

(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 I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 O	4 C 0 5 O
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 C S P	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 3	
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
(86) (22) 出願日	平成18年12月19日 (2006.12.19)		フォースト・ファーマシューティカルス
(85) 翻訳文提出日	平成20年8月11日 (2008.8.11)		フランス国 6 7 4 0 0 イルキルシュ,
(86) 国際出願番号	PCT/EP2006/012258		ブルヴァール・セバスティアン・ブラン
(87) 国際公開番号	W02007/071379		ト, ビヨパルク
(87) 国際公開日	平成19年6月28日 (2007.6.28)	(74) 代理人	100140109
(31) 優先権主張番号	05292739.9		弁理士 小野 新次郎
(32) 優先日	平成17年12月19日 (2005.12.19)	(74) 代理人	100089705
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 社本 一夫
		(74) 代理人	100075270
			弁理士 小林 泰
		(74) 代理人	100080137
			弁理士 千葉 昭男
		(74) 代理人	100096013
			弁理士 富田 博行
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 アデノシン A 3 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 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を提供する。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。

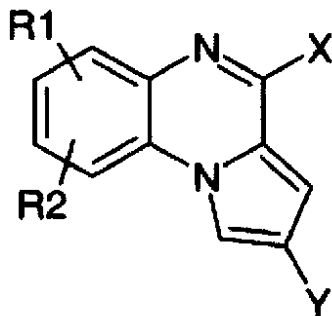
【選択図】 なし

【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_1 および R_2 は互いに独立に、水素、ハロゲン、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、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_3 もしくは COR_3 、 $O - R_3$ もしくは $S - R_3$ 、 $N - R_3 R_4$ 、 $NHCO R_3$ 、 N (低級アルキル) $CO R_3$ 、 $NHSO_2 R_3$ 、 N (低級アルキル) $SO_2 R_3$ 、または $NHCONHR_3$ を表し、

20

R_3 および R_4 は互いに独立に、水素、アルキル、 CF_3 、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 は、 $(A)_n - B$ 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。}

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_1 、 R_2 、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_1 が水素であり、 R_2 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_1 および R_2 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。

【請求項 5】

R_1 および R_2 が水素であり、 X が R_3 、 $O - R_3$ または $S - R_3$ 、 $N - R_3 R_4$ を表し、

40

R_3 および R_4 は互いに独立に、水素、アルキル、 CF_3 、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 - 5 H - ピロロ [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) - 5 H - ピロロ [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チ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 CE., 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、Gi 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、またホスホイノシチド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Gタンパク質に共役している。A₁、A_{2a}、およびA_{2B}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、A₃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、A₃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ン化された。

【0004】

ラットにおいて、A₃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、A₃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)。A₃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、A₃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。

10

20

【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、A₃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A₃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、A₃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。A₃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(N⁶-(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-N⁶-(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A₃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。A₃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A₃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)。A₃受容体を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。

30

40

【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A₃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効果を治療および/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A₃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

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_3 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、薬理的ツールとして必要とされ、 A_3 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_3 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_3 受容体結合親和性および他のサブタイプと比較した A_3 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_3 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】

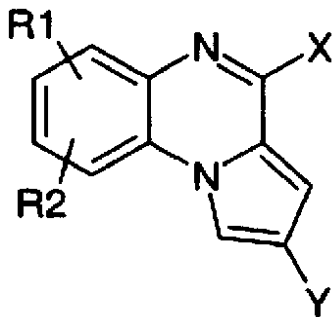
発明の概要

本発明は、式（I）の化合物：

【0010】

【化1】

20



式 1

30

【0011】

{ 式中、

R_1 および R_2 は互いに独立に、水素、ハロゲン、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、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_3 もしくは COR_3 、 $O - R_3$ もしくは $S - R_3$ 、 $N - R_3$ 、 R_4 、 $NHCOR_3$ 、 N (低級アルキル) COR_3 、 $NHSO_2R_3$ 、 N (低級アルキル) SO_2R_3 、または $NHCONHR_3$ を表し、

R_3 および R_4 は互いに独立に、水素、アルキル、 CF_3 、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、 $(A)_n - B$ 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】

好ましい態様では、 R_1 および R_2 は互いに独立に、水素、ハロゲン、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、低級アルキル、 $COOH$ 、 O - (低級アルキル)、 S - (低級アルキル)、 N

50

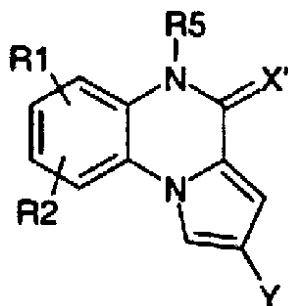
- (低級アルキル) (低級アルキル)、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである。

【0013】

別の実施形態では、本発明は、以下の通りの式 (I I) の化合物を提供する：

【0014】

【化2】



式 2

【0015】

式中、

R_1 、 R_2 、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_5 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_1 および R_2 は互いに独立に、水素、ハロゲン、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、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_3 、 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_3 、 OCF_3 、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 原子を含有する、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_3 、 OCF_3 、低級アル

10

20

30

40

50

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、スベリン酸、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エ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_3 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。

【0027】

式 (I) の好ましい化合物のうち、好ましい態様では、 R_1 、 R_2 、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_1 が水素であり、 R_2 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_1 および R_2 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) の追加の好ましい化合物は、 R_1 および R_2 が水素であり、 X が R_3 、 $O-R_3$ または $S-R_3$ 、 $N-R_3$ 、 R_4 を表し、
 R_3 および R_4 は互いに独立に、水素、アルキル、 CF_3 、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

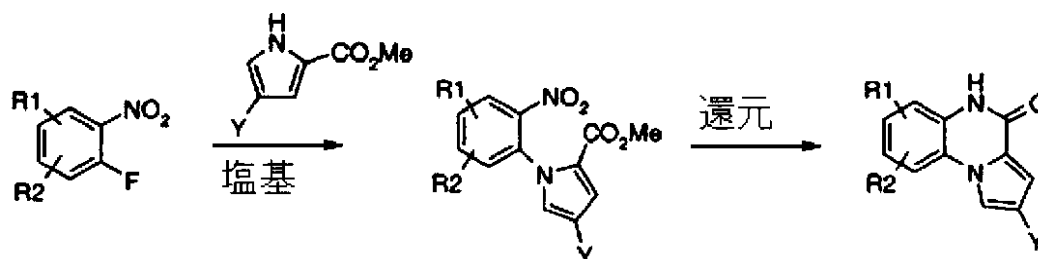
【0029】

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】

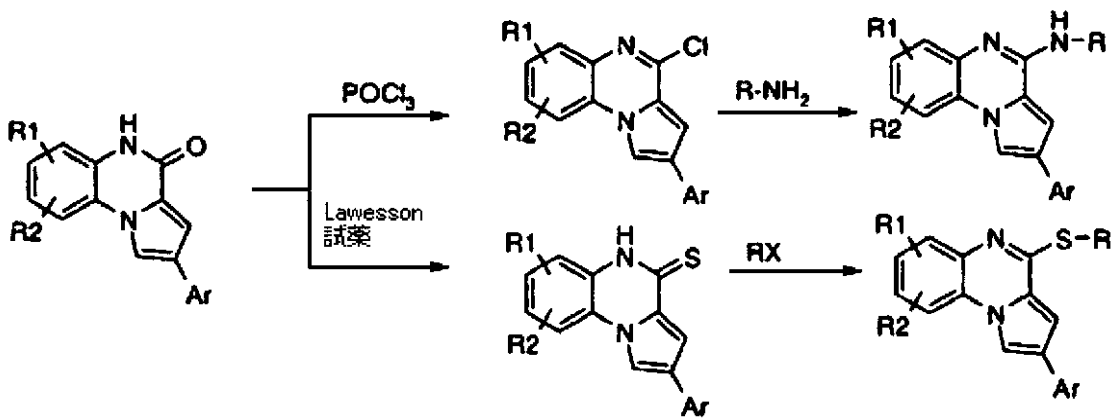
置換基 R_1 および R_2 は、求核置換工程の前または後に、最新の手法でベンジル部分に導入され、または修飾される。

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、A₃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、A₃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：A₁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_{2A}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_{2B}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A₃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A₃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、A₃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A₃受容体を選択的に遮断する方法を提供する。

30

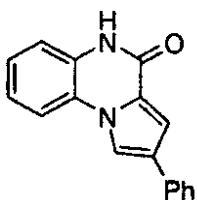
【0038】

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】



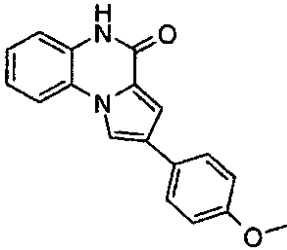
40

【0040】

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

【0041】

【化 6】



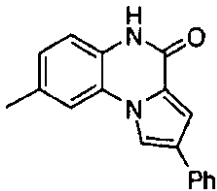
【 0 0 4 2】

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

10

【 0 0 4 3】

【化 7】



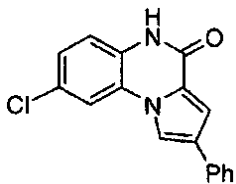
【 0 0 4 4】

- 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

20

【 0 0 4 5】

【化 8】



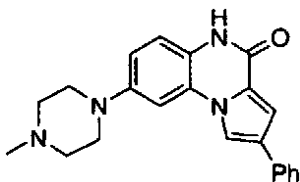
【 0 0 4 6】

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

30

【 0 0 4 7】

【化 9】



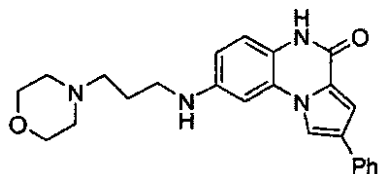
【 0 0 4 8】

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

40

【 0 0 4 9】

【化 10】



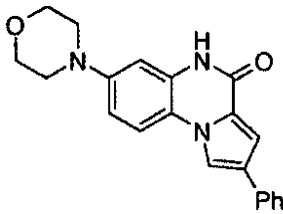
【 0 0 5 0】

- 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

50

【 0 0 5 1】

【化 1 1】

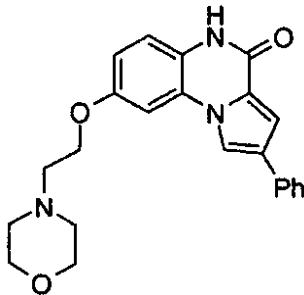


【0052】

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

【0053】

【化 1 2】



【0054】

本発明は、一般式 (I) の化合物の、 A_3 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_3 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

10

20

30

40

50

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。

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、活性成分がその中で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。

【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（リンゲル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。

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、またはスタイレット (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 $0.01 \sim 約 100 \text{ mg}$ / 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、 $約 0.1 \sim 約 10 \text{ mg}$ / 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) - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチルエステル

【0065】

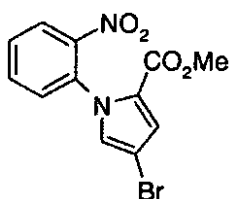
10

20

30

40

【化 1 3】



【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 (4 5 m L) 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 1 0 分間攪拌し、次いで 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン (3 . 9 m L 、 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 1 3 0 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、1 M 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 8 8 % で得た。

10

【0067】

【化 1 4】

¹H-NMR (400 MHz, D6-DMSO): 3.59 (s, 3H, CH₃-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).

20

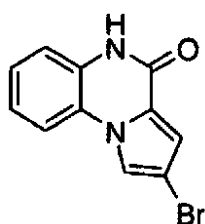
M/Z (M+H) ⁺ = 327.

【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 1 5】



30

【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 (2 5 m L) に懸濁した懸濁液を、マイクロ波照射により 1 5 0 で 8 分間加熱した。暗色固体が得られた。これを 1 M H C l に懸濁し、濾取し、1 M 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 9 0 % で得た。

40

【0071】

【化 1 6】

¹H-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) ⁺ = 265.

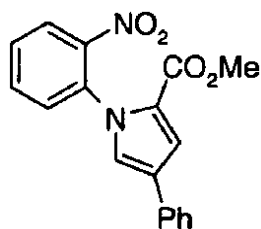
【0072】

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

【 0 0 7 3 】

【 化 1 7 】



10

【 0 0 7 4 】

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 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (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_{max} 7 0 W) 。次いで、反応混合物を AcOEt で希釈し、1 M HCl 、水、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 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 % AcOEt / 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 Et_2O で粉末にし、乾燥して、所望生成物を収率 2 2 % で得た。

20

【 0 0 7 5 】

【 化 1 8 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) : 2.97 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$); 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 323 .

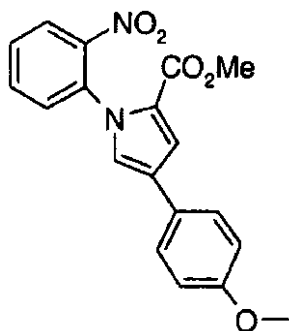
30

【 0 0 7 6 】

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

【 0 0 7 7 】

【 化 1 9 】



40

【 0 0 7 8 】

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。

【 0 0 7 9 】

【化 2 0】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D₆-DMSO): 3.61 (s, 3H, COOCH₃); 3.77 (s, 3H, CH₃O); 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 ($M+H$)⁺ = 353.

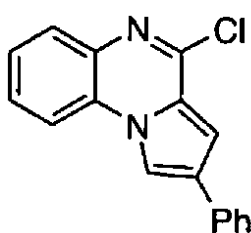
10

【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 2 1】



20

【0082】

実施例 1 の化合物 (5 0 0 m g 、 1 当量) のオキシ塩化リン (1 0 m L) 懸濁液を、マイクロ波照射により 1 2 0 ° で 1 0 分間加熱した。黄色固体が出現した。これを濾取し、CH₂Cl₂ 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、Et₂O 中で洗浄し、乾燥して、黄色固体の所望生成物を収率 3 6 % で得た。

【0083】

【化 2 2】

$^1\text{H-NMR}$ (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).

30

M/Z ($M+H$)⁺ = 279.

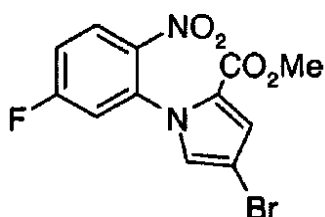
【0084】

調製 F : 4 - ブロモ - 1 - (5 - フルオロ - 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

40

【0085】

【化 2 3】



【0086】

2 , 4 - ジフルオロニトロベンゼン (4 4 8 μ L 、 1 当量) 、 4 - ブロモピロール - 2

50

- カルボン酸メチル (1 . 0 g、1 . 2 当量)、および炭酸セシウム (1 . 2 g、1 当量) を D M F (1 0 m L) に懸濁した懸濁液を、マイクロ波照射により 1 0 0 で 1 0 分間加熱した。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 O₄ 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 2 0 % A c O E t / シクロヘキサン) による精製によって、黄色固体が収率 3 0 % で得られた。

【 0 0 8 7 】

【 化 2 4 】

¹H-NMR (400 MHz, D6-DMSO): 3.62 (s, 3H, COOCH₃); 7.13 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.60 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.66 (m, 1H, Ar); 7.77 (dd, J 2.7 Hz, J 12.8 Hz, 1H, Ar); 8.33 (dd, J 5.4 Hz, J 9.2 Hz, 1H, Ar).

10

M/Z (M+H)⁺ = 345.

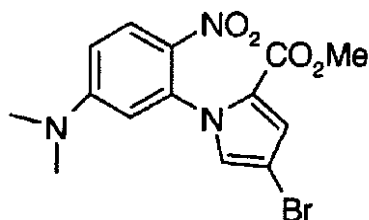
【 0 0 8 8 】

調製 G : 4 - ブロモ - 1 - (5 - ジメチルアミノ - 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

【 0 0 8 9 】

【 化 2 5 】

20



【 0 0 9 0 】

調製 F の化合物、ジイソプロピルエチルアミン (5 0 μ L、1 当量)、および 2 M ジメチルアミンの T H F 溶液 (1 . 5 m L) の混合物を、マイクロ波照射により 1 0 0 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、1 M H C l、水、ブラインで洗浄し、M g S O₄ 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。

30

【 0 0 9 1 】

【 化 2 6 】

¹H-NMR (400 MHz, D6-DMSO): 3.10 (s, 6H, N(CH₃)₂); 3.60 (s, 3H, COOCH₃); 6.67 (d, J 2.8 Hz, 1H, Ar); 6.84 (dd, J 2.8 Hz, J 9.5 Hz, 1H, Ar); 7.05 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.44 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 8.12 (d, J 9.5 Hz, 1H, Ar).

M/Z (M+H)⁺ = 368.

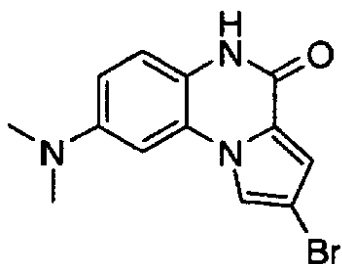
40

【 0 0 9 2 】

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

【 0 0 9 3 】

【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】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): 3.00 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 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

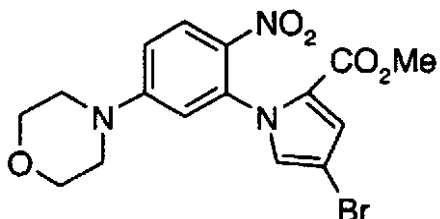
M/Z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 306.

【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 で 5 分間加熱した。次いで、反応混合物を AcOEt で希釈し、1 M HCl 、水、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 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。

40

【0099】

【化 30】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): 3.45 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 3.60 (s, 3H, COOCH_3); 3.71 (m, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 410.

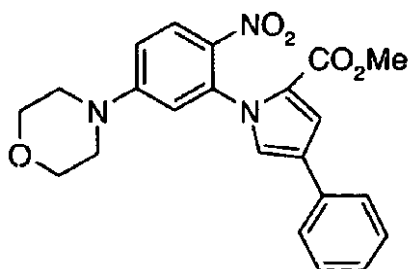
【0100】

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 - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチルエステル

【 0 1 0 1 】

【 化 3 1 】



10

【 0 1 0 2 】

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。

【 0 1 0 3 】

【 化 3 2 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): 3.45 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 3.62 (s, 3H, COOCH_3); 3.72 (m, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 408.

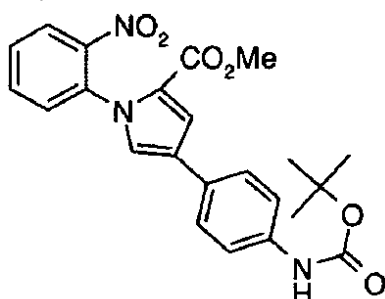
【 0 1 0 4 】

調製 K : 4 - (4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 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

30

【 0 1 0 5 】

【 化 3 3 】



40

【 0 1 0 6 】

調製 A の化合物、および tert - 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。

【 0 1 0 7 】

【化 3 4】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D6-DMSO): 1.49 (s, 9H, $\text{OOC}(\text{CH}_3)_3$); 3.61 (s, 3H, COOCH_3); 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 ($\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8$) $^+ = 382$.

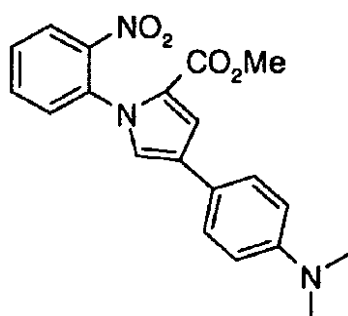
【0108】

10

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 3 5】



20

【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、室温で撹拌した。2 時間後、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (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 時間撹拌した。次いで、反応混合物を AcOEt で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 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。

30

【0111】

【化 3 6】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D6-DMSO): 2.90 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.30 (s, 3H, COOCH_3); 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).

40

M/Z ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 366$.

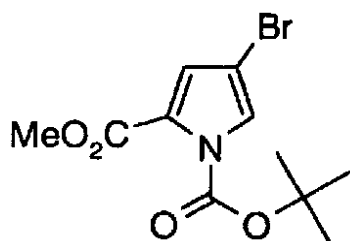
【0112】

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 - tert - ブチルエステル 2 - メチルエステル

【0113】

【化 3 7】



【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 . 6 8 g 、 1 . 0 当量) のアセトニトリル (1 0 0 m L) 溶液に、二炭酸ジ - t e r t - ブチル (1 3 . 4 g 、 1 . 3 当量) および 4 - ジメチルアミノピリジン (5 7 8 m g 、 0 . 1 当量) を添加し、得られた混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を A c O E t (3 0 0 m L) で希釈し、1 M K H S O ₄ 水溶液 (2 回 × 1 5 0 m L) 、水 (1 5 0 m L) 、飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (1 5 0 m L) 、およびブライン (1 5 0 m L) で洗浄した。有機層を M g S O ₄ 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 3 8】

¹H-NMR (400 MHz, D6-DMSO): 1.52 (s, 9H, tBu); 3.78 (s, 3H, OCH₃); 6.96 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.65 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar).

20

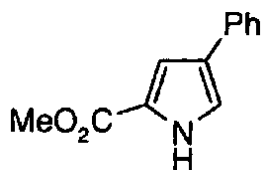
M/Z (M+H)⁺ = 218.

【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 3 9】



30

【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 (1 9 . 4 g 、 1 . 0 当量) のメタノール (5 0 0 m L) 溶液に、フェニルボロン酸 (1 3 . 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 P d (P P h ₃) ₄ (2 . 0 g 、 3 %) を添加した。得られた混合物を、窒素気流中 7 5 °C 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 A c O E t (5 0 0 m L) および水 (5 0 0 m L) 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 (5 0 0 m L) およびブライン (3 0 0 m L) で洗浄した。有機層を M g S O ₄ 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 3 0 % A c O E t / 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 8 0 % で得られた。

40

【0119】

【化 4 0】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): 3.79 (s, 3H, OCH_3); 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 202.

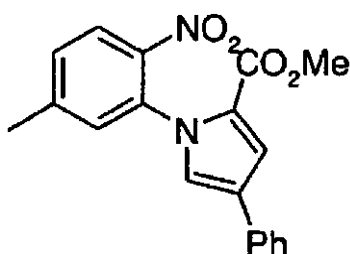
【 0 1 2 0】

調製 O: 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

10

【 0 1 2 1】

【化 4 1】



【 0 1 2 2】

20

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 - 1 H - 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 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。

【 0 1 2 3】

【化 4 2】

M/Z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 337.

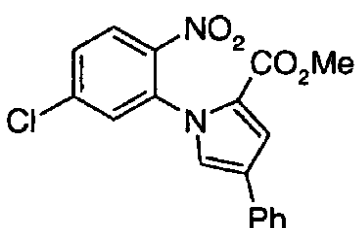
30

【 0 1 2 4】

調製 P: 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

【 0 1 2 5】

【化 4 3】



40

【 0 1 2 6】

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 - 1 H - 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 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_4 で乾燥し、減圧濃縮した。残渣を Et_2O 中で粉末にし、濾取し、 Et_2O (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

【 0 1 2 7 】

【 化 4 4 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D6-DMSO): 3.64 (s, 3H, OCH_3); 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 357$.

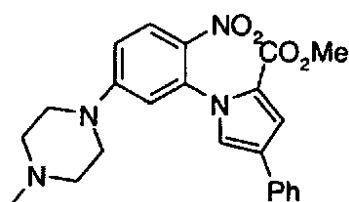
10

【 0 1 2 8 】

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

【 0 1 2 9 】

【 化 4 5 】



20

【 0 1 3 0 】

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 DIPEA (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 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 \times 10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。残渣を Et_2O 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

【 0 1 3 1 】

【 化 4 6 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D6-DMSO): 2.22 (s, 3H, NCH_3); 2.42 (m, 4H, 2 NCH_2); 3.48 (m, 4H, 2 NCH_2); 3.62 (s, 3H, OCH_3); 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

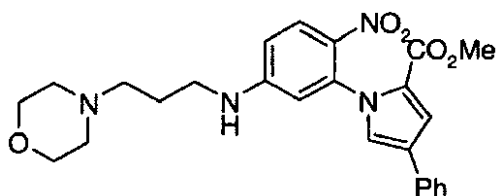
M/Z ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 421$.

【 0 1 3 2 】

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

【 0 1 3 3 】

【化 4 7】



【 0 1 3 4】

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 (1 5 0 m g 、 1 . 0 当量) 、 3 - モルホリン - 4 - イル - プロピルアミン (1 8 5 μ L 、 3 . 0 当量) 、 および D I P E A (7 5 μ L 、 1 . 0 当量) の混合物をジメチルスルホキシド (4 m L) 中、 1 1 0 で 6 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、A c O E t (1 0 m L) で希釈し、水 (3 回 \times 1 0 m L) およびブライン (1 0 m L) で洗浄した。有機層を M g S O ₄ 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 % M e O H / C H ₂ C l ₂) による精製によって、緑色油生成物が収率 6 0 % で得られた。

10

【 0 1 3 5】

【化 4 8】

¹H-NMR (400 MHz, D6-DMSO): 2.33 (m, 6H, 3 CH₂); 3.17 (m, 2H, NCH₂); 3.23 (m, 2H, NCH₂); 3.52 (m, 4H, 2 OCH₂); 3.63 (s, 3H, OCH₃); 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) ⁺ = 465 .

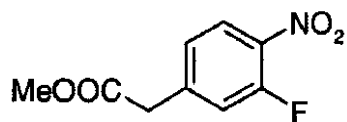
【 0 1 3 6】

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

30

【 0 1 3 7】

【化 4 9】



【 0 1 3 8】

(3 - フルオロ - フェニル) - 酢酸メチルエステル (2 6 . 0 g 、 1 . 0 当量) の H ₂ S O ₄ (9 6 % 、 4 1 m L 、 5 . 0 当量) 溶液を、窒素気流中 0 で冷却し、次いで発煙 H N O ₃ (6 . 6 m L 、 0 . 9 当量) を徐々に添加した。混合物を 0 で 1 . 5 時間攪拌し、次いで水と氷の混合物 (2 5 0 m L) に注ぎ込み、1 5 分間激しく攪拌した。A c O E t (2 回 \times 1 0 0 m L) で抽出し、有機層を水 (1 0 0 m L) 、ブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、M g S O ₄ 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 5 % から 2 0 % A c O E t / 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 1 1 % で得られた。

40

【 0 1 3 9】

【化50】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D₆-DMSO): 3.64 (s, 3H, OCH₃); 3.90 (s, 2H, CH₂); 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).

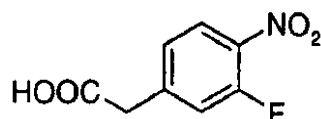
【0140】

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】

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D₆-DMSO): 3.78 (s, 2H, CH₂); 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).

M/Z (M+H)⁺=マスイオンなし

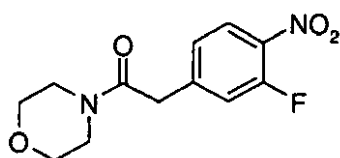
【0144】

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】

30

【化53】



【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、MgSO₄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/CH₂Cl₂)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】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D₆-DMSO): 3.50-3.59 (m, 8H, 4 CH₂); 3.90 (s, 2H, CH₂); 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)⁺ = 269.

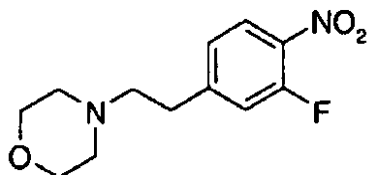
【0148】

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】

10

【化55】



【0150】

1 M B H₃ の T H F 溶液 (2.8 mL、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 (250 mg、1.0 当量) の無水 T H F (2.2 mL) 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、2 M H C l (1.8 mL、3.6 当量) で加水分解した。混合物を減圧濃縮し、6 M H C l (5 mL) を添加し、得られた混合物を1.25時間加熱還流した。5 M N a O H (6 mL) で中和し、A c O E t (3回 × 15 mL) で抽出した。有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、M g S O₄ で乾燥し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (2% M e O H / C H₂ C l₂) による精製によって、黄色油生成物が収率33%で得られた。

20

【0151】

【化56】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D₆-DMSO): 2.41 (m, 4H, 2 CH₂); 2.56 (t, *J* 7.7 Hz, 2H, NCH₂); 2.87 (t, *J* 7.7 Hz, 2H, NCH₂); 3.55 (m, 4H, 2 OCH₂); 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).

30

M/Z (M+H)⁺ = 255.

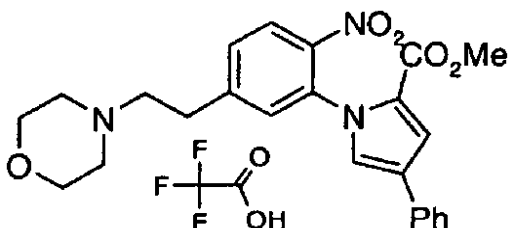
【0152】

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 - 1 H - 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】

40



【0154】

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

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、MgSO₄ 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)⁺ = 436.

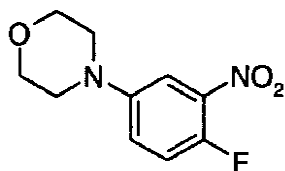
【0156】

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、MgSO₄ 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】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.17-3.20 (m, 4H, 2 NCH₂); 3.88-3.90 (m, 4H, 2 OCH₂); 7.12-7.23 (m, 2H, Ar); 7.51 (m, 1H, Ar).

30

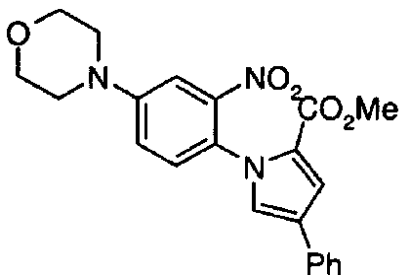
M/Z (M+H)⁺ = 227.

【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

【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 m L) 中、 1 2 0 で 1 6 時間加熱した。反応混合物を A c O E t で希釈し、水、ブラインで洗浄し、M g S O ₄ で乾燥し、減圧濃縮した。残渣を A c O E t (5 m L) 中で粉末にし、濾取し、E t ₂ O で洗浄し、真空乾燥した。固体を合わせて、生成物を収率 7 0 % で得た。

【 0 1 6 3 】

【 化 6 2 】

M/Z (M+H)⁺ = 408.

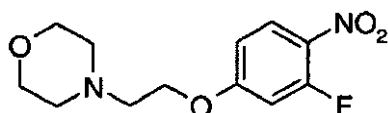
【 0 1 6 4 】

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

【 0 1 6 5 】

【 化 6 3 】



【 0 1 6 6 】

窒素気流中、トリフェニルホスフィン (8 3 5 m g 、 1 . 0 当量) の無水 T H F (1 5 m L) 溶液に、3 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノール (5 0 0 m g 、 1 . 1 当量) およびジイソプロピルアゾジカルボキシル (6 2 5 μ L 、 1 . 1 当量) を添加した。

20

得られた混合物を室温で 3 0 分間攪拌し、次いで 2 - モルホリン - 4 - イル - エタノール (3 5 0 μ L 、 1 . 0 当量) を添加した。混合物を室温で 1 6 時間攪拌し、次いで A c O E t で希釈し、飽和 N H ₄ C l 溶液およびブラインで洗浄した。有機層を M g S O ₄ 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 % M e O H / C H ₂ C l ₂) 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。

【 0 1 6 7 】

【 化 6 4 】

¹H-NMR (400 M H z , C D C l ₃) : 2.58 (m , 4 H , 2 N C H ₂) ; 2.84 (t , J 5.6 H z , 2 H , N C H ₂) ; 3.74 (m , 4 H , 2 O C H ₂) , 4.19 (t , J 5.6 H z , 2 H , O C H ₂) ; 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

30

M/Z (M+H)⁺ = 271.

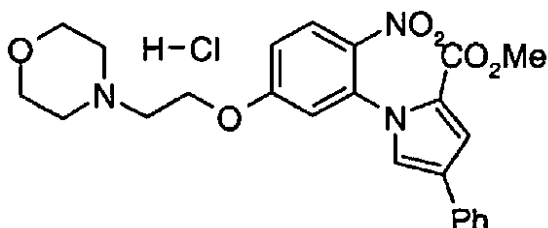
【 0 1 6 8 】

調製 A A : 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

【 0 1 6 9 】

【 化 6 5 】

40



【 0 1 7 0 】

4 - [2 - (3 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - エチル] - モルホリン (8 6 5 m g 、 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

50

ロマトグラフィー（１％から２％ MeOH / CH₂Cl₂）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】

¹H-NMR (400 MHz, D6-DMSO): 3.21 (m, 2H, NCH₂); 3.91 (m, 4H, 2 OCH₂); 4.63 (t, J 5.0 Hz, 2H, OCH₂); 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⁺); ４つのプロトンシグナル (2NCH₂) は見当たらない

10

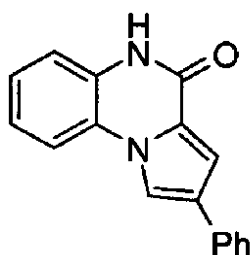
M/Z (M+H)⁺ = 452.

【０１７２】

実施例１：２-フェニル-５H-ピロロ[１, ２-a]キノキサリン-４-オン

【０１７３】

【化６７】



20

【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_{max} 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、Et₂Oで洗浄し、乾燥して、所望生成物を収率８０％で得た。

30

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】

¹H-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).

40

M/Z (M+H)⁺ = 261.

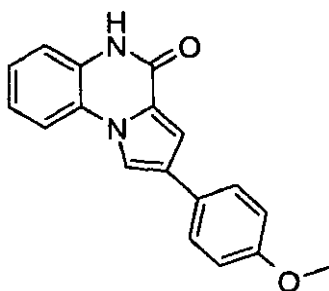
Mp = 301-303°C.

【０１７６】

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

【０１７７】

【化 6 9】



【 0 1 7 8】

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。

【 0 1 7 9】

【化 7 0】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D₆-DMSO): 3.79 (s, 3H, OCH₃); 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).

20

M/Z (M+H)⁺ = 291.

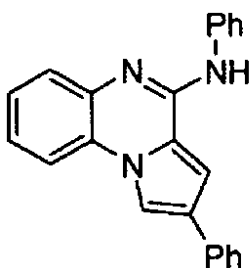
Mp = 327-332°C.

【 0 1 8 0】

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

【 0 1 8 1】

【化 7 1】



30

【 0 1 8 2】

調製 E の化合物 (60 mg、1 当量) の DMF (1 mL) 溶液に、アニリン (39 μL、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、MgSO₄ 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

【 0 1 8 3】

【化 7 2】

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($M+H$)⁺ = 336.

Mp = 172°C.

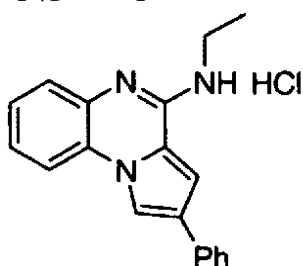
10

【0184】

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

【0185】

【化 7 3】



20

【0186】

調製 E の化合物 (70 mg、1 当量) を 2 M エチルアミンの THF (1 mL) 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 1 M 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、Et₂O 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 7 4】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D₆-DMSO): 1.36 (t, J 7.0 Hz, 3H, NCH₂CH₃); 3.82 (q, J 7.0 Hz, J 7.0 Hz, 2H, CH₃CH₂N); 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 ($M+H$)⁺ = 288.

Mp = 299-301°C.

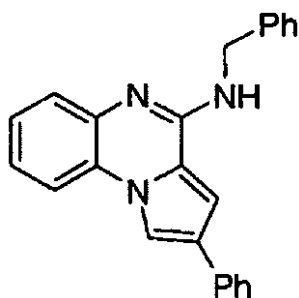
40

【0188】

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

【0189】

【化 7 5】



【 0 1 9 0 】

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。

【 0 1 9 1 】

【化 7 6】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D6-DMSO): 4.80 (d, J 5.9 Hz, 2H, NCH_2Ph); 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

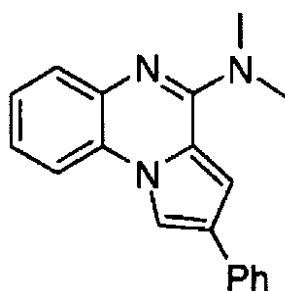
M/Z ($M+H$) $^+ = 350$.

【 0 1 9 2 】

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

【 0 1 9 3 】

【化 7 7】



30

【 0 1 9 4 】

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%)。

【 0 1 9 5 】

【化 7 8】

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D6-DMSO): 3.38 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 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 ($M+H$) $^+ = 288$.

$Mp = 109-111^\circ\text{C}$.

【 0 1 9 6 】

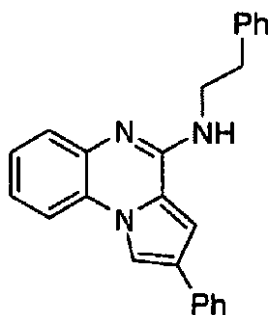
実施例 7 : フェネチル - (2 - フェニル - ピロロ [1 , 2 - a] キノキサリン - 4 - イ

50

ル) - アミン

【 0 1 9 7 】

【 化 7 9 】



10

【 0 1 9 8 】

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。

【 0 1 9 9 】

【 化 8 0 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D₆-DMSO): 3.02 (t, J 7.8 Hz, 2H, NCH₂CH₂Ph); 3.76 (m, 2H, NCH₂CH₂Ph); 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).

20

M/Z ($M+H$)⁺ = 364.

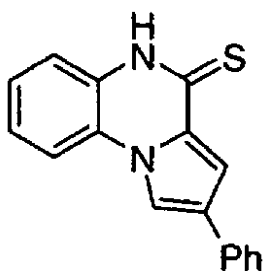
M_p = 126°C.

【 0 2 0 0 】

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

【 0 2 0 1 】

【 化 8 1 】



30

【 0 2 0 2 】

実施例 1 の化合物 (100 mg、1 当量) およびローソン試薬 (78 mg、0.5 当量) をトルエン (2.5 mL) およびアセトニトリル (1 mL) 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、Et₂O で洗浄し、乾燥して、淡黄色個体を収率 76% で得た。

40

【 0 2 0 3 】

【化 8 2】

$^1\text{H-NMR}$ (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).

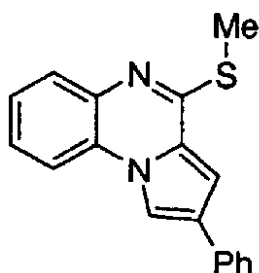
M/Z ($M+H$)⁺ = 277.

【 0 2 0 4】

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

【 0 2 0 5】

【化 8 3】



20

【 0 2 0 6】

実施例 8 の化合物 (6 0 m g 、 1 当量) の T H F (2 m L) 溶液を N_2 でパージし、0 に冷却し、次いで D B U (4 7 μ L 、 1 . 2 当量) およびヨウ化メチル (1 6 μ L 、 1 . 2 当量) を添加した。反応混合物を、 N_2 中 0 で 1 時間攪拌し、次いで反応混合物を A c O E t で希釈し、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、淡黄色固体を得た。混合物をペンタンおよび E t ₂ 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 6 0 % で得た。

【 0 2 0 7】

【化 8 4】

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D₆-DMSO): 2.73 (s, 3H, CH₃-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 ($M+H$)⁺ = 291.

Mp = 132°C.

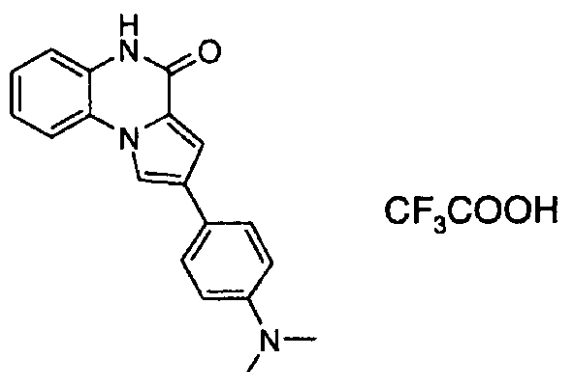
【 0 2 0 8】

40

実施例 1 0 : 2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - 5 H - ピロロ [1 , 2 - a] キノキサリン - 4 - オン・トリフルオロ酢酸塩

【 0 2 0 9】

【化 8 5】



10

【0 2 1 0】

調製 L の化合物 (1 2 0 m g 、 1 当量) および鉄粉 (4 4 0 m g 、 2 . 2 当量) を酢酸 (1 m L) に懸濁した懸濁液を、マイクロ波照射により 1 3 0 で 1 0 分間加熱した。反応混合物を濾取し、濾液を A c O E t で希釈した。有機層を 1 M H C l で抽出した。水層を 6 N N a O H で塩基性になると、固体が沈殿した。固体をフラッシュクロマトグラフィー (2 0 % から 1 0 0 % A c O E t / 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 T F A 塩が得られた。

【0 2 1 1】

【化 8 6】

20

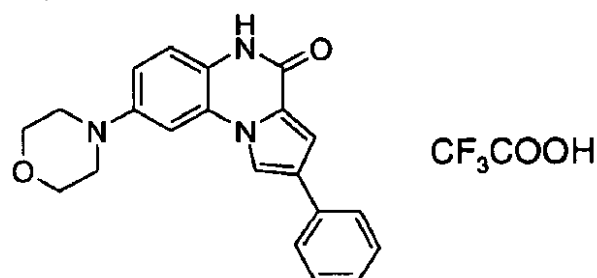
$M/Z (M+H)^+ = 304.$

【0 2 1 2】

実施例 1 1 : 8 - 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・トリフルオロ酢酸塩

【0 2 1 3】

【化 8 7】



30

【0 2 1 4】

調製 J の化合物 (1 1 0 m g 、 1 当量) および 1 0 % パラジウム担持炭素 (1 0 m g) を酢酸 (0 . 5 m L) およびエタノール (5 m L) 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 D M F に溶解し、濾取した。水および N a H C O ₃ を濾液に添加し、混合物を A c O E t 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 T F A 塩を得た。

40

【0 2 1 5】

【化 8 8】

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

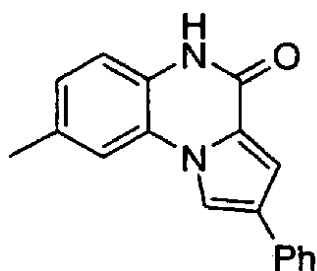
【0 2 1 6】

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

【0 2 1 7】

50

【化 8 9】



【0218】

10

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 (5 0 m g 、 1 . 0 当量) および鉄粉 (3 3 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 1 5 0 で 8 分間加熱した。固体が沈殿した。反応混合物を 1 M H C l (1 0 m L) で加水分解し、A c O E t (1 0 m L) で抽出した。有機層を水 (3 回 × 1 0 m L) で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥し、減圧濃縮した。残渣を E t ₂ O 中で粉末にし、濾取し、真空乾燥して、生成物を収率 1 7 % で得た。

【0219】

【化 9 0】

20

¹H-NMR (400 MHz, D6-DMSO): 2.41 (s, 3H, CH₃); 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)⁺ = 276.

Mp: 314-315°C

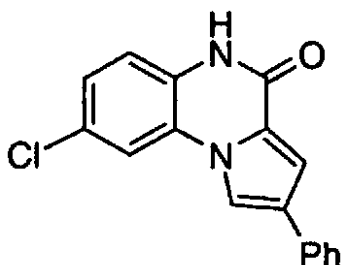
【0220】

30

実施例 1 3 : 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 9 1】



40

【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 (5 0 m g 、 1 . 0 当量) および鉄粉 (3 1 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 1 5 0 で 8 分間加熱した。固体が沈殿した。反応混合物を 1 M H C l で加水分解した。残留している固体を濾取し、1 M H C l 、M e O H 、E t ₂ O で洗浄し、真空乾燥して、黄色固体生成物を収率 5 5 % で得た。

【0223】

50

【化 9 2】

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($M+H$)⁺ = 295.

Mp: 346°C

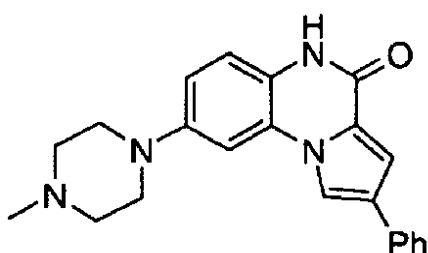
【0 2 2 4】

10

実施例 1 4 : 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

【0 2 2 5】

【化 9 3】



20

【0 2 2 6】

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 (1 9 0 m g 、 1 . 0 当量) の酢酸 (5 m L) 溶液に、10 %パラジウム担持チャコール (4 0 m g) を添加した。混合物を水素でパージし、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_3 / MeOH / CH_2Cl_2 (1 : 1 0 : 9 0)) 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。

【0 2 2 7】

【化 9 4】

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D₆-DMSO): 2.25 (s, 3H, NCH_3); 3.23 (m, 4H, 2 NCH_2); 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 (2 OCH_2) は見当たらない

M/Z ($M+H$)⁺ = 359.

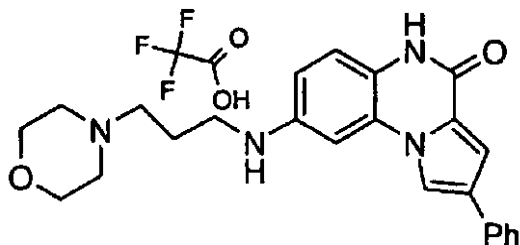
40

【0 2 2 8】

実施例 1 5 : 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

【0 2 2 9】

【化 9 5】



【 0 2 3 0】

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 (1 1 0 m g 、 1 . 0
当量) の酢酸 (4 m L) 溶液に、 1 0 % パラジウム担持チャコール (3 0 m g) を添加し
た。混合物を水素でパージし、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 (2 0 m L) で希釈し、 NaHCO_3 で中和し、 AcOEt (3 回 \times 2 0 m L) で
抽出した。有機層をブライン (2 0 m L) で洗浄し、 MgSO_4 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 1 5 % で得られた。

10

【 0 2 3 1】

【化 9 6】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) : 1.98 (m, 2H, CH_2) ; 3.10 (m, 2H,
 CH_2) ; 3.24 (m, 6H, 3 CH_2) ; 3.65 (m, 2H, CH_2) ; 3.97 (m, 2H,
 CH_2) ; 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) .

20

M/Z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 403 .

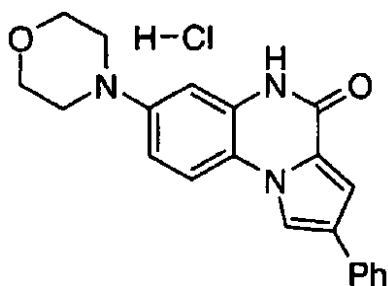
【 0 2 3 2】

実施例 1 6 : 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

30

【 0 2 3 3】

【化 9 7】



40

【 0 2 3 4】

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ステル (5 0 m g 、 1 . 0 当量) および鉄粉 (4 0 m g
、 6 . 0 当量) を酢酸 (1 m L) に懸濁した懸濁液を、マイクロ波照射により 1 3 0
で 2 回 \times 1 0 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 . 2 5 M HCl の MeOH 溶液に
溶解し、室温で 1 6 時間撹拌した。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 6 0 % で得た。

【 0 2 3 5】

50

【化 9 8】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): 3.15 (m, 4H, 2 NCH_2); 3.78 (m, 4H, 2 OCH_2); 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 246$.

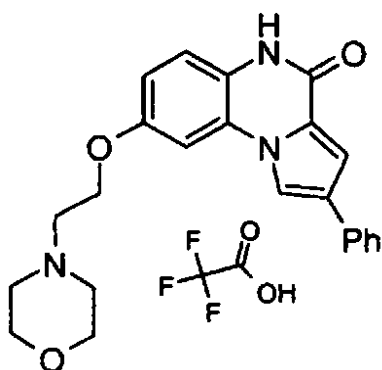
【 0 2 3 6】

10

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 - ピロロ[1,2-a]キノキサリン - 4 - オン・トリフルオロ酢酸塩

【 0 2 3 7】

【化 9 9】



20

【 0 2 3 8】

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。混合物を水素でパージし、水素圧を5日間維持した。反応混合物を1M 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_2O 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_4 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% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 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。

30

【 0 2 3 9】

【化 1 0 0】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): 3.26 (m, 2H, NCH_2); 3.63 (m, 2H, OCH_2); 4.00 (m, 2H, OCH_2); 4.47 (m, 2H, OCH_2); 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^+); 11.23 (bs, 1H, NH); 4つのプロトンシグナル (2 NCH_2)

40

は見当たらない

M/Z ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 390$.

Mp : 190-200°C.

【 0 2 4 0】

実施例 18: 化合物の薬理活性の評価

50

ヒト A₁ 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 A₁ 受容体を、放射性リガンドとして [³H] 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_{2A} 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_{2A} 受容体を、放射性リガンドとして [³H] 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_{2B} 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_{2B} 受容体を、放射性リガンドとして [³H] 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 A₃ 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 A₃ 受容体を、放射性リガンドとして [¹²⁵I] 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 A₃ 受容体 (hA₃) 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 ₁ IC ₅₀	hA _{2A} IC ₅₀	hA _{2B} IC ₅₀	hA ₃ IC ₅₀
実施例 1	>10 μ M	>10 μ M	>1 μ M	9.3 nM
実施例 2	ND	ND	ND	1 μ M で 82%抑制
実施例 10	ND	ND	ND	1 μ M で 32%抑制
実施例 11	10 μ M で 53%抑制	>10 μ M	>10 μ M	1 μ M で 90%抑制
実施例 14	8.4 μ M	>10 μ M	>10 μ M	11 nM
実施例 15	10 μ M で 53%抑制	10 μ M で 69%抑制	>10 μ M	3.1 nM
実施例 16	ND	ND	ND	/
実施例 17	10 μ M で 54%抑制	10 μ M で 57%抑制	>10 μ M	3.5 nM

ND： 実施せず

表 (I)

【0246】

ヒト A₃ 受容体に関する機能アッセイ：

ヒト A₃ 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、単層として一晚増殖させた（400 μ l / ウェル；細胞 2 × 10⁵ 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 0.60 g / DMEM 50 ml、pH 7.4）中で行った。各ウェルを HEPES / DMEM 緩衝液（250 μ l）で 2 回洗浄し、次のロリプラム（50 μ M）およびシロスタミド（50 μ M）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 μ M）および Cl-IB-MECA（0.1 μ M）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、フォルスコリン（10 μ M）を添加した。それから 15 分後に、アッセイ培地を吸引し、200 μ l の氷冷 0.1 M 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 1.8 nM [3H] cAMP、および 100 μ l 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。2 ml 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 × 2 ml 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（3.5 mL）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。

【0247】

下記の表 (II) に、ヒト A₃ 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る。

【0248】

10

20

30

40

【表 2】

	cAMPレベル		
	n=1	n=2	n=3
基礎	0.000	0.000	0.000
フォルスコリン	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+ 実施例 1	77.540	59.992	54.466

表 (I I)

10

【0249】

考察：

結果は、実施例 1 の化合物が、 A_3 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_1 と A_{2A} については $10 \mu M$ まで、 A_{2B} については $1 \mu M$ 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_3 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 $1 \mu M$ 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_3 受容体に強力な親和性を示す。

20

【0251】

結論：

実施例 1 の化合物は、 A_3 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】

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。

30

【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 倍希釈段階で 10 個の濃度の本発明の化合物 ($3.8 \times 10^{-10} \sim 1.0 \times 10^{-4} M$)、およびパクリタキセル ($3.8 \times 10^{-13} \sim 1.0 \times 10^{-7} M$) 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、対応するピ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_{50} 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 (μ 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
HCT 1 1 6	5.57	3.35	8.25	3.86
HL-60	6.65	2.05	9.02	3.43
HT-29	8.29	6.42	13.21	7.54
K-562	7.60	3.24	9.85	5.03
PANC-1	>100	-	15.26	3.15
PC-3	8.80	3.18	11.65	7.07
U-87MG	>100	-	11.63	2.50
U-937	5.29	1.56	7.70	2.53

10

【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_{50} 値が10マイクロモルの範囲である。

【図面の簡単な説明】

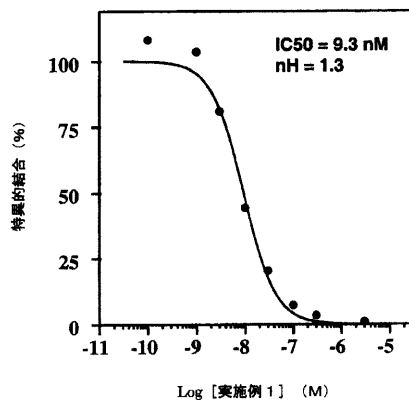
【0258】

20

【図1】ヒト A_3 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。

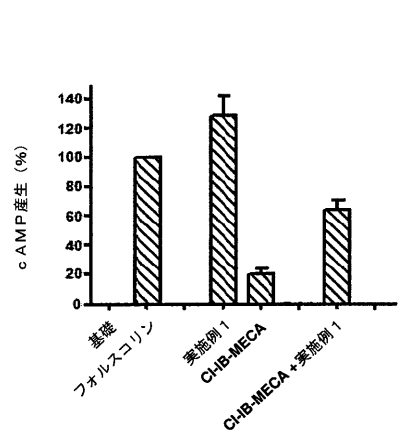
【図2】フォスコリンによって刺激されるcAMP産生に及ぼす実施例1の化合物の効果を示す図である。

【図1】

図1：ヒト A_3 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	GUILLON J ET AL: "SYNTHESIS OF NEW ETHYL 4-3-(DIMETHYLAMINO)-PROPYLMETHYLAMINO PYRROLO1,2-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 ----- -/--	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
3 April 2007		24/04/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 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]quinoxalinylypyrrole 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 2002305386 A1 BR 0210720 A CA 2451081 A1 EP 1499614 A1 JP 2006510574 T MX PA03011958 A ZA 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 8764398 A CA 2296485 A1 EP 1019427 A1 JP 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