

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6000986号
(P6000986)

(45) 発行日 平成28年10月5日 (2016. 10. 5)

(24) 登録日 平成28年9月9日 (2016. 9. 9)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 405/04 (2006. 01)

C O 7 D 405/04 C S P

C O 7 D 405/14 (2006. 01)

C O 7 D 405/14

C O 7 D 417/14 (2006. 01)

C O 7 D 417/14

A 6 1 P 19/00 (2006. 01)

A 6 1 P 19/00

A 6 1 P 19/10 (2006. 01)

A 6 1 P 19/10

請求項の数 8 (全 69 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-555318 (P2013-555318)

(86) (22) 出願日 平成25年1月25日 (2013. 1. 25)

(86) 国際出願番号 PCT/JP2013/051576

(87) 国際公開番号 W02013/111850

(87) 国際公開日 平成25年8月1日 (2013. 8. 1)

審査請求日 平成27年8月7日 (2015. 8. 7)

(31) 優先権主張番号 特願2012-13683 (P2012-13683)

(32) 優先日 平成24年1月26日 (2012. 1. 26)

(33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 307010166

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号

(74) 代理人 100146581

弁理士 石橋 公樹

(74) 代理人 100113583

弁理士 北野 範子

(74) 代理人 100161160

弁理士 竹元 利泰

(74) 代理人 100164460

弁理士 児玉 博宣

(74) 代理人 100119622

弁理士 金原 玲子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 骨形成促進作用を有するクロモン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

エチル 4- (7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート、

7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2- [1- (メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル] -4H-クロメン-4-オン、

N-エチル-4- (7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキサミド、

4- (7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル) - 10
N, N-ジメチルピペリジン-1-カルボキサミド、7-ヒドロキシ-2- [1- (メトキシアセチル) ピペリジン-4-イル] -3, 8-ジ
メチル-4H-クロメン-4-オン、4- (7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル) -
N, N-ジメチルピペリジン-1-スルホンアミド、2- (1-ブチリルピペリジン-4-イル) -7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4H-
クロメン-4-オン、2- [1- (エチルスルホニル) ピペリジン-4-イル] -7-

ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4H-クロメン-4-オン、

7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2- [1- (3, 3, 3-トリフルオロプロパノイ
ル) ピペリジン-4-イル] -4H-クロメン-4-オン、

20

7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2-(1-プロパノイルピペリジン-4-イル)-
 4H-クロメン-4-オン、
 2-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4H-
 クロメン-4-オン、
 7-ヒドロキシ-2-(1-イソブチルピペリジン-4-イル)-3, 8-ジメチル-
 4H-クロメン-4-オン、
 2-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)-7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4H-
 クロメン-4-オン、
 7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2-[1-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピペリ
 ジン-4-イル]-4H-クロメン-4-オン、
 7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2-(1-ピリジン-2-イルピペリジン-4-イ
 ル)-4H-クロメン-4-オン、
 7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2-(1-ピラジン-2-イルピペリジン-4-イ
 ル)-4H-クロメン-4-オン、
 4-{[4-(7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-
 イル)ピペリジン-1-イル]メチル}-N-メチルベンズアミド、
 4-{[4-(7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-
 イル)ピペリジン-1-イル]メチル}-N, N-ジメチルベンズアミド、
 8-アリル-7-ヒドロキシ-3-メチル-2-(1-プロパノイルピペリジン-4-イ
 ル)-4H-クロメン-4-オン、
 8-ブromo-7-ヒドロキシ-3-メチル-2-(1-プロパノイルピペリジン-4-イ
 ル)-4H-クロメン-4-オン、
 8-シクロプロピル-7-ヒドロキシ-3-メチル-2-(1-プロパノイルピペリジン
 -4-イル)-4H-クロメン-4-オン

10

20

【請求項2】

請求項1に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する医薬組成物。

【請求項3】

骨形成を促進するために用いられる、請求項2に記載された医薬組成物。

【請求項4】

骨代謝を改善するために用いられる、請求項2に記載された医薬組成物。

30

【請求項5】

骨折を予防又は治療するために用いられる、請求項2に記載された医薬組成物。

【請求項6】

骨代謝に関連する疾患を予防又は治療するために用いられる、請求項2に記載された医薬組成物。

【請求項7】

骨代謝に関連する疾患が、骨粗鬆症である、請求項6に記載された医薬組成物。

【請求項8】

整形外科領域の骨折、骨欠損及び変形性関節症などの骨疾患の治療促進、及び、歯科領域における歯周病治療や人工歯根の安定化のために用いられる、請求項2に記載された医薬組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、骨代謝に関連する疾患、例えば、骨粗鬆症、線維性骨炎（副甲状腺機能亢進症）、骨軟化症、ペーজেット病及び骨折などの予防又は治療のために有用な環状化合物又はその薬理上許容される塩に関する。

【背景技術】

【0002】

一般に、正常な骨代謝は、破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成が平衡状態に

50

あり、恒常性が維持されている。この骨吸収と骨形成の平衡状態に偏りが生じた場合に、骨代謝に関連する疾病に罹患するものと考えられている。この疾患には、骨粗鬆症、線維性骨炎（副甲状腺機能亢進症）、骨軟化症、ページェット病などが含まれる。特に骨粗鬆症は、閉経後の女性や老人に多く、症状としては、腰痛等の疼痛及び骨折などがある。このような骨代謝に関連する疾患に対してはエストロゲン等のホルモン補充療法や破骨細胞の活動を抑制するビスホスホネート類及びカルシトニン類などの治療剤等が使用されている。

しかしながら、これらの治療剤の多くでは、骨吸収を抑制する作用等は報告されているものの、骨形成を促進させる作用を明確に示したものはない。特に老人性骨粗鬆症は骨代謝回転の低下による骨形成能の低下が主たる要因となっていることが報告されており（非特許文献1）、骨形成を促進させる薬剤が有効であると考えられている。そこで、高い臨床効果を有する経口投与可能な骨形成促進剤の開発が望まれている。

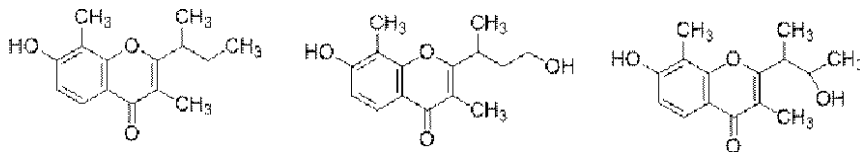
10

【0003】

WO2009/101959（特許文献1）には、以下に示すような化合物が記載されているが、本発明の化合物とは、その構造的特徴を異にするものである。

【0004】

【化1】



20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】WO2009/101959

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】New Eng. J. Med. 314, 1976 (1986)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

30

【0007】

骨粗鬆症等の骨代謝に関連する疾患における疼痛及び骨折の危険を減少させるためには、骨量及び骨強度を増加させることが必要である。骨量及び骨強度を増加させる手段として効果が確実と考えられる骨芽細胞による骨形成を促進させること重要であると考えられる。したがって、本発明では、骨形成促進作用を示し、かつ安全性が高く経口投与又は局所投与が可能な新規な化合物又はその薬理上許容される塩等を提供することが課題である。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者らは、骨形成促進作用を有する治療薬の開発を目的に鋭意研究した結果、強い骨形成促進作用を示し、骨代謝に関連する疾患及び骨折の予防若しくは治療薬になり得る優れた化合物を見出し、本発明を完成した。

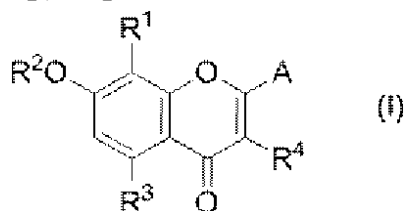
40

【0009】

すなわち本発明は、(1)一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩である。

【0010】

【化 2】



【0011】

[式中の各置換基を以下に示す。]

R¹ :

ハロゲン原子、シアノ基、ビニル基、アリル基、ニトロ基、アミノ基、C3-C6シクロアルキル基、

置換基群 a から選択される 1 又は 2 以上の基で置換されていてもよい C1-C6 アルキル基、

置換基群 a から選択される 1 又は 2 以上の基で置換されていてもよい C1-C6 アルコキシ基、

置換基群 a から選択される 1 又は 2 以上の基で置換されていてもよい C1-C6 アルキルアミノ基、

置換基群 a から選択される 1 又は 2 以上の基で置換されていてもよいジ C1-C6 アルキルアミノ基、

又は、置換基群 a から選択される 1 又は 2 以上の基で置換されていてもよい複素環基

置換基群 a : C3-C6 シクロアルキル基、水酸基、ハロゲン原子、オキソ基、フェニル基

R² : 水素原子、又は、水酸基を保護する基

R³ : 水素原子、ハロゲン原子、又は、C1-C6 アルキル基

R⁴ : 水素原子、又は、C1-C6 アルコキシ基で置換されてもよい C1-C6 アルキル基

A :

置換基群 c から選択される 1 又は 2 以上の基で置換されている C3-C6 シクロアルキル基、

置換基群 c から選択される 1 又は 2 以上の基で置換されている C3-C6 シクロアルケニル基、又は、

置換基群 c から選択される 1 又は 2 以上の基で置換されている複素環基

置換基群 c :

水酸基、ヒドロキシ-C1-C6 アルキル基、C1-C6 アルキルスルホニル基、アミノカルボニル基、C1-C6 アルキルアミノカルボニル基、ジ C1-C6 アルキルアミノカルボニル基、

C3-C7 シクロアルキルアミノカルボニル基、複素環-カルボニル基、

C1-C6 アルコキシ-C1-C6 アルキルカルボニル基、C1-C6 アルキルアミノスルホニル基、

ジ C1-C6 アルキルアミノスルホニル基、

C3-C7 シクロアルキルスルホニル基、複素環-スルホニル基、

置換基群 d から選択される 1 又は 2 以上の基で置換されていてもよい C1-C6 アルキル基、

置換基群 d から選択される 1 又は 2 以上の基で置換されていてもよい C1-C6 アルキルカルボニル基、

置換基群 d から選択される 1 又は 2 以上の基で置換されていてもよい C1-C6 アルコ

10

20

30

40

50

キシカルボニル基、

置換基群 d から選択される 1 又は 2 以上の基で置換されていてもよい複素環基、
置換基群 d から選択される 1 又は 2 以上の基で置換されていてもよいベンゾイル基
置換基群 d から選択される 1 又は 2 以上の基で置換されていてもよいベンジル基

置換基群 d :

ハロゲン原子、カルボキシ基、オキソ基、アミノカルボニル基、C 1 - C 6 アルコキシ基、

C 1 - C 6 アルコキシカルボニル基、C 1 - C 6 アルキルアミノカルボニル基、

ジ C 1 - C 6 アルキルアミノカルボニル基、複素環 - カルボニル基、

置換基群 e から選択される 1 又は 2 以上の基で置換されていてもよいフェニルアミノカルボニル基

10

置換基群 e :

複素環 - カルボニル基、複素環 - C 1 - C 6 アルキル基]

また、本発明の好適な態様は以下に示すとおりである。

(2)

R¹ が、以下の置換基から選択される基である (1) に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

20

ハロゲン原子、アリル基、C 3 - C 6 シクロアルキル基、置換基群 a から選択される基で置換されていてもよい C 1 - C 6 アルキル基

(3)

R² が、水素原子である (1) に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

(4)

R³ が、水素原子である (1) に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

(5)

R⁴ が、水素原子又はメチル基である (1) に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

(6)

30

A が、以下の置換基から選択される基である (1) に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

置換基群 c から選択される基で置換されているピペリジン基

(7)

置換基群 c が、以下の置換基群である (6) に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

C 1 - C 6 アルキルスルホニル基、アミノカルボニル基、ジ C 1 - C 6 アルキルアミノカルボニル基、

ジ C 1 - C 6 アルキルアミノスルホニル基、C 1 - C 6 アルコキシ - C 1 - C 6 アルキルカルボニル基、

40

置換基群 d から選択される基で置換されていてもよい C 1 - C 6 アルキルカルボニル基、
置換基群 d から選択される基で置換されていてもよい C 1 - C 6 アルコキシカルボニル基、

置換基群 d から選択される基で置換されていてもよい複素環基、

置換基群 d から選択される基で置換されていてもよいベンゾイル基

置換基群 d から選択される基で置換されていてもよいベンジル基

(8)

以下に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

2 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 7 - ヒドロキシ - 3, 8 - ジメチル - 4 H - クロメン - 4 - オン

50

エチル 4- (7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-
 イル) ピペリジン-1-カルボキシレート
 7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2- [1- (メチルスルホニル) ピペリジン-4-
 イル] -4H-クロメン-4-オン
 N-エチル-4- (7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-
 2-イル) ピペリジン-1-カルボキサミド
 4- (7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル) -
 N, N-ジメチルピペリジン-1-カルボキサミド
 7-ヒドロキシ-2- [1- (メトキシアセチル) ピペリジン-4-イル] -3, 8-ジ
 メチル-4H-クロメン-4-オン 10
 4- (7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル) -
 N, N-ジメチルピペリジン-1-スルホンアミド
 2- (1-ブタノイルピペリジン-4-イル) -7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4
 H-クロメン-4-オン
 2- [1- (エチルスルホニル) ピペリジン-4-イル] -7-ヒドロキシ-3, 8-ジ
 メチル-4H-クロメン-4-オン
 7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2- [1- (3, 3, 3-トリフルオロプロパノイ
 ル) ピペリジン-4-イル] -4H-クロメン-4-オン
 7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2- (1-プロパノイルピペリジン-4-イル) -
 4H-クロメン-4-オン 20
 7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2- [1- (2-メチルプロパノイル) ピペリジン
 -4-イル] -4H-クロメン-4-オン
 2- [1- (2, 2-ジメチルプロパノイル) ピペリジン-4-イル] -7-ヒドロキシ
 -3, 8-ジメチル-4H-クロメン-4-オン
 7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2- [1- (フェニルカルボニル) ピペリジン-4
 -イル] -4H-クロメン-4-オン
 7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2- [1- (1, 3-チアゾール-2-イル) ピペ
 リジン-4-イル] -4H-クロメン-4-オン
 7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2- [1- (ピリジン-2-イル) ピペリジン-4
 -イル] -4H-クロメン-4-オン 30
 7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2- [1- (ピラジン-2-イル) ピペリジン-4
 -イル] -4H-クロメン-4-オン
 8-アリル-7-ヒドロキシ-3-メチル-2- (1-プロパノイルピペリジン-4-イル
) -4H-クロメン-4-オン
 8-シクロプロピル-7-ヒドロキシ-3-メチル-2- (1-プロパノイルピペリジン
 -4-イル) -4H-クロメン-4-オン
 8- (シクロプロピルメチル) -7-ヒドロキシ-3-メチル-2- (1-プロパノイル
 ピペリジン-4-イル) -4H-クロメン-4-オン
 7-ヒドロキシ-3-メチル-2- (1-プロパノイルピペリジン-4-イル) -8- (40
 2, 2, 2-トリフルオロエチル) -4H-クロメン-4-オン

(9)

(1) に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する医薬組成物。

(10)

骨形成を促進するために用いられる、(9) に記載された医薬組成物。

(11)

骨代謝を改善するために用いられる、(9) に記載された医薬組成物。

(12)

骨折を予防又は治療するために用いられる、(9) に記載された医薬組成物。

(13)

骨代謝に関連する疾患を予防又は治療するために用いられる、(9) に記載された医薬組

10

20

30

40

50

成物。

(14)

骨代謝に関連する疾患が、骨粗鬆症である、(13)に記載された医薬組成物。

(15)

整形外科領域の骨折、骨欠損及び変形性関節症などの骨疾患の治癒促進、及び、歯科領域における歯周病治療や人工歯根の安定化のために用いられる、(9)に記載された医薬組成物。

【0012】

なお、本願発明は以下のような発明の態様も包含する。

(16)

哺乳動物に(9)に記載された医薬組成物の有効量を投与することを特徴とする骨代謝の改善方法。

(17)

哺乳動物に(9)に記載された医薬組成物の有効量を投与することを特徴とする、骨代謝に関連する疾患の予防方法又は治療方法。

(18)

哺乳動物に請求項9に記載された医薬組成物の有効量を投与することを特徴とする、骨粗鬆症又は骨折の予防方法又は治療方法。

【発明の効果】

【0013】

本発明の化合物又はその薬理上許容される塩は、毒性が低く、骨形成を促進させる作用を有しており、骨吸収能に比して骨形成能が低下したことに伴う代謝性骨疾患の予防若しくは治療に有用である。このような代謝性骨疾患としては、骨粗鬆症、線維性骨炎（副甲状腺機能亢進症）、骨軟化症、更に全身性の骨代謝パラメーターに影響を与えるページェット病が挙げられる。特に骨形成能が低下した老人性骨粗鬆症に有用である。また、本発明の化合物又はその薬理上許容される塩は、整形外科領域の骨折、骨欠損及び変形性関節症などの骨疾患の治癒促進、及び歯科領域における歯周病治療や人工歯根の安定等にも応用が期待できる。

【発明を実施するための形態】

【0014】

以下に本発明について詳細に説明する。

本明細書中に用いられる置換基等の用語の意味は以下の通りである。

ハロゲン原子：

フッ素原子、塩素原子又は臭素原子

C3-C6シクロアルキル基：

炭素数3-6個の環状アルキル基であり、好適には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基

C3-C6シクロアルケニル基：

炭素数3-6個の環状アルケニル基であり、好適には、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基又はシクロヘキセニル基

C1-C6アルキル基：

炭素数1-6個の直鎖若しくは分枝鎖アルキル基であり、好適には、メチル基、エチル基、プロピル基又はイソプロピル基

C1-C6アルコキシ基：

炭素数1-6個の直鎖若しくは分枝鎖アルコキシ基であり、好適には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基又はイソプロポキシ基

ヒドロキシ-C1-C6アルキル基：

炭素数1-6個の直鎖若しくは分枝鎖アルキル基に水酸基が1-3個置換した基であり、好適には、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基又はヒドロキシイソプロピル基

10

20

30

40

50

C 1－C 6 アルコキシ基：

C 1－C 6 アルキル基に酸素原子が結合した基であり、好適には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基又はイソプロポキシ基

C 1－C 6 アルキルアミノ基：

アミノ基に上記 C 1－C 6 アルキル基が一つ結合した基であり、好適には、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基又はイソプロピルアミノ基

ジ C 1－C 6 アルキルアミノ基：

アミノ基に上記 C 1－C 6 アルキル基が二つ結合した基であり、好適には、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基又はジイソプロピルアミノ基

C 1－C 6 アルキルアミノカルボニル基：

C 1－C 6 アルキル基が一つアミノカルボニル基に結合した基であり、好適には、メチルアミノカルボニル基又はエチルアミノカルボニル基

ジ C 1－C 6 アルキルアミノカルボニル基：

C 1－C 6 アルキル基が二つアミノカルボニル基に結合した基であり、好適には、ジメチルアミノカルボニル基又はジエチルアミノカルボニル基

C 1－C 6 アルキルアミノスルホニル基：

C 1－C 6 アルキル基が一つアミノスルホニル基に結合した基であり、好適には、メチルアミノスルホニル基又はエチルアミノスルホニル基

ジ C 1－C 6 アルキルアミノスルホニル基：

C 1－C 6 アルキル基が二つアミノスルホニル基に結合した基であり、好適には、ジメチルアミノスルホニル基又はジエチルアミノスルホニル基

C 1－C 6 アルキルカルボニル基：

C 1－C 6 アルキル基にカルボニル基が結合した基であり、好適には、アセチル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基又はブチルカルボニル基

C 1－C 6 アルコキシカルボニル基：

C 1－C 6 アルコキシ基にカルボニル基が結合した基であり、好適には、アセトキシ基、エチルカルボニルオキシ基、プロピルカルボニルオキシ基、イソプロピルカルボニルオキシ基又はブチルカルボニルオキシ基

C 1－C 6 アルコキシ－C 1－C 6 アルキルカルボニル基：

C 1－C 6 アルキルカルボニル基に C 1－C 6 アルコキシ基が結合した基であり、好適には、メトキシアセチル基、エトキシアセチル基、メトキシプロピオニル基、エトキシプロピオニル基、プロポキシアセチル基

C 1－C 6 アルキルスルホニル基：

C 1－C 6 アルキル基にスルホニル基が結合した基であり、好適には、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基又はブチルスルホニル基であり、更に好適には、メチルスルホニル基又はエチルスルホニル基

C 3－C 7 シクロアルキルアミノカルボニル基：

C 3－C 7 アルキル基にアミノカルボニル基が結合した基であり、好適には、シクロプロピルアミノカルボニル基、シクロブチルアミノカルボニル基、シクロペンチルアミノカルボニル基、シクロヘキシルアミノカルボニル基又はシクロヘプチルアミノカルボニル基であり、更に好適には、シクロプロピルアミノカルボニル基、シクロブチルアミノカルボニル基又はシクロペンチルアミノカルボニル基

C 3－C 7 シクロアルキルスルホニル基：

C 3－C 7 アルキル基にスルホニル基が結合した基であり、好適には、シクロプロピルスルホニル基、シクロブチルスルホニル基、シクロペンチルスルホニル基、シクロヘキシルスルホニル基又はシクロヘプチルスルホニル基であり、更に好適には、シクロプロピルスルホニル基、シクロブチルスルホニル基又はシクロペンチルスルホニル基

複素環基：

飽和又は不飽和の環状基であって、その環を形成する原子の一つ又は一つ以上にヘテロ原

10

20

30

40

50

子を含む環状基であって、複数の環状基が縮環している場合も含む。

具体的には以下に示すような基がある。

3員環飽和複素環基：アジリジニル基、オキシラニル基、チイラニル基

3員環不飽和複素環基：1 H又は2 Hアジリニル基、オキシレニル基、チイレニル基

4員環飽和複素環基：アゼチジニル基、オキセタニル基、チエタニル基

5員環飽和複素環基：ピロリジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチオフェニル基

5員環不飽和複素環基：ピロリル基、フラニル基、チエニル基

5員環不飽和複素環基の中でも、ヘテロ原子を複数含む基として：イミダゾイル基、ピラゾイル基、オキサゾイル基、チアゾイル基、イミダゾリニル基

6員環飽和複素環基：ピペリジニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基

6員環飽和複素環基の中でも、ヘテロ原子を複数含む基として：モルホリニル基、ピペラジニル基

6員環不飽和複素環基：ピリジル基、テトラヒドロピリジル基

6員環不飽和複素環基の中でも、ヘテロ原子を複数含む基として：ピラジニル基、ピリミジニル基、チアジニル基

7員環飽和複素環基：アゼパニル基、オキセパニル基、チエパニル基

7員環不飽和複素環基の中でも、ヘテロ原子を複数含む基として：1、4-ジアゼパニル基

7員環不飽和複素環基：アゼピニル基、オキセピニル基、チエピニル基

縮環している場合としては以下に示すような基がある。

インドイル基、イソインドイル基、ベンゾイミダゾイル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリル基、クロメニル基、イソクロメニル基、テトラヒドロイソキノリル基、デカヒドロイソキノリル基

好適には、4-7員環の複素環基であり、

アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、ピペラジニル基、アゼパニル基、1、4-ジアゼパニル基、ピロリル基、チアゾイル基、ピリジル基、テトラヒドロピリジル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロイソキノリル基、デカヒドロイソキノリル基等である。

複素環-カルボニル基：

複素環基にカルボニル基が結合した基である。

複素環-C1-C6アルキル基：

複素環基にC1-C6アルキル基が結合した基である。

複素環-スルホニル基：

複素環にスルホニル基が結合した基である。

水酸基を保護する基：

T.W. Greene及びP.G. Wuts著、「Protective Groups in Organic Synthesis（第3版、1999年）」に記載の水酸基を保護する基を示すが、好適には、以下の基である。

アセチル基、ベンゾイル基、トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基、メトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基又はベンジル基

アミノ基を保護する基：

T.W. Greene及びP.G. Wuts著、「Protective Groups in Organic Synthesis（第3版、1999年）」に記載のアミノ基を保護する基を示すが、好適には、以下の基である。

t-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ベンジル基、アリル基

一般式(I)を有する化合物として、好適な置換基の組み合わせは以下に示すとおりである。

R¹：ハロゲン原子、アリル基、C3-C6シクロアルキル基又は置換基群aから選択される基で置換されていてもよいC1-C6アルキル基

10

20

30

40

50

R² : 水酸基

R³ : 水素原子

R⁴ : C 1 - C 6 アルキル基

A : 置換基群 c から選択される基で置換されていてもよい複素環基

置換基群 c :

C 1 - C 6 アルキルスルホニル基、アミノカルボニル基、ジ C 1 - C 6 アルキルアミノカルボニル基、

ジ C 1 - C 6 アルキルアミノスルホニル基、C 1 - C 6 アルコキシ - C 1 - C 6 アルキルカルボニル基、

置換基群 d から選択される基で置換されていてもよい C 1 - C 6 アルキルカルボニル基、
置換基群 d から選択される基で置換されていてもよい C 1 - C 6 アルコキシカルボニル基

10

、置換基群 d から選択される基で置換されていてもよい複素環基、

置換基群 d から選択される基で置換されていてもよいベンゾイル基

置換基群 d から選択される基で置換されていてもよいベンジル基

置換基群 d :

ハロゲン原子、C 1 - C 6 アルコキシ基、C 1 - C 6 アルキルアミノカルボニル基、ジ C 1 - C 6 アルキルアミノカルボニル基

さらに、一般式 (I) を有する化合物として、好適には、実施例に記載の化合物であり、特に好適には、以下の化合物である。

20

2 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 7 - ヒドロキシ - 3, 8 - ジメチル - 4 H - クロメン - 4 - オン

エチル 4 - (7 - ヒドロキシ - 3, 8 - ジメチル - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

7 - ヒドロキシ - 3, 8 - ジメチル - 2 - [1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル] - 4 H - クロメン - 4 - オン

N - エチル - 4 - (7 - ヒドロキシ - 3, 8 - ジメチル - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド

4 - (7 - ヒドロキシ - 3, 8 - ジメチル - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - イル) - N, N - ジメチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

30

7 - ヒドロキシ - 2 - [1 - (メトキシアセチル) ピペリジン - 4 - イル] - 3, 8 - ジメチル - 4 H - クロメン - 4 - オン

4 - (7 - ヒドロキシ - 3, 8 - ジメチル - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - イル) - N, N - ジメチルピペリジン - 1 - スルホンアミド

2 - (1 - ブタノイルピペリジン - 4 - イル) - 7 - ヒドロキシ - 3, 8 - ジメチル - 4 H - クロメン - 4 - オン

2 - [1 - (エチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル] - 7 - ヒドロキシ - 3, 8 - ジメチル - 4 H - クロメン - 4 - オン

7 - ヒドロキシ - 3, 8 - ジメチル - 2 - [1 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロパノイル) ピペリジン - 4 - イル] - 4 H - クロメン - 4 - オン

40

7 - ヒドロキシ - 3, 8 - ジメチル - 2 - (1 - プロパノイルピペリジン - 4 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン

7 - ヒドロキシ - 3, 8 - ジメチル - 2 - [1 - (2 - メチルプロパノイル) ピペリジン - 4 - イル] - 4 H - クロメン - 4 - オン

2 - [1 - (2, 2 - ジメチルプロパノイル) ピペリジン - 4 - イル] - 7 - ヒドロキシ - 3, 8 - ジメチル - 4 H - クロメン - 4 - オン

7 - ヒドロキシ - 3, 8 - ジメチル - 2 - [1 - (フェニルカルボニル) ピペリジン - 4 - イル] - 4 H - クロメン - 4 - オン

7 - ヒドロキシ - 3, 8 - ジメチル - 2 - [1 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 4 H - クロメン - 4 - オン

50

7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2-[1-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-4H-クロメン-4-オン

7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2-[1-(ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-4H-クロメン-4-オン

8-アリル-7-ヒドロキシ-3-メチル-2-(1-プロパノイルピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン

8-シクロプロピル-7-ヒドロキシ-3-メチル-2-(1-プロパノイルピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン

8-(シクロプロピルメチル)-7-ヒドロキシ-3-メチル-2-(1-プロパノイルピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン

7-ヒドロキシ-3-メチル-2-(1-プロパノイルピペリジン-4-イル)-8-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4H-クロメン-4-オン

7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2-{1-[(プロパン-2-イルオキシ) アセチル] ピペリジン-4-イル}-4H-クロメン-4-オン

2-[1-(エトキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4H-クロメン-4-オン

3-エチル-7-ヒドロキシ-2-[1-(メトキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-8-メチル-4H-クロメン-4-オン

8-エチル-7-ヒドロキシ-2-[1-(メトキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-3-メチル-4H-クロメン-4-オン

「置換されていてもよい」とは、無置換又は1乃至3の置換である。

「置換されている」とは、1乃至3の置換である。

「治療する」とは、病気又は症状を治癒させることである。

「その薬理上許容される塩」とは、医薬として使用することができる塩を示す。化合物では、酸性基または塩基性基を有する場合に、塩基又は酸と反応させることにより、塩基性塩又は酸性塩にすることができるので、その塩を示す。

化合物の薬理上許容される「塩基性塩」としては、好適には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩のようなアルカリ土類金属塩；N-メチルモルホリン塩、トリエチルアミン塩、トリブチルアミン塩、ジイソプロピルエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N-メチルピペリジン塩、ピリジン塩、4-ピロリジノピリジン塩、ピコリン塩のような有機塩基塩類又はグリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩であり、好適には、アルカリ金属塩である。

化合物の薬理上許容される「酸性塩」としては、好適には、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリースルホン酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩であり、最も好適には、ハロゲン化水素酸塩（特に、塩酸塩）である。

本発明の化合物又はその薬理上許容される塩は、大気中に放置したり又は再結晶をすることにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となったりする場合があります。本発明には、そのような各種の水和物、溶媒和物及び結晶多形の化合物も包含する。

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

10

20

30

40

50

る。

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

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

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

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

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

（製造方法）

本発明の化合物又はその薬理上許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、各種の公知の製造方法を適用して製造することができる。公知の方法としては、例えば、「ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS」、第2版、ACADEMIC PRESS, INC.、1989年、「Comprehensive Organic Transformations」、VCH Publishers Inc.、1989年等に記載された方法がある。

その際、化合物に存する官能基の種類によっては、当該官能基を原料ないし中間体の段階で適当な保護基で保護しておく、又は、当該官能基に容易に転化可能な基に置き換えておく、ことが製造技術上効果的な場合がある。

このような官能基としては、例えば、アミノ基、水酸基、カルボキシ基等があり、それらの保護基としては、例えば、T.W. Greene及びP.G. Wuts著、「Protective Groups in Organic Synthesis（第3版、1999年）」に記載の保護基がある。

保護基又は当該官能基に容易に転化可能な基は、化合物製造のための製造方法のそれぞれの反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。

このような方法によれば、当該基を導入して反応を行った後、必要に応じて保護基を除去、あるいは所望の基に転化することにより、所望の化合物を得ることができる。

また、化合物のプロドラッグは、上記保護基と同様に、原料ないし中間体の段階で特定の基を導入し、あるいは得られた化合物を用いて、反応を行うことで製造できる。プロドラッグを製造するための反応は、通常のエステル化、アミド化、脱水、水素添加等、当業者により公知の方法を適用することにより行うことができる。

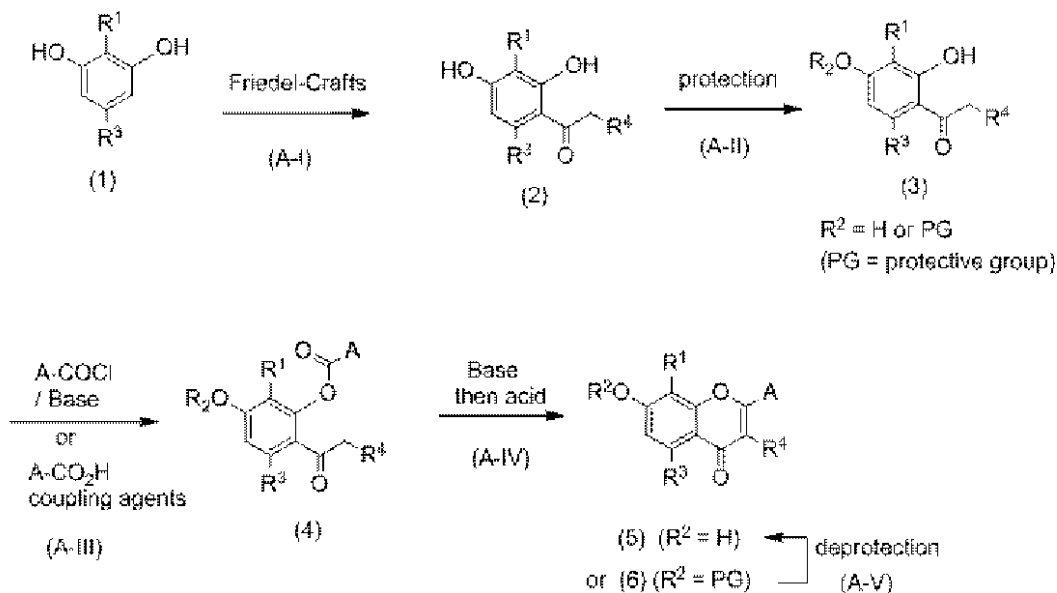
以下に化合物の製造方法について述べる。ただし、製造方法は、下記の方法に何ら限定されるものではない。

A法は、A-I工程により化合物1をフリーデルクラフツ アシル化反応を行い化合物2とした後に、フェノール性水酸基への保護基 R^2 を導入して化合物3を製造し（A-II工程）、さらにA-III工程により化合物3をアシル化して化合物4とした後に、A-IV工程により化合物4を環化させて化合物5又は化合物6を製造する方法である。化合物6は水酸基の保護基 R^2 を脱保護することにより化合物5へ変換することができる（A-V工程）。

【0015】

【化3】

(Method A)



10

【0016】

20

A 法式中、

R¹、R²、R³、R⁴、A は、上記定義と同一であり、

PG は、水酸基の保護基を示し、

X は、ハロゲン原子を示す。

A-I 工程 (Friedel-Crafts 反応) は、酸触媒を用いて以下に示すような条件で反応を行う。

試薬：酸クロリド、酸無水物、等

酸触媒：ボロントリフルオリド-エチルエーテル コンプレックス、塩化アルミニウム、等

溶媒：ジクロロメタン、ジクロロエタン

反応温度：氷冷 - 100 °C

30

反応時間：1 - 12 時間

A-II 工程 (水酸基の保護反応) は、以下のような条件で反応を行う。

好適な保護基：ベンジル基、メトキシメチル基、等

試薬 (かっこ内は、使用される保護基を示す。)：ベンジルブロミド (ベンジル基)、クロロメトキシメタン (メトキシメチル基) および塩基

溶媒：ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、アセトン、N, N-ジメチルホルムアミド、等

反応温度：氷冷 - 室温

反応時間：2 - 48 時間

A-III 工程 (アシル化反応)：

40

(1) 酸ハライドを用いる場合は、以下に示すような条件で反応を行う。

使用する塩基：ピリジン、2, 6-ルチジン、N, N-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、等

好適な塩基：N, N-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、等

溶媒：ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、等

反応温度：氷冷 - 室温

反応時間：4 時間 - 48 時間

(2) カルボン酸を用いる場合は、以下に示すような条件で反応を行う。

使用する縮合剤：N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N, N'-ジイソプロピル

50

ルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、等

好適な縮合剤：1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、等

溶媒：ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、等

反応温度：氷冷-室温

反応時間：4-72時間

A-I V工程（環化反応）は、以下に示すような条件で反応を行う。

（1）塩基で処理する工程

塩基：水素化ナトリウム、カリウムt-ブトキシド、リチウム ジイソプロピルアミド、リチウム 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサメチルジシラジド、ナトリウム 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサメチルジシラジド、等

溶媒：N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、等

反応温度：氷冷-室温

反応時間：0.5-4時間

（2）酸で処理する工程

酸：硫酸、塩酸、硝酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸、等

溶媒：N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、等

反応温度：室温-100℃

反応時間：1-8時間

A-V工程（脱保護）は、以下に示すような条件で反応を行う。

好適な保護基：ベンジル基、メトキシメチル基、

脱保護の処理方法（保護基の種類によって異なる。カッコ内は、保護基の種類を示す。）

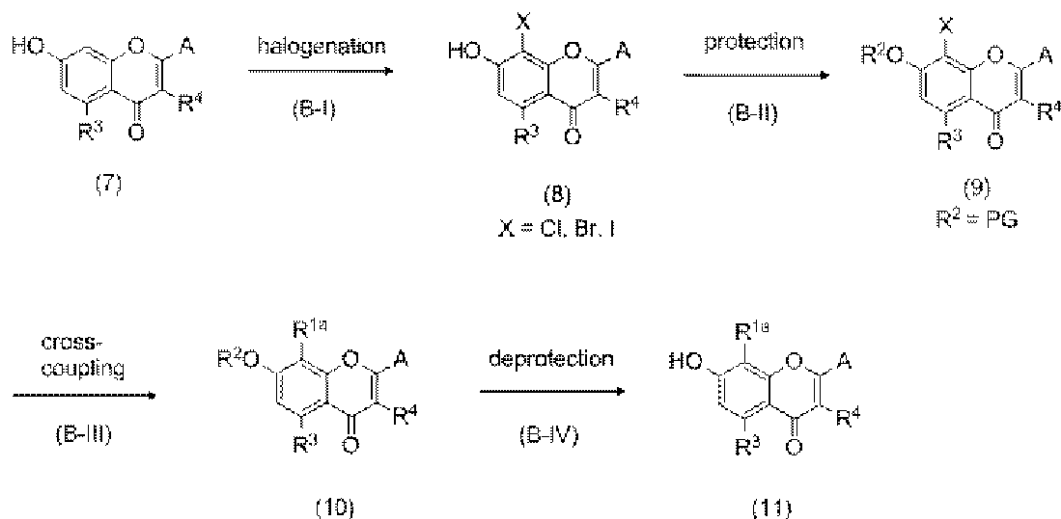
：水素添加（ベンジル基）、酸処理（メトキシメチル基）

B法は、B-I工程により化合物7を用いてハロゲン化を行い化合物8とした後、フェノール性水酸基への保護基R²を導入して化合物9を製造し（B-II工程（A-II工程と同様））、さらにB-III工程により化合物10とした後、化合物10の水酸基の保護基R²を脱保護（B-IV工程（A-V工程と同様））して化合物11を製造する方法である。

【0017】

【化4】

(Method B)



【0018】

B法式中、

R^2 は、水酸基の保護基を示し、

R^3 、 R^4 、 A 、 X は、上記定義と同一であり、

R^{1a} は、 R^1 で定義される基のうち、クロスカップリング反応によって導入され得る置換基を示す。

B-I工程（ハロゲン化反応）は、以下のような条件で反応を行う。

試薬：N-クロロスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミド、臭素、N-ヨードスクシンイミド、ヨウ素、等

溶媒：N, N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、等

反応温度：氷冷-60℃

反応時間：1-12時間

10

B-II工程（水酸基の保護反応）：A-II工程と同様の方法によって行うことができる。

B-III工程（クロスカップリング反応）：ここで、クロスカップリング反応とは、鈴木-宮浦カップリング、Stillカップリング、Buchwald-Hartwigカップリングなどを示し、以下のような条件で反応を行う。

試薬：ボロン酸試薬（鈴木-宮浦カップリング）、スズ試薬（Stillカップリング）又は1級および2級アミン（Buchwald-Hartwigカップリング）

塩基：炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、磷酸カリウム、磷酸ナトリウム又はカリウム、t-ブトキシド、等

触媒：テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ビスジフェニルホスフィノフェロセンパラジウムジクロリドなどのパラジウム触媒、等

20

溶媒：テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、もしくはこれらの含水溶媒、等

反応温度：室温-120℃

反応時間：1-24時間

B-IV工程（脱保護）：

A-V工程と同様の方法によって行うことができる。

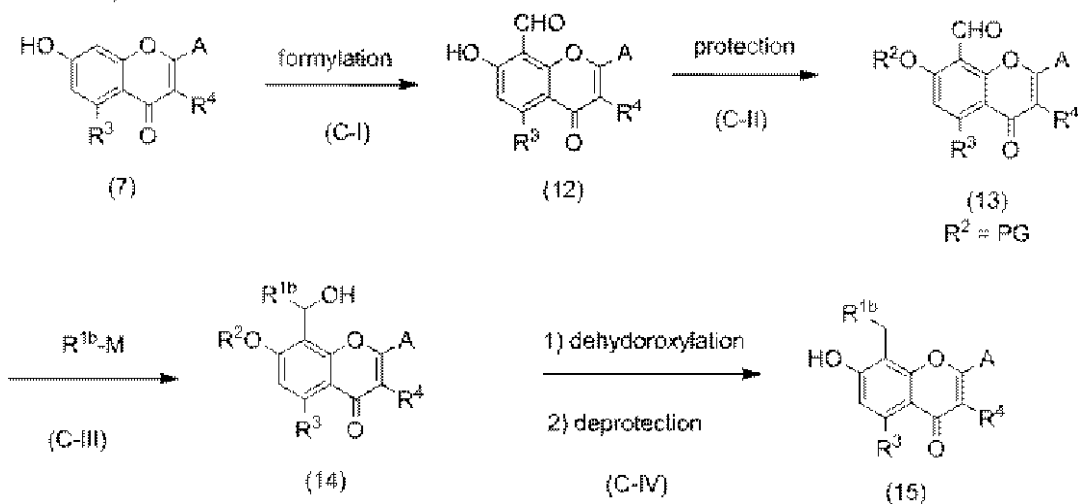
C法は、C-I工程により化合物7のフェノール性水酸基のベンゼン環上の隣の位置にホルミル基を導入して化合物12を製造し、C-II工程により化合物12のフェノール性水酸基を水酸基の保護基 R^2 で保護を行って化合物13とし、C-III工程により化合物13のホルミル基への求核付加反応により R^{1b} 基を導入して化合物14を製造し、C-IV工程により化合物14の（1）脱水酸基反応、（2）水酸基の保護基の脱保護反応を行い、化合物15を製造する方法である。

30

【0019】

【化5】

(Method C)



40

【0020】

50

C 法式中、

R^2 は、水酸基の保護基を示し、

R^3 、 R^4 、A は、上記定義と同一であり、

R^{1b} は、 R^1 で定義される基のうち、アルカリ金属試薬、グリニャール試薬等の有機金属試薬により求核付加反応を行って導入され得る置換基を示す。また、 $R^{1b}-M$ は、アルカリ金属試薬、グリニャール試薬等の有機金属試薬を示す。

C-I 工程（ホルミル化反応）は、以下のような条件で反応を行う。

試薬：ヘキサメチレンテトラミン、等

溶媒：酢酸、トリフルオロ酢酸、等

反応温度：60-120℃

反応時間：1-24時間

C-II 工程（水酸基の保護反応）：A-II 工程と同様の方法によって行うことができる。

C-III 工程（求核付加反応）は、以下のような条件で反応を行う。

試薬：グリニャール試薬、有機リチウム試薬、トリフルオロメチルトリメチルシラン、等

溶媒：ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド（トリフルオロメチル化の場合）、等

反応温度：-78℃-室温

反応時間：1-6時間

C-IV 工程：

（1）脱水酸基反応は、以下のような条件で反応を行う。

試薬：トリフルオロ酢酸とトリエチルシラン（方法1）、又は1,1-チオカルボニルイミダゾールを反応後、水素化トリn-ブチルスズと触媒量のAIBNにて処理（方法2）する。

溶媒：ジクロロメタン（方法1）、テトラヒドロフラン（方法2）

反応温度：氷冷-室温（方法1）、50-120℃（方法2）

反応時間：1-6時間

（2）脱保護反応：

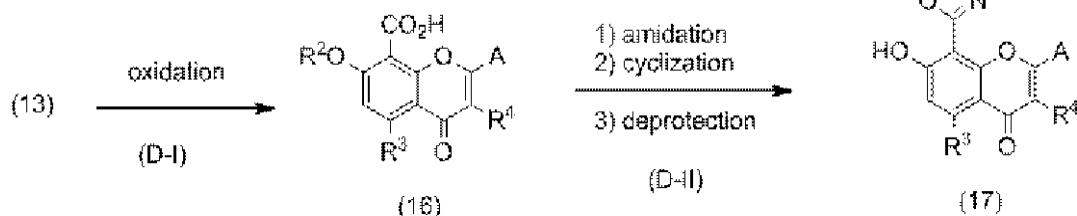
A-V 工程と同様の方法によって行うことができる。

D 法は、D-I 工程により化合物13（C法C-II 工程で製造）のホルミル基を酸化して化合物16を製造し、D-II 工程により（1）化合物16のカルボキシ基をアミド化し、（2）環化反応によりイソオキサゾリン環を形成し、（3）水酸基の保護基の脱保護反応を行い化合物17を製造する方法である。

【0021】

【化6】

(Method D)



【0022】

D 法式中、

R^2 、 R^3 、 R^4 、A は、上記定義と同一である。

D-I 工程（酸化反応）は、以下のような条件で反応を行う。

試薬：亜塩素酸ナトリウム（亜塩素酸）および2-メチル-2-ブテン

溶媒：水、t-ブチルアルコール、等

反応温度：氷冷-室温

反応時間：6-24時間

D-I工程：

(1) アミド化反応は、以下のような条件で反応を行う。

試薬：チオニルクロリド、オキサリルクロリド、オキシ塩化リンなどで酸クロリドとした後、アミンを反応させる、もしくはA-I工程の(2)と同様に縮合剤を用いてアミド化する。

溶媒：ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、等

反応温度：氷冷-室温

反応時間：1-24時間

(2) 環化反応は、以下のような条件で反応を行う。

10

試薬：チオニルクロリド、オキサリルクロリド、トシルクロリド又はメシルクロリドと塩基、もしくはA-I工程の(2)と同様な縮合剤。

溶媒：ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、等

反応温度：氷冷-100℃

反応時間：6時間-5日間

(3) 脱保護反応

A-V工程と同様の方法によって行うことができる。

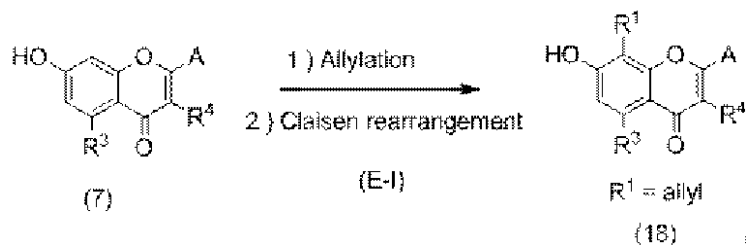
E法は、E-I工程により化合物7において(1)水酸基をアリル化反応を行った後、(2)クライゼン転位反応を行うことにより化合物18を製造する方法である。

20

【0023】

【化7】

(Method E)



30

【0024】

E式中、

R^1 は、アリル基を示す。

R^3 、 R^4 、Aは、上記定義と同一である。

E-I工程：

(1) アリル化反応は、以下のような条件で反応を行う。

試薬：アリルハライドおよび塩基

溶媒：ジクロロメタン、アセトン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、等

反応温度：室温-100℃

40

反応時間：1-48時間

(2) クライゼン転位は、以下のような条件で反応を行う。

溶媒：ジメチルアニリン、ニトロメタン、水、等

反応温度：100℃-250℃

反応時間：1-12時間

F法は、化合物10、または化合物5よりF-I工程(水酸基の保護)により得られる化合物6を用いて、窒素原子上の保護基を脱保護(F-II工程)して化合物19を製造し、F-III工程により化合物19の窒素原子上に置換基 R^5 を導入して(例えば、アシル化、アルキル化、還元的アミノ化、スルホニル化等による方法がある)化合物20または化合物21を製造する方法である。化合物21のように R^2 が保護基の場合はF-IV

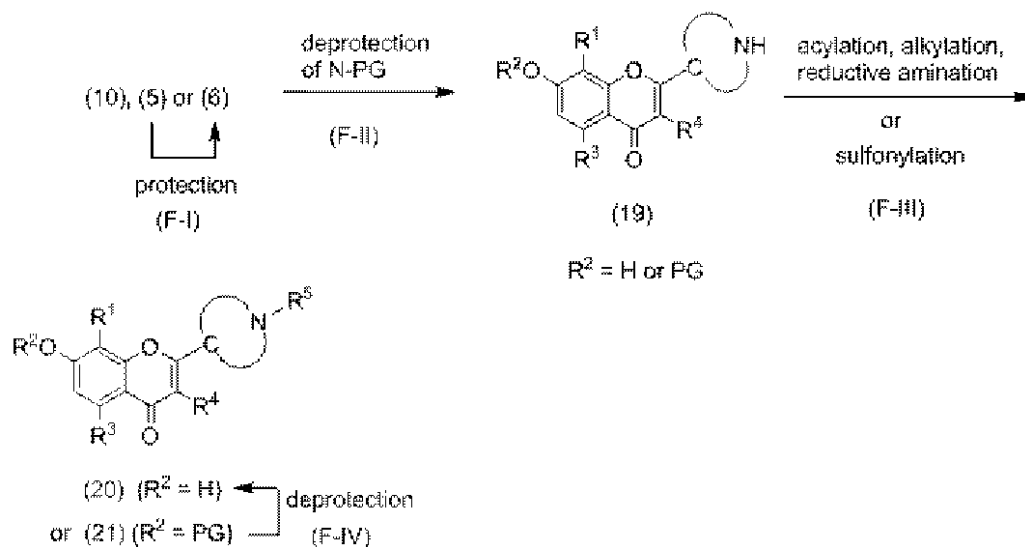
50

工程にて水酸基の保護基を脱保護することにより化合物 20 を製造することができる。尚、F-I I 工程にて水素添加反応を用いる場合は、化合物 10、5 および 6 の R^1 、 R^{1a} 、 R^3 、 R^4 中の不飽和結合を脱保護と同時に飽和結合に還元することができる。

【0025】

【化 8】

(Method F) $A = \text{---C} \begin{array}{c} \text{---} \end{array} \text{N-PG}$



【0026】

F 法式中、

R^1 、 R^3 、 R^4 は、上記定義と同一であり、

R^2 は、水酸基の保護基であり、

A は、窒素原子が保護基で保護された窒素原子を含有する複素環基であり、

PG は、アミノ基の保護基であり、

R^5 は、上記置換基群 c から選択される基である。

F-I 工程：水酸基の保護反応

A-I I 工程と同様の方法によって行うことができる。

F-I I 工程（窒素原子上の保護基の脱保護反応）は、以下のような条件で反応を行う。

試薬：パラジウム-炭素及び水素ガス

溶媒：メタノール又はエタノール

反応温度：室温

反応時間：0.5 - 6 時間

F-I I I 工程：窒素原子上への置換基の導入反応

(1) アシル化反応は、以下のような条件で反応を行う。

試薬：酸ハライド又はカルボン酸と A-I 工程の (2) と同様な縮合剤又はイソシアネート及び塩基

溶媒：ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、等

反応温度：氷冷 - 室温

反応時間：2 時間 - 48 時間

(2) アルキル化反応は、以下のような条件で反応を行う。

試薬：アルキルハライド、ベンジルハライド又はアリルハライド及び塩基

溶媒：ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、等

反応温度：氷冷 - 室温

反応時間：2 時間 - 48 時間

(3) 還元的アミノ化反応は、以下のような条件で反応を行う。

試薬：アルデヒド及びシアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤もしくは水素添加条件

溶媒：ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N，N-ジメチルホルムアミド、酢酸、メタノール、エタノール、等

反応温度：氷冷-60℃

反応時間：1-6時間

F-I V工程：水酸基の脱保護反応

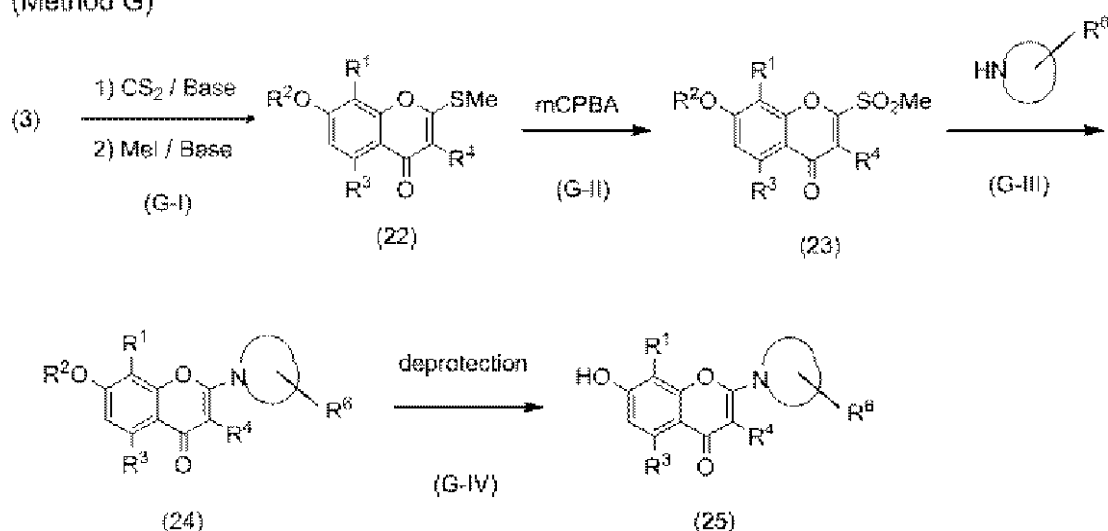
A-V工程と同様の方法によって行うことができる。

G法は、G-I工程により化合物3を(1)環化させ、(2)そのチオカルボニルをメチル化して化合物22を製造し、G-II工程により化合物22の硫黄原子を酸化して化合物23を製造し、G-III工程により窒素原子を含む複素環基との置換反応を行って化合物24を製造し、G-IV工程により化合物24の水酸基の保護基R²を脱保護することによって化合物25を製造する方法である。

【0027】

【化9】

(Method G)



【0028】

G法式中、

R¹、R³、R⁴は、上記定義と同一であり、

R²は、水酸基の保護基であり、

Bは、置換基R⁶で置換された窒素原子を含有する複素環基であり、

R⁶は、上記置換基群cから選択される基である。

G-I工程：環化反応およびチオカルボニルのメチル化反応

(1)環化反応は、以下のような条件で反応を行う。

試薬：二硫化炭素と、カリウム t-ブトキシド又は水素化ナトリウム

溶媒：テトラヒドロフラン、1，2-ジメトキシエタン、等

反応温度：氷冷-室温

反応時間：3-24時間

(2)チオカルボニルのメチル化反応は、以下のような条件で反応を行う。

試薬：メチルハライド、ジメチル硫酸又はメチルスルホネートと塩基

溶媒：アセトン、テトラヒドロフラン、1，2-ジメトキシエタン、N，N-ジメチルホルムアミド、等

反応温度：室温-80℃

反応時間：1-6時間

G-II工程：

(1)メチルチオ基の酸化は、以下のような条件で反応を行う。

試薬：メタクロロ過安息香酸

10

20

30

40

50

溶媒：ジクロロメタン、クロロホルム、等

反応温度：氷冷－室温

反応時間：3－24時間

G－I I I工程（アミンの導入）は、以下のような条件で反応を行う。

試薬：1級、2級の鎖状アミンまたは環状アミン及び塩基

溶媒：ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N，N－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、等

反応温度：室温－100℃

反応時間：1－6時間

G－V I工程：水酸基の脱保護反応

A－V工程と同様の方法によって行うことができる。

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

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

本発明の化合物又はその薬理上許容される塩は、毒性が低く、優れた骨形成促進作用を有することから、骨粗鬆症、骨ペーজেット病、変形性関節症等の骨代謝に関連する疾患又は骨折の予防又は治療（特に治療）のために用いることができることから有用である。

本発明の化合物又はその薬理上許容される塩を哺乳動物（特にヒト）に投与する場合には、全身的又は局所的に、経口又は非経口で投与することができる。

本発明の医薬組成物は、投与方法に応じて適当な形態を選択し、通常用いられている各種製剤の調製法によって製造できる。

経口用の医薬組成物の形態としては、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等が挙げられる。これら形態の医薬の調製は、添加剤として通常用いられている賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、膨潤剤、膨潤補助剤、コーティング剤、可塑剤、安定剤、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、溶解補助剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、保存剤、緩衝剤、希釈剤、湿潤剤等から必要に応じて適宜選択したものをを用いて、常法に従って行うことができる。

非経口用の医薬組成物の形態としては、注射剤、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤、点鼻剤、座剤、吸入剤等が挙げられる。これら形態の医薬の調製は、添加剤として通常用いられている安定化剤、防腐剤、溶解補助剤、保湿剤、保存剤、抗酸化剤、着色剤、ゲル化剤、中和剤、溶解補助剤、緩衝剤、等張剤、界面活性剤、着色剤、緩衝化剤、増粘剤、湿潤剤、充填剤、吸収促進剤、懸濁化剤、結合剤等から必要に応じて適宜選択したものをを用いて、常法に従って行うことができる。

【0029】

一般式（I）を有する化合物又はその薬理学的に許容される塩の投与量等は、症状、年齢、体重、組み合わせて投与する薬剤の種類や投与量等によって異なるが、通常、一般式（I）を有する化合物の換算量で、成人一人（体重約60kgとして）一回につき0.001mg－1000mgの範囲が好ましい。

一般式（I）を有する化合物又はその薬理学的に許容される塩の投与範囲は、全身的又は局所的であることが好ましい。

一般式（I）を有する化合物又はその薬理学的に許容される塩の投与回数は、

月一回から数回、

又は、週一回から数回

又は、一日一回から数回であることが好ましい。

一般式（I）を有する化合物又はその薬理学的に許容される塩の投与方法は、経口又は非

10

20

30

40

50

経口投与されるか、或いは一日1時間－24時間の範囲で静脈内に持続投与されるのが好ましい。

本発明の医薬組成物には、本発明の効果を損なわない範囲において、必要に応じ、その他の有効成分を併用して用いることができる。

本発明には、本発明化合物又はその薬理上許容される塩を投与することを特徴とする前記疾患の防止方法及び／又は治療方法も含まれる。

さらに、本発明には、前記医薬組成物を製造するための本発明化合物、その薬理上許容される塩の使用も含まれる。

(製剤例1) 散剤

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

10

(製剤例2) 顆粒剤

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

(製剤例3) 錠剤

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

(試験例)

20

(試験例1) 骨芽細胞分化試験

マウス骨髄由来のストローマ細胞であるST2細胞（入手先：理化学研究所）を用いた。

本試験において、非働化した牛胎児血清（入手先：Hyclone社、FBS）を10% (v/v)、Penicillin - Streptomycin, Liquid（入手先：GIBCO BRL Cat.No.15140-122）を1% (v/v) となるように混合した α -MEM培地（入手先：GIBCO BRL Cat.No.10370-021）（以下10%-FBS- α MEMと略す）を用いた。本試験での培養はすべてCO2インキュベータ内（37℃、95%湿度、5%CO2）で行った。

上記の細胞を0.25%トリプシン溶液（入手先：GIBCO BRL Cat.No.15050-065）2 mLで剥離させ、10%-FBS- α MEM 10 mLを加え細胞を分散させた後、遠心分離により（25℃, 800rpm, 5分間）細胞を回収した。回収した細胞を10%-FBS- α MEMを用いて、4万 cells/mLの細胞懸濁液を調製した。細胞懸濁液を96穴マイクロプレート（Falcon社）に、4,000個/wellになるように100 μ Lずつ各ウェルに分注し、24時間培養した。下記のコントロール群を除くウェルには、化合物を終濃度0.01、0.03、0.1、0.3 μ g/mLになるように分注した。

30

コントロール群のウェルには最終濃度0.1% (v/v) のDMSOを分注した。4日間培養後、各群に対してアルカリホスファターゼ（ALP）活性の測定を行った。

ALP活性の測定は、以下のように行った。即ち、培養プレートの各ウェルの培地を全量除去した後、Dulbecco'sリン酸バッファー（入手先：GIBCO BRL Cat.No.14190-144）100 μ Lで分注し除去することにより、各wellを洗浄した。10 mM MgCl₂、2% (v/v) TritonX-100

（Sigma社）を含む細胞溶解液を作製し、細胞溶解液を50 μ L/wellで分注し室温で5分、攪拌した。50 mMジエタノールアミン（和光純薬 Cat.No.099-03112）、20 mM p-ニトロフェニルホスファイト（和光純薬Cat.No.147-02343）を含むALP基質溶液を作成し、ALP基質溶液を50 μ L/well分注し、室温で10分間放置後、マイクロプレートリーダー（Bio-rad社）を用いて吸光度を測定した。各プレートのコントロール群の測定値を100%とした際の、被験化合物添加群のアルカリホスファターゼ活性増加率（%）を算出し、骨芽細胞の分化度として評価した。

40

【0030】

本試験において、100%以上のアルカリホスファターゼ活性増加率（コントロールと比較して2倍以上のアルカリホスファターゼ活性増加）を示した化合物とその濃度（ μ M）を以下に示す。

【0031】

50

【表 1】

実施例 化合物	濃度 (μ M)
実施例 2 - 4	0. 0 4 3
実施例 3 - 2	0. 0 2 9
実施例 4 - 2	0. 0 9 3
実施例 6	0. 0 0 6
実施例 7 - 3	0. 0 1 5
実施例 8	0. 0 1 1
実施例 9	0. 0 4 2
実施例 1 0	0. 0 1 2
実施例 1 1	0. 0 0 5
実施例 1 2	0. 0 0 6
実施例 1 3	0. 0 0 9
実施例 1 4	0. 0 0 6
実施例 1 5	0. 0 0 5
実施例 1 6	0. 0 0 0 7
実施例 1 7	0. 0 1 7
実施例 1 8	0. 0 5 4
実施例 1 9	0. 0 6 9
実施例 2 0	0. 0 0 4
実施例 2 1	0. 0 0 7
実施例 2 2	0. 0 1 4
実施例 2 3 - 3	0. 0 4 1
実施例 2 4	0. 0 3 0
実施例 2 5 - 2	0. 0 1 3
実施例 2 6 - 4	0. 0 6 6
実施例 2 8	0. 0 5 6
実施例 2 9	0. 0 8 7
実施例 3 0 - 2	0. 0 5 4
実施例 3 1 - 4	0. 0 3 1
実施例 3 3 - 2	0. 0 0 2
実施例 3 4 - 5	0. 0 5 7
実施例 3 7 - 5	0. 0 3 2
実施例 3 8	0. 0 9 0
実施例 3 9	0. 0 8 8

(試験例 2) 骨密度への影響

8 - 1 2 週齢雌性F344ラットをチャ-ルスリバー株式会社より購入し以下の試験に用いた。

【0 0 3 2】

本試験は、N = 8 で実施し、ソムノペンチル（共立製薬株式会社から購入）を40mg/kg で腹腔内投与して麻酔した後、卵巣を摘出した。

【0 0 3 3】

手術翌日より、0.5% methyl cellulose 溶液 (和光純薬株式会社から購入、Cat.No.133-14255) のみ投与する群 (コントロール群) と、本溶液 (0.5% methyl cellulose 溶液) に被験化合物を懸濁させた懸濁液を投与する群をおき、試験を実施した。

投与は、一日一回、週 6 日経口にて行った。投与 6 週後、ソムノペンチル麻酔下腹部大動脈より全採血して安楽死させ、左右大腿骨を摘出した。

【0034】

摘出した大腿骨は、軟部組織を除去した後、骨密度測定 (装置: DXA 装置 DCS-600R、アロカ株式会社製) した。骨密度は、大腿骨全体、並びに、全体を三等分して近位端、骨幹部及び遠位端部分に分けて評価した。

【0035】

実施例 11 の化合物はコントロール群と比較して、25 mg/kg の用量で有意に骨密度を増加させた。検定には Dunnett test を用いた。

【実施例】

【0036】

実施例中では、以下の記号を使用した。

【0037】

Ac: アセチル基、Bn: ベンジル基、Et: エチル基、Me: メチル基

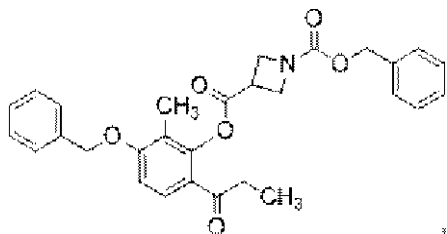
(実施例 1) 7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-4H-クロメン-4-オン 塩酸塩

実施例 1-1

1-ベンジル 3-[3-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-プロパノイルフェニル] アゼチジン-1, 3-ジカルボキシレート

【0038】

【化 10】



【0039】

1-[4-(ベンジルオキシ)-2-ヒドロキシ-3-メチルフェニル]プロパン-1-オン (2.20 g, 8.14 mmol)、1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アゼチジン-3-カルボン酸 (2.67 g, 9.77 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (12.48 g, 65.1 mmol) および N,N-ジメチル-4-アミノピリジン (994 mg, 8.14 mmol) のジクロロメタン溶液 (100 mL) を室温にて 2 日間攪拌した。反応溶液を水にて洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=95/5→50/50) にて精製し、標記化合物 2.77 g (収率 70%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.70 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.44-7.29 (10H, m), 6.83 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.18-5.08 (4H, m), 4.50-4.46 (2H, m), 4.34 (2H, t, J = 8.9 Hz), 3.82-3.73 (1H, m), 2.86 (2H, q, J = 7.2 Hz), 2.10 (3H, s), 1.13 (3H, t, J = 7.2 Hz).

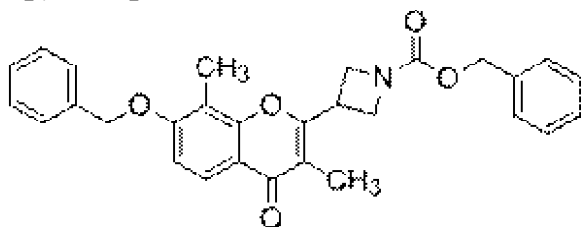
MS; m/z: 488 (M + H)⁺

実施例 1-2

ベンジル 3-[7-(ベンジルオキシ)-3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル]アゼチジン-1-カルボキシレート

【0040】

【化 1 1】



【0041】

実施例 1-1 で得られた 1-ベンジル 3-[3-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-プロパノイルフェニル] アゼチジン-1, 3-ジカルボキシレート (2.77 g, 5.68 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (16 mL) に、氷冷下 60% 水素化ナトリウム (568 mg, 14.2 mmol) を少しずつ加えた後、室温に戻し 1 時間攪拌した。反応溶液を氷冷後、酢酸 (1.30 mL, 22.7 mmol) を滴下し、続いてメタノール (40 mL) および濃塩酸 (4 mL) を加え、浴温 75℃ にて 3 時間加熱攪拌した。反応溶液を放冷後、混合物中のメタノールを減圧下で留去した。得られた残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 80/20 → 50/50) にて精製し、標記化合物 295 mg (収率 11%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.02 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.47-7.31 (10H, m), 7.03 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.22 (2H, s), 5.16 (2H, s), 4.39 (4H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.15-4.06 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.00 (3H, s).

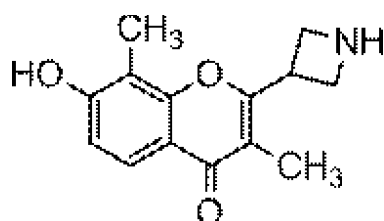
MS; m/z : 470 ($M + H$) $^+$

実施例 1-3

2-(アゼチジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4H-クロメン-4-オン

【0042】

【化 1 2】



【0043】

実施例 1-2 で得られたベンジル 3-[7-(ベンジルオキシ)-3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル] アゼチジン-1-カルボキシレート (625 mg, 1.33 mmol) のメタノール溶液 (12 mL) に 10% パラジウム炭素 (水分含量 50%, 200 mg) を加え、水素雰囲気下にて 2 時間攪拌した。反応溶液にジクロロメタン (20 mL) およびメタノール (20 mL) を加え、パラジウム炭素をセライト濾過により除去した。濾液を減圧下で濃縮し、標記化合物 297 mg (収率 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7.70 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.27-3.83 (2H, m), 3.68-3.58 (2H, m), 3.42 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.27-3.07 (1H, m), 2.28 (3H, s), 1.87 (1.5H, s), 1.84 (1.5H, s).

MS; m/z : 246 ($M + H$) $^+$

実施例 1-4

7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-4H-クロメン-4-オン 塩酸塩

【0044】

10

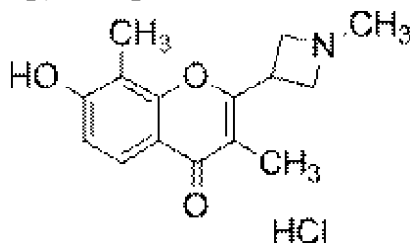
20

30

40

50

【化 1 3】



【0045】

実施例 1-3 で得られた 2-(アゼチジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4H-クロメン-4-オン (74 mg, 0.30 mmol) および 90% パラホルムアルデヒド (50 mg, 1.50 mmol)、硫酸マグネシウム (60 mg)、酢酸 (17 μ L, 0.30 mmol) からなる混合物を 50℃ にて 10 分間攪拌後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (44 mg, 0.66 mmol) を加え、50℃ にて 3 時間攪拌した。反応溶液中の不溶物をセライト濾過により濾去し、メタノールにて洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を逆相 HPLC にて精製した。目的物を含むフラクションに 1 N 塩酸水溶液 (4 mL) を加え、減圧下で濃縮して得られた残渣にジエチルエーテルを加えて粉末化することにより、標記化合物 36 mg (収率 39%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.80 (1H, br s), 10.67 (1H, s), 7.73 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.67-4.12 (5H, m), 2.93 (3H, br s), 2.33 (3H, s), 1.87 (3H, s).

MS; m/z : 260 ($M + H$) $^+$

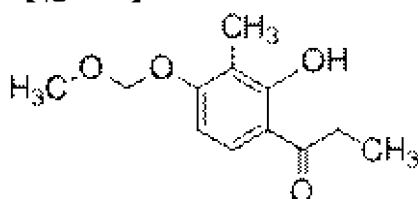
(実施例 2) 7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2-[(2R)-1-メチルピロリジン-2-イル]-4H-クロメン-4-オン

実施例 2-1

1-[2-ヒドロキシ-4-(メトキシメトキシ)-3-メチルフェニル]プロパン-1-オン

【0046】

【化 1 4】



【0047】

1-(2, 4-ジヒドロキシ-3-メチルフェニル)プロパン-1-オン (5.00 g, 27.8 mmol) およびジクロロメタン (80 mL) からなる混合物に、氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン (5.26 mL, 30.5 mmol) を加えた後、クロロ(メトキシ)メタン (2.30 mL, 30.5 mmol) のジクロロメタン溶液 (20 mL) を 20 分間かけて滴下した。滴下終了後、室温に戻し一夜攪拌した。反応溶液にジクロロメタンを加え、水にて洗浄後、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下で濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 90/10 $\rightarrow$ 70/30) にて精製し、標記化合物 5.73 g (収率 92%) を得た。

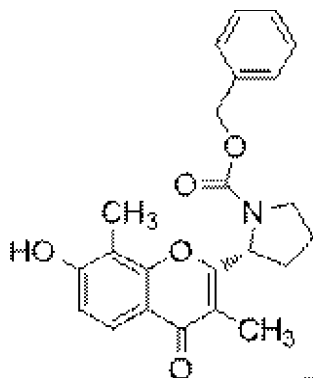
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.60 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 5.26 (2H, s), 3.49 (3H, s), 2.98 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.14 (3H, s), 1.23 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

実施例 2-2

ベンジル (2R)-2-(7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【0048】

【化15】



10

【0049】

実施例2-1で得られた1-[2-ヒドロキシ-4-(メトキシメトキシ)-3-メチルフェニル]プロパン-1-オン(449mg, 2.00mmol)および1-[(ベンジロキシ)カルボニル]-D-プロリン(598mg, 2.40mmol)を用いて実施例1-1と同様な反応を行うことにより、1-ベンジル 2-[(3-(メトキシメトキシ)-2-メチル-6-プロパノイルフェニル] (2R)-ピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(786mg、収率86%)を得た。引き続き、本化合物(170mg、0.37mmol)を用いて実施例1-2と同様の反応を行うことにより、標記化合物12

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.29 (1H, br s), 7.93-7.70 (1H, m), 7.41-7.27 (2H, m), 7.09-6.94 (4H, m), 5.22-4.82 (3H, m), 3.85-3.69 (2H, m), 2.45-2.37 (1H, m), 2.24-1.98 (9H, m).

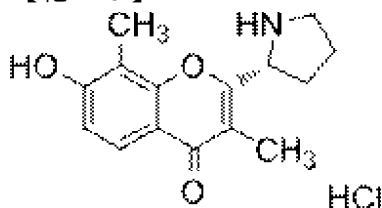
MS; m/z : 394 ($M + H$) $^+$

実施例2-3

7-ヒドロキシ-3,8-ジメチル-2-[(2R)-ピロリジン-2-イル]-4H-クロメン-4-オン 塩酸塩

【0050】

【化16】



30

【0051】

実施例2-2で得られたベンジル (2R)-2-(7-ヒドロキシ-3,8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(106mg, 0.27mmol)を用いて実施例1-3と同様の反応を行うことにより標記化合物29mg(収率34%)を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 10.74 (1H, s), 10.24-10.15 (1H, br m), 9.38-9.30 (1H, br m), 7.74 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.03-4.96 (1H, m), 3.42-3.32 (2H, m), 2.42-2.00 (4H, m), 2.24 (3H, s), 2.04 (3H, s).

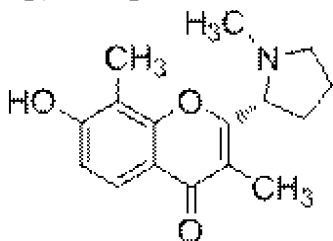
MS; m/z : 260 ($M + H$) $^+$

実施例2-4

7-ヒドロキシ-3,8-ジメチル-2-[(2R)-1-メチルピロリジン-2-イル]-4H-クロメン-4-オン

【0052】

【化 17】



【0053】

実施例 2-3 で得られた 7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2-[(2R)-ピロリジン-2-イル]-4H-クロメン-4-オン 塩酸塩 (78 mg, 0.30 mmol) および 90% パラホルムアルデヒド (50 mg, 1.50 mmol)、硫酸マグネシウム (60 mg)、酢酸 (17 μ L, 0.30 mmol) からなる混合物を 50℃ にて 5 分間攪拌後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (43 mg, 0.66 mmol) を加え、50℃ にて 3 時間攪拌した。反応溶液中の不溶物を濾去した後、不溶物をメタノールにて洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を逆相 HPLC にて精製し、標記化合物 23 mg (収率 27%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.50 (1H, s), 7.71 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 3.70-3.65 (1H, m), 3.13-3.07 (1H, m), 2.43-2.35 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.18-1.85 (4H, m), 2.01 (3H, s).

MS; m/z : 274 ($M + H$) $^+$

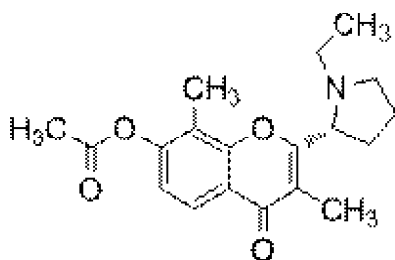
(実施例 3) 2-[(2R)-1-エチルピロリジン-2-イル]-7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4H-クロメン-4-オン

実施例 3-1

2-[(2R)-1-エチルピロリジン-2-イル]-3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル アセテート

【0054】

【化 18】



【0055】

実施例 2-3 で得られた 7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2-[(2R)-ピロリジン-2-イル]-4H-クロメン-4-オン 塩酸塩 (78 mg, 0.30 mmol) および 2, 6-ルチジン (52 μ L, 0.45 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (懸濁液) (1.5 mL) に、氷冷下ヨードエタン (31 μ L, 0.39 mmol) を滴下した後、室温に戻し 6.5 時間攪拌した。反応溶液に 2, 6-ルチジン (105 μ L, 0.90 mmol) を加え再び氷冷後、アセチル クロライド (43 μ L, 0.60 mmol) を滴下し、室温に戻し一夜攪拌した。反応溶液を濃縮した後、得られた残渣に飽和重曹水を入れ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 100/0 $\rightarrow$ 90/10) にて精製し、標記化合物 58 mg (収率 59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.07 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 3.84-3.80 (1H, m), 3.29-3.24 (1H, m), 2.72-2.62 (1H, m), 2.47-2.33 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.22-2.01 (3H, m), 2.14 (3H, s), 1.99-1.88 (1H, m), 1.05 (3H, t,

10

20

30

40

50

$J = 7.2 \text{ Hz}$).

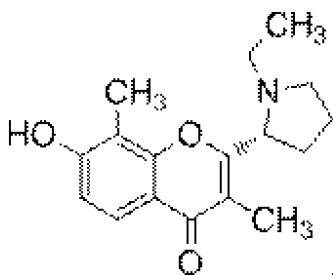
MS; m/z : 330 ($M + H$)⁺

実施例 3-2

2-[(2R)-1-エチルピロリジン-2-イル]-7-ヒドロキシ-3,8-ジメチル-4H-クロメン-4-オン

【0056】

【化19】



10

【0057】

実施例 3-1 で得られた 2-[(2R)-1-エチルピロリジン-2-イル]-3,8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル アセテート (58 mg, 0.18 mmol) のメタノール (4 mL) 溶液に、炭酸カリウム (97 mg, 0.70 mmol) を加えた後、室温にて 2 時間攪拌した。1 N 塩酸水溶液 (2 mL) を滴下した後、反応溶液中のメタノールを減圧下留去した。残渣に水 (2 mL) を加えた後、飽和重曹水を滴下し、pH 8 付近にした後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルおよび n-ヘキサンを加えて粉末化することにより、標記化合物 40 mg (収率 79%) を得た。

20

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 10.49 (1H, s), 7.71 (1H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 6.92 (1H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 3.84-3.79 (1H, m), 3.21-3.15 (1H, m), 2.64-2.55 (1H, m), 2.42-2.32 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.19-2.09 (1H, m), 2.00 (3H, s), 1.99-1.82 (3H, m), 0.98 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$).

MS; m/z : 288 ($M + H$)⁺

(実施例 4) 7-ヒドロキシ-2-[(2R)-1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-2-イル]-3,8-ジメチル-4H-クロメン-4-オン 塩酸塩

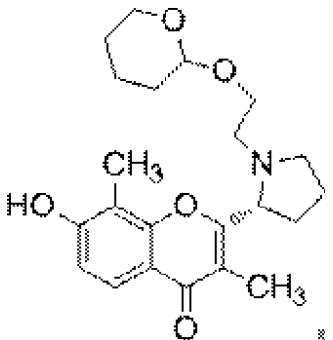
30

実施例 4-1

7-ヒドロキシ-3,8-ジメチル-2-{(2R)-1-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イロキシ)エチル]ピロリジン-2-イル}-4H-クロメン-4-オン

【0058】

【化20】



40

【0059】

実施例 2-3 で得られた 7-ヒドロキシ-3,8-ジメチル-2-[(2R)-ピロリジン-2-イル]-4H-クロメン-4-オン 塩酸塩 (70 mg, 0.27 mmol) およびトリエチルアミン (56 μ L, 0.40 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (1.5 mL) に、2-(2-ブromoエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン (163 μ L, 1.08 mmol) を滴下した後、室温にて 20 時間攪拌した。さらにトリエチルアミン

50

(38 μ L, 0.27 mmol) および 2-(2-ブロモエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン (41 μ L, 0.27 mmol) を滴下した後、室温にて 27 時間攪拌した。反応溶液を濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 100/0 $\rightarrow$ 90/10) にて精製し、標記化合物 77 mg (収率 74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.82 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.57-4.50 (1H, m), 4.04-3.97 (1H, m), 3.87-3.76 (2H, m), 3.56-3.40 (2H, m), 3.38-3.31 (1H, m), 2.96-2.88 (1H, m), 2.75-2.60 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.23-2.07 (6H, m), 2.01-1.93 (1H, m), 1.79-1.59 (2H, m), 1.56-1.41 (4H, m).

MS; m/z : 388 ($M + H$)⁺

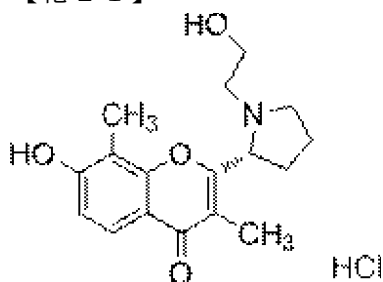
10

実施例 4-2

7-ヒドロキシ-2-[(2R)-1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-2-イル]-3,8-ジメチル-4H-クロメン-4-オン 塩酸塩

【0060】

【化21】



20

【0061】

実施例 4-1 で得られた 7-ヒドロキシ-3,8-ジメチル-2-{(2R)-1-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イロキシ)エチル]ピロリジン-2-イル}-4H-クロメン-4-オン (77 mg, 0.20 mmol)、メタノール (6 mL)、濃塩酸 (0.5 mL) および水 (1 mL) からなる混合物を浴温 55 $^{\circ}\text{C}$ にて 20 時間加熱攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を逆相 HPLC にて精製した。目的物を含むフラクションに 1 N 塩酸水溶液 (4 mL) を加えた後、減圧下で濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテルおよびメタノールを加えて粉末化した。得られた固体を濾取した後、真空ポンプ乾燥し、標記化合物 40 mg (収率 53%) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 10.74 (1H, s), 10.25 (1H, br s), 7.74 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.18-5.07 (1H, m), 3.91-3.82 (1H, m), 3.77-3.68 (2H, m), 3.42-3.34 (1H, m), 2.57-2.17 (7H, m), 2.31 (3H, s), 2.05 (3H, s).

MS; m/z : 304 ($M + H$)⁺

(実施例 5) 7-ヒドロキシ-3,8-ジメチル-2-[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]-4H-クロメン-4-オン 塩酸塩

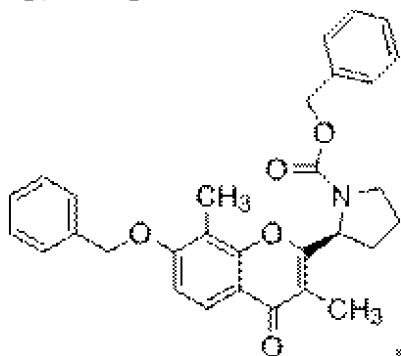
実施例 5-1

ベンジル (2S)-2-[7-(ベンジルオキシ)-3,8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシレート

40

【0062】

【化 2 2】



【0063】

1- [4- (ベンジルオキシ) - 2-ヒドロキシ-3-メチルフェニル] プロパン-1-オン (2.00 g, 7.40 mmol) および 1- [(ベンジルオキシ) カルボニル] -L-プロリン (2.21 g, 8.88 mmol) を用いて実施例 1-1 と同様な反応を行うことにより、1-ベンジル 2- [3- (ベンジルオキシ) - 2-メチル-6-プロパノイルフェニル] (2S)-ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (3.36 g, 収率 91%) を得た。引き続き、本化合物 (3.36 g, 6.70 mmol) を用いて実施例 1-2 と同様な反応を行うことにより、標記化合物 1.72 g (収率 53%) を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.04-7.97 (1H, m), 7.46-7.31 (7H, m), 7.03-6.97 (4H, m), 5.24-4.83 (5H, m), 3.79-3.70 (2H, m), 2.46-2.31 (1H, m), 2.26-2.12 (5H, m), 2.08-1.98 (1H, m), 1.97 (3H, s).

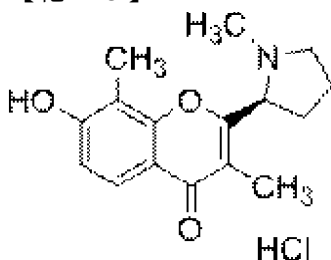
MS; m/z: 484 (M + H)⁺

実施例 5-2

7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2- [(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル] -4H-クロメン-4-オン 塩酸塩

【0064】

【化 2 3】



【0065】

実施例 5-1 で得られたベンジル (2S)-2- [7- (ベンジルオキシ) - 3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシレート (1.47 g, 3.04 mmol) を用いて実施例 1-3 と同様な反応を行うことにより、7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2- [(2S)-ピロリジン-2-イル] -4H-クロメン-4-オン (797 mg、収率 100%) を得た。引き続き、本化合物 (113 mg, 0.41 mmol) を用いて 1-4 と同様な反応を行うことにより、標記化合物 74 mg (収率 55%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10.79 (1H, br s), 10.73 (1H, s), 7.74 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.00-4.93 (1H, m), 3.80-3.71 (1H, m), 3.28-3.19 (1H, m), 2.86 (3H, d, J = 5.0 Hz), 2.49-2.32 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.27-2.10 (2H, m), 2.06 (3H, s).

MS; m/z: 274 (M + H)⁺

(実施例 6) 2- (1-アセチルピペリジン-4-イル) -7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4H-クロメン-4-オン

【0066】

10

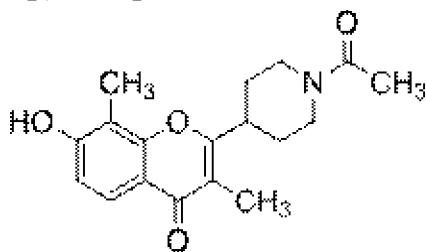
20

30

40

50

【化 2 4】



【0067】

実施例 2-1 で得られた 1- [2-ヒドロキシ-4- (メトキシメトキシ) -3-メチルフェニル] プロパン-1-オン (336 mg, 1.50 mmol) および 1-アセチルピペリジン-4-カルボン酸 (308 mg, 1.80 mmol) を用いて実施例 1-1 と同様な反応を行うことにより、3- (メトキシメトキシ) -2-メチル-6-プロパノイルフェニル 1-アセチルピペリジン-4-カルボキシレート (633 mg, 収率 100%) を得た。引き続き、本化合物 (189 mg, 0.45 mmol) を用いて実施例 1-2 と同様な反応を行うことにより、標記化合物 43 mg (収率 30%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 10.50 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.56-4.52 (1H, m), 3.97-3.93 (1H, m), 3.28-3.15 (2H, m), 2.70-2.62 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.05 (3H, s), 1.99 (3H, s), 1.90-1.75 (3H, m), 1.68-1.59 (1H, m).

MS; m/z : 316 ($M + H$) $^+$

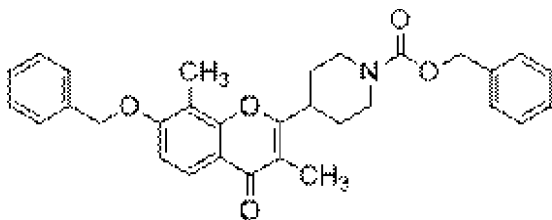
(実施例 7) エチル 4- (7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 7-1

ベンジル 4- [7- (ベンジルオキシ) -3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート

【0068】

【化 2 5】



【0069】

1- [4- (ベンジルオキシ) -2-ヒドロキシ-3-メチルフェニル] プロパン-1-オン (4.76 g, 17.61 mmol) および 1- [(ベンジルオキシ) カルボニル] ピペリジン-4-カルボン酸 (5.56 g, 21.13 mmol) を用いて実施例 1-1 と同様な反応を行うことにより、1-ベンジル 4- [3- (ベンジルオキシ) -2-メチル-6-プロパノイルフェニル] ピペリジン-1, 4-ジカルボキシレート (6.36 g, 収率 70%) を得た。引き続き、本化合物 (6.36 g, 12.34 mmol) を用いて実施例 1-2 と同様な反応を行うことにより、標記化合物 5.92 g (収率 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.02 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.46-7.31 (10H, m), 7.00 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 5.21 (2H, s), 5.18 (2H, s), 4.47-4.30 (2H, m), 3.09-2.99 (1H, m), 2.98-2.87 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.00-1.81 (4H, m).

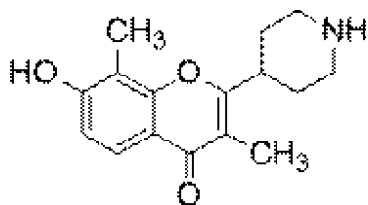
MS; m/z : 498 ($M + H$) $^+$

実施例 7-2

7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2- (ピペリジン-4-イル) -4H-クロメン-4-オン

【0070】

【化26】



【0071】

実施例7-1で得られたベンジル 4-[7-(ベンジルオキシ)-3,8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート (5.92 g, 11.9 mmol) を用いて実施例1-3と同様の反応を行うことにより、標記化合物 3.08 g (収率88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.69 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 3.07-2.95 (3H, m), 2.65-2.57 (2H, m), 2.23 (3H, s), 1.95 (3H, s), 1.82-1.66 (4H, m).

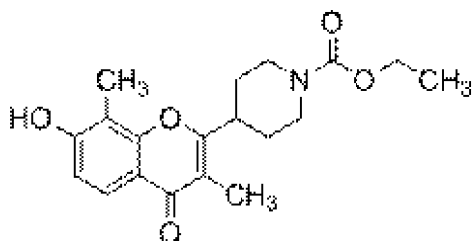
MS; m/z : 274 ($M + H$) $^+$

実施例7-3

エチル 4-(7-ヒドロキシ-3,8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート

【0072】

【化27】



【0073】

実施例7-2で得られた7-ヒドロキシ-3,8-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン (68 mg, 0.25 mmol) およびピリジン (22 μL , 0.28 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (2 mL) に、氷冷下エチル クロロカルボネート (24 μL , 0.25 mmol) を滴下後、室温に戻し2日間攪拌した。反応溶液を濃縮し、得られた残渣を逆相HPLCにて精製し、標記化合物 60 mg (収率69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.51 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.16-4.09 (2H, m), 4.07 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.22-3.13 (1H, m), 3.01-2.86 (2H, m), 2.19 (3H, s), 1.98 (3H, s), 1.85-1.66 (4H, m), 1.21 (3H, t, $J = 7.0$ Hz).

MS; m/z : 346 ($M + H$) $^+$

(実施例8) 7-ヒドロキシ-3,8-ジメチル-2-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]-4H-クロメン-4-オン

【0074】

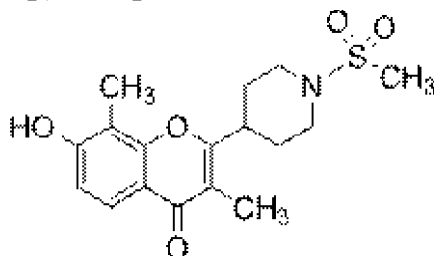
10

20

30

40

【化 28】



【0075】

実施例 7-2 で得られた 7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン (68 mg, 0.25 mmol) およびメタンスルホンクロリド (19 μ L, 0.25 mmol) を用いて実施例 7-3 と同様の反応を行うことにより、標記化合物 31 mg (収率 35%) を得た。

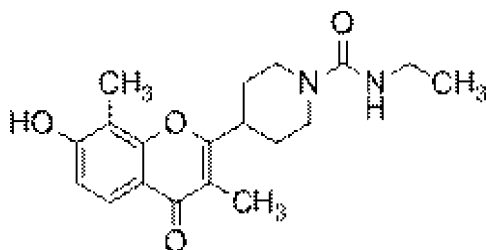
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.52 (1H, s), 7.71 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 3.73-3.68 (2H, m), 3.15-3.06 (1H, m), 2.92 (3H, s), 2.88 (2H, dd, $J = 11.2, 3.9$ Hz), 2.22 (3H, s), 1.98 (3H, s), 1.95-1.84 (4H, m).

MS; m/z : 352 ($M + H$) $^+$

(実施例 9) N-エチル-4-(7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

【0076】

【化 29】



【0077】

実施例 7-2 で得られた 7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン (68 mg, 0.25 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (2 mL) に、氷冷下イソシアナートエタン (19 μ L, 0.25 mmol) を滴下後、室温に戻し 2 日間攪拌した。反応溶液を濃縮した後、得られた残渣を逆相 HPLC にて精製し、標記化合物 52 mg (収率 59%) を得た。

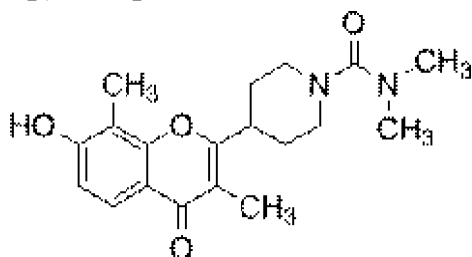
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.51 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.52 (1H, t, $J = 5.3$ Hz), 4.09 (2H, m), 3.17-3.03 (3H, m), 2.83-2.75 (2H, m), 2.19 (3H, s), 1.98 (3H, s), 1.79-1.65 (4H, m), 1.03 (3H, t, $J = 7.1$ Hz).

MS; m/z : 345 ($M + H$) $^+$

(実施例 10) 4-(7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル)-N, N-ジメチルピペリジン-1-カルボキサミド

【0078】

【化 30】



【0079】

10

20

30

40

50

実施例 7-2 で得られた 7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン (68 mg, 0.25 mmol) およびジメチルカルバミン酸 クロリド (23 μ L, 0.25 mmol) を用い実施例 7-3 と同様の反応を行うことにより、標記化合物 34 mg (収率 40%) を得た。

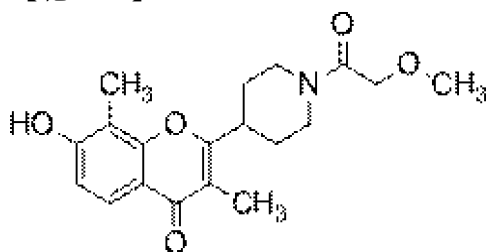
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.52 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 3.67 (2H, d, $J = 13.3$ Hz), 3.19-3.08 (1H, m), 2.90-2.81 (2H, m), 2.76 (6H, s), 2.20 (3H, s), 1.98 (3H, s), 1.88-1.77 (4H, m).

MS; m/z : 345 ($M + H$) $^+$

(実施例 11) 7-ヒドロキシ-2-[1-(メトキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-3, 8-ジメチル-4H-クロメン-4-オン

【0080】

【化 31】



【0081】

実施例 7-2 で得られた 7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン (68 mg, 0.25 mmol) およびメトキシアセチル クロリド (23 μ L, 0.25 mmol) を用いて実施例 7-3 と同様の反応を行うことにより、標記化合物 40 mg (収率 47%) を得た。

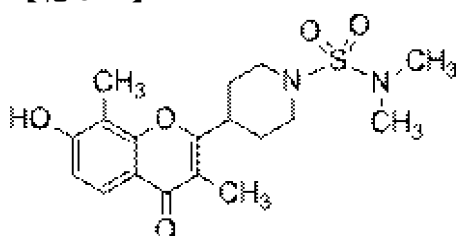
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.53 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.50 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 4.20 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 4.07 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 3.90 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 3.31 (3H, s), 3.31-3.10 (2H, m), 2.76-2.68 (1H, m), 2.19 (3H, s), 1.99 (3H, s), 1.86-1.79 (3H, m), 1.71-1.63 (1H, m).

MS; m/z : 346 ($M + H$) $^+$

(実施例 12) 4-(7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-1-スルホンアミド

【0082】

【化 32】



【0083】

実施例 7-2 で得られた 7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン (100 mg, 0.366 mmol) およびジメチルスルファミルクロリド (55 μ L, 0.512 mmol) を用いて実施例 7-3 と同様の反応を行うことにより、標記化合物 91 mg (収率 65%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.50 (1H, s), 7.71 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.93 (1H, dd, $J = 8.7, 2.8$ Hz), 3.70 (2H, d, $J = 12.4$ Hz), 3.19-3.11 (1H, m), 3.07-2.99 (2H, m), 2.80 (6H, s), 2.22 (3H, s), 1.97 (3H, s), 1.90-1.83 (4H, m).

MS; m/z : 381 ($M + H$) $^+$

(実施例 13) 2-(1-ブタノイルピペリジン-4-イル)-7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4H-クロメン-4-オン

10

20

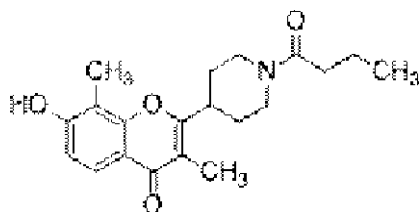
30

40

50

【0084】

【化33】



【0085】

実施例7-2で得られた7-ヒドロキシ-3,8-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン(68mg, 0.25mmol)およびn-酪酸クロリド(28μL, 0.28mmol)を用いて実施例7-3と同様の反応を行うことにより、標記化合物50mg(収率23%)を得た。

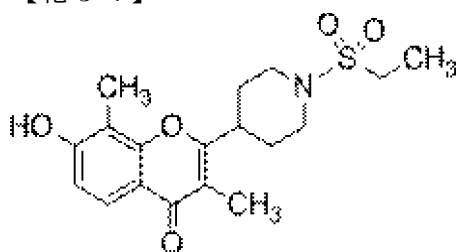
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.53 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.59-4.55 (1H, m), 4.04-3.99 (1H, m), 3.27-3.13 (2H, m), 2.69-2.62 (1H, m), 2.41-2.27 (2H, m), 2.18 (3H, s), 1.99 (3H, s), 1.88-1.72 (3H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.59-1.50 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

MS; m/z : 344 ($M + H$) $^+$

(実施例14) 2-[1-(エチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]-7-ヒドロキシ-3,8-ジメチル-4H-クロメン-4-オン

【0086】

【化34】



【0087】

実施例7-2で得られた7-ヒドロキシ-3,8-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン(68mg, 0.25mmol)およびエタンスルホニルクロライド(26μL, 0.28mmol)を用いて実施例7-3と同様の反応を行うことにより、標記化合物28mg(収率30%)を得た。

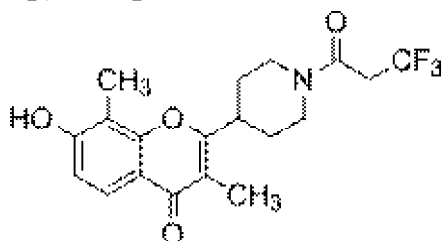
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.55 (1H, br s), 7.70 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 3.77-3.72 (2H, m), 3.17-3.08 (3H, m), 3.03-2.96 (2H, m), 2.22 (3H, s), 1.98 (3H, s), 1.93-1.81 (4H, m), 1.25 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

MS; m/z : 366 ($M + H$) $^+$

(実施例15) 7-ヒドロキシ-3,8-ジメチル-2-[1-(3,3,3-トリフルオロプロパノイル)ピペリジン-4-イル]-4H-クロメン-4-オン

【0088】

【化35】



【0089】

10

20

30

40

50

実施例 7-2 で得られた 7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン (68 mg, 0.25 mmol)、3, 3, 3-トリフルオロプロピオン酸 (33 μ L, 0.30 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (192 mg, 1.00 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (86 μ L, 0.50 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (1.5 mL) を室温にて 4 時間攪拌した。反応溶液を濃縮して得られた残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 100/0 $\rightarrow$ 95/5) にて精製し、標記化合物 13 mg (収率 13%) を得た。

10

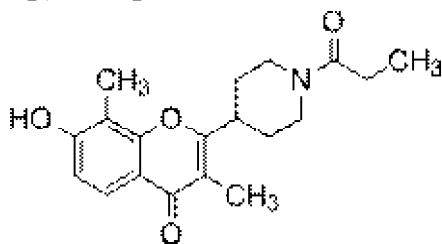
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.53 (1H, br s), 7.70 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.57-4.52 (1H, m), 4.02-3.94 (1H, m), 3.84-3.60 (2H, m), 3.31-3.14 (2H, m), 2.78-2.69 (1H, m), 2.19 (3H, s), 1.99 (3H, s), 1.88-1.81 (3H, m), 1.73-1.60 (1H, m).

MS; m/z : 384 ($M + H$) $^+$

(実施例 16) 7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2-(1-プロパノイルピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン

【0090】

【化 36】



20

【0091】

実施例 7-2 で得られた 7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン (68 mg, 0.25 mmol) およびプロピオン酸無水物 (35 μ L, 0.28 mmol) を用いて実施例 7-3 と同様の反応を行うことにより、標記化合物 47 mg (収率 57%) を得た。

30

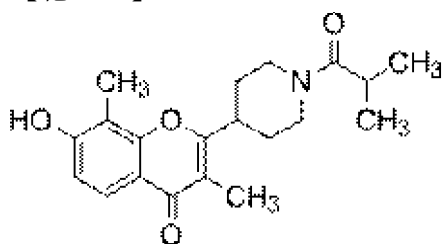
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.52 (1H, br s), 7.70 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.60-4.54 (1H, m), 4.03-3.96 (1H, m), 3.27-3.11 (2H, m), 2.71-2.62 (1H, m), 2.42-2.33 (2H, m), 2.19 (3H, s), 1.99 (3H, s), 1.90-1.59 (4H, m), 1.02 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

MS; m/z : 330 ($M + H$) $^+$

(実施例 17) 7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2-[1-(2-メチルプロパノイル)ピペリジン-4-イル]-4H-クロメン-4-オン

【0092】

【化 37】



40

【0093】

実施例 7-2 で得られた 7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン (68 mg, 0.25 mmol) および 2-メチルプロ

50

ピオン酸クロライド (46 μ L, 0.28 mmol) を用い、実施例 7-3 と同様の反応を行うことにより、標記化合物 49 mg (収率 57%) を得た。

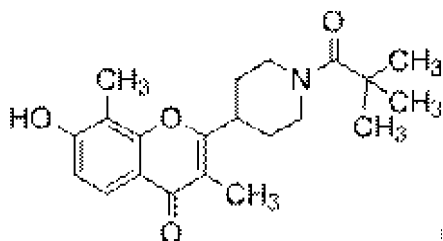
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.51 (1H, br s), 7.70 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.61-4.54 (1H, m), 4.13-4.07 (1H, m), 3.30-3.15 (2H, m), 2.99-2.90 (1H, m), 2.71-2.62 (1H, m), 2.17 (3H, s), 1.99 (3H, s), 1.93-1.58 (4H, m), 1.06-0.99 (6H, m).

MS; m/z : 344 ($M + H$) $^+$

(実施例 18) 2-[1-(2,2-ジメチルプロパノイル)ピペリジン-4-イル]-7-ヒドロキシ-3,8-ジメチル-4H-クロメン-4-オン

【0094】

【化38】



【0095】

実施例 7-2 で得られた 7-ヒドロキシ-3,8-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン (68 mg, 0.25 mmol) およびピバロイルクロライド (33 μ L, 0.28 mmol) を用いて実施例 7-3 と同様の反応を行うことにより、標記化合物 21 mg (収率 23%) を得た。

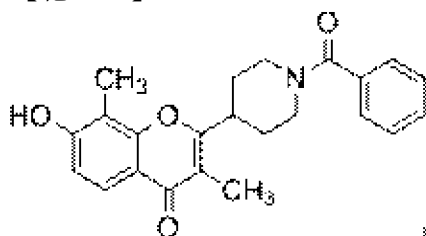
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.50 (1H, br s), 7.70 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.47-4.41 (2H, m), 3.32-3.23 (1H, m), 2.99-2.90 (2H, m), 2.17 (3H, s), 1.99 (3H, s), 1.89-1.82 (2H, m), 1.77-1.66 (2H, m), 1.23 (9H, s).

MS; m/z : 358 ($M + H$) $^+$

(実施例 19) 7-ヒドロキシ-3,8-ジメチル-2-[1-(フェニルカルボニル)ピペリジン-4-イル]-4H-クロメン-4-オン

【0096】

【化39】



【0097】

実施例 7-2 で得られた 7-ヒドロキシ-3,8-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン (68 mg, 0.25 mmol) およびベンゾイルクロライド (32 μ L, 0.28 mmol) を用いて実施例 7-3 と同様の反応を行うことにより、標記化合物 50 mg (収率 52%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.50 (1H, s), 7.71 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.49-7.41 (5H, m), 6.93 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.72-4.60 (1H, m), 3.76-3.63 (1H, m), 3.32-3.24 (2H, m), 3.00-2.90 (1H, m), 2.24 (3H, s), 1.99 (3H, s), 1.95-1.75 (4H, m).

MS; m/z : 378 ($M + H$) $^+$

(実施例 20)

7-ヒドロキシ-3,8-ジメチル-2-[1-(1,3-チアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル]-4H-クロメン-4-オン

【0098】

10

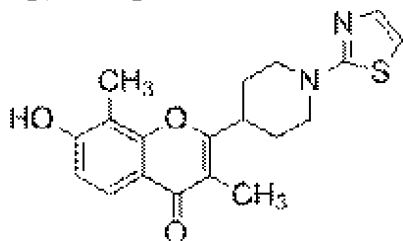
20

30

40

50

【化 4 0】



【0099】

実施例 7-2 で得られた 7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン (68 mg, 0.25 mmol)、2-ブロモチアゾール (45 μ L, 0.28 mmol) および 1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカー-7-エン (56 μ L, 0.38 mmol) の N-メチルピロリドン溶液 (0.2 mL) を 140 °C にて 12 時間加熱攪拌した。反応溶液を放冷後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=100/0 $\rightarrow$ 95/5) にて精製し、標記化合物 24 mg (収率 27%) を得た。

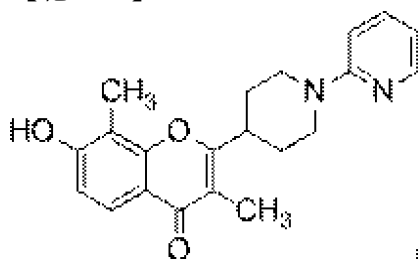
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.49 (1H, s), 7.71 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 4.06-4.01 (2H, m), 3.29-3.12 (3H, m), 2.17 (3H, s), 2.00 (3H, s), 1.98-1.90 (4H, m).

MS; m/z : 357 ($M + H$) $^+$

(実施例 21) 7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2-[1-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-4H-クロメン-4-オン

【0100】

【化 4 1】



【0101】

実施例 7-2 で得られた 7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン (68 mg, 0.25 mmol) および 2-ブロモピリジン (43 μ L, 0.28 mmol) を用いて実施例 20 と同様の反応を行うことにより、標記化合物 53 mg (収率 61%) を得た。

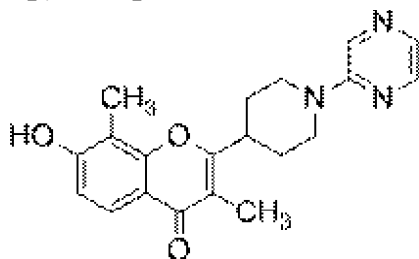
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.47 (1H, s), 8.14-8.12 (1H, m), 7.70 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.56-7.52 (1H, m), 6.93-6.87 (2H, m), 6.65-6.61 (1H, m), 4.50-4.43 (2H, m), 3.28-3.16 (1H, m), 2.97-2.88 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.91-1.80 (4H, m).

MS; m/z : 351 ($M + H$) $^+$

(実施例 22) 7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2-[1-(ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-4H-クロメン-4-オン

【0102】

【化 4 2】



【0103】

実施例 7-2 で得られた 7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン (68 mg, 0.25 mmol) および 2-クロロピラジン (32 mg, 0.28 mmol) を用いて実施例 20 と同様の反応を行うことにより、標記化合物 29 mg (収率 33%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 10.47 (1H, br s), 8.40 (1H, s), 8.11-8.09 (1H, m), 7.84-7.83 (1H, m), 7.70 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.54-4.49 (2H, m), 3.34-3.26 (1H, m), 3.06-2.98 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.95-1.81 (4H, m).

MS; m/z : 352 ($M + H$) $^+$

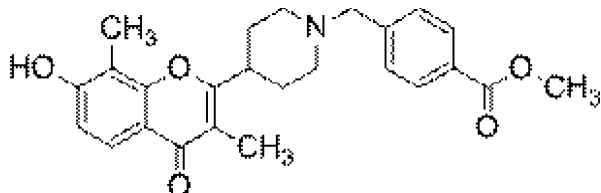
(実施例 23) 4- { [4-(7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} -N-メチルベンズアミド

実施例 23-1

メチル 4- { [4-(7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} ベンゾエート

【0104】

【化 4 3】



【0105】

実施例 7-2 で得られた 7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン (250 mg, 0.91 mmol) および メチル 4-(ブROMOMETHYL) ベンゾエート (251 mg, 1.10 mmol) を用いて実施例 4-1 と同様の反応を行うことにより、標記化合物 145 mg (収率 38%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.02 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.45 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 3.92 (3H, s), 3.63 (2H, s), 3.09-3.03 (2H, m), 2.93-2.85 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.20-2.05 (7H, m), 1.95-1.78 (2H, m).

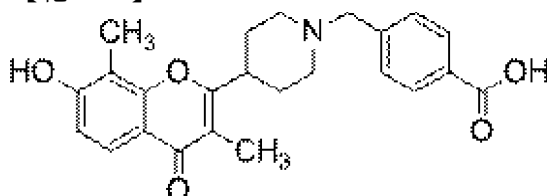
MS; m/z : 422 ($M + H$) $^+$

実施例 23-2

4- { [4-(7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} 安息香酸

【0106】

【化 4 4】



10

20

30

40

50

【0107】

実施例23-1で得られたメチル 4- { [4- (7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} ベンゾエート (140mg, 0.33mmol) のメタノール溶液 (4mL) に1N水酸化ナトリウム水溶液 (4mL) を加え、浴温50℃にて4時間加熱攪拌した。反応溶液中のメタノールを減圧下で留去した後、残渣に1N塩酸水溶液 (4mL) および水 (10mL) を加え、不溶物を濾取することにより、標記化合物125mg (収率89%) を得た。

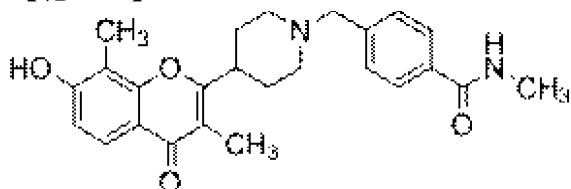
MS; m/z: 408 (M + H)⁺

実施例23-3

4- { [4- (7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} -N-メチルベンズアミド 10

【0108】

【化45】



【0109】

実施例23-2で得られた4- { [4- (7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} 安息香酸62mg, 0.15mmol)、メチルアミン塩酸塩 (54mg, 0.76mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン (157μL, 0.91mmol) を用いて実施例15と同様の反応を行うことにより、42mgの標記化合物 (収率64%) を得た。

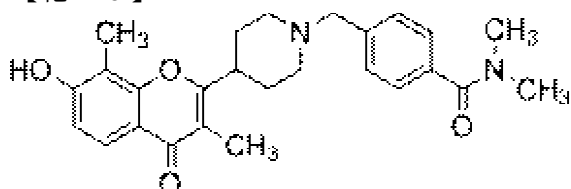
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10.49 (1H, s), 8.41-8.37 (1H, m), 7.80 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.41 (2H, d, J = 7.8 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.7 Hz), 3.56 (2H, s), 2.97-2.89 (3H, m), 2.78 (3H, d, J = 4.1 Hz), 2.23 (3H, s), 2.14-2.06 (2H, m), 1.95 (3H, s), 1.94-1.85 (2H, m), 1.80-1.76 (2H, m).

MS; m/z: 421 (M + H)⁺

(実施例24) 4- { [4- (7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} -N, N-ジメチルベンズアミド 30

【0110】

【化46】



【0111】

実施例23-2で得られた4- { [4- (7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} 安息香酸 (62mg, 0.15mmol)、ジメチルアミン塩酸塩 (65mg, 0.76mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン (157μL, 0.91mmol) を用いて実施例15と同様の反応を行うことにより、標記化合物33mg (収率55%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10.49 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.41-7.35 (4H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.7 Hz), 3.55 (2H, s), 3.01-2.88 (9H, m), 2.23 (3H, s), 2.14-2.08 (2H, m), 1.95 (3H, s), 1.94-1.86 (2H, m), 1.81-1.76 (2H, m).

MS; m/z: 435 (M + H)⁺

【0112】

40

50

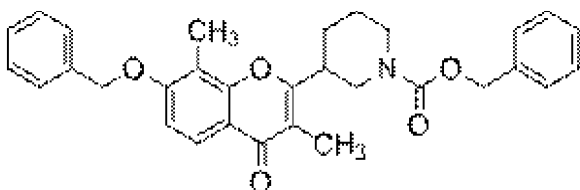
(実施例 25) 2-(1-アセチルピペリジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4H-クロメン-4-オン

実施例 25-1

ベンジル 3-[7-(ベンジルオキシ)-3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート

【0113】

【化47】



10

【0114】

1-[4-(ベンジルオキシ)-2-ヒドロキシ-3-メチルフェニル]プロパン-1-オン (3.20 g, 11.84 mmol) および 1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]ピペリジン-3-カルボン酸 (4.05 g, 21.13 mmol) を用いて実施例 1-1 と同様な反応を行うことにより、1-ベンジル 3-[3-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-プロパノイルフェニル]ピペリジン-1, 3-ジカルボキシレート (5.42 g, 収率 91%) を得た。引き続き本化合物 (5.42 g, 10.5 mmol) を用いて実施例 1-2 と同様な反応を行うことにより標記化合物 2.75 g (収率 53%) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.02 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.47-7.31 (10H, m), 7.01 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.22-5.12 (4H, m), 4.48-4.22 (2H, m), 3.19-2.82 (3H, m), 2.34 (3H, s), 2.13-1.56 (7H, m).

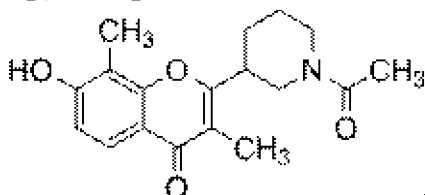
MS; m/z : 498 ($M + H$) $^+$

実施例 25-2

2-(1-アセチルピペリジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4H-クロメン-4-オン

【0115】

【化48】



30

【0116】

実施例 25-1 で得られたベンジル 3-[7-(ベンジルオキシ)-3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート (2.75 g, 5.53 mmol) を用いて実施例 1-3 と同様な反応を行うことにより、7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2-(ピペリジン-3-イル)-4H-クロメン-4-オン (1.24 g, 収率 82%) を得た。引き続き、本化合物 (68 mg, 0.25 mmol) および無水酢酸 (26 μL , 0.28 mmol) を用いて実施例 7-3 と同様な反応を行うことにより、標記化合物 50 mg (収率 61%) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 10.51-10.51 (1H, m), 7.71 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.55-4.41 (1H, m), 4.01-3.85 (1H, m), 3.40-2.56 (6H, m), 2.24-2.22 (3H, m), 2.06-1.72 (6H, m), 1.65-1.41 (1H, m).

MS; m/z : 316 ($M + H$) $^+$

(実施例 26) 7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-2-{1-[4-(モルホリン-4-イルカルボニル)ベンジル]ピペリジン-3-イル}-4H-クロメン-4-オン

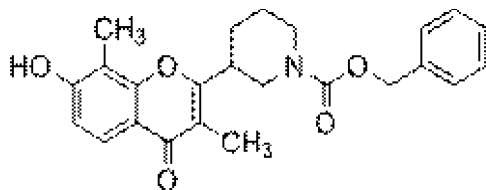
実施例 26-1

50

ベンジル 3- [7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート

【0117】

【化49】



【0118】

10

実施例2-1で得られた1- [2-ヒドロキシ-4- (メトキシメトキシ) -3-メチルフェニル] プロパン-1-オン (26.4 g、118.98 mmol) および1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]ピペリジン-3-カルボン酸 (37.3 g、141.58 mmol) を用いて実施例1-1と同様な反応を行うことにより、ベンジル 3- [3- (メトキシメトキシ) -2-メチル-6-プロパノイルフェニル] ピペリジン-1, 3-ジカルボキシレート (55.4 g、収率100%) を得た。引き続き本化合物 (52.8 g、112.44 mmol) を用いて実施例1-2と同様な反応を行うことにより、標記化合物19.7 g (収率43%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.91 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.49 (1H, br s), 7.37-7.35 (5H, br m), 6.93 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.19 (1H, d, J = 12.4 Hz), 5.14 (1H, d, J = 12.4 Hz), 4.47-4.21 (2H, m), 3.20-2.98 (2H, m), 2.95-2.81 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.13-2.01 (4H, m), 1.99-1.81 (2H, m), 1.71-1.57 (1H, m).

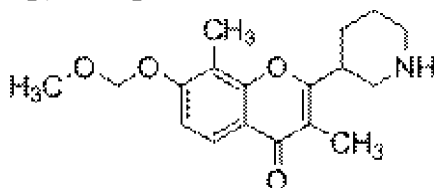
20

実施例26-2

7- (メトキシメトキシ) -3, 8-ジメチル-2-ピペリジン-3-イル-4H-クロメン-4-オン

【0119】

【化50】



30

【0120】

実施例26-1で得られたベンジル 3- [7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート (28.5 g, 70.00 mmol) およびクロロ(メトキシ)メタン (6.32 mL, 84.0 mmol) を用いて実施例2-1と同様な反応を行い、引き続き1-3と同様な反応を行うことにより、標記化合物22.7 g (収率100%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.01 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.30 (2H, s), 3.51 (3H, s), 3.24-3.19 (1H, m), 3.17-3.12 (1H, m), 3.09-2.96 (2H, m), 2.71 (1H, td, J = 12.4, 2.8 Hz), 2.35 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.05-1.98 (1H, m), 1.96-1.80 (2H, m), 1.71-1.55 (2H, m).

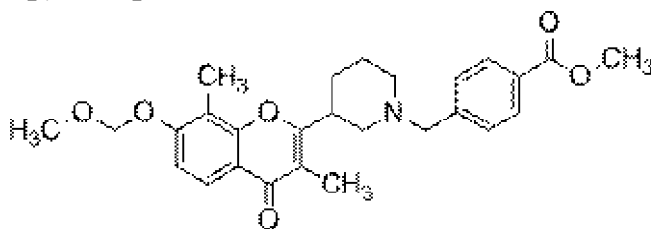
40

実施例26-3

メチル 4- ({3- [7- (メトキシメトキシ) -3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ベンゾエート

【0121】

【化 5 1】



【0 1 2 2】

実施例 2 6 - 2 で得られた 7 - (メトキシメトキシ) - 3 , 8 - ジメチル - 2 - (ピペリジン - 3 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン (3 7 6 m g , 1 . 1 8 m m o l) および
メチル 3 - (ブロモメチル) ベンゾエート (3 7 8 m g , 1 . 6 5 m m o l) を用いて
実施例 4 - 1 と同様の反応を行うことにより、標記化合物 4 5 0 m g (収率 8 2 %) を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.00 (3H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.42 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.29 (2H, s), 3.91 (3H, s), 3.62 (2H, s), 3.50 (3H, s), 3.25-3.17 (1H, m), 3.02-2.92 (2H, m), 2.35 (1H, t, $J = 11.0$ Hz), 2.33 (3H, s), 2.10-2.03 (1H, m), 2.05 (3H, s), 1.98-1.91 (1H, m), 1.85-1.66 (3H, m).

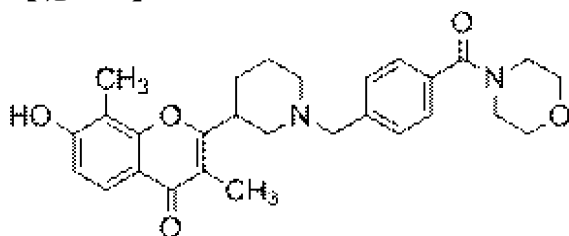
実施例 2 6 - 4

7 - ヒドロキシ - 3 , 8 - ジメチル - 2 - { 1 - [4 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) ベンジル] ピペリジン - 3 - イル } - 4 H - クロメン - 4 - オン

20

【0 1 2 3】

【化 5 2】



【0 1 2 4】

実施例 2 6 - 3 で得られたメチル 4 - ({ 3 - [7 - (メトキシメトキシ) - 3 , 8 - ジメチル - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - イル] ピペリジン - 1 - イル } メチル) ベンゾエート (4 5 0 m g , 0 . 9 7 m m o l) を用いて実施例 2 3 - 2 と同様なエステル加水分解反応を行うことにより、4 - ({ 3 - [7 - (メトキシメトキシ) - 3 , 8 - ジメチル - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - イル] ピペリジン - 1 - イル } メチル) 安息香酸 (4 1 2 m g 、 収率 9 4 %) を得た。引き続き、本カルボン酸化合物 (9 9 m g 、 0 . 2 2 m m o l) およびモルホリン (3 8 m g 、 0 . 4 4 m m o l) を用いて実施例 1 5 と同様な反応を行うことにより、7 - (メトキシメトキシ) - 3 , 8 - ジメチル - 2 - { 1 - [4 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) ベンジル] ピペリジン - 3 - イル } - 4 H - クロメン - 4 - オン (8 9 m g 、 収率 7 8 %) を得た。さらに本アミド化合物 (8 9 m g 、 0 . 1 7 m m o l) を用いて実施例 3 7 - 5 と同様な反応を行うことにより標記化合物 6 8 m g (収率 8 3 %) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 10.50 (1H, s), 7.69 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 3.68-3.50 (8H, m), 3.35-3.30 (2H, m), 3.18-3.11 (1H, m), 3.00-2.95 (1H, m), 2.90-2.84 (1H, m), 2.31 (1H, t, $J = 10.9$ Hz), 2.20 (3H, s), 2.04-1.97 (1H, m), 1.94-1.86 (1H, m), 1.92 (3H, s), 1.78-1.60 (3H, m).

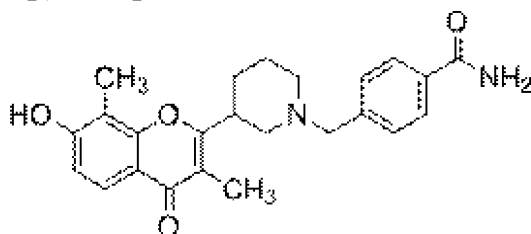
MS; m/z : 477 ($M + H$) $^+$

(実施例 2 7) 4 - { [3 - (7 - ヒドロキシ - 3 , 8 - ジメチル - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - イル] メチル } ベンズアミド

【0 1 2 5】

50

【化 5 3】



【0126】

実施例 26-3 におけるエステル加水分解反応で得られた 4-({3-[[7-(メトキシメトキシ)-3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)安息香酸 (110 mg、0.25 mmol)、塩化アンモニウム (67 mg、1.25 mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン (259 μ L、1.50 mmol) を用いて実施例 15 と同様な反応を行うことにより、4-({3-[[7-(メトキシメトキシ)-3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)ベンズアミド (66 mg、収率 60%) を得た。引き続き、本化合物 (66 mg、0.15 mmol) を用いて実施例 37-5 と同様な反応を行うことにより、標記化合物 18 mg (収率 30%) を得た。

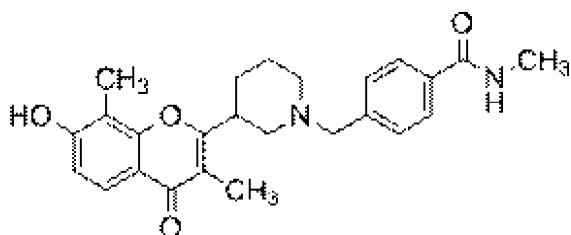
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 8.16 (1H, s), 7.92 (1H, br s), 7.83 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.30 (1H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.62 (1H, d, J = 13.7 Hz), 3.58 (1H, d, J = 13.7 Hz), 3.18-3.11 (1H, m), 2.99-2.95 (1H, m), 2.88-2.83 (1H, m), 2.54-2.45 (1H, m), 2.31 (1H, t, J = 10.9 Hz), 2.21 (3H, s), 2.04-1.98 (1H, m), 1.94-1.87 (1H, m), 1.92 (3H, s), 1.68-1.62 (2H, m).

MS; m/z: 407 (M + H)⁺

(実施例 28) 4-{{3-[[7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル]ピペリジン-1-イル]メチル}-N-メチルベンズアミド

【0127】

【化 5 4】



【0128】

実施例 26-4 における加水分解反応で得られた 4-({3-[[7-(メトキシメトキシ)-3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)安息香酸 (110 mg、0.25 mmol)、メチルアミン塩酸塩 (84 mg、1.25 mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン (259 μ L、1.50 mmol) を用いて実施例 15 と同様な反応を行うことにより、4-({3-[[7-(メトキシメトキシ)-3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル]ピペリジン-1-イル}メチル)-N-メチルベンズアミド (81 mg、収率 70%) を得た。引き続き、本化合物 (81 mg、0.17 mmol) を用いて実施例 37-5 と同様な反応を行うことにより、標記化合物 36 mg (収率 50%) を得た。

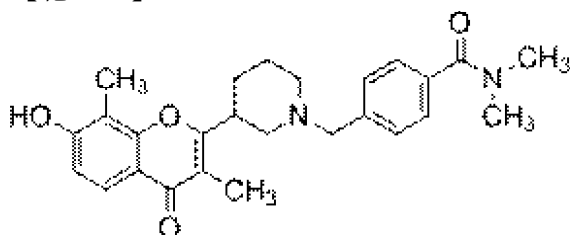
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 10.52 (1H, br s), 8.39 (1H, br s), 7.78 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.40 (2H, d, J = 6.9 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.35-3.30 (2H, m), 3.18-3.10 (1H, m), 3.00-2.93 (1H, m), 2.89-2.83 (1H, m), 2.77 (3H, d, J = 3.4 Hz), 2.34-2.26 (1H, m), 2.21 (3H, br s), 2.04-1.88 (6H, m), 1.68-1.60 (2H, m).

MS; m/z: 421 (M + H)⁺

(実施例 29) 4- { [3- (7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} -N, N-ジメチルベンズアミド

【0129】

【化55】



10

【0130】

実施例 26-3 で得られたメチル 4- ({3- [7- (メトキシメトキシ) -3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) ベンズエート (317 mg, 0.68 mmol) を用いて実施例 37-5 と同様な反応を行うことにより、メチル 4- { [3- (7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} ベンズエート (281 mg, 収率 98%) を得た。

引き続き、本エステル化合物 (240 mg, 0.57 mmol) を用いて実施例 23-2 と同様な反応を行うことにより、4- { [3- (7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} 安息香酸 (204 mg, 収率 88%) を得た。さらに本カルボン酸化合物 (69 mg, 0.17 mmol)、ジメチルアミン塩酸塩 (69 mg, 0.85 mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン (178 μ L, 1.02 mmol) を用いて実施例 15 と同様の反応を行うことにより標記化合物 18 mg (収率 24%) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.52 (1H, s), 7.69 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.38 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.35 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 3.61 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 3.56 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 3.18-3.10 (1H, m), 3.01-2.84 (8H, m), 2.31 (1H, t, $J = 11.0$ Hz), 2.20 (3H, s), 2.05-1.97 (1H, m), 1.93-1.87 (1H, m), 1.92 (3H, s), 1.79-1.61 (3H, m).

30

MS; m/z : 435 ($M + H$) $^+$

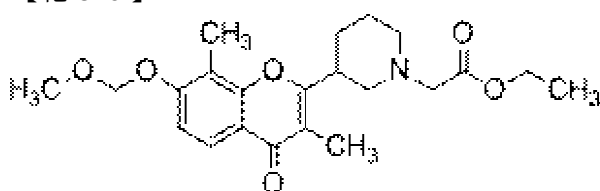
(実施例 30) 2- [3- (7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル) ピペリジン-1-イル] -N- [4- (モルホリン-4-イルメチル) フェニル] アセトアミド

実施例 30-1

エチル {3- [7- (メトキシメトキシ) -3, 8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル] ピペリジン-1-イル} アセテート

【0131】

【化56】



40

【0132】

実施例 26-2 で得られた 7- (メトキシメトキシ) -3, 8-ジメチル-2- (ピペリジン-3-イル) -4H-クロメン-4-オン (401 mg, 1.26 mmol) およびエチル プロモアセテート (316 mg, 1.89 mmol) を用いて実施例 4-1 と同様の反応を行うことにより、標記化合物 445 mg (収率 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 8.01 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.29 (2H,

50

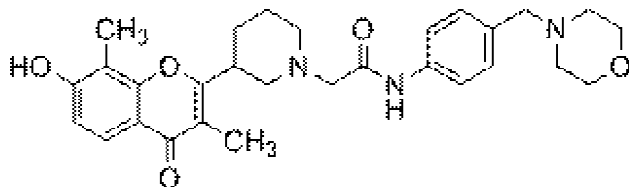
s), 4.20 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.50 (3H, s), 3.32-3.24 (3H, m), 3.09-3.00 (2H, m), 2.57 (1H, t, $J = 11.0$ Hz), 2.34 (3H, s), 2.33-2.25 (1H, m), 2.09 (3H, s), 1.99-1.92 (1H, m), 1.87-1.68 (3H, m), 1.28 (3H, t, $J = 7.1$ Hz).

実施例 30-2

2-[3-(7-ヒドロキシ-3,8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル)ピペリジン-1-イル]-N-[4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アセトアミド

【0133】

【化57】



10

【0134】

実施例 30-1 で得られたエチル {3-[7-(メトキシメトキシ)-3,8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル]ピペリジン-1-イル} アセテート (440 mg, 1.09 mmol)、および 4-(モルホリン-4-イルメチル)アニリン (124 mg, 1.26 mmol) を用いて、実施例 26-4 と同様な反応を用いることにより、標記化合物 48 mg (通算収率 9%) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.54 (1H, s), 9.71 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.60-7.57 (2H, m), 7.23 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 3.55 (4H, t, $J = 4.6$ Hz), 3.39 (2H, s), 3.34-3.26 (2H, m), 3.22 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 3.17 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 3.05-3.01 (1H, m), 2.95-2.90 (1H, m), 2.32 (4H, br s), 2.27-2.19 (1H, m), 2.21 (3H, s), 1.98 (3H, s), 1.94-1.89 (1H, m), 1.80-1.74 (2H, m), 1.71-1.62 (1H, m).

MS; m/z : 506 ($M + H$) $^+$

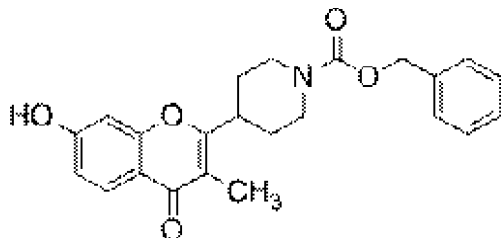
(実施例 31) 8-アリル-7-ヒドロキシ-3-メチル-2-(1-プロパノイルピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン

実施例 31-1

ベンジル 4-(7-ヒドロキシ-3-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0135】

【化58】



40

【0136】

1-[2-ヒドロキシ-4-(メトキシメトキシ)フェニル]プロパン-1-オン (8.62 g, 41.0 mmol)、および 1-[(ベンジロキシ)カルボニル]ピペリジン-4-カルボン酸 (12.95 g, 49.2 mmol) を用いて実施例 1-1 と同様な反応を行うことにより、1-ベンジル 4-[5-(メトキシメトキシ)-2-プロパノイルフェニル]ピペリジン-1,4-ジカルボキシレート (18.67 g、収率 100%) を得た。引き続き、本化合物 (18.67 g、41.0 mmol) を用いて実施例 1-2 と同様な反応を行うことにより、標記化合物 7.06 g (収率 44%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.17-8.15 (1H, m), 8.08 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.40-7.30 (5H, m)

50

), 6.85 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 5.20 (2H, s), 4.41-4.36 (2H, m), 3.07-2.98 (1H, m), 2.95-2.89 (2H, m), 2.08 (3H, s), 1.93-1.84 (2H, m), 1.81-1.76 (2H, m).

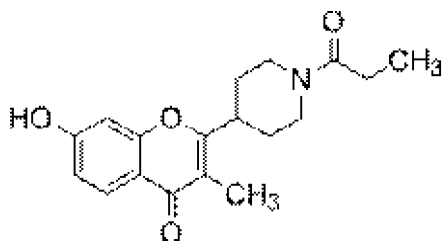
MS; m/z : 394 ($M + H$)⁺

実施例 3 1 - 2

7-ヒドロキシ-3-メチル-2-(1-プロパノイルピペリジン4-イル)-4H-クロメン-4-オン

【0137】

【化59】



10

【0138】

実施例 3 1 - 1 で得られたベンジル 4-(7-ヒドロキシ-3-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (5.07 g, 12.9 mmol) およびプロピオン酸無水物 (1.74 mL, 13.5 mmol) を用いて実施例 1 - 3 および実施例 7 - 3 と同様な反応を順次行うことにより、標記化合物 2.55 g (収率 63%) を得た。

20

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 10.65 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 4.56-4.53 (1H, m), 4.00-3.95 (1H, m), 3.24-3.10 (2H, m), 2.69-2.62 (1H, m), 2.40-2.34 (2H, m), 1.98 (3H, s), 1.83-1.70 (3H, m), 1.68-1.58 (1H, m), 1.01 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

MS; m/z : 316 ($M + H$)⁺

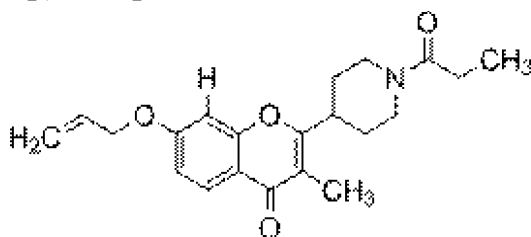
実施例 3 1 - 3

7-(アリルオキシ)-3-メチル-2-(1-プロパノイルピペリジン4-イル)-4H-クロメン-4-オン

30

【0139】

【化60】



【0140】

実施例 3 1 - 2 で得られた 7-ヒドロキシ-3-メチル-2-(1-プロパノイルピペリジン4-イル)-4H-クロメン-4-オン (1.00 g, 3.17 mmol)、アリルブロミド (560 μ L, 6.34 mmol) および炭酸カリウム (613 mg, 4.44 mmol) のアセトン溶液 (20 mL) を浴温 55 °C にて 20 時間加熱攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、標記化合物 947 mg (収率 84%) を得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.09 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J = 9.2, 2.3$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.12-6.01 (1H, m), 5.46 (1H, d, $J = 17.4$ Hz), 5.35 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 4.89-4.82 (1H, m), 4.62 (2H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.06-4.00 (1H, m), 3.21-3.05 (2H, m), 2.70-2.62 (1H, m), 2.42 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.09 (3H, s), 1.99-1.81 (4H, m), 1.20 (3H, t, $J = 7.5$ Hz).

50

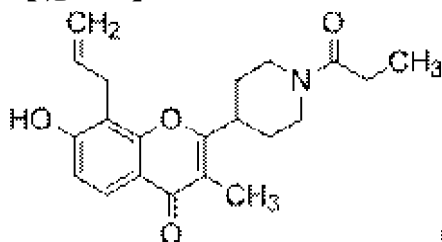
MS; m/z: 356 (M + H)⁺

実施例 3 1 - 4

8 - アリル - 7 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - (1 - プロパノイルピペリジン 4 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン

【0 1 4 1】

【化 6 1】



10

【0 1 4 2】

実施例 3 1 - 3 で得られた 7 - (アリルオキシ) - 3 - メチル - 2 - (1 - プロパノイルピペリジン 4 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン (9 2 0 m g, 2 . 5 9 m m o l) のジメチルアニリン溶液 (4 m L) を 2 0 0 °C にて 6 時間加熱攪拌した。反応溶液に 1 N 塩酸水溶液 (1 0 0 m L) を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 1 0 0 / 0 → 9 5 / 5) にて精製し、

20

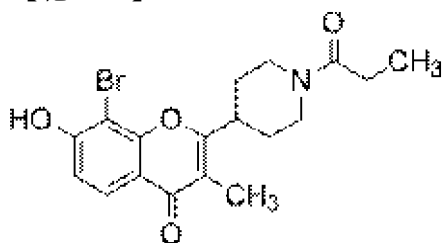
標記化合物 7 9 8 m g (収率 8 7 %) を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.37 (1H, s), 7.97 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.02-5.91 (1H, m), 5.05-5.04 (1H, m), 5.02-5.00 (1H, m), 4.89-4.84 (1H, m), 4.08-4.02 (1H, m), 3.61 (2H, d, J = 5.5 Hz), 3.22-3.08 (2H, m), 2.72-2.63 (1H, m), 2.48-2.41 (2H, m), 2.11 (3H, s), 1.93-1.87 (4H, m), 1.21 (3H, t, J = 7.3 Hz)

MS; m/z: 356 (M + H)⁺

(実施例 3 2) 8 - ブロモ - 7 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - (1 - プロパノイルピペリジン 4 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン

【0 1 4 3】

【化 6 2】



30

【0 1 4 4】

実施例 3 1 - 3 で得られた 7 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - (1 - プロパノイルピペリジン 4 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン (3 0 4 m g, 0 . 9 6 m m o l) の N, N - ジメチルホルムアミド (5 m L) 溶液に、N - ブロモスクシイミド (1 7 1 m g, 0 . 9 6 m m o l) を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール = 9 8 / 2 → 6 7 / 3 3) にて精製し、標記化合物 2 0 4 m g (収率 5 4 %) を得た。

40

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 7.87 (1H, dd, J = 8.7, 1.6 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.4 8 (1H, s), 4.74-4.67 (1H, br m), 4.16-4.09 (1H, br m), 3.35-3.22 (2H, m), 2.82-2 .74 (1H, m), 2.53-2.41 (2H, m), 2.07 (3H, s), 2.03-1.89 (4H, m), 1.15 (3H, t, J

50

= 7.6 Hz).

MS; m/z: 394 (M + H)⁺

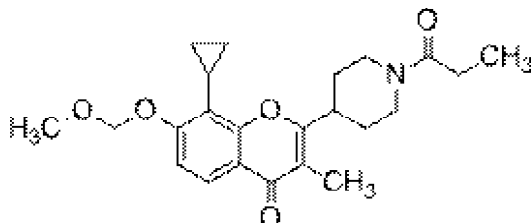
(実施例 3 3) 8-シクロプロピル-7-ヒドロキシ-3-メチル-2-(1-プロパノイルピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン

実施例 3 3-1

8-シクロプロピル-7-(メトキシメトキシ)-3-メチル-2-(1-プロパノイルピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン

【0145】

【化63】



10

【0146】

実施例 3 2 で得られた 8-ブromo-7-ヒドロキシ-3-メチル-2-(1-プロパノイルピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン (3.82 mmol) のジクロロメタン (25 mL) 溶液に、氷下、ジイソプロピルエチルアミン (1.32 mL, 7.66 mmol) およびクロロ (メトキシ) メタン (345 μL, 4.59 mmol) を加え、氷冷下にて 1 時間、室温にて 2 時間攪拌した。反応溶液に水を加えた後、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 98/2) にて精製し 8-ブromo-7-(メトキシメトキシ)-3-メチル-2-(1-プロパノイルピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン 847 mg (収率 51%) を得た。引き続き、本化合物 (104 mg, 0.24 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) および水 (0.2 mL) の混合溶液に、2-シクロプロピル-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (181 μL, 0.953 mmol)、炭酸カリウム (167 mg, 1.21 mmol) およびパラジウムクロリド dppf 錯体 (40.7 mg) を加え、窒素雰囲気下、90 °C にて 14 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 50/50 → 0/100) にて精製した後、さらに HPLC にて精製し、標記化合物 38 mg (収率 40%) を油状物として得た。

20

30

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.11 (1H, s), 8.02 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.29 (2H, s), 4.91-4.84 (1H, br m), 4.09-4.03 (1H, br m), 3.52 (3H, s), 3.23-3.09 (2H, m), 2.67 (1H, td, J = 12.8, 3.5 Hz), 2.44 (2H, ddd, J = 15.0, 7.5, 2.2 Hz), 2.10 (3H, s), 2.03-1.81 (4H, m), 1.21 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.06-0.97 (2H, m), 0.89-0.81 (2H, m).

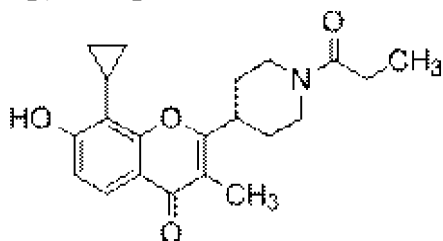
40

実施例 3 3-2

8-シクロプロピル-7-ヒドロキシ-3-メチル-2-(1-プロパノイルピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン

【0147】

【化 6 4】



【0148】

実施例 3 3-1 で得られた 8-シクロプロピル-7-(メトキシメトキシ)-3-メチル-2-(1-プロパノイルピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン (38 mg, 0.10 mmol) を用いて実施例 3 7-5 と同様の反応を行うことにより、標記化合物 27 mg (収率 79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 10.34 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.59-4.53 (1H, br m), 4.04-3.97 (1H, br m), 3.29-3.12 (2H, m), 2.66 (1H, td, $J = 12.7, 2.1$ Hz), 2.43-2.30 (2H, m), 1.98 (3H, s), 1.90-1.76 (4H, m), 1.76-1.62 (1H, m), 1.02 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 0.94-0.79 (4H, m).

MS; m/z : 356 ($M + H$) $^+$

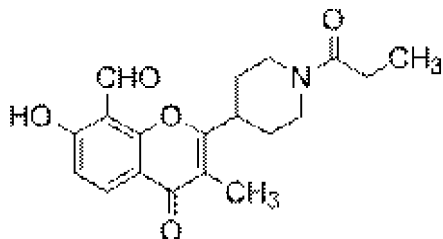
(実施例 3 4) 8-(シクロプロピルメチル)-7-ヒドロキシ-3-メチル-2-(1-プロパノイルピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン

実施例 3 4-1

7-ヒドロキシ-3-メチル-4-オキソ-2-(1-プロパノイルピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-8-カルバルデヒド

【0149】

【化 6 5】



【0150】

実施例 3 1-2 で得られた 7-ヒドロキシ-3-メチル-2-(1-プロパノイルピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン (1.07 g, 3.39 mmol) およびヘキサメチレンテトラミン (3.33 g, 23.75 mmol) の酢酸溶液 (20 mL) を 100°C にて 3 時間加熱攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮して得られた残渣に水 (16 mL) および濃塩酸 (8 mL) を加え、浴温 80°C にて 1 時間加熱攪拌した。反応溶液を放冷後、水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 40/60 $\rightarrow$ 0/100) にて精製し、標記化合物 584 mg (収率 50%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 12.38 (1H, s), 10.51 (1H, s), 8.32 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.94-4.87 (1H, m), 4.11-4.03 (1H, m), 3.22-3.09 (2H, m), 2.70-2.61 (1H, m), 2.42 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.12 (3H, s), 1.98-1.78 (4H, m), 1.20 (3H, t, $J = 7.5$ Hz).

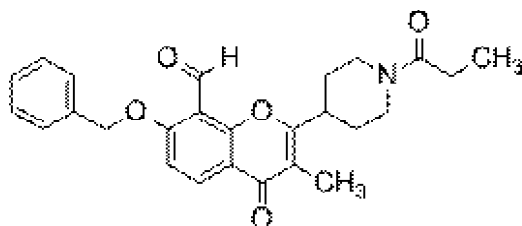
MS; m/z : 344 ($M + H$) $^+$

実施例 3 4-2

7-(ベンジルオキシ)-3-メチル-4-オキソ-2-(1-プロパノイルピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-8-カルバルデヒド

【0151】

【化66】



【0152】

実施例34-1で得られた7-ヒドロキシ-3-メチル-4-オキソ-2-(1-プロパノイルピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-8-カルバルデヒド(250mg, 0.73mmol)、ベンジルブロミド(260μL, 3.64mmol)および炭酸カリウム(503mg, 3.64mmol)のジメチルホルムアミド溶液(4mL)を室温にて26時間攪拌した。反応溶液に水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水にて洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテルおよびn-ヘキサンを加えた後、デカンテーションにより上澄み液を除去し、標記化合物305mg(収率97%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 10.65 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.47-7.35 (5H, m), 7.11 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.32 (2H, s), 4.89-4.82 (1H, m), 4.11-4.05 (1H, m), 3.18-3.03 (2H, m), 2.69-2.61 (1H, m), 2.54-2.34 (2H, m), 2.28-2.16 (1H, m), 2.10 (3H, s), 2.01-1.80 (3H, m), 1.21 (3H, t, J = 7.6 Hz).

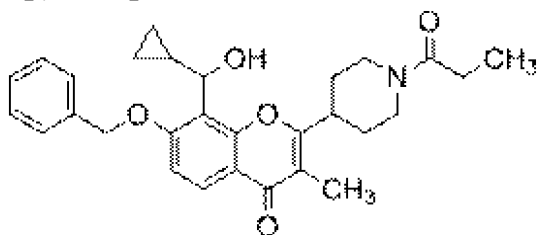
MS; m/z: 444 (M + H)⁺

実施例34-3

7-(ベンジルオキシ)-8-[シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル]-3-メチル-2-(1-プロパノイルピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン

【0153】

【化67】



【0154】

実施例34-2で得られた7-(ベンジルオキシ)-3-メチル-4-オキソ-2-(1-プロパノイルピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-8-カルバルデヒド(200mg, 0.46mmol)のテトラヒドロフラン(6mL)溶液に、-30℃にて1Nシクロプロピルマグネシウムブロミドテトラヒドロフラン溶液(1.5mL, 1.50mmol)を滴下し、45分間かけて0℃まで徐々に昇温させた後、0℃にて2時間攪拌した。反応溶液に、1N塩酸水溶液(5mL)を滴下後、水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=60/40→0/100)にて精製し、標記化合物159mg(収率68%)を油状物として得た。

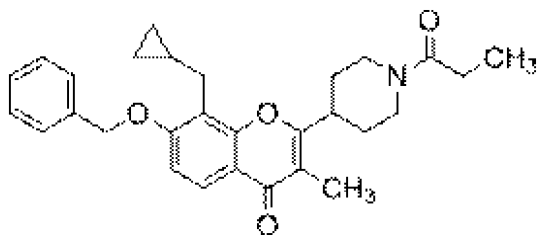
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.13 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.45-7.37 (5H, m), 7.11-7.07 (1H, m), 5.27-5.25 (2H, m), 4.91-4.82 (1H, m), 4.64-4.56 (1H, m), 4.07-4.00 (1H, m), 3.52-3.32 (1H, m), 3.21-3.06 (2H, m), 2.66-2.60 (1H, m), 2.46-2.37 (2H, m), 2.10 (3H, s), 1.93-1.73 (4H, m), 1.54-1.50 (1H, m), 1.20 (3H, t, J = 7.6 Hz), 0.67-0.61 (1H, m), 0.48-0.38 (2H, m), 0.28-0.22 (1H, m).

実施例34-4

7-(ベンジルオキシ)-8-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-2-(1-プロパノイルピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン

【0155】

【化68】



10

【0156】

実施例34-3で得られた7-(ベンジルオキシ)-8-[シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル]-3-メチル-2-(1-プロパノイルピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン(100mg, 0.21mmol)のジクロロメタン溶液(2mL)に、氷冷下トリエチルシラン(336μL, 2.10mmol)を滴下後、トリフルオロ酢酸(79μL, 1.05mmol)を滴下し、氷冷下にて15分間、室温にて1時間攪拌した。反応溶液にトリフルオロ酢酸(79μL, 1.05mmol)を滴下しさらに室温にて2時間攪拌した。反応溶液を氷冷後、飽和重曹水(30mL)を滴下し、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=98/2→0/100)にて精製した。62mgの標記化合物を油状物(収率64%)として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.05 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.45-7.33 (5H, m), 7.02 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.20 (2H, s), 4.89-4.85 (1H, m), 4.07-4.02 (1H, m), 3.21-3.07 (2H, m), 2.87-2.78 (2H, m), 2.70-2.61 (1H, m), 2.47-2.38 (2H, m), 2.10 (3H, s), 1.95-1.84 (4H, m), 1.21 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.09-1.02 (1H, m), 0.42-0.37 (2H, m), 0.20-0.18 (2H, m).

MS; m/z : 460 ($M + H$) $^+$

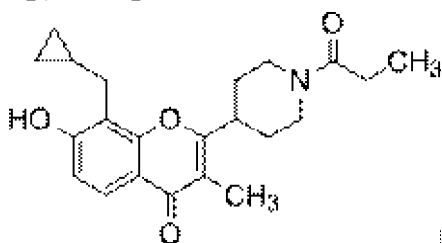
実施例34-5

8-(シクロプロピルメチル)-7-ヒドロキシ-3-メチル-2-(1-プロパノイルピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン

30

【0157】

【化69】



40

【0158】

実施例34-4で得られた7-(ベンジルオキシ)-8-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-2-(1-プロパノイルピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン(62mg, 0.13mmol)を用いて実施例1-3と同様の反応を行うことにより、標記化合物32mg(収率64%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 10.50 (1H, s), 7.72 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.57-4.52 (1H, m), 4.02-3.97 (1H, m), 3.29-3.13 (2H, m), 2.70-2.63 (3H, m), 2.42-2.29 (2H, m), 1.99 (3H, s), 1.89-1.54 (4H, m), 1.06-1.01 (4H, m), 0.38-0.33 (2H, m), 0.17-0.13 (2H, m).

MS; m/z : 370 ($M + H$) $^+$

50

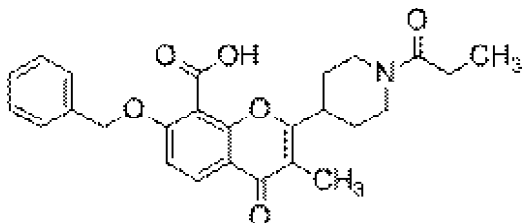
(実施例 35) 8-(4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)-7-ヒドロキシ-3-メチル-2-(1-プロパノイルピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン

実施例 35-1

7-(ベンジルオキシ)-3-メチル-4-オキソ-2-(1-プロパノイルピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-8-カルボン酸

【0159】

【化70】



10

【0160】

実施例 34-2 で得られた 7-(ベンジルオキシ)-3-メチル-4-オキソ-2-(1-プロパノイルピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-8-カルバルデヒド (400 mg, 0.92 mmol)、tert-ブチルアルコール (8 mL)、水 (8 mL)、2-メチル-2-ブテン (8 mL) およびリン酸二水素ナトリウム二水和物 (864 mg, 5.54 mmol) からなる混合物に、氷冷下 80% 亜塩素酸ナトリウム (313 mg, 2.77 mmol) を加えた後、室温に戻し 19 時間攪拌した。反応溶液を 0.2 N 塩酸水溶液 (20 mL) を加えた後、有機溶媒を減圧下で留去した。生じた固体を濾取することにより標記化合物 407 mg (収率 95%) を得た。

20

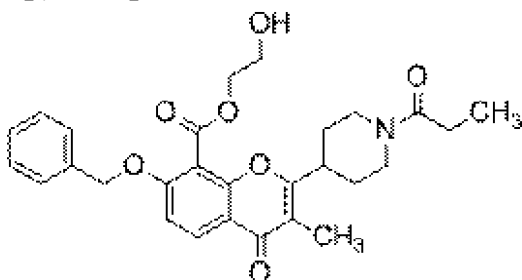
MS; m/z: 450 (M + H)⁺

実施例 35-2

7-(ベンジルオキシ)-N-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-4-オキソ-2-(1-プロパノイルピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-8-カルボキサミド

【0161】

【化71】



30

【0162】

実施例 35-1 で得られた 7-(ベンジルオキシ)-3-メチル-4-オキソ-2-(1-プロパノイルピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-8-カルボン酸 (200 mg, 0.44 mmol) のジクロロメタン溶液 (4 mL) に、氷冷下塩化チオニル (97 μL, 1.33 mmol) を滴下した後、触媒量のジメチルホルムアミドを滴下し、室温に戻し 15 時間攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮した後、トルエン (2 mL) にて共沸した。得られた残渣にジクロロメタン (4 mL) を加え、氷冷下トリエチルアミン (93 μL, 0.67 mmol) および 2-アミノエタノール (53 μL, 0.89 mmol) を滴下した後、室温に戻し 8 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、ジクロロメタンにて抽出後、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 100/0 → 95/5) にて精製し、144 mg の標記化合物 (収率 66%) を得た。

40

MS; m/z: 493 (M + H)⁺

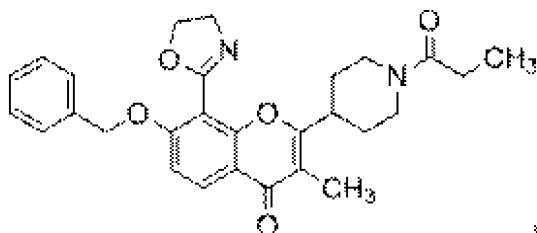
50

実施例 35-3

7-(ベンジルオキシ)-8-(4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)-3-メチル-2-(1-プロパノイルピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン

【0163】

【化72】



10

【0164】

実施例 35-2 で得られた 7-(ベンジルオキシ)-N-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-4-オキソ-2-(1-プロパノイルピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-8-カルボキサミド (140 mg, 0.28 mmol) のジクロロメタン溶液 (4 mL) に、塩化チオニル (62 μ L, 0.85 mmol) を滴下後、室温にて 10 時間攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮した後、トルエン (6 mL) にて共沸した。得られた残渣に 1,2-ジクロロエタン (4 mL) および 1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカー-7-エン (950 μ L, 5.68 mmol) を加えた後、4 日間加熱還流した。反応溶液に 0.2 N 塩酸水溶液 (50 mL) を加え、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 90/10 $\rightarrow$ 60/40) にて精製し、標記化合物 37 mg (収率 27%) を油状物として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.18 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.42-7.30 (5H, m), 7.01 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 5.27 (2H, s), 4.78-4.72 (1H, m), 4.49-4.38 (2H, m), 4.17-4.05 (2H, m), 4.01-3.96 (1H, m), 3.21-3.06 (2H, m), 2.74-2.66 (1H, m), 2.41 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.07 (3H, s), 1.91-1.65 (4H, m), 1.20 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

MS; m/z : 475 ($M + H$) $^+$

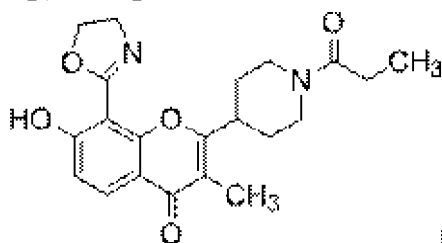
実施例 35-4

30

8-(4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)-7-ヒドロキシ-3-メチル-2-(1-プロパノイルピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン

【0165】

【化73】



40

【0166】

実施例 35-3 で得られた 7-(ベンジルオキシ)-8-(4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)-3-メチル-2-(1-プロパノイルピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オンを用い、実施例 1-3 と同様の反応を行うことにより、49 mg の標記化合物 (収率 53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7.98 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.56-4.50 (3H, m), 4.07-3.96 (3H, m), 3.30-3.13 (2H, m), 2.70-2.62 (1H, m), 2.39 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.00 (3H, s), 1.92-1.71 (4H, m), 1.06 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

MS; m/z : 385 ($M + H$) $^+$

50

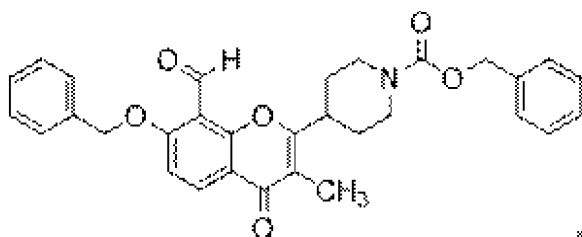
(実施例 36) 7-ヒドロキシ-3-メチル-2-(1-プロパノイルピペリジン-4-イル)-8-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4H-クロメン-4-オン

実施例 36-1

ベンジル 4-[7-(ベンジルオキシ)-8-ホルミル-3-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート

【0167】

【化74】



10

【0168】

実施例 31-1 で得られたベンジル 4-(7-ヒドロキシ-3-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (7.06 g, 17.94 mmol)、ヘキサメチレンテトラミン (17.6 g, 125.6 mmol) および酢酸 (180 mL) を用いて実施例 34-1 と同様な反応を行うことによりベンジル 4-(8-ホルミル-7-ヒドロキシ-3-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (2.01 g, 27%) を得た。引き続き、本化合物 (800 mg, 1.90 mmol) およびベンジルブロミド (677 μ L, 5.69 mmol) を用いて 34-2 と同様な反応を行うことにより、標記化合物 966 mg (収率 100%) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.67 (1H, s), 8.37 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.47-7.30 (10H, m), 7.11 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 5.32 (2H, s), 5.18 (2H, s), 4.48-4.35 (2H, m), 3.05-2.96 (1H, m), 2.94-2.85 (2H, m), 2.17-2.07 (2H, m), 2.09 (3H, s), 1.84-1.78 (2H, m).

MS; m/z : 512 ($M + H$) $^+$

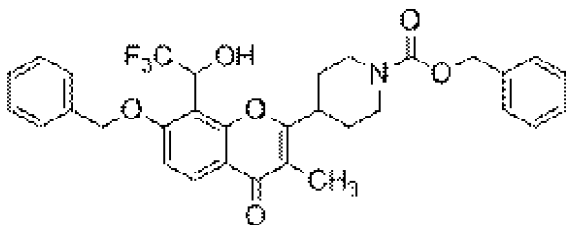
実施例 36-2

ベンジル 4-[7-(ベンジルオキシ)-3-メチル-4-オキソ-8-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-4H-クロメン-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート

30

【0169】

【化75】



40

【0170】

実施例 36-1 で得られたベンジル 4-[7-(ベンジルオキシ)-8-ホルミル-3-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート (378 mg, 0.74 mmol) のジメチルスルホキシド溶液 (10 mL) にモレキュラーシーブス 4A (1.0 g) およびトリメチル(トリフルオロメチル)シラン (1.09 mL, 7.39 mmol) を加えた後、室温にて 3 時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル (80 mL) を加え、不溶物をセライト濾過により除去した。濾液を水にて洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣に 1 N 塩酸水溶液 (3 mL) およびメタノール (12 mL) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮して得られた残渣に、酢酸エチルを加え水にて洗浄後、硫酸ナ

50

トリウムにて乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝80／20→40／60）にて精製し、標記化合物 392 mg（収率 91%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.24 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.47-7.30 (10H, m), 7.12 (1H, d, J = 9.2 Hz), 5.70-5.60 (1H, m), 5.27 (2H, s), 5.18 (2H, s), 4.81-4.70 (1H, br m), 4.49-4.32 (2H, m), 3.07-2.98 (1H, m), 2.96-2.83 (2H, m), 2.09 (3H, s), 1.90-1.78 (4H, m).

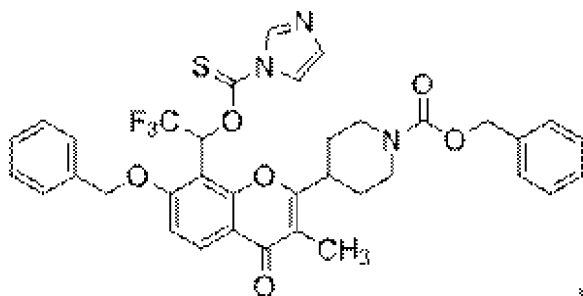
MS; m/z: 582 (M + H)⁺

実施例 36-3

ベンジル 4- [7- (ベンジルオキシ) -3-メチル-4-オキソ-8- {2, 2, 2-トリフルオロ-1- [(1H-イミダゾール-1-イルカルボノチオイル) オキシ] エチル} -4H-クロメン-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート

【0171】

【化76】



【0172】

実施例 36-2 で得られたベンジル 4- [7- (ベンジルオキシ) -3-メチル-4-オキソ-8- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル) -4H-クロメン-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート (128 mg, 0.22 mmol)、1, 1'-チオカルボニルイミダゾール (137 mg, 0.77 mmol) および N, N-ジメチル-4-アミノピリジン (3 mg, 0.02 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (3 mL) を 24 時間加熱還流した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出後、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝60／40→40／60）にて精製し、標記化合物 137 mg（収率 90%）を得た。

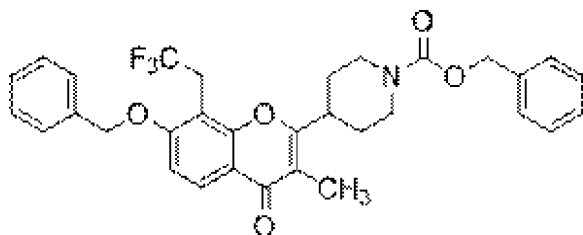
MS; m/z: 692 (M + H)⁺

実施例 36-4

ベンジル 4- [7- (ベンジルオキシ) -3-メチル-4-オキソ-8- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -4H-クロメン-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート

【0173】

【化77】



【0174】

実施例 36-3 で得られたベンジル 4- [7- (ベンジルオキシ) -3-メチル-4-オキソ-8- {2, 2, 2-トリフルオロ-1- [(1H-イミダゾール-1-イルカルボノチオイル) オキシ] エチル} -4H-クロメン-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート (135 mg, 0.20 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (1.5 mL)

に水素化トリ-*n*-ブチルすず (104 μ L, 0.39 mmol) およびアゾビスイソブチロニトリル (触媒量) を加え1時間加熱還流した。反応溶液を減圧下で濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル=80/20 $\rightarrow$ 40/60) にて精製し、標記化合物105 mg (収率95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.17 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.43-7.30 (10H, m), 7.05 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.23 (2H, s), 5.18 (2H, s), 4.48-4.33 (2H, m), 3.73 (2H, q, $J = 10.5$ Hz), 3.08-2.99 (1H, m), 2.97-2.85 (2H, m), 2.09 (3H, s), 1.94-1.81 (4H, m).

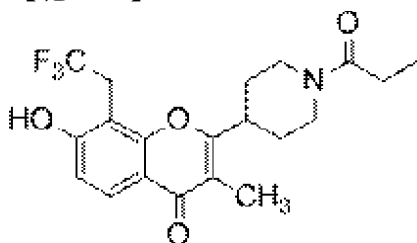
MS; m/z : 566 ($M + H$) $^+$

実施例36-5

7-ヒドロキシ-3-メチル-2-(1-プロパノイルピペリジン-4-イル)-8-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4*H*-クロメン-4-オン

【0175】

【化78】



20

【0176】

実施例36-4で得られたベンジル 4-[7-(ベンジロキシ)-3-メチル-4-オキソ-8-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4*H*-クロメン-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート (105 mg, 0.21 mmol) およびプロピオン酸無水物 (72 μ L, 0.56 mmol) を用いて実施例31-2と同様な反応を用いることにより、標記化合物46 mg (収率62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 11.09 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.58-4.52 (1H, m), 4.01-3.96 (1H, m), 3.71 (2H, q, $J = 11.2$ Hz), 3.28-3.11 (2H, m), 2.69-2.61 (1H, m), 2.44-2.28 (2H, m), 1.99 (3H, s), 1.87-1.57 (4H, m), 1.02 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

MS; m/z : 398 ($M + H$) $^+$

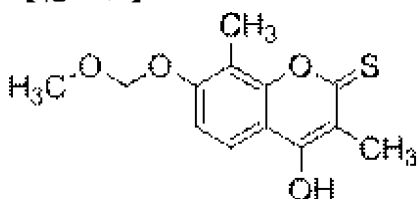
(実施例37) 2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-7-ヒドロキシ-3, 8-ジメチル-4*H*-クロメン-4-オン 塩酸塩

実施例37-1

4-ヒドロキシ-7-(メトキシメトキシ)-3, 8-ジメチル-2*H*-クロメン-2-チオン

【0177】

【化79】



40

【0178】

Eur. J. Med. Chem. 36 (2001) 697の方法に従い、カリウム *t*-ブトキシド (5.99 g, 53.4 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (20 mL) に実施例2-1で得られた1-[2-ヒドロキシ-4-(メトキシメトキシ)-3-メチルフェニル]プロパン-1-オン (3.99 g, 17.8 mmol) と二硫化炭素 (1.07 mL, 17.8 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (30 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液に水 (50 mL) を加えた後、2 M塩酸で pH = 5 に調整し酢

50

酸エチルで抽出した。水層を再び2 M塩酸でpH=5に調整後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮することにより、標記化合物3.80 g (収率80%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.86 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 5.37 (2H, s), 3.42 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.25 (3H, s).

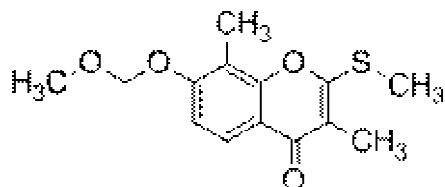
MS; m/z : 267 ($M + H$) $^+$.

実施例37-2

7-(メトキシメトキシ)-3,8-ジメチル-2-(メチルスルファニル)-4H-クロメン-4-オン

【0179】

【化80】



【0180】

実施例37-1で得られた4-ヒドロキシ-7-(メトキシメトキシ)-3,8-ジメチル-2H-クロメン-2-チオン(1.60 g, 6.00 mmol)のアセトン溶液(16 mL)に炭酸カリウム(995 mg, 7.20 mmol)とヨウ化メチル(1.50 mL, 24.0 mmol)を加え、45分間還流した。室温まで冷却後、反応溶液に水(15 mL)を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=95/5→60/40)で精製し、標記化合物1.34 g (収率80%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.83 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 5.37 (2H, s), 3.42 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.31 (3H, s), 1.91 (3H, s).

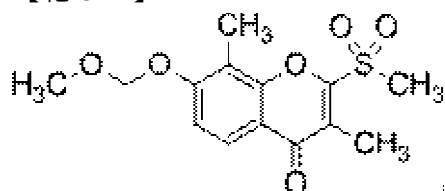
MS; m/z : 281 ($M + H$) $^+$.

実施例37-3

7-(メトキシメトキシ)-3,8-ジメチル-2-(メチルスルホニル)-4H-クロメン-4-オン

【0181】

【化81】



【0182】

実施例37-2で得られた7-(メトキシメトキシ)-3,8-ジメチル-2-(メチルスルファニル)-4H-クロメン-4-オン(1.18 g, 4.21 mmol)のジクロロメタン溶液(18 mL)に氷冷下でメタクロロ過安息香酸を加え20分攪拌した後、室温で一晩攪拌した。反応溶液を濃縮した後、ジエチルエーテル/n-ヘキサン=1/1(60 mL)溶媒を加え、氷冷下で1.5時間攪拌した。結晶を濾取し、氷冷したジエチルエーテル/n-ヘキサン=1/1で洗浄し、標記化合物1.31 g (収率100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.92 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 5.41 (2H, s), 3.54 (3H, s), 3.42 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.27 (3H, s).

MS; m/z : 313 ($M + H$) $^+$.

実施例37-4

2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-7-(メトキシメトキシ)-3,8-ジメ

10

20

30

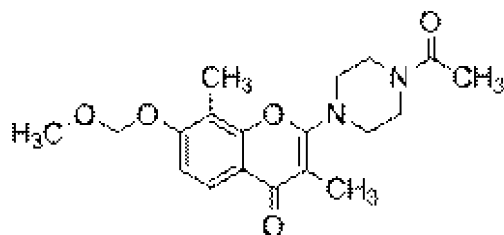
40

50

チル-4H-クロメン-4-オン

【0183】

【化82】



10

【0184】

実施例37-3 で得られた7-(メトキシメトキシ)-3,8-ジメチル-2-(メチルスルホニル)-4H-クロメン-4-オン (171 mg, 0.55 mmol) のジメチルスルホキシド (5 mL) 溶液に1-アセチルピペラジン (220 mg, 1.70 mmol) およびトリエチルアミン (1 mL) を加え、氷冷下にて5時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え水洗後し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1→9/3) にて精製し、標記化合物60 mg (収率30%) を得、そのまま次の反応に用いた。

MS; m/z: 361 (M + H)⁺.

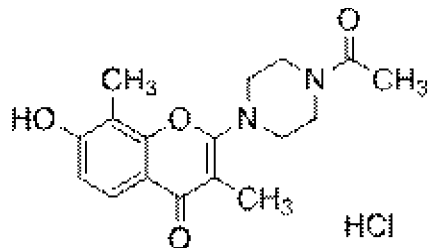
20

実施例37-5

2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-7-ヒドロキシ-3,8-ジメチル-4H-クロメン-4-オン 塩酸塩

【0185】

【化83】



30

【0186】

実施例37-4で得られた2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-7-(メトキシメトキシ)-3,8-ジメチル-4H-クロメン-4-オン (60 mg, 0.17 mmol) のジオキサン (3 mL) 溶液に、4N塩酸ジオキサン溶液 (1 mL) を加え、室温にて15分間攪拌した。析出した結晶をジオキサンならびにイソプロピルエーテルで洗浄後ろ取り、標記化合物36 mg (収率63%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10.41 (1H, br s), 7.63 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.37 (1H, br s), 3.60-3.56 (4H, m), 3.41-3.37 (2H, br m), 3.34-3.30 (2H, br m), 2.18 (3H, s), 2.03 (3H, s), 1.87 (3H, s).

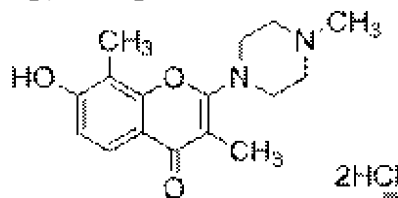
40

MS; m/z: 317 (M + H)⁺.

(実施例38) 7-ヒドロキシ-3,8-ジメチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4H-クロメン-4-オン 2塩酸塩

【0187】

【化 8 4】



【0188】

実施例 37-3 で得られた 7-(メトキシメトキシ)-3, 8-ジメチル-2-(メチルスルホニル)-4H-クロメン-4-オン (382 mg, 1.22 mmol) およびメチル

10

ピペラジン (367 mg, 3.66 mmol) を用いて実施例 37-4 および 37-5 と同様な反応を順次行うことにより、標記化合物 60 mg (収率 17%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 11.07 (1H, br s), 10.45 (1H, br s), 7.64 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.92 (1H, br s), 3.85-3.78 (2H, m), 3.52-3.42 (4H, m), 3.25-3.13 (2H, m), 2.80-2.78 (3H, br m), 2.19 (3H, s), 1.86 (3H, s).

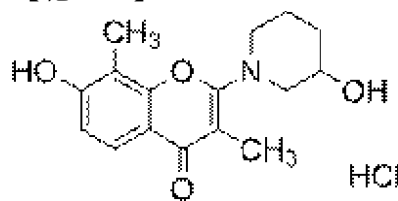
MS; m/z : 289 ($M + H$) $^+$.

(実施例 39) 7-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロシピペリジン-1-イル)-3, 8-ジメチル-4H-クロメン-4-オン 塩酸塩

【0189】

【化 8 5】

20



【0190】

実施例 37-3 で得られた 7-(メトキシメトキシ)-3, 8-ジメチル-2-(メチルスルホニル)-4H-クロメン-4-オン (200 mg, 0.64 mmol) および 3-ヒドロシピペリジン (194 mg, 1.92 mmol) を用いて実施例 37-4 および 37-5 と同様な反応を順次行うことにより、標記化合物 137 mg (収率 66%) を得

30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.43 (1H, br s), 7.69 (1H, br s), 7.66 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 3.68-3.61 (2H, m), 3.54-3.46 (1H, m), 3.20-3.12 (1H, m), 3.01-2.94 (1H, m), 2.48 (1H, br s), 2.19 (3H, s), 1.94-1.78 (2H, m), 1.89 (3H, s), 1.61-1.50 (1H, m), 1.46-1.36 (1H, m).

MS; m/z : 290 ($M + H$) $^+$.

(実施例 40) 8-メチル-7-ヒドロキシ-2-[1-(メトキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-3-メチル-4H-クロメン-4-オン

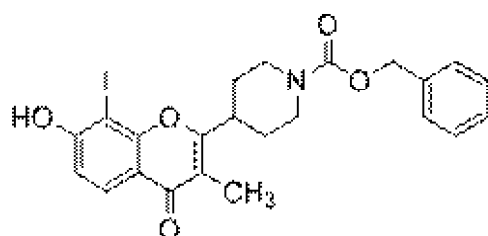
実施例 40-1

ベンジル 4-(7-ヒドロキシ-8-ヨード-3-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

40

【0191】

【化 8 6】



【0192】

50

実施例 3 1-1 で得られたベンジル 4- (7-ヒドロキシ-3-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (27.5 g、69.9 mmol) および N-ヨードスクシンイミド (15.4 g、68.8 mmol) を用いて実施例 3 2 と同様の反応を行うことにより、標記化合物 3 1.0 g (収率 85%) を得た。

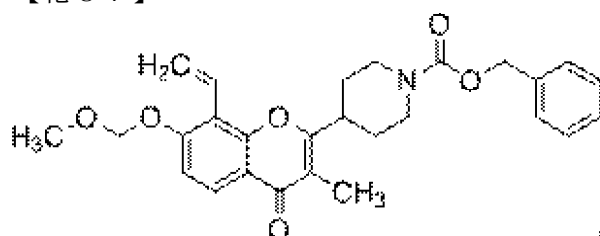
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.10 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.46-7.35 (5H, m), 7.06 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.44 (1H, s), 5.22 (2H, s), 4.54-4.35 (2H, m), 3.09-2.87 (3H, m), 2.15-2.01 (2H, m), 2.11 (3H, s), 1.93-1.83 (2H, m).

実施例 4 0-2

ベンジル 4- [7- (メトキシメトキシ) -3-メチル-4-オキソ-8-ビニル-4H-クロメン-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート

【0193】

【化87】



【0194】

実施例 4 0-1 で得られたベンジル 4- (7-ヒドロキシ-8-ヨード-3-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (10.0 g、19.3 mmol)、およびクロロ (メトキシ) メタン (2.20 mL、29.0 mmol) を用いて実施例 2-1 と同様の反応を行うことによりベンジル 4- [8-ヨード-7- (メトキシメトキシ) -3-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート 10.2 g (収率 94%) を得た。引き続き本化合物 (500 mg、0.89 mmol) と 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (300 μL , 1.75 mmol) を用いて実施例 3 3-1 と同様のクロスカップリング反応を行うことにより、標記化合物 4 13 mg (収率 定量的) を得た。

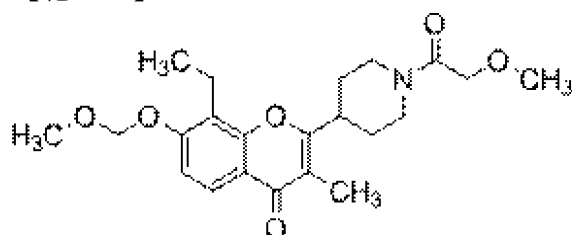
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.04 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.39-7.28 (5H, m), 7.15 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.93 (1H, dd, $J = 18.0, 12.0$ Hz), 6.07 (1H, dd, $J = 18.0, 2.3$ Hz), 5.62 (1H, dd, $J = 12.0, 2.3$ Hz), 5.29 (2H, s), 5.15 (2H, s), 4.46-4.27 (2H, m), 3.47 (3H, s), 3.07-2.96 (1H, m), 2.94-2.81 (2H, m), 2.06 (3H, s), 1.97-1.75 (4H, m).

実施例 4 0-3

8-エチル-2- [1- (メトキシアセチル) ピペリジン-4-イル] -7- (メトキシメトキシ) -3-メチル-4H-クロメン-4-オン

【0195】

【化88】



【0196】

実施例 4 0-2 で得られたベンジル 4- [7- (メトキシメトキシ) -3-メチル-4-オキソ-8-ビニル-4H-クロメン-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート (413 mg、0.89 mmol) を用いて実施例 1-3 と同様な反応を行うことにより

、 8-エチル-7-(メトキシメトキシ)-3-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オンを得た。引き続き、本化合物とメトキシアセチルクロリド (160 μ L、1.80 mmol) を用いて実施例 7-3 と同様の反応を行うことにより、標記化合物 228 mg (収率 49%) を得た。

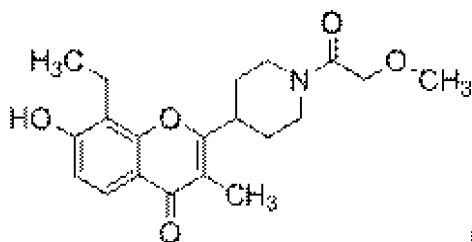
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.05 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.33 (2H, s), 4.89-4.82 (1H, m), 4.28 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.18-4.09 (1H, m), 4.15 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 3.53 (3H, s), 3.51 (3H, s), 3.24-3.13 (2H, m), 2.89 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.80-2.70 (1H, m), 2.13 (3H, s), 2.00-1.92 (4H, m), 1.20 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

実施例 40-4

8-エチル-7-ヒドロキシ-2-[1-(メトキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-3-メチル-4H-クロメン-4-オン

【0197】

【化89】



【0198】

実施例 40-3 で得られた 8-エチル-2-[1-(メトキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-7-(メトキシメトキシ)-3-メチル-4H-クロメン-4-オン (220 mg、0.54 mmol) を用いて実施例 37-5 と同様の反応を行うことにより標記化合物 155 mg (収率 79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.02 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.89-4.80 (1H, m), 4.28 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 4.16-4.08 (1H, m), 4.15 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 3.50 (3H, s), 3.24-3.12 (2H, m), 2.88 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.81-2.70 (1H, m), 2.14 (3H, s), 2.00-1.90 (4H, m), 1.21 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

MS m/z 360 ($M + H$) $^+$.

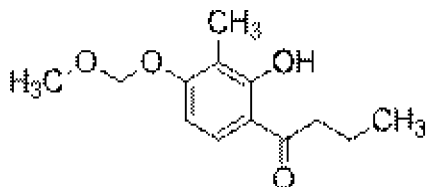
(実施例 41) 3-エチル-7-ヒドロキシ-2-[1-(メトキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-8-メチル-4H-クロメン-4-オン

実施例 41-1

1-[2-ヒドロキシ-4-(メトキシメトキシ)-3-メチルフェニル]ブタン-1-オン

【0199】

【化90】



【0200】

1-(2,4-ジヒドロキシ-3-メチルフェニル)ブタン-1-オン (9.30 g、47.9 mmol) とクロロ(メトキシ)メタン (4.60 mL、60.0 mmol) を用いて実施例 2-1 と同様の反応を行うことにより標記化合物 10.7 g (収率 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 12.92 (1H, s), 7.57 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.61 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 5.23 (2H, s), 3.45 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.10 (3H, s), 1.78-1

10

20

30

40

50

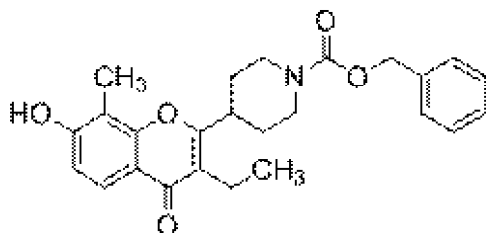
.67 (2H, m), 0.97 (3H, t, J = 7.4 Hz).

実施例 4 1 - 2

ベンジル 4 - [3 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - イル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 0 2 0 1 】

【 化 9 1 】



10

【 0 2 0 2 】

実施例 4 1 - 1 で得られた 1 - [2 - ヒドロキシ - 4 - (メトキシメトキシ) - 3 - メチルフェニル] ブタン - 1 - オン (1 0 . 7 g、4 4 . 9 mmol) と 1 - [(ベンジルオキシ) カルボニル] ピペリジン - 4 - カルボン酸 (1 4 . 0 g、5 3 . 2 mmol) を用いて実施例 1 - 1 と同様の反応を行うことにより 1 - ベンジル 4 - [6 - ブタノイル - 3 - (メトキシメトキシ) - 2 - メチルフェニル] ピペリジン - 1、4 - ジカルボキレート 1 9 . 8 g (収率 9 1 %) を得た。引き続き、本化合物 (1 9 . 8 g、4 1 . 0 mmol) を用いて実施例 1 - 2 と同様の反応を行い標記化合物 1 2 . 2 g (収率 7 1 %) を得た。

20

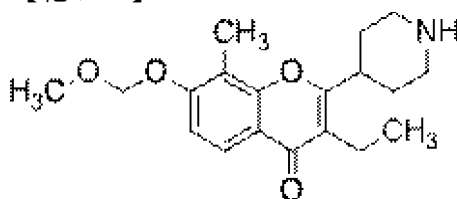
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.90 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.40-7.28 (5H, m), 6.84 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.16 (2H, s), 4.47-4.29 (2H, m), 3.04-2.83 (3H, m), 2.56 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.27 (3H, s), 2.01-1.88 (2H, m), 1.85-1.75 (2H, m), 1.10 (3H, t, J = 7.4 Hz).

実施例 4 1 - 3

3 - エチル - 7 - (メトキシメトキシ) - 8 - メチル - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン

【 0 2 0 3 】

【 化 9 2 】



30

【 0 2 0 4 】

実施例 4 1 - 1 で得られたベンジル 4 - [3 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - イル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 2 . 2 g、2 9 . 0 mmol) とクロロ (メトキシ) メタン (3 . 3 0 mL、4 3 . 5 mmol) を用いて実施例 2 - 1 と同様の反応を行うことによりベンジル 4 - [3 - エチル - 7 - (メトキシメトキシ) - 8 - メチル - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - イル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート 1 2 . 1 g (収率 9 0 %) を得た。引き続き、本化合物 (1 2 . 1 g、2 6 . 0 mmol) を用いて実施例 1 - 3 と同様の反応を行うことにより 8 . 6 1 g (収率 定量的) の 3 - エチル - 7 - (メトキシメトキシ) - 8 - メチル - 2 - ピペリジン - 4 - イル - 4 H - クロメン - 4 - オン を得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.98 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.10 (1H, d, J = 9.0 Hz), 5.27 (2H, s), 3.47 (3H, s), 3.27-3.19 (2H, m), 3.00-2.90 (1H, m), 2.80-2.71 (2H, m), 2.56 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.33 (3H, s), 2.03-1.91 (2H, m), 1.82-1.73 (2H, m), 1.09 (3H, t, J = 7.4 Hz).

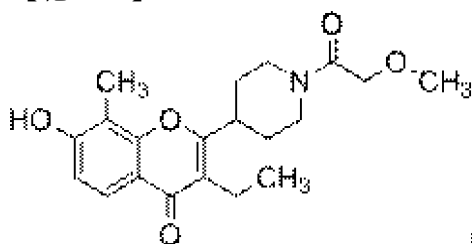
50

実施例 4 1 - 4

3-エチル-7-ヒドロキシ-2-[1-(メトキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-8-メチル-4H-クロメン-4-オン

【0205】

【化93】



10

【0206】

実施例 4 1 - 2 で得られた 3-エチル-7-(メトキシメトキシ)-8-メチル-2-ピペリジン-4-イル-4H-クロメン-4-オン (2.00 g, 6.04 mmol) とメトキシアセチルクロリド (820 μ L, 9.07 mmol) を用いて実施例 7 - 3 と同様の反応を行うことにより 3-エチル-2-[1-(メトキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-7-(メトキシメトキシ)-8-メチル-4H-クロメン-4-オン 2.45 g (収率 定量的) を得た。引き続き、本化合物 (2.45 g, 6.04 mmol) を用いて実施例 3 7 - 5 と同様の反応を行うことにより 標記化合物 1.54 g (収率 71%) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.90 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.03 (1H, s), 6.88 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.84-4.74 (1H, m), 4.22 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 4.11-4.00 (1H, m), 4.11 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 3.45 (3H, s), 3.20-3.04 (2H, m), 2.76-2.66 (1H, m), 2.58 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.27 (3H, s), 2.03-1.83 (4H, m), 1.11 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

MS; m/z : 360 ($M + H$) $^+$.

(実施例 4 2) 7-ヒドロキシ-2-[1-(メトキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-3、5、8-トリメチル-4H-クロメン-4-オン

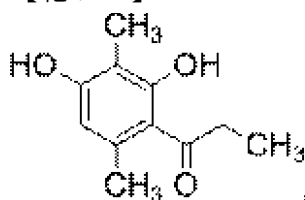
実施例 4 2 - 1

1-(2、4-ジヒドロキシ-3、6-ジメチルフェニル)プロパン-1-オン

30

【0207】

【化94】



【0208】

2、5-ジメチルレゾルシン (4.50 g, 32.6 mmol) にボロントリフロリド-ジエチルエーテル錯体 (10.0 mL, 78.9 mmol) を加え、70 $^{\circ}\text{C}$ にて 2 時間、80 $^{\circ}\text{C}$ にて 2 時間攪拌した。氷冷下プロピオン酸無水物 (4.60 mL, 34.7 mmol) を加え 70 $^{\circ}\text{C}$ にて 2 時間攪拌した。氷冷下、水および酢酸エチルを加え室温にて 1 時間攪拌後、分液し酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し 標記化合物 6.40 g (収率 定量的) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 13.63 (1H, s), 6.17 (1H, s), 5.13 (1H, s), 2.90 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.51 (3H, s), 2.06 (3H, s), 1.18 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

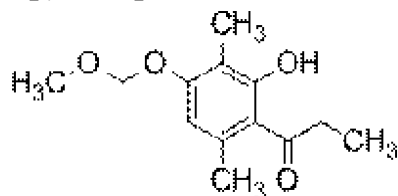
実施例 4 2 - 2

1-[2-ヒドロキシ-4-(メトキシメトキシ)-3、6-ジメチルフェニル]プロパン-1-オン

【0209】

50

【化 9 5】



【0 2 1 0】

1-(2,4-ジヒドロキシ-3,6-ジメチルフェニル)プロパン-1-オン (6.40 g、32.6 mmol) とクロロ(メトキシ)メタン (3.00 mL、39.5 mmol) を用いて実施例 2-1 と同様の反応を行うことにより標記化合物 6.30 g (収率 81%) を得た。

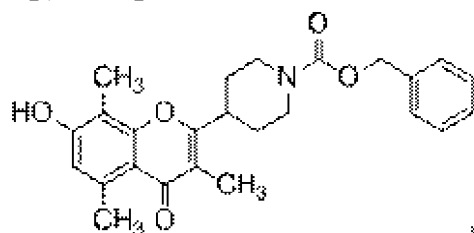
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 13.24 (1H, s), 6.45 (1H, s), 5.22 (2H, s), 3.47 (3H, s), 2.91 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.56 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.19 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

実施例 4 2-3

ベンジル 4-(7-ヒドロキシ-3,5,8-トリメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキレート

【0 2 1 1】

【化 9 6】



【0 2 1 2】

実施例 4 2-2 で得られた 1-[2-ヒドロキシ-4-(メトキシメトキシ)-3,6-ジメチルフェニル]プロパン-1-オン (6.30 g、26.4 mmol) と 1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]ピペリジン-4-カルボン酸 (7.70 g、29.2 mmol) を用いて実施例 1-1 と同様の反応を行うことにより 1-ベンジル 4-[3-(メトキシメトキシ)-2,5-ジメチル-6-プロパノイルフェニル]ピペリジン-1、4-ジカルボキレート 11.8 g (収率 92%) を得た。引き続き、本化合物 (11.8 g、24.4 mmol) を用いて実施例 1-2 と同様の反応を行うことにより標記化合物 8.40 g (収率 82%) を得た。

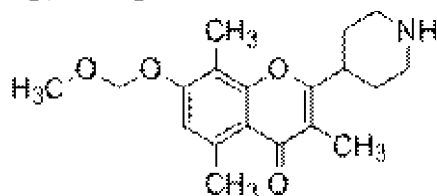
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.38-7.27 (5H, m), 6.59 (1H, s), 5.15 (2H, s), 4.44-4.26 (2H, m), 3.02-2.78 (3H, m), 2.74 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.00 (3H, s), 1.95-1.75 (4H, m).

実施例 4 2-4

7-(メトキシメトキシ)-3,5,8-トリメチル-2-(ピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン

【0 2 1 3】

【化 9 7】



【0 2 1 4】

実施例 4 2-3 で得られたベンジル 4-(7-ヒドロキシ-3,5,8-トリメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキレート (8.40 g、19.9 mmol) とクロロ(メトキシ)メタン (2.30 mL、30.3 mmol)

を用いて実施例 2-1 と同様の反応を行うことによりベンジル 4- [7- (メトキシメトキシ) -3、5、8-トリメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル] ピペリジン-1-カルボキレート 9.1 g (収率 98%) を得た。引き続き、本化合物 (8.40 g、19.9 mmol) を用いて実施例 1-3 と同様の反応を行えることにより標記化合物 6.40 g (収率 98%) を得た。

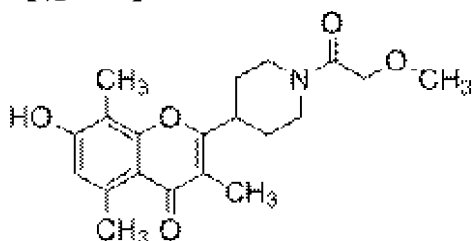
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.86 (1H, s), 5.28 (2H, s), 3.50 (3H, s), 3.37-3.30 (2H, m), 3.03-2.94 (1H, m), 2.87-2.78 (2H, m), 2.82 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.11-2.02 (2H, m), 2.03 (3H, s), 1.90-1.82 (2H, m).

実施例 42-5

7-ヒドロキシ-2- [1- (メトキシアセチル) ピペリジン-4-イル] -3、5、8-トリメチル-4H-クロメン-4-オン

【0215】

【化98】



【0216】

実施例 42-4 で得られた 7- (メトキシメトキシ) -3、5、8-トリメチル-2- (ピペリジン-4-イル) -4H-クロメン-4-オン (2.00 g、6.04 mmol) とメトキシアセチルクロリド (820 μL 、9.07 mmol) を用いて実施例 7-3 と同様の反応を行うことにより 2- [1- (メトキシアセチル) ピペリジン-4-イル] -7- (メトキシメトキシ) -3、5、8-トリメチル-4H-クロメン-4-オン 2.30 g (収率 94%) を得た。引き続き、本化合物 (2.30 g、5.70 mmol) を用いて実施例 37-5 と同様の反応を行うことにより標記化合物 1.20 g (収率 59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.62 (1H, s), 5.62 (1H, s), 4.88-4.80 (1H, m), 4.26 (3H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.16 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.13-4.06 (1H, m), 3.50 (3H, s), 3.23-3.08 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.78-2.69 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.01-1.90 (4H, m).

MS; m/z : 360 ($M + H$) $^+$.

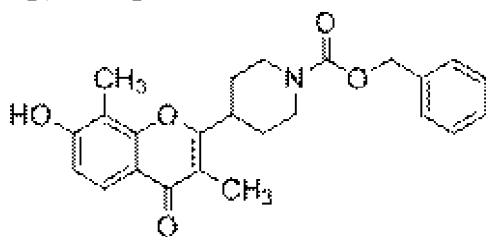
(実施例 43) 2- [1- (エトキシアセチル) ピペリジン-4-イル] -7-ヒドロキシ-3、8-ジメチル-4H-クロメン-4-オン

実施例 43-1

ベンジル 4- (7-ヒドロキシ-3、8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキレート

【0217】

【化99】



【0218】

実施例 2-1 で得られた 1- [2-ヒドロキシ-4- (メトキシメトキシ) -3-メチルフェニル] プロパン-1-オン (1.00 g、4.46 mmol) と 1- [(ベンジルオ

キシ)カルボニル]ピペリジン-4-カルボン酸(1.29g、4.91mmol)を用いて実施例1-1と同様の反応を行うことにより1-ベンジル 4-[3-(メトキシメトキシ)-2-メチル-6-プロパノイルフェニル]ピペリジン-1、4-ジカルボキレート2.10g(収率 定量的)を得た。引き続き、本化合物(2.10g、5.70mmol)を用いて実施例1-2と同様の反応を行うことにより標記化合物1.40g(収率60%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.92 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.42-7.31 (5H, m), 7.14 (1H, s), 6.92 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 5.19 (2H, s), 4.48-4.32 (2H, m), 3.10-3.01 (1H, m), 2.99-2.86 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.10 (3H, s), 1.99-1.80 (4H, m).

MS; m/z : 408 ($M + H$) $^+$

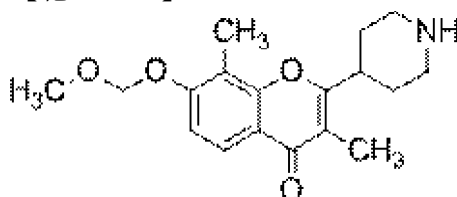
10

実施例43-2

7-(メトキシメトキシ)-3、8-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン

【0219】

【化100】



20

【0220】

実施例42-3で得られたベンジル 4-(7-ヒドロキシ-3、8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキレート(6.11g、15.0mmol)とクロロ(メトキシ)メタン(1.71mL、22.5mmol)を用いて実施例2-1と同様の反応を行うことによりベンジル 4-[7-(メトキシメトキシ)-3、8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル]ピペリジン-1-カルボキレート6.53g(収率96%)を得た。引き続き、本化合物(6.53g、14.5mmol)を用いて実施例1-3と同様の反応を行えることにより標記化合物4.60g(収率 定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.02 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 5.30 (2H, s), 3.51 (3H, s), 3.28-3.22 (2H, m), 3.05-2.96 (1H, m), 2.83-2.74 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.03-1.91 (2H, m), 1.87-1.79 (2H, m).

30

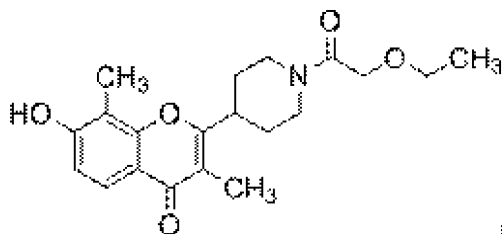
MS; m/z : 318 ($M + H$) $^+$.

実施例43-3

2-[1-(エトキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-7-ヒドロキシ-3、8-ジメチル-4H-クロメン-4-オン

【0221】

【化101】



40

【0222】

実施例43-2で得られた7-(メトキシメトキシ)-3、8-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン(2.00g、6.30mmol)とエトキシアセチルクロリド(1.16g、9.46mmol)を用いて実施例7-3と同様の反応を行うことにより2-[1-(メトキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-7-(メトキシメトキシ)-3、8-ジメチル-4H-クロメン-4-オン2.10g(収率8

50

3%)を得た。引き続き、本化合物(2.10g、5.20mmol)を用いて実施例37-5と同様の反応を行うことにより標記化合物1.40g(収率75%)を得た。

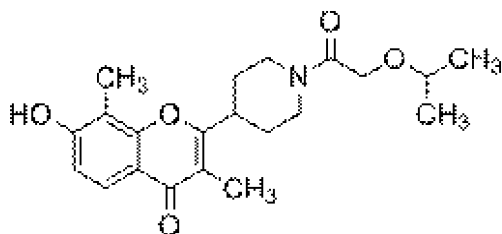
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.93 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.35 (1H, s), 6.94 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.85-4.78 (1H, m), 4.28 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 4.18-4.11 (1H, m), 4.17 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 3.61 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.21-3.10 (2H, m), 2.79-2.68 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.11 (3H, s), 1.98-1.90 (4H, m), 1.27 (3H, t, $J = 7.0$ Hz).

MS; m/z : 360 ($M + H$) $^+$.

(実施例44) 7-ヒドロキシ-3、8-ジメチル-2-{1-[(プロパン-2-イルオキシ)アセチル]ピペリジン-4-イル}-4H-クロメン-4-オン

【0223】

【化102】



【0224】

実施例43-2で得られた7-(メトキシメトキシ)-3、8-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン(2.00g、6.30mmol)とエトキシアセチルクロリド(1.16g、9.46mmol)を用いて実施例15と同様の反応を行うことにより7-(メトキシメトキシ)-3、8-ジメチル-2-{1-[(プロパン-2-イルオキシ)アセチル]ピペリジン-4-イル}-4H-クロメン-4-オン2.60g(収率99%)を得た。引き続き、本化合物(2.60g、6.20mmol)を用いて実施例37-5と同様の反応を行うことにより標記化合物1.20g(収率59%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.94 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.86 (1H, s), 4.83-4.76 (1H, m), 4.24 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 4.21-4.11 (1H, m), 4.17 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 3.76-3.67 (1H, m), 3.22-3.09 (2H, m), 2.77-2.66 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.02-1.87 (4H, m), 1.23 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.22 (3H, d, $J = 6.3$ Hz).

MS; m/z : 374 ($M + H$) $^+$.

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 19/02 (2006.01)		A 6 1 P 19/02
A 6 1 K 31/453 (2006.01)		A 6 1 K 31/453
A 6 1 K 31/454 (2006.01)		A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)		A 6 1 K 31/4545
A 6 1 K 31/497 (2006.01)		A 6 1 K 31/497

- (72)発明者 川上 勝浩
東京都品川区広町1丁目2番58号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 木方 俊宏
東京都品川区広町1丁目2番58号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 天花寺 厚
東京都品川区広町1丁目2番58号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 五反田 建徳
東京都品川区広町1丁目2番58号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 青木 一真
東京都品川区広町1丁目2番58号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 矢野 和樹
東京都品川区広町1丁目2番58号 第一三共株式会社内

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 特表平4-502322 (JP, A)
特表平5-509302 (JP, A)
特表2011-518174 (JP, A)
特表2002-526488 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D 3 0 9 / 0 0 - 3 1 5 / 0 0
C 0 7 D 4 0 1 / 0 0 - 4 2 1 / 1 4
A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
CAplus/REGISTRY (STN)