

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-519988  
(P2009-519988A)

(43) 公表日 平成21年5月21日(2009.5.21)

(51) Int.Cl.	F 1		テーマコード (参考)
C07D 487/04 (2006.01)	C07D 487/04	140	4C050
A61K 31/4985 (2006.01)	C07D 487/04	CSP	4C086
A61K 31/5377 (2006.01)	A61K 31/4985		
A61P 43/00 (2006.01)	A61K 31/5377		
A61P 11/06 (2006.01)	A61P 43/00	123	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 48 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-546234 (P2008-546234)	(71) 出願人	504425107 フォースト・ファーマシューティカルス フランス国 67400 イルキルシュ, ブルヴァール・セバスティアン・プラン ト, ビヨバルク
(86) (22) 出願日	平成18年12月19日 (2006.12.19)	(74) 代理人	100140109 弁理士 小野 新次郎
(85) 翻訳文提出日	平成20年8月11日 (2008.8.11)	(74) 代理人	100089705 弁理士 社本 一夫
(86) 國際出願番号	PCT/EP2006/012258	(74) 代理人	100075270 弁理士 小林 泰
(87) 國際公開番号	W02007/071379	(74) 代理人	100080137 弁理士 千葉 昭男
(87) 國際公開日	平成19年6月28日 (2007.6.28)	(74) 代理人	100096013 弁理士 富田 博行
(31) 優先権主張番号	05292739.9		
(32) 優先日	平成17年12月19日 (2005.12.19)		
(33) 優先権主張國	歐州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】アデノシンA3受容体モジュレーターとしてのピロロ [1, 2-A] キノキサリン誘導体およびその使用

## (57) 【要約】

本発明は、アデノシンA3受容体に対して高い親和性を示す新規化合物を提供する。本発明はまた、アデノシンA3受容体のモジュレーターも提供する。さらに、本発明は、アデノシンA3受容体が役割を果たす病態および疾患の治療および/または予防のための化合物を提供する。アデノシンA3受容体が役割を果たす病態および疾患の治療および/または予防のための薬剤組成物も記載される。

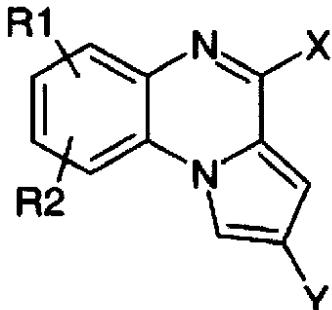
【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

一般式 (I) の化合物 :

## 【化 1】



式 1

10

{ 式中、

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は互いに独立に、水素、ハロゲン、CN、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、アルキル、COOH、O- (アルキル)、S- (アルキル)、N- (低級アルキル) (アルキル)、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール、NH- (アルキル) であり、X は、R<sub>3</sub> もしくは COR<sub>3</sub>、O-R<sub>3</sub> もしくは S-R<sub>3</sub>、N-R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、NHCOR<sub>3</sub>、N (低級アルキル) COR<sub>3</sub>、NHSO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、N (低級アルキル) SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、または NHCONHR<sub>3</sub> を表し、

20

R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は互いに独立に、水素、アルキル、CF<sub>3</sub>、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、またはアルキルヘテロアリールであり、

20

Y は、(A)<sub>n</sub>-B 基を表し、式中、

n は 0 または 1 を表し、

A は、O、S、NH、N- (低級アルキル)、N-アリール、N-ヘテロアリールからなる群において選択された部分であり、

30

B は、アリール基またはヘテロアリール基である。}、

或いはその薬剤として許容できる塩、当該化合物もしくは当該塩のプロドラッグ、または当該化合物、当該塩もしくは当該プロドラッグの溶媒和物もしくは水和物。

30

## 【請求項 2】

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、および X が請求項 1 に定義する通りであり、Y がアリール基を表す、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

R<sub>1</sub> が水素であり、R<sub>2</sub> および X が請求項 1 に定義する通りであり、Y がアリール基を表す、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> が水素であり、X が請求項 1 に定義する通りであり、Y がアリール基を表す、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

40

## 【請求項 5】

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> が水素であり、X が R<sub>3</sub>、O-R<sub>3</sub> または S-R<sub>3</sub>、N-R<sub>3</sub>R<sub>4</sub> を表し、

R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は互いに独立に、水素、アルキル、CF<sub>3</sub>、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、またはアルキルヘテロアリールであり、

Y がアリール基を表す、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 6】

2-フェニル-5H-ピロ[1,2-a]キノキサリン-4-オンおよび2-(4-メトキシ-フェニル)-5H-ピロ[1,2-a]キノキサリン-4-オンから選択される、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 7】

50

薬剤として有効な量の請求項 1 に記載の式 (I) の化合物またはその薬剤として許容できる塩を、薬剤として許容できる担体、希釈剤、または賦形剤と組み合わせて含む薬剤組成物。

#### 【請求項 8】

治療上有効量の請求項 1 に記載の一般式 (I) の化合物を、それを必要とする患者に  $A_3$  受容体活性の調節が行われるように投与することによって、 $A_3$  受容体の機能化を調節する方法。

#### 【請求項 9】

治療上有効量の一般式 (I) の化合物を、それを必要とする患者に  $A_3$  受容体活性の遮断が行われるように投与することによって、 $A_3$  受容体を選択的に遮断する方法。 10

#### 【請求項 10】

喘息、過敏症、鼻炎、枯草熱、血清病、アレルギー性血管炎、アトピー性皮膚炎、皮膚炎、乾癬、湿疹、特発性肺線維症、好酸球性胆囊炎、慢性気道炎症、慢性閉塞性肺疾患、好酸球増加症候群、好酸球性胃腸炎、浮腫、蕁麻疹、好酸球性心筋疾患、好酸球増加を伴うエピソード性血管浮腫、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、アレルギー性肉芽腫症、癌腫症、好酸球性肉芽腫、家族性組織球症、高血圧、肥満細胞脱顆粒、腫瘍、心臓低酸素症、脳虚血、利尿、腎不全、神経学的障害、精神障害、認知障害、心筋虚血、気管支収縮、関節炎、自己免疫疾患、クローン病、グレーブス病、糖尿病、多発性硬化症、貧血、乾癬、生殖障害、紅斑性狼瘡、再灌流障害、脳細動脈径、アレルギーメディエーターの放出、強皮症、卒中、全虚血、中枢神経系障害、心血管障害、腎障害、炎症性障害、胃腸障害、眼障害、アレルギー性障害、呼吸器障害、または免疫障害に関連する障害および/または病態の治療および/または予防のための薬剤組成物を調製するための、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物の使用。 20

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

本発明は、アデノシン  $A_3$  受容体に対して高い親和性を示す新規化合物を提供する。本発明はまた、アデノシン  $A_3$  受容体のモジュレーターも提供する。さらに、本発明は、アデノシン  $A_3$  受容体が役割を果たす病態および疾患の治療および/または予防のための化合物も提供する。アデノシン  $A_3$  受容体が役割を果たす病態および疾患の治療および/または予防のための薬剤組成物も記載される。 30

#### 【背景技術】

#### 【0002】

アデノシンは、特に心血管系および神経系内で多数の生理活性を有する広範に分布するモジュレーターである。アデノシンの効果は、特異的な細胞表面受容体タンパク質によって媒介される。アデノシンは、鎮静の誘発、血管拡張、心拍数および心収縮性の抑制、血小板凝集能の抑制、糖新生の刺激、ならびに脂肪分解の抑制を含めて、多様な生理機能を調節する。アデノシンは、アデニル酸シクラーゼへの効果に加えて、カリウムチャネルを開き、カルシウムチャネルを通過する流れを低減し、かつ受容体を介する機序によってホスホイノシドターンオーバーを抑制または刺激することが示されている (Muller C.E. および Stein B., Current Pharmaceutical Design, 2:501, 1996、ならびに Muller C.E. , Exp. Opin. Ther. Patents, 7(5):419, 1997)。 40

#### 【0003】

アデノシン受容体は、プリン受容体のスーパーファミリーに属する。4つの主要なクラスのアデノシン受容体は、薬理学的、構造的、および機能的に特徴付けられ (Fredholmら、Pharm. Rev. (1994) 46:143-156)、 $A_1$ 、 $A_{2A}$ 、 $A_{2B}$ 、および $A_3$  と分類される (本願では $A_1$ 、 $A_{2A}$ 、 $A_{2B}$ 、および $A_3$  受容体と称する)。 $A_1$  受容体は、G i タンパク質を介してアデニル酸シクラーゼの抑制に共役しており、またホスホイノシートールターンオーバーの抑制または刺激およびイオンチャネルの活性化を含めて、他のセカンドメッセンジャー系に共役していることも示されている。 $A_{2A}$  および $A_{2B}$  受容体は、ア 50

デニル酸シクラーゼの活性化を促進し、cAMPの細胞内レベルの上昇を導くGsタンパク質に共役している。A<sub>1</sub>、A<sub>2a</sub>、およびA<sub>2b</sub>サブタイプは、アゴニストの薬理作用の研究によって最初に発見されたが、A<sub>3</sub>サブタイプは、分子生物学の研究によって最近発見された。実際、A<sub>3</sub>受容体配列は、最初にラット精巣cDNAライブラリーから同定され、この配列は後に、ラット脳cDNAライブラリーからの他のGタンパク質共役受容体(GPCR)との相同性によってクローニングされた。

## 【0004】

ラットにおいて、A<sub>3</sub>受容体転写産物は、主に中枢神経系、精巣、肺、腎臓、心臓、および炎症/免疫細胞に見出される。哺乳動物の間で、A<sub>3</sub>受容体の末梢分布の種間差が大きいようである。ヒツジにおいて、転写産物は、特に肺、脾臓、下垂体隆起部、松果体、および炎症/免疫細胞に見出され、より低いレベルでは精巣、腎臓、および脳に見出され(Lindenら、Mol. Pharmacol. (1993), 44:524-532)。ヒト転写産物は広範に存在し、肺および肝臓において最大発現が検出されている(Salvatoreら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1993), 90:10365-10369)。A<sub>3</sub>受容体は、喘息、および慢性閉塞性肺疾患としてのさらなる炎症性病態の病態生理に関与することが示されている(Meade C. J.ら、Life Science (2001), 69, 1225-1240; Polosaら、Eur Respir. (2002), 20:488-496; Cronstein B.N.ら、Arthritis Rheum. (1995), 38, 1040-1045)。また、A<sub>3</sub>受容体は眼圧の制御にも関与し(Yangら、Current Eye Research 30 (2005), 747-754)、これらの受容体の調節は、緑内障を治療する新しい手法である。

## 【0005】

さらなる調査によって、膵癌、大腸癌、乳癌、肺癌、およびヒト悪性黒色腫を含めて、いくつかのヒト癌において、A<sub>3</sub>受容体が同定されている。驚くべきことに、健康な正常組織に比べて、癌性細胞にA<sub>3</sub>受容体がより高い濃度で存在する。参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願第10/134,219号(Baraldiら)では、発明者らが、A<sub>3</sub>受容体アンタゴニストを使用して、ヒト癌におけるアポトーシスの誘導に成功したことを示している。A<sub>3</sub>アンタゴニストの使用によって、癌細胞をアポトーシスの標的とすることができ、それによって患者の治療において予測される副作用が低減されることが記載されている。

## 【0006】

現在までのところ、IB-MECA(N<sup>6</sup>-(3-ヨードベンジル)-アデノシン-5'-N-メチルウロンアミド)およびCL-IB-MECA(2-クロロ-N<sup>6</sup>(3-ヨードベンジル)-アデノシン-5'-N-メチルウロンアミド)(Jacobsonら、FEBS, 336(1), 57-60; Kim H. O.ら、Journal of Medicinal Chemistry, 1994, 37, 3614-3621)は、最も強力で特異的なA<sub>3</sub>受容体アゴニストであり、様々な研究で広範に使用されている。A<sub>3</sub>受容体アゴニストの重要性を示すと、一例は、虚血の予防である。実際、アデノシンは、心筋虚血中に大量に放出され、心血管系において潜在的に重要な保護機能を媒介することができる。したがって、特異的A<sub>3</sub>アゴニストを虚血の発症前に投与すると、心臓のプレコンディショニングを行うことができ、発症の結果の低減を引き起こす可能性がある(Liangら、米国特許第6,211,165号)。A<sub>3</sub>受容体に選択的なアゴニストは、脳保護薬(Jacobsonら、Trends Pharmacol. Sci. (1996), 17, 108-113)、心保護薬(Nakanoら、Pharmacol. Ther. (2000) 86, 263-275、およびDoughertyら、FASEB J. (1998) 12, 1785-1792)、および抗癌剤(Fishmanら、Oncogene (2002), 21, 4060-4064)として興味深い。

## 【0007】

肥満細胞脱顆粒は、心筋再灌流傷害、過敏反応(喘息、アレルギー性鼻炎、および蕁麻疹)、虚血性腸疾患、自己免疫性炎症、およびアトピー性皮膚炎の構成要素である。選択的A<sub>3</sub>受容体アンタゴニストを使用して、これらの疾患、通常は肥満細胞脱顆粒に起因する病理学的效果を治療および/または予防することができる。すでに同定されている特異的A<sub>3</sub>受容体アンタゴニスト(Jacobsonら、米国特許第6,376,521号)が、現在いくつかの用途において開発されており、その用途の中には、喘息、慢性閉塞性肺疾患、緑内障

10

20

30

40

50

、および他の眼圧疾患の治療がある(Okamuraら、*Bioorganic & Med Chem Letters*, 14 (2004), 3775-3779)。現在までのところ、A<sub>3</sub>受容体アンタゴニストは、抗喘息薬、抗うつ薬、抗不整脈薬、腎保護薬、抗パーキンソン病薬、および認識増強薬として有用であることが求められているが、脳における抗炎症剤、またはことによると抗虚血剤として有用であることも求められている。

## 【0008】

さらなるアデノシン受容体モジュレーターが、薬理学的ツールとして必要とされ、A<sub>3</sub>受容体が役割を果たす様々な疾患の治療および/または予防のための薬物としてかなり興味深い。特異的A<sub>3</sub>受容体モジュレーターが依然として求められている。本発明は、A<sub>3</sub>受容体結合親和性および他のサブタイプと比較したA<sub>3</sub>選択性について改善された効力を有する化合物を提供する。本発明は、これらの化合物を使用して、それを必要とする患者においてA<sub>3</sub>受容体を選択的に調節する方法、およびこのような化合物を含む薬剤組成物も提供する。本発明の上記その他の目的および利点、ならびにさらなる発明の特徴は、本明細書に記載する本発明の説明から明らかになるであろう。

10

## 【発明の開示】

## 【0009】

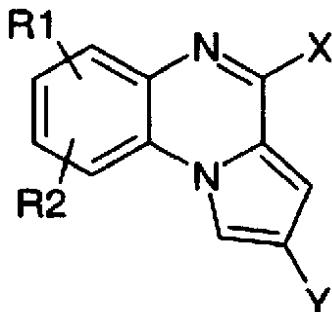
発明の概要

本発明は、式(I)の化合物：

## 【0010】

## 【化1】

20



式 1

30

## 【0011】

{式中、

R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は互いに独立に、水素、ハロゲン、CN、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、アルキル、COOH、O-(アルキル)、S-(アルキル)、N-(低級アルキル)(アルキル)、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール、NH-(アルキル)であり、Xは、R<sub>3</sub>もしくはCOR<sub>3</sub>、O-R<sub>3</sub>もしくはS-R<sub>3</sub>、N-R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、NHCOOR<sub>3</sub>、N(低級アルキル)COR<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、N(低級アルキル)SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、またはNHCONHR<sub>3</sub>を表し、

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は互いに独立に、水素、アルキル、CF<sub>3</sub>、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、またはアルキルヘテロアリールであり；

40

Yは、(A)<sub>n</sub>-B基を表し、式中、

nは0または1を表し、

Aは、O、S、NH、N-(低級アルキル)、N-アリール、N-ヘテロアリールからなる群において選択された部分であり、

Bは、アリール基またはヘテロアリール基である。}

およびその薬剤として許容できる塩、その化合物もしくはその塩のプロドラッグ、または当該化合物、塩、もしくはプロドラッグの溶媒和物もしくは水和物を提供する。

## 【0012】

好みしい態様では、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は互いに独立に、水素、ハロゲン、CN、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、低級アルキル、COOH、O-(低級アルキル)、S-(低級アルキル)、N

50

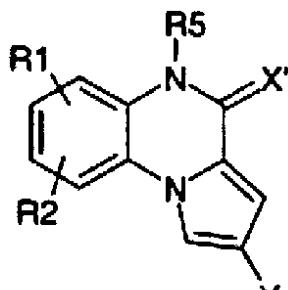
- (低級アルキル) (低級アルキル)、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである。

## 【0013】

別の実施形態では、本発明は、以下の通りの式(II)の化合物を提供する：

## 【0014】

## 【化2】



式 2

## 【0015】

式中、

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、およびYは、式(I)で定義された通りであり、

X'はOまたはSから選択され、

R<sub>5</sub>は、アルキル、アルキルアリール、またはアルキルヘテロアリールから選択される。

## 【0016】

好ましい態様では、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は互いに独立に、水素、ハロゲン、CN、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、低級アルキル、COOH、O-(低級アルキル)、S-(低級アルキル)、N-(低級アルキル)(低級アルキル)、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである。

## 【0017】

本明細書では、用語「アルキル」は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、およびt-ブチルのような1個～8個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖飽和炭化水素残基を包含する。これらのアルキルは、さらにCOOH、ヘテロシクロアルキル、CF<sub>3</sub>、OH、O-(低級アルキル)、またはN-(低級アルキル)(低級アルキル)のような基で置換されていることがある。

## 【0018】

本明細書では、用語「低級アルキル」は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチルのような1個～4個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖飽和炭化水素残基を包含する。

## 【0019】

用語「アリール」は、少なくとも1つの不飽和芳香族環を含有する、6個～10個の原子の芳香族炭化水素環または縮合芳香族炭化水素環系を意味する。用語「アリール」の例は、フェニル、ナフチル、および1,2,3,4-テトラヒドロナフチルである。これらのアリールは、さらにハロゲン、CN、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、低級アルキル、COOH、O-(低級アルキル)、S-(低級アルキル)、N-(低級アルキル)(低級アルキル)、またはヘテロシクロアルキルのような基で置換されていることがある。

## 【0020】

用語「ヘテロアリール」は、1つもしくは複数のO原子、S原子、もしくはN原子を有する、5個～10個の原子の芳香族環または縮合芳香族環を意味する。ヘテロアリールとしては例えば、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、フリル、ベンゾフリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピロリル、インドリル、ピラゾリル、インダゾリル、オキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、およびテトラゾリルなどが挙げられる。これらのヘテロアリールは、さらにハロゲン、CN、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、低級アル

キル、COOH、O-（低級アルキル）、S-（低級アルキル）、N-（低級アルキル）（低級アルキル）、またはヘテロシクロアルキルのような基で置換されていることがある。

#### 【0021】

用語「ヘテロシクロアルキル」は、1つまたは複数のO原子、S原子、またはN原子を含む4~7個の原子の環を意味する。ヘテロシクロアルキルとしては例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、イミダゾリニル、ピロリジン-2-オン、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピペリジン-2-オン、ピペラジニル、N-アルキル-ピペラジニルなどが挙げられる。

#### 【0022】

用語「アルキルアリール」は、アルキル-アリール基（groupまたはradical）を意味する。ただし、アルキルおよびアリールは上記に定義した意味を有する。例示的アルキルアリール基（groupまたはradical）としては例えば、ベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、3-メチル-3-フェニルプロピル、1-ナフチルメチル、1-ナフチルエチルが挙げられる。

#### 【0023】

用語「アルキルヘテロアリール」は、アルキル-ヘテロアリール基（groupまたはradical）を意味する。ただし、アルキルおよびヘテロアリールは上記に定義した意味を有する。

#### 【0024】

用語「ハロゲン」は、臭素、塩素、フッ素、またはヨウ素を意味する。  
式（I）の化合物の薬剤として許容できる塩としては、無機酸または有機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、ギ酸、一水素炭酸（monohydrogencarbonic acid）、リン酸、一水素リン酸（monohydrogenphosphoric acid）、二水素リン酸（dihydrogenphosphoric acid）、過塩素酸、硫酸、一水素硫酸（monohydrogensulfuric acid）、ヨウ化水素酸、亜リン酸、酢酸、乳酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、パルモ酸（palmoic acid）、マレイン酸、グルタミン酸、ヒドロキシマレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、グリコール酸、スペリン酸、フマル酸、マンデル酸、フタル酸、サリチル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸、およびヒドロキシナフト工酸との塩が挙げられる。

#### 【0025】

式（I）の化合物の薬剤として許容できる塩としては、無機塩基、例えばアルカリ金属塩基、特にナトリウム塩基もしくはカリウム塩基、またはアルカリ土類金属塩基、特にカルシウム塩基もしくはマグネシウム塩基、あるいは薬剤として許容できる有機塩基との塩も挙げることができる。

#### 【0026】

本発明は、上述する化合物を使用して、A<sub>3</sub>受容体が役割を果たす様々な医学的障害および/または病態を予防および/または治療することができるという発見に少なくとも一部基づいている。これらの障害および/または病態は、例えば喘息、過敏症、鼻炎、枯草熱、血清病、アレルギー性血管炎、アトピー性皮膚炎、皮膚炎、乾癬、湿疹、特発性肺線維症、好酸球性胆囊炎、慢性気道炎症、慢性閉塞性肺疾患、好酸球増加症候群、好酸球性胃腸炎、浮腫、蕁麻疹、好酸球性心筋疾患、好酸球増加を伴うエピソード性血管浮腫、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、アレルギー性肉芽腫症、癌腫症、好酸球性肉芽腫、家族性組織球症、高血圧、肥満細胞脱顆粒、腫瘍、心臓低酸素症、脳虚血、利尿、腎不全、神経学的障害、精神障害、認知障害、心筋虚血、気管支収縮、関節炎、自己免疫疾患、クローム病、グレーブス病、糖尿病、多発性硬化症、貧血、乾癬、生殖障害、紅斑性狼瘡、再灌流障害、脳細動脈径、アレルギーメディエーターの放出、強皮症、卒中、全虚血、中枢神経系障害、心血管障害、腎障害、炎症性障害、胃腸障害、眼障害、アレルギー性障害、呼吸器障害、または免疫障害に関連する。

#### 【0027】

10

20

30

40

50

式(Ⅰ)の好ましい化合物のうち、好ましい態様では、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、およびXが式(Ⅰ)で定義する通りであり、Yがアリール基を表す化合物が含まれる。

さらに好ましい態様には、R<sub>1</sub>が水素であり、R<sub>2</sub>およびXが式(Ⅰ)で定義する通りであり、Yがアリール基を表す式(Ⅰ)の化合物が含まれる。

【0028】

式(Ⅰ)の他の好ましい化合物は、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が水素であり、Xが式(Ⅰ)で定義する通りであり、Yがアリール基を表す化合物である。

式(Ⅰ)の追加的好ましい化合物は、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が水素であり、XがR<sub>3</sub>、O-R<sub>3</sub>またはS-R<sub>3</sub>、N-R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>を表し、

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は互いに独立に、水素、アルキル、CF<sub>3</sub>、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、またはアルキルヘテロアリールであり、Yがアリール基を表す化合物である。 10

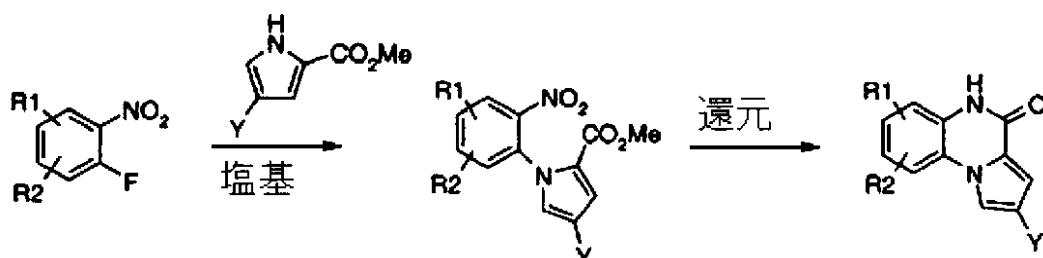
【0029】

一般式(Ⅰ)の化合物、およびその薬剤として許容できる塩は、下記のスキームに記載されている方法に従って製造することができる。

【0030】

【化3】

スキーム1



20

【0031】

一般式(Ⅰ)の化合物をスキーム1に従って合成した。

第1の段階で、ピロール部分を求核置換により2-フルオロ-3-ニトロベンジル誘導体に導入した。次いで、ワンポット還元-環化工程で、三環式化合物が得られた。 30

【0032】

Yが芳香族置換基である場合、それは、対応するアリールボロン酸とのクロスカップリング反応で：

- 求核置換工程の前に、ピロール環に、
- 還元工程の前に、二環式構造に、
- 還元工程の後に、三環式構造に

導入される。

【0033】

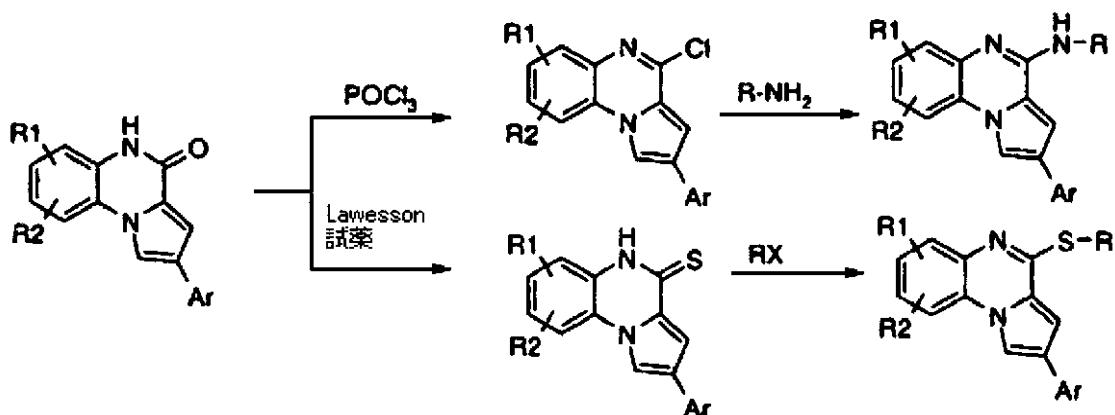
置換基R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、求核置換工程の前または後に、最新の手法でベンジル部分に導入され、または修飾される。 40

スキーム2に従って、さらなる多様性が三環式構造に導入される。

【0034】

## 【化4】

スキーム2



10

## 【0035】

本発明は、治療上有効量の一般式(I)の化合物をそれを必要とする患者に、A<sub>3</sub>受容体活性の調節が行われるように投与することによって、A<sub>3</sub>受容体の機能化を調節する方法に関する。

## 【0036】

アデノシン受容体活性の調節を、当業者に周知の結合アッセイで評価することができる。下記の方法:A<sub>1</sub>受容体の場合、Townsend-NicholsonおよびSchofieldによって記載されている手法(J. Biol. Chem. (1994), 269:2373-2376)、A<sub>2A</sub>受容体の場合、Luthinらによって記載されている手法(Mol. Pharmacol. (1995), 47:307-313)、A<sub>2B</sub>受容体の場合、Stehleらによって記載されている手法(Mol. Endocrinol. (1992), 6:384-393)、およびA<sub>3</sub>受容体の場合、Salvatoreらによって記載されている手法(Proc. Natl. Acad. Sci. (1993), 90:10365-10369)が広く使用されている。

20

## 【0037】

好ましい一実施形態では、式(I)の化合物はA<sub>3</sub>受容体アンタゴニストである。

別の態様では、本発明は、治療上有効量の一般式(I)の化合物をそれを必要とする患者に、A<sub>3</sub>受容体活性の遮断が行われるように投与することによって、哺乳動物においてA<sub>3</sub>受容体を選択的に遮断する方法を提供する。

30

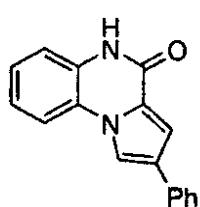
## 【0038】

本発明に従う式(I)の好ましい化合物は下記の通りである。

- 2-フェニル-5H-ピロ[1,2-a]キノキサリン-4-オン

## 【0039】

## 【化5】



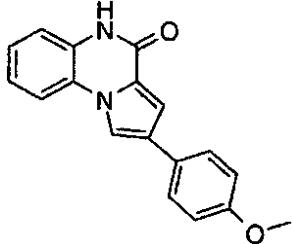
40

## 【0040】

- 2-(4-メトキシ-フェニル)-5H-ピロ[1,2-a]キノキサリン-4-オン

## 【0041】

【化6】



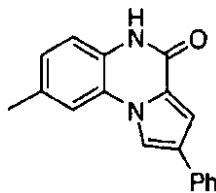
【0042】

- 8 - メチル - 2 - フェニル - 5 H - ピロ口 [ 1 , 2 - a ] キノキサリン - 4 - オン

10

【0043】

【化7】



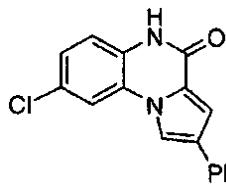
【0044】

- 8 - クロ口 - 2 - フェニル - 5 H - ピロ口 [ 1 , 2 - a ] キノキサリン - 4 - オン

20

【0045】

【化8】



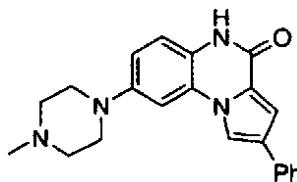
【0046】

- 8 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - フェニル - 5 H - ピロ口 [ 1 , 2 - a ] キノキサリン - 4 - オン

30

【0047】

【化9】



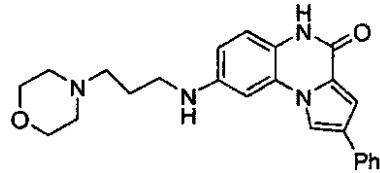
【0048】

- 8 - ( 3 - モルホリン - 4 - イル - プロピルアミノ ) - 2 - フェニル - 5 H - ピロ口 [ 1 , 2 - a ] キノキサリン - 4 - オン

40

【0049】

【化10】



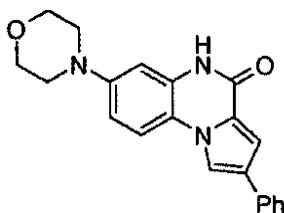
【0050】

- 7 - モルホリン - 4 - イル - 2 - フェニル - 5 H - ピロ口 [ 1 , 2 - a ] キノキサリン - 4 - オン

50

【0051】

## 【化11】

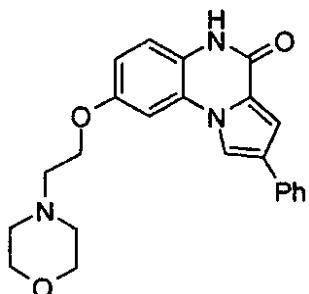


## 【0052】

- 8 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ ) - 2 - フェニル - 5 H - ピロ口 [ 1 ,  
2 - a ] キノキサリン - 4 - オン。 10

## 【0053】

## 【化12】



10

20

30

40

50

## 【0054】

本発明は、一般式(I)の化合物の、A<sub>3</sub>受容体が役割を果たす病態および/または障害の治療および/または予防で使用するための薬物の製造における使用も提供する。

本発明はさらに、薬剤として有効量の式(I)の化合物またはその薬剤として許容できる塩を、薬剤として許容できる担体、希釈剤、または賦形剤と組み合わせて含む薬剤組成物を提供する。

## 【0055】

本発明によれば、用語「治療および/または予防」は、哺乳動物、例えば患者と呼ばれる場合が多いヒトの病態の有益な変化をもたらすよう意図されているプロセスを意味する。有益な変化としては例えば、機能の回復、症状の低減、疾患、障害、もしくは病態の進行の制限もしくは遅延、または患者の病態、疾患、もしくは障害の悪化の予防、制限、もしくは遅延、患者の生活の質の改善の1つまたは複数を挙げることができる。

## 【0056】

別の態様では、本発明は、例えば喘息、過敏症、鼻炎、枯草熱、血清病、アレルギー性血管炎、アトピー性皮膚炎、皮膚炎、乾癬、湿疹、特発性肺線維症、好酸球性胆嚢炎、慢性気道炎症、慢性閉塞性肺疾患、好酸球増加症候群、好酸球性胃腸炎、浮腫、蕁麻疹、好酸球性心筋疾患、好酸球増加を伴うエピソード性血管浮腫、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、アレルギー性肉芽腫症、癌腫症、好酸球性肉芽腫、家族性組織球症、高血圧、肥満細胞脱顆粒、腫瘍、心臓低酸素症、脳虚血、利尿、腎不全、神経学的障害、精神障害、認知障害、心筋虚血、気管支収縮、関節炎、自己免疫疾患、クローニン病、グレーブス病、糖尿病、多発性硬化症、貧血、乾癬、生殖障害、紅斑性狼瘡、再灌流障害、脳細動脈径、アレルギーメディエーターの放出、強皮症、卒中、全虚血、中枢神経系障害、心血管障害、腎障害、炎症性障害、胃腸障害、眼障害、アレルギー性障害、呼吸器障害、または免疫障害に関連する、A<sub>3</sub>受容体が役割を果たす障害および/または病態の治療および/または予防のための薬剤組成物を提供する。

## 【0057】

本発明の化合物は、経口使用に適した形、例えば錠剤、カプセル剤、水性もしくは油性液剤、懸濁剤、または乳剤；経粘膜および経皮使用を含む局所使用に適した形、例えばクリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、水性液剤もしくは懸濁剤、膏薬、貼付剤、または硬膏剤；経鼻使用に適した形、例えば嗅薬、経鼻スプレー、または点鼻薬；腔もしくは直腸使用に適

した形、例えば坐剤；吸入投与に適した形、例えば微細化散剤、または液体エアゾール；舌下もしくは頬側使用に適した形、例えば錠剤、またはカプセル剤；あるいは非経口使用（静脈内、皮下、筋肉内、血管内、または注入を含む）に適した形、例えば無菌水性液剤もしくは懸濁剤、または蓄積注射製剤で投与することができる。一般に、上記の組成物は、通常の方式で、周知の賦形剤を使用し、製薬技術分野の技術者に周知のゼラチン、脂質、ゲルデポー、リポソーム、および／またはマイクロカプセルベースの系のような放出制御技術を含む標準的技法を用いて調製することができる。

#### 【0058】

経口投与の場合、本発明の化合物は、一般に錠剤もしくはカプセル剤の形で、または水性液剤もしくは懸濁剤として提供される。10

経口使用の錠剤には、活性成分が、不活性希釈剤（炭酸ナトリウムおよび炭酸カルシウム、リン酸ナトリウムおよびリン酸カルシウム、またはラクトースなど）、崩壊剤（トウモロコシデンプンまたはアルギン酸など）、結合剤（デンプンまたはゼラチン）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、またはタルク）、甘味剤、矯味剤、着色剤、および保存剤のような薬剤として許容できる賦形剤と混合されて含まれることがある。望むなら、モノステアリン酸グリセリンやジステアリン酸グリセリンのような材料で錠剤をコーティングして、消化管における吸収を遅延させることができる。

#### 【0059】

経口使用のカプセル剤としては、活性成分がその中に固体希釈剤と混合されている硬ゼラチンカプセル剤、および活性成分がその中で水、または落花生油、流動パラフィン、もしくはオリーブ油のような油と混合されている軟ゼラチンカプセル剤が挙げられる。20

#### 【0060】

筋肉内、腹腔内、皮下、および静脈内使用の場合、本発明の化合物は、一般に適切なpHおよび等張性に緩衝された無菌水性液剤（リソルブ液や等張食塩水など）もしくは懸濁剤（レシチンのような湿潤化剤およびp-ヒドロキシ安息香酸エチルやp-ヒドロキシ安息香酸n-プロピルのような保存剤が共に含まれている、セルロース誘導体、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、およびトラガカントゴムなど）として提供される。

#### 【0061】

経皮製剤としては、膜透過系、多層接着剤分散系、およびマトリックス分散系が挙げられる。経皮送達には、電気補助輸送および皮膚浸透増強剤の使用も含まれる。30

好ましい投与経路は、好ましくは最高7日間に及ぶ静脈内注入、または経口製剤、またはスタイルット(styrette)による筋肉内注射、または皮下注射である。

#### 【0062】

用いられる投与量レベルは、使用される化合物、患者によって示される病態の重症度、および患者の体重に応じて、極めて広範囲に変わり得ることを理解されたい。しかし、投与量の厳格な定義に拘泥することなく、活性成分の1日の投与量は0.01～約100mg／治療対象の患者の体重(kg)／日であると記載することができる。好ましい投与量は、約0.1～約10mg／体重(kg)／日である。

#### 【0063】

本発明の他の特徴および利点を、図を参照して下記の実施例に述べる。

本発明は例示により説明されているにすぎず、細部の修正を、本発明の範囲から逸脱することなく実施できることを理解されたい。

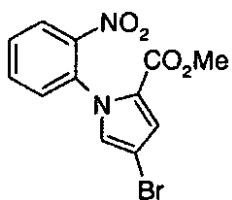
#### 【実施例】

#### 【0064】

調製A：3-ブロモ-1-(2-ニトロ-フェニル)-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルエステル

#### 【0065】

## 【化13】



## 【0066】

4 - ブロモ - ピロール - 2 - カルボン酸メチル (5.0 g、1.0当量) の D M F (45 mL) 溶液に、炭酸セシウム (9.0 g、1.2当量) を添加した。混合物を室温で10分間攪拌し、次いで1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン (3.9 mL、1.5当量) を添加した。反応混合物を、マイクロ波照射により130°で5分間加熱した。次いで、反応混合物を A c O E t で希釈し、1M H C l、水、ブラインで洗浄し、M g S O 4 で乾燥した。有機層を濃縮して、暗茶色油を得た。E t 2 O 中で粉末にした後、固体を得た。濾取し、E t 2 O で洗浄し、乾燥して、黄色固体の所望生成物を収率88%で得た。

## 【0067】

## 【化14】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D6-DMSO): 3.59 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-O); 7.12 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.57 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.65 (dd, J 1.8 Hz, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.76 (td, J 1.4 Hz, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.87 (td, J 1.5 Hz, J 7.7 Hz, 1H, Ar); 8.21 (dd, J 1.5 Hz, J 8.1 Hz, 1H, Ar).

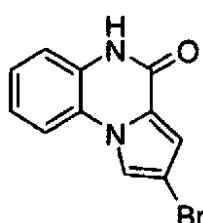
M/Z (M+H)<sup>+</sup> = 327.

## 【0068】

調製B：2 - ブロモ - 5 H - ピロロ [1, 2 - a] キノキサリン - 4 - オン

## 【0069】

## 【化15】



## 【0070】

調製Aの化合物 (6.4 g、1当量) および鉄粉 (4.5 g、4.0当量) を酢酸 (25 mL) に懸濁した懸濁液を、マイクロ波照射により150°で8分間加熱した。暗色固体が得られた。これを1M H C l に懸濁し、濾取し、1M H C l、A c O E t、E t 2 O で洗浄し、乾燥して、綿毛状白色固体を収率90%で得た。

## 【0071】

## 【化16】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D6-DMSO): 7.09 (d, J 1.5 Hz, 1H, Ar); 7.22 (t, J 7.0 Hz, 1H, Ar); 7.30 (m, 2H, Ar); 8.05 (d, J 8.0 Hz, 1H, Ar); 8.43 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 11.45 (bs, 1H, NH).

M/Z (M+H)<sup>+</sup> = 265.

## 【0072】

10

20

30

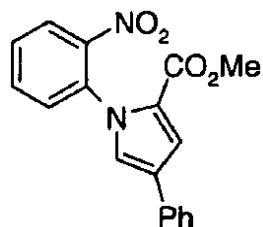
40

50

調製 C : 1 - ( 2 - ニトロ - フェニル ) - 4 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチルエステル

【0073】

【化17】



10

【0074】

調製 A の化合物 ( 2 . 5 0 g、1 当量)、フェニルボロン酸 ( 1 . 8 7 g、2 当量)、炭酸ナトリウム ( 2 . 4 5 g、3 当量)、および P d ( P P h<sub>3</sub> )<sub>4</sub> ( 5 0 m g、1 0 % ) の混合物をメタノール / 水 ( 4 : 1 ) ( 2 5 m L ) 中、マイクロ波照射により 1 5 0 で 3 0 分間加熱した ( P<sub>m a x</sub> 7 0 W )。次いで、反応混合物を A c O E t で希釈し、1 M H C l 、水、ブラインで洗浄し、M g S O<sub>4</sub> で乾燥した。有機層を濃縮して、茶色油を得た。フラッシュクロマトグラフィー ( 5 % から 1 5 % A c O E t / シクロヘキサン ) による精製によって、黄色固体が得られた。これを E t<sub>2</sub>O で粉末にし、乾燥して、所望生成物を収率 2 2 % で得た。

20

【0075】

【化18】

<sup>1</sup>H-NMR ( 400 MHz, D6-DMSO ) : 2.97 ( s, 3H, CH<sub>3</sub>-O ) ; 7.23 ( t, J 7.4 Hz, 1H, Ar ) ; 7.37 ( t, J 7.6 Hz, 2H, Ar ) ; 7.50 ( d, J 2.0 Hz, 1H, Ar ) ; 7.70 ( d, J 7.9 Hz, 3H, Ar ) ; 7.77 ( td, J 1.4 Hz, J 7.7 Hz, 1H, Ar ) ; 7.88 ( m, 2H, Ar ) ; 8.21 ( dd, J 1.4 Hz, J 8.1 Hz, 1H, Ar ) .

M/Z (M+H)<sup>+</sup> = 323 .

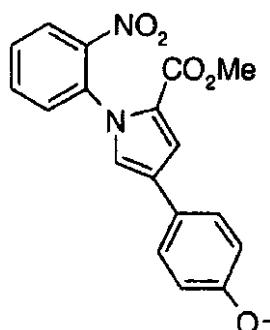
30

【0076】

調製 D : 3 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 1 - ( 2 - ニトロ - フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチルエステル

【0077】

【化19】



40

【0078】

調製 A の化合物および 4 - メトキシフェニルボロン酸から、調製 C に記載されている手順に従って、収率 5 4 % で得られた黄色固体化合物。

【0079】

## 【化20】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D6-DMSO): 3.61 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3.77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O); 6.94 (dt, J 2.2 Hz, J 8.9 Hz, 2H, Ar); 7.43 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.62 (dt, J 2.2 Hz, J 8.9 Hz, 2H, Ar); 7.68 (dd, J 1.3 Hz, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.73-7.78 (m, 2H, Ar); 7.88 (td, J 1.4 Hz, J 7.7 Hz, 1H, Ar); 8.20 (dd, J 1.4 Hz, J 8.1 Hz, 1H, Ar).

M/Z (M+H)<sup>+</sup> = 353.

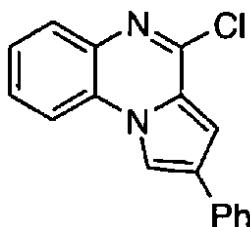
10

## 【0080】

調製 E : 4 - クロロ - 2 - フェニル - ピロロ [1, 2 - a] キノキサリン

## 【0081】

## 【化21】



20

## 【0082】

実施例 1 の化合物 (500 mg、1当量) のオキシ塩化リン (10 mL) 懸濁液を、マイクロ波照射により 120 °C で 10 分間加熱した。黄色固体が出現した。これを濾取し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で洗浄し、乾燥した。次いで、固体を DMF に溶解し、水を添加して、再沈殿させた。得られた白色固体を濾取し、Et<sub>2</sub>O 中で洗浄し、乾燥して、黄色固体の所望生成物を収率 36 % で得た。

## 【0083】

## 【化22】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D6-DMSO): 7.33 (t, J 7.2 Hz, 1H, Ar); 7.51 (m, 4H, Ar); 7.70 (t, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.86 (dd, J 1.2 Hz, J 8.0 Hz, 1H, Ar); 7.92 (dd, J 1.2 Hz, J 8.2 Hz, 2H, Ar); 8.38 (dd, J 1.2 Hz, J 8.2 Hz, 1H, Ar); 9.16 (d, J 1.5 Hz, 1H, Ar).

M/Z (M+H)<sup>+</sup> = 279.

30

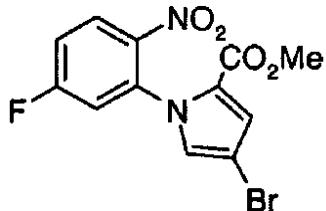
## 【0084】

調製 F : 4 - ブロモ - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ニトロ - フェニル) - 1H - ピロール - 2 - カルボン酸メチルエステル

40

## 【0085】

## 【化23】



## 【0086】

2, 4 - ジフルオロニトロベンゼン (448 μL、1当量)、4 - ブロモピロール - 2

50

-カルボン酸メチル(1.0g、1.2当量)、および炭酸セシウム(1.2g、1当量)をD MF(10mL)に懸濁した懸濁液を、マイクロ波照射により100で10分間加熱した。次いで、反応混合物をAc O Etで希釈し、1M HCl、水、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。有機層を濃縮して、黄色油を得た。フラッシュクロマトグラフィー(5%から20% Ac O Et / シクロヘキサン)による精製によって、黄色固体が収率30%で得られた。

【0087】

【化24】

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D6-DMSO): 3.62(s, 3H, COOCH<sub>3</sub>) ; 7.13(d, J 1.9Hz, 1H, Ar) ; 7.60(d, J 1.9Hz, 1H, Ar) ; 7.66(m, 1H, Ar) ; 7.77(dd, J 2.7Hz, J 12.8Hz, 1H, Ar) ; 8.33(dd, J 5.4Hz, J 9.2Hz, 1H, Ar).

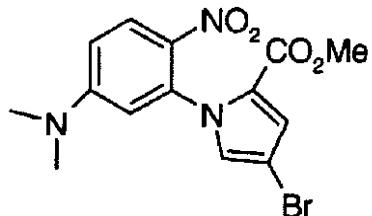
M/Z (M+H)<sup>+</sup> = 345.

【0088】

調製G: 4-ブロモ-1-(5-ジメチルアミノ-2-ニトロ-フェニル)-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルエステル

【0089】

【化25】



【0090】

調製Fの化合物、ジイソプロピルエチルアミン(50μL、1当量)、および2MジメチルアミンのTHF溶液(1.5mL)の混合物を、マイクロ波照射により100で5分間加熱した。次いで、反応混合物をAc O Etで希釈し、1M HCl、水、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。有機層を濃縮して、明橙色固体を定量的収率で得た。

【0091】

【化26】

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D6-DMSO): 3.10(s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 3.60(s, 3H, COOCH<sub>3</sub>) ; 6.67(d, J 2.8Hz, 1H, Ar) ; 6.84(dd, J 2.8Hz, J 9.5Hz, 1H, Ar) ; 7.05(d, J 1.9Hz, 1H, Ar) ; 7.44(d, J 1.9Hz, 1H, Ar) ; 8.12(d, J 9.5Hz, 1H, Ar).

M/Z (M+H)<sup>+</sup> = 368.

【0092】

調製H: 2-ブロモ-8-ジメチルアミノ-5H-ピロロ[1,2-a]キノキサリン-4-オン

【0093】

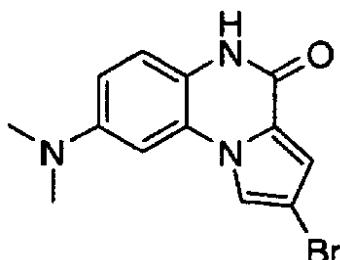
10

20

30

40

【化27】



【0094】

10

調製 G の化合物から、調製 B に記載されている手順に従って、収率 80 % で得られた白色針状化合物。

【0095】

【化28】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D6-DMSO): 3.00 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 6.93 (b, 1H, Ar); 7.05 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.20 (d, J 8.9 Hz, 1H, Ar); 7.46 (b, 1H, Ar); 8.50 (d, J 1.8 Hz, 1H, Ar); 11.26 (bs, 1H, NH).

20

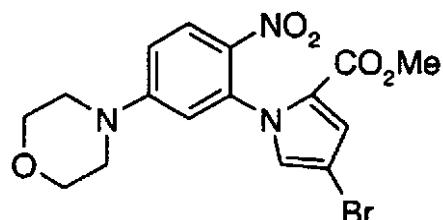
M/Z (M+H)<sup>+</sup> = 306.

【0096】

調製 I : 4 - ブロモ - 1 - (5 - モルホリン - 4 - イル - 2 - ニトロ - フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチルエステル

【0097】

【化29】



30

【0098】

調製 F の化合物、モルホリン (61 μL、1.2 当量)、およびジイソプロピルエチルアミン (122 μL、1 当量) の混合物を DMF (1 mL) 中、マイクロ波照射により 100 °C で 5 分間加熱した。次いで、反応混合物を AcOEt 中で希釈し、1 M HCl、水、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。有機層を濃縮して、黄色固体を得た。フラッシュクロマトグラフィー (10% から 50% AcOEt / シクロヘキサン) による精製によって、黄色固体の所望生成物が収率 80 % で得られた。

【0099】

40

【化30】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D6-DMSO): 3.45 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 3.60 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3.71 (m, 4H, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 6.99 (d, J 2.8 Hz, 1H, Ar); 7.07 (dd, J 2.8 Hz, J 9.5 Hz, 1H, Ar); 7.11 (d, J 2.8 Hz, 1H, Ar); 7.45 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 8.13 (d, J 9.5 Hz, 1H, Ar).

M/Z (M+H)<sup>+</sup> = 410.

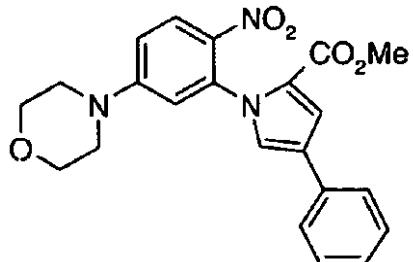
【0100】

50

調製 J : 1 - ( 5 - モルホリン - 4 - イル - 2 - ニトロ - フェニル ) - 4 - フェニル - 1H - ピロール - 2 - カルボン酸メチルエステル

【0101】

【化31】



10

【0102】

調製 I の化合物から、調製 C に記載されている手順に従って、収率 60 % で得られた黄色固体化合物。

【0103】

【化32】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D6-DMSO): 3.45 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 3.62 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3.72 (m, 4H, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 7.02 (d, *J* 2.7 Hz, 1H, Ar); 7.11 (dd, *J* 2.8 Hz, *J* 9.5 Hz, 1H, Ar); 7.21 (m, 1H, Ar); 7.36 (m, 2H, Ar); 7.45 (d, *J* 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.68 (m, 2H, Ar); 7.75 (d, *J* 2.0 Hz, 1H, Ar); 8.14 (d, *J* 9.5 Hz, 1H, Ar).

20

M/Z (M+H)<sup>+</sup> = 408.

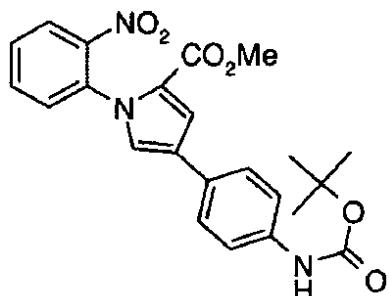
【0104】

調製 K : 4 - ( 4 - t e r t - プトキシカルボニルアミノ - フェニル ) - 1 - ( 2 - ニトロ - フェニル ) - 1H - ピロール - 2 - カルボン酸メチルエステル

30

【0105】

【化33】



40

【0106】

調製 A の化合物、および t e r t - ブチル - N - [ 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ] カルバマトメトキシフェニルボロン酸から、調製 C に記載されている手順に従って、収率 44 % で得られた黄色固体化合物。

【0107】

## 【化34】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D6-DMSO): 1.49 (s, 9H, OOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 3.61 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 7.45 (m, 3H, Ar); 7.58 (m, 2H, Ar); 7.68 (dd, J 1.4 Hz, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.75 (m, 2H, Ar); 7.88 (td, J 1.5 Hz, J 7.7 Hz, 1H, Ar); 8.20 (dd, J 1.4 Hz, J 8.1 Hz, 1H, Ar); 9.37 (bs, 1H, NH).

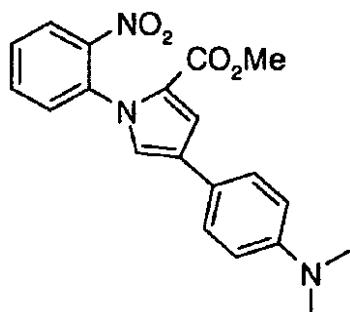
M/Z (M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>)<sup>+</sup> = 382.

## 【0108】

調製 L : 4 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - 1 - (2 - ニトロ - フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチルエステル

## 【0109】

## 【化35】



10

20

30

40

## 【0110】

調製 K の化合物 (150 mg、1当量)、40% ホルムアルデヒド水溶液 (350 μL)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (210 mg、3.2当量)、および酢酸 (30 μL) の混合物をアセトニトリル (1.5 mL) 中、室温で攪拌した。2時間後、NaBH(OAc)<sub>3</sub> (105 mg) およびホルムアルデヒド (175 μL) を添加し、反応混合物をさらに2時間攪拌した。次いで、反応混合物を AcOEt で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。有機層を濃縮して、橙色固体を定量的収率で得た。

## 【0111】

## 【化36】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D6-DMSO): 2.90 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3.30 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 6.73 (m, 2H, Ar); 7.36 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.50 (m, 2H, Ar); 7.66 (m, 2H, Ar); 7.74 (m, 1H, Ar); 7.87 (td, J 1.5 Hz, J 7.7 Hz, 1H, Ar); 8.19 (d, J 1.4 Hz, 1H, Ar).

M/Z (M+H)<sup>+</sup> = 366.

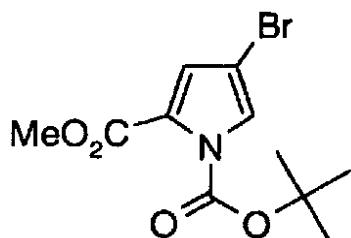
## 【0112】

式(I)の化合物の下記の例が、上記の合成経路で得られた。

調製 M : 4 - ブロモ - ピロール - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - t e r t - プチルエステル  
2 - メチルエステル

## 【0113】

## 【化37】



## 【0114】

4 - ブロモ - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチルエステル (9 . 68 g、1 . 0 当量) のアセトニトリル (100 mL) 溶液に、二炭酸ジ - t e r t - ブチル (13 . 4 g、1 . 3 当量) および 4 - ジメチルアミノピリジン (578 mg、0 . 1 当量) を添加し、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を AcOEt (300 mL) で希釈し、1 M KHSO<sub>4</sub> 水溶液 (2 回 × 150 mL)、水 (150 mL)、飽和 NaHC<sub>O</sub><sub>3</sub> 水溶液 (150 mL)、およびブライン (150 mL) で洗浄した。有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧濃縮して、黄色油生成物を定量的収率で得た。10

## 【0115】

## 【化38】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D6-DMSO): 1.52 (s, 9H, tBu); 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.96 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.65 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar).20

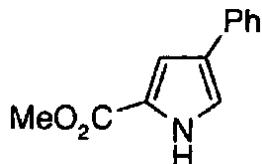
M/Z (M+H)<sup>+</sup> = 218.

## 【0116】

調製 N : 4 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチルエステル

## 【0117】

## 【化39】



## 【0118】

4 - ブロモ - ピロール - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル 2 - メチルエステル (19 . 4 g、1 . 0 当量) のメタノール (500 mL) 溶液に、フェニルボロン酸 (13 . 6 g、2 . 0 当量)、ナトリウムメトキシド (6 . 0 g、2 . 0 当量)、および Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2 . 0 g、3 %) を添加した。得られた混合物を、窒素気流中 75 度で 4 日間加熱した。反応混合物を最初の体積の半分に濃縮し、次いで AcOEt (500 mL) および水 (500 mL) で希釈した。触媒をセライトで濾別した。濾液層を分液し、有機層を水 (500 mL) およびブライン (300 mL) で洗浄した。有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、シリカに前吸収させた。フラッシュクロマトグラフィー (5 % から 30 % AcOEt / シクロヘキサン) による精製によって、白色固体生成物が収率 80 % で得られた。3040

## 【0119】

## 【化40】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D6-DMSO) : 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 7.17 (m, 2H, Ar) ; 7.33 (m, 2H, Ar) ; 7.52 (m, 1H, Ar) ; 7.62 (m, 2H, Ar) ; 12.09 (s, 1H, NH).

M/Z (M+H)<sup>+</sup> = 202.

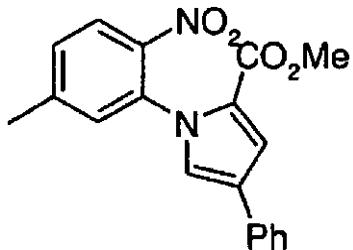
## 【0120】

調製O : 1 - (5 - メチル - 2 - ニトロ - フェニル) - 4 - フェニル - 1H - ピロール  
- 2 - カルボン酸メチルエステル

10

## 【0121】

## 【化41】



## 【0122】

2 - フルオロ - 4 - メチル - 1 - ニトロ - ベンゼン (288 mg、1.5当量)、4 - フェニル - 1H - ピロール - 2 - カルボン酸メチルエステル (250 mg、1.0当量)、および炭酸セシウム (488 mg、1.5当量) の混合物をジメチルホルムアミド (5 mL) 中、マイクロ波照射により 150 °C で 30 分間加熱した。反応混合物を AcOEt (20 mL) で希釈し、水 (40 mL + 2 回 × 20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄した。有機層から固体が沈殿した。これを濾過し、真空乾燥して、生成物を収率 78 % で得た。

20

## 【0123】

## 【化42】

M/Z (M+H)<sup>+</sup> = 337.

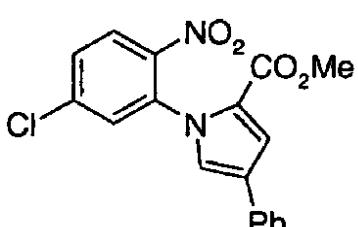
30

## 【0124】

調製P : 1 - (5 - クロロ - 2 - ニトロ - フェニル) - 4 - フェニル - 1H - ピロール - 2 - カルボン酸メチルエステル

## 【0125】

## 【化43】



40

## 【0126】

4 - クロロ - 2 - フルオロニトロベンゼン (228 mg、1.05当量)、4 - フェニル - 1H - ピロール - 2 - カルボン酸メチルエステル (250 mg、1.0当量)、および炭酸セシウム (425 mg、1.05当量) の混合物をジメチルホルムアミド (9 mL) 中、マイクロ波照射により 130 °C で 5 分間加熱した。反応混合物を AcOEt (20 mL) で希釈し、水 (3 回 × 20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄した。有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧濃縮した。残渣を Et<sub>2</sub>O 中で粉末にし、濾取し、Et<sub>2</sub>O (5 mL) で洗浄し、真空乾燥して、黄色固体生成物を収率 75 % で得た。

50

【0127】

【化44】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D6-DMSO): 3.64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 7.24 (t, J 7.3, 1H, Ar) ; 7.38 (m, 2H, Ar) ; 7.52 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar) ; 7.70 (dd, J 1.2 Hz, J 8.4 Hz, 2H, Ar) ; 7.87 (dd, J 2.4 Hz, J 8.6 Hz, 1H, Ar) ; 7.90 (d, J 2.4 Hz, 1H, Ar) ; 7.96 (d, J 2.4 Hz, 1H, Ar) ; 8.25 (d, J 8.6 Hz, 1H, Ar).

M/Z (M+H)<sup>+</sup> = 357.

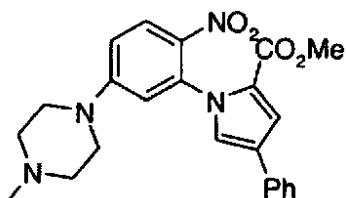
10

【0128】

調製Q : 1 - [ 5 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ニトロ - フェニル ] - 4 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチルエステル

【0129】

【化45】



20

【0130】

1 - ( 5 - クロロ - 2 - ニトロ - フェニル ) - 4 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチルエステル ( 225 mg、1.0 当量)、N - メチルピペラジン ( 210 μL、3.0 当量)、およびD I P E A ( 110 μL、1.0 当量) の混合物をジメチルスルホキシド ( 5 mL ) 中、110 °C で 16 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、AcOEt ( 15 mL ) で希釈し、水 ( 3 回 × 10 mL ) およびブライン ( 10 mL ) で洗浄した。有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧濃縮した。残渣を Et<sub>2</sub>O 中で粉末にし、濾取し、MeOH ( 5 mL ) で洗浄し、真空乾燥して、黄色固体生成物を収率 73 % で得た。

30

【0131】

【化46】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D6-DMSO): 2.22 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) ; 2.42 (m, 4H, 2 NCH<sub>2</sub>) ; 3.48 (m, 4H, 2 NCH<sub>2</sub>) ; 3.62 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 7.00 (d, J 2.7 Hz, 1H, Ar) ; 7.10 (dd, J 2.7 Hz, J 9.5 Hz, 1H, Ar) ; 7.21 (t, J 7.4 Hz, 1H, Ar) ; 7.36 (t, J 7.7 Hz, 2H, Ar) ; 7.45 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar) ; 7.69 (d, J 7.7 Hz, 2H, Ar) ; 7.76 (d, J 1.4 Hz, 1H, Ar) ; 8.12 (d, J 9.1 Hz, 1H, Ar).

40

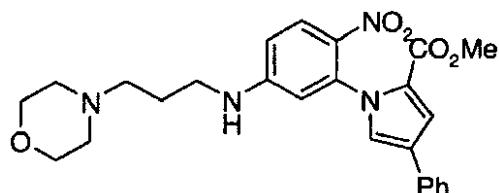
M/Z (M+H)<sup>+</sup> = 421.

【0132】

調製R : 1 - [ 5 - ( 3 - モルホリン - 4 - イル - プロピルアミノ ) - 2 - ニトロ - フェニル ] - 4 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチルエステル

【0133】

## 【化47】



## 【0134】

1 - (5 - クロロ - 2 - ニトロ - フェニル) - 4 - フェニル - 1H - ピロール - 2 - カルボン酸メチルエステル (150 mg、1.0当量)、3 - モルホリン - 4 - イル - プロピルアミン (185 μL、3.0当量)、およびD I P E A (75 μL、1.0当量)の混合物をジメチルスルホキシド (4 mL) 中、110 °C で 6 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、AcOEt (10 mL) で希釈し、水 (3回 × 10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄した。有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (1% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) による精製によって、緑色油生成物が収率 60 % で得られた。

10

## 【0135】

## 【化48】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D6-DMSO): 2.33 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>) ; 3.17 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 3.23 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 3.52 (m, 4H, 2OCH<sub>2</sub>) ; 3.63 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 6.58 (d, J 2.7 Hz, 1H, Ar) ; 6.74 (dd, J 2.7 Hz, J 9.3 Hz, 1H, Ar) ; 7.21 (m, 1H, Ar) ; 7.36 (m, 2H, Ar) ; 7.43 (m, 2H, Ar + NH) ; 7.68 (dd, J 1.3 Hz, J 8.5 Hz, 2H, Ar) ; 7.74 (d, J 2.2 Hz, 1H, Ar) ; 8.08 (d, J 9.3 Hz, 1H, Ar).

20

M/Z (M+H)<sup>+</sup> = 465.

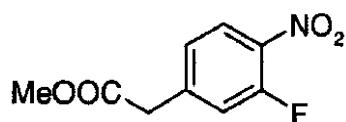
## 【0136】

30

調製 S : (3 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェニル) - 酢酸メチルエステル

## 【0137】

## 【化49】



## 【0138】

(3 - フルオロ - フェニル) - 酢酸メチルエステル (26.0 g、1.0当量) の H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (96%、41 mL、5.0当量) 溶液を、窒素気流中 0 °C で冷却し、次いで発煙 HNO<sub>3</sub> (6.6 mL、0.9当量) を徐々に添加した。混合物を 0 °C で 1.5 時間攪拌し、次いで水と氷の混合物 (250 mL) に注ぎ込み、15 分間激しく攪拌した。AcOEt (2回 × 100 mL) で抽出し、有機層を水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (15% から 20% AcOEt / シクロヘキサン) による精製によって、黄色油の所望異性体が収率 11 % で得られた。

40

## 【0139】

## 【化50】

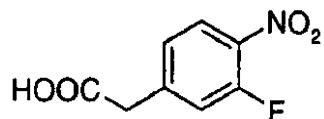
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D6-DMSO): 3.64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3.90 (s, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 7.37 (d, J 8.6 Hz, 1H, Ar) ; 7.54 (dd, J 1.7 Hz, J 12.5 Hz, 1H, Ar) ; 8.12 (t, J 8.4 Hz, 1H, Ar).

## 【0140】

調製T：(3-フルオロ-4-ニトロ-フェニル)-酢酸

## 【0141】

## 【化51】



10

## 【0142】

(3-フルオロ-4-ニトロ-フェニル)-酢酸メチルエステル(500 mg、1.0当量)の1M HCl(5 mL、2.0当量)懸濁液を、マイクロ波照射により150で5分間加熱した。室温で冷却する間に、固体が沈殿した。これを濾過で回収し、乾燥して、白色固体生成物を収率90%で得た。

## 【0143】

## 【化52】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D6-DMSO): 3.78 (s, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 7.35 (d, J 8.7 Hz, 1H, Ar) ; 7.52 (dd, J 1.8 Hz, J 12.5 Hz, 1H, Ar) ; 8.12 (t, J 8.4 Hz, 1H, Ar).

20

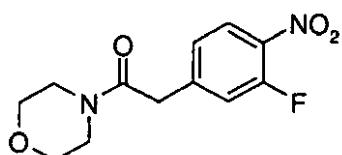
M/Z (M+H)<sup>+</sup>=マスイオンなし

## 【0144】

調製U：(2-(3-フルオロ-4-ニトロ-フェニル)-1-モルホリン-4-イル-エタノン

## 【0145】

## 【化53】



30

## 【0146】

(3-フルオロ-4-ニトロ-フェニル)-酢酸(360 mg、1.0当量)、モルホリン(475 μL、1.1当量)、HATU(756 mg、3.0当量)、およびピリジン(400 μL、2.8当量)の混合物をジメチルホルムアミド(3.6 mL)中、室温で3日間攪拌した。反応混合物をAcOEt(15 mL)で希釈し、水(3回×10 mL)およびブライン(10 mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(1% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)による精製によって、生成物が収率51%で得られた。

40

## 【0147】

## 【化54】

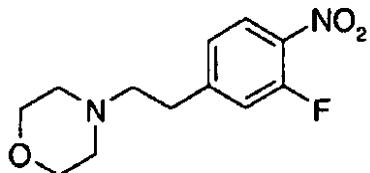
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D6-DMSO): 3.50-3.59 (m, 8H, 4 CH<sub>2</sub>); 3.90 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 7.29 (d, J 8.6 Hz, 1H, Ar); 7.44 (dd, J 1.8 Hz, J 12.7 Hz, 1H, Ar); 8.10 (t, J 8.4 Hz, 1H, Ar).  
M/Z (M+H)<sup>+</sup> = 269.

## 【0148】

調製V: 4-[2-(3-フルオロ-4-ニトロ-フェニル)-エチル]モルホリン

## 【0149】

## 【化55】



## 【0150】

1M BH<sub>3</sub>のTHF溶液(2.8mL、3.0当量)に、(2-(3-フルオロ-4-ニトロ-フェニル)-1-モルホリン-4-イル-エタノン(250mg、1.0当量)の無水THF(2.2mL)溶液を滴下した。得られた混合物を室温で5時間攪拌した。次いで、反応混合物を氷浴で冷却し、2M HCl(1.8mL、3.6当量)で加水分解した。混合物を減圧濃縮し、6M HCl(5mL)を添加し、得られた混合物を1.25時間加熱還流した。5M NaOH(6mL)で中和し、AcOEt(3回×15mL)で抽出した。有機層をブライン(15mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧濃縮した。フラッショクロマトグラフィー(2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)による精製によって、黄色油生成物が収率33%で得られた。

## 【0151】

## 【化56】

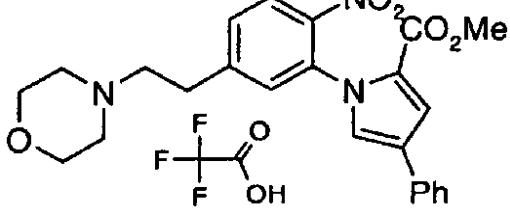
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D6-DMSO): 2.41 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>); 2.56 (t, J 7.7 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.87 (t, J 7.7 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>); 3.55 (m, 4H, 2 OCH<sub>2</sub>); 7.33 (d, J 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.50 (dd, J 1.8 Hz, J 12.8 Hz, 1H, Ar); 8.07 (t, J 8.4 Hz, 1H, Ar).  
M/Z (M+H)<sup>+</sup> = 255.

## 【0152】

調製W: 1-[5-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-2-ニトロ-フェニル]-4-フェニル-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルエステル・トリフルオロ酢酸塩

## 【0153】

## 【化57】



## 【0154】

4-[2-(3-フルオロ-4-ニトロ-フェニル)-エチル]-モルホリン(39mg、1.2当量)、4-フェニル-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルエステル(4

10

20

30

40

50

0 mg、1.0当量)、および炭酸セシウム(61 mg、1.2当量)の混合物をジメチルホルムアミド(1.5 mL)中、マイクロ波照射により130°で10分間加熱した。反応混合物をAcOEt(15 mL)で希釈し、水(3回×10 mL)、ブライン(10 mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧濃縮した。分取HPLCによる精製によって、生成物のTFA塩が収率17%で得られた。

【0155】

【化58】

M/Z (M+H)<sup>+</sup> = 436.

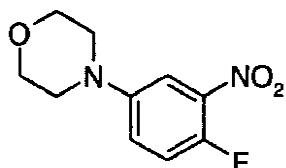
【0156】

調製X: 4-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-モルホリン

10

【0157】

【化59】



【0158】

4-フルオロ-3-ニトロフェニルアミン(200 mg、1.0当量)、1-ブロモ-2-(2-ブロモエトキシ)-エタン(485 μL、3.0当量)、炭酸カリウム(1.0 g、6.0当量)、およびヨウ化カリウム(425 mg、2.0当量)の混合物をアセトニトリル(4 mL)中、マイクロ波照射により200°で20分間加熱した。反応混合物をAcOEtで希釈し、水、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(10%から40% AcOEt/シクロヘキサン)による精製によって、生成物が収率31%で得られた。

20

【0159】

【化60】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.17-3.20 (m, 4H, 2 NCH<sub>2</sub>); 3.88-

30

3.90 (m, 4H, 2 OCH<sub>2</sub>); 7.12-7.23 (m, 2H, Ar); 7.51 (m, 1H,

Ar).

M/Z (M+H)<sup>+</sup> = 227.

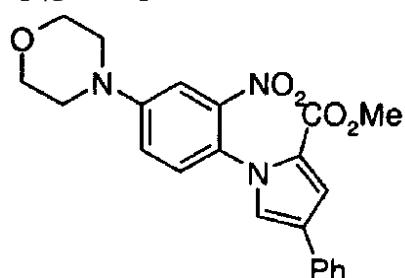
【0160】

調製Y: 1-(4-モルホリン-4-イル-2-ニトロフェニル)-4-フェニル-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルエステル

30

【0161】

【化61】



40

【0162】

4-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-モルホリン(270 mg、1.0当量)、4-フェニル-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルエステル(240 mg、1.0当量)、および炭酸セシウム(465 mg、1.2当量)の混合物をジメチルホルムア

50

ミド(8 mL)中、120°で16時間加熱した。反応混合物をAcOEtで希釈し、水、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をAcOEt(5 mL)中で粉末にし、濾取し、Et<sub>2</sub>Oで洗浄し、真空乾燥した。固体を合わせて、生成物を収率70%で得た。

【0163】

【化62】

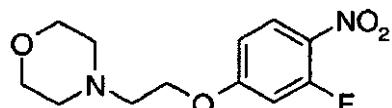
M/Z (M+H)<sup>+</sup> = 408.

【0164】

調製Z: 4-[2-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-エチル]-モルホリン  
10

【0165】

【化63】



【0166】

窒素気流中、トリフェニルホスフィン(835 mg、1.0当量)の無水THF(15 mL)溶液に、3-フルオロ-4-ニトロフェノール(500 mg、1.1当量)およびジイソプロピルアゾジカルボキシル(625 μL、1.1当量)を添加した。

得られた混合物を室温で30分間攪拌し、次いで2-モルホリン-4-イル-エタノール(350 μL、1.0当量)を添加した。混合物を室温で16時間攪拌し、次いでAcOEtで希釈し、飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液およびブラインで洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(1%から5% MeOH/CH<sub>2</sub>C<sub>1</sub><sub>2</sub>)による精製によって、トリフェニルホスフィンオキシドが混入している生成物が得られた。

【0167】

【化64】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.58 (m, 4H, 2 NCH<sub>2</sub>); 2.84 (t, J 5.6 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>); 3.74 (m, 4H, 2 OCH<sub>2</sub>), 4.19 (t, J 5.6 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>); トリフェニルホスフィンオキシドシグナルの下に芳香族シグナル

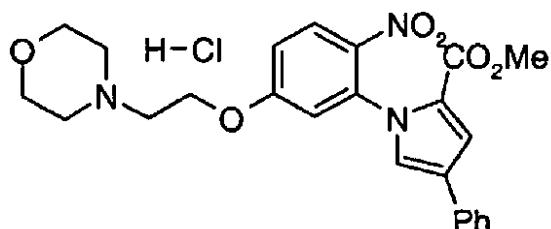
M/Z (M+H)<sup>+</sup> = 271.

【0168】

調製AA: 1-[5-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-2-ニトロフェニル]-4-フェニル-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルエステル・塩酸塩

【0169】

【化65】



【0170】

4-[2-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-エチル]-モルホリン(865 mg、1.0当量)から、調製Yに従って、化合物を合成した。生成物をフラッシュク

10

20

30

40

50

ロマトグラフィー(1%から2% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)によって精製して、油の遊離塩基を得た。これを1M HClに溶解した。固体が沈殿し、これを回収し、乾燥して、対応する塩酸塩を収率41%で得た。

【0171】

【化66】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D6-DMSO): 3.21 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 3.91 (m, 4H, 2OCH<sub>2</sub>) ; 4.63 (t, J 5.0 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>) ; 7.23 (t, J 7.5 Hz, 1H, Ar) ; 7.31-7.40 (m, 4H, Ar) ; 7.50 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar) ; 7.69 (dd, J 1.0 Hz, J 8.0 Hz, 2H, Ar) ; 7.83 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar) ; 11.49 (bs, 1H, NH<sup>+</sup>) ; 4つのプロトンシグナル (2NCH<sub>2</sub>) は見当たらない

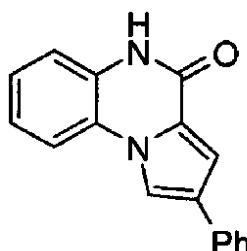
M/Z (M+H)<sup>+</sup> = 452.

【0172】

実施例1: 2-フェニル-5H-ピロ口[1,2-a]キノキサリン-4-オン

【0173】

【化67】



【0174】

調製Bの化合物(500mg、1当量)、フェニルボロン酸(348mg、1.5当量)、炭酸ナトリウム(604mg、3当量)、およびPd/C(2.5mg、0.5%)の混合物をメタノール/水(4:1)(10mL)中、マイクロ波照射により150で10分間加熱した(P<sub>max</sub> 70W)。白色固体が得られた。これを濾取し、水洗した。次いで、触媒を濾別するために、固体をDMFに溶解した。水を濾液に添加すると、白色固体が再沈殿した。これを濾取し、水、Et<sub>2</sub>Oで洗浄し、乾燥して、所望生成物を収率80%で得た。

あるいは、この化合物を、調製Cの化合物から、調製Bに記載されている手順に従って、綿毛状白色固体として収率61%で得ることができる。

【0175】

【化68】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D6-DMSO): 7.22-7.34 (m, 4H, Ar) ; 7.40-7.48 (m, 3H, Ar) ; 7.82 (d, J 7.4 Hz, 2H, Ar) ; 8.12 (d, J 7.7, 1H, Ar) ; 8.72 (s, 1H, Ar) ; 11.32 (bs, 1H, NH).

M/Z (M+H)<sup>+</sup> = 261.

Mp = 301-303°C.

【0176】

実施例2: 2-(4-メトキシ-フェニル)-5H-ピロ口[1,2-a]キノキサリン-4-オン

【0177】

10

20

30

40

## 【化69】



## 【0178】

10

調製Dの化合物から、調製Bに記載されている手順に従って、収率85%で得られたクリーム色綿毛状固体化合物。

## 【0179】

## 【化70】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D6-DMSO): 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 7.00 (d, *J* 8.7 Hz, 2H, Ar); 7.22-7.32 (m, 3H, Ar); 7.38 (d, *J* 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.75 (d, *J* 8.8 Hz, 2H, Ar); 8.09 (d, *J* 7.9 Hz, 1H, Ar); 8.61 (d, *J* 1.6 Hz, 1H, Ar); 11.29 (bs, 1H, NH).  
M/Z (M+H)<sup>+</sup> = 291.

20

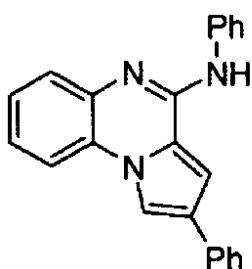
Mp = 327-332°C.

## 【0180】

実施例3：フェニル-(2-フェニル-ピロ口[1,2-a]キノキサリン-4-イル)-アミン

## 【0181】

## 【化71】



30

## 【0182】

調製Eの化合物(60mg、1当量)のDMF(1mL)溶液に、アニリン(39μL、2当量)を添加し、混合物をマイクロ波照射により150℃で10分間加熱した。次いで、反応混合物をAcOEtで希釈し、水、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。有機層を濃縮して、黄色油を得た。フラッシュクロマトグラフィー(5% AcOEt/シクロヘキサン)による精製によって、白色固体の所望生成物が収率55%で得られた。

40

## 【0183】

## 【化72】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D6-DMSO): 7.05 (t, J 7.3 Hz, 1H, Ar); 7.29-7.41 (m, 5H, Ar); 7.48 (m, 2H, Ar); 7.60-7.63 (m, 1H, Ar); 7.80-7.84 (m, 3H, Ar); 8.10 (dd, J 1.2 Hz, J 8.7 Hz, 2H, Ar); 8.17-8.20 (m, 1H, Ar); 8.86 (d, J 1.7, 1H, Ar); 9.18 (bs, 1H, NH).

M/Z (M+H)<sup>+</sup> = 336.

Mp = 172°C.

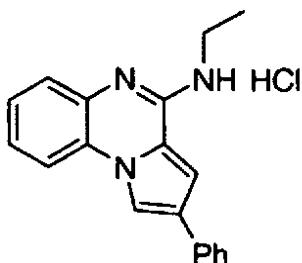
10

## 【0184】

実施例4 : エチル - (2-フェニル - ピロ口 [1, 2-a] キノキサリン - 4-イル) - アミン塩酸塩

## 【0185】

## 【化73】



20

## 【0186】

調製Eの化合物 (70 mg、1当量) を2M エチルアミンのTHF (1mL) 溶液に懸濁した懸濁液を、マイクロ波照射により150で2回×10分間、180で2回×5分間、および180で10分間加熱した。反応混合物を1M HClで加水分解し、AcOEtで希釈した。白色固体が出現した。これを濾取し、水、AcOEt、Et<sub>2</sub>Oで洗浄し、乾燥して、所望生成物の対応する塩酸塩を収率37%で得た。

## 【0187】

30

## 【化74】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D6-DMSO): 1.36 (t, J 7.0 Hz, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.82 (q, J 7.0 Hz, J 7.0 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>N); 7.34 (t, J 7.4 Hz, 1H, Ar); 7.16-7.52 (m, 4H, Ar); 7.78 (d, J 7.2 Hz, 2H, Ar); 8.13 (bs, 1H, Ar); 8.29 (m, 2H, Ar); 9.07 (s, 1H, Ar); 10.21 (bs, 1H, NH); 12.56 (bs, 1H, NH).

M/Z (M+H)<sup>+</sup> = 288.

Mp = 299-301°C.

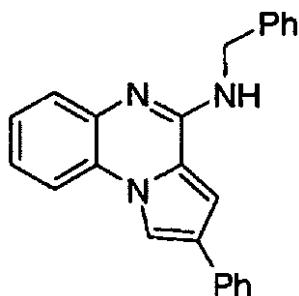
40

## 【0188】

実施例5 : ベンジル - (2-フェニル - ピロ口 [1, 2-a] キノキサリン - 4-イル) - アミン

## 【0189】

## 【化75】



## 【0190】

10

調製 E の化合物から、実施例 3 に記載されている手順に従って、収率 13 % で得られた白色固体化合物。

## 【0191】

## 【化76】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D6-DMSO): 4.80 (d, *J* 5.9 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph); 7.20-7.36 (m, 6H, Ar); 7.41-7.48 (m, 5H, Ar); 7.54 (d, *J* 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.74-7.77 (m, 2H, Ar); 7.99 (t, *J* 5.7 Hz, *J* 5.9 Hz, 1H, Ar); 8.10 (dd, *J* 1.6 Hz, *J* 7.9 Hz, 1H, Ar); 8.74 (bd, *J* 1.6 Hz, 1H, NH).

20

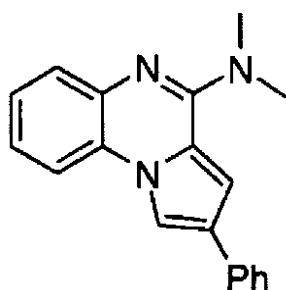
M/Z (M+H)<sup>+</sup> = 350.

## 【0192】

実施例 6：ジメチル - (2 - フェニル - ピロロ [1, 2 - a] キノキサリン - 4 - イル) - アミン

## 【0193】

## 【化77】



30

## 【0194】

実施例 5 に記載されている化合物の精製中に、副生成物として単離（白色固体、収率 48 %）。

## 【0195】

## 【化78】

40

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D6-DMSO): 3.38 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 7.19-7.31 (m, 3H, Ar); 7.41-7.48 (m, 4H, Ar); 7.88 (m, 2H, Ar); 8.11 (dd, *J* 1.4 Hz, *J* 8.1 Hz, 1H, Ar); 8.80 (d, *J* 1.5 Hz, 1H, Ar).

M/Z (M+H)<sup>+</sup> = 288.

Mp = 109-111°C.

## 【0196】

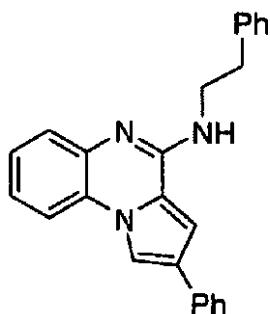
実施例 7：フェネチル - (2 - フェニル - ピロロ [1, 2 - a] キノキサリン - 4 - イ

50

ル) - アミン

【0197】

【化79】



10

【0198】

調製Eの化合物から、実施例3に記載されている手順に従って、収率25%で得られた白色固体化合物。

【0199】

【化80】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D6-DMSO): 3.02 (t, J 7.8 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph); 3.76 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph); 7.19-7.36 (m, 8H, Ar); 7.43-7.58 (m, 5H, Ar); 7.75 (dd, J 1.2 Hz, J 8.3 Hz, 2H, Ar); 8.09 (dd, J 1.4 Hz, J 8.0 Hz, 1H, Ar); 8.72 (bd, J 1.6 Hz, 1H, NH).

M/Z (M+H)<sup>+</sup> = 364.

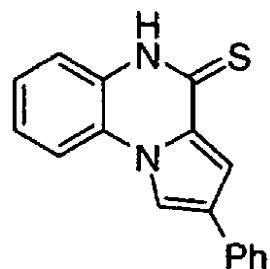
Mp = 126°C.

【0200】

実施例8 : 2-フェニル-5H-ピロ口[1,2-a]キノキサリン-4-チオン

【0201】

【化81】



20

30

【0202】

実施例1の化合物(100mg、1当量)およびローソン試薬(78mg、0.5当量)をトルエン(2.5mL)およびアセトニトリル(1mL)の混合物に懸濁した懸濁液を、マイクロ波照射により130°で10分間加熱した。固体が出現した。これを濾取し、Et<sub>2</sub>Oで洗浄し、乾燥して、淡黄色個体を収率76%で得た。

40

【0203】

## 【化82】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D6-DMSO): 7.30 (t, J 7.4, 1H, Ar); 7.43 (m, 4H, Ar); 7.59 (m, 1H, Ar); 7.68 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.86 (dd, J 1.2 Hz, J 8.3 Hz, 2H, Ar); 8.21 (m, 1H, Ar); 8.90 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 12.99 (bs, 1H, NH).

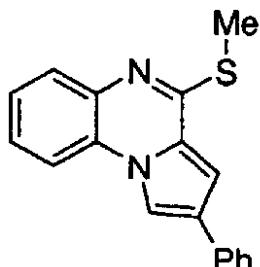
M/Z (M+H)<sup>+</sup> = 277.

## 【0204】

実施例9 : 4 - メチルスルファニル - 2 - フェニル - ピロ口 [1, 2 - a] キノキサリ 10  
ン

## 【0205】

## 【化83】



20

## 【0206】

実施例8の化合物 (60 mg、1当量) のTHF (2 mL) 溶液をN<sub>2</sub>でバージし、0に冷却し、次いでDBU (47 μL、1.2当量) およびヨウ化メチル (16 μL、1.2当量) を添加した。反応混合物を、N<sub>2</sub>中0で1時間攪拌し、次いで反応混合物をAcOEtで希釈し、水、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。有機層を濃縮して、淡黄色固体を得た。混合物をペンタンおよびEt<sub>2</sub>Oで粉末にした後、クリーム色固体を単離し、乾燥して、所望生成物を収率60%で得た。

## 【0207】

## 【化84】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D6-DMSO): 2.73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-S); 7.30 (t, J 7.6 Hz, 1H, Ar); 7.33 (d, J 1.5 Hz, 1H, Ar); 7.42-7.50 (m, 3H, Ar); 7.56 (t, J 7.7 Hz, 1H, Ar); 7.82 (dd, J 1.3 Hz, J 7.3 Hz, 1H, Ar); 7.88-7.90 (m, 2H, Ar); 8.30 (dd, J 1.2 Hz, J 8.2 Hz, 1H, Ar); 9.97 (d, J 1.51 Hz, 1H, Ar).

M/Z (M+H)<sup>+</sup> = 291.

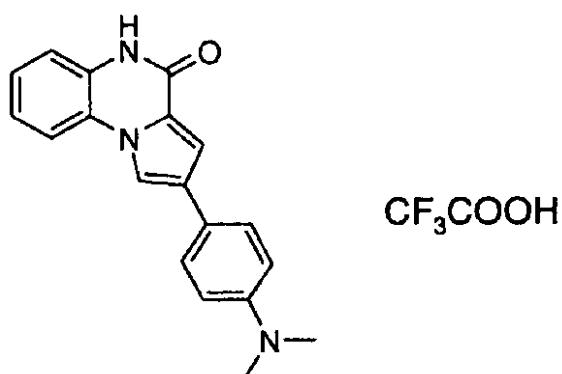
Mp = 132°C.

## 【0208】

実施例10 : 2 - (4 -ジメチルアミノ - フェニル) - 5H - ピロ口 [1, 2 - a] キノキサリン - 4 - オン・トリフルオロ酢酸塩 40

## 【0209】

## 【化85】



10

## 【0210】

調製Lの化合物(120mg、1当量)および鉄粉(440mg、2.2当量)を酢酸(1mL)に懸濁した懸濁液を、マイクロ波照射により130で10分間加熱した。反応混合物を濾取し、濾液をAcOEtで希釈した。有機層を1M HClで抽出した。水層を6N NaOHで塩基性にすると、固体が沈殿した。固体をフラッシュクロマトグラフィー(20%から100% AcOEt/シクロヘキサン)で精製し、続いて分取クロマトグラフィーで精製すると、生成物のTFA塩が得られた。

## 【0211】

## 【化86】

$M/Z (M+H)^+ = 304.$

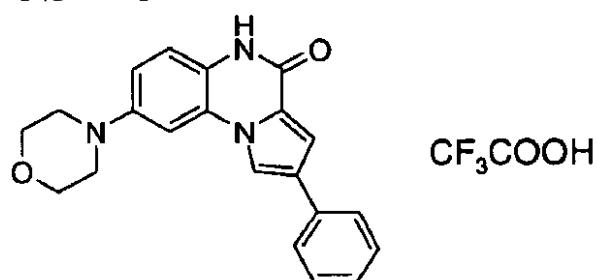
20

## 【0212】

実施例11：8-モルホリン-4-イル-2-フェニル-5H-ピロロ[1,2-a]キノキサリン-4-オン・トリフルオロ酢酸塩

## 【0213】

## 【化87】



30

## 【0214】

調製Jの化合物(110mg、1当量)および10%パラジウム担持炭素(10mg)を酢酸(0.5mL)およびエタノール(5mL)の混合物に懸濁した懸濁液を、水素雰囲気中、室温で終夜水素添加した。懸濁液を濾取し、エタノールで洗浄した。次いで、固体を熱DMFに溶解し、濾取した。水およびNaHCO<sub>3</sub>を濾液に添加し、混合物をAcOEtで抽出した。有機層を濃縮し、分取クロマトグラフィーで精製して、生成物のTFA塩を得た。

40

## 【0215】

## 【化88】

$M/Z (M+H)^+ = 346.$

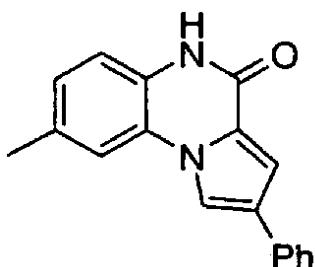
## 【0216】

実施例12：8-メチル-2-フェニル-5H-ピロロ[1,2-a]キノキサリン-4-オン

## 【0217】

50

## 【化89】



## 【0218】

1 - (5 - メチル - 2 - ニトロ - フェニル) - 4 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチルエステル (50 m g、1.0当量) および鉄粉 (33 m g、4.0当量) を酢酸 (2 m L) に懸濁した懸濁液を、マイクロ波照射により 150 °C で 8 分間加熱した。固体が沈殿した。反応混合物を 1 M HCl (10 m L) で加水分解し、AcOEt (10 m L) で抽出した。有機層を水 (3回 × 10 m L) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧濃縮した。残渣を Et<sub>2</sub>O 中で粉末にし、濾取し、真空乾燥して、生成物を収率 17 % で得た。

## 【0219】

## 【化90】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D6-DMSO): 2.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 7.12 (dd, J 1.2 Hz, J 8.2 Hz, 1H, Ar); 7.20 (d, J 8.1 Hz, 1H, Ar); 7.27 (t, J 7.3 Hz, 1H, Ar); 7.40-7.44 (m, 3H, Ar); 7.81 (dd, J 1.2 Hz, J 8.3 Hz, 2H, Ar); 7.97 (s, 1H, Ar); 8.69 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 11.21 (s, 1H, NH).

M/Z (M+H)<sup>+</sup> = 276.

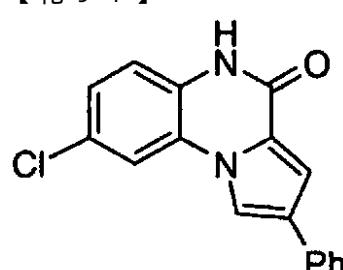
Mp: 314-315°C

## 【0220】

実施例 13: 8 - クロロ - 2 - フェニル - 5 H - ピロロ [1, 2 - a] キノキサリン - 4 - オン

## 【0221】

## 【化91】



## 【0222】

1 - (5 - クロロ - 2 - ニトロ - フェニル) - 4 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチルエステル (50 m g、1.0当量) および鉄粉 (31 m g、4.0当量) を酢酸 (2 m L) に懸濁した懸濁液を、マイクロ波照射により 150 °C で 8 分間加熱した。固体が沈殿した。反応混合物を 1 M HCl で加水分解した。残留している固体を濾取し、1 M HCl、MeOH、Et<sub>2</sub>O で洗浄し、真空乾燥して、黄色固体生成物を収率 55 % で得た。

## 【0223】

10

20

30

40

50

## 【化92】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D6-DMSO): 7.30 (m, 2H, Ar); 7.36 (m, 1H, Ar); 7.43 (m, 2H, Ar); 7.48 (d, J 1.5 Hz, 1H, Ar); 7.81 (dd, J 1.1 Hz, J 8.3 Hz, 2H, Ar); 8.30 (d, J 2.1 Hz, 1H, Ar); 8.79 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 11.40 (s, 1H, NH).  
M/Z (M+H)<sup>+</sup> = 295.

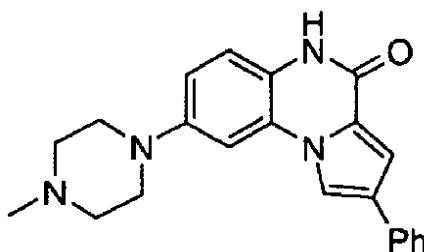
Mp: 346°C

## 【0224】

実施例14: 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - フェニル - 5 H - ピロ口 [1, 2 - a] キノキサリン - 4 - オン

## 【0225】

## 【化93】



## 【0226】

1 - [5 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ニトロ - フェニル] - 4 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチルエステル (190 mg、1.0当量) の酢酸 (5 mL) 溶液に、10% パラジウム担持チャコール (40 mg) を添加した。混合物を水素でバージし、水素圧を3日間維持した。触媒をセライトで濾別し、濾液を濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (NH<sub>3</sub> / MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 : 10 : 90)) による精製によって、黄色固体生成物が収率74%で得られた。

## 【0227】

## 【化94】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D6-DMSO): 2.25 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.23 (m, 4H, 2NCH<sub>2</sub>); 6.95 (dd, J 2.6 Hz, J 9.2 Hz, 1H, Ar); 7.16 (d, J 8.8 Hz, 1H, Ar); 7.27 (m, 1H, Ar); 7.41 (m, 3H, Ar); 7.59 (d, J 2.3 Hz, 1H, Ar); 7.83 (dd, J 1.1 Hz, J 8.2 Hz, 2H, Ar); 8.78 (d, J 1.8 Hz, 1H, Ar); 11.08 (s, 1H, NH).

4つのプロトンシグナル (2OCH<sub>2</sub>) は見当たらない

M/Z (M+H)<sup>+</sup> = 359.

## 【0228】

実施例15: 8 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロピルアミノ) - 2 - フェニル - 5 H - ピロ口 [1, 2 - a] キノキサリン - 4 - オン・トリフルオロ酢酸塩

## 【0229】

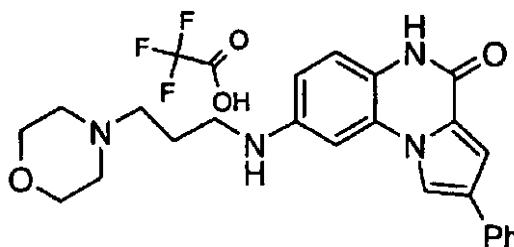
10

20

30

40

## 【化95】



## 【0230】

1 - [ 5 - ( 3 - モルホリン - 4 - イル - プロピルアミノ ) - 2 - ニトロ - フェニル ]  
- 4 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチルエステル ( 110 mg、 1 . 0  
当量 ) の酢酸 ( 4 mL ) 溶液に、 10 % パラジウム担持チャコール ( 30 mg ) を添加し  
た。混合物を水素でバージし、水素圧を 3 日間維持した。触媒をセライトで濾別した。濾  
液を水 ( 20 mL ) で希釈し、 NaHCO<sub>3</sub> で中和し、 AcOEt ( 3 回 × 20 mL ) で  
抽出した。有機層をブライン ( 20 mL ) で洗浄し、 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧濃縮した。  
分取 HPLC による精製によって、茶色固体生成物が収率 15 % で得られた。

## 【0231】

## 【化96】

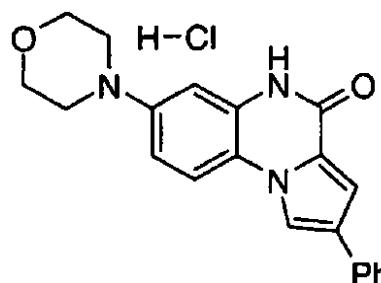
<sup>1</sup>H-NMR ( 400 MHz, D6-DMSO ) : 1.98 ( m, 2H, CH<sub>2</sub> ); 3.10 ( m, 2H,  
CH<sub>2</sub> ); 3.24 ( m, 6H, 3 CH<sub>2</sub> ); 3.65 ( m, 2H, CH<sub>2</sub> ); 3.97 ( m, 2H,  
CH<sub>2</sub> ); 6.64 ( dd, J 2.2 Hz, J 8.7 Hz, 1H, Ar ); 7.09 ( d, J  
8.7 Hz, 1H, Ar ); 7.17 ( d, J 2.3 Hz, 1H, Ar ); 7.27 ( m, 1H,  
Ar ); 7.42 ( m, 3H, Ar ); 7.82 ( dd, J 1.2 Hz, J 8.3 Hz, 2H,  
Ar ); 8.61 ( d, J 1.7 Hz, 1H, Ar ); 11.00 ( s, 1H, NH ).  
M/Z ( M+H )<sup>+</sup> = 403 .

## 【0232】

実施例 16 : 7 - モルホリン - 4 - イル - 2 - フェニル - 5 H - ピロロ [ 1 , 2 - a ]  
キノキサリン - 4 - オン・塩酸塩

## 【0233】

## 【化97】



## 【0234】

1 - ( 4 - モルホリン - 4 - イル - 2 - ニトロ - フェニル ) - 4 - フェニル - 1 H - ピ  
ロール - 2 - カルボン酸メチルエ斯特ル ( 50 mg、 1 . 0 当量 ) および鉄粉 ( 40 mg  
、 6 . 0 当量 ) を酢酸 ( 1 mL ) に懸濁した懸濁液を、マイクロ波照射により 130 °  
で 2 回 × 10 分間加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣を 1 M HCl  
中で粉末にし、固体を濾過で回収した。次いで、 1 . 25 M HCl の MeOH 溶液に  
溶解し、室温で 16 時間攪拌した。固体が沈殿した。これを濾取し、乾燥して、白色固体  
の塩酸塩を収率 60 % で得た。

## 【0235】

10

20

30

40

50

## 【化98】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D6-DMSO): 3.15 (m, 4H, 2 NCH<sub>2</sub>) ; 3.78 (m, 4H, 2 OCH<sub>2</sub>) ; 6.84 (bs, 1H, Ar) ; 6.96 (m, J 7.9 Hz, 1H, Ar) ; 7.25 (t, J 7.3 Hz, 1H, Ar) ; 7.41 (t, J 8.0 Hz, 2H, Ar) ; 7.79 (m, J 7.5 Hz, 2H, Ar) ; 7.99 (m, J 8.9 Hz, 1H, Ar) ; 8.61 (s, 1H, Ar) ; 11.15 (s, 1H, NH).

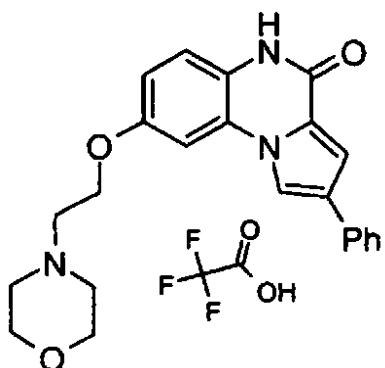
M/Z (M+H)<sup>+</sup> = 246.

## 【0236】

実施例17: 8 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - 2 - フェニル - 5 H - ピロ口口 [1, 2 - a] キノキサリン - 4 - オン・トリフルオロ酢酸塩

## 【0237】

## 【化99】



## 【0238】

1 - [5 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - 2 - ニトロ - フェニル] - 4 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチルエステル・塩酸塩 (1.1 g、1.0 当量) の酢酸 (22 mL) 溶液に、10% パラジウム担持チャコール (100 mg) を添加した。混合物を水素でバージし、水素圧を5日間維持した。反応混合物を1 M HCl (50 mL) で加水分解し、触媒をセライトで濾別した。濾液をAcOEtおよびEt<sub>2</sub>Oで洗浄した。NaOHペレットを添加することによって、水層を塩基性にし、AcOEtで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (1%から10% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) による精製、続いて分取HPLCによる精製によって、生成物のトリフルオロ酢酸塩を収率10%未満で得た。

## 【0239】

## 【化100】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D6-DMSO): 3.26 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 3.63 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>) ; 4.00 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>) ; 4.47 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>) ; 7.00 (m, 1H, Ar) ; 7.25-7.30 (m, 2H, Ar) ; 7.41-7.45 (m, 3H, Ar) ; 7.77-7.81 (m, 3H, Ar) ; 8.72 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar) ; 10.25 (bs, 1H, NH<sup>+</sup>) ; 11.23 (bs, 1H, NH) ; 4つのプロトンシグナル (2NCH<sub>2</sub>)

は見当たらない

M/Z (M+H)<sup>+</sup> = 390.

Mp: 190-200°C.

## 【0240】

実施例18: 化合物の薬理活性の評価

10

20

30

40

50

ヒトA<sub>1</sub>受容体：

Townsend-NicholsonおよびSchofield (J. Biol. Chem. (1994), 269 :2373-2376)によって記載されている手法に従って結合アッセイで、本発明の化合物を評価した。CHO細胞において発現させたヒトA<sub>1</sub>受容体を、放射性リガンドとして[<sup>3</sup>H]DPCPX (1 nM)、非特異的結合用としてDPCPX (1 μM)と共に、22で60分間インキュベーションして用いた。

## 【0241】

ヒトA<sub>2A</sub>受容体：

Luthinら (Mol. Pharmacol. (1995), 47:307-313)によって記載されている手法に従って結合アッセイで、本発明の化合物を評価した。HEK-293細胞において発現させたヒトA<sub>2A</sub>受容体を、放射性リガンドとして[<sup>3</sup>H]CGS 21680 (6 nM)、非特異的結合用としてNECA (10 μM)と共に、22で90分間インキュベーションして用いた。

10

## 【0242】

ヒトA<sub>2B</sub>受容体：

Stehleら (Mol. Endocrinol. (1992), 6:384-393)によって記載されている手法に従って結合アッセイで、本発明の化合物を評価した。HEK-293細胞において発現させたヒトA<sub>2B</sub>受容体を、放射性リガンドとして[<sup>3</sup>H]MRS 1754 (0.5 nM)、非特異的結合用としてNECA (1 μM)と共に、22で120分間インキュベーションして用いた。

20

## 【0243】

ヒトA<sub>3</sub>受容体：

Salvatoreら (Proc. Natl. Acad. Sci. (1993), 90 : 10365-10369)によって記載されている手法に従って結合アッセイで、本発明の化合物を評価した。HEK-293細胞において発現させたヒトA<sub>3</sub>受容体を、放射性リガンドとして[<sup>125</sup>I]AB-MECA (0.15 nM)、非特異的結合用としてIB-MECA (1 μM)と共に、22で90分間インキュベーションして用いた。図1は、ヒトA<sub>3</sub>受容体(hA<sub>3</sub>)において、実施例1に記載される化合物で得られた競合曲線を示す。

## 【0244】

下記の表(I)に、実施例1の化合物の結果をまとめる。

30

## 【0245】

【表1】

	hA <sub>1</sub> IC <sub>50</sub>	hA <sub>2A</sub> IC <sub>50</sub>	hA <sub>2B</sub> IC <sub>50</sub>	hA <sub>3</sub> IC <sub>50</sub>
実施例1	>10 μM	>10 μM	>1 μM	9.3 nM
実施例2	ND	ND	ND	1 μMで 82%抑制
実施例10	ND	ND	ND	1 μMで 32%抑制
実施例11	10 μMで 53%抑制	>10 μM	>10 μM	1 μMで 90%抑制
実施例14	8.4 μM	>10 μM	>10 μM	11 nM
実施例15	10 μMで 53%抑制	10 μMで 69%抑制	>10 μM	3.1 nM
実施例16	ND	ND	ND	/
実施例17	10 μMで 54%抑制	10 μMで 57%抑制	>10 μM	3.5 nM

ND：実施せず

表(I)

10

20

## 【0246】

ヒトA<sub>3</sub>受容体に関する機能アッセイ：

ヒトA<sub>3</sub>受容体を発現しているCHO細胞は、24ウェル組織培養プレート中で、単層として一晩増殖させた(400 μl / ウェル；細胞2×10<sup>5</sup>個 / ウェル)。cAMP産生は、ダルベッコ変法イーグル培地(DMEM) / N-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N-2-エタンスルホン酸(HEPES)緩衝液(HEPES 0.60g / DMEM 50ml、pH 7.4)中で行った。各ウェルをHEPES / DMEM緩衝液(250 μl)で2回洗浄し、次のロリプラム(50 μM)およびシロスタミド(50 μM)を添加した。これを37℃で30分間インキュベートし、続いて実施例1の化合物(10 μM)およびC1-IB-MECA(0.1 μM)またはDMEM / HEPESを導入した。さらに10分間インキュベーションした後、フルスコリン(10 μM)を添加した。それから15分後に、アッセイ培地を吸引し、200 μlの氷冷0.1M HClを添加することによって、インキュベーションを止めた。プロテインキナーゼA(PKA)に対する、[3H]cAMPとの競合によって、cAMP量を決定した。簡潔に言えば、試料の約1.8nM [3H]cAMP、および100 μlのPKA溶液を氷で少なくとも2.5時間インキュベートした。2mlの氷冷トリスHCl緩衝液(pH 7.4)で速やかに希釈することによって、インキュベーションを止め、次いで結合している放射性物質を、Whatman GF/Cフィルタに通して濾過することによって回収した。フィルタをさらに、2回×2mlのトリスHCl緩衝液ですすぎ、次いで放射能を、Packard Emulsifier Safeシンチレーション液(3.5mL)中でカウントした。すべてのデータは、3回の独立した実験を反映している。

30

40

## 【0247】

下記の表(II)に、ヒトA<sub>3</sub>受容体を発現しているCHO細胞におけるcAMPレベルに及ぼす実施例1の化合物の効果をまとめた。

## 【0248】

【表2】

	cAMPレベル		
	n=1	n=2	n=3
基礎	0.000	0.000	0.000
フルスコリン	100.000	100.000	100.000
実施例1	150.133	130.150	104.510
2-C1-IB-MECA	23.252	23.252	14.006
2-C1-IB-MECA+	77.540	59.992	54.466
実施例1			

表(II)

10

## 【0249】

考察:

結果は、実施例1の化合物が、A<sub>3</sub>受容体の非常に強力なリガンドであることを示している。さらに、実施例1の化合物は、A<sub>1</sub>とA<sub>2A</sub>については10 μMまで、A<sub>2B</sub>については1 μMまで、検出可能な親和性が測定されなかったので、アデノシン受容体ファミリーのサブタイプ3に選択的である。実施例1の化合物は、参照アゴニストC1-IB-MECAによって誘発されるcAMP低下を抑制することができるので、A<sub>3</sub>受容体のアンタゴニストとして作用する。

## 【0250】

実施例2の化合物は1 μMの濃度で特異的結合を82%抑制するので、実施例2の化合物もA<sub>3</sub>受容体に強力な親和性を示す。

## 【0251】

結論:

実施例1の化合物は、A<sub>3</sub>受容体の強力で選択的なアンタゴニストである。

## 【0252】

実施例19: 細胞傷害活性のin vitro評価

この試験の目的は、10種のヒト癌細胞株群に対して本発明の化合物の細胞傷害活性を決定することである。

## 【0253】

30

試験:

パクリタキセル(Taxol(登録商標)、参照番号T1912、Sigma)を、正の対照として使用する。

## 【0254】

ヒト腫瘍細胞を細胞5,000~10,000個/ウェルで蒔き、治療前に24時間のインキュベーション時間を設けた。1/4倍希釀段階で10個の濃度の本発明の化合物(3.8 × 10<sup>-10</sup> ~ 1.0 × 10<sup>-4</sup> M)、およびパクリタキセル(3.8 × 10<sup>-1</sup> ~ 1.0 × 10<sup>-7</sup> M)を用いて、腫瘍細胞株を96時間インキュベートした。実験を3回繰返し、それぞれの濃度は、4回繰り返しの測定から求められた。対照細胞は、対応するビヒクルのみで処置した。処置が終わると、MTSアッセイで細胞傷害活性を評価した(Baltrop JAら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 1991, 611-4)。

40

## 【0255】

結果:

ヒト癌細胞群に関する被検化合物IC<sub>50</sub>測定実験の平均および標準偏差(SD)。

## 【0256】

【表3】

ヒト細胞株	パクリタキセル (nM)		被検化合物 ( $\mu M$ )	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差
A 2 7 8 0	76.95	2.73	6.49	1.24
A 3 7 5	6.52	N. A.	10.78	2.31
H C T 1 1 6	5.57	3.35	8.25	3.86
H L - 6 0	6.65	2.05	9.02	3.43
H T - 2 9	8.29	6.42	13.21	7.54
K - 5 6 2	7.60	3.24	9.85	5.03
P A N C - 1	>100	-	15.26	3.15
P C - 3	8.80	3.18	11.65	7.07
U - 8 7 M G	>100	-	11.63	2.50
U - 9 3 7	5.29	1.56	7.70	2.53

## 【0257】

結論：

本発明の化合物は、10種の被検ヒト癌細胞株群に対して抗増殖作用を示し、IC<sub>50</sub>値が10マイクロモルの範囲である。

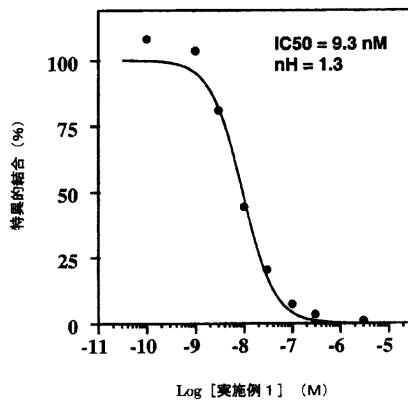
## 【図面の簡単な説明】

## 【0258】

【図1】ヒトA<sub>3</sub>受容体において、実施例1に記載される化合物で得られた競合曲線である。

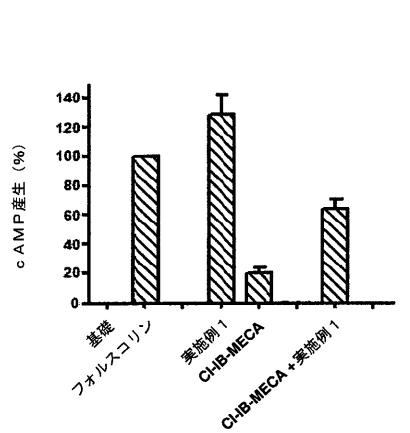
【図2】フォルスコリンによって刺激されるcAMP産生に及ぼす実施例1の化合物の効果を示す図である。

## 【図1】

図1：ヒトA<sub>3</sub>受容体において、実施例1に記載される化合物で得られた競合曲線

## 【図2】

図2：フォルスコリンによって刺激されるcAMP産生に及ぼす実施例1の化合物の効果 (n=3)



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2006/012258

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. C07D487/04 A61K31/498 A61P9/00

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C07D

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

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

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

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>GUILLON J ET AL: "SYNTHESIS OF NEW ETHYL 4-3-(DIMETHYLAMINO)-PROPYLMETHYLAMINO PYRROL01,2-ALPHAQUINOXALINE-2-CARBOXYLATE DERIVATIVES AND PRELIMINARY CNS PHARMACOLOGICAL EVALUATION IN MICE" PHARMACY AND PHARMACOLOGY COMMUNICATIONS, LONDON, GB, vol. 4, no. 7, 1998, pages 319-324, XP000940835 ISSN: 1460-8081 page 320; figure 1; examples</p> <p style="text-align: center;">-/-</p>	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

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

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*E\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  3 April 2007	Date of mailing of the international search report  24/04/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018	Authorized officer  Menegaki, Fotini

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2006/012258
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GUILLON J ET AL: "Synthesis of new pyrrolo[1,2-a]quinoxalines: potential non-peptide glucagon receptor antagonists" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 33, no. 4, April 1998 (1998-04), pages 293-308, XP004128204 ISSN: 0223-5234 page 297 - page 299; examples	1-10
A	WO 03/095457 A (KING PHARMACEUTICALS RESEARCH AND DEVELOPMENT) 20 November 2003 (2003-11-20) examples	1-10
A	WO 99/06053 A (MEDCO RESEARCH, INC; BARALDI, PIER, G) 11 February 1999 (1999-02-11) examples	1-10
A	US 6 211 165 B1 (LIANG BRUCE T ET AL) 3 April 2001 (2001-04-03) cited in the application examples	1-10
A	GUILLON, J. ET AL: "Synthesis and antituberculosis activity of new phenylpyrrolo[1,2-a]quinoxalinylpyrrole carboxylic acid derivatives" PHARMACY AND PHARMACOLOGY COMMUNICATIONS, vol. 4, no. 1, 1998, pages 33-38, XP002383396 UK examples	1-10

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/EP2006/012258

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

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

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**Although claims 8, 9 are directed to a method of treatment of the human/animal body (Article 52(4) EPC), the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.**
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

**Remark on Protest**

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

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2006/012258

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 03095457	A	20-11-2003	AU BR CA EP JP MX ZA	2002305386 A1 0210720 A 2451081 A1 1499614 A1 2006510574 T PA03011958 A 200309907 A		11-11-2003 20-07-2004 20-11-2003 26-01-2005 30-03-2006 06-06-2005 22-03-2005
WO 9906053	A	11-02-1999	AU CA EP JP	8764398 A 2296485 A1 1019427 A1 2003517423 T		22-02-1999 11-02-1999 19-07-2000 27-05-2003
US 6211165	B1	03-04-2001		NONE		

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 9/14 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/14	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 13/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 7/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 15/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 9/08 (2006.01)	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/08	
	A 6 1 P 27/02	
	A 6 1 P 37/02	

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

(74) 代理人 100129458

弁理士 梶田 剛

(72) 発明者 シャン , ステファン

フランス国 6 7 1 1 8 ゲスポルシェイム , ルット・ドゥ・パリ 7 ベー

(72) 発明者 マイヤー , スタニスラス

フランス国 6 7 1 1 4 エショ , リュ・デ・ジャルダン 1 0

(72) 発明者 ガルダン , ソフィー

フランス国 4 5 5 6 0 サン - ドニ - アン - ヴァル , アレ・デ・シャン・フルーリス 2 6

F ターム(参考) 4C050 AA01 AA07 BB04 CC08 EE02 FF05 GG03 GG04 GG05 GG06

HH01

4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 GA14 MA02 MA03 MA05 NA14 NA15  
ZA01 ZA02 ZA15 ZA18 ZA33 ZA34 ZA36 ZA39 ZA40 ZA42  
ZA51 ZA55 ZA59 ZA66 ZA68 ZA75 ZA81 ZA84 ZA89 ZA96  
ZB07 ZB08 ZB11 ZB13 ZB26 ZC35