

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-509928

(P2009-509928A)

(43) 公表日 平成21年3月12日(2009.3.12)

| (51) Int.Cl.                    | F 1         | テーマコード (参考) |
|---------------------------------|-------------|-------------|
| <b>C07D 311/68</b><br>(2006.01) | C07D 311/68 | C S P 4C050 |
| <b>C07D 405/12</b><br>(2006.01) | C07D 405/12 | 4C062       |
| <b>C07D 413/12</b><br>(2006.01) | C07D 413/12 | 4C063       |
| <b>C07D 405/04</b><br>(2006.01) | C07D 405/04 | 4C065       |
| <b>C07D 417/12</b><br>(2006.01) | C07D 417/12 | 4C071       |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 136 頁) 最終頁に続く

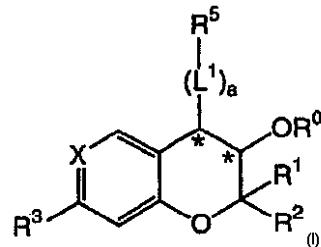
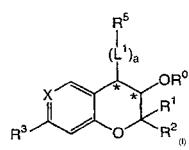
|               |                              |          |  |
|---------------|------------------------------|----------|--|
| (21) 出願番号     | 特願2008-529292 (P2008-529292) | (71) 出願人 | 390033008<br>ジャンセン・ファーマシユーチカ・ナーム<br>ローゼ・フェンノートシャツプ<br>JANSSEN PHARMACEUTI<br>CA NAAMLOZE VENNOOT<br>SCHAP<br>ベルギー・ビー-2340-ビールセ・ト<br>ウルンホウトセペーク30 |
| (86) (22) 出願日 | 平成18年8月30日 (2006.8.30)       |          |  |
| (85) 翻訳文提出日   | 平成20年4月14日 (2008.4.14)       |          |  |
| (86) 國際出願番号   | PCT/US2006/034128            |          |  |
| (87) 國際公開番号   | W02007/027959                |          |  |
| (87) 國際公開日    | 平成19年3月8日 (2007.3.8)         |          |  |
| (31) 優先権主張番号  | 60/713,323                   |          |  |
| (32) 優先日      | 平成17年9月1日 (2005.9.1)         |          |  |
| (33) 優先権主張国   | 米国(US)                       | (74) 代理人 | 110000741<br>特許業務法人小田島特許事務所  |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】カリウムチャンネル開口剤としての新規ベンゾピラン誘導体

(57) 【要約】

【化1】



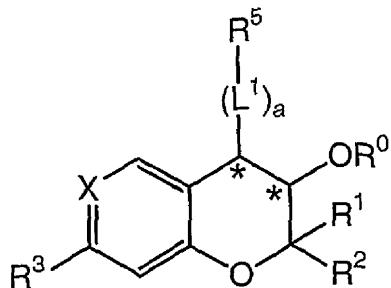
本発明は式(I)の新規ベンゾピラン誘導体、それらを含有する製薬学的組成物及びカリウムチャンネル関連障害の処置におけるそれらの使用を対象とする。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 ( I )

## 【化 1】



[式中、

$R^0$  は水素、 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、 $-C(O)-C_{1 \sim 4}$  アルキル及び $-C(O)-$  フェニルよりなる群から選択され；ここでフェニルは場合により、ハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、ハロゲン置換 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、 $C_{1 \sim 4}$  アルコキシ、ハロゲン置換 $C_{1 \sim 4}$  アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、 $C_{1 \sim 4}$  アルキルアミノ又はジ( $C_{1 \sim 4}$  アルキル)アミノから独立して選択される 1 個又は複数の置換基で置換されていてもよく；

$R^1$  及び  $R^2$  はそれぞれ独立して $C_{1 \sim 4}$  アルキルよりなる群から選択されるか；あるいはまた、 $R^1$  及び  $R^2$  は、それらが結合されている炭素原子と一緒にになって、5 ~ 7 員シクロアルキル又は 5 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル環構造を形成し；

ここでヘテロシクロアルキル環構造は飽和であるか又は一部不飽和であり、そしてここでヘテロシクロアルキル環は O、S 及び  $NR^A$  よりなる群から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでなり、ここで  $NR^A$  は水素又は $C_{1 \sim 4}$  アルキルから選択され；

ここで 5 ~ 7 員シクロアルキル又は 5 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル環構造は場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、アミノ、 $C_{1 \sim 4}$  アルキルアミノ、ジ( $C_{1 \sim 4}$  アルキル)アミノ、シアノ、ニトロ、 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、 $C_{1 \sim 4}$  アルコキシ、ハロゲン置換 $C_{1 \sim 4}$  アルキル又はハロゲン置換 $C_{1 \sim 4}$  アルコキシから独立して選択される 1 個又は複数の置換基で置換されていてもよく；

$R^3$  は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、 $C_{1 \sim 4}$  アルコキシ、ハロゲン置換 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、ハロゲン置換 $C_{1 \sim 4}$  アルコキシ、ニトロ、アミノ、 $C_{1 \sim 4}$  アルキルアミノ、ジ( $C_{1 \sim 4}$  アルキル)アミノ、 $-S(O)_{0 \sim 2}-C_{1 \sim 4}$  アルキル、 $-S(O)_{0 \sim 2}-$  アリール、 $-S(O)_{0 \sim 2}-NR^C R^D$ 、 $-C(O)-C_{1 \sim 4}$  アルキル、 $-C(O)-$  アリール、 $-C(O)-NR^C R^D$ 、 $-NR^B-SO_2-C_{1 \sim 4}$  アルキル及び $-NR^B-SO_2-$  アリールよりなる群から選択され；

ここでアリールは場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $C_{1 \sim 4}$  アルキルアミノ、ジ( $C_{1 \sim 4}$  アルキル)アミノ、シアノ、ニトロ、 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、 $C_{1 \sim 4}$  アルコキシ、ハロゲン置換 $C_{1 \sim 4}$  アルキル又はハロゲン置換 $C_{1 \sim 4}$  アルコキシから独立して選択される 1 個又は複数の置換基で置換されていてもよく；そしてここで  $R^B$  は水素及び $C_{1 \sim 4}$  アルキルよりなる群から選択され；

$X$  は  $CR^4$  及び N よりなる群から選択され；

$R^4$  はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、 $C_{1 \sim 4}$  アルコキシ、ハロゲン置換 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、ハロゲン置換 $C_{1 \sim 4}$  アルコキシ、ニトロ、アミノ、 $C_{1 \sim 4}$  アルキルアミノ、ジ( $C_{1 \sim 4}$  アルキル)アミノ、 $-S(O)_{0 \sim 2}-C_{1 \sim 4}$  アルキル、 $-S(O)_{0 \sim 2}-$  アリール、 $-S(O)_{0 \sim 2}-NR^C R^D$ 、 $-C(O)-C_{1 \sim 4}$  アルキル、 $-C(O)-$  アリール、 $-C(O)-NR^C R^D$ 、 $-NR^E-SO_2-C_{1 \sim 4}$  アルキル及び $-NR^E-SO_2-$  アリールよりなる群から選択され；

ここでアリールは場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $C_{1 \sim 4}$  アルキルアミ

10

20

30

40

50

ノ、ジ(  $C_{1-4}$  アルキル)アミノ、シアノ、ニトロ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、ハロゲン置換  $C_{1-4}$  アルキル又はハロゲン置換  $C_{1-4}$  アルコキシから独立して選択される 1 個又は複数の置換基で置換されていてもよく；

ここで  $R^C$  及び  $R^D$  はそれぞれ独立して、水素及び  $C_{1-4}$  アルキルよりなる群から選択されるか；あるいはまた  $R^C$  及び  $R^D$  は、それらが結合されている窒素原子と一緒になって、5 ~ 7 員ヘテロアリール又は 5 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル環構造を形成し；

ここで  $R^E$  は水素及び  $C_{1-4}$  アルキルよりなる群から選択され；

$a$  は 0 ~ 1 の整数であり；

$L^1$  は -O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-NR<sup>G</sup>-、-NR<sup>G</sup>-C(O)-、-NR<sup>G</sup>-SO<sub>2</sub>-、-O-P(O)(R<sup>H</sup>)-及び-NR<sup>G</sup>-P(O)(R<sup>H</sup>)-よりなる群から選択され；

ここで  $R^G$  は水素及び  $C_{1-4}$  アルキルよりなる群から選択され；そしてここで  $R^H$  は  $C_{1-4}$  アルキル及びフェニルよりなる群から選択され；

$R^5$  はフェニル、少なくとも 1 個の N 原子を含んでなる 5 ~ 6 員ヘテロシクリル基及び少なくとも 1 個の N 原子を含んでなる 9 ~ 10 員ヘテロシクリル基よりなる群から選択され；

ここで 5 ~ 6 員ヘテロシクリル基は場合により、ハロゲン、オキソ、ニトロ、シアノ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ジ(  $C_{1-4}$  アルキル)アミノ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、ハロゲン置換  $C_{1-4}$  アルキル、ハロゲン置換  $C_{1-4}$  アルコキシ、-S(O)<sub>0-2</sub>-C<sub>1-4</sub> アルキル、-NR<sup>J</sup>-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub> アルキル又はフェニルから独立して選択される 1 個又は複数の置換基で置換されていてもよく；

ここで 9 ~ 10 員ヘテロシクリル基は場合により、ハロゲン、オキソ、ニトロ、シアノ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ジ(  $C_{1-4}$  アルキル)アミノ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、ハロゲン置換  $C_{1-4}$  アルキル、ハロゲン置換  $C_{1-4}$  アルコキシ、-S(O)<sub>0-2</sub>-C<sub>1-4</sub> アルキル、-NR<sup>J</sup>-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub> アルキル又はフェニルから独立して選択される 1 個又は複数の置換基で置換されていてもよく；

ここで  $R^J$  は水素又は  $C_{1-4}$  アルキルから選択され；

ここでフェニルは単独でも又は置換基の一部としても、場合により、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ジ(  $C_{1-4}$  アルキル)アミノ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、ハロゲン置換  $C_{1-4}$  アルキル又はハロゲン置換  $C_{1-4}$  アルコキシから独立して選択される 1 個又は複数の置換基で置換されていてもよく；

但し、- (  $L^1$  )<sub>a</sub> -  $R^5$  置換基及び -OR<sup>0</sup> 置換基はトランス配置にあることとし、

但し、 $L^1$  が -NR<sup>G</sup>-C(O)- である時は、 $R^1$  及び  $R^2$  は、それらが結合されている炭素原子と一緒にになって、環構造を形成することとし；

但し、更に  $R^5$  がフェニルである時は、 $L^1$  は -O-P(O)(R<sup>H</sup>)- 又は -NR<sup>G</sup>-P(O)(R<sup>H</sup>)- であることとし；

但し、更に  $R^0$  が水素又はメチルであり、 $R^1$  がメチルであり、 $R^2$  がメチルであり、 $R^3$  がメトキシであり、 $X$  が CR<sup>4</sup> であり、 $R^4$  がメトキシであり、 $a$  が 1 であり、 $L^1$  が -NH- である時は、 $R^5$  はブリニル以外であることとし；

但し、更に  $R^0$  が水素であり、 $R^1$  及び  $R^2$  がそれぞれメチルであるか又はそれエチルであり、 $X$  が CR<sup>4</sup> であり、そして  $a$  が 0 である時は、 $R^5$  は 1-ピロリジニル、1-ピロリジン-2-オン、1-(5-メチル-ピロリジン-2-オン)、1-ピペリジニル、1-ピペリジン-2-オン、1-(2-オキソ-ピリジル) 又は 1-(4-メチル-1,2,3,5-テトラゾリル) 以外であることとし；

但し、更に  $R^0$  が水素又はアセチルであり、 $R^1$  及び  $R^2$  がそれぞれメチルであり、 $X$  が CR<sup>4</sup> であり、 $R^3$  及び  $R^4$  がそれぞれメトキシであり、 $a$  が 0 である時は、 $R^5$  は 4-モルホリニル以外であることとする】

の化合物又は製薬学的に許容できるその塩。

### 【請求項 2】

$R^0$  が水素、-C(O)-C<sub>1-4</sub> アルキル及び-C(O)-フェニルよりなる群から

10

20

30

40

50

選択され；ここでフェニルは場合により、ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル、ハロゲン置換C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルコキシ、ハロゲン置換C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキルアミノ又はジ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル)アミノから独立して選択される1 ~ 2個の置換基で置換されていてもよく；

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>がそれぞれ独立して、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub>アルキルよりなる群から選択されるか；あるいはまた、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、それらが結合されている炭素原子と一緒にになって、5 ~ 6員シクロアルキル又は5 ~ 6員ヘテロシクロアルキル環構造を形成し；

ここでヘテロシクロアルキル環構造は飽和されており、そしてここでヘテロシクロアルキル環はO、S及びNR<sup>A</sup>よりなる群から独立して選択される1 ~ 2個のヘテロ原子を含んでなり、ここでNR<sup>A</sup>は水素又はC<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub>アルキルから選択され；

ここで5 ~ 6員シクロアルキル又は5 ~ 6員ヘテロシクロアルキル環構造は場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、アミノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル)アミノ、シアノ、ニトロ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルコキシ、ハロゲン置換C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル又はハロゲン置換C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルコキシから独立して選択される1 ~ 3個の置換基で置換されていてもよく；

R<sup>3</sup>が水素、ハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルコキシ、ハロゲン置換C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル、ハロゲン置換C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルコキシ、-S(O)<sub>0 ~ 2</sub>-C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル、-S(O)<sub>0 ~ 2</sub>-フェニル、-NR<sup>B</sup>-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル及び-NR<sup>B</sup>-SO<sub>2</sub>-フェニルよりなる群から選択され；

ここでフェニルは場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル)アミノ、シアノ、ニトロ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルコキシ、ハロゲン置換C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル又はハロゲン置換C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルコキシから独立して選択される1 ~ 2個の置換基で置換されていてもよく；そしてここでR<sup>B</sup>は水素及びC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキルよりなる群から選択され；

XがCR<sup>4</sup>及びNよりなる群から選択され；

R<sup>4</sup>がハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルコキシ、ハロゲン置換C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル、ハロゲン置換C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルコキシ、-S(O)<sub>0 ~ 2</sub>-C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル、-S(O)<sub>0 ~ 2</sub>-フェニル、-S(O)<sub>0 ~ 2</sub>-NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup>、-C(O)-C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル、-C(O)-フェニル、-C(O)-NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup>、-NR<sup>E</sup>-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル及び-NR<sup>E</sup>-SO<sub>2</sub>-フェニルよりなる群から選択され；

ここでフェニルは場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル)アミノ、シアノ、ニトロ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルコキシ、ハロゲン置換C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル又はハロゲン置換C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルコキシから独立して選択される1 ~ 2個の置換基で置換されていてもよく；

ここでR<sup>C</sup>及びR<sup>D</sup>はそれぞれ独立して、水素及びC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキルよりなる群から選択されるか；あるいはまたR<sup>C</sup>及びR<sup>D</sup>は、それらが結合されている窒素原子と一緒にになって、5 ~ 6員ヘテロアリール又は5 ~ 6員飽和ヘテロシクロアルキル環構造を形成し；

ここでR<sup>E</sup>は水素及びC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキルよりなる群から選択され；

aが0 ~ 1の整数であり；

L<sup>1</sup>が-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-NR<sup>G</sup>-、-NR<sup>G</sup>-C(O)-、-NR<sup>G</sup>-SO<sub>2</sub>-、-O-P(O)(R<sup>H</sup>)-及び-NR<sup>G</sup>-P(O)(R<sup>H</sup>)-よりなる群から選択され；

ここでR<sup>G</sup>は水素及びC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキルよりなる群から選択され；そしてここでR<sup>H</sup>はC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル及びフェニルよりなる群から選択され；

R<sup>5</sup>がフェニル、少なくとも1個のN原子を含んでなる5 ~ 6員ヘテロシクリル基及び少なくとも1個のN原子を含んでなる9 ~ 10員ヘテロシクリル基よりなる群から選択され；

ここで5 ~ 6員ヘテロシクリル基は場合により、ハロゲン、オキソ、ニトロ、シアノ、アミノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル)アミノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルコキシ、ハロゲン置換C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル、ハロゲン置換C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルコキシ

10

20

30

40

50

又はフェニルから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく；

ここで9～10員ヘテロシクリル基は場合により、ハロゲン、オキソ、ニトロ、シアノ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ(C<sub>1～4</sub>アルキル)アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ハロゲン置換C<sub>1～4</sub>アルキル又はハロゲン置換C<sub>1～4</sub>アルコキシから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく；

ここでフェニルは単独でも又は置換基の一部としても、場合により、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ(C<sub>1～4</sub>アルキル)アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ハロゲン置換C<sub>1～4</sub>アルキル又はハロゲン置換C<sub>1～4</sub>アルコキシから独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよく；

但し、-(L<sup>1</sup>)<sub>a</sub>-R<sup>5</sup>置換基及び-O R<sup>0</sup>置換基はトランス配置にあることとし、

但し、更にL<sup>1</sup>が-N R<sup>G</sup>-C(O)-である時は、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、それらが結合されている炭素原子と一緒にになって、環構造を形成することとし；

但し、更にR<sup>5</sup>がフェニルである時は、L<sup>1</sup>は-O-P(O)(R<sup>H</sup>)-又は-N R<sup>G</sup>-P(O)(R<sup>H</sup>)-であることとし；

但し、更にR<sup>0</sup>が水素であり、R<sup>1</sup>がメチルであり、R<sup>2</sup>がメチルであり、R<sup>3</sup>がメトキシであり、XがCR<sup>4</sup>であり、R<sup>4</sup>がメトキシであり、aが1であり、L<sup>1</sup>が-NH-である時は、R<sup>5</sup>はブリニル以外であることとし；

但し、更にR<sup>0</sup>が水素であり、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>がそれぞれメチルであるか又はそれエチルであり、XがCR<sup>4</sup>であり、そしてaが0である時は、R<sup>5</sup>は1-ピロリジニル、1-ピロリジン-2-オン、1-(5-メチル-ピロリジン-2-オン)、1-ペペリジニル、1-ペペリジン-2-オン、1-(2-オキソ-ピリジル)又は1-(4-メチル-1,2,3,5-テトラゾリル)以外であることとし；

但し、更にR<sup>0</sup>が水素又はアセチルであり、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>がそれぞれメチルであり、XがCR<sup>4</sup>であり、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>がそれぞれメトキシであり、aが0である時は、R<sup>5</sup>は4-モルホリニル以外であることとする、

請求項1記載の化合物又は製薬学的に許容できるその塩。

### 【請求項3】

R<sup>0</sup>が水素及び-C(O)-フェニルよりなる群から置換され；ここでフェニルは場合によりハロゲンで置換されていてもよく；

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>がそれぞれ独立してC<sub>1～2</sub>アルキルよりなる群から選択されるか；

あるいはまた、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、それらが結合されている炭素原子と一緒にになって、5～6員ヘテロシクロアルキル環構造を形成し；

ここでヘテロシクロアルキル環は飽和されており、そしてここでヘテロシクロアルキル環はO、S及びNR<sup>A</sup>よりなる群から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を含んでなり、ここでNR<sup>A</sup>は水素又はC<sub>1～2</sub>アルキルから選択され；

ここで5～6員ヘテロシクロアルキル環構造は場合により、1～2個のオキソ基で置換されていてもよく；

R<sup>3</sup>が水素及びハロゲンよりなる群から選択され；

XがCR<sup>4</sup>であり；

R<sup>4</sup>がシアノ、ハロゲン、-C(O)-フェニル、-C(O)-NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-フェニル及び-S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup>よりなる群から選択され；

ここでフェニルは場合により、ハロゲン又はC<sub>1～2</sub>アルコキシから選択される置換基で置換されていてもよく；

ここでR<sup>C</sup>及びR<sup>D</sup>はそれぞれ独立して、水素及びC<sub>1～2</sub>アルキルよりなる群から選択されるか；あるいはまたR<sup>C</sup>及びR<sup>D</sup>は、それらが結合されている窒素原子と一緒にになって、5～6員飽和ヘテロシクロアルキル基を形成し；

aが0～1の整数であり；

L<sup>1</sup>が-O-、-S-、-SO<sub>2</sub>-、-NR<sup>G</sup>-、-NR<sup>G</sup>-C(O)-、-NR<sup>G</sup>-SO<sub>2</sub>-、-O-P(O)(R<sup>H</sup>)-及び-NR<sup>G</sup>-P(O)(R<sup>H</sup>)-よりなる群から選択され；

10

20

30

40

50

ここで  $R^G$  は水素及び  $C_{1-2}$  アルキルよりなる群から選択され；そしてここで  $R^H$  は  $C_{1-2}$  アルキル及びフェニルよりなる群から選択され；

$R^5$  がフェニル、少なくとも 1 個の N 原子を含んでなる 5 ~ 6 員ヘテロシクリル及び少なくとも 1 個の N 原子を含んでなる 9 ~ 10 員ヘテロシクリルよりなる群から選択され；

ここで 5 ~ 6 員ヘテロシクリルは場合により、オキソ、 $C_{1-2}$  アルキル及びハロゲン置換  $C_{1-2}$  アルキル又はフェニルから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく；

ここで 9 ~ 10 員ヘテロシクリルはオキソ、ハロゲン、 $C_{1-2}$  アルキル、 $C_{1-2}$  アルコキシ、ハロゲン置換  $C_{1-2}$  アルキル、ハロゲン置換  $C_{1-2}$  アルコキシ、ニトロ、アミノ、 $C_{1-2}$  アルキルアミノ又はジ（ $C_{1-2}$  アルキル）アミノから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており；

ここでフェニルは単独でも又は置換基の一部としても、場合により、ハロゲン又はニトロから選択される置換基で置換されていてもよく；

但し、-（ $L^1$ ）<sub>a</sub>- $R^5$  置換基及び- $OR^0$  置換基はトランス配置にあることとし、

但し、更に  $L^1$  が- $NR^G-C(O)-$  である時は、 $R^1$  及び  $R^2$  は、それらが結合されている炭素原子と一緒にになって、環構造を形成することとし；

但し、更に  $R^5$  がフェニルである時は、 $L^1$  は- $O-P(O)(R^H)$  又は- $NR^G-P(O)(R^H)$  であることとし；

但し、更に  $R^0$  が水素であり、 $R^1$  及び  $R^2$  がそれぞれメチルであるか又はそれぞれエチルであり、 $X$  が  $CR^4$  であり、そして  $a$  が 0 である時は、 $R^5$  は 1 - ピロリジニル、1 - ピロリジン - 2 - オン、1 - (5 - メチル - ピロリジン - 2 - オン)、1 - ピペリジニル、1 - ピペリジン - 2 - オン、1 - (2 - オキソ - ピリジル) 又は 1 - (4 - メチル - 1, 2, 3, 5 - テトラゾリル) 以外であることとする；

請求項 2 記載の化合物又は製薬学的に許容できるその塩。

#### 【請求項 4】

$R^0$  が水素及び 3 - クロロフェニル - カルボニル - よりなる群から置換され；

$R^1$  及び  $R^2$  がそれぞれメチルであるか；

あるいはまた、 $R^1$  及び  $R^2$  が、それらが結合されている炭素原子と一緒にになって、4 - (テトラヒドロ - チオピラン - 1, 1 - ジオキシド) を形成し；

$R^3$  が水素及びクロロよりなる群から選択され；

$X$  が  $CR^4$  であり；

$R^4$  がシアノ、クロロ、フェニルスルホニル - 、4 - メトキシフェニル - スルホニル - 、3 - フルオロフェニル - スルホニル - 、4 - クロロフェニル - スルホニル - 、ジエチルアミノ - スルホニル - 、1 - ピペリジニル - スルホニル、フェニル - カルボニル - 及びジエチルアミノ - カルボニル - よりなる群から選択され；

$a$  が 0 ~ 1 の整数であり；

$L^1$  が- $O-$ 、- $S-$ 、- $SO_2-$ 、- $NH-$ 、- $NH-C(O)-$ 、- $NH-SO_2-$ 、- $O-P(O)$  (フェニル) - 、- $NH-P(O)$  (メチル) - 及び- $NH-P(O)$  (フェニル) - よりなる群から選択され；

$R^5$  がフェニル、3 - クロロフェニル、2 - (2 - アザ - スピロ [4, 5] デカン - 3 - オン)、2 - イミダゾリル、3 - (1 - フェニル - イミダゾリル)、1 - (2 - フェニル - イミダゾリル)、1 - (2 - フェニル - 4 - メチル - イミダゾリル)、1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - イミダゾリル)、1 - (5 - (4 - クロロフェニル) - イミダゾリル)、1 - (5 - (4 - クロロフェニル) - ピラゾリル)、3 - (1 - (4 - クロロフェニル) - ピラゾリル)、2 - (1 - フェニル - 2 - ピラゾリン - 3 - オン)、3 - (1 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - ピラゾリル)、2 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピラゾル - 3 - オン)、1 - (2 - フェニル - 2, 5 - ジヒドロ - ピラゾル - 5 - オン)、3 - (6 - フェニル - ピリダジニル)、3 - (6 - (4 - クロロフェニル) - ピリダジニル)、1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - ピリダジン - 6 - オン)、2 - (4 - トリフルオロメチル - ピリミジニル)、2 - (4, 5 - ジヒドロ - オキサゾ

10

20

30

40

50

リル)、1 - (4 - (4 - フルオロフェニル) - ピペリジニル)、1 - (4 - (4 - クロロフェニル) - ピペリジニル)、1 - (4 - (4 - ニトロフェニル) - ピペリジニル)、2 - (ピロロ[3,4-c]ピリジン-1,3-ジオン)、4 - キナゾリニル、4 - (2-アミノ-キノリニル)、1 - (3,4-ジヒドロ-イソキノリニル)、2 - (キナゾリン-4-オン)、2 - (6-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン)、1 - (5-クロロ-インドリン-2,3-ジオン)、2 - (5-クロロ-1,3-ジオキソ-イソインドリル)、1 - (3-アミノ-インダゾリル)、1 - (3-アミノ-4-フルオロ-インダゾリル)、1 - (3-アミノ-5-ブロモ-インダゾリル)、2 - (3-アミノ-5-クロロ-インダゾリル)、2 - (5-クロロ-ベンズチアゾリル)、2 - (5-フルオロ-ベンズチアゾリル)、2 - (5-エトキシ-ベンズチアゾリル)、2 - (5-ニトロ-ベンズチアゾリル)、3 - (6-ニトロ-ベンズチアゾリル)、3 - (ベンズイソチアゾリル)、2 - (ベンゾ[d]イソチアゾル-3-オン)、2 - (5-クロロ-ベンゾオキサゾリル)、3 - (ベンズイソオキサゾリル)、3 - (5-クロロ-ベンズイソオキサゾリル)、3 - (6-クロロ-ベンズイソオキサゾリル)、3 - (7-クロロ-ベンズイソオキサゾリル)、3 - (5-フルオロ-ベンズイソオキサゾリル)、3 - (5-メトキシ-ベンズイソオキサゾリル)、2 - (5-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル3-オン)、2 - (6-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オン)、2 - (7-メチル-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オン)、2 - (5-クロロ-5,7a-ジヒドロ-ベンゾイミダゾリル)、2 - (5-クロロ-6-フルオロ-5,7a-ジヒドロ-ベンゾイミダゾリル)及び2 - (5-ジフルオロメトキシ-5,7a-ジヒドロ-ベンゾイミダゾリル)よりなる群から選択され；

但し、- (L<sup>1</sup>)<sub>a</sub> - R<sup>5</sup> 置換基及び - OR<sup>0</sup> 置換基はトランス配置にあることとし、

但し、更に L<sup>1</sup> が - NH - C(O) - である時は、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は、それらが結合されている炭素原子と一緒にになって、4 - (テトラヒドロチオピラン-1,1-ジオキシド)を形成することとし；

但し、更に R<sup>5</sup> がフェニルである時は、L<sup>1</sup> は - O - P(O)(フェニル) - 、 - NH - P(O)(メチル) - 又は - NH - P(O)(フェニル) - であることとする；

請求項3記載の化合物又は製薬学的に許容できるその塩。

#### 【請求項5】

R<sup>0</sup> が水素であり；

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> がそれぞれメチルであり；

R<sup>3</sup> が水素であり；

X が CR<sup>4</sup> であり；

R<sup>4</sup> がシアノ、フェニル-カルボニル-、フェニル-スルホニル-、1 - ピペリジニル-スルホニル-、3 - フルオロフェニル-スルホニル-、4 - クロロフェニルスルホニル-及び4 - メトキシフェニル-スルホニル-よりなる群から選択され；

a が 0 ~ 1 の整数であり；

L<sup>1</sup> が - O - 、 - S - 、 - SO<sub>2</sub> - 、 - NH - 及び - NH - SO<sub>2</sub> - よりなる群から選択され；

R<sup>5</sup> が 3 - クロロフェニル、1 - (4 - (4 - フルオロフェニル) - ピペリジニル)、2 - イミダゾリル、3 - (1 - フェニル-イミダゾリル)、1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - イミダゾリル)、1 - (5 - (4 - クロロフェニル) - イミダゾリル)、1 - (2 - フェニル-ピリダジニル)、3 - (6 - フェニル-ピラジニル)、3 - (1 - (4 - クロロフェニル) - ピラジニル)、2 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 1,2 - デヒドロ-ピラゾル-3-オン)、2 - (3 - アミノ-5 - クロロ-インダゾリル)、1 - (3 - アミノ-5 - ブロモ-インダゾリル)、2 - (5 - クロロ-1,3 - デオキソ-イソインドリル)、1 - (5 - クロロ-インドリン-2,3 - デオン)、2 - (ピロロ[3,4-c]ピリジン-1,3 - デオン)、2 - (5 - クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3 - オン)、2 - (6 - クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3 - オン)、2 - (5 - クロロ-5,7a - デヒドロ-ベンゾイミダゾリル)、2 - (5 - エトキシ-ベンズチア

10

20

30

40

50

ゾリル)、2-(5-フルオロ-ベンズチアゾリル)、2-(5-ニトロ-ベンズチアゾリル)、3-(6-ニトロ-ベンズチアゾリル)、2-(5-クロロ-ベンゾオキサゾリル)、3-ベンズイソオキサゾリル、3-(6-クロロ-ベンズイソオキサゾリル)、3-(5-クロロ-ベンズイソオキサゾリル)、4-キナゾリニル、2-(キナゾリン-4-オン)、2-(6-クロロ-キナゾリン-4-オン)、4-(2-アミノ-キノリニル)及び2-(4,5-ジヒドロ-オキサゾリル)よりなる群から選択され；  
但し、-(L<sup>1</sup>)<sub>a</sub>-R<sup>5</sup>置換基及び-OR<sup>0</sup>置換基はトランス配置にあることとする

、  
請求項4記載の化合物又は製薬学的に許容できるその塩。

【請求項6】

R<sup>0</sup>が水素であり；  
R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>がそれぞれメチルであり；  
R<sup>3</sup>が水素であり；  
XがCR<sup>4</sup>であり；  
R<sup>4</sup>がシアノ、フェニル-スルホニル-、1-ペペリジニル-スルホニル-及び3-フルオロフェニル-スルホニル-よりなる群から選択され；  
aが0～1の整数であり；

L<sup>1</sup>が-O-、-S-、-NH-及び-NH-SO<sub>2</sub>-よりなる群から選択され；  
R<sup>5</sup>が3-クロロフェニル、2-イミダゾリル、1-(5-(4-クロロフェニル)-イミダゾリル)、2-(5-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オン)、2-(6-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オン)、3-(6-クロロ-ベンズイソオキサゾリル)、3-(5-クロロ-ベンズイソオキサゾリル)及び4-キナゾリニルよりなる群から選択され；  
但し、-(L<sup>1</sup>)<sub>a</sub>-R<sup>5</sup>置換基及び-OR<sup>0</sup>置換基はトランス配置にあることとする

、  
請求項5記載の化合物又は製薬学的に許容できるその塩。

【請求項7】

R<sup>0</sup>が水素であり；  
R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が独立してC<sub>1</sub>～<sub>2</sub>アルキルから選択され；  
R<sup>3</sup>が水素であり；  
XがNであり；  
aが0～1の整数であり；  
L<sup>1</sup>が-NH-及び-N(CH<sub>3</sub>)-よりなる群から選択され；

R<sup>5</sup>が、少なくとも1個のN原子を含んでなるフェニル置換5～6員ヘテロアリール及び、少なくとも1個のN原子を含んでなる9～10員ヘテロシクロアルキルよりなる群から選択され；

ここで5～6員ヘテロアリール上のフェニルは場合によりハロゲンで置換されていてもよく；

ここで5～6員ヘテロアリール又は9～10員ヘテロシクロアルキルは場合によりハロゲン又はオキソから独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよく；

但し、-(L<sup>1</sup>)<sub>a</sub>-R<sup>5</sup>置換基及び-OR<sup>0</sup>置換基はトランス配置にあることとする

、  
請求項2記載の化合物又は製薬学的に許容できるその塩。

【請求項8】

R<sup>0</sup>が水素であり；  
R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>がそれぞれメチルであり；  
R<sup>3</sup>が水素であり；  
XがNであり；  
aが0～1の整数であり；  
L<sup>1</sup>が-NH-であり；

10

20

30

40

50

$R^5$  が 1 - ( 2 - フェニル - イミダゾリル ) 、 2 - ( 5 - クロロ - ベンゾチアゾリル ) 、 2 - ( 5 - クロロ - ベンゾオキサゾリル ) 、 1 - ( 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - イミダゾリル ) 、 3 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - イミダゾリル ) 、 2 - ( 1 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - ピラゾル - 3 - オン ) 、 1 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - イミダゾリル ) 、 2 - ( 6 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - オキソ - ピリダジニル ) 及び 1 - ( 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - イミダゾリル ) よりなる群から選択され ;

但し、 - (  $L^1$  ) <sub>a</sub> -  $R^5$  置換基及び - OR<sup>0</sup> 置換基はトランス配置にあることとする

、請求項 7 記載の化合物又は製薬学的に許容できるその塩。

10

【請求項 9】

$R^0$  が水素であり ;  $R^1$  及び  $R^2$  がそれぞれメチルであり ;  $R^3$  が水素であり ;  $X$  が N であり ;  $a$  が 0 であり ;  $R^5$  が 1 - ( 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - イミダゾリル ) であり ; そしてここで - (  $L^1$  ) <sub>a</sub> -  $R^5$  置換基及び - OR<sup>0</sup> 置換基がトランス配置にある、請求項 8 記載の化合物又は製薬学的に許容できるその塩。

【請求項 10】

製薬学的に許容できる担体及び請求項 1 の化合物を含んでなる製薬学的組成物。

【請求項 11】

請求項 1 の化合物及び製薬学的に許容できる担体を混合する工程により製造される製薬学的組成物。

20

【請求項 12】

請求項 1 の化合物及び製薬学的に許容できる担体を混合する工程を含んでなる、製薬学的組成物を製造する方法。

【請求項 13】

治療的に有効量の請求項 1 の化合物を、治療を要する被験体に投与する工程を含んでなる、イオンチャネル関連障害を処置する方法。

【請求項 14】

イオンチャネルがカリウムイオンチャネルである、請求項 13 の方法。

【請求項 15】

イオンチャネルが ATP - 感受性のカリウムイオンチャネルである、請求項 13 の方法。

30

【請求項 16】

イオンチャネル関連障害が、尿失禁、過活動膀胱、高血圧、勃起機能障害、女性の性的障害、月経困難症、過敏性腸症候群、気道過敏、癲癇、卒中、アルツハイマー病、パーキンソン病、心筋傷害、冠状動脈疾患、脱毛及び禿頭よりなる群から選択される、請求項 13 の方法。

【請求項 17】

イオンチャネル関連障害が尿失禁及び過活動膀胱よりなる群から選択される、請求項 13 の方法。

【請求項 18】

治療的に有効量の請求項 10 の組成物を、治療を要する被験体に投与する工程を含んでなる、尿失禁、過活動膀胱、高血圧、勃起機能障害、女性の性的障害、月経困難症、過敏性腸症候群、気道過敏、癲癇、卒中、アルツハイマー病、パーキンソン病、心筋傷害、冠状動脈疾患、脱毛及び禿頭よりなる群から選択される障害を処置する方法。

40

【請求項 19】

治療を要する被験体における、( a ) 尿失禁、( b ) 過活動膀胱、( c ) 高血圧、( d ) 勃起機能障害、( e ) 女性の性的障害、( f ) 月経困難症、( g ) 過敏性腸症候群、( h ) 気道過敏、( i ) 癲癇、( j ) 卒中、( k ) アルツハイマー病、( l ) パーキンソン病、( m ) 心筋傷害、( n ) 冠状動脈疾患、( o ) 脱毛又は( p ) 禿頭を処置するための医薬の調製のための、請求項 1 記載の化合物の使用。

50

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は新規ベンゾピラン誘導体、それらを含有する製薬学的組成物及び、カリウムチャネル関連障害の処置におけるそれらの使用を対象とする。従って本発明の化合物は種々の障害の処置に有用である。これは尿失禁、過活動膀胱、高血圧、勃起機能障害、女性の性的障害、月経困難症、過敏性腸症候群、気道過敏、癲癇、卒中、アルツハイマー病、パーキンソン病、心筋傷害、冠状動脈疾患並びに脱毛及び禿頭を包含するが、それらに限定はされない。

## 【背景技術】

10

## 【0002】

イオンチャネルはイオンの膜貫通移動の制御により、細胞機能のホメオスタシスにおいて基本的役割を果たす。細胞の活性はイオンチャネルの活性の修飾により影響を受ける可能性がある。これが膜電位差の変化をもたらす。カリウムチャネルはイオンチャネルの広範な、偏在的な群である。それらは主として、細胞の静止膜電位を制御し、細胞の興奮レベルを低下させる。機能的  $K_{ATP}$  チャネルは4種の内向き整流カリウムチャネルサブユニット ( $Kir6.2$ ) 及び4種のスルホニル尿素受容体 (SUR) サブユニットから集成されるヘテロ-8量体である。2種のSUR遺伝子、SUR1及びSUR2が存在する。SUR1 /  $Kir6.2$  チャネルは臍臓及び脳中に認められる。2種の主要なスプライスバリエントは、C-末端42アミノ酸においてのみ異なる、SUR2遺伝子、SUR2A及びSUR2Bから生ずる。SUR2A /  $Kir6.2$  チャネルは心臓及び骨格組織中に認められ、他方SUR2B /  $Kir6.2$  チャネルは膀胱を含む多数の組織の平滑筋中に認められる (Aguiilar-Bryan, 1998)。多数の疾患又は状態をカリウムチャネル開口剤で処置することができる。これは、過活動膀胱、尿失禁、男性勃起機能障害、女性の性的障害、早産、良性前立腺肥大 (BPH)、月経困難症、神経変性、卒中、疼痛、冠動脈疾患、狭心症、虚血、摂食障害、過敏性腸症候群、脱毛症を包含する。

20

## 【0003】

30

尿失禁 (UI) は患者の生活の全体的質に影響を与える可能性がある疾患である。過活動膀胱 (OAB) はUIのもっとも一般的な形態であり、すべての診断UI症例の40~70%の罹病率が報告されている (Wein, 2000)。OABは増加した排尿頻度、緊急性及び尿の無意識の排出の症状を特徴として示す。OABの主因は、予期せずにそして無意識に収縮する過敏性膀胱である。理想的な医薬は、正常な排尿収縮をそのまま残しながら、無意識の収縮を抑制しなければならない。ATP-感受性カリウムチャネル開口剤 (KC0) はこのような薬剤として働くことができると考えられる。ATP-感受性カリウムチャネル ( $K_{ATP}$ ) は膀胱平滑筋中に発現され、これらの細胞中で静止膜電位の主要な制御物質として働く。これらのチャネルを選択的に開口する化合物は、細胞を過剰双極化させ、そして細胞の興奮を低下させて、正常な排尿回路をそのまま残しながら、無意識の膀胱収縮の抑制をもたらす。

40

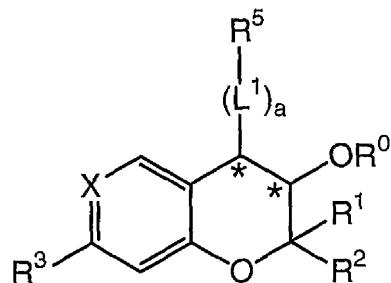
## 【発明の開示】

## 【0004】

本発明は、式(I)

## 【0005】

【化1】



10

【0006】

〔式中、

$R^0$  は水素、 $C_{1\sim4}$  アルキル、 $-C(O)-C_{1\sim4}$  アルキル及び $-C(O)-$  フェニルよりなる群から置換され；ここでフェニルは場合により、ハロゲン、 $C_{1\sim4}$  アルキル、ハロゲン置換 $C_{1\sim4}$  アルキル、 $C_{1\sim4}$  アルコキシ、ハロゲン置換 $C_{1\sim4}$  アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、 $C_{1\sim4}$  アルキルアミノ又はジ( $C_{1\sim4}$  アルキル)アミノから独立して選択される1個又は複数の置換基で置換されていてもよく；

$R^1$  及び $R^2$  はそれぞれ独立して、 $C_{1\sim4}$  アルキルよりなる群から選択されるか；あるいはまた、 $R^1$  及び $R^2$  は、それらが結合されている炭素原子と一緒にになって、5~7員シクロアルキル又は5~7員ヘテロシクロアルキル環構造を形成し；

ここでヘテロシクロアルキル環構造は飽和されているか又は一部不飽和であり、そしてここでヘテロシクロアルキル環はO、S及びNR<sup>A</sup>よりなる群から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を含んでなり、ここでNR<sup>A</sup>は水素又は $C_{1\sim4}$  アルキルから選択され；

ここで5~7員シクロアルキル又は5~7員ヘテロシクロアルキル環構造は場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、アミノ、 $C_{1\sim4}$  アルキルアミノ、ジ( $C_{1\sim4}$  アルキル)アミノ、シアノ、ニトロ、 $C_{1\sim4}$  アルキル、 $C_{1\sim4}$  アルコキシ、ハロゲン置換 $C_{1\sim4}$  アルキル又はハロゲン置換 $C_{1\sim4}$  アルコキシから独立して選択される1個又は複数の置換基で置換されていてもよく；

$R^3$  は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_{1\sim4}$  アルキル、 $C_{1\sim4}$  アルコキシ、ハロゲン置換 $C_{1\sim4}$  アルキル、ハロゲン置換 $C_{1\sim4}$  アルコキシ、ニトロ、アミノ、 $C_{1\sim4}$  アルキルアミノ、ジ( $C_{1\sim4}$  アルキル)アミノ、 $-S(O)_{0\sim2}-C_{1\sim4}$  アルキル、 $-S(O)_{0\sim2}-$  アリール、 $-S(O)_{0\sim2}-NR^CR^D$ 、 $-C(O)-C_{1\sim4}$  アルキル、 $-C(O)-$  アリール、 $-C(O)-NR^CR^D$ 、 $-NR^B-SO_2-C_{1\sim4}$  アルキル及び $-NR^B-SO_2-$  アリールよりなる群から選択され；

ここでアリールは場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $C_{1\sim4}$  アルキルアミノ、ジ( $C_{1\sim4}$  アルキル)アミノ、シアノ、ニトロ、 $C_{1\sim4}$  アルキル、 $C_{1\sim4}$  アルコキシ、ハロゲン置換 $C_{1\sim4}$  アルキル又はハロゲン置換 $C_{1\sim4}$  アルコキシから独立して選択される1個又は複数の置換基で置換されていてもよく；

ここで $R^B$  は水素及び $C_{1\sim4}$  アルキルよりなる群から選択され；

Xは $CR^4$  及びNよりなる群から選択され；

$R^4$  はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_{1\sim4}$  アルキル、 $C_{1\sim4}$  アルコキシ、ハロゲン置換 $C_{1\sim4}$  アルキル、ハロゲン置換 $C_{1\sim4}$  アルコキシ、ニトロ、アミノ、 $C_{1\sim4}$  アルキルアミノ、ジ( $C_{1\sim4}$  アルキル)アミノ、 $-S(O)_{0\sim2}-C_{1\sim4}$  アルキル、 $-S(O)_{0\sim2}-$  アリール、 $-S(O)_{0\sim2}-NR^CR^D$ 、 $-C(O)-C_{1\sim4}$  アルキル、 $-C(O)-$  アリール、 $-C(O)-NR^CR^D$ 、 $-NR^E-SO_2-C_{1\sim4}$  アルキル及び $-NR^E-SO_2-$  アリールよりなる群から選択され；

ここでアリールは場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $C_{1\sim4}$  アルキルアミノ、ジ( $C_{1\sim4}$  アルキル)アミノ、シアノ、ニトロ、 $C_{1\sim4}$  アルキル、 $C_{1\sim4}$  アル

40

50

コキシ、ハロゲン置換  $C_{1-4}$  アルキル又はハロゲン置換  $C_{1-4}$  アルコキシから独立して選択される 1 個又は複数の置換基で置換されていてもよく；

ここで  $R^C$  及び  $R^D$  はそれぞれ独立して、水素及び  $C_{1-4}$  アルキルよりなる群から選択されるか；あるいはまた  $R^C$  及び  $R^D$  は、それらが結合されている窒素原子と一緒にになって、5～7員ヘテロアリール又は5～7員ヘテロシクロアルキル環構造を形成し；

ここで  $R^E$  は水素及び  $C_{1-4}$  アルキルよりなる群から選択され；

$a$  は 0～1 の整数であり；

$L^1$  は -O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-NR<sup>G</sup>-、-NR<sup>G</sup>-C(O)-、-NR<sup>G</sup>-SO<sub>2</sub>-、-O-P(O)(R<sup>H</sup>)-及び-NR<sup>G</sup>-P(O)(R<sup>H</sup>)-よりなる群から選択され；

ここで  $R^G$  は水素及び  $C_{1-4}$  アルキルよりなる群から選択され；そしてここで  $R^H$  は  $C_{1-4}$  アルキル及びフェニルよりなる群から選択され；

$R^5$  はフェニル、少なくとも 1 個の N 原子を含んでなる 5～6 員ヘテロシクリル基及び少なくとも 1 個の N 原子を含んでなる 9～10 員ヘテロシクリル基よりなる群から選択され；

ここで 5～6 員ヘテロシクリル基は場合により、ハロゲン、オキソ、ニトロ、シアノ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ジ( $C_{1-4}$  アルキル)アミノ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、ハロゲン置換  $C_{1-4}$  アルキル、ハロゲン置換  $C_{1-4}$  アルコキシ、-S(O)<sub>0-2</sub>- $C_{1-4}$  アルキル、-NR<sup>J</sup>-SO<sub>2</sub>- $C_{1-4}$  アルキル又はフェニルから独立して選択される 1 個又は複数の置換基で置換されていてもよく；

ここで 9～10 員ヘテロシクリル基は場合により、ハロゲン、オキソ、ニトロ、シアノ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ジ( $C_{1-4}$  アルキル)アミノ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、ハロゲン置換  $C_{1-4}$  アルキル、ハロゲン置換  $C_{1-4}$  アルコキシ、-S(O)<sub>0-2</sub>- $C_{1-4}$  アルキル、-NR<sup>J</sup>-SO<sub>2</sub>- $C_{1-4}$  アルキル又はフェニルから独立して選択される 1 個又は複数の置換基で置換されていてもよく；

ここで  $R^J$  は水素又は  $C_{1-4}$  アルキルから選択され；

ここでフェニルは単独でも又は置換基の一部としても、場合により、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ジ( $C_{1-4}$  アルキル)アミノ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、ハロゲン置換  $C_{1-4}$  アルキル又はハロゲン置換  $C_{1-4}$  アルコキシから独立して選択される 1 個又は複数の置換基で置換されていてもよく；

但し、-( $L^1$ )<sub>a</sub>- $R^5$  置換基及び-O R<sup>0</sup> 置換基はトランス配置(相互に対しても)にあることとし、

但し、更に  $L^1$  が -NR<sup>G</sup>-C(O)- である時は、 $R^1$  及び  $R^2$  は、それらが結合されている炭素原子と一緒にになって、環構造を形成することとし；

但し、更に  $R^5$  がフェニルである時は、 $L^1$  は -O-P(O)(R<sup>H</sup>)- 又は -NR<sup>G</sup>-P(O)(R<sup>H</sup>)- であることとし；

但し、更に  $R^0$  が水素又はメチルであり、 $R^1$  がメチルであり、 $R^2$  がメチルであり、 $R^3$  がメトキシであり、 $X$  が CR<sup>4</sup> であり、 $R^4$  がメトキシであり、 $a$  が 1 であり、 $L^1$  が -NH- である時は、 $R^5$  はブリニル以外であることとし；

但し、更に  $R^0$  が水素であり、 $R^1$  及び  $R^2$  がそれぞれメチルであるか又はそれぞれエチルであり、 $X$  が CR<sup>4</sup> であり、そして  $a$  が 0 である時は、 $R^5$  は 1-ピロリジニル、1-ピロリジン-2-オン、1-(5-メチル-ピロリジン-2-オン)、1-ピペリジニル、1-ピペリジン-2-オン、1-(2-オキソ-ピリジル)又は 1-(4-メチル-1,2,3,5-テトラゾリル)以外であることとし；

但し、更に  $R^0$  が水素又はアセチルであり、 $R^1$  及び  $R^2$  がそれぞれメチルであり、 $X$  が CR<sup>4</sup> であり、 $R^3$  及び  $R^4$  がそれぞれメトキシであり、 $a$  が 0 である時は、 $R^5$  は 4-モルホリニル以外であることとする】

の化合物及び製薬学的に許容できるそれらの塩を対象とする。

【0007】

本発明は更に式(II)

10

20

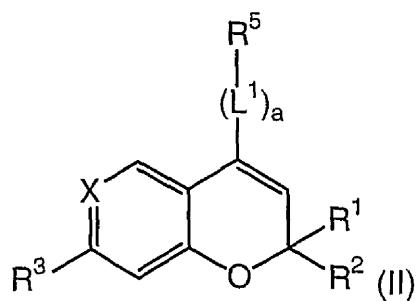
30

40

50

【0008】

【化2】



10

【0009】

[式中、

$R^1$  及び  $R^2$  はそれぞれ独立して、 $C_{1-4}$  アルキルよりなる群から選択されるか；あるいはまた、 $R^1$  及び  $R^2$  は、それらが結合されている炭素原子と一緒にになって、5 ~ 7員シクロアルキル又は5 ~ 7員ヘテロシクロアルキル環構造を形成し；

ここでヘテロシクロアルキル環構造は飽和されているか又は一部不飽和であり、そしてここでヘテロシクロアルキル環はO、S及びNR<sup>A</sup>よりなる群から独立して選択される1 ~ 2個のヘテロ原子を含んでなり、ここでNR<sup>A</sup>は水素又は $C_{1-4}$  アルキルから選択され；

ここで5 ~ 7員シクロアルキル又は5 ~ 7員ヘテロシクロアルキル環構造は場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ジ( $C_{1-4}$  アルキル)アミノ、シアノ、ニトロ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、ハロゲン置換 $C_{1-4}$  アルキル又はハロゲン置換 $C_{1-4}$  アルコキシから独立して選択される1個又は複数の置換基で置換されていてもよく；

$R^3$  は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、ハロゲン置換 $C_{1-4}$  アルキル、ハロゲン置換 $C_{1-4}$  アルコキシ、ニトロ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ジ( $C_{1-4}$  アルキル)アミノ、-S(O)<sub>0-2</sub>-C<sub>1-4</sub> アルキル、-S(O)<sub>0-2</sub>-アリール、-S(O)<sub>0-2</sub>-NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup>、-C(O)-C<sub>1-4</sub> アルキル、-C(O)-アリール、-C(O)-NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup>、-NR<sup>B</sup>-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub> アルキル及び-NR<sup>B</sup>-SO<sub>2</sub>-アリールよりなる群から選択され；

ここでアリールは場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ジ( $C_{1-4}$  アルキル)アミノ、シアノ、ニトロ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、ハロゲン置換 $C_{1-4}$  アルキル又はハロゲン置換 $C_{1-4}$  アルコキシから独立して選択される1個又は複数の置換基で置換されていてもよく；そしてここでR<sup>B</sup>は水素及び $C_{1-4}$  アルキルよりなる群から選択され；

XはCR<sup>4</sup>及びNよりなる群から選択され；

$R^4$  はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、ハロゲン置換 $C_{1-4}$  アルキル、ハロゲン置換 $C_{1-4}$  アルコキシ、ニトロ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ジ( $C_{1-4}$  アルキル)アミノ、-S(O)<sub>0-2</sub>-C<sub>1-4</sub> アルキル、-S(O)<sub>0-2</sub>-アリール、-S(O)<sub>0-2</sub>-NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup>、-C(O)-C<sub>1-4</sub> アルキル、-C(O)-アリール、-C(O)-NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup>、-NR<sup>E</sup>-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub> アルキル及び-NR<sup>E</sup>-SO<sub>2</sub>-アリールよりなる群から選択され；

ここでアリールは場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ジ( $C_{1-4}$  アルキル)アミノ、シアノ、ニトロ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、ハロゲン置換 $C_{1-4}$  アルキル又はハロゲン置換 $C_{1-4}$  アルコキシから独立して選択される1個又は複数の置換基で置換されていてもよく；

ここでR<sup>C</sup>及びR<sup>D</sup>はそれぞれ独立して、水素及び $C_{1-4}$  アルキルよりなる群から選択されるか；あるいはまたR<sup>C</sup>及びR<sup>D</sup>は、それらが結合されている窒素原子と一緒にになって、5 ~ 7員ヘテロアリール又は5 ~ 7員ヘテロシクロアルキル環構造を形成し；

20

30

40

50

ここで  $R^E$  は水素及び  $C_{1-4}$  アルキルよりなる群から選択され；  
 $a$  は 0 ~ 1 の整数であり；

$L^1$  は -O-、 -S-、 -SO-、 -SO<sub>2</sub>-、 -NR<sup>G</sup>-、 -NR<sup>G</sup>-C(O)-、  
-NR<sup>G</sup>-SO<sub>2</sub>-、 -O-P(O)(R<sup>H</sup>)-及び -NR<sup>G</sup>-P(O)(R<sup>H</sup>)-より  
なる群から選択され；

ここで  $R^G$  は水素及び  $C_{1-4}$  アルキルよりなる群から選択され；そしてここで  $R^H$  は  
 $C_{1-4}$  アルキル及びフェニルよりなる群から選択され；

$R^5$  はフェニル、少なくとも 1 個の N 原子を含んでなる 5 ~ 6 員ヘテロシクリル基及び  
少なくとも 1 個の N 原子を含んでなる 9 ~ 10 員ヘテロシクリル基よりなる群から選択され；

ここで 5 ~ 6 員ヘテロシクリル基は場合により、ハロゲン、オキソ、ニトロ、シアノ、  
アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ジ( $C_{1-4}$  アルキル)アミノ、 $C_{1-4}$  アルキル、  
 $C_{1-4}$  アルコキシ、ハロゲン置換  $C_{1-4}$  アルキル、ハロゲン置換  $C_{1-4}$  アルコキシ、  
-S(O)<sub>0-2</sub>- $C_{1-4}$  アルキル、-NR<sup>J</sup>-SO<sub>2</sub>- $C_{1-4}$  アルキル又はフェニルから独立して選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよく；

ここで 9 ~ 10 員ヘテロシクリル基は場合により、ハロゲン、オキソ、ニトロ、シアノ、  
アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ジ( $C_{1-4}$  アルキル)アミノ、 $C_{1-4}$  アルキル、  
 $C_{1-4}$  アルコキシ、ハロゲン置換  $C_{1-4}$  アルキル、ハロゲン置換  $C_{1-4}$  アルコキシ、  
-S(O)<sub>0-2</sub>- $C_{1-4}$  アルキル、-NR<sup>J</sup>-SO<sub>2</sub>- $C_{1-4}$  アルキル又はフェニルから独立して選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよく；

ここで  $R^J$  は水素又は  $C_{1-4}$  アルキルから選択され；

ここでフェニルは単独でも又は置換基の一部としても、場合により、ハロゲン、ニトロ、  
シアノ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ジ( $C_{1-4}$  アルキル)アミノ、 $C_{1-4}$  アルキル、  
 $C_{1-4}$  アルコキシ、ハロゲン置換  $C_{1-4}$  アルキル又はハロゲン置換  $C_{1-4}$  アルコキシから独立して選択される 1 個又は複数の置換基で置換されていてもよく；

但し、 $L^1$  が -NR<sup>G</sup>-C(O)- である時は、 $R^1$  及び  $R^2$  は、それらが結合されている炭素原子と一緒にになって、環構造を形成することとし；

但し、更に  $R^5$  がフェニルである時は、 $L^1$  は -O-P(O)(R<sup>H</sup>)- 又は -NR<sup>G</sup>-P(O)(R<sup>H</sup>)- であることとし；

但し、更に  $R^1$  がメチルであり、 $R^2$  がメチルであり、 $X$  が CR<sup>4</sup> であり、 $R^3$  がニトロでありそして  $R^4$  がアミノであるか又は  $R^3$  がアミノでありそして  $R^4$  がニトロであり、並びに  $a$  が 0 である時は、 $R^5$  は 1-ピロリジン-2-オン以外であることとする] の化合物及び製薬学的に許容できるそれらの塩を対象とする。

#### 【0010】

本発明を具体的に表すものは、製薬学的に許容できる担体及び前記のいずれかの化合物を含んでなる製薬学的組成物である。本発明を具体的に表すものは、前記のいずれかの化合物及び製薬学的に許容できる担体を混合する工程により製造される製薬学的組成物である。本発明を具体的に表すものは、前記のいずれかの化合物及び製薬学的に許容できる担体を混合する工程を含んでなる製薬学的組成物を製造する方法である。

#### 【0011】

本発明を例示するものは、治療的に有効量の前記のいずれかの化合物又は製薬学的組成物を、治療を要する被験体に投与する工程を含んでなる、イオンチャネル、好ましくはカリウムイオンチャネル、より好ましくは ATP - 感受性カリウムイオンチャネルに関連する障害を処置する方法である。

#### 【0012】

本発明の 1 例は、有効量の前記のいずれかの化合物又は製薬学的組成物を、治療を要する被験体に投与する工程を含んでなる、尿失禁、過活動膀胱、高血圧、勃起機能障害、女性の性的障害、月経困難症、過敏性腸症候群、気道過敏、癲癇、卒中、アルツハイマー病、パーキンソン病、心筋傷害、冠状動脈疾患、脱毛及び禿頭よりなる群から選択される障

10

20

30

40

50

害、好ましくは尿失禁を処置する方法である。

【0013】

本発明のもう1つの例は、治療を要する被験体に(a)尿失禁、(b)過活動膀胱、(c)高血圧、(d)勃起機能障害、(e)女性の性的障害、(f)月経困難症、(g)過敏性腸症候群、(h)気道過敏、(i)癲癇、(j)卒中、(k)アルツハイマー病、(l)パーキンソン病、(m)心筋傷害、(n)冠状動脈疾患、(o)脱毛又は(p)禿頭：を処置するための医薬の調製における本明細書に記載のいずれかの化合物の使用である。

【0014】

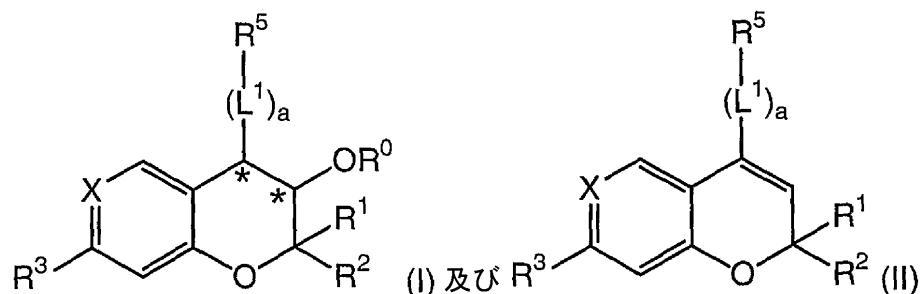
発明の詳細な説明

10

本発明は式(I)の化合物及び式(II)の化合物

【0015】

【化3】



20

【0016】

[式中、 $R^0$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$ 、 $b$ 、 $L^1$ 及び $R^5$ は本明細書に定義のとおりである]

を対象とする。本発明の化合物はカリウムチャンネル開口剤である。従って本発明の化合物は尿失禁、過活動膀胱、高血圧、勃起機能障害、女性の性的障害、月経困難症、過敏性腸症候群、気道過敏、癲癇、卒中、アルツハイマー病、パーキンソン病、心筋傷害、冠状動脈疾患並びに脱毛及び禿頭を包含するが、それらに限定はされない種々の障害の処置に有用である。好ましくは本発明の化合物は尿失禁又は過活動膀胱の処置に有用である。

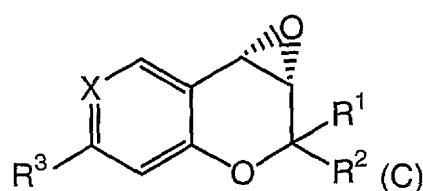
30

【0017】

式(C)

【0018】

【化4】



40

【0019】

[式中、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は本明細書に定義のとおりである]

の化合物は、式(I)の化合物及び式(II)の化合物の合成における中間体として有用である。

【0020】

本明細書で使用される「ハロゲン」は塩素、臭素、フッ素及びヨウ素を意味することとする。好ましくは、ハロゲンは塩素、臭素又はフッ素であり、より好ましくは塩素又はフッ素である。

【0021】

50

本明細書で使用される用語「アルキル」は、単独で使用されようと又は置換基の一部として使用されようと、直鎖及び分枝鎖を包含する。例えば、アルキル基はメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル等を包含する。同様に、用語「C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル」は単独で使用されようと又は置換基の一部として使用されようと、4個の炭素原子を含有する直鎖及び分枝鎖を包含する。それは例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル及びt-ブチルを包含する。

#### 【0022】

本明細書で使用される「アルコキシ」は別記されない限り、単独で使用されようと又は置換基の一部として使用されようと、前記の直鎖又は分枝鎖アルキル基の酸素エーテル基を意味することとする。例えば、それはメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ヘキシリオキシ等を包含する。同様に、用語「C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルコキシ」は単独で使用されようと又は置換基の一部として使用されようと、前記の直鎖又は分枝鎖C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル基の酸素エーテル基を意味することとする。例えば、それはメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、等を包含する。

10

#### 【0023】

本明細書で使用される用語「ハロゲン置換C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル」は別記されない限り、少なくとも1個のハロゲン原子で置換された、好ましくは少なくとも1個のフルオロ原子で置換された前記に定義のとおりのいずれかのC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル基を意味することとする。適した例は-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>等を包含するが、それらに限定はされない。同様に、本明細書で使用される用語「ハロゲン置換C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルコキシ」は別記されない限り、少なくとも1個のハロゲン原子、好ましくは少なくとも1個のフルオロ原子で置換された前記に定義のとおりのいずれかのC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルコキシ基を意味することとする。適した例は-OCF<sub>3</sub>、-OCCHF<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>等を包含するが、それらに限定はされない。

20

#### 【0024】

本明細書で使用される「アリール」は別記されない限り、フェニル、ナフチル等のような未置換カルボシクリル芳香族基を表すこととする。好ましくはアリール基はフェニル又はナフチルであり、より好ましくはフェニルである。

30

#### 【0025】

本明細書で使用される用語「一部不飽和である」は別記されない限り、環構造を表す時に、その環構造が安定で、少なくとも1個の不飽和結合（すなわち少なくとも1個の二重結合）を含有することを意味することとする。適した例はシクロヘキセニル等を包含するが、それに限定はされない。

#### 【0026】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」は別記されない限り、場合によりO、N及びSよりなる群から独立して選択される1~3個の更なるヘテロ原子を含有してもよい、O、N及びSよりなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有するいずれかの5又は6員单環式芳香族環構造あるいは、場合により、O、N及びSよりなる群から独立して選択される1~4個の更なるヘテロ原子を含有してもよい、O、N及びSよりなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する9又は10員の2環式芳香族環構造を意味することとする。ヘテロアリール基は結果物(results)が安定な構造物であるように、環のいずれのヘテロ原子又は炭素原子にも結合することができる。

40

#### 【0027】

適したヘテロアリールの例はピロリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イミダゾリル、プラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラニル、フラザニル、インドリジニル、インドリル、イソインドリニル、インダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル

50

、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ブリニル、キノリジニル、キノリニル、イソキノリニル、イソチアゾリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノオキサリニル、ナフチリジニル、ブテリジニル等を包含するが、それらに限定はされない。

【0028】

本明細書で使用される用語「ヘテロシクロアルキル」は、場合によりO、N及びSよりなる群から独立して選択される1～3個の更なるヘテロ原子を含有してもよい、O、N及びSよりなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する、いずれかの5～7員單環式飽和又は一部不飽和環構造；あるいは、場合により、O、N及びSよりなる群から独立して選択される1～4個の更なるヘテロ原子を含有してもよい、O、N及びSよりなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する9～10員の飽和の、一部不飽和の、一部芳香族の2環式の又はスピロ縮合環系を意味することとする。ヘテロシクロアルキル基はその生成物が安定な構造物であるように、環のいずれのヘテロ原子又は炭素原子においても結合することができる。

10

【0029】

適したヘテロシクロアルキル基の例は、ピロリニル、ピロリジニル、ジオキサラニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ジオキサニル、モルホリニル、ジチアニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、トリチアニル、インドリニル、クロメニル、3，4-メチレンジオキシフェニル、2，3-ジヒドロベンゾフリル、2-アザ-スピロ[4，5]デシル等を包含するが、それらに限定はされない。

20

【0030】

本明細書で使用される用語「ヘテロシクリル」は別記されない限り、前記のとおりのいずれかのヘテロアリール又はヘテロシクリル基を意味することとする。好ましくはヘテロシクリル基は少なくとも1個の窒素原子を含んでなる。より好ましくは、ヘテロシクリル基はO、S及びNよりなる群から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含んでなる。更により好ましくは、ヘテロシクリル基はO、S及びNよりなる群から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を含んでなる。好ましくはヘテロシクリル基は、1個のN原子を含んでなり、そして更に、O、S及びNよりなる群から独立して選択される1個の更なるヘテロ原子を含んでなる。好ましくはヘテロシクリル基は飽和、芳香族又は一部芳香族であり、更に好ましくは、ヘテロシクリル基は芳香族であるか又はベンゾ縮合されている。

30

【0031】

好ましくはヘテロシクリルは4，5-ジヒドロ-オキサゾリル、ピペリジニル、インダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピリダジニル、インドリニル、インダゾリル、イソインドリル、ピロロ[3，4-c]ピリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノリニル及びイソキノリニルよりなる群から選択される。

【0032】

本明細書で使用される記号「\*」はステレオジエン中心の存在を表すこととする。

40

【0033】

特定の基が「置換されている」時は（例えばアリール、ヘテレオシクロアルキル、ヘテロアリール）、その基は、置換基のリストから独立して選択される、1個又は複数の置換基、好ましくは1～5個の置換基、より好ましくは1～3個の置換基、もっとも好ましくは1～2個の置換基をもつことができる。

【0034】

置換基に関して、用語「独立して」は、2個以上の置換基が可能な場合に、このような置換基は相互に同一でも異なってもよいことを意味する。

【0035】

より詳細な説明をするために、本明細書に与えられる量的表現のいくつかは、用語「約」により修飾されない。用語「約」が明白に使用されようとされまいと、本明細書に与え

50

られる各量は実際に与えられる値を表すことを意味し、そして更に、そのような与えられた値に対する実験的条件及び/又は測定条件による近似値を包含する、通常の当該技術に基づいて合理的に推察されるであろうこのようなある値の近似値を表すことが意味されることとは理解することができる。

## 【0036】

本明細書に使用される用語「離脱基」は別記されない限り、置換又は移動 (displacement) 反応中に離脱する帶電又は非帶電原子又は基を意味することとする。適した例は Br、Cl、I、メシラート、トシラート、等を包含するが、それらに限定はされない。

## 【0037】

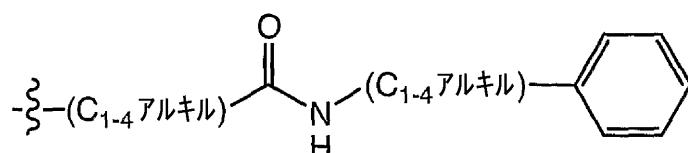
本明細書に使用される用語「窒素保護基」は別記されない限り、前記窒素原子が反応に参加することを妨げるために窒素原子に結合され、そしてその反応後に容易に除去することができる基を意味することとする。適した窒素保護基は、カルバメート - 式 - C(O)O - R (ここで R は例えばメチル、エチル、t-ブチル、ベンジル、フェニルエチル、CH<sub>2</sub> = CH - CH<sub>2</sub> - 、等である) の基; アミド - 式 - C(O)R' (ここで R' は例えばメチル、フェニル、トリフルオロメチル、等である) の基; N - スルホニル誘導体 - 式 - SO<sub>2</sub> - R" (ここで R" は例えばトリル、フェニル、トリフルオロメチル、2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-イル - 、2,3,6-トリメチル-4-メトキシベンゼン、等である) の基を包含するが、それらに限定はされない。他の適した窒素保護基は T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991 のような教科書に認めることができる。

## 【0038】

本明細書をとおして使用される標準の命名法によると、指定側鎖の末端部分が最初に記載され、次に結合地点に向かって隣接官能基が記載される。従って、例えば「フェニル - C<sub>1-4</sub>アルキル - アミノ - カルボニル - C<sub>1-4</sub>アルキル - 」置換基は式

## 【0039】

## 【化5】



## 【0040】

の基を表す。

## 【0041】

明細書、特にスキーム及び実施例中に使用される略語は以下のとおりである：

|                    |   |    |
|--------------------|---|----|
| BuLi 又は n - BuLi   | = n - ブチルチリウム                                   | 30 |
| Bu <sub>4</sub> Ni | = テトラ - n - ブチルアンモニウムヨージド                       |    |
| DBU                | = 1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデセ - 7 - エン          | 40 |
| DCM                | = ジクロロメタン                                       |    |
| DEA                | = デイチルアミン                                       |    |
| DIPA               | = デイチルイソプロピルアミン                                 |    |
| DMAC               | = デメチルアセトアミド                                    |    |
| DMF                | = N, N - デメチルホルムアミド                             |    |
| DMSO               | = デメチルスルホキシド                                    |    |
| Et                 | = エチル (すなわち - CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) |    |
| EtI                | = エチルヨージド                                       |    |
| EtOAc              | = 酢酸エチル   | 50 |

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| E t O A c                   | = エタノール   |
| H P L C                     | = 高速液体クロマトグラフィー   |
| H R T                       | = ホルモン補充療法  |
| m C P B A                   | = 3-クロロペルオキシ安息香酸  |
| M e                         | = メチル(すなわち - C H <sub>3</sub> )                           |
| M e I                       | = メチルヨージド   |
| M e O                       | = メトキシ  |
| M e O H                     | = メタノール   |
| N a B H <sub>4</sub>        | = ホウ素化ナトリウム   |
| N a O A c                   | = 酢酸ナトリウム   |
| O X O N E                   | = カリウム一過硫酸三塩  |
| P B S                       | = リン酸バッファー溶液  |
| P T S A                     | = p-トルエンスルホン酸   |
| T E A 又は E t <sub>3</sub> N | = トリエチルアミン  |
| T f                         | = トリフルオロ(すなわち - O - S O <sub>2</sub> - C F <sub>3</sub> ) |
| T H F                       | = テトラヒドロフラン   |

10

## 【0042】

本明細書で使用される用語「被験体」は、処置、観察又は実験の対象であった動物、好ましくは哺乳動物、もっとも好ましくはヒトを表す。

20

## 【0043】

本明細書で使用される用語「治療的に有効量」は、処置されている疾患又は障害の症状の緩和を包含する、研究者、獣医、医学博士又は他の臨床家により追求されている組織系、動物又はヒトにおける生物学的又は医学的反応を誘発する有効化合物又は医薬の量を意味する。

## 【0044】

本明細書で使用される用語「組成物」は、明記された量の明記された成分の組み合わせ物から、直接又は間接的にもたらされるいすれかの生成物のみならずまた、明記された量の明記された成分を含んでなる生成物を包含することが意図される。

## 【0045】

本発明に従う化合物が少なくとも1個のキラル中心をもつ場合は、それらはそれに応じてエナンチオマーとして存在することができる。化合物が2個以上のキラル中心をもつ場合は、それらは更にジアステレオマーとして存在することができる。すべてのこのような異性体及びそれらの混合物が本発明の範囲内に包含されることは理解できる。更に、化合物の幾つかの結晶形は多形体として存在することができ、それらも本発明に包含されることが意図される。更に、幾つかの化合物は水(すなわち、水和物)又は一般的有機溶媒と溶媒和を形成することができ、それらもまた、本発明の範囲内に包含されることが意図される。

30

## 【0046】

本発明は、本発明の化合物の「プロドラッグ」をその範囲内に包含する。概略的にこのようなプロドラッグは、要求される化合物にインビボで容易に転化可能な化合物の官能誘導体であろう。従って、本発明の処置法において、用語「投与する方法」は、特に開示された化合物又は、特に開示されてはいないかも知れないが、患者への投与後にインビボで特定の化合物に転化する化合物による、記載される種々の障害の処置を包含することとする。適切なプロドラッグ誘導体の選択及び調製のための従来の方法は例えば、“Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985に記載されている。

40

## 【0047】

本発明はその範囲内に本発明の化合物の「製薬学的に許容できる塩」を包含する。医薬中の使用のための本発明の化合物の塩は、無毒の製薬学的に許容できる塩を意味する。しかし、他の塩は、本発明に従う化合物又は製薬学的に許容できるそれらの塩の調製に有

50

用であるかも知れない。適當な製薬学的に許容できる化合物の塩は、例えば塩酸、硫酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、安息香酸、クエン酸、酒石酸、炭酸又はリン酸のような製薬学的に許容できる酸の溶液と化合物の溶液を混合することにより形成することができる酸付加塩を包含する。更に、本発明の化合物が酸性部分を担持する場合は、適當な製薬学的に許容できるそれらの塩は、アルカリ金属塩、例えばナトリウム又はカリウム塩；アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム又はマグネシウム塩；並びに適當な有機リガンドとともに形成される塩、例えば第四級アンモニウム塩を包含することができる。従って、代表的な製薬学的に許容できる塩は以下：

アセテート、ベンゼンスルホネート、ベンゾエート、ピカルボネート、ビスルフェート、ビタルトレート、ボレート、プロミド、カルシウムエデテート、カムシラート、カルボネート、クロリド、クラブラネート、シトレート、ジヒドロクロリド、エデテート、エジシレート、エストラート、エシラート、フマレート、グルセブテート、グルコネート、グルタメート、グリコリルアルサニレート、ヘキシルレソルシネート、ヒドラバミン、ヒドロプロミド、ヒドロクロリド、ヒドロキシナフトエート、ヨージド、イソチオネート、ラクトテート、ラクトビオネート、ラウレート、マレート、マレエート、マンデレート、メシラート、メチルプロミド、メチルナイトレート、メチルスルフェート、ムケート、ナプシレート、ナイトレート、N-メチルグルカミンアンモニウム塩、オレエート、パモエート(エンボネート)、パルミテート、パントテネート、ホスフェート/ジホスフェート、ポリガラクツロネート、サリチレート、ステアレート、スルフェート、スプアセテート、スクシネート、タンネート、タルトレート、テオクレート、トシラート、トリエチオヂド及びヴァレート、を包含する。

10

20

30

#### 【0048】

製薬学的に許容できる塩の調製に使用することができる代表的な酸及び塩基は以下：酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アシル化アミノ酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、(+)-カンファー酸、カンファースルホン酸、(+)-(1S)-カンファー-10-スルホン酸、カブリン酸、カブロン酸、カブリル酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクタル酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、D-グルコロン酸、L-グルタミン酸、-オキソ-グルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩化水素酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、ラクトビオニック酸、マレイン酸、(-)-L-リンゴ酸、マロン酸、(±)-DL-マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフト酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロチン酸、葎酸、パルミトリン酸、パモエ酸、リン酸、L-ピログルタミン酸、サリチル酸、4-アミノ-サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+)-L-酒石酸、チオシアノ酸、p-トルエンスルホン酸及びウンデシレン酸、を包含する酸、並びに

アンモニア、L-アルギニン、ベネサミン、ベンザシン、水酸化カルシウム、コリン、デアノール、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2-(ジエチルアミノ)-エタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチル-グルカミン、ヒドラバミン、1H-イミダゾール、L-リシン、水酸化マグネシウム、4-(2-ヒドロキシエチル)-モルホリン、ピペラジン、水酸化カリウム、1-(2-ヒドロキシエチル)-ピロリジン、第二級アミン、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、トロメサミン及び水酸化亜鉛、を包含する塩基、を包含する。

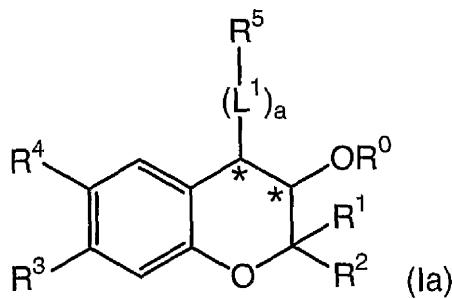
40

#### 【0049】

1つの態様において、本発明は式(Ia)

#### 【0050】

【化6】



【0051】

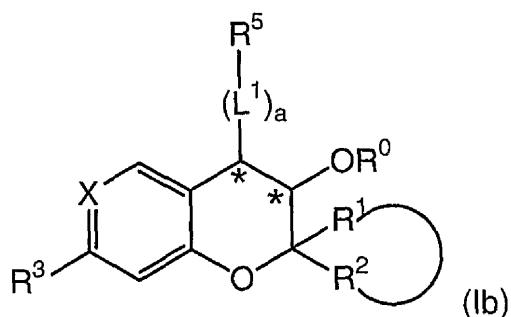
の化合物を対象とする。

【0052】

もう1つの態様において、本発明は式(Ib)

【0053】

【化7】



【0054】

の化合物を対象とする。

【0055】

本発明の1つの態様において、XはNである。本発明のもう1つの態様において、XはCR4である。

【0056】

本発明の1つの態様において、R0は水素、-C(O)-C1-C4アルキル及び-C(O)-フェニルよりなる群から選択され；ここでフェニルは場合により、ハロゲン、C1-C4アルキル、ハロゲン置換C1-C4アルキル、C1-C4アルコキシ、ハロゲン置換C1-C4アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、C1-C4アルキルアミノ又はジ(C1-C4アルキル)アミノから独立して選択される1~2個の置換基で置換されていてもよい。

【0057】

本発明のもう1つの態様において、R0は水素及び-C(O)-フェニルよりなる群から選択され；ここでフェニルは場合によりハロゲンで置換されていてもよい。

【0058】

本発明のもう1つの態様において、R0は水素及び3-クロロフェニル-カルボニル-よりなる群から選択される。

【0059】

本発明のもう1つの態様において、R0は水素である。

【0060】

本発明の1つの態様において、R1及びR2はそれぞれ独立してC1-C2アルキルよりなる群から選択される。

【0061】

50

本発明のもう1つの態様において、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はそれぞれメチルである。

【0062】

本発明の1つの態様において、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、それらが結合されている炭素原子と一緒にになって、5～6員シクロアルキル又は5～6員ヘテロシクロアルキル環構造を形成し；ここでヘテロシクロアルキル環構造は飽和されており、そしてここでヘテロシクロアルキル環はO、S及びNR<sup>A</sup>よりなる群から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を含んでなり、ここでNR<sup>A</sup>は水素又はC<sub>1～2</sub>アルキルから選択され；ここで5～6員シクロアルキル又は5～6員ヘテロシクロアルキル環構造は場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ(C<sub>1～4</sub>アルキル)アミノ、シアノ、ニトロ、C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ハロゲン置換C<sub>1～4</sub>アルキル又はハロゲン置換C<sub>1～4</sub>アルコキシから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい。

10

【0063】

本発明のもう1つの態様において、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、それらが結合されている炭素原子と一緒にになって、5～6員ヘテロシクロアルキル環構造を形成し；ここでヘテロシクロアルキル環は飽和されており、そしてここでヘテロシクロアルキル環はO、S及びNR<sup>A</sup>よりなる群から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を含んでなり、ここでNR<sup>A</sup>は水素又はC<sub>1～2</sub>アルキルから選択され；ここで5～6員ヘテロシクロアルキル環構造は場合により、1～2個のオキソ基で置換されていてもよい。

20

【0064】

本発明のもう1つの態様において、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、それらが結合されている炭素原子と一緒にになって、4-(テトラヒドロ-チオピラン-1、1-ジオキシド)を形成する。

【0065】

本発明の1つの態様において、R<sup>3</sup>は水素、ハロゲン、シアノ、C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ハロゲン置換C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン置換C<sub>1～4</sub>アルコキシ、-S(O)<sub>0～2</sub>-C<sub>1～4</sub>アルキル、-S(O)<sub>0～2</sub>-フェニル、-NR<sup>B</sup>-SO<sub>2</sub>-C<sub>1～4</sub>アルキル及び-NR<sup>B</sup>-SO<sub>2</sub>-フェニルよりなる群から選択され；ここでフェニルは場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ(C<sub>1～4</sub>アルキル)アミノ、シアノ、ニトロ、C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ハロゲン置換C<sub>1～4</sub>アルキル又はハロゲン置換C<sub>1～4</sub>アルコキシから独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよく；そしてここでR<sup>B</sup>は水素及びC<sub>1～4</sub>アルキルよりなる群から選択される。

30

【0066】

本発明のもう1つの態様において、R<sup>3</sup>は水素及びハロゲンよりなる群から選択される。

【0067】

本発明のもう1つの態様において、R<sup>3</sup>は水素及びクロロよりなる群から選択される。

【0068】

本発明のもう1つの態様において、R<sup>3</sup>は水素である。

【0069】

本発明の1つの態様において、R<sup>4</sup>はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ハロゲン置換C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロゲン置換C<sub>1～4</sub>アルコキシ、-S(O)<sub>0～2</sub>-C<sub>1～4</sub>アルキル、-S(O)<sub>0～2</sub>-フェニル、-S(O)<sub>0～2</sub>-NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup>、-C(O)-C<sub>1～4</sub>アルキル、-C(O)-フェニル、-C(O)-NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup>、-NR<sup>E</sup>-SO<sub>2</sub>-C<sub>1～4</sub>アルキル及び-NR<sup>E</sup>-SO<sub>2</sub>-フェニルよりなる群から選択され；ここでフェニルは場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1～4</sub>アルキルアミノ、ジ(C<sub>1～4</sub>アルキル)アミノ、シアノ、ニトロ、C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ハロゲン置換C<sub>1～4</sub>アルキル又はハロゲン置換C<sub>1～4</sub>アルコキシから独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよく；ここでR<sup>C</sup>及びR<sup>D</sup>はそれぞれ独立して、水素及びC<sub>1～4</sub>アルキルよりなる群から選択される

40

50

か；あるいはまた  $R^C$  及び  $R^D$  は、それらが結合されている窒素原子と一緒にになって、5～6員ヘテロアリール又は5～6員飽和ヘテロシクロアルキル環構造を形成し；ここで  $R^E$  は水素及び  $C_{1-4}$  アルキルよりなる群から選択される。

【0070】

本発明のもう1つの態様において、 $R^4$  はシアノ、ハロゲン、-  $C(O)$  - フェニル、-  $C(O)$  -  $NR^C R^D$ 、-  $SO_2$  - フェニル及び-  $SO_2$  -  $NR^C R^D$  よりなる群から選択され；ここでフェニルは場合により、ハロゲン又は  $C_{1-2}$  アルコキシから選択される置換基で置換されていてもよく；ここで  $R^C$  及び  $R^D$  はそれぞれ独立して、水素及び  $C_{1-2}$  アルキルよりなる群から選択されるか；あるいはまた  $R^C$  及び  $R^D$  は、それらが結合されている窒素原子と一緒にになって、5～6員飽和ヘテロシクロアルキル基を形成する。

10

【0071】

本発明のもう1つの態様において、 $R^4$  はシアノ、クロロ、フェニルスルホニル-、4-メトキシフェニル-スルホニル-、3-フルオロフェニル-スルホニル-、4-クロロフェニル-スルホニル-、ジエチルアミノ-スルホニル-、1-ピペリジニル-スルホニル-、フェニル-カルボニル-及びジエチルアミノ-カルボニル-よりなる群から選択される。

【0072】

本発明のもう1つの態様において、 $R^4$  はシアノ、フェニル-カルボニル-、フェニル-スルホニル-、1-ピペリジニル-スルホニル-、3-フルオロフェニル-スルホニル-、4-クロロフェニル-スルホニル-及び4-メトキシフェニル-スルホニル-よりなる群から選択される。

20

【0073】

本発明のもう1つの態様において、 $R^4$  はシアノ、フェニル-スルホニル-、1-ピペリジニル-スルホニル-及び3-フルオロフェニル-スルホニル-よりなる群から選択される。

【0074】

本発明のもう1つの態様において、 $R^4$  はシアノである。

【0075】

本発明の1つの態様において、 $a$  は0である（すなわち  $L^1$  は不在である）。本発明のもう1つの態様において、 $a$  は1である。

30

【0076】

本発明の1つの態様において、 $(L^1)_a$  は-  $O - P(O)(R^H)$  - 及び-  $NR^G - P(O)(R^H)$  - 以外である。本発明のもう1つの態様において、 $(L^1)_a$  は-  $O - P(O)(R^H)$  - 及び-  $NR^G - P(O)(R^H)$  - よりなる群から選択される。

【0077】

本発明の1つの態様において、 $R^G$  は水素及びメチル、好ましくは水素よりなる群から選択される。本発明の1つの態様において、 $R^H$  はメチル及びフェニルよりなる群から選択される。

【0078】

本発明の1つの態様において、 $L^1$  は-  $O -$  、-  $S -$  、-  $SO -$  、-  $SO_2 -$  、-  $NR^G -$  、-  $O - P(O)(R^H)$  - 及び-  $NR^G - P(O)(R^H)$  - よりなる群から選択される。本発明のもう1つの態様において、 $L^1$  は-  $O -$  、-  $S -$  、-  $SO -$  、-  $SO_2 -$  、-  $NR^G -$  、-  $NR^G - SO_2 -$  、-  $O - P(O)(R^H)$  - 及び-  $NR^G - P(O)(R^H)$  - よりなる群から選択される。本発明のもう1つの態様において、 $L^1$  は-  $NR^G - C(O)$  - 及び-  $NR^G - SO_2 -$  よりなる群から選択される。

40

【0079】

本発明の態様において、 $L^1$  は-  $O -$  、-  $S -$  、-  $SO -$  、-  $SO_2 -$  、-  $NR^G -$  、-  $NR^G - C(O)$  - 、-  $NR^G - SO_2 -$  、-  $O - P(O)(R^H)$  - 及び-  $NR^G - P(O)(R^H)$  - よりなる群から選択され；ここで  $R^G$  は水素及び  $C_{1-4}$  アルキルよ

50

りなる群から選択され；そしてここで  $R^H$  は  $C_{1-4}$  アルキル及びフェニルよりなる群から選択される。

【0080】

本発明のもう1つの態様において、 $L^1$  は  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^G-$ 、 $-NR^G-C(O)-$ 、 $-NR^G-SO_2-$ 、 $-O-P(O)(R^H)-$  及び  $-NR^G-P(O)(R^H)-$  よりなる群から選択され；ここで  $R^G$  は水素及び  $C_{1-2}$  アルキルよりなる群から選択され；そしてここで  $R^H$  は  $C_{1-2}$  アルキル及びフェニルよりなる群から選択される。

【0081】

本発明のもう1つの態様において、 $L^1$  は  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-NH-SO_2-$ 、 $-O-P(O)(フェニル)-$ 、 $-NH-P(O)(メチル)-$  及び  $-NH-P(O)(フェニル)-$  よりなる群から選択される。

【0082】

本発明のもう1つの態様において、 $L^1$  は  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$  及び  $-NH-SO_2-$  よりなる群から選択される。

【0083】

本発明のもう1つの態様において、 $L^1$  は  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$  及び  $-NH-SO_2-$  よりなる群から選択される。

【0084】

本発明のもう1つの態様において、 $L^1$  は  $-O-$ 、 $-NH-$  及び  $-N(CH_3)-$  よりなる群から選択される。

【0085】

本発明のもう1つの態様において、 $L^1$  は  $-NH-$  及び  $-N(CH_3)-$  よりなる群から選択される。

【0086】

本発明のもう1つの態様において、 $L^1$  は  $-O-$  及び  $-NH-$  よりなる群から選択される。本発明のもう1つの態様において、 $L^1$  は  $-O-$  である。本発明のもう1つの態様において、 $L^1$  は  $-NH-$  である。

【0087】

本発明の1つの態様において、 $R^5$  はフェニル、少なくとも1個のN原子を含んでなる5～6員ヘテロシクリル基及び少なくとも1個のN原子を含んでなる9～10員ヘテロシクリル基よりなる群から選択され；ここで5～6員ヘテロシクリル基は場合により、ハロゲン、オキソ、ニトロ、シアノ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ジ( $C_{1-4}$  アルキル)アミノ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、ハロゲン置換 $C_{1-4}$  アルキル、ハロゲン置換 $C_{1-4}$  アルコキシ又はフェニルから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく；ここで9～10員ヘテロシクリル基は場合により、ハロゲン、オキソ、ニトロ、シアノ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ジ( $C_{1-4}$  アルキル)アミノ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、ハロゲン置換 $C_{1-4}$  アルキル、ハロゲン置換 $C_{1-4}$  アルコキシから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく；ここでフェニルは単独でも又は置換基の一部としても、場合により、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ジ( $C_{1-4}$  アルキル)アミノ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、ハロゲン置換 $C_{1-4}$  アルキル又はハロゲン置換 $C_{1-4}$  アルコキシから独立して選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい。

【0088】

本発明のもう1つの態様において、 $R^5$  はフェニル、少なくとも1個のN原子を含んでなる5～6員ヘテロシクリル基及び少なくとも1個のN原子を含んでなる9～10員ヘテロシクリル基よりなる群から選択され；ここで5～6員ヘテロシクリル基は場合により、オキソ、 $C_{1-2}$  アルキル及びハロゲン置換 $C_{1-2}$  アルキル又はフェニルから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく；ここで9～10員ヘテロシクリルは、オキソ、ハロゲン、 $C_{1-2}$  アルキル、 $C_{1-2}$  アルコキシ、ハロゲン置換 $C_{1-2}$

10

20

30

40

50

アルキル、ハロゲン置換  $C_{1-2}$  アルコキシ、ニトロ、アミノ、 $C_{1-2}$  アルキルアミノ又はジ( $C_{1-2}$  アルキル)アミノから独立して選択される1~3個の置換基で置換されており；ここでフェニルは単独でも又は置換基の一部としても、場合により、ハロゲン又はニトロから選択される置換基で置換されていてもよい。

【0089】

本発明のもう1つの態様において、 $R^5$  はフェニル、3-クロロフェニル、2-(2-アザ-スピロ[4,5]デカン-3-オン)、2-イミダゾリル、3-(1-フェニル-イミダゾリル)、1-(2-フェニル-イミダゾリル)、1-(2-フェニル-4-メチル-イミダゾリル)、1-(2-(4-クロロフェニル)-イミダゾリル)、1-(5-(4-クロロフェニル)-イミダゾリル)、1-(5-(4-クロロフェニル)-ピラゾリル)、3-(1-(4-クロロフェニル)-ピラゾリル)、2-(1-フェニル-2-ピラゾリン-3-オン)、3-(1-フェニル-4,5-ジヒドロ-ピラゾリル)、2-(1-(4-クロロフェニル)-1,2-ジヒドロ-ピラゾル-3-オン)、1-(2-フェニル-2,5-ジヒドロ-ピラゾル-5-オン)、3-(6-フェニル-ピリダジニル)、3-(6-(4-クロロフェニル)-ピリダジニル)、1-(3-(4-クロロフェニル)-ピリダジン-6-オン)、2-(4-トリフルオロメチル-ピリミジニル)、2-(4,5-ジヒドロ-オキサゾリル)、1-(4-(4-フルオロフェニル)-ピペリジニル)、1-(4-(4-クロロフェニル)-ピペリジニル)、1-(4-(4-ニトロフェニル)-ピペリジニル)、2-(ピロロ[3,4-c]ピリジン-1,3-ジオン)、4-キナゾリニル、4-(2-アミノ-キノリニル)、1-(3,4-ジヒドロ-イソキノリニル)、2-(6-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン)、2-(キナゾリン-4-オン)、1-(5-クロロ-インドリン-2,3-ジオン)、2-(5-クロロ-1,3-ジオキソ-イソインドリル)、1-(3-アミノ-インダゾリル)、1-(3-アミノ-4-フルオロ-インダゾリル)、1-(3-アミノ-5-プロモ-インダゾリル)、2-(3-アミノ-5-クロロ-インダゾリル)、2-(5-クロロ-ベンズチアゾリル)、2-(5-フルオロ-ベンズチアゾリル)、2-(5-ニトロ-ベンズチアゾリル)、3-(6-ニトロ-ベンズチアゾリル)、3-(ベンズイソチアゾリル)、2-(ベンゾ[d]イソチアゾル-3-オン)、2-(5-クロロ-ベンゾオキサゾリル)、3-ベンズイソオキサゾリル、3-(5-クロロ-ベンズイソオキサゾリル)、3-(6-クロロ-ベンズイソオキサゾリル)、3-(7-クロロ-ベンズイソオキサゾリル)、3-(5-フルオロ-ベンズイソオキサゾリル)、3-(5-メトキシ-ベンズイソオキサゾリル)、2-(5-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オン)、2-(6-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オン)、2-(7-メチル-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オン)、2-(5-クロロ-5,7a-ジヒドロ-ベンゾイミダゾリル)、2-(5-クロロ-6-フルオロ-5,7a-ベンゾイミダゾリル)及び2-(5-ジフルオロメトキシ-5,7a-ジヒドロ-ベンゾイミダゾリル)よりなる群から選択される。

【0090】

本発明のもう1つの態様において、 $R^5$  は3-クロロフェニル、1-(4-(4-フルオロフェニル)-ピペリジニル)、2-イミダゾリル、3-(1-フェニル-イミダゾリル)、1-(2-(4-クロロフェニル)-イミダゾリル)、1-(5-(4-クロロフェニル)-イミダゾリル)、1-(2-フェニル-ピリダジニル)、3-(6-フェニル-ピラジニル)、3-(1-(4-クロロフェニル)-ピラゾリル)、2-(1-(4-クロロフェニル)-1,2-ジヒドロ-ピラゾル-3-オン)、2-(3-アミノ-5-クロロ-インダゾリル)、1-(3-アミノ-5-プロモ-インダゾリル)、2-(5-クロロ-1,3-ジオキソ-イソインドリル)、1-(5-クロロ-インドリン-2,3-ジオン)、2-(ピロロ[3,4-c]ピリジン-1,3-ジオン)、2-(5-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オン)、2-(6-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オン)、2-(5-クロロ-5,7a-ジヒドロ-ベンゾイミダゾリル)、2-(5-クロロ-6-フルオロ-5,7a-ベンゾイミダゾリル)、2-(5-エトキシ-ベンズチアゾリル)、2-(5-フルオロ-ベンズチアゾリル)。

、 2 - ( 5 - ニトロ - ベンズチアゾリル ) 、 3 - ( 6 - ニトロ - ベンズチアゾリル ) 、 2 - ( 5 - クロロ - ベンゾオキサゾリル ) 、 3 - ベンズイソオキサゾリル 、 3 - ( 6 - クロロ - ベンズイソオキサゾリル ) 、 3 - ( 5 - クロロ - ベンズイソオキサゾリル ) 、 4 - キナゾリニル 、 2 - ( キナゾリン - 4 - オン ) 、 2 - ( 6 - クロロ - キナゾリン - 4 - オン ) 、 4 - ( 2 - アミノ - キノリニル ) 及び 2 - ( 4 , 5 - ジヒドロ - オキサゾリル ) よりなる群から選択される。

## 【0091】

本発明のもう 1 つの態様において、  $R^5$  は 3 - クロロフェニル、 2 - イミダゾリル、 1 - ( 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - イミダゾリル ) 、 2 - ( 5 - クロロ - ベンゾ [ d ] イソオキサゾル - 3 - オン ) 、 2 - ( 6 - クロロ - ベンゾ [ d ] イソオキサゾル - 3 - オン ) 、 3 - ( 6 - クロロ - ベンズイソオキサゾリル ) 、 3 - ( 5 - クロロ - ベンズイソオキサゾリル ) 及び 4 - キナゾリニルよりなる群から選択される。

10

## 【0092】

本発明のもう 1 つの態様において、  $R^5$  は少なくとも 1 個の N を含んでなるフェニル置換 5 ~ 6 員ヘテロアリール及び、少なくとも 1 個 N 原子を含んでなる 9 ~ 10 員ヘテロシクロアルキルよりなる群から選択され；ここで 5 ~ 6 員ヘテロアリール上のフェニルは場合によりハロゲンで置換されていてもよく；ここで 5 ~ 6 員ヘテロアリール又は 9 ~ 10 員ヘテロシクロアルキルは場合により、ハロゲン又はオキソから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されていてもよい。

20

## 【0093】

本発明のもう 1 つの態様において、  $R^5$  は 1 - ( 2 - フェニル - イミダゾリル ) 、 2 - ( 5 - クロロ - ベンゾチアゾリル ) 、 2 - ( 5 - クロロ - ベンゾオキサゾリル ) 、 1 - ( 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - イミダゾリル ) 、 3 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - イミダゾリル ) 、 2 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - ピラゾル - 3 - オン ) 、 1 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - イミダゾリル ) 、 2 - ( 6 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - オキソ - ピリダジニル ) 及び 1 - ( 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - イミダゾリル ) よりなる群から選択される。

## 【0094】

本発明の 1 つの態様において、  $R^5$  は、少なくとも 1 個の N を含んでなる 5 ~ 6 員ヘテロシクリル基及び、少なくとも 1 個 N 原子を含んでなる 9 ~ 10 員ヘテロシクリル基よりなる群から選択され；ここで少なくとも 1 個の N を含んでなる 5 ~ 6 員ヘテロシクリル基及び、少なくとも 1 個 N 原子を含んでなる 9 ~ 10 員ヘテロシクリル基は場合により本明細書に定義のとおりに置換されていてもよい。

30

## 【0095】

本発明のもう 1 つの態様において、  $R^5$  はフェニル又は置換フェニルであり、ここでフェニル上の置換基はハロゲン、ニトロ、シアノ、アミノ、  $C_{1 - 4}$  アルキルアミノ、ジ (  $C_{1 - 4}$  アルキル ) アミノ、  $C_{1 - 4}$  アルキル、  $C_{1 - 4}$  アルコキシ、ハロゲン置換  $C_{1 - 4}$  アルキル又はハロゲン置換  $C_{1 - 4}$  アルコキシから独立して選択される 1 個又は複数の置換基である。  $R^5$  は好ましくはフェニル又はクロロフェニルである。

## 【0096】

本発明のもう 1 つの態様において、  $R^5$  は、少なくとも 1 個の N を含んでなるフェニル置換 5 ~ 6 員ヘテロアリール及び、少なくとも 1 個 N 原子を含んでなる 9 ~ 10 員ヘテロアリールよりなる群から選択され；ここで 5 ~ 6 員ヘテロアリール上のフェニルは場合によりハロゲンで置換されていてもよく；ここでヘテロアリールは場合によりオキソ、ニトロ、アミノ、  $C_{1 - 2}$  アルキルアミノ又はジ (  $C_{1 - 2}$  アルキル ) アミノから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されていてもよい。

40

## 【0097】

本発明のもう 1 つの態様において、  $R^5$  は、 1 - ( 2 - アミノ - 5 - クロロ - ベンゾイミダゾリル ) 、 1 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - イミダゾリル ) 、 1 - ( 3 - フェニル - イミダゾリル ) 、 1 - ( 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - イミダゾリル ) 、 2 - ( 1 H

50

- キナゾリン - 4 - オン)、3 - (6 - フェニル - ピリダジニル)、1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - ピリダジン - 6 - オン) 及び 3 - (6 - ニトロ - ベンズチアゾリル) よりなる群から選択される。

【0098】

本発明のもう1つの態様において、R<sup>5</sup>は、1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - イミダゾリル)、1 - (5 - (4 - クロロフェニル) - イミダゾリル) 及び 3 - (6 - フェニル - ピリダジニル) よりなる群から選択される。

【0099】

本発明の1つの態様において、R<sup>A</sup>、R<sup>B</sup>、R<sup>C</sup>、R<sup>D</sup>、R<sup>E</sup>、R<sup>F</sup>、R<sup>G</sup>、R<sup>H</sup> 及び R<sup>J</sup> はそれぞれ独立して水素及び C<sub>1 - 2</sub> アルキルよりなる群から選択される。本発明のもう1つの態様において、R<sup>A</sup>、R<sup>B</sup>、R<sup>C</sup>、R<sup>D</sup>、R<sup>E</sup>、R<sup>F</sup>、R<sup>G</sup>、R<sup>H</sup> 及び R<sup>J</sup> はそれぞれ独立して水素及びメチルよりなる群から選択される。  
10

【0100】

本発明の1つの態様において、- (L<sup>1</sup>)<sub>a</sub> - R<sup>5</sup> 結合は R 配置にあり、そして - OR<sup>0</sup> 結合は S 配置にある。

【0101】

1つの態様において、本発明は式(I)及び/又は式(II) [式中、XはCR<sup>4</sup>であり、そしてR<sup>5</sup>は6-ブリニル又は1-(2-オキソ-ピリジル)以外である]の化合物を対象とする。もう1つの態様において、本発明は式(I)及び/又は式(II) [式中、XはCR<sup>4</sup>であり、そしてR<sup>5</sup>は1-ピロリジニル、1-ピロリジン-2-オン、1-(5-メチル-ピロリジン-2-オン)、1-ピペリジニル、1-ピペリジン-2-オン又は4-モルホリニル以外である]の化合物を対象とする。もう1つの態様において、本発明は式(I)及び/又は式(II) [式中、XはCR<sup>4</sup>であり、そしてR<sup>5</sup>は1-(1,2,3,5-テトラゾリル)又は1-(4-メチル-1,2,3,5-テトラゾリル)以外である]の化合物を対象とする。  
20

【0102】

1つの態様において、本発明は式(I)及び/又は式(II) [式中、XはCR<sup>4</sup>であり、そして-(L<sup>1</sup>)<sub>a</sub> - R<sup>5</sup>は1-ピロリジン-2-オン又は1-ピペリジン-2-オン以外である]の化合物を対象とする。もう1つの態様において、本発明は式(I)及び/又は式(II) [式中、XはCR<sup>4</sup>であり、そして-(L<sup>1</sup>)<sub>a</sub> - R<sup>5</sup>は1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-(2-ヒドロキシ-ピロリジニル)又は1-(2-ヒドロキシ-ピペリジニル以外である]の化合物を対象とする。  
30

【0103】

本発明の更なる態様は、本明細書に定義された1個又は複数の変化物に対して選択される置換基(すなわちR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X、a、L<sup>1</sup>及びR<sup>5</sup>)が、本明細書に定義された完全なリストから選択されるいずれかの個々の置換基又はいずれかの置換基のサブセットであるように独立して選択される置換基を包含する。

【0104】

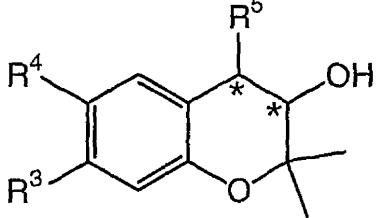
本発明の代表的な化合物は以下の表1～6に記載される。aが1である(L<sup>1</sup>が存在する)化合物に対しては、L<sup>1</sup>置換基は記載のように分子中に取り込まれる。例えば、L<sup>1</sup>が-NH<sub>2</sub>-である場合は、-NH部分の窒素はコアに結合され、SO<sub>2</sub>-部分の硫黄はR<sup>5</sup>基に結合される。星印結合に対しては、対応する欄に立体配置が記載される。例えば表1において、「\*R<sup>5</sup>」の欄はR<sup>5</sup>結合の配置を示す。更に、記号「Rac」は、化合物が星印結合は相互に対して常にトランス配置であるように限定されて、星印結合における立体配置物の混合物として調製されたことを示すことが意図されている。R及びS記号は、化合物が星印結合の中心で一方の立体配置の過剰を伴って調製されたことを示すことが意図される。  
40

【0105】

【表1】

表1: 式(I)の化合物

10

|  |       |       |         |                         |        |
|---|-------|-------|---------|-------------------------|--------|
| 識別番号  | $R^3$ | $R^4$ | $* R^5$ | $R^5$                   | $* OH$ |
| 9   | H     | シアノ   | Rac     | 1-(2-フェニル-4-メチル-イミダゾリル) | Rac    |

【0106】

【表2】

|    |   |     |     |                                      |     |
|----|---|-----|-----|--------------------------------------|-----|
| 10 | H | シアノ | R   | 1-(5-(4-クロロフェニル)-ピラゾリル)              | S   |
| 12 | H | シアノ | Rac | 1-(2-(4-クロロフェニル)-イミダゾリル)             | Rac |
| 13 | H | クロロ | Rac | 2-(1-フェニル-ピラゾリン-3-オン)                | Rac |
| 14 | H | シアノ | Rac | 1-(3-(4-クロロフェニル)-ピリダジン-6-オン)         | Rac |
| 15 | H | シアノ | Rac | 2-(1-(4-クロロフェニル)-1,2-ジヒドロ-ピラゾル-3-オン) | Rac |
| 18 | H | シアノ | Rac | 1-(5-(4-クロロフェニル)-イミダゾリル)             | Rac |
| 24 | H | シアノ | R   | 1-(5-クロロ-インドリン-2,3-ジオン)              | S   |
| 26 | H | シアノ | R   | 2-(ピロロ[3,4-c]ピリジン-1,3-ジオン)           | S   |
| 30 | H | シアノ | R   | 2-(ベンゾ[d]イソチアゾル-3-オン)                | S   |
| 32 | H | シアノ | R   | 2-(7-メチル-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オン)         | S   |
| 33 | H | シアノ | R   | 2-(3-アミノ-5-クロロ-インダゾリル)               | S   |
| 34 | H | シアノ | R   | 2-(2-アザースピロ[4,5]デカン-3-オン)            | S   |
| 35 | H | シアノ | R   | 1-(3-アミノ-5-ブロモ-インダゾリル)               | S   |
| 36 | H | シアノ | R   | 1-(3-アミノ-4-フルオロ-インダゾリル)              | S   |
| 37 | H | シアノ | R   | 1-(3-アミノ-インダゾリル)                     | S   |
| 47 | H | シアノ | Rac | 1-(2-フェニル-イミダゾリル)                    | Rac |
| 48 | H | シアノ | Rac | 1-(4-(4-フルオロフェニル)-ピペリジニル)            | Rac |

10

20

30

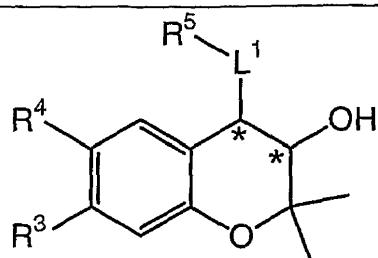
40

【表3】

|     |     |                   |     |                                    |     |
|-----|-----|-------------------|-----|------------------------------------|-----|
| 49  | H   | クロロ               | Rac | 1-(2-フェニル-1-イミダゾリル)                | Rac |
| 50  | H   | シアノ               | Rac | 1-(4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル)         | Rac |
| 51  | H   | シアノ               | Rac | 1-(4-(4-ニトロフェニル)-1-ピペリジニル)         | Rac |
| 62  | H   | シアノ               | Rac | 1-(2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1,2-ピラゾル-5-オニル) | Rac |
| 76  | H   | フェニル-スルホニル        | R   | 2-(5-クロロ-1-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オニル)    | S   |
| 78  | H   | フェニル-スルホニル        | R   | 2-(6-クロロ-1-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オニル)    | S   |
| 84  | H   | 1-ピペリジニル-スルホニル    | R   | 2-(6-クロロ-1-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オニル)    | S   |
| 86  | H   | ジエチル-アミノ-スルホニル    | R   | 2-(6-クロロ-1-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オニル)    | S   |
| 94  | クロロ | クロロ               | R   | 2-(6-クロロ-1-ベンゾ[d]オキサゾル-3-オニル)      | S   |
| 96  | H   | フェニル-カルボニル        | R   | 2-(6-クロロ-1-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オニル)    | S   |
| 98  | H   | 4-メトキシ-フェニル-スルホニル | R   | 2-(6-クロロ-1-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オニル)    | S   |
| 100 | H   | 3-フルオロ-フェニル-スルホニル | R   | 2-(6-クロロ-1-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オニル)    | S   |
| 102 | H   | 4-クロロ-フェニル-スルホニル  | R   | 2-(6-クロロ-1-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オニル)    | S   |
| 115 | H   | シアノ               | R   | 2-(5-クロロ-1,3-ジオキソ-1-イソインドリル)       | S   |
| 117 | H   | シアノ               | R   | 2-(6-クロロ-1-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オニル)    | S   |

【表4】

表2: 式(I)の化合物



| 識別番号 | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | * L <sup>1</sup> -R <sup>5</sup> | L <sup>1</sup>  | R <sup>5</sup>                     | * OH |
|------|----------------|----------------|----------------------------------|-----------------|------------------------------------|------|
| 1    | H              | シアノ            | Rac                              | NH              | 2-(5-クロローベンズチアゾリル)                 | Rac  |
| 2    | H              | シアノ            | Rac                              | NH              | 2-(5-クロローベンゾオキサゾリル)                | Rac  |
| 3    | H              | クロロ            | Rac                              | OC(O)           | 3-クロロフェニル                          | Rac  |
| 4    | H              | シアノ            | Rac                              | NH              | 2-(5-エトキシベンズチアゾリル)                 | Rac  |
| 5    | H              | シアノ            | Rac                              | NH              | 2-(5-フルオローベンズチアゾリル)                | Rac  |
| 6    | H              | シアノ            | Rac                              | NH              | 2-(5-ニトローベンズチアゾリル)                 | Rac  |
| 7    | H              | シアノ            | Rac                              | NH              | 2-(6-クロロ-1H-キナゾリン-4-オン)            | Rac  |
| 8    | H              | シアノ            | Rac                              | O               | 4-(2-アミノキノリニル)                     | Rac  |
| 16   | H              | シアノ            | Rac                              | S               | 2-(5-ジフルオロメトキシ-5,7a-ジヒドロベンゾイミダゾリル) | Rac  |
| 17   | H              | シアノ            | Rac                              | SO <sub>2</sub> | 2-(5-クロローベンゾオキサゾリル)                | Rac  |

【0109】

【表5】

|    |   |     |     |                   |                                   |     |
|----|---|-----|-----|-------------------|-----------------------------------|-----|
| 19 | H | シアノ | Rac | SO <sub>2</sub>   | 3-(6-クロローベンズイソオキサゾリル)             | Rac |
| 20 | H | シアノ | Rac | O                 | 3-(ベンズイソチオアゾリル)                   | Rac |
| 22 | H | シアノ | R   | O                 | 3-(6-クロローベンズイソオキサゾリル)             | S   |
| 23 | H | シアノ | R   | O                 | 3-ベンズイソオキサゾリル                     | S   |
| 25 | H | シアノ | R   | S                 | 2-イミダゾリル                          | S   |
| 27 | H | シアノ | R   | O-P(O)-<br>(フェニル) | フェニル                              | S   |
| 28 | H | シアノ | R   | NH-P(O)-<br>(メチル) | フェニル                              | S   |
| 29 | H | シアノ | R   | S                 | 2-(5-クロロ-5,<br>7a-ジヒドロ-ベンゾイミダゾリル) | S   |
| 38 | H | シアノ | R   | O                 | 3-(5-クロローベンズイソオキサゾリル)             | S   |
| 39 | H | シアノ | R   | NH                | 3-(5-クロローベンズイソオキサゾリル)             | S   |
| 40 | H | シアノ | R   | O                 | 4-キナゾリニル                          | S   |
| 41 | H | シアノ | R   | O                 | 3-(6-ニトローベンズチアゾリル)                | S   |
| 42 | H | シアノ | R   | S                 | 1-(3,4-ジヒドロ-イソキノリニル)              | S   |
| 43 | H | シアノ | R   | S                 | 2-(4-トリフルオロメチル-ピリミジニル)            | S   |
| 44 | H | シアノ | R   | O                 | 3-(5-メトキシ-ベンズイソオキサゾリル)            | S   |
| 52 | H | シアノ | Rac | O                 | 3-(6-フェニル-ピリダジニル)                 | Rac |
| 55 | H | シアノ | Rac | O                 | 3-(1-(4-クロロフェニル)-ピラゾリル)           | Rac |

10

20

30

40

【表6】

|    |   |            |     |                    |                                      |     |
|----|---|------------|-----|--------------------|--------------------------------------|-----|
| 56 | H | シアノ        | Rac | O                  | 3-(6-(4-クロロフェニル)-ピリダジニル)             | Rac |
| 58 | H | シアノ        | Rac | O                  | 3-(1-フェニル-イミダゾリル)                    | Rac |
| 59 | H | クロロ        | Rac | O                  | 3-(1-フェニル-4,5-ジヒドロ-ピラゾリル)            | Rac |
| 60 | H | クロロ        | Rac | O                  | 3-(1-フェニル-イミダゾリル)                    | Rac |
| 64 | H | シアノ        | R   | NH                 | 2-(6-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン)              | S   |
| 65 | H | シアノ        | R   | NH-P(O)-<br>(フェニル) | フェニル                                 | S   |
| 66 | H | シアノ        | R   | NH-SO <sub>2</sub> | 3-クロロフェニル                            | S   |
| 67 | H | シアノ        | R   | NH                 | 3-(6-クロロ-ベンズイソオキサゾリル)                | S   |
| 68 | H | シアノ        | R   | S                  | 2-(4,5-ジヒドロ-オキサゾリル)                  | S   |
| 70 | H | シアノ        | R   | O                  | 3-(5-フルオロ-ベンズイソオキサゾリル)               | S   |
| 71 | H | シアノ        | R   | SO <sub>2</sub>    | 2-イミダゾリル                             | S   |
| 72 | H | シアノ        | R   | SO <sub>2</sub>    | 2-(5-クロロ-6-フルオロ-5,7a-ジヒドロ-ベンゾイミダゾリル) | S   |
| 73 | H | フェニル-スルホニル | R   | NH                 | 3-(6-クロロ-ベンズイソオキサゾリル)                | S   |
| 74 | H | フェニル-スルホニル | R   | NH                 | 3-(5-クロロ-ベンズイソオキサゾリル)                | S   |
| 75 | H | フェニル-スルホニル | R   | O                  | 3-(5-クロロ-ベンズイソオキサゾリル)                | S   |
| 77 | H | フェニル-スルホニル | R   | O                  | 3-(6-クロロ-ベンズイソオキサゾリル)                | S   |

【0111】

【表7】

|    |     |                     |     |    |                       |     |
|----|-----|---------------------|-----|----|-----------------------|-----|
| 79 | H   | ジエチルーアミノースルホニルー     | R   | O  | 3-(6-クロローベンズイソオキサゾリル) | S   |
| 80 | H   | ジエチルーアミノースルホニルー     | Rac | NH | 3-(6-クロローベンズイソオキサゾリル) | Rac |
| 81 | H   | ジエチルーアミノースルホニルー     | R   | NH | 3-(6-クロローベンズイソオキサゾリル) | S   |
| 82 | H   | ジエチルーアミノースルホニルー     | R   | NH | 3-(7-クロローベンズイソオキサゾリル) | S   |
| 83 | H   | 1-ピペリジニルースルホニルー     | R   | O  | 3-(6-クロローベンズイソオキサゾリル) | S   |
| 85 | H   | ジエチルーアミノースルホニルー     | R   | O  | 3-(5-クロローベンズイソオキサゾリル) | S   |
| 87 | H   | フェニルースルホニルー         | R   | NH | 3-(7-クロローベンズイソオキサゾリル) | S   |
| 88 | H   | 1-ピペリジニルースルホニルー     | R   | NH | 3-(5-クロローベンズイソオキサゾリル) | S   |
| 89 | H   | ジエチルーアミノカルボニルー      | R   | NH | 3-(5-クロローベンズイソオキサゾリル) | S   |
| 90 | H   | ジエチルーアミノカルボニルー      | R   | O  | 3-(6-クロローベンズイソオキサゾリル) | S   |
| 91 | クロロ | クロロ                 | R   | NH | 3-(5-クロローベンズイソオキサゾリル) | S   |
| 92 | H   | フェニルカルボニルー          | R   | NH | 3-(5-クロローベンズイソオキサゾリル) | S   |
| 93 | クロロ | クロロ                 | R   | O  | 3-(6-クロローベンズイソオキサゾリル) | S   |
| 95 | H   | フェニルカルボニルー          | R   | O  | 3-(6-クロローベンズイソオキサゾリル) | S   |
| 97 | H   | 4-メトキシ-フェニルースルホニルー  | R   | O  | 3-(6-クロローベンズイソオキサゾリル) | S   |
| 99 | H   | 3-フルオロー-フェニルースルホニルー | R   | O  | 3-(6-クロローベンズイソオキサゾリル) | S   |

10

20

30

40

【表8】

|     |   |                  |     |    |                      |     |
|-----|---|------------------|-----|----|----------------------|-----|
| 101 | H | 4-クロロフェニルースルホニル  | R   | O  | 3-(6-クロロベンズイソオキサゾリル) | S   |
| 103 | H | 3-フルオロフェニルースルホニル | R   | NH | 3-(5-クロロベンズイソオキサゾリル) | S   |
| 104 | H | 4-メトキシフェニルースルホニル | R   | NH | 3-(5-クロロベンズイソオキサゾリル) | S   |
| 118 | H | シアノ              | Rac | NH | 2-キナゾリン-4-オン         | Rac |

10

20

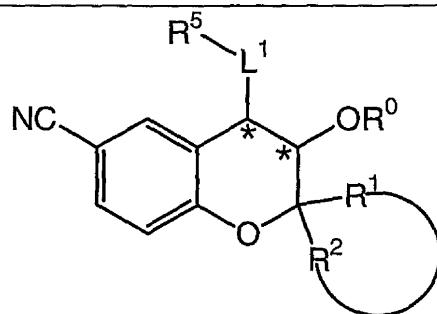
30

40

【0113】

【表9】

表3: 式(I)の化合物



| 識別番号 | $R^0$          | $R^1+R^2$ 一緒 | $*L^1-R^5$ | $L^1$   | $R^5$                | $*OH$ |
|------|----------------|--------------|------------|---------|----------------------|-------|
| 200  | H              |              | R          | O       | 3-(6-クロロベンズイソオキサゾリル) | S     |
| 201  | H              |              | R          | NH-C(O) | 3-クロロフェニル            | S     |
| 202  | 3-クロロフェニルカルボニル |              | R          | NH-C(O) | 3-クロロフェニル            | S     |

【0114】

【表10】

表4: 式(II)の化合物

10

| 識別番号 | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$                        |
|------|-------|-------|------------------------------|
|      |       |       |                              |
| 45   | H     | シアノ   | 1-(2-アミノ-5-クロロ-ベンズイミダゾリル)    |
| 54   | H     | シアノ   | 1-(2-(4-クロロフェニル)-イミダゾリル)     |
| 57   | H     | シアノ   | 1-(3-(4-クロロフェニル)-ピラダジン-6-オン) |
| 61   | H     | シアノ   | 1-(3-フェニル-イミダゾリル)            |
| 63   | H     | シアノ   | 1-(5-(4-クロロフェニル)-イミダゾリル)     |

20

【0 1 1 5】

【表11】

表5: 式(II)の化合物

30

| 識別番号 | $R^3$ | $R^4$ | $L^1$ | $R^5$              |
|------|-------|-------|-------|--------------------|
|      |       |       |       |                    |
| 46   | H     | シアノ   | NH    | 2-(1H-キナゾリン-4-オン)  |
| 53   | H     | シアノ   | O     | 3-(6-フェニル-ピラダジニル)  |
| 69   | H     | シアノ   | NH    | 3-(6-ニトロ-ベンズチアゾリル) |

40

【0 1 1 6】

【表12】

表6: 式(I)の化合物

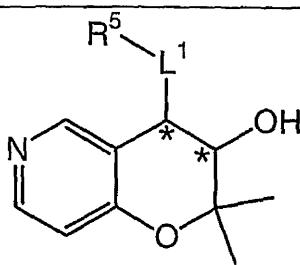
| 識別番号 | *L <sup>1</sup> -R <sup>5</sup> | (L <sup>1</sup> ) <sub>a</sub> | R <sup>5</sup>                 | *OH |  |
|------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----|--|
|      |                                 |                                |                                |     |  |
| 105  | Rac                             | a = 0                          | 1-(2-フェニル-イミダゾリル)              | Rac |  |
| 106  | Rac                             | NH                             | 2-(5-クロロ-ベンズチアゾリル)             | Rac |  |
| 107  | Rac                             | NH                             | 2-(5-クロロ-ベンゾオキサゾリル)            | Rac |  |
| 108  | Rac                             | a = 0                          | 1-(5-(4-クロロフェニル)-イミダゾリル)       | Rac |  |
| 109  | Rac                             | O                              | 3-(1-(4-クロロフェニル)-イミダゾリル)       | Rac |  |
| 110  | Rac                             | a = 0                          | 2-ジヒドロ-ピラゾル-3-オン               | Rac |  |
| 111  | Rac                             | a = 0                          | 1-(2-(4-クロロフェニル)-イミダゾリル)       | Rac |  |
| 112  | Rac                             | a = 0                          | 2-(6-(4-クロロフェニル)-3-オキソ-ピリダジニル) | Rac |  |
| 113  | Rac                             | a = 0                          | 1-(5-(4-クロロフェニル)-イミダゾリル)       | Rac |  |

10

20

30

40

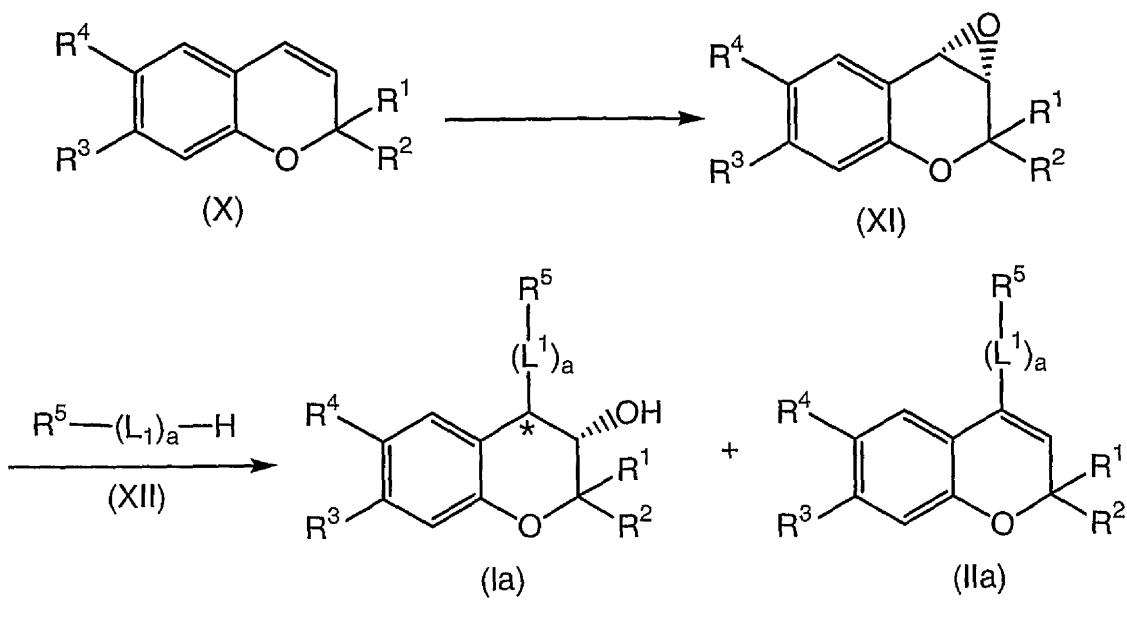


【0117】

XがCR<sup>4</sup>である式(I)及び(II)化合物はスキーム1に概説の方法に従って調製することができる。

【0118】

## 【化8】



スキーム1

## 【0119】

10

20

それに従うと、知られた化合物又は知られた方法により調製される化合物の式(X)の適当に置換された化合物を、好ましくは約0～約25の範囲の温度で、より好ましくは約0の温度で、(S,S)-(-)-N,N'-ビス(3,5-ジ-tert-ブチルサリチリデン)-1,2-ジアミノシクロヘキシルマンガン(III)クロリド触媒(以後、(S,S)-ヤコブセンの触媒と呼ばれる)又は(R,R)-(-)-N,N'-ビス(3,5-ジ-tert-ブチルサリチリデン)-1,2-ジアミノシクロヘキシルマンガン(III)クロリド(以後、(R,R)-ヤコブセンの触媒と呼ばれる)の存在下で、NaClO、mCPBA等のような適当に選択される酸化剤と反応させると、式(XI)の対応する化合物を生成する。

## 【0120】

30

式(XI)の化合物を、約50～約100の範囲の温度で、DMF、DMAc、EtOH等のような有機溶媒中で、ピリジン、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaH等のような塩基の存在下で、知られた化合物又は知られた方法により調製される化合物の式(XII)の、適当に置換された化合物と反応させると、式(Ia)及び式(IIa)の対応する化合物の混合物を生成する。

## 【0121】

40

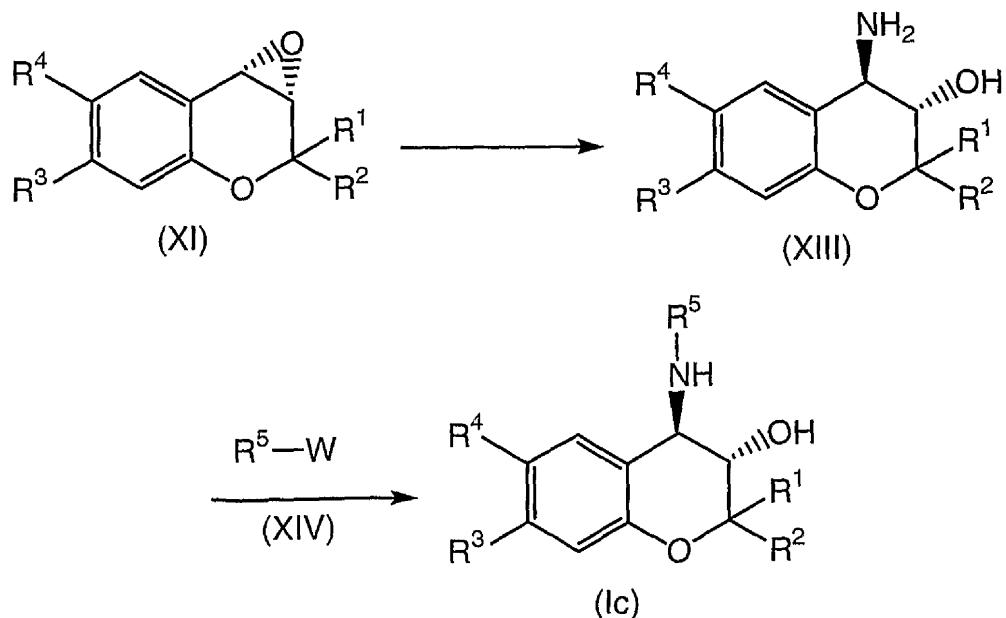
好ましくは、式(Ia)及び式(IIa)の化合物は、知られた方法に従って分離され、場合により精製される。例えば、式(Ia)及び式(IIa)の化合物はカラムクロマトグラフィー、等により分離し、そして場合により再結晶、等により精製することができる。

## 【0122】

あるいはまた、XがCR<sup>4</sup>であり、そして-(L<sup>1</sup>)<sub>a</sub>-R<sup>5</sup>が-NH-R<sup>5</sup>である式(I)の化合物はスキーム2に概説の方法に従って調製することができる。

## 【0123】

【化9】



スキーム2

10

20

【0124】

それに従うと、式(XI)の適当に置換された化合物を、好ましくは約25～約80の範囲の温度で、メタノール、DMF等のような有機溶媒中で、NH<sub>4</sub>OH、NH<sub>3</sub>等のようなアンモニア源と反応させると、式(XIII)の対応する化合物を生成する。

【0125】

式(XIII)の化合物を約-10～約25の範囲の温度で、DCM、THF等のような有機溶媒中で、TEA、DIPEA、ピリジン、等のような塩基の存在下で、知られた化合物又は知られた方法で調製される化合物の、そのWが適切な離脱基である式(XIV)の、適当に置換された化合物と反応させると、式(Ic)の対応する化合物を生成する。

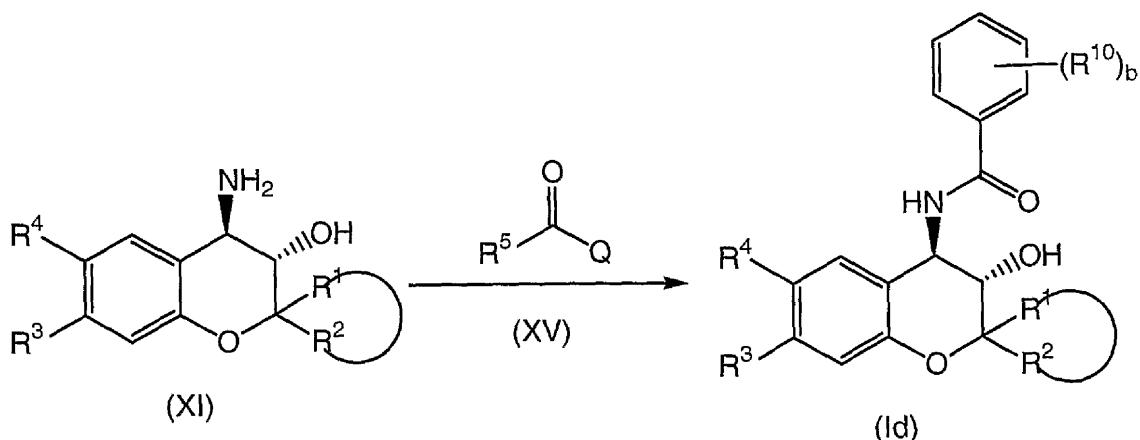
30

【0126】

XがCR<sup>4</sup>でありそして-(L<sup>1</sup>)<sub>a</sub>-が-NH-CO-である式(I)の化合物はスキーム3に概説の方法に従って調製することができる。

【0127】

【化10】



スキーム3

40

50

【0128】

それに従うと、式(XI)の適当に置換された化合物を、約-10～約25の範囲の温度で、DCM、THF、等のような有機溶媒中で、TEA、DIPEA、ピリジン、等のような塩基の存在下で、知られた化合物又は知られた方法により調製される化合物の、そのQが適切な離脱基である式(XV)の適当に置換された化合物と反応させると、式(I d)の対応する化合物を生成する。

〔 0 1 2 9 〕

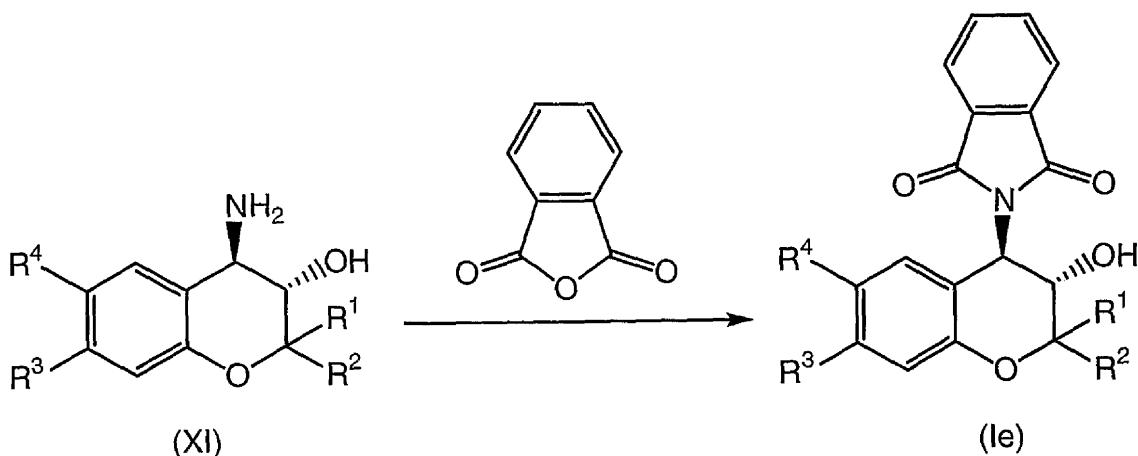
式 (I d) の化合物は更に、場合により、知られた方法 (例えばアルキル化) に従って反応させると、その  $- (L^1)_a -$  が  $- N R^E - C(O) -$  であり、そして  $R^E$  が水素以外である式 (I) の対応する化合物を生成することができることを当業者は認めるであろう。

[ 0 1 3 0 ]

あるいはまた、そのXがCR<sup>4</sup>であり、aが0であり(L<sup>1</sup>が不在である)、そしてR<sup>5</sup>が窒素原子により結合されたヘテロシクリル基である式(I)の化合物は、環化反応により調製することができる。1例として、そのR<sup>5</sup>がイソインドル-1,3-ジオンである式(I)の化合物の調製はスキーム4に概説される。

[ 0 1 3 1 ]

【化 1 1】



391-14

【 0 1 3 2 】

それに従うと、式 (XII) の適当に置換された化合物を、約 150 ~ 約 200 の範囲の温度でシール管中で生のまま、知られた化合物のイソベンゾフラン-1, 3-ジオンと反応させると、式 (Te) の対応する化合物を生成する。

【 0 1 3 3 】

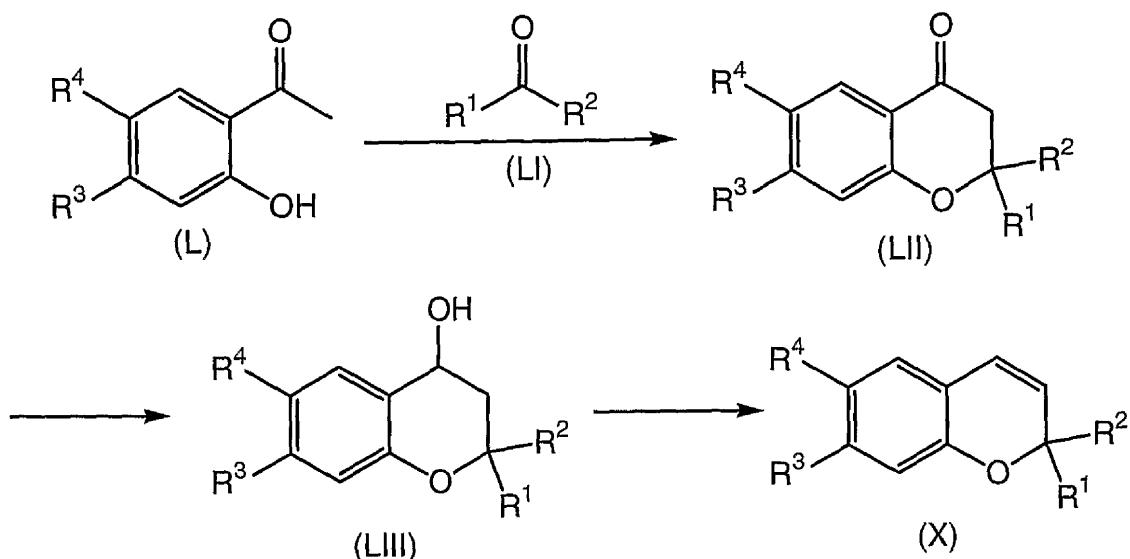
あるいはまた、当業者は、式(II)の化合物を、例えば式(I)の化合物をP.T.S.A.、C.S.A.、等のような酸と反応させることにより又は、ブルゲス(Burgess)試薬のような試薬と反応させることによる、知られた方法に従う脱水により、式(I)の対応する化合物から調製することができることを認めるであろう。当業者は更に、式(I)の化合物上の反応基は、知られた方法に従って、反応の前に保護され、その後に脱保護される必要があることを認めるであろう。

[ 0 1 3 4 ]

式 (X) の化合物は、知られた化合物又は知られた方法に従って調製することができる化合物である。例えば式 (X) の化合物はスキーム 5 に概説の方法に従って調製することができる。

〔 0 1 3 5 〕

【化12】



スキーム5

【0136】

それに従うと、知られた化合物又は知られた方法に従って調製することができる化合物の、適当に置換された式 (L) の化合物を、好ましくは室温を超える温度で、より好ましくは約還流温度で、ピロリジン、ピペリジン、等のような塩基の存在下で、知られた化合物又は知られた方法に従って調製される化合物の式 (L I) の適当に置換された化合物と反応させると、式 (L II) の対応する化合物を生成する。

【0137】

式 (L II) の化合物を、約 -20 ~ 約 5 の範囲の温度で、メタノール、エタノール、等のような有機溶媒中で、NaBH<sub>4</sub>、LAH のような適当に選択された還元剤と反応させると、式 (L III) の対応する化合物を生成する。

【0138】

式 (L III) の化合物を、約 80 ~ 約 110 の範囲の温度で、ベンゼン、トルエン等のような有機溶媒中で P T S A、C S A 等のような酸と反応させると、式 (X) の対応する化合物を生成する。

【0139】

あるいはまた、式 (X) の化合物はスキーム 6 に概説の方法に従って調製することができる。

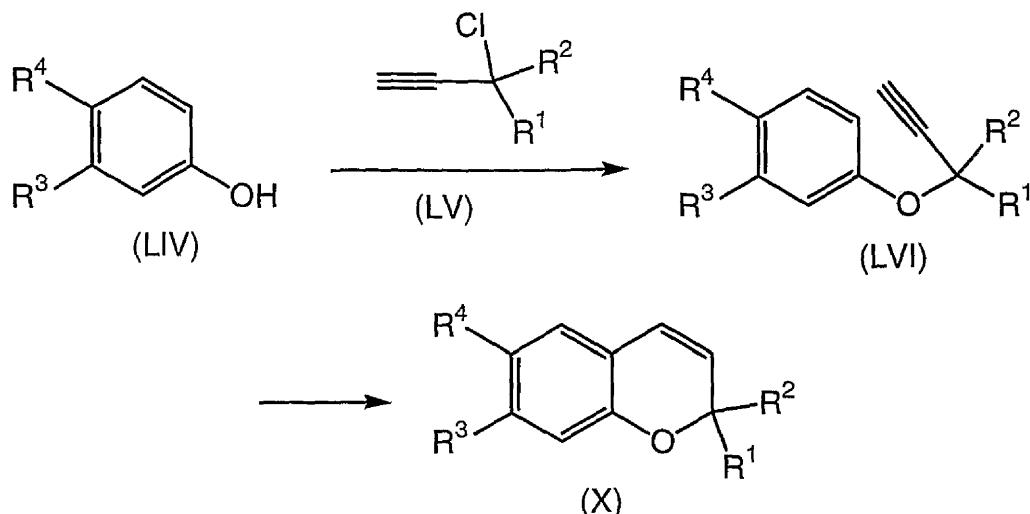
【0140】

10

20

30

## 【化13】



スキーム6

## 【0141】

それに従うと、知られた化合物又は知られた方法により調製される化合物の、適当に置換された式(LIV)の化合物を、好ましくは約50～約80の範囲の温度で、アセトン、THF、ジオキサン、等のような有機溶媒中で、KI、Bu<sub>4</sub>NI、CuI、等のような触媒の存在下で、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaH、等のような塩基の存在下で、知られた化合物又は知られた方法に従って調製される化合物の式(LV)の適当に置換された化合物と反応させると、式(LVI)の対応する化合物を生成する。

10

20

30

## 【0142】

式(LV)の化合物を、好ましくは約100～約180、好ましくは約120～約150の範囲の温度で、好ましくは約120～約130時間、キシレン、トルエン、ジオキサン、等のような有機溶媒中で加熱すると、式(X)の対応する化合物を生成する。

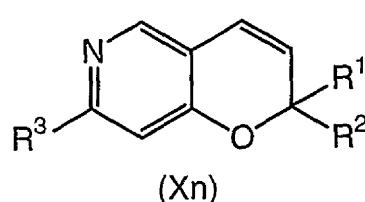
## 【0143】

当業者は、そのXがNである式(I)の化合物及び式(II)の化合物は同様に、適当に置換された出発材料を選択し、置換することにより、前記のスキーム中に記載の方法に従って調製することができる事を認めるであろう。例えば、スキーム1において、そのXがNである式(I)及び(II)の化合物は、式(X)の化合物に、式(Xn)

40

## 【0144】

## 【化14】



## 【0145】

の化合物を置換し、そして記載の通りに反応を完了することにより調製することができる。スキーム2～6に対して適当と考えられる同様な置換物は当業者に明白であろう。

## 【0146】

本発明に従う化合物の製法が立体異性体の混合物を与える場合は、これらの異性体は、分取クロマトグラフィーのような従来の方法により分離することができる。化合物はラセミ形態で調製するか又は個々のエナンチオマーをエナンチオ特異的合成又は分割のいずれ

50

かにより調製することができる。化合物は例えば、( - ) - ジ - p - トルオイル - D - 酒石酸及び / 又は ( + ) - ジ - p - トルオイル - L - 酒石酸のような光学活性酸との塩形成によるジアステレオマー対の形成、次に分別結晶及び遊離塩基の再生のような標準的方法によりそれらの成分のエナンチオマーに分割することができる。化合物はまた、ジアステレオマーエステル又はアミドの形成、次にクロマトグラフィー分離及びキラル補助剤の除去により分割することができる。あるいはまた、化合物はキラル HPLC カラムを使用して分割することができる。

## 【0147】

本発明の化合物のいずれかの調製法中、関連するいずれかの分子上の感受性又は反応性基を保護することが必要そして / 又は望ましいかも知れない。これは Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; 及び T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991 に記載されたような従来の保護基により達成することができる。保護基は当該技術分野から知られた方法を使用して、都合のよい次の段階で外すことができる。

10

## 【0148】

当業者は更に、本発明の反応工程が種々の溶媒又は溶媒系中で実施される能够な場合は、該反応工程はまた適当な溶媒又は溶媒系の混合物中で実施することができることを認めるであろう。

20

## 【0149】

本発明は更に、製薬学的に許容できる担体とともに 1 種又は複数の式 (I) の化合物を含有する製薬学的組成物を含んでなる。有効成分として、本明細書に記載される 1 種又は複数の本発明の化合物を含有する製薬学的組成物は、従来の製薬学的配合法に従って、製薬学的担体と 1 種又は複数の化合物を密接に混合することにより調製することができる。担体は所望の投与経路 ( 例えは、経口、非経口 ) に応じて広範な形態を採ることができる。従って、懸濁剤、エリキシル及び液剤のような液体経口調製物に適する担体及び添加剤は、水、グリコール、油、アルコール、香り付け剤、保存剤、安定剤、着色剤、等を包含し ; 散剤、カプセル及び錠剤のような固体経口調製物に適する担体及び添加剤は、デンプン、糖、希釈剤、顆粒化剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤等を包含する。固体経口調製物はまた、吸収の主要部位を改変するように、糖のような物質でコートするか又は腸溶コートすることができる。非経口投与のための担体は通常は、滅菌水よりなり、そして溶解度又は保存性を増加するための他の成分を添加することができる。注射用懸濁物又は液剤はまた、適当な添加剤と一緒に水性担体を利用して調製することができる。

30

## 【0150】

本発明の製薬学的組成物を調製するためには、有効成分として選択される本発明の 1 種又は複数の化合物を従来の製薬学的配合法に従って、製薬学的担体と密接に混合し、その担体は、投与、例えは経口又は、筋肉内のような非経口、に所望される調製形態に応じて広範な形態を採ることができる。経口剤形の組成物を調製する時は、いずれの通常の製薬学的媒質をも使用することができる。従って、例えは懸濁物、エリキシル及び液剤のような液体経口調製物に適する担体及び添加剤は水、グリコール、油、アルコール、香り付け剤、保存剤、安定剤、着色剤、等を包含し ; 例えは散剤、カプセル、カプレット、ゲルカプ及び錠剤のような固体経口調製物に適する担体及び添加剤は、デンプン、糖、希釈剤、顆粒化剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤等を包含する。それらの投与の容易性のために、錠剤及びカプセルがもっとも有利な経口投与単位剤形を表し、その場合は固体の製薬学的担体が明らかに使用される。所望される場合は、錠剤は標準的方法により糖衣又は腸溶コートすることができる。非経口のための担体は、例えは溶解度を補助する又は保存のためのような目的の、他の成分を包含することができるが、通常は、滅菌水を含んでなるであろう。注射用懸濁液もまた、調製することができる、その場合は、適当な液体担体、懸濁剤等を使用することができる。本明細書における製薬学的組成物は、投与単位、例えは錠剤、カ

40

50

プセル、散剤、注射、茶サジ、等につき、前記の有効量を送達するのに必要な有効成分の量を含有するであろう。本明細書の製薬学的組成物は、単位投与単位、例えば錠剤、カプセル、散剤、注射、座薬、茶サジ、等、当たり約50～100mg、を含有するであろう、そして約0.01～約10.0mg/kg/日、好ましくは0.05～5.0mg/kg/日、より好ましくは約0.1～2.0mg/kg/日の用量で投与することができる。しかし、用量は患者の需要、処置されている状態の重篤度及び使用されている化合物に応じて異なることができる。毎日の投与又は周期後投与のいずれの使用も利用することができる。

### 【0151】

これらの組成物は好ましくは、経口、非経口、鼻腔内、舌下又は直腸内投与のため、あるいは吸入又は吹き込みによる投与のための、錠剤、ピル、カプセル、散剤、顆粒、滅菌非経口液剤又は懸濁液、計量エアゾール又は液体スプレー、滴剤、アンプル、自動注入装置又は座薬のような単位剤形にある。あるいはまた、組成物は毎週1回又は毎月1回の投与に適した形態で提供することができ、例えばデカノエート塩のような有効化合物の不溶性塩は筋肉内注射のためのデポー調製物を提供するようにさせることができる。錠剤のような固体組成物を調製するためには、主要な有効成分を製薬学的担体、例えばコーンスター、ラクトース、蔗糖、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム又はガムのような従来の打錠成分、及び他の製薬学的希釈剤、例えば水と混合して、本発明の化合物又は製薬学的に許容できるその塩の均一な混合物を含有する固体の調合前組成物を形成する。これらの調合前組成物が均一であると言及される時は、組成物が錠剤、ピル及びカプセルのように均等に有効な剤形に容易に準分割することができるように、有効成分が組成物全体に均一に分散されていることを意味する。次に、この固体の調合前組成物を、0.1～約500mgの本発明の有効成分を含有する前記のタイプの単位剤形に準分割する。新規組成物の錠剤又はピルはコートするかあるいは、持続作用の利点を与える剤形を提供するように配合することができる。例えば、錠剤又はピルは内部投与成分及び外部投与成分を含んでなることができ、ここで後者は前者上の封入物の形態にある。2成分は胃内部での崩壊に抵抗する役割をもち、そして内部成分を十二指腸内にそのまま通過させるか又は放出を遅らせる腸溶層により分離することができる。種々の物質をこのような腸溶層又はコーティングのために使用することができ、このような物質はセラック、セチルアルコール及び酢酸セルロースのような物質を含む多数のポリマー酸を包含する。

### 【0152】

本発明の新規組成物が経口又は注射による投与のために取り入れることができる液体形態は、水溶液、適当にフレーバーを付けたシロップ、水性又は油性懸濁物及び、綿実油、ゴマ油、ココナツ油又は落花生油のような食用油を含むフレーバー付きエマルション並びにエリキシル及び同様な製薬学的ベヒクルを包含する。水性懸濁液に適する分散又は懸濁剤はトラガカント、アカシア、アルギネット、デキストラン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニル-ピロリドン又はゼラチンのような合成及び天然ガムを包含する。

### 【0153】

本発明に記載されるイオンチャンネル、例えばカリウムイオンチャンネル関連の障害を処置する方法もまた、本明細書に定義されたいずれかの化合物及び製薬学的に許容できる担体を含んでなる製薬学的組成物を使用して実施することができる。製薬学的組成物は約0.01mg～1000mg、好ましくは約1～500mg、より好ましくは約10～100mgの間の化合物を含有することができ、そして選択される投与法に適したいずれの剤形にも構成することができる。担体は、限定はされないが、結合剤、懸濁剤、滑沢剤、フレーバー付与剤、甘味剤、保存剤、染料及びコーティングを包含する、必要なそして不活性な製薬学的賦形剤を包含する。経口投与に適した組成物はピル、錠剤、カプレット、カプセル（それぞれ即時放出、時限放出及び持続放出調合物を包含する）、顆粒及び散剤のような固体形態、並びに液剤、シロップ、エリキシル、エマルション及び懸濁物のよう

10

20

30

40

50

な液体形態を包含する。非経口投与に有用な剤形は滅菌溶液、エマルション及び懸濁物を包含する。

【0154】

本発明の化合物は有利には1日量を1回で投与することができるか又は、総1日量を1日に2、3又は4回の分割用量で投与することができる。更に、本発明の化合物は適当な鼻腔内ベヒクルの局所使用により鼻腔内剤形で、又は当業者に周知の経皮的皮膚パッチにより投与することができる。経皮送達系の形態で投与するための用量投与はもちろん、投与計画中、間欠的でなく連続的であろう。

【0155】

10 例えは、錠剤又はカプセルの剤形の経口投与のための有効薬剤成分は、エタノール、グリセロール、水等のような経口の、無毒の、製薬学的に許容できる不活性担体と組み合わせることができる。更に、所望される時又は必要な時は、適当な結合剤、滑沢剤、崩壊剤及び着色剤も混合物中に取り入れることができる。適当な結合剤は、限定されずに、デンプン、ゼラチン、ブドウ糖又はベータ-ラクトースのような天然の糖、コーン甘味剤、アカシア、トラガカント又はオレイン酸ナトリウムのような天然及び合成ガム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム等を包含する。崩壊剤は、限定せずに、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガム等を包含する。

【0156】

20 液体剤形は適当にフレーバーを付けた懸濁剤又は、合成及び天然ガム、例えはトラガカント、アカシア、メチルセルロース等のような分散剤を包含する。非経口投与のためには、滅菌懸濁物及び液剤が望ましい。静脈内投与が望まれる時は、一般に適当な保存剤を含有する等張調製物が使用される。

【0157】

本発明の化合物はまた、小型単層ベシクル、大型単層ベシクル及び多層ベシクルのようなりポソーム送達系の剤形で投与することができる。リポソームはコレステロール、ステアリルアミン又はホスファチジルコリンのような種々のリン脂質から形成することができる。

【0158】

30 本発明の化合物はまた、化合物分子が結合されている個々の担体としてのモノクローナル抗体の使用により送達することができる。本発明の化合物はまた、標的化可能な薬剤の担体として可溶性ポリマーと結合させることもできる。このようなポリマーは、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシ-エチルアスパルトアミドフェノール又は、パルミトイール残基で置換されたポリエチレンオキシドポリリシンを包含することができる。更に本発明の化合物は、薬剤の制御放出を達成するのに有用な生分解ポリマーのクラス、例えはポリ乳酸、ポリエチロオンカプロラクトン、多価酪酸、ポリオルソエステル、ポリアセタール、ポリジビドロピラン、ポリシアノアクリレート及び、ヒドロゲルの架橋又は両親媒性ブロックコポリマー、に結合することができる。

【0159】

40 本発明の化合物は、イオンチャンネル、例えはカリウムイオンチャンネル関連の障害の処置が要求される時はいつでも、いずれかの前記の組成物中でそして当該技術分野で確立された投与計画に従って投与することができる。

【0160】

製品の1日用量は1日に成人一人当たり0.01~1,000mgの広範な範囲にわたることができる。処置されている患者に対する用量の、症状の調整のための、経口投与のための組成物は、好ましくは0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100.0、150.0、200.0、250.0、500及び1000ミリグラムの有効成分を含有する錠剤の剤形で提供される。薬剤の有効量は通常、1日に体重1kg当たり約0.01mg/kg~約10mg/kgの投与レベ

10

20

30

40

50

ルで供給される。好ましくはその範囲は約 0.1 ~ 約 5.0 mg / kg 体重 / 日、もっとも好ましくは約 0.5 ~ 約 2.0 mg / kg 体重 / 日である。化合物は 1 日 1 ~ 4 回の計画で投与することができる。

【0161】

投与される最適用量は当業者により容易に決定することができ、使用される特定の化合物、投与法、調製物の強度、投与法及び疾患状態の進行とともに変るであろう。更に、患者の年齢、体重、食餌及び投与時間を包含する、処置されている特定の患者に関わる因子が用量調節の必要をもたらすであろう。

【0162】

当業者は、適当な、知られた及び一般に認められた細胞及び / 又は動物モデルを使用するインビオ及びインビトロ双方の試験が、ある障害を処置又は予防する試験化合物の能力を予測可能であることを認めるであろう。当業者は更に、健康人及び / 又はある障害を罹患する患者における初回人体試験、用量範囲及び効力試験を包含する人体臨床試験を、臨床及び医薬的技術分野で周知の方法に従って完了することができることを認めるであろう。

10

【0163】

以下の実施例は本発明の理解を補助するために示され、以後に続く請求項に示される本発明をどんな方法においても限定することは意図されず、またそう考えてはならない。

【0164】

以下の実施例において、幾つかの合成生成物が残渣として単離されたものとしてリストに記載されている。用語「残渣（r e s i d u e）」は、生成物が単離された物理的状態を限定するものではなく、そして例えば固体、油、発泡体、ガム、シロップ、等を包含することができることは、当業者により理解されるであろう。

20

【0165】

以下の実施例において、ラセミ化合物はその名称中にそのように記載される。便宜上、ラセミ化合物はラセミ体の一方のエナンチオマーのトランス配置を示すように描かれる。

【実施例 1】

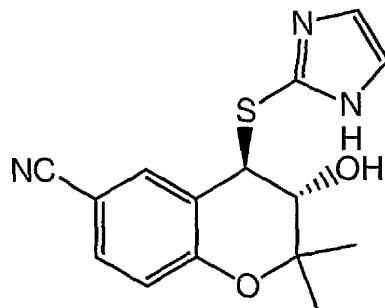
【0166】

(3S, 4R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (2H - イミダゾル - 2 - イルスルファニル) - 2, 2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 25)

30

【0167】

【化15】



40

【0168】

(S, S) - 2, 2 - ジメチル - 1a, 7b - ジヒドロ - 2H - 1, 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン - 6 - カルボニトリル (1ミリモル)、1, 3 - ジヒドロ - イミダゾール - 2 - チオン (1ミリモル) 及び無水 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5ミリモル) (5 mL の DMF 中) を 100 度 4 ~ 6 時間加熱した。固体を濾去し、反応混合物を酢酸エチルと水間で分配した。有機層を飽和 NH<sub>4</sub>Cl、生理食塩水で洗浄し、次に無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過し、濃縮すると、黄色の油を生成した。シリカゲルクロマトグラフィー分離により白色固体として主題化合物を生成した。

50

## 【0169】

<sup>1</sup> H NMR : (CDC13) 9.90 (br, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.1 8 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.85 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.20 (s, 3H)  
MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 302。

## 【実施例2】

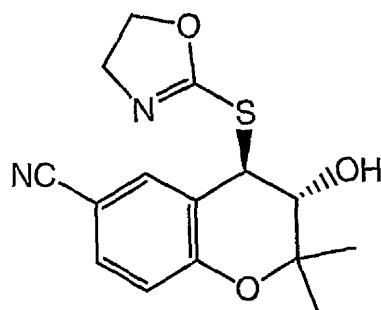
## 【0170】

4 - (4, 5 - ジヒドロ - オキサゾル - 2 - イルスルファニル) - 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 68)

10

## 【0171】

## 【化16】



20

## 【0172】

実施例1に記載の方法に従って(±)2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び3H-オキサゾール-2-チオンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

## 【0173】

<sup>1</sup> H NMR : (CDC13) 7.50 (m, 1H), 7.5 (s, 1H), 6.95 (m, 1H), 5.95 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.85 - 3.50 (m, 4H), 2.70 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)  
MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 396。

30

## 【実施例3】

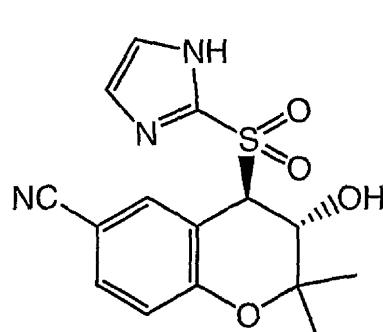
## 【0174】

(3S,4R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (1H - イミダゾール - 2 - スルホニル) - 2, 2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 71)

30

## 【0175】

## 【化17】



40

## 【0176】

(3S,4R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (2H - イミダゾール - 2 - イルスルファニル) - 2, 2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル (0.8ミリモル) を OXONE (2ミリモル) (2mLのMeOH及び2mLの水中) で室温で処理した。4時間後、固体

50

を濾取し、溶媒を除去した。残渣を酢酸エチルと水間で分配した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を生理食塩水で洗浄し、濾取し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、濃縮すると粗物質を生成し、それをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、白色固体として主題化合物を生成した。

## 【0177】

$^1\text{H NMR}$  : (MeOD) 8.00 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.00 (s, 3H)  
 $\text{MS (m/z)}$  :  $\text{MH}^+$  334。

## 【実施例4】

10

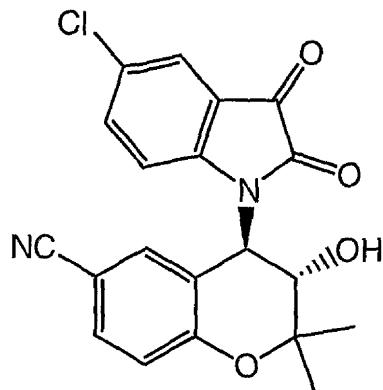
## 【0178】

(3S,4R)-4-(5-クロロ-2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-インドール-1-イル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル (化合物#24)

## 【0179】

## 【化18】

20



## 【0180】

実施例1に記載の方法に従って (S, S)-2,2-ジメチル-1a, 7b-ジヒドロ-2H-1, 3-ジオキサ-シクロプロパ [a] ナフタレン-6-カルボニトリル及び5-クロロ-1H-インドール-2, 3-ジオンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

30

## 【0181】

$^1\text{H NMR}$  : (MeOD) 7.81 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.48 (d,  $J = 5.4\text{ Hz}$ , 1H), 7.10 (m, 1H), 6.94 (d,  $J = 5.4\text{ Hz}$ , 1H), 4.80 (d,  $J = 5.4\text{ Hz}$ , 1H), 3.78 (d,  $J = 5.4\text{ Hz}$ , 1H), 1.50 (s, 3H), 1.36 (s, 3H)  
 $\text{MS (m/z)}$  :  $\text{MH}_2\text{O}^+ + \text{Na}^+$  423。

## 【実施例5】

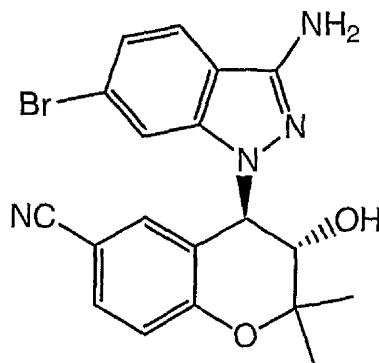
40

## 【0182】

4R-(3-アミノ-6-ブロモ-1-イル)-3S-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル (化合物#35)

## 【0183】

## 【化19】



10

## 【0184】

実施例1に記載の方法に従って、(S,S)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び6-ブロモ-1H-インダゾル-3-イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

## 【0185】

<sup>1</sup>H NMR: (CDC13) 7.65 (s, 1H), 7.55 (m, 3H), 6.95 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.80 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.00 (br, 2H), 3.20 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)  
MS (m/z): MH<sup>+</sup> 414。

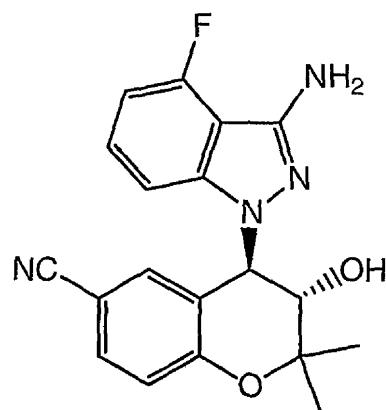
## 【実施例6】

## 【0186】

4R-(3-アミノ-6-フルオロ-1-イル)-3S-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#36)

## 【0187】

## 【化20】



30

40

## 【0188】

実施例1に記載の方法に従って、(S,S)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び4-フルオロ-1H-インダゾル-3-イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

## 【0189】

<sup>1</sup>H NMR: (CDC13) 7.65 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.60 (m, 1H), 5.25 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.20 (br, 1H)

50

r, 2 H), 1.50 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H)  
 MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 353。

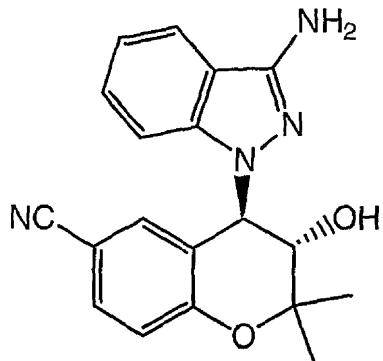
## 【実施例7】

## 【0190】

4R-(3-アミノ-インダゾル-1-イル)-3S-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-  
 クロマン-6-カルボニトリル(化合物#37)

## 【0191】

## 【化21】



10

20

30

40

## 【0192】

実施例1に記載の方法に従って(S,S)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び1H-インダゾル-3-イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

## 【0193】

<sup>1</sup>H NMR : (CDCl<sub>3</sub>) 7.75 (s, 1 H), 7.50 (m, 1 H), 7.40 (m, 2 H), 6.90 (m, 1 H), 6.80 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 4.50 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 4.30 (m, 1 H), 4.20 (br, 2 H), 3.75 (br, 2 H), 3.50 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 1.45 (s, 3 H), 1.20 (s, 3 H)

MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 335。

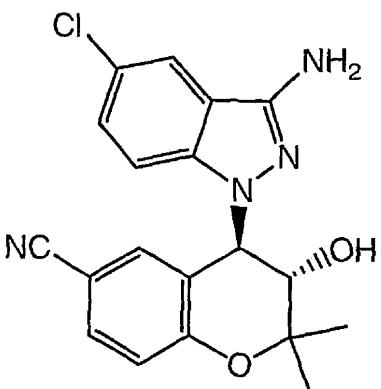
## 【実施例8】

## 【0194】

4R-(3-アミノ-5-クロロ-インダゾル-1-イル)-3S-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#33)

## 【0195】

## 【化22】



## 【0196】

50

実施例 1 に記載の方法に従って (S, S)-2, 2-ジメチル-1a, 7b-ジヒドロ-2H-1, 3-ジオキサ-シクロプロパ [a] ナフタレン-6-カルボニトリル及び 5-クロロ-1H-インダゾル-3-イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

〔 0 1 9 7 〕

<sup>1</sup> H N M R : ( C D C 1 <sub>3</sub> ) 7.50 ( m , 1 H ) , 7.15 ( m , 2 H ) , 7.05 ( m , 2 H ) , 6.85 ( m , 1 H ) , 5.85 ( m , 1 H ) , 5.35 ( m , 1 H ) , 1.62 ( s , 3 H ) , 1.38 ( s , 3 H )  
M S ( m / z ) : M H <sup>+</sup> 351 。

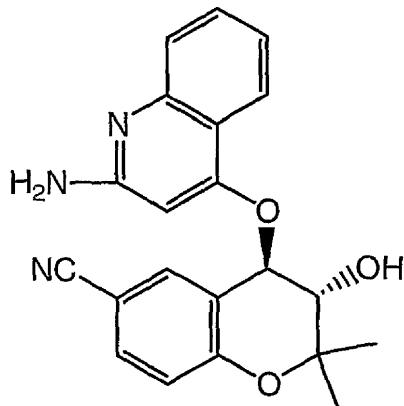
### 【实施例 9】

【 0 1 9 8 】

4 - ( 2 - アミノ - キノリン - 4 - イルオキシ ) - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル -  
クロマン - 6 - カルボニトリル ( 化合物 # 8 )

〔 0 1 9 9 〕

【化 2 3】



【 0 2 0 0 】

実施例 1 に記載の方法に従って (±)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び 2-アミノ-キノリン-4-オールを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

[ 0 2 0 1 ]

<sup>1</sup> H NMR : ( CDCl<sub>3</sub> ) 7.72 ( d , J = 7.5 Hz , 1 H ) , 7.49 ( m , 4 H ) , 7.05 ( t , J = 4.5 Hz , 1 H ) , 6.95 ( d , J = 7.5 Hz , 1 H ) , 6.30 ( s , 1 H ) , 5.45 ( d , J = 5.0 Hz , 1 H ) , 4.85 ( br , s , 2 H ) , 4.15 ( d , J = 5.0 Hz , 1 H ) , 1.60 ( s , 3 H ) , 1.49 ( s , 3 H )  
MS ( m / z ) : MH<sup>+</sup> 362.

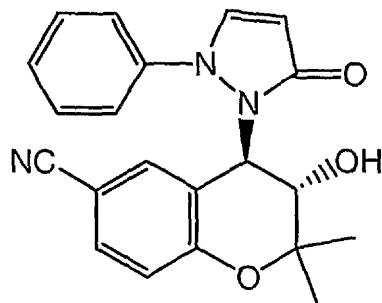
### 【实施例 10】

【 0 2 0 2 】

3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - 4 - ( 5 - オキソ - 2 - フェニル - 2 , 5 - ジヒドロ - ピラゾル - 1 - イル ) - クロマン - 6 - カルボニトリル ( 化合物 # 62 )

【 0 2 0 3 】

【化24】



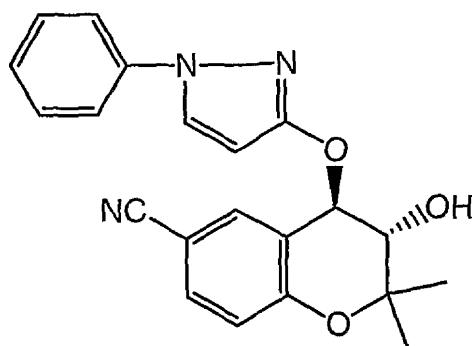
10

【0204】

及び3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - 4 - ( 1 - フェニル - 1 H - ピラゾル - 3 - イルオキシ ) - クロマン - 6 - カルボニトリル ( 化合物 # 58 )

【0205】

【化25】



20

【0206】

実施例 1 に記載の方法に従って ( ± ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [ a ] ナフタレン - 6 - カルボニトリル及び 1 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - ピラゾル - 3 - オンを出発材料として使用することにより、  
30 主題化合物を白色固体として調製した。

30

【0207】

化合物 # 62 :

<sup>1</sup> H NMR : ( CDCl<sub>3</sub> ) 7.65 ( m , 2 H ) , 7.50 ( m , 4 H ) , 6.85 ( d , J = 8.5 Hz , 1 H ) , 5.90 ( s , 1 H ) , 3.95 ( d , J = 5.6 Hz , 1 H ) , 3.55 ( d , J = 5.6 Hz , 1 H ) , 1.65 ( s , 3 H ) , 1.30 ( s , 3 H )

MS ( m / z ) : MH<sup>+</sup> 362。

【0208】

化合物 # 58 :

<sup>1</sup> H NMR : ( CDCl<sub>3</sub> ) 7.80 ( d , J = 7.5 Hz , 2 H ) , 7.55 ( m , 5 H ) , 7.30 ( m , 1 H ) , 6.88 ( d , J = 7.5 Hz , 1 H ) , 6.10 ( s , 1 H ) , 5.58 ( s , 1 H ) , 5.51 ( d , J = 8.0 Hz , 1 H ) , 4.05 ( d , J = 8.0 Hz , 1 H ) , 1.58 ( s , 3 H ) , 1.35 ( s , 3 H )

40

MS ( m / z ) : MH<sup>+</sup> 342。

【実施例 11】

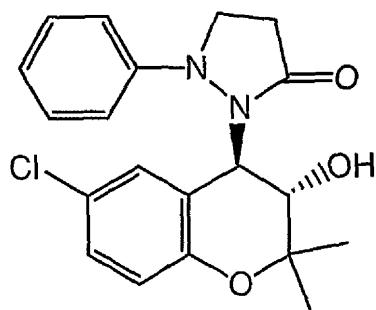
【0209】

2 - ( 6 - クロロ - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 4 - イル ) - 1 - フェニル - ピラゾリジン - 3 - オン ( 化合物 # 13 )

50

【0210】

【化26】



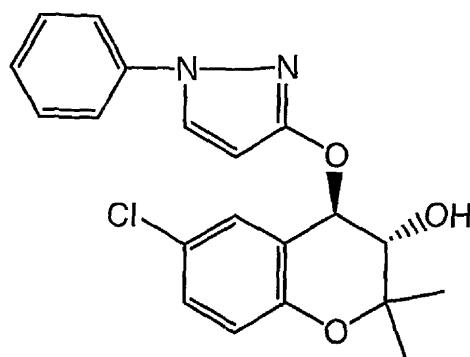
10

【0211】

及び 6 - クロロ - 2 , 2 - ジメチル - 4 - ( 1 - フェニル - 1 H - ピラゾル - 3 - イルオキシ ) - クロマン - 3 - オール ( 化合物 # 60 )

【0212】

【化27】



20

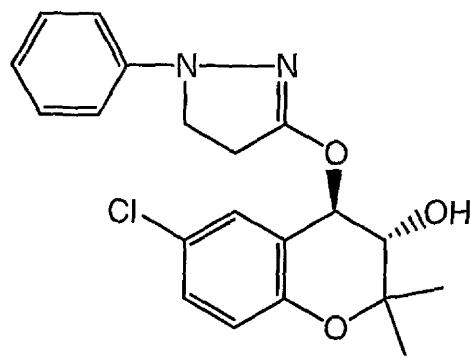
【0213】

及び 6 - クロロ - 2 , 2 - ジメチル - 4 - ( 1 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 3 - イルオキシ ) - クロマン - 3 - オール ( 化合物 # 59 )

30

【0214】

【化28】



40

【0215】

実施例 1 に記載の方法に従って ( ± ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [ a ] ナフタレン - 6 - クロリド及び 1 - フェニル - ピラゾリジン - 3 - オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0216】

化合物 # 13 :

50

<sup>1</sup> H NMR : (CDC13) 7.32 - 7.05 (m, 7H), 6.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.80 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 3.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.75 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.22 (s, 3H)

MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 374.

【0217】

化合物 #60 :

<sup>1</sup> H NMR : (CDC13) 7.80 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)

MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 372.

【0218】

化合物 #59 :

<sup>1</sup> H NMR : (CDC13) 7.80 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (m, 3H), 7.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 5.52 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.15 (m, 2H), 4.02 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.50 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)

MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 374.

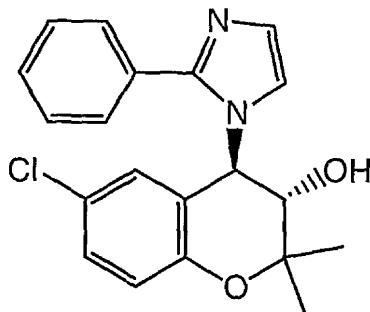
【実施例 12】

【0219】

6 - クロロ - 2 , 2 - ジメチル - 4 - ( 2 - フェニル - イミダゾル - 1 - イル ) - クロマ  
ン - 3 - オール ( 化合物 #49 )

【0220】

【化29】



【0221】

実施例 1 に記載の方法に従って (±) - 2 , 2 - ジメチル - 1a , 7b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン - 6 - クロリド ( 文献で知られている ) 及び 2 - フェニル - 1H - イミダゾールを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0222】

<sup>1</sup> H NMR : (CDC13) 7.82 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.38 (m, 4H), 7.02 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.22 (s, 3H)

MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 355.

【実施例 13】

10

20

30

40

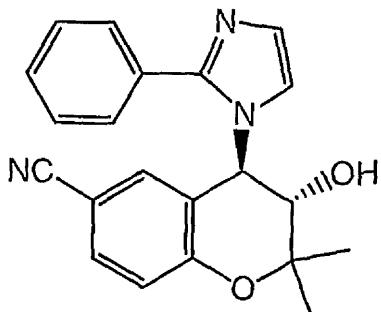
50

【0223】

3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - 4 - ( 2 - フェニル - イミダゾル - 1 - イル ) - クロマン - 6 - カルボニトリル ( 化合物 # 47 )

【0224】

【化30】



10

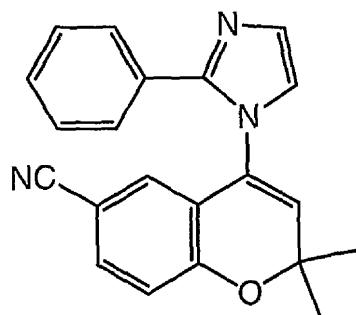
【0225】

及び 2 , 2 - ジメチル - 4 - ( 2 - フェニル - イミダゾル - 1 - イル ) - 2 H - クロメン - 6 - カルボニトリル ( 化合物 # 61 )

【0226】

【化31】

20



30

【0227】

実施例 1 に記載の方法に従って ( ± ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [ a ] ナフタレン - 6 - カルボニトリル及び 2 - フェニル - 1 H - イミダゾールを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0228】

化合物 # 47 :

<sup>1</sup> H NMR : ( CDCl<sub>3</sub> ) 7.82 ( d , J = 3.5 Hz , 2 H ) , 7.45 ( m , 3 H ) , 7.31 ( d , J = 6.5 Hz , 1 H ) , 6.82 ( d , J = 7.5 Hz , 1 H ) , 6.60 ( s , 1 H ) , 6.32 ( s , 1 H ) , 5.32 ( d , J = 7.5 Hz , 1 H ) , 3.88 ( d , J = 7.5 Hz , 1 H ) , 1.55 ( s , 3 H ) , 1.25 ( s , 3 H )  
MS ( m / z ) : MH<sup>+</sup> 346.

40

【0229】

化合物 # 61 :

<sup>1</sup> H NMR : ( CDCl<sub>3</sub> ) 7.55 ( m , 2 H ) , 7.51 ( d , J = 7.5 Hz , 1 H ) , 7.32 ( m , 5 H ) , 7.05 ( s , 1 H ) , 6.95 ( d , J = 8.0 Hz , 1 H ) , 5.54 ( s , 1 H ) , 1.55 ( br , s , 3 H )  
MS ( m / z ) : MH<sup>+</sup> 328.

【実施例 14】

【0230】

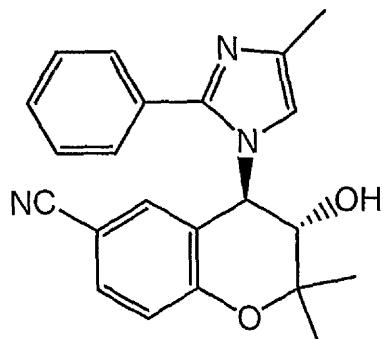
3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - 4 - ( 4 - メチル - 2 - フェニル - イミダゾル - 1

50

- イル ) - クロマン - 6 - カルボニトリル ( 化合物 # 9 )

【 0 2 3 1 】

【化 3 2】



10

【 0 2 3 2 】

実施例 1 に記載の方法に従って (±)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ [a] ナフタレン-6-カルボニトリル及び 4-メチル-2-フェニル-1H-イミダゾールを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【 0 2 3 3 】

<sup>1</sup> H N M R : ( C D C 1 <sub>3</sub> ) 7.72 ( m , 1 H ) , 7.35 ( m , 5 H ) , 6.82 ( d , J = 7.5 Hz , 1 H ) , 6.72 ( s , 1 H ) , 6.31 ( s , 1 H ) , 5.35 ( d , J = 7.8 Hz , 1 H ) , 4.05 ( d , J = 7.8 Hz , 1 H ) , 2.16 ( s , 3 H ) , 1.65 ( s , 3 H ) , 1.28 ( s , 3 H )

M S ( m / z ) : M H <sup>+</sup> 360.

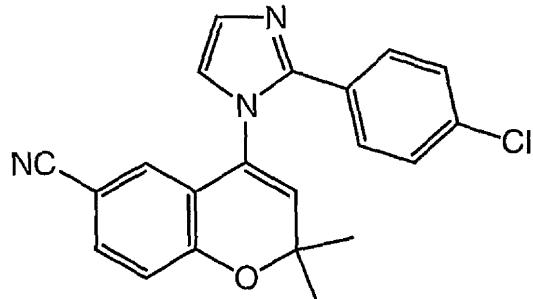
### 【实施例 15】

【 0 2 3 4 】

4 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - イミダゾル - 1 - イル ] - 2 , 2 - ジメチル - 2  
H - クロメン - 6 - カルボニトリル ( 化合物 # 54 )

【 0 2 3 5 】

【化 3 3】



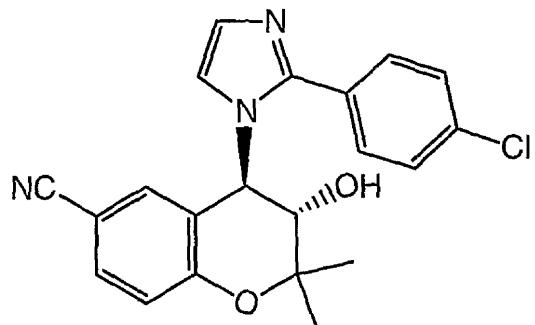
【 0 2 3 6 】

及び 4 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - イミダゾル - 1 - イル ] - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル ( 化合物 # 1 2 )

【 0 2 3 7 】

40

【化34】



10

【0238】

実施例1に記載の方法に従って(±)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び2-(4-クロロ-フェニル)-1H-イミダゾールを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0239】

化合物#54:

<sup>1</sup>H NMR: (CDC13) 7.50 (m, 3H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.00 (m, 4H), 5.60 (s, 1H), 1.50 (m, 6H)  
MS (m/z): MH<sup>+</sup> 363。

20

【0240】

化合物#12:

<sup>1</sup>H NMR: (CDC13) 7.72 (m, 3H), 7.45 - 7.35 (m, 4H), 6.85 (m, 2H), 5.90 (br, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.28 (s, 3H)  
MS (m/z): MH<sup>+</sup> 381。

【実施例16】

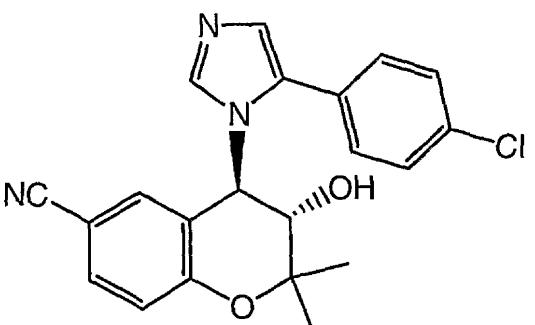
【0241】

4-[5-(4-クロロ-フェニル)-イミダゾル-1-イル]-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#18)

30

【0242】

【化35】



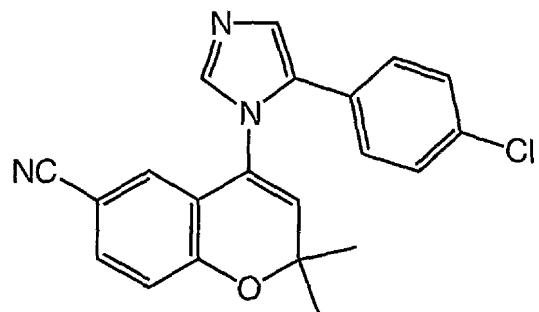
40

【0243】

及び4-[5-(4-クロロ-フェニル)-イミダゾル-1-イル]-2,2-ジメチル-2H-クロメン-6-カルボニトリル(化合物#63)

【0244】

【化36】



10

【0245】

実施例1に記載の方法に従って(±)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び5-(4-クロロ-フェニル)-1H-イミダゾールを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0246】

化合物#18:

<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>) 7.70 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.28 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)  
MS (m/z): MH<sup>+</sup> 380。

20

【0247】

化合物#63:

<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>) 7.90 (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 1.50 (s, 6H)  
MS (m/z): MH<sup>+</sup> 380。

30

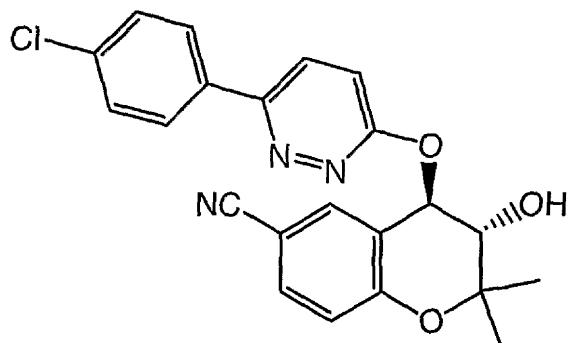
【実施例17】

【0248】

4-[6-(4-クロロ-フェニル)-ピリダジン-3-イルオキシ]-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#56)

【0249】

【化37】



40

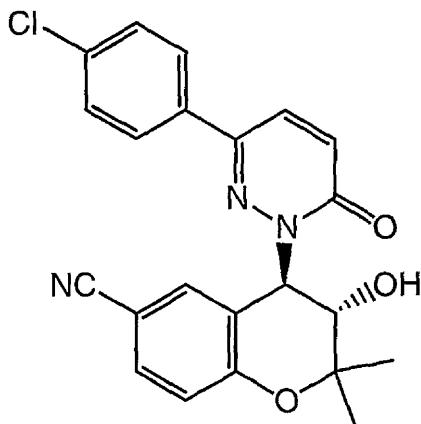
【0250】

及び4-[3-(4-クロロ-フェニル)-6-オキソ-6H-ピリダジン-3-イル]-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#14)

【0251】

50

【化38】



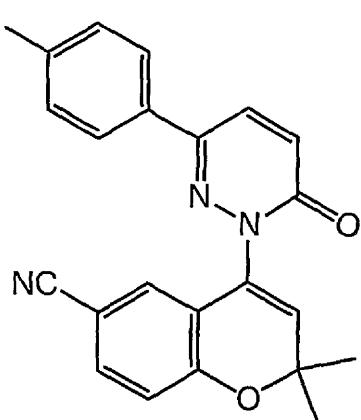
10

【0252】

及び 4 - [ 3 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 6 - オキソ - 6 H - ピリダジン - 1 - イル ] - 2 , 2 - ジメチル - 2 H - クロメン - 6 - カルボニトリル ( 化合物 # 57 )

【0253】

【化39】



20

30

【0254】

実施例1に記載の方法に従って ( ± ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [ a ] ナフタレン - 6 - カルボニトリル及び 6 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 2 H - ピリダジン - 3 - オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0255】

化合物 # 56 :

<sup>1</sup> H NMR : ( C D C 1 <sub>3</sub> ) 7.80 ( d , J = 5.6 Hz , 2 H ) , 7.65 ( d , J = 2.0 Hz , 1 H ) , 7.50 ( d , J = 5.6 Hz , 2 H ) , 7.45 ( d , J = 7.0 Hz , 1 H ) , 6.95 ( d , J = 7.0 Hz , 1 H ) , 6.10 ( d , J = 3.0 Hz , 1 H ) , 5.92 ( d , J = 3.0 Hz , 1 H ) , 5.60 ( d , J = 7.5 Hz , 1 H ) , 5.30 ( br , s , 1 H ) , 4.05 ( d , J = 7.5 Hz , 1 H ) , 1.60 ( s , 3 H ) , 1.38 ( s , 3 H )

MS ( m / z ) : M H <sup>+</sup> 409.

40

【0256】

化合物 # 14 :

<sup>1</sup> H NMR : ( C D C 1 <sub>3</sub> ) 7.72 ( d , J = 7.5 Hz , 1 H ) , 7.53 ( d , J = 7.8 Hz , 1 H ) , 7.45 ( dd , J = 7.8 , 2.1 Hz , 1 H ) , 7.40 ( d , J = 7.5 Hz , 1 H ) , 7.18 ( d , J = 7.8 Hz , 1 H ) , 7.10 ( s , 1 H )

50

, 6.98 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H), 6.32 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 1 H), 4.35 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1 H), 2.98 (s, 1 H), 1.61 (s, 3 H), 1.45 (s, 3 H)

MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 409.

【0257】

化合物 #57 :

<sup>1</sup>H NMR : (CDC13) 7.78 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H), 7.75 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2 H), 7.42 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 3 H), 7.18 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.90 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1 H), 5.95 (s, 1 H), 1.60 (s, 6 H)

10

MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 391.

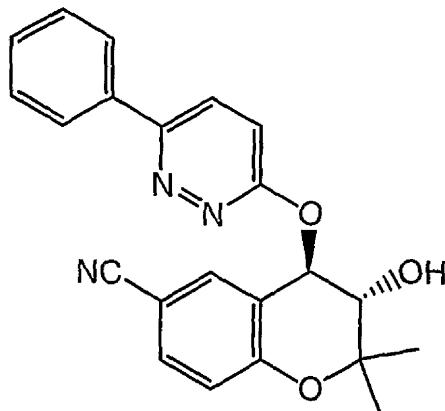
【実施例18】

【0258】

3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - 4 - ( 6 - フェニル - ピリダジン - 3 - イルオキシ ) - クロマン - 6 - カルボニトリル ( 化合物 #52 )

【0259】

【化40】



20

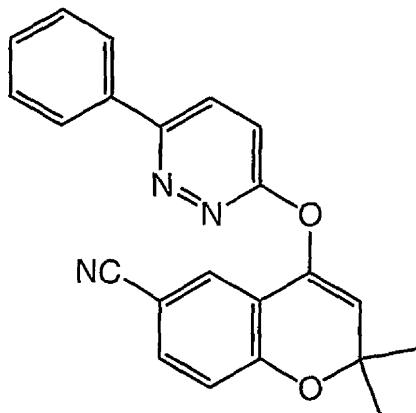
【0260】

30

及び 2 , 2 - ジメチル - 4 - ( 6 - フェニル - ピリダジン - 3 - イルオキシ ) - 2 H - クロメン - 6 - カルボニトリル ( 化合物 #53 )

【0261】

【化41】



40

【0262】

実施例1に記載の方法に従って (±) - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [ a ] ナフタレン - 6 - カルボニトリル及び 6 - フェニル - 2 H - ピリダジン - 3 - オンを出発材料として使用することにより、主題化合物

50

を白色固体として調製した。

【0263】

化合物#52:

<sup>1</sup>H NMR: (CDC13) 7.72 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.92 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.62 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)  
MS (m/z): MH<sup>+</sup> 374。

【0264】

化合物#53:

<sup>1</sup>H NMR: (CDC13) 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 1.65 (s, 9H)  
MS (m/z): MH<sup>+</sup> 356。

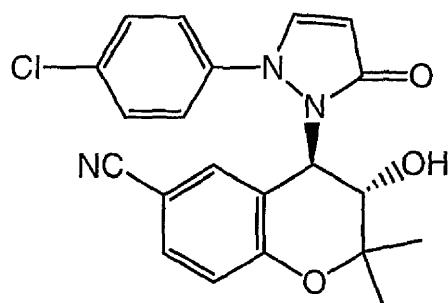
【実施例19】

【0265】

4-[2-[4-クロロ-フェニル]-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-ピラゾル-1-イル]-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#15)

【0266】

【化42】

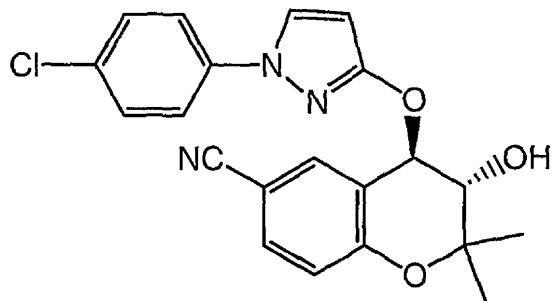


【0267】

及び4-[1-(4-クロロ-フェニル)-1H-ピラゾル-3-イルオキシ]-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#55)

【0268】

【化43】



【0269】

実施例1に記載の方法に従って(±)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び1-(4-クロロ-フェニル)-1,2-ジヒドロ-ピラゾル-3-オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

10

20

30

40

50

## 【0270】

## 化合物#15:

<sup>1</sup>H NMR: (CDC13) 7.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 5.5 Hz), 4.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)

MS (m/z): MH<sup>+</sup> 397。

## 【0271】

## 化合物#55:

<sup>1</sup>H NMR: (CDC13) 7.95 (s, 1H), 7.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)

MS (m/z): MH<sup>+</sup> 397。

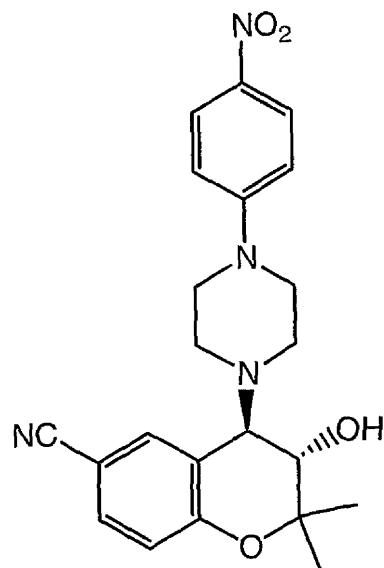
## 【実施例20】

## 【0272】

3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - 4 - [ 4 - ( 4 - ニトロ - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - クロマン - 6 - カルボニトリル ( 化合物 #51 )

## 【0273】

## 【化44】



## 【0274】

実施例1に記載の方法に従って (±)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び1-(4-ニトロ-フェニル)-ピペラジンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

## 【0275】

<sup>1</sup>H NMR: (CDC13) 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.45 (m, 4H), 2.98 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)

MS (m/z): MH<sup>+</sup> 409。

## 【実施例21】

10

20

30

40

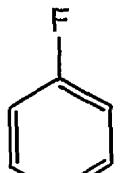
50

【0276】

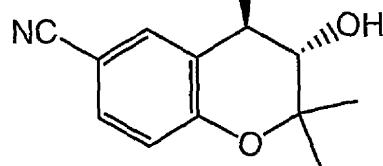
4 - [ 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル ( 化合物 # 48 )

【0277】

【化45】



10



20

【0278】

実施例 1 に記載の方法に従って ( ± ) - 2 , 2 - ジメチル - 1a , 7b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [ a ] ナフタレン - 6 - カルボニトリル及び 1 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピペラジンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0279】

<sup>1</sup> H NMR : ( CDCl<sub>3</sub> ) 7.88 ( s , 1 H ) , 7.45 ( d , J = 7.5 Hz , 1 H ) , 6.90 ( m , 5 H ) , 3.75 ( q , J = 6.5 Hz , 2 H ) , 3.20 ( m , 4 H ) , 3.01 ( m , 4 H ) , 1.55 ( s , 3 H ) , 1.25 ( s , 3 H )

30

MS ( m / z ) : MH<sup>+</sup> 382 。

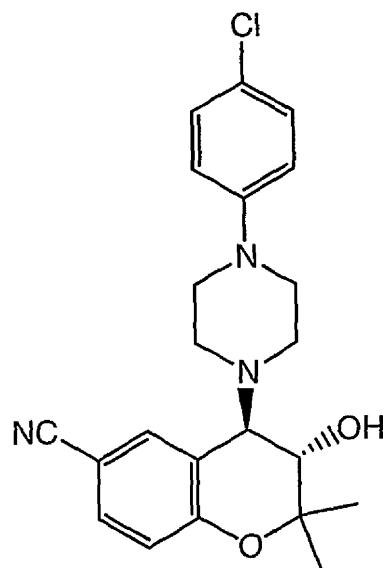
【実施例 22】

【0280】

4 - [ 4 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル ( 化合物 # 50 )

【0281】

【化46】



10

【0282】

実施例1に記載の方法に従って(±)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び1-(4-クロロ-フェニル)-ビペラジンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

20

【0283】

<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>) 7.88 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.85 (m, 3H), 3.75 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 3.15 (m, 4H), 3.01 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)

MS (m/z): MH<sup>+</sup> 399.

20

【実施例23】

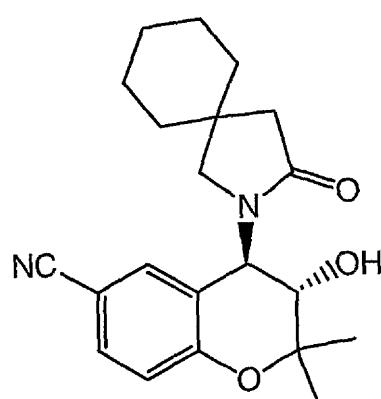
【0284】

30

3S-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4R-(3-オキソ-2-アザ-スピロ[4,5]デシ-2-イル)-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#34)

【0285】

【化47】



40

【0286】

実施例1に記載の方法に従って(S,S)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び2-アザ-スピロ[4,5]デカン-3-オンを出発材料として使用することにより、主題

50

化合物を白色固体として調製した。

【0287】

<sup>1</sup>H NMR : (CDC13) 7.45 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.85 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.70 (m, 1H), 2.95 (dd, J = 9.0 Hz, 5.0 Hz, 2H), 2.40 (dd, J = 3.5 Hz, 15.0 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.40 (m, 10H), 1.20 (s, 3H) MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 355。

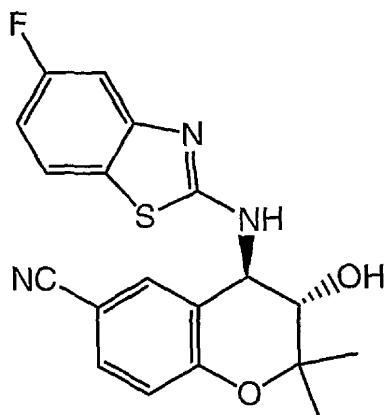
【実施例24】

【0288】

4 - (5 - フルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 5)

【0289】

【化48】



10

20

30

【0290】

実施例1に記載の方法に従って (±) - 2 , 2 - ジメチル - 1a , 7b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン - 6 - カルボニトリル及び 5 - フルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0291】

<sup>1</sup>H NMR : (CDC13) 7.70 (s, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 5.95 (br, 1H), 5.05 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.32 (s, 3H) MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 370。

【実施例25】

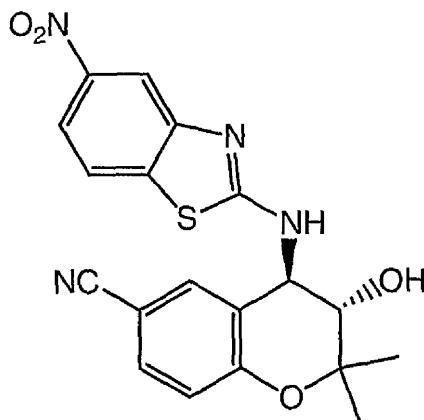
【0292】

3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - 4 - (5 - ニトロ - ベンゾチアゾルオ - 2 - イルアミノ) - クロマン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 6)

40

【0293】

## 【化49】



10

## 【0294】

実施例1に記載の方法に従って(±)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び5-ヒドロ-2-ベンゾチアゾル-2-イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

## 【0295】

<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>) 8.42 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)  
MS (m/z): MH<sup>+</sup> 397.

20

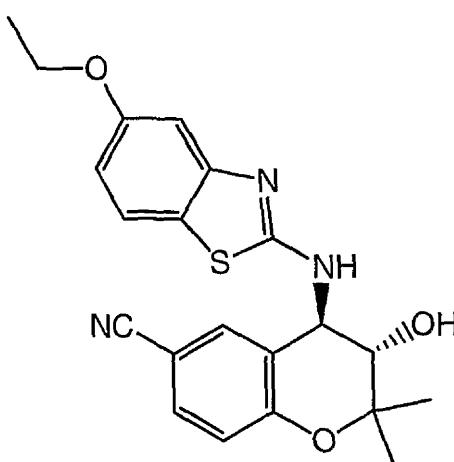
## 【実施例26】

## 【0296】

4-(5-エトキシ-ベンゾチアゾル-2-イルアミノ)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#4)

## 【0297】

## 【化50】



30

## 【0298】

実施例1に記載の方法に従って(±)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び5-エトキシ-2-ベンゾチアゾル-2-イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

## 【0299】

<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>) 7.70 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.90 (m, 2H), 5.05 (m, 1H), 4.10 (m, 2H)

40

50

H) , 3.80 (m, 1H) , 1.55 (s, 3H) , 1.40 (m, 3H) , 1.30 (s, 3H)

MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 396。

【実施例27】

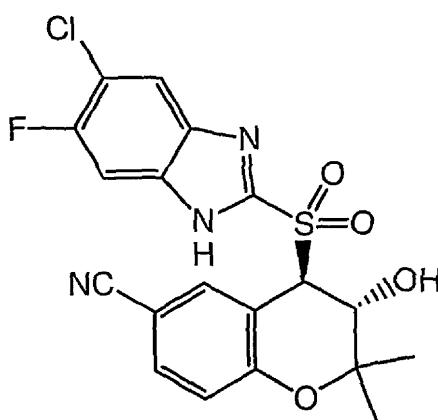
【0300】

4R-(5-クロロ-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-スルホニル)-3

S-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#72)

【0301】

【化51】



10

20

【0302】

実施例1に記載の方法に従って(S,S)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び5-クロロ-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-チオールを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0303】

<sup>1</sup>H NMR : (CDC13) 10.40 (br, 1H) , 8.00 (s, 1H) , 7.50 - 7.40 (m, 3H) , 6.90 (m, 1H) , 4.80 (m, 1H) , 4.10 (m, 1H) , 1.60 (s, 6H)

30

MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 396。

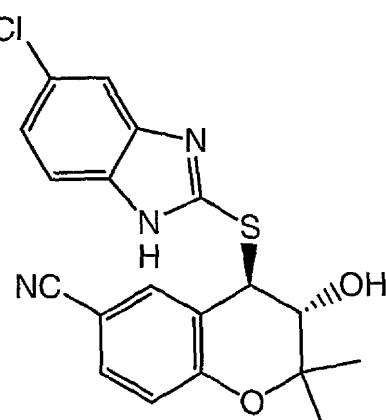
【実施例28】

【0304】

(3S,4R)-4-(5-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルスルホニル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#29)

【0305】

【化52】



40

【0306】

50

実施例 1 に記載の方法に従って (S, S)-2, 2-ジメチル-1a, 7b-ジヒドロ-2H-1, 3-ジオキサ-シクロプロパ [a] ナフタレン-6-カルボニトリル及び5-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-チオールを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

## 【0307】

<sup>1</sup>H NMR : (CDCl<sub>3</sub>) 10.50 (br, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 4H), 7.20 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 1.60 (s, 6H)  
MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 396.

## 【実施例 29】

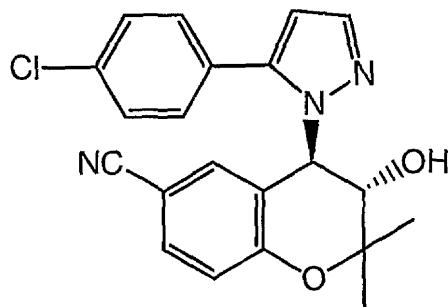
10

## 【0308】

4R-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピラゾル-1-イル]-3S-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル (化合物 #10)

## 【0309】

## 【化53】



20

## 【0310】

実施例 1 に記載の方法に従って (3S, 4R)-2, 2-ジメチル-1a, 7b-ジヒドロ-2H-1, 3-ジオキサ-シクロプロパ [a] ナフタレン-6-カルボニトリル及び5-(4-クロロ-フェニル)-1H-ピラゾールを出発材料として使用することにより、主題化合物を淡黄色の固体として調製した。

30

## 【0311】

<sup>1</sup>H NMR : (CDCl<sub>3</sub>) 8.00 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)  
MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 380.

## 【実施例 30】

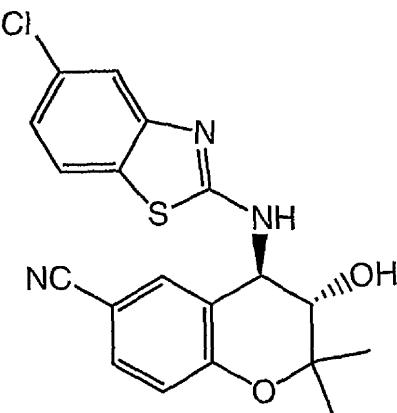
## 【0312】

4-(5-クロロ-ベンゾチアゾル-2-イルアミノ)-3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル (化合物 #1)

40

## 【0313】

## 【化54】



10

## 【0314】

実施例1に記載の方法に従って(±)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び5-クロロ-ベンゾチアゾル-2-イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

## 【0315】

<sup>1</sup>H NMR: (CDC13) 7.70 (s, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 5.75 (br, 1H), 5.10 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).  
MS (m/z): MH<sup>+</sup> 386.

20

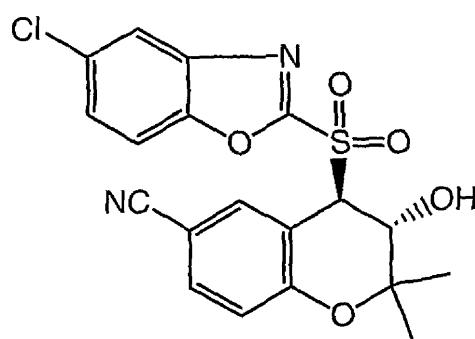
## 【実施例31】

## 【0316】

4-(5-クロロ-ベンゾオキサゾール-2-スルホニル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#17)

## 【0317】

## 【化55】



30

## 【0318】

実施例1に記載の方法に従って(±)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び5-クロロ-ベンゾオキサゾール-2-チオールを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

## 【0319】

<sup>1</sup>H NMR: (CDC13) 7.91 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.11 (m, 3H), 6.90 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).  
MS (m/z): MH<sup>+</sup> 420.

40

50

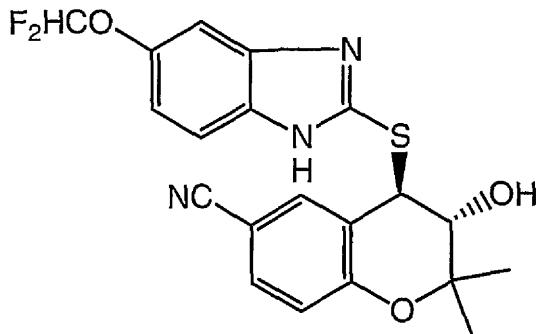
## 【実施例 3 2】

## 【0 3 2 0】

4 - ( 5 - ジフルオロメトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾル - 2 - イルスルファニル ) - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル ( 化合物 # 1 6 )

## 【0 3 2 1】

## 【化 5 6】



10

## 【0 3 2 2】

実施例 1 に記載の方法に従って ( ± ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [ a ] ナフタレン - 6 - カルボニトリル及び 5 - ジフルオロメトキシ - 1 H - ベンゾチアゾール - 2 - チオールを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

20

## 【0 3 2 3】

<sup>1</sup> H NMR : ( CDCl<sub>3</sub> ) 11.1 ( br , s , 1 H ) , 8.01 ( s , 1 H ) , 7.48 ( d , J = 7.5 Hz , 1 H ) , 7.40 ( br , s , 2 H ) , 7.05 ( d , J = 7.5 Hz , 1 H ) , 6.91 ( d , J = 8.1 Hz , 1 H ) , 6.50 ( s , 1 H ) , 4.78 ( d , J = 8.5 Hz , 1 H ) , 4.15 ( d , J = 8.5 Hz , 1 H ) , 1.61 ( s , 3 H ) , 1.35 ( s , 3 H )

MS ( m / z ) : MH<sup>+</sup> 418.

30

## 【実施例 3 3】

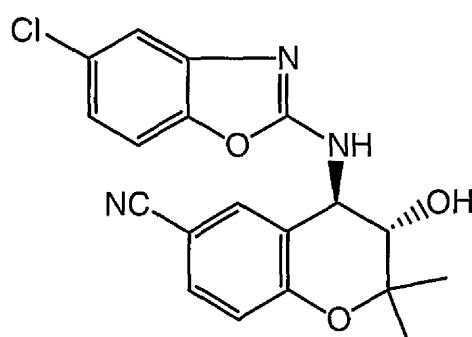
## 【0 3 2 4】

4 - ( 5 - クロロ - ベンゾオキサゾル - 2 - イルアミノ ) - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル ( 化合物 # 2 )

30

## 【0 3 2 5】

## 【化 5 7】



40

## 【0 3 2 6】

実施例 1 に記載の方法に従って ( ± ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [ a ] ナフタレン - 6 - カルボニトリル及び 5 - クロロ - ベンゾオキサゾル - 2 - イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

50

## 【0 3 2 7】

<sup>1</sup> H NMR : ( CDCl<sub>3</sub> ) 7.65 ( s , 1 H ) , 7.48 ( d , J = 7.5 Hz , 1 H ) , 7.12 ( d , J = 8.0 Hz , 2 H ) , 7.05 ( d , J = 6.5 Hz , 1 H ) , 6.92 ( d , J = 7.5 Hz , 1 H ) , 6.42 ( s , 1 H ) , 5.05 ( d , J = 7.1 Hz , 1 H ) , 3.82 ( d , J = 7.1 Hz , 1 H ) , 1.55 ( s , 3 H ) , 1.35 ( s , 3 H )

MS ( m/z ) : MH<sup>+</sup> 372。

【実施例 34】

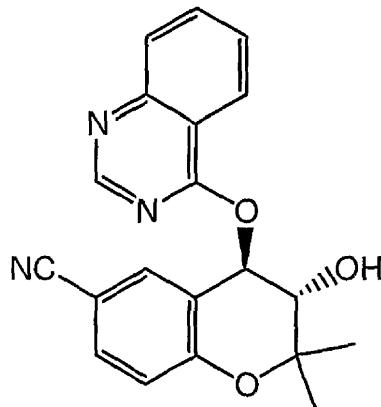
【0328】

( 3S , 4R ) - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - 4 - ( キナゾリン - 4 - イルオキシ ) - クロマン - 6 - カルボニトリル ( 化合物 # 40 )

10

【0329】

【化58】



20

【0330】

実施例 1 に記載の方法に従って ( S , S ) - 2 , 2 - ジメチル - 1a , 7b - ジヒドロ - 2H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [ a ] ナフタレン - 6 - カルボニトリル及びキナゾリン - 4 - オールを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0331】

<sup>1</sup> H NMR : ( CDCl<sub>3</sub> ) 8.38 ( d , J = 8.5 Hz , 1 H ) , 7.98 - 7.45 ( m , 4 H ) , 7.15 ( s , 1 H ) , 7.02 ( d , J = 7.5 Hz , 1 H ) , 6.30 ( d , J = 7.8 Hz , 1 H ) , 4.05 ( m , 1 H ) , 3.48 ( d , J = 6.5 Hz , 1 H ) , 1.65 ( s , 3 H ) , 1.45 ( s , 3 H )

30

MS ( m/z ) : MH<sup>+</sup> 348。

【実施例 35】

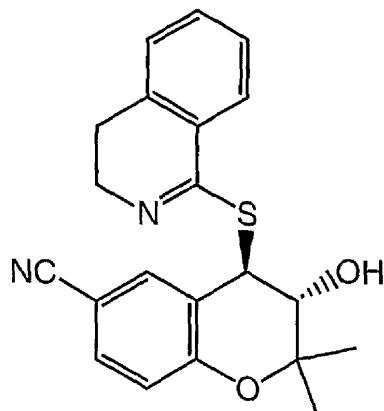
【0332】

4R - ( 3 , 4 - ジヒドロ - イソキノリン - 1 - イルスルファニル ) - 3S - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル ( 化合物 # 42 )

40

【0333】

【化 5 9】



10

【 0 3 3 4 】

実施例 1 に記載の方法に従って (S, S)-2, 2-ジメチル-1a, 7b-ジヒドロ-2H-1, 3-ジオキサ-シクロプロパ [a] ナフタレン-6-カルボニトリル及び 3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-チオンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

〔 0 3 3 5 〕

<sup>1</sup> H NMR : (CDC13) 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 ~ 7.15 (m, 6H), 3.95 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.05 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.55 (s, 3H).

MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 365.

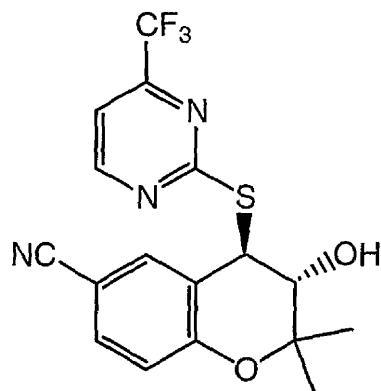
### 【寒施例 3 6】

[ 0 3 3 6 ]

3 S - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - 4 R - ( 4 - トリフルオロメチル - ピリミジン - 2 - イルスルファニル ) - クロマン - 6 - カルボニトリル ( 化合物 # 4 3 )

【 0 3 3 7 】

【化 6 0】



40

【 0 3 3 8 】

実施例 1 に記載の方法に従って (S, S)-2, 2-ジメチル-1a, 7b-ジヒドロ-2H-1, 3-ジオキサ-シクロプロパ [a] ナフタレン-6-カルボニトリル及び4-トリフルオロメチル-ピリミジン-2-チオールを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【 0 3 3 9 】

50

H) , 4.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H) , 3.75 (m, 1H) , 1.55 (s, 3H) , 1.32 (s, 3H)

MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 382。

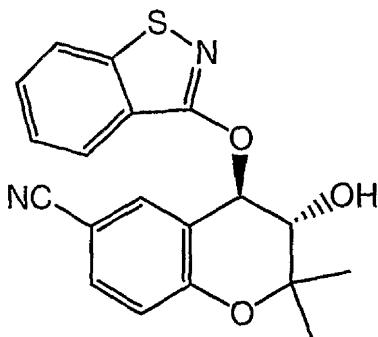
【実施例37】

【0340】

4 - (ベンゾ[d]イソチアゾル-3-イルオキシ) - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 20)

【0341】

【化61】



10

【0342】

実施例1に記載の方法に従って(±)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及びベンゾ[d]イソチアゾル-3-オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0343】

<sup>1</sup>H NMR : (CDCl<sub>3</sub>) 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H) , 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H) , 7.72 (s, 1H) , 7.61 (t, J = 7.5 Hz, 1H) , 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H) , 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 1H) , 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H) , 6.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H) , 4.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H) , 4.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H) , 1.59 (s, 3H) , 1.46 (s, 3H)

20

MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 353。

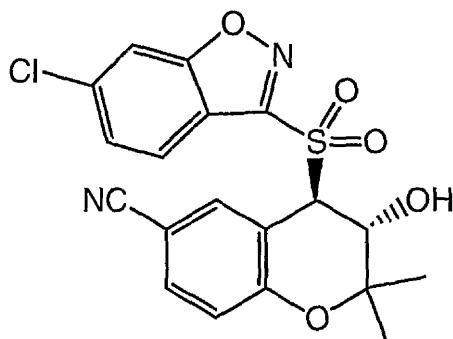
【実施例38】

【0344】

4 - (6 - クロロ - ベンゾ[d]イソオキサゾール - 3 - スルホニル) - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 19)

【0345】

【化62】



30

【0346】

実施例1に記載の方法に従って(±)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及びベンゾ[d]イソチアゾル-3-オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

40

50

H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [ a ] ナフタレン - 6 - カルボニトリル及び6 - クロロ - ベンゾ [ d ] イソオキサゾール - 3 - チオンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0347】

<sup>1</sup> H NMR : (CDC1<sub>3</sub>) 8.10 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 - 7.50 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.20 (s, 3H)  
MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 420。

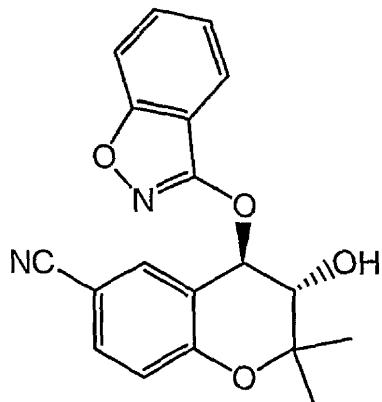
【実施例39】

【0348】

(3S,4R) - 4 - (ベンゾ [ d ] イソオキサゾル - 3 - イルオキシ) - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 23)

【0349】

【化63】



【0350】

実施例1に記載の方法に従って (S, S) - 2 , 2 - ジメチル - 1a , 7b - ジヒドロ - 2H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [ a ] ナフタレン - 6 - カルボニトリル及びベ ンゾ [ d ] イソオキサゾル - 3 - オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0351】

<sup>1</sup> H NMR : (CDC1<sub>3</sub>) 7.71 (s, 1H), 7.65 - 7.48 (m, 4H), 7.30 (m, 1H), 6.95 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)  
MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 337。

【実施例40】

【0352】

(3S,4R) - 4 - (5 - フルオロ - ベンゾ [ d ] イソオキサゾル - 3 - イルオキシ) - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル (化合物 # 70)

【0353】

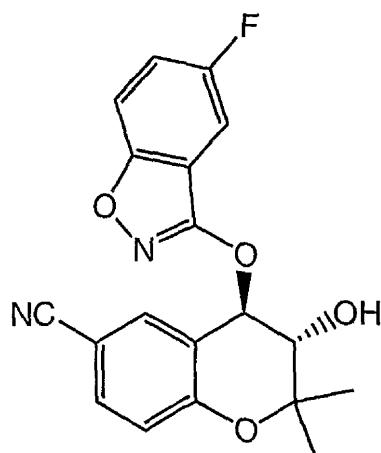
10

20

30

40

## 【化64】



10

## 【0354】

実施例1に記載の方法に従って(S,S)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び5-フルオロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

## 【0355】

<sup>1</sup>H NMR: (CDC13) 7.75 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.10 (br, 1H), 5.10 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)  
MS (m/z): MH<sup>+</sup> 379。

20

## 【実施例41】

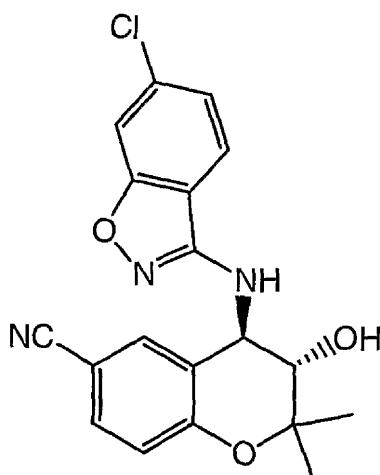
## 【0356】

(3S,4R)-4-((6-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルアミノ)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#67))

## 【0357】

## 【化65】

30



40

## 【0358】

実施例1に記載の方法に従って(S,S)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び6-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルアミン(文献で知られた方法により調製)を出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

## 【0359】

50

<sup>1</sup> H NMR : (DMSO) 8.00 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 3H), 6.95 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.20 (s, 3H)  
MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 370.

## 【実施例42】

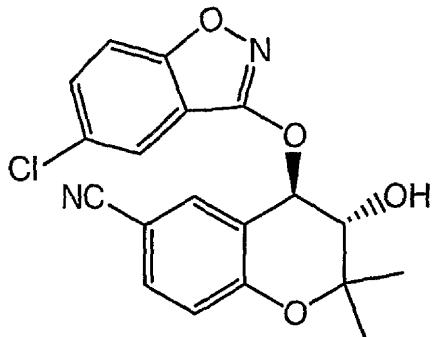
## 【0360】

(3S,4R)-4-(5-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルオキシ)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#38)

## 【0361】

## 【化66】

10



20

## 【0362】

実施例1に記載の方法に従って(5,5)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び5-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オン(文献で知られた方法により調製)を出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

## 【0363】

<sup>1</sup> H NMR : (CDCl<sub>3</sub>) 7.65 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)  
MS (m/z) : MNa<sup>+</sup> 393.

30

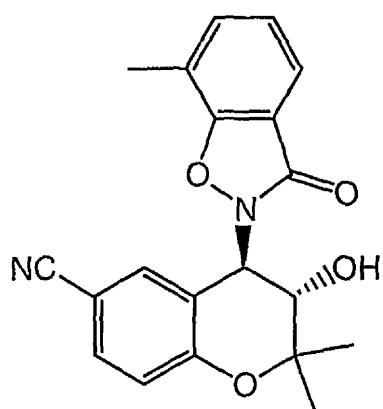
## 【実施例43】

## 【0364】

3S-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4R-(7-メチル-3-オキソ-3H-ベンゾ[d]イソオキサゾル-2-イル)-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#32)

## 【0365】

## 【化67】



40

## 【0366】

実施例1に記載の方法に従って(5,5)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-

50

- 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [ a ] ナフタレン - 6 - カルボニトリル及び 7 - メチル - ベンゾ [ d ] イソオキサゾル - 3 - オン (文献で知られた方法により調製) を出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

## 【0367】

<sup>1</sup> H NMR : (CDC1<sub>3</sub>) 7.75 (m, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.40 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)

MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 351。

10

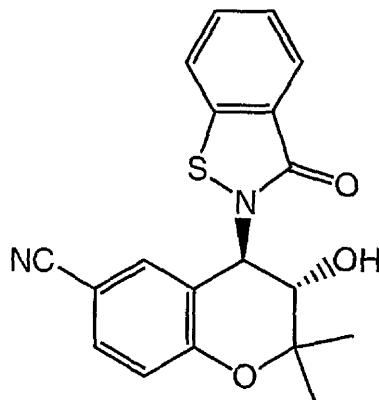
## 【実施例44】

## 【0368】

2 - (6 - クロロ - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 4 R - イル) - ベンゾ [ d ] イソチアゾル - 3 S - オン (化合物 #30)

## 【0369】

## 【化68】



20

## 【0370】

実施例1に記載の方法に従って (S, S) - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [ a ] ナフタレン - 6 - カルボニトリル及びベンゾ [ d ] イソチアゾル - 3 - オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

30

## 【0371】

<sup>1</sup> H NMR : (CDC1<sub>3</sub>) 7.90 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 - 7.40 (m, 3H), 6.95 (m, 1H), 6.10 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)

MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 351。

40

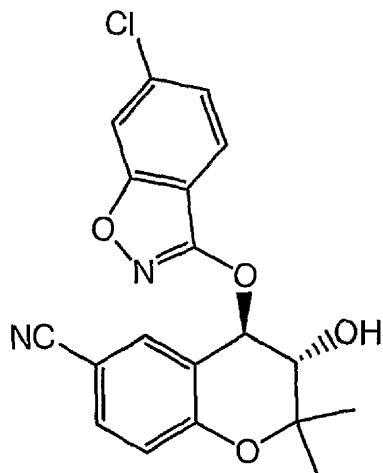
## 【実施例45】

## 【0372】

4 R - (6 - クロロ - ベンゾ [ d ] イソオキサゾル - 3 - イルオキシ) - 3 S - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル (化合物 #22)

## 【0373】

【化69】



10

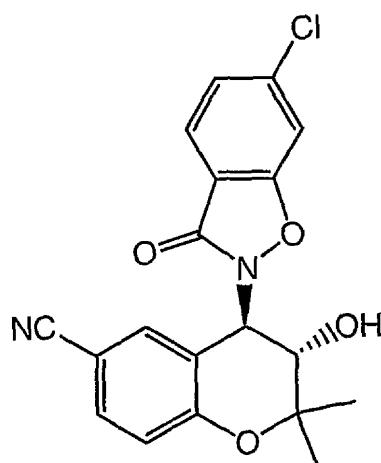
【0374】

及び 4R-(6-クロロ-3-オキソ-3H-ベンゾ[d]イソオキサゾル-2-イル)-3S-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル (化合物 #117)

【0375】

【化70】

20



30

【0376】

実施例1に記載の方法に従って (S,S)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び6-クロロ-3-オキソ-3H-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オン(文献で知られた方法により調製)を出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0377】

40

化合物 #33 :

<sup>1</sup>H NMR : (CDCl<sub>3</sub>) 7.70 (s, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)。  
MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 371。

【0378】

化合物 #117 :

<sup>1</sup>H NMR : (CDCl<sub>3</sub>) 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 3H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H)

50

, 1 H) , 5.62 (d, J = 8.5 Hz, 1 H) , 4.20 (d, J = 8.5 Hz, 1 H)  
, 3.20 (br, 1 H) , 1.55 (s, 3 H) , 1.35 (s, 3 H)  
MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 371。

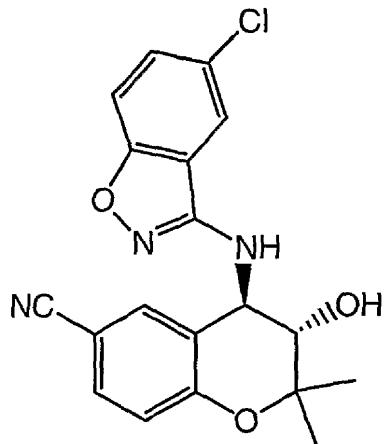
## 【実施例 4 6】

## 【0379】

(3S,4R)-4-(5-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルアミノ)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル (化合物 # 39)

## 【0380】

## 【化71】



10

20

## 【0381】

実施例 1 に記載の方法に従って (S, S)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び 5-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

## 【0382】

<sup>1</sup>H NMR : (CDCl<sub>3</sub>) 8.00 (s, 1 H) , 7.65 (s, 1 H) , 7.55 (m, 3 H) , 6.95 (m, 1 H) , 5.70 (m, 1 H) , 4.60 (m, 1 H) , 3.85 (m, 1 H) , 3.80 (s, 3 H) , 1.45 (s, 3 H) , 1.20 (s, 3 H)  
MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 370。

30

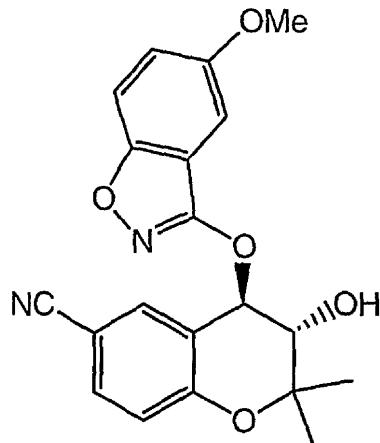
## 【実施例 4 7】

## 【0383】

(3S,4R)-3-ヒドロキシ-4-(5-メトキシ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルオキシ)-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル (化合物 # 44)

## 【0384】

【化72】



10

【0385】

実施例1に記載の方法に従って(5S,5S)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び5-メトキシ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0386】

<sup>1</sup>H NMR: (CDC13) 8.20 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.90 (m, 2H), 4.90 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)  
MS (m/z): MH<sup>+</sup> 385。

20

【実施例48】

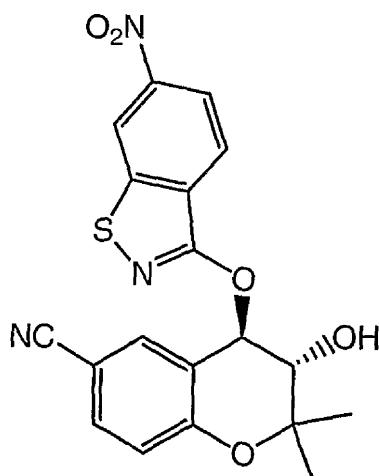
【0387】

3S-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4R-(6-ニトロ-ベンゾ[d]イソチアゾル-3-イルオキシ)-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#41)

【0388】

【化73】

30



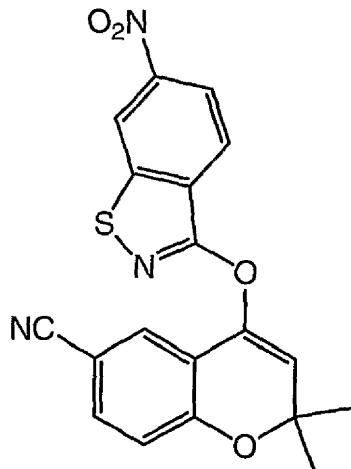
40

【0389】

及び(3S,4R)-2,2-ジメチル-R-(6-ニトロ-ベンゾ[d]イソチアゾル-3-イルオキシ)-2H-クロメン-6-カルボニトリル(化合物#69)

【0390】

## 【化74】



10

## 【0391】

実施例1に記載の方法に従って( *S*, *S* ) - 2, 2 - ジメチル - 1*a*, 7*b* - ジヒドロ - 2*H* - 1, 3 - ジオキサ - シクロプロパ[ *a* ]ナフタレン - 6 - カルボニトリル及び6 - ニトロ - ベンゾ[ *d* ]イソチアゾル - 3 - オンを出発材料として使用することにより、  
主題化合物を白色固体として調製した。

20

## 【0392】

## 化合物#41:

<sup>1</sup> H NMR: ( CDCl<sub>3</sub> ) 9.95 ( br, s, 1H ), 9.05 ( s, 1H ), 8.58 ( d, J = 8.5 Hz, 1H ), 7.85 ( d, J = 8.0 Hz, 1H ), 7.72 ( d, J = 8.5 Hz, 1H ), 7.61 ( s, 1H ), 7.08 ( d, J = 8.8 Hz, 1H ), 4.56 ( m, 1H ), 3.02 ( m, 1H ), 1.65 ( s, 3H ), 1.45 ( s, 3H )

MS ( m/z ) : MH<sup>+</sup> 398。

## 【0393】

## 化合物#69:

<sup>1</sup> H NMR: ( CDCl<sub>3</sub> ) 8.85 ( s, 1H ), 8.06 ( d, J = 7.5 Hz, 1H ), 7.45 ( d, J = 7.0 Hz, 1H ), 7.12 ( d, J = 7.5 Hz, 1H ), 7.00 ( s, 1H ), 6.21 ( d, J = 7.0 Hz, 1H ), 5.56 ( m, 1H ), 1.65 ( s, 3H ), 1.45 ( s, 3H )

30

MS ( m/z ) : MH<sup>+</sup> 380。

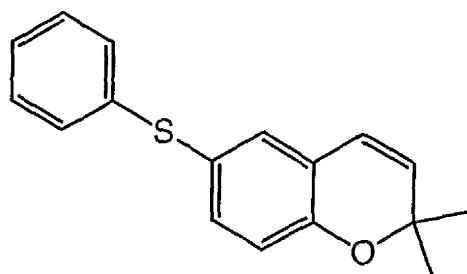
## 【実施例49】

## 【0394】

2, 2 - ジメチル - 6 - フェニルスルファニル - 2*H* - クロメン

## 【0395】

## 【化75】



40

## 【0396】

6 - プロモ - 2, 2 - ジメチル - 2*H* - クロメン ( 10ミリモル ) ( 20mL の THF )

50

中)をn-ブチルリチウム(15ミリモル)とともに-78で滴下処理した。生成された溶液を-78で30分間攪拌した。次にベンゼンジスルフィド(10ミリモル)(10mLのTHF中)を約15分間にわたり、反応物中に滴下した。反応混合物を-78に維持し、2時間にわたり室温に緩徐に暖めた。溶媒を除去し、残渣をジエチルエーテルと水間で分配した。合わせた有機層を生理食塩水で洗浄し、濾過し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮すると粗物質を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると白色固体としての主題化合物を生成した。

## 【0397】

<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>) 7.95(m, 3H), 7.80(m, 1H), 7.50(m, 3H), 6.85(m, 1H), 3.95(m, 1H), 3.55(m, 1H), 1.55(s, 3H), 1.25(s, 3H) 10  
MS(m/z): MH<sup>+</sup> 317.

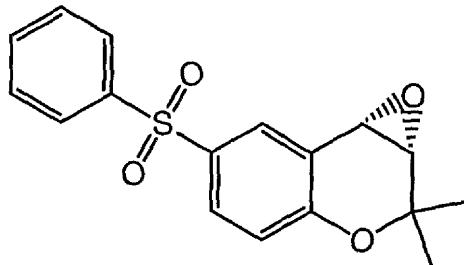
## 【実施例50】

## 【0398】

(S, S)-6-ベンゼンスルホニル-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン

## 【0399】

## 【化76】



20

## 【0400】

2,2-ジメチル-6-フェニルスルファニル-2H-クロメン(実施例49で調製)(2.0g、7.5ミリモル)及びヤコブセン触媒「S.S」(5mLのジクロロメタン中)に0でブリーチ(NaOH/NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>で調整された、pH=11~12)を添加した。反応混合物を0に4時間維持し、次に飽和NH<sub>4</sub>Clでクエンチした。水層をジクロロメタンで2回抽出した。有機層を合わせ、生理食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮すると粗生成物を生成した。粗生成物をシリカゲル上(ヘキサン:酢酸エチル:1:2, R<sub>f</sub>=0.5)で精製すると無色の固体として主題化合物を生成した。

## 【0401】

<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>) 7.95(s, 1H), 7.90(m, 2H), 7.80(m, 1H), 7.50(m, 3H), 6.85(m, 1H), 3.90(m, 1H), 3.50(m, 1H), 1.55(s, 3H), 1.25(s, 3H).

## 【実施例51】

## 【0402】

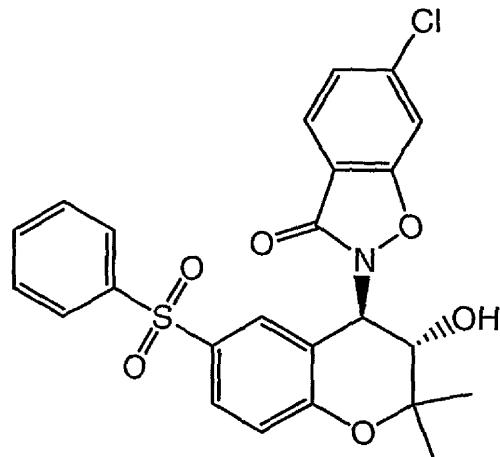
2-(6-ベンゼンスルホニル-3S-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-4-イル)-6-クロロ-4R-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オン(化合物78)

## 【0403】

40

30

【化77】



10

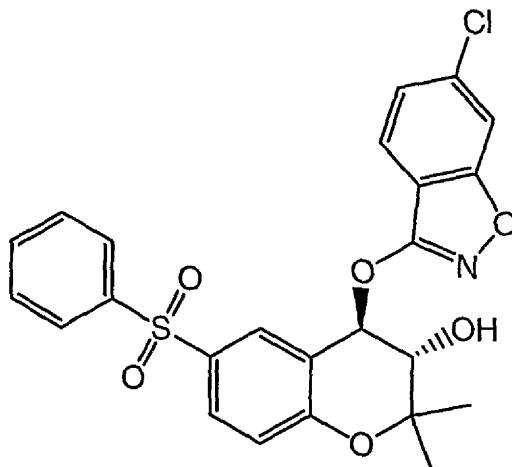
【0404】

及び 6 - ベンゼンスルホニル - 4 R - ( 6 - クロロ - ベンゾ [ d ] イソオキサゾル - 3 - イルオキシ ) - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 3 S - オール ( 化合物 # 77 )

【0405】

【化78】

20



30

【0406】

実施例 1 に記載の方法に従って ( S , S ) - 6 - ベンゼンスルホニル - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [ a ] ナフタレン及び 6 - クロロ - ベンゾ [ d ] イソオキサゾル - 3 - オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0407】

40

化合物 # 78 :

<sup>1</sup> H NMR : ( CDCl<sub>3</sub> ) 7.75 ( m , 3 H ) , 7.60 ( d , J = 6.5 Hz , 1 H ) , 7.55 - 7.35 ( m , 4 H ) , 7.20 ( d , J = 7.0 Hz , 1 H ) , 7.10 ( s , 1 H ) , 6.90 ( d , J = 7.0 Hz , 1 H ) , 5.60 ( d , J = 6.5 Hz , 1 H ) , 4.15 ( m , 1 H ) , 4.00 ( d , J = 4.5 Hz , 1 H ) , 1.55 ( s , 3 H ) , 1.30 ( s , 3 H )

MS ( m / z ) : MH<sup>+</sup> 485.

【0408】

化合物 # 77 :

<sup>1</sup> H NMR : ( CDCl<sub>3</sub> ) 8.00 ( s , 1 H ) , 7.85 ( d , J = 6.5 Hz ,

50

2 H) , 7.50 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 1 H), 7.55 - 7.40 (m, 5 H), 7.35 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1 H), 6.96 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1 H), 5.85 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1 H), 4.10 (m, 1 H), 3.90 (m, 1 H), 1.50 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H)

MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 486.

【実施例 52】

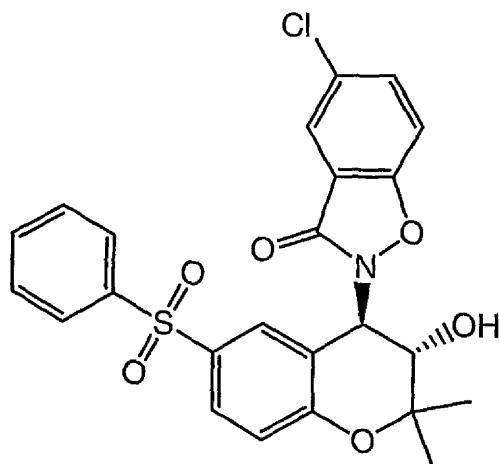
【0409】

2 - (6 - ベンゼンスルホニル - 3 S - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 4 - イル) - 5 - クロロ - 4 R - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - オン (化合物 # 76)

【0410】

【化79】

10



20

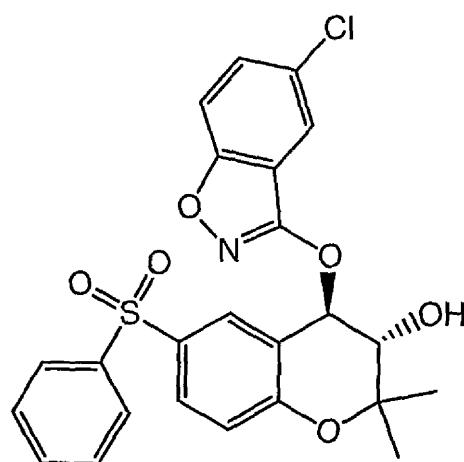
【0411】

及び (3S,4R)-6 - ベンゼンスルホニル - 4R - (5 - クロロ - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - イルオキシ) - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 3S - オール (化合物 # 75)

【0412】

【化80】

30



40

【0413】

実施例 1 に記載の方法に従って (S, S) - 6 - ベンゼンスルホニル - 2 , 2 - ジメチル - 1a , 7b - ジヒドロ - 2H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン及び 5 - クロロ - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0414】

化合物 # 76 :

50

<sup>1</sup> H NMR : (CDC13) 7.75 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 5H), 7.10 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)  
MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 485.

## 【0415】

## 化合物#75

<sup>1</sup> H NMR : (CDC13) 7.95 (s, 1H), 7.85 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 6H), 6.96 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)  
MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 486.

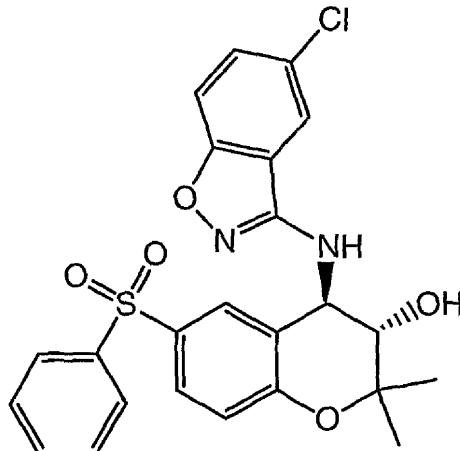
## 【実施例53】

## 【0416】

## 6 - ベンゼンスルホニル - 4R - (5 - クロロ - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - イルアミノ) - 2, 2 - ジメチル - クロマン - 3S - オール (化合物#74)

## 【0417】

## 【化81】



20

30

## 【0418】

実施例1に記載の方法に従って (S, S) - 6 - ベンゼンスルホニル - 2, 2 - ジメチル - 1a, 7b - ジヒドロ - 2H - 1, 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン及び5 - クロロ - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

## 【0419】

<sup>1</sup> H NMR : (CDC13) 7.90 (s, 1H), 7.75 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.55 - 7.30 (m, 5H), 7.20 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)  
MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 485.

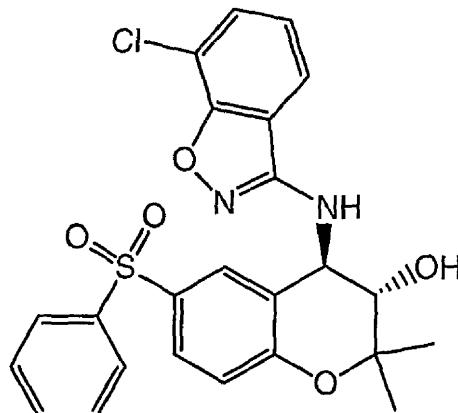
## 【実施例54】

## 【0420】

## (3S, 4R) - 6 - ベンゼンスルホニル - 4R - (7 - クロロ - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - イルアミノ) - 2, 2 - ジメチル - クロマン - 3S - オール (化合物#87)

## 【0421】

## 【化82】



10

## 【0422】

実施例1に記載の方法に従って( S , S ) - 6 - ベンゼンスルホニル - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [ a ] ナフタレン及び7 - クロロ - ベンゾ [ d ] イソオキサゾル - 3 - イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

## 【0423】

<sup>1</sup> H NMR : ( CDCl<sub>3</sub> ) 7.90 ( s , 1 H ) , 7.66 ( d , J = 7.5 Hz , 2 H ) , 7.55 - 7.45 ( m , 4 H ) , 7.40 ( d , J = 7.5 Hz , 2 H ) , 7.00 ( m , 1 H ) , 6.70 ( d , J = 8.0 Hz , 1 H ) , 5.70 ( d , J = 4.5 Hz , 1 H ) , 4.90 ( m , 1 H ) , 3.95 ( d , J = 4.5 Hz , 1 H ) , 1.50 ( s , 3 H ) , 1.25 ( s , 3 H )

20

MS ( m / z ) : MH<sup>+</sup> 485.

## 【実施例55】

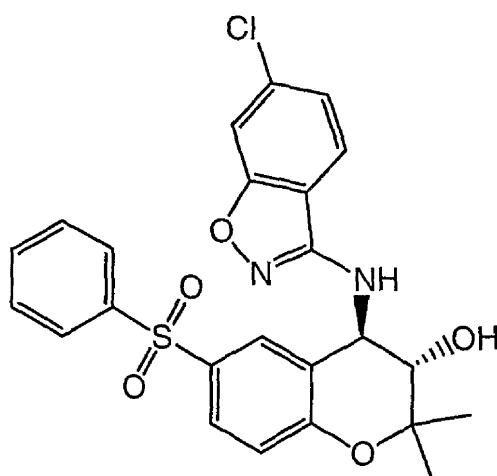
## 【0424】

( 3 S , 4 R ) - 6 - ベンゼンスルホニル - 4 R - ( 6 - クロロ - ベンゾ [ d ] イソオキサゾル - 3 - イルアミノ ) - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 3 S - オール ( 化合物 # 73 )

30

## 【0425】

## 【化83】



40

## 【0426】

実施例1に記載の方法に従って( S , S ) - 6 - ベンゼンスルホニル - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [ a ] ナフタレン及び6 - クロロ - ベンゾ [ d ] イソオキサゾル - 3 - イルアミンを出発材料として使用する

50

ことにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0427】

<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>) 7.90 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.60 - 7.40 (m, 5H), 7.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 3.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)

MS (m/z): MH<sup>+</sup> 485。

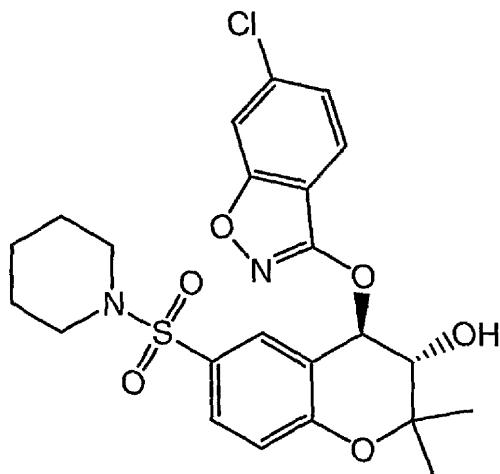
【実施例56】

【0428】

4R-(6-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルオキシ)-2,2-ジメチル-6-(ピペリジン-1-スルホニル)-クロマン-3S-オール(化合物#83)

【0429】

【化84】

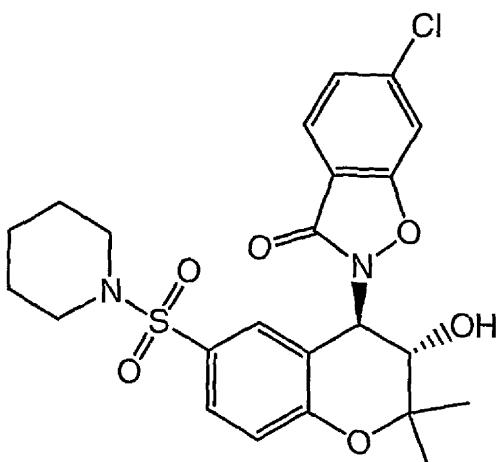


【0430】

及び6-クロロ-2-[3S-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-6-(ピペリジン-1-スルホニル)-クロマン-4-イル]-R-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オン(化合物#84)

【0431】

【化85】



【0432】

実施例1に記載の方法に従って(S,S)-ピペリジニルスルホニル-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン(

10

20

30

40

50

文献で知られた化合物) 及び 6 - クロロ - ベンゾ [ d ] イソオキサゾル - 3 - オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0433】

化合物 # 83 :

<sup>1</sup> H NMR : (CDC1<sub>3</sub>) 7.75 (s, 1H), 7.60 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.25 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.90 (s, 1H), 2.90 (t, J = 2.5 Hz, 4H), 1.60 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.35 (s, 3H)  
MS (m/z) : MN a<sup>+</sup> 515.

10

【0434】

化合物 # 84 :

<sup>1</sup> H NMR : (CDC1<sub>3</sub>) 7.65 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.00 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.75 (t, J = 1.5 Hz, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.50 (m, 4H), 1.35 (m, 2H), 1.35 (s, 3H)  
MS (m/z) : MN a<sup>+</sup> 515.

20

【実施例 57】

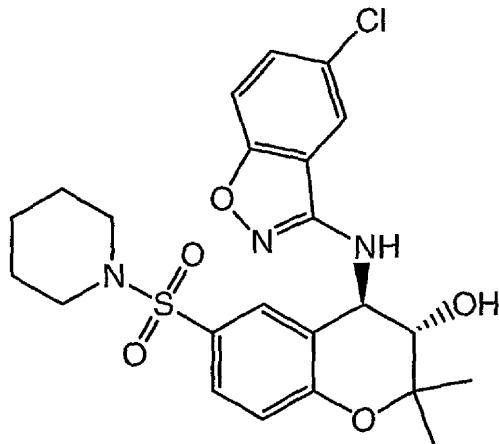
【0435】

4R - (5 - クロロ - ベンゾ [ d ] イソオキサゾル - 3 - イルアミノ) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (ピペリジン - 1 - スルホニル) - クロマン - 3S - オール (化合物 # 88)

30

【0436】

【化 86】



【0437】

実施例 1 に記載の方法に従って (S, S) - 6 - ピペリジニルスルホニル - 2 , 2 - ジメチル - 1a , 7b - ジヒドロ - 2H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [ a ] ナフタレン及び 5 - クロロ - ベンゾ [ d ] イソオキサゾル - 3 - イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

40

【0438】

<sup>1</sup> H NMR : (CDC1<sub>3</sub>) 7.75 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 2H), 6.90 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.80 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 2.80 (t, J = 1.5 Hz, 4H), 1.55 (m, 4H), 1.35 (m, 2H), 1.35 (m, 6H)  
MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 492.

50

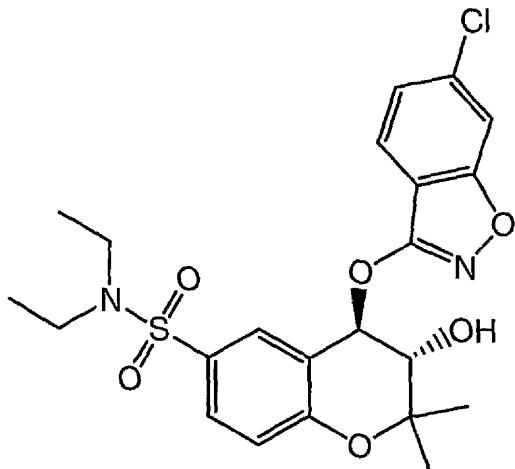
【実施例 58】

【0439】

4R-(6-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルオキシ)-3S-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-スルホン酸ジエチルアミド(化合物#79)

【0440】

【化87】



10

20

30

【0441】

実施例1に記載の方法に従って(S,S)-6-ジエチルスルホニル-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン(文献に知られた化合物)及び6-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0442】

<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>) 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.00 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.80 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.20 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.10 (t, J = 4.5 Hz, 6H)

MS (m/z): MH<sup>+</sup> 481.

30

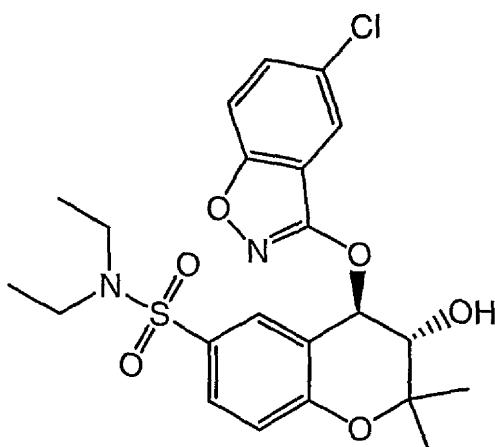
【実施例59】

【0443】

4R-(5-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルオキシ)-3S-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-スルホン酸ジエチルアミド(化合物#85)

【0444】

【化88】



40

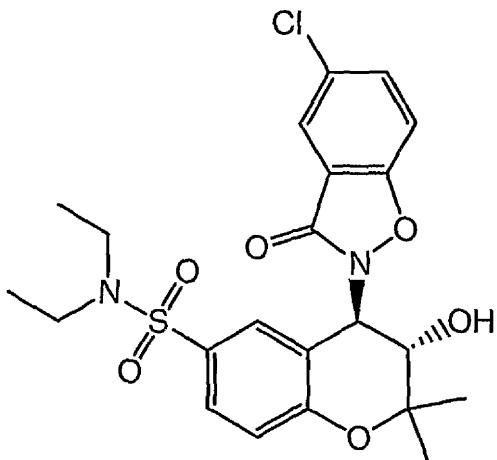
50

## 【0445】

及び 4R-(5-クロロ-3-オキソ-3H-ベンゾ[d]イソオキサゾル-2-イル)-3S-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-スルホン酸ジエチルアミド (化合物#86)

## 【0446】

## 【化89】



10

20

## 【0447】

実施例1に記載の方法に従って (S,S)-6-ジエチルスルホニル-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン及び5-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

## 【0448】

## 化合物#85:

<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>) 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.00 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.20 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.10 (t, J = 4.5 Hz, 6H)

MS (m/z): MH<sup>+</sup> 481。

30

## 【0449】

## 化合物#86:

<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>) 7.65 (m, 2H), 7.55 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.15 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.00 (m, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.00 (t, J = 4.5 Hz, 6H)

MS (m/z): MH<sup>+</sup> 481。

40

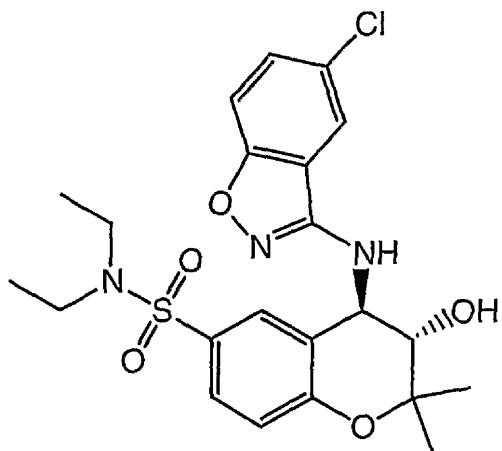
## 【実施例60】

## 【0450】

4R-(5-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルアミノ)-3S-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-スルホン酸ジエチルアミド (化合物#80)

## 【0451】

## 【化90】



10

## 【0452】

実施例1に記載の方法に従って6-ジエチルスルホニル-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン及び5-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

## 【0453】

<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>) 7.80 (s, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 4H), 6.85 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.60 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.10 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.00 (t, J = 4.5 Hz, 6H)

20

MS (m/z): MH<sup>+</sup> 480.

## 【実施例61】

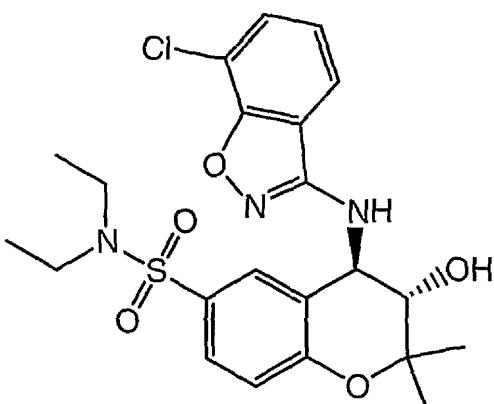
## 【0454】

4R-(7-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルアミノ)-3S-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-スルホン酸ジエチルアミド(化合物#82)

30

## 【0455】

## 【化91】



40

## 【0456】

実施例1に記載の方法に従って(S,S)-6-ジエチルスルホニル-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン及び7-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

## 【0457】

50

<sup>1</sup> H NMR : (CDC13) 7.75 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 3H), 7.00 (m, 1H), 6.80 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 3.90 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.60 (br, 1H), 3.05 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.00 (t, J = 4.5 Hz, 6H)

MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 480.

【実施例 6 2】

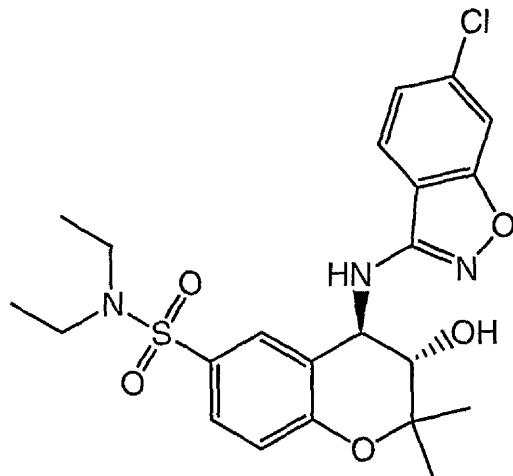
【0458】

4R-(6-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルアミノ)-3S-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-スルホン酸ジエチルアミド(化合物#81)

10

【0459】

【化92】



20

【0460】

実施例 1 に記載の方法に従って (S,S)-6-ジエチルスルホニル-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン及び6-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

30

【0461】

<sup>1</sup> H NMR : (CDC13) 7.80 (s, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 4H), 6.85 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.60 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.10 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.00 (t, J = 4.5 Hz, 6H)

MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 480.

【実施例 6 3】

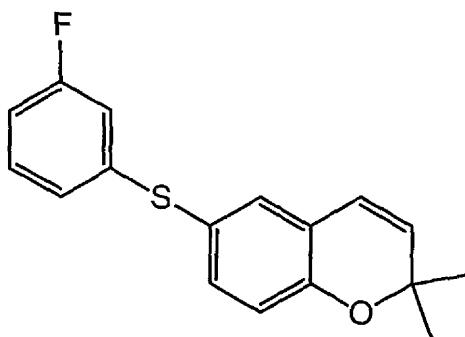
【0462】

40

6-(3-フルオロ-フェニルスルファニル)-2,2-ジメチル-2H-クロメン

【0463】

## 【化93】



10

## 【0464】

実施例49における方法に従ってビス(3-フルオロ-ベンゼン)-スルフィドを出発材料として使用することにより、白色固体として主題化合物を調製した。

## 【0465】

<sup>1</sup>H NMR: (CDC13) 7.95 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)

MS (m/z): MH<sup>+</sup> 335.

20

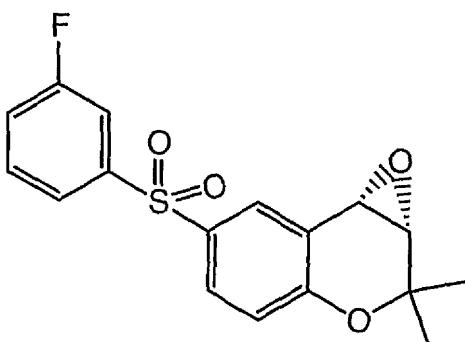
## 【実施例64】

## 【0466】

(S, S)-6-(3-フルオロ-フェニルスルホニル)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン

## 【0467】

## 【化94】



30

## 【0468】

実施例50における方法に従って6-(3-フルオロ-フェニルスルファニル)-2,2-ジメチル-2H-クロメン(実施例64におけるように調製)を出発材料として使用することにより、白色固体として主題化合物を調製した。

40

## 【0469】

<sup>1</sup>H NMR: (CDC13) 7.95 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)

MS (m/z): MH<sup>+</sup> 335.

## 【実施例65】

## 【0470】

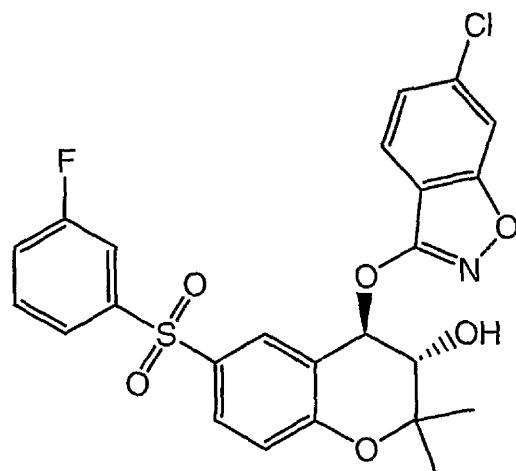
4R-(6-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルオキシ)-6-(3-フルオロ-ベンゼンスルホニル)-2,2-ジメチル-クロマン-3S-オール(化合物#9)

50

9 )

【 0 4 7 1 】

【 化 9 5 】



10

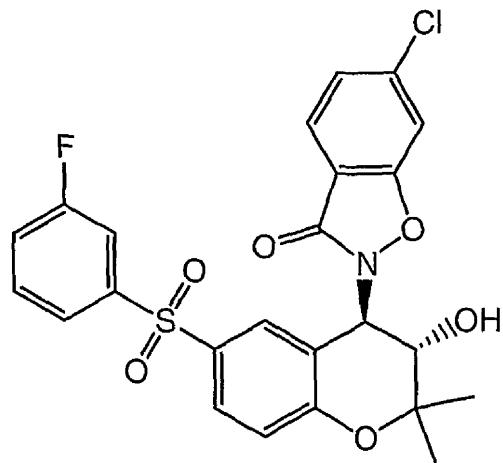
【 0 4 7 2 】

及び 4 R - 6 - クロロ - 2 - [ 6 - ( 3 - フルオロ - ベンゼンスルホニル ) - 3 S - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 4 - イル ] - R - ベンゾ [ d ] イソオキサゾル - 3 - オン ( 化合物 # 1 0 0 )

20

【 0 4 7 3 】

【 化 9 6 】



30

【 0 4 7 4 】

実施例 1 に記載の方法に従って ( S , S ) - 6 - ( m - フルオロベンゼンスルホニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [ a ] ナフタレン及び 6 - クロロ - ベンゾ [ d ] イソオキサゾル - 3 - オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

40

【 0 4 7 5 】

化合物 # 9 9 :

<sup>1</sup> H N M R : ( C D C 1 3 ) 8 . 0 0 ( s , 1 H ) , 7 . 8 0 ( d , J = 5 . 5 H z , 1 H ) , 7 . 7 0 ( d , J = 5 . 0 H z , 1 H ) , 7 . 5 5 ( d , J = 5 . 0 H z , 1 H ) , 7 . 5 0 ( m , 2 H ) , 7 . 2 5 ( m , 3 H ) , 7 . 0 0 ( d , J = 5 . 5 H z , 1 H ) , 5 . 9 0 ( d , J = 4 . 5 H z , 1 H ) , 4 . 1 5 ( m , 1 H ) , 3 . 9 0 ( m , 1 H ) , 1 . 5 0 ( s , 3 H ) , 1 . 3 5 ( s , 3 H )

M S ( m / z ) : M H <sup>+</sup> 5 0 4 。

50

## 【0476】

## 化合物#100:

<sup>1</sup>H NMR: (CDC13) 7.75 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)  
MS (m/z): MH<sup>+</sup> 504.

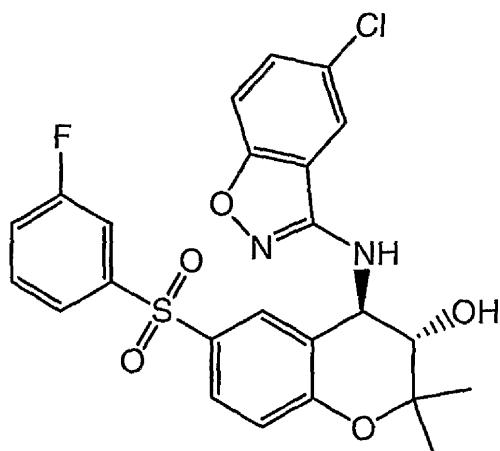
## 【実施例66】

## 【0477】

4R-(5-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルアミノ)-6-(3-フルオロ-ベンゼンスルホニル)-2,2-ジメチル-クロマン-3S-オール (化合物#103)

## 【0478】

## 【化97】



10

20

## 【0479】

実施例1に記載の方法に従って (S,S)-6-(m-フルオロベンゼンスルホニル)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン及び4-(2-クロロ-プロペニル)-イソオキサゾル-3-イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

30

## 【0480】

<sup>1</sup>H NMR: (CDC13) 7.90 (s, 1H), 7.60-7.20 (m, 9H), 6.80 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.20 (br, 1H), 3.90 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)  
MS (m/z): MH<sup>+</sup> 503.

## 【実施例67】

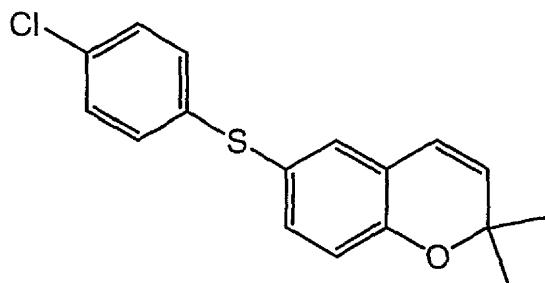
## 【0481】

6-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-2,2-ジメチル-2H-クロメン

40

## 【0482】

## 【化98】



10

## 【0483】

実施例49における方法に従ってビス(4-クロロ-フェニル)-スルフィドを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 304.

## 【実施例68】

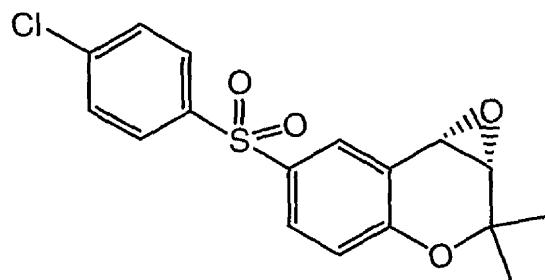
## 【0484】

(S, S)-6-(4-クロロ-ベンゼンスルホニル)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン

## 【0485】

## 【化99】

20



## 【0486】

実施例50の方法に従って6-(4-クロロ-ベンゼンスルファニル)-2,2-ジメチル-2H-クロメンを出発材料として使用することにより主題化合物を白色固体として調製した。

30

## 【0487】

<sup>1</sup>H NMR : (CDC13) 7.95 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)

MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 351.

## 【実施例69】

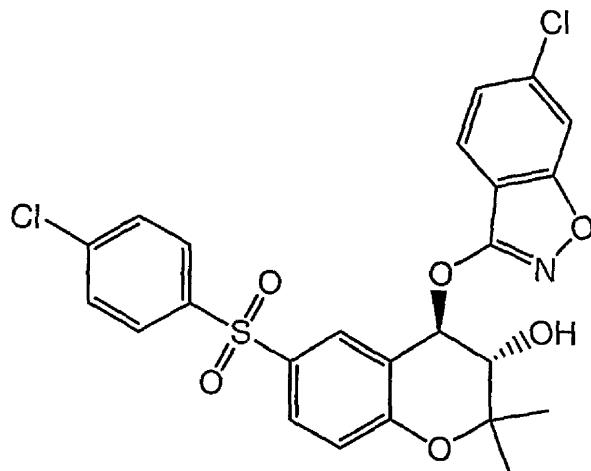
## 【0488】

6-(4-クロロ-ベンゼンスルホニル)-4R-(6-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルオキシ)-2,2-ジメチル-クロマン-3S-オール(化合物#101)

40

## 【0489】

【化100】



10

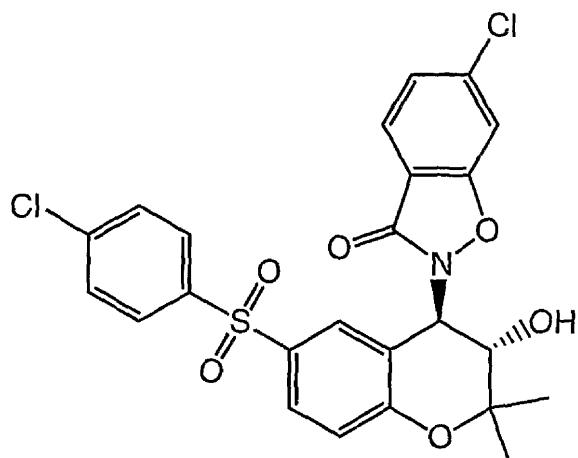
【0490】

及び 6 - クロロ - 2 - [ 6 - ( 4 - クロロ - ベンゼンスルホニル ) - 3 S - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 4 - イル ] - R - ベンゾ [ d ] イソオキサゾル - 3 - オン  
 ( 化合物 # 102 )

【0491】

【化101】

20



30

【0492】

実施例 1 に記載の方法に従って ( S , S ) - 6 - ( p - クロロベンゼンスルホニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [ a ] ナフタレン及び 6 - クロロ - ベンゾ [ d ] イソオキサゾル - 3 - オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0493】

40

化合物 # 101 :

<sup>1</sup> H NMR : ( CDCl<sub>3</sub> ) 8.00 ( s , 1 H ) , 7.80 ( m , 3 H ) , 7.50 ( m , 4 H ) , 7.30 ( m , 1 H ) , 7.00 ( d , J = 5.5 Hz , 1 H ) , 5.90 ( d , J = 4.5 Hz , 1 H ) , 4.15 ( m , 1 H ) , 3.80 ( d , J = 1.0 Hz , 1 H ) , 1.50 ( s , 3 H ) , 1.35 ( s , 3 H )

MS ( m / z ) : MH<sup>+</sup> 521。

【0494】

化合物 # 102 :

<sup>1</sup> H NMR : ( CDCl<sub>3</sub> ) 7.70 ( m , 4 H ) , 7.55 ( s , 1 H ) , 7.35 ( d , J = 5.0 Hz , 2 H ) , 7.20 ( d , J = 5.0 Hz , 1 H ) , 7.10 ( s , 1

50

H) , 7.00 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1 H), 5.60 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 1 H), 4.15 (m, 1 H), 4.00 (m, 1 H), 1.55 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H)  
MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 504。

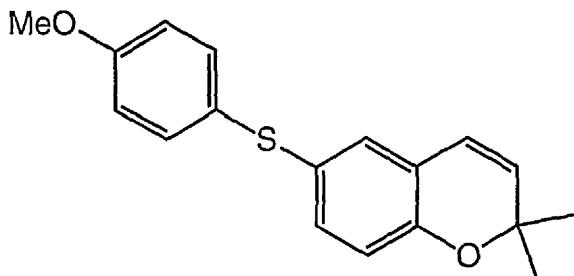
## 【実施例 70】

## 【0495】

6 - (4 - メトキシ - フェニルスルファニル) - 2 , 2 - ジメチル - 2 H - クロメン

## 【0496】

## 【化102】



10

## 【0497】

実施例 49 の方法に従ってビス (4 - メトキシ - フェニル) - スルフィドを使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 299.

20

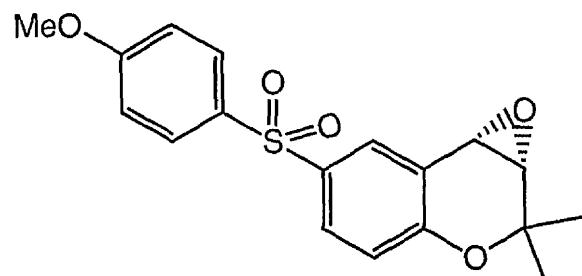
## 【実施例 71】

## 【0498】

(S, S) - 6 - (4 - メトキシ - ベンゼンスルホニル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン

## 【0499】

## 【化103】



30

## 【0500】

実施例 50 の方法に従って 6 - (4 - メトキシ - フェニルスルファニル) - 2 , 2 - ジメチル - 2 H - クロメンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

## 【0501】

<sup>1</sup>H NMR : (CDC13) 7.90 (s, 1 H), 7.85 (m, 2 H), 7.75 (m, 1 H), 7.95 (m, 2 H), 6.85 (m, 1 H), 3.95 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.50 (m, 1 H), 1.55 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H)  
MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 347.

40

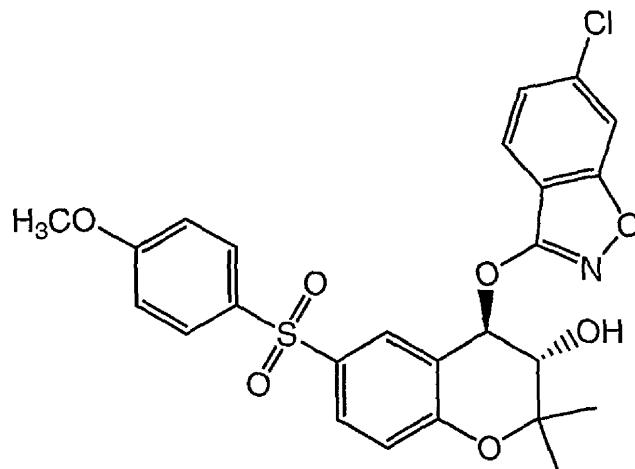
## 【実施例 72】

## 【0502】

4 R - (6 - クロロ - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - イルオキシ) - 6 - (4 - メトキシ - ベンゼンスルホニル) - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 3 S - オール (化合物 # 97)

## 【0503】

【化104】



10

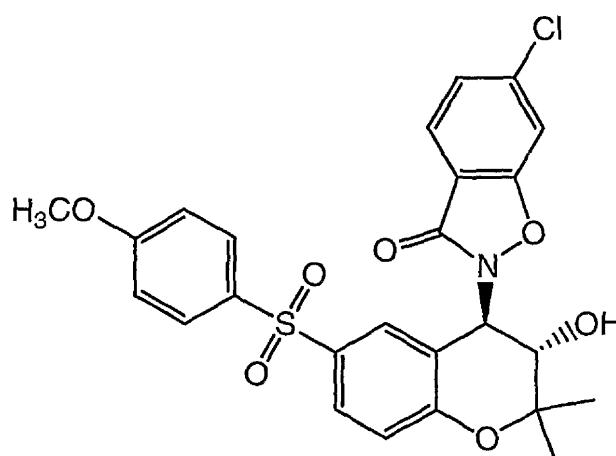
【0504】

及び 6 - クロロ - 2 - [ 3 S - ヒドロキシ - 6 - ( 4 - メトキシ - ベンゼンスルホニル ) - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 4 - イル ] - 4 R - ベンゾ [ d ] イソオキサゾル - 3 - オン ( 化合物 # 98 )

【0505】

【化105】

20



30

【0506】

実施例 1 に記載の方法に従って ( S , S ) - 6 - ( p - メトキシベンゼンスルホニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [ a ] ナフタレン及び 6 - クロロ - ベンゾ [ d ] イソオキサゾル - 3 - オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

【0507】

40

化合物 # 97 :

<sup>1</sup> H NMR : ( CDCl<sub>3</sub> ) 7.90 ( s , 1 H ) , 7.80 ( m , 3 H ) , 7.50 ( m , 2 H ) , 7.30 ( m , 1 H ) , 6.90 ( m , 3 H ) , 5.85 ( d , J = 4.5 Hz , 1 H ) , 4.15 ( m , 1 H ) , 3.85 ( m , 1 H ) , 3.80 ( s , 3 H ) , 1.50 ( s , 3 H ) , 1.35 ( s , 3 H )

MS ( m / z ) : MH<sup>+</sup> 516.

【0508】

化合物 # 98 :

<sup>1</sup> H NMR : ( CDCl<sub>3</sub> ) 7.70 ( m , 4 H ) , 7.50 ( s , 1 H ) , 7.20 ( d , J = 5.0 Hz , 1 H ) , 7.10 ( s , 1 H ) , 6.90 ( d , J = 5.0 Hz , 1

50

H), 6.85 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 5.60 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 4.15 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 1.55 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H)  
MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 516。

## 【実施例 7 3】

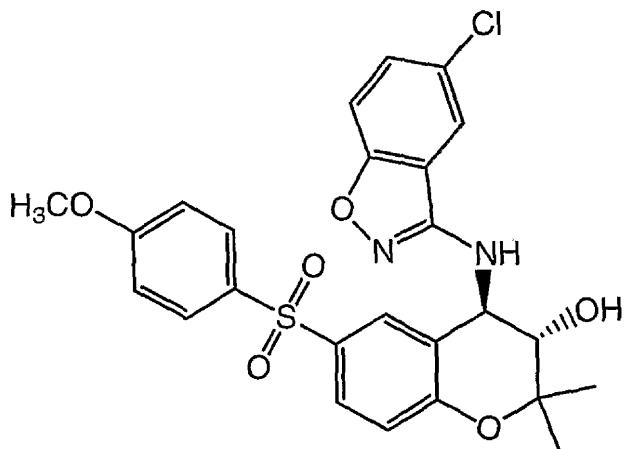
## 【0 5 0 9】

4 R - (5 - クロロ - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - イルアミノ) - 6 - (4 - メトキシ - ベンゼンスルホニル) - 2,2 - ジメチル - クロマン - 3 S - オール (化合物 # 1 0 4)

## 【0 5 1 0】

## 【化 1 0 6】

10



20

## 【0 5 1 1】

実施例 1 に記載の方法に従って (S, S) - 6 - (p - クロロベンゼンスルホニル) - 2,2 - ジメチル - 1a, 7b - ジヒドロ - 2H - 1,3 - ジオキサ - シクロプロパ [a] ナフタレン及び 5 - クロロ - ベンゾ [d] イソオキサゾル - 3 - イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

## 【0 5 1 2】

<sup>1</sup>H NMR : (CDC13) 7.90 (s, 1 H), 7.75 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 7.60 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.18 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 6.85 (m, 1 H), 5.60 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 4.90 (m, 1 H), 3.90 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.70 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 1.50 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H)  
MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 515。

30

## 【実施例 7 4】

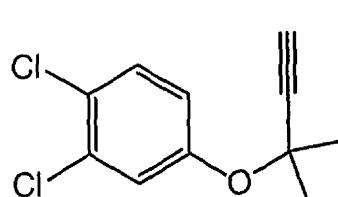
## 【0 5 1 3】

1,2 - デクロロ - 4 - (1,1 - ジメチル - プロピ - 2 - イニルオキシ) - ベンゼン

## 【0 5 1 4】

## 【化 1 0 7】

40



## 【0 5 1 5】

2 - メチル - プト - 3 - イン - 2 - オール (1.68 g, 20 ミリモル) (10 ml の

50

アセトニトリル中)をD B U (20ミリモル)及びトリフルオロ酢酸無水物(20ミリモル)と0で処理した。生成された混合物を0で20分間攪拌し、次にD B U (22ミリモル)及びCuCl<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O(10mg)を含む3,4-ジクロロフェノール溶液(15mlのアセトニトリル中)に約10分間にわたり同一温度で移した。反応混合物を2時間攪拌し、次にH<sub>2</sub>Oでクエンチした。酢酸エチルを添加して生成物を2回抽出した。有機層を生理食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮すると無色の液体として主題化合物を生成した。

## 【0516】

<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>) 7.32(m, 2H), 7.05(m, 1H), 1.62(s, 6H)。

10

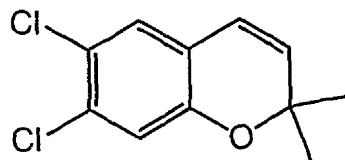
## 【実施例75】

## 【0517】

6,7-ジクロロ-2,2-ジメチル-2H-クロメン

## 【0518】

## 【化108】



20

## 【0519】

6,7-ジクロロ-2,2-ジメチル-2H-クロメン(4.0g、17.5ミリモル)(30mlのN,N-ジエチルアニリン(DNA)中)を180で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、次にH<sub>2</sub>Oでクエンチした。酢酸エチルを添加して、生成物を2回抽出した。有機層を生理食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮すると無色の液体として主題化合物を生成した。

## 【0520】

<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>) 7.32(m, 2H), 7.05(m, 1H), 1.62(s, 6H)。

30

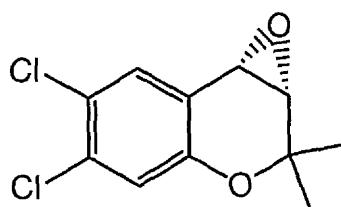
## 【実施例76】

## 【0521】

(S,S)-5,6-ジクロロ-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン

## 【0522】

## 【化109】



40

## 【0523】

実施例50の方法に従い6,7-ジクロロ-2,2-ジメチル-2H-クロメンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

## 【0524】

<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>) 7.30(m, 1H), 6.70(m, 1H), 4.49(m, 1H), 3.50(m, 1H), 1.60(s, 3H), 1.25(s, 3H)。

MS (m/z): MH<sup>+</sup> 244。

50

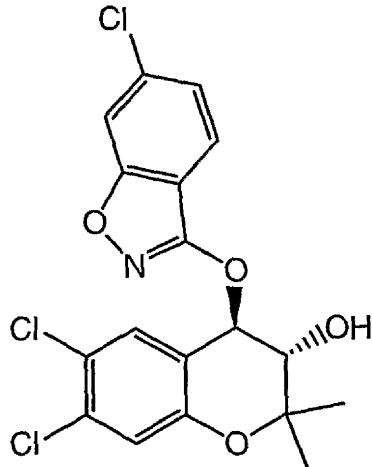
## 【実施例 77】

## 【0525】

6,7-ジクロロ-4R-(6-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルオキシ)-2,2-ジメチル-クロマン-3S-オール(化合物#93)

## 【0526】

## 【化110】



10

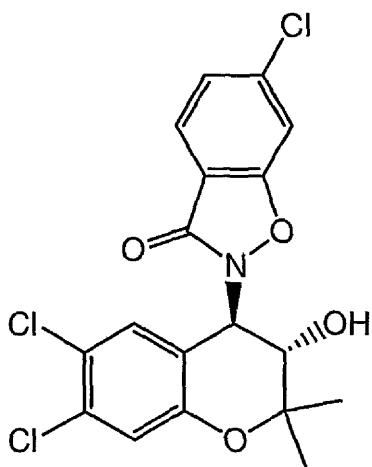
20

## 【0527】

及び6-クロロ-2-(6,7-ジクロロ-3S-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-4-イル)-R-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オン(化合物#94)

## 【0528】

## 【化111】



30

40

## 【0529】

実施例1の方法に従って(S,S)-5,6-ジクロロ-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン及び6-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オンを出発材料として使用することにより、白色固体として主題化合物を生成した。

## 【0530】

## 化合物#94:

<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>) 7.50 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.80 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.80 (br, 1H), 4.20 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)

50

M S ( m / z ) : M H <sup>+</sup> 414。

【0531】

化合物 # 93 :

<sup>1</sup> H N M R : ( C D C 1<sub>3</sub> ) 7.50 ( d , J = 4.0 Hz , 1 H ) , 7.45 ( s , 1 H ) , 7.40 ( d , J = 4.0 Hz , 1 H ) , 7.25 ( m , 1 H ) , 6.80 ( d , J = 5.0 Hz , 1 H ) , 5.85 ( d , J = 1.0 Hz , 1 H ) , 4.30 ( m , 1 H ) , 3.70 ( d , J = 2.0 Hz , 1 H ) , 1.55 ( s , 6 H )

M S ( m / z ) : M H <sup>+</sup> 414。

【実施例 78】

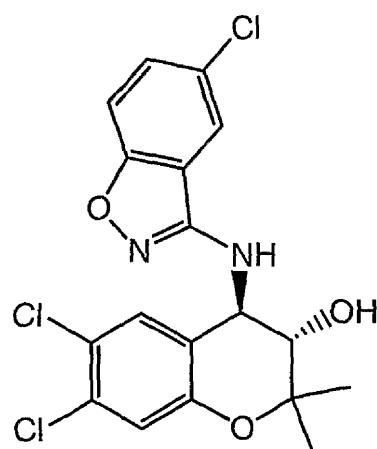
【0532】

6 , 7 - ジクロロ - 4 R - ( 5 - クロロ - ベンゾ [ d ] イソオキサゾル - 3 - イルアミノ ) - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 3 S - オール ( 化合物 # 91 )

【0533】

【化 112】

10



20

【0534】

実施例 1 の方法に従って ( S , S ) - 5 , 6 - ジクロロ - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [ a ] ナフタレン及び 5 - クロロ - ベンゾ [ d ] イソオキサゾル - 3 - イルアミンを出発材料として使用することにより、白色固体として主題化合物を生成した。

30

【0535】

<sup>1</sup> H N M R : ( C D C 1<sub>3</sub> ) 7.55 ( s , 1 H ) , 7.45 ( d , J = 4.5 Hz , 1 H ) , 7.30 ( d , J = 4.5 Hz , 2 H ) , 6.90 ( d , J = 4.5 Hz , 1 H ) , 6.85 ( m , 1 H ) , 5.00 ( m , 1 H ) , 4.85 ( m , 1 H ) , 4.25 ( m , 1 H ) , 1.50 ( s , 3 H ) , 1.35 ( s , 3 H )

M S ( m / z ) : M N a <sup>+</sup> 435。

【実施例 79】

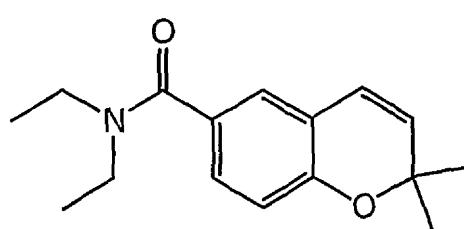
【0536】

2 , 2 - ジメチル - 2 H - クロメン - 6 - カルボン酸ジエチルアミド

40

【0537】

【化 113】



50

## 【0538】

実施例49の方法に従い、6-ブロモ-2,2-ジメチル-2H-クロメンを出発材料として使用することにより、白色固体として主題化合物を調製した。

## 【0539】

<sup>1</sup>H NMR: (CDC1<sub>3</sub>) 7.10 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.30 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 3.40 (m, 4H), 1.45 (s, 6H), 1.15 (m, 6H)

MS (m/z): MH<sup>+</sup> 260。

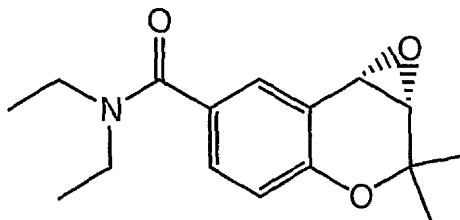
## 【実施例80】

## 【0540】

(S, S)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボン酸ジエチルアミド

## 【0541】

## 【化114】



10

20

## 【0542】

実施例50の方法に従って、2,2-ジメチル-2H-クロメン-6-カルボン酸ジエチルアミド(実施例79)を出発材料として使用することにより、白色固体として主題化合物を調製した。

## 【0543】

<sup>1</sup>H NMR: (CDC1<sub>3</sub>) 7.40 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.40 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.20 (m, 6H)

MS (m/z): MH<sub>2</sub>O<sup>+</sup> 294。

30

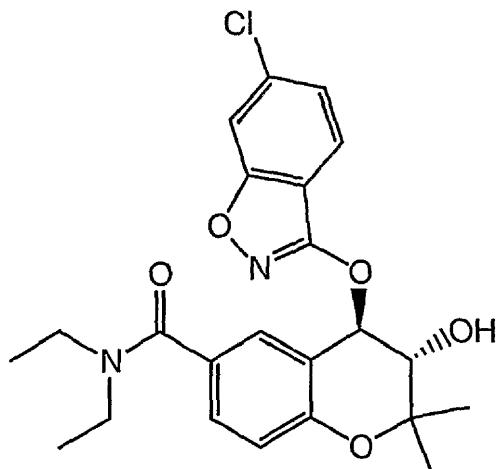
## 【実施例81】

## 【0544】

4R-(6-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルオキシ)-3S-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボン酸ジエチルアミド(化合物#90)

## 【0545】

## 【化115】



10

## 【0546】

実施例1の方法に従って、(S,S)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボン酸ジエチルアミド及び6-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オンを出発材料として使用することにより、白色固体として主題化合物を調製した。

20

## 【0547】

<sup>1</sup>H NMR: (CDC13) 7.55 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 6.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.15 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.40 (m, 4H), 3.20 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.20 (m, 6H)  
MS (m/z): MH<sup>+</sup> 446。

## 【実施例82】

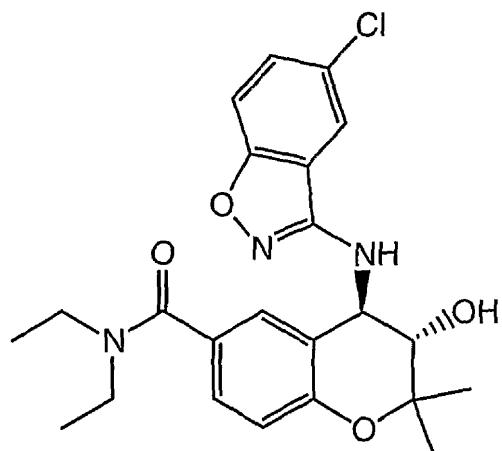
## 【0548】

4R-(5-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルアミノ)-3S-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボン酸ジエチルアミド(化合物#89)

30

## 【0549】

## 【化116】



40

## 【0550】

実施例1の方法に従って(S,S)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボン酸ジエチルアミド及び5-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルアミンを出発材料として使用することにより、白色固体として主題化合物を調製した。

50

## 【0551】

<sup>1</sup>H NMR: (CDC13) 7.40 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), 6.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.60 - 4.30 (m, 4H), 3.10 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.15 (m, 6H)  
MS (m/z): MH<sup>+</sup> 444。

## 【実施例83】

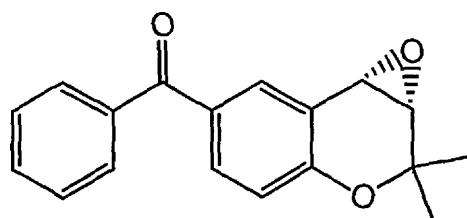
## 【0552】

(S, S)- (2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-イル)-フェニル-メタノン

10

## 【0553】

## 【化117】



## 【0554】

実施例50の方法に従って、(2,2-ジメチル-2H-クロメン-6-イル)-フェニル-メタノンを出発材料として使用することにより、白色固体として主題化合物を調製した。

20

## 【0555】

<sup>1</sup>H NMR: (CDC13) 7.90 (s, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.55 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 1.60 (m, 6H)  
MS (m/z): MH<sup>+</sup> 299。

## 【実施例84】

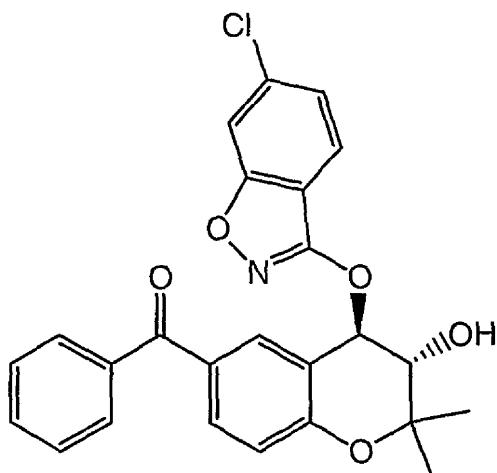
## 【0556】

4R-(6-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルオキシ)-3S-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-イル]-フェニル-メタノン(化合物#95)

30

## 【0557】

## 【化118】



40

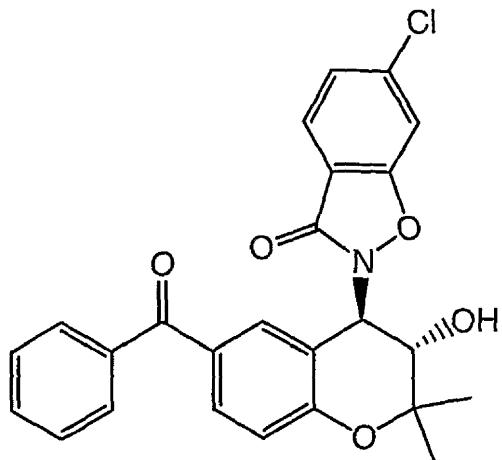
## 【0558】

50

及び 2 - ( 6 - ベンゾイル - 3 S - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 4 - イル ) - 6 - クロロ - 4 R - ベンゾ [ d ] イソオキサゾル - 3 - オン ( 化合物 # 9 6 )

【 0 5 5 9 】

【 化 1 1 9 】



10

【 0 5 6 0 】

実施例 1 の方法に従って、( S , S ) - ( 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [ a ] ナフタレン - 6 - イル ) - フェニル - メタノン及び 6 - クロロ - ベンゾ [ d ] イソオキサゾル - 3 - オンを出発材料として使用することにより、白色固体として主題化合物を調製した。

20

【 0 5 6 1 】

化合物 # 9 5 :

<sup>1</sup> H NMR : ( CDCl<sub>3</sub> ) 8.05 ( s , 1 H ) , 7.75 ( m , 3 H ) , 7.60 - 7.40 ( m , 5 H ) , 7.30 ( d , J = 4.5 Hz , 1 H ) , 6.95 ( d , J = 4.5 Hz , 1 H ) , 6.15 ( m , 1 H ) , 4.45 ( m , 1 H ) , 2.30 ( m , 1 H ) , 1.60 ( s , 3 H ) , 1.40 ( s , 3 H )

MS ( m / z ) : MH<sup>+</sup> 450。

30

【 0 5 6 2 】

化合物 # 9 6 :

<sup>1</sup> H NMR : ( CDCl<sub>3</sub> ) 7.75 ( m , 1 H ) , 7.60 ( m , 3 H ) , 7.45 ( m , 2 H ) , 7.25 ( m , 2 H ) , 7.20 ( m , 2 H ) , 6.95 ( d , J = 4.5 Hz , 1 H ) , 5.70 ( m , 1 H ) , 4.20 ( d , J = 5.0 Hz , 1 H ) , 3.80 ( br , 1 H ) , 1.60 ( s , 3 H ) , 1.40 ( s , 3 H )

MS ( m / z ) : MH<sup>+</sup> 450。

30

【 実施例 8 5 】

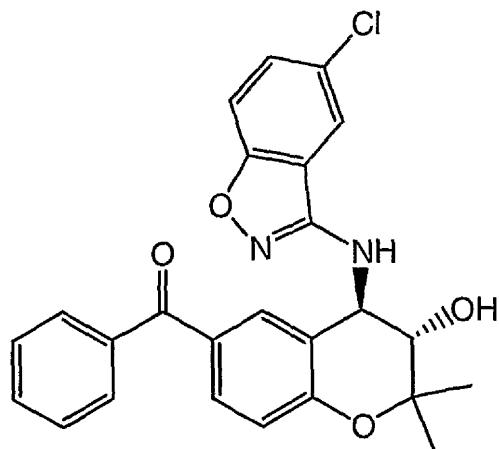
【 0 5 6 3 】

[ 4 R - ( 5 - クロロ - ベンゾ [ d ] イソオキサゾル - 3 - イルアミノ ) - 3 S - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - イル ] - フェニル - メタノン ( 化合物 # 9 2 )

40

【 0 5 6 4 】

## 【化120】



10

## 【0565】

実施例1の方法に従って、(S,S)-(2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-イル)-フェニル-メタノン及び5-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルアミンを出発材料として使用することにより、白色固体として主題化合物を調製した。

## 【0566】

<sup>1</sup>H NMR: (CDC13) 7.90 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.30 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 6.75 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.20 (br, 1H), 3.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)

MS (m/z): MH<sup>+</sup> 449。

20

## 【実施例86】

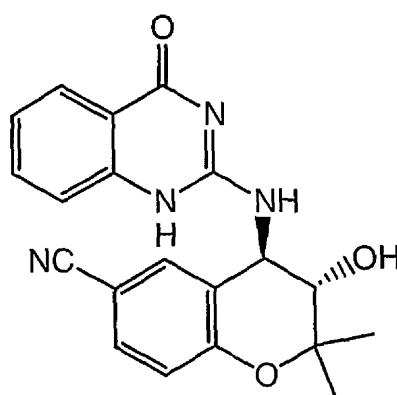
## 【0567】

3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-(4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルアミノ)-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#118)

30

## 【0568】

## 【化121】



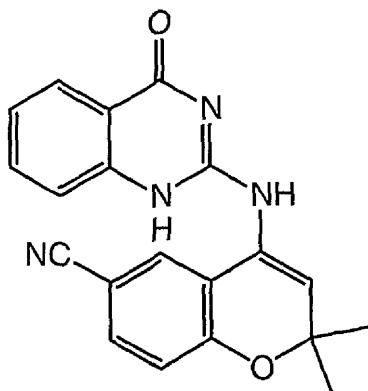
40

## 【0569】

及び2,2-ジメチル-4-(4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルアミノ)-2H-クロメン-6-カルボニトリル(化合物#46)

## 【0570】

## 【化122】



10

## 【0571】

実施例1の方法に従って、2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び2-アミノ-1H-キナゾリン-4-オンを出発材料として使用することにより、白色固体として主題化合物を調製した。

## 【0572】

## 化合物#118:

<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>) 6.95 ~ 7.85 (m, 7H), 5.20 (s, br, 1H), 5.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.41 (s, 3H)  
MS (m/z): MH<sup>+</sup> 363。

20

## 【0573】

## 化合物#46:

MS (m/z): MH<sup>+</sup> 345.

## 【実施例87】

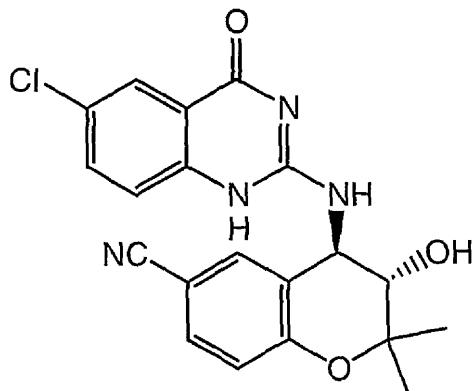
## 【0574】

4-(6-クロロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルアミノ)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#7)

30

## 【0575】

## 【化123】



40

## 【0576】

4-アミノ-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル((5ミリモル)及び6-クロロ-2-メトキシ-1H-キナゾリン-4-オン(5ミリモル)(15mLのトルエン中)をシール管中で150°で4時間加熱した。溶媒を除去し、残渣をヘキサン及び酢酸エチルを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製する

50

と白色固体としての主題化合物を生成した。

【0577】

<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>) 7.95 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.38 (s, 3H)  
MS (m/z): MH<sup>+</sup> 398.

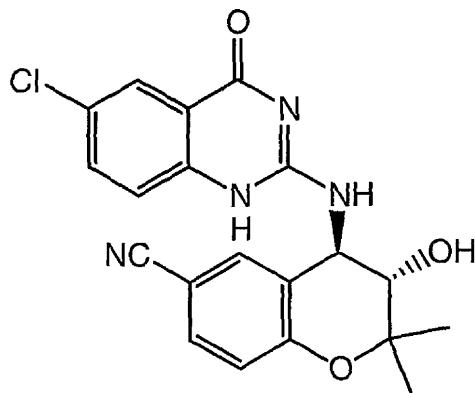
【実施例88】

【0578】

(3S,4R)-4-(6-クロロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルアミノ)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル (化合物#64)

【0579】

【化124】



10

20

30

【0580】

実施例8の方法に従って(3S,4R)-4-アミノ-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリルを出発材料として使用することにより、主題化合物を固体として調製した。

【0581】

本生成物の<sup>1</sup>H NMRは実施例87のものと同様であった。

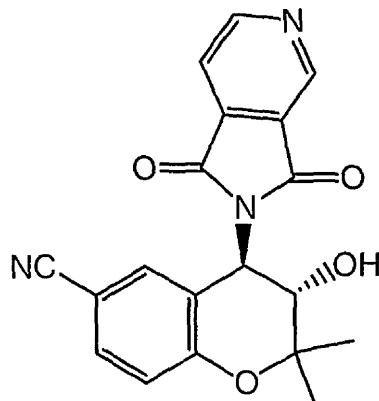
【実施例89】

【0582】

4R-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)-3S-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル (化合物#26)

【0583】

【化125】



10

【0584】

(3S,4R)-4-アミノ-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル(1ミリモル)及びフロ[3,4-c]ピリジン-1,3-ジオン(1ミリモル)(5mlのトルエン中)をシール管中で120°で10時間加熱した。反応混合物を冷却し、溶媒を除去した。残渣をヘキサン：酢酸エチル(1:1)を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると黄色の固体としての主題化合物を生成した。

【0585】

<sup>1</sup>H NMR: (CDC13) 9.05 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 9.00~9.10 (br, s, 1H), 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 8.0, 5.8 Hz, 1H), 3.32 (s, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.38 (s, 3H)

MS (m/z): MH<sup>+</sup> 350.

20

【実施例90】

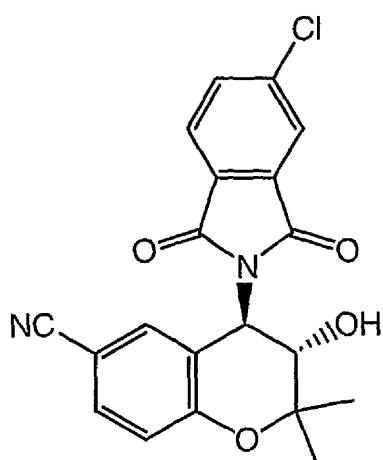
【0586】

4-(5-クロロ-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドル-2-イル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル(化合物#115)

30

【0587】

【化126】



40

【0588】

実施例89の方法に従って(3S,4R)-4-アミノ-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル及び5-クロロ-1,3-ジベンゾフラン-1,3-ジオンを出発材料として使用することにより、主題化合物を淡黄色の固体として調製した。

【0589】

50

<sup>1</sup> H NMR : ( CDCl<sub>3</sub>) 7.80 - 7.70 (m, 3H), 7.40 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)  
 MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 351。

## 【実施例 9 1】

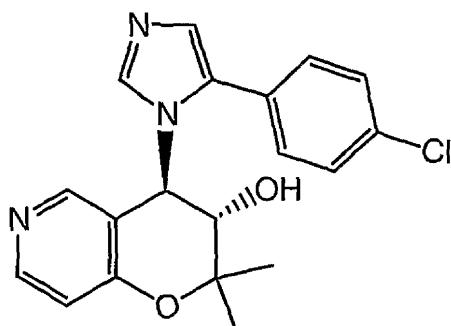
## 【0 5 9 0】

4 - [ 5 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - イミダゾル - 1 - イル ] - 2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - オール ( 化合物 # 113 )

## 【0 5 9 1】

## 【化 1 2 7】

10



20

## 【0 5 9 2】

実施例 1 の方法に従い、(±) - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - 6 - アザ - シクロプロパ [ a ] ナフタレン ( 文献で知られた化合物 ) 及び 5 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 1 H - イミダゾールを出発材料として使用することにより、主題化合物を淡黄色の固体として調製した。

## 【0 5 9 3】

<sup>1</sup> H NMR : ( MeOD) 8.20 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.30 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.45 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)  
 MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 356。

30

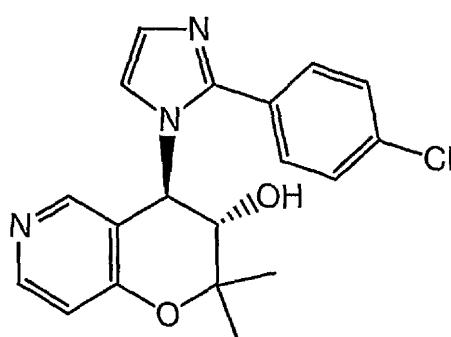
## 【実施例 9 2】

## 【0 5 9 4】

4 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - イミダゾル - 1 - イル ] - 2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - オール ( 化合物 # 111 )

## 【0 5 9 5】

## 【化 1 2 8】



40

## 【0 5 9 6】

実施例 1 の方法に従い、(±) - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1

50

, 3 - ジオキサ - 6 - アザ - シクロプロパ [ a ] ナフタレン及び 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 1 H - イミダゾールを出発材料として使用することにより、主題化合物を淡黄色の固体として調製した。

## 【0597】

<sup>1</sup> H NMR : ( CDCl<sub>3</sub> ) 8.20 ( m , 1 H ) , 7.70 ( m , 2 H ) , 7.55 ( s , 1 H ) , 7.30 ( m , 2 H ) , 6.80 ( s , 1 H ) , 6.70 ( m , 1 H ) , 6.65 ( s , 1 H ) , 6.55 ( s , 1 H ) , 5.45 ( m , 1 H ) , 4.00 ( m , 1 H ) , 1.60 ( s , 3 H ) , 1.25 ( s , 3 H )  
MS ( m / z ) : MH<sup>+</sup> 356 。

## 【実施例93】

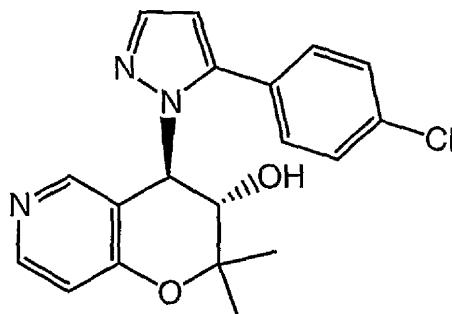
10

## 【0598】

4 - [ 5 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - ピラゾル - 1 - イル ] - 2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - オール ( 化合物 # 108 )

## 【0599】

## 【化129】



20

## 【0600】

実施例 1 の方法に従い、( ± ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - 6 - アザ - シクロプロパ [ a ] ナフタレン及び 5 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 1 H - ピラゾールを出発材料として使用することにより、主題化合物を淡黄色の固体として調製した。

30

## 【0601】

<sup>1</sup> H NMR : ( CDCl<sub>3</sub> ) 8.20 ( m , 1 H ) , 7.70 ( s , 2 H ) , 7.60 ( s , 1 H ) , 7.32 ( m , 2 H ) , 7.22 ( m , 2 H ) , 6.70 ( m , 2 H ) , 5.00 ( d , J = 3.6 Hz , 1 H ) , 3.72 ( d , J = 3.6 Hz , 1 H ) , 1.60 ( s , 3 H ) , 1.30 ( s , 3 H )  
MS ( m / z ) : MH<sup>+</sup> 356 。

## 【実施例94】

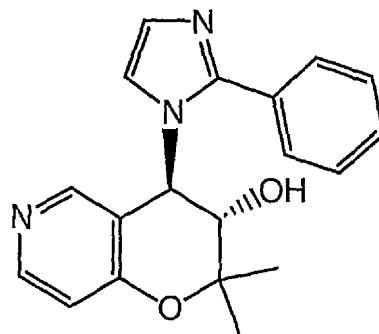
## 【0602】

2 , 2 - ジメチル - 4 - ( 2 - フェニル - イミダゾル - 1 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - オール ( 化合物 # 105 )

40

## 【0603】

## 【化130】



10

## 【0604】

実施例1の方法に従い、(±)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-6-アザ-シクロプロパ[a]ナフタレン及び2-フェニル-1H-イミダゾールを出発材料として使用することにより、主題化合物を淡黄色の固体として調製した。

## 【0605】

<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>) 8.20 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (m, 3H), 6.75 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.45 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.22 (s, 3H) 20  
MS (m/z): MH<sup>+</sup> 356。

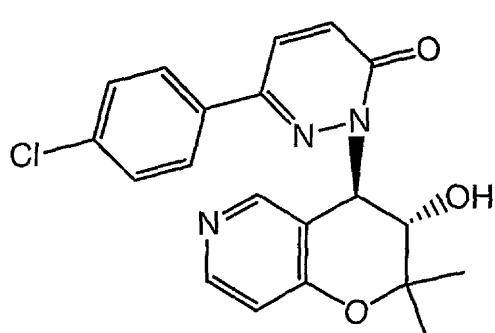
## 【実施例95】

## 【0606】

6-(4-クロロ-フェニル)-2-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-2H-ピリダジン-3-オン(化合物#112)

## 【0607】

## 【化131】



30

## 【0608】

実施例1の方法に従い、(±)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-6-アザ-シクロプロパ[a]ナフタレン及び6-(4-クロロ-フェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を淡黄色の固体として調製した。

## 【0609】

<sup>1</sup>H NMR: (MeOD) 8.50 (s, 1H), 8.25 (m, 2H), 8.05 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.80 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.25 (s, 3H) 40  
MS (m/z): MH<sup>+</sup> 384。

50

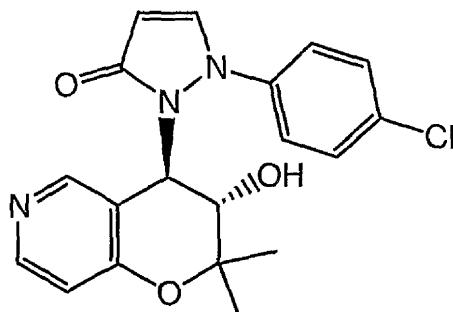
## 【実施例 9 6】

## 【0 6 1 0】

1 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 2 - ( 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 4 - イル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - ピラゾル - 3 - オン ( 化合物 # 1 1 0 )

## 【0 6 1 1】

## 【化 1 3 2】



10

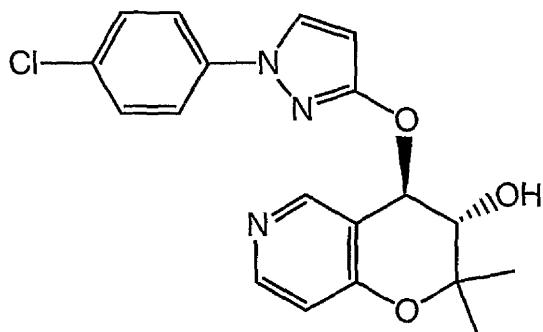
## 【0 6 1 2】

及び 4 - [ 1 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 1 H - ピラゾル - 3 - イルオキシ ] - 2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - オール ( 化合物 # 1 0 9 )

20

## 【0 6 1 3】

## 【化 1 3 3】



30

## 【0 6 1 4】

実施例 1 の方法に従い、(±)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-6-アザ-シクロプロパ [a] ナフタレン及び 1 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - ピラゾル - 3 - オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を淡黄色の固体として調製した。

## 【0 6 1 5】

化合物 # 1 1 0 :

<sup>1</sup>H NMR : ( CDCl<sub>3</sub> ) 8.60 ( s , 1 H ) , 8.30 ( d , J = 1.5 Hz , 1 H ) , 7.75 ( s , 1 H ) , 7.50 ( d , J = 2.5 Hz , 2 H ) , 7.40 ( d , J = 2.5 Hz , 2 H ) , 6.72 ( d , J = 1.5 Hz , 1 H ) , 6.00 ( s , 1 H ) , 5.60 ( d , J = 2.0 Hz , 1 H ) , 4.05 ( d , J = 2.0 Hz , 1 H ) , 1.55 ( s , 3 H ) , 1.35 ( s , 3 H )

40

MS ( m / z ) : MH<sup>+</sup> 356.

## 【0 6 1 6】

化合物 # 1 0 9 :

MS ( m / z ) : MH<sup>+</sup> 356.

## 【実施例 9 7】

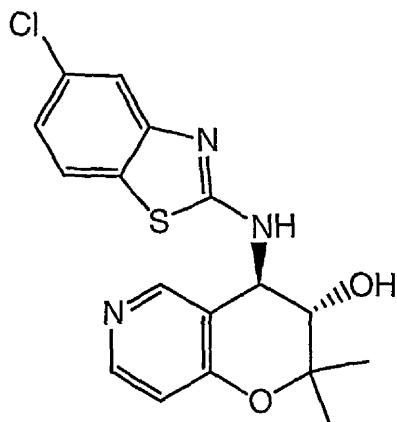
## 【0 6 1 7】

50

4 - ( 5 - クロロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルアミノ ) - 2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - オール ( 化合物 # 106 )

【 0 6 1 8 】

【化 1 3 4 】



10

【 0 6 1 9 】

実施例 1 の方法に従い、( ± ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - 6 - アザ - シクロプロパ [ a ] ナフタレン及び 5 - クロロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化合物を淡黄色の固体として調製した。

20

( 0 6 2 0 )

<sup>1</sup> H N M R : ( C D C 1 <sub>3</sub> ) 7.50 ( m , 2 H ) , 7.00 ( m , 2 H ) , 6.85 ( s , 1 H ) , 6.75 ( m , 1 H ) , 5.05 ( b r , 1 H ) , 1.60 ( s , 6 H )  
 M S ( m / z ) : M H <sup>+</sup> 362.

### 【寒施例 9-8】

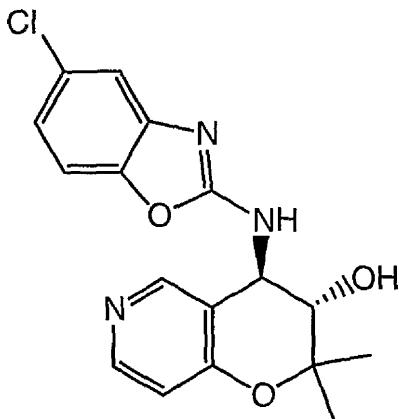
( 0 6 2 1 )

4 - ( 5 - クロロ - ベンゾオキサゾル - 2 - イルアミノ ) - 2 , 2 -ジメチル - 3 , 4 -ジヒドロ - 2H - ピラノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - オール ( 化合物 # 107 )

30

【 0 6 2 2 】

【化 1 3 5】



40

【 0 6 2 3 】

実施例 1 の方法に従い、(±)-2,2-ジメチル-1a,7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-6-アザ-シクロプロパ [a] ナフタレン及び 5-クロロ-ベンゾオキサゾル-2-イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化合物を淡黄色の固体として調製した。

〔 0 6 2 4 〕

50

<sup>1</sup> H NMR : ( CDCl<sub>3</sub> ) 8.40 ( s , 1 H ) , 8.15 ( d , J = 2.9 Hz , 1 H ) , 7.15 - 7.00 ( m , 3 H ) , 6.65 ( d , J = 2.9 Hz , 1 H ) , 5.00 ( m , 1 H ) , 3.80 ( d , J = 5.1 Hz , 1 H ) , 3.20 ( d , J = 5.1 Hz , 1 H ) , 1.50 ( s , 3 H ) , 1.35 ( s , 3 H )  
 MS ( m/z ) : MH<sup>+</sup> 346.

## 【実施例 99】

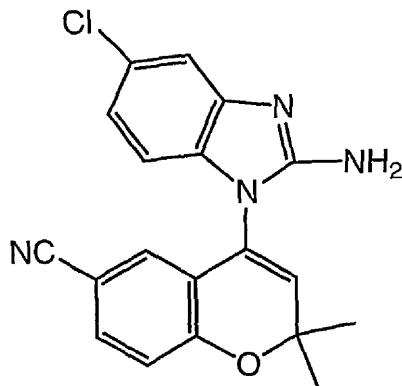
## 【0625】

4 - ( 2 - アミノ - 5 - クロロ - ベンズイミダゾル - 1 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - 2 H - クロメン - 6 - カルボニトリル ( 化合物 # 45 )

## 【0626】

## 【化136】

10



20

## 【0627】

実施例 1 の方法に従い、( 2 , 2 - ジメチル - 1 a , 7 b - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - ジオキサ - シクロプロパ [ a ] ナフタレン - 6 - イル ) - フェニル - メタノン及び 5 - クロロ - 1 H - ベンズイミダゾル - 2 - イルアミンを出発材料として使用することにより、主題化合物を白色固体として調製した。

## 【0628】

<sup>1</sup> H NMR : ( CDCl<sub>3</sub> ) 7.50 ( m , 1 H ) , 7.40 ( s , 1 H ) , 7.00 ( m , 2 H ) , 6.80 ( m , 1 H ) , 6.75 ( m , 1 H ) , 6.00 ( s , 1 H ) , 5.00 ( br , 2 H ) , 1.65 ( s , 6 H )  
 MS ( m/z ) : MH<sup>+</sup> 351.

30

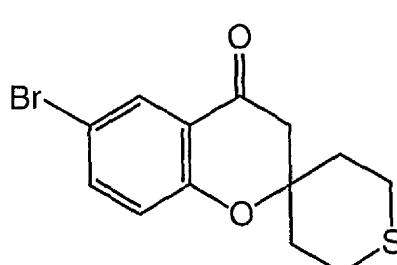
## 【実施例 100】

## 【0629】

2 , 2 - ( テトラヒドロ - 4 - チオピラニル ) - 4 - オキソ - 6 - プロモ - クロマン

## 【0630】

## 【化137】



40

## 【0631】

1 - ( 5 - プロモ - 2 - ヒドロキシ - フェニル ) - エタノン ( 43 ミリモル ) 及び テトラヒドロ - チオピラン - 4 - オン ( 43 ミリモル ) をピロリジン ( 13 ミリモル ) ( 100 mL のトルエン中 ) と ディーン - スターク フラスコ 中で 1 晩 還流 した。水を除去後、反応混合物を 1 N の HCl 、水、生理食塩水で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で 乾燥 し、濾過

50

し、濃縮すると、無色の油として主題化合物を生成した。

【0632】

<sup>1</sup>H NMR: (CDC13) 7.98 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.05 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.45 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.82 (t, J = 8.0 Hz, 2H)。

【実施例101】

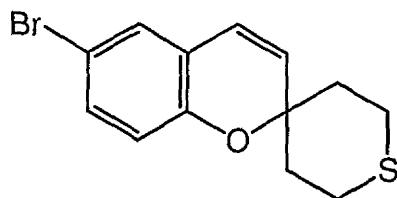
【0633】

6-ブロモ-2,2-(テトラヒドロ-4-チオピラニル)-2H-クロメン

【0634】

【化138】

10



【0635】

実施例93で調製した2,2-(テトラヒドロ-4-チオピラニル)-4-オキソ-6-ブロモ-クロマン(5ミリモル)をNaBH<sub>4</sub>(10mLのMeOH中)で-10で30分間処理した。反応混合物を氷中に注入し、次に溶媒を除去した。残渣をDCMで3回抽出した。合わせた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過、濃縮すると固体残渣を生成した。更に精製せずに、固体を触媒量のpTSA(~50mg)とともにトルエン(20mL)中で4時間還流した。次に反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>、生理食塩水で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過、濃縮すると粗生成物を生成した。粗生成物をヘキサン及び酢酸エチルを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、無色の油として主題化合物を生成した。

【0636】

<sup>1</sup>H NMR: (CDC13) 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.45 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.38 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.80 (t, J = 8.8 Hz, 2H)。

20

【実施例102】

【0637】

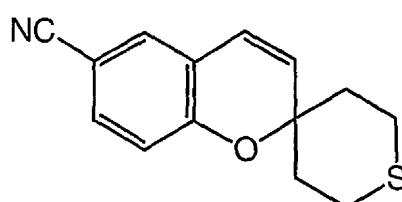
6-シアノ-2,2-(テトラヒドロ-4-チオピラニル)-2H-クロメン

【0638】

【化139】

30

40



【0639】

実施例94で調製された6-ブロモ-2,2-(テトラヒドロ-4-チオピラニル)-2H-クロメン(14ミリモル)をCuCN(28ミリモル)(50mLのDMF中)で100で6時間処理した。冷却した反応混合物をシーライトパッドをとおして濾過し、

50

残渣を酢酸エチルと水間に分配した。有機層を生理食塩水で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、濾過、濃縮すると粗生成物を生成した。粗生成物をヘキサン及び酢酸エチルを使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、無色の油として主題化合物を生成した。

## 【0640】

$^1\text{H NMR}$  : (  $\text{CDC}_1_3$  ) 7.40 ( d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 1H ), 6.85 ( d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 1H ), 6.34 ( d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ , 1H ), 5.65 ( d,  $J = 8.5\text{ Hz}$ , 1H ), 3.10 ( t,  $J = 9.5\text{ Hz}$ , 2H ), 2.45 ( d,  $J = 8.6\text{ Hz}$ , 2H ), 2.25 ( d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ , 2H ), 1.85 ( t,  $J = 9.5\text{ Hz}$ , 2H )。

## 【実施例103】

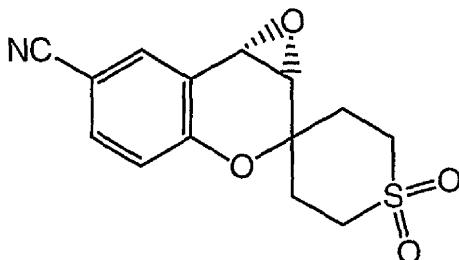
10

## 【0641】

( S, S ) - 2, 2 - ( テトラヒドロ - 4 - スルホニルピラニル ) - 1a, 7b - ジヒドロ - 2H - 1, 3 - ジオキサ - シクロプロパ [ a ] ナフタレン - 6 - カルボニトリル

## 【0642】

## 【化140】



20

## 【0643】

実施例50の方法に従って 6 - シアノ - 2, 2 - ( テトラヒドロ - 4 - チオピラニル ) - 2H - クロメンを出発材料として使用することにより、主題化合物を淡黄色の固体として調製した。

## 【0644】

$^1\text{H NMR}$  : (  $\text{CDC}_1_3$  ) 7.72 ( s, 1H ), 7.60 ( d,  $J = 7.5\text{ Hz}$ , 1H ), 6.98 ( d,  $J = 7.5\text{ Hz}$ , 1H ), 3.98 ( d,  $J = 2.0\text{ Hz}$ , 1H ), 3.62 ( d,  $J = 2.0\text{ Hz}$ , 1H ), 3.2 ~ 2.10 ( m, 8H )

30

MS ( m/z ) : MNa<sup>+</sup> 314。

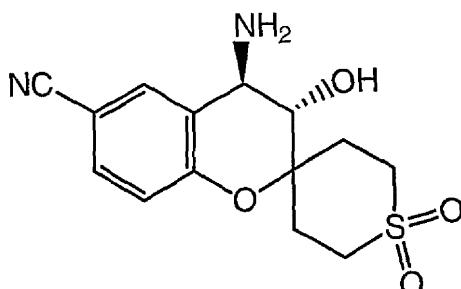
## 【実施例104】

## 【0645】

( 3S, 4R ) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ( テトラヒドロ - 4 - スルホニルピラニル ) - クロマン - 6 - カルボニトリル

## 【0646】

## 【化141】



40

## 【0647】

実施例103で調製された ( S, S ) - 2, 2 - ( テトラヒドロ - 4 - スルホニルピラニル ) - 1a, 7b - ジヒドロ - 2H - 1, 3 - ジオキサ - シクロプロパ [ a ] ナフタレ

50

ン - 6 - カルボニトリル (10ミリモル) を 7N の NH<sub>3</sub> (20mL の MeOH 中) で室温で 3 日間処理した。溶媒を除去し、残渣を乾燥すると、淡黄色の固体として主題化合物を生成した。

## 【0648】

<sup>1</sup>H NMR : (CDCl<sub>3</sub>) 7.77 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.60 ~ 2.10 (m, 8H)

MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 314。

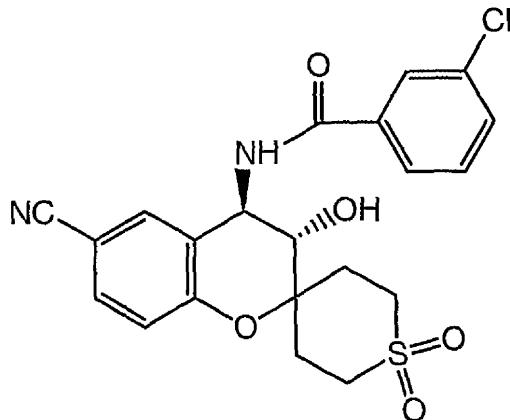
## 【実施例 105】

## 【0649】

(3S,4R) - 3 - クロロ - N - [6 - シアノ - 3 - ヒドロキシ - 2,2 - (テトラヒドロ - 4 - スルホニルピラニル) - クロマン - 4 - イル] - ベンズアミド (化合物 # 201)

## 【0650】

## 【化142】

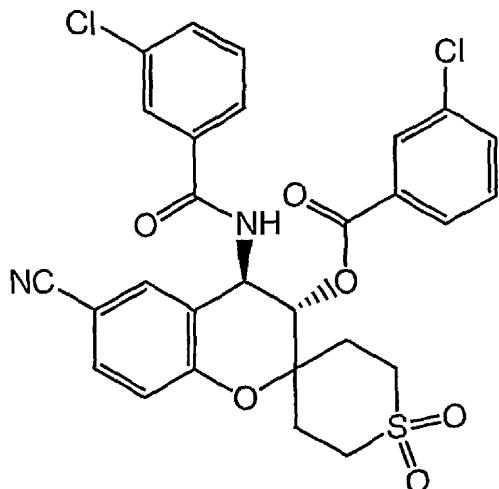


## 【0651】

及び (3S,4R) - 3 - クロロ - 安息香酸 4 - (3 - クロロ - ベンゾイルアミノ) - 6 - シアノ - 2,2 - (テトラヒドロ - 4 - スルホニルピラニル) - クロマン - 4 - イルエステル (化合物 # 202)

## 【0652】

## 【化143】



## 【0653】

実施例 97 で調製された (3S,4R) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 2,2 - (テトラヒドロ - 4 - スルホニルピラニル) - クロマン - 6 - カルボニトリル (2ミリモル)

10

20

30

40

50

を  $E t_3 N$  (5ミリモル)、次に  $m$ -クロロベンゾイルクロリド (4ミリモル) (10mLのDCM中)で0で2時間処理した。反応混合物を飽和  $NaHCO_3$  でクエンチした。有機層を生理食塩水で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  上で乾燥し、濾過、濃縮すると粗生成物を生成した。次に粗生成物をヘキサン及び酢酸エチルを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると白色固体として主題化合物を生成した。

## 【0654】

化合物 #201 :

$^1H$  NMR : (CDCl<sub>3</sub>) 7.82 (s, 1H), 7.70 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.25 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.25~2.65 (m, 5H), 2.15 (m, 2H) 10  
MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 445。

## 【0655】

化合物 #202 :

$^1H$  NMR : (CDCl<sub>3</sub>) 7.98 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62~7.43 (m, 6H), 7.10 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.78 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.55 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.75~2.00 (m, 5H) 20  
MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 583。

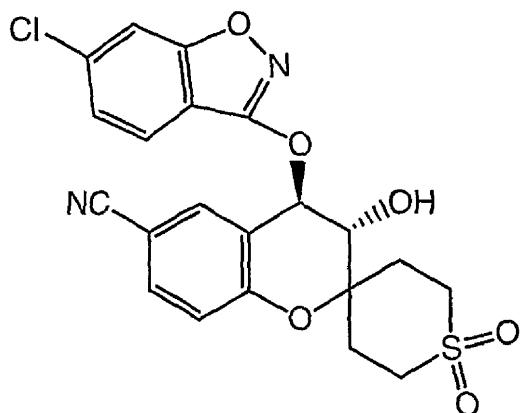
## 【実施例106】

## 【0656】

(3S,4R)-4-(6-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-イルオキシ)-2,2-(テトラヒドロ-4-スルホニルピラニル)-3-ヒドロキシ-クロマン-6-カルボニトリル (化合物 #200)

## 【0657】

## 【化144】



30

40

## 【0658】

実施例1の方法に従って、実施例103で調製された (S,S)-2,2-(テトラヒドロ-4-スルホニルピラニル)-1a, 7b-ジヒドロ-2H-1,3-ジオキサ-シクロプロパ[a]ナフタレン-6-カルボニトリル及び6-クロロ-ベンゾ[d]イソオキサゾル-3-オンを出発材料として使用することにより、主題化合物を淡黄色の固体として調製した。

## 【0659】

$^1H$  NMR : (CDCl<sub>3</sub>) 7.80 (s, 1H), 7.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H) 50

H z , 1 H ) , 4.28 ( d , J = 7.8 Hz , 1 H ) , 3.51 ~ 3.30 ( m , 2 H ) , 3.05 ( m , 2 H ) , 2.75 ~ 2.45 ( m , 4 H )

MS ( m / z ) : MH<sup>+</sup> 461。

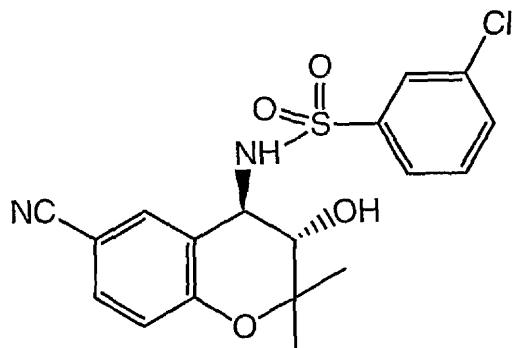
【実施例 107】

【0660】

( 3 S , 4 R ) - 3 - クロロ - N - ( 6 - シアノ - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 4 - イル ) - ベンゼンスルホンアミド ( 化合物 # 66 )

【0661】

【化145】



10

【0662】

20

実施例 105 の方法に従って、( 3 S , 4 R ) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル及び 3 - クロロ - ベンゼンスルホニルクロリドを出発材料として使用することにより、主題化合物を淡黄色の固体として調製した。

【0663】

<sup>1</sup>H NMR : ( CDCl<sub>3</sub> ) 8.10 ( s , 1 H ) , 7.82 ( d , J = 7.5 Hz , 1 H ) , 7.75 ( m , 1 H ) , 7.63 ( t , J = 8.5 Hz , 1 H ) , 7.10 ( d , J = 8.5 Hz , 1 H ) , 6.98 ( d , J = 7.5 Hz , 1 H ) , 6.75 ( m , 1 H ) , 5.28 ( t , J = 7.0 Hz , 1 H ) , 3.72 ( d , J = 7.0 Hz , 1 H ) , 1.55 ( s , 3 H ) , 1.30 ( s , 3 H ) 。

【0664】

30

MS ( m / z ) : MH<sup>+</sup> 394。

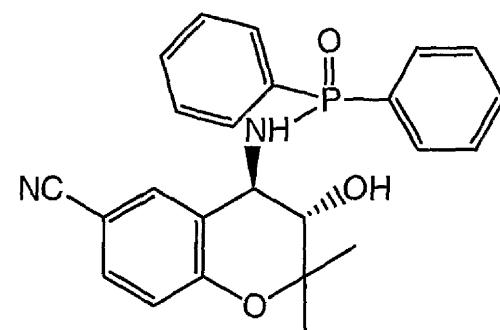
【実施例 108】

【0665】

( 3 S , 4 R ) - 3 - クロロ - N - ( 6 - シアノ - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 4 - イル ) - ジフェニルホスフィン酸アミド ( 化合物 # 65 )

【0666】

【化146】



40

【0667】

実施例 105 の方法に従って、( 3 S , 4 R ) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - クロマン - 6 - カルボニトリル及びジフェニルホスフィン酸クロリドを出発

50

材料として使用することにより、主題化合物を淡黄色の固体として調製した。

【0668】

<sup>1</sup>H NMR : (CDCl<sub>3</sub>) 8.05 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.68 ~ 7.45 (m, 8H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.18 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.10 (s, 3H)

MS (m/z) : MH<sup>+</sup> 419。

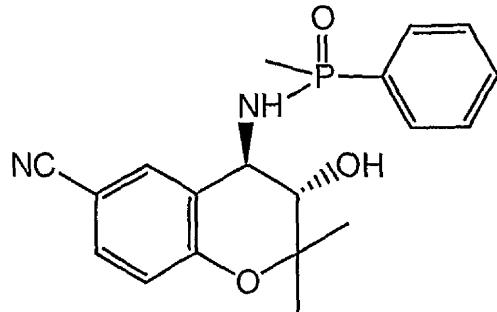
【実施例109】

【0669】

(3S,4R)-3-クロロ-N-(6-シアノ-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-4-イル)-メチルフェニルホスフィン酸アミド (化合物#28)

【0670】

【化147】



【0671】

実施例105の方法に従って、(3S,4R)-4-アミノ-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル及びメチルフェニルホスフィン酸クロリドを出発材料として使用することにより、主題化合物を淡黄色の固体として調製した。

【0672】

<sup>1</sup>H NMR : (CDCl<sub>3</sub>) 8.15 ~ 7.52 (m, 5H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.23 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 1.55 ~ 1.42 (m, 9H)。

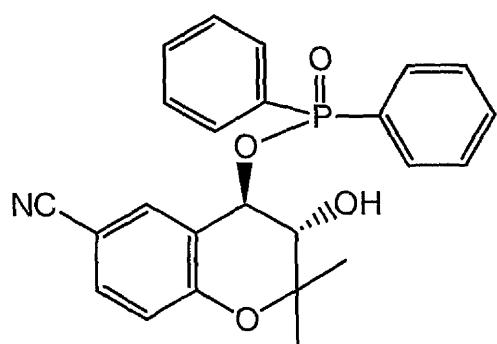
【実施例110】

【0673】

(3S,4R)-3-クロロ-N-(6-シアノ-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-クロマン-4-イル)-ジフェニルホスフィン酸エステル (化合物#27)

【0674】

【化148】



【0675】

10

20

30

40

50

実施例 105 の方法に従って、(3S, 4R)-ジヒドロキシ-2, 2-ジメチル-クロマン-6-カルボニトリル及びジフェニルホスフィン酸クロリドを出発材料として使用することにより、主題化合物を淡黄色の固体として調製した。

【0676】

<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>) 7.90 (m, 4H), 7.85 (m, 8H), 6.85 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.15 (s, 3H)

MS (m/z): Mn a<sup>+</sup> 442。

【実施例 111】

【0677】

10

カリウムチャンネルアッセイ

TE671ヒト髄芽細胞腫細胞をATCCから入手し、10%ウシ胎仔血清、100U/mlペニシリン及び100U/mlストレプトマイシンを補充されたダルベッコの改良イーグル培地(DMEM)中で増殖させた。

【0678】

試験の前日に、細胞を50K/ウェルで黒色96-ウェルのプレートに添加した。試験当日に培養培地を廃棄し、次に100μlのFLIPRバッファー(20mMのHEPEs、120mMのNaCl、2mMのKCl、2mMのCaCl<sub>2</sub>、1mMのMgCl<sub>2</sub>、5mMのグルコース)及び100μlの、FLIPRバッファーに溶解したMembrane Potential Assay Dye(膜電圧アッセイ染料)(Molecular Devices)を各ウエルに添加した。細胞を室温で15~30分間インキュベートした。

20

【0679】

KATPチャンネルに対する試験化合物の効果は、室温の蛍光測定画像プレートリーダー(FLIPR、Molecular Devices)上で評価した。基底線期間後、FLIPRバッファー中に調製された試験化合物の50μlの5×ストック溶液を添加し、蛍光の変化を3分間モニターした。この測定後、KATPチャンネルプロッカーのグリブリド(glybriide)を5μMの最終濃度まで添加して、KATPチャンネル開口剤としての試験化合物の特異性を確認した。KATPチャンネル開口から生じる過分極が蛍光強度の減少として認められた。

30

【0680】

本発明の代表的な化合物は前記の方法に従って試験され、以下の表7に記載の結果をもたらした。

【0681】

【表 1 3】

表7

| 識別番号 | EC <sub>50</sub> (μM) |
|------|-----------------------|
| 1    | 14.6                  |
| 2    | 16.5                  |
| 3    | 26.3                  |
| 4    | 2.60                  |
| 5    | 8.44                  |
| 6    | 3.09                  |
| 7    | 2.29                  |
| 8    | 3.71                  |
| 9    | > 30                  |
| 10   | 1.50                  |
| 12   | 5.70                  |
| 13   | 3.16                  |
| 14   | > 30                  |
| 15   | 5.93                  |
| 16   | > 30                  |
| 17   | 6.77                  |
| 18   | 7.45                  |
| 19   | 15.4                  |
| 20   | 16.1                  |
| 22   | 0.26                  |
| 23   | 6.94                  |
| 24   | 3.64                  |

10

20

30

【0 6 8 2】

【表14】

|    |      |
|----|------|
| 25 | 0.84 |
| 26 | 6.04 |
| 27 | > 30 |
| 28 | 18.6 |
| 29 | 6.18 |
| 30 | 14.1 |
| 32 | 22.6 |
| 33 | 6.85 |
| 34 | 21.4 |
| 35 | 4.40 |
| 36 | 16.2 |
| 37 | 20.0 |
| 38 | 7.07 |
| 39 | 0.61 |
| 40 | 1.94 |
| 41 | 4.10 |
| 42 | > 30 |
| 43 | > 30 |
| 44 | 12.3 |
| 45 | > 30 |
| 46 | 28.3 |
| 47 | > 30 |
| 48 | 6.34 |
| 49 | > 30 |
| 50 | > 30 |
| 51 | > 30 |
| 52 | 3.90 |
| 53 | 9.91 |
| 54 | 1.84 |
| 55 | 8.82 |
| 56 | > 30 |
| 57 | 19.9 |
| 58 | 2.62 |
| 59 | 16.6 |
| 60 | > 30 |
| 61 | > 30 |
| 62 | 13.5 |
| 63 | 7.90 |
| 64 | 9.12 |
| 65 | > 30 |
| 66 | 1.54 |
| 67 | 6.18 |
| 68 | 3.45 |
| 69 | > 30 |
| 70 | 19.3 |

10

20

30

40

【表 15】

|     |      |
|-----|------|
| 71  | > 30 |
| 72  | 20.2 |
| 73  | 5.19 |
| 74  | 1.37 |
| 75  | > 30 |
| 76  | 0.40 |
| 77  | > 30 |
| 78  | 0.10 |
| 79  | > 30 |
| 80  | > 30 |
| 81  | 13.6 |
| 82  | 26.6 |
| 83  | > 30 |
| 84  | 1.08 |
| 85  | > 30 |
| 86  | > 30 |
| 87  | > 30 |
| 88  | > 30 |
| 89  | > 30 |
| 90  | > 30 |
| 91  | 24.8 |
| 92  | 20.4 |
| 93  | 20.5 |
| 94  | 10.3 |
| 95  | 20.7 |
| 96  | 6.45 |
| 97  | > 30 |
| 98  | 7.33 |
| 99  | 21.5 |
| 100 | 1.95 |
| 101 | > 30 |
| 102 | 7.99 |
| 103 | 7.77 |
| 104 | 25.7 |
| 105 | > 30 |
| 106 | 19.5 |
| 107 | > 30 |
| 108 | 4.33 |
| 109 | 26.4 |
| 110 | > 30 |
| 111 | > 30 |
| 112 | 29.8 |
| 113 | 13.8 |
| 115 | 3.16 |
| 117 | > 30 |

10

20

30

40

## 【表 16】

|     |      |
|-----|------|
| 118 | 7.8  |
| 200 | 29.7 |
| 201 | > 30 |
| 202 | > 30 |
| 203 | 14.1 |

## 【実施例 112】

## 【0685】

10

経口組成物の特別の態様として、実施例 51 におけるように調製された 100 mg の化合物 # 78 を十分微細に粉碎されたラクトースとともに調合して、サイズ 0 のハードゲルカプセルに充填するための、総量 580 ~ 590 mg を与えた。

## 【0686】

以上の明細は、具体化の目的のための実施例を提供されて、本発明の原理を教示しているが、本発明の実施は以下の請求項及びそれらの同等物の範囲内に入るすべての通常の変更物、翻案物及び / 又は修飾物すべてを包含することは理解されるであろう。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

|   |
|---|
| International application No<br>PCT/US2006/034128 |
|---|

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER |            |            |            |            |
|-------------------------------------|------------|------------|------------|------------|
| INV.                                | C07D405/04 | C07D311/22 | C07D311/68 | A61K31/353 |
|                                     | A61P13/00  | C07D417/04 | C07D417/04 | C07D413/04 |
|                                     | C07D413/12 | C07D405/12 | C07D495/10 | C07D491/04 |

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C07D C07F A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages    | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X         | US 4 812 459 A (EVANS J M ET AL)<br>14 March 1989 (1989-03-14)<br>the whole document  | 1-19                  |
| X         | US 5 206 252 A (BUTERA J A ET AL)<br>27 April 1993 (1993-04-27)<br>the whole document | 1-19                  |
| X         | US 5 254 555 A (STEMP G ET AL)<br>19 October 1993 (1993-10-19)<br>the whole document  | 1-19                  |
| X         | US 5 284 838 A (GARCIA G ET AL)<br>8 February 1994 (1994-02-08)<br>the whole document | 1-19                  |
|           |   | -/-                   |

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

Date of mailing of the International search report

23 November 2006

04/12/2006

## Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.O. 5018 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

## Authorized officer

Allard, Michel

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2006/034128

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |  |                       |
|--|--|-----------------------|
| Category*  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                 | Relevant to claim No. |
| X  | US 5 310 932 A (ATWAL K ET AL)<br>10 May 1994 (1994-05-10)<br>the whole document<br>_____          | 1-19                  |
| X  | US 4 631 282 A (CASSIDY F)<br>23 December 1986 (1986-12-23)<br>the whole document<br>_____         | 1-19                  |
| X  | US 5 028 711 A (STENZEL W ET AL)<br>2 July 1991 (1991-07-02)<br>the whole document<br>_____        | 1-19                  |
| X  | US 4 987 138 A (CASSIDY F ET AL)<br>22 January 1991 (1991-01-22)<br>the whole document<br>_____    | 1-19                  |
| X  | US 5 112 839 A (GERICKE R ET AL)<br>12 May 1992 (1992-05-12)<br>the whole document<br>_____        | 1-19                  |
| X  | US 5 225 566 A (BUTERA J A ET AL)<br>6 July 1993 (1993-07-06)<br>the whole document<br>_____       | 1-19                  |
| X  | US 4 971 982 A (ATTWOOD M R ET AL)<br>20 November 1990 (1990-11-20)<br>the whole document<br>_____ | 1-19                  |
| X  | US 4 983 612 A (QUAGLIATO D ET AL)<br>8 January 1991 (1991-01-08)<br>the whole document<br>_____   | 1-11                  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2006/034128

## Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**Although claims 13-18 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.**
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

## Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/US2006/034128

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) |  | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|--|------------------|
| US 4812459                             | A 14-03-1989     | AU 596798 B2            |  | 17-05-1990       |
|  |                  | AU 5845786 A            |  | 11-12-1986       |
|  |                  | CA 1301759 C            |  | 26-05-1992       |
|  |                  | DE 3682331 D1           |  | 12-12-1991       |
|  |                  | DK 268786 A             |  | 09-12-1986       |
|  |                  | EP 0205292 A2           |  | 17-12-1986       |
|  |                  | ES 8801659 A1           |  | 16-04-1988       |
|  |                  | ES 8802053 A1           |  | 01-06-1988       |
|  |                  | ES 8802228 A1           |  | 01-07-1988       |
|  |                  | GR 861484 A1            |  | 07-10-1986       |
|  |                  | JP 2057335 C            |  | 23-05-1996       |
|  |                  | JP 7084470 B            |  | 13-09-1995       |
|  |                  | JP 61293984 A           |  | 24-12-1986       |
|  |                  | NZ 216436 A             |  | 29-01-1990       |
|  |                  | PT 82728 A              |  | 01-07-1986       |
|  |                  | US 4904784 A            |  | 27-02-1990       |
| US 5206252                             | A 27-04-1993     | NONE                    |  |                  |
| US 5254555                             | A 19-10-1993     | NONE                    |  |                  |
| US 5284838                             | A 08-02-1994     | NONE                    |  |                  |
| US 5310932                             | A 10-05-1994     | IE 920926 A1            |  | 21-10-1992       |
|  |                  | ZA 9202113 A            |  | 25-11-1992       |
| US 4631282                             | A 23-12-1986     | AU 579378 B2            |  | 24-11-1988       |
|  |                  | AU 4389785 A            |  | 02-01-1986       |
|  |                  | CA 1250294 A1           |  | 21-02-1989       |
|  |                  | DE 3579390 D1           |  | 04-10-1990       |
|  |                  | DK 279785 A             |  | 23-12-1985       |
|  |                  | EP 0172352 A2           |  | 26-02-1986       |
|  |                  | ES 8703149 A1           |  | 16-04-1987       |
|  |                  | GR 851517 A1            |  | 25-11-1985       |
|  |                  | JP 5066953 B            |  | 22-09-1993       |
|  |                  | NZ 212500 A             |  | 29-11-1988       |
|  |                  | PT 80689 A              |  | 01-07-1985       |
| US 5028711                             | A 02-07-1991     | AT 151764 T             |  | 15-05-1997       |
|  |                  | AU 632755 B2            |  | 14-01-1993       |
|  |                  | AU 3799789 A            |  | 18-01-1990       |
|  |                  | CA 1336835 C            |  | 29-08-1995       |
|  |                  | DE 3823533 A1           |  | 08-02-1990       |
|  |                  | EP 0350805 A1           |  | 17-01-1990       |
|  |                  | ES 2100151 T3           |  | 16-06-1997       |
|  |                  | GR 3023825 T3           |  | 30-09-1997       |
|  |                  | JP 2072171 A            |  | 12-03-1990       |
|  |                  | JP 3075725 B2           |  | 14-08-2000       |
|  |                  | US 5096914 A            |  | 17-03-1992       |
|  |                  | ZA 8905090 A            |  | 30-05-1990       |
| US 4987138                             | A 22-01-1991     | DE 3669317 D1           |  | 12-04-1990       |
|  |                  | EP 0218373 A2           |  | 15-04-1987       |
|  |                  | JP 8032652 B            |  | 29-03-1996       |
|  |                  | JP 62077345 A           |  | 09-04-1987       |
| US 5112839                             | A 12-05-1992     | AR 245940 A1            |  | 30-03-1994       |
|  |                  | AT 116985 T             |  | 15-01-1995       |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/US2006/034128

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) |            | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------|------------------|
| US 5112839                             | A                | AU                      | 622338 B2  | 02-04-1992       |
|  |                  | AU                      | 5872590 A  | 10-01-1991       |
|  |                  | CA                      | 2020553 A1 | 08-01-1991       |
|  |                  | DE                      | 3922392 A1 | 17-01-1991       |
|  |                  | DK                      | 406656 T3  | 27-03-1995       |
|  |                  | EP                      | 0406656 A1 | 09-01-1991       |
|  |                  | ES                      | 2066913 T3 | 16-03-1995       |
|  |                  | FI                      | 95131 B    | 15-09-1995       |
|  |                  | HU                      | 58726 A2   | 30-03-1992       |
|  |                  | IE                      | 902477 A1  | 13-02-1991       |
|  |                  | IL                      | 94987 A    | 19-01-1996       |
|  |                  | JP                      | 3044389 A  | 26-02-1991       |
|  |                  | NO                      | 903043 A   | 08-01-1991       |
|  |                  | NZ                      | 234395 A   | 27-08-1991       |
|  |                  | PT                      | 94629 A    | 20-03-1991       |
|  |                  | ZA                      | 9005325 A  | 24-04-1991       |
| US 5225566                             | A                | 06-07-1993              | AT         | 145402 T         |
|  |                  |                         | AU         | 4233893 A        |
|  |                  |                         | CA         | 2135211 A1       |
|  |                  |                         | DE         | 69306106 D1      |
|  |                  |                         | DE         | 69306106 T2      |
|  |                  |                         | DK         | 639191 T3        |
|  |                  |                         | EP         | 0639191 A1       |
|  |                  |                         | ES         | 2096291 T3       |
|  |                  |                         | GR         | 3022566 T3       |
|  |                  |                         | JP         | 7508021 T        |
|  |                  |                         | PH         | 30143 A          |
|  |                  |                         | WO         | 9323393 A1       |
| US 4971982                             | A                | 20-11-1990              | AR         | 245710 A1        |
|  |                  |                         | AU         | 613646 B2        |
|  |                  |                         | AU         | 1855688 A        |
|  |                  |                         | CA         | 1334094 C        |
|  |                  |                         | CN         | 1030582 A        |
|  |                  |                         | CZ         | 8804841 A3       |
|  |                  |                         | DE         | 3882095 D1       |
|  |                  |                         | DK         | 370988 A         |
|  |                  |                         | DZ         | 1227 A1          |
|  |                  |                         | EP         | 0298452 A2       |
|  |                  |                         | ES         | 2056859 T3       |
|  |                  |                         | FI         | 883232 A         |
|  |                  |                         | HU         | 50152 A2         |
|  |                  |                         | HU         | 9500257 A3       |
|  |                  |                         | IE         | 62258 B1         |
|  |                  |                         | IL         | 86923 A          |
|  |                  |                         | JP         | 1038087 A        |
|  |                  |                         | JP         | 2683581 B2       |
|  |                  |                         | MC         | 1953 A           |
|  |                  |                         | MX         | 12168 A          |
|  |                  |                         | NO         | 883007 A         |
|  |                  |                         | NZ         | 225163 A         |
|  |                  |                         | PH         | 27153 A          |
|  |                  |                         | PT         | 87913 A          |
|  |                  |                         | SK         | 484188 A3        |
|  |                  |                         | SU         | 1757466 A3       |
|  |                  |                         | US         | 5118694 A        |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/US2006/034128

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) |  | Publication date                                     |
|--|------------------|-------------------------|--|--|
|  |                  | YU                      | 130288 A1  | 30-06-1990   |
| US 4983612                             | A 08-01-1991     | CA<br>EP<br>GR<br>WO    | 2100273 A1<br>0566567 A1<br>3025530 T3<br>9212153 A1 | 08-07-1992<br>27-10-1993<br>27-02-1998<br>23-07-1992 |

## フロントページの続き

| (51)Int.Cl.               | F I             | テーマコード(参考)        |
|---------------------------|-----------------|-------------------|
| C 0 7 D 493/04 (2006.01)  | C 0 7 D 493/04  | 1 0 6 A 4 C 0 8 6 |
| C 0 7 D 413/04 (2006.01)  | C 0 7 D 413/04  | 4 H 0 5 0         |
| C 0 7 D 471/04 (2006.01)  | C 0 7 D 471/04  | 1 0 4 Z           |
| C 0 7 D 491/052 (2006.01) | C 0 7 D 491/052 |                   |
| C 0 7 D 495/10 (2006.01)  | C 0 7 D 495/10  |                   |
| A 6 1 K 31/4178 (2006.01) | A 6 1 K 31/4178 |                   |
| A 6 1 K 31/422 (2006.01)  | A 6 1 K 31/422  |                   |
| A 6 1 K 31/403 (2006.01)  | A 6 1 K 31/403  |                   |
| A 6 1 K 31/416 (2006.01)  | A 6 1 K 31/416  |                   |
| A 6 1 K 31/4709 (2006.01) | A 6 1 K 31/4709 |                   |
| A 6 1 K 31/501 (2006.01)  | A 6 1 K 31/501  |                   |
| A 6 1 K 31/496 (2006.01)  | A 6 1 K 31/496  |                   |
| A 6 1 K 31/428 (2006.01)  | A 6 1 K 31/428  |                   |
| A 6 1 K 31/4184 (2006.01) | A 6 1 K 31/4184 |                   |
| A 6 1 K 31/423 (2006.01)  | A 6 1 K 31/423  |                   |
| A 6 1 K 31/517 (2006.01)  | A 6 1 K 31/517  |                   |
| A 6 1 K 31/4725 (2006.01) | A 6 1 K 31/4725 |                   |
| A 6 1 K 31/506 (2006.01)  | A 6 1 K 31/506  |                   |
| A 6 1 K 31/454 (2006.01)  | A 6 1 K 31/454  |                   |
| A 6 1 K 31/35 (2006.01)   | A 6 1 K 31/35   |                   |
| A 6 1 K 31/437 (2006.01)  | A 6 1 K 31/437  |                   |
| A 6 1 K 31/436 (2006.01)  | A 6 1 K 31/436  |                   |
| A 6 1 K 31/382 (2006.01)  | A 6 1 K 31/382  |                   |
| A 6 1 K 31/664 (2006.01)  | A 6 1 K 31/664  |                   |
| A 6 1 K 31/662 (2006.01)  | A 6 1 K 31/662  |                   |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01)   | A 6 1 P 43/00   | 1 1 1             |
| A 6 1 P 13/10 (2006.01)   | A 6 1 P 13/10   |                   |
| A 6 1 P 9/12 (2006.01)    | A 6 1 P 9/12    |                   |
| A 6 1 P 15/10 (2006.01)   | A 6 1 P 15/10   |                   |
| A 6 1 P 15/08 (2006.01)   | A 6 1 P 15/08   |                   |
| A 6 1 P 1/04 (2006.01)    | A 6 1 P 1/04    |                   |
| A 6 1 P 11/00 (2006.01)   | A 6 1 P 11/00   |                   |
| A 6 1 P 25/08 (2006.01)   | A 6 1 P 25/08   |                   |
| A 6 1 P 9/00 (2006.01)    | A 6 1 P 9/00    |                   |
| A 6 1 P 25/28 (2006.01)   | A 6 1 P 25/28   |                   |
| A 6 1 P 25/16 (2006.01)   | A 6 1 P 25/16   |                   |
| A 6 1 P 9/10 (2006.01)    | A 6 1 P 9/10    |                   |
| A 6 1 P 17/14 (2006.01)   | A 6 1 P 17/14   |                   |
| C 0 7 F 9/655 (2006.01)   | C 0 7 F 9/655   |                   |

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

(72)発明者 ツアング , スーシング

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 19341エクストン・ストックトンドライブ 665・ジョンソン・アンド・ジョンソン・ファーマシユーチカル・リサーチ・アンド・デベロップメント・エルエルシー

(72)発明者 リー , シアオジエ

アメリカ合衆国ニュージャージイ州 08869ラリタン・ルート 202サウス 1000・ジョンソン・アンド・ジョンソン・ファーマシユーチカル・リサーチ・アンド・デベロップメント・エルエルシー

(72)発明者 スイ , ジファ

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 19341エクストン・ストックトンドライブ 665・ジョンソン・アンド・ジョンソン・ファーマシユーチカル・リサーチ・アンド・デベロップメント・エルエルシー

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB07 CC18 EE01 FF02 GG03 HH04

4C062 FF07

4C063 AA01 BB02 BB08 CC79 DD06 DD07 DD08 DD14 DD15 DD22  
DD25 DD26 DD28 DD29 DD31 DD51 DD52 DD61 DD62 EE01

4C065 AA05 BB04 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK01 LL04 PP07

4C071 AA01 BB01 CC12 EE02 FF17 GG01 HH13 JJ01 LL01

4C086 AA01 AA02 AA03 BA08 BC10 BC13 BC28 BC30 BC36 BC37  
BC38 BC39 BC41 BC42 BC46 BC50 BC68 BC69 BC70 BC80  
BC84 CA01 CA05 CB05 CB22 DA34 GA02 GA07 GA09 GA10  
GA12 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA06 ZA16 ZA36 ZA42 ZA59  
ZA66 ZA68 ZA81 ZA92 ZC21 ZC41

4H050 AA01 AA03 AB20