

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4280067号
(P4280067)

(45) 発行日 平成21年6月17日 (2009. 6. 17)

(24) 登録日 平成21年3月19日 (2009. 3. 19)

(51) Int. Cl.

F I

CO7D 215/48	(2006.01)	CO7D 215/48
CO7D 311/24	(2006.01)	CO7D 311/24
CO7D 311/58	(2006.01)	CO7D 311/58
CO7D 311/66	(2006.01)	CO7D 311/66
CO7D 401/04	(2006.01)	CO7D 401/04

請求項の数 10 (全 119 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-555749 (P2002-555749)
(86) (22) 出願日	平成14年1月15日 (2002. 1. 15)
(65) 公表番号	特表2004-517128 (P2004-517128A)
(43) 公表日	平成16年6月10日 (2004. 6. 10)
(86) 国際出願番号	PCT/SE2002/000068
(87) 国際公開番号	W02002/055012
(87) 国際公開日	平成14年7月18日 (2002. 7. 18)
審査請求日	平成17年1月7日 (2005. 1. 7)
(31) 優先権主張番号	60/262, 107
(32) 優先日	平成13年1月16日 (2001. 1. 16)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	0103650-8
(32) 優先日	平成13年11月1日 (2001. 11. 1)
(33) 優先権主張国	スウェーデン (SE)

(73) 特許権者	391008951
	アストラゼネカ・アクチエボラーグ
	ASTRAZENECA AKTIEBO
	LAG
	スウェーデン国エスエー 151 85セ
	ーデルテイエ
(74) 代理人	100091731
	弁理士 高木 千嘉
(74) 代理人	100080355
	弁理士 西村 公佑
(74) 代理人	100105290
	弁理士 三輪 昭次

最終頁に続く

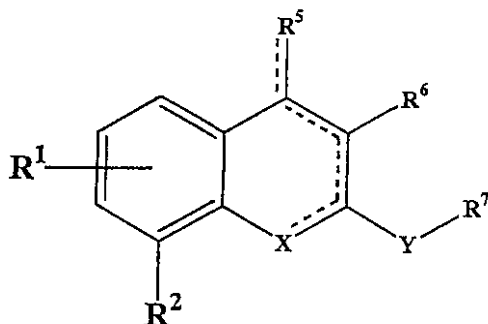
(54) 【発明の名称】 治療用ヘテロ環式化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



I

10

[式中、

R¹は各位置で独立して、水素、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、チオメトキシ、-NHA、-NA₂、-NH C(=O)A、アミノカルボニル、-C(=O)NHA、-C(=O)NA₂、ハロゲン、ヒドロキシ、-OA、シアノまたはアリアルであり；

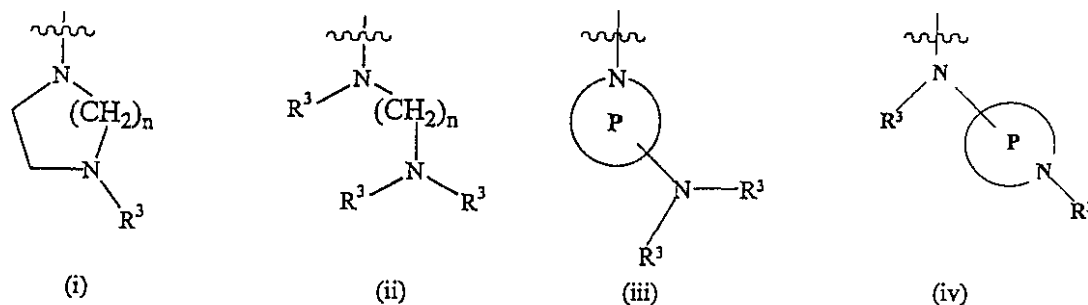
Aは場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合によ

20

り置換されたアルケニルまたは場合により置換されたアルキニルであり；

R^2 は下記の (i)、(ii)、(iii) または (iv) で示され；

【化 2】



10

R^3 は各位置で独立して、-H、場合により置換された C_{1-6} アルキル、場合により置換された C_{2-6} アルケニル、場合により置換された C_{2-6} アルキニル、場合により置換された C_{3-6} シクロアルキルまたはA O Hで示され；

n は2、3または4であり；

Pはヘテロ環式環であり；

R^4 は-Hまたは場合により置換された C_{1-4} アルキルであり；

R^5 は=O、-OR⁴、-NR⁴₂=NR⁴、-SR⁴または=Sであり；

R^6 は-Hまたはメチルであり；

XはO、N、NHまたはSであり；

Yは-C(=O)NH-、-C(=O)NA-、-C(=O)N(A)-、-NHC(=O)-、-C(=S)NH-、-CH₂NH-、-C(=O)-、-C(=O)CH₂-、-CH₂C(=O)-、-C(=O)-ピペラジン-、-NAC(=O)-、-C(=S)N(A)-、-CH₂NA、NACH₂または5員ヘテロ環であり；

R^7 は場合により R^8 - R^9 および R^{10} から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換された単環式または二環式の芳香族環またはヘテロ環であり；ここで、 R^7 はテザーとしての単結合により、または一つの結合と両方の環によって共有される二つの環原子とを含む環縮合によりYに結合されており；

R^8 は-CH₂-、-C(=O)-、-SO₂-、-SO₂NH-、-C(=O)NH-、-O-、-S-、-S(=O)-、 R^7 から R^9 へのテザーとしての単結合、または一つの結合と両方の環によって共有される二つの環原子とを含む環縮合、もしくはテザーとしての単結合により R^7 に結合された5員ヘテロ環であり；

R^9 は場合により置換されたヘテロ環、場合により置換されたアリール、場合により置換されたピペラジニル - R^{11} 、場合により置換されたモルホリニル - R^{11} 、場合により置換されたチオモルホリニル、-C(=O)Aであり；

R^{10} は場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、ヒドロキシ、アリール、シアノ、ハロゲン、-C(=O)NH₂、メチルチオ、-NHA、-NA₂、-NHC(=O)A、-C(=O)NHA、-C(=O)NA₂または-OAであり；

R^{11} は-H、アルキル、A O H、-SO₂A、-SO₂NH₂、-SO₂NHA、-SO₂NA₂、-SO₂NHAR⁹、-C(=O)R⁹、-アルキルR⁹、-C(=O)A、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHA、-C(=O)NA₂または-C(=O)OAであり；そして

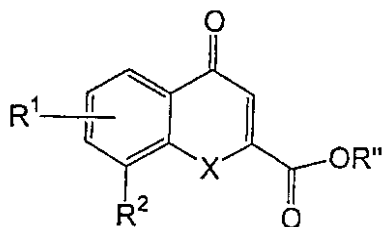
----- は単結合または二重結合であってよい結合を示し、ただし、複数の二重結合は少なくとも1個の単結合によって互いに隔てられている」を有する化合物、またはその製薬上許容される塩。

【請求項 2】

式 (Vle)：

40

【化 3】



Vie

10

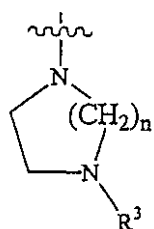
〔式中、

R^1 は各位置で独立して、水素、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、メトキシ、チオメトキシ、 $-NHA$ 、 $-NA_2$ 、 $-NHC(=O)A$ 、アミノカルボニル、 $-C(=O)NHA$ 、 $-C(=O)NA_2$ 、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-OA$ 、シアノまたはアリアルであり；

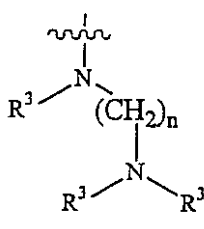
A は場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたアルケニルまたは場合により置換されたアルキニルであり；

R^2 は下記の (i)、(ii)、(iii) または (iv) で示され：

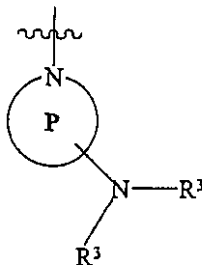
【化 4】



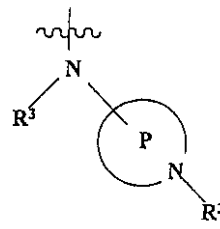
(i)



(ii)



(iii)



(iv)

20

R^3 は各位置で独立して、 $-H$ 、場合により置換された C_{1-6} アルキル、場合により置換された C_{2-6} アルケニル、場合により置換された C_{2-6} アルキニル、場合により置換された C_{3-6} シクロアルキルまたは AOH で示され；

30

n は2、3または4であり；

P はヘテロ環式環であり；

R'' は、 C_{1-4} アルキルであり；そして

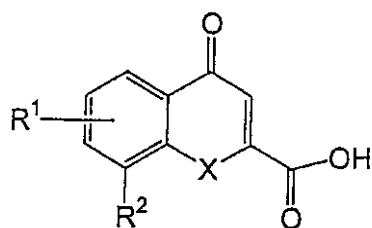
X は O 、 S 、 N または NH である]

で表される化合物、またはその製薬上許容される塩。

【請求項 3】

式 (VIf)：

【化 5】



HCl

VIf

40

50

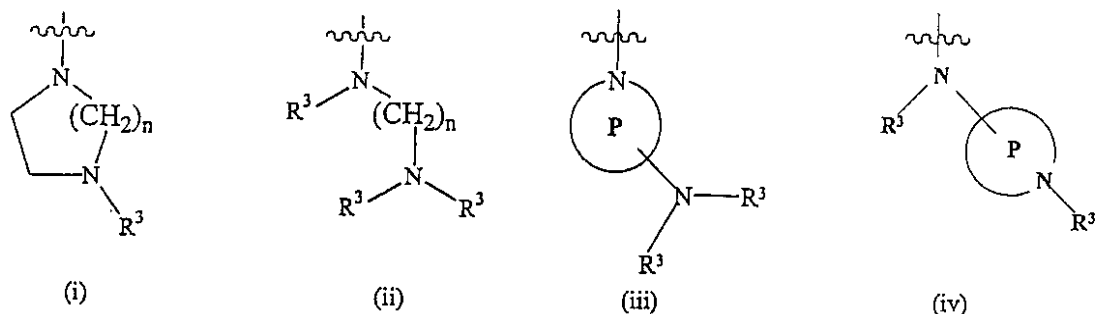
[式中、

R^1 は各位置で独立して、水素、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、メトキシ、チオメトキシ、 $-NHA$ 、 $-NA_2$ 、 $-NHC(=O)A$ 、アミノカルボニル、 $-C(=O)NHA$ 、 $-C(=O)NA_2$ 、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-OA$ 、シアノまたはアリールであり；

A は場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたアルケニルまたは場合により置換されたアルキニルであり；

R^2 は下記の (i)、(ii)、(iii) または (iv) で示され：

【化 6】



10

R^3 は各位置で独立して、 $-H$ 、場合により置換された C_{1-6} アルキル、場合により置換された C_{2-6} アルケニル、場合により置換された C_{2-6} アルキニル、場合により置換された C_{3-6} シクロアルキルまたは AOH で示され；

20

n は2、3または4であり；

P はヘテロ環式環であり；そして

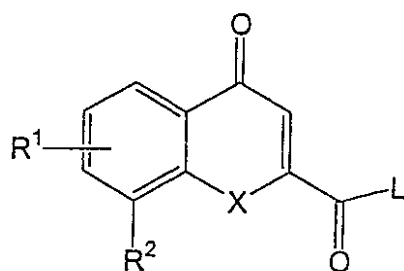
X は O 、 S 、 N または NH である]

で表される化合物、またはその製薬上許容される塩。

【請求項 4】

式 (VIg)：

【化 7】



HCl

VIg

30

40

[式中、

R^1 は各位置で独立して、水素、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、メトキシ、チオメトキシ、 $-NHA$ 、 $-NA_2$ 、 $-NHC(=O)A$ 、アミノカルボニル、 $-C(=O)NHA$ 、 $-C(=O)NA_2$ 、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-OA$ 、シアノまたはアリールであり；

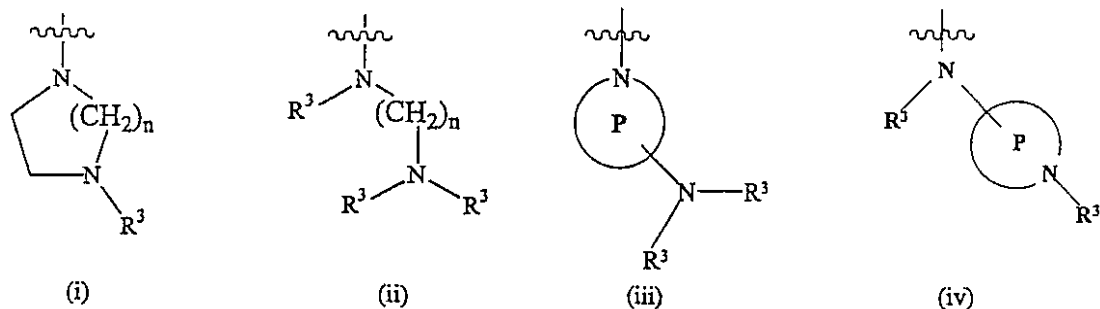
A は場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたアルケニルまたは場合により置換されたアルキニルであり；

L は塩素を示し；

R^2 は下記の (i)、(ii)、(iii) または (iv) で示され：

50

【化 8】



10

R^3 は各位置で独立して、-H、場合により置換された C_{1-6} アルキル、場合により置換された C_{2-6} アルケニル、場合により置換された C_{2-6} アルキニル、場合により置換された C_{3-6} シクロアルキルまたはA-OHで示され；

n は2、3または4であり；

Pはヘテロ環式環であり；そして

XはO、S、NまたはNHである]

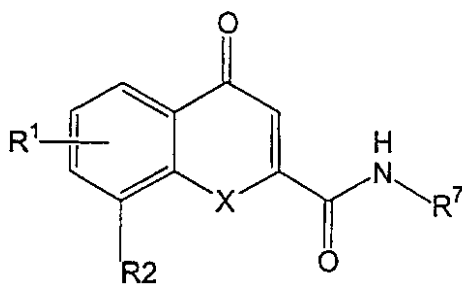
で表される化合物、またはその製薬上許容される塩。

【請求項 5】

式(VIh)：

【化 9】

20



VIh

30

[式中、

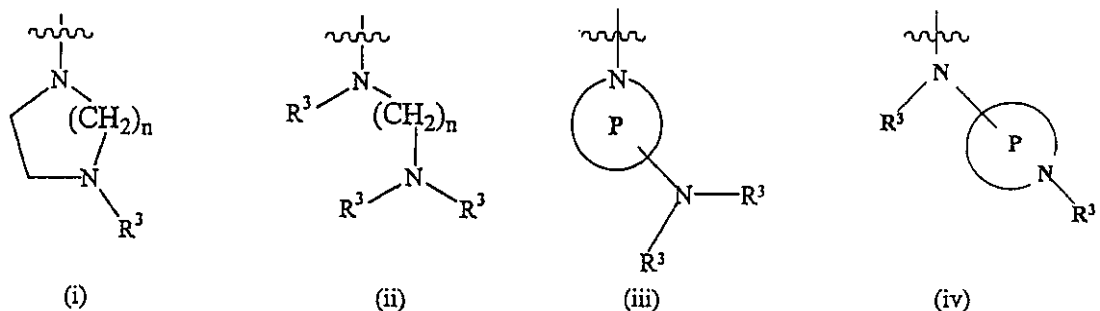
R^1 は各位置で独立して、水素、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、メトキシ、チオメトキシ、-NHA、-NA₂、-NH-C(=O)A、アミノカルボニル、-C(=O)NHA、-C(=O)NA₂、ハロゲン、ヒドロキシ、-OA、シアノまたはアリアルであり；

Aは場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたアルケニルまたは場合により置換されたアルキニルであり；

R^2 は下記の(i)、(ii)、(iii)または(iv)で示され；

【化 10】

40



R^3 は各位置で独立して、-H、場合により置換された C_{1-6} アルキル、場合により置換

50

された C_{2-6} アルケニル、場合により置換された C_{2-6} アルキニル、場合により置換された C_{3-6} シクロアルキルまたは AOH で示され；

n は 2、3 または 4 であり；

P はヘテロ環式環であり；

R^7 は場合により $R^8 - R^9$ および R^{10} から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換された単環式または二環式の芳香族環またはヘテロ環であり；

R^8 は $-CH_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 R^7 から R^9 へのテザーとしての単結合、または一つの結合と両方の環によって共有される二つの環原子を含む環縮合、もしくはテザーとしての単結合により R^7 に結合された 5 員ヘテロ環であり；

R^9 は場合により置換されたヘテロ環、場合により置換されたアリール、場合により置換されたピペラジニル - R^{11} 、場合により置換されたモルホリニル - R^{11} 、場合により置換されたチオモルホリニル、 $-C(=O)A$ であり；

R^{10} は場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、ヒドロキシ、アリール、シアノ、ハロゲン、 $-C(=O)NH_2$ 、メチルチオ、 $-NHA$ 、 $-NA_2$ 、 $-NHC(=O)A$ 、 $-C(=O)NHA$ 、 $-C(=O)NA_2$ または $-OA$ であり；

R^{11} は $-H$ 、アルキル、 AOH 、 $-SO_2A$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHA$ 、 $-SO_2NA_2$ 、 $-SO_2NHAR^9$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-アルキルR^9$ 、 $-C(=O)A$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHA$ 、 $-C(=O)NA_2$ または $-C(=O)OA$ であり；

そして

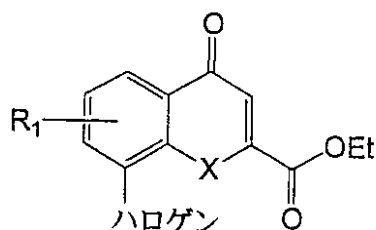
X は O 、 S 、 N または NH である]

で表される化合物、またはその製薬上許容される塩。

【請求項 6】

式 (VId)：

【化 11】



VId

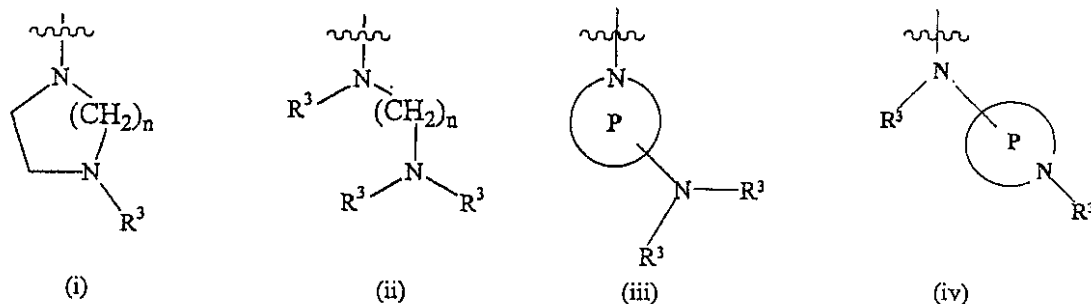
[式中、

R^1 は各位置で独立して、水素、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、チオメトキシ、 $-NHA$ 、 $-NA_2$ 、 $-NHC(=O)A$ 、アミノカルボニル、 $-C(=O)NHA$ 、 $-C(=O)NA_2$ 、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-OA$ 、シアノまたはアリールであり；

A は場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたアルケニルまたは場合により置換されたアルキニルであり；

X は O 、 N 、 NH または S である] の化合物を、触媒および塩基の存在下に、 HR^2 [ここで R^2 は、下記の (i)、(ii)、(iii) または (iv) で示され：

【化 1 2】



10

R^3 は各位置で独立して、 $-H$ 、場合により置換された C_{1-6} アルキル、場合により置換された C_{2-6} アルケニル、場合により置換された C_{2-6} アルキニル、場合により置換された C_{3-6} シクロアルキルまたは AOH で示され；

n は2、3または4であり；

P はヘテロ環式環である]

と反応させることを含む、請求項2に記載の式(VIe)の化合物の製造方法。

【請求項7】

請求項2に記載の式(VIe)の化合物を、酸および水の存在下に加熱することを含む、請求項3に記載の式(VIf)の化合物の製造方法。

【請求項8】

20

請求項3に記載の式(VIf)のカルボキシレート部分のヒドロキシル基を、塩素で置換することを含む、請求項4に記載の式(VIg)の化合物の製造方法。

【請求項9】

請求項3に記載の式(VIf)の化合物を、 H_2N-R^7

[式中、 R^7 は場合により R^8-R^9 および R^{10} から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換された単環式または二環式の芳香族環またはヘテロ環であり；

R^8 は $-CH_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、環縮合またはテザーとしての単結合により R^7 に結合された5員ヘテロ環であり；

R^9 は場合によりAから選択される少なくとも1個の置換基で置換されたモルホリン、チオモルホリン、ピペラジン- R^{11} 、場合により置換されたアリアル、場合により置換されたヘテロ環または $-C(=O)CA$ であり；

30

R^{10} は場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、ヒドロキシ、アリアル、シアノ、ハロゲン、 $-C(=O)NH_2$ 、メチルチオ、 $-NHA$ 、 $-NA_2$ 、 $-NHC(=O)A$ 、 $-C(=O)NHA$ 、 $-C(=O)NA_2$ または $-OA$ であり；

R^{11} は $-H$ 、アルキル、 AOH 、 $-SO_2A$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHA$ 、 $-SO_2NA_2$ 、 $-SO_2NHAR^9$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-アルキルR^9$ 、 $C(=O)A$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NHA$ 、 $C(=O)NA_2$ または $-C(=O)OA$ であり；そして

Aは場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたアルケニルまたは場合により置換されたアルキニルである]

40

と反応させることを含む、請求項5に記載の式(VIh)の化合物の製造方法。

【請求項10】

請求項4に記載の式(VIg)の化合物を、 H_2N-R^7

[式中、 R^7 は場合により R^8-R^9 および R^{10} から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換された単環式または二環式の芳香族環またはヘテロ環であり；

R^8 は $-CH_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、環縮合またはテザーとしての単結合により R^7 に結合された5員ヘテロ環であり；

R^9 は場合によりAから選択される少なくとも1個の置換基で置換されたモルホリン、

50

チオモルホリン、ピペラジン - R^{11} 、場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロ環または - $C(=O)CA$ であり；

R^{10} は場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、ヒドロキシ、アリール、シアノ、ハロゲン、 - $C(=O)NH_2$ 、メチルチオ、 - NHA 、 - NA_2 、 - $NHC(=O)A$ 、 - $C(=O)NHA$ 、 - $C(=O)NA_2$ または - OA であり；

R^{11} は - H 、アルキル、 AOH 、 - SO_2A 、 - SO_2NH_2 、 - SO_2NHA 、 - SO_2NA_2 、 - SO_2NHAR^9 、 - $C(=O)R^9$ 、 - アルキル R^9 、 - $C(=O)A$ 、 - $C(=O)NH_2$ 、 - $C(=O)NHA$ 、 - $C(=O)NA_2$ または - $C(=O)OA$ であり；
そして

A は場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたアルケニルまたは場合により置換されたアルキニルである]

と反応させることを含む、請求項 5 に記載の式 (VIh) の化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の分野】

本発明は、新規な 8 - アミノ誘導体、その製造方法、それを含む医薬組成物および治療におけるその使用に関する。

【0002】

【発明の背景】

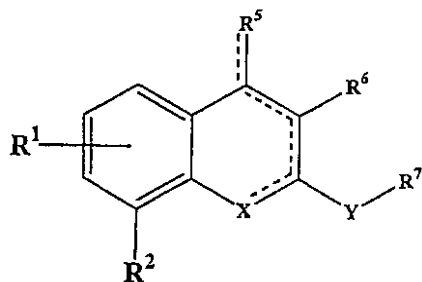
セロトニン (5 - HT) は抑うつ症、一般的不安症、摂食障害、痴呆症、パニック障害および睡眠障害を含む (しかしこれらに限定されない) 多くの精神医学的障害に関連している。さらにセロトニンは胃腸管障害、心臓血管の調節、運動障害、内分泌障害、血管痙攣および性機能不全に関連している。セロトニン受容体は少なくとも 14 のサブタイプに再分されている。Barnes および Sharp, Neuropharmacology, 1999, 38, 1083-1152 参照 (これは参照により本明細書に組み入れられる)。これら種々のサブタイプは多くの病態生理学的状態におけるセロトニン作用の原因である。受容体の 5 - HT₁ファミリーはセロトニンに対して高い親和力を有し、そして関連する五つの受容体からなっている。このファミリーは 5 - HT_{1B} および 5 - HT_{1D} 受容体サブタイプを含む。5 - HT₁ファミリーと相互作用する化合物は、上記の障害および疾患において治療上の可能性を有することが知られている。特に、5 - HT_{1B} および 5 - HT_{1D} 拮抗剤である化合物は抗抑うつ剤および抗不安剤であることが知られている。5 - HT_{1B} および 5 - HT_{1D} 拮抗剤である化合物は偏頭痛の処置に使用されている。

【0003】

【発明の概要】

本発明によれば、式 (I)：

【化 12】



[式中、

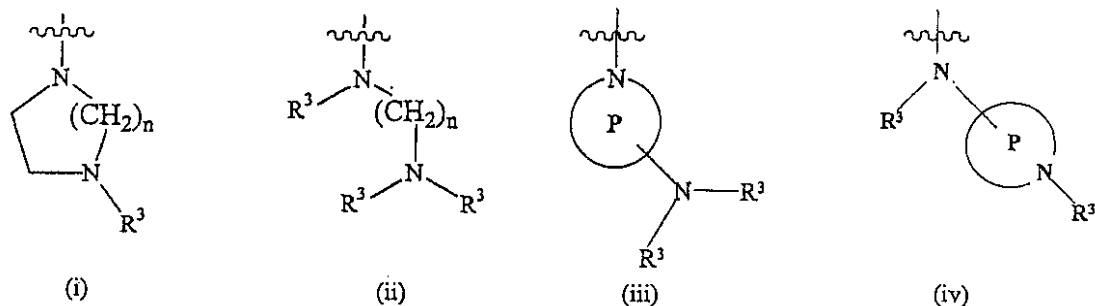
R^1 は各位置で独立して、水素、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、チオメトキシ、 - NHA 、 - NA_2 、 - $NHC(=O)A$ 、アミノカルボニル、 - $C(=O)NHA$ 、 - $C(=O)NA_2$ 、ハロゲン、ヒドロキシ、 - OA 、シアノまたはアリールであり；

Aは場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたアルケニルまたは場合により置換されたアルキニルであり；

【0004】

R^2 は下記の(i)、(ii)、(iii)または(iv)で示され；

【化13】



10

R^3 は各位置で独立して、-H、場合により置換された C_{1-6} アルキル、場合により置換された C_{2-6} アルケニル、場合により置換された C_{2-6} アルキニル、場合により置換された C_{3-6} シクロアルキルまたはA-O-Hで示され；

nは2、3または4であり；

Pはヘテロ環式環であり；

R^4 は-Hまたは場合により置換された C_{1-4} アルキルであり；

R^5 は-H、=O、-OR⁴、-NR⁴₂=NR⁴、-SR⁴または=Sであり；

R^6 は-Hまたはメチルであり；

XはO、N、NHまたはSであり；

Yは-C(=O)NH-、-C(=O)NA-、-C(=O)N(A)-、-NHC(=O)-、-C(=S)NH-、-CH₂NH-、-C(=O)CH₂-、-CH₂C(=O)-、-C(=O)-ピペラジン-、-NAC(=O)-、-C(=S)N(A)-、CH₂NA、NACH₂または5員ヘテロ環であり；

【0005】

R^7 は場合により R^8 、 R^9 および R^{10} から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換された単環式または二環式の芳香族環またはヘテロ環であり；ここで、 R^7 はテザーとしての単結合により、または一つの結合と両方の環によって共有される二つの環原子とを含む環縮合によりYに結合されており；

R^8 は-CH₂-、-C(=O)-、-SO₂-、-SO₂NH-、-C(=O)NH-、-O-、-S-、-S(=O)-、 R^7 から R^9 へのテザーとしての単結合、または単結合により、または一つの結合と両方の環によって共有される二つの環原子とを含む環縮合により R^7 に結合された5員ヘテロ環であり、 R^9 は場合により置換されたヘテロ環、場合により置換されたアリール、場合により置換されたピペラジニル- R^{11} 、場合により置換されたモルホリニル- R^{11} 、場合により置換されたチオモルホリニル、-C(=O)Aであり；

R^{10} は場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、ヒドロキシ、アリール、シアノ、ハロゲン、-C(=O)NH₂、メチルチオ、-NHA、-NA₂、-NHC(=O)A、-C(=O)NHA、-C(=O)NA₂または-OAであり；

R^{11} は-H、アルキル、A-O-H、-SO₂A、-SO₂NH₂、-SO₂NHA、-SO₂NA₂、-SO₂NHAR⁹、-C(=O)R⁹、-アルキルR⁹、-C(=O)A、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHA、-C(=O)NA₂または-C(=O)OAである]で表される化合物；または該化合物の製薬上許容される塩が提供される。

【0006】

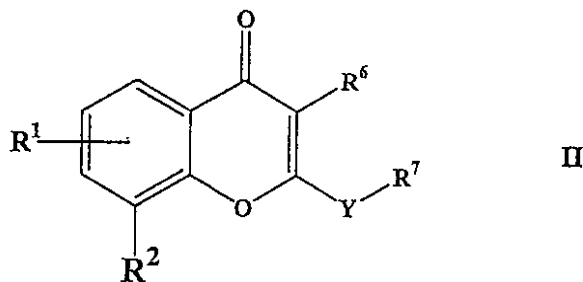
----- は単結合または二重結合のどちらであってもよい結合を示し、ただし、複数の二重結合は少なくとも1個の単結合によって互いに隔てられている。

【0007】

本発明の別の態様において、 R^5 およびXは両方ともOであり、従って式(II)：

50

【化 1 4】



[式中、

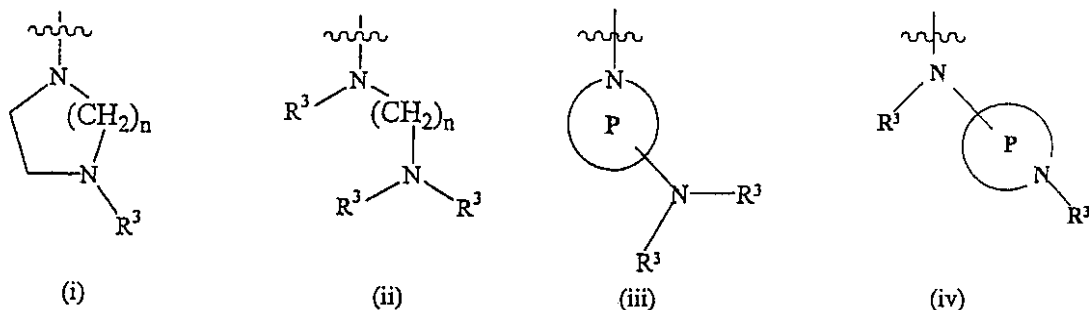
R¹は各位置で独立して、水素、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、チオメトキシ、-NHA、-NA₂、-NHC(=O)A、アミノカルボニル、-C(=O)NHA、-C(=O)NA₂、ハロゲン、ヒドロキシ、-OA、シアノまたはアリールであり；

Aは場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたアルケニルまたは場合により置換されたアルキニルであり；

【 0 0 0 8】

R²は下記の(i)、(ii)、(iii)または(iv)で示され；

【化 1 5】



R³は各位置で独立して、-H、場合により置換されたC₁₋₆アルキル、場合により置換されたC₂₋₆アルケニル、場合により置換されたC₂₋₆アルキニル、場合により置換されたC₃₋₆シクロアルキルまたはAOHであり；

nは2、3または4であり；

Pはヘテロ環式環であり；

R⁶は-Hまたはメチルであり；

Yは-C(=O)NH-、-C(=O)NA-、-C(=O)N(A)-、-NHC(=O)-、-C(=S)NH-、-CH₂NH-、-C(=O)-、-C(=O)CH₂-、-CH₂C(=O)-、-C(=O)-ピペラジン-、-NAC(=O)-、-C(=S)N(A)-、-CH₂NA-、-NACH₂-または5員ヘテロ環であり；

【 0 0 0 9】

R⁷は場合によりR⁸~R⁹およびR¹⁰から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換された単環式または二環式の芳香族環またはヘテロ環であり；ここで、R⁷は単結合により、または環縮合によりYに結合されており；

R⁸は-CH₂-、-C(=O)-、-SO₂-、-SO₂NH-、-C(=O)NH-、-O-、-S-、-S(=O)-、R⁷からR⁹へのテザーとしての単結合、単結合または環縮合によりR⁷に結合された5員ヘテロ環であり；

R⁹は場合により置換されたヘテロ環、場合により置換されたアリール、場合により置換されたピペラジニル-R¹¹、場合により置換されたモルホリニル-R¹¹、または場合により置換されたチオモルホリニルもしくはC(=O)Aであり；

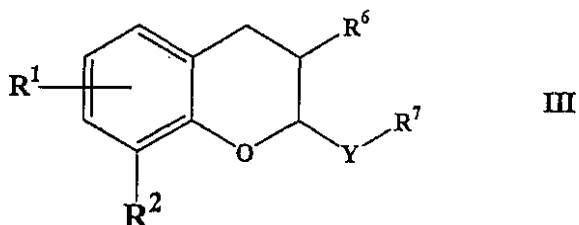
R¹⁰は場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、ヒドロキシ、アリール、シアノ、ハロゲン、-C(=O)NH₂、メチルチオ、-NHA、-NA₂、

- $\text{NHC}(=\text{O})\text{A}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHA}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NA}_2$ または $-\text{OA}$ であり；
 R^{11} は $-\text{H}$ 、アルキル、 AOH 、 $-\text{SO}_2\text{A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHA}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NA}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHAR}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{アルキルR}^9$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{A}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NHA}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NA}_2$ または $-\text{C}(=\text{O})\text{OA}$ である]で表される化合物；または該化合物の製薬上許容される塩が提供される。

【0010】

本発明の別の態様において、 R^5 は H であり、そして X は O であり、従って式(III)：

【化16】



10

[式中、

R^1 は各位置で独立して、水素、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、チオメトキシ、 $-\text{NHA}$ 、 $-\text{NA}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{A}$ 、アミノカルボニル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHA}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NA}_2$ 、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-\text{OA}$ 、シアノまたはアリールであり；

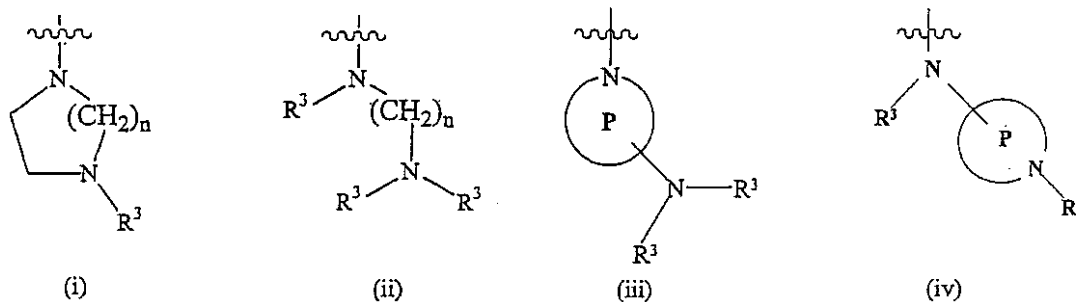
20

A は場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたアルケニルまたは場合により置換されたアルキニルであり；

【0011】

R^2 は下記の(i)、(ii)、(iii)または(iv)で示され：

【化17】



30

R^3 は、 $-\text{H}$ 、場合により置換された C_{1-6} アルキル、場合により置換された C_{2-6} アルケニル、場合により置換された C_{2-6} アルキニル、場合により置換された C_{3-6} シクロアルキルまたは AOH であり；

n は2、3または4であり；

P はヘテロ環式環であり；

R^6 は $-\text{H}$ またはメチルであり；

40

Y は $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NA}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N(A)}-$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ ピペラジン、 $-\text{NAC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N(A)}-$ 、 CH_2NA 、 NACH_2 または5員ヘテロ環である。

R^7 は場合により $\text{R}^8 \sim \text{R}^9$ および R^{10} から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換された単環式または二環式の芳香族環またはヘテロ環であり；ここで、 R^7 は単結合により、または環縮合により Y に結合されており；

R^8 は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 R^7 から R^9 へのテザーとしての単結合、単結合または環縮合により R^7 に結合された5員ヘテロ環であり；

50

【 0 0 1 2 】

R^9 は場合により置換されたヘテロ環、場合により置換されたアリール、場合により置換されたピペラジニル - R^{11} 、場合により置換されたモルホリニル - R^{11} 、または場合により置換されたチオモルホリニルもしくは $C(=O)A$ であり；

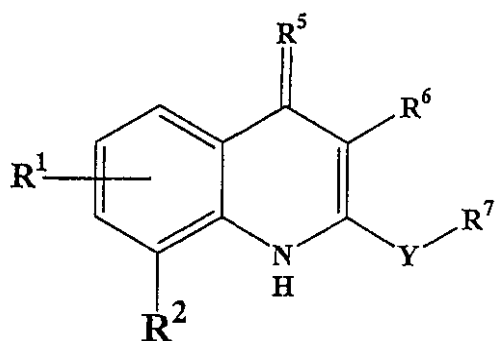
R^{10} は場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、ヒドロキシ、アリール、シアノ、ハロゲン、 $-C(=O)NH_2$ 、メチルチオ、 $-NHA$ 、 $-NA_2$ 、 $-NHC(=O)A$ 、 $-C(=O)NHA$ 、 $-C(=O)NA_2$ または $-OA$ であり；

R^{11} は $-H$ 、アルキル、 AOH 、 $-SO_2A$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHA$ 、 $-SO_2NA_2$ 、 $-SO_2NHAR^9$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-アルキルR^9$ 、 $C(=O)A$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NHA$ 、 $C(=O)NA_2$ または $-C(=O)OA$ である]で表される化合物；また
10

【 0 0 1 3 】

本発明の別の態様において、 X は N であり、そして R^5 は O であり、従って式(IV)：

【 化 1 8 】



IV

20

[式中、

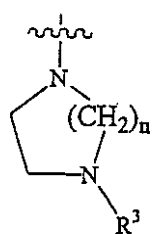
R^1 は各位置で独立して、水素、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、メトキシ、チオメトキシ、 $-NHA$ 、 $-NA_2$ 、 $-NHC(=O)A$ 、アミノカルボニル、 $-C(=O)NHA$ 、 $-C(=O)NA_2$ 、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-OA$ 、シアノまたはアリールであり；

A は場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたアルケニルまたは場合により置換されたアルキニルであり；
30

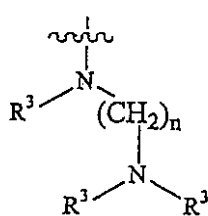
【 0 0 1 4 】

R^2 は下記の(i)、(ii)、(iii)または(iv)で示され：

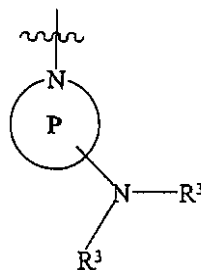
【 化 1 9 】



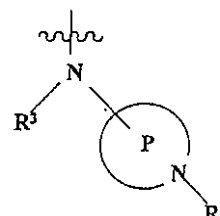
(i)



(ii)



(iii)



(iv)

40

R^3 は $-H$ 、場合により置換された C_{1-6} アルキル、場合により置換された C_{2-6} アルケニル、場合により置換された C_{2-6} アルキニル、場合により置換された C_{3-6} シクロアルキルまたは AOH であり；

n は2、3または4であり；

P はヘテロ環式環であり；

R^4 は $-H$ または場合により置換された C_{1-4} アルキルであり；

R^5 は $=O$ 、 $=NR^4$ または $=S$ であり；
50

R^6 は - H またはメチルであり；

Y は - $C(=O)NH-$ 、 - $C(=O)NA-$ 、 - $C(=O)N(A)-$ 、 - $NHC(=O)-$ 、 - $C(=S)NH-$ 、 - CH_2NH- 、 - $C(=O)CH_2-$ 、 - $CH_2C(=O)-$ 、 - $C(=O)$ - ピペラジン -、 - $C(=O)R^8-$ 、 - $NAC(=O)-$ 、 - $C(=S)N(A)-$ 、 - $CH_2N(A)-$ 、 - $N(A)CH_2-$ または 5 員ヘテロ環である。

【0015】

R^7 は場合により R^8 、 R^9 および R^{10} から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換された単環式または二環式の芳香族環またはヘテロ環であり；ここで、 R^7 は単結合により、または環縮合により Y に結合されており；

R^8 は - CH_2- 、 - $C(=O)-$ 、 - SO_2- 、 - SO_2NH- 、 - $C(=O)NH-$ 、 - $O-$ 、 - $S-$ 、 - $S(=O)-$ 、 R^7 から R^9 へのテザーとしての単結合、単結合または環縮合により R^7 に結合された 5 員ヘテロ環であり；

R^9 は場合により置換されたヘテロ環、場合により置換されたアリール、場合により置換されたピペラジニル - R^{11} 、場合により置換されたモルホリニル - R^{11} 、または場合により置換されたチオモルホリニルもしくは $C(=O)A$ であり；

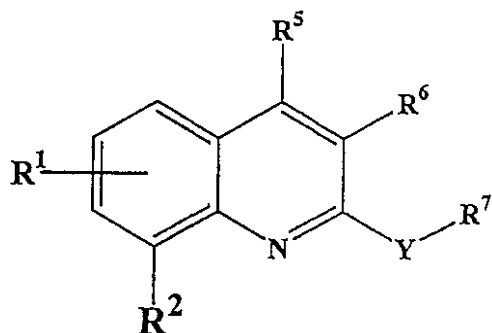
R^{10} は場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、ヒドロキシ、アリール、シアノ、ハロゲン、 - $C(=O)NH_2-$ 、メチルチオ、 - NHA 、 - NA_2 、 - $NHC(=O)A$ 、 - $C(=O)NHA$ 、 - $C(=O)NA_2$ または OA であり；

R^{11} は - H、アルキル、 AOH 、 - SO_2A 、 - SO_2NH_2 、 - SO_2NHA 、 - SO_2NA_2 、 - SO_2NHAR^9 、 - $C(=O)R^9$ 、 - アルキル R^9 、 $C(=O)A$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NHA$ 、 $C(=O)NA_2$ または - $C(=O)OA$ である] で表される化合物；または該化合物の製薬上許容される塩が提供される。

【0016】

本発明の別の態様において、 X は N であり、従って式(V)：

【化20】



V

[式中、

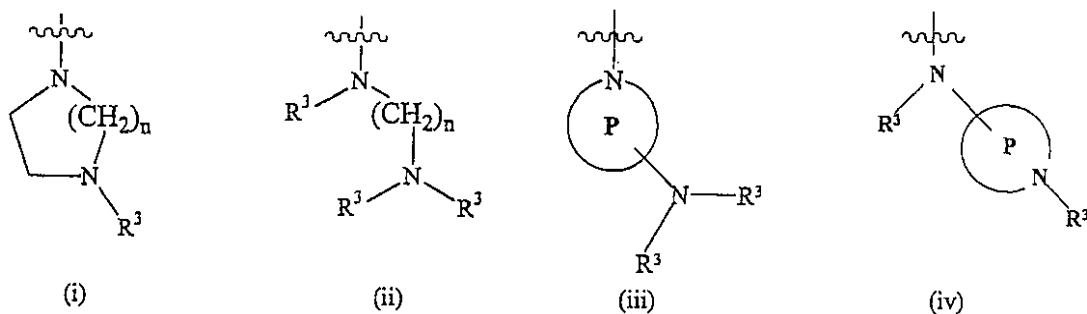
R^1 は各位置で独立して、水素、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、チオメトキシ、 - NHA 、 - NA_2 、 - $NHC(=O)A$ 、アミノカルボニル、 - $C(=O)NHA$ 、 - $C(=O)NA_2$ 、ハロゲン、ヒドロキシ、 - OA 、シアノまたはアリールであり；

A は場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたアルケニルまたは場合により置換されたアルキニルであり；

【0017】

R^2 は下記の(i)、(ii)、(iii)または(iv)で示され：

【化21】



R^3 は - H、場合により置換された C_{1-6} アルキル、場合により置換された C_{2-6} アルケニル、場合により置換された C_{2-6} アルキニル、場合により置換された C_{3-6} シクロアルキルまたは AOH であり；

n は 2、3 または 4 であり；

P はヘテロ環式環であり；

R^4 は - H または場合により置換された C_{1-4} アルキルであり；

R^5 は - H、- OR⁴、- NR⁴₂ または - SR⁴ であり；

R^6 は - H またはメチルであり；

Y は - C(=O)NH -、- C(=O)NA -、- C(=O)N(A) -、- NHC(=O) -、- C(=S)NH -、- CH₂NH -、- C(=O) -、- C(=O)CH₂ -、- CH₂C(=O) -、- C(=O) - ピペラジン -、- N(A)C(=O) -、- C(=S)N(A) -、- CH₂N(A)、- N(A)CH₂ - または 5 員ヘテロ環である。

【0018】

R^7 は場合により R^8 、 R^9 および R^{10} から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換された単環式または二環式の芳香族環またはヘテロ環であり；ここで、 R^7 は単結合により、または環縮合により Y に結合されており；

R^8 は - CH₂ -、- C(=O) -、- SO₂ -、- SO₂NH -、- C(=O)NH -、- O -、- S -、- S(=O) -、 R^7 から R^9 へのテザーとしての単結合、単結合または環縮合により R^7 に結合された 5 員ヘテロ環であり；

R^9 は場合により置換されたヘテロ環、場合により置換されたアリール、場合により置換されたピペラジニル - R^{11} 、場合により置換されたモルホリニル - R^{11} 、または場合により置換されたチオモルホリニルもしくは C(=O)A であり；

R^{10} は場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、ヒドロキシ、アリール、シアノ、ハロゲン、- C(=O)NH₂ -、メチルチオ、- NHA、- NA₂、- NHC(=O)A、- C(=O)NHA、- C(=O)NA₂ または - OA であり；

R^{11} は - H、アルキル、AOH、- SO₂A、- SO₂NH₂、- SO₂NHA、- SO₂NA₂、- SO₂NHAR⁹、- C(=O)R⁹、- アルキルR⁹、C(=O)A、C(=O)NH₂、C(=O)NHA、C(=O)NA₂ または - C(=O)OA である] で表される化合物；または該化合物の製薬上許容される塩が提供される。

【0019】

「ヒドロカルビル」という用語は、炭素原子が 14 個までの炭素および水素だけを含む任意の構造を指す。

単独で、または接尾語もしくは接頭語として用いられる「アルキル」という用語は、1 ~ 約 12 個の炭素原子を含む直鎖状または分枝鎖状のヒドロカルビル基を指す。

「アルケニル」という用語は、少なくとも 1 個の炭素 - 炭素二重結合を有し、そして少なくとも 2 個から約 12 個までの炭素原子を含む直鎖状または分枝鎖状のヒドロカルビル基を指す。

「アルキニル」という用語は、少なくとも 1 個の炭素 - 炭素三重結合を有し、そして少なくとも 2 個から約 12 個までの炭素原子を含む直鎖状または分枝鎖状のヒドロカルビル基を指す。

「シクロアルキル」という用語は、少なくとも 3 個から約 12 個までの炭素原子を含む環

10

20

30

40

50

含有ヒドロカルビル基を指す。

【 0 0 2 0 】

「シクロアルケニル」という用語は、少なくとも 1 個の炭素 - 炭素二重結合を有し、そして少なくとも 3 個から約 12 個までの炭素原子を含む環含有ヒドロカルビル基を指す。

「シクロアルキニル」という用語は、少なくとも 1 個の炭素 - 炭素三重結合を有し、そして約 7 個から約 12 個までの炭素原子を含む環含有ヒドロカルビル基を指す。

「芳香族」という用語は、芳香族の性質（例えば $4n + 2$ の非局在化電子）を有する 1 個またはそれ以上の多不飽和炭素環を有し、そして 6 個から約 14 個までの炭素原子を含むヒドロカルビル基を指す。

「アリール」という用語は、6 個の炭素原子を含む単環式芳香族基および約 14 個までの炭素原子を含む多環式芳香族基の両方を包含する芳香族基を指す。

10

「アルキレン」という用語は、2 価のアルキル部分を指し、この部分は二つの構造を一緒にリンクするのに役立つ。

「ヘテロ環」または「ヘテロ環式」または「ヘテロ環式部分」という用語は、独立して N、O および S から選択される 1 個またはそれ以上のヘテロ原子を環構造の部分として有し、そして環（好ましくは 5 員および 6 員環）中に少なくとも 3 個から約 20 個までの原子を含む環含有の 1 価または 2 価の基を指す。ヘテロ環式部分は、飽和または、1 個またはそれ以上の二重結合を含有して不飽和であってもよく、そしてヘテロ環式部分は 2 個以上の環を含有してもよい。

「ヘテロアリール」という用語は、芳香族の性質を有するヘテロ環式の 1 価または 2 価の基を指す。

20

【 0 0 2 1 】

ヘテロ環式部分としては、例えば次のような単環式部分：アジリジン、オキシラン、チイラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ジオキサラン、スルホラン、2,3 - ジヒドロフラン、2,5 - ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、チオファン、ピペリジン、1,2,3,6 - テトラヒドロ - ピリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、チオピラン、2,3 - ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、1,4 - ジヒドロピリジン、1,4 - ジオキサン、1,3 - ジオキサン、ジオキサン、ホモピペリジン、2,3,4,7 - テトラヒドロ - 1H - アゼピンホモピペラジン、1,3 - ジオキセパン、4,7 - ジヒドロ - 1,3 - ジオキセピンおよびヘキサメチレンオキシドが挙げられる。加えて、ヘテロ環式部分は、次のようなヘテロアリール環：ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、1,2,3 - トリアゾリル、テトラゾリル、1,2,3 - チアジアゾリル、1,2,3 - オキサジアゾリル、1,2,4 - トリアゾリル、1,2,4 - チアジアゾリル、1,2,4 - オキサジアゾリル、1,3,4 - トリアゾリル、1,3,4 - チアジアゾリルおよび 1,3,4 - オキサジアゾリルを包含する。さらに、ヘテロ環式部分としては、次のような多環式部分：インドール、インドリン、キノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、1,4 - ベンゾジオキサン、クマリン、ジヒドロクマリン、ベンゾフラン、2,3 - ジヒドロベンゾフラン、1,2 - ベンズイソキサゾール、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、ベンズイミダゾール、ベンズトリアゾール、チオキサンチン、カルバゾール、カルボリン、アクリジン、ピロリジジンおよびキノリジジンが挙げられる。

30

40

【 0 0 2 2 】

上記の多環式ヘテロ環に加えて、ヘテロ環式部分としては、2 個またはそれ以上の環の間での環縮合が、両方の環に共通する二つ以上の結合および両方の環に共通する三つ以上の原子を含む多環式ヘテロ環式部分が挙げられる。このような架橋ヘテロ環の例としては、キヌクリジン、ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタンおよび 7 - オキサピシクロ[2.2.1]ヘプタンが挙げられる。

【 0 0 2 3 】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素および沃素基を指す。

50

「アルコキシ」という用語は、一般式 - O - R (式中、R はヒドロカルビル基から選択される) の基を指す。アルコキシ部分としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、t - ブトキシ、イソブトキシ、シクロプロピルメトキシ、アリルオキシおよびプロパルギルオキシが挙げられる。

アミンまたはアミノという用語は、一般式 - N R R' (式中、R および R' は独立して、水素またはヒドロカルビル基から選択される) の基を指す。

【 0 0 2 4 】

【発明の詳述】

本発明のもう一つの態様において、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルとしての A、R¹および R³は、それぞれ独立して、場合によりハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルボキサミド、アミジノ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₃₋₆シクロアルケニル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルカノイル、C₁₋₄アルカノイルオキシ、NH(C₁₋₄アルキル)、NH(C₁₋₄アルキル)₂、C₁₋₄アルカノイルアミノ、(C₁₋₄アルカノイル)₂アミノ、N - (C₁₋₄アルキル)カルバモイル、N,N - (C₁₋₄アルキル)₂カルバモイル、(C₁₋₄)S、(C₁₋₄アルキル)S(O)、(C₁₋₄アルキル)S(O)₂、(C₁₋₄)アルコキシカルボニル、N - (C₁₋₄アルキル)スルファモイル、N,N - (C₁₋₄アルキル)₂スルファモイル、C₁₋₄アルキルスルホニルアミノおよびヘテロ環で置換されていてもよい。

【 0 0 2 5 】

アリールおよびヘテロ環式基のための選択自由な置換基の例は、別に定義しない場合、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルボキサミド、アミジノ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₃₋₆シクロアルケニル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルカノイル、C₁₋₄アルカノイルオキシ、N - (C₁₋₄アルキル)、N - (C₁₋₄アルキル)₂、C₁₋₄アルカノイルアミノ、(C₁₋₄アルカノイル)₂アミノ、N - (C₁₋₄アルキル)カルバモイル、N,N - (C₁₋₄アルキル)₂カルバモイル、(C₁₋₄)S、(C₁₋₄アルキル)S(O)、(C₁₋₄アルキル)S(O)₂、(C₁₋₄)アルコキシカルボニル、N - (C₁₋₄アルキル)スルファモイル、N,N - (C₁₋₄アルキル)₂スルファモイル、C₁₋₄アルキルスルホニルアミノおよびヘテロ環である。

【 0 0 2 6 】

それぞれ独立してアルキル、アルケニル、またはアルキニルとしての A、R¹および R³は、直鎖状または分枝鎖状であってよく、好ましくは 1 ~ 6 個の炭素原子を有する。A、R¹および R³は、それぞれ独立して環式アルキルである場合、好ましくは 3 ~ 6 個の炭素原子を有する。それぞれがアルキルである場合、A、R¹および R³としての他の好ましい価は、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、シクロペンチル、ネオペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられる。R¹がハロゲンである場合、R¹としての好ましい価は、フッ素、塩素および臭素である。R¹が二環式環の 6 位にある場合、R¹としての他の好ましい価は、メチル、エチル、エトキシおよびメトキシである。R¹が二環式環の 5 位にある場合、R¹としての好ましい価は、- H、メチル、エチルおよびメトキシである。R¹が二環式環の 5 位にある場合、R¹はより好ましくは - H である。R¹が二環式環の 7 位にある場合、R¹は好ましくは - H である。R²は好ましくは式 i で示される。好ましくは、R²は n が 2 である式 i で示される。最も好ましくは、R²は N - メチルピペラジニルで示される。

R³は好ましくは水素、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチルおよび tert - ブチルで示される。R³は最も好ましくはメチルで示される。

R⁴は好ましくは水素、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピルおよびトリメチルシリニル - エトキシメトキシで示される。R⁴は最も好ましくはメチルで示される。

R⁶は好ましくは H で示される。

【 0 0 2 7 】

Y は結合基を示す。Y が $-C(=O)N(A)-$ である場合、Y は好ましくは $-C(=O)N(CH_3)-$ である。Y はまた、 $-C(=O)-$ ピペラジンであってもよい。Y が 5 員ヘテロ環式環を示す場合、Y は例えばピロール、チオフェン、フラン、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、ピラゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,3-チアジアゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-トリアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-トリアゾール、1,3,4-チアジアゾールまたは 1,3,4-オキサジアゾールで示することができる。

より好ましくは、Y は $-C(=O)NH-$ である。

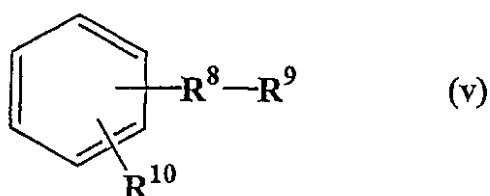
【0028】

単環式もしくは二環式芳香族環またはヘテロ環を示す R^7 の例としては、フェニル；1-および 2-ナフチル；2-、3-および 4-ピリジル；2-および 3-チエニル；2-および 3-フリル；1-、2-および 3-ピロリル；イミダゾリル；チアゾリル；オキサゾリル；ピラゾリル；イソチアゾリル；イソキサゾリル；1,2,3-トリアゾリル；1,2,3-チアジアゾリル；1,2,3-オキサジアゾリル；1,2,4-トリアゾリル；1,2,4-チアジアゾリル；1,2,4-オキサジアゾリル；1,3,4-トリアゾリル；1,3,4-チアジアゾリル；1,3,4-オキサジアゾリル；キノリル；イソキノリル；インドリル；ベンゾチエニル；ベンゾフリル；ベンズイミダゾリル；ベンズチアゾリル；ベンズオキサゾリル；またはトリアジニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0029】

R^7 は式 (v) :

【化 2 2】

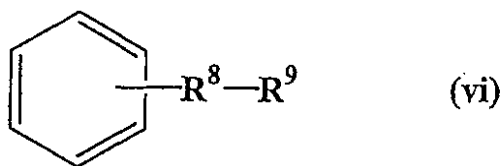


で示すこともできる。

【0030】

さらに R^7 は式 (vi) :

【化 2 3】



で示すことができる。

【0031】

R^7 としての価が上記のとおりである場合、 R^8 はテザーとしての単結合、 $-C(=O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-SO_2NH-$ 、または単結合によりもしくは環縮合により R^7 に結合された 5 員ヘテロ環であることができ；そして R^9 はアリール、ヘテロ環またはヘテロアリールを示すことができ、これらはそれぞれ独立して、場合によりハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルケニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル)₂、 C_{1-4} アルカノイルアミノ、 $(C_{1-4}$ アルカノイル)₂ アミノ、 $N-(C_{1-4}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-4}$ アルキル)₂カルバモイル、 $(C_{1-4})S$ 、 $C_{1-4}S(O)$ 、 $(C_{1-4}$ アルキル) $S(=O)_2$ 、 (C_{1-4}) アルコキシカルボニル、 $N-(C_{1-4}$ アルキル)スルファモイル、 $N,N-(C_{1-4}$ アルキル)スルファモイル、 C_{1-4} ア

10

20

30

40

50

ルキルスルホニルアミノまたはヘテロ環で置換されている。好ましくは、 R^9 は場合によりヘテロ環式部分で置換されている。

【0032】

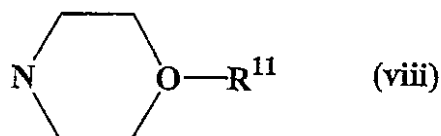
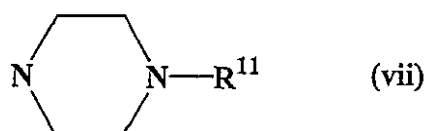
より好ましくは、 R^9 はピペラジン、チオモルホリンまたはモルホリンを示し、これらはそれぞれ独立して、場合によりAから選択される少なくとも1個の置換基で置換されている。 R^8 はN、OまたはSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む5員ヘテロ環であることができ、そしてこれは、好ましくは R^7 がフェニルである場合、環縮合により R^7 に結合されていてもよい。

【0033】

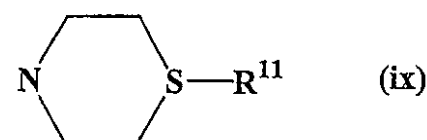
R^8 がテザーとしての単結合である場合、 R^9 は好ましくはメトキシ、シアノ、場合によりAまたは R^{11} で示される少なくとも1個の置換基で置換された5員ヘテロ環、例えば式(vii)、(viii)および(ix)：

10

【化24】



20



で表される化合物である。

30

【0034】

R^8 がNを含む5員ヘテロ環で示される場合、そしてさらに、これが環縮合により R^7 に結合されている場合、 R^9 は好ましくは窒素原子に結合した $-C(=O)A$ であり、 R^9 は最も好ましくは $-C(=O)CH_2CH_3$ である。

【0035】

R^7 がフェニルまたは6員ヘテロ環式環である場合、 R^9 は R^8 テザーを介してフェニルまたは6員ヘテロ環式環の2 -、3 - もしくは4 - 位で結合されている。好ましくは、 R^9 は R^8 テザーを介してフェニルまたは6員ヘテロ環式環の3 - もしくは4 - 位で結合されている。より好ましくは、 R^9 は R^8 テザーを介してフェニルまたは6員ヘテロ環式環の4 - 位で結合されている。

40

【0036】

R^{10} はアルキルまたはシクロアルキルで示すことができ、これらはそれぞれ独立して、場合によりハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルケニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル)₂、 C_{1-4} アルカノイルアミノ、 $(C_{1-4}$ アルカノイル)₂アミノ、 $N-(C_{1-4}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-4})_2$ カルバモイル、 $(C_{1-4})S$ 、 $C_{1-4}S(O)$ 、 $(C_{1-4}$ アルキル) $S(O)_2$ 、 (C_{1-4}) アルコキシカルボニル、 $N-(C_{1-4}$ アルキル)スルファモイル、 $N,N-(C_{1-4})_2$ スルファモイル、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノまたはヘテロ環で置換され

50

ている。好ましくは、 R^{10} はハロゲン、好ましくは塩素もしくはフッ素、シアノまたは $-OCH_3$ である。 R^{10} がハロゲンである場合、これは好ましくは塩素またはフッ素である。 R^7 がフェニルまたは6員ヘテロ芳香族環である場合、 R^{10} はフェニルまたは6員ヘテロ環式環の2 -、3 - または4 - 位で結合されている。好ましくは、 R^9 が R^8 テザーを介してフェニルまたは6員ヘテロ環式環の4 - 位で結合されている場合、 R^{10} はフェニルまたは6員ヘテロ環式環の2 - または3 - 位で結合されている。より好ましくは、 R^9 が R^8 テザーを介してフェニルまたは6員ヘテロ環式環の4 - 位で結合されている場合、 R^{10} はフェニルまたは6員ヘテロ環式環の3 - 位で結合されている。

【0037】

R^8 がテザーとしての単結合で示される場合、 R^9 は好ましくは、場合により置換されたヘテロ環で示され、これは場合により、炭素上でAから選択される少なくとも1個の置換基で置換されており、そしてテザーに結合しているヘテロ原子と反対側のヘテロ原子上で R^{11} で示される置換基でさらに置換されている(例えば式(vii)、(viii)および(ix)参照)。 R^8 としての好ましいヘテロ環式化合物は、ピペラジン、モルホリンまたはチオモルホリンである。

【0038】

R^{11} が SO_2A を示す場合、これは好ましくはアルキルスルホニル、より好ましくは $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2CH_2CH_3$ 、 $SO_2-n-C_3H_7$ 、 $SO_2-i-C_3H_7$ 、 $SO_2-n-C_4H_{10}$ 、 $SO_2-i-C_4H_{10}$ または $SO_2-t-C_4H_{10}$ で示される。 R^{11} が $C(=O)A$ を示す場合、これは好ましくはアルキルカルボニル、より好ましくは $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)CH_2CH_3$ 、 $C(=O)-n-C_4H_{10}$ 、 $C(=O)-i-C_4H_{10}$ 、 $C(=O)-t-C_4H_{10}$ または $C(=O)-i-C_3H_7$ で示される。 R^{11} が $C(=O)NHA$ または $C(=O)NA_2$ で示される場合、これは好ましくはアルキルまたはジアルキルカルバモイル、より好ましくは $C(=O)NCH_2CH_3$ 、 $C(=O)NH$ -シクロ C_6H_{12} または $C(=O)NH$ -シクロ C_5H_{10} である。 R^{11} が $C(=O)R^9$ で示される場合、これは好ましくは $-C(=O)$ -ピロリジンまたは $-C(=O)$ -モルホリンである。 R^{11} が SO_2NA_2 で示される場合、これは好ましくは $SO_2N(CH_3)_2$ である。 R^{11} が AOH で示される場合、これは好ましくは CH_2CH_2OH または $-C(=O)CH_2CH_2OH$ で示される。 R^{11} は $-C(=O)OC_4H_{10}$ で示すこともできる。

【0039】

好ましい実施形態において、Yが $-C(=O)NH$ で示される場合：

- (a) R^1 はハロゲンまたはメトキシ、最も好ましくは二環式環の6位にあるフッ素であり、そして好ましくは二環式環の5位にある水素、メチル、エチルまたはメトキシであり、そして二環式環の7位にある水素であり；
- (b) R^2 はメチルピペラジンであり；
- (c) R^6 は水素であり；
- (d) R^7 は $R^8 \sim R^9$ で置換されたフェニルであり；
- (e) R^8 はテザーとしての単結合であり；
- (f) R^9 はヘテロ環式部分、好ましくは窒素で R^8 に結合されたモルホリンまたはピペラジンであり、そして場合により他の窒素上において R^{11} で置換されており(ピペラジンの場合)、または R^9 がモルホリンである場合は、場合により酸素上において R^{11} で置換されており；
- (g) R^{11} はAがメチルまたはエチルである AOH または $-SO_2A$ である。

【0040】

本発明で提供される化合物は、遊離塩基としての形態で有用であるが、製薬上許容される塩の形態、および/または製薬上許容される水和物の形態でも提供することができる。例えば式I、式II、式III、式IVおよび式Vの化合物の製薬上許容される塩としては、例えば；塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、亜硝酸および亜リン酸のような無機酸から誘導されるものが挙げられる。製薬上許容される塩は、脂肪族のモノおよびジカルボキシレート、および芳香族酸を包含する有機酸を用いて生成することもできる

10

20

30

40

50

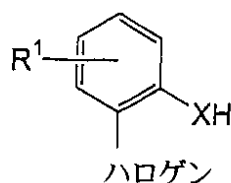
。本発明に係る化合物の他の製薬上許容される塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、重亜硫酸塩、硝酸塩およびリン酸塩が挙げられる。

【0041】

式Ⅰ、式Ⅱ、式Ⅲ、式Ⅳおよび式Ⅴの化合物の製造方法は、本発明の他の態様として提供される。本明細書に記載する多くの化合物は、構造類似化合物を製造するための化学技術において公知の方法により製造することができる。従って、本発明の化合物は、公知の化合物または製造容易な中間体から出発し、文献で公知の手法を用いて製造することができる。例えば、コアとなる二環式のヘテロ環式構造は、最初にクロモン、キノロンまたはキノリンを調整することにより製造することができる。

【0042】

アミドリンカーとしてのYを有する本発明の化合物に関して、これらの化合物は、好ましくはアミドカップリングのための一般的手法により、すなわちアミンを酸の塩酸塩とカップリングさせることにより製造される。本発明に用いられるアミンは、市販されていないならば、公知の技術により製造してもよい。例えば、式Ⅰ、式Ⅱ、式Ⅲ、式Ⅳおよび式Ⅴの化合物の製造方法の最初の段階として、ニトロ化合物をアミンに還元してもよい。ニトロ化合物はニトロフェニル化合物であってよい。得られたアミンを酸の塩酸塩と反応させることができる。本発明において、式(VIa)：

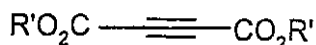


VIa

(式中、R¹、R²、R³、R⁷およびXは別に特定しない限り式Ⅰで定義したとおりである)で表される化合物を、例えば

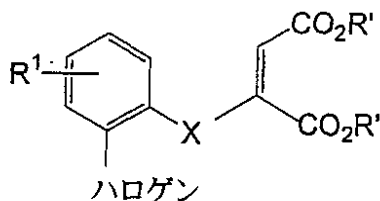
【0043】

【化26】



(式中、R'はアルキル、好ましくは低級アルキル(例えばC₁-C₆)、最も好ましくはメチルまたはエチルである)で表される化合物と反応させて、式(VIb)：

【化27】



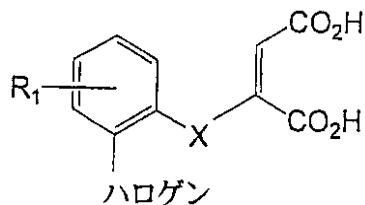
VIb

で表される前駆体化合物を形成することによる、本発明の実施態様における前駆体化合物の製造方法または使用が提供される。R¹は好ましくはフッ素、塩素、メチル、メトキシ、エトキシまたは水素である。ハロゲンは、好ましくは塩素または臭素である。この反応は、フッ化テトラブチルアンモニウムのような触媒の存在下にTHF中で行うことができる。反応物を例えば室温で攪拌、および加熱還流することができる。

【0044】

さらに本発明において、化合物(VIb)のエステルを加水分解して、中間体(VIc)：

【化 2 8】

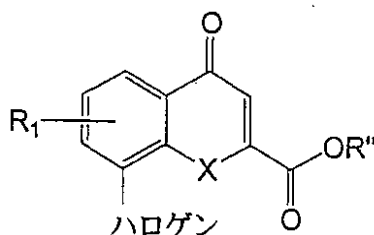


Vlc

を形成することを含む前駆体化合物の製造方法が提供される。この反応は、例えば式(VIb)の化合物を水酸化ナトリウム(水溶液)のような塩基と反応させることにより行うことができる。また本発明において、化合物(VIc)を環化させて、中間体(VId)

10

【化 2 9】



VId

20

を形成することによる中間体の製造方法が提供される。

【0045】

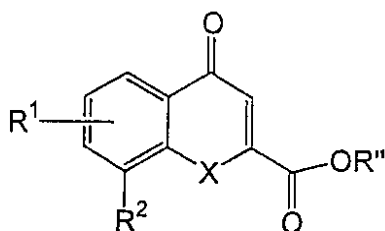
中間体化合物(VId)は、式(VIc)の化合物を強酸(例えば H_2SO_4)と共に還流し、そしてさらにアルキルアルコール、例えば $R''OH$ (式中、 R'' は $C_1 - C_4$ アルキル、好ましくはエチルである)と共に加熱還流することにより形成することができる。

【0046】

本発明の追加の態様において、式(VId)の化合物を、触媒および塩基の存在下に R^2 のアミンと反応させて、式(VIe)：

30

【化 3 0】



VIe

40

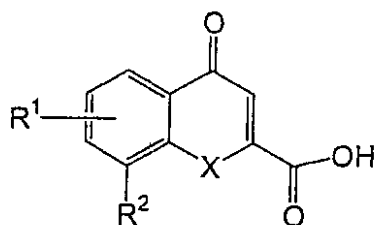
で表される中間体を形成することによる、中間体の製造方法が提供される。本発明のもう一つの実施形態において、式(VId)の化合物を、ニッケルおよびパラジウムからなる群から選択される触媒と反応させる。好ましくは、パラジウムはホスフィン配位子、例えば 2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルの存在下に供給される。パラジウムはトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムとして供給することができる。塩基は好ましくは炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムおよびトリエチルアミン、およびこれらの混合物からなる群から選択される。

【0047】

さらに本発明において、式(VIe)の化合物の酸の塩酸塩が提供され、これは式(VIf)：

50

【化 3 1】



HCl

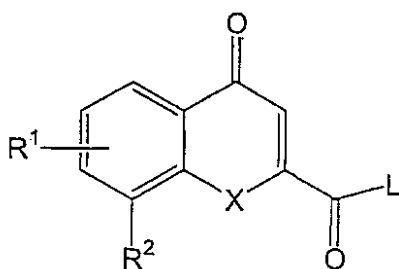
VI f

で表される中間体である。中間体(VI f)は、例えば式(VI e)の化合物を酸および水(例えば HCl / H₂O)の存在下に加熱することにより形成することができる。

【0048】

本発明の別の態様において、式(VI g)：

【化 3 2】



HCl

VI g

で表される中間体が提供される。

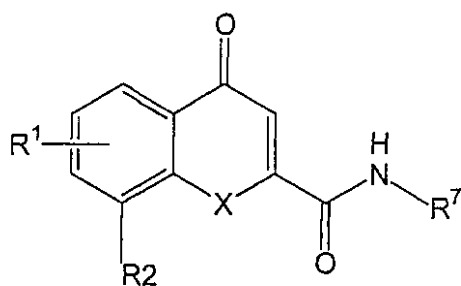
【0049】

従って本発明の別の態様において、式(VI f)の化合物のカルボキシレートに脱離基が付加される。Lは脱離基である。この中間体は、酸が活性化されて求電子化合物を与える点で有用である。Lは式(VI g)の中間体において好ましくは塩素であり、この中間体は式(VI f)の化合物を塩化チオニル(SOCl₂)と反応させることにより製造される。

【0050】

本発明の別の態様において、式(VI h)：

【化 3 3】



VI h

で表される化合物が提供される。アミンを酸クロリドと反応させる方法は、式(VI h)の化合物のような式 I の化合物の製造に使用することができる。例えば、(VI h)の製造方法は、式(VI g)の化合物を、D I P E A の存在下に H₂N - R⁷と反応させることを含む。

【0051】

10

20

30

40

50

別法として、式(VIh)の化合物は、式(VIf)の化合物を H_2N-R^7 と、例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、O-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-ペンタメチレンウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)および(ジメチルアミノ)ピリジンの存在下にこの順序で反応させることによって製造することができる。

式(VIe)、(VIf)、および(VIg)および(VIh)の化合物は、該化合物の製薬上許容される塩を含むこともできる。

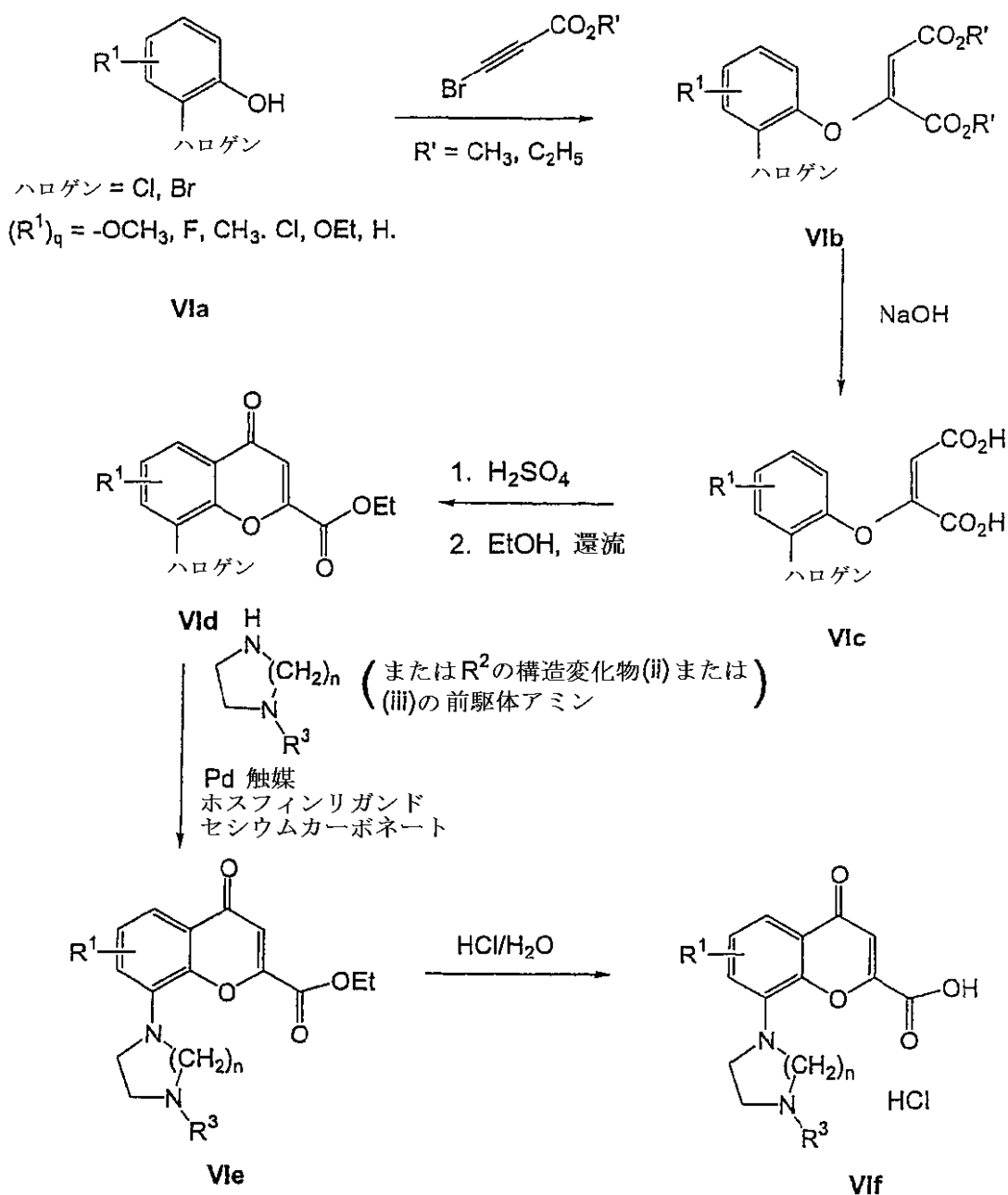
上記の化合物および方法は、二環式化合物の二重結合(4H-クロメン)を飽和することによる式(I)のクロマン誘導体の製造に使用することもできる。還元条件に応じて、4-オキソ化合物が得られることもあり、または得られないこともある。

【0052】

クロメンの合成に有用な酸の塩酸塩の製造方法を以下のスキーム1に示す。

スキーム1：本発明の化合物の合成における中間体としての、クロモン-2-カルボン酸の製造

【化34】



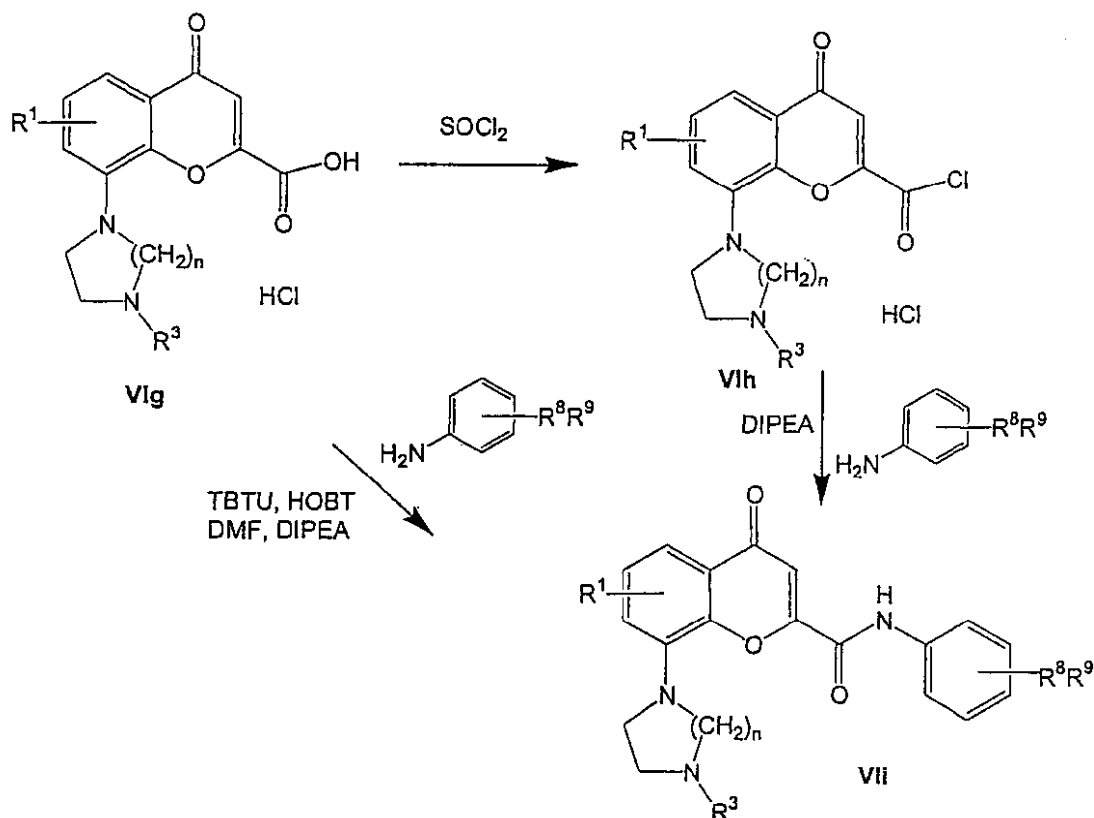
【0053】

別法として、以下のスキーム2に示すように、クロモン-2-カルボン酸を酸クロリドに

変換し、そして直接に適切なアミンと反応させることができる。

スキーム 2：酸クロリド中間体を介するアミド合成

【化 3 5】

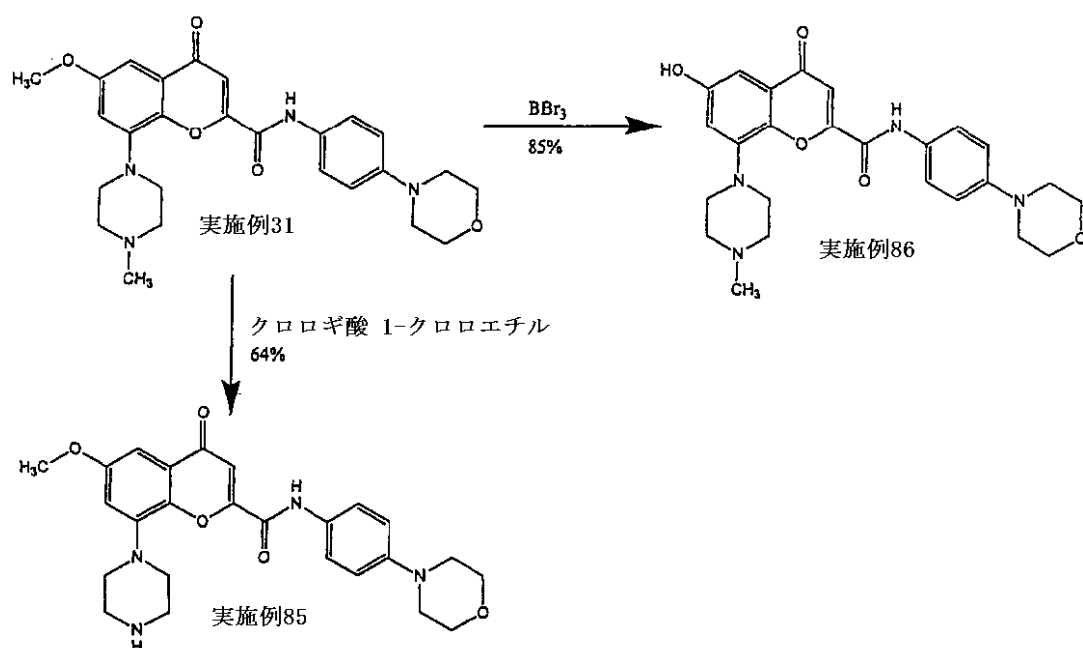


【 0 0 5 4 】

追加的な官能基の操作には、O - 脱アルキルおよびN - 脱アルキルが包含されるが、これらに限定されない（スキーム 3）。

スキーム 3：本発明の化合物の官能基操作は、N - および O - 脱アルキル化を包含するが、これらに限定されない。

【化 3 6】



【 0 0 5 5 】

10

20

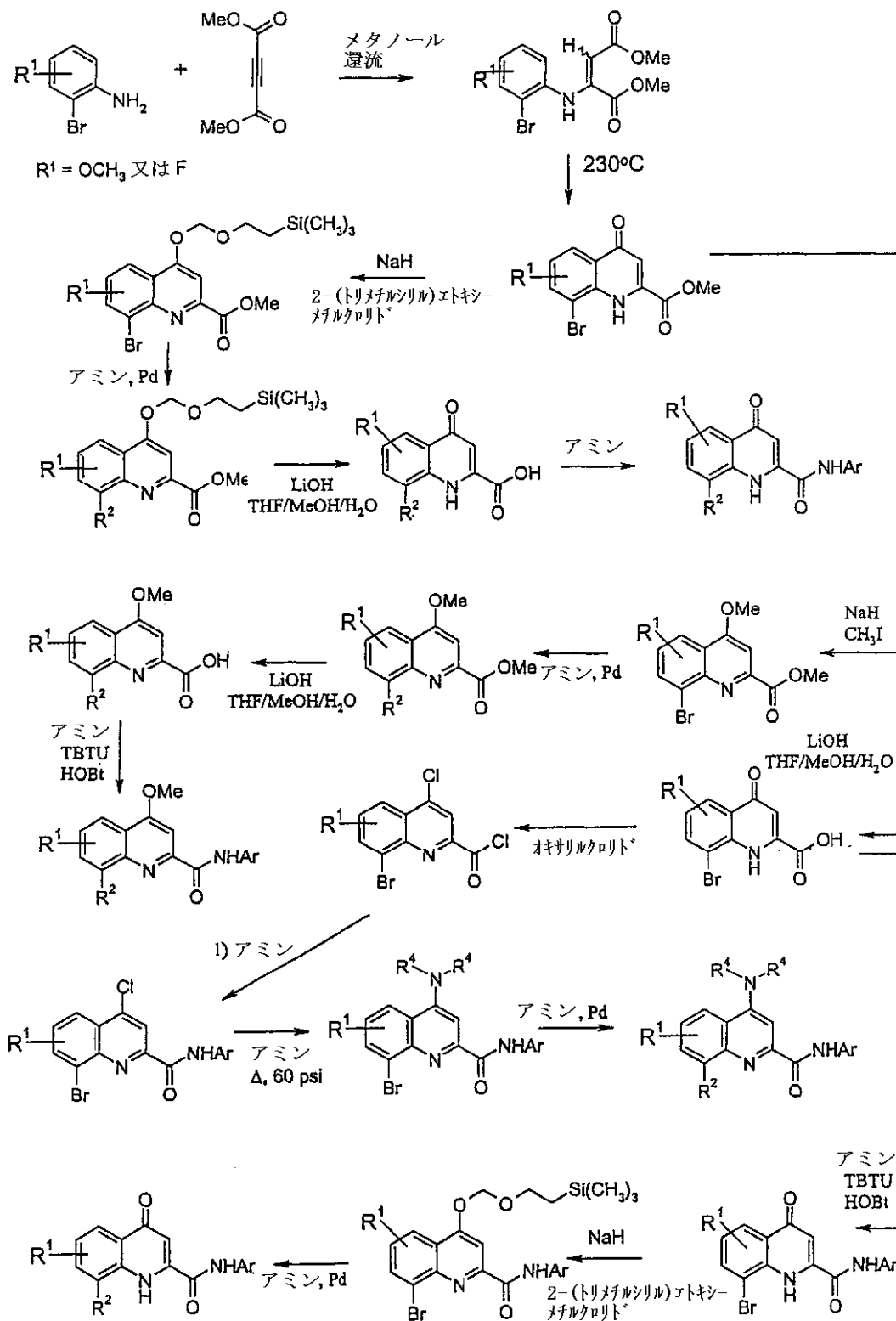
30

40

50

本発明のキノリンおよびキノロン化合物は、上記でスキーム 1 ~ 3 において説明したクロモン - 2 - カルボキサミドの合成に用いられるのと同様の合成経路によって製造され、そして誘導体化される。本発明のキノリンおよびキノロン化合物へのこれらの合成経路を以下のスキーム 4 に示す。

【化 3 7】



【 0 0 5 6 】

本発明の一定の化合物が例えば非対称的に置換された炭素および / または硫黄原子を含有し、従って光学活性およびラセミ形態で存在でき、そしてこれらの形態で単離され得ることは、当業者により理解されるであろう。幾つかの化合物は多形を示すことができ、従っ

て本発明は、以下に記載する障害の処置に有用な特性を有するラセミ体、光学活性、多形もしくは立体異性体の形態またはこれらの混合物を包含することが理解されるであろう。光学活性形態の製造方法（例えばラセミ形態の分割、再結晶技術、光学活性出発材料からの合成、キラル合成、またはキラル固定相を用いるクロマトグラフィー分離による）、および上記の障害の処置に対する効力の決定方法は、技術的に周知である。

【 0 0 5 7 】

式Ⅰ、式Ⅱ、式Ⅳおよび式Ⅴの化合物が5-HT_{1B}および5-HT_{1D}拮抗剤として有用であることが本発明者らにより見出された。式Ⅰ、式Ⅱ、式Ⅳおよび式Ⅴの化合物、およびそれらの製薬上許容される塩は、抑うつ症、一般的不安症、摂食障害、痴呆症、パニック障害、睡眠障害、胃腸管障害、運動障害、内分泌障害、血管痙攣および性機能不全の処置方法においても有用である。これらの障害の処置は、処置が必要な温血動物、好ましくは哺乳類、より好ましくはヒトに、式Ⅰ、式Ⅱ、式Ⅳもしくは式Ⅴの化合物、または該化合物の製薬上許容される塩の有効量を投与することを含む。

10

【 0 0 5 8 】

式Ⅲの化合物は5-HT_{1B}および5-HT_{1D}作動剤であることが見出された。式Ⅲの化合物およびそれらの製薬上許容される塩は、偏頭痛の処置方法において使用することもできる。この障害の処置は、このような処置が必要な温血動物、好ましくは哺乳類、より好ましくはヒトに、式Ⅲの化合物または該化合物の製薬上許容される塩の有効量を投与することを含む。

【 0 0 5 9 】

さらに本発明において、治療が必要な温血動物、好ましくは哺乳類、より好ましくはヒトの抑うつ症、一般的不安症、摂食障害、痴呆症、パニック障害、睡眠障害、胃腸管障害、運動障害、内分泌障害、血管痙攣および性機能不全の処置に使用するための、式Ⅰ、式Ⅱ、式Ⅳまたは式Ⅴの化合物、およびこれらの製薬上許容される塩が提供される。

20

【 0 0 6 0 】

さらに本発明において、抑うつ症、一般的不安症、摂食障害、痴呆症、パニック障害、睡眠障害、胃腸管障害、運動障害、内分泌障害、血管痙攣および性機能不全のような障害を患っている温血動物、好ましくは哺乳類、より好ましくはヒトに、式Ⅰ、式Ⅱ、式Ⅳもしくは式Ⅴの化合物、または該化合物の製薬上許容される塩の有効量を投与することを含む、上記の動物の処置方法が提供される。

30

【 0 0 6 1 】

さらに、抑うつ症、一般的不安症、摂食障害、痴呆症、パニック障害、睡眠障害、胃腸管障害、運動障害、内分泌障害、血管痙攣および性機能不全のような障害を患っている温血動物、好ましくは哺乳類、より好ましくはヒトの上記の障害を処置するための医薬の製造における、式Ⅰ、式Ⅱ、式Ⅳまたは式Ⅴの化合物の使用が提供される。

【 0 0 6 2 】

さらに、偏頭痛のような障害を患っている温血動物、好ましくは哺乳類、より好ましくはヒトの上記の障害を処置するための医薬の製造における、式Ⅲの化合物の使用が提供される。

【 0 0 6 3 】

本発明はさらに、式Ⅰ、式Ⅱ、式Ⅲ、式Ⅳもしくは式Ⅴの化合物、またはその製薬上許容される塩の医薬組成物の有効量を上記のような障害を有する温血動物に投与することを含む、上記の障害の処置に適する医薬組成物を提供する。

40

【 0 0 6 4 】

本発明はまた、本明細書で定義した式Ⅰ、式Ⅱ、式Ⅲ、式Ⅳもしくは式Ⅴの化合物、またはその製薬上許容される塩を、製薬上許容される担体と組み合わせて含む医薬組成物を提供する。本発明の組成物に使用するのに好ましい式Ⅰ、式Ⅱ、式Ⅲ、式Ⅳおよび式Ⅴの化合物は、上記のとおりである。

【 0 0 6 5 】

本明細書に記載の全ての化合物は、以下に記載するアッセイにおいて約10 μM未満の結

50

合親和性（観測された K_i 値）を示す。さらに本発明の化合物は、モルモットにおける $5HT_{1B}$ 作動剤誘導低体温症の反転による $5HT_{1B}$ 拮抗活性を示すだけでなく、これらの化合物は経口的に活性であると考えられ、それ故に好ましい化合物である。以下の実施例 1、10、11、31、32、34、44、55、56、57、71 および 72 は、 $0.006 \sim 5.5 \text{ mg/kg}$ の用量範囲で $5HT_{1B}$ 拮抗活性を示す。加えて、本明細書に記載の化合物は、抗抑うつ / 抗不安活性に関する学習性無力感アッセイにおいて活性を示す。以下の実施例 31、44、71 および 72 は、学習性無力感アッセイにおいて活性を示す。加えて、化合物を最大固有活性（ IA ）について試験したところ、以下に記載する $GTPS$ アッセイにおいてネガティブ 50% ~ ポジティブ 150% の IA 観測値を有することが認められ、従って作動性（低いパーセンテージ）から拮抗性（高いパーセンテージ）までの応答範囲を示した。

10

【0066】

本明細書に記載の化合物は経口的使用に適する形態で、例えば錠剤、トローチ、硬質および軟質カプセル、水溶液、油性の溶液、エマルジョンおよび懸濁液として提供または配達することができる。化合物は局所的投与のために、例えばクリーム、軟膏、ゲル、スプレー、または水溶液、油性の溶液、エマルジョンもしくは懸濁液として提供することもできる。本明細書に記載の化合物は鼻内投与に適する形態で、例えば鼻内スプレー、点鼻剤または乾燥粉末として提供することもできる。組成物は坐剤の形態で膣または直腸に投与することもできる。本明細書に記載の化合物は非経口的に、例えば静脈内、小嚢内、皮下もしくは筋肉内注射、または注入により投与することもできる。化合物は吸入法により（例えば微粉碎粉末として）投与することができる。化合物は経皮的または舌下に投与することもできる。

20

【0067】

従って本発明の組成物は、技術的に周知の従来の手法により従来製の製薬用添加剤を用いて得ることができる。こうして、経口的使用を意図した組成物は、例えば 1 種またはそれ以上の着色剤、甘味料、矯味矯臭剤および / または保存剤を含有することができる。

【0068】

単一用量形態を製造するために 1 種またはそれ以上の添加剤と組み合わせられる活性成分の量は、処置されるホストおよび特定投与経路に応じて必然的に変化する。治療または予防目的のための式 I、式 II、式 III、式 IV または式 V の化合物の用量のサイズは、医療の周知の原則に従って、状態の性質および重さ、動物または患者の年齢および性別、および投与経路により当然変化する。上記の障害における化合物の実用性を、具体的には $5HT_{1B}$ および $5HT_{1D}$ の作動剤および拮抗剤として決定するための様々なアッセイおよびインビボ試験が知られている。

30

【0069】

例えば抑うつ症を処置する化合物の実用性は、モルモットにおける学習性無力感試験により示すことができ、これはヒトにおける抗抑うつ活性との相関関係として広範に使用される。学習性無力感試験は、下記のように行うことができる：それぞれ体重が約 $350 \sim 425 \text{ gm}$ の雄ハートレイ (Hartley) モルモット 70 匹に任意量の飼料を与え、そして 12 時間の明 / 暗サイクルで飼育する。手順は二つの相：すなわち誘導相および回避訓練相からなる。誘導相において、床面にグリッドを備えた標準シャトルゲージ（長さ $20 \times$ 幅 $16 \times$ 高さ 21 センチメートル）に被験動物を収容する。ケージの床に、毎日 1 時間のセッションの間、90 秒毎に電氣的刺激（ 1.25 mA 、10 秒間持続）を加える。被験動物には、ショックをエスケープまたは回避する機会が与えられない。誘導は 2 日間連続して行われる。

40

【0070】

回避訓練においても、誘導が行われたのと同じ部屋に被験動物が戻されない場合を除いて、シャトルゲージ内で試験が行われる。さらに全てのケージには、ケージの中央にアーチを有する隔壁が備えられており、動物はこれを通してケージの右半分と左半分とを行き来することができる。用いられる手順は標準的な往復回避手順であり、この場合、複合物、

50

すなわち条件刺激（10秒間の音声の提示、およびモルモットが占めていたケージ側のランプの点灯）は、ケージの床に電流が流されたことを示すのに働く。ショックは、条件刺激を開始した5秒後に5秒間与えられる。ショックが生じる前にアーチ付き隔壁を通してシャトルゲージの反対側に入ると、試験は終わることになる（回避応答）。ショックが与えられときにケージの反対側に入ると、ショックおよびCSは終了することになる（エスケープ）。誘導被験動物における学習性無力感の反転は、試験化合物の抗うつ活性と相関関係を有する。

【0071】

45分間持続する回避訓練は、最終誘導セッションの48時間後から始めて、2日間連続して行われる。70匹の被験動物を6グループの一つに11～12匹で割り当てる。各グループは次のとおりである：

1) 非誘導グループ。被験動物をシャトルゲージに入れるが、エスケープ不可能なショックを与えず；続いて動物を回避手順で訓練し、そしてビヒクルを投与する。

2) 誘導ビヒクルコントロールグループ；

3) イミプラミン 17.8 mg/kg；

4) 0.3 mg/kgの化合物；

5) 1 mg/kgの化合物；および

6) 5 mg/kgの化合物。

【0072】

グループ2～6には誘導および回避訓練セッションを与える。誘導セッションの直後で、かつ回避訓練セッションの1時間前に注射を投与する。最初の注射の7～8時間後に2回目の注射を投与し、合計9回の注射を5日間にわたって投与する。最終回避訓練セッション後には注射を投与しない。

【0073】

本発明の化合物を1 mL/kg体重の体積で投与することができる。イミプラミンをDI水に溶解する。化合物をDI水に溶解し、これに数滴の酪酸を添加した（pH 5.5）。ビヒクルコントロールは、酪酸で処置グループと同じpHに調整したDI水である。

【0074】

第一の従変数は、回避訓練中のエスケープの失敗である。2元分散分析（ANOVA）は、ビヒクル処置グループを薬剤処置グループと比較するために用いられる、ダンの（Dunn's）post hoc 分析と共に、全体的処置効果を評価するために用いられる。非誘導グループは、ビヒクル処置グループとの比較により、学習性無力感が確立されたかどうかを判断するために用いられる。

【0075】

本発明の化合物の有用性を決定する別法は、モルモット低体温試験（J. Med. Chem., 41: 1218 - 1235 (1998)）を用いて化合物のインビボ活性を調査することである。5-HT_{1B}受容体に結合する化合物は、上記の障害（例えば抑うつ症、一般的不安症、摂食障害、痴呆症、パニック障害、睡眠障害、胃腸管障害、運動障害、内分泌障害、血管痙攣および機能不全）の処置において有用であることが知られている。理論に拘束されることを望まないが、神経末端上の5-HT_{1B}受容体は、s 5-HTを神経シナプスに放出する量を制御すると考えられている。従って、式I、式II、式IVおよび式Vの化合物、およびその製薬上許容される塩が5-HT_{1B}拮抗剤として作用することができ、そして低体温の作動剤誘導効果（5-HT_{1B}作動剤の投与後0.5～1.5時間以内に観察される約2℃の体温低下）をブロックできることを、これら新規化合物が5-HT_{1B}受容体において拮抗剤として有効かどうかを評価する方法として示すことができる。

【0076】

低体温試験は次のように行われる：柔軟な消息子を備えた遠隔温度計が用いられる。使用と使用との合間は、消息子の先端を潤滑剤の入った試験管に浸漬する。消息子を直腸に挿入し、そして20～60秒以内に生じる温度の安定化を待って、核心温を測定する。全ての動物について基線温度を確立するために、試験物質を投与する前に1回、核心温を測定

10

20

30

40

50

する（予備検査）。次いでモルモットに試験物質（5-HT_{1B}拮抗剤候補）を皮下または腹腔内に投与する。一般的に、拮抗剤を投与した30分後に作動剤を皮下に投与する。次いで作動剤の30分、60分、90分後に温度を記録する。幾つかの研究においては拮抗活性の時間的経過を記録するために、拮抗剤および作動剤の投与間に12時間までの時間経過を許容できる。薬剤は皮下、腹腔内または経口的に（柔軟なプラスチック製ガバージュ管またはステンレススチール製ガバージュ管を用いる）注入することができる。加えて、予想外の毒性をモニターするために、薬剤投与後のその日に動物を観察することができる。モルモットの体温を、各モルモットについて各試験時点で個別に記録し、そして被験動物ファクター：用量間の一つ、および被験動物ファクター：時間以内の一つを用いるANOVAに付する。有意な2元相互作用（ $P < 0.05$ ）ののちに、薬剤処置を食塩水と比較するか、または体温低下剤による処置効果と比較するために、ダネットの（Dunnet's） t -試験を行う。

10

【0077】

ケージ当たり最高3匹の雄モルモット（Dunkin-Hartley）を用いる。動物を試験中に5組のグループに分けることができる。動物は、実験室にいる時間中は飼料または水が奪われない。投与経路は：S.C.、I.P.、P.O.である。最大用量（体積）は、1日当たり3回の2ml/kg s.c. または i.p.、5ml/kg P.O. である。

【0078】

この方法は、5-HT_{1B}受容体に対する親和性を拮抗活性を決定するものとして有する化合物のための主要なインビボスクリーンとして機能することができる。各実験は処置レベル当たり5匹の被験動物の個別グループからなっていてよい。一つのグループに作動剤の投与前にビヒクルを与え、コントロールグループとして役立てることができる。すなわち低体温は拮抗剤の導入により変化しないであろう。他のグループには異なる用量の拮抗剤を作動剤の投与前に投与するが、一度に5グループ以下を試験する。化合物についての完全な用量効果関数を決定するために（薬剤効力を決定するために）、4～6種の用量の各化合物を評価する。その結果、薬剤当たり約25～35匹を評価することになる。用量-応答曲線を作成し、そしてED₅₀値を決定する。本発明の化合物のED₅₀値は0.006～5.5mg/kgの範囲にある。

20

【0079】

例えば5-HT_{1B}および5-HT_{1D}受容体に対する本発明の化合物の親和性を測定するために使用できる他のアッセイは、J. Med. Chem 41:1218 - 1235, 1228 (1998) および J. Med. Chem 42:4981 - 5001 (1999) に記載されており、これらは参照により本明細書に組み入れられる。これらのアッセイは若干の変更を加えて使用することができる：5-HT_{1B}受容体および5-HT_{1D}受容体を発現する安定的にトランスフェクトされたチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞系の凍結膜調製物を迅速に解凍し、軽くボルテックスし、そして50mMのトリス-HCl、4mMのMgCl₂、4mMのCaCl₂、1mMのEDTAを含有し、NaOHでpH7.4に調整したアッセイ緩衝液（AB）で希釈する。最終タンパク質濃度は5-HT_{1B}膜では0.185mg/mlおよび5-HT_{1D}膜では0.4mg/mlである。試験化合物を、[³H]-GR125743（Amersham）を用いる競合アッセイで評価する。両方のアッセイにおけるリガンド濃度は0.27nMであった。[³H]-GR125743のK_dは0.15nM～0.25nMで変動してよい。5-HT_{1B}および5-HT_{1D}アッセイを96ウェルアッセイプレート上で、プレート当たり一つの薬剤/化合物で同時に行う。化合物の10連続希釈物（1μM～4pM、最終濃度）をDMSO中で10mMのストック溶液から調製する。インキュベーション混合物を96深型ウェルアッセイプレートで4通り調製する（マトリックス1ml）。ウェル当たりの最終アッセイ体積は10μlの化合物/非特異的；100μlの膜；100μlの[³H]-GR125743；および790μlのABである。特異的結合を10μMのメチオペリンの使用により規定する。アッセイプレートを5分間振盪し、次いでさらに55分間インキュベートする。次いでアッセイプレートを、Packard Filtermate 196を用いて Beckman GF/B（PEI中に浸漬>2時間）に通して濾過する。フィルターを1mlの氷冷した洗浄緩衝液（5mMのトリス-HCl - NaOHで

30

40

50

pH 7.4) で2回洗浄する。フィルターを乾燥したのち、各ウェルに35 μ lの Microscint 20 を加える。次いでプレートを Packard TopCount でカウントしてウェル当たりの CPM を決定する。グラフィックおよび分析用ソフトウェア、GraphPad Prism を利用して各試験化合物の K_i 値を決定する。次いで化合物を、効力および 5-HT_{1D} 受容体に対する 5-HT_{1B} 受容体の選択性の順にランク付けする。

【0080】

5-HT_{1B} および 5-HT_{1D} 受容体に対する化合物の親和性を決定するために使用できる方法は、モルモット皮質試験である。このアッセイは Roberts ら, Br. J. Pharmacol., 1996, 117, 384-388 に詳細に記載されており、これは参照により本明細書に組み入れられる。この試験は次のように行われる：モルモットを断頭し、そして皮質を切除し、秤量し、Ultra-Turrax を用いて50 mMのトリス-HCl、pH 7.7で均質化し、次いで48000 \times g および5分で10分間遠心分離する。ペレットを再懸濁させ、再遠心分離する。最終ペレットを0.32 Mのショ糖緩衝液に懸濁させて1 mL当たり0.5 gの初期湿潤重量にし、そして-70℃で凍結保存する。放射性リガンド結合アッセイを次のように行う：³H]-GR125743 飽和研究を、試験管当たり3~4 mg w.w. を用い、5 mLの緩衝液(50 mMのトリス、4 mMのCaCl₂、4 mMのMgCl₂ および1 mMのEDTA、pH 7.7)の中で、そして放射性リガンドの0.012~2 nMの範囲の濃度(10~12種の濃度)で、2通り試験する。非特異的結合を10 mMのメチオテピンの存在下に決定する。競合実験において、試験管当たり4~8 mg w.w. および0.2 nMの放射性リガンド濃度を、10~12種の競合薬剤の濃度と共に用いる。アッセイを30分で2~4時間行い、そして Brandel 細胞ハーベスターを用いて Whatman GF/B フィルター(0.1%のポリエチレンイミンで前処理)に通して急速に濾過することにより終了させる。ウシ血清アルブミン(0.1%)を洗浄緩衝液に加えて非特異的結合を減少させる。実験からのデータは、反復非線形曲線フィッティングプログラム LIGAND を用いて分析することができる。飽和研究から得られた K_d 値を、LIGAND プログラムによる K_i 値の計算に用いる。³H]GR125743 の K_d 値は 46 ± 4 pM の観測値、そして B_{max} は 4.9 ± 0.2 pmol / g w.w. の観測値になってよい。

【0081】

化合物が 5-HT_{1B} または 5-HT_{1D} の作動剤であるか、または拮抗剤であるかを決定するために、GTP S 結合アッセイを用いることができる。一つの利用可能なアッセイは、例えば Lazareno, S. (1999) Methods in Molecular Biology 106: 231-245 に記載されているように、作動剤刺激 GTP 結合を測定する。ヒト 5-HT_{1B} 受容体を発現する安定的にトランスフェクトされた CHO 細胞系の膜調製物を、例えば Unisyn, Hopkinton, MA から購入する。凍結膜を解凍し、簡単に音波処理し、そして20 mMのHEPES、100 mMのNaCl、1 mMのMgCl₂ および1 μ MのGDPを含有し、NaOHでpH 7.4に調整したアッセイ緩衝液で167 μ g/mlタンパク質に希釈する。希釈膜をPolytronで簡単に均質化し、そして使用前に室温で少なくとも15分間平衡化させる。試験化合物の連続希釈物(10 μ M~1 pM、最終濃度)を、100 nMの5-HT(最終濃度)含有および不含の緩衝液中で、10 mMのDMSOストック溶液から調製する。インキュベーション混合物を96ウェルの深型ウェルプレートで4通り調製し、これらの混合物は180 μ Lの膜(30 μ gのタンパク質)および40 μ Lの化合物からなり、5-HTを含むか、または含まない。室温で15分間のインキュベーション期間ののち、20 μ Lの [³⁵S] GTP S (NEN; 100 pMの最終濃度)を加えてアッセイを開始させる。混合物を2分間振盪し、そして室温でさらに28分間インキュベートする。96ウェル Packard 細胞ハーベスターを用いて Beckman GF/B ガラス繊維フィルターに通して急速に濾過することにより反応を停止させる。フィルターを1 mLの氷冷した水で4回洗浄する。フィルタープレートを少し乾燥し、そして30 μ Lのシンチレーションカクテル(Micro Sciht 40, Packard)を各ウェルに加える。TopCount Scintillation Counter (Packard)を用いて各ウェルのCPMを決定する。 [³⁵S] GTP S 結合の最大刺激を100 nMの5-HTの存在下に規定する。基礎 [³⁵S] GTP S 結合を緩衝液単独中で規定する

。IC₅₀値を、100 nMの5-HT応答の50%が得られた化合物の濃度として規定する。化合物の最大固有活性(IA)を、5-HTの不存在下での10 μMの化合物によるパーセント最大5-HT誘導刺激として規定する。アッセイ間の標準物として、化合物の不存在下の5-HT(1 μM ~ 1 pM最終)の濃度応答曲線を各アッセイに含め、そしてEC₅₀を決定した。

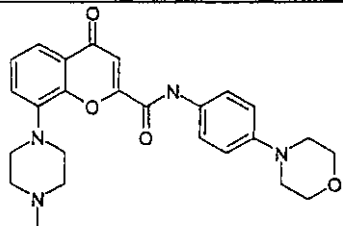
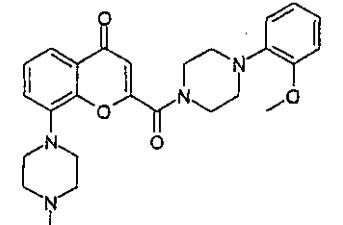
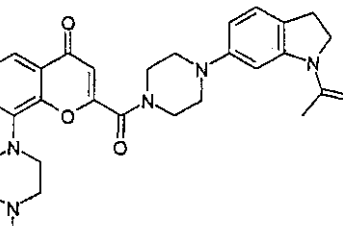
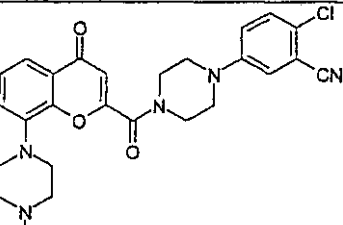
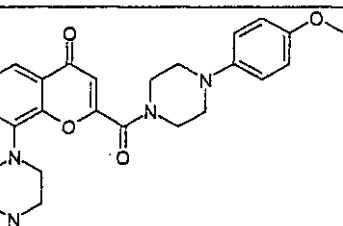
【0082】

本発明の好ましい化合物としては、以下の頁の表1に列記する下記の化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0083】

【表1】

表1：化合物

実施例	構造	化合物名
1		8-(4-メチル-1-ピペラジニル)-N-[4-(4-モルフォリニル)フェニル]-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボキサミド
2		2-{1-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノイル}-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-クロメン-4-オン
3		2-{1-[4-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-ピペラジン-1-イル]-メタノイル}-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-クロメン-4-オン
4		2-クロロ-5-(4-{1-[8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル]-メタノイル}-ピペラジン-1-イル)-ベンゾニトリル
5		2-{1-[4-(4-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノイル}-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-クロメン-4-オン

【0084】

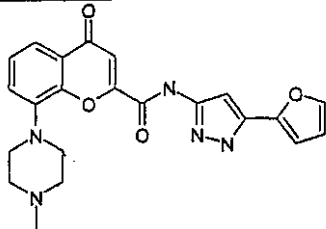
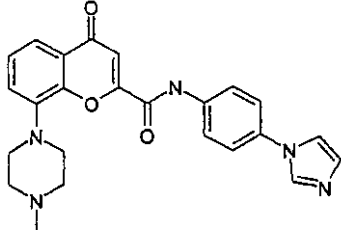
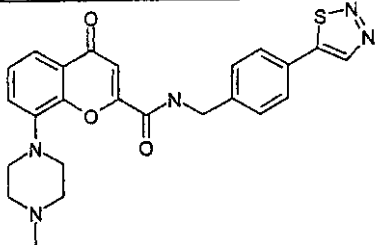
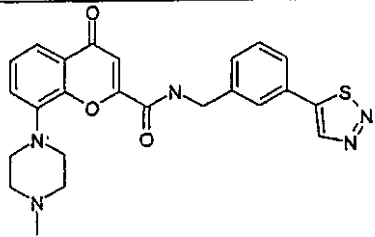
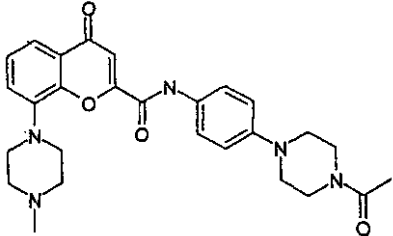
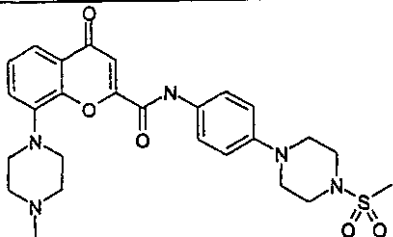
【表2】

10

20

30

40

実施例	構造	化合物名
6		8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 (5-フラン-2-イル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミド
7		8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 (4-イミダゾール-1-イル-フェニル) -アミド
8		8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 (4-[1,2,3]チアジアゾール-5-イル-フェニル) -アミド
9		8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 4-[1,2,3]チアジアゾール-5-イル-ベンジルアミド
10		8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 [4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-フェニル] -アミド
11		8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 [4-(4-メタンスルフォニルピペラジン-1-イル)-フェニル] -アミド

【 0 0 8 5 】

【 表 3 】

実施例	構造	化合物名
12		8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 (2-メトキシ-4-モルフォリン-4-イルフェニル) -アミド
13		8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 (3-クロロ-4-モルフォリン-4-イルフェニル) -アミド
14		8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 (4-チオモルフォリン-4-イルフェニル) -アミド
15		8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 (2,5-ジメトキシ-4-モルフォリン-4-イルフェニル) -アミド
16		8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 (4-シアノメチルフェニル) -アミド
17		8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 (1H-インドール-5-イル) -アミド

10

20

30

40

【 0 0 8 6 】

【 表 4 】

実施例	構造	化合物名
18		8-(4-メチルピペラジン-1-イル) -4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボ ン酸 [4-(1-モルフォリン-4-イル メタノイル) -フェニル] -アミド
19		8-(4-メチルピペラジン-1-イル) -4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボ ン酸 [4-(2,6-ジメチルモルフォ リン-4-イル) -フェニル] -アミド
20		8-(4-メチルピペラジン-1-イル) -4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボ ン酸 [4-(4-フルオロ-フェノキシ) -フェニル] -アミド
21		8-(4-メチルピペラジン-1-イル) -2-(6-モルフォリン-4-イルベン ゾオキサゾール-2-イル)-クロメン -4-オン
22		8-(4-メチルピペラジン-1-イル) -4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボ ン酸 (2-ヒドロキシ-4-モルフォリ ン-4-イルフェニル) -アミド
23		8-(4-メチルピペラジン-1-イル) -4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボ ン酸 (5-エトキシベンゾチアゾ ール-2-イル) -アミド

10

20

30

40

【 0 0 8 7 】

【 表 5 】

実施例	構造	化合物名
24		8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 (4-ブromo-フェニル) -アミド
25		8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸メチル (4-モルフォリン-4-イルフェニル) -アミド
26		8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 (3-モルフォリン-4-イルフェニル) -アミド
27		8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 (3-シアノ-4-モルフォリン-4-イルフェニル) -アミド
28		8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 (3-フルオロ-4-モルフォリン-4-イルフェニル) -アミド
29		4-[4-({1-[8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル]-メタノイル}-アミノ)-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

10

20

30

40

【 0 0 8 8 】

【 表 6 】

実施例	構造	化合物名
30		8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸(4-ピペラジン-1-イルフェニル)-アミド
31		6-メトキシ-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸(4-モルフォリン-4-イルフェニル)-アミド
32		6-メトキシ-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸[4-(4-メタンスルフォニルピペラジン-1-イル)フェニル]-アミド
33		6-メトキシ-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸(3-クロロ-4-モルフォリン-4-イルフェニル)-アミド
34		6-メトキシ-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸(3-フルオロ-4-モルフォリン-4-イルフェニル)-アミド
35		6-メトキシ-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸(2-メトキシ-4-モルフォリン-4-イルフェニル)-アミド

10

20

30

40

【 0 0 8 9 】

【 表 7 】

実施例	構造	化合物名
36		6-メトキシ-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 (4-チオモルフォリン-4-イルフェニル) -アミド
37		6-メトキシ-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 [4-(2,6-ジメチルモルフォリン-4-イル) -フェニル] -アミド
38		6-メトキシ-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 (3-モルフォリン-4-イルフェニル) -アミド
39		6-メトキシ-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 [4-[4-(2-ヒドロキシエチル)-ピペラジン-1-イル] -フェニル] -アミド
40		6-メトキシ-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 [4-(1-モルフォリン-4-イルメタノイル)-フェニル] -アミド
41		6-メトキシ-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 (3-シアノ-4-モルフォリン-4-イルフェニル) -アミド

10

20

30

40

【 0 0 9 0 】

【 表 8 】

実施例	構造	化合物名
42		4-[4-({1-[6-メトキシ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル]-メタノイル}-アミノ)-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル
43		6-メトキシ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 (4-ピペラジン-1-イル-フェニル)-アミド
44		6-メトキシ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 [4-(4-プロピニル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-アミド
45		6-メトキシ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 [4-(4-エタンスルフォニル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-アミド
46		6-メトキシ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 [4-(4-ジメチルスルファモイル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-アミド
47		4-[4-({1-[6-メトキシ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル]-メタノイル}-アミノ)-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸ジメチルアミド

【 0 0 9 1 】

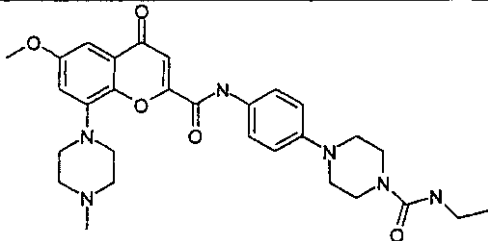
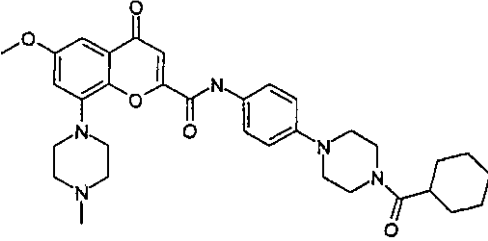
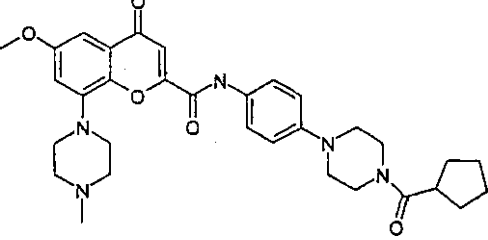
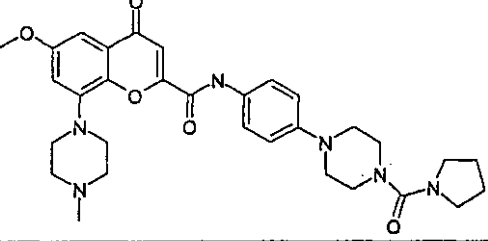
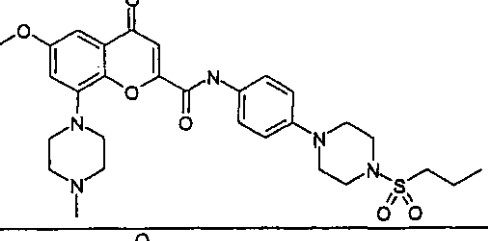
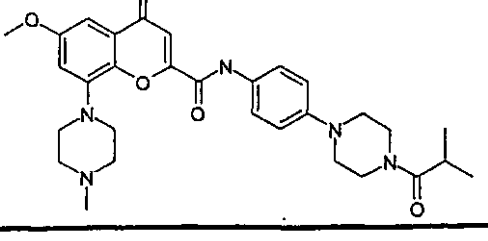
【 表 9 】

10

20

30

40

実施例	構造	化合物名
48		4-[4-({1-[6-メトキシ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル]-メタノイル}-アミノ)-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸エチルアミド
49		4-[4-({1-[6-メトキシ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル]-メタノイル}-アミノ)-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸シクロヘキシルアミド
50		4-[4-({1-[6-メトキシ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル]-メタノイル}-アミノ)-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸シクロペンチルアミド
51		6-メトキシ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 {4-[4-(1-ピロリジン-1-イル)-メタノイル]-ピペラジン-1-イル}-フェニル}-アミド
52		6-メトキシ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 {4-[4-(プロパン-2-スルフォニル)-ピペラジン-1-イル]-フェニル}-アミド
53		6-メトキシ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 {4-[4-(2-メチルプロパノイル)-ピペラジン-1-イル]-フェニル}-アミド

10

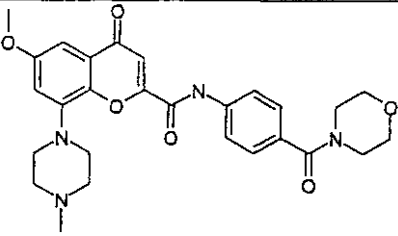
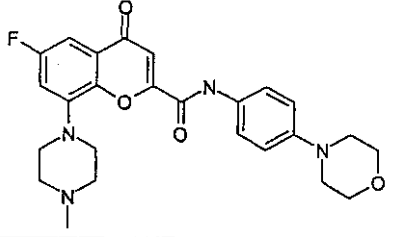
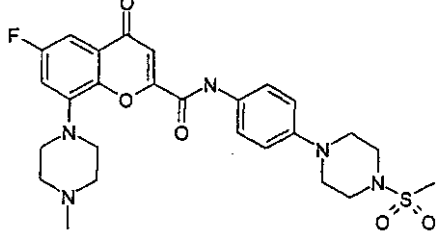
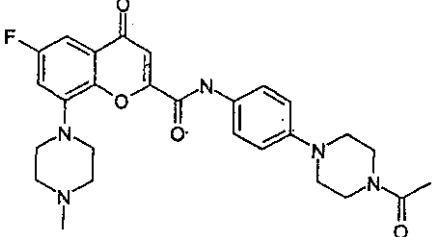
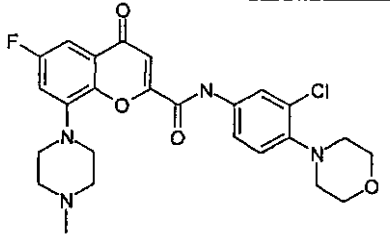
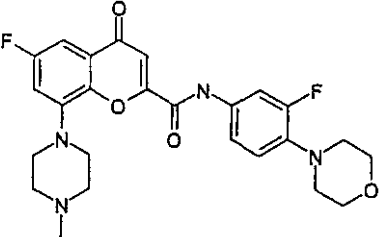
20

30

40

【 0 0 9 2 】

【 表 1 0 】

実施例	構造	化合物名
54		6-メトキシ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 {4- [4- (1-モルフォリン-4-イル-メタノイル) -ピペラジン-1-イル] -フェニル} -アミド
55		6-フルオロ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸(4-モルフォリン-4-イル-フェニル) -アミド
56		6-フルオロ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 [4- (4-メタンスルフォニル-ピペラジン-1-イル) -フェニル] -アミド
57		6-フルオロ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 [4- (4-アセチル-ピペラジン-1-イル) -フェニル] -アミド
58		6-フルオロ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸(3-クロロ-4-モルフォリン-4-イル-フェニル) -アミド
59		6-フルオロ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸(3-フルオロ-4-モルフォリン-4-イル-フェニル) -アミド

10

20

30

40

【 0 0 9 3 】

【 表 1 1 】

実施例	構造	化合物名
60		6-フルオロ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸(3-シアノ-4-モルフォリン-4-イル-フェニル)-アミド
61		6-フルオロ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸[4-(1-モルフォリン-4-イル-メタノイル)-フェニル]-アミド
62		6-メチル-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸(4-モルフォリン-4-イル-フェニル)-アミド
63		6-メチル-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸[4-(1-モルフォリン-4-イル-メタノイル)-フェニル]-アミド
64		6-メチル-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸(3-フルオロ-4-モルフォリン-4-イル-フェニル)-アミド
65		6-クロロ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸(4-モルフォリン-4-イル-フェニル)-アミド

10

20

30

40

【 0 0 9 4 】

【 表 1 2 】

実施例	構造	化合物名
66		5-メチル-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸(4-モルフォリン-4-イル-フェニル)-アミド
67		5-メトキシ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸(4-モルフォリン-4-イル-フェニル)-アミド
68		6-メトキシ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 {4-[4-(3-ヒドロキシ-プロパノイル)-ピペラジン-1-イル]-フェニル}-アミド
69		4-[4-({1-[6-フルオロ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル]-メタノイル}-アミノ)-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert ブチル エステル
70		4-[4-({1-[6-フルオロ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 (4-ピペラジン-1-イル-フェニル)-アミド
71		6-フルオロ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 [4-(4-エタンスルフォニル-ピペラジン-1-イル)フェニル]-アミド

【 0 0 9 5 】

【 表 1 3 】

実施例	構造	化合物名
72		6-フルオロ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 [4-(4-プロピオニル-ピペラジン-1-イル) フェニル] -アミド
73		6-フルオロ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 {4-[4-(3-ヒドロキシ-プロパノイル) -ピペラジン-1-イル] -フェニル} -アミド
74		N-[8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル]-4-モルフォリン-4-イル-ベンズアミド
75	 ラセミ体	8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-クロマン-2-カルボン酸(4-モルフォリン-4-イル-フェニル) -アミド
76		(+) -8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-クロマン-2-カルボン酸(4-モルフォリン-4-イル-フェニル) -アミド
77		(-) -8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-クロマン-2-カルボン酸(4-モルフォリン-4-イル-フェニル) -アミド

10

20

30

40

【 0 0 9 6 】

【 表 1 4 】

実施例	構造	化合物名
78		ラセミ型-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-クロマン-2-カルボン酸 (4-モルフォリン-4-イル-フェニル)-アミド
79		8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-クロマン-2-カルボン酸 (4-モルフォリン-4-イル-フェニル)-アミド (早く溶出する異性体)
80		8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-クロマン-2-カルボン酸 (4-モルフォリン-4-イル-フェニル)-アミド (遅く溶出する異性体)
81		4-[4-({1-[6-フルオロ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル]-メタノイル} アミノ)-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸-エチルアミド
82		6-メトキシ-8-(4-メチル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 (4-モルフォリン-4-イル-フェニル)-アミド

【 0 0 9 7 】

【 表 1 5 】

実施例	構造	化合物名
83		6-エトキシ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸(4-モルフォリン-4-イル-フェニル)-アミド
84		6-エトキシ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸[4-(4-プロピニル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-アミド
85		6-メトキシ-4-オキソ-8-ピペラジン-1-イル-4H-クロメン-2-カルボン酸(4-モルフォリン-4-イル-フェニル)-アミド
86		6-ヒドロキシ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸(4-モルフォリン-4-イル-フェニル)-アミド
87		6-メトキシ-8-(4-メチル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-2-カルボン酸(4-モルフォリン-4-イル-フェニル)-アミド
88		6-メトキシ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-2-カルボン酸(4-モルフォリン-4-イル-フェニル)-アミド

10

20

30

40

【 0 0 9 8 】

【 表 1 6 】

実施例	構造	化合物名
89		6-メトキシ-8-(4-(1-エチル-4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-2-カルボン酸[4-(4-プロピニル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-アミド
90		6-フルオロ-8-(4-(1-モルフォリン-4-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-2-カルボン酸[4-(4-プロピニル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-アミド
91		6-フルオロ-8-(4-(1-エチル-4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-2-カルボン酸[4-(4-プロピニル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-アミド
92		8-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-6-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-2-カルボン酸[4-(4-プロピニル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-アミド
93		8-[(3-ジメチルアミノ-プロピル)-メチル-アミノ]-6-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-2-カルボン酸[4-(4-プロピニル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-アミド

10

20

30

【 0 0 9 9 】

【 表 1 7 】

実施例	構造	化合物名
94		8-((3R)-(+)-3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-6-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-2-カルボン酸(4-モルフォリン-4-イル-フェニル)-アミド
95		8-((3S)-(-)-3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-6-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-2-カルボン酸(4-モルフォリン-4-イル-フェニル)-アミド
96		6-メトキシ-8-[メチル-(1-メチル-ピロリジン-3-イル)-アミノ]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-2-カルボン酸(4-モルフォリン-4-イル-フェニル)-アミド
97		8-[エチル-(1-エチル-ピロリジン-3-イル)-アミノ]-6-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-2-カルボン酸(4-モルフォリン-4-イル-フェニル)-アミド
98		4-ジメチルアミノ-6-メトキシ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-キノリン-2-カルボン酸(4-モルフォリン-4-イル-フェニル)-アミド

10

20

30

【 0 1 0 0 】

【 表 1 8 】

実施例	構造	化合物名
99		6-メトキシ-4-メチルアミノ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル) -キノリン-2-カルボン酸 (4-モルフォリン-4-イル-フェニル) -アミド
100		6-フルオロ-4-メトキシ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル) -キノリン-2-カルボン酸(4-モルフォリン-4-イル-フェニル) -アミド
101		6-フルオロ-4-オキソ-8-ピペラジン-1-イル-4H-クロメン-2-カルボン酸(4-モルフォリン-4-イル-フェニル) -アミド

【 0 1 0 1 】

本発明において、表 1 に示した化合物の製薬上許容される塩も提供される。

以下の参考例により本発明の化合物の合成における中間体の製造を説明するが、決して本発明を限定することを意図するものではない。

【 0 1 0 2 】

参考例 1

参考例 1 : 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩の製造

参考例 1 a : (E, Z) - 2 - (2 - ブロモ - フェノキシ) - ブタ - 2 - エン二酸ジエチルエステル

アセチレンジカルボン酸ジエチル(20 ml, 0.162 mol)を無水 2 - プロパノール(60 ml)中の 2 - ブロモフェノール(28 g, 0.162 mol)に加え、次いで触媒量のフッ化テトラブチルアンモニウム(0.5 ml, THF中 1.0 M)を加えた。この溶液を室温で 4 時間攪拌し、次いで 1 時間還流加熱した。この混合物を室温に冷却し、次いで真空濃縮して油状物にした(51 g = 91%)。

【 0 1 0 3 】

参考例 1 b : (E, Z) - 2 - (2 - ブロモ - フェノキシ) - ブタ - 2 - エン二酸

参考例 1 a で製造した (E, Z) - 2 - (2 - ブロモ - フェノキシ) - ブタ - 2 - エン二酸ジエチルエステル(51 g, 148 mmol)をエタノール(95 ml)に懸濁させ、水(95 ml)中の水酸化ナトリウム(12.9 g, 0.323 mol)の溶液を加えた。この溶液を 1 時間還流して透明な橙色溶液を得た。この混合物を室温に冷却し、6 M HCl (50 mL)で酸性化した。次いでこの混合物を減圧濃縮し、残留物をエタノールと共沸させた(4 ×)。固体を濾過し、水洗し、乾燥して、(2Z) - 2 - (2 - ブロモ - 4 - メトキシフェノキシ) - 2 - プテン二酸を淡橙色固体として得た(24.3 g, 収率 88%)。この粗生成物を更に精製することなく用いた。

【 0 1 0 4 】

参考例 1 c : 8 - ブロモ - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸エチル

硫酸(95 ml)を参考例 1 b で製造した 粗(E, Z) - 2 - (2 - ブロモ - フェノキシ) - ブタ - 2 -

10

20

30

40

50

エン二酸に加えた。この混合物をヒートガンで45分間加熱したのち、ミルク様の橙色溶液を得た。この溶液を還流している無水エタノール(500 mL)に徐々に加えた。添加したのち、反応物を30分間還流し、次いで放冷した。20分後に結晶の形成が始まり、反応物を冷蔵庫に一夜入れた。固体を濾過し、冷エタノール/水9:1で洗浄し、乾燥して、8-ブロモ-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸エチルをオフホワイト色固体として得た(11.7 g, 収率 24%, 融点 124 - 126)。

【0105】

参考例 1 d : 8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸エチル

参考例 1 c で製造した 8-ブロモ-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸エチル(Davies, Stephen ら, J. Chem. Soc. Perkin Trans I p2597, 1987)(3.0 g, 10.1 mmol)を無水トルエンと共沸させ、次いで白色固体を100 mLの無水トルエンに溶解し、反応容器に移した。この混合物を真空/アルゴンに付し(x2)、次のものをその順序で加えた(正アルゴン圧): N-メチルピペラジン(1.3 ml, 11.1 mmol)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチル(0.75 g, 1.2 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.48 g, 0.5 mmol)、次いで炭酸セシウム(4.6 g, 14.1 mmol)。この混合物を再び真空/アルゴンに付し、80 で一夜加熱した。

冷却した反応混合物を珪藻土に通して濾過し、このトルエン溶液を直接、600 mlの濾過用ポート(シリカ 230-400 メッシュ ASTM 酢酸エチルでパック)に適用し、次いで酢酸エチル(2 l)で洗浄した。生成物を5~8%メタノール/クロロホルムで溶出させ、目的物を集めて、2.5 gの僅かに不純な橙黄色固体(融点 120 - 123)を得た。この不純な生成物を Waters Delta Prep 4000 上のクロマトグラフィーにかけ、1個の PrepPak カートリッジ(Porasil 37-55 μm, 125)を用いて3~5%メタノール/クロロホルムで溶出させた。生成物を集め、乾燥して、8-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸エチルを黄色固体として得た(2.25 g, 収率 70%, 融点 124 - 125)。

GC/MS(EI, M+) m/z 316。

【0106】

参考例 1 e : 8-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸の塩酸塩

参考例 1 d で製造した 8-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸エチル(1.01 g, 3.19 mmol)を6 M HCl(60 ml)に懸濁させ、1.5時間還流した(20分後に透明溶液を得た)。

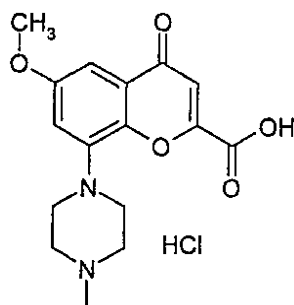
反応物を放冷した。この溶液を真空濃縮し、無水トルエンを加え(x3)、この溶液を再び真空濃縮して、8-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸の塩酸塩を黄色粉末として得た(1.02 g, 定量的収率)。

LC/MS(M+1) m/z 289。

【0107】

参考例 2

【化38】



6-メトキシ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カ

ルボン酸の塩酸塩の製造

【0108】

参考例 2 a : (2Z) - 2 - (2 - ブロモ - 4 - メトキシフェノキシ) - 2 - プテン二酸ジエチルアセチレンジカルボン酸エチル(17.8 ml, 0.145 mol)を無水 2 - プロパノール(55 ml)中の 2 - ブロモ - 4 - メトキシフェノール(Synlett p1241, 1997)(27.3 g, 0.134 mol)に加え、次いで触媒量のフッ化テトラブチルアンモニウム (0.4 ml, THF中 1.0 M)を加えた。この溶液を室温で一週間攪拌し、次いで 30 分間還流加熱した。冷却すると沈殿が生成した。この溶液を冷却し、濾過して、(2Z) - 2 - (2 - ブロモ - 4 - メトキシフェノキシ) - 2 - ジオイック酸ジエチルを黄色固体(29.9 g, 収率 62%)として得た。注意 : この固体は 10 %の (2E) - 2 - (2 - ブロモ - 4 - メトキシフェノキシ) - 2 - プテン二酸ジエチルを含有する。

10

GC / MS (EI, M+) m/z 344 および 346。

【0109】

参考例 2 b : (2Z) - 2 - (2 - ブロモ - 4 - メトキシフェノキシ) - 2 - プテン二酸

参考例 2 a で製造した (2Z) - 2 - (2 - ブロモ - 4 - メトキシフェノキシ) - 2 - プテン二酸ジエチルをエタノール(55 ml)に懸濁させ、水(55 ml)中の水酸化ナトリウム(7.0 g, 0.175 mol)の溶液を加えた。この溶液を 1 時間還流して透明な橙色溶液を得た。大部分のエタノールを真空除去し、次いで 6 M HCl (50 mL)を加えた。固体を濾過し、水洗し、乾燥して、(2Z) - 2 - (2 - ブロモ - 4 - メトキシフェノキシ) - 2 - プテン二酸を淡橙色固体(24.3 g, 収率 88%)として得た。

20

【0110】

参考例 2 c : 6 - メトキシ - 8 - ブロモ - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸エチル

硫酸(95 ml)を (2Z) - 2 - (2 - ブロモ - 4 - メトキシフェノキシ) - 2 - プテン二酸(24.3 g, 86.6 mmol; 上記の参考例 2 b で製造)に加えた。この混合物をヒートガンで 5 ~ 10 分間加熱したのち、透明な濃褐色溶液を得た。この溶液を還流している無水エタノール(250 mL)に徐々に加えた。添加したのち、反応物を 30 分間還流し、次いで放冷した。20 分後に結晶の形成が始まり、反応物を冷蔵庫に一夜入れた。固体を濾過し、冷エタノール/水 9 : 1 で洗浄し、乾燥して、8 - ブロモ - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸エチルをオフホワイト色固体として得た(12.3 g, 収率 50%, 融点 159 - 161)。

30

【0111】

参考例 2 d : 6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸エチル

上記の参考例 2 c で製造した 8 - ブロモ - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸エチル (9.2 g, 28.1 mmol)を無水トルエンと共沸させ、次いで白色固体を 500 mL 容 1 頸丸底フラスコに入れた 300 mL の無水トルエンに溶解した。この混合物を交互のアルゴン噴入および真空により脱気し(3 x)、次のものをその順序で加えた : N - メチルピペラジン(4.0 ml, 35.1 mmol)、2,2' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1,1' - ビナフチル(1.05 g, 1.69 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.50 g, 0.56 mmol)、次いで炭酸セシウム(12.8 g, 39.3 mmol)。この混合物を再び交互のアルゴン噴入および真空により脱気し、80 ° で 17 時間加熱した。追加量のトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.10 g, 0.11 mmol)および 2,2' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1,1' - ビナフチル(0.20 g, 0.32 mmol)を加え、反応物を 80 ° でさらに 55 時間攪拌した。この時点で、転換は本質的に完全であった。

40

冷却した反応混合物をテトラヒドロフラン(250 mL)で希釈し、濾過し、真空濃縮した。残留物をシリカカラム上のクロマトグラフィーにより、2 ~ 5 % メタノール/クロロホルムで溶出させて精製し、目的画分を集め、真空濃縮し、残留物を塩化メチレンと共に磨砕して、7.4 g (76%)の黄色固体を得た。

【0112】

50

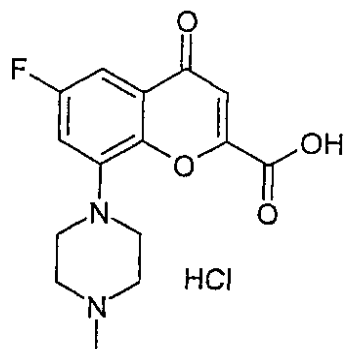
参考例 2 e : 6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸

上記の参考例 2 d で製造した 6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸エチル(1.0 g, 2.89 mmol)を 6 M HCl (60 ml) およびメタノール(10 mL)に懸濁させ、3.0 時間還流加熱した。反応物を放冷した。この溶液を真空濃縮し、無水トルエンを加え(×3)、この溶液を再び真空濃縮した。残留物を真空乾燥して(17 時間)、6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩を黄色粉末として得た(1.0 g, 定量的収率)。

【0113】

参考例 3

【化39】



6 - フルオロ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩

【0114】

参考例 3 a : (E,Z) - 2 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェノキシ) - 2 - プテン二酸ジエチル
この化合物を、2 - ブロモ - 4 - フルオロフェノールおよびアセチレンジカルボン酸ジエチルから、上記の参考例 1 a で示したのと同じ合成手順および同じ化学量を用いて合成した。

【0115】

参考例 3 b : (E,Z) - 2 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェノキシ) - 2 - プテン二酸
この化合物を、上記の参考例 3 a で製造した (E,Z) - 2 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェノキシ) - 2 - プテン二酸ジエチルから、上記の参考例 1 b で示したのと同じ合成手順および同じ化学量を用いて合成した。

【0116】

参考例 3 c : 6 - フルオロ - 8 - ブロモ - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸エチル

この化合物を、上記の参考例 3 b で製造した (E,Z) - 2 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェノキシ) - 2 - プテン二酸から、上記の参考例 1 c で示したのと同じ合成手順および同じ化学量を用いて合成した。

【0117】

参考例 3 d : 6 - フルオロ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸エチル

この化合物を、上記の参考例 3 c で製造した 6 - フルオロ - 8 - ブロモ - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸エチルから、上記の参考例 1 d で示したのと同じ合成手順および同じ化学量を用いて合成した。

【0118】

参考例 3 e : 6 - フルオロ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩

この化合物を、上記の参考例 3 d で製造した 6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸エチルから出発して、上記の参考

10

20

30

40

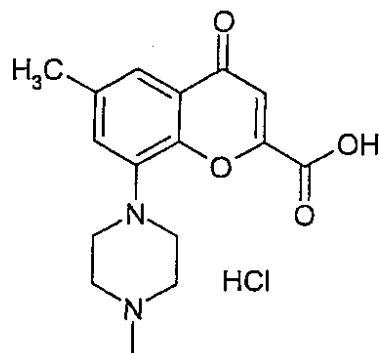
50

例 1 e で示したのと同じ合成手順および同じ化学量を用いて合成した。

【 0 1 1 9 】

参考例 4

【 化 4 0 】



10

6 - メチル - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩の製造

【 0 1 2 0 】

参考例 4 a :

(E,Z) - 2 - (2 - ブロモ - 4 - メチルフェノキシ) - 2 - ブテン二酸ジエチル

2 - ブロモ - 4 - メチルフェノール (10 mL, 83 mmol) をジエチルエーテル (90 mL) に溶解した。これにトリエチルアミン (13.7 mL, 98 mmol)、次いでアセチレンジカルボン酸ジエチル (11.2 mL, 91 mmol) を滴下した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。ジエチルエーテル (200 mL) およびテトラヒドロフラン (50 mL) を加え、得られた混合物を 1 N HCl (200 mL)、水 (200 mL) および塩水 (100 mL) で洗浄することにより反応物を処理した。次いで有機相を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して赤褐色油状物にした。これをさらに精製することなく使用した。

20

【 0 1 2 1 】

参考例 4 b :

(2E,Z) - 2 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェノキシ) - 2 - ブテン二酸

この化合物を、上記の参考例 4 a で製造した (E,Z) - 2 - (2 - ブロモ - 4 - メチルフェノキシ) - 2 - ブテン二酸ジエチルから、上記の参考例 1 b で示したのと同じ合成手順および同じ化学量を用いて合成した。

30

【 0 1 2 2 】

参考例 4 c :

6 - メチル - 8 - ブロモ - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸エチル

この化合物を、上記の参考例 4 b で製造した (2Z) - 2 - (2 - ブロモ - 4 - メチルフェノキシ) - 2 - ブテン二酸から、上記の参考例 1 c で示したのと同じ合成手順および同じ化学量を用いて合成した。

【 0 1 2 3 】

参考例 4 d :

6 - メチル - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸エチル

この化合物を、上記の参考例 4 c で製造した 6 - メチル - 8 - ブロモ - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸エチルから、上記の参考例 1 d で示したのと同じ合成手順および同じ化学量を用いて合成した。

40

【 0 1 2 4 】

参考例 4 e :

6 - メチル - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩

この化合物を、上記の参考例 4 d で製造した 6 - メチル - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1

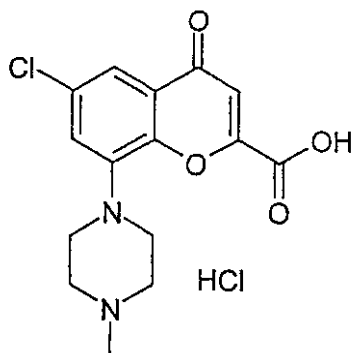
50

-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸エチルから出発して、上記の参考例 1 e で示したのと同じ合成手順および同じ化学量を用いて合成した。

【0125】

参考例 5

【化41】



10

6-クロロ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸の塩酸塩の製造

【0126】

参考例 5 a :

(E,Z)-2-(2-ブromo-4-クロロフェノキシ)-2-ブテン二酸ジエチル

20

この化合物を、2-ブromo-4-クロロフェノールおよびアセチレンジカルボン酸ジメチルから、参考例 4 a に記載した製造と同じ合成手順により同じ化学量で製造した。

【0127】

参考例 5 b :

(2E,Z)-2-(2-ブromo-4-クロロフェノキシ)-2-ブテン二酸

この化合物を、上記の参考例 5 a で製造した (E,Z)-2-(2-ブromo-4-クロロフェノキシ)-2-ブテン二酸ジエチルから、上記の参考例 1 b で示したのと同じ合成手順および同じ化学量を用いて合成した。

【0128】

参考例 5 c :

6-クロロ-8-ブromo-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸エチル

30

この化合物を、上記の参考例 5 b で製造した (2E,Z)-2-(2-ブromo-4-クロロフェノキシ)-2-ブテン二酸から、上記の参考例 1 c で示したのと同じ合成手順および同じ化学量を用いて合成した。

【0129】

参考例 5 d :

6-クロロ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸エチル

この化合物を、上記の参考例 5 c で製造した 6-クロロ-8-ブromo-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸エチルから、上記の参考例 1 d で示したのと同じ合成手順および同じ化学量を用いて合成した。

40

【0130】

参考例 5 e :

6-クロロ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸の塩酸塩

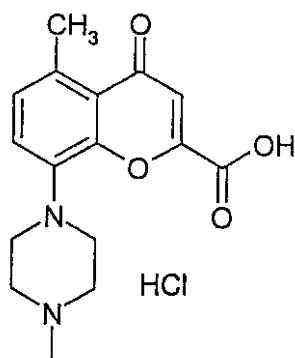
この化合物を、上記の参考例 5 d で製造した 6-クロロ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸エチルから出発して、上記の参考例 1 e で示したのと同じ合成手順および同じ化学量を用いて合成した。

【0131】

参考例 6

50

【化 4 2】



10

5 - メチル - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩の製造

【 0 1 3 2 】

参考例 6 a : (E,Z) - 2 - (2 - クロロ - 5 - メチルフェノキシ) - 2 - ブテン二酸ジエチル
この化合物を、2 - クロロ - 5 - メチルフェノールおよびアセチレンジカルボン酸ジメチルから、参考例 1 a に記載した製造と同じ合成手順により同じ化学量で製造した。

【 0 1 3 3 】

参考例 6 b :

(2E,Z) - 2 - (2 - クロロ - 5 - メチルフェノキシ) - 2 - ブテン二酸

20

この化合物を、上記の参考例 6 a で製造した (2E,Z) - 2 - (2 - クロロ - 5 - メチルフェノキシ) - 2 - ブテン二酸ジエチルから、上記の参考例 1 b で示したのと同じ合成手順および同じ化学量を用いて合成した。

【 0 1 3 4 】

参考例 6 c :

5 - メチル - 8 - クロロ - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸エチル

この化合物を、参考例 6 b で製造した (2Z) - 2 - (2 - クロロ - 5 - メチルフェノキシ) - 2 - ブテン二酸から、上記の参考例 1 c で示したのと同じ合成手順および同じ化学量を用いて合成した。

【 0 1 3 5 】

参考例 6 d :

5 - メチル - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸エチル

上記の参考例 6 c で製造した 5 - メチル - 8 - クロロ - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸エチル(1.0 g, 3.6 mmol)を無水トルエンと共沸させ、次いで白色固体を 250 mL 容 1 頸丸底フラスコに入れた 100 mL の無水トルエンに溶解した。この混合物を交互のアルゴン噴入および真空により脱気し(3 x)、次のものをその順序で加えた：N - メチルピペラジン(0.6 ml, 5.37 mmol)、(2' - ジシクロヘキシルホスファニル - ピフェニル - 2 - イル) - ジメチル - アミン(JACS 1998, 120, p9722)(40 mg, 0.1 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(66 mg, 0.072 mmol)、次いで炭酸セシウム(1.6 g, 5.37 mmol)。この混合物を再び交互のアルゴン噴入および真空により脱気し、80 °C で 17 時間加熱した。追加量のトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(66 mg, 0.072 mmol)および (2' - ジシクロペンチルホスファニル - ピフェニル - 2 - イル) - ジメチル - アミン(40 g, 0.1 mmol)を加え、反応物を 80 °C でさらに 4 日間撹拌した。この時点で、転換は HPLC によれば約 50 % 完結しただけであった。テトラヒドロフラン(100 mL)を加え、併せた混合物を濾過し、真空濃縮し、シリカ上のクロマトグラフィーにより、クロロホルム中の 2.5 % メタノールで溶出させて精製した。目的画分を真空濃縮して、黄色粉末を得た(250 mg = 21%)。

40

【 0 1 3 6 】

参考例 6 e :

50

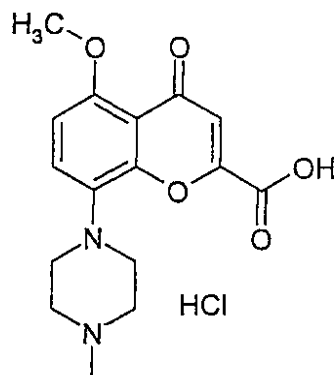
5 - メチル - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩

この化合物を、参考例 6 d で製造した 5 - メチル - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸エチルから出発して、上記の参考例 1 e で示したのと同じ合成手順および同じ化学量を用いて合成した。

【 0 1 3 7 】

参考例 7

【 化 4 3 】



10

5 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩の製造

20

【 0 1 3 8 】

参考例 7 a :

(E,Z) - 2 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシフェノキシ) - 2 - プテンジオエート

この化合物を、2 - ブロモ - 5 - メトキシフェノールおよびアセチレンジカルボン酸ジメチルから、参考例 1 a に記載した製造と同じ合成手順により同じ化学量で製造した。

【 0 1 3 9 】

参考例 7 b :

(E,Z) - 2 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシフェノキシ) - 2 - プテン二酸

この化合物を、参考例 7 a で製造した (E,Z) - 2 - (2 - ブロモ - 4 - メトキシフェノキシ) - 2 - プテン二酸ジエチルから、上記の参考例 1 b で示したのと同じ合成手順および同じ化学量を用いて合成した。

30

【 0 1 4 0 】

参考例 7 c :

5 - メトキシ - 8 - ブロモ - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸エチル

この化合物を、上記の参考例 7 b で製造した (E,Z) - 2 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシフェノキシ) - 2 - プテン二酸から、上記の参考例 1 c で示したのと同じ合成手順および同じ化学量を用いて合成した。

【 0 1 4 1 】

参考例 7 d :

5 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸エチル

40

この化合物を、上記の参考例 7 c で製造した 5 - メトキシ - 8 - ブロモ - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸エチルから、上記の参考例 1 d で示したのと同じ合成手順および同じ化学量を用いて合成した。

【 0 1 4 2 】

参考例 7 e :

5 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩

この化合物を、上記の参考例 7 d で製造した 5 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸エチルから出発して、参考例 1 e

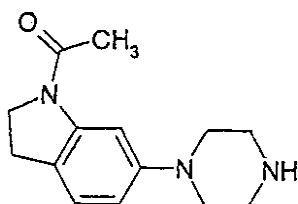
50

の製造と同じ方法を用いて合成した。

【0143】

参考例 8

【化44】



10

1-(6-ピペラジン-1-イル-2,3-ジヒドロ-インドール-1-イル)-エタノンの製造

【0144】

参考例 8 a :

1-[5-(4-ベンジル-ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-インドール-1-イル]-エタノン

1-アセチル-5-プロモインドリン(3.0 g, 12.5 mmol)をトルエン(60 mL)に溶解した。これにナトリウム t-ブトキシド(1.68 g, 17.5 mmol)、N-ベンジルピペラジン(2.4 mL, 13.8 mmol)、S-BINAP(0.93 g, 1.5 mmol)および $Pd_2(dba)_3$ (0.46 g, 0.5 mmol)を加えた。この混合物を3サイクルの真空および窒素噴入により脱気し、次いで反応が完結したことをGCが示すまで(1時間)、95 で撹拌した。この混合物を酢酸エチル(150 mL)で希釈し、水洗し、2N HCl(2 x 100 mL)で抽出した。併せた水性抽出液を濃水酸化アンモニウムで塩基性化し、酢酸エチル(2 x 100 mL)で抽出した。併せた有機抽出液を乾燥し($MgSO_4$)、濃縮して固体(2.7 g)を得た。これをクロマトグラフィーにより精製して、白色固体を得た(1.81 g, 43%)。融点 = 150.5 ~ 152.8 。

20

【0145】

参考例 8 b :

1-(6-ピペラジン-1-イル-2,3-ジヒドロ-インドール-1-イル)-エタノン

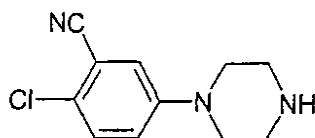
上記の参考例 8 a で製造した 1-[5-(4-ベンジル-ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-インドール-1-イル]-エタノン(0.37 g, 1.1 mmol)をメタノール(5 mL)に溶解した。 Pd/C (90 mg, 10%)およびギ酸アンモニウム(0.9 g, 14 mmol)を加え、得られた混合物を65 に2時間加熱した。この混合物を濾過し、フィルターケーキを熱メタノールで洗浄した。併せた濾液を濃縮して、目的生成物を得た(0.26 g, 90%)。

30

【0146】

参考例 9

【化45】



40

2-クロロ-5-ピペラジン-1-イル-ベンゾニトリルの製造

【0147】

参考例 9 a :

3-シアノ-4-クロロアニリン

2-クロロ-5-ニトロベンゾニトリル(25 g, 137 mmol)をエタノール(275 mL)に溶解した。塩化第一スズ二水和物(154.5 g, .685 M)を加え、この混合物を70 で30分間撹拌した。次いでこの混合物を室温に冷却し、砕いた氷に注いだ。この混合物を固体水酸化ナトリウムで塩基性にした。この混合物を酢酸エチル(3 x 100 mL)で抽出した。抽出液を併せ、塩水で洗浄し、乾燥し($MgSO_4$)、濃縮し、残留物を真空乾燥し、エタノールから再結晶して、淡褐色針状晶を得た(10.6 g, 51%)。

50

【 0 1 4 8 】

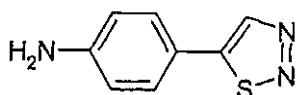
参考例 9 b : 2 - クロロ - 5 - ピペラジン - 1 - イル - ベンゾニトリル

上記の参考例 9 a で製造した 3 - シアノ - 4 - クロロアニリン(10.1 g, 66 mmol)を n - ブタノール(300 mL)に溶解し、ビス - (2 - クロロエチル)アミンの塩酸塩(23.2 g, 130 mmol)およびヨウ化カリウム(50 mg, 触媒量)を加えた。この混合物を 3 日間還流加熱し、次いで冷蔵庫内で一夜冷却した。沈殿した固体を濾過により集め、冷 n - ブタノールで洗浄し、乾燥した。粗生成物を塩化メチレンと 2 N 水酸化アンモニウムとの間に分配した。有機層を分離し、乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮して、淡黄色固体を得た(9.1 g, 59%)。これは GC および TLC 分析により単一ピークを与えた。

【 0 1 4 9 】

参考例 1 0

【 化 4 6 】



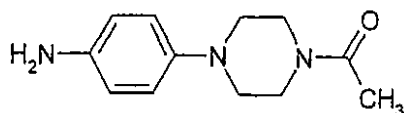
4 - [1,2,3]チアジアゾール - 5 - イル - フェニルアミンの製造

$\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3.21 g, 5 当量)を無水 EtOH (50 mL)中の 5 - (4 - ニトロフェニル) - 1,2,3 - チアジアゾール(Lancaster Synthesis)(0.59 g, 2.8 mmol)のスラリーに加え、反応物を 70 °C に 2 時間加熱した。反応物を室温に放冷し、飽和 NaHCO_3 および氷に注いだ。生成物を EtOAc (2 x)で抽出し、この溶液を乾燥し(MgSO_4)、真空蒸発乾燥して、0.47 g の淡黄色固体を得た。融点 126 ~ 128 °C。

【 0 1 5 0 】

参考例 1 1

【 化 4 7 】



1 - [4 - (4 - アミノ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エタノンの製造

参考例 1 1 a :

4 - (4 - ニトロフェニル) - 1 - アセチルピペラジン

1 - (4 - ニトロフェニル)ピペラジン(2.5 g, 12.1 mmol)をジクロロメタン(100 mL)に溶解した。トリエチルアミン(2.0 mL, 14.5 mmol)を加え、反応物を 0 °C に冷却した。無水酢酸(1.25 mL, 13.3 mmol)を滴下し、反応物を 0 °C で 1 時間撹拌した。飽和重炭酸ナトリウムを加え、反応物をジクロロメタンで抽出し(x 3)、乾燥し(MgSO_4)、濾過し、真空濃縮して、4 - (4 - ニトロフェニル) - 1 - アセチルピペラジンを黄色固体として得た(3.01 g)。

GC / MS (EI, M^+) $m/z = 249$ 。

【 0 1 5 1 】

参考例 1 1 b :

1 - [4 - (4 - アミノ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エタノン

上記の参考例 1 1 a で製造した 4 - (4 - ニトロフェニル) - 1 - アセチルピペラジン(3.0 g, 12.0 mmol)をメタノール(100 mL)およびメタノール(50 mmol)中の 2 M アンモニアに混合し、炭素上の 10 % パラジウム(300 mg)を加えた。この混合物を Parr 装置(50 psi)で 1.5 時間水素化した。

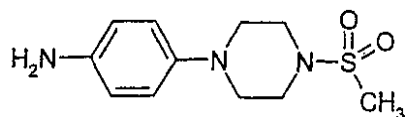
反応物を放冷し、触媒を濾過し、この溶液を真空濃縮した。粗製固体を酢酸エチルから再結晶して、4 - (4 - アセチル - 1 - ピペラジニル)ベンゼンアミンを淡紫色固体として得た(1.86 g, 収率 70%, 融点 149.5 - 150.5 °C)。

GC / MS (EI, M^+) $m/z = 219$ 。

【 0 1 5 2 】

参考例 1 2

【 化 4 8 】

4 - (4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミンの製造

【 0 1 5 3 】

参考例 1 2 a :

4 - (4 - ニトロフェニル) - 1 - メチルスルホニルピペラジン

1 - (4 - ニトロフェニル)ピペラジン (2.79 g, 13.5 mmol) をジクロロメタン (100 ml) に溶解した。トリエチルアミン (2.25 ml, 16.2 mmol) を加え、反応物を 0 に冷却した。メタンスルホニルクロリド (1.15 ml, 14.9 mmol) を滴下し、反応物を 0 で 1 時間撹拌した。飽和重炭酸ナトリウムを加え、反応物をジクロロメタンで抽出し (× 3)、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、真空濃縮して、4 - (4 - ニトロフェニル) - 1 - メチルスルホニルピペラジンを黄色固体として得た (3.83 g, 定量的収率)。

GC / MS (EI, M+) m / z = 285。

【 0 1 5 4 】

参考例 1 2 b :

4 - (4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミン

上記の参考例 1 2 a で製造した 4 - (4 - ニトロフェニル) - 1 - メチルスルホニルピペラジン (3.83 g, 13.4 mmol) をメタノール (100 ml) およびメタノール (50 mmol) 中の 2 M アンモニアに混合し、炭素上の 10 % パラジウム (400 mg) を加えた。この混合物を Parr 装置 (50 psi) で 3 時間水素化した。

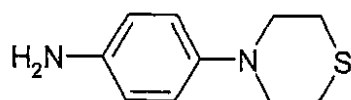
反応物を放冷し、触媒を濾過し、メタノールで洗浄し、次いでクロロホルムで洗浄した。クロロホルム部分は少量の目的物を含有していたが、より純粋のようだった。クロロホルム部分を真空濃縮し、酢酸エチルから再結晶して、4 - [4 - (メチルスルホニル) - 1 - ピペラジニル]ベンゼンアミンを光沢ある褐色固体として得た (0.94 g, 収率 27%, 融点 192 - 193)。

GC / MS (EI, M+) m / z = 255。

【 0 1 5 5 】

参考例 1 3

【 化 4 9 】

4 - チオモルホリン - 4 - イル - フェニルアミンの製造

【 0 1 5 6 】

参考例 1 3 a :

4 - (4 - ニトロ - フェニル) - チオモルホリン

4 - フルオロニトロベンゼン (3.0 g, 21.3 mmol) をトルエン (25 mL) に溶解した。チオモルホリン (2.4 mL, 23.4 mmol) を加え、この混合物を 100 で一夜撹拌した。17 時間で、この混合物を酢酸エチル (100 mL) と飽和重炭酸ナトリウム (50 mL) との間に分配した。有機層を分離し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮した。残留物をヘキサンと共に磨砕して、鮮黄色固体を得た。

【 0 1 5 7 】

参考例 1 3 b :

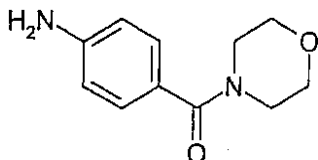
4 - チオモルホリン - 4 - イル - フェニルアミン

上記の参考例 1 3 a で製造した 4 - (4 - ニトロ - フェニル) - チオモルホリン (3.0 g, 13.4 mmol) をエタノール (250 mL) に溶解し、炭素上の 10 % パラジウム (250 mg) を加えた。この混合物を Parr 水素化装置で 3 時間振盪した。次いで反応混合物を珪藻土に通して濾過し、真空濃縮した。残留物をヘキサンと共に磨砕して、灰色固体を得た (2.1 g)。

【0158】

参考例 1 4

【化50】



10

1 - (4 - アミノ - フェニル) - 1 - モルホリン - 4 - イル - メタノンの製造

【0159】

参考例 1 4 a :

1 - モルホリン - 4 - イル - 1 - (4 - ニトロ - フェニル) - メタノン

テトラヒドロフラン (10 mL) 中の 4 - ニトロベンゾイルクロリド (5 g, 27 mmol) を、テトラヒドロフラン (50 mL) 中のモルホリン (5 g, 88 mmol) およびトリエチルアミン (2.7 g, 27 mmol) の溶液に徐々に加え、室温で 4 時間攪拌した。この混合物に酢酸エチル (200 mL) を加え、併せた混合物を水 (25 mL)、1 N HCl (25 mL)、水 (25 mL)、飽和重炭酸ナトリウム (25 mL)、水 (25 mL) および塩水 (25 mL) で洗浄した。この混合物を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮し、残留物をさらに精製することなく使用した。

20

【0160】

参考例 1 4 b :

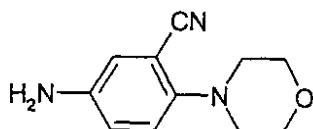
1 - (4 - アミノ - フェニル) - 1 - モルホリン - 4 - イル - メタノン

この化合物を、1 - モルホリン - 4 - イル - 1 - (4 - ニトロ - フェニル) - メタノンから、参考例 1 3 b で製造したように製造した。

【0161】

参考例 1 5

【化51】



30

5 - アミノ - 2 - モルホリン - 4 - イル - ベンゾニトリルの製造

【0162】

参考例 1 5 a :

2 - モルホリン - 4 - イル - 5 - ニトロ - ベンゾニトリル

3 - シアノ - 4 - フルオロニトロベンゼン (3.3 g, 19.9 mmol) を酢酸エチル (10 mL) に溶解した。モルホリン (2.2 mL, 25 mmol) および N,N - ジイソプロピルエチルアミン (3.5 mL, 20 mmol) を加え、この混合物を室温で一晩攪拌した。17 時間で、追加量の酢酸エチル (150 mL) を加え、併せた混合物を水 (50 mL) および塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮した。残留物をさらに精製することなく使用した。

40

【0163】

参考例 1 5 b :

5 - アミノ - 2 - モルホリン - 4 - イル - ベンゾニトリル

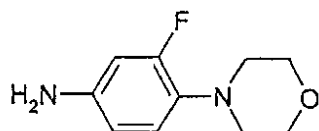
この化合物を、2 - モルホリン - 4 - イル - 5 - ニトロ - ベンゾニトリル (上記の参考例 1 5 a で製造) から、参考例 1 3 b で製造したように製造した。

【0164】

参考例 1 6

50

【化 5 2】



3 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミンの製造

【 0 1 6 5 】

参考例 1 6 a :

4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェニル) - モルホリン

10

3,4 - ジフルオロニトロベンゼン(3.7 g, 23.2 mmol)を酢酸エチル(10 mL)に溶解した。モルホリン(2.2 mL, 25 mmol)および N,N - ジイソプロピルエチルアミン(4 mL, 23 mmol)を加え、この混合物を室温で一夜撹拌した。17時間後、追加量の酢酸エチル(150 mL)を加え、併せた混合物を水(50 mL)および塩水(50 mL)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、真空濃縮した。残留物をさらに精製することなく使用した。

【 0 1 6 6 】

参考例 1 6 b :

3 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミン

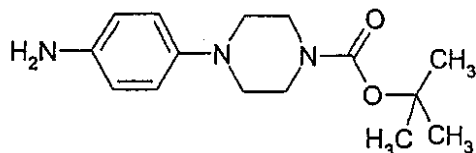
この化合物を、4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェニル) - モルホリン (上記の参考例 1 6 a で製造) から、参考例 1 3 b で製造したように製造した。

20

【 0 1 6 7 】

参考例 1 7

【化 5 3】



4 - (4 - アミノ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの製造

【 0 1 6 8 】

30

参考例 1 7 a :

4 - (4 - ニトロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

4 - フルオロニトロベンゼン(4.8 g, 34 mmol)を酢酸エチル(25 mL)に溶解した。ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル(6.7 g, 36 mmol)および N,N - ジイソプロピルエチルアミン(6.3 mL, 36 mmol)を加え、この混合物を 65 °C で 5 日間撹拌し、室温に冷却した。エーテル(100 mL)を加え、併せた混合物を水(25 mL)および塩水(25 mL)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、真空濃縮した。残留物をヘキサンと共に磨砕して、鮮黄色固体を得た(8 g, 77%)。

【 0 1 6 9 】

参考例 1 7 b :

40

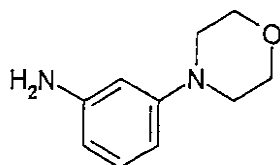
4 - (4 - アミノ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

4 - (4 - アミノ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを、4 - (4 - ニトロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (上記の参考例 1 7 a で製造) から、参考例 1 3 b で製造したように製造した。

【 0 1 7 0 】

参考例 1 8

【化 5 4】



3 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミンの製造

【 0 1 7 1 】

参考例 1 8 a :

4 - (3 - ニトロ - フェニル) - モルホリン

10

3 - フルオロニトロベンゼン(10 g, 71 mmol)をアセトニトリル(100mL)に溶解した。モルホリン(30 mL, 350 mmol)を加え、この混合物を加圧反応器中で 1 5 0 / 8 0 psi で 1 8 時間反応させた。反応物を室温に冷却し、真空濃縮し、全混合物の 5 g をシリカ上のカラムクロマトグラフィーにより、 CH_2Cl_2 で溶出させて精製した。生成物(3.6 g)を鮮黄色油状物として単離した。

【 0 1 7 2 】

参考例 1 8 b :

3 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミン

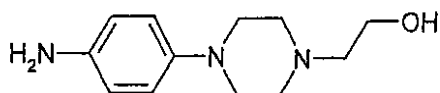
3 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミンを、4 - (3 - ニトロ - フェニル) - モルホリン (参考例 1 8 a で製造) から、参考例 1 3 b で製造したように製造した。

20

【 0 1 7 3 】

参考例 1 9

【 化 5 5 】



2 - [4 - (4 - アミノ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エタノールの製造

【 0 1 7 4 】

参考例 1 9 a :

30

2 - [4 - (4 - ニトロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エタノール

2 - [4 - (4 - ニトロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エタノールを、市販の 4 - フルオロニトロベンゼン (Aldrich) および市販の N - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン (Aldrich) から、上記の参考例 1 3 a に記載したのと同じ手順により製造する。

【 0 1 7 5 】

参考例 1 9 b :

2 - [4 - (4 - アミノ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エタノール

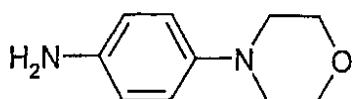
2 - [4 - (4 - アミノ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エタノールを、参考例 1 3 b に記載したように 2 - [4 - (4 - ニトロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エタノール (参考例 1 9 a で製造) の触媒水素化により製造する。

40

【 0 1 7 6 】

参考例 2 0

【 化 5 6 】



4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミンの製造

4 - (4 - ニトロフェニル)モルホリン(10.3 g, 49.5 mmol)(Lancaster Synthesis)をメタノール(130 ml)およびメタノール(70 mL)中の 2 M アンモニアに懸濁させ、炭素上の 5 % パ

50

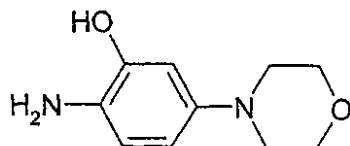
ラジウム(100 mg)を加えた。この混合物を Parr 装置(50 psi)で1時間水素化した。反応物を放冷し、触媒を濾過し、この溶液を真空濃縮した。粗製固体を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、4-(4-モルホリニル)アニリンを淡紫色固体として得た(6.2 g, 収率 70%, 融点 132 - 133)。

GC / MS (EI, M+) m / z = 178。

【0177】

参考例 2 1

【化57】



10

4-アミノ-3-ヒドロキシフェニルモルホリンの製造

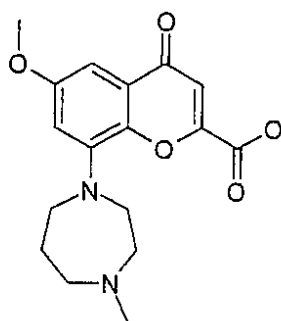
4-ニトロ-3-ヒドロキシフェニルモルホリン(Maybridge Chemical)(3.34 g, 14.9 mmol)を59 mlのエタノールに30 で溶解した。この混合物を25 で攪拌し、塩化スズ(II)二水和物(16.8 g, 74.5 mmol)で攪拌しながら処理した。この黄色懸濁液を30分間にわたって還流加熱した。TLCは反応が数時間にわたって進行することを示した。この混合物を18時間還流し、室温に冷却し、濃縮して大部分のエタノールを除去し、黄色スラリーを得た。この混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で塩基性になるまで処理した。この混合物を酢酸エチルで抽出し、濾過し、有機層を分離した。水層を酢酸エチルでさらに2回抽出した。抽出液を併せ、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、1.02 gの紫色固体を得た。プロトンNMRおよびCIマスペクトル分析は目的生成物について一致した(陽イオンCIによる m / z = 195 ベースピーク、および陰イオンCIによる m / z = 193 ベースピーク)。

20

【0178】

参考例 2 2

【化58】



30

6-メトキシ-8-(4-メチル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸の製造

【0179】

参考例 2 2 a :

6-メトキシ-8-(4-メチル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸エチルエステル

還流冷却器、窒素導入口および磁気攪拌器を備えた250 mL容3頸丸底フラスコに、1.5 g (4.59 mmol, 1.0 当量)の8-ブロモ-6-メトキシ-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸エチルエステル(参考例 2 c)、84 mg (0.092 mmol, 0.02 当量)のトリスジベンジリデンアセトンジパラジウム、342 mg (0.55 mmol, 0.12 当量)のラセミ体 2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチルおよび2 gの4 Åモレキュラーシーブを装入した。この懸濁液に150 mLの乾燥トルエンを加えた。次いでこの攪拌懸濁液に628 mg、684 μL (5.50 mmol, 1.2 当量)の1-メチルホモピペラジン、次いで2.05 g (

40

50

6.3 mmol, 1.4 当量)の炭酸セシウムを加えた。次いでこの混合物を 80 に 3 日間加熱した。この時間の終了時に、反応の完結をアリコートの LC / MS 分析によりモニターした。反応の完結が決定されたとき、反応物を室温に冷却し、次いで珪藻土のプラグを通して濾過し、トルエンで洗浄して固体副生成物を除去した。フラッシュクロマトグラフィーにより、溶出剤として塩化メチレン中の 5 ~ 20 % メタノールの勾配を用いて精製して、1.0 g (60 %) の目的生成物を得た。

マススペクトル：質量分析値 ($[C_{19}H_{24}N_2O_5 + H]^+$ としての) 理論値 $m/z = 361$; 観測値 = 361。

【0180】

参考例 2 2 b :

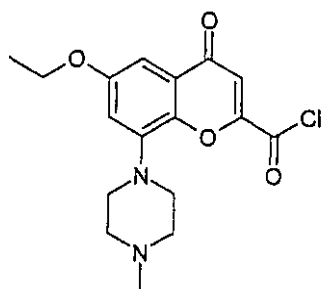
6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - [1,4]ジアゼパン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸

磁気攪拌機を備えた 125 mL 容三角フラスコに、319 mg (0.89 mmol, 1.0 当量) の 6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - [1,4]ジアゼパン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸エチルエステルを装入する。この材料を 30 mL の THF に溶解し、次いで 30 mL のメタノールを加える。この攪拌溶液に 41 mg (0.97 mmol, 1.1 当量) の水酸化リチウムを含む 30 mL の水を加える。この混合物を室温で 2 時間攪拌する。反応の完結を LC / MS によりモニターし、次いで 10 mL の 2 N HCl を加える。次いでこの混合物を濃縮し、乾燥し、エーテルと共に磨碎して、生成物を塩酸塩として定量的収率で得る。マススペクトル：質量分析値 ($[C_{17}H_{20}N_2O_5 + H]^+$ としての) 理論値 $m/z = 333$; 観測値 = 333。

【0181】

参考例 2 3

【化 5 9】



6 - エトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボニルクロリドの製造

【0182】

参考例 2 3 a :

8 - ブロモ - 6 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸エチルエステル：このヒドロキシ化合物、すなわち 8 - ブロモ - 6 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸エチルエステルは、8 - ブロモ - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸エチルエステルの合成中に副生成物として形成される。これは粗製メトキシ化合物から、フラッシュクロマトグラフィーにより、塩化メチレン中の 20 % 酢酸エチルから 2 % のメタノールを含む同じ溶剤までの段階的勾配を用いて分離することができる。最後に溶出するヒドロキシ化合物を濃縮して、純粋な化合物を得る。マススペクトル：質量分析値 ($[C_{12}H_9BrO_5 + H]^+$ としての) 理論値 $m/z = 313$ 、315 ; 観測値 = 313、315。

【0183】

参考例 2 3 b :

8 - ブロモ - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸エチルエステル：還流冷却器、窒素導入口および磁気攪拌機を備えた 100 mL 容 3 頸丸底フラスコに 700

mg(2.24 mg, 1.0 当量)の 8 - ブロモ - 6 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸エチルエステル (参考例 2 3 a) を加える。この材料を 5 0 mL のトルエンに溶解し、次いで 6 8 9 mg、5 8 6 μ L (4.47 mmol, 2.0 当量) の硫酸ジエチルおよび 3 0 9 mg (2.24 mmol, 1.0 当量) の K_2CO_3 を加えた。次いで反応物を 2 4 時間還流加熱した。この時間の終了時に、LC / MS によるモニターは反応が > 9 5 % 完結したことを示す。次いで反応物を冷却し、1 0 0 mL の酢酸エチルを加え、有機層を 0.5 N HCl 溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィーにかけ、溶出剤としてヘキサン中の 4 0 % 酢酸エチルを用いた。精製した画分を濃縮して、5 0 0 mg (65 %) の無色固体を得た。マススペクトル：質量分析値 ($[C_{14}H_{13}BrO_5 + H]^+$ としての) 理論値 $m/z = 341$ 、343；観測値 = 341、343。

10

【0184】

参考例 2 3 c：

6 - エトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸エチルエステル：

還流冷却器、磁気攪拌機および窒素導入口を備えた 1 0 0 mL 容 3 頸丸底フラスコに 3 5 0 mg (1.03 mmol, 1.0 当量) の 8 - ブロモ - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸エチルエステル (参考例 2 3 b)、1 8.9 mg (0.02 mmol, 0.02 当量) のトリシジベンジリデンアセトンジパラジウム、7 7 mg (0.123 mmol, 0.12 当量) のラセミ体 2,2' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1,1' - ビナフチルおよび 1 g の 4 A モレキュラーシーブおよび 6 0 mL の乾燥トルエンを加えた。次いでこの攪拌懸濁液に 1 1 3 mg、1 2 2 5 μ L (1.13 mmol, 1.1 当量) の 1 - メチルピペラジン、次いで 4 7 0 mg (1.44 mmol, 1.4 当量) の炭酸セシウムを加えた。次いでこの混合物を 8 0 $^{\circ}C$ に 3 日間加熱した。この時間の終了時に、反応の完結をアリコートの LC / MS 分析によりモニターした。反応の完結が決定されたとき、反応物を室温に冷却し、珪藻土のプラグを通して濾過し、トルエンで洗浄して固体副生成物を除去した。フラッシュクロマトグラフィーにより、溶出剤として塩化メチレン中の 5 ~ 4 0 % メタノールの勾配を用いて精製して、3 5 0 mg (75 %) の目的生成物を黄色固体として得た。マススペクトル：質量分析値 ($[C_{19}H_{24}N_2O_5 + H]^+$ としての) 理論値 $m/z = 361$ ；観測値 = 361。

20

【0185】

参考例 2 3 d：

6 - エトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸

磁気攪拌機を備えた 1 2 5 mL 容三角フラスコに、5 0 0 mg (1.39 mmol, 1.0 当量) の 6 - エトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸エチルエステル (参考例 2 3 c) を装入する。この材料を 3 0 mL の THF に溶解し、次いで 3 0 mL のメタノールを加える。この攪拌溶液に 6 4.2 mg (1.53 mmol, 1.1 当量) の水酸化リチウムを含む、3 0 mL の水を加える。この混合物を室温で 2 時間攪拌する。反応の完結を LC / MS によりモニターし、次いで 1 0 mL の 2 N HCl を加える。次いでこの混合物を濃縮し、乾燥し、エーテルと共に磨砕して、生成物を塩酸塩として定量的収率で得る。

40

マススペクトル：質量分析値 ($[C_{17}H_{20}N_2O_5 + H]^+$ としての) 理論値 $m/z = 333$ ；観測値 = 333。

【0186】

参考例 2 3 e：

6 - エトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボニルクロリド

還流冷却器、窒素導入口および磁気攪拌機を備えた 1 0 0 mL 容丸底フラスコに、2 5 0 mg (0.68 mmol, 1.0 当量) の 6 - エトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩 (参考例 2 3 d) および 2 0 mL の塩化メチレンを装入する。次いでこの攪拌懸濁液に 1 2 9.5 mg、1 6 4 μ L (1.02 mmol, 1.5 当量)

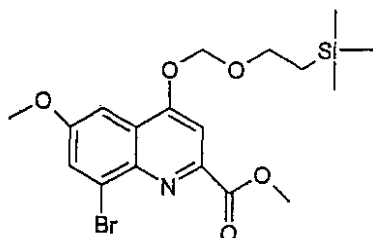
50

の塩化オキサリルを加え、次いで50マイクロリットルのシリンジから1滴のDMFを加えて触媒として作用させる。この混合物を2時間攪拌し、次いでロータリーエバポレーターで窒素雰囲気中で蒸発濃縮し、次いで高真空乾燥する。反応の完結をアリコートのLC/MC分析により確認し、メチルアミンのTHF溶液で停止させる。この粗製材料を得られた状態のままで後続のアミド化反応に使用した。

【0187】

参考例24

【化60】



10

8-ブロモ-6-メトキシ-4-(2-トリメチルシリニル-エトキシメトキシ)-キノリン-2-カルボン酸メチルエステルの製造

【0188】

参考例24a:

2-(2-ブロモ-4-メトキシ-フェニルアミノ)-ブタ-2-エン二酸ジメチルエステル
125 mLの無水メタノール中の2-ブロモ-4-メトキシアニリン(6.02 g, 29.8 mmol)の溶液をアセチレンジカルボン酸ジメチル(3.70 mL, 30.2 mmol)で処理し、この溶液を窒素中で8時間還流加熱した。反応混合物を冷却し、濃縮し、熱メタノールに再溶解した。濾過により黄色結晶を得た(6.93 g, 68%)。結晶の第二収穫をエタノールから得た(0.942 g, 9%)。濾液を併せ、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより、4:1のヘキサン:酢酸エチルを用いて精製して、さらに1.63 g(16%)を得た。全収率は93%になった。¹H NMR (300 MHz, DMSO, d₆) 9.60 (s, 1H, NH), 7.26 (d, 1H, J_m=2.7 Hz, ArH₃), 6.93 (dd, 1H, J_o=8.7, J_m=2.7 Hz, ArH₅), 6.87 (d, 1H, J_o=8.7 Hz, ArH₆), 5.34 (s, 1H, C=CH), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.68 (s, 3H, CHCO₂CH₃), 3.66 (s, 3H, CNCO₂CH₃); マススペクトル: 質量分析値 ([C₁₃H₁₄BrNO₅+H]⁺としての) 理論値 m/z = 344, 346; 観測値 344, 346。

20

30

【0189】

参考例24b:

8-ブロモ-6-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-2-カルボン酸メチルエステル

Dow-Therm (175 mL)を244に加熱し、2-(2-ブロモ-4-メトキシ-フェニルアミノ)-ブタ-2-エン二酸ジメチルエステル(9.50 g, 27.6 mmol)を固体として少しずつ、7分間にわたって温度230~240を保ちながら加えた。褐色の反応混合物を240~245で45分間加熱し、次いで室温に冷却した。冷却すると、黄色沈殿が生成した。約100 mLのヘキサンを混合物に加え、固体を濾過により単離し、追加のヘキサンで洗浄し、高真空乾燥して、生成物を黄色固体として得た(6.73 g, 78%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO, d₆) 12.01 (s, 1H, NH), 7.86 (d, 1H, J_m=2.7 Hz, ArH₅), 7.52 (s, 1H, C=CH), 7.48 (d, 1H, J_m=2.7 Hz, ArH₇), 3.93 (s, 6H, OCH₃ およびCO₂CH₃); マススペクトル: 質量分析値 ([C₁₂H₁₀BrNO₄+H]⁺としての) 理論値 m/z = 312, 314; 観測値 312, 314。

40

【0190】

参考例24c:

8-ブロモ-6-メトキシ-4-(2-トリメチルシリニル-エトキシメトキシ)-キノリン-2-カルボン酸メチルエステル

100 mLのN-メチルピロリジノン中の8-ブロモ-6-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジ

50

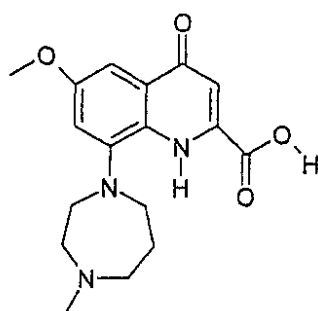
ヒドロ - キノリン - 2 - カルボン酸メチルエステル(6.73 g, 21.6 mmol)の褐色溶液を、水素化ナトリウム(油中 60% 分散液, 1.028g, 25.7 mmol)で処理した。ガスの発生および発熱が観察された。反応物を窒素中で室温で 10 分間撹拌した。2 - (トリメチルシリル)エトキシメチルククロリド(5.00 mL, 28.3 mmol)を加えると、僅かに混濁した淡褐色溶液が生じた。室温で 2.5 時間ののち、反応混合物を 800 mLの水に注ぎ、15 分間撹拌した。得られたクリーム色沈殿を濾過により単離し、水洗し、高真空乾燥して、生成物をクリーム色固体として得た(9.70 g, 定量的収率)。¹H NMR (300 MHz, DMSO, d₆) 7.976 (d, 1H, J_m=2.7 Hz, ArH₇), 7.79 (s, 1 H, C=CH), 7.53 (d, 1H, J_m=2.7 Hz, ArH₅), 5.70 (s, 2 H, OCH₂O), 3.99 (s, 6 H, OCH₃ および CO₂CH₃), 3.88 (t, 2H, J=8.0 Hz, OCH₂CH₂Si), 0.97 (t, 2H, J=8.0 Hz, OCH₂CH₂Si), -0.04 (s, 9H, Si(CH₃)₃); マススペクトル: 質量分析値 ([C₁₈H₂₄BrNO₅Si+H]⁺ としての) 理論値 m/z = 442,444; 観測値 442,444。

10

【0191】

参考例 2 5

【化 6 1】



20

6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - [1,4]ジアゼパン - 1 - イル) - 4 - オキシ - 1,4 - ジヒドロ
- キノリン - 2 - カルボン酸の製造

参考例 2 5 a :

6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - [1,4]ジアゼパン - 1 - イル) - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメトキシ) - キノリン - 2 - カルボン酸メチルエステル

30 mLの無水トルエン中の 2 - ブロモ - 6 - メトキシ - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメトキシ) - キノリン - 2 - カルボン酸メチルエステル(1.01 g, 2.28 mmol)、N - メチルホモピペラジン(0.32 mL, 2.57 mmol)および 4 シープの透明淡褐色溶液に、P d₂(dba)₂(43.8 mg, 0.048 mmol)および B I N A P (169.8 mg, 0.27 mmol)を加えた。得られたワイン色溶液を炭酸セシウム(1.124 g, 3.45 mmol)で処理した。反応混合物を窒素中で 21 時間還流加熱した。このエンドウ緑色反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。この粗製混合物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより、95 : 5 ~ 40 : 60 の塩化メチレン : メタノールの勾配を用いて精製して、目的生成物を黄色泡状物として得た(1.004 g, 92%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO, d₆) 7.67 (s, 1H, ArH₃), 6.94 (d, 1H, J_m=2.4 Hz, ArH₅), 6.66 (d, 1H, J_m= 2.4 Hz, ArH₇), 5.60 (s, 2H, OCH₂O), 3.94 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (t, 2H, J=8.0 Hz, OCH₂CH₂Si), 3.75 (bs, 4H, ArNCH₂CH₂CH₂NCH₃ および ArNCH₂CH₂N-CH₃), 3.45 (bs, 2H, ArNCH₂CH₂NCH₃), 3.31 (bs, 2H, ArNCH₂CH₂CH₂NCH₃), 2.83 (s, 3H, N CH₃), 2.28 (bs, 2H, ArNCH₂CH₂CH₂NCH₃), 0.92 (t, 2H, J=8.0 Hz, OCH₂CH₂Si), -0.04 (s, 9H, Si(CH₃)₃); マススペクトル: 質量分析値 ([C₂₄H₃₇N₃O₅Si+H]⁺ としての) 理論値 m/z = 476; 観測値 476。

30

40

【0192】

参考例 2 5 b :

6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - [1,4]ジアゼパン - 1 - イル) - 4 - オキシ - 1,4 - ジヒドロ
- キノリン - 2 - カルボン酸

18 mLの 3 : 1 : 1 のテトラヒドロフラン : メタノール : 水の中の 6 - メトキシ - 8 - (4 -
- メチル - [1,4]ジアゼパン - 1 - イル) - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメトキシ

50

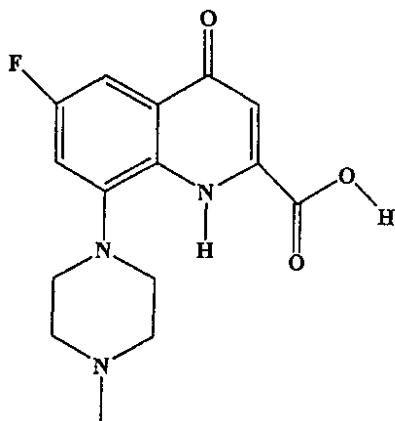
) - キノリン - 2 - カルボン酸メチルエステル(1.00g, 2.10 mmol)の淡褐色溶液に、水酸化リチウム-水和物(0.267 g, 6.35 mmol)を加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌し、1 N HClでpH4に酸性化し、さらに20分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、高真空乾燥して、橙色泡状物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO, d₆) 11.06 (s, 1H, NH), 7.53 (s, 1H, C=CH), 7.00 (d, 1H, J_m=2.4 Hz, ArH₅), 6.70 (d, 1H, J_m=2.4 Hz, ArH₇), 4.05-3.99 (m, 2H, ArNCH₂CH₂CH₂NCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.68-3.60 (m, 2H, ArNCH₂CH₂NCH₃), 3.54-3.47 (m, 2H, ArNCH₂CH₂NCH₃), 3.41-3.26 (m, 2H, ArNCH₂CH₂CH₂NCH₃), 2.82 (d, 3H, J=4.8 Hz, NCH₃), 2.46-2.41 (m, 1H, ArNCH₂CH₂CH₂NCH₃), 2.30-2.25 (m, 1H, ArNCH₂CH₂CH₂NCH₃) ; マススペクトル: 質量分析値 ([C₁₇H₂₁N₃O₄+H]⁺としての) 理論値 m/z = 332; 観測値 332。

10

【0193】

参考例 2 6

【化 6 2】



20

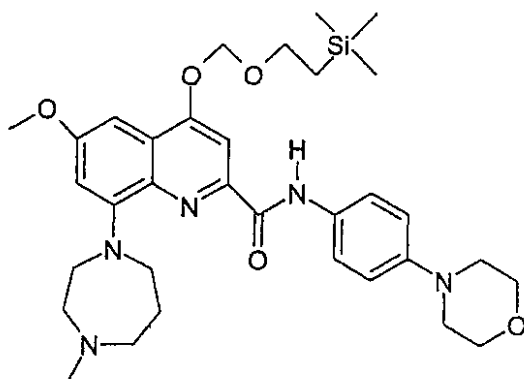
6 - フルオロ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 2 - カルボン酸の製造

この化合物を、参考例 2 5 の製造に記載したのと同じ手順により製造した。

【0194】

参考例 2 7

【化 6 3】



40

6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - [1,4]ジアゼパン - 1 - イル) - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメトキシ) - キノリン - 2 - カルボン酸(4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミドの製造

【0195】

参考例 2 7 a :

8 - プロモ - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 2 - カルボン酸

7.5 mL の 3 : 1 : 1 テトラヒドロフラン : メタノール : 水の中の 8 - プロモ - 6 - メトキシ - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメトキシ) - キノリン - 2 - カルボン酸メチル

50

エステル (参考例 2 4 c) (4.98 g, 11.3 mmol) の淡褐色溶液に、水酸化リチウム-水和物 (1.367 g, 32.6 mmol) を加えた。反応物を室温で 5 時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、次いで水に注いだ。この溶液を 1 N HCl で pH 2 に酸性化し、得られた固体を濾過により単離した。次いでこの固体をメタノールに懸濁させ、濾過して、目的生成物を得た (2.6732 g, 80%)。さらに 0.5768 g (17%) の生成物をメタノール濾液から得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO, d₆, TFA 振とう) 7.86 (d, 1H, J_m=2.7 Hz, ArH₅), 7.55 (d, 1H, J_m=2.7 Hz, ArH₇), 7.32 (s, 1H, C=CH), 3.94 (s, 3H, OCH₃) ; マススペクトル : 質量分析値 ([C₁₁H₈BrNO₄+H]⁺ としての) 理論値 m/z = 298,300; 観測値 = 298,300。

【0196】

参考例 2 7 b :

8 - プロモ - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 2 - カルボン酸 (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド

100 mL のジメチルホルムアミド中の 8 - プロモ - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 2 - カルボン酸 (参考例 2 7 a) (3.446 g, 11.56 mmol)、TBTU (9.039 g, 28.15 mmol) および HOBt (3.757 g, 27.8 mmol) の黄色懸濁液に、4 - モルホリンアニリン (2.733 g, 15.3 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (8.2 mL, 50.2 mmol) を加えた。得られたマロン色溶液を室温で窒素中で 16 時間撹拌した。この時間中に反応物は帯緑褐色になり、大量の沈殿を生成した。反応混合物を濾過し、固体をジメチルホルムアミド、水およびメタノールで洗浄した。高真空乾燥して、目的生成物を黄色固体として得た (3.09 g, 58%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO, d₆) 12.13 (s, 1H, NH), 10.18 (s, 1H, C(O)NH), 7.90 (d, 1H, J_m=2.7 Hz, ArH₅), 7.68 (d, 2H, J₀=9.0 Hz, ArH₂ および H₆), 7.63 (s, 1H, C=CH), 7.51 (d, 1H, J_m=2.7 Hz, ArH₇), 7.00 (d, 2H, J₀=9.0 Hz, ArH₃ および H₅), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (t, 4H, J=4.8 Hz, OCH₂CH₂N), 3.10 (t, 4H, J=4.8 Hz, OCH₂CH₂N) ; マススペクトル : 質量分析値 ([C₂₁H₂₀BrN₃O₄+H]⁺ としての) 理論値 m/z = 458,460 ; 観測値 = 458,460。

【0197】

参考例 2 7 c :

8 - プロモ - 6 - メトキシ - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメトキシ) - キノリン - 2 - カルボン酸 (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド

40 mL の N - メチルピロリジノン中の 8 - プロモ - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 2 - カルボン酸 (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド (参考例 2 7 b) (3.092 g, 6.75 mmol) の黄色懸濁液を、水素化ナトリウム (油中 60% の分散液, 0.410 g, 10.24 mmol) で処理した。ガスの発生および発熱が観察され、この懸濁液は淡褐色でほとんど透明になった。反応物を窒素中で室温で 10 分間撹拌した。2 - (トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド (1.6 mL, 9.1 mmol) を加えると、僅かに混濁した淡褐色溶液になった。室温で 4.5 時間ののち、反応混合物を 300 mL の水に注ぎ、15 分間撹拌し、次いで 0 で一夜保存した。固体を濾過により単離し、メタノールに懸濁させ、再び濾過し、高真空乾燥して、生成物を黄色固体として得た (3.190 g, 80%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO, d₆) 10.18 (s, 1H, C(O)NH), 7.95 (d, 1H, J_m=2.4 Hz, ArH₇), 7.83 (s, 1H, ArH₃), 7.69 (d, 2H, J₀=9.0 Hz, ArH₂ および H₆), 7.51 (d, 1H, J_m=2.7 Hz, ArH₅), 7.00 (d, 2H, J₀=9.0 Hz, ArH₃ および H₅), 5.69 (s, 2H, OCH₂O), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (t, 2H, J=8.0 Hz, OCH₂CH₂Si), 3.75 (t, 4H, J=4.7 Hz, OCH₂CH₂N), 3.10 (t, 4H, J=4.7 Hz, OCH₂CH₂N), 0.94 (t, 2H, J=8.0 Hz, OCH₂CH₂Si), -0.04 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ; マススペクトル : 質量分析値 ([C₂₇H₃₄BrN₃O₅Si+H]⁺ としての) 理論値 m/z = 588,590; 観測値 = 588,590

【0198】

参考例 2 7 d : 6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - [1,4]ジアゼパン - 1 - イル) - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメトキシ) - キノリン - 2 - カルボン酸 (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド

30 mL の無水トルエン中の 8 - プロモ - 6 - メトキシ - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エト

10

20

30

40

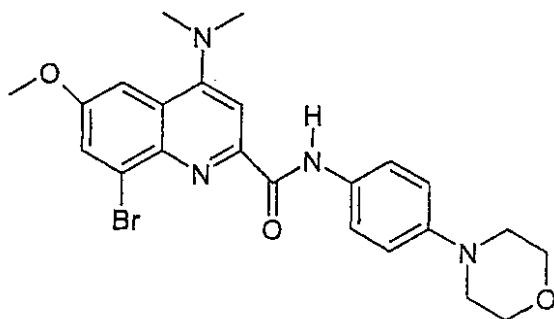
50

キシメトキシ) - キノリン - 2 - カルボン酸(4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド (参考例 2 7 c) (1.155g, 1.96 mmol)、N - メチルホモピペラジン(0.39 mL, 3.14 mmol) および 4 シープの黄緑色懸濁液に、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_2$ (90.0 mg, 0.098 mmol)および B I N A P (0.358 mg, 0.58 mmol)を加えた。得られた帯赤褐色混合物を炭酸セシウム(2.544 g, 7.81 mmol)で処理すると、色が薄くなった。反応混合物を窒素中で 1 7 時間還流加熱した。この透明褐色溶液を室温に冷却し、濃縮し、次いでシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより、9 5 : 5 ~ 5 0 : 5 0 の塩化メチレン : メタノールのスロー勾配を用いて精製して、目的生成物を得た(0.989 g, 81%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO, d_6) 9.88 (s, 1H, NH), 7.73 (s, 1H, ArH_3), 7.68 (d, 2H, $J_0=8.9$ Hz, ArH_2 , および H_6), 7.00 (d, 2H, $J_0=8.9$ Hz, ArH_3 , および H_5), 6.94 (d, 1H, $J_m=2.7$ Hz, ArH_5), 6.66 (d, 1H, $J_m=2.7$ Hz, ArH_7), 5.62 (s, 2H, OCH_2O), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (t, 2H, $J=8.0$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 3.73 (t, 4H, $J=4.7$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.63 (t, 2H, $J=5.9$ Hz, $\text{ArNC H}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$), 3.33 (bs, 2H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$), 3.09 (t, 4H, $J=4.7$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.97 (bs, 2H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$), 2.69 (bs, 2H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$), 2.35 (s, 3H, NCH_3), 2.09 (bs, 2H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$), 0.94 (t, 2H, $J=8.0$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), -0.03 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$; マススペクトル: 質量分析値 ($[\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_5\text{Si}+\text{H}]^+$ としての) 理論値 $m/z = 622$; 観測値 = 622。

【 0 1 9 9 】

参考例 2 8

【 化 6 4 】



8 - ブロモ - 4 - ジメチルアミノ - 6 - メトキシ - キノリン - 2 - カルボン酸(4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミドの製造

【 0 2 0 0 】

参考例 2 8 a :

8 - ブロモ - 4 - クロロ - 6 - メトキシ - キノリン - 2 - カルボン酸(4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド

2 0 mLの塩化メチレン中の 8 - ブロモ - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 2 - カルボン酸 (参考例 2 7 b) (1.75 mmol)の懸濁液を、塩化オキサリル(1.5 mL, 17.2 mmol)および触媒量のジメチルホルムアミド (3 滴) で処理した。反応混合物は激しく発泡し、より透明になった。反応物を 2 時間還流加熱し、室温に冷却し、濃縮して、淡黄色固体にした(窒素中で保存)。

2 0 mLの塩化メチレン中の酸クロリドの黄色溶液に、4 - モルホリノアニリン(0.347 g, 1.94 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(1.0 mL, 6.1 mmol)を加えた。この溶液は橙色になり、ガスの発生が観察された。3 0 分以内に溶液から固体が沈殿し始めた。反応物を室温で 1 時間攪拌した。固体を濾過により単離し、高真空乾燥して、目的生成物を得た(0.406 g, 49%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO, d_6) 10.15 (s, 1H, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$), 8.33 (s, 1H, ArH_3), 8.10 (d, 1H, $J_m=2.7$ Hz, ArH_7), 7.70 (d, 2H, $J_0=9.0$ Hz, ArH_2 , および H_6), 7.56 (d, 1H, $J_m=2.7$ Hz, ArH_5), 7.01 (d, 2H, $J_0=9.0$ Hz, ArH_3 , および H_5), 4.06 (s, 3H, OCH_3), 3.75 (t, 4H, $J=4.8$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.11 (t, 4H, $J=4.8$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); マススペクトル: 質量分析値 ($[\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrClN}_3\text{O}_3+\text{H}]^+$ としての) 理論値 $m/z = 476, 478$; 観測値 = 476, 478。

【 0 2 0 1 】

参考例 2 8 b :

8 - ブロモ - 4 - ジメチルアミノ - 6 - メトキシ - キノリン - 2 - カルボン酸 (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド

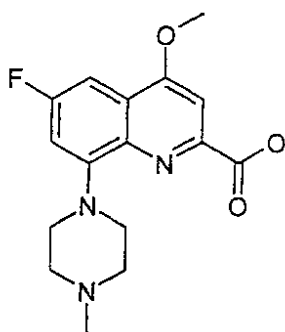
1 0 0 mL のテトラヒドロフラン中 2 . 0 M ジメチルアミン中の 8 - ブロモ - 4 - クロロ - 6 - メトキシ - キノリン - 2 - カルボン酸 (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド (参考例 2 8 a) (0.1512 g, 0.317 mmol) の溶液を、Parr ボンベ中で 1 0 0 で加熱した。初期圧力は 7 5 ~ 8 0 psi で、次いで約 6 0 psi に保持した。1 8 時間ののち、反応物を室温に冷却し、濃縮、乾燥して、粗生成物を褐色固体として得た。シリカゲル上で 1 0 0 : 0 ~ 9 5 : 5 の塩化メチレン : メタノールの勾配を用いて精製して、純粋な生成物を得た (0.142 g, 92%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO, d₆) 10.20 (s, 1H, C(O)NH), 7.90 (d, 1H, J_m = 2.7 Hz, ArH₅), 7.69 (d, 2H, J_o = 9.0 Hz, ArH₂, および H₆), 7.60 (s, 1H, ArH₃), 7.41 (d, 1H, J_m = 2.7 Hz, ArH₇), 7.01 (d, 2H; J_o = 9.0 Hz, ArH₃, および H₅), 3.96 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (t, 4H, J = 4.8 Hz, OCH₂CH₂N), 3.10 (t, 4H, J = 4.8 Hz, OCH₂CH₂N), 3.08 (s, 6H, N(CH₃)₂); マススペクトル: 質量分析値 ([C₂₁H₁₉BrClN₃O₃+H]⁺としての) 理論値 m/z = 485, 487; 観測値 = 485, 487。

10

【 0 2 0 2 】

参考例 2 9

【 化 6 5 】



20

6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - キノリン - 2 - カルボン酸の製造

30

【 0 2 0 3 】

参考例 2 9 a :

8 - ブロモ - 6 - フルオロ - 4 - メトキシ - キノリン - 2 - カルボン酸メチルエステル

還流冷却器、磁気攪拌機および窒素導入口を備えた 1 5 0 mL 容 3 頸丸底フラスコに、2 . 0 g (6.76 mmol, 1.0 当量) の 8 - ブロモ - 6 - フルオロ - 4 - オキシ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 2 - カルボン酸メチルエステルを装入する。次いでこの材料を 5 0 mL の N M P に溶解する。次いでこの溶液に、3 0 0 mg (7.44 mmol, 1.1 当量) の油中 6 0 % 水素化ナトリウム分散液を室温で少量ずつ注意深く加える。そのとき黄色に発色し、これは水素が発生してアニオンが生成したことを示す。このアニオン溶液の攪拌を 1 時間続け、次いで 1 . 1 4 g、5 0 0 μL (8.04 mmol, 1.2 当量) のヨードメタンをシリンジから加える。この混合物をさらに 2 時間反応させ、次いで 2 0 mL の水で注意深く停止させる。1 L の水で希釈したときに沈殿した固体を濾過により集め、次いで水洗して、純粋な 0 - メチル化材料を 2 . 1 g (98%) の無色固体として得た。

40

マススペクトル: 質量分析値 ([C₁₂H₉BrFNO₃+H]⁺としての) 理論値 m/z = 314、316; 観測値 = 314、316。

別法として、還流冷却器、窒素導入口および磁気攪拌機を備えた 1 0 0 mL 容 3 頸丸底フラスコに、3 5 0 mg (1.17 mmol, 1.0 当量) の 8 - ブロモ - 6 - フルオロ - 4 - オキシ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 2 - カルボン酸メチルエステルおよび 2 4 2 mg (1.75 mmol, 1.5 当量) の K₂CO₃ を装入する。この材料を 2 0 mL の D M S O に懸濁させ、次いで 7 0 に 1 時間加熱する。アニオンの生成は混合物が濁ってきたときに視覚的に確認できる。この混

50

合物を 35 に放冷し、次いで 331 mg、145 μ L (2.33 mmol, 2.0 当量) のヨウ化メチルを加え、攪拌を 2 時間続ける。この時間の終了時に、反応が完結したかどうかを LC / MS により決定する。完結したとき、この混合物を 200 mL の水に注ぎ、生成した固体を濾過により集め、水洗して、乾燥後に 340 mg (93%) の O - メチル化生成物を得る。

【0204】

参考例 29b :

6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - キノリン - 2 - カルボン酸メチルエステル

還流冷却器、磁気攪拌機および窒素導入口を備えた 250 mL 容 3 頸丸底フラスコに、2.1 g (6.68 mmol, 1.0 当量) の 8 - ブロモ - 6 - フルオロ - 4 - メトキシ - キノリン - 2 - カルボン酸メチルエステル (参考例 29a)、122 mg (0.134 mmol, 0.02 当量) のトリシジベンジリデンアセトンジパラジウム、499 mg (0.802 mmol, 0.12 当量) のラセミ体 2, 2' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチルおよび 1 g の 4 Å モレキュラーシーブおよび 80 mL の乾燥トルエンを加える。次いでこの攪拌懸濁液に 736 mg、815 μ L (7.35 mmol, 1.1 当量) の 1 - メチルピペラジン、次いで 3.05 g (9.35 mmol, 1.4 当量) の炭酸セシウムを加える。次いでこの混合物を 80 に 36 時間加熱する。この時間の終了時に、反応の完結をアリコートでの LC / MS によりモニターする。反応が完結したと決定されたとき、反応物を室温に冷却し、次いでセライトのプラグに通して濾過し、トルエンで洗浄して固体副生成物を除去した。溶出剤として塩化メチレン中の 5 ~ 25 % メタノールの勾配を用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、2.0 g (90%) の目的生成物を得た。マススペクトル：質量分析値 ($[C_{17}H_{20}FN_3O_3 + H]^+$ としての) 理論値 $m/z = 334$; 観測値 = 334。

【0205】

参考例 29c :

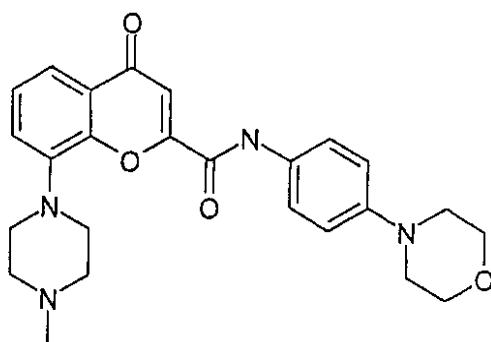
6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - キノリン - 2 - カルボン酸

30 mL の THF および 30 mL のメタノールを入れた 125 mL 容三角フラスコに、2.1 g (6.3 mmol) の 6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - キノリン - 2 - カルボン酸メチルエステル (参考例 29b) を装入する。この溶液に、291 mg (6.9 mmol, 1.1 当量) の水酸化リチウム水和物を溶解した 30 mL の水を攪拌しながら加える。この溶液を 1 時間反応させ、次いで 10 mL の 2 N HCl 溶液で停止させる。次いでこの溶液を濾過し、固体を 10 mL の 0.5 N HCl 溶液で洗浄する。次いで併せた濾液を濃縮して、2.15 g (95%) の黄色固体生成物を塩酸塩として得る。マススペクトル：質量分析値 ($[C_{16}H_{18}FN_3O_3 + H]^+$ としての) 理論値 $m/z = 320$; 観測値 = 320。

【0206】

実施例 1

【化 66】



8 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - N - [4 - (4 - モルホリニル) フェニル] - 4 - オキシ - 4H - クロメン - 2 - カルボキサミド

8 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩 (参考例 1) (400 mg, 1.23 mmol) を無水 N,N - ジメチルホルムアミド (20 ml) に懸濁させ、トリエチルアミン (0.69 ml, 4.92 mmol) を加えて透明溶液を得た。次のものをその順序で加えた: 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (205 mg, mol)、O - (1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N,N,N',N' - ペンタメチレン - ウロニウムのテトラフルオロボレート (TBTFU) (435 mg, 3.1 mmol)、次いで 4 - (ジメチルアミノ)ピリジン (25 mg)。室温で 5 分間撹拌したのち、4 - (4 - モルホリニル)アニリン (参考例 2 1) (220 mg, mmol) を加えた。反応物を室温で一夜撹拌した。この溶液を真空濃縮し、残留物をクロロホルム / 飽和重炭酸ナトリウム間に分配し、クロロホルムで抽出し (× 3)、乾燥し (MgSO₄)、真空濃縮して粗生成物を得た。

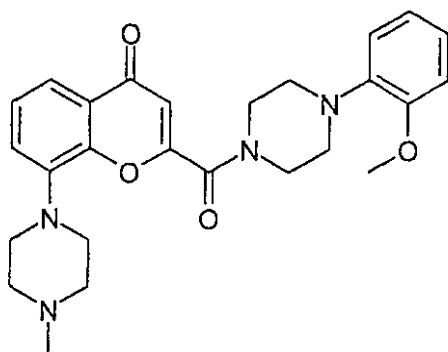
10

シリカ (230 - 400 メッシュ ASTM) 上のクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル、次いで 25 ~ 5 % メタノール / クロロホルムで溶出して、190 mg (収率 %) の 8 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - N - [4 - (4 - モルホリニル)フェニル] - 4 - オキソ - 4H - ベンゾクロメン - 2 - カルボキサミドを黄色固体として得た (融点 217 - 218 で分解および 244 - 247 で融解)。LC / MS (M + 1) m / z = 449。

【0207】

実施例 2

【化 67】



20

2 - {1 - [4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - メタノイル} - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル - クロメン) - 4 - オン

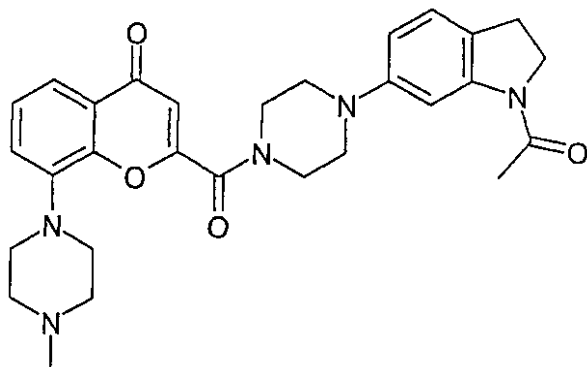
30

この化合物を、8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩 (参考例 1) および市販の 1 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン (Aldrich) から、実施例 1 で用いたのと同じ手順により製造して、黄色固体を得た。MS (M + H) m / z = 463。

【0208】

実施例 3

【化 68】



40

2 - {1 - [4 - (1 - アセチル - 2,3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 6 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - メタノイル} - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - クロメン - 4 - オン

この化合物を、8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 -

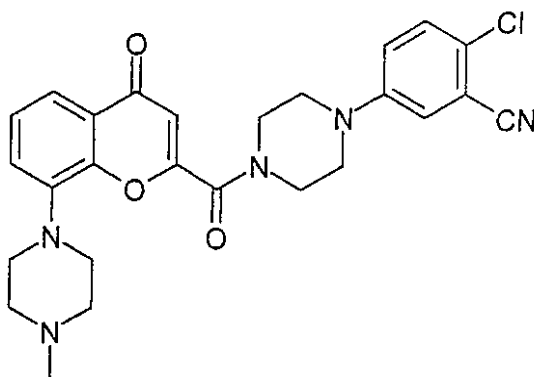
50

カルボン酸の塩酸塩（参考例 1）および 1 - (6 - ピペラジン - 1 - イル - 2,3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - エタノン（参考例 8）から、実施例 1 の製造のように製造して、黄色固体を得た。MS (M + H) m / z = 516。

【0209】

実施例 4

【化69】



10

2 - クロロ - 5 - (4 - {1 - [8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - イル] - メタノイル} - ピペラジン - 1 - イル) - ベンゾニトリル

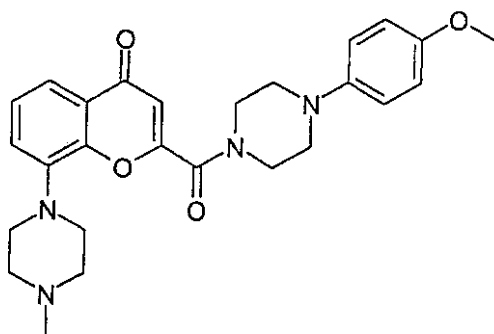
この化合物を、8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩（参考例 1）および 2 - クロロ - 5 - ピペラジン - 1 - イル - ベンゾニトリル（参考例 9）から、実施例 1 の製造のように製造して、黄色固体を得た。MS (M + H) m / z = 493。

20

【0210】

実施例 5

【化70】



30

2 - {1 - [4 - (4 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - メタノイル} - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - クロメン - 4 - オン

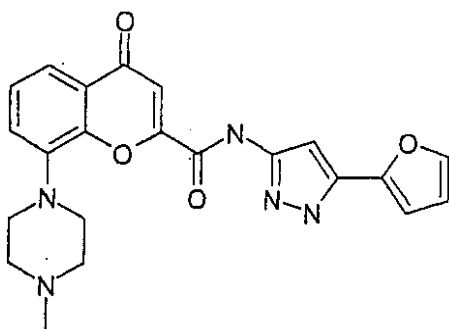
この化合物を、8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩（参考例 1）および市販(Aldrich)の 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - ピペラジンから、実施例 1 の製造のように製造して、黄色固体を得た。MS (M + H) m / z = 463。

40

【0211】

実施例 6

【化71】



10

8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキシ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸 (5 - フラン - 2 - イル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - アミド

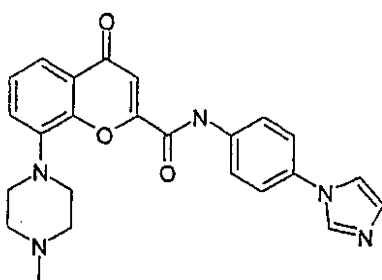
この化合物を、8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキシ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩 (参考例 1) および市販の 5 - フラン - 2 - イル - 1H - ピラゾール - 3 - イルアミン (Maybridge) から、実施例 1 の製造のように製造して、黄色固体を得た。MS (M + H) m / z = 420。

【0212】

実施例 7

【化72】

20



8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキシ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸 (4 - イミダゾール - 1 - イル - フェニル) - アミド

この化合物を、8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキシ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩 (参考例 1) および市販の 4 - イミダゾール - 1 - イル - フェニルアミン (Aldrich) から、実施例 1 の製造のように製造して、黄色固体を得た。MS (M + H) m / z = 430。

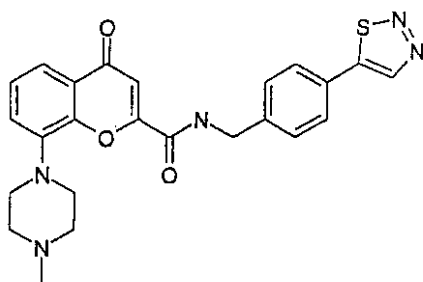
30

【0213】

実施例 8

【化73】

40



8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキシ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸 (4 - [1,2,3]チアジアゾール - 5 - イル - フェニル) - アミド

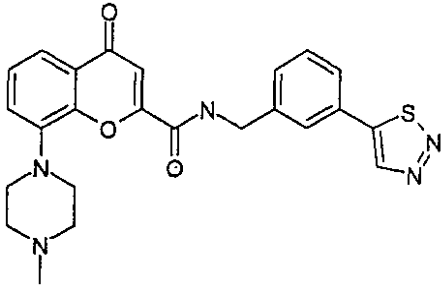
この化合物を、8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキシ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩 (参考例 1) および 4 - [1,2,3]チアジアゾール - 5 - イル - フェニルアミン (参考例 10) から、実施例 1 の製造のように製造して、黄色固体を得た。MS (M + H) m / z = 448。

50

【 0 2 1 4 】

実施例 9

【 化 7 4 】



10

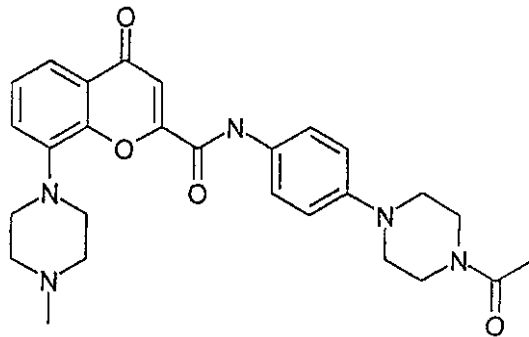
8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸 4 - [1,2,3]チアジアゾール - 5 - イル - ベンジルアミド

この化合物を、8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩（参考例 1）および市販(Maybridge)の 4 - [1,2,3]チアジアゾール - 5 - イル - ベンジルアミンから、実施例 1 の製造のように製造して、黄色固体を得た。MS (M + H) m / z = 462。

【 0 2 1 5 】

実施例 10

【 化 7 5 】



20

8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸 [4 - (4 - アセチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド

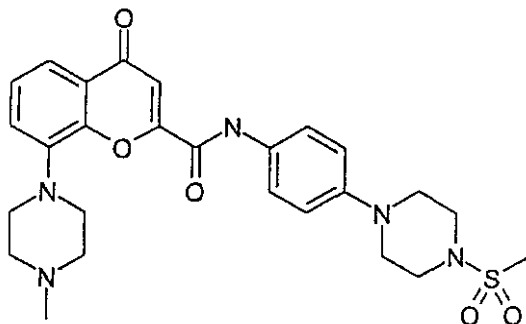
この化合物を、8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩（参考例 1）および 1 - [4 - (4 - アミ - ノフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エタノン（参考例 11）から、実施例 1 の製造のように製造して、黄色固体を得た。MS (M + H) m / z = 499。

30

【 0 2 1 6 】

実施例 11

【 化 7 6 】



40

8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸 [4 - (

50

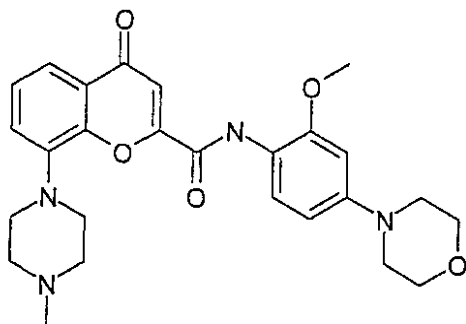
4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド

この化合物を、8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩 (参考例 1) および 4 - (4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミン (参考例 12) から、実施例 1 の製造のように製造して、黄色固体を得た。MS (M + H) m / z = 526。

【0217】

実施例 12

【化77】



10

8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸 (2 - メトキシ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド

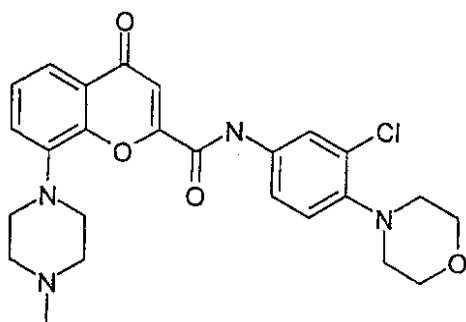
8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩 (参考例 1) (0.10 g, 0.35 mmol)、HOBt (1.10 g, 0.7 mmol)、TBTU (0.225 g, 0.7 mmol)、4 - (ジメチルアミノ)ピリジン (0.01 g, 触媒量)、トリエチルアミン (0.15 mL, 1.04 mmol) および市販の 2 - メトキシ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミン (SALOR) (0.08 g, 0.38 mmol) を、ジメチルホルムアミド (2.5 mL) に溶解し、室温で一夜撹拌した。酢酸エチル (150 mL) を加え、得られた混合物を水 (3 × 50 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮し、エーテルと共に磨砕して、黄色固体を得た (85 mg, 54%)。LCMS: m / z = 480.3

20

【0218】

実施例 13

【化78】



8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸 (3 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド

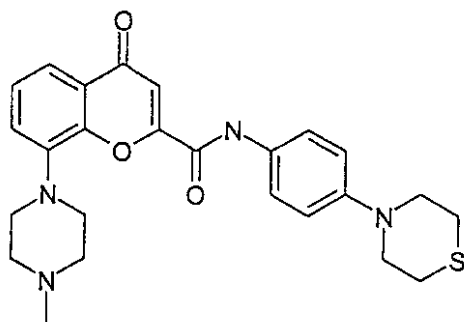
この化合物を、8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩 (参考例 1) および市販の 3 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミン (Maybridge) から、実施例 12 の製造のように製造して、黄色固体を得た (110 mg = 73%)。LCMS: m / z = 483.5

40

【0219】

実施例 14

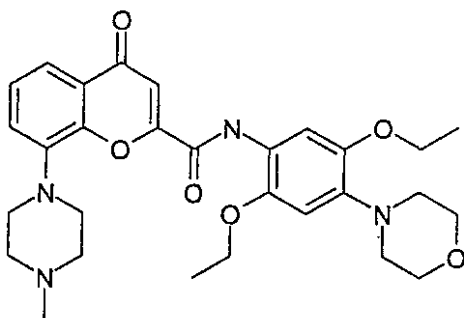
【化79】



10

【 0 2 2 0 】

【化 8 0】

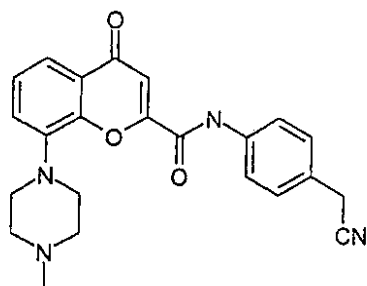


20

30

【 0 2 2 1 】

【化 8 1】



40

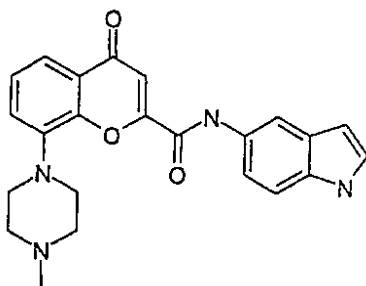
L C M S - m / z = 4 0 3 . 5

50

【 0 2 2 2 】

実施例 1 7

【 化 8 2 】



10

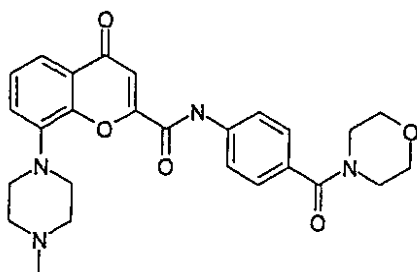
8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸 (1H - インドール - 5 - イル) - アミド

この化合物を、8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩 (参考例 1) および市販の 1H - インドール - 5 - イルアミン (Aldrich) から、実施例 1 2 の製造のように製造して、黄色固体を得た (35 mg = 29%)。LCMS - $m/z = 401.6$

【 0 2 2 3 】

実施例 1 8

【 化 8 3 】



20

8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸 [4 - (1 - モルホリン - 4 - イル - メタノイル) - フェニル] - アミド

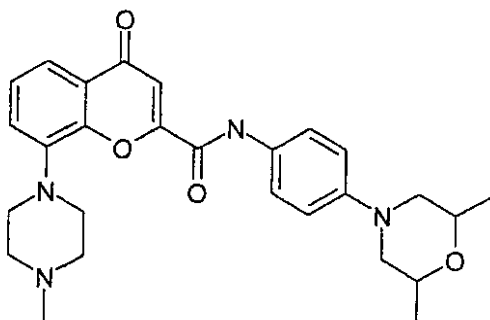
30

この化合物を、8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩 (参考例 1) および 1 - (4 - アミノ - フェニル) - 1 - モルホリン - 4 - イル - メタノン (参考例 1 4) から、実施例 1 2 の製造のように製造して、黄色固体を得た (21 mg = 15%)。LCMS - $m/z = 477.6$

【 0 2 2 4 】

実施例 1 9

【 化 8 4 】



40

8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸 [4 - (2,6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - フェニル] - アミド

この化合物を、8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩 (参考例 1) および市販の 4 - (2,6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イ

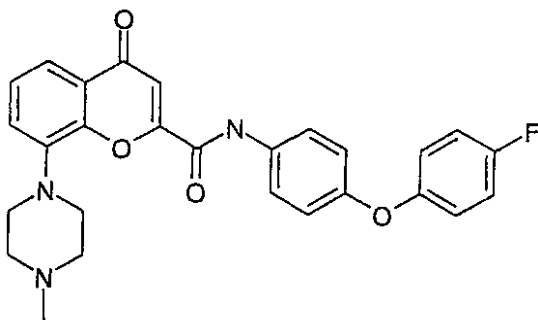
50

ル) - フェニルアミン(Maybridge)から、実施例 1 2 の製造のように製造して、黄色固体を得た(60 mg = 42%)。LCMS - $m/z = 477.6$

【0225】

実施例 2 0

【化 8 5】



10

8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸[4-(4-フルオロ-フェノキシ)-フェニル]-アミド

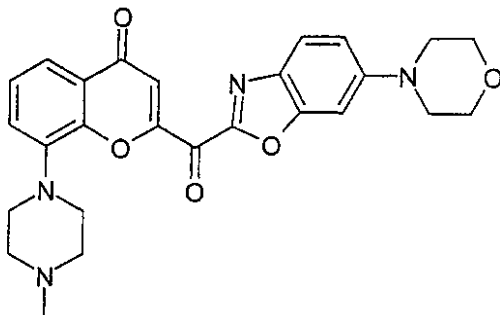
この化合物を、8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸の塩酸塩(参考例 1)および市販の 4-(4-フルオロ-フェノキシ)-フェニルアミン(Maybridge)から、実施例 1 2 の製造のように製造して、黄色固体を得た(110 mg = 77%)。LCMS - $m/z = 475.6$

20

【0226】

実施例 2 1

【化 8 6】



30

8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(6-モルホリン-4-イル-ベンゾオキサゾール-2-イル)-クロメン-4-オン

8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸の塩酸塩(参考例 1)(0.532 g, 1.85 mmol)を、25 mL容 3 頸丸底フラスコに窒素中で装入し、PPA(6 g)で処理した。次いでこの混合物を、製造した中間体 4-アミノ-3-ヒドロキシフェニルモルホリン(~85% 純度の 0.43 g, ~2 mmol)で処理した。この混合物を攪拌し、油浴中で 205 に 3 時間加熱して暗色液体を得た。この混合物を室温に冷却し、10 mLの水で処理して暗色溶液を得た。この溶液を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で徐々に pH ~ 7 に中和すると、固体が生成した。この固体を集め、数回水洗し、空気乾燥し、室温で真空乾燥して、0.65 g の黒色固体を獲た。TLC (SiO₂上 CHCl₃中の 10% MeOH) は R_f ~ 0.5 に二つの主成分、および幾つかの低 R_f の副成分を示した。この固体を飽和重炭酸ナトリウム水溶液と共に室温で磨砕した。これを濾別し、数回水洗し、空気乾燥して、0.65 g の暗灰色固体を得た。TLC は前に見られたのと同じ構成成分を示した。マスペクトル分析は、陽イオン CI による $m/e = 447$ 、および陰イオン CI による $m/e = 446$ を示した。この固体をクロロホルム中の 2% メタノールに溶解し、クロロホルム中の 2% メタノールを用いて Megabond Elute シリカゲルカラム(10 g の SiO₂)上のクロマトグラフィーにかけた。僅かに早い R_f の黄色成分を濃縮して、0.0188 g の黄色固体を得た。CI マスペクトル分析は、陽イオン CI による

40

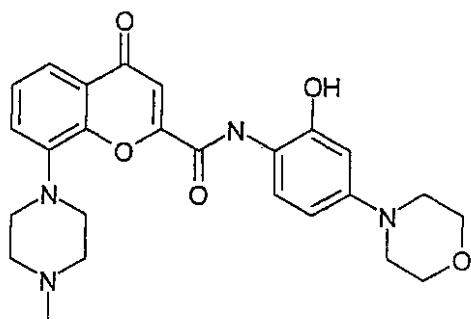
50

ースピークとして $m/z = 447$ を示した。この固体をメタノールで再結晶して、 $158.1 \sim 158.8$ の融点を有する 0.0178 g の黄色固体を得た。プロトン NMR ($CDCl_3$) および C I マススペクトル分析は、目的生成物について一致した (陽イオン C I による $m/z = 447$ ベースピーク、および陰イオン C I による $m/z = 446$ ベースピーク)。

【0227】

実施例 22

【化 87】



10

8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミド

8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸の塩酸塩 (参考例 1) (0.3768 g, 1.16 mmol) を、 100 mL 容 3 頸丸底フラスコに窒素中で装入し、 20 mL の DMF に溶解した。この溶液をトリエチルアミン (0.49 mL, 3.5 mmol)、次いで HOBt 水和物 (0.36 g, 2.3 mmol)、次いで TBTU (0.74 g, 2.3 mmol)、次いで DMAp (0.020 g) で処理した。この混合物を 10 分間攪拌し、次いで 4-アミノ-3-ヒドロキシフェニルモルホリン (参考例 21) (0.228 g, 1.17 mmol) で処理した。この混合物を 15 分間攪拌し、次いでトリエチルアミン (0.17 mL, 1.2 mmol) で処理した。この混合物を室温で 42 時間攪拌し、次いで 50 mL の飽和重炭酸ナトリウム水溶液および 50 mL の水の溶液に加えた。この混合物を酢酸エチルで 4 回抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、 0.834 g の紫色油状物を得た。この油状物をクロロホルム中の 2% メタノールに溶解し、シリカゲルカラム (直径 5.5 cm、長さ 10.5 cm) に載せ、クロロホルム中の 2% メタノール、次いでクロロホルム中の 5% メタノールで溶出させた。黄色画分を濃縮して、 0.2031 g の橙黄色固体を得た。この固体をメタノールに溶解し、中焼結ガラス製ロートで濾過し、数 mL の体積まで濃縮すると、固体が生成した。この固体を濾別し、メタノールで洗浄し、空気乾燥して、 $248.4 \sim 249.6$ の融点を有する 0.1613 g の黄土色固体を得た。プロトン COSY NMR および C I マススペクトル分析は、目的生成物について一致した (陽イオン C I による $m/z = 465$ 、および陰イオン C I による $m/z = 463$)。

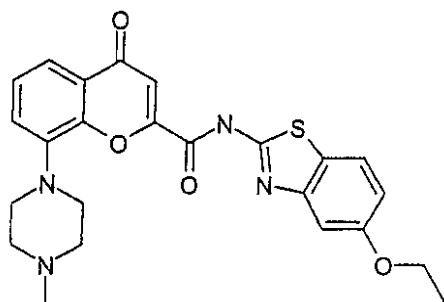
20

30

【0228】

実施例 23

【化 88】



40

8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸(5-

50

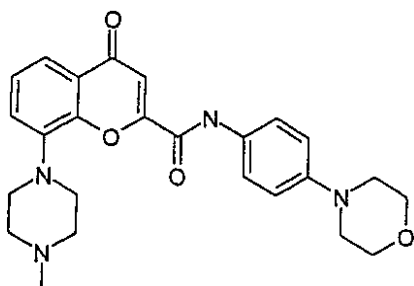
エトキシ - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - アミド

この化合物を、8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキシ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩 (参考例 1) および市販の 5 - エトキシ - ベンゾチアゾール - 2 - イルアミン (SALOR) から、実施例 12 の製造のように製造して、黄色固体を得た (55 mg = 39%)。LCMS - $m/z = 465.3$

【0229】

実施例 24

【化89】



10

8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキシ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸 (4 - ブロモ - フェニル) - アミド

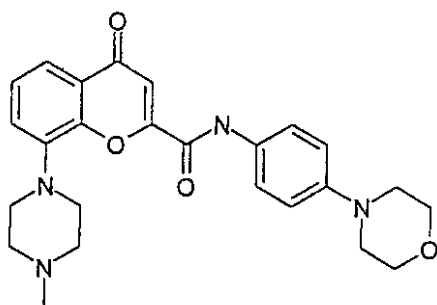
この化合物を、8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキシ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩 (参考例 1) および市販の 4 - ブロモ - フェニルアミン (Aldrich) から、実施例 12 の製造のように製造して、黄色固体を得た (1.0 g = 75%)。LCMS - $m/z = 442.4$

20

【0230】

実施例 25

【化90】



30

8 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキシ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸メチル - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル)アミド

8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキシ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸 (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド (実施例 1) (0.1046 g, 0.2332 mmol) を、10 mL 容 1 頸丸底フラスコに窒素中で装入した。この固体を 2.8 mL の無水 DMF に溶解した。この黄色溶液を室温で攪拌し、水素化ナトリウムの一部 (95% の 0.011 g, 0.44 mmol) で処理した。この混合物はガスを発生し、赤色溶液になった。これを窒素中で 20 分間攪拌し、次いでヨードメタン (0.015 mL, 0.033 g, 0.233 mmol) で処理した。この混合物を密封し、室温で 18 時間攪拌した。

40

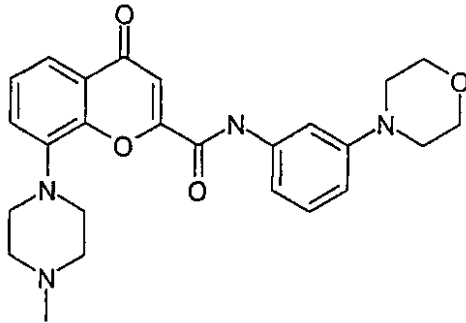
反応混合物を濃縮して大部分の DMF を除去し (浴温 35 °C, 0.5 mmHg)、暗色半固体を得た。これを数滴の水、次いで 10 mL の酢酸エチルで処理した。この混合物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、0.0564 g の黄色ガラス状物を得た。このガラス状物をジエチルエーテルと共に磨砕し、濾別し、高真空乾燥して、245.0 ~ 246.8 °C の融点を有する 0.0302 g の黄土色固体を得た。プロトン NMR および CIMS マスペクトル分析は、目的生成物について一致した (陽イオン CI による $m/z = 463$)。

50

【 0 2 3 1 】

実施例 2 6

【 化 9 1 】



10

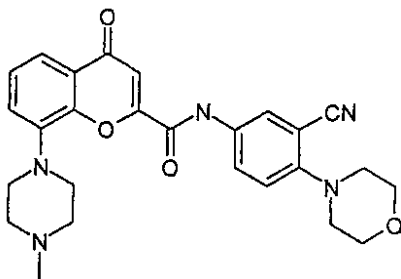
8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキシ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸 (3 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド

この化合物を、8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキシ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩 (参考例 1) および 3 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミン (参考例 18) から、実施例 12 の製造のように製造して、黄色固体を得た (120 mg = 86%)。LCMS - $m/z = 499.5$

【 0 2 3 2 】

実施例 2 7

【 化 9 2 】



30

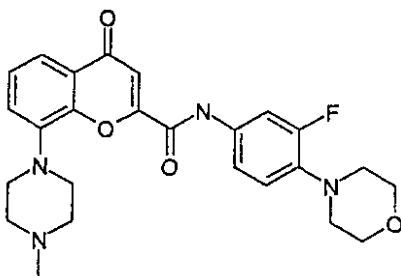
8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキシ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸 (3 - シアノ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド

この化合物を、8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキシ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩 (参考例 1) および 5 - アミノ - 2 - モルホリン - 4 - イル - ベンゾニトリル (参考例 15) から、実施例 12 の製造のように製造して、黄色固体を得た (120 mg = 82%)。LCMS - $m/z = 474.5$

【 0 2 3 3 】

実施例 2 8

【 化 9 3 】



40

8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキシ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸 (3 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド

この化合物を、8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキシ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩 (参考例 1) および 3 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニ

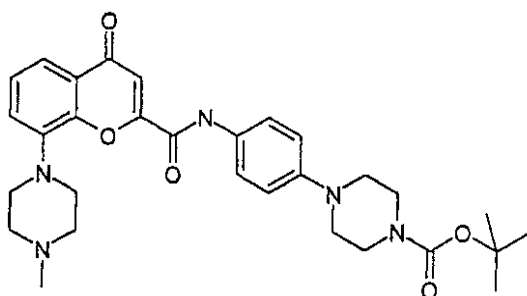
50

ルアミン (参考例 16) から、実施例 12 の製造のように製造して、黄色固体を得た (120 mg = 83%)。LCMS - $m/z = 467.6$

【0234】

実施例 29

【化94】



10

4-[4-({1-[8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル]-メタノイル}-アミノ)-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

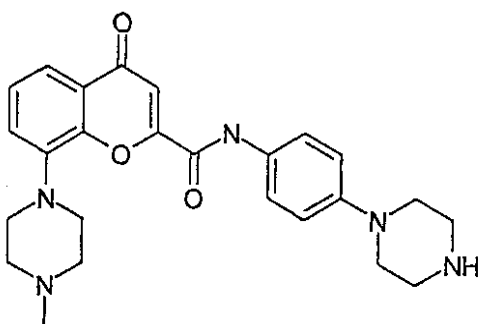
この化合物を、8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸の塩酸塩 (参考例 1) および 4-(4-アミノ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (参考例 17) から、実施例 12 の製造のように製造し

20

【0235】

実施例 30

【化95】



30

8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸(4-ピペラジン-1-イル-フェニル)-アミド

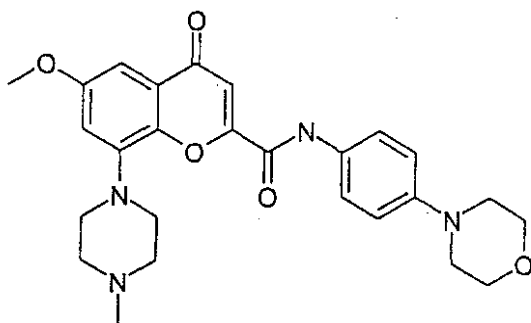
4-[4-({1-[8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル]-メタノイル}-アミノ)-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (実施例 29) (160 mg, 0.3 mmol) を酢酸エチル (20 mL) に溶解し、0 に冷却した。HCl ガスを徐々に 2 分間吹き込んだ。固体が沈殿し始めた。メタノール (3 ~ 4 mL) を加えてこの固体を溶解し、HCl ガスをさらに 2 分間吹き込んだ。この混合物を減圧濃縮し、エーテルと共に磨砕し、真空乾燥して、黄土色固体を得た (100 mg, 76%)。LCMS $m/z = 448.6$

40

【0236】

実施例 31

【化96】



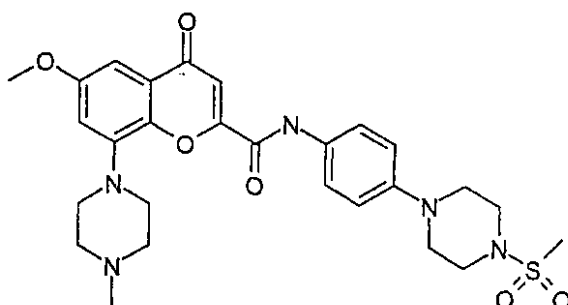
6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カ
 ルボン酸(4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド : 10

6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カ
 ルボン酸の塩酸塩 (参考例 2) (3.0 g, 8.5 mmol)、T B T U (5.5 g, 17 mmol)、1 - ヒド
 ロキシベンゾトリアゾール (2.6 g, 17 mmol)、4 - ジメチルアミノピリジン (0.05 g, 触
 媒量) および市販の 4 - モルホリン - 4 - イル - アニリン (1.66 g, 9.3 mmol) を、ジメチル
 ホルムアミド (100 mL) に溶解した。トリエチルアミン (3.5 mL, 25 mmol) を加え、この混
 合物を室温で 17 時間撹拌した。反応混合物を真空濃縮し、残留物をクロロホルム (400 mL) と飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (50 mL) との間に分配した。有機層を分離し、乾燥し (Na₂SO₄)、真空濾過した。残留物をシリカ上のクロマトグラフィーにより、クロロホルム中
 の 2 ~ 5 % メタノールで溶出させて精製し、次いでエーテルと共に磨砕して、黄色粉末を 20
 得た (1.6 g = 39%)。LCMS - m/z = 479.5、融点 = 234 ~ 236 。

【0237】

実施例 32

【化97】



6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カ
 ルボン酸[4 - (4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド

この化合物を、6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H -
 クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩 (参考例 2) および 4 - (4 - メタンスルホニル - ピペ
 ラジン - 1 - イル) - フェニルアミン (参考例 12) から、実施例 1 の製造のように製造し
 て、黄色固体を得た。GC/MS (EI, M+) m/z = 556。

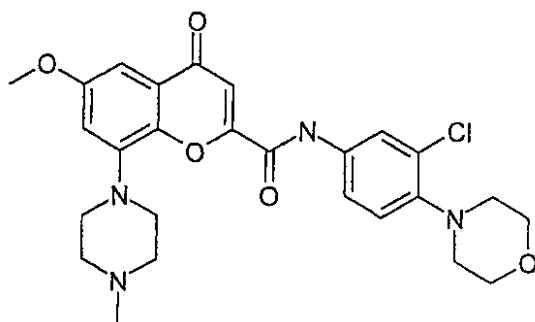
【0238】

実施例 33

【化98】

30

40



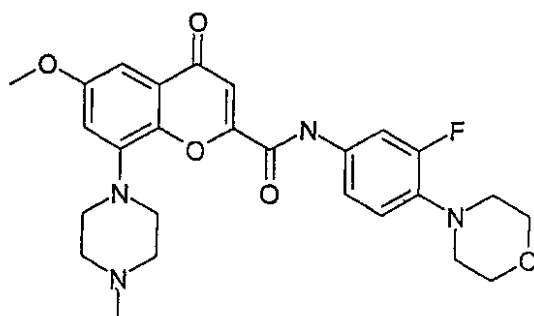
6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カ
 ルボン酸(3 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド 10

この化合物を、6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H -
 クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩(参考例 2)および市販の 3 - クロロ - 4 - モルホリン
 - 4 - イル - フェニルアミン(Maybridge)から、実施例 1 2 の製造のように製造して、黄色
 固体を得た(45 mg = 31%)。LCMS - m/z = 513.5

【0239】

実施例 3 4

【化 9 9】



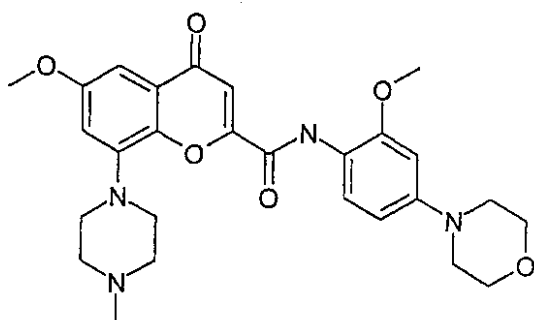
6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カ
 ルボン酸(3 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド 20

この化合物を、6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H -
 クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩(参考例 2)および 3 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 -
 イル - フェニルアミン(参考例 1 6)から、実施例 1 2 の製造のように製造して、黄色固
 体を得た(55 mg = 61%)。LCMS - m/z = 497.5

【0240】

実施例 3 5

【化 1 0 0】



6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カ
 ルボン酸(2 - メトキシ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド 40

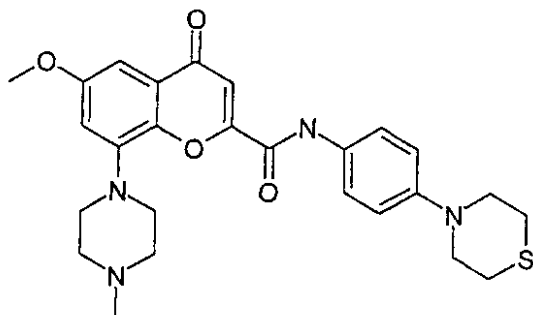
この化合物を、6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H -
 クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩(参考例 2)および市販の 2 - メトキシ - 4 - モルホリ
 ン - 4 - イル - フェニルアミン(SALOR)から、実施例 1 2 の製造のように製造して、黄色固 50

体を得た(55 mg = 38%)。LCMS - m/z = 510.5

【0241】

実施例 36

【化101】



10

6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸(4 - チオモルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド

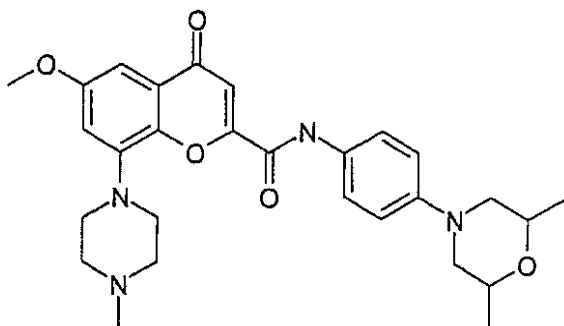
この化合物を、6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩(参考例2)および4 - チオモルホリン - 4 - イル - フェニルアミン(参考例13)から、実施例12の製造のように製造して、黄色固体を得た(99 mg = 71%)。LCMS - m/z = 495.5

【0242】

20

実施例 37

【化102】



30

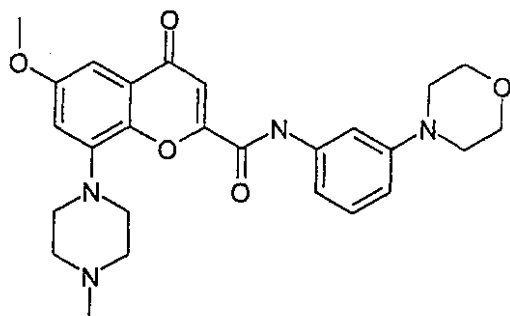
6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸[4 - (2,6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - フェニル] - アミド

この化合物を、6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩(参考例2)および市販の4 - (2,6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - フェニルアミン(Maybridge)から、実施例12の製造のように製造して、黄色固体を得た(70 mg = 49%)。LCMS - m/z = 507.5

【0243】

実施例 38

【化103】



40

6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カ

50

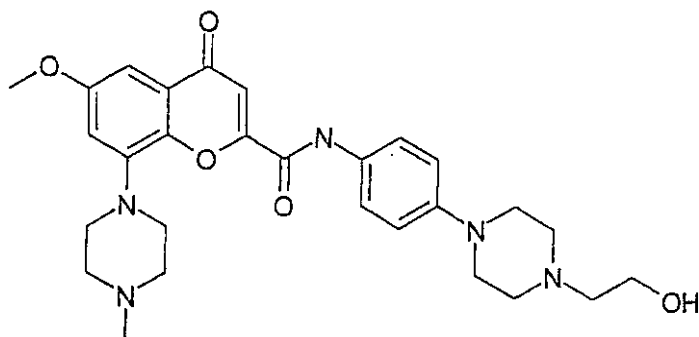
ルボン酸(3-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミド

この化合物を、6-メトキシ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸の塩酸塩(参考例2)および3-モルホリン-4-イル-フェニルアミン(参考例18)から、実施例12の製造のように製造して、黄色固体を得た(80 mg = 60%)。LCMS - $m/z = 479.5$

【0244】

実施例39

【化104】



10

6-メトキシ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸{4-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-フェニル}-アミド

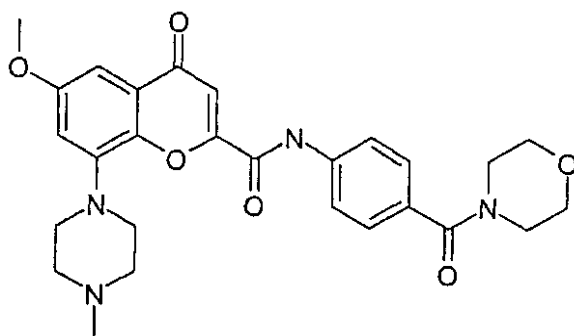
20

この化合物を、6-メトキシ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸の塩酸塩(参考例2)および2-[4-(4-アミノ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノール(参考例19)から、実施例12の製造のように製造して、黄色固体を得た(80 mg = 60%)。融点 = 211.5 ~ 212.2 (分解)、MS - 陽イオンICによる $m/z = 492$ 、および陰イオンCIによる $m/z = 490$ にベースピーク

【0245】

実施例40

【化105】



30

6-メトキシ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸[4-(1-モルホリン-4-イル-メタノイル)-フェニル]-アミド

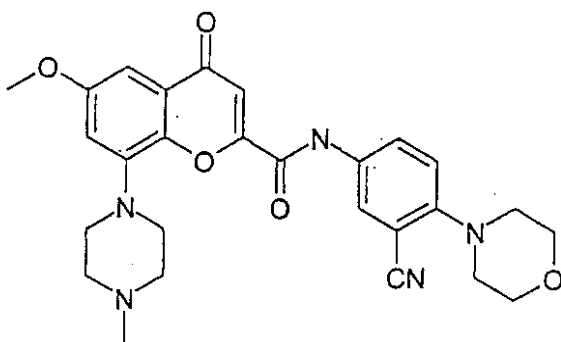
40

この化合物を、6-メトキシ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸の塩酸塩(参考例2)および1-(4-アミノ-フェニル)-1-モルホリン-4-イル-メタノン(参考例14)から、実施例12の製造のように製造して、黄色固体を得た(170 mg = 80%)。LCMS - $m/z = 507.5$

【0246】

実施例41

【化106】



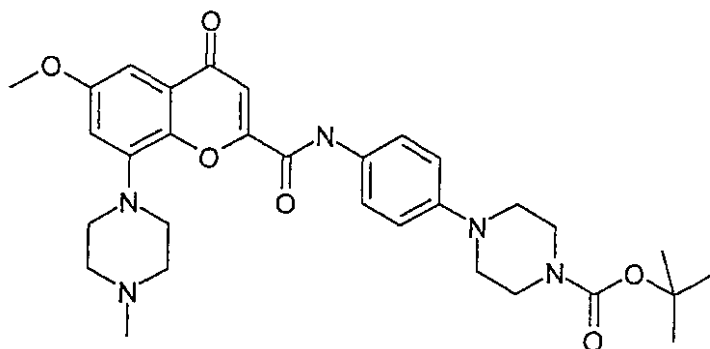
6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カ
 ルボン酸(3 - シアノ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド 10

この化合物を、6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H -
 クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩(参考例 2)および 5 - アミノ - 2 - モルホリン - 4 -
 イル - ベンゾニトリル(参考例 15)から、実施例 12 の製造のように製造して、黄色固
 体を得た(120 mg = 57%)。LCMS - $m/z = 504.5$

【0247】

実施例 42

【化107】



4 - [4 - ({ 1 - [6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H -
 クロメン - 2 - イル] - メタノイル } - アミノ) - フェニル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸
 tert - ブチルエステル 30

6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カ
 ルボン酸の塩酸塩(参考例 2)(1.04 g, 2.93 mmol)を、250 mL容 3 頸丸底フラスコに
 窒素中で装入し、50 mLの DMF に溶解した。この溶液をトリエチルアミン(1.22 mL, 8.
 79 mmol)、次いで HOBt 水和物(0.90 g, 5.9 mmol)、次いで TBTU(1.88 g, 5.9 mmol)、
 次いで DMAPI(0.056 g, 0.46 mmol)で処理した。この混合物を 10 分間攪拌し、次
 いで 4 - (4 - アミノ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル(参
 考例 17)(0.81 g, 2.9 mmol)で処理した。この混合物を 15 分間攪拌し、次いでトリ
 エチルアミン(0.41 mL, 2.9 mmol)で処理した。この混合物を室温で 18 時間攪拌し、次
 いで濃縮し(圧力 1 mmHg, 浴温 45)、暗色液体を得た。この濃縮物を 80 mLの飽和重
 炭酸ナトリウム水溶液で処理し、酢酸エチルで抽出して、有機層中に懸濁した黄色固体を
 生成させた。この固体を濾別し、ジエチルエーテルで洗浄し、水洗し、真空乾燥し(圧力
 0.1 mmHg, 25)、0.36 g の黄色固体を得た。融点 = 232.3 ~ 232.8 。
 プロトン NMR および CI マススペクトル分析は、目的生成物について一致した(陽イオン
 CI による $m/e = 578$ 、および陰イオン CI による $m/e = 576$)。

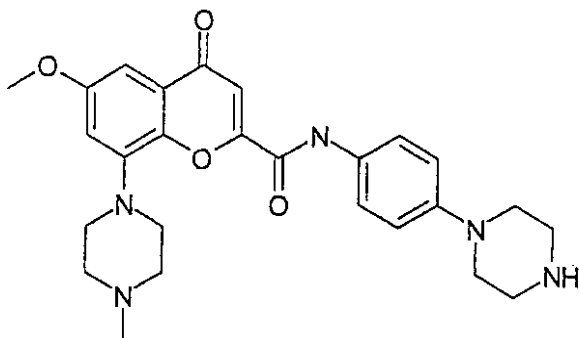
この水層を酢酸エチルで 2 回抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、
 1.35 g の暗色半固体を得た。これをジエチルエーテルと共に磨砕し、室温で放置する
 と沈殿が生成した。この固体を濾別し、ジエチルエーテルで洗浄し、室温で真空乾燥して、
 0.4816 g の黄色固体を得た。CI マススペクトル分析は、目的生成物について一
 致した(陽イオン CI による $m/z = 578$ 、および陰イオン CI による $m/z = 576$)。

50

【 0 2 4 8 】

実施例 4 3

【 化 1 0 8 】



10

6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸 (4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミド

4 - [4 - ({ 1 - [6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - イル] - メタノイル } - アミノ) - フェニル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (実施例 4 2) (0.792 g, 1.37 mmol) を、 5 0 mL 容丸底フラスコに窒素中で装入し、 1 5 mL の塩化メチレンに溶解した。この溶液を 1 5 mL のトリフルオロ酢酸 (195 mmol) で処理して暗色溶液を得た。これを室温で 1 8 時間撹拌した。これを濃縮して褐色泡状物を得た。この泡状物を 3 0 mL の飽和重炭酸ナトリウム水溶液で処理し、室温で撹拌すると、黄色固体が生成した。この固体を濾別し、数回水洗し、空気乾燥し、高真空乾燥し (圧力 0.1 mmHg)、 0.493 g の黄色固体を得た。融点 = 203.6 ~ 204.7 .

20

プロトン NMR および C I マススペクトル分析は、目的生成物について一致した (陽イオン C I による $m/z = 478$ 、および陰イオン C I による $m/z = 476$)。

【 0 2 4 9 】

実施例 4 4 ~ 5 4

以下の実施例を、Argonaut Quest 合成装置で 6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸 (4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミド (実施例 4 3) をアシル化することにより、平行して製造した。

30

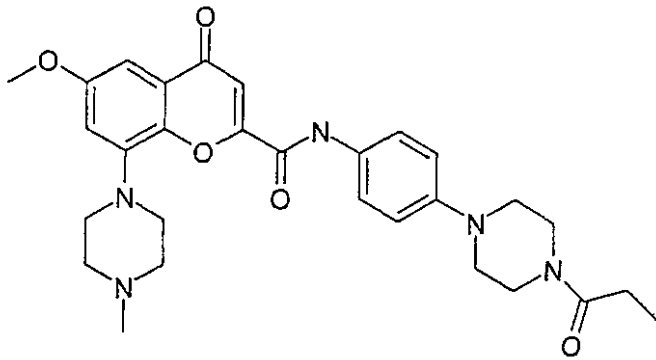
ピペラジン側鎖を、 1 1 種の個別の市販のアシル化およびスルホニル化試薬を用いて平行様式で誘導体化した。使用した樹脂は、Argonaut Tech ポリスチレンアミン樹脂であった。各 5 mL の Quest 管に、 0.010 g (0.021 mmol) の出発 H - N ピペラジンおよび 3 mL の塩化メチレン、次いで 4 当量 (0.08 mmol) の P S - D I E A 樹脂 (ジイソプロピルベンジルアミン P S 樹脂) を充填して、HCl を掃去した。次いで各管をアシルクロリド、スルホニルクロリドまたはイソシアネート (各 2 当量)、次いでさらに少量の塩化メチレンで処理した。管を窒素中で密封し、室温で 3 時間撹拌した。次いでこれらの混合物を開放し、約 4 当量 (0.08 mmol) の P S - トリスアミン樹脂 (第一級アミン P S 樹脂) で処理して、過剰のアシル化またはスルホニル化試薬を掃去した。これらの混合物を密封し、 1.5 時間撹拌し、次いで直接バイアルに濾過し、濃縮して生成物を得た。これらの生成物を HPLC マススペクトル分析により特性決定し、HPLC による純度が 90 % を超えることを認めた。これらの化合物を、 5 - HT 受容体結合の親和性および選択性を決定するために 5 - HT 1 b 結合アッセイに付した。

40

【 0 2 5 0 】

実施例 4 4

【 化 1 0 9 】



10

6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸[4 - (4 - プロピオニル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド

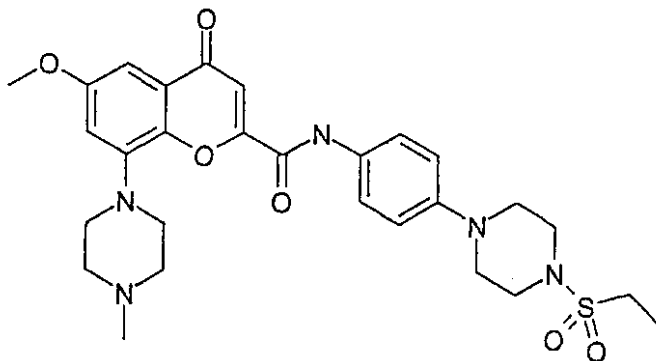
この化合物を、6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸(4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミド(実施例 43) および市販のプロピオニルクロリド(Aldrich)から、上記の平行合成により製造した。MS - 陽イオンCIによる $m/z = 534$ にベースピーク

【0251】

実施例 45

【化110】

20



6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸[4 - (4 - エタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド。MS

- 陽イオンCIによる $m/z = 570$ にベースピーク

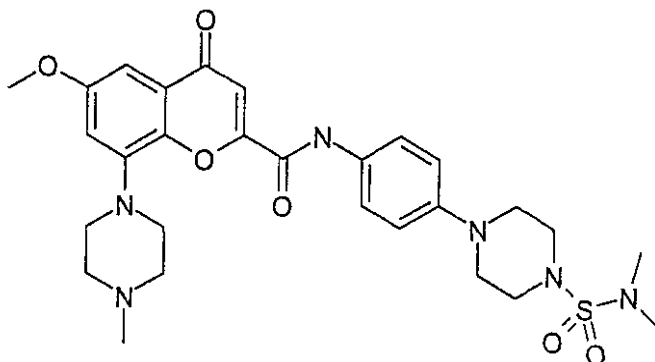
この化合物を、6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸(4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミド(実施例 43) および市販のエタンスルホニルクロリド(Aldrich)から、上記の平行合成により製造した。

【0252】

実施例 46

【化111】

40



6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カ

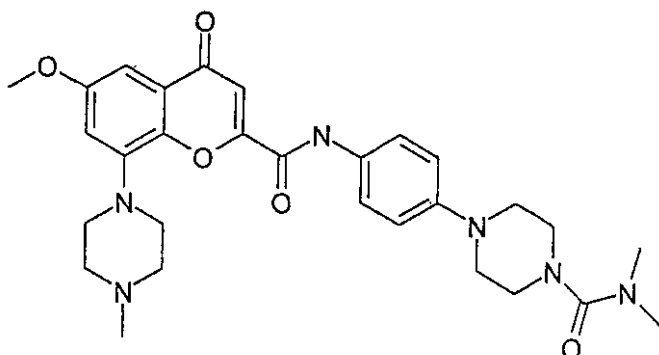
50

ルボン酸[4-(4-ジメチルスルファモイル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-アミド
この化合物を、6-メトキシ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸(4-ピペラジン-1-イル-フェニル)-アミド(実施例43)および市販のジメチルスルファモイルクロリド(Aldrich)から、上記の平行合成により製造した。MS - 陽イオンCIによる $m/z = 585$ にベースピーク

【0253】

実施例47

【化112】



10

4-[4-({1-[6-メトキシ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル]-メタノイル}-アミノ)-フェニル]-ピペラジン-1-イル-カルボン酸ジメチルアミド

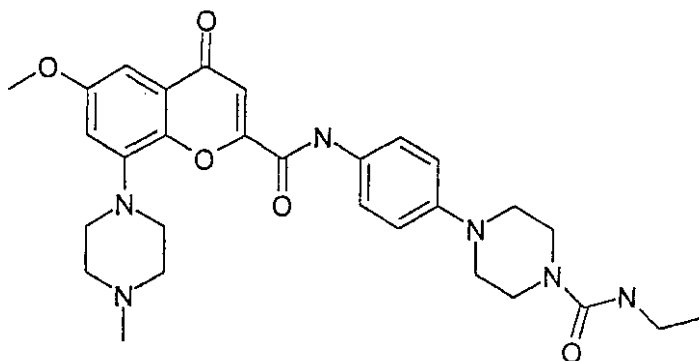
20

この化合物を、6-メトキシ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸(4-ピペラジン-1-イル-フェニル)-アミド(実施例43)および市販のジメチルカルバミルクロリド(Aldrich)から、上記の平行合成により製造した。MS - 陽イオンCIによる $m/z = 549$ にベースピーク

【0254】

実施例48

【化113】



30

4-[4-({1-[6-メトキシ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル]-メタノイル}-アミノ)-フェニル]-ピペラジン-1-イル-カルボン酸エチルアミド

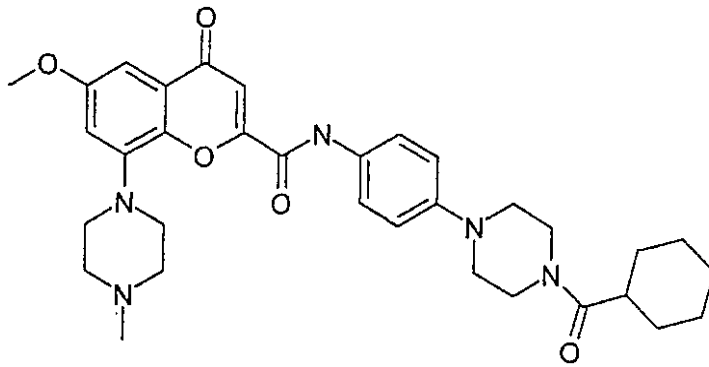
40

この化合物を、6-メトキシ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸(4-ピペラジン-1-イル-フェニル)-アミド(実施例43)および市販のエチルイソシアネート(Aldrich)から、上記の平行合成により製造した。MS - 陽イオンCIによる $m/z = 549$ にベースピーク

【0255】

実施例49

【化114】



10

4 - [4 - ({ 1 - [6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - イル] - メタノイル } - アミノ) - フェニル] - ピペラジン - 1 - イル - カルボン酸シクロヘキシルアミド

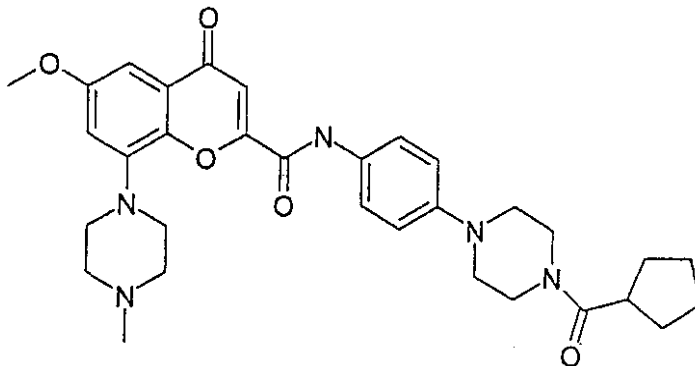
この化合物を、6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸(4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミド(実施例 4 3) および市販のシクロヘキシルイソシアネート(Aldrich)から、上記の平行合成により製造した。MS - 陽イオンCIによる $m/z = 603$ にベースピーク

【0256】

実施例 5 0

【化 1 1 5】

20



30

4 - [4 - ({ 1 - [6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - イル] - メタノイル } - アミノ) - フェニル] - ピペラジン - 1 - イル - カルボン酸シクロペンチルアミド

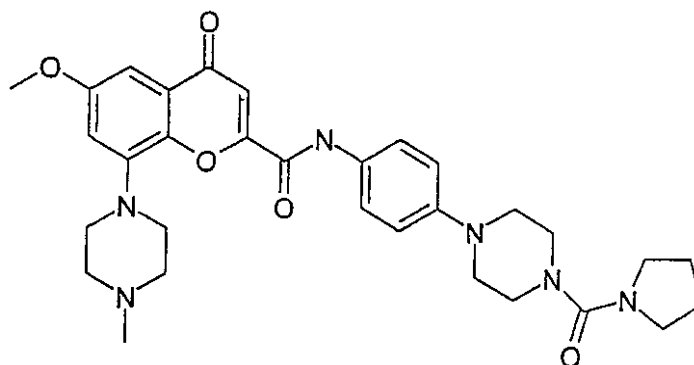
この化合物を、6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸(4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミド(実施例 4 3) および市販のシクロペンタンカルボニルクロリド(Aldrich)から、上記の平行合成により製造した。MS - 陽イオンCIによる $m/z = 574$ にベースピーク。

【0257】

実施例 5 1

【化 1 1 6】

40



50

6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸 { 4 - [4 - (1 - ピロリジン - 1 - イル - メタノイル) - ピペラジン - 1 - イル] - フェニル } - アミド

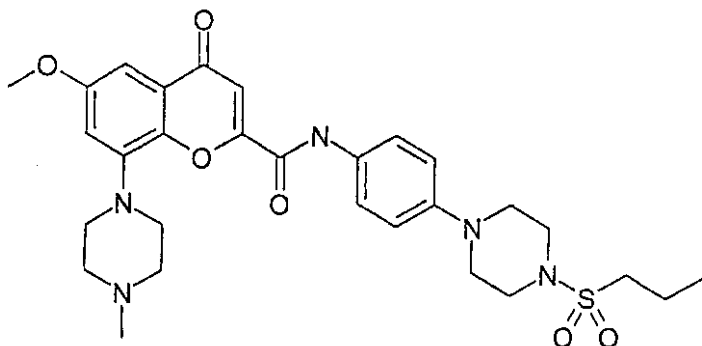
この化合物を、6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸 (4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミド (実施例 4 3) および市販の 1 - ピロリジニカルボニルクロリド (Aldrich) から、上記の平行合成により製造した。MS - 陽イオン C I による $m/z = 575$ にベースピーク。

【 0 2 5 8 】

実施例 5 2

【 化 1 1 7 】

10



20

6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸 { 4 - [4 - (プロパン - 2 - スルホニル) - ピペラジン - 1 - イル] - フェニル } - アミド

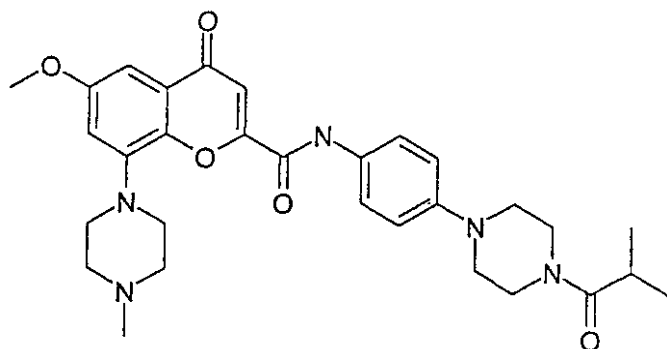
この化合物を、6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸 (4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミド (実施例 4 3) および市販のイソプロピルスルホニルクロリド (Aldrich) から、上記の平行合成により製造した。MS - 陽イオン C I による $m/z = 584$ にベースピーク。

【 0 2 5 9 】

実施例 5 3

【 化 1 1 8 】

30



40

6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸 { 4 - [4 - (2 - メチル - プロパノイル) - ピペラジン - 1 - イル] - フェニル } - アミド

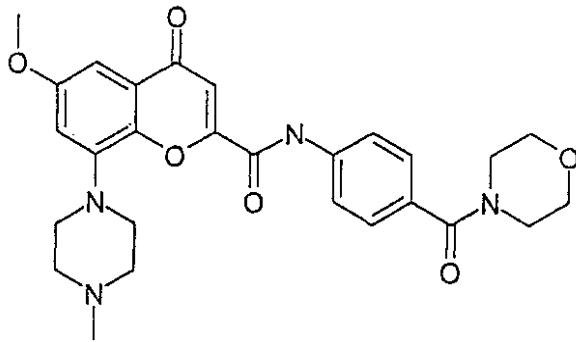
この化合物を、6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸 (4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミド (実施例 4 3) および市販のイソブチリルクロリド (Aldrich) から、上記の平行合成により製造した。MS - 陽イオン C I による $m/z = 548$ にベースピーク。

【 0 2 6 0 】

実施例 5 4

【 化 1 1 9 】

50



10

6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸 { 4 - [4 - (1 - モルホリン - 4 - イル - メタノイル) - ピペラジン - 1 - イル] - フェニル } - アミド

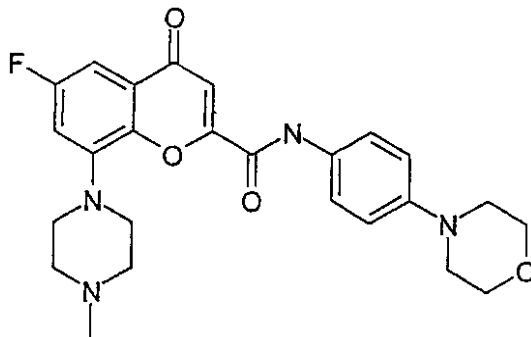
この化合物を、6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸 (4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミド (実施例 4 3) および市販のモルホリン - 4 - カルボニルクロリド (Aldrich) から、上記の平行合成により製造した。MS - 陽イオン C I による $m/z = 591$ にベースピーク。

【0261】

実施例 5 5

【化 1 2 0】

20



30

6 - フルオロ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸 (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド

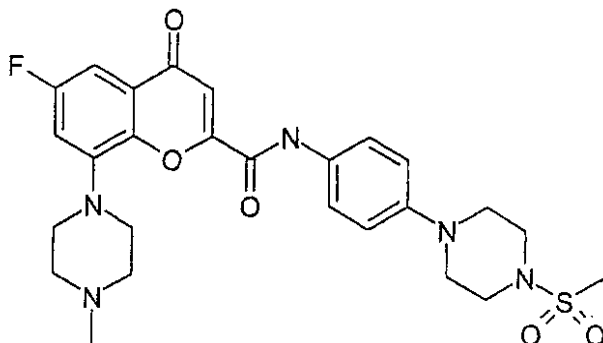
この化合物を、6 - フルオロ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩 (参考例 3) および 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミン (参考例 2 0) から、実施例 1 の製造のように製造して、黄色固体を得た。MS ($M + H$) $m/z = 467$

【0262】

実施例 5 6

【化 1 2 1】

40



6 - フルオロ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カ

50

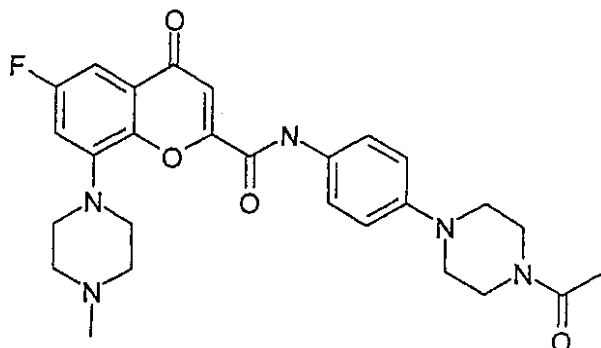
ルボン酸[4-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-アミド

この化合物を、6-フルオロ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸の塩酸塩(参考例3)および4-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミン(参考例12)から、実施例1の製造のように製造して、黄色固体を得た。MS(M+H) m/z = 544

【0263】

実施例57

【化122】



10

6-フルオロ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸[4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-アミド

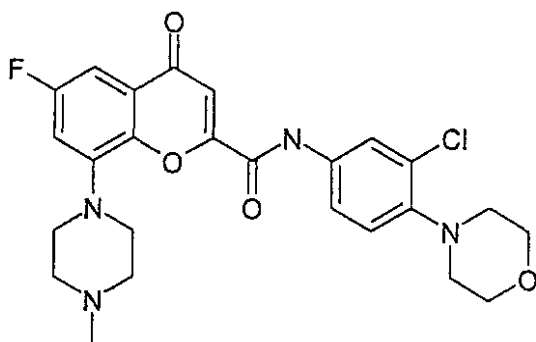
20

この化合物を、6-フルオロ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸の塩酸塩(参考例3)および1-[4-(4-アミノ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン(参考例11)から、実施例1の製造のように製造して、黄色固体を得た。MS(M+H) m/z = 508

【0264】

実施例58

【化123】



30

6-フルオロ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸(3-クロロ-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミド

40

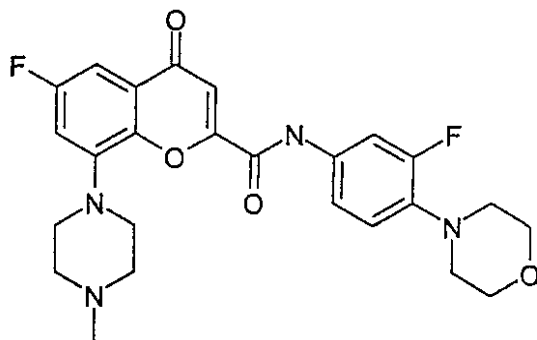
6-フルオロ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸の塩酸塩(参考例3)(150 mg, 0.43 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(140 mg, 0.9 mmol)、O-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-ペンタメチレン-ウロニウムテトラフルオロボレート(290 mg, 0.9 mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(10 mg, 触媒量)、トリエチルアミン(0.2 mL, 1.5 mmol)および市販の3-クロロ-4-モルホリン-4-イル-フェニルアミン(Maybridge)を、ジメチルホルムアミド(2.5 mL)に溶解し、室温で一晩撹拌した。17時間で、水(20 mL)を加え、得られた混合物を15~30分間撹拌した。この混合物を真空濾過し、残留物を水洗し、空気乾燥して、黄色粉末を得た(220 mg = 定量的収率)。LC/MS - m/z = 501.5

【0265】

実施例59

50

【化 1 2 4】



10

6 - フルオロ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸(3 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド

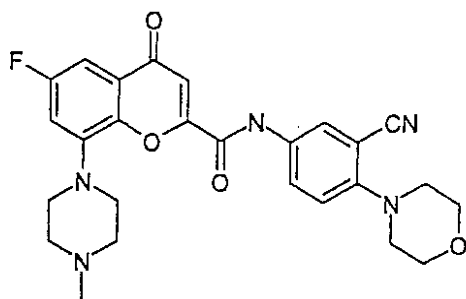
この化合物を、6 - フルオロ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩 (参考例 3) および 3 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミン (参考例 16) から、実施例 58 の製造のように製造して、黄色固体を得た (210 mg = 99%)。LC / MS - m / z = 485.5

【 0 2 6 6】

実施例 60

【化 1 2 5】

20



6 - フルオロ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸(3 - シアノ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド

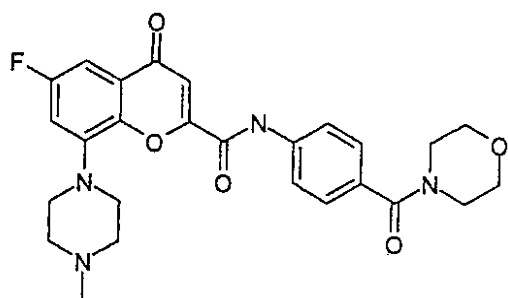
この化合物を、6 - フルオロ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩 (参考例 3) および 5 - アミノ - 2 - モルホリン - 4 - イル - ベンゾニトリル (参考例 15) から、実施例 58 の製造のように製造して、黄色固体を得た (210 mg = 99%)。LC / MS - m / z = 492.5

【 0 2 6 7】

実施例 61

【化 1 2 6】

40



6 - フルオロ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸[4 - (1 - モルホリン - 4 - イル - メタノイル) - フェニル] - アミド

この化合物を、6 - フルオロ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H -

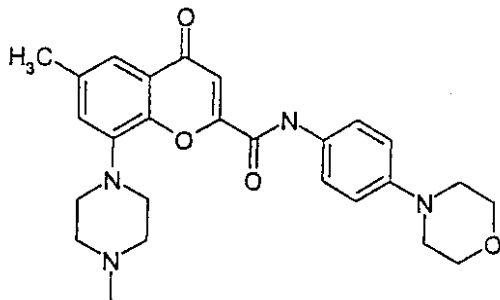
50

クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩 (参考例 3) および 1 - (4 - アミノ - フェニル) - 1 - モルホリン - 4 - イル - メタノン (参考例 14) から、実施例 58 の製造のように製造して、黄色固体を得た (220 mg = 定量的収率)。LC / MS - $m/z = 495.5$

【0268】

実施例 62

【化127】



10

6 - メチル - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸 (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド

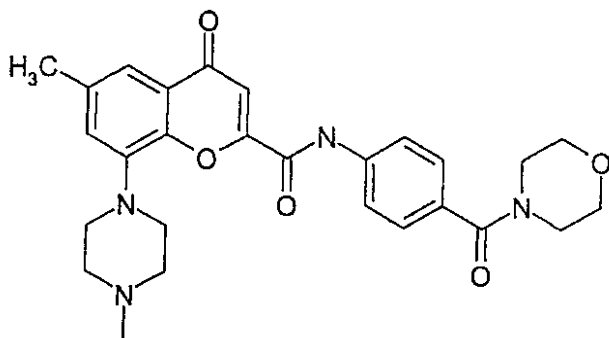
この化合物を、6 - メチル - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩 (参考例 4) および 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミン (参考例 20) から、実施例 1 の製造のように製造して、黄色固体を得た。LC MS - $m/z = 463.6$

20

【0269】

実施例 63

【化128】



30

6 - メチル - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸 [4 - (1 - モルホリン - 4 - イル - メタノイル) - フェニル] - アミド

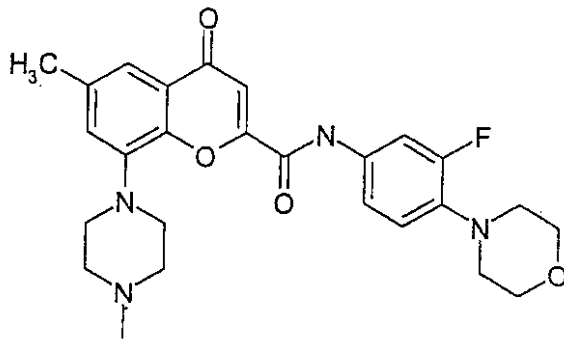
この化合物を、6 - メチル - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩 (参考例 4) および 1 - (4 - アミノ - フェニル) - 1 - モルホリン - 4 - イル - メタノン (参考例 14) から、実施例 1 の製造のように製造して、黄色固体を得た。LC MS - $m/z = 491.6$

【0270】

実施例 64

【化129】

40



10

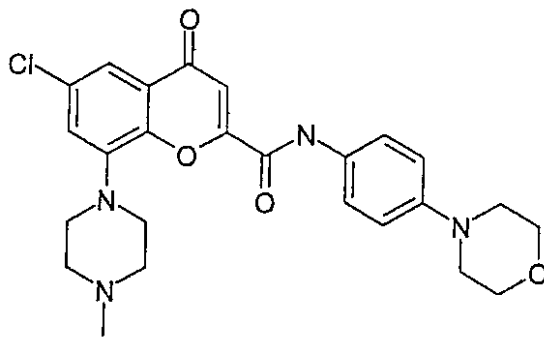
6 - メチル - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸(3 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド

この化合物を、6 - メチル - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩 (参考例 4) および 3 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミン (参考例 16) から、実施例 1 の製造のように製造して、黄色固体を得た。LCMS - $m/z = 504.5$

【0271】

実施例 65

【化130】



20

6 - クロロ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸(4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド

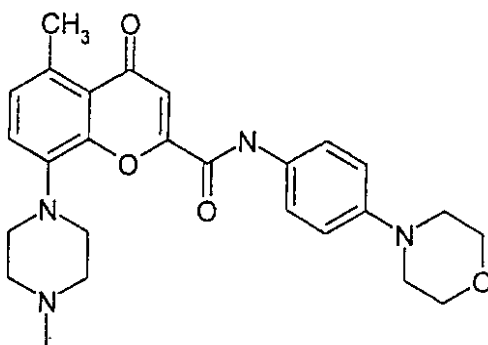
30

この化合物を、6 - クロロ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩 (参考例 5) および 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミン (参考例 20) から、実施例 1 の製造のように製造して、黄色固体を得た。LCMS - $m/z = 483.3$

【0272】

実施例 66

【化131】



40

5 - メチル - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸(4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド

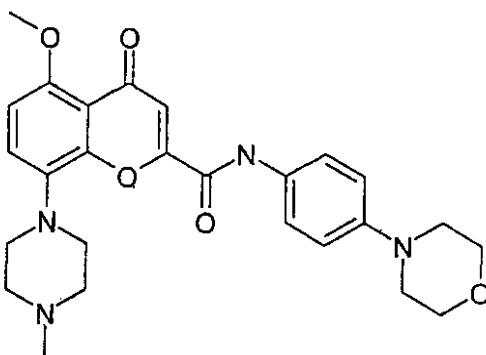
50

この化合物を、5 - メチル - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩 (参考例 6) および 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミン (参考例 20) から、実施例 1 の製造のように製造して、黄色固体を得た (116 mg = 84%)。LCMS - m/z = 463.5

【0273】

実施例 67

【化132】



10

5 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸 (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド

この化合物を、5 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩 (参考例 7) および 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミン (参考例 20) から、実施例 1 の製造のように製造して、黄色固体を得た (149 mg = 50%)。LCMS - m/z = 479.4

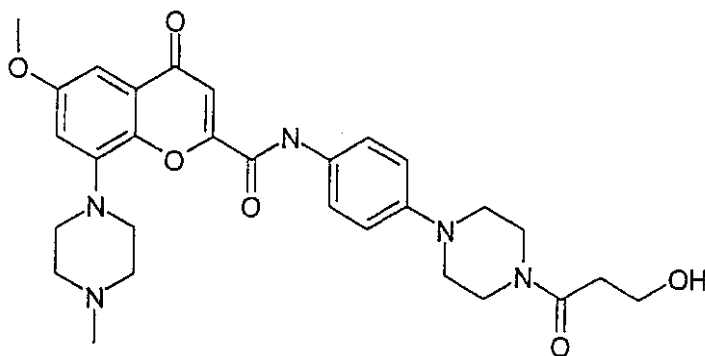
20

以下の追加の実施例は、構造が実施例 44 ~ 54 と類似する 4 - 置換ピペラジン - 1 - イル - フェニルアミドを組み入れる。

【0274】

実施例 68

【化133】



30

6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸 {4 - [4 - (3 - ヒドロキシ - プロパノイル) - ピペラジン - 1 - イル] - フェニル} - アミド

40

6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸 (4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミド (実施例 43) (1.5 g, 2.12 mmol) を、50 mL の CH_2Cl_2 を入れた 100 mL 容フラスコに装入した。この懸濁液をトリエチルアミン (4 当量, 1.2 mL, 8.5 mmol) および - プロピオニルアセトン (0.2 mL, 3.2 mmol) で処理し、反応物を室温で 2 時間攪拌し、次いで 50 に 2 時間加熱した。次いでさらに 0.8 mL の - プロピオニルアセトンを加え、反応物をさらに 4 時間加熱した。反応物を室温に放冷し、次いで濃縮した (圧力 1 mmHg)。濃縮物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で処理し、得られた固体を真空濾過により集めた。残留物をシリカ上のクロマトグラフィーにより、クロロホルム中の 2 % メタノールで溶出させて精製し、次いで濃縮した (圧

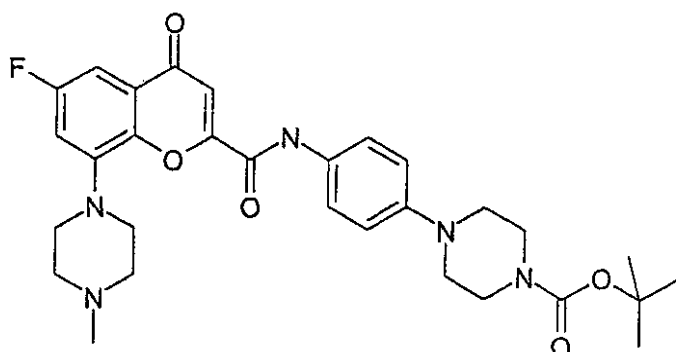
50

力 1 mmHg)。次いでエーテルと共に磨砕して黄色粉末を得た。これを 50 で 48 時間高真空乾燥した(100 mg)。LCMS - m/z 550、融点 = 195 ~ 197。

【0275】

実施例 69

【化134】



10

4-[4-({1-[6-フルオロ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル]-メタノイル}-アミノ)-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

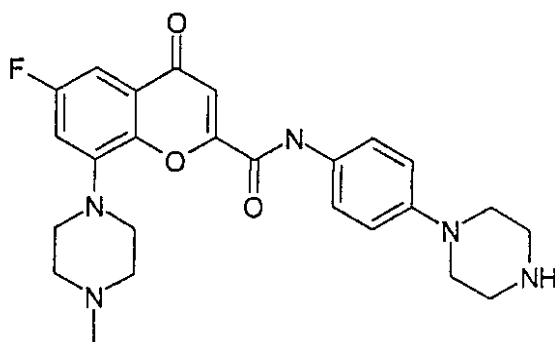
この化合物を、6-フルオロ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸の塩酸塩(参考例3)および4-(4-アミノ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(参考例17)から、実施例42の方法に従って製造して、1.65 g (64%)の黄色粉末を得た。LCMS - m/z = 556、融点 = 219 ~ 220。

20

【0276】

実施例 70

【化135】



30

4-[4-({1-[6-フルオロ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸(4-ピペラジン-1-イル-フェニル)-アミド

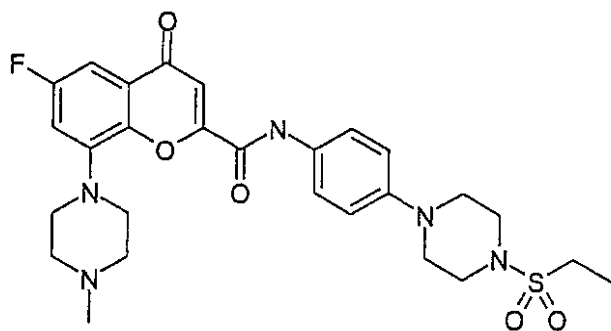
この化合物を、実施例69で製造した4-[4-({1-[6-フルオロ-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル]-メタノイル}-アミノ)-フェニル]-ピペラジン-1-イル-カルボン酸 tert-ブチルエステルから、実施例43の方法を用いて製造して、黄色固体を得た。LCMS - m/z = 466。

40

【0277】

実施例 71

【化136】



10

6 - フルオロ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸[4 - (4 - エタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド

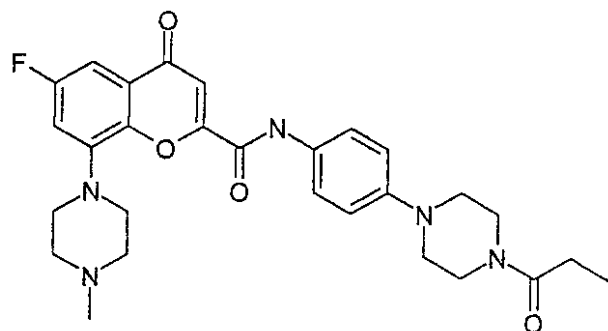
4 - [4 - ({ 1 - [6 - フルオロ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸(4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミドジトリフルオロアセテート (その遊離酸は実施例 70 のように製造した) (4.0 g, 5.77 mmol) を、50 mL の CH_2Cl_2 およびトリエチルアミン(3.2 mL, 23 mmol)を入れたフラスコに装入し、エチルスルホニルクロリド(0.6 mL, 6.35 mmol)を少量ずつ(一度に 0.1 mL)15 分間にわたって加え、室温で 20 時間撹拌した。反応物を濃縮し(圧力 1 mmHg)、次いで飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、 CHCl_3 で抽出した。有機画分を併せ、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、濃縮し(圧力 1 mmHg)、黄色固体を得た。これをメタノールから再結晶して、1.33 g の生成物を得た。LCMS - m/z = 588、融点 = 233 ~ 234 。

20

【0278】

実施例 72

【化 137】



30

6 - フルオロ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸[4 - (4 - プロピオニル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド

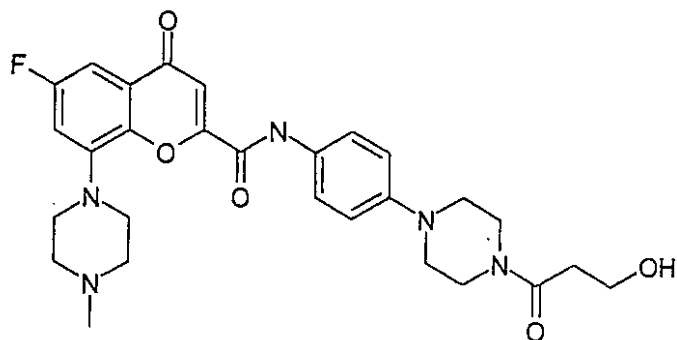
4 - [4 - ({ 1 - [6 - フルオロ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸(4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミドジトリフルオロアセテート (その遊離酸は実施例 70 のように製造した) (0.69 g, 1.00 mmol) を、25 mL の CH_2Cl_2 およびトリエチルアミン(0.56 mL, 4 mmol)を入れたフラスコに装入し、プロピオニルクロリド(0.95 mL, 1.1 mmol)を加え、反応物を室温で 20 時間撹拌した。残留物をシリカ上のクロマトグラフィーにより、クロロホルム中の 2% メタノールで溶出させて精製し、次いで濃縮した(圧力 1 mmHg)。残留物をエーテルと共に磨砕し、次いで CHCl_3 で消化し、 CHCl_3 を濃縮して黄色粉末を得た。これを 45 で 48 時間高真空乾燥した(260 mg)。LCMS - m/z = 522。

40

【0279】

実施例 73

【化 138】



10

6 - フルオロ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸 { 4 - [4 - (3 - ヒドロキシ - プロパノイル) - ピペラジン - 1 - イル] - フェニル } - アミド

この化合物を、6 - フルオロ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸 (4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミドおよび - プロピオニルアセトンから、上記の実施例 6 8 に記載した方法を用いて製造して、6 5 mg の黄色粉末を得た。LCMS - $m/z = 538$ 、融点 = $195 \sim 199$ 。

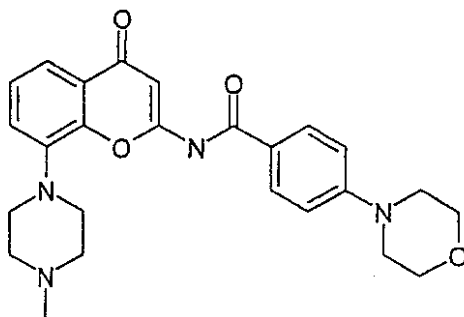
下記に、置換クロメン - 2 - “逆転アミド” (または置換クロメン - 2 - イル - ベンズアミド) を例示する。

【0280】

20

実施例 7 4

【化 1 3 9】



30

N - [8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - イル] - 4 - モルホリン - 4 - イル - ベンズアミド

8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩 (参考例 1) (227 mg, 0.69 mmol)、トリエチルアミン (2 当量, 1.389 mmol, 0.193 mL) およびジフェニルホスホリルアジド (0.69 mmol, 0.15 mL) を、トルエン (10 mL) 中で 6 5 で 3 0 分間攪拌した。反応物を 2 2 に放冷し、4 - モルホリノ安息香酸 (0.7 mmol, 145 mg)、さらにトリエチルアミン (0.051 mL, 0.7 mmol) および CH_3CN (5 mL) を加え、反応物を 1 時間還流加熱した。反応物を濃縮し (圧力 1 mmHg)、残留物を 1 N メタンスルホン酸とエーテルとの間に分配した。次いで酸の層を固体 K_2CO_3 で塩基性化し、生成物を CHCl_3 に抽出した。有機層を乾燥し (MgSO_4)、減圧濃縮すると、黄色固体が残った。これをシリカクロマトグラフィーにより、 CHCl_3 から CHCl_3 中の 4 % CH_3OH を用いてさらに精製した。生成物を含む画分を濃縮して、1 3 mg の生成物を得た。LCMS - $m/z = 449$ 。

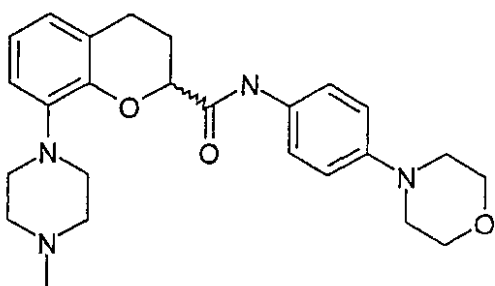
40

8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - クロマン - 2 - カルボン酸 (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミドのエナンチオマー。

【0281】

実施例 7 5

【化 1 4 0】



ラセミ体 - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - クロマン - 2 - カルボン酸 (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド

10

ラセミ体 - 8 - (4 - メチル - 1 - ピペラジン - 1 - イル) - クロマン - 2 - カルボン酸の塩酸塩 (実施例 7 5 a) (1.04 mmol) を無水 N,N - ジメチルホルムアミド (40 mL) に溶解し、次のものをその順序で加えた: HOBt (0.17 g, 1.14 mmol)、TBTU (0.37 g, 1.14 mmol)、次いでトリエチルアミン (0.6 mL, 4.2 mmol)。室温で 5 分間撹拌したのち、4 - (4 - モルホリニル) アニリン (参考例 2 0) (0.185 g, 1.14 mmol) を加え、反応物を室温で一晩撹拌した。

この溶液を真空濃縮し、残留物をクロロホルム / 飽和重炭酸ナトリウムの上に分配し、クロロホルムで抽出し (× 3)、乾燥し (MgSO₄)、真空濃縮して粗生成物を得た。

この粗生成物を Waters Delta Prep 4000 上のクロマトグラフィーにかけ、1 個の PrepPak カートリッジ (Porasil 37 - 55 μm 125) を用い、2.5 % メタノール / クロロホルムで溶出させた。生成物を集めて黄色油状物を得た。この油状物に酢酸エチルを加えた。この溶液を還流し、次いで冷却して黄色固体を得た。これを濾過して、55 mg (収率 12%) のラセミ体 - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - クロマン - 2 - カルボン酸 (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミドを得た (融点 215 - 216)。母液は 76 mg を含んでいた。これを以下に記載するキラル分離に使用した。LC / MS (M + 1) m / z = 437。

20

【0282】

実施例 7 5 a

ラセミ体 - 8 - (4 - メチル - 1 - ピペラジン - 1 - イル) - クロマン - 2 - カルボン酸の塩酸塩

30

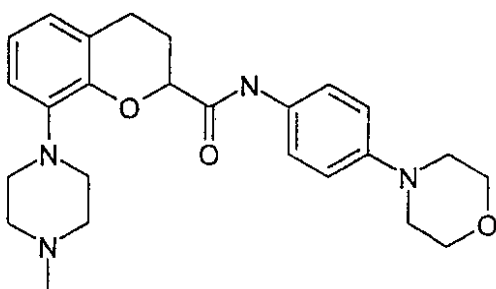
8 - (4 - メチル - 1 - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸エチル (参考例 1) (0.74 mg, 2.3 mmol) を、氷酢酸 (50 mL) に溶解し、炭素上の 10 % パラジウム (80 mg) を加えた。この混合物を Parr 装置 (50 psi) で 70 で 3 時間水素化した。次いで濃 HCl および炭素上の 10 % パラジウム (100 mg) を加え、この混合物を再び 70 で 1 時間の水素化 (50 psi) に付した。反応物を放冷し、触媒を濾過し、この溶液を真空濃縮した。トルエンを繰り返し加え、この溶液を濃縮して、ラセミ体 - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - クロマン - 2 - カルボン酸の塩酸塩を泡状物として得た。これをさらに精製することなく次の反応に使用した。LC / MS (M + 1) m / z = 277。

【0283】

実施例 7 6

40

【化 1 4 1】



(+) - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - クロマン - 2 - カルボン酸 (4 - モルホリン

50

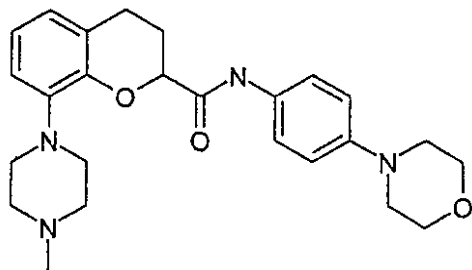
- 4 - イル - フェニル) - アミド

ラセミ体 - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - クロマン - 2 - カルボン酸(4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミドのエナンチオマー (実施例 75) (0.52 g, 1.19 mmol) を、キラルカラム(ChiralPak AD, 5 cm × 50 cm, 20 μ)を用いて分離した。早く溶出する(+)異性体(実施例 76)を45%イソプロパノール/ヘキサンで溶出させ、遅く溶出する(-)異性体(実施例 77)を75%イソプロパノール/ヘキサンで溶出させた。早く溶出する(+)異性体(実施例 76)を白色固体として得た(250 mg, 融点 206 - 207 °C、 d_4^{20} +92.66 ジクロロメタン中)。LC/MS(M + 1) m/z = 437。

【0284】

実施例 77

【化142】



(-) - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - クロマン - 2 - カルボン酸(4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド

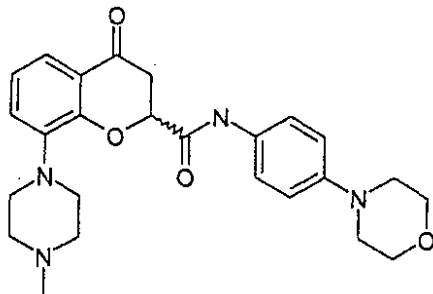
ラセミ体 - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - クロマン - 2 - カルボン酸(4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミドのエナンチオマー (実施例 75) (0.52 g, 1.19 mmol) を、キラルカラム(ChiralPak AD, 5 cm × 50 cm, 20 μ)を用いて分離した。早く溶出する(+)異性体(実施例 76)を45%イソプロパノール/ヘキサンで溶出させ、遅く溶出する(-)異性体(実施例 77)を75%イソプロパノール/ヘキサンで溶出させた。遅く溶出する(-)異性体(実施例 77)を淡紫色固体として得た(260 mg, 融点 205.5 - 207 °C、 d_4^{20} -91.08 ジクロロメタン中)。LC/MS(M + 1) m/z = 437。

8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキシ - クロマン - 2 - カルボン酸(4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミドのエナンチオマー。

【0285】

実施例 78

【化143】



ラセミ体 - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキシ - クロマン - 2 - カルボン酸(4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド

ラセミ体 - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキシ - クロマン - 2 - カルボン酸の塩酸塩(実施例 78a) (1.04 mmol) を、無水 N,N - ジメチルホルムアミド(40 mL)に溶解し、次のものをその順序で加えた: HOBt (0.17 g, 1.14 mmol)、TBTU (0.37 g, 1.14 mmol)、次いでトリエチルアミン(0.6 mL, 4.2 mmol)。室温で5分間攪拌したのち、4 - (4 - モルホリニル)アニリン(参考例 20) (0.185 g, 1.14 mmol)を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。

この溶液を真空濃縮し、残留物をクロロホルム/飽和重炭酸ナトリウムの上に分配し、ク

10

20

30

40

50

ロロホルムで抽出し(x3)、乾燥し(MgSO₄)、真空濃縮して、粗生成物を得た。

この粗生成物を Waters Delta Prep 4000 上のクロマトグラフィーにかけ、1 PrepPak カートリッジ(Porasil 37-55 μm 125)を用い、2.5%メタノール/クロロホルムで溶出させた。生成物を集めて黄色油状物を得た。この油状物に酢酸エチルを加えた。この溶液を還流し、次いで冷却して黄色固体を得た。これを濾過して、55 mg(収率 12%)のラセミ体-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-クロマン-2-カルボン酸(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミドを得た(融点 215-216)。母液は76 mgを含んでいた。これを以下に記載するキラル分離に使用した。LC/MS(M+1) m/z = 451。

【0286】

10

実施例 78a

ラセミ体-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-クロマン-2-カルボン酸の塩酸塩

ラセミ体-8-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-クロマン-2-カルボン酸エチル(実施例 78b)(0.33 g, 1.04 mmol)を、6M HCl(20 ml)に溶解し、100 に1.5時間加熱した。反応物を放冷した。この溶液を真空濃縮し、無水トルエンを加え(x3)、この溶液を再び真空濃縮して、ラセミ体-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-クロマン-2-カルボン酸の塩酸塩を黄色泡状物として得た(0.44 g, 定量的収率)。これをそのまま次の反応に使用した。LC/MS(M+1) m/z = 291。

【0287】

20

実施例 78b

ラセミ体-8-(4-メチル-1-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-クロマン-2-カルボン酸エチル

ラセミ体-8-(4-メチル-1-ピペラジン-1-イル)-4-ヒドロキシ-クロマン-2-カルボン酸エチル(実施例 78c)(0.43 g, 1.3 mmol)を、無水ジクロロメタン(35 ml)に溶解し、二酸化マンガンを(1.2 g, 13 mmol)を加えた。反応物を室温で一夜撹拌した。反応物を珪藻土に通して濾過し、溶剤を真空除去して、ラセミ体-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-クロマン-2-カルボン酸エチルを白色固体として得た(0.37 g, 収率 86%)。これをそのまま次の反応に使用した。GC/MS(EI, M+) m/z = 318。

30

【0288】

実施例 78c

ラセミ体-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-ヒドロキシ-クロマン-2-カルボン酸エチル

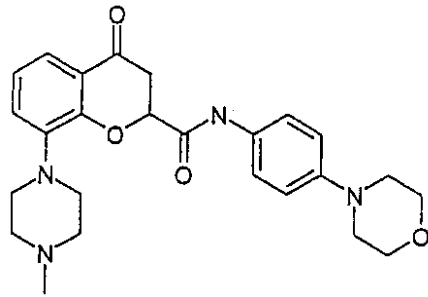
8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロマン-2-カルボン酸エチル(参考例 1)(0.48 g, 1.5 mmol)を、氷酢酸(50 ml)に溶解し、炭素上の10%パラジウム(100 mg)を加えた。この混合物を Parr 装置(50 psi)で70 で3時間水素化した。反応物を放冷し、触媒を濾過し、この溶液を真空濃縮した。酢酸エチル/飽和重炭酸ナトリウムを残留物に加え、この混合物を酢酸エチルで抽出し(x3)、乾燥し(MgSO₄)、ストリッピングして、ラセミ体-8-(4-メチル-1-ピペラジン-1-イル)-4-ヒドロキシ-クロマン-2-カルボン酸エチル(0.43 g, 収率 90%)を黄色油状物として得た。GC/MS(EI, M+) m/z = 320。

40

【0289】

実施例 79

【化144】



8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - クロマン - 2 - カルボン酸(4 - モル
ホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド (早く溶出する異性体)

10

ラセミ体 - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - クロマン - 2 - カルボン
酸(4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド (実施例 7 8) (100 mg, 0.22 mmol) を
、キラルカラム(ChiralPak AD, 5 cm × 50 cm, 20 μ)を用いて分離した。異性体を 3 5
~ 5 5 % イソプロパノール / ヘキサンの勾配で溶出させた。

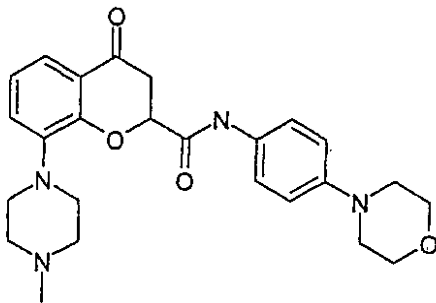
早く溶出する異性体を淡黄色固体として得た(40 mg, 融点 216 分解)。LC / MS (M +
1) m / z = 4 5 1。

【0 2 9 0】

実施例 8 0

【化 1 4 5】

20



8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - クロマン - 2 - カルボン酸(4 - モル
ホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド (遅く溶出する異性体)

30

ラセミ体 - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - クロマン - 2 - カルボン
酸(4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド(100 mg, 0.22 mmol) を、キラルカラム
(ChiralPak AD, 5 cm × 50 cm, 20 μ)を用いて分離した。異性体を 3 5 ~ 5 5 % イソプ
ロパノール / ヘキサンの勾配で溶出させた。

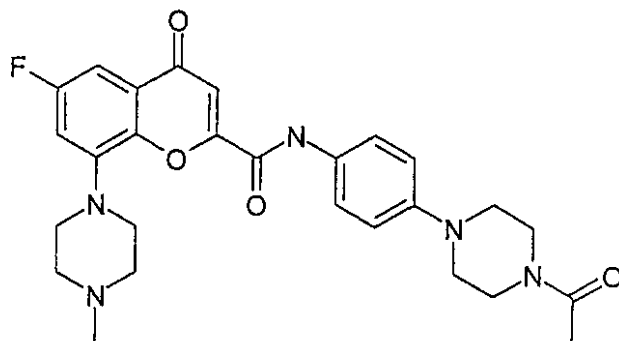
遅く溶出する異性体をオフホワイト色固体として得た(32 mg, 融点 215 分解)。LC /
MS (M + 1) m / z = 4 5 1。

【0 2 9 1】

実施例 8 1

【化 1 4 6】

40



4 - [4 - ({ 1 - [6 - フルオロ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H -

50

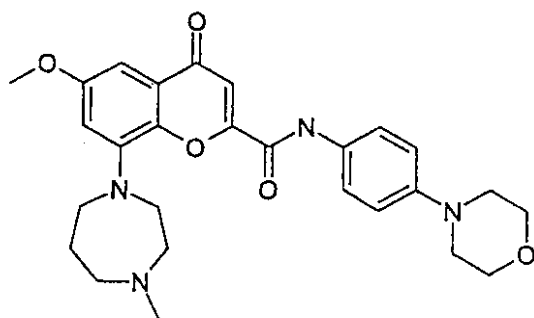
クロメン - 2 - イル] - メタノイル} - アミノ) - フェニル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸エチルアミド :

6 - フルオロ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸(4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミド (実施例 7 1) (150 mg, 0.216 mmol) を、10 mL の CH_2Cl_2 を入れた 50 mL のフラスコに装入した。この懸濁液をトリエチルアミン(0.1 mL, 0.67 mmol) およびエチルイソシアネート(0.21 mL, 18.7 mg, 0.26 mmol) で処理し、反応物を室温で 18 時間撹拌した。反応物を濃縮し(圧力 1 mmHg)、濃縮物をシリカ上のクロマトグラフィーにより、クロロホルム中の 1 % メタノールで溶出させて精製し、次いで濃縮した(圧力 1 mmHg)。次いでエーテルと共に磨砕して黄色粉末を得た。これを 50 で 48 時間高真空濃縮した(79 mg)。LCMS - AP + 537.4、融点 = 236 ~ 238 。

【0292】

実施例 8 2

【化 147】



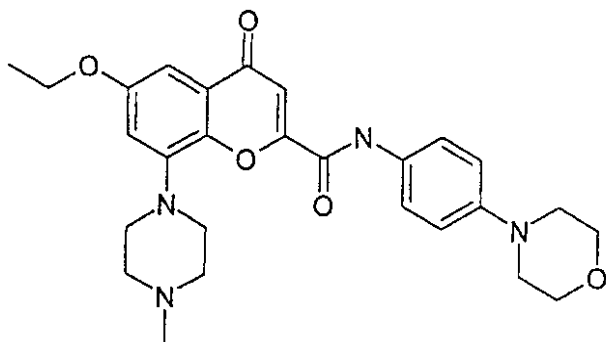
6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - {1,4}ジアゼパン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸(4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド :

窒素導入口および磁気撹拌機を備えた 100 mL 容丸底フラスコに、327 mg(0.89 mmol, 1.0 当量)の 6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - [1,4]ジアゼパン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸の塩酸塩(参考例 23)を装入する。この材料を 20 mL の DMF に溶解し、次いで 189 mg(1.06 mmol, 1.2 当量)の 4 - モルホリノアニリンを加える。この撹拌溶液に 586 mg(1.77 mmol, 2.0 当量)の TBTU および 239 mg(1.77 mmol, 2.0 当量)の HOBt を同時に迅速に加える。この時点で、457 mg、577 μL (25.2 mmol, 4.0 当量)をシリンジから 5 分間にわたって加える。反応物を室温で 18 時間撹拌し、次いで DMF を除去するためにロータリーエバポレーターで高真空濃縮する。残留物をメタノールと共に磨砕し、この粗製固体を濾過により回収する。次いでこれらの残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより、溶出剤として塩化メチレン中の 5 ~ 10 % メタノールの勾配を用いて精製する。得られた溶出材料を濃縮し、高真空乾燥し、塩化メチレンに懸濁させ、 K_2CO_3 上で乾燥し、濃縮し、次いでメタノールから結晶化させて、純粋生成物の遊離塩基を 345 mg(79%)の黄色固体として得る。マスペクトル : 質量分析値 ($[\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{FN}_4\text{O}_5 + \text{H}]^+$ として) 理論値 $m/z = 393$; 観測値 = 393

【0293】

実施例 8 3

【化 148】



10

6 - エトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸(4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド :

窒素導入口および磁気攪拌機を備えた 100 mL 容フラスコに、133 mg (0.748 mmol, 1.1 当量) の 4 - モルホリノアニリンを装入し、次いでこれを 20 mL の塩化メチレンに溶解する。次いでこの混合物に 290 mg、367 μ L (2.24 mmol, 3.3 当量) のエチルジイソプロピルアミンを加え、次いで 10 mL の塩化メチレンに溶解した 250 mg (0.68 mmol, 1.0 当量) の 6 - エトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボニルクロリド (参考例 23) を加える。反応物を 4 時間攪拌し、そののち C / M S によればさらなる生成物の生成は見られなかった。この粗製反応物をロータリーエバポレーターで濃縮し、次いで 1 mL のメタノールと共に磨砕した。この粗製固体を濾過により集め、次いで塩化メチレン中の 2 ~ 20 % メタノールの勾配を用いてフラッシュクロマトグラフィーにかけた。塩化メチレンおよびヘキサンから再結晶して、55 mg (16%) の純粋生成物を黄色固体として得た。

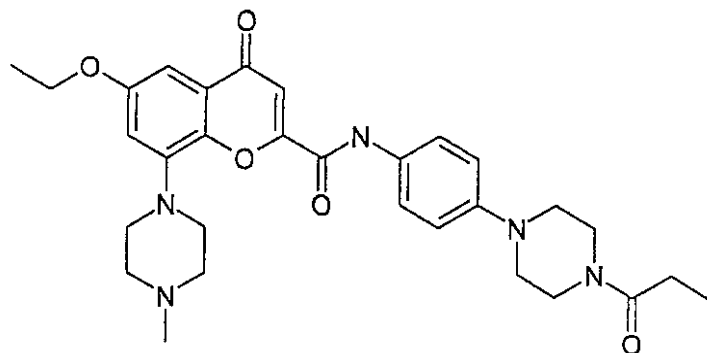
20

マスペクトル : 質量分析値 ($[C_{27}H_{32}N_4O_5 + H]^+$ として) 理論値 $m/z = 493$; 観測値 = 493

【0294】

実施例 84

【化149】



30

6 - エトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸[4 - (4 - プロピオニル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド

40

この化合物を、250 mg (0.68 mmol, 1.0 当量) の 6 - エトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボニルクロリド (参考例 23) および 175 mg (0.748 mmol, 1.1 当量) の 1 - [4 - (4 - アミノ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロパン - 1 - オンから、4 - モルホリノアニリン誘導体の製造に用いたのと類似の手順により製造して、45 mg (12%) の目的生成物を黄色固体として得た。

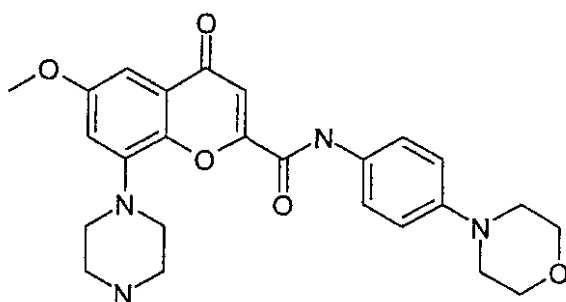
マスペクトル : 質量分析値 ($[C_{30}H_{37}N_5O_5 + H]^+$ として) 理論値 $m/z = 548$; 観測値 = 548

【0295】

実施例 85

【化150】

50



6 - メトキシ - 4 - オキシ - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸 (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド

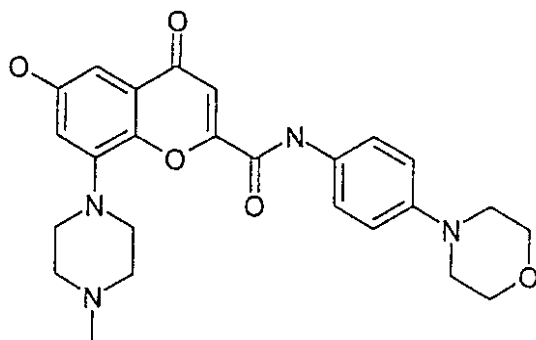
還流冷却器、窒素導入口および磁気攪拌機を備えた 50 mL 容丸底フラスコに、50 mg (0.15 mmol, 1.0 当量) の 6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキシ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸 (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド (実施例 31) および 10 mL の 1,2 - ジクロロエタンを装入する。次いでこの溶液にシリンジから 49 mg, 37 μ L (0.345 mmol, 3.0 当量) のクロロギ酸 1 - クロロエチルを加える。沈殿が生成し、中間体の形成を示す。反応物を 3 日間還流加熱し、そのとき LC / MS によるアリコート分析は痕跡量の生成物しか形成されていないことを示す。この時点で、52 mg (0.345 mmol, 3.0 当量) のヨウ化ナトリウムを還流している反応物に加える。次いで LC / MS 分析は、脱メチル生成物がさらに 5 日間にわたって徐々に生成することを示す。次いで反応物を冷却し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、次いでメタノール含有塩化メチレン中の懸濁液として K_2CO_3 上で乾燥し、濾過により固体を除去し、次いで塩化メチレン中の 5 ~ 20 % メタノールの勾配を用いるフラッシュクロマトグラフィーにかけて、34 mg (64 %) の純粋生成物を帯赤色固体として得る。

マスペクトル：質量分析値 ($[C_{25}H_{28}N_4O_5 + H]^+$ として) 理論値 $m/z = 465$; 観測値 = 465

【0296】

実施例 86

【化151】



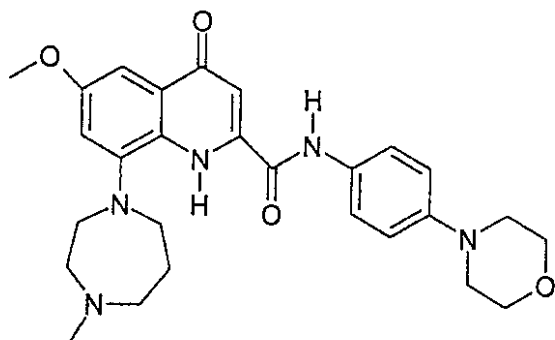
6 - ヒドロキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキシ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸 (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド

還流冷却器、窒素導入口および磁気攪拌機を備えた 50 mL 容丸底フラスコに、50 mg (0.15 mmol, 1.0 当量) の 6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキシ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸 (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド (実施例 31) および 20 mL の塩化メチレンを装入する。この溶液に 1 mL の塩化メチレン中の 1 N 三臭化ホウ素溶液を加える。反応物を室温で 2.5 日間攪拌し、この時点で LC / MS によれば反応は完結している。反応物をロータリーエバポレーターで濃縮し、次いでメタノールを加える。メタノールを濃縮し、 BBR_3 が HBr およびトリメチルボレートとして除去されるまで、メタノールを繰り返して 5 回加える。得られた固体臭化水素酸塩残留物は、LC / MS によれば純度 > 85 % の生成物である。マスペクトル：質量分析値 ($[C_{25}H_{28}N_4O_5 + H]^+$ として) 理論値 $m/z = 465$; 観測値 = 465

【 0 2 9 7 】

実施例 8 7 (方法 1)

【 化 1 5 2 】



10

6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - [1,4]ジアゼパン - 1 - イル) - 4 - オキシ - 1,4 - ジヒドロ
 - キノリン - 2 - カルボン酸(4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド
 3 4 mLのジメチルホルムアミド中の 6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - [1,4]ジアゼパン - 1
 - イル) - 4 - オキシ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 2 - カルボン酸(2.10 mmol) (参考例 2
 5 b) およびジイソプロピルエチルアミン(1.4 mL, 8.6 mmol)の溶液に、T B T U(1.40
 g, 4.36 mmol)およびH O B t(0.588 g, 4.35 mmol)を加え、次いで 4 - モルホリノアニ
 リン(0.463 g, 2.60 mmol)を加えた。得られた暗褐色溶液を室温で窒素中で 1 9 時間攪拌
 した。反応物を真空濃縮し、得られた粗生成物を塩化メチレン/メタノールに吸収させた
 。得られた混合物を濾過して、若干の生成物を黄色固体として得た。濾液を濃縮し、塩化
 メチレンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間に分配した。有機層を飽和重炭酸ナトリウ
 ムで洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、真空濃縮して、褐色固体を得た。これをメタノールに懸濁
 させ、濾過して、目的生成物を黄色固体として得た(0.714 g, 69%)。¹H NMR (300 MHz,
 DMSO, d₆) 5 9.97 (bs, 1H, NH), 7.67 (d, 2H, J₀=8.8 Hz, ArH₂, および H₆), 7.47 (bs, 1H, ArH₅),
 7.00 (s, 1H, C=CH), 6.99 (d, 2H, J₀=8.8 Hz, ArH₃, および H₅), 6.7 1 (bs, 1H, ArH₇), 3.85 (s, 3H, OCH₃),
 3.75 (t, 4H, J=4.6 Hz, OCH₂CH₂N), 3.70 (bs, 2H, ArNCH₂CH₂CH₂NCH₃), 3.55 (bs, 2H, ArNCH₂CH₂NCH₃),
 3.09 (t, 4H, J=4.6Hz, OCH₂CH₂N), 2.95 (bs, 2H, ArNCH₂CH₂NCH₃), 2.73 (bs, 2H, ArNCH₂CH₂CH₂NCH₃),
 2.36 (s, 3H, NCH₃), 2.07 (bs, 2H, ArNCH₂CH₂CH₂NCH₃) ; マススペクトル:質量分析値 ([C₂₇H₃₃N
 5O₄+H]⁺としての) 理論値m/z = 492 ; 観測値 492。

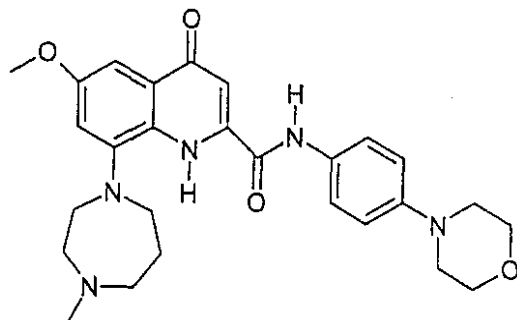
20

30

【 0 2 9 8 】

実施例 8 7 (方法 2)

【 化 1 5 3 】



40

6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - [1,4]ジアゼパン - 1 - イル) - 4 - オキシ - 1,4 - ジヒドロ
 - キノリン - 2 - カルボン酸(4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド
 2 0 mLのメタノール中の 6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - [1,4]ジアゼパン - 1 - イル) - 4
 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメトキシ) - キノリン - 2 - カルボン酸(4 - モルホリ
 ン - 4 - イル - フェニル) - アミド (参考例 2 7 d) (0.989 g, 1.59 mmol)の溶液を、3 0
 0 mLの 0 . 0 5 N 塩酸に注いだ。透明な暗黄色溶液が 5 分間以内に混濁してきた。この混

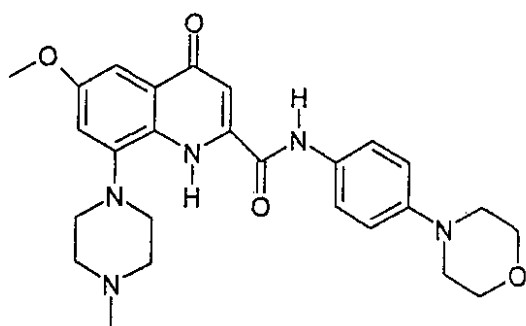
50

合物を室温で45分間攪拌し、次いで10%水酸化ナトリウムでpH7に調整した。得られた黄色沈殿を濾過により単離し、水洗し、高真空乾燥して、目的生成物を黄色固体として得た(0.629 g, 80%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO, d₆) 9.97 (bs, 1H, C(O)NH), 7.67 (d, 2H, J₀ = 8.8 Hz, ArH₂, および H₆), 7.47 (bs, 1H, ArH₅), 7.00 (s, 1H, C=CH), 6.99 (d, 2H, J₀ = 8.8 Hz, ArH₃, および H₅), 6.71 (bs, 1H, ArH₇), 3.85 (s, 3H, OC H₃), 3.75 (t, 4H, J = 4.6 Hz, OCH₂CH₂N), 3.70 (bs, 2H, ArNCH₂CH₂CH₂NCH₃), 3.55 (bs, 2H, ArNCH₂CH₂NCH₃), 3.09 (t, 4H, J = 4.6 Hz, OCH₂CH₂N), 2.95 (bs, 2H, ArNCH₂CH₂NCH₃), 2.73 (bs, 2H, ArNCH₂CH₂CH₂NCH₃), 2.36 (s, 3H, NCH₃), 2.07 (bs, 2H, ArNCH₂CH₂CH₂NCH₃); マススペクトル: 質量分析値 ([C₂₇H₃₃N₅O₄+H]⁺としての) 理論値 m/z = 492; 観測値 = 492. 元素分析値 (C₂₇H₃₃N₅O₄・1.0eqHCl・0.3eqH₂Oとしての): 計算値 C 60.79 H 6.54 N 13.13. 実測値 C 60.82 H 6.53 N 13.17.

【0299】

実施例 88

【化154】



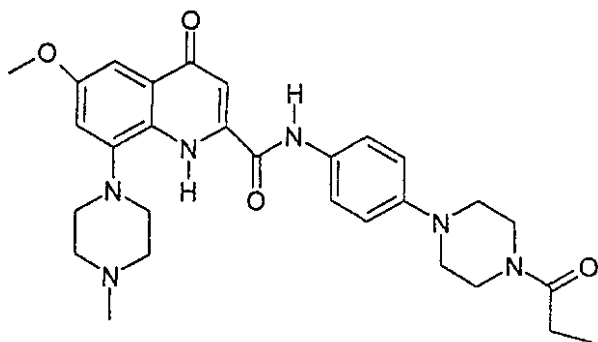
6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 2 - カルボン酸(4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド

表題の化合物を、8 - ブロモ - 6 - メトキシ - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメトキシ) - キノリン - 2 - カルボン酸メチルエステル(参考例 24c)から、参考例 25aおよび実施例 87(方法1)に記載した手順に従って製造した。黄色固体を得た。マススペクトル: 質量分析値 ([C₂₆H₃₁N₅O₄+H]⁺としての) 理論値 m/z = 478; 観測値 = 478.

【0300】

実施例 89

【化155】



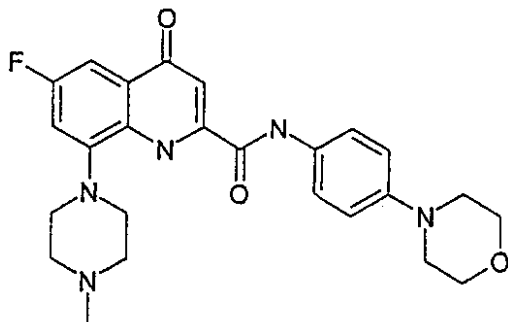
6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 2 - カルボン酸[4 - (4 - プロピオニル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド
表題の化合物を、8 - ブロモ - 6 - メトキシ - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメトキシ) - キノリン - 2 - カルボン酸メチルエステル(参考例 24c)から、参考例 25aおよび実施例 87(方法1)に記載した手順に従って製造したが、ただし、アミドを 1 - [4 - (4 - アミノ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロパン - 1 - オンから形成した。黄色固体を得た。マススペクトル: 質量分析値 ([C₂₉H₃₆N₆O₄+H]⁺としての) 理論値

$m/z = 533$; 観測値 = 533。

【0301】

実施例 90

【化156】



10

6 - フルオロ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 2 - カルボン酸 (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド

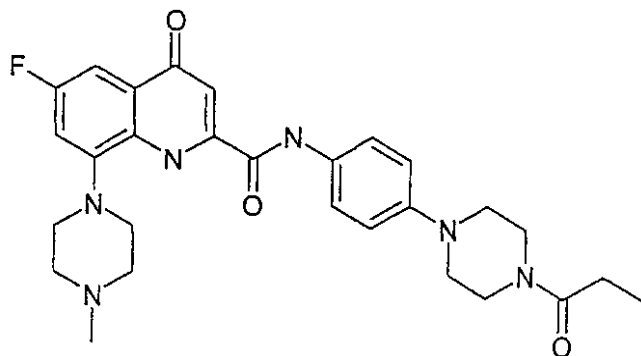
表題の化合物を、6 - フルオロ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 2 - カルボン酸の塩酸塩 (参考例 26) から、実施例 87 (方法 1) に記載した手順を用いて製造した。クロマトグラフィーののち、メタノールから結晶化させて、純粋生成物を 150 mg (55%) の黄色固体として得た。マスペクトル : 質量分析値 ($[C_{25}H_{28}FN_5O_3 + H]^+$ として) 理論値 $m/z = 466$; 観測値 = 466。

20

【0302】

実施例 91

【化157】



30

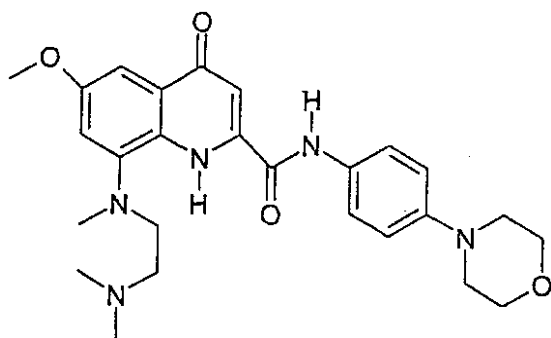
6 - フルオロ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 2 - カルボン酸 [4 - (4 - プロピオニル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド
表題の化合物を、6 - フルオロ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 2 - カルボン酸の塩酸塩 (200 mg, 0.59 mmol) (参考例 26) から、実施例 87 (方法 1) に記載した手順を用いて製造した。収率 31%。マスペクトル : 質量分析値 ($[C_{28}H_{33}FN_6O_3 + H]^+$ として) 理論値 $m/z = 521$; 観測値 = 521。

40

【0303】

実施例 92

【化158】

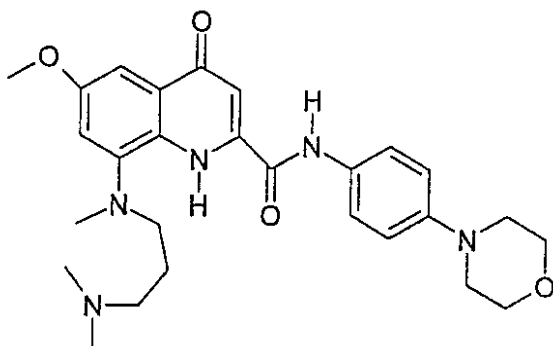


8 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 2 - カルボン酸(4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド
表題の化合物を、8 - ブロモ - 6 - メトキシ - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメトキシ) - キノリン - 2 - カルボン酸メチルエステル(参考例 2 4 c) から、参考例 2 5 a および実施例 8 7 (方法 2) に記載した手順に従って、Pd 触媒カップリングのために N,N',N' - トリメチルエチレンジアミンを用いて製造した。黄色固体を得た。マスペクトル：質量分析値 ($[C_{26}H_{33}N_5O_4 + H]^+$ として) 理論値 $m/z = 480$; 観測値 = 480。

【0304】

実施例 9 3

【化 1 5 9】



8 - [(3 - ジメチルアミノ - プロピル) - メチル - アミノ] - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 2 - カルボン酸(4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド
表題の化合物を、8 - ブロモ - 6 - メトキシ - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメトキシ) - キノリン - 2 - カルボン酸メチルエステル(参考例 2 4 c) から、参考例 2 5 a および実施例 8 7 (方法 2) に記載した手順に従って、Pd 触媒カップリングのために N,N',N' - トリメチル - 1,3 - プロパンジアミンを用いて製造した。黄色固体を得た。マスペクトル：質量分析値 ($[C_{27}H_{35}N_5O_4 + H]^+$ として) 理論値 $m/z = 494$; 観測値 = 494。

【0305】

実施例 9 4

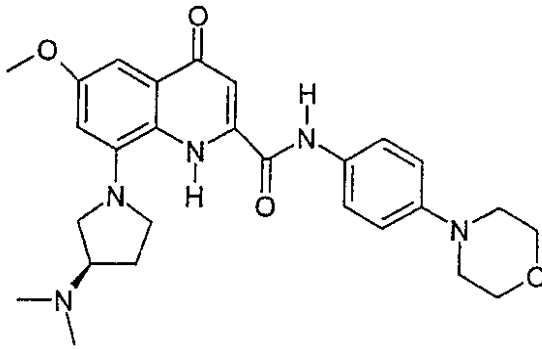
【化 1 6 0】

10

20

30

40



10

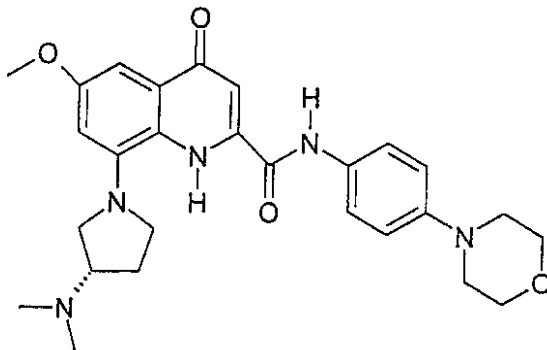
8 - ((3R) - (+) - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル -) - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 2 - カルボン酸(4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド表題の化合物を、8 - ブロモ - 6 - メトキシ - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメトキシ) - キノリン - 2 - カルボン酸メチルエステル(参考例 2 4 c) から、参考例 2 5 a および実施例 8 7 (方法 2) に記載した手順に従って、Pd 触媒カップリングのために (3R) - (+) - ジメチルアミノ - ピロリジンを用いて製造した。黄色固体を得た。マスペクトル：質量分析値 ($[C_{27}H_{33}N_5O_4 + H]^+$ として) 理論値 $m/z = 492$; 観測値 = 492。

【0306】

実施例 9 5

20

【化 1 6 1】



30

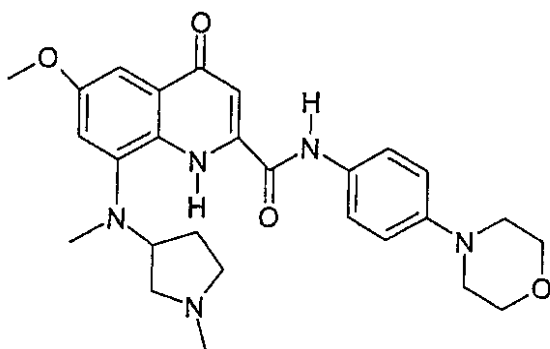
8 - ((3S) - (-) - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル -) - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 2 - カルボン酸(4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド表題の化合物を、8 - ブロモ - 6 - メトキシ - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメトキシ) - キノリン - 2 - カルボン酸メチルエステル(参考例 2 4 c) から、参考例 2 5 a および実施例 8 7 (方法 2) に記載した手順に従って、Pd 触媒カップリングのために (3S) - (-) - (ジメチルアミノ) ピロリジンを用いて製造した。黄色固体を得た。マスペクトル：質量分析値 ($[C_{27}H_{33}N_5O_4 + H]^+$ として) 理論値 $m/z = 492$; 観測値 = 492。

【0307】

40

実施例 9 6

【化 1 6 2】



10

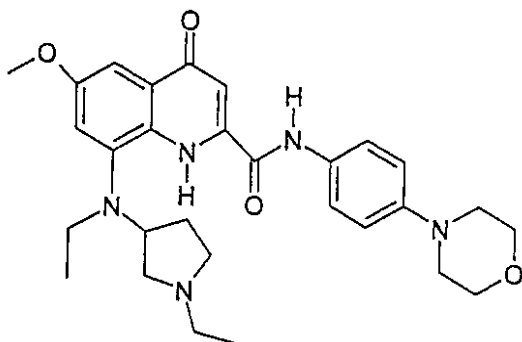
6 - メトキシ - 8 - [メチル - (1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - アミノ] - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 2 - カルボン酸(4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド表題の化合物を、8 - ブロモ - 6 - メトキシ - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメトキシ) - キノリン - 2 - カルボン酸メチルエステル(参考例 24c) から、参考例 25a および実施例 87 (方法 2) に記載した手順に従って、Pd 触媒カップリングのために N,N' - ジメチル - 3 - アミノピロリジンを用いて製造した。黄色固体を得た。マススペクトル：質量分析値 ($[C_{27}H_{33}N_5O_4 + H]^+$ として) 理論値 $m/z = 492$; 観測値 = 492。

【0308】

実施例 97

20

【化163】



30

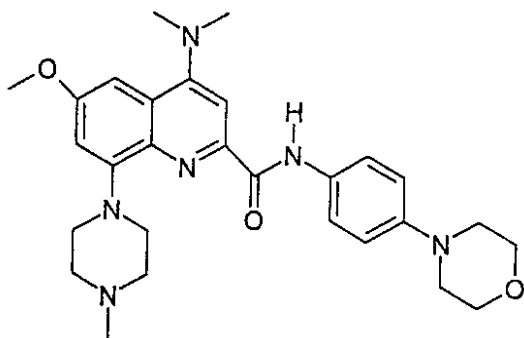
8 - [エチル - (1 - エチル - ピロリジン - 3 - イル) - アミノ] - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 2 - カルボン酸(4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド表題の化合物を、8 - ブロモ - 6 - メトキシ - 4 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメトキシ) - キノリン - 2 - カルボン酸メチルエステル(参考例 24c) から、参考例 25a および実施例 87 (方法 2) に記載した手順に従って、Pd 触媒カップリングのために 3 - ジエチルアミノピロリジンを用いて製造した。黄色固体を得た。マススペクトル：質量分析値 ($[C_{29}H_{37}N_5O_4 + H]^+$ として) 理論値 $m/z = 520$; 観測値 = 520。

【0309】

実施例 98

40

【化164】



10

4 - ジメチルアミノ - 6 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - キノリン - 2 - カルボン酸(4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド

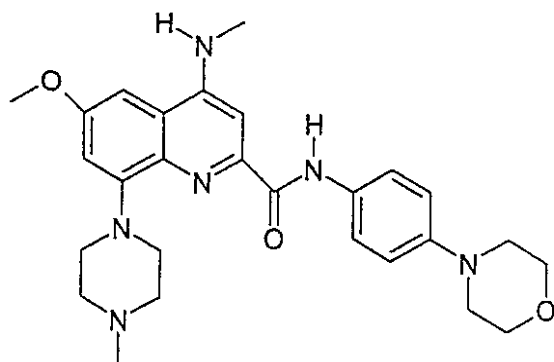
1.5 mLの無水トルエン中の 8 - ブロモ - 4 - ジメチルアミノ - 6 - メトキシ - キノリン - 2 - カルボン酸(4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド (参考例 2.8b) (139.9 mg, 0.288 mmol)、N - メチルピペラジン(48 μ L, 0.43 mmol)および 4 シープの溶液に、P d₂(dba)₂(15.3 mg, 16.7 μ mol)、B I N A P (63.0 mg, 0.101 mmol)および炭酸セシウム(0.436 mg, 1.345 mmol)を加えた。得られたワイン色混合物を窒素中で 20 時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。この粗製混合物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより、100 : 0 ~ 95 : 5 の塩化メチレン : メタノールの勾配を用いて精製して、目的生成物を黄色固体として得た(96.9 mg, 67%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO, d₆) 10.06 (s, 1H, C(O)NH), 7.69 (d, 2H, J₀=9.0 Hz, ArH₂, および H₆), 7.58 (s, 1H, ArH₃), 7.58 (d, 2H, J₀=9.0 Hz, ArH₃, および H₅), 6.95 (d, 1H, J_m=2.7 Hz, ArH₅), 6.76 (d, 1H, J_m=2.7 Hz, ArH₇), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (t, 4H, J=4.8 Hz, OCH₂CH₂N), 3.37 (bs, 4H, ArNCH₂CH₂N), 3.10 (t, 4H, J=4.8 Hz, OCH₂CH₂N), 3.01 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.71 (bs, 4H, ArNCH₂CH₂N), 2.35 (s, 3H, R₂NCH₃) ; マスペクトル: 質量分析値 ([C₂₈H₃₆N₆O₃+H]⁺としての) 理論値 m/z = 505; 観測値 = 505.5。

20

【0310】

実施例 9.9

【化165】



30

6 - メトキシ - 4 - メチルアミノ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - キノリン - 2 - カルボン酸(4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド

40

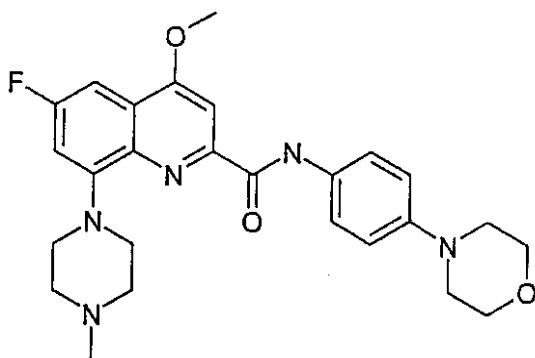
この化合物を、8 - ブロモ - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - キノリン - 2 - カルボン酸 (参考例 2.7b) から、実施例 9.8 に記載した手順に従って、N - メチルアミンを用いて 8 - ブロモ - 4 - メチルアミノ - 6 - メトキシ - キノリン - 2 - カルボン酸(4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミドを製造することによって製造した。ガラス状の橙色固体を得た。マスペクトル: 質量分析値 ([C₂₇H₃₄N₆O₃+H]⁺としての) 理論値 m/z = 491; 観測値 = 491.5。

【0311】

実施例 10.0

【化166】

50



10

6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - キノリン - 2 - カルボン酸(4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド

窒素導入口および磁気攪拌機を備えた 250 mL 容丸底フラスコに、2.01 g (6.3 mmol, 1.0 当量) の 6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - キノリン - 2 - カルボン酸の塩酸塩を加える。この材料を 20 mL の DMF に溶解し、次いで 1.35 g (7.56 mmol, 1.2 当量) の 4 - モルホリノアニリンを加える。この攪拌溶液に 4.05 g (12.6 mmol, 2.0 当量) の TBTU (2 - (1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1,1,3,3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート) および 1.7 g (12.6 mmol, 2.0 当量) の HOBt (1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物) を同時に迅速に加える。この時点で、3.25 g、4.11 mL (25.2 mmol, 4.0 当量) をシリンジから 5 分間にわたって加える。反応混合物を室温で 18 時間攪拌し、次いで DMF を除去するためにロータリーエバポレーターで高真空濃縮する。残留物をメタノールと共に磨砕し、この粗製固体を濾過により回収する。次いでこの材料を塩化メチレンに溶解し、10% 重炭酸ナトリウム溶液で抽出する。有機層を乾燥し、次いで濃縮する。次いでこれらの残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより、溶出剤として塩化メチレン中の 5 ~ 10% メタノールの勾配を用いて精製する。次いでクロマトグラフィーから得られた材料をメタノールから結晶化させて、純粋生成物を 2.83 g (93%) の黄色固体として得る。

20

マスペクトル：質量分析値 ($[C_{26}H_{30}FN_5O_3 + H]^+$ として) 理論値 $m/z = 480$; 観測値 = 480。

【0312】

30

実施例 101

6 - フルオロ - 4 - オキソ - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸(4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド：Howarth ら, Tetrahedron, 1998, 54, 10899 - 10914 の一般的方法に従って製造

乾燥 6 - フルオロ - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - カルボン酸[4 - (4 - プロピオニル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド (実施例 72) (1g, 1.9 mmol) を、フラスコに入れた 100 mL の厳密に乾燥した 1,2 - ジクロロエタンに、 N_2 雰囲気中で磁気攪拌下に加えた。この混合物を 0 に冷却し、新たに蒸留したクロロギ酸 1 - クロロエチル (650 μ l, 858 mg, 6 mmol, 3 当量) を滴下した。次いで反応物を 5 時間還流加熱し、この時点で、LC/MS は出発材料の完全な消費を示した。NaI (1 g, 1 当量) を加え、加熱をさらに 2 日間続けた。次いで反応物を放冷し、濾過し、減圧下に蒸発乾固した。MeOH (100 mL) を加え、4 時間還流加熱し、熱時濾過し、蒸発乾固した。生成物をクロマトグラフィーにより、シリカゲルおよび溶出剤として $CHCl_3$ / 5% MeOH を用いて単離した。これにより 700 mg の生成物 HCl 塩を黄色固体として得た。LCMS - $m/z = 508$ 。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 413/06	(2006.01)	C 0 7 D 413/06	
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 417/12	(2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 B 61/00	(2006.01)	C 0 7 B 61/00	3 0 0
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/541	(2006.01)	A 6 1 K 31/541	
A 6 1 K 31/551	(2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 P 5/00	(2006.01)	A 6 1 P 5/00	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 25/20	(2006.01)	A 6 1 P 25/20	1 0 3
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 4

(72)発明者 マーク・シャデレン

アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . ピー・オー・ボックス 1 5 4 3 7 . アストラゼネカ・ウィルミントン

(72)発明者 ティモシー・ダヴェンポート

アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . ピー・オー・ボックス 1 5 4 3 7 . アストラゼネカ・ウィルミントン

(72)発明者 マルクス・ヘーベレイン

スウェーデン国エス - 1 5 1 8 5 セーデルティエ . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・セーデルティエ

(72)発明者 ケアリー・ホークラー

アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . ピー・オー・ボックス 1 5 4 3 7 . アストラゼネカ・ウィルミントン

(72)発明者 ジョン・マコーリー

アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . ピー・オー・ボックス 1 5 4 3 7 . アストラゼネカ・ウィルミントン

(72)発明者 エドワード・ピアソン

アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . ピー・オー・ボックス 1 5 4 3 7 . アストラゼネカ・ウィルミントン

(72)発明者 ダニエル・ゾーン

スウェーデン国エス - 1 5 1 8 5 セーデルティエ . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・セーデルティエ

審査官 榎本 佳予子

(56)参考文献 特表 2 0 0 4 - 5 1 7 1 2 9 (J P , A)

特開 2 0 0 4 - 5 1 7 1 3 0 (J P , A)
米国特許第 0 5 6 0 5 8 9 6 (U S , A)
米国特許第 0 5 4 0 3 8 4 2 (U S , A)
国際公開第 9 9 / 0 0 5 1 4 0 (W O , A 1)
国際公開第 0 0 / 0 4 0 5 5 4 (W O , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 215/48
C07D 311/58
C07D 311/66
C07D 401/04
C07D 405/12
C07D 405/14
C07D 413/06
C07D 413/12
C07D 417/12
A61K 31/496
A61K 31/5377
A61K 31/541
A61K 31/551
A61P 5/00
A61P 9/00
A61P 15/00
A61P 25/00
A61P 25/02
A61P 25/20
A61P 25/22
A61P 25/24
A61P 25/28
A61P 43/00
WPI
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)