

明 細 書

発明の名称：ジヒドロクロメン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、医薬として有用なジヒドロクロメン誘導体及びその製薬学的に許容される塩、並びにそれらを有効成分とする抗腫瘍剤に関する。

背景技術

[0002] 近年、従来のがん治療により、がん腫瘍を退縮できたとしても、意味のある生存効果が期待できないことがあり、その理由の一つとして、がん幹細胞（cancer stem cell）（以下、「CSC」と表記することがある。）の関与があり、悪性腫瘍の持続的増殖、がんの転移・再発及び抗腫瘍剤への耐性に、このCSCが密接に関与していることが示唆されている。現在、乳がん、結腸がん、肺がん、血液悪性腫瘍等ヒトの主要ながん種のほぼすべてにおいてCSCが同定されている（非特許文献1）。CSCは、CSCから分化した通常のがん細胞とはその生物学的特性が著しく異なることから、CSCを標的とした抗腫瘍剤の創薬は、がんの新しい治療法として期待されている（非特許文献2）。

[0003] CSCの特性の一つは自己複製能を有することである（非特許文献3）。細胞の自己複製能の測定法として確立され信頼できる手法として、血清非存在下、非接着状態でのがん細胞スフィア形成能測定が挙げられる（非特許文献4）。

[0004] これまでに、後述式（1）で表される本発明の化合物に関する、抗がん作用及びがん細胞スフィア形成能を阻害する作用等は一切開示されていない。

先行技術文献

非特許文献

[0005] 非特許文献1：Boman et al., Journal of Clinical Oncology 26(17): 2795-2799, 2008

非特許文献2：Lobo et al., Annu Rev Cell Dev Biol 23:675-99, 2007

非特許文献3: Al-Hajj et al., Oncogene 23(43):7274-82. 2004

非特許文献4: Ponti et al., Cancer Res 65(13):5506-11. 2005

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明の課題は、悪性腫瘍の持続的増殖、がんの転移、再発及び抗腫瘍剤への耐性に重要な関与が示唆されるCSCを標的とする、新規抗腫瘍剤として有用な化合物を提供することにある。

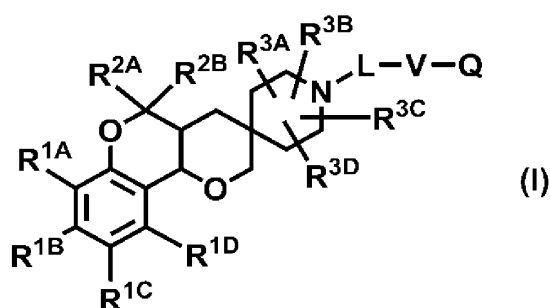
課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、鋭意検討した結果、下記式(1)で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩（以下、「本発明の化合物」と称することもある。）が、優れたがん細胞スフィア形成能の抑制作用を有し、新規抗腫瘍剤として非常に有用であることを見出し、本発明を完成させるに至った。

[0008] すなわち本発明は、以下の通りである。

〔項1〕式(1)：

[化1]



[式中、

R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 及び R^{1D} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、アジド又はシアノを表し、ここにおいて、 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 及び R^{1D} はすべて同時には水素原子ではなく、

R^{2A} 及び R^{2B} は、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルを表し、

R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 及び R^{3D} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原

子、水酸基、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-CO_2R^4$ 、 $-NR^5R^6$ 又は $-NR^7COR^8$ を表し、ここにおいて、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 及び R^{3D} のいずれか2つは、結合する同一の炭素原子上において一緒になって $=O$ を形成していてもよく、

Lは、結合又は $-C(O)-$ を表し、

Vは、 C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、3～7員の飽和複素環、シアノ及びアジドからなる群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）を表し、

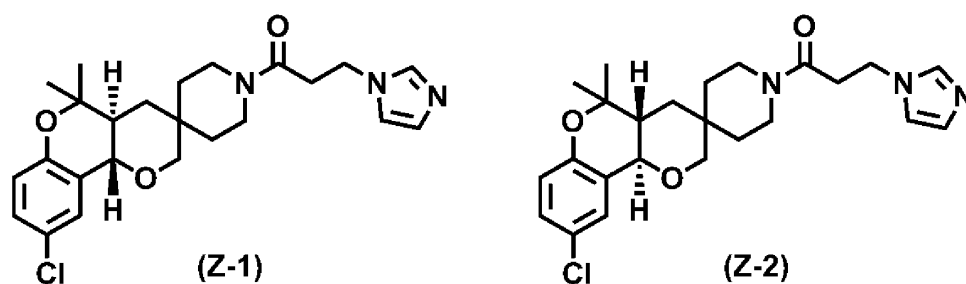
Qは、置換されていてもよいイミダゾール基を表し、

R^4 及び R^8 は、それぞれ独立して、 C_{1-3} アルキルを表し、

R^5 、 R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-3} アルキルを表し、ここにおいて、 R^5 及び R^6 が共に C_{1-3} アルキルのとき、これらは結合する窒素原子と一緒にあって、3～6員の含窒素飽和複素環を形成していてもよい、

ただし、下記式（Z-1）及び（Z-2）：

[化2]



で表される化合物は除く]

で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0009] [項2] Qが、ハロゲン原子、シアノ、 C_{1-6} アルキル（該アルキルは、ハロゲン原子、シアノ、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ、 $-NR^{5a}R^{6a}$ 及び $-NR^{7a}COR^{8a}$ からなる群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）、 C_{2-6} アルケニル（該アルケニルは、1～3個の水酸基で置換

されていてもよい)、 $-\text{CO}_2\text{R}^{4a}$ 及び $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ からなる群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イミダゾール基であり、

R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^9 及び R^{10} は、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-3} アルキルを表し、ここにおいて、 R^{5a} 及び R^{6a} が共に C_{1-3} アルキルのとき、これらは結合する窒素原子と一緒にあって、3～6員の含窒素飽和複素環を形成していてもよく、 R^9 及び R^{10} が共に C_{1-3} アルキルのとき、これらは結合する窒素原子と一緒にあって、3～6員の含窒素飽和複素環を形成していてもよく、

R^{4a} 及び R^{8a} は、それぞれ独立して、 C_{1-3} アルキルを表す、
項1に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0010] [項3] R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 及び R^{3D} が、ともに水素原子である、

項1又は2に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0011] [項4] R^{2A} 及び R^{2B} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-3} アルキルである、

項1～3のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0012] [項5] R^{2A} 及び R^{2B} が、それぞれ独立して、 C_{1-3} アルキルである、

項1～3のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0013] [項6] R^{2A} 及び R^{2B} が、ともにメチルである、

項1～3のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0014] [項7] L が、結合である、

項1～6のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0015] [項8] L が、 $-\text{CO}-$ である、

項1～6のいずれか一項に一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0016] [項9] V が、 C_{1-6} アルキレンである、

項1～8のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0017] [項10] V が、 C_{1-3} アルキレンである、

項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0018] [項 1 1] V が、エチレンである、

項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

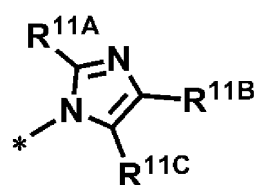
[0019] [項 1 2] V が、メチレンである、

項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

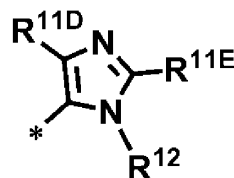
[0020] [項 1 3] R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 及び R^{1D} が、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子又は塩素原子であり、ここにおいて、 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 及び R^{1D} はすべて同時には水素原子ではない、項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0021] [項 1 4] Q が、式 (Q-1) 又は (Q-2) :

[化3]



(Q-1)



(Q-2)

[式中、

R^{11A} 、 R^{11B} 、 R^{11C} 、 R^{11D} 及び R^{11E} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、 C_{1-6} アルキル（該アルキルは、ハロゲン原子、シアノ、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ、 $-NR^{5a}R^{6a}$ 、 $-NR^{7a}COR^{8a}$ からなる群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）、 C_{2-6} アルケニル（該アルケニルは、1 ～ 3 個の水酸基で置換されていてもよい）、 $-CO_2R^{4a}$ 又は $-CONR^9R^{10}$ を表し、

R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^9 及び R^{10} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-3} アルキルであり、ここにおいて、 R^{5a} 及び R^{6a} が共に C_{1-3} アルキルのとき、これらは結合する窒素原子と一緒にあって、3 ～ 6 員の含窒素飽和複素環を形成していてもよく、 R^9 及び R^{10} が共に C_{1-3} アルキルのとき、これらは結合する窒素原子と一緒にあって、3 ～ 6 員の含窒素飽和複素環を形成し

ていてもよく、

R^{4a} 及び R^{8a} が、それぞれ独立して、 C_{1-3} アルキルであり、

R^{12} は、水素原子又は C_{1-6} アルキルを表し、

* は結合点を表す] である、

項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0022] [項 15] R^{11A} 、 R^{11B} 、 R^{11C} 、 R^{11D} 及び R^{11E} が、それぞれ独立して、水素原子、シアノ、 C_{1-6} アルキル（該アルキルは、フッ素原子、水酸基及び $-NR^{7a}COR^{8a}$ からなる群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）、 C_{2-6} アルケニル（該アルケニルは、1 個の水酸基で置換されていてもよい）又は $-CO_2R^{4a}$ である、
項 14 に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

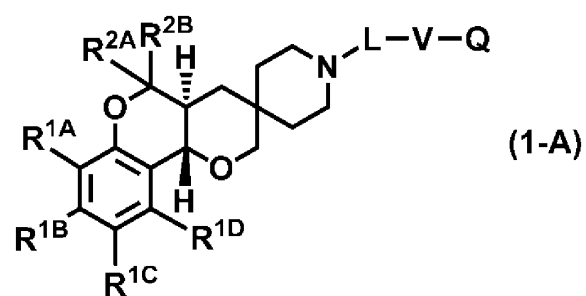
[0023] [項 16] R^{11A} 、 R^{11B} 、 R^{11C} 、 R^{11D} 及び R^{11E} が、それぞれ独立して、水素原子、シアノ、 C_{1-3} アルキル又は C_{2-6} アルケニル（該アルキル及びアルケニルは、それぞれ独立して、1 個の水酸基で置換されていてもよい）である、
項 14 に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0024] [項 17] R^{11A} 、 R^{11B} 、 R^{11C} 、 R^{11D} 及び R^{11E} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-3} アルキルである、
項 14 に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0025] [項 18] R^{12} が、水素原子である、
項 14 ～ 17 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0026] [項 19] 式 (I) で表される化合物が、式 (1-A) :

[化4]



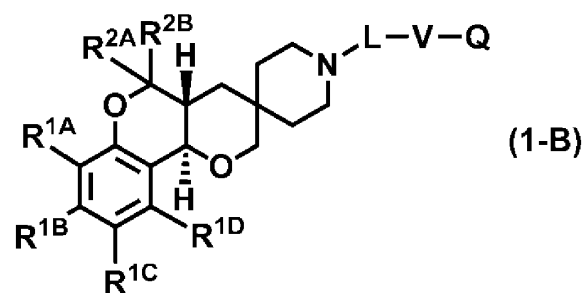
である、

項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩

。

[0027] [項 20] 式 (1) で表される化合物が、式 (1-B) :

[化5]



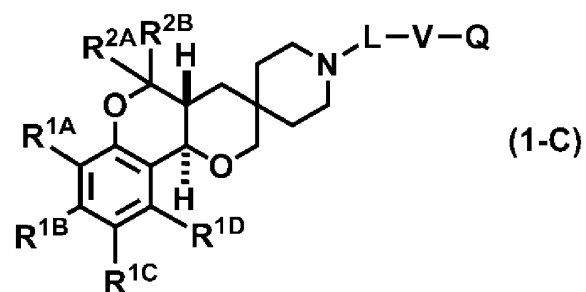
である、

項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩

。

[0028] [項 21] 式 (1) で表される化合物が、式 (1-C) :

[化6]



である、

項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩

。

[0029] [項 2 2] 以下の化合物から選択される、項 1 に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩：

(4' a S, 10' b S) - 8' - クロロ - 5' , 5' - ジメチル - 1 -
[(4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] - 4' a, 10'
' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3'
- ピラノ [3, 2 - c] [1] ベンゾピラン] (実施例 18)、

(4' a R, 10' b R) - 8' - クロロ - 5' , 5' - ジメチル - 1 -
[(4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] - 4' a, 10'
' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3'
- ピラノ [3, 2 - c] [1] ベンゾピラン] (実施例 18)、

(4' a R, 10' b R) - 9' - クロロ - 5' , 5' - ジメチル - 1 -
[(4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] - 4' a, 10'
' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3'
- ピラノ [3, 2 - c] [1] ベンゾピラン] (実施例 24)、

(4' a S, 10' b S) - 9' - クロロ - 5' , 5' - ジメチル - 1 -
[(4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] - 4' a, 10'
' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3'
- ピラノ [3, 2 - c] [1] ベンゾピラン] (実施例 24)、

(4' a S, 10' b S) - 9' - クロロ - 5' , 5' - ジメチル - 1 -
[(1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] - 4' a, 10'
' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3'
- ピラノ [3, 2 - c] [1] ベンゾピラン] (実施例 32)、

(4' a R, 10' b R) - 9' - クロロ - 5' , 5' - ジメチル - 1 -
[(1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] - 4' a, 10'
' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3'

ーピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例32)、

(4' a R, 10' b R) - 8' - クロロ - 5' , 5' - ジメチル - 1 -
[(1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] - 4' a, 10'
' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3' -
ーピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例33)、

(4' a S, 10' b S) - 8' - クロロ - 5' , 5' - ジメチル - 1 -
[(1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] - 4' a, 10'
' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3' -
ーピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例33)、

(4' a S, 10' b S) - 7' - クロロ - 5' , 5' - ジメチル - 1 -
[(1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] - 4' a, 10'
' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3' -
ーピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例34)、

(4' a R, 10' b R) - 7' - クロロ - 5' , 5' - ジメチル - 1 -
[(1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] - 4' a, 10'
' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3' -
ーピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例34)、

(4' a R, 10' b R) - 8' - クロロ - 1 - [2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) エチル] - 5' , 5' - ジメチル - 4' a, 10' b - ジ
ヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3' - ーピラノ
[3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例38)、

(4' a S, 10' b S) - 8' - クロロ - 1 - [2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) エチル] - 5' , 5' - ジメチル - 4' a, 10' b - ジ
ヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3' - ーピラノ
[3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例38)、

(4' a S, 10' b S) - 9' - フルオロ - 1 - [2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) エチル] - 5' , 5' - ジメチル - 4' a, 10' b - ジ
ヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3' - ーピラ

ノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例 39)、

(4' a R, 10' b R) - 9' -フルオロ-1-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-5', 5'-ジメチル-4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3'-ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例 39)、

(4' a R, 10' b R) - 9' -クロロ-1-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-5', 5'-ジメチル-4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3'-ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例 40)、

(4' a S, 10' b S) - 9' -クロロ-1-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-5', 5'-ジメチル-4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3'-ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例 40)、

(4' a S, 10' b S) - 9' -フルオロ-5', 5'-ジメチル-1-[2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3'-ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例 43)、

(4' a R, 10' b R) - 9' -フルオロ-5', 5'-ジメチル-1-[2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3'-ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例 43)、

(4' a R, 10' b R) - 9' -クロロ-5', 5'-ジメチル-1-[2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3'-ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例 46)、

(4' a S, 10' b S) - 9' -クロロ-5', 5'-ジメチル-1-[2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4,

3' -ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例46)、

(4' a S, 10' b S) - 8' -クロロ-5', 5' -ジメチル-1-[2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3' -ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例49)、

(4' a R, 10' b R) - 8' -クロロ-5', 5' -ジメチル-1-[2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3' -ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例49)、

(1 - {2 - [(4' a R, 10' b R) - 9' -フルオロ-5', 5' -ジメチル-4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3' -ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] - 1-イル]エチル} - 1H-イミダゾール-2-イル)メタノール (実施例52)、

(1 - {2 - [(4' a S, 10' b S) - 9' -フルオロ-5', 5' -ジメチル-4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3' -ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] - 1-イル]エチル} - 1H-イミダゾール-2-イル)メタノール (実施例52)、

(1 - {2 - [(4' a S, 10' b S) - 9' -クロロ-5', 5' -ジメチル-4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3' -ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] - 1-イル]エチル} - 1H-イミダゾール-2-イル)メタノール (実施例53)、

(1 - {2 - [(4' a R, 10' b R) - 9' -クロロ-5', 5' -ジメチル-4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3' -ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] - 1-イル]エチル} - 1H-イミダゾール-2-イル)メタノール (実施例5

3)、

(1 - {2 - [(4' a R, 10' b R) - 8' - クロロ - 5', 5' - ジメチル - 4' a, 10' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3' - ピラノ [3, 2 - c] [1] ベンゾピラン] - 1 - イル] エチル} - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メタノール (実施例 5 4)、

(1 - {2 - [(4' a S, 10' b S) - 8' - クロロ - 5', 5' - ジメチル - 4' a, 10' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3' - ピラノ [3, 2 - c] [1] ベンゾピラン] - 1 - イル] エチル} - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メタノール (実施例 5 4)、

(1 - {2 - [(4' a S, 10' b S) - 9' - クロロ - 5', 5' - ジメチル - 4' a, 10' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3' - ピラノ [3, 2 - c] [1] ベンゾピラン] - 1 - イル] エチル} - 5 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メタノール (実施例 5 6)、

(1 - {2 - [(4' a R, 10' b R) - 9' - クロロ - 5', 5' - ジメチル - 4' a, 10' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3' - ピラノ [3, 2 - c] [1] ベンゾピラン] - 1 - イル] エチル} - 5 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メタノール (実施例 5 6)、

(4' a S, 10' b R) - 8' - クロロ - 1 - [(4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] - 4' a, 10' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3' - ピラノ [3, 2 - c] [1] ベンゾピラン] (実施例 6 4)、及び

(4' a R, 10' b S) - 8' - クロロ - 1 - [(4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] - 4' a, 10' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3' - ピラノ [3, 2 - c]

[1] ベンゾピラン] (実施例64)。

[0030] [項23] 以下の化合物から選択される、項1に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩：

(4' a S, 1 O' b S) - 8' - クロロ - 5' , 5' - ジメチル - 1 -
[(4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] - 4' a, 1 O
' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3'
- ピラノ [3, 2 - c] [1] ベンゾピラン] (実施例18)、

(4' a R, 1 O' b R) - 8' - クロロ - 5' , 5' - ジメチル - 1 -
[(4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] - 4' a, 1 O
' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3'
- ピラノ [3, 2 - c] [1] ベンゾピラン] (実施例18)、

(4' a R, 1 O' b R) - 9' - クロロ - 5' , 5' - ジメチル - 1 -
[(4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] - 4' a, 1 O
' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3'
- ピラノ [3, 2 - c] [1] ベンゾピラン] (実施例24)、

(4' a S, 1 O' b S) - 9' - クロロ - 5' , 5' - ジメチル - 1 -
[(4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] - 4' a, 1 O
' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3'
- ピラノ [3, 2 - c] [1] ベンゾピラン] (実施例24)、

(4' a S, 1 O' b S) - 9' - クロロ - 5' , 5' - ジメチル - 1 -
[(1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] - 4' a, 1 O
' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3'
- ピラノ [3, 2 - c] [1] ベンゾピラン] (実施例32)、

(4' a R, 1 O' b R) - 9' - クロロ - 5' , 5' - ジメチル - 1 -
[(1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] - 4' a, 1 O
' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3'
- ピラノ [3, 2 - c] [1] ベンゾピラン] (実施例32)、

(4' a R, 1 O' b R) - 8' - クロロ - 5' , 5' - ジメチル - 1 -

[(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] -4' a, 10'
' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3'
-ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例33)、

(4' a S, 10' b S) -8' -クロロ-5' , 5' -ジメチル-1-
[(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] -4' a, 10'
' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3'
-ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例33)、

(4' a S, 10' b S) -7' -クロロ-5' , 5' -ジメチル-1-
[(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] -4' a, 10'
' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3'
-ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例34)、及び

(4' a R, 10' b R) -7' -クロロ-5' , 5' -ジメチル-1-
[(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] -4' a, 10'
' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3'
-ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例34)。

[0031] [項24] 以下の化合物から選択される、項1に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩：

(4' a R, 10' b R) -8' -クロロ-1- [2- (1H-イミダゾール-1-イル) エチル] -5' , 5' -ジメチル-4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3'-ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例38)、

(4' a S, 10' b S) -8' -クロロ-1- [2- (1H-イミダゾール-1-イル) エチル] -5' , 5' -ジメチル-4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3'-ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例38)、

(4' a S, 10' b S) -9' -フルオロ-1- [2- (1H-イミダゾール-1-イル) エチル] -5' , 5' -ジメチル-4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3'-ピラ

ノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例39)、

(4' a R, 10' b R) - 9' -フルオロ-1-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-5', 5'-ジメチル-4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3'-ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例39)、

(4' a R, 10' b R) - 9' -クロロ-1-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-5', 5'-ジメチル-4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3'-ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例40)、

(4' a S, 10' b S) - 9' -クロロ-1-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-5', 5'-ジメチル-4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3'-ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例40)、

(4' a S, 10' b S) - 9' -フルオロ-5', 5'-ジメチル-1-[2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3'-ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例43)、

(4' a R, 10' b R) - 9' -フルオロ-5', 5'-ジメチル-1-[2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3'-ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例43)、

(4' a R, 10' b R) - 9' -クロロ-5', 5'-ジメチル-1-[2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3'-ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例46)、

(4' a S, 10' b S) - 9' -クロロ-5', 5'-ジメチル-1-[2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4,

3' -ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例46)、

(4' a S, 10' b S) - 8' -クロロ-5', 5' -ジメチル-1-[2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3' -ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例49)、

(4' a R, 10' b R) - 8' -クロロ-5', 5' -ジメチル-1-[2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3' -ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例49)、

(1 - {2 - [(4' a R, 10' b R) - 9' -フルオロ-5', 5' -ジメチル-4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3' -ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] - 1-イル]エチル} - 1H-イミダゾール-2-イル)メタノール (実施例52)、

(1 - {2 - [(4' a S, 10' b S) - 9' -フルオロ-5', 5' -ジメチル-4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3' -ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] - 1-イル]エチル} - 1H-イミダゾール-2-イル)メタノール (実施例52)、

(1 - {2 - [(4' a S, 10' b S) - 9' -クロロ-5', 5' -ジメチル-4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3' -ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] - 1-イル]エチル} - 1H-イミダゾール-2-イル)メタノール (実施例53)、

(1 - {2 - [(4' a R, 10' b R) - 9' -クロロ-5', 5' -ジメチル-4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3' -ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] - 1-イル]エチル} - 1H-イミダゾール-2-イル)メタノール (実施例53)

3)、

(1 - {2 - [(4' a R, 10' b R) - 8' - クロロ - 5', 5' - ジメチル - 4' a, 10' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3' - ピラノ [3, 2 - c] [1] ベンゾピラン] - 1 - イル] エチル} - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メタノール (実施例 5 4)、

(1 - {2 - [(4' a S, 10' b S) - 8' - クロロ - 5', 5' - ジメチル - 4' a, 10' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3' - ピラノ [3, 2 - c] [1] ベンゾピラン] - 1 - イル] エチル} - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メタノール (実施例 5 4)、

(1 - {2 - [(4' a S, 10' b S) - 9' - クロロ - 5', 5' - ジメチル - 4' a, 10' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3' - ピラノ [3, 2 - c] [1] ベンゾピラン] - 1 - イル] エチル} - 5 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メタノール (実施例 5 6)、及び

(1 - {2 - [(4' a R, 10' b R) - 9' - クロロ - 5', 5' - ジメチル - 4' a, 10' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3' - ピラノ [3, 2 - c] [1] ベンゾピラン] - 1 - イル] エチル} - 5 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メタノール (実施例 5 6)。

[0032] [項 2 5] 以下の化合物から選択される、項 1 に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩：

(4' a S, 10' b S) - 8' - クロロ - 5', 5' - ジメチル - 1 - [(4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] - 4' a, 10' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3' - ピラノ [3, 2 - c] [1] ベンゾピラン] (実施例 1 8)、

(4' a R, 10' b R) - 8' - クロロ - 5', 5' - ジメチル - 1 -

[(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] -4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3'-ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例18)、

(4' a R, 10' b R) -8' -クロロ-1- [2- (1H-イミダゾール-1-イル) エチル] -5' , 5' -ジメチル-4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3'-ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例38)、

(4' a S, 10' b S) -8' -クロロ-1- [2- (1H-イミダゾール-1-イル) エチル] -5' , 5' -ジメチル-4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3'-ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例38)、

(4' a S, 10' b S) -9' -フルオロ-5' , 5' -ジメチル-1- [2- (2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) エチル] -4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3'-ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例43)、及び

(4' a R, 10' b R) -9' -フルオロ-5' , 5' -ジメチル-1- [2- (2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) エチル] -4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3'-ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例43)。

[0033] [項26] 以下の化合物から選択される、項1に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩：

(4' a S, 10' b S) -8' -クロロ-5' , 5' -ジメチル-1- [(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] -4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3'-ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例18)。

[0034] [項27] 以下の化合物から選択される、項1に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩：

(4' a R, 10' b R) -8' -クロロ-5' , 5' -ジメチル-1-

〔（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル〕－４’ a, １０’ b－ジヒドロ－２’ H, ４’ H, ５’ H－スピロ〔ピペリジン－４, ３’－ピラノ〔３, ２－c〕〔１〕ベンゾピラン〕（実施例１８）。

[0035] 〔項２８〕以下の化合物から選択される、項１に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩：

（４’ a R, １０’ b R）－８’－クロロ－１－〔２－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）エチル〕－５’ , ５’－ジメチル－４’ a, １０’ b－ジヒドロ－２’ H, ４’ H, ５’ H－スピロ〔ピペリジン－４, ３’－ピラノ〔３, ２－c〕〔１〕ベンゾピラン〕（実施例３８）。

[0036] 〔項２９〕以下の化合物から選択される、項１に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩：

（４’ a S, １０’ b S）－８’－クロロ－１－〔２－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）エチル〕－５’ , ５’－ジメチル－４’ a, １０’ b－ジヒドロ－２’ H, ４’ H, ５’ H－スピロ〔ピペリジン－４, ３’－ピラノ〔３, ２－c〕〔１〕ベンゾピラン〕（実施例３８）。

[0037] 〔項３０〕以下の化合物から選択される、項１に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩：

（４’ a S, １０’ b S）－９’－フルオロ－５’ , ５’－ジメチル－１－〔２－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）エチル〕－４’ a , １０’ b－ジヒドロ－２’ H, ４’ H, ５’ H－スピロ〔ピペリジン－４, ３’－ピラノ〔３, ２－c〕〔１〕ベンゾピラン〕（実施例４３）。

[0038] 〔項３１〕以下の化合物から選択される、項１に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩：

（４’ a R, １０’ b R）－９’－フルオロ－５’ , ５’－ジメチル－１－〔２－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）エチル〕－４’ a , １０’ b－ジヒドロ－２’ H, ４’ H, ５’ H－スピロ〔ピペリジン－４, ３’－ピラノ〔３, ２－c〕〔１〕ベンゾピラン〕（実施例４３）。

[0039] 〔項３２〕以下の化合物から選択される、項１に記載の化合物又はそのリン

酸塩：

(4' a S, 1 O' b S) - 8' - クロロ - 5' , 5' - ジメチル - 1 -
[(4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] - 4' a, 1 O'
' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3' -
ピラノ [3, 2 - c] [1] ベンゾピラン] (実施例 18)、

(4' a R, 1 O' b R) - 8' - クロロ - 5' , 5' - ジメチル - 1 -
[(4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] - 4' a, 1 O'
' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3' -
ピラノ [3, 2 - c] [1] ベンゾピラン] (実施例 18)、

(4' a R, 1 O' b R) - 8' - クロロ - 1 - [2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) エチル] - 5' , 5' - ジメチル - 4' a, 1 O' b - ジ
ヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3' - ピラノ
[3, 2 - c] [1] ベンゾピラン] (実施例 38)、

(4' a S, 1 O' b S) - 8' - クロロ - 1 - [2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) エチル] - 5' , 5' - ジメチル - 4' a, 1 O' b - ジ
ヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3' - ピラノ
[3, 2 - c] [1] ベンゾピラン] (実施例 38)、

(4' a S, 1 O' b S) - 9' - フルオロ - 5' , 5' - ジメチル - 1 -
[2 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) エチル] - 4' a
, 1 O' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4
, 3' - ピラノ [3, 2 - c] [1] ベンゾピラン] (実施例 43)、及び

(4' a R, 1 O' b R) - 9' - フルオロ - 5' , 5' - ジメチル - 1 -
[2 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) エチル] - 4' a
, 1 O' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4
, 3' - ピラノ [3, 2 - c] [1] ベンゾピラン] (実施例 43)。

[0040] [項 33] 以下の化合物から選択される、項 1 に記載の化合物又はそのフマル酸塩：

(4' a S, 1 O' b S) - 8' - クロロ - 5' , 5' - ジメチル - 1 -

[(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] -4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3'-ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例18)、

(4' a R, 10' b R) -8' -クロロ-5' , 5' -ジメチル-1-[(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] -4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3'-ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例18)、

(4' a R, 10' b R) -8' -クロロ-1-[2-(1H-イミダゾール-1-イル) エチル] -5' , 5' -ジメチル-4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3'-ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例38)、

(4' a S, 10' b S) -8' -クロロ-1-[2-(1H-イミダゾール-1-イル) エチル] -5' , 5' -ジメチル-4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3'-ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例38)、

(4' a S, 10' b S) -9' -フルオロ-5' , 5' -ジメチル-1-[2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) エチル] -4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3'-ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例43)、及び

(4' a R, 10' b R) -9' -フルオロ-5' , 5' -ジメチル-1-[2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) エチル] -4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3'-ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例43)。

[0041] [項34] 以下の化合物から選択される、項1に記載の化合物又はそのp-トルエンスルホン酸塩：

(4' a S, 10' b S) -8' -クロロ-5' , 5' -ジメチル-1-[(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] -4' a, 10' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3'

ーピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例 18)、

(4' a R, 10' b R) - 8' - クロロ - 5' , 5' - ジメチル - 1 -
[(4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] - 4' a, 10'
' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3' -
ーピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例 18)、

(4' a R, 10' b R) - 8' - クロロ - 1 - [2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) エチル] - 5' , 5' - ジメチル - 4' a, 10' b - ジ
ヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3' - ーピラノ
[3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例 38)、

(4' a S, 10' b S) - 8' - クロロ - 1 - [2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) エチル] - 5' , 5' - ジメチル - 4' a, 10' b - ジ
ヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3' - ーピラノ
[3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例 38)、

(4' a S, 10' b S) - 9' - フルオロ - 5' , 5' - ジメチル - 1 -
- [2 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) エチル] - 4' a
, 10' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4
, 3' - ーピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例 43)、及び

(4' a R, 10' b R) - 9' - フルオロ - 5' , 5' - ジメチル - 1 -
- [2 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) エチル] - 4' a
, 10' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4
, 3' - ーピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン] (実施例 43)。

[0042] [項 35] 項 1 ~ 34 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

[0043] [項 36] 項 1 ~ 34 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

[0044] [項 37] 腫瘍が、急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、真性多血症、悪性リンパ腫、骨髄腫、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管が

ん、肝がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、卵巣がん、絨毛上皮がん、子宮体がん、子宮頸がん、尿路上皮がん、腎細胞がん、前立腺がん、睾丸腫瘍、ウィルムス腫瘍、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉種、ユーイング肉腫又は軟部肉腫である、項 3 6 に記載の抗腫瘍剤。

[0045] 〔項 3 8〕他の薬剤又はその製薬学的に許容される塩と組み合わせてなる、項 1 ～ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、当該他の薬剤が、抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物由来抗がん剤、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導体、抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤、抗がん性セリンスレオニンキナーゼ阻害剤、抗がん性リン脂質キナーゼ阻害剤、抗がん性モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、ホルモン製剤、血管新生阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、エピジェネティクス関連分子阻害剤、タンパク質翻訳後修飾阻害剤、プロテアソーム阻害剤及びその他抗腫瘍剤からなる群から選択される 1 種以上である、医薬組成物。

[0046] 〔項 3 9〕他の薬剤又はその製薬学的に許容される塩と併用して、がんを治療するための、項 1 ～ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩であって、当該他の薬剤が、抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物由来抗がん剤、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導体、抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤、抗がん性セリンスレオニンキナーゼ阻害剤、抗がん性リン脂質キナーゼ阻害剤、抗がん性モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、ホルモン製剤、血管新生阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、エピジェネティクス関連分子阻害剤、タンパク質翻訳後修飾阻害剤、プロテアソーム阻害剤及びその他抗腫瘍剤からなる群から選択される少なくとも 1 種以上である、化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0047] 〔項 4 0〕治療が必要な患者に、治療上の有効量の項 1 ～ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を投与することを特徴と

する、がんの治療方法。

[0048] 〔項 4 1〕がんの治療剤を製造するための、項 1 ～ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩の使用。

[0049] 〔項 4 2〕がんの治療に使用するための、項 1 ～ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

発明の効果

[0050] 本発明の化合物は、C S C 形成能抑制作用を示すことから、抗腫瘍剤として有用である。加えて、好ましい態様においては、細胞増殖を抑制する濃度と h E R G 電流を抑制する濃度とに乖離幅を有することから、高い安全性が期待できる。

発明を実施するための形態

[0051] 本明細書における用語について、以下に説明する。

[0052] 「置換されていてもよい」もしくは「置換されている」で定義される場合における置換基の数は、特に限定がない場合、置換可能であれば特に制限はなく、1 または複数である。

また、特に指示した場合を除き、各々の置換基の説明はその置換基が他の置換基の一部または他の置換基上の置換基である場合にも該当する。

[0053] 「ハロゲン原子」とは、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子が挙げられる。好ましくはフッ素原子又は塩素原子である。

[0054] 「C₁₋₆アルキル」とは、炭素原子数が 1 ～ 6 のアルキルを意味し、他の数字の場合も同様である。

[0055] 「C₁₋₆アルキル」とは、炭素原子数が 1 ～ 6 の直鎖状又は分枝鎖状の飽和炭化水素基を意味する。C₁₋₆アルキルとして、好ましくは「C₁₋₄アルキル」が挙げられ、より好ましくは「C₁₋₃アルキル」が挙げられる。「C₁₋₃アルキル」の具体例としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル等が挙げられる。「C₁₋₄アルキル」の具体例としては、例えば、前記「C₁₋₃アルキル」の具体例として挙げたものに加え、ブチル、1、1-ジメチルエチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル等が挙げられる。

「C₁₋₆アルキル」の具体例としては、例えば、前記「C₁₋₄アルキル」の具体例として挙げたものに加え、ペンチル、1, 1-ジメチルプロピル、1, 2-ジメチルプロピル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

[0056] 「C₂₋₆アルケニル」とは、炭素原子数2～6個を有し、1～3個の二重結合を含む直鎖状又は分枝鎖状の不飽和炭化水素基を意味する。「C₂₋₆アルケニル」として好ましくは、「C₂₋₄アルケニル」が挙げられる。「C₂₋₄アルケニル」の具体例として、例えば、ビニル、プロペニル、メチルプロペニル、ブテニル等が挙げられる。「C₂₋₆アルケニル」の具体例として、例えば、前記「C₂₋₄アルケニル」の具体例として挙げたものに加え、ペンテニル、ヘキセニル等が挙げられる。

[0057] 「C₁₋₆アルコキシ」とは「C₁₋₆アルキルオキシ」のことであり、「C₁₋₆アルキル」部分は、前記「C₁₋₆アルキル」と同義である。「C₁₋₆アルコキシ」としては、好ましくは「C₁₋₄アルコキシ」が挙げられ、より好ましくは「C₁₋₃アルコキシ」が挙げられる。「C₁₋₃アルコキシ」の具体例としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、1-メチルエトキシ等が挙げられる。「C₁₋₄アルコキシ」の具体例としては、例えば、前記「C₁₋₃アルキル」の具体例として挙げたものに加え、ブトキシ、1, 1-ジメチルエトキシ、1-メチルプロポキシ、2-メチルプロポキシ等が挙げられる。「C₁₋₆アルコキシ」の具体例としては、例えば、前記「C₁₋₄アルキル」の具体例として挙げたものに加え、ペンチロキシ、1, 1-ジメチルプロポキシ、1, 2-ジメチルプロポキシ、1-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、4-メチルペンチロキシ、3-メチルペンチロキシ、2-メチルペンチロキシ、1-メチルペンチロキシ、ヘキシロキシ等が挙げられる。

[0058] 「C₁₋₆アルキレン」とは、炭素原子数1～6個を有し、直鎖状又は分枝鎖状の結合価数が2であるの飽和炭化水素基を意味する。「C₁₋₆アルキレン」として、好ましくは「C₁₋₃アルキレン」が挙げられる。「C₁₋₃アルキレン

」の具体例としては、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、又は1-メチルエチレン等が挙げられる。

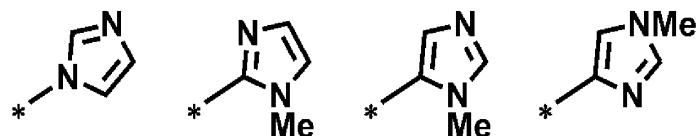
[0059] 「C₃₋₇シクロアルキル」とは、炭素原子数3～7の環状の飽和炭化水素基を意味し、一部不飽和結合を有するもの及び架橋された構造のものも含まれる。「C₃₋₇シクロアルキル」の具体例としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。

[0060] 「3～7員の飽和複素環」とは、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から独立して選択される1～2個の原子を含む、3～7個の原子で構成される飽和複素環を意味し、一部不飽和結合を有するもの及び架橋された構造のものも含まれる。「3～7員の飽和複素環」としては、一般的には「3～7員の単環式の飽和複素環」が挙げられ、好ましくは「4～7員の単環式の飽和複素環」が挙げられ、更に好ましくは「5員又は6員の単環式の飽和複素環」が挙げられる。「5員又は6員の単環式の飽和複素環」の具体例としては、例えば、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ヘキサメチレンイミニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、オキソイミダゾリジニル、ジオキソイミダゾリジニル、オキソオキサゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル、ジオキソチアゾリジニル、テトラヒドロフラニルテトラヒドロピラニル等が挙げられる。「3～7員の単環式の飽和複素環」としては、例えば、前記「5員又は6員の単環式の飽和複素環」の具体例として挙げたものに加え、エポキシ、アジリジン、オキセタニル、アゼチジン等が挙げられる。

[0061] 「イミダゾール基」とはイミダゾール環状基であり、イミダゾリル基と称することもある。イミダゾール基はイミダゾール環の炭素原子又は窒素原子から直接結合している基であれば特に限定されず、イミダゾール基の結合点としては、具体的には下記式のようなものが挙げられる。下記式において、*は結合点を表し、炭素原子が結合点の場合はイミダゾール環のNH基がメ

チル基で置換された構造を例示している。

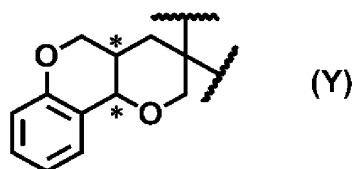
[化7]



[0062] 「がん」及び「腫瘍」とは、本明細書においては同義で、共に悪性腫瘍を意味し、癌、肉腫及び血液悪性腫瘍を包含する。「がん」及び「腫瘍」の具体例としては、例えば、急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、成人T細胞白血病／リンパ腫、真性多血症、悪性リンパ腫、骨髄腫、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、卵巣がん、絨毛上皮がん、子宮体がん、子宮頸がん、尿路上皮がん、腎細胞がん、前立腺がん、睾丸腫瘍、ウィルムス腫瘍、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉種、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、軟部肉腫、皮膚癌等が挙げられる。

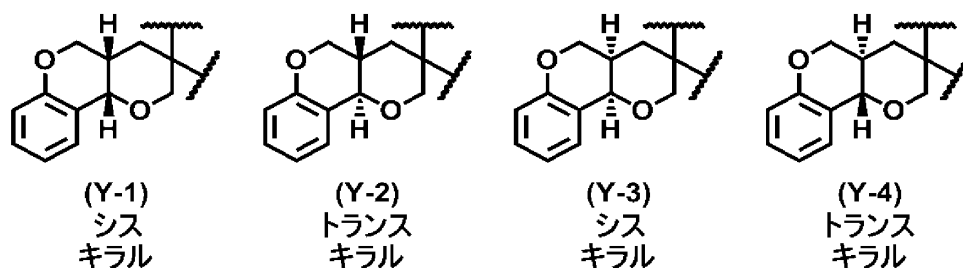
[0063] 本明細書において、下記式（Y）：

[化8]



のように示された化合物は、テトラヒドロピラノクロメン環の縮環部分（2つの*で記載した部分）の2つの炭素原子の立体化学から生じる4つの立体異性体を包含することもある。すなわち、式（Y）で表される化合物は、下記式（Y-1）、（Y-2）、（Y-3）及び（Y-4）：

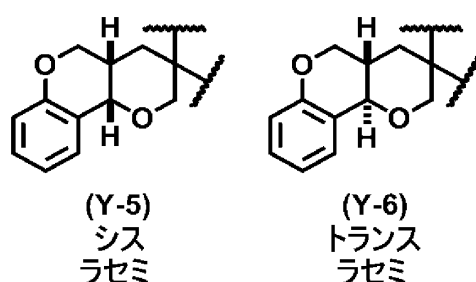
[化9]



で表される構造を持つ4つの立体異性体から選ばれる、少なくとも1つの立体異性体を包含する。式(Y-1)、(Y-2)、(Y-3)及び(Y-4)における縮環部分の炭素原子の立体化学は絶対配置を表している。

また、式(Y)で表される化合物のうち、ラセミ体は、下記式(Y-5)及び(Y-6)：

[化10]

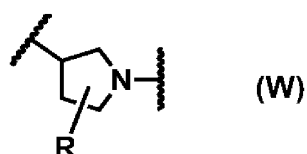


で表されるシス体及びトランス体が挙げられる。ここにおいて、式(Y-5)および式(Y-6)における縮環部分の炭素原子の立体化学は相対配置であり、ある一方の立体異性体が有する立体化学を記載している。

本明細書において、構造式や化合物名に立体化学が明記されていれば、その立体化学に従うが、特に明記されていない場合は上記式(Y)のように複数の立体異性体を含みうる。

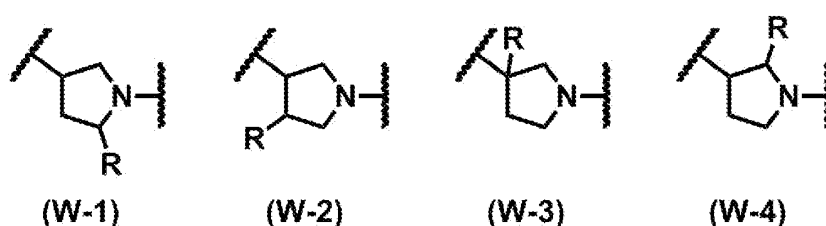
[0064] 本明細書中、下記式(W)で表されるような環を横切る結合手は、置換基Rが環における置換可能な位置で結合することを意味する。例えば、下記式(W)：

[化11]



で表される場合、下記式 (W-1)、(W-2)、(W-3) 又は (W-4) :

[化12]



であることを意味する。

[0065] 式 (1) で表される本発明の化合物において、 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 、 R^{3D} 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11A} 、 R^{11B} 、 R^{11C} 、 R^{11D} 、 R^{11E} 、 R^{12} 、 L 、 V 及び Q の好ましいものは以下のとおりであるが、本発明の技術的範囲は下記に挙げる化合物の範囲に限定されるものではない。

[0066] R^{1A} として、好ましくは水素原子、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子が挙げられる。より好ましくは水素原子である。

[0067] R^{1B} として、好ましくは水素原子、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子が挙げられる。より好ましくはフッ素原子又は塩素原子であり、さらに好ましくは塩素原子である。

[0068] R^{1C} として、好ましくは水素原子、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子が挙げられる。より好ましくはフッ素原子又は塩素原子であり、さらに好ましくは塩素原子である。

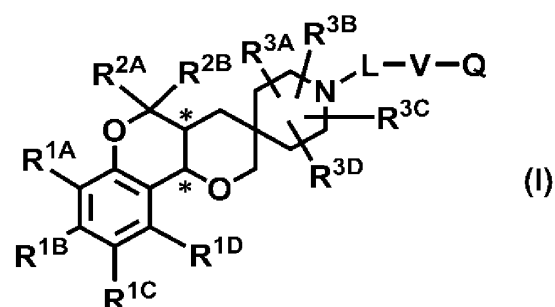
[0069] R^{1D} として、好ましくは水素原子、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子が挙げられる。より好ましくは水素原子である。

- [0070] R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 及び R^{1D} の1つの態様としては、 R^{1A} 、 R^{1C} 及び R^{1D} が水素原子であり、 R^{1B} がフッ素原子である場合が挙げられ、別の態様としては、 R^{1A} 、 R^{1C} 及び R^{1D} が水素原子であり、 R^{1B} が塩素原子である場合が挙げられる。また別の態様としては R^{1A} 、 R^{1B} 及び R^{1D} が水素原子であり、 R^{1C} がフッ素原子である場合が挙げられ、さらに別の態様としては R^{1A} 、 R^{1B} 及び R^{1D} が水素原子であり、 R^{1C} が塩素原子である場合が挙げられる。
- [0071] R^{2A} として、好ましくは水素原子又は C_{1-3} アルキルが挙げられる。より好ましくはメチルである。
- [0072] R^{2B} として、好ましくは水素原子又は C_{1-3} アルキルが挙げられる。より好ましくはメチルである。
- [0073] R^{2A} 及び R^{2B} の1つの態様としては、 R^{2A} 及び R^{2B} がともにメチルである場合が挙げられる。
- [0074] R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 及び R^{3D} として、好ましくは水素原子である。
- [0075] R^4 及び R^{4a} として、好ましくは C_{1-3} アルキルが挙げられる。より好ましくはメチルである。
- [0076] R^5 及び R^{5a} として、好ましくは水素原子又は C_{1-3} アルキルが挙げられる。
- [0077] R^6 及び R^{6a} として、好ましくは水素原子又は C_{1-3} アルキルが挙げられる。
- [0078] R^7 及び R^{7a} として、好ましくは水素原子又は C_{1-3} アルキルが挙げられる。
- [0079] R^8 及び R^{8a} として、好ましくは C_{1-3} アルキルが挙げられる。
- [0080] R^9 として、好ましくは水素原子又は C_{1-3} アルキルが挙げられる。
- [0081] R^{10} として、好ましくは水素原子又は C_{1-3} アルキルが挙げられる。
- [0082] R^{11A} 、 R^{11B} 及び R^{11C} として、好ましくは水素原子、シアノ又は1個の水酸基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルが挙げられる。より好ましくは水素原子又はメチルが挙げられる。さらに好ましくは水素原子である。
- [0083] R^{11D} として、好ましくは水素原子又は C_{1-3} アルキルが挙げられる。より

好ましくはメチルである。

- [0084] R^{11E} として、好ましくは水素原子、 C_{1-3} アルキル又は1つの水酸基で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニルが挙げられる。より好ましくは水素原子である。
- [0085] R^{12} として、好ましくは水素原子又は C_{1-3} アルキルが挙げられる。より好ましくは水素原子である。
- [0086] L の1つの態様としては、結合が挙げられる。また、 L の1つの態様としては、 $-C(O)-$ が挙げられる。
- [0087] V として、好ましくは C_{1-3} アルキレンが挙げられる。より好ましくはメチレン又はエチレンが挙げられる。 V の1つの態様としては、メチレンが挙げられ、別の態様としてはエチレンが挙げられる。
- [0088] Q として、好ましくは、シアノ；1～3個の水酸基又は $-NR^{7a}COR^{8a}$ で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル；及び1個の水酸基で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニルからなる群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イミダゾール基が挙げられる。 Q の1つの態様としては、式（ $Q-1$ ）である。また、 Q の1つの態様としては、式（ $Q-2$ ）である。式（ $Q-1$ ）において、 R^{11A} 、 R^{11B} 及び R^{11C} の1つの態様としては、 R^{11A} 、 R^{11B} 及び R^{11C} がともに水素原子である場合が挙げられ、別の態様としては、 R^{11A} がメチルであり、 R^{11B} 及び R^{11C} がともに水素原子である場合が挙げられる。式（ $Q-2$ ）において、 R^{11D} 、 R^{11E} 及び R^{12} の1つの態様としては、 R^{11D} がメチルであり、 R^{11E} 及び R^{12} が水素原子である場合が挙げられる。
- [0089] 式（1）で表される化合物は、テトラヒドロピラノクロメン環の縮環部分（2つの*で記載した部分）の2つの炭素原子の立体化学から生じる4つの立体異性体を包含する。

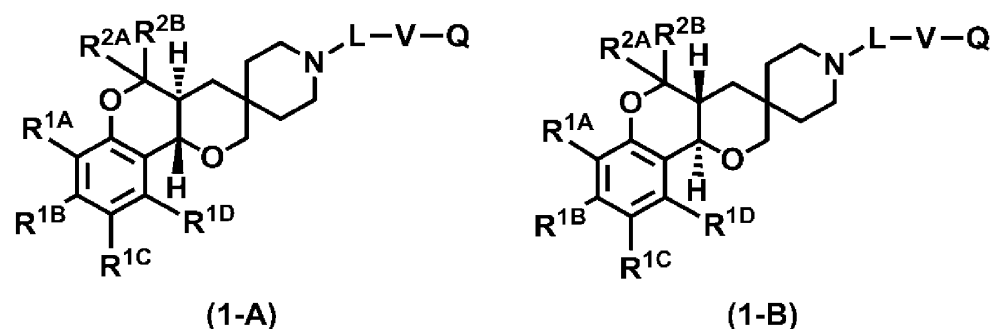
[化13]



具体的には、上記式（Y-1）、（Y-2）（Y-3）及び（Y-4）のような4つの種類の縮環化合物を包含する。

式（1-A）及び式（1-B）で表される化合物は、テトラヒドロピラノクロメン環がトランス縮環しており、式（1-A）及び式（1-B）において、縮環部分の2つの炭素原子の立体化学は絶対立体配置を表す。

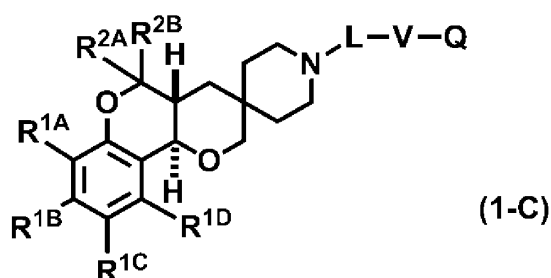
[化14]



テトラヒドロピラノクロメン環以外に不斉を有さない場合、式（1-A）及び式（1-B）で表される化合物は、互いにテトラヒドロピラノクロメン環の縮環部分の2つの炭素原子の立体化学が反転した鏡像異性体（エナンチオマー）の関係にある。

式（1-C）で表される化合物は、テトラヒドロピラノクロメン環がトランス縮環しており、式（1-C）において、便宜上、2つの炭素原子から破線及び太線の結合をそれぞれ記載して一方の立体化学を表記しているが、縮環部分の立体化学は相対立体配置を表す。

[化15]



式（１－Ａ）及び式（１－Ｂ）で表される両立体異性体をそれぞれ等量含んだ化合物は、式（１－Ｃ）で表される。

[0090] 式（１）で表される本発明の化合物の１つの態様としては、以下の（Ａ）が挙げられる。

（Ａ）

R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 及び R^{1D} が、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子又は塩素原子であり、ここにおいて、 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 及び R^{1D} は同時には水素原子ではなく、

R^{2A} 及び R^{2B} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-3} アルキルであり、

、

R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 及び R^{3D} が、ともに水素原子であり、

L が、結合又は $-C(O)-$ であり、

V が、 C_{1-3} アルキレンであり、

Q が、シアノ；１～３個の水酸基若しくは $-NR^{7a}COR^{8a}$ で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル；及び１個の水酸基で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニルからなる群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イミダゾール基である、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0091] 式（１）で表される本発明の化合物の１つの態様としては、以下の（Ｂ）が挙げられる。

（Ｂ）

R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 及び R^{1D} が、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子

又は塩素原子であり、ここにおいて、 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 及び R^{1D} は同時には水素原子ではなく、

R^{2A} 及び R^{2B} が、それぞれ独立して、水素原子又はメチルであり、

R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 及び R^{3D} が、ともに水素原子であり、

L が、結合であり、

V が、 C_{1-3} アルキレンであり、

Q が、シアノ；1～3個の水酸基又は $-NR^{7a}COR^{8a}$ で置換されているもよい C_{1-3} アルキル；及び1個の水酸基で置換されているもよい C_{2-6} アルケニルからなる群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るもよいイミダゾール基である、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0092] 式(1)で表される本発明の化合物の1つの態様としては、以下の(C)が挙げられる。

(C)

R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 及び R^{1D} が、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子又は塩素原子であり、ここにおいて、 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 及び R^{1D} は同時には水素原子ではなく、

R^{2A} 及び R^{2B} が、それぞれ独立して、水素原子又はメチルであり、

R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 及び R^{3D} が、ともに水素原子であり、

L が、結合であり、

V が、メチレンであり、

Q が、 C_{1-3} アルキル及び1個の水酸基で置換されているもよい C_{2-6} アルケニルからなる群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るもよいイミダゾール基である、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0093] 式(1)で表される本発明の化合物の1つの態様としては、以下の(D)が挙げられる。

(D)

R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 及び R^{1D} が、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子又は塩素原子であり、ここにおいて、 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 及び R^{1D} は同時には水素原子ではなく、

R^{2A} 及び R^{2B} が、水素原子又はメチルであり、

R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 及び R^{3D} が、ともに水素原子であり、

L が、結合であり、

V が、エチレンであり、

Q が、シアノ及び1～2個の水酸基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキ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いイミダゾール基である、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0094] 式(1)で表される本発明の化合物の1つの態様としては、以下の(E)が挙げられる。

(E)

R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 及び R^{1D} が、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子又は塩素原子であり、ここにおいて、 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 及び R^{1D} は同時には水素原子ではなく、

R^{2A} 及び R^{2B} が、水素原子又はメチルであり、

R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 及び R^{3D} が、ともに水素原子であり、

L が、結合であり、

V が、エチレンであり、

Q が、式(Q-1)であり、

R^{11A} 、 R^{11B} 及び R^{11C} が、それぞれ独立して、水素原子、シアノ、 C_{1-3} アルキル又は C_{2-6} アルケニル(該アルキル及びアルケニルは、それぞれ独立して、1個の水酸基で置換されていてもよい)である、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0095] 式(1)で表される本発明の化合物の1つの態様としては、以下の(F)が挙げられる。

(F)

R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 及び R^{1D} が、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子又は塩素原子であり、ここにおいて、 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 及び R^{1D} は同時には水素原子ではなく、

R^{2A} 及び R^{2B} が、水素原子又はメチルであり、

R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 及び R^{3D} が、ともに水素原子であり、

L が、結合であり、

V が、メチレンであり、

Q が、式（ $Q-2$ ）であり、

R^{11D} 及び R^{11E} が、それぞれ独立して、水素原子、シアノ、 C_{1-3} アルキル又は C_{2-6} アルケニル（該アルキル及びアルケニルは、それぞれ独立して、1個の水酸基で置換されていてもよい）であり、

R^{12} は、水素原子又は C_{1-6} アルキルである、
化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0096] 式（1）で表される化合物は、互変異性体として存在する場合もあり得る。従って、本発明の化合物は、式（1）で表される化合物の互変異性体も包含する。

[0097] 式（1）で表される化合物は、少なくとも一つの不斉炭素原子を有する場合もあり得る。従って、本発明の化合物は、式（1）で表される化合物のラセミ体のみならず、これらの化合物の光学活性体も包含する。

[0098] 式（1）で表される化合物のいずれか1つまたは2つ以上の 1H を 2H （D）に変換した重水素変換体も式（1）で表される化合物に包含される。

[0099] 式（1）で表される化合物およびその製薬学的に許容される塩は、水和物および／または溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物またはエタノール溶媒和物等の溶媒和物も本発明化合物に含まれる。さらに、本発明化合物はあらゆる態様の結晶形のものも包含している。

[0100] 製薬学的に許容される塩としては、式（1）で表される化合物が酸性基を有する場合は、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カ

ルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；亜鉛塩等の無機金属塩；トリエチルアミン、トリエタノールアミン、トリヒドロキシメチルアミノメタン、塩基性アミノ酸等の有機塩基塩等が挙げられる。

式（１）で表される化合物が塩基性基を有する場合は、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等の無機酸塩；および酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、アスコルビン酸塩、酸性アミノ酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。

[0101] 出発原料及び中間体の好適な塩並びに医薬品原料として許容しうる塩は、慣用の塩である。これらとしては、例えば、有機酸塩（例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、蟻酸塩、トルエンスルホン酸塩等）及び無機酸塩（例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等）のような酸付加塩、アミノ酸（例えばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等）との塩、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等）等の金属塩、アンモニウム塩、有機塩基塩（例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等）等の他、当業者が適宜選択することができる。

[0102] 製造法

以下に、式（１）で表される本発明の化合物の製造方法について、例を挙げて説明するが、本発明の化合物の製造法は、これらに限定されるものではない。下記の製造法で用いられる化合物は、反応に支障を来さない限り、塩を形成していてもよい。

[0103] 本発明の化合物は、公知化合物を出発原料として、例えば以下に示す製造法若しくはそれらに準じた方法又は当業者に周知の合成方法を適宜組み合わせ

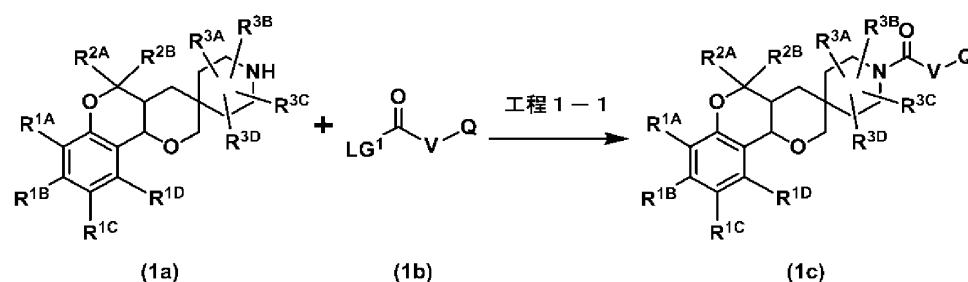
せて製造することができる。

[0104] 下記において説明する各製造法において、具体的に保護基の使用を明示していない場合であっても、保護が必要な官能基が存在する場合は、当該官能基を必要に応じて保護し、反応終了後または一連の反応を行った後に脱保護することにより目的物を得ることもある。保護基の導入および脱離は、有機合成化学で常用される方法（例えば、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York (1999) に記載されている方法等）またはそれに準じた方法により行うことができる。

[0105] 製造法 1

式（1 c）で表される本発明の化合物は、例えば、次の方法により製造することができる。

[化16]



[式中、R¹A、R¹B、R¹C、R¹D、R²A、R²B、R³A、R³B、R³C、R³D、V及びQは項1と同義であり、L G¹は脱離基を意味する。L G¹としては、例えば、ハロゲン原子、水酸基等が挙げられる。]

[0106] 化合物（1 b）は、Journal of Medicinal chemistry, 60(15): 6678-6692 (2017)、Journal of Medicinal chemistry, 60(22): 9376-9392 (2017)等に記載の方法若しくはそれらに準じた方法によって合成可能であるか、又は市販品として入手可能である。

[0107] [工程 1 - 1]

化合物（1 c）は、下記の製造法により得られる化合物（1 a）を、適当な縮合剤及び／又は適当な塩基存在下又は非存在下で、適当な溶媒中、カル

ボン酸、酸クロライド等である化合物（１b）と反応させることにより製造することができる。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等のアミン類；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属の炭酸塩等が挙げられる。塩基として、好ましくはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン又はピリジンが挙げられる。

縮合剤としては、有機合成化学で常用される縮合剤から適宜選択されるが、好ましくは１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール等が挙げられる。

溶媒としては、本工程の反応条件下で反応しない溶媒であれば、特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、メチルシクロペンチルエーテル、アニソール、１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル系溶媒；N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、N－メチル－２－ピロリジノン、１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等の非プロトン系溶媒；又はこれらの混合物が挙げられる。溶媒として、好ましくはテトラヒドロフラン、トルエン、N，N－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等が挙げられる。

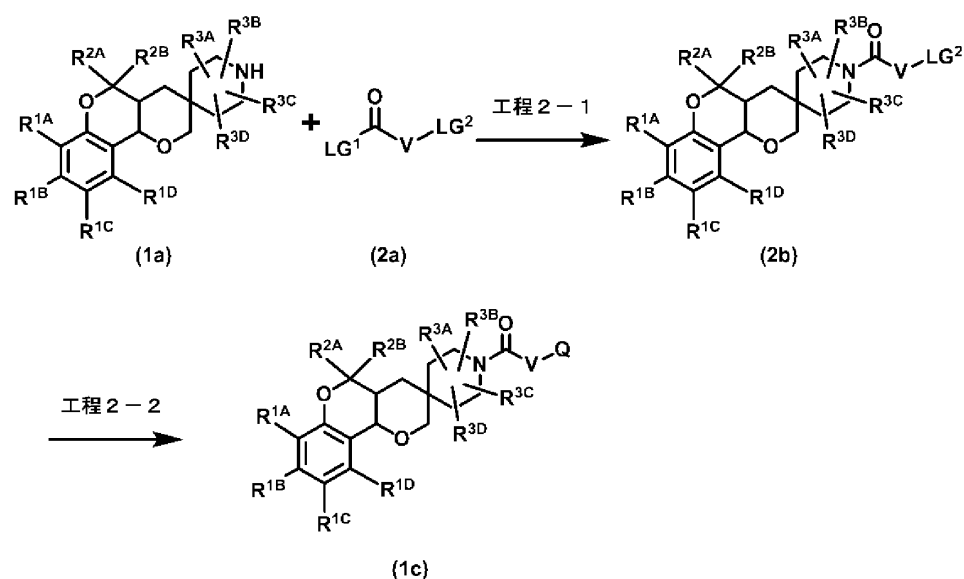
反応時間は、通常、５分～７２時間であり、好ましくは３０分～２４時間である。

反応温度は、通常、－７８℃～２００℃であり、好ましくは－７８℃～８０℃である。

[0108] 製造法 2

式（１c）で表される本発明の化合物は、例えば、次の方法によっても製造することができる。

[化17]



[式中、R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{2A}、R^{2B}、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、V及びQは項1と同義であり、L G¹は製造法1と同義であり、L G²は脱離基を意味する。L G²としては、例えば、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホン酸オキシ、トリフルオロメタンスルホン酸オキシ等が挙げられる。]

[0109] 化合物(2a)は、ACS chemical biology, 12(8): 2124-2131 (2017)等に記載の方法若しくはそれらに準じた方法によって合成可能であるか、又は市販品として入手可能である。

[0110] [工程2-1]

化合物(2b)は、製造法1の工程1-1に記載の方法もしくは準じた方法により、下記の製造法により得られる化合物(1a)と化合物(2a)より製造することができる。

[0111] [工程2-2]

化合物(1c)は、化合物(2b)とイミダゾール誘導体(QH)を、適当な塩基の存在下又は非存在下、適当な溶媒中で反応させることにより製造することができる。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピコリン、N-メチルモルホリン(NMM)等の有機塩基類、又は炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類が挙げられる。塩基として、好ましくはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム等が挙げられる。

溶媒としては、本工程の反応条件下で反応しない溶媒であれば、特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、メチルシクロペンチルエーテル、アニソール、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル系溶媒；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等の非プロトン系溶媒；又はこれらの混合物が挙げられる。溶媒として、好ましくはテトラヒドロフラン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等が挙げられる。

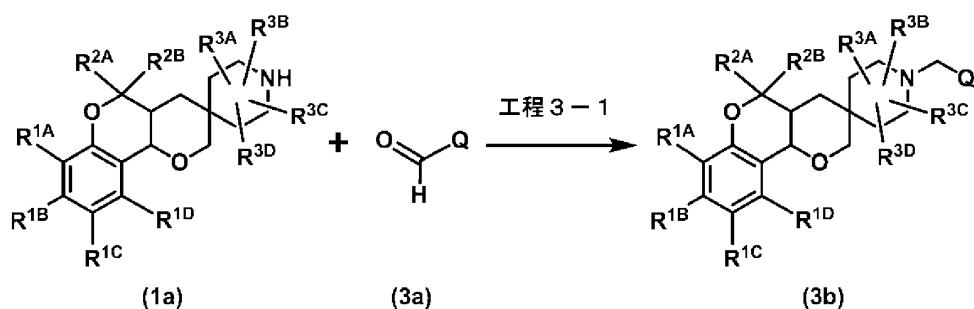
反応温度は、通常、-80℃～加熱還流下であり、好ましくは25℃～90℃である。

反応時間は、通常、30分～48時間であり、好ましくは6～12時間である。

[0112] 製造法3

化合物(3b)は、例えば、次の方法により製造することができる。

[化18]



[式中、 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 、 R^{3D} 及びQは項1と同義である。]

[0113] 化合物(3a)は、RSC Advances, 4(76): 40561-40568 (2014)、Journal of the American Chemical Society, 117(43): 10605-10613 (1995)等に記載の方法若しくはそれらに準じた方法によって合成可能であるか、又は市販品として入手可能である。

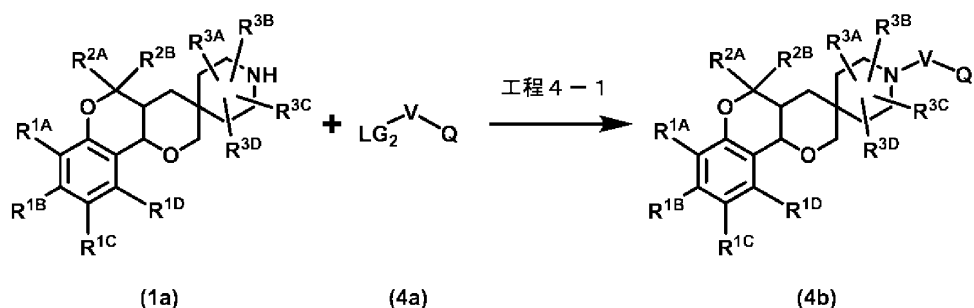
[0114] [工程3-1]

化合物(3b)は、Journal of the American Chemical Society, 93(12): 2897-2904 (1971)、Journal of Organic Chemistry, 37(10): 1673-1674 (1972)、Journal of Organic Chemistry, 61(11): 3849-3862 (1996)、Tetrahedron, 60: 7899-7906 (2004)等に記載の方法もしくはそれらに準じた方法によって、化合物(1a)と化合物(3a)より製造することができる。

[0115] 製造法4

化合物(4b)は、例えば、次の方法により製造することができる。

[化19]



[式中、 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 、 R^{3D} 、 V 及び Q は項1と同義であり、 LG^2 は製造法2と同義である。]

[0116] 化合物(4a)は、Journal of Medicinal Chemistry, 39(19): 3806-3813 (1996)、Advanced Synthesis & Catalysis, 356(9), 1955-1961 (2014)等に記載の方法若しくはそれらに準じた方法によって合成可能であるか、又は市販品として入手可能である。

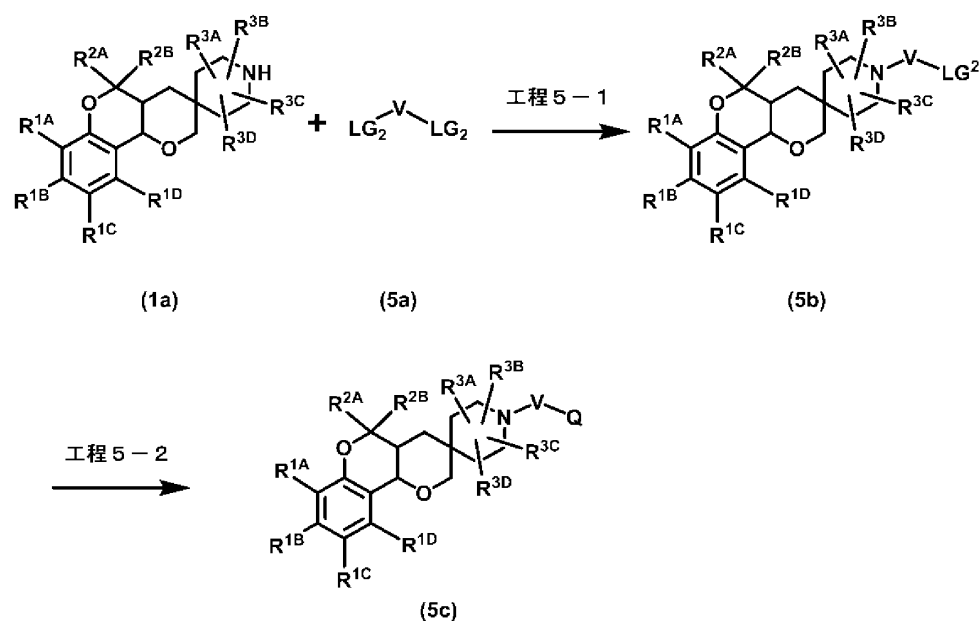
[0117] [工程4-1]

化合物(4b)は、製造法2の工程2-2に記載の方法もしくは準じた方法により、下記の製造法により得られる化合物(1a)と化合物(4a)より製造することができる。

[0118] 製造法5

化合物(5c)は、例えば、次の方法により製造することができる。

[化20]



[式中、 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 、 R^{3D} 、 V 及び Q は項1と同義であり、 LG^2 は独立して製造法2と同義である。]

[0119] 化合物(5a)は、Journal of Organic Chemistry, 25: 24-26 (1960)等に記載の方法若しくはそれらに準じた方法によって合成可能であるか、又は

市販品として入手可能である。

[0120] [工程 5 - 1]

化合物 (5 b) は、製造法 2 の工程 2 - 1 に記載の方法もしくは準じた方法により、下記の製造法により得られる化合物 (1 a) と化合物 (5 a) より製造することができる。

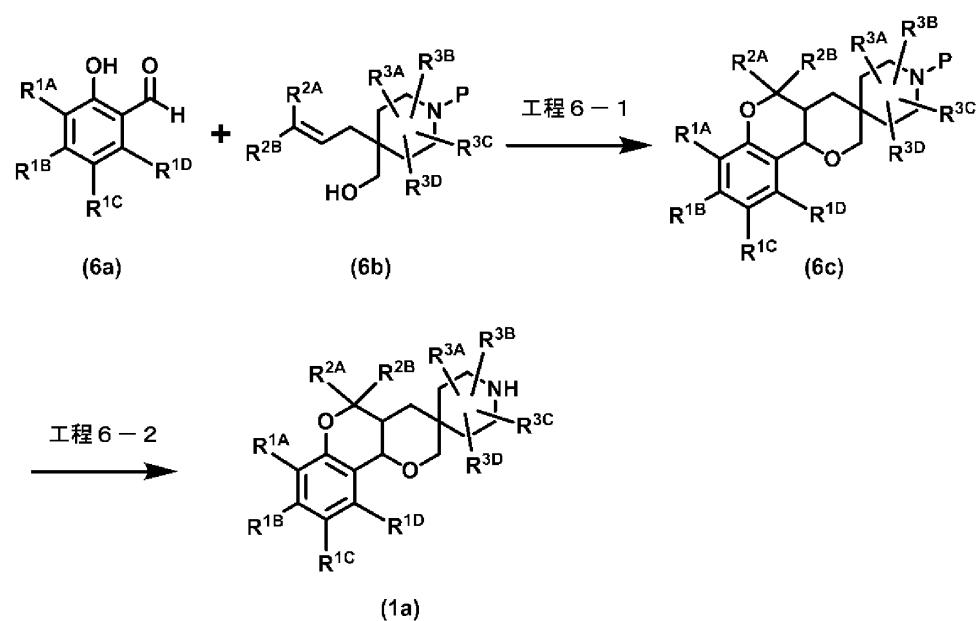
[0121] [工程 5 - 2]

化合物 (5 c) は、製造法 2 の工程 2 - 2 に記載の方法もしくは準じた方法により、化合物 (5 b) と Q より製造することができる。

[0122] 製造法 6

式 (1 a) で表される本発明の化合物の製造中間体は、例えば、次の方法により製造することができる。

[化 21]



[式中、 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 及び R^{3D} は項 1 と同義であり、P はアミノの保護基を意味する。P としては、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、1999 年) に記載のアミノの保護基等が挙げられる。]

[0123] [工程 6 - 1]

化合物 (6c) は、Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, (11): 1401-1404 (2002), Chemistry Letters, (10): 889-890 (1996), Journal of Organic Chemistry, 64(26): 9507-9511 (1999), Synthesis, 44(23), 3579-3589 (2012), Tetrahedron Letters, 54(28), 3639-3642 (2013), Synlett, 26(15), 2151-2155 (2015), Organic Letters, 3(17), 2669-2672 (2001)等に記載の方法若しくはそれらに準じた方法によって、市販品として入手可能である化合物 (6a) と下記の製造法により得られる化合物 (6b) より製造することができる。

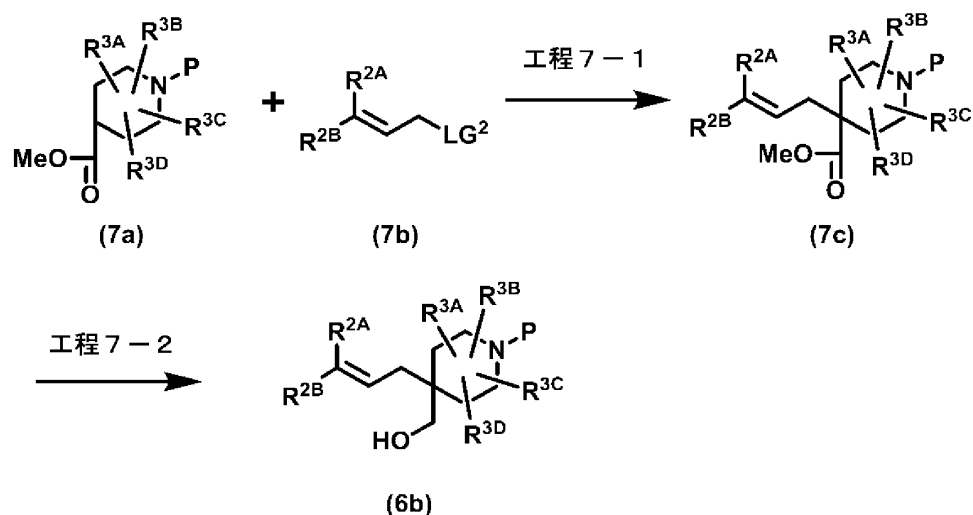
[0124] [工程 6 - 2]

化合物 (1a) は、化合物 (6c) の保護基 P を脱保護することにより製造することができる。本工程は、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、1999年) に記載されている方法等に準じて行うことができる。

[0125] 製造法 7

式 (6b) で表される本発明の化合物の製造中間体は、例えば、次の方法により製造することができる。

[化22]



[式中、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 及び R^{3D} は項1と同義であり、 P は製造法6と同義であり、 LG^2 は製造法2と同義である。]

[0126] [工程7-1]

化合物(7c)は、Journal of the American Chemical Society, 137(46): 14590-14593 (2015), European Journal of Medicinal Chemistry, 45(7): 2827-2840 (2010), Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 14(14): 3675-3678 (2004), Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 13(13): 2167-2172 (2003), Synthesis, (20): 3241-3246 (2011), Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20(22): 6375-6378 (2010)等に記載の方法若しくはそれらに準じた方法によって、市販品として入手可能である化合物(7a)と市販品として入手可能である化合物(7b)より製造することができる。

[0127] [工程7-2]

化合物(6b)は、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 25(22): 5032-5035 (2015), Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 14(17): 4453-4459 (2004), Angewandte Chemie, International Edition, 56(4), 1152-1157 (2017), Tetrahedron Letters, 51(49), 6415-6417 (2010), Organic Process Research & Development, 17(2): 257-264 (2013)等に記載の方法若しくはそれらに準じた方法によって、化合物(7c)より製造することができる。

[0128] 上記の製造法を適宜組み合わせて実施することにより、所望の位置に所望の置換基を有する本発明化合物を得ることができる。上記製造法における中間体および生成物の単離、精製は、通常の有機合成で用いられる方法、例えばろ過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、結晶化、各種クロマトグラフィー等を適宜組み合わせて行うことができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することもできる。

[0129] 上記の製造法における原料化合物または中間体は、反応条件等により、例えば塩酸塩等の塩の形態で存在し得るものもあるが、そのまま、または遊離

の形で使用することができる。原料化合物または中間体が塩の形態で得られ、原料化合物または中間体を遊離の形で使用または取得したい場合には、これらを適当な溶媒に溶解または懸濁し、例えば炭酸水素ナトリウム水溶液等の塩基等で中和することにより遊離の形へ変換できる。

[0130] 式(1)で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩の中には、ケトエノール体のような互変異性体、位置異性体、幾何異性体または光学異性体のような異性体が存在し得るものもあるが、これらを含め可能な全ての異性体および該異性体のいかなる比率における混合物も本発明に包含される。

また、光学異性体は前記製造法の適切な工程で、光学活性カラムを用いた方法、分別結晶化法などの公知の分離工程を実施することで分離することができる。また、出発原料として光学活性体を使用することもできる。

[0131] 式(1)で表される化合物の塩を取得したい場合は、式(1)で表される化合物の塩が得られる場合はそのまま精製すればよく、また式(1)で表される化合物が遊離の形で得られる場合は、式(1)で表される化合物を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えて塩を形成させればよい。また、式(1)で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩は、水または各種溶媒との溶媒和物の形で存在することもあるが、それら溶媒和物も本発明に包含される。

[0132] なお、本発明において、「治療」とは、医師により疾患を発症していると診断をされた人(患者)に対して、本発明の化合物を有効成分として投与する行為である。

[0133] 本発明の化合物は、経口投与または非経口投与により、直接または適当な剤形を用いて製剤にし、投与することができる。剤形は、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤、懸濁剤、注射剤、貼付剤、パップ剤等が挙げられるがこれに限らない。製剤は、製薬学的に許容される添加剤を用いて、公知の方法で製造される。

添加剤は、目的に応じて、賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤、

コーティング剤、溶解剤、溶解補助剤、増粘剤、分散剤、安定化剤、甘味剤、香料等を用いることができる。具体的には、例えば、乳糖、マンニトール、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、部分 α 化デンプン、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、酸化チタン、タルク等が挙げられる。

[0134] 投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口、または、静脈内、塗布、吸入および点眼等の非経口を挙げることができるが、好ましくは経口投与である。投与形態としては、例えば錠剤、注射剤等を挙げることができるが、好ましくは錠剤である。これらの医薬組成物の投与量や投与回数は、投与形態、患者の疾患やその症状、患者の年齢や体重等によって異なり、一概に規定することができないが、通常は成人に対し1日あたり有効成分の量として約0.0001～約5000mgの範囲、好ましくは約0.001～約1000mgの範囲、さらに好ましくは約0.1～約500mgの範囲、特に好ましくは約1～約300mgの範囲を1日1回または数回、好ましくは1日1～3回に分けて投与することができる。

[0135] 本発明の化合物は、その効果の増強および／または副作用の軽減を目的として、他の薬物と併用又は組み合わせて用いることができる。本明細書において、本発明の化合物と併用又は組み合わせて用いることができる他の薬物としては、例えば、抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物由来抗がん剤、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導体、抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤、抗がん性セリンスレオニンキナーゼ阻害剤、抗がん性リン脂質キナーゼ阻害剤、抗がん性モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、ホルモン製剤、血管新生阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、エピジェネティクス関連分子阻害剤、タンパク質翻訳後修飾阻害剤、プロテアソーム阻害剤、その他抗腫瘍剤

、又はその製薬学的に許容される塩等が挙げられる。より具体的には、例えば、アザシチジン、ポリノスタット、デシタピン、ロミデプシン、イダルビシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エノシタピン、シタラビン、ミトキサントロン、チオグアニン、エトポシド、イホスファミド、シクロフォスファミド、ダカルバジン、テモゾロミド、ニムスチン、ブスルファン、プロカルバジン、メルファラン、ラニムスチン、オールトランス型レチノイン酸、タミバロテン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、イリノテカン、ブレオマイシン、マイトマイシンC、メトトレキサート、パクリタキセル、ドセタキセル、ゲムシタビン、タモキシフェン、チオテパ、テガフル、フルオロウラシル、エベロリムス、テムシロリムス、ゲフィチニブ、エルロチニブ、イマチニブ、クリゾチニブ、オシメルチニブ、アフアチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、バンデタニブ、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、レンバチニブ、ラパチニブ、ニロチニブ、イブルチニブ、セリチニブ、アレクチニブ、トファシチニブ、バリシチニブ、ルキシロチニブ、オラパリブ、ソラフェニブ、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、トラメチニブ、パルボシクリブ、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、リツキシマブ、セツキシマブ、トラスツズマブ、ベバシズマブ、パニツムマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブ、モガムリズマブ、アレムツズマブ、オフアツムマブ、イピリムマブ、ラムシルマブ、ブレンツキシマブ ベドチン、ゲムツズマブ オゾガマイシン、イノツズマブ オゾガマイシン等が挙げられる。また、上記併用できる他の薬物としては、細胞医薬であってもよい。本明細書において、本発明の化合物と併用することができる細胞医薬としては、例えば、CAR-T細胞等が挙げられる。より具体的には、チサゲンレクロイセル、アキシカブタジン シロルーセル等が挙げられる。

[0136] 本発明の化合物および併用する他の薬剤の投与期間は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。また、本発明の化合物と併用する他の薬剤の合剤としてもよい。併用する他の薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択す

ることができる。また、本発明の化合物と併用する他の薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明化合物 1 重量部に対し、併用する他の薬剤を 0.01～100 重量部用いればよい。

[0137] 本明細書中では、保護基、縮合剤等は、この技術分野において慣用されている IUPAC-IUB（生化学命名委員会）による略号で表わすこともある。なお、本明細書中で用いる化合物名は、必ずしも IUPAC 命名法に従うものではない。

実施例

[0138] 以下に本発明を、参考例、実施例及び試験例により、さらに具体的に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。尚、以下の参考例及び実施例において示された化合物名は、必ずしも IUPAC 命名法に従うものではない。

[0139] 本明細書において、以下の略語を使用することがある。

Hex：ヘキサン

IPA：イソプロピルアルコール

THF：テトラヒドロフラン

TFA：トリフルオロ酢酸

MeCN：アセトニトリル

Me：メチル

Et：エチル

Pr：プロピル

Ph：フェニル

Boc：tert-ブトキシカルボニル

[0140] 化合物同定に用いた NMR データは、JEOL JNM-AL シリーズ AL400 により取得した。

NMR に用いられる記号としては、s は一重線、d は二重線、dd は二重線の二重線、t は三重線、td は三重線の二重線、q は四重線、m は多重線

、b rは幅広い、b r sは幅広い一重線、b r mは幅広い多重線及びJは結合定数を意味する。

[0141] 化合物同定に用いたLC/MS分析条件は以下の通りである。観察された質量分析の値[MS (m/z)]を[M+H]⁺あるいは[M+2H]²⁺で、保持時間をR_t (分)で示す。

[0142] LC/MS 測定法 (条件1) :

検出機器: ACQUITY (登録商標) SQ detector (Waters 社)

HPLC: ACQUITY UPLC (登録商標) system

Column: Waters ACQUITY UPLC (登録商標) BEH C18 (1.7 μm, 2.1 mm×30 mm)

Solvent: A液: 0.06%ギ酸/H₂O, B液: 0.06%ギ酸/MeCN

Gradient condition: 0.0–1.3 min Linear gradient from B 2% to 96%

Flow rate: 0.8 mL/min

UV: 220 nm and 254 nm

[0143] LC/MS 測定法 (条件2) :

LCMS-2020 system (島津製作所)

Column: Kinetex (登録商標) 1.7 μmミニボアカラム, C18 (30 mm×2.1 mm)

Solvent: A液: 0.05% TFA/H₂O, B液: MeCN

Gradient condition: 0.0–1.7 min Linear gradient from B 10% to 99%, 1.9 min 99%

Flow rate: 0.50 mL/min

UV: 220 nm and 254 nm

[0144] 本発明の化合物及びその合成中間体の光学活性体の分析は、以下の条件で

行った。

[0145] 光学分割用のHPLC評価システム：

ポンプ：LC-20AD（島津製作所）

検出器：SPD-20A（島津製作所）

ポンプ：SIL-20A（島津製作所）

条件A

カラム：CHIRALPAK IE

サイズ：0.46 cm I.D. x 25 cm L

移動相：n-Hex/EtOH/i-PrNH₂=90/10/0.1 <v/v>

流速：1.0 mL/min

温度：40℃

波長：287 nm

[0146] 条件B

カラム：CHIRALPAK IE

サイズ：0.46 cm I.D. x 25 cm L

移動相：n-Hex/IPA/i-PrNH₂=80/20/0.1 <v/v>

流速：1.0 mL/min

温度：40℃

波長：285 nm

[0147] 条件C

カラム：CHIRALPAK IE

サイズ：0.46 cm I.D. x 25 cm L

移動相：MeOH/i-PrNH₂=100/0.1 <v/v>

流速：1.0 mL/min

温度：40℃

波長：280 nm

[0148] 条件D

カラム: CHIRALPAK AD-H

サイズ: 0.46 cm I. D. x 25 cm L

移動相: n-Hex / IPA / EtOH / i-PrNH₂ = 85 / 5 / 10 / 0.1 <v/v>

流速: 1.0 mL / min

温度: 40 °C

波長: 280 nm

条件E

カラム: CHIRALPAK AD-H

サイズ: 0.46 cm I. D. x 25 cm L

移動相: MeOH / Et₂NH = 100 / 0.1 <v/v>

流速: 1.0 mL / min

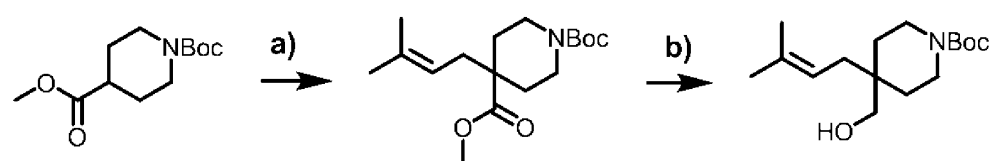
温度: 40 °C

波長: 280 nm

[0149] 参考例1

tert-ブチル 4-(ヒドロキシメチル)-4-(3-メチルブター-2-エン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート

[化23]



参考例1

[0150] a) 1-tert-ブチル 4-メチル 4-(3-メチルブター-2-エン-1-イル) ピペリジン-1, 4-ジカルボキシレートの製造

1-tert-ブチル 4-メチル ピペリジン-1, 4-ジカルボキシレート (69.0 g) のテトラヒドロフラン溶液 (700 mL) に -78 °C にて、1 mol / L のナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド (326 m

L) を滴下し、同温にて 1 時間攪拌した。−20℃に昇温し、1 時間攪拌した後、−78℃にて、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン (42.6 mL) を滴下した。−20℃に昇温し、3 時間攪拌した後、終夜、室温まで昇温しつつ攪拌した。反応終了後、塩化アンモニウム水溶液を加えた後、水と酢酸エチルとを加え、酢酸エチルと水とで分液抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) により精製することで、表題化合物 (69.0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 5.01 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.87–3.72 (2H, m), 3.68 (3H, s), 2.86 (2H, dd, $J = 2.7, 11.4$ Hz), 2.21 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.06 (2H, d, $J = 14.2$ Hz), 1.69 (3H, s), 1.58 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.43–1.34 (2H, m).

LC-MS (条件 1) ; $[\text{M}+\text{H}]^+ 312.3 / \text{Rt (分)} 1.24$

[0151] b) tert-ブチル 4-(ヒドロキシメチル)-4-(3-メチルブター-2-エン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (参考例 1) の製造

水素化アルミニウムリチウム (9.25 g) のテトラヒドロフラン溶液 (700 mL) に−78℃にて、工程 a) で得られた 1-tert-ブチル 4-メチル 4-(3-メチルブター-2-エン-1-イル) ピペリジン-1, 4-ジカルボキシレート (69.0 g) のテトラヒドロフラン溶液 (300 mL) を滴下した。同温にて、1 時間攪拌後、−20℃にて窒素雰囲気下、5 時間攪拌した。反応終了後、0℃にて飽和芒硝水溶液を加えた。室温にて、1 時間攪拌した後、反応液に硫酸マグネシウムを加え乾燥した。反応液をセライトろ過し、溶媒を減圧留去して得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) により精製することにより参考例 1 の化合物 (58.0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 5.17 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.48–3.41 (2H, m), 3.46 (2H, s), 3.38–3.31 (2H, m), 2.09 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 1.73

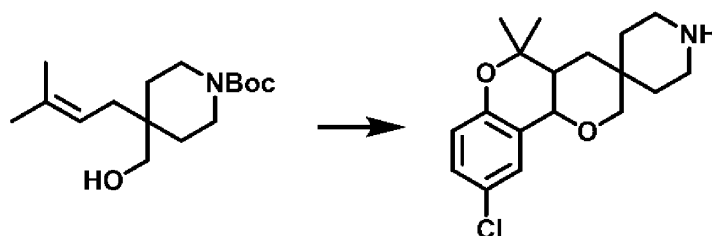
(3H, s), 1.65 (3H, s), 1.51–1.37 (4H, m), 1.46 (9H, s).

LC-MS (条件1) ; [M+H]⁺ 284.3 / R_t (分) 1.08

[0152] 参考例2

(4' a R, 10' b R) - 9' - クロロ - 5' , 5' - ジメチル - 4' a , 10' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4 , 3' - ピラノ [3, 2 - c] [1] ベンゾフラン] と (4' a S, 10' b S) - 9' - クロロ - 5' , 5' - ジメチル - 4' a , 10' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4 , 3' - ピラノ [3 , 2 - c] [1] ベンゾフラン] とのラセミ体

[化24]



参考例1

参考例2

参考例1 (69.0 g) のジクロロメタン (1000 mL) 溶液に、0℃にて、5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (48.0 g)、オルトギ酸トリメチル (100 mL)、p-トルエンスルホン酸・水和物 (1.90 g) を順に加え、0℃にて窒素雰囲気下、5時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣に、0℃にて、4 mol/L の塩酸/酢酸エチル溶液 (300 mL) を加え、0℃にて、1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製することによりラセミ体の参考例2の化合物 (61.5 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.38 (1H, s), 7.11 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.70 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.12 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.08 (1H, d, J = 10.9 Hz), 3.31 (1H, d, J = 10.9 Hz), 2.90–2.86 (3H, m), 2.81–2.77 (

1H, m), 1.91-1.80 (3H, m), 1.57-1.53 (1H, m), 1.39-1.37 (2H, m), 1.38 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.11-1.05 (1H, m).

LC-MS (条件1) ; [M+H]⁺ 322.2 / R_t (分) 0.77

[0153] 得られた参考例2の化合物について、光学分割を行うことにより、参考例2の化合物の光学活性体である、参考例3の化合物と参考例4の化合物をそれぞれ得た。

参考例3:

条件A ; R_t (分) = 10.35

LC-MS (条件1) ; [M+H]⁺ 322.2 / R_t (分) 0.77

参考例4:

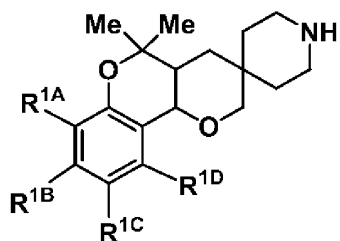
条件A ; R_t (分) = 12.07

LC-MS (条件1) ; [M+H]⁺ 322.2 / R_t (分) 0.77

[0154] 参考例5～15

対応する原料化合物を用いて参考例2に記載の方法と同様の方法により、下記表に示す参考例5～15の化合物を得た。

[化25]



[表1]

参考例	R ^{1A}	R ^{1B}	R ^{1C}	R ^{1D}	ラセミ又はキラル	R _t (min) (条件)	LC-MS(条件1) : [M+H] ⁺ / R _t (min)
5	Cl	H	H	H	ラセミ	—	322.5/0.72
6	Br	H	H	H	ラセミ	—	366.2/0.74
7	H	Cl	H	H	ラセミ	—	322.5/0.75
8	H	Cl	H	H	キラル	8.09 (条件C)	322.5/0.74
9	H	Cl	H	H	キラル	11.27 (条件C)	322.5/0.76
10	H	Br	H	H	ラセミ	—	366.2/0.77
11	H	H	F	H	ラセミ	—	306.5/0.65
12	H	H	F	H	キラル	6.07 (条件B)	306.5/0.63
13	H	H	F	H	キラル	7.35 (条件B)	306.5/0.65
14	H	H	Br	H	ラセミ	—	366.2/0.75
15	H	H	N ₃	H	ラセミ	—	329.3/0.78

[0155] 上表の参考例5、6、7、10、11及び14の化合物のNMRデータを以下に記載する。

参考例5

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.28 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.27 (1H, d, J = 6.7 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 7.3, 7.9 Hz), 4.17 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.94 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.34-3.27 (1H, m), 2.69-2.58 (4H, m), 1.82-1.74 (2H, m), 1.55-1.51 (1H, m), 1.41-1.37 (1H, m), 1.37 (3H, s), 1.24-1.22 (2H, m), 1.15 (3H, s), 1.10-1.06 (1H, m).

[0156] 参考例6

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.42 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.31 (1H, d

, J = 8.0 Hz), 6.79 (1H, dd, J = 7.6, 7.9 Hz), 4.18 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.94 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.29 (2H, d, J = 11.2 Hz), 2.65–2.60 (4H, m), 1.81–1.76 (2H, m), 1.54–1.51 (1H, m), 1.43–1.38 (1H, m), 1.37 (3H, s), 1.24–1.21 (2H, m), 1.15 (3H, s), 1.15–1.10 (1H, m).

[0157] 参考例 7

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.33 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.80 (1H, s), 4.14–4.07 (2H, m), 3.32 (1H, d, J = 11.6 Hz), 2.90–2.80 (4H, m), 1.93–1.82 (2H, m), 1.58–1.51 (1H, m), 1.38–1.34 (1H, m), 1.36 (3H, s), 1.27–1.19 (2H, m), 1.24 (3H, s), 1.12–1.06 (1H, m).

[0158] 参考例 1 O

^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.23 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.91 (1H, s), 4.09 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.94 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.28 (1H, d, J = 11.6 Hz), 2.64–2.57 (4H, m), 1.80–1.69 (2H, m), 1.54–1.50 (1H, m), 1.40–1.35 (1H, m), 1.32 (3H, s), 1.22–1.21 (2H, m), 1.13 (3H, s), 1.11–1.04 (1H, m).

[0159] 参考例 1 1

^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.03–6.94 (2H, m), 6.74–6.70 (1H, m), 4.12 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.95 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.27 (1H, d, J = 11.6 Hz), 2.64–2.57 (4H, m), 1.80–1.69 (2H, m), 1.54–1.51 (1H, m), 1.41–1.37 (1H, m), 1.31 (3H, s), 1.22–1.21 (2H, m), 1.13 (3H, s), 1.07–1.04 (1H, m).

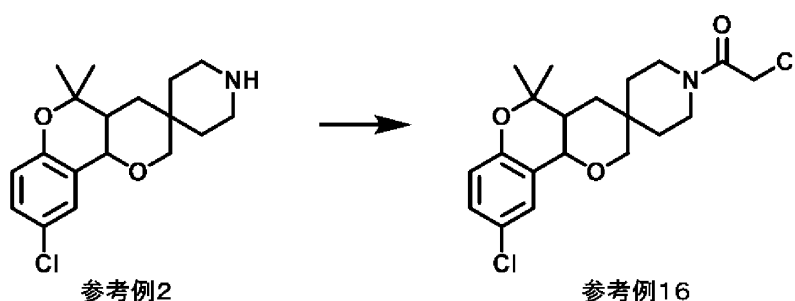
[0160] 参考例 1 4

^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.37 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.27 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.69 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.14 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.95 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.28 (1H, d, J = 11.2 Hz), 2.64–2.57 (4H, m), 1.80–1.68 (2H, m), 1.54–1.50 (1H, m), 1.40–1.35 (1H, m), 1.32 (3H, s), 1.22–1.21 (2H, m), 1.12 (3H, s), 1.11–1.04 (1H, m).

[0161] 参考例 1 6

1-[(4' a S, 1 O' b S)-9'-クロロ-5', 5'-ジメチル-4' a, 1 O' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3'-ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン]-1-イル]-2-クロロエタン-1-オンと1-[(4' a R, 1 O' b R)-9'-クロロ-5', 5'-ジメチル-4' a, 1 O' b-ジヒドロ-2' H, 4' H, 5' H-スピロ [ピペリジン-4, 3'-ピラノ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン]-1-イル]-2-クロロエタン-1-オンとのラセミ体

[化26]



参考例2の化合物(2.00g)のテトラヒドロフラン(150mL)溶液に、0℃にて、炭酸カリウム(4.30g)、クロロアセチルクロリド(0.7mL)を順に加え、0℃にて窒素雰囲気下、2時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製することにより参考例16の化合物(2.05g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 7.37 (1H, s), 7.11 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.12-4.05 (4H, m), 3.85-3.76 (1H, m), 3.60-3.36 (4H, m), 1.90-1.84 (2H, m), 1.79-1.74 (1H, m), 1.66-1.57 (1H, m), 1.49-1.40 (2H, m), 1.36 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.15-1.10 (1H, m).

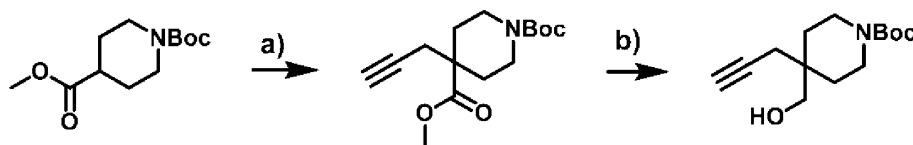
LC-MS (条件1) ; $[\text{M}+\text{H}]^+ 398.2 / \text{Rt (分)} 1.17$

[0162] 参考例 1 7

tert-ブチル 4-(ヒドロキシメチル)-4-(プロピ-2-イン-1

ーイル) ピペリジン-1-カルボキシレート

[化27]



参考例17

[0163] a) 1-tert-ブチル 4-メチル 4-(プロピ-2-イン-1-イル) ピペリジン-1, 4-ジカルボキシレートの製造

1-tert-ブチル 4-メチル ピペリジン-1, 4-ジカルボキシレート (1.00 g) の THF (24.0 mL) 溶液を -78℃ に冷却した後、1.0 mol/L のナトリウムヘキサメチルジシラジドの THF 溶液 (8.22 mL) を加えた。-78℃ で 30 分間攪拌した後、-18℃ にて 45 分間攪拌した。-78℃ に冷却した後、プロパルギルブロミド (0.62 mL) を滴下した。反応溶液を -78℃ から徐々に -20℃ まで昇温させた後に、反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に加えた。酢酸エチルにて 2 回抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、これを濾去し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム/メタノール) により精製することで表題化合物 (982 mg) を得た。

LC-MS (条件1) ; [M+H]⁺ 282.3 / R_t (分) 1.02

[0164] b) tert-ブチル 4-(ヒドロキシメチル)-4-(プロピ-2-イン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (参考例17) の製造

工程 a) で得られた化合物 (928 mg) のメタノール (8.2 mL) と THF (8.2 mL) の混合溶液を 55℃ に加熱し、水素化ホウ素ナトリウム (449 mg) を加え、1 時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム (449 mg) をさらに加え、3 時間攪拌した後、反応溶液を水で希釈した。酢酸エチルで 3 回抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

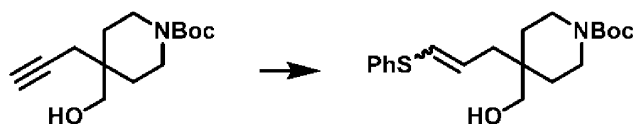
フィー（ヘキサン／酢酸エチル）により精製し、参考例 17 の化合物（515 mg）を得た。

LC-MS（条件 1）； $[M+H]^+$ 254.3 / R_t （分） 0.84

[0165] 参考例 18

tert-ブチル 4-（ヒドロキシメチル）-4-〔（2E）-3-（フェニルスルファニル）プロピ-2-エン-1-イル〕ピペリジン-1-カルボキシレートと tert-ブチル 4-（ヒドロキシメチル）-4-〔（2Z）-3-（フェニルスルファニル）プロピ-2-エン-1-イル〕ピペリジン-1-カルボキシレートとの混合物

[化28]



参考例17

参考例18

参考例 17 の化合物（515 mg）、アゾビスイソブチロニトリル（100 mg）、ベンゼンチオール（207 μ L）のトルエン（10 mL）溶液を窒素雰囲気下、80℃にて1時間撹拌した。反応溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）により精製し、参考例 18 の化合物（498 mg）を得た。

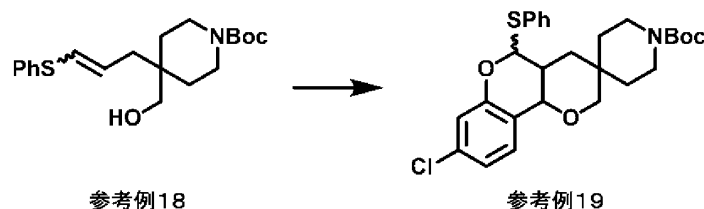
LC-MS（条件 1）； $[M+H]^+$ 364.3 / R_t （分） 1.17

[0166] 参考例 19

tert-ブチル（4'-aS, 10'-bS）-8'-クロロ-5'-（フェニルスルファニル）-4'-a, 10'-b-ジヒドロ-2'-H, 4'-H, 5'-H-スピロ〔ピペリジン-4, 3'-ピラノ〔3, 2-c〕〔1〕ベンゾピラン〕-1-カルボキシレートと tert-ブチル（4'-aR, 10'-bR）-8'-クロロ-5'-（フェニルスルファニル）-4'-a, 10'-b-ジヒドロ-2'-H, 4'-H, 5'-H-スピロ〔ピペリジン-4, 3'-ピラノ〔3, 2-c〕〔1〕ベンゾピラン〕-1-カルボキシレートとのラセミ

体

[化29]



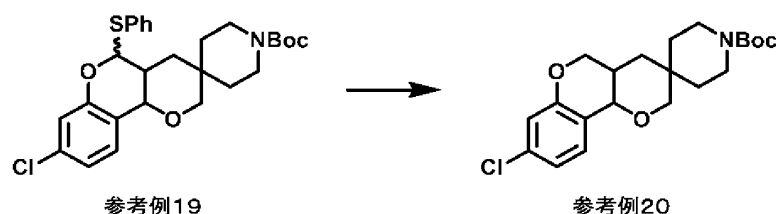
参考例18の化合物(479mg)、オルトギ酸トリメチル(288 μ L)、トシル酸水和物(12.5mg)のジクロロメタン(6.6mL)溶液を0℃で攪拌した後に、4-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド(411mg)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応溶液を濃縮し、残渣をアミノカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)により精製し、参考例19の化合物(691mg)を得た。

LC-MS(条件1)；[M+H]⁺ 446.3/Rt(分) 1.45

[0167] 参考例20

tert-ブチル(4'-aS, 10'-bR)-8'-クロロ-4'-a, 10'-b-ジヒドロ-2'-H, 4'-H, 5'-H-スピロ[ピペリジン-4, 3'-ピラノ[3, 2-c][1]ベンゾピラン]-1-カルボキシレートとtert-ブチル(4'-aR, 10'-bS)-8'-クロロ-4'-a, 10'-b-ジヒドロ-2'-H, 4'-H, 5'-H-スピロ[ピペリジン-4, 3'-ピラノ[3, 2-c][1]ベンゾピラン]-1-カルボキシレートとのラセミ体

[化30]



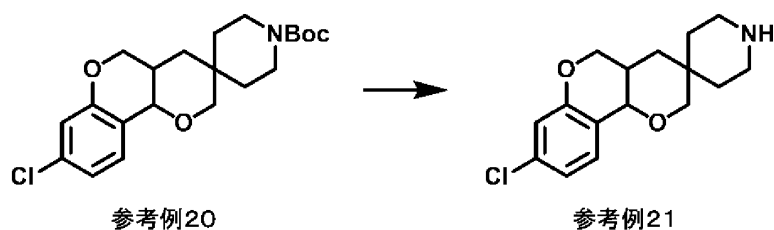
参考例19の化合物(309mg)、アゾビスイソブチルニトリル(10mg)、水素化トリブチルスズ(489 μ L)のトルエン(6.2mL)溶

液を窒素雰囲気下、100℃にて1時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）により精製し、参考例20の化合物（167mg）を得た。

LC-MS（条件1）；[M+H]⁺ 338.3 / R_t（分） 1.35

[0168] 参考例21

(4' a R, 10' b S) - 8' - クロロ - 4' a, 10' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3' - ピラノ [3, 2 - c] [1] ベンゾピラン] と (4' a S, 10' b R) - 8' - クロロ - 4' a, 10' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3' - ピラノ [3, 2 - c] [1] ベンゾピラン] とのラセミ体 [化31]



参考例20の化合物（167mg）の4mol/Lの塩酸／ジオキサン溶液（1.7mL）を70℃にて30分間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残渣をアミノカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）により精製し、参考例21の化合物（105mg）を得た。

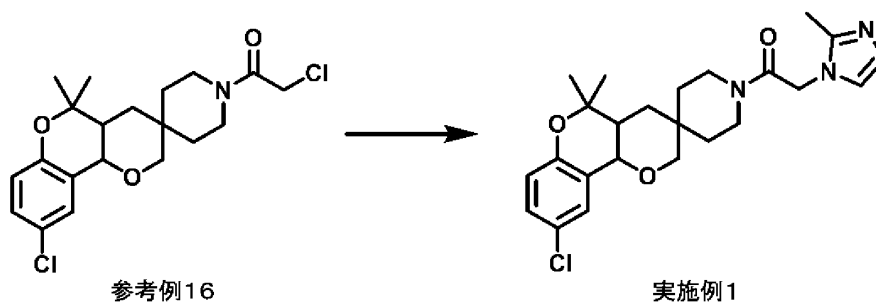
LC-MS（条件1）；[M+H]⁺ 294.3 / R_t（分） 0.70

[0169] 実施例1

1 - [(4' a S, 10' b S) - 9' - クロロ - 5' , 5' - ジメチル - 4' a, 10' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3' - ピラノ [3, 2 - c] [1] ベンゾピラン] - 1 - イル] - 2 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) エタン - 1 - オン と 1 - [(4' a R, 10' b R) - 9' - クロロ - 5' , 5' - ジメチル - 4' a, 10' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3' - ピラノ [3, 2 - c] [1] ベンゾピラン] - 1 - イル] - 2 -

(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) エタン-1-オンとのラセミ体

[化32]



参考例16の化合物(2.0g)のテトラヒドロフラン(50mL)溶液に、炭酸カリウム(4.0g)、2-メチル-1H-イミダゾール(1.53g)を加え、60℃にて、2時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製することにより実施例1の化合物(2.05g)を得た。

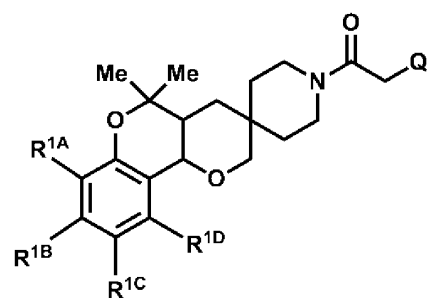
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 7.36 (1H, s), 7.10 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.97-6.90 (1H, m), 6.83-6.75 (1H, m), 6.70 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.65 (2H, s), 4.11-4.06 (2H, m), 3.85-3.76 (1H, m), 3.47-3.36 (4H, m), 2.34 (3H, s), 1.90-1.70 (4H, m), 1.60-1.50 (1H, m), 1.43-1.37 (2H, m), 1.35 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.15-1.10 (1H, m).

LC-MS (条件1) ; $[\text{M}+\text{H}]^+ 443.9 / \text{Rt (分)} 0.79$

[0170] 実施例2～17

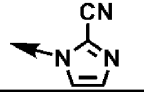
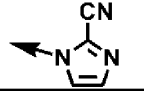
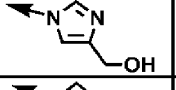
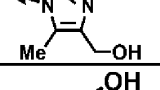
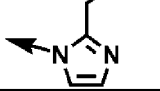
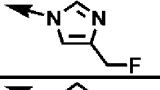
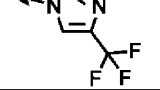
対応する原料化合物を用いて参考例16及び実施例1に記載の方法と同様の方法により、下記表に示す実施例2～17の化合物を得た。

[化33]



[表2]

実施例	R ^{1A}	R ^{1B}	R ^{1C}	R ^{1D}	Q	ラセミ 又は キラル	原料 化合物	LC-MS(条件1) : [M+H] ⁺ /Rt(min)
2	H	H	F	H		ラセミ	参考例 11	428.2/0.73
3	H	H	Cl	H		キラル	参考例 3	443.9/0.79
4	H	H	Cl	H		キラル	参考例 4	443.9/0.79
5	H	Cl	H	H		ラセミ	参考例 7	444.0/0.83
6	Cl	H	H	H		ラセミ	参考例 5	444.0/0.78
7	H	H	Br	H		ラセミ	参考例 14	488.0/0.82
8	H	Br	H	H		ラセミ	参考例 10	488.0/0.83
9	Br	H	H	H		ラセミ	参考例 6	488.0/0.81
10	H	H	N ₃	H		ラセミ	参考例 15	451.0/0.75

11	H	H	N ₃	H		ラセミ	参考例 15	462.4/1.09
12	H	H	Cl	H		ラセミ	参考例 2	455.3/1.12
13	H	H	Cl	H		ラセミ	参考例 2	460.6/0.75
14	H	H	Cl	H		ラセミ	参考例 2	474.0/0.76
15	H	H	Cl	H		ラセミ	参考例 2	460.0/0.78
16	H	H	Cl	H		ラセミ	参考例 2	462.0/0.85
17	H	H	Cl	H		ラセミ	参考例 2	498.4/1.15

[0171] 上表の実施例 2 及び 7 の化合物の NMR データを以下に記載する。

実施例 2

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.08-6.95 (2H, m), 6.90-6.86 (1H, m), 6.79-6.69 (1H, m), 6.66 (1H, m), 4.89 (2H, m), 4.18 (1H, d, J = 10.8 Hz), 4.00 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.50-3.30 (5H, m), 2.12 (3H, s), 1.86-1.83 (1H, m), 1.74-1.66 (2H, m), 1.64-1.50 (1H, m), 1.40-1.33 (2H, m), 1.35-1.30 (1H, m), 1.33 (3H, s), 1.17-1.13 (1H, m), 1.13 (3H, s).

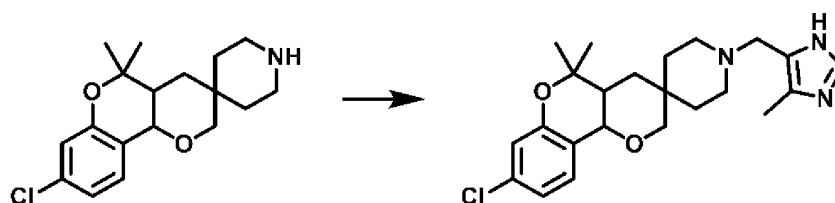
[0172] 実施例 7

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.39 (1H, s), 7.30 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.88 (1H, s), 6.72-6.66 (2H, m), 4.90-4.88 (2H, m), 4.19 (1H, d, J = 10.8 Hz), 4.01 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.50-3.36 (5H, m), 2.12 (3H, s), 1.86-1.83 (1H, m), 1.76-1.66 (2H, m), 1.64-1.53 (1H, m), 1.40-1.33 (2H, m), 1.36-1.31 (1H, m), 1.34 (3H, s), 1.18-1.13 (1H, m), 1.14 (3H, s).

[0173] 実施例 18

(4' a R, 1 O' b R) - 8' - クロロ - 5' , 5' - ジメチル - 1 - [(4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] - 4' a , 1 O' b - ジヒドロ - 2' H , 4' H , 5' H - スピロ [ピペリジン - 4 , 3' - ピラノ [3 , 2 - c] [1] ベンゾピラン] と (4' a S, 1 O' b S) - 8' - クロロ - 5' , 5' - ジメチル - 1 - [(4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] - 4' a , 1 O' b - ジヒドロ - 2' H , 4' H , 5' H - スピロ [ピペリジン - 4 , 3' - ピラノ [3 , 2 - c] [1] ベンゾピラン] とのラセミ体

[化34]



参考例7

実施例18

参考例7の化合物(200mg)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に、0℃にて、4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボアルデヒド(137mg)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(397mg)を順に加え、0℃にて窒素雰囲気下、2時間攪拌した。反応混合物に、水、飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、実施例18の化合物(49mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 11.61 (1H, d, $J = 17.7$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.77 (1H, s), 4.11 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 3.87 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 3.34-3.26 (3H, m), 2.49 (3H, s), 2.31-2.22 (4H, m), 2.11-2.03 (1H, m), 1.71-1.67 (2H, m), 1.60-1.56 (1H, m), 1.49-1.44 (1H, m), 1.31 (3H,

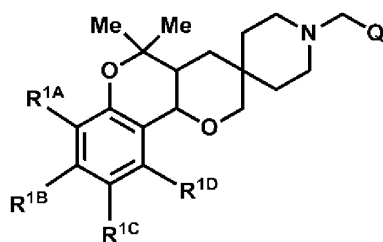
s), 1.13 (3H, s), 1.13-1.08 (2H, m).

LC-MS (条件1) ; [M+H]⁺ 416.7 / R_t (分) 0.59

[0174] 実施例 19～37

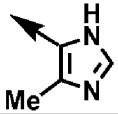
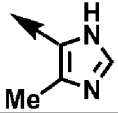
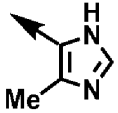
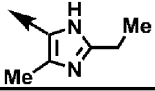
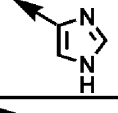
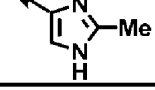
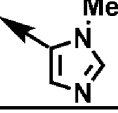
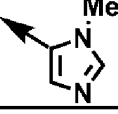
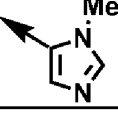
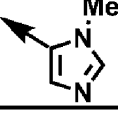
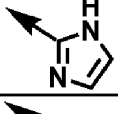
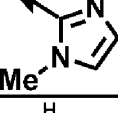
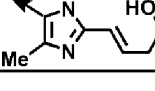
対応する原料化合物を用いて実施例 18に記載の方法と同様の方法により、下記表に示す実施例 19～37の化合物を得た。

[化35]



[表3]

実施例	R ^{1A}	R ^{1B}	R ^{1C}	R ^{1D}	Q	ラセミ 又は キラル	原料 化合物	LC-MS(条件1) : [M+H] ⁺ /R _t (min)
19	H	Cl	H	H		キラル	参考例 8	416.3/0.60
20	H	Cl	H	H		キラル	参考例 9	416.3/0.59
21	H	H	F	H		ラセミ	参考例 11	400.4/0.61
22	H	H	F	H		キラル	参考例 12	400.3/0.60
23	H	H	F	H		キラル	参考例 13	400.3/0.61
24	H	H	Cl	H		ラセミ	参考例 2	416.0/0.60

25	H	H	Cl	H		キラル	参考例 3	416.0/0.61
26	H	H	Cl	H		キラル	参考例 4	416.1/0.60
27	Cl	H	H	H		ラセミ	参考例 5	416.4/0.66
28	H	H	Cl	H		ラセミ	参考例 2	444.3/0.66
29	H	H	Cl	H		ラセミ	参考例 2	402.3/0.75
30	H	H	Cl	H		ラセミ	参考例 2	416.3/0.70
31	H	H	F	H		ラセミ	参考例 11	400.4/0.55
32	H	H	Cl	H		ラセミ	参考例 2	416.6/0.57
33	H	Cl	H	H		ラセミ	参考例 7	416.6/0.93
34	Cl	H	H	H		ラセミ	参考例 5	416.3/0.62
35	H	H	Cl	H		ラセミ	参考例 2	402.0/0.70
36	H	H	Cl	H		ラセミ	参考例 2	416.0/0.77
37	H	Cl	H	H		キラル	参考例 9	486.4/0.65

[0175] 上表の実施例 20 及び 33 の化合物の NMR データを以下に記載する。

実施例 20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 11.61 (1H, d, $J = 17.7$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.77 (1H, s), 4.11 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 3.87 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 3.34–3.26 (3H, m), 2.49 (3H, s), 2.31–2.22 (4H, m), 2.11–2.03 (1H, m), 1.71–1.67 (2H, m), 1.60–1.56 (1H, m), 1.49–1.44 (1H, m), 1.31 (3H, s), 1.13 (3H, s), 1.13–1.08 (2H, m).

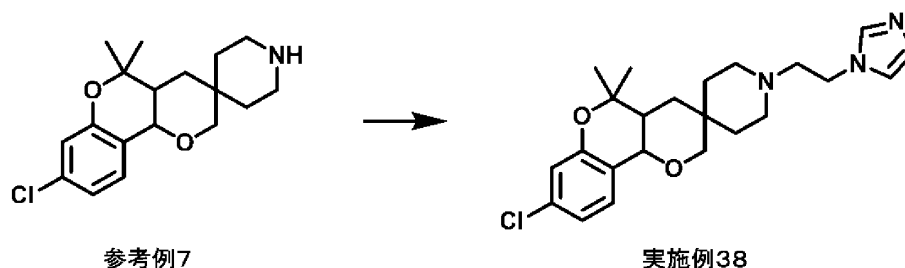
[0176] 実施例 3 3

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 7.50 (1H, s), 7.29 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.77 (1H, s), 6.71 (1H, s), 4.12 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.88 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 3.58 (3H, m), 3.44–3.30 (2H, m), 2.39–2.20 (4H, m), 1.74–1.70 (2H, m), 1.60–1.51 (2H, m), 1.50–1.30 (2H, m), 1.32 (3H, s), 1.14 (3H, s), 1.13–1.10 (1H, m).

[0177] 実施例 3 8

(4' a R, 1 O' b R) – 8' – クロロ – 1 – [2 – (1 H – イミダゾール – 1 – イル) エチル] – 5' , 5' – ジメチル – 4' a , 1 O' b – ジヒドロ – 2' H, 4' H, 5' H – スピロ [ピペリジン – 4, 3' – ピラノ [3, 2 – c] [1] ベンゾピラン] と (4' a S, 1 O' b S) – 8' – クロロ – 1 – [2 – (1 H – イミダゾール – 1 – イル) エチル] – 5' , 5' – ジメチル – 4' a , 1 O' b – ジヒドロ – 2' H, 4' H, 5' H – スピロ [ピペリジン – 4, 3' – ピラノ [3, 2 – c] [1] ベンゾピラン] とのラセミ体

[化36]



参考例 7 の化合物 (200 mg) のアセトニトリル (10.0 mL) 溶液

に、0℃にて、2-ブロモエタノール（137mg）、トリエチルアミン（0.70mL）を加え、70℃にて窒素雰囲気下、1時間攪拌した。0℃に冷却後、反応溶液を濃縮し、ジクロロメタン（10.0mL）、トリエチルアミン（0.57mL）、メタンスルホニルクロリド（0.09mL）を加え、30分間攪拌した。次に、室温でイミダゾール（0.50g）を加え、50℃に昇温して窒素雰囲気下、1時間攪拌した。反応混合物に、飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）にて精製し、実施例38の化合物（49mg）を得た。

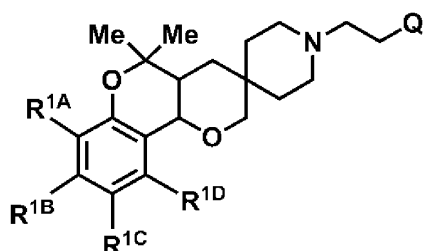
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 7.59 (1H, s), 7.29 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.15 (1H, s), 6.88 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.83 (1H, s), 6.78 (1H, s), 4.12 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.04-4.01 (2H, m), 3.90 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.32-3.26 (3H, m), 2.59 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.52-2.46 (4H, m), 2.43-2.25 (4H, m), 1.73 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 1.60-1.56 (1H, m), 1.49-1.44 (1H, m), 1.32 (3H, s), 1.13 (3H, s), 1.13-1.08 (2H, m).

LC-MS (条件1) ; $[M+H]^+ 416.7 / R_t$ (分) 0.59

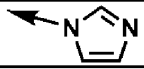
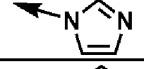
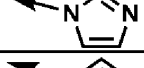
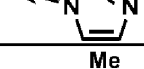
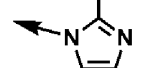
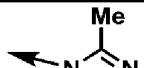
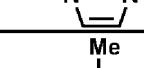
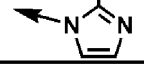
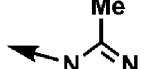
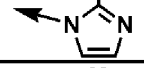
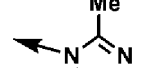
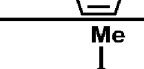
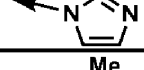
[0178] 実施例39～63

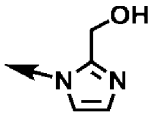
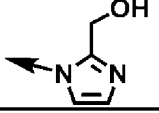
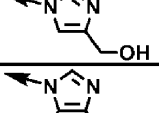
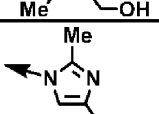
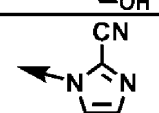
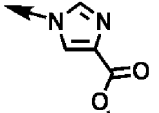
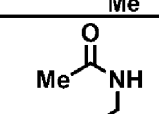
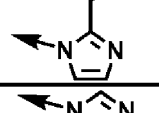
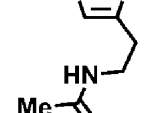
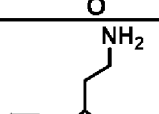
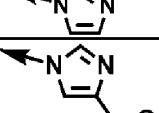
対応する原料化合物を用いて実施例38に記載の方法と同様の方法により、下記表に示す実施例39～63の化合物を得た。

[化37]



[表4]

実施例	R ^{1A}	R ^{1B}	R ^{1C}	R ^{1D}	Q	ラセミ 又は キラル	原料 化合物	LC-MS(条件1) : [M+H] ⁺ /Rt (min)
39	H	H	F	H		ラセミ	参考例 11	400.4/0.52
40	H	H	Cl	H		ラセミ	参考例 2	416.3/0.57
41	H	Cl	H	H		キラル	参考例 8	416.3/0.57
42	H	Cl	H	H		キラル	参考例 9	416.3/0.58
43	H	H	F	H		ラセミ	参考例 11	414.4/0.53
44	H	H	F	H		キラル	参考例 12	414.4/0.54
45	H	H	F	H		キラル	参考例 13	414.4/0.54
46	H	H	Cl	H		ラセミ	参考例 2	430.3/0.57
47	H	H	Cl	H		キラル	参考例 3	430.3/0.57
48	H	H	Cl	H		キラル	参考例 4	430.4/0.58
49	H	Cl	H	H		ラセミ	参考例 7	430.3/0.60
50	H	Cl	H	H		キラル	参考例 8	430.3/0.63
51	H	Cl	H	H		キラル	参考例 9	430.3/0.61
52	H	H	F	H		ラセミ	参考例 11	430.4/0.55

53	H	H	Cl	H		ラセミ	参考例 2	446.3/0.61
54	H	Cl	H	H		ラセミ	参考例 7	446.3/0.61
55	H	H	Cl	H		ラセミ	参考例 2	446.3/0.61
56	H	H	Cl	H		ラセミ	参考例 2	460.3/0.63
57	H	Cl	H	H		ラセミ	参考例 7	460.3/0.62
58	H	H	Cl	H		ラセミ	参考例 2	441.0/0.84
59	H	H	Cl	H		ラセミ	参考例 2	474.3/1.15
60	H	Cl	H	H		キラル	参考例 9	501.2/0.76
61	H	Cl	H	H		キラル	参考例 9	501.3/0.66
62	H	Cl	H	H		キラル	参考例 9	459.2/0.89
63	H	Cl	H	H		キラル	参考例 9	473.3/0.74

[0179] 上表の実施例 42、60、61 及び 63 の化合物の NMR データを以下に記載する。

実施例 4 2

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 7.59 (1H, s), 7.29 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.15 (1H, s), 6.88 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.83 (1H, s), 6.78 (1H, s), 4.12 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.04-4.01 (2H, m), 3.90 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.32-3.26 (3H, m), 2.59 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.52-2.46 (4H, m), 2.43-2.25 (4H, m), 1.73 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 1.60-1.56 (1H, m), 1.49-1.44 (1H, m), 1.32 (3H, s), 1.13 (3H, s), 1.13-1.08 (2H, m).

[0180] 実施例 6 0

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) : 7.34 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.31 (1H, s), 6.99-6.90 (2H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.82 (1H, s), 4.11-4.07 (2H, m), 4.00-3.96 (2H, m), 3.76-3.72 (2H, m), 3.33 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 2.93-2.90 (2H, m), 2.67-2.66 (2H, m), 2.55-2.45 (3H, m), 2.39-2.32 (1H, m), 1.99 (3H, s), 1.91-1.87 (2H, m), 1.80-1.77 (1H, m), 1.65-1.55 (1H, m), 1.44-1.41 (2H, m), 1.41 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.21-1.12 (1H, m).

[0181] 実施例 6 1

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) : 7.42 (1H, s), 7.21 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.18 (1H, s), 6.77 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.69-6.67 (2H, m), 6.54 (1H, s), 3.99-3.96 (2H, m), 3.91-3.88 (2H, m), 3.43-3.42 (2H, m), 3.21 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 2.67-2.64 (2H, m), 2.61-2.58 (2H, m), 2.45-2.35 (3H, m), 2.30-2.24 (1H, m), 1.87 (3H, s), 1.76-1.67 (2H, m), 1.53-1.49 (1H, m), 1.42-1.38 (1H, m), 1.35-1.30 (1H, m), 1.28 (3H, s), 1.08 (3H, s), 1.04-0.97 (1H, m).

[0182] 実施例 6 3

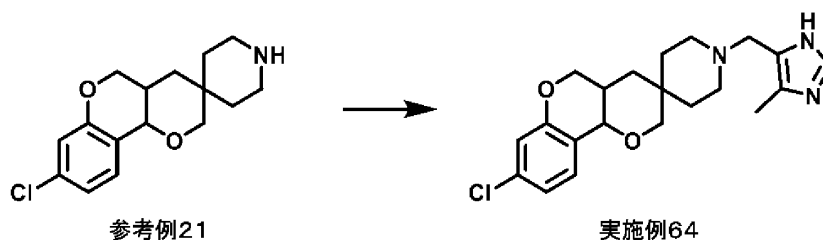
^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 8.18 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.72 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.29 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.77 (1H, s), 4.37-4.33 (2H, m), 4.10 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 3.88 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 3.31-3.26 (2H, m), 2.70 (3H, s), 2.57-2.53 (2H, m),

2.37-2.29 (4H, m), 1.72-1.67 (2H, m), 1.60-1.55 (1H, m), 1.50-1.40 (1H, m), 1.32-1.23 (2H, m), 1.29 (3H, s), 1.13 (3H, s), 1.13-1.06 (1H, m).

[0183] 実施例 6 4

(4' a S, 1 O' b R) - 8' - クロロ - 1 - [(4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] - 4' a, 1 O' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3' - ピラノ [3, 2 - c] [1] ベンゾピラン] と (4' a R, 1 O' b S) - 8' - クロロ - 1 - [(4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] - 4' a, 1 O' b - ジヒドロ - 2' H, 4' H, 5' H - スピロ [ピペリジン - 4, 3' - ピラノ [3, 2 - c] [1] ベンゾピラン] とのラセミ体

[化38]



参考例 2 1 の化合物 (1 0 3 m g)、4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボアルデヒド (7 7 m g) の T H F (3. 5 m L)、メタノール (1. 0 m L) 溶液に水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (2 2 3 m g) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (7 7 m g) を追加し、さらに 3 0 分間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / メタノール) で精製し、実施例 6 4 の化合物 (9 7 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 11.65 (0.5H, s), 11.60 (0.5H, s), 7.35 (1H, s), 7.25 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.89 (1H, dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 4.17 (1H, dd, $J = 11.0, 3.7$ Hz), 4.12 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 3.86-3.92 (2H, m), 3.26-3.38 (3H, m), 2.21-2.37 (4H

, m), 2.11 (1.5H, s), 2.03 (1.5H, s), 1.86-1.95 (1H, m), 1.75 (1H, d, J = 12.2 Hz), 1.55 (2H, br), 1.27 (2H, br), 0.95 (1H, t, J = 12.5 Hz),

LC-MS (条件1) ; [M+H]⁺ 388.7 / R_t (分) 0.57

[0184] 実施例64 a及び64 b

得られた実施例64の化合物について、光学分割を行うことにより、実施例64の化合物の光学活性体である実施例64 aの化合物と実施例64 bの化合物を得た。

実施例64 a:

条件D ; R_t (分) = 10.26

LC-MS (条件1) ; [M+H]⁺ 388.1 / R_t (分) 0.60

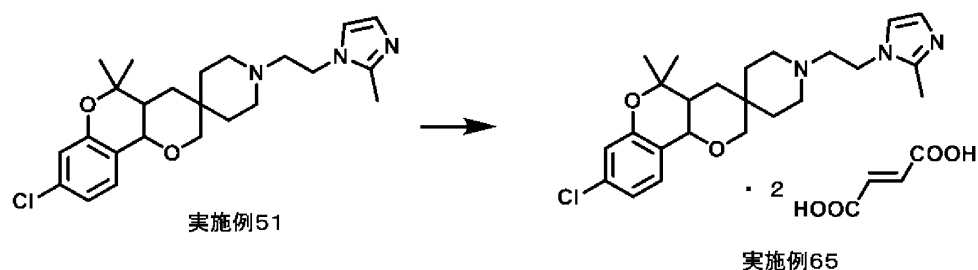
実施例64 b:

条件D ; R_t (分) = 14.02

LC-MS (条件1) ; [M+H]⁺ 388.0 / R_t (分) 0.61

[0185] 実施例65

[化39]



実施例51の化合物 (15 mg) のメタノール (0.2 mL) 溶液に、フマル酸 (8.1 mg) を加え、60℃で1時間攪拌後、一晩室温にて静置し、溶媒を蒸発乾固させた。残渣に酢酸エチル (0.3 mL) を加え、40℃で4時間攪拌した。析出した固体を桐山ロートを用いてろ取り、酢酸エチルで洗浄後、50℃で真空乾燥させることにより、実施例65の化合物 (15 mg) を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.11 (1H

, d, J = 1.2 Hz), 6.88(1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 6.81 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.59 (4H, s), 4.12 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.97 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.90 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.30 (1H, d, J = 11.6 Hz), 2.59 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.46-2.39 (2H, m), 2.38-2.25 (2H, m), 2.32 (3H, s), 1.81-1.65 (2H, m), 1.65-1.55 (1H, m), 1.37-1.23 (1H, m), 1.32 (3H, s), 1.15-1.05 (1H, m), 1.13 (3H, s).

LC-MS (条件2) ; [M+H]⁺ 430 / Rt (分) 1.519

[0186] 実施例66～78

対応する原料化合物を用いて、実施例65に記載の方法と同様の方法により、種々の塩化を行い、下記表に示す実施例66～78の化合物を得た。

[表5]

実施例	塩	価数	原料化合物	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ :
66	リン酸塩	2	実施例20	7.66 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 6.79 (1H, d, J = 2.3 Hz), 5.70 (9H, brs), 4.15 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.94 (3H, s), 3.36 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.01-2.77 (4H, m), 2.19 (3H, s), 1.84-1.62 (4H, m), 1.54-1.47 (2H, m), 1.34 (3H, s), 1.14 (3H, s).
67	リン酸塩	2	実施例32	7.73 (1H, s), 7.24 (1H, dd, J = 2.7, 0.9 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 6.92 (1H, s), 6.74 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.58 (10H, brs), 4.15 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.91 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.67 (2H, s), 3.63 (3H, s), 3.33 (1H, d, J = 11.4 Hz), 2.59-2.52 (2H, m), 1.83-1.52 (5H, m), 1.41-1.35 (2H, m), 1.33 (3H, s), 1.13 (3H, s), 1.14-1.10 (1H, m).
68	フマル酸塩	2	実施例34	7.56 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 4.6 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 6.78 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.76 (1H, s), 6.60 (4H, s), 4.12 (1H, d, J = 10.5 Hz), 3.88 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.59 (3H, s), 3.47 (2H, s), 3.31 (1H, d, J = 11.4 Hz), 2.44-2.34 (3H, m), 2.33-2.24 (1H, m), 1.80-1.66 (2H, m), 1.65-1.45 (2H, m), 1.35-1.28 (2H, m), 1.32 (3H, s), 1.15-1.06 (1H, m), 1.13 (3H, s).

69	リン酸塩	2	実施例34	7.71 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.90 (1H, s), 6.89 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 6.78 (1H, d, J = 1.8 Hz), 5.23 (13H, brs), 4.13 (d, 1H, J = 10.5 Hz), 3.90 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.65 (2H, s), 3.63 (3H, s), 3.33 (1H, d, J = 11.4 Hz), 2.60-2.48 (3H, m), 1.84-1.50 (4H, m), 1.40-1.35 (2H, m), 1.33 (3H, s), 1.15-1.08 (2H, m), 1.13 (3H, s).
70	p-トルエン スルホン 酸塩	2	実施例34	9.62-9.14 (0.5H, brm), 9.05 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.47 (4H, dt, J = 7.9, 2.1 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.11 (4H, d, J = 7.9 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 6.80 (1H, d, J = 1.8 Hz), 4.49 (1.5H, brs), 4.34 (0.5H, brs), 4.17 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.87 (3H, s), 3.63-2.94 (2H, m), 2.28 (6H, s), 1.79-1.69 (1H, m), 1.67-1.22 (6H, m), 1.15 (3H, s).
71	フマル酸塩	2	実施例42	7.66 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.18 (1H, s), 6.91-6.82 (2H, m), 6.78 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.61 (4H, s), 4.15-3.99 (3H, m), 3.90 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.30 (1H, d, J = 11.4 Hz), 2.65 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.47-2.29 (2H, m), 1.80-1.56 (3H, m), 1.56-1.44 (1H, m), 1.35-1.29 (2H, m), 1.32 (3H, s), 1.19-1.05 (1H, m), 1.13 (3H, s).
72	リン酸塩	2	実施例42	7.74 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.21 (1H, s), 6.92 (1H, s), 6.89 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 6.78 (1H, d, J = 1.8 Hz), 4.15-4.07 (3H, m), 3.90 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.31 (1H, d, J = 11.0 Hz), 2.72 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.45-2.36 (2H, m), 1.81-1.58 (3H, m), 1.58-1.47 (1H, m), 1.38-1.27 (2H, m), 1.33 (3H, s), 1.17-1.06 (1H, m), 1.13 (3H, s).

73	p-トル エンス ルホン 酸塩	2	実施例42	9.11 (1H, s), 7.78 (1H, t, J = 1.6), 7.72 (1H, t, J = 1.6 Hz), 7.47 (4H, dt, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.11 (4H, d, J = 8.2 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 6.80 (1H, d, J = 2.3 Hz), 4.62 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.17 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.65 (2H, brs), 3.28-2.89 (3H, m), 2.28 (6H, s), 2.23-2.00 (1H, m), 1.80-1.68 (1H, m), 1.68-1.43 (3H, m), 1.42-1.26 (4H, m), 1.15 (3H, s).
74	フマル 酸塩	2	実施例44	7.10 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 9.1, 3.2 Hz), 6.97 (1H, td, J = 8.5, 3.2 Hz), 6.80 (1H, d, J = 1.4 Hz), 6.72 (1H, dd, J = 8.9, 4.8 Hz), 6.59 (4H, s), 4.13 (1H, d, J = 10.5 Hz), 3.97 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.91 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.30 (1H, d, J = 11.4 Hz), 2.59 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.46-2.38 (3H, m), 2.38-2.31 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.79-1.56 (3H, m), 1.55-1.44 (1H, m), 1.36-1.26 (2H, m), 1.31 (3H, s), 1.14-1.05 (1H, m), 1.11 (3H, s).
75	リン酸 塩	2	実施例44	7.27 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.04-6.98 (2H, m), 6.96 (1H, dd, J = 8.7, 3.2 Hz), 6.72 (1H, dd, J = 8.7, 4.6 Hz), 6.09 (10H, brs), 4.13 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.07 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.91 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.31 (1H, d, J = 11.4 Hz), 2.68 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.45-2.39 (2H, m), 2.40 (3H, s), 1.80-1.58 (3H, m), 1.57-1.46 (1H, m), 1.37-1.30 (2H, m), 1.31 (3H, s), 1.14-1.07 (1H, m), 1.11 (3H, s).
76	p-トル エンス ルホン 酸塩	2	実施例44	9.41-9.16 (1H, brm), 7.66 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.47 (4H, dt, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.11 (4H, d, J = 7.8 Hz), 7.06-6.96 (2H, m), 6.74 (1H, dd, J = 8.9, 4.8 Hz), 4.50 (2H, t, J = 6.9 Hz), 4.38-4.12 (2H, m), 3.69-3.51 (3H, m), 3.28-2.98 (3H, m), 2.61 (3H, s), 2.28 (6H, s), 1.90 (1.5H, s), 1.80-1.59 (2H, m), 1.69-1.46 (2H, m), 1.40-1.27 (5H, m), 1.18-1.08 (4H, m).

77	リン酸塩	2	実施例51	7.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.22 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.95 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 6.78 (1H, d, J = 1.8 Hz), 5.47 (10H, brs), 4.12 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.01 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.90 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.31 (1H, d, J = 11.0 Hz), 2.64 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.48-2.42 (2H, m), 2.42-2.33 (2H, m), 2.37 (3H, s), 1.80-1.67 (2H, m), 1.66-1.56 (1H, m), 1.56-1.45 (1H, m), 1.38-1.27 (2H, m), 1.33 (3H, s), 1.15-1.07 (1H, m), 1.13 (3H, s).
78	p-トルエンスルホン酸塩	2	実施例51	9.39-9.16 (1H, brm), 7.65 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.47 (4H, d t, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.33-7.27 (1H, m), 7.11 (4H, dt, J = 7.8 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 6.80 (1H, d, J = 2.3 Hz), 4.50 (2H, t, J = 6.9 Hz), 4.37-4.12 (2H, m), 3.68-3.51 (3H, m), 3.28-2.98 (3H, m), 2.61 (3H, s), 2.28 (6H, s), 2.25-2.07 (2H, m), 1.90 (1.5H, s), 1.80-1.47 (5H, m), 1.45-1.27 (5H, m), 1.21-1.08 (4H, m).

[0187] 試験例

以下に、本発明の化合物の薬理試験結果を示し、該化合物についての薬理作用を説明するが、本発明はこれらの試験例に限定されるものではない。

[0188] 試験例1：がん細胞スフィア形成能抑制試験

CSCの特性の一つである、細胞の自己複製能の測定法として確立され信頼できる手法として、血清非存在下、非接着状態でのがん細胞スフィア形成能測定が挙げられる (Cancer Res 65, 5506-5511 (2005))。HT-29細胞はアメリカ培養細胞系統保存機関 (ATCC) より入手した。HT-29細胞は10%ウシ胎児血清 (FBS)、1% ペニシリン/ストレプトマイシン含有McCoy's 5a培地を用い、37℃、5%CO₂存在下にて培養した。HT-29細胞を、2% B27 supplement (GIBCO)、20 ng/mL 上皮細胞成長因子 (EGF) (peprotech)、10 ng/mL 塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) (peprotech)、5 μg/mL インスリン (Sigma)、1% ペニシリン/ストレプトマイシンを含むDMEM/F12培地にて、350-800 cells/w

cell となるように、384 Well Black Clear Bottom Ultra-Low Attachment Microplate (Corning Cat. No. 3827) に播種した。DMSO 終濃度が 0.1% となるように被験物質を添加し 4 日間培養した。その後、Cell Titer-Glo (登録商標) Luminescent Cell Viability Assay (Promega) を用いて生細胞数を計測し、各被験物質の 50% 細胞増殖を抑制する濃度 (Sphere IC₅₀ 値; μ M) を算出した。

[0189] 実施例で得られた化合物について、試験例 1 に示す試験を行った。各被験物質の 50% 細胞増殖を抑制する濃度 (Sphere IC₅₀ 値; μ M) について下表に示す。

[表6]

実施例	IC ₅₀ (μ mol/L)	実施例	IC ₅₀ (μ mol/L)	実施例	IC ₅₀ (μ mol/L)
1	0.08	31	0.06	61	1.30
2	0.24	32	<0.01	62	N.D.
3	0.08	33	<0.01	63	6.8
4	0.31	34	<0.01	64	0.07
5	0.41	35	0.21	64a	<0.01
6	0.61	36	0.04	64b	0.05
7	0.09	37	0.25		
8	0.31	38	<0.01		
9	0.77	39	<0.01		
10	0.24	40	<0.01		
11	4.09	41	<0.01		
12	0.55	42	<0.01		
13	1.20	43	0.05		
14	0.40	44	<0.01		
15	0.30	45	<0.01		
16	4.40	46	<0.01		
17	8.30	47	<0.01		
18	0.02	48	<0.01		
19	0.04	49	<0.01		
20	<0.01	50	0.03		
21	0.21	51	<0.01		
22	0.24	52	<0.01		
23	0.06	53	<0.01		

24	0.09	54	<0.01		
25	0.07	55	0.06		
26	<0.01	56	<0.01		
27	0.35	57	0.07		
28	0.09	58	0.07		
29	0.81	59	0.98		
30	2.28	60	0.16		

[0190] 上表に表すように、実施例20、26、32、33、34、38、39、40、41、42、44、45、46、47、48、49、51、52、53、54、56及び64aの化合物は良好な細胞増殖抑制効果を示した。

[0191] 試験例2：hERG阻害試験

培養したhERG遺伝子安定発現CHO細胞株細胞に、DMSO終濃度が0.0135～0.5%となるように被験物質を添加した。そのhERG電流をQPatch HT（Sophion社）を用いて測定し、各被験物質が50% hERG電流を抑制する濃度（IC₅₀値；μM）を算出した。

[0192] 実施例で得られた化合物について、試験例2に示す試験を行った。また、hERG/HT-29については、試験例2で得られた被験物質が50% hERG電流を抑制する濃度を試験例1で得られた被験物質がHT-29細胞の50%細胞増殖を抑制する濃度で割った値として算出した。結果について下表に示す。

[表7]

実施例	結合阻害試験 (IC ₅₀ , μM)	hERG/HT-29	実施例	結合阻害試験 (IC ₅₀ , μM)	hERG/HT-29
1	<0.3	—	36	1.0	25.0
2	<0.3	—	37	N.D.	—
3	0.2	2.50	38	0.8	>80
4	<0.3	—	39	1.0	>100
5	<0.3	—	40	1.4	>140
6	<0.3	—	41	0.7	>70
7	<0.3	—	42	1.4	>140
8	0.3	0.97	43	1.0	20
9	<0.3	—	44	3.6	>360
10	<0.3	—	45	0.4	>40

11	4.9	1.20	46	1.2	>120
12	2.9	5.27	47	1.9	>190
13	1.3	1.08	48	0.8	>80
14	0.3	0.75	49	1.4	>140
15	1.6	5.33	50	1.5	50
16	1.9	0.43	51	0.9	>90
17	3.0	0.36	52	1.5	>150
18	0.6	30	53	0.8	>80
19	0.4	10	54	1.4	>140
20	1.4	>140	55	1.6	26.7
21	1.5	7.14	56	0.8	>80
22	1.6	6.67	57	1.1	15.7
23	1.4	23.3	58	1.9	27.1
24	3.8	42.2	59	0.4	0.41
25	0.4	5.7	60	1.1	6.88
26	0.6	>60	61	N.D.	—
27	0.4	1.14	62	6.3	—
28	0.7	7.78	63	N.D.	—
29	2.6	3.21	64	0.4	5.71
30	1.7	7.46	64a	0.6	>60
31	1.4	23.3	64b	<0.3	—
32	0.8	>80			
33	1.4	>140			
34	1.4	>140			
35	3.5	16.7			

[0193] 上表に表すように、実施例20、26、32、33、34、38、39、40、41、42、44、46、47、48、49、51、52、53、54、56及び64aの化合物は、50%細胞増殖を抑制する濃度と50% hERG電流を抑制する濃度とに良好な乖離幅を有することがわかった。

産業上の利用可能性

[0194] 本発明の化合物は、がん細胞スフィア形成能抑制作用を示すことから、抗腫瘍剤として有用である。