

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4958338号
(P4958338)

(45) 発行日 平成24年6月20日(2012.6.20)

(24) 登録日 平成24年3月30日(2012.3.30)

| | |
|---------------------------------------|---------------------|
| (51) Int. Cl. | F 1 |
| C 0 7 D 2 6 5 / 1 8 (2006. 01) | C O 7 D 2 6 5 / 1 8 |
| A 6 1 K 3 1 / 5 3 6 (2006. 01) | A 6 1 K 3 1 / 5 3 6 |
| A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 (2006. 01) | A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 |
| A 6 1 P 1 5 / 0 0 (2006. 01) | A 6 1 P 1 5 / 0 0 |
| A 6 1 P 1 5 / 1 8 (2006. 01) | A 6 1 P 1 5 / 1 8 |

1 7 1
請求項の数 15 (全 70 頁) 最終頁に続く

| | | | |
|---------------|-------------------------------|-----------|-----------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2000-615600 (P2000-615600) | (73) 特許権者 | 309040701 |
| (86) (22) 出願日 | 平成12年5月1日(2000.5.1) | | ワイス・エルエルシー |
| (65) 公表番号 | 特表2002-543192 (P2002-543192A) | | アメリカ合衆国 ニュージャージー州O |
| (43) 公表日 | 平成14年12月17日(2002.12.17) | | 7940. マジソン, ファイブ ジラルダ |
| (86) 国際出願番号 | PCT/US2000/011749 | | ファームズ |
| (87) 国際公開番号 | W02000/066570 | (74) 代理人 | 110000741 |
| (87) 国際公開日 | 平成12年11月9日(2000.11.9) | | 特許業務法人小田島特許事務所 |
| 審査請求日 | 平成19年4月5日(2007.4.5) | (72) 発明者 | ツアング, プエン |
| (31) 優先権主張番号 | 60/183,013 | | アメリカ合衆国ペンシルベニア州1940 |
| (32) 優先日 | 平成11年5月4日(1999.5.4) | | 3オードウボン・オリオールコート700 |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | | 4 |
| (31) 優先権主張番号 | 09/552,354 | (72) 発明者 | フエンサム, アンドリユー |
| (32) 優先日 | 平成12年4月19日(2000.4.19) | | アメリカ合衆国ペンシルベニア州1908 |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | | 7ウエイン・トレファニーレーン779 |
| 前置審査 | | | 最終頁に続く |

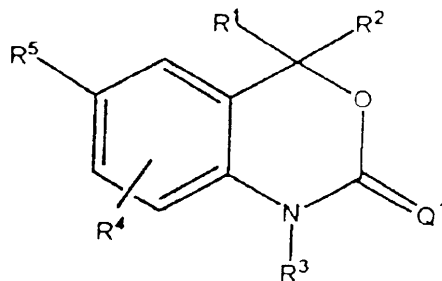
(54) 【発明の名称】 プロゲステロン受容体モジュレーターとしてのシクロチオカルバメート誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：

【化1】



式中：

R¹及びR²はH、C₁~C₆アルキル、置換されたC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、置換されたC₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、置換されたC₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、置換されたC₃~C₈シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、複素環式基、置換された複素環式基、COR^A及びNR^BCOR^Aよりなる群から独立して選択される置換基であるか；または

R¹及びR²は縮合して以下のa)、b)及びc)よりなる群から選択される環式環を形成し、各

環式環はH及び $C_1 \sim C_3$ アルキルよりなる群から選択される1~3個の置換基で場合により置換されていてもよく：

- a) 炭素に基づいた3~8員の飽和スピロ環式環；
- b) 骨格内に1以上の炭素-炭素二重結合を有する炭素に基づいた3~8員のスピロ環式環；もしくは
- c) O、S及びNよりなる群から選択される1~3個のヘテロ原子を骨格内に含有する3~8員のスピロ環式環；

R^A はH、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_3$ アルキル、アリール、置換されたアリール、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、置換された $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルもしくは置換された $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルから選択され；

R^B はH、 $C_1 \sim C_3$ アルキルもしくは置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

R^3 はH、OH、 NH_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ アルケニル、置換された $C_1 \sim C_6$ アルケニル、アルキニルもしくは置換されたアルキニル、もしくは COR^C であり；

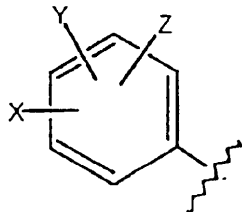
R^C はH、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_3$ アルキル、アリール、置換されたアリール、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、置換された $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルもしくは置換された $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルから選択され；

R^4 はH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換された $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキルもしくは置換された $C_1 \sim C_6$ アミノアルキルから選択され；

R^5 は以下の(i)及び(ii)よりなる群から選択され、

- (i) 以下の式により表される置換基X、Y及びZを含有する置換されたベンゼン環式環：

【化2】



ここで：

XはH、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、置換された $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ チオアルコキシ、置換された $C_1 \sim C_3$ チオアルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキル、置換された $C_1 \sim C_3$ アミノアルキル、 NO_2 、 $C_1 \sim C_3$ ペルフルオロアルキル、1~3個のヘテロ原子を含有する5もしくは6員の複素環式基、 COR^D 、 $OCOR^D$ 及び $NR^E COR^D$ よりなる群から選択され；

R^D はH、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_3$ アルキル、アリール、置換されたアリール、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、置換された $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルもしくは置換された $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルであり；

R^E はH、 $C_1 \sim C_3$ アルキルもしくは置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

Y及びZはH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル及び $C_1 \sim C_3$ チオアルコキシよりなる群から選択される独立した置換基であり；ここで、X、Y及びZはそれらのすべてが同時にHとなることはない、

(ii) O、S、S(O)、S(O)₂及び NR^6 よりなる群から選択される1、2もしくは3個の環ヘテロ原子を骨格内に含有し且つH、ハロゲン、CN、 NO_2 及び $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキル、 COR^F 及び $NR^G COR^F$ よりなる群から独立して選択される1もしくは2個の置換基を含有する5もしくは6員の複素環式環；

R^F はH、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_3$ アルキル、アリール、置換されたアリール、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、置換された $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルもしくは置換された $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルであり；

10

20

30

40

50

R^G はH、 $C_1 \sim C_3$ アルキルもしくは置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

R^6 はHもしくは $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

Q^1 はS、 NR^7 もしくは CR^8R^9 であり；

但し、 Q^1 がSであるときには、 R^5 が(i) 1もしくは2個の置換基により置換されたベンゼン環式環または(ii) O、S、及び NR^6 よりなる群から選択される1, 2もしくは3個のヘテロ原子を骨格内に含有する5もしくは6員の複素環式環であり、かつ、下記A、B、CおよびDからなる群から選ばれるいずれかであることを条件とし、

A. R^1 はアルケニル、置換されたアルケニル、アルキニルもしくは置換されたアルキニルであり、 R^2 はH、アリール、置換アリール、複素環式基、置換された複素環式基、 COR^A もしくは $NR^B COR^A$ である、

B. R^2 はアルケニル、置換されたアルケニル、アルキニルもしくは置換されたアルキニルであり、 R^1 はH、アリール、置換されたアリール、複素環式基、置換された複素環式基、 COR^A もしくは $NR^B COR^A$ である、

C. R^1 はアルキルもしくは置換されたアルキルであり、 R^2 はH、アルキル、置換されたアルキル、アリール、置換されたアリール、複素環式基、置換された複素環式基、 COR^A もしくは $NR^B COR^A$ である、

D. R^2 がアルキルもしくは置換されたアルキルであり、 R^1 はH、アルキル、置換されたアルキル、アリール、置換されたアリール、複素環式基、置換された複素環式基、 COR^A もしくは $NR^B COR^A$ である；

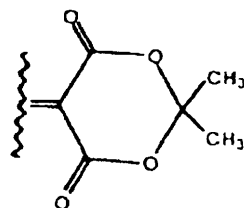
R^7 はCN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、複素環式基もしくは置換された複素環式基、 SO_2CF_3 、 OR^{11} 及び $NR^{11}R^{12}$ よりなる群から選択され；

R^8 及び R^9 はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、複素環式基、置換された複素環式基、 NO_2 、CN及び CO_2R^{10} よりなる群から独立して選択される置換基であり；

R^{10} は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

または CR^8R^9 は以下の構造：

【化3】



により示される6員環であり；

R^{11} 及び R^{12} はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、アシル及びスルホニルよりなる群から独立して選択される；

で表される化合物またはその製薬学的に許容しうる塩。

【請求項2】

式：

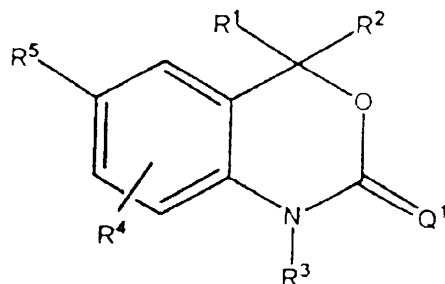
10

20

30

40

【化4】



式中：

R¹はH、C₁～C₆アルキル、置換されたC₁～C₆アルキル、C₃～C₈シクロアルキル、置換されたC₃～C₈シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、複素環式基、置換された複素環式基、COR^AもしくはNR^BCOR^Aであり；

R²はH、C₁～C₆アルキル、置換されたC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、置換されたC₂～C₆アルケニル、C₃～C₈シクロアルキル、置換されたC₃～C₈シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、複素環式基、置換された複素環式基、COR^AもしくはNR^BCOR^Aであるか；または

R¹及びR²は縮合して以下のa)、b)及びc)より成る群から選択されるスピロ環式環を形成し、各スピロ環式環はHもしくはC₁～C₃アルキルよりなる群から選択される1～3個の置換基で場合により置換されていてもよく；

a) 炭素に基づいた3～8員の飽和スピロ環式環；

b) 骨格内に1以上の炭素-炭素二重結合を有する炭素に基づいた3～8員のスピロ環式環；及び

c) O、S及びNよりなる群から選択される1～3個のヘテロ原子を骨格内に含有する3～8員のスピロ環式環；

R^AはH、C₁～C₃アルキル、置換されたC₁～C₃アルキル、アリール、置換されたアリール、C₁～C₃アルコキシ、置換されたC₁～C₃アルコキシ、C₁～C₃アミノアルキルもしくは置換されたC₁～C₃アミノアルキルであり；

R^BはH、C₁～C₃アルキルもしくは置換されたC₁～C₃アルキルであり；

R³はH、OH、NH₂、C₁～C₆アルキル、置換されたC₁～C₆アルキル、C₃～C₆アルケニル、置換されたC₁～C₆アルケニル、アルキニルもしくは置換されたアルキニル、もしくはCOR^Cであり；

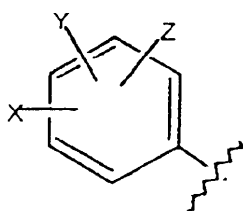
R^CはH、C₁～C₄アルキル、置換されたC₁～C₄アルキル、アリール、置換されたアリール、C₁～C₄アルコキシ、置換されたC₁～C₄アルコキシ、C₁～C₄アミノアルキルもしくは置換されたC₁～C₄アミノアルキルであり；

R⁴はH、ハロゲン、CN、NO₂、C₁～C₆アルキル、置換されたC₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、置換されたC₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆アミノアルキルもしくは置換されたC₁～C₆アミノアルキルであり；

R⁵は (i)または(ii)であり；

(i)以下の式により表される置換基X、Y及びZを含有する置換されたベンゼン環式環；

【化5】



XはH、ハロゲン、CN、C₁～C₃アルキル、置換されたC₁～C₃アルキル、C₁～C₃アルコキシ、置換されたC₁～C₃アルコキシ、C₁～C₃チオアルコキシ、置換されたC₁～C₃チオアルコキ

10

20

30

40

50

シ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキル、置換された $C_1 \sim C_3$ アミノアルキル、 NO_2 、 $C_1 \sim C_3$ ペルフルオロアルキル、1~3個のヘテロ原子を骨格内に含有する5員の複素環式基、 COR^D 、 $OCOR^D$ 及び $NR^E COR^D$ よりなる群から選択され；

R^D はH、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_3$ アルキル、アリール、置換されたアリール、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、置換された $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルもしくは置換された $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルであり；

R^E はH、 $C_1 \sim C_3$ アルキルもしくは置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

Y及びZはH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_3$ チオアルコキシよりなる群から独立して選択される置換基であり、ここで、X、Y及びZはそれらのすべてが同時にHとなることはない；または

(ii) O、S、SO、 SO_2 及び NR^6 よりなる群から選択される1、2もしくは3個のヘテロ原子を骨格内に含有し且つH、ハロゲン、CN、 NO_2 及び $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシよりなる群から独立して選択される1もしくは2個の置換基を含有する5もしくは6員環式環；

R^6 はHもしくは $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

Q^1 はS、 NR^7 、 $CR^8 R^9$ であり；

但し、 Q^1 がSであるときには、 R^5 が(i) 1もしくは2個の置換基により置換されたベンゼン環式環または(ii) O、S、及び NR^6 よりなる群から選択される1、2もしくは3個のヘテロ原子を骨格内に含有する5もしくは6員の複素環式環であり、かつ、下記A、BおよびCからなる群から選ばれるいずれかであることを条件とし、

A . R^2 がアルケニルもしくは置換されたアルケニルであるとき、 R^1 がアリール、置換されたアリール、複素環式基、置換された複素環式基、 COR^A もしくは $NR^B COR^A$ である、

B . R^1 がアルキルもしくは置換されたアルキルであるとき、 R^2 がH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、置換されたアリール、複素環式基、置換された複素環式基、 COR^A もしくは $NR^B COR^A$ である、

C . R^2 がアルキルもしくは置換されたアルキルであるとき、 R^1 がH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、置換されたアリール、複素環式基、置換された複素環式基、 COR^A もしくは $NR^B COR^A$ である；

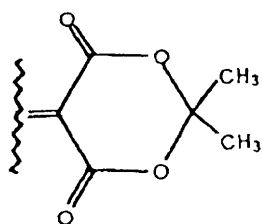
R^7 はCN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、複素環式基、置換された複素環式基及び $SO_2 CF_3$ よりなる群から選択され；

R^8 及び R^9 はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、複素環式基、置換された複素環式基、 NO_2 、CN、 $CO_2 R^{10}$ よりなる群から独立して選択される置換基であり；

R^{10} は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

または $CR^8 R^9$ は以下の式：

【化6】



により表される6員環式環である、
で表される請求項1記載の化合物またはその製薬学的に許容しうる塩。

【請求項3】

式：

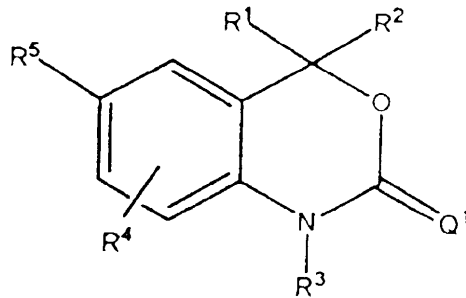
10

20

30

40

【化7】



10

式中：

R^1 及び R^2 は $C_1 \sim C_3$ アルキル及び置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルよりなる群から独立して選択されるか、または R^1 及び R^2 は縮合して炭素に基づいた3~6員の飽和スピロ環式環を形成し；

R^3 はH、OH、 NH_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは COR^C であり；

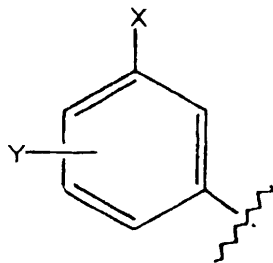
R^C はH、 $C_1 \sim C_4$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_4$ アルコキシであり；

R^4 はH、ハロゲン、 NO_2 、 $C_1 \sim C_3$ アルキルもしくは置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

R^5 は以下の(i)もしくは(ii)であり：

(i)式

【化8】



20

式中、

Xはハロゲン、CN、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 NO_2 、 $C_1 \sim C_3$ ペルフルオロアルキル、1~3個のヘテロ原子を骨格内に含有する5員の複素環式基、及び $C_1 \sim C_3$ チオアルコキシよりなる群から選択され；

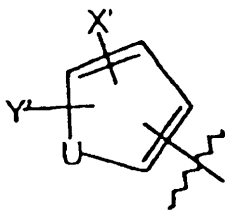
30

YはH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_3$ チオアルコキシよりなる群から選択される置換基である；

で表される置換されたベンゼン環；または

(ii)式

【化9】



40

式中、 X' はH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_3$ チオアルコキシよりなる群から選択される置換基であり；

Y' はH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_3$ チオアルコキシよりなる群から選択される置換基であり；

UはO、S または NR^6 であり；そして

R^6 はH、 $C_1 \sim C_3$ アルキルもしくは、 $C_1 \sim C_4$ CO_2 アルキルである、

50

で表される5員環；

Q^1 はS、 NR^7 もしくは CR^8R^9 であり；

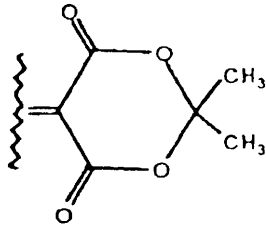
R^7 はCN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、複素環式基、置換された複素環式基、及び SO_2CF_3 よりなる群から選択され；

R^8 及び R^9 はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、複素環式基、置換された複素環式基、 NO_2 、CN及び CO_2R^{10} よりなる群から独立して選択される置換基であり；

R^{10} は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

または CR^8R^9 は式：

【化10】



10

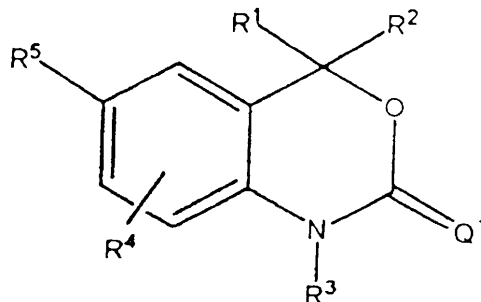
で表される6員環式環である、

で表される化合物またはその製薬学的に許容しうる塩。

【請求項4】

式：

【化11】



20

30

式中：

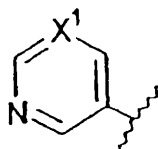
R^1 及び R^2 は $C_1 \sim C_3$ アルキル及び置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルよりなる群から独立して選択されるか、または R^1 及び R^2 は縮合して炭素に基づいた3~6員の飽和スピロ環式環を形成し；

R^3 はHであり；

R^4 はH、ハロゲン、 NO_2 、 $C_1 \sim C_3$ アルキルもしくは置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

R^5 は以下の構造の6員の環式基であり：

【化12】



40

ここで、 X^1 はNであり；そして

Q^1 はS、 NR^7 もしくは CR^8R^9 であり、

R^7 はCN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、複素環式基、置換された複素環式基、及び SO_2CF_3 よりなる群から選択され；

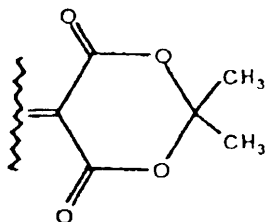
50

R^8 及び R^9 は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、複素環式基、置換された複素環式基、 NO_2 、 CN 及び CO_2R^{10} よりなる群から独立して選択される置換基であり；

R^{10} は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

または CR^8R^9 は式：

【化 10】



10

で表される6員環式環である、

で表される化合物またはその製薬学的に許容しうる塩。

【請求項 5】

R^1 が H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、複素環式基、置換された複素環式基、 COR^A もしくは $NR^B COR^A$ であり；

R^2 が H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、複素環式基、置換された複素環式基、 COR^A もしくは $NR^B COR^A$ であり；または

R^1 及び R^2 が縮合して以下の a)、b) 及び c) より成る群から選択される環を形成し：

a) 炭素に基づいた3～6員の飽和スピロ環式環；

b) 骨格内に1以上の炭素-炭素二重結合を有する炭素に基づいた3～6員のスピロ環式環；及び

c) 1～3個のヘテロ原子を骨格内に含有する3～6員のスピロ環式環；

R^A が H 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_3$ アルキル、アリール、置換されたアリール、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、置換された $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルもしくは置換された $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルであり；

R^5 が O 、 S 、 SO 、 SO_2 及び NR^6 よりなる群から選択される1、2もしくは3個のヘテロ原子を骨格内に含有し且つ H 、ハロゲン、 CN 、 NO_2 及び $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシよりなる群から独立して選択される1もしくは2個の置換基を含有する5員もしくは6員環式基であり；

R^6 は H もしくは $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

R^7 が CN 、 NO_2 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、複素環式基、置換された複素環式基及び SO_2CF_3 よりなる群から選択される、

請求項 1 もしくは 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^1 及び R^2 が H 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルよりなる群から独立して選択され、または、 R^1 及び R^2 が縮合して炭素に基づく3～6員の飽和スピロ環式環を形成し、

R^3 が H 、 OH 、 NH_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは COR^C であり；

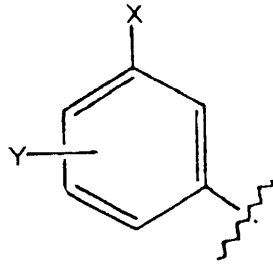
R^C が H 、 $C_1 \sim C_3$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_3$ アルコキシであり；

R^4 が H 、ハロゲン、 NO_2 、 $C_1 \sim C_3$ アルキルもしくは置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

R^5 が式

40

【化 1 3】



式中、

Xはハロゲン、CN、C₁~C₃アルコキシ、C₁~C₃アルキル、NO₂、C₁~C₃ペルフルオロアルキル、1~3個のヘテロ原子を含有する5員の複素環式基及びC₁~C₃チオアルコキシの群から選択され、；

YはH、ハロゲン、CN、NO₂、C₁~C₃アルコキシ、C₁~C₄アルキル及びC₁~C₃チオアルコキシの群から選択される置換基であり、
で表される置換されたベンゼン環であり；

R⁷がCN、C₁~C₆アルキル、置換されたC₁~C₆アルキル、C₃~C₈シクロアルキル、置換されたC₃~C₈シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、複素環式基、置換された複素環式基、及びSO₂CF₃よりなる群から選択さる、
請求項 1~3のいずれか 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

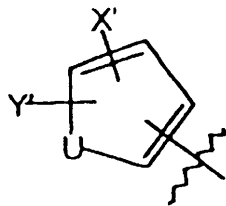
R¹及びR²がC₁~C₃アルキル及び置換されたC₁~C₃アルキルよりなる群から独立して選択されるか、またはR¹及びR²は縮合して炭素に基づく3~6員の飽和スピロ環式環を形成し；

R³がHであり；

R⁴がH、ハロゲン、NO₂、C₁~C₃アルキルもしくは置換されたC₁~C₃アルキルであり；

R⁵が式

【化 1 4】



式中、

X'はハロゲン、CN、C₁~C₃アルコキシ、C₁~C₃アルキル、NO₂、C₁~C₃ペルフルオロアルキル、1~3個のヘテロ原子を骨格内に含有する5員の複素環式基及びC₁~C₃チオアルコキシの群から選択され；

Y'はH、ハロゲン、CN、NO₂、C₁~C₃アルコキシ、C₁~C₄アルキル及びC₁~C₃チオアルコキシの群から選択される置換基であり、で表される置換されたベンゼン環であり；

UはO、SもしくはNR⁶であり；

R⁷がCN、C₁~C₆アルキル、置換されたC₁~C₆アルキル、C₃~C₈シクロアルキル、置換されたC₃~C₈シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、複素環式基、置換された複素環式基、及びSO₂CF₃よりなる群から選択さる、
請求項 1~3のいずれか 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

R¹及びR²がH、C₁~C₃アルキル、置換されたC₁~C₃アルキルよりなる群から独立して選択され、または、R¹及びR²が縮合して炭素に基づく3~6員の飽和スピロ環式環を形成し、

R³がHであり；

R⁴がH、ハロゲン、NO₂、C₁~C₃アルキルもしくは置換されたC₁~C₃アルキルであり；

R⁵が式

10

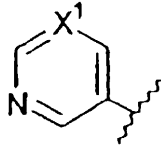
20

30

40

50

【化 15】



式中、

X^1 は N または $C X^2$ であり、そして

X^2 はハロゲン、CN または NO_2 である、

で表される 6 員環式基である、

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 に記載の化合物。

10

【請求項 9】

6-(3-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-チオン；

4-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-チオフェン-2-カルボニトリル；

3-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-5-フルオロベンゾニトリル；

3-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-ベンゾニトリル；

20

5-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-6-イル)-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボニトリル；

6-(3-フルオロフェニル)-4-メチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-チオン；

5-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-6-イル)-4-メチルチオフェン；

5-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-6-イル)-1H-ピロール-2-カルボニトリル；

[6-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-6-イル)ピリジン-2-イル]アセトニトリル；

30

5-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-6-イル)-1H-ピロール-2-カルボチアミド；

5-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-チオフェン-3-カルボニトリル；

5-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-6-イル)-1-エチル-1H-ピロール-2-カルボニトリル；

4-(1,2-ジヒドロ-2-チオキソスピロ[4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,1-シクロヘキサン]-6-イル)-2-チオフェンカルボニトリル；

5-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-6-イル)-2-フルオロベンゾニトリル；

40

6-(5-プロモピリジン-3-イル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-チオン；

6-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-チオン；

6-(3-プロモ-5-メチルフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-チオン；

6-(3-プロモ-5-トリフルオロメトキシフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-チオン；

3-(1,2-ジヒドロ-2-チオキソスピロ[4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,1-シクロヘキサン]-6-イル)-5-フルオロベンゾニトリル；

50

3-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-6-イル)-5-メチルベンゾニトリル ;

6-(3,5-ジクロロフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-チオン ;

5-(4,4-ジメチル-1,2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-6-イル)-イソフタロニトリル ;

5-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-6-イル)-2-フロニトリル ;

4,4-ジエチル-6-(3-ニトロフェニル) -1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-チオン ;

6-(3-クロロフェニル)-4-メチル-4-フェニル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-チオン ;

4-アリル-6-(3-クロロフェニル)-4-メチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-チオン ;

3-クロロ-5-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-6-イル)ベンゾニトリル ;

6-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-チオン ;

6-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-チオン ;

3-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-6-イル)-5-メトキシベンゾニトリル ;

6-(3-フルオロフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-チオン ;

6-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル] -4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-チオン ;

6-(2-フルオロフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-チオン ;

6-(3,4-ジフルオロフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-チオン ;

6-(4-フルオロフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-チオン ;

3-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-6-イル)-4-フルオロベンゾニトリル ;

6-(2,3-ジフルオロフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-チオン ;

3-(8-プロモ-4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-6-イル)-5-フルオロベンゾニトリル ;

4,4-ジメチル-6-(3-ニトロフェニル) -1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-チオン ;

6-(3-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-チオン ;

6-(3-メトキシフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-チオン ;

6-(2-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-チオン ;

4-ベンシル-6-(3-クロロフェニル)-4-メチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-チオン ;

6-(3-プロモ-5-フルオロフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-チオン ;

10

20

30

40

50

5-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-6-イル)チオフエン-2-カルボニトリル；

3-フルオロ-5-(8-フルオロ-4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-6-イル)ベンゾニトリル；

3-(1,2--ジヒドロ-2-チオキソスピロ[4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,1-シクロヘキサン]-6-イル)ベンゾニトリル；

5-(1,2--ジヒドロ-2-チオキソスピロ[4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,1-シクロヘキサン]-6-イル)-4-メトキシ-2-チオフエンカルボニトリル；

5-(1,2--ジヒドロ-2-チオキソスピロ[4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,1-シクロヘキサン]-6-イル)-2-チオフエンカルボニトリル；

6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-チオン；

5-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-6-イル)-4-プロピルチオフエン-2-カルボニトリル；

4-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-6-イル)-2-フロニトリル；

6-(3-プロモフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-チオン；もしくは

2-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-6-イル)チオフエン-3-カルボニトリル、またはその製薬学的に許容し得る塩である化合物。

【請求項 10】

4-ブチル-5-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-6-イル)チオフエン-2-カルボニトリルもしくはt-ブチル2-シアノ-5-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-6-イル)-1H-ピロール-1-カルボニトリル、またはその製薬学的に許容し得る塩である化合物。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 に記載の化合物及び製薬学的に許容し得る担体または賦形剤を含んでなる製薬学的組成物。

【請求項 12】

避妊を誘導するための医薬製剤を製造する際の請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 に記載の化合物またはその製薬学的に許容しうる塩の使用。

【請求項 13】

子宮内膜卵巣、乳、結腸もしくは前立腺の癌種もしくは腺癌の処置用の医薬製剤を製造する際の請求項 1 ~ 10 のいずれかに 1 に記載の化合物またはその製薬学的に許容しうる塩の使用。

【請求項 14】

不正子宮出血、子宮平滑筋腫、子宮内膜症、多嚢胞性卵巣症候群もしくは類線維腫の処置用の医薬製剤を製造する際の請求項 1 ~ 9 のいずれかに 1 に記載の化合物またはその製薬学的に許容しうる塩の使用。

【請求項 15】

哺乳動物におけるホルモン交換療法用の医薬製剤を製造する際の請求項 1 のいずれか 1 に記載の化合物またはその製薬学的に許容しうる塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の分野

本発明は、プロゲステロン受容体のアゴニストである化合物、それらの製造及び有用性に関する。本発明はまた、これらの化合物を避妊の誘導並びに機能不全性出血、子宮平滑筋腫、子宮内膜症、多嚢胞性卵巣症候群並びに子宮内膜、卵巣、乳房、結腸及び前立腺の癌及び腺癌の処置及び/または予防に使用する方法も提供する。

【0002】

10

20

30

40

50

発明の背景

細胞内受容体 (IR) は、「リガンド依存性転写因子」として知られている構造的に関連する遺伝子レギュレーターのクラスを形成する (R. M. Evans, Science, 240, 889, 1988)。プロゲステロン受容体 (PR)、エストロゲン受容体 (ER)、アンドロゲン受容体 (AR)、グルココルチコイド受容体 (GR) 及びミネラルコルチコイド受容体 (MR) を包含するステロイド受容体ファミリーは、IRファミリーの亜群である。

【0003】

PRの天然のホルモンまたはリガンドはステロイドプロゲステロンであるが、同様にリガンドとして働く酢酸メドロキシプロゲステロンまたはレボノルゲストレルのような合成の化合物が製造されている。いったんリガンドが細胞を取り囲む流体中に存在すると、それは受動拡散により膜を通過し、そしてIRに結合して受容体/リガンド複合体をもたらす。この複合体は、細胞のDNA中に存在する特定の遺伝子プロモーターに結合する。いったんDNAに結合すると、複合体は、その遺伝子によりコードされるmRNA及びタンパク質の生産を調節する。

10

【0004】

IRに結合し、天然のホルモンの作用によく似る化合物はアゴニストと呼ばれ、一方、ホルモンの作用を阻害する化合物はアンタゴニストである。

【0005】

(天然及び合成の) PRアゴニストは、女性の健康において重要な役割を果たすことが知られている。PRアゴニストは、典型的にはERアゴニストの存在下で、産児制限製剤に使用され、あるいはまた、それらはPRアンタゴニストと共に使用することができる。ERアゴニストは、閉経の症状を処置するために使用されるが、子宮に対する増殖作用と関連しており、これは子宮癌の増大した危険につながり得る。PRアゴニストの共投与は、この危険を減らす/除く。

20

【0006】

本発明の化合物は、PRへのプロゲステロン結合の拮抗阻害剤として作用すること並びに機能性モデル、それとも/または(either/or)インビトロ及びインビボでアゴニストとして作用することが示されている。これらの化合物は、避妊のため、フィブroid、子宮内膜症、乳癌、子宮癌、卵巣癌及び前立腺癌の処置、並びに閉経後のホルモン補充療法に用いることができる。

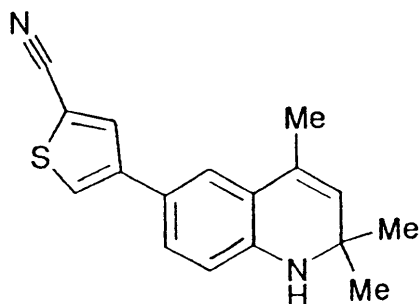
30

【0007】

Jones, et alは、米国特許第5,688,810号にPRアンタゴニストジヒドロキノリン1を記述している。

【0008】

【化14】



40

1

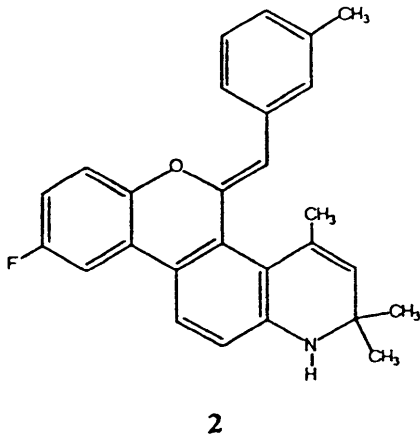
【0009】

Jones, et alは、PRリガンドとしてエノールエーテル2(米国特許第5,693,646号)を記述した。

【0010】

【化15】

50



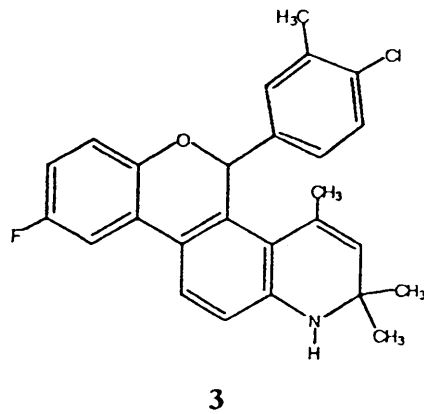
10

【 0 0 1 1 】

Jones, et alは、PRリガンドとして化合物3(米国特許第5,696,127号)を記述した。

【 0 0 1 2 】

【 化 1 6 】



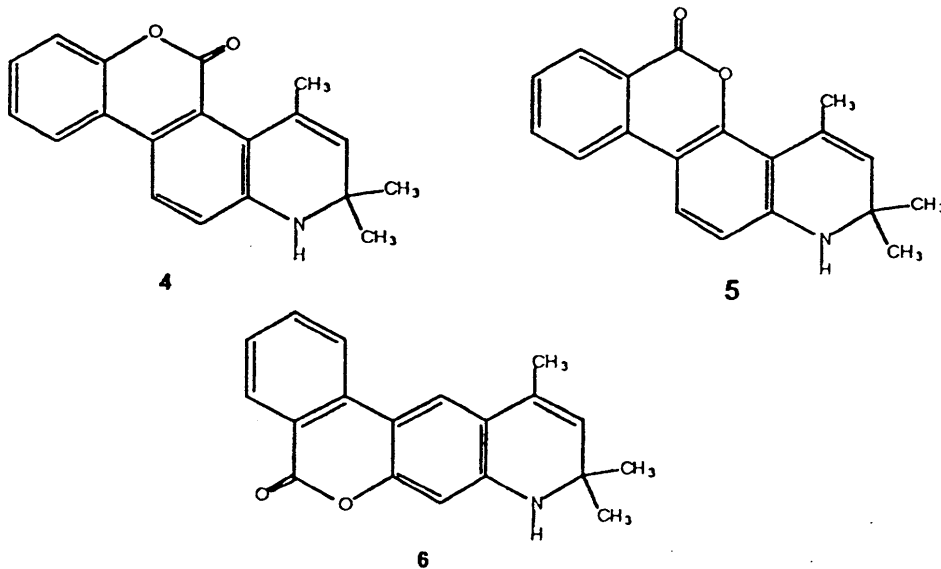
20

【 0 0 1 3 】

Zhi, et alは、PRアンタゴニストとしてラクトン4、5及び6を記述した(J. Med. Chem., 41, 291, 1998)。

【 0 0 1 4 】

【 化 1 7 】



40

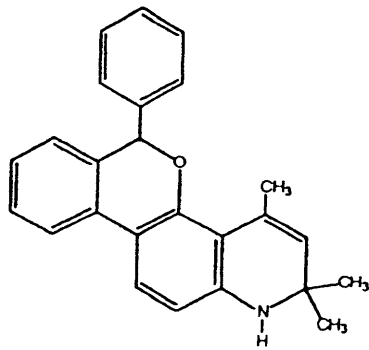
【 0 0 1 5 】

50

Zhi, et alは、PRアンタゴニストとしてエーテル7を記述した(J. Med. Chem., 41, 291, 1998)。

【 0 0 1 6 】

【 化 1 8 】



7

10

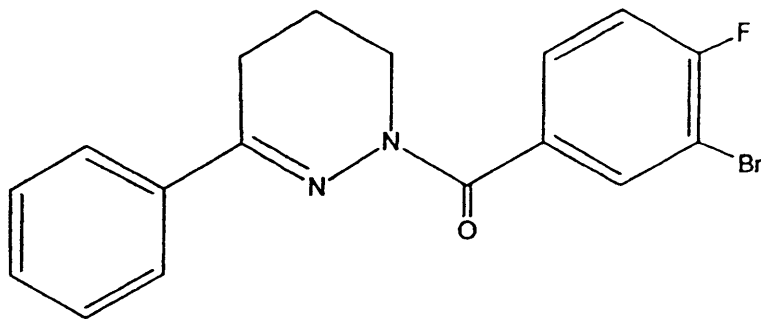
【 0 0 1 7 】

Combs, et alは、PRのリガンドとしてアミド8を開示した(J. Med. Chem., 38, 4880, 1995)。

【 0 0 1 8 】

【 化 1 9 】

。



8

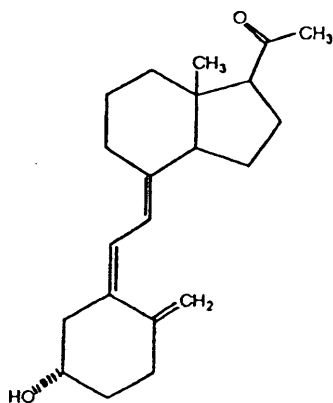
30

【 0 0 1 9 】

Perlman, et alは、PRリガンドとしてビタミンD類似体9を記述した(Tet. Letters, 35, 295, 1994)。

【 0 0 2 0 】

【 化 2 0 】



9

40

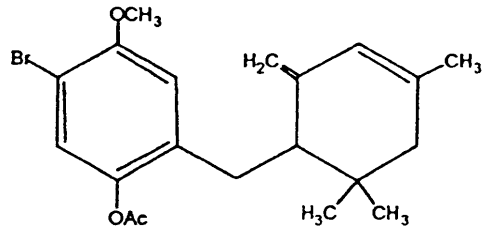
50

【 0 0 2 1 】

Hamann, et alは、PRアンタゴニスト10を記述した(Ann. N. Y. Acad. Sci., 761, 383, 1995)。

【 0 0 2 2 】

【 化 2 1 】



10

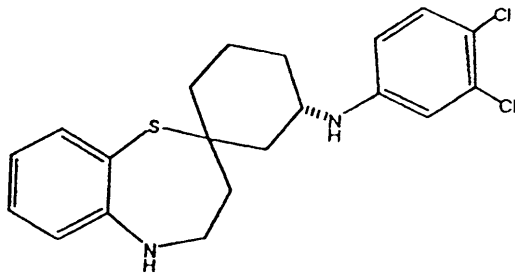
10

【 0 0 2 3 】

Chen, et alは、PRアンタゴニスト11を記述した(Chen, et al, POI-37, 16th Int. Cong. Het. Chem., Montana, 1997)。

【 0 0 2 4 】

【 化 2 2 】



11

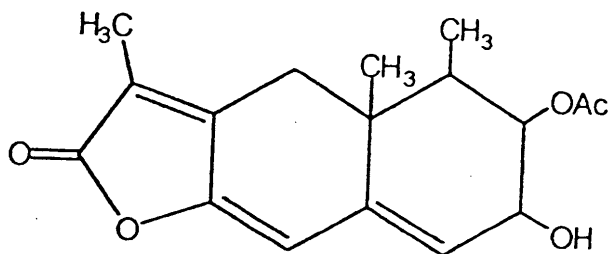
20

【 0 0 2 5 】

Kurihari, et alは、PRリガンド12を記述した(J. Antibiotics, 50, 360, 1997)。

【 0 0 2 6 】

【 化 2 3 】



12

40

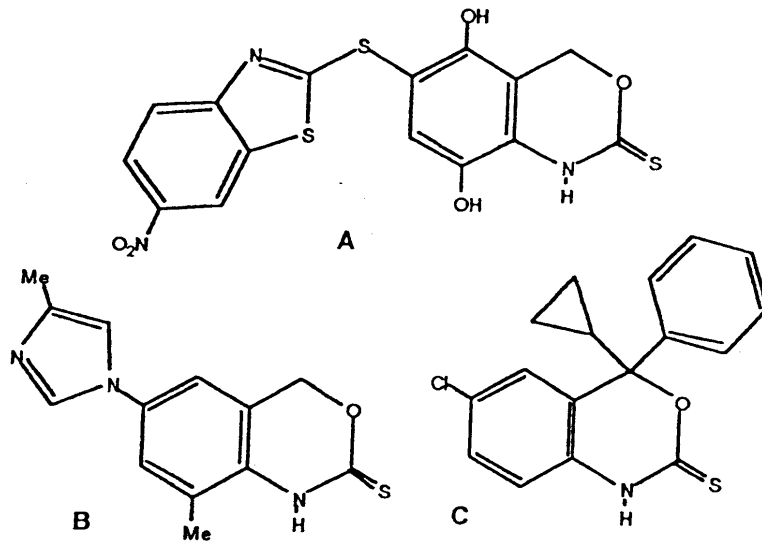
【 0 0 2 7 】

Sakata et al. (JP 07159917, CA 123:301431)は、化合物Aのようなある種のベンゾキサジン-2-チオン化合物を写真材料として使用できることを教示している。Kim et al.は、化合物Bのようなあるイミダゾール置換されたベンゾチアジンを強心剤として使用できることを開示している(米国特許第5,171,851号及びEP 510235)。より最近では、Young et al. (WO95/20389)及びChrist et al. (WO98/14436)は、HIV逆転写酵素の阻害剤として化合物Cのようなベンゾキサジン-2-チオンを請求した。

【 0 0 2 8 】

50

【化24】



10

【0029】

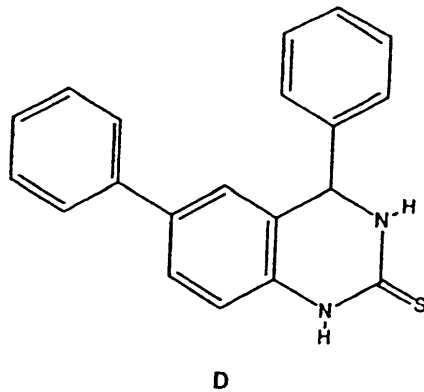
Pflegel et al. (Pharmazie, 37(10), 714-717 (1982))は、複素環式化合物のポーラログラフイーの研究において化合物Dのようなキナゾリン-2-チオンを開示したが、化合物Dの

20

いかなる活性も開示しなかった。

【0030】

【化25】



30

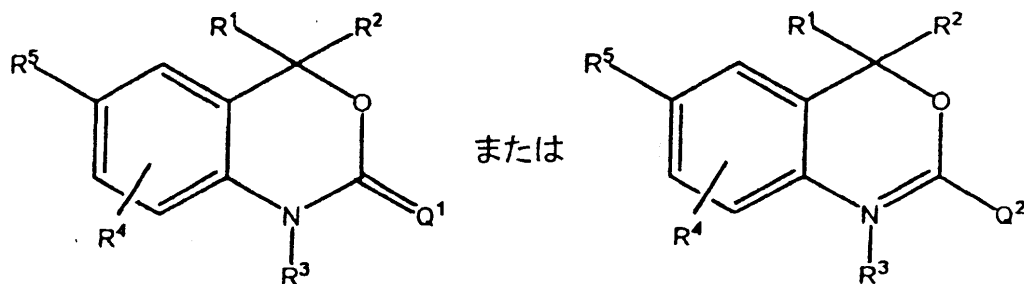
【0031】

発明の記述

本発明は式：

【0032】

【化26】



40

【0033】

50

式中：

R^1 及び R^2 はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、複素環式、置換された複素環式、 COR^A もしくは $NR^B COR^A$ の群から選択される独立した置換基であるか；

または R^1 及び R^2 は縮合して以下のa)、b)もしくはc)から選択されるスピロ環式環を形成し、各スピロ環式環はHもしくは $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択される1~3個の置換基で場合により置換されていてよく；

a) 3~8員のスピロ環式アルキル環、好ましくは3~6員のスピロ環式アルキル環；もしくは

b) 3~8員のスピロ環式アルケニル環、好ましくは3~6員のスピロ環式アルケニル環；もしくは

c) O、S及びNから選択される1~3個のヘテロ原子を含有する3~8員のスピロ環式環、好ましくは1~3個のヘテロ原子を含有する3~6員のスピロ環式環；

R^A はH、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_3$ アルキル、アリール、置換されたアリール、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、置換された $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルもしくは置換された $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルから選択され；

R^B はH、 $C_1 \sim C_3$ アルキルもしくは置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

R^3 はH、OH、 NH_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ アルケニル、置換された $C_1 \sim C_6$ アルケニル、アルキニルもしくは置換されたアルキニル、もしくは COR^C であり；

R^C はH、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_3$ アルキル、アリール、置換されたアリール、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、置換された $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルもしくは置換された $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルから選択され；

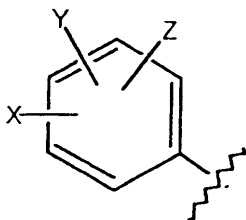
R^4 はH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換された $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキルもしくは置換された $C_1 \sim C_6$ アミノアルキルから選択され；

R^5 は以下の群a)、b)もしくはc)から選択され、

a) R^5 は以下に示すような置換基X、Y及びZを含有するトリ置換されたベンゼン環であり；

【0034】

【化27】



【0035】

XはH、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、置換された $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ チオアルコキシ、置換された $C_1 \sim C_3$ チオアルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキル、置換された $C_1 \sim C_3$ アミノアルキル、 NO_2 、 $C_1 \sim C_3$ ペルフルオロアルキル、1~3個のヘテロ原子を含有する5もしくは6員の複素環式環、 COR^D 、 $OCOR^D$ もしくは $NR^E COR^D$ を含む群から選択され；

R^D はH、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_3$ アルキル、アリール、置換されたアリール、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、置換された $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルもしくは置換された $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルであり；

R^E はH、 $C_1 \sim C_3$ アルキルもしくは置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

Y及びZはH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_3$ チオ

10

20

30

40

50

アルコキシの群から選択される独立した置換基であり；または

b) R^5 はO、S、S(O)、S(O₂)もしくは NR^6 の群から選択される1、2もしくは3個の環ヘテロ原子を有し且つH、ハロゲン、CN、NO₂及び $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキル、COR^Fもしくは $NR^G COR^F$ の群からの1もしくは2個の独立した置換基を含有する5もしくは6員の複素環式環であり；

R^F はH、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_3$ アルキル、アリール、置換されたアリール、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、置換された $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルもしくは置換された $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルであり；

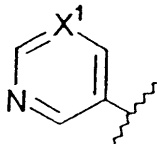
R^G はH、 $C_1 \sim C_3$ アルキルもしくは置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

R^6 はHもしくは $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；または

c) R^5 は構造：

【 0 0 3 6 】

【 化 2 8 】



【 0 0 3 7 】

を有する6員環であり、

ここで：

X^1 はNもしくは CX^2 であり、

X^2 はハロゲン、CNもしくはNO₂であり、

Q^1 はS、 NR^7 もしくは CR^8R^9 であり；

R^7 はCN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、複素環式もしくは置換された複素環式、SO₂CF₃、OR¹¹もしくは $NR^{11}R^{12}$ の群から選択され；

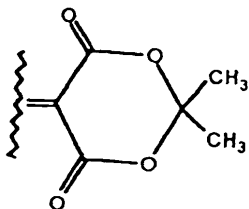
R^8 及び R^9 はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、複素環式、置換された複素環式、NO₂、CNもしくはCO₂R¹⁰の群から選択される独立した置換基であり；

R^{10} は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

または CR^8R^9 は以下の構造：

【 0 0 3 8 】

【 化 2 9 】



【 0 0 3 9 】

により示されるような6員環を含んでなり；

Q^2 は成分：

【 0 0 4 0 】

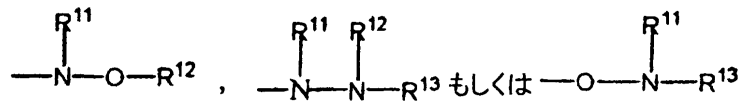
【 化 3 0 】

10

20

30

40



【 0 0 4 1 】

から選択され；

R¹¹、R¹²及びR¹³はH、C₁~C₆アルキル、置換されたC₁~C₆アルキル、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、アシルもしくはスルホニルから独立して選択される；

の化合物またはその製薬学的に許容しうる塩を提供する。

10

【 0 0 4 2 】

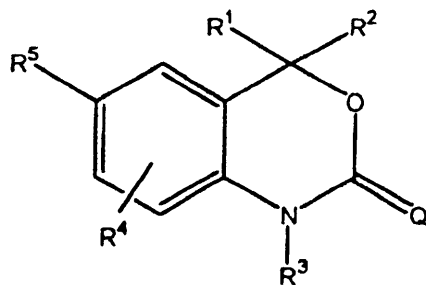
本明細書に記述する化合物の基においてR¹¹、R¹²及びR¹³により表される置換基の好ましいリストは、H、C₁~C₆アルキル、置換されたC₁~C₆アルキル、-C(O)-(C₁~C₆アルキル)、-S(O)₂-(C₁~C₆アルキル)、フェニルもしくはベンジルである。

【 0 0 4 3 】

本発明の好ましい化合物の中には、式：

【 0 0 4 4 】

【 化 3 1 】



20

【 0 0 4 5 】

式中：

R¹はH、C₁~C₆アルキル、置換されたC₁~C₆アルキル、C₃~C₈シクロアルキル、置換されたC₃~C₈シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、複素環式、置換された複素環式、COR^AもしくはNR^BCOR^Aであり；

R²はH、C₁~C₆アルキル、置換されたC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、置換されたC₂~C₆アルケニル、C₃~C₈シクロアルキル、置換されたC₃~C₈シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、複素環式、置換された複素環式、COR^AもしくはNR^BCOR^Aであるか；
またはR¹及びR²は縮合して：

a) HもしくはC₁~C₃アルキルから選択される1~3個の置換基で場合により置換されていてもよい3~8員のスピロ環式アルキル環；もしくは

b) HもしくはC₁~C₃アルキルから選択される1~3個の置換基で場合により置換されていてもよい3~8員のスピロ環式アルケニル環；もしくは

c) O、S及びNの群から選択される1~3個のヘテロ原子を含有する3~8員のスピロ環式環、この環は、HもしくはC₁~C₃アルキルから選択される1~3個の置換基で場合により置換されていてもよい

を形成し；

R^AはH、C₁~C₃アルキル、置換されたC₁~C₃アルキル、アリール、置換されたアリール、C₁~C₃アルコキシ、置換されたC₁~C₃アルコキシ、C₁~C₃アミノアルキルもしくは置換されたC₁~C₃アミノアルキルであり；

R^BはH、C₁~C₃アルキルもしくは置換されたC₁~C₃アルキルであり；

30

40

50

R^3 はH、OH、 NH_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ アルケニル、置換された $C_1 \sim C_6$ アルケニル、アルキニルもしくは置換されたアルキニル、もしくは COR^C であり；

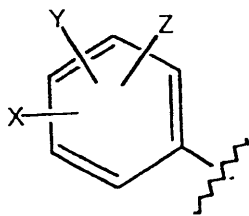
R^C はH、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_4$ アルキル、アリール、置換されたアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、置換された $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アミノアルキルもしくは置換された $C_1 \sim C_4$ アミノアルキルであり；

R^4 はH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換された $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキルもしくは置換された $C_1 \sim C_6$ アミノアルキルであり；

R^5 は以下に示すような置換基X、Y及びZを含有するトリ置換されたベンゼン環であり、

【0046】

【化32】



10

20

【0047】

XはH、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、置換された $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ チオアルコキシ、置換された $C_1 \sim C_3$ チオアルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキル、置換された $C_1 \sim C_3$ アミノアルキル、 NO_2 、 $C_1 \sim C_3$ ペルフルオロアルキル、1~3個のヘテロ原子を含有する5員の複素環式環、 COR^D 、 $OCOR^D$ もしくは $NR^E COR^D$ を含む群から選択され；

R^D はH、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_3$ アルキル、アリール、置換されたアリール、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、置換された $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルもしくは置換された $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルであり；

R^E はH、 $C_1 \sim C_3$ アルキルもしくは置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

Y及びZはH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_3$ チオアルコキシの群から選択される独立した置換基であり；または

R^5 はO、S、SO、 SO_2 もしくは NR^6 を含む群からの1、2もしくは3個のヘテロ原子を有し且つH、ハロゲン、CN、 NO_2 及び $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシを含む群からの1もしくは2個の独立した置換基を含有する5もしくは6員環であり；

R^6 はHもしくは $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

Q^1 はS、 NR^7 、 CR^8R^9 であり；

R^7 はCN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、複素環式もしくは置換された複素環式、 SO_2CF_3 、 OR^{11} もしくは $NR^{11}R^{12}$ から選択され；

R^8 及び R^9 はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、複素環式、置換された複素環式、 NO_2 、CNもしくは CO_2R^{10} を含む群からの独立した置換基であり；

R^{10} は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

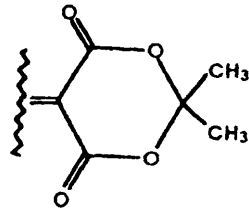
または CR^8R^9 は以下の構造：

【0048】

【化33】

30

40

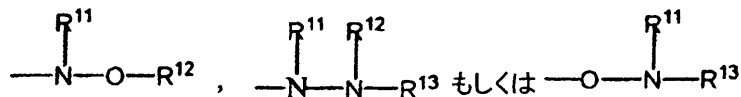


【 0 0 4 9 】

により示されるような6員環を含んでなり、
Q²は成分：

【 0 0 5 0 】

【 化 3 4 】



【 0 0 5 1 】

から選択され；

R¹¹、R¹²及びR¹³はH、C₁~C₆アルキル、置換されたC₁~C₆アルキル、アリール、置換され
たアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、アシルもしくはスルホニルから
独立して選択される；

のものまたはその製薬学的に許容しうる塩がある。

【 0 0 5 2 】

別の好ましい化合物は、

R¹及びR²がC₁~C₃アルキル、置換されたC₁~C₃アルキル、もしくは3~6員のスピロ環式環
を形成するようにR¹及びR²を縮合することにより構築されるスピロ環式アルキルの群から
独立して選択され；

R³がH、OH、NH₂、C₁~C₆アルキル、置換されたC₁~C₆アルキルもしくはCOR^Cであり；

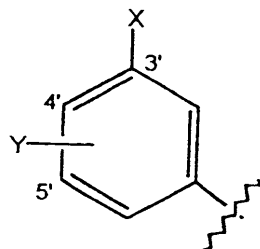
R^CがH、C₁~C₄アルキルもしくはC₁~C₄アルコキシであり；

R⁴がH、ハロゲン、NO₂、C₁~C₃アルキルもしくは置換されたC₁~C₃アルキルであり；

R⁵が以下に示すような置換基X及びYを含有するジ置換されたベンゼン環であり；

【 0 0 5 3 】

【 化 3 5 】



【 0 0 5 4 】

Xがハロゲン、CN、C₁~C₃アルコキシ、C₁~C₃アルキル、NO₂、C₁~C₃ペルフルオロアルキ
ル、1~3個のヘテロ原子を含有する5員の複素環式環もしくはC₁~C₃チオアルコキシの群
から選択され；

YがH、ハロゲン、CN、NO₂、C₁~C₃アルコキシ、C₁~C₄アルキルもしくはC₁~C₃チオアル
コキシの群から選択される置換基であり；

または

R⁵が以下に示す構造：

10

20

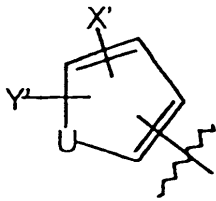
30

40

50

【 0 0 5 5 】

【 化 3 6 】



【 0 0 5 6 】

を有する5員環であり、

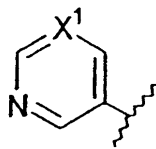
UがO、SもしくはNR⁶であり；R⁶がHもしくはC₁~C₃アルキルもしくはC₁~C₄ CO₂アルキルであり；X'がハロゲン、CN、NO₂、C₁~C₃アルキルもしくはC₁~C₃アルコキシを含む群から選択され；Y'がH及びC₁~C₄アルキルの群から選択され；

または

R⁵が構造：

【 0 0 5 7 】

【 化 3 7 】



【 0 0 5 8 】

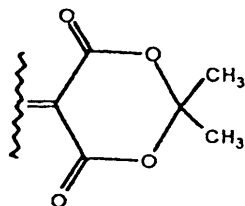
を有する6員環であり、

ここで：

X¹がNもしくはCX²であり；X²がハロゲン、CNもしくはNO₂であり；QがS、NR⁷もしくはCR⁸R⁹であり；R⁷がCN、C₁~C₆アルキル、置換されたC₁~C₆アルキル、C₃~C₈シクロアルキル、置換されたC₃~C₈シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、複素環式、置換された複素環式、もしくはSO₂CF₃の群から選択され；R⁸及びR⁹がH、C₁~C₆アルキル、置換されたC₁~C₆アルキル、C₃~C₈シクロアルキル、置換されたC₃~C₈シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、複素環式、置換された複素環式、NO₂、CNもしくはCO₂R¹⁰の群から選択される独立した置換基であり；R¹⁰がC₁~C₃アルキルであり；CR⁸R⁹が以下の構造：

【 0 0 5 9 】

【 化 3 8 】



【 0 0 6 0 】

により示されるような6員環を含んでなる

式Iのものまたはその製薬学的に許容しうる塩である。

10

20

30

40

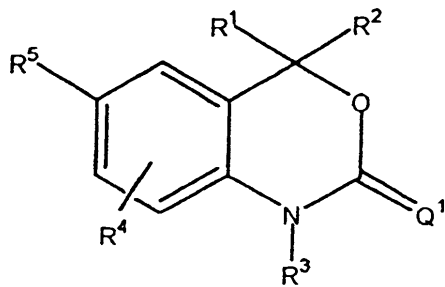
50

【 0 0 6 1 】

さらに好ましい化合物は、式：

【 0 0 6 2 】

【 化 3 9 】



10

【 0 0 6 3 】

式中：

R¹及びR²はCH₃及び6員のスピロ環式環を形成するようにR¹及びR²を縮合することにより構築されるスピロ環式アルキルの群から独立して選択され；

R³はH、OH、NH₂、CH₃、置換されたメチル、もしくは-COR^cであり；

R^cはH、C₁～C₃アルキルもしくはC₁～C₄アルコキシであり；

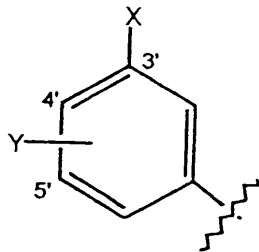
R⁴はH、ハロゲンもしくはC₁～C₃アルキルであり；

R⁵は以下に示すような置換基X及びYを含有するジ置換されたベンゼン環であり；

20

【 0 0 6 4 】

【 化 4 0 】



30

【 0 0 6 5 】

Xはハロゲン、CN、メトキシ、NO₂もしくは2-チアゾールの群から選択され；

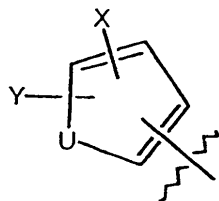
YはH及びFから選択される置換基であり；

または

R⁵は構造：

【 0 0 6 6 】

【 化 4 1 】



40

【 0 0 6 7 】

を有する5員環であり、

UはO、SもしくはNHであり、

Xはハロゲン、CN、NO₂の群から選択され；

YはH及びC₁～C₄アルキルの群からであり；

Q¹はS、NR⁷もしくはCR⁸R⁹から選択され；

R⁷はCN、C₁～C₆アルキル、置換されたC₁～C₆アルキル、C₃～C₈シクロアルキル、置換され

50

た $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、複素環式、置換された複素環式、もしくは SO_2CF_3 の群から選択され；

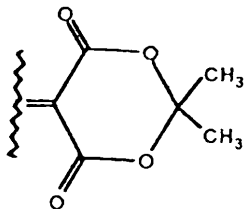
R^8 及び R^9 はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、複素環式、置換された複素環式、 NO_2 、CNもしくは CO_2R^{10} の群から選択される独立した置換基であり；

R^{10} は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

または CR^8R^9 は以下の構造：

【0068】

【化42】



10

【0069】

の6員環を含んでなる

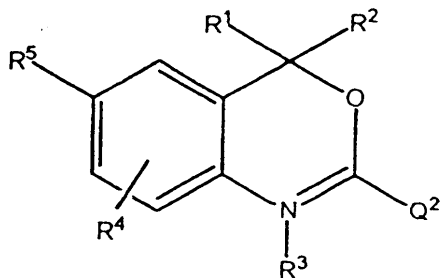
のものまたはその製薬学的に許容しうる塩である。

【0070】

本発明の別の好ましい亜群は、式：

【0071】

【化43】



30

【0072】

式中：

R^1 及び R^2 は CH_3 及び6員のスピロ環式環を形成するように R^1 及び R^2 を縮合することにより構築されるスピロ環式アルキルの群から独立して選択され；

R^3 はH、OH、 NH_2 、 CH_3 、置換されたメチル、もしくは COR^c であり；

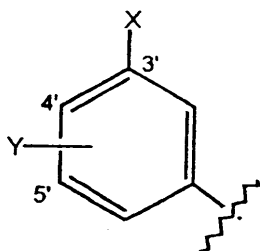
R^c はH、 $C_1 \sim C_3$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_4$ アルコキシであり；

R^4 はH、ハロゲンもしくは $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

R^5 は以下に示すような置換基X及びYを含有するジ置換されたベンゼン環であり：

【0073】

【化44】



【0074】

Xはハロゲン、CN、メトキシ、 NO_2 もしくは2-チアゾールの群から選択され；

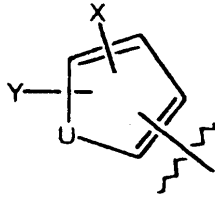
50

YはH及びFから選択される置換基であり；
または

R⁵は構造：

【 0 0 7 5 】

【 化 4 5 】



10

【 0 0 7 6 】

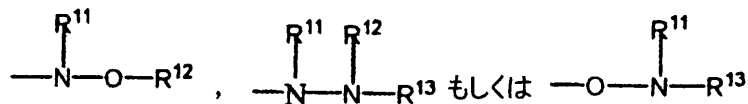
を有する5員環であり、
UはO、SもしくはNHであり、
Xはハロゲン、CN、NO₂の群から選択され；
YはH及びC₁~C₄アルキルの群からであり；

Q²は成分：

【 0 0 7 7 】

【 化 4 6 】

20



【 0 0 7 8 】

から選択され；

R¹¹、R¹²及びR¹³はH、C₁~C₆アルキル、置換されたC₁~C₆アルキル、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、アシルもしくはスルホニルから独立して選択される；

の化合物またはその製薬学的に許容しうる塩を含んでなる。

30

【 0 0 7 9 】

本発明の化合物は不斉炭素原子を含有することができ、そして本発明の化合物のいくつかは1またはそれ以上の不斉中心を含有することができ、従って、光学異性体及びジアステレオマーを生じさせることができる。式Iでは立体化学を考えずに示すが、本発明は、そのような光学異性体及びジアステレオマー；並びにラセミ及び分割した、鏡象異性体的に純粋なR及びS立体異性体；並びにR及びS立体異性体の他の混合物及びその製薬学的に許容しうる塩を包含する。

【 0 0 8 0 】

「アルキル」という用語は、本明細書において1~8個の炭素原子、好ましくは1~6個の炭素原子を有する直鎖及び分枝鎖の両方の飽和した脂肪族炭化水素基をさすために用いられ；「アルケニル」には、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合及び2~8個の炭素原子、好ましくは1~6個の炭素原子を有する直鎖及び分枝鎖の両方のアルキル基が包含されるものとし；「アルキニル」基には、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合及び2~8個の炭素原子、好ましくは2~6個の炭素原子を有する直鎖及び分枝鎖の両方のアルキル基が包含されるものとする。「置換されたアルキル」、「置換されたアルケニル」及び「置換されたアルキニル」という用語は、ハロゲン、CN、OH、NO₂、アミノ、アリール、複素環式、置換されたアリール、置換された複素環式、アルコキシ、アリールオキシ、置換されたアルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルキルカルボキシ、アルキルアミノ、アリールチオを含む群からの1またはそれ以上の置換基を有する記述したとおりのアルキル、アルケニル及びアルキニルをさす。これらの置換基は、結合が安定な化学成分を構成するならば、アルキ

40

50

ル、アルケニルまたはアルキニル基のあらゆる炭素に結合することができる。「アリール」という用語は、本明細書において単環または縮合もしくは連結した環の少なくとも一部分が共役芳香族系を形成するように一緒に縮合もしくは連結した多芳香環であることができる芳香族系をさすために用いられる。アリール基には、フェニル、ナフチル、ピフェニル、アントリル、テトロヒドロナフチル、フェナントリルが含まれるがこれらに限定されるものではない。「置換されたアリール」という用語は、ハロゲン、CN、OH、NO₂、アミノ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリーロキシ、置換されたアルキロキシ、アルキルカルボニル、アルキルカルボキシ、アルキルアミノまたはアリールチオを含む群からの1~4個の置換基を有する定義したとおりのアリールをさす。「複素環式」という用語は、本明細書において飽和、部分的に不飽和または不飽和であり且つ炭素原子並びにN、O及びS原子を含む群から選択される1~4個のヘテロ原子からなる安定な4~7員の単環式または安定な多環式複素環式環を記述するために用いられる。N及びS原子は酸化されていてもよい。また、複素環式環には、上記定義の複素環式環のいずれかがアリール環に縮合しているあらゆる多環式環も包含される。複素環式環は、得られる構造が化学的に安定であるならば、あらゆるヘテロ原子または炭素原子で結合することができる。そのような複素環式基には、例えば、テトラヒドロフラン、ピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペリジニル、アゼピニル、ピロリジニル、イミダゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、インドリル、キノリニル、チエニル、フリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド及びイソキノリニルが包含される。「置換された複素環式」という用語は、本明細書においてハロゲン、CN、OH、NO₂、アミノ、アルキル、置換されたアルキル、シクロアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリーロキシ、置換されたアルキロキシ、アルキルカルボニル、アルキルカルボキシ、アルキルアミノまたはアリールチオを含む群から選択される1またはそれ以上の置換基を有する定義したとおりの複素環式を記述するために用いられる。「アルコキシ」という用語は、本明細書においてRがアルキルまたは置換されたアルキルであるOR基をさすために用いられる。「アリーロキシ」という用語は、本明細書においてRがアリールまたは置換されたアリールであるOR基をさすために用いられる。「アルキルカルボニル」という用語は、本明細書においてRがアルキルまたは置換されたアルキルであるRCO基をさすために用いられる。「アルキルカルボキシ」という用語は、本明細書においてRがアルキルまたは置換されたアルキルであるCOOR基をさすために用いられる。「アミノアルキル」という用語は、第二級及び第三級アミンの両方をさし、このアミンのアルキルまたは置換されたアルキル基は炭素原子を1~8個含み、同一または異なることができ、そしてこれの結合点は窒素原子上である。「ハロゲン」という用語は、Cl、Br、F及びI元素をさす。

【0081】

本発明の化合物は、以下に例示するスキームに従って製造することができる：

【0082】

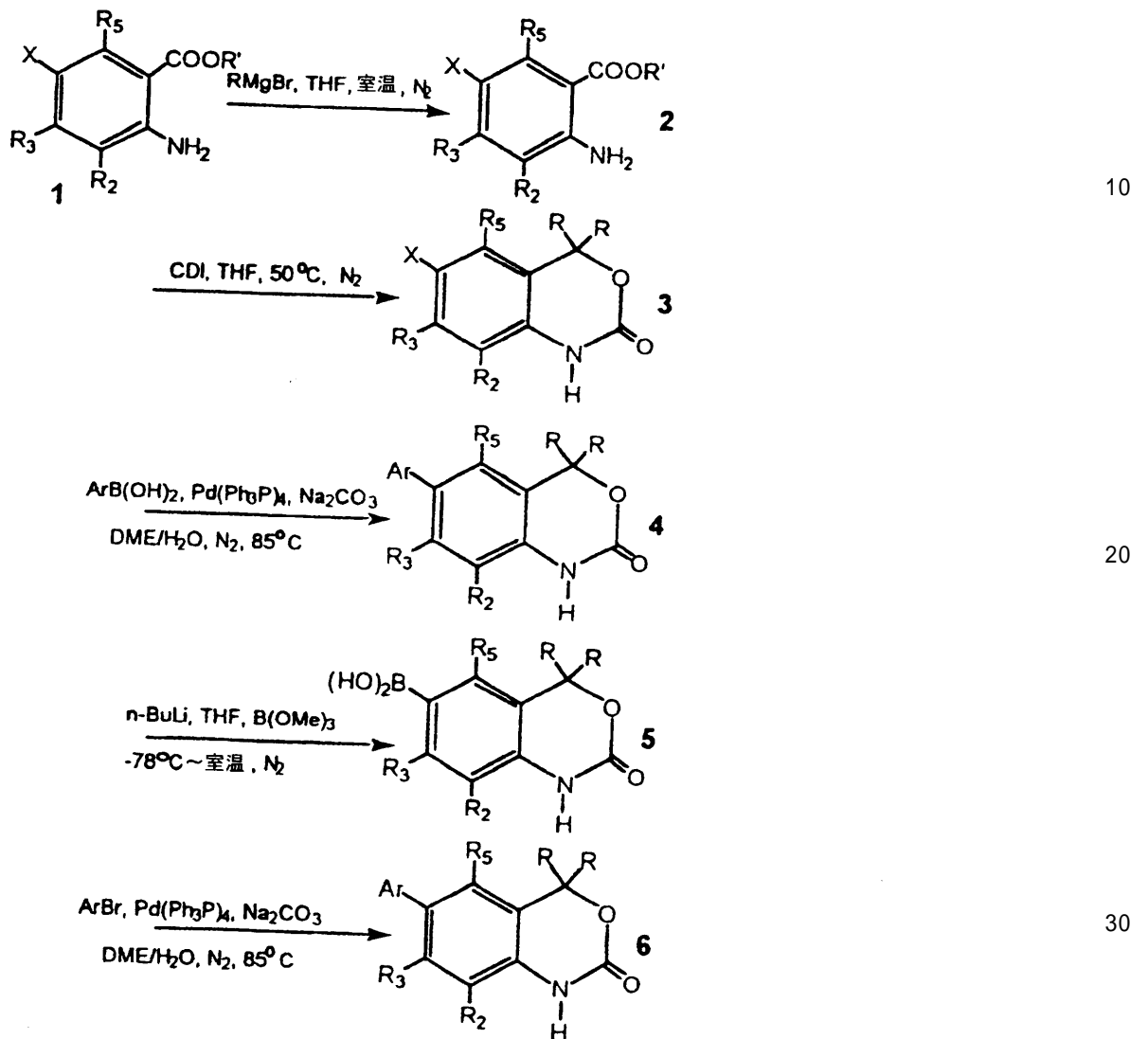
【化47】

10

20

30

スキーム I



【 0 0 8 3 】

スキームIに示すように、本発明の化合物は、一般に、最終工程として適当なカップリング反応を用いることにより製造される。適切に置換されたオルト-アミノ安息香酸またはエチルエステルのようなその誘導体(X=Br、I、Cl、またはカップリング反応において適当なOTf基に転化することができるアルコキシ基のような潜カップリング前駆体)をTHFまたはエーテルが包含されるがこれらに限定されるものではない適切な非プロトン性溶媒中で適当な有機金属試薬、例えばグリニャール試薬で処理して-78 ~ 室温でアルゴンまたは窒素のような不活性雰囲気下でオルト-アミノカルビノール2を生成せしめる。ベンゾキサジン-2-オン3を生成せしめるためのカルビノール2の閉環は、一般に、室温~65 の範囲の温度でTHFのような適当な非プロトン性溶媒中でカルボニルジイミダゾール、ホスゲン、炭酸ジメチルまたは炭酸ジエチルのような縮合剤によりもたらされる。4を生成せしめるためのベンゾキサジン-2-オン3のアリール化は、スズキ、スティル反応を包含する様々なカップリング反応によりもたらすことができる。これらの反応は、一般に、遷移金属触媒、例えば、たいていホスフィンリガンド、例えばPh₃P、dppf、dppeとのパラジウムもしくはニッケル錯体または酢酸パラジウムの存在下で行われる。この触媒条件下で、適切に置換された求核性試薬、例えば、アリールボロン酸、アリールスタンナンまたはアリール

40

50

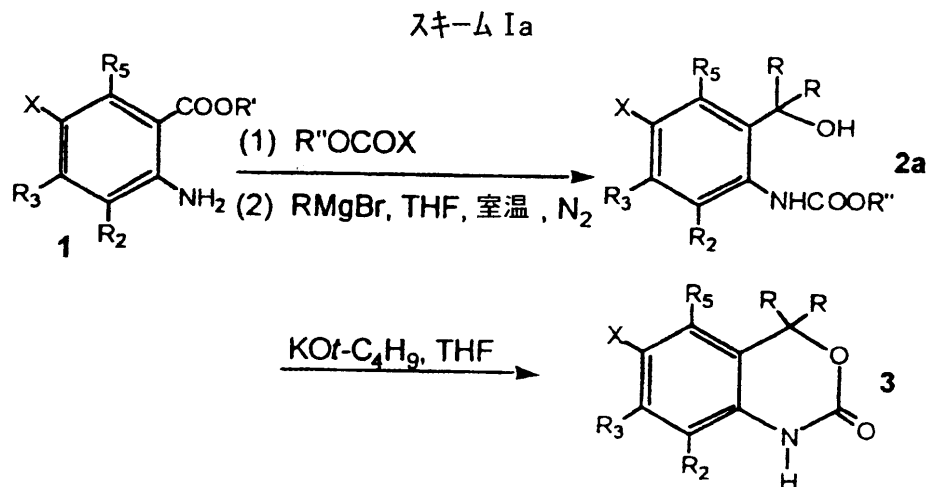
亜鉛化合物をベンゾキサジノン3とカップリングして4を生成せしめる。塩基が反応に必要とされる場合、一般に用いられる塩基には、重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、リン酸カリウム、炭酸バリウムまたは酢酸カリウムが包含されるがこれらに限定されるものではない。これらの反応に最も一般に用いられる溶媒には、ベンゼン、DMF、イソプロパノール、エタノール、DME、エーテル、アセトンまたは上記の溶媒と水との混合物が包含される。カップリング反応は、一般に、室温～95 の範囲の温度で窒素またはアルゴンのような不活性雰囲気下で実施される。

【0084】

ベンゾキサジノン3は、ボロン酸のような求核性試薬に転化することができ、これを上記のようなカップリング反応条件を用いて適切な求電子試薬、例えば臭化アリールまたはヨウ化アリールとカップリングして4を生成せしめることができる。5への3の転化は、3をTHFまたはエーテルのような非プロトン性溶媒中で有機金属試薬、例えばn-BuLiで処理し、続いて反応溶液をアルゴンまたは窒素のような不活性雰囲気下で-78 ～室温の範囲の温度でホウ酸トリメチル、ホウ酸トリイソプロピルまたは塩化亜鉛のような適当な求電子試薬でクエンチすることによりもたらすことができる。

【0085】

【化48】



【0086】

スキーム Iaは、ベンゾキサジノン3をもたらす別の方法を例示する。このように、適切なアニリン1を触媒または酸スカベンジャーのいずれかとしての塩基の存在下または非存在下で、THF、アセトニトリルのような適当な溶媒中でアレノキシ(allenoxy)カルボニル、t-ブトキシカルボニル、ベンゾキシカルボニル、エトキシカルボニルまたはメトキシカルボニルが包含されるがこれらに限定されるものではない適当なアルコキシカルボニル保護基で保護する。保護したアニリンを次に、化合物2を製造するのと同じように有機リチウム試薬またはグリニャール試薬のような適当な有機金属試薬で処理してカルピノール2aを生成せしめる。2aを室温～関連溶媒の沸点の範囲の温度で窒素またはアルゴンのような不活性雰囲気下でトルエン、THF、アルコールのような適切な溶媒中でカリウムt-ブトキシド、n-ブチルリチウム、水酸化カリウムのような適当な塩基で処理してベンゾキサジノン3を生成せしめる。

【0087】

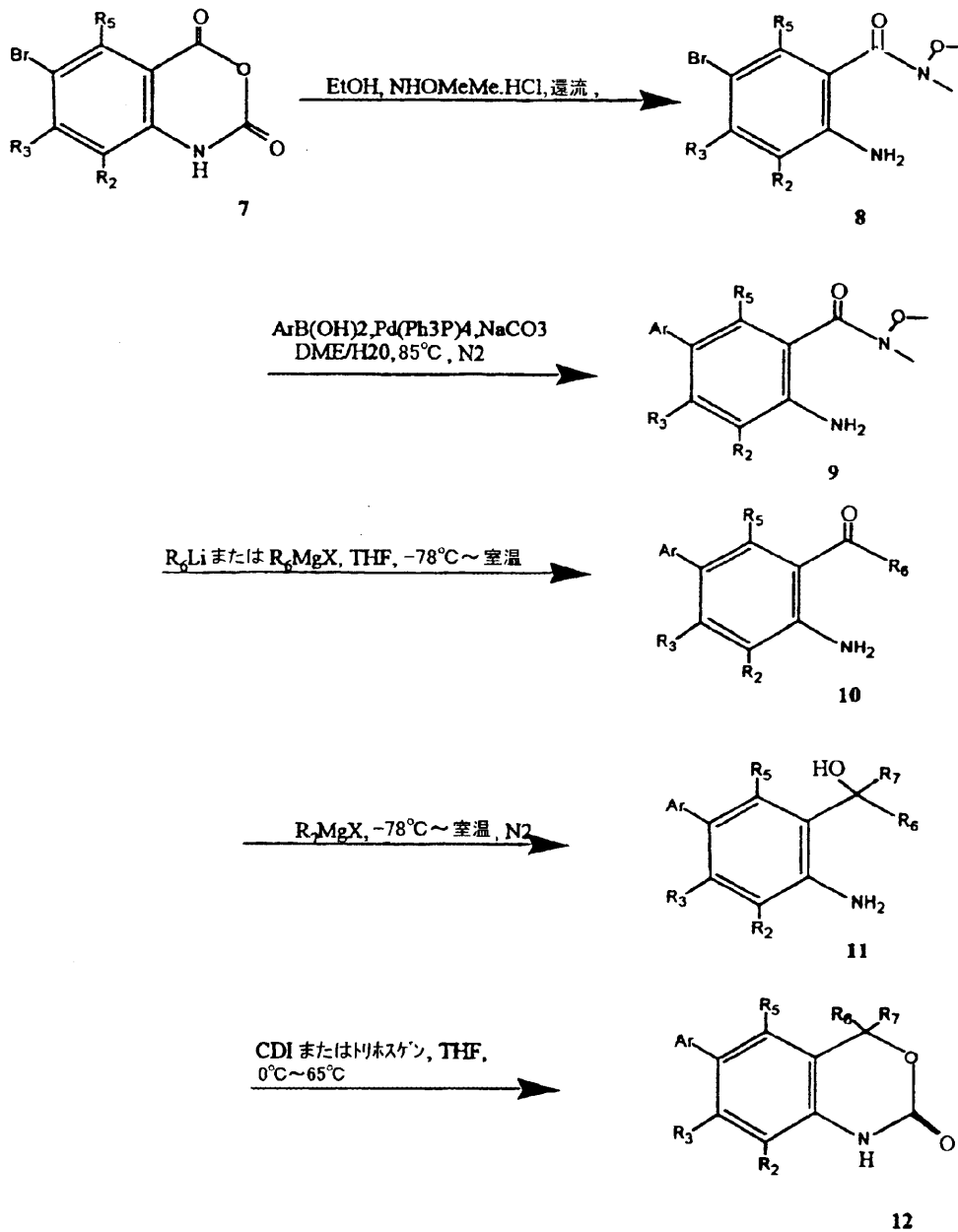
スキーム IIは、4位で2個の異なる置換基を保有するベンゾキサジノン3を製造するための方法を記述する。ワインレブ(Weinreb)アミド8は、適切に置換されたイサト酸無水物7からアルゴンまたは窒素のような不活性雰囲気下で還流でエタノール、イソプロパノールのようなプロトン性溶媒中でN-, O-ジメチルヒドロキシル-アミン塩酸塩で処理した場合に

製造することができる。9を生成せしめるためのアリールボロン酸またはアリールスタンのようなアリール求電子試薬とアミド8とのカップリングは、ベンゾキサジノン4の製造について記述したのと同様にしてスズキ、スティルカップリング法のような典型的なカップリング反応を用いることによりもたすことができる。ワインレブアミド9を-78 ~ 室温でアルゴンまたは窒素のような不活性雰囲気下でTHFまたはエーテルのような非プロトン性溶媒中で有機金属化合物、例えば、アルキルリチウム、アルキニルリチウム、アリールリチウムまたはそれらのグリニャール同等物で処理してアミノケトン10を生成せしめる。カルピノール11へのケトン10の転化は、-78 ~ 室温でアルゴンまたは窒素のような不活性雰囲気下でTHFまたはエーテルのような非プロトン性溶媒中でアルキル、アルキニルまたはアリールグリニャール化合物のような有機金属試薬での10の処理によりもたすことができる。カルピノール11へのケトン10の転化はまた、0 ~ 溶媒の沸点の範囲の温度で不活性雰囲気下でTHF、エーテルまたは無水アルコールのような適当な溶媒中で水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウムのような適切な還元試薬を用いて11のカルピノール成分への10のケトン基の還元によりもたすこともできる。本発明の化合物を生成せしめるためのカルピノール11の閉環は、室温 ~ 65 の範囲の温度でTHFのような適当な非プロトン性溶媒中でカルボニルジイミダゾール、ホスゲン、炭酸ジメチルまたは炭酸ジエチルのような縮合剤で成し遂げることができる。

【 0 0 8 8 】

【 化 4 9 】

スキームII



10

20

30

【0089】

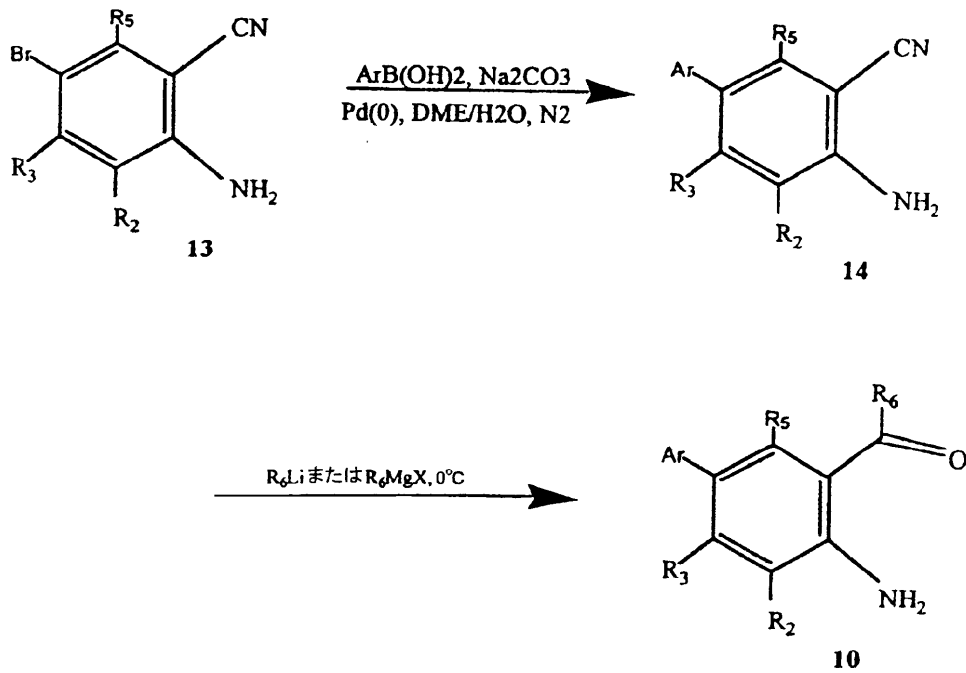
あるいはまた、オルト-アミノケトン10は、スキームIIIに例示するように-78 ~ 室温の範囲の温度でアルゴンまたは窒素のような不活性雰囲気下でTHFまたはエーテルのような適当な溶媒中で有機リチウム試薬またはグリニャール試薬のような有機金属化合物でのオルト-アミノベンゾニトリル14の処理により製造することができる。ベンゾニトリル14は、ワインレブアミド9の製造について記述したのと同様にして実施するスティルまたはスズキプロトコルのような適当なカップリング反応を用いてプロモベンゾニトリル13のような適切に置換されたベンゾニトリルから容易に製造することができる。

40

【0090】

【化50】

スキーム III



10

20

【0091】

スキームIVは、例えばR⁶がトリフルオロメチル基である、4位で低級ペルフルオロアルキル置換基を有するベンゾキサジノンを製造するための方法を示す。適切に置換されたクロロアニリン15を0 ~ 70 の範囲の温度でアルゴンまたは窒素のような不活性雰囲気下でアセトニトリル、アセトン、THF、塩化メチレンのような適当な溶媒または塩化メチレンと水のような溶媒の混合物中で塩化ピバロイルまたはジ-tert-ブチルピロカーボネートのような適当な保護基で保護して保護されたアニリン16を生成せしめた。反応が副産物として塩酸塩のような酸を生成する場合、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムのような適当な塩基を必要とし得る。-78 ~ 周囲温度でアルゴンまたは窒素のような不活性雰囲気下でエーテルまたはTHFのような非プロトン性溶媒中で、16をn-ブチルリチウムまたはs-ブチルリチウムのような適切なアルキルリチウムで処理し、続いて低級ペルフルオロカルボキシ誘導体、例えば塩化トリフルオロアセチル、1-(トリフルオロアセチル)-イミダゾールまたはトリフルオロ酢酸エチルと反応させて保護されたオルト-アミノケトンを生成せしめる。続く保護基の除去は、0 ~ 溶媒の沸点で塩化メチレンまたは水のような適当な溶媒中でTFA、3N塩酸塩水溶液のような適当な酸と保護されたアミノケトンとの反応によりもたらすことができ、オルト-アミノケトン17を生成せしめる。

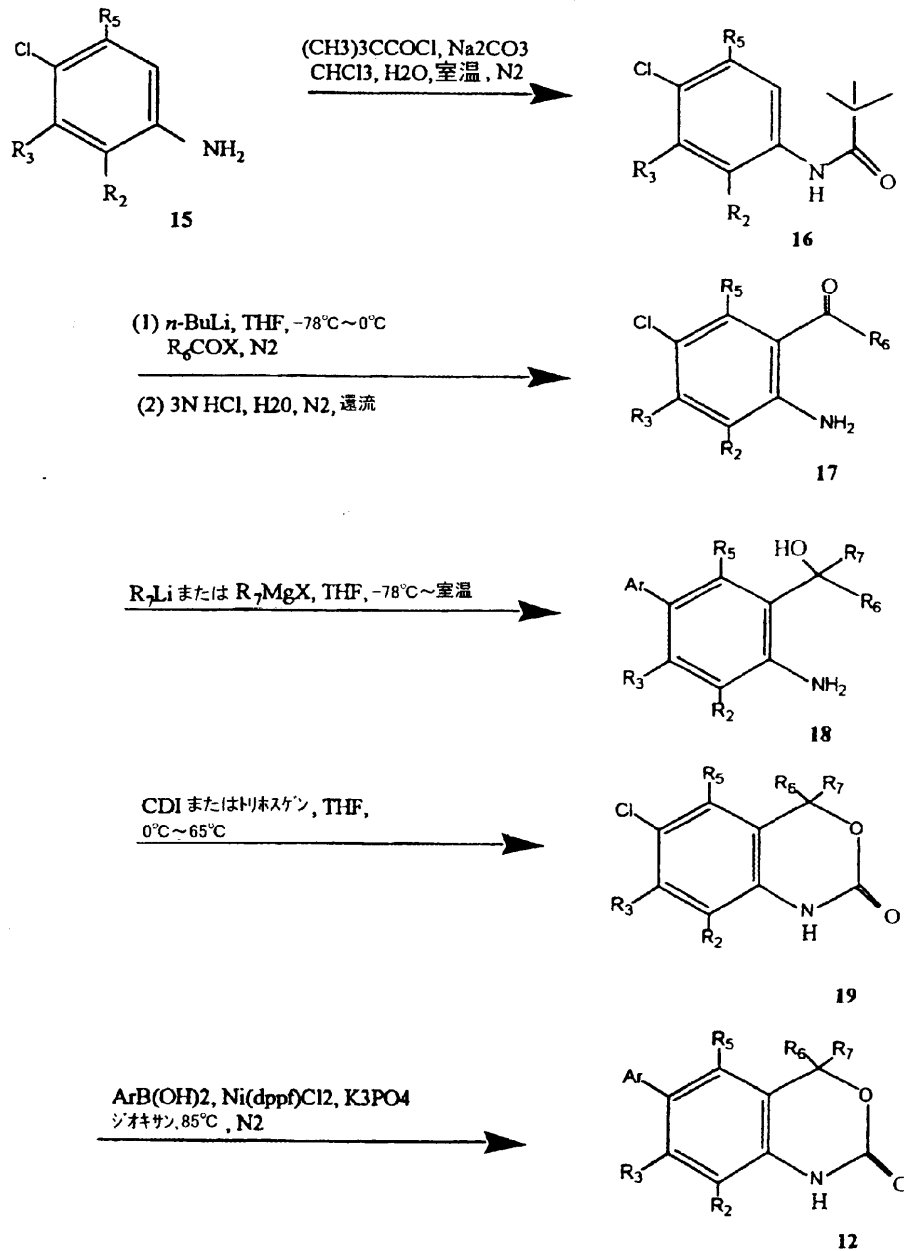
30

【0092】

【化51】

40

スキームIV



10

20

30

【0093】

17からの6-クロロベンゾキサジノン19の製造は、ケトン10からのベンゾキサジノン12の合成について記述したのと同様にして成し遂げることができる。12を生成せしめるためのアリール基と19とのカップリングは、ニッケル錯体により触媒されるカップリング反応によりもたすことができる。パラジウム触媒は、このカップリング工程における効率のよい触媒ではないと判明した。適切なアリールボロン酸と19とのカップリング反応は、リン酸カリウムのような適当な塩基及びニッケル(0またはII)錯体の触媒、例えば1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンまたはトリフェニルホスフィンのニッケル錯体の存在下で成し遂げることができる。反応に最も一般に用いられる溶媒には、ジオキサソまたはTHFが包含される。カップリング反応は、一般に、周囲温度~95 の範囲の温度で窒素またはアルゴンのような不活性雰囲気下で実施される。

40

【0094】

スキームVに記述するように、ベンゾキサジン-2-チオン20または21へのベンゾキサジン-2

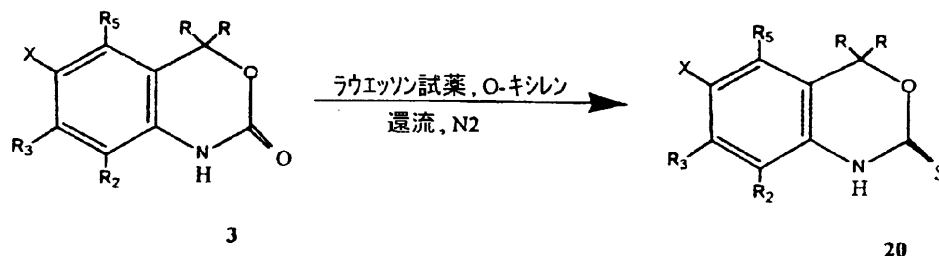
50

-オン3または12の転化は、3または12を還流でアルゴンまたは窒素のような不活性雰囲気下でo-キシレン、クロロベンゼンまたはトルエンのような非プロトン性溶媒中でラウエッソン(Lawesson's)試薬のような適当な硫黄試薬で処理することにより成し遂げることができる。

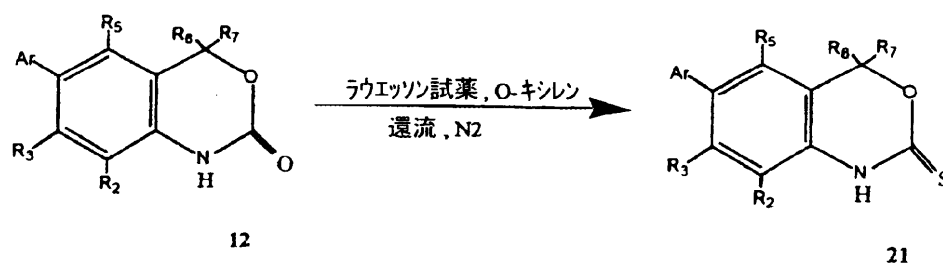
【0095】

【化52】

スキームV



10



20

【0096】

スキームVI及びVIIは、他のベンゾキサジノン生物同配体(bioisosteres)の合成を記述している。Kondo et al. (Kondo, et al. J. Med. Chem. 33(7), 2012-2015 (1990))により報告された同様の方法を用いて、アミノカルピノール11を還流で窒素またはアルゴンのような不活性雰囲気下でトルエンまたは無水エタノールのような適当な溶媒中で適切なケテン-S,S-アセタール(R₁₆またはR₁₇の少なくとも1つは電子求引基である)で処理することにより化合物22を生成せしめることができる。同様にして、Evers, et al. (Evers, et al. I. Prakt. Chem. 333(5), 699-710 (1991))またはHaake et al. (Haake et al. Synthesis-Stuttgart 9, 753-758 (1991))のもと同様の方法を用いてアミノカルピノール11を還流でアルゴンまたは窒素のような不活性雰囲気下でエタノールのような適当な溶媒中で適切なイミノ-S,S-アセタールまたはイミノ-アセタール(R₁₈は電子求引基である)と反応させることにより化合物23を生成せしめることができる。化合物20または21から22または23を潜在的にもたらす他の方法(例えば、Wrobel et al. J Med. Chem. 32, 2493 (1989))をスキームVIIaに例示する。このように、化合物20または21を塩化メチレンのような適当な溶媒中でメーヤワイン試薬のような適切なアルキル化剤でアルキル化する。次にこれに続いて炭素アニオンまたはアミン塩基のような適切な求核試薬の求核置換により化合物22または23を生成せしめ、これにより化合物22または23のいずれかの互変異性体を生成することができる。

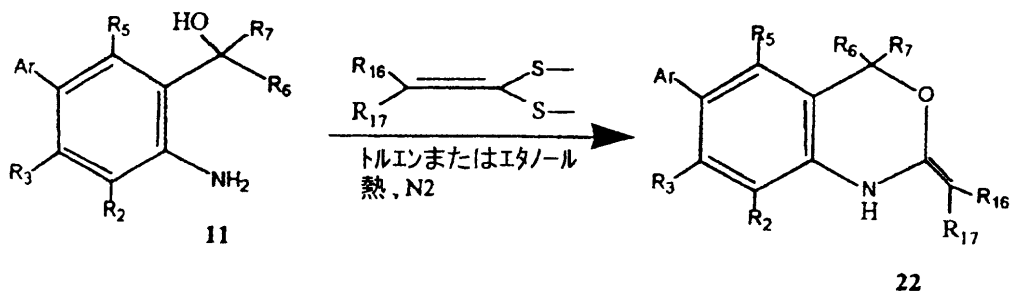
30

40

【0097】

【化53】

スキームVI

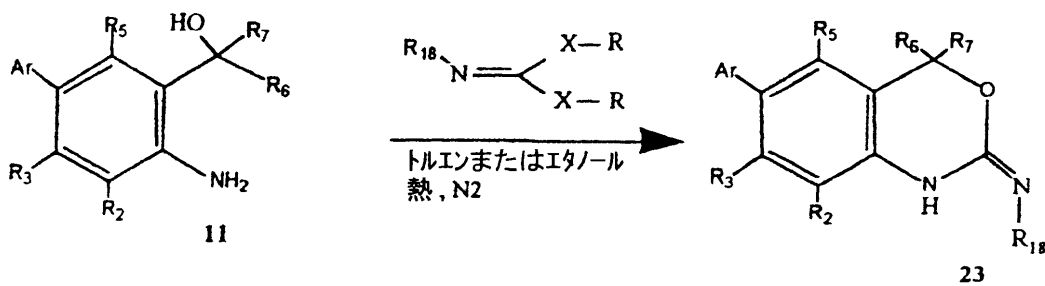


10

【0098】

【化54】

スキームVII

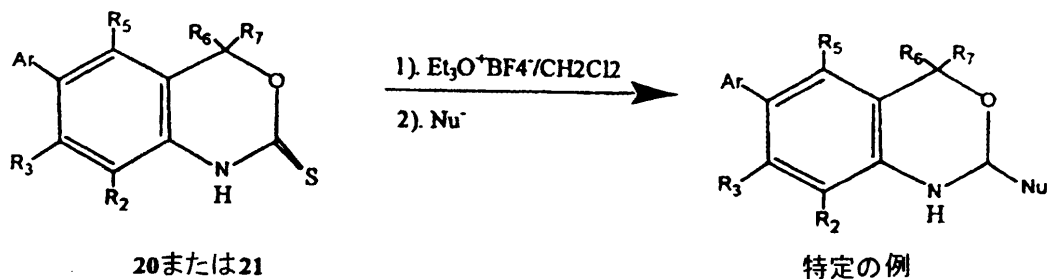


20

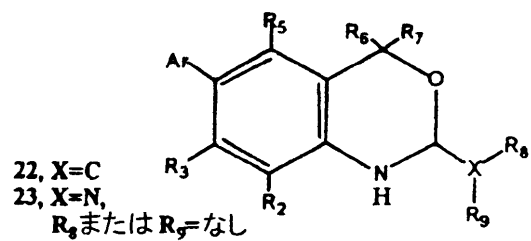
【0099】

【化55】

スキームVIIa



30



40

【0100】

スキームVIIIIに例示するように、化合物21は、多数の方法により1位でさらに誘導化して1-アルキル、置換された1-アルキル、1-カルボニル、置換された1-カルボニル、1-カルボキシ、置換された1-カルボキシ誘導体を包含する様々な新規のシクロチオカルバメート誘導体をもたらすことができる。例えば、アルキルまたは置換されたアルキル誘導体24は、チオカルバメート12または6をアルゴンまたは窒素のような不活性雰囲気下でDMFのような

50

適当な溶媒中で水素化ナトリウムのような適当な塩基で処理し、続いてアルキルまたは置換されたアルキル臭化物、ヨウ化物またはトリフラートのような適切な求電子試薬を加えることにより生成せしめることができる。1位での21のそのような転化はまた、アルキル化をアセトニトリルのような適当な溶媒中で臭化トリプチルアンモニウムのような二相性触媒を用いて実施するスキームVIIIに示すような二相条件を用いてもたやすこともできる。そのような改変のさらなる例には、21をオルトギ酸トリエチルと加熱して1-置換された誘導体24を生成せしめることが包含されるが、これに限定されるものではない(スキームVII)。

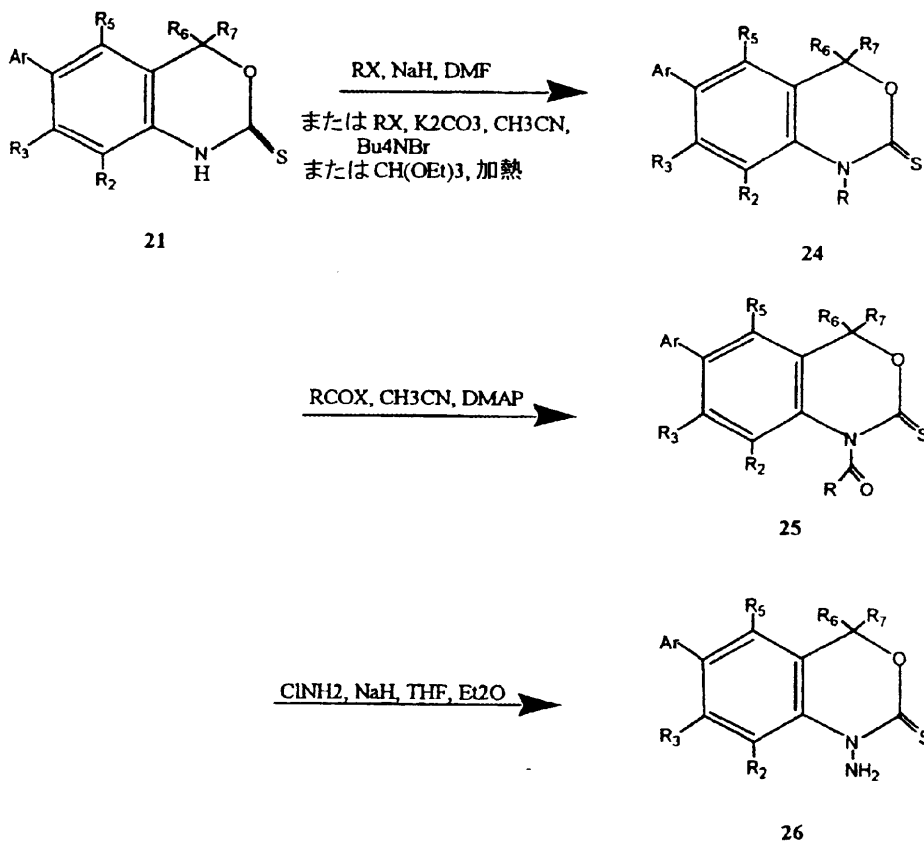
【0101】

化合物25を生成せしめるための1位での化合物21のアシル化またはカルボキシル化は、12または6をアルゴンまたは窒素のような不活性雰囲気下でアセトニトリルのような適当な溶媒中でDMAPのような適当な塩基性触媒の存在下でジ-t-ブチルジカーボネートのような適当なアシル化またはカルボキシル化試薬で処理することにより容易にもたやすことができる。化合物26を生成せしめるための化合物21の1位のアミノ化は、文献方法(Metlesics et al. J. Org. Chem. 30, 1311 (1965))に従ってTHFまたはジエチルエーテルのような適当な溶媒中で水素化ナトリウムのような適当な塩基の存在下でクロロアミンのような適当なアミノ化試薬を用いて成し遂げることができる。

【0102】

【化56】

スキームVIII



【0103】

本発明の化合物は、製薬学的または生理学的に許容しうる酸または塩基から得られる塩の形態で用いることができる。これらの塩には、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸のような無機酸並びに場合により酢酸、シュウ酸、コハク酸及びマレイン酸のような有機酸との塩が包含

されるが、これらに限定されるものではない。他の塩には、エステル、カルバメートの形態及び他の通常の「プロドラッグ」形態(そのような形態で投与すると、インピボで活性成分に転化する)のナトリウム、カリウム、カルシウムまたはマグネシウムのようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属との塩が包含される。

【0104】

本発明は、製薬学的組成物及びプロゲステロン受容体のアゴニストとして上記のような1またはそれ以上の化合物の製薬学的に有効な量を哺乳類に投与することを含んでなる処置を包含する。

【0105】

単独でまたは組み合わせて使用する本発明のプロゲステロン受容体アゴニストは、避妊の方法、並びに機能不全性出血、子宮平滑筋腫、子宮内膜症、多嚢胞性卵巣症候群並びに子宮内膜、卵巣、乳房、結腸及び前立腺の癌及び腺癌の処置及び/または予防に利用することができる。本発明のさらなる用途には、食物摂取の刺激が包含される。

【0106】

本発明はまた、好ましくは製薬学的に許容しうる担体または賦形剤と組み合わせて、本発明の化合物を利用する製薬学的組成物も包含する。本発明の化合物を上記の効用に用いる場合、それらを1またはそれ以上の製薬学的に許容しうる担体または賦形剤、例えば、溶媒、希釈剤等と組み合わせることができ、そして錠剤、カプセル剤、分散可能な散剤、顆粒剤、もしくは例えば約0.05~5%の沈殿防止剤を含有する懸濁剤、例えば約10~50%の糖を含有するシロップ剤、及び例えば約20~50%のエタノールを含有するエリキシル剤等のような形態で経口的に、または等張媒質中に約0.05~5%の沈殿防止剤を含有する滅菌した注入可能な溶液もしくは懸濁液の形態で非経口的に投与することができる。そのような製薬学的調製物は、担体と組み合わせて例えば約25~約90%、より一般的には約5~60重量%の間の有効成分を含有することができる。

【0107】

使用する有効成分の有効投与量は、用いる特定の化合物、投与の形態及び処置する症状の重さにより変わることができる。しかしながら、一般に、本発明の化合物が動物の体重1kg当たり約0.5~約500mgの日量で投与され、好ましくは分割した用量で1日に2~4回、または徐放形態で与えられる場合に満足のゆく結果が得られる。大部分の大型哺乳類では、合計日量は約1~100mg、好ましくは約2~80mgである。内部使用のために適当な剤形は、固体または液体の製薬学的に許容しうる担体とよく混合した約0.5~500mgの活性化合物を含んでなる。この投薬計画は、最適な治療応答を与えるように調整することができる。例えば、いくつかの分割した用量を毎日投与することができ、または用量を治療状況の要求により指示されるように対応して減らすことができる。

【0108】

これらの活性化合物は、経口的並びに静脈内、筋肉内または皮下経路により投与することができる。有効成分の性質及び所望の特定の投与形態に適切である限り、固体担体には澱粉、ラクトース、リン酸ジカルシウム、微晶質セルロース、ショ糖及びカオリンが包含され、一方、液体担体には滅菌水、ポリエチレングリコール、非イオン界面活性剤並びにトウモロコシ油、落花生油及びゴマ油のような可食性担体が包含される。香料、着色剤、防腐剤及び酸化防止剤、例えば、ビタミンE、アスコルビン酸、BHT及びBHAのような製薬学的組成物の製造に通常用いられる添加剤を都合よく含むことができる。

【0109】

製造及び投与の容易さの観点から好ましい製薬学的組成物は、固体組成物、特に錠剤及び硬質充填または液体充填カプセル剤である。化合物の経口投与が好ましい。

【0110】

これらの活性化合物はまた、非経口的または腹腔内に投与することもできる。遊離塩基または薬理的に許容しうる塩としてのこれらの活性化合物の溶液または懸濁液は、ヒドロキシプロピルセルロースのような界面活性剤と適当に混合した水において調製することができる。分散液もまた、油中のグリセロール、液体ポリエチレングリコール及びその混合

10

20

30

40

50

物において調製することができる。保存及び使用の通常の条件下で、これらの調製物は、微生物の増殖を防ぐために防腐剤を含有する。

【0111】

注入可能な用途のために適当な製薬学的形態には、滅菌した水溶液または分散液及び滅菌した注入可能な溶液または分散液の必要に応じた調製のための滅菌した粉末が包含される。全ての場合において、これらの形態は無菌でなければならず、そして容易に注入できる程度に流動性でなければならない。それは、製造及び保存の条件下で安定でなければならず、そして細菌及び真菌のような微生物の混入作用から保護されなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコール及び液体ポリエチレングリコール)、その適当な混合物及び植物油を含有する溶媒または分散媒質であることができる。

10

【0112】

以下の実施例は、本発明の化合物の製造を例示する。

【0113】

実施例1

2-(2-アミノ-5-プロモフェニル)プロパン-2-オール

乾式THF(200mL)中の2-アミノ-5-プロモ安息香酸(10g, 46mmol)の溶液をエーテル中の臭化メチルマグネシウムの溶液(3.0M, 90mL, 270mmol)で窒素下で-78℃で処理した。反応混合物を周囲温度までゆっくりと温め、窒素下で48時間攪拌し続け、次いで冷えた0.5N塩酸塩水溶液(300mL)中に注いだ。混合物を1N水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチル(300mL)を加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチル(3x100mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させた(MgSO₄)。溶媒を真空中で除いた後、残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル/3:2)により精製して2-(2-アミノ-5-プロモフェニル)プロパン-2-オールを黄色がかった白色の固体(6g, 57%)として得た：mp 62-63℃；¹H-NMR (CDCl₃) 7.19(d, 1H, J=2.3Hz), 7.12(dd, 1H, J=8.4, 2.3Hz), 6.51(d, 1H, J=8.4Hz), 4.70(s, 2H), 1.82(s, 1H), 1.65(s, 6H)。

20

【0114】

実施例2

6-プロモ-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

乾式THF(150mL)中の2-(2-アミノ-5-プロモフェニル)プロパン-2-オール(18g, 78mmol)の溶液に窒素下で1,1'-カルボニルジイミダゾール(15.5g, 94mmol)を加えた。反応溶液を50℃で一晩加熱した。溶媒を真空中で除き、残留物を酢酸エチル(100mL)に溶解した。溶液を1N塩酸塩水溶液(2x40mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を真空中で除いた後、6-プロモ-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]-オキサジン-2-オンが白色の固体(20g, 100%)として得られた：mp 199-200℃；¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.32(s, 1H, D₂O 交換可能), 7.48(d, 1H, J=2.1Hz), 7.43(dd, 1H, J=8.5, 2.1Hz), 6.84(d, 1H, J=8.4Hz), 1.61(s, 6H)。

30

【0115】

実施例3

(1,4-ジヒドロ-4,4-ジメチル-2-オキソ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)ボロン酸

無水THF(60mL)中の6-プロモ-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン(2g, 7.8mmol)の溶液に窒素下で-78℃でヘキサン中のn-BuLiの溶液(10M, 2.4mL, 24mmol)を加えた。-78℃で30分間攪拌した後、スラリーが得られ、これをホウ酸トリイソプロピル(6.5mL, 28mmol)で処理した。反応媒質を周囲温度までゆっくりと温め、1N塩酸水溶液(60mL)でクエンチした。酢酸エチル(100mL)を加え、有機層を分離し、水層を酢酸エチル(3x60mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を真空中で除き、残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン/2:1)により精製して(1,4-ジヒドロ-4,4-ジメチル-2-オキソ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)ボロン酸を白色の固体(1.4g, 81%)として得た：mp 249-250℃；¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.21(s, 1H, D₂O 交換可能), 7.90-7.95(br s, 2H, D₂O 交換可能), 7.67(m, 2H)

40

50

, 6.79(d, 1H, J=7.8Hz), 1.61(s, 6H)。MS(ESI) m/z 222 ([M+H]⁺, 87%)。

【 0 1 1 6 】

実施例4

6-(3-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン(方法A)

DME及び水 (40mL/10mL) の混合物中の6-プロモ-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン(1.5g, 5.9mmol)、3-クロロフェニルボロン酸(1.83g, 11.7mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(0) (0.35g, 0.3mmol)及び炭酸ナトリウム(2.48g, 23.4mmol)の混合物を脱気して酸素を除き、次いで窒素のガスシール下で85
 で3時間加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、塩化アンモニウム飽和水溶液(20
 mL)でクエンチした。酢酸エチル(50mL)を加え、有機層を分離した。水層を酢酸エチル(3x
 15mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を真空中
 で除き、残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル/2:
 1)により精製して6-(3-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロベンゾ[d][1,3]オキ
 サジン-2-オンを黄色を帯びた固体(1.4g, 82%)として得た：mp 158-159 ; ¹H-NMR (DMSO
 -d₆) 10.31(s, 1H, D₂O 交換可能), 7.75(s, 1H), 7.61(m, 3H), 7.46(t, 1H, J=7.9Hz
), 7.39(dd, 1H, J=7.0, 1.1Hz), 6.96(d, 1H, J=8.6Hz), 1.68(s, 6H)。C₁₆H₁₄ClNO₂・0
 .1H₂Oの分析計算値：C, 66.37, H, 4.94, N, 4.84。実測値：C, 66.14, H, 4.61, N, 4.7
 1。

10

【 0 1 1 7 】

実施例5

6-(3-プロモ-5-フルオロフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロベンゾ[d][1,3]オキサジ
 ン-2-オン(方法B)

DME及び水 (70mL/15mL) の混合物中の(1,4-ジヒドロ-4,4-ジメチル-2-オキソ-2H-3,1-ベ
 ンゾキサジン-6-イル)ボロン酸(2.22g, 10mmol)、1,3-ジプロモ-5-フルオロベンゼン(3.0
 5g, 12mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.6g, 0.52mmol)及
 び炭酸ナトリウム(2.2g, 21mmol)の混合物を脱気して酸素を除き、次いで窒素のガスシ
 ール下で85 で3時間加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、塩化アンモニウム飽和
 水溶液(20mL)でクエンチした。酢酸エチル(100mL)を加え、有機層を分離した。水層を酢
 酸エチル(3x30mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ
 た。溶媒を真空中で除き、残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン：
 酢酸エチル/1:1)により精製して6-(3-プロモ-5-フルオロフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジ
 ヒドロベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンを白色の固体(1.4g, 40%)として得た：mp 182-1
 83 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.36(s, 1H, D₂O 交換可能), 7.78(s, 1H), 7.58-7.65(m, 3
 H), 7.49(dd, 1H, J=8.3, 1.8Hz), 6.96(d, 1H, J=8.5Hz), 1.69(s, 6H); ¹⁹F-NMR (DMSO
 -d₆) -112.46(m, 1F); MS(Cl) m/z 352 ([M+H]⁺, 78%), 350 ([M+H]⁺, 75%)。C₁₆H₁₃Br
 FNO₂の分析計算値：C, 54.88, H, 3.74, N, 4.00。実測値：C, 54.83, H, 3.82, N, 3.95
 。

30

【 0 1 1 8 】

実施例6

3-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-5-フル
 オロベンゾニトリル

乾式DMF(20mL)中の6-(3-プロモ-5-フルオロフェニル)-4,4-ジメチル-2H-ベンゾ[d][1,3]
 オキサジン-2-オン(1g, 2.8mmol)、シアン化亜鉛(0.2g, 1.7mmol)及びテトラキス(トリフ
 ェニルホスフィン)-パラジウム(0) (0.2g, 0.17mmol)の混合物を脱気して酸素を除き、次
 いで窒素のガスシール下で85 で6.5時間加熱した。反応溶液を室温まで冷却し、冷えた
 塩化アンモニウム飽和水溶液(100mL)上に注いだ。白色の沈殿物が生じ、これをフィルタ
 ー上に集めた。白色の固体を蒸留水(3x20mL)で洗浄し、酢酸エチル(10ml)及びメタノール
 (10ml)の混合物に溶解した。溶液をシリカゲルのパッド上に添加し、酢酸エチル及びヘキ
 サン (1:1) の混合物で溶出した。溶媒を除いた後、3-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,4-ジヒ

40

50

ドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-5-フルオロベンゾニトリルが白色の固体(0.7g, 84%)として得られた: mp 253-254 ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 10.4(s, 1H, D_2O 交換可能), 8.13(s, 1H), 7.92(m, 1H), 7.82(m, 1H), 7.73(m, 2H), 6.98(d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 1.68(s, 6H); $^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- d_6) -112.25(m, 1F); MS(EI) m/z 296 (M^+ , 65%); $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2$ の分析計算値: C, 68.91, H, 4.42, N, 9.45。実測値: C, 68.85, H, 4.58, N, 9.14。

【 0 1 1 9 】

実施例7

4-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-チオフェン-2-カルボニトリル

10

本生成物は、実施例5に略述した方法に従って(1,4-ジヒドロ-4,4-ジメチル-2-オキソ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)ボロン酸及び4-プロモ-2-チオフェンカルボニトリルから黄色を帯びた固体として製造した: mp 230-231 (分解している); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.32(s, 1H, D_2O 交換可能), 7.83(d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 7.61(d, 1H, $J=1.4\text{Hz}$), 7.43(dd, 1H, $J=8.2, 1.9\text{Hz}$), 7.29(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 6.85(d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 1.78(s, 6H); MS(EI) m/z 283 ($[\text{M-H}]^-$, 100%)。 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ の分析計算値: C, 62.57, H, 4.34, N, 9.73。実測値: C, 62.48, H, 4.31, N, 9.64。

【 0 1 2 0 】

実施例8

6-(3-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-チオン

20

無水o-キシレン中の6-(3-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン(0.15g, 0.5mmol)及びラウエッソン試薬(0.24g, 0.6mmol)の混合物を窒素下で還流で3時間加熱した。溶媒を除き、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン:酢酸エチル/6:1)により精製して表題化合物を白色の固体(80mg, 52%)として得た: mp 183-184 ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 12.25(s, 1H, D_2O 交換可能), 7.78(t, 1H, $J=1.7\text{Hz}$), 7.63-7.70(m, 3H), 7.49(t, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 7.42(d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.12(d, 8.8Hz), 1.72(s, 6H); MS(EI) m/z 303 (M^+ , 100%), 305(M^+ , 32%)。 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClNOS}$ の分析計算値: C, 63.26, H, 4.64, N, 4.61。実測値: C, 63.37, H, 4.62, N, 4.54。

【 0 1 2 1 】

実施例9

4-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-チオフェン-2-カルボニトリル

30

無水o-キシレン中の4-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-チオフェン-2-カルボニトリル(0.23g, 0.8mmol)及びラウエッソン試薬(0.38g, 0.96mmol)の混合物を窒素下で3時間加熱還流した。溶媒を真空中で除き、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン:酢酸エチル/3:1)により精製して表題化合物を黄色の固体(85mg, 35%)として得た: mp 242-243 ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 12.22(s, 1H, D_2O 交換可能), 8.50(d, 1H, $J=1.2\text{Hz}$), 8.37(d, 1H, $J=1.0\text{Hz}$), 7.71(m, 2H), 7.09(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 1.69(s, 6H); MS(APCI) m/z 301 ($[\text{M+H}]^+$, 100%); $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}_2$ の分析計算値: C, 59.97, H, 4.03, N, 9.33。実測値: C, 59.67, H, 3.85, N, 9.14。

40

【 0 1 2 2 】

実施例10

6-プロモ-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-チオン

本生成物は、実施例9の方法を用いて6-プロモ-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン及びラウエッソン試薬から白色の固体として製造した: mp 221-222.5 ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 9.38(s, 1H, D_2O 交換可能), 7.42(dd, 1H, $J=8.5, 2.1\text{Hz}$), 7.29(d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 6.76(d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 1.76(s, 6H); MS(EI) m/z 272 ($[\text{M+H}]^+$, 94%), 274($[\text{M+H}]^+$, 100%)。

【 0 1 2 3 】

実施例11

50

3-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-5-フルオロベンゾニトリル

本生成物は、実施例9の方法を用いて3-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-5-フルオロベンゾニトリル及びラウエッソン試薬から黄色の固体として製造した：mp 248-249 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 12.3(s, 1H), 8.15(bs, 1H), 8.02(d, 1H, J=10.48Hz), 7.85-7.78(m, 3H), 7.13(d, 1H, J=8.92Hz), 1.71(s, 6H) ; MS(APCI) m/z 313 ([M+H]⁺, 100%) ; C₁₇H₁₃FN₂OSの分析計算値：C, 65.37, H, 4.19, N, 8.97。実測値：C, 65.26, H, 4.31, N, 8.61。

【 0 1 2 4 】

実施例12

10

3-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-ベンゾニトリル

DME及び水 (70mL/15mL) の混合物中の(1,4-ジヒドロ-4,4-ジメチル-2-オキソ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)ポロン酸(2.22g, 10mmol)、3-プロモベンゾニトリル(2.18g, 12mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.6g, 0.52mmol)及び炭酸ナトリウム(2.2g, 21mmol)の混合物を脱気して酸素を除き、次いで窒素のガスシール下で85で3時間加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、塩化アンモニウム飽和水溶液(20mL)でクエンチした。酢酸エチル(100mL)を加え、有機層を分離した。水層を酢酸エチル(3x30mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を真空中で除き、残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル/1:1)により精製して3-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-ベンゾニトリルを黄色がかった白色の固体(0.7g, 25%)として得た：mp 236-237 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.34(s, 1H, D₂O 交換可能), 8.21(s, 1H), 8.02(d, 1H, J=8.1Hz), 7.79(d, 1H, J=7.7Hz), 7.60-7.70(m, 3H), 6.98(d, 1H, J=8.2Hz), 1.71(s, 6H) ; C₁₇H₁₄N₂O₂ · 0.1H₂Oの分析計算値：C, 72.89, H, 5.11, N, 10.00。実測値：C, 72.75, H, 5.05, N, 9.65。

20

【 0 1 2 5 】

実施例13

3-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-ベンゾニトリル

30

o-キシレン(30mL)中の3-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-ベンゾニトリル(1g, 3.6mmol)及びラウエッソン試薬(1.8g, 4.3mmol)の混合物を還流で一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(50mL)中に注ぎ、1N HCl(2x20mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、20%酢酸エチル/ヘキサン)により精製して3-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-ベンゾニトリル(0.21g, 20%)を白色の固体として得た：mp 236-237 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 12.3(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.05(d, 1H, J=8.07Hz), 7.82(d, 1H, J=7.68Hz), 7.74-7.64(m, 3H), 7.14(d, 1H, J=8.78Hz), 1.71(s, 6H) ; MS(APCI) m/z 295 ([M+H]⁺, 100%) ; C₁₇H₁₄N₂O₂の分析計算値：C, 69.36, H, 4.79, N, 9.52。実測値：C, 68.35, H, 4.91, N, 9.07。

40

【 0 1 2 6 】

実施例14

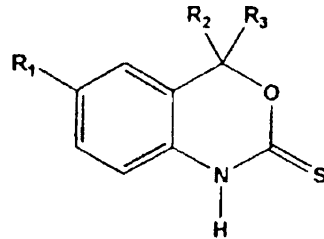
関連するアッセイにおける効能

本発明の化合物を以下に記述するような関連するアッセイにおいて試験し、そしてそれらの効能はインビトロアッセイにおいて0.01nM~5μM、インビボアッセイにおいて0.001~300mg/kgの範囲である。選択した例を以下の表1に記載する。

【 0 1 2 7 】

【表1】

表1



| 化合物 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | hPR CV-1 EC ₅₀ (nM) | 排卵阻害 ED ₁₀₀ (mg/kg) |
|-----|---------------------------|----------------|----------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 1 | 3-クロロフェニル | Me | Me | 0.65 | ND* |
| 2 | <u>4-(2-シアノチオ フェン</u> | Me | Me | 0.3 | 1 |
| 3 | 3-シアノ-5-フルオロ- フェニル | Me | Me | 5.1 | ND |
| 4 | 3-シアノフェニル | Me | Me | 0.4** | |

* ND,決定されない; ** アルカリホスファターゼタータ

【 0 1 2 8 】

(1) T47D細胞増殖アッセイ

本アッセイの目的は、T47D細胞における細胞増殖アッセイを用いることによるプロゲステロン及び抗プロゲステロン効能の決定である。T47D細胞におけるDNA合成に対する化合物の影響を測定する。本アッセイに使用する材料及び方法は以下のとおりである。

【 0 1 2 9 】

a. 増殖培地 : 10%(v/v)ウシ胎仔血清(熱不活性化していない)、100U/mlペニシリン、100mg/mlストレプトマイシン及び2mM GlutaMax(GIBCO, BRL)を補足したDMEM:F12(1:1)(GIBCO, BRL)。

b. 処理培地 : 0.5%木炭ストリッピングウシ胎仔血清、100U/mlペニシリン、200mg/mlストレプトマイシン及び2mM GlutaMax(GIBCO, BRL)を補足した最小必須培地(MEM)(#51200-038 GIBCO, BRL)、フェノールレッドを含まない。

【 0 1 3 0 】

c. 細胞培養

ストックT47D細胞を増殖培地中で維持する。BrdU取り込みアッセイのために、細胞を増殖培地中10,000細胞/ウェルで96穴プレート(Falcon, Becton Dickinson Labware)において平板培養する。一晩インキュベーション後、培地を処理培地に交換し、細胞を処理の前にさらに24時間培養する。ストック化合物を適当な賦形剤(100%エタノールまたは50%エタノール/50% DMSO)に溶解し、続いて処理培地中に希釈し、細胞に加える。プロゲステン及び抗プロゲステン基準化合物を全用量反応曲線において試験する。賦形剤の最終濃度は0.1%

10

20

30

40

50

である。コントロールのウェルでは、細胞に賦形剤のみを与える。抗プロゲステロンは、0.03nMトリメゲストン、基準プロゲステロンアゴニストの存在下で試験する。処理の24時間後に培地を捨て、細胞を処理培地中10mMのBrdU(Amersham Life Science, Arlington Heights, IL)で4時間標識する。

【 0 1 3 1 】

d. 細胞増殖アッセイ

BrdU標識の終わりに培地を取り除き、細胞増殖ELISAキット(#RPN250, Amersham Life Science)を製造業者の説明書に従って用いてBrdUの取り込みを測定する。簡潔に言えば、固定液を含有するエタノール中で細胞を30分間固定し、続いてバックグラウンドを下げるためにブロッキングバッファー中で30分間インキュベーションする。ペルオキシダーゼ標識した抗-BrdU抗体をウェルに加え、60分間インキュベーションする。細胞をPBSで3回すすぎ、3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン(TMB)基質と共に試験化合物の効能により10-20分間インキュベーションする。次いで発色反応を止めるために25 μ lの1M硫酸を各ウェルに加え、光学密度をプレート読み取り装置において450nmで5分以内読み取る。

【 0 1 3 2 】

e. 結果の分析 :

アゴニスト及びアンタゴニストモードの両方の分散の分析及び非線形用量反応曲線調整に平方根変換したデータを用いる。外れ値の影響を下方加重するためにヒューバー加重を用いる。EC₅₀またはIC₅₀値を再変換した値から計算する。単一用量及び用量反応研究の両方における分散の一方(one-way)分析及び非線形用量反応分析の両方にJMPソフトウェア(SAS Institute, Inc.)を用いる。

【 0 1 3 3 】

f. 基準化合物

トリメゲストン及び酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)は基準プロゲステロンであり、そしてRU486は基準抗プロゲステロンである。全ての基準化合物を全用量反応曲線において試験し、EC₅₀またはIC₅₀値を計算する。

【 0 1 3 4 】

【表 2】

表2. 個々の研究の概算EC₅₀、標準誤差(SE)及び95%信頼区間(CI)

| 化合物 | 実験 | EC ₅₀ (nM) | SE | 95% CI | |
|---------|----|--------------------------|-------|--------|-------|
| | | | | 下側 | 上側 |
| トリメゲストン | 1 | 0.017 | 0.003 | 0.007 | 0.040 |
| | 2 | 0.014 | 0.001 | 0.011 | 0.017 |
| | 3 | 0.019 | 0.001 | 0.016 | 0.024 |
| MPA | 1 | 0.019 | 0.001 | 0.013 | 0.027 |
| | 2 | 0.017 | 0.001 | 0.011 | 0.024 |

【 0 1 3 5 】

【表 3】

表3. 抗プロゲステロンRU486の概算IC₅₀、標準誤差及び95%信頼区間

| 化合物 | 実験 | IC ₅₀ | SE | 95% CI | |
|-------|----|------------------|-------|--------|-------|
| | | (nM) | | 下側 | 上側 |
| RU486 | 1 | 0.011 | 0.001 | 0.008 | 0.014 |
| | 2 | 0.016 | 0.001 | 0.014 | 0.020 |
| | 3 | 0.018 | 0.001 | 0.014 | 0.022 |

【0136】

EC₅₀ : SEでBrdU取り込みの最大増加の半分を与える化合物の濃度 ; IC₅₀ : SEで0.1トリメゲストンにより誘導されるBrdU取り込みの最大減少の半分を与える化合物の濃度。

【0137】

(2) ラット脱落アッセイ この方法の目的は、ラット子宮脱落に対するプロゲステロン及び抗プロゲステロンの影響を評価して様々な試験化合物の相対的な効能を比較するために用いられる。本アッセイに使用する材料及び方法は以下のとおりである。

【0138】

a. 方法 : 試験化合物を100%エタノール中に溶解し、トウモロコシ油(賦形剤)と混合する。次いで混合物を加熱して(~80)エタノールを蒸発させることにより油(MazolaTM)中の試験化合物のストック溶液を調製する。続いて動物の処理の前に試験化合物を100%トウモロコシ油またはトウモロコシ油中10%のエタノールで希釈する。これら2つの賦形剤を比較した場合に脱落膜反応のいかなる違いも認められなかった。

【0139】

b. 動物(RACUCプロトコル#5002)

卵巣を摘出した成熟メスSprague-Dawleyラット(~60日齢及び230g)は、手術後にTaconic(Taconic Farms, NY)から入手する。卵巣摘出術は、循環する性ステロイドを減らすために処置の少なくとも10日前に実施される。動物は、12時間の明暗周期下で収容し、標準的なラットの餌及び水を随意に与える。

【0140】

c. 処理

ラットを秤量し、処理の前に4または5の群に無作為に割り当てる。0.2mlの賦形剤中の試験化合物を首筋における皮下注射によりまたは0.5mlを用いて胃管による強制飼養により投与する。動物を毎日1回7日間処理する。抗プロゲステロンを試験するために、処理の最初の3日間動物に試験化合物及びEC₅₀用量のプロゲステロン(5.6mg/kg)を与える。脱落膜刺激後に、4日後の死体解剖まで動物にプロゲステロンを与え続ける。

【0141】

d. 投薬

用量は、mg/kg平均群体重に基づいて調製する。全ての研究において、賦形剤を与えるコントロール群を含む。用量-反応曲線の決定は、半log増加を有する用量(例えば、0.1、0.3、1.0、3.0mg/kg)を用いて行う。

【0142】

e. 脱落膜誘導

3回目の注射の約24時間後に、とがっていない21G針で抗子宮間膜(antimesometrial)間腔上皮を引っかくことにより子宮角の一方において脱落を誘導する。反対側の角は引っかかず、刺激されていないコントロールとして用いる。最後の処理の約24時間後に、ラットをCO₂窒息死により殺し、体重を測定する。子宮を取り出し、脂肪を取り除く。脱落(D-角)及びコントロール(C-角)子宮角を別個に秤量する。

【0143】

f. 結果の分析 :

脱落子宮角の重量の増加をD-角/C-角により計算し、そして分散の正規性及び均質性を最

10

20

30

40

50

大にするために対数変換を用いる。用量-反応曲線調整及び分散の一方分析の両方の範囲外の変換結果を下方加重するためにヒューバーM-推定量を用いる。一方ANOVA及び非線形用量-反応分析の両方にJMPソフトウェア(SAS Institute, Inc.)を用いる。

【 0 1 4 4 】

g. 基準化合物

全てのプロゲステン基準化合物は、全用量反応曲線において試験し、そして子宮湿重量の EC_{50} を計算した。

【 0 1 4 5 】

【表 4】

表4. 個々の研究の概算 EC_{50} 、標準誤差(SE)及び95%信頼区間

| 化合物 | 実験 | EC_{50} | | 95% CI | |
|-------------|----|---------------|------|--------|------|
| | | (mg/kg, s.c.) | SE | 下側 | 上側 |
| プロゲステロン | 1 | 5.50 | 0.77 | 4.21 | 7.20 |
| | 2 | 6.21 | 1.12 | 4.41 | 8.76 |
| 3-ケトデソゲストレル | 1 | 0.11 | 0.02 | 0.07 | 0.16 |
| | 2 | 0.10 | 0.05 | 0.11 | 0.25 |
| | 3 | 0.06 | 0.03 | 0.03 | 0.14 |
| レボノルゲストレル | 1 | 0.08 | 0.03 | 0.04 | 0.16 |
| | 2 | 0.12 | 0.02 | 0.09 | 0.17 |
| | 3 | 0.09 | 0.02 | 0.06 | 0.13 |
| | 4 | 0.09 | 0.02 | 0.06 | 0.14 |
| MPA | 1 | 0.42 | 0.03 | 0.29 | 0.60 |
| | 2 | 0.39 | 0.05 | 0.22 | 0.67 |
| | 3 | 0.39 | 0.04 | 0.25 | 0.61 |

【 0 1 4 6 】

【表 5】

10

20

30

表5. 3つの基準化合物の用量-反応曲線の概算平均EC₅₀、標準誤差及び95%信頼区間

| 化合物 | EC ₅₀ | | 95% CI | |
|------------------------|------------------|------|--------|------|
| | (mg/kg, s.c.) | SE | 下側 | 上側 |
| プロゲステロン | 5.62 | 0.62 | 4.55 | 7.00 |
| 3-ケトデソゲストレル | 0.10 | 0.02 | 0.07 | 0.14 |
| レボ ⁺ ルゲストレル | 0.10 | 0.01 | 0.08 | 0.12 |

10

【 0 1 4 7 】

【 表 6 】

20

表6. 抗プロゲステロンRU486の概算IC₅₀、標準誤差及び95%信頼区間

| 化合物 | 実験 | IC ₅₀ | | 95% CI | |
|--------|----|------------------|------|--------|------|
| | | (mg/kg, p.o.) | SE | 下側 | 上側 |
| RU 486 | 1 | 0.21 | 0.07 | 0.05 | 0.96 |
| | 2 | 0.14 | 0.02 | 0.08 | 0.27 |

30

【 0 1 4 8 】

濃度：アッセイにおける化合物濃度(デフォルトmg/kg体重)

投与の経路：動物に化合物を投与する経路

体重：平均の全動物体重(デフォルトkg)

D-角：脱落子宮角の湿重量(デフォルトmg)

C-角：コントロール子宮角の湿重量(デフォルトmg)

脱落膜反応： $[(D-C)/C] \times 100\%$

プロゲステロン活性：賦形剤コントロールと比較して脱落を有意に($p < 0.05$)誘導する化合物を活性があるとみなす。

【 0 1 4 9 】

40

抗プロゲステロン活性：EC₅₀プロゲステロンにより誘導される脱落を有意に($p < 0.05$)減少する化合物。

子宮重量のEC₅₀：脱落膜反応の最大増加の半分を与える化合物の濃度(デフォルトmg/kg)。

【 0 1 5 0 】

子宮重量のIC₅₀：EC₅₀プロゲステロンにより誘導される脱落膜反応の最大減少の半分を与える化合物の濃度(デフォルトmg/kg)。

【 0 1 5 1 】

(3) CV-1細胞におけるPRE-ルシフェラーゼアッセイ

本アッセイの目的は、化合物のプロゲステロンまたは抗プロゲステロン効能をヒトPR及び

50

PRE-ルシフェラーゼプラスミドで共トランスフェクションしたCV-1細胞におけるPRE-ルシフェラーゼレポーター活性に対するその影響に基づいて決定することである。本アッセイに使用する材料及び方法は以下のとおりである。

【0152】

a. 培地：増殖培地は以下の通りであった：10%(v/v)ウシ胎仔血清(熱不活性化した)、0.1mM MEM非必須アミノ酸、100U/mlペニシリン、100mg/mlストレプトマイシン及び2mM GlutaMax(GIBCO, BRL)を含有するDMEM(Bio Whittaker)。実験培地は以下の通りであった：10%(v/v)木炭ストリッピングウシ胎仔血清(熱不活性化した)、0.1mM MEM非必須アミノ酸、100U/mlペニシリン、100mg/mlストレプトマイシン及び2mM GlutaMax(GIBCO, BRL)を含有するDMEM(Bio Whittaker)、フェノールレッドを含まない。

10

【0153】

b. 細胞培養、トランスフェクション、処理及びルシフェラーゼアッセイ

ストックCV-1細胞を増殖培地中で維持する。共トランスフェクションは、250ml中 1.2×10^7 細胞、Sph1及びBamHI部位でhPR-Bが挿入された5mgのpLEMプラスミド、ルシフェラーゼ配列の上流に2個のPREを有する10mgのpGL3プラスミド、並びにキャリアDNAとして50mgの超音波処理したウシ胸腺DNAを用いて行う。電気穿孔は、Biorad Gene Pulser IIにおいて260V及び1,000mFで実施する。電気穿孔後に細胞を増殖培地中に再懸濁し、そして200 μ l中40,000細胞/ウェルで96穴プレートにおいて平板培養する。一晚インキュベーション後、培地を実験培地に交換する。次いで細胞を実験培地中の基準または試験化合物で処理する。化合物を3nMプロゲステロンの存在下で抗プロゲステロン活性に関して試験する。処理の24時間後に培地を捨て、細胞をD-PBS(GIBCO, BRL)で3回洗浄する。50 μ lの細胞溶解バッファー(Promega, Madison, WI)を各ウェルに加え、プレートをTiter Plate Shaker(Lab Line Instrument, Inc.)において15分間振盪する。Promegaからのルシフェラーゼ試薬を用いてルシフェラーゼ活性を測定する。

20

【0154】

c. 結果の分析：

各処理は、少なくとも4反復試験からなる。アゴニスト及びアンタゴニストモードの両方の分散の分析及び非線形用量反応曲線調整にLog変換したデータを用いる。外れ値の影響を下方加重するためにヒューバー加重を用いる。EC₅₀またはIC₅₀値を再変換した値から計算する。分散の一方方向分析及び非線形反応分析の両方にJMPソフトウェア(SAS Institute, Inc.)を用いる。

30

【0155】

d. 基準化合物

プロゲステロン及びトリメゲストンは基準プロゲステロンであり、そしてRU486は基準抗プロゲステロンである。全ての基準化合物を全用量反応曲線において試験し、EC₅₀またはIC₅₀値を計算する。

【0156】

【表7】

表8. 3回の個々の研究からの基準プロゲステロンの概算EC₅₀、標準誤差(SE)及び95%信頼区間(CI)

| 化合物 | 実験 | EC ₅₀ | | 95% CI | |
|---------|----|------------------|--------|--------|--------|
| | | (nM) | SE | 下側 | 上側 |
| プロゲステロン | 1 | 0.616 | 0.026 | 0.509 | 0.746 |
| | 2 | 0.402 | 0.019 | 0.323 | 0.501 |
| | 3 | 0.486 | 0.028 | 0.371 | 0.637 |
| トリメゲストン | 1 | 0.0075 | 0.0002 | 0.0066 | 0.0085 |
| | 2 | 0.0081 | 0.0003 | 0.0070 | 0.0094 |
| | 3 | 0.0067 | 0.0003 | 0.0055 | 0.0082 |

10

【 0 1 5 7 】

【 表 8 】

表9. 3回の個々の研究からの抗プロゲステロンRU486の概算IC₅₀、標準誤差(SE)及び95%信頼区間(CI)

20

| 化合物 | 実験 | IC ₅₀ | | 95% CI | |
|-------|----|------------------|-------|--------|-------|
| | | (nM) | SE | 下側 | 上側 |
| RU486 | 1 | 0.028 | 0.002 | 0.019 | 0.042 |
| | 2 | 0.037 | 0.002 | 0.029 | 0.048 |
| | 3 | 0.019 | 0.001 | 0.013 | 0.027 |

【 0 1 5 8 】

プロゲステロン活性：賦形剤コントロールに比較してPRE-ルシフェラーゼ活性を有意に(p < 0.05)増加する化合物を活性があるとみなす。

30

【 0 1 5 9 】

抗プロゲステロン活性：3nMプロゲステロンにより誘導されるPRE-ルシフェラーゼ活性を有意に(p < 0.05)減少する化合物。

【 0 1 6 0 】

EC₅₀：SEでPRE-ルシフェラーゼ活性の最大増加の半分を与える化合物の濃度(デフォルトnM)。

【 0 1 6 1 】

IC₅₀：SEで3nMプロゲステロンにより誘導されるPRE-ルシフェラーゼ活性の最大減少の半分を与える化合物の濃度(デフォルトnM)。

40

【 0 1 6 2 】

実施例15

6-(3-フルオロフェニル)-4-メチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-2-チオン

4-アミノ-3'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニトリルを実施例4の方法に従って3-フルオロフェニルボロン酸及び2-アミノ-5-プロモベンゾニトリルから製造した。無水THF(100mL)中の4-アミノ-3'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニトリル(6.65g, 31.3mmol)の溶液を臭化メチルマグネシウム(エーテル中3.0M, 21mL, 63mmol)で窒素下で室温で滴下して処理した。次いで反応混合物を穏やかな還流で1.5時間加熱し、室温まで冷却し、3N塩化水素水溶液(30mL)で処理した。得られた混合物を還流で3時間加熱し、周囲温度まで冷却し、炭酸ナトリウム飽和水溶液の添加によりpH 5-6に調整した。酢酸エチル(100

50

mL)を加え、有機層を分離し、水層を酢酸エチル(3x50mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させた。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)により精製して1-(4-アミノ-3'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)エタノン(3.1g, 43%)を得た：mp 156-157。

【0163】

次に無水メタノール(60mL)中の1-(4-アミノ-3'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)エタノン(3g, 13mmol)の溶液を窒素下で室温で水素化ホウ素ナトリウムで少しずつ処理した。添加後、反応混合物を4時間攪拌し、硫酸アンモニウム水の飽和容器(50mL)及び酢酸エチル(100mL)で処理した。有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で蒸発させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル/3:1)上で精製して1-(4-アミノ-3'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)エタノールを白色の固体(2g, 67%)として得た：mp 136-137。

10

【0164】

無水THF(20mL)中の上記のアルコール(0.2g, 0.87mmol)及びトリホスゲンの混合物を窒素下で室温で攪拌した。15分後、混合物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液(30mL)及び酢酸エチル(40mL)で処理した。有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて6-(3-フルオロフェニル)-4-メチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-2-オンを白色の固体(0.18g, 81%)として得た：mp 160-161；¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.31(s, 1H), 7.62(dd, 1H, J=8.2, 1.9Hz), 7.57(s, 1H), 7.44-7.53(m, 3H), 7.13-7.20(m, 1H), 6.97(d, 1H, J=8.2Hz), 5.57(q, 1H, J=6.6Hz), 1.63(d, 3H, J=6.6Hz)。MS(ESI) m/z 256 [M-H]⁻。

20

【0165】

トルエン中の6-(3-フルオロフェニル)-4-メチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-2-オン(0.15g, 0.58mmol)の溶液を実施例9の方法に従ってラウエツソン試薬で処理して6-(3-フルオロフェニル)-4-メチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-2-チオン(0.08g, 50%)を黄色がかった白色の個体(0.08g, 50%)として得た：mp 173-174；¹H-NMR (DMSO-d₆) 12.27(s, 1H), 7.70(dd, 1H, J=8.2, 2.0Hz), 7.62(s, 1H), 7.46-7.56(m, 3H), 7.15-7.22(m, 1H), 7.11(d, 1H, J=8.3Hz), 5.64(q, 1H, J=6.6Hz), 1.67(d, 3H, J=6.6Hz)；MS(ESI) m/z 272 [M-H]⁻。

【0166】

実施例16

30

5-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)-4-メチルチオフェン-2-カルボニトリル

5-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-4-メチルチオフェン-2-カルボニトリルを実施例5の方法に従って(1,4-ジヒドロ-4,4-ジメチル-2-チオキソ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)ポロン酸及び5-プロモ-4-メチル-2-チオフェンカルボニトリルを用いて黄色がかった白色の固体として製造した：mp 195-200；¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.2(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.41-7.44(m, 2H), 7.01(d, 1H, J=8.8Hz), 2.28(s, 3H), 1.64(s, 6H)；MS(APCI) m/z 299 [M+H]⁺；C₁₆H₁₄N₂O₂Sの分析計算値：C, 64.41, H, 4.75, N, 8.89。実測値：C, 64.64, H, 4.62, N, 9.39。

【0167】

40

無水トルエン中の5-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)-4-メチルチオフェン-2-カルボニトリル(5g, 16.7mmol)の溶液にラウエツソン試薬(6g, 14.8mmol)を窒素のガスシール下で室温で加えた。反応混合物を還流で2時間加熱し、室温まで冷却させ、溶媒を真空中で除いた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(THF：ヘキサン/1:3)により精製して表題化合物を黄色を帯びた固体(2.4g, 46%)として得た：mp 211-212；¹H-NMR (DMSO-d₆) 12.3(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.46-7.52(m, 2H), 7.16(d, 1H, J=8.3Hz), 2.30(s, 3H), 1.68(s, 6H)；MS(ESI) m/z 313 [M-H]⁻；C₁₆H₁₄N₂O₂S₂の分析計算値：C, 61.12, H, 4.49, N, 8.91。実測値：C, 60.91, H, 4.48, N, 8.66。

【0168】

50

実施例17

2-シアノ-5-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)-1H-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチル

トルエン(200mL)中の6-プロモ-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン(5.0g, 20mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(580mg, 0.5mmol)の溶液を窒素流下で25分間攪拌した。この溶液に無水エタノール(50mL)中の1-tert-ブトキシカルボニルピロール-2-ボロン酸(8.24g, 39mmol)及び水(50mL)中の炭酸カリウム(5.39g, 39mmol)を順次加えた。混合物を80℃で16時間加熱し、冷却させた。反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液(200mL)中に注ぎ、酢酸エチル(3x200mL)で抽出した。有機層を合わせ、水(200mL)及びブライン(100mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶液を濾過し、真空中で濃縮し、残留物をシリカゲル上でフラッシュカラムクロマトグラフィー(30%酢酸エチル/ヘキサン)により精製して2-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(4.0g, 58%)を黄褐色の固体として得た：mp 172-173℃。

【0169】

-78℃でTHF(無水, 50mL)中の2-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(2.0g, 5.8mmol)の溶液にイソシアン酸クロロスルホニル(0.66mL, 6.7mmol)を加えた。90分後、DMF(9mL, 116mmol)を加え、反応物を室温まで温めた。反応混合物を水(50mL)中に注ぎ、生成物を酢酸エチル(2x50mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(50mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲル上でフラッシュカラムクロマトグラフィー(30%酢酸エチル/ヘキサン)により精製して2-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-5-シアノ-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.1g, 52%)を白色の粉末として得た、mp 165-167℃；¹H NMR (DMSO-d₆) 1.36(s, 9H), 1.61(s, 6H), 6.44(d, 1H, J=3.7Hz), 6.92(d, 1H, J=8.2Hz), 7.27-7.32(m, 2H), 7.36('d', 1H, J=1.5Hz), 10.36(s, 1H)；MS(EI) m/z 367 [M]⁺。

【0170】

トルエン(130mL)中の2-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-5-シアノ-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.3g, 35mmol, 1eq)にラウエッソン試薬(1.58g, 3.9mmol, 1.1eq)を加え、反応混合物を80℃に2時間加熱した。溶媒を真空中で除き、残留物をアセトン/ジクロロメタンに溶解し、シリカゲル上に吸着させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー(10%酢酸エチル/ヘキサン)により精製して生成物(0.51g, 38%)を黄色を帯びた結晶として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 1.35(s, 9H), 1.64(s, 6H), 6.47(d, 1H, J=3.6Hz), 7.07(d, 1H, J=8.1Hz), 7.32(d, 1H, J=3.6Hz), 7.37(dd, 1H, J=1.8, 8.1Hz), 7.43(d, 1H, J=1.8Hz), 12.28(s, 1H)；MS(ESI) [M-H]⁻=382；C₂₀H₂₁N₃O₃Sの分析計算値：C, 62.64, H, 5.52, N, 10.96。実測値：C, 62.53, H, 5.6, N, 10.87。

【0171】

実施例18

5-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)-1H-ピロール-2-カルボニトリル

THF(5mL)中の2-シアノ-5-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)-1H-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.5g, 1.3mmol, 1eq)の溶液にEtOH(5mL)中のNaOEt(0.27g, 3.9mmol, 3eq)を加え、反応物を80℃に2時間加熱した。溶媒を真空中で除き、残留物を酢酸エチル(100mL)と水(100mL)の間で分配した。層を分離し、水層を酢酸エチル(100mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(50mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(10%酢酸エチル/ヘキサン)により精製して表題化合物(0.27g, 73%)を褐色の粉末として得た、mp 261-262℃。¹H NMR (DMSO-d₆) 1.68(s, 6H), 6.72-6.73(m, 1H), 6.99-7.01(m, 1H), 7.06(d, 1H, J=7.9Hz), 7.66-7.70(m, 2H), 12.26(s, 1H), 12.62(s, 1H)；MS(ESI

) [M-H]⁻=282; C₁₅H₁₃N₃O₅の分析計算値 : C, 63.58, H, 4.62, N, 14.83。実測値 : C, 63.25, H, 4.78, N, 15.11。

【 0 1 7 2 】

実施例19

[6-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)ピリジン-2-イル]アセトニトリル

[6-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)ピリジン-2-イル]アセトニトリルを実施例5の方法に従って(1,4-ジヒドロ-4,4-ジメチル-2-オキソ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)ボロン酸及び(6-ブromo-2-ピリジル)アセトニトリル(J. Org. Chem. 1988, 53, 786-790)を用いて黄色がかった白色の固体として製造した : mp 210-212.5 ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.68(s, 6H), 4.27(s, 2H), 7.00(d, 1H, J=8.3Hz), 7.34(d, 1H, J=7.1Hz), 7.89-7.96(m, 2H), 8.00-8.05(m, 2H), 10.42(s, 1H) ; MS(ESI) [M-H]⁻=292; C₁₇H₁₅N₃O₂の分析計算値 : C, 69.61, H, 5.15, N, 14.33。実測値 : C, 68.49, H, 5.19, N, 13.74。

【 0 1 7 3 】

p-キシレン(10mL)中の[6-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)ピリジン-2-イル]アセトニトリル(80mg, 0.27mmol, 1eq)にラウエッソン試薬(55mg, 0.14mmol, 0.5eq)を加え、反応物を2時間加熱還流した。反応物を室温まで冷却し、シリカゲル上に吸着させた。シリカゲル上でフラッシュカラムクロマトグラフィー(50%酢酸エチル/ヘキサン)により精製して表題化合物(40mg, 48%)を黄色がかった白色の固体として得た : mp 215-217 ; ¹H NMR (d₆-DMSO, 300MHz) 1.71(s, 6H), 4.28(s, 2H), 7.15(d, 1H, J=8.3Hz), 7.36(d, 1H, J=7.3Hz), 7.89-7.99(m, 2H), 8.04-8.11(m, 2H), 12.32(s, 1H) ; MS(ESI) [M-H]⁻=308; C₁₇H₁₅N₃O₅の分析計算値 : C, 66.00, H, 4.89, N, 13.58。実測値 : C, 64.43, H, 4.65, N, 12.95。

【 0 1 7 4 】

実施例20

5-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボニトリル

ゴム隔壁で栓をし、窒素入口及び気体を流出させる針を備えた25mLの丸底フラスコ中に2-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ-[d][1,3]オキサジン-6-イル)-5-シアノ-ピロール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(1g, 2.7mmol)を置いた。フラスコを油浴中に置き、160 に加熱すると窒素の活発な流れが保たれた。この温度で20分後にフラスコを油浴から取り出し、冷却させた。黄色の残留物をより大きいフラスコ中にジクロロメタン/酢酸エチルで洗浄し、少量のシリカゲル上に吸着させた。シリカゲル上でフラッシュカラムクロマトグラフィー(40%酢酸エチル/ヘキサン)により精製して5-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)-1H-ピロール-2-カルボニトリル(340mg, 47%)を黄色の粉末として得た : mp 241-242 ; ¹H NMR (d₆-DMSO, 300MHz) 1.65(s, 6H), 6.67(d, 1H, J=3.9Hz), 6.91(d, 1H, J=8.3Hz), 6.98(d, 1H, J=3.9Hz), 7.61(dd, 1H, J=1.8, 8.3Hz), 7.65('d', 1H, J=1.6Hz), 10.32(s, 1H), 12.54(bs, 1H) ; MS(EI) m/z 267 M⁺; C₁₅H₁₃N₃O₂の分析計算値 : C, 67.41; H, 4.90; N, 15.72。実測値 : C, 67.19; H, 4.96; N, 15.35。

【 0 1 7 5 】

ジメチルホルムアミド(0.5mL)中の5-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)-1H-ピロール-2-カルボニトリル(1eq, 71mg, 0.27mmol)の溶液に炭酸カリウム(5eq, 0.18g, 0.135mmol)を加えた。10分後、ヨードメタン(3eq, .05mL, 0.81mmol)を加え、懸濁液を2時間攪拌し、水(5mL)中に注ぎ、生成物を酢酸エチル(3x5mL)で抽出した。次いで層を分離し、水層を酢酸エチル(3x10mL)で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、シリカゲル上で30%酢酸エチル/ヘキサンで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して5-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボニトリル(30mg, 4

10

20

30

40

50

1%)を白色の固体として得た；MS(ES) m/z 260 (M-H)⁻；C₁₆H₁₅N₃O₂の分析計算値：C, 68.3；H, 5.37；N, 14.9。実測値：C, 68.4；H, 5.51；N, 14.6。

【0176】

トルエン(600mL)中の5-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボニトリル(6.0g, 22mmol, 1eq)の溶液にラウエッソン試薬(5.9g, 15mmol, 0.65eq)を加え、反応物を80℃に2時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、水(200mL)中に注ぎ、酢酸エチル(2x200mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(50mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(5-10%酢酸エチル/ヘキサン)により精製して表題化合物(2.0g, 31%)をわずかに黄色の固体として得た：mp 225-228℃。¹H NMR (d₆-DMSO, 300MHz) 1.67(s, 6H), 3.72(s, 3H), 6.37(dd, 1H, J=0.8, 4.1Hz), 7.04(dd, 1H, J=0.8, 4.1Hz), 7.13(m, 1H), 7.47(m, 2H), 12.30(s, 1H)；MS(ESI) [M-H]⁻=296；C₁₆H₁₅N₃O₂Sの分析計算値：C, 64.62, H, 5.08, N, 14.13。実測値：C, 64.7, H, 5.12, N, 14.17。

10

【0177】

実施例21

5-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)-1H-ピロール-2-カルボチアミド

p-キシレン(100mL)中の4,4-ジメチル-6-(5-シアノ-1H-ピロール-2-イル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン(6.0g, 22.5mmol)にラウエッソン試薬(5.9g, 14.6mmol, 0.65eq)を加え、反応物を3時間加熱還流した。反応物を室温まで冷却し、真空中で濃縮し、シリカゲル上に吸着させた。シリカゲル上でフラッシュカラムクロマトグラフィー(30%酢酸エチル/ヘキサン)により精製して表題化合物(1.2g, 17%)を黄色の粉末として得た：¹H NMR (DMSO-d₆) 1.69(s, 6H), 6.65(dd, 1H, J=2.2, 3.8Hz), 6.98(dd, 1H, J=2.2, 3.8Hz), 7.03(d, 1H, J=8.2Hz), 7.69(dd, 1H, J=1.6, 8.2Hz), 7.81(d, 1H, J=1.6Hz), 8.92(s, 1H), 9.09(s, 1H), 11.19(s, 1H), 12.22(s, 1H)；MS(ESI) [M+H]⁺=318, [M-H]⁻=316；C₁₅H₁₅N₃O₂S₂の分析計算値：C, 56.76, H, 4.76, N, 13.24。実測値：C, 56.78, H, 4.87, N, 12.54。

20

【0178】

実施例22

5-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)チオフェン-3-カルボニトリル

5-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-チオフェン-3-カルボニトリルを実施例5の方法に従って(1,4-ジヒドロ-4,4-ジメチル-2-オキソ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)ボロン酸及び2-プロモ-4-チオフェンカルボニトリルを用いて黄色がかった白色の固体として製造した：mp 255-260℃；¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.36(s, 1H), 8.48(d, 1H, J=1.1Hz), 7.88-7.87(d, 1H, J=1.3Hz), 7.63(d, 1H, J=1.9Hz), 7.56-7.54(dd, 1H, J=8.0, 2.0Hz), 6.93(d, 1H, J=8.1Hz), 1.64(s, 6H)；MS(-ESI) m/z 283 (M-H)⁻。

30

【0179】

表題化合物を実施例16と同様にして5-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)チオフェン-3-カルボニトリル及びラウエッソン試薬を用いて製造した。生成物は黄色の結晶の形態で得られた：mp 258-259℃。¹H NMR (DMSO-d₆) 12.3(s, 1H), 8.54(d, 1H, J=0.9Hz), 7.96(s, 1H), 7.69-7.62(m, 2H), 7.11-7.08(d, 1H, J=8.3Hz), 1.69(s, 6H)；MS(ESI) m/z 299 [M-H]⁻；C₁₅H₁₂N₂O₂S₂・1/2H₂Oの分析計算値：C, 58.0, H, 4.24, N, 9.05。実測値：C, 58.33, H, 3.85, N, 8.39。

40

【0180】

実施例23

5-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)-1-エチル-1H-ピロール-2-カルボニトリル

ジメチルホルムアミド(25ml)中の5-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベン

50

ゾキサジン-6-イル)-1H-ピロール-2-カルボニトリル(1.3g, 5mmol)の溶液に炭酸カリウム(1g, 7.5mmol)及びヨードメタン(0.4ml, 5.1mmol)を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を酢酸エチル/水で摩砕し、酢酸エチル層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化して5-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)-1-エチル-1H-ピロール-2-カルボニトリル(0.4g, 27%)を得た; mp 200-202 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 1.25(t, J=7.2Hz, 3H), 1.64(s, 6H), 4.07(q, J=7.2Hz, 2H), 6.29(d, J=4.1Hz, 1H), 7.0(d, J=8Hz, 1H), 7.05(d, J=4.1Hz, 1H), 7.34(m, 2H), 10.42(s, 1H); MS(ESI) m/z 294 (M-H)⁻。

【0181】

表題化合物を実施例16の方法に従って5-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)-1-エチル-1H-ピロール-2-カルボニトリル及びラウエッソン試薬から製造した。生成物は白色の針状結晶の形態で得られた: mp 212-213 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 1.25(t, 3H, J=7Hz), 1.68(s, 6H), 4.07(q, J=7Hz, 2H), 6.32(d, J=3.9Hz, 1H), 7.07(d, J=3.9Hz, 1H), 7.15(d, J=9Hz, 1H), 7.42(m, 2H), 12.33(s, 1H); MS(ESI) m/z 310 (M-H)⁻。

【0182】

実施例24

4-(1,2-ジヒドロ-2-チオソスピロ[4H-3,1-ベンゾキサジン-4,1-シクロヘキサン]-6-イル)-2-チオフエンカルボニトリル

実施例1の方法に従って1-(2-アミノ-5-ブromo-フェニル)シクロヘキサノールを2-アミノ-5-ブromo安息香酸及び1,5-ジブromoペンタンから調製したグリニャール試薬を用いて透明な油状物として製造した: ¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.07(d, 1H, J=2.3Hz), 7.03(dd, 1H, J=8.4, 2.4Hz), 6.55(d, 1H, J=8.6Hz), 5.49(s, 2H, D₂O 交換可能), 5.00(s, 1H, D₂O 交換可能), 2.01(d, 2H, J=1.8Hz), 1.66-1.77(m, 2H), 1.44-1.61(m, 4H), 1.16-1.34(m, 2H); MS(ESI) m/z 270/272 ([M+H]⁺, 98%/100%)。

【0183】

6-ブromo-スピロ[4H-3,1-ベンゾキサジン-4,1'-シクロヘキサン-2-(1H)-オン]を実施例2の方法に従って1-(2-アミノ-5-ブromo-フェニル)シクロヘキサノール及びカルボニルジイミダゾールから製造した。生成物は黄色がかった白色の固体として得られた: mp 208-210 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.26(s, 1H), 7.45(d, 1H, J=2.2Hz), 7.39(dd, 1H, J=8.2, 2.2Hz), 6.81(d, 1H, J=8.3Hz), 1.90-1.97(m, 2H), 1.80-1.85(m, 5H), 1.25-1.35(m, 1H); MS(APCI) m/z 296 ([M+H]⁺, 68%)。

【0184】

スピロ-(4,1'-シクロヘキサン-1,4-ジヒドロ-2-オキソ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)ボロン酸を実施例4の方法に従って6-ブromo-スピロ[4H-3,1-ベンゾキサジン-4,1'-シクロヘキサン]-2-(1H)-オンを用いて黄色がかった白色の固体として製造した: mp 223-225 。 ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.17(s, 1H, D₂O 交換可能), 7.92(s, 2H, D₂O 交換可能), 7.67(s, 1H), 7.63(dd, 1H, J=8.0, 1.1Hz), 6.81(d, 1H, J=7.9Hz), 1.96(s, 1H), 1.93(s, 1H), 1.57-1.88(m, 7H), 1.24-1.34(m, 1H); MS(ESI) m/z 262 (M+H)⁺。

【0185】

4-(1,2-ジヒドロ-2-オキソスピロ[4H-3,1-ベンゾキサジン-4,1-シクロヘキサン]-6-イル)-2-チオフエンカルボニトリルを実施例5の方法に従ってスピロ-(4,1'-シクロヘキサン-1,4-ジヒドロ-2-オキソ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)ボロン酸及び3-ブromo-5-シアノチオフエンから白色の結晶として製造した: mp 230-232 ; IR(KBr) 2200cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.29(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.33(s, 1H), 7.69-7.63(m, 2H), 6.93-6.91(d, 1H, J=8.2Hz), 1.99-1.87(m, 4H), 1.73-1.64(m, 5H), 1.38-1.31(m, 1H); MS(+)APCI m/z 325 (M+H)⁺; C₁₈H₁₆N₂O₂S 1/4H₂Oの分析計算値: C, 65.73, H, 5.06, N, 8.52。実測値: C, 65.55, H, 5.06, N, 8.22。

【0186】

表題化合物を実施例16の方法に従って4-(1,2-ジヒドロ-2-オキソスピロ[4H-3,1-ベンゾキ

10

20

30

40

50

サジン-4,1-シクロヘキサン]-6-イル)-2-チオフェンカルボニトリルを用いて黄色の固体として製造した：mp 225-227 ; ¹H-NMR (CDCl₃) 8.98(s, 1H), 7.83(d, 1H, J=1.47Hz), 7.63(d, 1H, J=1.47Hz), 7.46(dd, 1H, J=8.2, 1.91Hz), 7.32(m, 1H), 6.86(d, 1H, J=8.19Hz), 2.28-2.29(m, 2H), 2.06-2.01(m, 2H), 1.83-1.70(m, 5H), 1.37-1.3(m, 1H); MS(ES) m/z 339 ([M-H]⁻)。

【 0 1 8 7 】

実施例25

5-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)-2-フルオロベンゾニトリル

3-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-4-フルオロベンゾニトリルを実施例5の方法に従って(1,4-ジヒドロ-4,4-ジメチル-2-オキソ-2H-3,1-ベンゾキシン-6-イル)ボロン酸及び5-ブロモ-2-フルオロベンゾニトリルから白色の固体として製造した：mp 229-230 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.4(s, 1H), 8.15(dd, 1H, J=7.39, 2.12Hz), 7.95-7.89(m, 1H), 7.59-7.48(m, 3H), 6.99(d, 1H, J=8.1Hz), 1.7(s, 6H); MS(APCI) m/z 297 ([M+H]⁺, 100%); C₁₇H₁₃FN₂O₂の分析計算値：C, 68.91, H, 4.42, N, 9.45。実測値：C, 68.74, H, 4.83, N, 9.10。

10

【 0 1 8 8 】

表題化合物を実施例16の方法に従って5-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-2-フルオロベンゾニトリルを用いて白色の固体として製造した：mp 258-259 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 12.3(s, 1H), 8.35-8.32(m, 1H), 8.15-8.10(m, 1H), 7.72-7.7(m, 2H), 7.66-7.60(m, 1H), 7.13(d, 1H, J=8.07Hz), 1.7(s, 6H); LC/MS(ES) m/z 311 ([M+H]⁺, 100%); C₁₇H₁₃FN₂OSの分析計算値：C, 64.99, H, 4.24, N, 8.66。実測値：C, 64.7, H, 4.09, N, 8.66。

20

【 0 1 8 9 】

実施例26

6-(5-ブロモピリジン-3-イル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-2-チオン

6-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンを実施例6の方法に従って(1,4-ジヒドロ-4,4-ジメチル-2-オキソ-2H-3,1-ベンゾキシン-6-イル)ボロン酸及び3,5-ジブロモピリジンから白色の固体として製造した：mp 211-212 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.4(s, 1H), 8.92(d, 1H, J=1.9Hz), 8.66(d, 1H, J=2.09Hz), 8.40(t, 1H, J=2.02Hz), 7.72-7.68(m, 2H), 6.99(d, 1H, J=8.1Hz), 1.7(s, 6H); MS(APCI) m/z 333 ([M+H]⁺, 100%), 335 ([M+H]⁺, 100%); C₁₅H₁₃BrN₂O₂の分析計算値：C, 54.07, H, 3.93, N, 8.41。実測値：C, 54.15, H, 3.89, N, 8.31。

30

【 0 1 9 0 】

表題化合物を実施例16の方法に従って6-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンを用いて白色の固体として製造した：mp 252-253 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 12.3(s, 1H), 8.94(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.44(s, 1H), 7.78-7.76(m, 2H), 7.14(d, 1H, J=8.8Hz), 1.7(s, 6H); LC/MS(ES) m/z 347/349 ([M-H]⁻); C₁₅H₁₃BrN₂OSの分析計算値：C, 51.32, H, 3.79, N, 7.98。実測値：C, 50.95, H, 3.56, N, 7.72。

40

【 0 1 9 1 】

実施例27

6-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-2-チオン

6-(3-クロロ-5-フルオロ-フェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンを実施例5の方法に従って(1,4-ジヒドロ-4,4-ジメチル-2-オキソ-2H-3,1-ベンゾキシン-6-イル)ボロン酸及び1-ブロモ-3-クロロ-5-フルオロベンゼンから白色の固体として製造した：mp 193-194 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.4(s, 1H), 7.67-7.64(m, 3H), 7.61-7.57(m, 1H), 7.41-7.37(m, 1H), 6.96(d, 1H, J=8.72Hz), 1.7(s, 6H); MS(APCI)

50

m/z 306 ($[M+H]^+$, 100%); $C_{16}H_{13}ClFNO_2$ の分析計算値 : C, 62.86, H, 4.29, N, 4.58。実測値 : C, 62.98, H, 4.1, N, 4.6。

【 0 1 9 2 】

表題化合物を実施例16の方法に従って6-(3-クロロ-5-フルオロ-フェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンから出発して製造した : mp 204-205 ; 1H -NMR ($CDCl_3$) 10.0(s, 1H), 7.49(m, 1H), 7.31(bs, 2H), 7.15-7.08(m, 2H), 7.01(d, 1H, J=8.23Hz), 1.9(s, 6H); LC/MS(ES) m/z 320/322 ($[M-H]^-$)。

【 0 1 9 3 】

実施例28

6-(3-ブromo-5-メチルフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-2-チオン 10

6-(3-ブromo-5-メチル-フェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロベンゾ-[d][1,3]オキサジン-2-オンを実施例5の方法に従って(4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2-オキソ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)ポロン酸及び3,5-ジブromotoluenを用いて白色の固体として製造した : mp 231-233 ; 1H -NMR ($DMSO-d_6$) 10.4(s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.58-7.56(m, 2H), 7.50(s, 1H), 7.37(s, 1H), 6.95(d, 1H, J=8.67Hz), 2.37(s, 3H), 1.67(s, 6H); MS(ESI) m/z 344/346 ($[M-H]^-$, 100%); $C_{17}H_{16}BrNO_2$ の分析計算値 : C, 58.98, H, 4.66, N, 4.05。実測値 : C, 58.82, H, 4.62, N, 3.94。

【 0 1 9 4 】

表題化合物を実施例16の方法に従って6-(3-ブromo-5-メチル-フェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンを用いて黄色の固体として製造した : mp 183-184 ; 1H -NMR ($CDCl_3$) 9.8(s, 1H), 7.48-7.46(m, 2H), 7.34-7.25(m, 4H), 6.97(d, 1H, J=8.2Hz), 2.4(s, 3H), 1.8(s, 6H); MS(ES) m/z 360/362 ($[M-H]^-$)。 20

【 0 1 9 5 】

実施例29

6-(3-ブromo-5-トリフルオロメトキシフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-2-チオン

6-(3-ブromo-5-トリフルオロメトキシ-フェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]-オキサジン-2-オンを実施例5の方法に従って(4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2-オキソ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)ポロン酸及び1,3-ジブromo-5-トリフルオロメトキシベンゼンを用いて白色の固体として製造した : mp 214-216 ; 1H -NMR ($DMSO-d_6$) 10.4(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.68-7.62(m, 3H), 6.97(d, 1H, J=8.0Hz), 1.68(s, 6H); MS(ESI) m/z 414 ($[M-H]^-$, 100%); $C_{17}H_{13}BrF_3NO_3$ の分析計算値 : C, 49.06, H, 3.15, N, 3.37。実測値 : C, 49.16, H, 3.05, N, 3.30。 30

【 0 1 9 6 】

表題化合物を実施例16の方法に従って6-(3-ブromo-5-トリフルオロメトキシ-フェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンから出発して黄色の固体として製造した : mp 192-193 ; 1H -NMR ($CDCl_3$) 9.4(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.49-7.46(m, 1H), 7.40(s, 1H), 7.30(s, 2H), 6.96(d, 1H, J=8.22Hz), 1.9(s, 6H); MS(ES) m/z 431/433 ($[M-H]^-$)。 40

【 0 1 9 7 】

実施例30

3-(1,2-ジヒドロ-2-チオソスピロ[4H-3,1-ベンゾキサジン-4,1-シクロヘキサン]-6-イル)-5-フルオロベンゾニトリル

3-(1,2-ジヒドロ-2-オキソスピロ[4H-3,1-ベンゾキサジン-4,1-シクロヘキサン]-6-イル)-5-フルオロベンゾニトリルを実施例5の方法に従ってスピロ-(4,1'-シクロヘキサン-1,4-ジヒドロ-2-オキソ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)ポロン酸及び3-ブromo-5-フルオロベンゾニトリルから白色の粉末として製造した : mp 250-253 ; IR(KBr) $2220cm^{-1}$; 1H -NMR ($DMSO-d_6$) 10.34(s, 1H), 8.13(s, 1H), 8.0(d, 1H, J=10.6Hz), 7.80-7.7(m, 3H), 6.98-6.95(d, 1H, J=8.1Hz), 1.99-1.97(m, 4H), 1.76-1.65(m, 6H), 1.37-1.33(m, 1H); 50

MS(EI) m/z 336 (M)⁺; C₂₀H₁₇FN₂O₂H₂Oの分析計算値 : C, 67.78, H, 5.40, N, 7.90。実測値 : C, 67.9, H, 4.93, N, 7.67。

【 0 1 9 8 】

表題化合物を実施例16の方法に従って3-(1,2-ジヒドロ-2-オキソスピロ[4H-3,1-ベンゾキサジン-4,1-シクロヘキサン]-6-イル)-5-フルオロベンゾニトリルを用いて製造した : mp 235-237 ; ¹H-NMR (CDCl₃) 10.0(s, 1H), 7.76-7.69(m, 2H), 7.50-7.33(m, 3H), 7.03(d, 1H, J=8.8Hz), 2.3-1.26(m, 10H); MS(ES) m/z 351 ([M-H]⁻)。

【 0 1 9 9 】

実施例31

3-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)-5-メチルベンゾニトリル

10

3-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-5-メチルベンゾニトリルを実施例5の方法に従って(4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2-オキソ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)ボロン酸及び3-プロモ-5-メチルベンゾニトリルから白色の固体として製造した : mp 256-258 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.4(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.67-7.62(m, 3H), 6.97(d, 1H, J=8.11Hz), 2.42(s, 3H), 1.68(s, 6H); MS(APCI) m/z 293 ([M+H]⁺, 100%); C₁₈H₁₆N₂O₂の分析計算値 : C, 73.96, H, 5.52, N, 9.58。実測値 : C, 73.26, H, 5.46, N, 9.24。

【 0 2 0 0 】

表題化合物を実施例16の方法に従って6-(3-シアノ-5-メチル-フェニル)4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンから出発して製造した : mp 230-231 ; ¹H-NMR (CDCl₃) 9.1(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.50-7.47(m, 2H), 7.32-7.31(m, 1H), 6.91(d, 1H, J=8.2Hz), 2.5(s, 3H), 1.8(s, 6H); MS(ES) m/z 307 ([M-H]⁻)。

20

【 0 2 0 1 】

実施例32

6-(3,5-ジクロロフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-2-チオン

6-(3,5-ジクロロ-フェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロベンゾ-[d][1,3]オキサジン-2-オンを実施例4の方法に従って6-プロモ-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン及び3,5-ジクロロフェニルボロン酸から白色の固体として製造した : mp 245-246 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.4(s, 1H), 7.77(m, 2H), 7.67-7.64(m, 2H), 7.56(bs, 1H), 6.96(d, 1H, J=7.98Hz), 1.7(s, 6H); MS(EI) m/z 321 ([M+H]⁺, 40%); C₁₆H₁₃Cl₂NO₂の分析計算値 : C, 59.32, H, 4.11, N, 4.32。実測値 : C, 59.13, H, 4.29, N, 4.17。

30

【 0 2 0 2 】

表題化合物を実施例16の方法に従って6-(3,5-ジクロロ-フェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンから出発して製造した : mp 206-208 ; ¹H-NMR (CDCl₃) 9.5(s, 1H), 7.49-7.45(m, 1H), 7.40-7.36(m, 3H), 7.3-7.29(m, 1H), 6.95(d, 1H, J=8.23Hz), 1.8(s, 6H); MS(ES) m/z 336/338 ([M-H]⁻)。

【 0 2 0 3 】

40

実施例33

5-(4,4-ジメチル-1,2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)イソフタロニトリル

5-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-イソフタロニトリルを実施例5の方法に従って(1,4-ジヒドロ-4,4-ジメチル-2-オキソ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)ボロン酸及び5-プロモイソフタロニトリルから白色の固体として製造した : mp 288-289 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.4(s, 1H), 8.58(s, 2H), 8.40(d, 1H, J=0.77Hz), 7.80-7.75(m, 2H), 6.99(d, 1H, J=8.2Hz), 1.7(s, 6H); MS(EI) m/z 303 ([M]⁺, 20%); C₁₈H₁₃N₃O₂ · 1.65H₂Oの分析計算値 : C, 64.92, H, 4.93, N, 12.62。実測値 : C, 64.74, H, 4.69, N, 12.32。

50

【 0 2 0 4 】

表題化合物を実施例16の方法に従って5-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-イソフタロニトリルから出発して製造した：mp 240-242 ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 9.4(s, 1H), 8.03(d, 2H, $J=1.25\text{Hz}$), 7.92(s, 1H), 7.50(dd, 1H, $J=8.22, 1.89\text{Hz}$), 7.33(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 7.01(d, 1H, $J=8.24\text{Hz}$), 1.84(s, 6H); MS(ES) m/z 318 ($[\text{M-H}]^-$)。

【 0 2 0 5 】

実施例34

5-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)-2-フロニトリル

5-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-フラン-2-カルボニトリルを実施例5の方法に従って2-ブロモ-5-シアノフラン(1.0g, 5.6mmol)(*J. Med. Chem.* (1997), 40(23), 3804-3819)及び(1,4-ジヒドロ-4,4-ジメチル-2-オキソ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)ボロン酸(1.8g, 8.18mmol)から白色の固体(0.39g, 1.45mmol, 17%)として製造した：mp 257-260 ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) 10.48(s, 1H), 7.73-7.70(m, 3H), 7.19(d, 1H, $J=3.8\text{Hz}$), 6.98(d, 1H, $J=8.9\text{Hz}$), 1.66(s, 6H); MS(+)-APCI) $m/z=269$ (M+H^+)。

【 0 2 0 6 】

表題化合物を実施例16の方法に従って5-(1,4-ジヒドロ-4,4-ジメチル-2-オキソ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)-2-フランカルボニトリルを用いて製造した：mp 200 分解する ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 9.1(s, 1H), 7.63(dd, 1H, $J=8.26, 1.68\text{Hz}$), 7.53(d, 1H, $J=1.59\text{Hz}$), 7.19(d, 1H, $J=3.7\text{Hz}$), 6.89(d, 1H, $J=8.31\text{Hz}$), 6.71(d, 1H, $J=3.72\text{Hz}$), 1.8(s, 6H); MS(ES) m/z 283 ($[\text{M-H}]^-$)。

【 0 2 0 7 】

実施例35

4,4-ジエチル-6-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-2-チオン

4,4-ジエチル-6-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンを実施例4の方法に従って4,4-ジエチル-6-ヨード-1,4-ジヒドロベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン及び3-ニトロフェニルボロン酸から黄色がかった白色の固体として製造した：mp 193-194 ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 9.19(s, 1H, D_2O 交換可能), 8.38(t, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 8.20(m, 1H), 7.83(m, 1H), 7.61(t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.50(dd, 1H, $J=8.2, 2.0\text{Hz}$), 7.23(d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$), 6.99(d, 1H, $J=8.3\text{Hz}$), 2.09(q, 4H, $J=7.4\text{Hz}$), 0.96(t, 6H, $J=8.3\text{Hz}$); MS(EI) m/z 325 ($[\text{M-H}]^-$, 100%); $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ の分析計算値：C, 65.17, H, 5.65, N, 8.44。実測値：C, 65.31, H, 5.60, N, 8.10。

【 0 2 0 8 】

表題化合物を実施例16の方法に従って4,4-ジエチル-6-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンから出発して黄色の固体として製造した：mp 180-181 ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 9.1(s, 1H), 8.38(t, 1H, $J=1.94\text{Hz}$), 8.25-8.22(m, 1H), 7.87-7.85(m, 1H), 7.64(t, 1H, $J=7.99\text{Hz}$), 7.55(dd, 1H, $J=8.24, 1.89\text{Hz}$), 7.25(d, 1H, $J=1.71\text{Hz}$), 6.93(d, 1H, $J=8.25\text{Hz}$), 2.2-2.03(m, 4H), 0.96(t, 6H, $J=7.33\text{Hz}$); MS(ES) m/z 341 ($[\text{M-H}]^-$)。

【 0 2 0 9 】

実施例36

6-(3-クロロフェニル)-4-メチル-4-フェニル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-2-チオン

DME及び水(150mL/30mL)の混合物中の 2-アミノ-5-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド(7.78g, 30mmol)、3-クロロフェニルボロン酸(5.63g, 36mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (1.73g, 1.5mmol)及び炭酸ナトリウム(7.63g, 72mmol)の混合物を脱気して酸素を除き、窒素下で85 で3時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、ブライン(30mL)及び酢酸エチル(100mL)で処理した。有機層を分離し、水層を酢

10

20

30

40

50

酸エチル(3x40mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を除いた後、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル/1:1)により精製して5-(3-クロロフェニル)-N-メトキシ-N-メチルベンズアミドを褐色の油状物(5g, 57%)として得た。無水THF中のこのベンズアミド(5g, 17.2mmol)の溶液に窒素下で-78 でエーテル中のメチルリチウムの溶液(1.4M, 28.6mL, 40mL)を滴下して加えた。30分間攪拌した後、反応混合物を-78 で塩化アンモニウム飽和水溶液(50mL)で処理した。酢酸エチル(100mL)を加え、有機層を分離し、水層を酢酸エチル(3x20mL)で抽出した。合わせた有機層を洗浄し(ブライン)、乾燥させた(MgSO₄)。溶媒を除いた後、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル/2:1)により精製して1-(4-アミノ-3'-クロロ-ピフェニル-3-イル)-エタノンを黄色の固体(2g, 47%)として得た：mp 89-90 ; ¹H-NMR (CDCl₃) 7.89(d, 1H, J=2.0Hz), 7.51(m, 2H), 7.25-7.40(m, 3H), 6.73(d, 1H, J=8.6Hz), 6.38(bs, 2H), 2.65(s, 3H); MS(EI) m/z 268 ([M+Na]⁺, 60%); C₁₄H₁₂ClNOの分析計算値：C, 68.44, H, 4.92, N, 5.70。実測値：C, 68.40, H, 4.89, N, 5.61。

【 0 2 1 0 】

6-(3-クロロフェニル)-4-メチル-4-フェニル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンを1-(4-アミノ-3'-クロロ-ピフェニル-3-イル)-エタノン(0.2g, 0.82mmol)及び臭化フェニルマグネシウム、続いてTHF中のCDIでの処理から白色の固体として製造した：mp 179-180 ; ¹H-NMR (CDCl₃) 8.27(s, 1H, D₂O 交換可能), 7.51-7.57(m, 2H), 7.28-7.45(m, 9H), 6.92(d, 1H, J=8.4Hz), 2.12(s, 3H); MS(ESI) m/z 348 ([M-H]⁻, 100%); C₂₁H₁₆ClNO₂の分析計算値：C, 72.10, H, 4.61, N, 4.00。実測値：C, 71.72, H, 4.86, N, 3.91。

【 0 2 1 1 】

表題化合物を実施例16の方法に従って6-(3-クロロフェニル)-4-メチル-4-フェニル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンから出発して白色の固体として製造した：mp 202-203 ; ¹H-NMR (CDCl₃) 8.9(s, 1H), 7.59-7.56(m, 2H), 7.49-7.30(m, 9H), 6.91(d, 1H, J=8.19Hz), 2.2(s, 3H); MS(ES) m/z 364 ([M-H]⁻)。

【 0 2 1 2 】

実施例37

4-アリル-6-(3-クロロフェニル)-4-メチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-2-チオン

無水THF(10mL)中の1-(4-アミノ-3'-クロロ-ピフェニル-3-イル)-エタノン(0.2g, 0.82mmol)の溶液にエーテル中の臭化アリルマグネシウムの溶液(1.0M, 3mL, 3mmol)を窒素下で0 で加えた。反応溶液を周囲温度までゆっくりと温め、窒素下で1時間攪拌した。塩化アンモニウム飽和水溶液(10mL)を加え、続いて酢酸エチル(50mL)を加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチル(3x10mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を除いた後、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル/3:1)により精製してアミノカルピノール中間体を得、これをさらに精製せずに次の工程に用いた。

【 0 2 1 3 】

無水THF中の上記のアミノカルピノールの溶液にCDI(0.38g, 2.3mmol)を窒素下で周囲温度で加えた。反応溶液を55 で12時間加熱し、次いで室温まで冷却した。溶媒を真空中で除き、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル/2:1)により精製して4-アリル-6-(3-クロロフェニル)-4-メチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンを白色の固体(130mg, 52%)として得た：mp 128-129 ; ¹H-NMR (CDCl₃) 8.68(s, 1H, D₂O 交換可能), 7.50(s, 1H), 7.44(dd, 1H, J=8.2, 1.9Hz), 7.31-7.40(m, 3H), 7.25(d, 1H, J=1.6Hz), 6.92(d, 1H, J=8.2Hz), 5.70-5.85(m, 1H), 5.17(m, 2H), 2.76(m, 2H), 1.79(s, 3H); MS(ESI) m/z 314 ([M+H]⁺, 40%)。C₁₈H₁₆ClNO₂の分析計算値：C, 68.90; H, 5.14; N, 4.46。実測値：C, 68.90; H, 5.18; N, 4.43。

【 0 2 1 4 】

表題化合物を実施例16の方法に従って4-アリル-6-(3-クロロ-フェニル)-4-メチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンから出発して製造した：mp 150-151 ; ¹H-NMR (CDCl₃) 8.9(s, 1H), 7.50-7.47(m, 2H), 7.40-7.35(m, 3H), 7.27(s, 1H), 6.87(d, 1H, J=8.22Hz), 5.81-5.72(m, 1H), 5.19-5.13(m, 2H), 2.78-2.75(m, 2H), 1.82(s, 3H) ; MS(ES) m/z 328 ([M-H]⁻)。

【 0 2 1 5 】

実施例38

3-クロロ-5-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)ベンゾニトリル

3-クロロ-5-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-ベンゾニトリルを実施例5の方法に従って(1,4-ジヒドロ-4,4-ジメチル-2-チオキソ-2H-3,1-ベンゾキシン-6-イル)ポロン酸及び1-ブromo-3-クロロベンゾニトリルから白色の固体として製造した：mp 256-257 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.4(s, 1H), 8.22(bs, 1H), 8.15(bs, 1H), 7.98(bs, 1H), 7.74-7.71(m, 2H), 6.97(d, 1H, J=8.09Hz), 1.7(s, 6H) ; MS(ESI) m/z 311 ([M-H]⁻, 100%) ; C₁₇H₁₃ClN₂O₂の分析計算値：C, 65.29, H, 4.19, N, 8.96。実測値：C, 65.25, H, 3.92, N, 8.71。

10

【 0 2 1 6 】

表題化合物を実施例16の方法に従って3-クロロ-5-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-ベンゾニトリルから出発して製造した：mp 249-251 ; ¹H-NMR (CDCl₃) 9.7(s, 1H), 7.74-7.73(m, 1H), 7.71-7.70(m, 1H), 7.64-7.63(m, 1H), 7.48(dd, 1H, J=8.24, 1.86Hz), 7.3(d, 1H, J=1.73Hz), 7.01(d, 1H, J=8.24 Hz), 1.8(s, 6H) ; MS(ES) m/z 327/329 ([M-H]⁻)。

20

【 0 2 1 7 】

実施例39

6-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-2-チオン

6-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロベンゾ-[d][1,3]オキサジン-2-オンを実施例5の方法に従って(4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2-チオキソ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)ポロン酸及び1-ブromo-3,5-ジフルオロベンゼンから白色の固体として製造した：mp 218-219 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.4(s, 1H), 7.67-7.65(m, 2H), 7.49(d, 2H, J=7.73Hz), 7.19(t, 1H, J=9.29Hz), 6.96(d, 1H, J=8.88Hz), 1.7(s, 6H) ; MS(APCI) m/z 290 ([M+H]⁺, 100%) ; C₁₆H₁₃F₂NO₂の分析計算値：C, 66.43, H, 4.53, N, 4.84。実測値：C, 66.01, H, 4.46, N, 4.67。

30

【 0 2 1 8 】

表題化合物を実施例16の方法に従って6-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンから出発して製造した：mp 224-225 ; ¹H-NMR (CDCl₃) 9.7(s, 1H), 7.48(dd, 1H, J=8.16, 1.74Hz), 7.31(d, 1H, J=1.66Hz), 7.08-7.03(m, 2H), 6.98(d, 1H, J=8.23Hz), 6.85-6.78(m, 1H), 1.8(s, 6H) ; MS(ES) m/z 304 ([M-H]⁻)。

【 0 2 1 9 】

実施例40

6-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-2-チオン

6-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンを実施例5の方法に従って(1,4-ジヒドロ-4,4-ジメチル-2-チオキソ-2H-3,1-ベンゾキシン-6-イル)ポロン酸及び3-ブromo-5-フルオロアニソールから白色の固体として製造した：mp 181-182 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.4(s, 1H), 7.62-7.59(m, 2H), 7.13-7.06(m, 2H), 6.97-6.94(d, 1H, J=8.89Hz), 6.80(dt, 1H, J=10.95, 2.12Hz), 3.8(s, 3H), 1.7(s, 6H) ; MS(ESI) m/z 302 ([M+H]⁺, 100%) ; C₁₇H₁₆FNO₃ · 0.1H₂Oの分析計算値：C, 67.36, H, 5.39, N, 4.62。実測値：C, 67.11, H, 5.44, N, 4.48。

40

50

【 0 2 2 0 】

表題化合物を実施例16の方法に従って6-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンから出発して白色の固体として製造した：mp 170-171 ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 9.2(s, 1H), 7.48(dd, 1H, J=8.18, 1.84Hz), 7.32(d, 1H, J=1.66Hz), 6.91(d, 1H, J=8.23Hz), 6.84(d, 1H, J=2.11Hz), 6.82-6.81(m, 1H), 6.66-6.61(m, 1H), 3.9(s, 3H), 1.8(s, 6H); MS(ES) m/z 316 ($[\text{M-H}]^-$).

【 0 2 2 1 】

実施例41

3-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)-5-メトキシベンゾニトリル

窒素のガスシール下で(4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2-オキソ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)ボロン酸(4.2g, 19.0mmol)、3-シアノ-5-メトキシベンジルトリフラート(5.1g, 19.0mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(0)(1.1g, 0.95mmol)、炭酸ナトリウム(4.0g, 38.0mmol)、DME(10mL)中の臭化リチウム(5g, 57mmol)及び水(25mL)の混合物を50 で15分間攪拌した。次いでこの溶液を85 で1時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(100mL)を加えた。有機層を塩化アンモニウム水(100mL)で2回、そしてブライン(100mL)で1回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮した。クロマトグラフィー(シリカゲル、40%酢酸エチル/ヘキサン)により精製して3-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-5-メトキシベンゾニトリルを白色の固体(0.69g, 53%)として得た：mp 254-255 ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) 10.4(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.67-7.61(m, 2H), 7.55(bs, 1H), 7.4(bs, 1H), 6.99(d, 1H, J=7.94Hz), 3.88(s, 3H), 1.67(s, 6H); MS(EI) m/z 308 ($[\text{M+H}]^+$, 30%); $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ の分析計算値：C, 68.13, H, 5.40, N, 8.83。実測値：C, 68.03, H, 5.22, N, 8.46。

【 0 2 2 2 】

表題化合物を実施例16の方法に従って3-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-5-メトキシベンゾニトリルから出発して黄色がかった白色の固体として製造した：mp 201-202 ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 9.1(s, 1H), 7.48(dd, 1H, J=8.16, 1.8Hz), 7.41(s, 1H), 7.31(d, 1H, J=1.69Hz), 7.27(m, 1H), 7.14(m, 1H), 6.92(d, 1H, J=8.2Hz), 3.9(s, 3H), 1.8(s, 6H); MS(ES) m/z 323 ($[\text{M-H}]^-$).

【 0 2 2 3 】

実施例42

6-(3-フルオロフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-2-チオン
6-(3-フルオロ-フェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンを実施例4の方法に従って6-プロモ-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン及び1-プロモ-3-フルオロベンゼンから薄黄色の固体として製造した：mp 181-182 ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) 10.4(s, 1H), 7.62-7.44(m, 5H), 7.16(t, 1H, J=2.22Hz), 6.97(d, 1H, J=8.83Hz), 1.67(s, 6H); MS(EI) m/z 271 ($[\text{M+H}]^+$, 40%); $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FNO}_2$ の分析計算値：C, 69.91, H, 5.3, N, 5.1。実測値：C, 70.0, H, 5.32, N, 4.92。

【 0 2 2 4 】

表題化合物を実施例16の方法に従って6-(3-フルオロ-フェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンを用いて白色の固体として製造した：mp 194-195 ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.9(s, 1H), 7.50(dd, 1H, J=8.15, 1.73Hz), 7.46-7.38(m, 1H), 7.34-7.30(m, 2H), 7.25-7.21(m, 1H), 7.10-7.04(m, 1H), 6.89(d, 1H, J=8.21Hz), 1.8(s, 6H); MS(ES) m/z 286($[\text{M-H}]^-$).

【 0 2 2 5 】

実施例43

6-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-2-チオン

6-(3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンを実施例5の方法に従って(1,4-ジヒドロ-4,4-ジメチル-2-オキソ

10

20

30

40

50

-2H-3,1-ベンゾキシシ-6-イル)ポロン酸及び1-プロモ-3-フルオロ-5-トリフルオロメチルベンゼンから白色の固体として製造した：mp 207-208 ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 10.4(s, 1H), 7.94-7.9(m, 2H), 7.73-7.7(m, 2H), 7.63(d, 1H, J=8.58Hz), 6.99(d, 1H, J=8.68Hz), 1.7(s, 6H); MS(EI) m/z 339 ($[\text{M}^+]$, 60%); $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{NO}_2$ の分析計算値：C, 60.18, H, 3.86, N, 4.13。実測値：C, 59.9, H, 3.99, N, 4.06。

【 0 2 2 6 】

表題化合物を実施例16の方法に従って6-(3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンから出発して白色の固体として製造した：mp 204-206 ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 9.2(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.5(dd, 1H, J=8.14, 1.97Hz), 7.44-7.38(m, 1H), 7.36-7.30(m, 2H), 6.92(d, 1H, J=8.14Hz), 1.83(s, 6H); MS(ES) m/z 354($[\text{M-H}]^-$)。 10

【 0 2 2 7 】

実施例44

6-(2-フルオロフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-2-チオン
6-(2-フルオロ-フェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンを実施例5の方法に従って(1,4-ジヒドロ-4,4-ジメチル-2-オキソ-2H-3,1-ベンゾキシシ-6-イル)ポロン酸及び1-プロモ-2-フルオロベンゼンから黄色がかった白色の結晶として製造した：mp 164-165 ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 10.33(s, 1H), 7.56(m, 1H), 7.25-7.45(m, 4H), 6.98(d, 1H, J=8.7Hz), 1.64(s, 6H)。

【 0 2 2 8 】

表題化合物を実施例16の方法に従って6-(2-フルオロ-フェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンから出発して白色の固体として製造した：mp 171-173 ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.97(s, 1H), 7.5-7.13(m, 6H), 6.88(d, 1H, J=8.14Hz), 1.80(s, 6H); MS(ES) m/z 286($[\text{M-H}]^-$)。 20

【 0 2 2 9 】

実施例45

6-(3,4-ジフルオロフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-2-チオン
6-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンを実施例5の方法に従って(1,4-ジヒドロ-4,4-ジメチル-2-オキソ-2H-3,1-ベンゾキシシ-6-イル)ポロン酸及び1-プロモ-3,4-ジフルオロベンゼンから黄色がかった白色の結晶として製造した：mp 207-208 ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 10.35(s, 1H), 7.79(m, 1H), 7.40-7.63(m, 4H), 6.95(d, 1H, J=8.9Hz), 1.62(s, 6H)。

【 0 2 3 0 】

表題化合物を実施例16の方法に従って6-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンから出発して黄色の固体として製造した：mp 209-211 ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.94(s, 1H), 7.44(dd, 1H, J=8.35, 1.98Hz), 7.36-7.22(m, 4H), 6.87(d, 1H, J=8.35Hz), 1.81(s, 6H); MS(ES) m/z 304($[\text{M-H}]^-$)。 30

【 0 2 3 1 】

実施例46

6-(4-フルオロフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-2-チオン
6-(4-フルオロ-フェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンを実施例5の方法に従って(1,4-ジヒドロ-4,4-ジメチル-2-オキソ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-6-イル)ポロン酸及び1-プロモ-4-フルオロベンゼンから黄色がかった白色の結晶として製造した：mp 232-233 ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 10.3(s, 1H), 7.74(m, 2H), 7.53(m, 2H), 7.28(m, 2H), 6.96(d, 1H, J=8.9Hz), 1.63(s, 6H)。

【 0 2 3 2 】

表題化合物を実施例16の方法に従って6-(4-フルオロ-フェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンから出発して白色の固体として製造した：mp 221-223 ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.98(s, 1H), 7.5-7.44(m, 3H), 7.5(m, 1H), 7.17-7.10(m, 50

2H), 6.87(d, 1H, J=8.14Hz), 1.81(s, 6H); MS(ES) m/z 286([M-H]⁻).

【 0 2 3 3 】

実施例47

3-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)-4-フルオロベンゾニトリル

3-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-4-フルオロベンゾニトリルを実施例5の方法に従って(1,4-ジヒドロ-4,4-ジメチル-2-チオキソ-2H-3,1-ベンゾキシン-6-イル)ポロン酸及び5-プロモ-2-フルオロベンゾニトリルから白色の固体として製造した: mp 229-230 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.4(s, 1H), 8.15(dd, 1H, J=7.39, 2.12Hz), 7.95-7.89(m, 1H), 7.59-7.48(m, 3H), 6.99(d, 1H, J=8.1Hz), 1.7(s, 6H); MS(APCI) m/z 297 ([M+H]⁺, 100%); C₁₇H₁₃FN₂O₂の分析計算値: C, 68.91, H, 4.42, N, 9.45。実測値: C, 68.74, H, 4.83, N, 9.10。

10

【 0 2 3 4 】

表題化合物を実施例16の方法に従って3-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-4-フルオロベンゾニトリルから出発して黄色の固体として製造した: mp 250-251 ; ¹H-NMR (CDCl₃) 8.83(s, 1H), 7.73(dd, 1H, J=8.34, 2.19Hz), 7.68-7.64(m, 1H), 7.48-7.44(m, 1H), 7.32-7.28(m, 2H), 6.9(d, 1H, J=8.34Hz), 1.81(s, 6H); MS(ES) m/z 311([M-H]⁻).

【 0 2 3 5 】

実施例48

6-(2,3-ジフルオロフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-2-チオン

6-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンを実施例5の方法に従って(1,4-ジヒドロ-4,4-ジメチル-2-チオキソ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)ポロン酸及び2,3-ジフルオロベンジルトリフラートから黄色の固体として製造した: mp 166-167 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.4(s, 1H), 7.5-7.2(m, 5H), 7.0(m, 1H), 1.7(s, 6H); MS(EI) m/z 289 ([M+H]⁺); C₁₆H₁₃F₂NO₂の分析計算値: C, 66.43, H, 4.53, N, 4.84。実測値: C, 66.15, H, 4.37, N, 4.64。

20

【 0 2 3 6 】

表題化合物を実施例16の方法に従って6-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンから出発して白色の固体として製造した: mp 197-198 ; ¹H-NMR (CDCl₃) 9.02(s, 1H), 7.49-7.45(m, 1H), 7.34(s, 1H), 7.2-7.13(m, 3H), 6.9(d, 1H, J=8.14Hz), 1.80(s, 6H); MS(ES) m/z 304([M-H]⁻).

30

【 0 2 3 7 】

実施例49

3-(8-プロモ-4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)-5-フルオロベンゾニトリル

酢酸(5mL)中の3-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)-5-フルオロベンゾニトリル(0.5g, 1.7mmol)及び酢酸ナトリウム(0.2g, 2.4mmol)の混合物に臭素(0.12mL, 2.34mmol)を室温で窒素下で加えた。反応混合物を20時間攪拌し、次いで氷水(30mL)中に注いだ。沈殿物をフィルター上に集め、水(3x5mL)で洗浄して3-(8-プロモ-4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)-5-フルオロベンゾニトリルを黄色がかった白色の固体(0.48g, 75%)として得た: mp 216-217 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.78(s, 1H), 8.18(t, 1H, J=1.6Hz), 8.02-8.08(m, 2H), 7.81(m, 1H), 7.75(d, 1H, J=1.8Hz), 1.66(s, 6H); MS(ESI) m/z 373, 375[M-H]⁻。

40

【 0 2 3 8 】

表題化合物を実施例16の方法に従って3-(8-プロモ-4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)-5-フルオロベンゾニトリルから出発して製造した: mp 219-220 ; ¹H-NMR (CDCl₃) 9.05(s, 1H), 7.70(d, 1H, J=1.98Hz), 7.6(m, 1H), 7.48-7.44(m, 1H), 7.4-7.36(m, 1H), 7.26(m, 1H), 1.80(s, 6H); MS(ES) m/z 304([M-H]⁻)

50

。

【 0 2 3 9 】

実施例50

4,4-ジメチル-6-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-2-チオン
 4,4-ジメチル-6-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンを
 実施例4の方法に従って6-ヨード-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン
 -2-オン及び3-ニトロフェニルボロン酸から黄色を帯びた固体として製造した：mp 244-24
 5 ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) 10.38(s, 1H, D_2O 交換可能), 8.47(s, 1H), 8.14-8.20(m, 2H
), 7.70-7.76(m, 3H), 7.01(d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 1.68(s, 6H); MS(EI) m/z 297 ($[\text{M-H}]^-$,
 100%); $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ の分析計算値：C, 64.42, H, 4.73, N, 9.39。実測値：C, 63.93, H,
 4.91, N, 8.71。

10

【 0 2 4 0 】

表題化合物を実施例16の方法に従って4,4-ジメチル-6-(3-ニトロ-フェニル)-1,4-ジヒド
 ロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンから出発して黄色の固体として製造した：mp 224-2
 26 ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.89(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.26-8.22(m, 1H), 7.88-7.86(m,
 1H), 7.64(t, 1H, $J=7.97\text{Hz}$), 7.57(dd, 1H, $J=8.21, 1.3\text{Hz}$), 7.40(m, 1H), 6.94(d, 1
 H, $J=8.22\text{Hz}$), 1.80(s, 6H); MS(ES) m/z 313 ($[\text{M-H}]^-$)。

【 0 2 4 1 】

実施例51

6-(3-クロロフェニル)-4,4-ジエチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-2-チオン
 6-(3-クロロフェニル)-4,4-ジエチル-1,4-ジヒドロベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンを
 実施例4の方法に従って4,4-ジエチル-6-ヨード-1,4-ジヒドロベンゾ[d][1,3]オキサジン-
 2-オン及び3-クロロフェニルボロン酸から白色の固体として製造した：mp 150-151 ; ^1H
 - NMR (CDCl_3) 8.52(s, 1H, D_2O 交換可能), 7.50(s, 1H), 7.31-7.44(m, 4H), 7.16(d,
 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 6.89(d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 2.03(m, 4H), 0.94(t, 6H, $J=7.4\text{Hz}$); MS(EI) m
 / z 315 (M^+ , 53%); $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$ の分析計算値：C, 68.46, H, 5.75, N, 4.44。実測値：C
 , 68.16, H, 5.81, N, 4.32。

20

【 0 2 4 2 】

表題化合物を実施例16の方法に従って6-(3-クロロ-フェニル)-4,4-ジエチル-1,4-ジヒド
 ロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンから出発して白色の固体として製造した：mp 148-1
 50 ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 9.27(s, 1H), 7.50-7.45(m, 2H), 7.40-7.34(m, 3H), 7.17(d,
 1H, $J=1.64\text{Hz}$), 6.94(d, 1H, $J=8.22\text{Hz}$), 2.18-2.01(m, 4H), 0.94(t, 6H, $J=7.33\text{Hz}$); M
 S(ES) m/z 303/332 ($[\text{M-H}]^-$)。

30

【 0 2 4 3 】

実施例52

6-(3-メトキシフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-2-チオン
 6-(3-メトキシ-フェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オ
 ンを実施例4の方法に従って6-ブロモ-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサ
 ジン-2-オン及び3-メトキシフェニルボロン酸から黄色の固体として製造した：mp 164-16
 5 ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) 10.3(s, 1H), 7.56(m, 2H), 7.36(t, 1H, $J=7.89\text{Hz}$), 7.20(m,
 2H), 6.96(d, 1H, $J=8.88\text{Hz}$), 6.91(dd, 1H, $J=8.13, 2.35\text{Hz}$), 3.8(s, 3H), 1.7(s, 6H
); MS(ESI) m/z 284 ($[\text{M+H}]^+$, 30%); $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ の分析計算値：C, 72.07, H, 6.05, N, 4
 .94。実測値：C, 70.58, H, 5.73, N, 4.67。

40

【 0 2 4 4 】

表題化合物を実施例16の方法に従って6-(3-メトキシ-フェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒ
 ドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンから出発して白色の固体として製造した：mp 142
 -143 ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.96(s, 1H), 7.51(dd, 1H, $J=8.2, 1.84\text{Hz}$), 7.40-7.35(m
 , 2H), 7.13-7.10(m, 1H), 7.05(t, 1H, $J=2.21\text{Hz}$), 6.90(dd, 1H, $J=8.09, 2.46\text{Hz}$), 6.
 87(d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 3.87(s, 3H), 1.8(s, 6H); MS(ES) m/z 298 ($[\text{M-H}]^-$)。

【 0 2 4 5 】

50

実施例53

6-(2-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-2-チオン
 6-(2-クロロ-フェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン
 を実施例4の方法に従って6-ブロモ-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジ
 ン-2-オン及び2-クロロフェニルボロン酸から白色の固体として製造した : mp 181-182 ;
 MS(ESI) m/z 288 ([M+H]⁺, 70%); C₁₆H₁₄ClNO₂の分析計算値 : C, 66.79, H, 4.90, N, 4
 .87。実測値 : C, 66.78, H, 4.82, N, 4.55。

【 0 2 4 6 】

表題化合物を実施例16の方法に従って6-(2-クロロ-フェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒド
 ロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンから出発して白色の固体として製造した : mp 171-1 10
 72 ; ¹H-NMR (CDCl₃) 8.95(s, 1H), 7.51-7.47(m, 1H), 7.40-7.27(m, 5H), 6.87(d,
 1H, J=8.14Hz), 1.79(s, 6H); MS(ES) m/z 302/304 ([M-H]⁻)。

【 0 2 4 7 】

実施例54

4-ベンジル-6-(3-クロロフェニル)-4-メチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-2-チ
オン

乾式THF(10mL)中の1-(4-アミノ-3'-クロロ-ビフェニル-3-イル)-1-ベンジル-エタノール(
 先に記述した方法に従って、1-(4-アミノ-3'-クロロ-ビフェニル-3-イル)-エタノン及び
 臭化ベンジルマグネシウムから製造した, 0.14g, 0.42mmol)及びトリホスゲン(0.04g, 0.
 14mmol)の混合物を窒素のガスシール下で10分間攪拌した。THFを除き、残留物をフラッシ 20
 ュクロマトグラフィー(シリカゲル、35%酢酸エチル/ヘキサン)により精製して4-ベンジ
 ル-6-(3-クロロ-フェニル)-4-メチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン(0
 .045g, 30%)を黄色がかった白色の固体として得た : mp 187-188 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆)
 10.1(s, 1H), 7.70(t, 1H, J=2.3Hz), 7.6(d, 1H, J=8.0Hz), 7.58-7.53(m, 2H), 7.46(t
 , 1H, J=8.0Hz), 7.38(d, 1H, J=8.0Hz), 7.22-7.17(m, 3H), 7.06-7.0(m, 2H), 6.84(d,
 1H, J=9.14Hz), 3.24(d, 1H, J=14.3Hz), 3.06(d, 1H, J=14.3Hz), 1.68(s, 3H); MS(ES
 I) m/z 364 ([M+H]⁺, 100%); C₂₂H₁₈ClNO₂の分析計算値 : C, 72.63, H, 4.99, N, 3.85。
 実測値 : C, 71.82, H, 5.09, N, 3.58。

【 0 2 4 8 】

表題化合物を実施例16の方法に従って4-ベンジル-6-(3-クロロ-フェニル)-4-メチル-1,4- 30
 ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンから出発して白色の固体として製造した : ¹H
 -NMR (CDCl₃) 9.09(s, 1H), 7.63(dd, 1H, J=8.03, 1.83Hz), 7.38-7.22(m, 7H), 7.04
 -6.97(m, 3H), 6.83(d, 1H, J=8.22Hz), 3.22(s, 2H), 1.86(s, 3H); MS(ES) m/z 378/38
 0 ([M-H]⁻)。

【 0 2 4 9 】

実施例55

6-(3-ブロモ-5-フルオロフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-
2-チオン

6-(3-ブロモ-5-フルオロフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロベンゾ[d][1,3]オキサジ
 ン-2-オンを実施例5の方法に従って(1,4-ジヒドロ-4,4-ジメチル-2-オキソ-2H-3,1-ベン 40
 ゾキサジン-6-イル)ボロン酸及び1,3-ジブロモ-5-フルオロベンゼンから白色の固体とし
 て製造した : mp 182-183 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.36(s, 1H, D₂O 交換可能), 7.78(s,
 1H), 7.58-7.65(m, 3H), 7.49(dd, 1H, J=8.3, 1.8Hz), 6.96(d, 1H, J=8.5Hz), 1.69(s
 , 6H); ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆) -112.46(m, 1F); MS(Cl) m/z 352 ([M+H]⁺, 78%), 350 ([M
 +H]⁺, 75%), ; C₁₆H₁₃BrFNO₂の分析計算値 : C, 54.88, H, 3.74, N, 4.00。実測値 : C, 54
 .83, H, 3.82, N, 3.95。

【 0 2 5 0 】

表題化合物を実施例16の方法に従って6-(3-ブロモ-5-フルオロ-フェニル)-4,4-ジメチル-
 1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンから出発して黄色の固体として製造した 50
 : mp 221-222 ; ¹H-NMR (CDCl₃) 9.28(s, 1H), 7.49-7.45(m, 2H), 7.30(d, 1H, J=1.

71Hz), 7.24(t, 1H, J=2.07Hz), 7.17(dt, 1H, J=9.54, 1.99Hz), 6.93(d, 1H, J=8.25Hz), 1.8(s, 6H); MS(ES) m/z 364/366 ([M-H]⁻).

【 0 2 5 1 】

実施例56

6-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)チオフェン-2-カルボニトリル

5-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-チオフェン-2-カルボニトリルを実施例5の方法に従って5-ブromo-2-チオフェンカルボニトリル及び(1,4-ジヒドロ-4,4-ジメチル-2-チオキソ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)ボロン酸を用いて黄色がかった白色の固体として製造した: mp 264-266 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.3(s, 1H), 7.97(d, 1H, J=7.9Hz), 7.60-7.66(m, 3H), 6.96(d, 1H, J=8.1Hz), 1.65(s, 6H); MS(APCI) m/z 285 (M+H)⁺, 302 (M+NH₄)⁺; C₁₅H₁₂N₂O₂Sの分析計算値: C, 63.36, H, 4.25, N, 9.85。実測値: C, 63.01, H, 4.36, N, 9.39。

10

【 0 2 5 2 】

表題化合物を実施例16の方法に従って5-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-チオフェン-2-カルボニトリルを用いて黄色の固体として製造した: mp 242-244 ; ¹H-NMR (CDCl₃) 9.05(s, 1H), 7.61(d, 1H, J=3.89Hz), 7.54(dd, 1H, J=8.23, 1.56Hz), 7.35(m, 1H), 7.24(d, 1H, J=3.89Hz), 6.88(d, 1H, J=8.26Hz), 1.8(s, 6H); MS(ES) m/z 299 ([M-H]⁻).

【 0 2 5 3 】

実施例57

3-フルオロ-5-(8-フルオロ-4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)ベンゾニトリル

N-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-フルオロ安息香酸(Takagishi et al.Synlett 4, 360-2 (1992); mp 159-161)をトリフルオロ酢酸を用いて脱保護してo-アミノ安息香酸を得、これを次に臭化メチルマグネシウムで処理してo-アミノジメチルカルビノールを得た。o-アミノジメチルカルビノール(2.23g, 13.2mmol)をTHF(20mL)中1,1'-カルボニルジイミダゾール(2.8g, 17.2mmol)で50 で12時間処理した。次に溶液を室温まで冷却し、酢酸エチル(100mL)を加えた。有機層を10% HCl水溶液(2x25mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル、10%酢酸エチル/ヘキサン)により精製して8-フルオロ-4,4-ジメチル-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンを白色の固体(1.3g, 50%)として得た: mp 127-128 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.4(s, 1H), 7.22-7.12(m, 2H), 7.07-7.00(m, 2H), 1.6(s, 6H); MS(APCI) m/z 196 ([M+H]⁺, 100%); C₁₀H₁₀FNO₂の分析計算値: C, 61.53, H, 5.16, N, 7.18。実測値: C, 61.27, H, 5.37, N, 7.02。

30

【 0 2 5 4 】

8-フルオロ-(1,4-ジヒドロ-4,4-ジメチル-2-チオキソ-2H-3,1-ベンゾキシン-6-イル)ボロン酸を実施例4の方法を用いて6-ブromo-8-フルオロ-4,4-ジメチル-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンから製造した。

【 0 2 5 5 】

3-フルオロ-5-(8-フルオロ-4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-ベンゾニトリルを実施例5の方法に従って8-フルオロ-(1,4-ジヒドロ-4,4-ジメチル-2-チオキソ-2H-3,1-ベンゾキシン-6-イル)ボロン酸及び5-ブromo-3-フルオロベンゾニトリルから白色の固体として製造した: mp 256-257 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.5(s, 1H), 8.20(bs, 1H), 8.06(dt, 1H, J=10.48, 2.16Hz), 7.85-7.82(m, 1H), 7.77(dd, 1H, J=11.89, 1.81Hz), 7.63(s, 1H), 1.7(s, 6H); MS(EI) m/z 314 ([M⁺], 60%)。

40

【 0 2 5 6 】

表題化合物を実施例16の方法に従って3-フルオロ-5-(8-フルオロ-4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-ベンゾニトリルを用いて黄色の固体として製造した: ¹H-NMR (CDCl₃) 8.91(s, 1H), 7.61(d, 1H), 7.47(dt, 1H, J=9.25

50

, 2.0Hz), 7.39(m, 1H), 7.33-7.29(m, 1H), 7.13(s, 1H), 1.8(s, 6H)。

【 0 2 5 7 】

実施例58

3-(1,2-ジヒドロ-2-チオキソスピロ[4H-3,1-ベンゾキサジン-4,1-シクロヘキサン]-6-イル)ベンゾニトリル

3-(1,2-ジヒドロ-2-チオキソスピロ[4H-3,1-ベンゾキサジン-4,1-シクロヘキサン]-6-イル)-ベンゾニトリルを方法Bに従ってスピロ-(4,1'-シクロヘキサン-1,4-ジヒドロ-2-チオキソ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)ボロン酸及び3-ブロモベンゾニトリルから黄褐色の粉末として製造した : mp 245-247 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.31(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.02(d, 1H, J=8.0Hz), 7.78(d, 1H, J=7.7Hz), 7.68-7.61(m, 3H), 6.97(d, 1H, J=8.2Hz), 1.98-1.96(m, 4H), 1.75-1.64(m, 5H), 1.40-1.32(m, 1H) ; MS(EI) m/z 318 [M⁺]; C₂₀H₁₈N₂O₂ · 1/2H₂Oの分析計算値 : C, 73.38, H, 5.85, N, 8.56。実測値 : C, 73.86, H, 5.81, N, 8.22。

10

【 0 2 5 8 】

表題化合物を実施例16の方法に従って3-(1,2-ジヒドロ-2-チオキソスピロ[4H-3,1-ベンゾキサジン-4,1-シクロヘキサン]-6-イル)ベンゾニトリルから出発して白色の固体として製造した : mp 222-224 ; ¹H-NMR (CDCl₃) 9.08(s, 1H), 7.86-7.81(m, 1H), 7.77(dt, 1H, J=7.79, 1.35Hz), 7.67-7.64(m, 1H), 7.58(d, 1H, J=7.77Hz), 7.48(dd, 1H, J=8.2, 1.93Hz), 7.35(d, 1H, J=1.78Hz), 6.91(d, 1H, J=8.2Hz), 2.30-2.26(m, 2H), 2.07-1.98(m, 2H), 1.90-1.70(m, 4H), 1.39-1.24(m, 2H) ; MS(ES) m/z 333 ([M-H]⁻)。

20

【 0 2 5 9 】

実施例59

5-(1,2-ジヒドロ-2-チオキソスピロ[4H-3,1-ベンゾキサジン-4,1-シクロヘキサン]-6-イル)-4-メチル-2-チオフエンカルボニトリル

5-(1,2-ジヒドロ-2-チオキソスピロ[4H-3,1-ベンゾキサジン-4,1-シクロヘキサン]-6-イル)-4-メチル-2-チオフエンカルボニトリルを方法Bに従ってスピロ-(4,1'-シクロヘキサン-1,4-ジヒドロ-2-チオキソ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)ボロン酸及び2-ブロモ-3-メチル-5-シアノチオフエンから白色の粉末として製造した : mp 200-203 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.4(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.43-7.40(m, 2H), 7.0(d, 1H, J=8.8Hz), 2.27(s, 3H), 2.00-1.62(m, 9H), 1.42-1.23(m, 1H) ; MS(EI) m/z 338 (M⁺) ; C₁₉H₁₈N₂O₂Sの分析計算値 : C, 67.43, H, 5.36, N, 8.28。実測値 : C, 67.12, H, 5.45, N, 8.05。

30

【 0 2 6 0 】

表題化合物を実施例16の方法に従って5-(1,2-ジヒドロ-2-チオキソスピロ[4H-3,1-ベンゾキサジン-4,1-シクロヘキサン]-6-イル)-4-メチル-2-チオフエンカルボニトリルから出発して黄色の固体として製造した : mp 199-201 ; ¹H-NMR (CDCl₃) 8.92(s, 1H), 7.5(s, 1H), 7.36(dd, 1H, J=8.17, 1.9Hz), 7.23(d, 1H, J=1.7Hz), 6.87(d, 1H, J=8.18Hz), 2.3(s, 3H), 2.05-1.70(m, 7H), 1.36-1.25(m, 3H) ; MS(ES) m/z 353 ([M-H]⁻)。

【 0 2 6 1 】

実施例60

5-(1,2-ジヒドロ-2-チオキソスピロ[4H-3,1-ベンゾキサジン-4,1-シクロヘキサン]-6-イル)-2-チオフエンカルボニトリル

40

5-(1,2-ジヒドロ-2-チオキソスピロ[4H-3,1-ベンゾキサジン-4,1-シクロヘキサン]-6-イル)-2-チオフエンカルボニトリルを方法Bに従ってスピロ-(4,1'-シクロヘキサン-1,4-ジヒドロ-2-チオキソ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)ボロン酸及び2-ブロモ-5-シアノチオフエンから黄褐色の粉末として製造した : mp 243-245 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.41(s, 1H), 7.98-7.97(d, 1H, J=3.9Hz), 7.67-7.60(m, 3H), 6.97-6.94(d, 1H, J=8.3Hz), 1.98-1.92(m, 4H), 1.74-1.64(m, 5H), 1.45-1.21(m, 1H) ; MS(EI) m/z 324 (M⁺) ; C₁₈H₁₆N₂O₂S · 1/2H₂Oの分析計算値 : C, 65.08, H, 5.04, N, 8.18。実測値 : C, 64.84, H, 5.09, N, 8.40。

【 0 2 6 2 】

50

表題化合物を実施例16の方法に従って5-(1,2-ジヒドロ-2-オキソスピロ[4H-3,1-ベンゾキサジン-4,1-シクロヘキサン]-6-イル)-2-チオフェンカルボニトリルから出発して黄色の固体として製造した：mp 232-233 ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.90(s, 1H), 7.6(d, 1H, $J=3.9$ 3Hz), 7.36(d, 1H, $J=1.8$ Hz), 7.24-7.20(m, 1H), 6.85(d, 1H, $J=8.25$ Hz), 2.28-2.23(m, 2H), 2.11-1.96(m, 2H), 1.90-1.70(m, 5H), 1.38-1.33(m, 2H); MS(ES) m/z 339 ($[\text{M-H}]^-$)。)

【 0 2 6 3 】

実施例61

6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-2-チオン

6-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンを方法Aに従って6-ブロモ-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン及び1-ブロモ-3-クロロ-4-フルオロベンゼンから白色の固体として製造した：mp 211-212 ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) 10.4(s, 1H), 7.92(dd, 1H, $J=7.13$, 2.19Hz), 7.71-7.66(m, 1H), 7.60-7.57(m, 2H), 7.49(t, 1H, $J=8.95$ Hz), 6.96(d, 1H, $J=8.01$ Hz), 1.67(s, 6H); MS(EI) m/z 305 ($[\text{M+H}]^+$, 20%); $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClFNO}_2$ の分析計算値：C, 62.86, H, 4.29, N, 4.58。実測値：C, 62.52, H, 4.45, N, 4.42。

【 0 2 6 4 】

表題化合物を実施例16の方法に従って6-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンから出発して白色の固体として製造した：mp 196-197 ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 9.29(s, 1H), 7.55(dd, 1H, $J=6.89$, 2.28Hz), 7.45(dd, 1H, $J=8.21$, 1.91Hz), 7.41-7.27(m, 1H), 7.28-7.27(m, 1H), 7.22(t, 1H, $J=8.66$ Hz), 6.92(d, 1H, $J=8.22$ Hz), 1.81(s, 6H); MS(ES) m/z 320 ($[\text{M-H}]^-$)。)

【 0 2 6 5 】

実施例62

5-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)-4-プロピルチオフェン-2-カルボニトリル

5-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-4-n-プロピルチオフェン-2-カルボニトリルを方法Bに従ってスピロ-(4,1'-シクロヘキサン-1,4-ジヒドロ-2-オキソ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)ボロン酸及び2-ブロモ-3-n-プロピル-5-チオフェンカルボニトリルから製造した。白色の結晶：mp 160-162 ; IR(KBr) 2220 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) 10.47(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.38-7.36(m, 2H), 7.01(d, 1H, $J=8.7$ Hz), 2.59-2.48(m, 2H), 1.64-1.51(m, 2H), 0.85(t, 3H, $J=7.3$ Hz)。MS(-ESI) m/z $[\text{M-H}]^-$ 325; $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot 3/4\text{H}_2\text{O}$ の分析計算値：C, 63.60, H, 5.78, N, 8.24。実測値：C, 63.48, H, 5.59, N, 8.04。

【 0 2 6 6 】

表題化合物を実施例16の方法に従って5-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-4-プロピル-チオフェン-2-カルボニトリルから出発して製造した。黄色の固体：mp 174-175 ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 9.43(s, 1H), 7.49(s, 1H), 7.35(dd, 1H, $J=8.17$, 1.8Hz), 7.19(d, 1H, $J=1.62$ Hz), 6.95(d, 1H, $J=8.18$ Hz), 2.56(t, 2H, $J=7.53$ Hz), 1.79(s, 6H), 1.60(m, 2H, $J=7.56$ Hz), 0.92(t, 3H, $J=7.3$ Hz); MS(ES) m/z 341 ($[\text{M-H}]^-$)。)

【 0 2 6 7 】

実施例63

4-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)-2-フロニトリル

4-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-フラン-2-カルボニトリルを方法Bに従って(1,4-ジヒドロ-4,4-ジメチル-2-オキソ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)ボロン酸及び4-ブロモ-2-フランカルボニトリルから製造した。黄色がかった白色の固体：mp 255-256 ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) 10.32(s, 1H, D_2O 交換可能),

10

20

30

40

50

8.57(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.55(dd, 1H, J=8.3, 1.5Hz), 6.92(d, 1H, J=8.2Hz), 1.65(s, 6H); MS(ESI) m/z 269 (M+H, 72%); C₁₅H₁₂N₂O₃の分析計算値 : C, 67.16, H, 4.51, N, 10.44。実測値 : C, 67.14, H, 4.59, N, 10.07。

【 0 2 6 8 】

表題化合物を実施例16の方法に従って4-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-フラン-2-カルボニトリルから出発して製造した。黄色がかった白色の固体 : mp 214-216 ; ¹H-NMR (CDCl₃) 8.93(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.39(dd, 1H, J=8.2, 1.87Hz), 7.35(s, 1H), 7.22-7.21(m, 1H), 6.86(d, 1H, J=8.2Hz), 1.79(s, 6H); MS(ES) m/z 283 ([M-H]⁻)。 10

【 0 2 6 9 】

実施例64

4-ブチル-5-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)チオフェン-2-カルボニトリル

5-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-4-n-ブチル-チオフェン-2-カルボニトリルを方法Bに従ってスピロ-(4,1'-シクロヘキサン-1,4-ジヒドロ-2-オキソ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)ボロン酸及び2-プロモ-3-n-ブチル-5-チオフェンカルボニトリルから製造した。白色の結晶 : mp 167-168 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.46(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.38-7.36(m, 2H), 7.01(d, 1H, J=8.7Hz), 2.59(t, 2H, J=8.1Hz), 1.63(s, 6H), 1.58-1.51(m, 2H), 1.48-1.17(m, 2H), 0.82(t, 3H, J=7.4Hz)。MS(-ESI) m/z [M-H]⁻ 339; C₁₉H₂₀N₂O₂S · 1/4H₂Oの分析計算値 : C, 66.16, H, 5.99, N, 8.12。実測値 : C, 66.33, H, 5.92, N, 7.85。 20

【 0 2 7 0 】

表題化合物を実施例16の方法に従って4-ブチル-5-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-チオフェン-2-カルボニトリルから出発して製造した。黄色の固体 : mp 174-175 ; ¹H-NMR (CDCl₃) 9.58(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.35(dd, 1H, J=8.19, 1.84Hz), 7.19(d, 1H, J=1.7Hz), 6.96(d, 1H, J=8.18Hz), 2.58(t, 2H, J=7.61Hz), 1.80(s, 6H), 1.61-1.54(m, 2H), 1.35-1.25(m, 2H), 0.88(t, 3H, J=7.29Hz); MS(ES) m/z 355 ([M-H]⁻)。 30

【 0 2 7 1 】

実施例65

6-(3-プロモフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-2-チオン

6-(3-プロモ-フェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンを方法Bに従って(1,4-ジヒドロ-4,4-ジメチル-2-オキソ-2H-3,1-ベンゾキシン-6-イル)ボロン酸及び1,3-ジプロモベンゼンから製造した。白色の固体 : mp 174-175 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.35(s, 1H), 7.88(bs, 1H), 7.68(d, 1H, J=7.5Hz), 7.6-7.51(m, 3H), 7.4(t, 1H, J=7.5Hz), 6.97(d, 1H, J=8.57Hz), 1.64(s, 6H); MS(EI) m/z 331 ([M⁺], 60%), 333 ([M⁺], 60%); C₁₆H₁₄BrNO₂の分析計算値 : C, 57.85, H, 4.25, N, 4.22。実測値 : C, 57.7, H, 4.36, N, 4.09。 40

【 0 2 7 2 】

トルエン(30mL)中の6-(3-プロモ-フェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン(3g, 9.04mmol)及びラウエッソン試薬(1.83g, 4.51mmol)の混合物を110 に24時間加熱した。反応物を冷却し、トルエンを真空中で除き、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、20%酢酸エチル/ヘキサン)により精製して6-(3-プロモフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-2-チオン(1.93g, 61%)を黄色の固体として得た : mp 191-193 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 12.3(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.72-7.65(m, 3H), 7.57-7.54(m, 1H), 7.45-7.39(m, 1H), 7.14-7.11(m, 1H), 1.7(s, 6H); MS(ES) m/z 347 ([M-H]⁻, 100%); C₁₆H₁₄BrNOSの分析計算値 : C, 55.18, H, 4.05, N, 4.02。実測値 : C, 55.17, H, 3.93, N, 3.97。 50

【 0 2 7 3 】

実施例66

2-(4,4-ジメチル-2-チオソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-イル)チオフェン-3-カルボニトリル

2-(4,4-ジメチル-2-チオソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-チオフェン-3-カルボニトリルを方法Bに従って(1,4-ジヒドロ-4,4-ジメチル-2-チオソ-2H-3,1-ベンゾキシン-6-イル)ポロン酸及び2-プロモ-3-チオフェンカルボニトリルから製造した。黄色がかった白色の固体：mp 200-202 ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 10.49(s, 1H), 7.75(m, 1H), 7.63(d, 1H, J=2.2Hz), 7.59(m, 1H), 7.50(m, 1H), 7.02(d, 1H, J=8.1Hz), 1.63(s, 6H); MS(-ESI) m/z 283 (M-H) $^-$ 。

【 0 2 7 4 】

表題化合物を実施例16の方法に従って2-(4,4-ジメチル-2-チオソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-チオフェン-3-カルボニトリルから出発して製造した。黄色の固体：mp 194-195 ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) 9.56(s, 1H), 7.67-7.62(m, 2H), 7.35(d, 1H, J=5.39Hz), 7.30(d, 1H, J=5.33Hz), 6.98(d, 1H, J=8.18Hz), 1.80(s, 6H); MS(ES) m/z 299 ([M-H] $^-$)。 10

【 0 2 7 5 】

本明細書に引用する全ての公開は、引用することにより本明細書に組み込まれる。本発明は特に好ましい態様に関して記述されているが、本発明の精神からそれずに変更できることが理解される。そのような変更は添付の請求項の範囲内に入るものとする。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.

F I

| | | | |
|-----------------------|------------------|----------------|-------|
| A 6 1 P 35/00 | (2006.01) | A 6 1 P 35/00 | |
| A 6 1 P 43/00 | (2006.01) | A 6 1 P 43/00 | 1 1 1 |
| C 0 7 D 413/04 | (2006.01) | C 0 7 D 413/04 | |

- (72)発明者 テレフエンコ, ユージン・エイ
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 8 9 5 1 クエーカータウン・ライブオークドライブ 2 6 6
- (72)発明者 ジ, リン
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 1 2 9 サンディエゴ・ローンロード 7 7 9 4
- (72)発明者 ジョーンズ, トッド・ケイ
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 0 7 5 ソラナビーチ・マービュードライブ 5 4 6
- (72)発明者 テグリー, クリストファー・エム
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 1 3 6 0 サウザンドオークス・サンダーヘッドストリート 4 7 8
- (72)発明者 ブローベル, ジェイ・イー
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 6 4 8 ローレンスビル・ローズツリーレーン 1 5
- (72)発明者 エドワーズ, ジェイムズ・ビー
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 1 2 9 サンディエゴ・ヘスビーコート 8 7 2 3
- (72)発明者 コリンズ, マーク・エイ
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 4 0 1 ノリスタウン・1 3 ビー・ニューホープストリート 1 0 1 1

審査官 新留 素子

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D

A61K 31/33~33/44

A61P 1/00~43/00

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)