

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6506409号
(P6506409)

(45) 発行日 平成31年4月24日 (2019. 4. 24)

(24) 登録日 平成31年4月5日 (2019. 4. 5)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 491/153 (2006. 01)
C O 7 D 493/04 (2006. 01)
C O 7 D 495/04 (2006. 01)
C O 7 D 498/04 (2006. 01)
A 6 1 K 31/37 (2006. 01)

C O 7 D 491/153 C S P
 C O 7 D 493/04 1 O 6 D
 C O 7 D 495/04 1 O 1
 C O 7 D 498/04 1 O 1
 A 6 1 K 31/37

請求項の数 17 (全 82 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-548004 (P2017-548004)
 (86) (22) 出願日 平成28年3月14日 (2016. 3. 14)
 (65) 公表番号 特表2018-507892 (P2018-507892A)
 (43) 公表日 平成30年3月22日 (2018. 3. 22)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2016/055451
 (87) 国際公開番号 W02016/146583
 (87) 国際公開日 平成28年9月22日 (2016. 9. 22)
 審査請求日 平成29年10月27日 (2017. 10. 27)
 (31) 優先権主張番号 15159080.9
 (32) 優先日 平成27年3月13日 (2015. 3. 13)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 507208200
 4 エスツェー アクチェンゲゼルシャフト
 ドイツ連邦共和国, 8 2 1 5 2 プラネッ
 クーマルティンスリート, フラウンホファ
 ーシュトラッセ 2 2
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100123582
 弁理士 三橋 真二
 (74) 代理人 100117019
 弁理士 渡辺 陽一
 (74) 代理人 100141977
 弁理士 中島 勝
 (74) 代理人 100150810
 弁理士 武居 良太郎

最終頁に続く

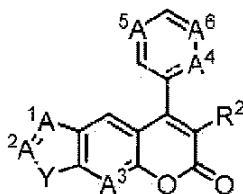
(54) 【発明の名称】 K v 1. 3 阻害剤およびその医学的適用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I I)

【化 1】



II

(式中、

A¹ は、N および C - R⁸ からなる群から選択され、

A² は、N および C - R³ からなる群から選択され、

A³ は、N および C - R⁹ からなる群から選択され、

A⁴ および A⁵ および A⁶ は、N および C - R¹ からなる群から独立して選択され、

R¹ は、水素、(C₁ ~ C₃) アルキル、ハロゲン、(C₁ ~ C₃) アルコキシ、および
(C₁ ~ C₃) ハロアルキルからなる群から選択され、

R² は、水素、ハロゲン、および (C₁ ~ C₃) アルキルからなる群から選択され、

R³ は、水素、(C₁ ~ C₃) アルキル、NR⁴ R⁵、(C₁ ~ C₃) アルキル - NR⁴

R⁵、およびシアノからなる群から選択され、R⁴ および R⁵ は、水素、(C₃ ~ C₅)

シクロアルキル、(C₃～C₅)ヘテロシクロアルキルおよび(C₁～C₃)アルキルからなる群から独立して選択され、またはR⁴およびR⁵は、それらが付着する窒素原子と一緒にあって、場合により、上記窒素原子に加え、OおよびNR⁶からなる群から選択されるさらなるヘテロ原子基を含む5～7員複素環を形成し、R⁶は、水素、メチル、アセチルおよびホルミルからなる群から選択され、

Yは、OおよびSからなる群から選択され、

R⁸は、(C₁～C₄)アルキル、(C₃～C₅)シクロアルキルおよび(C₃～C₅)ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

R⁹は、水素、(C₁～C₃)アルキルおよび(C₁～C₃)アルコキシからなる群から選択され、

10

但し、以下の化合物：

3-メチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、
2, 3, 9-トリメチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、
3, 9-ジメチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、
2, 3-ジメチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、
3-エチル-9-メチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、
3-(tert-ブチル)-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、
3-(tert-ブチル)-9-メチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、および

2-メチル-8-フェニル-6H-クロメノ[6, 7-d]オキサゾール-6-オンが除外される)

20

の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【請求項2】

R¹が、水素、メチル、クロロ、フルオロ、メトキシ、エトキシおよびトリフルオロメチルからなる群から選択され、

R²が、水素、プロモおよびメチルからなる群から選択され、

R³が、水素、メチル、モルホリニル、モルホリノメチル、N-メチルアミノメチル、N, N-ジメチルアミノメチルおよびシアノからなる群から選択され、

R⁸が、メチル、エチルおよびシクロプロピルからなる群から選択され、

R⁹が、水素、メチルおよびメトキシからなる群から選択される、

30

請求項1に記載の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【請求項3】

R²が、水素およびメチルからなる群から選択され、

R³が、水素、モルホリニル、モルホリノメチル、N, N-ジメチルアミノメチルおよびシアノからなる群から選択される、

請求項1または2に記載の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【請求項4】

Yが、Sであり、

または

Yが、Oであり、YがOである場合、A¹、A²またはA³の少なくとも1つが、Nである、

40

請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【請求項5】

A¹が、C-R⁸であり、A²が、C-R³であり、A³が、C-R⁹であり、Yが、Oである、

請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【請求項6】

以下の条件の少なくとも1つ：

1) R²が、ハロゲンであること、または

2) R³が、NR⁴R⁵およびシアノからなる群から選択されること、

50

3) A^4 または A^5 または A^6 が、N であること、
を満たす、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 7】

A^4 および A^5 および A^6 の 1 つが、N であり、他のものが、N および C-R¹ からなる群から選択される、

請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 8】

R⁸ が、メチルであり、R⁹ が、メチルであり、R¹ が、水素およびメトキシからなる群から選択され、

R² が、水素およびメチルからなる群から選択され、

R³ が、水素、メチルおよび N-メチルアミノメチルからなる群から選択される、

請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 9】

5-(2-メトキシフェニル)-3, 9-ジメチル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、

5-(3-メトキシフェニル)-3, 9-ジメチル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、

5-(2-クロロフェニル)-3, 9-ジメチル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、

3, 9-ジメチル-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、

5-(2-フルオロフェニル)-3, 6, 9-トリメチル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、

5-(3-メトキシフェニル)-3, 6, 9-トリメチル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、

5-(2-メトキシフェニル)-3, 6, 9-トリメチル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、

5-(2-フルオロフェニル)-3, 9-ジメチル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、

3, 6, 9-トリメチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、

5-(2-エトキシフェニル)-3, 6, 9-トリメチル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、

5-(2-クロロフェニル)-3, 6, 9-トリメチル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、

3, 9-ジメチル-2-モルホリノ-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、

3, 9-ジメチル-7-オキソ-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-2-カルボニトリル、

3, 9-ジメチル-2-(モルホリノメチル)-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、

2-((ジメチルアミノ)メチル)-3, 9-ジメチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、

3-エチル-6, 9-ジメチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、

3-メチル-5-(o-トリル)-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、

3-メチル-5-(m-トリル)-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、

5-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、

5-(3-メトキシフェニル)-3-メチル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-

10

20

30

40

50

オン、
 5-(2-クロロフェニル)-3-メチル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、
 5-(3-クロロフェニル)-3-メチル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、
 9-メトキシ-3-メチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、
 3-メチル-5-フェニル-7H-フロ[2, 3-b]ピラノ[3, 2-e]ピリジン-7-オン、
 3, 6-ジメチル-5-フェニル-7H-フロ[2, 3-b]ピラノ[3, 2-e]ピリジン-7-オン、
 3, 6, 9-トリメチル-5-フェニル-7H-クロメノ[6, 7-d]イソオキサゾール-7-オン、
 6, 9-ジメチル-4-フェニル-2H-チエノ[3, 2-g]クロメン-2-オン、
 2, 4-ジメチル-8-フェニル-6H-クロメノ[6, 7-d]オキサゾール-6-オン、
 4-メチル-2-((メチルアミノ)メチル)-8-フェニル-6H-クロメノ[6, 7-d]オキサゾール-6-オン、
 3-シクロプロピル-9-メチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、
 3-シクロプロピル-6, 9-ジメチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、
 3, 6, 9-トリメチル-4-フェニル-2H-チエノ[3, 2-g]クロメン-2-オン、
 3, 9-ジメチル-5-(ピリジン-3-イル)-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、
 3, 9-ジメチル-7-オキソ-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-2-カルボニトリル、
 2-((ジメチルアミノ)メチル)-3, 6, 9-トリメチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、
 4-メチル-8-フェニル-6H-クロメノ[6, 7-d]オキサゾール-6-オン、
 2, 4, 7-トリメチル-8-フェニル-6H-クロメノ[6, 7-d]オキサゾール-6-オン、
 3, 9-ジメチル-5-フェニル-7H-クロメノ[6, 7-d]イソオキサゾール-7-オン、
 3, 6, 9-トリメチル-5-(ピリジン-3-イル)-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、
 3, 9-ジメチル-5-(ピリジン-2-イル)-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、
 3, 9-ジメチル-5-(オトリル)-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、
 5-(2-メトキシピリジン-3-イル)-3, 6, 9-トリメチル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、および
 5-(4-メトキシピリジン-3-イル)-3, 6, 9-トリメチル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、
 またはそれらの塩もしくは溶媒和物
 からなる群から選択される、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項10】

請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物および薬学的に許容可能な担体または希釈剤を含む医薬組成物。

【請求項 1 1】

疾患または医学的病態の治療において使用される、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

疾患または医学的病態を治療するための医薬組成物の製造のための、請求項 1～9 のいずれか一項に化合物の使用。

【請求項 1 3】

前記疾患または医学的病態が、電位依存性カリウムチャネル $K_v 1.3$ の阻害が有益である疾患または医学的病態である、請求項 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

前記疾患または医学的病態が、電位依存性カリウムチャネル $K_v 1.3$ の阻害が有益である疾患または医学的病態である、請求項 1 2 に記載の使用。

【請求項 1 5】

前記疾患または医学的病態が、乾癬、乾癬性関節炎、自己免疫性甲状腺炎、橋本病、グレーブス病、関節リウマチ、白斑、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、強直性脊椎炎（ベヒテレフ病）、歯周病、I 型糖尿病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、抗糸球体基底膜糸球体腎炎、急速進行性糸球体腎炎、進行性慢性腎不全、慢性腎疾患、腎線維症、ブドウ膜炎、扁平部炎、喘息、落葉状天疱瘡、封入体筋炎、皮膚筋炎、強皮症、ベーチェット病、アトピー性皮膚炎、アレルギー性および刺激性接触皮膚炎、扁平苔癬、シェーグレン症候群、移植片対宿主反応、宿主対移植片反応、移植片拒絶、末期腎疾患、血管柄付き複合組織同種移植片拒絶、円形脱毛症、炎症性骨吸収疾患、抗好中球細胞質抗体関連血管炎、変形性関節症、内膜過形成に関連する疾患、乳癌、白血病、ヒト肺腺癌、皮膚 T 細胞リンパ腫、慢性リンパ球性白血病、骨肉腫、神経芽細胞腫、卵巣癌および黒色腫、神経炎症性障害、神経変性症、HIV-1 関連神経認知障害（HAND）、アルツハイマー病におけるミクログリア誘導性酸化ストレス、肥満、ならびにインスリン耐性、再狭窄／新生内膜過形成、アテローム性動脈硬化症（動脈硬化性血管疾患または ASVD）、急性冠症候群、急性虚血性脳卒中、高血圧からなる群から選択される、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

前記疾患または医学的病態が、乾癬、乾癬性関節炎、自己免疫性甲状腺炎、橋本病、グレーブス病、関節リウマチ、白斑、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、強直性脊椎炎（ベヒテレフ病）、歯周病、I 型糖尿病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、抗糸球体基底膜糸球体腎炎、急速進行性糸球体腎炎、進行性慢性腎不全、慢性腎疾患、腎線維症、ブドウ膜炎、扁平部炎、喘息、落葉状天疱瘡、封入体筋炎、皮膚筋炎、強皮症、ベーチェット病、アトピー性皮膚炎、アレルギー性および刺激性接触皮膚炎、扁平苔癬、シェーグレン症候群、移植片対宿主反応、宿主対移植片反応、移植片拒絶、末期腎疾患、血管柄付き複合組織同種移植片拒絶、円形脱毛症、炎症性骨吸収疾患、抗好中球細胞質抗体関連血管炎、変形性関節症、内膜過形成に関連する疾患、乳癌、白血病、ヒト肺腺癌、皮膚 T 細胞リンパ腫、慢性リンパ球性白血病、骨肉腫、神経芽細胞腫、卵巣癌および黒色腫、神経炎症性障害、神経変性症、HIV-1 関連神経認知障害（HAND）、アルツハイマー病におけるミクログリア誘導性酸化ストレス、肥満、ならびにインスリン耐性、再狭窄／新生内膜過形成、アテローム性動脈硬化症（動脈硬化性血管疾患または ASVD）、急性冠症候群、急性虚血性脳卒中、高血圧からなる群から選択される、請求項 1 4 に記載の使用。

【請求項 1 7】

請求項 1 で定義された一般式 I I による化合物を生成する方法であって、 A^1 が、 $C-R^8$ であり、 A^2 が、CH および N からなる群から選択され、以下の変換：

10

20

30

40

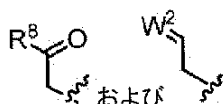
【化 2】



を特徴とし、

式中、 A^3 、 A^4 、 A^5 、 A^6 、 R^2 、 R^8 および Y は、上記定義のとおりであり、 W は、

【化 3】

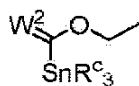


(式中、 R^8 は、上記定義のとおりであり、 W^2 は、 CH_2 、 $CH-CH_3$ 、 $C(CH_3)_2$ 、 $CH-CH_2-CH_3$ 、 $C(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $CH-CH(CH_3)-CH_3$ 、および $CH-CH_2-CH_2-CH_3$ からなる群から選択される) からなる群から選択され、上記式 II' 中のアスタリスクにより標識される位置における遷移金属媒介分子内アルキル化のステップをさらに含み、

または

W は、水素であり、

【化 4】



(W^2 は、上記定義のとおりであり、 R^c は、($C_1 \sim C_4$) アルキルである) を使用する上記式 II' 中のアスタリスクにより標識される位置における遷移金属媒介アシル化と、それに続くヒドロキシルアミンを使用する環化をさらに含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、電位依存性カリウムチャネル $Kv1.3$ の阻害剤、および $Kv1.3$ 活性が病状に寄与する病態、特に活性化エフェクターメモリー T 細胞により媒介されるものの治療のためのその適用に関する。

【背景技術】

【0002】

電位依存性カリウムチャネルは、興奮性および非興奮性細胞の両方において検出される主要なイオン電導度を構成し、細胞プロセス、例えば、イオン平衡の調節、膜電位、分泌および細胞興奮性において重要な役割を担う (Lan et al., Cancer Biol. Ther. 2005, 4, 1342)。このようなイベントは、広い多様性の細胞プロセスをもたらすあるシグナリングカスケードを媒介または誘発し得る。

【0003】

免疫系のある細胞は、例えば、病原性刺激を適切な作用、例えば、増殖および／またはサイトカイン分泌に変換するために異なるイオンチャネルの複雑な相互作用を要求する。特に、T および B リンパ球において、このタイプの活性化は、転写活性およびしたがって活性化プログラムの完了をもたらすために長期間維持されるべき細胞内のカルシウムシグ

10

20

30

40

50

ナルを誘発する。T細胞について、T細胞受容体(TCR)を介する活性化は、小胞体から細胞質ゾル中へのカルシウム放出をもたらすシグナリングカスケードを誘発する。この放出は、CRAC(Ca^{2+} 放出活性化チャネル)の開口を誘発し、細胞中への強力なカルシウム流入が可能となる。細胞レベルで効率的なT細胞応答に要求されるこのようなカルシウム流入を長期間維持するため、カリウムが細胞質ゾルから放出されなければならない。この目的のため、T細胞は、2つのカリウムチャネルを備え、それは、カルシウム依存性であり、したがって、細胞質カルシウム濃度の増加時に開口する KCa3.1 (IK-1)、および電位依存性であり、カルシウム流入により引き起こされる膜電位の脱分極に起因して開口する Kv1.3 である。両方とも、カリウム流出のために一緒に作用し、目下、CRACを介する細胞中へのさらなるカルシウム流入が可能となる。CRAC、 IK-1 および Kv1.3 のこの相互作用は、増殖および／またはサイトカイン産生をもたらすためのリンパ球の活性化のために重要である(Lewis, Annu. Rev. Immunol. 2001, 19, 497; Vig et al., Nat. Immunol. 2009, 10, 21; Feske et al., Nat. Rev. Immunol. 2012, 12, 532)。

10

【0004】

異なるTおよびB細胞サブセットは、 IK-1 および Kv1.3 の異なる発現数を示し、そのクラススイッチメモリーB細胞および繰り返し活性化されるエフェクターメモリーT細胞(T_{EM} 細胞; CD4^+ T細胞および CD8^+ T細胞)は、 Kv1.3 により支配される。これらのリンパ球サブセットは、 $\text{Kv1.3}^{\text{high}}$ IK-1^{low} 表現型のものであり、それにおいては、細胞当たり1000~2900チャネルの Kv1.3 の発現数が見出された一方、それらの細胞中の IK-1 チャネル数は、明らかに100未満である。対照的に、他の活性化TおよびB細胞サブセットは、それぞれ細胞当たり数百の Kv1.3 および IK-1 についてかなり類似する発現数を示し、一部の例において、 IK-1 がいっそう優位である(さらなる情報については、以下に列記される総説参照)。

20

【0005】

したがって、 Kv1.3 の阻害は、 $\text{Kv1.3}^{\text{high}}$ IK-1^{low} 表現型のリンパ球増殖および／またはリンパ球中のサイトカイン産生の減少において有効である一方、他のリンパ球サブセットは、顕著に応答することが予測されない(さらなる情報については、以下の段落に列記される総説およびShah et al., Cell. Immunol. 2003, 22, 100参照)。

30

【0006】

いくつかの総説が、 Kv1.3 チャネルアーキテクチャー、ヒト組織および細胞タイプ中の分布ならびに疾患を治療するためのその阻害における薬理的潜在性を扱い、それとしては、Wulff et al., Chem. Rev. 2008, 108, 1744; Lam et al., Drug Dev. Res. 2011, 72, 573; Wang et al., Pharmacother. 2013, 33, 515が挙げられる。

【0007】

$\text{Kv1.3}^{\text{high}}$ IK-1^{low} 表現型の T_{EM} 細胞は、T細胞により誘導される自己免疫障害における疾患媒介リンパ球の重要なサブセットであると仮定されてきた(さらなる情報については、上記段落に列記される総説参照)。これは、例えば、1型糖尿病(T1D ; PNAS 2006, 103, 17414)、関節リウマチ(RA ; PNAS 2006, 103, 17414)、多発性硬化症(MS ; J. Clin. Invest. 2003, 111, 1703; PNAS 2005, 102, 11094)、乾癬および乾癬性関節炎(J. Invest. Dermatol. 2011, 131, 118; J. Autoimmunity 2014, 55, 63)、および抗糸球体基底膜糸球体腎炎(Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2010, 299, F1258)のヒト患者からの単離株内で直接実証されている。急性冠症候群(ACS)の患者から単離されたPBMCにおいて、 $\text{CD4}^+\text{CD28}^{\text{null}}$ T細胞の数は健常対照よりも顕著に多く、それらの患者におけるhs-CRPレベルと直接関連した。この疾患関連

40

50

T細胞サブセットは、それらの患者においてKv1.3を顕著に過剰発現し(Huang et al., J. Geriatric Cardiol. 2010, 7, 40)、主にT_{EM}細胞からなることが同定された(Xu et al., Clin. Immunol. 2012, 142, 209)。喘息患者からの誘発喀痰において、T_{EM}細胞のレベル増加が同定され、それはKv1.3 high表現型のものであった(Koshy et al., J. Biol. Chem. 2014, 289, 12623)。

【0008】

T_{EM}細胞は、慢性疾患、例えば、抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎(AAV; Abdulahad et al., Arthritis Res. Ther. 2011, 13, 236; Wilde et al., Arthritis Res. Ther. 2010, 12, 204)、全身性エリテマトーデス(SLE; Dolf et al., Ann. Rheum. Dis. 2010, 69, 2034)、移植片対宿主病(Yamashita et al., Blood 2004, 103, 3986; Zhang et al., J. Immunol. 2005, 174, 3051; Beeton et al., Neuroscientist 2005, 11, 550)、炎症性腸疾患(IBD; Kanai et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2006, 290, G1051)、例として、クローン病(de Tena et al., J. Clin. Immunol. 2004, 24, 185; Beeton et al., Neuroscientist 2005, 11, 550)、自己免疫性甲状腺炎および橋本病(Seddon et al., J. Exp. Med. 1999, 189, 279; Beeton et al., Neuroscientist 2005, 11, 550)、ブドウ膜炎、例として、扁平部炎(Pedroza-Seres et al., Br. J. Ophthalmol. 2007, 91, 1393; Oh et al., J. Immunol. 2011, 187, 3338; Beeton et al., Neuroscientist 2005, 11, 550)、円形脱毛症(Gilhar et al., J. Invest. Dermatol. 2013, 133, 2088)、白斑、落葉状天疱瘡、封入体筋炎、皮膚筋炎、および強皮症(Beeton et al., Neuroscientist 2005, 11, 550)における疾患発症および／または進行に対する重要な寄与因子であることも報告されている。さらに、疾患病因についてのクラススイッチメモリーB細胞の重要な役割も、T1D、RAおよびMS(Wulff et al., J. Immunol. 2004, 173, 776)、グレーブスおよび橋本病、ならびにシェーグレン症候群(Beeton et al., Neuroscientist 2005, 11, 550)について記載されている。さらに、Kv1.3阻害剤は、CD8⁺T_{EM}/T_{EMRA}細胞分化および増殖、ならびにそれらのグランザイムB放出を阻害し、それらの神経毒性の低減およびしたがって神経炎症性障害、例えば、MSの潜在的な治療に結びつくことが報告されている(Wang et al., PLoS One 2012, 7, e43950; Hu et al., PLoS One 2013, 8, e54267)。

【0009】

さらに、Kv1.3は、免疫系の他の細胞タイプ、例えば、マクロファージ(DeCoursey et al., J. Membrane Biol. 1996, 152, 141; Villalonga et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 2007, 352, 913)、ミクログリア(Eder, Am. J. Physiol. Cell Physiol. 1998, 275, C327; Menteyne et al., PLoS One 2009, 4, e6770; Pannasch et al., Mol. Cell. Neurosci. 2006, 33, 401)、樹状細胞(Zsiros et al., J. Immunol. 2009, 183, 4483)、非接着性ナチュラルキラー細胞(Koshy et al., PLoS One 2013, 8, e76740)中で、CNSの細胞、例えば、ヒト神経前駆細胞(Wang et al., J. Neurosci. 2010, 30, 5020; Peng et

10

20

30

40

50

al., J. Neurosci. 2010, 30, 10609)、節後交感神経細胞 (Ocziet al., Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2008, 295, 733)、限定された中枢および末梢神経細胞、孤束核中の神経細胞 (Ramirez-Navarro et al., J. Neurophysiol. 2011, 105, 2772)、および乏突起膠細胞 (Teglia et al., Exp. Mol. Pathol. 2011, 91, 335.) 中で同定されている。ミクログリアに関して、HIV-1糖タンパク質gp120またはHIV-1Tatタンパク質による活性化時のその神経毒性効果が、Kv1.3阻害剤による処理時に停止し、それは、HIV-1関連神経認知障害 (HAND) および他の炎症媒介神経障害の治療法についてのその潜在性を強調する (Liu et al., Cell Death Dis. 2012, 3, e254; および PLoS One 2013, 8, e64904)。さらに、二次刺激時に活性酸素種 (ROS) 産生をもたらすアミロイドβによるミクログリアのプライミングは、Kv1.3阻害剤による処理により阻害され、したがって、Kv1.3チャンネルは、アルツハイマー病におけるミクログリア誘導性酸化ストレスを低減させるための潜在的な標的になる (Schilling et al., J. Cell. Physiol. 2011, 226, 3295)。さらに、Kv1.3阻害は、ミクログリア遊走を減少させることが示された (Nuttall-McMenemy et al., J. Neurochem. 2007, 103, 2035)。マクロファージに関しては、Kv1.3阻害剤は、例えば、コレステロール代謝関連分子をモジュレートし、したがって、マクロファージの泡沫細胞への分化を阻害することが示され、それは、アテローム性動脈硬化症 (動脈硬化性血管疾患またはASVDとしても公知) の治療方針を表す (Yang et al., J. Lipid Res. 2013, 54, 34)。

【0010】

Kv1.3は、網膜神経節細胞 (Koeberle et al., Cell Death Diff. 2010, 17, 134)、血小板および巨核球 (McCloskey et al., J. Physiol. 2010, 588, 1399; Emerson, J. Physiol. 2010, 588, 1809)、および腫瘍形成ヒト乳房上皮細胞 (Jang et al., BMB reports 2009, 42, 535)、ヒト卵巣癌細胞、例えば、SKOV3 (Weng et al., Prog. Mod. Biomed. 2011, 11, 2053)、ヒト肺腺癌細胞A549 (Jang et al., Eur. J. Pharmacol. 2011, 651, 26)、褐色脂肪組織および肝細胞 (Upadhyay et al., PNAS 2013, 110, E2239) および骨格筋細胞系 (Hamilton et al., J. Physiol. Sci. 2014, 64, 13) 中でも同定されている。さらに、Kv1.3は、嗅球内の代謝の潜在的なセンサであることが報告された (Fadool et al., PLoS One 2011, 6, e24921; Tucker et al., J. Physiol. 2013, 10, 2541 および J. Neuroendocrinol. 2012, 24, 1087)。さらに、Kv1.3は、ミトコンドリアの内膜中で同定され、そこでそれは内因性アポトーシス経路に関与し、その阻害が、慢性リンパ球性白血病 (B-CLL) (Leanza et al., Leukemia 2013, 27, 1782)、骨肉腫、神経芽細胞腫および黒色腫 (Leanza et al., EMBO Mol. Med. 2012, 4, 577; Wu et al., Int. J. Mol. Sci. 2013, 14, 19245; Leanza et al., Curr. Pharmaceut. Design 2014, 20, 189) の治療について評価され、腫瘍関連マクロファージの枯渇について示唆された (Leanza et al., Curr. Med. Chem. 2012, 19, 5394)。Kv1.3の阻害剤は、血管平滑筋細胞の遊走および増殖を強力に抑制することも示され、それは、再狭窄／新生内膜過形成の治療のための新たな原理を表し得た (Jackson, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2010, 30, 1073; Cheong et al., Car

10

20

30

40

50

diiovasc. Res. 2011, 89, 282; Olschewski, Cardiovasc. Res. 2011, 89, 255; Ciudad et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2012, 32, 1299; Ishii et al., Free Rad. Biol. Med. 2013, 65, 102; Ciudad et al., Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.; DOI 10.1007/s00424-014-1607-y).

【0011】

Kv1.3発現は、潰瘍性大腸炎患者からの炎症粘膜の生検における潜在的な疾患マーカーであり、あるサイトカイン発現レベルと相関することも示されている (Hansen et al., J. Crohn's Col. 2014, 8, 1378)。

10

【0012】

Kv1.3阻害剤は、急性虚血性脳卒中 (AIS) の患者からのPBMCにおけるTh2細胞および細胞毒性CD8⁺T細胞の活性化レベルを減少させ、その不所望な臨床的帰結を潜在的に低減させることが示されている (Foliovich et al., CNS Neurol. Disorders Drug Targets 2014, 13, 801)。

【0013】

慢性の低悪性度炎症性疾患の本態性高血圧の患者から単離されたPBMCからのCD4⁺Tリンパ球について、非疾患対照群と比較して増加したKv1.3発現レベルが報告された (Li, Exp. Clin. Cardiol. 2014, 20, 5870)。

20

【0014】

Kv1.3阻害剤の効力は、自己免疫性疾患、例えば、乾癬、MS、円形脱毛症、関節リウマチ、I型糖尿病、アレルギー性および刺激性接触皮膚炎 (Azam et al., J. Invest. Dermatol. 2007, 127, 1419; Ueyama et al., Clin. Experiment. Dermatol. 2013, 38, 897; Kundu-Raychaudhuri et al., J. Autoimmunity 2014, 55, 63)、抗糸球体基底膜糸球体腎炎 (急速進行性糸球体腎炎の原因として)、ならびにさらには喘息、慢性腎疾患、慢性腎不全における腎線維症および末期腎疾患 (Kazama, J. Physiol. Sci. 2015, 65, 25; Kazama et al., Int. J. Nephrol. 2012, article ID 581581)、ならびに黒色腫、肥満、インスリン耐性、および神経保護および神経修復 (Peng et al., Neuro-Oncology 2014, 16, 528) についての関連動物モデルにおいて報告されている。Kv1.3阻害剤は、ヒト肺腺癌細胞A549を使用するゼノグラフトモデルにおいて腫瘍容積を低減させること (Jang et al., Eur. J. Pharmacol. 2011, 651, 26)、ならびに内膜過形成を減少させることが報告され、それは、再狭窄に対する治療潜在性を示す (Ciudad et al., Cardiovasc. Drugs Ther. 2014, 28, 501)。Kv1.3阻害は、アテローム性動脈硬化症についてのラットモデルにおいてプラーク形成を防止し、CD4⁺CD28^{null}T細胞からの細胞質顆粒のエキソサイトーシスを減少させ、アテローム性動脈硬化症の発症の抑制および急性冠症候群の予防についての潜在性を明らかにした (Wu et al., Heart Vessels 2015, 30, 108)。

30

40

【0015】

IK-1阻害剤およびKv1.3阻害剤の組合せは、動物モデルにおける移植片拒絶の予防において有効であることが示されている (Grgic et al., Transplant. Proc. 2009, 41, 2601)。類似効果は、血管柄付き複合組織同種移植 (VCA) モデル内でKv1.3阻害剤コレオリド (Correolide) Cについて報告された (Hautz et al., Transplant. Int. 2013, 26, 552)。Kv1.3阻害は、T細胞媒介炎症性骨吸収疾患の予防において有効であることも示されている (Valverde et al., J. Bone Min

50

er. Res. 2004, 19, 155)。

【0016】

ある小分子Kv1.3阻害剤が報告されている。概要については、Wulff et al., Chem. Rev. 2008, 108, 1744; およびWulff et al., Nat. Rev. Drug Disc. 2009, 8, 982 参照。さらに、ある化合物が、足場、例えば、スルホンアミド（国際公開第2011/073269号パンフレット、国際公開第2011/073273号パンフレット、国際公開第2011/073277号パンフレット、国際公開第2010/130638号パンフレット、国際公開第2010/023448号パンフレット）、スピロ化合物（国際公開第2010/066840号パンフレット）、ピラゾールおよびイミダゾール（国際公開第2007/020286号パンフレット）、ジオキシドベンゾチアゾール（Haffner et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010, 20, 6983 and 6989; 国際公開第2005/11304号パンフレット）、およびフェナントリジン（Pegoraro et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 2299 and 2011, 21, 5647）に属するKv1.3阻害剤として公開された。

10

【0017】

この化合物の組のうち、特にあるケリノン (khellinone) (Baell et al., J. Med. Chem. 2004, 47, 2326; Harvey et al., J. Med. Chem. 2006, 49, 1433; Cianci et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 2055; 国際公開第03/078416号パンフレット; 国際公開第2006/096911号パンフレット; 国際公開第2008/040057号パンフレット; 国際公開第2008/040058号パンフレット; 国際公開第2009/043117号パンフレット; 国際公開第2009/149508号パンフレット) およびソラレン誘導体PAP-1 (Vennekamp et al., Mol. Pharmacol. 2004, 65, 1364; Schmitz et al., Mol. Pharmacol. 2005, 68, 1254; Bodendiek et al., Eur. J. Med. Chem. 2009, 44, 1838; 国際公開第2006/041800号パンフレット; 米国特許第7,772,408号明細書) が、Kv1.3阻害剤としてのそれらの潜在性に関して評価されている。

20

30

【0018】

さらに、あるKv1.3阻害剤が、心血管病変の分野、特に内膜の過形成に由来する疾患の分野において（国際公開第2010/040803号パンフレット）、および神経変性疾患、特に神経保護および神経成長の刺激の適用（国際公開第2007/139771号パンフレット）ならびにミクログリア媒介神経毒性の低減（国際公開第2012/170917号パンフレット）について記載されている。Kv1.3阻害剤は、体重管理、体脂肪の管理および食料摂取量に影響し、したがって、肥満、糖尿病およびインスリン非感受性の治療用であることも報告されている（国際公開第2002/100248号パンフレット）。さらに、例えば、ライム病、心血管疾患、十二指腸消化性潰瘍、アテローム性動脈硬化症または結核から生じる細胞内損傷の治療のための、Kv1.3阻害剤と、着床前因子ペプチド (pre-implantation factor peptide) との組合せ治療が、記載された（国際公開第2012/119072号パンフレット）。国際公開第2013/052507号パンフレットは、肥満および肥満関連障害のための治療としてKv1.3チャンネルの標的化を記載している。

40

【0019】

ある5-フェニルーフロ[3,2-g]クマリン（すなわち、4-フェニルーフラレン）誘導体の合成が、通常、Pechmann環化およびMcLeod反応を伴って、文献に記載されている。例えば、Ansary, Bull. Fac. Pharm. Cairo Univ. 1998, 36, 85; Garazd et al., Chem. Nat.

50

Comp. 2000, 36, 478; Garazd et al., Chem. Nat. Comp. 2002, 38, 539; Traven et al., Heterocyclic Commun. 1997, 3, 339; Pardani et al., J. Ind. Chem. Soc. 1969, 46, 1014 参照。ラクトン環およびフランの縮環のオーダー (annellation order) を反転させる規定の経路が、Kawase et al., Bull. Chem. Soc. Jpn. 1978, 51, 1907-1908; Zhang et al., Eur. J. Med. Chem. 2010, 45, 5258 に記載されている。あるフロ [3, 2-g] キノリン-7 (8H) -オン、チエノ [3, 2-g] クマリン、6H-クロメノ [6, 7-d] オキサゾール-6-オン (すなわち、オキサゾロクマリン) および 8-アザソラレン誘導体への合成経路が、Guiotto et al., Il Farmaco 1995, 50, 479; Chilin et al., Gazz. Chim. Ital. 1988, 118, 513, および Rodighiero et al., J. Heterocyclic Chem. 1998, 35, 847 に記載されているが、それらの化合物は全て、メチル置換基のみを備えた。

10

【0020】

ある規定のソラレン、特にキサントトキシンが、それらの潜在的な光生物学的活性について、および光化学療法 (PUVA=ソラレン+UVA照射) におけるそれらの使用について記載されている (Pathak et al., J. Invest. Dermatol. 1959, 32, 255; Juettermann et al., Farmaco, Edizione Scientifica 1985, 40, 3; Toth et al., J. Photochem. Photobiol. B Biol. 1988, 2, 209; Nofal et al., Pakistan J. Scientific Ind. Res. 1990, 33, 148; Tuveson et al., Photochem. Photobiol. 1992, 56, 341; Becker et al. J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1993, 89, 1007; Koerner, Arch. Pharm. Med. Chem. 2002, 5, 187)。このような調査は、ある 5-フェニル-フロ [3, 2-g] クマリン (すなわち、4-フェニル-ソラレン) 誘導体についても実施されている: Farag, Eur. J. Med. Chem. 2009, 44, 18; Lown et al., Bioorg. Chem. 1978, 7, 85; Ansary, Bull. Fac. Pharm. Cairo Univ. 1998, 36, 85。規定の直鎖フロ [3, 2-g] キノロン、チエノ [3, 2-g] クマリン、8-アザソラレンおよびチエノ- [3, 2-g] -8-アザクマリン誘導体についても、このような光生物学的効果が調査されている: Guiotto et al., J. Heterocyclic Chem. 1989, 26, 917; Guiotto et al., Il Farmaco 1995, 50, 479; Aubin et al., J. Invest. Dermatol. 1991, 97, 50 and 995; Vedaldi et al., Il Farmaco 1991, 46, 1407。

20

30

【0021】

さらに、ある 5-フェニル-フロ [3, 2-g] クマリンは、ヘリコバクター・ピロリ (helicobacter pylori) により引き起こされ、または媒介される疾患の治療または予防における潜在性 (CN102091067 号明細書、Zhang et al., Eur. J. Med. Chem. 2010, 45, 5258)、糖尿病およびその合併症の治療における潜在性 (CN101307056 号明細書)、カイガラムシの防除についての潜在性 (JP63057590 号明細書)、ならびに嚢胞性線維症における NFkB およびその機能の阻害剤としての潜在性 (Piccagli et al., Bioorg. Med. Chem. 2010, 18, 8341) を有することが報告されている。

40

【0022】

50

フロキノロンに関して、ある生物学的活性が4-メチルベンゾフロ[3, 2-g]キノリン-2(1H)-オンについてのみ報告されており、それは、FKBP52向上ステロイド受容体活性(国際公開第2011/034834号パンフレット)の阻害剤として、化学療法剤による腫瘍細胞の治療を向上させる方法のためのABCG2タンパク質の阻害剤として(国際公開第2009/061770号パンフレット)、ならびにSR-BIへの結合およびそれにより媒介される脂質移動ならびに細胞による脂質およびコレステロールのリダイレクトな取り込みおよび代謝を刺激または阻害することが報告されている(国際公開第2004/032716号パンフレット)。

【0023】

繰り返し活性化される $T_{E M}$ 細胞により誘導される炎症性疾患、特に自己免疫性疾患の治療に関して、リンパ球の全身抑制をもたらし、したがって、日和見感染についてのリスクを増加させる一般的な免疫抑制剤が、現在適用される治療レジメンにおいて利用される(例えば、ミコフェノール酸モフェチル、シクロホスファミド、シクロスポリンA、アザチオプリンなど)。さらに、長期治療は、包括的なコンプライアンスを低減させる副作用(例えば、皮膚アトピーおよびグルココルチコイド治療による骨粗鬆症のリスク向上、局所タクロリムス治療時の皮膚癌および横紋筋融解症のリスク増加、シクロホスファミドおよびシクロスポリンAによる嘔気嘔吐)をもたらすことが多い。このような疾患の治療用医薬品の近年の承認として、いくつかの生物剤が挙げられ(例えば、アレファセプト、ナタリズマブ、アダリムマブ、ウスチキヌマブ、ベリムマブ)、それらは、そのような薬物について公知の一般的な副作用プロファイル、例えば、感作、アナフィラキシーショック、耐性についての潜在性を示し、ここでも日和見感染についてのリスク向上を示すことが多かった。

【0024】

したがって、上記治療剤と比較して、免疫系の規定の細胞サブセットに特に選択的であり、特に上記医学的病態の治療法における上記有害効果を特に回避する新たな小分子医薬品が必要とされている。

【0025】

目下、そのような小分子医薬品は、上記治療剤と比較して、 $Kv1.3^{high}$ 表現型細胞、特に $Kv1.3^{high}$ 表現型のクラススイッチメモリーB細胞および/またはエフェクターメモリーT細胞に特に選択的であり、特に上記医学的病態の治療法における上記有害効果を特に回避する $Kv1.3$ 阻害剤により表すことができることが見出された。

【発明の概要】

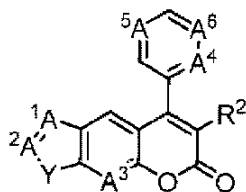
【課題を解決するための手段】

【0026】

本発明の実施形態は、以下の項目において詳述される：

1. 一般式(I I)

【化1】



II

(式中、

A^1 は、NおよびC-R⁸からなる群から選択され、

A^2 は、NおよびC-R³からなる群から選択され、

A^3 は、NおよびC-R⁹からなる群から選択され、

A^4 および A^5 および A^6 は、NおよびC-R¹からなる群から独立して選択され、

R¹ は、水素、(C₁~C₃)アルキル、ハロゲン、(C₁~C₃)アルコキシ、および

10

20

30

40

50

($C_1 \sim C_3$) ハロアルキルからなる群から選択され、
 R^2 は、水素、ハロゲン、および ($C_1 \sim C_3$) アルキルからなる群から選択され、
 R^3 は、水素、($C_1 \sim C_3$) アルキル、 NR^4R^5 、($C_1 \sim C_3$) アルキル- NR^4
 R^5 、およびシアノからなる群から選択され、 R^4 および R^5 は、水素、($C_3 \sim C_5$)
シクロアルキル、($C_3 \sim C_5$) ヘテロシクロアルキルおよび ($C_1 \sim C_3$) アルキルから
なる群から独立して選択され、または R^4 および R^5 は、それらが付着する窒素原子と
一緒になって、場合により、上記窒素原子に加え、O および NR^6 からなる群から選択さ
れるさらなるヘテロ原子基を含む 5～7 員複素環を形成し、 R^6 は、水素、メチル、アセ
チルおよびホルミルからなる群から選択され、
Y は、O および S からなる群から選択され、
 R^8 は、($C_1 \sim C_4$) アルキル、($C_3 \sim C_5$) シクロアルキルおよび ($C_3 \sim C_5$)
ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、
 R^9 は、水素、($C_1 \sim C_3$) アルキルおよび ($C_1 \sim C_3$) アルコキシからなる群から
選択され、

10

但し、以下の化合物：

3-メチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、2, 3, 9-
トリメチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、3, 9-
ジメチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、2, 3-ジメ
チル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、3-エチル-9-
メチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、3-(tert
ブチル)-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、3-(tert
ブチル)-9-メチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-
オン、および 2-メチル-8-フェニル-6H-クロメノ[6, 7-d]オキサゾール
6-オン

20

が除外される)

の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【発明を実施するための形態】

【0027】

2. R^1 が、水素、メチル、クロロ、フルオロ、メトキシ、エトキシおよびトリフルオ
ロメチルからなる群から選択され、

30

R^2 が、水素、ブromoおよびメチルからなる群から選択され、

R^3 が、水素、メチル、モルホリニル、モルホリノメチル、N-メチルアミノメチル、N
, N-ジメチルアミノメチルおよびシアノからなる群から選択され、

R^8 が、メチル、エチルおよびシクロプロピルからなる群から選択され、

R^9 が、水素、メチルおよびメトキシからなる群から選択される、

項目1に記載の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【0028】

3. R^2 が、水素およびメチルからなる群から選択され、 R^3 が、水素、モルホリニル
、モルホリノメチル、N, N-ジメチルアミノメチルおよびシアノからなる群から選択さ
れる、

40

項目1または2に記載の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【0029】

4. Y が、S であり、または Y が、O であり、Y が O である場合、 A^1 、 A^2 または A^3
の少なくとも1つが、N である、項目1～3のいずれか一項に記載の化合物またはその
塩もしくは溶媒和物。

【0030】

5. A^1 が、 $C-R^8$ であり、 A^2 が、 $C-R^3$ であり、 A^3 が、 $C-R^9$ であり、Y
が、O である、

項目1～3のいずれか一項に記載の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【0031】

50

6. 以下の条件の少なくとも1つ：1) R^2 が、ハロゲンであること、2) R^3 が、 N R^4 R^5 およびシアノからなる群から選択されること、3) A^4 または A^5 または A^6 が、 N であることを満たす、項目1～5のいずれか一項に記載の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【0032】

7. A^4 および A^5 および A^6 の1つが、 N であり、他のものが、 N および $C-R^1$ からなる群から選択される、項目1～6のいずれか一項に記載の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【0033】

8. R^8 が、メチルであり、 R^9 が、メチルであり、 R^1 が、水素およびメトキシからなる群から選択され、 R^2 が、水素およびメチルからなる群から選択され、 R^3 が、水素、メチルおよび N -メチルアミノメチルからなる群から選択される、項目1～7のいずれか一項に記載の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【0034】

9. 表1の本発明の実施例として列記される化合物またはそれらの塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、項目1に記載の化合物。

【0035】

10. 項目1～9のいずれか一項に記載の化合物および薬学的に許容可能な担体または希釈剤を含む医薬組成物。

【0036】

11. 疾患または医学的病態の治療において使用される、項目1～9のいずれか一項に記載の化合物。

【0037】

12. 疾患または医学的病態を治療するための医薬組成物の製造のための、項目1～9のいずれか一項に化合物の使用。

【0038】

13. 前記疾患または医学的病態が、電位依存性カリウムチャンネル $K_v1.3$ の阻害が有益である疾患または医学的病態である、項目10に記載の化合物または項目11に記載の化合物の使用。

【0039】

14. 前記疾患または医学的病態が、乾癬、乾癬性関節炎、自己免疫性甲状腺炎、橋本病、グレーブス病、関節リウマチ、白斑、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、強直性脊椎炎（ベヒテレフ病）、歯周病、I型糖尿病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、抗糸球体基底膜糸球体腎炎、急速進行性糸球体腎炎、進行性慢性腎不全、慢性腎疾患、腎線維症、ブドウ膜炎、扁平部炎、喘息、落葉状天疱瘡、封入体筋炎、皮膚筋炎、強皮症、ベーチェット病、アトピー性皮膚炎、アレルギー性および刺激性接触皮膚炎、扁平苔癬、シェーグレン症候群、移植片対宿主反応、宿主対移植片反応、移植片拒絶、末期腎疾患、血管柄付き複合組織同種移植片拒絶、円形脱毛症、炎症性骨吸収疾患、抗好中球細胞質抗体関連血管炎、変形性関節症、内膜過形成に関連する疾患、乳癌、白血病、慢性リンパ球性白血病、ヒト肺腺癌、皮膚T細胞リンパ腫、骨肉腫、神経芽細胞腫、卵巣癌および黒色腫、神経炎症性障害、神経変性症、 $HIV-1$ 関連神経認知障害（HAND）、アルツハイマー病におけるミクログリア誘導性酸化ストレス、肥満、ならびにインスリン耐性、再狭窄／新生内膜過形成、アテローム性動脈硬化症（動脈硬化性血管疾患またはASVD）、急性冠症候群、急性虚血性脳卒中、高血圧からなる群から選択される項目13に記載の化合物または使用。

【0040】

15. 項目1に記載の化合物を生成する方法であって、 A^1 が、 $C-R^8$ であり、 A^2 が、 CH および N からなる群から選択され、以下の変換：

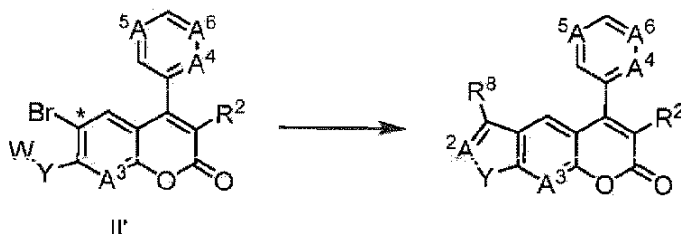
10

20

30

40

【化 2】

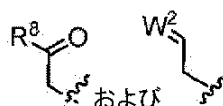


を特徴とし、

式中、 A^3 、 A^4 、 A^5 、 A^6 、 R^2 、 R^8 および Y は、上記定義のとおりであり、
 W は、

10

【化 3】



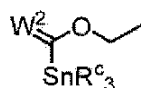
(式中、 R^8 は、上記定義のとおりであり、 W^2 は、 CH_2 、 $CH-CH_3$ 、 $C(CH_3)_2$ 、 $CH-CH_2-CH_3$ 、 $C(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $CH-CH(CH_3)-CH_3$ 、および $CH-CH_2-CH_2-CH_3$ からなる群から選択される) からなる群から選択され、上記式 I I' 中のアスタリスクにより標識される位置における遷移金属媒介分子内アルキル化のステップをさらに含み、

20

または

W は、水素であり、

【化 4】



(W^2 は、上記定義のとおりであり、 R^c は、($C_1 \sim C_4$) アルキルである) を使用する上記式 I I' 中のアスタリスクにより標識される位置における遷移金属媒介アシル化と、それに続くヒドロキシルアミンを使用する環化をさらに含む方法。

30

【0041】

本発明のさらなる実施形態を以下の項目に詳述する：

- B1. A^1 が、N および $C-R^8$ からなる群から選択され、
 A^2 が、N および $C-R^3$ からなる群から選択され、
 A^3 が、N および $C-R^9$ からなる群から選択され、
 A^4 および A^5 および A^6 が、N および $C-R^1$ からなる群から独立して選択され、
 R^1 が、水素、メチル、クロロ、フルオロ、メトキシ、エトキシおよびトリフルオロメチルからなる群から選択され、
 R^2 が、水素、ブromo およびメチルからなる群から選択され、
 R^3 が、水素、メチル、モルホリニル、モルホリノメチル、N-メチルアミノメチル、N-ジメチルアミノメチルおよびシアノからなる群から選択され、
 Y が、O および S からなる群から選択され、
 R^8 が、メチル、エチルおよびシクロプロピルからなる群から選択され、
 R^9 が、水素、メチルおよびメトキシからなる群から選択され、

40

但し、以下の化合物：

3-メチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、2, 3, 9-トリメチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、3, 9-ジメチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、2, 3-ジメチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、3-エチル-9-

50

メチル-5-フェニル-7H-フロ [3, 2-g] クロメン-7-オン、および2-メチル-8-フェニル-6H-クロメノ [6, 7-d] オキサゾール-6-オンが除外される、

一般式 (I I) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【0042】

B 2. A¹ が、N および C-R⁸ からなる群から選択され、
 A² が、N および C-R³ からなる群から選択され、
 A³ が、N および C-R⁹ からなる群から選択され、
 A⁴ および A⁵ および A⁶ が、N および C-R¹ からなる群から独立して選択され、
 R¹ が、水素、メチル、クロロ、フルオロ、メトキシ、エトキシおよびトリフルオロメチルからなる群から選択され、
 R² が、水素およびメチルからなる群から選択され、
 R³ が、水素、メチル、モルホリニル、モルホリノメチル、N-メチルアミノメチル、N, N-ジメチルアミノメチルおよびシアノからなる群から選択され、
 Y が、O および S からなる群から選択され、
 R⁸ が、メチル、エチルおよびシクロプロピルからなる群から選択され、
 R⁹ が、水素、メチルおよびメトキシからなる群から選択され、
 但し、以下の化合物：

3-メチル-5-フェニル-7H-フロ [3, 2-g] クロメン-7-オン、2, 3, 9-トリメチル-5-フェニル-7H-フロ [3, 2-g] クロメン-7-オン、3, 9-ジメチル-5-フェニル-7H-フロ [3, 2-g] クロメン-7-オン、2, 3-ジメチル-5-フェニル-7H-フロ [3, 2-g] クロメン-7-オン、3-エチル-9-メチル-5-フェニル-7H-フロ [3, 2-g] クロメン-7-オン、および2-メチル-8-フェニル-6H-クロメノ [6, 7-d] オキサゾール-6-オンが除外される、
 一般式 (I I) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【0043】

B 3. A¹ が、C-R⁸ であり、A² が、C-R³ であり、A³ が、C-R⁹ であり、Y が、O であり、
 A⁴ および A⁵ および A⁶ が、N および C-R¹ からなる群から独立して選択され、
 R¹ が、水素、(C₁~C₃) アルキル、ハロゲン、(C₁~C₃) アルコキシおよび(C₁~C₃) ハロアルキルからなる群から選択され、
 R² が、水素、ハロゲンおよび(C₁~C₃) アルキルからなる群から選択され、
 R³ が、水素、(C₁~C₃) アルキル、NR⁴R⁵、(C₁~C₃) アルキル-NR⁴R⁵ およびシアノからなる群から選択され、
 R⁴ および R⁵ は、水素、(C₃~C₅) シクロアルキル、(C₃~C₅) ヘテロシクロアルキル、(C₁~C₃) アルキルからなる群から独立して選択され、またはR⁴ およびR⁵ は、それらが付着する窒素原子と一緒に、場合により、上記窒素原子に加え、O およびNR⁶ からなる群から選択されるさらなるヘテロ原子基を含む5~7員複素環を形成し、
 R⁶ は、水素、メチル、アセチルおよびホルミルからなる群から選択され、
 R⁸ が、(C₁~C₄) アルキル、(C₃~C₅) シクロアルキルおよび(C₃~C₅) ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、
 R⁹ が、水素、(C₁~C₃) アルキルおよび(C₁~C₃) アルコキシからなる群から選択され、
 但し、以下の化合物：

3-メチル-5-フェニル-7H-フロ [3, 2-g] クロメン-7-オン、2, 3, 9-トリメチル-5-フェニル-7H-フロ [3, 2-g] クロメン-7-オン、3, 9-ジメチル-5-フェニル-7H-フロ [3, 2-g] クロメン-7-オン、2, 3-ジメチル-5-フェニル-7H-フロ [3, 2-g] クロメン-7-オン、3-エチル-9-メチル-5-フェニル-7H-フロ [3, 2-g] クロメン-7-オン、3-(tert

ーブチル)ー5ーフェニルー7Hーフロ [3, 2ーg] クロメンー7ーオン、および3ー(tertーブチル)ー9ーメチルー5ーフェニルー7Hーフロ [3, 2ーg] クロメンー7ーオン

が除外される、

一般式 (I I) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【0044】

B 4. A¹ が、CーR⁸ であり、A² が、CーR³ であり、A³ が、CーR⁹ であり、Y が、O であり、

A⁴ および A⁵ および A⁶ が、N および CーR¹ からなる群から独立して選択され、

R¹ が、水素、メチル、クロロ、フルオロ、メトキシ、エトキシおよびトリフルオロメチルからなる群から選択され、

R² が、水素、ブromo およびメチルからなる群から選択され、

R³ が、水素、メチル、モルホリニル、モルホリノメチル、Nーメチルアミノメチル、N, Nージメチルアミノメチルおよびシアノからなる群から選択され、

R⁸ が、メチル、エチルおよびシクロプロピルからなる群から選択され、

R⁹ が、水素、メチルおよびメトキシからなる群から選択され、但し、以下の化合物：

3ーメチルー5ーフェニルー7Hーフロ [3, 2ーg] クロメンー7ーオン、2, 3, 9ートリメチルー5ーフェニルー7Hーフロ [3, 2ーg] クロメンー7ーオン、3, 9ージメチルー5ーフェニルー7Hーフロ [3, 2ーg] クロメンー7ーオン、2, 3ージメチルー5ーフェニルー7Hーフロ [3, 2ーg] クロメンー7ーオン、および3ーエチルー9ーメチルー5ーフェニルー7Hーフロ [3, 2ーg] クロメンー7ーオン

が除外される、

一般式 (I I) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【0045】

B 5. A¹ が、CーR⁸ であり、A² が、CーR³ であり、A³ が、CーR⁹ であり、Y が、O であり、

A⁴ および A⁵ および A⁶ が、N および CーR¹ からなる群から独立して選択され、

R¹ が、水素、メチル、クロロ、フルオロ、メトキシ、エトキシおよびトリフルオロメチルからなる群から選択され、

R² が、水素およびメチルからなる群から選択され、

R³ が、水素、モルホリニル、モルホリノメチル、N, Nージメチルアミノメチルおよびシアノからなる群から選択され、

R⁸ が、メチル、エチルおよびシクロプロピルからなる群から選択され、

R⁹ が、水素、メチルおよびメトキシからなる群から選択され、

但し、以下の化合物：

3ーメチルー5ーフェニルー7Hーフロ [3, 2ーg] クロメンー7ーオン、3, 9ージメチルー5ーフェニルー7Hーフロ [3, 2ーg] クロメンー7ーオン、および3ーエチルー9ーメチルー5ーフェニルー7Hーフロ [3, 2ーg] クロメンー7ーオン

が除外される、

一般式 (I I) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【0046】

B 6. 6. 5ー(2ーメトキシフェニル)ー3, 9ージメチルー7Hーフロ [3, 2ーg] クロメンー7ーオン、

5ー(3ーメトキシフェニル)ー3, 9ージメチルー7Hーフロ [3, 2ーg] クロメンー7ーオン、

5ー(2ークロロフェニル)ー3, 9ージメチルー7Hーフロ [3, 2ーg] クロメンー7ーオン、

3, 9ージメチルー5ー(3ー(トリフルオロメチル)フェニル)ー7Hーフロ [3, 2ーg] クロメンー7ーオン、

5ー(2ーフルオロフェニル)ー3, 6, 9ートリメチルー7Hーフロ [3, 2ーg] ク

- ロメン-7-オン、
 5-(3-メトキシフェニル)-3, 6, 9-トリメチル-7H-フロ [3, 2-g] ク
 ロメン-7-オン、
 5-(2-メトキシフェニル)-3, 6, 9-トリメチル-7H-フロ [3, 2-g] ク
 ロメン-7-オン、
 5-(2-フルオロフェニル)-3, 9-ジメチル-7H-フロ [3, 2-g] クロメン
 -7-オン、
 3, 6, 9-トリメチル-5-フェニル-7H-フロ [3, 2-g] クロメン-7-オン
 、
 5-(2-エトキシフェニル)-3, 6, 9-トリメチル-7H-フロ [3, 2-g] ク 10
 ロメン-7-オン、
 5-(2-クロロフェニル)-3, 6, 9-トリメチル-7H-フロ [3, 2-g] クロ
 メン-7-オン、
 3, 9-ジメチル-2-モルホリノ-5-フェニル-7H-フロ [3, 2-g] クロメン
 -7-オン、
 3, 9-ジメチル-7-オキソ-5-フェニル-7H-フロ [3, 2-g] クロメン-2
 -カルボニトリル、
 3, 9-ジメチル-2-(モルホリノメチル)-5-フェニル-7H-フロ [3, 2-g
] クロメン-7-オン、
 2-((ジメチルアミノ)メチル)-3, 9-ジメチル-5-フェニル-7H-フロ [3 20
 , 2-g] クロメン-7-オン、
 3-エチル-6, 9-ジメチル-5-フェニル-7H-フロ [3, 2-g] クロメン-7
 -オン、
 3-メチル-5-(o-トリル)-7H-フロ [3, 2-g] クロメン-7-オン、
 3-メチル-5-(m-トリル)-7H-フロ [3, 2-g] クロメン-7-オン、
 5-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-7H-フロ [3, 2-g] クロメン-7-
 オン、
 5-(3-メトキシフェニル)-3-メチル-7H-フロ [3, 2-g] クロメン-7-
 オン、
 5-(2-クロロフェニル)-3-メチル-7H-フロ [3, 2-g] クロメン-7-オ 30
 ン、
 5-(3-クロロフェニル)-3-メチル-7H-フロ [3, 2-g] クロメン-7-オ
 ン、
 9-メトキシ-3-メチル-5-フェニル-7H-フロ [3, 2-g] クロメン-7-オ
 ン、
 3-シクロプロピル-9-メチル-5-フェニル-7H-フロ [3, 2-g] クロメン-
 7-オン、
 3-シクロプロピル-6, 9-ジメチル-5-フェニル-7H-フロ [3, 2-g] クロ
 メン-7-オン、
 3, 9-ジメチル-5-(ピリジン-3-イル)-7H-フロ [3, 2-g] クロメン- 40
 7-オン、
 3, 9-ジメチル-7-オキソ-5-フェニル-7H-フロ [3, 2-g] クロメン-2
 -カルボニトリル、
 2-((ジメチルアミノ)メチル)-3, 6, 9-トリメチル-5-フェニル-7H-フ
 ロ [3, 2-g] クロメン-7-オン、
 3, 6, 9-トリメチル-5-(ピリジン-3-イル)-7H-フロ [3, 2-g] クロ
 メン-7-オン、
 3, 9-ジメチル-5-(ピリジン-2-イル)-7H-フロ [3, 2-g] クロメン-
 7-オン、
 3, 9-ジメチル-5-(o-トリル)-7H-フロ [3, 2-g] クロメン-7-オン 50

、
 5-(2-メトキシピリジン-3-イル)-3, 6, 9-トリメチル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、および
 5-(4-メトキシピリジン-3-イル)-3, 6, 9-トリメチル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、
 またはそれらの塩もしくは溶媒和物
 からなる群から選択される化合物。

【0047】

B7. A^1 が、 $C-R^8$ であり、 A^2 が、 $C-R^3$ であり、 A^3 が、 $C-R^9$ であり、
 Y が、 O であり、

10

A^4 および A^5 および A^6 が、 N および $C-R^1$ からなる群から独立して選択され、
 R^1 が、水素、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_3)$ アルコキシおよび
 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキルからなる群から選択され、

R^2 が、水素、ハロゲンおよび $(C_1 \sim C_3)$ アルキルからなる群から選択され、

R^3 が、水素、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 NR^4R^5 、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル- NR^4
 R^5 およびシアノからなる群から選択され、

R^4 および R^5 は、水素、 $(C_3 \sim C_5)$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_5)$ ヘテロシクロ
 アルキル、および $(C_1 \sim C_3)$ アルキルからなる群から独立して選択され、または R^4
 および R^5 は、それらが付着する窒素原子と一緒にあって、場合により、上記窒素原子に
 加え、 O および NR^6 からなる群から選択されるさらなるヘテロ原子基を含む5~7員複
 素環を形成し、 R^6 は、水素、メチル、アセチルおよびホルミルからなる群から選択され

20

、
 R^8 が、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_5)$ シクロアルキル、および $(C_3 \sim C_5)$
 ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

R^9 が、水素、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキルおよび $(C_1 \sim C_3)$ アルコキシからなる群から
 選択され、

但し、以下の条件：

1) R^2 が、ハロゲンであること、または

2) R^3 が、 NR^4R^5 およびシアノからなる群から選択されること、

3) A^4 または A^5 または A^6 が、 N であること

30

の少なくとも1つを満たす、

一般式 (I I) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【0048】

B8. A^1 が、 $C-R^8$ であり、 A^2 が、 $C-R^3$ であり、 A^3 が、 $C-R^9$ であり、
 Y が、 O であり、

A^4 および A^5 および A^6 が、 N および $C-R^1$ からなる群から独立して選択され、

R^1 が、水素、メチル、クロロ、フルオロ、メトキシ、エトキシおよびトリフルオロメチ
 ルからなる群から選択され、

R^2 が、水素、ブロモおよびメチルからなる群から選択され、

R^3 が、水素、メチル、モルホリニル、モルホリノメチル、 N -メチルアミノメチル、 N
 N -ジメチルアミノメチルおよびシアノからなる群から選択され、

40

R^8 が、メチル、エチルおよびシクロプロピルからなる群から選択され、

R^9 が、水素、メチルおよびメトキシからなる群から選択され、

但し、以下の条件：

1) R^2 が、ブロモであること、

2) R^3 が、モルホリニルおよびシアノからなる群から選択されること、

3) A^4 または A^5 または A^6 が、 N であること

の少なくとも1つを満たす、

一般式 (I I) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【0049】

50

B 9. A^1 が、 $C-R^8$ であり、 A^2 が、 $C-R^3$ であり、 A^3 が、 $C-R^9$ であり、 Y が O であり、

A^4 および A^5 および A^6 が、 N および $C-R^1$ からなる群から独立して選択され、
 R^1 が、水素、メチル、クロロ、フルオロ、メトキシ、エトキシおよびトリフルオロメチルからなる群から選択され、

R^2 が、水素、メチルからなる群から選択され、

R^3 が、水素、モルホリニル、モルホリノメチル、 N 、 N -ジメチルアミノメチルおよびシアノからなる群から選択され、

R^8 が、メチル、エチルおよびシクロプロピルからなる群から選択され、

R^9 が、水素、メチルおよびメトキシからなる群から選択され、

10

但し、以下の条件：

1) R^3 が、モルホリニルおよびシアノからなる群から選択されること、

2) A^4 または A^5 または A^6 が、 N であること

の少なくとも1つを満たす、

一般式 (I I) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【0050】

B 10. A^1 が、 $C-CH_3$ であり、 A^2 が、 $C-R^3$ であり、 A^3 が、 $C-CH_3$ であり、 Y が、 O であり、

A^4 および A^5 および A^6 が、 N および $C-H$ からなる群から独立して選択され、

R^2 が、水素およびメチルからなる群から選択され、

20

R^3 が、水素、モルホリニルおよびシアノからなる群から選択され、

但し、以下の条件：

1) R^3 が、モルホリニルおよびシアノからなる群から選択されること、

2) A^4 または A^5 または A^6 が、 N であること

の少なくとも1つを満たす、

一般式 (I I) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【0051】

B 11. 3, 9-ジメチル-2-モルホリノ-5-フェニル-7H-フロ [3, 2-g] クロメン-7-オン、

3, 9-ジメチル-7-オキソ-5-フェニル-7H-フロ [3, 2-g] クロメン-2-カルボニトリル、

30

3, 9-ジメチル-5-(ピリジン-3-イル)-7H-フロ [3, 2-g] クロメン-7-オン、

3, 9-ジメチル-7-オキソ-5-フェニル-7H-フロ [3, 2-g] クロメン-2-カルボニトリル、

3, 6, 9-トリメチル-5-(ピリジン-3-イル)-7H-フロ [3, 2-g] クロメン-7-オン、

3, 9-ジメチル-5-(ピリジン-2-イル)-7H-フロ [3, 2-g] クロメン-7-オン、

5-(2-メトキシピリジン-3-イル)-3, 6, 9-トリメチル-7H-フロ [3, 2-g] クロメン-7-オン、および

40

5-(4-メトキシピリジン-3-イル)-3, 6, 9-トリメチル-7H-フロ [3, 2-g] クロメン-7-オン、

またはそれらの塩もしくは溶媒和物

からなる群から選択される化合物。

【0052】

B 12. A^1 が、 $C-R^8$ であり、 A^2 が、 $C-R^3$ であり、 A^3 が、 $C-R^9$ であり、 Y が、 O であり、

A^4 および A^5 および A^6 の1つが、 N であり、他のものが、 N および $C-R^1$ からなる群から独立して選択され、

50

R^1 が、水素、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_3)$ アルコキシおよび $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキルからなる群から選択され、

R^2 が、水素、ハロゲンおよび $(C_1 \sim C_3)$ アルキルからなる群から選択され、

R^3 が、水素、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 NR^4R^5 、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル- NR^4R^5 およびシアノからなる群から選択され、

R^4 および R^5 は、水素、 $(C_3 \sim C_5)$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_5)$ ヘテロシクロアルキル、および $(C_1 \sim C_3)$ アルキルからなる群から独立して選択され、または R^4 および R^5 は、それらが付着する窒素原子と一緒にあって、場合により、上記窒素原子に加え、O および NR^6 からなる群から選択されるさらなるヘテロ原子基を含む5～7員複素環を形成し、 R^6 は、水素、メチル、アセチルおよびホルミルからなる群から選択され

10

R^8 が、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_5)$ シクロアルキルおよび $(C_3 \sim C_5)$ ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

R^9 が、水素、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキルおよび $(C_1 \sim C_3)$ アルコキシからなる群から選択される、

一般式 (I I) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【0053】

B13. A^1 が、 $C-R^8$ であり、 A^2 が、 $C-R^3$ であり、 A^3 が、 $C-R^9$ であり、Y が、O であり、

A^4 および A^5 および A^6 の1つが、N であり、他のものが、N および $C-R^1$ からなる群から独立して選択され、

20

R^1 が、水素、メチル、クロロ、フルオロ、メトキシ、エトキシおよびトリフルオロメチルからなる群から選択され、

R^2 が、水素、プロモおよびメチルからなる群から選択され、

R^3 が、水素、メチル、モルホリニル、モルホリノメチル、N-メチルアミノメチル、N-ジメチルアミノメチルおよびシアノからなる群から選択され、

R^8 が、メチル、エチルおよびシクロプロピルからなる群から選択され、

R^9 が、水素、メチルおよびメトキシからなる群から選択される、

一般式 (I I) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【0054】

30

B14. A^1 が、 $C-R^8$ であり、 A^2 が、 $C-R^3$ であり、 A^3 が、 $C-R^9$ であり、Y が、O であり、

A^4 および A^5 および A^6 の1つが、N であり、他のものが、N および $C-R^1$ からなる群から独立して選択され、

R^1 が、水素、メチル、クロロ、フルオロ、メトキシ、エトキシおよびトリフルオロメチルからなる群から選択され、

R^2 が、水素およびメチルからなる群から選択され、

R^3 が、水素、モルホリニル、モルホリノメチル、N、N-ジメチルアミノメチルおよびシアノからなる群から選択され、

R^8 が、メチル、エチルおよびシクロプロピルからなる群から選択され、

40

R^9 が、水素、メチルおよびメトキシからなる群から選択される、

一般式 (I I) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【0055】

B15. A^1 が、 $C-CH_3$ であり、 A^2 が、 $C-H$ であり、 A^3 が、 $C-CH_3$ であり、Y が、O であり、

A^4 および A^5 および A^6 の1つが、N であり、他のものが、N および $C-H$ からなる群から独立して選択され、

R^2 が、水素およびメチルからなる群から選択される、

一般式 (I I) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【0056】

50

B 1 6. 3, 9-ジメチル-5-(ピリジン-3-イル)-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、
 3, 6, 9-トリメチル-5-(ピリジン-3-イル)-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、
 3, 9-ジメチル-5-(ピリジン-2-イル)-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、
 5-(2-メトキシピリジン-3-イル)-3, 6, 9-トリメチル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、および
 5-(4-メトキシピリジン-3-イル)-3, 6, 9-トリメチル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン、
 またはそれらの塩もしくは溶媒和物
 からなる群から選択される化合物。

10

【0057】

B 1 7. A^1 が、NおよびC-R⁸ からなる群から選択され、
 A^2 が、NおよびC-R³ からなる群から選択され、
 A^3 が、NおよびC-R⁹ からなる群から選択され、
 A^4 および A^5 および A^6 が、NおよびC-R¹ からなる群から独立して選択され、
 R^1 が、水素、(C₁~C₃) アルキル、ハロゲン、(C₁~C₃) アルコキシおよび(C₁~C₃) ハロアルキルからなる群から選択され、
 R^2 が、水素、ハロゲンおよび(C₁~C₃) アルキルからなる群から選択され、
 R^3 が、水素、(C₁~C₃) アルキル、NR⁴R⁵、(C₁~C₃) アルキル-NR⁴R⁵ およびシアノからなる群から選択され、
 R^4 および R^5 は、水素、(C₃~C₅) シクロアルキル、(C₃~C₅) ヘテロシクロアルキル、(C₁~C₃) アルキルからなる群から独立して選択され、または R^4 および R^5 は、それらが付着する窒素原子と一緒に、場合により、上記窒素原子に加え、OおよびNR⁶ からなる群から選択されるさらなるヘテロ原子基を含む5~7員複素環を形成し、 R^6 は、水素、メチル、アセチルおよびホルミルからなる群から選択され、
Yが、OおよびSからなる群から選択され、YがOである場合、 A^1 、 A^2 または A^3 の少なくとも1つがNであり、
 R^8 が、(C₁~C₄) アルキル、(C₃~C₅) シクロアルキルおよび(C₃~C₅) ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、
 R^9 が、水素、(C₁~C₃) アルキルおよび(C₁~C₃) アルコキシからなる群から選択され、
 但し、2-メチル-8-フェニル-6H-クロメノ[6, 7-d]オキサゾール-6-オンが除外される、
 一般式(I I)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

20

30

【0058】

B 1 8. A^1 が、NおよびC-R⁸ からなる群から選択され、
 A^2 が、NおよびC-R³ からなる群から選択され、
 A^3 が、NおよびC-R⁹ からなる群から選択され、
 A^4 および A^5 および A^6 が、NおよびC-R¹ からなる群から独立して選択され、
 R^1 が、水素、メチル、クロロ、フルオロ、メトキシ、エトキシおよびトリフルオロメチルからなる群から選択され、
 R^2 が、水素、ブromoおよびメチルからなる群から選択され、
 R^3 が、水素、メチル、モルホリニル、モルホリノメチル、N-メチルアミノメチル、N-ジメチルアミノメチルおよびシアノからなる群から選択され、
Yが、OおよびSからなる群から選択され、YがOである場合、 A^1 、 A^2 または A^3 の少なくとも1つがNであり、
 R^8 が、メチル、エチルおよびシクロプロピルからなる群から選択され、
 R^9 が、水素、メチルおよびメトキシからなる群から選択され、

40

50

但し、2-メチル-8-フェニル-6H-クロメノ [6, 7-d] オキサゾール-6-オンが除外される、

一般式 (I I) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【0059】

B19. A¹ が、NおよびC-CH₃ からなる群から選択され、
 A² が、NおよびC-R³ からなる群から選択され、
 A³ が、NおよびC-CH₃ からなる群から選択され、
 A⁴ および A⁵ および A⁶ が、NおよびC-H からなる群から独立して選択され、
 R² が、水素およびメチルからなる群から選択され、
 R³ が、水素、メチルおよびN-メチルアミノメチルからなる群から選択され、
 Y が、OおよびS からなる群から選択され、YがOである場合、A¹、A² または A³ の少なくとも1つがNであり、
 但し、2-メチル-8-フェニル-6H-クロメノ [6, 7-d] オキサゾール-6-オンが除外される、
 一般式 (I I) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

10

【0060】

B20. 3-メチル-5-フェニル-7H-フロ [2, 3-b] ピラノ [3, 2-e] ピリジン-7-オン、
 3, 6-ジメチル-5-フェニル-7H-フロ [2, 3-b] ピラノ [3, 2-e] ピリジン-7-オン、
 3, 6, 9-トリメチル-5-フェニル-7H-クロメノ [6, 7-d] イソオキサゾール-7-オン、
 6, 9-ジメチル-4-フェニル-2H-チエノ [3, 2-g] クロメン-2-オン、
 2, 4-ジメチル-8-フェニル-6H-クロメノ [6, 7-d] オキサゾール-6-オン、
 4-メチル-2-((メチルアミノ)メチル)-8-フェニル-6H-クロメノ [6, 7-d] オキサゾール-6-オン、
 3, 6, 9-トリメチル-4-フェニル-2H-チエノ [3, 2-g] クロメン-2-オン、
 4-メチル-8-フェニル-6H-クロメノ [6, 7-d] オキサゾール-6-オン、
 2, 4, 7-トリメチル-8-フェニル-6H-クロメノ [6, 7-d] オキサゾール-6-オン、および
 3, 9-ジメチル-5-フェニル-7H-クロメノ [6, 7-d] イソオキサゾール-7-オン、

20

30

またはそれらの塩もしくは溶媒和物
 からなる群から選択される化合物。

【0061】

B21. Y が、Sであり、
 A¹ が、NおよびC-R⁸ からなる群から選択され、
 A² が、NおよびC-R³ からなる群から選択され、
 A³ が、NおよびC-R⁹ からなる群から選択され、
 A⁴ および A⁵ および A⁶ が、NおよびC-R¹ からなる群から独立して選択され、
 R¹ が、水素、(C₁~C₃) アルキル、ハロゲン、(C₁~C₃) アルコキシおよび (C₁~C₃) ハロアルキルからなる群から選択され、
 R² が、水素、ハロゲンおよび (C₁~C₃) アルキルからなる群から選択され、
 R³ が、水素、(C₁~C₃) アルキル、NR⁴R⁵、(C₁~C₃) アルキル-NR⁴
 R⁵ およびシアノからなる群から選択され、
 R⁴ および R⁵ は、水素、(C₃~C₅) シクロアルキル、(C₃~C₅) ヘテロシクロアルキル、(C₁~C₃) アルキルからなる群から独立して選択され、または R⁴ および R⁵ は、それらが付着する窒素原子と一緒にあって、場合により、上記窒素原子に加え、

40

50

OおよびNR⁶からなる群から選択されるさらなるヘテロ原子基を含む5～7員複素環を形成し、R⁶は、水素、メチル、アセチルおよびホルミルからなる群から選択され、R⁸が、(C₁～C₄)アルキル、(C₃～C₅)シクロアルキルおよび(C₃～C₅)ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

R⁹が、水素、(C₁～C₃)アルキルおよび(C₁～C₃)アルコキシからなる群から選択される、

一般式(I I)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【0062】

B22. Yが、Sであり、

A¹が、NおよびC-R⁸からなる群から選択され、

10

A²が、NおよびC-R³からなる群から選択され、

A³が、NおよびC-R⁹からなる群から選択され、

A⁴およびA⁵およびA⁶が、NおよびC-R¹からなる群から独立して選択され、

R¹が、水素、メチル、クロロ、フルオロ、メトキシ、エトキシおよびトリフルオロメチルからなる群から選択され、

R²が、水素、プロモおよびメチルからなる群から選択され、

R³が、水素、メチル、モルホリニル、モルホリノメチル、N-メチルアミノメチル、N-ジメチルアミノメチルおよびシアノからなる群から選択され、

R⁸が、メチル、エチルおよびシクロプロピルからなる群から選択され、

R⁹が、水素、メチルおよびメトキシからなる群から選択される、

20

一般式(I I)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【0063】

B23. Yが、Sであり、

A¹が、NおよびC-CH₃からなる群から選択され、

A²が、NおよびC-R³からなる群から選択され、

A³が、NおよびC-CH₃からなる群から選択され、

A⁴およびA⁵およびA⁶が、NおよびC-Hからなる群から独立して選択され、

R²が、水素およびメチルからなる群から選択され、

R³が、水素、メチルおよびN-メチルアミノメチルからなる群から選択される、

一般式(I I)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

30

【0064】

B24. 6, 9-ジメチル-4-フェニル-2H-チエノ[3, 2-g]クロメン-2-オン、および

3, 6, 9-トリメチル-4-フェニル-2H-チエノ[3, 2-g]クロメン-2-オン、

またはそれらの塩もしくは溶媒和物

からなる群から選択される化合物。

【0065】

B25. Yが、Oであり、

A¹が、NおよびC-R⁸からなる群から選択され、

40

A²が、NおよびC-R³からなる群から選択され、

A³が、NおよびC-R⁹からなる群から選択され、

A¹、A²またはA³の少なくとも1つが、Nであり、

A⁴およびA⁵およびA⁶が、NおよびC-R¹からなる群から独立して選択され、

R¹が、水素、(C₁～C₃)アルキル、ハロゲン、(C₁～C₃)アルコキシおよび(C₁～C₃)ハロアルキルからなる群から選択され、

R²が、水素、ハロゲンおよび(C₁～C₃)アルキルからなる群から選択され、

R³が、水素、(C₁～C₃)アルキル、NR⁴R⁵、(C₁～C₃)アルキル-NR⁴

R⁵およびシアノからなる群から選択され、

R⁴およびR⁵は、水素、(C₃～C₅)シクロアルキル、(C₃～C₅)ヘテロシクロ

50

アルキルおよび ($C_1 \sim C_3$) アルキルからなる群から独立して選択され、または R^4 および R^5 は、それらが付着する窒素原子と一緒にあって、場合により、上記窒素原子に加え、OおよびNR⁶ からなる群から選択されるさらなるヘテロ原子基を含む5～7員複素環を形成し、 R^6 は、水素、メチル、アセチルおよびホルミルからなる群から選択され、 R^8 が、($C_1 \sim C_4$) アルキル、($C_3 \sim C_5$) シクロアルキルおよび($C_3 \sim C_5$) ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

R^9 が、水素、($C_1 \sim C_3$) アルキルおよび($C_1 \sim C_3$) アルコキシからなる群から選択され、

但し、2-メチル-8-フェニル-6H-クロメノ[6, 7-d]オキサゾール-6-オンが除外される、

一般式(I I)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【0066】

B26. Yが、Oであり、

A^1 が、NおよびC-R⁸ からなる群から選択され、

A^2 が、NおよびC-R³ からなる群から選択され、

A^3 が、NおよびC-R⁹ からなる群から選択され、

A^1 、 A^2 または A^3 の少なくとも1つが、Nであり、

A^4 および A^5 および A^6 が、NおよびC-R¹ からなる群から独立して選択され、

R^1 が、水素、メチル、クロロ、フルオロ、メトキシ、エトキシおよびトリフルオロメチルからなる群から選択され、

R^2 が、水素、ブromoおよびメチルからなる群から選択され、

R^3 が、水素、メチル、モルホリニル、モルホリノメチル、N-メチルアミノメチル、N, N-ジメチルアミノメチルおよびシアノからなる群から選択され、

R^8 が、メチル、エチルおよびシクロプロピルからなる群から選択され、

R^9 が、水素、メチルおよびメトキシからなる群から選択され、但し、2-メチル-8-フェニル-6H-クロメノ[6, 7-d]オキサゾール-6-オンが除外される、

一般式(I I)の化合物または塩もしくは溶媒和物。

【0067】

B27. Yが、Oであり、

A^1 が、NおよびC-CH₃ からなる群から選択され、

A^2 が、NおよびC-R³ からなる群から選択され、

A^3 が、NおよびC-CH₃ からなる群から選択され、

A^1 、 A^2 または A^3 の少なくとも1つが、Nであり、

A^4 および A^5 および A^6 が、NおよびC-Hからなる群から独立して選択され、

R^2 が、水素およびメチルからなる群から選択され、

R^3 が、水素、メチルおよびN-メチルアミノメチルからなる群から選択され、

但し、2-メチル-8-フェニル-6H-クロメノ[6, 7-d]オキサゾール-6-オンが除外される、

一般式(I I)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【0068】

B28. 3-メチル-5-フェニル-7H-フロ[2, 3-b]ピラノ[3, 2-e]ピリジン-7-オン、

3, 6-ジメチル-5-フェニル-7H-フロ[2, 3-b]ピラノ[3, 2-e]ピリジン-7-オン、

3, 6, 9-トリメチル-5-フェニル-7H-クロメノ[6, 7-d]イソオキサゾール-7-オン、

2, 4-ジメチル-8-フェニル-6H-クロメノ[6, 7-d]オキサゾール-6-オン、

4-メチル-2-((メチルアミノ)メチル)-8-フェニル-6H-クロメノ[6, 7-d]オキサゾール-6-オン、

10

20

30

40

50

4-メチル-8-フェニル-6H-クロメノ[6, 7-d]オキサゾール-6-オン、
 2, 4, 7-トリメチル-8-フェニル-6H-クロメノ[6, 7-d]オキサゾール-
 6-オン、および
 3, 9-ジメチル-5-フェニル-7H-クロメノ[6, 7-d]イソオキサゾール-7-
 オン、

またはそれらの塩もしくは溶媒和物
 からなる群から選択される化合物。

【0069】

B29. Yが、Oであり、A³が、Nであり、
 A¹が、NおよびC-R⁸からなる群から選択され、
 A²が、NおよびC-R³からなる群から選択され、
 A⁴およびA⁵およびA⁶が、NおよびC-R¹からなる群から独立して選択され、
 R¹が、水素、(C₁~C₃)アルキル、ハロゲン、(C₁~C₃)アルコキシおよび(C₁~C₃)ハロアルキルからなる群から選択され、
 R²が、水素、ハロゲンおよび(C₁~C₃)アルキルからなる群から選択され、
 R³が、水素、(C₁~C₃)アルキル、NR⁴R⁵、(C₁~C₃)アルキル-NR⁴
 R⁵およびシアノからなる群から選択され、
 R⁴およびR⁵は、水素、(C₃~C₅)シクロアルキル、(C₃~C₅)ヘテロシクロ
 アルキル、(C₁~C₃)アルキルからなる群から独立して選択され、またはR⁴および
 R⁵は、それらが付着する窒素原子と一緒に、場合により、上記窒素原子に加え、
 OおよびNR⁶からなる群から選択されるさらなるヘテロ原子基を含む5~7員複素環を
 形成し、R⁶は、水素、メチル、アセチルおよびホルミルからなる群から選択され、
 R⁸が、(C₁~C₄)アルキル、(C₃~C₅)シクロアルキルおよび(C₃~C₅)
 ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される、
 一般式(I I)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【0070】

B30. Yが、Oであり、A³が、Nであり、
 A¹が、NおよびC-R⁸からなる群から選択され、
 A²が、NおよびC-R³からなる群から選択され、
 A⁴およびA⁵およびA⁶が、NおよびC-R¹からなる群から独立して選択され、
 R¹が、水素、メチル、クロロ、フルオロ、メトキシ、エトキシおよびトリフルオロメチ
 ルからなる群から選択され、
 R²が、水素、プロモおよびメチルからなる群から選択され、
 R³が、水素、メチル、モルホリニル、モルホリノメチル、N-メチルアミノメチル、N
 , N-ジメチルアミノメチルおよびシアノからなる群から選択され、
 R⁸が、メチル、エチルおよびシクロプロピルからなる群から選択される、
 一般式(I I)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【0071】

B31. Yが、Oであり、A³が、Nであり、
 A¹が、NおよびC-CH₃からなる群から選択され、
 A²が、NおよびC-R³からなる群から選択され、
 A⁴およびA⁵およびA⁶が、NおよびC-Hからなる群から独立して選択され、
 R²が、水素およびメチルからなる群から選択され、
 R³が、水素、メチルおよびN-メチルアミノメチルからなる群から選択される、
 一般式(I I)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【0072】

B32. 3-メチル-5-フェニル-7H-フロ[2, 3-b]ピラノ[3, 2-e]
 ピリジン-7-オン、および
 3, 6-ジメチル-5-フェニル-7H-フロ[2, 3-b]ピラノ[3, 2-e]ピリ
 ジン-7-オン

からなる群から選択される化合物。

【0073】

B33. Yが、Oであり、A¹が、Nであり、A²が、C-R³であり、
 A³が、NおよびC-R⁹からなる群から選択され、
 A⁴およびA⁵およびA⁶が、NおよびC-R¹からなる群から独立して選択され、
 R¹が、以下からなる群から選択され、R¹が、水素、(C₁~C₃)アルキル、ハロゲン、
 (C₁~C₃)アルコキシおよび(C₁~C₃)ハロアルキルからなる群から選択され、
 R²が、水素、ハロゲンおよび(C₁~C₃)アルキルからなる群から選択され、
 R³が、以下からなる群から選択され、R³が、水素、(C₁~C₃)アルキル、NR⁴
 R⁵、(C₁~C₃)アルキル-NR⁴R⁵およびシアノからなる群から選択され、
 R⁴およびR⁵は、水素、(C₃~C₅)シクロアルキル、(C₃~C₅)ヘテロシクロ
 アルキルおよび(C₁~C₃)アルキルからなる群から独立して選択され、またはR⁴お
 よびR⁵は、それらが付着する窒素原子と一緒に、場合により、上記窒素原子に加
 え、OおよびNR⁶からなる群から選択されるさらなるヘテロ原子基を含む5~7員複素
 環を形成し、R⁶は、水素、メチル、アセチルおよびホルミルからなる群から選択され、
 R⁹が、水素、(C₁~C₃)アルキルおよび(C₁~C₃)アルコキシからなる群から
 選択され、
 但し、2-メチル-8-フェニル-6H-クロメノ[6,7-d]オキサゾール-6-オンが除外される、
 一般式(II)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

10

20

【0074】

B34. Yが、Oであり、A¹が、Nであり、A²が、C-R³であり、
 A³が、NおよびC-R⁹からなる群から選択され、
 A⁴およびA⁵およびA⁶が、NおよびC-R¹からなる群から独立して選択され、
 R¹が、水素、メチル、クロロ、フルオロ、メトキシ、エトキシおよびトリフルオロメチ
 ルからなる群から選択され、
 R²が、水素、プロモおよびメチルからなる群から選択され、
 R³が、以下からなる群から選択され、R³が、水素、メチル、モルホリニル、モルホリ
 ノメチル、N-メチルアミノメチル、N、N-ジメチルアミノメチルおよびシアノからな
 る群から選択され、
 R⁹が、水素、メチルおよびメトキシからなる群から選択され、
 但し、2-メチル-8-フェニル-6H-クロメノ[6,7-d]オキサゾール-6-オンが除外される、
 一般式(II)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

30

【0075】

B35. Yが、Oであり、A¹が、Nであり、A²が、C-R³であり、
 A³が、NおよびC-CH₃からなる群から選択され、
 A⁴およびA⁵およびA⁶が、NおよびC-Hからなる群から独立して選択され、
 R²が、水素およびメチルからなる群から選択され、
 R³が、以下からなる群から選択され、R³が、水素、メチルおよびN-メチルアミノメ
 チルからなる群から選択される、
 一般式(II)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

40

【0076】

B36. Yが、Oであり、A¹が、Nであり、A²が、C-R³であり、A³が、C-
 CH₃であり、A⁴およびA⁵およびA⁶が、C-Hであり、
 R²が、水素およびメチルからなる群から選択され、
 R³が、以下からなる群から選択され、R³が、水素、メチルおよびN-メチルアミノメ
 チルからなる群から選択される、
 一般式(II)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

50

【0077】

B37. 2, 4-ジメチル-8-フェニル-6H-クロメノ[6, 7-d]オキサゾール-6-オン、
4-メチル-2-((メチルアミノ)メチル)-8-フェニル-6H-クロメノ[6, 7-d]オキサゾール-6-オン、
4-メチル-8-フェニル-6H-クロメノ[6, 7-d]オキサゾール-6-オン、および
2, 4, 7-トリメチル-8-フェニル-6H-クロメノ[6, 7-d]オキサゾール-6-オン、
またはそれらの塩もしくは溶媒和物
からなる群から選択される化合物。

10

【0078】

B38. Yが、Oであり、
A¹が、C-R⁸であり、
A²が、Nであり、
A³が、NおよびC-R⁹からなる群から選択され、
A⁴およびA⁵およびA⁶が、NおよびC-R¹からなる群から独立して選択され、
R¹が、水素、(C₁~C₃)アルキル、ハロゲン、(C₁~C₃)アルコキシおよび(C₁~C₃)ハロアルキルからなる群から選択され、
R²が、水素、ハロゲンおよび(C₁~C₃)アルキルからなる群から選択され、
R⁸が、(C₁~C₄)アルキル、(C₃~C₅)シクロアルキルおよび(C₃~C₅)ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、
R⁹が、水素、(C₁~C₃)アルキルおよび(C₁~C₃)アルコキシからなる群から選択される、
一般式(II)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

20

【0079】

B39. Yが、Oであり、A¹が、C-R⁸であり、A²が、Nであり、
A³が、NおよびC-R⁹からなる群から選択され、
A⁴およびA⁵およびA⁶が、NおよびC-R¹からなる群から独立して選択され、
R¹が、水素、メチル、クロロ、フルオロ、メトキシ、エトキシおよびトリフルオロメチルからなる群から選択され、
R²が、水素、ブロモおよびメチルからなる群から選択され、
R⁸が、メチル、エチルおよびシクロプロピルからなる群から選択され、
R⁹が、水素、メチルおよびメトキシからなる群から選択される、
一般式(II)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

30

【0080】

B40. Yが、Oであり、A¹が、C-CH₃であり、A²が、Nであり、
A³が、NおよびC-CH₃からなる群から選択され、
A⁴およびA⁵およびA⁶が、NおよびC-Hからなる群から独立して選択され、
R²が、水素およびメチルからなる群から選択される、
一般式(II)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

40

【0081】

B41. 3, 6, 9-トリメチル-5-フェニル-7H-クロメノ[6, 7-d]イソオキサゾール-7-オン、および3, 9-ジメチル-5-フェニル-7H-クロメノ[6, 7-d]イソオキサゾール-7-オン、またはそれらの塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される化合物。

【0082】

本発明の特定の実施形態において、A⁶は、C-R¹、より特定すると、C-Hである。本発明の他の特定の実施形態において、A⁶は、Nである。

【0083】

50

本発明のより特定の実施形態は、上記に挙げられた実施形態のそれぞれにより包含される以下の表1および／または2のそれぞれの具体的な化合物であり、いっそうより特定すると、「++」または「+++」により標識される IC_{50} を有するもの、さらにいっそうより特定すると、「+++」により標識される IC_{50} を有するものである。

【0084】

定義を可能な限り短く保持するため、用語「アルキル」は、ある実施形態において、アルキル、アルケニルおよびアルキニルを包含すると理解すべきである。「 C_1 -アルケニル」および「 C_1 -アルキニル」を含むことを意味しないことは、当業者に明らかである。

【0085】

本発明に関して、($C_1 \sim C_4$) アルキル基は、特に記載のない限り、特に、直鎖または分枝鎖 ($C_1 \sim C_4$) アルキル、より特定すると、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-C \equiv CH$ 、 $-C_3H_7$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-CH=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH=CH-CH_3$ 、 $-C \equiv C-CH_3$ 、 $-CH_2-C \equiv CH$ 、 $-C_4H_9$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)-C_2H_5$ 、および $-C(CH_3)_3$ からなる群から選択されるもの、いっそうより特定すると、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_3CH_3$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)-C_2H_5$ 、および $-C(CH_3)_3$ からなる群から選択されるものを示す。上記アルキル基は、1つ以上の ($C_1 \sim C_3$) アルコキシ基により、特に1つの ($C_1 \sim C_3$) アルコキシ基により独立して置換されていてよく、特に、前記 ($C_1 \sim C_3$) アルコキシは非置換である。

【0086】

本発明に関して、($C_1 \sim C_3$) アルキル基は、特に記載のない限り、直鎖または分枝鎖 ($C_1 \sim C_3$) アルキル、より特定すると、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_3CH_3$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)-C_2H_5$ 、および $-C(CH_3)_3$ からなる群から選択されるものを特に示す。上記アルキル基は、1つ以上の ($C_1 \sim C_3$) アルコキシ基により、特に1つの ($C_1 \sim C_3$) アルコキシ基により独立して置換されていてよく、特に、前記 ($C_1 \sim C_3$) アルコキシは非置換である。

【0087】

本発明に関して、($C_3 \sim C_5$) シクロアルキル基は、3～5つの炭素原子を含有する非芳香族環系、特に、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタンおよびシクロペンテンを示す。上記のシクロアルキル基は、1つ以上の ($C_1 \sim C_3$) アルコキシおよび／または ($C_1 \sim C_3$) アルキル基により、特に1つの ($C_1 \sim C_3$) アルコキシまたは ($C_1 \sim C_3$) アルキル基により独立して置換されていてよく、特に、前記 ($C_1 \sim C_3$) アルコキシおよび ($C_1 \sim C_3$) アルキルは非置換である。

【0088】

本発明に関して、($C_3 \sim C_5$) ヘテロシクロアルキル基は、環中の炭素の1つ以上、特に1つが、O、S、SO、 SO_2 、N、および NR'' を含む群から選択され、特に、O、 SO_2 および NR'' を含む群から選択されるヘテロ原子基により置き換えられている3～5つの炭素原子を含有する非芳香族環系を示し、 R'' は、水素、($C_1 \sim C_4$) アルキル、ホルミル、およびアセチルからなる群から独立して選択される。特に、前記 ($C_3 \sim C_5$) ヘテロシクロアルキル基は、 $-$ オキセタン-2-イル、 $-$ オキセタン-3-イル、 $-$ テトラヒドロフラン-2-イル、 $-$ テトラヒドロフラン-3-イル、 $-$ アジリジン-2-イル、 $-$ アゼチジン-2-イル、 $-$ アゼチジン-3-イル、 $-$ ピロリジン-2-イル、 $-$ ピロリジン-3-イル、1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフェン-3-イル、1,1-ジオキシドチエタン-3-イルからなる群から選択され、より特定すると、 $-$ テトラヒドロフラン-2-イル、 $-$ テトラヒドロフラン-3-イル、 $-$ アジリジン-2-イル、 $-$ ピロリジン-2-イル、および $-$ ピロリジン-3-イルからなる群から選択され、独立して $-$ アジリジン-2-イル、 $-$ アゼチジン-2-イル、 $-$ アゼチジン-3-イル

10

20

30

40

50

【 0 0 8 9 】

10

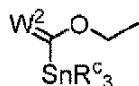
20

30

【化 5】



【化 6】



50

、水素原子は、二重結合の一部である W^2 の炭素原子に付加され、得られる R^8 は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチルおよびイソブチルからなる群から選択することができる。

【0095】

本発明による化合物を生成する方法のある態様をさらに詳細に記載するため、式 II' 中のアスタリスクにより標識される位置における遷移金属媒介アルキル化は、特に、炭素-炭素結合が式 II' 中のアスタリスクにより標識される位置における炭素原子（したがって、臭素原子を置き換える）と、二重結合（炭素または酸素へのいずれか）の一部である基 W の炭素原子との間で形成されることを意味し、エキソサイクリック環化を可能とする（5員環の形成をもたらす）。

10

【0096】

本発明のある態様をさらに詳細に記載するため、 W が水素である（すなわち、基- Y - W は、 $-Y-H$ である）本発明による化合物を生成する方法において、上記の式 II' 中のアスタリスクにより標識される位置における遷移金属媒介アシル化を最初に達成し（したがって、臭素原子を基- $CO-R^8$ により置き換える）、次いでヒドロキシルアミンを使用する環化を行う。 W が水素である前記方法の特定の実施形態において、ヒドロキシルアミンを使用する前記環化は、ヒドロキシルアミンを使用して上記基- $CO-R^8$ のカルボニル基をオキシムに変換するステップと、それに続く、前記オキシムのヒドロキシ官能基を好適な脱離基に変換し（例えば、 Ac_2O によるアシル化による）、次いで無希釈でまたは塩基性条件下で（例えば、 K_2CO_3 またはピリジンの存在下で）加熱することにより分子内環化を行うステップを特徴とし、考えられる代表例は、スキーム5、ステップ $SP-5A$ および $SP-5C$ に見出される。

20

【0097】

W が

【化7】



である本発明による化合物を生成する方法の特定の実施形態において、式 II' 中のアスタリスクにより標識される位置における前記遷移金属媒介分子内アルキル化は、パラジウム系触媒、より特定すると、 $Pd(OAc)_2$ を使用して、特に極性非プロトン性溶媒、より特定すると、DMF中で、特に $60 \sim 130^\circ C$ の温度において、より特定すると、約 $80^\circ C$ において、いっそうより特定すると、DMF中で約 $80^\circ C$ において達成する。

30

【0098】

W が

【化8】



40

である本発明による化合物を生成する方法の他の特定の実施形態において、式 II' 中のアスタリスクにより標識される位置における前記遷移金属媒介分子内アルキル化は、 $Ni(II)$ および $Cr(II)$ 塩の混合物、より特定すると、塩化ニッケル（ II ）および塩化クロム（ II ）の混合物を、特に極性非プロトン性溶媒、より特定すると、DMF中で、特に $100 \sim 150^\circ C$ の温度において、より特定すると、 $120 \sim 140^\circ C$ の温度において、いっそうより特定すると、DMF中で $120 \sim 140^\circ C$ の温度において使用することにより達成する。

【0099】

さらに別の特定の実施形態、 W が水素である本発明による化合物を生成する方法におい

50

て、式 I I ' 中のアスタリスクにより標識される位置における前記遷移金属媒介アシル化は、パラジウム系触媒、より特定すると、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、および 1-エトキシビニルトリ-*n*-ブチリンを、特に極性非プロトン性溶媒、より特定すると、DMF 中で、特に 120~180℃の温度において、より特定すると、約 160℃において、いっそうより特定すると、DMF 中で約 160℃において、さらにいっそうより特定すると、マイクロ波照射下で使用するにより達成する。

【0100】

本明細書において使用される疾患、適応症および医学的病態という用語は、互換的に使用される。

【0101】

本発明のさらなる実施形態は、医薬品として使用される本発明の化合物である。本発明のさらなる実施形態は、医薬品の製造のための本発明の化合物の使用である。本発明のさらなる実施形態は、治療有効量の本発明の化合物を、それが必要とされる対象に投与することを含む治療方法である。

【0102】

本明細書に詳述される特に疾患または医学的病態の治療、剤形、適用経路などにおいて使用される本発明の化合物に関する本発明の実施形態は、同様に、前記疾患または医学的病態の治療において使用される医薬品の製造のための本発明の化合物の使用、ならびに治療有効量の本発明の化合物をそれが必要とされる対象に投与することを含む前記疾患または医学的病態を治療する方法に関することが理解すべきである。

【0103】

特定の実施形態において、本発明は、電位依存性カリウムチャネル $\text{Kv}1.3$ の阻害が有益である疾患または医学的病態の治療において、特に、乾癬、乾癬性関節炎、自己免疫性甲状腺炎、橋本病、グレーブス病、関節リウマチ、白斑、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、強直性脊椎炎（ベヒテレフ病）、歯周病、I 型糖尿病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、抗糸球体基底膜糸球体腎炎、急速進行性糸球体腎炎、進行性慢性腎不全、慢性腎疾患、腎線維症、ブドウ膜炎、扁平部炎、喘息、落葉状天疱瘡、封入体筋炎、皮膚筋炎、強皮症、ベーチェット病、アトピー性皮膚炎、アレルギー性および刺激性接触皮膚炎、扁平苔癬、シェーグレン症候群、移植片対宿主反応、宿主対移植片反応、移植片拒絶、末期腎疾患、血管柄付き複合組織同種移植片拒絶、円形脱毛症、炎症性骨吸収疾患、抗好中球細胞質抗体関連血管炎、変形性関節症、内膜過形成に関連する疾患、乳癌、白血病、慢性リンパ球性白血病、ヒト肺腺癌、皮膚 T 細胞リンパ腫、骨肉腫、神経芽細胞腫、卵巣癌および黒色腫、神経炎症性障害、神経変性症、HIV-1 関連神経認知障害（HAND）、アルツハイマー病におけるミクログリア誘導性酸化ストレス、肥満、ならびにインスリン耐性、再狭窄／新生内膜過形成、アテローム性動脈硬化症（動脈硬化性血管疾患または ASVD）、急性冠症候群、急性虚血性脳卒中、高血圧からなる群から選択される疾患または医学的病態に使用される本発明の化合物に関する。

【0104】

さらなる特定の実施形態において、本発明は、電位依存性カリウムチャネル $\text{Kv}1.3$ の阻害が有益である疾患または医学的病態の治療において、特に、乾癬、乾癬性関節炎、自己免疫性甲状腺炎、橋本病、グレーブス病、関節リウマチ、白斑、クローン病、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、I 型糖尿病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、抗糸球体基底膜糸球体腎炎、急速進行性糸球体腎炎、進行性慢性腎不全、慢性腎疾患、腎線維症、ブドウ膜炎、扁平部炎、喘息、落葉状天疱瘡、封入体筋炎、皮膚筋炎、強皮症、アレルギー性および刺激性接触皮膚炎、シェーグレン症候群、移植片対宿主反応、移植片拒絶、末期腎疾患、血管柄付き複合組織同種移植片拒絶、円形脱毛症、炎症性骨吸収疾患、抗好中球細胞質抗体関連血管炎、内膜過形成に関連する疾患、乳癌、白血病、ヒト肺腺癌、慢性リンパ球性白血病、皮膚 T 細胞リンパ腫、骨肉腫、黒色腫、神経炎症性障害、神経変性症、HIV-1 関連神経認知障害（HAND）、アルツハイマー病におけるミクログリア誘導性酸化ストレス、肥満、ならびにインスリン耐性、再狭窄／新生内膜過形成、アテロー

10

20

30

40

50

ム性動脈硬化症（動脈硬化性血管疾患またはASVD）、急性冠症候群、急性虚血性脳卒中、高血圧からなる群から選択される疾患または医学的病態に使用される本発明の化合物に関する。

【0105】

本発明のさらなる特定の実施形態において、本発明は、Kv1.3の阻害が（部分的）免疫抑制をもたらす疾患または医学的病態のための治療において、より特定すると、乾癬、乾癬性関節炎、自己免疫性甲状腺炎、橋本病、グレーブス病、関節リウマチ、白斑、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、強直性脊椎炎、歯周病、I型糖尿病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、抗糸球体基底膜糸球体腎炎、急速進行性糸球体腎炎、慢性腎疾患、ブドウ膜炎、扁平部炎、喘息、落葉状天疱瘡、封入体筋炎、皮膚筋炎、強皮症、ベーチェット病、アトピー性皮膚炎、アレルギー性および刺激性接触皮膚炎、扁平苔癬、シェーグレン症候群、移植片対宿主反応、宿主対移植片反応、移植片拒絶、末期腎疾患、血管柄付き複合組織同種移植片拒絶、円形脱毛症、炎症性骨吸収疾患、抗好中球細胞質抗体関連血管炎、変形性関節症、内膜過形成に関連する疾患、再狭窄／新生内膜過形成、神経炎症性障害、神経変性症、アテローム性動脈硬化症（動脈硬化性血管疾患またはASVD）、高血圧からなる群から選択される自己免疫疾患または慢性炎症疾患に使用される本発明の化合物に関する。

10

【0106】

別のさらなる特定の実施形態において、本発明は、乾癬性関節炎、自己免疫性甲状腺炎、橋本病、グレーブス病、関節リウマチ、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、強直性脊椎炎、歯周病、I型糖尿病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、抗糸球体基底膜糸球体腎炎、急速進行性糸球体腎炎、慢性腎疾患、ブドウ膜炎、扁平部炎、喘息、落葉状天疱瘡、封入体筋炎、皮膚筋炎、強皮症、ベーチェット病、アトピー性皮膚炎、アレルギー性および刺激性接触皮膚炎、扁平苔癬、シェーグレン症候群、移植片対宿主反応、宿主対移植片反応、移植片拒絶、末期腎疾患、血管柄付き複合組織同種移植片拒絶、円形脱毛症、炎症性骨吸収疾患、抗好中球細胞質抗体関連血管炎、変形性関節症、内膜過形成に関連する疾患、再狭窄／新生内膜過形成、神経炎症性障害、神経変性症、アテローム性動脈硬化症（動脈硬化性血管疾患またはASVD）、高血圧からなる群から選択される疾患または医学的病態の治療において使用される本発明の化合物に関する。

20

【0107】

別のさらなる特定の実施形態において、本発明は、乾癬、関節リウマチ、I型糖尿病、多発性硬化症、抗糸球体基底膜糸球体腎炎、急速進行性糸球体腎炎、進行性慢性腎不全、慢性腎疾患、腎線維症、アレルギー性および刺激性接触皮膚炎、移植片拒絶、喘息、末期腎疾患、血管柄付き複合組織同種移植片拒絶、円形脱毛症、炎症性骨吸収疾患、ヒト肺腺癌、黒色腫、神経炎症性障害、神経変性症、肥満、およびインスリン耐性、再狭窄／新生内膜過形成、アテローム性動脈硬化症（動脈硬化性血管疾患またはASVD）、急性冠症候群からなる群から選択される疾患または医学的病態の治療において使用される本発明の化合物に関する。

30

【0108】

別のさらなる特定の実施形態において、本発明は、関節リウマチ、I型糖尿病、多発性硬化症、抗糸球体基底膜糸球体腎炎、急速進行性糸球体腎炎、進行性慢性腎不全、慢性腎疾患、腎線維症、アレルギー性および刺激性接触皮膚炎、移植片拒絶、喘息、末期腎疾患、血管柄付き複合組織同種移植片拒絶、円形脱毛症、炎症性骨吸収疾患、ヒト肺腺癌、黒色腫、神経炎症性障害、神経変性症、肥満、およびインスリン耐性、再狭窄／新生内膜過形成、アテローム性動脈硬化症（動脈硬化性血管疾患またはASVD）、急性冠症候群からなる群から選択される疾患または医学的病態の治療において使用される本発明の化合物に関する。

40

【0109】

別のさらなる特定の実施形態において、本発明は、乾癬、アトピー性皮膚炎、アレルギー性および刺激性接触皮膚炎、関節リウマチ、およびブドウ膜炎、多発性硬化症からなる

50

群から選択される疾患または医学的病態の治療において使用される本発明の化合物に関する。

【0110】

別のさらなる特定の実施形態において、本発明は、アトピー性皮膚炎、アレルギー性および刺激性接触皮膚炎、関節リウマチ、およびブドウ膜炎、多発性硬化症からなる群から選択される疾患または医学的病態の治療において使用される本発明の化合物に関する。

【0111】

別の特定の実施形態において、本発明は、Kv1.3の阻害が抗増殖応答をもたらす疾患または医学的病態、特に、乳癌、卵巣癌、白血病、慢性リンパ球性白血病、骨肉腫、神経芽細胞腫、ヒト肺腺癌、黒色腫、再狭窄、新生内膜過形成からなる群から選択される疾患または医学的病態の治療において使用される本発明の化合物に関する。

10

【0112】

別の特定の実施形態において、本発明は、Kv1.3の阻害が神経保護応答をもたらす疾患または医学的病態の治療において、特に神経変性症の治療に使用される本発明の化合物に関する。

【0113】

別の特定の実施形態において、本発明は、Kv1.3の阻害が細胞代謝のモジュレーションをもたらす疾患または医学的病態、特に、肥満およびインスリン耐性からなる群から選択される疾患または医学的病態の治療において使用される本発明の化合物に関する。

【0114】

別の特定の実施形態において、本発明は、Kv1.3^{high}表現型細胞、特にKv1.3^{high}表現型免疫系細胞、より特定すると、Kv1.3^{high}表現型のクラススイッチメモリーB細胞および／またはエフェクターメモリーT細胞の阻害により治療可能な疾患または医学的病態、いっそうより特定すると、特に、乾癬性関節炎、1型糖尿病、関節リウマチ、多発性硬化症、乾癬、喘息、抗糸球体基底膜糸球体腎炎、急性冠症候群からなる群から選択されるT細胞により誘導される自己免疫障害および慢性炎症病態の治療において使用される本発明の化合物に関する。これに関して、Kv1.3^{high}表現型細胞は、Kv1.3発現数が細胞当たり750～2900、特に950～2900のKv1.3チャンネルの範囲である細胞であり、それは、当業者に周知の、および例えば、Wulff et al., J. Clin. Invest. 2003, 111, 1703; Rus et al., PNAS 2005, 102, 11094に記載の免疫組織化学染色またはパッチクランプ分析のいずれかにより測定することができる。

20

30

【0115】

本発明に関して、対象の細胞中のKv1.3発現が本明細書に定義のとおり高いか否かは、特に、

- 1) 前記対象から試料を得ること、
 - 2) 場合により、Kv1.3発現を測定すべき細胞を前記試料から単離すること、
 - 3) 場合により、前記細胞を好適な培養中で培養すること、
 - 4) 前記細胞中のKv1.3発現を測定すること、
- により測定することができ、
- 特に、以下の場合、

40

— 前記試料は、例えば、関節リウマチを罹患することが疑われる対象からの液状試料であり、特に、滑液もしくは脳脊髄液試料、白血球除去輸血試料、末梢血試料であり、または前記対象からの組織試料、特に、患部組織からの試料、例えば、乾癬病巣、滑液組織もしくは脳浸潤液であり、

— Kv1.3発現を測定すべき前記細胞が、特に、リンパ球、B細胞、またはT細胞、例えば、T_{EM}細胞、CD4⁺T細胞またはCD8⁺T細胞であり、

— Kv1.3発現を測定すべき前記細胞を、当技術分野において公知の技術、特に、密度勾配遠心分離およびFACS（蛍光活性化細胞選別）により単離し、特に、そのような単離は、液状試料の場合に使用し、

50

ー 前記好適な培地は、当技術分野において公知であり、例えば、必要な添加剤、例えば、抗生物質が補給されていてよいダルベッコ培地、例えば、イスコフの改変ダルベッコ培地であり、

ー 組織試料の場合、単離および培養は、ある場合において、試料調製のステップ、例えば、パラフィン調製により置き換えることができ、

ー 前記細胞中のKv1.3発現は、当技術分野において公知の技術により、特に、パッチクランプ、例えば、本明細書において参照されるパッチクランプ技術により、または前記細胞を免疫組織化学染色に供することにより測定し、例えば、本明細書に含まれる参照文献に記載の蛍光顕微鏡観察によりKv1.3発現を測定し、前記細胞中の対応するKv1.3発現は、例えば、本明細書に含まれる参照文献に記載の当技術分野において公知の方法を介して上記技術により得られる結果から算出することができ、

そのような方法の例は、例えば、PNAS 2006, 103, 17414; J. Clin. Invest. 2003, 111, 1703; J. Invest. Dermatol. 2011, 131, 118; PNAS 2005, 102, 11094に記載されている。

【0116】

本発明は、本発明の化合物を含む医薬組成物、キットおよびキット・オブ・パーツ (kits-of-parts) にさらに関する。

【0117】

本発明は、医薬組成物の生成のための本発明の化合物の使用に、および本発明の化合物を含む医薬組成物にさらに関し、さらに特定の実施形態において、本明細書において開示される疾患および／または医学的病態の治療および／または予防に用いられる。

【0118】

特に、本明細書に記載の医薬組成物は、本発明の化合物および薬学的に許容可能な担体または希釈剤を含む。

【0119】

さらに、本発明は、包装材料および前記包装材料内に含有される医薬剤を含む製品であって、医薬剤が、本明細書に記載の医学的病態に対して治療有効であり、包装材料が、医薬剤が本明細書において開示される医学的病態の予防または治療に有用であることを示すラベルまたは添付文書を含み、前記医薬剤が、1つ以上の本発明の化合物を含む製品に関する。包装材料、ラベルおよび添付文書は、他の点では、一般に、関連する有用性を有する医薬についての標準的な包装材料、ラベルおよび添付文書とみなされるものと同様であり、またはそれに類似する。

【0120】

本発明の医薬組成物は、自体公知であり、当業者が精通する方法により調製される。医薬として、本発明の化合物は、そのまま、または特に好適な医薬助剤および／または賦形剤との組合せで、例えば、錠剤、コーティング錠、カプセル剤、カプレット剤、坐剤、貼付剤 (例えば、TTSとして)、エマルジョン、懸濁液、ゲル剤または液剤の形態で用いることができ、活性化合物含有率は、例えば、0.1~99%または0.1~95%であり、それは、活性化合物に、および／または達成すべき所望の作用発生に好適な助剤および／または賦形剤、医薬投与形態 (例えば、遅延放出形態または腸溶形態) の適切な選択によるものである。

【0121】

特定の実施形態において、投与経路は、静脈内、経口、筋肉内、眼内、局所、および腸内からなる群から選択される。

【0122】

全身療法 (経口) の場合の本発明の化合物の常用量は、通常、1日当たり0.3~30 mg/kg、または1日当たり0.3~100 mg/kgであり、(静脈内) は、通常、0.3~30 mg/kg/時間である。最適投与計画および投薬の持続期間、特に、それぞれの場合に必要な活性化合物の最適用量および投与方式の選択は、当業者がその専門知

10

20

30

40

50

識に基づき決定することができる。

【0123】

当業者は専門知識を有するため、所望の医薬配合物、製剤または組成物に好適な助剤、ビヒクル、賦形剤、希釈剤、担体またはアジュバントに精通する。溶媒、ゲル形成剤、軟膏基剤および他の活性化合物賦形剤に加え、例えば、酸化防止剤、分散剤、乳化剤、保存剤、可溶化剤、着色剤、錯化剤または浸透促進剤を、本発明の医薬組成物において使用することができる。

【0124】

治療または予防すべき特定の疾患および／または医学的病態に応じて、通常、その疾患を治療または予防するために投与される追加の治療活性剤を、場合により、本発明による化合物と同時投与することができる。本明細書において使用される、通常、特定の疾患を治療または予防するために投与される追加の治療剤は、治療される疾患に適切なものとして当業者に公知である。

10

【0125】

本発明のさらなる態様において、本発明の化合物は、一般に、本明細書に記載の医学的病態、より特定すると、限定されるものではないが、メトトレキサート、コルチコステロイド、例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、コルチゾンなど、ミコフェノール酸モフェチル、タクロリムス、レフルノミドまたはテリフルノミド、シクロスポリンA、シクロホスファミド、ミトキサントロン、フィンゴリモド、アザチオプリン、グラチラマー酢酸塩、フマル酸ジメチル、I K-1阻害剤、例えば、TRAM-34、JAK阻害剤、例えば、トファシチニブまたはブラチシニブ (braticinip)、SYK阻害剤、例えば、フォスタマチニブ、インターフェロナーベータ (IFN- β) からなる群から選択されるものの治療に使用される標準的な治療剤と組み合わせることができる。

20

【0126】

当業者は、同時投与される追加の治療剤の総1日投与量および投与形態を、その専門知識に基づき熟知する。前記総1日投与量は、広範囲内で変動し得る。本発明の実施において、および上記のそれらの使用の詳細、特徴または目的に応じて、本発明による化合物を、1つ以上の標準的な治療物と、別個に、逐次的に、同時に、または時間的に交互に組合せ療法において投与することができる (例えば、組合せ単位剤形として、別個の単位剤形または隣接する区別される単位剤形として、固定または非固定組合せとして、キット・オブ・パーツとして、または混合物として)。ある実施形態において、それらの標準的な治療物は、当技術分野において公知の化学療法剤または標的特定の抗癌剤を含む。

30

【0127】

したがって、本発明のさらなる態様は、本発明の化合物またはその塩もしくは水和物である第1の活性成分、本明細書に記載の医学的病態のための当技術分野において公知の標準的な治療物である第2の活性成分、ならびに場合により、例えば、本明細書に記載の疾患および／または医学的病態を治療し、予防し、または改善するための任意の順序の治療法における逐次的、別個、同時または時間的に交互の使用のための薬理学的に許容可能な担体、希釈剤および／または賦形剤を含む組合せまたは医薬組成物である。

40

【0128】

これに関して、本発明は、少なくとも1つの本発明による化合物である第1の活性成分、および治療法、例えば、本明細書に挙げられる疾患の治療法などにおける別個、逐次的、同時または時間的に交互の使用のための本明細書に記載の医学的病態のための少なくとも1つの当技術分野において公知の標準的な治療物である第2の活性成分を含む組合せにさらに関する。

【0129】

本発明による用語「組合せ」は、固定組合せ、非固定組合せまたはキット・オブ・パーツとして存在し得る。「固定組合せ」は、前記第1の活性成分および前記第2の活性成分が1つの単位投与量または単一体と一緒に存在する組合せとして定義される。「固定組合

50

せ」の一例は、前記第1の活性成分および前記第2の活性成分が、同時投与のための混合物中、例えば、配合物中で存在する医薬組成物である。「固定組合せ」の別の例は、前記第1の活性成分および前記第2の活性成分が1つの単位で存在し、混合物中で存在しない医薬組成物である。

【0130】

「キット・オブ・パーツ」は、前記第1の活性成分および前記第2の活性成分が2つ以上の単位で存在する組合せとして定義される。「キット・オブ・パーツ」の一例は、前記第1の活性成分および前記第2の活性成分が別個に存在する組合せである。キット・オブ・パーツの構成成分は、別個に、逐次的に、同時に、または時間的に交互に投与することができる。

10

【0131】

本発明による組合せまたはキット・オブ・パーツの第1および第2の活性成分は、別個の配合物として（すなわち、相互に独立して）提供することができ、それは、続いて、組合せ療法における同時、逐次的、別個もしくは時間的に交互の使用のためにまとめられ、または組合せ療法における同時、逐次的、別個もしくは時間的に交互の使用のための組合せパックの別個の構成成分として一緒に包装および提供される。

【0132】

本発明による組合せまたはキット・オブ・パーツの第1および第2の活性成分の医薬配合物のタイプは類似してよく、すなわち、両方の成分は、別個の錠剤もしくはカプセル剤中で配合され、または異なっていてよく、すなわち、異なる投与形態に好適であり、例えば、ある活性成分は、錠剤またはカプセル剤として配合され、他方は、例えば、静脈内投与のために配合される。

20

【0133】

本発明による組合せ、組成物またはキットの第1および第2の活性成分の量は、一緒になって、本明細書に記載の医学的病態の治療、予防または改善のための治療有効量であり得る。

【0134】

本発明のさらなる態様は、本明細書に記載の医学的病態の同時治療的な治療が必要とされる患者において本明細書に記載の医学的病態を同時治療的に治療する方法であって、別個に、逐次的に、同時に、固定または非固定の薬理学的に活性および治療有効および忍容量の本発明による化合物の1つ以上ならびに薬理学的に活性および治療有効および忍容量の本明細書に記載の医学的病態のための1つ以上の当技術分野において公知の治療剤を前記患者に投与することを含む方法である。

30

【0135】

医薬組成物の生成のため、本発明の化合物は、好適な医薬助剤と好適に混合し、さらに加工して好適な医薬配合物を生じさせる。好適な医薬配合物は、例えば、散剤、エマルジョン、懸濁液、噴霧剤、油剤、軟膏剤、脂肪軟膏剤、クリーム剤、ペースト剤、ゲル剤または液剤である。本発明による医薬組成物は、自体公知の方法により調製される。

【0136】

本明細書において使用される用語「室温」または「r. t.」は、通常、約25℃を指す。

40

【0137】

使用分析装置

分析LC/ESI-MS: Waters 2700 Autosampler. Waters 1525 Multisolvant Delivery System. 5 μ L 試料ループ。カラム、ステンレス鋼2 μ mプレフィルターを有するPhenomenex Onyx Monolithic C18 50 $\times$ 2 mm。溶出剤A、H₂O + 0.1%のHCOOH; 溶出剤B、MeCN。勾配、3.80分以内に5%のBから100%のB、次いで、0.20分間アイソクラティック、次いで0.07分以内に5%のBに戻し、次いで、0.23分間アイソクラティック; 流量、0.6 ml/分および1.2 ml

50

／分。

【0138】

エレクトロスプレー源を有するWaters Micromass ZQ 4000シングル四重極質量分析計。MS法、MS4_15minPM-80-800-35V；陽性／陰性イオンモードスキニング、 m/z 80～800、0.5秒；キャピラリー電圧、3.50kV；コーン電圧、50V；マルチプライヤー電圧、650V；ソースブロックおよび脱溶媒和ガス温度、それぞれ120℃および300℃。Waters 2487 Dual λ Absorbance Detector、254nmに設定。ソフトウェア、Waters Masslynx V4.0。

【0139】

エレクトロスプレー源を有するWaters Micromass LCZ Platform 4000シングル四重極質量分析計。MS法、MS4_15minPM-80-800-35V；陽性／陰性イオンモードスキニング、 m/z 80～800、1秒；キャピラリー電圧、4.0kV；コーン電圧、30V；マルチプライヤー電圧、900V；ソースブロックおよび脱溶媒和ガス温度、それぞれ120℃および300℃。Waters 996 Photodiode Array Detector、200～400nmに設定。ソフトウェア、Waters Masslynx V4.0。

【0140】

実施例に挙げられる $[M+H]^+$ についての値は、それぞれの化合物についての対応するLC/MSクロマトグラム内で見出されたものである。これらの値は全て、化合物のプロトン化時に算出された正確な質量と比較して $+/-0.3$ 単位の許容可能な範囲内で見出された。

【0141】

分取薄層クロマトグラフィー（分取TLC）：Merck PLCプレート、シリカゲル60F₂₅₄、0.5mm、1.0mmまたは2.0mm。

【0142】

カラムクロマトグラフィー：Acrosシリカゲル60A、0.035～0.070mm。

【0143】

分取HPLC-MS：Waters 2767 Autosampler、分析ポンプヘッド（100 μ L）を有するWaters 600 Multisolvent Delivery System；Waters 600 Controller；分取ポンプヘッド（500 μ L）を有するWaters 2525 Binary Gradient Modul。カラムにおける希釈（At-Column-Dilution）：溶媒1、MeCN：H₂O 70：30（v/v）、溶媒2、MeCN：MeOH：DMF 80：15：5（v/v/v）；流量、5mL／分。10mLのシリンジおよび10mLの試料ループを有するAutosampler 2767。X-Terra RP18ガードカートリッジ5 μ m、19×10mmを有するWaters X-Terra RP18、5 μ m、19×150mmを有するカラム6ポジションバルブFlom 401、20mL／分の流量で使用；SunFire RP18ガードカートリッジ5 μ m、19×10mmを有するWaters SunFire Prep OBD 5 μ m、30×50mm、25mL／分の流量において使用；Atlantisガードカートリッジを有するWaters Atlantis Prep T3 OBD 5 μ m、30×50mmを50mL／分の流量において使用；X-Bridge RP18ガードカートリッジ5 μ m、19×10mmを有するWaters X-Bridge Prep OBD 5 μ m、19×150mmを20mL／分の流量において使用；Atlantisガードカートリッジを有するWaters Atlantis Prep T3 OBD 5 μ m、19×50mmを、25mL／分の流量において使用し、Actusガードカートリッジを有するYMC-Actus Hydrosphere C18 5 μ m、20×50mmを20mL／分の流量において使用した。溶出剤A、0.1%（v/v）のHC

10

20

30

40

50

O₂Hを含有するH₂Oまたは0.1% (v/v) のNEt₃を含有するH₂O; 溶出剤B、MeCN。試料に個々に適合される異なる線形勾配。注入容量、試料に応じて9mL。メイクアップ溶媒、MeOH-MeCN-H₂O-HCO₂H 80:15:4.95:0.05 (v/v/v/v)。メイクアップポンプ、Waters Reagent Manager、流量0.5mL/分。エレクトロスプレー源を有するWaters ZQシングル四重極質量分析計。陽性または陰性イオンモードスキニングm/z 105~950 1秒; キャピラリー、3.6kV; コーン電圧、45V; マルチプライヤー電圧、700V; プローブおよび脱溶媒和ガス温度、それぞれ120℃および250℃。質量またはUVトリガー分画回収部を有するWaters Fraction Collector 2767。Waters 2487 Dual λ Absorbance Detector、254nmに設定。ソフトウェア、Waters Masslynx V4.0 SP4。

10

【0144】

¹H NMRスペクトルは、室温においてBruker Supraleitende s Fourier NMR Spektrometer, Avance (商標) 300 MHz上で記録した。化学シフトδは、ppmで記録する。あるシグナルの多重度(一重線、二重線、三重線、四重線、多重線)は、それぞれの略語(それぞれ、s、d、t、q、m)により示す。「br s」は、幅広の一重線を示し、「m c」は、集中多重線を示す。溶媒残留シグナルを内部標準として使用した: δ(CDCl₃) = 7.26, δ(d6-DMSO) = 2.50, δ(CD₃OD) = 3.31, δ(d6-アセトン) = 2.05。

20

【0145】

分取TLCまたはシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(CC)のための溶出剤:

溶出剤1: 石油エーテル/CH₂Cl₂/MeOH; 溶出剤2: CH₂Cl₂/MeOH; 溶出剤3: 石油エーテル/酢酸エチル; それぞれの溶出剤について、上記溶媒をそれぞれの化合物に応じて異なる比で使用した。

【0146】

ビルディングブロックの標準的プロトコルおよび合成:

市販されていない場合、要求されるβ-ケトエステルb1 (スキーム1) は、適切に置換されている安息香酸エステルおよびそれぞれのアルファー置換酢酸エステルからクライゼン縮合を介して、合成プロトコルが参照により本明細書に組み込まれるTaber et al., J. Org. Chem. 1995, 60, 1093およびMueller et al., Helvetica Chim. Acta 1998, 81, 317に従って合成した。所望のビルディングブロックは、β-ケトエステル互変異性型で単独または主構成成分として得、多くの場合、それらの互変異性型アルキル3-ヒドロキシ-3-アリール-2-プロパノエート: エチル3-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-3-オキソプロパノエート、エチル3-(2-エトキシフェニル)-2-メチル-3-オキソプロパノエート、エチル3-(2-メトキシフェニル)-2-メチル-3-オキソプロパノエート、エチル3-(3-メトキシフェニル)-2-メチル-3-オキソプロパノエート、エチル2-メチル-3-オキソ-3-フェニルプロパノエート、メチル3-(2-クロロフェニル)-2-メチル-3-オキソプロパノエート、エチル2-メチル-3-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)プロパノエート、メチル3-(2-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチル-3-オキソプロパノエート、メチル3-(4-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチル-3-オキソプロパノエート、メチル2-メチル-3-(オートリル)-3-オキソプロパノエートを伴った。

30

40

【0147】

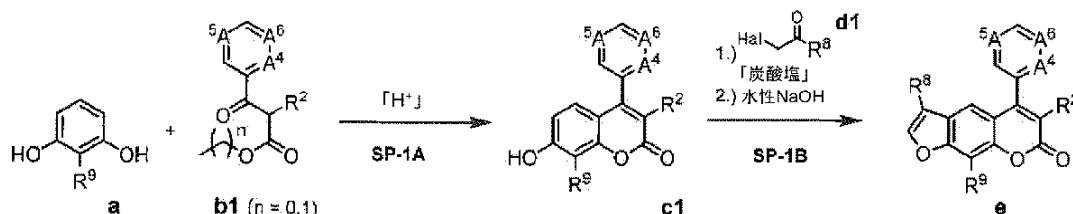
挙げられる例は、β-ケトエステル型内でのみ得たエチル2-メチル-3-オキソ-3-フェニルプロパノエートについてのNMRである: ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 1.16 (3H, t, OEt), 1.49 (3H, d, Me), 4.15 (2H, q, OEt), 4.37 (1H, q, CH), 7.47 (2H, tt, Ar-H

50

), 7.58 (1H, tt, Ar-H), 7.98 (2H, dt, Ar-H). 同様に、挙げられる例は、その互変異性体との3:2混合物として得たメチル3-(2-クロロフェニル)-2-メチル-3-オキソプロパノエートについてのNMRである: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.48 (3H, d, Me, ケト), 1.59 (3H, s, Me, エノール), 3.68 (3H, s, OMe, ケト), 3.85 (3H, s, OMe, エノール), 4.35 (1H, q, CH, ケト), 7.30-7.49 (4H ケト + 4H エノール, m, Ar-H), 12.57 (1H, s, OH, エノール).

【化9】

スキーム1:



【0148】

標準的手順1 (SP-1): フロクマリンの合成 (スキーム1 参照)

SP-1A (出典、J. Org. Chem. 1962, 27, 3703): それぞれのレゾルシノール a (0.36~4.0 mmol、1.0 当量) を、それぞれの β -ケトエステル b1 (1.0 当量) およびトリフルオロ酢酸 (1~2 mL / mmol) により、還流下で一晩処理した。反応を氷水の添加によりクエンチした。混合物を酢酸エチルにより2回抽出し、合わせた有機相を水性 NaHCO_3 (5%) により1回洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させて粗製クマリン c1 を得た。

【0149】

SP-1B (出典、Heterocyclic Commun. 1997, 3, 339; Chem. Nat. Comp. 2000, 36, 478; Chem. Nat. Comp. 2002, 38, 539): 当量 (eq.) は、SP-1Aにおいて使用されたレゾルシノールの量に対して称する。

【0150】

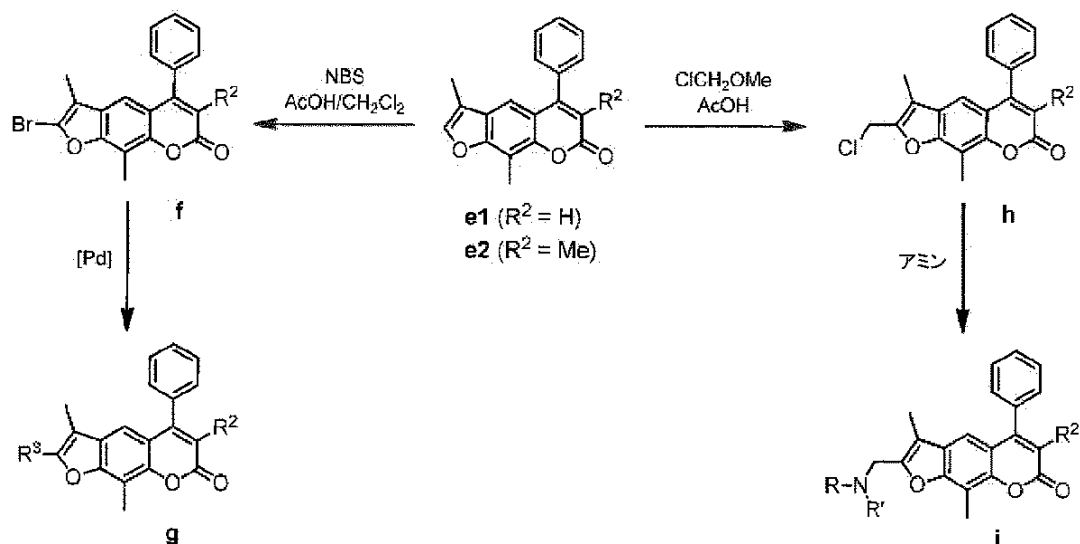
第1のステップ: 粗製クマリン c1 をアセトン (10 mL / mmol; より大きなスケールについて、5 mL / mmol を使用した)、 K_2CO_3 (2.0 当量)、 NaI (0.3 当量) 中で溶解させ、それぞれのアルファ-ハロケトン d1 (1.6 当量) を添加し、混合物を還流下で一晩攪拌した。塩を濾別し、ケーキをアセトンにより洗浄し、濾液を濃縮乾固させた。

【0151】

第2のステップ: 粗製混合物を $i\text{PrOH}$ (3~10 mL / mmol) 中に取り、1.0 N の水性 NaOH (3~10 mL / mmol) により 80°C において5時間処理した。混合物を室温に冷却し、5% の水性 HCl により (pH 1~2 に) 酸性化した。さらなる H_2O を添加し、得られた懸濁液を約 4°C において一晩貯蔵した。結果に応じて、沈殿物を濾別し、5% の水性 NaHCO_3 、脱イオン水、および最後に Et_2O により洗浄し (SP-1B-1)、または混濁混合物の場合、前記混合物を酢酸エチルまたは CH_2Cl_2 により抽出し、合わせた有機相を飽和水性 NaHCO_3 により洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、より大きなスケール合成のために分取 TLC またはシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製して (SP-1B-2) フロクマリネ e を得た。

【化 10】

スキーム2:



10

【0152】

20

3, 9-ジメチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン (e1) を、SP-1Aに従って2-メチルレゾルシノールおよびエチルベンゾイルアセテートを使用して53%の収率で合成し(30mmol; 反応混合物の室温への冷却時に沈殿した生成物を濾別し、水およびMeOHにより洗浄し、または反応混合物を水により希釈し、酢酸エチルにより希釈した)、およびSP-1B-1(クロロアセトンd2を使用; 100%の石油エーテルと溶出剤3-6:4のシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる最終精製、およびMeOHからの再結晶)に従って合成した。

【0153】

7-ヒドロキシ-8-メチル-4-フェニル-2H-クロメン-2-オン(c1、スキーム1): ^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 2.21$ (3H, d, Me), 6.12 (1H, s, Ar-H), 6.84 (1H, d, Ar-H), 7.11 (1H, d, Ar-H), 7.45-7.59 (5H, m, Ar-H), 10.49 (1H, s, OH).

30

【0154】

3, 9-ジメチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン(e1): LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 290.93; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): $\delta = 2.16$ (3H, d, Me), 2.63 (3H, s, Me), 6.31 (1H, s, Ar-H), 7.37 (1H, s, Ar-H), 7.45 (1H, m, Ar-H), 7.47-7.51 (2H, m, Ar-H), 7.52-7.58 (3H, m, Ar-H). ^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 2.12$ (3H, d, Me), 2.53 (3H, s, Me), 6.34 (1H, s, Ar-H), 7.37 (1H, s, Ar-H), 7.56-7.62 (5H, m, Ar-H), 7.88 (1H, m, Ar-H).

40

【0155】

3, 9-ジメチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン(e1)の臭素化

(e1) (3.4mmol) を CH_2Cl_2 および AcOH (それぞれ、4.5mL/mmol) 中で溶解させた。N-ブロモスクシンイミド(1.2当量、 CH_2Cl_2 中、2mL/mmol) を添加し、混合物を室温において1時間攪拌し、次いで CH_2Cl_2 により希釈し、5%の水性 NaHCO_3 により洗浄した。有機相を MgSO_4 上で乾燥さ

50

せ、濾過し、真空中で濃縮した。必要により、残留物を分取TLC (CH_2Cl_2 100%)により精製した；84～96%の収率。2-ブロモ-3, 9-ジメチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン(f)：LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：368.90； ^1H NMR (300MHz, CDCl_3)： δ =2.11 (3H, d, Me), 2.63 (3H, s, Me), 6.33 (1H, s, Ar-H), 7.29 (1H, s, Ar-H), 7.45-7.51 (2H, m, Ar-H), 7.53-7.61 (3H, m, Ar-H)。

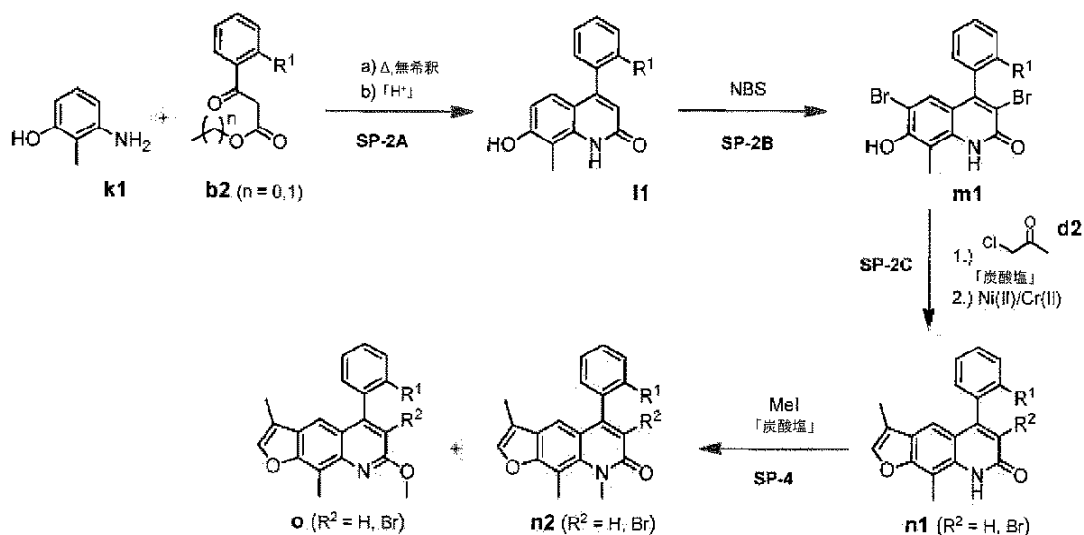
【0156】

3, 9-ジメチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン(e1)のクロロメチル化

クロロメチルメチルエーテル(25当量)を、(e1) (3.4mmol)のHOAc (22mL/mmol)中溶液に添加し、室温において一晩攪拌した。追加のクロロメチルメチルエーテル(25当量)を添加し、混合物を室温においてさらに24時間攪拌し、次いで氷/水混合物中に注ぎ、得られた沈殿物を濾別し、水により洗浄し、乾燥させた。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した(溶出剤3-4：1)；11%の収率。2-(クロロメチル)-3, 9-ジメチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン(h)：LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：338.86； ^1H NMR (300MHz, CDCl_3)： δ =2.19 (3H, d, Me), 2.65 (3H, s, Me), 4.72 (2H, s, CH_2), 6.33 (1H, s, Ar-H), 7.35 (1H, s, Ar-H), 7.39-7.51 (2H, m, Ar-H), 7.52-7.58 (3H, m, Ar-H)。

【化11】

スキーム3



【0157】

標準的手順2 (SP-2)：フロキノロンの合成 (スキーム3参照)

SP-2A

3-アミノ-2-ヒドロキシフェノール (k1) (1.0当量) およびそれぞれのメチル/エチル 3-アリール-3-オキソプロパノエート b2 (1.0当量) を混合し、145℃において5時間加熱して主にN-(3-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-3-オキソ-3-アリールプロパンアミドを得、次いでそれをTFA (2.5mL/mmol) によるスラリーの処理により72℃において1～3時間環化した。氷/水混合物の添加は沈殿物をもたらす、それを濾別し、水により洗浄して粗製7-ヒドロキシ-8-メチル-4-アリールキノリン-2(1H)-オン11を得た (SP-2A-1)。代替的な後処理 (SP

ー2A-2)において、混合物を水および酢酸エチル間で分別し、合わせた有機相を塩水により洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、粗製生成物をカラムクロマトグラフィー(溶出剤3、1:1)により精製した。

【0158】

SP-2B

7-ヒドロキシ-8-メチル-4-アリールキノリン-2(1H)-オン11(1.0当量)を、 CH_2Cl_2 (5mL/mmole)およびDMSO(0.75mL/mmole)中で懸濁させ、 -10°C に冷却した。ジイソプロピルアミン(0.5当量)を添加し、次いでN-ブロモスクシンイミド[NBS; 1.0当量、 CH_2Cl_2 (2.5mL/mmole)およびDMSO(0.38mL/mmole)中で溶解]を滴加した。この溶液を -10°C において1時間攪拌してから、NBSを再度ゆっくりと添加した[0.5当量、 CH_2Cl_2 (2.5mL/mmole)およびDMSO(0.38mL/mmole)中で溶解]。最後のステップをもう1回繰り返してから、混合物を CH_2Cl_2 および0.5Mの水性HCl間で分別した。合わせた有機相を飽和水性 NaHCO_3 により洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させた。シリカゲル上のクロマトグラフィーにより、3,6-ジブロモ-7-ヒドロキシ-8-メチル-4-アリールキノリン-2(1H)-オンm1を得た。

10

【0159】

SP-2C(第1のステップ、出典、J. Med. Chem. 2004, 47, 6392およびChem. Pharm. Bull. 1983, 852)

第1のステップ: 3,6-ジブロモ-7-ヒドロキシ-8-メチル-4-アリールキノリン-2(1H)-オンm1(1.0当量)をiPrOH(5mL/mmole)および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(1.5当量)中で溶解させ、クロロアセトン(d2)(1.2当量)により 80°C において2.5時間処理した。不完全な変換の場合、上記量のDBUおよびクロロアセトン(d2)を再度添加し、攪拌を 80°C において1.5時間継続した。混合物を、 CH_2Cl_2 または酢酸エチルおよび水間で分別した。合わせた有機相をクエン酸(5%、水性)および塩水により洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させた。3,6-ジブロモ-8-メチル-7-(2-オキソプロポキシ)-4-アリールキノリン-2(1H)-オンの単離は、シリカゲル上のクロマトグラフィーにより達成した。

20

【0160】

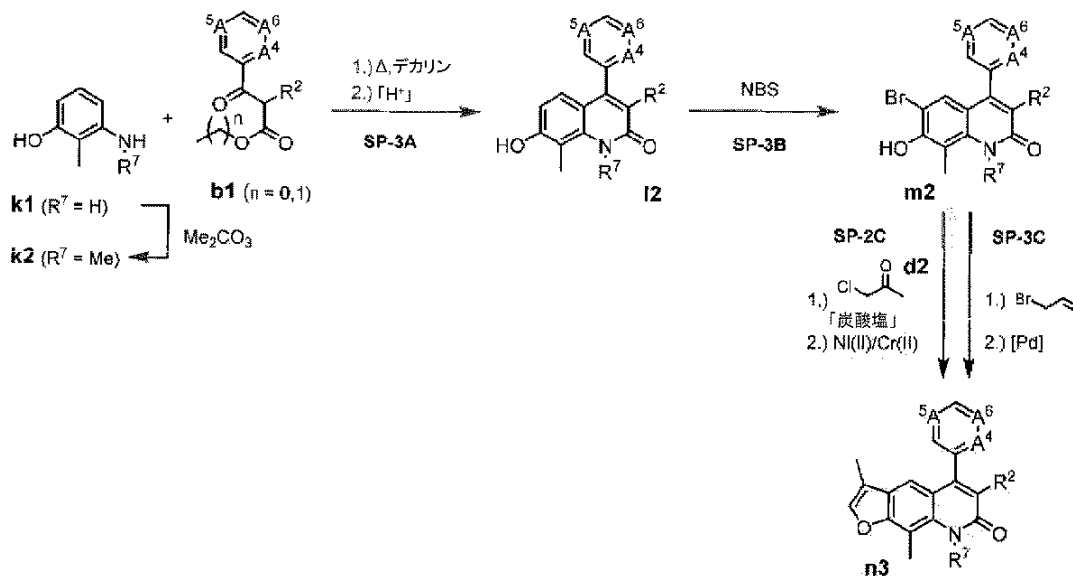
第2のステップ: 3,6-ジブロモ-8-メチル-7-(2-オキソプロポキシ)-4-アリールキノリン-2(1H)-オン(1.0当量)を、DMF(30mL/mmole)中で、アルゴン雰囲気中で溶解させた。塩化ニッケル(II)(0.33当量)および塩化クロム(II)(10当量)を添加し、混合物を 125°C において1~2時間攪拌した。塩を濾過により除去し、フィルターケーキをDMFにより洗浄した。濾液を CH_2Cl_2 または酢酸エチルおよび1.0Mの水性HCl間で分別した。合わせた有機相を塩水により洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させた。精製を分取TLC(溶出剤1-4:6:1)により達成して、大抵、3,9-ジメチル-5-アリールフロ[3,2-g]キノリン-7(8H)-オンn1($\text{R}^2=\text{H}$)を主生成物として、および6-ブロモ-3,9-ジメチル-5-アリールフロ[3,2-g]キノリン-7(8H)-オンn1($\text{R}^2=\text{Br}$)を微量の副生物として得た。

30

40

【化 1 2】

スキーム4



10

20

【0161】

標準的手順3 (SP-3) : フロキノロンの合成 (スキーム4 参照)

SP-3A

第1のステップ: それぞれのメチル/エチル3-アリール-2-メチル-3-オキソプロパノエートまたはメチル/エチル3-アリール-3-オキソプロパノエート b1 (1.1 当量) を、トランス-デカヒドロナフタレン (1 mL/mm ol ; = トランス-デカリン) 中で溶解させた。それぞれの3-アミノ-o-クレゾール k1 または k2 (1.0 当量) を添加し、得られた混合物を 170 °C において 5 ~ 10 時間攪拌した。室温への冷却時、溶媒をデカントし、残留物を石油エーテルにより洗浄した。得られた3-アリール-N-(3-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-3-オキソプロパンアミドを真空中で乾燥させた。

30

【0162】

第2のステップ: 3-アリール-N-(3-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-3-オキソプロパンアミドを TFA (3 mL/mm ol) 中で 72 °C において 2 時間環化した。TFA を減圧下で除去し、残留物を水および酢酸エチル間で分別した。合わせた有機層を飽和水性 NaHCO₃ および塩水により洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。それぞれの中間体 4-アリール-7-ヒドロキシ-8-メチルキノリン-2 (1H)-オン 12 をシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製した。

【0163】

SP-3B

3 位に種々の置換基を有する 4-アリール-7-ヒドロキシ-8-メチルキノリン-2 (1H)-オン 12 を、CH₂Cl₂/DMSO (2 : 1 ; 5 mL/mm ol) 中で溶解させ、0 °C に冷却した。NBS (1.4 当量) の DMSO (0.35 mL/mm ol の NBS) 中溶液を添加し、得られた混合物を 0 °C において 1 時間攪拌した。TLC による反応制御が不完全な変換を示した場合、追加の NBS (1.4 当量) を固体として 1 回で添加し、攪拌を 0 °C において 1 時間継続した。反応混合物を飽和水性 Na₂SO₃ によりクエンチし、水により希釈し、EtOAc により抽出した。合わせた有機層を 1 N の水性 HCl および塩水により洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮してそれぞれの粗製 3-置換-6-ブロモ-4-アリール-7-ヒドロキシ-8-メチルキノリン-2 (1H)-オン m2 を生じさせた。

40

50

【0164】

SP-3C

第1のステップ：異なって3-置換されている6-ブロモ-4-アリール-7-ヒドロキシ-8-メチルキノリン-2(1H)-オンm2(1.0当量)をiPrOH(6.0 mL/mmol)中で懸濁させ、DBU(1.8当量)および臭化アリル(1.7当量)を添加し、得られた混合物を80℃において2時間加熱した。反応混合物を水により希釈し、得られた沈殿物を濾別し、水により洗浄し、真空中で乾燥させてそれぞれの粗製O-アリル化合物を得た。不十分な沈殿が生じた場合、混合物(または上清および沈殿からのリンス溶液)をH₂OおよびCH₂Cl₂間で分別した。

【0165】

第2のステップ：それぞれの粗製7-(アリルオキシ)-6-ブロモ-8-メチル-4-フェニルキノリン-2(1H)-オン誘導体(1.0当量)、塩化テトラブチルアンモニウム水和物(1.1当量)、ギ酸ナトリウム(1.0当量)、Na₂CO₃(2.5当量)およびPd(OAc)₂(0.2当量)を、スクリュキャップバイアル中に入れた。DMF(20 mL/mmol)を添加し、得られた混合物を、溶液へのアルゴンのバブリングにより脱気した。次いで、混合物を90℃においてアルゴン雰囲気中で1~16時間撹拌した。混合物を水により希釈し、EtOAcにより抽出した。合わせた有機層を1Nの水性NaOHおよび塩水により洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。それぞれの生成物n3をシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製した。

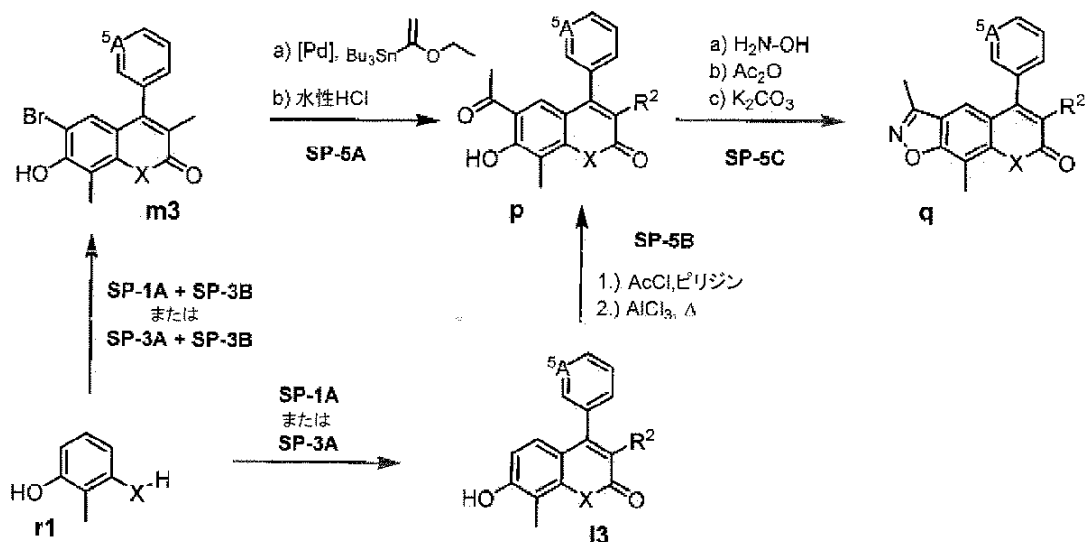
【0166】

SP-4(スキーム3参照)：フロキノロンのN/O-メチル化

それぞれの3,9-ジメチル-5-フェニルフロ[3,2-g]キノリン-7(8H)-オン(異なる6-置換基を担持)n1(1.0当量)をDMF(1 mL/0.1 mmol)中で溶解させた。K₂CO₃(3.0当量)およびヨードメタン(2.5当量)を添加し、混合物を90℃に2時間加熱した。懸濁液を濾過し、フィルターケーキを酢酸エチルにより洗浄し、濾液をクエン酸(5%、水性)および塩水により抽出した。有機相をMgSO₄上で乾燥させ、生成物単離(n2およびo)を分取TLC(溶出剤1-10:6:1)により達成した。

【化13】

スキーム5



【0167】

SP5：イソオキサゾロクマリンおよびイソオキサゾロキノロンの合成(スキーム5参照)

SP-5A:

6-ブロモ-7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-アリール-2H-クロメン-2-オンまたは異なってN-置換されている6-ブロモ-7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-アリールキノリン-2 (1H)-オンm3 (1.0当量) およびPdCl₂ (PPh₃)₂ (0.15当量) を、マイクロ波バイアル中に入れた。DMF (4.0 mL/mmol) および1-エトキシビニルトリ-n-ブチリン (1.1当量) を添加し、得られた混合物をマイクロ波中で、160℃において15分間加熱した。追加のPdCl₂ (PPh₃)₂ (0.05当量) および1-エトキシビニルトリ-n-ブチリン (0.5当量) を添加し、混合物をマイクロ波中で160℃において15分間再加熱した。1Nの水性HClを添加し、混合物を室温において30分間攪拌した。水により希釈した後、混合物をEtOAcにより抽出した。合わせた有機層を水および塩水により洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製してそれぞれの6-アセチル誘導体pを得た。

10

【0168】

SP-5B: (SP-5Aの代替例: フリース転位)

第1のステップ: それぞれのおよび潜在的にさらに置換される7-ヒドロキシ-8-メチル-4-アリール-2H-クロメン-2-オンまたは7-ヒドロキシ-8-メチル-4-アリールキノリン-2 (1H)-オン13 (1.0当量) を、ピリジン (3 mL/mmol) 中で溶解させた。塩化アセチル (2.0当量) を添加し、得られた混合物を室温において18時間攪拌した。TLCによる反応制御が不完全な変換を示した場合、追加の塩化アセチル (2.0当量) を添加し、攪拌を室温において17時間継続した。不十分な溶解度の出発材料の場合、NMPを添加することができた。反応混合物を水により希釈し、CH₂Cl₂または酢酸エチルにより抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO₃により洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製生成物 (潜在的にさらに置換される7-アセトキシ-8-メチル-4-アリール-2H-クロメン-2-オンまたは7-アセトキシ-8-メチル-4-アリールキノリン-2 (1H)-オン) を後続のフリース転位に直接使用した。

20

【0169】

第2のステップ (J. Ind. Chem. Soc. 1969, 46, 1014およびARKIVOC 2000, 6, 931と同様): それぞれのおよび潜在的にさらに置換される7-アセトキシ-8-メチル-4-アリール-2H-クロメン-2-オンまたは7-アセトキシ-8-メチル-4-アリールキノリン-2 (1H)-オン (1.0当量) およびAlCl₃ (5.0当量) を170℃に無希釈で加熱し (混合物は、約145℃において液体/油状になった)、この温度において2.5時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、1Nの水性HClにより処理した (超音波処理)。得られた懸濁液を水により希釈し、CH₂Cl₂または酢酸エチルにより抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を分取TLC (溶出剤2) により精製してそれぞれの場合によりさらに置換されている6-アセチル-7-ヒドロキシ-8-メチル-4-アリール-2H-クロメン-2-オンまたは6-アセチル-7-ヒドロキシ-8-メチル-4-アリールキノリン-2 (1H)-オン誘導体pを得た。

30

【0170】

SP-5C:

それぞれの場合によりさらに置換されている6-アセチル-7-ヒドロキシ-8-メチル-4-アリール-2H-クロメン-2-オンまたは6-アセチル-7-ヒドロキシ-8-メチル-4-アリールキノリン-2 (1H)-オン誘導体p (1.0当量)、H₂NOH・HCl (5.0当量) およびNaAc (5.0当量) を、MeOH (7 mL/mmol) 中で懸濁させ、還流下で3時間加熱し、次いで濃縮し、残留物を水およびEtOAc間で分別した。水層をEtOAcにより抽出した。合わせた有機層を水および塩水により洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた粗製生成物を無水酢酸 (7.0 mL/mmol) 中で懸濁させ、CH₂Cl₂、ジオキサン、DMFまたはNMPを添加して溶解度を改善した。混合物を室温において24時間攪拌した。反応混合物を

40

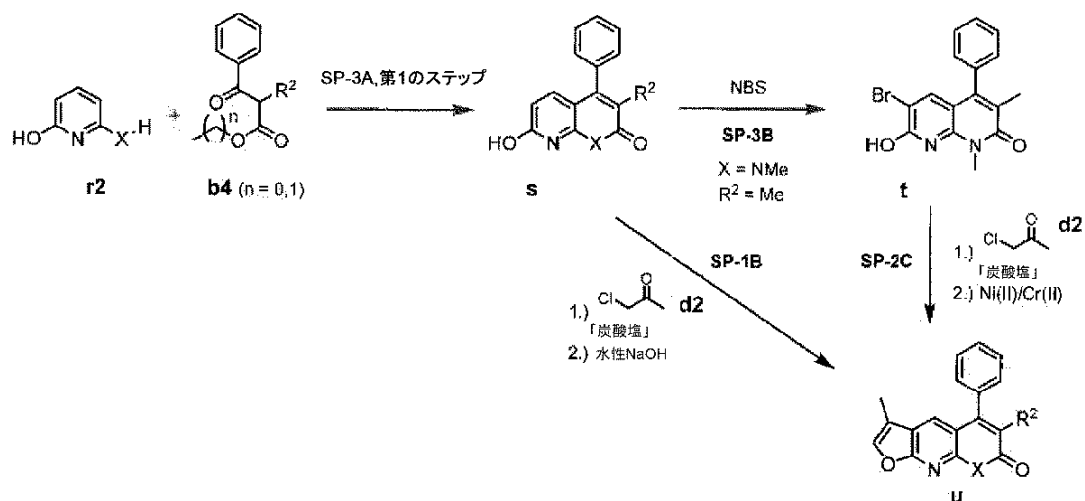
50

水により希釈し、15分間攪拌した。沈殿物が形成されたら、それを濾別し、水により洗浄し、 CH_2Cl_2 中にとった。この有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させた。沈殿が生じず、または不十分であった場合、混合物を酢酸エチルにより抽出し、合わせた有機層を飽和水性 NaHCO_3 および塩水により洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。上記場合のいずれにおいても、溶媒を真空中で除去し、得られた中間体を K_2CO_3 (2.2当量)のトルエン中懸濁液 (7 mL/mmole) による処理により110℃において2時間環化した。トルエンを真空中で除去した。残留物を CH_2Cl_2 中で懸濁させ、濾過した。濾液を濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物qを生じさせた。

【化14】

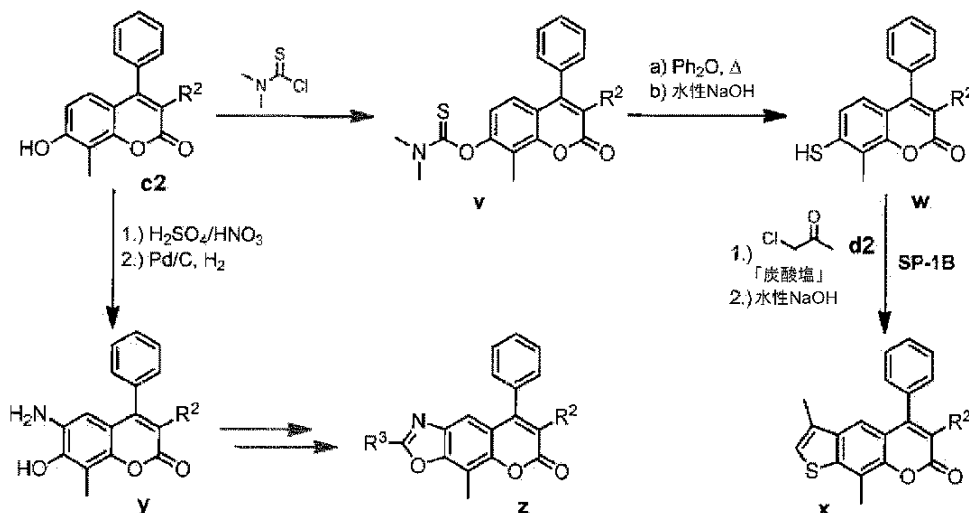
10

スキーム6



20

スキーム7



30

40

【0171】

本発明の化合物の実施例：

ほとんどの合成手順は、上記の標準的手順 (SP) を指す。適宜、SPからの逸脱を括弧内に詳述する一方、挙げていないステップは、SPプロトコルに従って実施し、したがって、再度明示的に命名していない。

【0172】

実施例 26 ~ 34、36、40、49、51、52、54 ~ 56、59 ~ 61 および 6

50

4は本発明の一部でなく、説明例として機能することに留意されたい。

【0173】

実施例1：5-(2-メトキシフェニル)-3,9-ジメチル-7H-フロ[3,2-g]クロメン-7-オン

エチル(2-メトキシベンゾイル)アセテートおよび2-メチルレゾルシノールからSP-1A(0.36mmol)に従って、次いでSP-1B-2に従ってクロロアセトン(d2)を使用して合成した(分取TLC、溶出剤1-4:6:1;またはCC、溶出剤3-4:1);23%の収率。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ=2.13(3H, d, Me), 2.63(3H, s, Me), 3.75(3H, s, OMe), 6.30(1H, s, Ar-H), 7.08(1H, dd, Ar-H), 7.09(1H, s, Ar-H), 7.12(1H, td, Ar-H), 7.27(1H, dd, Ar-H), 7.43(1H, m, Ar-H), 7.51(1H, td, Ar-H); [M+H]⁺(HPLC/MS): 321, 08.

10

【0174】

実施例2：5-(3-メトキシフェニル)-3,9-ジメチル-7H-フロ[3,2-g]クロメン-7-オン

エチル(3-メトキシベンゾイル)アセテートおよび2-メチルレゾルシノールから、11%の収率で、SP-1A(0.36mmol)に従って、次いでSP-1B-2に従ってクロロアセトン(d2)を使用して合成した(分取TLC、溶出剤1-4:6:1)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ=2.17(3H, d, Me), 2.64(3H, s, Me), 3.88(3H, s, OMe), 6.32(1H, s, Ar-H), 7.01(1H, m, Ar-H), 7.05-7.10(2H, m, Ar-H), 7.40(1H, s, Ar-H), 7.45(1H, t, Ar-H), 7.46(1H, m, Ar-H); [M+H]⁺(HPLC/MS): 321, 05.

20

【0175】

実施例3：5-(2-クロロフェニル)-3,9-ジメチル-7H-フロ[3,2-g]クロメン-7-オン

エチル(2-クロロベンゾイル)アセテートおよび2-メチルレゾルシノールから、25%の収率で、SP-1A(0.64mmol)に従って、次いでSP-1B-2に従ってクロロアセトン(d2)を使用して合成した(分取TLC、溶出剤3-3:1)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ=2.13(3H, d, Me), 2.64(3H, s, Me), 6.30(1H, s, Ar-H), 6.97(1H, s, Ar-H), 7.35(1H, dd, Ar-H), 7.44(1H, td, Ar-H), 7.45(1H, m, Ar-H), 7.49(1H, td, Ar-H), 7.58(1H, dd, Ar-H); [M+H]⁺(HPLC/MS): 325, 07.

30

【0176】

実施例4：3,9-ジメチル-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-7H-フロ[3,2-g]クロメン-7-オン

エチル(3-トリフルオロメチルベンゾイル)アセテートおよび2-メチルレゾルシノールから、SP-1A(0.81mmol)に従って、次いでSP-1B-1に(クロロアセトンd2を使用)および濾液についての分取TLC(溶出剤1-4:6:1)に従って合成した;36%の収率。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ=2.16(3H, d, Me), 2.64(3H, s, Me), 6.33(1H, s, Ar-H), 7.23(1H, s, Ar-H), 7.48(1H, m, Ar-H), 7.67-7.73(2H, m, Ar-H), 7.76(1H, s, Ar-H), 7.80-7.85(1H, m, Ar-H); [M+H]⁺(HPLC/MS): 359, 03.

40

【0177】

実施例5：5-(2-フルオロフェニル)-3,6,9-トリメチル-7H-フロ[3,2-g]クロメン-7-オン

エチル3-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-3-オキソプロパノエートおよび

50

2-メチルレゾルシノールから、23%の収率で、SP-1A (4.0 mmol; 反応時間は、5.5時間であり、クマリン1を分取TLC、溶出剤3:7により精製した)に従って、次いでSP-1B-2 (2.6当量のクロロアセトン2; 分取TLC、CH₂Cl₂)に従って合成した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.00 (3H, s, Me), 2.10 (3H, d, Me), 2.63 (3H, s, Me), 6.86 (1H, s, Ar-H), 7.22-7.32 (2H, m, Ar-H), 7.35 (1H, td, Ar-H), 7.42 (1H, m, Ar-H), 7.49-7.58 (1H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 322, 89.

【0178】

実施例6: 5-(3-メトキシフェニル)-3,6,9-トリメチル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン

10

エチル3-(3-メトキシフェニル)-2-メチル-3-オキソプロパノエートおよび2-メチルレゾルシノールから、17%の収率で、SP-1A (1.0 mmol)に従って、次いでSP-1B-2 (2.6当量のクロロアセトン2; 分取TLC、溶出剤1-4:6:1)に従って合成した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.21 (3H, d, Me), 2.42 (3H, s, Me), 2.67 (3H, s, Me), 3.82 (3H, s, OMe), 7.03-7.12 (2H, m, Ar-H), 7.39 (1H, m, Ar-H), 7.33-7.45 (2H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 334, 88.

【0179】

20

実施例7: 5-(2-メトキシフェニル)-3,6,9-トリメチル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン

エチル3-(2-メトキシフェニル)-2-メチル-3-オキソプロパノエートおよび2-メチルレゾルシノールから、29%の収率で、SP-1A (2.0 mmol)に従って、次いでSP-1B-2 (2.6当量のクロロアセトン2; 中間体をCH₂Cl₂中で溶解させ、シリカゲルに通して濾過し、最終生成物を分取TLC、CH₂Cl₂により精製した)に従って合成した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.94 (3H, s, Me), 2.09 (3H, d, Me), 2.63 (3H, s, Me), 3.74 (3H, s, OMe), 6.86 (1H, s, Ar-H), 7.07-7.16 (3H, m, Ar-H), 7.40 (1H, m, Ar-H), 7.45-7.54 (1H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 334, 86.

30

【0180】

実施例8: 5-(2-フルオロフェニル)-3,9-ジメチル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン

エチル(2-フルオロベンゾイル)アセテートおよび2-メチルレゾルシノールから、SP-1A (4.0 mmol)に従って、次いでSP-1B-1 (クロロアセトン2を使用)およびカラムクロマトグラフィー (溶出剤2-9:1)による最終精製に従って合成した; 31%の収率。¹H NMR (300 MHz, d6-DMSO): δ = 2.11 (3H, d, Me), 2.55 (3H, s, Me), 6.46 (1H, s, Ar-H), 7.16 (1H, d, Ar-H), 7.41-7.50 (2H, m, Ar-H), 7.56 (1H, td, Ar-H), 7.62-7.70 (1H, m, Ar-H), 7.89 (1H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 309, 12.

40

【0181】

実施例9: 3,6,9-トリメチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン

エチル2-メチル-3-オキソ-3-フェニル-プロパノエートおよび2-メチルレゾルシノールから、52%の収率で、SP-1A (4.0 mmol)に従って、次いでSP-1B-1 (2.6当量のクロロアセトン2; 中間体をCH₂Cl₂中で溶解させ、シリカゲルに通して濾過した)、さらなるシリカゲル濾過 (CH₂Cl₂)による最終精製およびEtOHからの再結晶に従って合成した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

50

₃) : $\delta = 1.98$ (3H, s, Me), 2.09 (3H, d, Me), 2.64 (3H, s, Me), 6.88 (1H, s, Ar-H), 7.27 (1H, dd, Ar-H), 7.42 (1H, m, Ar-H), $7.47-7.61$ (3H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS) : 305, 16.

【0182】

実施例10 : 5-(2-エトキシフェニル)-3, 6, 9-トリメチル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン

エチル3-(2-エトキシフェニル)-2-メチル-3-オキソプロパノエートおよび2-メチルレゾルシノールから、5%の収率で、SP-1A (2.0 mmol) に従って、次いでSP-1B-2 (2.6当量のクロロアセトン d₂; 分取TLC、CH₂Cl₂) に従って合成した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : $\delta = 1.18$ (3H, t, OEt), 1.96 (3H, s, Me), 2.09 (3H, d, Me), 2.63 (3H, s, Me), 4.01 (2H, qd, OEt), 6.88 (1H, s, Ar-H), $7.05-7.14$ (3H, m, Ar-H), 7.40 (1H, m, Ar-H), $7.42-7.50$ (1H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS) : 348, 87.

【0183】

実施例11 : 5-(2-クロロフェニル)-3, 6, 9-トリメチル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン

メチル3-(2-クロロフェニル)-2-メチル-3-オキソプロパノエートおよび2-メチルレゾルシノールから、SP-1A (0.48 mmol) に従って、次いでSP-1B-2 (2.6当量のクロロアセトン d₂; 分取TLC、溶出剤3-9:1) に従って合成した; 4%の収率。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : $\delta = 1.96$ (3H, s, Me), 2.10 (3H, d, Me), 2.64 (3H, s, Me), 6.73 (1H, s, Ar-H), $7.21-7.26$ (1H, m, Ar-H), 7.42 (1H, m, Ar-H), $7.43-7.52$ (1H, m, Ar-H), $7.58-7.63$ (1H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS) : 339, 14.

【0184】

実施例12 : 3, 9-ジメチル-2-モルホリノ-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン (スキーム2、g参照)

密封チューブ中で、アルゴン雰囲気中で、70 mgの2-ブロモ-3, 9-ジメチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン (f1) (0.19 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (Pd₂dba₃, 0.05当量)、2-(ジ-*t*-ブチルホスフィノ)ピフェニル (0.2当量) およびナトリウム *tert*-ペントキシド (1.4当量) を、トルエン (2 mL/mmole) 中で混合した。モルホリン (1.2当量) の添加後、混合物を110℃において一晩攪拌した。混合物を脱脂綿を通して濾過し、濾液を濃縮し、残留物を分取TLC (溶出剤3-2:1; 次いで、石油エーテル/酢酸エチル/MeOH-6:3:1による第2のクロマトグラフィー) を介して2回精製して表題化合物を13%の収率で得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : $\delta = 2.07$ (3H, s, Me), 2.59 (3H, s, Me), 3.31 (4H, t, モルホリニル), 3.85 (4H, t, モルホリニル), 6.28 (1H, s, Ar-H), 7.14 (1H, s, Ar-H), $7.46-7.56$ (5H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS) : 375, 94.

【0185】

実施例13 : 3, 9-ジメチル-7-オキソ-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-2-カルボニトリル (スキーム2、g参照)

2-ブロモ-3, 9-ジメチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン (f1) (0.3 mmol)、CuCN (4.0当量)、Pd₂dba₃ (0.2当量) および1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (1.6当量) をジオキサン (5 mL) 中で懸濁させ、混合物を100℃において5時間攪拌した。反応混合

10

20

30

40

50

物を酢酸エチルにより希釈し、C e l i t e（登録商標）上で濾過した。濾液を5%の水性NaHCO₃、塩水およびH₂Oにより洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濃縮した。残留物を、分取TLC（溶出剤3-2:1）を介して精製して表題化合物を10%の収率で得た。¹H NMR（300MHz, CDCl₃）：δ=2.38（3H, s, Me）, 2.65（3H, s, Me）, 6.37（1H, s, Ar-H）, 7.45-7.48（3H, m, Ar-H）, 7.55-7.59（3H, m, Ar-H）；[M+H]⁺（HPLC/MS）：315, 93.

【0186】

実施例14：3, 9-ジメチル-2-(モルホリノメチル)-5-フェニル-7H-フロ
[3, 2-g]クロメン-7-オン（スキーム2、i参照）

10

2-(クロロメチル)-3, 9-ジメチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]
クロメン-7-オン(h1)(0.07mmol)、モルホリン(2.0当量)およびK₂CO₃(3.0当量)のアセトニトリル(14mL/mmole)中の混合物を、還流において16時間攪拌し、次いで室温に冷却し、濾過し、アセトニトリルにより洗浄し、真空中で濃縮した。過剰のモルホリンをトルエンとの同時蒸発により除去した。残留物を分取TLC（溶出剤2-95:5）により精製した；収率：27%。¹H NMR（300MHz, CDCl₃）：δ=2.29（3H, s, Me）, 2.64（3H, s, Me）, 3.12（4H, br s, モルホリニル）, 4.05（4H, br s, モルホリニル）, 4.25（2H, br s, CH₂）, 6.34（1H, s, Ar-H）, 7.40（1H, s, Ar-H）, 7.44-7.50（2H, m, Ar-H）, 7.53-7.58（3H, m, Ar-H）；[M+H]⁺（HPLC/MS）：389, 94.

20

【0187】

実施例15：2-((ジメチルアミノ)メチル)-3, 9-ジメチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン（スキーム2、i参照）

閉じたバイアル中で、THF（1.5mL/mmole）中の2-(クロロメチル)-3, 9-ジメチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン(h1)(0.12mmol)およびKI（0.1当量）を、ジメチルアミン（THF中2M、10当量）により65℃において90分間処理し、次いでEtOAcおよび2Mの水性NaOH間で分別した。有機相をMgSO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製生成物を、分取TLC（溶出剤2-95:5）を介して精製した；収率：61%。¹H NMR（300MHz, CDCl₃）：δ=2.14（3H, s, Me）, 2.32（6H, s, NMe₂）, 2.63（3H, s, Me）, 3.59（2H, s, CH₂）, 6.29（1H, s, Ar-H）, 7.31（1H, s, Ar-H）, 7.46-7.57（5H, m, Ar-H）；[M+H]⁺（HPLC/MS）：347, 94.

30

【0188】

実施例16：3-エチル-6, 9-ジメチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン

エチル2-メチル-3-オキソ-3-フェニルプロパノエートおよび2-メチルレゾルシノールから、21%の収率で、SP-1A（4.0mmol）に従って、次いでSP-1B-1に従って1-ブロモ-2-ブタノン（2.6当量；生成物が沈殿し、それを濾別し、CH₂Cl₂中に取り、溶出剤としてのCH₂Cl₂によりシリカゲルパッドに通して濾過した）を使用して合成した。¹H NMR（300MHz, CDCl₃）：δ=1.20（3H, t, Et）, 1.98（3H, s, Me）, 2.52（2H, qd, Et）, 2.63（3H, s, Me）, 6.90（1H, s, Ar-H）, 7.23-7.28（2H, m, Ar-H）, 7.41（1H, t, Ar-H）, 7.47-7.59（3H, m, Ar-H）；[M+H]⁺（HPLC/MS）：318, 89.

40

【0189】

実施例17：3-メチル-5-(オートリル)-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン

この化合物は、エチル3-オキソ-3-オートリルプロパノエートおよびレゾルシノー

50

ルから、10%の収率で、SP-1A (0.7 mmol) に従って、次いでSP-1B-2に従ってクロロアセトン (d2) (2.6当量; 分取TLC、溶出剤3-3:1; 次いで、溶出剤1-70:60:15による第2のクロマトグラフィー) を使用して合成した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.12 (3H, d, Me), 2.19 (3H, s, Me), 6.26 (1H, s, Ar-H), 7.11 (1H, s, Ar-H), 7.23 (1H, d, Ar-H), 7.36 (1H, t, Ar-H), 7.38 (1H, d, Ar-H), 7.43 (1H, m, Ar-H), 7.44 (1H, td, Ar-H), 7.49 (1H, s, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 291, 13.

【0190】

10

実施例18: 3-メチル-5-(m-トリル)-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン

この化合物は、エチル 3-オキソ-3-m-トリルプロパノエートおよびレゾルシノールから、40%の収率で、SP-1A (0.72 mmol) に従って、次いでSP-1B-1に従ってクロロアセトン (d2) を使用して合成した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.17 (3H, d, Me), 2.47 (3H, s, Me), 6.31 (1H, s, Ar-H), 7.29 (1H, d, Ar-H), 7.30 (1H, m, Ar-H), 7.36 (1H, d, Ar-H), 7.44 (1H, t, Ar-H), 7.45 (1H, m, Ar-H), 7.49 (1H, s, Ar-H), 7.54 (1H, s, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 291, 13.

20

【0191】

実施例19: 5-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン

この化合物は、エチル (2-メトキシベンゾイル) アセテートおよびレゾルシノールから、18%の収率で、SP-1A (0.72 mmol) に従って、次いでSP-1B-1に従ってクロロアセトン (d2) (2.6当量) を使用して合成した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.11 (3H, d, Me), 3.73 (3H, s, OMe), 6.28 (1H, s, Ar-H), 7.06 (1H, d, Ar-H), 7.10 (1H, td, Ar-H), 7.22 (1H, s, Ar-H), 7.25 (1H, dd, Ar-H), 7.40 (1H, m, Ar-H), 7.43 (1H, s, Ar-H), 7.49 (1H, td, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 307, 07.

30

【0192】

実施例20: 5-(3-メトキシフェニル)-3-メチル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン

この化合物は、エチル (3-メトキシベンゾイル) アセテートおよびレゾルシノールから、29%の収率で、SP-1A (0.70 mmol) に従って、次いでSP-1B-1に従ってクロロアセトン (d2) を使用して合成した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.18 (3H, d, Me), 3.88 (3H, s, OMe), 6.33 (1H, s, Ar-H), 7.02 (1H, s, Ar-H), 7.05-7.13 (2H, m, Ar-H), 7.45 (1H, m, Ar-H), 7.45-7.52 (2H, m, Ar-H), 7.56 (1H, s, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 307, 10.

40

【0193】

実施例21: 5-(2-クロロフェニル)-3-メチル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン

エチル (2-クロロベンゾイル) アセテートおよびレゾルシノールから、52%の収率で、SP-1A (0.66 mmol) に従って、次いでSP-1B-2に従って、クロロアセトン (d2) を使用して合成した (分取TLC、溶出剤1-70:60:15)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.14 (3H, d, Me), 6.31 (1H, s, Ar-H), 7.12 (1H, s, Ar-H), 7.36 (1H, dd, A

50

r-H), 7.44 (1H, m, Ar-H), 7.45 (1H, td, Ar-H), 7.49 (1H, s, Ar-H), 7.50 (1H, td, Ar-H), 7.59 (1H, dd, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 311, 03.

【0194】

実施例22: 5-(3-クロロフェニル)-3-メチル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン

この化合物は、エチル(3-クロロベンゾイル)アセテートおよびレゾルシノールから、43%の収率で、SP-1A(0.68mmol)に従って、次いでSP-1B-1に従ってクロロアセトン(d2)を使用して合成した。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ=2.19(3H, d, Me), 6.31(1H, s, Ar-H), 7.38(1H, d, Ar-H), 7.42-7.58(6H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 311, 09.

10

【0195】

実施例23: 9-メトキシ-3-メチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン

この化合物は、エチルベンゾイルアセテートおよび2-メトキシレゾルシノールから、17%の収率で、SP-1A(0.57mmol)に従って、次いでSP-1B-2に従って、クロロアセトン(d2)を使用して合成した(分取TLC、溶出剤1-10:6:1)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ=2.15(3H, d, Me), 4.32(3H, s, OMe), 6.32(1H, s, Ar-H), 7.19(1H, s, Ar-H), 7.45(1H, m, Ar-H), 7.47-7.58(5H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 307, 07.

20

【0196】

実施例24: 3-メチル-5-フェニル-7H-フロ[2, 3-b]ピラノ[3, 2-e]ピリジン-7-オン(スキーム6参照)

反応は、SP-3A(第1のステップ)に従って、エチルベンゾイルアセテート(b4)およびピリジン-2, 6-ジオール塩酸塩(r2)(6.78mmol)を使用して実施した。さらに、NEt₃(1.2当量)を添加した。この反応ステップが環化中間体を直接生じさせたとき、TFAによる処理を省略した(SP-3A、第2のステップ)。溶媒を沈殿生成物からデカントし、それを石油エーテルにより洗浄し、分取TLC(溶出剤2-9:1)により精製して7-ヒドロキシ-4-フェニル-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-2-オン(s)を得た。この中間体をSP-1B-2に従って7-(2-オキソプロポキシ)-4-フェニル-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-2-オンに変換して表題化合物を2%の全収率で得た: 第1のステップ、2.6当量のクロロアセトン(d2)を使用(反応時間: 3時間)。塩の除去時の濾液を分取TLC(溶出剤2-95:5)、次いで分取TLC(CH₂Cl₂/MeOH/NEt₃-96:2:2)により精製した。

30

【0197】

中間体7-(2-オキソプロポキシ)-4-フェニル-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-2-オン: ¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ=2.27(3H, s, Me), 5.05(2H, s, CH₂), 6.29(1H, s, Ar-H), 6.81(1H, d, Ar-H), 7.39-7.43(2H, m, Ar-H), 7.50-7.55(3H, m, Ar-H), 7.80(1H, d, Ar-H).

40

【0198】

表題化合物: ¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ=2.20(3H, d, Me), 6.40(1H, s, Ar-H), 7.46-7.50(2H, m, Ar-H), 7.52(1H, m, Ar-H), 7.56-7.61(3H, m, Ar-H), 7.95(1H, s, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 277, 91.

【0199】

実施例25: 3, 6-ジメチル-5-フェニル-7H-フロ[2, 3-b]ピラノ[3,

50

2-e] ピリジン-7-オン (スキーム 6 参照)

この化合物は、実施例 24 と同様に、適切な β -ケトエステルエチル 2-メチル-3-オキソ-3-フェニルプロパノエート (b4) およびピリジン-2, 6-ジオール塩酸塩 (r2) を最初の反応ステップにおいて使用して合成した (加熱を 12 時間に延長した)。全収率: 3%。

【0200】

中間体 3-メチル-7-(2-オキソプロポキシ)-4-フェニル-2H-ピラノ [2, 3-b] ピリジン-2-オン: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.96 (3H, s, Me), 2.25 (3H, s, Me), 5.02 (2H, s, CH_2), 6.71 (1H, d, Ar-H), 7.18-7.22 (2H, m, Ar-H), 7.32 (1H, d, Ar-H), 7.45-7.57 (3H, m, Ar-H).

10

【0201】

表題化合物: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.01 (3H, s, Me), 2.13 (3H, d, Me), 7.26-7.30 (2H, m, Ar-H), 7.46-7.48 (2H, m, Ar-H), 7.52-7.63 (3H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 291, 83.

【0202】

実施例 26: 6-ブロモ-3, 9-ジメチル-5-フェニルフロ [3, 2-g] キノリン-7 (8H)-オン

エチル 3-オキソ-3-フェニルプロパノエートおよび 3-アミノ-オルトクレゾールから、SP-2 (3.0 mmol; SP-2A-1; カラムクロマトグラフィー、溶出剤 2-95:5 による後処理 SP-2B; 分取 TLC、溶出剤 1-4:10:1 による後処理 SP-2C、第 1 のステップ) に従って合成し、4% の全収率であり、3, 9-ジメチル-5-フェニルフロ [3, 2-g] キノリン-7 (8H)-オンを 8% の全収率で伴った。

20

【0203】

中間体 7-ヒドロキシ-8-メチル-4-フェニル-1, 2-ジヒドロキノリン-2-オン (l1、スキーム 3): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 /CD₃OD; CD₃OD の残留シグナルのために調製): δ = 2.32 (3H, s, Me), 6.38 (1H, s, Ar-H), 6.71 (1H, d, Ar-H), 7.21 (1H, d, Ar-H), 7.35-7.40 (2H, m, Ar-H), 7.42-7.49 (3H, m, Ar-H); ^1H NMR (300 MHz, d_6 -アセトン): δ = 2.42 (3H, s, Me), 6.26 (1H, s, Ar-H), 6.79 (1H, d, Ar-H), 7.16 (1H, d, Ar-H), 7.42-7.47 (2H, m, Ar-H), 7.48-7.56 (3H, m, Ar-H).

30

【0204】

中間体 3, 6-ジブロモ-7-ヒドロキシ-8-メチル-4-フェニル-1, 2-ジヒドロキノリン-2-オン (m1、スキーム 3): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.46 (3H, s, Me), 6.08 (1H, br s, OH), 7.09 (1H, s, Ar-H), 7.22-7.26 (2H, m, Ar-H), 7.49-7.59 (3H, m, Ar-H), 9.53 (1H, br s, NH).

40

【0205】

副生物 3, 9-ジメチル-5-フェニルフロ [3, 2-g] キノリン-7 (8H)-オン (n1、R²=H、スキーム 3): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 /CD₃OD 10:1; CDCl_3 の残留シグナルのために調製): δ = 2.14 (3H, d, Me), 2.67 (3H, s, Me), 6.62 (1H, s, Ar-H), 7.26 (1H, s, Ar-H), 7.44-7.54 (6H, m, Ar-H).

【0206】

表題化合物 (n1、R²=Br、スキーム 3): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.09 (3H, d, Me), 2.62 (3H, s, Me), 7.05 (1

50

H, s, Ar-H), 7.28-7.33 (2H, m, Ar-H), 7.41 (1H, m, Ar-H), 7.51-7.62 (3H, m, Ar-H), 9.10 (1H, br s, NH); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 367, 92.

【0207】

あるいは、表題化合物は、エチル 3-オキソ-3-フェニルプロパノエートおよび 3-アミノ-オルト-クレゾールから、SP-3 (16.0 mmol; 得られた粗製固体を CH₂Cl₂ により洗浄することによる後処理 SP-3A、第2のステップ; SP-3B を実施して二重臭素化を生じさせた; 分取 TLC、石油エーテル/CH₂Cl₂/酢酸エチル-2:5:3 による後処理 SP-3C、第2のステップ) に従って2%の全収率で合成した (スキーム4 参照)。

10

【0208】

実施例 27: 6-ブロモ-5-(2-フルオロフェニル)-3, 9-ジメチルフロ [3, 2-g] キノリン-7 (8H)-オン

表題化合物を、エチル (2-フルオロベンゾイル) アセテートおよび 3-アミノ-オルト-クレゾールから、SP-2 (2.0 mmol; SP-2A-2; 分取 TLC、溶出剤 1-4:6:1 による後処理 SP-2B; 分取 TLC、溶出剤 3-1:1 による後処理 SP-2C、第1のステップ) に従って0.5%の全収率で合成し、5-(2-フルオロフェニル)-3, 9-ジメチルフロ [3, 2-g] キノリン-7 (8H)-オンを1%の全収率で伴った。

【0209】

20

中間体 4-(2-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-8-メチル-1, 2-ジヒドロキノリン-2-オン (11、スキーム3): ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ=2.34 (3H, s, Me), 6.34 (1H, s, Ar-H), 6.73 (1H, d, Ar-H), 6.97 (1H, dd, Ar-H), 7.22-7.40 (3H, m, Ar-H), 7.49-7.56 (1H, m, Ar-H).

【0210】

中間体 3, 6-ジブロモ-4-(2-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-8-メチル-1, 2-ジヒドロキノリン-2-オン (m1、スキーム3): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ=2.43 (3H, s, Me), 7.07 (1H, s, Ar-H), 7.19-7.40 (4H, m, Ar-HおよびOH), 7.50-7.58 (1H, m, Ar-H), 9.19 (1H, br s, NH).

30

【0211】

中間体 3, 6-ジブロモ-4-(2-フルオロフェニル)-8-メチル-7-(2-オキソプロポキシ)-1, 2-ジヒドロキノリン-2-オン: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ=2.38 (3H, s, Me), 2.56 (3H, s, Me), 4.51 (2H, s, CH₂), 7.17 (1H, s, Ar-H), 7.20-7.39 (3H, m, Ar-H), 7.52-7.60 (1H, m, Ar-H), 10.16 (1H, br s, NH).

【0212】

副生物 5-(2-フルオロフェニル)-3, 9-ジメチルフロ [3, 2-g] キノリン-7 (8H)-オン (n1、R²=H、スキーム3): LC/MS [M+H]⁺の結果: 307.92

40

表題化合物 (n1、R²=Br、スキーム3): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ=2.11 (3H, d, Me), 2.61 (3H, s, Me), 7.03 (1H, s, Ar-H), 7.27-7.33 (2H, m, Ar-H), 7.37 (1H, td, Ar-H), 7.43 (1H, m, Ar-H), 7.55 (1H, m, Ar-H), 8.98 (1H, br s, NH); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 385, 72.

【0213】

実施例 28: 6-ブロモ-3, 9-ジメチル-5-(o-トリル) フロ [3, 2-g] キノリン-7 (8H)-オン

50

実施例 29 : 3, 9-ジメチル-5-(*o*-トリル)フロ[3, 2-*g*]キノリン-7(8H)-オン

表題化合物(実施例 28 および 29)は、エチル 3-オキソ-3-*o*-トリルプロパノエートおよび 3-アミノ-*o*-クレゾールから、SP-2 (2.0 mmol; SP-2A-2; 分取 TLC、溶出剤 1-4:6:1 による後処理 SP-2B; 分取 TLC、溶出剤 3-1:1 による後処理 SP-2C、第 1 のステップ)に従って、6-ブロモ-3, 9-ジメチル-5-(*o*-トリル)フロ[3, 2-*g*]キノリン-7(8H)-オンについて 1% の全収率で合成し、3, 9-ジメチル-5-(*o*-トリル)フロ[3, 2-*g*]キノリン-7(8H)-オンを 0.5% の全収率で伴った。

【0214】

中間体 7-ヒドロキシ-8-メチル-4-(2-メチルフェニル)-1, 2-ジヒドロキノリン-2-オン (11、スキーム 3): ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): $\delta = 2.08$ (3H, s, Me), 2.34 (3H, s, Me), 6.23 (1H, s, Ar-H), 6.68 (1H, d, Ar-H), 6.79 (1H, d, Ar-H), 7.15 (1H, d, Ar-H), 7.26-7.40 (3H, m, Ar-H).

【0215】

中間体 3, 6-ジブロモ-7-ヒドロキシ-8-メチル-4-(2-メチルフェニル)-1, 2-ジヒドロキノリン-2-オン (m1、スキーム 3): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.07$ (3H, s, Me), 2.44 (3H, s, Me), 6.96 (1H, s, Ar-H), 7.06 (1H, d, Ar-H), 7.31-7.46 (4H, m, Ar-H および OH), 9.24 (1H, br s, NH).

【0216】

中間体 3, 6-ジブロモ-8-メチル-4-(2-メチルフェニル)-7-(2-オキソプロポキシ)-1, 2-ジヒドロキノリン-2-オン: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.07$ (3H, s, Me), 2.38 (3H, s, Me), 2.56 (3H, s, Me), 4.50 (2H, s, CH_2), 7.05 (1H, s, Ar-H), 7.06 (1H, d, Ar-H), 7.33-7.47 (3H, m, Ar-H), 10.07 (1H, br s, NH).

【0217】

表題化合物、実施例 28: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.08$ (3H, d, Me), 2.09 (3H, s, Me), 2.62 (3H, s, Me), 6.93 (1H, s, Ar-H), 7.12 (1H, d, Ar-H), 7.35-7.48 (4H, m, Ar-H), 9.08 (1H, br s, NH); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 381, 75.

【0218】

表題化合物、実施例 29: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.11$ (3H, d, Me), 2.14 (3H, s, Me), 2.61 (3H, s, Me), 6.49 (1H, s, Ar-H), 7.05 (1H, s, Ar-H), 7.26-7.45 (5H, m, Ar-H), 8.99 (1H, br s, NH); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 303, 92.

【0219】

実施例 30: 5-(2-フルオロフェニル)-3, 6, 9-トリメチルフロ[3, 2-*g*]キノリン-7(8H)-オン

表題化合物を、エチル 3-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-3-オキソプロパノエートおよび 3-アミノ-*o*-クレゾール (8.0 mmol) から、SP-3A (カラムクロマトグラフィー、溶出剤 2-95:5)、SP-3B および SP-2C (分取 TLC、溶出剤 2-95:5、次いで分取 TLC、溶出剤 2-95:5、次いで分取 HPLC による精製)に従って、4% の全収率で合成した。 ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 1.86$ (3H, s, Me), 2.02 (3H, d, Me), 2.60 (3H, s, Me), 6.84 (1H, s, Ar-H), 7.37 (1H, td, Ar-

10

20

30

40

50

H), 7.41–7.49 (2H, m, Ar–H), 7.62 (1H, m, Ar–H), 7.75 (1H, m, Ar–H), 11.13 (1H, br s, NH); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 322, 05.

【0220】

実施例31: 3, 6, 9-トリメチル-5-フェニルフロ[3, 2-g]キノリン-7 (8H)-オン

表題化合物を、3-アミノ-ο-クレゾール (6.5 mmol) およびエチル2-メチル-3-オキソ-3-フェニル-プロパノエートから、SP-3 (SP-3A: カラムクロマトグラフィー、溶出剤2-95: 5; SP-3C、第2のステップ: 分取TLC、溶出剤2-95: 5) に従って10%の全収率で合成した。

10

【0221】

中間体7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-フェニル-1, 2-ジヒドロキノリン-2-オン (12、スキーム4): ¹H NMR (300 MHz, d6-DMSO): δ = 1.78 (3H, s, Me), 2.25 (3H, s, Me), 6.56 (1H, d, Ar–H), 6.62 (1H, d, Ar–H), 7.19–7.23 (2H, m, Ar–H), 7.43–7.56 (3H, m, Ar–H), 9.82 (1H, br s, NHまたはOH), 10.68 (1H, br s, OHまたはNH).

【0222】

表題化合物: ¹H NMR (300 MHz, d6-DMSO): δ = 1.83 (3H, s, Me), 2.00 (3H, d, Me), 2.59 (3H, s, Me), 6.84 (1H, s, Ar–H), 7.29 (2H, m, Ar–H), 7.49–7.62 (3H, m, Ar–H), 7.73 (1H, m, Ar–H), 11.03 (1H, br s, NH); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 304, 18.

20

【0223】

あるいは、ステップSP-3Bから生じた6-ブロモ-7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-フェニル-1, 2-ジヒドロキノリン-2-オンを、表題化合物にSP-2C (生成物をMeOHから繰り返し結晶化し、母液を分取TLC、溶出剤3-9: 1により精製した) に従って、3-アミノ-ο-クレゾールに基づき6%の全収率で変換することができる (スキーム4参照)。

【0224】

実施例32: 3, 8, 9-トリメチル-5-フェニルフロ[3, 2-g]キノリン-7 (8H)-オン

30

表題化合物を、3, 9-ジメチル-5-フェニルフロ[3, 2-g]キノリン-7 (8H)-オン (実施例26の合成の副生物; 0.1 mmol) から、SP-4に従って11%の収率で合成し、45%の副生物7-メトキシ-3, 9-ジメチル-5-フェニルフロ[3, 2-g]キノリンを伴った。

【0225】

表題化合物 (n2、R²=H、スキーム3): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.13 (3H, d, Me), 2.85 (3H, s, Me), 3.92 (3H, s, NMe), 6.57 (1H, s, Ar–H), 7.42–7.53 (7H, m, Ar–H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 304, 16.

40

【0226】

ラクチムエーテル副生物7-メトキシ-3, 9-ジメチル-5-フェニルフロ[3, 2-g]キノリン (o、R²=H、スキーム3): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.20 (3H, d, Me), 2.90 (3H, s, Me), 4.15 (3H, s, OMe), 6.81 (1H, s, Ar–H), 7.46–7.55 (6H, m, Ar–H), 7.66 (1H, m, Ar–H).

【0227】

実施例33: 6-ブロモ-3, 8, 9-トリメチル-5-フェニルフロ[3, 2-g]キノリン-7 (8H)-オン

50

表題化合物を、実施例 26 (0.1 mmol) から、SP-4 に従って、3% の全収率で合成し、33% の副生物 6-ブロモ-7-メトキシ-3, 9-ジメチル-5-フェニルフロ [3, 2-g] キノリンを伴った。

【0228】

表題化合物 (n^2 、 $R^2 = Br$ 、スキーム 3) : ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 2.08$ (3H, d, Me), 2.84 (3H, s, Me), 4.00 (3H, s, NMe), 7.05 (1H, s, Ar-H), 7.26–7.31 (2H, m, Ar-H), 7.41 (1H, m, Ar-H), 7.51–7.60 (3H, m, Ar-H); $[M+H]^+$ (HPLC/MS) : 381, 80.

【0229】

ラクチムエーテル副生物 6-ブロモ-7-メトキシ-3, 9-ジメチル-5-フェニルフロ [3, 2-g] キノリン (o 、 $R^2 = Br$ 、スキーム 3) : ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 2.13$ (3H, d, Me), 2.89 (3H, s, Me), 4.23 (3H, s, OMe), 7.20 (1H, s, Ar-H), 7.29–7.34 (2H, m, Ar-H), 7.47 (1H, m, Ar-H), 7.50–7.60 (3H, m, Ar-H).

【0230】

実施例 34 : 3, 6, 8, 9-テトラメチル-5-フェニルフロ [3, 2-g] キノリン-7 (8H)-オン

米国特許出願公開第 2004/0127747 号明細書、実施例 3 (スキーム 4 参照、k1 の k2 への変換) に従う 2-メチル-3-(メチルアミノ)フェノールの合成 : 3-アミノ-*o*-クレゾール (4.1 mmol、1.0 当量) およびナトリウム Y 型ゼオライト (125 mg / mmol ; Sigma Aldrich 製、注文番号 334448) を、炭酸ジメチル (5 mL / mmol) 中で懸濁した。得られた混合物を 90°C において 48 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物を精製せずにさらなる転換に使用した。

【0231】

表題化合物を、2-メチル-3-(メチルアミノ)フェノール (6.5 mmol) およびエチル 2-メチル-3-オキソ-3-フェニルプロパノエートから、SP-3 (SP-3A : カラムクロマトグラフィー、溶出剤 2-95 : 5 ; SP-3C、第 1 のステップ : 反応時間 1 時間、分取 TLC、溶出剤 3-1 : 1 ; SP-3C、第 2 のステップ : 分取 TLC、溶出剤 3-1 : 1 による精製) に従って、全収率 4% で合成した。

【0232】

中間体 6-ブロモ-1, 3, 8-トリメチル-4-フェニル-7-(プロプ-2-エン-1-イルオキシ)-1, 2-ジヒドロキノリン-2-オン : ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 1.96$ (3H, s, Me), 2.59 (3H, s, Me), 3.79 (3H, s, NMe), 4.50 (2H, dt, CH_2), 5.30 (1H, dq, アルケニル- CH_2), 5.45 (1H, dq, アルケニル- CH_2), 6.16 (1H, ddt, アルケニル-CH), 7.09 (1H, s, Ar-H), 7.14–7.19 (2H, m, Ar-H), 7.42–7.54 (3H, m, Ar-H).

【0233】

表題化合物 : ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 1.98$ (3H, s, Me), 2.07 (3H, d, Me), 2.83 (3H, s, Me), 3.95 (3H, s, NMe), 6.98 (1H, s, Ar-H), 7.21–7.25 (2H, m, Ar-H), 7.38 (1H, m, Ar-H), 7.44–7.55 (3H, m, Ar-H); $[M+H]^+$ (HPLC/MS) : 318, 10.

【0234】

実施例 35 : 3, 6, 9-トリメチル-5-フェニル-7H-クロメノ [6, 7-d] イソオキサゾール-7-オン

出発材料 7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-フェニル-2H-クロメン-2-オ

10

20

30

40

50

ンを、上記のとおり（実施例9の合成の中間体）、79%の収率で、SP-1A（4.0～8.0mmol；粗製生成物をシリカゲルパッド、CH₂Cl₂と溶出剤2-95：5に通して濾過した）に従って合成した。

【0235】

7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-フェニル-2H-クロメン-2-オン（1.88mmol）をSP-3Bに従って臭素化して6-ブロモ-7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-フェニル-2H-クロメン-2-オンを、64%の収率で得た（分取TLC、溶出剤CH₂Cl₂による精製時）。¹H NMR（300MHz, CDCl₃）：δ=1.95（3H, s, Me）, 2.43（3H, s, Me）, 5.87（1H, br s, OH）, 6.94（1H, s, Ar-H）, 7.17-7.22（2H, m, Ar-H）, 7.46-7.57（3H, m, Ar-H）。

10

【0236】

表題化合物を、6-ブロモ-7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-フェニル-2H-クロメン-2-オン（1.0mmol）から、SP-5AおよびSP-5C（それぞれ分取TLC、溶出剤CH₂Cl₂による精製）に従って、16%の全収率で合成した（スキーム5参照）。¹H NMR（300MHz, CDCl₃）：δ=1.99（3H, s, Me）, 2.44（3H, s, Me）, 2.67（3H, s, Me）, 7.01（1H, s, Ar-H）, 7.24-7.28（2H, m, Ar-H）, 7.50-7.61（3H, m, Ar-H）；[M+H]⁺（HPLC/MS）：306, 09。

20

【0237】

実施例36：3, 6, 9-トリメチル-5-フェニルイソオキサゾロ[4, 5-g]キノリン-7（8H）-オン

6-ブロモ-7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-フェニルキノリン-2（1H）-オンの合成は、実施例31の合成の中間体として記載され、反応SP-3A（20～70mmol）およびSP-3B（0.4～14mmol）から33%の収率で、生じる。

【0238】

表題化合物を、6-ブロモ-7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-フェニルキノリン-2（1H）-オン（0.9mmol）から、SP-5AおよびSP-5C（それぞれ分取TLC、溶出剤2-95：5による精製）に従って8%の全収率で合成した。¹H NMR（300MHz, d6-DMSO）：δ=1.84（3H, s, Me）, 2.37（3H, s, Me）, 2.61（3H, s, Me）, 7.06（1H, s, Ar-H）, 7.28-7.33（2H, m, Ar-H）, 7.51-7.64（3H, m, Ar-H）, 11.24（1H, br s, NH）；[M+H]⁺（HPLC/MS）：305, 05。

30

【0239】

実施例37：6, 9-ジメチル-4-フェニル-2H-チエノ[3, 2-g]クロメン-2-オン（スキーム7参照）

出発材料7-ヒドロキシ-8-メチル-4-フェニル-2H-クロメン-2-オンの合成は、スキーム2の化合物e1、3, 9-ジメチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オンの合成の中間体として上記され、それをエチルベンゾイルアセテートおよび2-メチルレゾルシノールから75%の収率で、SP-1A（50mmol）に従って得た。

40

【0240】

7-ヒドロキシ-8-メチル-4-フェニル-2H-クロメン-2-オン（c2）（2.0mmol）を、ジオキサン（5mL/mmole）中で溶解させ、4-ジメチルアミノピリジン（0.1当量）、ジメチルチオカルバモイルクロリド（1.2当量）およびトリエチルアミン（2.0当量）を添加し、混合物を100℃において一晚攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。フィルターケーキをジオキサンにより洗浄し、濾液を真空中で濃縮した。¹H NMR（300MHz, CDCl₃）：δ=2.34（3H, s, Me）, 3.40および3.48（各3H, s, NMe₂）, 6.35（1H, s, A

50

r-H), 6.93 (1H, d, Ar-H), 7.34 (1H, d, Ar-H), 7.45-7.47 (2H, m, Ar-H), 7.50-7.53 (3H, m, Ar-H).

【0241】

得られたO-(8-メチル-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-7-イル)ジメチルカルバモチオエート(v)をジフェニルエーテル(5mL/mmole)中で溶解させ、250℃においてマイクロ波照射下で2時間攪拌した。反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィーカラム(石油エーテルと溶出剤3、2:1)上に直接ロードしてS-(8-メチル-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-7-イル)ジメチルカルバモチオエートを2ステップにわたり83%の収率で得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ=2.60 (3H, s, Me), 3.09 (6H, br s, NMe₂), 6.39 (1H, s, Ar-H), 7.30 (1H, d, Ar-H), 7.38 (1H, d, Ar-H), 7.41-7.45 (2H, m, Ar-H), 7.49-7.53 (3H, m, Ar-H).

10

【0242】

S-(8-メチル-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-7-イル)ジメチルカルバモチオエートを、MeOH(20mL/mmole)中で溶解させた。2Mの水性NaOH(6当量)を添加し、混合物を還流下で一晩攪拌し、次いで水およびCH₂Cl₂間で分別した。次いで、水相をHClにより酸性化した。Et₂Oにより抽出し、有機相をMgSO₄上で乾燥させ、溶媒を除去することにより、粗製7-メルカプト-8-メチル-4-フェニル-2H-クロメン-2-オン(w)を得た。

20

【0243】

7-メルカプト-8-メチル-4-フェニル-2H-クロメン-2-オン(w)を、表題化合物にSP-1B-1に従ってクロロアセトン(d2)(2.6当量)を用いて変換した。生成物が沈殿し、それを濾別し、CH₂Cl₂中に取り、シリカゲルパッド、溶出剤CH₂Cl₂に通して濾過した。3ステップにわたる収率(S-(8-メチル-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-7-イル)ジメチルカルバモチオエートを指す): 8%。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ=2.32 (3H, d, Me), 2.70 (3H, s, Me), 6.37 (1H, s, Ar-H), 7.06 (1H, m, Ar-H), 7.52-7.58 (5H, m, Ar-H), 7.60 (1H, s, Ar-H); [M+H]⁺(HPLC/MS): 306, 85.

30

【0244】

実施例38: 2,4-ジメチル-8-フェニル-6H-クロメノ[6,7-d]オキサゾール-6-オン(スキーム7参照)

出発材料7-ヒドロキシ-8-メチル-4-フェニル-2H-クロメン-2-オンの合成は、スキーム2の合成化合物e1、3,9-ジメチル-5-フェニル-7H-フロ[3,2-g]クロメン-7-オンの中間体として上記され、それをエチルベンゾイルアセテートおよび2-メチルレゾルシノールからSP-1A(50mmole)に従って75%の収率で得た。

【0245】

7-ヒドロキシ-8-メチル-4-フェニル-2H-クロメン-2-オン(c2)(4.8mmole; 1.0当量)を濃硫酸(1.9mL/mmole)中で溶解させた。-20℃への冷却時、濃硝酸および濃硫酸(0.3mL/mmole)の1:3(v/v)混合物を30分間の時間にわたりゆっくりと添加した。攪拌は、-20℃において10分間継続した。混合物を氷上に注いだ。得られた懸濁液(氷の解凍時)を、CH₂Cl₂により抽出し、合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、粗製生成物を分取TLC(溶出剤3-2:1)により精製して7-ヒドロキシ-8-メチル-6-ニトロ-4-フェニル-2H-クロメン-2-オンを33%の収率で得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ=2.45 (3H, s, Me), 6.34 (1H, s, Ar-H), 7.41-7.45 (2H, m, Ar-H), 7.56-7.59 (3H, m, Ar-H), 8.18 (1H, s, Ar-H), 11.20 (1H, s, OH).

40

50

【0246】

ニトロ基の還元をオートクレーブ中で達成した。7-ヒドロキシ-8-メチル-6-ニトロ-4-フェニル-2H-クロメン-2-オン (1.5 mmol、1.0 当量) を MeOH (7.5 mL / mmol) 中で溶解させた。Pd/C (炭素上 10% ; 0.05 当量 Pd) を添加し、混合物を水素 (4 bar) の雰囲気下で室温において 90 分間攪拌した。懸濁液を PTFE シリンジフィルター (細孔サイズ : 0.45 μm) に通して濾過し、濾液を濃縮し、高真空中で乾燥させて粗製 6-アミノ-7-ヒドロキシ-8-メチル-4-フェニル-2H-クロメン-2-オン (y) を 88% の収率で得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 2.29 (3H, s, Me), 4.42 (3H, br s, OH / NH₂), 6.09 (1H, s, Ar-H), 6.60 (1H, s, Ar-H), 7.31-7.36 (2H, m, Ar-H), 7.39-7.43 (3H, m, Ar-H).

10

【0247】

粗製 6-アミノ-7-ヒドロキシ-8-メチル-4-フェニル-2H-クロメン-2-オン (y) (1.2 mmol、1.0 当量) を DMF (2.5 mL / mmol) 中で溶解させ、ピリジニウム p-トルエンスルホネート (0.15 当量) および 1, 1, 1-トリメトキシエタン (1.7 当量) を添加した。混合物を 60 °C において 90 分間攪拌した。揮発物を減圧下で除去し、残留物を高真空中で乾燥させた。表題化合物 2, 4-ジメチル-8-フェニル-6H-クロメノ [6, 7-d] オキサゾール-6-オン (z) を 15% で分取 TLC (溶出剤 3-4 : 1) による精製時に得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 2.64 (3H, s, Me), 2.66 (3H, s, Me), 6.36 (1H, s, Ar-H), 7.44-7.47 (2H, m, Ar-H), 7.51-7.54 (3H, m, Ar-H), 7.57 (1H, s, Ar-H) ; [M+H]⁺ (HPLC / MS) : 291, 83.

20

【0248】

実施例 39 : 4-メチル-2-((メチルアミノ)メチル)-8-フェニル-6H-クロメノ [6, 7-d] オキサゾール-6-オン

粗製 6-アミノ-7-ヒドロキシ-8-メチル-4-フェニル-2H-クロメン-2-オンを、実施例 38 に記載のとおり合成した。2-(ブロモメチル)-4-メチル-8-フェニル-6H-クロメノ [6, 7-d] オキサゾール-6-オンを得るための環化は、Tetrahedron 2010, 66, 8189 と同様に実施した。6-アミノ-7-ヒドロキシ-8-メチル-4-フェニル-2H-クロメン-2-オン (1.0 mmol、1.0 当量) のポリリン酸 (40 当量) 中の混合物に、ブロモ酢酸 (1.15 当量) を添加した。混合物を、130 °C において一晩攪拌した。水 (40 mL) の添加時、スラリーを 60 °C において 30 分間攪拌し、室温において再度冷却した。混合物を CH₂Cl₂ により抽出し、合わせた有機層を水により洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して粗製 2-(ブロモメチル)-4-メチル-8-フェニル-6H-クロメノ [6, 7-d] オキサゾール-6-オンを 50% の収率で得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 2.67 (3H, s, Me), 4.58 (2H, s, CH₂), 6.39 (1H, s, Ar-H), 7.43-7.47 (2H, m, Ar-H), 7.50-7.55 (3H, m, Ar-H), 7.66 (1H, s, Ar-H).

30

40

【0249】

2-(ブロモメチル)-4-メチル-8-フェニル-6H-クロメノ [6, 7-d] オキサゾール-6-オン (0.3 mmol、1.0 当量) およびヨウ化カリウム (0.1 当量) を THF (2 mL / mmol) 中で懸濁させた。メチルアミン (THF 中 2 M ; 1.2 当量) の添加時、混合物を 65 °C において 90 分間攪拌した。冷却時、混合物を EtOAc および 2 N の水性 NaOH 間で分別した。合わせた有機相を水により洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製生成物を反復分取 TLC (第 1、溶出剤 2-95 : 5 ; 第 2、溶出剤 3-1 : 2) により精製して表題化合物を 4% の収率で得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 2.65 (3H, s, NMe), 2.6

50

7 (3H, s, Me), 4.20 (2H, s, CH₂), 6.38 (1H, s, Ar-H), 7.43-7.47 (2H, m, Ar-H), 7.51-7.54 (3H, m, Ar-H), 7.64 (1H, s, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 321, 17.

【0250】

実施例40: 5-(2-クロロフェニル)-3, 6, 9-トリメチルフロ[3, 2-g]キノリン-7(8H)-オン

表題化合物を、メチル3-(2-クロロフェニル)-2-メチル-3-オキソプロパノエートおよび3-アミノ-ο-クレゾール(8.1mmol)から、SP-3A(カラムクロマトグラフィー、溶出剤2-95:5)、SP-3BおよびSP-2C(分取TLC、第1のステップ: 溶出剤2-95:5; 第2のステップ: 溶出剤2-95:5、次いで分取HPLCによる精製)に従って、4%の全収率で合成した。¹H NMR(300MHz, d6-DMSO): δ=1.80(3H, s, Me), 2.01(3H, d, Me), 2.60(3H, s, Me), 6.70(1H, s, Ar-H), 7.37(1H, m, Ar-H), 7.57(2H, m, Ar-H), 7.69-7.73(1H, m, Ar-H), 7.74(1H, m, Ar-H), 11.12(1H, br s, NH); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 338, 02.

【0251】

実施例41: 3-シクロプロピル-9-メチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン

出発材料7-ヒドロキシ-8-メチル-4-フェニル-2H-クロメン-2-オンの合成は、スキーム2の化合物e1の合成における中間体として上記され、それを75%の収率で、エチルベンゾイルアセテートおよび2-メチルレゾルシノールから、SP-1A(50mmol)に従って得た。

【0252】

7-ヒドロキシ-8-メチル-4-フェニル-2H-クロメン-2-オン(0.4mmol)から出発して、表題化合物を、34%の収率で、SP-1B-2に従って2.6当量の2-ブロモ-1-シクロプロピルエタノンを使用して合成した(反応時間: 3時間)(抽出時、最終生成物をメタノールから結晶化した)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ=0.60(2H, m, CH₂), 0.87(2H, m, CH₂), 1.71(1H, m_C, CH), 2.61(3H, s, Me), 6.31(1H, s, Ar-H), 7.35(1H, s, Ar-H), 7.48-7.57(6H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 317, 05.

【0253】

実施例42: 3-シクロプロピル-6, 9-ジメチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン

この化合物は、エチル2-メチル-3-オキソ-3-フェニル-プロパノエートおよび2-メチルレゾルシノールから、12%の収率で、SP-1A(4.2mmol; 粗製生成物をシリカゲルパッド、CH₂Cl₂と溶出剤2-95:5に通して濾過した)、次いでSP-1B-2に従って、2-ブロモ-1-シクロプロピルエタノンを使用して合成した(2.6当量; 反応時間ステップ1=75分間; 反応時間ステップ2=45分間)(分取TLC、溶出剤1-7:3:0.1)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ=0.54(2H, m, CH₂), 0.81(2H, m, CH₂), 1.63(1H, m_C, CH), 1.99(3H, s, Me), 2.61(3H, s, Me), 7.01(1H, s, Ar-H), 7.26-7.31(3H, m, Ar-H), 7.48-7.60(3H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 331, 03.

【0254】

実施例43: 3, 6, 9-トリメチル-4-フェニル-2H-チエノ[3, 2-g]クロメン-2-オン

出発材料7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-フェニル-2H-クロメン-2-オ

10

20

30

40

50

ンを、上記のとおり（実施例9の合成の中間体）、79%の収率で、SP-1A（4.0～8.0mmol；粗製生成物をシリカゲルパッド、CH₂Cl₂と溶出剤2-95：5に通して濾過した）に従って合成した。¹H NMR（300MHz，CDCl₃）：δ=1.95（3H，s，Me），2.37（3H，s，Me），6.67（1H，d，Ar-H），6.73（1H，d，Ar-H），7.18-7.23（2H，m，Ar-H），7.42-7.55（3H，m，Ar-H）。

【0255】

4.0mmolの7-ヒドロキシ-3，8-ジメチル-4-フェニル-2H-クロメン-2-オン（c2、スキーム7参照）から出発して、実施例37と同様にさらなる転換を行って表題化合物を得た：

ステップ1：追加の分取TLC（溶出剤2-95：5）、O-（3，8-ジメチル-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-7-イル）ジメチルカルバモチオエート（v）、63%の収率；¹H NMR（300MHz，CDCl₃）：δ=2.02（3H，s，Me），2.37（3H，s，Me），3.43および3.49（各3H，s，NMe₂），6.87（1H，d，Ar-H），6.91（1H，d，Ar-H），7.24-7.29（2H，m，Ar-H），7.47-7.58（3H，m，Ar-H）。

ステップ2：S-（3，8-ジメチル-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-7-イル）ジメチルカルバモチオエート、85%の収率；¹H NMR（300MHz，CDCl₃）：δ=2.00（3H，s，Me），2.59（3H，s，Me），3.08（6H，br s，NMe₂），6.83（1H，d，Ar-H），7.19-7.29（3H，m，Ar-H），7.47-7.55（3H，m，Ar-H）。

ステップ3：追加の分取TLC（溶出剤2-98：2）、7-メルカプト-3，8-ジメチル-4-フェニル-2H-クロメン-2-オン（w）、42%の収率。

ステップ4：7-メルカプト-3，8-ジメチル-4-フェニル-2H-クロメン-2-オンの表題化合物への変換は、SP-1B-1に従ってクロロアセトン（d2）（2.6当量）を使用して達成した。生成物が沈殿し、それを濾別し、分取TLC（溶出剤1-4：6：0.1）により精製した。収率：10%。

【0256】

中間体3，8-ジメチル-7-〔（2-オキソプロピル）スルファニル〕-4-フェニル-2H-クロメン-2-オン：¹H NMR（300MHz，CDCl₃）：δ=1.95（3H，s，Me），2.25（3H，s，Me），2.51（3H，s，Me），3.69（2H，s，CH₂），6.76（1H，d，Ar-H），6.96（1H，d，Ar-H），7.16-7.20（2H，m，Ar-H），7.42-7.53（3H，m，Ar-H）。

【0257】

表題化合物：¹H NMR（300MHz，CDCl₃）：δ=2.01（3H，s，Me），2.23（3H，d，Me），2.68（3H，s，Me），7.01（1H，m，Ar-H），7.11（1H，s，Ar-H），7.26-7.30（2H，m，Ar-H），7.49-7.60（3H，m，Ar-H）；[M+H]⁺（HPLC/MS）：321，06。

【0258】

実施例44：3，9-ジメチル-5-（ピリジン-3-イル）-7H-フロ〔3，2-g〕クロメン-7-オン

この化合物は、メチル3-オキソ-3-（ピリジン-3-イル）プロパノエートおよび2-メチルレゾルシノールから、16%の収率で、SP-1A（0.64mmol）に従って、次いでSP-1B-2に従ってクロロアセトン（d2）を使用して合成した（分取TLC、溶出剤1-10：6：1）。¹H NMR（300MHz，CDCl₃）：δ=2.15（3H，d，Me），2.61（3H，s，Me），6.30（1H，s，Ar-H），7.24（1H，s，Ar-H），7.46（1H，m，Ar-H），7.52（1H，ddd，Ar-H），7.83（1H，dt，Ar-H），8.76（1H，d

10

20

30

40

50

, Ar-H), 8.80 (1H, dd, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 292, 04.

【0259】

実施例45: 3, 9-ジメチル-7-オキソ-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-2-カルボニトリル

3, 6, 9-トリメチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン(実施例9、8.0mmol)を、スキーム2に記載された臭素化プロトコル(e2のf2への変換)に従って2-臭素化し、98%の2-ブロモ-3, 6, 9-トリメチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オンを分取TLC(溶出剤2-99:1)による精製後に生じさせた。最後の化合物(0.39mmol)を表題化合物に、実施例13に記載された手順(後続の分取TLC、溶出剤2-98:2、次いで溶出剤3-9:1による精製)に従って6%の収率で変換した。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ=1.99(3H, s, Me), 2.30(3H, s, Me), 2.63(3H, s, Me), 6.98(1H, s, Ar-H), 7.23-7.27(2H, m, Ar-H), 7.51-7.60(3H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 330, 05.

10

【0260】

実施例46: 2-(ジメチルアミノ)メチル-3, 6, 9-トリメチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン

3, 6, 9-トリメチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン(実施例9、2.3mmol)を、スキーム2に記載されたクロロメチル化プロトコル(e2のh2への変換)に従って2-クロロメチル化し、73%の2-(クロロメチル)-3, 6, 9-トリメチル-5-フェニル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オンを、メタノールからの沈殿物の再結晶後に生じさせた。最後の化合物(0.39mmol)を、表題化合物に、実施例15に記載された手順(反復分取TLC、溶出剤2-95:5、次いで溶出剤3-9:1による精製)に従って18%の収率で変換した。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ=1.97(3H, s, Me), 2.07(3H, s, Me), 2.30(6H, s, NMe₂), 2.62(3H, s, Me), 3.57(2H, s, CH₂), 6.82(1H, s, Ar-H), 7.23-7.28(2H, m, Ar-H), 7.47-7.58(3H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 361, 97.

20

30

【0261】

実施例47: 4-メチル-8-フェニル-6H-クロメノ[6, 7-d]オキサゾール-6-オン

6-アミノ-7-ヒドロキシ-8-メチル-4-フェニル-2H-クロメン-2-オンを、実施例38に記載のとおり合成した(スキーム7参照)。表題化合物を得るための環化を33%の収率で達成した。6-アミノ-7-ヒドロキシ-8-メチル-4-フェニル-2H-クロメン-2-オン(y)(0.58mmol; 1.0当量)をDMF(1.5mL)中で溶解させ、ピリジニウムp-トルエンスルホネート(0.15当量)およびトリメチルオルトホルメート(1.7e.)を添加した。混合物を60℃において90分間攪拌した。揮発物を減圧下で蒸発させ、残留物を真空中で乾燥させ、連続分取TLC(第1:溶出剤2-95:5;第2:溶出剤1-10:9:1)を介して精製した。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ=2.66(3H, s, Me), 6.36(1H, s, Ar-H), 7.42-7.48(2H, m, Ar-H), 7.50-7.55(3H, m, Ar-H), 7.71(1H, s, Ar-H), 8.12(1H, s, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 278, 05.

40

【0262】

実施例48: 2, 4, 7-トリメチル-8-フェニル-6H-クロメノ[6, 7-d]オキサゾール-6-オン

出発材料7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-フェニル-2H-クロメン-2-オ

50

ンの合成は、実施例 9 の合成の中間体として上記され、それを、SP-1A (4.0~8.0 mmol; 粗製生成物をシリカゲルのパッド、CH₂Cl₂ と溶出剤 2-95:5 に通して濾過した) に従って 79% の収率で得た。さらなるステップを、実施例 38 に記載された合成手順と同様に実施した (スキーム 7 参照):

a) 7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-フェニル-2H-クロメン-2-オン (c2) (4.5 mmol) をニトロシル化して 7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-6-ニトロ-4-フェニル-2H-クロメン-2-オンを 24% の収率で得た;

b) 0.1 当量 [Pd] を使用して 6-ニトロ基を還元して 6-アミノ-7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-フェニル-2H-クロメン-2-オン (y) を得た、反応時間 16 時間。粗製生成物を分取 TLC (溶出剤 2-95:5) により精製した; 収率: 33 %;

c) 1, 1, 1-トリメトキシエタンによる環化により、表題化合物を 23% の収率で得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.99 (3H, s, Me), 2.61 (3H, s, Me), 2.62 (3H, s, Me), 7.06 (1H, s, Ar-H), 7.19-7.24 (2H, m, Ar-H), 7.44-7.55 (3H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 306, 06.

【0263】

実施例 49: 3, 6, 8-トリメチル-5-フェニルプロ [2, 3-b] [1, 8] ナフチリジン-7 (8H)-オン

2-メトキシ-6-メチルアミノピリジン (20 mmol, 1.0 当量) のテトラヒドロフラン (0.75 ml / mmol) 中溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.5 当量) を 0℃ において添加した。反応混合物に塩化プロピオン (1.5 当量) のテトラヒドロフラン (0.75 ml / mmol) 中溶液を 20 分間にわたり滴加した。混合物を室温において 1 時間攪拌した。懸濁液を濾過し、固体をテトラヒドロフランにより洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。粗製残留物を、CH₂Cl₂ および飽和水性 NaHCO₃ 溶液間で分別し、水相を CH₂Cl₂ により数回抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製残留物を、クーゲルロール (「ボールチューブ」) 真空蒸留 (沸点: 180℃, 5 mbar) により精製して N-(6-メトキシピリジン-2-イル)-N-メチルプロパンアミドを、黄色油状物として、88% の収率で得た; ¹H NMR (300 MHz, d6-DMSO): δ = 0.99 (3H, t, CH₃), 2.33 (2H, q, CH₂), 3.24 (3H, s, NMe), 3.83 (3H, s, OMe), 6.71 (1H, d, Ar-H), 7.04 (1H, d, Ar-H), 7.77 (1H, t, Ar-H).

【0264】

無水 THF (1.5 mL / mmol) 中のリチウムジイソプロピルアミド溶液 (1.2 当量, THF 中 1.6 M) を -15℃ に冷却し、N-(6-メトキシピリジン-2-イル)-N-メチルプロパンアミド (15 mmol, 1.0 当量) を無水 THF (2 mL / mmol) 中で溶解させ、不活性雰囲気中で激しく攪拌しながら 3 分以内に滴加した。反応混合物を、-15℃ においてさらに 60 分間攪拌した。エチルベンゾエート (1.2 当量) を THF (1.5 mL / mmol) 中で溶解させ、-15℃ において 15 分以内に滴加した。混合物を室温に 3 時間以内に加温し、室温においてさらに 15 時間攪拌し、その後、それを飽和水性 NH₄Cl および塩水により抽出し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた赤橙色油を、CH₂Cl₂ / 石油エーテルから結晶化して N-(6-メトキシピリジン-2-イル)-N, 2-ジメチル-3-オキソ-3-フェニルプロパンアミドを淡黄色固体として 36% の収率で得た; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.45 (3H, d, Me), 3.33 (3H, s, NMe), 3.88 (3H, s, OMe), 4.63 (1H, q, CH), 6.62 (1H, d, Ar-H), 6.78 (1H, d, Ar-H), 7.39 (2H, tt, Ar-H), 7.51 (1H, tt, Ar-H), 7.58 (1H, t, Ar-H), 7.86 (2H, dt, Ar-H).

【0265】

N-(6-メトキシピリジン-2-イル)-N, 2-ジメチル-3-オキソ-3-フェニルプロパンアミド (5.2 mmol) を、86%で、7-メトキシ-1, 3-ジメチル-4-フェニル-1, 2-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-オンに、SP-3A、第2のステップに従って環化した：反応時間7時間；反応を、氷水中への混合物の滴加によりクエンチした。得られた沈殿物を濾別し、水性NaHCO₃ (5%) により洗浄し、CH₂Cl₂/MeOH 95:5 中に取り、再度濾過した。濾液をNa₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 2.01 (3H, s, Me), 3.90 (3H, s, NMe), 4.04 (3H, s, OMe), 6.47 (1H, d, Ar-H), 7.20 (2H, dt, Ar-H), 7.29 (1H, d, Ar-H), 7.40-7.54 (3H, m, Ar-H).

10

【0266】

7-メトキシ-1, 3-ジメチル-4-フェニル-1, 2-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-オン (4.3 mmol、1.0 当量) を水性HBr (37% ; 5 mL/mm ol) 中で懸濁させ、0℃に冷却した。臭素 (1.1 当量) を滴加した。反応混合物を、0℃において30分間および100℃において2時間攪拌し、次いで室温に冷却した。得られた沈殿物を濾別し、少量のMeOHにより洗浄して6-ブロモ-7-ヒドロキシ-1, 3-ジメチル-4-フェニル-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オンを淡橙色固体として93%の収率で得た；¹H NMR (300 MHz, d6-DMSO) : δ = 1.85 (3H, s, Me), 3.70 (3H, s, NMe), 7.28 (1H, s, Ar-H), 7.29 (2H, dt, Ar-H), 7.49-7.62 (3H, m, Ar-H).

20

【0267】

6-ブロモ-7-ヒドロキシ-1, 3-ジメチル-4-フェニル-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オンを、表題化合物に、SP-2C (3.5 mmol ; 第2のステップ：反応時間2時間、カラムクロマトグラフィー、CH₂Cl₂/酢酸エチル-7:3 による最終精製) に従って51%の収率で変換した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 2.04 (3H, s, Me), 2.12 (3H, m, Me), 3.97 (3H, s, NMe), 7.24-7.28 (2H, m, Ar-H), 7.41 (1H, m, Ar-H), 7.49 (1H, s, Ar-H), 7.48-7.59 (3H, m, Ar-H) ; [M+H]⁺ (HPLC/MS) : 305, 05.

30

【0268】

実施例50 : 3, 9-ジメチル-5-フェニル-7H-クロメノ [6, 7-d] イソオキサゾール-7-オン

出発材料7-ヒドロキシ-8-メチル-4-フェニル-2H-クロメン-2-オンを、上記のとおり合成し (化合物e1の合成の中間体、スキーム2)、エチルベンゾイルアセテートおよび2-メチルレゾルシノールから、SP-1A (50 mmol) に従って75%の収率で得た。

【0269】

7-ヒドロキシ-8-メチル-4-フェニル-2H-クロメン-2-オンの表題化合物へのさらなる転換を、SP-5B (2.0 mmol ; 分取TLC、溶出剤2-100:1) およびSP-5C (分取TLC、溶出剤2-95:5) に従って16%の収率で達成した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 2.51 (3H, s, Me), 2.67 (3H, s, Me), 6.35 (1H, s, Ar-H), 7.45-7.49 (2H, m, Ar-H), 7.51 (1H, s, Ar-H), 7.54-7.59 (3H, m, Ar-H) ; [M+H]⁺ (HPLC/MS) : 292, 01.

40

【0270】

実施例51 : 3, 9-ジメチル-5-フェニルイソオキサゾロ [4, 5-g] キノリン-7 (8H)-オン

出発材料7-ヒドロキシ-8-メチル-4-フェニルキノリン-2 (1H)-オンの合

50

成は、57%の収率で、SP-3A (16.2 mmol; CH₂Cl₂による固体の洗浄による最終精製)に従って、3-アミノ-ο-クレゾールおよびエチル2-メチル-3-オキソ-3-フェニルプロパノエートから出発して達成した。

【0271】

7-ヒドロキシ-8-メチル-4-フェニルキノリン-2(1H)-オンの表題化合物へのさらなる転換は、14%の収率で、SP-5B (1.6 mmol; 分取TLC、溶出剤2-95:5)およびSP-5C (分取TLC、溶出剤2-95:5)に従って達成した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.51 (3H, s, Me), 2.72 (3H, s, Me), 6.64 (1H, s, Ar-H), 7.45-7.49 (2H, m, Ar-H), 7.53-7.60 (3H, m, Ar-H), 7.64 (1H, s, Ar-H), 10.01 (1H, br s, NH); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 291, 06.

10

【0272】

実施例52: 3, 6, 8, 9-テトラメチル-5-フェニルイソオキサゾロ [4, 5-g]キノリン-7(8H)-オン

出発材料7-ヒドロキシ-1, 3, 8-トリメチル-4-フェニルキノリン-2(1H)-オンを、上記のとおり(実施例34の中間体)、37%の収率で、SP-3Aに従って合成した(4.37 mmol)。

【0273】

7-ヒドロキシ-1, 3, 8-トリメチル-4-フェニルキノリン-2(1H)-オンの表題化合物へのさらなる転換は、SP-5B、収率25%(0.9 mmol; 分取TLC 第1のステップ溶出剤2-95:5; 第2のステップ溶出剤3-1:1)およびSP-5C (分取HPLC)に従った。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.97 (3H, s, Me), 2.42 (3H, s, Me), 2.87 (3H, s, Me), 3.94 (3H, s, NMe), 7.10 (1H, s, Ar-H), 7.19-7.24 (2H, m, Ar-H), 7.47-7.58 (3H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 318, 94.

20

【0274】

実施例53: 3, 6, 9-トリメチル-5-(ピリジン-3-イル)-7H-フロ [3, 2-g]クロメン-7-オン

30

この化合物は、エチル2-メチル-3-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)プロパノエートおよび2-メチルレゾルシノールから、43%の収率で、SP-1A (8.1 mmol; 抽出からの有機相の濃縮時に化合物が沈殿した)に従って、次いでSP-1B-2に従って、2.6当量のクロロアセトン(d2)を使用して合成した(反応時間ステップ1=2時間、ステップ2=1時間; 分取TLC、溶出剤2-95:5、EtOHから再結晶)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.00 (3H, s, Me), 2.10 (3H, d, Me), 2.63 (3H, s, Me), 6.79 (1H, s, Ar-H), 7.43 (1H, m, Ar-H), 7.54 (1H, ddd, Ar-H), 7.66 (1H, dt, Ar-H), 8.58 (1H, dd, Ar-H), 8.80 (1H, dd, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 306, 00.

40

【0275】

実施例54: 3, 6, 9-トリメチル-5-(ピリジン-3-イル)フロ [3, 2-g]キノリン-7(8H)-オン

ビルディングブロック7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-2(1H)-オンを、エチル2-メチル-3-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)プロパノエートおよび3-アミノ-ο-クレゾールから、95%の収率で、SP-3A (8.1 mmol)に従って合成し; トランスデカリン中の加熱は、既にラクタム単位のほぼ完全な環化をもたらした。完全な変換を達成するため、TFA中の加熱をSP-3A、第2のステップに従って適用し、TFAの除去時、油状残留物をCH₂Cl₂中に取り、ジエチルエーテルの添加により粉碎した。

50

【0276】

7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-2(1H)-オンの臭素化は、SP-3Bに従って、65%の収率(2.8mmol)で達成し：水によるクエンチおよび希釈時、6-ブロモ-7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-2(1H)-オンが沈殿し、それを、少量のMeOHによる洗浄および真空中の乾燥後にそのまま使用した。

【0277】

6-ブロモ-7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-2(1H)-オンを、表題化合物に11%の収率でSP-3C(0.72mmol；第2のステップ：分取TLC精製、溶出剤2-95：5)を介して変換した。¹H NMR(300MHz, CDCl₃)：δ=2.02(3H, s, Me), 2.09(3H, d, Me), 2.62(3H, s, Me), 6.89(1H, s, Ar-H), 7.40(1H, m, Ar-H), 7.53(1H, ddd, Ar-H), 7.65(1H, dt, Ar-H), 8.57(1H, d, Ar-H), 8.79(1H, dd, Ar-H), 9.20(1H, brs, NH)；[M+H]⁺(HPLC/MS)：305, 00.

10

【0278】

実施例55：3, 6, 8, 9-テトラメチル-5-(ピリジン-3-イル)フロ[3, 2-g]キノリン-7(8H)-オン

ビルディングブロック2-メチル-3-(メチルアミノ)フェノールについては、実施例34参照。

20

【0279】

ビルディングブロック7-ヒドロキシ-1, 3, 8-トリメチル-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-2(1H)-オンを、エチル2-メチル-3-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)プロパノエートおよび2-メチル-3-(メチルアミノ)フェノールから、55%の収率で、SP-3A(4.0mmol)に従って合成し；トランス-デカリン中の加熱は、既にラクタム単位の(ほぼ)完全な環化をもたらした。少量のN-(3-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-N, 2-ジメチル-3-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)プロパンアミドが依然として存在した場合、それらをSP-3A、第2のステップに従ってTFA中で加熱することにより所望の生成物に変換し；TFAの除去時、油状残留物をCH₂Cl₂/MeOH 95：5中に取り、ジエチルエーテルの添加により粉碎した。

30

【0280】

7-ヒドロキシ-1, 3, 8-トリメチル-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-2(1H)-オンの臭素化を、SP-3Bに従って76%の収率で達成した(1.7mmol)：水によるクエンチおよび希釈時、6-ブロモ-7-ヒドロキシ-1, 3, 8-トリメチル-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-2(1H)-オンを、酢酸エチルにより抽出した。この生成物をさらなる精製ステップなしでそのまま使用した。

【0281】

6-ブロモ-7-ヒドロキシ-1, 3, 8-トリメチル-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-2(1H)-オンを、表題化合物に6%の収率で、SP-2C(0.70mmol；分取TLC、溶出剤2-95：5による第1ステップ後の精製；分取TLC、溶出剤2-95：5による最終精製)に従って変換した。¹H NMR(300MHz, CDCl₃)：δ=1.99(3H, s, Me), 2.08(3H, d, Me), 2.84(3H, s, Me), 3.95(3H, s, NMe), 6.85(1H, s, Ar-H), 7.40(1H, m, Ar-H), 7.55(1H, ddd, Ar-H), 7.66(1H, dt, Ar-H), 8.54(1H, dd, Ar-H), 8.78(1H, dd, Ar-H)；[M+H]⁺(HPLC/MS)：319, 11.

40

【0282】

実施例56：3, 6, 8, 9-テトラメチル-5-(ピリジン-3-イル)イソオキサゾロ[4, 5-g]キノリン-7(8H)-オン

50

ビルディングブロック 6-ブロモ-7-ヒドロキシ-1, 3, 8-トリメチル-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-2 (1H)-オンの合成は、実施例 55 に記載される。6-ブロモ-7-ヒドロキシ-1, 3, 8-トリメチル-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-2 (1H)-オンを、表題化合物に 8% の収率で、SP-5A (0.70 mmol; 分取 TLC 精製、溶出剤 2-95:5) および SP-5C (分取 HPLC 精製) に従って変換した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.99 (3H, s, Me), 2.44 (3H, s, Me), 2.88 (3H, s, Me), 3.95 (3H, s, NMe), 6.97 (1H, s, Ar-H), 7.59 (1H, dd, Ar-H), 7.68 (1H, dt, Ar-H), 8.55 (1H, s, Ar-H), 8.81 (1H, d, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 320, 01.

10

【0283】

実施例 57: 3, 9-ジメチル-5-(ピリジン-2-イル)-7H-フロ [3, 2-g] クロメン-7-オン

この化合物は、メチル 3-オキソ-3-(ピリジン-2-イル)プロパノエートおよび 2-メチルレゾルシノールから、41% の収率で、SP-1A (0.41 mmol) に従って、次いで SP-1B-1 に従ってクロロアセトン (d2) を使用して合成した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.15 (3H, d, Me), 2.61 (3H, s, Me), 6.43 (1H, s, Ar-H), 7.44 (1H, m, Ar-H), 7.50 (1H, ddd, Ar-H), 7.53 (1H, s, Ar-H), 7.61 (1H, d, Ar-H), 7.94 (1H, td, Ar-H), 8.82 (1H, d, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 292, 06.

20

【0284】

実施例 58: 3, 9-ジメチル-5-(o-トリル)-7H-フロ [3, 2-g] クロメン-7-オン

この化合物は、エチル 3-オキソ-3-(o-トリル)プロパノエートおよび 2-メチルレゾルシノールから、7% の収率で、SP-1A (4.0 mmol; 分取 TLC、溶出剤 2-95:5)、次いで SP-1B-2 に従って 2.6 当量のクロロアセトン (d2) を使用して合成した (反応時間ステップ 1 = 1 時間、ステップ 2 = 1 時間; 分取 TLC、溶出剤 2-95:5)。¹H NMR (300 MHz, d6-DMSO): δ = 2.06 (3H, d, Me), 2.13 (3H, s, Me), 2.55 (3H, s, Me), 6.30 (1H, s, Ar-H), 6.93 (1H, s, Ar-H), 7.29 (1H, dd, Ar-H), 7.38 (1H, td, Ar-H), 7.42 (1H, dd, Ar-H), 7.45 (1H, td, Ar-H), 7.88 (1H, d, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 305, 3.

30

【0285】

実施例 59: 3, 6, 8, 9-テトラメチル-5-(o-トリル)フロ [3, 2-g] キノリン-7 (8H)-オン

ビルディングブロック 2-メチル-3-(メチルアミノ)フェノールの合成については、実施例 34 参照。

表題化合物を、2-メチル-3-(メチルアミノ)フェノール (0.5 mmol) およびメチル 2-メチル-3-(o-トリル)-3-オキソプロパノエートから、SP-3 (SP-3A、第 1 のステップ: マイクロ波照射下で 170 °C に 2.5 時間加熱; SP-3A、第 2 のステップ: マイクロ波照射下で 150 °C に 1 時間加熱; 分取 TLC、溶出剤 2-95:5; SP-3C、第 1 のステップ: マイクロ波照射下で 100 °C に 1 時間加熱、H₂O および CH₂Cl₂ 間で分別した; SP-3C、第 2 のステップ: 反応時間 1 時間、分取 TLC、溶出剤 2-95:5 による精製) に従って、全収率 4% で合成した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.92 (3H, s, Me), 2.02 (3H, s, Me), 2.06 (3H, d, Me), 2.85 (3H, s, Me), 3.97 (3H, s, NMe), 6.87 (1H, s, Ar-H), 7.07 (1H, d, Ar-H), 7.29-7.42 (4H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS)

40

50

: 332, 3.

【0286】

実施例60: 5-(2-クロロフェニル)-3, 6, 8, 9-テトラメチルフロ[3, 2-g]キノリン-7(8H)-オン

ビルディングブロック2-メチル-3-(メチルアミノ)フェノールの合成については、実施例34参照。

表題化合物を、2-メチル-3-(メチルアミノ)フェノール(3.3mmol)およびメチル3-(2-クロロフェニル)-2-メチル-3-オキソプロパノエートから、SP-3(SP-3A:分取TLC、溶出剤2-95:5; SP-3C、第1のステップ: 反応時間2時間、H₂OおよびCH₂Cl₂間で分別した; SP-3C、第2のステップ: 反応時間1時間、連続分取TLC、溶出剤3-3:2、次いで溶出剤2-98:2による精製)に従って、全収率1%で合成した。¹H NMR(300MHz, d6-DMSO): δ=1.80(3H, s, Me), 2.01(3H, d, Me), 2.83(3H, s, Me), 3.87(3H, s, NMe), 6.75(1H, s, Ar-H), 7.35(1H, m, Ar-H), 7.52-7.61(2H, m, Ar-H), 7.71(1H, m, Ar-H), 7.79(1H, d, Ar-H); [M+H]⁺(HPLC/MS): 352, 3.

10

【0287】

実施例61: 5-(2-フルオロフェニル)-3, 6, 8, 9-テトラメチルフロ[3, 2-g]キノリン-7(8H)-オン

20

ビルディングブロック2-メチル-3-(メチルアミノ)フェノールの合成については、実施例34参照。

表題化合物を、2-メチル-3-(メチルアミノ)フェノール(3.3mmol)およびエチル3-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-3-オキソプロパノエートから、SP-3(SP-3A:分取TLC、溶出剤2-95:5; SP-3C、第1のステップ: 反応時間2時間、H₂OおよびCH₂Cl₂間で分別した; SP-3C、第2のステップ: 反応時間1時間、連続分取TLC、溶出剤3-3:2、次いで溶出剤2-98:2による精製)に従って、全収率1%で合成した。¹H NMR(300MHz, d6-DMSO): δ=1.85(3H, s, Me), 2.02(3H, d, Me), 2.82(3H, s, Me), 3.86(3H, s, NMe), 6.89(1H, s, Ar-H), 7.35(1H, td, Ar-H), 7.40-7.48(2H, m, Ar-H), 7.62(1H, m_C, Ar-H), 7.79(1H, d, Ar-H); [M+H]⁺(HPLC/MS): 336, 3.

30

【0288】

実施例62: 5-(2-メトキシピリジン-3-イル)-3, 6, 9-トリメチル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン

この化合物は、メチル3-(2-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチル-3-オキソプロパノエートおよび2-メチルレゾルシノールから、5%の収率で、SP-1A(4.0mmol; 分取TLC、溶出剤2-95:5)に従って、次いでSP-1B-2に従って2.6当量のクロロアセトン(d2)を使用して合成した(反応時間ステップ1=1時間、ステップ2=1時間; 分取TLC、溶出剤2-95:5)。¹H NMR(300MHz, d6-DMSO): δ=1.83(3H, s, Me), 2.07(3H, d, Me), 2.54(3H, s, Me), 3.83(3H, s, OMe), 6.84(1H, s, Ar-H), 7.25(1H, dd, Ar-H), 7.73(1H, dd, Ar-H), 7.85(1H, d, Ar-H), 8.41(1H, dd, Ar-H); [M+H]⁺(HPLC/MS): 336, 3.

40

【0289】

実施例63: 5-(4-メトキシピリジン-3-イル)-3, 6, 9-トリメチル-7H-フロ[3, 2-g]クロメン-7-オン

この化合物は、メチル3-(4-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチル-3-オ

50

キソプロパノエートおよび 2-メチルレゾルシノールから、2%の収率で、SP-1A (2.0 mmol; 分取 TLC、溶出剤 2-95:5) に従って、次いで SP-1B-2 に従って、2.6 当量のクロロアセトン (d2) を使用して合成した (反応時間ステップ 1 = 2 時間、連続分取 TLC、溶出剤 3-3:2、次いで溶出剤 2-95:5; ステップ 2 = 1 時間; 分取 TLC、溶出剤 2-95:5)。¹H NMR (300 MHz, d6-DMSO): δ = 1.84 (3H, s, Me), 2.07 (3H, d, Me), 2.54 (3H, s, Me), 3.82 (3H, s, OMe), 6.84 (1H, s, Ar-H), 7.34 (1H, d, Ar-H), 7.85 (1H, d, Ar-H), 8.31 (1H, s, Ar-H), 8.67 (1H, d, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 336, 2.

10

【0290】

実施例 64: 5-(2-メトキシピリジン-3-イル)-3, 6, 8, 9-テトラメチルフロ[3, 2-g]キノリン-7(8H)-オン

ビルディングブロック 2-メチル-3-(メチルアミノ)フェノールの合成については、実施例 34 参照。

表題化合物を、2-メチル-3-(メチルアミノ)フェノール (3.6 mmol) およびメチル 3-(2-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチル-3-オキソプロパノエートから、SP-3 (SP-3A: 分取 TLC、溶出剤 2-95:5; SP-3C、第 1 のステップ: 反応時間 2 時間、H₂O および CH₂Cl₂ 間で分別した; SP-3C、第 2 のステップ: 反応時間 1 時間、分取 TLC、溶出剤 3-3:2 による精製) に従って、全収率 1% で合成した。¹H NMR (300 MHz, d6-DMSO): δ = 1.80 (3H, s, Me), 2.03 (3H, d, Me), 2.82 (3H, s, Me), 3.78 (3H, s, OMe), 3.85 (3H, s, NMe), 6.84 (1H, s, Ar-H), 7.21 (1H, dd, Ar-H), 7.64 (1H, dd, Ar-H), 7.78 (1H, d, Ar-H), 8.37 (1H, dd, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 349, 3.

20

【0291】

Kv1.3 に対する阻害活性についてのパッチクランプアッセイ

Kv1.3 パッチクランプアッセイの説明については、Grissmer et al., Mol. Pharmacol. 1994, 45, 1227 参照; 全細胞パッチクランプ記録法は、 $n \geq 2$ の個々の実験について、それぞれの化合物濃度において異なる細胞を使用して実施した。3 つ以上の異なる濃度を、用量応答曲線ごとに決定した。それから算出した IC₅₀ を表 1 に示す。

30

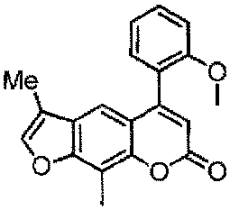
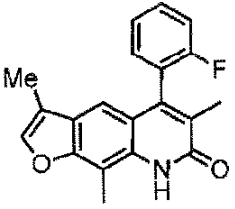
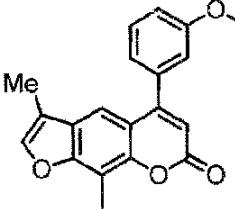
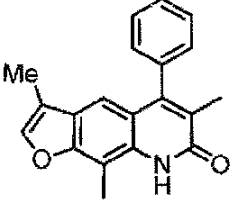
【0292】

【表 1】

表1: Kv1.3に対する本発明の規定化合物の活性範囲

パッチクランプ IC_{50} (Kv1.3)値: += 1501-3000 nM; ++ = 501-1500 nM; +++ $\leq$ 500 nM

実施例26~34、36、40、49、51、52、54~56、59~61および64は本発明の一部でなく、
説明例として機能することに留意されたい。

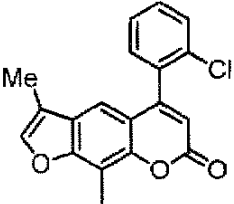
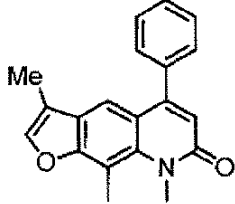
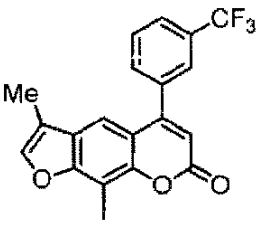
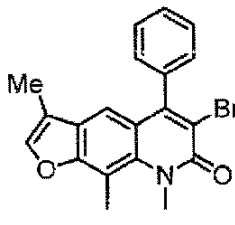
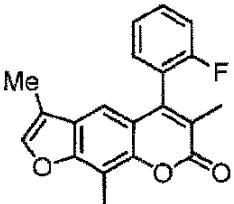
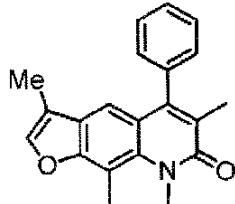
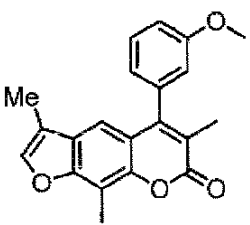
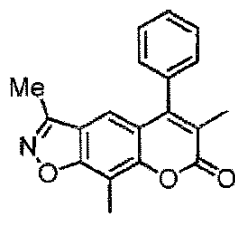
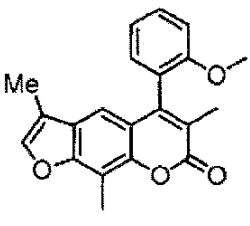
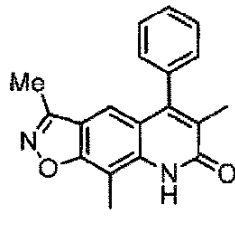
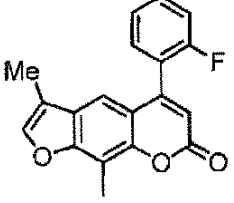
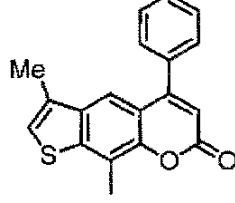
実施例	構造	IC_{50}	実施例	構造	IC_{50}
1		+++	30		+++
2		+	31		+++

10

20

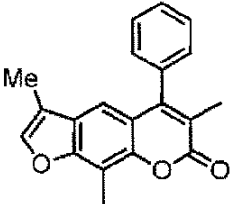
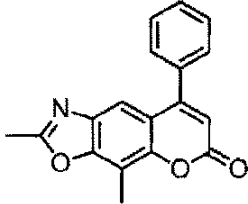
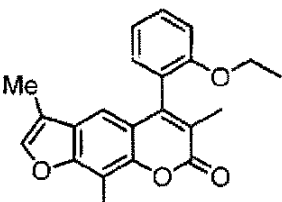
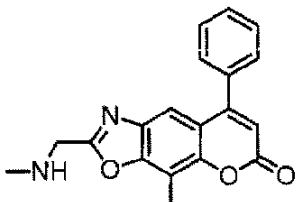
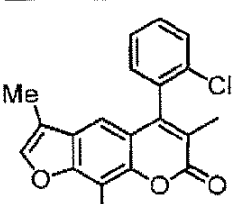
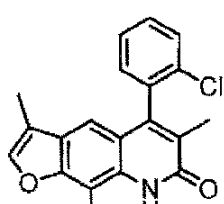
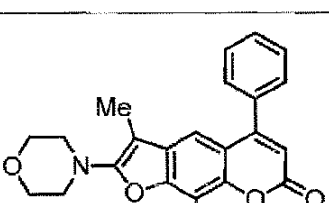
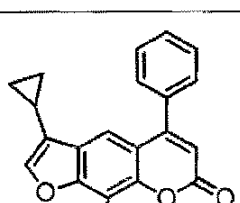
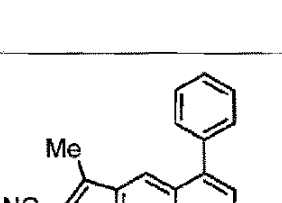
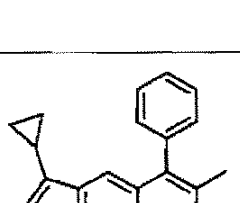
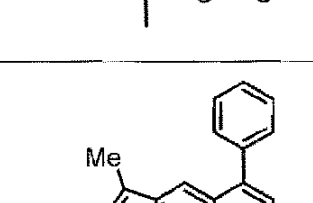
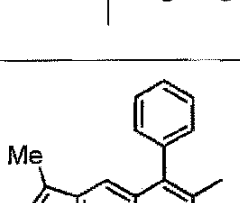
【 0 2 9 3 】

【表 2】

3		+	32		+
4		+	33		+++
5		+++	34		+++
6		++	35		++
7		+++	36		+++
8		+++	37		++

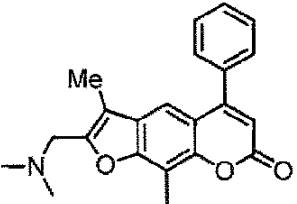
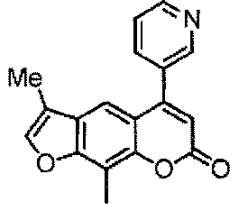
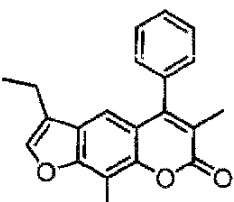
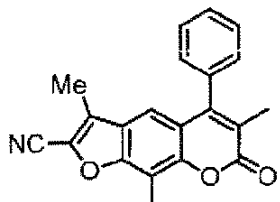
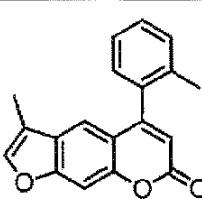
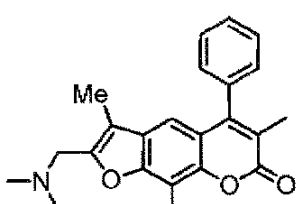
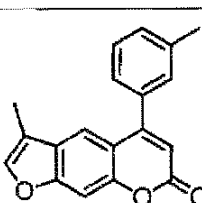
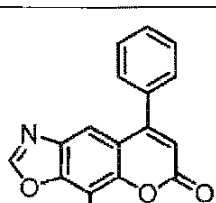
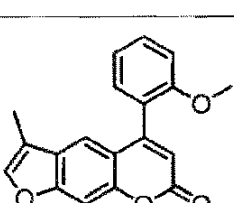
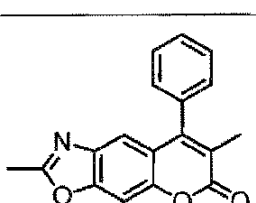
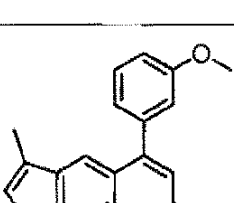
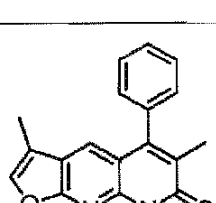
【0294】

【表 3】

9		+++	38		++
10		+++	39		+
11		+++	40		+++
12		+	41		+++
13		+	42		++
14		+	43		+++

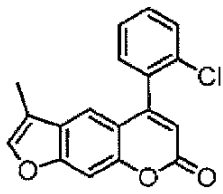
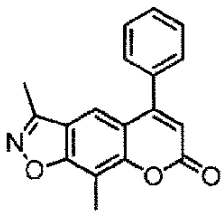
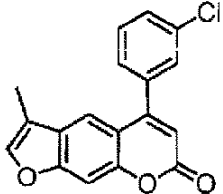
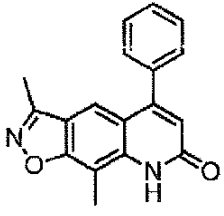
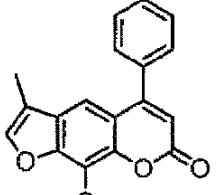
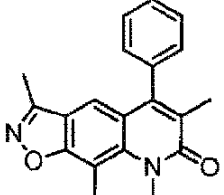
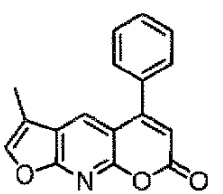
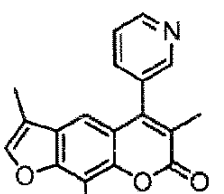
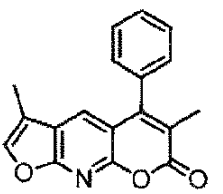
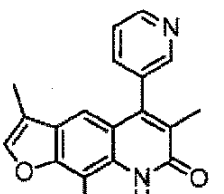
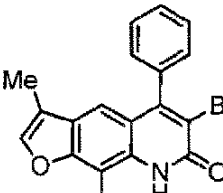
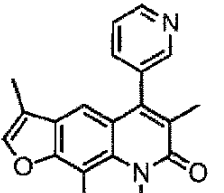
【0295】

【表 4】

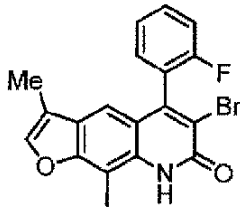
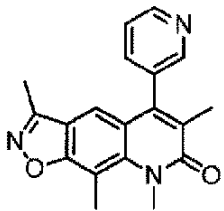
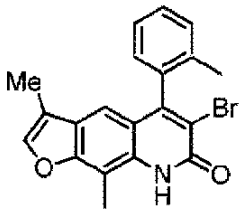
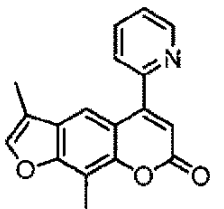
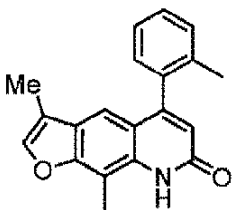
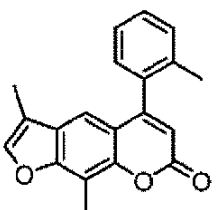
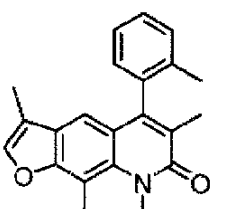
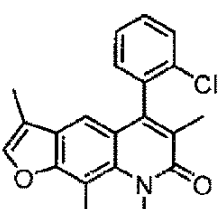
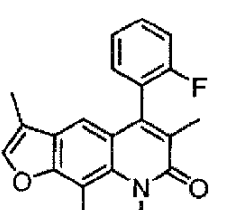
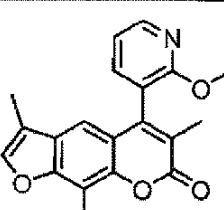
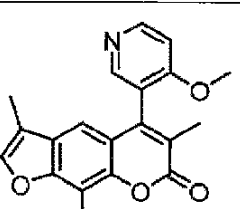
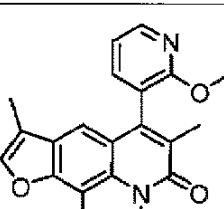
15		+	44		+
16		+++	45		+
17		++	46		+
18		++	47		+
19		++	48		++
20		++	49		+++

【0296】

【表 5】

21		++	50		+
22		++	51		++
23		+	52		++
24		++	53		+++
25		+++	54		+++
26		+++	55		++

【表 6】

27		++	56		+
28		++	57		+
29		+	58		++
59		++	60		+++
61		+++	62		++
63		+	64		+

【0298】

T細胞増殖アッセイ (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 2299と同様)

健常ヒトドナーからの末梢血単核細胞 (PBMC) は、高分子量多糖およびジアトリジオ酸ナトリウム (sodium diatrizionate) を含み、 1.077 ± 0.001 の密度を有する水溶液 (Sigma-Aldrich, Germany製のFi

10

20

30

40

50

c o l l - H y p a q u e ; 製造業者の説明書に従う) 中の密度勾配上の遠心分離により単離した。精製PBMCをPBSにより2回洗浄し、10%の熱不活化ウシ胎仔血清、1.5mMのL-グルタミン、100Uのペニシリン/ml、および100mgのストレプトマイシン/ml (全てPAA-GE Healthcare製) が補給されたRPMI 1640培養培地 (Gibco-Life Technologies) 中で再懸濁させた。刺激のため、PBMCを、 1×10^5 個の細胞/ウェルにおいて播種し、TRAM-34 (5 μ M) および試験化合物と4時間インキュベートし、50ng/mlの抗CD3 (eBioscience製) により活性化した。48時間後、増殖は、BrdUベース細胞増殖ELISAをマニュアルに従って使用して計測した。それから算出されたIC₅₀を、表2に示す。

【0299】

【表7】

表2:T細胞アッセイ内の本発明の規定化合物の活性範囲

IC₅₀(BrdU取り込み): += 3.1-15.0 μ M; ++ = 1.3-3.0 μ M; +++ $\leq$ 1.2 μ M

実施例26~34、40、49、54および55は本発明の一部でなく、説明例として機能することに留意されたい。

実施例	IC ₅₀ (BrdU)	実施例	IC ₅₀ (BrdU)	実施例	IC ₅₀ (BrdU)
1	+	25	++	41	++
5	++	26	+++	43	++
7	++	30	++	49	+
9	+++	31	+++	53	++
10	+++	34	++	54	+
11	++	37	+	55	+
16	+++	40	+++		

【0300】

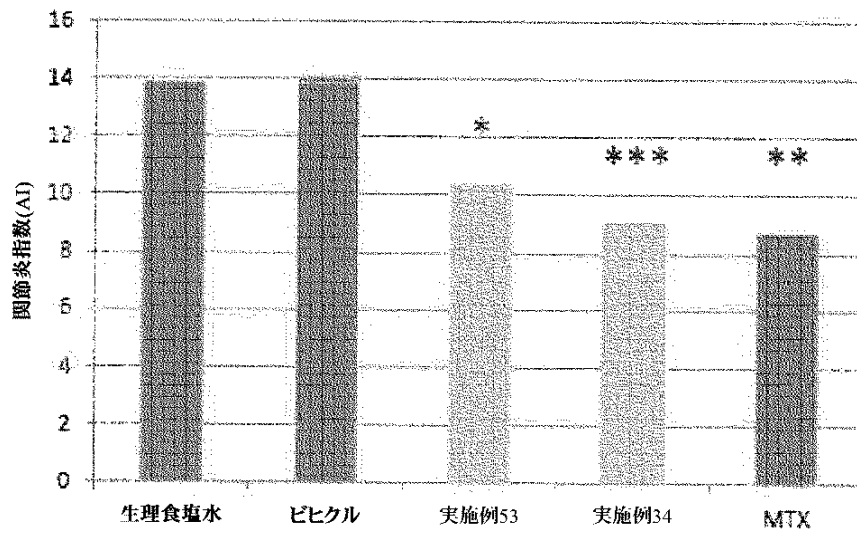
プリスタン誘導性関節炎 (PIA) モデル:

関節炎は、雌ダークアグーチラットにおいて、0日目に、尾基部中への150 μ L/ラットのプリスタンの皮内注射により、Vingsbo et al., Am. J. Pathol. 1996, 149, 1675に従って誘導した。化合物処理を16日目を開始し、30日目まで継続し、実施例53を60mg/kgにおいて経口で1日1回、および実施例34を45mg/kgにおいて経口で1日2回、それぞれ親油性配合物中で投与した。陽性対照として、メトトレキセート (MTX) を1日1回、0.05mg/kgで腹腔内投与し、同様に16日目を開始した。関節炎発症を、0~4に及ぶ四肢についての肉眼採点法 (0 = 関節炎の可視的な効果なし; 1 = 1つの指の浮腫および/または紅斑; 2 = 2つの関節の浮腫および/または紅斑; 3 = 3つ以上の関節の浮腫および/または紅斑; 4 = 肢および指全体の重度の関節炎、肢の強直および変形を伴う) により毎日モニタリングし、それはラット当たりの4つ全ての肢の点数の合計を反映する関節炎指数 (AI) を

もたらした（最大A I = 1 6）。両方の治療計画は、関節炎の有意な改善をもたらした。

【0301】

【表8】



10

【0302】

生理食塩水処理およびビヒクル処理対照動物における疾患誘導は、最大で約14のA I に達した。MTX処理は、A I = 約8.7 ($p = 0.001$)の疾患安定化をもたらした。実施例53による処理により、A I が約10.4 ($p = 0.01$)に減少し、実施例34による処理により、約9.1 ($p < 0.001$)のA I に減少した。

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A 6 1 K 31/424 (2006.01)
 A 6 1 K 31/381 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4433 (2006.01)
 A 6 1 K 31/436 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 17/06 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)
 A 6 1 P 5/14 (2006.01)
 A 6 1 P 5/16 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 1/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/02 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)
 A 6 1 P 19/08 (2006.01)
 A 6 1 P 37/08 (2006.01)
 A 6 1 P 17/14 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 15/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 39/06 (2006.01)
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)
 C 0 7 D 491/048 (2006.01)
 C 0 7 D 491/147 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4741 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4745 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4375 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/424
 A 6 1 K 31/381
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/4433
 A 6 1 K 31/436
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 5/14
 A 6 1 P 5/16
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 1/00
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 1/02
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 19/08
 A 6 1 P 37/08
 A 6 1 P 17/14
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 15/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 39/06
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 9/10 1 0 1
 A 6 1 P 9/12
 C 0 7 D 491/048
 C 0 7 D 491/147
 A 6 1 K 31/4741
 A 6 1 K 31/4745
 A 6 1 K 31/4375

(74)代理人 100134784

弁理士 中村 和美

(72)発明者 シュテファン タスラー

ドイツ連邦共和国, 8 2 2 2 9 ゼーフェルト, フリーディンガー シュトラッセ 1 8 アー

- (72)発明者 イルガ クリンメルバイン
ドイツ連邦共和国, 81377 ミュンヘン, ベルデンフェルスシュトラッセ 69
- (72)発明者 ユルゲン クラウス
ドイツ連邦共和国, 82346 アンデクス, クーゲルシュピールベーク 17
- (72)発明者 ミルコ ツァヤ
ドイツ連邦共和国, 80804 ミュンヘン, ヘルバルトシュトラッセ 33

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 国際公開第2017/170917 (WO, A2)
Chemistry of Natural Compounds, 2000年, Vol.36, No.5, pp.478-484
Journal of the Indian Chemical Society, 1969年, Vol.46, No.11, pp.1014-1018

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D201/00-521/00
A61K 31/33- 33/44
A61P 1/00- 43/00
CAplus/REGISTRY (STN)