

明 細 書

発明の名称： グリセオフルビン化合物と医薬用途

技術分野

[0001] 本発明は、おもに中枢性の抗炎症作用を有する特定の化学構造を有する化合物又はその薬理上許容される塩とその医薬用途に関する。また、本発明は、該化合物又はその薬理上許容される塩の作用メカニズム、医薬組成物、該医薬組成物の製造、予防及び/又は治療方法等に関する。

背景技術

[0002] 1939年、グリセオフルビンは、AE Oxfordらによって、コオジカビ科のアオカビの一種*Penicillium griseofulvum*からはじめて単離された抗生物質である(非特許文献1)。主に経口投与されるが、難溶解性、易吸収性の薬物で、経口吸収動態は複雑である。小胞糸菌(*Microsporum*)、白癬菌(*Trichophyton*)、表皮菌(*Epidermophyton*)などの皮膚糸状菌に対する抗真菌薬として用いられている(非特許文献2, 3)。

[0003] グリセオフルビンは、細胞内でチューブリンに結合する。これにより細胞周期がG2/M期で停止し、有糸分裂異常が引き起こされ、真菌、植物、哺乳類などの様々な細胞の増殖が抑制される。哺乳類細胞と比較して、真菌細胞における増殖抑制は非常に低濃度で誘導されるが、これは哺乳類のチューブリンに比べて、真菌のチューブリンに対する結合親和性が高いためであると考えられている。また、微小管結合タンパク質(MAPs)に結合することで、微小管の動的不安定性を抑制し、微小管運動を安定化させる作用も有する(非特許文献4)。

[0004] グリセオフルビンは、ヒトがん細胞に対して増殖抑制作用やアポトーシスの誘導活性が有り、胸腺欠損ヌードマウスに移植した腫瘍に対しても、ノコダゾルと併用することで抗腫瘍活性を示すことから、抗がん剤としての効果も期待されている(非特許文献5)。

[0005] 一方、抗真菌作用とは別に抗炎症作用を有することが古くから知られてい

る。例えば、ラット炎症モデルであるホルマリン浮腫やコットンペレット肉芽腫に対して抗炎症作用を示すことが見出されている(非特許文献6)。実際の臨床でも、非真菌性の炎症性皮膚疾患である扁平苔癬(lichen planus)(非特許文献7)、形質細胞性口唇炎(plasma cell cheilitis)(非特許文献8)、又、色素性紫斑性皮膚炎(pigmented purpuric dermatosis)(非特許文献9)に対して薬効を示すことが報告されている。

[0006] また、リベド血管炎(livedoid vasculitis)(非特許文献9)や、多発性関節炎である肩手症候群(shoulder-hand syndrome)や肩関節周囲炎(scapulo-humeral periarthritis)などに対しても薬効を示すことが報告されている(非特許文献6, 10)。

[0007] 白血球細胞の微小管への作用や、in vitroでは炎症のケミカルメディエーターである、ヒスタミン、セロトニン、プロスタグランジンなどに対する拮抗作用を有することが見出されているが(非特許文献6)、抗炎症作用におけるグリセオフルビンの作用機序の詳細は明らかではない。

[0008] この様に様々な生理活性を有するグリセオフルビンは、各種置換基の変換が行われ、現在までに誘導体が合成されている(非特許文献11)。

[0009] 近年、研究の進展とともに、精神疾患、神経変性疾患と炎症との関連性が報告されている(非特許文献12、13)。

ストレスによってミクログリアから炎症性サイトカインの産生が増加することや、精神疾患患者(うつ、統合失調症など)において血中サイトカイン(TNF α 等)レベルが高いことが報告されており、精神疾患における脳内炎症の関与が示唆されている。またアルツハイマー病に代表される神経変性疾患では、その原因と考えられる蛋白がミクログリアの活性化によって脳内炎症を惹起することも示唆されている。

先行技術文献

非特許文献

[0010] 非特許文献1: Oxford AE, Raistrick H, Simonart P. Studies in the biochemistry of micro-organisms: Griseofulvin, C(17)H(17)O(6)Cl, a metabol

ic product of *Penicillium griseo-fulvum* Dierckx. 1537917094409_0. 193
9 Feb; 33(2): 240-248.

非特許文献2: Gentles JC. Experimental ringworm in guinea pigs: oral treatment with griseofulvin. *Nature*. 1958 Aug 16; 182 (4633): 476-477.

非特許文献3: Williams DI, Marten RH, Sarkany I. Oral treatment of ringworm with griseofulvin. *Lancet*. 1958 Dec 6; 2 (7058): 1212-1213.

非特許文献4: Wehland J, Herzog W, Weber K. Interaction of griseofulvin with microtubules, microtubule protein and tubulin. *J Mol Biol*. 1977 Apr 15; 111(3): 329-342.

非特許文献5: Ho YS, Duh JS, Jeng JH, Wang YJ, Liang YC, Lin CH, Tseng CJ, Yu CF, Chen RJ, Lin JK. Griseofulvin potentiates antitumorigenesis effects of nocodazole through induction of apoptosis and G2/M cell cycle arrest in human colorectal cancer cells. *Int J Cancer*. 2001 Feb 1; 91(3): 393-401.

非特許文献6: Sorrentino L, Capasso F, Di Rosa M. Anti-inflammatory properties of griseofulvin. *Agents Actions*. 1977 Mar; 7(1): 157-162.

非特許文献7: Sehgal VN, Bikhchandani R, Koranne RV, Nayar M, Saxena HM. Histopathological evaluation of griseofulvin therapy in lichen planus. A double-blind controlled study. *Dermatologica*. 1980; 161(1): 22-27.

非特許文献8: Tamaki K, Osada A, Tsukamoto K, Ohtake N, Furue M. Treatment of plasma cell cheilitis with griseofulvin. *J Am Acad Dermatol*. 1994 May; 30(5 Pt 1): 789-790.

非特許文献9: Tamaki K, Yasaka N, Osada A, Shibagaki N, Furue M. Successful treatment of pigmented purpuric dermatosis with griseofulvin. *Br J Dermatol*. 1995 Jan; 132(1): 159-160.

非特許文献10: Cohen A, Goldman J, Daniels R, Kanenson W. Treatment of shoulder-hand syndrome with griseofulvin. *J Am Med Assoc*. 1960 Jun 4

; 173: 542-543.

非特許文献11: Petersen AB, Ronnest MH, Larsen, TØ, Clausen MH. The Chemistry of Griseofulvin. Chem. Rev. 2014 Dec; 114: 12088-12107.

非特許文献12: 門田 晃、精神疾患の神経炎症仮説、精神神経誌 (2012) 114巻2号124-133

非特許文献13: 錫村 明生、神経変性疾患、神経炎症とミクログリア、臨床神経2014;54:1119-1121

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0011] 本発明は、中枢性の抗炎症作用を有する特定の化学構造を有する、炎症性の疾患の予防及び治療のための有効成分として有用な化合物、その薬理上許容される塩、その医薬用途等、又はその新規な製造方法及び中間体を提供する。本発明の化合物、その薬理上許容される塩は、様々な面からこれまでに存する抗炎症剤とは異なる特性を有していることから新規な医薬品として有用であると考えられる。

特に、本発明では、グリセオフルビンの中枢性の抗炎症作用を見出したことにもとづいて、グリセオフルビンの中枢性炎症性疾患の予防及び治療のための用途を提供する。さらに、本発明では、グリセオフルビンの構造を最適化することによって、より優れた中枢性の抗炎症作用を有する化合物を見出しており、その中枢性炎症性疾患の予防及び治療のための用途を提供する。

課題を解決するための手段

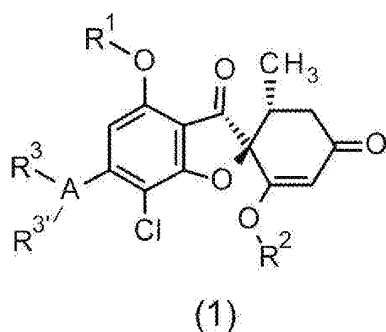
[0012] 本発明者らは、中枢性炎症性疾患の予防及び治療のための有効成分として有用な化合物、その薬理上許容される塩等の開発を目的に鋭意研究した結果、本発明の化合物、その薬理上許容される塩、その医薬用途等を見出した。また、本発明の化合物及びその薬理上許容される塩は、中枢性の抗炎症活性、生物学的利用能、in vitro活性、in vivo活性、薬効発現の早さ、薬効の持続性、物理的安定性、薬物相互作用、毒性等の点で優れた性質を有し、医薬として有用であることを見出した。

すなわち、本発明は以下に説明するとおりである。

[0013] [1]

一般式(1)の化合物又はその薬理上許容される塩。

[0014] [化1]



[0015] [式中の記号は以下に定義される。]

R¹:

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC
1-C6アルキル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC
3-C6シクロアルキル基、或いは、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい4
-7員飽和ヘテロ環基

R²:

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC
1-C6アルキル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC
3-C6シクロアルキル基、或いは、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい4
-7員飽和ヘテロ環基

A:

5員芳香族ヘテロ環、

6員芳香族ヘテロ環、

8-10員縮環型芳香族ヘテロ環、

5-7員不飽和ヘテロ環、

4-7員飽和ヘテロ環、

ベンゼン環、 $-\text{CH=}$ 、又は、シアノ基(Aが、シアノ基の場合、 R^3 と $\text{R}^{3'}$ は存在しない。)

R^3 , $\text{R}^{3'}$:

R^3 と $\text{R}^{3'}$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、オキシ基

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC1-C6アルキル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC1-C6アルコキシ基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC2-C6アルケニル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC2-C6アルキニル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC3-C6シクロアルキル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいアミノ基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC1-C6アルコキシカルボニル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいカルバモイル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいフェニル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい5員芳香族ヘテロ環基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい6員芳香族ヘテロ環基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい5-7員不飽和ヘテロ環基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい4-7員飽和ヘテロ環基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい8-10員縮環型芳香族ヘテロ環基、或いは、

R^3 と $R^{3'}$ は、互いに結合してAと縮合する環として、5-7員不飽和ヘテロ環、4-7員飽和ヘテロ環、又は、C3-C6シクロアルキル環を形成する場合があります、当該環は置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい。

置換基群X：

ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、オキソ基、C1-C6アルキル基、ヒドロキシC1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシC1-C6アルキル基、C1-C6ハロアルキル基、C3-C6シクロアルキル基、C3-C6ハロシクロアルキル基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいフェニル基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい5員芳香族ヘテロ環基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい6員芳香族ヘテロ環基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい4-7員飽和ヘテロ環基、

C1-C6アルコキシ基、C1-C6ハロアルコキシ基、C3-C6シクロアルコキシ基、C3-C6ハロシクロアルコキシ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいフェノキシ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい5員芳香族ヘテロ環オキシ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい6員芳香族ヘテロ環オキシ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい4-7員飽和ヘテロ環オキシ基、

C1-C6アルコキシカルボニル基、C3-C6シクロアルコキシカルボニル基、カルボキシ基、C1-C6アルキルカルボニル基、C3-C6シクロアルキルカルボニル基

、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいフェニルカルボニル基、

カルバモイル基、モノ(C1-C6アルキル)アミノカルボニル基、ジ(C1-C6アルキル)アミノカルボニル基、モノ(C1-C6アルキル)アミノスルホニル基、ジ(C1-C6アルキル)アミノスルホニル基、アミノ基、モノ(C1-C6アルキル)アミノ基、ジ(C1-C6アルキル)アミノ基、C1-C6アルコキシカルボニルアミノ基、モノ(C1-C6アルキル)アミノカルボニルアミノ基、ジ(C1-C6アルキル)アミノカルボニルアミノ基、C1-C6アルキルカルボニルアミノ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいフェニルカルボニルアミノ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい5員芳香族ヘテロ環カルボニルアミノ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい6員芳香族ヘテロ環カルボニルアミノ基、

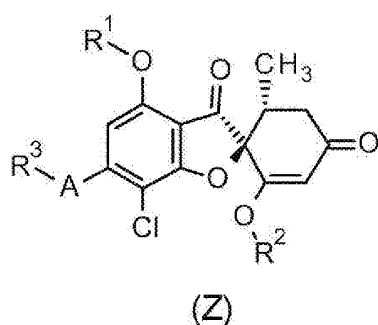
C1-C6アルキルスルホニルアミノ基

置換基群Y:

C1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基

但し、一般式(1)の化合物又はその薬理上許容される塩として、以下に示す一般式(2)の化合物又はその薬理上許容される塩を除く。

[0016] [化2]



[0017] なお、一般式(Z)の化合物についての式中の記号は以下に定義される。

R¹:

C1-C6アルキル基又はヒドロキシC1-C6アルキル基

R²:

C1-C6アルキル基

A:

5員芳香族ヘテロ環

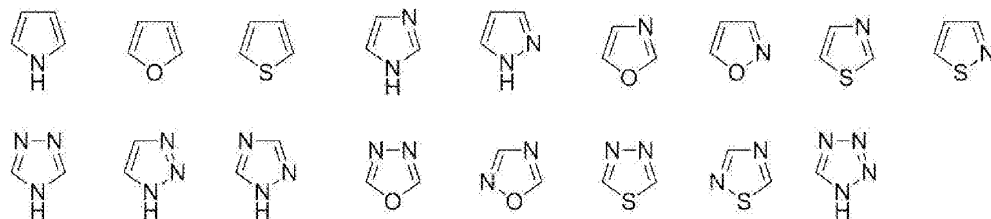
R³:

C1-C6アルキル基、ヒドロキシC1-C6アルキル基又はC1-C6アルコキシC1-C6アルキル基]

[0018] [2]

A、R³又はR^{3'}における、5員芳香族ヘテロ環又は5員芳香族ヘテロ環基が、以下に示す群から選択されるいずれかである[1]に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[0019] [化3]

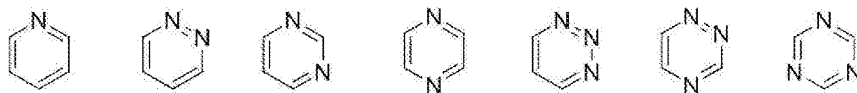


[0020] [3]

A、R³又はR^{3'}における、6員芳香族ヘテロ環又は6員芳香族ヘテロ環基が、以

下に示す群から選択されるいずれかである[1]又は[2]に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

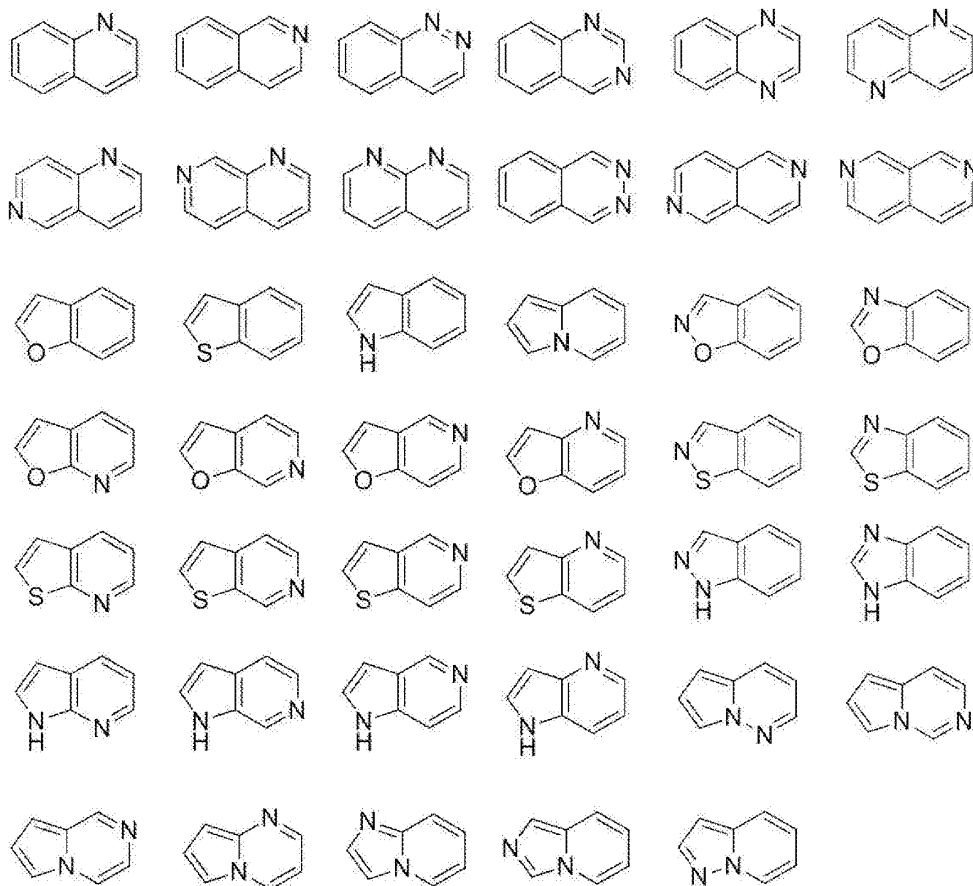
[0021] [化4]



[0022] [4]

A、 R^3 又は $R^{3'}$ における、8-10員縮環型芳香族ヘテロ環又は8-10員縮環型芳香族ヘテロ環基が、以下に示す群から選択されるいずれかである[1]-[3]のいずれかに記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[0023] [化5]

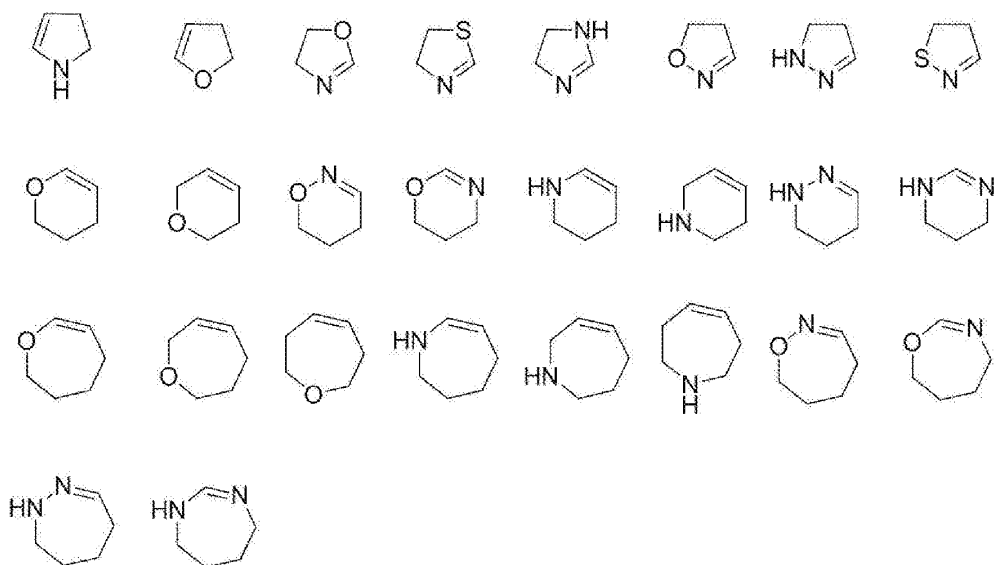


[0024] [5]

A、 R^3 又は $R^{3'}$ における、5-7員不飽和ヘテロ環又は5-7員不飽和ヘテロ環基が

、以下に示す群から選択されるいずれかである[1]-[4]のいずれかに記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

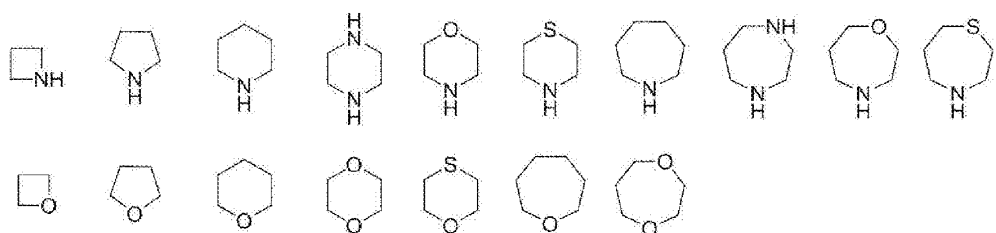
[0025] [化6]



[0026] [6]

A、R¹、R²又はR³における、4-7員飽和ヘテロ環又は4-7員飽和ヘテロ環基が、以下に示す群から選択されるいずれかである[1]-[5]のいずれかに記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[0027] [化7]



[0028] [7]

一般式(1)の化合物が以下の群から選択されるいずれかの化合物である[1]に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-(5-エチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1'

, 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(5-テトラヒドロピラン-4-イル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-[5-(1-メチル-4-ピペリジル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-[5-(4-フルオロ-1-メチル-4-ピペリジル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-6-[5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-4-エトキシ-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-6-[3-(1-メトキシエチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(1H-ピラゾール-5-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-6-[1-(2-メトキシエチル)ピラゾール

-3-イル]-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-クロロ-6-(1,8-ジオキサ-2-アザスピロ[4.5]デカ-2-エン-3-イル)-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-クロロ-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(8-メチル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-エン-3-イル)スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-クロロ-3',4-ジメトキシ-6-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-クロロ-3',4-ジメトキシ-6-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-クロロ-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(3-ピリジル)スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

[0029] [8]

[1]-[7]のいずれかに記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[0030] [9]

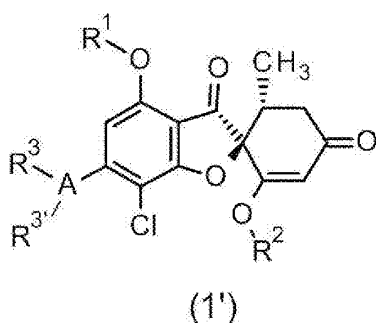
中枢性炎症性疾患の予防及び/又は治療用である、[8]に記載の医薬組成物。

[0031] [10]

一般式(1')の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する中枢性炎症性疾患の予防及び/又は治療用の医薬組成物。

[0032]

[化8]



[0033] [式中の記号は以下に定義される。]

R¹:

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC
1-C6アルキル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC
3-C6シクロアルキル基、或いは、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい4
-7員飽和ヘテロ環基

R²:

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC
1-C6アルキル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC
3-C6シクロアルキル基、或いは、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい4
-7員飽和ヘテロ環基

A:

5員芳香族ヘテロ環、

6員芳香族ヘテロ環、

8-10員縮環型芳香族ヘテロ環、

5-7員不飽和ヘテロ環、

4-7員飽和ヘテロ環、

ベンゼン環、又は、単結合(単結合の場合、 R^3 と $R^{3'}$ は、そのどちらか一方が存在しない。)

R^3 , $R^{3'}$:

R^3 と $R^{3'}$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC1-C6アルキル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC1-C6アルコキシ基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC2-C6アルケニル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC2-C6アルキニル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC3-C6シクロアルキル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいアミノ基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC1-C6アルコキシカルボニル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいカルバモイル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいフェニル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい5員芳香族ヘテロ環基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい6員芳香族ヘテロ環基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい5

-7員不飽和ヘテロ環基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい4

-7員飽和ヘテロ環基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい8

-10員縮環型芳香族ヘテロ環基、

或いは、

R^3 と $R^{3'}$ は、互いに結合してAと縮合する環として、5-7員不飽和ヘテロ環、4-7員飽和ヘテロ環、又は、C3-C6シクロアルキル環を形成する場合があります、当該環は置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい。

置換基群X：

ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、オキソ基、C1-C6アルキル基、ヒドロキシC1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシC1-C6アルキル基、C1-C6ハロアルキル基、C3-C6シクロアルキル基、C3-C6ハロシクロアルキル基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいフェニル基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい5員芳香族ヘテロ環基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい6員芳香族ヘテロ環基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい4-7員飽和ヘテロ環基、

C1-C6アルコキシ基、C1-C6ハロアルコキシ基、C3-C6シクロアルコキシ基、C3-C6ハロシクロアルコキシ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいフェノキシ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい5員芳香族ヘテロ環オキシ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい6員芳香族ヘテロ環オキシ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい4-7員飽和ヘテロ環オキシ基、

C1-C6アルコキシカルボニル基、C3-C6シクロアルコキシカルボニル基、カルボキシ基、C1-C6アルキルカルボニル基、C3-C6シクロアルキルカルボニル基

、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいフェニルカルボニル基、

カルバモイル基、モノ(C1-C6アルキル)アミノカルボニル基、ジ(C1-C6アルキル)アミノカルボニル基、モノ(C1-C6アルキル)アミノスルホニル基、ジ(C1-C6アルキル)アミノスルホニル基、アミノ基、モノ(C1-C6アルキル)アミノ基、ジ(C1-C6アルキル)アミノ基、C1-C6アルコキシカルボニルアミノ基、モノ(C1-C6アルキル)アミノカルボニルアミノ基、ジ(C1-C6アルキル)アミノカルボニルアミノ基、C1-C6アルキルカルボニルアミノ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいフェニルカルボニルアミノ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい5員芳香族ヘテロ環カルボニルアミノ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい6員芳香族ヘテロ環カルボニルアミノ基、

C1-C6アルキルスルホニルアミノ基

置換基群Y:

C1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基]

[0034] [11]

R¹が、メチル基、エチル基又はヒドロキシエチル基である、[10]に記載の医薬組成物。

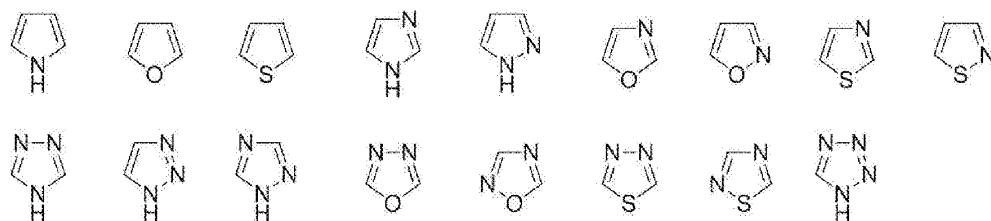
[0035] [12]

R²が、メチル基である、[10]又は[11]に記載の医薬組成物。

[0036] [13]

A、R³又はR^{3'}における、5員芳香族ヘテロ環又は5員芳香族ヘテロ環基が、以下に示す群から選択されるいずれかである[10]-[12]のいずれかに記載の医薬組成物。

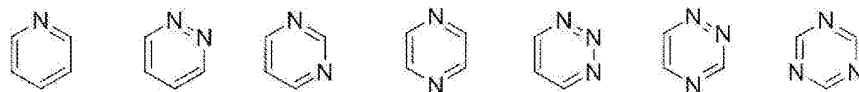
[0037] [化9]



[0038] [14]

A、R³又はR^{3'}における、6員芳香族ヘテロ環又は6員芳香族ヘテロ環基が、以下に示す群から選択されるいずれかである[10]-[13]のいずれかに記載の医薬組成物。

[0039] [化10]

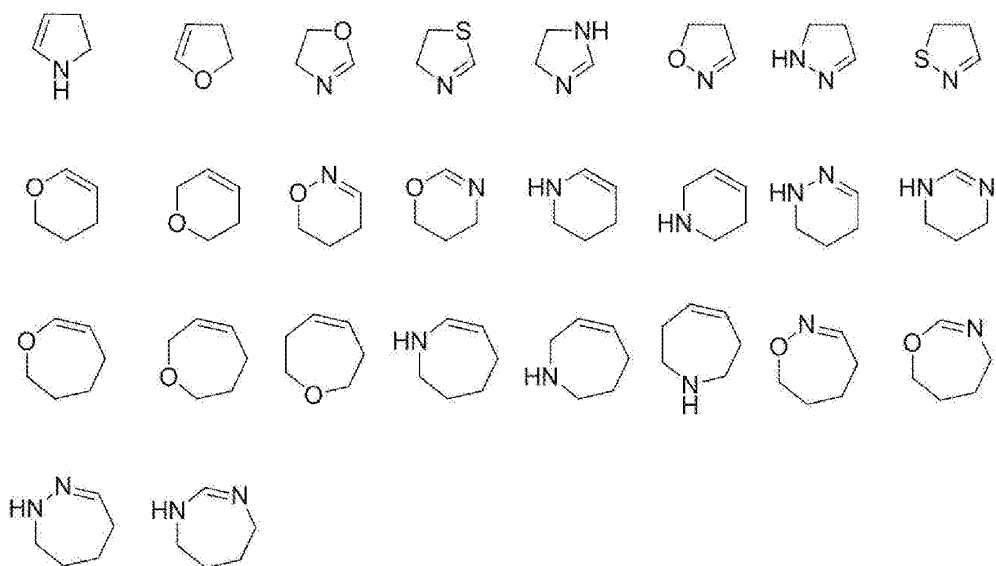


[0040] [15]

A、R³又はR^{3'}における、5-7員不飽和ヘテロ環又は5-7員不飽和ヘテロ環基が、以下に示す群から選択されるいずれかである[10]-[14]のいずれかに記載の医薬組成物。

[0041]

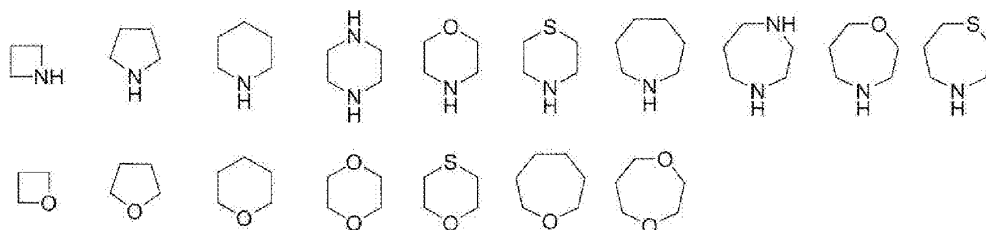
[化11]



[0042] [16]

A、 R^1 、 R^2 又は R^3 における、4-7員飽和ヘテロ環又は4-7員飽和ヘテロ環基が、以下に示す群から選択されるいずれかである[10]-[15]のいずれかに記載の医薬組成物。

[0043] [化12]



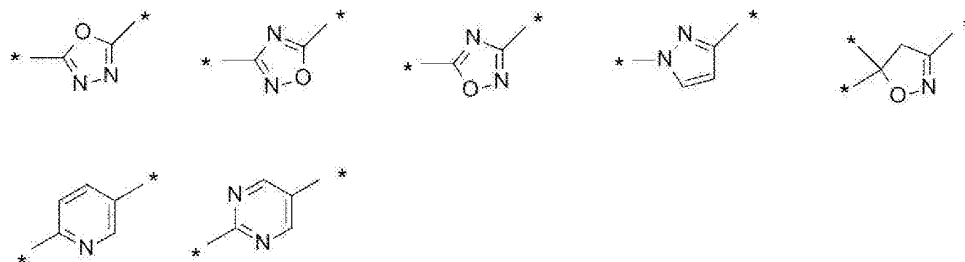
[0044] [17]

Aが、5員芳香族ヘテロ環であって、 R^3 が、メチル基、エチル基、ヒドロキシC1-C3アルキル基又はメトキシC1-C3アルキル基であって、 $R^{3'}$ が、水素原子である、[10]-[12]のいずれかに記載の医薬組成物。

[0045] [18]

Aが、以下の群から選択されるいずれかの環であり、結合手が2つの場合、 $R^{3'}$ が存在しない、[10]-[12]のいずれかに記載の医薬組成物。

[0046] [化13]

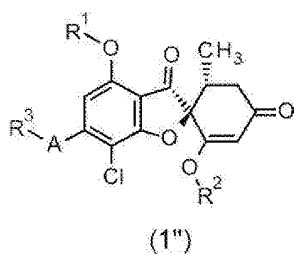


[0047] [*は、結合手を示す。]

[0048] [19]

一般式(1'')の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する中枢性炎症性疾患の予防及び/又は治療用の医薬組成物。

[0049] [化14]



[0050] [式中の記号は以下に定義される。]

R¹:メチル基、又は、エチル基R²:メチル基

A:以下の群から選択されるいずれかの環

[0051] [化15]



[0052] [*は、結合手を示す。]

R³:メチル基、又は、エチル基]

[0053] [20]

一般式(1')の化合物が以下の群から選択されるいずれかの化合物である、
[10]に記載の医薬組成物。

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-6-(2-メトキシエトキシ)-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(1-メチルピラゾール-3-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-(1-エチルピラゾール-3-イル)-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-[5-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-[5-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-4-エトキシ-6-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-3'-メトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラ

ン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-クロロ-4-エトキシ-6-[5-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-3'-メトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-クロロ-6-[3-(1-ヒドロキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-クロロ-6-(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-クロロ-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(5-テトラヒドロピラン-4-イル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-クロロ-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-6-[5-(1-メチル-4-ピペリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-クロロ-6-[5-(4-フルオロ-1-メチル-4-ピペリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-6-[5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-4-エトキシ-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-6-[3-(1-メトキシエチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(1H-ピラゾール-5-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-6-[1-(2-メトキシエチル)ピラゾール-3-イル]-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-(1, 8-ジオキサ-2-アザスピロ[4.5]デカ-2-エン-3-イル)-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(8-メチル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-エン-3-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-6-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-6-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(3-ピリジル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4, 6-トリメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

[0054] [21]

以下に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する中枢性炎症性疾患の予防及び/又は治療用の医薬組成物。

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-(1-エチルピラゾール-3-イル)-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

[0055] [22]

以下に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する中枢性炎症性疾患の予防及び/又は治療用の医薬組成物。

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

[0056] [23]

以下に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する中枢性炎症性疾患の予防及び/又は治療用の医薬組成物。

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-(5-エチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

[0057] [24]

以下に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する中枢性炎症性疾患の予防及び/又は治療用の医薬組成物。

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'

-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

[0058] [25]

以下に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する中枢性炎症性疾患の予防及び/又は治療用の医薬組成物。

(2S, 5'R)-7-クロロ-4-エトキシ-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

[0059] [26]

中枢性炎症性疾患が、
アルツハイマー病、パーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症、ピック病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、前頭側頭葉変性症、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、球脊髄性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症、脊髄小脳変性症、多発性硬化症、クロイツフェルト・ヤコブ病、致死性家族性不眠症、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群、ダウン症候群、ニーマンピーク病、脳アミロイド血管症、HIV脳症、インフルエンザ脳症、肝性脳症、進行性多巣性白質脳症、抗NMDA受容体抗体脳炎、脳血管障害、外傷性脳損傷、脊髄損傷、低酸素脳症、てんかん、視神経炎、先天性代謝性脳疾患、ウェルニッケ脳症、自閉スペクトラム障害、注意欠如・多動性障害、チック障害、統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害（治療抵抗性うつ、産後うつ）、持続性抑うつ障害（気分変調症）、月経前不快気分障害、不安障害、限局性恐怖症、パニック障害、強迫性障害、心的外傷およびストレス因関連障害、摂食障害、概日リズム睡眠・覚醒障害、ナルコレプシー、物質関連障害（アルコール依存、薬物依存）、衝動制御障害、せん妄、パーソナリティ障害、及び、レット症候群
からなる群より選択されるいずれかである、[9]-[25]のいずれかに記載の医薬組成物。

[0060] [27]

中枢性炎症性疾患が、

アルツハイマー病、パーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症、ピック病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、前頭側頭葉変性症、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、球脊髄性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症、脊髄小脳変性症、多発性硬化症、クロイツフェルト・ヤコブ病、統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害（治療抵抗性うつ、産後うつ）、持続性抑うつ障害（気分変調症）、月経前不快気分障害、不安障害、限局性恐怖症、パニック障害、強迫性障害、心的外傷およびストレス因関連障害、摂食障害、概日リズム睡眠・覚醒障害、ナルコレプシー、物質関連障害（アルコール依存、薬物依存）、衝動制御障害、せん妄、パーソナリティ障害、及び、レット症候群

からなる群より選択されるいずれかである、[9]-[25]のいずれかに記載の医薬組成物。

[0061] [28]

中枢性炎症性疾患が、
統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害（治療抵抗性うつ、産後うつ）、持続性抑うつ障害（気分変調症）、月経前不快気分障害、不安障害、限局性恐怖症、パニック障害、及び、強迫性障害
からなる群より選択されるいずれかである、[9]-[25]のいずれかに記載の医薬組成物。

[29]

粉末X線回折で回折角($2\theta(^{\circ})$)として、約9.5, 10.7, 14.1, 16.4, 17.9, 23.3, 23.6, 23.9, 24.4及び27.2にピークを有する(2S, 5'R)-7-クロロ-6-(1-エチルピラゾール-3-イル)-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオンの結晶(実施例4)。

[30]

図1に示すX線回折パターンを有する(2S, 5'R)-7-クロロ-6-(1-エチルピラゾール-3-イル)-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオンの結晶(実施例4)。

[31]

粉末X線回折で回折角($2\theta(^{\circ})$)として、約10.0, 12.3, 15.6, 18.3, 19.1, 20.7, 22.3, 22.9, 24.2及び29.3にピークを有する(2S, 5'R)-7-クロロ-3', 4'-ジメトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオンの結晶(実施例5)。

[32]

図2に示すX線回折パターンを有する(2S, 5'R)-7-クロロ-3', 4'-ジメトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオンの結晶(実施例5)。

[33]

粉末X線回折で回折角($2\theta(^{\circ})$)として、約6.4, 11.2, 11.6, 12.7, 14.7, 17.0, 19.6, 22.4, 24.1及び26.0にピークを有する(2S, 5'R)-7-クロロ-6-(5-エチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-3', 4'-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオンの結晶(実施例17)。

[34]

図3に示すX線回折パターンを有する(2S, 5'R)-7-クロロ-6-(5-エチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-3', 4'-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオンの結晶(実施例17)。

[35]

粉末X線回折で回折角($2\theta(^{\circ})$)として、約8.1, 11.5, 13.2, 13.5, 14.0, 14.4, 20.8, 21.4, 22.3及び25.3にピークを有する(2S, 5'R)-7-クロロ-6-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-3', 4'-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオンの結晶(実施例25)。

[36]

図4に示すX線回折パターンを有する(2S, 5'R)-7-クロロ-6-[3-(1-ヒドロキ

シ-1-メチル-エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオンの結晶(実施例25)。

発明の効果

[0062] 本発明の中枢性の抗炎症作用を有する特定の化学構造を有する化合物又はその薬理上許容される塩は、様々な面からこれまでに存する抗炎症剤とは異なる特性を有していることから新規な医薬品として有用であると考えられる。

また、本発明の化合物及びその薬理上許容される塩は、抗炎症活性、生物学的利用能、in vitro活性、in vivo活性、薬効発現の早さ、薬効の持続性、物理的安定性、薬物相互作用、毒性等の点で優れた性質を有し、医薬として有用である。

図面の簡単な説明

[0063] [図1]実施例4の化合物の粉末X線回折パターンを示す。縦軸に強度(cps)を横軸に回折角(2θ (°))を示す。

[図2]実施例5の化合物の粉末X線回折パターンを示す。縦軸に強度(cps)を横軸に回折角(2θ (°))を示す。

[図3]実施例17の化合物の粉末X線回折パターンを示す。縦軸に強度(cps)を横軸に回折角(2θ (°))を示す。

[図4]実施例25の化合物の粉末X線回折パターンを示す。縦軸に強度(cps)を横軸に回折角(2θ (°))を示す。

発明を実施するための形態

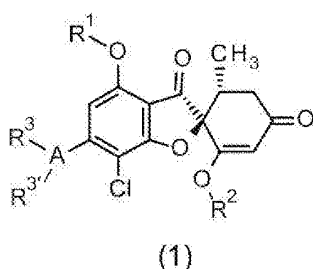
[0064] 以下に本発明について詳細に説明する。

[0065] (置換基、用語の説明等)

本発明の態様として、一般式(1)の化合物又はその薬理上許容される塩が挙げられる。

[0066]

[化16]



[0067] [式中の記号は以下に定義される。]

R¹:

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC
1-C6アルキル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC
3-C6シクロアルキル基、或いは、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい4
-7員飽和ヘテロ環基

R²:

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC
1-C6アルキル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC
3-C6シクロアルキル基、或いは、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい4
-7員飽和ヘテロ環基

A:

5員芳香族ヘテロ環、

6員芳香族ヘテロ環、

8-10員縮環型芳香族ヘテロ環、

5-7員不飽和ヘテロ環、

4-7員飽和ヘテロ環、

ベンゼン環、-CH=、又は、シアノ基(Aが、シアノ基の場合、R³とR^{3'}は存在し

ない。)

R^3 , $R^{3'}$:

R^3 と $R^{3'}$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、オキソ基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC1-C6アルキル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC1-C6アルコキシ基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC2-C6アルケニル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC2-C6アルキニル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC3-C6シクロアルキル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいアミノ基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC1-C6アルコキシカルボニル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいカルバモイル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいフェニル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい5員芳香族ヘテロ環基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい6員芳香族ヘテロ環基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい5-7員不飽和ヘテロ環基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい4-7員飽和ヘテロ環基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい8-10員縮環型芳香族ヘテロ環基、或いは、

R^3 と $R^{3'}$ は、互いに結合してAと縮合する環として、5-7員不飽和ヘテロ環、4-7員飽和ヘテロ環、又は、C3-C6シクロアルキル環を形成する場合があります、当該環は置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい。

なお、 R^3 と $R^{3'}$ が、互いに結合してAと縮合する環には、スピロ環も含まれる。

置換基群X：

ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、オキソ基、C1-C6アルキル基、ヒドロキシC1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシC1-C6アルキル基、C1-C6ハロアルキル基、C3-C6シクロアルキル基、C3-C6ハロシクロアルキル基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいフェニル基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい5員芳香族ヘテロ環基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい6員芳香族ヘテロ環基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい4-7員飽和ヘテロ環基、

C1-C6アルコキシ基、C1-C6ハロアルコキシ基、C3-C6シクロアルコキシ基、C3-C6ハロシクロアルコキシ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいフェノキシ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい5員芳香族ヘテロ環オキシ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい6

員芳香族ヘテロ環オキシ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい4

-7員飽和ヘテロ環オキシ基、

C1-C6アルコキシカルボニル基、C3-C6シクロアルコキシカルボニル基、カル

ボキシ基、C1-C6アルキルカルボニル基、C3-C6シクロアルキルカルボニル基

、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい

フェニルカルボニル基、

カルバモイル基、モノ(C1-C6アルキル)アミノカルボニル基、ジ(C1-C6アルキ

ル)アミノカルボニル基、モノ(C1-C6アルキル)アミノスルホニル基、ジ(C1-C

6アルキル)アミノスルホニル基、アミノ基、モノ(C1-C6アルキル)アミノ基、

ジ(C1-C6アルキル)アミノ基、C1-C6アルコキシカルボニルアミノ基、モノ(C1

-C6アルキル)アミノカルボニルアミノ基、ジ(C1-C6アルキル)アミノカルボニ

ルアミノ基、C1-C6アルキルカルボニルアミノ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい

フェニルカルボニルアミノ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい5

員芳香族ヘテロ環カルボニルアミノ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい6

員芳香族ヘテロ環カルボニルアミノ基、

C1-C6アルキルスルホニルアミノ基

置換基群Y:

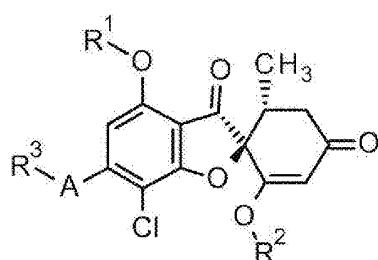
C1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基

但し、一般式(1)の化合物又はその薬理上許容される塩として、以下に示す一

般式(2)の化合物又はその薬理上許容される塩を除く。

[0068]

[化17]



(Z)

[0069] なお、一般式(Z)の化合物についての式中の記号は以下に定義される。

R¹:

C1-C6アルキル基又はヒドロキシC1-C6アルキル基

R²:

C1-C6アルキル基

A:

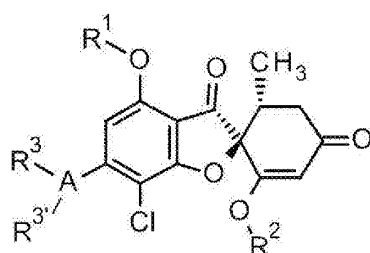
5員芳香族ヘテロ環

R³:

C1-C6アルキル基、ヒドロキシC1-C6アルキル基又はC1-C6アルコキシC1-C6アルキル基]

[0070] また、本発明の態様として、一般式(1')の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する中枢性炎症性疾患の予防及び/又は治療用の医薬組成物が挙げられる。

[0071] [化18]



(1')

[0072] [式中の記号は以下に定義される。]

R¹:

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC

1-C6アルキル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC

3-C6シクロアルキル基、或いは、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい4

-7員飽和ヘテロ環基

R²:

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC

1-C6アルキル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC

3-C6シクロアルキル基、或いは、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい4

-7員飽和ヘテロ環基

A:

5員芳香族ヘテロ環、

6員芳香族ヘテロ環、

8-10員縮環型芳香族ヘテロ環、

5-7員不飽和ヘテロ環、

4-7員飽和ヘテロ環、

ベンゼン環、又は、単結合(単結合の場合、R³とR^{3'}は、そのどちらか一方が存在しない。)

R³, R^{3'} :

R³とR^{3'}はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC

1-C6アルキル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC

1-C6アルコキシ基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC

2-C6アルケニル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC

2-C6アルキニル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC

3-C6シクロアルキル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい

アミノ基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC

1-C6アルコキシカルボニル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい

カルバモイル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい

フェニル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい5

員芳香族ヘテロ環基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい6

員芳香族ヘテロ環基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい5

-7員不飽和ヘテロ環、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい4

-7員飽和ヘテロ環基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい8

-10員縮環型芳香族ヘテロ環基、

或いは、

R^3 と $R^{3'}$ は、互いに結合してAと縮合する環として、5-7員不飽和ヘテロ環、4-7員飽和ヘテロ環、又は、C3-C6シクロアルキル環を形成する場合があります、当該

環は置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい。

なお、 R^3 と $R^{3'}$ が、互いに結合してAと縮合する環には、スピロ環も含まれる。

置換基群X：

ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、オキソ基、C1-C6アルキル基、ヒドロキシC1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシC1-C6アルキル基、C1-C6ハロアルキル基、C3-C6シクロアルキル基、C3-C6ハロシクロアルキル基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいフェニル基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい5員芳香族ヘテロ環基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい6員芳香族ヘテロ環基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい4-7員飽和ヘテロ環基、

C1-C6アルコキシ基、C1-C6ハロアルコキシ基、C3-C6シクロアルコキシ基、C3-C6ハロシクロアルコキシ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいフェノキシ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい5員芳香族ヘテロ環オキシ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい6員芳香族ヘテロ環オキシ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい4-7員飽和ヘテロ環オキシ基、

C1-C6アルコキシカルボニル基、C3-C6シクロアルコキシカルボニル基、カルボキシ基、C1-C6アルキルカルボニル基、C3-C6シクロアルキルカルボニル基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい
フェニルカルボニル基、

カルバモイル基、モノ(C1-C6アルキル)アミノカルボニル基、ジ(C1-C6アルキル)アミノカルボニル基、モノ(C1-C6アルキル)アミノスルホニル基、ジ(C1-C6アルキル)アミノスルホニル基、アミノ基、モノ(C1-C6アルキル)アミノ基、ジ(C1-C6アルキル)アミノ基、C1-C6アルコキシカルボニルアミノ基、モノ(C1-C6アルキル)アミノカルボニルアミノ基、ジ(C1-C6アルキル)アミノカルボニルアミノ基、C1-C6アルキルカルボニルアミノ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい
フェニルカルボニルアミノ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい5
員芳香族ヘテロ環カルボニルアミノ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい6
員芳香族ヘテロ環カルボニルアミノ基、

C1-C6アルキルスルホニルアミノ基

置換基群Y:

C1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基]

[0073] 本発明のさらなる態様として、一般式(1')の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する中枢性炎症性疾患の予防及び/又は治療用の医薬組成物における、一般式(1')の化合物の置換基が以下に説明するような場合がある。

Aにおける5員芳香族ヘテロ環は、上記と同様であるが、さらに、好適には、以下の5員環を示す。(なお、この場合、R^{3'}は存在しない。)

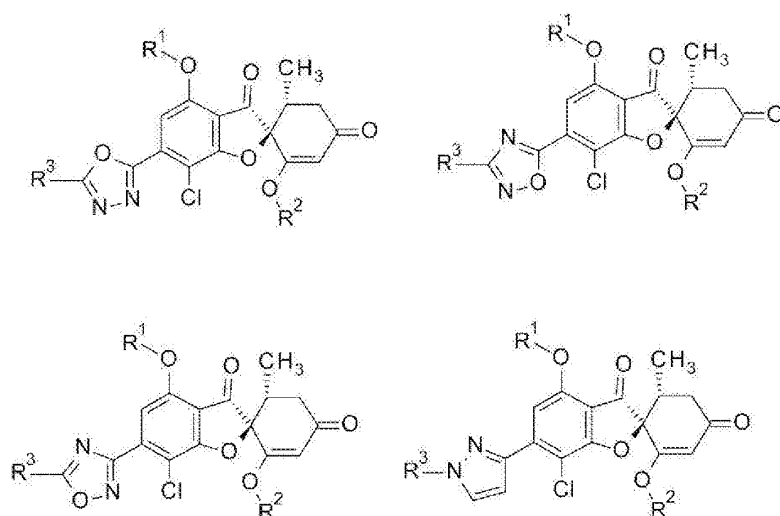
[0074] [化19]



[0075] [*は、結合手を示す。]

その5員芳香族ヘテロ環は、その結合手によって、一般式(1')の化合物として以下の化合物を形成する。

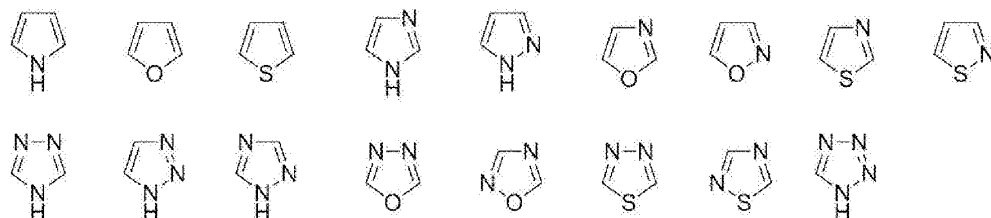
[0076] [化20]



[0077] [式中、R¹、R²及びR³は、上記一般式(1')の化合物の場合と同様の意味を示す。]

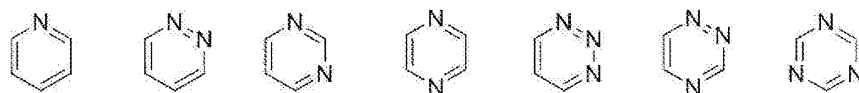
[0078] 本明細書における「5員芳香族ヘテロ環」とは、窒素原子、酸素原子、及び、硫黄原子からなる群より選択される1-4個の原子を含有する単環性の5員芳香族ヘテロ環であり、例えば、以下に示すような環が挙げられる。

[0079] [化21]



[0080] 本明細書における「6員芳香族ヘテロ環」とは、窒素原子、酸素原子、及び、硫黄原子からなる群より選択される1-4個の原子を含有する単環性の6員芳香族ヘテロ環であり、例えば、以下に示すような環が挙げられる。

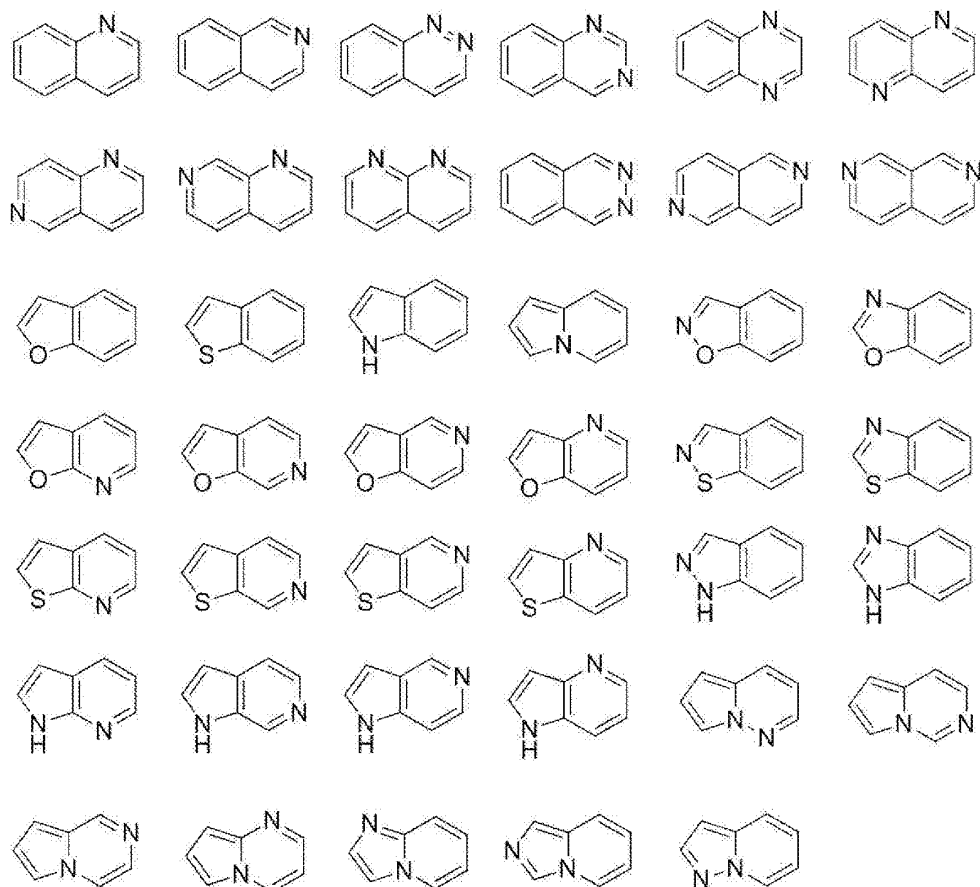
[0081] [化22]



[0082] 本明細書における「8-10員縮環型芳香族ヘテロ環」とは、窒素原子、酸素

原子、及び、硫黄原子からなる群より選択される1-4個の原子を含有する8-10員縮環性の芳香族ヘテロ環であり、例えば、以下に示すような環が挙げられる。

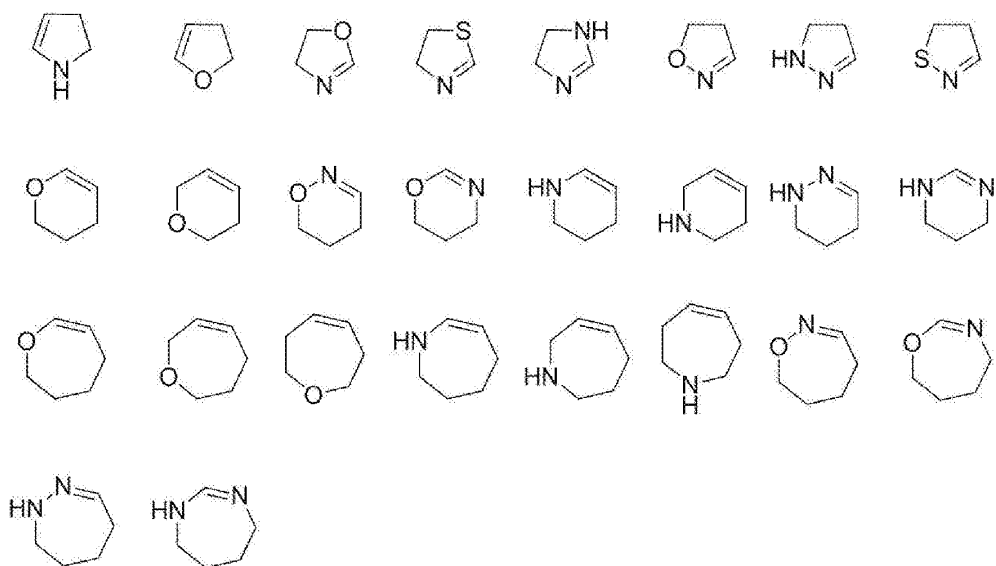
[0083] [化23]



[0084] 本明細書における「5-7員不飽和ヘテロ環」とは、窒素原子、酸素原子、及び、硫黄原子からなる群より選択される1-4個の原子を含有する単環性の5-7員飽和ヘテロ環が部分的に酸化された環、又は、芳香族ヘテロ環が部分的に還元された環であり、例えば、以下に示すような環が挙げられる。

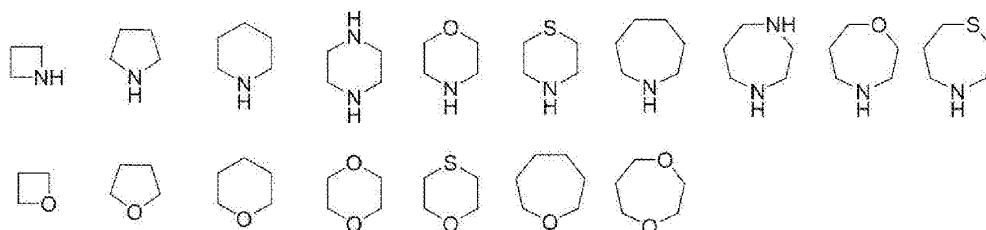
[0085]

[化24]



[0086] 本明細書における「4-7員飽和ヘテロ環」とは、窒素原子、酸素原子、及び、硫黄原子からなる群より選択される1-4個の原子を含有する単環性の4-7員飽和ヘテロ環であり、例えば、4-7員飽和ヘテロ環としては、以下に示すような環が挙げられる。

[0087] [化25]



[0088] 本明細書における「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又は、ヨウ素原子であり、好適には、フッ素原子又は塩素原子である。

[0089] 本明細書における「C1-C6アルキル基」とは、炭素数1-6個の直鎖若しくは分枝鎖アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、1-プロピル基、イソプロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基、2-メチル-1-プロピル基、2-メチル-2-プロピル基、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、2-メチル-2-ブチル基、3-メチル-2-ブチル基、1-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル

基、2-メチル-1-ペンチル基、3-メチル-1-ペンチル基、2-エチル-1-ブチル基、2,2-ジメチル-1-ブチル基、又は、2,3-ジメチル-1-ブチル基であり、好適には、メチル基、又は、エチル基である。

[0090] 本明細書における「C2-C6アルケニル基」とは、炭素数2-6個の直鎖若しくは分枝鎖アルケニル基であり、1個または2個以上の炭素-炭素二重結合を有していてもよく、例えば、ビニル基、2-プロペニル（アリル）基、2-ブテニル基、2-ペンテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、2-ヘキセニル基、又は、3-メチル-2-ペンテニル基であり、好適には、ビニル基、又は、アリル基である。

[0091] 本明細書における「C2-C6アルキニル基」とは、炭素数2-6個の直鎖若しくは分枝鎖アルキニル基であり、1個または2個以上の炭素-炭素三重結合を有していてもよく、例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、1-ペンチニル基、2-ペンチニル基、又は、1-ヘキシニル基であり、好適には、エチニル基、又は、1-プロピニル基である。

[0092] 本明細書における「C1-C6アルコキシ基」とは、C1-C6アルキル基に酸素原子が結合した基であり、例えば、メトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基、2-プロポキシ基、1-ブトキシ基、2-ブトキシ基、2-メチル-1-プロポキシ基、2-メチル-2-プロポキシ基、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-ブトキシ基、3-メチル-2-ブトキシ基、1-ヘキシルオキシ基、2-ヘキシルオキシ基、3-ヘキシルオキシ基、2-メチル-1-ペンチルオキシ基、又は、3-メチル-1-ペンチルオキシ基であり、好適には、メトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基、又は、2-プロポキシ基である。

[0093] 本明細書における「C3-C6シクロアルキル基」とは、炭素数3-6個の環状アルキル基であり、好適には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、又は、シクロヘキシル基である。

[0094] 本明細書における「ヒドロキシC1-C6アルキル基」とは、C1-C6アルキル基に水酸基が結合した基であり、例えば、ヒドロキシメチル基、又は、ヒドロキシエチル基である。

本明細書における「C1-C6アルコキシC1-C6アルキル基」とは、C1-C6アルキ

ル基にC1-C6アルコキシが結合した基であり、例えば、メトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシメチル基、又は、エトキシエチル基である。

[0095] 本明細書における「C1-C6ハロアルキル基」とは、C1-C6アルキル基にハロゲン原子が結合した基であり、例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、ジクロロメチル基、ジブロモメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、2-フルオロエチル基、2-ブロモエチル基、2-クロロエチル基、2-ヨードエチル基、2,2-ジフルオロエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、トリクロロエチル基、ペンタフルオロエチル基、3-フルオロプロピル基、3-クロロプロピル基、又は、4-フルオロブチル基であり、好適には、トリフルオロメチル基である。

[0096] 本明細書における「C3-C6ハロシクロアルキル基」とは、C3-C6シクロアルキル基にハロゲン原子が結合した基であり、例えば、フルオロシクロプロピル基、フルオロシクロブチル基、フルオロシクロペンチル基、又は、フルオロシクロヘキシル基である。

[0097] 本明細書における「C1-C6ハロアルコキシ基」とは、C1-C6アルコキシ基にハロゲン原子が結合した基であり、例えば、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、ジクロロメトキシ基、ジブロモメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、トリクロロメトキシ基、2-フルオロエトキシ基、2-ブロモエトキシ基、2-クロロエトキシ基、2-ヨードエトキシ基、2,2-ジフルオロエトキシ基、2,2,2-トリフルオロエトキシ基、トリクロロエトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基、3-フルオロプロポキシ基、3-クロロプロポキシ基、又は、4-フルオロブトキシ基であり、好適には、トリフルオロメトキシ基である。

[0098] 本明細書における「C3-C6シクロアルコキシ基」とは、酸素原子にC3-C6シクロアルキル基が結合した基であり、好適には、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、又は、シクロヘキシルオキシ基である。

[0099] 本明細書における「C3-C6ハロシクロアルコキシ基」とは、酸素原子にC3-C6ハロシクロアルキル基が結合した基であり、例えば、フルオロシクロプロポ

キシ基、フルオロシクロブトキシ基、フルオロシクロペンチルオキシ基、又は、フルオロシクロヘキシルオキシ基である。

[0100] 本明細書における「5員芳香族ヘテロ環オキシ基」とは、酸素原子に5員芳香族ヘテロ環が結合した基である。

[0101] 本明細書における「6員芳香族ヘテロ環オキシ基」とは、酸素原子に6員芳香族ヘテロ環が結合した基である。

[0102] 本明細書における「4-7員飽和ヘテロ環オキシ基」とは、酸素原子に4-7員飽和ヘテロ環が結合した基である。

[0103] 本明細書における「C1-C6アルコキシカルボニル基」とは、カルボニル基にC1-C6アルコキシ基が結合した基であり、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、又は、プロポキシカルボニル基である。

[0104] 本明細書における「C3-C6シクロアルコキシカルボニル基」とは、カルボニル基にC3-C6シクロアルコキシ基が結合した基であり、好適には、シクロプロピルオキシカルボニル基、シクロブチルオキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基、又は、シクロヘキシルオキシカルボニル基である。

[0105] 本明細書における「C1-C6アルキルカルボニル基」とは、カルボニル基にC1-C6アルキル基が結合した基であり、例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、又は、プロピルカルボニル基である。

[0106] 本明細書における「モノ(C1-C6アルキル)アミノカルボニル基」とは、アミノカルボニル基のアミノ基に一つのC1-C6アルキル基が結合した基であり、好適には、メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、又は、プロピルアミノカルボニル基である。

[0107] 本明細書における「ジ(C1-C6アルキル)アミノカルボニル基」とは、アミノカルボニル基のアミノ基に二つのC1-C6アルキル基が結合した基であり、好適には、ジメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、又は、ジプロピルアミノカルボニル基である。

[0108] 本明細書における「モノ(C1-C6アルキル)アミノスルホニル基」とは、アミノスルホニル基のアミノ基に一つのC1-C6アルキル基が結合した基であり、好

適には、メチルアミノスルホニル基、エチルアミノスルホニル基、又は、プロピルアミノスルホニル基である。

[0109] 本明細書における「ジ(C1-C6アルキル)アミノスルホニル基」とは、アミノスルホニル基のアミノ基に二つのC1-C6アルキル基が結合した基であり、好適には、ジメチルアミノスルホニル基、ジエチルアミノスルホニル基、又は、ジプロピルアミノスルホニル基である。

[0110] 本明細書における「モノ(C1-C6アルキル)アミノ基」とは、アミノ基に一つのC1-C6アルキル基が結合した基であり、好適には、メチルアミノ基、エチルアミノ基、又は、プロピルアミノ基である。

[0111] 本明細書における「ジ(C1-C6アルキル)アミノ基」とは、アミノ基に二つのC1-C6アルキル基が結合した基であり、好適には、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、又は、ジプロピルアミノ基である。

[0112] 本明細書における「C1-C6アルコキシカルボニルアミノ基」とは、アミノ基にC1-C6アルコキシカルボニル基が結合した基であり、例えば、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、又は、プロポキシカルボニルアミノ基である。

[0113] 本明細書における「モノ(C1-C6アルキル)アミノカルボニルアミノ基」とは、アミノ基にモノ(C1-C6アルキル)アミノカルボニル基が結合した基であり、好適には、メチルアミノカルボニルアミノ基、エチルアミノカルボニルアミノ基、又は、プロピルアミノカルボニルアミノ基である。

[0114] 本明細書における「ジ(C1-C6アルキル)アミノカルボニルアミノ基」とは、アミノ基にジ(C1-C6アルキル)アミノカルボニル基が結合した基であり、好適には、ジメチルアミノカルボニルアミノ基、ジエチルアミノカルボニルアミノ基、又は、ジプロピルアミノカルボニルアミノ基である。

[0115] 本明細書における「5員芳香族ヘテロ環カルボニルアミノ基」とは、アミノ基に5員芳香族ヘテロ環カルボニル基が結合した基である。

[0116] 本明細書における「6員芳香族ヘテロ環カルボニルアミノ基」とは、アミノ基に6員芳香族ヘテロ環カルボニル基が結合した基である。

- [0117] 本明細書における「C1-C6アルキルスルホニルアミノ基」とは、スルホニルアミノ基のスルホニル基にC1-C6アルキル基が結合した基であり、好適には、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、又は、プロピルスルホニルアミノ基である。
- [0118] 「その薬理上許容される塩」とは、医薬として使用することができる塩を示す。化合物では、酸性基または塩基性基を有する場合に、塩基又は酸と反応させることにより、塩基性塩又は酸性塩にすることができるので、その塩を示す。
- [0119] 化合物の薬理上許容される「塩基性塩」としては、好適には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩のようなアルカリ土類金属塩；N-メチルモルホリン塩、トリエチルアミン塩、トリブチルアミン塩、ジイソプロピルエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N-メチルピペリジン塩、ピリジン塩、4-ピロリジノピリジン塩、ピコリン塩のような有機塩基塩類又はグリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩であり、好適には、アルカリ金属塩である。
- [0120] 化合物の薬理上許容される「酸性塩」としては、好適には、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩であり、最も好適には、ハロゲン化水素酸塩（特に、塩酸塩）である。
- [0121] 本発明の化合物又はその薬理上許容される塩は、大気中に放置したり又は再結晶をすることにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となっ

たりする場合があります、本発明には、そのような各種の水和物、溶媒和物及び結晶多形の化合物も包含する。

[0122] 本発明の化合物、その薬理上許容される塩又はそれらの溶媒和物は、置換基の種類や組み合わせによって、シス体、トランス体等の幾何異性体、互変異性体又はd体、l体等の光学異性体等の各種異性体が存在し得るが、化合物は、特に限定していない場合はそれら全ての異性体、立体異性体及びいずれの比率のこれら異性体及び立体異性体混合物をも包含するものである。これらの異性体の混合物は、公知の分割手段により分離することができる。

[0123] 本発明の化合物は、ラベル体、すなわち、化合物の1又は2以上の原子を同位元素（例えば、 2H 、 3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{35}S 等）で置換した化合物も含まれる。

[0124] また、本発明には、いわゆる、プロドラッグも包含される。プロドラッグとは、加水分解により、若しくは、生理学的条件下で、化合物のアミノ基、水酸基、カルボキシ基等に変換し得る基を有する化合物であり、このようなプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med.、第5巻、2157-2161ページ、1985年等に記載の基である。当該プロドラッグとして、より具体的には、

化合物に、アミノ基が存在する場合には、

そのアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例えば、そのアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等である）等を挙げることができ、

化合物に、水酸基が存在する場合には、

その水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例えば、その水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等である。）等を挙げることができる。

また、化合物に、カルボキシ基が存在する場合には、

そのカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、そのカルボキシ基がエチル エステル化、フェニル エステル化、カルボキシメチル エステル化、ジメチルアミノメチル エステル化、ピバロイルオキシメチル エステル化、エトキシカルボニルオキシエチル エステル化、アミド化又はメチルアミド化された化合物等である。）等が挙げられる。

[0125] 本明細書において、特に記載されない限り、粉末X線回折分析の値はCu-K α 線を使用して得られた値である。Cu-K α 線以外のX線を用いた場合、 $2\theta(^{\circ})$ は、式 $2d\sin\theta = n\lambda$ (d は2つの面の間隔、 n は任意の整数、 λ はX線の波長)の式に従って変動するが、これらは本願発明の結晶を実質的に等価な別の表現方法によって表現したものに過ぎず、本願発明の範囲に含まれ、このことは結晶分野の当業者によって容易に理解され得る。また、これらのチャートによって示されるピークの相対強度は、例えば、サンプルの結晶化の程度又は調製方法などに依存して変動し得る。 $2\theta(^{\circ})$ は、実質的に変動しないが、結晶分野の当業者によって認識されている程度の誤差範囲(一般に、 $\pm 0.2^{\circ}$ の範囲)内で変動し得る。角度 2θ で表される粉末X線回折の特徴ピークにおいて、「約」とは $\pm 0.2^{\circ}$ 、別の態様としては、 $\pm 0.1^{\circ}$ を示す。

[0126] 粉末X線回折分析の値はデータの性質上、結晶の同一性認定において、結晶格子間隔や全体的なパターンが重要であり、相対強度は結晶成長の方向、粒子の大きさ、測定条件によって多少は変わり得るものであるから、厳密に解されるべきではない。

[0127] (製造方法)

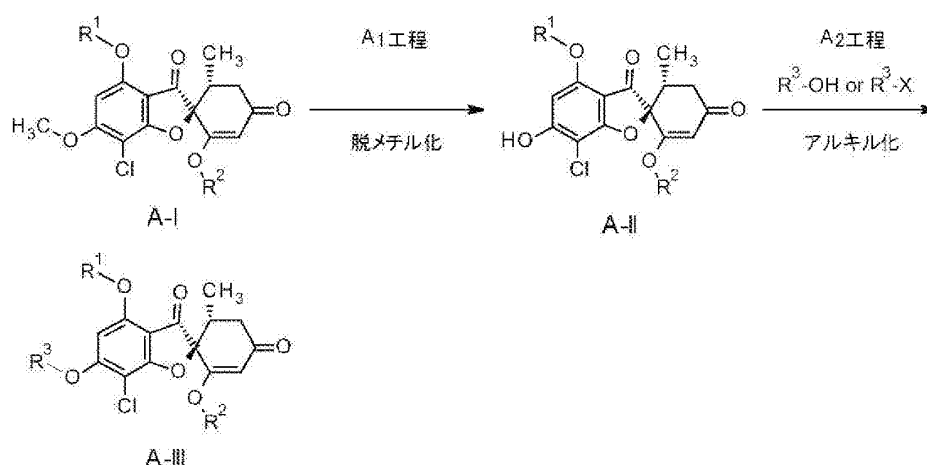
以下に製造方法について述べる。ただし、化合物又はその塩の製造方法は、下記の方法に何ら限定されるものではない。

[0128] [A法]

A法は、本発明の化合物(A-III)を製造する方法である。

[0129]

[化26]



[0130] [式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、上記一般式(1)又は(1')の化合物の場合と同様の意味を示す。 X は、ハロゲン基等の脱離基を示す。]

[0131] (A1工程)脱メチルする工程

化合物(A-I)から塩基およびクラウンエーテル存在下、ハロゲン化金属を用いて、化合物(A-II)を得る工程である。

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、ピリジン等が挙げられる。

クラウンエーテルとしては、18-クラウン-6等が挙げられる。

ハロゲン化金属としては、ヨウ化カリウム等が挙げられる。

溶媒としては、 N,N -ジメチルホルムアミド等あるいは無溶媒を挙げることができ、反応温度は通常、60～120℃程度であり、反応時間は通常、1～24時間程度である。

[0132] (A2工程)アルキル化する工程

(ハロゲン化アルキルを用いる場合)

化合物(A-II)から塩基存在下、対応するアルキル化試薬を用いて、化合物(A-III)を得る工程である。

アルキル化試薬としては、アルキルヨード、アルキルブロミド等のハロゲン化アルキル、またはアルキルトシラート、アルキルメシラート等のスルホン酸エステル、またはジエチル(ブロモジフルオロメチル)ホスホネート

、クロロジフルオロ酢酸ナトリウム等が挙げられる。

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、炭酸カリウム、水酸化カリウム等が挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド等、またはこれらの混合物を挙げることができ、反応温度は通常、0～100℃程度であり、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

[0133] (光延反応を用いる場合)

化合物(A-II)からホスフィンおよびアゾジカルボン酸エステルまたはジアゾジカルボキサミド存在下、対応するアルコールを用いて、化合物(A-III)を得る工程である。

ホスフィンとしては、トリフェニルホスフィン、トリ-n-ブチルホスフィン等が挙げられる。

アゾジカルボン酸エステルまたはジアゾジカルボキサミドとしては、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピリジン等が挙げられる。

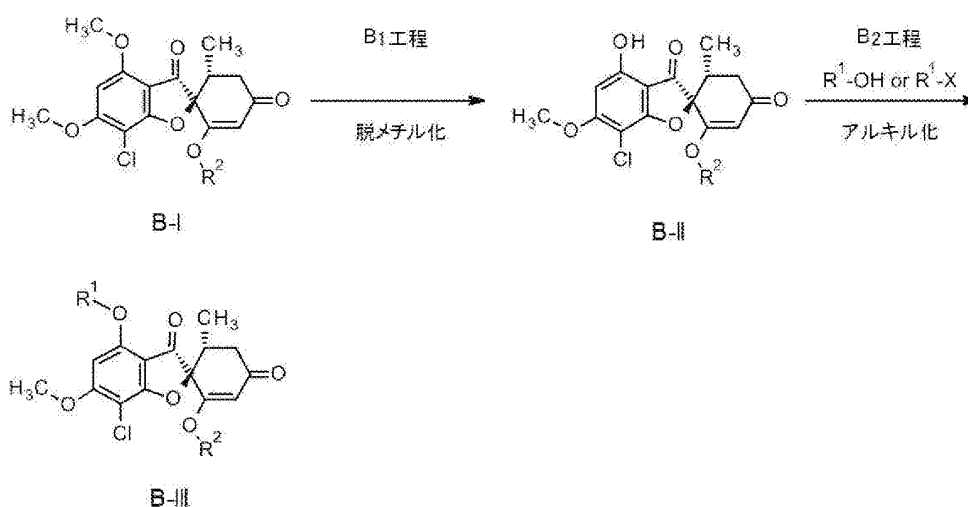
溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、トルエン等、またはこれらの混合物を挙げることができ、反応温度は通常、0～100℃程度で、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

[0134] [B法]

B法は、化合物(B-III)(A法で使用される化合物(A-I)に相当する化合物)を製造する方法である。R¹がメチル基の場合、これらの工程を行わなくても化合物(B-III)を製造する事が出来る。

[0135]

[化27]



[0136] [式中、 R^1 及び R^2 は、上記一般式(1)又は(1')の化合物の場合と同様の意味を示し、 X は、上記と同様の意味を示す。]

[0137] (B1工程)脱メチルする工程

化合物(B-I)からハロゲン化金属を用いて、化合物(B-II)を得る工程である。

。

ハロゲン化金属としては、ヨウ化マグネシウム等が挙げられる。

溶媒としては、トルエン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等、またはこれらの混合物を挙げることができる。

反応温度は通常、60～120℃程度であり、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

[0138] (B2工程)アルキル化する工程

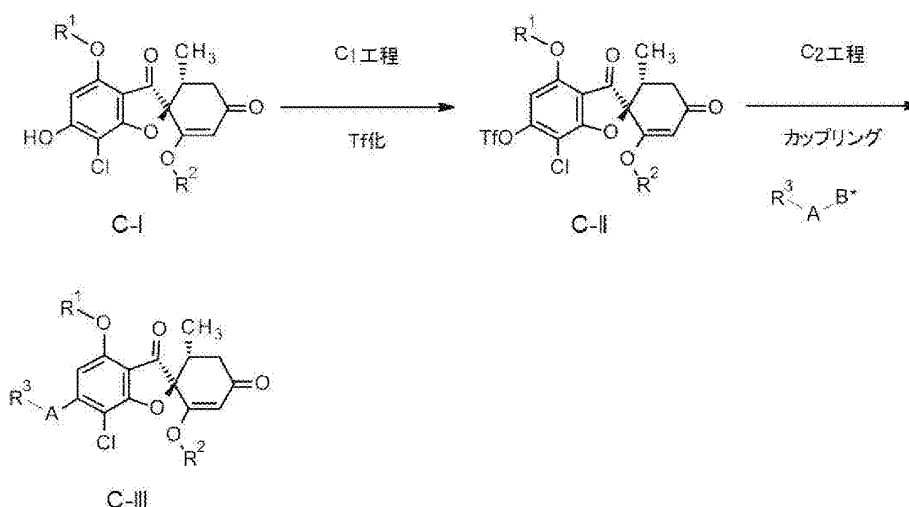
化合物(B-II)から、化合物(B-III)を得る工程である。(A2工程)と同様の方法によって行うことができる。

[0139] [C法]

C法は、化合物(C-I) (A法で使用される化合物(A-II)に相当する化合物)より本発明の化合物(C-III)を製造する方法である。

[0140]

[化28]



[0141] [式中、R¹、R²、R³及びAは、上記一般式(1)又は(1')の化合物の場合と同様の意味を示す。Tfは、トリフルオロメタンスルホニル基、B*は、ボロン酸又はボロン酸ピナコールエステル等を示す。]

[0142] (C1工程)トリフルオロメタンスルホニル化する工程

化合物(C-I)から塩基存在下、トリフルオロメタンスルホニル化試薬を用いて、化合物(C-II)を得る工程である。

トリフルオロメタンスルホニル化試薬としては、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸クロリド、またはN-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)等が挙げられる。

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等が挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、ジクロロメタン等、またはこれらの混合物を挙げることができる。

反応温度は通常、-20℃～室温程度であり、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

[0143] (C2工程)遷移金属触媒を用いてカップリング反応を行なう工程

化合物(C-II)から塩基存在下、パラジウム触媒とR³-Aのボロン酸又はボロン酸ピナコールエステルを用いて、化合物(C-III)を得る工程である。

パラジウム触媒としては、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、酢酸パラジウム、アセチルアセトンパラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド等が挙げられる。

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、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネン(DBN)、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、リン酸カリウム、またはリン酸ナトリウム等が挙げられる。

溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、水、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン等、またはこれらの混合物を挙げることができる。

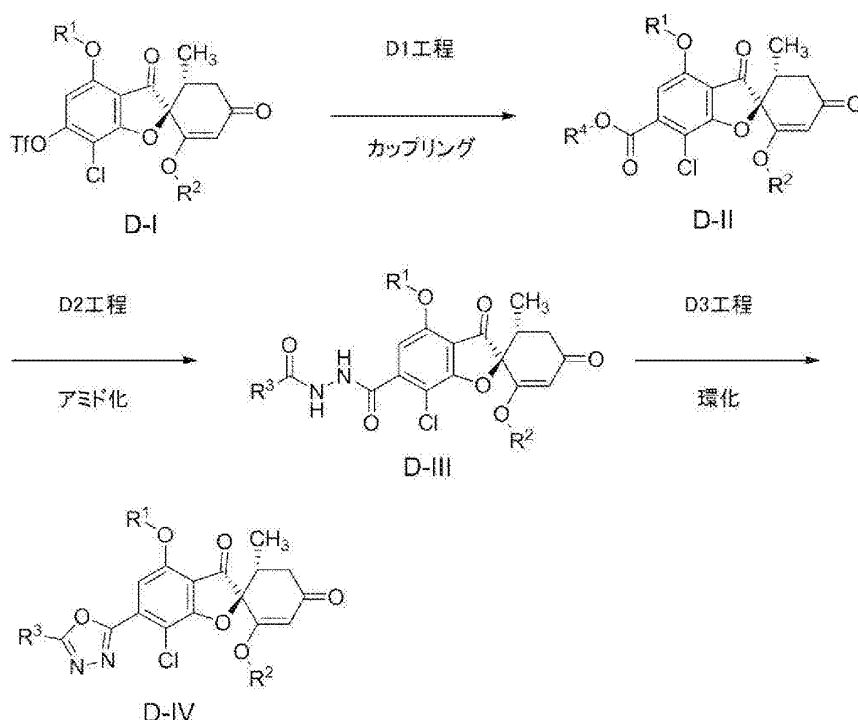
反応温度は通常、60～120℃程度であり、反応時間は通常、0.5～12時間程度である。

[0144] [D法]

D法は、化合物(D-I) (C法で使用される化合物(C-II)に相当する化合物) より本発明の化合物(D-IV)を製造する方法である。

[0145]

[化29]



[0146] [式中、R¹、R²及びR³は、上記一般式(1)又は(1')の化合物の場合と同様の意味を示し、Tfは、上記と同様の意味を示し、R⁴は、置換基を有していても良いフェニル基を示す。]

[0147] (D1工程)ギ酸エステルとカップリングする工程

化合物(D-I)から塩基およびパラジウム触媒(ホスフィン配位子)存在下、ギ酸エステルを用いて、化合物(D-II)を得る工程である。

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、ジメチルアミノピリジン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、または水酸化ナトリウム等が挙げられる。

ギ酸エステルは、ギ酸フェニルまたはギ酸(2,4,6-トリクロロフェニル)等が挙げられる。

パラジウム触媒としては、酢酸パラジウム、アセチルアセトンパラジウム、トリフルオロ酢酸パラジウム、二塩化パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、またはビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジ

クロリド等が挙げられる。

パラジウム触媒と同時に用いるホスフィン配位子としては、4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン(xantphos)、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(dppf)、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル(BINAP)、ビス(ジフェニルホスフィノ)メタン(DPPM)、トリフェニルホスフィンまたは1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(DPPE)等を挙げることができる。

溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、トルエン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等、またはこれらの混合物が挙げられる。

反応温度は通常、室温～120℃程度であり、反応時間は通常、1～8時間程度である。

[0148] (D2工程)アシルヒドラジンとアミド化を行なう工程

化合物(D-II)から塩基存在下、対応するアシルヒドラジンを用いて、化合物(D-III)を得る工程である。

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、ジメチルアミノピリジン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、または水酸化ナトリウム等が挙げられる。添加剤として、N-ヒドロキシスクシンイミド(HOSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)等が反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等、またはこれらの混合物が挙げられる。

反応温度は通常、0～60℃程度であり、反応時間は通常、1～12時間程度である。

[0149] (D3工程)環形成を行なう工程

化合物(D-III)から脱水剤を用いて、化合物(D-IV)を得る工程である。

脱水剤としては、(メトキシカルボニルスルファモイル)トリエチルアンモニウムヒドロキッド分子内塩、塩化ホスホリル、ポリリン酸、硫酸、トリフ

エニルホスフィン/ヨウ素、トシル酸、トシルクロリド等が挙げられる。

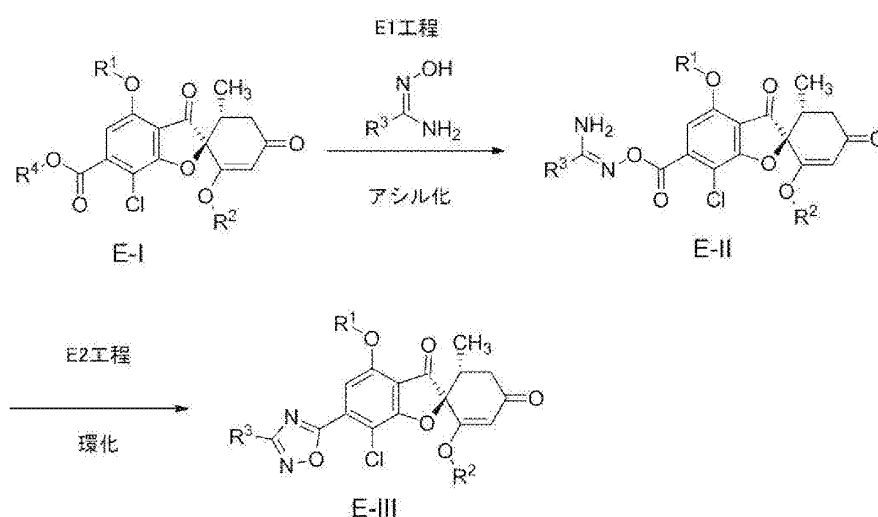
溶媒としては、トルエン、アセトニトリル、ジクロロメタン等、または、これらの混合溶媒、あるいは無溶媒が挙げられる。

反応温度は通常、0～100℃程度であり、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

[0150] [E法]

E法は、化合物(E-I) (D法で使用する化合物(D-II)に相当する化合物) より本発明の化合物(E-III)を製造する方法である。

[0151] [化30]



[0152] [式中、R¹、R²及びR³は、上記一般式(1)又は(1')の化合物の場合と同様の意味を示し、R⁴は、上記と同様の意味を示す。]

[0153] (E1工程)アミドオキシムとアシル化を行なう工程

化合物(E-I)から塩基存在下、対応するアミドオキシムを用いて、化合物(E-II)を得る工程である。

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、ジメチルアミノピリジン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、または水酸化ナトリウム等が挙げられ、添加剤として、N-ヒドロキシスクシンイミド(HOsu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)等が反応を円滑に進行させる上で有利な場合があ

る。

溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等、またはこれらの混合物が挙げられる。

反応温度は通常、室温～80℃程度であり、反応時間は通常、1～12時間程度である。

[0154] (E2工程)環形成を行なう工程

化合物(E-II)を溶媒中、室温もしくは加熱下において攪拌することで化合物(E-III)を得る工程である。

溶媒としては、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等、またはこれらの混合物が挙げられる。

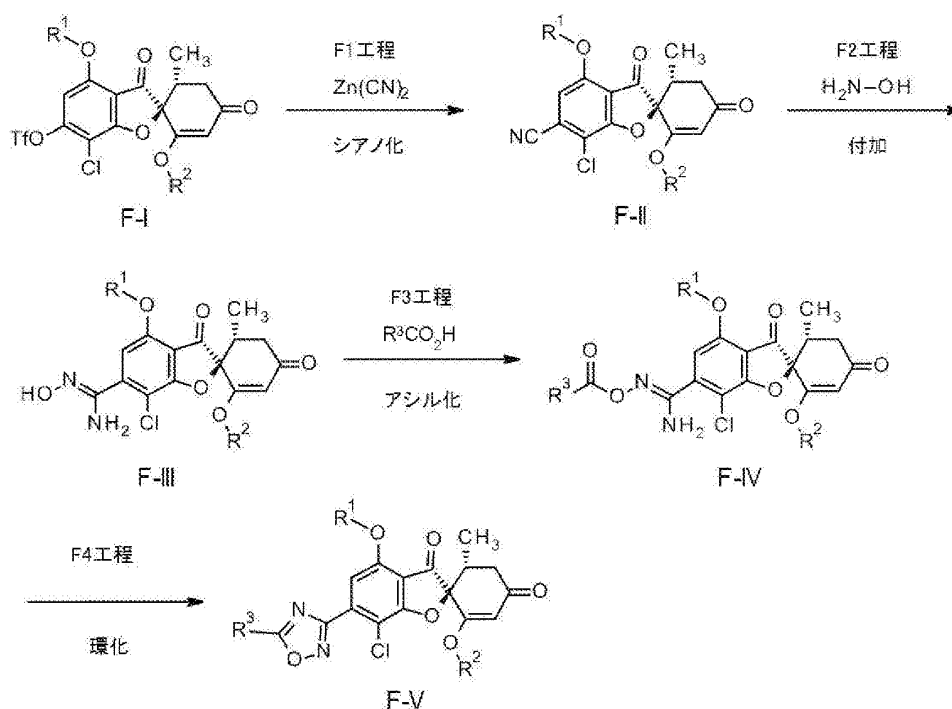
反応温度は通常、室温～100℃程度であり、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

[0155] [F法]

F法は、化合物(F-I) (C法で使用される化合物(C-II)に相当する化合物) より本発明の化合物(F-V)を製造する方法である。

[0156]

[化31]



[0157] [式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、上記一般式(1)又は(1')の化合物の場合と同様の意味を示し、Tfは、上記と同様の意味を示す。]

[0158] (F1工程)遷移金属触媒を用いてシアノ化を行なう工程

化合物(F-I)からシアニ化亜鉛およびパラジウム触媒存在下、ホスフィンの存在下もしくは非存在下、化合物(F-II)を得る工程である。

パラジウム触媒としては、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、ビス[トリ(*tert*-ブチル)ホスフィン]パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ビス(トリフルオロアセトキシ)パラジウム等が挙げられる。

ホスフィンとしては、トリフェニルホスフィン、トリ(*tert*-ブチル)ホスフィン、トリ-*o*-トルイルホスフィン、ジフェニルホスフィノフェロセン、ジフェニルホスフィノブタン等が挙げられる。 溶媒としては、*N*-メチル-2-ピロリドンもしくは*N,N*-ジメチルホルムアミド等、またはこれらの混合物が挙げられる。

反応温度は通常、80～120℃程度であり、反応温度は通常、1～8時間程度である。

[0159] (F2工程)ヒドロキシルアミンの付加を行なう工程

化合物(F-II)からヒドロキシルアミンを用いて、化合物(F-III)を得る工程である。

溶媒としては、メタノール、エタノール、ジメチルスルホキシド、水等または、これらの混合溶媒が挙げられる。

反応温度は通常、室温～100℃程度であり、反応温度は通常、0.5～24時間程度である。

[0160] (F3工程)オキシムをアシル化する工程

化合物(F-III)から縮合剤、塩基存在下、対応するカルボン酸を用いて、化合物(F-IV)を得る工程である。

縮合剤としては、0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェイト(HATU)、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリン(DMT-MM)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(WSC、又は、EDCI)等が挙げられる。

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、ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。

添加剤として、N-ヒドロキシスクシンイミド(HOSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)等が反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

溶媒としては、エタノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、トルエン等、または、これらの混合溶媒を挙げることができる。

反応温度は通常、室温～60℃程度であり、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

[0161] (F4工程)環形成を行なう工程

化合物(F-IV)を溶媒中、室温もしくは加熱下において攪拌することで化合

物(F-V)を得る工程である。

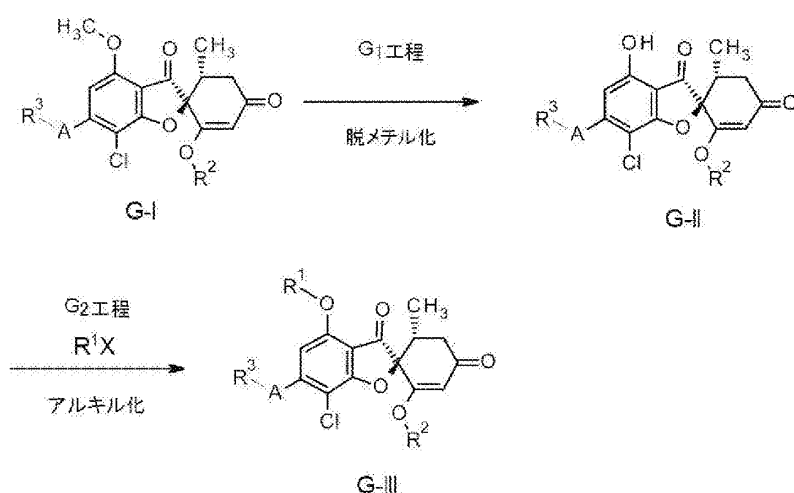
溶媒としては、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等、またはこれらの混合物が挙げられる。

反応温度は通常、60～120℃程度であり、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

[0162] [G法]

G法は、化合物(G-I)より本発明の化合物(G-III)を製造する方法である。

[0163] [化32]



[0164] [式中、R¹、R²及びR³は、上記一般式(1)又は(1')の化合物の場合と同様の意味を示し、Xは、上記と同様の意味を示す。]

[0165] (G1工程)脱メチル化する工程

化合物(G-I)から、化合物(G-II)を得る工程である。(B1工程)と同様の方法によって行うことができる。

[0166] (G2工程)アルキル化する工程

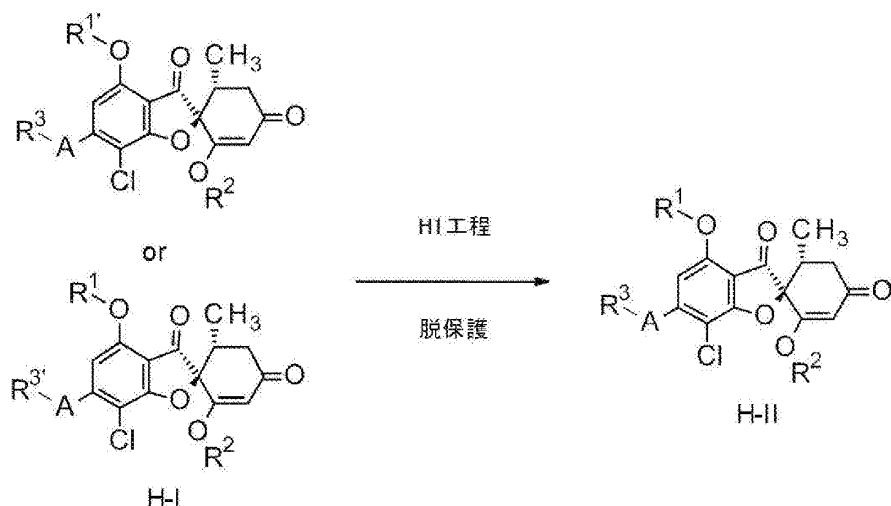
化合物(G-II)から、化合物(G-III)を得る工程である。(A2工程)と同様の方法によって行うことができる。

[0167] [H法]

H法は、化合物(H-I)のR¹又はR³に保護基が含まれるとき、その保護基を脱保護

して本発明の化合物(H-II)を製造する方法である。

[0168] [化33]



[0169] [式中、R¹、R²、R³及びAは、上記一般式(1)又は(1')の化合物の場合と同様の意味を示し、R^{1'}及びR^{3'}は、保護されたR¹及びR³を示す。]

[0170] (HI工程)脱保護を行なう工程

(テトラヒドロピラニル(THP)基の場合)

テトラヒドロピラニル基で保護されたヒドロキシ基を含む化合物(H-I)から酸を用いて、化合物(H-II)を得る工程である。

酸としては、塩酸、硫酸、塩酸-メタノール、塩酸-1,4-ジオキサン、塩酸-酢酸エチル、酢酸、p-トルエンスルホン酸、またはp-トルエンスルホン酸ピリジニウム等が挙げられる。

溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、またはこれらの混合物等が挙げられる。

反応温度は通常、0～80℃程度であり、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

[0171] (シリル基の場合)

シリル基で保護されたヒドロキシ基を含む化合物(H-I)から脱シリル化試薬を用いて、化合物(H-II)を得る工程である。

脱シリル化試薬としては、酸もしくはテトラブチルアンモニウムフロリド(

TBAF)、フッ化水素、またはフッ化水素ピリジン等が挙げられる。

酸としては、塩酸、硫酸、塩酸-メタノール、塩酸-1,4-ジオキサン、塩酸-酢酸エチル、酢酸、p-トルエンスルホン酸、またはトリフルオロ酢酸等を挙げることができる。触媒量で反応させることも可能である。

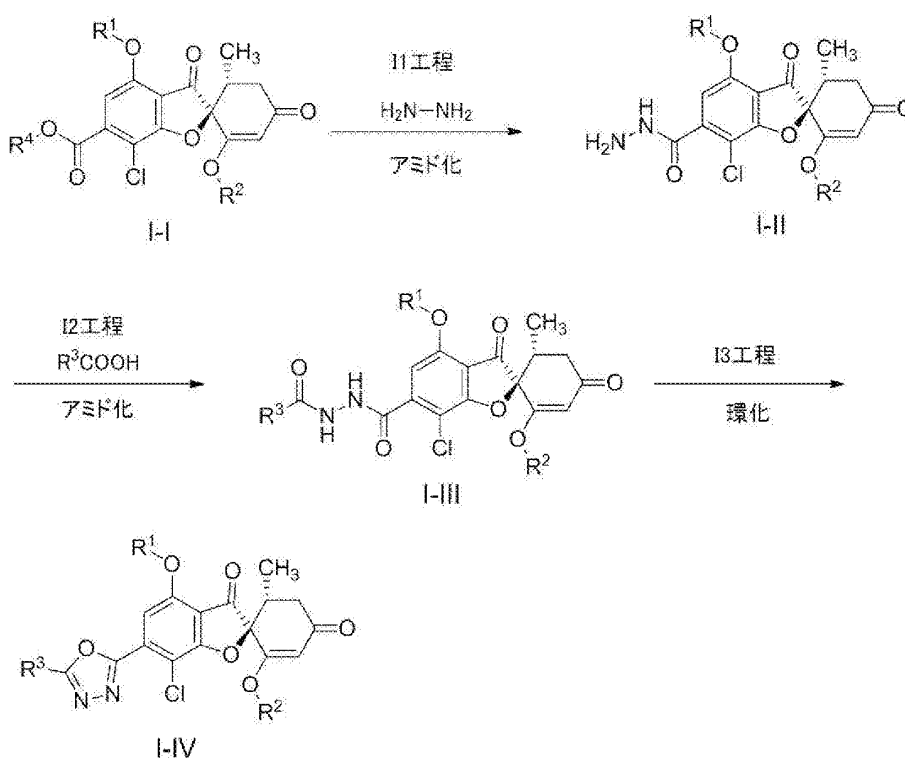
溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、水等、またはこれらの混合物を挙げることができる。

反応温度は通常、0~60℃程度であり、反応時間は通常、0.5~24時間程度である。

[0172] [I法]

I法は、化合物(I-I) (D法で使用される化合物(D-II)に相当する化合物) より本発明の化合物(I-IV)を製造する方法である。

[0173] [化34]



[0174] [式中、R¹、R²、及びR³は、上記一般式(1)又は(1')の化合物の場合と同様の

意味を示し、R⁴は、上記と同様の意味を示す。]

[0175] (I1工程)ヒドラジンとアミド化を行なう工程

化合物(I-I)から塩基存在下、ヒドラジンを用いて、化合物(I-II)を得る工程である。

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、ジメチルアミノピリジン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、または水酸化ナトリウム等が挙げられる。添加剤として、N-ヒドロキシスクシンイミド(HOSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)等が反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等、またはこれらの混合物が挙げられる。

反応温度は通常、0~30℃程度であり、反応時間は通常、1~24時間程度である。

[0176] (I2工程)アシルヒドラジンをアシル化する工程

化合物(I-II)から縮合剤、塩基存在下、対応するカルボン酸を用いて、化合物(I-III)を得る工程である。

縮合剤としては、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルロニウムヘキサフルオロホスフェイト(HATU)、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリン(DMT-MM)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(WSC、又は、EDCI)等が挙げられる。

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、ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。

添加剤として、N-ヒドロキシスクシンイミド(HOSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)等が反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

溶媒としては、エタノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、トルエン等、または、これらの混

合溶媒を挙げることができる。

反応温度は通常、室温～60℃程度であり、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

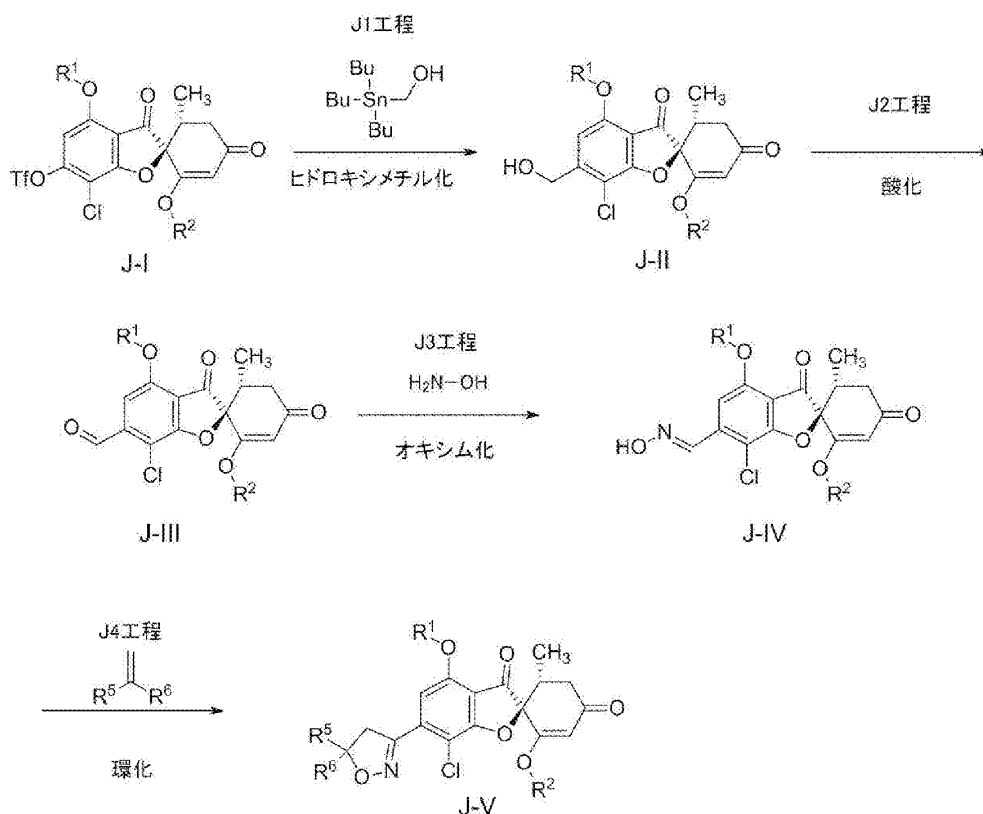
[0177] (D3工程)環形成を行なう工程

化合物 (I-III) から、化合物 (I-IV) を得る工程である。(D3工程)と同様の方法によって行うことができる。

[0178] [J法]

J法は、化合物(J-I) (C法で使用される化合物(C-II)に相当する化合物) より本発明の化合物(J-V)を製造する方法である。

[0179] [化35]



[0180] [式中、R¹及びR²は、上記一般式(1)又は(1')の化合物の場合と同様の意味を示し、R⁵及びR⁶は各々独立して水素、C1-C6アルキル基、又は両者が互いに結合した5-7員不飽和ヘテロ環、4-7員飽和ヘテロ環、又は、C3-C6シクロアルキ

ル環を示す。]

[0181] (J1工程)遷移金属触媒を用いてヒドロキシメチル化を行なう工程

化合物(J-I)からパラジウム触媒存在下、ホスフィンの存在下もしくは非存在下、トリブチルスタニルメタノールを用いて、化合物(J-II)を得る工程である。

パラジウム触媒としては、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド等が挙げられる。

ホスフィンとしては、トリフェニルホスフィン、トリ-*o*-トルイルホスフィン等が挙げられる。

溶媒としては、1,4-ジオキサン、エタノール、もしくはN,N-ジメチルホルムアミド等、またはこれらの混合物が挙げられる。

反応温度は通常、80～120℃程度であり、反応時間は通常、1～24時間程度である。

[0182] (J2工程)アルコールの酸化を行なう工程

化合物(J-II)を酸化剤と反応させて、化合物(J-III)を得る工程である。

酸化剤としては、デス・マーチン・ペルヨージナン(Dess-Martin Periodinane)、ジメチルスルホキシド、クロム酸等が挙げられる。

溶媒としては、ジクロロメタン、アセトニトリル等が挙げられる。

反応温度は通常、-20℃～40℃程度であり、反応時間は通常、0.5～24時間程度である。

[0183] (J3工程)オキシム化する工程

化合物(J-III)からヒドロキシルアミンもしくはその塩酸塩を用いて、塩基の存在下もしくは非存在下、化合物(J-IV)を得る工程である。

塩基としては酢酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、ピリジンなどが挙げられる。

溶媒としては、メタノール、エタノール、水等、またはこれらの混合物が挙げられる。

反応温度は通常、室温～100℃程度であり、反応時間は通常、1～24時間程度である。

[0184] (J4工程)環形成を行なう工程

化合物(J-IV)から塩基存在下もしくは非存在下、クロロ化試薬を用いて、化合物(J-V)を得る工程である。

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、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)等が挙げられる。

クロロ化試薬としては、N-クロロスクシンイミド(NCS)、次亜塩素酸ナトリウム、次亜塩素酸tert-ブチル等が挙げられる。

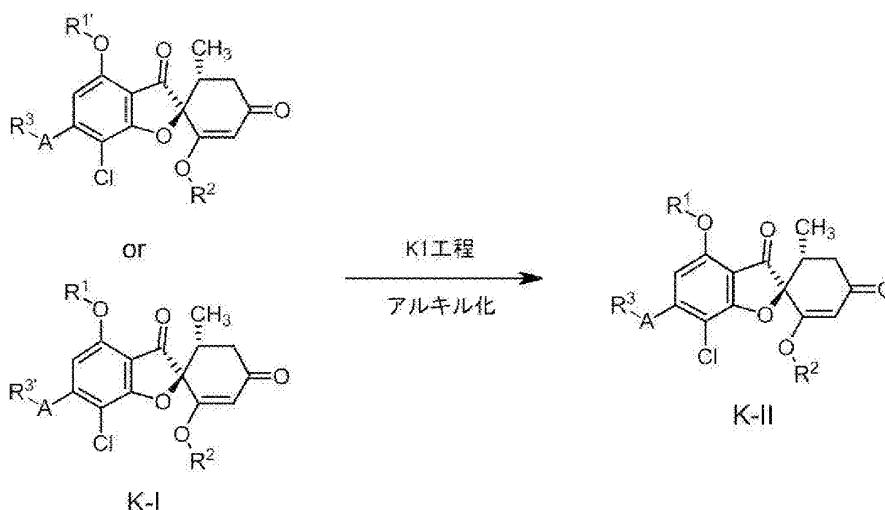
溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、水等、またはこれらの混合物が挙げられる。

反応温度は通常、-20～40℃程度であり、反応時間は通常、1～24時間程度である。

[0185] [K法]

K法は、化合物(K-I)のR^{1'}又はR^{3'}をアルキル化して本発明の化合物(K-II)を製造する方法である。

[0186] [化36]



[0187] [式中、R¹、R²、R³及びAは、上記一般式(1)又は(1')の化合物の場合と同様の

意味を示し、 $R^{1'}$ 及び $R^{3'}$ は、それぞれ独立に水素原子または水酸基、アミノ基等の活性水素を含む置換基を有するC1-C6アルキル基を示す。]

[0188] (K1工程) アルキル化する工程

(ハロゲン化アルキルを用いる場合)

化合物 (K-I) から、化合物 (K-II) を得る工程である。(A2工程)と同様の方法によって行うことができる。

(還元的アミノ化反応を用いる場合)

化合物(K-I)を、還元剤を用いて酸存在下もしくは非存在下、対応するアルデヒドと反応させることにより、化合物(K-II)を得る工程である。

還元剤としては、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。

酸としては、酢酸、オルトチタン酸テトライソプロピル、塩化亜鉛等が挙げられる。

溶媒としては、メタノール、アセトニトリル、水、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等、またはこれらの混合物を挙げることができ、反応温度は通常、0~80℃程度で、反応時間は通常、0.5~24時間程度である。

[0189] 上記の方法で製造された化合物は、公知の方法、例えば、抽出、沈殿、蒸留、クロマトグラフィー、分別再結晶、再結晶等により単離、精製することができる。

また、化合物又は製造の中間体が不斉炭素を有する場合には光学異性体が存在する。これらの光学異性体は、適切な塩へ変換して再結晶する分別再結晶(塩分割)やカラムクロマトグラフィー等の常法によって、それぞれの異性体を単離、精製することができる。ラセミ体から光学異性体を分割する方法の参考文献としては、J. Jacquesらの「Enantiomers, Racemates and Resolution, John Wiley And Sons, Inc.」を挙げることができる。

[0190] (投与形態)

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、関節内、静脈内、筋肉内等用の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮

用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

[0191] 経口投与のための固体組成物としては、

錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物は、1種又は2種以上の有効成分と、少なくとも1種の不活性な賦形剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、及び/又はメタケイ酸アルミン酸マグネシウム等とからなる。その固体組成物には、常法に従って、不活性な添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤やカルボキシメチルスターチナトリウム等のような崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は、必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

[0192] 経口投与のための液体組成物としては、

薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等が用いられる。このような液体組成物には、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水又はエタノールを添加することが可能である。その液体組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、湿潤剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

[0193] 非経口投与のための注射剤としては、

無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤又は乳濁剤等が用いられる。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水又は生理食塩液等がある。非水性の溶剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール又はオリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、又はポリソルベート80等がある。このような注射剤組成物には、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、又は溶解補助剤を含んでいてもよい。これら注射剤組成物は、例えばバクテリア保留フィルターを通す過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化することが可能である。また、これら注射剤組成物は、無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用

溶媒に溶解又は懸濁して使用することもできる。

[0194] 外用剤としては、

軟膏剤、硬膏剤、クリーム剤、ゼリー剤、パップ剤、噴霧剤、ローション剤、点眼剤、眼軟膏等が用いられる。これらの外用剤は、一般に用いられる軟膏基剤、ローション基剤、水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤等を含む。例えば、軟膏又はローション基剤としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、白色ワセリン、サラシミツロウ、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、モノステアリン酸グリセリン、ステアシルアルコール、セチルアルコール、ラウロマクロゴール、セスキオレイン酸ソルビタン等が使用される。

[0195] 吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体又は半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば公知の賦形剤や、更に、pH調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。これらの経粘膜剤では、その投与方法として、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独で又は処方された混合物の粉末として、もしくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせて溶液又は懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は多数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを使用することができる。あるいは、適当な駆出剤を使用することもできる。例えば、クロロフルオロアルカン、ヒドロフルオロアルカン又は二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。

[0196] (投与量)

通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001-100mg/kg、好ましくは0.1-30mg/kg、更に好ましくは0.1-10mg/kgが適当であり、これを1回で、あるいは2回以上に分けて投与する。静脈内投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.0001-10mg/kgが適当で、1日1回または複数回に分けて

投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001-100mg/kgを1日1回または複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

[0197] (併用)

本発明では、その有効性を示すと考えられる疾患の種々の治療剤又は予防剤と併用することができる。当該併用は、同時投与、或いは別個に連続して、若しくは所望の時間間隔をおいて投与してもよい。同時投与製剤は、配合剤であっても別個に製剤化されていてもよい。

[0198] (製剤例1) 散剤

本発明の化合物又はその塩 5g、乳糖 895gおよびトウモロコシデンプン 100gをブレンダーで混合することにより、散剤が得られる。

(製剤例2) 顆粒剤

本発明の化合物又はその塩 5g、乳糖865gおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロース100gを混合した後、10%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液 300gを加えて練合する。これを押出造粒機を用いて造粒し、乾燥すると顆粒剤が得られる。

(製剤例3) 錠剤

本発明の化合物又はその塩 5g、乳糖 90g、トウモロコシデンプン 34g、結晶セルロース 20gおよびステアリン酸マグネシウム 1gをブレンダーで混合した後、打錠機で打錠することにより、錠剤が得られる。

[0199] 本発明の化合物又はその薬理上許容される塩の薬理活性は、以下の試験により確認した。

[0200] (試験例) 強制水泳試験

雄性ddYマウス（評価時4週齢）を1群10匹で試験に用いた。マウスを約15cmの高さまで水の入った水槽内（内径 14.5 cm、高さ 20 cm、水温は約24℃）に入れ、15分間水泳試行を実施した（訓練試行）。翌日、マウスに各化合物の懸濁液（10 mL/kg、溶媒：0.5%メチルセルロース水溶液）を経口投与し、その4時間後に水槽内に入れ、その直後より6分間における無動時間（sec）を計

測し、対照群（化合物なしの0.5%メチルセルロース水溶液を10 mL/kg投与）の平均無動時間に対する各化合物投与群の平均無動時間の割合を算出した。

[0201] [表1]

実施例番号	用量 (mg/kg)	平均無動時間の割合 (%)
グリセオフルビン	100	72
2	10	71
3	10	84
4	10	61
5	10	62
6	10	67
17	10	72
18	10	85
21	10	87
22	10	88
24	10	65
25	10	58
26	10	72
28	10	80
30	10	70
31	10	68

[0202] 本試験結果は、本試験に用いられた各化合物投与群において、対照群との比較から平均無動時間の減少を示すものであり、本試験から、本発明の化合物の効果が確認できた。

本試験結果より、本発明の化合物又はその薬理上許容される塩が、アルツハイマー病、パーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症、ピック病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、前頭側頭葉変性症、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、球脊髄性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症、脊髄小脳変性症、多発性硬化症、クロイツフェルト・ヤコブ病、致死性家族性不眠症、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群、ダウン症候群、ニーマン・ピック病、脳アミロイド血管症、HIV脳症、インフルエンザ脳症、肝性脳症、進行性多巣性白質脳症、抗NMDA受容体抗体脳炎、脳血管障害、外傷性脳損傷、脊髄損傷、低酸素脳症、てんかん、視神経炎、先天性代謝性脳疾患、ウェルニッケ脳症、自閉スペクトラム障害、注意欠如・多動性障害、チック障害、統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害（治療抵抗性うつ、産後うつ等）、持続性抑うつ障害（気分変調症）、月経前不快気分障害、

不安障害、限局性恐怖症、パニック障害、強迫性障害、心的外傷およびストレス因関連障害、摂食障害、概日リズム睡眠・覚醒障害、ナルコレプシー、物質関連障害（アルコール依存、薬物依存等）、衝動制御障害、せん妄、パーソナリティ障害、レット症候群等の中枢性炎症性疾患の予防及び/又は治療に有効であることが示された。

実施例

[0203] 以下、実施例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

以下の実施例において、核磁気共鳴（以下、 ^1H NMR）スペクトルは、テトラメチルシランを標準物質として、ケミカルシフト値を δ 値(ppm)にて記載した。分裂パターンは一重線をs、二重線をd、三重線をt、四重線をq、多重線をm、ブロードをbrで示した。

[0204] (実施例1)

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(1a)

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-ヒドロキシ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-6-hydroxy-3', 4-dimethoxy-5'-methyl-spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

(+)-グリセオフルビン((2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4, 6-トリメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン、CAS number:126-07-8、製品コード:G0384(東京化成工業))(50 g)、ヨウ化カリウム(23.5 g)、18-クラウン6-エーテル(41.2 g)をピリジン(500 mL)に溶解し、120℃にて9時間攪拌し、室温にて終夜放置した。

反応混合物を濃縮し、4%重曹水を加え酢酸エチルで2回洗浄した。水層を1 mol/l塩酸で中和し酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒：ジクロロメタン／エタノール＝99／1(V/V)] にて精製し、19.4 gの粗生成物を得た。

酢酸エチルを加え固体化させた後濾取し標記化合物15.2 g(収率：32%)を白色固体として得た。

[0205] (1b)

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-6-(2-hydroxyethoxy)-3', 4-dimethoxy-5'-methyl-spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

実施例1(1a)の(2S, 5' R)-7-クロロ-6-ヒドロキシ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン(0.1 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)に溶解し、2-ブロモエタノール(0.0738 g)、炭酸カリウム(0.102 g)を加え、100℃にて6時間撹拌した。

反応混合物を水に注ぎ、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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 [溶出溶媒：酢酸エチル] にて精製し、標記化合物38 mg(収率：34%)を薄黄色固体として得た。

[0206] (実施例2)

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-6-(2-メトキシエトキシ)-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-3', 4-dimethoxy-6-(2-methoxyethoxy)-5'-methyl-spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

実施例1(1a)の(2S, 5' R)-7-クロロ-6-ヒドロキシ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン(30 mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)に溶解し、2-ブロモエチルメチルエーテル(136 mg)、炭酸カリウム(135 mg)を加え80℃にて6時間撹拌した。

反応混合物を水に注ぎ、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水

および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：酢酸エチル〕にて精製し、標記化合物20 mg(収率：57%)を白色固体として得た。

[0207] (実施例3)

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(1-メチルピラゾール-3-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン
(3a)

[(2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-イル] トリフルオロメタンスルフォナート

[(2S, 5' R)-7-chloro-1', 4-dimethoxy-5'-methyl-3, 3'-dioxo-spiro[benzofuran-2, 6'-cyclohexene]-6-yl] trifluoromethanesulfonate

実施例1(1a)の(2S, 5' R)-7-クロロ-6-ヒドロキシ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン(20 g)をジクロロメタン(300 mL)に溶解し、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)(25.3 g)、トリエチルアミン(20.6 mL)を加え室温にて終夜放置した。

反応液をジクロロメタンで希釈し有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=8／2-3／7(V/V)〕にて精製し、標記化合物23.5 g(収率：85%)を白色固体として得た。

[0208] (3b)

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(1-メチルピラゾール-3-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-3', 4-dimethoxy-5'-methyl-6-(1-methylpyrazol-3-yl)spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

実施例3(3a)の[(2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-イル] トリフルオロメタンスルフォナート(76 mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(1.6 mL)に溶解し、1-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.0403 g)、炭酸カリウム(0.0669 g)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物(0.0131 g)を室温にて加え、80℃にて3時間攪拌した。

反応温度を室温に戻した後反応混合物を酢酸エチルで希釈し、不溶物をろ過した。ろ液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=1／1-0／1(V/V)〕にて精製し、標記化合物27 mg(収率：42%)を白色固体として得た。

[0209] (実施例4)

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-(1-エチルピラゾール-3-イル)-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン
(2S, 5' R)-7-chloro-6-(1-ethylpyrazol-3-yl)-3', 4-dimethoxy-5'-methyl-spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

実施例3(3a)の[(2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-イル] トリフルオロメタンスルフォナート (0.5 g)をトルエン(10 mL)に溶解し、1-エチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.283 g)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II) (0.167 g)、飽和炭酸水素ナトリウム水(5 mL)を加え90℃にて2時間攪拌した。

反応混合物を水に注ぎ、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出

溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝1／1-0／1(V/V)]にて精製し、標記化合物 266 mg(収率：60%)を白色固体として得た。

[0210] (実施例5)

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(5a)

(2, 4, 6-トリクロロフェニル) (2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート

(2, 4, 6-trichlorophenyl) (2S, 5' R)-7-chloro-1', 4-dimethoxy-5'-methyl-3, 3'-dioxo-spiro[benzofuran-2, 6'-cyclohexene]-6-carboxylate

実施例3(3a)の[(2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-イル] トリフルオロメタンスルフォナート(20 g)をトルエン(200 mL)に溶解し、酢酸パラジウム(II)(0.477 g)、4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン(2.46 g)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(14.8 mL)を加え80℃に加熱した。ギ酸2, 4, 6-トリクロロフェニル(12.5 g)を3回にわけ30分おきに加えた。

80℃にて30分攪拌後、反応混合物を水に注ぎ、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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[溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝7／3-3／7(V/V)]にて精製し、標記化合物19.5 g(収率：84%)を白色固体として得た。

[0211] (5b)

(2S, 5' R)-N'-アセチル-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボヒドラジド

(2S, 5' R)-N'-acetyl-7-chloro-1', 4-dimethoxy-5'-methyl-3, 3'-dioxo-spiro[benzofuran-2, 6'-cyclohexene]-6-carbohydrazide

実施例5(5a)の(2,4,6-トリクロロフェニル)(2*S*,5'*R*)-7-クロロ-1',4-ジメトキシ-5'-メチル-3,3'-ジオキソスピロ[ベンゾフラン-2,6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート(35 g)をジクロロメタン(400 mL)に溶解し、3*H*-1,2,3-トリアゾロ[4,5-*b*]ピリジン-3-オール(8.72 g)、アセトヒドラジド(純度: 90%、7.12 g)、4-ジメチルアミノピリジン(0.783 g)、トリエチルアミン(26.8 mL)を加え室温にて終夜放置した。

反応液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒: メタノール/酢酸エチル=0/10-1/9(V/V)〕にて精製し、標記化合物23.4 g(収率: 86%)を白色固体として得た。

[0212] (5c)

(2*S*,5'*R*)-7-クロロ-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2*S*,5'*R*)-7-chloro-3',4-dimethoxy-5'-methyl-6-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

実施例5(5b)の(2*S*,5'*R*)-*N*'-アセチル-7-クロロ-1',4-ジメトキシ-5'-メチル-3,3'-ジオキソスピロ[ベンゾフラン-2,6'-シクロヘキセン]-6-カルボヒドラジド(0.25 g)を、トルエン(5 mL)及び無水1,4-ジオキサン(5 mL)に溶解し、(メトキシカルボニルスルファモイル)トリエチルアンモニウムヒドロキシド分子内塩(0.169 g)を加え、60℃にて1時間攪拌した。

反応混合物に水を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル=1/1-0/1(V/V)〕にて精製し、標記化合物49 mg(収率: 20%)を白色固体として得た。

[0213] (実施例6)

(2*S*,5'*R*)-7-クロロ-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(3-メチル-1,2,4-オキサ

ジアゾール-5-イル)スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(6a)

[(Z)-1-アミノエチリデンアミノ] (2S,5'R)-7-クロロ-1',4-ジメトキシ-5'-メチル-3,3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2,6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート

[(Z)-1-aminoethylideneamino] (2S,5'R)-7-chloro-1',4-dimethoxy-5'-methyl-3,3'-dioxo-spiro[benzofuran-2,6'-cyclohexene]-6-carboxylate

[0214] 実施例5(5a)の(2,4,6-トリクロロフェニル) (2S,5'R)-7-クロロ-1',4-ジメトキシ-5'-メチル-3,3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2,6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート(3 g)をジクロロメタン(50 mL)に溶解し、N'-ヒドロキシエタンイミドアミド(0.488 g)、3H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-オール(0.748 g)、4-ジメチルアミノピリジン(0.0671 g)、トリエチルアミン(2.28 mL)を加え室温にて終夜放置した。

反応液を酢酸エチルで希釈し有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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 [溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=80/20-0/100(V/V)] にて精製し、標記化合物2.32 g(収率：定量的)を白色固体として得た。

[0215] (6b)

(2S,5'R)-7-クロロ-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-chloro-3',4-dimethoxy-5'-methyl-6-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

実施例6(6a)の[(Z)-1-アミノエチリデンアミノ] (2S,5'R)-7-クロロ-1',4-ジメトキシ-5'-メチル-3,3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2,6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート(0.95 g)をトルエン(20 mL)に溶解し110℃にて6

時間攪拌した。反応液を濃縮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〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝8／2－3／7(V/V)〕にて精製し、n-ヘキサンおよび酢酸エチルによりトリチュレーションし、標記化合物756 mg(収率：83%)を白色固体として得た。

[0216] (実施例7)

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(7a)

(2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボニトリル

(2S, 5' R)-7-chloro-1', 4-dimethoxy-5'-methyl-3, 3'-dioxo-spiro[benzofuran-2, 6'-cyclohexene]-6-carbonitrile

実施例3(3a)の[(2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-イル] トリフルオロメタンスルフォナート(1 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)に溶解しテトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム(0)(0.245 g)、シアン化亜鉛(0.499 g)を加え90℃にて5時間攪拌した。

反応混合物を水に注ぎ、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝8／2－3／7(V/V)〕にて精製し、標記化合物540 mg(収率：73%)を薄黄色固体として得た。

[0217] (7b)

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-3', 4-dimethoxy-5'-methyl-6-(5-methyl-1, 2, 4-oxadiazol-

l-3-yl)spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

実施例7(7a)の(2S,5'R)-7-クロロ-1',4-ジメトキシ-5'-メチル-3,3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2,6'-シクロヘキセン]-6-カルボニトリル(0.54 g)をエタノール(10 mL)に溶解し、50%ヒドロキシルアミン水溶液(0.19 mL)を加え90℃にて6時間攪拌した。

反応液を濃縮しトルエンで2回共沸した。残渣をジクロロメタン(20 mL)に溶解し酢酸(0.0891 mL)、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(0.299 g)、3H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-オール(0.0424 g)、トリエチルアミン(0.652 mL)を加え室温にて5時間攪拌した。

反応液をジクロロメタンで希釈し有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=1／1-0／1(V/V)〕にて粗精製した。得られた粗生成物をトルエン(5 mL)に懸濁させ100℃にて7時間攪拌した。

反応混合物に水を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=7／3-2／8(V/V)〕にて精製し、標記化合物34 mg(収率：5.4%、3工程)を白色固体として得た。

[0218] (実施例8)

(2S,5'R)-7-クロロ-6-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(8a)

(2S,5'R)-7-クロロ-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロパノイル)-1',4-ジメトキシ-5'-メチル-3,3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2,6'-シクロヘキセン]-6-カルボヒドラジド

(2S,5'R)-7-chloro-N'-(2-hydroxy-2-methyl-propanoyl)-1',4-dimethoxy-5'

-methyl-3,3'-dioxo-spiro[benzofuran-2,6'-cyclohexene]-6-carbohydrazide

実施例5(5a)の(2,4,6-トリクロロフェニル)(2*S*,5'*R*)-7-クロロ-1',4-ジメトキシ-5'-メチル-3,3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2,6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート(0.5 g)をジクロロメタン(10 mL)に溶解し、2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノヒドラジド(0.162 g)、3*H*-1,2,3-トリアゾロ[4,5-*b*]ピリジン-3-オール(0.125 g)、4-ジメチルアミノピリジン(0.0224 g)、トリエチルアミン(0.639 mL)を加え室温にて終夜放置した。

減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝0／10－1／9(V/V)〕にて精製し、標記化合物415 mg(収率：97%)を白色固体として得た。

[0219] (8b)

(2*S*,5'*R*)-7-クロロ-6-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2*S*,5'*R*)-7-chloro-6-[5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3',4-dimethoxy-5'-methyl-spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

実施例8(8a)の(2*S*,5'*R*)-7-クロロ-*N'*-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロパノイル)-1',4-ジメトキシ-5'-メチル-3,3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2,6'-シクロヘキセン]-6-カルボヒドラジド(0.415 g)をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.62 mL)、*p*-トルエンスルホニルクロリド(0.254 g)を加え室温にて2時間攪拌した。

反応混合物を水に注ぎ、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝0／10－1／9(V/V)〕にて精製し、標記化合物141 mg(収率：35%)を白色固体として得た。

[0220] (実施例9)

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-[5-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(9a)

(2S)-2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシプロパンヒドラジド

(2S)-2-tetrahydropyran-2-yloxypropanehydrazide

メチル (2S)-2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシプロパノアート (CAS Registry Number:153829-63-1, J. Org. Chem. 1991, 56, 1088-1093.) (2.2 g) をエタノール(8 mL)に溶解しヒドラジーン水和物(1.8 g)を加え室温にて終夜放置した。減圧下にて溶媒を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 [溶出溶媒:メタノール/酢酸エチル=0/10-1/9(V/V)] にて精製し、標記化合物1.6 g(収率:73%)を白色固体として得た。

[0221] (9b)

(2S, 5' R)-7-クロロ-1',4-ジメトキシ-5'-メチル-3,3'-ジオキソ-N'-[(2S)-2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシプロパノイル]スピロ[ベンゾフラン-2,6'-シクロヘキセン]-6-カルボヒドラジド

(2S, 5' R)-7-chloro-1',4-dimethoxy-5'-methyl-3,3'-dioxo-N'-[(2S)-2-tetrahydropyran-2-yloxypropanoyl]spiro[benzofuran-2,6'-cyclohexene]-6-carbohydrazide

実施例5(5a)の(2,4,6-トリクロロフェニル) (2S, 5' R)-7-クロロ-1',4-ジメトキシ-5'-メチル-3,3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2,6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート(0.5 g)を、ジクロロメタン(10 mL)に溶解し、実施例9(9a)の(2S)-2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシプロパンヒドラジド(0.258 g)、3H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-オール(0.125 g)、4-ジメチルアミノピリジン(0.0112 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.478 mL)を加え室温にて終夜放置した。

反応混合物を水に注ぎ、1mol/L塩酸で中和し反応混合物を酢酸エチルで抽

出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝1／1-0／1(V/V)〕にて精製し、標記化合物490 mg(収率：定量的)を白色固体として得た。

[0222] (9c)

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-[5-[(1S)-1-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-3', 4-dimethoxy-5'-methyl-6-[5-[(1S)-1-tetrahydropyran-2-yloxyethyl]-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl]spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

実施例9(9b)の(2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-N'-[(2S)-2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシプロパノイル]スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボヒドラジド(0.49 g)をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.637 mL)、p-トルエンスルホンクロリド(0.209 g)を加え室温にて3時間攪拌した。

反応混合物を水に注ぎ、1mol/L塩酸で中和し反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝1／1-0／1(V/V)〕にて精製し、標記化合物452 mg(収率：95%)を白色固体として得た。

[0223] (9d)

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-[5-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-6-[5-[(1S)-1-hydroxyethyl]-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl]-3', 4-dimethoxy-5'-methyl-spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

実施例9(9c)の(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-[5-[(1S)-1-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン(0.452 g)をエタノール(4 mL)に溶解し水(1 mL)、p-トルエンスルホン酸一水和物(0.0828 g)を加え50℃にて1時間撹拌した。

反応混合物を水に注ぎ1mol/l塩酸を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル=0／1-1／19(V/V)〕にて精製し、標記化合物119 mg(収率：31%)を白色固体として得た。

[0224] (実施例10)

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-[5-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(10a)

(2R)-2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシプロパンヒドラジド

(2R)-2-tetrahydropyran-2-yloxypropanehydrazide

メチル (2R)-2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシプロパノアート (CAS Registry Number:124508-74-3, Tetrahedron, 2012, 68, 2068-2073.)(1.6 g)をエタノール(8 mL)に溶解し、ヒドラジーン一水和物(1.2 mL)を加え90℃にて4時間撹拌した。

終夜室温にて放置後、90℃にて10時間撹拌した。更に終夜室温にて放置後90℃にて10時間撹拌した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル=0／1-1／9(V/V)〕にて精製し、標記化合物1 g(収率：62%)を白色固体として得た。

[0225] (10b)

(2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-N'-[(2R)-2-

テトラヒドロピラン-2-イルオキシプロパノイル]スピロ[ベンゾフラン-2,6'-シクロヘキセン]-6-カルボヒドラジド

(2S, 5' R)-7-chloro-1', 4-dimethoxy-5'-methyl-3, 3'-dioxo-N'-[(2R)-2-tetrahydropyran-2-yloxypropanoyl]spiro[benzofuran-2, 6'-cyclohexene]-6-carbohydrazide

実施例5(5a)の(2,4,6-トリクロロフェニル) (2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート(0.5 g)を、ジクロロメタン(10 mL)に溶解し、実施例10(10a)の(2R)-2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシプロパンヒドラジド(0.19 g)、3H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-3-オール(0.124 g)、4-ジメチルアミノピリジン(0.0112 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.478 mL)を加え室温にて終夜放置した。

反応混合物を水に注ぎ1mol/L塩酸で中和し、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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 [溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル=0／10-1／9(V/V)] にて精製し、標記化合物460 mg(収率：94%)を白色固体として得た。

[0226] (10c)

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-[5-[(1R)-1-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-3', 4-dimethoxy-5'-methyl-6-[5-[(1R)-1-tetrahydropyran-2-yloxyethyl]-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl]spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

実施例10(10b)の(2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-N'-[(2R)-2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシプロパノイル]スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボヒドラジド(0.46 g)をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.598 mL)、p-トルエンスルホ

ニル クロリド(0.196 g)を加え室温にて2時間攪拌した。

反応混合物を水に注ぎ1mol/l塩酸で中和し、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=1／1-0／1(V/V)〕にて精製し、標記化合物315 mg(収率：71%)を白色固体として得た。

[0227] (10d)

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-[5-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-6-[5-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3',4-dimethoxy-5'-methyl-spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

実施例10(10c)の(2S, 5' R)-7-クロロ-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-6-[5-[(1R)-1-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン(0.315 g)をエタノール(4 mL)に溶解し、水(1 mL)、p-トルエンスルホン酸一水和物(0.0577 g)を加え50℃にて1時間攪拌した。

反応混合物を水に注ぎ1mol/l塩酸を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル=0／10-1／19(V/V)〕にて精製し、標記化合物112 mg(収率：42%)を白色固体として得た。

[0228] (実施例11)

(2S, 5' R)-7-クロロ-4-エトキシ-6-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-3'-メトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(11a)

(2S, 5' R)-7-クロロ-4-ヒドロキシ-6-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-3'-メトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-4-hydroxy-6-[5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl]-3'-methoxy-5'-methyl-spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

マグネシウム、削り状(0.41 g)をジエチルエーテル(60 mL)に加えヨウ素(3.9 g)を3回にわけ20分おきに加えた。室温にて1時間攪拌後、実施例8(8b)の(2S, 5' R)-7-クロロ-6-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン(6.3 g)、トルエン(150 mL)を加え90℃にて7時間攪拌した。

反応混合物に水を加え1mol/L塩酸で中和後、飽和重曹水で弱アルカリ性にし、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を1mol/L塩酸および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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 [溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=1／1-0／1(V/V)] にて精製し、標記化合物2.7 g(収率：44%)を白色固体として得た。

[0229] (11b)

(2S, 5' R)-7-クロロ-4-エトキシ-6-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-3'-メトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-4-ethoxy-6-[5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl]-3'-methoxy-5'-methyl-spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

実施例11(11a)の(2S, 5' R)-7-クロロ-4-ヒドロキシ-6-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-3'-メトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン(0.3 g)を、N

, N-ジメチルホルムアミド(4 mL)に溶解し炭酸カリウム(0.191 g)、ヨードエタン(0.0827 mL)を加え、80℃にて2時間撹拌した。

反応混合物を水に注ぎ1mol/L塩酸で中和し、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=6／4-1／9(V/V)〕にて精製し、標記化合物42 mg(収率：13%)を白色固体として得た。

[0230] (実施例12)

(2S, 5' R)-7-クロロ-4-エトキシ-6-[5-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-3'-メトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-4-ethoxy-6-[5-[(1S)-1-hydroxyethyl]-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl]-3'-methoxy-5'-methyl-spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

マグネシウム、削り状(0.073 g)をジエチルエーテル(20 mL)に加えヨウ素(0.70 g)を少量加え室温にて10分撹拌した。更にヨウ素(0.70 g)を3回にわけ20分おきに加えた。室温にて30分撹拌後トルエン(50 mL)、実施例9(9c)の(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-[5-[(1S)-1-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン(1.3 g)を加え80℃にて8時間撹拌した。

反応混合物に水を加え、1mol/L塩酸で中和し反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣をN, N-ジメチルホルムアミド(10 mL)に溶解し炭酸カリウム(1.36 g)、ヨードエタン(0.485 mL)を加え80℃にて1時間撹拌した。反応混合物を水に注ぎ1mol/L塩酸で中和し、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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 [溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝7／3－2／8(V/V)] にて精製し、得られた固体を、n-ヘキサンおよび酢酸エチルによりトリチュレーションし、標記化合物122 mg(収率：13%)を白色固体として得た。

[0231] (実施例13)

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-[3-(1-ヒドロキシエチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(13a)

2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシプロパンニトリル

2-tetrahydropyran-2-yloxypropanenitrile

2-ヒドロキシプロパンニトリル(5.0 g)をジクロロメタン(150 mL)に溶解させ、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン(7.7 g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(1.3 g)を加え室温にて14時間攪拌した。反応液にトリエチルアミンを加えた後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル＝97／3－7／3(V/V)] にて精製し、標記化合物を2種類のジアステレオマーとしてそれぞれ5.7 g(低極性、収率：52%)、2.5 g(高極性、収率：23%)を薄黄色固体として得た。

[0232] (13b)

N'-ヒドロキシ-2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシプロパンアミジン

N'-hydroxy-2-tetrahydropyran-2-yloxy-propanamidine

実施例13 (13a) で得られた低極性のジアステレオマーの2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシプロパンニトリル(5.6 g)をエタノール(36 mL)に溶解させ、50%ヒドロキシルアミン水溶液(4.3 mL)を加え、80℃に加熱して5時間攪拌した。室温に戻した後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル＝10／1－0／1(V/V)] にて精製し、標記化合物5.0 g(収率：74%)を薄黄色固体として得た。

[0233] (13c)

[(Z)-(1-アミノ-2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシ-プロピリデン)アミノ]
 (2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート
 [(Z)-(1-amino-2-tetrahydropyran-2-yloxy-propylidene)amino] (2S, 5' R)-7
 -chloro-1', 4-dimethoxy-5'-methyl-3, 3'-dioxo-spiro[benzofuran-2, 6'-cyc
 lohexene]-6-carboxylate

実施例5(5a)の(2, 4, 6-トリクロロフェニル) (2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメ
 トキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセ
 ン]-6-カルボキシラート(0.5 g)を、ジクロロメタン(10 mL)に溶解し、実施
 例13(13b)のN'-ヒドロキシ-2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシ-プロパンア
 ミジン(0.207 g)、3H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-3-オール(0.125 g)
 、4-ジメチルアミノピリジン(0.0112 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(
 0.478 mL)を加え室温にて5時間攪拌した。

反応混合物を水に注ぎ1mol/L塩酸で中和し、反応混合物を酢酸エチルで抽
 出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥
 した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=1／1-0／1(V/V)〕にて
 精製し、標記化合物410 mg(収率：83%)を白色固体として得た。

[0234] (13d)

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-[3-(1-テトラヒドロピラ
 ン-2-イルオキシエチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]スピロ[ベンゾフ
 ラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン
 (2S, 5' R)-7-chloro-3', 4-dimethoxy-5'-methyl-6-[3-(1-tetrahydropyran-2-
 yloxyethyl)-1, 2, 4-oxadiazol-5-yl]spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene
]-1', 3-dione

実施例13(13c)の

[(Z)-(1-アミノ-2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシ-プロピリデン)アミノ]
 (2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベ

ンゾフラン-2,6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート(0.41 g)をトルエン(5 mL)に溶解し110℃にて7時間攪拌した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=1／1-1／9(V/V)〕にて精製し、標記化合物375 mg(収率：95%)を白色固体として得た。

[0235] (13e)

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-[3-(1-ヒドロキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-3',4'-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-6-[3-(1-hydroxyethyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-3',4-dimethoxy-5'-methyl-spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

実施例13(13d)の(2S, 5' R)-7-クロロ-3',4'-ジメトキシ-5'-メチル-6-[3-(1-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン(0.375 g)をエタノール(4 mL)に溶解しp-トルエンスルホン酸一水和物(0.0687 g)、水(1 mL)を加え室温にて8時間攪拌した。

反応混合物を水に注ぎ、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=1／1-0／1(V/V)〕にて精製し、標記化合物195 mg(収率：62%)を白色固体として得た。

[0236] (実施例14)

(2S, 5' R)-7-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(5'-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(14a)

(2S, 5' R)-7-クロロ-4-ヒドロキシ-3',6'-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-4-hydroxy-3', 6-dimethoxy-5'-methyl-spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

マグネシウム, 削り状(1.03 g)をジエチルエーテル(50 mL)に加えヨウ素(8.63 g)を1時間かけ少量ずつ加えた。室温にて30分攪拌後トルエン(100 mL)、(+)-グリセオフルビン(10 g)を加え80℃にて3時間攪拌した。

反応混合物に水を加え、1mol/L塩酸で中和し反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=1／1-0／1(V/V)〕にて精製し、標記化合物7.8 g(収率：81%)を白色固体として得た。

[0237] (14b)

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 6-ジメトキシ-5'-メチル-4-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-3', 6-dimethoxy-5'-methyl-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyethoxy)spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

実施例14(14a)の(2S, 5' R)-7-クロロ-4-ヒドロキシ-3', 6-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン(5.1 g)をN, N-ジメチルホルムアミド(60 mL)に溶解し2-(2-ブロモエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(3.8 g)、炭酸カリウム (6.2 g)を加え80℃にて7時間攪拌した。

反応混合物を水に注ぎ、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=8／2-3／7(V/V)〕にて精製し、標記化合物6.9 g(収率：98%)を白色固体として得た。

[0238] (14c)

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-ヒドロキシ-3'-メトキシ-5'-メチル-4-(2-テトラヒド

ロピラン-2-イルオキシエトキシ)スピロベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-6-hydroxy-3'-methoxy-5'-methyl-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyethoxy)spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

実施例14(14b)の(2S, 5' R)-7-クロロ-3',6-ジメトキシ-5'-メチル-4-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン(6.9 g)を、ピリジン(70 mL)に溶解し、18-クラウン6-エーテル(4.3 g)、ヨウ化カリウム(2.5 g)を加え120℃にて8時間撹拌した。

反応液を濃縮し反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=1／1-0／1(V/V)〕にて精製し、標記化合物3.8 g(収率：57%)を白色固体として得た。

[0239] (14d)

[(2S, 5' R)-7-クロロ-1'-メトキシ-5'-メチル-3,3'-ジオキソ-4-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)スピロ[ベンゾフラン-2,6'-シクロヘキセン]-6-イル] トリフルオロメタンスルフォナート

[(2S, 5' R)-7-chloro-1'-methoxy-5'-methyl-3,3'-dioxo-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyethoxy)spiro[benzofuran-2,6'-cyclohexene]-6-yl] trifluoromethanesulfonate

実施例14(14c)の(2S, 5' R)-7-クロロ-6-ヒドロキシ-3'-メトキシ-5'-メチル-4-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)スピロベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン(3.8 g)をジクロロメタン(40 mL)に溶解しトリエチルアミン(2.9 mL)、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)(3.6 g)を加え室温にて終夜放置した。

反応液をジクロロメタンで希釈し有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝8／2－4／6(V/V)〕にて精製し、標記化合物3.2 g(収率：65%)を白色固体として得た。

[0240] (14e)

(2,4,6-トリクロロフェニル) (2S, 5' R)-7-クロロ-1'-メトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-4-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート

(2,4,6-trichlorophenyl) (2S, 5' R)-7-chloro-1'-methoxy-5'-methyl-3, 3'-dioxo-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyethoxy)spiro[benzofuran-2, 6'-cyclohexene]-6-carboxylate

実施例14(14d)の[(2S, 5' R)-7-クロロ-1'-メトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-4-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-イル] トリフルオロメタンスルフォナート(1 g)をトルエン(200 mL)に溶解し酢酸パラジウム(II)(0.0192 g)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(0.0989 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.596 mL)を加え80℃に加熱した。

ギ酸2,4,6-トリクロロフェニル(0.501 g)を3回に分け10分おきに加えた。80℃にて30分攪拌後室温に戻し反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝8／2－4／6(V/V)〕にて精製し、標記化合物850 mg(収率：75%)を白色固体として得た。

[0241] (14f)

(2S, 5' R)-N'-アセチル-7-クロロ-1'-メトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-4-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボヒドラジド

(2S, 5' R)-N'-acetyl-7-chloro-1'-methoxy-5'-methyl-3, 3'-dioxo-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyethoxy)spiro[benzofuran-2, 6'-cyclohexene]-6-carboh

ydrazide

実施例14(14e)の(2,4,6-トリクロロフェニル)(2S,5'R)-7-クロロ-1'-メトキシ-5'-メチル-3,3'-ジオキソ-4-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)スピロ[ベンゾフラン-2,6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート(0.4 g)をジクロロメタン(20 mL)に溶解し、アセトヒドラジン(純度:90%, 0.0673 g)、3H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-オール(0.0824 g)、4-ジメチルアミノピリジン(0.0148 g)、トリエチルアミン(0.254 mL)を加え室温にて終夜放置した。

反応混合物を水に注ぎ、1mol/L塩酸で中和し反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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[溶出溶媒:メタノール/酢酸エチル=0/10-1/9(V/V)]にて精製し、標記化合物280 mg(収率:86%)を白色固体として得た。

[0242] (14g)

(2S,5'R)-7-クロロ-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-chloro-3'-methoxy-5'-methyl-6-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyethoxy)spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

実施例14(14f)の(2S,5'R)-N'-アセチル-7-クロロ-1'-メトキシ-5'-メチル-3,3'-ジオキソ-4-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)スピロ[ベンゾフラン-2,6'-シクロヘキセン]-6-カルボヒドラジド(0.28 g)をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、p-トルエンスルホニルクロリド(0.149 g)、トリエチルアミン(0.364 mL)を加え室温にて3時間攪拌した。

反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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[溶出溶媒:n-ヘキ

サン／酢酸エチル＝1／10／1(V/V)]にて精製し、標記化合物202 mg(収率：75%)を白色固体として得た。

[0243] (14h)

(2S, 5' R)-7-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-4-(2-hydroxyethoxy)-3'-methoxy-5'-methyl-6-(5-methyl-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl)spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

実施例14(14g)の(2S, 5' R)-7-クロロ-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-4-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン(0.202 g)をエタノール(2 mL)に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物(0.037 g)、水(5 mL)を加え50℃にて2時間攪拌した。

反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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[溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝0／10－1／9(V/V)]にて精製し、標記化合物39 mg(収率：23%)を白色固体として得た。

[0244] (実施例15)

(2S, 5' R)-7-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(15a)

[(Z)-1-アミノエチリデンアミノ] (2S, 5' R)-7-クロロ-1'-メトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-4-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート

[(Z)-1-aminoethylideneamino] (2S, 5' R)-7-chloro-1'-methoxy-5'-methyl-3

, 3'-dioxo-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyethoxy)spiro[benzofuran-2, 6'-cyclohexene]-6-carboxylate

実施例14(14e)の(2, 4, 6-トリクロロフェニル) (2S, 5' R)-7-クロロ-1'-メトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-4-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート(0.45 g)をジクロロメタン(10 mL)に溶解し、N'-ヒドロキシエタンイミドアミド(0.0758 g)、3H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-3-オール(0.0928 g)、4-ジメチルアミノピリジン(0.00833 g)、トリエチルアミン(0.285 mL)を加え室温にて終夜放置した。

反応混合物を水に注ぎ、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝0／10－1／9(V/V)〕にて精製し、標記化合物345 mg(収率：94%)を白色固体として得た。

[0245] (15b)

(2S, 5' R)-7-クロロ-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-4-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-3'-methoxy-5'-methyl-6-(3-methyl-1, 2, 4-oxadiazol-5-yl)-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyethoxy)spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

実施例15(15a)の[(Z)-1-アミノエチリデンアミノ] (2S, 5' R)-7-クロロ-1'-メトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-4-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート(0.345 g)をトルエン(5 mL)に懸濁し100℃にて5時間攪拌した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝1／1－0／1(V/V)〕にて精製し、標記化合物283 mg(収率：85%)を白色固体として得た。

[0246] (15c)

(2S, 5' R)-7-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-4-(2-hydroxyethoxy)-3'-methoxy-5'-methyl-6-(3-methyl-1, 2, 4-oxadiazol-5-yl)spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

実施例15(15b)の(2S, 5' R)-7-クロロ-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-4-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン(0.283 g)をエタノール(2 mL)に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物(0.0518 g)、水(5 mL)を加え50℃にて3時間撹拌した。

反応混合物を水に注ぎ、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル=0／10-1／9(V/V)〕にて精製し、標記化合物128 mg(収率：54%)を白色固体として得た。

[0247] (実施例16)

(2S, 5' R)-7-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(16a)

(2S, 5' R)-7-クロロ-4-ヒドロキシ-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-4-hydroxy-3'-methoxy-5'-methyl-6-(5-methyl-1, 2, 4-oxadiazol-3-yl)spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

実施例7(7b)の(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(5-メチ

ル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン(2.3 g)をトルエン(20 mL)、エーテル(40 mL)の混合溶媒に溶解しヨウ化マグネシウム(1.52 g)を加え、80℃にて5時間攪拌した。反応混合物に水を加え4N塩酸で中和後、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：石油エーテル／酢酸エチル=1／1(V/V)〕にて精製し、標記化合物1.7 g(収率:64%)を黄色固体として得た。

[0248] (16b)

(2S,5'R)-7-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-chloro-4-(2-hydroxyethoxy)-3'-methoxy-5'-methyl-6-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

塩化パラジウム(0.45 mg)を水(2 mL)に溶解しテトラブチルアンモニウムブロミド(10.3 mg)、炭酸カリウム(4.42 mg)を加えた。60℃にて15分間攪拌後、実施例16(16a)の(2S,5'R)-7-クロロ-4-ヒドロキシ-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン(50 mg)、オキシラン(28.1 mg)を加え、60℃にて12時間攪拌した。

反応混合物を水に注ぎ、反応混合物をジクロロメタンで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、薄層クロマトグラフィー〔展開溶媒：酢酸エチル〕にて精製し、標記化合物16 mg(収率:29%)を黄色固体として得た。

[0249] (実施例17)

(2S,5'R)-7-クロロ-6-(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-3',4'-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-

-ジオン

(17a)

(2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-N'-プロパノイル-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボヒドラジド
(2S, 5' R)-7-chloro-1', 4-dimethoxy-5'-methyl-3, 3'-dioxo-N'-propanoyl-spiro[benzofuran-2, 6'-cyclohexene]-6-carbohydrazide

実施例5(5a)の(2, 4, 6-トリクロロフェニル) (2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート(0.50 g)をジクロロメタン(20 mL)に溶解し、3H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-3-オール(0.12 g)、プロピオノヒドラジド(純度: 90%、0.097 g)、4-ジメチルアミノピリジン(0.011 g)、トリエチルアミン(0.39 mL)を加え室温にて終夜放置した。

反応液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して、粗製の標記化合物0.75 gを薄黄色固体として得た。

[0250] (17b)

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-(5-エチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3'-ジオン
(2S, 5' R)-7-chloro-6-(5-ethyl-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl)-3', 4-dimethoxy-5'-methyl-spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

実施例17(17a)の(2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-N'-プロパノイル-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボヒドラジド(0.75 g)を、テトラヒドロフラン(10 mL)に溶解し、(メトキシカルボニルスルファモイル)トリエチルアンモニウムヒドロキッド分子内塩(0.614 g)を加え、室温にて3時間攪拌した。

反応混合物に水を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去

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〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝1／10／1(V/V)〕にて精製し、標記化合物201 mg(収率：28%、2工程)を薄黄色固体として得た。

[0251] (実施例18)

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(5-テトラヒドロピラン-4-イル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(18a)

(2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-N'-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボヒドラジド

(2S, 5' R)-7-chloro-1', 4-dimethoxy-5'-methyl-3, 3'-dioxo-N'-(tetrahydropyran-4-carbonyl)spiro[benzofuran-2, 6'-cyclohexene]-6-carbohydrazide

実施例5(5a)の(2, 4, 6-トリクロロフェニル) (2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート(0.50 g)をジクロロメタン(20 mL)に溶解し、テトラヒドロピラン-4-カルボヒドラジド(0.20 g)、3H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-3-オール(0.125g)、4-ジメチルアミノピリジン(0.011g,)、トリエチルアミン(0.38mL)を加え室温にて終夜放置した。

反応液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝0／10－1／9(V/V)〕にて精製し、標記化合物405 mg(収率：90%)を薄黄色固体として得た。

[0252] (18b)

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(5-テトラヒドロピラン-4-イル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-3', 4-dimethoxy-5'-methyl-6-(5-tetrahydropyran-4-yl-

1,3,4-oxadiazol-2-yl)spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

実施例18(18a)の(2S,5'R)-7-クロロ-1',4-ジメトキシ-5'-メチル-3,3'-ジオキソ-N'-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)スピロ[ベンゾフラン-2,6'-シクロヘキセン]-6-カルボヒドラジド(0.405 g)をテトラヒドロフラン(10 mL)に溶解し(メトキシカルボニルスルファモイル)トリエチルアンモニウムヒドロキシド分子内塩(0.392 g)を加え50°Cにて5時間攪拌した。

反応混合物に水を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=1／1-0／1(V/V)〕にて精製し、標記化合物51 mg(収率：13%)を薄黄色固体として得た。

[0253] (実施例19)

(2S,5'R)-7-クロロ-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-6-[5-(1-メチル-4-ピペリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(19a)

(2S,5'R)-7-クロロ-1',4-ジメトキシ-5'-メチル-3,3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2,6'-シクロヘキセン]-6-カルボヒドラジド

(2S,5'R)-7-chloro-1',4-dimethoxy-5'-methyl-3,3'-dioxo-spiro[benzofuran-2,6'-cyclohexene]-6-carbohydrazide

実施例5(5a)の(2,4,6-トリクロロフェニル) (2S,5'R)-7-クロロ-1',4-ジメトキシ-5'-メチル-3,3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2,6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート(20.0 g)をジクロロメタン(300 mL)に溶解し3H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-オール(5.98 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(31.9 mL)、4-ジメチルアミノピリジン(0.447 g)を加え室温にて4時間攪拌した後、ヒドラジーン水和物(1.78 mL)を加え、室温にて1時間攪拌した。

反応液を濃縮後、エタノールで2回共沸して得られた残渣を、エタノールに

よりトリチュレーションし、標記化合物13.2 g(収率：95%)を薄黄色固体として得た。

[0254] (19b)

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-[5-(1-メチル-4-ピペリジル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-3', 4-dimethoxy-5'-methyl-6-[5-(1-methyl-4-piperidyl)-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl]spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

実施例19(19a)の(2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボヒドラジド(0.50 g)をテトラヒドロフラン(10 mL)およびエタノール(10 mL)に溶解し1-メチルピペリジン-4-カルボン酸(0.225g)、4-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリン塩酸塩(0.436g)、4-メチルモルホリン(0.361 mL)を加え室温にて2日間放置した。

その後、4-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリン塩酸塩(0.436 g)を加え室温にて終夜放置した。

反応混合物を水に注ぎ、反応混合物をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去した。

得られた残渣をジクロロメタン(10 mL)に溶解しトリエチルアミン(1.45 mL)、p-トルエンスルホニルクロリド(0.475 g)を加え室温にて3時間攪拌した。

反応混合物を水に注ぎ、飽和重曹水で弱アルカリ性にし、反応混合物をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝1／1-0／1 (V/V)〕にて精製し、得られた固体をn-ヘキサンおよび酢酸エチルによりトリチュレーションし、標記化合物298 mg(収率：29%、2工程)を白色固体として

得た。

[0255] (実施例20)

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-[5-(4-フルオロ-1-メチル-4-ピペリジル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-6-[5-(4-fluoro-1-methyl-4-piperidyl)-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl]-3', 4-dimethoxy-5'-methyl-spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

実施例19(19a)の(2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボヒドラジド(0.50 g)をテトラヒドロフラン(10 mL)に溶解し、4-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩(0.254 g)、4-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリン塩酸塩(0.436g)、4-メチルモルホリン(0.361 mL)を加え室温にて終夜放置した。

反応混合物を水に注ぎ、反応混合物をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去した。

得られた残渣をジクロロメタン(10 mL)に溶解しトリエチルアミン(1.33 mL)、p-トルエンスルホンクロリド(0.437 g)を加え室温にて2時間攪拌した。

反応混合物を水に注ぎ、反応混合物をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝10／0-85／15(V/V)〕にて精製し、得られた固体をn-ヘキサンおよび酢酸エチルによりトリチュレーションし、標記化合物235 mg(収率：24%、2工程)を白色固体として得た。

[0256] (実施例21)

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-6-[5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘ

キサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(21a)

(2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-N'-[(2S)-2-メトキシプロパノイル]-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボヒドラジド

(2S, 5' R)-7-chloro-1', 4-dimethoxy-N'-[(2S)-2-methoxypropanoyl]-5'-methyl-3, 3'-dioxo-spiro[benzofuran-2, 6'-cyclohexene]-6-carbohydrazide

実施例19(19a)の(2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボヒドラジド(0.50 g)をテトラヒドロフラン(10 mL)に溶解し、(S)-(-)-2-メトキシプロピオン酸(0.164 g)、4-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリン塩酸塩(0.545 g)を加え室温にて終夜放置した。

反応混合物を水に注ぎ、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝1／0－19／1(V/V)〕にて精製し、標記化合物410 mg(収率：67%)を白色固体として得た。

[0257] (21b)

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-6-[5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-3', 4-dimethoxy-6-[5-[(1S)-1-methoxyethyl]-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl]-5'-methyl-spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

実施例21(21a)の(2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-N'-[(2S)-2-メトキシプロパノイル]-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボヒドラジド(0.410 g)をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.613 mL)、p-トルエンスルホニルクロリド(0.200 g)を

加え室温にて2時間攪拌した。

反応混合物を水に注ぎ、1mol/l塩酸で中和後、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝1／1-0／1(V/V)〕にて精製し、得られた固体をn-ヘキサンおよび酢酸エチルによりトリチュレーションし、標記化合物235 mg(収率：60%)を白色固体として得た。

[0258] (実施例22)

(2S, 5' R)-7-クロロ-4-エトキシ-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(22a)

(2S, 5' R)-7-クロロ-4-ヒドロキシ-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-4-hydroxy-3'-methoxy-5'-methyl-6-(5-methyl-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl)spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

マグネシウム、削り状(0.36 g)をジエチルエーテル(50 mL)に加えヨウ素(3.5 g)を3回にわけ15分おきに加えた。室温にて30分間攪拌後、実施例5(5c)の(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン(5.0 g)、トルエン(100 mL)を加え100℃にて6時間攪拌した。

反応混合物に水を加え、1mol/l塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去し、標記化合物2.5 g(収率：52%)を薄黄色固体として得た。

[0259] (22b)

(2S, 5' R)-7-クロロ-4-エトキシ-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]

-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-4-ethoxy-3'-methoxy-5'-methyl-6-(5-methyl-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl)spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

実施例22(22a)の(2S, 5' R)-7-クロロ-4-ヒドロキシ-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン(200 mg)を、N,N-ジメチルホルムアミド(3.0 mL)に溶解し炭酸カリウム(283 mg)、ヨードエタン(0.082 mL)を加え、90℃にて5時間攪拌した。

反応混合物を水に注ぎ、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝7／3-0／10(V/V)〕にて精製し、標記化合物146 mg(収率：68%)を白色固体として得た。

[0260] (実施例23)

(2S, 5' R)-7-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(23a)

(2S, 5' R)-7-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)-3', 6-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-4-(difluoromethoxy)-3', 6-dimethoxy-5'-methyl-spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

実施例1(1a)の(2S, 5' R)-7-クロロ-6-ヒドロキシ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン(3.5 g)をアセトニトリル(70 mL)に溶解し-20℃にて水(30 mL)、水酸化カリウム(12 g)を加え、-20℃にて10分攪拌した。-20℃にてジエチル(ブROMOジフルオロメチル)ホスホネート(5.5 mL)をゆっくり加え、1時間かけゆっくり0℃まで昇温した。

反応混合物に水を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝8／2－2／8(V/V)〕にて精製し、標記化合物2.5g(収率：62%)を白色固体として得た。

[0261] (23b)

(2S, 5' R)-7-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)-6-ヒドロキシ-3'-メトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン
(2S, 5' R)-7-chloro-4-(difluoromethoxy)-6-hydroxy-3'-methoxy-5'-methyl-spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

実施例23(23a)の(2S, 5' R)-7-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)-3', 6-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン(2.5 g)をピリジン(500 mL)に溶解し18-クラウン-6 (1.9 g)、ヨウ化カリウム(1.1 g)を加え120℃にて8時間撹拌した。

反応液を濃縮し、反応混合物に水を加え、1mol/l塩酸で中和後、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝1／1－0／1(V/V)〕にて精製し、標記化合物1.7 g(収率：71%)を薄黄色固体として得た。

[0262] (23c)

[(2S, 5' R)-7-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)-1'-メトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-イル] トリフルオロメタンスルホネート

[(2S, 5' R)-7-chloro-4-(difluoromethoxy)-1'-methoxy-5'-methyl-3, 3'-dioxo-spiro[benzofuran-2, 6'-cyclohexene]-6-yl] trifluoromethanesulfonate

実施例23(23b)の(2S, 5' R)-7-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)-6-ヒドロキシ-3'-メトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]

] -1', 3-ジオン(1.7 g)をジクロロメタン(200 mL)に溶解し、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)(1.9 g)、トリエチルアミン(1.6 mL)を加え室温にて終夜放置した。

反応液をジクロロメタンで希釈し有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=10／0-6／4(V/V)〕にて精製し、標記化合物950 mg(収率：41%)を白色固体として得た。

[0263] (23d)

(2, 4, 6-トリクロロフェニル) (2S, 5' R)-7-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)-1'-メトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート

(2, 4, 6-trichlorophenyl)

(2S, 5' R)-7-chloro-4-(difluoromethoxy)-1'-methoxy-5'-methyl-3, 3'-dioxo-spiro[benzofuran-2, 6'-cyclohexene]-6-carboxylate

実施例23(23c)の[(2S, 5' R)-7-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)-1'-メトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-イル] トリフルオロメタンスルホネート(0.40 g)をトルエン(5 mL)に溶解し、酢酸パラジウム(II)(0.018 g)、4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン(0.091 g)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.275 mL)を加え80℃に加熱した。ギ酸2, 4, 6-トリクロロフェニル(0.231 g)を3回にわけ30分おきに加えた。

80℃にて30分攪拌後、反応混合物を水に注ぎ、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=10／0-6／4(V/V)〕にて精製し、標記化合物182 mg(収率：40%)を白色固体として得た。

[0264] (23e)

(2S, 5' R)-N'-アセチル-7-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)-1'-メトキシ-5'-メチル-3,3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2,6'-シクロヘキセン]-6-カルボヒドラジド

(2S, 5' R)-N'-acetyl-7-chloro-4-(difluoromethoxy)-1'-methoxy-5'-methyl-3,3'-dioxo-spiro[benzofuran-2,6'-cyclohexene]-6-carbohydrazide

実施例23(23d)の(2,4,6-トリクロロフェニル) (2S, 5' R)-7-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)-1'-メトキシ-5'-メチル-3,3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2,6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート(0.182 g)をジクロロメタン(20 mL)に溶解しアセトヒドラジド(純度: 90%, 0.035 g)、3H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-オール(0.043 g)、4-ジメチルアミノピリジン(0.0038 g)、トリエチルアミン(0.131 mL)を加え室温にて終夜放置した。

反応混合物を水に加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=10/0-7/3(V/V)〕にて精製し標記化合物141 mg(収率: 98%)を白色固体として得た。

[0265] (23f)

(2S, 5' R)-7-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-4-(difluoromethoxy)-3'-methoxy-5'-methyl-6-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

実施例23(23e)の(2S, 5' R)-N'-アセチル-7-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)-1'-メトキシ-5'-メチル-3,3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2,6'-シクロヘキセン]-6-カルボヒドラジド (0.141 g)を1,4-ジオキサン(5.0 mL)に溶解し(メトキシカルボニルスルファモイル)トリエチルアンモニウムヒドロキソド分子内塩(0.146 g)を加え室温にて2時間攪拌した。

反応混合物を水に注ぎ、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝10／0-4／6(V/V)〕にて精製し、標記化合物70 mg(収率：52%)を白色固体として得た。

[0266] (実施例24)

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-6-[3-(1-メトキシエチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(24a)

[(Z)-(1-アミノ-2-メトキシ-プロピリデン)アミノ] (2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート

[(Z)-(1-amino-2-methoxy-propylidene)amino]

(2S, 5' R)-7-chloro-1', 4-dimethoxy-5'-methyl-3, 3'-dioxo-spiro[benzofuran-2, 6'-cyclohexene]-6-carboxylate

実施例5(5a)の(2, 4, 6-トリクロロフェニル) (2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート(0.5 g)をジクロロメタン(10 mL)に溶解しN'-ヒドロキシ-2-メトキシプロパンイミドアミド(0.130 g)、3H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-3-オール(0.125 g)、4-ジメチルアミノピリジン(0.011 g)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.478 mL)を加え室温にて3時間攪拌した。

反応混合物を水に注ぎ、1mol/L塩酸で中和後、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝1／1-0／1(V/V)〕にて精製し、標記化合物375 mg(収率：88%)を白色固体として得た。

[0267] (24b)

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-6-[3-(1-メトキシエチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-3', 4-dimethoxy-6-[3-(1-methoxyethyl)-1, 2, 4-oxadiazol-5-yl]-5'-methyl-spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

実施例24(24a)の[(Z)-(1-アミノ-2-メトキシ-プロピリデン)アミノ] (2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート (0.375 g) をトルエン (10 mL) に溶解し 120℃ にて 12 時間 攪拌 した。

減圧下にて溶媒を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 [溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=10/0-7/3(V/V)] にて精製し、n-ヘキサンおよび酢酸エチルによりトリチュレーションし、標記化合物 265 mg (収率: 74%) を白色固体として得た。

[0268] (実施例25)

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(25a)

[(Z)-(1-アミノ-2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピリデン)アミノ] (2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート

[(Z)-(1-amino-2-hydroxy-2-methyl-propylidene)amino]

(2S, 5' R)-7-chloro-1', 4-dimethoxy-5'-methyl-3, 3'-dioxo-spiro[benzofuran-2, 6'-cyclohexene]-6-carboxylate

実施例5(5a)の(2, 4, 6-トリクロロフェニル) (2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート (1.0 g) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し 2, N-ジヒドロキシ-2-メチル-プロピオナミジン (0.238 g)、3H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5

-b]ピリジン-3-オール(0.249 g)、4-ジメチルアミノピリジン(0.022 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.957 mL)を加え室温にて終夜放置した。

反応混合物を水に注ぎ、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝10／0－9／1(V/V)〕にて精製し、標記化合物765 mg(収率：89%)を白色固体として得た。

[0269] (25b)

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-6-[3-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-3',4-dimethoxy-5'-methyl-spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

実施例25(25a)の[(Z)-(1-アミノ-2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピリデン)アミノ] (2S, 5' R)-7-クロロ-1',4-ジメトキシ-5'-メチル-3,3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2,6'-シクロヘキセン]-6-カルボキシラート(0.765 g)をトルエン(10 mL)に溶解し110℃にて7時間攪拌した。

減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝1／1－0／1(V/V)〕にて精製し、n-ヘキサンおよび酢酸エチルによりトリチュレーションし、標記化合物512mg(収率：70%)を白色固体として得た。

[0270] (実施例26)

(2S, 5' R)-7-クロロ-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(1H-ピラゾール-5-イル)スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(26a)

(2S, 5' R)-7-クロロ-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(2-テトラヒドロピラン-2-イルピラゾール-3-イル)スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-

1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-chloro-3',4-dimethoxy-5'-methyl-6-(2-tetrahydropyran-2-ylpyrazol-3-yl)spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

実施例3(3a)の[(2S,5'R)-7-クロロ-1',4-ジメトキシ-5'-メチル-3,3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2,6'-シクロヘキセン]-6-イル]トリフルオロメタンスルフォナート(2.0 g)を1,4-ジオキサン(30 mL)および水(2 mL)に溶解させ、1-テトラヒドロピラン-2-イル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール(1.54 g)、炭酸カリウム(1.76 g)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド(0.155 g)を室温にて加え、90℃にて3時間撹拌した。

反応温度を室温に戻した後、不溶物をろ過した。ろ液を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：石油エーテル／酢酸エチル=10／1-2／1(V/V)〕にて精製し、標記化合物1.8 g(収率：90%)を薄黄色固体として得た。

[0271] (26b)

(2S,5'R)-7-クロロ-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(1H-ピラゾール-5-イル)スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-chloro-3',4-dimethoxy-5'-methyl-6-(1H-pyrazol-5-yl)spiro[benzofuran-2,4'-cyclohex-2-ene]-1',3-dione

実施例26(26a)の(2S,5'R)-7-クロロ-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(2-テトラヒドロピラン-2-イルピラゾール-3-イル)スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン(1.8 g)をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(5 mL)を加え室温にて20分間撹拌した。

反応混合物を水に注ぎ、反応混合物をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、高速液体クロマトグラフィー〔溶出溶媒：0.05%塩酸／アセトニトリル=70／30-45／55(V/V)〕にて精製し、標記化合物1.1 g(

収率：74%)を黄色固体として得た。

[0272] (実施例27)

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-6-[1-(2-メトキシエチル)ピラゾール-3-イル]-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-3', 4-dimethoxy-6-[1-(2-methoxyethyl)pyrazol-3-yl]-5'-methyl-spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

実施例26(26b)の(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(1H-ピラゾール-5-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン(250 mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)に溶解し、2-ブromoエチルメチルエーテル(179 mg)、炭酸カリウム(267 mg)を加え、80℃にて3時間攪拌した。

反応混合物を水に注ぎ、反応混合物をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、高速液体クロマトグラフィー〔溶出溶媒：10mM炭酸水素アンモニウム水溶液／アセトニトリル=67／33-37／63(V/V)〕にて精製し、標記化合物81 mg(収率：28%)を白色固体として得た。

[0273] (実施例28)

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-(1, 8-ジオキサ-2-アザスピロ[4. 5]デカ-2-エン-3-イル)-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(28a)

(2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルバルデヒド

(2S, 5' R)-7-chloro-1', 4-dimethoxy-5'-methyl-3, 3'-dioxo-spiro[benzofuran-2, 6'-cyclohexene]-6-carbaldehyde

実施例3(3a)の[(2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-イル] トリフルオロメ

タンスルフォナート(4.5 g)を1,4-ジオキサン(120 mL)に溶解し、トリブチルスタニルメタノール(CAS Registry Number:27490-33-1)(8.29 g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(1.66 g)を室温にて加え、60℃にて15時間攪拌した。

減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：石油エーテル／酢酸エチル＝25／1－1／1(V/V)〕にて粗精製した。

得られた粗生成物をジクロロメタン(20 mL)に溶解し、デス－マーチンペルヨージナン(3.61 g)を加え室温にて2時間攪拌した。

反応混合物を水に注ぎ、反応混合物をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：石油エーテル／酢酸エチル＝1／1(V/V)〕にて精製し、標記化合物1.25 g(収率：37%、2工程)を黄色固体として得た。

[0274] (28b)

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-(1, 8-ジオキサ-2-アザスピロ[4.5]デカ-2-エン-3-イル)-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-6-(1, 8-dioxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-yl)-3', 4-dimethoxy-5'-methyl-spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

実施例28(28a)の(2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルバルデヒド(1.0 g)をメタノール(10 mL)に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩(158 mg)、酢酸ナトリウム(585 mg)を加え、室温にて1時間攪拌した。

反応混合物を水に注ぎ、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：石油エーテル／酢酸エチル＝50／1－10／1(V/V)〕にて粗精製し、(2S, 5' R, 6E)-7-

クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルバルデヒド オキシムを主成分として含む粗生成物(730 mg)を黄色固体として得た。

得られた粗生成物(300 mg)をジクロロメタン(6 mL)に溶解し、4-メチレンテトラヒドロピラン (CAS Registry Number:36838-71-8)(322 mg)、ピリジン(0.041 mL)、次亜塩素酸ナトリウム(20 mL)を-10℃にて加え、室温にて3時間攪拌した。

反応混合物を水に注ぎ、反応混合物をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、高速液体クロマトグラフィー [溶出溶媒: 0.225%ギ酸水溶液/アセトニトリル=55/45-45/55(V/V)] にて精製し、標記化合物 92 mg(収率: 17%、2工程)を白色固体として得た。

[0275] (実施例29)

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(8-メチル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-エン-3-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-3', 4-dimethoxy-5'-methyl-6-(8-methyl-1-oxa-2, 8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-3-yl)spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

実施例28(28b)における中間体として得られた(2S, 5' R, 6E)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-カルバルデヒド オキシムを主成分として含む粗生成物(92 mg)をジクロロメタン(3.0 mL)に溶解し、tert-ブチル 4-メチレンピペリジン-1-カルボキシレート(CAS Registry Number:159635-49-1)(162 mg)、ピリジン(0.013 mL)、次亜塩素酸ナトリウム(7.0 mL)を-10℃にて加え、-10℃にて3時間攪拌した。

反応混合物を水に注ぎ、反応混合物をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留

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〔溶出溶媒：石油エーテル／酢酸エチル＝1／1 (V/V)〕にて粗精製した。

得られた粗生成物をジクロロメタン(4.0 mL)に溶解し、塩化水素の1,4-ジオキサン溶液(4M、50 mL)を加え、室温にて2時間攪拌後、減圧下にて溶媒を留去した。

得られた残渣をメタノール(1.0 mL)に溶解し、ホルムアルデヒド(70 mg)、トリエチルアミン(0.078 mL)、酢酸(0.065 mL)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(55 mg)を加え、室温にて3時間攪拌した。

減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、高速液体クロマトグラフィー〔溶出溶媒：0.05%アンモニア水溶液／アセトニトリル＝67／33－37／63(V/V)〕にて精製し、標記化合物41 mg(収率：32%、3工程)を白色固体として得た。

[0276] (実施例30)

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-6-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン
(2S, 5' R)-7-chloro-3', 4-dimethoxy-6-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-5'-methyl-spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

実施例3(3a)の[(2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-イル] トリフルオロメタンスルフォナート(0.50 g)をトルエン(10 mL)に溶解し、2-メトキシ-5-ピリミジルボロン酸(0.245 g)、飽和炭酸水素ナトリウム水(5.0 mL)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)(0.167 g)を室温にて加え、90℃にて2時間攪拌した。

反応混合物を水に注ぎ、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝7／3－1／9(V/V)〕にて精製し、標記化合物58mg(収率：12%)を薄黄色固体として得た。

[0277] (実施例31)

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-6-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-3', 4-dimethoxy-6-(6-methoxy-3-pyridyl)-5'-methyl-spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

実施例3(3a)の[(2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-イル] トリフルオロメタンスルフォナート(0.50 g)をトルエン(10 mL)に溶解し、2-メトキシピリジン-5-ボロン酸(0.244 g)、飽和炭酸水素ナトリウム水(5.0 mL)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)(0.167 g)を室温にて加え、90℃にて2時間攪拌した。

反応混合物を水に注ぎ、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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 [溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1-0/1(V/V)] にて精製し、標記化合物128mg(収率: 28%)を薄黄色固体として得た。

[0278] (実施例32)

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(3-ピリジル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-chloro-3', 4-dimethoxy-5'-methyl-6-(3-pyridyl)spiro[benzofuran-2, 4'-cyclohex-2-ene]-1', 3-dione

実施例3(3a)の[(2S, 5' R)-7-クロロ-1', 4-ジメトキシ-5'-メチル-3, 3'-ジオキソ-スピロ[ベンゾフラン-2, 6'-シクロヘキセン]-6-イル] トリフルオロメタンスルフォナート(0.50 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(5.0 mL)に溶解し、3-ピリジルボロン酸(0.196 g)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド(0.347 g)、炭酸水素ナトリウム(0.268 g)を加え、70℃にて3時間攪拌した。

反応混合物を水に注ぎ、反応混合物を酢酸エチルで抽出し、不溶物をセライトろ過で取り除いた。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を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〔溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝1／1－0／1(V/V)〕にて精製し、標記化合物65 mg(収率：15%)を薄黄色固体として得た。

[0279] 以下に、実施例の化合物について、粉末X線回折によって分析した結果を示す。

分析条件：

機種：Rigaku Rint TTR-III

サンプルホルダー：無反射試料ホルダー

試料：適量

X線発生条件：50kV, 300mA

波長：1.54 Å (銅のK α 線)

走査速度：20° /min

走査範囲：2-40°

サンプリング幅：0.02°

分析操作：数mgの被験物質をスパーテルで採取し、無反射試料ホルダーにのせ、葉包紙で平たくした。その後、上述の条件にてピークパターンを解析した。

[0280] (実施例4)

粉末X線回折(CuK α 、 λ =1.54 Å、走査速度 = 20° /min)の回折パターン図1において最大ピーク強度を100とした場合の相対強度4以上のピークを表2に示す。

[0281]

[表2]

ピーク 番号	2θ	d 値	相対 強度	ピーク 番号	2θ	d 値	相対 強度
1	9.50	9.30	100	6	23.30	3.81	32
2	10.74	8.23	35	7	23.62	3.76	34
3	14.08	6.28	56	8	23.94	3.71	44
4	16.36	5.41	32	9	24.42	3.64	35
5	17.88	4.96	32	10	27.16	3.28	33

[0282] (実施例5)

粉末X線回折($\text{CuK}\alpha$ 、 $\lambda=1.54\text{\AA}$ 、走査速度 = $20^\circ/\text{min}$)の回折パターン図2において最大ピーク強度を100とした場合の相対強度4以上のピークを表3に示す。

[0283] [表3]

ピーク 番号	2θ	d 値	相対 強度	ピーク 番号	2θ	d 値	相対 強度
1	9.98	8.86	24	6	20.68	4.29	22
2	12.28	7.20	100	7	22.30	3.98	38
3	15.62	5.67	29	8	22.90	3.88	23
4	18.28	4.85	64	9	24.16	3.68	24
5	19.12	4.64	21	10	29.28	3.05	18

[0284] (実施例17)

粉末X線回折($\text{CuK}\alpha$ 、 $\lambda=1.54\text{\AA}$ 、走査速度 = $20^\circ/\text{min}$)の回折パターン図3において最大ピーク強度を100とした場合の相対強度4以上のピークを表4に示す。

[0285] [表4]

ピーク 番号	2θ	d 値	相対 強度	ピーク 番号	2θ	d 値	相対 強度
1	6.42	13.76	72	6	16.96	5.22	61
2	11.16	7.92	100	7	19.62	4.52	60
3	11.58	7.64	87	8	22.40	3.97	43
4	12.72	6.95	68	9	24.14	3.68	48
5	14.68	6.03	83	10	25.96	3.43	45

[0286] (実施例25)

粉末X線回折($\text{CuK}\alpha$ 、 $\lambda=1.54\text{\AA}$ 、走査速度 = $20^\circ/\text{min}$)の回折パターン図4において最大ピーク強度を100とした場合の相対強度4以上のピークを表5に示す。

[0287] [表5]

ピーク 番号	2θ	d 値	相対 強度	ピーク 番号	2θ	d 値	相対 強度
1	8.08	10.93	57	6	14.44	6.13	35
2	11.48	7.70	28	7	20.76	4.28	21
3	13.20	6.70	32	8	21.42	4.14	20
4	13.54	6.53	100	9	22.34	3.98	28
5	14.04	6.30	22	10	25.28	3.52	49

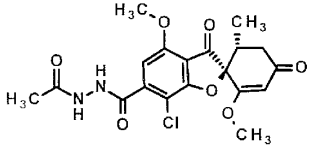
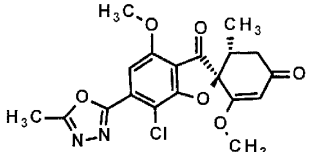
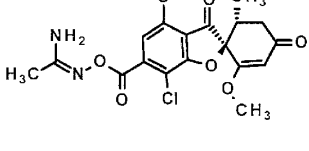
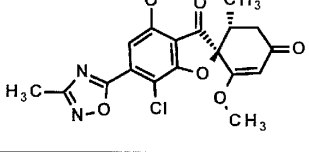
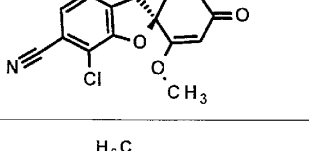
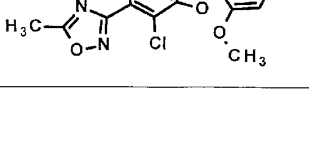
[0288] 以下に、実施例に記載の化合物の構造式とその物理化学的データをまとめた。

[0289]

[表6]

実施例番号	構造式	物理化学的数据
1(1a)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta(\text{ppm}) = 12.04(1\text{H}, \text{brs}), 6.28(1\text{H}, \text{s}), 5.59(1\text{H}, \text{s}), 3.81(3\text{H}, \text{s}), 3.63(3\text{H}, \text{s}), 2.83-2.73(1\text{H}, \text{m}), 2.68(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 13.2\text{Hz}), 2.34(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 4.9\text{Hz}), 0.81(3\text{H}, \text{d}, J=6.8\text{Hz}).$
1(1b)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 6.15(1\text{H}, \text{s}), 5.55(1\text{H}, \text{s}), 4.28(2\text{H}, \text{t}, J=4.8\text{Hz}), 4.10-4.04(2\text{H}, \text{m}), 3.97(3\text{H}, \text{s}), 3.62(3\text{H}, \text{s}), 3.04(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 13.2\text{Hz}), 2.89-2.80(1\text{H}, \text{m}), 2.44(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 4.9\text{Hz}), 2.10(1\text{H}, \text{t}, J=6.4\text{Hz}), 0.97(3\text{H}, \text{d}, J=6.4\text{Hz}).$ MS(ESI) $m/z: 383 (\text{M} + \text{H})^+$
2		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 6.19(1\text{H}, \text{s}), 5.54(1\text{H}, \text{s}), 4.31(2\text{H}, \text{t}, J=4.4\text{Hz}), 3.95(3\text{H}, \text{s}), 3.85(2\text{H}, \text{t}, J=4.4\text{Hz}), 3.61(3\text{H}, \text{s}), 3.50(3\text{H}, \text{s}), 3.04(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 13.7\text{Hz}), 2.89-2.79(1\text{H}, \text{m}), 2.43(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 4.4\text{Hz}), 0.96(3\text{H}, \text{d}, J=6.8\text{Hz}).$ MS(ESI) $m/z: 397 (\text{M} + \text{H})^+$
3(3a)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 6.54(1\text{H}, \text{s}), 5.58(1\text{H}, \text{s}), 3.99(3\text{H}, \text{s}), 3.65(3\text{H}, \text{s}), 2.97(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 13.2\text{Hz}), 2.93-2.81(1\text{H}, \text{m}), 2.48(1\text{H}, \text{dd}, J=16.1, 4.4\text{Hz}), 0.98(3\text{H}, \text{d}, J=6.8\text{Hz}).$
3(3b)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 7.49(1\text{H}, \text{d}, J=2.4\text{Hz}), 7.12(1\text{H}, \text{s}), 7.01(1\text{H}, \text{d}, J=2.4\text{Hz}), 5.57(1\text{H}, \text{s}), 4.02(3\text{H}, \text{s}), 4.02(3\text{H}, \text{s}), 3.63(3\text{H}, \text{s}), 3.05(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 13.3\text{Hz}), 2.95-2.82(1\text{H}, \text{m}), 2.46(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 4.3\text{Hz}), 0.99(3\text{H}, \text{d}, J=6.7\text{Hz}).$ MS(ESI) $m/z: 403 (\text{M} + \text{H})^+$
4		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 7.53(1\text{H}, \text{d}, J=2.4\text{Hz}), 7.14(1\text{H}, \text{s}), 7.01(1\text{H}, \text{d}, J=2.4\text{Hz}), 5.57(1\text{H}, \text{s}), 4.29(2\text{H}, \text{q}, J=7.3\text{Hz}), 4.03(3\text{H}, \text{s}), 3.64(3\text{H}, \text{s}), 3.05(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 13.3\text{Hz}), 2.94-2.83(1\text{H}, \text{m}), 2.47(1\text{H}, \text{dd}, J=16.6, 4.9\text{Hz}), 1.58(3\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 1.00(3\text{H}, \text{d}, J=6.4\text{Hz}).$ MS(ESI) $m/z: 417 (\text{M} + \text{H})^+$
5(5a)		$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 7.48(2\text{H}, \text{s}), 7.23(1\text{H}, \text{s}), 5.59(1\text{H}, \text{s}), 4.05(3\text{H}, \text{s}), 3.65(3\text{H}, \text{s}), 3.00(1\text{H}, \text{dd}, J=16.1, 13.2\text{Hz}), 2.95-2.82(1\text{H}, \text{m}), 2.50(1\text{H}, \text{dd}, J=16.1, 4.4\text{Hz}), 1.00(3\text{H}, \text{d}, J=6.8\text{Hz}).$

[0290] [表7]

実施例番号	構造式	物理化学的データ
5(5b)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)=9.00(1H, brd, $J=5.4\text{Hz}$), 8.59(1H, brd, $J=5.4\text{Hz}$), 6.88(1H, s), 5.58(1H, s), 4.00(3H, s), 3.64(3H, s), 2.99(1H, dd, $J=16.6, 13.2\text{Hz}$), 2.92-2.83(1H, m), 2.48(1H, dd, $J=16.6, 4.4\text{Hz}$), 2.17(3H, s), 0.96(3H, d, $J=6.4\text{Hz}$).
5(5c)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)=7.23(1H, s), 5.59(1H, s), 4.04(3H, s), 3.65(3H, s), 3.05-2.97(1H, m), 2.95-2.86(1H, m), 2.71(3H, s), 2.53-2.45(1H, m), 1.00(3H, d, $J=6.9\text{Hz}$). MS(ESI) m/z :405 ($M + H$) $^+$.
6(6a)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 6.96(1H, s), 5.57(1H, s), 5.03(2H, brs), 4.00(3H, s), 3.64(3H, s), 3.00(1H, dd, $J=16.6, 13.2\text{Hz}$), 2.93-2.83(1H, m), 2.48(1H, dd, $J=16.6, 4.4\text{Hz}$), 2.08(3H, s), 0.98(3H, d, $J=6.4\text{Hz}$).
6(6b)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.24(1H, s), 5.59(1H, s), 4.05(3H, s), 3.65(3H, s), 3.00(1H, dd, $J=16.6, 13.2\text{Hz}$), 2.96-2.86(1H, m), 2.56(3H, s), 2.50(1H, dd, $J=16.6, 4.4\text{Hz}$), 1.00(3H, d, $J=6.6\text{Hz}$). MS(ESI) m/z :405 ($M + H$) $^+$
7(7a)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 6.82(1H, s), 5.58(1H, s), 4.00(3H, s), 3.63(3H, s), 2.96(1H, dd, $J=16.1, 13.2\text{Hz}$), 2.92-2.83(1H, m), 2.49(1H, dd, $J=16.1, 3.9\text{Hz}$), 0.97(3H, d, $J=6.4\text{Hz}$).
7(7b)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.12(1H, s), 5.57(1H, s), 4.02(3H, s), 3.64(3H, s), 3.02(1H, dd, $J=16.6, 13.2\text{Hz}$), 2.95-2.85(1H, m), 2.73(3H, s), 2.48(1H, dd, $J=16.6, 4.4\text{Hz}$), 1.00(3H, d, $J=6.6\text{Hz}$). MS(ESI) m/z :405 ($M + H$) $^+$

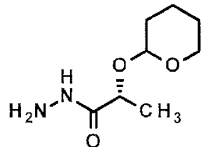
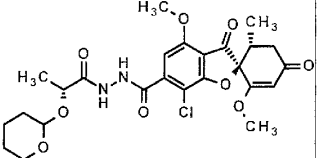
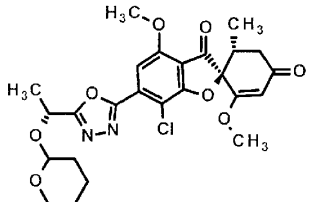
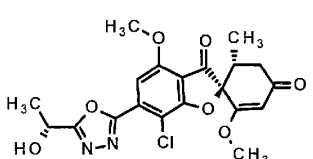
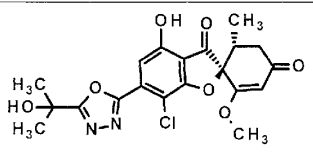
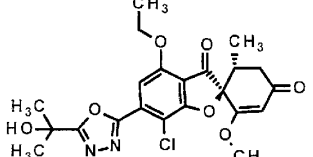
[0291]

[表8]

実施例番号	構造式	物理化学的データ
8(8a)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 9.39(1H, brs), 8.83(1H, brs), 6.91(1H, s), 5.57(1H, s), 4.00(3H, s), 3.64(3H, s), 3.00(1H, dd, $J=16.6, 13.2\text{Hz}$), 2.93-2.82(1H, m), 2.47(1H, dd, $J=16.6, 4.4\text{Hz}$), 2.43(1H, brs), 1.57(6H, s), 0.97(3H, d, $J=6.4\text{Hz}$).
8(8b)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.25(1H, s), 5.59(1H, s), 4.05(3H, s), 3.64(3H, s), 3.01(1H, dd, $J=16.1, 13.2\text{Hz}$), 2.97-2.83(1H, m), 2.52(1H, m), 2.49(1H, dd, $J=16.1, 4.4\text{Hz}$), 1.81(6H, s), 1.00(3H, d, $J=6.4\text{Hz}$). MS(ESI) m/z : 449 ($M + H$) $^+$
9(9a)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.89(0.3H, brs), 7.60(0.7H, brs), 4.65-4.60(1H, m), 4.35-4.28(1H, m), 3.92-3.81(3H, m), 3.55-3.46(1H, m), 1.90-1.72(2H, m), 1.65-1.52(4H, m), 1.48(2.1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.41(0.9H, d, $J=6.8\text{Hz}$).
9(9b)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 9.71(0.2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 9.18(0.8H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 8.94(0.2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 8.90(0.8H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 6.93(0.2H, s), 6.92(0.8H, s), 5.58(0.2H, s), 5.57(0.8H, s), 4.81-4.76(0.8H, m), 4.72-4.68(0.2H, m), 4.50-4.41(1H, m), 3.99(3H, s), 3.97-3.90(1H, m), 3.68-4.54(4H, m), 3.00(1H, dd, $J=16.2, 13.2\text{Hz}$), 2.93-2.84(1H, m), 2.48(1H, dd, $J=16.2, 4.4\text{Hz}$), 1.96-1.46(9H, m), 0.98(3H, d, $J=6.8\text{Hz}$).
9(9c)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.26(1H, s), 5.58(1H, s), 5.26(0.8H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 5.17(0.2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 4.93-4.89(0.2H, m), 4.85-4.80(0.8H, m), 4.04(3H, s), 3.97-3.90(0.8H, m), 3.88-3.81(0.2H, m), 3.64(3H, s), 3.63-3.57(0.8H, m), 3.50-3.42(0.2H, m), 3.01(1H, dd, $J=16.2, 13.2\text{Hz}$), 2.95-2.85(1H, m), 2.49(1H, dd, $J=16.2, 4.4\text{Hz}$), 1.92-1.80(1H, m), 1.78-1.69(5H, m), 1.68-1.50(3H, m), 1.00(3H, d, $J=6.4\text{Hz}$).
9(9d)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.24(1H, s), 5.58(1H, s), 5.26(1H, quintet $J=6.4\text{Hz}$), 4.04(3H, s), 3.64(3H, s), 3.01(1H, dd, $J=16.6, 13.7\text{Hz}$), 2.95-2.85(1H, m), 2.55(1H, brs), 2.49(1H, dd, $J=16.6, 4.4\text{Hz}$), 1.78(3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.00(3H, d, $J=6.8\text{Hz}$). MS(ESI) m/z : 435 ($M + H$) $^+$

[0292]

[表9]

実施例番号	構造式	物理化学的数据
10(10a)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.89(0.3H, brs), 7.60(0.7H, brs), 4.67-4.60(1H, m), 4.36-4.27(1H, m), 3.96-3.78(3H, m), 3.57-3.46(1H, m), 1.91-1.72(2H, m), 1.65-1.52(4H, m), 1.48(2.1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.42(0.9H, d, $J=6.8\text{Hz}$).
10(10b)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 9.72(0.3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 9.19(0.7H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 9.00(0.3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 8.96(0.7H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 6.93(0.3H, s), 6.92(0.7H, s), 5.57(1H, s), 4.83-4.76(0.7H, m), 4.74-4.67(0.3H, m), 4.52-4.40(1H, m), 4.07-3.88(4H, m), 3.71-3.53(4H, m), 3.06-2.82(2H, m), 2.48(1H, dd, $J=16.6, 4.4\text{Hz}$), 1.98-1.45 (9H, m), 0.97(3H, d, $J=6.4\text{Hz}$).
10(10c)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.27(1H, s), 5.58(1H, s), 5.30(0.7H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 5.16(0.3H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.93-4.89(0.3H, m), 4.85-4.80(0.7H, m), 4.04(3H, s), 3.97-3.90(0.7H, m), 3.89-3.81(0.3H, m), 3.64(3H, s), 3.63-3.56(0.7H, m), 3.50-3.41(0.3H, m), 3.05-2.85(2H, m), 2.53-2.45(1H, m), 1.93-1.46(9H, m), 0.99(3H, d, $J=6.8\text{Hz}$).
10(10d)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.24(1H, s), 5.58(1H, s), 5.26(1H, quintet $J=6.8\text{Hz}$), 4.04(3H, s), 3.64(3H, s), 3.01(1H, dd, $J=16.2, 13.2\text{Hz}$), 2.95-2.85(1H, m), 2.56(1H, brs), 2.49(1H, dd, $J=16.6, 4.4\text{Hz}$), 1.78(3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.00(3H, d, $J=6.8\text{Hz}$). MS(ESI) m/z : 435 ($M + H$) $^+$
11(11a)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.28 (1H, s), 5.61(1H, s), 4.04(1H, s), 3.68(3H, s), 3.05-2.87(2H, m), 2.59-2.52(1H, m), 1.80(6H, s), 1.02(3H, d, $J=6.4\text{Hz}$).
11(11b)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.22(1H, s), 5.57(1H, s), 4.31-4.23(2H, m), 3.64(3H, s), 3.02(1H, dd, $J=16.6, 13.7\text{Hz}$), 2.95-2.85(1H, m), 2.56-2.42(2H, m), 1.81 (6H, s), 1.54(3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.00(3H, d, $J=6.4\text{Hz}$). MS(ESI) m/z : 463 ($M + H$) $^+$

[0293]

[表10]

実施例番号	構造式	物理化学的数据
12		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.22(1H, s), 5.57(1H, s), 5.31-5.21(1H, m), 4.32-4.22(2H, m), 3.64(3H, s), 3.03(1H, dd, $J=16.6$, 13.2Hz), 2.96-2.85(1H, m), 2.52-2.44(2H, m), 1.78(3H, d, $J=6.4$ Hz), 1.54(3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.00(3H, d, $J=6.4$ Hz). MS(ESI) m/z : 449 ($M + H$) $^+$
13(13a)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 4.93-4.86(1H, m), 4.65(1H, q, $J=6.8$ Hz), 3.82-3.72(1H, m), 3.60-3.52(1H, m), 1.90-1.71(2H, m), 1.69-1.49(7H, m). $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 4.81-4.77(1H, m), 4.39(1H, q, $J=6.8$ Hz), 3.97(1H, td, $J=11.7$, 2.9Hz), 3.67-3.60(1H, m), 1.90-1.52(9H, m).
13(13b)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.70(1H, brs), 4.70 (2H, brs), 4.63-4.58(1H, m), 4.36(1H, q, $J=6.8$ Hz), 3.93-3.83(1H, m), 3.56-3.48(1H, m), 1.90-1.78(1H, m), 1.75-1.66(1H, m), 1.63-1.49(4H, m), 1.44(3H, d, $J=6.8$ Hz).
13(13c)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 6.97(1H, s), 5.57(1H, s), 5.21(2H, brs), 4.78-4.61(2H, m), 4.00(3H, s), 3.94-3.85(1H, m), 3.63(3H, s), 3.59-3.51(1H, m), 3.00(1H, dd, $J=16.6$, 13.7Hz), 2.93-2.82(1H, m), 2.48(1H, dd, $J=16.6$, 4.4Hz), 1.90-1.79(1H, m), 1.78-1.69(1H, m), 1.63-1.49(7H, m), 0.98(3H, d, $J=6.8$ Hz).
13(13d)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.27(1H, s), 5.58(1H, s), 5.23(1H, q, $J=6.8$ Hz), 4.79-4.70(1H, m), 4.05(3H, s), 3.99-3.92(1H, m), 3.63(3H, s), 3.62-3.56(1H, m), 3.00(1H, dd, $J=16.6$, 13.7Hz), 2.95-2.85(1H, m), 2.49(1H, dd, $J=16.6$, 4.4Hz), 1.94-1.83(1H, m), 1.78-1.50(8H, m), 0.99(3H, d, $J=6.8$ Hz).
13(13e)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.25(1H, s), 5.58(1H, s), 5.17(1H, quintet, $J=6.8$ Hz), 4.06(3H, s), 3.64(3H, s), 3.00(1H, dd, $J=16.6$, 13.2Hz), 2.96-2.85(1H, m), 2.50(1H, dd, $J=16.6$, 4.4Hz), 2.48-2.43(1H, m), 1.73(3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.00(3H, d, $J=6.4$ Hz). MS(ESI) m/z : 435 ($M + H$) $^+$

[0294]

[表11]

実施例番号	構造式	物理化学的データ
14(14a)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)=7.76(1H, brs), 6.19(1H, s), 5.57(1H, s), 3.98(3H, s), 3.66(3H, s), 3.00-2.82(2H, m), 2.49(1H, dd, J =16.6, 4.4Hz), 0.99(3H, d, J =6.4Hz).
14(14b)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 6.26(1H, s), 5.54(1H, s), 4.75-4.69(1H, m), 4.40-4.29(2H, m), 4.15-4.08(1H, m), 4.00(3H, s), 3.96-3.85(2H, m), 3.62(3H, s), 3.57-3.50(1H, m), 3.03(1H, dd, J =16.6, 13.2Hz), 2.89-2.79(1H, m), 2.46-2.39(1H, m), 1.88-1.68(2H, m), 1.62-1.45(4H, m), 0.96(3H, d, J =6.8Hz).
14(14c)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 6.30(1H, s), 5.54(1H, s), 4.78-4.71(1H, m), 4.30-4.21(2H, m), 4.12-4.04(1H, m), 3.95-3.84(2H, m), 3.63(3H, s), 3.57-3.50(1H, m), 3.04(1H, dd, J =16.6, 13.2Hz), 2.88-2.77(1H, m), 2.46-2.39(1H, m), 1.85-1.47(6H, m), 0.97(3H, d, J =6.8Hz).
14(14d)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 6.67(1H, s), 5.57(1H, s), 4.75-4.70(1H, m), 4.37-4.28(2H, m), 4.15-4.07(1H, m), 3.93-3.84(2H, m), 3.65(3H, s), 3.57-3.51(1H, m), 3.01-2.93(1H, m), 2.92-2.81(1H, m), 2.52-2.44(1H, m), 1.84-1.68(2H, m), 1.65-1.46(4H, m), 0.98(3H, d, J =6.8Hz).
14(14e)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.47(2H, s), 7.32(1H, s), 5.58(1H, s), 4.76-4.72(1H, m), 4.44-4.36(2H, m), 4.17-4.07(1H, m), 3.96-3.84(2H, m), 3.65(3H, s), 3.57-3.49(1H, m), 3.04-2.96(1H, m), 2.95-2.86(1H, m), 2.52-2.44(1H, m), 1.83-1.67(2H, m), 1.64-1.44(4H, m), 0.99(3H, d, J =6.8Hz).

[0295]

[表12]

実施例番号	構造式	物理化学的数据
14(14f)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 8.97-8.86(1H, m), 8.45-8.32(1H, m), 6.96(1H, s), 5.56(1H, s), 4.77-4.70(1H, m), 4.40-4.29(2H, m), 4.14-4.05(1H, m), 3.94-3.84(2H, m), 3.64(3H, s), 3.57-3.50(1H, m), 3.00(1H, dd, $J=16.1, 13.6\text{Hz}$), 2.93-2.82(1H, m), 2.47(1H, dd, $J=16.6, 3.9\text{Hz}$), 2.16(3H, s), 1.87-1.67(2H, m), 1.64-1.46(4H, m), 0.97(3H, d, $J=6.8\text{Hz}$).
14(14g)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.29(1H, s), 5.57(1H, s), 4.78-4.72(1H, m), 4.43-4.33(2H, m), 4.16-4.08(1H, m), 3.96-3.85(2H, m), 3.64(3H, s), 3.58-3.51(1H, m), 3.01(1H, dd, $J=16.1, 13.2\text{Hz}$), 2.95-2.85(1H, m), 2.70(3H, s), 2.52-2.44(1H, m), 1.85-1.68(2H, m), 1.64-1.47(4H, m), 0.99(3H, d, $J=6.4\text{Hz}$).
14(14h)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.25(1H, s), 5.58(1H, s), 4.33-4.23(2H, m), 4.10-3.96(2H, m), 3.65(3H, s), 3.04-2.85(2H, m), 2.71(3H, s), 2.60-2.46(2H, m), 1.00(3H, d, $J=6.8\text{Hz}$). MS(ESI) m/z : 435($M + H$) $^+$
15(15a)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.04(1H, s), 5.56(1H, s), 4.78-4.72(1H, m), 4.40-4.29(2H, m), 4.14-4.06(1H, m), 3.93-3.84(2H, m), 3.64(3H, s), 3.57-3.50(1H, m), 3.00(1H, dd, $J=16.6, 13.2\text{Hz}$), 2.93-2.82(1H, m), 2.47(1H, dd, $J=16.6, 3.2\text{Hz}$), 2.08(3H, s), 1.85-1.67(2H, m), 1.64-1.47(4H, m), 0.97(3H, d, $J=6.4\text{Hz}$).
15(15b)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.33(1H, s), 5.57(1H, s), 4.78-4.72(1H, m), 4.45-4.34(2H, m), 4.16-4.08(1H, m), 3.96-3.83(2H, m), 3.64(3H, s), 3.58-3.51(1H, m), 3.00(1H, dd, $J=16.1, 13.2\text{Hz}$), 2.95-2.86(1H, m), 2.54(3H, s), 2.48(1H, dd, $J=16.1, 3.2\text{Hz}$), 1.85-1.68(2H, m), 1.64-1.47(4H, m), 0.99(3H, d, $J=6.4\text{Hz}$).

[0296]

[表13]

実施例番号	構造式	物理化学的数据
15(15c)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.25(1H, s), 5.58(1H, s), 4.33-4.25(2H, m), 4.09-3.98(2H, m), 3.65(3H, s), 2.99(1H, dd, $J=16.1$, 13.2Hz), 2.96-2.87(1H, m), 2.55(3H, s), 2.54(1H, d, $J=6.4$ Hz), 2.50(1H, dd, $J=16.1$, 3.9Hz), 1.00(3H, d, $J=6.4$ Hz). MS(ESI) m/z : 435 ($M + H$) $^+$
16(16a)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.72(1H, brs), 7.16(1H, s), 5.60(1H, s), 3.68(3H, s), 3.10-2.85(2H, m), 2.72(3H, s), 2.59-2.43(1H, m), 1.01(3H, d, $J=6.4$ Hz).
16(16b)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.15(1H, s), 5.58(1H, s), 4.38-4.23(2H, m), 4.15-3.95(2H, m), 3.66(3H, s), 3.08-2.85(2H, m), 2.74(3H, s), 2.49(1H, dd, $J=16.1$, 3.9Hz), 1.00(3H, d, $J=6.4$ Hz). MS(ESI) m/z : 435 ($M + H$) $^+$
17(17a)		$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 9.13(1H, brd, $J=5.4$ Hz), 8.59(1H, brd, $J=5.4$ Hz), 6.89(1H, s), 5.58(1H, s), 3.99(3H, s), 3.63(3H, s), 2.99(1H, $J=16.6$, 13.2Hz), 2.92-2.84(1H, m), 2.47(1H, dd, $J=16.6$, 4.4 Hz), 2.41(2H, q, $J=7.6$ Hz), 1.27(3H, t, $J=7.6$ Hz), 0.96(3H, d, $J=6.8$ Hz).
17(17b)		$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.24(1H, s), 5.58(1H, s), 4.02(3H, s), 3.64(3H, s), 3.06-2.97(3H, m), 2.91-2.89(1H, m), 2.48(1H, d, $J=16.6$ Hz), 1.48(3H, t, $J=7.6$ Hz), 0.99(3H, d, $J=6.8$ Hz). MS(APCI) m/z : 419 ($M + H$) $^+$
18(18a)		$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 9.01(1H, brd, $J=5.4$ Hz), 8.51(1H, brd, $J=5.4$ Hz), 6.90(1H, s), 5.57(1H, s), 4.10-4.03(2H, m), 4.00(3H, s), 3.63(3H, s), 3.47(2H, td, $J=11.7$, 2.4 Hz), 2.99(1H, dd, $J=16.6$, 13.2 Hz), 2.91-2.84(1H, m), 2.64-2.52(1H, m), 2.47(1H, dd, $J=16.6$, 4.4 Hz), 1.97-1.89(2H, m), 1.88-1.79(2H, m), 0.97(3H, d, $J=6.8$ Hz).
18(18b)		$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.23(1H, s), 5.58(1H, s), 4.10(2H, td, $J=11.2$, 3.9 Hz), 4.04(3H, s), 3.64(3H, s), 3.61(2H, td, $J=11.2$, 2.6 Hz), 3.37-3.31(1H, m), 3.01(1H, dd, $J=16.6$, 13.2 Hz), 2.95-2.85(1H, m), 2.49(1H, dd, $J=16.6$, 4.4 Hz), 2.19-2.00(4H, m), 0.99(3H, d, $J=6.3$ Hz). MS(APCI) m/z : 475 ($M + H$) $^+$

[0297] [表14]

実施例番号	構造式	物理化学的数据
19(19a)		$^1\text{H NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 7.42 (1\text{H}, \text{brs}), 6.79 (1\text{H}, \text{s}), 5.56 (1\text{H}, \text{s}), 4.18 (2\text{H}, \text{brs}), 3.98 (3\text{H}, \text{s}), 3.63 (3\text{H}, \text{s}), 2.99 (1\text{H}, \text{dd}, J = 16.6, 13.2 \text{ Hz}), 2.90-2.83 (1\text{H}, \text{m}), 2.47 (1\text{H}, \text{dd}, J = 16.6, 4.4 \text{ Hz}), 0.96 (3\text{H}, \text{d}, J = 6.8 \text{ Hz}).$
19(19b)		$^1\text{H NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 7.26 (1\text{H}, \text{s}), 5.58 (1\text{H}, \text{s}), 4.03 (3\text{H}, \text{s}), 3.64 (3\text{H}, \text{s}), 3.06-2.88 (5\text{H}, \text{m}), 2.48 (1\text{H}, \text{dd}, J = 16.6, 4.4 \text{ Hz}), 2.34 (3\text{H}, \text{s}), 2.18-2.16 (4\text{H}, \text{m}), 2.07-2.04 (2\text{H}, \text{m}), 0.99 (3\text{H}, \text{d}, J = 6.3 \text{ Hz}). \text{ MS(APCI) } m/z: 488 (\text{M} + \text{H})^+$
20		$^1\text{H NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 7.26 (1\text{H}, \text{s}), 5.58 (1\text{H}, \text{s}), 4.05 (3\text{H}, \text{s}), 3.64 (3\text{H}, \text{s}), 3.00 (1\text{H}, \text{dd}, J = 16.6, 13.2 \text{ Hz}), 2.94-2.87 (1\text{H}, \text{m}), 2.75-2.73 (2\text{H}, \text{m}), 2.55-2.53 (2\text{H}, \text{m}), 2.49 (1\text{H}, \text{dd}, J = 16.6, 4.4 \text{ Hz}), 2.46-2.39 (4\text{H}, \text{m}), 2.37 (3\text{H}, \text{s}), 0.99 (3\text{H}, \text{d}, J = 6.3 \text{ Hz}). \text{ MS(APCI) } m/z: 506 (\text{M} + \text{H})^+$
21(21a)		$^1\text{H NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 9.12 (1\text{H}, \text{d}, J = 5.9 \text{ Hz}), 8.74 (1\text{H}, \text{d}, J = 5.9 \text{ Hz}), 6.91 (1\text{H}, \text{s}), 5.57 (1\text{H}, \text{s}), 4.01-3.96 (4\text{H}, \text{m}), 3.63 (3\text{H}, \text{s}), 3.51 (3\text{H}, \text{s}), 2.99 (1\text{H}, \text{dd}, J = 16.6, 13.2 \text{ Hz}), 2.91-2.84 (1\text{H}, \text{m}), 2.47 (1\text{H}, \text{dd}, J = 16.6, 4.4 \text{ Hz}), 1.49 (3\text{H}, \text{d}, J = 6.8 \text{ Hz}), 0.97 (3\text{H}, \text{d}, J = 6.8 \text{ Hz}).$
21(21b)		$^1\text{H NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 7.25 (1\text{H}, \text{s}), 5.58 (1\text{H}, \text{s}), 4.78 (1\text{H}, \text{q}, J = 6.8 \text{ Hz}), 4.05 (3\text{H}, \text{s}), 3.64 (3\text{H}, \text{s}), 3.46 (3\text{H}, \text{s}), 3.01 (1\text{H}, \text{dd}, J = 16.4, 13.4 \text{ Hz}), 2.94-2.87 (1\text{H}, \text{m}), 2.49 (1\text{H}, \text{dd}, J = 16.6, 4.4 \text{ Hz}), 1.71 (3\text{H}, \text{d}, J = 6.8 \text{ Hz}), 0.99 (3\text{H}, \text{d}, J = 6.8 \text{ Hz}). \text{ MS(APCI) } m/z: 449 (\text{M} + \text{H})^+$
22(22a)		$^1\text{H NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 7.77 (1\text{H}, \text{brs}), 7.28 (1\text{H}, \text{s}), 5.60 (1\text{H}, \text{s}), 3.68 (3\text{H}, \text{s}), 3.01-2.85 (2\text{H}, \text{m}), 2.71 (3\text{H}, \text{s}), 2.61-2.47 (1\text{H}, \text{m}), 1.02 (3\text{H}, \text{d}, J = 6.3 \text{ Hz}).$
22(22b)		$^1\text{H NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 7.20 (1\text{H}, \text{s}), 5.58 (1\text{H}, \text{s}), 4.32-4.21 (2\text{H}, \text{m}), 3.64 (3\text{H}, \text{s}), 3.02 (1\text{H}, \text{dd}, J = 16.6, 13.2 \text{ Hz}), 2.94-2.86 (1\text{H}, \text{m}), 2.71 (3\text{H}, \text{s}), 2.48 (1\text{H}, \text{dd}, J = 16.6, 4.4 \text{ Hz}), 1.54 (3\text{H}, \text{t}, J = 7.1 \text{ Hz}), 1.00 (3\text{H}, \text{d}, J = 6.8 \text{ Hz}). \text{ MS(APCI) } m/z: 419 (\text{M} + \text{H})^+$

[0298]

[表15]

実施例番号	構造式	物理化学的数据
23(23a)		$^1\text{H NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 6.91 (1\text{H}, \text{t}, J = 73.5 \text{ Hz}), 6.50 (1\text{H}, \text{s}), 5.57 (1\text{H}, \text{s}), 4.03 (3\text{H}, \text{s}), 3.64 (3\text{H}, \text{s}), 2.97 (1\text{H}, \text{dd}, J = 16.6, 13.2 \text{ Hz}), 2.88-2.86 (1\text{H}, \text{m}), 2.46 (1\text{H}, \text{dd}, J = 16.6, 4.4 \text{ Hz}), 0.96 (3\text{H}, \text{d}, J = 6.8 \text{ Hz}). \quad \text{MS}(\text{APCI}) \text{ m/z}: 389 (\text{M} + \text{H})^+$
23(23b)		$^1\text{H NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 6.80 (1\text{H}, \text{t}, J = 72.7 \text{ Hz}), 6.57 (1\text{H}, \text{s}), 5.58 (1\text{H}, \text{s}), 3.66 (3\text{H}, \text{s}), 3.00 (1\text{H}, \text{dd}, J = 16.6, 13.7 \text{ Hz}), 2.90-2.82 (1\text{H}, \text{m}), 2.47 (1\text{H}, \text{dd}, J = 16.6, 4.9 \text{ Hz}), 0.97 (3\text{H}, \text{d}, J = 6.8 \text{ Hz}).$
23(23c)		$^1\text{H NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 6.91 (1\text{H}, \text{s}), 6.82 (1\text{H}, \text{t}, J = 72.0 \text{ Hz}), 5.60 (1\text{H}, \text{s}), 3.67 (3\text{H}, \text{s}), 2.98-2.84 (2\text{H}, \text{m}), 2.52 (1\text{H}, \text{brd}, J = 12.2 \text{ Hz}), 0.98 (3\text{H}, \text{d}, J = 6.3 \text{ Hz}).$
23(23d)		$^1\text{H NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 7.57 (1\text{H}, \text{s}), 7.48 (2\text{H}, \text{s}), 6.85 (1\text{H}, \text{t}, J = 72.0 \text{ Hz}), 5.61 (1\text{H}, \text{s}), 3.67 (3\text{H}, \text{s}), 3.04-2.87 (2\text{H}, \text{m}), 2.52 (1\text{H}, \text{brd}, J = 12.2 \text{ Hz}), 1.00 (3\text{H}, \text{d}, J = 6.3 \text{ Hz}).$
23(23e)		$^1\text{H NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 9.11 (1\text{H}, \text{s}), 8.62 (1\text{H}, \text{s}), 7.18 (1\text{H}, \text{s}), 6.80 (1\text{H}, \text{t}, J = 72.2 \text{ Hz}), 5.60 (1\text{H}, \text{s}), 3.66 (3\text{H}, \text{s}), 2.98-2.86 (2\text{H}, \text{m}), 2.50 (1\text{H}, \text{dd}, J = 16.6, 4.4 \text{ Hz}), 2.17 (3\text{H}, \text{s}), 0.97 (3\text{H}, \text{d}, J = 6.3 \text{ Hz}).$
23(23f)		$^1\text{H NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 7.53 (1\text{H}, \text{s}), 6.84 (1\text{H}, \text{t}, J = 72.0 \text{ Hz}), 5.60 (1\text{H}, \text{s}), 3.66 (3\text{H}, \text{s}), 3.03-2.88 (2\text{H}, \text{m}), 2.71 (3\text{H}, \text{s}), 2.52 (1\text{H}, \text{d}, J = 12.7 \text{ Hz}), 1.00 (3\text{H}, \text{d}, J = 6.3 \text{ Hz}). \quad \text{MS}(\text{ESI}) \text{ m/z}: 441 (\text{M} + \text{H})^+$
24(24a)		$^1\text{H NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm}) = 6.97 (1\text{H}, \text{s}), 5.57 (1\text{H}, \text{s}), 5.21 (2\text{H}, \text{brs}), 4.08 (1\text{H}, \text{q}, J = 13.2 \text{ Hz}), 4.00 (3\text{H}, \text{s}), 3.63 (3\text{H}, \text{s}), 3.39 (3\text{H}, \text{s}), 3.00 (1\text{H}, \text{dd}, J = 16.6, 13.2 \text{ Hz}), 2.92-2.84 (1\text{H}, \text{m}), 2.48 (1\text{H}, \text{dd}, J = 16.6, 4.4 \text{ Hz}), 1.49 (3\text{H}, \text{d}, J = 6.8 \text{ Hz}), 0.98 (3\text{H}, \text{d}, J = 6.3 \text{ Hz}).$

[0299] [表16]

実施例番号	構造式	物理化学的データ
24(24b)		$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.29 (1H, s), 5.58 (1H, s), 4.70 (1H, q, J = 6.7 Hz), 4.05 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.44 (3H, s), 3.00 (1H, dd, J = 16.1, 13.2 Hz), 2.94-2.87 (1H, m), 2.49 (1H, dd, J = 16.4, 4.1 Hz), 1.66 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.99 (3H, d, J = 6.3 Hz). MS(APCI) m/z : 449 ($M + H$) $^+$
25(25a)		$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 6.93 (1H, s), 5.57 (1H, s), 5.40 (2H, brs), 3.99 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.00 (1H, dd, J = 16.6, 13.7 Hz), 2.92-2.84 (1H, m), 2.47 (1H, dd, J = 16.4, 4.6 Hz), 2.03 (1H, s), 1.63 (6H, s), 0.98 (3H, d, J = 6.3 Hz).
25(25b)		$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.23 (1H, s), 5.58 (1H, s), 4.06 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.00 (1H, dd, J = 16.1, 13.2 Hz), 2.95-2.87 (1H, m), 2.58 (1H, s), 2.49 (1H, dd, J = 16.4, 4.1 Hz), 1.75 (6H, s), 0.99 (3H, d, J = 6.3 Hz). MS(APCI) m/z : 449 ($M + H$) $^+$
26(26a)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.72 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.83 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.56-6.55 (1H, m), 5.61 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.17-5.13 (1H, m), 4.11-4.06 (1H, m), 3.97 (3H, s), 3.69 (3H, d, J = 4.8 Hz), 3.59-3.52 (1H, m), 3.09-2.99 (1H, m), 2.96-2.88 (1H, m), 2.65-2.56 (1H, m), 2.54-2.48 (1H, m), 2.17-2.09 (1H, m), 2.02-1.94 (1H, m), 1.82-1.71 (1H, m), 1.58-1.56 (1H, m), 1.06-1.02 (3H, m), 0.90-0.87 (1H, m).
26(26b)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm)= 13.42 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 2.0 Hz), 5.65 (1H, s), 3.95 (3H, s), 3.65 (3H, s), 2.90-2.83 (1H, m), 2.73-2.65 (1H, m), 2.43-2.37 (1H, m), 0.85 (3H, d, J = 6.4 Hz). MS(ESI) m/z : 389 ($M + H$) $^+$
27		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm)= 7.92 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.13 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.65 (1H, s), 4.39 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.94 (3H, s), 3.75 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.65 (3H, s), 3.26 (3H, s), 2.90-2.83 (1H, m), 2.72-2.65 (1H, m), 2.42-2.37 (1H, m), 0.85 (3H, d, J = 6.4 Hz). MS(ESI) m/z : 447 ($M + H$) $^+$

[0300]

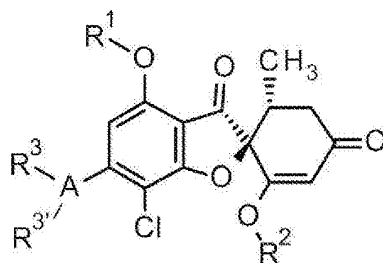
[表17]

実施例番号	構造式	物理化学的データ
28(28a)		$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 10.48 (1H, s), 7.01 (1H, s), 5.51 (1H, s), 3.95 (3H, s), 3.57 (3H, s), 2.86-2.73 (1H, m), 2.44-2.38 (1H, m), 2.03-1.92 (1H, m), 0.91 (3H, d, $J = 6.4$ Hz).
28(28b)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm)= 6.97 (1H, s), 5.66 (1H, s), 3.94 (3H, s), 3.83-3.74 (2H, m), 3.65 (3H, s), 3.63-3.57 (2H, m), 3.42 (2H, s), 2.94-2.82 (1H, m), 2.73-2.61 (1H, m), 2.45-2.35 (1H, m), 1.88-1.80 (4H, m), 0.83 (3H, d, $J = 6.8$ Hz). MS(ESI) m/z :462 ($M + H$) $^+$
29		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 6.94 (1H, s), 5.57 (1H, s), 3.98 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.35 (2H, s), 3.07-2.97 (1H, m), 2.94-2.82 (1H, m), 2.65-2.55 (4H, m), 2.47 (1H, dd, $J = 16.4, 4.2$ Hz), 2.36 (3H, s), 2.09-2.03 (2H, m), 1.95-1.90 (2H, m), 0.97 (3H, d, $J = 6.8$ Hz). MS(ESI) m/z :475 ($M + H$) $^+$
30		$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 8.72 (2H, s), 6.48 (1H, s), 5.59 (1H, s), 4.11 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.03 (1H, dd, $J = 16.4, 13.4$ Hz), 2.93-2.86 (1H, m), 2.48 (1H, dd, $J = 16.6, 4.4$ Hz), 1.01 (3H, d, $J = 6.8$ Hz). MS(APCI) m/z :431 ($M + H$) $^+$
31		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 8.34 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.80 (1H, dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.50 (1H, s), 5.58 (1H, s), 4.02 (3H, s), 3.97 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.04 (1H, dd, $J = 16.6, 13.2$ Hz), 2.91-2.89 (1H, m), 2.48 (1H, dd, $J = 16.6, 4.4$ Hz), 1.02 (3H, d, $J = 6.8$ Hz). MS(APCI) m/z :430 ($M + H$) $^+$
32		$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 8.77 (1H, brs), 8.72 (1H, brs), 7.90-7.88 (1H, m), 7.46-7.44 (1H, m), 6.52 (1H, s), 5.59 (1H, s), 3.99 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.05-3.02 (1H, m), 2.93-2.89 (1H, m), 2.48 (1H, dd, $J = 16.4, 4.1$ Hz), 1.02 (3H, d, $J = 6.3$ Hz). MS(APCI) m/z :400 ($M + H$) $^+$

請求の範囲

[請求項1] 一般式(1)の化合物又はその薬理上許容される塩。

[化1]



(1)

[式中の記号は以下に定義される。]

R¹:

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC1-C6アルキル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC3-C6シクロアルキル基、或いは、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい4-7員飽和ヘテロ環基

R²:

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC1-C6アルキル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC3-C6シクロアルキル基、或いは、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい4-7員飽和ヘテロ環基

A:

5員芳香族ヘテロ環、

6員芳香族ヘテロ環、

8-10員縮環型芳香族ヘテロ環、

5-7員不飽和ヘテロ環、

4-7員飽和ヘテロ環、

ベンゼン環、-CH=、又は、シアノ基(Aが、シアノ基の場合、 R^3 と $R^{3'}$ は存在しない。)

R^3 , $R^{3'}$:

R^3 と $R^{3'}$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、

ヒドロキシ基、オキシ基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC1-C6アルキル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC1-C6アルコキシ基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC2-C6アルケニル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC2-C6アルキニル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC3-C6シクロアルキル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいアミノ基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC1-C6アルコキシカルボニル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいカルバモイル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいフェニル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい5員芳香族ヘテロ環基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されて

もよい6員芳香族ヘテロ環基、
置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい5-7員不飽和ヘテロ環基、
置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい4-7員飽和ヘテロ環基、
置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい8-10員縮環型芳香族ヘテロ環基、或いは、
 R^3 と $R^{3'}$ は、互いに結合してAと縮合する環として、5-7員不飽和ヘテロ環、4-7員飽和ヘテロ環、又は、C3-C6シクロアルキル環を形成する場合があります、当該環は置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい。

置換基群X：

ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、オキソ基、C1-C6アルキル基、ヒドロキシC1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシC1-C6アルキル基、C1-C6ハロアルキル基、C3-C6シクロアルキル基、C3-C6ハロシクロアルキル基、
置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいフェニル基、
置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい5員芳香族ヘテロ環基、
置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい6員芳香族ヘテロ環基、
置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい4-7員飽和ヘテロ環基、
C1-C6アルコキシ基、C1-C6ハロアルコキシ基、C3-C6シクロアルコキシ基、C3-C6ハロシクロアルコキシ基、
置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいフェノキシ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい5員芳香族ヘテロ環オキシ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい6員芳香族ヘテロ環オキシ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい4-7員飽和ヘテロ環オキシ基、

C1-C6アルコキシカルボニル基、C3-C6シクロアルコキシカルボニル基、カルボキシ基、C1-C6アルキルカルボニル基、C3-C6シクロアルキルカルボニル基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいフェニルカルボニル基、

カルバモイル基、モノ(C1-C6アルキル)アミノカルボニル基、ジ(C1-C6アルキル)アミノカルボニル基、モノ(C1-C6アルキル)アミノスルホニル基、ジ(C1-C6アルキル)アミノスルホニル基、アミノ基、モノ(C1-C6アルキル)アミノ基、ジ(C1-C6アルキル)アミノ基、C1-C6アルコキシカルボニルアミノ基、モノ(C1-C6アルキル)アミノカルボニルアミノ基、ジ(C1-C6アルキル)アミノカルボニルアミノ基、C1-C6アルキルカルボニルアミノ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいフェニルカルボニルアミノ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい5員芳香族ヘテロ環カルボニルアミノ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい6員芳香族ヘテロ環カルボニルアミノ基、

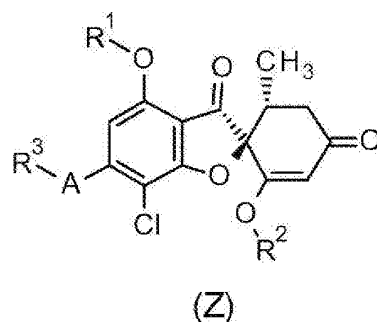
C1-C6アルキルスルホニルアミノ基

置換基群Y:

C1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基
但し、一般式(1)の化合物又はその薬理上許容される塩として、以

下に示す一般式(Z)の化合物又はその薬理上許容される塩を除く。

[化2]



なお、一般式(Z)の化合物についての式中の記号は以下に定義される。

。

R¹:

C1-C6アルキル基又はヒドロキシC1-C6アルキル基

R²:

C1-C6アルキル基

A:

5員芳香族ヘテロ環

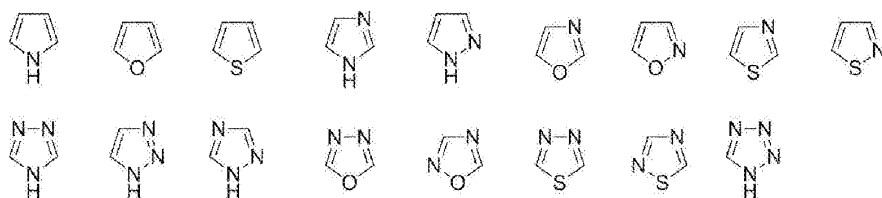
R³:

C1-C6アルキル基、ヒドロキシC1-C6アルキル基又はC1-C6アルコキシC1-C6アルキル基]

[請求項2]

A、R³又はR^{3'}における、5員芳香族ヘテロ環又は5員芳香族ヘテロ環基が、以下に示す群から選択されるいずれかである請求項1に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[化3]

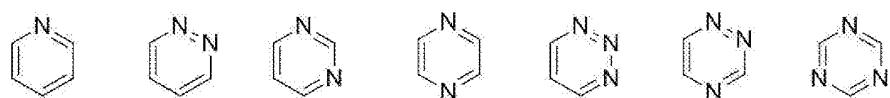


[請求項3]

A、R³又はR^{3'}における、6員芳香族ヘテロ環又は6員芳香族ヘテロ環

基が、以下に示す群から選択されるいずれかである請求項1又は2に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

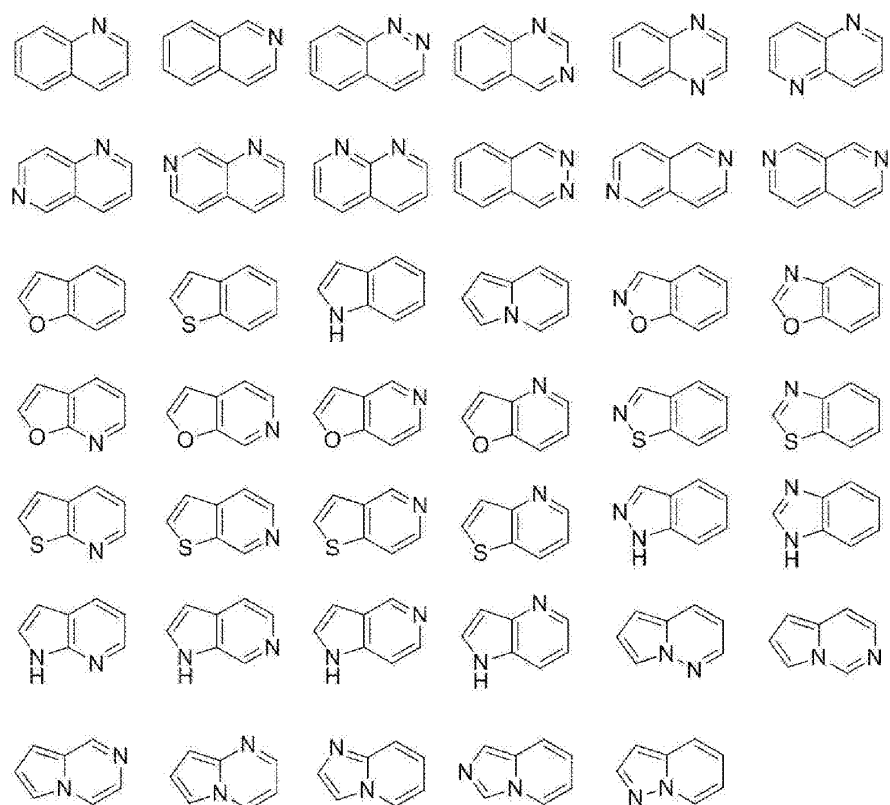
[化4]



[請求項4]

A、 R^3 又は $R^{3'}$ における、8-10員縮環型芳香族ヘテロ環又は8-10員縮環型芳香族ヘテロ環基が、以下に示す群から選択されるいずれかである請求1-3のいずれかに記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

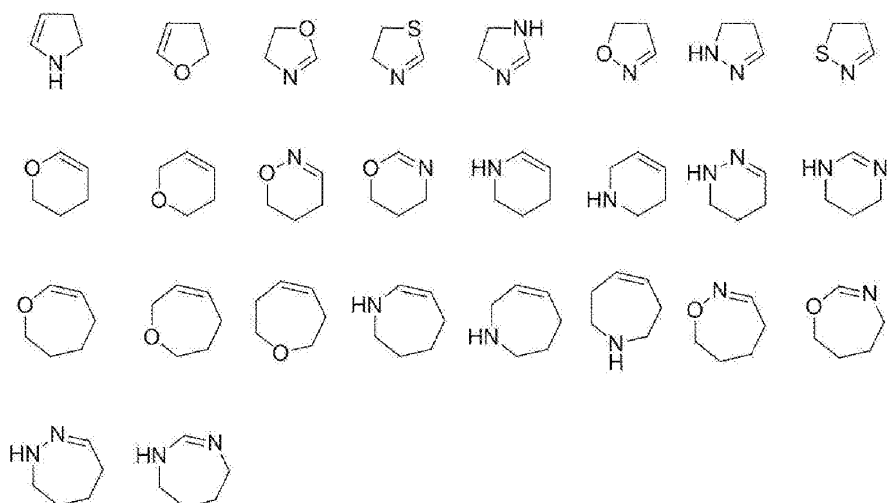
[化5]



[請求項5]

A、 R^3 又は $R^{3'}$ における、5-7員不飽和ヘテロ環又は5-7員不飽和ヘテロ環基が、以下に示す群から選択されるいずれかである請求項1-4のいずれかに記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

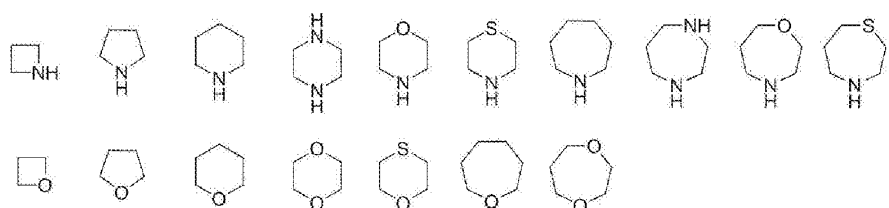
[化6]



[請求項6]

A、R¹、R²又はR³における、4-7員飽和ヘテロ環又は4-7員飽和ヘテロ環基が、以下に示す群から選択されるいずれかである請求項1-5のいずれかに記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[化7]



[請求項7]

一般式(1)の化合物が以下の群から選択されるいずれかの化合物である請求項1に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

(2S, 5'R)-7-クロロ-6-(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-3',4'-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S, 5'R)-7-クロロ-3',4'-ジメトキシ-5'-メチル-6-(5-テトラヒドロピラン-4-イル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S, 5'R)-7-クロロ-3',4'-ジメトキシ-5'-メチル-6-[5-(1-メチル-4-ピペリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]スピロ[ベンゾフラン

-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-クロロ-6-[5-(4-フルオロ-1-メチル-4-ピペリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-クロロ-3',4-ジメトキシ-6-[5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-クロロ-4-エトキシ-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-クロロ-3',4-ジメトキシ-6-[3-(1-メトキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-クロロ-6-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-クロロ-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(1H-ピラゾール-5-イル)スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-クロロ-3',4-ジメトキシ-6-[1-(2-メトキシエチル)ピラゾール-3-イル]-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-クロロ-6-(1,8-ジオキサ-2-アザスピロ[4.5]デカ-2-エン-3-イル)-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(8-メチル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-エン-3-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-6-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-6-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

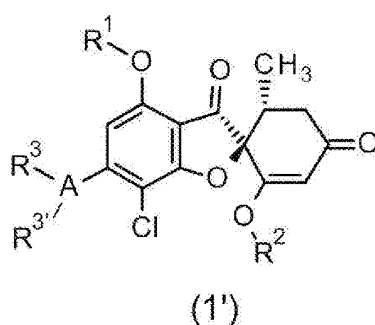
(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(3-ピリジル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

[請求項8] 請求項1-7のいずれかに記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[請求項9] 中枢性炎症性疾患の予防及び/又は治療用である、請求項8に記載の医薬組成物。

[請求項10] 一般式(1')の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する中枢性炎症性疾患の予防及び/又は治療用の医薬組成物。

[化8]



[式中の記号は以下に定義される。]

R¹:

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC1-C6アルキル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC3-C6シクロアルキル基、或いは、
置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい4-7員飽和ヘテロ環基

R²:

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC1-C6アルキル基、
置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC3-C6シクロアルキル基、或いは、
置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい4-7員飽和ヘテロ環基

A:

5員芳香族ヘテロ環、
6員芳香族ヘテロ環、
8-10員縮環型芳香族ヘテロ環、
5-7員不飽和ヘテロ環、
4-7員飽和ヘテロ環、
ベンゼン環、又は、単結合(単結合の場合、R³とR^{3'}は、そのどちらか一方が存在しない。)

R³, R^{3'} :

R³とR^{3'}はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、
置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC1-C6アルキル基、
置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC1-C6アルコキシ基、
置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC2-C6アルケニル基、

置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC2-C6アルキニル基、
置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC3-C6シクロアルキル基、
置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいアミノ基、
置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいC1-C6アルコキシカルボニル基、
置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいカルバモイル基、
置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいフェニル基、
置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい5員芳香族ヘテロ環基、
置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい6員芳香族ヘテロ環基、
置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい5-7員不飽和ヘテロ環、
置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい4-7員飽和ヘテロ環基、
置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい8-10員縮環型芳香族ヘテロ環基、
或いは、
 R^3 と $R^{3'}$ は、互いに結合してAと縮合する環として、5-7員不飽和ヘテロ環、4-7員飽和ヘテロ環、又は、C3-C6シクロアルキル環を形成する場合があります、当該環は置換基群Xから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい。
置換基群X：

ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、オキシ基、C1-C6アルキル基、ヒドロキシC1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシC1-C6アルキル基、C1-C6ハロアルキル基、C3-C6シクロアルキル基、C3-C6ハロシクロアルキル基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいフェニル基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい5員芳香族ヘテロ環基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい6員芳香族ヘテロ環基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい4-7員飽和ヘテロ環基、

C1-C6アルコキシ基、C1-C6ハロアルコキシ基、C3-C6シクロアルコキシ基、C3-C6ハロシクロアルコキシ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいフェノキシ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい5員芳香族ヘテロ環オキシ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい6員芳香族ヘテロ環オキシ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい4-7員飽和ヘテロ環オキシ基、

C1-C6アルコキシカルボニル基、C3-C6シクロアルコキシカルボニル基、カルボキシ基、C1-C6アルキルカルボニル基、C3-C6シクロアルキルカルボニル基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいフェニルカルボニル基、

カルバモイル基、モノ(C1-C6アルキル)アミノカルボニル基、ジ(C1-C

6アルキル)アミノカルボニル基、モノ(C1-C6アルキル)アミノスルホニル基、ジ(C1-C6アルキル)アミノスルホニル基、アミノ基、モノ(C1-C6アルキル)アミノ基、ジ(C1-C6アルキル)アミノ基、C1-C6アルコキシカルボニルアミノ基、モノ(C1-C6アルキル)アミノカルボニルアミノ基、ジ(C1-C6アルキル)アミノカルボニルアミノ基、C1-C6アルキルカルボニルアミノ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよいフェニルカルボニルアミノ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい5員芳香族ヘテロ環カルボニルアミノ基、

置換基群Yから選択される同一又は異なる1-2個の置換基で置換されてもよい6員芳香族ヘテロ環カルボニルアミノ基、

C1-C6アルキルスルホニルアミノ基

置換基群Y:

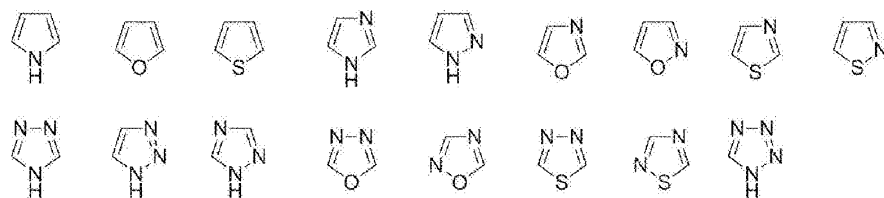
C1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基
]

[請求項11] R¹が、メチル基、エチル基又はヒドロキシエチル基である、請求項10に記載の医薬組成物。

[請求項12] R²が、メチル基である、請求項10又は11に記載の医薬組成物。

[請求項13] A、R³又はR^{3'} における、5員芳香族ヘテロ環又は5員芳香族ヘテロ環基が、以下に示す群から選択されるいずれかである請求項10-12のいずれかに記載の医薬組成物。

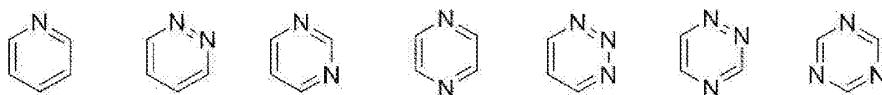
[化9]



[請求項14] A、R³又はR^{3'} における、6員芳香族ヘテロ環又は6員芳香族ヘテロ環

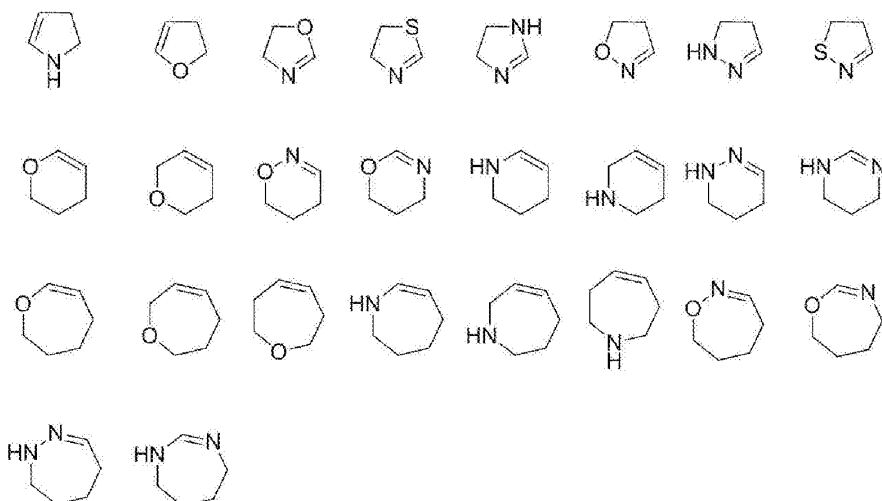
基が、以下に示す群から選択されるいずれかである請求項10-13のいずれかに記載の医薬組成物。

[化10]



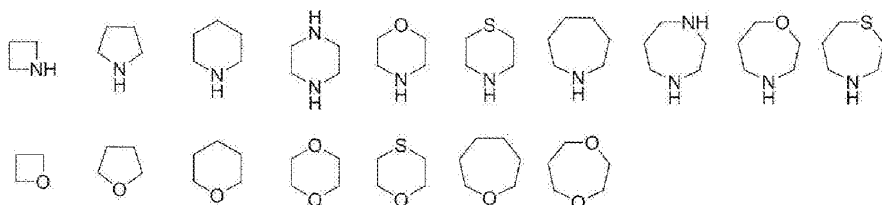
〔請求項15〕 A、R³又はR^{3'}における、5-7員不飽和ヘテロ環又は5-7員不飽和ヘテロ環基が、以下に示す群から選択されるいずれかである請求項10-14のいずれかに記載の医薬組成物。

[化11]



〔請求項16〕 A、R¹、R²又はR³における、4-7員飽和ヘテロ環又は4-7員飽和ヘテロ環基が、以下に示す群から選択されるいずれかである請求項10-15のいずれかに記載の医薬組成物。

[化12]

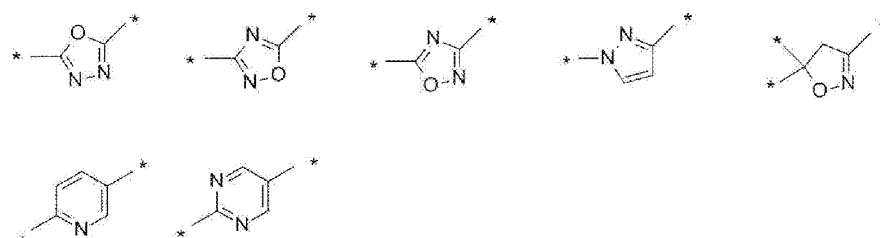


[請求項17] Aが、5員芳香族ヘテロ環であって、R³が、メチル基、エチル基、ヒドロキシC1-C3アルキル基又はメトキシC1-C3アルキル基であって、R³

が、水素原子である、請求項10-12のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項18] Aが、以下の群から選択されるいずれかの環であり、結合手が2つの場合、R³が存在しない、請求項10-12のいずれかに記載の医薬組成物。

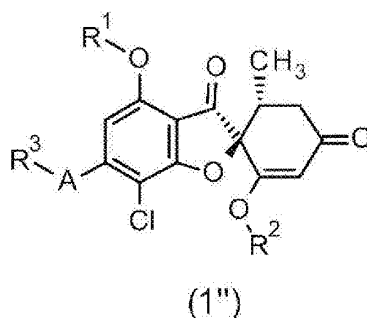
[化13]



[*は、結合手を示す。]

[請求項19] 一般式(1'')の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する中枢性炎症性疾患の予防及び/又は治療用の医薬組成物。

[化14]



[式中の記号は以下に定義される。]

R¹:メチル基、又は、エチル基

R²:メチル基

A:以下の群から選択されるいずれかの環

[化15]



[*は、結合手を示す。]

R³:メチル基、又は、エチル基]

[請求項20] 一般式(1')の化合物が以下の群から選択されるいずれかの化合物である、請求項10に記載の医薬組成物。

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-6-(2-メトキシエトキシ)-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(1-メチルピラゾール-3-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-(1-エチルピラゾール-3-イル)-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン (2S, 5' R)-7-クロロ-6-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-[5-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1, 3, 4-オキ

サジアゾール-2-イル]-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5'R)-7-クロロ-6-[5-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5'R)-7-クロロ-4-エトキシ-6-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-3'-メトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5'R)-7-クロロ-4-エトキシ-6-[5-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-3'-メトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5'R)-7-クロロ-6-[3-(1-ヒドロキシエチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5'R)-7-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5'R)-7-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5'R)-7-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5'R)-7-クロロ-6-(5-エチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5'R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(5-テトラヒドロピラン-4-イル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフ

ラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-クロロ-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-6-[5-(1-メチル-4-
-ピペリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]スピロ[ベンゾフラン
-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-クロロ-6-[5-(4-フルオロ-1-メチル-4-ピペリジル)-1,
3,4-オキサジアゾール-2-イル]-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[
ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-クロロ-3',4-ジメトキシ-6-[5-[(1S)-1-メトキシエチ
ル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラ
ン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-クロロ-4-エトキシ-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(5-メチ
ル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シク
ロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)-3'-メトキシ-5'-メチ
ル-6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラ
ン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-クロロ-3',4-ジメトキシ-6-[3-(1-メトキシエチル)-1,
2,4-オキサジアゾール-5-イル]-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4
'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-クロロ-6-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1,2,4-
オキサジアゾール-5-イル]-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベン
ゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S,5'R)-7-クロロ-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(1H-ピラゾール
-5-イル)スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジ
オン

(2S,5'R)-7-クロロ-3',4-ジメトキシ-6-[1-(2-メトキシエチル)ピ
ラゾール-3-イル]-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキ
サ-2-エン]-1',3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-(1, 8-ジオキサ-2-アザスピロ[4. 5]デカ-2-エン-3-イル)-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(8-メチル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカ-2-エン-3-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-6-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-6-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(3-ピリジル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4, 6-トリメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

[請求項21] 以下に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する中枢性炎症性疾患の予防及び/又は治療用の医薬組成物。

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-(1-エチルピラゾール-3-イル)-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

[請求項22] 以下に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する中枢性炎症性疾患の予防及び/又は治療用の医薬組成物。

(2S, 5' R)-7-クロロ-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

[請求項23] 以下に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する中枢性炎症性疾患の予防及び/又は治療用の医薬組成物。

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-(5-エチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

[請求項24] 以下に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する中枢性炎症性疾患の予防及び/又は治療用の医薬組成物。

(2S, 5' R)-7-クロロ-6-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-3', 4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

[請求項25] 以下に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する中枢性炎症性疾患の予防及び/又は治療用の医薬組成物。

(2S, 5' R)-7-クロロ-4-エトキシ-3'-メトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2, 4'-シクロヘキサ-2-エン]-1', 3-ジオン

[請求項26] 中枢性炎症性疾患が、

アルツハイマー病、パーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症、ピック病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、前頭側頭葉変性症、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、球脊髄性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症、脊髄小脳変性症、多発性硬化症、クロイツフェルト・ヤコブ病、致死性家族性不眠症、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群、ダウン症候群、ニーマン・ピック病、脳アミロイド血管症、HIV脳症、インフルエンザ脳症、肝性脳症、進行性多巣性白質脳症、抗NMDA受容体抗体脳炎、脳血管障害、外傷性脳損傷、脊髄損傷、低酸素脳症、てんかん、視神経炎、先天性代謝性脳疾患、ウェルニッケ脳症、自閉スペクトラム障害、注意欠如・多動性障害、チック障害、統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害（治療抵抗性うつ、産後うつ）、持続性抑うつ障害（気分変調症）、月経前不快気分障害、不安障害、限局性恐怖症、パニック障害、強迫性障害、心的外傷およびストレス関連障害、摂食障害、概日リズム睡眠・覚醒

障害、ナルコレプシー、物質関連障害（アルコール依存、薬物依存等）、衝動制御障害、せん妄、パーソナリティ障害、及び、レット症候群

からなる群より選択されるいずれかである、請求項9-25のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項27]

中枢性炎症性疾患が、
アルツハイマー病、パーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症、ピック病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、前頭側頭葉変性症、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、球脊髄性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症、脊髄小脳変性症、多発性硬化症、クロイツフェルト・ヤコブ病、統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害（治療抵抗性うつ、産後うつ）、持続性抑うつ障害（気分変調症）、月経前不快気分障害、不安障害、限局性恐怖症、パニック障害、強迫性障害、心的外傷およびストレス因関連障害、摂食障害、概日リズム睡眠・覚醒障害、ナルコレプシー、物質関連障害（アルコール依存、薬物依存等）、衝動制御障害、せん妄、パーソナリティ障害、及び、レット症候群

からなる群より選択されるいずれかである、請求項9-25のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項28]

中枢性炎症性疾患が、
統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害（治療抵抗性うつ、産後うつ）、持続性抑うつ障害（気分変調症）、月経前不快気分障害、不安障害、限局性恐怖症、パニック障害、及び、強迫性障害

からなる群より選択されるいずれかである、請求項9-25のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項29]

粉末X線回折で回折角($2\theta(^{\circ})$)として、約9.5, 10.7, 14.1, 16.4, 17.9, 23.3, 23.6, 23.9, 24.4及び27.2にピークを有する(2S, 5'R)-7-クロロ-6-(1-エチルピラゾール-3-イル)-3',4'-ジメトキシ-5'-メ

チル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオンの結晶。

[請求項30] 図1に示すX線回折パターンを有する(2S,5'R)-7-クロロ-6-(1-エチルピラゾール-3-イル)-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオンの結晶。

[請求項31] 粉末X線回折で回折角($2\theta(^{\circ})$)として、約10.0, 12.3, 15.6, 18.3, 19.1, 20.7, 22.3, 22.9, 24.2及び29.3にピークを有する(2S,5'R)-7-クロロ-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオンの結晶。

[請求項32] 図2に示すX線回折パターンを有する(2S,5'R)-7-クロロ-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオンの結晶。

[請求項33] 粉末X線回折で回折角($2\theta(^{\circ})$)として、約6.4, 11.2, 11.6, 12.7, 14.7, 17.0, 19.6, 22.4, 24.1及び26.0にピークを有する(2S,5'R)-7-クロロ-6-(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオンの結晶。

[請求項34] 図3に示すX線回折パターンを有する(2S,5'R)-7-クロロ-6-(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオンの結晶。

[請求項35] 粉末X線回折で回折角($2\theta(^{\circ})$)として、約8.1, 11.5, 13.2, 13.5, 14.0, 14.4, 20.8, 21.4, 22.3及び25.3にピークを有する(2S,5'R)-7-クロロ-6-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオンの結晶。

[請求項36] 図4に示すX線回折パターンを有する(2*S*, 5' *R*)-7-クロロ-6-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-3',4-ジメトキシ-5'-メチル-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-シクロヘキサ-2-エン]-1',3-ジオンの結晶。