50 g、5.62 mmol) をチオシアン酸銀 (3.73 g、22.5 mmol)、ヨウ素 (2.85 g、11.2 mmol) およびトルエン (15 mL) の混合物に氷水浴中で添加した。周囲温度で一晩攪拌した後、その混合物をセライトのパッドを通して濾過した (EtOAc で洗浄した)。その濾液を飽和水性 Na₂S₂O₃ およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過した。その濾液を減圧において濃縮した。その残留物および THF (15 mL) の混合物を氷水浴中でアンモニア (EtOH 中 2.0 M、30 mL) に添加した。同じ温度で 1 時間攪拌した後、その混合物を 2.5 日間周囲温度で攪拌した。その混合物を MeOH - CHCl₃ (1 : 9) および水で分配した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。その濾液を減圧において濃縮し、残留物のシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (CHCl₃ - EtOH、EtOH の 0 から 5 % までの線形勾配) による精製により、6' - ブロモジスピロ [オキセタン - 3, 3' - クロメン - 4', 4'' - [1, 3] チアゾール] - 2'' - アミン (1.26 g) が得られた。

20

30

【0414】

参照例 43

[0286] ジ - tert - ブチル (6' - ブロモジスピロ [1, 3 - オキサゾール - 4, 4' - クロメン - 3', 3'' - オキセタン] - 2 - イル) イミドジカーボネート (150 mg、0.286 mmol)、3 - クロロピリジン - 2 - アミン (184 mg、1.43 mmol)、(1E, 4E) - 1, 5 - ジフェニルペンタ - 1, 4 - ジエン - 3 - オン - パラジウム (3 : 2) (52 mg、0.057 mmol)、ジ - tert - ブチル (2', 4', 6' - トリイソプロピルビフェニル - 2 - イル) ホスフィン (97 mg、0.23 mmol)、および Cs₂CO₃ (279 mg、0.857 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (7.5 mL) 中における混合物を、100 で 48 時間攪拌した。その反応混合物を周囲温度まで冷却し、CHCl₃ および水で分配した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。その残留物をトルエン中で溶解させ、シリカゲル (中性) を添加し、130 で 3 時間攪拌した。その混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃ / MeOH = 100 : 0 ~ 85 : 15) により精製すると非晶質の物質が得られ、それを CHCl₃ / ヘキサンで洗浄し、6' - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) アミノジスピロ [1, 3 - オキサゾール - 4, 4' - クロメン - 3', 3'' - オキセタン] - 2 - アミン (28 mg) が得られた。

40

50

【0415】

参照例 46

[0287] パラジウム (II) アセテート (7.9 mg、0.035 mmol) およびピフェニル-2-イル (ジ-tert-ブチル) ホスフィン (5.3 mg、0.018 mmol) の THF (5 mL) 中における攪拌混合物に、アルゴン雰囲気下でジ-tert-ブチル (6'-プロモトリスピロ [シクロブタン-1, 2'-クロメン-4', 4''-[1, 3]オキサゾール-3', 3'''-オキセタン]-2''-イル) イミドジカーボネート (100 mg、0.177 mmol) を添加し、続いてイソブチル臭化亜鉛 (0.5 M THF 溶液、1.1 mL) を添加した。その反応混合物を室温で 17 時間攪拌し、次いでその反応を H₂O およびブラインで停止した。得られた混合物をクロロホルムで 3 回抽出した。有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その粗生成物をトルエン (6 mL) 中で溶解させた。その溶液にシリカゲル (中性; 600 mg) を添加し、得られた懸濁液を 100 で 1 時間攪拌した。冷却および濃縮後、その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOH / CHCl₃ = 0 : 100 ~ 20 : 80)、続いてカラムクロマトグラフィー (NH-シリカゲル、EtOAc / ヘキサン = 20 : 80 ~ 100 : 0) により精製すると、6'-イソブチルトリスピロ [シクロブタン-1, 2'-クロメン-4', 4''-[1, 3]オキサゾール-3', 3'''-オキセタン]-2''-アミン (20 mg) が得られた。

10

【0416】

参照例 48

[0288] ジ-tert-ブチル [6'- (5-プロモピリジン-3-イル) トリスピロ [シクロブタン-1, 2'-クロメン-4', 4''-[1, 3]オキサゾール-3', 3'''-オキセタン]-2''-イル] イミドジカーボネート (48 mg、0.075 mmol) の Et₃N (0.67 mL) 中における攪拌溶液にエチニルシクロプロパン (0.063 mL、0.75 mmol)、PdCl₂ (PPh₃)₂ (10 mg、0.015 mmol) および CuI (5.7 mg、0.030 mmol) を室温で添加し、その混合物を密封し、150 で 1 時間マイクロ波を照射した。この混合物に活性炭 (約 100 mg) を添加し、その混合物を 1 時間攪拌してパラジウムの残留物を除去した。その混合物をセライトのパッドを通過させた。その濾液を蒸発させると残留物が得られた。その残留物のトルエン (3 mL) 中における溶液にシリカゲル (500 mg) を添加し、その混合物を 2 時間還流させた。その混合物をセライトのパッドを通過させ、その濾液を蒸発させると粗生成物が得られ、それをカラムクロマトグラフィー (CHCl₃ 中 MeOH = 0 ~ 10%) により精製すると、6'-[5-(シクロプロピルエチニル)ピリジン-3-イル] トリスピロ [シクロブタン-1, 2'-クロメン-4', 4''-[1, 3]オキサゾール-3', 3'''-オキセタン]-2''-アミン (5 mg) が得られた。

20

30

【0417】

参照例 49

[0289] 6'- (2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) トリスピロ [シクロブタン-1, 2'-クロメン-4', 4''-[1, 3]オキサゾール-3', 3'''-オキセタン]-2''-アミン (66 mg、0.16 mmol)、酢酸 (27 μl、0.06 mmol) および PtO₂ (13 mg) の EtOH (3.3 mL) 中における懸濁液を室温で水素雰囲気下で 3 気圧において 8 時間攪拌した。その混合物に酢酸 (63 μl) を添加し、その混合物を室温で水素雰囲気下で 3 気圧において 38 時間攪拌した。その混合物をセライトのパッドを通して濾過した。次いでその濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (28% NH₄OH / EtOH / CHCl₃ = 2 : 20 : 80) により精製し、続いて iPr₂O 中で摩砕処理し、濾過すると、6'- (2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) トリスピロ [シクロブタン-1, 2'-クロメン-4', 4''-[1, 3]オキサゾール-3', 3'''-オキセタン]-2''-アミン (56 mg) が得られた。

40

50

【0418】

参照例 5 1 a、b

[0290] 2', 2' - ジメチル - 6' - (ピリミジン - 5 - イル) ジスピロ [1, 3 - オキサゾール - 4, 4' - クロメン - 3', 3'' - オキセタン] - 2 - アミン (489 mg、1.39 mmol) に対して Chiralcel OD - H カラム (Daicel、10 × 250 mm) 上での超臨界 CO₂ / [0.1% ジエチルアミンを含む MeOH] (70 : 30) を用いたクロマトグラフィーを行い、流速 10 mL / 分 (40 のカラム温度) で溶離した。最初のピーク (保持時間 = 3.44 分) は 2', 2' - ジメチル - 6' - (ピリミジン - 5 - イル) ジスピロ [1, 3 - オキサゾール - 4, 4' - クロメン - 3', 3'' - オキセタン] - 2 - アミンの一方の鏡像異性体 (220 mg) を提供し、第 2 のピーク (保持時間 = 6.92 分) は 2', 2' - ジメチル - 6' - (ピリミジン - 5 - イル) ジスピロ [1, 3 - オキサゾール - 4, 4' - クロメン - 3', 3'' - オキセタン] - 2 - アミンの他方の鏡像異性体 (215 mg) を提供した。

10

【0419】

参照例 5 2 a、b

[0291] 6' - [5 - (プロパ - 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] ジスピロ [シクロプロパン - 1, 3' - クロメン - 4', 4'' - [1, 3] オキサゾール] - 2'' - アミン (330 mg、0.96 mmol) に対して Chiralcel OZ - H カラム (10 × 250 mm) 上での超臨界 CO₂ / [0.1% ジエチルアミンを含む EtOH] (65 / 35) を用いたクロマトグラフィーを行い、流速 10 mL / 分 (40 のカラム温度) で溶離した。最初のピーク (保持時間 = 3.62 分) を真空中で濃縮し、EtOAc (3 mL) 中で溶解させ、次いでヘキサン (20 mL) を添加した。得られた沈殿を濾過により集め、ヘキサンで洗浄し、真空中で乾燥させると、6' - [5 - (プロパ - 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] ジスピロ [シクロプロパン - 1, 3' - クロメン - 4', 4'' - [1, 3] オキサゾール] - 2'' - アミンの一方の鏡像異性体 (108 mg) が得られた。第 2 のピーク (保持時間 = 6.27 分) を真空中で濃縮し、EtOAc (3 mL) 中で溶解させ、ヘキサン (20 mL) を添加した。得られた沈殿を濾過により集め、ヘキサンで洗浄し、真空中で乾燥させると、6' - [5 - (プロパ - 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] ジスピロ [シクロプロパン - 1, 3' - クロメン - 4', 4'' - [1, 3] オキサゾール] - 2'' - アミンの他方の鏡像異性体 (80 mg) が得られた。

20

30

【0420】

参照例 5 3 a、b

[0292] 6' - [5 - (プロパ - 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] ジスピロ [1, 3 - オキサゾール - 4, 4' - クロメン - 3', 3'' - オキセタン] - 2 - アミン (400 mg、1.39 mmol) に対して Chiralcel AD - H カラム (10 × 250 mm) 上での超臨界 CO₂ / [0.1% ジエチルアミンを含む MeOH] (70 : 30) を用いたクロマトグラフィーを行い、10 mL / 分の流速 (40 のカラム温度) で溶離した。最初のピーク (保持時間 = 5.81 分) は 6' - [5 - (プロパ - 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] ジスピロ [1, 3 - オキサゾール - 4, 4' - クロメン - 3', 3'' - オキセタン] - 2 - アミンの一方の鏡像異性体 (160 mg) を提供し、第 2 のピーク (保持時間 = 9.25 分) は 6' - [5 - (プロパ - 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] ジスピロ [1, 3 - オキサゾール - 4, 4' - クロメン - 3', 3'' - オキセタン] - 2 - アミンの他方の鏡像異性体 (170 mg) を提供した。

40

【0421】

参照例 5 4

[0293] ジ - tert - ブチル (6' - ブロモ - 2', 2' - ジメチルジスピロ [オキセタン - 3, 3' - クロメン - 4', 4'' - [1, 3] チアゾール] - 2'' - イル) イミドジカーボネート (268 mg、0.471 mmol)、ピリミジン - 5 - イルボロン酸 (175 mg、1.41 mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I

50

I) ジクロリド (33.0 mg、0.047 mmol) および Na_2CO_3 (150 mg、1.41 mmol) のジオキサン - 水 (4:1、5.4 mL) 中における混合物を、100 で1.5時間攪拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (272 mg、0.235 mmol) をその混合物に添加し、その混合物を100 で1.5時間攪拌した。その混合物に木炭を添加し、その混合物を50 で30分間攪拌した。その混合物をセライトのパッドを通して濾過し (EtOAcで溶離)、その濾液を水およびブラインで洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、その濾液を減圧において濃縮した。その残留物にトルエン (2.7 mL) およびシリカゲル (中性; 804 mg) を添加し、その混合物を110 で1時間攪拌した。その反応混合物を減圧において濃縮した後、その残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (CHCl₃ - EtOH、EtOHの0から20%までの線形勾配) により精製し、次いでアミノシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - EtOAc、EtOAcの0から90%までの線形勾配) により再精製した。その精製された生成物をジオキサン (5.0 mL) 中で溶解させ、HCl (ジオキサン中4 M、0.049 mL、0.198 mmol) を添加した。その混合物を周囲温度で2時間攪拌した。減圧において濃縮した後、その残留物をIPEで摩砕処理し、濾過により集め、IPEで洗浄した。その固体を30において減圧下で乾燥させると、2', 2'-ジメチル-6'-(ピリミジン-5-イル)ジスピロ[オキサタン-3, 3'-クロメン-4', 4''-[1, 3]チアゾール]-2''-アミン塩酸塩 (62.6 mg) が得られた。

10

20

【0422】

参照例 5 5

[0294] アルゴン雰囲気下で、ジ-tert-ブチル (6'-プロモジスピロ[1, 3-オキサゾール-4, 4'-クロメン-3', 3''-オキサタン]-2-イル)イミドジカーボネート (300 mg、0.571 mmol)、ジオキサン (3.0 mL) および水 (1.5 mL) の混合物に1H-インダゾール-4-イルボロン酸 (185 mg、1.14 mmol)、 K_2CO_3 (237 mg、1.71 mmol) およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (40 mg、0.057 mmol) を添加し、その混合物を100 で3時間攪拌した。その反応混合物を周囲温度まで冷却し、 H_2O およびCHCl₃ 中10% MeOHの間で分配し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、その濾液を減圧において濃縮した。その残留物をジオキサン (3.0 mL) で溶解させ、シリカゲル (中性; 900 mg) をその混合物に添加した。110 で2.5時間攪拌した後、その反応混合物を周囲温度まで冷却し、減圧において濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (CHCl₃ - EtOH、EtOHの0から20%までの線形勾配) により精製すると、6'-(1H-インダゾール-4-イル)ジスピロ[1, 3-オキサゾール-4, 4'-クロメン-3', 3''-オキサタン]-2-アミン (142 mg) が得られた。

30

【0423】

参照例 6 1

[0295] ジ-tert-ブチル [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)ジスピロ[シクロプロパン-1, 3'-クロメン-4', 4''-[1, 3]オキサゾール]-2''-イル]イミドジカーボネート (140 mg、0.25 mmol)、5-プロモ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (87 mg、0.44 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (58 mg、0.050 mmol)、および Na_2CO_3 (80 mg、0.76 mmol) の1, 4-ジオキサン - H_2O (2.8 mL、4:1) 中における混合物を、100 で7時間攪拌した。EtOAcおよび H_2O で希釈した後、有機層を H_2O で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (CHCl₃:MeOH = 100:0~85:15) により精製すると、白色固体が得られた。その固体をジイソプロピルエーテルにより洗浄すると、6'-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)ジスピロ[シクロプロパン-1, 3'-クロメン-4', 4''-[1, 3]オキサゾール]-2''-アミ

40

50

ン (4 2 m g) が得られた。

【 0 4 2 4 】

参照例 6 5

[0296] ジ - t e r t - ブチル [2 ' , 2 ' - ジメチル - 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) ジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4 ' - クロメン - 3 ' , 3 " - オキセタン] - 2 - イル] イミドジカーボネート (2 8 2 m g 、 0 . 4 7 0 m m o l) 、 2 - ブロモ - 4 - メトキシピリジン (2 2 1 m g 、 1 . 1 7 m m o l) 、 テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (2 7 1 m g 、 0 . 2 3 5 m m o l) および Na_2CO_3 (1 4 9 m g 、 1 . 4 1 m m o l) のジオキサン - 水 (4 : 1 、 5 . 6 m L) 中における混合物を 1 0 0 で 8 時間攪拌した。その混合物を $\text{MeOH} - \text{CHCl}_3$ (1 : 9) で希釈し、水で洗浄し、次いで有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過した。その濾液を減圧において濃縮した。その残留物にトルエン (2 . 8 m L) およびシリカゲル (中性 ; 8 4 6 m g) を添加し、その混合物を 1 2 0 で 3 時間攪拌した。その反応混合物を減圧において濃縮した後、その残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3 - \text{EtOH}$ 、 EtOH の 0 から 2 0 % までの線形勾配) により精製すると、6 ' - (4 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 ' , 2 ' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4 ' - クロメン - 3 ' , 3 " - オキセタン] - 2 - アミン (1 4 6 m g) が得られた。

10

【 0 4 2 5 】

参照例 7 5

[0297] ジ - t e r t - ブチル (6 ' - プロモトリスピロ [シクロブタン - 1 , 2 ' - クロメン - 4 ' , 4 " - [1 , 3] オキサゾール - 3 ' , 3 ' ' - オキセタン] - 2 " - イル) イミドジカーボネート (3 0 0 m g 、 0 . 5 3 1 m m o l) 、 5 - メチルピリジン - 3 - ボロン酸 (1 4 5 m g 、 1 . 0 6 m m o l) 、 ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) ジクロリド (3 7 m g 、 0 . 0 5 3 m m o l) および Na_2CO_3 (1 6 9 m g 、 1 . 5 9 m m o l) のジオキサン - H_2O (4 : 1 、 6 . 0 m L) 中における混合物を、1 0 0 で 1 時間攪拌した。その混合物に木炭を添加し、その混合物を 5 0 で 1 0 分間攪拌した。その混合物をセライトのパッドを通して濾過し (EtOAc で溶離) 、その濾液を H_2O およびブラインで洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、その濾液を減圧下で濃縮した。その残留物にトルエン (3 . 0 m L) およびシリカゲル (中性 ; 9 0 0 m g) を添加し、その混合物を 1 2 0 で 3 時間攪拌した。その反応混合物を減圧において濃縮した後、その残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3 - \text{EtOH}$ 、 EtOH の 0 から 2 0 % までの線形勾配) により精製すると、6 ' - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) トリスピロ [シクロブタン - 1 , 2 ' - クロメン - 4 ' , 4 " - [1 , 3] オキサゾール - 3 ' , 3 ' ' - オキセタン] - 2 " - アミン (1 5 1 m g) が得られた。

20

30

【 0 4 2 6 】

参照例 1 0 8

[0298] 6 ' - プロモジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4 ' - クロメン - 3 ' , 3 " - オキセタン] - 2 - アミン (6 5 0 m g 、 2 . 0 0 m m o l) 、 [5 - (プロパ - 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] ボロン酸 (6 4 4 m g 、 4 . 0 0 m m o l) 、 (1 E , 4 E) - 1 , 5 - ジフェニルペンタ - 1 , 4 - ジエン - 3 - オン - パラジウム (3 : 2) (9 2 m g 、 0 . 1 0 m m o l) 、 ジシクロヘキシル (2 ' , 6 ' - ジメトキシビフェニル - 2 - イル) ホスフィン (1 6 4 m g 、 0 . 4 0 0 m m o l) 、 および K_3PO_4 (1 . 7 0 g 、 8 . 0 0 m m o l) の DMF (1 3 m L) 中における混合物を、1 1 0 においてアルゴン雰囲気下で 1 6 時間攪拌した。形成された沈殿をセライトを用いた濾過により除去し、 CHCl_3 で洗浄した。その濾液を真空中で濃縮した。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9 9 : 1 \sim 9 5 : 5$) により精製すると、6 ' - [5 - (プロパ - 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] ジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4 ' - クロメン - 3 ' , 3 " - オキセタン] - 2 - アミ

40

50

ン (3 1 0 m g) が得られた。

【 0 4 2 7 】

参照例 1 1 4

[0299] 6' - ブロモ - 5 H - ジスピロ [1 , 4 - オキサジナン - 3 , 4' - クロメン - 3' , 3" - オキセタン] - 5 - チオン (2 0 0 m g 、 0 . 5 6 1 m m o l) およびアンモニア (E t O H 中 2 M 、 6 . 0 m L) の混合物を周囲温度で 1 週間攪拌した。その反応混合物を減圧において濃縮し、その残留物をアミノシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (C H C l ₃ - E t O A c 、 E t O A c の 0 から 5 0 % までの線形勾配、次いで C H C l ₃ - E t O H 、 E t O H の 0 から 2 0 % までの線形勾配) により精製すると、6' - ブロモ - 6 H - ジスピロ [1 , 4 - オキサジン - 3 , 4' - クロメン - 3' , 3" - オキセタン] - 5 - アミン (1 2 3 m g) が得られた。

10

【 0 4 2 8 】

参照例 1 1 5

[0300] ジ - t e r t - ブチル (6' - ブロモトリスピロ [シクロブタン - 1 , 2' - クロメン - 4' , 4" - [1 , 3] オキサゾール - 3' , 3''' - オキセタン] - 2" - イル) イミドジカーボネート (3 0 0 m g 、 0 . 5 3 1 m m o l) 、 4 , 4 , 4' , 4' , 5 , 5 , 5' , 5' - オクタメチル - 2 , 2' - ビ - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (1 5 0 m g 、 0 . 5 8 4 m m o l) 、 酢酸カリウム (9 1 . 1 m g 、 0 . 9 2 8 m m o l) およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) ジクロリド (3 7 m g 、 0 . 0 5 3 m m o l) のジオキサン (2 . 4 m L) 中における混合物を、1 0 0 で 7 時間攪拌した。その混合物に 3 - ブロモ - 2 - シアノピリジン (2 4 3 m g 、 1 . 3 3 m m o l) 、 N a ₂ C O ₃ (2 2 5 m g 、 2 . 1 2 m m o l) および水 (0 . 6 0 m L) を添加し、その混合物を 1 0 0 で 2 時間攪拌した。その混合物を木炭で処理し、濾別した。その濾液を E t O A c および水の間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、その濾液を蒸発させると、淡褐色の油が得られた。その油をトルエン (3 . 0 m L) 中で溶解させ、その混合物にシリカゲル (中性 ; 9 0 0 m g) を添加した。その混合物を 1 時間還流させた。溶媒を蒸発させて除いた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (C H C l ₃ - E t O H 、 E t O H の 0 から 1 0 % までの線形勾配) により固体が得られた。その固体を E t ₂ O 中で摩砕処理し、濾過により集め、E t ₂ O で洗浄し、減圧において 7 0 で乾燥させると、3 - (2" - アミノトリスピロ [シクロブタン - 1 , 2' - クロメン - 4' , 4" - [1 , 3] オキサゾール - 3' , 3''' - オキセタン] - 6' - イル) ピリジン - 2 - カルボニトリル (1 4 1 m g) が得られた。

20

30

【 0 4 2 9 】

参照例 1 1 6

[0301] 3 - ブロモ - 2 - フルオロ - 5 - メチルピリジン (2 0 2 m g 、 1 . 0 6 m m o l) 、 4 , 4 , 4' , 4' , 5 , 5 , 5' , 5' - オクタメチル - 2 , 2' - ビ - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (3 0 0 m g 、 1 . 1 7 m m o l) 、 酢酸カリウム (2 0 8 m g 、 2 . 1 2 m m o l) および P d C l ₂ (P P h ₃) ₂ (3 7 m g 、 0 . 0 5 3 m m o l) のジオキサン (4 m L) 中における混合物を 1 0 0 で 3 時間攪拌した。その混合物にジ - t e r t - ブチル (6' - ブロモトリスピロ [シクロブタン - 1 , 2' - クロメン - 4' , 4" - [1 , 3] オキサゾール - 3' , 3''' - オキセタン] - 2" - イル) イミドジカーボネート (3 0 0 m g 、 0 . 5 3 1 m m o l) 、 炭酸ナトリウム (2 2 5 m g 、 2 . 1 2 m m o l) および H ₂ O (1 m L) を添加し、その混合物を 1 0 0 で 1 . 5 時間攪拌した。その混合物を木炭で処理し、濾別した。その濾液を E t O A c および水の間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、その濾液を蒸発させると淡褐色の油が得られた。その油をトルエン (5 m L) 中で溶解させ、その混合物にシリカゲル (中性 ; 6 0 0 m g) を添加した。その混合物を 1 時間還流させた。溶媒を蒸発させて除いた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (C H C l ₃ - E t O H 、 E t O H の 0 から 2 0 % までの線形勾配) により固体が得られた。その固体を E t ₂ O 中で摩砕処理し、濾過により集め、E t ₂ O で洗浄し、真空中で 7 0 で乾燥させると、

40

50

6' - (2 - フルオロ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) トリスピロ [シクロブタン - 1 , 2' - クロメン - 4' , 4'' - [1 , 3] オキサゾール - 3' , 3''' - オキセタン] - 2'' - アミン (130 mg) が得られた。

【 0430 】

参照例 136

[0302] ジ - t e r t - ブチル (6' - プロモトリスピロ [シクロブタン - 1 , 2' - クロメン - 4' , 4'' - [1 , 3] オキサゾール - 3' , 3''' - オキセタン] - 2'' - イル) イミドジカーボネート (14 . 1 mg)、2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル硼酸 (12 . 7 mg)、PdCl₂ (PPh₃)₂ (5 . 3 mg) および 1 M 水性 Na₂CO₃ (0 . 1 mL) のジオキサン (0 . 4 mL) 中における混合物を 100 で 2 時間攪拌した。その混合物を Chem Elut カートリッジ (Agilent Technologies) を用いることにより濾過し、CHCl₃ で洗浄した。その濾液を蒸発させると褐色の油が得られた。その油をトルエン (0 . 5 mL) 中で溶解させ、その混合物にシリカゲル (中性 ; 50 mg) を添加した。その混合物を 100 で 1 時間攪拌した。その混合物を濾過し、CHCl₃ で洗浄した。その濾液を蒸発させた。その残留物を HPLC (カラム : Waters SunFire (商標) Prep C₁₈ OBD (商標) 5 マイクロメートル、19 × 100 mm ; MeOH / 0 . 1 % 水性 HCOOH 11 / 89 ~ 95 / 5 (v / v)) により精製して、6' - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) トリスピロ [シクロブタン - 1 , 2' - クロメン - 4' , 4'' - [1 , 3] オキサゾール - 3' , 3''' - オキセタン] - 2'' - アミン (1 . 5 mg) が得られた。

10

20

【 0431 】

参照例 146

[0303] ジ - t e r t - ブチル (6' - プロモ - 2' , 2' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4' - クロメン - 3' , 3'' - オキセタン] - 2 - イル) イミドジカーボネート (13 . 8 mg)、3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル硼酸 (8 . 7 mg)、Pd (PPh₃)₄ (2 . 9 mg) および 1 M 水性 Na₂CO₃ (0 . 063 mL) のジオキサン (0 . 25 mL) 中における混合物を、100 で 12 時間攪拌した。その混合物を Chem Elut カートリッジにより濾過し、CHCl₃ で洗浄した。その濾液を蒸発させた。その残留物を HPLC (カラム : Waters SunFire (商標) Prep C₁₈ OBD (商標) 5 マイクロメートル、19 × 100 mm ; MeOH / 0 . 1 % 水性 HCOOH 11 / 89 ~ 95 / 5 (v / v)) により精製して、6' - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 2' , 2' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4' - クロメン - 3' , 3'' - オキセタン] - 2 - アミン (4 . 6 mg) が得られた。

30

【 0432 】

参照例 174

[0304] ジ - t e r t - ブチル (6' - プロモ - 2' , 2' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4' - クロメン - 3' , 3'' - オキセタン] - 2 - イル) イミドジカーボネート (13 . 8 mg)、インドール - 5 - ボロン酸 (8 . 1 mg)、PdCl₂ (dppf) (2 . 0 mg) および 1 M 水性 K₂CO₃ (0 . 063 mL) のジオキサン (0 . 25 mL) 中における混合物を、100 で 12 時間攪拌した。その混合物を Chem Elut カートリッジにより濾過し、CHCl₃ で洗浄した。その濾液を蒸発させた。その残留物を HPLC (カラム : Waters SunFire (商標) Prep C₁₈ OBD (商標) 5 マイクロメートル、19 × 100 mm ; MeOH / 0 . 1 % 水性 HCOOH 11 / 89 ~ 95 / 5 (v / v)) により精製すると、6' - (1H - インドール - 5 - イル) - 2' , 2' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4' - クロメン - 3' , 3'' - オキセタン] - 2 - アミン (4 . 5 mg) が得られた。

40

【 0433 】

参照例 198

[0305] N - [5'' , 5'' - ジフルオロ - 6' - (ピリミジン - 5 - イル) - 5'' , 6'' - ジヒドロジスピロ [シクロプロパン - 1 , 3' - クロメン - 4' , 4'' - [1 , 3]

50

チアジン] - 2" - イル] ベンズアミド (76 mg、0.16 mmol) のエタノール (4 mL) 中における溶液に N - ヒドロキシメタンアミン塩酸塩 (133 mg、1.59 mmol) およびピリジン (126 mg、1.59 mmol) を添加し、その混合物を 70 で 27 時間攪拌した。冷却後、H₂O およびブラインを添加し、その混合物をクロロホルムで抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン = 50 : 50 ~ 100 : 0、次いで EtOH / CHCl₃ = 5 : 95) により精製し、得られた固体を iPr₂O で洗浄すると、5", 5" - ジフルオロ - 6' - (ピリミジン - 5 - イル) - 5", 6" - ジヒドロジスピロ [シクロプロパン - 1, 3' - クロメン - 4', 4" - [1, 3] チアジン] - 2" - アミン (36 mg) が得られた。

10

【0434】

参照例 2 1 4

[0306] 6' - ブロモ - 5" H - ジスピロ [シクロプロパン - 1, 3' - クロメン - 4', 3" - [1, 4] オキサジナン] - 5" - チオン (391 mg、1.15 mmol) のアンモニアのエタノール中における 2 M 溶液 (60 mL、120 mmol) 中における懸濁液を、tert - ブチルヒドロペルオキシド (デカン中 5.0 ~ 6.0 M 溶液、4.60 mL) で処理した。その混合物を室温で 1 時間攪拌し、続いてメタノール (10 mL) を添加した。室温で 5 時間攪拌した後、不溶性物質を濾別した。その濾液を飽和水性炭酸水素ナトリウム中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和水性炭酸水素ナトリウムで 3 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (NH - シリカゲル、ヘキサン : EtOAc = 100 : 0 ~ 0 : 100) により精製すると、6' - ブロモ - 6" H - ジスピロ [シクロプロパン - 1, 3' - クロメン - 4', 3" - [1, 4] オキサジン] - 5" - アミン (247 mg) が得られた。

20

【0435】

参照例 2 1 5

[0307] 調製例 8 3 および参照例 3 1 の方法と同じ方法で、6' - (ピリミジン - 5 - イル) - 6" H - ジスピロ [シクロプロパン - 1, 3' - クロメン - 4', 3" - [1, 4] オキサジン] - 5" - アミンをジ - tert - ブチル (6' - ブロモ - 6" H - ジスピロ [シクロプロパン - 1, 3' - クロメン - 4', 3" - [1, 4] オキサジン] - 5" - イル) イミドジカーボネートを出発物質として用いて調製した。

30

【0436】

参照例 2 1 6

[0308] 1 - [6 - ブロモ - 4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシエチル) - 4 H - スピロ [クロメン - 3, 1' - シクロプロパン] - 4 - イル] チオ尿素 (268 mg、0.682 mmol) の MeOH (2.7 mL) 中における溶液にヨウ化メチル (967 mg、6.82 mmol) および 1 M 水性 NaOH (0.68 mL、0.68 mmol) を添加した。その混合物を 60 で 3 時間攪拌した。冷却後、その混合物に H₂O およびブラインを添加した。その混合物を CH₂Cl₂ で抽出した。その抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。

40

【0437】

[0309] シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc - ヘキサン、EtOAc の 1 から 100 % までの線形勾配) を用いた精製により、固体 (177 mg) が得られた。その固体の MeOH (2.7 mL) 中における溶液に 1 M 水性 NaOH (0.68 mL、0.68 mmol) を添加した。その混合物を 60 で 5 時間攪拌した。冷却後、その混合物に H₂O およびブラインを添加した。その混合物を EtOAc で抽出した。その抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc - ヘキサン、EtOAc の 1 から 100 % までの線形勾配) を用いた精製により、6' - ブロモ - 5", 5" - ジフルオロ - 5", 6" - ジヒドロジスピロ [シクロプロパン - 1, 3' - クロメン - 4', 4" - [1, 3] オキサジン] - 2" - アミン (145 mg)

50

）が得られた。

【0438】

参照例 2 1 7

[0310] 6 - ブロモ - 2 , 2 - ジメチル - 4 - メチレン - 4 H - スピロ [クロメン - 3 , 1 ' - シクロプロパン] (6 . 7 2 g 、 2 4 m m o l) の酢酸エチル (6 7 . 2 m L) およびアセトニトリル (6 7 . 2 m L) 中における溶液に、シアン酸銀 (5 . 4 g 、 3 6 m m o l) を氷浴による冷却下でアルゴン雰囲気下で添加した。その混合物にヨウ素 (9 . 1 7 g 、 3 6 m m o l) を添加した。その混合物を 0 で 2 時間攪拌し、濾過した。そのケーキを酢酸エチルで洗浄し、その濾液を酢酸エチルおよび飽和水性チオ硫酸ナトリウムの間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。

10

【0439】

[0311] その残留物をテトラヒドロフラン (6 9 m L) 中で溶解させ、その溶液を 2 M エタノール性アンモニア (1 5 1 m L 、 3 0 2 m m o l) に氷浴による冷却下で添加した。その混合物を室温で一夜攪拌し、真空中で濃縮した。

【0440】

[0312] その残留物を MeOH (3 0 m l) 中で溶解させ、飽和水性重炭酸ナトリウムを添加した。その混合物を室温で 1 時間攪拌し、結果として生じた沈殿を集め、真空中で乾燥させた。その残留物を酢酸エチル / ジイソプロピルエーテルの混合物で摩砕処理し、濾過すると、6 ' - ブロモ - 2 ' , 2 ' - ジメチルジスピロ [シクロプロパン - 1 , 3 ' - クロメン - 4 ' , 4 " - [1 , 3] オキサゾール] - 2 " - アミン (8 . 1 2 g) が得られた。

20

【0441】

実施例 2 1 8

[0313] tert - ブチル [(4 S) - 6 ' - { [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 2 ' , 2 ' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4 ' - クロメン - 3 ' , 3 " - オキセタン] - 2 - イル] カルバメート (1 . 0 2 g 、 1 . 9 3 m m o l) 、シリカゲル (中性 ; 3 . 0 6 g) およびトルエン (2 0 . 4 m L) の混合物を 1 2 0 で 3 時間攪拌した。その反応混合物を周囲温度まで冷却し、減圧において濃縮した。その残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (CHCl₃ - EtOH、EtOH の 0 から 1 5 % までの線形勾配) 、次いで NH - シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - EtOAc、EtOAc の 5 0 から 1 0 0 % までの線形勾配) により精製した。精製された生成物を EtOH / H₂O (1 : 1) から再結晶し、その固体を濾過により集め、減圧において乾燥させると、N - [(4 S) - 2 - アミノ - 2 ' , 2 ' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4 ' - クロメン - 3 ' , 3 " - オキセタン] - 6 ' - イル] - 5 - クロロピリジン - 2 - カルボキサミド (5 4 7 m g) の水和物が結晶として得られた。

30

【0442】

実施例 2 2 3

[0314] tert - ブチル [(4 ' R) - 6 ' - { [(5 - メトキシピラジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 2 ' , 2 ' - ジメチルジスピロ [シクロプロパン - 1 , 3 ' - クロメン - 4 ' , 4 " - [1 , 3] オキサゾール] - 2 " - イル] カルバメート (3 9 2 m g 、 0 . 7 6 9 m m o l) のクロロホルム (3 m L) 中における溶液にトリフルオロ酢酸 (1 . 8 m L) を添加し、その混合物を室温で 2 時間攪拌した。その混合物を真空中で濃縮し、その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (プレカラム : NH - シリカゲル、メインカラム : 中性シリカゲル、クロロホルム / メタノール = 1 0 : 0 ~ 1 0 : 1) により精製した。その精製された生成物にヘキサン / 酢酸エチル (4 : 1) の混合物を添加し、その混合物を室温で一夜攪拌した。沈殿を集め、ヘキサン / 酢酸エチル (4 : 1) の混合物で洗浄し、真空中で乾燥させると、N - [(4 ' R) - 2 " - アミノ - 2 ' , 2 ' - ジメチルジスピロ [シクロプロパン - 1 , 3 ' - クロメン - 4 ' , 4 " - [1

40

50

、3]オキサゾール]-6'-イル]-5-メトキシピラジン-2-カルボキサミド(246mg)が得られた。

【0443】

実施例 224

[0315] tert-ブチル [(4'R)-6'-({[5-(ジフルオロメチル)ピラジン-2-イル]カルボニル}アミノ)-2', 2'-ジメチルジスピロ[シクロプロパン-1, 3'-クロメン-4', 4''-[1, 3]オキサゾール]-2''-イル]カルバメート(373mg、0.704mmol)のクロロホルム(6mL)中における溶液にトリフルオロ酢酸(2mL)を添加した。その混合物を室温で2時間攪拌し、真空中で濃縮した。その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(プレカラム: NH-シリカゲル、メインカラム: 中性シリカゲル、クロロホルム/メタノール=100:0~10:1)により精製した。その精製された生成物にヘキサンおよび酢酸エチル(4:1)の混合物を添加し、その混合物を室温で一晩攪拌した。結果として生じた沈殿を集め、ヘキサンおよび酢酸エチル(4:1)の混合物で洗浄し、真空中で乾燥させると、N-[(4'R)-2''-アミノ-2', 2'-ジメチルジスピロ[シクロプロパン-1, 3'-クロメン-4', 4''-[1, 3]オキサゾール]-6'-イル]-5-(ジフルオロメチル)ピラジン-2-カルボキサミド(253mg)が得られた。

10

【0444】

参照例 225 a、b

[0316] 6'-プロモ-2', 2'-ジメチルジスピロ[シクロプロパン-1, 3'-クロメン-4', 4''-[1, 3]オキサゾール]-2''-アミン(3.7g、11mmol)のメタノール(50mL)中における溶液に、(+)-ジベンゾイル-D-酒石酸1水和物(4.1g、11mmol)を添加した。その混合物を室温で5分間攪拌し、真空中で濃縮した。その残留物にジオキサン(25mL)を添加した。その混合物を還流下で5分間加熱し、室温まで冷却し、室温で一晩攪拌した。結果として生じた沈殿を集め、ジオキサンで洗浄し、真空中で乾燥させた。結果として得られた粉末を飽和水性炭酸水素ナトリウムおよびクロロホルム中で溶解させた。その混合物をクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮すると、(4'R)-6'-プロモ-2', 2'-ジメチルジスピロ[シクロプロパン-1, 3'-クロメン-4', 4''-[1, 3]オキサゾール]-2''-アミン(1.5g)が得られた。母液を真空中で濃縮し、NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl₃/MeOH=20:1)により精製した。精製した物質を上記で記載した方法と同じ方法で(-)-ジベンゾイル-L-酒石酸1水和物(2.0g、5.4mmol)で処理すると、(4'S)-6'-プロモ-2', 2'-ジメチルジスピロ[シクロプロパン-1, 3'-クロメン-4', 4''-[1, 3]オキサゾール]-2''-アミン(1.2g)の単離がもたらされた。

20

30

【0445】

参照例 226

[0317] ラセミ性 6'-プロモ-2', 2'-ジメチルジスピロ[1, 3-オキサゾール-4, 4'-クロメン-3', 3''-オキセタン]-2-アミン(155g、0.44mol)およびL-カンファースルホン酸(102g、0.44mol)のエタノール(2.7L)および水(340mL)中における混合物を、透明な溶液が形成されるまで50で加熱した。その混合物を室温まで放冷し、48時間静置した。沈殿を濾過により集め、エタノールで洗浄し、減圧下で乾燥させると、L-カンファースルホン酸を含む塩(65.0g)が得られた。その塩を水(500mL)中で溶解させ、10%水性Na₂CO₃(400mL)を添加した。その混合物を1時間攪拌し、ジクロロメタンで2回抽出した。抽出物を合わせてブライン(40mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、(4S)-6'-プロモ-2', 2'-ジメチルジスピロ[1, 3-オキサゾール-4, 4'-クロメン-3', 3''-オキセタン]-2-アミン(38.0g)が得られた。

40

【0446】

50

実施例 2 2 8 a、b

[0318] N - (2 - アミノ - 2' , 2' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4' - クロメン - 3' , 3'' - オキセタン] - 6' - イル) - 5 - クロロピリジン - 2 - カルボキサミド (352 mg、0.821 mmol) に対して Chiralcel OD - H カラム (10 × 250 mm) 上での超臨界 CO₂ (超臨界 CO₂ / [0.1% ジエチルアミンを含む EtOH] = 60 : 40) を用いたクロマトグラフィーを行い、10 mL / 分の流速 (40 のカラム温度) で溶離した。最初のピーク (保持時間 = 5.23 分) の画分を集めて減圧において濃縮した後、その残留物の EtOH / 水 (1 : 1) を用いた再結晶は N - [(4 R) - 2 - アミノ - 2' , 2' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4' - クロメン - 3' , 3'' - オキセタン] - 6' - イル] - 5 - クロロピリジン - 2 - カルボキサミドの水和物 (153 mg、44%) を結晶として与えた。第2のピーク (保持時間 = 8.16 分) の画分を集めて減圧において濃縮した後、その残留物の EtOH / 水 (1 : 1) を用いた再結晶は N - [(4 S) - 2 - アミノ - 2' , 2' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4' - クロメン - 3' , 3'' - オキセタン] - 6' - イル] - 5 - クロロピリジン - 2 - カルボキサミドの水和物 (152 mg) を結晶として与えた。

10

【 0 4 4 7 】

実施例 2 2 9 a、b

[0319] N - [2 - アミノ - 2' , 2' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4' - クロメン - 3' , 3'' - オキセタン] - 6' - イル] - 5 - メトキシピラジン - 2 - カルボキサミド (100 mg、0.235 mmol) を Chiralcel OD - H カラム (10 × 250 mm) 上で超臨界 CO₂ (超臨界 CO₂ / EtOH = 60 : 40) を用いてクロマトグラフィー処理し、10 mL / 分の流速 (40 のカラム温度) で溶離した。最初のピーク (保持時間 = 5.25 分) の画分を集めて減圧下で濃縮した後、EtOAc / ヘキサンを用いたその残留物の摩砕処理は N - [(4 S) - 2 - アミノ - 2' , 2' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4' - クロメン - 3' , 3'' - オキセタン] - 6' - イル] - 5 - メトキシピラジン - 2 - カルボキサミド (35 mg) を与えた。第2のピーク (保持時間 = 8.08 分) の画分を集めて減圧下で濃縮した後、EtOAc / ヘキサンを用いたその残留物の摩砕処理は N - [(4 R) - 2 - アミノ - 2' , 2' - ジメチルジスピロ [1 , 3 - オキサゾール - 4 , 4' - クロメン - 3' , 3'' - オキセタン] - 6' - イル] - 5 - メトキシピラジン - 2 - カルボキサミド (35 mg) を与えた。

20

30

【 0 4 4 8 】

実施例 2 3 0

[0320] tert - ブチル [(4' R) - 6' - { [(5 - メトキシピラジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 2' , 2' - ジメチルジスピロ [シクロプロパン - 1 , 3' - クロメン - 4' , 4'' - [1 , 3] オキサゾール] - 2'' - イル] カルバメート (13.75 g、26.98 mmol) のクロロホルム (140 mL) 中における溶液にトリフルオロ酢酸 (68 mL) を氷水浴中で添加し、その混合物を室温で3時間攪拌した。その混合物を真空中で濃縮し、その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (プレカラム : NH - シリカゲル ; メインカラム : 中性シリカゲル、クロロホルム / メタノール = 100 : 0 ~ 10 : 1) により精製した。その精製された生成物に飽和水性炭酸水素ナトリウムを添加し、クロロホルムで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、その濾液を真空中で蒸発させた。その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (プレカラム : 塩基性シリカゲル ; メインカラム : 中性シリカゲル、クロロホルム / メタノール = 100 : 0 ~ 10 : 1) により精製した。その精製された生成物をヘキサン / 酢酸エチルの混合物 (4 : 1) (300 mL) を用いて摩砕処理し、その混合物を60 で1時間および室温で4日間攪拌した。沈殿を集め、ヘキサン / 酢酸エチルの混合物 (4 : 1) (200 mL) で洗浄し、50 において真空中で乾燥させると、N - [(4' R) - 2'' - アミノ - 2' , 2' - ジメチルジスピロ [シクロプロパン

40

50

- 1, 3' - クロメン - 4', 4'' - [1, 3] オキサゾール] - 6' - イル] - 5 - メトキシピラジン - 2 - カルボキサミド (8.38 g) が結晶として得られた。

【 0 4 4 9 】

実施例 2 3 1

[0321] N - [(4' R) - 2'' - アミノ - 2', 2' - ジメチルジスピロ [シクロプロパン - 1, 3' - クロメン - 4', 4'' - [1, 3] オキサゾール] - 6' - イル] - 5 - (ジフルオロメチル) ピラジン - 2 - カルボキサミド (800 mg、1.86 mmol) の MeOH (10 mL) 中における溶液に塩化水素の酢酸エチル中における 4 M 溶液 (0.5 mL、2 mmol) を添加し、その混合物を真空中で濃縮した。その残留物を EtOH (10 mL) を用いて摩砕処理し、その混合物を 30 分間還流させ、室温で一夜攪拌した。沈殿を集め、EtOH (2 mL) で洗浄し、減圧下で 70 °C において一夜乾燥させると、N - [(4' R) - 2'' - アミノ - 2', 2' - ジメチルジスピロ [シクロプロパン - 1, 3' - クロメン - 4', 4'' - [1, 3] オキサゾール] - 6' - イル] - 5 - (ジフルオロメチル) ピラジン - 2 - カルボキサミド塩酸塩 (449 mg) が結晶として得られた。

10

【 0 4 5 0 】

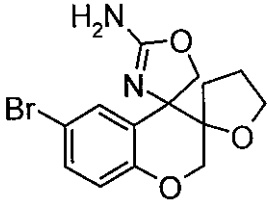
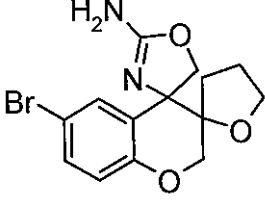
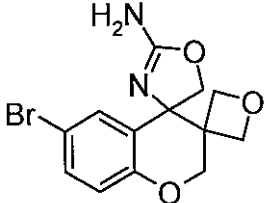
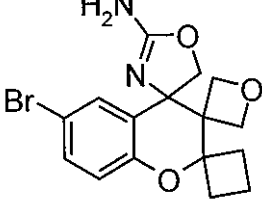
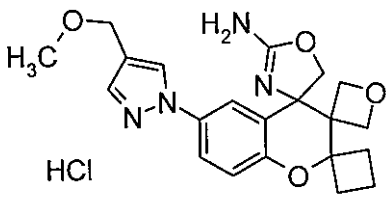
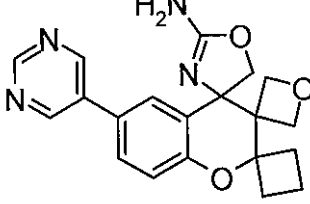
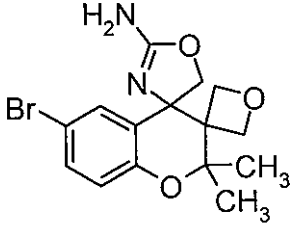
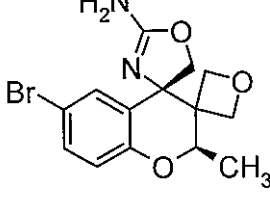
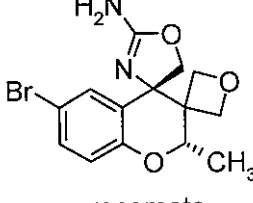
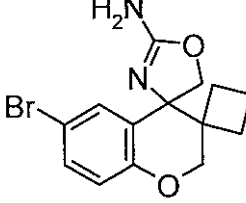
[0322] 下記の表において示される実施例および参照例の化合物は、上記の実施例または参照例の方法と同じ方法でそれぞれの対応する出発物質を用いて調製された。その構造および調製法を下記の [表 4] において示し、実施例または参照例の化合物に関する物理化学データを下記の [表 5] において示す (racemate: ラセミ体)。

20

【 0 4 5 1 】

【表 4 - 1】

[表4]

Ex	Syn	構造	Ex	Syn	構造
RP 1a	RP 1a,b		RP 1b	RP 1a,b	
RP 2	RP6		RP 3	RP6	
RP 4	RP6		RP 5	RP6	
RP 6	RP6		RP 7a	RP 1a,b	
RP 7b	RP 1a,b		RP 8	RP6	

10

20

30

【 0 4 5 2 】

【表 4 - 2】

Ex	Syn	構造	Ex	Syn	構造
RP 9a	RP 1a,b		RP 9b	RP 1a,b	
RP 10	RP 6		RP 11a	RP 1a,b	
RP 11b	RP 1a,b		RP 12a	RP 1a,b	
RP 12b	RP 1a,b		RP 13a	RP 1a,b	
RP 13b	RP 1a,b		RP 14a	RP 1a,b	
RP 14b	RP 1a,b		RP 15a	RP 1a,b	
RP 15b	RP 1a,b		RP 16a	RP 1a,b	

10

20

30

40

【表 4 - 3】

Ex	Syn	構造	Ex	Syn	構造
RP 16b	RP 1a,b		RP 17	RP6	
RP 18	RP6		RP 19	RP19	
RP 20	RP19		RP 21	RP19	
RP 22	RP19		RP 23	RP19	
RP 24	RP19		RP 25	RP19	
RP 26	RP19		27	E27	
28	E27		RP 29	E27	

10

20

30

40

【表 4 - 4】

Ex	Syn	構造	Ex	Syn	構造
30	E27		RP 31	RP31	
RP 32	RP31		RP 33	RP39	
RP 34	RP39		RP 35	RP39	
RP 36	RP39		RP 37	RP39	
RP 38	RP39		RP 39	RP39	
RP 40	RP40		RP 41	RP41	
RP 42	RP41		RP 43	RP43	

【 0 4 5 5 】

【表 4 - 5】

Ex	Syn	構造	Ex	Syn	構造
RP 44	RP43		RP 45	RP43	
RP 46	RP46		RP 47	RP46	
RP 48	RP48		RP 49	RP49	
RP 50	RP49		RP 51a	RP 51a,b	
RP 51b	RP 51a,b		RP 52a	RP 52a,b	
RP 52b	RP 52a,b		RP 53a	RP 53a,b	

【 0 4 5 6 】

【表 4 - 6】

Ex	Syn	構造	Ex	Syn	構造
RP 53b	RP 53a,b		RP 54	RP 54	
RP 55	RP 55		RP 56	RP 61	
RP 57	RP 61		RP 58	RP 61	
RP 59	RP 61		RP 60	RP 61	
RP 61	RP 61		RP 62	RP 61	
RP 63	RP 61		RP 64	RP 61	
RP 65	RP 65		RP 66	RP 65	

10

20

30

40

【表 4 - 7】

Ex	Syn	構造	Ex	Syn	構造
RP 67	RP 65		RP 68	RP 19	
RP 69	RP75		RP 70	RP75	
RP 71	RP75		RP 72	RP75	
RP 73	RP75		RP 74	RP75	
RP 75	RP75		RP 76	RP75	
RP 77	RP75	 racemate	RP 78	RP75	 racemate

10

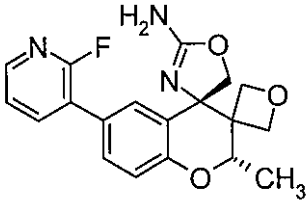
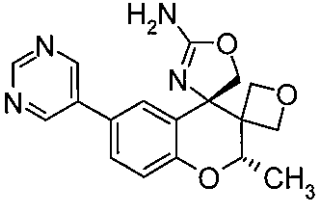
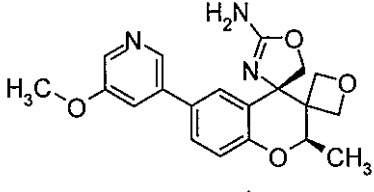
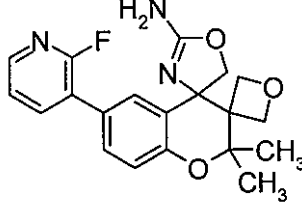
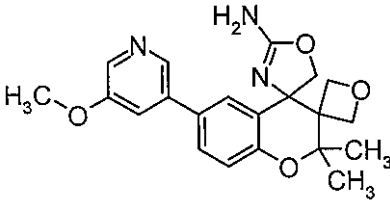
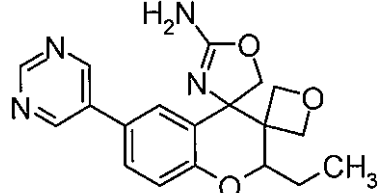
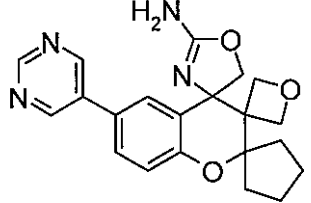
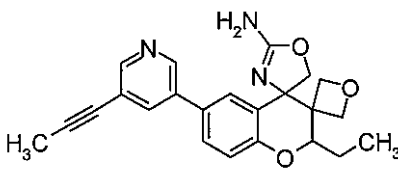
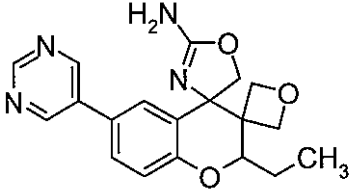
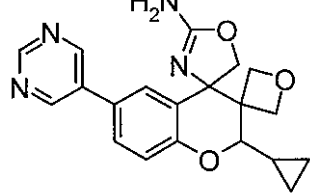
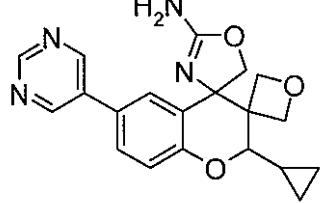
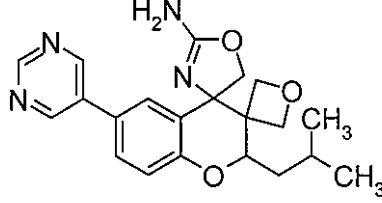
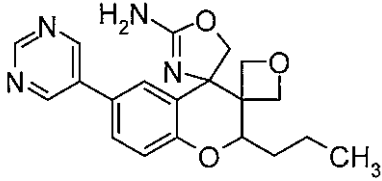
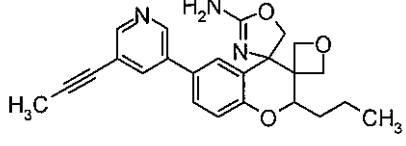
20

30

40

【 0 4 5 8 】

【表 4 - 8】

Ex	Syn	構造	Ex	Syn	構造
RP 79	RP75	 racemate	RP 80	RP75	 racemate
RP 81	RP75	 racemate	RP 82	RP75	
RP 83	RP75		RP 84	RP75	
RP 85	RP75		RP 86	RP75	
RP 87	RP75		RP 88	RP75	
RP 89	RP75		RP 90	RP75	
RP 91	RP75		RP 92	RP75	

10

20

30

40

【表 4 - 9】

Ex	Syn	構造	Ex	Syn	構造
RP 93	RP75		RP 94	RP75	
RP 95	RP75		RP 96	RP75	
RP 97	RP75		RP 98	RP75	
RP 99	RP75		RP 100	RP75	
RP 101	RP75		RP 102	RP75	
RP 103	RP75		RP 104	RP75	
RP 105	RP75		RP 106	RP75	

10

20

30

40

【 0 4 6 0 】

【表 4 - 10】

Ex	Syn	構造	Ex	Syn	構造
RP 107	RP75		RP 108	RP108	
RP 109	RP108		RP 110	RP108	
RP 111	RP108		RP 112	RP108	
RP 113	RP108		RP 114	RP114	
RP 115	RP115		RP 116	RP116	
RP 117	RP116		RP 118	RP116	
RP 119	RP136		RP 120	RP136	

【 0 4 6 1 】

【表 4 - 1 1】

Ex	Syn	構造	Ex	Syn	構造
RP 121	RP136		RP 122	RP136	
RP 123	RP136		RP 124	RP136	
RP 125	RP136		RP 126	RP136	
RP 127	RP136		RP 128	RP136	
RP 129	RP136		RP 130	RP136	
RP 131	RP136		RP 132	RP136	

【 0 4 6 2 】

10

20

30

40

【表 4 - 1 2】

Ex	Syn	構造	Ex	Syn	構造
RP 133	RP136		RP 134	RP136	
RP 135	RP136		RP 136	RP136	
RP 137	RP136		RP 138	RP136	
RP 139	RP146		RP 140	RP146	
RP 141	RP146		RP 142	RP146	
RP 143	RP146		RP 144	RP146	

10

20

30

40

【 0 4 6 3 】

【表 4 - 1 3】

Ex	Syn	構造	Ex	Syn	構造
RP 145	RP146		RP 146	RP146	
RP 147	RP146		RP 148	RP146	
RP 149	RP146		RP 150	RP146	
RP 151	RP146		RP 152	RP146	
RP 153	RP146		RP 154	RP146	
RP 155	RP146		RP 156	RP146	

10

20

30

40

【表 4 - 1 4】

Ex	Syn	構造	Ex	Syn	構造
RP 157	RP146		RP 158	RP146	
RP 159	RP146		RP 160	RP146	
RP 161	RP146		RP 162	RP146	
RP 163	RP146		RP 164	RP146	
RP 165	RP146		RP 166	RP146	
RP 167	RP146		RP 168	RP146	

【 0 4 6 5 】

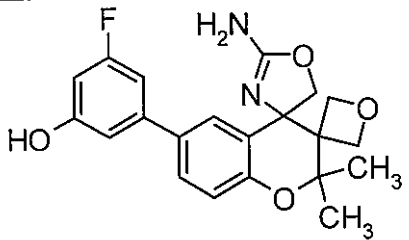
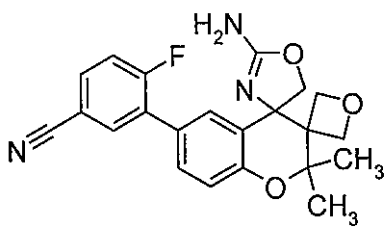
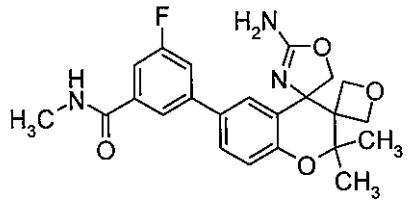
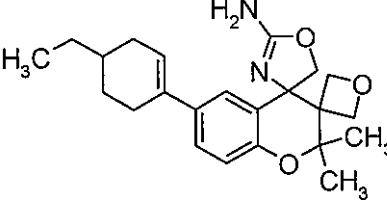
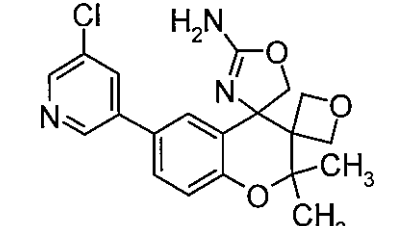
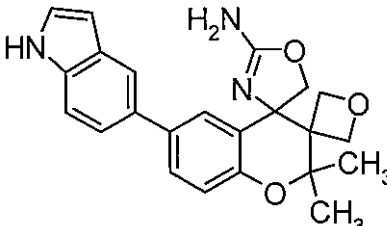
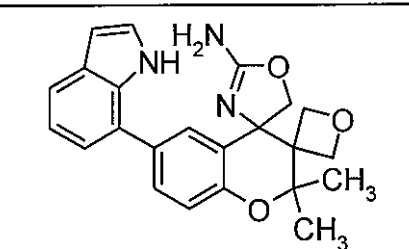
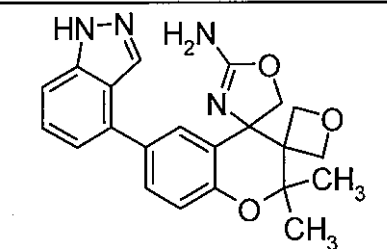
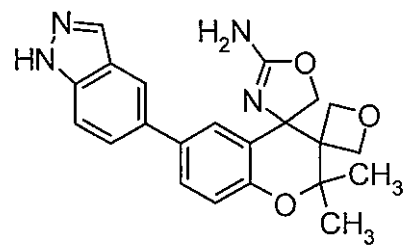
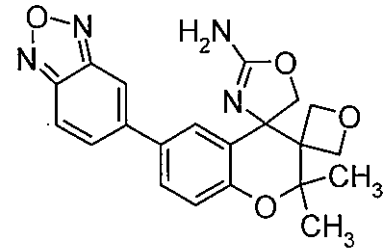
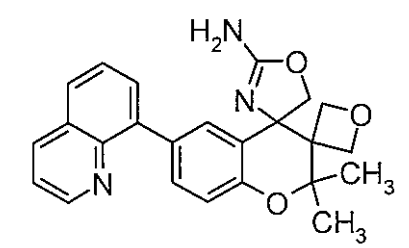
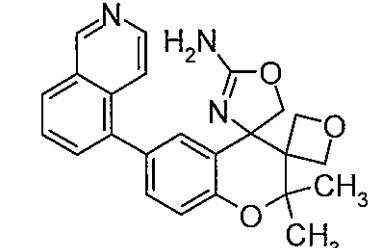
10

20

30

40

【表 4 - 1 5】

Ex	Syn	構造	Ex	Syn	構造
RP 169	RP174		RP 170	RP174	
RP 171	RP174		RP 172	RP174	
RP 173	RP174		RP 174	RP174	
RP 175	RP174		RP 176	RP174	
RP 177	RP174		RP 178	RP174	
RP 179	RP174		RP 180	RP174	

10

20

30

40

【表 4 - 16】

Ex	Syn	構造	Ex	Syn	構造
RP 181	RP174		RP 182	RP174	
RP 183	RP174		RP 184	RP174	
RP 185	RP174		RP 186	RP174	
RP 187	RP174		RP 188	RP6	
RP 189	E27		190	E27	
RP 191	E27		RP 192	E27	
RP 193	E27		RP 194	E27	

【 0 4 6 7 】

【表 4 - 17】

Ex	Syn	構造	Ex	Syn	構造
195	E27		RP 196	E27	
197	E27		RP 198	RP198	
RP 199	RP55		RP 200	RP75	
RP 201	RP75		RP 202	RP75	
RP 203	RP75		RP 204	RP75	
RP 205	RP75		RP 206	RP75	
RP 207	RP75		RP 208	RP75	

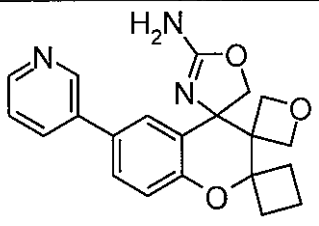
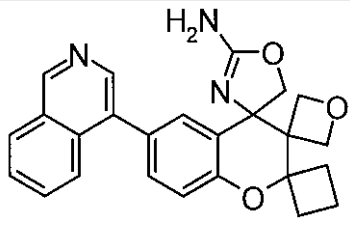
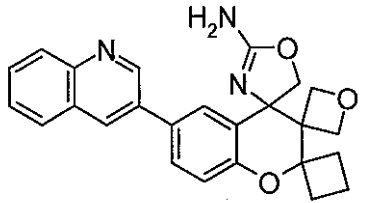
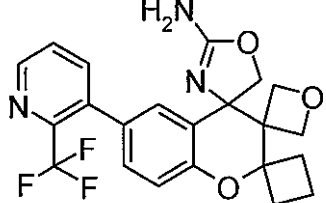
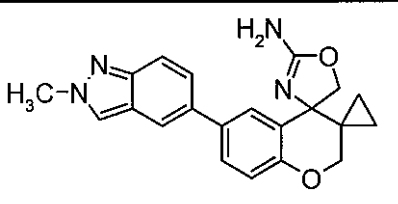
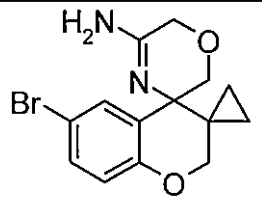
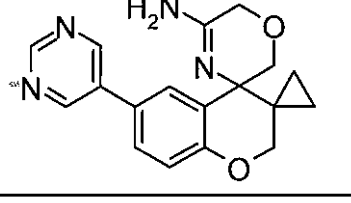
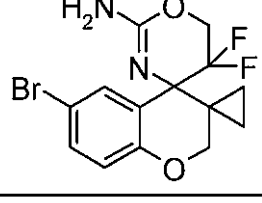
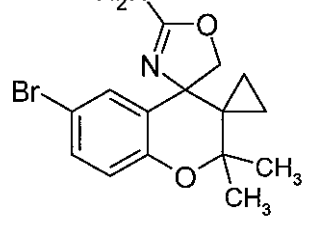
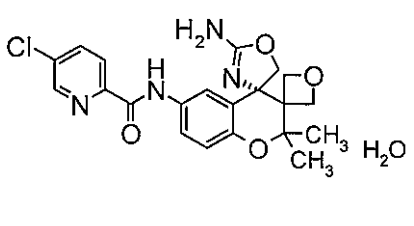
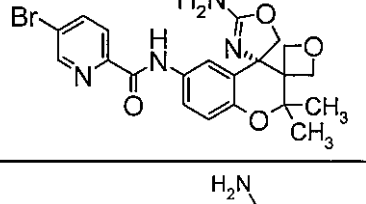
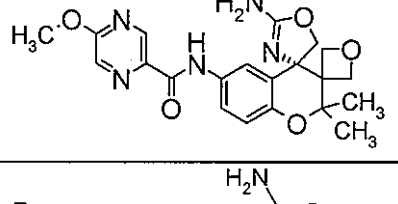
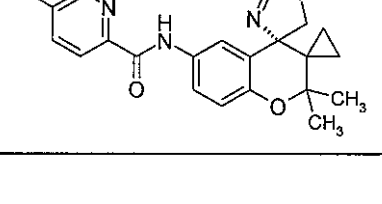
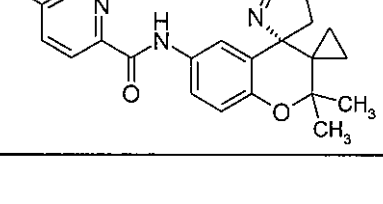
10

20

30

40

【表 4 - 1 8】

Ex	Syn	構造	Ex	Syn	構造
RP 209	RP75		RP 210	RP75	
RP 211	RP75		RP 212	RP75	
RP 213	RP75		RP 214	RP214	
RP 215	RP215		RP 216	RP216	
RP 217	RP217		218	E218	
219	E218		220	E218	
221	E223		222	E223	

10

20

30

40

【表 4 - 19】

Ex	Syn	構造	Ex	Syn	構造
223	E223		224	E224	
RP 225a	RP225a, b		RP 225b	RP225a, b	
RP 226	RP226		227	E218	
228a	E228a, b		228b	E228a, b	
229a	E229a, b		229b	E229a, b	
230	E230		231	E231	

10

20

30

【 0 4 7 0 】

【表 5 - 1】

[表5]

Ex	データ
RP 1a	ESI+: 339, 341 より極性の低いジアステレオマー
RP 1b	ESI+: 339, 341 極性ジアステレオマー
RP2	ESI+: 325, 327
RP3	ESI+: 365, 367
RP4	ESI+: 397
RP5	ESI+: 365
RP6	ESI+: 353, 355
RP 7a	ESI+: 339, 341
RP 7b	ESI+: 339, 341
RP8	ESI+: 323, 325
RP 9a	ESI+: 353, 355 TLC (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NHシリカゲル)上でより高いR f 値を有するジアステレオマー
RP 9b	ESI+: 353, 355 TLC (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NHシリカゲル)上でより低いR f 値を有するジアステレオマー
RP 10	ESI+: 379, 381
RP 11a	ESI+: 367, 369 TLC (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NHシリカゲル)上でより高いR f 値を有するジアステレオマー
RP 11b	ESI+: 367, 369 TLC (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NHシリカゲル)上でより低いR f 値を有するジアステレオマー
RP 12a	ESI+: 365, 367 TLC (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NHシリカゲル)上でより高いR f 値を有するジアステレオマー
RP 12b	ESI+: 365, 367 TLC (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NHシリカゲル)上でより低いR f 値を有するジアステレオマー
RP 13a	ESI+: 381, 383 TLC (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NHシリカゲル)上でより高いR f 値を有するジアステレオマー
RP 13b	ESI+: 381, 383 TLC (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NHシリカゲル)上でより低いR f 値を有するジアステレオマー
RP 14a	ESI+: 421, 423 TLC (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NHシリカゲル)上でより高いR f 値を有するジアステレオマー

【表 5 - 2】

Ex	データ
RP 14b	ESI+: 421, 423 TLC (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NHシリカゲル)上でより低いR _f 値を有するジアステレオマー
RP 15a	ESI+: 415, 417 TLC (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NHシリカゲル)上でより高いR _f 値を有するジアステレオマー
RP 15b	ESI+: 415, 417 NMR-CDCl ₃ : 3.43 (1H, dd, J = 9.0, 14.7 Hz), 3.53 (1H, dd, J = 3.1, 14.7 Hz), 3.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.10-4.18 (2H, m), 4.47-4.55 (4H, m), 4.64 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.81 (1H, d, J = 6.3 Hz), 6.63 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.25-7.41 (6H, m) TLC (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NHシリカゲル)上でより低いR _f 値を有するジアステレオマー
RP 16a	ESI+: 379, 381 TLC (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NHシリカゲル)上でより高いR _f 値を有するジアステレオマー
RP 16b	ESI+: 379, 381 TLC (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NHシリカゲル)上でより低いR _f 値を有するジアステレオマー
RP 17	ESI+: 309, 311
RP 18	ESI+: 327, 329
RP 19	ESI+: 392 NMR-DMSO-d ₆ : 3.37 (3H, s), 4.16-4.28 (5H, m), 4.37-4.39 (3H, m), 4.60 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.71 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.40 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.02-8.03 (1H, m), 8.60 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.76 (1H, d, J = 2.3 Hz)
RP 20	ESI+: 362 NMR-DMSO-d ₆ : 2.10 (3H, s), 4.17 (2H, m), 4.23-4.28 (3H, m), 4.38 (1H, d, J = 6.4 Hz), 4.60 (1H, d, J = 5.3 Hz), 4.73 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.44 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 5.3, 1.8 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.58-7.61 (2H, m), 8.52 (1H, d, J = 5.2 Hz)
RP 21	ESI+: 363 NMR-DMSO-d ₆ : 2.16 (3H, s), 4.10-4.17 (2H, m), 4.23-4.30 (3H, m), 4.38 (1H, d, J = 6.4 Hz), 4.59 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.75 (1H, d, J = 11.5 Hz), 6.46 (2H, s), 6.89 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.97-8.00 (2H, m), 8.17 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.09 (1H, d, J = 1.2 Hz)
RP 22	ESI+: 363
RP 23	ESI+: 348 NMR-DMSO-d ₆ : 4.16-4.28 (5H, m), 4.38 (1H, d, J = 6.4 Hz), 4.49 (1H, s), 4.60 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.71 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.40 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 8.04-8.05 (1H, m), 8.61 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.78 (1H, d, J = 2.3 Hz)
RP 24	ESI+: 329
RP 25	ESI+: 339
RP 26	ESI+: 369 NMR-DMSO-d ₆ : 3.85 (3H, s), 4.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.13-4.16 (2H, m), 4.21-4.24 (2H, m), 4.34 (1H, d, J = 6.3 Hz), 4.56-4.61 (2H, m), 6.31 (2H, s), 6.63 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 7.8, 5.0 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 7.9, 1.4 Hz), 7.56 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.61-7.64 (2H, m), 7.97 (1H, s)

10

20

30

40

【表 5 - 3】

Ex	データ
27	ESI+: 429, 431 NMR-DMSO-d ₆ : 1.18 (3H, s), 1.73 (3H, s), 4.13-4.19 (2H, m), 4.30-4.32 (2H, m), 4.36 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.90 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.33 (2H, s), 6.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 8.5, 0.7 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 8.75 (1H, dd, J = 2.3, 0.8 Hz), 10.52 (1H, s)
28	ESI+: 413 NMR-DMSO-d ₆ : 1.18 (3H, s), 1.73 (3H, s), 4.13-4.19 (2H, m), 4.30-4.32 (2H, m), 4.36 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.90 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.32 (2H, s), 6.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.96 (1H, td, J = 8.7, 2.9 Hz), 8.20 (1H, dd, J = 8.7, 4.6 Hz), 8.70 (1H, d, J = 2.8 Hz), 10.46 (1H, s)
RP 29	ESI+: 403, 405 NMR-DMSO-d ₆ : 0.37-0.43 (3H, m), 0.82-0.85 (1H, m), 3.58 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.09 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.31 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.34-4.38 (1H, m), 6.18 (2H, s), 6.73-6.75 (1H, m), 7.55-7.57 (2H, m), 8.29 (1H, dd, J = 10.2, 1.9 Hz), 8.62-8.63 (1H, m), 10.47 (1H, s)
30	ESI+: 447, 449 NMR-DMSO-d ₆ : 1.18 (3H, s), 1.73 (3H, s), 4.13-4.18 (2H, m), 4.31 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.36 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.89 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.34 (2H, s), 6.65-6.68 (1H, m), 7.52-7.55 (2H, m), 8.29 (1H, dd, J = 10.2, 2.0 Hz), 8.62-8.63 (1H, m), 10.51 (1H, s)
RP 31	ESI+: 369 NMR-DMSO-d ₆ : 0.36-0.43 (3H, m), 0.82-0.88 (1H, m), 3.58 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.09 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.30-4.37 (2H, m), 6.17 (2H, s), 6.73 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.96 (1H, td, J = 8.7, 2.9 Hz), 8.18-8.21 (1H, m), 8.70 (1H, d, J = 2.9 Hz), 10.41 (1H, s)
RP 32	ESI+: 385, 387 NMR-DMSO-d ₆ : 0.36-0.44 (3H, m), 0.82-0.88 (1H, m), 3.58 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.09 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.35 (1H, dd, J = 11.5, 1.4 Hz), 6.17 (2H, s), 6.73 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.12 (1H, dd, J = 8.4, 0.7 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 8.75 (1H, dd, J = 2.3, 0.7 Hz), 10.47 (1H, s)
RP 33	ESI+: 371
RP 34	ESI+: 376
RP 35	ESI+: 319
RP 36	ESI+: 325
RP 37	ESI+: 338
RP 38	ESI+: 365
RP 39	ESI+: 354
RP 40	ESI+: 373, 375
RP 41	ESI+: 341, 343

10

20

30

40

【表 5 - 4】

Ex	データ
RP 42	ESI+: 369, 371
RP 43	ESI+: 373, 375 NMR-DMSO-d ₆ : 4.05-4.36 (6H, m), 4.57-4.65 (2H, m), 6.32 (2H, brs), 6.67-6.75 (2H, m), 7.39-7.42 (2H, m), 7.70-7.72 (1H, m), 7.97-7.99 (1H, m), 8.26 (1H, s)
RP 44	ESI+: 413, 415 NMR-DMSO-d ₆ : 1.82-1.88 (2H, m), 2.13-2.24 (2H, m), 2.32-2.43 (1H, m), 2.92-2.98 (1H, m), 3.95-4.06 (1H, m), 4.16-4.21 (2H, m), 4.44-4.51 (2H, m), 4.62-4.66 (1H, m), 6.29 (2H, brs), 6.71-6.74 (2H, m), 7.31-7.38 (2H, m), 7.70-7.71 (1H, m), 7.98-7.99 (1H, m), 8.25 (1H, s)
RP 45	ESI+: 409 NMR-DMSO-d ₆ : 1.80-1.88 (2H, m), 2.12-2.40 (3H, m), 2.89-2.97 (1H, m), 3.76-3.94 (4H, m), 4.17-4.24 (2H, m), 4.49-4.64 (3H, m), 6.29 (2H, brs), 6.67-6.72 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.57-7.70 (3H, m), 8.00 (1H, brs)
RP 46	ESI+: 343
RP 47	APCI/ESI+: 371
RP 48	ESI+: 428 NMR-DMSO-d ₆ : 0.77-0.82 (2H, m), 0.90-0.96 (2H, m), 1.57-1.64 (1H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.12-2.34 (2H, m), 2.38-2.50 (1H, m), 2.93-3.04 (1H, m), 4.11-4.21 (3H, m), 4.49-4.53 (2H, m), 4.65 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.39 (2H, brs), 6.91 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.86-7.87 (1H, m), 8.49 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.65 (1H, d, J = 2.3 Hz)
RP 49	ESI+: 421
RP 50	APCI/ESI+: 421
RP 51a	ESI+: 353 保持時間 = 3.44分
RP 51b	ESI+: 353 NMR-DMSO-d ₆ : 1.22 (3H, s), 1.77 (3H, s), 4.20 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.29-4.34 (3H, m), 4.39 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.91 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.35 (2H, s), 6.85 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 8.97 (2H, s), 9.14 (1H, s) 保持時間 = 6.92分
RP 52a	ESI+: 346 NMR-DMSO-d ₆ : 0.38-0.46 (3H, m), 0.81-0.88 (1H, m), 2.11 (3H, s), 3.65 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.21 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.34 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.41-4.45 (1H, m), 6.21 (2H, brs), 6.87 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.37-7.41 (1H, m), 7.50-7.53 (1H, m), 7.91-7.92 (1H, t, J = 2.1 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.70 (1H, d, J = 2.1 Hz); 保持時間 = 3.62分
RP 52b	ESI+: 346 保持時間 = 6.27分
RP 53a	ESI+: 362 保持時間 = 5.81分

10

20

30

40

【表 5 - 5】

Ex	データ	
RP 53b	ESI+: 362 NMR-DMSO-d ₆ : 2.11 (3H, s), 4.15-4.21 (2H, m), 4.24-4.27 (3H, m), 4.38 (1H, d, J = 6.4 Hz), 4.60 (1H, d, J = 5.3 Hz), 4.71 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.41 (2H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.46 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 2.3, 8.5 Hz), 7.92-7.94 (1H, m), 8.52 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.70 (1H, d, J = 2.2 Hz); 保持時間 = 9.25分	
RP 54	ESI+: 369	10
RP 55	ESI+: 363	
RP 56	ESI+: 362 NMR-DMSO-d ₆ : 2.12 (3H, s), 4.10-4.17 (2H, m), 4.24-4.27 (3H, m), 4.38 (1H, d, J = 6.4 Hz), 4.59-4.61 (1H, m), 4.71 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.43 (2H, s), 6.83 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 5.0, 1.4 Hz), 7.756-7.762 (1H, m), 7.83 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.58 (1H, dd, J = 5.1, 0.8 Hz)	
RP 57	ESI+: 348 NMR-DMSO-d ₆ : 0.42 (3H, brs), 0.82 (3H, brs), 1.02-1.07 (2H, m), 1.98-2.02 (1H, m), 3.65 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.20-4.22 (1H, m), 4.32-4.36 (1H, m), 4.43 (1H, d, J = 11.3 Hz), 6.22 (2H, brs), 6.86 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.36 (1H, brs), 7.46-7.50 (2H, m), 8.32 (1H, s), 8.50 (1H, s)	20
RP 58	ESI+: 406 NMR-DMSO-d ₆ : 0.41-0.46 (3H, m), 0.82-0.86 (1H, m), 3.65 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.21 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.34 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.44 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.92-4.99 (2H, m), 6.21 (2H, brs), 6.89 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.41-7.43 (1H, m), 7.51-7.54 (1H, m), 7.64-7.66 (1H, m), 8.34 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.43-8.46 (1H, m)	
RP 59	ESI+: 388 NMR-DMSO-d ₆ : 0.41-0.46 (3H, m), 0.82-0.88 (1H, m), 3.66 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.20 (1H, d, J = 8.16 Hz), 4.33 (1H, d, J = 8.16 Hz), 4.42-4.54 (3H, m), 6.20 (2H, brs), 6.29-6.58 (1H, m), 6.88 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.40-7.41 (1H, m), 7.51-7.53 (1H, m), 7.57-7.58 (1H, m), 8.29-8.30 (1H, m), 8.40-8.41 (1H, m)	30
RP 60	ESI+: 374 NMR-DMSO-d ₆ : 0.40-0.45 (3H, m), 0.82-0.85 (1H, m), 3.66 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.20 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.34 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.44 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.21 (2H, brs), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.21-7.58 (3H, m), 7.77-7.79 (1H, m), 8.42 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.66 (1H, d, J = 1.9 Hz)	
RP 61	ESI+: 347 NMR-DMSO-d ₆ : 0.41-0.46 (3H, m), 0.84-0.87 (1H, m), 3.62 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.21 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.34 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.42 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.20 (2H, brs), 6.48-6.50 (1H, m), 6.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.36-7.37 (1H, m), 7.43-7.46 (1H, m), 7.48-7.49 (1H, m), 8.03 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.37 (1H, d, J = 2.1 Hz), 11.6 (1H, brs)	
RP 62	ESI+: 381, 383	40
RP 63	ESI+: 336	
RP 64	ESI+: 438	

【表 5 - 6】

Ex	データ	
RP 65	ESI+: 382	
RP 66	ESI+: 417	
RP 67	ESI+: 417	
RP 68	ESI+: 378 NMR-DMSO-d ₆ : 2.11 (3H, s), 3.34-3.40 (2H, m), 4.23-4.28 (2H, m), 4.43 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.54 (1H, d, J = 6.4 Hz), 4.63 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.74 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.87 (2H, s), 6.90 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.42 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.87 (1H, t, J = 2.1 Hz), 8.52 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.66 (1H, d, J = 2.2 Hz)	10
RP 69	ESI+: 353 NMR-DMSO-d ₆ : 1.22 (3H, s), 1.77 (3H, s), 4.20 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.29-4.35 (3H, m), 4.39 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.91 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.35 (2H, s), 6.85 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 8.97 (2H, s), 9.14 (1H, s)	
RP 70	ESI+: 382	
RP 71	ESI+: 382 NMR-DMSO-d ₆ : 1.82-1.94 (2H, m), 2.14-2.33 (2H, m), 2.39-2.51 (1H, m), 2.95-3.03 (1H, m), 4.06 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.17-4.20 (2H, m), 4.49-4.53 (2H, m), 4.65 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.38 (2H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.25-7.26 (1H, m), 7.37-7.40 (1H, m), 7.42-7.46 (1H, m), 7.96-8.01 (1H, m), 8.18-8.20 (1H, m)	20
RP 72	ESI+: 394 NMR-DMSO-d ₆ : 1.81-1.94 (2H, m), 2.13-2.33 (2H, m), 2.38-2.51 (1H, m), 2.95-3.02 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.10 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.17-4.20 (2H, m), 4.50-4.54 (2H, m), 4.65 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.39 (2H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 2.6, 2.0 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.4, 2.3 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.32 (1H, d, J = 1.8 Hz)	
RP 73	ESI+: 416	30
RP 74	ESI+: 378	
RP 75	ESI+: 378	
RP 76	ESI+: 379	
RP 77	ESI+: 356	
RP 78	ESI+: 339	
RP 79	ESI+: 356	40
RP 80	ESI+: 339	
RP 81	ESI+: 368	

【表 5 - 7】

Ex	データ	
RP 82	ESI+: 370 NMR-DMSO-d ₆ : 1.22 (3H, s), 1.77 (3H, s), 4.18 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.24 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.32-4.33 (2H, m), 4.39 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.91 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.35 (2H, s), 6.82 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.27-7.28 (1H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 7.44 (1H, ddd, J = 7.4, 4.9, 2.0 Hz), 7.99 (1H, ddd, J = 10.4, 7.5, 2.0 Hz), 8.18-8.20 (1H, m)	
RP 83	ESI+: 382 NMR-DMSO-d ₆ : 1.21 (3H, s), 1.77 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.18 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.28-4.33 (3H, m), 4.40 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.91 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.36 (2H, s), 6.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 2.7, 1.9 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.32 (1H, d, J = 1.8 Hz)	10
RP 84	ESI+: 353 NMR-DMSO-d ₆ : 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.59-1.74 (1H, m), 1.86-1.99 (1H, m), 4.20 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.38 (1H, d, J = 6.3 Hz), 4.42 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.45-4.52 (1H, m), 4.54-4.68 (3H, m), 6.22 (2H, bs), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 2.3, 8.4 Hz), 9.02 (2H, s), 9.13 (1H, s) 実施例9aから調製された化合物	
RP 85	ESI+: 379 NMR-DMSO-d ₆ : 1.51-1.55 (1H, m), 1.60-1.77 (4H, m), 1.87-1.96 (1H, m), 2.13-2.21 (1H, m), 2.49-2.56 (1H, m), 4.19-4.24 (2H, m), 4.27-4.29 (2H, m), 4.43 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.83 (1H, d, J = 5.3 Hz), 6.36 (2H, s), 6.85 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.34 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.97 (2H, s), 9.14 (1H, s)	20
RP 86	ESI+: 390 NMR-DMSO-d ₆ : 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.57-1.72 (1H, m), 1.84-1.97 (1H, m), 2.11 (3H, s), 4.20 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.37 (1H, d, J = 6.3 Hz), 4.41 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.44-4.51 (1H, m), 4.52-4.66 (3H, m), 6.23 (2H, bs), 6.87 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 2.4, 8.5 Hz), 7.93-7.97 (1H, m), 8.52 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.71 (1H, d, J = 2.3 Hz) 参照例9aから調製された化合物	
RP 87	ESI+: 353 NMR-DMSO-d ₆ : 1.21 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.02-2.30 (2H, m), 3.95-4.13 (3H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.33-4.45 (2H, m), 4.55 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.44 (2H, bs), 6.9 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.46 (1H, bs), 7.51-7.61 (1H, m), 8.99 (2H, bs), 9.13 (1H, s) 参照例9bから調製された化合物	30
RP 88	ESI+: 365 NMR-DMSO-d ₆ : 0.39-0.51 (2H, m), 0.67-0.81 (2H, m), 1.36-1.46 (1H, m), 3.80 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.15 (1H, d, J = 7.0 Hz), 4.50 (1H, d, J = 6.4 Hz), 4.64-4.66 (2H, m), 4.81 (2H, s), 6.21 (2H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.53-7.57 (2H, m), 9.04 (2H, s), 9.13 (1H, s) 参照例12aから調製された化合物	
RP 89	ESI+: 365 参照例12bから調製された化合物	40

【 0 4 7 7 】

【表 5 - 8】

Ex	データ
RP 90	ESI+: 381 NMR-DMSO-d ₆ : 1.01 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.07 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.88-1.95 (1H, m), 2.02-2.15 (2H, m), 4.02 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.11-4.14 (2H, m), 4.25 (1H, d, J = 5.5 Hz), 4.32 (1H, d, J = 6.5 Hz), 4.41 (1H, d, J = 6.6 Hz), 4.58 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.44 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.98 (2H, s), 9.13 (1H, s) 参照例13bから調製された化合物
RP 91	ESI+: 367 NMR-DMSO-d ₆ : 0.98 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.42-1.58 (1H, m), 1.62-1.77 (2H, m), 1.78-1.90 (1H, m), 4.19 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.37 (1H, d, J = 6.4 Hz), 4.42 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.53-4.71 (4H, m), 6.23 (2H, bs), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 2.3, 8.4 Hz), 9.02 (2H, s), 9.13 (1H, s) 参照例11aから調製された化合物
RP 92	ESI+: 404 NMR-DMSO-d ₆ : 0.98 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.43-1.58 (1H, m), 1.61-1.75 (2H, m), 1.76-1.89 (1H, m), 2.11 (3H, s), 4.20 (1H, d, J = 7.0 Hz), 4.32-4.47 (2H, m), 4.51-4.78 (4H, m), 6.24 (2H, bs), 6.86 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.31-7.60 (2H, m), 7.97 (1H, bs), 8.52 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.72 (1H, bs) 参照例11aから調製された化合物
RP 93	ESI+: 381 NMR-DMSO-d ₆ : 0.98 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.01 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.62-1.68 (1H, m), 1.74-1.81 (1H, m), 1.93-2.03 (1H, m), 4.17 (1H, d, J = 7.0 Hz), 4.37 (1H, d, J = 6.5 Hz), 4.41 (1H, d, J = 7.0 Hz), 4.54 (1H, d, J = 6.5 Hz), 4.63-4.72 (3H, m), 6.23 (2H, s), 6.89 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 9.02 (2H, s), 9.14 (1H, s) 参照例13aから調製された化合物
RP 94	ESI+: 367 NMR-DMSO-d ₆ : 1.05 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.45-1.63 (1H, m), 1.73-1.89 (1H, m), 2.00-2.21 (2H, m), 3.94-4.15 (3H, m), 4.23 (1H, d, J = 5.5 Hz), 4.37 (1H, d, J = 6.5 Hz), 4.41 (1H, d, J = 6.5 Hz), 4.56 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.44 (2H, bs), 6.89 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.46 (1H, bs), 7.55 (1H, dd, J = 2.2, 8.5 Hz), 8.99 (2H, bs), 9.13 (1H, s) 参照例11bから調製された化合物
RP 95	ESI+: 421 NMR-DMSO-d ₆ : 1.90-2.07 (1H, m), 2.16-2.20 (1H, m), 2.52-2.69 (2H, m), 4.18 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.40 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.47 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.55 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.58-4.68 (1H, m), 4.73 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.75 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.21 (2H, bs), 6.96 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.53 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 2.2, 8.5 Hz), 9.04 (2H, s), 9.14 (1H, s) 参照例14aから調製された化合物
RP 96	ESI+: 458 NMR-DMSO-d ₆ : 1.89-2.05 (1H, m), 2.11 (3H, s), 2.14-2.29 (1H, m), 2.50-2.69 (2H, m), 4.18 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.39 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.46 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.56 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.58-4.65 (1H, m), 4.69 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.74 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.22 (2H, bs), 6.91 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 2.3, 8.5 Hz), 7.95-8.00 (1H, m), 8.52 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.72 (1H, d, J = 2.3 Hz) 参照例14aから調製された化合物
RP 97	ESI+: 339 参照例1aから調製された化合物

10

20

30

40

【表 5 - 9】

Ex	データ
RP 98	ESI+: 339 参照例1bから調製された化合物
RP 99	ESI+: 432
RP 100	ESI+: 309 NMR-DMSO-d ₆ : 0.42-0.44 (3H, m), 0.81-0.83 (1H, m), 3.67 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.21 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.35 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.44 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.21 (2H, brs), 6.91-6.93 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.45 (1H, s), 7.55-7.58 (1H, m), 8.99 (2H, s), 9.12 (1H, s)
RP 101	ESI+: 323
RP 102	ESI+: 327 NMR-DMSO-d ₆ : 0.42-0.48 (3H, m), 0.81-0.86 (1H, m), 3.71 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.19 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.35 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.49 (1H, dd, J = 1.6, 11.7 Hz), 6.20 (2H, brs), 6.83 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.29 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.91 (2H, d, J = 1.4 Hz), 9.17 (1H, s)
RP 103	ESI+: 326 NMR-DMSO-d ₆ : 0.39-0.46 (3H, m), 0.83-0.85 (1H, m), 3.65 (1H, d, J = 10.9 Hz), 4.16 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.33 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.44 (1H, d, J = 10.9 Hz), 6.20 (2H, brs), 6.89 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.33-7.34 (1H, m), 7.37-7.40 (1H, m), 7.42-7.45 (1H, m), 7.97-8.02 (1H, m), 8.17-8.18 (1H, m)
RP 104	ESI+: 360, 362 NMR-DMSO-d ₆ : 0.42-0.46 (3H, m), 0.81-0.83 (1H, m), 3.67 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.16 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.34 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.45 (1H, dd, J = 11.7, 1.6 Hz), 6.21 (2H, brs), 6.89 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.37-7.38 (1H, m), 7.41-7.44 (1H, m), 8.16-8.19 (1H, m), 8.24-8.25 (1H, m)
RP 105	ESI+: 338 NMR-DMSO-d ₆ : 0.41-0.45 (3H, m), 0.82-0.86 (1H, m), 3.65 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.89 (3H, s), 4.20 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.32 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.41-4.44 (1H, m), 6.21 (2H, brs), 6.87 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.37-7.38 (1H, m), 7.44-7.45 (1H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 8.24 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.34 (1H, d, J = 1.9 Hz)
RP 106	ESI+: 352 NMR-DMSO-d ₆ : 0.42-0.44 (3H, m), 0.82-0.84 (1H, m), 1.37 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.65 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.15-4.20 (3H, m), 4.32-4.34 (1H, m), 4.41-4.44 (1H, m), 6.21 (2H, brs), 6.87 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.38 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.48-7.50 (1H, m), 8.22 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.33 (1H, d, J = 1.2 Hz)
RP 107	ESI+: 342, 344 NMR-DMSO-d ₆ : 0.38-0.48 (3H, m), 0.81-0.84 (1H, m), 3.67 (2H, d, J = 11.9 Hz), 4.20-4.25 (1H, m), 4.32-4.37 (1H, m), 4.45 (1H, d, J = 11.9 Hz), 6.21 (2H, brs), 6.89 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.42-7.45 (1H, m), 7.55-7.59 (1H, m), 8.09 (1H, brs), 8.55-8.56 (1H, m), 8.74 (1H, brs)
RP 108	ESI+: 362
RP 109	ESI+: 402
RP 110	ESI+: 390

10

20

30

40

【表 5 - 1 0】

Ex	データ
RP 111	ESI+: 346 NMR-DMSO-d ₆ : 0.41-0.45 (3H, m), 0.81-0.86 (1H, m), 2.11 (3H, s), 3.65 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.21 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.33 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.43 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.21 (2H, brs), 6.87 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.50-7.53 (1H, m), 7.91 (1H, t, J = 2.1 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.70 (1H, d, J = 2.1 Hz)
RP 112	ESI+: 364 NMR-DMSO-d ₆ : 0.41-0.49 (3H, m), 0.81-0.88 (1H, m), 2.10 (3H, s), 3.69 (1H, d, J = 11.8 Hz), 4.18-4.41 (2H, m), 4.48 (1H, d, J = 11.8 Hz), 6.22 (2H, brs), 6.79 (1H, d, J = 11.8 Hz), 7.26 (1H, brs), 7.86 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.59 (1H, s)
RP 113	ESI+: 360 NMR-DMSO-d ₆ : 1.57-1.62 (2H, m), 1.68-1.76 (1H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.14-2.18 (1H, m), 3.97-4.10 (3H, m), 4.37-4.43 (1H, m), 6.26 (2H, brs), 6.83-6.86 (1H, m), 7.42 (1H, s), 7.48-7.50 (1H, m), 7.91 (1H, s), 8.50-8.51 (1H, m), 8.69 (1H, s)
RP 114	ESI+: 339, 341
RP 115	ESI+: 389 NMR-DMSO-d ₆ : 1.82-1.97 (2H, m), 2.15-2.34 (2H, m), 2.44-2.52 (1H, m), 2.94-3.03 (1H, m), 4.10 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.20 (1H, d, J = 5.5 Hz), 4.26 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.48 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.53 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.66 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.36 (2H, s), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.28 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 8.0, 4.7 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 8.72 (1H, dd, J = 4.7, 1.6 Hz)
RP 116	ESI+: 396
RP 117	ESI+: 379
RP 118	ESI+: 414
RP 119	ESI+: 382
RP 120	ESI+: 389
RP 121	ESI+: 400
RP 122	ESI+: 412
RP 123	ESI+: 363
RP 124	ESI+: 381
RP 125	ESI+: 381
RP 126	ESI+: 393
RP 127	ESI+: 377

10

20

30

40

【表 5 - 1 1】

Ex	データ	
RP 128	ESI+: 388	
RP 129	ESI+: 475	
RP 130	ESI+: 399	
RP 131	ESI+: 407	10
RP 132	ESI+: 414	
RP 133	ESI+: 425	
RP 134	ESI+: 406	
RP 135	ESI+: 367	
RP 136	ESI+: 411	20
RP 137	ESI+: 411	
RP 138	ESI+: 399	
RP 139	ESI+: 385, 387	
RP 140	ESI+: 391	
RP 141	ESI+: 419	
RP 142	ESI+: 381	30
RP 143	ESI+: 449	
RP 144	ESI+: 395	
RP 145	ESI+: 411	
RP 146	ESI+: 403, 405	
RP 147	ESI+: 387	40
RP 148	ESI+: 383	
RP 149	ESI+: 370	

【表 5 - 1 2】

Ex	データ	
RP 150	ESI+: 387, 389	
RP 151	ESI+: 400, 402	
RP 152	ESI+: 420, 422	
RP 153	ESI+: 404, 406	10
RP 154	ESI+: 404, 406	
RP 155	ESI+: 416, 418	
RP 156	ESI+: 386, 388	
RP 157	ESI+: 384	
RP 158	ESI+: 404, 406	20
RP 159	ESI+: 420, 422	
RP 160	ESI+: 377	
RP 161	ESI+: 400	
RP 162	ESI+: 416, 418	
RP 163	ESI+: 386, 388	30
RP 164	ESI+: 382	
RP 165	ESI+: 369	
RP 166	ESI+: 369	
RP 167	ESI+: 343	
RP 168	ESI+: 391	
RP 169	ESI+: 385	40
RP 170	ESI+: 394	
RP 171	ESI+: 426	

【 0 4 8 2 】

【表 5 - 1 3】

Ex	データ
RP 172	ESI+: 383
RP 173	ESI+: 386, 388
RP 174	ESI+: 390
RP 175	ESI+: 390
RP 176	ESI+: 391
RP 177	ESI+: 391
RP 178	ESI+: 393
RP 179	ESI+: 402
RP 180	ESI+: 402
RP 181	ESI+: 345
RP 182	ESI+: 395
RP 183	ESI+: 435
RP 184	ESI+: 435
RP 185	ESI+: 405
RP 186	ESI+: 390
RP 187	ESI+: 417
RP 188	ESI+: 359, 361
RP 189	ESI+: 430, 432 NMR-DMSO-d ₆ : 0.32-0.46 (3H, m), 0.78-0.90 (1H, m), 3.58 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.09 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.36 (1H, dd, J = 1.3, 11.6 Hz), 6.18 (2H, bs), 6.71-6.77 (1H, m), 7.58-7.65 (2H, m), 9.19 (2H, s), 10.60 (1H, s)
190	ESI+: 474, 476 NMR-DMSO-d ₆ : 1.18 (3H, s), 1.73 (3H, s), 4.09-4.22 (2H, m), 4.25-4.42 (3H, m), 4.90 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.33 (2H, bs), 6.63-6.71 (1H, m), 7.54-7.63 (2H, m), 9.19 (2H, s), 10.64 (1H, s)

10

20

30

40

【 0 4 8 3 】

【表 5 - 1 4】

Ex	データ
RP 191	ESI+: 390 NMR-DMSO-d ₆ : 0.34-0.45 (3H, m), 0.78-0.86 (1H, m), 2.52 (3H, s), 3.58 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.08 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.36 (1H, dd, J = 1.5, 11.6 Hz), 6.18 (2H, bs), 6.71-6.76 (1H, m), 7.53-7.59 (2H, m), 8.34-8.38 (1H, m), 8.92-8.97 (1H, m), 10.49 (1H, s)
RP 192	ESI+: 410, 412 NMR-DMSO-d ₆ : 0.35-0.45 (3H, m), 0.78-0.86 (1H, m), 3.58 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.09 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.37 (1H, dd, J = 1.4, 11.6 Hz), 6.20 (2H, bs), 6.76 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 2.7, 8.8 Hz), 8.77 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.07 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.64 (1H, s)
RP 193	ESI+: 382 NMR-DMSO-d ₆ : 0.35-0.44 (3H, m), 0.80-0.88 (1H, m), 3.58 (1H, d, J = 11.5 Hz), 4.01 (3H, s), 4.09 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.34 (1H, br.d, J = 11.6 Hz), 6.16 (2H, s), 6.72 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 2.7, 8.8 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.38 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.86 (1H, d, J = 1.3 Hz), 10.30 (1H, s)
RP 194	ESI+: 399, 401 NMR-DMSO-d ₆ : 0.37-0.43 (3H, m), 0.82-0.88 (1H, m), 2.54 (3H, s), 3.57 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.08 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.34-4.37 (1H, m), 6.18 (2H, s), 6.72 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.54-7.58 (2H, m), 7.98-7.99 (1H, m), 8.536-8.543 (1H, m), 10.34 (1H, s)
195	ESI+: 443, 445 NMR-DMSO-d ₆ : 1.18 (3H, s), 1.73 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.13-4.18 (2H, m), 4.30 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.36 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.90 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.33 (2H, s), 6.64-6.66 (1H, m), 7.52-7.55 (2H, m), 7.99 (1H, dd, J = 2.4, 0.7 Hz), 8.54-8.55 (1H, m), 10.38 (1H, s)
RP 196	ESI+: 376 NMR-DMSO-d ₆ : 0.36-0.44 (3H, m), 0.82-0.85 (1H, m), 3.58 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.09 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.30-4.37 (2H, m), 6.18 (2H, s), 6.74 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.26 (1H, dd, J = 8.2, 0.9 Hz), 8.56 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 9.16 (1H, dd, J = 2.1, 0.9 Hz), 10.64 (1H, s)
197	ESI+: 420 NMR-DMSO-d ₆ : 1.18 (3H, s), 1.73 (3H, s), 4.13-4.19 (2H, m), 4.30-4.37 (3H, m), 4.90 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.33 (2H, s), 6.67 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.26 (1H, dd, J = 8.2, 0.9 Hz), 8.56 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 9.16-9.17 (1H, m), 10.69 (1H, s)
RP 198	ESI+: 375
RP 199	ESI+: 373 NMR-DMSO-d ₆ : 0.18-0.22 (1H, m), 0.39-0.46 (2H, m), 0.61-0.63 (1H, m), 4.14 (1H, d, J = 11.5 Hz), 4.58 (1H, d, J = 11.5 Hz), 6.47 (2H, brs), 6.82 (1H, s), 7.06 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.21-7.27 (2H, m), 7.42 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.81 (2H, s), 9.05 (1H, s)
RP 200	ESI+: 415 NMR-DMSO-d ₆ : 2.89-2.95 (1H, m), 3.26-3.32 (1H, m), 4.30 (1H, d, J = 7.0 Hz), 4.45 (1H, d, J = 6.3 Hz), 4.60-4.72 (4H, m), 4.79-4.83 (1H, m), 6.28 (2H, brs), 6.82 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.23-7.29 (1H, m), 7.32-7.37 (4H, m), 7.51 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 2.3, 8.4 Hz), 9.02 (2H, s), 9.14 (1H, s) 参照例15aから調製された化合物

10

20

30

40

【表 5 - 15】

Ex	データ
RP 201	ESI+: 452 NMR-DMSO-d ₆ : 2.11 (3H, s), 2.87-2.94 (1H, m), 3.24-3.34 (1H, m), 4.31 (1H, d, J = 7.0 Hz), 4.44 (1H, d, J = 6.3 Hz), 4.59-4.71 (4H, m), 4.79 (1H, dd, J = 1.9, 10.7 Hz), 6.29 (2H, brs), 6.77 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.23-7.28 (1H, m), 7.32-7.37 (4H, m), 7.44 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 2.3, 8.5 Hz), 7.95-7.96 (1H, m), 8.52 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.71 (1H, d, J = 2.3 Hz) 参照例15aから調製された化合物
RP 202	ESI+: 415 NMR-DMSO-d ₆ : 3.31-3.39 (1H, m), 3.57 (1H, brd, J = 13.5 Hz), 4.10-4.17 (2H, m), 4.38-4.43 (2H, m), 4.48 (1H, d, J = 6.6 Hz), 4.53 (1H, d, J = 6.6 Hz), 4.63 (1H, d, J = 5.7 Hz), 6.45 (2H, brs), 6.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.24-7.28 (1H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 7.46-7.53 (4H, m), 8.98 (2H, s), 9.13 (1H, s) 参照例15bから調製された化合物
RP 203	ESI+: 452 NMR-DMSO-d ₆ : 2.10 (3H, s), 3.31-3.38 (1H, m), 3.56 (1H, brd, J = 13.8 Hz), 4.10-4.15 (2H, m), 4.36-4.40 (1H, m), 4.42 (1H, d, J = 5.6 Hz), 4.47 (1H, d, J = 6.6 Hz), 4.53 (1H, d, J = 6.6 Hz), 4.63 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.46 (2H, brs), 6.71 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.23-7.28 (1H, m), 7.33-7.51 (6H, m), 7.89-7.91 (1H, m), 8.51 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.67 (1H, d, J = 2.3 Hz) 参照例15bから調製された化合物
RP 204	ESI+: 379 NMR-DMSO-d ₆ : 0.11-0.24 (2H, m), 0.43-0.58 (2H, m), 1.00-1.08 (1H, m), 1.48-1.54 (1H, m), 1.82-1.90 (1H, m), 4.19 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.34 (1H, d, J = 6.3 Hz), 4.40 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.54-4.70 (4H, m), 6.24 (2H, brs), 6.92 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 2.3, 8.5 Hz), 9.02 (2H, s), 9.14 (1H, s) 参照例16aから調製された化合物
RP 205	ESI+: 416 NMR-DMSO-d ₆ : 0.11-0.24 (2H, m), 0.43-0.58 (2H, m), 0.98-1.08 (1H, m), 1.46-1.52 (1H, m), 1.80-1.87 (1H, m), 2.11 (3H, s), 4.19 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.33 (1H, d, J = 6.2 Hz), 4.39 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.51 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.58-4.63 (2H, m), 4.65-4.69 (1H, m), 6.25 (2H, brs), 6.87 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 2.3, 8.5 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 1.9, 2.2 Hz), 8.52 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.71 (1H, d, J = 2.2 Hz) 参照例16aから調製された化合物
RP 206	ESI+: 359
RP 207	ESI+: 379 NMR-DMSO-d ₆ : 0.24-0.33 (2H, m), 0.44-0.50 (1H, m), 0.56-0.62 (1H, m), 1.09-1.19 (1H, m), 1.69-1.75 (1H, m), 2.30-2.37 (1H, m), 4.05-4.12 (2H, m), 4.15-4.18 (1H, m), 4.25 (1H, d, J = 5.5 Hz), 4.30 (1H, d, J = 6.6 Hz), 4.39 (1H, d, J = 6.6 Hz), 4.55 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.43 (2H, brs), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 8.99 (2H, s), 9.13 (1H, s) 参照例16bから調製された化合物
RP 208	ESI+: 359

10

20

30

40

【表 5 - 1 6】

Ex	データ
RP 209	ESI+: 364 NMR-DMSO-d ₆ : 1.80-1.95 (2H, m), 2.13-2.24 (1H, m), 2.24-2.34 (1H, m), 2.37-2.48 (1H, m), 2.94-3.04 (1H, m), 4.07-4.15 (1H, m), 4.15-4.23 (2H, m), 4.47-4.54 (2H, m), 4.66 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.40 (2H, brs), 6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 (1H, s), 7.44-7.50 (2H, m), 7.90 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.52 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.73 (1H, s)
RP 210	ESI+: 414
RP 211	ESI+: 414
RP 212	ESI+: 432
RP 213	ESI+: 361
RP 214	ESI+: 323, 325
RP 215	ESI+: 323 NMR-DMSO-d ₆ : 0.20-0.24 (1H, m), 0.42-0.54 (2H, m), 0.95-0.98 (1H, m), 3.51 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.73 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.84 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.97 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.13 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.61 (1H, dd, J = 1.8, 11.6 Hz), 5.69 (2H, brs), 6.89 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 8.99 (2H, s), 9.12 (1H, s)
RP 216	ESI+: 359, 361
RP 217	ESI+: 337, 339
218	ESI+: 429, 431 NMR-DMSO-d ₆ : 1.18 (3H, s), 1.73 (3H, s), 4.13-4.19 (2H, m), 4.30-4.32 (2H, m), 4.36 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.90 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.33 (2H, s), 6.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 8.5, 0.8 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 8.75 (1H, dd, J = 2.4, 0.7 Hz), 10.52 (1H, s) 融点: 165 °C (示差走査熱量測定を開始温度、加熱速度: 10 °C/分、50 mL/分のN ₂ 流下) 約5.7、9.6、11.4、12.3、13.7、15.7、15.9および25.0の角度 2θ (°) において示される粉末X線回折の特徴的なピークを有する結晶。 これは実施例228bと同じ化合物である。
219	ESI+: 473, 475 NMR-DMSO-d ₆ : 1.18 (3H, s), 1.73 (3H, s), 4.13-4.19 (2H, m), 4.30-4.32 (2H, m), 4.36 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.90 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.33 (2H, s), 6.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 8.4, 0.3 Hz), 8.29-8.32 (1H, m), 8.82-8.85 (1H, m), 10.52 (1H, s)
220	ESI+: 426 NMR-DMSO-d ₆ : 1.18 (3H, s), 1.73 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.14 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.17 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.28-4.33 (2H, m), 4.35 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.90 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.32 (2H, s), 6.65 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 2.6, 8.8 Hz), 7.72 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.38 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.87 (1H, d, J = 1.4 Hz), 10.35 (1H, s) これは実施例229bと同じ化合物である。

10

20

30

40

【表 5 - 17】

Ex	データ	
221	ESI+: 413 NMR-CDCl ₃ : 0.42-0.55 (2H, m), 0.74-0.82 (1H, m), 1.18 (3H, s), 1.23-1.30 (1H, m), 1.33 (3H, s), 4.45 (br s), 4.46 (1H, d, J=8.0Hz), 4.57 (1H, d, J=8.0Hz), 6.81 (1H, d, J=8.8Hz), 7.45 (1H, d, J=2.6Hz), 7.60 (1H, dd, J=2.6, 8.8Hz), 7.84 (1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 8.20-8.24 (1H, m), 8.50-8.54 (1H, m), 9.69 (1H, bs)	
222	ESI+: 397 NMR-CDCl ₃ : 0.41-0.55 (2H, m), 0.73-0.82 (1H, m), 1.18 (3H, s), 1.23-1.30 (1H, m), 1.33 (3H, s), 4.45 (br s), 4.46 (1H, d, J = 8.0Hz), 4.57 (1H, d, J = 8.0Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.44-7.47 (1H, m), 7.52-7.63 (2H, m), 8.28-8.33 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 2.8Hz), 9.67 (1H, bs)	10
223	ESI+: 410 NMR-DMSO-d ₆ : 0.23-0.32 (1H, m), 0.49-0.57 (1H, m), 0.59-0.68 (1H, m), 1.07-1.16 (1H, m), 1.11 (3H, s), 1.27 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.26 (1H, d, J=8.0Hz), 4.37 (1H, d, J=8.0Hz), 6.09 (2H, bs), 6.66 (1H, d, J=8.7Hz), 7.53 (1H, dd, J=2.6, 8.7Hz), 7.61 (1H, d, J=2.6Hz), 8.38 (1H, d, J=1.3Hz), 8.86 (1H, d, J=1.3Hz), 10.29 (1H, s) これは実施例230と同じ化合物である。	
224	ESI+: 430 NMR-DMSO-d ₆ : 0.24-0.32 (1H, m), 0.50-0.58 (1H, m), 0.60-0.68 (1H, m), 1.08-1.16 (1H, m), 1.12 (3H, s), 1.27 (3H, s), 4.27 (1H, d, J=8.0Hz), 4.38 (1H, d, J=8.0Hz), 6.11(2H, bs), 6.69 (1H, d, J=8.7Hz), 7.24 (1H, t, J=53.9 Hz), 7.59 (1H, dd, J=2.6, 8.7Hz), 7.65 (1H, d, J=2.6Hz), 9.06 (1H, s), 9.34-9.37 (1H, m), 10.71(1H, s) これは実施例231の遊離形態である。	20
RP 225a	ESI+: 337, 339 HPLC保持時間: 4.5分 (CHIRALCEL OD-RH, MeCN:20 mM水性KH ₂ PO ₄ = 80:20; 流速1.0 ml/分、254nm UV吸収による検出、鏡像異性体対の第2のピーク)	
RP 225b	ESI+: 337, 339 HPLC保持時間: 2.4分 (CHIRALCEL OD-RH, MeCN:20mM aqueous KH ₂ PO ₄ = 80:20; 流速1.0 ml/分、254nm UV吸収による検出、鏡像異性体対の第1のピーク)	
RP 226	ESI+: 353, 355	30
227	ESI+: 426	
228a	ESI+: 429, 431 超臨界流体クロマトグラフィーの保持時間: 5.23分 (溶離液: 超臨界CO ₂ /(0.1% ジエチルアミンを含むEtOH) = 60:40; カラム: CHIRALCEL OD-Hカラム(10 x 250 mm); 流速10 mL/分; カラム温度: 40 °C、鏡像異性体対の第1のピーク)	
228b	ESI+: 429, 431 超臨界流体クロマトグラフィーの保持時間: 8.16分 (溶離液: 超臨界CO ₂ /(0.1% ジエチルアミンを含むEtOH) = 60:40; カラム: CHIRALCEL OD-Hカラム(10 x 250 mm); 流速10 mL/分; カラム温度: 40 °C、鏡像異性体対の第2のピーク) これは実施例218と同じ化合物である。	40
229a	ESI+: 426 超臨界流体クロマトグラフィーの保持時間: 5.94分 (溶離液: 超臨界CO ₂ /EtOH = 60:40; カラム: CHIRALCEL OD-Hカラム(4.6 x 250 mm); 流速3 mL/分; カラム温度: 40 °C、鏡像異性体対の第2のピーク)	

【表 5 - 1 8】

Ex	データ
229b	ESI+: 426 超臨界流体クロマトグラフィーの保持時間: 3.58分 (溶離液: 超臨界CO ₂ /EtOH = 60:40; カラム: CHIRALCEL OD-Hカラム(4.6 x 250 mm); 流速3 mL/minute; カラム温度: 40 °C、鏡像異性体対の第1のピーク) これは実施例220と同じ化合物である。
230	ESI+: 410 NMR-DMSO-d ₆ : 0.23-0.32 (1H, m), 0.49-0.57 (1H, m), 0.59-0.68 (1H, m), 1.07-1.16 (1H, m), 1.11 (3H, s), 1.27 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.26 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.37 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.10 (2H, bs), 6.66 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 2.6, 8.7 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.38 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.86 (1H, d, J = 1.3 Hz), 10.29 (1H, s) 融点: 191 °C (示差走査熱量測定 of 開始温度、加熱速度: 10 °C/分、50 mL/分のN ₂ 流下) 約5.0、7.9、8.0、8.8、12.6、15.2、16.3、17.7および20.2の角度 2 θ (°) において示される粉末X線回折の特徴的なピークを有する結晶。 これは実施例223と同じ化合物である。
231	ESI+: 430 NMR-DMSO-d ₆ : 0.54-0.66 (1H, m), 0.76-0.92 (2H, m), 0.94-1.05 (1H, m), 1.18 (3H, s), 1.30 (3H, s), 5.07 (2H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.26 (1H, t, J = 53.9 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 2.4, 8.9 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.02-9.21 (2H, m), 9.37-9.41 (1H, m), 9.57 (1H, bs), 10.55 (1H, s), 10.98 (1H, s) 融点: 254 °C (示差走査熱量測定 of 開始温度、加熱速度: 10 °C/分、50 mL/分のN ₂ 流下) 約4.8、6.5、8.4、12.8、16.0、17.4、23.4、26.6および27.6の角度 2 θ (°) において示される粉末X線回折の特徴的なピークを有する結晶。 これは実施例224の塩酸塩である。

10

20

【 0 4 8 8】

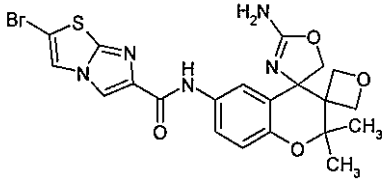
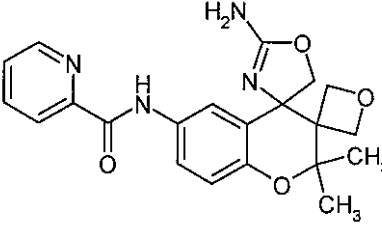
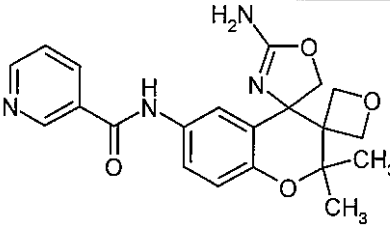
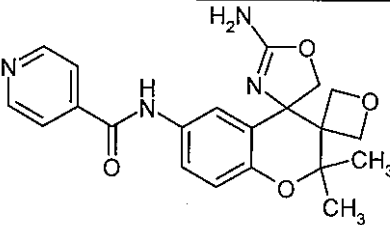
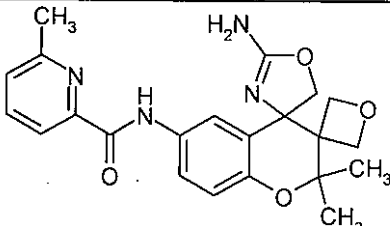
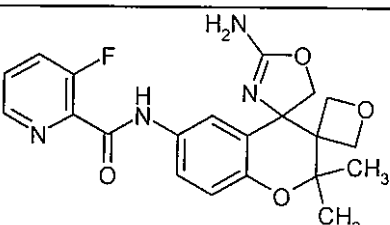
[0323] 下記の表において示した化合物は、tert - ブチル (6' - アミノジスピロ [シクロプロパン - 1, 3' - クロメン - 4', 4'' - [1, 3] オキサゾール] - 2'' - イル) カルバメートまたは tert - ブチル (6' - アミノ - 2', 2' - ジメチルジスピロ [1, 3 - オキサゾール - 4, 4' - クロメン - 3', 3'' - オキセタン] - 2 - イル) カルバメートを出発物質として用いて、上記の調製例 70 および参照例 19 または実施例 27 の方法と同じ方法で調製することができる。その化合物に関する構造および調製法を下記の [表 6] において示す。

30

【 0 4 8 9】

【表 6 - 1】

[表6]

No.	構造	第1工程	第2工程
P1		R70	E27
P2		R70	E27
P3		R70	E27
P4		R70	E27
P5		R70	E27
P6		R70	E27

10

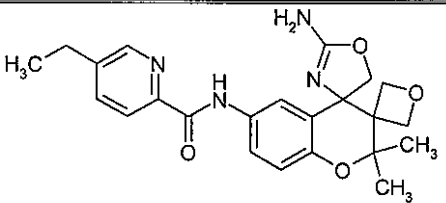
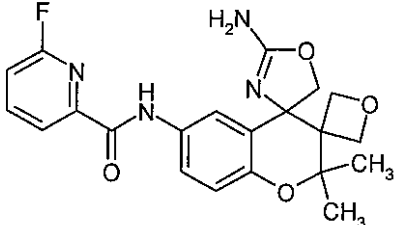
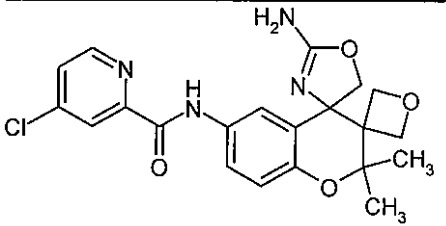
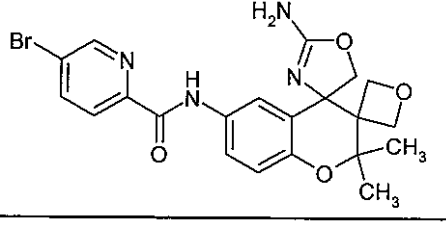
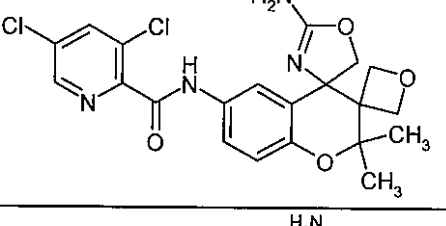
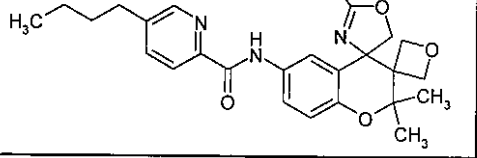
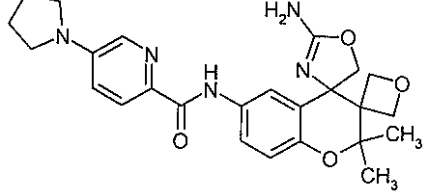
20

30

40

【 0 4 9 0 】

【表 6 - 2】

No.	構造	第1工程	第2工程
P7		R70	E27
P8		R70	E27
P9		R70	E27
P10		R70	E27
P11		R70	E27
P12		R70	E27
P13		R70	E27

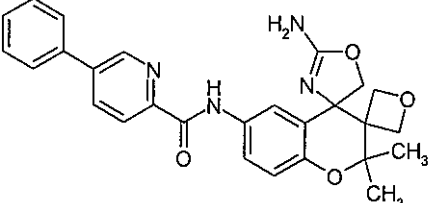
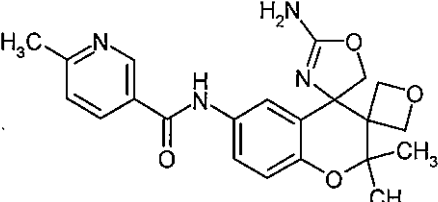
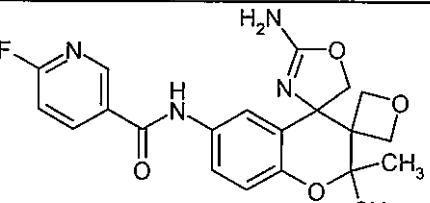
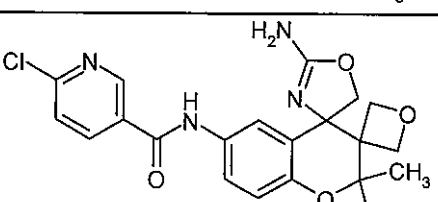
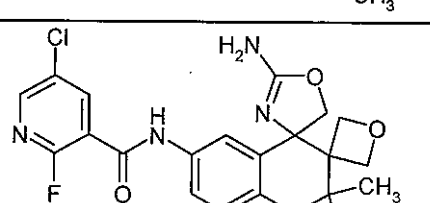
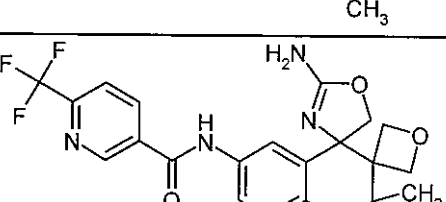
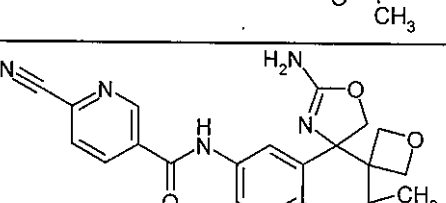
10

20

30

40

【表 6 - 3】

No.	構造	第1工程	第2工程
P14		R70	E27
P15		R70	E27
P16		R70	E27
P17		R70	E27
P18		R70	E27
P19		R70	E27
P20		R70	E27

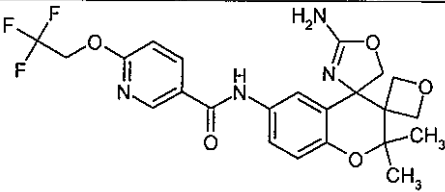
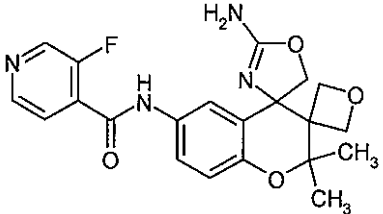
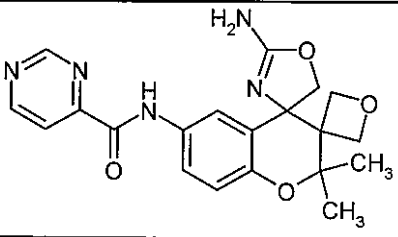
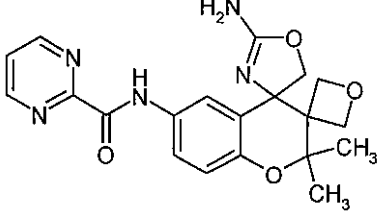
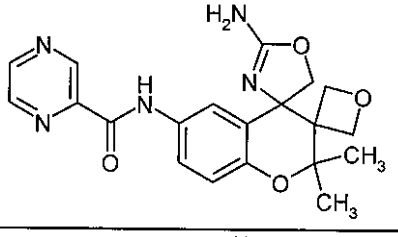
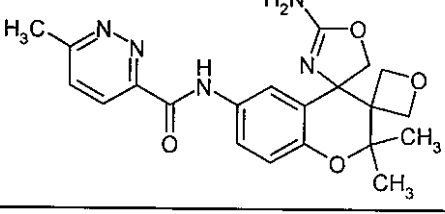
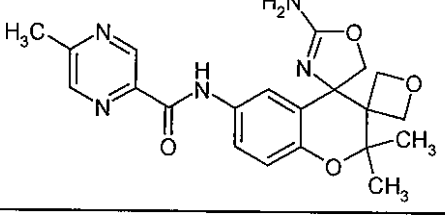
10

20

30

40

【表 6 - 4】

No.	構造	第1工程	第2工程
P21		R70	E27
P22		R70	E27
P23		R70	E27
P24		R70	E27
P25		R70	E27
P26		R70	E27
P27		R70	E27

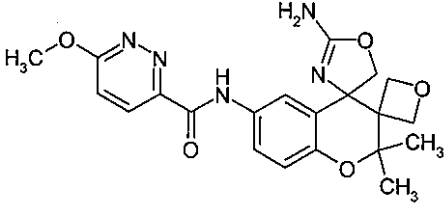
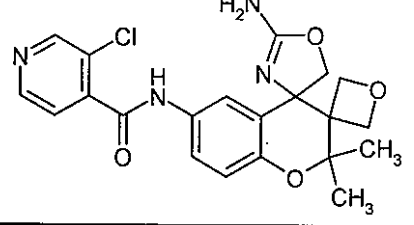
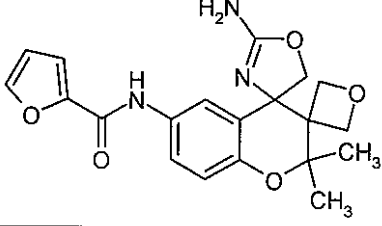
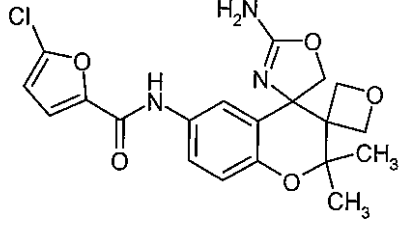
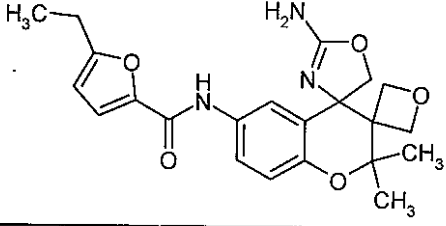
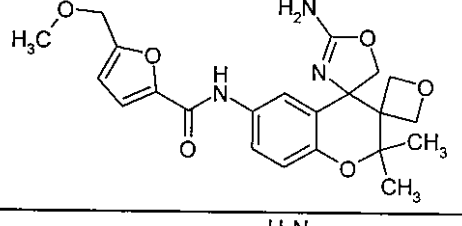
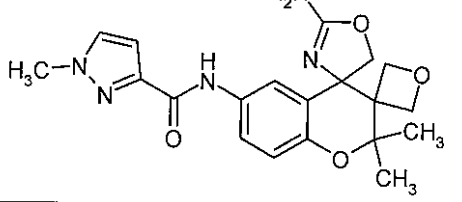
10

20

30

40

【表 6 - 5】

No.	構造	第1工程	第2工程
P28		R70	E27
P29		R70	E27
P30		R70	E27
-P31		R70	E27
P32		R70	E27
P33		R70	E27
P34		R70	E27

10

20

30

40

【表 6 - 6】

No.	構造	第1工程	第2工程
P35		R70	E27
P36		R70	E27
P37		R70	E27
P38		R70	E27
P39		R70	E27
P40		R70	E27
P41		R70	E27
P42		R70	E27

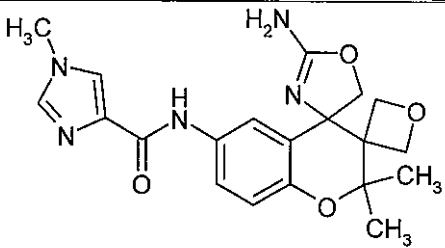
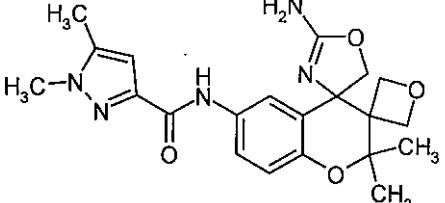
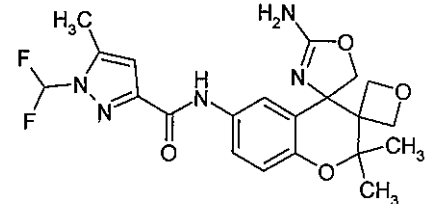
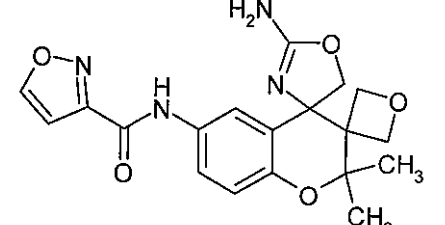
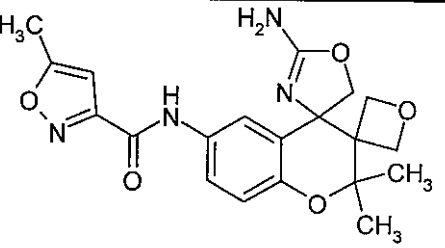
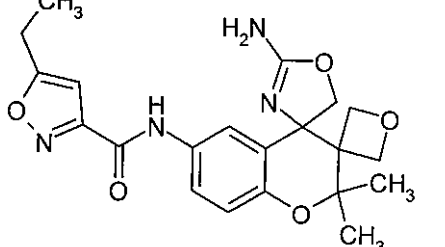
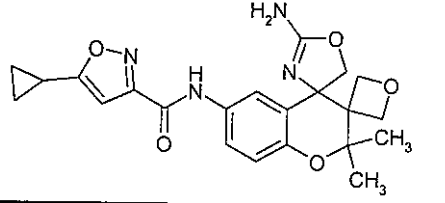
10

20

30

40

【表 6 - 7】

No.	構造	第1工程	第2工程
P43		R70	E27
P44		R70	E27
P45		R70	E27
P46		R70	E27
P47		R70	E27
P48		R70	E27
P49		R70	E27

【表 6 - 8】

No.	構造	第1工程	第2工程
P50		R70	E27
P51		R70	E27
P52		R70	E27
P53		R70	E27
P54		R70	E27
P55		R70	E27
P56		R70	E27

10

20

30

40

【表 6 - 9】

No.	構造	第1工程	第2工程
P57		R70	E27
P58		R70	E27
P59		R70	E27
P60		R70	E27
P61		R70	E27
P62		R70	E27
P63		R70	E27

10

20

30

40

【表 6 - 1 0】

No.	構造	第1工程	第2工程
P64		R70	E27
P65		R70	E27
P66		R70	E27
P67		R70	E27
P68		R70	E27
P69		R70	E27
P70		R70	E27

10

20

30

40

【表 6 - 1 1】

No.	構造	第1工程	第2工程
P71		R70	E27
P72		R70	E27
P73		R70	E27
P74		R70	E27
P75		R70	E27
P76		R70	E27
P77		R70	E27
P78		R70	E27

10

20

30

40

【 0 5 0 0 】

【表 6 - 1 2】

No.	構造	第1工程	第2工程
P79		R70	E27
P80		R70	E27
P81		R70	E27
P82		R70	E27
P83		R70	E27
P84		R70	E27
P85		R70	E27
P86		R70	E27

10

20

30

40

【 0 5 0 1 】

【表 6 - 1 3】

No.	構造	第1工程	第2工程
P87		R70	E27
P88		R70	E27
P89		R70	E27
P90		R70	E27
P91		R70	E27
P92		R70	E27
P93		R70	E27
P94		R70	E27

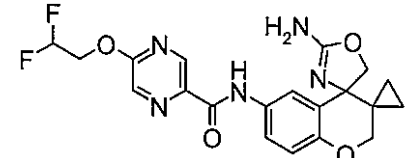
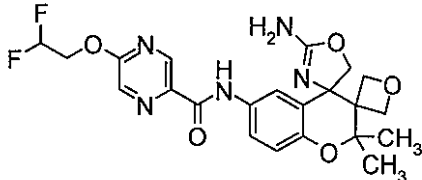
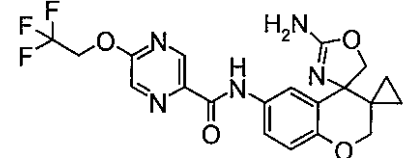
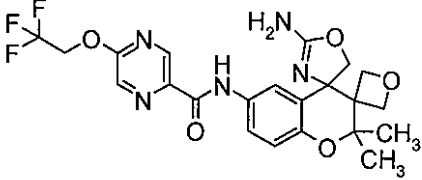
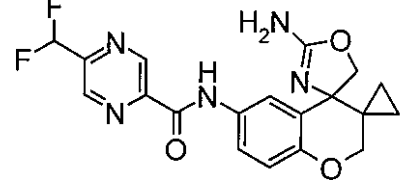
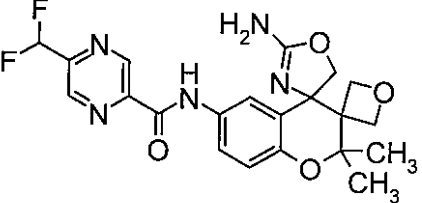
10

20

30

40

【表 6 - 1 4】

No.	構造	第1工程	第2工程
P95		R70	E27
P96		R70	E27
P97		R70	E27
P98		R70	E27
P99		R70	E27
P100		R70	E27

10

20

30

【 0 5 0 3】

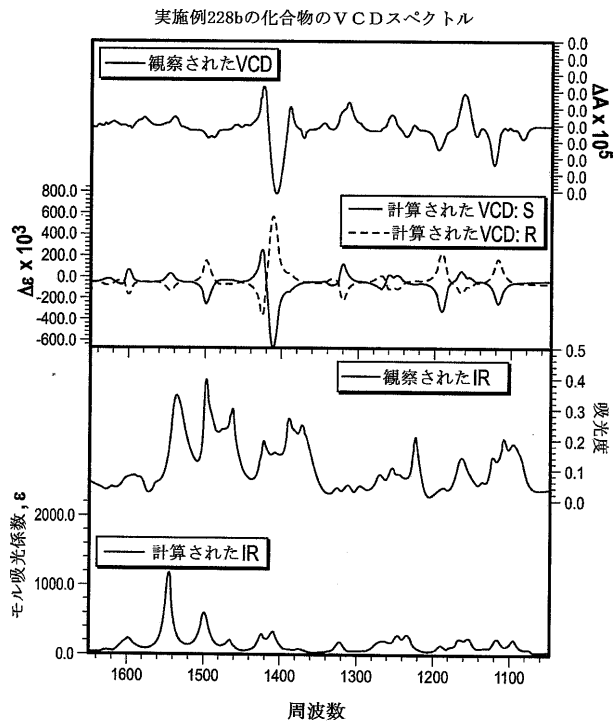
[0324] この明細書において引用された全ての参考文献の教示を本明細書にそのまま援用する。

産業上の利用可能性

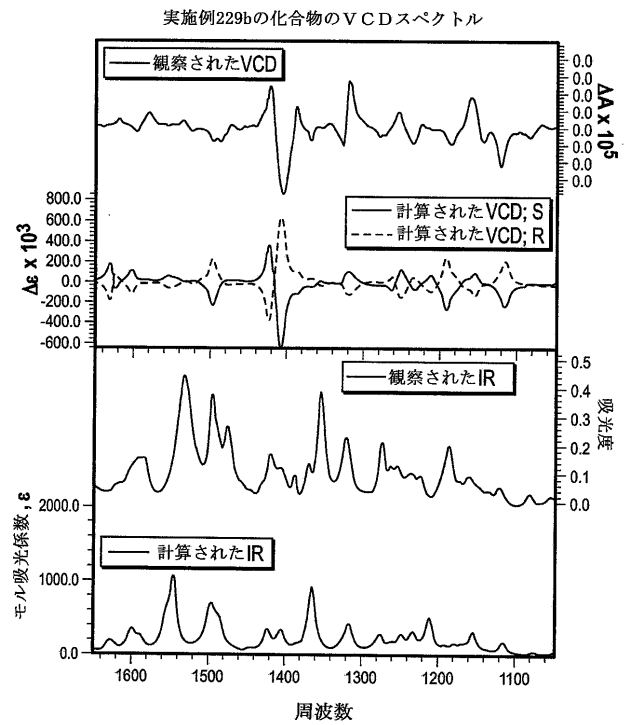
[0325] 式 (I) の化合物またはその塩はベータ - セクレターゼ阻害活性を有し、従って - セクレターゼ活性、 - アミロイド前駆体タンパク質の - セクレターゼ部位の加水分解、および / または - アミロイドタンパク質の蓄積と関係する、および / またはそれにより媒介される疾患または病気、例えば緑内障、MCI (軽度認知障害) またはアルツハイマー病、特にアルツハイマー病等を予防または処置するための薬剤として用いることができる。

40

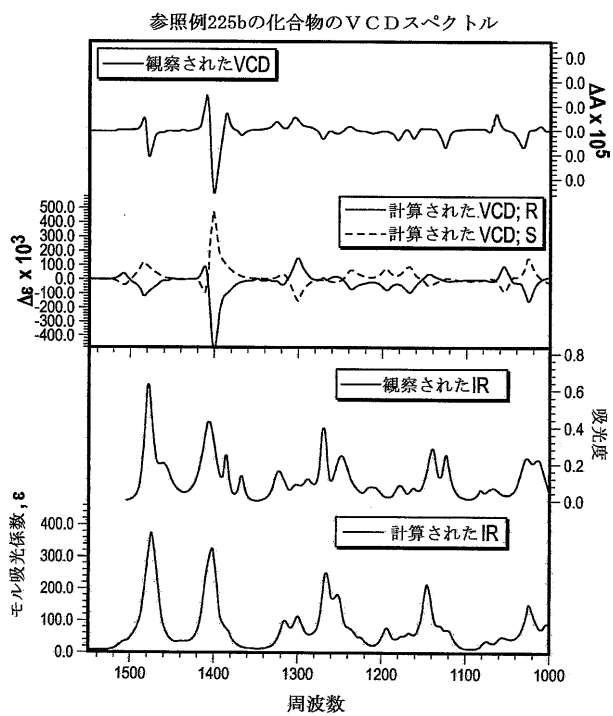
【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 13/43018
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/352; C07D 263/52 (2013.01) USPC - 514/453; 548/216 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) USPC: 514/453; 548/216 IPC: A61K 31/352; C07D 263/52 (2013.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/375; 548/217; 548/223; 546/271.7 (See Search Terms Below)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Patbase, PubWEST, Google: Scholar/Patents: 1,3-chromene chromene chroman base inhibitors alzheimer's spiro beta-secretase pyridyl pyridine pyran oxazole dispiro oxetan		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2011/0152253 A1 (MOTOKI et al.) 23 June 2011 (23.06.2011) para [0243], [0279]	1-17
A	US 2011/0218192 A1 (DILLARD et al.) 08 September 2011 (08.09.2011) para [0128];[0133];[0134];[0138];[0142];[0164];[0208]; formula Va, Vb	1-17
A	US 2010/0087429 A1 (WHITE et al.) 08 April 2010 (08.04.2010) para [0013];[0015]; [0138];[0139]; [0142]-[0148]; [0395]; [0412]; [0413]	1-17
A	WO 2011/072064 A1 (HUNT et al.) 16 June 2011 (16.06.2011) pg 1, ln 16-19; pg 108-132. Examples 246-249	1-17
A	US 2012/0065195 A1 (CLARK et al.) 15 March 2012 (15.03.2012) para [0009]-[0016], [0540], Table 1	1-17
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* 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 application or patent 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 referring 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 principle 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 06 October 2013 (06.10.2013)		Date of mailing of the international search report 22 NOV 2013
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/429 (2006.01)	A 6 1 K 31/429	
A 6 1 K 31/5365 (2006.01)	A 6 1 K 31/5365	
C 0 7 D 498/10 (2006.01)	C 0 7 D 498/10	A
C 0 7 D 513/10 (2006.01)	C 0 7 D 498/10	S
A 6 1 K 31/547 (2006.01)	C 0 7 D 513/10	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/547	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 0 1
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	
	A 6 1 K 31/5377	
	A 6 1 K 31/427	

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

(74)代理人 100126985

弁理士 中村 充利

(72)発明者 宗像 亮介

東京都中央区日本橋本町二丁目 5 番 1 号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 井上 誠

東京都中央区日本橋本町二丁目 5 番 1 号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 富永 博章

東京都中央区日本橋本町二丁目 5 番 1 号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 山崎 真五

東京都中央区日本橋本町二丁目 5 番 1 号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 椎名 康裕

東京都中央区日本橋本町二丁目 5 番 1 号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 三水 清寛

東京都中央区日本橋本町二丁目 5 番 1 号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 濱口 壽雄

東京都中央区日本橋本町二丁目 5 番 1 号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 ホーン, リン

アメリカ合衆国オクラホマ州 7 3 0 1 3 , エドモンド, シュガー・ローフ・ドライブ 1 5 6 1 3

F ターム(参考) 4C050 AA04

4C072 AA04 AA06 BB03 BB06 BB07 CC01 CC12 CC13 CC16 DD10
 EE03 EE07 EE13 EE16 FF15 GG06 GG07 GG08 HH01 HH02
 HH05 HH06 HH07 HH08 MM02 MM10 UU01
 4C086 AA01 AA02 AA03 CA01 CB22 CB26 MA01 MA04 NA14 ZA16